I868441

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I868441 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：111113063 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 04 月 06 日

(51)Int. Cl.： ***C07D498/06 (2006.01)*** ***A61K31/553 (2006.01)***
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/04/08 世界智慧財產權組織 PCT/CN2021/085959

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

(72)發明人：賈亞德 李維斯 J GAZZARD, LEWIS J. (GB)；格林 莎曼莎 艾利森 GREEN, SAMANTHA ALYSON (US)；凱力 伊莉莎白 H KELLEY, ELIZABETH H. (US)；蘭德瑞 馬修 里歐 LANDRY, MATTHEW LEO (US)；梅爾荷特拉 蘇珊 MALHOTRA, SUSHANT (US)；拉维茨 班傑明 大衛 RAVETZ, BENJAMIN DAVID (US)；蕭 麥可 SIU, MICHAEL (US)；泰瑞特 傑克 亞歷山大 TERRETT, JACK ALEXANDER (US)；魏 斌清 WEI, BINQING (US)；杜 史蒂芬 DO, STEVEN (US)；程 云行 CHENG, YUN-XING (CA)；程麗敏 CHENG, LIMIN (CN)；信建峰 XIN, JIANFENG (CN)；何明桃 HE, MINGTAO (CN)；吳國勝 WU, GUOSHENG (US)；孫銀蕾 SUN, YINLEI (CN)；邵成 SHAO, CHENG (CN)；陸愛軍 LU, AIJUN (CN)；張玉來 ZHANG, YULAI (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW	201811797A	WO	2018/206539A1
WO	2019/215203A1	WO	2020/178282A1

審查人員：蔡榮哲

申請專利範圍項數：72 項 圖式數：0 共 894 頁

(54)名稱

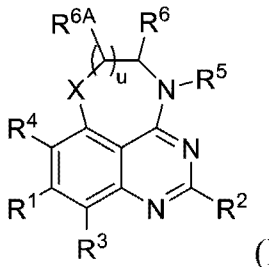
非環氧氮呼化合物及其用途

(57)摘要

本文提供用於治療癌症之非環氧氮呼基 (oxazepinyl) 化合物。

Provided herein are acyclic oxazepinyl compounds useful in the treatment on cancers.

特徵化學式：



(I)

公告本

I868441

【發明摘要】

【中文發明名稱】　非環氧氮呼化合物及其用途

【英文發明名稱】　ACYCLIC OXAZEPINE COMPOUNDS AND USES THEREOF

【中文】本文提供用於治療癌症之非環氧氮呼基 (oxazepinyl) 化合物。

【英文】Provided herein are acyclic oxazepinyl compounds useful in the treatment on cancers.

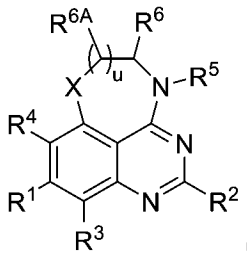
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】　非環氧氮呼化合物及其用途

【英文發明名稱】　ACYCLIC OXAZEPINE COMPOUNDS AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】本文提供可用於治療包含 KRas 突變之癌症的非環化合物、此類化合物之組成物及治療包含 KRas 突變之癌症之方法。

【先前技術】

【0002】Ras 是一種小 GTP 結合蛋白，可用作中心生長訊號傳遞途徑之核苷酸依賴性開關。響應於細胞外訊號，Ras 在鳥嘌呤核苷酸交換因子 (GEF)、特別是 SOS1 蛋白質之催化下由 GDP 結合態 (Ras^{GDP}) 轉化為 GTP 結合態 (Ras^{GTP})。活性 Ras^{GTP} 透過與效應子（包括 Raf、PI3K 及 Ral 鳥嘌呤核苷酸解離刺激物）之直接交互作用媒介其多樣化之生長刺激功能。然後，Ras 之內在 GTPase 活性將 GTP 水解為 GDP 以終止 Ras 訊號傳遞。Ras GTPase 活性可藉由其與 GTPase 活化蛋白 (GAP)（包括神經纖維瘤蛋白 1 腫瘤抑制因子）之交互作用而進一步加速。

【0003】突變體 Ras 具有降低之 GTPase 活性，由此延長其活化狀態，從而促進 Ras 依賴性訊號傳遞及癌細胞存活或生長。Ras 中之影響其與 GAP 之交互作用或將 GTP 轉化回 GDP 的能力的突變將導致蛋白質之延長時間的活化，從而向細胞傳送延長訊號，使其繼續生長和分裂。由於這些訊號導致細胞生長

和分裂，因此過度活化之 RAS 訊號傳遞可能最終導致癌症。RAS 基因之三種主要同功型（HRas、NRas 或 KRas）中任一者之突變為人類腫瘤形成中的常見事件。在三種 Ras 同功型（K、N 和 H）中，KRas 最常發生突變。

【0004】 最常見之 KRas 突變位於 P 環中之殘基 G12 和 G13 處以及殘基 Q61 處。癌症中之 Ras 突變與不良預後有關。小鼠中致癌 Ras 之去活化導致腫瘤縮小。因此，Ras 被廣泛視為非常重要之腫瘤學標靶。

【0005】 因此，迫切需要用於突變體 KRas 媒介之癌症的療法。

【發明內容】

【0006】 本文提供上述問題及本領域中其他問題之解決手段。

【0007】 在第一態樣中，本文提供一種如本文所述之式 (I) 化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

【0008】 在另一態樣中，本文提供一種如本文所述之式 (II)、(IIa)、(IIb)、(IIc) 或 (IId) 化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

【0009】 在另一態樣中，本文提供一種如本文所述之式 (III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId) 化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

【0010】 在另一態樣中，本文提供一種如本文所述之式 (IV)、(IVa)、(IVb) 或 (IVc) 化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

【0011】在另一態樣中，本文提供一種如本文所述之式 (V)、(Va)、(Vb) 或 (Vc) 化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

【0012】在另一態樣中，本文提供一種如表 1 中所列之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0013】在另一態樣中，本文提供一種醫藥組成物，該醫藥組成物包含如本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

【0014】在另一態樣中，本文提供一種治療包含 KRas 突變的癌症之方法，該方法包含向患有此類癌症之患者投予如本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

【0015】在另一態樣中，本文提供一種調控 KRas 突變蛋白質的活性之方法，該方法將該突變蛋白質與如本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽反應。

【0016】在另一態樣中，本文提供一種抑制細胞群體增生之方法，該方法包含將該細胞群體與如本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽接觸。

【0017】在另一態樣中，本文提供一種抑制腫瘤轉移之方法，該方法包含向有需要之個體或向有需要之受試者投予治療有效量之如本文所述之化合物、或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽或如本文所述之醫藥組成物。

【0018】在另一態樣中，本文提供一種製備經標記的 KRas 突變蛋白質之方法，該方法包含將 KRas 突變蛋白質與如本文所述之經標記的化合物、或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽反應，以產生該經標記的 KRas 突變蛋白質。

【0019】在另一態樣中，本文提供一種合成如本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽之方法。

【實施方式】

相關申請之交叉引用

【0020】本國際專利申請案主張 2021 年 4 月 8 日遞交之國際專利申請號 PCT/CN2021/085959 的權益，該國際專利申請以其整體及出於所有目的藉由引用併入本文。

【0021】*界定*

【0022】本文揭示如本文所述之非環氧氮呼化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽及其醫藥組成物，其在某些實施例中為突變體 KRas 的抑制劑或調節劑。在某些情況下，此類化合物及組成物為如本文所提供之突變體 $KRas^{G12V}$ 的抑制劑或調節劑。在某些情況下，此類化合物及組成物為如本文所提供之突變體 KRas（亦即泛 KRas 抑制劑）的抑制劑或調節劑。本文所述之化合物及組成物可用於治療由突變體 KRas 所媒介之疾病及病症。

【0023】雖然本文之揭露提供了所列舉實施例，但應理解它們並非旨在將本文所述之化合物及方法限制於那些實施例。相反，本揭露旨在涵蓋可包括在由申請專利範圍所限定之本揭露之範圍內的所有替代、修改及等同形式。

【0024】除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有與熟習本技術領域者所通常理解之含義相同之含義。本文所提及之所有公開案、專利申請案、專利及其他參考文獻均以全文引用的方式併入。除非另有說明，否則本申請中使用的命名法基於 IUPAC 系統命名法。

【0025】提供下述定義以便於理解本文中頻繁使用之某些術語，但非意圖限制本揭露之範疇。本文中參考之全部參考文獻均藉由引用以其整體併入。

【0026】術語「鹵素」與「鹵基」可互換使用，並且是指 F、Cl、Br 或 I。此外，術語諸如「鹵烷基」意在包括單鹵烷基、多鹵烷基及全鹵烷基。

【0027】術語「烷基」是指飽和直鏈或支鏈單價烴基。在一個實例中，烷基為一至十八個碳原子 (C_{1-18})。在其他實例中，烷基為 C_{1-12}、C_{1-10}、C_{1-8}、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4} 或 C_{1-3}。烷基的實例包括甲基 (Me，$–CH_3$)、乙基 (Et，$–CH_2CH_3$)、1-丙基 (n-Pr，正丙基，$–CH_2CH_2CH_3$)、2-丙基 (i-Pr，異丙基，$–CH(CH_3)_2$)、1-丁基 (n-Bu，正丁基，$–CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-甲基-1-丙基 (i-Bu，異丁基，$–CH_2CH(CH_3)_2$)、2-丁基 (s-Bu，二級丁基，$–CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-甲基-2-丙基 (t-Bu，三級丁基，$–C(CH_3)_3$)、1-戊基 (正戊基，$–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-戊基 ($–CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-戊基 ($–CH(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-2-丁基 ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-丁基 ($–CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-甲基-1-丁基 ($–CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-甲基-1-丁基 ($–CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-己基 ($–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-己基 (–

$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-己基 ($–CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-甲基-2-戊基 ($–C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-戊基 ($–CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-甲基-2-戊基 ($–CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-甲基-3-戊基 ($–C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-3-戊基 ($–CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基 ($–C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-二甲基-2-丁基 ($–CH(CH_3)C(CH_3)_3$、1-庚基及 1-辛基。

【0028】 術語「側氧基」是指 =O。

【0029】 術語「烷氧基」是指 –O–烷基。

【0030】 術語「氰基」或「腈」是指 –C≡N 或 –CN。

【0031】 術語「鹵烷氧基」是指 –O–鹵烷基。

【0032】 術語「羥」及「羥基」是指 –OH。

【0033】 術語「亞烷基」是指具有式 =CR'R" 的直鏈或支鏈一價烴基，其中 R' 與 R" 可以相同或不同。在一個實例中，亞烷基為 1 至 6 個碳 (C_{1-6})。在另一實例中，亞烷基為 C_{1-3}、C_{1-2} 或 C_1。示例性亞烷基包括但不限於亞甲基 ($=CH_2$)、亞乙基 ($=CHCH_3$) 及亞丙基 ($=CH\text{-}CH_2\text{-}CH_3$)。

【0034】 術語「烯基」是指具有至少一個碳-碳雙鍵的直鏈或支鏈一價烴基，並且包括具有「順式」及「反式」取向或者「E」及「Z」取向的自由基。在一個實例中，烯基為二至十八個碳原子 (C_{2-18})。在其他實例中，烯基為 C_{2-12}、C_{2-10}、C_{2-8}、C_{2-6} 或 C_{2-3}。實例包括但不限於乙烯基 ($–CH=CH_2$)、丙-1-烯基 ($–CH=CHCH_3$)、丙-2-烯基 ($–CH_2CH=CH_2$)、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-烯基及己-1,3-二烯基。

【0035】術語「炔基」是指具有至少一個碳-碳三鍵的直鏈或支鏈一價烴基。在一個實例中，炔基為二至十八個碳原子 (C_{2-18})。在其他實例中，炔基為 C_{2-12}、C_{2-10}、C_{2-8}、C_{2-6} 或 C_{2-3}。實例包括但不限於乙炔基 (–C≡CH)、丙-1-炔基 (–C≡CCH$_3$)、丙-2-炔基（炔丙基，–CH$_2$C≡CH)、丁-1-炔基、丁-2-炔基及丁-3-炔基。

【0036】術語「伸烷基」是指具有兩個單價自由基中心的飽和、支鏈或直鏈烴基，藉由從母體烷烴的相同或兩個不同碳原子上去除兩個氫原子而得到該等自由基中心。在一個實例中，二價伸烷基為一至十八個碳原子 (C_{1-18})。在其他實例中，二價伸烷基為 C_{1-12}、C_{1-10}、C_{1-8}、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4} 或 C_{1-3}。例示之伸烷基包括亞甲基 (–CH$_2$–)、1,1-乙基 (–CH(CH$_3$)–)、(1,2-乙基 (–CH$_2$CH$_2$–)、1,1-丙基 (–CH(CH$_2$CH$_3$)–)、2,2-丙基 (–C(CH$_3$)$_2$–)、1,2-丙基 (–CH(CH$_3$)CH$_2$–)、1,3-丙基 (–CH$_2$CH$_2$CH$_2$–)、1,1-二甲基乙-1,2-基 (–C(CH$_3$)$_2$CH$_2$–)、1,4-丁基 (–CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$–) 等。

【0037】術語「環烷基」是指飽和烴環基團。環烷基包括單環、雙環、三環、螺環和橋聯的飽和環系統。在一個實例中，環烷基為 3 至 12 個碳原子 (C_{3-12})。在其他實例中，環烷基為 C_{3-4}、C_{3-5}、C_{3-7}、C_{3-8}、C_{3-10} 或 C_{5-10}。在其他實例中，作為單環的環烷基為 C_{3-4}、C_{3-8}、C_{3-6} 或 C_{5-6}。在另一實例中，作為雙環的環烷基為 C_7-C_{12}。在另一實例中，作為螺環系統的環烷基為 C_{5-12}。單環環烷基的實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、環十一烷基和環十二烷基。具有 7 至 12 個環原子的雙環環烷基的例示性排列包括，但不限於 [4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6] 或 [6,6] 環系統.例示性的橋聯雙環環烷基包括，但不限於雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷及雙環

[3.2.2]壬烷。螺環烷基的實例包括螺[2.2]戊烷、螺[2.3]己烷、螺[2.4]庚烷、螺[2.5]辛烷和螺[4.5]癸烷。

【0038】術語「雜環基團」、「雜環的」、「雜環」、「雜環基」或「雜環并」可互換使用，是指任何單-、雙-、三環、螺或橋聯、飽和、部分飽和或不飽和、非芳族環系，具有 3 至 20 個環原子，其中環原子為碳，且環或環系中的至少一個原子選自氮、硫或氧的雜原子。如果環系統的任何環原子為雜原子，則該系統為雜環，無論環狀系統與分子其餘部分的連接點如何。在一個實例中，雜環基包括 3 至 10 個環原子 (「員」) 並包括單環、雙環、三環、螺環和橋聯環系統，其中環原子為碳，其中環或環系統中的至少一個原子選自氮、硫或氧的雜原子。在其他實例中，雜環基包括 3 至 6 個、5 至 9 個、4 至 10 個或 5 至 10 個環原子。在一個實例中，雜環基包括 1 至 4 個雜原子。在一個實例中，雜環基包括 1 至 3 個雜原子。在另一實例中，雜環基包括具有 1 至 2、1 至 3 或 1 至 3 個選自氮、硫或氧之雜原子的 4- 至 7- 員單環。在另一實例中，雜環基包括具有 1 至 2、1 至 3 或 1 至 4 個選自氮、硫或氧之雜原子的 4- 至 6- 員單環。在另一實例中，雜環基包括3-員單環。在另一實例中，雜環基包括4-員單環。在另一實例中，雜環基包括 5 至 6 員單環。在另一實例中，雜環基包括 8、9 或 10 員雙環。在此類實例中，雜環基可為 4,5-、5,5-、4,6-、5,6- 或 6,6- 稠合環系統。在一些實施例中，雜環烷基包括至少一個氮。在一個實例中，雜環基包括 0 至 3 個雙鍵。任何氮或硫雜原子可視情況地被氧化 (例如，NO、SO、SO_2)，且任何氮雜原子可視情況地被四級銨化 (例如，$[NR_4]^+Cl^-$、$[NR_4]^+OH^-$)。例示之雜環為環氧乙烷基、氮丙啶基、環硫乙烷基、四氫吖唉基、氧雜環丁烷基、硫呾基、1,2-二硫呾基、1,3-二硫呾基、吡咯啶基、二氫-

1H-吡咯基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、二氫噻吩基、四氫噻吩基、咪唑啶基、哌啶基、哌嗪基、異喹啉基、四氫異喹啉基、味啉基、硫代味啉基、1,1-二側氧基-硫代味啉基、二氫哌喃基、四氫哌喃基、六氫硫代哌喃基、六氫嘧啶基、嗯嗪基、噻嗪烷基、噻嗯烷基、高哌嗪基、高哌啶基、氮雜環庚烷基、氧雜環庚烷基、硫雜環庚烷基、氧氮呼基(oxazepinyl)、氧氮雜環庚烷基(oxazepanyl)、二氮雜環庚烷基、1,4-二氮雜環庚烷基、二氮雜卓基(diazepinyl)、硫氮雜卓基(thiazepinyl)、硫氮雜環庚烷基、四氫硫代哌喃基、嗯唑啶基、噻唑啶基、異噻唑啶基、1,1-二側氧基異噻唑啶酮基、1,1-二側氧基異噻唑基、嗯唑啶酮基、咪唑啶酮基、4,5,6,7-四氫[2H]吲唑基、四氫苯并咪唑基、4,5,6,7-四氫苯并[d]咪唑基、噻嗪基、嗯嗪基、噻二嗪基、嗯二嗪基、二噻嗪基、二嗯嗪基、嗯噻嗪基、噻三嗪基、嗯三嗪基、二噻二嗪基、咪唑啉基、二氫嘧啶基、四氫嘧啶基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吲哚啉基、噻哌喃基、2H-哌喃基、4H-哌喃基、二嗯烷基、1,3-二氧戊環基、吡唑啉基、吡唑啶基、二噻烷基、二硫戊環基、嘧啶酮基、嘧啶二酮基、嘧啶-2,4-二酮基、哌嗪酮基、哌嗪二酮基、吡唑啶基咪唑啉基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚基、6-氮雜雙環[3.1.1]庚基、3-氮雜雙環[3.1.1]庚基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚基、氮雜雙環[2.2.2]己基、2-氮雜雙環[3.2.1]辛基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、8-氮雜雙環[2.2.2]辛基、7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷、氮雜螺[3.5]壬基、氮雜螺[2.5]辛基、氮雜螺[4.5]癸基、1-氮雜螺[4.5]癸-2-酮基、氮雜螺[5.5]十一基、四氫吲哚基、八氫吲哚基、四氫異吲哚基、四氫吲唑基、1,1-二側氧基六氫硫代哌喃基。

【0039】如本文所用，「芳基」是指具有單環（*例如*苯基）或多個稠環或螺環（例如萘基或蒽基）的不飽和芳族碳環基團，其中稠環或螺環可以是或可以不是芳環。特定芳基為具有 6 至 14 個環狀（亦即環）碳原子的那些（「C_{6-14} 芳基」）。較佳之芳基包括具有 5 至 6 個環碳的那些。具有多於一個環且其中至少一個環非芳環的芳基可在芳環位置或非芳環位置處連接至母體結構。在一個變體中，具有多於一個環且其中至少一個環非芳環的芳基在芳環位置處連接至母體結構。

【0040】術語「雜芳基」式指含有 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原子的任何單環或雙環芳族環系統，且在一示例性實施例中，至少一個雜原子為氮。包括上文雜芳基環中任一者均稠合於芳基環的任意雙環基團，其中芳環或雜芳基環接合於分子之其餘部分。雜芳基可具有單環（例如，吡啶基、呋喃基）或多個稠環或螺環（例如，吲哚基、苯并噻吩基），其中稠環或螺環可以是或可以不是芳環。在一個實施例中，雜芳基包括一或多個環原子為氮、硫、或氧之 5 至 6 員單環芳族基團。示例性雜芳基包括噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基、噻二唑基、噁二唑基、四唑基、噻三唑基、噁三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡啡基、嗒啡基、三啡基、四啡基、四唑并[1,5-b]嗒啡基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基及嘌呤基，以及苯并稠合衍生物，例如苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、苯并咪唑基、吲唑基及吲哚基。

【0041】在特定實施例中，雜環基或雜芳基接附於雜環基或雜芳基之碳原子。舉例而言，碳鍵結之雜環基包括以下鍵結排列：在吡啶環之位置 2、3、4、5 或 6；嗒嗪環之位置 3、4、5 或 6；嘧啶環之位置 2、4、5 或 6；吡嗪環

之位置 2、3、5 或 6；呋喃、四氫呋喃、硫代呋喃、噻吩、吡咯或四氫吡咯環之位置 2、3、4 或 5；噁唑、咪唑或噻唑環之位置 2、4 或 5；異噁唑、吡唑、或異噻唑環之位置 3、4 或 5；氮丙啶環之位置 2 或 3；四氫吖唉環之位置 2、3 或 4；喹啉環之位置 2、3、4、5、6、7 或 8；或異喹啉環之位置 1、3、4、5、6、7 或 8。

【0042】 在某些實施例中，雜環基或雜芳基為 N 接附的。舉例而言，氮鍵合之雜環基或雜芳基包括以下鍵合排列：在氮丙啶、四氫吖唉、吡咯、吡咯啶、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑啶、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚、吲哚啉、1H-吲唑之位置 1；異吲哚或異吲哚啉之位置 2；味啉之位置 4；及咔唑或 β-咔啉之位置 9。

【0043】 「稠合」是指與本文所述之化合物中之現有環結構共有一或多個原子（例如碳或氮原子）的本文所述之任何環結構。

【0044】 術語「醯基」是指含有由式-C(=O)-R 表示之取代基的羰基，其中R為取代基諸如氫、烷基、環烷基、芳基、或雜環基，其中烷基、環烷基、芳基及雜環基如本文所定義。醯基包括烷醯基（例如，乙醯基）、芳醯基（例如，苯甲醯基）及雜芳醯基（例如，吡啶醯基）。

【0045】 術語「鹵烷基」是指其中一個或多個氫被鹵素取代的烷基鏈。鹵烷基之實例為三氟甲基、二氟甲基及氟甲基。經取代之鹵烷基是指具有除鹵素以外的部分的鹵烷基。

【0046】 如本文所用，與化學結構中的鍵相交的波浪線「〰」表示化學結構中波浪鍵所連接之原子與分子的其餘部分或與分子片段的其餘部分的接附點。

【0047】在某些實施例中，二價基團通常在沒有具體鍵結組態之情況下描述。除非另外指定，否則應理解一般描述意謂包括兩種鍵結組態。例如，除非另外指定，否則在基團 $R^1–R^2–R^3$ 中，若基團 R^2 描述為 $-CH_2C(O)-$，則應理解此基團可呈 $R^1–CH_2C(O)–R^3$ 及呈 $R^1–C(O)CH_2–R^3$ 鍵結。

【0048】術語「醫藥上可接受之」是指當向動物諸如例如人類 (適當時) 投予時不產生不良、過敏性、或其他不良反應的分子實體及組成物。

【0049】本文所述之化合物可以呈鹽的形式，諸如醫藥上可接受之鹽。「醫藥上可接受之鹽」包括酸及鹼加成鹽。「醫藥上可接受之酸加成鹽」是指與無機酸諸如鹽酸、溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸及其類似物形成之保留游離鹼之生物有效性及性質且非為生物學或其他方面非所要的鹽，且有機酸可選自脂肪族、環脂族、芳族、芳脂族、雜環、羧酸及磺酸類的有機酸諸如甲酸、乙酸、丙酸、甘醇酸、葡萄糖酸、乳酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、順丁烯二酸、丙二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、天冬胺酸、抗壞血酸、麩胺酸、鄰胺苯甲酸、苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、撲酸、苯基乙酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸等。

【0050】術語「醫藥上可接受之鹼加成鹽」包括衍生自無機鹼之鹼加成鹽，例如鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽及其類似物。特定鹼加成鹽為銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽及鎂鹽。衍生自醫藥上可接受之有機非毒性鹼之鹽包括一級、二級及三級胺、取代的胺包括天然存在之取代的胺、環狀胺及鹼性離子交換樹脂，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙胺基乙醇、緩血酸胺、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因、海卓胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜

鹼、乙二胺、葡糖胺、甲基還原葡糖胺、可可鹼、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、多胺樹脂及其類似物。特定有機非毒性鹼包括異丙胺、二乙胺、乙醇胺、緩血酸胺、二環己胺、膽鹼及咖啡鹼。

【0051】在一些實施例中，鹽選自鹽酸鹽、溴酸鹽、三氟乙酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、丙酮酸鹽、琥珀酸鹽、草酸鹽、甲烷磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、苯磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、丙二酸鹽、昔奈酸鹽 (xinafoate)、抗壞血酸鹽、油酸鹽、菸鹼酸鹽、糖酸鹽、己二酸鹽、甲酸鹽、甘醇酸鹽、棕櫚酸鹽、L-乳酸鹽、D-乳酸鹽、天冬胺酸鹽、蘋果酸鹽、L-酒石酸鹽、D-酒石酸鹽、硬脂酸鹽、糠酸鹽(例如2-糠酸鹽或3-糠酸鹽)、萘二磺酸鹽 (napadisylate) (萘-1,5-二磺酸鹽或萘-1-(磺酸)-5-磺酸鹽)、乙二磺酸鹽(乙烷-1,2-二磺酸鹽或乙烷-1-(磺酸)-2-磺酸鹽)、羥基乙基磺酸鹽 (isothionate) (2-羥基乙基磺酸鹽)、2-均三甲苯磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、2,5-二氯苯磺酸鹽、D-苦杏仁酸鹽、L-苦杏仁酸鹽、桂皮酸鹽、苯甲酸鹽、己二酸鹽、乙磺酸鹽 (esylate)、丙二酸鹽、三甲苯磺酸鹽 (mesitylate) (2-均三甲苯磺酸鹽)、萘磺酸鹽 (napsylate) (2-萘磺酸鹽)、樟腦磺酸鹽 (camsylate) (樟腦-10-磺酸鹽，例如 (1S)-(+)-10-樟腦磺酸鹽)、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、馬尿酸鹽 (2-(苯甲醯基胺基)乙酸鹽)、乳清酸鹽 (orotate)、二甲苯酸鹽 (xylate) (對二甲苯-2-磺酸鹽) 及撲酸鹽 (2,2'-二羥基-1,1'-二萘基甲烷-3,3'二羧酸鹽)。

【0052】「無菌」調配物係無菌的或不含所有活的微生物及其孢子。

【0053】術語「立體異構物」是指具有相同化學組成，但在原子或基團於空間中之排列方面不同之化合物。立體異構物包括非鏡像異構物、鏡像異構物、阻轉異構物、構形異構物等。

【0054】術語「手性」是指具有鏡像配偶體之不可重疊性的分子，而術語「非手性」是指可疊合在其鏡像配偶體上的分子。

【0055】術語「非鏡像異構物」是指具有兩個或兩個以上對掌性中心且分子彼此不為鏡像之立體異構物。非鏡像異構物具有不同物理性質，例如熔點、沸點、光譜性質或生物活性。非鏡像異構物之混合物可在諸如電泳及層析法 (諸如 HPLC) 之高解析度分析程序下分離。

【0056】術語「鏡像異構物」是指化合物之為彼此之不可重疊鏡像之兩個立體異構物。

【0057】術語「阻轉異構體」是指由圍繞單鍵的受阻旋轉所形成之兩種構形異構物，其中旋轉的空間應變勢壘可足夠高以允許分離各構形異構物。

【0058】本文所用之立體化學定義及慣例通常遵循 S. P. Parker 編輯, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York；以及 Eliel, E. 與 Wilen, S.,「Stereochemistry of Organic Compounds」, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。多種有機化合物以光學活性形式存在，亦即，其具有使平面-偏振光之平面旋轉的能力。在描述光學活性化合物時，前綴 D 及 L 或者 *R* 及 *S* 用於表示分子圍繞其手性中心的絕對組態。前綴 d 及 l 或者 (+) 及 (-) 用於表示該化合物對平面偏振光的旋轉符號，其中 (-) 或 l 表示該化合物為左旋。帶有 (+) 或 d 前綴的化合物為右旋。對於給定的化學結構，此等立體異構物是相同者，但它們是彼此之鏡像。特定的立體異

構物也可以稱為鏡像異構物，並且此等異構物之混合物通常稱為鏡像異構物混合物。鏡像異構物之 50:50 混合物稱為外消旋混合物或外消旋物，它們可能出現在化學反應或過程中沒有立體選擇或立體特異性的地方。術語「外消旋混合物」及「外消旋物」指代兩種鏡像體種類的等莫耳混合物，其不具旋光性。

【0059】術語「互變異構物」或「互變異構形式」是指具有不同能量的結構異構物，它們可以經由低能壘相互轉化。例如，質子互變異構物(亦稱為質子異變的互變異構物)包括經由質子遷移發生之相互轉化，諸如酮基-烯醇及亞胺-烯胺異構化。價互變異構物包括藉由一些鍵結電子之重組實現之互變。

【0060】本文所述之某些化合物可以非溶劑化形式存在，亦可以溶劑化形式（包括水合形式）存在。「溶劑化物」是指一種或多種溶劑分子與本文所述之化合物的結合物或複合物。形成溶劑化物的溶劑的實例包括水、異丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸及乙醇胺。本文所述之某些化合物可以多種結晶或無定形形式存在。一般而言，本文考慮到所有物理形式。術語「水合物」是指其中溶劑分子為水的複合物。

【0061】本文所述之化合物及其醫藥上可接受之鹽亦包括經同位素標記的化合物，其與本文所述的那些化合物及其醫藥上可接受之鹽相同，但一個或多個原子由原子質量或質量數不同於自然界中通常所發現的原子質量或質量數的原子置換。本文考慮到所指定的任何特定原子或元素的所有同位素及其用途。可摻入本文所述化合物及其醫藥上可接受之鹽的示例性同位素包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘、氯之同位素，諸如 ^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{33}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I 及 ^{125}I。本文所述之某些經同位素標記的化合物或其醫藥上可接受之鹽（例如，經 ^{3}H 及 ^{14}C 標記的那

些）可用於化合物和/或受質組織分佈測定中。氚同位素 (^{3}H) 及碳-14 同位素 (^{14}C) 因其易於製備和可偵測性而得到普遍使用。進一步地，用諸如氘（亦即 ^{2}H）之較重同位素取代可得到某些由更大代謝穩定性產生之治療優勢（例如延長之活體內半衰期或降低之劑量需求），因此在某些情況下可能是較佳的。正電子發射同位素（例如 ^{15}O、^{13}N、^{11}C 及 ^{18}F）適用於正電子發射斷層攝影術 (PET) 研究以檢查受質受體佔有率。本文所述之經同位素標記之化合物或其醫藥上可接受之鹽通常可藉由按照與下文之實例中所揭露之程序類似的程序，藉由用經同位素標記之試劑取代非經同位素標記之試劑來製備。

【0062】 如本文所用，術語「胺基保護基團」是指通常用於阻斷或保護胺基之基團之衍生物，而在化合物之其他官能基上進行反應。此類保護基之實例包括胺甲酸酯、醯胺、烷基及芳基及亞胺以及許多 N-雜原子衍生物，其可經移除以重新生成所需之胺基。特定之胺基保護基為 Pmb（對甲氧基苄基）、Boc（三級-丁氧基羰基）、Fmoc（9-芴基甲基氧基羰基）及 Cbz（羰基苯甲氧基）。這些基團之進一步實例可見於：T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., John Wiley & Sons, Inc., 1999。術語「受保護之胺基」是指經上述胺基保護基之一者取代之胺基。

【0063】 如本文所用之術語「羧基保護基」是指在分子之其他位置在後續反應條件下保持穩定的那些基團，其可以在適當的點被去除而不破壞分子之其餘部分，以得到未保護之羧基。羧基保護基之實例包括酯基及雜環基。羧酸基團之酯衍生物可用於封閉或保護羧酸基團，同時在化合物上的其他官能基上進行反應。此類酯基之實例包括：經取代之芳烷基，其包括經取代之苄基，諸如 4-硝基苄基、4-甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、2,4-二甲氧基苄基、2,4,6-三

甲氧基苄基、2,4,6-三甲基苄基、五甲基苄基、3,4-亞甲基二氧基苄基、二苯甲基、4,4'-二甲氧基二苯甲基、2,2',4,4'-四甲氧基二苯甲基；烷基酯或經取代之烷基酯，諸如甲基、乙基、三級-丁基烯丙基或三級-戊基、三苯基甲基（三苯甲基）、4-甲氧基三苯甲基、4,4'-二甲氧基三苯甲基、4,4',4"-三甲氧基三苯甲基、2-苯基丙-2-基）；硫酯，諸如三級-丁基硫酯；甲矽烷酯，諸如三甲基甲矽烷基、三級-丁基二甲基甲矽烷基酯；苯甲醯甲基；2,2,2-三氯乙基；β-(三甲基甲矽烷基)乙基；β-(二(正丁基)甲基甲矽烷基)乙基；對甲苯磺醯基乙基；4-硝基苄基磺醯基乙基；烯丙基；桂醯基；1-(三甲基甲矽烷基甲基)丙-1-烯-3-基；及類似部分。羧基保護基之另一實例為雜環基，諸如 1,3-噁唑啉基。這些基團之進一步實例可見於：T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., John Wiley & Sons, Inc., 1999。術語「經保護之羧基」是指經上述羧基保護基之一者取代之羧基。

【0064】本文所述之化合物及其醫藥上可接受之鹽可含有一個或多個不對稱碳原子。因此，該等化合物可以非鏡像異構物、鏡像異構物或其混合物存在。合成該等化合物可採用外消旋物、非鏡像異構物、或鏡像異構物作為起始物質或作為中間體。特定非鏡像異構化合物之混合物可藉由層析或結晶方法來分離或以一種或多種特定非鏡像異構物之形式增濃。類似地，可以使用相同的技術或本領域已知的其他技術來分離或鏡像異構地富集鏡像異構混合物。各不對稱碳或氮原子可以呈 R 或 S 組態之形式，且本文考慮到這兩種組態。

【0065】在本文所示之結構中，在未特定任一特定對手性原子之立體化學的情況下，考慮到所有立體異構物並將其包括在內。在藉由表示特定組態之

實心楔形或虛線來指定立體化學之情況下，該立體異構物係以此方式來指定及定義。除非另外指定，否則使用實心楔形或虛線時意指相對立體化學。

【0066】「受試者」、「個體」或「患者」為脊椎動物且在本文中可互換使用。在某些實施例中，脊椎動物為哺乳動物。哺乳動物包括但不限於農場動物（諸如乳牛）、競賽動物、寵物（諸如豚鼠、貓、犬、兔及馬）、靈長類動物、小鼠及大鼠。在某些實施例中，哺乳動物為人。在包括向患者投予化合物的實施例中，患者通常有此需要。

【0067】術語「抑制」及「減少」或這些術語之任何變型包括達成所要結果之任何可測量減小或完全抑制。例如，活性相較於正常活性之減少可為減小約、至多約、或至少約 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%、或更多、或其中可導出之任何範圍。

【0068】術語「治療 (treatment)」指經設計以於臨床病理學進程中改變被治療之患者或細胞之天然進程的臨床干預。所需治療效應包括降低疾病惡化速率、改善或緩和疾病狀態及緩解或改善預後。例如，若與本文所述之癌症相關之一種或多種症狀得到減輕或消除，包括但不限於減少癌細胞增生（或破壞癌細胞）、減少由疾病引起之症狀、提高罹患疾病者之生活品質、降低治療疾病所需之其他藥物的劑量及/或延長患者之存活期，則患者得以成功「治療」。

【0069】術語「遲滯疾病之進展」是指延遲、阻滯、減緩、延緩、穩定及/或推遲本文所述之癌症的發展。該遲滯可具有不同之時間長度，取決於癌症及/或被治療之患者的病史。如本領域技術人員所顯而易見者，充分或顯著之遲滯實際上可涵蓋預防，蓋因該患者未發展出癌症或未復發。

【0070】「突變體 KRas 所媒介之疾病」等是指本文所述之具有症狀或需要如本文所述之治療的疾病（例如本文所述之癌症），其完全或部分地與如本文所述之突變體 KRas 活性之結果、功能或其他方式相關。在一個此類實施例中，突變體 KRas 為 $KRas^{G12V}$。在另一實施例中，突變體 KRas 為任何 G12 突變體（亦即泛 KRas 抑制劑）。

【0071】「有效量」或「治療有效量」至少為實現本文所述之癌症之可量測改進或預防所需的最小量。本文之有效量可根據諸如疾病狀態、患者年齡、性別及體重、以及該試劑於該患者體內引起所欲反應之因素而改變。有效量亦為該治療之任意毒性或有害效應被治療有益效應超過的量。有益或所欲之結果包含下列結果，諸如消除或降低風險、縮減嚴重程度、遲滯疾病之發作（包含該疾病之生化、組織及/或行為症狀，其併發症及該疾病發展過程中呈現之中間病理表型）、減低該疾病所致之一種或多種症狀、增加彼等受累於該疾病者之生命品質、減低治療該疾病所需之其他藥物治療劑量、諸如經由靶向提升另一藥物治療之療效、遲滯該疾病之進展、及/或延長存活期。在一些實施例中，有效量之藥物可具有以下效果：減少癌細胞數；減小腫瘤尺寸；抑制（亦即，減緩或終止）癌細胞浸潤入周邊器官中；抑制（亦即，減緩或終止）腫瘤轉移；抑制（亦即，減緩或終止）腫瘤生長；及/或減輕與該病變相關之症狀中的一者或多者。有效量可於一次或多次給藥中投予。

【0072】「投予期」或「週期」是指包含投予本文所述之一種或多種化合物或其醫藥上可接受之鹽或額外治療劑（亦即化療劑）的時間段以及視需要之不包含投予本文所述之藥劑或化合物中之一者或多者的時間段。「中止期」是指其中不投予本文所述之藥劑或化合物中之至少一者的時間段。在一個實施

例中，中止期是指其中不投予本文所述之藥劑或化合物的時間段。在一些情況下，如本文所提供之中止期可包括在不存在本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的情況下投予額外藥劑，反之亦然。在此類情況下，於中止期投予另一藥劑應不對投予本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽造成干擾或損害。

【0073】「給藥方案」指投予本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的包含一個或多個週期的時間段，其中每個週期可包括於不同時間點以不同之量投本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0074】「QD」是指每天投予一次化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0075】「BID」是指每天投予兩次化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0076】如本文所用，術語「共同投予」、「與……聯合投予」及其語法上的等同內容涵蓋向動物（包括人）投予兩種或更多種藥劑，使得這兩種藥劑及/或其代謝物同時存在於受試者中。聯合投予包括在單獨之組成物中同時投予、在單獨之組成物中於不同時間投予（亦即依次投予）或在兩種藥劑皆存在的組成物中投予。

【0077】「1L 療法」是指向未接受過治療的癌症患者投予的一線療法。同樣，2L、3L 等是指向患者投予的後續療法。

【0078】術語「藥品說明書」用於指涉通常包含在治療性產品的商業包裝中的說明，該說明包含有關使用此等治療性產品的適應症、用法、劑量、投予途徑、禁忌症及/或警告等資訊。

【0079】術語「拮抗劑」與「抑制劑」可互換使用，且其是指具有抑制靶蛋白質之生物功能之能力的化合物，無論是藉由抑制該蛋白質諸如 KRas 之突變形式之活性抑或表現。因此，術語「拮抗劑」及「抑制劑」定義於靶蛋白

質之生物作用之上下文中。雖然本文之較佳拮抗劑特異性地與靶標相互作用(例如，與靶標結合)，但藉由與訊息轉導途徑之其他成員相互作用來抑制靶蛋白質之生物活性的化合物亦明確包括於該定義內，該靶蛋白質為該訊息轉導途徑中之一員。藉由拮抗劑抑制的較佳生物活性與腫瘤之產生、生長或擴散相關。

【0080】 如本文所用，術語「促效劑」是指具有引發或增強靶蛋白質之生物功能之能力的化合物，無論係藉由抑制該靶蛋白質之活性抑或表現。因此，術語「促效劑」定義於靶多肽之生物作用之上下文中。雖然本文之較佳促效劑特異性地與靶標相互作用 (例如，與標靶結合)，但藉由與訊息轉導途徑之其他成員相互作用來引發或增強靶多肽之生物活性的化合物亦明確包括於該定義內，該靶多肽為該訊息轉導途徑中之一員。

【0081】 術語「癌症」及「癌性」、「贅瘤」及「腫瘤」及相關術語在本文中可互換使用，並且是指或描述哺乳動物中之生理病況，其特徵通常在於不受調控之細胞生長。「腫瘤」包含一或多個癌細胞。癌症之實例包括上皮癌、胚細胞瘤、肉瘤、精細胞瘤、神經膠胚細胞瘤、黑色素瘤、白血病及髓樣或淋巴樣惡性腫瘤。此類癌症之更特定實例包括鱗狀細胞癌（例如，上皮鱗狀細胞癌) 及肺癌，包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌 (「NSCLC」)、肺腺癌及肺鱗狀細胞癌。其他癌症包括皮膚癌、角質棘皮瘤、濾泡癌、毛樣細胞白血病、頰腔癌、咽 (口) 癌、唇癌、舌癌、嘴癌、唾液腺癌、食道癌、喉癌、肝細胞癌、胃癌、胃臟癌、胃腸癌、小腸癌、大腸癌、胰臟癌、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝腫瘤、乳癌、大腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、生殖泌尿癌、膽道癌、甲狀腺癌、乳突癌、肝癌、子宮內膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎癌或

腎臟癌、前列腺癌、睾丸癌、陰門癌、腹膜癌、肛門癌、陰莖癌、骨癌、多發性骨髓瘤、B 細胞淋巴瘤、彌漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、中樞神經系統癌、腦癌、頭頸癌、何傑金氏 (Hodgkin) 癌及相關轉移。贅瘤性病症之其他實例包括骨髓增生病症諸如真性多血症 (polycythemia vera)、自發性血小板增多症、骨髓纖維化例如原發性骨髓纖維化及慢性骨髓性白血病 (CML)。

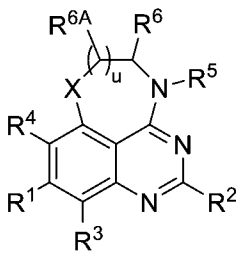
【0082】「化療劑」為適用於治療給定病症例如癌症或炎性病症之藥劑。化療劑之實例為本領域所熟知。另外，化療劑包括任意化療劑之醫藥上可接受之鹽、酸或衍生物以及其二或多種之組合。

【0083】特別考慮到關於本文所提供之一個實施例所討論之任何限制可應用於本文所提供之任何其他實施例。此外，本文所述之任何化合物及其醫藥上可接受之鹽或本文所述之組成物皆可用於本文所提供之任何方法中，並且本文所提供之任何方法皆可用於生產或利用本文所述之任何化合物及其醫藥上可接受之鹽或本文所述之組成物。

【0084】在本申請通篇，術語「約」用於指示，值包括用於確定該值之裝置或方法之誤差之標準偏差。

【0085】*化合物*

【0086】本文提供式 (I) 化合物：



(I)，

或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，

其中：

X 為 NR^{13}、O、$C(R^x)_2$、C(O)、SO、SO2 或 S；

u 為 1 或 2；

每個 R^x 獨立地為氫、鹵素、未經取代之 C_{1-3} 烷基或未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基；

或其中兩個 R^x 連同彼等所結合的碳一起形成環丙基；

R^1 為 R^7-取代之或未經取代之吲哚基、R^7-取代之或未經取代之苯并呋喃基、R^7-取代之或未經取代之萘基(napthyl)、R^7-取代之或未經取代之吲唑基、R^7-取代之或未經取代之茚基、R^7-取代之或未經取代之苯并噻唑基、R^{7A}-取代之或未經取代之苯基、或 R^{7A}-取代之或未經取代之吡啶基；

每個 R^7 獨立地為氫、鹵素、CN、CH_2OH、-OH、NH_2、$N(Me)_2$、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{2-5} 炔基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基、或未經取代之環丙基；

每個 R^{7A} 獨立地為氫、鹵素、NH_2、$N(Me)_2$、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基或未經取代之環丙基；

R^2 為氫、O-L^1-R^8、R^{8A}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基、或 R^{8B}-取代之或未經取代之 4 員至 10 員雜環；

L^1 為鍵或 R^{L1}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 伸烷基；

R^{L1} 為鹵素或未經取代之 C_{1-3} 烷基；

R^8 為 R^9-取代之或未經取代之包含 N、S 或 O 之 4 員至 10 員雜環；

每個 R^9 獨立地為鹵素、側氧基、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基、未經取代之 C_{1-3} 烷氧基、R^{10}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 亞烷基、或 R^{10}-取代之或未經取代之 C_{3-4} 環烷基、或 R^{10}-取代之或未經取代之 3 員或 4 員雜環；

或其中兩個 R^9 一起形成 C_{3-5} 環烷基或 3 員至 5 員雜環；

R^{10} 為氫或鹵素；

每個 R^{8A} 獨立地為 R^{9A}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基、R^{9A}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷氧基、R^{9A}-取代之或未經取代之 C_{3-4} 環烷基、或 R^{9A}-取代之或未經取代之 4 員至 6 員雜環；

每個 R^{9A} 獨立地為鹵素、側氧基、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基、未經取代之 C_{1-3} 烷氧基、未經取代之 C_{1-3} 亞烷基、R^9-取代之或未經取代之 C_{3-4} 環烷基、或 R^9-取代之或未經取代之包含 N、S 或 O 之 4 員至 10 員雜環；

R^{8B} 獨立地為鹵素、側氧基、$-NH_2$、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基、未經取代之 C_{1-3} 烷氧基、或未經取代之 C_{1-3} 亞烷基；

R^3 及 R^4 各自獨立地為氫、-CN、鹵素、未經取代之 C_{1-3} 烷基、或未經取代之環丙基；

R^5 為 R^{5A}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 烷基、R^{5A}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 鹵烷基、R^{5A}-取代之或未經取代之 C_{3-10} 環烷基、R^{5A}-取代之或未經取代之 3 員至 10 員雜環、或 R^{5A}-取代之或未經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

每個 R^{5A} 獨立地為鹵素、側氧基、CN、OR^{11}、SR^{12}、SO_2R^{12}、$NR^{13}R^{14}$、$C(O)N(R^{11})_2$、$C(O)R^{11}$、R^{5B}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 烷基、R^{5B}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 鹵烷基、R^{5B}-取代之或未經取代之 C_{3-6} 環烷基、R^{5B}-取代之或未經取代之 3 員至 6 員雜環、R^{5B}-取代之或未經取代之 C_{5-8} 芳基、或 R^{5B}-取代之或未經取代之 5 員至 9 員雜芳基；

或其中兩個 R^{5A} 一起形成 C_{3-6} 環烷基或 3 員至 6 員雜環；

每個 R^{5B} 獨立地為鹵素、側氧基、CN、OR^{11}、$NR^{13}R^{14}$、SR^{12}、SO_2R^{12}、$C(O)N(R^{11})_2$、$C(O)R^{11}$、R^{5C}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基、R^{5C}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基、R^{5C}-取代之或未經取代之 C_{3-6} 環烷基、R^{5C}-取代之或未經取代之 3 員至 6 員雜環、R^{5C}-取代之或未經取代之苯基、或 R^{5C}-取代之或未經取代之 5 員至 6 員雜芳基；

或其中兩個 R^{5B} 一起形成 C_{3-6} 環烷基或 3 員至 6 員雜環；

每個 R^{5C} 獨立地為鹵素、側氧基、CN、$C(O)CH_3$、OH、OCH_3、$C(O)NH_2$、CF_3、CHF_2、CH_2F、$NR^{13}R^{14}$、SCH_3、SO_2NH_2、SO_2CH_3、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基、未經取代之 C_{3-4} 環烷基、或未經取代之 3 員至 4 員雜環；

每個 R^{11} 獨立地為氫、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基、未經取代之 C_{3-4} 環烷基、或未經取代之 3 員至 4 員雜環；

每個 R^{12} 獨立地為 NH_2 或未經取代之 C_{1-3} 烷基；

每個 R^{13} 及 R^{14} 獨立地為氫、$C(O)N(R^{11})_2$、$C(O)R^{11}$、R^{15}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 烷基、R^{15}-取代之或未經取代之 C_{3-6} 環烷基、或 R^{15}-取代之或未經取代之 3 員至 6 員雜環；

每個 R^{15} 獨立地為鹵素、CN、$C(O)CH_3$、OH、OCH_3、CF_3、CHF_2、CH_2F、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、SO_2CH_3、R^{16}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基、R^{16}-取代之或未經取代之 C_{3-6} 環烷基、R^{16}-取代之或未經取代之 3 員至 6 員雜環、R^{16}-取代之或未經取代之 5 員至 9 員芳基、或 R^{16}-取代之或未經取代之 5 員至 9 員雜芳基；

每個 R^{16} 獨立地為鹵素、CN、$C(O)CH_3$、OH、OCH_3、CF_3、CHF_2、CH_2F、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、SO_2CH_3、R^{17}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基、R^{17}-取代之或未經取代之 C_{3-6} 環烷基、R^{17}-取代之或未經取代之 3 員至 6 員雜環、R^{17}-取代之或未經取代之 5 員至 9 員芳基、或 R^{17}-取代之或未經取代之 5 員至 9 員雜芳基；

每個 R^{17} 獨立地為鹵素、CN、$C(O)CH_3$、OH、OCH_3、CF_3、CHF_2、CH_2F、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、SO_2CH_3、或未經取代之 C_{1-3} 烷基；

R^6 及 R^{6A} 獨立地為氫、鹵素、$NR^{13}R^{14}$、或 R^{6B}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 烷基；並且

R^{6B} 為鹵素、CN、OH、OCH_3、CF_3、CHF_2、CH_2F、或未經取代之 C_{1-3} 烷基。

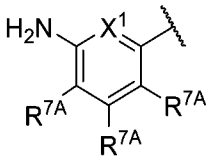
【0087】在一個實施例中，X 為 O。在另一實施例中，X 為 $C(R^x)_2$，其中 R^x 係如本文所述。在一個此類實施例中，當 X 為 $C(R^x)_2$ 時，R^x 獨立地為氫或甲基。在另一此類實施例中，當 X 為 $C(R^x)_2$ 時，R^x 獨立地為氫或鹵素。在另一此類實施例中，當 X 為 $C(R^x)_2$ 時，R^x 獨立地為 甲基或鹵素。在一個實施例

中，X 為 NR^{13}、C(O)、SO、SO_2 或 S。在一個實施例中，u 為 1。在一個實施例中，X 為 O 且 u 為 1。

【0088】在一個實施例中，R^1 為 R^7-取代之或未經取代之吲哚基、R^7-取代之或未經取代之苯并呋喃基、R^7-取代之或未經取代之萘基、R^7-取代之或未經取代之吲唑基、R^7-取代之或未經取代之苯并噻唑基、R^{7A}-取代之或未經取代之苯基、或 R^{7A}-取代之或未經取代之吡啶基。在一個實施例中，R^1 為 R^7-取代之或未經取代之吲哚基、R^7-取代之或未經取代之苯并呋喃基。在另一實施例中，R^1 為 R^7-取代之或未經取代之萘基、R^7-取代之或未經取代之吲唑基、R^{7A}-取代之或未經取代之苯基、或 R^{7A}-取代之或未經取代之吡啶基。在又一實施例中，R^1 為 R^7-取代之或未經取代之萘基、R^7-取代之或未經取代之吲唑基、或 R^7-取代之或未經取代之苯并噻唑基。在又一實施例中，R^1 為 R^7-取代之或未經取代之萘基或 R^7-取代之或未經取代之吲唑基。在另一實施例中，R^1 為 R^7-取代之或未經取代之茚基。在另一實施例中，R^1 為 R^{7A}-取代之或未經取代之苯基、或 R^{7A}-取代之或未經取代之吡啶基。在另一實施例中，R^1 為 R^7-取代之或未經取代之苯基、R^7-取代之或未經取代之吲唑基、或 R^7-取代之或未經取代之吡啶基。

【0089】在一個此類實施例中，R^1 為 R^7-取代之或未經取代之苯基。在另一此類實施例中，R^1 為 R^7-取代之或未經取代之吲唑基。在另一此類實施例中，R^1 為 R^7-取代之或未經取代之吡啶基。在另一此類實施例中，R^1 為 R^7-取代之或未經取代之吲哚基。

【0090】在一較佳的實施例中，R^1 具有式 (A)：

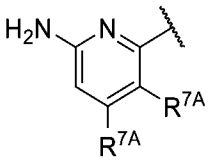


(A)

其中 X^1 為 N、CH 或 CF 且 R^{7A} 係如本文所述。在一個此類實施例中，R^{7A} 為氫、鹵素、未經取代之 C_{1-3} 烷基、或未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基。

【0091】在一個此類實施例中，X^1 為 N 或 CF，且每個 R^{7A} 獨立地為氫、鹵素、未經取代之 C_{1-3} 烷基、或未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基。在一個此類實施例中，R^{7A} 獨立地為氫、Cl、甲基、乙基或 CF_3，其中不超過一個 R^{7A} 為氫。在一個實施例中，一個 R^{7A} 為環丙基。

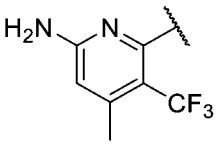
【0092】在一個此類實施例中，式 (A1) 所示之部分具有式：



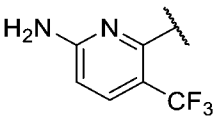
(A1)。

【0093】在一個此類實施例中，每個 R^{7A} 獨立地為氫、Cl、甲基或 CF_3。在另一此類實施例中，每個 R^{7A} 獨立地為氫、甲基或 CF_3。

【0094】在一個此類實施例中，R^1 為

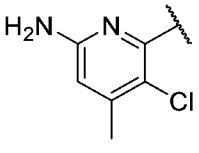


或



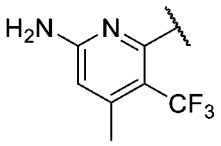
。

【0095】在另一此類實施例中，R^1 為

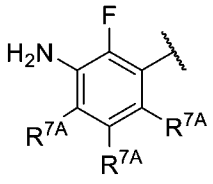


。

【0096】在一較佳的實施例中，R^1 為



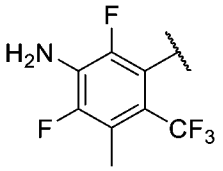
【0097】在另一實施例中，式 (A) 所示之部分具有式：



(A2)

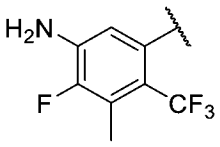
其中 R^{7A} 為氫、鹵素、未經取代之 C_{1-3} 烷基或未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基。在一個此類實施例中，不超過一個 R^{7A} 為氫。在另一此類實施例中，R^{7A} 並非氫。

【0098】在一個此類實施例中，R^1 為

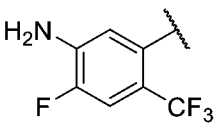


。

【0099】在一個此類實施例中，R^1 為

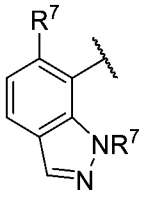


或

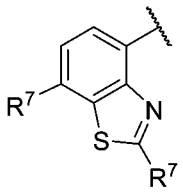


。

【0100】在一個此類實施例中，R^1 為



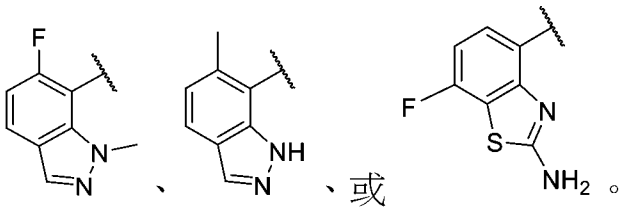
(B) 或



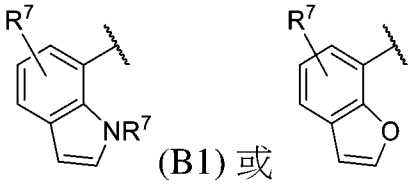
(C)，

其中每個 R^7 獨立地為鹵素、CN、NH_2、$N(Me)_2$、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{2-3} 炔基。

【0101】在一個實施例中，R^1 為

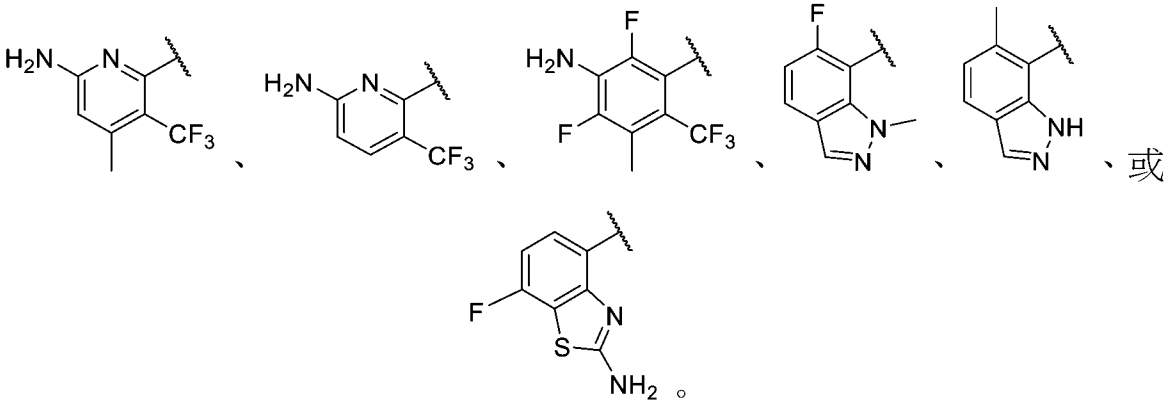


【0102】在另一實施例中，R^1 為

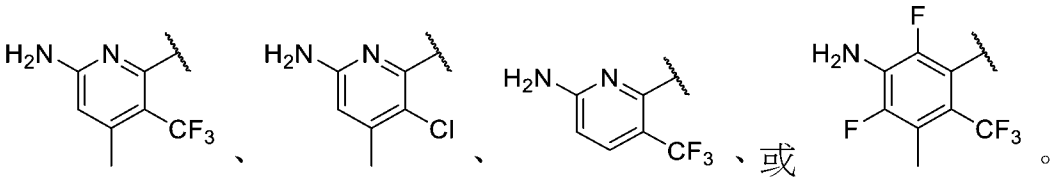


(B1) 或 (B2)。

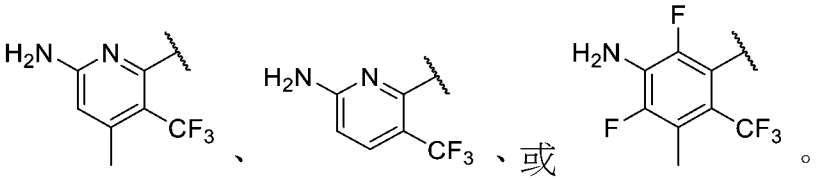
【0103】在另一實施例中，R^1 為



【0104】在另一實施例中，R^1 為：



【0105】在另一實施例中，R^1 為：



【0106】在一個實施例中，R^7 獨立地為氫、鹵素、-OH、NH_2、$N(Me)_2$、未經取代之 C_{1-3} 烷基、或未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基。在一個實施例中，R^7 獨立地為氫、鹵素、-OH、NH_2、$N(Me)_2$、未經取代之 C_{1-3} 烷基、或未經取代之 C_{2-3}

炔基。在一個實施例中，R^7 獨立地為氫、鹵素、-CN、OH、NH_2、$N(Me)_2$、未經取代之 C_{1-3} 烷基、或未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基。在另一實施例中，R^7 獨立地為鹵素、NH_2、或未經取代之 C_{1-3} 烷基、或未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基。在本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽之一個實施例中，R^7 並非 -OH。

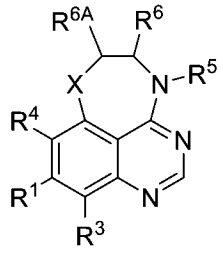
【0107】 在一個實施例中，R^1 為式 (B) 或 (C) 所示之部分，其中 R^7 獨立地為氫、鹵素、或未經取代之 C_{1-3} 烷基。在一個此類實施例中，R^7 獨立地為氫或未經取代之 C_{1-3} 烷基（例如甲基）。在另一此類實施例中，R^7 獨立地為鹵素（例如 F）或未經取代之 C_{1-3} 烷基（例如甲基）。

【0108】 在一個實施例中，R^1 為式 (B) 所示之部分，其中 R^7 獨立地為氫、鹵素、-OH、NH_2、$N(Me)_2$、或未經取代之 C_{1-3} 烷基。在一個實施例中，R^1 為式 (C) 所示之部分，其中 R^7 獨立地為氫、鹵素、NH_2、$N(Me)_2$、或未經取代之 C_{1-3} 烷基。在一個此類實施例中，R^7 獨立地為鹵素或 NH_2。

【0109】 在一個實施例中，R^2 為氫或 $O\text{-}L^1\text{-}R^8$。在另一實施例中，R^2 為 R^{8A}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基或 R^{8B}-取代之或未經取代之 4 員至 10 員雜環。在另一實施例中，R^2 為 R^{8B}-取代之或未經取代之 4 員至 6 員雜環。在又一實施例中，R^2 為 $O\text{-}L^1\text{-}R^8$、R^{8A}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基、或 R^{8B}-取代之或未經取代之包含一個氮雜原子之 4 員至 6 員雜環。

【0110】 在一個實施例中，R^2 為氫。

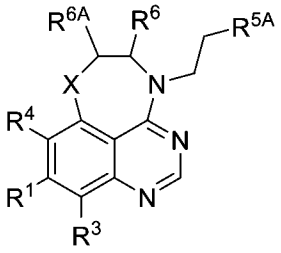
【0111】 在一個實施例中，式 (I) 化合物具有下式：



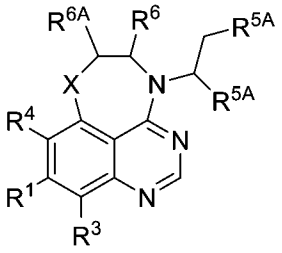
(III)，

或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、R^{6A} 及 X 係如本文所述。

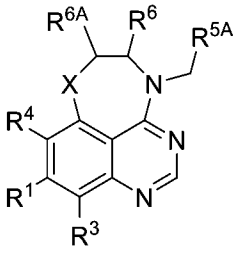
【0112】在一個此類實施例中，式 (III) 化合物具有式：



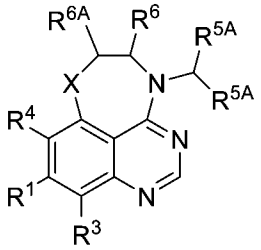
(IIIa)、



(IIIb)、



(IIIc) 或

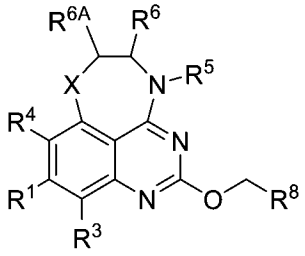


(IIId)，

或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、R^{6A} 及 X 係如本文所述。

【0113】在一個實施例中，R^2 為 O-L^1-R^8。在一個實施例中，L^1 為鍵。在一個實施例中，L^1 為未經取代之 C_{1-3} 伸烷基。在其中 R^2 為 O-L^1-R^8 的一個較佳的實施例中，L^1 為亞甲基。在一個此類實施例中，R^8 為 R^9-取代之或未經取代之包含 N、S 或 O 之 4 員至 10 員雜環。

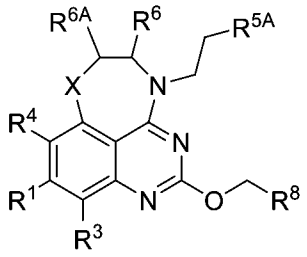
【0114】在一個實施例中，式 (I) 化合物具有下式：



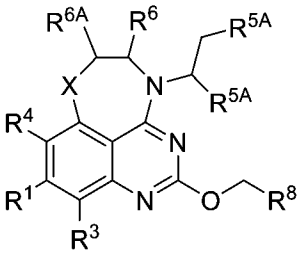
(II)，

或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、R^{6A}、R^8 及 X 係如本文所述。

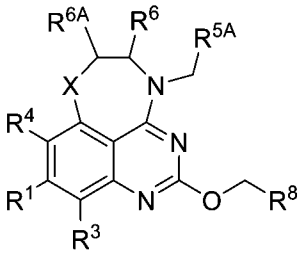
【0115】在一個此類實施例中，式 (II) 化合物具有式：



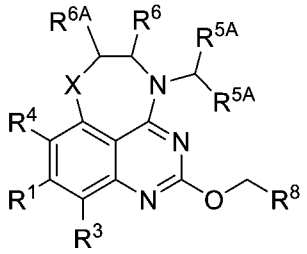
(IIa)、



(IIb)、



(IIc) 或



(IId)，

或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、R^{6A}、R^8 及 X 係如本文所述。

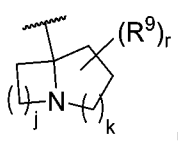
【0116】在其中 R^2 為 O-L^1-R^8 的一個實施例中，其中 R^8 為 R^9-取代之包含 N、S 或 O 之 4 員至 10 員雜環。在另一此類實施例中，R^8 為包含一個 N 雜原子之 4 員至 10 員雜環。在另一此類實施例中，R^8 為包含一個 N 雜原子之 4 員、5 員、6 員或 7 員單環雜環。在另一此類實施例中，R^8 為包含一個 N 雜原子之 5 員或 6 員單環雜環。在另一此類實施例中，R^8 為包含一個 O 雜原子之 5 員或 6 員單環雜環。在另一此類實施例中，R^8 為包含一個 N 雜原子之 6 員、7 員、8 員或 9 員稠合雙環雜環。在另一此類實施例中，R^8 為包含一個 N 雜原子

之 7 員或 8 員稠合雙環雜環。在另一此類實施例中，R^8 為包含一個 N 雜原子及一個 O 雜原子之 7 員或 8 員稠合雙環雜環。在一個實施例中，R^8 為吡咯啶基或四氫呋喃基。

【0117】在此類實施例中，每個 R^9 獨立地為鹵素、側氧基、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基、未經取代之 C_{1-3} 烷氧基、或 R^{10}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 亞烷基。在另一此類實施例中，每個 R^9 獨立地為鹵素、側氧基、或 R^{10}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 亞烷基。在一個實施例中，每個 R^9 獨立地為未經取代之 C_{1-3} 烷基或未經取代之 C_{1-3} 烷氧基。在一個實施例中，每個 R^9 為 R^{10}-取代之或未經取代之 C_{3-4} 環烷基或 R^{10}-取代之或未經取代之 3 員或 4 員雜環。在一個實施例中，兩個 R^9 一起形成 R^{10}-取代之或未經取代之 C_{3-5} 環烷基。在一個此類實施例中，兩個 R^9 一起形成 R^{10}-取代之環丙基。在一個此類實施例中，兩個 R^9 一起形成 R^{10}-取代之環丙基，其中 R^{10} 為鹵素（例如 F 或 Cl）。在一個實施例中，其中兩個 R^9 一起形成 R^{10}-取代之環丙基，該環丙基係接附於 R^8 之單個碳。在一個實施例中，兩個 R^9 一起形成 R^{10}-取代之環丙基，該環丙基係接附於 R^8 之兩個單獨的碳原子。在另一此類實施例中，兩個 R^9 一起形成未經取代之包含一個或多個氧原子之 C_{3-5} 雜環。在一個此類實施例中，雜環為 1,3-二氧戊環基。

【0118】於一個實施例中，R^{10} 為氫或鹵素。在一個實施例中，R^{10} 為氫。在另一實施例中，R^{10} 為鹵素。在一個此類實施例中，R^{10} 為 F。

【0119】在一個實施例中，其中 R^2 為 O-L^1-R^8，R^8 為



(D)，

其中，

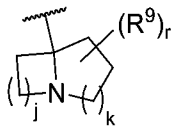
R^9 為鹵素、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、R^{10}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 亞烷基，或者兩個 R^9 一起形成 R^{10}-取代之或未經取代之 C_{3-5} 環烷基；

r 為 0 至 12 之整數；

j 為 1、2 或 3；並且

k 為 1 或 2。

【0120】在一個實施例中，其中 R^2 為 O-L^1-R^8，R^8 為


(D)，

其中，

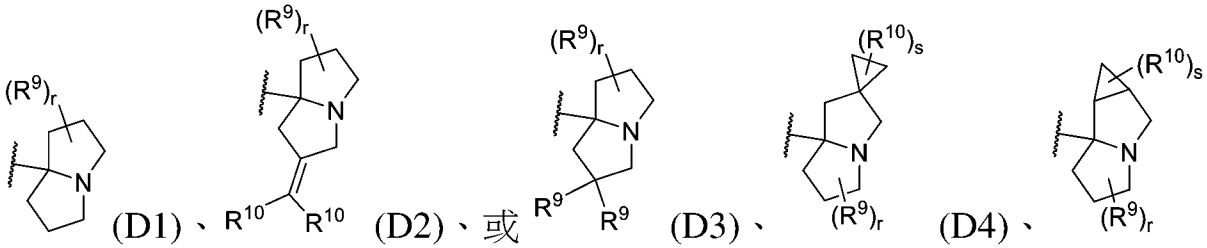
R^9 為鹵素、或 R^{10}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 亞烷基；

r 為 0 至 12 之整數；

j 為 1、2 或 3；並且

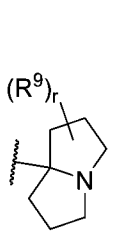
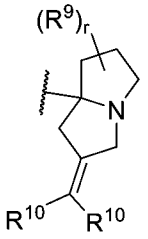
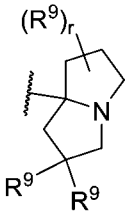
k 為 1 或 2。

【0121】在一個此類實施例中，r 為 0、1、2、3 或 4。在另一此類實施例中，r 為 0、1、2 或 3。在一個實施例中，R^8 為


(D1)、(D2)、或(D5)、(D3)、(D4)、

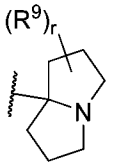
其中 R^9、R^{10} 及 r 係如本文所述，並且 s 為 1 或 2。

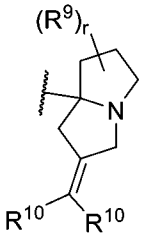
【0122】在一個此類實施例中，r 為 0、1、2、3 或 4。在另一此類實施例中，r 為 0、1、2 或 3。在一個實施例中，R^8 為

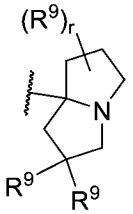

(D1)、 
(D2)、或 
(D3)，

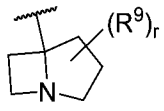
其中 R^9、R^{10} 及 r 係如本文所述。

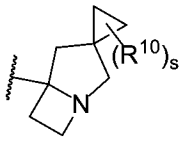
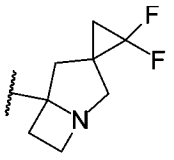
【0123】在一個此類實施例中，R^9 獨立地為鹵素、或 R^{10}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 亞烷基；每個 R^{10} 獨立地為氫或鹵素；並且 r 為 1 或 2。

【0124】在一個實施例中，R^8 為  (D1)，其中 r 為 0。

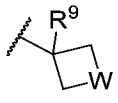
【0125】在另一實施例中，R^8 為  (D2)，其中 r 為 0 且每個 R^{10} 獨立地為氫或 F。在一個此類實施例中，r 為 0 且每個 R^{10} 為氫。在另一此類實施例中，r 為 0 且每個 R^{10} 為 F。在另一此類實施例中，r 為 0，其中一個 R^{10} 為氫且一個 R^{10} 為 F。在另一此類實施例中，每個 R^{10} 獨立地為氫或 F，r 為 1 或 2，且 R^9 為 F。

【0126】在另一實施例中，R^8 為  ，其中 r 為 0 且每個 R^9 獨立地為氫或鹵素。在一個此類實施例中，每個 R^9 為 F 且 r 為 0。在一個此類實施例中，每個 R^9 為 F 且 r 為 1。

【0127】在其中 R^2 為 O-L^1-R^8 的另一實施例中，R^8 為  。在一個此類實施例中，r 為 1 且 R^9 為鹵素、側氧基或未經取代之 C_1 亞烷基。在一個此類實施例中，兩個 R^9 一起形成 R^{10}-取代之或未經取代之 C_{3-5} 環烷基。

【0128】在一個實施例中，R^8 為  ，其中 R^{10} 為鹵素且 s 為 1 或 2。在一個此類實施例中，R^8 為  。

【0129】在另一實施例中，其中 R^2 為 O-L^1-R^8，R^8 為


(E)

其中

R^9 為氫或未經取代之 C_{1-3} 烷基；並且

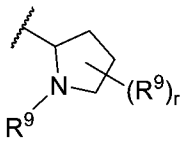
W 為 O、SO_2 或 NR^{12}；並且

R^{12} 為氫、未經取代之 C1-3 烷基、或未經取代之 C1-3 鹵烷基。

【0130】在一個此類實施例中，W 為 O 且 R^9 為甲基。在另一此類實施例中，W 為 NR^{12}，其中 R^{12} 為未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基且 R^9 為氫。在另一此類實施例中，W 為 SO_2 且 R^9 為氫。

【0131】在本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一個實施例中，R^8 為四氫吖唉基、氧雜環丁烷基或硫雜環丁烷二氧化物 (thietanedioxide)。

【0132】在本文所提供之進一步之實施例中，R^8 為具有下式之部分：


(G)

其中，

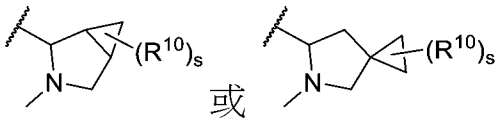
R^9 獨立地為鹵素、側氧基、或未經取代之 C_{1-3} 烷基；

或其中兩個 R^9 一起形成 C_{3-5} 環烷基或 3 員至 5 員雜環；並且

r 為 1 或 2。

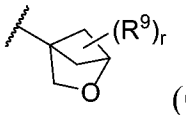
【0133】在一個此類實施例中，R^8 為具有式 (G) 之部分，其中 R^9 及 r 係如本文所述。在一個此類實施例中，兩個 R^9 一起形成 R^{10}-取代之或未經取代之環丙基部分。在一個實施例中，環丙基部分係未經取代。在另一實施例中，環丙基部分係經鹵素（例如 F）取代。在一個此類實施例中，兩個 R^9 一起形成 R^{10}-取代之或未經取代之稠合於吡咯啶基之環丙基。在另一此類實施例中，兩個 R^9 一起形成 R^{10}-取代之或未經取代之螺接於吡咯啶基之環丙基部分。在一個實施例中，R^9 為側氧基且 r 為 1。在另一此類實施例中，R^9 為 F 且 r 為 1 或 2。在一個實施例中，N-R^9、R^9 為 C_{1-3} 烷基。在一個此類實施例中，R^9 為甲基。

【0134】在另一實施例中，R^8 為具有下式之部分：



其中 R^{10} 為鹵素且 s 為 1 或 2。

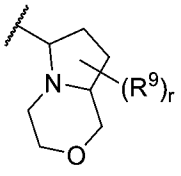
【0135】在另一實施例中，R^8 為具有下式之部分：



(G1)，

其中 R^9 及 r 如本文所述。

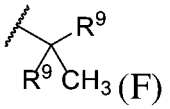
【0136】在另一實施例中，R^8 為具有下式之部分：



(D6)，

其中 R^9 及 r 係如本文所述。

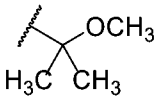
【0137】在又一實施例中，R^8 為 R^9-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基。在一個此類實施例中，R^8 為具有下式之部分：



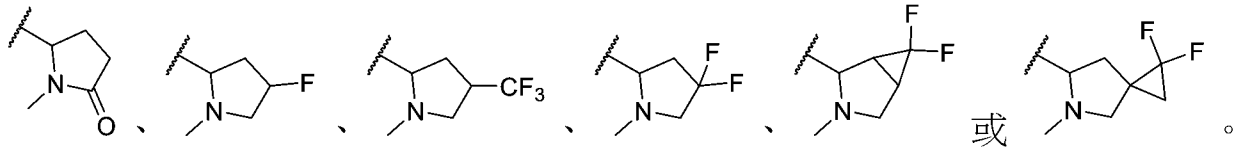
(F)，

其中每個 R^9 獨立地為未經取代之 C_{1-3} 烷基或未經取代之 C_{1-3} 烷氧基。

【0138】在另一實施例中，R^8 為具有下式之部分：



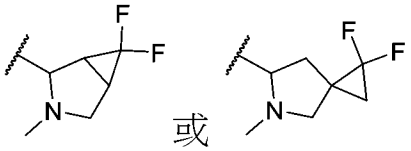
【0139】在一個實施例中，R^8 為：



或

。

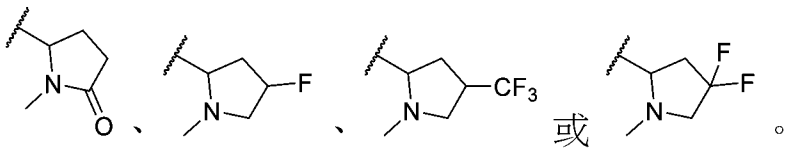
【0140】在一個實施例中，R^8 為：



或

。

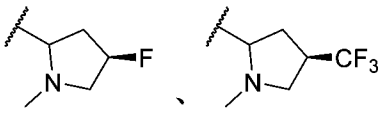
【0141】在一個實施例中，R^8 為：



或

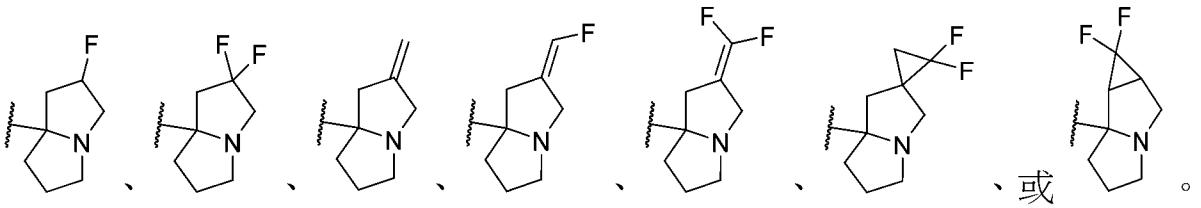
。

【0142】在一個實施例中，R^8 為：

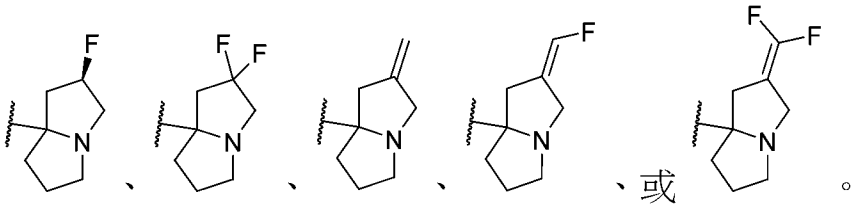


。

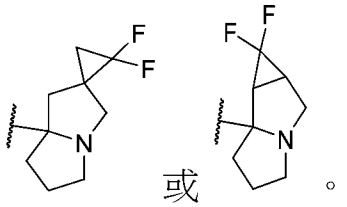
【0143】在另一實施例中，R^8 為：



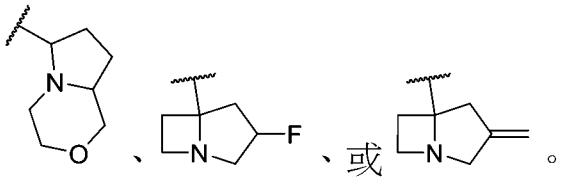
【0144】在另一實施例中，R^8 為：



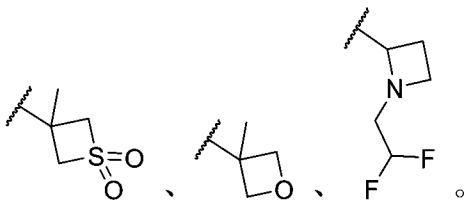
【0145】在另一實施例中，R^8 為：



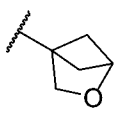
【0146】在又一實施例中，R^8 為：



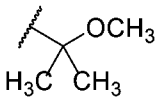
【0147】在又一實施例中，R^8 為：



【0148】在又一實施例中，R^8 為：

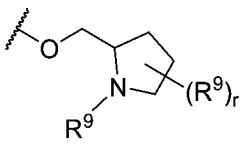
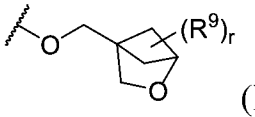
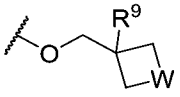
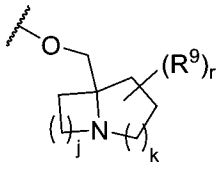
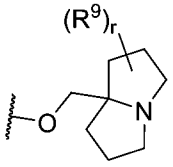
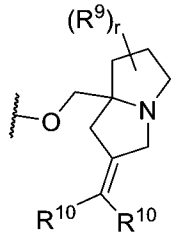
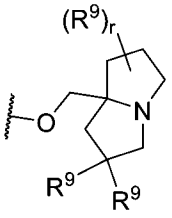
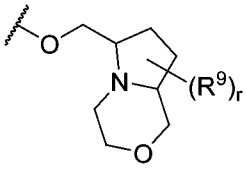
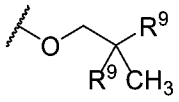


【0149】在又一實施例中，R^8 為：



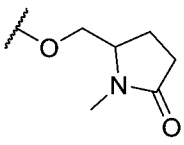
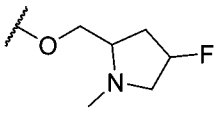
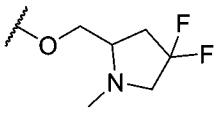
。

【0150】在又一實施例中，R^2 為：

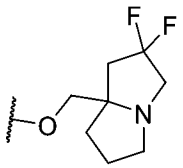
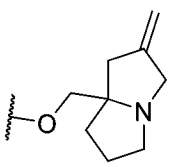
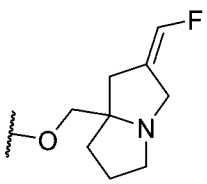
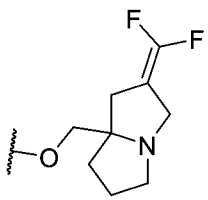
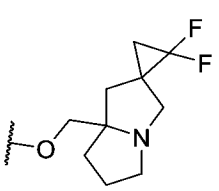
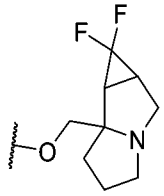

(H)、

(H1)、

(J)、

(K)、

(L)、

(M)、

(N)、

(O)、或

(P)。

其中 R^9、R^{10}、r、j 及 k 係如本文所述。在一個實施例中，R^9 為鹵素、或 R^{10}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 亞烷基。在另一此類實施例中，R^9 為鹵素、側氧基、R^{10}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 亞烷基，並且 r 獨立地為 0、1、或 2。

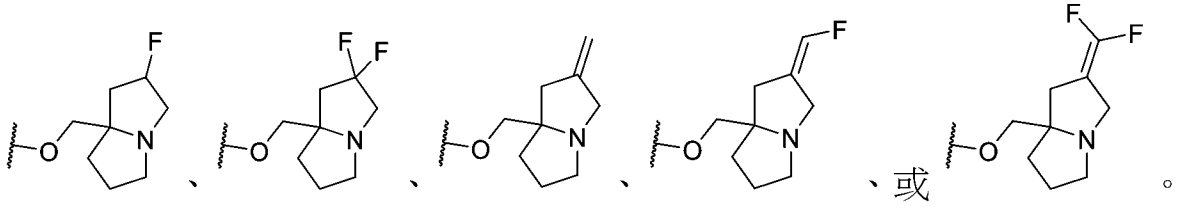
【0151】在一個實施例中，R^2 為：


、

、或

。

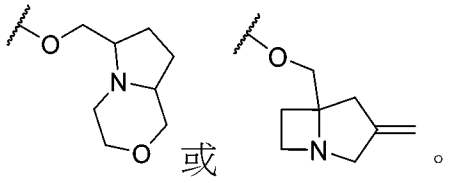
【0152】在另一實施例中，R^2 為：


、

、

、

、

、

、或

。

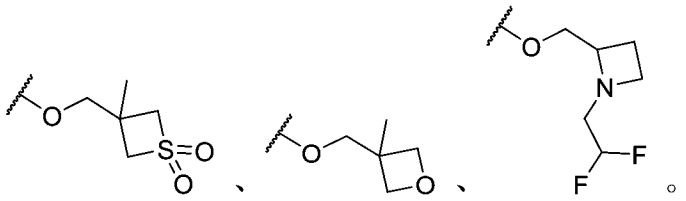
【0153】在另一實施例中，R^2 為：



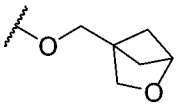
【0154】在又一實施例中，R^2 為：



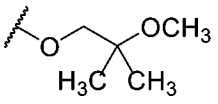
【0155】在又一實施例中，R^2 為：



【0156】在又一實施例中，R^2 為：



【0157】在又一實施例中，R^2 為：



【0158】在另一實施例中，R^2 為 R^{8A}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基或 R^{8B}-取代之或未經取代之 4 員至 10 員雜環。在一個實施例中，每個 R^{8A} 獨立地為 R^{9A}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基或 R^{9A}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷氧基。在一個實施例中，每個 R^{8A} 獨立地為 R^{8A} 獨立地為 R^{9A}-取代之或未經取代之烷氧基或 R^{9A}-取代之或未經取代之 4 員至 6 員雜環。在另一實施例中，每個 R^{8A} 獨立地為 R^{9A}-取代之或未經取代之 C_{3-4} 環烷基、或 R^{9A}-取代之或未經取代之 4

員至 6 員雜環。在一個實施例中，R^{9A} 為 R^9-取代之或未經取代之包含 N 之 4 員至 10 員雜環。在另一實施例中，R^9 獨立地為鹵素、未經取代之 C_{1-3} 烷基、或 R^{10}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 亞烷基。

【0159】在一個實施例中，R^2 為 R^{8A}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基、其中 R^{8A} 為 R^{9A}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷氧基、R^{9A}-取代之或未經取代之 C_{3-4} 環烷基、或 R^{9A}-取代之或未經取代之 4 員至 6 員雜環。

【0160】在一個實施例中，R^{9A} 獨立地為鹵素、側氧基、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基、未經取代之 C_{1-3} 烷氧基、或未經取代之 C_{1-3} 亞烷基。在另一此類實施例中，R^{9A} 獨立地為 R^{9A} 獨立地為鹵素、側氧基、或未經取代之 C_{1-3} 亞烷基。在又一實施例中，R^{9A} 為 R^9-取代之或未經取代之包含 N、S 或 O 之 4 員至 10 員雜環。

【0161】在一個實施例中，R^2 為 R^{8A}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基，其中 R^{8A} 為 R^{9A}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基。

【0162】在一個實施例中，R^2 為 R^{8A}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基，其中 R^{8A} 為 R^{9A}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷氧基。在一個此類實施例中，R^{9A} 獨立地為 R^9-取代之或未經取代之 C_{3-4} 環烷基、或 R^9-取代之或未經取代之包含一個 N 雜環之 4 員至 10 員雜環。在另一此類實施例中，R^{9A} 獨立地為 R^9-取代之或未經取代之包含一個 N 雜環之 5 員或 6 員單環雜環或者包含一個 N 雜環之 7 員或 8 員稠合雙環雜環。在此類實施例中，R^9 獨立地為鹵素、側氧基、未經取代之 C_{1-3} 烷基、或 R^{10}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 亞烷基，其中 R10 係如本文所述。

【0163】在另一實施例中，R^2 為 R^{8A}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基，其中 R^{8A} 為 R^{9A}-取代之或未經取代之 C_{3-4} 環烷基。在一個實施例中，每個 R^{8B} 獨立地為鹵素、側氧基、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基、未經取代之 C_{1-3} 烷氧基、或未經取代之 C_{1-3} 亞烷基。

【0164】在一個實施例中，R^2 為 R^{8B}-取代之或未經取代之 4 員至 10 員雜環。在一個此類實施例中，R^{8B} 為鹵素、側氧基、或未經取代之 C_{1-3} 亞烷基。在一個實施例中，R^2 為 R^{8B}-取代之或未經取代之包含一個 N 雜原子之 4 員、5 員或 7 員雜環。

【0165】在一個實施例中，R^3 及 R^4 各自獨立地為氫、-CN、鹵素、或未經取代之 C_{1-3} 烷基。在一個實施例中，R^3 及 R^4 各自獨立地為氫、未經取代之 C_{1-3} 烷基、或未經取代之環丙基。在一個實施例中，R^3 及 R^4 各自獨立地為氫、鹵素、或未經取代之 C_{1-3} 烷基。在一個實施例中，R^3 及 R^4 各自獨立地為氫或鹵素。在一個實施例中，R^3 及 R^4 兩者皆非氫。在另一實施例中，R^3 及 R^4 中之一者為氫，並且另一者為鹵素。在一個此類實施例中，R^3 為氫且 R^4 為鹵素。在一個實施例中，R^3 為鹵素。在一個此類實施例中，R^3 為 F 或 Cl。在另一實施例中，R^4 為氫。在另一實施例中，R^4 為鹵素。在一個此類實施例中，R^4 為 F 或 Cl。

【0166】在一個實施例中，R^5 為 R^{5A}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 烷基、R^{5A}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 鹵烷基、R^{5A}-取代之或未經取代之 C_{3-10} 環烷基、R^{5A}-取代之或未經取代之 3 員至 10 員雜環、或 R^{5A}-取代之或未經取代之 5-10 員雜芳基。

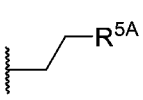
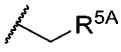
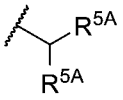
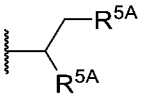
【0167】其中 R^5 為 R^{5A}-取代之或未經取代之 C_{3-10} 環烷基，該環烷基可為單環，諸如環丙基、環丁基、環戊基或環己基。其中 R^5 為 R^{5A}-取代之或未經取代之 C_{3-10} 環烷基，該環烷基可為雙環，諸如 3,5- 雙環、3-6- 雙環、4,5- 雙環、4-6- 雙環、5,5- 雙環或 5,6- 雙環，其中雙環部分之稠環中之一者或兩者包含 R^{5A}-取代之或未經取代之環烷基部分。

【0168】其中 R^5 為 R^{5A}-取代之或未經取代之 3 員至 10 員雜環，該雜環可為單環，諸如氮丙啶基、環氧乙烷基或環硫乙烷基。其中 R^5 為 R^{5A}-取代之或未經取代之 3 員至 10 員雜環，該雜環可為單環，諸如四氫吖唉基、氧雜環丁烷基或硫雜環丁烷基。其中 R^5 為 R^{5A}-取代之或未經取代之 3 員至 10 員雜環，該雜環可為單環，諸如吡咯啶基、四氫呋喃基、苯硫基、咪唑啶基、氧雜硫烷基 (oxathiolidinyl)、噻唑啶基、哌啶基、嗯烷基 (oxanyl)、噻烷基 (thianyl) 或 味啉基。其中 R^5 為 R^{5A}-取代之或未經取代之 3 員至 10 員雜環，該雜環可為雙環，諸如 3,5- 雙環、3-6- 雙環、4,5- 雙環、4-6- 雙環、5,5- 雙環或 5,6- 雙環，其中雙環部分之稠環中之一者或兩者包含 R^{5A}-取代之或未經取代之雜環部分。

【0169】其中 R^5 為 R^{5A}-取代之或未經取代之 5 員至 10 員雜芳基，該雜芳基可為單環，諸如吡咯基、咪唑基、呋喃基、苯硫基、三唑基、四唑基、吡啶基、哌喃基、三吩基、吡唑基、吡吩基、吡啶酮基、嘧啶基或嗒吩基。其中 R^5 為 R^{5A}-取代之或未經取代之 3 員至 10 員雜環，該雜環可為雙環，諸如 3,5- 雙環、3-6- 雙環、4,5- 雙環、4-6- 雙環、5,5- 雙環或 5,6- 雙環，其中雙環部分之稠環中之一者或兩者包含 R^{5A}-取代之或未經取代之雜芳基部分。在一個此類實施例中，R^5 為吡咯并吡啶基或吡唑并吡啶基。

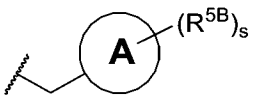
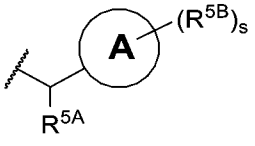
【0170】在另一實施例中，R^5 為 R^{5A}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 烷基或 R^{5A}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 鹵烷基。在另一實施例中，R^5 為 R^{5A}-取代之或未經取代之 C_{3-10} 環烷基、R^{5A}-取代之或未經取代之 3 員至 10 員雜環、或 R^{5A}-取代之或未經取代之 5-10 員雜芳基。

【0171】在一個實施例中，R^5 為 R^{5A}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 烷基。在一個此類實施例中，R^5 為 R^{5A}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基。在一個實施例中，R^5 為 R^{5A}-取代之C_{1-3} 烷基，其中 R^{5A} 係如本文所述。其中 R^5 為 R^{5A}-取代之C_{1-3} 烷基，R^5 可為具有下式之部分：


(T1)、 
(T2)、 
(T3)、或 
(T4)，

【0172】其中 R^{5A} 係如本文所述。其中 R^5 為 R^{5A}-取代之C_{1-3} 烷基，R^5 可為具有式 (T1)、(T2)、(T3) 或 (T4) 之部分，其中 R^{5A} 為鹵素、CF3、CHF2、CH2F、CN、OR^{11}、SR^{12}、SO_2R^{12}、$NR^{13}R^{14}$、$C(O)N(R^{11})_2$、$C(O)R^{11}$、R^{5B}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 烷基、R^{5B}-取代之或未經取代之 C_{3-6} 環烷基、R^{5B}-取代之或未經取代之 3 員至 6 員雜環、或 R^{5B}-取代之或未經取代之 5 員至 9 員雜芳基。在一個此類實施例中，至少一個 R^{5A} 為 R^{5B}-取代之或未經取代之 3 員至 6 員雜環、或 R^{5B}-取代之或未經取代之 5 員至 9 員雜芳基。在另一此類實施例中，兩個 R^{5A} 一起形成 R^{5B}-取代之或未經取代之環丙基。

【0173】其中 R^5 為 R^{5A}-取代之C_{1-3} 烷基，R^5 可為具有下式之部分：


(T5) 或 
(T6)，

其中，

R^{5A} 及 R^{5B} 係如本文所述；

環 A 為包含至少一個 N 雜原子之 3 員至 6 員雜環或 5 員至 9 員雜芳基；並且

s 為 0、1、2 或 3。

【0174】其中 R^5 為 R^{5A}-取代之 C_{1-3} 烷基，R^5 可為具有式 (T5) 或 (T6) 之部分，其中 R^{5B} 為鹵素、側氧基、CN、OH、OCH_3、$NR^{13}R^{14}$、SR^{12}、R^{5C}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基、R^{5C}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基、R^{5C}-取代之或未經取代之 3 員至 6 員雜環、或 R^{5C}-取代之或未經取代之 5 員至 6 員雜芳基。在另一實施例中，R^{5B} 為鹵素、側氧基、CN、OH、OCH_3、$NR^{13}R^{14}$、SR^{12}、或 R^{5C}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基。在另一實施例中，R^{5B} 為側氧基、CN、OH、$NR^{13}R^{14}$、SR^{12}、或 R^{5C}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基。其中 R^{5B} 為 R^{5C}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基，在此類實施例中，R^{5C} 為鹵素、CN、$C(O)CH_3$、OH、OCH_3、CF_3、CHF_2、CH_2F、$NR^{13}R^{14}$、SCH_3、SO_2NH_2、SO_2CH_3、或未經取代之 C_{1-3} 烷基。在一特定實施例中，R^{5B} 為 $NR^{13}R^{14}$，其中 R13 及 R14 係如本文所述。在一個此類實施例中，R13 及 R14 中之至少一者為氫。在另一此類實施例中，R13 及 R15 中之至少一者為 R^{15}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 烷基、R^{15}-取代之或未經取代之 C_{3-6} 環烷基、或 R^{15}-取代之或未經取代之 3 員至 6 員雜環。

【0175】在一個實施例中，其中 R^5 為 R^{5A}-取代之C_{1-3} 烷基，R^5 可為具有式 (T5) 或 (T6) 之部分，其中 R^{5B} 為 $NR^{13}R^{14}$，並且 $NR^{13}R^{14}$ 為 NH2。在另一實施例中，其中 R^5 為 R^{5A}-取代之C_{1-3} 烷基，R^5 可為具有式 (T5) 或 (T6) 之部分，其中 R^{5B} 為 $NR^{13}R^{14}$，並且 $NR^{13}R^{14}$ 為 NHR^{14}，其中 R14 為 R^{15}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 烷基、R^{15}-取代之或未經取代之 C_{3-6} 環烷基、或 R^{15}-取代之或未經取代之 3 員至 6 員雜環。

【0176】在一個實施例中，每個 R^{5A} 獨立地為鹵素、側氧基、CN、OR^{11}、SR^{12}、SO_2R^{12}、$NR^{13}R^{14}$、$C(O)N(R^{11})_2$ 或 $C(O)R^{11}$。在一個實施例中，每個 R^{5A} 獨立地為 R^{5B}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 烷基、R^{5B}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 鹵烷基。在一個實施例中，每個 R^{5A} 獨立地為 R^{5B}-取代之或未經取代之 C_{3-6} 環烷基、R^{5B}-取代之或未經取代之 3 員至 6 員雜環、R^{5B}-取代之或未經取代之苯基、或 R^{5B}-取代之或未經取代之 5 員至 9 員雜芳基。

【0177】在一個實施例中，每個 R^{5A} 為 OR^{11}，其中 R^{11} 為氫、甲基、乙基、CH_2F、CHF_2、CF_3、環丙基、環丙基甲基、氧雜環丁烷基或氧雜環丁烷基甲基。在一個實施例中，每個 R^{5A} 獨立地為鹵素、側氧基、CN、OH、OCH_3、SH、SO_2NH_2、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH3)_2$、$N(CH_3)(CH_2CH_3)$、$C(O)NH_2$ 或 $C(O)CH_3$。

【0178】其中每個 R^{5A} 獨立地為 R^{5B}-取代之或未經取代之 5 員至 9 員雜芳基，該雜芳基部分可為 5 員、6 員或 7 員單環雜芳基。在一個此類實施例中，雜芳基部分為包含至少一個 N 雜原子之 5 員、6 員或 7 員部分。在另一此類實施例中，雜芳基部分包含至少一個 O 雜原子之 5 員、6 員或 7 員部分。在又一實施例中，雜芳基部分為包含 S 雜原子之 5 員、6 員或 7 員部分。

【0179】其中每個 R^{5A} 獨立地為 R^{5B}-取代之或未經取代之 5 員至 9 員雜芳基，該雜芳基部分可為 7 員、8 員、或 9 員雙環雜芳基。在一個此類實施例中，雜芳基部分為包含至少一個 N 雜原子之 7 員、8 員或 9 員部分。在另一此類實施例中，雜芳基部分包含至少一個 O 雜原子之 7 員、8 員或 9 員部分。在又一實施例中，雜芳基部分為包含 S 雜原子之 7 員、8 員或 9 員部分。

【0180】在一個實施例中，每個 R^{5B} 獨立地為鹵素、側氧基、CN、OH、OCH_3、$NR^{13}R^{14}$、SR^{12}、SO_2R^{12}、$C(O)N(R^{11})_2$ 或 $C(O)R^{11}$。在一個實施例中，每個 R^{5B} 獨立地為 R^{5C}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基。在一個實施例中，每個 R^{5B} 獨立地為 R^{5C}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基。在一個實施例中，每個 R^{5B} 獨立地為 R^{5C}-取代之或未經取代之 C_{3-6} 環烷基。在一個此類實施例中，每個 R^{5B} 獨立地為環丙基或環丁基。在一個實施例中，每個 R^{5B} 獨立地為 R^{5C}-取代之或未經取代之 3 員至 6 員雜環。在一個此類實施例中，每個 R^{5B} 獨立地為 4 員、5 員或 6 員雜環。在另一此類實施例中，4 員、5 員或 6 員雜環包含至少一個 N 雜原子。在另一此類實施例中，4 員、5 員或 6 員雜環包含至少一個 O 雜原子。在一個實施例中，每個 R^{5B} 獨立地為 R^{5C}-取代之或未經取代之苯基。在一個實施例中，每個 R^{5B} 獨立地為或 R^{5C}-取代之或未經取代之 5 員至 6 員雜芳基。

【0181】在一個實施例中，R^{5C} 獨立地為鹵素、側氧基、CN、$C(O)CH_3$、OH、OCH_3、CF_3、CHF_2、CH_2F、$NR^{13}R^{14}$、SCH_3、SO_2NH_2 或 SO_2CH_3。在一個實施例中，R^{5B} 為 R^{5C}-取代之C_{1-3} 烷基，其中 R^{5C} 獨立地為鹵素、側氧基、CN、$C(O)CH_3$、OH、OCH_3、CF_3、CHF_2、CH_2F、$NR^{13}R^{14}$、SCH_3、SO_2NH_2 或 SO_2CH_3。在另一實施例中，R^{5B} 為 R^{5C}-取代之C_{1-3} 烷基，其中 R^{5C} 獨立地為鹵素、側氧基、CN、$C(O)CH_3$、OH、OCH_3、CF_3、CHF_2、CH_2F、$NR^{13}R^{14}$、SCH_3、SO_2NH_2、SO_2CH_3 或未經取代之 C_{1-3} 烷基。在另一此類實施例中，R^{5C} 獨立地為未經取代之 C_{1-3} 烷基。在一個實施例中，R^{5C} 獨立地為未經取代之 C_{3-4} 環烷基或未經取代之 3 員至 4 員雜環。

【0182】在一個實施例中，R^{11} 為氫或未經取代之 C_{1-3} 烷基。R^{11} 可為羥基。R^{11} 可為甲基。R^{11} 可為乙基。

【0183】在一個實施例中，R^{12} 為 NH_2、$NHCH_3$、或 $N(CH_3)_2$、或未經取代之 C_{1-3} 烷基。R^{12} 可為 NH_2 或未經取代之 C_{1-3} 烷基。在一個此類實施例中，R^{12} 為 NH_2。在另一此類實施例中，R^{12} 為甲基。

【0184】在一個實施例中，R^{13} 及 R^{14} 獨立地為氫、$C(O)R^{11}$、R^{15}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 烷基、R^{15}-取代之或未經取代之 C_{3-6} 環烷基、R^{15}-取代之或未經取代之 3 員至 6 員雜環、或 R^{15}-取代之或未經取代之 3 員至 6 員雜芳基。

【0185】在一個實施例中，每個 R^{13} 及 R^{14} 獨立地為氫、$C(O)R^{11}$、或 R^{15}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 烷基。在一個實施例中，每個 R^{13} 及 R^{14} 獨立地為 R^{15}-取代之或未經取代之 C_{3-6} 環烷基或 R^{15}-取代之或未經取代之 3 員至 6 員雜環。R^{13} 及 R^{14} 可各自獨立地為氫或 R^{15}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 烷基。在另一實施例中，可各自獨立地為氫或 R^{15}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基。在一個實施例中，R^{13} 及 R^{14} 中之一者為氫。在另一實施例中，R^{13} 及 R^{14} 中之一者為 R^{15}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 烷基。

【0186】在一個實施例中，R^{15} 為鹵素、CN、$C(O)CH_3$、OH、OCH_3、CF_3、CHF_2、CH_2F、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、SO_2NH_2 或 SO_2CH_3。在一個實施例中，R^{15} 為 CN、$C(O)CH_3$、OH、OCH_3、CF_3、CHF_2、CH_2F、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、SO_2NH_2 或 SO_2CH_3。在另一實施例中，R^{15} 為 R^{16}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基。在又一實施例中，R^{15} 為 R^{16}-取代之或未經取代之 C_{3-6} 環烷基、R^{16}-取代之或未經取代之 3 員至 6 員雜環、R^{16}-取代之或未經取代之 5

員至 9 員芳基、或 R^{16}-取代之或未經取代之 5 員至 9 員雜芳基。在一個實施例中，R^{15} 為 R^{16}-取代之C_{1-3} 烷基，其中每個 R16 獨立地為

【0187】在一個實施例中，每個 R^{16} 為鹵素、CN、$C(O)CH_3$、OH、OCH_3、CF_3、CHF_2、CH_2F、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、SO_2CH_3、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{3-6} 環烷基、未經取代之 3 員至 6 員雜環、未經取代之 5 員至 9 員芳基、或未經取代之 5 員至 9 員雜芳基。

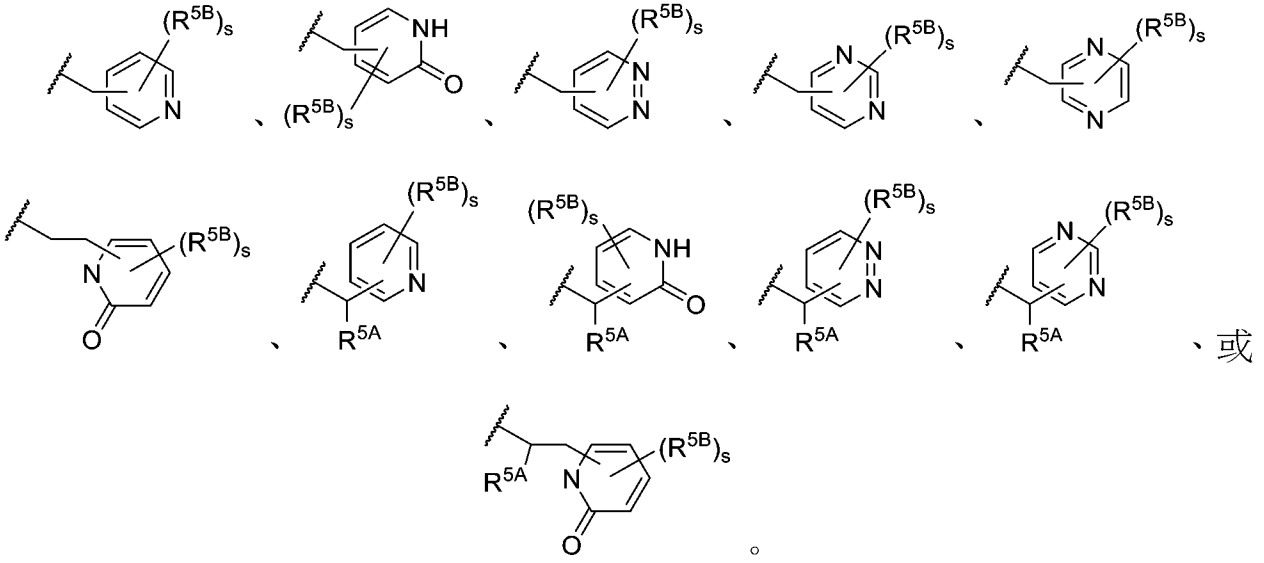
【0188】在一個實施例中，每個 R^{16} 獨立地為鹵素、CN、$C(O)CH_3$、OH、OCH_3、CF_3、CHF_2、CH_2F、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、SO_2CH_3。在一個實施例中，每個 R^{16} 獨立地為 R^{17}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基。在一個實施例中，每個 R^{16} 獨立地為 R^{17}-取代之或未經取代之 C_{3-6} 環烷基。在一個實施例中，每個 R^{16} 獨立地為 R^{17}-取代之或未經取代之 3 員至 6 員雜環。在一個實施例中，每個 R^{16} 獨立地為 R^{17}-取代之或未經取代之 4 員、5 員、或 6 員雜環。在一個此類實施例中，4 員、5 員或 6 員雜環包含至少一個 N 雜原子。在一個實施例中，每個 R^{16} 獨立地為 R^{17}-取代之或未經取代之苯基。在一個實施例中，每個 R^{16} 獨立地為 R^{17}-取代之或未經取代之 5 員至 9 員雜芳基。在一個實施例中，每個 R^{16} 獨立地為 R^{17}-取代之或未經取代之 4 員、5 員、或 6 員雜芳基。在一個此類實施例中，4 員、5 員或 6 員雜芳基包含至少一個 N 或 O 雜原子。在另一此類實施例中，4 員、5 員或 6 員雜芳基包含至少一個 N 雜原子。在另一此類實施例中，4 員、5 員或 6 員雜芳基包含至少一個 O 雜原子。

【0189】在一個實施例中，每個 R^{17} 獨立地為鹵素、CN、$C(O)CH_3$、OH、OCH_3、CF_3、CHF_2、CH_2F、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、

SO_2CH_3。在另一實施例中，每個 R^{17} 獨立地為 CN、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、SO_2CH_3 或未經取代之 C_{1-3} 烷基。在一個此類實施例中，每個 R^{17} 獨立地為 CN、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、SO_2CH_3 或甲基。

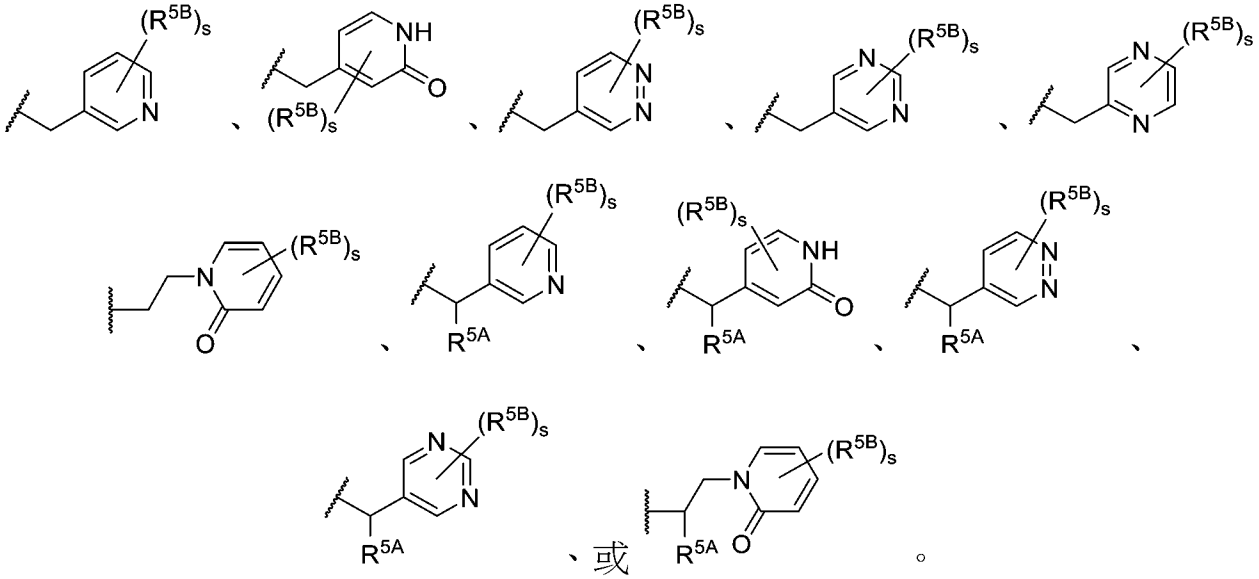
【0190】在一個實施例中，環 A 為 3 員至 6 員雜環。在一個此類實施例中，環 A 為包含一個或多個 N 雜原子之 4 員、5 員或 6 員環。在另一實施例中，環為包含至少一個 N 雜原子之 5 員至 9 員雜芳基。在一個此類實施例中，環 A 為包含至少一個 N 雜原子之 6 員雜芳基。在一個實施例中，環 A 為四氫吖唉基、硫雜環丁烷基 1,1-二氧化物、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、吡唑基、吡咔基、吡啶酮基、吡啶基、嘧啶基、嗒咔基、吡咯并吡啶基或吡唑并吡啶基。在另一實施例中，環 A 為咪唑基、異噻唑基或三唑基。在另一實施例中，A 為吡唑基、吡啶酮基、吡啶基、嘧啶基或嗒咔基。

【0191】在一個實施例中，其中 R^5 為 R^{5A}-取代之 C_{1-3} 烷基，R^5 可為具有式 (T5) 或 (T6) 之部分，其中該部分包含具有式之部分



。

【0192】在一個實施例中，其中 R^5 為 R^{5A}-取代之 C_{1-3} 烷基，R^5 可為具有式 (T5) 或 (T6) 之部分，其中該部分包含具有式之部分



【0193】在一個實施例中，其中 R^5 為 R^{5A}-取代之 C_{1-3} 烷基，R^5 可為具有式 (T1) 之部分，其中 R^{5A} 係如本文所述。其中 R^5 為具有式 (T1) 之部分，在一個實施例中，R^{5A} 為 CN、OH、$C(O)N(R^{11})_2$、$C(O)R^{11}$、SO_2R^{12}、$NR^{13}R^{14}$、R^{5B}-取代之或未經取代之 四氫吖唉基、或 R^{5B}-取代之或未經取代之氧雜環丁烷基。其中 R^5 為具有式 (T1) 之部分，在一個實施例中，R^{5A} 為 $NR^{13}R^{14}$，其中 R^{13} 及 R^{14} 獨立地為氫、R^{15}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 烷基、R^{15}-取代之或未經取代之 C_{3-6} 環烷基、或 R^{15}-取代之或未經取代之 3 員至 6 員雜環。在一個實施例中，R^{13} 及 R^{14} 中之一者為氫。在另一實施例中，R^{13} 及 R^{14} 中之至少一者為 R^{15}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 烷基。在一個此類實施例中，R^{13} 及 R^{14} 中之至少一者為甲基。在另一實施例中，R^{13} 及 R^{14} 中之至少一者為 R^{15}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基。其中 R^{13} 及 R^{14} 中之至少一者為 R^{15}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基，R15 可為 $C(O)CH_3$、OH、OCH_3、CF_3、CHF_2、CH_2F、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、R^{16}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基、R^{16}-取代之或未經取代之 C_{3-6} 環烷基、R^{16}-取代之或未經取代之 3 員至 6 員雜環、R^{16}-取代之或未經取代之 5 員至 9 員芳基、或 R^{16}-取代之或未經取代之 5 員至 9 員雜芳基。

【0194】本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽之一個實施例中，R^5 為 R^{5A}-取代之或未經取代之 C_{3-10} 環烷基。在一個此類實施例中，R^5 為 R^{5A}-取代之 C4-6 單環環烷基。在另一此類實施例中，R^5 為 R^{5A}-取代之 C7-10 雙環環烷基，其中該等環中之至少一者為環烷基部分。在一個實施例中，C3-5 環烷基螺接於另一個環之碳。

【0195】在一個實施例中，R^5 為 R^{5A}-取代之或未經取代之 3 員至 10 員雜環。在一個此類實施例中，R^5 為 R^{5A}-取代之 3 員至 7 員單環雜環。在另一此類實施例中，R^5 為 R^{5A}-取代之 7 員至 10 員雙環雜環，其中該等環中之至少一者為雜環部分。在一個實施例中，3 員至 5 員雜環螺接於另一個環之碳。

【0196】在一個實施例中，R^5 為 R^{5A}-取代之或未經取代之 5 員至 10 員雜芳基。在一個此類實施例中，R^5 為 R^{5A}-取代之 5 員或 6 員單環雜芳基。在另一此類實施例中，R^5 為 R^{5A}-取代之 7 員至 10 員雙環雜芳基，其中該等環中之至少一者為雜芳基部分。

【0197】在一個實施例中，R^5 為 R^{5A}-取代之或未經取代之環戊吡啶基、R^{5A}-取代之或未經取代之吡咯并吡啶基、吡唑并吡啶基、或咪唑并吡啶基。

【0198】在一個實施例中，R^6 及 R^{6A} 獨立地為氫或R^{6B}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 烷基。在另一實施例中，R^6 及 R^{6A} 獨立地為氫、$NR^{13}R^{14}$、或 R^{6B}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 烷基。在又一實施例中，R^6 及 R^{6A} 獨立地為氫、鹵素、或 R^{6B}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 烷基。在一個實施例中，R^6 為 R^{6B}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基。在一個實施例中，R^6 為 R^{6B}-取代之C_{1-3} 烷基。在一個實施例中，R^{6A} 為 R^{6B}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基。在一個實施例中，R^{6A} 為 R^{6B}-取代之C_{1-3} 烷基。在一個實施例中，R^6 及 R^{6A} 中之至少一者獨立地為氫。

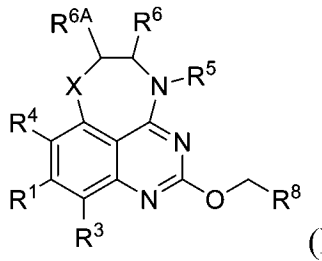
在一個實施例中，R^6 為氫。在另一實施例中，R^6 及 R^{6A} 中之至少一者獨立地為 R^{6B}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基，其中 R^{6B} 為鹵素、CN 或 OH。在一個此類實施例中，R^6 及 R^{6A} 中之一者為氫且另一者為 R^{6B}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基。在一個此類實施例中，R^{6B} 為鹵素、CN 或 OH。在一個實施例中，R^6 為甲基、CH2CN 或 CH2OH 且 R^{6A} 為氫。在一個實施例中，R^{6A} 為甲基、CH2CN 或 CH2OH 且 R^6 為氫。

【0199】 在一個實施例中，R^{6B} 為鹵素、CN、OH 或 OCH_3。在一個實施例中，R^{6B} 為 CF_3、CHF_2、或 CH_2F。在一個實施例中，R^{6B} 為 或未經取代之 C_{1-3} 烷基。在一個實施例中，R^{6B} 為 CN。

【0200】 在一個此類實施例中，R^1 係如本文所述。在另一此類實施例中，R^1 為具有式 (A1)、(A2) 或 (B) 之部分。在另一此類實施例中，R^2 為具有式 (H)、(J)、(K)、(L)、(M)、(N)、(O) 或 (P) 之部分。

【0201】 在另一此類實施例中，化合物為式 (II) 化合物，其具有式；

【0202】 在一個實施例中，式 (I) 化合物具有下式：

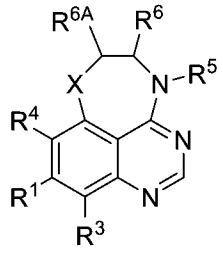


(II)，

或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 為具有式 (A1)、(A2) 或 (B) 之部分；R^8 為具有式 (D1)、(D2)、(D3)、(E)、(G) 或 (G1) 之部分；並且 X 為 O。在式 (II) 化合物之另一實施例中，R^1 為具有式 (A1) 或 (A2) 之部分；R^8 為具有式 (D1)、(D2)、(D3)、(E)、(G) 或 (G1)

之部分；並且 X 為 O。在又一實施例中，R^1 為具有式 (B) 之部分；R^8 為具有式 (D1)、(D2)、(D3)、(E)、(G) 或 (G1) 之部分；並且 X 為 O。在一些此類實施例中，R^5 為具有 (T1)、(T2)、(T3)、(T4)、(T5) 或 (T6) 之部分。

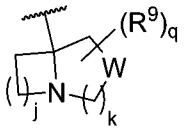
【0203】 在一個實施例中，式 (I) 化合物具有下式：

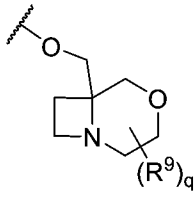


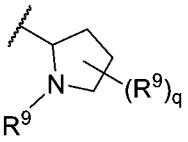
(III)，

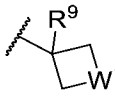
或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 為具有式 (A1)、(A2) 或 (B) 之部分；並且 X 為 O。在式 (III) 化合物之另一實施例中，R^1 為具有式 (A1) 或 (A2) 之部分；並且 X 為 O。在又一實施例中，R^1 為具有式 (B) 之部分；並且 X 為 O。在一些此類實施例中，R^5 為具有 (T1)、(T2)、(T3)、(T4)、(T5) 或 (T6) 之部分。

【0204】 在一個實施例中，本文所述之化合物之 R^8 為：



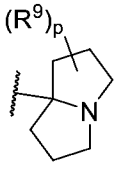
(D)、


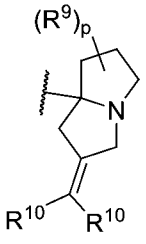
(D6)、


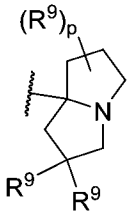
(G) 或


(E)。

【0205】 在一個實施例中，本文所述之化合物之 R^8 為：

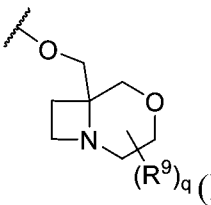


(D1)、


(D2) 或


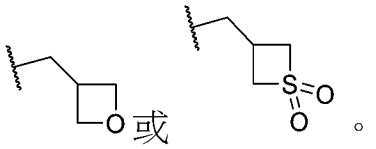
(D3)。

【0206】 在另一實施例中，本文所述之化合物之 R^8 為：



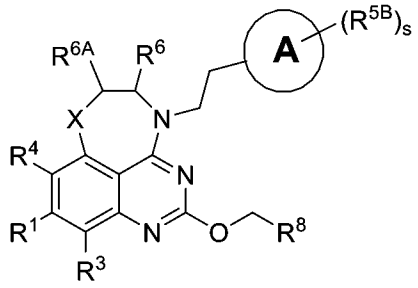
(D6)。

【0207】在一個實施例中，本文所述之化合物之 R^8 為：

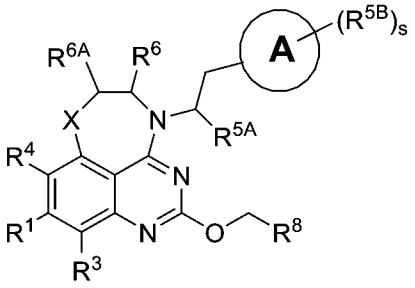


或 。

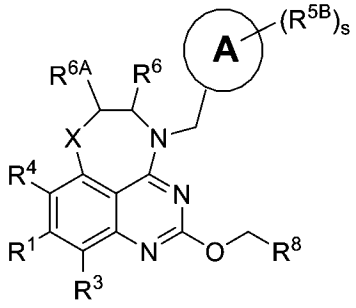
【0208】本文進一步提供具有下式之化合物：



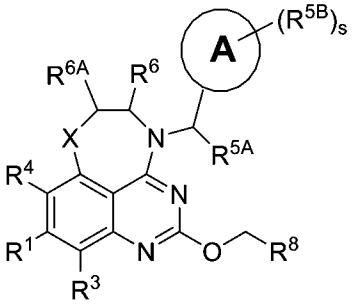
(IV)、



(IVa)、



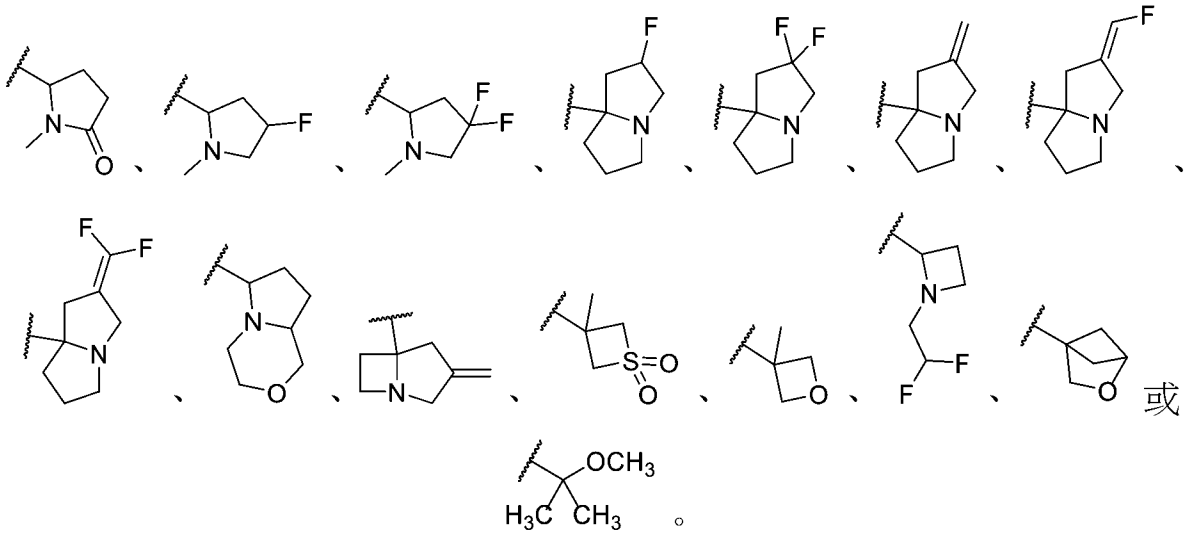
(IVb) 或



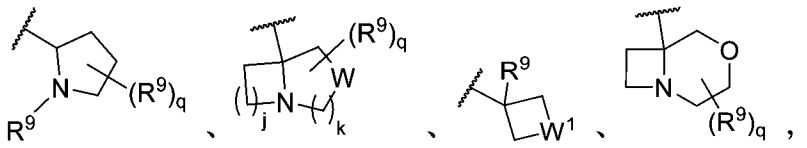
(IVc)，

或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽

其中 R^1、R^3、R^4、R^5、R^{5A}、R^{5B}、R^6、R^{6A}、R^8、X 及環 A 係如本文所定義。在具有式 (II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IV)、(IVa)、(IVb) 或 (IVc) 之化合物之一個實施例中，R^8 為：

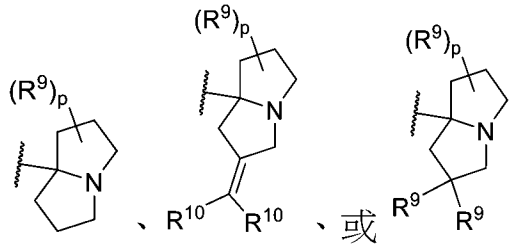


【0209】在具有式 (I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IV)、(IVa)、(IVb) 或 (IVc) 之化合物之另一實施例中，R^8 為：



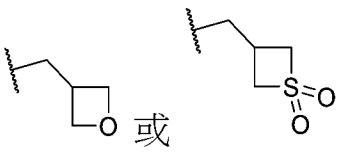
其中 R9、W、W1、q、j 及 k 係如本文所述。

【0210】在具有式 (I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IV)、(IVa)、(IVb) 或 (IVc) 之化合物之另一實施例中，R^8 為：

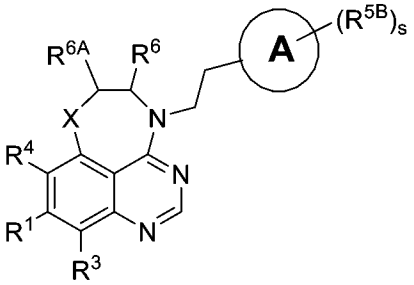


其中 R9 及 R10 係如本文所述。

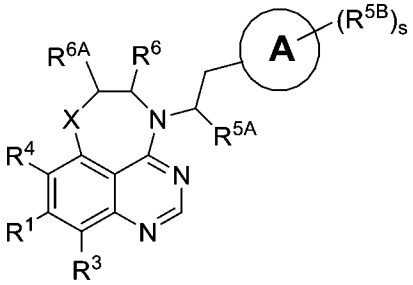
【0211】在具有式 (I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IV)、(IVa)、(IVb) 或 (IVc) 之化合物之另一實施例中，R^8 為：



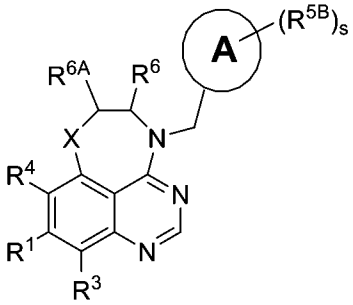
【0212】本文進一步提供具有下式之化合物：



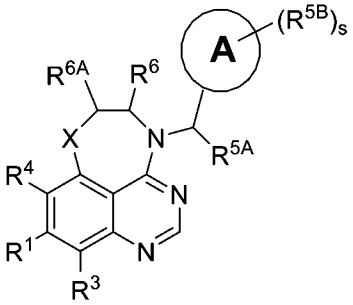
(V)、



(Va)、



(Vb) 或

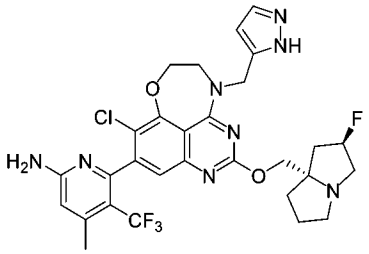
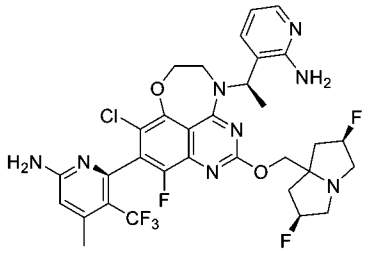
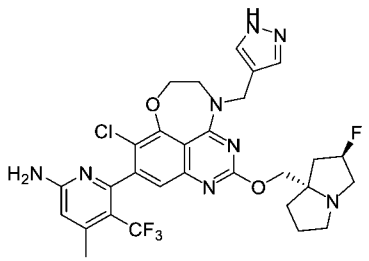
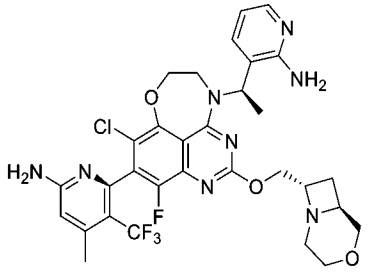


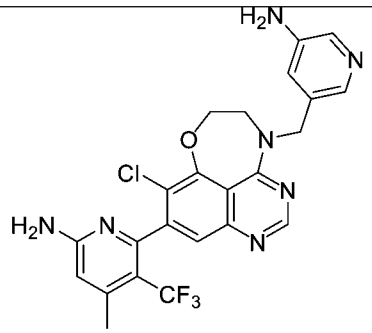
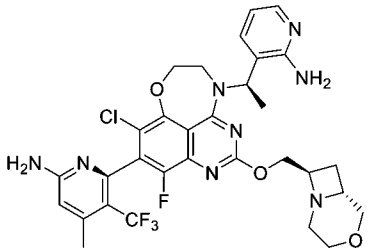
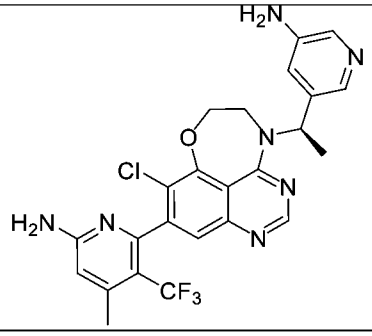
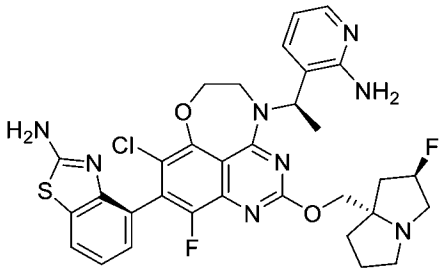
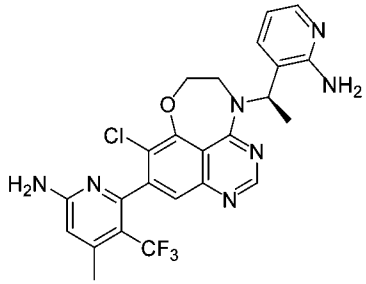
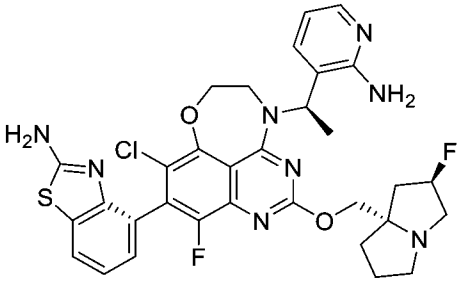
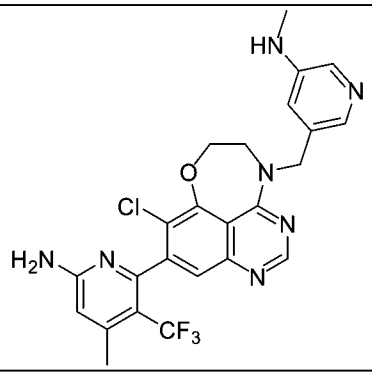
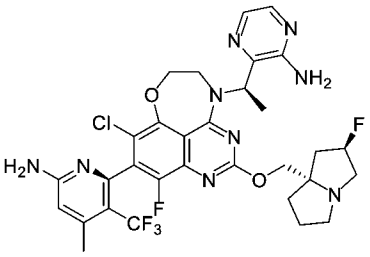
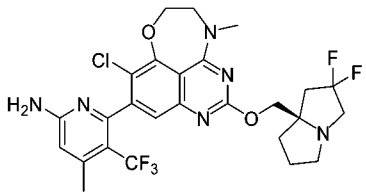
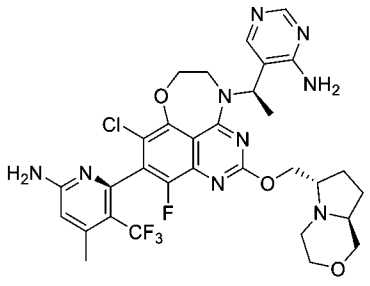
(Vc)，

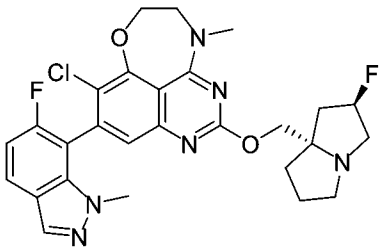
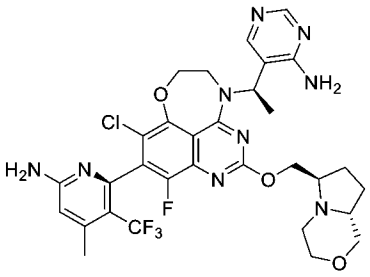
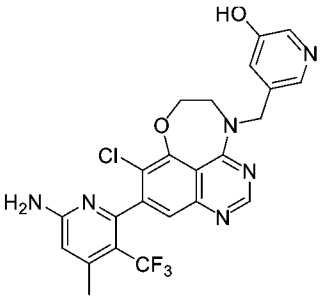
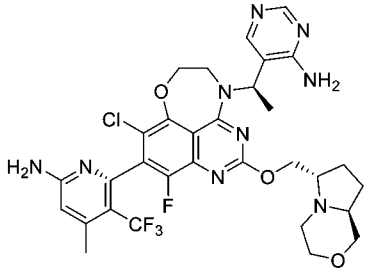
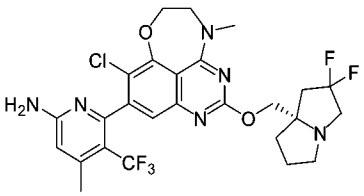
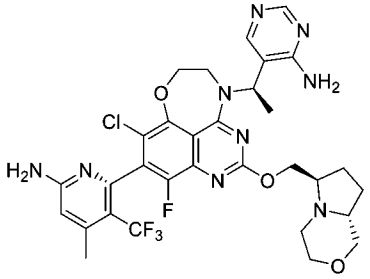
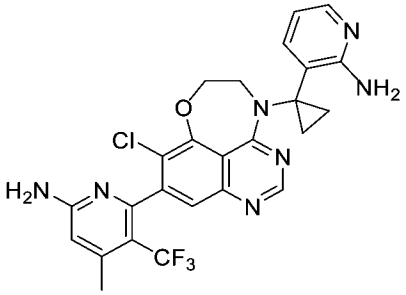
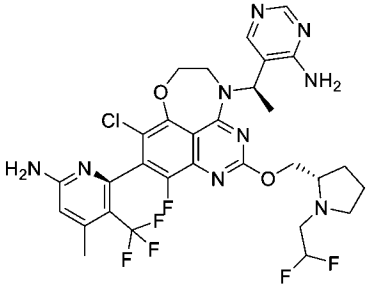
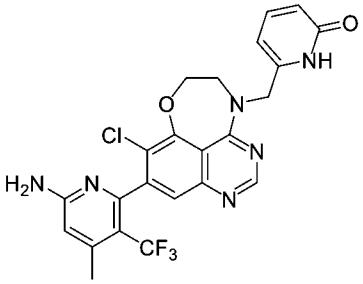
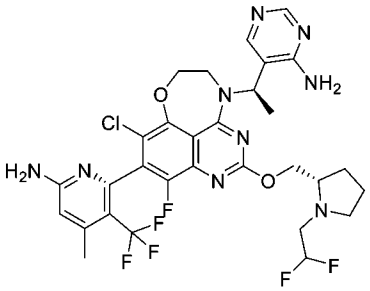
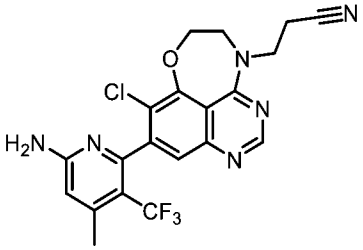
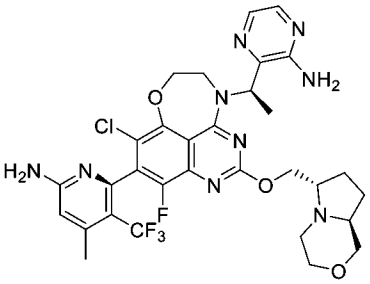
或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 R1、R^3、R^4、R^5、R^{5A}、R^{5B}、R^6、R^{6A}、R^8、X 及環 A 係如本文所定義。

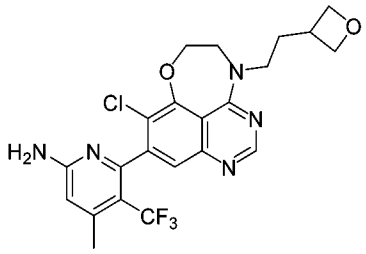
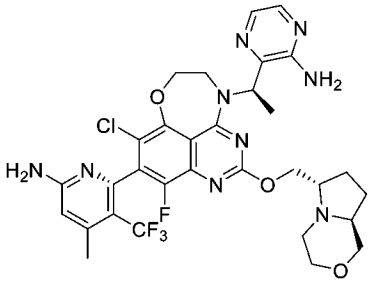
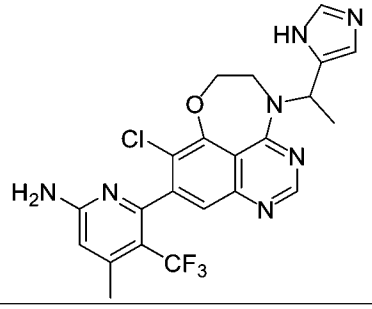
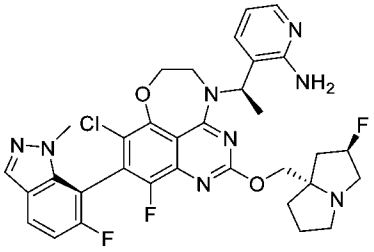
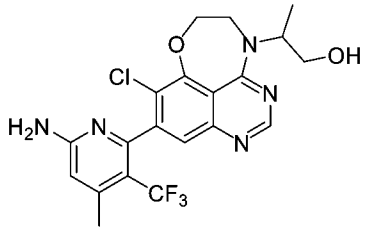
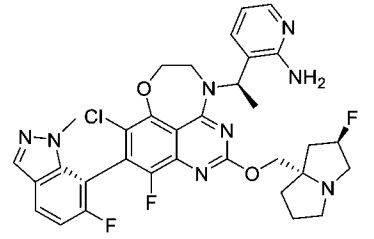
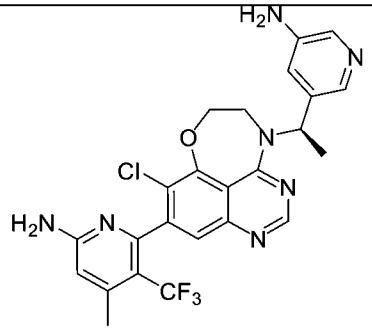
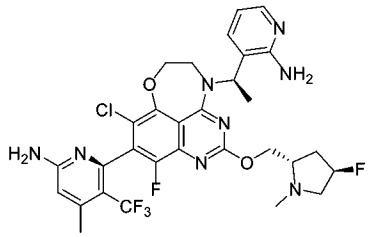
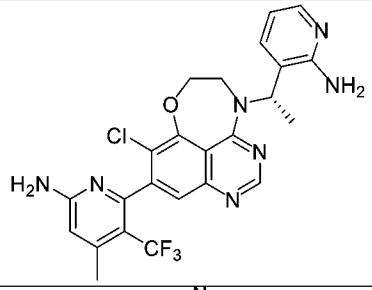
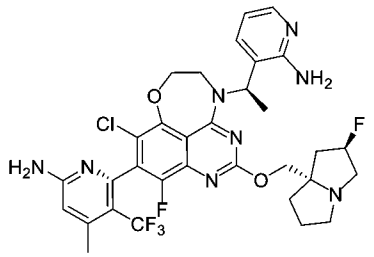
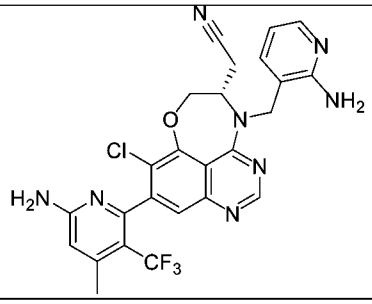
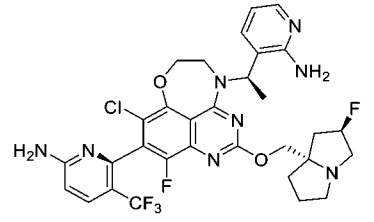
【0213】在一個實施例中，式 (I)、(II) 或 (III) 之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽為表 1 之化合物。

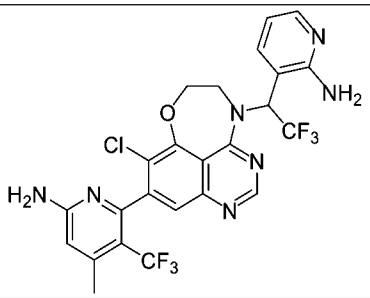
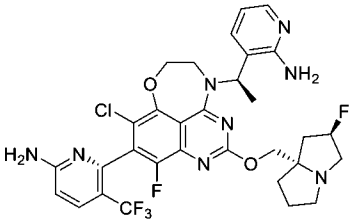
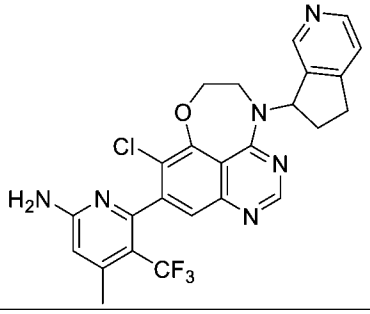
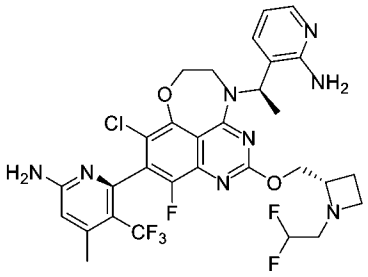
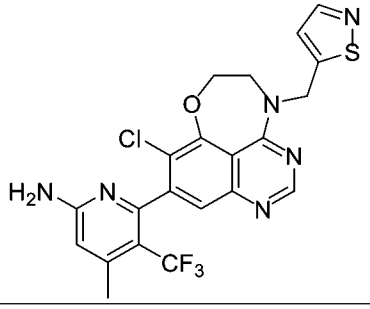
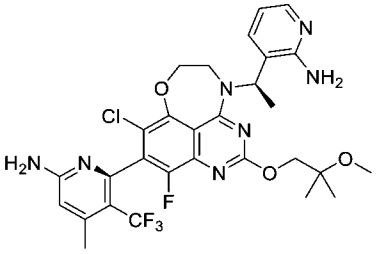
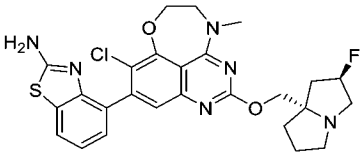
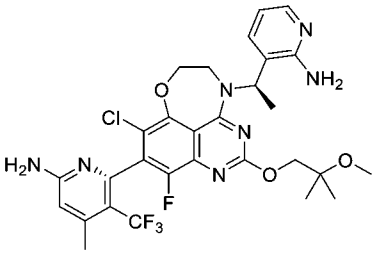
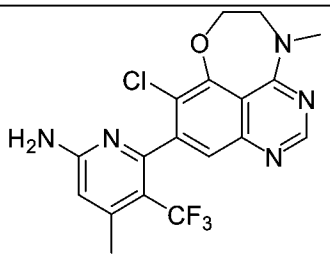
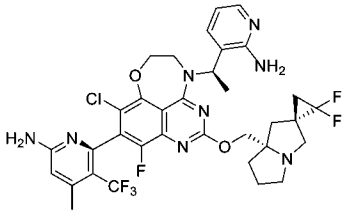
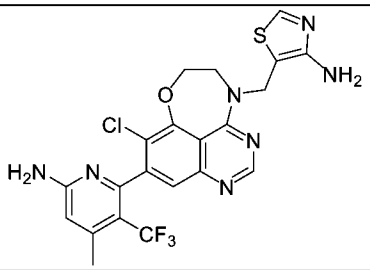
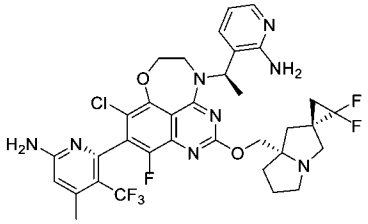
【0214】**表 1：**

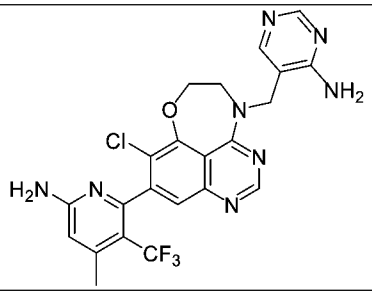
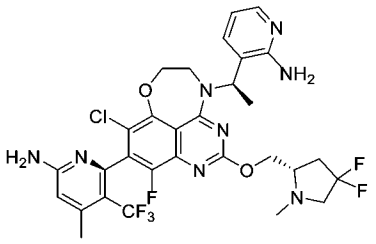
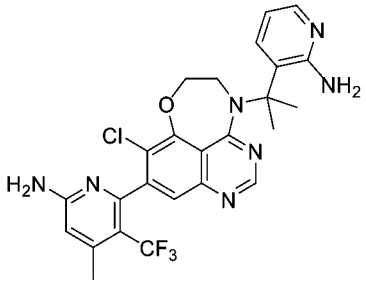
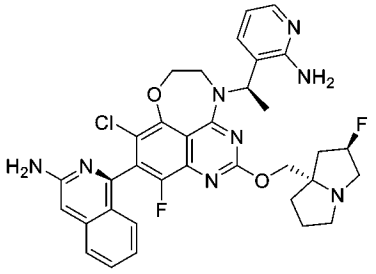
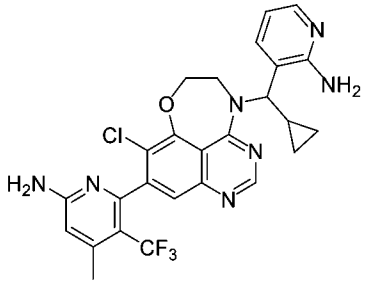
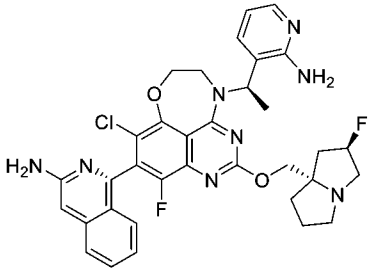
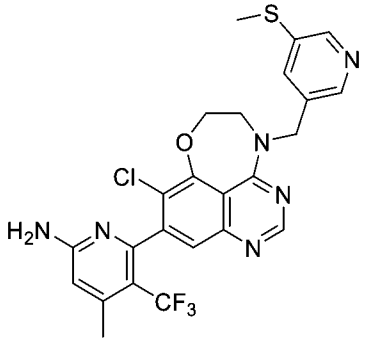
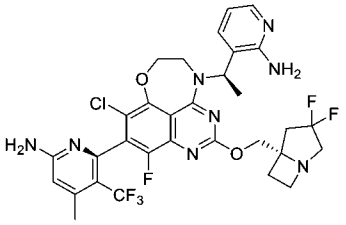
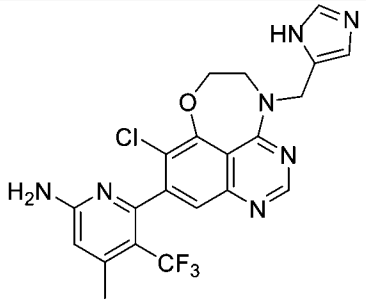
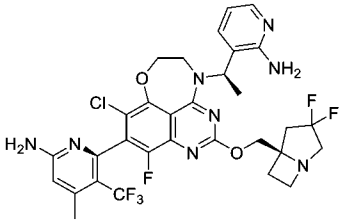
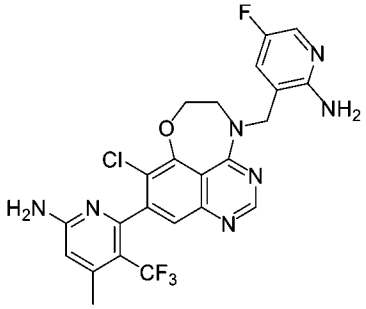
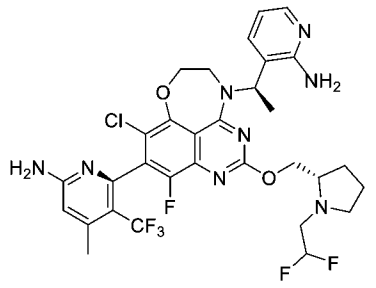
實例編號	結構	實例編號	結構
1		**98b**	
2		**99a**	

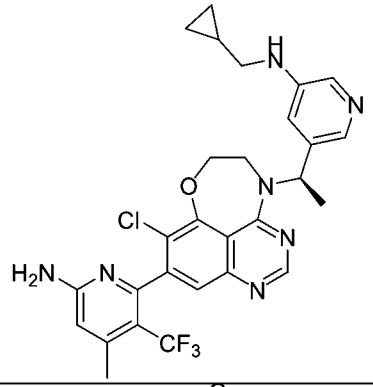
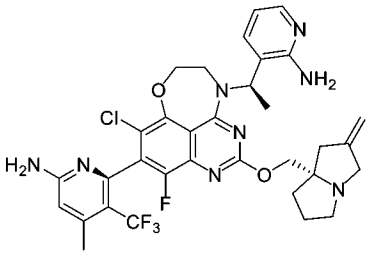
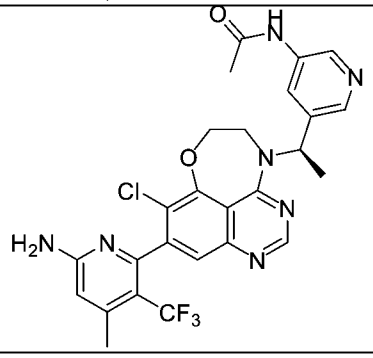
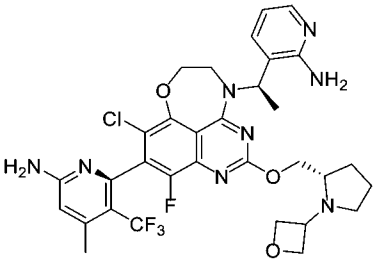
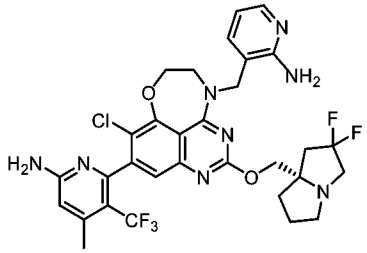
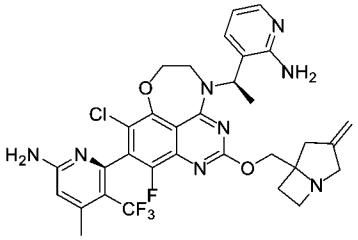
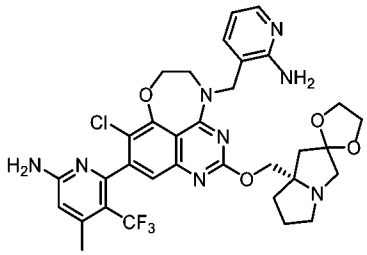
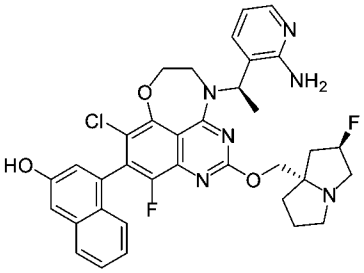
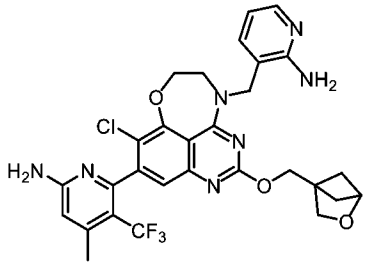
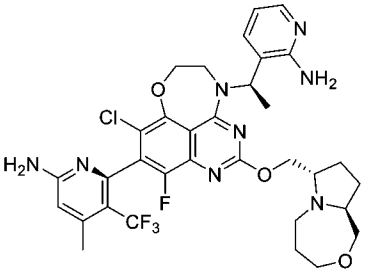
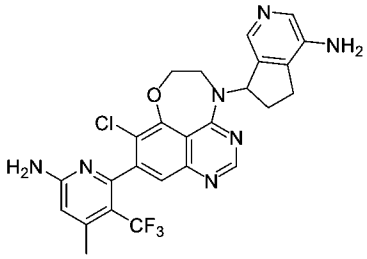
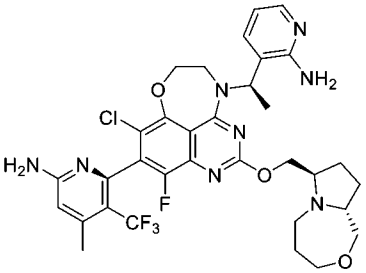
3		**99b**	
4		**100a**	
5		**100b**	
6		**101**	
7		**102a**	

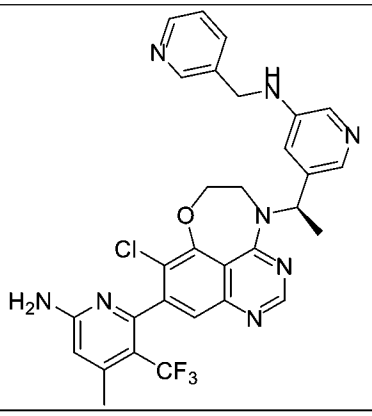
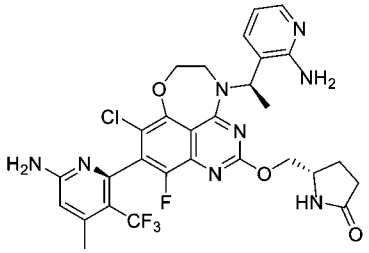
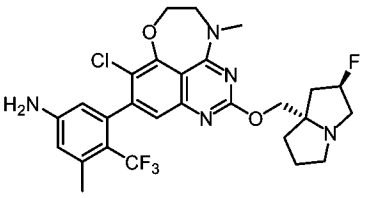
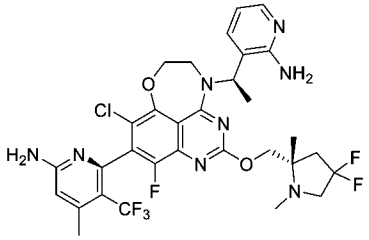
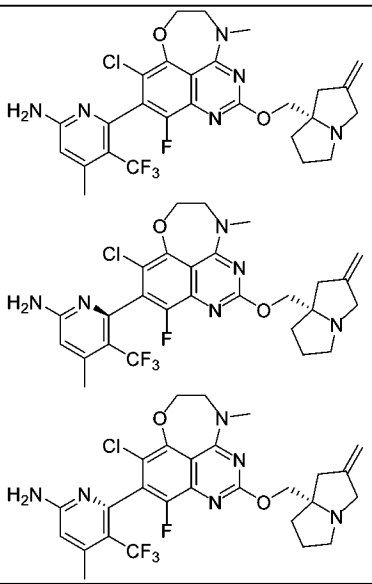
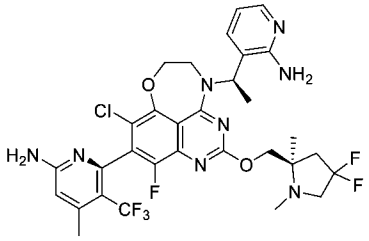
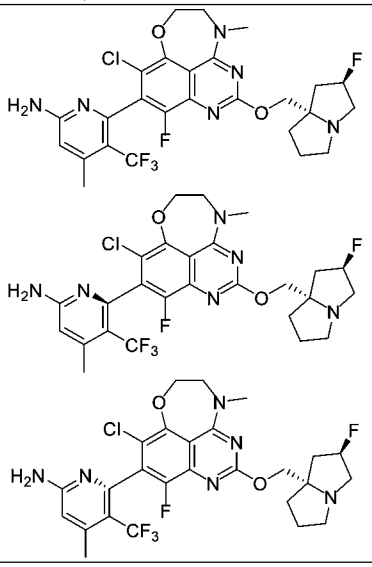
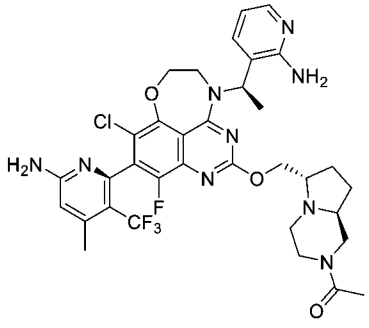
8		**102b**	
9		**102c**	
10		**102d**	
11		**103a**	
12		**103b**	
13		**104a**	

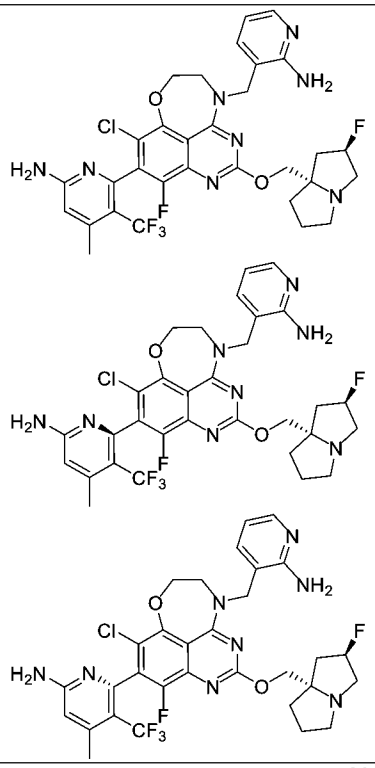
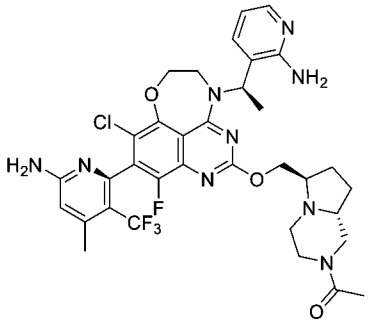
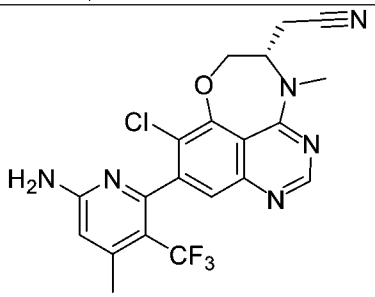
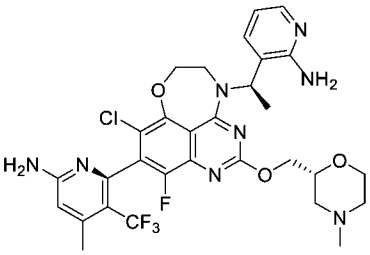
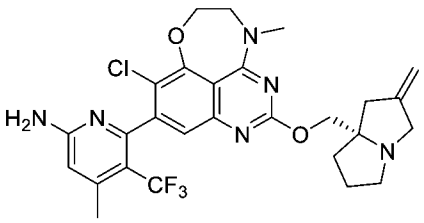
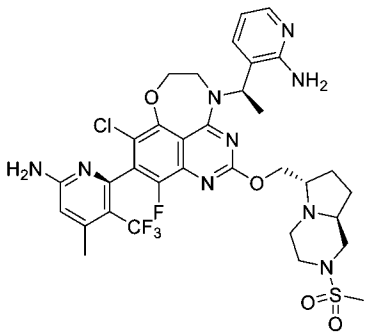
14		**104b**	
15		**105a**	
16		**105b**	
17		**106**	
18		**107**	
19		**108a**	

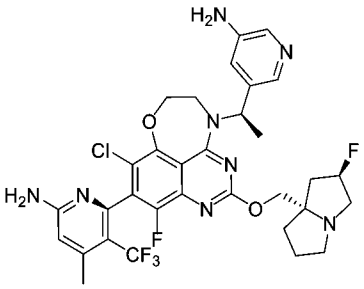
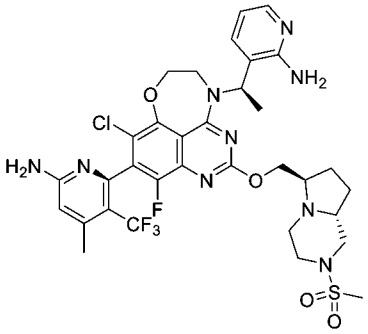
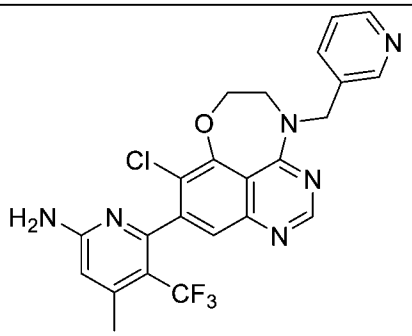
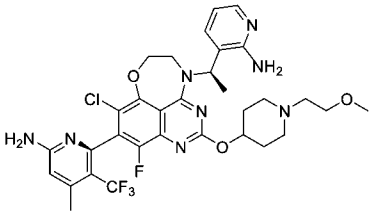
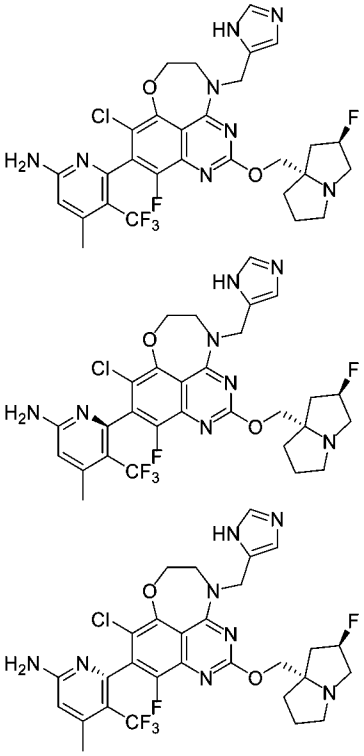
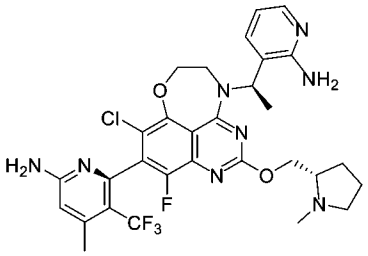
20		**108b**	
21		**109**	
22		**110a**	
23		**110b**	
24		**111a**	
25		**111b**	

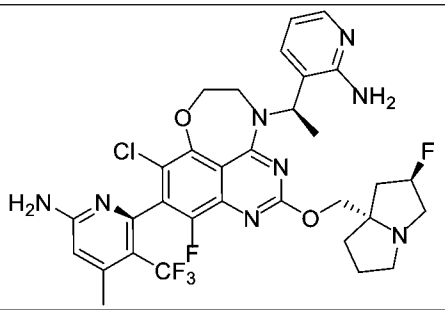
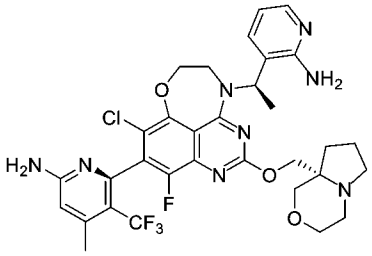
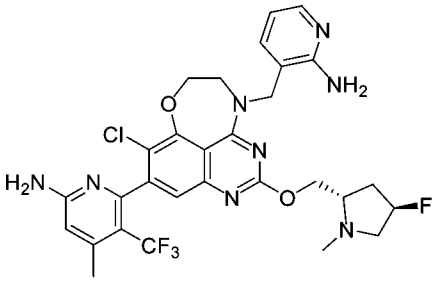
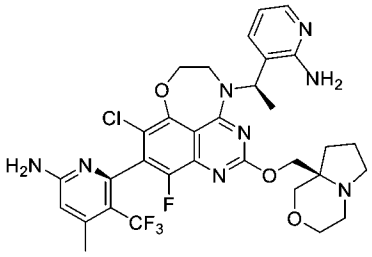
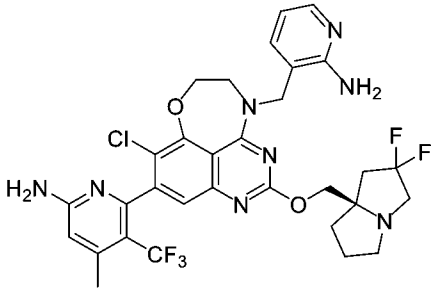
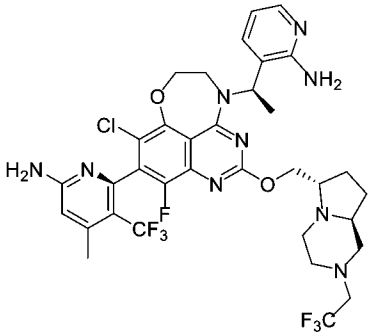
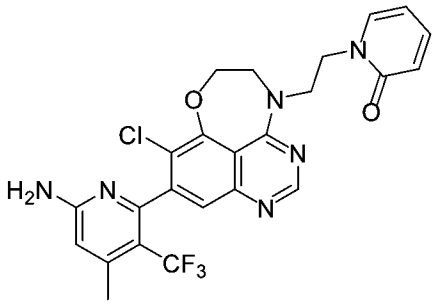
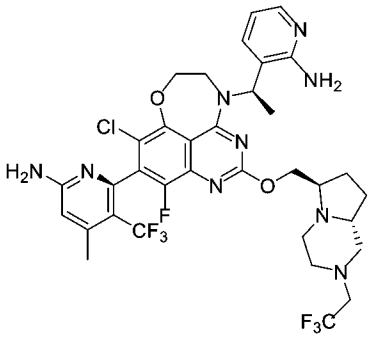
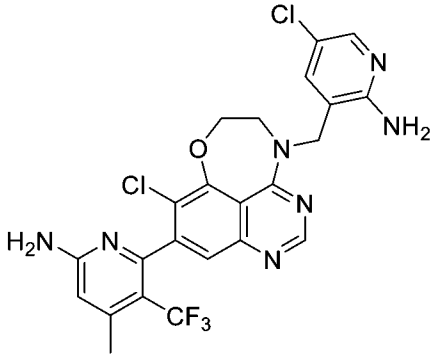
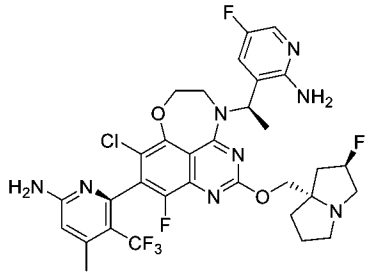
26		**112**	
27		**113a**	
28		**113b**	
29		**114a**	
30		**114b**	
31		**115**	

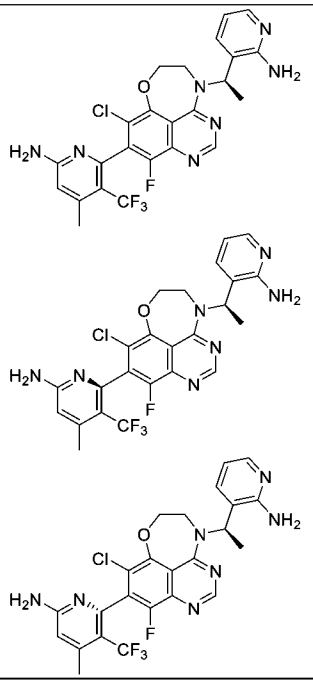
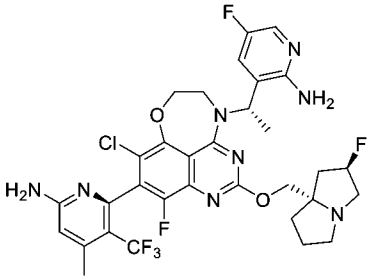
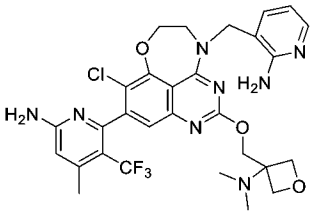
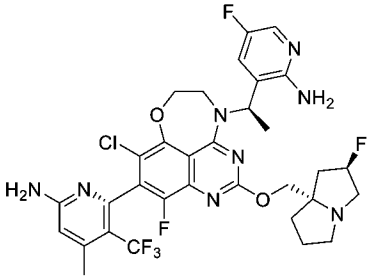
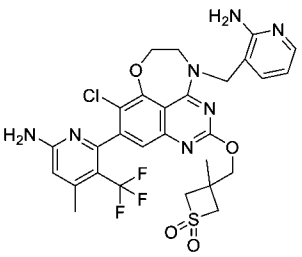
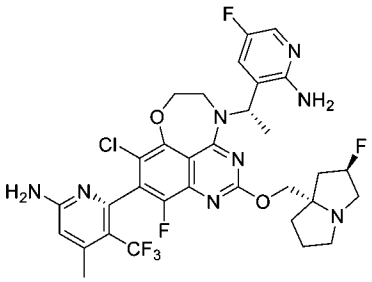
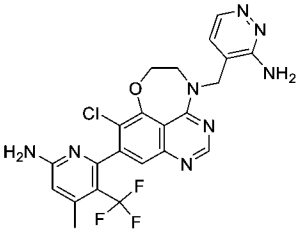
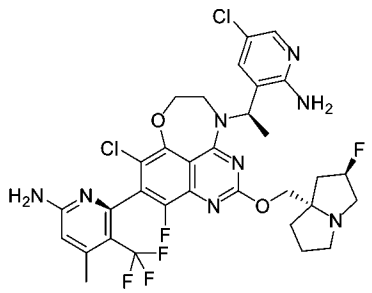
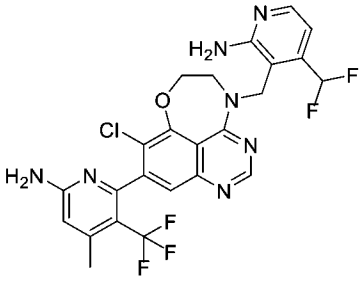
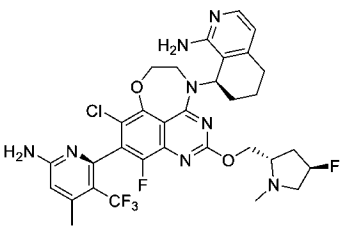
32		**116**	
33		**117**	
34		**118**	
35		**119**	
36		**120a**	
37		**120b**	

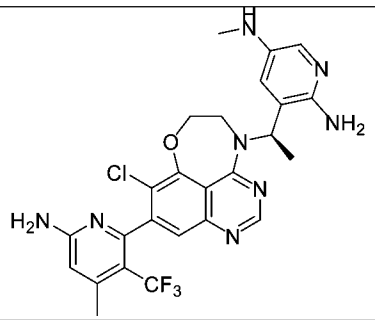
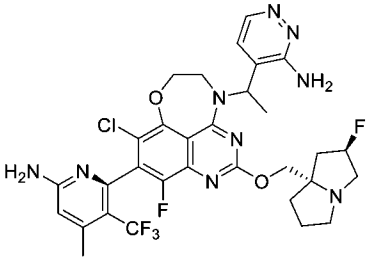
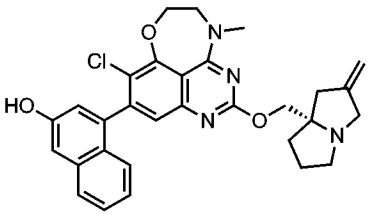
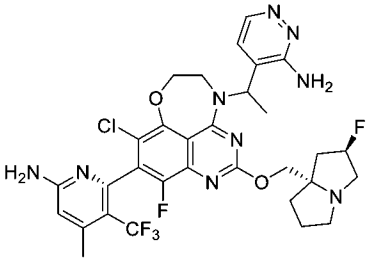
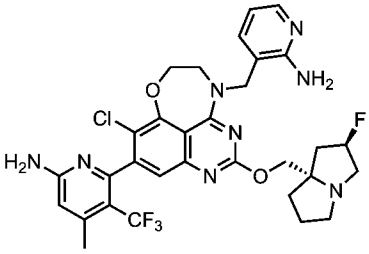
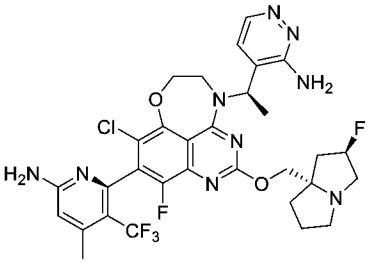
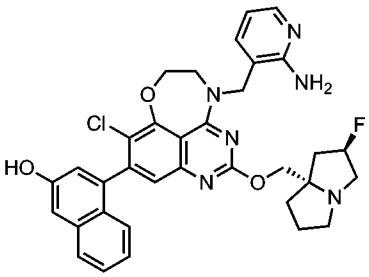
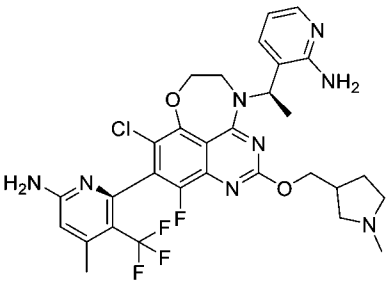
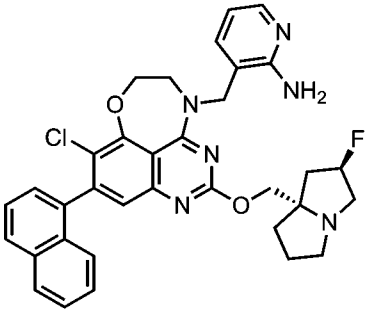
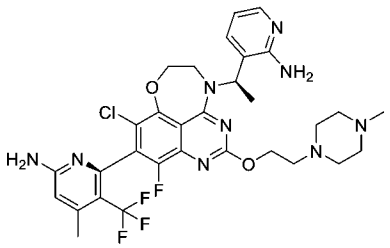
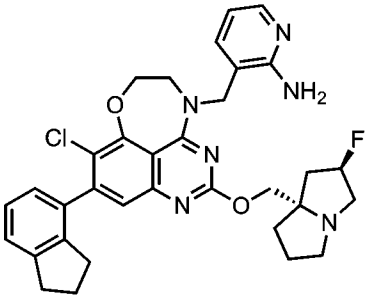
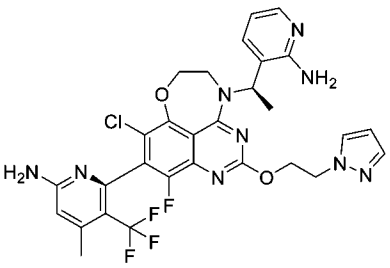
38		**121**	
39		**122a**	
40 **40a** **40b**		**122b**	
41 **41a** **41b**		**123a**	

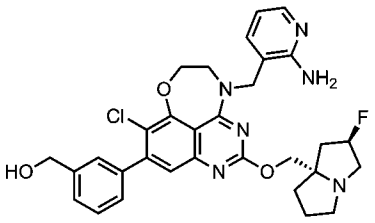
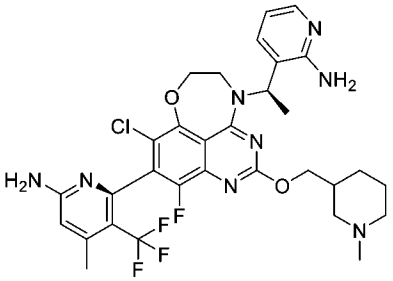
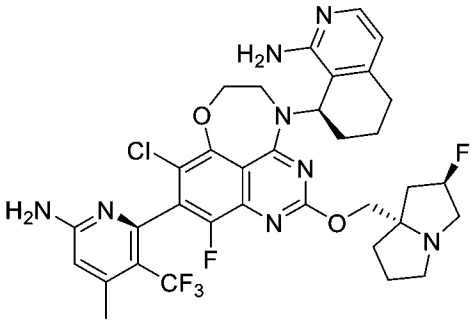
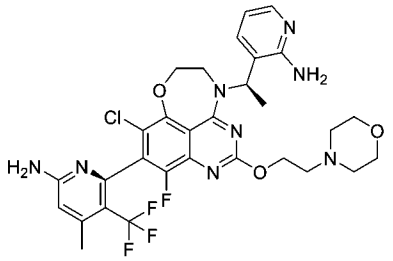
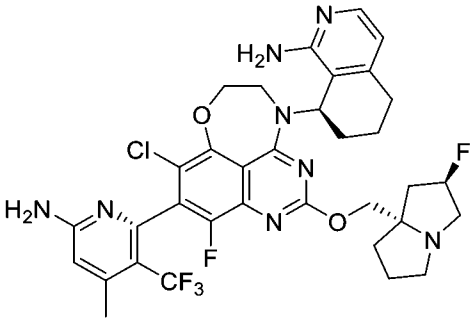
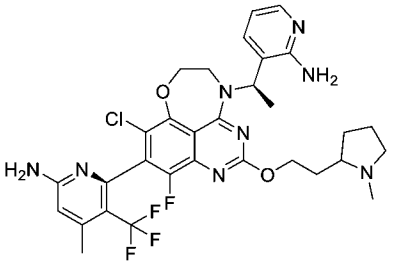
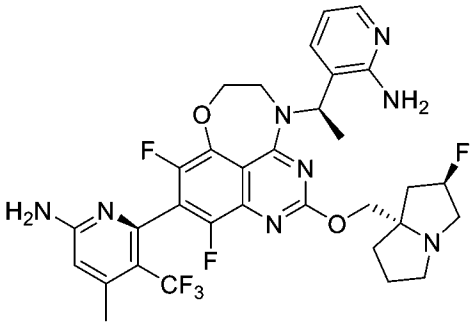
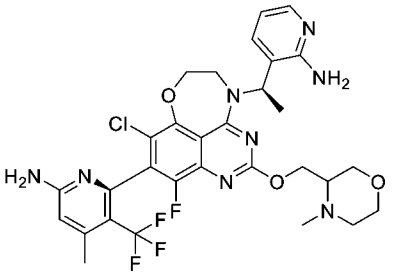
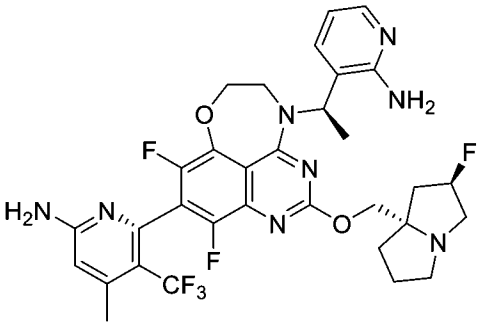
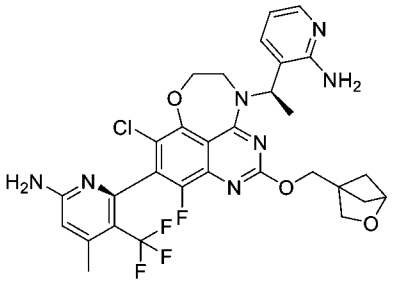
42 **42a** **42b**		**123b**	
43		**124**	
44		**125a**	

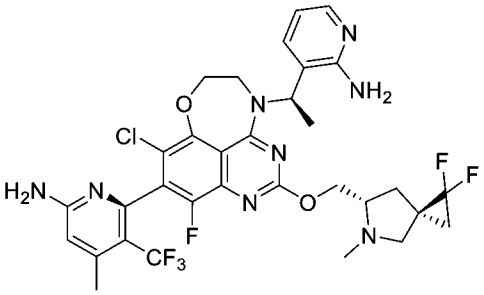
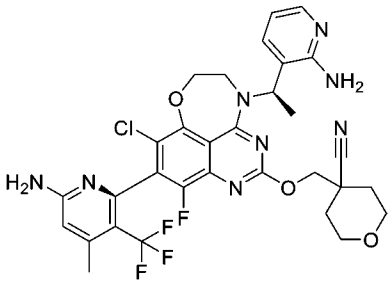
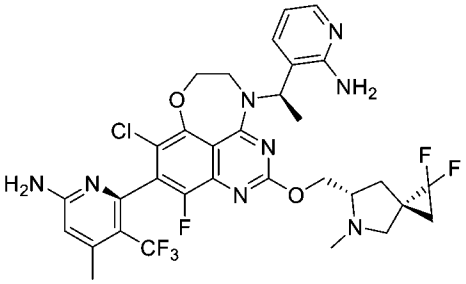
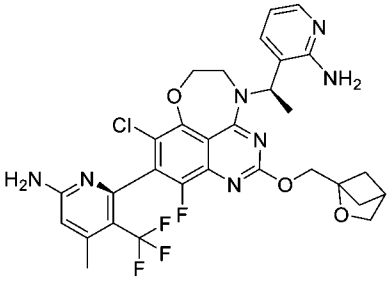
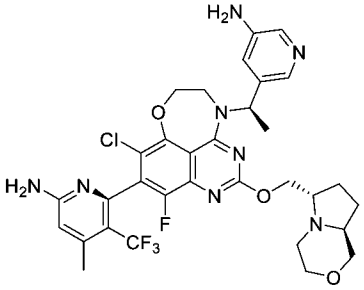
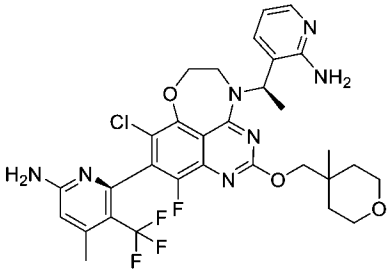
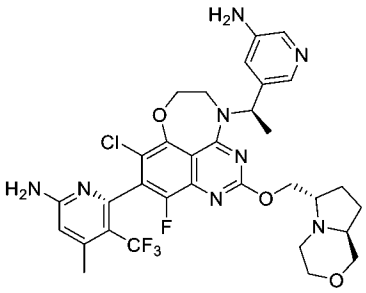
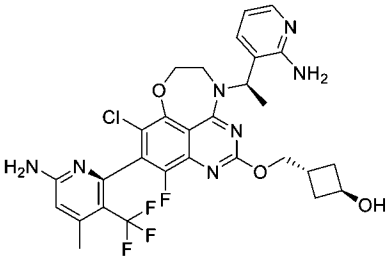
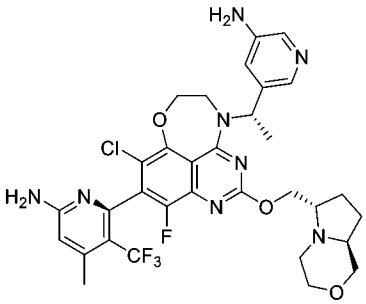
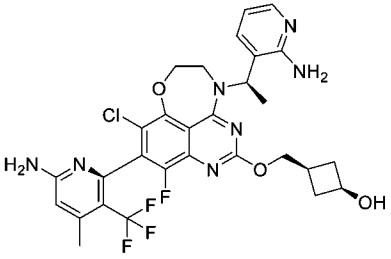
45		**125b**	
46		**126**	
47 **47a** **47b**		**127**	

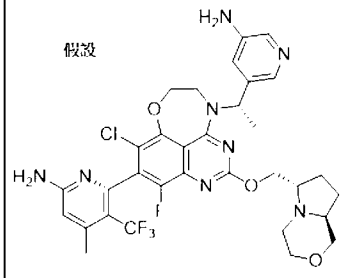
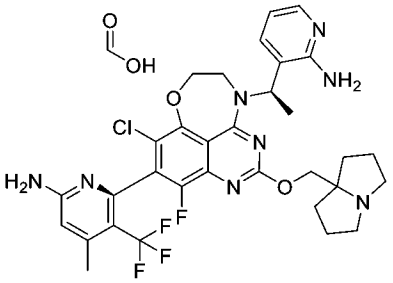
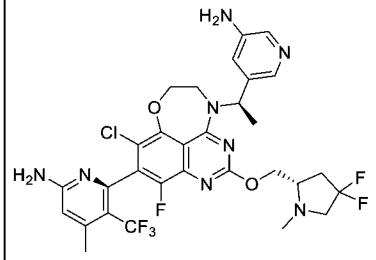
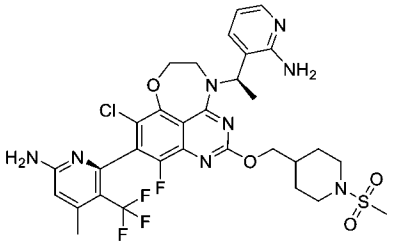
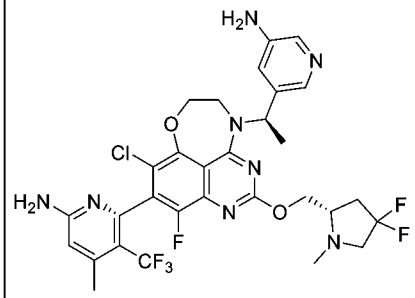
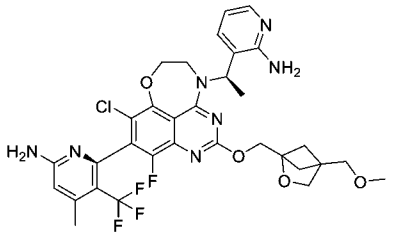
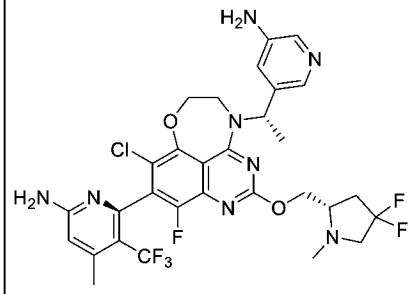
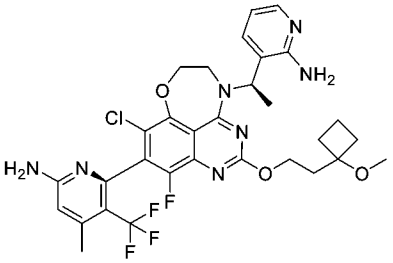
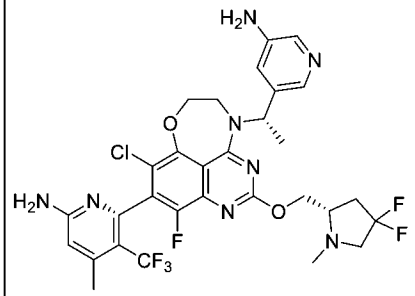
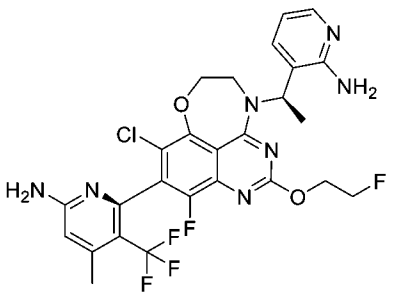
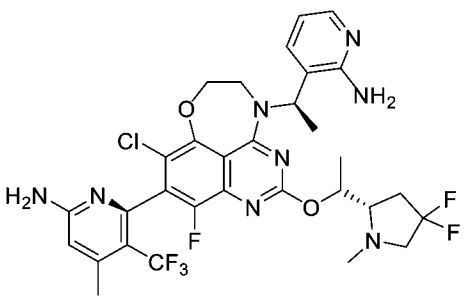
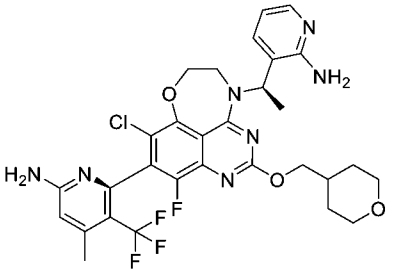
48		**128a**	
49		**128b**	
50		**129a**	
51		**129b**	
52		**130a**	

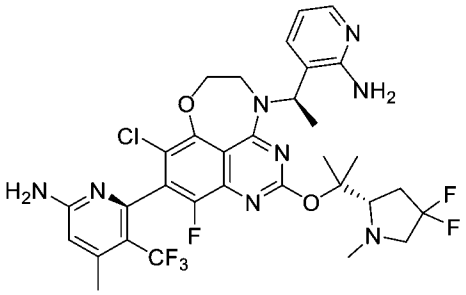
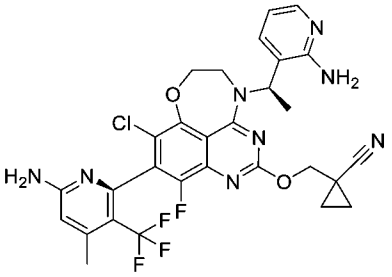
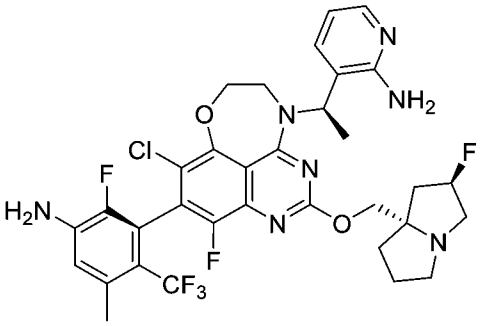
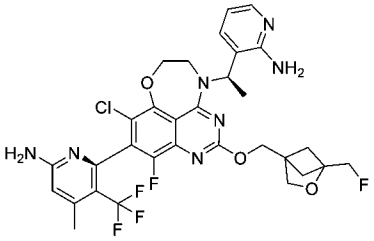
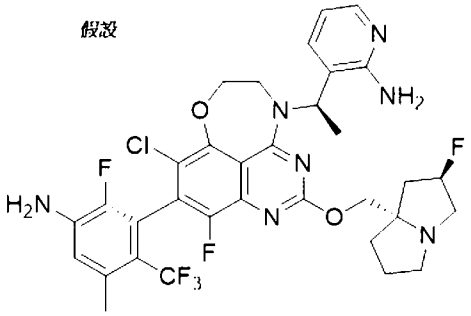
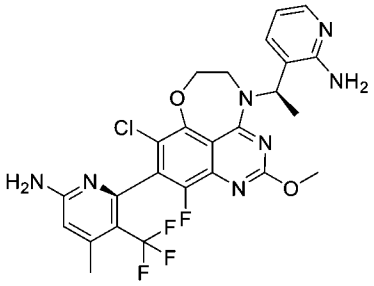
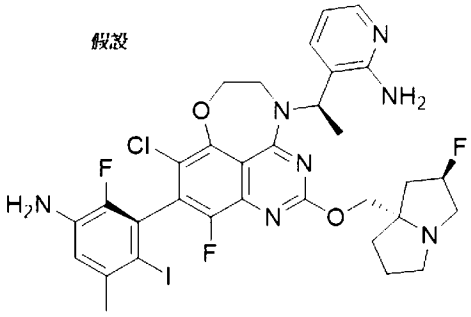
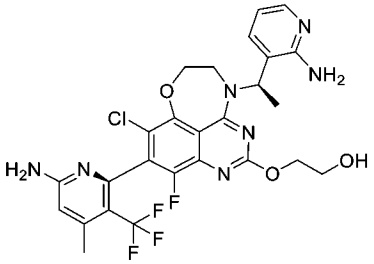
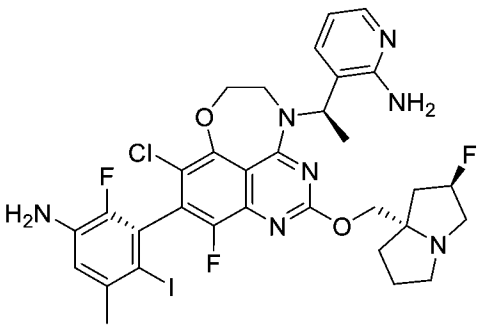
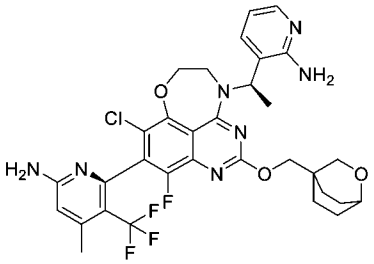
53 **53a** **53b**		**130b**	
54		**130c**	
55		**130d**	
56		**131**	
57		**132**	

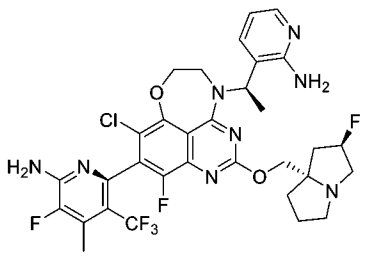
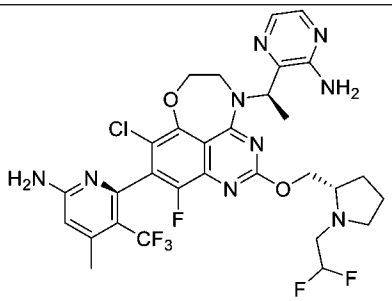
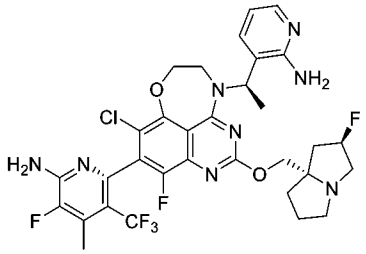
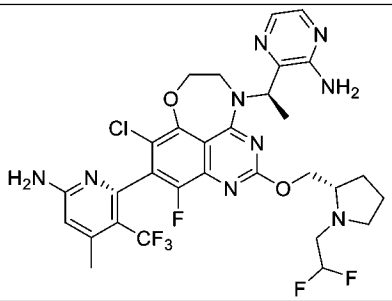
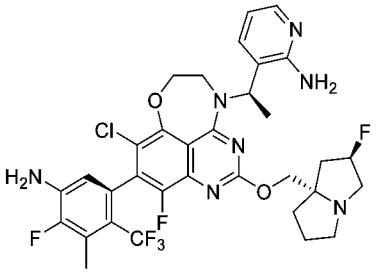
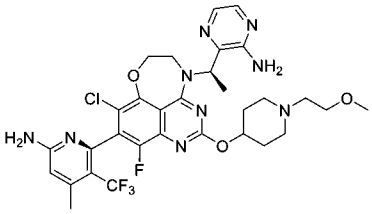
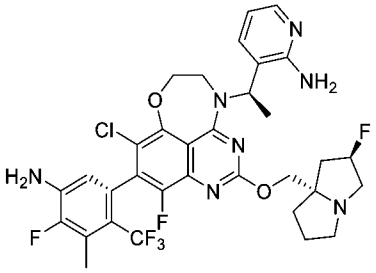
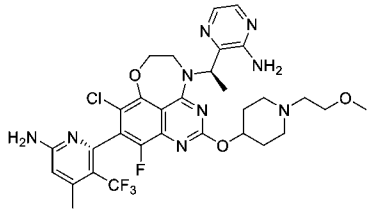
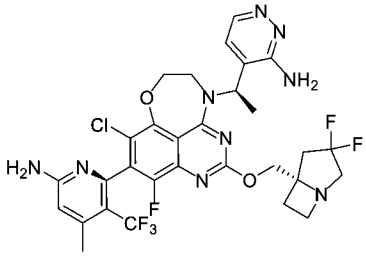
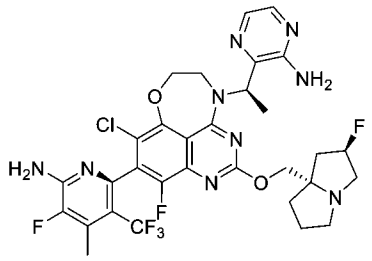
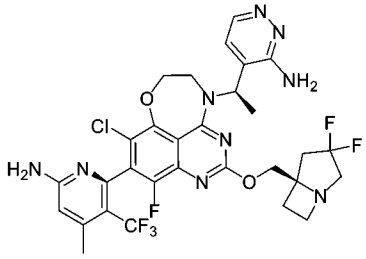
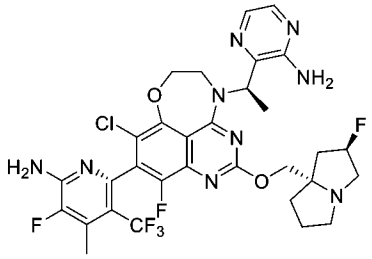
58		**133a**	
59		**133b**	
60		**133c**	
61		**134**	
62		**135**	
63		**136**	

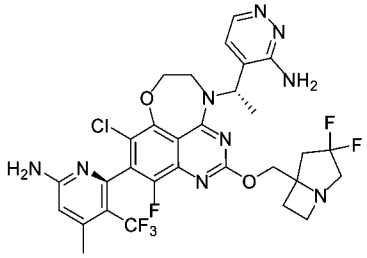
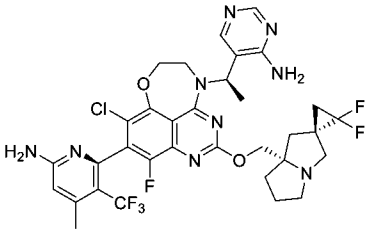
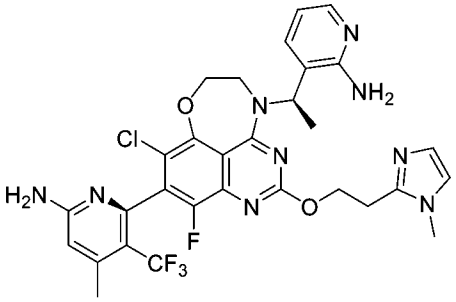
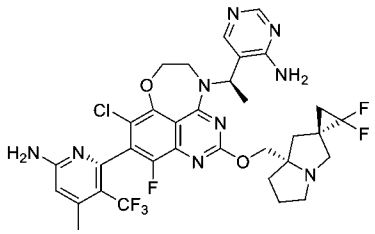
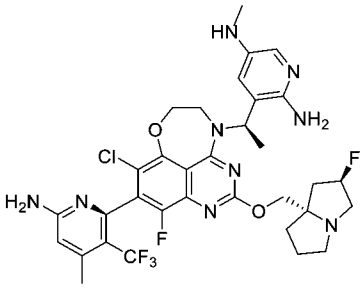
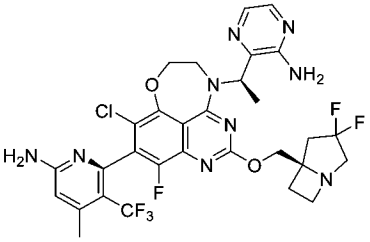
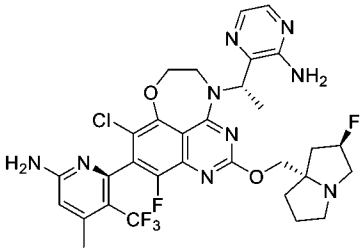
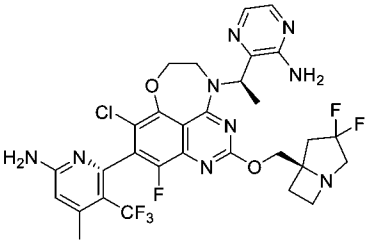
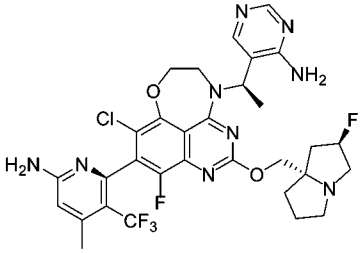
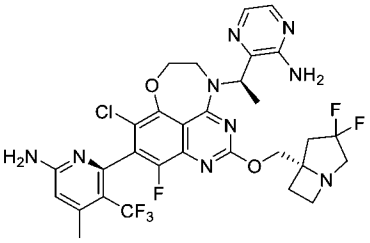
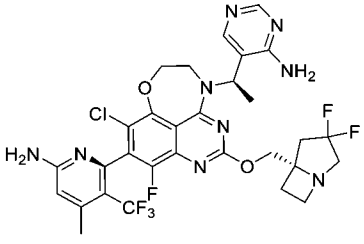
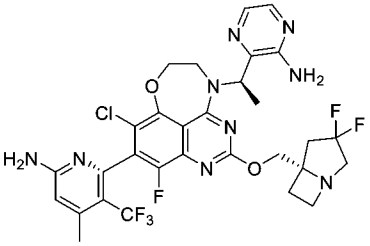
64		**137**	
65a		**138**	
65b		**139**	
66a		**140**	
66b		**141**	

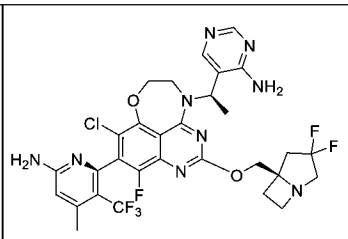
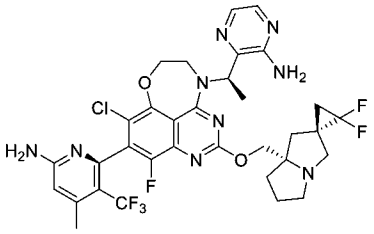
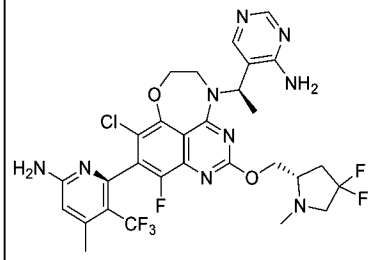
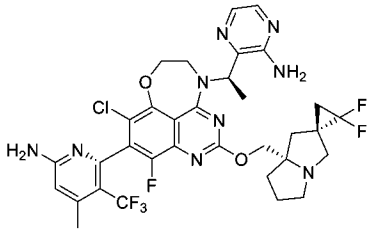
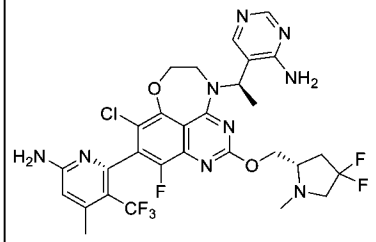
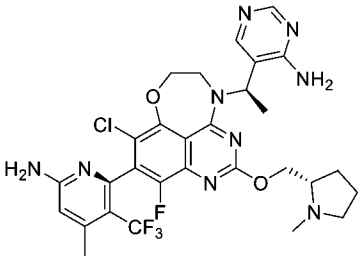
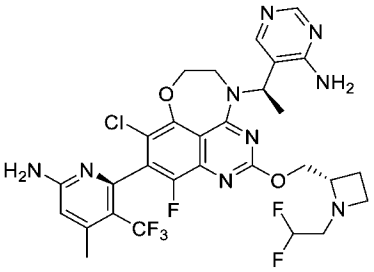
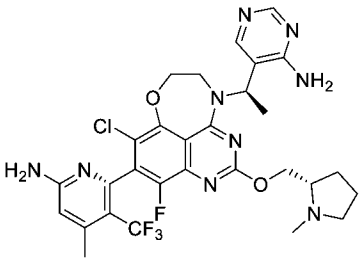
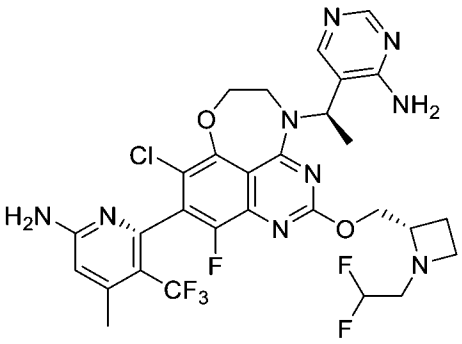
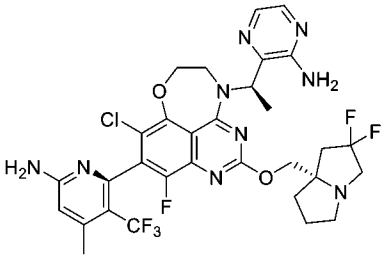
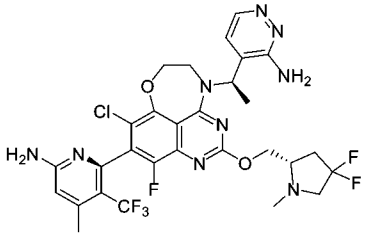
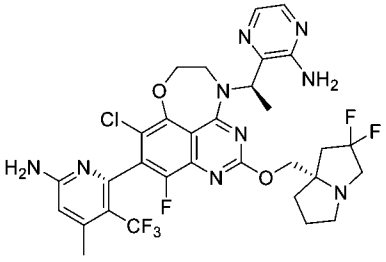
67		**142**	
68		**143**	
69a		**144**	
69b		**145**	
69c		**146**	

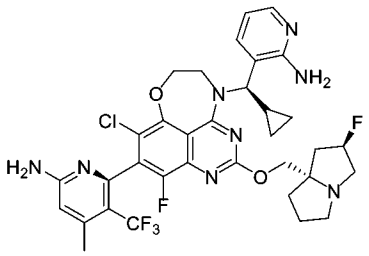
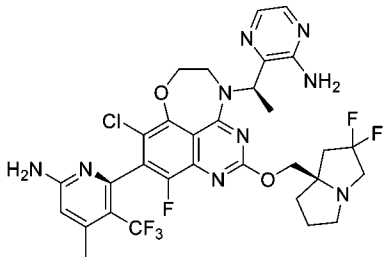
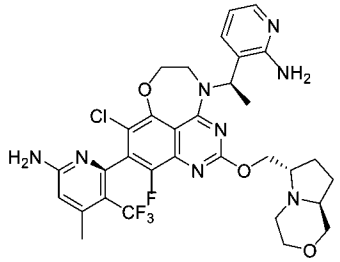
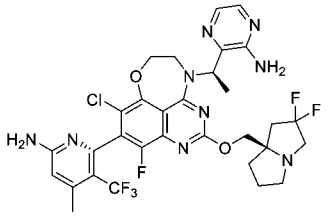
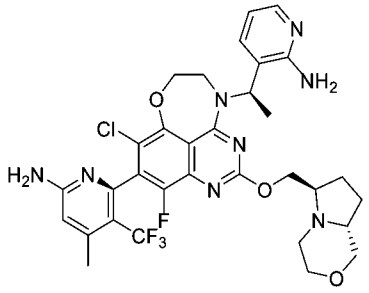
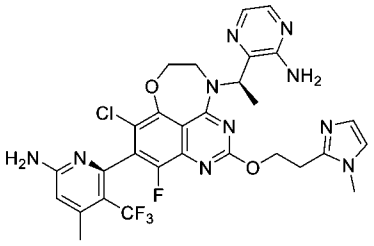
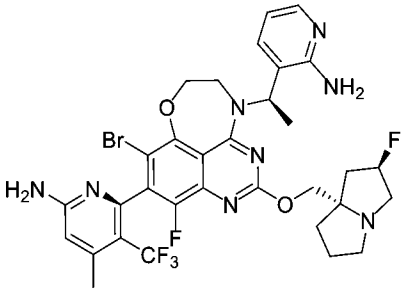
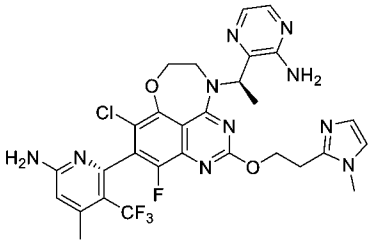
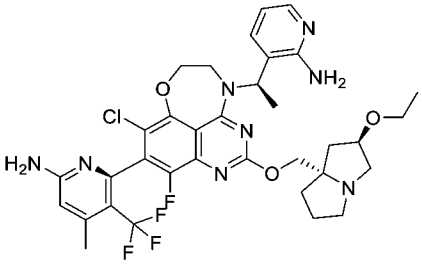
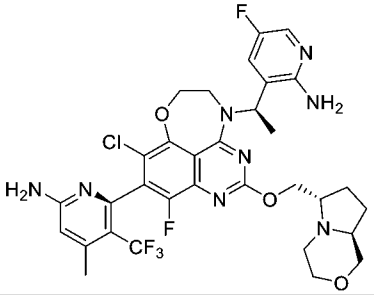
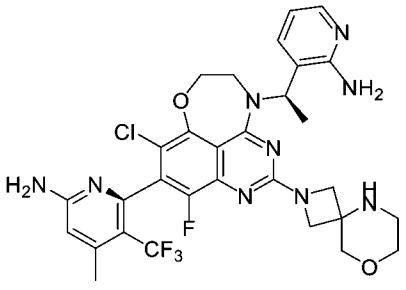
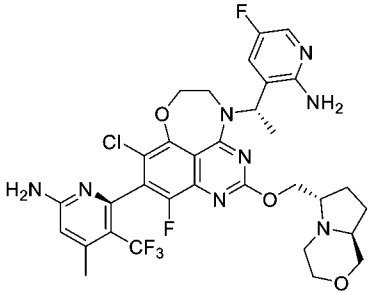
69d		**147**	
70a		**148**	
70b		**149**	
70c		**150**	
70d		**151**	
71		**152**	

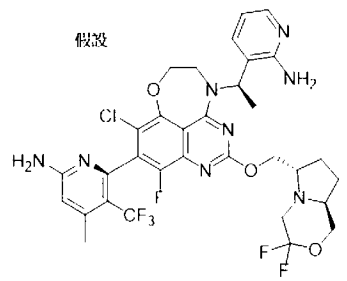
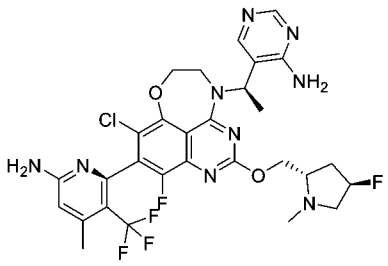
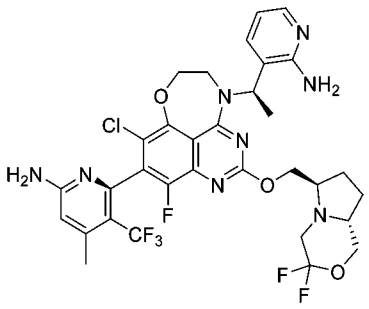
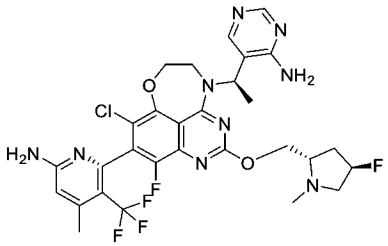
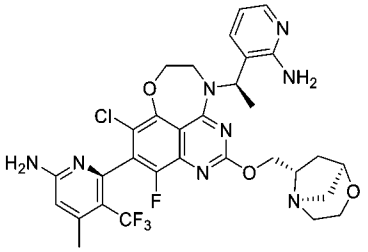
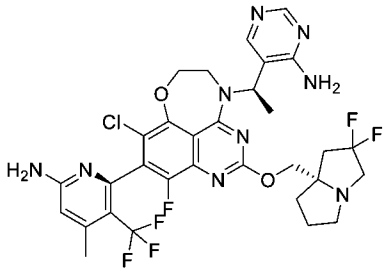
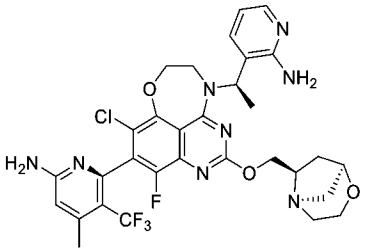
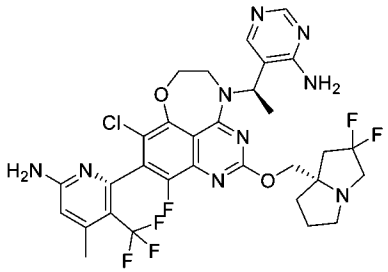
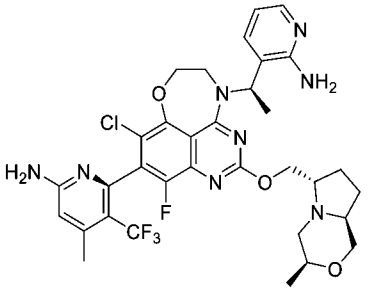
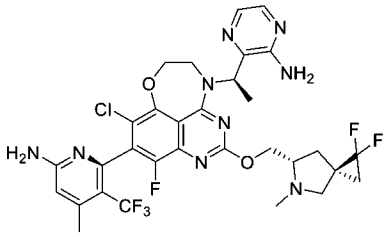
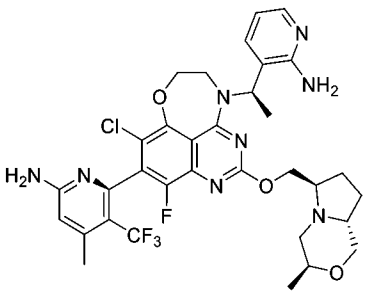
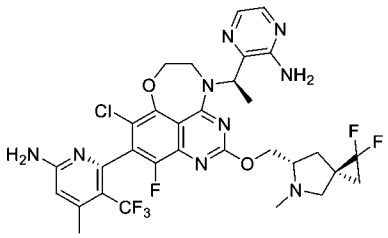
72		**153**	
73a		**154**	
73b		**155**	
74a		**156**	
74b		**157**	

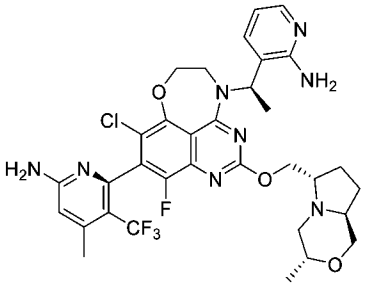
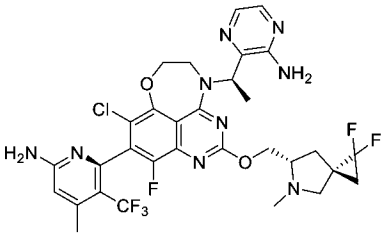
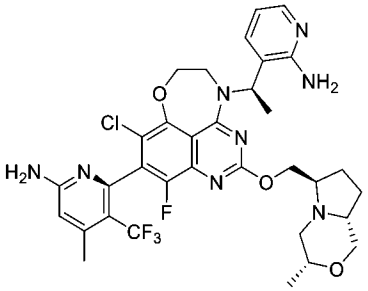
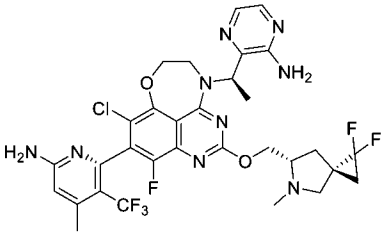
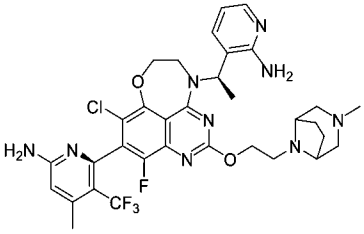
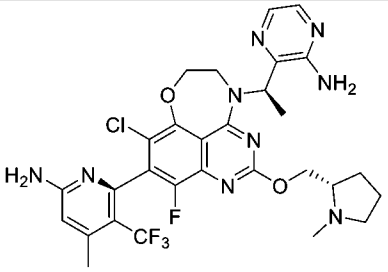
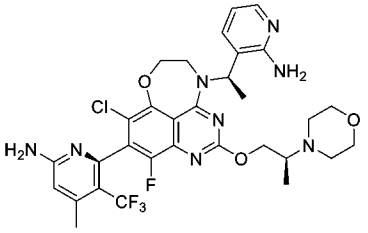
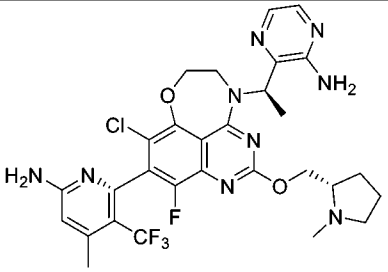
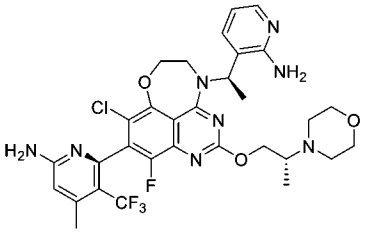
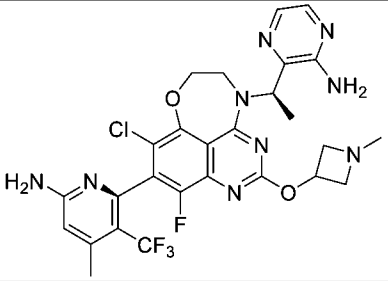
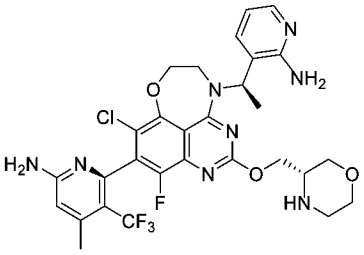
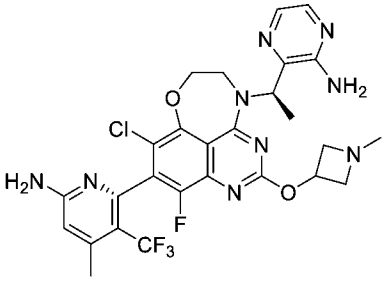
75a		**158a**	
75b		**158b**	
76a		**159a**	
76b		**159b**	
77a		**160a**	
77b		**160b**	

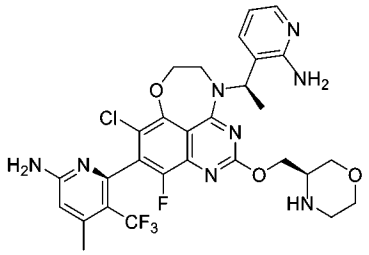
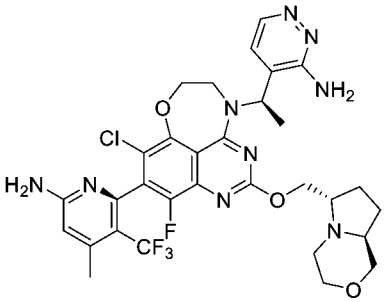
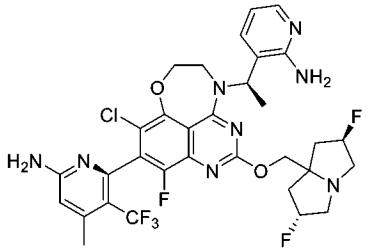
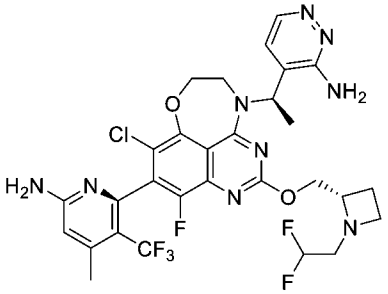
77c		**161a**	
78		**161b**	
79		**162a**	
80		**162b**	
81		**162c**	
82a		**162d**	

82b		**163a**	
83a		**163b**	
83b		**164a**	
84a		**164b**	
84b		**165a**	
85		**165b**	

86		**166a**	
87a		**166b**	
87b		**167a**	
88		**167b**	
89		**168a**	
90		**168b**	

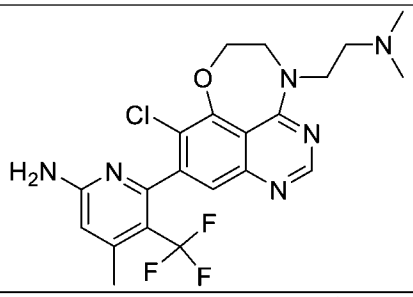
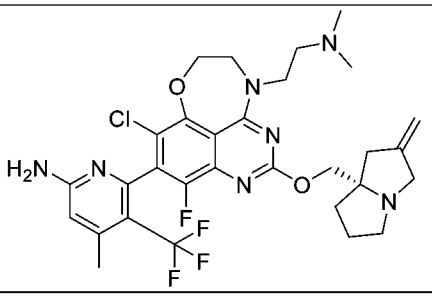
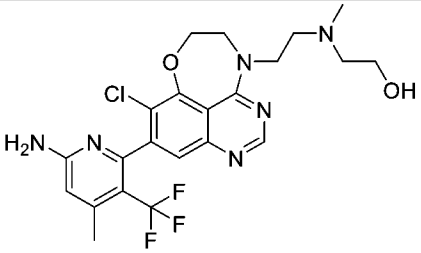
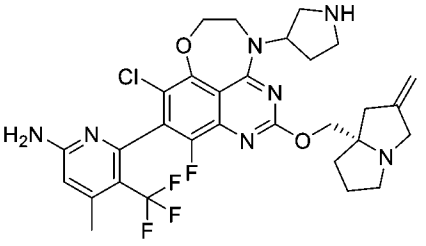
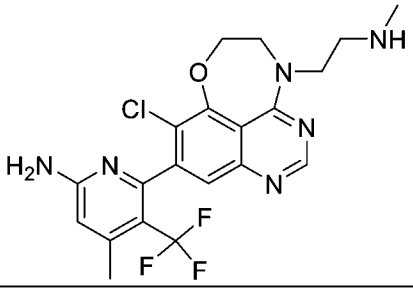
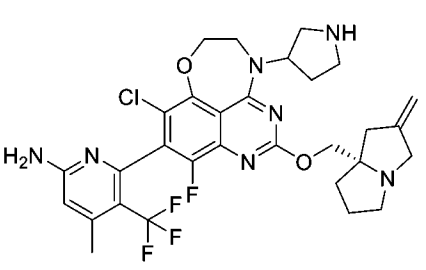
91a		**169a**	
91b		**169b**	
92a		**170a**	
92b		**170b**	
93a		**171a**	
93b		**171b**	

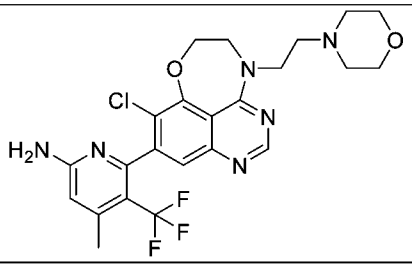
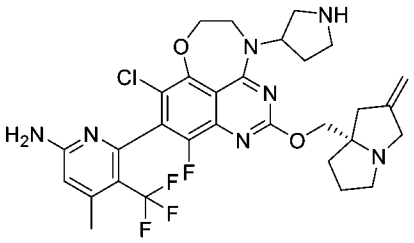
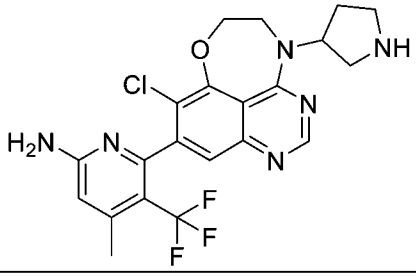
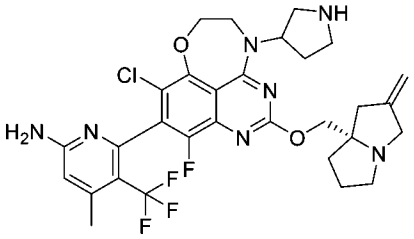
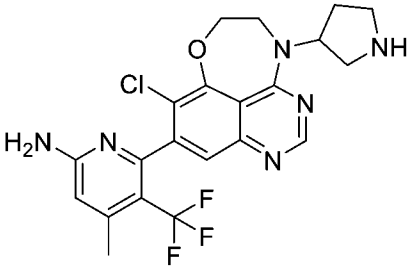
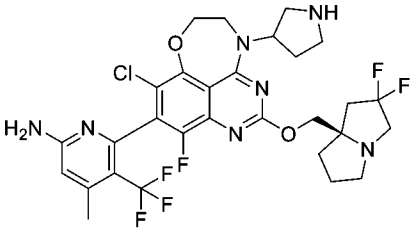
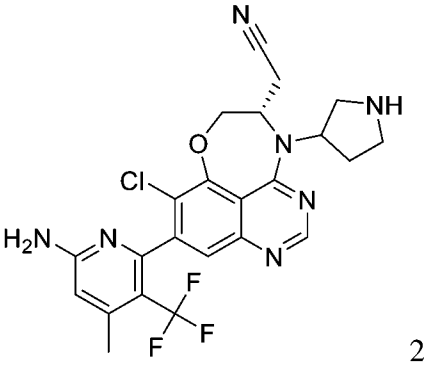
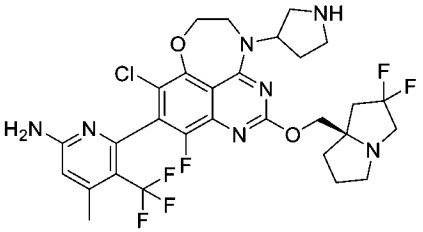
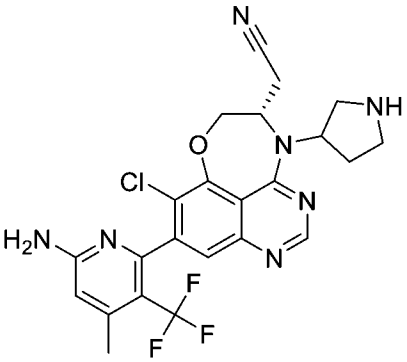
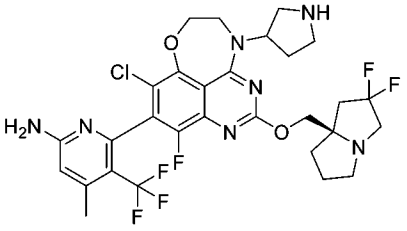
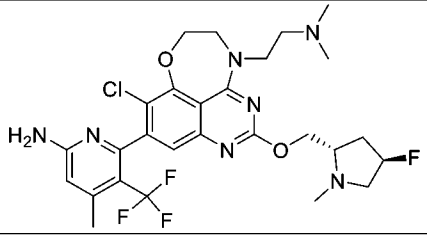
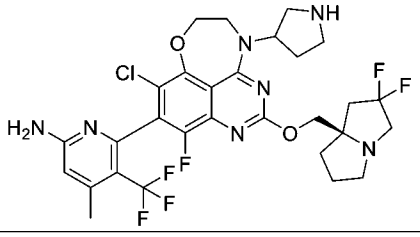
93c		**172a**	
93d		**172b**	
94		**173a**	
95a		**173b**	
95b		**174a**	
96		**174b**	

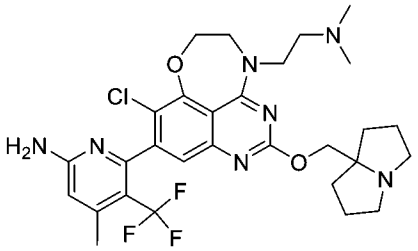
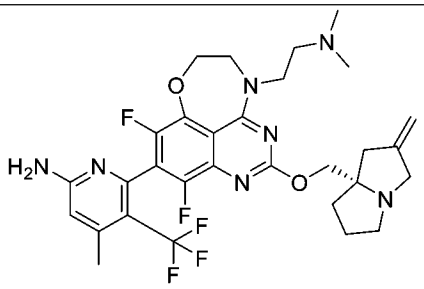
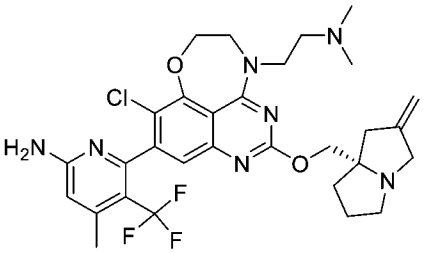
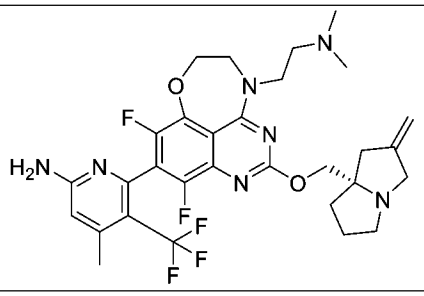
97		**175**	
98a		**176**	

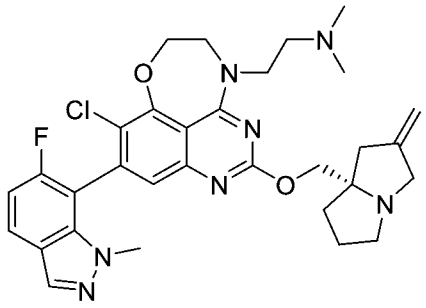
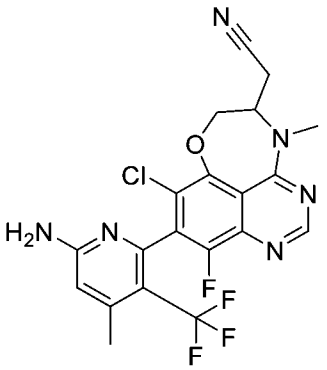
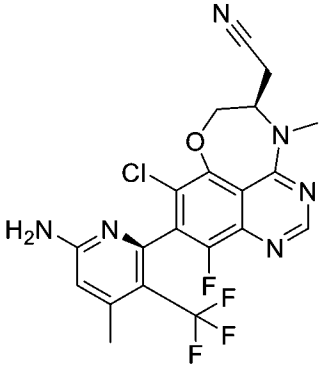
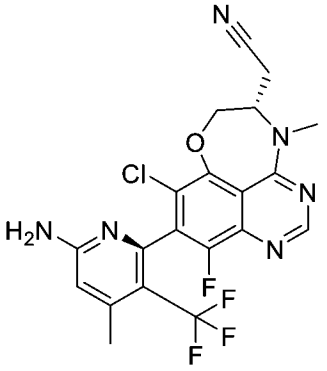
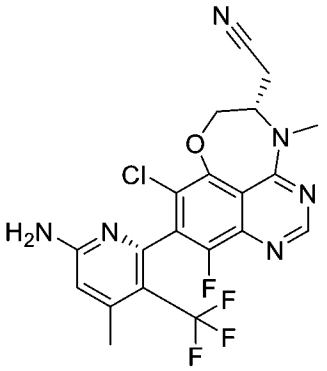
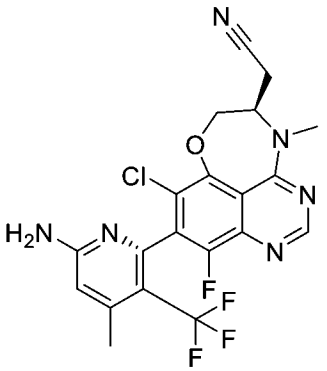
【0215】在一個實施例中，式 (I)、(II) 或 (III) 之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽為表 1 之化合物。

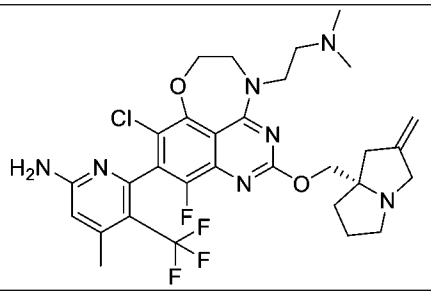
【0216】表 2：G12D 化合物

實例編號	結構	實例編號	結構
501		**514**	
502		**515**	
503		**516**	

504		**517**	
505		**518**	
506		**519**	
507		**520**	
508		**521**	
509		**522**	

510		**523**	
511		**524**	

512		**525** **525a** **525b** **525c** **525d**	    

513			

【0217】*化合物之合成*

【0218】如本文所述之本揭露之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽可藉由下文所示及描述的例示性合成反應方案中所述之多種方法來製備。用於製備這些化合物的起始材料及試劑通常可從商業供應商（例如 Aldrich Chemical Co.）處獲得，或藉由本領域技術人員已知的方法按照以下文獻中所述之程序來製備，該等參考文獻例如：Fieser 及 Fieser 之 *Reagents for Organic Synthesis*，Wiley & Sons：New York，第 1-21 卷；R. C. LaRock，*Comprehensive Organic Transformations*，第 2 版，Wiley-VCH，New York 1999；*Comprehensive Organic Synthesis*，B. Trost 及 I. Fleming（編），第 1-9 卷，Pergamon，Oxford，1991；*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*，A. R. Katritzky 及 C. W. Rees（編），Pergamon，Oxford，1984，第 1-9 卷；*Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*，A. R. Katritzky 及 C. W. Rees（編），Pergamon，Oxford，1996，第 1-11 卷；及 *Organic Reactions*，Wiley & Sons：New York，1991，第 1-40 卷。本文所提供之合成反應方案僅說明可合成本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的一些方法，可對這些合成反應方案進行各種修改，並且將由參考本文所包含之本揭露之本領域技術人員想到。

【0219】可用於合成本文所述之化合物及必要的試劑和中間體的合成化學轉化及保護基方法學（保護及去保護）包括例如以下文獻中所述的那些：R. Larock，Comprehensive Organic Transformations，VCH Publishers (1989)；T. W. Greene 及 P. G. M. Wuts，Protective Groups in Organic Synthesis，第 3 版，John

Wiley and Sons (1999)；及 L. Paquette 主編，Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis，John Wiley and Sons (1995) 及其後續版本。

【0220】 如本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽可單獨製備或製備為包含至少 2 種（例如 5 至 1,000 種化合物、或 10 至 100 種化合物）的化合物庫。如本文所述之具有本文所述之式的化合物庫或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽可藉由組合拆分及混合方法或藉由使用例如溶液相或固相化學的多種平行合成來製備。因此，根據進一步之態樣，本文提供包含如本文所述之至少 2 種化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽之化合物。

【0221】 實例提供用於製備如本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽之示例性方法。本領域技術人員將理解其他合成路線可用於合成如本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。儘管在實例中描述並討論了具體之起始材料及試劑，但是可替換為其他起始材料及試劑以提供各種衍生物及/或反應條件。此外，根據本揭露，可使習用之化學方法進一步修飾藉由所述方法所製備之許多示例性化合物。

【0222】 在製備如本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽時，可能需要保護中間體之遠端官能基（例如，一級胺或二級胺）。對該等保護之需求將根據遠端官能團之性質和製備方法的條件而有所不同。合適之胺基保護基包括乙醯基、三氟乙醯基、三級丁氧羰基 (BOC)、苄氧羰基 (CBz) 及 9-芴基亞甲基氧羰基 (Fmoc)。可易於確定對此類保護之需要。有關保護基團及其使用的一般說明，參見：T. W. Greene，Protective Groups in Organic Synthesis，John Wiley & Sons，New York，1991。

【0223】 在製備如本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽之方法中，將反應產物彼此分離及/或與起始材料分離可能是有利的。藉由本領域常用之技術將每個步驟或一系列步驟之所需產物分離及/或純化至所需之均勻度。通常此類分離涉及多相萃取、從溶劑或溶劑混合物中結晶、蒸餾、昇華或層析。層析可涉及任意數量的方法，例如：逆相及正相；粒徑篩析；離子交換；高、中、低壓液相層析方法及裝置；小規模分析；模擬移動床 (SMB) 及製備型薄層或厚層層析，以及小規模薄層及快速層析技術。

【0224】 另一類分離方法涉及用試劑處理混合物，該試劑選擇為結合或使所需產物、未反應之起始材料、反應副產物等以其他方式可分離。此類試劑包括吸附劑或吸收劑，諸如活性碳、分子篩、離子交換介質等。可替代地，試劑可以是酸（在鹼性材料的情況下）、鹼（在酸性材料的情況下）、結合試劑（諸如抗體、結合蛋白）、選擇性螯合劑（諸如冠醚）、液/液離子提取試劑 (LIX) 等。適當之分離方法之選擇取決於所涉及之材料之性質，諸如蒸餾及昇華中的沸點及分子量、層析中極性官能基之存在與否、多相萃取中材料在酸性和鹼性介質中之穩定性等。

【0225】 非鏡像異構混合物可藉由其物理化學差異藉由層析法和/或分級結晶等方法分離成其各自的非鏡像異構物。鏡像異構物可藉由與合適之光學活性化合物（例如，手性助劑諸如手性醇或 Mosher 醯氯）反應而對鏡像異構混合物轉化為非鏡像異構混合物，分離非鏡像異構物並將單個非鏡像異構物轉化（例如水解）為對應的純鏡像異構物。此外，如本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽可以是阻轉異構物（例如，經取代之聯芳基）。鏡像異構物亦可藉由使用手性 HPLC 柱進行分離。

【0226】 可藉由使用諸如使用旋光拆分劑形成非鏡像異構物的方法拆分外消旋混合物來獲得基本上不含其立體異構物的單一立體異構物（例如鏡像異

構物）（Eliel, E. 及 Wilen, S.「Stereochemistry of Organic Compounds」，John Wiley & Sons, Inc.，New York，1994；Lochmuller, C. H. (1975) J. Chromatogr.，113(3):283-302）。本文所述之手性化合物或其醫藥上可接受之鹽之外消旋混合物可藉由任何合適的方法拆分並分離，該方法包括：(1) 與手性化合物形成離子型非鏡像異構物並藉由分級結晶或其他方法分離，(2) 與手性衍生試劑形成非鏡像異構化合物，分離非鏡像異構物，並轉化為純立體異構物，及 (3) 直接在手性條件下分離基本上純的或富集的立體異構物。參見：「Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology」，Irving W. Wainer 主編，Marcel Dekker, Inc.，New York (1993)。

【0227】 在方法 (1) 中，非鏡像異構鹽可藉由使鏡像異構性純的手性鹼（諸如馬錢子鹼、奎寧、麻黃鹼、番木鼈鹼、α-甲基-β-苯乙胺（安非他命）等）與帶有酸性官能基的不對稱化合物（諸如羧酸及磺酸）反應而形成。非鏡像異構鹽可藉由分段結晶或離子層析法進行分離。為分離胺基化合物之光學異構物，添加手性羧酸或磺酸，諸如樟腦磺酸、酒石酸、扁桃酸或乳酸，可導致非鏡像異構鹽之形成。

【0228】 可替代地，藉由方法 (2)，使待拆分之受質與手性化合物之一種鏡像異構物反應以形成非鏡像異構物對（E. 及 Wilen, S.「Stereochemistry of Organic Compounds」，John Wiley & Sons, Inc.，1994，第 322 頁）。非鏡像異構化合物可藉由以下方法形成：使不對稱化合物與鏡像異構純的手性衍生試劑（諸如薄荷腦基衍生物）反應，然後分離非鏡像異構物並水解以得到純的或富集的鏡像異構物。一種測定光學純度之方法包括在鹼存在下製備外消旋混合物之手性酯（諸如薄荷腦基酯，例如 (-) 氯甲酸薄荷腦基酯）或 Mosher 酯、α-甲氧基-α-(三氟甲基)苯基酯 (Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47:4165)，以及在存在兩種阻轉異構鏡像異構物或非鏡像異構物的情況下分析 ^{1}H NMR 譜。阻轉異構化合物之穩定的非

鏡像異構物可按照分離阻轉異構萘基-異喹啉之方法 (WO 96/15111) 藉由正相及逆相層析法拆分並分離。藉由方法 (3)，可使用手性固定相藉由層析法分離兩種鏡像異構物之外消旋混合物（「Chiral Liquid Chromatography」(1989) W. J. Lough 主編，Chapman and Hall，New York；Okamoto，J. Chromatogr. (1990) 513:375-378）。經富集或純化之鏡像異構物可藉由用於區分具有不對稱碳原子的其他手性分子的方法來區分，諸如旋光性及圓二色性。

【0229】 本文所述之化學反應可容易地適用於製備本文所述之其他化合物及其醫藥上可接受之鹽。例如，本文所述之非示例性化合物及其醫藥上可接受之鹽之合成可藉由對本領域技術人員顯而易見的修改來成功實施，例如，藉由適當地保護干擾基團，藉由利用所述的那些試劑之外的本領域已知的其他合適之試劑，或藉由對反應條件進行常規修改。可替代地，本文所揭示或本領域已知之其他反應將被認為具有製備本文所述之其他化合物及其醫藥上可接受之鹽的適用性。

【0230】 ***醫藥調配物***

【0231】 本文亦提供醫藥組成物，該等醫藥組成物包含如本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽以及一種或多種醫藥上可接受之賦形劑。

【0232】 如本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽可根據標準藥物實踐配製為醫藥組成物。因此，本文進一步提供一種醫藥組成物，該醫藥組成物包含如本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽以及一種或多種醫藥上可接受之賦形劑。

【0233】 藉由將如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽以及賦形劑混合來製備典型調配物。適合的載劑、稀釋劑及賦形劑包括但不限於諸如碳水化

合物、蠟、水溶性聚合物及/或可溶脹聚合物、親水性或疏水性材料、明膠、油、溶劑、水及類似者的材料。所用的具體賦形劑將取決於應用本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的方式及目的。溶劑的選擇基於一般認為安全 (generally recognized as safe，GRAS) 以向哺乳動物投予的溶劑。一般而言，安全溶劑是無毒水性溶劑，例如水及其他可溶於或混溶於水中的無毒溶劑。適合的水性溶劑包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇（例如，PEG 400、PEG 300）等及其混合物。調配物亦可包括一種或多種緩衝劑、穩定劑、界面活性劑、濕潤劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、遮光劑、助滑劑、加工助劑、著色劑、甜味劑、香化劑、調味劑及其他已知的添加劑，以提供藥物（即，本文所述之化合物或其醫藥組成物）的精美呈現或有助於藥品（即，藥物）的製造。

【0234】 可以使用習用溶解及混合程序來製備調配物。例如，在如上所述之賦形劑中之一者或多者存在下，將散裝原料藥（亦即，如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其穩定形式（例如，與環糊精衍生物或其他已知之錯合劑的複合物）溶解於合適溶劑中。如本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽通常配製成藥物劑型，以提供易於控制的藥物劑量並使患者順應規定之方案。

【0235】 用於施用的醫藥組成物（或調配物）可以根據用於投予藥物的方法以多種方式包裝。一般而言，用於分發之製品包括容器，該容器中存放有適當形式的醫藥調配物。適合的容器包括諸如瓶（塑料瓶和玻璃瓶）、藥囊 (sachet)、安瓿、塑料袋、金屬圓筒及類似者的材料。容器亦可包括干預防護組合，以防止不慎進入包裝內容。此外，容器上亦貼有描述容器內容物的標籤。該標籤亦可以包括適當的警告。

【0236】 如本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽之醫藥調配物可製備成用於各種投予途徑及類型。例如，具

有所需純度之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽可視情況與一種或多種醫藥上可接受之賦形劑混合（Remington's Pharmaceutical Sciences (1980)，第16版，Osol, A. 主編），呈用於復溶之凍乾調配物、經研磨之粉末或水溶液的形式。可以藉由在環境溫度下以適合的pH以及以所需的純度與生理上可接受之載劑（即在所用劑量及濃度下對受體無毒的載劑）混合來進行調配。調配物的pH主要取決於化合物的特定用途和濃度，但可以在約3至約8的範圍內。例如，在pH 5的醋酸鹽緩衝液中調配可以是適合的實施例。

【0237】醫藥組成物通常可以作為固體組成物、凍乾調配物或水溶液儲存。

【0238】本文所述之醫藥組成物可以以與良好醫療實踐一致的方式（即投予量、濃度、時間表、療程、媒液及途徑）來配製、給藥及投予。此背景中考慮的因素包括待治療的特定疾病、待治療的特定哺乳動物、個別患者的臨床狀況、疾病的原因、遞送藥劑的部位、施用方法、施用日程及醫療從業者已知的其他因素。待投予之或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽之有效量將由此類考慮因素來決定，並且改善或治療過度增殖性疾病所需之最小量。

【0239】作為一般性建議，經腸胃外投予之每劑化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽之初始醫藥上有效量將在約0.01至100 mg/kg的範圍內，即每天約0.1至20 mg/kg患者體重，其中所用化合物之典型初始範圍為0.3至15 mg/kg/天。在另一實施例中，本文所述之醫藥組成物包含有效量之本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其量為約：1 mg至10 mg；10 mg至25 mg；20 mg至50 mg；50 mg至75 mg；70 mg至100mg；100 mg至150 mg；100 mg至200 mg；100

mg 至 500 mg；200 mg 至 500 mg；250 mg 至 500 mg；500 mg 至 1000 mg；或 750 mg 至 1000 mg。

【0240】 醫藥上可接受之賦形劑在採用的劑量和濃度下對受體無毒，並且包括：緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸和甲硫胺酸；防腐劑（諸如十八烷基二甲基苄基氯化銨；六甲基氯化銨；氯化苯銨；氯化本索寧；苯酚、丁醇或苄醇；對羥基苯甲酸烷基酯，如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇和間甲酚）；低分子量（小於約 10 個殘基）多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑（諸如 EDTA）；糖，諸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽抗衡離子，諸如鈉；金屬錯合物（例如鋅-蛋白錯合物）；及/或非離子界面活性劑，諸如 TWEEN™、PLURONICS™ 或聚乙二醇 (PEG)。活性醫藥成分亦可包埋在例如透過凝聚技術或透過介面聚合製備的微囊（例如，分別為羥甲基纖維素微囊或明膠微囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微囊）中、膠體藥物遞送系統（例如脂質體、白蛋白微球、微乳、奈米顆粒和奈米膠囊）中或粗滴乳狀液中。該等技術揭示於 Remington's Pharmaceutical Sciences 第 16 版，Osol, A. 主編 (1980)。

【0241】 可以製備如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的緩釋製劑。緩釋製劑之合適的實例包括含有如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的固體疏水聚合物的半透性基質，該等基質是成形物品的形式，例如膜或微膠囊。緩釋基質的實例包括聚酯、水凝膠 (例如，聚(2-羥乙基甲基丙烯酸酯) 或聚(乙烯醇))、聚乳酸 (US 3773919)、L-谷胺酸和 γ-L-谷胺酸乙酯的共聚物、不可降

解的乙烯-醋酸乙烯酯、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物諸如 LUPRON DEPOT™（由乳酸-乙醇酸共聚物和醋酸柳普林組成的可注射微球）和聚-D-(-)-3-羥基丁酸。

【0242】 調配物包括適用於本文詳述的投予途徑的調配物。調配物可以方便地以單位劑量形式存在且可以通過任何方法製備。技術及調配物通常見於 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)。此類方法包括使活性成分與構成一種或多種輔助成分的載劑締合的步驟。一般而言，藉由使活性成分與液體載劑或細分的固體載劑或兩者均勻且緊密地締合，然後（必要時）使產品成型來製備調配物。

【0243】 適用於經口投予之如本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽之調配物可製備成離散單元，諸如丸劑、膠囊、扁囊劑或片劑，其各自含有預定量之此類化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。壓製式錠劑可以藉由在適合的機器中壓製呈自由流動形式（諸如粉劑或顆粒劑）的活性成分來製備，視情況與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、界面活性劑或分散劑混合。模製式錠劑可以藉由在適合的機器中模製濕潤的粉末狀活性成分與惰性液體稀釋劑的混合物來製備。錠劑可以視情況被包衣或刻痕並且視情況被調配以便提供對活性成分的緩慢或受控釋放。可以製備錠劑、喉錠、口含錠、水性或油懸浮液、可分散粉劑或顆粒劑、乳劑、硬膠囊或軟膠囊（例如明膠膠囊）、糖漿或酏劑以供口服使用。意欲口服使用的如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的調配物可以根據用於製造醫藥組成物的任何方法來製備，並且此類組成物可以含有一種或多種試劑，包括甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑，以提供可口的製劑。含有與無毒的醫藥上可接受之賦形劑混合的活性成分且適合於製造錠劑的錠劑是可接受的。此等賦形劑可以是例如惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣或碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；製粒劑及崩解劑，諸如玉米澱粉或藻酸；黏合劑，諸如澱粉、明膠或阿拉伯膠；

以及潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石粉。錠劑可以不包衣或可以通過已知技術包衣，該等技術包括微膠囊化以延遲在胃腸道中的崩解和吸收，從而提供更長時間的持續作用。例如，可以單獨使用或與蠟一起使用延時材料，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

【0244】 為了治療眼睛或其他外部組織，例如口腔及皮膚，該調配物較佳作為含有例如 0.075% 至 20% w/w 的量的活性成分的局部軟膏或乳膏施用。當於軟膏中調配時，活性成分可以與石蠟或與水混溶的軟膏基質一起使用。或者，可以將活性成分調配在具有水包油乳膏基質的乳膏中。如果需要，乳膏基質的水相可包括多元醇，即具有兩個或更多個羥基的醇，諸如丙二醇、1,3-丁二醇、甘露醇、山梨糖醇、甘油和聚乙二醇（包括 PEG 400）及其混合物。局部調配物可理想地包括促進活性成分透過皮膚或其他受影響區域的吸收或滲透的化合物。此類皮膚滲透促進劑的實例包括二甲基亞碸及相關類似物。本文提供之組成物的乳劑的油相可由已知成分以已知方式構成。雖然該相可僅包含乳化劑，但其理想地包含至少一種乳化劑與脂肪或油或與脂肪及油兩者的混合物。較佳地，親水性乳化劑與充當穩定劑的親脂性乳化劑一起被包括。較佳的是亦包括油及脂肪兩者。乳化劑與或不與穩定劑一起構成所謂的乳化蠟，且蠟與油及脂肪一起構成所謂的乳化軟膏基質，該乳化軟膏基質形成乳膏調配物的油性分散相。適用於本文所述之調配物的乳化劑及乳化穩定劑包括 Tween® 60、Span® 80、鯨蠟硬脂醇、苄醇、肉荳蔻醇、單硬脂酸甘油酯及硫酸月桂酯鈉。

【0245】 包含如本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽之水性懸浮液可含有與適合於製造水性懸浮液的賦形劑混合的活性物質。此類賦形劑包括懸浮劑，諸如羧甲基纖維素鈉、交聯羧甲基纖維素、普維酮、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮、黃蓍膠和阿拉伯樹膠，以及分散劑或濕潤劑，諸如天然存在之磷脂（例如卵磷

脂）、環氧伸烷與脂肪酸（例如聚氧乙烯硬脂酸酯）的縮合產物，環氧乙烷與長鏈脂肪醇（例如十七烷乙氧基鯨蠟醇）的縮合產物、環氧乙烷與衍生自脂肪酸的偏酯的縮合產物及己糖醇酐（例如聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯）。水性懸浮液亦可含有一種或多種防腐劑（諸如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯）、一種或多種著色劑、一種或多種調味劑以及一種或多種甜味劑（諸如蔗糖或糖精）。

【0246】 如本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽之醫藥組成物可以為無菌可注射製劑的形式，諸如無菌可注射之水性或油性懸浮液。該懸浮液可以使用適合的上述分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配。無菌注射製劑亦可以是無毒腸胃道外可接受之稀釋劑或溶劑中的無菌注射溶液或懸浮液，諸如 1,3-丁二醇中的溶液，或製備為凍乾粉末。可使用的可接受之媒液及溶劑為水、林格氏溶液及等滲氯化鈉溶液。此外，無菌不揮發性油慣常可用作溶劑或懸浮介質。為此目的，可使用任何溫和的不揮發性油，包括合成的單甘油酯或雙甘油酯。此外，脂肪酸如油酸同樣可用於製備注射劑。

【0247】 可與載體材料組合以產生單一劑型的活性成分的量將根據所治療的宿主及特定投予模式而變化。例如，意欲用於向人類口服投予之緩釋調配物可含有大約 1 至 1000 mg 的活性物質，該活性物質與適當且方便的量的載體物質復合，該載體物質可佔總組成物的約 5% 至約 95%（重量:重量）。醫藥組成物可製成提供易於量測之投予量。例如，意欲用於靜脈內輸注的水溶液每毫升溶液可含有約 3 至 500 μg 的活性成分，以便可以約 30 mL/hr 的速率輸注適合的體積。

【0248】 適用於腸胃道外投予的調配物包括水性及非水性無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使製劑與預期受體的血液等滲的溶質；水性及非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑及增稠劑。

【0249】 適用於向眼睛局部投予的調配物亦包括滴眼劑，其中活性成分溶解或懸浮於適合的載劑中，尤其是活性成分的水溶劑中。活性成分較佳以約0.5%至20% w/w，例如約0.5%至10% w/w，例如約1.5% w/w的濃度存在於此類調配物中。

【0250】 適用於在口腔中局部投予的調配物包括在調味基礎上包含活性成分的口含錠，通常是蔗糖及阿拉伯樹膠或黃蓍膠；在惰性基礎上包含活性成分的軟錠劑(pastille)，諸如明膠及甘油或蔗糖及阿拉伯樹膠；以在適合的液體載劑中包含活性成分的漱口水。

【0251】 用於直腸投予的調配物可以作為具有適合基質的栓劑提供，該基質包含例如可可脂或水楊酸鹽。

【0252】 適用於肺內或鼻內投予的調配物具有例如在0.1至500微米範圍內的粒徑（包括以微米（諸如0.5、1、30微米、35微米等）為增量在0.1至500微米範圍內的粒徑），該調配物藉由通過鼻道快速吸入或藉由通過口腔吸入以到達肺泡囊來投予。合適之調配物包括活性成分之水性或油性溶液。適用於氣溶膠劑或粉劑投予的調配物可以根據習用方法來製備並且可以與其他治療劑如迄今為止用於治療或預防如下所述之病症的化合物一起遞送。

【0253】 適用於陰道投予的調配物可以作為子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫或噴霧調配物提供，除了活性成分外，還含有被認為合適的此類載劑。

【0254】 該等調配物可包裝在單位劑量或多劑量容器（例如密封安瓿及小瓶）中，且可以儲存於冷凍乾燥（凍乾）條件下，在即將使用前添加注射用無菌液體載劑（例如水）即可。即時的注射液和懸浮液由前文所述類型之無菌粉末、顆粒劑及片劑製備。較佳之單位劑量調配物為那些包含每日劑量或單位每日亞劑量（如上文所引述）或其適當比例的活性成分的調配物。

【0255】在一個實施例中，化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽被配製成前藥。如本文所用的術語「前藥」是指化合物之衍生物，其可在生物條件下水解、氧化或裂解以提供該化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。如本文所定義之前藥包括包含一個或多個部分的衍生物，其調節或改善一種或多種物理、生理或醫藥性質，諸如但不限於溶解度、滲透性、攝取、生物分佈、代謝穩定性、起效及一些其他藥樣性質，並轉化為如本文所提供之生物活性物質或生物活性更強之物質。在一個實施例中，本文之前藥在化合物或其醫藥上可接受之鹽釋放之前無生物活性。

【0256】*投予方法*

【0257】本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽可藉由適用於待治療之病症的任何途徑投予。合適的途徑包括經口、腸胃外（包括皮下、肌肉內、靜脈內、動脈內、皮內、鞘內及硬膜外）、透皮、直腸、鼻腔、局部（包括口腔及舌下）、陰道、腹膜內、肺內及鼻內。對於局部免疫抑制治療，化合物可藉由病灶內投予來投予，包括在移植前灌注或以其他方式使移植物與抑制劑接觸。應當理解的是，較佳之途經可隨著例如接受者之病況而變化。在化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽經口投予的情況下，其可與醫藥上可接受之載劑或賦形劑調配成丸劑、膠囊劑、片劑等。在化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽經腸胃外投予的情況下，其可與醫藥上可接受之腸胃外媒劑調配成單位劑量之可注射形式，如下文所詳述。

【0258】因此，在一個態樣中，本文提供一種醫藥組成物，該醫藥組成物包含如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽以及一種或多種醫藥上可接受之賦形劑。在一個實施例中，本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽作為醫藥組成物投予，該醫藥組成物能夠經口

或腸胃外投予至受試者。本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽可調配用於局部或腸胃外使用，其中化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽溶解或以其他方式懸浮在合適的溶液中以用於注射劑、懸液劑、糖漿、乳膏、軟膏、凝膠、噴霧劑、溶液及乳劑。

【0259】口服投予可促進患者服用該化合物的順應性 (例如調配成醫藥組成物)，從而提高順應性和功效。包含本文所述之化合物的口服醫藥組成物包括但不限於片劑（例如包衣的、非包衣的及可咀嚼的）及膠囊（例如硬明膠膠囊、軟明膠膠囊、腸衣膠囊及緩釋膠囊）。錠劑可藉由直接壓製、藉由濕性製粒或藉由乾性製粒製備。包含本文所述之化合物的口服醫藥組成物可調配用於延遲或延長釋放。

【0260】治療人類患者之劑量可在約 10 mg 至約 1000 mg 本文所述之化合物的範圍內。典型劑量可為約 100 mg 至約 300 mg 化合物。劑量可每天投予一次 (QID)、每天投予兩次 (BID) 或更頻繁地投予，其取決於藥物動力學及藥效學特性，包括特定化合物之吸收、分佈、代謝及排泄。如本文所用之「投予」是指給藥頻率，而非例如本文所述之患者在一劑中必須服用的單個單位的數量。因此，在一些實施例中，患者可按 QD 之方式服用兩個或更多個劑量單位（例如兩個或更多個丸劑/片劑/膠囊）。此外，毒性因素可影響劑量及投予方案。當經口投予時，丸劑、膠囊或片劑可在指定時間段內每天攝入或以更低之頻率攝入。該方案可重複多個治療週期。

【0261】*治療方法及用途*

【0262】本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽可用作 Ras 抑制劑。在一個態樣中，本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽可用作 KRas 抑制劑。

在另一實施例中，本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽可用作 KRasG12V 抑制劑。在又一實施例中，本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽可用作泛 KRas 抑制劑（亦即抑制突變體 KRas 蛋白質活性的化合物）。在一個實施例中，本文所述之表 2 之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽可用作 KRasG12D 抑制劑。在此類實施例中，此類化合物可用於本文所述之方法中，其中此類癌症或疾病由 KRasG12D 媒介。

【0263】 本文提供使細胞（諸如*離體*細胞）與本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽接觸以抑制細胞中 KRas 活性的方法。在另一實施例中，活性為突變體 KRasG12V 活性。在另一實施例中，活性為突變體 KRas 活性（例如，突變體泛 KRas 活性）。

【0264】 如本文所用，抑制多於一種 KRas 突變體之活性被稱為泛 KRas 抑制。在此類情況下，如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽抑制多於一種突變體 KRas 蛋白質之活性。在某些情況下，此類化合物或其醫藥上可接受之相對於野生型 (WT) KRas 蛋白質活性，鹽擇性抑制多於一種突變體 KRas 蛋白質。在一個此類實施例中，如本文所述且用於本文所提供之方法中之泛 KRas 抑制劑對多於一種突變體 KRas 蛋白質之抑制與對 WT KRas 蛋白質之抑制高至少 5 倍、8 倍、10 倍、12 倍、15 倍、20 倍、24 倍、27 倍、50 倍、100 倍、500 倍、700 倍、1000 倍、1300 倍、1700 倍、2000 倍、5000 倍或更多倍。在一個實施例中，此類 KRas 突變在 SWII 結構域中。在一個實施例中，此類 KRas 突變對應於天然胺基酸在對應於 G12、G13、Q61 或 A146 之位置處之變化。在一些實施例中，突變對應於 G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、G12V、G13A、G13C、G13D、G13R、G13S、G13V、Q61E、Q61H、Q61K、Q61L、Q61P、Q61R、A146T、A146P、A146V 或 A146T。

【0265】本文進一步提供治療包含 KRas 突變之癌症之方法，該方法包含向患有此類 癌症之患者投予有效量之如本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽或醫藥組成物。在一個實施例中，KRas 突變為 $KRas^{G12V}$ 突變。在又一實施例中，突變為已知 KRas 突變（例如用表現出泛 KRas 抑制作用之如本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽或醫藥組成物進行治療）。

【0266】在一個實施例中，該等方法進一步包含在投予本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽之前測試來自患者之樣品（例如，如本文所述）不存在還是不存在 $KRas^{G12V}$ 突變。在一個此類實施例中，在確定患者樣品對 KRas 突變呈陽性（例如存在）之後，向該患者投予本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽或醫藥組成物。在一個實施例中，該等方法進一步包含在投予本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽之前測試來自患者之樣品（例如，如本文所述）不存在還是不存在 KRas 突變，其中在確定患者樣品對此類 KRas 突變呈陽性（例如存在）之後，向該患者投予本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽或醫藥組成物。

【0267】本文所述之治療癌症之方法涉及對癌症之治療，該癌症為諸如急性骨髓性白血病、青少年之癌症、兒童腎上腺皮質癌、AIDS 相關之癌症（例如淋巴瘤及卡波西氏肉瘤 (Kaposi's sarcoma)）、肛門癌、闌尾癌、星形細胞瘤、非典型類畸胎瘤橫紋肌瘤、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、腦幹神經膠質瘤、腦腫瘤、乳癌、支氣管腫瘤、Burkitt 淋巴瘤、類癌瘤、胚胎腫瘤、生殖細胞腫瘤、原發性淋巴瘤、子宮頸癌、兒童癌症、脊索瘤、心臟腫瘤、慢性淋巴細胞白血病 (CLL)、慢性粒細胞性白血病 (CML)、慢性骨髓增生性疾病、大腸癌、大腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤、肝外導管原位癌 (DCIS)、胚胎腫瘤、CNS

癌症、子宮內膜癌、室管膜瘤、食道癌、感覺神經母細胞瘤、尤恩氏肉瘤 (Ewing sarcoma)、顱外生殖細胞腫瘤、性腺外生殖細胞腫、眼癌、骨纖維組織細胞瘤、膽囊癌、胃癌、胃腸道類癌、胃腸道間質瘤 (GIST)、生殖細胞腫瘤、妊娠滋胚層細胞腫瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、心臟癌、肝癌、何杰金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、下咽癌、眼內黑色素瘤、胰島細胞腫瘤、胰腺神經內分泌腫瘤、腎癌、喉癌、唇癌及口腔癌、小葉原位癌 (LCIS)、肺癌、淋巴瘤、具有隱匿性原發性之轉移性鱗狀頸部癌、中線道癌、口部癌症、多發性內分泌腫瘤症候群、多發性骨髓瘤/漿細胞腫瘤、蕈狀肉芽腫、骨髓增生異常症候群、骨髓增生異常/骨髓增生性腫瘤、多發性骨髓瘤、Merkel 氏細胞癌、惡性間皮瘤、惡性骨纖維組織細胞瘤及骨肉瘤、鼻腔及鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非何杰金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌 (NSCLC)、口腔癌、口咽癌、卵巢癌、胰腺癌、乳頭狀瘤病、副神經節瘤、副甲狀腺癌、陰莖癌、咽癌、胸膜肺母細胞瘤、原發性中樞神經系統 (CNS) 淋巴瘤、前列腺癌、直腸癌、移行細胞癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、T 細胞淋巴瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲狀腺癌、腎盂及輸尿管之移行細胞癌、滋胚層細胞腫瘤、兒童不常見之癌症、尿道癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌或病毒誘導之癌症。

【0268】 在一些實施例中，癌症為血液癌症、胰腺癌、MYH 相關息肉病、大腸直腸癌或肺癌。在一個實施例中，癌症為肺癌、大腸直腸癌、闌尾癌或胰臟癌。在一個實施例中，癌症為胰臟癌、肺癌或大腸癌。肺癌可為腺癌、非小細胞肺癌 (NSCLC) 或小細胞肺癌 (SCLC)。在一個實施例中，癌症為大腸直腸癌。在另一實施例中，癌症為胰臟癌。在一個實施例中，癌症為肺腺癌。

【0269】 本文所提供之方法亦可包含在投予本文所述之本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽之前測試來自患者之樣品不存在還是存在對應於 KRas 之位置 12 處（例如 Gly12）之 KRas 突

變。在一個實施例中，在患者樣品顯示存在對應於 KRas 之位置 12 處（例如 Gly12）之 KRas 突變後，向該患者投予化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽或醫藥組成物。在一個實施例中，除非患者樣品包含對應於 KRas 之位置 12 處（例如 Gly12）之 KRas 突變，否則不向該患者投予本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

【0270】 本文所提供之方法亦可包含在投予本文所述之本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽之前測試來自患者之樣品不存在還是存在 $KRas^{G12V}$ 突變。在一個實施例中，在患者樣品顯示存在 $KRas^{G12V}$ 突變後，向該患者投予化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽或醫藥組成物。在一個實施例中，除非患者樣品包含 $KRas^{G12V}$ 突變，否則不向該患者投予本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

【0271】 本文所提供之方法可進一步包含在投予本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽之前測試來自患者之樣品不存在還是存在 KRas 突變，其中本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽具有泛 KRas 抑制作用。在一個實施例中，在患者樣品顯示存在 KRas 突變後，向該患者投予化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽或醫藥組成物，其中本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽具有泛 KRas 抑制作用。在一個實施例中，除非患者樣品包含 KRas 突變，否則不向該患者投予本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽具有泛 KRas 抑制作用。

【0272】在一個實施例中，癌症為胰臟癌、肺癌或大腸直腸癌。在另一實施例中，胰臟癌、肺癌或大腸直腸癌包含 $KRas^{G12V}$ 突變。在又一實施例中，癌症為組織未定性的 (tissue agnostic) 但包含 $KRas^{G12V}$ 突變。

【0273】在另一實施例中，胰臟癌、肺癌或大腸直腸癌包含 KRas 突變。在一個此類實施例中，癌症為組織未定性的但包含 KRas 突變。在此類實施例中，癌症可如本文所述用具有泛 KRas 抑制作用的本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽進行治療。

【0274】本文進一步提供治療患有包含 $KRas^{G12V}$ 突變之肺癌的患者之此類肺癌之方法，該方法包含向該患者投予有效量之本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽（或包含其的醫藥組成物）。在一個實施例中，肺癌為非小細胞肺癌 (NSCLC)。NSCLC 可為例如腺癌、鱗狀細胞肺癌或大細胞肺癌。在另一實施例中，肺癌為小細胞肺癌。在又另一實施例中，肺癌是腺瘤、類癌瘤或未分化癌。肺癌可為 I 期或 II 期肺癌。在一個實施例中，肺癌為 III 期或 IV 期肺癌。本文提供的方法包括投予化合物作為 1L 療法。

【0275】本文又進一步提供治療患有包含 KRas 突變（例如，對應於位置 Gly12）之肺癌的患者之此類肺癌之方法，該方法包含向該患者投予有效量之本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽（或包含其的醫藥組成物），其中本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽具有泛 KRas 抑制作用。在一個實施例中，肺癌為非小細胞肺癌 (NSCLC)。NSCLC 可為例如腺癌、鱗狀細胞肺癌或大細胞肺癌。在另一實施例中，肺癌為小細胞肺癌。在又另一實施例中，肺癌是腺瘤、類癌瘤或未分化癌。肺癌可為 I 期或 II 期肺癌。在一個實施例中，肺癌為 III 期或 IV 期肺癌。本文提供的方法包括投予化合物作為 1L 療法。

【0276】本文進一步提供治療患有包含 $KRas^{G12V}$ 突變之胰臟癌的患者之此類胰臟癌之方法，該方法包含向該患者投予有效量之本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，病患先前已經接受過放射治療和一種或多種化療藥物的治療。在一個實施例中，胰腺癌為 0 期、I 期或 II 期。在另一實施例中，胰腺癌是 III 期或 IV 期。

【0277】本文進一步提供治療患有包含 KRas 突變（例如，對應於位置 Gly12）之胰臟癌的患者之此類胰臟癌之方法，該方法包含向該患者投予有效量之本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽具有泛 KRas 抑制作用。在一個實施例中，病患先前已經接受過放射治療和一種或多種化療藥物的治療。在一個實施例中，胰腺癌為 0 期、I 期或 II 期。在另一實施例中，胰腺癌是 III 期或 IV 期。

【0278】本文又進一步提供治療患有包含 $KRas^{G12V}$ 突變之大腸癌的患者之此類大腸癌之方法，該方法包含向該患者投予有效量之本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，大腸癌是 I 期或 II 期。在另一實施例中，大腸癌是 III 期或 IV 期。

【0279】本文又進一步提供治療患有包含 KRas 突變（例如，對應於位置 Gly12）之大腸癌的患者之此類大腸癌之方法，該方法包含向該患者投予有效量之本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽具有泛 KRas 抑制作用。在一個實施例中，大腸癌是 I 期或 II 期。在另一實施例中，大腸癌是 III 期或 IV 期。

【0280】本文進一步提供治療包含 $KRas^{G12V}$ 突變之組織未定性的癌症之方法。在此類方法之一個實施例中，方法 (Ag2) 包含：

(a) 從疑似確診癌症患者所採集之樣品中確定是否存在 $KRas^{G12V}$ 突變；及

(b) 向該患者投予有效量之本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

【0281】 本文進一步提供治療包含 KRas 突變（例如，對應於位置 Gly12）之組織未定性的癌症之方法。在此類方法之一個實施例中，方法 (Ag3) 包含：

(a) 確定從疑似確診癌症患者所採集之樣品中不存在還是存在 KRas 突變；及

(b) 向該患者投予有效量之本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其中本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽具有泛 KRas 抑制作用。

【0282】 在 Ag1、Ag2 及 Ag3 之方法之一個實施例中，患者被診斷患有本文所述之癌症。在 Ag1、Ag2 及 Ag3 之方法之另一實施例中，樣品為採集自受試者的腫瘤樣品。在一個此類實施例中，在投予任何治療之前採集樣品。在另一此類實施例中，在投予本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽之前及投予另一種化療劑之後採集樣品。在 Ag1、Ag2 及 Ag3 之方法之另一實施例中，本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽按本文所提供之方式投予（例如，經口）。

【0283】 本文亦提供用作治療活性物質之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。在另一此類實施例中，化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽可用於治療性治療包含 $KRas^{G12V}$ 突變之癌症。在又一此類實施例中，化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽可用於治療性治療包含 KRas 突變（例如對

應於位置 Gly12）之癌症，其中本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽具有泛 KRas 抑制作用。

【0284】 本文進一步提供化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於治療性及/或預防性治療包含 $KRas^{G12V}$ 突變之癌症。本文又進一步提供化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於治療性及/或預防性治療包含 KRas 突變（例如對應於位置 Gly12）之癌症，其中本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽具有泛 KRas 抑制作用。

【0285】 在一個實施例中，本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽用於製備用於製備藥物，該藥物用於治療性治療包含 $KRas^{G12V}$ 突變之癌症。在一個實施例中，本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽用於製備藥物，該藥物用於治療性及/或預防性治療包含 KRas 突變（例如對應於位置 Gly12）之癌症，其中本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽具有泛 KRas 抑制作用。

【0286】 本文又進一步提供如本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽在製造藥物中之用途，該藥物用於抑制腫瘤轉移。

【0287】 本文進一步提供用於抑制腫瘤轉移之方法，該方法包含向患有腫瘤的患者投予治療有效量之本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，抑制係針對包含 $KRas^{G12V}$ 突變之腫瘤。在一個實施例中，抑制係針對包含 KRas 突變（例如對應於位置 Gly12）之腫瘤，其中本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽具有泛 KRas 抑制作用。在另一實施例中，抑制本文所述之患者

之腫瘤轉移導致腫瘤大小減小。在另一實施例中，抑制本文所述之患者之腫瘤轉移導致腫瘤大小穩定（例如，不進一步增大）。在另一實施例中，抑制本文所述之患者之腫瘤轉移導致癌症及/或其症狀緩解。

【0288】 本文進一步提供用於抑制細胞群體增生之方法，該等方法包含將該細胞群體與本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽接觸。在一個實施例中，細胞群體在人類患者中。在另一實施例中，細胞群體包含 $KRas^{G12V}$ 突變。在另一實施例中，細胞群體包含 KRas 突變（例如對應於位置 Gly12），其中本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽具有泛 KRas 抑制作用。

【0289】 本文進一步提供在需要治療的患者中抑制 KRas 之方法，該方法包含向該患者投予治療有效量之本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，所抑制之 KRas 為 $KRas^{G12V}$。在一個實施例中，所抑制之 KRas 為突變體 KRas 蛋白質（例如對應於位置 Gly12），其中本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽具有泛 KRas 抑制作用。在另一實施例中，抑制 KRas 導致腫瘤大小減小。在另一實施例中，抑制 KRas 導致癌症及/或其症狀緩解。

【0290】 本文進一步提供調控 KRas 突變蛋白質的活性之方法，該等方法將該突變蛋白質與本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽反應。在一個實施例中，突變蛋白質包含 $KRas^{G12V}$ 突變。在一個實施例中，突變蛋白質包含 KRas 突變，其中本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽具有泛 KRas 抑制作用。在一個實施例中，與本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽接觸後，KRas 之活性下降。在另一實施例中，下調 KRas 突變蛋白質之活性，以治療本文所述之患者的本文所述之癌症。在另一實施例中，

下調 KRas 突變蛋白質之活性，導致腫瘤大小減小。在另一實施例中，下調 KRas 突變蛋白質之活性，導致本文所述之癌症及/或其症狀緩解。

【0291】在一些實施例中，本文所提供之方法包含藉由使細胞與足以抑制該等細胞中 $KRas^{G12V}$ 之活性之量的本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽接觸以抑制該等細胞中之 $KRas^{G12V}$ 活性。在一些實施例中，本文所提供之方法包含藉由使組織與足以抑制該等組織中 $KRas^{G12V}$ 之活性之量的本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽接觸以抑制該等組織中之 $KRas^{G12V}$ 活性。在一些實施例中，本文所提供之方法包含藉由使本文所述之患者與足以抑制該等患者中 $KRas^{G12V}$ 之活性之量的本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽接觸以抑制該等患者中之 $KRas^{G12V}$ 活性。

【0292】在一些實施例中，本文所提供之方法包含藉由使細胞與足以抑制該等細胞中突變體 KRas（例如 Gly12 處之突變）之活性之量的本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽接觸以抑制該等細胞中之突變體 KRas（例如 Gly12 處之突變）活性。在一些實施例中，本文所提供之方法包含藉由使組織與足以抑制該等組織中突變體 KRas（例如 Gly12 處之突變）之活性之量的本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽接觸以抑制該等組織中之突變體 KRas（例如 Gly12 處之突變）活性。在一些實施例中，本文所提供之方法包含藉由使本文所述之患者與足以抑制該等患者中突變體 KRas（例如 Gly12 處之突變）之活性之量的本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽接觸以抑制該等患者中之突變體 KRas（例如 Gly12 處之突變）活性。在此類實施例中，應理解的是，本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽具有泛 KRas 抑制作用。

【0293】本文進一步提供用於製備經標記的 $KRas^{G12V}$ 突變蛋白質之方法，該等方法包含將 $KRas^{G12V}$ 突變蛋白質與本文所述之經標記的化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽反應，以產生該經標記的 $KRas^{G12V}$ 突變蛋白質。在一個實施例中，標記為顯像劑。在一個實施例中，經標記的 $KRas^{G12V}$ 可用於偵測患者樣品中不存在還是存在 $KRas^{G12V}$ 突變蛋白質，從而偵測不存在還是存在由突變體 KRas 所媒介之癌症。

【0294】本文進一步提供用於製備經標記的 KRas 突變蛋白質（例如 Gly12 處之突變）之方法，該等方法包含將 KRas 突變蛋白質與本文所述之經標記的化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽反應，以產生該經標記的 KRas 突變蛋白質，其中本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽具有泛 KRas 抑制作用。在一個實施例中，標記為顯像劑。在一個實施例中，經標記的突變體 KRas 蛋白質可用於偵測患者樣品中不存在還是存在突變體 KRas，從而偵測不存在還是存在由突變體 KRas 所媒介之癌症。

【0295】本文又進一步提供抑制 Ras 所媒介之細胞訊號傳遞的方法。在一個實施例中，該等方法包含使細胞與有效量之本文所揭示之一種或多種化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽接觸。Ras 所媒介之訊號傳導之抑制可藉由本領域中已知的多種方式來評估和證明。非限制性實例包括顯示 (a) Ras 之 GTPase 活性降低；(b) GTP 結合親和力降低或 GDP 結合親和力升高；(c) GTP 之 Koff 增加或 GDP 之 Koff 減小；(d) Ras 路徑下游之訊號傳遞分子含量降低，諸如 pMEK 含量降低；及/或 (e) Ras 複合物與下游訊號傳遞分子（包括但不限於 Raf）之結合減少。可利用套組及市售測定確定上述一者或多者。

【0296】亦已在血液系統惡性腫瘤（例如，影響血液、骨髓及/或淋巴結的癌症）中鑑定出 KRas 突變。因此，某些實施例涉及向需要治療血液惡性腫瘤的患者投予如本文所揭示之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽（例如，呈醫藥組成物的形式）。此類惡性腫瘤包括但不限於白血病及淋巴瘤。例如，本文所揭示之化合物可用於治療以下疾病，諸如急性淋巴細胞白血病 (ALL)、急性骨髓性白血病 (AML)、慢性淋巴細胞性白血病 (CLL)、小淋巴細胞性淋巴瘤 (SLL)、慢性骨髓性白血病 (CML)、急性單核球白血病 (AMoL) 及/或其他白血病。在其他實施例中，本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽可用於治療淋巴瘤，諸如何杰金氏淋巴瘤或非何杰金氏淋巴瘤之所有亞型。

【0297】確定腫瘤或癌症是否包含如本文所述之 KRas 突變可藉由評估編碼 KRas 蛋白質的核苷酸序列、藉由評估 KRas 蛋白質的胺基酸序列或藉由評估推定的 KRas 突變蛋白質的特徵的方式進行。野生型人類 KRas 的序列（例如登錄號 NP203524）是本領域已知的。

【0298】檢測 KRas 核苷酸序列中之突變的方法是本領域技術人員已知的。此等方法包括但不限於聚合酶鏈反應-限制性片段長度多態性 (PCR-RFLP) 測定法、聚合酶鏈反應-單股構形多態性 (PCR-SSCP) 測定法、即時 PCR 測定法、PCR 定序、突變型等位基因特異性 PCR 擴增 (MASA) 測定法、直接定序、引子延伸反應、電泳、寡核苷酸連接測定法、雜交測定法、TaqMan 測定法、SNP 基因分型測定法、高解析度熔解測定法及微陣列分析。在一些實施例中，藉由實時 PCR 評估樣品中之本文所述之 KRas 突變。在實時 PCR 中，使用 KRas 突變特異性螢光探針。當存在突變時，探針結合並檢測到螢光。在一些實施例中，使用針對 KRas 基因中之特定區域（例如，外顯子 2 及/或外顯子 3）的直接測序方法鑑定 KRas 突變。該技術將鑑定經測序區域中所有可能的突變。

【0299】 用於確定腫瘤或癌症是否包含本文所述之 KRas 突變之方法可使用多種樣品。在一些實施例中，樣品取自患有腫瘤或癌症的受試者。在一些實施例中，樣品是新鮮腫瘤/癌症樣品。在一些實施例中，樣品是冷凍腫瘤/癌症樣品。在一些實施例中，樣品為福馬林固定的、石蠟包埋的樣品。在一些實施例中，將樣品處理成細胞自溶物。在一些實施例中，將樣品處理成 DNA 或 RNA。

【0300】 本文進一步提供本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽在製造藥物中之用途，該藥物用於治療癌症。在一些實施例中，藥物被調配用於經口投予。在一些實施例中，藥物被調配用於注射。在一些實施例中，癌症包含 $KRas^{G12V}$ 突變。在一些實施例中，癌症包含 KRas 突變（例如 Gly12 處之突變），其中本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽具有泛 KRas 抑制作用。在一些實施例中，癌症為血液癌症、胰腺癌、MYH 相關息肉病、大腸直腸癌或肺癌。在一個實施例中，癌症為肺癌、大腸直腸癌或胰臟癌。在一個實施例中，癌症為大腸直腸癌。在另一實施例中，癌症為胰臟癌。在一些實施例中，癌症為肺腺癌。在一些實施例中，提供本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽在製造藥物中之用途，該藥物用於抑制腫瘤轉移。

【0301】 本文進一步提供本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療癌症的方法中。在一個實施例中，癌症包含 $KRas^{G12V}$ 突變。在一個實施例中，癌症包含 KRas 突變（例如 Gly12 處之突變），其中本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽具有泛 KRas 抑制作用。在一個此類實施例中，癌症為血液癌症、胰腺癌、MYH 相關息肉病、大腸直腸癌或肺癌。在一個此類實施例中，癌症為肺癌、大腸直腸癌或胰臟癌。在一個此類實施例中，癌症為大腸直腸癌。在一個此類實施例中，癌症為胰臟癌。在一個此種實施例中，癌症為肺腺癌。

【0302】 *組合療法*

【0303】 本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽可單獨使用或與其他治療劑組合使用，以治療本文所述之疾病或病症。醫藥組合調配物或給藥方案之第二化合物較佳的是具有與本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽互補之活性，使得它們彼此不產生不利影響。組合療法可提供「協同作用」並證明是「協同的」，*亦即*，當活性成分一起使用時所達到的效果大於單獨使用化合物所產生的效果之總和。

【0304】 組合療法可作為同時或依次方案投予。當順序投予時，組合可用兩次或更多次來投予。合併投予包括共同投予、使用單獨的製劑或單一的藥物製劑、以及以任何順序連續投予，其中，較佳地，有一個時間段，兩種 (或所有) 活性劑同時發揮其生物活性。

【0305】 本文之組合療法包含投予本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，以及使用至少一種其他治療方法。將選擇本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽與其他醫藥活性劑的量以及投予之相對時間，以實現所需的組合治療效果。

【0306】 在該方法之各種實施例中，額外治療劑為上皮生長因子受體 (EGFR) 抑制劑、磷脂酸肌醇激酶 (PI3K) 抑制劑、類胰島素生長因子受體 (IGF1R) 抑制劑、Janus 激酶 (JAK) 抑制劑、Met 激酶抑制劑、SRC 家族激酶 抑制劑、促分裂原活化蛋白激酶 (MEK) 抑制劑、細胞外訊號調節激酶 (ERK) 抑制劑、拓樸異構酶 (topoisomerase) 抑制劑（諸如伊立替康 (irinotecan)，或諸如依託泊苷 (etoposide)，或諸如阿黴素 (doxorubicin)）、紫杉烷 (taxane)（諸如抗微管劑，包括紫杉醇及多西紫杉醇）、抗代謝劑 (anti-metabolite agent)（諸如 5-FU 或諸如吉西他濱 (gemcitabine)）或烷化劑（諸如順鉑或諸如環磷醯胺）、或紫杉烷 (taxane)。

【0307】在一些實施例中，額外治療劑為上皮生長因子受體 (EGFR) 抑制劑，諸如厄洛替尼 (Erlotinib) 或諸如阿法替尼 (Afatinib)。在一些實施例中，額外治療劑為吉非替尼 (gefitinib)、奧希替尼 (osimertinib) 或達克替尼 (dacomitinib)。在一些實施例中，額外治療劑為單株抗體，例如西妥昔單抗 (cetuximab)(Erbitux) 或帕尼單抗(panitumumab) (Vectibix)。在一些實施例中，EGFR 抑制劑雙重或泛 HER 抑制劑。在其他實施例中，額外治療劑為磷脂酸肌醇-3-激酶 (PI3K) 抑制劑，諸如 GDC-0077、GDC-0941、MLN1117、BYL719（阿培利司 (Alpelisib)）或 BKM120（布帕尼西 (Buparlisib)）。GDC-0941 是指 2-(1H-吲唑-4-基)-6-(4-甲磺醯基-哌嗪-1-基甲基)-4-味啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶或其鹽（例如 ,雙甲磺酸鹽）。

【0308】在另一些其他實施例中，額外治療劑為類胰島素生長因子受體 (IGF1R) 抑制劑。例如，在一些實施例中，類胰島素生長因子受體 (IGF1R) 抑制劑為 NVP-AEW541。在其他實施例中，額外治療劑為 IGOSI-906 (Linsitinib)、BMS-754807，或者在其他實施例中，額外治療劑為針對 IGF1R 之特異性中和單株抗體，諸如 AMG-479（加尼妥單抗 (ganitumab)）、CP-751,871（非吉單抗 (figitumumab)）、IMC-A12（西妥尤單抗 (cixutumumab)）、MK-0646（達洛珠單抗 (dalotuzumab)）或 R-1507（羅巴木單抗 (robatumumab)）。

【0309】在一些其他實施例中，額外治療劑為 Janus 激酶 (JAK) 抑制劑。在一些實施例中，額外治療劑為 CYT387、GLPG0634、巴瑞替尼 (Baricitinib)、來他替尼 (Lestaurtinib)、莫羅替尼 (momelotinib)、帕克替尼 (Pacritinib)、魯索替尼 (Ruxolitinib) 或 TG101348。

【0310】在一些其他實施例中，額外治療劑為抗磷脂肌醇聚糖 3 抗體。在一些實施例中，抗磷脂肌醇聚糖 3 抗體為考曲妥珠單抗 (codrituzumab)。

【0311】在一些其他實施例中，額外治療劑為抗體藥物結合物 (ADC)。在一些實施例中，ADC 為帕羅托珠單抗 (polatuzumab vedotin)、RG7986、RG7882、RG6109 或 RO7172369。

【0312】在一些其他實施例中，額外治療劑為 MDM2 拮抗劑。在一些實施例中，MDM2 拮抗劑為依達奴林 (idasanutlin)。

【0313】在一些其他實施例中，額外治療劑為針對 CD40 之促效抗體。在一些實施例中，針對 CD40 之促效抗體為塞魯單抗 (selicrelumab) (RG7876)。

【0314】在一些其他實施例中，額外治療劑為雙特異性抗體。在一些實施例中，雙特異性抗體為 RG7828 (BTCT4465A)、RG7802、RG7386 (FAP-DR5)、RG6160、RG6026、ERY974 或抗 HER2/CD3。

【0315】在一些其他實施例中，額外治療劑為靶向免疫細胞激素。在一些實施例中，靶向免疫細胞激素為 RG7813 或 RG7461。

【0316】在一些其他實施例中，額外治療劑為靶向集落刺激因子-1 受體 (CSF-1R) 之抗體。在一些實施例中，CSF-1R 抗體為依米妥珠單抗 (emactuzumab)。

【0317】在一些其他實施例中，額外治療劑為個性化癌症疫苗。在一些實施例中，個性化癌症疫苗為 RG6180。

【0318】在一些其他實施例中，額外治療劑為 BET（溴區結構域及末端外家族）蛋白質 (BRD2/3/4/T) 之抑制劑。在一些實施例中，BET 抑制劑為 RG6146。

【0319】在一些其他實施例中，額外治療劑為設計用於與 TIGIT 結合之抗體。在一些實施例中，抗 TIGIT 抗體為 RG6058 (MTIG7192A)。

【0320】在一些其他實施例中，額外治療劑為選擇性雌激素受體降解劑 (SERD)。在一些其他實施例中，SERD 為 RG6047 (GDC-0927) 或 RG6171 (GDC-9545)。

【0321】在一些其他實施例中，額外治療劑為為 MET 激酶抑制劑，諸如克唑替尼(Crizotinib)、替凡替尼 (tivantinib)、AMG337、卡博替尼 (cabozantinib) 或福替尼 (foretinib)。在其他實施例中，額外治療劑為針對 MET 之中和單株抗體，諸如奧那圖珠單抗 (onartuzumab)。

【0322】在更多實施例中，額外治療劑為 SRC 家族非受體酪胺酸激酶抑制劑。例如，在一些實施例中，額外治療劑為 SRC 家族非受體酪胺酸激酶亞家族之抑制劑。在這方面的示例性抑制劑包括達沙替尼 (Dasatinib)。這方面的其他實例包括普納替尼 (Ponatinib)、薩拉卡替尼 (saracatinib) 及博舒替尼 (bosutinib)。

【0323】在又一些其他實施例中，額外治療劑為促分裂原活化蛋白激酶 (MEK) 抑制劑。在這些實施例中之一些實施例中，促分裂原活化蛋白激酶 (MEK) 抑制劑為曲美替尼 (trametinib)、司美替尼 (selumetinib)、COTELLIC®（考比替尼 (cobimetinib)）、PD0325901 或 RO5126766。在其他實施例中，MEK 抑制劑為 GSK-1120212，亦稱為曲美替尼。

【0324】在又一些其他實施例中，額外治療劑為細胞外訊號調節激酶 (ERK) 抑制劑。在這些實施例中之一些實施例中，促分裂原活化蛋白激酶 (MEK) 抑制劑為 SCH722984 或 GDC-0994。

【0325】在其他實施例中，蛋白激酶抑制劑為塔西利司 (taselisib)、伊帕塔色替 (ipatasertib)、GDC-0575、GDC-5573 (HM95573)、RG6114 (GDC-0077)、CKI27、阿法替尼 (Afatinib)、阿西替尼 (Axitinib)、阿特珠單抗 (Atezolizumab)、貝伐單抗 (Bevacizumab)、博舒替尼 (Bostutinib)、西妥昔單抗 (Cetuximab)、克唑替尼 (Crizotinib)、達沙替尼 (Dasatinib)、厄洛替尼 (Erlotinib)、福馬替尼 (Fostamatinib)、吉非替尼 (gefitinib)、伊馬替尼 (Imatinib)、拉帕替尼 (Lapatinib)、樂伐替尼 (Lenvatinib)、依魯替尼 (Ibrutinib)、尼羅替尼 (Nilotinib)、帕尼單抗 (Panitumumab)、帕唑帕尼 (Pazopanib)、培格他尼 (Pegaptanib)、雷珠單抗 (ranibizumab)、魯索替

尼 (Ruxolitinib)、索拉非尼 (Sorafenib)、舒尼替尼 (Sunitinib)、SU6656、曲妥珠單抗 (Trastuzumab)、托法替尼 (Tofacitinib)、凡德他尼 (Caprelsa) 或威羅非尼 (Vemurafenib)。在又一些更多實施例中，額外治療劑為拓樸異構酶 (topoisomerase) 抑制劑。在這些實施例中之一些實施例中，拓樸異構酶 (topoisomerase) 抑制劑為伊立替康 (irinotecan)。在一些更多實施例中，額外治療劑為紫杉烷 (taxane)。示例性紫杉烷 (taxane) 包括紫杉醇及多西紫杉醇。

【0326】 除了上述額外治療劑以外，其他化療劑目前在本領域中是已知的並且可與本文所述之化合物及其醫藥上可接受之鹽組合使用。在一些實施例中，化療劑選自由以下項組成的組：有絲分裂抑制劑、烷化劑、抗代謝物、插層抗生素、生長因子抑制劑、細胞週期抑制劑、酶、拓撲異構酶抑制劑、生物反應修飾劑、抗激素、血管生成抑制劑及抗雄激素。

【0327】 非限制性實例為化療劑、細胞毒劑及非肽小分子（諸如 Gleevec®（甲磺酸伊馬替尼 (Imatinib Mesylate)、Velcade®（硼替佐米 (bortezomib)）、Velcade®（比卡魯胺 (bicalutamide)）、Iressa®（吉非替尼 (gefitinib)）及 Adriamycin 以及許多化療劑。化療劑之非限制性實例包括：烷化劑，諸如噻替派 (thiotepa) 及環磷醯胺(cyclosphosphamide) (CYTOXAN™)；烷基磺酸鹽 (alkyl sulfonates)，諸如硫酸布他卡因 (busulfan)、英丙舒凡 (improsulfan) 及哌泊舒凡 (piposulfan)；氮丙啶 (aziridines)，諸如苯并多巴 (benzodopa)、卡波醌 (carboquone)、美妥多巴 (meturedopa) 及烏瑞多巴 (uredopa)；伸乙基亞胺 (ethylenimines) 及甲基蜜胺 (methylamelamines)，包括六甲蜜胺 (altretamine)、三伸乙基蜜胺 (triethylenemelamine)、三伸乙基磷醯胺 (triethylenephosphoramide)、三伸乙基硫代磷醯胺 (triethylenethiophosphoramide) 及三羥甲基蜜胺 (trimethylomelamine)；氮芥類 (nitrogen mustards)，諸如氮芥苯丁酸 (chlorambucil)、萘氮芥 (chlornaphazine)、環磷醯胺 (cyclophosphamide)、雌氮芥 (estramustine)、異環磷醯

胺 (ifosfamide)、甲氮芥 (mechlorethamine)、氧化甲氮芥鹽酸鹽 (mechlorethamine oxide hydrochlorid)、黴法蘭 (melphalan)、新恩比興 (novembichin)、膽固醇苯乙酸氮芥 (phenesterine)、潑尼氮芥 (prednimustine)、曲洛磷胺 (trofosfamide)、尿嘧啶氮芥 (uracil mustard)；亞硝基脲 (nitrosoureas)，諸如卡莫司汀 (carmustine)、氯脲菌素 (chlorozotocin)、福莫司汀 (fotemustine)、洛莫司汀 (lomustine)、尼莫司汀 (nimustine) 及雷莫司汀 (ranimnustine)；抗生素，諸如阿克拉黴素 (aclacinomysins)、放線菌素 (actinomycin)、安魋黴素 (authramycin)、重氮絲胺酸 (azaserine)、爭光黴素 (bleomycins)、放線菌素 C (cactinomycin)、加利車黴素 (calicheamicin)、卡柔比星 (carabicin)、洋紅黴素 (caminomycin)、嗜癌菌素 (carzinophilin)、Casodex™、色黴素 (chromomycins)、放線菌素 D (dactinomycin)、道諾黴素 (daunorubicin)、地托比星 (detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、阿黴素 (doxorubicin)、表柔比星 (epirubicin)、依索比星 (esorubicin)、伊達比星 (idarubicin)、麻西羅黴素 (marcellomycin)、絲裂黴素 (mitomycins)、黴酚酸 (mycophenolic acid)、諾加黴素 (nogalamycin)、橄欖黴素 (olivomycins)、培洛黴素 (peplomycin)、泊非黴素 (porfiromycin)、嘌呤黴素 (puromycin)、三鐵阿黴素 (quelamycin)、羅多比星 (rodorubicin)、鏈黑菌素 (streptonigrin)、鏈脲黴素 (streptozocin)、殺結核菌素 (tubercidin)、烏苯美司 (ubenimex)、淨司他丁 (zinostatin)、佐柔比星 (zorubicin)；抗代謝物，諸如胺甲喋呤 (methotrexate) 及 5-氟尿嘧啶 (5-FU)；葉酸類似物，諸如二甲葉酸 (denopterin)、胺甲喋呤 (methotrexate)、蝶羅呤 (pteropterin)、曲美沙特 (trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱 (fludarabine)、6-巰基嘌呤、硫咪嘌呤 (thiamiprine)、硫鳥嘌呤 (thioguanine)；嘧啶類似物，諸如環胞苷 (ancitabine)、阿紮胞苷 (azacitidine)、6-氮尿苷 (6-azauridine)、卡莫氟 (carmofur)、阿糖胞苷 (cytarabine)、二去氧尿苷 (dideoxyuridine)、去氧氟尿苷 (doxifluridine)、依諾他濱 (enocitabine)、氟尿苷 (floxuridine)；雄激素 (androgens)，諸如卡魯睪酮

(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睾內酯(testolactone)；抗腎上腺，諸如胺魯米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸(frolinic acid)；醋葡內酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸(minolevulinic acid)；安吖啶(amsacrine)；貝斯布希(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；地磷醯胺(defofamine)；脫羰秋水仙鹼(demecolcine)；地吖醌(diaziquone)；依洛尼塞(elfomithine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎵(gallium nitrate)；羥基脲(hydroxyurea)；香菇多糖(lentinan)；氯尼達明(lonidainine)；米托胍腙(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidamol)；硝呋旦(nitraerine)；噴司他丁(pentostatin)；苯來美特(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；鬼臼毒酸(podophyllinic acid)；2-乙基醯肼(2-ethylhydrazide)；丙卡巴肼(procarbazine)；多醣K；雷佐生(razoxane)；西索菲蘭(sizofiran)；鍺螺胺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2'-三氯三乙胺(2,2',2'-trichlorotriethylamine)；尿烷(urethan)；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露醇氮芥(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加西托辛(gacytosine)；阿拉伯糖苷(「Ara-C」)；環磷醯胺；噻替派(thiotepa)；紫杉烷(taxane)，例如紫杉醇(paclitaxel)(TAXOL™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)及多西紫杉醇(TAXOTERE™, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France)；維甲酸(retinoic acid)；埃斯帕黴素(esperamicin)；卡培他濱(capecitabine)；及上述任一者之醫藥上可接受之鹽、酸或衍生物。亦包括作為合適的化學治療性細胞調節劑的是：抗激素劑，其用於調控或抑制激素對腫瘤的作用，諸如抗雌激素，包括例如他莫昔芬(tamoxifen)(Nolvadex™)、雷洛昔芬(raloxifene)、芳香酶抑制劑4(5)-

咪唑、4-羥基他莫昔芬、曲昔芬 (trioxifene)、雷洛昔芬 (keoxifene)、LY 117018、奧那司酮 (onapristone) 及托瑞米芬 (toremifene) (Fareston)；抗雄激素，諸如氟他胺 (flutamide)、尼魯米特 (nilutamide)、比卡魯胺 (bicalutamide)、亮丙瑞林 (leuprolide) 及戈舍瑞林 (goserelin)；氮芥苯丁酸 (chlorambucil)；吉西他濱 (gemcitabine)；6-硫鳥嘌呤 (6-thioguanine)；巰基嘌呤 (mercaptopurine)；胺甲喋呤 (methotrexate)；鉑類似物，諸如順鉑 (cisplatin) 及卡鉑 (carboplatin)；長春鹼 (vinblastine)；鉑；依託泊苷 (etoposide) (VP-16)；異環磷醯胺 (ifosfamide)；絲裂黴素 C (mitomycin C)；米托蒽醌 (mitoxantrone)；長春新鹼 (vincristine)；長春瑞濱 (vinorelbine)；溫諾平(navelbine)；米托蒽醌(novantrone)；替尼泊苷 (teniposide)；道諾黴素 (daunomycin)；胺喋呤 (aminopterin)；Xeloda®；伊班膦酸鹽 (ibandronate)；喜樹鹼-11 (camptothecin-11) (CPT-11)；拓撲異構酶抑制劑 RFS 2000；及二氟甲基鳥胺酸 (difluoromethylornithine) (DMFO)。當需要時，如本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組成物可與常用處方抗癌藥組合使用，該等處方抗癌藥為諸如 Herceptin®、Avastin®、Gazyva®、Tecentriq®、Alecensa®、Perjeta®、Venclexta™、Erbitux®、Rituxan®、Taxol®、Arimidex®、Taxotere®、ABVD、AVICINE、阿巴伏單抗 (Abagovomab)、吖啶甲醯胺、阿德木單抗 (Adecatumumab)、17-N-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素(demethoxygeldanamycin)、Alpharadin、阿伏西地(Alvocidib)、3-胺基吡啶-2-甲醛硫半卡腙、胺萘非特 (Amonafide)、蒽二酮 (Anthracenedione)、抗 CD22 免疫毒素、抗腫瘤藥、抗腫瘤藥草、阿帕齊醌 (Apaziquone)、阿替莫司汀 (Atiprimod)、硫唑嘌呤 (Azathioprine)、貝洛替康 (Belotecan)、苯達莫司汀 (Bendamustine)、BIBW 2992、比立考達 (Biricodar)、羅列黴素 (Brostallicin)、苔蘚抑素 (Bryostatin)、丁硫胺酸亞碸胺 (Buthionine sulfoximine)、CBV（化療）、花萼素 (Calyculin)、細胞週期非特異性抗腫瘤藥、二氯乙酸、圓皮海綿內酯 (Discodermolide)、依沙蘆星 (Elsamitrucin)、依諾他濱

(Enocitabine)、埃博黴素 (Epothilone)、艾瑞布林 (Eribulin)、依維莫司 (Everolimus)、依地加康 (Exatecan)、依昔舒林 (Exisulind)、鐵銹醇 (Ferruginol)、福地辛 (Forodesine)、磷雌酚 (Fosfestrol)、ICE 化療方案、IT-101、伊美克森 (Imexon)、咪喹莫特 (Imiquimod)、吲哚咔唑 (Indolocarbazole)、伊羅氟芬 (Irofulven)、拉尼奎達 (Laniquidar)、拉羅他賽 (Larotaxel)、來那度胺 (Lenalidomide)、硫蒽酮 (Lucanthone)、盧托替康 (Lurtotecan)、馬磷醯胺 (Mafosfamide)、米托唑胺 (Mitozolomide)、萘福西定 (Nafoxidine)、奈達鉑 (Nedaplatin)、奧拉帕利 (Olaparib)、奧塔他賽(Ortataxel)、PAC-1、泡泡果(Pawpaw)、匹杉瓊 (Pixantrone)、蛋白酶體抑制劑、瑞貝卡黴素 (Rebeccamycin)、雷西莫德 (Resiquimod)、魯比替康 (Rubitecan)、SN-38、鹽孢菌胺 A (Salinosporamide A)、沙帕他濱 (Sapacitabine)、Stanford V、苦馬豆素 (Swainsonine)、他拉泊芬 (Talaporfin)、他立喹達 (Tariquidar)、替加氟-尿嘧啶 (Tegafur-uracil)、泰莫達 (Temodar)、替司他賽 (Tesetaxel)、三核鉑四硝酸鹽、三(2-氯乙基)胺、曲沙他濱 (Troxacitabine)、烏拉莫司汀 (Uramustine)、瓦迪梅贊 (Vadimezan)、長春氟寧 (Vinflunine)、ZD6126 或唑喹達 (Zosuquidar)。

【0328】 投予化合物及額外治療劑之確切方法對於本領域普通技術人員而言為顯而易見的。在一些示例性實施例中，化合物及額外治療劑係聯合投予。在其他實施例中，化合物及額外治療劑係單獨投予。

【0329】 在一些實施例中，化合物及額外治療劑與第二藥劑係同時或單獨投予。該組合投予可包括兩種藥劑在同一劑型中同時投予、在不同劑型中同時投予、以及單獨投予。即，化合物及本文所述之額外治療劑中之任一者可一起調配在同一劑型中並同時投予。可替代地，化合物及本文所述之額外治療劑中之任一者可同時投予，其中兩種藥劑皆存在於單獨之調配物中。在另一個替代方案中，化合物可僅在本文所述之額外治療劑中之任一者之後投予，或反之亦然。在單獨

投予方案之一些實施例中，化合物及本文所述之額外治療劑中之任一者間隔幾分鐘、或間隔幾小時、或間隔幾天投予。

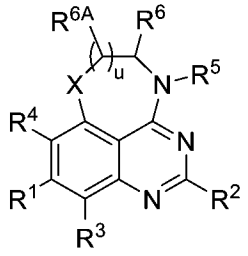
【0330】 ***製品***

【0331】 本文亦提供含有可用於治療本文所提供之癌症之材料的製品或「套組」。在一個實施例中，該套組包含容器，該容器包含本文所述之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。該套組可進一步包含在容器上或與容器相關聯的標簽或藥品仿單。合適的容器包括例如瓶、小瓶、注射器、泡型包等。容器可以由多種材料諸如玻璃或塑膠形成。容器可容納本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽或其調配物（其有效治療病況）並且可具有無菌接入口（例如，容器可為具有可藉由皮下注射針頭穿孔之塞子的靜脈輸液袋或小瓶）。組成物中之至少一種活性劑為本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽。可替代地或另外地，製品可進一步包含第二容器，該容器包含醫藥稀釋劑，諸如抑菌注射用水 (BWFI)、磷酸鹽緩衝鹽水、林格氏溶液(Ringer's solution)或右旋糖溶液。從商業和使用者的角度來看，它可以進一步包含其他材料，其中包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針頭和注射器。

【0332】 在另一實施例中，套組為適用於遞送本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽的固體口服形式，諸如片劑或膠囊。此類套組可包括多個單位劑量。此類套組之一個實例為「泡型包」。泡型包在包裝行業中為人所熟知，且廣泛用於包裝藥品單位劑型。

【0333】 ***實施例***

實施例 1：一種具有式 (I) 之化合物，



(I)，

或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，

其中：

X 為 NR^{13}、O、$C(R^x)_2$、C(O)、SO、SO_2 或 S；

u 為 1 或 2；

每個 R^x 獨立地為氫、鹵素、未經取代之 C_{1-3} 烷基或未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基；

或其中兩個 R^x 連同彼等所結合的碳一起形成環丙基；

R^1 為 R^7-取代之或未經取代之吲哚基、R^7-取代之或未經取代之苯并呋喃基、R^7-取代之或未經取代之萘基(napthyl)、R^7-取代之或未經取代之吲唑基、R^7-取代之或未經取代之茚基、R^7-取代之或未經取代之苯并噻唑基、R^{7A}-取代之或未經取代之苯基、或 R^{7A}-取代之或未經取代之吡啶基；

每個 R^7 獨立地為氫、鹵素、CN、CH_2OH、-OH、NH_2、$N(Me)_2$、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{2-5} 炔基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基、或未經取代之環丙基；

每個 R^{7A} 獨立地為氫、鹵素、NH_2、$N(Me)_2$、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基或未經取代之環丙基；

R^2 為氫、O-L^1-R^8、R^{8A}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基、或 R^{8B}-取代之或未經取代之 4 員至 10 員雜環；

L^1 為鍵或 R^{L1}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 伸烷基；

R^{L1} 為鹵素或未經取代之 C_{1-3} 烷基；

R^8 為 R^9-取代之或未經取代之包含 N、S 或 O 之 4 員至 10 員雜環；

每個 R^9 獨立地為鹵素、側氧基、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基、未經取代之 C_{1-3} 烷氧基、R^{10}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 亞烷基、或 R^{10}-取代之或未經取代之 C_{3-4} 環烷基、或 R^{10}-取代之或未經取代之 3 員或 4 員雜環；

或其中兩個 R^9 一起形成 C_{3-5} 環烷基或 3 員至 5 員雜環；

R^{10} 為氫或鹵素；

每個 R^{8A} 獨立地為 R^{9A}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基、R^{9A}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷氧基、R^{9A}-取代之或未經取代之 C_{3-4} 環烷基、或 R^{9A}-取代之或未經取代之 4 員至 6 員雜環；

每個 R^{9A} 獨立地為鹵素、側氧基、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基、未經取代之 C_{1-3} 烷氧基、未經取代之 C_{1-3} 亞烷基、R^9-取代之或未經取代之 C_{3-4} 環烷基、或 R^9-取代之或未經取代之包含 N、S 或 O 之 4 員至 10 員雜環；

R^{8B} 獨立地為鹵素、側氧基、$-NH_2$、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基、未經取代之 C_{1-3} 烷氧基、或未經取代之 C_{1-3} 亞烷基；

R^3 及 R^4 各自獨立地為氫、-CN、鹵素、未經取代之 C_{1-3} 烷基、或未經取代之環丙基；

R^5 為 R^{5A}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 烷基、R^{5A}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 鹵烷基、R^{5A}-取代之或未經取代之 C_{3-10} 環烷基、R^{5A}-取代之或未經取代之 3 員至 10 員雜環、或 R^{5A}-取代之或未經取代之 5 員至 10 員

雜芳基；

每個 R^{5A} 獨立地為鹵素、側氧基、CN、OR^{11}、SR^{12}、SO_2R^{12}、$NR^{13}R^{14}$、$C(O)N(R^{11})_2$、$C(O)R^{11}$、R^{5B}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 烷基、R^{5B}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 鹵烷基、R^{5B}-取代之或未經取代之 C_{3-6} 環烷基、R^{5B}-取代之或未經取代之 3 員至 6 員雜環、R^{5B}-取代之或未經取代之 C_{5-8} 芳基、或 R^{5B}-取代之或未經取代之 5 員至 9 員雜芳基；

或其中兩個 R^{5A} 一起形成 C_{3-6} 環烷基或 3 員至 6 員雜環；

每個 R^{5B} 獨立地為鹵素、側氧基、CN、OR^{11}、$NR^{13}R^{14}$、SR^{12}、SO_2R^{12}、$C(O)N(R^{11})_2$、$C(O)R^{11}$、R^{5C}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基、R^{5C}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基、R^{5C}-取代之或未經取代之 C_{3-6} 環烷基、R^{5C}-取代之或未經取代之 3 員至 6 員雜環、R^{5C}-取代之或未經取代之苯基、或 R^{5C}-取代之或未經取代之 5 員至 6 員雜芳基；

或其中兩個 R^{5B} 一起形成 C_{3-4} 環烷基或 3 員至 6 員雜環；

每個 R^{5C} 獨立地為鹵素、側氧基、CN、$C(O)CH_3$、$C(O)NH_2$、OH、OCH_3、CF_3、CHF_2、CH_2F、$NR^{13}R^{14}$、SCH_3、SO_2NH_2、SO_2CH_3、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基、未經取代之 C_{3-4} 環烷基、或未經取代之 3 員至 4 員雜環；

每個 R^{11} 獨立地為氫、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基、未經取代之 C_{3-4} 環烷基、或未經取代之 3 員至 4 員雜環；

每個 R^{12} 獨立地為 NH_2 或未經取代之 C_{1-3} 烷基；

每個 R^{13} 及 R^{14} 獨立地為氫、$C(O)R^{11}$、$C(O)N(R^{11})_2$、R^{15}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 烷基、R^{15}-取代之或未經取代之 C_{3-6} 環烷基、或 R^{15}-取代之或未經取代之 3 員至 6 員雜環；

每個 R^{15} 為鹵素、CN、$C(O)CH_3$、$C(O)NH_2$、OH、OCH_3、CF_3、

CHF_2、CH_2F、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、SO_2CH_3、R^{16}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基、R^{16}-取代之或未經取代之 C_{3-6} 環烷基、R^{16}-取代之或未經取代之 3 員至 6 員雜環、R^{16}-取代之或未經取代之 5 員至 9 員芳基、或 R^{16}-取代之或未經取代之 5 員至 9 員雜芳基；

每個 R^{16} 獨立地為鹵素、CN、$C(O)CH_3$、$C(O)NH_2$、OH、OCH_3、CF_3、CHF_2、CH_2F、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、SO_2CH_3、R^{17}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基、R^{17}-取代之或未經取代之 C_{3-6} 環烷基、R^{17}-取代之或未經取代之 3 員至 6 員雜環、R^{17}-取代之或未經取代之 5 員至 9 員芳基、或 R^{17}-取代之或未經取代之 5 員至 9 員雜芳基；

每個 R^{17} 獨立地為鹵素、CN、$C(O)CH_3$、$C(O)NH_2$、OH、OCH_3、CF_3、CHF_2、CH_2F、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、SO_2CH_3、或未經取代之 C_{1-3} 烷基；

R^6 及 R^{6A} 獨立地為氫、鹵素、$NR^{13}R^{14}$、或 R^{6B}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 烷基；並且

R^{6B} 為鹵素、CN、OH、OCH_3、CF_3、CHF_2、CH_2F、或未經取代之 C_{1-3} 烷基。

實施例 2：如實施例 1 之化合物，其中 R^1 為 R^{7A}-取代之或未經取代之苯基、R^7-取代之或未經取代之吲唑基、或 R^{7A}-取代之或未經取代之吡啶基。

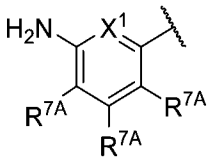
實施例 3：如實施例 1 之化合物，其中 R^1 為 R^{7A}-取代之或未經取代之苯基。

實施例 4：如實施例 1 之化合物，其中 R^1 為 R^7-取代之或未經取代之吲唑基。

實施例 5：如實施例 1 之化合物，其中 R^1 為 R^{7A}-取代之或未經取代之吡啶基。

實施例 6：如實施例 1 至 5 中任一者之化合物，其中每個 R^{7A} 獨立地為鹵素、NH_2、未經取代之 C_{1-3} 烷基、或未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基。

實施例 7：如實施例 1 或實施例 2 之化合物，其中 R^1 為



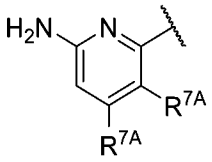
，

其中，

X^1 為 N、CH 或 CF；並且

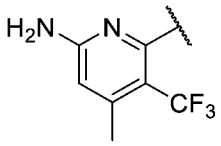
R^{7A} 為氫、鹵素、未經取代之 C_{1-3} 烷基、或未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基。

實施例 8：如實施例 1、2、5 或 7 中任一者之化合物，其中 R^1 為

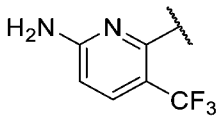


。

實施例 9：如實施例 1、2、5、7 或 8 中任一者之化合物，其中 R^1 為

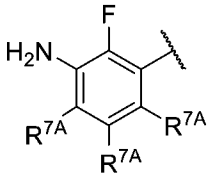


或



。

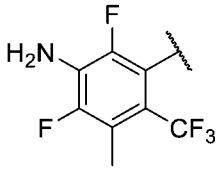
實施例 10：如實施例 1 至 3 或實施例 7 中任一者之化合物，其中 R^1 為



，

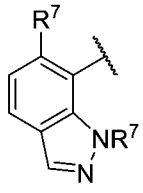
其中 R^{7A} 為氫、鹵素、未經取代之 C_{1-3} 烷基或未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基。

實施例 11：如實施例 1 至 4、實施例 8 或 11 中任一者之化合物，其中 R^1 為

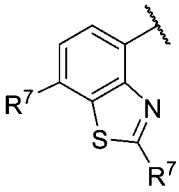


。

實施例 12：如實施例 1 之化合物，其中 R^1 為



或



，

其中每個 R^7 獨立地為鹵素、NH_2、$N(Me)_2$、未經取代之 C_{1-3} 烷基、或未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基。

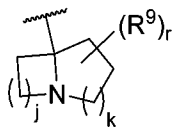
實施例 13：如實施例 1 至 12 中任一者之化合物，其中 R^2 為 O-L^1-R^8、R^{8A}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基、或 R^{8B}-取代之或未經取代之 4 員至 6 員雜環。

實施例 14：如實施例 1 至 13 中任一者之化合物，其中 R^2 為 O-L^1-R^8。

實施例 15：如實施例 13 至 14 中任一者之化合物，其中 L^1 為未經取代之 C_{1-3} 伸烷基。

實施例 16：如實施例 13 至 15 中任一者之化合物，其中 R^8 為包含一個 N 雜原子之 4 員至 10 員雜環。

實施例 17：如實施例 13 至 16 中任一者之化合物，其中 R^8 為



，

其中，

R^9 為鹵素、或 R^{10}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 亞烷基；

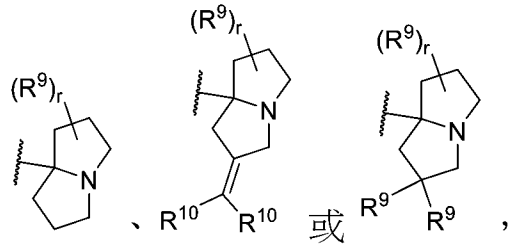
r 為 0 至 12 之整數；

j 為 1、2 或 3；並且

k 為 1 或 2。

實施例 18：如實施例 17 之化合物，其中 r 為 0、1、2 或 3。

實施例 19：如實施例 13 至 18 中任一者之化合物，其中 R^8 為



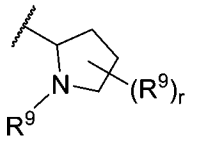
其中，

R^9 獨立地為鹵素、或 R^{10}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 亞烷基；

每個 R^{10} 獨立地為氫或鹵素；並且

r 為 1 或 2。

實施例 20：如實施例 13 至 16 中任一者之化合物，其中 R^8 為



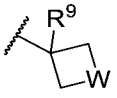
其中，

R^9 獨立地為鹵素、側氧基、或未經取代之 C_{1-3} 烷基；

或其中兩個 R^9 一起形成 C_{3-5} 環烷基或 3 員至 5 員雜環；並且

r 為 1 或 2。

實施例 21：如實施例 13 至 16 中任一者之化合物，其中 R^8 為



其中

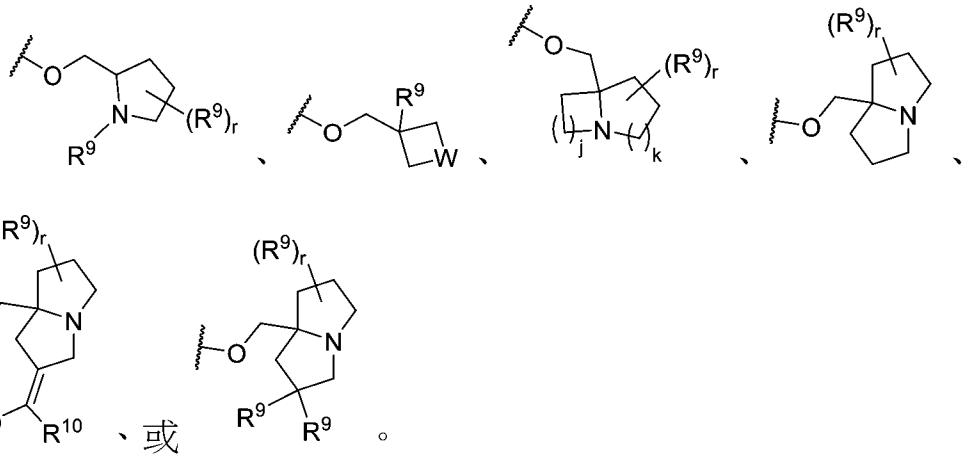
R^9 為氫或未經取代之 C_{1-3} 烷基；

W 為 O、SO_2 或 NR^{12}；並且

R^{12} 為氫、未經取代之 C_{1-3} 烷基、或未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基。

實施例 22：如實施例 13 至 16 或實施例 21 中任一者之化合物，其中 R^8 為四氫吖唉基、氧雜環丁烷基或硫雜環丁烷二氧化物 (thietanedioxide)。

實施例 23：如實施例 1 至 22 中任一者之化合物，其中 R^2 為



實施例 24：如實施例 23 之化合物，其中 R^9 為鹵素、或 R^{10}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 亞烷基。

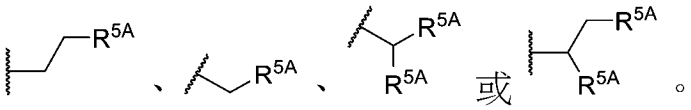
實施例 25：如實施例 1 至 12 中任一者之化合物，其中 R^2 為氫。

實施例 26：如實施例 1 至 25 中任一者之化合物，其中 R^3 為氫或鹵素。

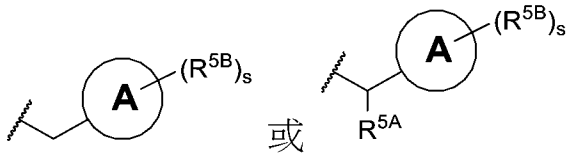
實施例 27：如實施例 1 至 26 中任一者之化合物，其中 R^4 為鹵素。

實施例 28：如實施例 1 至 27 中任一者之化合物，其中 R^5 為 R^{5A}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 烷基。

實施例 29：如實施例 1 至 28 中任一者之化合物，其中 R^5 為



實施例 30：如實施例 1 至 29 中任一者之化合物，其中 R^5 為



其中

環 A 為包含至少一個 N 雜原子之 3 員至 6 員雜環或 5 員至 9 員雜芳基；並且

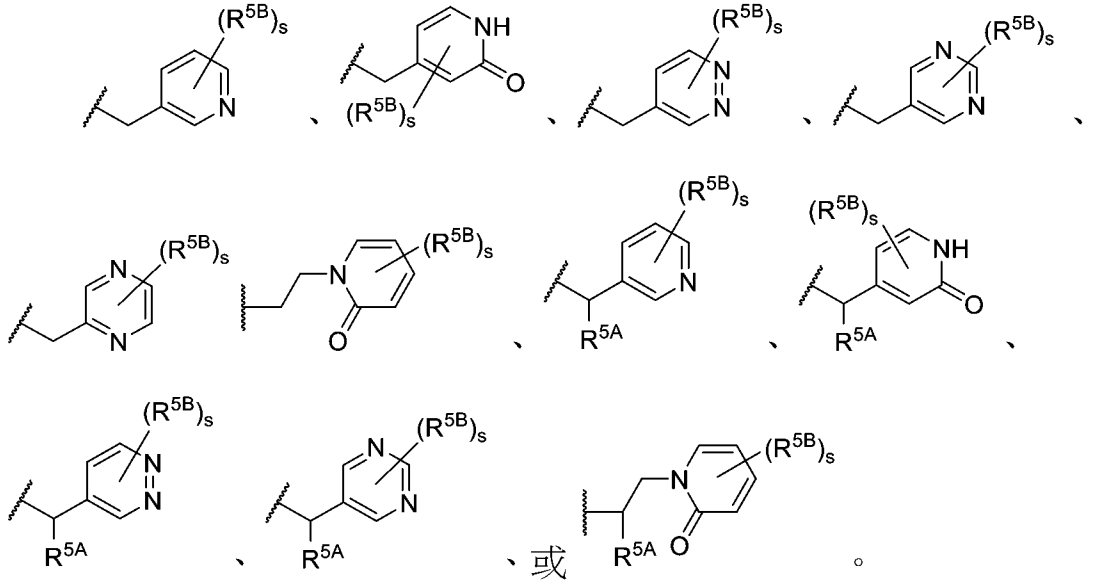
s 為 0、1、2 或 3。

實施例 31：如實施例 30 之化合物，其中環 A 為四氫吖唉基、硫雜環丁烷基 1,1-二氧化物、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、吡唑基、吡咔基、吡啶酮基、吡啶基、嘧啶基、嗒咔基、吡咯并吡啶基或吡唑并吡啶基。

實施例 32：如實施例 30 或 31 之化合物，其中環 A 為咪唑基、異噻唑基或三唑基。

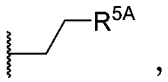
實施例 33：如實施例 30 或 31 之化合物，其中環 A 為吡唑基、吡啶酮基、吡啶基、嘧啶基或嗒咔基。

實施例 34：如實施例 30 之化合物，其具有下列式：



實施例 35：如實施例 1 至 34 中任一者之化合物，其中兩個 R^{5A} 一起形成 C_{3-4} 環烷基或 3 員至 4 員雜環。

實施例 36：如實施例 1 至 29 中任一者之化合物，其中 R^5 為



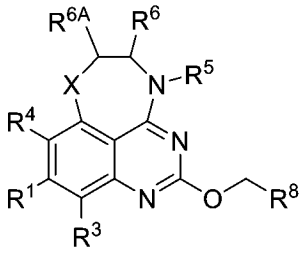
，

其中

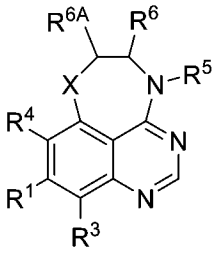
R^{5A} 為 CN、OH、COR^{11}、SO_2R^{12}、$NR^{13}R^{14}$、R^{5B}-取代之或未經取代之四氫吖唉基、或 R^{5B}-取代之或未經取代之氧雜環丁烷基。

實施例 37：如實施例 1 至 27 中任一者之化合物，其中 R^5 為 R^{5A}-取代之或未經取代之 5 員至 9 員雜芳基。

實施例 38：如實施例 1 之化合物，其具有下列式：



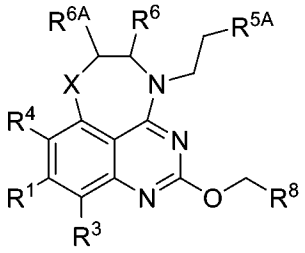
(II) 或



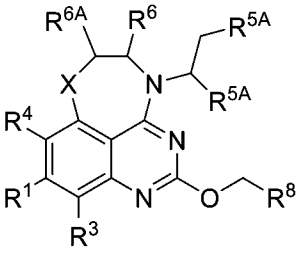
(III)，

或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

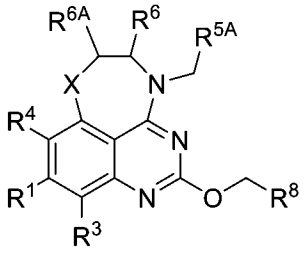
實施例 39：如實施例 1 之化合物，其具有下列式：

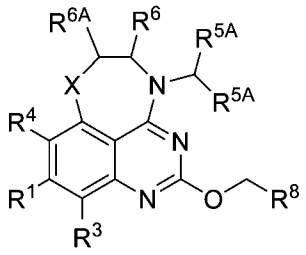


(IIa)、



(IIb)、

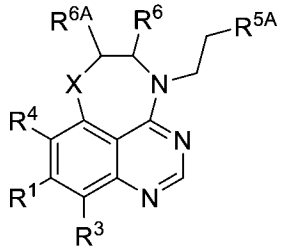
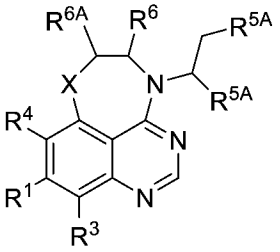
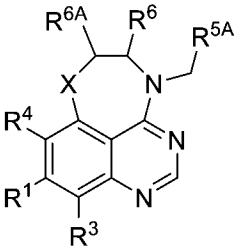


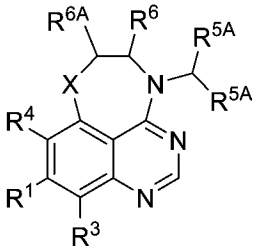


(IIc) 或 (IId)，

或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

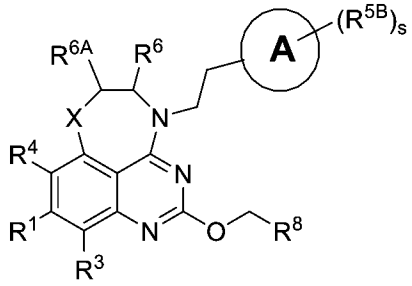
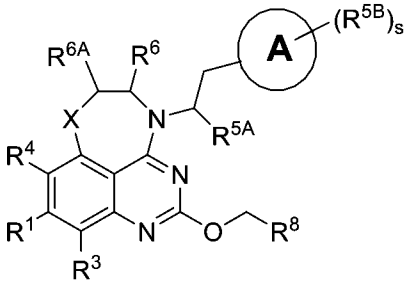
實施例 40：如實施例 1 之化合物，其具有下列式：

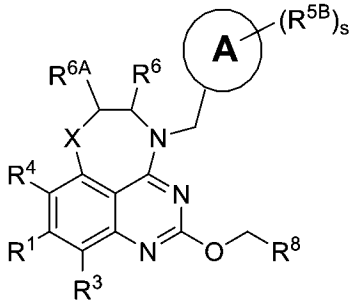
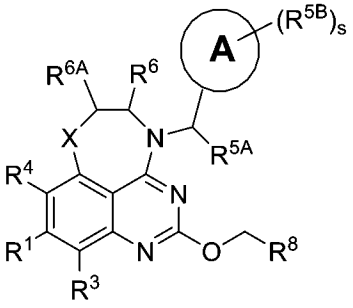

(IIIa)、

(IIIb)、

(IIIc)


或 (IIId)，

或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

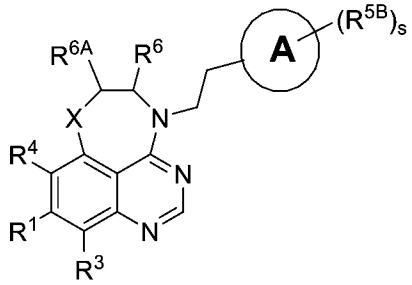
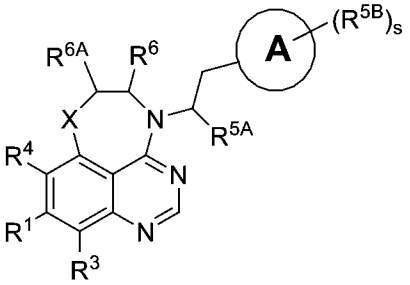
實施例 41：如實施例 1 之化合物，其具有下列式：

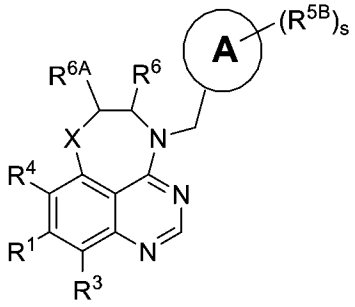
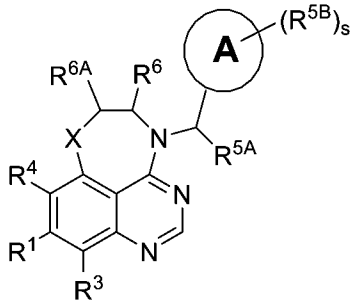

(IV)、

(IVa)、


(IVb) 或

(IVc)，

或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

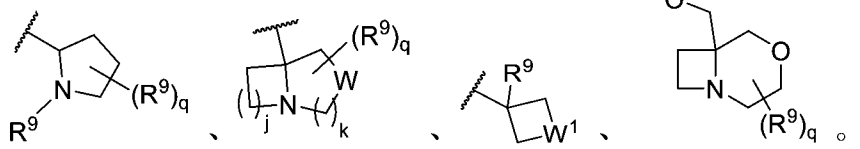
實施例 42：如實施例 1 之化合物，其具有下列式：


(V)、

(Va)、

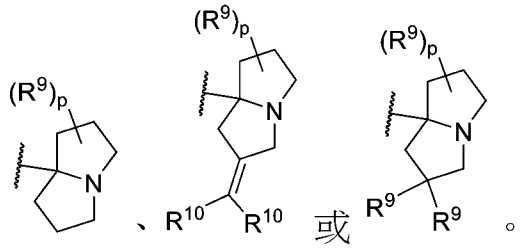

(Vb) 或

(Vc)，

或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

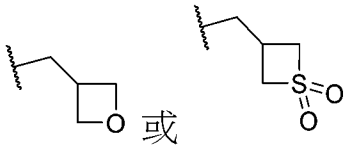
實施例 43：如實施例 1 至 42 中任一者之化合物，其中 R^8 為:


。

實施例 44：如實施例 1 至 42 中任一者之化合物，其中 R^8 為:


。

實施例 45：如實施例 1 至 42 中任一者之化合物，其中 R^8 為:


。

實施例 46：如實施例 1 至 45 中任一者之化合物，其中 X 為 O。

實施例 47：如實施例 1 至 45 中任一者之化合物，其中 X 為 $C(R^x)_2$。

實施例 48：如實施例 1 至 47 中任一者之化合物，其中 R^6 為 R^{6A}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基。

實施例 49：如實施例 1 至 47 中任一者之化合物，其中 R^6 為 R^{6A}-取代之 C_{1-3} 烷基。

實施例 50：如實施例 48 或 49 之化合物，其中 R^{6A} 為鹵素、CN 或 OH。

實施例 51：如實施例 1 至 47 中任一者之化合物，其中 R^6 為氫。

實施例 52：一種表 1 之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

實施例 53：一種表 2 之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽。

實施例 54：一種醫藥組成物，其包含如實施例 1 至 53 中任一者之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，以及一種或多種醫藥上可接受之賦形劑。

實施例 55：一種治療癌症之方法，該方法包含投予有效量之如實施例 1 至 53 中任一者之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽或如實施例 54 之醫藥組成物。

實施例 56：如實施例 55 之方法，其中該癌症的特徵在於包含 KRas 突變。

實施例 57：如實施例 56 之方法，其中該 KRas 突變對應於 $KRas^{G12D}$ 突變或 $KRas^{G12V}$ 突變。

實施例 58：如實施例 56 之方法，其進一步包含在投予前測試來自患者之樣品不存在還是存在 KRas 突變。

實施例 59：如實施例 58 之方法，其中在患者樣品顯示存在 KRas 突變後，向該患者投予該化合物、其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽或醫藥組成物。

實施例 60：如實施例 55 至 59 中任一者之方法，其中該癌症係組織未定性的 (tissue agnostic)。

實施例 61：如實施例 55 至 59 中任一者之方法，其中該癌症為胰臟癌、肺癌或大腸直腸癌。

實施例 62：如實施例 61 之方法，其中該肺癌為肺腺癌、NSCLC 或 SCLC。

實施例 63：如實施例 61 之方法，其中該癌症為胰臟癌。

實施例 64：如實施例 61 之方法，其中該癌症為大腸直腸癌。

實施例 65：如實施例 55 至 64 中任一者之方法，其進一步包含投予至少一種額外治療劑。

實施例 66：如實施例 65 之方法，其中該額外治療劑包含上皮生長因子受體 (EGFR) 抑制劑、磷脂酸肌醇激酶 (PI3K) 抑制劑、類胰島素生長因子受體 (IGF1R) 抑制劑、Janus 激酶 (JAK) 抑制劑、Met 激酶抑制劑、SRC 家族激酶抑制劑、促分裂原活化蛋白激酶 (MEK) 抑制劑、細胞外訊號調節激酶 (ERK) 抑制劑、拓樸異構酶 (topoisomerase) 抑制劑、紫杉烷 (taxane)、抗代謝劑 (anti-metabolite agent) 或烷化劑。

實施例 67：如實施例 1 至 53 中任一者之化合物，或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用作治療活性物質。

實施例 68：如實施例 1 至 53 中任一者之化合物，或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽用於治療性治療包含 KRas 突變之癌症之用途。

實施例 69：一種如實施例 1 至 53 中任一者之化合物，或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽用於製備藥物之用途，該藥物用於治療性治療包含 KRas 突變之癌症。

實施例 70：一種如實施例 1 至 53 中任一者之化合物，或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽在製造藥物中之用途，該藥物用於抑制腫瘤轉移。

實施例 71：如實施例 1 至 53 中任一者之化合物，或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於治療性及/或預防性治療包含 KRas 突變之癌症。

實施例 72：一種調控 KRas 突變蛋白質的活性之方法，該方法包含將該突變蛋白質與如實施例 1 至 53 中任一者之化合物、或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽反應。

實施例 73：一種抑制細胞群體增生之方法，該方法包含將該細胞群體與如實施例 1 至 53 中任一者之化合物、或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽接觸。

實施例 74：如實施例 73 之方法，其中該增生之抑制被測量為該細胞群體之細胞生存力的降低。

實施例 75：一種製備經標記的 KRas 突變蛋白質之方法，該方法包含將 KRas 突變蛋白質與如實施例 1 至 56 中任一者之經標記的化合物、或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽反應，以產生該經標記的 KRas 突變蛋白質。

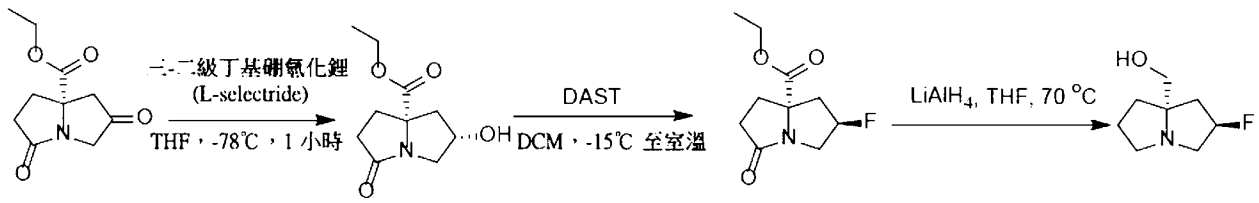
實施例 76：一種抑制腫瘤轉移之方法，其包含向有需要之個體或向有需要之受試者投予治療有效量之如實施例 1 至 53 中任一者之化合物、或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物或醫藥上可接受之鹽或如實施例 54 之醫藥組成物。

實施例 77：一種合成如本文所述之式或 (I) 化合物之方法。

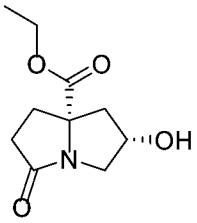
【0334】 ***實例***

【0335】 以下實例說明本發明範圍內之化合物之製備和生物學評估。提供以下這些實例及製備以使本領域技術人員能夠更清楚地理解並實踐本發明。其等不應被視為限制本發明之範圍，而僅為本發明之說明及代表。

【0336】 中間體 1A：((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇



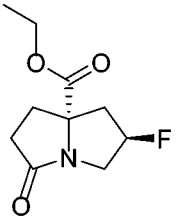
【0337】 步驟 1：(2*S*,7a*S*)-2-羥基-5-側氧基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-甲酸乙酯



【0338】 將 (8S)-3,6-二側氧基-1,2,5,7-四氫吡咯啉-8-甲酸乙酯 (10.00 g, 47.3 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液添加至三仲丁基硼氫化鋰 (L-selectride)（1M，於 THF 中）(23.6 mL, 23.6 mmol)，並將所得混合物於 -78°C 下攪拌 20 分鐘。然後添加額外之三仲丁基硼氫化鋰 (L-selectride)（1M，於 THF 中）(23.6 mL, 23.6 mmol)，並將所得混合物於 -78°C 下攪拌 40 分鐘。將反應用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅。在真空下濃縮溶液以去除 THF。然後將殘餘物用二氯甲烷/甲醇 (20/1) 稀釋。過濾後，去除固體，收集濾液並在減壓下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化粗產物，用二氯甲烷/甲醇 (97/3) 進行沖提，以得到黃色油狀 (2*S*,7a*S*)-2-羥基-5-側氧基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-甲酸乙酯（4 g，18.759 mmol，產率 39.6%）。

【0339】 LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+ = 214.1$。

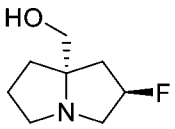
【0340】 步驟 2：(2*R*,7a*S*)-2-氟-5-側氧基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-甲酸乙酯



【0341】 在氮氣下，於 -15°C 下向 (2*S*,7a*S*)-2-羥基-5-側氧基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-甲酸乙酯 (4 g, 18.6 mmol) 於二氯甲烷 (40 mL) 中之溶液中添加之二乙胺基三氟化硫 (4.2 mL, 37.2 mmol)。將溶液於室溫下攪拌 16 小時。完成後，將反應用乙醇淬滅並在真空下濃縮溶劑。將殘餘物用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經

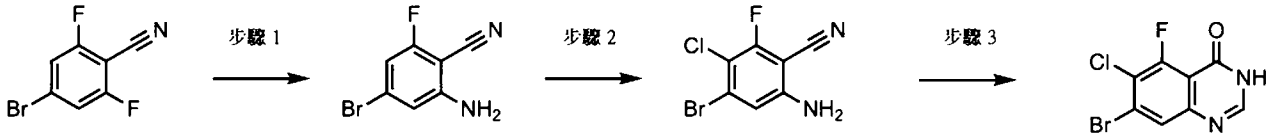
無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (7/3) 進行沖提，以得到黃色油狀 (2*R*,7a*S*)-2-氟-5-側氧基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-甲酸乙酯（2.2 g，10.1 mmol，產率 54.3%）。LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+ = 216.1$。

【0342】 步驟 3：((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇

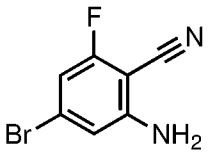


【0343】 於 0°C 下向 (2*R*,7a*S*)-2-氟-5-側氧基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-甲酸乙酯 (10.0 g, 46.2 mmol) 於四氫呋喃 (100 mL) 中之溶液中添加氫化鋁鋰（1M，於 THF 中）(138.6 mL, 138.6 mmol)。然後將混合物於 70°C 下攪拌 30 分鐘（延長反應時間將導致 F 消除之副產物）。完成後，將反應用十水硫酸鈉淬滅並用四氫呋喃稀釋。過濾後，收集濾液並將固體用四氫呋喃洗滌三次。將濾液中之四氫呋喃用氮氣吹乾（在真空下濃縮將導致具有低沸點之產物損失），以得到淺黃色油狀 ((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（5.3 g，33.1 mmol，產率 71.6%）。LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+ = 160.1$。

【0344】 中間體 2A：7-溴-6-氯-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮



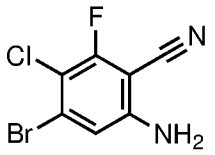
【0345】 步驟 1：2-胺基-4-溴-6-氟苯甲腈



【0346】 向 4-溴-2,6-二氟苯甲腈 (4000.0 g, 435.7 mmol) 於 i-PrOH (40.0 L) 中之溶液中添加 NH_3。H_2O (20.0 L)，並在高壓罐中於 80°C 下攪拌 6 小時。蒸發

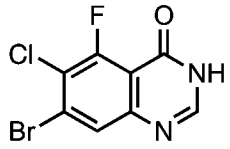
所得溶液，直至剩餘 20 L。藉由過濾收集固體，然後將其乾燥，以得到 3625 g (91%) 白色固體狀標題化合物。LCMS (ESI): $[M-H]^+ = 213$。

【0347】 步驟 2：6-胺基-4-溴-3-氯-2-氟苯甲腈



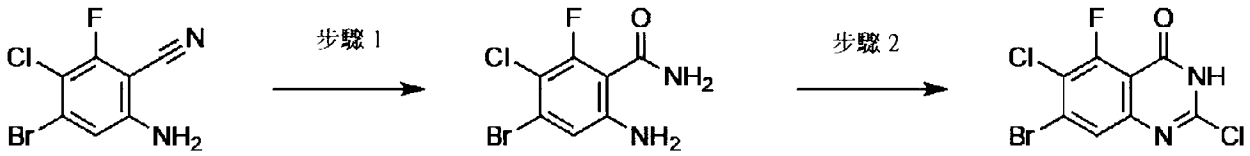
【0348】 於 0°C 下向 2-胺基-4-溴-6-氟苯甲腈 (450.0 g, 2102.8 mmol) 於 DMF (2.5 L) 中之溶液中添加 NCS (280.7 g, 2102.8 mmol)，並於 60°C 下攪拌 2 小時。將所得溶液冷卻至室溫，並倒入 25 L 水中。藉由過濾收集固體。將該固體添加至 3.0 L 乙酸乙酯/石油醚 (1:5) 中，並於 25°C 下攪拌 30 分鐘。藉由過濾收集固體，以得到 350 g 粗製標題化合物。將 350 g 粗製化合物添加至 1.5 L 乙酸乙酯/石油醚 (1:10) 中，並於 25°C 下攪拌 30 分鐘。藉由過濾收集固體，以得到 210 g（產率 40%）黃色固體狀標題化合物。LCMS (ESI): $[M-H]^+ = 247$。

【0349】 步驟 3：7-溴-6-氯-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮

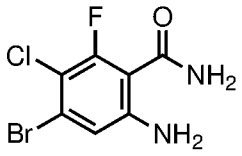


【0350】 於 25°C 下向 6-胺基-4-溴-3-氯-2-氟苯甲腈 (15.0 g, 150.5 mmol) 於甲酸 (75.0 mL) 中之溶液中添加 H_2SO_4 (7.5 mL)，並於 100°C 下攪拌 30 分鐘。將所得溶液冷卻至室溫並倒入 250 mL 冰/水中。藉由過濾收集固體，然後將其乾燥，以得到 12.24 g (73%) 灰白色固體狀標題化合物。LCMS (ESI): $[M-H]^+ = 277$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.55 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H)。

【0351】 中間體 3A：7-溴-2,6-二氯-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮

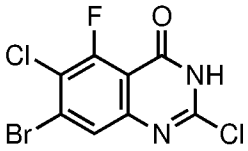


【0352】 步驟 1：6-胺基-4-溴-3-氯-2-氟苯甲醯胺



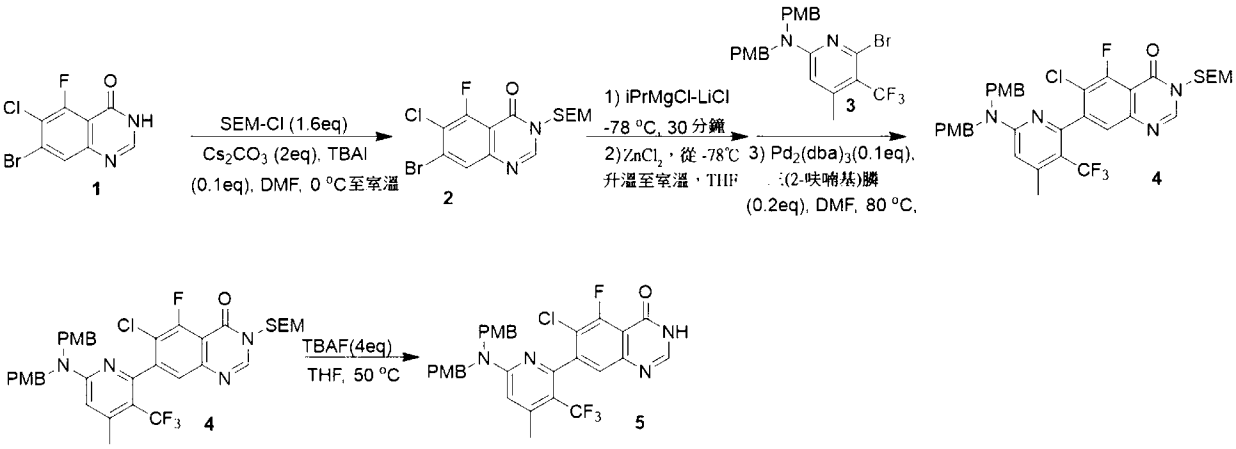
【0353】 向 6-胺基-4-溴-3-氯-2-氟苯甲腈 (600 g, 2405 mmol) 於 DMSO (3.0 L) 中之溶液中添加 K_2CO_3 (665 g, 4810 mmol)。然後於 15°C 下逐滴添加 H_2O_2 (30%) (1091 g, 9620 mmol)，並於 25°C 下攪拌 30 分鐘。然後藉由添加 3 L 飽和亞硫酸鈉水溶液以淬滅反應 aqueous。藉由過濾收集固體，並用水洗滌。將該固體乾燥，以得到 512 g (79%) 黃色固體狀標題化合物。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 267$。

【0354】 步驟 2：7-溴-2,6-二氯-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮

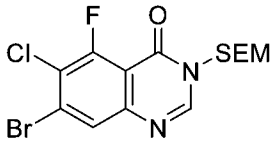


【0355】 於 0°C 下向 6-胺基-4-溴-3-氯-2-氟苯甲醯胺 (16.5 g, 61.7 mmol) 於二噁烷 (100.0 mL) 中之混合物中逐滴添加硫光氣 (14.9 g, 129.6 mmol)，然後於室溫下攪拌 1 小時。然後將混合物於 105°C 下攪拌 50 分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，並在真空中濃縮。向固體中添加二噁烷 (40 mL) 及 MTBE (50 mL)，然後攪拌 15 分鐘。藉由過濾收集固體，以得到 9.22 g (47%) 灰白色固體狀標題化合物。LCMS (ESI): $[M-H]^+ = 309$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (d, J = 1.8 Hz, 1H)。

【0356】 中間體 4A.7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮

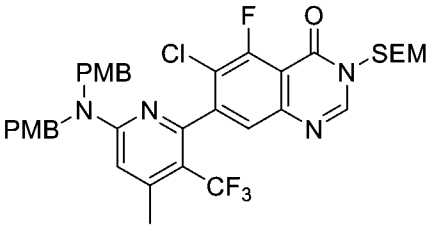


【0357】 步驟 1：7-溴-6-氯-5-氟-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



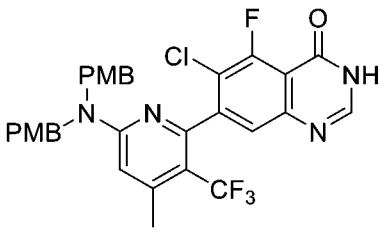
【0358】 將 7-溴-6-氯-5-氟-3*H*-喹唑啉-4-酮 (20.00 g, 72.1 mmol)、四丁基碘化銨 (2.66 g, 7.2 mmol) 及碳酸銫 (46.97 g, 144.2 mmol) 於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺 (160 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌 5 分鐘。然後添加 2-2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基氯 (20.4 mL, 115.3 mmol)，並於 25°C 下攪拌 1.5 小時。完成後，將反應混合物用水 (300 mL) 稀釋。將所得溶液用乙酸乙酯 (3 × 200 mL) 萃取，並將有機層合併。將該有機層用水 (3 × 150 mL) 再次洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/石油醚 (1/9) 進行沖提，以得到白色固體狀 7-溴-6-氯-5-氟-3-(2-三甲基甲矽烷基乙氧基甲基)喹唑啉-4-酮（24.00 g，58.86 mmol，產率 81.7%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 407.0 $[M+H]^+$

【0359】 步驟 2：7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-氟-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



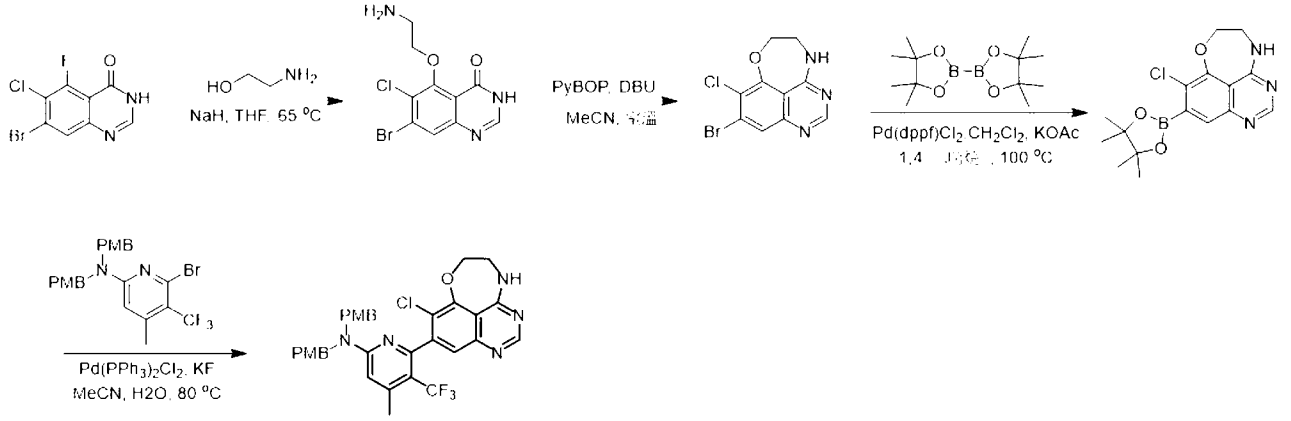
【0360】在氮氣下，於 -78℃ 下向 7-溴-6-氯-5-氟-3-(2-三甲基甲矽烷基乙氧基甲基)喹唑啉-4-酮 (10.00 g, 24.5 mmol) 於四氫呋喃 (80 mL) 中之溶液中添加異丙基氯化鎂-氯化鋰複合物（1.3 M，於四氫呋喃中）(22.6 mL, 29.4 mmol)，並於-78℃下攪拌 0.5 小時。然後添加氯化鋅（2 M，於四氫呋喃中）(14.7 mL, 29.4 mmol)，並於 25℃ 下攪拌 1 小時。將混合物轉移至 6-溴-*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (10.93 g, 22.1 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈀 (2.25 g, 2.4 mmol) 及三(2-呋喃基)膦 (1.14 g, 4.9 mmol) 於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺 (20 mL) 中之經脫氣之溶液中。然後將溶液於 80℃ 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物在減壓下濃縮，然後用水 (100 mL) 稀釋。將所得溶液用乙酸乙酯 (3 × 200 mL) 萃取，並將有機層合併。將該有機層用水 (3 × 50 mL) 再次洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/石油醚 (1/8) 進行沖提，以得到白色固體狀 7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-5-氟-3-(2-三甲基甲矽烷基乙氧基甲基)喹唑啉-4-酮 (7.00 g, 9.4 mmol)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 743.3 $[M+H]^+$

【0361】步驟 3：7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮

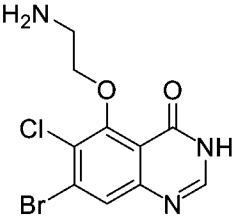


【0362】 將 7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-5-氟-3-(2-三甲基甲矽烷基乙氧基甲基)喹唑啉-4-酮 (14.00 g, 18.8 mmol) 及四丁基氟化銨 (19.70 g, 75.3 mmol) 於四氫呋喃 (90 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 5 小時。完成後，在減壓下濃縮反應混合物。反應混合物以乙酸乙酯稀釋 (300 mL)。將所得溶液用水 (10 × 60 mL) 洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/二氯甲烷 (1/5) 進行沖提，以得到白色固體狀 7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-5-氟-3H-喹唑啉-4-酮 (7.50 g, 9.6 mmol)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 613.2 $[M+H]^+$

【0363】 中間體 5A.6-(8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



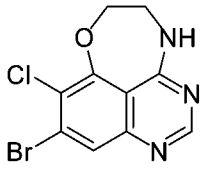
【0364】 步驟 1：5-(2-胺基乙氧基)-7-溴-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮



【0365】 將 2-胺基乙-1-醇 (2.20 g, 36.04 mmol) 及 NaH（純度 60%）(2.88 g, 72.08 mmol) 於四氫呋喃 (30 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌 5 分鐘。然後添加 7-溴-6-氯-5-氟-3*H*-喹唑啉-4-酮 (5.00 g, 18.02 mmol)，並於 65°C 下攪拌 1 小時。完

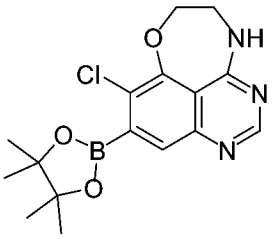
成後，將反應混合物用 1N 鹽酸調節至 PH = 7~8。將溶劑在真空下濃縮。藉由逆相層析法純化殘餘物，用乙腈/水 (1:4) 進行沖提，以得到白色固體狀 5-(2-胺基乙氧基)-7-溴-6-氯-3H-喹唑啉-4-酮（5.70 g，17.89 mmol，產率 99.3%）。LC-MS：(ESI, m/z): 318.5 $[M+H]^+$.

【0366】 步驟 2：9-溴-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉



【0367】 向 5-(2-胺基乙氧基)-7-溴-6-氯-3H-喹唑啉-4-酮 (5.80 g, 18.21 mmol) 於乙腈 (70 mL) 中之溶液中添加苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基鏻六氟磷酸鹽 (11.37 g, 21.85 mmol) 及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (8.32 g, 54.62 mmol)，並於 25°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 9-溴-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉（2.80 g，9.31 mmol，產率 51.2%）。LC-MS：(ESI, m/z): 300.5 $[M+H]^+$.

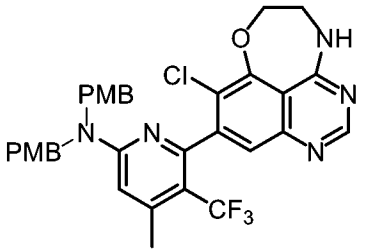
【0368】 步驟 3：8-氯-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉



【0369】 在氮氣下，將 9-溴-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉 (1.0 g, 3.33 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II) 二氯甲烷複合物 (271.7 mg, 0.33 mmol)、乙酸鉀 (65.3 mg, 0.67 mmol) 及 雙(頻哪醇)二硼 (2.53 g,

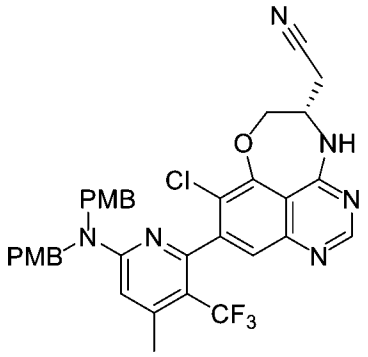
9.98 mmol) 於 1,4-二噁烷 (25 mL) 中之溶液於 100°C 下攪拌 1.5 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。將反應混合物用二氯甲烷稀釋。過濾後，在真空下濃縮反應混合物，以得到粗產物，其不經純化即直接用於下一步驟。LC-MS：(ESI, m/z): 347.6 $[M+H]^+$.

【0370】 步驟 4：6-(8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

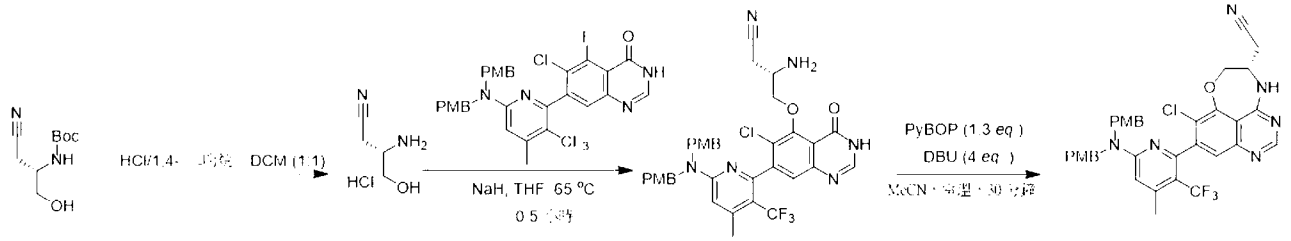


【0371】 在氮氣下，將 8-氯-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉 (3.00 g, crude)、氟化鉀 (703.6 mg, 12.12mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈀(II) (283.4 mg, 0.40 mmol) 及 6-溴-*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (2.00 g, 4.04 mmol) 於乙腈 (25 mL) 及水 (5 mL) 中之溶液於 80°C 下攪拌 3 小時。完成後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 6-(8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（1.04 g，0.81 mmol，產率 40.5%）。LC-MS：(ESI, m/z): 636.0 $[M+H]^+$.

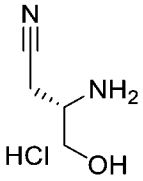
【0372】 中間體 6A：(*S*)-2-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-5-基)乙腈



【0373】 合成路線

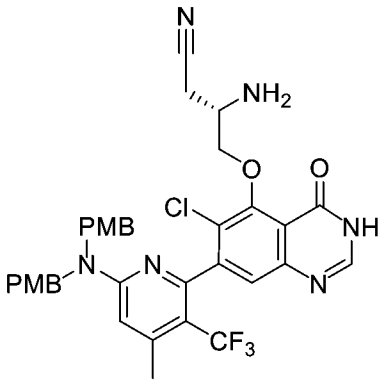


【0374】 步驟 1：(*S*)-3-胺基-4-羥基丁腈鹽酸鹽



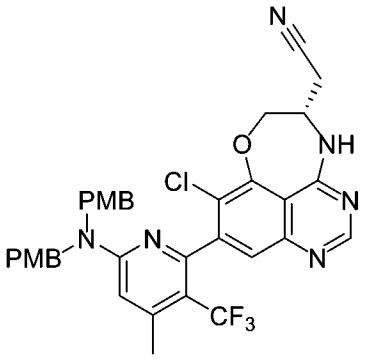
【0375】 將 (*S*)-(1-氰基-3-羥基丙-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (2.30 g, 11.49mmol) 於鹽酸（20.0 mL，1 M，於 1,4-二噁烷中）及二氯甲烷 (5.0 mL) 中之溶液於 25℃ 下攪拌 4 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。粗產物將不經純化即直接用於下一步驟。LC-MS：(ESI, m/z): 101.1 $[M+H]^+$.

【0376】 步驟 2：(*S*)-3-胺基-4-((7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-5-基)氧基)丁腈



【0377】 於 0°C 下向 (*S*)-3-胺基-4-羥基丁腈鹽酸鹽（2.5 g，粗製）於四氫呋喃 (25 mL) 中添加氫化鈉（812.5 mg，20.3 mmol，純度 60%）。然後將 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮 (2.5 g, 4.07 mmol) 於 0°C 下攪拌 5 分鐘。將所得溶液於 65°C 下攪拌 2 小時。完成後，將殘餘物用二氯甲烷稀釋，並用 2N 鹽酸將 pH 調節至 7 至 8。將溶劑在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (*S*)-3-胺基-4-((7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基) 吡啶-2-基)-6-氯-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-5-基)氧基)丁腈（1.4 g，2.02 mmol，產率 49.6%）。 LC-MS：(ESI, m/z): 693.2 $[M+H]^+$.

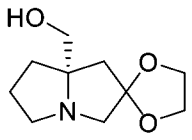
【0378】 步驟 3：(*S*)-2-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-5-基)乙腈



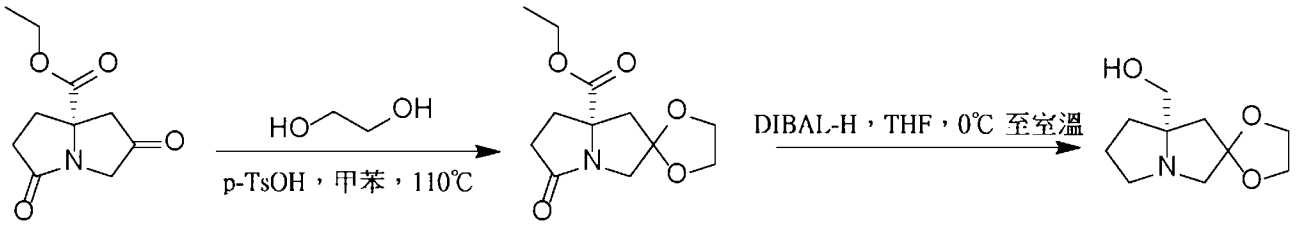
【0379】 將 (*S*)-3-胺基-4-((7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-5-基)氧基)丁腈 (1.4 g, 2.02 mmol)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (1.54 g, 10.10 mmol) 及苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基鏻六氟磷酸鹽 (1.58 g, 3.03 mmol) 於乙腈 (14.0 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 0.5 小時。完成後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋。將所得溶液用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (*S*)-2-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺

基)-4-甲基-3-(三氟甲基) 吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-5-基)乙腈（1 g，1.48 mmol，產率 73.3%）。LC-MS：(ESI, m/z): 675.2 $[M+H]^+$.

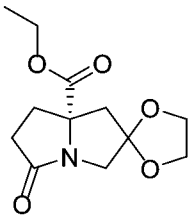
【0380】 中間體 7A：(S)-(二氫-1H,3H-螺[吡咯啉-2,2'-[1,3]二氧戊環]-7a(5H)-基)甲醇



【0381】 合成路線

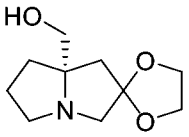


【0382】 步驟 1：(*S*)-5-側氧基二氫-1*H*,3*H*-螺[吡咯啉-2,2'-[1,3]二氧戊環]-7a(5*H*)-甲酸乙酯



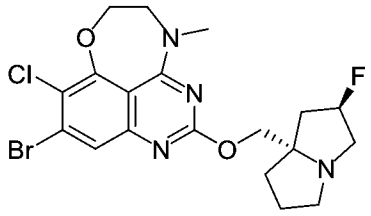
【0383】 將 (*S*)-2,5-二側氧基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-甲酸乙酯 (1.00 g, 4.73 mmol)、乙二醇 (450.1 mg, 7.25 mmol) 及對甲苯磺酸 (158.0 mg, 0.92 mmol) 於甲苯 (50 mL) 中之溶液於 110°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物在真空下濃縮，用二氯甲烷稀釋，用水洗滌並合併有機層。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，以得到棕色油狀 (*S*)-5-側氧基二氫-1*H*,3*H*-螺[吡咯啉-2,2'-[1,3]二氧戊環]-7a(5*H*)-甲酸乙酯（1.17 g，4.58 mmol，產率 96.8%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 256.1 $[M+H]^+$

【0384】 步驟 2：(*S*)-(二氫-1*H*,3*H*-螺[吡咯啉-2,2'-[1,3]二氧戊環]-7a(5*H*)-基)甲醇

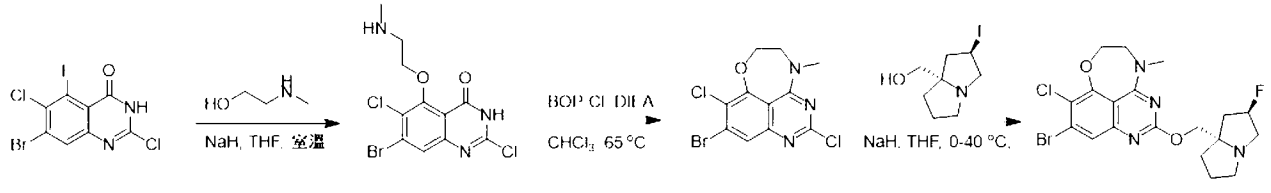


【0385】 在氮氣下，於 0°C 下向 (*S*)-5-側氧基二氫-1*H*,3*H*-螺[吡咯啉-2,2'-[1,3]二氧戊環]-7a(5*H*)-甲酸乙酯 (700.0 mg, 2.74 mmol) 於四氫呋喃 (35 mL) 中之溶液中添加二異丁基氫化鋁（8.23 mL，8.23 mmol，1 M，於甲苯中），並於室溫下攪拌 30 分鐘。完成後，將反應用氯化銨溶液淬滅，用二氯甲烷稀釋，用水洗滌並合併有機層。在真空下濃縮水相，以得到黃色油狀 (*S*)-(二氫-1*H*,3*H*-螺[吡咯啉-2,2'-[1,3]二氧戊環]-7a(5*H*)-基)甲醇（180.1 mg，粗製）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 200.1 $[M+H]^+$

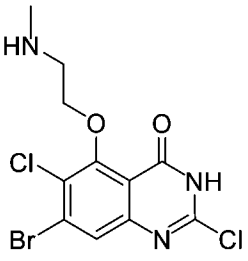
【0386】 中間體 8A：9-溴-8-氯-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉



【0387】 合成路線

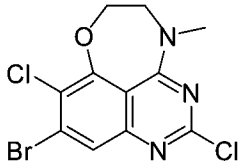


【0388】 步驟 1：7-溴-2,6-二氯-5-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



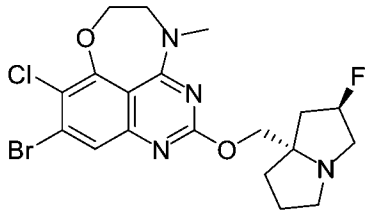
【0389】向 2-(甲基胺基)乙醇 (1.32 g, 17.63 mmol) 於四氫呋喃 (50 mL) 中之溶液中添加氫化鈉 (1.92 g, 48.09 mmol)，將混合物於 0°C 下攪拌 1 小時。然後添加 7-溴-2,6-二氯-5-氟-3*H*-喹唑啉-4-酮 (5.00 g, 16.03 mmol)，並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用 1N 鹽酸溶液淬滅。過濾後，收集固體，以得到棕色固體狀 7-溴-2,6-二氯-5-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（8.40 g，粗製）。LC-MS：(ESI, m/z)：366.0 $[M+H]^+$

【0390】步驟 2：9-溴-2,8-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉



【0391】將 7-溴-2,6-二氯-5-[2-(甲基胺基)乙氧基]-3H-喹唑啉-4-酮 (8.30 g, 22.61 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺 (5.84 g, 45.23 mmol) 及雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (6.89 g, 27.14 mmol) 於氯仿 (80 mL) 中之混合物於 65°C 下攪拌 1 小時。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/石油醚 (1/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 9-溴-2,8-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉（3.74 g，9.64 mmol，產率 42.6%）。LC-MS：(ESI, m/z)：348.0 $[M+H]^+$

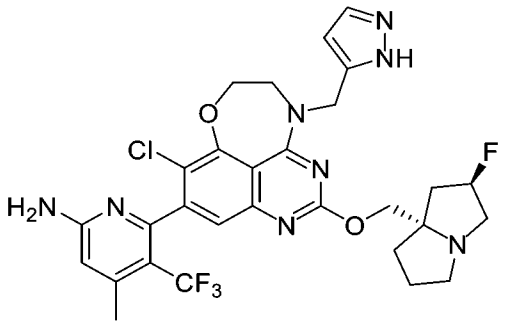
【0392】步驟 3：9-溴-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉



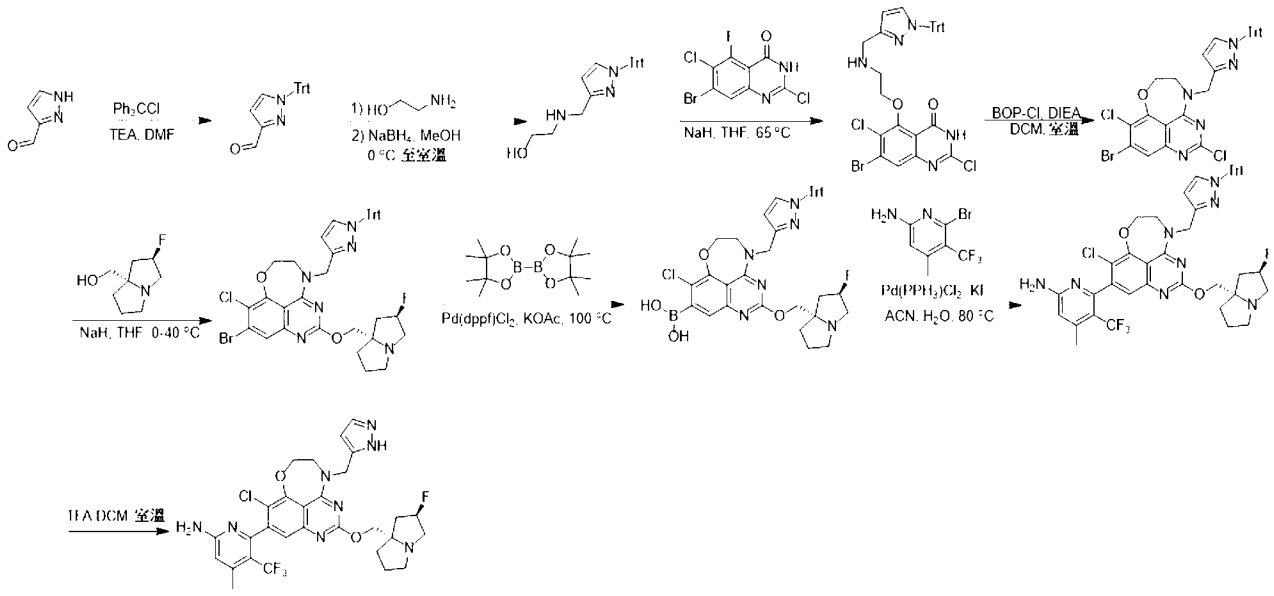
【0393】向 [外消旋-(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯啉-8-基]甲醇 (638.6 mg, 4.0 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中添加氫化鈉 (343.8 mg, 8.6 mmol)，

將混合物於 0°C 下攪拌 0.5 小時。然後添加 9-溴-2,8-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉 (1.00 g, 2.87 mmol) 並於 40°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用 1N 鹽酸溶液淬滅。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1/25) 進行沖提，以得到黃色固體狀 9-溴-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉（1.10 g，2.19 mmol，產率 76.5%）。LC-MS：(ESI, m/z)：471.1 $[M+H]^+$

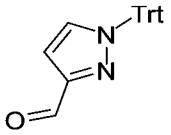
【0394】 **實例 1：**6-(4-((1*H*-吡唑-5-基)甲基)-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0395】 合成路線

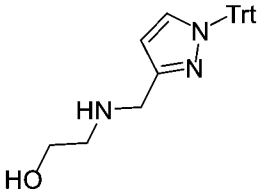


【0396】 步驟 1：1-三苯甲基-1*H*-吡唑-3-甲醛



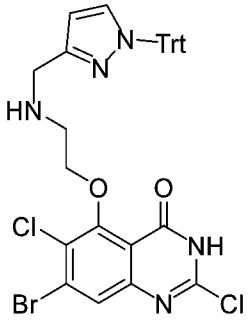
【0397】 將 1*H*-吡唑-3-甲醛 (4.00 g, 41.62 mmol)、三苯氯甲烷 (17.41 g, 62.40 mmol) 及三乙胺 (17.4 mL, 124.96 mmol) 於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺 (40 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 8 小時。完成後，將反應混合物用水稀釋。所得溶液用二氯甲烷萃取，並合併有機層。將有機層用水再次洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/石油醚 (1/30) 進行沖提，以得到白色固體狀 1-三苯甲基吡唑-3-甲醛 (11.00 g, 32.55 mmol)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 339.1 $[M+H]^+$

【0398】 步驟 2：2-(((1-三苯甲基-1*H*-吡唑-3-基)甲基)胺基)乙-1-醇



【0399】 將 1-三苯甲基吡唑-3-甲醛 (6.00 g, 17.70 mmol)、2-胺基乙醇 (3.2 mL, 53.20 mmol) 及乙酸 (0.11 g, 1.87 mmol) 於甲醇 (50 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 3 小時。然後添加氰基硼氫化鈉 (2.23 g, 35.53 mmol) 並於 25°C 下攪拌 4 小時。完成後，將反應用水淬滅。將反應混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1/20) 進行沖提，以得到無色油狀 2-[(1-三苯甲基吡唑-3-基)甲基胺基]乙醇 (1.20 g, 3.12 mmol)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 384.2 $[M+H]^+$

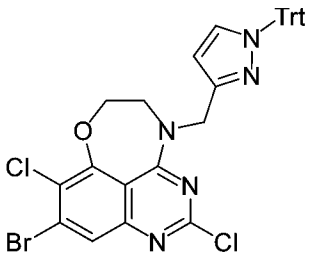
【0400】 步驟 3：7-溴-2,6-二氯-5-(2-(((1-三苯甲基-1*H*-吡唑-3-基)甲基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



【0401】將 2-[(1-三苯甲基吡唑-3-基)甲基胺基]乙醇 (1.12 g, 2.9 mmol) 及氫化鈉 (292.4 mg, 7.3 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌 15 分鐘。然後添加 7-溴-2, 6-二氯-5-氟-3*H*-喹唑啉-4-酮 (760.0 mg, 2.4 mmol) 並於 65°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用鹽酸 (1N) 調節至 pH = 6。將溶液在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1/20) 進行沖提，以得到白色固體狀 7-溴-2,6-二氯-5-(2-(((1-三苯甲基-1*H*-吡唑-3-基)甲基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮

【0402】(1.60 g, 2.37 mmol)。 LC-MS：(ESI, *m/z*): 674.1 $[M+H]^+$

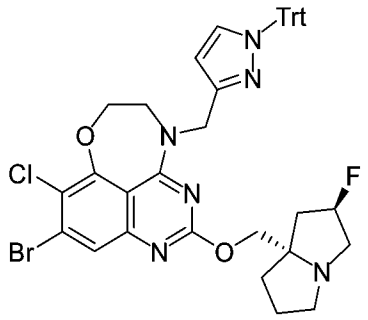
【0403】步驟 4：9-溴-2, 8-二氯-4-((1-三苯甲基-1*H*-吡唑-3-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉



【0404】將 7-溴-2,6-二氯-5-(2-(((1-三苯甲基-1*H*-吡唑-3-基)甲基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (1.60 g, 2.37 mmol)、雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (0.90 g, 3.55 mmol) 及 *N*,*N*-二異丙基乙胺 (0.61 g, 4.75 mmol) 於氯仿 (15 mL) 中之溶液於 70°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋。將所得溶液用水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷(1/50) 進行沖提，以得到白色固體狀 7-溴-3,8-二氯-13-

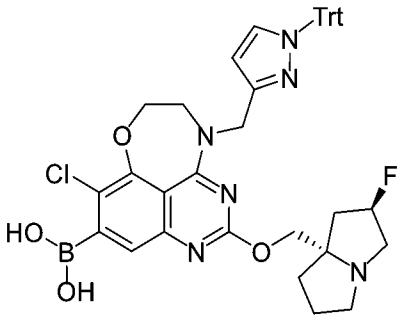
[(1-三苯甲基吡唑-3-基)甲基]-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-五烯 (700.0 mg, 1.06 mmol)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 656.1 $[M+H]^+$

【0405】 步驟 5：9-溴-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((1-三苯甲基-1*H*-吡唑-3-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉



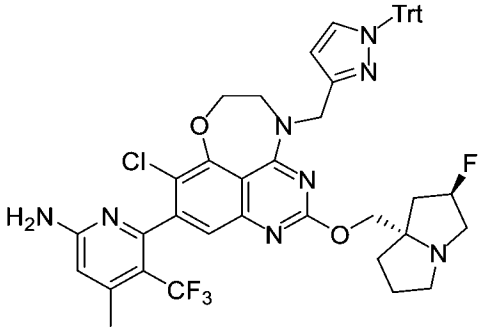
【0406】 將 ((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲醇 (181.6 mg, 1.12 mmol) 及氫化鈉 (152.1 mg, 3.81 mmol) 於四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌 15 分鐘。然後添加 7-溴-3,8-二氯-13-[(1-三苯甲基吡唑-3-基)甲基]-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-五烯 (500.0 mg, 0.81 mmol) 並於 40°C 下攪拌 5 小時。完成後，將反應混合物用飽和氯化銨溶液調節至 pH = 6。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋 (60 mL)。將所得溶液用水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/石油醚 (1/8) 進行沖提，以得到白色固體狀 9-溴-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((1-三苯甲基-1*H*-吡唑-3-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉 (400.0 mg, 0.51 mmol)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 779.3 $[M+H]^+$

【0407】 步驟 6：(8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((1-三苯甲基-1*H*-吡唑-3-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)硼酸



【0408】在氮氣下，將 9-溴-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((1-三苯甲基-1*H*-吡唑-3-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉 (380.0 mg, 0.51 mmol)、雙(頻哪醇)二硼 (247.4 mg, 0.92 mmol), [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(*II*) (35.6 mg, 0.051 mmol) 及乙酸鉀 (95.6 mg, 0.92 mmol) 於 1,4-二噁烷 (3 mL) 中之溶液於 100°C 下攪拌 2 小時。完成後，在減壓下濃縮反應混合物。且然後將反應混合物用二氯甲烷稀釋。過濾後，收集有機相並在真空下濃縮。將粗產物 (8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((1-三苯甲基-1*H*-吡唑-3-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)硼酸（600.0 mg，粗製）不經進一步純化即直接用於下一步驟。LC-MS：(ESI, *m/z*): 745.3 $[M+H]^+$

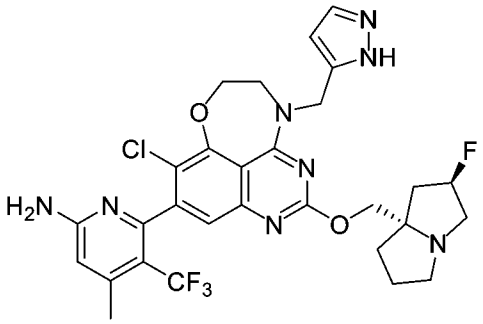
【0409】步驟 7：6-(8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((1-三苯甲基-1*H*-吡唑-3-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0410】在氮氣下，將 (8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((1-三苯甲基-1*H*-吡唑-3-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]

喹唑啉-9-基)硼酸（597.4 mg，粗製）、6-溴-4-甲基-5(三氟甲基)吡啶-2-胺 (170.4 mg, 0.73 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈀(*II*) (46.9 mg, 0.073 mmol) 及碳酸鈉 (141.6 mg, 1.36 mmol) 於乙腈 (4 mL) 及水 (1 mL) 中之溶液於 80°C 下攪拌 1 小時。完成後，在減壓下濃縮反應混合物。然後將反應混合物用二氯甲烷稀釋。過濾後，收集有機相並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1/20) 進行沖提，以得到棕色固體狀 6-(8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((1-三苯甲基-1*H*-吡唑-3-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (250.0 mg, 0.28 mmol)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 875.4 $[M+H]^+$

【0411】 步驟 8：6-(4-((1*H*-吡唑-5-基)甲基)-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

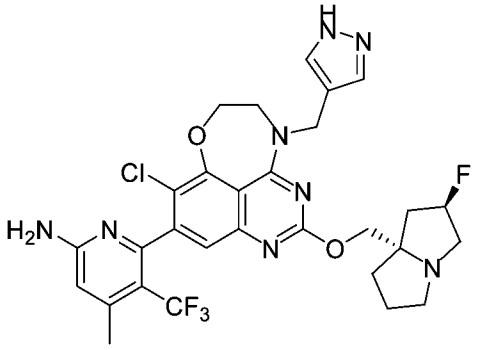


【0412】 將 6-(8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((1-三苯甲基-1*H*-吡唑-3-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (150.0 mg, 0.171 mmol) 於 2,2,2-三氟乙酸 (0.5 mL) 及二氯甲烷 (0.5 mL) 於 25°C 下攪拌 2 小時。完成後，在減壓下濃縮反應混合物。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，其中使用下列條件（管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm 5um；移動相 A：水(10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 8 分鐘內由 39% 增加至 49%，254/220

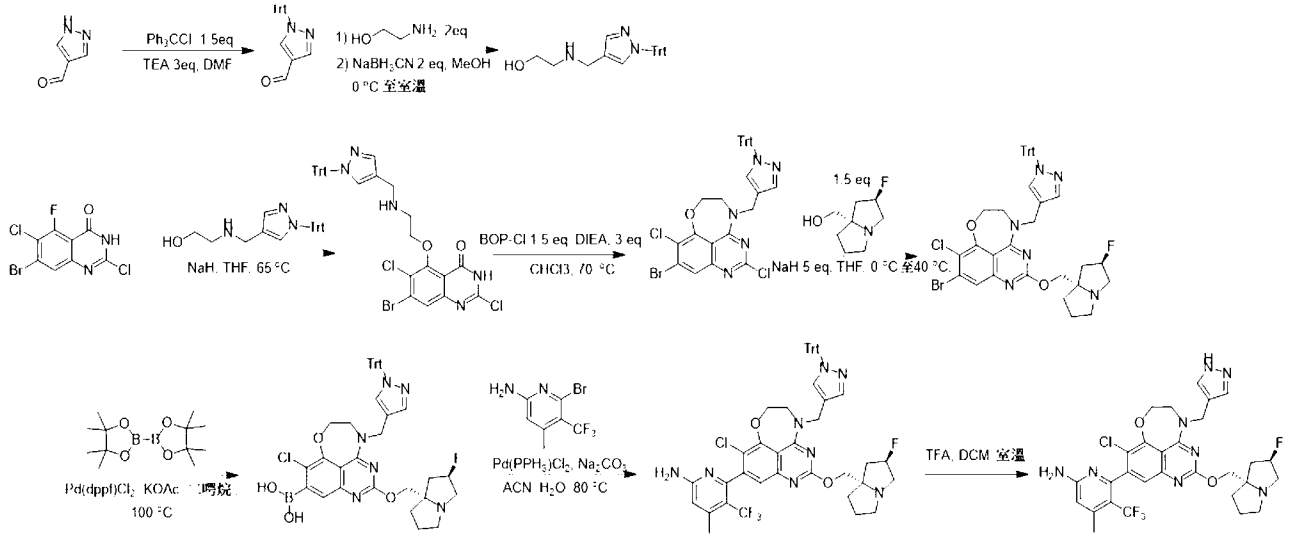
nm；RT1:7.6；RT2；），以得到 6-(4-((1*H*-吡唑-5-基)甲基)-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（29.7 mg，0.059 mmol，產率 34.5%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 633.3 $[M+H]^+$

【0413】 **實例 1**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.65 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 54.1 Hz, 1H), 5.13 – 4.93 (m, 2H), 4.68 – 4.43 (m, 2H), 4.16 – 3.87 (m, 4H), 3.10 (s, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.90 – 2.72 (m, 1H), 2.35 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 2.06 – 1.92 (m, 2H), 1.91 – 1.64 (m, 3H)。

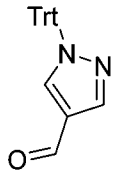
【0414】 **實例 2**：6-(4-((1*H*-吡唑-4-基)甲基)-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0415】 合成路線

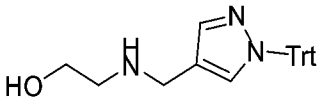


【0416】 步驟 1：1-三苯甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛



【0417】 將 1*H*-吡唑-4-甲醛 (3.00 g, 31.22 mmol)、三乙胺 (13 mL, 93.66 mmol) 及三苯氯甲烷 (13.10 g, 46.84 mmol) 於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺 (30 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 4 小時。反應完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (10/1) 進行沖提，以得到白色固體狀 1-三苯甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛 (2.40 g, 7.07 mmol)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 339.4 $[M+H]^+$

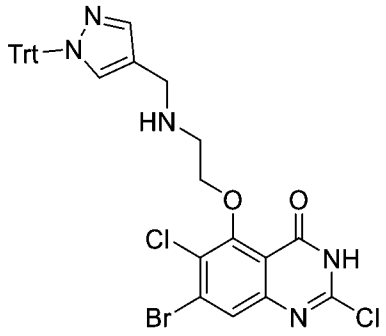
【0418】 步驟 2：2-(((1-三苯甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基)胺基)乙-1-醇



【0419】 將 1-三苯甲基吡唑-4-甲醛 (1.50 g, 4.42 mmol)、2-胺基乙醇 (0.54 mL, 8.84 mmol) 及乙酸 (0.03 mL, 0.03 mmol) 於甲醇 (1 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 2 小時。然後添加氰基硼氫化鈉 (0.56 g, 8.84 mmol) 並於 25°C 下攪拌 2 小時。反應完成後，將溶劑用水淬滅並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到白色固體狀 2-(((1-三苯甲基-1*H*-

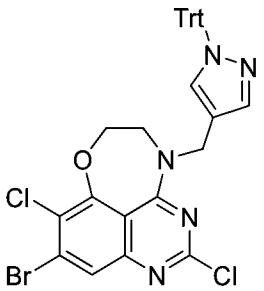
吡唑-4-基)甲基)胺基)乙-1-醇 (630.0 mg, 1.64 mmol)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 384.4 $[M+H]^+$

【0420】 步驟 3 :7-溴-2,6-二氯-5-(2-(((1-三苯甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



【0421】 將 2-(((1-三苯甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基)胺基)乙-1-醇 (991.4 mg, 2.58 mmol) 及氫化鈉（258.5 mg，6.45 mmol，純度 60%）於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌 5 分鐘。然後添加 7-溴-2, 6-二氯-5-氟-3*H*-喹唑啉-4-酮 (10.0 mg, 0.03 mmol) 並於 65°C 下攪拌 4 小時。將溶劑用 1 M 鹽酸淬滅並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到白色固體狀 7-溴-2,6-二氯-5-(2-(((1-三苯甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (550 mg, 0.81 mmol)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 674.4 $[M+H]^+$

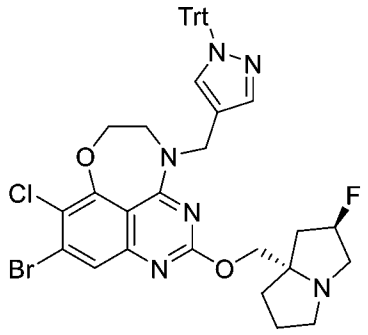
【0422】 步驟 4：9-溴-2,8-二氯-4-((1-三苯甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉



【0423】 將 7-溴-2,6-二氯-5-(2-(((1-三苯甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (1.10 g, 1.53 mmol)、雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (0.57

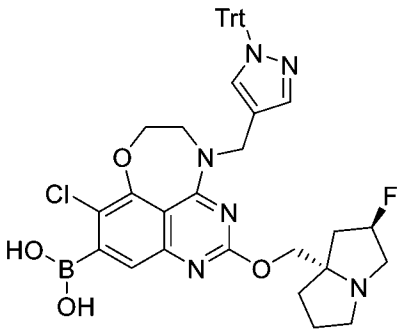
g, 2.24 mmol) 及 *N*,*N*-二異丙基乙胺 (0.5 mL, 2.99 mmol) 於氯仿 (100 mL) 中之溶液於 70°C 下攪拌 4 小時。反應完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1/10) 進行沖提，以得到白色固體狀 9-溴-2,8-二氯-4-((1-三苯甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉 (300.0 mg, 0.45 mmol)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 656.1 $[M+H]^+$

【0424】 步驟 5：9-溴-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啡-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((1-三苯甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉



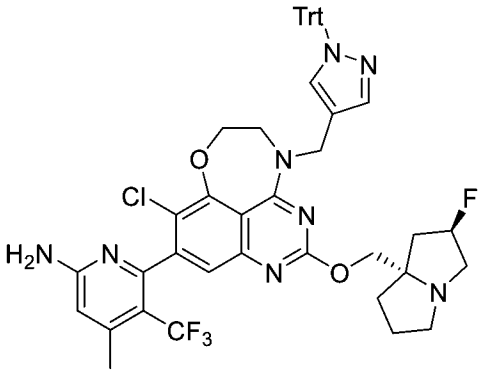
【0425】 將 ((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啡-7a(5H)-基)甲醇 (108.9 mg, 0.6 mmol) 及氫化鈉（91.2 mg，2.3 mmol，純度 60%）於四氫呋喃 (4 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌 10 分鐘。然後添加 7-溴-3,8-二氯-13-[(1-三苯甲基吡唑-4-基)甲基]-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-五烯 (300.0 mg, 0.4 mmol) 並於 40°C 下攪拌 2 小時。完成後，藉由稀鹽酸淬滅反應。將溶劑在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1/50) 進行沖提，以得到白色固體狀 9-溴-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啡-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((1-三苯甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉 (200.0 mg, 0.25 mmol)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 779.2 $[M+H]^+$

【0426】 步驟 6：(8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((1-三苯甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)硼酸



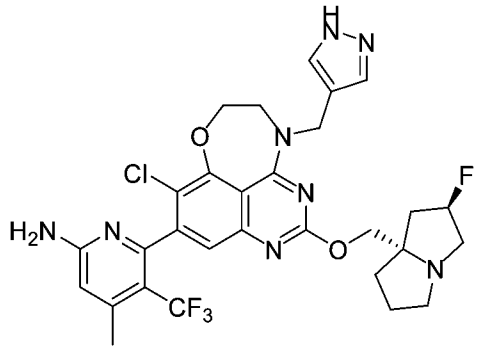
【0427】 在氮氣下，將 9-溴-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((1-三苯甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉 (165.0 mg, 0.23 mmol)、雙(頻哪醇)二硼 (107.4 mg, 0.46 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(*II*) (15.48 mg, 0.02 mmol) 及乙酸鉀 (0.03 mL, 0.46 mmol) 於 1,4-二噁烷 (3 mL) 中之溶液於 100°C 下攪拌 1.5 小時。 完成後，在減壓下濃縮反應混合物。然後將反應混合物用二氯甲烷 (20 mL) 稀釋。過濾後，收集有機相並在真空下濃縮。將粗產物 (8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((1-三苯甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)硼酸（340.0 mg，粗製）（棕色油狀物）不經進一步純化即直接用於下一步驟。LC-MS：(ESI, *m/z*): 745.4 $[M+H]^+$

【0428】 步驟 7：6-(8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((1-三苯甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0429】 在氮氣下，添加(8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((1-三苯甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)硼酸（315.5 mg，粗製）、6-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (90.0 mg, 0.46 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈀(*II*) (24.8 mg, 0.04 mmol) 及碳酸鈉 (74.8 mg, 0.79 mmol) 於乙腈 (4 mL)/水 (1 mL) 中之溶液，並於 80°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋。將所得溶液用水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1/20) 進行沖提，以得到棕色固體狀 6-(8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((1-三苯甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (130.0 mg, 0.15 mmol)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 875.4 $[M+H]^+$

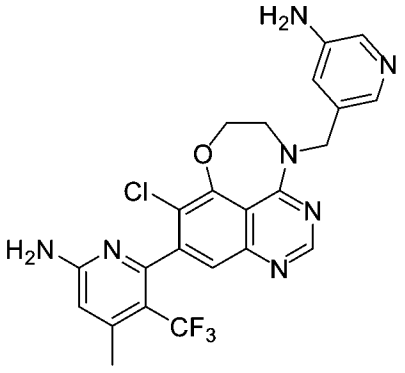
【0430】 步驟 8：6-(4-((1*H*-吡唑-4-基)甲基)-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



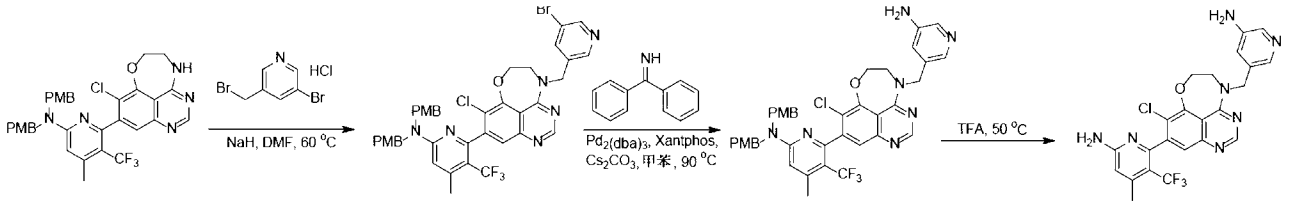
【0431】 將 6-(4-((1*H*-吡唑-4-基)甲基)-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啡-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (100.0 mg, 0.12 mmol) 於 2,2,2-三氟乙酸 (0.5 mL)/二氯甲烷 (0.5 mL) 中之溶液於 25℃ 下攪拌 2 小時。完成後，在減壓下濃縮反應混合物。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，其中使用下列條件（管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm 5um；移動相 A：水(10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 37% 增加至 46%，254/220 nm；RT1:8.17；RT2；），以得到 6-(4-((1*H*-吡唑-4-基)甲基)-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啡-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（24.7 mg，0.04 mmol，產率 33.3%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 633.3 $[M+H]^+$

【0432】 **實例 2：** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.79 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.26 (d, J = 53.7 Hz 1H), 4.96 – 4.76 (m, 2H), 4.64 – 4.40 (m, 2H), 4.18 – 3.95 (m, 2H), 3.95 – 3.78 (m, 2H), 3.16 – 2.91 (m, 3H), 2.89 – 2.72 (m, 1H), 2.34 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 2.08 – 1.90 (m, 2H), 1.90 – 1.62 (m, 3H)。

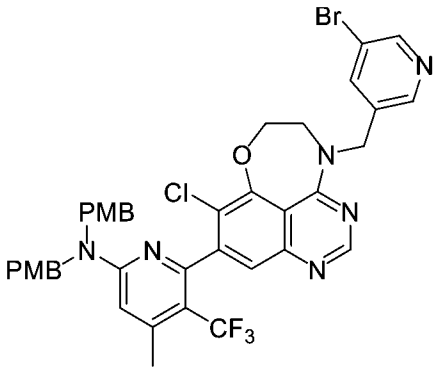
【0433】 **實例 3：** 6-(4-((5-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0434】 合成路線

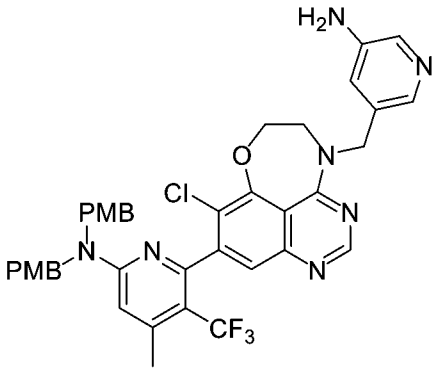


【0435】 步驟 1：6-(4-((5-溴吡啶-3-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



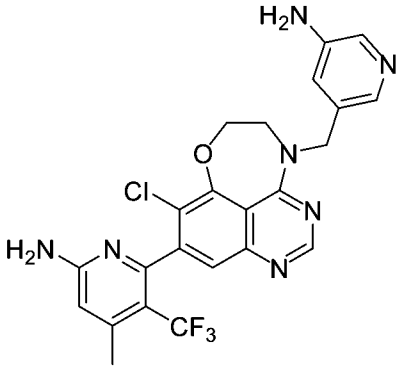
【0436】 將 3-溴-5-(溴甲基)吡啶 (236.6 mg, 0.96 mmol) 及氫化鈉（純度 60%）(25.1 mg, 0.64 mmol) 於 *N*,*N*-二甲基乙醯胺 (1 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 10 分鐘。然後添加 6-(8-氯-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-7-基)-*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (200.0 mg, 0.32 mmol) 並攪拌 2 小時。完成後，將反應混合物用飽和氯化銨溶液淬滅，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，以得到粗產物。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 6-(4-((5-溴吡啶-3-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（150.0 mg，0.18 mmol，產率 51.5%）。LC-MS：(ESI, m/z)：805.1 $[M+H]^+$

【0437】 步驟 2：6-(4-((5-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0438】 在氮氣下，將 6-(4-((5-溴吡啶-3-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (150.0 mg, 0.18 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈀 (17.0 mg, 0.02 mmol)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫噸 (21.5 mg, 0.04 mmol)、二苯基甲亞胺 (261.35 mg, 1.44 mmol) 及碳酸銫 (121.2 mg, 0.36 mmol) 於甲苯 (3 mL) 中之溶液下於 90℃ 下攪拌 16 小時。完成後，將反應混合物在減壓下濃縮並用乙酸乙酯稀釋。將所得溶液用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到黑色固體狀 6-(4-((5-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（100.0 mg，0.13 mmol，產率 73.8%）。LC-MS：(ESI, m/z)：742.2 $[M+H]^+$

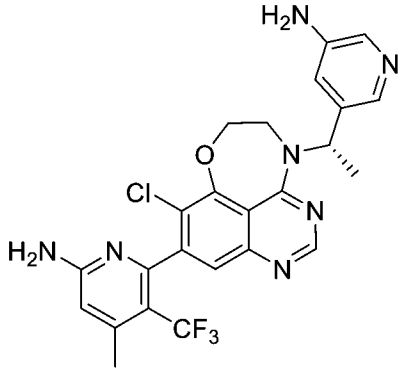
【0439】 步驟 3：6-(4-((5-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



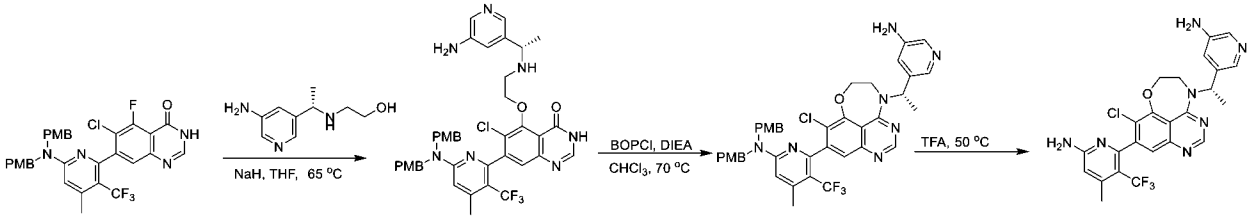
【0440】 將 6-(4-((5-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (100.0 mg, 0.13 mmol) 及三氟乙酸 (5 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物在減壓下濃縮，以得到粗產物。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30×150mm 5um；移動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；偵測器，UV 254 nm，RT:8.5，以得到 6-(4-((5-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（20.7 mg，0.04 mmol，產率 30.3%）。LC-MS：(ESI, m/z)：502.1 $[M+H]^+$

【0441】 **實例 3：** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.43 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.85 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.30 (brs, 2H), 5.11 – 4.93 (m, 2H), 4.61 (q, *J* = 3.4 Hz, 2H), 3.95 – 3.86 (m, 2H), 2.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H)。

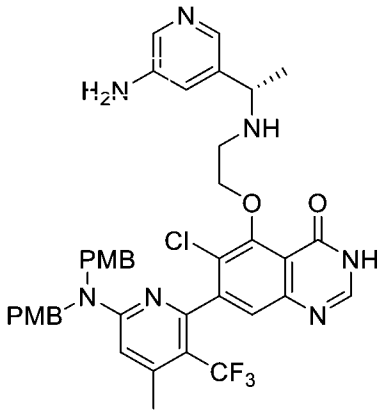
【0442】 **實例 4：** (*S*)-6-(4-(1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0443】 合成路線

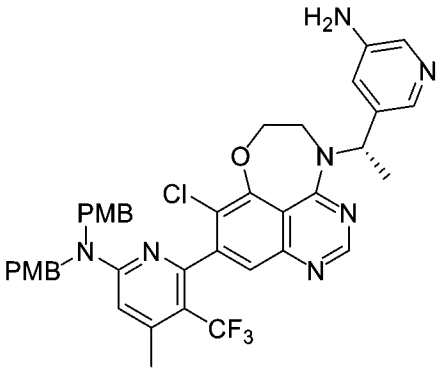


【0444】 步驟 1：(*S*)-5-(2-((1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮



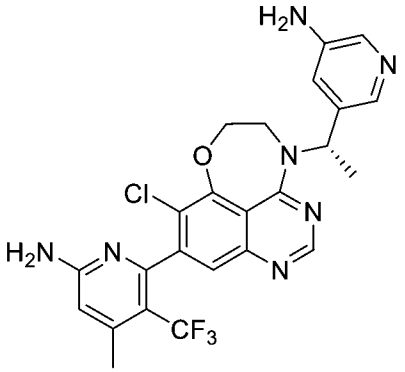
【0445】 將 2-[[外消旋-(1*S*)-1-(5-胺基-3-吡啶基)乙基]胺基]乙醇 (133.0 mg, 0.73 mmol) 及氫化鈉（純度 60%）(46.9 mg, 1.94 mmol) 於四氯乙烯 (5 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌 20 分鐘。然後添加 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮 (300.0 mg, 0.49 mmol) 並於 65°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用飽和氯化銨淬滅，用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，以得到粗產物。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (*S*)-5-(2-((1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮（200.0 mg，0.24 mmol，產率 48%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 774.3 $[M+H]^+$

【0446】 步驟 2：(*S*)-6-(4-(1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0447】將 (*S*)-5-(2-((1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮 (200.0 mg, 0.24mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺 (66.7 mg, 0.51 mmol) 於雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (85.4 mg, 0.32 mmol) 於氯仿 (3 mL) 中之溶液於 70°C 下攪拌 6 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋。將所得溶液用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (*S*)-6-(4-(1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（90.0 mg，0.11 mmol，產率 44.7%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 756.3 $[M+H]^+$

【0448】步驟 3：(*S*)-6-(4-(1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

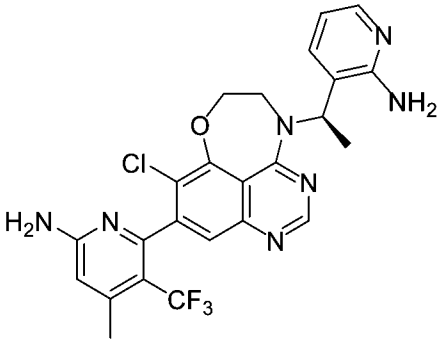


【0449】將 (S)-6-(4-(1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (90.0 mg, 0.11 mmol) 及三氟乙酸 (2 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 24 小時。完

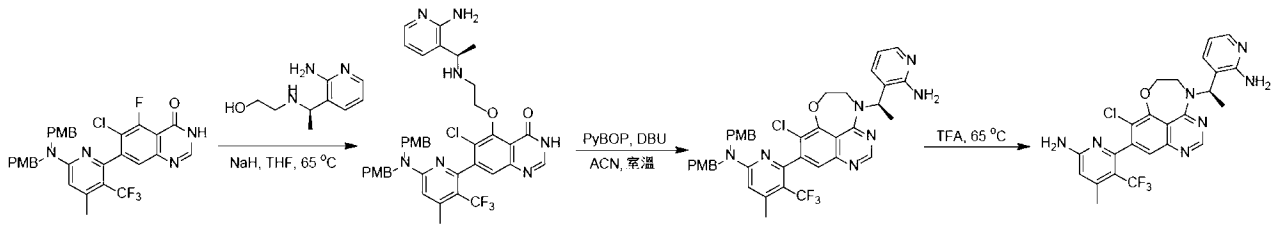
成後，將反應混合物在減壓下濃縮，以得到粗產物。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：YMC-Actus Triart C18 ExRS，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；偵測器，UV 254 nm，RT:8.32，以得到 (*S*)-6-(4-(1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(18.1 mg，0.03 mmol，產率 29.5%)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 516.2 $[M+H]^+$

【0450】 **實例 4：** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.47 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.91 – 7.84 (m, 1H), 7.84 – 7.77 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.60 – 6.50 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.67 – 4.35 (m, 2H), 3.80 – 3.41 (m, 2H), 2.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 1.59 (dd, *J* = 7.1, 2.4 Hz, 3H)。

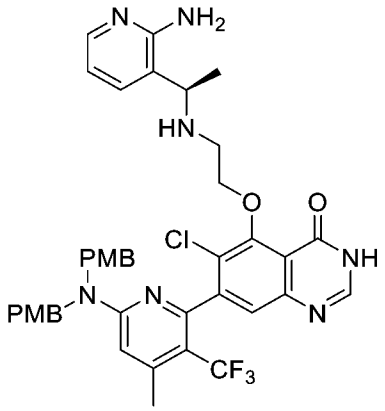
【0451】 **實例 5：**(R)-6-(4-(1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0452】 合成路線

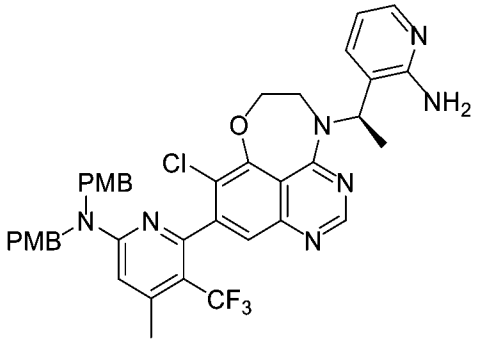


【0453】 步驟 1：(*R*)-5-(2-((1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮



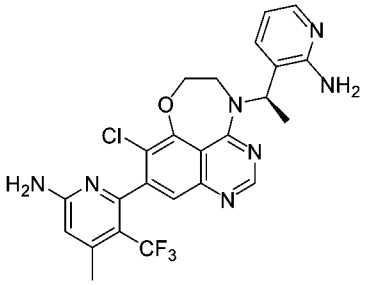
【0454】將 (*R*)-2-((1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙-1-醇 (133.0 mg, 0.73 mmol) 及氫化鈉 (46.9 mg, 1.92 mmol, 60%，純度）於四氯乙烯 (5 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌 20 分鐘。然後添加 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮 (300.0 mg, 0.48 mmol) 並於 65°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用飽和氯化銨淬滅並在真空下濃縮，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，以得到粗產物。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (*R*)-5-(2-((1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮（200.0 mg，0.23 mmol，產率 48%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 774.3 $[M+H]^+$

【0455】步驟 2：(*R*)-6-(4-(1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0456】 將 (*R*)-6-(4-(1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (250.0 mg, 0.32 mmol)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (0.14mL, 0.97 mmol) 及苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基鏻六氟磷酸鹽 (252.0 mg, 0.48 mmol) 於乙腈 (3 mL) 中之溶液攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋。將所得溶液用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (*R*)-6-(4-(1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（90.0 mg，0.12 mmol，產率 37.5%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 756.3 $[M+H]^+$

【0457】 步驟 3：(*R*)-6-(4-(1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

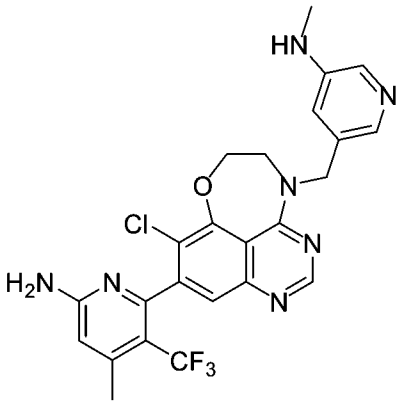


【0458】 將 (*R*)-6-(4-(1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (90.0 mg, 0.1 mmol) 及三氟乙酸 (2 mL) 之溶液於 65°C 下攪拌 24 小時。完成後，將反應混合物在減壓下濃縮，以得到粗產物。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：YMC-Actus Triart C18 ExRS，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；偵測器，UV 254 nm，RT:8.32，以得到 (*R*)-6-(4-(1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基

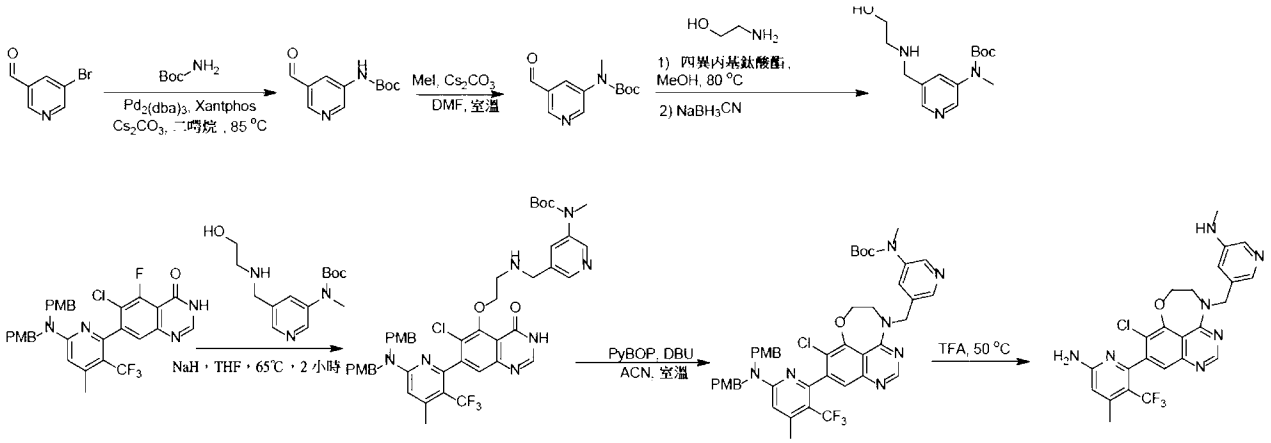
[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（18.1 mg，0.03 mmol，產率 29.5%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 516.2 $[M+H]^+$

【0459】 **實例 5**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.51 (s, 1H), 7.99 – 7.92 (m, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.70 – 6.62 (m, 1H), 6.45 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.59 – 4.45 (m, 1H), 4.36 – 4.24 (m, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.74 – 3.60 (m, 1H), 2.35 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 1.59 – 1.51 (m, 3H)。

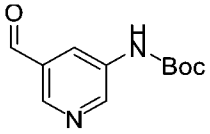
【0460】 **實例 6**：6-(8-氯-4-((5-(甲基胺基)吡啶-3-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0461】 合成路線

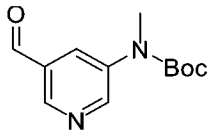


【0462】 <u>步驟 1：</u>(5-甲醯基吡啶-3-基)胺甲酸三級-丁酯



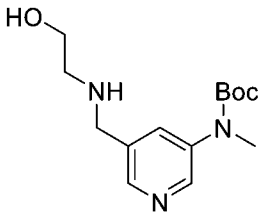
【0463】 在氮氣下，將 5-溴菸鹼醛 (2000.0mg, 10.75 mmol)、胺甲酸三級-丁酯 (1.89 g, 16.12 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈀-氯仿加合物 (1.11 g, 1.08 mmol)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫噸 (1.24 g, 2.150 mmol) 及碳酸銫 (7.05 g, 21.50 mmol) 於 1,4-二噁烷 (40 mL) 中之溶液於 85°C 下攪拌 3 小時。LC-MS 顯示產物形成且起始材料已消耗。完成後，在真空下濃縮溶液。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (70/30) 進行沖提，以得到無色固體狀 N-(5-甲醯基-3-吡啶基)胺甲酸三級-丁酯（1.88 g，8.45 mmol，產率 78.7%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 223.1 $[M+H]^+$

【0464】 步驟 2：(5-甲醯基吡啶-3-基)(甲基)胺甲酸三級-丁酯



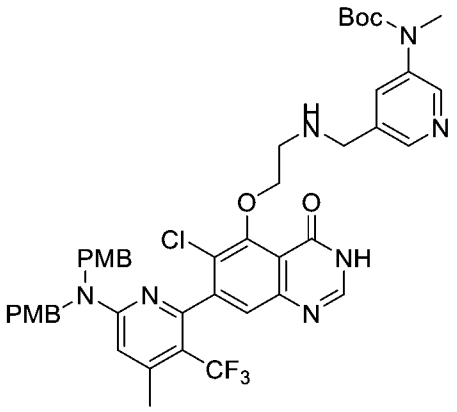
【0465】 將 *N*-(5-甲醯基-3-吡啶基)胺甲酸三級-丁酯 (1.88 g, 8.46 mmol)、碘甲烷 (1.32 g, 9.31 mmol) 及碳酸銫 (5.54 g, 16.92 mmol) 於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (20 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋。將所得溶液用水洗滌，然後經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (80/20) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (5-甲醯基吡啶-3-基)(甲基)胺甲酸三級-丁酯（1.19 g，5.03 mmol，產率 59.5%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 237.1 $[M+H]^+$

【0466】 步驟 3：(5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶-3-基)(甲基)胺甲酸三級-丁酯



【0467】 將 (5-甲醯基吡啶-3-基)(甲基)胺甲酸三級-丁酯 (1.19 g, 5.04 mmol)、2-胺基乙醇 (0.9 mL, 15.11 mmol) 及氰基硼氫化鈉 (1.19 g, 18.94 mmol) 於異丙醇鈦 (iv) (10.0 mL, 5.04 mmol) 及甲醇 (10 mL) 中之溶液於 80°C 下攪拌 16 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (95/5) 進行沖提，以得到粗產物。藉由 C18 矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/水 (25/75) 進行沖提，以得到黃色油狀 (5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶-3-基)(甲基)胺甲酸三級-丁酯（1.10 g，3.72 mmol，產率 73.9%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 282.1 $[M+H]^+$

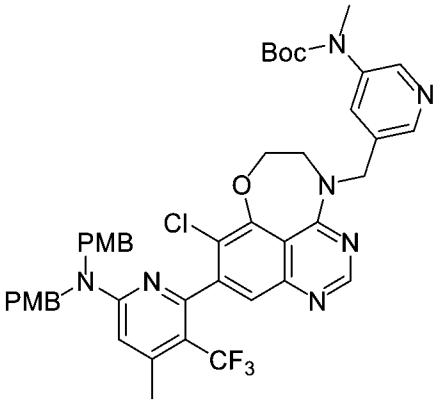
【0468】 步驟 4：(5-(((2-((7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-5-基)氧基)乙基)胺基)甲基)吡啶-3-基)(甲基)胺甲酸三級-丁酯



【0469】 將 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮 (400.0 mg, 0.65 mmol)、*N*-[5-[(2-羥乙基胺基)甲基]-3-吡啶基]-*N*-甲基-胺甲酸三級-丁酯 (275.3 mg, 0.97 mmol) 及氫化鈉 (60%) (78.3 mg, 1.95 mmol) 於四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液於 65°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應混合物用飽和氯化銨淬滅，用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (5-(((2-((7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-

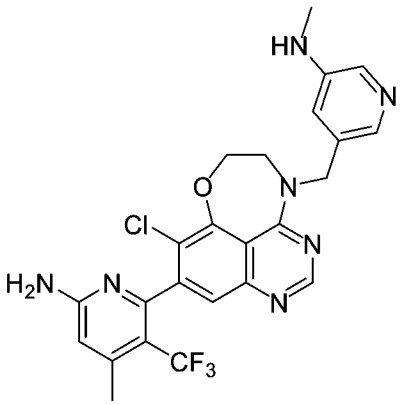
甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-5-基)氧基)乙基)胺基)甲基)吡啶-3-基)(甲基)胺甲酸三級-丁酯（280.0 mg，0.32 mmol，產率 49.1%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 874.3 $[M+H]^+$

【0470】 步驟 5： (5-((9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-3-基)(甲基)胺甲酸三級-丁酯



【0471】 將 (5-(((2-((7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-5-基)氧基)乙基)胺基)甲基)吡啶-3-基)(甲基)胺甲酸三級-丁酯 (280.0 mg, 0.32 mmol)、b1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (0.1 mL, 1.28 mmol) 及苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基鏻六氟磷酸鹽 (1.0 mL, 1.44 mmol) 於乙腈 (3 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應混合物在減壓下濃縮，並用乙酸乙酯稀釋。將所得溶液用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (5-((9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-3-基)(甲基)胺甲酸三級-丁酯（230.0 mg，0.27 mmol，產率 85.5%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：856.3 $[M+H]^+$

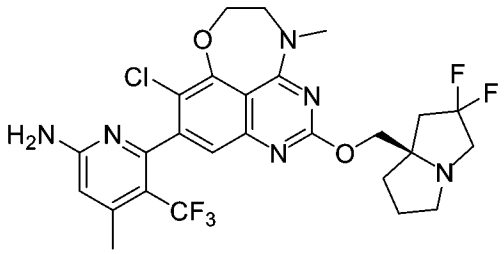
【0472】 步驟 6：6-(8-氯-4-((5-(甲基胺基)吡啶-3-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



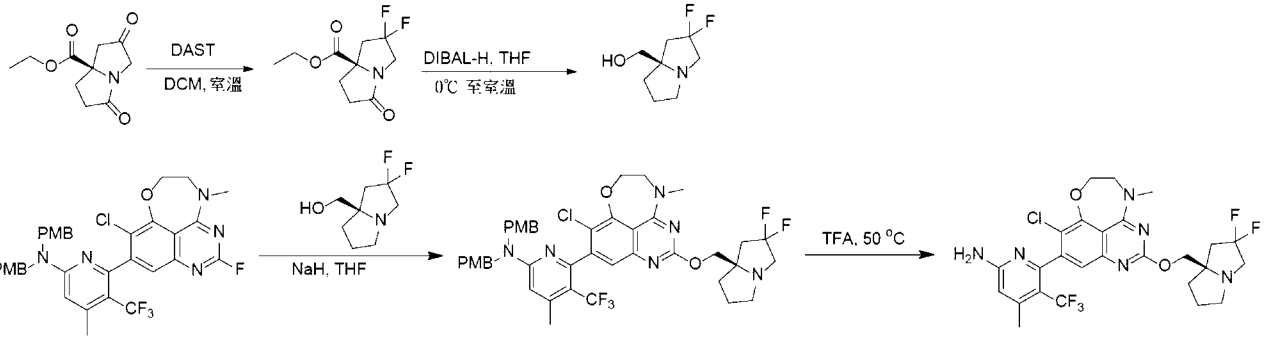
【0473】 將 (5-((9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-3-基)(甲基)胺甲酸三級-丁酯 (230.0 mg, 0.27 mmol) 及三氟乙酸 (3 mL) 於中之溶液於 50°C 下攪拌 2 小時。完成後，在減壓下濃縮反應混合物。 藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到粗產物。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30×150mm 5um；移動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；偵測器，UV 254 nm，RT：6.5，以得到 6-(8-氯-4-((5-(甲基胺基)吡啶-3-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（27.8 mg，0.05 mmol，產率 13%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 516.1 $[M+H]^+$

【0474】 **實例 6：** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.44 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.89 – 6.81 (m, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.14 – 4.98 (m, 2H), 4.71 – 4.55 (m, 2H), 3.97 – 3.88 (m, 2H), 2.67 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.36 (d, J = 2.3 Hz, 3H)。

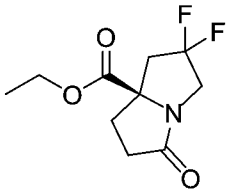
【0475】 **實例 7：**(*R*)-6-(8-氯-2-((2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0476】 合成路線

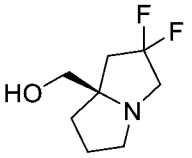


【0477】 步驟 1：(*R*)-2,2-二氟-5-側氧基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-甲酸乙酯



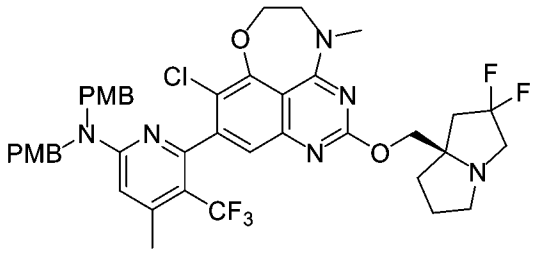
【0478】 將 (*R*)-2, 5-二側氧基四氫-1*H*-吡咯啉-7a (5*H*)-甲酸乙酯 (20.00 g, 94.6 mmol) 於二氯甲烷 (200 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌 5 分鐘。然後添加二乙胺基三氟化硫 (37.5 mL, 284.0 mmol) 並於室溫下攪拌 6 小時。反應完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/石油醚 (1/10) 進行沖提，以得到白色固體狀 (*R*)-2,2-二氟-5-側氧基四氫-1*H*-吡咯啉-7a (5*H*)-甲酸乙酯（15.70 g，67.3 mmol，產率 71.1%）。LC-MS：(ESI, m/z)：234.1 $[M+H]^+$

【0479】 步驟 2：(*R*)-(2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a (5*H*)-基)甲醇



【0480】將 (*R*)-2,2-二氟-5-側氧基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-甲酸乙酯 (750.0mg, 3.2 mmol) 及氫化鋁鋰（9.5 mL，9.5 mol，1 mol/L，於 THF 中）於四氫呋喃 (8 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應混合物用十水硫酸鈉淬滅並用四氫呋喃稀釋。過濾後，在減壓下濃縮濾液，以得到 (R)-(2,2-二氟四氫-1H-吡咯啉-7a (5H)-基)甲醇（450 mg，粗製）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：178.1 $[M+H]^+$

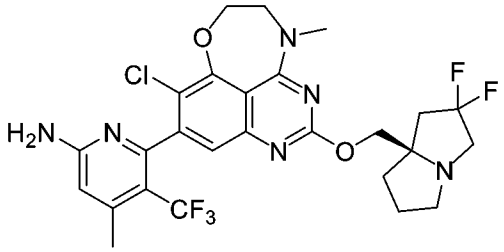
【0481】步驟 3：(*R*)-6-(8-氯-2-((2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0482】將 (*R*)-(2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（99.4 mg，粗製）及氫化鈉（59.8 mg，1.49 mmol，純度 60%）於四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌 20 分鐘。然後添加 6-(8-氯-2-氟-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (250.0 mg, 0.37 mmol)，並於 25°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應混合物用飽和氯化銨淬滅，用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，以得到黃色固體狀 (*R*)-6-(8-氯-2-((2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基

苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（150.0 mg，0.18 mmol，產率 48.6%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 825.3 $[M+H]^+$

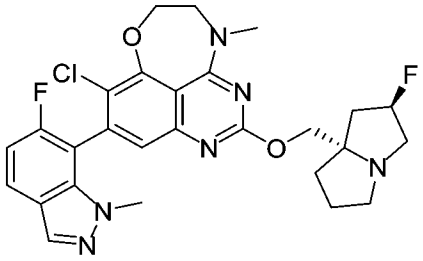
【0483】 步驟 4：(*R*)-6-(8-氯-2-((2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



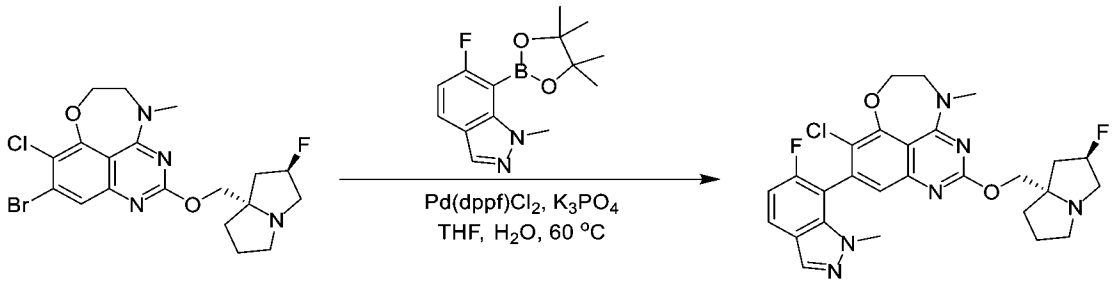
【0484】 將 (*R*)-6-(8-氯-2-((2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (150.0 mg, 0.18 mmol) 於三氟乙酸 (2 mL) 中之溶液於 50°C 攪拌 8 小時。完成後，將反應混合物在減壓下濃縮，以得到粗產物。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30×150mm 5um；移動相 A：水(10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；偵測器，UV 254 nm，RT:6.5，以得到 (*R*)-6-(8-氯-2-((2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（64.1 mg，0.12 mmol，產率 60.3%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 535.1 $[M+H]^+$

【0485】 **實例 7：** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 6.93 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.67 – 4.49 (m, 2H), 4.17 – 3.98 (m, 2H), 3.98 – 3.84 (m, 2H), 3.41 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.19 – 3.01 (m, 2H), 2.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.45 – 2.24 (m, 5H), 2.02 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 1.93 – 1.70 (m, 3H)。

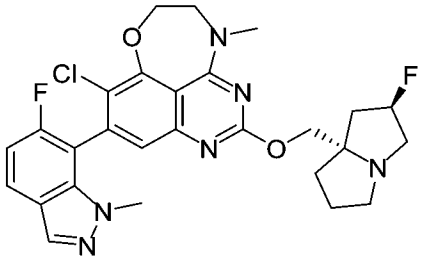
【0486】 **實例 8：**8-氯-9-(6-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉



【0487】 合成路線



【0488】 步驟 1：8-氯-9-(6-氟-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉

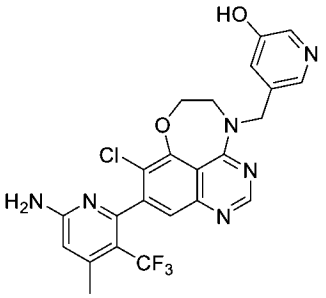


【0489】 在氮氣下，將 9-溴-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉 (200.0 mg, 0.42 mmol)、6-氟-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吲唑 (117.0 mg, 0.42 mmol)、磷酸鉀 (179.7 mg, 0.84 mmol) 及 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (31.4 mg, 0.042 mmol) 於四氫呋喃 (2.0 mL) 及水 (0.4 mL) 中之溶液於 60°C

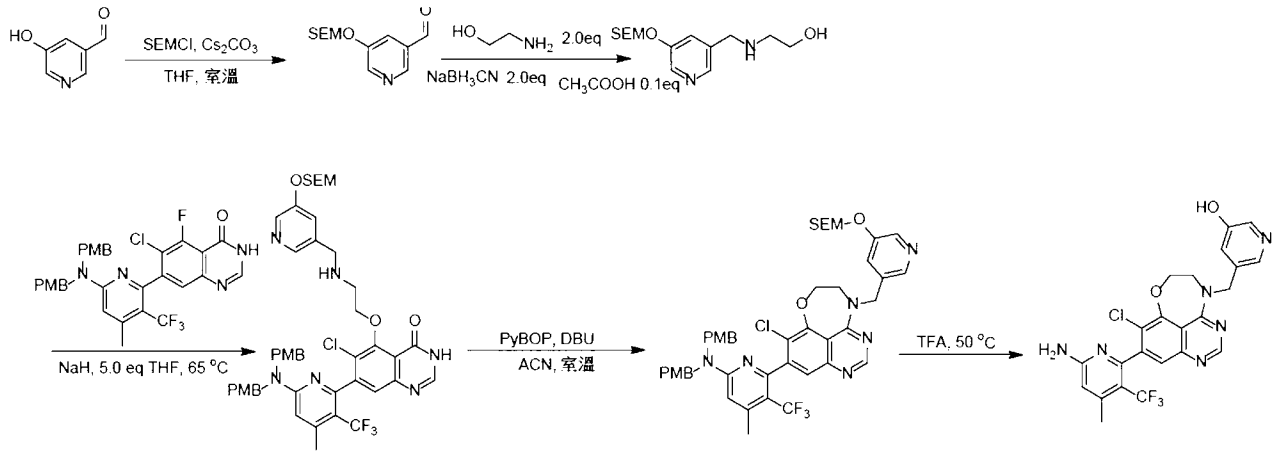
下攪拌 1 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (25/1) 進行沖提，以得到 100 mg 粗產物。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，其中使用下列條件：管柱：XBridge Prep C18 OBD 管柱，30 × 100 mm，5um；移動相 A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 7 分鐘內由 50% 增加至 80%，254/220 nm；RT1:6.53，以得到 8-氯-9-(6-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉（29.1 mg，0.05 mmol，產率 12.7%）。LC-MS：(ESI, m/z)：541.2 $[M+H]^+$。

【0490】 **實例 8：** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.26 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.02 (dd, *J* = 9.9, 7.9 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 54.3 Hz, 1H), 4.81 – 4.50 (m, 2H), 4.13 – 3.90 (m, 4H), 3.56 (s, 3H), 3.08 (d, *J* = 28.7 Hz, 3H), 3.20 – 3.00 (m, 3H), 2.90 – 2.80 (m, 1H), 2.15 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.03 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.91 – 1.68 (m, 3H)。

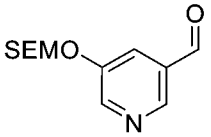
【0491】 **實例 9：** 5-((9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-3-醇



【0492】 合成路線

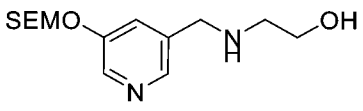


【0493】 步驟 1：5-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲氧基)菸鹼醛



【0494】 將 5-羥基菸鹼醛 (2.00 g, 16.2 mmol) 及碳酸銫 (10.6 g, 32.5 mmol) 於四氫呋喃 (20.0 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 10 分鐘。然後添加 2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基氯 (2.8 mL, 16.2 mmol) 並於 25°C 下攪拌 3 小時。反應完成後，將溶劑用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。然後將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1/10) 進行沖提，以得到黃色固體狀 5-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲氧基)菸鹼醛（1.96 g，7.2 mmol，產率 44.6%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：254.1 $[M+H]^+$

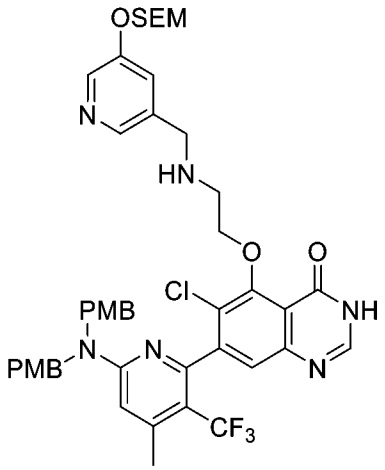
【0495】 步驟 2：2-(((5-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)胺基)乙-1-醇



【0496】 將 2-胺基乙醇 (0.8 mL, 14.6 mmol) 及乙酸 (0.1 mL, 0.7 mmol) 於甲醇 (200.0 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 5 分鐘。然後添加 5-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲氧基)菸鹼醛 (1.86 g, 7.3 mmol) 並於室溫下攪拌 2 小時。然後於 0°C 下添加氰基硼氫化鈉 (922.6 mg, 14.6 mmol)，並於室溫下攪拌 2 小時。反應完成

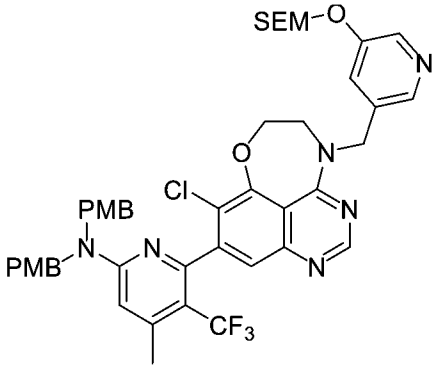
後，將反應用水淬滅。將溶劑在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1/10) 進行沖提，以得到無色油狀 2-(((5-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)胺基)乙-1-醇（2.0 g，6.4 mmol，產率 88.2%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：299.2 $[M+H]^+$

【0497】 步驟 3：7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-(2-(((5-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



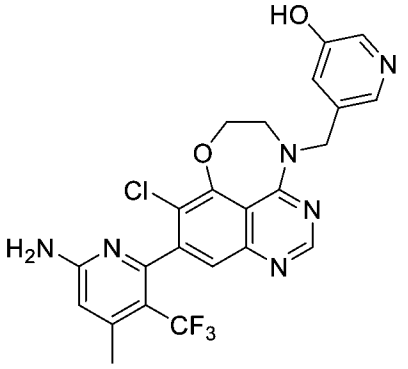
【0498】 將 2-(((5-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)胺基)乙-1-醇 (400.0 mg, 1.30 mmol) 及氫化鈉（64.3 mg，2.60 mmol，純度 60%）於四氫呋喃 (4.0 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌 5 分鐘。然後添加 7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-5-氟-3H-喹唑啉-4-酮 (410.7 mg, 0.65 mmol) 並於 65°C 下攪拌 1 小時。反應完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將溶劑用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。然後將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1/10) 進行沖提，以得到白色固體狀 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-(2-(((5-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（464.0 mg，0.52 mmol，產率 38.8%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：891.5 $[M+H]^+$

【0499】步驟 4：6-(8-氯-4-((5-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0500】將 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-(2-(((5-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (176.0 mg, 0.20 mmol)、苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基鏻六氟磷酸鹽 (154.1 mg, 0.30 mmol) 及 1,8-二氮雜雙環十一碳-7-烯 (0.1 mL, 0.57 mmol) 於乙腈 (2 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 1 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1/15) 進行沖提，以得到 6-(8-氯-4-((5-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（54.0 mg，0.061 mmol，產率 28.9%）LC-MS：(ESI, *m*/*z*)：873.4 $[M+H]^+$

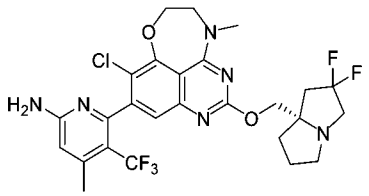
【0501】步驟 5：5-((9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-3-醇



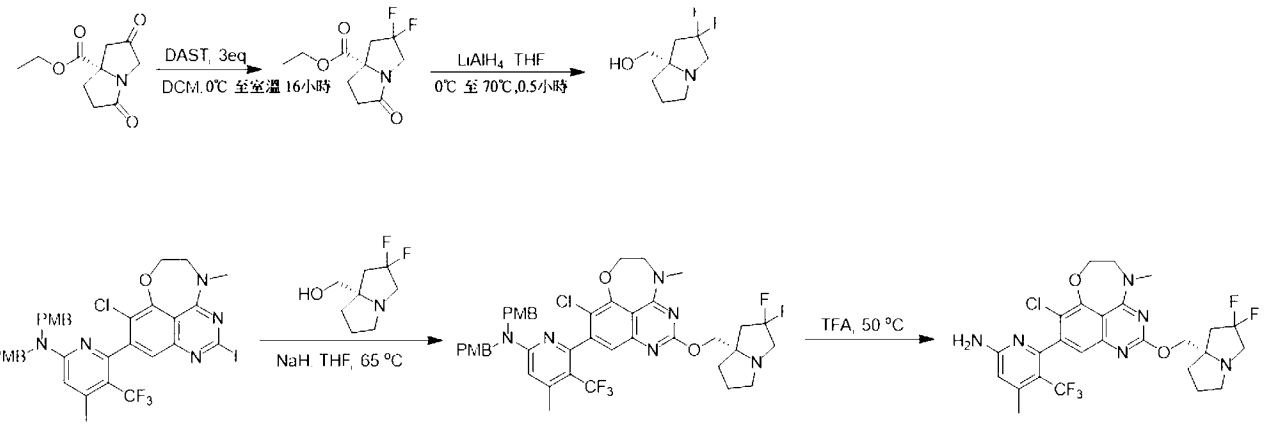
【0502】 將 6-(8-氯-4-((5-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (200.0 mg, 0.22 mmol) 於 2,2,2-三氟乙酸 (3.0 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 3 小時。反應完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由製備型 HPLC 純化產物，其中使用以下條件(管柱：XBridge Prep C18 OBD 管柱 19 × 15mm 5umC-0013；移動相，A：1 mmol TFA 水溶液，B：ACN 及 NH_4Cl%（於 7 分鐘內由 51% 增加至 73%）；偵測器，UV 254 nm），以得到 5-((9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-3-醇（36.8 mg，0.073 mmol，產率 32%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：503.0 $[M+H]^+$

【0503】 **實例 9：** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 10.03 – 9.70 (m, 1H), 8.60 – 8.35 (m, 1H), 8.15 – 7.84 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.16 – 7.09 (m, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.44 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.79 – 4.48 (m, 2H), 3.94 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.40 – 2.30 (m, 3H)。

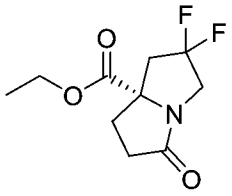
【0504】 **實例 10：** (*S*)-6-(8-氯-2-((2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0505】 合成路線：

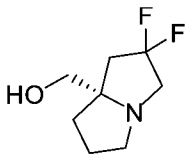


【0506】 步驟 1：(*S*)-2,2-二氟-5-側氧基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-甲酸乙酯



【0507】 在氮氣下，將 (S)-2,5-二側氧基四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-甲酸乙酯 (15.00 g, 71.0 mmol) 於二氯甲烷 (150.0 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌 10 分鐘。然後添加二乙胺基三氟化硫 (28.1 mL, 213.0 mmol) 並於 25°C 下攪拌 6 小時。反應完成後，將反應用乙醇淬滅，並在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/石油醚 (1/10) 進行沖提，以得到白色固體狀 (*S*)-2,2-二氟-5-側氧基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-甲酸乙酯（7.29 g，31.2 mmol，產率 44%）。LC-MS：(ESI, *m*/*z*)：234.2 $[M+H]^+$

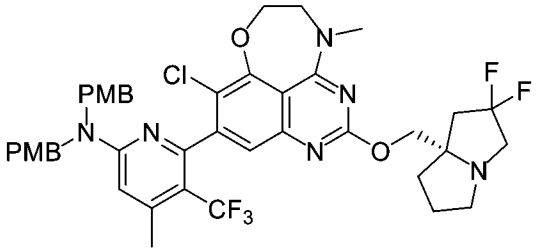
【0508】 步驟 2：(*S*)-(2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇



【0509】 將 (*S*)-2,2-二氟-5-側氧基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-甲酸乙酯 (7.2 g, 30.8 mmol) 於四氫呋喃 (100.0 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌 10 分鐘。然後添加二異丁基氫化鋁（13.10 g，92.6 mmol，1M，於 THF 中），並於 70°C 下攪拌 30 分鐘。反應完成後，將反應用十水硫酸鈉 (1.00 g) 淬滅。過濾所得溶液，將濾液在

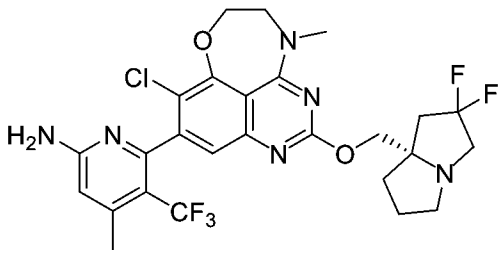
減壓下濃縮，以得到白色油狀 (*S*)-(2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（4.70 g，粗製）。LC-MS：(ESI, *m*/*z*)：178.2 $[M+H]^+$

【0510】 步驟 3：(*S*)-6-(8-氯-2-((2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0511】 將 (*S*)-(2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇 (99.4 mg, 0.55 mmol) 及氫化鈉（74.0 mg，1.85 mmol，純度 60%）於四氫呋喃 (4.0 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 5 分鐘。然後添加 6-(8-氯-3-氟-13-甲基-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-7-基)-*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (250.0 mg, 0.35 mmol) 並於室溫下攪拌 2 小時。完成後，將反應藉由飽和氯化銨溶液淬滅。將溶劑用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。然後將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1/10) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (*S*)-6-(8-氯-2-((2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（263.0 mg，0.31 mmol，產率 88.5%）。LC-MS：(ESI, *m*/*z*)：825.3 $[M+H]^+$

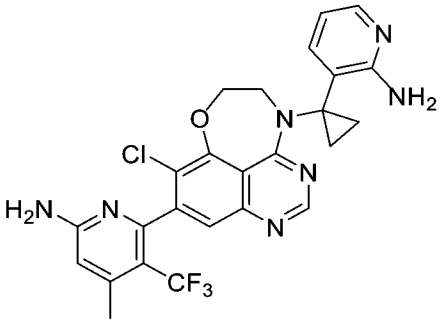
【0512】 步驟 4：(*S*)-6-(8-氯-2-((2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



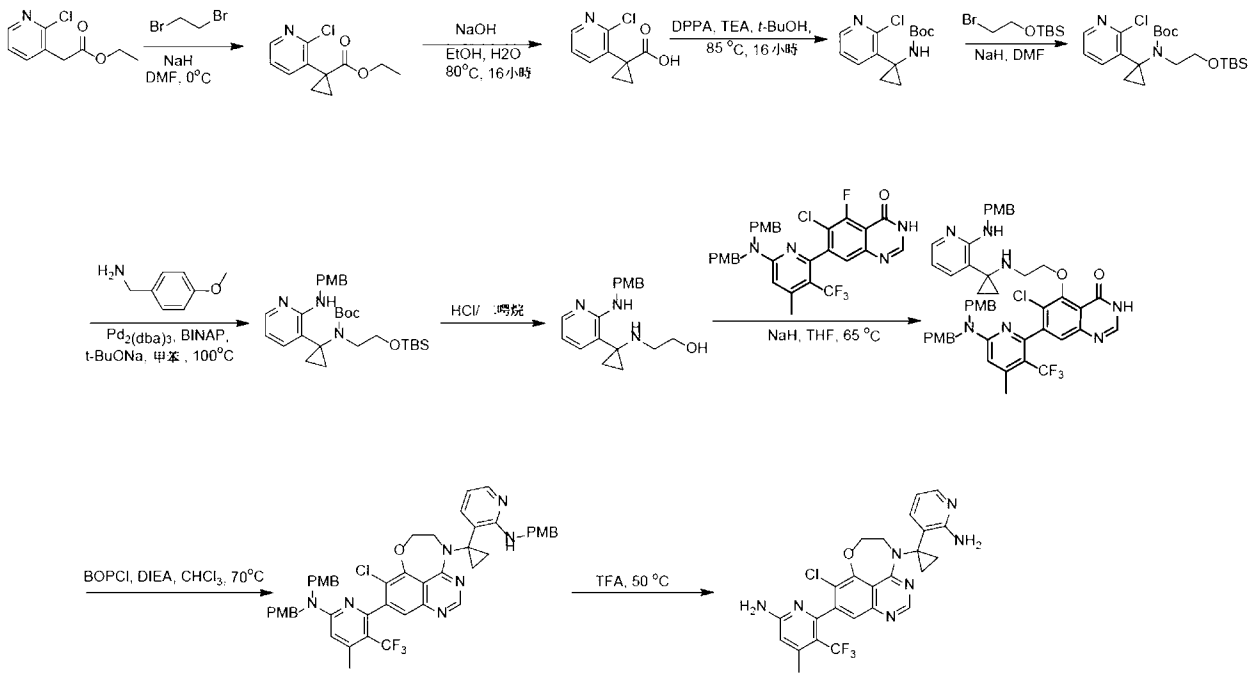
【0513】 將 (*S*)-6-(8-氯-2-((2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (250.0 mg, 0.30 mmol) 於 2,2,2-三氟乙酸 (4.0 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 5 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由逆相層析法（乙腈 0-40/0.1% NH_4Cl 水溶液）純化所得殘餘物，以得到 (*S*)-6-(8-氯-2-((2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（93.0 mg，0.15 mmol，產率 52.5%）。LC-MS：(ESI, *m*/*z*)：585.0 $[M+H]^+$

【0514】 **實例 10**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.80 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 6.39 – 6.21 (m, 1H), 4.57 – 4.32 (m, 2H), 4.08 – 3.68 (m, 4H), 3.28 – 3.17 (m, 4H), 3.08 – 2.84 (m, 2H), 2.66 – 2.49 (m, 1H), 2.36 – 2.09 (m, 5H), 1.96 – 1.83 (m, 1H), 1.71 (d, *J* = 34.1 Hz, 3H)。

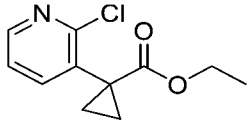
【0515】 **實例 11**：6-(4-(1-(2-胺基吡啶-3-基)環丙基)-8-氯-5,6-二氫-*4H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0516】 合成路線：

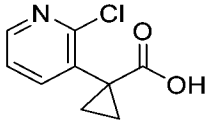


【0517】 步驟 1：1-(2-氯吡啶-3-基)環丙烷-1-甲酸乙酯



【0518】 於 0°C 下向 2-(2-氯-3-吡啶基)乙酸乙酯 (1.00 g, 5.02 mmol) 於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (25.0 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（800.0 mg，20.08 mmol，純度 60%）及 1,2-二溴乙烷 (1.40 g, 7.48 mmol)。然後將溶液於 0°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨淬滅。將所得溶液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，然後濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (4/1) 進行沖提。由此得到無色油狀 1-(2-氯吡啶-3-基)環丙烷-1-甲酸乙酯（660.0 mg，2.92 mmol，產率 58.4%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 226.1 $[M+H]^+$

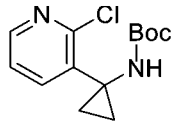
【0519】 步驟 2：1-(2-氯吡啶-3-基)環丙烷-1-甲酸



【0520】 將 1-(2-氯吡啶-3-基)環丙烷-1-甲酸乙酯 (660.0 mg, 2.92 mmol) 及氫氧化鈉 (590.0 mg, 14.7 mmol) 於乙醇 (15.0 mL) 及水 (10.0 mL) 中之溶液於

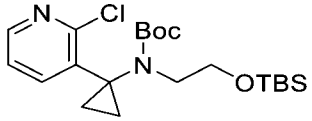
80°C 下攪拌 24 小時。完成後，在真空下去除乙醇。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，以得到白色固體狀 1-(2-氯吡啶-3-基)環丙烷-1-甲酸（570.0 mg，2.87 mmol，產率 98.6%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：198.0 $[M+H]^+$

【0521】 步驟 3：(1-(2-氯吡啶-3-基)環丙基)胺甲酸三級-丁酯



【0522】 將 1-(2-氯吡啶-3-基)環丙烷-1-甲酸 (2.50 g, 12.62 mmol)、三乙胺 (4.00 g, 39.54 mmol) 及疊氮磷酸二苯酯 (5.00 g, 18.16 mmol) 於 2-甲基-2-丙醇 (50.0 mL) 中之混合物於 85°C 下攪拌 16 小時。完成後，將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。在真空中濃縮有機層。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (7/3) 進行沖提。由此得到白色固體狀 (1-(2-氯吡啶-3-基)環丙基)胺甲酸三級-丁酯（3.00 g，11.15 mmol，產率 88.2%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 269.1 $[M+H]^+$

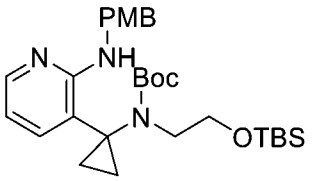
【0523】 步驟 4：(2-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙基)(1-(2-氯吡啶-3-基)環丙基)胺甲酸三級-丁酯



【0524】 於室溫下向 *N*-[1-(2-氯-3-吡啶基)環丙基]胺甲酸三級-丁酯 (3.20 g, 11.90 mmol) 於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (50.0 mL) 中之混合物中添加氫化鈉（1.50 g，37.58 mmol，純度 60%），並攪拌 1 小時，然後添加 (2-溴乙氧基)-三級-丁基二甲基矽烷 (3.8 mL, 17.85 mmol) 並攪拌 4 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (80/20) 進行沖提。由此得到黃色油狀 (2-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙基)(1-(2-氯吡啶-3-基)環丙基)

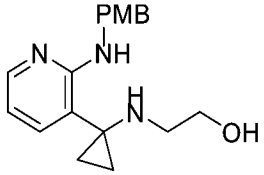
胺甲酸三級-丁酯（4.00 g，9.36 mmol，產率 78.7%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：427.1 $[M+H]^+$

【0525】 步驟 5：(2-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙基)(1-(2-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)環丙基)胺甲酸三級-丁酯



【0526】 將 4-甲氧基苯甲胺 (0.3 mL, 2.30 mmol)、*N*-[2-[三級-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧乙基]-n-[1-(2-氯-3-吡啶基)環丙基]胺甲酸三級-丁酯 (500.0 mg, 1.15 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈀 (110.0 mg, 0.1 mmol)、1.1'-聯萘基-2.2'-二苯基膦 (150.0 mg, 0.23 mmol) 及三級丁醇鈉 (340.0 mg, 3.51 mmol) 於甲苯 (8.0 mL) 中之混合物於 100°C 下攪拌 2 小時。完成後，將所得溶液用水稀釋。將所得溶液用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (4/1) 進行沖提。由此得到黃色油狀基 (2-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙基)(1-(2-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)環丙基)胺甲酸三級-丁酯（560.0 mg，1.06 mmol，產率 90.6%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：528.3 $[M+H]^+$

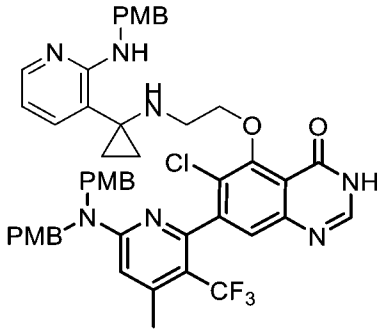
【0527】 步驟 6：2-((1-(2-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)環丙基)胺基)乙-1-醇



【0528】 將 (2-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙基)(1-(2-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)環丙基)胺甲酸三級-丁酯 (500.0 mg, 1.06 mmol) 及鹽酸 (1M 於 1,4-二噁烷) (6.0 mL) 之溶液於室溫下攪拌 4 小時。完成後，LC-MS 顯示產物

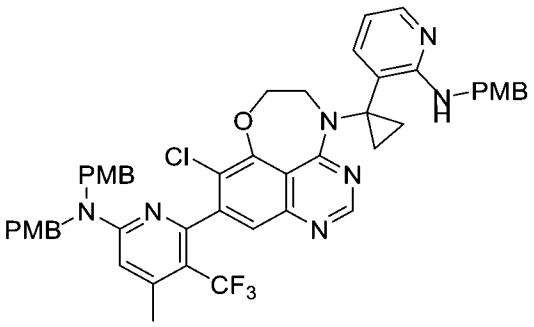
形成且起始材料已消耗。粗產物（600 mg，粗製）不經純化即直接用於下一步驟。LC-MS：(ESI, *m/z*): 314.2 $[M+H]^+$

【0529】 步驟 7：7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-(2-((1-(2-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)環丙基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(*3H*)-酮



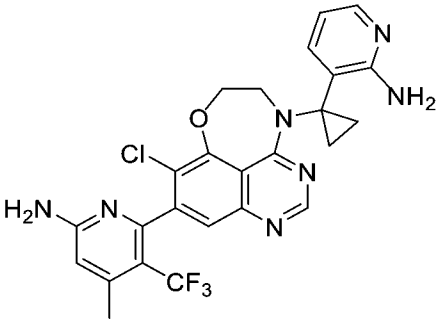
【0530】 將 7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-5-氟-3*H*-喹唑啉-4-酮 (300.0 mg, 0.49 mmol)、2-((1-(2-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)環丙基)胺基)乙-1-醇 (153.37 mg, 0.49 mmol) 及氫化鈉（58.7 mg，2.45 mmol，純度 60%）於四氫呋喃 (4.0 mL) 中之溶液於 65°C 下攪拌 5 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1/10) 進行沖提，以得到黃色固體狀 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-(2-((1-(2-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)環丙基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(*3H*)-酮（300.0 mg，0.33 mmol，產率 51.4%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 906.4 $[M+H]^+$

【0531】 步驟 8：6-(8-氯-4-(1-(2-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)環丙基)-5,6-二氫-*4H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N,N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0532】將 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-(2-((1-(2-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)環丙基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(*3H*)-酮 (400.0 mg, 0.44 mmol)、雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (168.5 mg, 0.66 mmol) 及 *N,N*-二異丙基乙胺 (171.1 mg, 1.32 mmol) 於氯仿 (2.0 mL) 中之溶液於 70°C 下攪拌 3 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/石油醚 (2/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 6-(8-氯-4-(1-(2-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)環丙基)-5,6-二氫-*4H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N,N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（230.0 mg，0.26 mmol，產率 58.7%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 888.4 $[M+H]^+$

【0533】步驟 9：6-(4-(1-(2-胺基吡啶-3-基)環丙基)-8-氯-5,6-二氫-*4H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

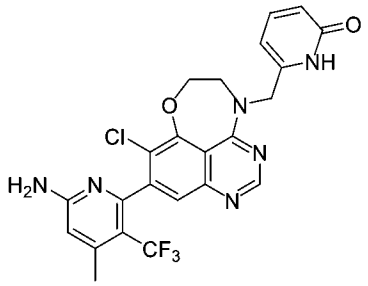


【0534】將 6-(8-氯-4-(1-(2-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)環丙基)-5,6-二氫-*4H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N,N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (220.0 mg, 0.2 mmol) 於 2,2,2-三氟乙酸 (4.0 mL) 中之溶液於 70°C 下攪拌 4 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘

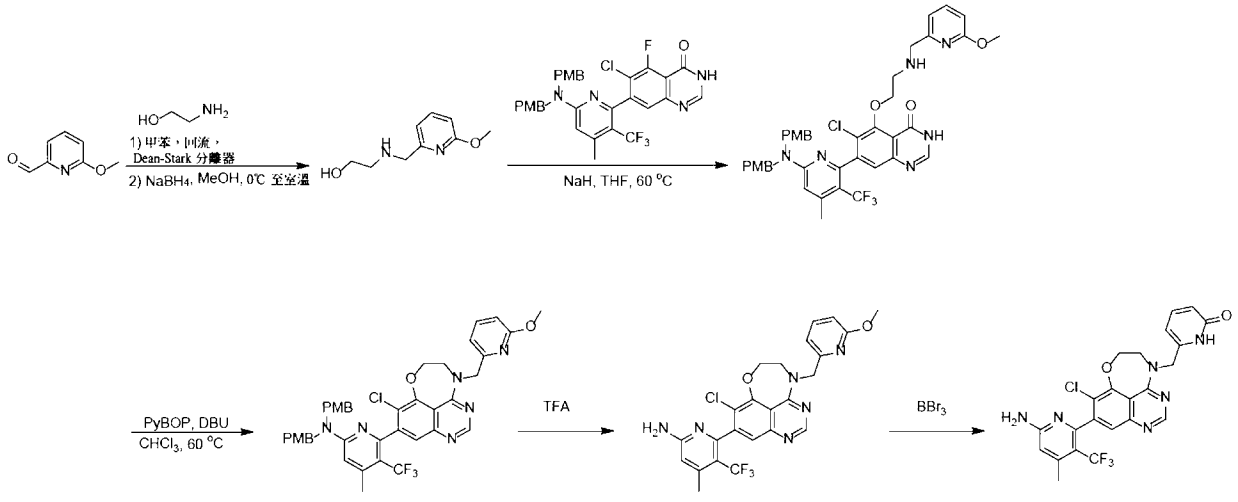
餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1/10) 進行沖提，以得到 6-(4-(1-(2-胺基吡啶-3-基)環丙基)-8-氯-5,6-二氫-*4H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（46.3 mg，0.087 mmol，產率 35.3%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 528.1 $[M+H]^+$.

【0535】 **實例 11**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.52 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 3H), 6.77 (s, 2H), 6.55 (dd, *J* = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.61 (dd, *J* = 32.8, 11.4 Hz, 2H), 4.05 (d, *J* = 21.5 Hz, 2H), 2.35 (q, *J* = 2.1 Hz, 3H), 1.56 (s, 2H), 1.40 – 1.20 (m, 2H)。

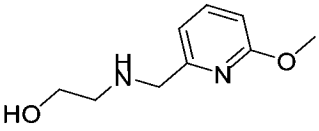
【0536】 **實例 12**：6-((9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-*4H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2(*1H*)-酮



【0537】 合成路線：

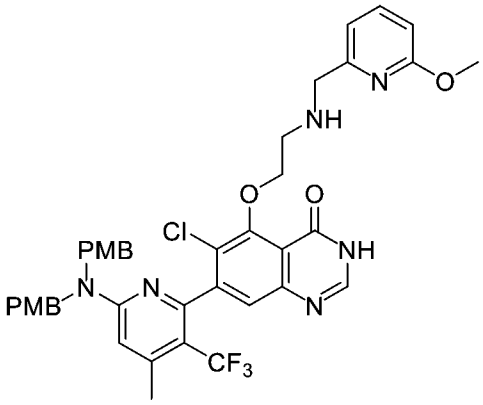


【0538】 步驟 1：2-(((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)胺基)乙-1-醇



【0539】 在 dean-Stark 分離器中，將乙醇胺 (1.3 mL, 21.78 mmol) 及 6-甲氧基-2-吡啶甲醛 (1.7 mL, 14.54 mmol) 於甲苯 (20.0 mL) 中之溶液於 120℃下攪拌 6 小時。然後在真空下濃縮反應溶劑。然後於 0℃ 下將硼氫化鈉 (1.9 g, 52.54 mmol) 及甲醇 (20.0 mL) 添加至反應混合物中，攪拌 1 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1/10) 進行沖提，以得到白色固體狀 2-(((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)胺基)乙-1-醇（1.12 g，6.12 mmol，產率 41.6%）。LCMS (ESI, m/z): 183.2 $[M+H]^+$.

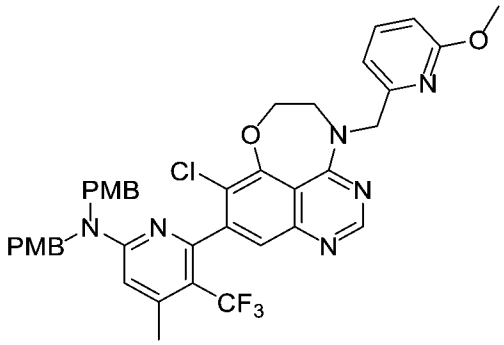
【0540】 步驟 2：7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-(2-(((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(*3H*)-酮



【0541】 將 2-(((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)胺基)乙-1-醇 (178.3 mg, 0.95 mmol) 及氫化鈉（78.3 mg，3.2 mmol，純度 60%）於四氫呋喃 (5.0 mL) 中之溶液於 60℃ 下攪拌 5 分鐘。然後添加 7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-5-氟-3*H*-喹唑啉-4-酮 (400.0 mg, 0.65 mmol)，並於 60℃ 下攪拌 3 小時。完成後，藉由稀鹽酸淬滅反應。將溶劑用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。然後將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷(1/30) 進行沖提，以得到白色固體狀 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-(2-(((6-甲氧

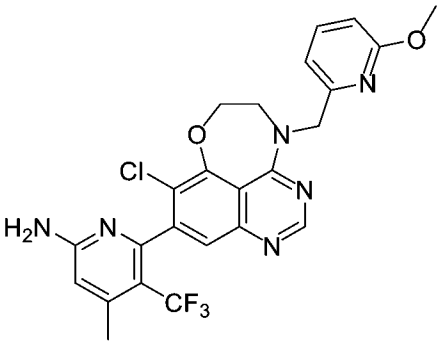
基吡啶-2-基)甲基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(*3H*)-酮（430.0 mg，0.55 mmol，產率81.6%）。LCMS (ESI, m/z): 775.2 $[M+H]^+$.

【0542】步驟 3：6-(8-氯-4-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



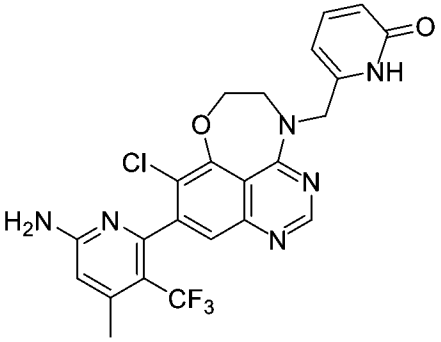
【0543】將 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-(2-(((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(*3H*)-酮 (420.0 mg, 0.52 mmol)、苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基鏻六氟磷酸鹽 (422.9 mg, 0.81 mmol) 及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (0.2 mL, 1.64 mmol) 於氯仿 (5.0 mL) 中之溶液於 60°C 下攪拌 2 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/石油醚(1/3) 進行沖提，以得到白色固體狀 6-(8-氯-4-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-5,6-二氫-*4H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（317.0 mg，0.41 mmol，產率 76.5%）。LCMS (ESI, m/z): 757.2 $[M+H]^+$.

【0544】步驟 4：6-(8-氯-4-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-5,6-二氫-*4H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0545】將 6-(8-氯-4-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-5,6-二氫-*4H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (300.0 mg, 0.39 mmol) 於 2,2,2-三氟乙酸 (4.0 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 3 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由逆相層析法（乙腈 0-40/0.1% NH_4HCO_3 水溶液）純化所得殘餘物，以得到白色固體狀 6-(8-氯-4-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-5,6-二氫-*4H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（172.0 mg，0.33 mmol，產率 84%）。LCMS (ESI, m/z): 517.1 $[M+H]^+$

【0546】步驟 5：6-((9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-*4H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2(*1H*)-酮

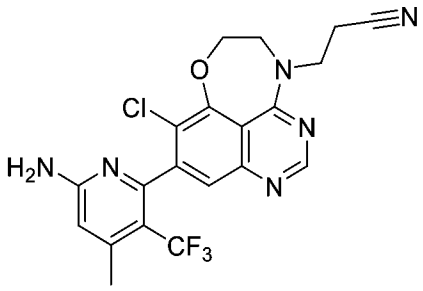


【0547】將 6-(8-氯-4-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-5,6-二氫-*4H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (150.0 mg, 0.29 mmol) 及三溴化硼 (726.9 mg, 2.92 mmol) 於 1,2-二氯乙烷 (3.0 mL) 於中之溶液於 80°C 下攪拌 10 小時。完成後，將反應藉由水淬滅。將溶劑在真空下濃縮。藉由逆相層析法（乙腈 0-40/0.1%NH_4Cl 水溶液）純化所得殘餘物，以得到 6-((9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-*4H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-

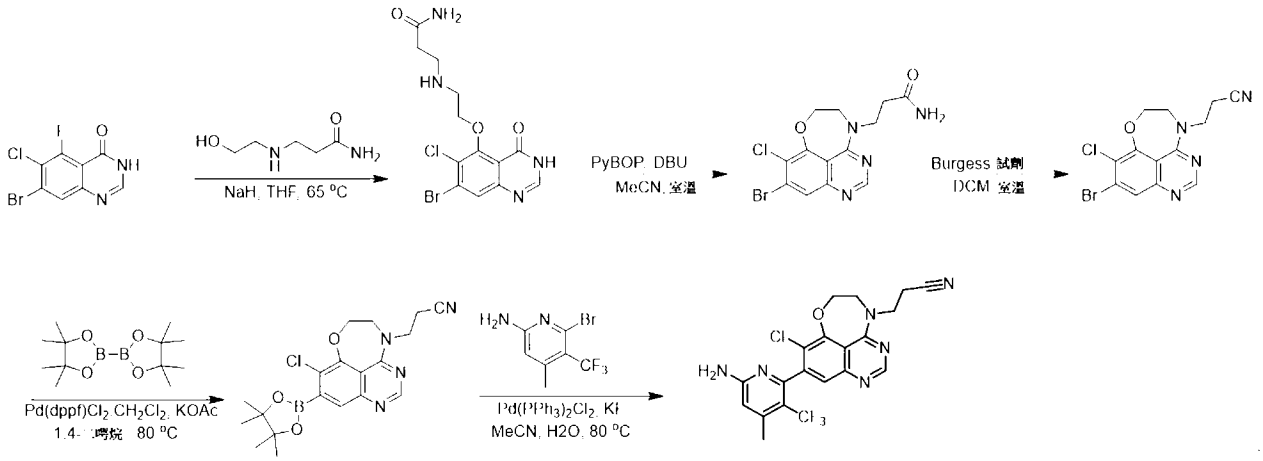
基)甲基)吡啶-2(*1H*)-酮（68.2 mg，0.13 mmol，產率 46.3%）。LCMS (ESI, m/z): 503.1 $[M+H]^+$.

【0548】 **實例 12**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.62 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.40 – 7.23 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.20 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.96 – 4.78 (m, 2H), 4.75 – 4.60 (m, 2H), 4.07 – 3.90 (m, 2H), 2.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H)。

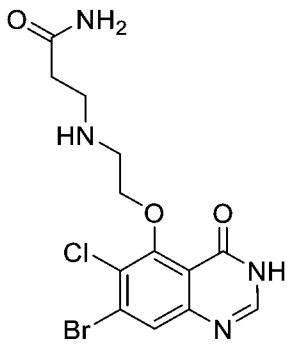
【0549】 **實例 13**：3-(9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)丙腈



【0550】 合成路線

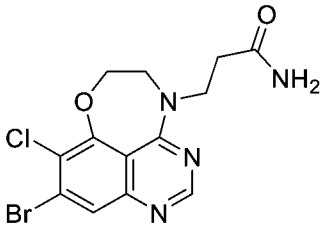


【0551】 步驟 1：3-((2-((7-溴-6-氯-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-5-基)氧基)乙基)胺基)丙醯胺



【0552】將 7-溴-6-氯-5-氟-3*H*-喹唑啉-4-酮 (1.50 g, 5.41 mmol) 於四氫呋喃 (40 mL) 中之溶液於 65°C 下攪拌 5 分鐘。然後添加氫化鈉（0.65 g，16.22 mmol，純度 60%）及 3-(2-羥乙基胺基)丙醯胺 (1.43 g, 10.82 mmol)，並於 65°C 下攪拌 3 小時。完成後，將反應混合物用鹽酸 (1N) 調節至 pH 7 至 8。將溶劑在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙腈/水 (1/4) 進行沖提，以得到白色固體狀 3-((2-((7-溴-6-氯-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-5-基)氧基)乙基)胺基)丙醯胺（1.50 g，3.85 mmol，產率 71.2%）。LC-MS：(ESI, m/z): 389.6 $[M+H]^+$.

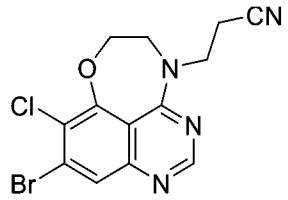
【0553】步驟 2：3-(9-溴-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)丙醯胺



【0554】將 3-((2-((7-溴-6-氯-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-5-基)氧基)乙基)胺基)丙醯胺 (1.50 g, 3.85 mmol) 及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (1.7 g, 11.11 mmol) 於乙腈 (20 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 5 分鐘。然後添加苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基鏻六氟磷酸鹽 (2.40 g, 4.66 mmol)，並於 25°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 3-(9-溴-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮

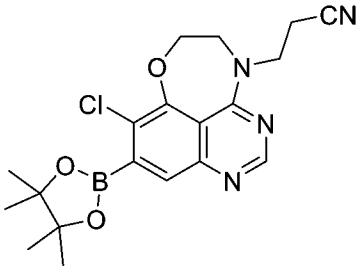
呯基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)丙醯胺（980.0 mg，2.63 mmol，產率 68.5%）。LC-MS：(ESI, m/z): 371.6 $[M+H]^+$.

【0555】 步驟 3：3-(9-溴-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呯基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)丙腈



【0556】 在氮氣下，於 25°C 下向 3-(9-溴-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呯基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)丙醯胺 (980.0 mg, 2.63 mmol) 於二氯甲烷 (15 mL) 中之溶液中添加 Burgess 試劑 (1.25 g, 5.27 mmol)。將所得溶液於 25°C 下攪拌一定時間。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 3-(9-溴-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呯基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)丙腈（900.0 mg，2.54 mmol，產率 96.5%）。LC-MS：(ESI, m/z): 353.6 $[M+H]^+$.

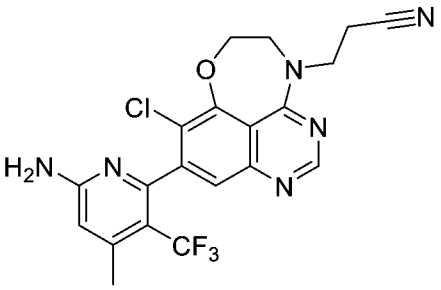
【0557】 步驟 4：3-(8-氯-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呯基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)丙腈



【0558】 在氮氣下，於 80°C 下在 12 小時內添加 3-(9-溴-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呯基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)丙腈 (600.0 mg, 1.70 mmol)、乙酸鉀 (333.0 mg, 3.3 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (124.1 mg, 0.17 mmol) 及 雙(頻哪醇)二硼 (1292.6 mg, 5.09 mmol) 於 1,4-二噁烷 (4 mL) 中之溶液。完成

後，在真空下濃縮溶劑。將反應混合物用二氯甲烷稀釋。過濾後，在減壓下濃縮濾液。將反應混合物用石油醚稀釋。過濾後，粗產物（800 mg，粗製）不經純化即直接用於下一步驟。LC-MS：(ESI, m/z): 400.7 $[M+H]^+$.

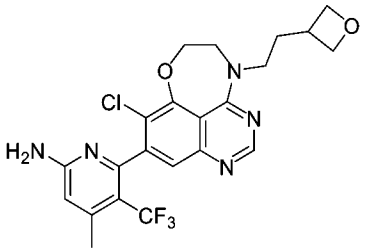
【0559】步驟 5：3-(9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)丙腈



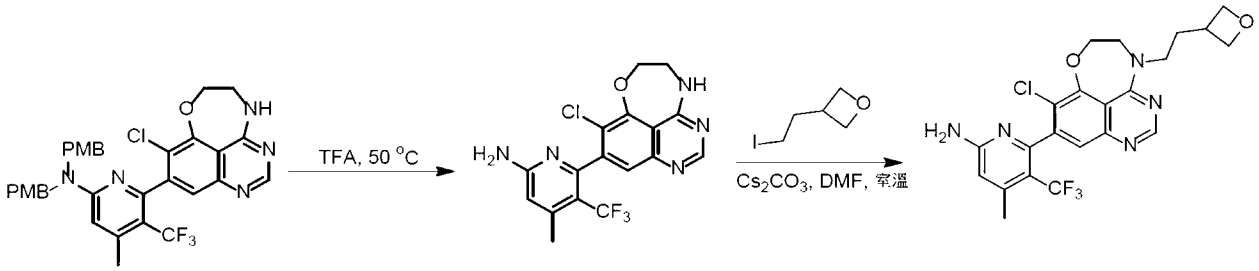
【0560】在氮氣下，於 80°C 下在 3 小時內添加 3-(8-氯-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)丙腈（800 mg，粗製）、雙(三苯基膦)氯化鈀(II) (2.7 mg, 0.01 mmol)、氟化鉀 (6.8 mg, 0.12 mmol) 及 6-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (135.0 mg, 0.53 mmol) 於乙腈 (10.0 mL) 及水 (2.0 mL) 中之溶液。完成後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋。將所得溶液用水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到粗物。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm 5um；移動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 在 10 分鐘內由 26% 增加至 56%；254 nm；RT1:9.50；以得到 3-(9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)丙腈（48.9 mg，0.11 mmol，產率 20.6%）。LC-MS：(ESI, m/z): 449.1 $[M+H]^+$.

【0561】 **實例 13**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6,*ppm*) δ 8.47 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.48 – 6.41 (m, 1H), 4.64 (d, J = 12.6, 5.1, 2.6 Hz, 2H), 4.22 – 3.93 (m, 4H), 2.98 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.35 (d, J = 2.1 Hz, 3H)

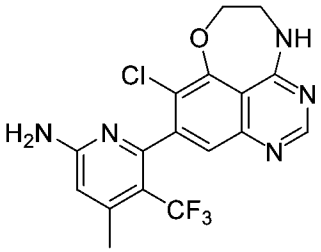
【0562】 **實例 14**：6-(8-氯-4-(2-(氧環丁烷-3-基)乙基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0563】 合成路線



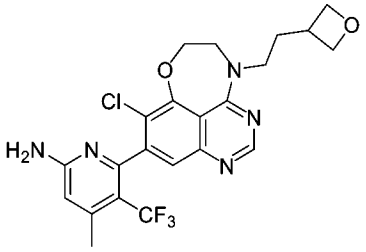
【0564】 步驟 1：6-(8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0565】 將 6-(8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (200.0 mg, 0.31 mmol) 於 2,2,2-三氟乙酸 (2 mL) 於 50°C 下攪拌 2 小時。將溶劑在真空下濃縮。藉由逆相急速層析法（使用乙腈/水 (50%)）純化殘餘物，以得到白色固體狀 6-(8-氯-5,6-二氫-4*H*-

[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(80.0 mg，0.20 mmol，產率 64.3%）。LC-MS：(ESI, m/z): 395.7 $[M+H]^+$.

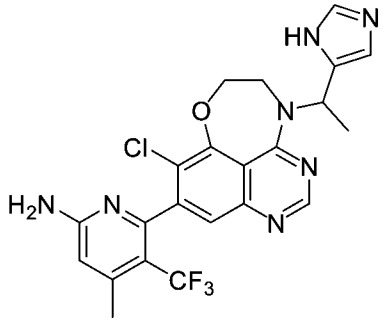
【0566】 步驟 2：6-(8-氯-4-(2-(氧環丁烷-3-基)乙基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



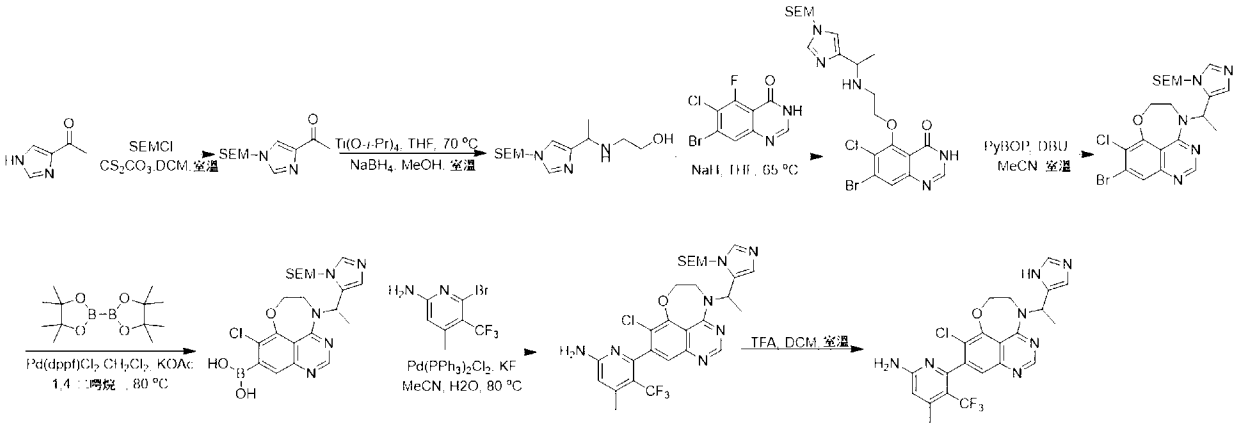
【0567】 將 6-(8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (50.0 mg, 0.12 mmol) 及碳酸銫 (82.3 mg, 0.24 mmol) 於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (1 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 5 分鐘。然後添加 3-(2-碘乙基)氧環丁烷 (53.5 mg, 0.24 mmol) 並於 25°C 下攪拌 3 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，其中使用以下條件：管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm 5um；移動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 7 分鐘內由 23% 增加至 53%；254 nm；RT1:6.5，以得到 6-(8-氯-4-(2-(氧環丁烷-3-基)乙基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（26.5 mg，0.05 mmol，產率 43.7%）。(ESI, m/z): 480.1 [M+H]+.

【0568】 **實例 14：** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.40 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.48 – 6.43 (m, 1H), 4.69 – 4.53 (m, 4H), 4.32 (d, J = 6.0, 1.6 Hz, 2H), 4.00 – 3.86 (m, 2H), 3.90 – 3.69 (m, 2H), 2.98 (d, J = 8.1, 6.3 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.10 – 1.99 (m, 2H)。

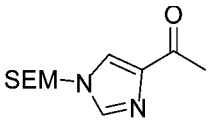
【0569】 **實例 15：** 6-(4-(1-(1*H*-咪唑-5-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0570】 合成路線

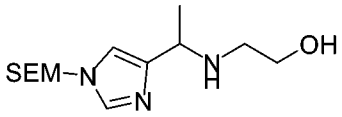


【0571】 步驟 1： 1-(1-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)乙-1-酮



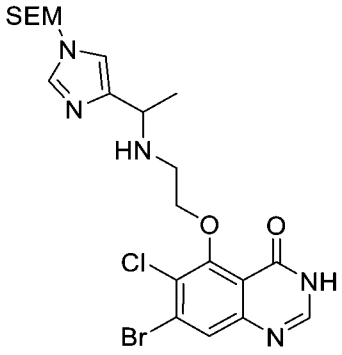
【0572】 將 1-(1*H*-咪唑-4-基)乙酮 (4.00 g, 36.30 mmol) 及碳酸銫 (23.60 g, 72.60 mmol) 於二氯甲烷 (50 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 5 分鐘。然後添加 2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基氯 (18.10 g, 108.90 mmol) 並於 25°C 下攪拌 12 小時。完成後，過濾後，在真空下濃縮濾液。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 1-(1-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)乙-1-酮（3.60 g，14.93 mmol，產率 41.2%）。LC-MS：(ESI, m/z): 241.4 $[M+H]^+$.

【0573】 步驟 2：2-((1-(1-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)乙基)胺基)乙-1-醇



【0574】將 1-(1-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)乙-1-酮 (3.60 g, 14.93 mmol) 及 2-胺基乙醇 (1.8 mL, 29.8 mmol) 及異丙醇鈦 (5.32 g, 18.76 mmol) 於四氫呋喃 (30 mL) 中之溶液於 70°C 下攪拌 12 小時。然後添加硼氫化鈉 (0.71 g, 18.76 mmol)，並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (1/1) 進行沖提，以得到黃色油狀 2-((1-(1-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)乙基)胺基)乙-1-醇（1.00 g，3.50 mmol，產率 56.1%）。LC-MS：(ESI, m/z): 286.5 $[M+H]^+$.

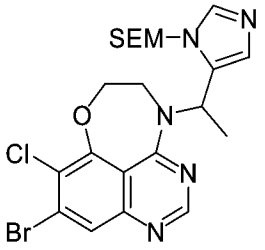
【0575】步驟 3：7-溴-6-氯-5-(2-((1-(1-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)乙基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



【0576】於 0°C 下，向 2-((1-(1-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)乙基)胺基)乙-1-醇 (1.23 g, 4.30 mmol) 於四氫呋喃 (15 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（345.9 mg，8.60 mmol，純度 60%）。然後添加 7-溴-6-氯-5-氟-3*H*-喹唑啉-4-酮 (600.0 mg, 2.10 mmol) 並於 0°C 下攪拌 5 分鐘。將所得溶液於 65°C 下攪拌 2 小時。完成後，將殘餘物用二氯甲烷溶解，並將 pH 用鹽酸調節至 7 至 8。將溶劑在真空下濃縮。藉由逆相急速層析法純化殘餘物（使用乙腈/水 (1/4)），以得到白色固體狀 7-溴-6-氯-5-(2-((1-(1-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-

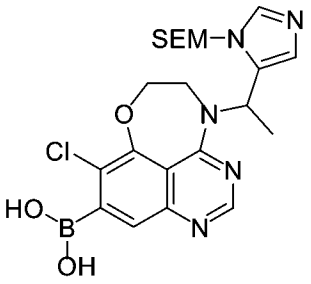
咪唑-4-基)乙基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮(840.0 mg，1.54 mmol，產率71.6%)。LC-MS：(ESI, m/z): 542.1 $[M+H]^+$.

【0577】步驟4：9-溴-8-氯-4-(1-(1-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-5-基)乙基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呯基[5,6,7-de]喹唑啉



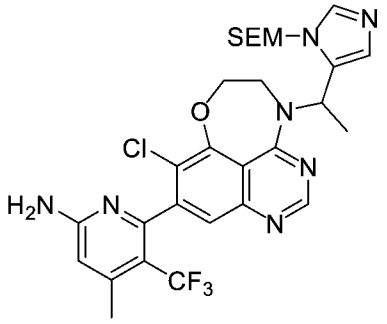
【0578】於25℃下，向7-溴-6-氯-5-(2-((1-(1-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-基)乙基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (820.0 mg, 1.51 mmol) 於乙腈 (10 mL) 中之溶液中添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (689.8 mg, 4.53 mmol) 及苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基鏻六氟磷酸鹽 (942.8 mg, 1.82 mmol)。然後將溶液於25℃下攪拌2小時。完成後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋。將所得溶液用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀9-溴-8-氯-4-(1-(1-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-5-基)乙基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呯基[5,6,7-de]喹唑啉（520.0 mg，0.99 mmol，產率65.6%）。LC-MS：(ESI, m/z): 524.9 $[M+H]^+$.

【0579】步驟5：(8-氯-4-(1-(1-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-5-基)乙基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呯基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)硼酸



【0580】 在氮氣下，將 9-溴-8-氯-4-(1-(1-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-5-基)乙基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉 (300.0 mg, 0.53 mmol)、乙酸鉀 (112.1 mg, 1.12 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II) 二氯甲烷複合物 (46.67 mg, 0.06 mmol) 及雙(頻哪醇)二硼 (435.4 mg, 1.73 mmol) 於 1,4-二噁烷 (3 mL) 中之溶液於 80°C 下攪拌 2 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。將反應混合物用二氯甲烷稀釋。過濾後，在真空下濃縮濾液，以得到粗產物（500 mg，粗製），其不經純化即直接用於下一步驟。LC-MS：(ESI, m/z): 489.8 $[M+H]^+$.

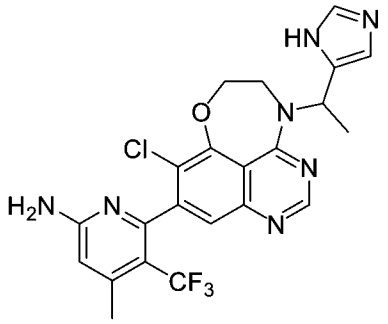
【0581】 步驟 6：6-(8-氯-4-(1-(1-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-5-基)乙基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0582】 在氮氣下，將 6-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (160.0 mg, 0.6 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈀(II) (44.0 mg, 0.06 mmol)、氟化鉀 (72.9 mg, 1.22 mmol) 及 (8-氯-4-(1-(1-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-5-基)乙基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)硼酸（800.0 mg，粗製）於乙腈 (5 mL) 及水 (1 mL) 中之溶液於 80°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋。將所得溶液用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 6-(8-氯-4-(1-(1-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-5-基)乙基)-5,6-二氫-

4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（210.0 mg，0.33 mmol，產率 54%）。LC-MS：(ESI, m/z): 620.1 $[M+H]^+$。

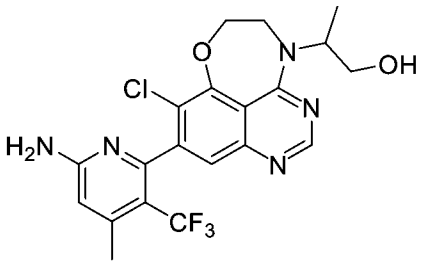
【0583】 步驟 7：6-(4-(1-(1*H*-咪唑-5-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



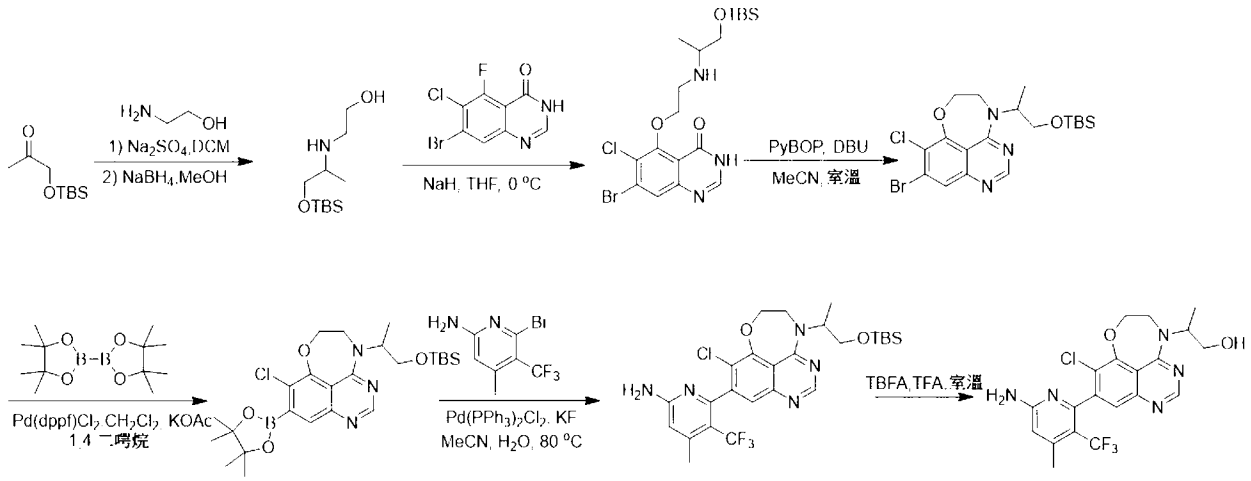
【0584】 將 6-(8-氯-4-(1-(1-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-5-基)乙基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (200.0 mg, 0.31 mmol) 於二氯甲烷 (1 mL) 及三氟乙酸 (1 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 2 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋。將所得溶液用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到粗物。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，其中使用下列條件：管柱：Xselect CSH OBD 管柱 30 × 150 mm 5um，n；移動相 A：水 (0.1% FA)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 8 分鐘內由 6% 增加至 19%；254/220 nm；RT1：7.15，10.35，以得到 6-(4-(1-(1*H*-咪唑-5-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（9.4 mg，0.01 mmol，產率 5.9%）。LC-MS：(ESI, m/z): 490.1 $[M+H]^+$.

【0585】 **實例 15**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 12.06 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.17 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 6.78 (s, 2H), 6.45 (d, 2H), 4.56 – 4.35 (m, 2H), 3.60 (d, 2H), 2.36 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

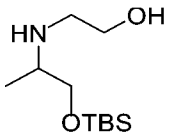
【0586】 **實例 16**：2-(9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)丙-1-醇



【0587】 合成路線



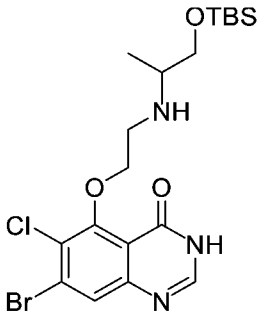
【0588】 步驟 1：2-[[2-[三級-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧-1-甲基-乙基]胺基]乙醇



【0589】 將 1-(三級-丁基二甲基甲矽烷基氧基)-2-丙酮 (4.50 g, 23.89 mmol) 及硫酸鈉 (6.79 g, 47.79 mmol) 於二氯甲烷 (50 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 5 分鐘。然後添加 2-胺基乙醇 (1.46 g, 23.89 mmol)，並於 25°C 下攪拌 2 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。粗產物將不經純化即直接用於下一步驟。然後將殘餘物及硼氫化鈉 (0.81 g, 21.39 mmol) 於甲醇 (0.5 mL) 中於 25°C 下攪拌 4 小時。完成後，將反應混合物之 pH 用鹽酸調節至 7 至 8。將溶劑在真空下濃縮。藉由矽膠

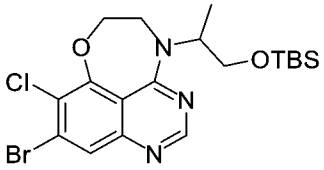
急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/ 甲醇(5/1) 進行沖提，以得到黃色油狀 2-[[2-[三級-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧-1-甲基-乙基]胺基]乙醇（2.9 g，12.42 mmol，產率 63.9%）。

【0590】 步驟 2：7-溴-5-(2-((1-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙-2-基)胺基)乙氧基)-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮



【0591】 將 2-[[2-[三級-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧-1-甲基-乙基]胺基]乙醇 (841.2 mg, 3.60 mmol) 及氫化鈉（288.3 mg，7.20 mmol，純度 60%）於四氫呋喃 (5.0 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌 5 分鐘。然後添加 7-溴-6-氯-5-氟-3*H*-喹唑啉-4-酮 (500.0 mg, 1.80 mmol) 並於 0°C 下攪拌 2 小時。完成後，將殘餘物用二氯甲烷溶解，並用鹽酸將 pH 調節至 7 至 8。將溶劑在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙腈/水 (5:1) 進行沖提，以得到白色固體狀 7-溴-5-(2-((1-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙-2-基)胺基)乙氧基)-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮（490.0 mg，0.99 mmol，產率 55.4%）。LC-MS：(ESI, m/z): 490.9 $[M+H]^+$.

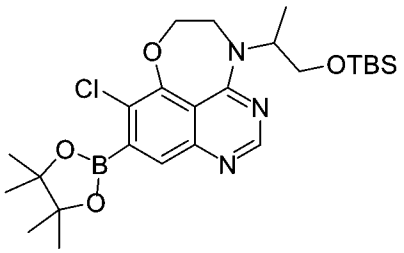
【0592】 步驟 3：9-溴-4-(1-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉



【0593】 將 7-溴-5-(2-((1-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙-2-基)胺基)乙氧基)-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮 (470.0 mg, 0.96 mmol) 及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十

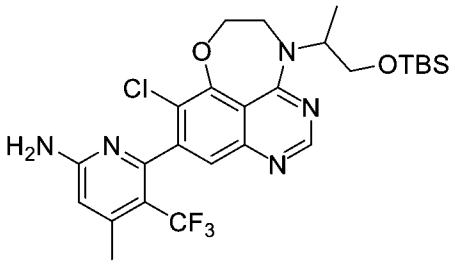
一碳-7-烯 (437.2 mg, 2.87 mmol) 於乙腈 (5.0 mL) 中之溶液於 25℃ 下攪拌 5 分鐘。然後添加苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基鏻六氟磷酸鹽 (597.7 mg, 1.15 mmol)，並於 25℃ 下攪拌 2 小時。完成後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋。將所得溶液用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 9-溴-4-(1-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉（340.0 mg，0.71 mmol，產率 75.1%）。LC-MS：(ESI, m/z): 472.9 $[M+H]^+$.

【0594】步驟 4：4-(1-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙-2-基)-8-氯-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉



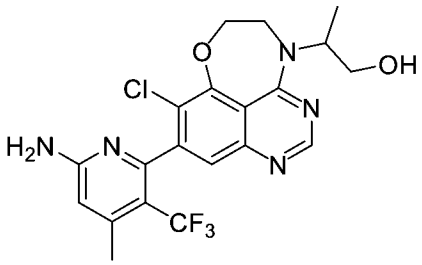
【0595】在氮氣下，將 9-溴-4-(1-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉 (340.0 mg, 0.72 mmol)、雙(頻哪醇)二硼 (547.7 mg, 2.16 mmol)、乙酸鉀 (141.1 mg, 1.4 mmol) 及 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (59.4 mg, 0.07 mmol) 於 1,4-二噁烷 (3.0 mL) 中之溶液於 80℃ 下攪拌 4 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。將反應混合物用二氯甲烷稀釋。過濾後，在減壓下濃縮濾液。將反應混合物用石油醚稀釋。過濾後，固體為粗產物（600 mg，粗製），其不經純化即直接用於下一步驟。LC-MS：(ESI, m/z): 520.2 $[M+H]^+$.

【0596】步驟 5：6-(4-(1-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0597】 在氮氣下，將 4-(1-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙-2-基)-8-氯-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉（600.0 mg，粗製）、6-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (250.0 mg, 0.98 mmol)、氟化鉀 (113.9 mg, 1.96mmol) 及雙(三苯基膦)氯化鈀(II) (68.8 mg, 0.1 mmol) 於乙腈 (0.5 mL) 及水 (0.1 mL) 中之溶液於 80°C 下攪拌 4 小時。完成後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋。將所得溶液用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (1/10) 進行沖提，以得到黃色固體狀 6-(4-(1-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（280.0 mg，0.49 mmol，產率 50.3%）。LC-MS：(ESI, m/z): 568.1 $[M+H]^+$.

【0598】 步驟 6：2-(9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)丙-1-醇

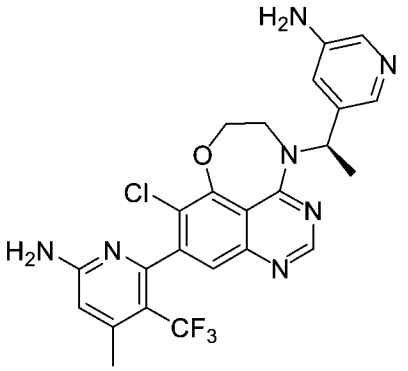


【0599】 將 6-(4-(1-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (240.0 mg, 0.43 mmol) 及四丁基氟化銨 (0.84 mL, 0.86 mmol) 於四氫呋喃 (3.0 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 8 小時。完成後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋。將所得溶

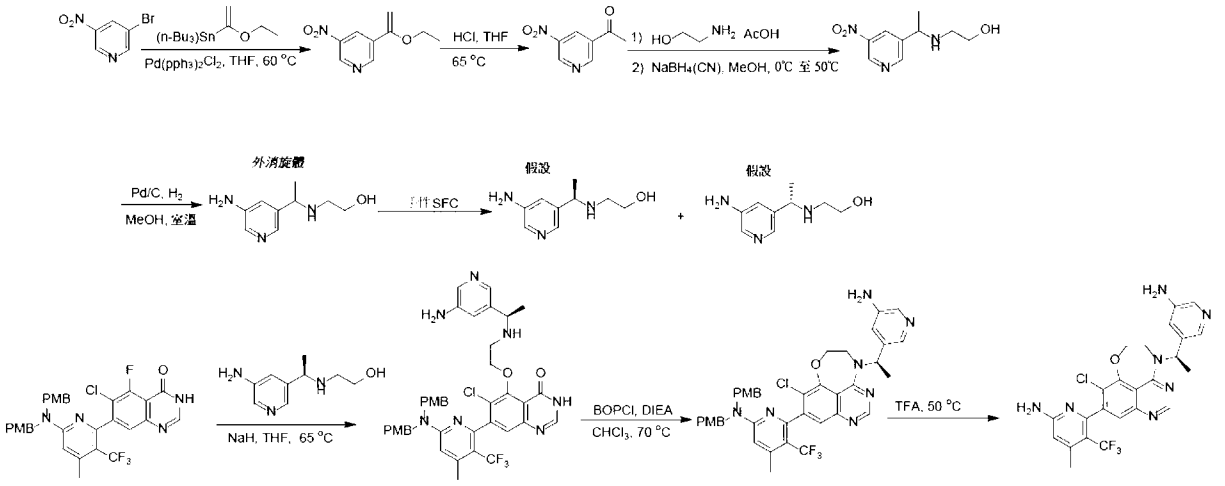
液用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇(5/1) 進行沖提，以得到粗產物。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，其中使用下列條件：管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm 5um；移動相 A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 23% 增加至 53% B；254 nm；RT1：8.5，以得到 2-(9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)丙-1-醇（56.0 mg，0.12 mmol，產率 29.2%）。LC-MS：(ESI, m/z): 454.1 $[M+H]^+$.

【0600】 **實例 16：** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.37 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.46 – 6.39 (m, 1H), 5.33 – 5.16 (m, 1H), 4.84 (d, J = 5.4, 1.9 Hz, 1H), 4.73 – 4.44 (m, 2H), 3.87 – 3.64 (m, 2H), 3.67 – 3.48 (m, 2H), 2.37 – 2.29 (m, 3H), 1.16 (d, J = 6.8, 1.9 Hz, 3H)。

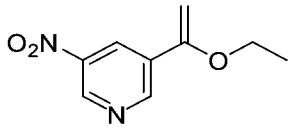
【0601】 **實例 17：** (*R*)-6-(4-(1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0602】 合成路線

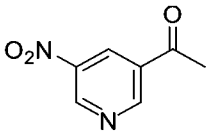


【0603】步驟 1：3-(1-乙氧基乙烯基)-5-硝基吡啶



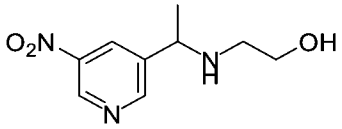
【0604】將 3-溴-5-硝基吡啶 (25.00 g, 123.16 mmol), 三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷 (88.96 g, 246.32 mmol) 及雙(三苯基膦)氯化鈀(II) (8.65 g, 12.32 mmol) 於四氫呋喃 (500 mL) 中之溶液於 60°C 下攪拌 6 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/石油醚 (1/10) 進行沖提，以得到黃色固體狀 3-(1-乙氧基乙烯基)-5-硝基吡啶(130 g，66.94 mmol，產率 54.4%)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 195.0 $[M+H]^+$

【0605】步驟 2：3-(1-乙氧基乙烯基)-5-硝基吡啶



【0606】將 3-(1-乙氧基乙烯基)-5-硝基-吡啶 (13.70 g, 70.55mmol) 及鹽酸 (25.72g, 705.49mmol) 於四氫呋喃 (150 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 3 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/石油醚 (1/10) 進行沖提，以得到黃色固體狀 3-(1-乙氧基乙烯基)-5-硝基吡啶(10.00 g，60.19 mmol，產率 85.3%) 。LC-MS：(ESI, m/z)：167.0 $[M+H]^+$

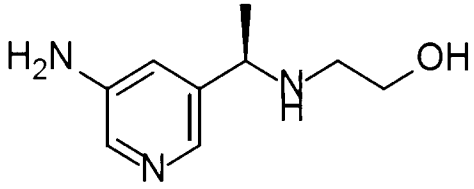
【0607】 步驟 3：2-((1-(5-硝基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙-1-醇



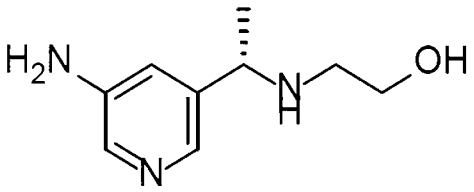
【0608】 將 2-胺基乙醇 (8.7 ml, 144.47 mmol)、1-(5-硝基-3-吡啶基)乙酮 (20.0 g, 120.39 mmol) 及乙酸 (0.69 ml, 12.04 mmol) 於甲醇 (50 ml) 中之溶液於室溫下攪拌 2 小時。然後添加氰基硼氫化鈉 (22.70 g, 361.16 mmol) 並於 0°C 下攪拌 3 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷(1:50) 進行沖提，以得到黃色固體狀 2-((1-(5-硝基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙-1-醇（12.10 g，57.28 mmol，產率 47.6%）。LC-MS：(ESI, m/z)：212.1 $[M+H]^+$

【0609】 步驟 4：(R)-2-((1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙-1-醇及 (S)-2-((1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙-1-醇

假設



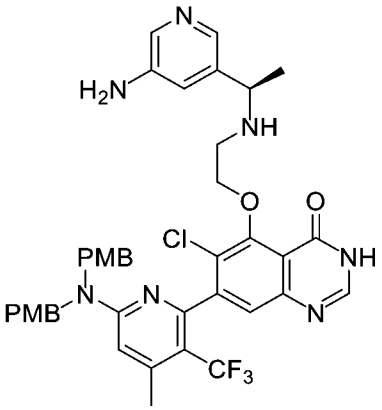
假設



【0610】 在氫氣下，將 2-((1-(5-硝基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙-1-醇 (7.00 g, 33.14 mmol) 及重餾出物 (10.00 g, 331.41 mmol) 於乙酸乙酯 (100mL) 中之溶液於室溫下攪拌 3 小時。完成後，過濾溶劑，在真空下濃縮濾液。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷(1/10) 進行沖提，以得到 4.2 g 粗產物。產物藉由手性製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：EnantioPak A1-5，2.12 × 25 cm，5 μm；移動相 A：CO2，移動相 B：MEOH (0.1% 2M NH3-MEOH)；流速：50 mL/min；梯度：等度 17% B；管柱溫度 (°C)：35；背壓 (bar)：100；波長：220 nm；RT1（分鐘）：4.54；RT2（分鐘）：6.02；樣品溶劑：MeOH-----製備；進樣體積：0.4 mL；運行次數：150，以得到黃色油狀 (R)-2-((1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)

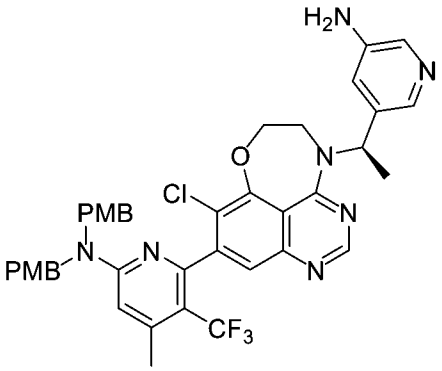
乙-1-醇（1.70 g，9.34 mmol，產率 28.2%）及黃色油狀 (S)-2-((1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙-1-醇（1.50 g，8.24 mmol，產率 24.8%）。

【0611】 步驟 5：(*R*)-5-(2-((1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮



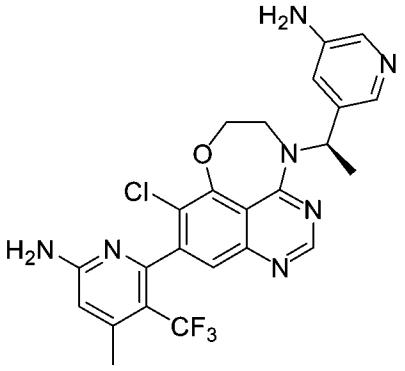
【0612】 將 (*R*)-2-((1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙-1-醇 (106.4 mg, 0.58 mmol) 及氫化鈉（58.7 mg，1.44 mmol，純度 60%）於四氫呋喃 (3.0 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌 5 分鐘。然後添加 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮 (300.0 mg, 0.58 mmol) 並於 65°C 下攪拌 1 小時。完成後，將殘餘物用二氯甲烷溶解，並用 1N 鹽酸將 pH 調節至 7 至 8。將溶劑在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到白色固體狀 (*R*)-5-(2-((1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮（280.0 mg，0.36 mmol，產率 73.9%）。LC-MS：(ESI, m/z): 774.2 $[M+H]^+$.

【0613】 步驟 6：(*R*)-6-(4-(1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0614】將 (*R*)-5-(2-((1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮 (270.0 mg, 0.35mmol) 及 *N,N*-二異丙基乙胺 (136.0 mg, 1.05 mmol)、雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (115.4 mg, 0.41 mmol) 於氯仿 (3.0 mL) 中之溶液於 70°C 下攪拌 1 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋。將所得溶液用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (*R*)-6-(4-(1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N,N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（190.0 mg，0.25 mmol，產率 72%）。LC-MS：(ESI, m/z): 756.2 $[M+H]^+$.

【0615】步驟 7：(*R*)-6-(4-(1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

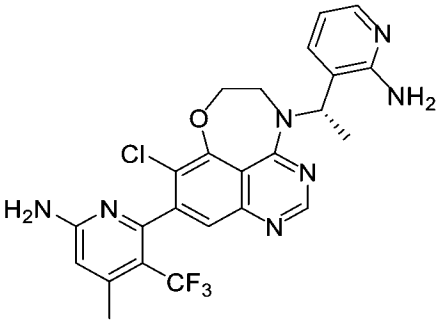


【0616】將 (*R*)-6-(4-(1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N,N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

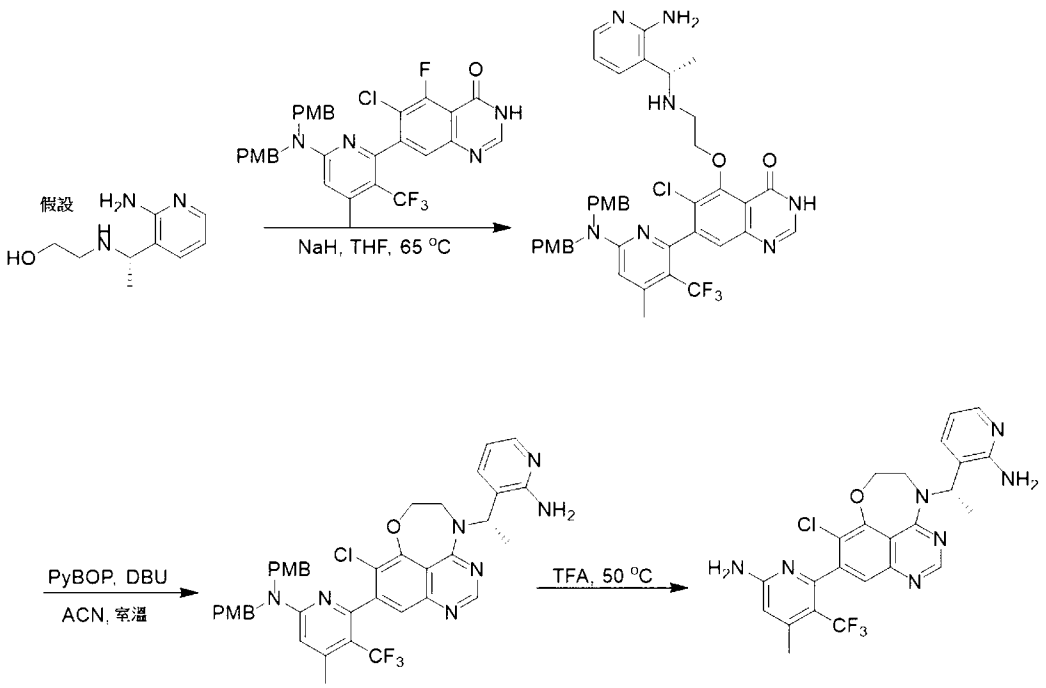
(180.0 mg, 0.24 mmol) 於三氟乙酸 (2.0 mL) 中之溶液於 25℃ 下攪拌 0.5 小時。完成後，將殘餘物用二氯甲烷溶解，並用 *N,N*-二異丙基乙胺將 pH 調節至 7 至 8。將溶劑在真空下濃縮。藉由逆相急速層析法純化殘餘物（使用乙腈/水 (1/1)），以得到粗產物。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：Xselect CSH OBD 管柱 30 × 150 mm 5um，n；移動相 A：水 (0.1% FA)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 8 分鐘內由 11% 增加至 27%，保持 27% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：6.12，以得到 (*R*)-6-(4-(1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（50.1 mg，0.09 mmol，產率 40.8%）。LC-MS：(ESI, m/z): 516.1 $[M+H]^+$.

【0617】 **實例 17：** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.47 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.93 – 7.73 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.63 – 6.49 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.64 – 4.36 (m, 2H), 3.70 (dt, *J* = 15.7, 7.7 Hz, 1H), 3.56 – 3.38 (m, 2H), 2.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 1.59 (dd, *J* = 7.1, 2.3 Hz, 3H)。

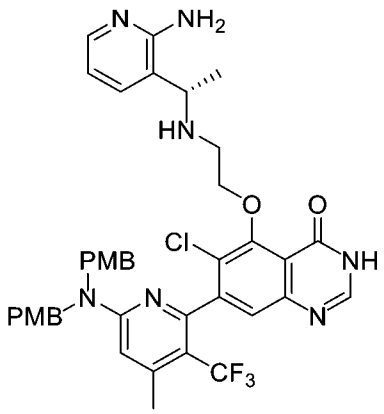
【0618】 **實例 18：** (S)-6-(4-(1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0619】 合成路線



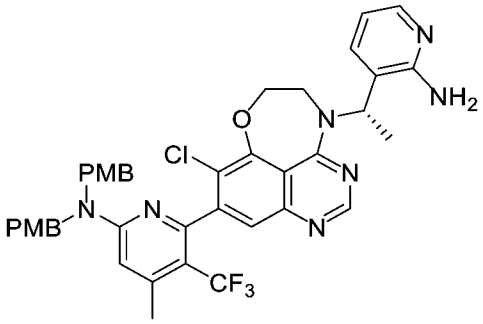
【0620】 步驟 1：(*S*)-5-(2-((1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮



【0621】 將 (*S*)-2-((1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙-1-醇 (266.0 mg, 1.45 mmol) 及氫化鈉（97.8 mg，2.40 mmol，純度 60%）於四氫呋喃 (3.0 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌 5 分鐘。然後添加 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮 (300.0 mg, 0.59 mmol) 並於 65°C 下攪拌 2 小時。完成後，將殘餘物用二氯甲烷溶解，並用鹽酸將 pH 調節至 7 至 8。將溶劑在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10:1) 進行沖提，以得到白色固體狀 (*S*)-5-(2-((1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-

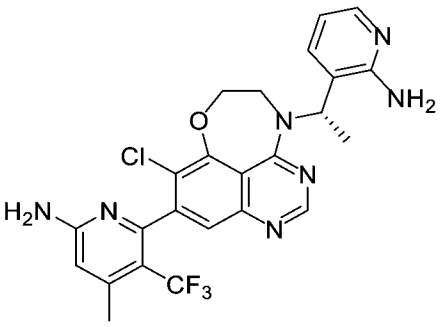
7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮（310.0 mg，0.40 mmol，產率 81.8%）。LC-MS：(ESI, m/z): 774.2 $[M+H]^+$.

【0622】 步驟 2：(*S*)-6-(4-(1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0623】 將 (*S*)-5-(2-((1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮 (310.0 mg, 0.4 mmol) 及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (182.8 mg, 1.23 mmol) 於氯仿 (3.0 mL) 中之溶液於 25℃ 下攪拌 5 分鐘。然後添加苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基鏻六氟磷酸鹽 (250.0 mg, 0.45 mmol)，並於 25℃ 下攪拌 2 小時。完成後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋。將所得溶液用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (*S*)-6-(4-(1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（160.0 mg，0.21 mmol，產率 52.8%）。LC-MS：(ESI, m/z): 756.2 $[M+H]^+$.

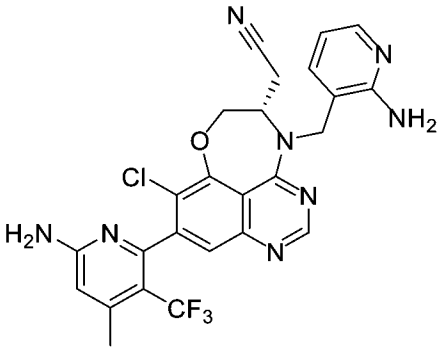
【0624】 步驟 3：(*S*)-6-(4-(1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



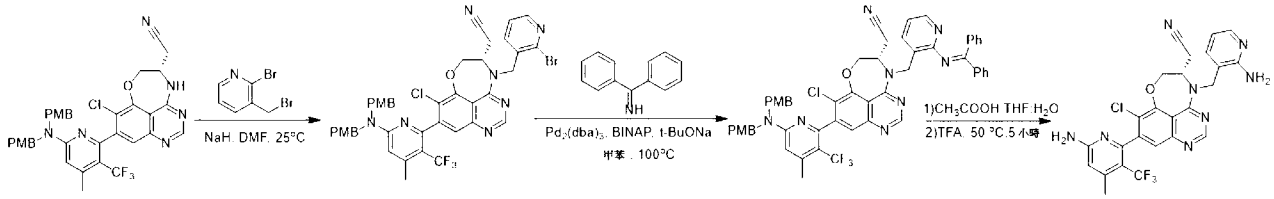
【0625】將 (*S*)-6-(4-(1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (160.0 mg, 0.25 mmol) 於三氟乙酸 (2.0 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 6 小時。完成後，將殘餘物用二氯甲烷溶解，並用 *N*,*N*-二異丙基乙胺將 pH 調節至 7 至 8。將溶劑在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (1/1) 進行沖提，以得到粗產物。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，19 × 250 mm，5um；移動相 A：水(10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：B 於 7 分鐘內由 48% 增加至 60%；254 nm；RT1：6.57，以得到 (*S*)-6-(4-(1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（51.8 mg，0.10 mmol，產率 47.5%）。LC-MS：(ESI, m/z): 516.2 $[M+H]^+$.

【0626】**實例 18**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6,*ppm*) δ 8.39 (s, 1H), 7.88 – 7.79 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.59 – 6.49 (m, 1H), 6.36 – 6.30 (m, 2H), 5.65 (d, *J* = 21.6 Hz, 2H), 4.50 – 4.31 (m, 1H), 4.25 – 4.11 (m, 1H), 3.64 – 3.47 (m, 1H), 3.34 – 3.25 (m, 1H), 2.23 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 1.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)

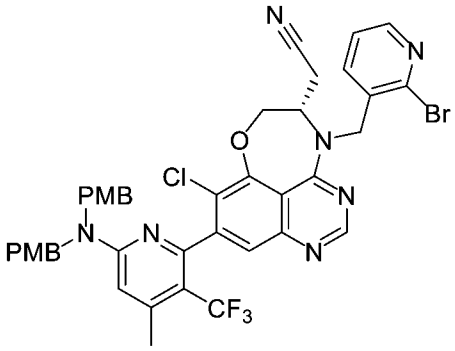
【0627】**實例 19**：(*S*)-2-(9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-5-基)乙腈



【0628】 合成路線



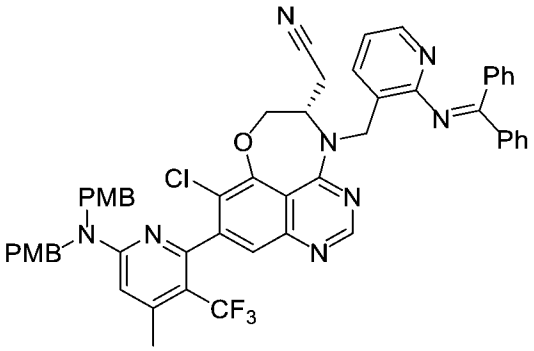
【0629】 步驟 1：(*S*)-2-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((2-溴吡啶-3-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-5-基)乙腈



【0630】 將 (*S*)-2-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-5-基)乙腈 (300.0 mg, 0.44 mmol) 及氫化鈉（35.6 mg，0.88 mmol，純度 60%）於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (3.0 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌 5 分鐘。然後添加 2-溴-3-(溴甲基)吡啶 (167.2 mg, 0.33 mmol)，並於 25°C 下攪拌 0.5 小時。完成後，將殘餘物用二氯甲烷溶解，並用鹽酸將 pH 調節至 7 至 8。將溶劑在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到粗產物。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：Xselect CSH OBD 管柱 30 × 150 mm 5um，n；移動相 A：

水 (0.1% FA)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 65% 增加至 83%，保持 83% B；波長：254 nm；RT1（分鐘）：7.55，以得到白色固體狀 (*S*)-2-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((2-溴吡啶-3-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-5-基)乙腈（170.0 mg，0.55 mmol，產率 60%）。LC-MS：(ESI, m/z): 845.1 $[M+H]^+$.

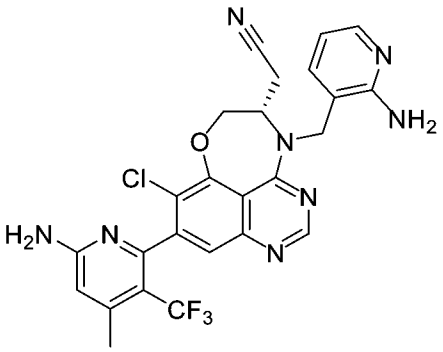
【0631】 步驟 2：(*S*)-2-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-4-((2-((二苯基亞甲基)胺基)吡啶-3-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-5-基)乙腈



【0632】 在氮氣下，於 100°C 下向 (*S*)-2-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((2-溴吡啶-3-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-5-基)乙腈 (150.0 mg, 0.18 mmol)、二苯基甲亞胺 (0.04 mL, 0.27 mmol)、1.1'-聯萘基-2.2'-二苯基膦 (22.1 mg, 0.04 mmol) 及三(二亞苄基丙酮)二鈀 (16.2 mg, 0.02 mmol) 於甲苯 (3 mL) 中之溶液中添加三級丁醇鈉 (34.1 mg, 0.35 mmol)。將所得溶液於 100°C 下攪拌 1 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋。將所得溶液用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到白色固體狀 (*S*)-2-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-4-((2-((二苯基亞甲基)胺基)吡啶-3-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧

氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-5-基)乙腈（65.0 mg，0.15 mmol，產率 50.1%）。LC-MS：(ESI, m/z): 945.4 $[M+H]^+$.

【0633】 步驟 3：(*S*)-2-(9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-5-基)乙腈

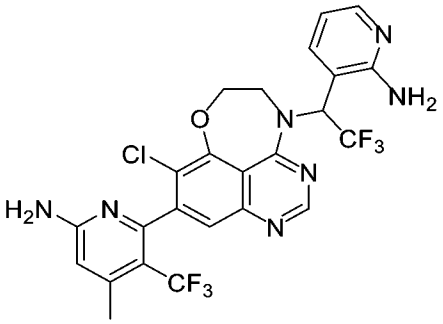


【0634】 將 (*S*)-2-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-4-((2-((二苯基亞甲基)胺基)吡啶-3-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-5-基)乙腈 (90.0 mg, 0.10 mmol) 於乙酸 (0.5 mL)、四氫呋喃 (0.5 mL) 及水 (0.1 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 1.5 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。粗產物將不經純化即直接用於下一步驟。將粗產物於三氟乙酸 (0.5 mL) 中於 50°C 下攪拌 5 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (5/1) 進行沖提，以得到粗物。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 7 分鐘內由 34% 增加至 64%，保持 64% B；波長：254 nm；RT1（分鐘）：6.5，以得到 (*S*)-2-(9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-5-基)乙腈（11.1 mg，0.02 mmol，產率 21.6%）。LC-MS：(ESI, m/z): 541.1 $[M+H]^+$.

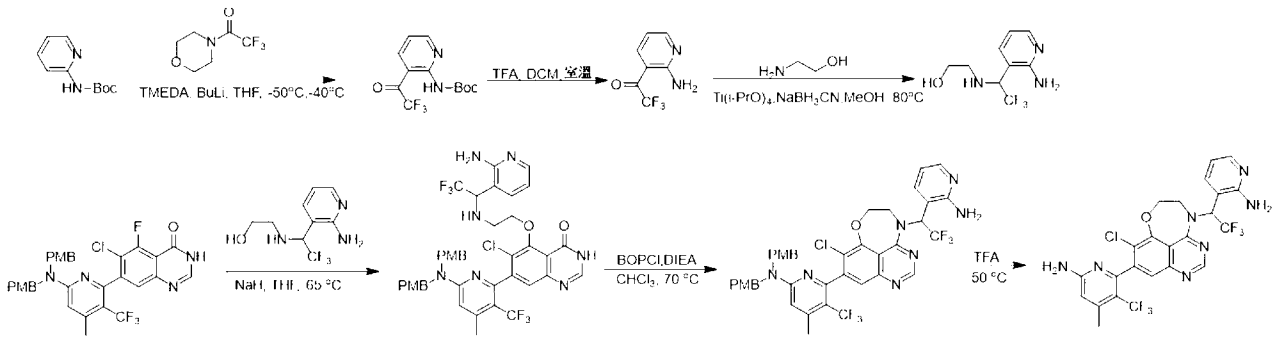
【0635】 **實例 19**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6,*ppm*) δ 8.16 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.75

(d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 6.58 – 6.47 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.11 – 4.87 (m, 2H), 4.58 – 4.44 (m, 1H), 4.33 – 4.15 (m, 2H), 2.96 – 2.82 (m, 1H), 2.81 – 2.67 (m, 1H), 2.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H)。

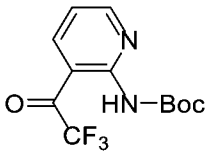
【0636】 **實例 20**：6-(4-(1-(2-胺基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0637】 合成路線



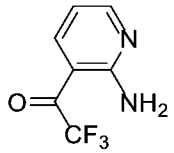
【0638】 步驟 1：(3-(2,2,2-三氟乙醯基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【0639】 在氮氣下，於 -50°C 下向吡啶-2-基胺甲酸三級-丁酯 (1.00 g, 5.15 mmol)、*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基乙二胺 (1.62 g, 13.90 mmol) 於四氫呋喃 (10.0 mL) 中之溶液中添加*正*丁基鋰（5.12 mL，12.87 mmol，2.5 M，於己烷中）。將所得溶液於 0°C 下攪拌 2 小時。然後添加 2,2,2-三氟-1-吡啶基乙-1-酮 (1.88 g, 10.30 mmol)，並於 -50°C 下攪拌 1 小時。將反應用氯化銨溶液淬滅。完成後，將反應混合物用

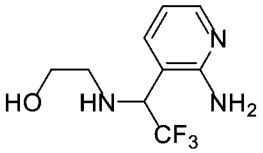
乙酸乙酯稀釋。將所得溶液用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (10/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (3-(2,2,2-三氟乙醯基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯（660.0 mg，2.27 mmol，產率 44.2%）。LC-MS：(ESI, m/z): 291.2 $[M+H]^+$.

【0640】 步驟 2：1-(2-胺基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮



【0641】 將 (3-(2,2,2-三氟乙醯基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (600.0 mg, 2.07 mmol) 於二氯甲烷 (5 mL) 及三氟乙酸 (1 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，在真空下濃縮反應混合物，用碳酸鈉調節至 pH 7 至 8。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋。將所得溶液用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (2/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (2-胺基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮（390.0 mg，1.78 mmol，產率 99.7%）。LC-MS：(ESI, m/z): 191.1 $[M+H]^+$.

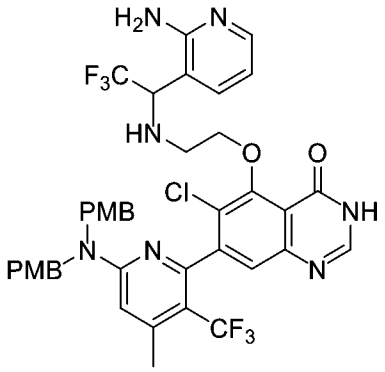
【0642】 步驟 3：2-((1-(2-胺基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)胺基)乙-1-醇



【0643】 將 -(2-胺基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮 (2.00 g, 10.52 mmol)、2-胺基乙-1-醇 (1.27 g, 21.04 mmol) 及鈦酸四丙酯 (8.46 g, 31.56 mmol) 於甲醇 (20.00 mL) 中之溶液於 80°C 下攪拌 16 小時。然後添加氰基硼氫化鈉 (1.32 g, 21.04 mmol) 並於 80 °C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應用水淬滅。將溶劑在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (1/10) 進行沖提，以得到白色

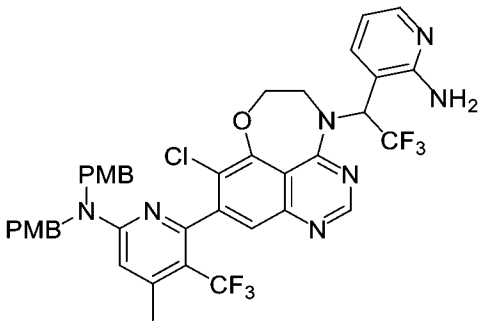
固體狀 2-((1-(2-胺基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)胺基)乙-1-醇（1.00 g，4.25 mmol，產率 40.4%）。LC-MS：(ESI, m/z): 235.2 $[M+H]^+$.

【0644】 步驟 4：5-(2-((1-(2-胺基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮



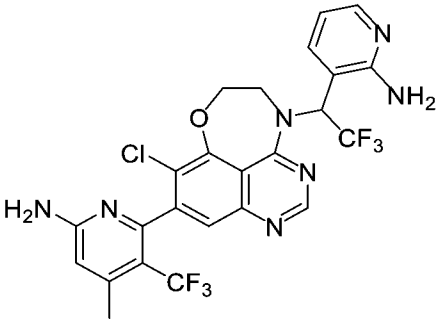
【0645】 將 2-((1-(2-胺基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)胺基)乙-1-醇 (383.7 mg, 1.63mmol) 及氫化鈉（97.8 mg，2.45 mmol，純度 60%）於四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌 5 分鐘。然後添加 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮 (500.0 mg, 0.82 mmol) 並於 65°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用鹽酸調節至 pH 7 至 8。將溶劑在真空下濃縮。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋。將所得溶液用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 5-(2-((1-(2-胺基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮（300.0 mg，0.36 mmol，產率 44.4%）。LC-MS：(ESI, m/z): 828.2 $[M+H]^+$.

【0646】 步驟 5：6-(4-(1-(2-胺基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0647】將 5-(2-((1-(2-胺基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮 (120.0 mg, 0.14 mmol) 及 *N*,*N*-二異丙基乙胺 (56.5 mg, 0.43 mmol)、雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (73.6 mg, 0.29 mmol) 於氯仿 (1.50 mL) 中之溶液於 70°C 下攪拌 48 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋。將所得溶液用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 6-(4-(1-(2-胺基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（28.0 mg，0.03 mmol，產率 23.9%）。LC-MS：(ESI, m/z): 810.2 $[M+H]^+$.

【0648】步驟 6：6-(4-(1-(2-胺基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

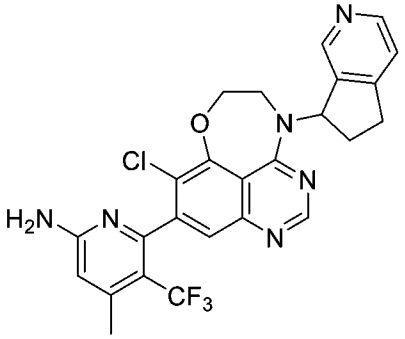


【0649】將 6-(4-(1-(2-胺基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (28.0 mg, 0.03 mmol) 於三氟乙酸 (0.5 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 4

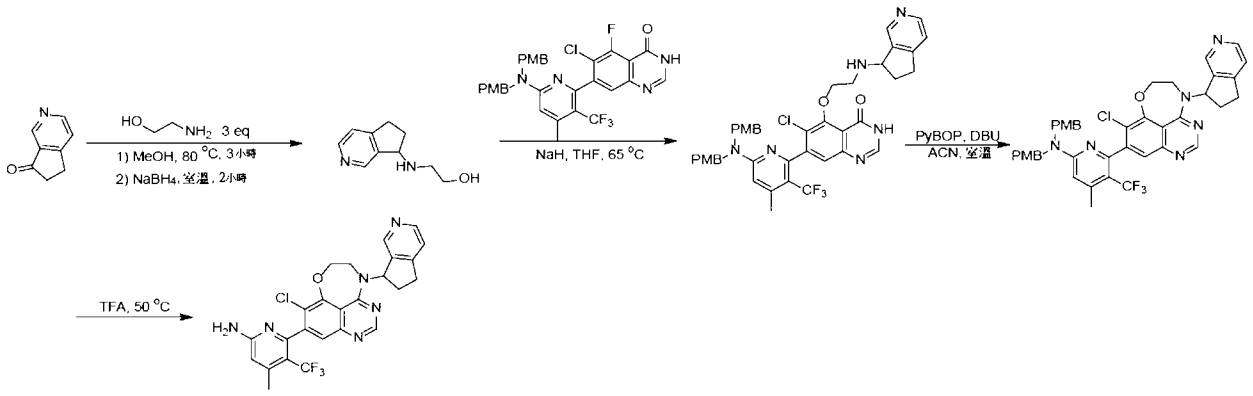
小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (12/1) 進行沖提，以得到 27 mg 粗產物。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，19 × 250 mm，5um；移動相 A：水 (10 mmoL/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：B 於 7 分鐘內由 48% 增加至 60%；254 nm；RT1：6.57，以得到 6-(4-(1-(2-胺基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（4.0 mg，0.007 mmol，產率 0.5%）。LC-MS：(ESI, m/z): 569.9 $[M+H]^+$.

【0650】 **實例 20**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6, *ppm*) δ 8.65 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.10 (dt, *J* = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.51 – 7.28 (m, 2H), 6.84 – 6.66 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 5.90 (d, *J* = 19.1 Hz, 2H), 4.69 – 4.33 (m, 2H), 3.87 – 3.48 (m, 2H), 2.36 (s, 3H)。

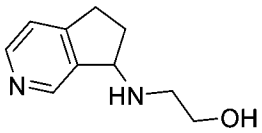
【0651】 **實例 21**：6-(8-氯-4-(6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-7-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0652】 合成路線

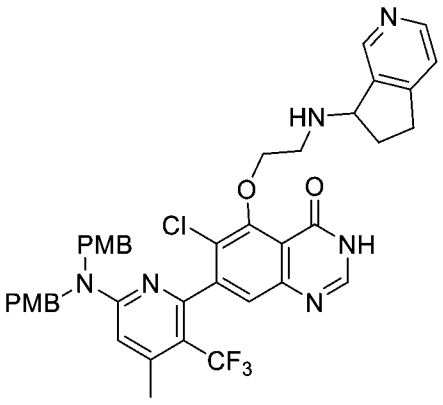


【0653】 步驟 1：2-((6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-7-基)胺基)乙-1-醇



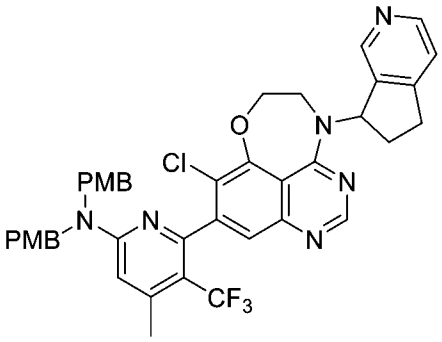
【0654】 將 5,6-二氫環戊*[c]*吡啶-7-酮 (2.0 g, 15.02 mmol)、2-胺基乙醇 (2.7 mL, 45.06 mmol) 及四異丙基鈦酸酯 (12.8 g, 45.06 mmol) 於甲醇 (20 mL) 中之溶液於 80°C 下攪拌 3 小時。然後添加硼氫化鈉 (1.1 g, 30.04 mmol) 並於 25°C 下攪拌 2 小時。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (1/1) 進行沖提，以得到黑色油狀 2-(6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-7-基胺基)乙醇（1.1 g，6.12 mmol，產率 40.8%）。LC-MS：(ESI, m/z)：179.1 $[M+H]^+$。

【0655】 步驟 2：7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-(2-((6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-7-基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



【0656】向 2-(6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-7-基胺基)乙醇 (232.6 mg, 1.31 mmol) 於四氫呋喃 (2 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（156.6 mg，3.92 mmol，純度 60%），並於 0°C 下攪拌 0.5 小時。然後添加 7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-5-氟-3*H*-喹唑啉-4-酮 (400.0 mg, 0.65 mmol)，並於 65°C 下攪拌 0.5 小時。完成後，將反應混合物用鹽酸調節至 pH = 7，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-(2-((6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-7-基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（400.0 mg，0.50 mmol，產率 77.9%）。LC-MS：(ESI, m/z): 771.3 $[M+H]^+$.

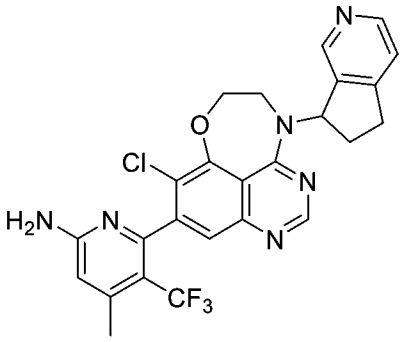
【0657】步驟 3：6-(8-氯-4-(6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-7-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0658】向 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-(2-((6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-7-基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (350.0 mg, 0.45 mmol) 及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (0.2 mL, 1.82 mmol) 於乙腈 (3 mL) 中之溶液中添加苯并三唑-1-基氧三(二甲胺基)鏻六氟磷酸鹽 (307.0 mg, 0.59 mmol)，將混合物於室溫下攪拌 1 小時。完成後，在真空下濃縮反應混合物並藉由逆相層析法（乙腈 0-40/0.1% NH_4HCO_3 水溶液）進行純化，以得到黃色固體狀 6-(8-氯-4-(6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-7-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基

[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（280.0 mg，0.31 mmol，產率 70.4%）。LC-MS：(ESI, *m*/*z*)：753.2 $[M+H]^+$。

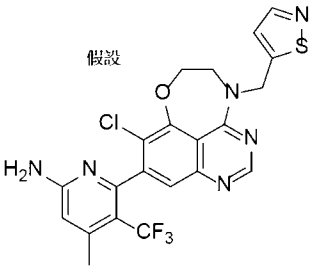
【0659】 步驟 4：6-(8-氯-4-(6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-7-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



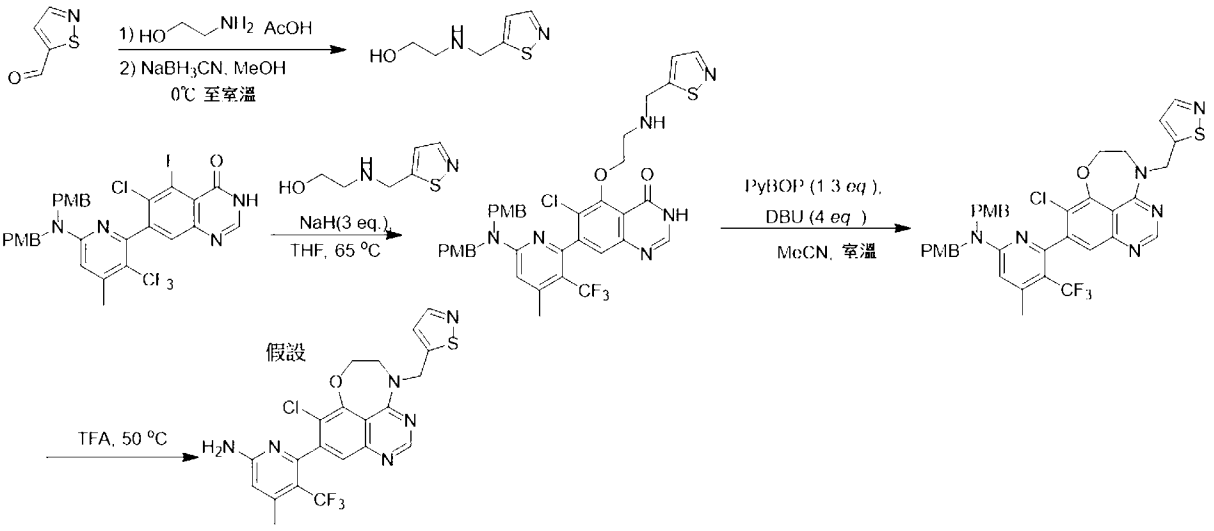
【0660】 將 6-(8-氯-4-(6,7-二氫-5*H*-環戊[c]吡啶-7-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (150.0 mg, 0.20 mmol) 於 2,2,2-三氟乙酸 (4 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 8 小時。完成後，將混合物在真空下濃縮並藉由製備型 HPLC 進行純化，其中使用以下條件：（管柱：YMC-Actus Triart C18 ExRS，30 × 250 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 15% 增加至 33%；254/220 nm；RT：10.38 分鐘），以得到 6-(8-氯-4-(6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-7-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（9.5 mg，0.017 mmol，產率 8.9%）。LC-MS：(ESI, *m*/*z*)：513.2 $[M+H]^+$。

【0661】 **實例 21**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.50 – 8.42 (m, 3H), 7.37 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.90 – 6.83 (m, 1H), 6.74 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.63 – 4.41 (m, 2H), 3.68 – 3.45 (m, 2H), 3.07 – 2.92 (m, 2H), 2.57 – 2.47 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.13 – 1.03 (m, 1H)。

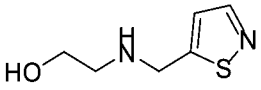
【0662】 **實例 22**：6-(8-氯-4-(異噻唑-5-基甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呯基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0663】 合成路線

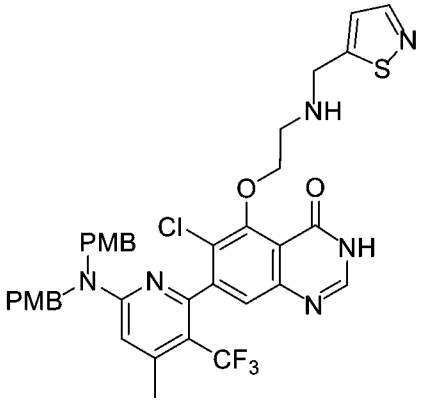


【0664】 步驟 1：2-((異噻唑-5-基甲基)胺基)乙-1-醇



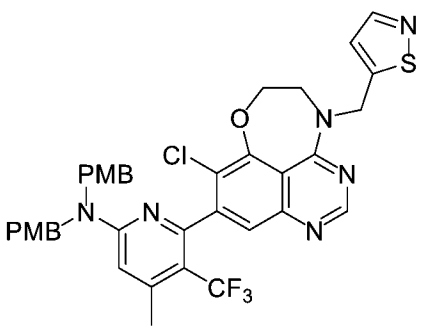
【0665】 將異噻唑-5-甲醛 (2.00 g, 17.68 mmol)、2-胺基乙醇 (2 mL, 35.35 mmol) 及乙酸 (0.1 mL, 1.77 mmol) 於甲醇 (10 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 0.5 小時。然後添加氰基硼氫化鈉 (2.22 g, 35.35 mmol) 並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用水淬滅 (0.5 mL) 並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/ 甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 2-((異噻唑-5-基甲基)胺基)乙-1-醇（870.3 mg，5.10 mmol，產率 28.9%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：159.1 $[M+H]^+$。

【0666】 步驟 2：7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-(2-((異噻唑-5-基甲基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



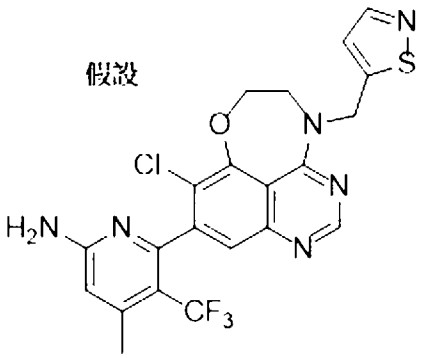
【0667】 向 2-((異噻唑-5-基甲基)胺基)乙-1-醇 (206.4 mg, 1.31 mmol) 於四氫呋喃 (4 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（156.6 mg，3.92 mmol，純度 60%），並於 25°C 下攪拌 0.5 小時。然後添加 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮 (400.0 mg, 0.65 mmol) 並於 65°C 下攪拌 2 小時。用飽和氯化銨溶液淬滅反應。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-(2-((異噻唑-5-基甲基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（690.0 mg，0.63 mmol，產率 96.8%）。LC-MS：(ESI, *m*/*z*)：751.2 $[M+H]^+$。

【0668】 步驟 3：6-(8-氯-4-(異噻唑-5-基甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0669】向 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-(2-((異噻唑-5-基甲基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (660.0 mg, 0.88 mmol) 及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (0.5 mL, 3.51 mmol) 於乙腈 (6 mL) 中之溶液中添加苯并三唑-1-基氧三(二甲胺基)鏻六氟磷酸鹽 (594.3 mg, 1.14 mmol)，並於 25°C 下攪拌 3 小時。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 6-(8-氯-4-(異噻唑-5-基甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（229.0 mg，0.29 mmol，產率 33.7%）。LC-MS：(ESI, *m*/*z*)：733.2 $[M+H]^+$。

【0670】步驟 4：6-(8-氯-4-(異噻唑-5-基甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

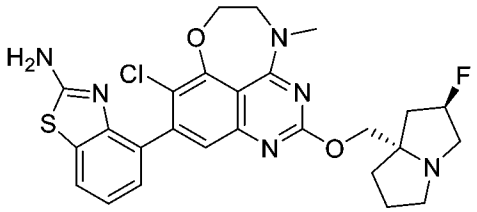


【0671】將 6-(8-氯-4-(異噻唑-5-基甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (279.0 mg, 0.38 mmol) 於 2,2,2-三氟乙酸 (0.5 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 8 小時。在真空下去除溶劑。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：（管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，19 × 250 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：甲醇；流速：25 mL/min；梯度：B 於 7 分鐘內由 60% 增加至 85%；254 nm；RT：5.6 分鐘），以得到 6-(8-氯-4-(異噻唑-5-基甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮

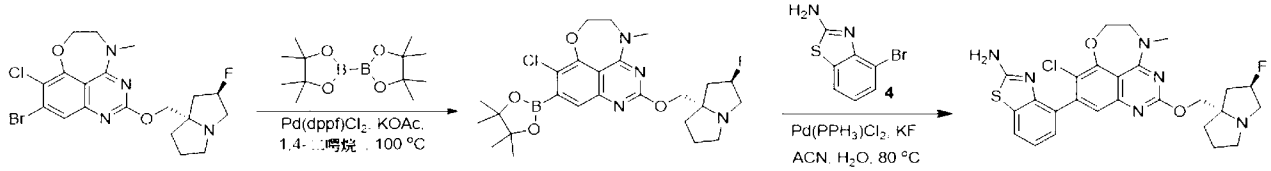
呯基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（23.7 mg，0.04 mmol，產率 12.6%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：493.1 $[M+H]^+$。

【0672】 **實例 22**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.60 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.67 – 4.53 (m, 2H), 4.13 – 3.94 (m, 2H), 2.36 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H)。

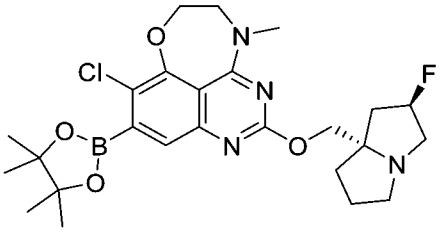
【0673】 **實例 23**：4-(8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呯基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)苯并[*d*]噻唑-2-胺



【0674】 合成路線



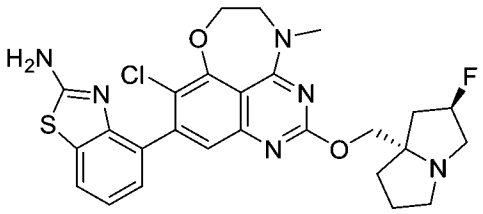
【0675】 步驟 1：8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呯基[5,6,7-*de*]喹唑啉



【0676】 在氮氣下，將 9-溴-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呯基[5,6,7-de]喹唑啉 (986.0 mg, 2.09 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼戊環) (2653.7 mg, 10.40 mmol)、乙酸鉀 (615.3 mg, 6.27 mmol) 及 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)

(155.0 mg, 0.21 mmol) 於 1,4-二噁烷 (6 mL) 中之溶液於 100°C 下攪拌 2 小時。完成後，在真空下濃縮反應混合物。將混合物過濾並用二氯甲烷洗滌。在減壓下濃縮濾液。將粗物（1.2 g，粗製）直接使用而不經進一步純化。LC-MS：(ESI, m/z)：519.2 $[M+H]^+$。

【0677】 步驟 2：4-(8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)苯并[*d*]噻唑-2-胺

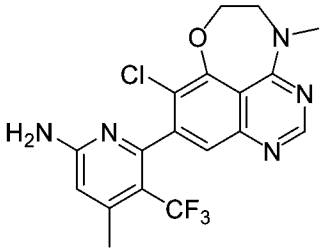


【0678】 在氮氣下，將 8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉（900.0 mg，粗製）、4-溴-1,3-苯并噻唑-2-胺 (139.1 mg, 0.61 mmol)、氟化鉀 (70.5 mg, 1.21 mmol) 及雙(三苯基膦)氯化鈀(II) (42.7 mg, 0.06 mmol) 於乙腈 (5 mL) 及水 (1 mL) 中之溶液於 80°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋並用水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由製備型 TLC 純化殘餘物（使用二氯甲烷/甲醇 (20/1)），以得到粗產物。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：（管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm 5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：B 於 7 分鐘內由 32% 增加至 62%；254 nm；RT1：6.5 分鐘），以得到 4-(8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)苯并[*d*]噻唑-2-胺（48.1 mg，0.085 mmol，產率 14.1%）。LC-MS：(ESI, m/z): 541.2 $[M+H]^+$.

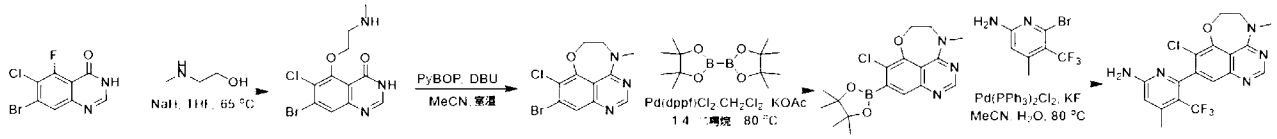
【0679】 **實例 23:** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.70 (dd, J = 6.7, 2.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.13 – 7.06 (m, 3H), 5.26 (d, J = 55.1 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 5.8,

2.8 Hz, 2H), 4.05 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 9.7, 7.1 Hz, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.11 – 3.08 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.86 – 2.78 (m, 1H), 2.14 – 1.99 (m, 3H), 1.84 – 1.76 (m, 3H)。

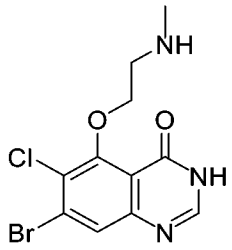
【0680】 **實例 24**：6-(8-氯-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0681】 合成路線

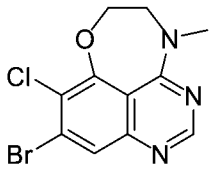


【0682】 步驟 1：7-溴-6-氯-5-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹唑啉-4(*3H*)-酮



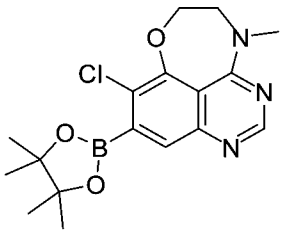
【0683】 將 2-(甲基胺基)乙醇 (1.38 g, 18.38 mmol) 及氫化鈉（735.1 mg，18.3 mmol，純度 60%）於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 0.5 小時。然後添加 7-溴-6-氯-5-氟-3*H*-喹唑啉-4-酮 (1.7 g, 6.13 mmol)，並於 65°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用 1 M 鹽酸 (5 mL) 淬滅。將溶劑在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1/10) 進行沖提，以得到黃色固體狀 7-溴-6-氯-5-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹唑啉-4(*3H*)-酮（2.10 g，5.49 mmol，產率 89.7%）。LC-MS：(ESI, m/z)：332.1 $[M+H]^+$

【0684】 步驟 2：9-溴-8-氯-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉



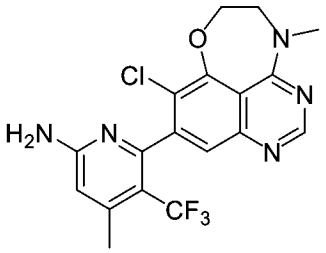
【0685】 向 7-溴-6-氯-5-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹唑啉-4(*3H*)-酮 (2.10 g, 6.31 mmol) 及苯并三唑-1-基氧三(二甲胺基)鏻六氟磷酸鹽 (4.93 g, 9.47 mmol) 於乙腈 (10 mL) 中之溶液中添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (2.88 g, 18.94 mmol)，將混合物於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由逆相層析法（乙腈 50-54/0.1% FA 水溶液）純化所得殘餘物，以得到黃色固體狀 9-溴-8-氯-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉（1.50 g，4.61 mmol，產率 73.1%）。LC-MS：(ESI, m/z)：314.0 $[M+H]^+$

【0686】 步驟 3：8-氯-4-甲基-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉



【0687】 在氮氣下，將 9-溴-8-氯-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉 (800.0 mg, 2.5 mmol)、雙(頻哪醇)二硼 (1.29 g, 5.09 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (188.6 mg, 0.2 mmol) 及乙酸鉀 (498.4 mg, 5.0 mmol) 於 1,4-二噁烷 (8 mL) 中之混合物於 100°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應混合物過濾並用乙酸乙酯洗滌。在減壓下濃縮濾液。將粗產物（1.2 g，粗製）直接使用而不經進一步純化。LC-MS：(ESI, m/z)：362.1 $[M+H]^+$

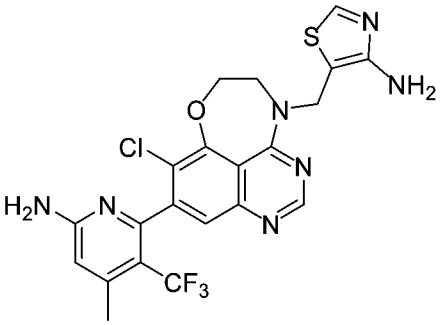
【0688】 步驟 4：6-(8-氯-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



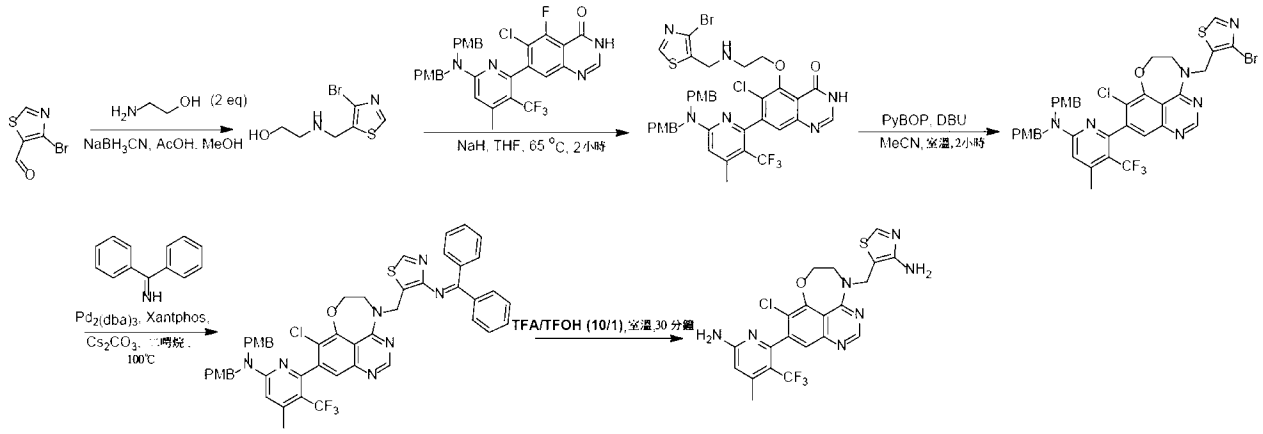
【0689】 在氮氣下，將 8-氯-4-甲基-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉（2.20 g，粗製）、6-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (620.6 mg, 2.4 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈀(II) (427.0 mg, 0.6 mmol) 及氟化鉀 (705.6 mg, 12.1 mmol) 於乙腈 (10 mL) 及水 (2 mL) 中之溶液於 80°C 下攪拌 1 小時。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由逆相層析法（乙腈 40-45/0.1% TFA 水溶液）純化所得殘餘物，以得到粗產物。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：（管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30×150mm 5um；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 7 分鐘內由 33% 增加至 63%；254 nm；RT：6.33 分鐘），以得到 6-(8-氯-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（77.6 mg，0.1 mmol，產率 3.1%）。LC-MS：(ESI, m/z)：410.1 $[M+H]^+$

【0690】 **實例 24：** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.43 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.48 – 6.42 (m, 1H), 4.72 – 4.52 (m, 2H), 4.06 – 3.85 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.40 – 2.32 (m, 3H)。

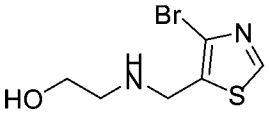
【0691】 **實例 25：** 5-((9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)甲基)噻唑-4-胺



【0692】 合成路線

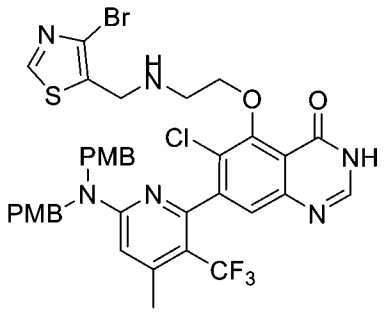


【0693】 步驟 1：2-(((4-溴噻唑-5-基)甲基)胺基)乙-1-醇



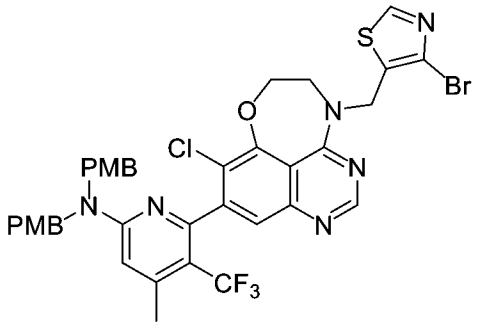
【0694】 向 2-胺基乙醇 (200 mg, 3.27 mmol) 於甲醇 (15 mL) 中之混合物中添加乙酸 (2.00 g, 33.31 mmol) 及 4-溴-1,3-噻唑-5-甲醛 (500 mg, 2.60 mmol)，將混合物於 60°C 下攪拌 1 小時。然後於室溫下添加氰基硼氫化鈉 (325 mg, 5.17 mmol) 並攪拌 1 小時。在真空下去除溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (93:7) 進行沖提，以得到黃色固體狀 2-(((4-溴噻唑-5-基)甲基)胺基)乙-1-醇（550 mg，2.31 mmol，產率 89.1%）。LCMS (ESI, m/z): 236.8 $[M+H]^+$

【0695】 步驟 2：7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-(2-(((4-溴噻唑-5-基)甲基)胺基)乙氧基)-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮



【0696】 將 2-(((4-溴噻唑-5-基)甲基)胺基)乙-1-醇 (240 mg, 1.01 mmol)、7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-5-氟-3*H*-喹唑啉-4-酮 (400 mg, 0.65 mmol) 及氫化鈉（80 mg，2.00 mmol，純度 60%）於四氫呋喃 (10 mL) 中之混合物於 65°C 下攪拌 4 小時。將所得溶液用水淬滅，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-(2-(((4-溴噻唑-5-基)甲基)胺基)乙氧基)-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮（460 mg，0.55 mmol，產率 84.9%）。LCMS (ESI, m/z): 831.1 $[M+H]^+$.

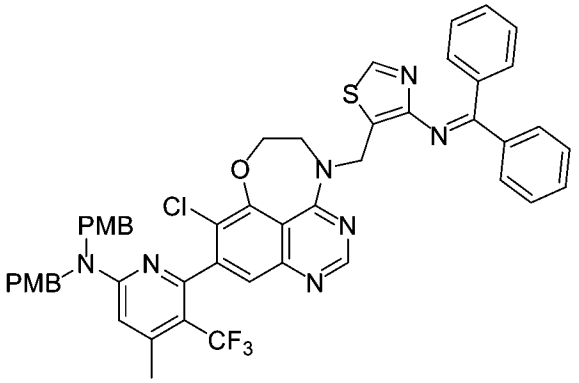
【0697】 步驟 3：6-(4-((4-溴噻唑-5-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0698】 向 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-(2-(((4-溴噻唑-5-基)甲基)胺基)乙氧基)-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮 (460 mg, 0.55 mmol) 於乙腈 (8 mL) 中之混合物中添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (258 mg, 1.69 mmol) 及苯并三唑-1-基氧三(二甲胺基)鏻六氟磷酸鹽 (450 mg, 0.86

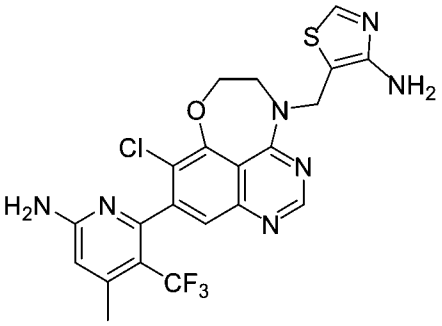
mmol)，並將混合物於室溫下攪拌 1 小時。將所得溶液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (1/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 6-(4-((4-溴噻唑-5-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（400.0 mg，0.49 mmol，產率 88.9%）。LCMS (ESI, m/z): 813.1 $[M+H]^+$

【0699】 步驟 4：6-(8-氯-4-((4-((二苯基亞甲基)胺基)噻唑-5-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0700】 在氮氣下，將 6-(4-((4-溴噻唑-5-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (400 mg, 0.49 mmol)、二苯甲酮亞胺 (160 mg, 0.88 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈀 (50 mg, 0.05 mmol)、1.1'-聯萘基-2.2'-二苯基膦 (62 mg, 0.10 mmol) 及三級丁醇鈉 (100 mg, 1.04 mmol) 於甲苯 (8 mL) 中之混合物於 100°C 下攪拌 2 小時。將所得溶液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (1/1) 進行沖提，以得到棕色固體狀 6-(8-氯-4-((4-((二苯基亞甲基)胺基)噻唑-5-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（260.0 mg，0.28 mmol，產率 57.9%）。LCMS (ESI, m/z): 912.3 $[M+H]^+$

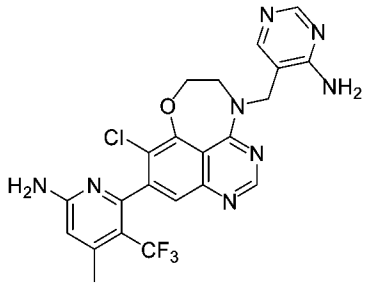
【0701】 步驟 5：5-((9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)噻唑-4-胺



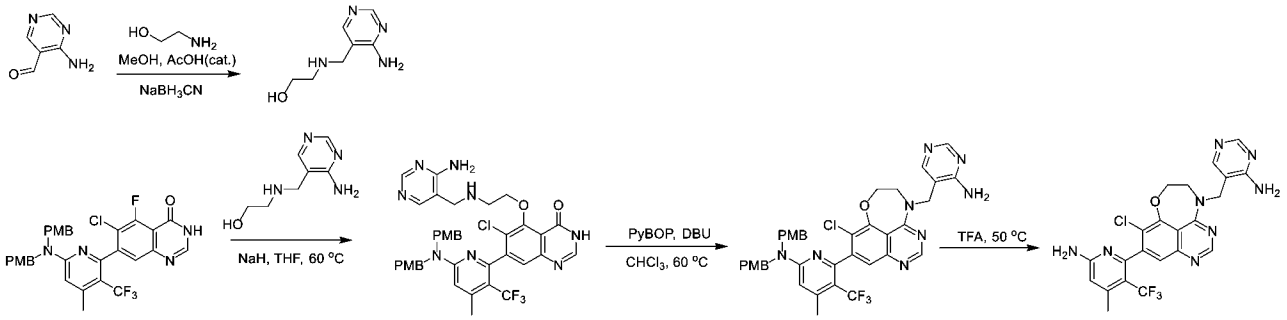
【0702】 將 6-(8-氯-4-((4-((二苯基亞甲基)胺基)噻唑-5-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (200 mg, 0.22 mmol) 於三氟乙酸 (5 mL) 及三氟甲磺酸 (0.5 mL) 中之混合物於室溫下攪拌 0.5 小時。在真空下去除溶劑。將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH 8。將所得溶液用乙酸乙酯萃取並濃縮。藉由逆相層析法（乙腈 0-40/0.1% NH_4HCO_3 水溶液）純化所得殘餘物，以得到粗產物。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30×150mm 5um；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 8 分鐘內由 31% 增加至 44%，保持 44% B；波長：220/254 nm；RT：7.87 分鐘，由此得到 5-((9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)噻唑-4-胺（22.7 mg，0.04 mmol，產率 20.4%）。LCMS (ESI, m/z): 507.9 $[M+H]^+$.

【0703】 **實例 25：** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.64 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.04 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.61 - 4.59 (m, 1H), 4.56 - 4.55 (m, 1H), 3.95 - 3.91 (m, 2H), 2.36 – 2.35 (m, 3H)。

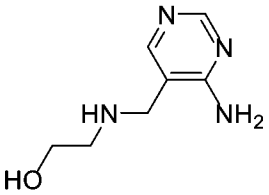
【0704】 **實例 26：**5-((9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)嘧啶-4-胺



【0705】 合成路線

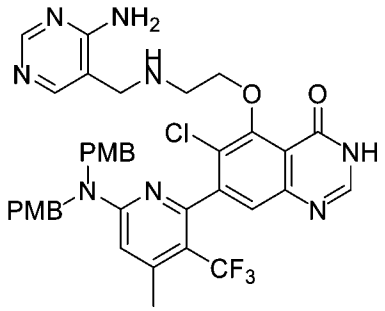


【0706】 步驟 1：2-(((4-胺基嘧啶-5-基)甲基)胺基)乙-1-醇



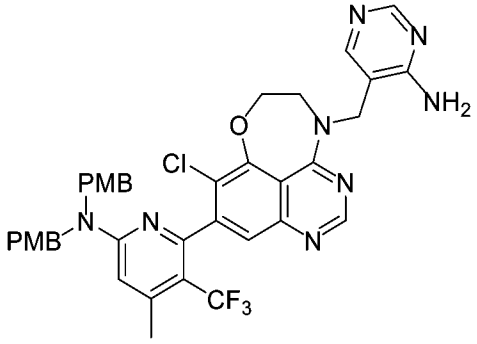
【0707】 將 4-胺基嘧啶-5-甲醛 (1.0 g, 8.12 mmol)、2-胺基乙醇 (1.0 g, 16.37 mmol) 及乙酸 (100.0 mg, 1.67 mmol) 於甲醇 (10 mL) 中之溶液於 25℃ 下攪拌 1 小時。然後添加氰基硼氫化鈉 (1.02 g, 16.23 mmol)，並於 25℃ 下攪拌 1 小時。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (9/1) 進行沖提，以得到黃色油狀 2-(((4-胺基嘧啶-5-基)甲基)胺基)乙-1-醇（350.0 mg，2.08 mmol，產率 25.6%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 169.0 $[M+H]^+$

【0708】 步驟 2：5-(2-(((4-胺基嘧啶-5-基)甲基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮



【0709】將 2-(((4-胺基嘧啶-5-基)甲基)胺基)乙-1-醇 (164.0 mg, 0.98 mmol) 及氫化鈉（58.0 mg，1.45 mmol，純度 60%）於四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌。然後於 0°C 下添加 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-氟喹唑啉-4(3H)-酮 (300.0 mg, 0.49 mmol)，並於 65°C 下攪拌 3 小時。完成後，將反應用水淬滅並在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (9/1) 進行沖提，以得到黃色油狀 5-(2-(((4-胺基嘧啶-5-基)甲基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮（220 mg，0.29 mmol，產率 59.1%）。 LC-MS：(ESI, *m/z*): 761.2 $[M+H]^+$

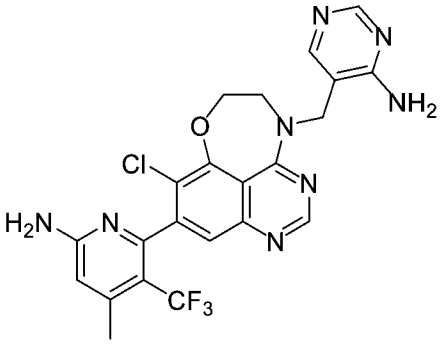
【0710】步驟 3：5-((9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)嘧啶-4-胺



【0711】將 5-(2-(((4-胺基嘧啶-5-基)甲基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮 (130.0 mg, 0.17 mmol)、苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基鏻六氟磷酸鹽 (104.0 mg, 0.20 mmol) 及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (78.0 mg, 0.51 mmol) 於氯仿 (3 mL) 中之溶液

於 60°C 下攪拌 1 小時。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (9/1) 進行沖提，以得到黃色油狀 5-((9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)嘧啶-4-胺（80.0 mg，0.11 mmol，產率 63%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 743.2 $[M+H]^+$

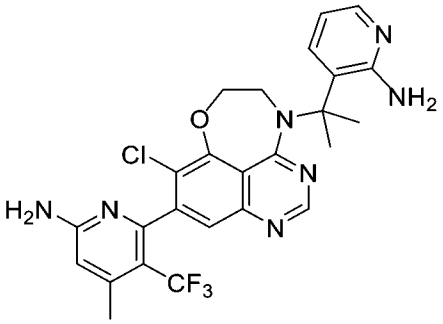
【0712】步驟 4：5-((9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)嘧啶-4-胺



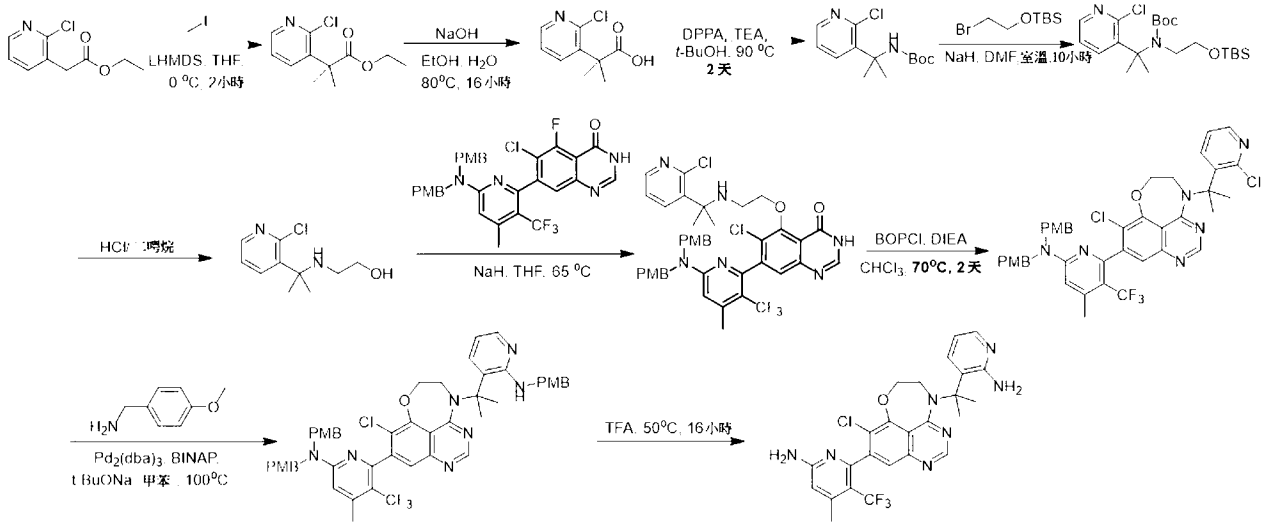
【0713】將 5-((9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)嘧啶-4-胺 (90.0 mg, 0.12 mmol) 於三氟乙酸 (1 mL) 中之溶液於 60°C 下攪拌 5 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：（管柱：YMC-Actus Triart C18 ExRS，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 26% 增加至 42%，保持 42% B；波長：220/254 nm；RT：9.35 分鐘），以得到 5-((9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)嘧啶-4-胺（29.1 mg，0.05 mmol，產率 47.8%）。 LC-MS：(ESI, m/z)：503.1 $[M+H]^+$

【0714】 **實例 26**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.44 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.77 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.89 – 4.76 (m, 2H), 4.70 – 4.56 (m, 2H), 3.97 – 3.82 (m, 2H), 2.36 (s, 3H)。

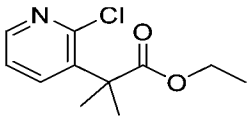
【0715】 **實例 27**：6-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)丙-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0716】 合成路線



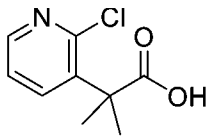
【0717】 步驟 1：2-(2-氯吡啶-3-基)-2-甲基丙酸乙酯



【0718】 於 0°C 下向 2-(2-氯-3-吡啶基)乙酸乙酯 (1.00 g, 5.01 mmol) 及碘甲烷 (1.75 mg, 12.33 mmol) 於四氫呋喃 (25 mL) 中之混合物中逐滴添加 雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鋰 (15.0 mL, 15 mmol)，將混合物於 0°C 至室溫下攪拌 2 小時。用

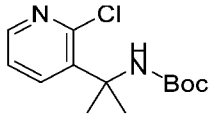
飽和氯化銨溶液淬滅反應。將所得溶液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，然後濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (80:20) 進行沖提，以得到黃色固體狀 2-(2-氯吡啶-3-基)-2-甲基丙酸乙酯（970 mg，4.26 mmol，產率 85%）。LCMS (ESI, m/z): 228.0 $[M+H]^+$.

【0719】 步驟 2：2-(2-氯吡啶-3-基)-2-甲基丙酸



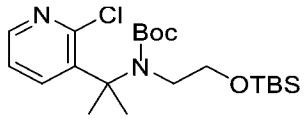
【0720】 將 2-(2-氯吡啶-3-基)-2-甲基丙酸乙酯 (950.0 mg, 4.17 mmol) 及氫氧化鈉 (850.0 mg, 21.25 mmol) 於乙醇 (20 mL) 及水 (10 mL) 中之混合物於 80°C 下攪拌 24 小時。在真空下去除乙醇。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，並將水層合併。將反應混合物用 1 M HCl 調節至酸性。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，並在真空下濃縮有機層。由此得到白色固體狀 2-(2-氯吡啶-3-基)-2-甲基丙酸（800 mg，4.00 mmol，產率 96%）。LCMS (ESI, m/z): 199.9 $[M+H]^+$.

【0721】 步驟 3：(2-(2-氯吡啶-3-基)丙-2-基)胺甲酸三級-丁酯



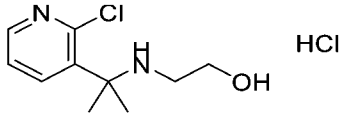
【0722】 將 2-(2-氯吡啶-3-基)-2-甲基丙酸 (400.0 mg, 2.00 mmol)、三乙胺 (600.0 mg, 5.93 mmol) 及疊氮磷酸二苯酯 (830.0 mg, 3.02 mmol) 於 2-甲基-2-丙醇 (10 mL) 中之混合物於 85°C 下攪拌 48 小時。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。在真空中濃縮有機層。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (7/3) 進行沖提，以得到白色固體狀 (2-(2-氯吡啶-3-基)丙-2-基)胺甲酸三級-丁酯（430.0 mg，1.58 mmol，產率 79.3%）。LCMS (ESI, m/z): 271.2 $[M+H]^+$.

【0723】 步驟 4：(2-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙基)(2-(2-氯吡啶-3-基)丙-2-基)胺甲酸三級-丁酯



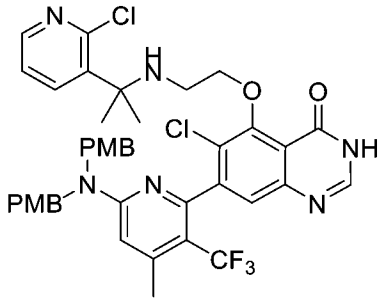
【0724】 於室溫下向 (2-(2-氯吡啶-3-基)丙-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (600.0 mg, 2.22 mmol) 於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺 (10 mL) 中之混合物添加氫化鈉 (400.0 mg, 10 mmol)，並攪拌 1 小時，然後添加 (2-溴乙氧基)-三級-丁基二甲基矽烷 (1.05 g, 4.39 mmol) 並攪拌 16 小時。將所得溶液用飽和氯化銨溶液淬滅，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (80:20) 進行沖提，以得到黃色油狀 (2-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙基)(2-(2-氯吡啶-3-基)丙-2-基)胺甲酸三級-丁酯（540 mg，1.25 mmol，產率 56.8%）。LCMS (ESI, m/z): 429.4 $[M+H]^+$.

【0725】 步驟 5：2-((2-(2-氯吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)乙-1-醇



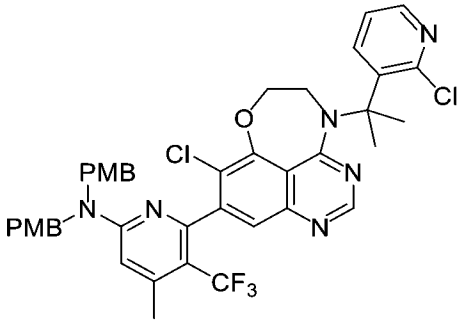
【0726】 將 (2-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙基)(2-(2-氯吡啶-3-基)丙-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (300.0 mg, 0.70 mmol) 於二噁烷中之 4 M HCl (5 mL) 中之混合物於室溫下攪拌 1 小時。在真空下去除溶劑。粗產物（300 mg，粗製）不經純化即直接用於下一步驟。LCMS (ESI, m/z): 215.2 $[M+H]^+$.

【0727】 步驟 6：7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-(2-((2-(2-氯吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



【0728】將 2-((2-(2-氯吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)乙-1-醇 (350.0 mg, 0.57 mmol) 及氫化鈉（100.0 mg，2.50 mmol，純度 60%）於四氫呋喃 (4 mL) 中之混合物於 65°C 下攪拌 4 小時。然後添加 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮 (350.0 mg, 0.65 mmol) 並攪拌 2 小時。將所得溶液用飽和氯化銨溶液淬滅。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (93/7) 進行沖提，以得到白色固體狀 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-(2-((2-(2-氯吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（130.0 mg，0.16 mmol，產率 28.2%）。LCMS (ESI, m/z): 807.45 $[M+H]^+$

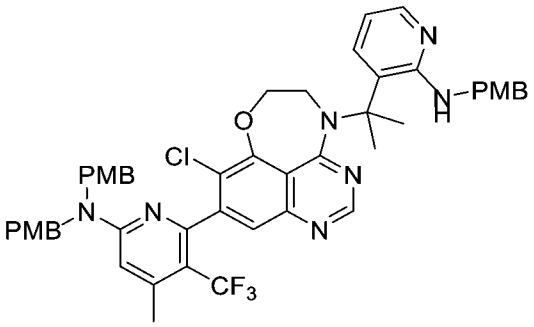
【0729】步驟 7：6-(8-氯-4-(2-(2-氯吡啶-3-基)丙-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0730】向 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-(2-((2-(2-氯吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (170.0 mg, 0.21 mmol) 於氯仿 (5 mL) 中之混合物中添加 *N*,*N*-二異丙基乙胺 (0.2 mL, 1.16 mmol) 及雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (100 mg, 0.39 mmol)，將混合物於 70°C 下攪拌 2 天。將所得溶液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (1/4) 進行沖提，以得

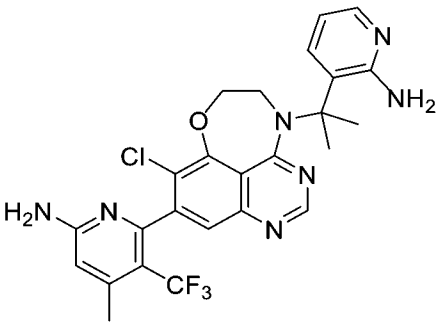
到黃色固體狀 6-(8-氯-4-(2-(2-氯吡啶-3-基)丙-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（105.0 mg，0.13 mmol，產率 63.2%）。LCMS (ESI, m/z): 791.5 $[M+H]^+$

【0731】步驟 8：6-(8-氯-4-(2-(2-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)丙-2-基)-5,6-二氫-*4H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0732】在氮氣下，將 6-(8-氯-4-(2-(2-氯吡啶-3-基)丙-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (50.0 mg, 0.06 mmol)、4-甲氧基苯甲胺 (20.0 mg, 0.15 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈀 (7.0 mg, 0.01 mmol)、1.1'-聯萘基-2.2'-二苯基膦 (8.0 mg, 0.01 mmol) 及三級丁醇鈉 (20.0 mg, 0.21 mmol) 於 1,4-二噁烷 (2 mL) 中之混合物於 100°C 下攪拌 1 小時。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。 藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (2/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 6-(8-氯-4-(2-(2-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)丙-2-基)-5,6-二氫-*4H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（30.0 mg，0.03 mmol，產率 53.2%）。LCMS (ESI, m/z): 890.3 $[M+H]^+$

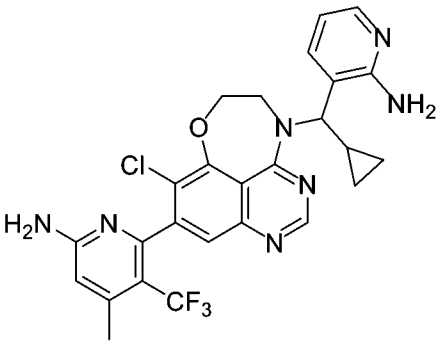
【0733】步驟 9：6-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)丙-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



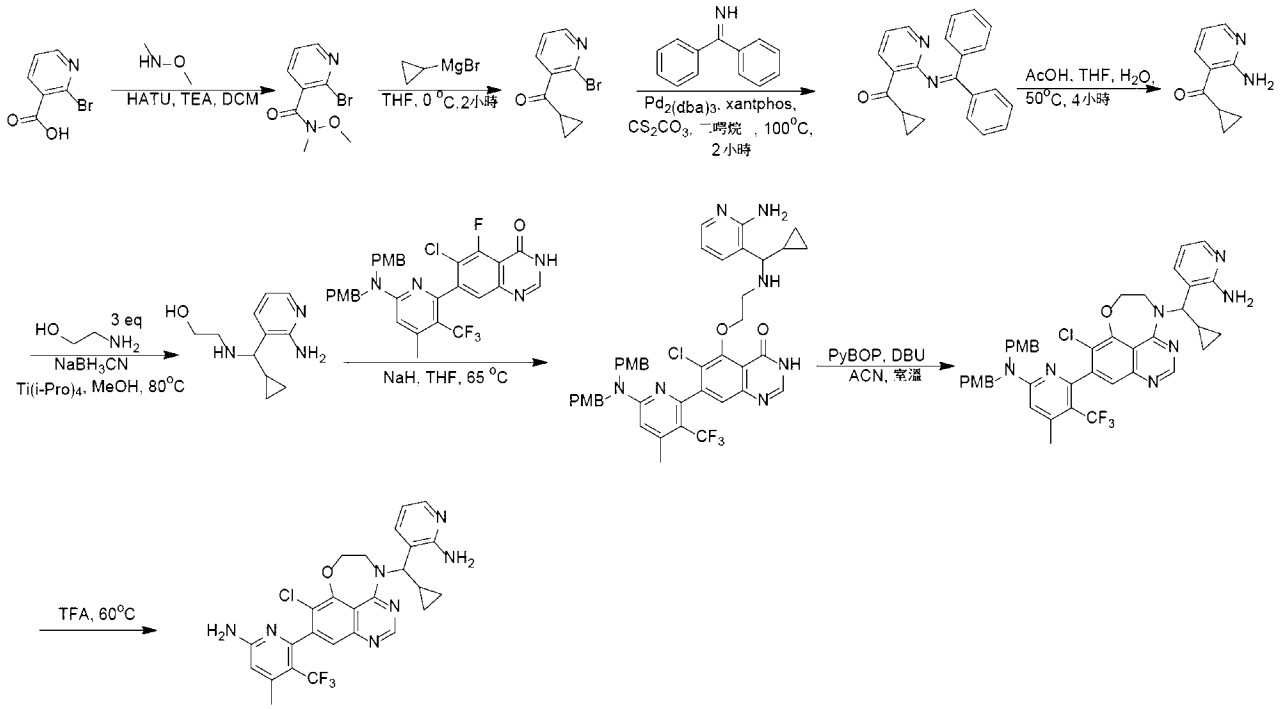
【0734】 將 6-(8-氯-4-(2-(2-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)丙-2-基)-5,6-二氫-*4H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (30.0 mg, 0.03 mmol) 於三氟乙酸 (2 mL) 中之混合物於 50°C 下攪拌 24 小時。在真空下去除溶劑。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XBridge Prep C18 OBD 管柱，30 × 100 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 30% 增加至 50%，保持 50% B；波長：254/220 nm；RT：9.67 分鐘，由此得到 6-(4-(2-(2-胺基吡啶-3-基)丙-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（1.6 mg，0.003 mmol，產率 9%）。LCMS (ESI, m/z): 530.0 $[M+H]^+$.

【0735】 **實例 27：** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.22 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.64 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.73 – 4.48 (m, 2H), 3.97 – 3.65 (m, 2H), 2.36 (q, J = 2.1 Hz, 3H), 1.84 (d, J = 9.0 Hz, 6H)。

【0736】 **實例 28：** 6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)(環丙基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0737】 合成路線



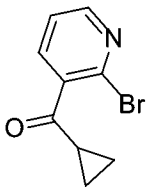
【0738】 步驟 1：2-溴-*N*-甲氧基-*N*-甲基菸鹼醯胺



【0739】 將 2-溴菸鹼酸 (14.0 g, 69.3 mmol)、*N*-甲氧基甲胺 (5.5 g, 90.05 mmol)、2-(7-偶氮苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸鹽 (28.0 g, 73.64 mmol) 及 *N*,*N*-二異丙基乙胺 (36.39 mL, 208.91 mmol) 於二氯甲烷 (150 mL) 中之混合物於室溫下攪拌 2 小時。將所得溶液用二氯甲烷稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (7/3)

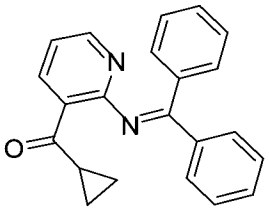
進行沖提，以得到白色固體狀 2-溴-*N*-甲氧基-*N*-甲基菸鹼醯胺（15.00 g，61.20 mmol，產率 88.3%）。LCMS (ESI, m/z): 245.1 $[M+H]^+$.

【0740】 步驟 2：(2-溴吡啶-3-基)(環丙基)甲酮



【0741】 向 2-溴-*N*-甲氧基-*N*-甲基菸鹼醯胺 (13.00 g, 53.05 mmol) 於四氫呋喃 (130 mL) 中之混合物中添加環丙基溴化鎂 (53.0 mL, 106.69 mmol, 2 M)，並於 0°C 下攪拌 2 小時。將反應用飽和氯化銨溶液淬滅並在真空下濃縮。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (3/7) 進行沖提，以得到淺黃色油狀 (2-溴吡啶-3-基)(環丙基)甲酮（6.00 g，26.54 mmol，產率 50%）。LCMS (ESI, m/z): 226.1 $[M+H]^+$.

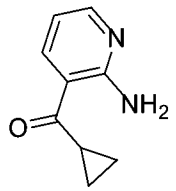
【0742】 步驟 3：環丙基(2-((二苯基亞甲基)胺基)吡啶-3-基)甲酮



【0743】 在氮氣下，將 (2-溴吡啶-3-基)(環丙基)甲酮 (5.1 g, 22.56 mmol)、二苯甲酮亞胺 (5.74 mL, 34.21 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈀 (2.1 g, 2.29 mmol)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫噸 (1.32 g, 2.28 mmol) 及碳酸銫 (22 g, 67.53 mmol) 於 1,4-二噁烷 (60 mL) 中之混合物於 100°C 下攪拌 2 小時。將所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (1/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀環丙基(2-

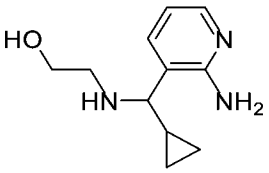
((二苯基亞甲基)胺基)吡啶-3-基)甲酮（3.00 g，9.19 mmol，產率 40.7%）。 LCMS (ESI, m/z): 327.4 $[M+H]^+$.

【0744】 步驟 4：(2-胺基-3-吡啶基)-環丙基-甲酮



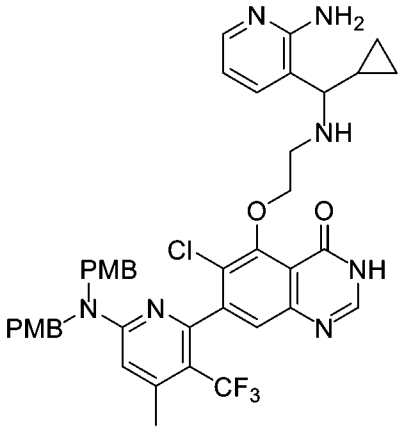
【0745】 向環丙基(2-((二苯基亞甲基)胺基)吡啶-3-基)甲酮 (3.00 g, 9.19 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之混合物中添加乙酸 (10 mL) 及水 (1 mL)，將混合物於 50°C 下攪拌 2 小時。在真空下濃縮溶劑，用乙酸乙酯稀釋，然後用飽和碳酸鈉溶液調節至 PH = 7.0，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (1/1) 進行沖提，以得到白色固體狀 (2-胺基-3-吡啶基)-環丙基-甲酮（1.40 g，8.63 mmol，產率 93.9%）。LCMS (ESI, m/z)：163.2 $[M+H]^+$。

【0746】 步驟 5：2-(((2-胺基吡啶-3-基)(環丙基)甲基)胺基)乙-1-醇



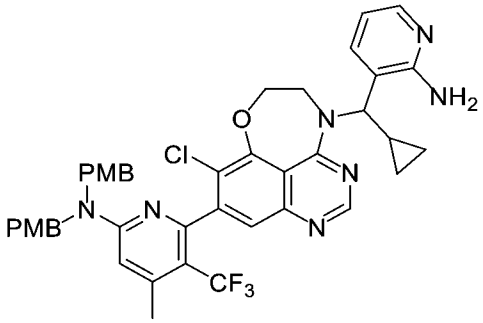
【0747】 向 (2-胺基-3-吡啶基)-環丙基-甲酮 (500.0 mg, 3.08 mmol)、2-胺基乙醇 (375.0 mg, 6.14 mmol) 於甲醇 (6 mL) 中之混合物中添加四異丙基鈦酸酯 (875.0 mg, 3.08 mmol)，將混合物於 80°C 下攪拌 3 小時。然後添加氰基硼氫化鈉 (375.0 mg, 5.97 mmol)，將混合物於 80°C 下繼續攪拌 3 小時。將溶劑在真空下濃縮。藉由逆相層析法（乙腈/0.1% NH_4HCO_3 水溶液）純化所得殘餘物，以得到白色固體狀 2-(((2-胺基吡啶-3-基)(環丙基)甲基)胺基)乙-1-醇（200.0 mg，0.96 mmol，產率 31.3%）。LCMS (ESI, m/z): 208.3 $[M+H]^+$.

【0748】 步驟 6：5-(2-(((2-胺基吡啶-3-基)(環丙基)甲基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮



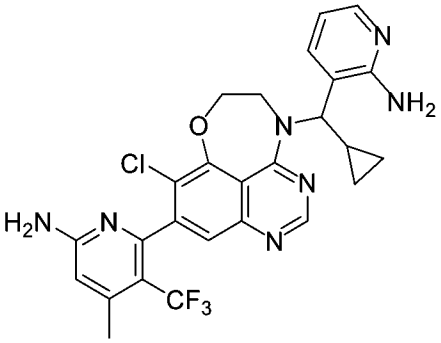
【0749】 向 2-(((2-胺基吡啶-3-基)(環丙基)甲基)胺基)乙-1-醇 (100.0 mg, 0.48 mmol) 於四氫呋喃 (2 mL) 中之混合物中添加氫化鈉（66.8 mg，1.67 mmol，純度 60%），並於 0°C 下攪拌 5 分鐘。然後添加 7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-5-氟-3H-喹唑啉-4-酮 (200.0 mg, 0.33 mmol)，並於 70°C 下攪拌 2 小時。用飽和氯化銨溶液淬滅反應。將所得溶液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (1/4) 進行沖提，以得到淺黃色固體狀 5-(2-(((2-胺基吡啶-3-基)(環丙基)甲基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮（80.0 mg，0.1 mmol，產率 30.6%）。LCMS (ESI, m/z)：800.3[M+H]$^+$。

【0750】 步驟 7：6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)(環丙基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0751】將 5-(2-(((2-胺基吡啶-3-基)(環丙基)甲基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮 (80 mg, 0.1 mmol)、苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基鏻六氟磷酸鹽 (56.0 mg, 0.11 mmol) 及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (0.05 mL, 0.32 mmol) 於乙腈 (2 mL) 中之混合物於室溫下攪拌 2 小時。將所得溶液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。 藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (20/1) 進行沖提，以得到白色固體狀 6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)(環丙基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（70.0 mg，0.09 mmol，產率 89.5%）。LC-MS：(ESI, m/z): 782.3 $[M+H]^+$.

【0752】步驟 8：6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)(環丙基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

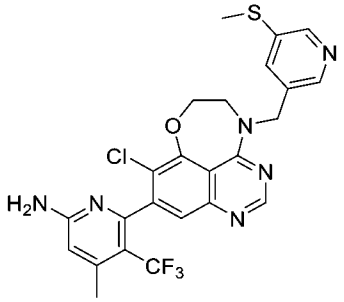


【0753】將 6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)(環丙基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (60.0 mg, 0.08 mmol) 於 2,2,2-三氟乙酸 (1 mL) 中之混合物於 50°C 下攪拌 4

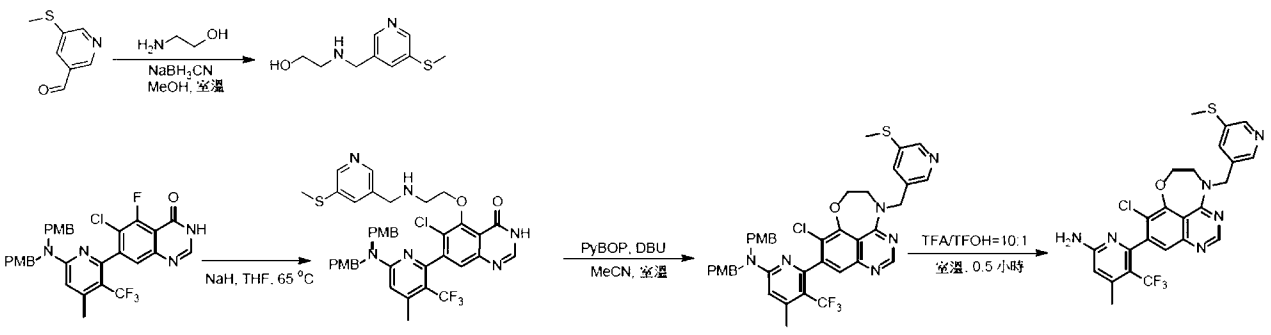
小時。在真空下去除溶劑。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：（管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：7 分鐘內 33% B 至 63% B；波長：254 nm；RT：6.5 分鐘），以得到 6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)(環丙基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（10.3 mg，0.019 mmol，產率 24.8%）。LC-MS：(ESI, m/z): 542.4 $[M+H]^+$.

【0754】 **實例 28：** ^{1}H NMR（400 MHz，甲醇-d_4）δ 8.45 (s, 1H), 8.04 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.95 (dt, *J* = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.83 – 6.76 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.85 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.66 (td, *J* = 12.2, 6.4 Hz, 1H), 4.40 (td, *J* = 11.2, 6.8 Hz, 1H), 4.00 – 3.87 (m, 1H), 3.66 (dd, *J* = 16.0, 6.6 Hz, 1H), 2.49 – 2.43 (m, 3H), 1.81 – 1.79 (m, 1H), 0.88 – 0.83 (m, 1H), 0.71 - 0.67 (s, 1H), 0.59 – 0.56 (m, 1H), 0.43 – 0.39 (m, 1H)。

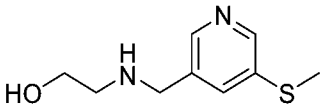
【0755】 **實例 29：** 6-(8-氯-4-((5-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0756】 合成路線

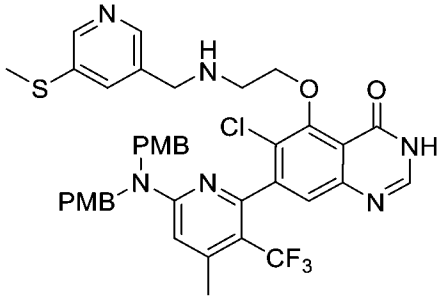


【0757】 步驟 1：2-(((5-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)胺基)乙-1-醇



【0758】 將 5-(甲硫基)菸鹼醛 (400.0 mg, 2.61 mmol)、2-胺基乙-1-醇 (287.1 mg, 4.7 mmol) 及乙酸 (15.6 mg, 0.26 mmol) 於甲醇 (6 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。然後添加氰基硼氫化鈉 (492.2 mg, 7.83 mmol) 並於 25°C 下攪拌 21 小時。完成後，將反應混合物用水淬滅，在真空下濃縮，藉由管柱逆相急速層析法進行純化，用水/乙腈 (7/3) 進行沖提，以得到黃色油狀 2-(((5-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)胺基)乙-1-醇（380.4 mg，1.88 mmol，產率 71.9%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 199.1 $[M+H]^+$

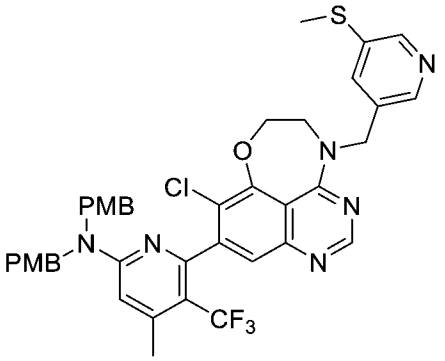
【0759】 步驟 2：7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-(2-(((5-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



【0760】 於 0°C 下，向 2-(((5-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)胺基)乙-1-醇 (116.5 mg, 0.59 mmol) 於四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液中添加氫化鈉 (78.3 mg, 1.96 mmol)，並於 25°C 下攪拌 30 分鐘。然後於 25°C 下添加 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮 (300.0 mg, 0.49 mmol)，並於 65°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用 1M 鹽酸淬滅並在真空下濃縮。藉由逆相管柱急速層析法純化殘餘物，用水/乙腈 (6/4) 進行沖提，以得到黃色固體狀 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-(2-(((5-

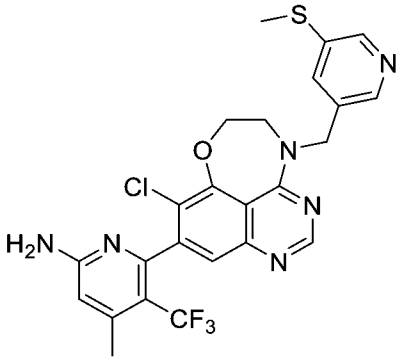
(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（250.3 mg，0.27 mmol，產率 56.2%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 791.2 $[M+H]^+$

【0761】步驟 3：6-(8-氯-4-((5-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0762】向 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-(2-(((5-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (230.0 mg, 0.25 mmol) 及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (153.8 mg, 1.01 mmol) 於乙腈 (3 mL) 中之溶液中添加苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基鏻六氟磷酸鹽 (171.1 mg, 0.33 mmol)，並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由逆相管柱急速層析法純化殘餘物，用水/乙腈 (7/3) 進行沖提，以得到橙色固體狀 6-(8-氯-4-((5-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（175.5 mg，0.21 mmol，產率 83.2%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 773.3 $[M+H]^+$

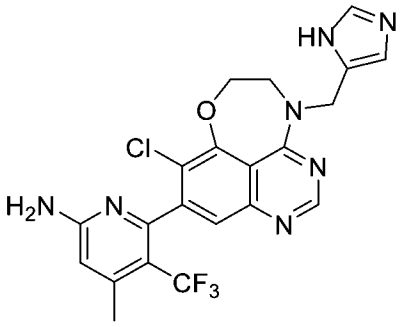
【0763】步驟 4：6-(8-氯-4-((5-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



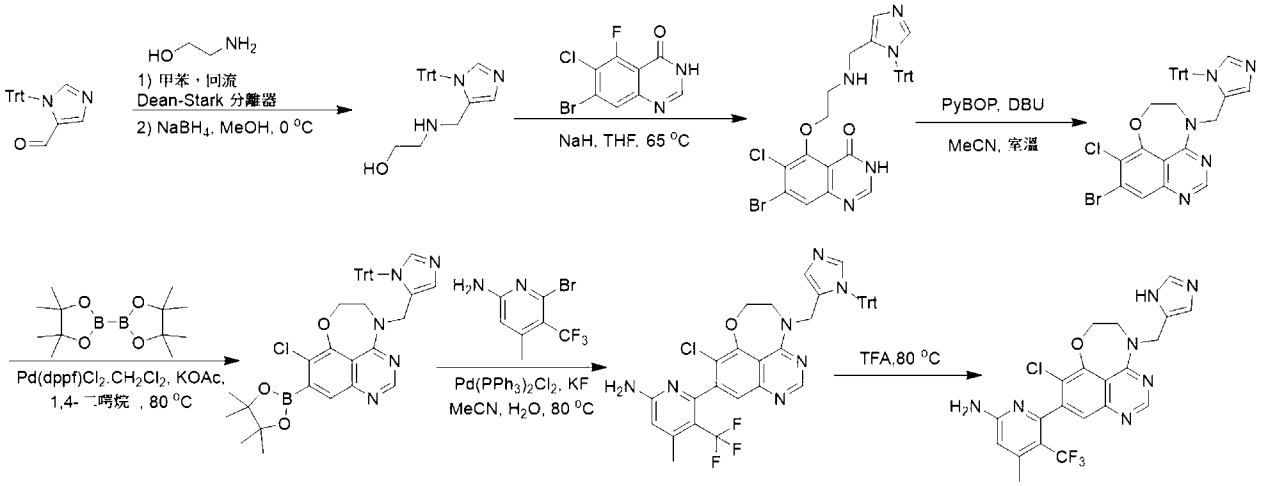
【0764】將 6-(8-氯-4-((5-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (150.0 mg, 0.19 mmol) 於三氟乙酸 (5 mL, 64.9 mmol) 及三氟甲磺酸 (0.5 mL, 5.65 mmol) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，在真空下濃縮反應混合物並用 *N*,*N*-二甲基甲醯胺稀釋，用 *N*,*N*-二異丙基乙胺調節至 pH > 7，並藉由管柱逆相急速層析法進行純化，用水/乙腈 (7/3) 進行沖提，以得到粗產物。藉由製備型 HPLC 進一步純化該產物，其中使用以下條件：（管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：7 分鐘內 22% B 至 52% B；波長：254 nm；RT：6.5 分鐘），以得到 6-(8-氯-4-((5-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（24.0 mg，0.04 mmol，產率 23.2%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 533.2 $[M+H]^+$

【0765】**實例 29：**^{1}H NMR（400 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 8.47 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.26 – 5.15 (m, 2H), 4.67 – 4.65 (m, 2H), 4.05 – 4.03 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.46 (d, J = 1.6 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 533.2 $[M+H]^+$

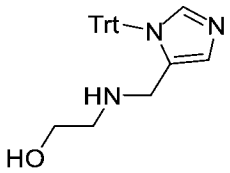
【0766】**實例 30：**6-(4-((1*H*-咪唑-5-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0767】 合成路線

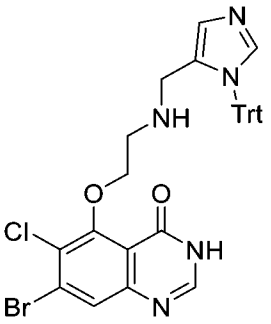


【0768】 步驟 1：2-(((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)胺基)乙-1-醇



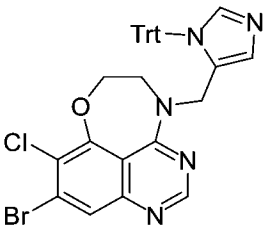
【0769】 在 Dean-Stark 分離器中，將 3-三苯甲基咪唑-4-甲醛 (5.00 g, 14.78 mmol) 及 2-胺基乙醇 (902.4mg, 14.7 mmol) 於甲苯 (200 mL) 中之溶液於 130°C 下攪拌 6 小時。在真空下濃縮溶劑。將混合物溶解於甲醇 (150 mL) 中，並添加硼氫化鈉 (1.12 g, 29.55 mmol)，然後於 0°C 下攪拌 3 小時。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，以得到黃色固體狀 2-(((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)胺基)乙-1-醇（6.00 g，14.0 mmol，產率 95.3%）。LC-MS：(ESI, m/z): 384.2 $[M+H]^+$.

【0770】 步驟 2：7-溴-6-氯-5-(2-(((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



【0771】 向 2-(((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)胺基)乙-1-醇 (5.53 g, 14.42 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（1.15 g，28.83 mmol，純度 60%），並於 0°C 下攪拌 0.5 小時。然後添加 7-溴-6-氯-5-氟-3*H*-喹唑啉-4-酮 (2.00 g, 7.21 mmol)，並於 65°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1/10) 進行沖提，以得到棕色固體狀 7-溴-6-氯-5-(2-(((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（1.45 g，1.85 mmol，產率 25.7%）。LC-MS：(ESI, m/z)：640.1 $[M+H]^+$

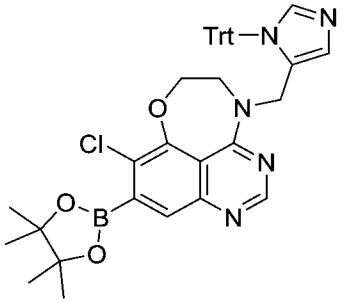
【0772】 步驟 3：9-溴-8-氯-4-((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉



【0773】 向 7-溴-6-氯-5-(2-(((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (1.40 g, 2.18 mmol) 及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (996.0 mg, 6.5 mmol) 於乙腈 (10 mL) 中之溶液中添加苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基鏻六氟磷酸鹽 (1.7 g, 3.28 mmol)，將混合物於 25°C 下攪拌 1 小時。將所得溶液用

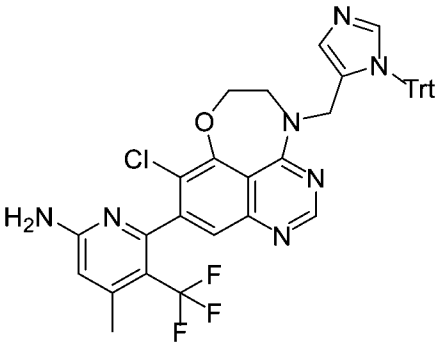
乙酸乙酯稀釋並用水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1/40) 進行沖提，以得到棕色固體狀 9-溴-8-氯-4-((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉（590.0 mg，0.8 mmol，產率 39.5%）。LC-MS：(ESI, m/z)：622.1 $[M+H]^+$

【0774】 步驟 4：8-氯-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-4-((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉



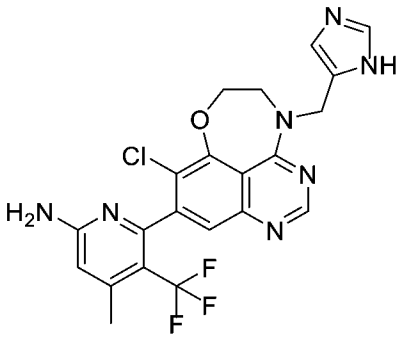
【0775】 在氮氣下，將 9-溴-8-氯-4-((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉 (560.0 mg, 0.9 mmol)、雙(頻哪醇)二硼 (456.5 mg, 1.8 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (66.6 mg, 0.09 mmol) 及乙酸鉀 (176.2 mg, 1.8 mmol) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 中之混合物於 80°C 下攪拌 3 小時。在真空下濃縮反應混合物。將混合物過濾並用二氯甲烷洗滌。在減壓下濃縮濾液。將粗產物（1.0 g，粗製）直接使用而不經進一步純化。LC-MS：(ESI, m/z)：670.3 $[M+H]^+$

【0776】 步驟 5：6-(8-氯-4-((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0777】 在氮氣下，將 8-氯-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-4-((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉（1.0 g，粗製）、6-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (243.6 mg, 0.9 mmol)、氟化鉀 (277.0 mg, 4.7 mmol) 及雙(三苯基膦)氯化鈀(II) (167.6 mg, 0.2 mmol) 於乙腈 (10 mL) 及水 (2 mL) 中之溶液於 80°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應混合物用水稀釋。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，然後將有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (1/15) 進行沖提，以得到棕色固體狀 6-(8-氯-4-((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（438.0 mg，0.5 mmol，產率 24.5%）。LC-MS：(ESI, m/z)：718.2 $[M+H]^+$

【0778】 步驟 6：6-(4-((1*H*-咪唑-5-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

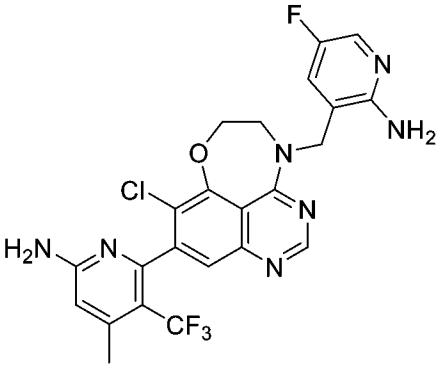


【0779】 將 6-(8-氯-4-((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (400.0 mg, 0.5 mmol) 於三氟乙酸 (6 mL, 0.5 mmol) 中之溶液於 60°C 下攪拌 1 小時。完成後，

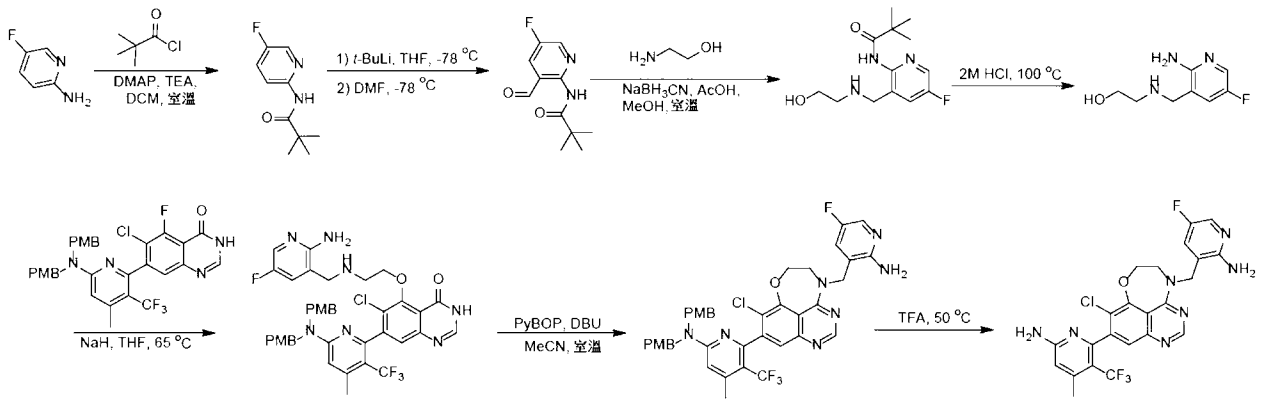
在真空下濃縮溶劑。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：（管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm 5um；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 7 分鐘內由 28% 增加至 58%；254 nm；RT：6.20 分鐘），以得到 6-(4-((1*H*-咪唑-5-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（38.5 mg，0.08 mmol，產率 14.5%）。LC-MS：(ESI, m/z)：476.2 $[M+H]^+$

【0780】 **實例 30**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 11.9 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.01 – 4.91 (m, *J* = 14.7 Hz, 2H), 4.64 – 4.45 (m, 2H), 3.98 – 3.89 (m, 2H), 2.33 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H)。

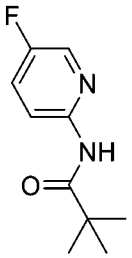
【0781】 **實例 31**：6-(4-((2-胺基-5-氟吡啶-3-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0782】 合成路線

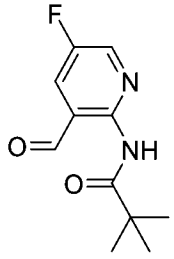


【0783】 步驟 1：*N*-(5-氟吡啶-2-基)三甲基乙醯胺



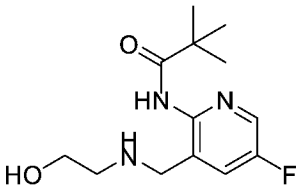
【0784】 將 5-氟-2-胺吡啶 (10.00 g, 89.20 mmol)、氯化三甲基乙醯 (13.18 mL, 107.04 mmol) 及三乙胺 (27.03 g, 267.59 mmol) 於二氯甲烷 (100 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 5 小時。完成後，將反應用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅。將所得溶液用二氯甲烷萃取，並在真空下濃縮有機層。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (3/1) 進行沖提，以得到黃色油狀 *N*-(5-氟吡啶-2-基)三甲基乙醯胺 (11.00 g, 56.0 mmol)。LC-MS：(ESI, m/z)：197.1 $[M+H]^+$

【0785】 步驟 2：*N*-(5-氟-3-甲醯基吡啶-2-基)三甲基乙醯胺



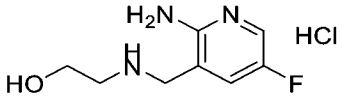
【0786】 於 -78°C 下，向 *N*-(5-氟吡啶-2-基)三甲基乙醯胺 (11.0 g, 56.0 mmol) 於四氫呋喃 (80 mL) 中之溶液中添加三級-丁基鋰 (37 ml, 56.0 mmol, 1.5 M)，將混合物於 -78°C 下攪拌 1 小時。然後添加 *N,N*-二甲基甲醯胺 (4.0 g, 56.0 mmol)，並於 -78°C 下繼續攪拌 2 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將四氫呋喃在真空下濃縮，用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (2/1) 進行沖提，以得到 *N*-(5-氟-3-甲醯基吡啶-2-基)三甲基乙醯胺 (3.10 g, 13.7 mmol)。LC-MS：(ESI, m/z)：225.1 $[M+H]^+$

【0787】 步驟 3：*N*-(5-氟-3-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶-2-基)三甲基乙醯胺



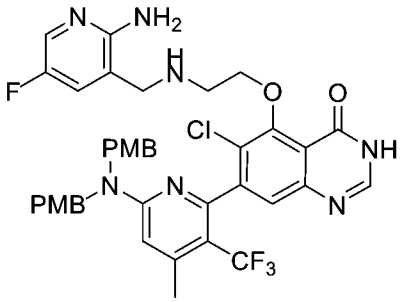
【0788】 將 *N*-(5-氟-3-甲醯基吡啶-2-基)三甲基乙醯胺 (1.00 g, 4.46 mmol)、乙酸 (0.11 g, 1.87 mmol) 及 2-胺基乙醇 (272.4 mg, 4.4 mmol) 於甲醇中之溶液於 25°C 下攪拌 6 小時。然後添加硼氫化鈉 (254.2 mg, 6.6 mmol)，並於 25°C 下攪拌 3 小時。完成後，將反應用水淬滅並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1/25) 進行沖提，以得到黃色油狀 *N*-(5-氟-3-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶-2-基)三甲基乙醯胺（505.0 mg，1.7 mmol，產率 41.6%）。LC-MS：(ESI, m/z)：270.2 $[M+H]^+$

【0789】 步驟 4：2-(((2-胺基-5-氟吡啶-3-基)甲基)胺基)乙-1-醇.氯化氫



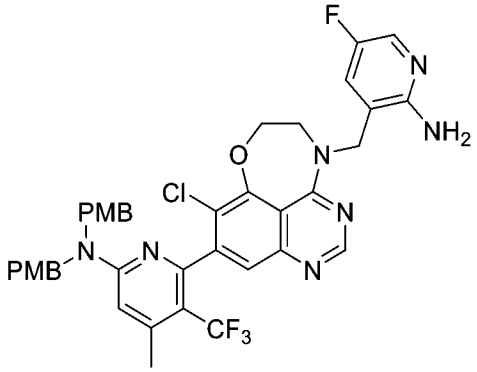
【0790】 將 *N*-(5-氟-3-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶-2-基)三甲基乙醯胺 (500.0 mg, 1.6 mmol) 於鹽酸水溶液 (10 mL, 2N) 中之溶液於 100°C 下攪拌 3 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1/15) 進行沖提，以得到黃色固體狀 2-(((2-胺基-5-氟吡啶-3-基)甲基)胺基)乙-1-醇.氯化氫（320 mg，1.71 mmol，產率 91.1%）。LC-MS：(ESI, m/z)：186.1 $[M+H]^+$

【0791】 步驟 5：5-(2-(((2-胺基-5-氟吡啶-3-基)甲基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮



【0792】向 2-(((2-胺基-5-氟吡啶-3-基)甲基)胺基)乙-1-醇.氯化氫 (271.9 mg, 1.4 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（46.9 mg，1.9 mmol，純度 60%），並於 0°C 下攪拌 30 分鐘。然後添加 7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-5-氟-3*H*-喹唑啉-4-酮 (300.0 mg, 0.49 mmol)，並於 65°C 下攪拌 5 小時。完成後，將反應用 1N HCl 淬滅並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1/10) 進行沖提，以得到黃色固體狀 5-(2-(((2-胺基-5-氟吡啶-3-基)甲基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮（160.0 mg，0.2 mmol，產率 42.0%）。LC-MS：(ESI, m/z)：778.2 $[M+H]^+$

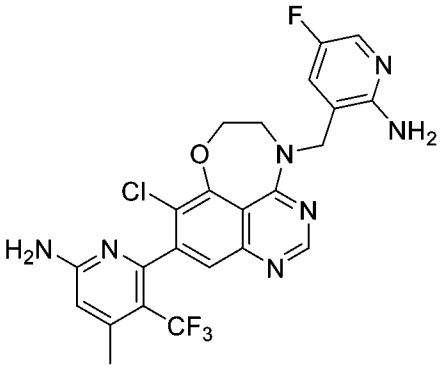
【0793】步驟 6：6-(4-((2-胺基-5-氟吡啶-3-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0794】將 5-(2-(((2-胺基-5-氟吡啶-3-基)甲基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮 (140.0 mg, 0.1 mmol)、苯并三唑-1-基氧三(二甲胺基)鏻六氟磷酸鹽 (112.3 mg, 0.2 mmol) 及

1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (82.0 mg, 0.5 mmol) 於乙腈 (5 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 2 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由逆相層析法（乙腈 66-70/0.1% TFA 水溶液）純化所得殘餘物，以得到黃色固體狀 6-(4-((2-胺基-5-氟吡啶-3-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（50.0 mg，0.06 mmol，產率 36.6%）。LC-MS：(ESI, m/z)：760.2 $[M+H]^+$

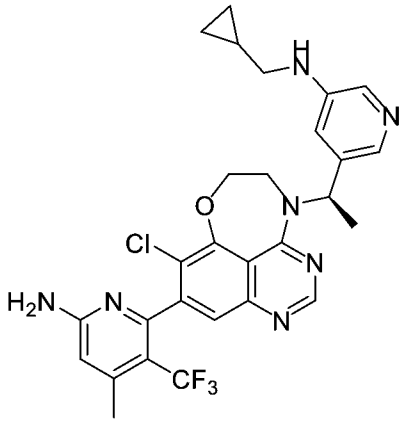
【0795】 步驟 7：6-(4-((2-胺基-5-氟吡啶-3-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



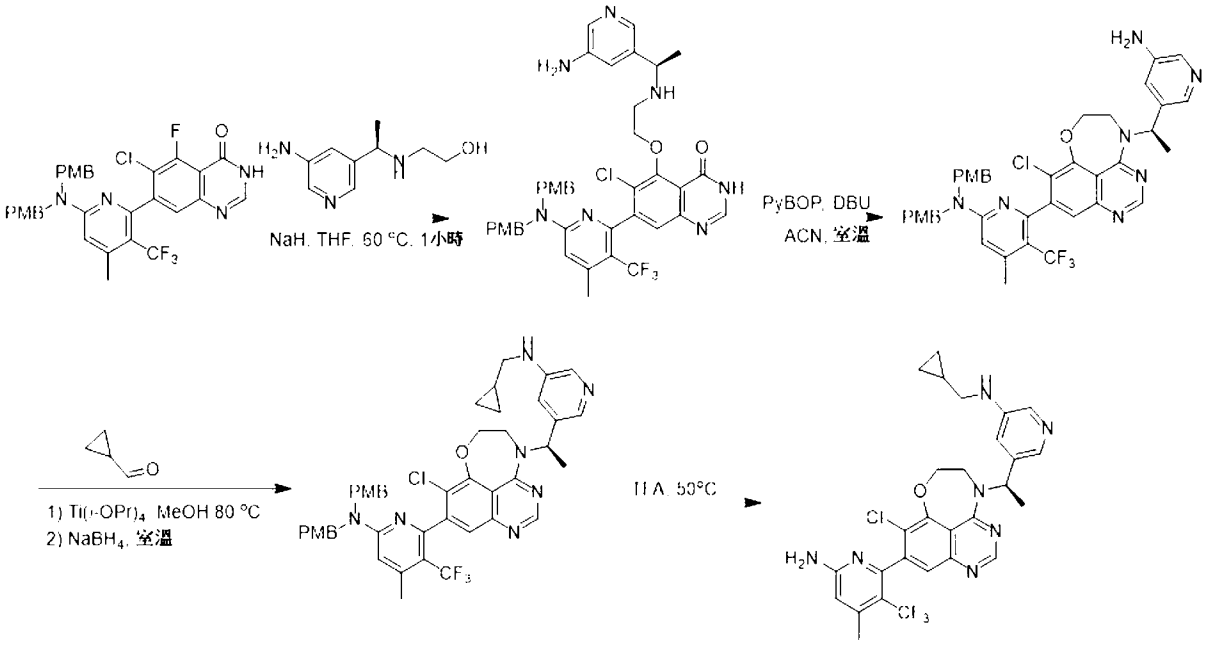
【0796】 將 6-(4-((2-胺基-5-氟吡啶-3-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (50.0 mg, 0.06 mmol) 於三氟乙酸 (5 ml) 中之溶液於 50°C 下攪拌 8 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：（管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 7 分鐘內由 31% 增加至 61%，保持 61% B；波長：254 nm；RT：6.5 分鐘），以得到 6-(4-((2-胺基-5-氟吡啶-3-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（7.6 mg，0.01 mmol，產率 22.1%）。LC-MS：(ESI, m/z)：520.2 $[M+H]^+$

【0797】 **實例 31**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.41 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.83 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 4.81 – 4.63 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.37 (d, J = 1.2 Hz, 3H)。

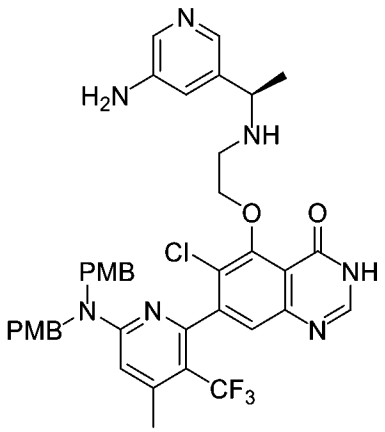
【0798】 **實例 32**：(*R*)-6-(8-氯-4-(1-(5-((環丙基甲基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0799】 合成路線

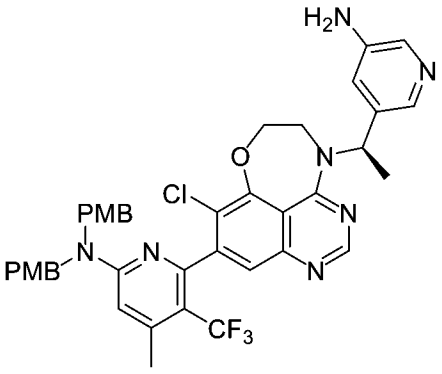


【0800】 步驟 1：(*R*)-5-(2-((1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4(*3H*)-酮



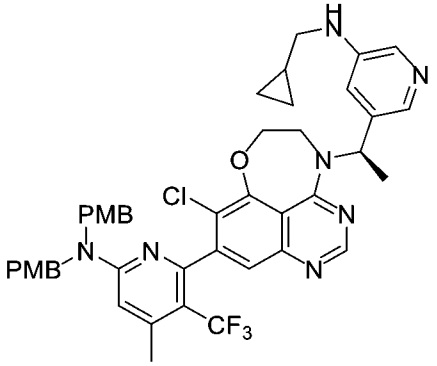
【0801】向 2-[[外消旋-(1*R*)-1-(5-胺基-3-吡啶基)乙基]胺基]乙醇 (325.2 mg, 1.7 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（195.7 mg，4.8 mmol，純度 60%），並於 25°C 下攪拌 1 小時。然後添加 7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-5-氟-3*H*-喹唑啉-4-酮 (1.00 g, 1.63 mmol)，並於 60°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用 1N HCl 淬滅並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (*R*)-5-(2-((1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4(*3H*)-酮（940 mg，1.0 mmol，產率 63.3%）。LC-MS：(ESI, m/z): 774.3 $[M+H]^+$.

【0802】步驟 2：(*R*)-6-(4-(1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0803】向 (*R*)-5-(2-((1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4(*3H*)-酮 (920.0 mg, 1.1 mmol) 及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (542.7 mg, 3.5 mmol) 於乙腈 (10 mL) 中之溶液中添加苯并三唑-1-基氧三(二甲胺基)鏻六氟磷酸鹽 (926.8 mg, 1.7 mmol)，將混合物於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由逆相層析法（乙腈 76-80/0.1% TFA 水溶液）純化所得殘餘物，以得到黃色固體狀 (*R*)-6-(4-(1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（720.0 mg，0.8 mmol，產率 72.1%）。LC-MS：(ESI, m/z)：756.3 $[M+H]^+$

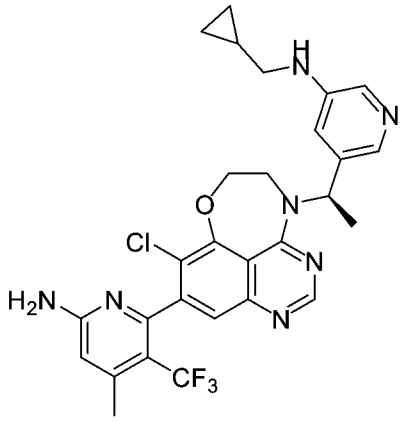
【0804】步驟 3：(*R*)-6-(8-氯-4-(1-(5-((環丙基甲基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0805】將 (*R*)-6-(4-(1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (220.0 mg, 0.2 mmol)、環丙烷甲醛 (61.1 mg, 0.8 mmol) 及四異丙基鈦酸酯 (0.5 mL) 於甲醇 (3 mL) 中之混合物於 80°C 下攪拌 3 小時。然後添加硼氫化鈉 (22.1 mg, 0.5 mmol) 並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用水淬滅並在真空下濃縮。藉由逆相層析法（乙腈 85-90/0.1% TFA 水溶液）純化所得殘餘物，以得到黃色固體狀 (*R*)-6-(8-氯-4-(1-(5-((環丙基甲基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]

氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（129.0 mg，0.1 mmol，產率 49.3%）。LC-MS：(ESI, m/z)：810.3 $[M+H]^+$

【0806】 步驟 4：(*R*)-6-(8-氯-4-(1-(5-((環丙基甲基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

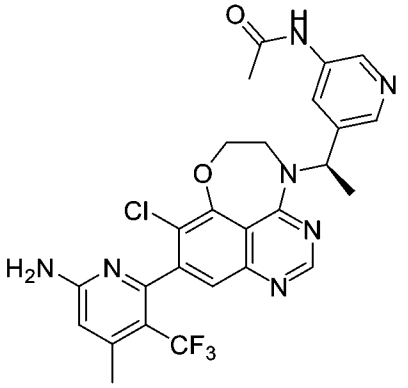


【0807】 將 (*R*)-6-(8-氯-4-(1-(5-((環丙基甲基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (120.0 mg, 0.1 mmol) 於三氟乙酸 (2 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 8 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：（管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：7 分鐘內 39% B 至 69% B；波長：254 nm；RT：6.5 分鐘），以得到 (*R*)-6-(8-氯-4-(1-(5-((環丙基甲基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（34.9 mg，0.05 mmol，產率 39.4%）。LC-MS：(ESI, m/z)：570.0 [M+H]

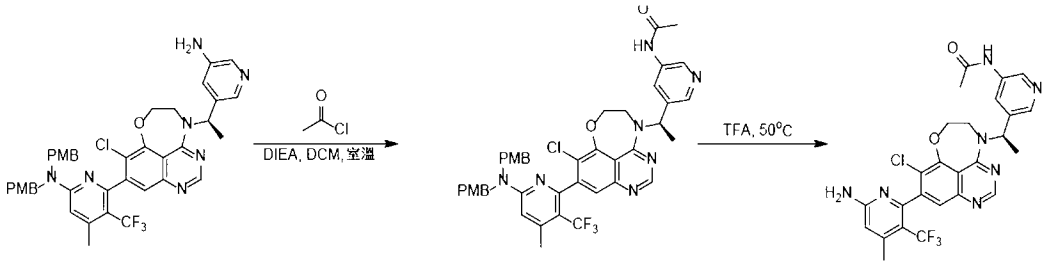
【0808】 **實例 32：** ^{1}H NMR（300 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 8.37 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.80 – 7.71 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.75 – 4.33 (m, 2H), 3.71 – 3.55 (m, 1H), 3.52 – 3.39 (m, 1H), 3.09 – 2.86 (m, 2H), 2.41 (d,

J = 2.5 Hz, 3H), 1.68 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.08 – 0.91 (m, 1H), 0.58 – 0.45 (m, 2H), 0.28 – 0.16 (m, 2H)。

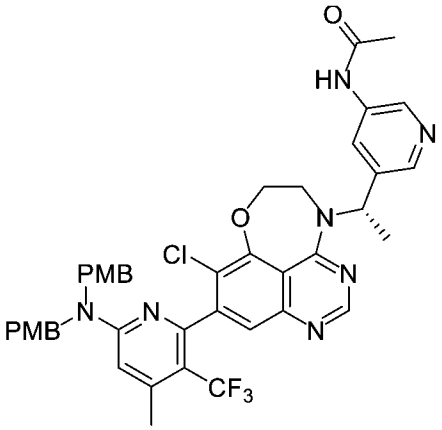
【0809】 **實例 33：**(*R*)-*N*-(5-(1-(9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-3-基)乙醯胺



【0810】 合成路線

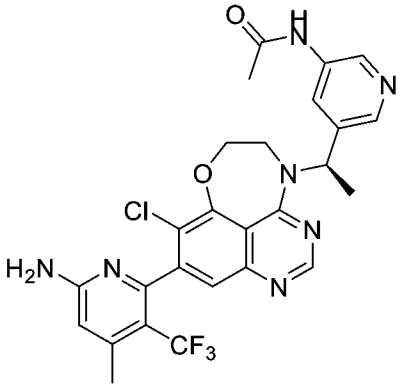


【0811】 步驟 1：(*R*)-*N*-(5-(1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-3-基)乙醯胺



【0812】向 (*R*)-6-(4-(1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (214.0 mg, 0.2 mmol) 於二氯甲烷 (3 mL) 中之溶液中添加三乙胺 (85.9 mg, 0.8 mmol) 及乙醯氯 (24.4 mg, 0.3 mmol)，將混合物於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由逆相層析法（乙腈 62-70/0.1% TFA 水溶液）純化所得殘餘物，以得到黃色固體狀 (*R*)-*N*-(5-(1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-3-基)乙醯胺（132.0 mg，0.1 mmol，產率 56.7%）。LC-MS：(ESI, m/z)：798.3 $[M+H]^+$

【0813】步驟 4：(*R*)-*N*-(5-(1-(9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-3-基)乙醯胺

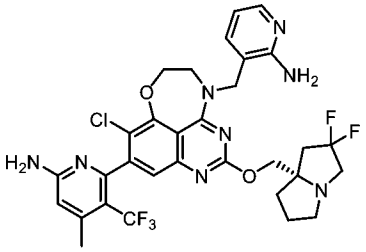


【0814】將 (*R*)-*N*-(5-(1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-3-基)乙醯胺 (125.0 mg, 0.1 mmol) 於三氟乙酸 (357.1 mg, 3.1 mmol) 中之溶液於 50°C 下攪拌 8 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：（管柱：XBridge Shield RP18 OBD 管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 34% 增加至 50%，保持 50% B；波長：220/254 nm；RT：7.73 分鐘），以得到 (*R*)-*N*-(5-(1-(9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-

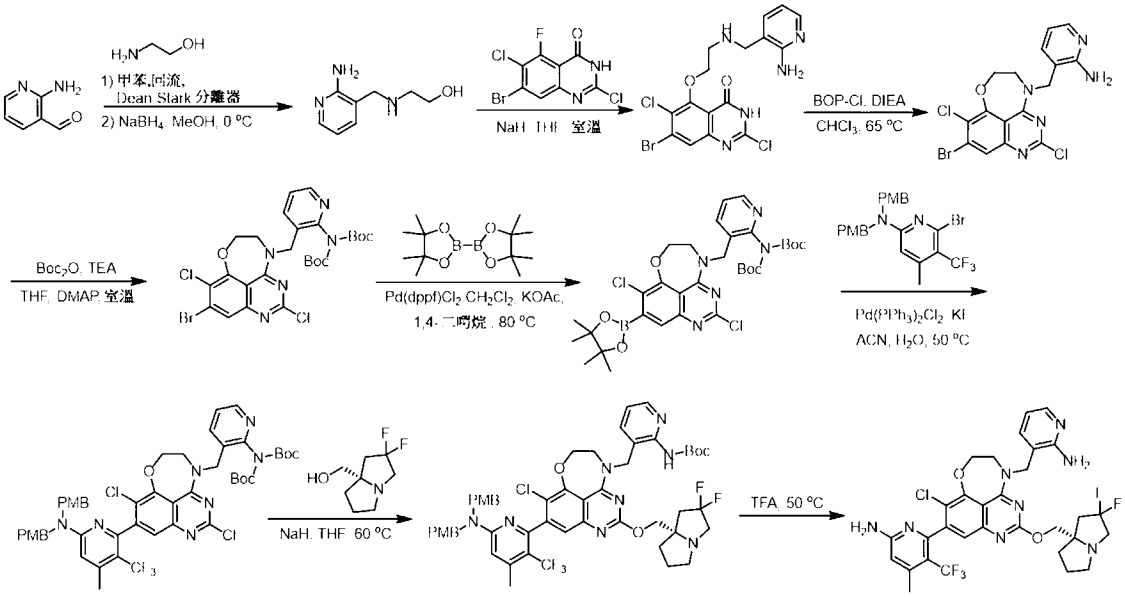
[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-3-基)乙醯胺（41.2 mg，0.07 mmol，產率 46.3%）。LC-MS：(ESI, m/z)：558.0 $[M+H]^+$

【0815】 **實例 33**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 10.15 – 10.10 (m, 1H), 8.77 – 8.68 (m, 1H), 8.53 – 8.42 (m, 1H), 8.33 – 8.29 (m, 1H), 7.89 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 1H), 6.76 (d, J = 16.9 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.46 – 6.41 (m, 1H), 4.56 – 4.41 (m, 2H), 3.74 – 3.71 (m, 1H), 3.46 – 3.35 (m, 1H), 2.36 – 2.31 (m, 3H), 2.08 – 1.99 (m, 3H), 1.70 – 1.58 (m, 3H)。

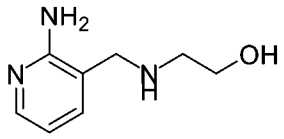
【0816】 **實例 34**：(*S*)-6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-2-((2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0817】 合成路線

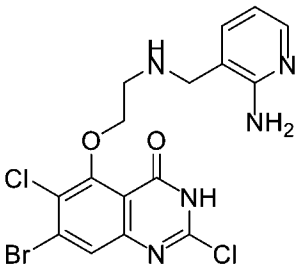


【0818】 步驟 1：2-(((2-胺基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙-1-醇



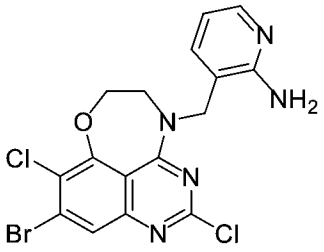
【0819】 將 2-胺基菸鹼醛 (10.00 g, 81.89 mmol) 及 2-胺基乙醇 (5.00 g, 81.89 mmol) 於甲苯 (200 mL) 中之溶液於 130°C 下攪拌 6 小時。將溶劑在真空下濃縮。將混合物溶解於甲醇 (150 mL) 中，添加硼氫化鈉 (6.19 g, 163.77 mmol)，然後於 0°C 下攪拌 2 小時。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1/20) 進行沖提，以得到黃色油狀 2-(((2-胺基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙-1-醇（12.60 g，74.60 mmol，產率 91.1%）。LC-MS：(ESI, m/z)：168.1 $[M+H]^+$

【0820】 步驟 2：5-(2-(((2-胺基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙氧基)-7-溴-2,6-二氯喹唑啉-4(*3H*)-酮



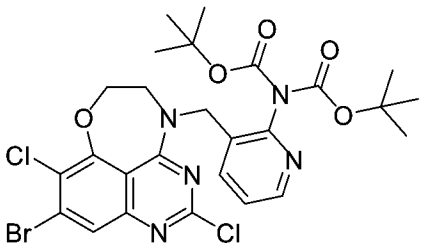
【0821】 將 2-(((2-胺基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙-1-醇 (900.0 mg, 5.3 mmol) 及氫化鈉 (538.2 mg, 13.4 mmol，純度 60%）於四氫呋喃 (20 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌 1 小時。然後添加 7-溴-2,6-二氯-5-氟-3*H*-喹唑啉-4-酮 (1.68 g, 5.38 mmol)，並於 25 °C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用 1N HCl 淬滅並在真空下濃縮，以得到棕色固體狀 5-(2-(((2-胺基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙氧基)-7-溴-2,6-二氯喹唑啉-4(*3H*)-酮（3.00 g，粗製）。LC-MS：(ESI, m/z)：458.0 $[M+H]^+$

【0822】 步驟 3：3-((9-溴-2,8-二氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-胺



【0823】 將 5-(2-(((2-胺基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙氧基)-7-溴-2,6-二氯喹唑啉-4(*3H*)-酮（3.00 g，粗製）、*N*,*N*-二異丙基乙胺 (2.53 g, 19.60 mmol) 及雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (2.66 g, 10.45 mmol) 於氯仿 (30 mL) 中之混合物於 65°C 下攪拌 1 小時。將所得溶液用二氯甲烷稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/二氯甲烷 (1/5) 進行沖提，以得到黃色固體狀 3-((9-溴-2,8-二氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-胺（1.70 g，3.66 mmol，產率 56%）。LC-MS：(ESI, m/z)：440.0 $[M+H]^+$

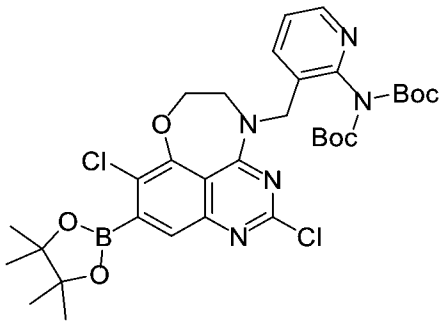
【0824】 步驟 4：*N*-[3-[(7-溴-3,8-二氯-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.$0^{5,14}$]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基)甲基]-2-吡啶基]-*N*-三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯



【0825】 向 3-((9-溴-2,8-二氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-胺 (1.70 g, 3.85 mmol) 及三乙胺 (1.56 g, 15.42 mmol) 於四氫呋喃 (20 mL) 中之溶液中添加 4-二甲基胺基吡啶 (47.0 mg, 0.3 mmol) 及二碳酸二-三級-丁酯 (2.94 g, 13.49 mmol)，將混合物於 25°C 下攪拌 16 小時。將所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/二氯甲烷 (1/10) 進行沖提，以得到黃色固體狀 *N*-[3-

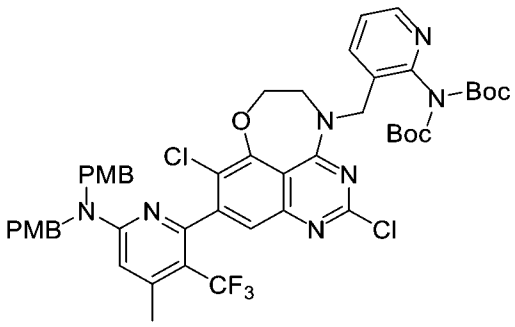
[(7-溴-3,8-二氯-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.$0^{5,14}$]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基)甲基]-2-吡啶基]-*N*-三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯（1.40 g，2.11 mmol，產率 54.9%）。LC-MS：(ESI, m/z)：640.1 $[M+H]^+$

【0826】步驟 5：*N*-三級-丁氧基羰基-*N*-[3-[[3,8-二氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.$0^{5,14}$]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]甲基]-2-吡啶基]胺甲酸三級-丁酯



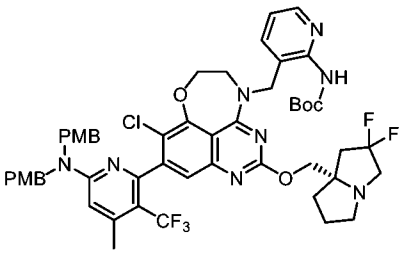
【0827】在氮氣下，將 *N*-[3-[(7-溴-3,8-二氯-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.$0^{5,14}$]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基)甲基]-2-吡啶基]-*N*-三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯 (950.0 mg, 1.4 mmol)、雙(頻哪醇)二硼 (752.3 mg, 2.9 mmol)、乙酸鉀 (290.7 mg, 2.9 mmol) 及 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (109.8 mg, 0.1 mmol) 於 1,4-二噁烷 (12 mL) 中之混合物於 80°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物過濾並用乙酸乙酯洗滌。在減壓下濃縮濾液。將粗產物（1.6 g，粗製）直接使用而不經進一步純化。LC-MS：(ESI, m/z)：688.2 $[M+H]^+$

【0828】步驟 6：*N*-[3-[[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,8-二氯-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.$0^{5,14}$]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]甲基]-2-吡啶基]-*N*-三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯



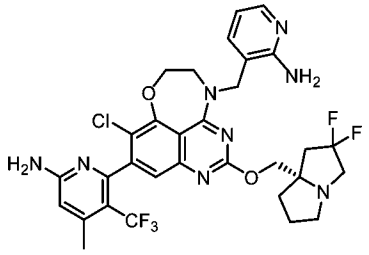
【0829】在氮氣下，將 *N*-三級-丁氧基羰基-*N*-[3-[[3,8-二氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.0^{5,14}]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]甲基]-2-吡啶基]胺甲酸三級-丁酯（1.60 g，粗製）、6-溴-*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (460.5 mg, 0.9 mmol)、氟化鉀 (270.0 mg, 4.6 mmol) 及雙(三苯基膦)氯化鈀(II) (163.1 mg, 0.2 mmol) 於乙腈 (10 mL) 及水 (2 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 1 小時。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。 藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/二氯甲烷 (1/5) 進行沖提，以得到黃色固體狀 *N*-[3-[[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,8-二氯-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.0^{5,14}]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]甲基]-2-吡啶基]-*N*-三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯（1.20 g，1.10 mmol，產率 47.6%）。LC-MS：(ESI, m/z)：976.3 $[M+H]^+$

【0830】步驟 7：(*S*)-(3-((9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-((2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【0831】將 (S)-(2,2-二氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲醇 (108.8 mg, 0.61 mmol) 及氫化鈉（49.1 mg，1.2 mmol，純度 60%）於四氫呋喃 (1 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。然後添加 *N*-[3-[[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,8-二氯-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.0^{5,14}]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]甲基]-2-吡啶基]-N-三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯 (120.0 mg, 0.1 mmol)，並於 60°C 下攪拌 3 小時。完成後，將反應用 1N HCl 淬滅並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/二氯甲烷 (1/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (*S*)-(3-((9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-((2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯（101.0 mg，0.08 mmol，產率 69.9%）。LC-MS：(ESI, m/z)：1017.4 $[M+H]^+$

【0832】步驟 8：(*S*)-6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-2-((2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

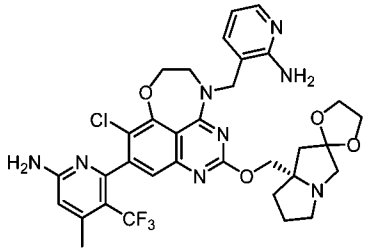


【0833】將 (*S*)-(3-((9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-((2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (95.0 mg, 0.09 mmol) 於三氟乙酸 (2 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 6 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：（管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：

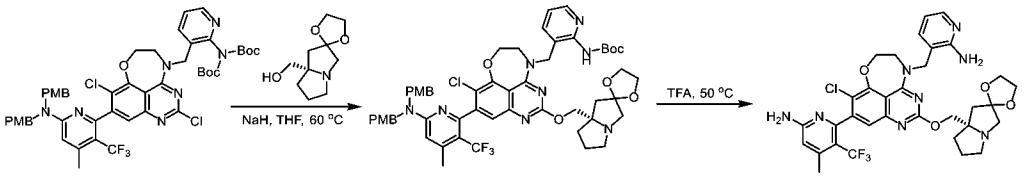
ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 7 分鐘內由 39% 增加至 69%，保持 69% B；波長：245 nm；RT：6.5 分鐘），以得到 (*S*)-6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-2-((2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（20.2 mg，0.02 mmol，產率 31.7%）。LC-MS：(ESI, m/z)：677.3 $[M+H]^+$

【0834】 **實例 34**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.89 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 6.56 – 6.48 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.88 – 4.78 (m, 2H), 4.62 – 4.59 (m, 2H), 4.03 – 3.95 (m, 2H), 3.91 – 3.86 (m, 2H), 3.32 – 3.22 (m, 1H), 3.09 – 2.81 (m, 2H), 2.50 – 2.25 (m, 6H), 1.96 – 1.85 (m, 1H), 1.83 – 1.81 (m, 1H), 1.76 – 1.66 (m, 2H)。

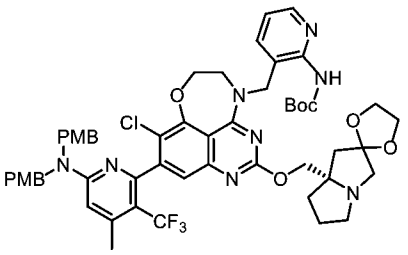
【0835】 **實例 35**：(*S*)-6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-2-((二氫-1*H*,3*H*-螺[吡咯啉-2,2'-[1,3]二氧戊環]-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0836】 合成路線

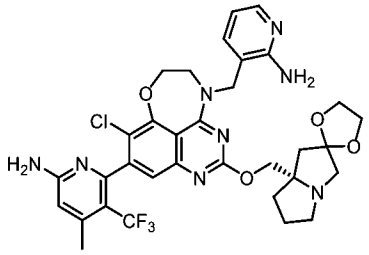


【0837】 步驟 1：(*S*)-(3-((9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-((二氫-1*H*,3*H*-螺[吡咯啉-2,2'-[1,3]二氧戊環]-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【0838】將 (S)-(二氫-1H,3H-螺[吡咯啉-2,2'-[1,3]二氧戊環]-7a(5H)-基)甲醇 (203.9 mg, 1.0 mmol) 及氫化鈉（81.8 mg，2.0 mmol，純度 60%）於四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。然後添加 *N*-[3-[[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,8-二氯-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.0^{5,14}]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]甲基]-2-吡啶基]-*N*-三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯 (200.0 mg, 0.2 mmol)，並於 60°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用 1N HCl 淬滅並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (15/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (*S*)-(3-((9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-((二氫-1*H*,3*H*-螺[吡咯啉-2,2'-[1,3]二氧戊環]-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯（159.0 mg，0.1 mmol，產率 71%）。LC-MS：(ESI, m/z)：1039.4 $[M+H]^+$

【0839】步驟 2：(*S*)-6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-2-((二氫-1*H*,3*H*-螺[吡咯啉-2,2'-[1,3]二氧戊環]-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

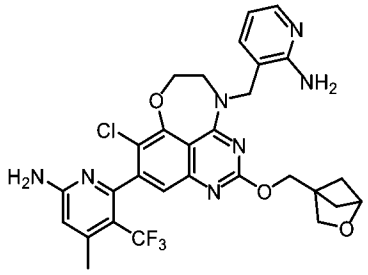


【0840】將 (*S*)-(3-((9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-((二氫-1*H*,3*H*-螺[吡咯啉-2,2'-[1,3]二氧戊環]-7a(5*H*)-基)甲氧基)-

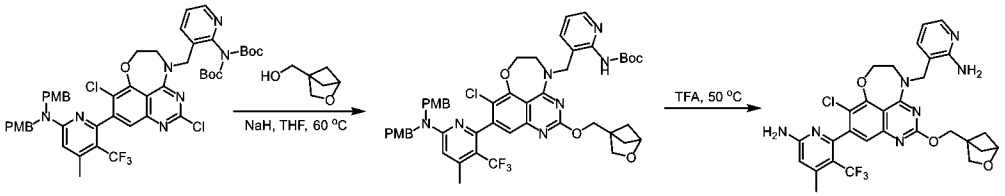
5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (150.0 mg, 0.1 mmol) 於三氟乙酸 (5 ml) 中之溶液於 50°C 下攪拌 6 小時。將溶劑在真空下濃縮。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：（管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 7 分鐘內由 32% 增加至 62%，保持 62% B；波長：254 nm；RT：6.5 分鐘），以得到 (*S*)-6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-2-((二氫-1*H*,3*H*-螺[吡咯啉-2,2'-[1,3]二氧戊環]-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（15.8 mg，0.02 mmol，產率 15.6%）。LC-MS：(ESI, m/z)：699.1 $[M+H]^+$

【0841】 **實例 35**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.91 – 7.90 (m, 1H), 7.33 – 7.31 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 6.56 – 6.52 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.92 – 4.80 (m, 2H), 4.66 – 4.60 (m, 2H), 4.12 – 3.95 (m, 2H), 3.83 – 3.68 (m, 6H), 3.02 – 2.98 (m, 2H), 2.74 – 2.71 (m, 2H), 2.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.08 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.88 (d, *J* = 13.5 Hz, 3H), 1.69 (s, 2H)。

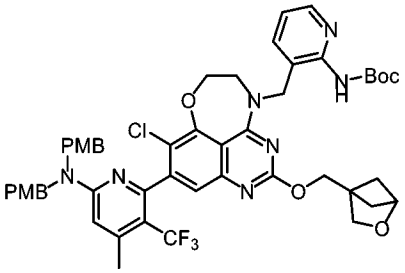
【0842】 **實例 36**：6-(2-((2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)甲氧基)-4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0843】 合成路線

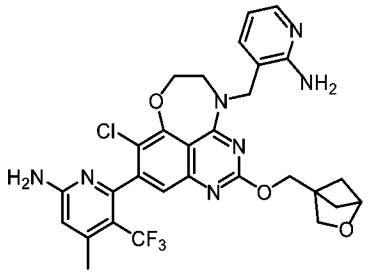


【0844】 步驟 1：(3-((2-((2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)甲氧基)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【0845】 將 2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-yl 甲醇 (28.7 mg, 0.2 mmol) 及氫化鈉（24 mg，0.6 mmol，純度 60%）於四氫呋喃 (2 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。然後添加 *N*-[3-[[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,8-二氯-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.0^{5,14}]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]甲基]-2-吡啶基]-*N*-三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯 (205.0 mg, 0.2 mmol)，並於 60°C 下攪拌 6 小時。完成後，將反應用 1N HCl 淬滅並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/二氯甲烷 (4/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (3-((2-((2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)甲氧基)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯（110.0 mg，0.1 mmol，產率 52.2%）。LC-MS：(ESI, m/z)：954.3 $[M+H]^+$

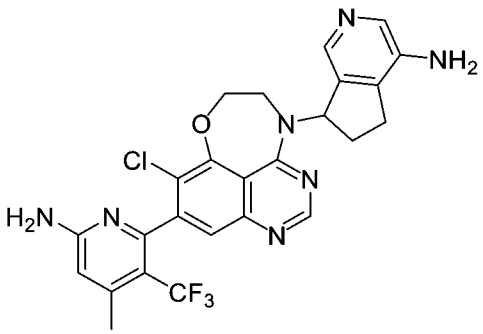
【0846】 步驟 2：6-(2-((2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)甲氧基)-4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



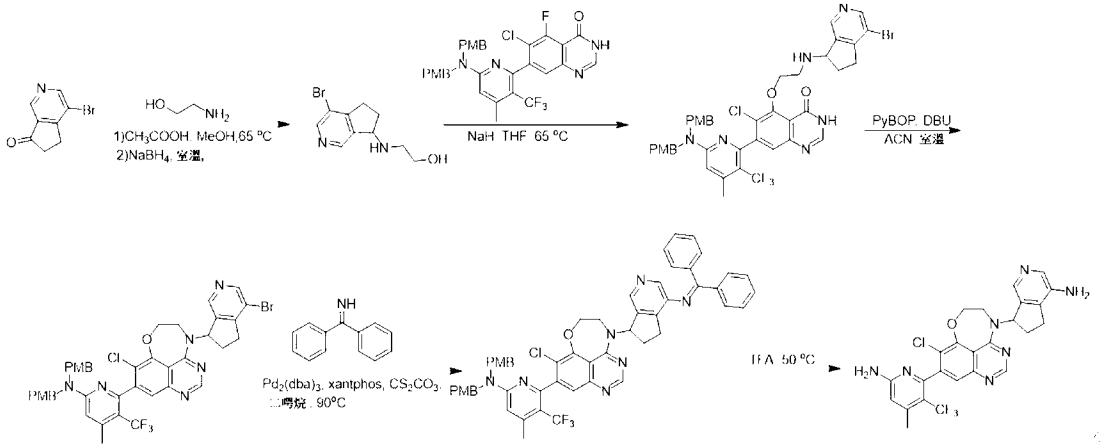
【0847】 將 (3-((2-((2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)甲氧基)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (105.0 mg, 0.1 mmol) 於三氟乙酸 (5 ml) 中之溶液於 50℃ 下攪拌 8 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：（管柱：XBridge Prep C18 OBD 管柱，30 × 100 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 23% 增加至 50%，保持 50% B；波長：254/220 nm；RT：9.67 分鐘），以得到 6-(2-((2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)甲氧基)-4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（29.0 mg，0.04 mmol，產率 42.8%）。LC-MS：(ESI, m/z)：614.2 $[M+H]^+$

【0848】 **實例 36**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.94 – 7.86 (m, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 6.58 – 6.48 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.71 –4.42 (m, 5H), 3.98 – 3.80 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 1.77 – 1.67 (m, 2H), 1.49 – 1.35 (m, 2H)。

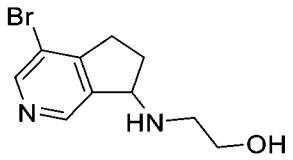
【0849】 **實例 37**：7-(9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-4-胺



【0850】 合成路線

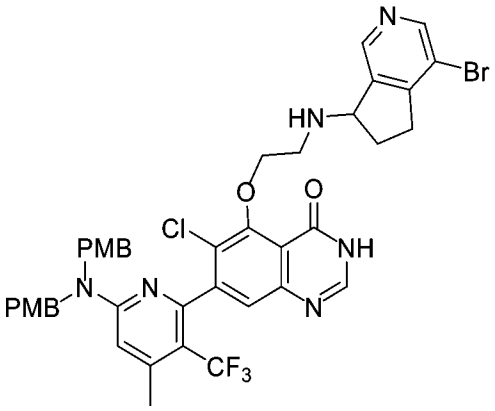


【0851】 步驟 1：2-((4-溴-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-7-基)胺基)乙-1-醇



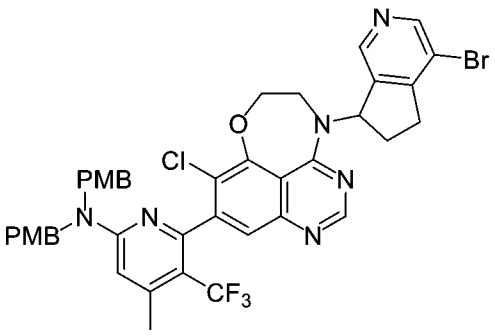
【0852】 將 4-溴-5,6-二氫環戊[c]吡啶-7-酮 (1.00 g, 4.72 mmol) 及 2-胺基乙醇 (576.1 mg, 9.4 mmol)、乙酸 (28.3 mg, 0.4 mmol) 於甲醇 (10 mL) 中之溶液於 80°C 下攪拌 3 小時。然後添加硼氫化鈉 (358.4 mg, 9.4 mmol)，並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用水淬滅並在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (20/1) 進行沖提，以得到棕色油狀 2-((4-溴-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-7-基)胺基)乙-1-醇（946.0 mg，3.5 mmol，產率 74.9%）。LC-MS：(ESI, m/z)：257.0 $[M+H]^+$

【0853】 步驟 2：7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-(2-((4-溴-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-7-基)胺基)乙氧基)-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮



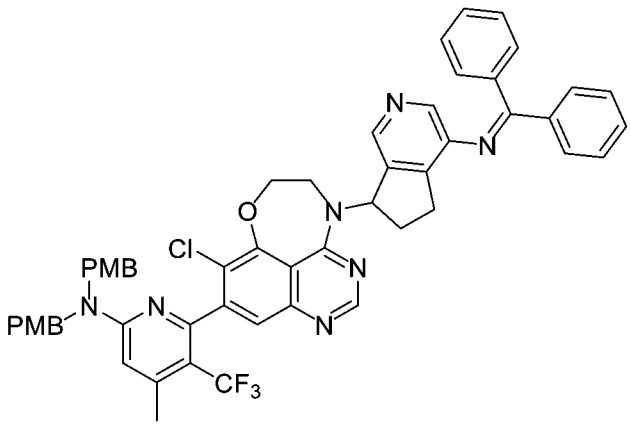
【0854】 將 2-((4-溴-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-7-基)胺基)乙-1-醇 (251.6 mg, 0.9 mmol) 及氫化鈉（97.8 mg，2.4 mmol，純度 60%）於四氫呋喃 (6 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。然後添加 7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-5-氟-3H-喹唑啉-4-酮 (500.0 mg, 0.8 mmol)，並於 60°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用 1N HCl 淬滅並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1/6) 進行沖提，以得到棕色固體狀 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-(2-((4-溴-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-7-基)胺基)乙氧基)-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮（534.0 mg，0.5 mmol，產率 70.8%）。LC-MS：(ESI, m/z)：849.2 $[M+H]^+$

【0855】 步驟 3：6-(4-(4-溴-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-7-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0856】將 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-(2-((4-溴-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-7-基)胺基)乙氧基)-6-氯喹唑啉-4(3*H*)-酮 (524.0 mg, 0.6 mmol)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (281.5 mg, 1.8 mmol) 及苯并三唑-1-基氧三(二甲胺基)鏻六氟磷酸鹽 (480.7 mg, 0.9 mmol) 於乙腈 (6 mL) 中之溶液於 25℃ 下攪拌 1 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1/20) 進行沖提，以得到黃色固體狀 6-(4-(4-溴-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-7-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（417.0 mg，0.4 mmol，產率 76.4%）。LC-MS：(ESI, m/z)：831.2 $[M+H]^+$

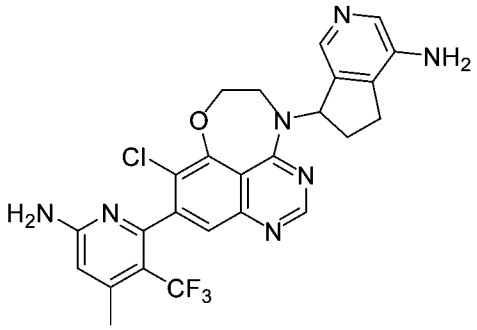
【0857】步驟 4：6-(8-氯-4-(4-((二苯基亞甲基)胺基)-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-7-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0858】在氮氣下，將 6-(4-(4-溴-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-7-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-

(三氟甲基)吡啶-2-胺 (400.0 mg, 0.4 mmol)、二苯甲酮亞胺 (261.3 mg, 1.4 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈀 (43.9 mg, 0.05 mmol)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫噸 (55.6 mg, 0.1 mmol) 及碳酸銫 (313.4 mg, 0.9 mmol) 於 1,4-二噁烷 (5 mL) 中之溶液於 90°C 下攪拌 16 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (6/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 6-(8-氯-4-(4-((二苯基亞甲基)胺基)-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-7-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（400.0 mg，0.4 mmol，產率 88.3%）。LC-MS：(ESI, m/z)：932.3 $[M+H]^+$

【0859】步驟 5：7-(9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-4-胺

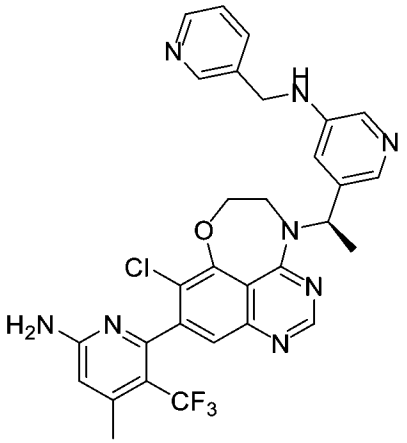


【0860】將 6-(8-氯-4-(4-((二苯基亞甲基)胺基)-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-7-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (200.0 mg, 0.2 mmol) 於三氟乙酸 (10 ml) 中之溶液於 50°C 下攪拌 8 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：（管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，19 × 250 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 18% 增加至 38%，保持 38% B；波長：254/220 nm），以得到 7-(9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基

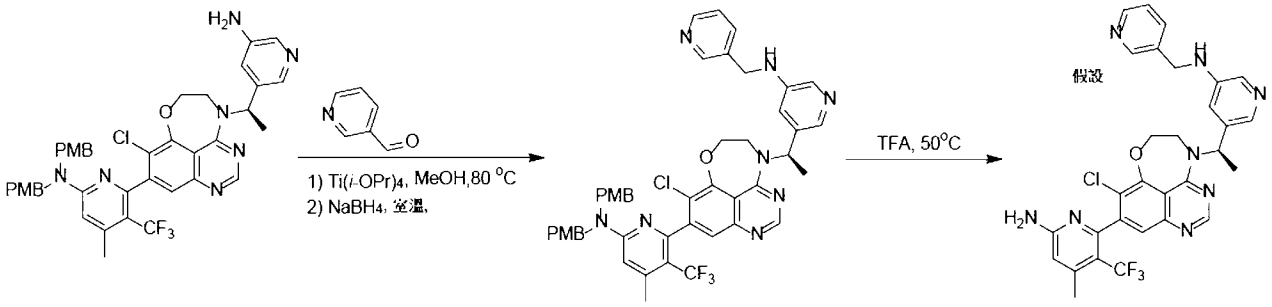
[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]吡啶-4-胺（18.0 mg，0.03 mmol，產率15.8%）。LC-MS：(ESI, m/z)：528.1 $[M+H]^+$

【0861】 **實例 37：** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.50 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.89 – 6.75 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.65 – 4.45 (m, 2H), 3.58 – 3.41 (m, 2H), 2.98 – 2.82 (m, 1H), 2.77 – 2.56 (m, 2H), 2.37 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 2.10 – 1.94 (m, 1H)。

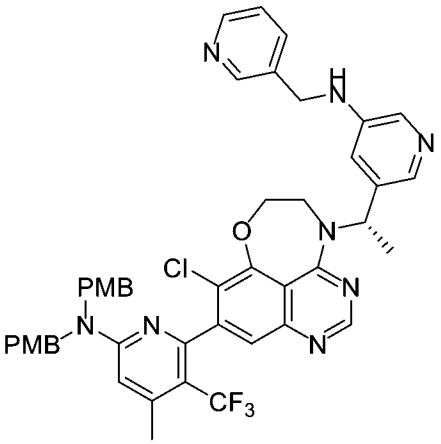
【0862】 **實例 38：** (*R*)-6-(8-氯-4-(1-(5-((吡啶-3-基甲基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0863】 合成路線

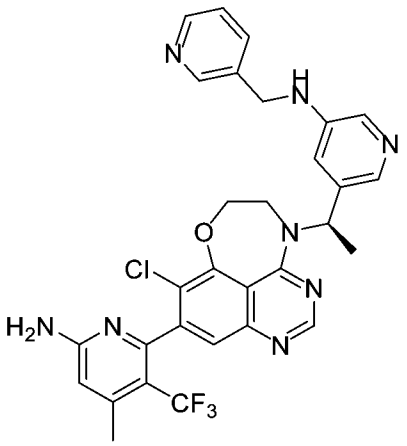


【0864】 步驟 1：(*R*)-6-(8-氯-4-(1-(5-((吡啶-3-基甲基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0865】 將 (*R*)-6-(4-(1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (240.0 mg, 0.32 mmol)、菸鹼醛 (67.9 mg, 0.6 mmol) 及四異丙基鈦酸酯 (0.4 mL) 於甲醇 (4 mL) 中之溶液於 80°C 下攪拌 3 小時。然後添加硼氫化鈉 (24.1 mg, 0.6 mmol) 並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用水淬滅並在真空下濃縮溶劑。藉由逆相層析法（乙腈 70-75/0.1% TFA 水溶液）純化所得殘餘物，以得到黃色固體狀 (*R*)-6-(8-氯-4-(1-(5-((吡啶-3-基甲基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（81.0 mg，0.07 mmol，產率 23.5%）。LC-MS：(ESI, m/z)：847.3 $[M+H]^+$

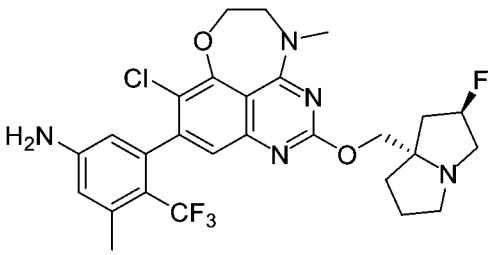
【0866】 步驟 2：(*R*)-6-(8-氯-4-(1-(5-((吡啶-3-基甲基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



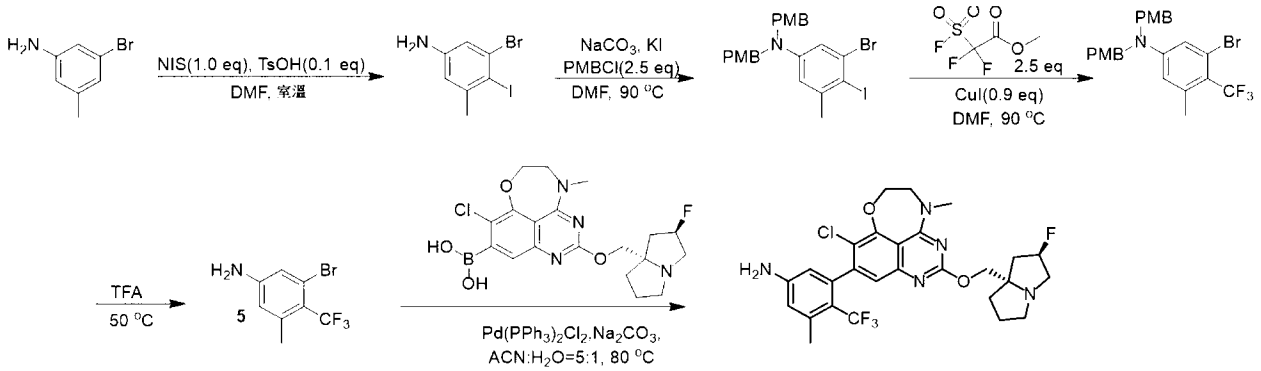
【0867】 將 (*R*)-6-(8-氯-4-(1-(5-((吡啶-3-基甲基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (80.0 mg, 0.09 mmol) 於三氟乙酸 (5 ml) 中之溶液於 50°C 下攪拌 8 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：（管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：7 分鐘內 30% B 至 60% B；波長：254 nm；RT：6.5 分鐘），以得到 (*R*)-6-(8-氯-4-(1-(5-((吡啶-3-基甲基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（26.8 mg，0.04 mmol，產率 43.9%）。LC-MS：(ESI, m/z)：607.0 $[M+H]^+$

【0868】 **實例 38：** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.56 – 8.49 (m, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.41 – 8.33 (m, 1H), 7.97 – 7.90 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 1H), 7.30 – 7.15 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.61 – 6.53 (m, 1H), 6.56 – 6.47 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.57 – 4.45 (m, 1H), 4.41 – 4.15 (m, 3H), 3.71 – 3.57 (m, 1H), 3.34 – 3.32 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.60 – 1.53 (m, 3H)。

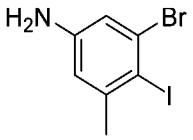
【0869】 **例 39：** 3-(8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺



【0870】 合成路線

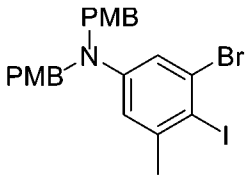


【0871】 步驟 1：3-溴-4-碘-5-甲基苯胺



【0872】 將 3-溴-5-甲基苯胺 (10.00 g, 53.74 mmol)、*N*-碘琥珀醯亞胺 (12.09 g, 53.74 mmol) 及對甲苯磺酸 (0.93 g, 5.37 mmol) 於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺 (50 mL) 中之混合物於 25°C 下攪拌 12 小時。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由逆相層析法（乙腈/水）純化所得殘餘物，以得到白色固體狀 3-溴-4-碘-5-甲基苯胺（12.00 g，38.59 mmol，產率 71.4%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 311.0 $[M+H]^+$

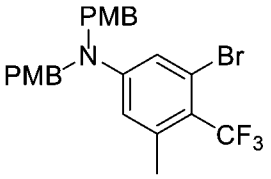
【0873】 步驟 2：3-溴-4-碘-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-5-甲基苯胺



【0874】 向 3-溴-4-碘-5-甲基苯胺 (12.00 g, 38.46 mmol) 於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺 (50 mL) 中之混合物中添加碳酸鈉 (10.19 g, 96.17 mmol)、碘化鉀 (3.83 g, 23.08 mmol) 及 4-甲氧基氯甲苯 (13.25 g, 84.62 mmol)，將混合物於 90°C 下攪拌 6 小時。然後將反應用水淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。將所得混合物溶解於乙醇中，並攪拌 30 分鐘。然後

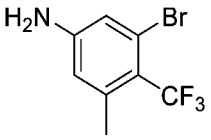
過濾該混合物，以得到白色固體狀 3-溴-4-碘-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-5-甲基苯胺（17.4 g，31.5 mmol，產率 81.9%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 552.3 $[M+H]^+$

【0875】 步驟 3：3-溴-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺



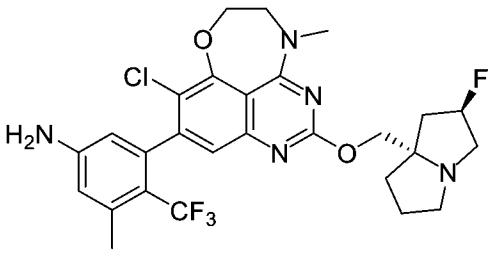
【0876】 向 3-溴-4-碘-*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基苯胺 (10.00 g, 18.10 mmol) in *N*,*N*-二甲基甲醯胺 (50 mL) 添加 碘化亞銅 (8.62 g, 45.26 mmol) 及 2,2-二氟-2-磺酸基乙酸甲酯 (3.13 g, 16.29 mmol)。將混合物於 90°C 下攪拌 6 小時。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/石油醚 (1/5) 進行沖提，以得到淺黃色固體狀 3-溴-*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺（7.40 g，14.97 mmol，產率 82.70%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 494.1 $[M+H]^+$

【0877】 步驟 4：3-溴-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺



【0878】 將 3-溴-*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺 (5.00 g, 10.11 mmol) 於三氟乙酸 (20 mL) 中之混合物於 50°C 下攪拌 2 小時。在真空下去除溶劑。將所得溶液用水稀釋，並用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH = 7。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，然後將有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由逆相層析法（乙腈/水）純化所得殘餘物，以得到黃色固體狀 3-溴-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺（452.0 mg，1.78 mmol，產率 17.6%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 254.1 $[M+H]^+$

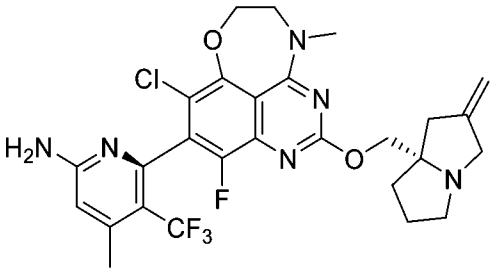
【0879】 步驟 5：3-(8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺



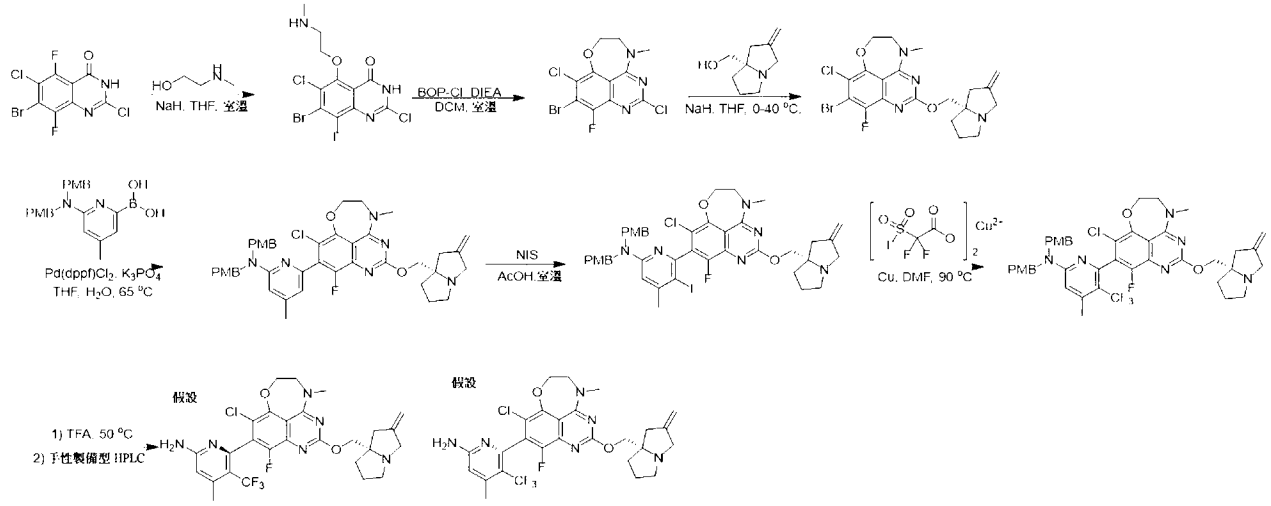
【0880】 在氮氣下，於 80°C 下在 1 小時內添加 (8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)硼酸（932.3 mg，粗製）、3-溴-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺 (452.0 mg, 1.77 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈀(II) (249.7 mg, 0.35 mmol) 及碳酸鈉 (377.1 mg, 3.55 mmol) 於乙腈 (15 mL) 及水 (3 mL) 中之溶液。在真空下去除溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：（管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 39% 增加至 5%，保持 5% B；波長：254/220 nm；RT：8.75 分鐘），以得到 3-(8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯胺 (32.3 mg, 0.06 mmol, 3.16%)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 566.25 $[M+H]^+$

【0881】 **實例 39**：^{1}H NMR（300 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 7.00 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.37 – 5.20 (d, *J* = 52.8 Hz, 1H), 4.59 – 4.55 (m, 2H), 4.29 – 4.15 (m, 2H), 3.99 – 3.95 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.25 – 3.17 (m, 3H), 3.05 – 2.99 (m, 1H), 2.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 2.34 – 2.10 (m, 3H), 1.99 – 1.86 (m, 3H)。

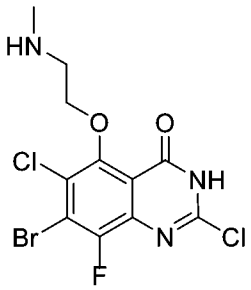
【0882】 **實例 40a**：6-((*R*)-8-氯-10-氟-4-甲基-2-(((*S*)-2-亞甲基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0883】 合成路線



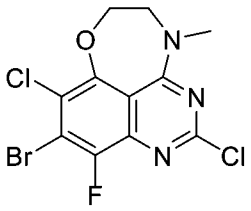
【0884】 步驟 1：7-溴-2,6-二氯-8-氟-5-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



【0885】 將氫化鈉（0.20 g，5.05 mmol，純度 60%）添加至冷卻至 0°C 的於四氫呋喃 (5 mL) 中之 2-甲胺乙醇 (0.15 g, 2.02 mmol) 中。然後添加 7-溴-2,6-二氯-5,8-二氟-3*H*-喹唑啉-4-酮 (0.74 g, 1.68 mmol)，並於 0°C 下攪拌 5 分鐘。然

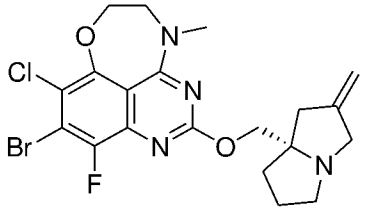
後將混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。完成後，藉由 1N 鹽酸溶液淬滅反應。將溶劑在真空下濃縮。藉由逆相法純化殘餘物，用水/乙腈（0 至 100%）進行沖提，以得到白色固體狀 7-溴-2,6-二氯-8-氟-5-[2-(甲基胺基)乙氧基]-3*H*-喹唑啉-4-酮（0.41 g，1.06 mmol，產率 63.3%）。LCMS (ESI, m/z)：384.05 $[M+H]^+$。

【0886】 步驟 2：9-溴-2,8-二氯-10-氟-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉



【0887】 將雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (0.81 g, 3.19 mmol) 之溶液添加至 7-溴-2,6-二氯-8-氟-5-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (0.41 g, 1.06 mmol) 中，並將 *N,N*-二異丙基乙胺 (2.06 g, 15.97 mmol) 於二氯甲烷 (3 mL) 中於室溫下攪拌 2 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由逆相法純化殘餘物，用水/乙腈（0 至 100%）進行沖提，以得到白色固體狀 9-溴-2,8-二氯-10-氟-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉（0.15 g，0.41 mmol，產率 38.4%）。LCMS (ESI, m/z): 365.85 $[M+H]^+$.

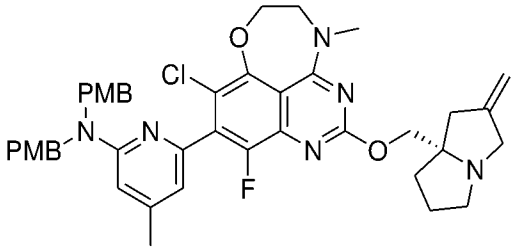
【0888】 步驟 3：(*S*)-9-溴-8-氯-10-氟-4-甲基-2-((2-亞甲基-六氫-1*H*-吡咯啉-7a-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉



【0889】 於 0°C 下，將氫化鈉（0.65 g，16.35 mmol，純度 60%）添加至於四氫呋喃 (5 mL) 中之 (*S*)-(2-亞甲基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇 (0.42 g, 2.72

mmol) 中。然後添加 9-溴-2,8-二氯-10-氟-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉 (1.0 g, 2.72 mmol) 並於 0°C 下攪拌 5 分鐘，溫熱至 40°C。然後將混合物下於室溫下攪拌 1 小時。將反應混合物用 1N 鹽酸溶液淬滅，用水稀釋，用二氯甲烷萃取，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/ 甲醇 (5/1) 進行沖提，以得到白色固體狀 (*S*)-9-溴-8-氯-10-氟-4-甲基-2-((2-亞甲基-六氫-1*H*-吡咯啡-7a-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉（430.0 mg，0.89 mmol，產率 32.6%）。LCMS (ESI, m/z): 483.0 $[M+H]^+$.

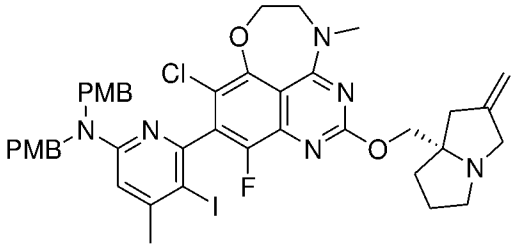
【0890】 步驟 4：(*S*)-6-(8-氯-10-氟-4-甲基-2-((2-亞甲基-六氫-1*H*-吡咯啡-7a-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基吡啶-2-胺



【0891】 在氮氣下，將 (*S*)-9-溴-8-氯-10-氟-4-甲基-2-((2-亞甲基-六氫-1*H*-吡咯啡-7a-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉 (0.20 g, 0.41 mmol)、[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-2-吡啶基]硼酸 (0.54 g, 0.83 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II) 二氯甲烷複合物 (0.03 g, 0.04 mmol) 及磷酸鉀 (0.26 g, 1.24 mmol) 於四氫呋喃 (3 mL) 及水 (0.60 mL) 中之溶液於 65°C 下攪拌 60 分鐘。將反應混合物用二氯甲烷稀釋，用水洗滌並經無水硫酸鈉乾燥，然後在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (1/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (*S*)-6-(8-氯-10-氟-4-甲基-2-((2-亞甲基-六氫-1*H*-吡咯啡-7a-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-

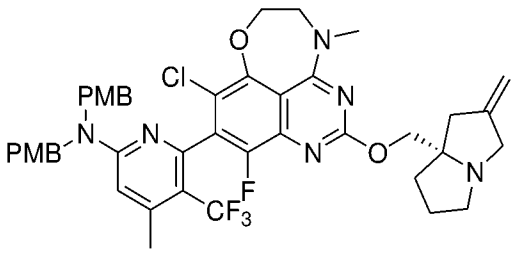
基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基吡啶-2-胺（0.17 g，0.23 mmol，產率 54.7%）。LCMS (ESI, m/z)：751.25 $[M+H]^+$。

【0892】 步驟 5：6-(8-氯-10-氟-4-甲基-2-(((*S*)-2-亞甲基-六氫-1*H*-吡咯啉-7a-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-5-碘-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基吡啶-2-胺



【0893】 將 (*S*)-6-(8-氯-10-氟-4-甲基-2-((2-亞甲基-六氫-1*H*-吡咯啉-7a-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基吡啶-2-胺 (0.35 g, 0.47 mmol) 及 *N*-碘琥珀醯亞胺 (0.10 g, 0.47 mmol) 於乙酸 (5 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 0.5 小時。完成後，將反應用飽和硫代硫酸鈉溶液淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌並經無水硫酸鈉乾燥，然後在真空下濃縮。藉由逆相法純化殘餘物，用水/乙腈進行沖提，以得到黃色固體狀 6-(8-氯-10-氟-4-甲基-2-(((*S*)-2-亞甲基-六氫-1*H*-吡咯啉-7a-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-5-碘-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基吡啶-2-胺（0.26 g，0.30 mmol，產率 63.6%）。LCMS (ESI, m/z): 877.2 $[M+H]^+$.

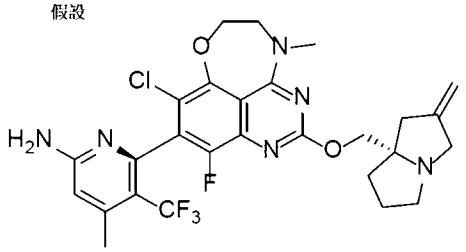
【0894】 步驟 5：6-(8-氯-10-氟-4-甲基-2-(((*S*)-2-亞甲基-六氫-1*H*-吡咯啉-7a-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0895】 在氮氣下，將 6-(8-氯-10-氟-4-甲基-2-(((*S*)-2-亞甲基-六氫-1*H*-吡咯啡-7a-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-5-碘-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基吡啶-2-胺 (250 mg, 0.29 mmol) 及銅 (54 mg, 0.86 mmol) 於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺 (5 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌 5 分鐘。然後添加雙[(2,2-二氟-2-氟磺醯基-乙醯基)氧基]銅 (357 mg, 0.86 mmol) 並於 0°C 下攪拌 10 分鐘。然後將溶液溫熱至室溫，然後於 90°C 下攪拌 1 小時。完成後，過濾所得反應混合物，將濾液用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。 藉由逆相法（使用水 (0.1% TFA)/乙腈）純化殘餘物，以得到黃色固體狀 6-(8-氯-10-氟-4-甲基-2-(((S)-2-亞甲基-六氫-1H-吡咯啡-7a-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（70.0 mg，0.09 mmol，產率 30%）。LCMS (ESI, m/z)：819.6[M+H]$^+$。

【0896】 步驟 6：6-((*R*)-8-氯-10-氟-4-甲基-2-(((*S*)-2-亞甲基四氫-1*H*-吡咯啡-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

假設

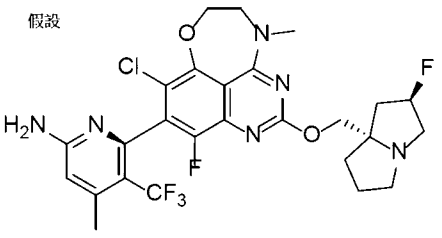


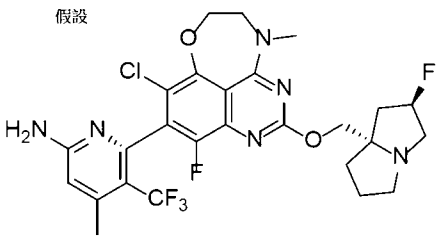
【0897】 將 6-(8-氯-10-氟-4-甲基-2-(((*S*)-2-亞甲基-六氫-1*H*-吡咯啡-7a-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (65 mg, 0.08 mmol) 於三氟乙酸 (3 mL) 於 50°C 下攪拌 12 小時。將溶劑在真空下濃縮。藉由以下方法純化殘餘物：製備型 HPLC（管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：7 分鐘內 44% B 至 74%

B；波長：254 nm；RT1（分鐘）：6.5；運行次數：0）及手性製備型 HPLC（管柱：CHIRAL ART Cellulose-SC，2 × 25 cm，5 μm；移動相 A：Hex(0.5% 2M NH3-MeOH)--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：9 分鐘內 50% B 至 50% B；波長：220/254 nm；RT1(min)：5.666；RT2(min)：8.112；樣品溶劑：EtOH--HPLC；進樣體積：2 mL；運行次數：3），以得到 6-((*R*)-8-氯-10-氟-4-甲基-2-(((*S*)-2-亞甲基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（6.5 mg，0.01 mmol，產率 14.2%）。 LCMS：(ESI, m/z): 579.15 $[M+H]^+$.

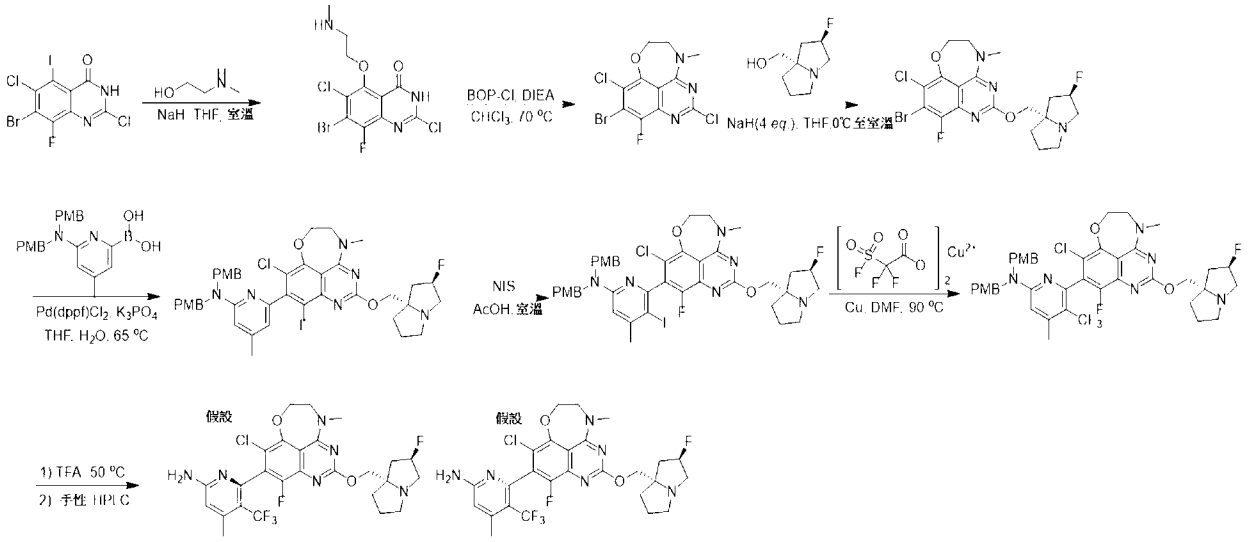
【0898】 **實例 40a：**^{1}H NMR（300 MHz，甲醇–*d4*，*ppm*）δ 6.59 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.75 – 4.60 (m, 2H), 4.36 – 4.21 (m, 2H), 4.04 – 3.92 (m, 2H), 3.82 – 3.70 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.38 (s, 1H), 3.22 – 3.15 (m, 1H), 2.88 – 2.70 (m, 2H), 2.55 – 2.39 (m, 4H), 2.22 – 2.10 (m, 1H), 2.05 – 1.78 (m, 3H)。

【0899】 **實例 41a 及 41b：**6-((*R*)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*S*)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

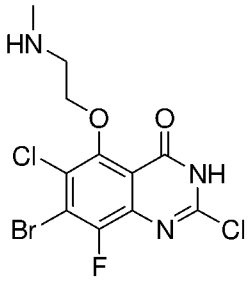




【0900】 合成路線

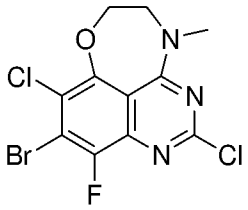


【0901】步驟 1：7-溴-2,6-二氯-8-氟-5-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



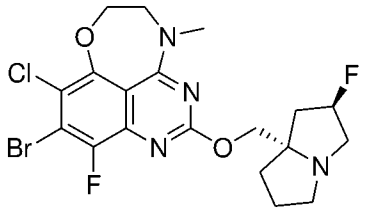
【0902】於 0°C 下，將氫化鈉（0.20 g，5.05 mmol，純度 60%）之溶液添加至於四氫呋喃 (5 mL) 中之 2-甲胺乙醇 (0.15 g, 2.02 mmol) 中。然後添加 7-溴-2,6-二氯-5,8-二氟-3*H*-喹唑啉-4-酮 (0.74 g, 1.68 mmol)，並於 0°C 下攪拌 5 分鐘，將其溫熱至室溫，然後攪拌 2 小時。藉由 1N 鹽酸溶液淬滅反應。將溶劑在真空下濃縮。藉由逆相法純化殘餘物，用水/乙腈（0 至 100%）進行沖提，以得到白色固體狀 7-溴-2,6-二氯-8-氟-5-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（0.41 g，1.06 mmol，產率 63.3%）。LCMS (ESI, m/z)：384.05 $[M+H]^+$。

【0903】步驟 2：9-溴-2,8-二氯-10-氟-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉



【0904】 於 25°C 下，將雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (0.81 g, 3.19 mmol) 添加至於氯仿 (3 mL) 中之 7-溴-2,6-二氯-8-氟-5-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (0.41 g, 1.06 mmol) 及 *N*,*N*-二異丙基乙胺 (2.06 g, 15.97 mmol) 中，並於 70°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由逆相法純化殘餘物，用水/乙腈（0 至 100%）進行沖提，以得到白色固體狀 9-溴-2,8-二氯-10-氟-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉（0.15 g，0.41 mmol，產率 38.4%）。LCMS (ESI, m/z): 365.85 $[M+H]^+$.

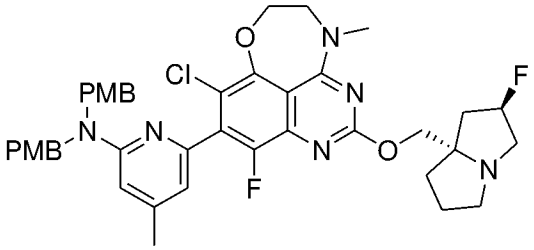
【0905】 步驟 3：9-溴-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1*H*-吡咯啡-7a-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉



【0906】 於 0°C 下，將氫化鈉（0.26 g，6.54 mmol，純度 60%）添加至於四氫呋喃 (10 mL) 中之 ((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啡-7a(5*H*)-基)甲醇 (0.19 g, 1.2 mmol) 中。然後添加 9-溴-2,8-二氯-10-氟-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉 (0.40 g, 1.09 mmol) 並於 0°C 下攪拌 5 分鐘。然後將溶液溫熱至室溫並攪拌 12 小時。將反應混合物用 1N 鹽酸溶液稀釋，用二氯甲烷萃取，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到白色固體狀 9-溴-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟-

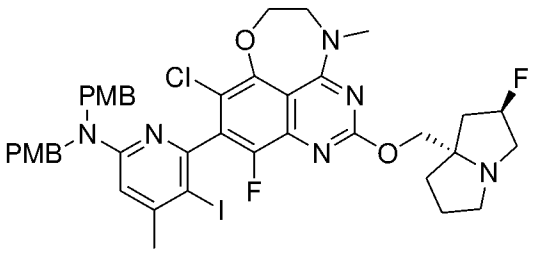
六氫-1*H*-吡咯啉-7a-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉（250.0 mg，0.51 mmol，產率 46.8%）。LCMS (ESI, m/z): 491.05 $[M+H]^+$.

【0907】 步驟 4：6-(8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基吡啶-2-胺



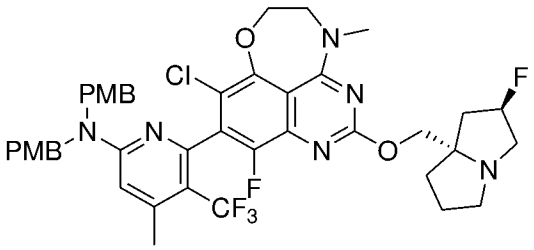
【0908】 在氮氣下，將 9-溴-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟-六氫-1*H*-吡咯啉-7a-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉 (0.30 g, 0.61 mmol)、[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-2-吡啶基]硼酸 (0.80 g, 1.23 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II) 二氯甲烷複合物 (0.05 g, 0.06 mmol) 及磷酸鉀 (0.39 g, 1.84 mmol) 於四氫呋喃 (3 mL) 及水 (0.6 mL) 中之溶液於 65°C 下攪拌 60 分鐘。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 6-(8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基吡啶-2-胺（0.30 g，0.40 mmol，產率 64.7%）。LCMS (ESI, m/z): 757.3 $[M+H]^+$.

【0909】 步驟 5：6-(8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-5-碘-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基吡啶-2-胺



【0910】將 6-(8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基吡啶-2-胺 (0.29 g, 0.38 mmol) 及 *N*-碘琥珀醯亞胺 (0.09 g, 0.42 mmol) 於乙酸 (5.0 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 0.5 小時。完成後，將反應用飽和硫代硫酸鈉溶液淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋。用水洗滌有機層。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (20/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 6-(8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-5-碘-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基吡啶-2-胺（0.38 g，0.34 mmol，產率 89.9%）。LCMS (ESI, m/z): 883.35 $[M+H]^+$.

【0911】步驟 6：6-(8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

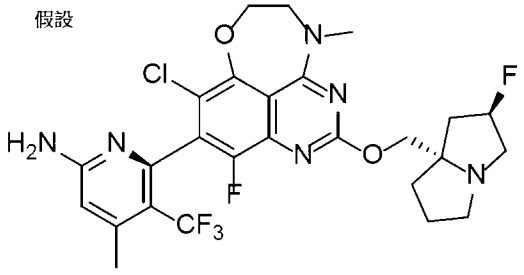


【0912】在氮氣下，將 6-(8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-5-碘-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基吡啶-2-胺 (370 mg, 0.34 mmol) 及銅 (639 mg, 10.05 mmol) 於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺 (10 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌 5 分鐘。然後添加

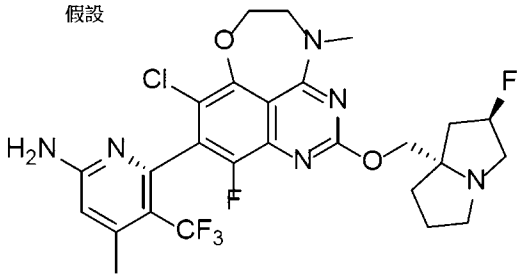
雙[(2,2-二氟-2-氟磺醯基-乙醯基)氧基]銅 (4.20 g, 10.05 mmol) 並於 0°C 下攪拌 10 分鐘。然後將溶液溫熱至室溫，然後於 90°C 下攪拌 10 分鐘。完成後，過濾所得反應混合物，將濾液用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。 藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (20/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 6-(8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（280 mg，0.24 mmol，產率 70.9%）。LCMS (ESI, m/z): 825.4 $[M+H]^+$.

【0913】 步驟 7：6-((*R*)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*S*)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

假設



假設



【0914】 將 6-(8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (270.0 mg, 0.23 mmol) 於三氟乙酸 (5 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 10 小時。 完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由以下方法純化殘餘物：逆相法（用水/乙腈進行沖提）及製備型 HPLC（管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動

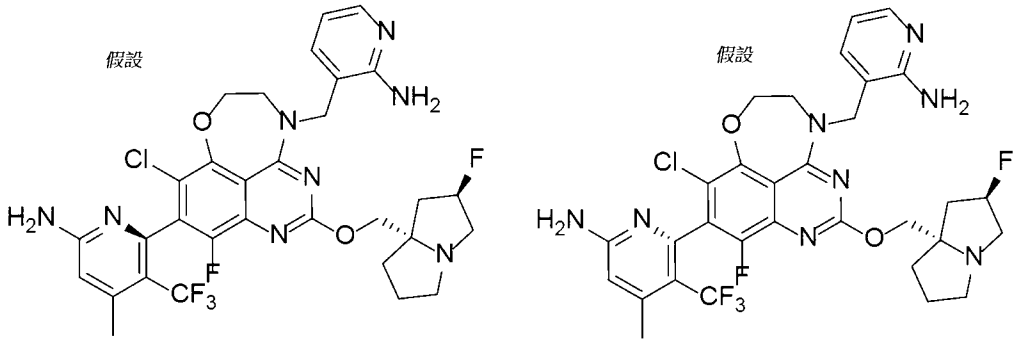
相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 36% 增加至 58%，保持 58% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8.8；運行次數：0）及 CHIRAL_HPLC（管柱：CHIRALPAK IE，2 × 25 cm，5 μm；移動相 A：Hex(0.5% 2M NH3-MeOH)--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：18 mL/min；梯度：23 分鐘內 50% B 至 50% B；波長：220/254 nm；RT1(min)：12.096；RT2(min)：17.544；樣品溶劑：EtOH--HPLC；進樣體積：1.5 mL；運行次數：5），以得到 6-((*R*)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（17.8 mg，0.03 mmol，產率 13.3%）及 6-((*S*)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（21.3 mg，0.04 mmol，產率 15.9%）。任意分配標題化合物之立體化學

【0915】 **實例 41a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO–*d6*, *ppm*) δ 6.81 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.29 (d, *J* = 53.6 Hz, 1H), 4.70 – 4.45 (m, 2H), 4.11 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.01 – 3.83 (m, 3H), 3.29 (s, 3H) 3.16 – 3.02 (m, 2H), 3.00 –2.97 (m, 1H), 2.91 – 2.73 (m, 1H), 2.36 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.23 – 2.11 (m, 1H), 2.11 – 1.93 (m, 2H), 1.93 – 1.67 (m, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 585.30 $[M+H]^+$.手性 HPLC：管柱：CHIRALPAK IE-3，4.6*50mm 3um；移動相 A：Hex (0.1% DEA)：EtOH=50:50；流速：1 mL/min；進樣體積：5ul ml；滯留時間：2.930 分鐘（第一峰）。

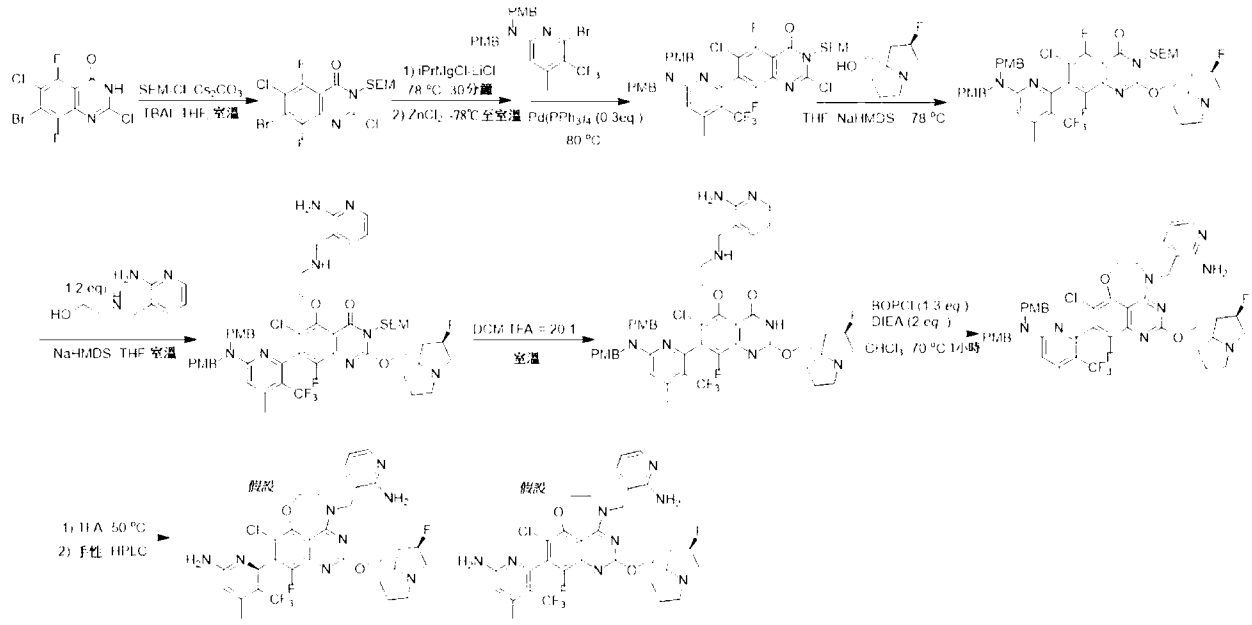
【0916】 **實例 41b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO–*d6*, *ppm*) δ 6.81 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.28 (d, *J* = 53.6 Hz, 1H), 4.67 – 4.41 (m, 2H), 4.21 – 3.99 (m, 2H), 3.99 – 3.87 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.15 – 3.03 (m, 2H), 3.06 – 2.97 (m, 1H), 2.94 – 2.76 (m, 1H), 2.35 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 2.20 – 2.12 (m, 1H), 2.12 –1.92 (m, 2H), 1.92 – 1.70 (m, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 585.30 $[M+H]^+$.手性 HPLC：管柱：CHIRALPAK IE-3，

4.6*50mm 3um；移動相 A：Hex (0.1% DEA)：EtOH=50:50；流速：1 mL/min；進樣體積：5ul mL；滯留時間：5.530 分鐘（第二峰）。

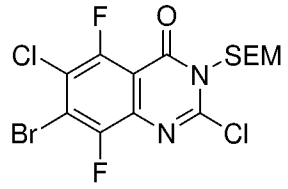
【0917】 **實例 42a 及 42b**：(*R*)-6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 (*S*)-6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0918】 合成路線

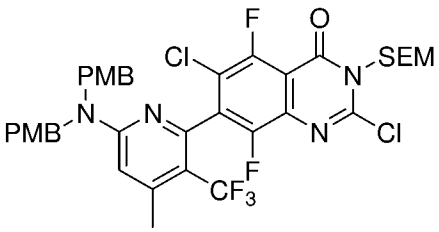


【0919】 步驟 1：7-溴-2,6-二氯-5,8-二氟-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



【0920】 於 0°C 下，在 5 分鐘內向 7-溴-2,6-二氯-5,8-二氟-3H-喹唑啉-4-酮 (10.00 g, 30.30 mmol)、碳酸銫 (19.90 g, 60.60 mmol) 及四丁基碘化銨 (1.10 g, 3.00 mmol) 於四氫呋喃 (200 mL) 中之溶液中添加 2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基氯 (8.10 g, 48.50 mmol)，並於室溫下攪拌 3 小時。完成後，過濾並在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (10/1) 進行沖提，以得到白色固體狀 7-溴-2,6-二氯-5,8-二氟-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（10.00 g，21.73 mmol，產率 71.7%）。LCMS (ESI, m/z)：401.2 $[M+H-58]^+$。

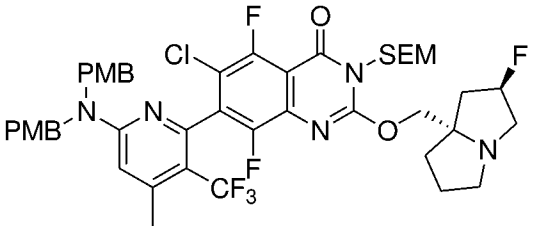
【0921】 步驟 2：7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-5,8-二氟-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



【0922】 在氮氣下，於 -78°C 下向四氫呋喃 (10 mL) 中之 7-溴-2,6-二氯-5,8-二氟-3-(2-三甲基甲矽烷基乙氧基甲基)喹唑啉-4-酮 (1.00 g, 2.20 mmol) 中添加異丙基氯化鎂-氯化鋰複合物（1.60 mL，2.20 mmol，1.3 M，於 THF 中）。將反應混合物於 -78°C 下攪拌 20 分鐘。然後添加氯化鋅 (3.20 mL, 6.50 mmol, 2 M in MeTHF)，並於 -78°C 下攪拌 5 分鐘並於室溫下攪拌 20 分鐘。將混合物轉移至四(三苯基膦)鈀 (0.75 g, 0.65 mmol) 及 6-溴-*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (1.10 g, 2.20 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之混合物中，並於 80°C 下攪拌 1 小時。完成後，藉由飽和氯化銨溶液淬滅反應並用二氯甲烷進

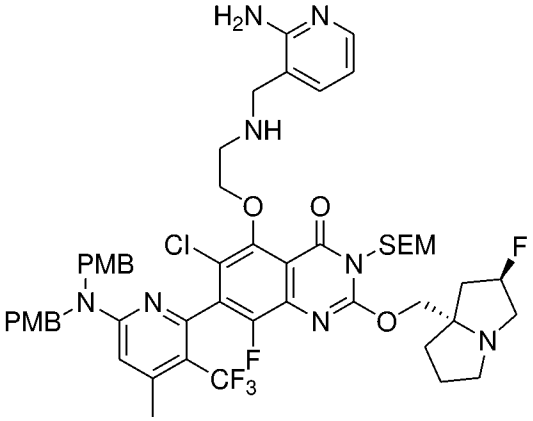
行萃取。將合併之有機層用飽和氯化鈉溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (5/1) 進行沖提，以得到白色固體狀 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-5,8-二氟-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（0.32 g，0.40 mmol，產率 18.5%）。LCMS (ESI, m/z): 795.2 $[M+H]^+$.

【0923】 步驟 3：7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5,8-二氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



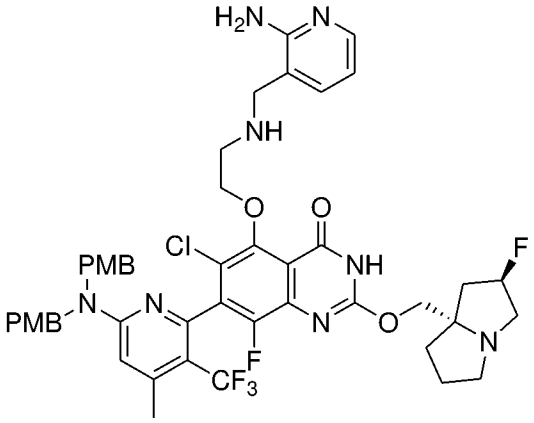
【0924】 在氮氣下，於 0°C 下向 ((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇 (2.40 g, 15.08 mmol) 於四氫呋喃 (40 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（15.08 mL，15.08 mmol，1 M，於 THF 中）。將反應混合物於 0°C 下攪拌 10 分鐘。將混合物轉移至 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-5,8-二氟-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (4.00 g, 5.03 mmol) 於四氫呋喃 (40 mL) 中之混合物中，並於 -78°C 下攪拌 0.5 小時。藉由飽和氯化銨溶液淬滅反應並用二氯甲烷進行萃取。將合併之有機層用飽和氯化鈉洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (20/1) 進行沖提，以得到無色固體狀 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5,8-二氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（2.40 g，2.61 mmol，產率 52%）。LCMS：(ESI, m/z): 918.45 $[M+H]^+$.

【0925】步驟 4：5-(2-(((2-胺基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



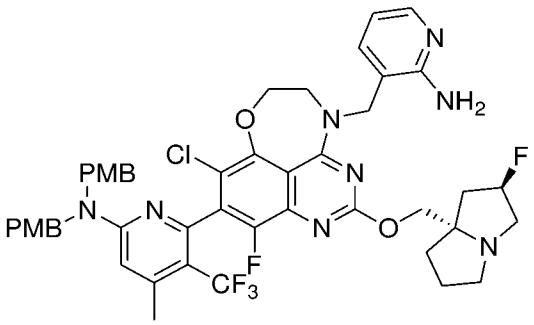
【0926】在氮氣下，向四氫呋喃 (5 mL) 中之 2-(((2-胺基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙-1-醇 (0.54 g, 3.26 mmol) 中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（3.26 mL，3.26 mmol，1 M，於 THF 中），並於 0°C 下攪拌 5 分鐘。將混合物轉移至 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5,8-二氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (2.30 g, 2.50 mmol) 於四氫呋喃 (20 mL) 中之混合物中，並於室溫下攪拌 5 小時。藉由飽和氯化銨溶液淬滅反應並用二氯甲烷進行萃取。將合併之有機層用飽和氯化鈉洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (20/1) 進行沖提），以得到白色固體狀 5-(2-(((2-胺基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（1.20 g，1.13 mmol，產率 45%）。LCMS：(ESI, m/z): 1065.3 $[M+H]^+$.

【0927】 步驟 5：5-(2-(((2-胺基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



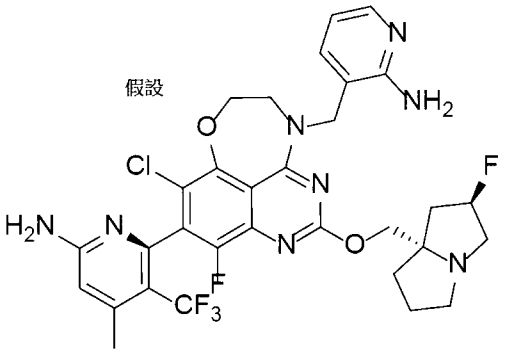
【0928】 將 5-(2-(((2-胺基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (1.00 g, 0.94 mmol) 於二氯甲烷 (20 mL) 及三氟乙酸 (1 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 0.5 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 5-(2-(((2-胺基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（700.0 mg，0.75 mmol，產率 79.7%）。LCMS：(ESI, m/z): 935.2 $[M+H]^+$.

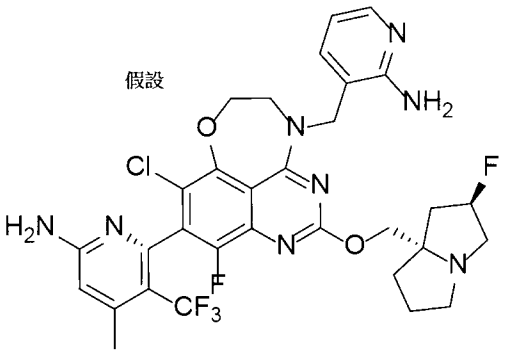
【0929】 步驟 6：6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0930】將 5-(2-(((2-胺基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (0.65 g, 0.69 mmol)、雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (0.23 g, 0.90 mmol) 及 *N*,*N*-二異丙基乙胺 (0.18 g, 1.40 mmol) 於氯仿 (5 mL) 中之溶液於 70°C 下攪拌 5 小時。將溶劑在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (20/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（280.0 mg，0.31 mmol，產率 43.9%）。LCMS：(ESI, m/z): 917.25 $[M+H]^+$.

【0931】步驟 7：(*R*)-6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 (*S*)-6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺





【0932】將 6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (280.0 mg, 0.31 mmol) 於三氟乙酸 (10 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 5 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑，並用 *N*,*N*-二異丙基乙胺調節至 pH > 7。藉由以下方法純化殘餘物：逆相法（用水/乙腈進行沖提）及 CHIRAL_HPLC（管柱：CHIRAL ART Cellulose-SC，2 × 25 cm，5 μm；移動相 A：Hex(0.5% 2M NH3-MeOH)--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：8 分鐘內 50% B 至 50% B；波長：220/254 nm；RT1(min)：4.94；RT2(min)：6.83；樣品溶劑：EtOH--HPLC；進樣體積：1 mL；運行次數：3），以得到 (*R*)-6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（46.7 mg，0.069 mmol，產率 22.6%）及 (*S*)-6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（43.5 mg，0.064 mmol，產率 21%）。任意分配標題化合物之立體化學

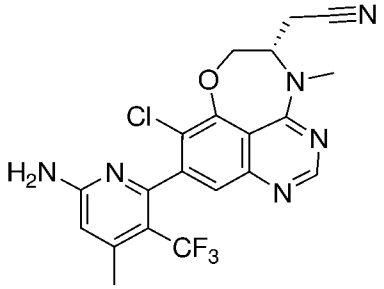
【0933】**實例 42a**：^{1}H NMR（300 MHz，甲醇–*d4*，*ppm*）δ 7.98 – 7.91 (m, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 1H), 6.78 – 6.69 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.25 (d, *J* = 53.6 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.72 – 4.55 (m, 2H), 4.21– 4.09 (m, 2H), 4.04 – 3.92 (m, 2H), 3.30 – 3.10

(m, 3H), 3.09 – 2.90 (m, 1H), 4.46 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.31 – 2.11 (m, 2H), 2.10 – 1.81 (m, 4H)；LCMS：(ESI, m/z): 677.1 $[M+H]^+$.

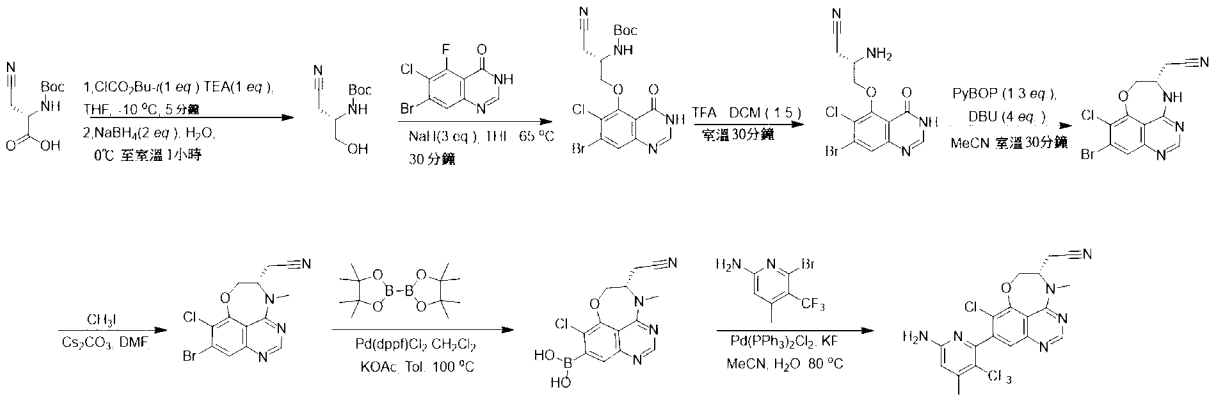
【0934】 手性 HPLC：管柱：CHIRALPAK IC-3，4.6*50mm 3um；移動相 A：Hex (0.1% DEA)：EtOH=50:50；流速：1 mL/min；進樣體積：5ul mL；滯留時間：1.070 分鐘（第一峰）。

【0935】 **實例 42b**：^{1}H NMR（300 MHz，甲醇–d_4，*ppm*）δ 7.90 (dd, *J* = 5.2, 1.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.71 – 6.55 (m, 2H), 5.21 (d, *J* = 53.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.59 (dd, *J* = 5.1, 2.6 Hz, 2H), 4.10 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.96 (dd, *J* = 5.4, 2.7 Hz, 2H), 3.24 – 3.05 (m, 3H), 3.03 – 2.89 (m, 1H), 2.51 – 2.38 (m, 3H), 2.33 – 2.05 (m, 2H), 2.05 – 1.71 (m, 4H)。LCMS：(ESI, m/z): 677.1 $[M+H]^+$.手性 HPLC：管柱：CHIRALPAK IC-3，4.6*50mm 3um；移動相 A：Hex (0.1% DEA)：EtOH=50:50；流速：1 mL/min；進樣體積：5ul mL；滯留時間：1.880 分鐘（第二峰）。

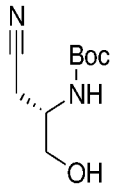
【0936】 **實例 43**：(*S*)-2-(9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-5-基)乙腈



【0937】 合成路線

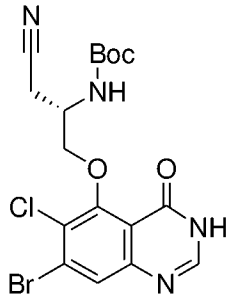


【0938】 步驟 1： (*S*)-(1-氰基-3-羥基丙-2-基)胺甲酸三級-丁酯



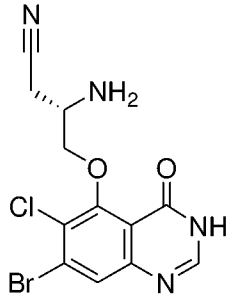
【0939】 於 -10°C 下，將 (2*S*)-2-(三級-丁氧基羰基胺基)-3-氰基-丙酸 (1.00 g, 4.67 mmol) 於四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液用三乙胺 (0.47 g, 4.67 mmol) 進行處理，然後逐滴添加氯甲酸異丁酯 (0.67 g, 4.90 mmol)。將反應混合物於 -10°C 下攪拌 4 分鐘，並經粗燒結玻璃漏斗過濾。同時，在另一燒瓶中，製備硼氫化鈉 (0.36 g, 9.57 mmol) 於水 (5 mL) 中之溶液，並於冰水浴中冷卻。將混合酸酐之經過濾之溶液逐滴添加至冷硼氫化鈉溶液中，並將所得混合物攪拌 1 小時。在旋轉蒸發器上去除四氫呋喃，並將反應混合物用鹽酸 (1N) 溶液調節至 PH = 3.0，然後用乙酸乙酯及水稀釋。將有機層用碳酸氫鈉水溶液洗滌兩次，並經無水硫酸鈉乾燥。去除溶劑，以得到油狀 (*S*)-(1-氰基-3-羥基丙-2-基)胺甲酸三級-丁酯（0.68 g，3.40 mmol，產率 72.8%）。LCMS (ESI, m/z): 201.2 $[M+H]^+$.

【0940】 步驟 2：(*S*)-(1-((7-溴-6-氯-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-5-基)氧基)-3-氰基丙-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【0941】 於 0°C 下，向 (*S*)-(1-氰基-3-羥基丙-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (0.72 g, 3.60 mmol) 於四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（0.29 g，7.21 mmol，純度 60%）。然後添加 7-溴-6-氯-5-氟-3*H*-喹唑啉-4-酮 (0.50 g, 1.80 mmol) 並於 0°C 下攪拌 5 分鐘。然後將溶液加熱至 65°C 並攪拌 0.5 小時。完成後，藉由鹽酸 (1N) 溶液淬滅反應。將溶劑在真空下濃縮。藉由逆相急速層析法純化殘餘物，用水/乙腈（0 至 100%）進行沖提，以得到白色固體狀 (*S*)-(1-((7-溴-6-氯-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-5-基)氧基)-3-氰基丙-2-基)胺甲酸三級-丁酯（0.70 g，1.53 mmol，產率 84.9%）。LCMS (ESI, m/z)：357.0 $[M+H-100]^+$。

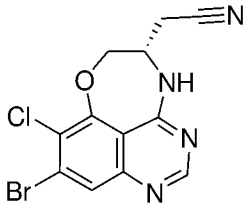
【0942】 步驟 3：(*S*)-3-胺基-4-((7-溴-6-氯-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-5-基)氧基)丁腈



【0943】 將 (*S*)-(1-((7-溴-6-氯-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-5-基)氧基)-3-氰基丙-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (0.70 g, 1.53 mmol) 於三氟乙酸 (1 mL) 及二氯甲烷 (5 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 0.5 小時。完成後，將反應混合物用 *N*,*N*-二異丙基乙胺調節至 pH = 7。將溶劑在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到無色固體狀 (*S*)-3-胺基-4-((7-溴-6-氯-4-側氧

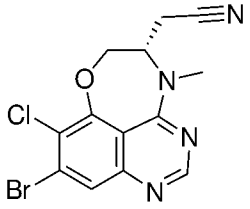
基-3,4-二氫喹唑啉-5-基)氧基)丁腈（0.48 mg，1.34 mmol，產率 87.8%）。LCMS (ESI, m/z): 357.0 $[M+H]^+$.

【0944】 步驟 4：(*S*)-2-(9-溴-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-5-基)乙腈



【0945】 向 (3S)-3-胺基-4-[(7-溴-6-氯-4-側氧基-3H-喹唑啉-5-基)氧基]丁腈 (0.77 g, 2.15 mmol) 於乙腈 (5 mL) 中之溶液中添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (1.31 g, 8.61 mmol) 及苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基鏻六氟磷酸鹽 (1.46 g, 2.80 mmol)，並於室溫下攪拌 30 分鐘。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到白色固體狀 (*S*)-2-(9-溴-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-5-基)乙腈（0.53 g，1.56 mmol，產率 72.5%）。LCMS (ESI, m/z): 339.0 $[M+H]^+$.

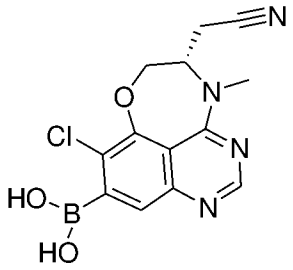
【0946】 步驟 4：(*S*)-2-(9-溴-8-氯-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-5-基)乙腈



【0947】 將 (*S*)-2-(9-溴-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-5-基)乙腈 (0.40 g, 1.18 mmol)、碘甲烷 (0.20 g, 1.42 mmol) 及碳酸銫 (0.77 g, 2.36 mmol) 於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (5 mL) 中之溶液於 60°C 下攪拌 0.5 小時。將反應混合物用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，並用飽和鹽水洗滌。然後將有機層乾燥、過濾並蒸發，以得到粗產物。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯

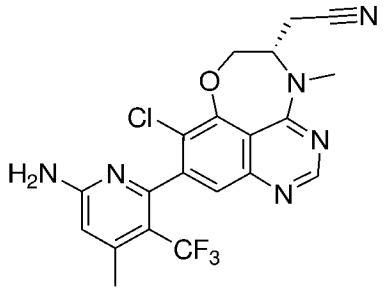
(1/1) 進行沖提，以得到白色固體狀 (*S*)-2-(9-溴-8-氯-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-5-基)乙腈（0.18 g，0.51 mmol，產率 43.2%）。LCMS (ESI, m/z): 353.0 $[M+H]^+$.

【0948】 步驟 4：(*S*)-(8-氯-5-(氰基甲基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)硼酸



【0949】 在氮氣下，將 (*S*)-2-(9-溴-8-氯-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-5-基)乙腈 (0.15 g, 0.42 mmol)、雙(頻哪醇)二硼 (1.08 g, 4.24 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (0.06 g, 0.08 mmol) 及乙酸鉀 (0.08 g, 1.27 mmol) 於甲苯 (5 mL) 中之溶液於 100°C 下攪拌 3 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。將所得溶液用二氯甲烷溶解。過濾後，在減壓下濃縮濾液，以得到 700 mg 棕色糖漿狀 (*S*)-(8-氯-5-(氰基甲基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)硼酸粗產物。LCMS (ESI, m/z): 319.0 $[M+H]^+$.

【0950】 步驟 4：(*S*)-2-(9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-5-基)乙腈

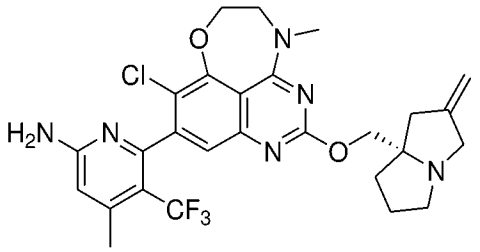


【0951】 在氮氣下，將 (*S*)-(8-氯-5-(氰基甲基)-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)硼酸（0.70 g，粗製）、6-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)吡

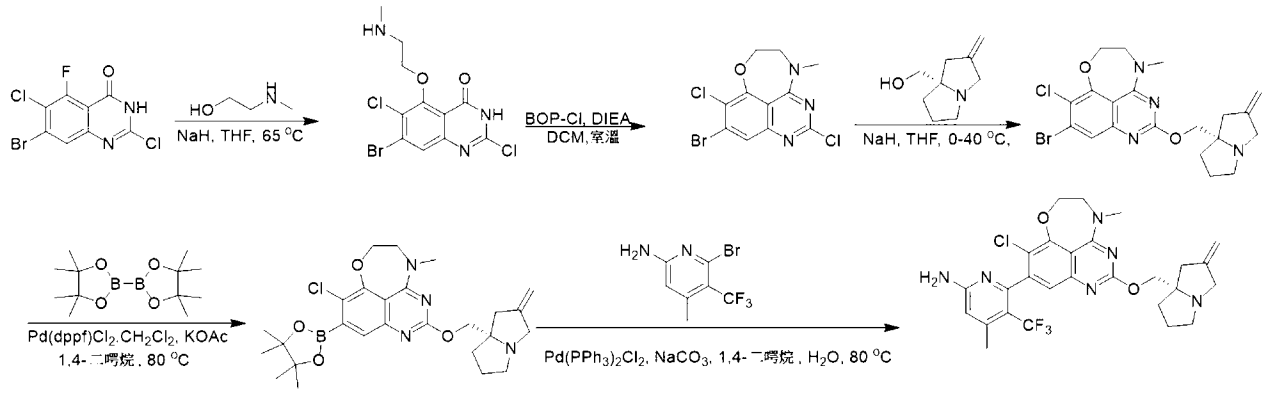
啶-2-胺 (0.15 g, 0.57 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈀(II) (0.06 g, 0.09 mmol) 及氟化鉀 (0.08 g, 1.32 mmol) 於乙腈 (10 mL) 及水 (2 mL) 中之溶液於 80°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物用二氯甲烷稀釋並用飽和鹽水洗滌，然後將有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由以下方法純化粗產物：逆相層析法及製備型 HPLC（管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm 5um；移動相 A：水(10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：B 於 8 分鐘內由 33% 增加至 43%，於 分鐘 內由 43% B 增加至 B，於 分鐘 內由 B 增加至 B，於 分鐘 內由 B 增加至 B，於 分鐘 內由 B 增加至 B；254/220 nm；RT1：7.55；RT2：；進樣體積：ml；運行次數：;)，以得到 (*S*)-2-(9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-5-基)乙腈（21.8 mg，0.049 mmol，產率 11.1%）。LCMS (ESI, m/z): 449.3 $[M+H]^+$.

【0952】 **實例 43：** ^{1}H NMR（400 MHz，氯仿-*d*，*ppm*）δ 8.60 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.84 (dt, *J* = 13.3, 3.7 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 48.6, 13.2 Hz, 1H), 4.24 – 4.12 (m, 1H), 3.46 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 3.03 – 2.75 (m, 2H), 2.44 (q, *J* = 2.3 Hz, 3H)。

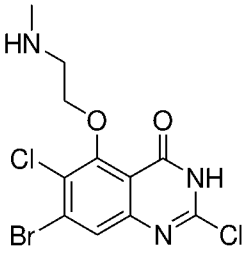
【0953】 **實例 44：** (*S*)-6-(8-氯-4-甲基-2-((2-亞甲基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0954】 合成路線

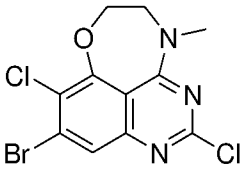


【0955】 步驟 1： 7-溴-2,6-二氯-5-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



【0956】 將氫化鈉（0.77 g，19.24 mmol，純度 60%）之溶液添加至冷卻至 0°C 之於四氫呋喃 (10 mL) 中之 2-甲胺乙醇 (0.58 g, 7.69 mmol) 中。添加 7-溴-2,6-二氯-5-氟-3*H*-喹唑啉-4-酮 (2.00 g, 6.41 mmol)，並於 0°C 下攪拌 5 分鐘，將其溫熱至室溫，然後加熱至 65°C 並攪拌 0.5 小時。完成後，藉由氯化銨溶液淬滅反應。將溶劑在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用水/乙腈（0 至 100%）進行沖提，以得到白色固體狀 7-溴-2,6-二氯-5-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（1.10 g，3.00 mmol，產率 46.7%）。LCMS (ESI, m/z): 365.95 $[M+H]^+$.

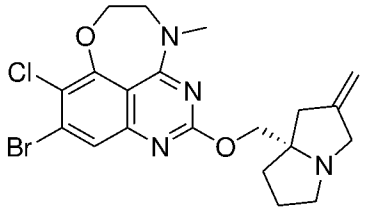
【0957】 步驟 2：9-溴-2,8-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉



【0958】 於室溫下，將雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (2.29 g, 8.99 mmol) 之溶液添加至於二氯甲烷 (20 mL) 中之 7-溴-2,6-二氯-5-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (1.10 g, 3.00 mmol) 及 *N,N*-二異丙基乙胺 (5.80 g, 44.96 mmol) 中，

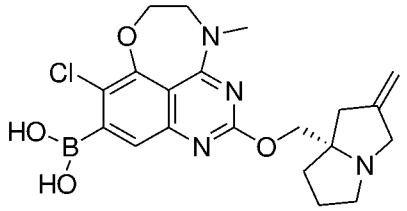
並攪拌 12 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由逆相法純化殘餘物，用水/乙腈（0 至 100%）進行沖提，以得到白色固體狀 9-溴-2,8-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉（0.45 g，1.29 mmol，產率 43%）。LCMS (ESI, m/z): 348.1 $[M+H]^+$.

【0959】 步驟 3：(*S*)-9-溴-8-氯-4-甲基-2-((2-亞甲基四氫-1*H*-吡咯啡-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉



【0960】 將 (*S*)-(2-亞甲基四氫-1*H*-吡咯啡-7a(5*H*)-基)甲醇 (2.63 g, 17.19 mmol) 及氫化鈉（1.37 g，34.38 mmol，純度 60%）於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液於 40°C 下攪拌 5 分鐘。然後添加 9-溴-2,8-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉 (3.00 g, 8.60 mmol) 並於 40°C 下攪拌 2.5 小時。將溶劑在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇(10:1) 進行沖提，以得到棕色固體狀 (*S*)-9-溴-8-氯-4-甲基-2-((2-亞甲基四氫-1*H*-吡咯啡-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉（2.12 g，3.90 mmol，產率 45.3%）。LCMS (ESI, m/z): 465.2 $[M+H]^+$.

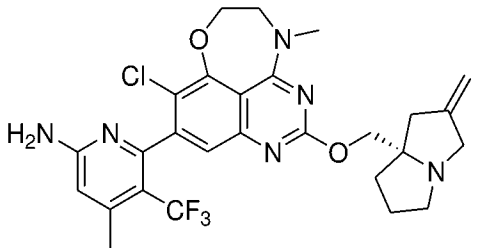
【0961】 步驟 4：(*S*)-(8-氯-4-甲基-2-((2-亞甲基四氫-1*H*-吡咯啡-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)硼酸



【0962】 在氮氣下，將 (*S*)-9-溴-8-氯-4-甲基-2-((2-亞甲基四氫-1*H*-吡咯啡-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉 (0.40 g, 0.86

mmol)、Pin_2B_2 (0.65 g, 2.58 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (0.14 g, 0.17 mmol) 及乙酸鉀 (0.25 g, 2.58 mmol) 於 1,4-二噁烷 (5 mL) 中之溶液於 120°C 下回流 1 小時。在真空下濃縮溶劑。將所得溶液用二氯甲烷溶解。過濾後，在減壓下濃縮濾液，以得到 1.2 g 棕色糖漿狀 (*S*)-(8-氯-4-甲基-2-((2-亞甲基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)硼酸粗產物。LCMS (ESI, m/z): 431.2 $[M+H]^+$.

【0963】 步驟 4：(*S*)-6-(8-氯-4-甲基-2-((2-亞甲基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

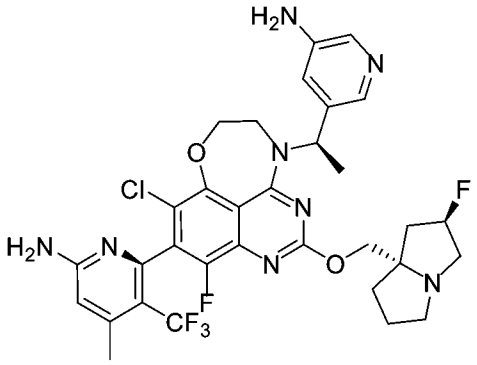


【0964】 在氮氣下，將 (*S*)-(8-氯-4-甲基-2-((2-亞甲基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)硼酸（1.50 g，粗製）、6-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (0.19 g, 0.76 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈀(II) (0.08 g, 0.12 mmol) 及碳酸鈉 (0.12 g, 1.17 mmol) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 及水 (2 mL) 中之溶液於 80°C 下攪拌 10 分鐘。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由以下方法純化殘餘物：逆相法（使用水/乙腈）及製備型 HPLC（管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 33% 增加至 63%，保持 63% B；波長：254 nm；RT1（分鐘）：8.98；運行次數：0），以得到 (*S*)-6-(8-氯-4-甲基-2-((2-亞甲基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-

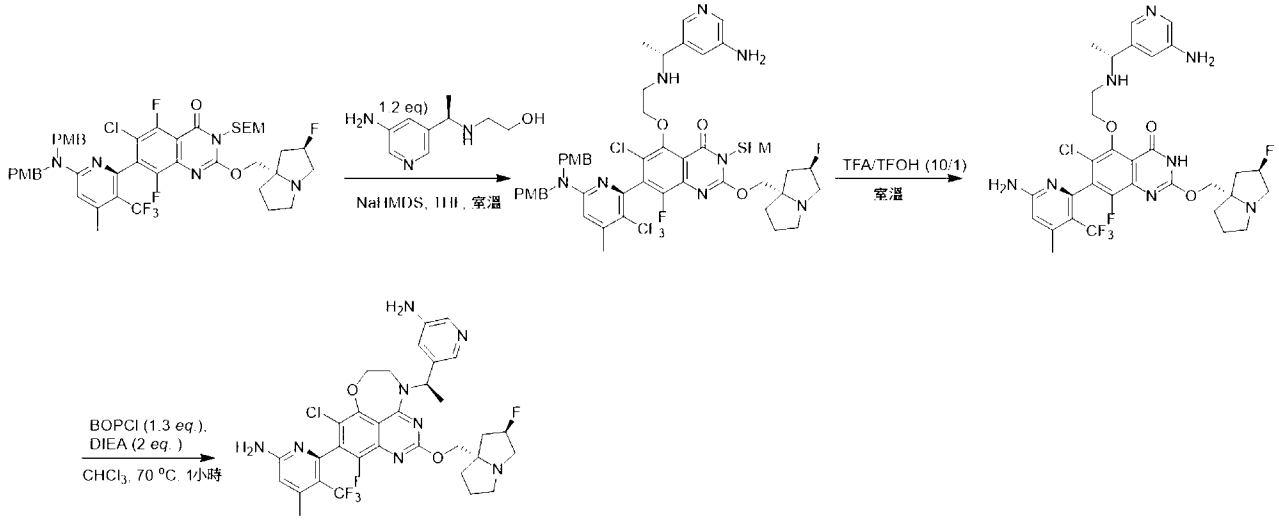
de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（41.0 mg，0.072 mmol，產率12.2%）。LCMS (ESI, m/z): 561.2 $[M+H]^+$.

【0965】**實例 44**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO–*d6*, *ppm*) δ 6.90 (s, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.76 – 4.40 (m, 2H), 4.11 – 3.86 (m, 4H), 3.65 – 3.51 (m, 1H), 3.31 –3.18 (m, 4H), 3.10 – 2.94 (m, 1H), 2.70 – 2.54 (m, 2H), 2.35 (s, 4H), 2.05 – 1.92 (m, 1H),1.92 – 1.79 (m, 2H),1.79 – 1.59 (m, 1H)。

【0966】**實例 45**：(*R*)-6-(4-((*S*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

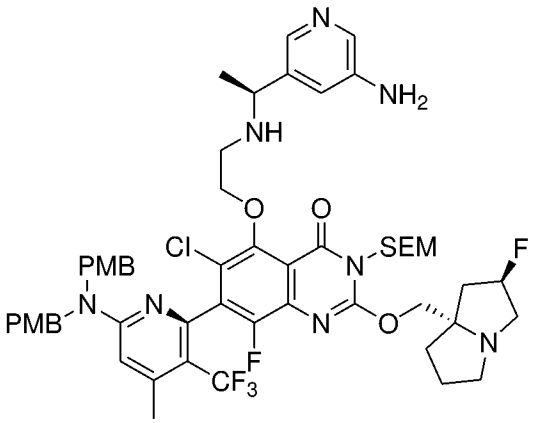


【0967】合成路線



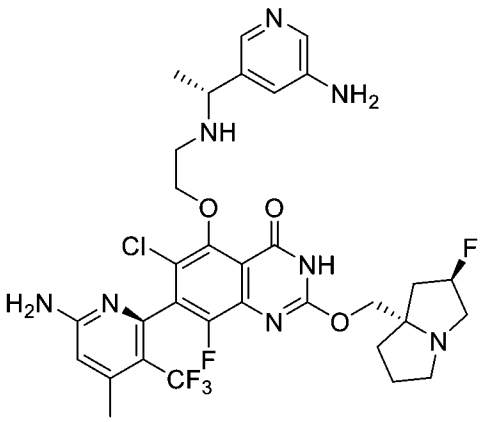
【0968】步驟 1：5-(2-(((*R*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-7-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-

(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



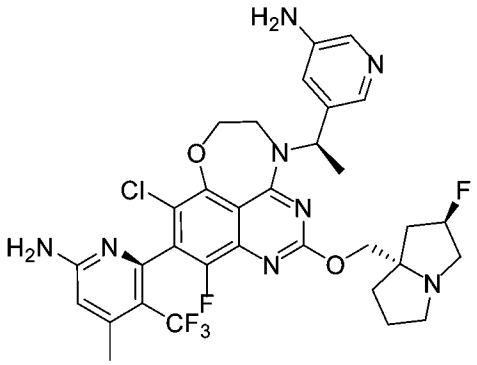
【0969】 在氮氣下，於 0°C 下向四氫呋喃 (80 mL) 中之 2-[[(1*R*)-1-(5-胺基-3-吡啶基)乙基]胺基]乙醇 (0.36 g, 1.98 mmol) 中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（1.67 mL，1.67 mmol，1 M，於 THF 中）。將反應混合物於 0°C 下攪拌 5 分鐘。將混合物轉移至 7-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5,8-二氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (1.40 g, 1.52 mmol) 於四氫呋喃 (80 mL) 中之混合物中，並於室溫下攪拌 6 小時。藉由飽和氯化銨溶液淬滅反應並用二氯甲烷進行萃取。將合併之有機層用飽和氯化鈉洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (20/1) 進行沖提，以得到無色固體狀 5-(2-(((*R*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-7-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（0.55 g，0.51 mmol，產率 33.4%）。LCMS (ESI, m/z): 1079.35 $[M+H]^+$.

【0970】 步驟 2：7-((*R*)-6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-(2-(((*R*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-6-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



【0971】 將 5-(2-(((*R*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-7-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (0.55 g, 0.51 mmol) 於三氟甲磺酸 (0.5 mL) 及三氟乙酸 (5 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 10 分鐘。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由 Strata-X-C 純化殘餘物，以得到黃色固體狀 7-((*R*)-6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-(2-(((*R*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-6-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（310 mg，0.44 mmol，產率 85.8%）。LCMS (ESI, m/z): 709.2 $[M+H]^+$.

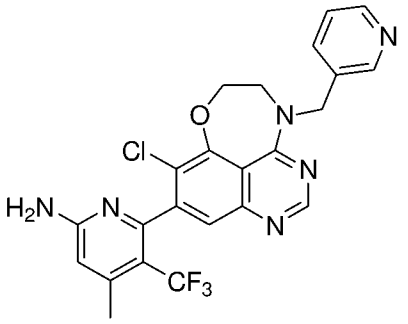
【0972】 步驟 3：(*R*)-6-(4-((*R*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



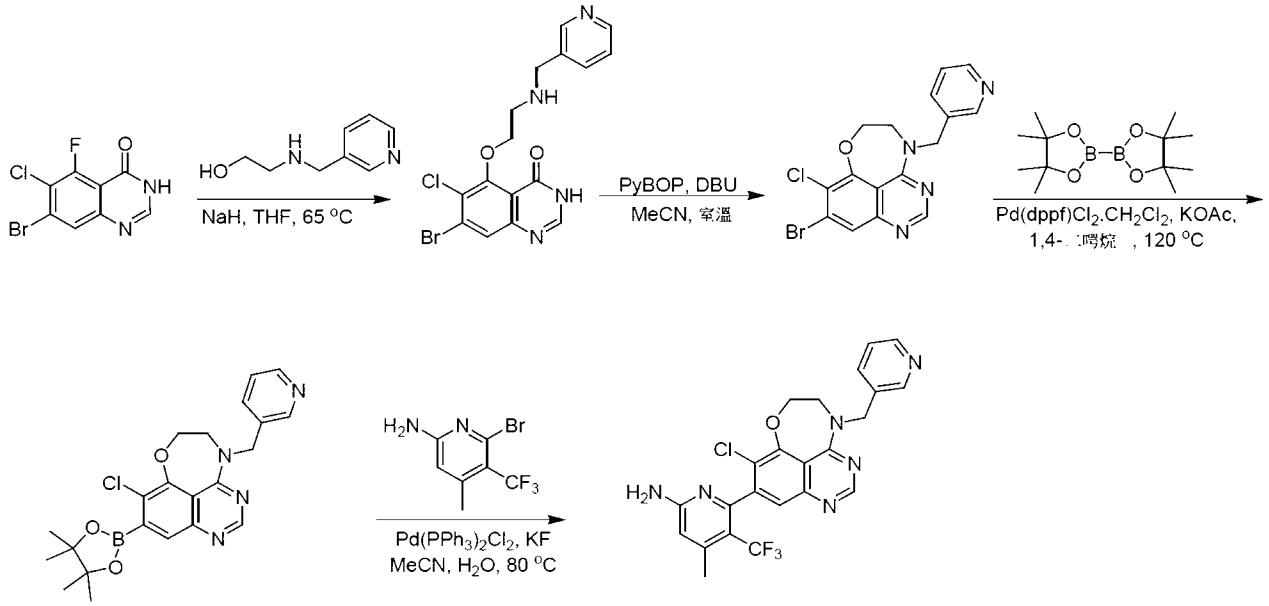
【0973】將 7-((*R*)-6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-(2-(((*R*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-6-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (0.29 g, 0.41 mmol)、雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (0.14 g, 0.53 mmol) 及 *N*,*N*-二異丙基乙胺 (0.26 g, 2.05 mmol) 於氯仿 (5 mL) 中之溶液於 70°C 下攪拌 2 小時。將溶劑在真空下濃縮。藉由以下方法純化殘餘物：矽膠急速層析法，用 H_2O/乙腈進行沖提；及製備型 HPLC（管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 36% 增加至 42%，保持 42% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8.67；運行次數：0），以得到 (*R*)-6-(4-((*R*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（84.2 mg，0.12 mmol，產率 17.5%）。LCMS (ESI, m/z): 691.1 $[M+H]^+$.

【0974】**實例 45**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO–*d6*, *ppm*) δ 8.00 – 7.75 (m, 2H),7.00 – 6.72 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.49 – 6.33 (m, 1H), 5.41 –5.23 (m, 2H), 5.13 (d, J = 53.6 Hz, 1H), 4.60 – 4.28 (m, 2H), 4.18 – 4.03 (m, 1H), 4.02 – 3.92 (m, 1H), 3.80 – 3.63 (m, 1H), 3.59 – 3.42 (m, 1H), 3.20 – 2.95 (m, 3H), 2.90 – 2.70 (m, 1H),2.45– 2.30 (m, 3H), 2.22 – 2.12 (m, 1H), 2.08 – 1.91 (m, 2H), 1.90 – 1.68 (m, 3H), 1.61 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

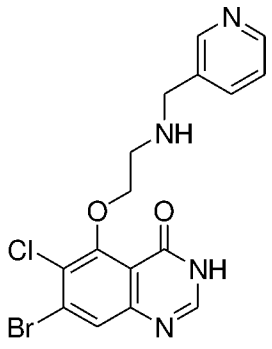
【0975】 **實例 46**：6-(8-氯-4-(吡啶-3-基甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0976】 合成路線



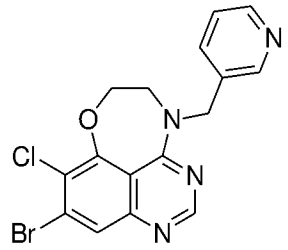
【0977】 步驟 1： 7-溴-6-氯-5-(2-((吡啶-3-基甲基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



【0978】 將氫化鈉（0.46 g，11.53 mmol，純度 60%）之溶液添加至冷卻至 0°C 之於四氫呋喃 (10 mL) 中之 2-(3-吡啶基甲基胺基)乙醇 (0.53 g, 3.46 mmol)

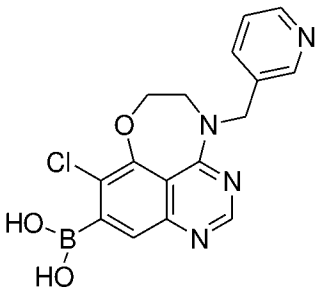
中。添加 7-溴-6-氯-5-氟-3H-喹唑啉-4-酮 (1.00 g, 2.88 mmol)，並於 0°C 下攪拌 5 分鐘，將其溫熱至室溫，然後加熱至 65°C 並攪拌 2 小時。完成後，藉由氯化銨溶液淬滅反應。將溶劑在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用水/乙腈（0 至 100%）進行沖提，以得到白色固體狀 7-溴-6-氯-5-(2-((吡啶-3-基甲基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（700 mg，1.71 mmol，產率 59.3%）。 LCMS (ESI, m/z): 409.1 $[M+H]^+$.

【0979】 步驟 2：9-溴-8-氯-4-(吡啶-3-基甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉



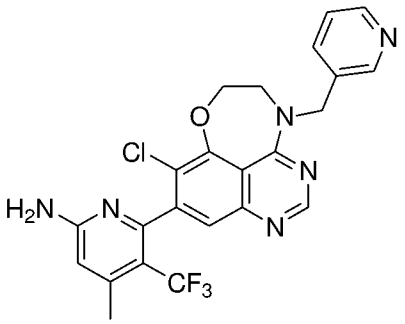
【0980】 於室溫下，將苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基鏻六氟磷酸鹽 (2.58 g, 4.96 mmol) 之溶液添加至於乙腈 (10 mL) 中之 7-溴-6-氯-5-(2-((吡啶-3-基甲基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (1.35 g, 3.3 mmol) 及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (1.51 g, 9.91 mmol) 中，並攪拌 2 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。 藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用水/乙腈（0 至 100%）進行沖提，以得到白色固體狀 9-溴-8-氯-4-(吡啶-3-基甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉（1.10 g，2.81 mmol，產率 85%）。LCMS (ESI, m/z): 391.1 $[M+H]^+$.

【0981】 步驟 3：(8-氯-4-(吡啶-3-基甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)硼酸



【0982】 在氮氣下，將 9-溴-8-氯-4-(吡啶-3-基甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉 (1.10 g, 2.81 mmol)、雙(頻哪醇)二硼 (1.43 g, 5.62 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (0.46 g, 0.56 mmol) 及乙酸鉀 (0.83 g, 8.43 mmol) 於 1,4-二噁烷 (8 mL) 中之溶液回流 16 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。將所得溶液用二氯甲烷溶解。過濾後，在減壓下濃縮濾液，以得到 1.50 g 棕色糖漿狀 (8-氯-4-(吡啶-3-基甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)硼酸粗產物。LCMS (ESI, m/z): 357.0 $[M+H]^+$.

【0983】 步驟 4：6-(8-氯-4-(吡啶-3-基甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

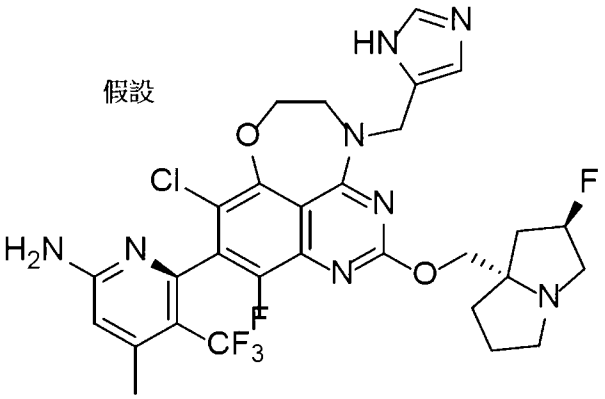


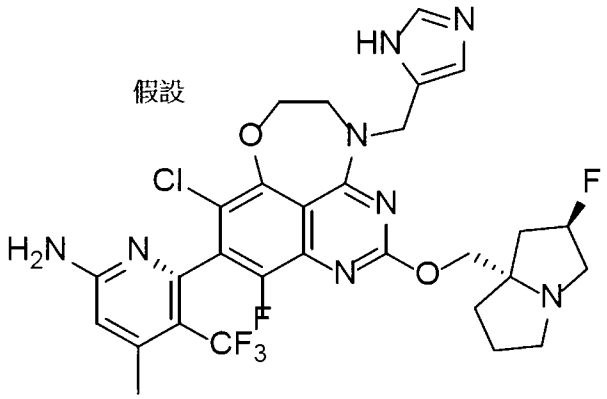
【0984】 在氮氣下，將 (8-氯-4-(吡啶-3-基甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)硼酸（1.50 g，粗製）、6-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (0.28 g, 1.11 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈀(II) (0.12 g, 0.17 mmol) 及氟化鉀 (0.15 g, 2.57 mmol) 於乙腈 (10 mL) 及水 (2 mL) 中之溶液於 80°C 下攪拌 2 小時。 完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由以下方法純化殘餘物：矽膠急速層析法，用二氯甲烷/甲醇 (5/1) 及 H_2O~乙腈進行沖提；及製備型 HPLC（管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 25% 增加至 55%，保持 55% B；波長：254 nm；RT1（分鐘）：9.05；運行次數：0），以得到 6-(8-

氯-4-(吡啶-3-基甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（102.9 mg，0.21 mmol，產率 24.7%）。LCMS (ESI, m/z): 487.3 $[M+H]^+$.

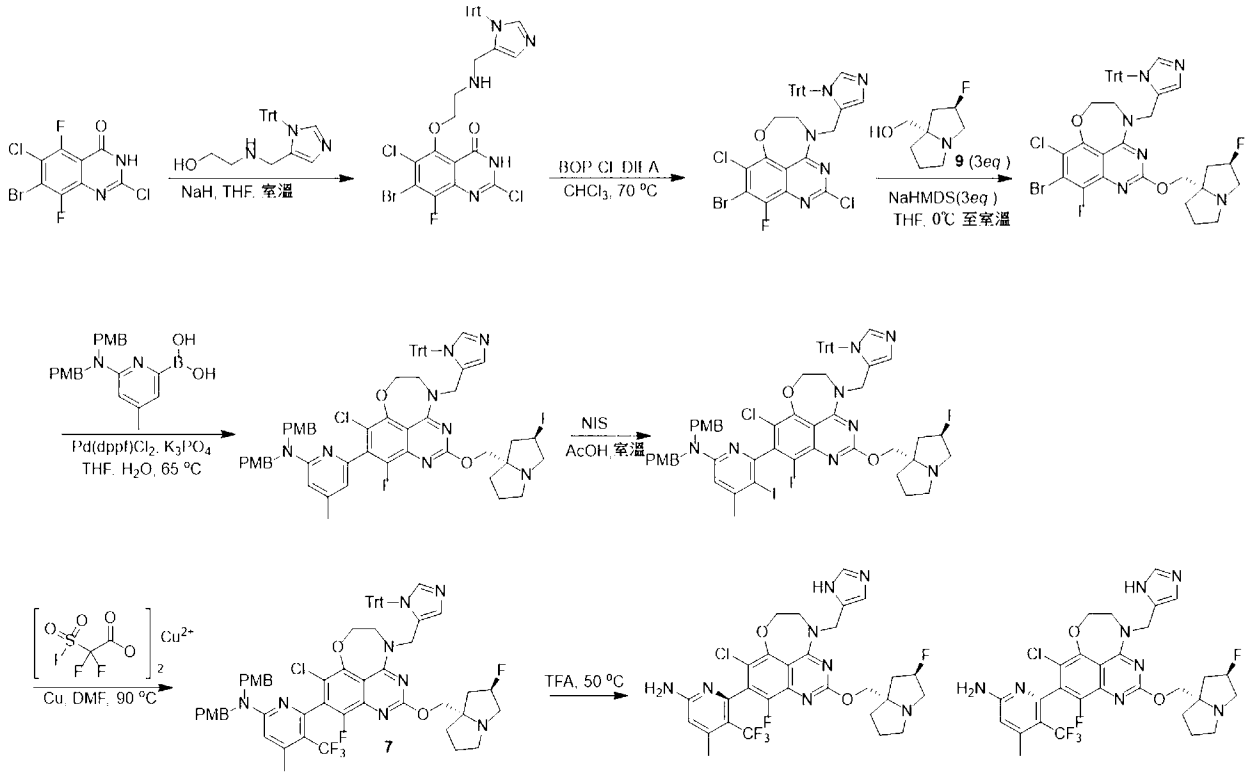
【0985】 **實例 46**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO–*d6*, *ppm*) δ8.61 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.85 – 7.75 (m, 1H),7.43 – 7.30 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.28 – 5.02 (m, 2H), 4.78 – 4.53 (m, 2H), 4.06 – 3.88 (m, 2H), 2.38 – 2.30 (m, 3H)。

【0986】 **實例 47a 及 47b**：6-((*R*)-4-((1H-咪唑-5-基)甲基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*S*)-4-((1*H*-咪唑-5-基)甲基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

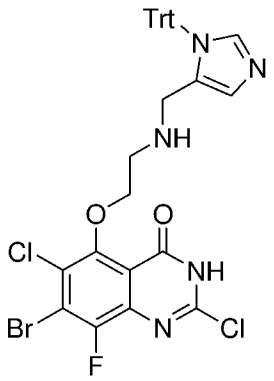




【0987】 合成路線



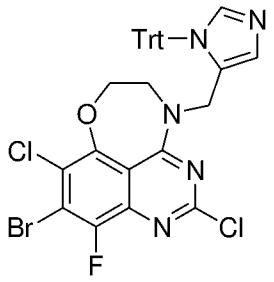
【0988】步驟 1：7-溴-2,6-二氯-8-氟-5-(2-(((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



【0989】將氫化鈉（0.58 g，14.55 mmol，純度 60%）之溶液添加至冷卻至 0°C之於四氫呋喃 (10 mL) 中之 2-(((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)胺基)乙-1-醇 (1.02 g, 2.67 mmol) 中。然後添加 7-溴-2,6-二氯-5,8-二氟-3*H*-喹唑啉-4-酮 (0.80 g, 2.42 mmol)，並於 0°C 下攪拌 5 分鐘，將其溫熱至室溫，然後加熱至室溫並攪拌 2 小時。完成後，藉由氯化銨溶液淬滅反應。將溶劑在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇(10/1) 進行沖提，以得到白色固體狀 7-

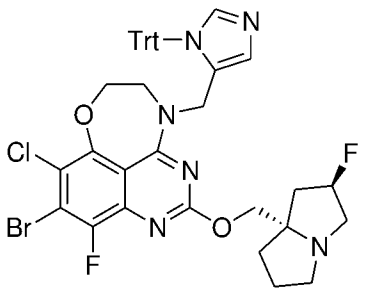
溴-2,6-二氯-8-氟-5-(2-(((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（0.90 g，1.30 mmol，產率 53.5%）。 LCMS (ESI, m/z): 692.0 $[M+H]^+$.

【0990】 步驟 2：9-溴-2,8-二氯-10-氟-4-((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉



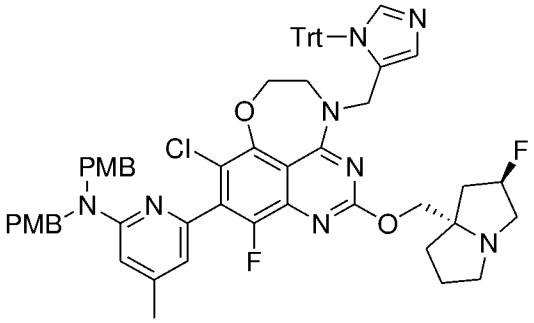
【0991】 將雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (0.43 g, 1.69 mmol)添加至 7-溴-2,6-二氯-8-氟-5-(2-(((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (0.90 g, 1.30 mmol) 及 *N,N*-二異丙基乙胺 (0.33 g, 2.60 mmol) 於氯仿 (5 mL) 中之溶液於 70°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇(20/1) 進行沖提，以得到白色固體狀 9-溴-2,8-二氯-10-氟-4-((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉（0.48 g，0.71 mmol，產率 54.8%）。LCMS (ESI, m/z): 674.0 $[M+H]^+$.

【0992】 步驟 3：9-溴-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉



【0993】 在氮氣下，將雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉 (2.22 mL, 2.22 mmol, 1M in THF) 添加至冷卻至 0°C之於四氫呋喃 (5 mL) 中之 ((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇 (0.35 g, 2.22 mmol)。然後添加 9-溴-2,8-二氯-10-氟-4-((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉 (0.50 g, 0.74 mmol) 並於 0°C 下攪拌 5 分鐘，將其溫熱至室溫並攪拌 12 小時。完成後，將反應混合物用 1N 鹽酸溶液稀釋，用二氯甲烷萃取，用水洗滌，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到無色固體狀 9-溴-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉（380.0 mg，0.48 mmol，產率 64.3%）。LCMS (ESI, m/z): 797.2 $[M+H]^+$.

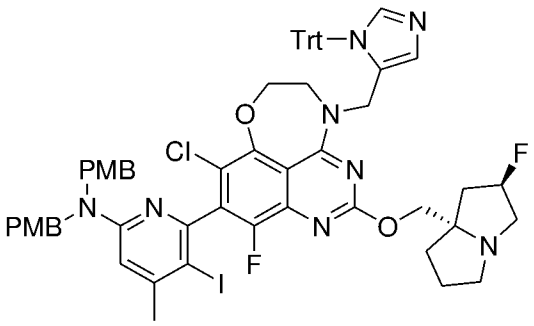
【0994】 步驟 4：6-(8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基吡啶-2-胺



【0995】 在氮氣下，將 9-溴-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉 (0.63 g, 0.79 mmol)、[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-2-吡啶基]硼酸 (1.03 g, 1.58 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II) 二氯甲烷複合物 (0.06 g, 0.08 mmol) 及磷酸鉀 (0.50 g, 2.37 mmol) 於四氫呋喃 (3 mL)

及水 (0.6 mL) 中之溶液於 65℃ 下攪拌 60 分鐘。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇(10/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 6-(8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基吡啶-2-胺（0.60 g，0.56 mmol，產率 71.3%）。LCMS (ESI, m/z): 1065.3 $[M+H]^+$.

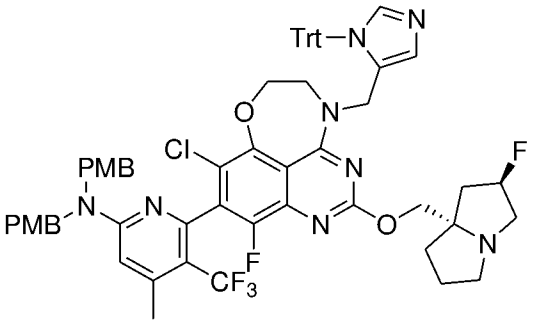
【0996】 步驟 5：6-(8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-5-碘-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基吡啶-2-胺



【0997】 將 6-(8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基吡啶-2-胺 (0.59 g, 0.55 mmol) 及 *N*-碘琥珀醯亞胺 (0.14 g, 0.61 mmol) 於乙酸 (10 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 0.5 小時。完成後，將反應用飽和硫代硫酸鈉溶液淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇(20/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 6-(8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-5,6-

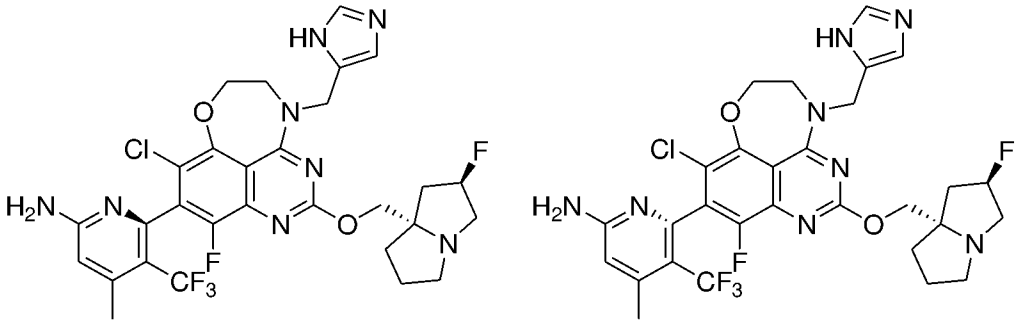
二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-5-碘-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基吡啶-2-胺（0.45 g，0.38 mmol，產率 68.2%）。LCMS (ESI, m/z): 1191.5 $[M+H]^+$.

【0998】 步驟 6：6-(8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【0999】 在氮氣下，將 6-(8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-5-碘-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基吡啶-2-胺 (430 mg, 0.36 mmol) 及銅 (687.97mg, 10.83mmol) 於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺 (10 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌 5 分鐘。然後添加雙[(2,2-二氟-2-氟磺醯基-乙醯基)氧基]銅 (4.52 g, 10.83 mmol) 並於 0°C 下攪拌 10 分鐘。然後將溶液於室溫下溫熱，然後於 90°C 下攪拌 10 分鐘。完成後，過濾所得反應混合物，將濾液用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇(20/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 6-(8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（230.0 mg，0.15 mmol，產率 42.2%）。 LCMS (ESI, m/z): 1133.45 $[M+H]^+$.

【1000】步驟 7：6-((*R*)-4-((1*H*-咪唑-5-基)甲基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*S*)-4-((1*H*-咪唑-5-基)甲基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



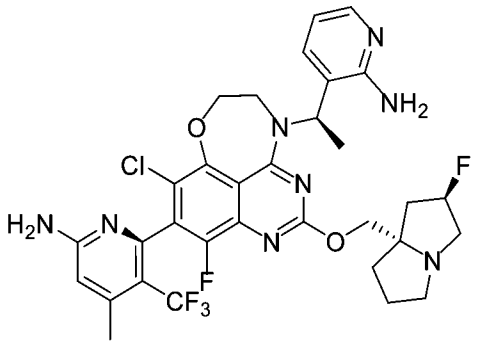
【1001】將 6-(8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-4-((1-三苯甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (290 mg, 0.20 mmol) 於三氟乙酸 (5 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 10 小時。 完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由以下方法純化殘餘物：矽膠急速層析法，用水/乙腈進行沖提；及製備型 HPLC（管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：9 分鐘內 27% B 至 57% B；波長：254 nm；RT1（分鐘）：8.5；運行次數：0）及 CHIRAL_HPLC（管柱：CHIRAL ART Cellulose-SB，2 × 25 cm，5 μm；移動相 A：Hex(0.5% 2M NH3-MeOH)--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：19 分鐘內 50% B 至 50% B；波長：254/220 nm；RT1(min)：4.714；RT2(min)：13.597；樣品溶劑：EtOH--HPLC；進樣體積：2 mL；1），以得到 6-((*R*)-4-((1*H*-咪唑-5-基)甲基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-

(三氟甲基)吡啶-2-胺（10.9 mg，0.017 mmol，產率 8.2%）及 6-((*S*)-4-((1*H*-咪唑-5-基)甲基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（11.2 mg，0.017 mmol，產率 8.4%）。 任意分配標題化合物之立體化學

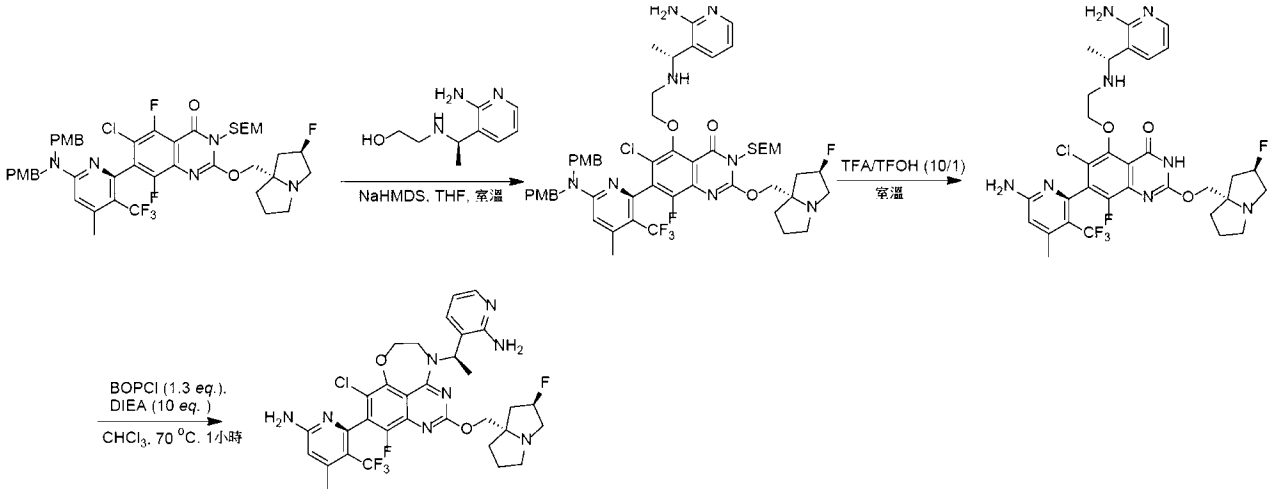
【1002】 **實例 47a：**^{1}H NMR（300 MHz，甲醇–*d4*，*ppm*）δ7.68 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.31 (d, *J* = 53.6 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.62 – 4.49 (m, 2H), 4.35 – 4.16 (m, 2H), 3.99 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 3.27 – 3.21 (m, 2H), 3.20 – 3.14 (m, 1H), 3.08 – 2.94 (m, 1H), 2.45 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.40 – 2.01 (m, 3H), 2.01 – 1.78 (m, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 651.2 $[M+H]^+$.手性 HPLC：管柱：CHIRAL ART Cellulose-SB，4.6 × 100 mm，3μm；移動相 A：Hex (0.1% DEA)：EtOH=50:50；流速：1 mL/min；進樣體積：5ul mL；滯留時間：2.140 分鐘（第一峰）。

【1003】 **實例 47 b：**^{1}H NMR（300 MHz，甲醇– *d4*，*ppm*）δ 7.68 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.31 (d, *J* = 53.6 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.59 – 4.50 (m, 2H), 4.33 – 4.18 (m, 2H), 4.04 – 3.96 (m, 2H), 3.30 –3.20 (m, 2H), 3.20 – 3.16 (m, 1H), 3.11 – 2.95 (m, 1H), 2.50 – 2.40 (m, 3H), 2.40 –2.05 (m, 3H), 2.05 – 1.85 (m, 3H)。LCMS (ESI, m/z)：651.2 $[M+H]^+$。手性 HPLC：管柱：CHIRAL ART Cellulose-SB，4.6 × 100 mm，3μm；移動相 A：Hex (0.1% DEA)：EtOH=50:50；流速：1 mL/min；進樣體積：5ul mL；滯留時間：6.450 分鐘（第二峰）。

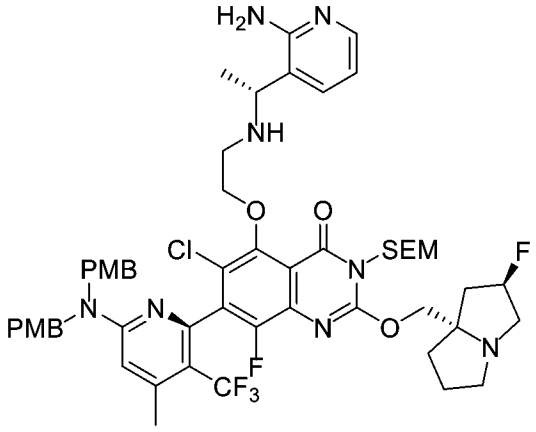
【1004】 **實例 48：** 6-(4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((*2R,7aS*)-2-氟-六氫-1H-吡咯啉-7a-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1005】 合成路線



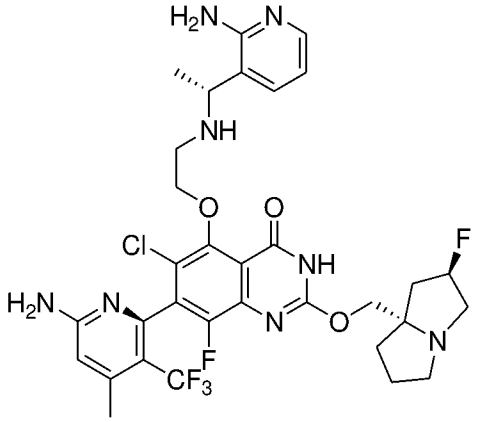
【1006】 步驟 1： 5-(2-((R)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4- 甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯啉-7a-基)甲氧基)-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮



【1007】 在氮氣下，於 0°C 下向四氫呋喃 (70 mL) 中之 2-[[(1R)-1-(2-胺基-3-吡啶基)乙基]胺基]乙醇 (0.39 g, 2.12 mmol)) 中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（1

M，於 THF 中）(1.90 mL, 1.90 mmol)，並於 0℃ 下攪拌 5 分鐘。將混合物轉移至 7-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5,8-二氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮 (1.50 g, 1.63 mmol) 於四氫呋喃 (70 mL) 中之混合物中，並於室溫下攪拌 5 小時。藉由飽和氯化銨溶液淬滅反應並用二氯甲烷進行萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (20/1) 進行沖提，以得到無色固體狀 5-(2-((R)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4- 甲氧基苄基)胺基) -4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯啉-7a-基)甲氧基)-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮（0.60 g，0.47 mmol，產率 28.9%）。LCMS (ESI, m/z): 1079.4 $[M+H]^+$.

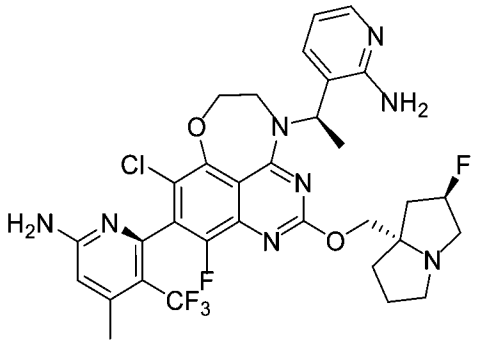
【1008】 步驟 2：7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-(2-((R)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基胺基)乙氧基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯啉-7a-基)甲氧基)喹唑啉-4(3H)-酮



【1009】 將 5-(2-((R)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4- 甲氧基苄基)胺基) -4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯啉-7a-基)甲氧基)-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮 (0.60 g, 0.47 mmol) 於三氟甲磺酸 (0.5 mL) 及 2,2,2-三氟乙酸 (5 mL) 中之溶液

於室溫下攪拌 10 分鐘。在真空下濃縮溶劑。藉由 Strata-X-C 管柱純化殘餘物，以得到黃色固體狀 7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-(2-((R)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基胺基)乙氧基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯啉-7a-基)甲氧基)喹唑啉-4(3H)-酮（380.0 mg，0.46 mmol，產率 96.4%）。LCMS (ESI, m/z): 709.4 $[M+H]^+$.

【1010】步驟 3：6-(4-((R)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯啉-7a-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

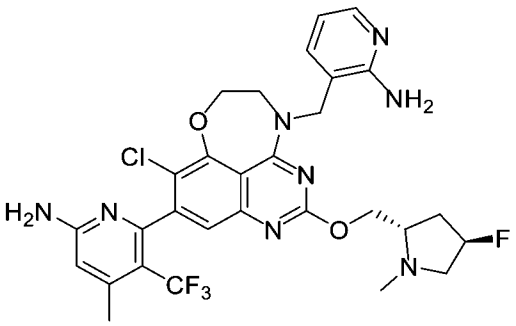


【1011】將 7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-(2-((R)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基胺基)乙氧基)-6-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯啉-7a-基)甲氧基)喹唑啉-4(3H)-酮 (0.38 g, 0.46 mmol)、雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (0.15 g, 0.59 mmol) 及 *N,N*-二異丙基乙胺 (0.59 g, 4.56 mmol) 於氯仿 (10 mL) 中之溶液於 70°C 下攪拌 5 小時。將溶劑在真空下濃縮。藉由以下方法純化殘餘物：逆相急速層析法，用 H_2O/乙腈（0 至 100）進行沖提；及製備型 HPLC（管柱：Xselect CSH F-Phenyl OBD 管柱，19 × 250 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：MeOH-----製備型；流速：25 mL/min；梯度：B 於 8 分鐘內由 67% 增加至 85%，保持 85% B；波長：254 nm；RT1（分鐘）：6.58；運行次數：0），以得到 6-(4-((R)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟-六氫-1H-吡咯啉-7a-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-

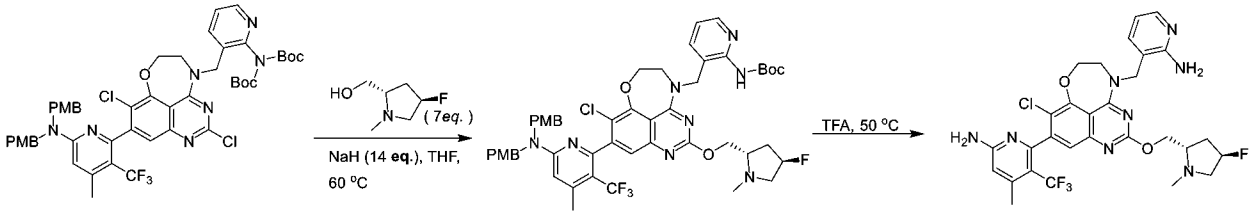
9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（68.1 mg，0.099 mmol，產率 18.4%）。LCMS (ESI, m/z): 691.25 $[M+H]^+$.

【1012】**實例 48**：^{1}H NMR（400 MHz，甲醇–*d4*，*ppm*）δ7.94 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.53 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 53.6 Hz, 1H), 5.51 – 5.35 (m, 1H), 5.35 – 5.20(m, 3H), 3.80 – 3.43(m, 2H),3.26 – 3.09(m, 3H), 3.09 –2.90(m, 1H), 2.43 (d, *J* = 0.4 Hz, 3H), 2.30 – 2.06 (m, 3H), 2.06 – 1.80 (m, 3H), 1.75 –1.55 (m, 3H)。

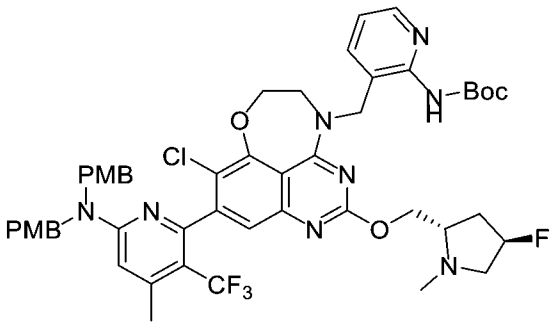
【1013】**實例 49**：6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1014】合成路線

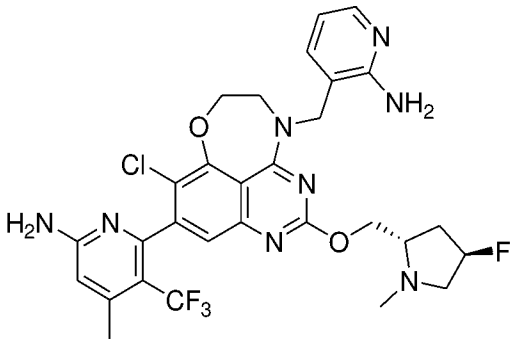


【1015】步驟 1：3-((9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-基胺甲酸三級-丁酯



【1016】將 ((*2S,4R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇 (163.3 mg, 0.92 mmol) 及氫化鈉（73.7 mg，1.84 mmol，純度 60%）於四氫呋喃 (9 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌 15 分鐘。然後添加 *N*-[3-[[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,8-二氯-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]甲基]-2-吡啶基]-N-三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯 (90.0 mg, 0.09 mmol)，並於 60°C 下攪拌 1 小時。將溶劑用飽和氯化銨溶液淬滅。將反應混合物用二氯甲烷稀釋。將所得溶液用水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (20/1) 進行沖提，以得到白色固體狀 3-((9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*2S,4R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-基胺甲酸三級-丁酯（100.0 mg，0.09 mmol，產率 96%）。LCMS (ESI, m/z): 1017.5 $[M+H]^+$.

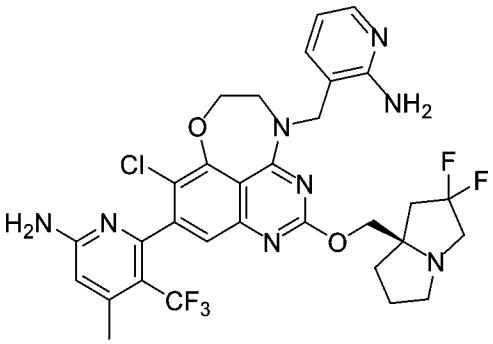
【1017】步驟 2：6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



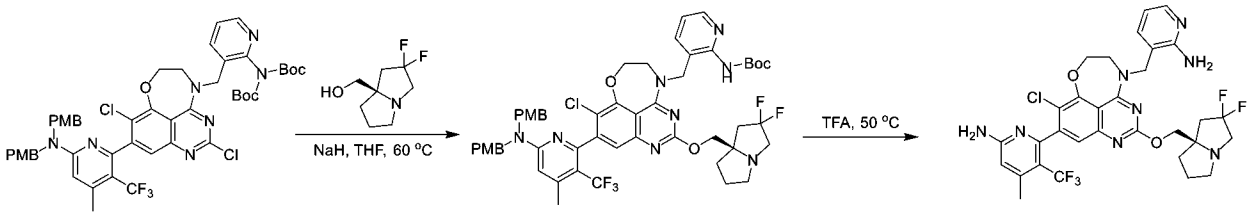
【1018】將 3-((9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*2S,4R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-基胺甲酸三級-丁酯 (60.0 mg, 0.06 mmol) 於 2,2,2-三氟乙酸 (6.5 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 6 小時。將溶劑在真空下濃縮。藉由以下方法純化粗產物：逆相層析法；及製備型 HPLC，其中使用以下條件（管柱：Xcelect CSH F-pheny OBD 管柱，19 × 250 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：MeOH-----製備型；流速：25 mL/min；梯度：B 於 8 分鐘內由 66% 增加至 78%，保持 78% B；波長：254 nm；RT1（分鐘）：7.72），以得到 6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（6.5 mg，0.01 mmol，產率 16.6%）。LCMS (ESI, m/z)：633.3[M+H]+。

【1019】**實例 49**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO–d_6, *ppm*) δ7.87 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.50 (dd, J = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.12 (d, J = 56.2 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.60 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.85 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.47 – 3.33 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.38 – 2.30 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.11 – 1.94 (m, 1H), 1.90 – 1.68 (m, 1H)

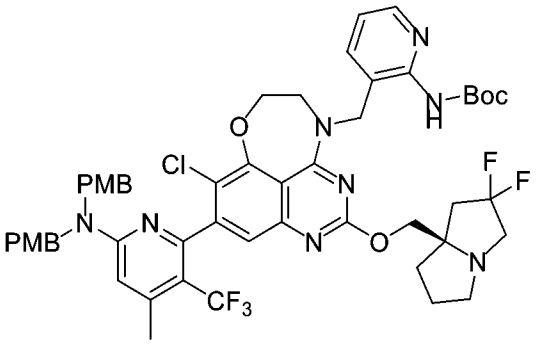
【1020】**實例 50**：(R)-6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-2-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1021】 合成路線

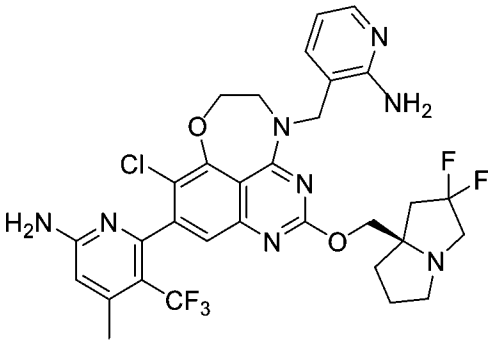


【1022】 步驟 1：(R)-(3-((9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【1023】 將 (R)-(2,2-二氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲醇 (163.2 mg, 0.92 mmol) 及氫化鈉（73.7 mg，1.84 mmol，純度 60%）於四氫呋喃 (9 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌 15 分鐘。然後添加 *N*-[3-[[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,8-二氯-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]甲基]-2-吡啶基]-N-三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯 (90.0 mg, 0.09 mmol)，並於 60°C 下攪拌 1 小時。將溶劑用飽和氯化銨溶液淬滅。將反應混合物用二氯甲烷稀釋。將所得溶液用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (20/1) 進行沖提，以得到白色固體狀 (*R*)-(3-((9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯（100.0 mg，0.09 mmol，產率 96%）。LCMS (ESI, m/z)：1017.2 [M+H]+。

【1024】 步驟 2：(R)-6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-2-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

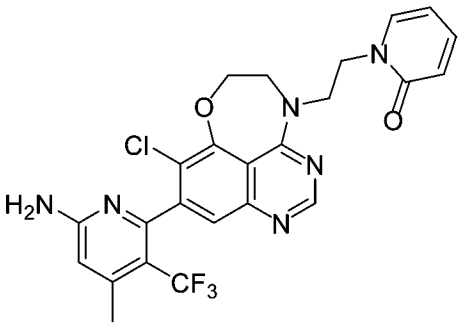


【1025】 將 (*R*)-(3-((9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (95.0 mg, 0.09 mmol) 於 2,2,2-三氟乙酸 (3 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 8 小時。 在真空下濃縮溶劑，以得到粗產物。藉由以下方法純化粗產物：逆相層析法；及製備型 HPLC，其中使用以下條件（管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 7 分鐘內由 39% 增加至 69%，保持 69% B；波長：254 nm；RT1（分鐘）：6.5；運行次數：0），以得到 (*R*)-6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-2-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（11.9 mg，0.018 mmol，產率 98.9%）。LCMS (ESI, m/z): 677.3 $[M+H]^+$.

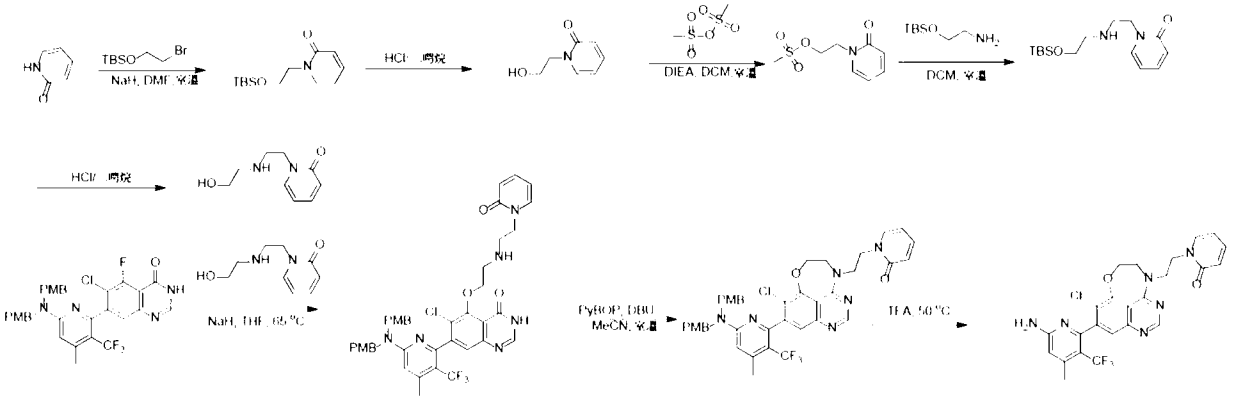
【1026】 **實例 50**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO–d_6, *ppm*) δ 7.88 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.51 (dd, J = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.68 – 4.48 (m, 2H), 4.05 – 3.89 (m,

2H), 3.85 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.26 – 3.13 (m, 1H), 3.10 – 2.90 (m, 2H), 2.75 – 2.57 (m, 1H), 2.40 – 2.13 (m, 5H), 1.90 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.67 (m, 2H)

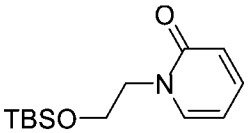
【1027】 **實例 51**：1-(2-(9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2(1H)-酮



【1028】 合成路線



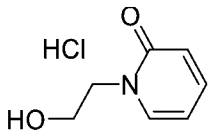
【1029】 步驟 1：1-(2-(三級-丁基二甲基甲矽烷基氧基)乙基)吡啶-2(1H)-酮



【1030】 將 1H-吡啶-2-酮 (4.00 g, 42.06 mmol)、(2-溴乙氧基)(三級-丁基)二甲基矽烷 (18 mL, 84.12 mmol) 及氫化鈉（5.04 g，126.18 mmol，純度 60%）於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺 (40 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 2 小時。將反應溶液用飽和氯化銨溶液淬滅，並將反應混合物用 H_2O 稀釋，用乙酸乙酯萃取，並用飽和鹽水洗滌。然後將有機層乾燥、過濾並蒸發。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (60/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 1-[2-[三級-丁基(二甲基)甲矽

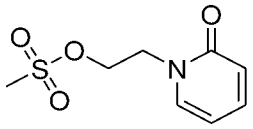
烷基]氧乙基]吡啶-2-酮（1.36 g，4.15 mmol，產率 9.9%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：254.2 [M+H]

【1031】 步驟 2：1-(2-羥乙基)吡啶-2(1H)-酮.氯化氫



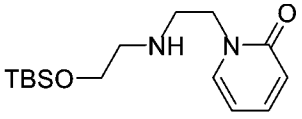
【1032】 將 1-[2-[三級-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧乙基]吡啶-2-酮 (1.36 g, 5.37 mmol) 於 HCl/1,4-二噁烷 (40.8 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 2 小時。在真空下濃縮溶劑，以得到 1-(2-羥乙基)吡啶-2(1H)-酮.氯化氫（1.00 g，粗製）。LC-MS：(ESI, m/z)：140.2 [M+H]

【1033】 步驟 3：2-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)乙基甲磺酸酯



【1034】 將 1-(2-羥乙基)吡啶-2-酮（400.0 mg，粗製）、甲磺酸酐 (651.0 mg, 3.74 mmol) 及 *N,N*-二異丙基乙胺 (1.6 mL, 9.20 mmol) 於二氯甲烷 (9 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。在真空下濃縮溶劑，以得到 2-(2-側氧基-1-吡啶基)乙基甲磺酸酯（400.0 mg，粗製）。

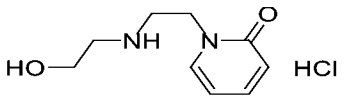
【1035】 步驟 4：1-(2-(2-(三級-丁基二甲基甲矽烷基氧基)乙基胺基)乙基)吡啶-2(1H)-酮



【1036】 將 2-[三級-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基乙胺 (322.9 mg, 1.84 mmol) 及 2-(2-側氧基-1-吡啶基)乙基甲磺酸酯（400.0 mg，粗製）於二氯甲烷 (9 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。將溶劑在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (1/1) 進行沖提，以得到棕色固體狀 1-[2-[2-[三級-丁基

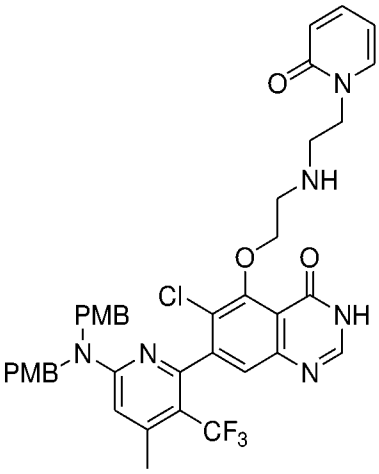
(二甲基)甲矽烷基]氧乙基胺基]乙基]吡啶-2-酮 (170.0 mg, 0.46 mmol)。LC-MS：(ESI, m/z): 297.2 $[M+H]^+$.

【1037】 步驟 5：1-(2-(2-羥乙基胺基)乙基)吡啶-2(1H)-酮.氯化氫



【1038】 將 1-[2-[2-[三級-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧乙基胺基]乙基]吡啶-2-酮 (270.0 mg, 0.91 mmol) 於二甲基亞碸 (5 mL) 中之溶液及 HCl 於 1,4-二噁烷 (2.6 mL) 中之溶液於 25℃ 下攪拌 0.5 小時。在真空下濃縮溶劑，以得到棕色固體狀 1-[2-(2-羥乙基胺基)乙基]吡啶-2-酮.氯化氫（165.9 mg，粗製）。LC-MS：(ESI, m/z)：183.0[M+H]

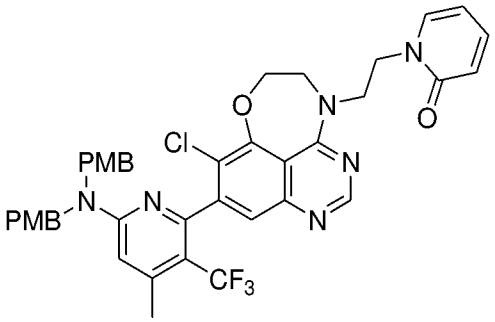
【1039】 步驟 6：7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-(2-(2-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)乙基胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3H)-酮



【1040】 將 1-[2-(2-羥乙基胺基)乙基]吡啶-2-酮.氯化氫 (165.9 mg，粗製）及氫化鈉（109.2 mg，2.73 mmol，純度 60%）於四氫呋喃 (8 mL) 中之溶液於 0℃ 下攪拌 10 分鐘。然後添加 7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6-氯-5-氟-3H-喹唑啉-4-酮 (279.0 mg, 0.46 mmol)，並於 65℃ 下攪拌 2 小時。 將溶劑用 1N HCl 淬滅並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (20/1) 進行沖提，以得到棕色固體狀 7-(6-(雙(4-甲氧基

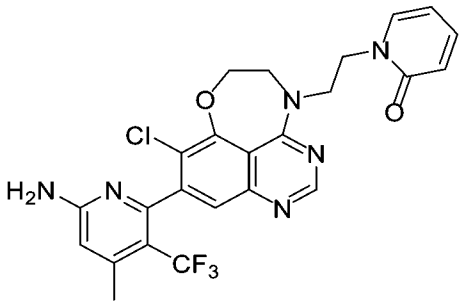
苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-(2-(2-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)乙基胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3H)-酮（110.0 mg，0.12 mmol，產率 26.8%）。LC-MS：(ESI, m/z)：775.2[M+H]

【1041】步驟 7：1-(2-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2(1H)-酮



【1042】將 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-(2-(2-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)乙基胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3H)-酮 (115.0 mg, 0.15 mmol)、苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基鏻六氟磷酸鹽 (100.3 mg, 0.19 mmol) 及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (0.07 mL, 0.45 mmol) 於乙腈 (3.8 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 0.5 小時。將溶劑在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (60/1) 進行沖提，以得到棕色固體狀 1-(2-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2(1H)-酮(100.0 mg，0.12 mmol，產率 83.7%)。LC-MS：(ESI, m/z)：757.2 $[M+H]^+$

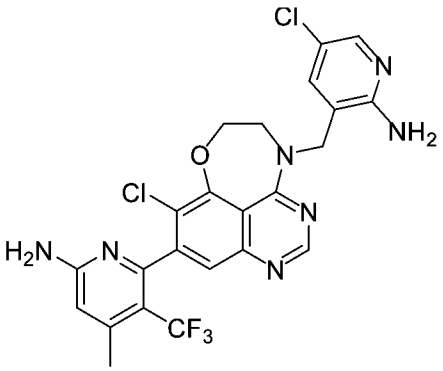
【1043】步驟 8：1-(2-(9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2(1H)-酮



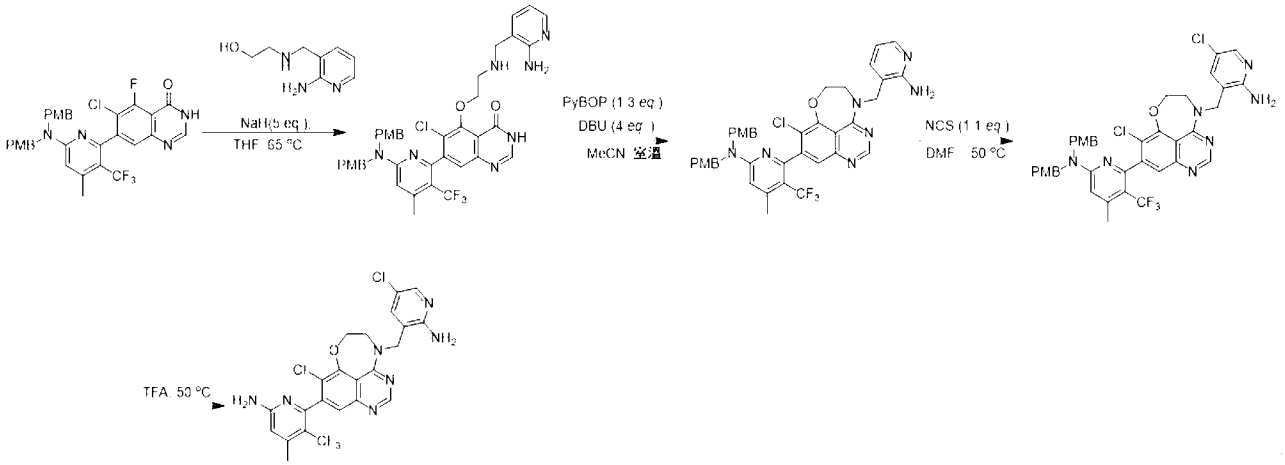
【1044】將 1-[2-[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-8-氯-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]乙基]吡啶-2-酮 (100.0 mg, 0.13 mmol) 於 2,2,2-三氟乙酸 (5.6 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 6 小時。在真空下濃縮溶劑，以得到粗產物。藉由以下方法純化粗產物：逆相層析法；及製備型 HPLC，其中使用以下條件（管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 20% 增加至 42%，保持 42% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：10.38；運行次數：0），以得到 1-[2-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-8-氯-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]乙基]吡啶-2-酮（23.6 mg，0.05 mmol，產率 24.1%）。LCMS (ESI, m/z): 517.2 $[M+H]^+$.

【1045】**實例 51**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO–d_6, *ppm*) δ 8.28 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 6.8, 2.1 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.30 (d, J = 10.0 Hz ,1H), 6.09 (m, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.29 – 4.03 (m, 4H), 3.82 (m, 2H), 2.33 (d, J = 2.3 Hz, 3H)

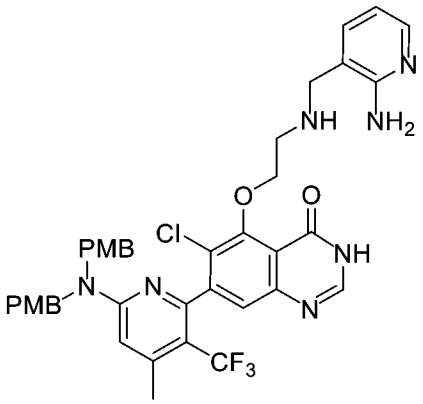
【1046】**實例 52**：6-[13-[(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)甲基]-8-氯-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環 [7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-7-基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1047】合成路線



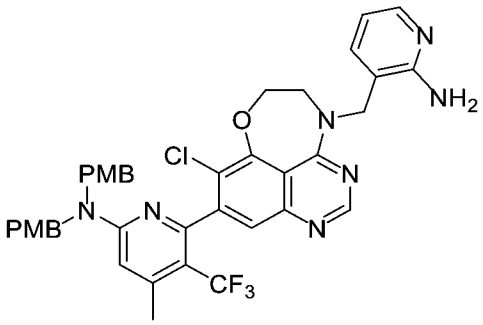
【1048】步驟 1：5-(2-(((2-胺基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4(3H)-酮



【1049】將氫化鈉（117.5 mg，2.94 mmol，純度 60%）及 2-(((2-胺基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙-1-醇 (354.8 mg, 1.96 mmol) 於四氫呋喃 (2 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌 5 分鐘。然後添加 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-氟喹唑啉-4(3H)-酮 (300.0 mg, 0.49 mmol)，並將其加熱至 65°C。

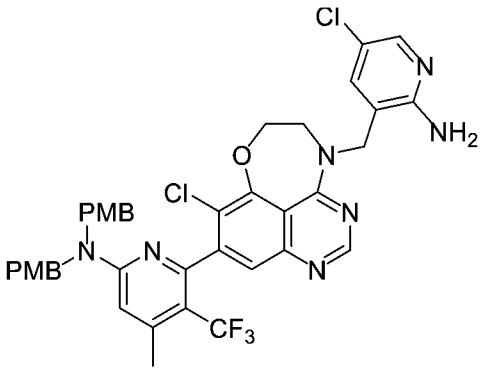
然後將混合物溶液攪拌 2 小時。藉由飽和氯化銨溶液淬滅反應。將溶劑在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用水/乙腈（0 至 100%）進行沖提，以得到黃色固體狀 5-(2-(((2-胺基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4(3H)-酮（250.0 mg，0.28 mmol，產率 58.1%）。LCMS (ESI, m/z): 760.2 $[M+H]^+$.

【1050】步驟 2：6-[13-[(2-胺基-3-吡啶基)甲基]-8-氯-10-氧雜-2,4,13- 三氮雜三環[7.4.1.05,14] 十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-7-基]-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

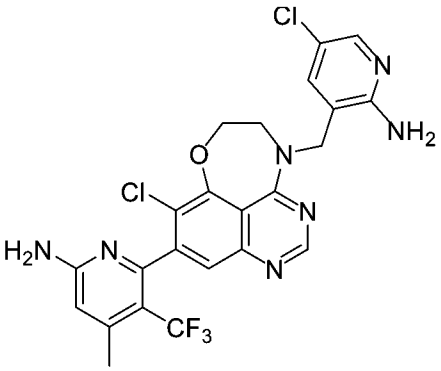


【1051】將 5-(2-(((2-胺基吡啶-3-基)甲基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4(3H)-酮 (235.9 mg, 1.55 mmol) 於乙腈 (10 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 5 分鐘。然後添加苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基鏻六氟磷酸鹽 (262.1 mg, 0.50 mmol)，並於 25°C 下攪拌 0.5 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 6-[13-[(2-胺基-3-吡啶基)甲基]-8-氯-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-7-基]-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（50.0 mg，0.13 mmol，產率 32.4%）。LCMS (ESI, m/z): 742.2 $[M+H]^+$.

【1052】 步驟 3：6-[13-[(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)甲基]-8-氯-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環 [7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-7-基]-N,N-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1053】 將 6-[13-[(2-胺基-3-吡啶基)甲基]-8-氯-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-7-基]-*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (30.0 mg, 0.04 mmol) 及 *N*-氯琥珀醯亞胺 (5.9 mg, 0.04 mmol) 於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺 (5 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 2 小時。 完成後，將反應溶液用水稀釋。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，然後將有機層合併並用水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥。將溶劑在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀（22.0 mg，0.039 mmol，產率 29.8%）。LCMS (ESI, m/z): 776.2 $[M+H]^+$.



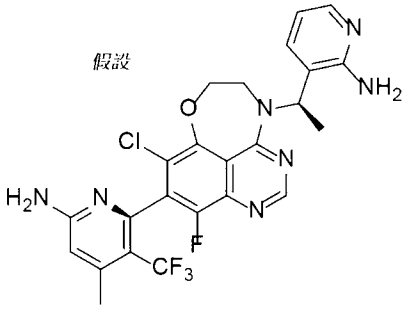
【1054】 步驟 4：6-[13-[(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)甲基]-8-氯-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環 [7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-7-基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

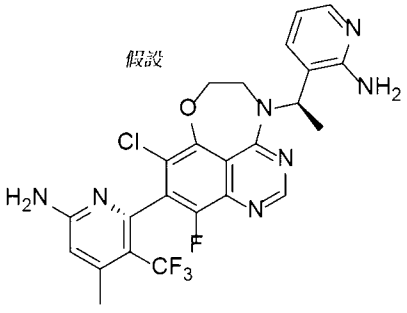
【1055】 將 6-[13-[(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)甲基]-8-氯-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-7-基]-*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (22.0 mg, 0.03 mmol) 於二氯甲烷 (3.0 mL) 及 2,2,2-三氟乙酸 (0.6 mL) 中之溶液於 50℃ 下攪拌 3 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (5/1) 進行沖提，以得到粗製 7.5 mg 黃色固體。

【1056】 藉由製備型 HPLC 純化粗產物，其中使用下列條件：管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm 5um；移動相 A：水(10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 7 分鐘內由 33% 增加至 63%；254 nm；RT1：6.5；以得到 6-[13-[(2-胺基-5-氯-3-吡啶基)甲基]-8-氯-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-7-基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（3.1 mg，0.0057 mmol，產率 20.2%）。LCMS (ESI, m/z): 536.3 $[M+H]^+$.

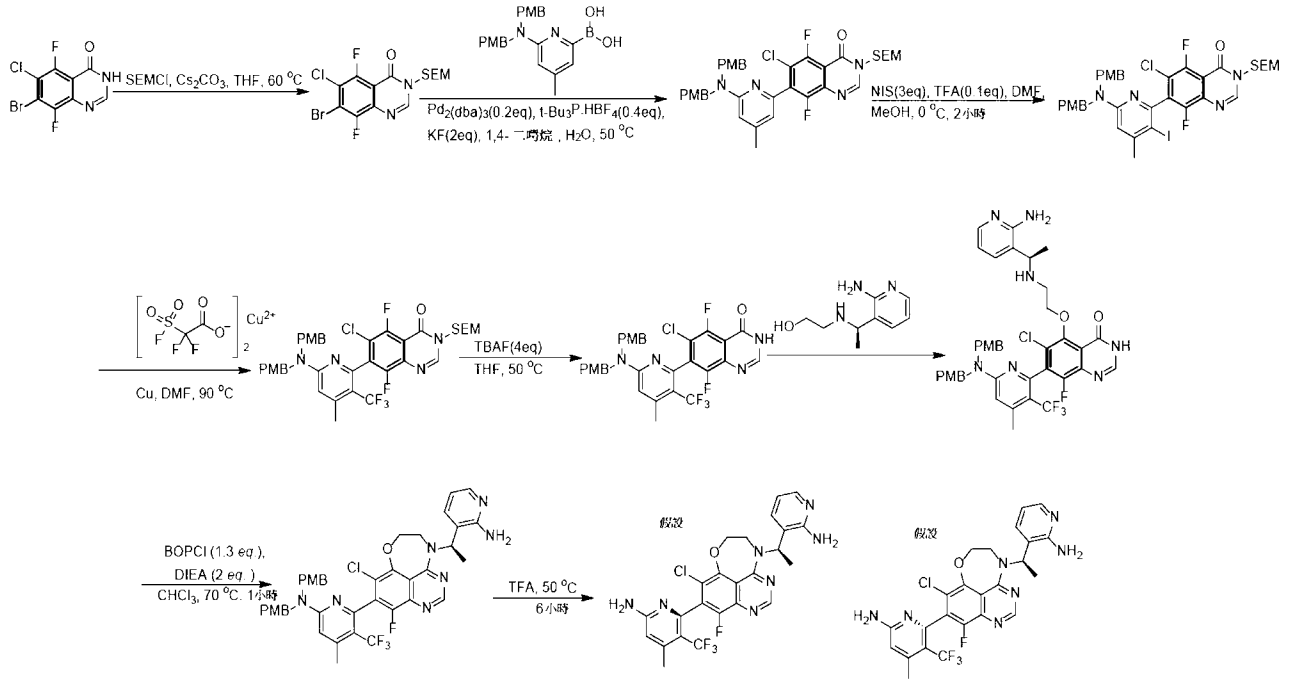
【1057】 **實例 52：** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.42 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.74 – 4.60 (m, 2H), 3.92 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H)。

【1058】 **實例 53a 及 53b：** 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*S*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

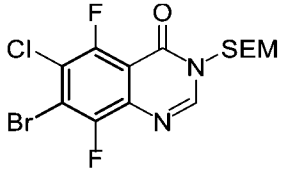




【1059】 合成路線

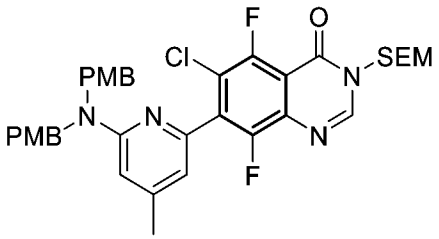


【1060】 步驟 1：7-溴-6-氯-5, 8-二氟-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



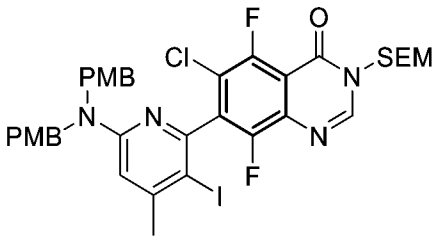
【1061】 將 7-溴-6-氯-5,8-二氟喹唑啉-4(3*H*)-酮 (5.00 g, 16.92 mmol) 及碳酸銫 (16.64 g, 50.77mmol) 於四氫呋喃 (50 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌 5 分鐘。然後添加 2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基氯 (6.0 mL, 33.84 mmol) 並於 60°C 下攪拌 48 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨淬滅，用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (10/1) 進行沖提，以得到白色固體狀 7-溴-6-氯-5,8-二氟-3-(2-三甲基甲矽烷基乙氧基甲基)喹唑啉-4-酮（5.00 g，11.76 mmol，產率 69.5%）。LCMS (ESI, m/z): 424.9 $[M+H]^+$

【1062】 步驟 2：7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-5,8-二氟-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



【1063】 在氮氣下，將 [6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-2-吡啶基]硼酸 (3.31 g, 8.46 mmol)、7-溴-6-氯-5,8-二氟-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (1.80 g, 4.23 mmol)、三-三級-丁基膦四氟硼酸鹽 (490.45 mg, 1.69 mmol)、氟化鉀 (491.2 mg, 8.46 mmol) 及三(二亞苄基丙酮)二鈀-氯仿加合物 (875.2 mg, 0.85 mmol) 於 1,4-二噁烷 (18.0 mL) 及水 (3.6 mL) 中之溶液於 65°C 下攪拌 1 小時。完成後，在真空下濃縮反應。將殘餘物用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (3/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-5,8-二氟-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（1.30 g，1.87 mmol，產率 44.4%）。LCMS (ESI, m/z): 693.3 $[M+H]^+$

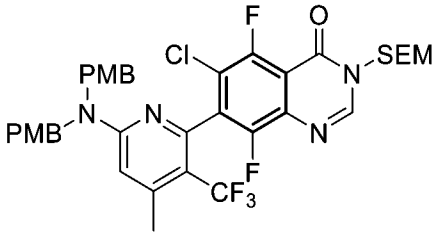
【1064】 步驟 3：7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-5,8-二氟-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



【1065】 將 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-5,8-二氟-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (1.30 g, 1.88 mmol) 及 *N*-碘琥珀醯亞胺 (1.27 g, 5.63 mmol) 於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (6 mL) 及甲醇 (6 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌 2 分鐘。然後添加三氟乙酸 (0.02 g, 0.19 mmol) 並於 0°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應用飽和亞硫酸鈉淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯萃取並

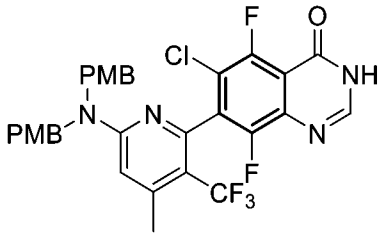
將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (3/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-5,8-二氟-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（1.2 g，1.46 mmol，產率 78.1%）。 LCMS (ESI, m/z): 819.1 $[M+H]^+$

【1066】 步驟 4：7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5,8-二氟-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



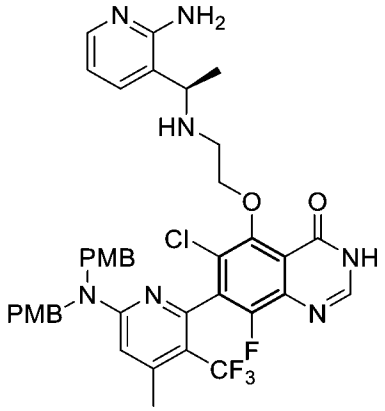
【1067】 在氮氣下，將 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-6-氯-5,8-二氟-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (1.20 g, 1.46 mmol) 及銅 (0.28 g, 4.39 mmol) 於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺 (12.0 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌 5 分鐘。然後添加雙[(2,2-二氟-2-氟磺醯基-乙醯基)氧基]銅 (1.84 g, 4.39 mmol)，並於 0°C 下攪拌 10 分鐘。然後將溶液於室溫下溫熱，然後於 90°C 下攪拌 1 小時。完成後，過濾反應混合物；將濾液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (5/1) 進行沖提，以得到白色固體狀 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5,8-二氟-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（1.10 g，1.44 mmol，產率 98.6%）。LCMS (ESI, m/z): 761.2 $[M+H]^+$

【1068】 步驟 5： 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5,8-二氟喹唑啉-4(3*H*)-酮



【1069】將 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5,8-二氟-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (500.0 mg, 0.66 mmol) 及四丁基氟化銨 (685.7 mg, 2.63 mmol) 於四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 5 小時。完成後，在減壓下濃縮反應混合物。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。 藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/二氯甲烷 (1/5) 進行沖提，以得到黃色固體狀 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5,8-二氟喹唑啉-4(3*H*)-酮（270.0 mg，0.42 mmol，產率 65.1%）。LCMS (ESI, m/z): 631.2 $[M+H]^+$.

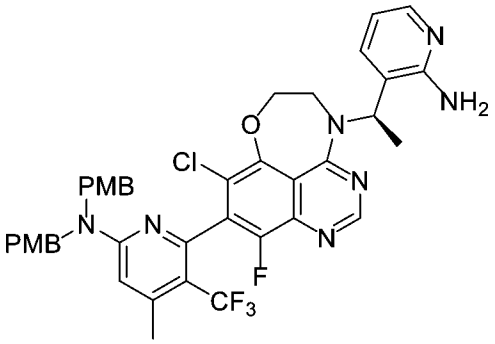
【1070】步驟 6： 5-(2-(((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮



【1071】將氫化鈉（85.5 mg，2.14 mmol，純度 60%）之溶液添加至冷卻至 0°C 之於四氫呋喃 (1.0 mL) 中之 (*R*)-2-((1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙-1-醇 (155.1 mg, 0.86 mmol) 中。然後添加 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5,8-二氟喹唑啉-4(3*H*)-酮 (270.0 mg, 0.43 mmol)，並於 0°C

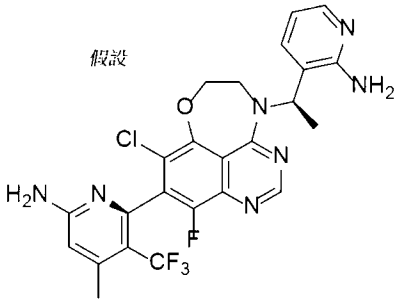
下攪拌 5 分鐘。然後將反應混合物於 65℃ 下攪拌 20 分鐘。完成後，將反應用鹽酸淬滅。將溶劑在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙腈/水(4/1)進行沖提，以得到黃色固體狀 5-(2-(((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮（200.0 mg，0.25 mmol，產率 59%）。LCMS (ESI, m/z): 792.3 $[M+H]^+$.

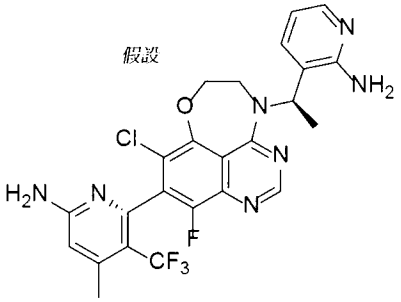
【1072】 步驟 7：6-(4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1073】 將 5-(2-(((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮 (200.0 mg, 0.25 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺 (162.8 mg, 1.26 mmol) 於氯仿 (3.0 mL) 中之溶液於 25℃ 下攪拌 3 分鐘。然後添加雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (128.2 mg, 0.50 mmol)，並於 70℃ 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋。將所得溶液用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (94/6) 進行沖提，以得到白色固體狀 6-(4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（110.0 mg，0.14 mmol，產率 56.3%）。LCMS (ESI, m/z): 774.2 $[M+H]^+$.

【1074】 步驟 8：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*S*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺





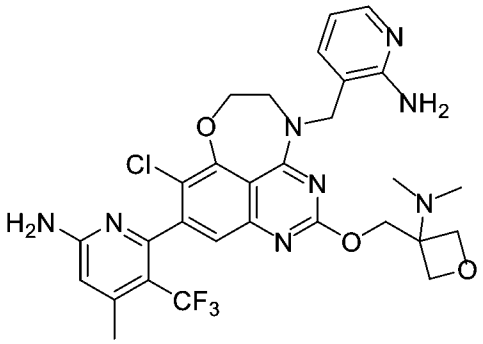
【1075】 將 6-(4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (100.0 mg, 0.13 mmol) 於 2,2,2-三氟乙酸 (2.0 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 8 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙腈/水 (4/1) 進行沖提，以得到 50 mg 粗產物。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：7 分鐘內 29% B 至 59% B；波長：254 nm；RT1（分鐘）：6.5，以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（14.6 mg，0.027 mmol，產率 21.2%）及 6-((*S*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（15.2 mg，0.028 mmol，產率 22%）。標題化合物之立體化學是任意指定的。

【1076】 **實例 53a**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.57 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.70 – 7.56 (m, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.72 – 6.61 (m, 1H), 6.49

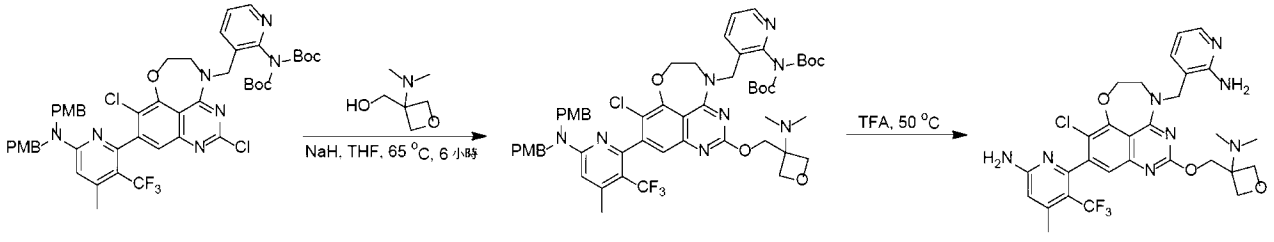
(s, 1H), 6.37 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 4.29 – 4.15 (m, 1H), 3.64 (dd, *J* = 15.6, 7.2 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 15.4, 6.2 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。 LCMS (ESI, m/z): 534.1 $[M+H]^+$.

【1077】 **實例 53b**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 7.96 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.66 (dd, *J* = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.51 – 6.45 (m, 1H), 6.42 – 6.34 (m, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.59 – 4.46 (m, 1H), 4.35 – 4.24 (m, 1H), 3.69 (dd, *J* = 15.5, 6.6 Hz, 1H), 3.40 – 3.33 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 534.1 $[M+H]^+$.

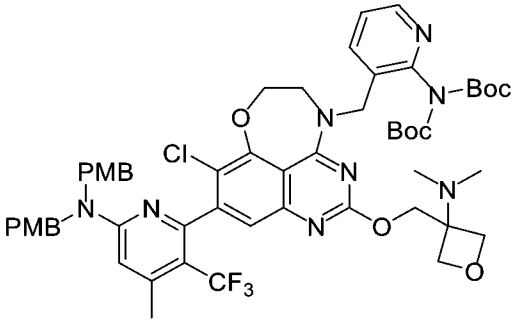
【1078】 **實例 54**：6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-2-((3-(二甲基胺基)氧環丁烷-3-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1079】 合成路線

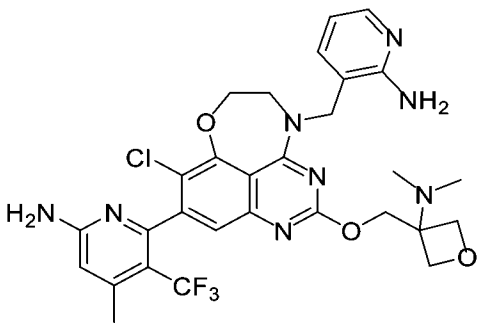


【1080】 步驟 1： *N*-[3-[[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-8-氯-3-[[3-(二甲基胺基)氧環丁烷-3-基]甲氧基]-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]甲基]-2-吡啶基]-*N*-三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯



【1081】將 [3-(二甲基胺基)氧環丁烷-3-基]甲醇 (40.2 mg, 0.30 mmol) 及氫化鈉（20.4 mg，0.51 mmol，純度 60%）於四氫呋喃 (1.5 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌 10 分鐘。然後添加 *N*-[3-[[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,8-二氯-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]甲基]-2-吡啶基]-*N*-*三級*-丁氧基羰基-胺甲酸*三級*-丁酯 (100.0 mg, 0.10 mmol)，並於 65°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應用鹽酸淬滅。將反應混合物在減壓下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷(1/20) 進行沖提，以得到淺黃色固體狀 *N*-[3-[[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-8-氯-3-[[3-(二甲基胺基)氧環丁烷-3-基]甲氧基]-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]甲基]-2-吡啶基]-*N*-*三級*-丁氧基羰基-胺甲酸*三級*-丁酯（60.0 mg，0.056 mmol，產率 54.9%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1071.3 $[M+H]^+$

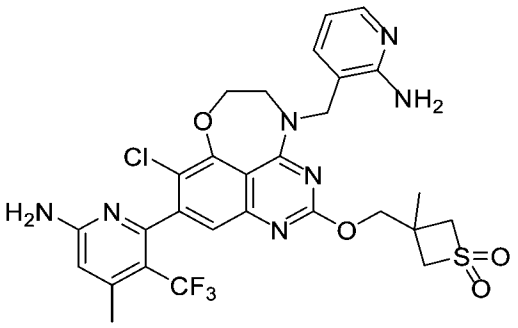
【1082】步驟 2：6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-2-((3-(二甲基胺基)氧環丁烷-3-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



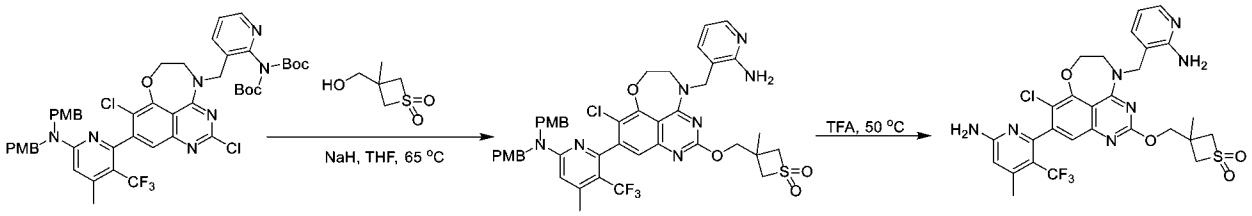
【1083】 將 *N*-[3-[[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-8-氯-3-[[3-(二甲基胺基)氧環丁烷-3-基]甲氧基]-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]甲基]-2-吡啶基]-*N*-三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯 (60.0 mg, 0.056 mmol) 於 2,2,2-三氟乙酸 (1 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 6 小時。完成後，在減壓下濃縮反應混合物。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，其中使用下列條件（管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：7 分鐘內 27% B 至 57% B；波長：254 nm），以得到 6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-2-((3-(二甲基胺基)氧環丁烷-3-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（19.1 mg，0.030 mmol，產率 53.5%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 631.2 $[M+H]^+$

【1084】 **實例 54：** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 – 7.79 (m, 1H), 7.39 – 7.22 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 6.56 – 6.48 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.87 – 4.78 (m, 2H), 4.71 – 4.60 (m, 2H), 4.60 – 4.55 (m, 1H), 4.53 – 4.46 (m, 1H), 4.38 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.99 – 3.84 (m, 2H), 2.41 – 2.31 (m, 3H), 2.14 (s, 6H)。

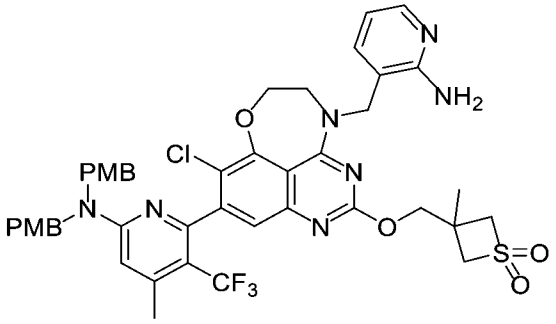
【1085】 **實例 55：**3-(((9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)-3-甲基硫環丁烷 1,1-二氧化物



【1086】 合成路線

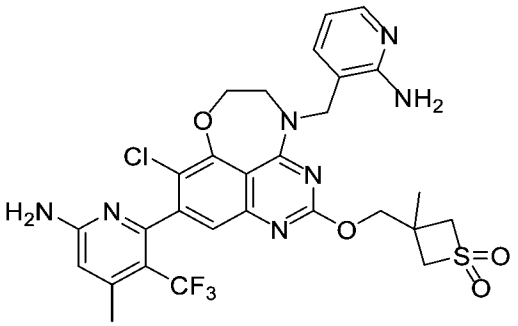


【1087】 步驟 1：3-(((4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)-3-甲基硫環丁烷 1,1-二氧化物



【1088】 將氫化鈉 (14.7 mg, 0.61 mmol) 及 (3-甲基-1,1-二側氧基-硫環丁烷-3-基)甲醇 (46.1 mg, 0.31mmol) 於四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌 20 分鐘。然後添加 *N*-[3-[[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,8-二氯-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]甲基]-2-吡啶基]-N-三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯 (150.0 mg, 0.15 mmol)，並於 65°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用飽和氯化銨淬滅，用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，以得到粗產物。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 3-(((4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)-3-甲基硫環丁烷 1,1-二氧化物（70.0 mg，0.07 mmol，產率 51.2%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 890.3 $[M+H]^+$

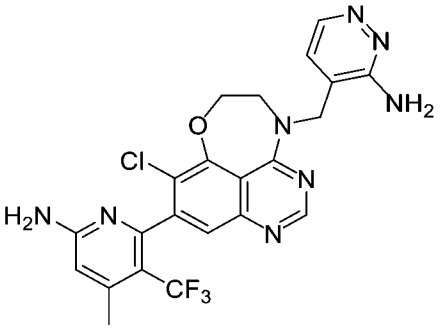
【1089】 步驟 2：3-(((9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)-3-甲基硫環丁烷 1,1-二氧化物



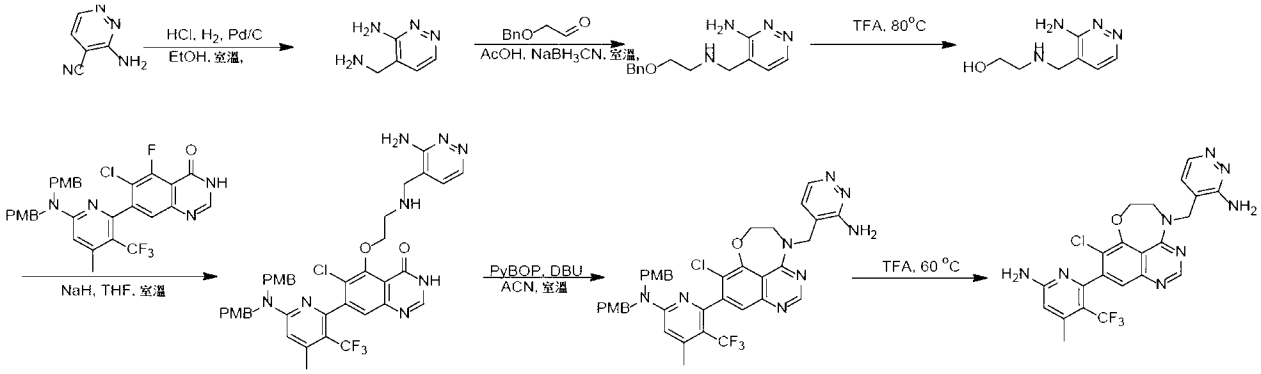
【1090】 將 3-(((4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)-3-甲基硫環丁烷 1,1-二氧化物 (70.0 mg, 0.07 mmol) 及三氟乙酸 (2 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 8 小時。完成後，在減壓下濃縮反應混合物。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙腈/水(1/1) 進行沖提，以得到 3-(((9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)-3-甲基硫環丁烷 1,1-二氧化物（21.7 mg，0.03 mmol，產率 42.5%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 650.2 $[M+H]^+$

【1091】 **實例 55：** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.95 – 7.86 (m, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.59 – 6.49 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.68 – 4.55 (m, 2H), 4.42 – 4.27 (m, 2H), 4.16 (d, *J* = 14.3 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 14.3 Hz, 4H), 2.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 1.41 (s, 3H)。

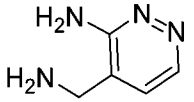
【1092】 **實例 56：**4-((9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)甲基)嗒哄-3-胺



【1093】 合成路線

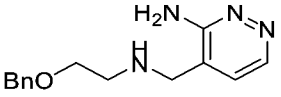


【1094】 步驟 1：4-(胺基甲基)嗒吡-3-胺



【1095】 向 3-胺基嗒吡-4-甲腈 (2.00 g, 16.65 mmol) 於鹽酸 (0.1 mL, 0.2 mmol, 2 N) 及乙醇 (20 mL) 中之混合物中添加 Pd/C (2.00 g, 6.33 mmol)，並將混合物在氫氣下於 25°C 下攪拌 4 小時。過濾後，在真空下濃縮有機層。粗物不經純化即直接用於下一步驟。由此得到棕色固體狀 4-(胺基甲基)嗒吡-3-胺（1.70 g，粗製）。LCMS (ESI, m/z): 124.1 $[M+H]^+$.

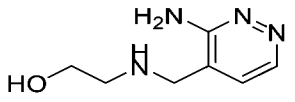
【1096】 步驟 2：4-(((2-(苄氧基)乙基)胺基)甲基)嗒吡-3-胺



【1097】 將 4-(胺基甲基)嗒吡-3-胺（800.0 mg，粗製）、苄氧基乙醛 (0.91 mL, 6.46 mmol)、氰基硼氫化鈉 (410.0 mg, 6.51 mmol) 及乙酸 (0.07 mL, 1.17 mmol) 於甲醇 (8 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 2 小時。完成後，將所得溶液用水稀釋，

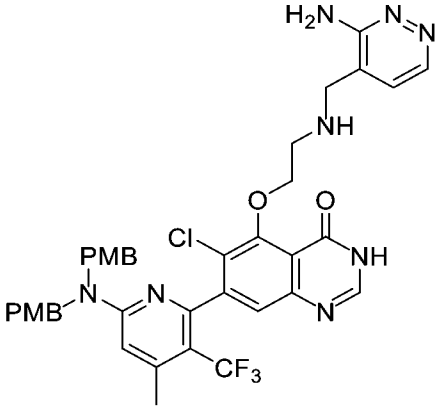
用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。 藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (1/1) 進行沖提。由此得到紅色油狀 4-(((2-(苄氧基)乙基)胺基)甲基)嗒咿-3-胺（300.0 mg，1.16 mmol，產率 18%）。 LCMS (ESI, m/z): 259.1 $[M+H]^+$.

【1098】 步驟 3：2-(((3-胺基嗒咿-4-基)甲基)胺基)乙-1-醇



【1099】 向 4-(((2-(苄氧基)乙基)胺基)甲基)嗒咿-3-胺 (200.0 mg, 0.77 mmol) 於 2,2,2-三氟乙酸 (2 mL) 中之混合物中，將該混合物於 80°C 下攪拌過夜。完成後，在真空下濃縮有機層。粗物不經純化即直接用於下一步驟。由此得到紅色油狀 2-(((3-胺基嗒咿-4-基)甲基)胺基)乙-1-醇（110.0 mg，粗製）。 LCMS (ESI, m/z): 169.1 $[M+H]^+$.

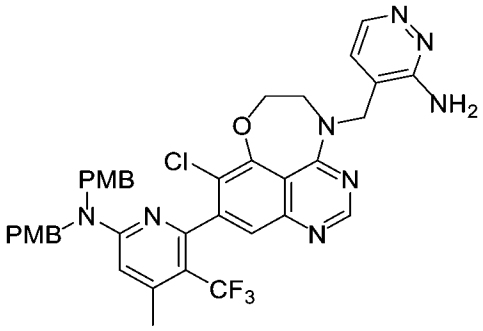
【1100】 步驟 4：5-(2-(((3-胺基嗒咿-4-基)甲基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4(3H)-酮



【1101】 將氫化鈉 (18 mg, 0.75 mmol) 及 2-(((3-胺基嗒咿-4-基)甲基)胺基)乙-1-醇 (45 mg, 0.27 mmol) 於四氫呋喃 (2 mL) 中之混合物於 0°C 下攪拌 10 分鐘。然後於 0°C 下添加 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-氟喹唑啉-4(3H)-酮 (150.0 mg, 0.24 mmol)，將混合物於 65°C 下攪拌 1

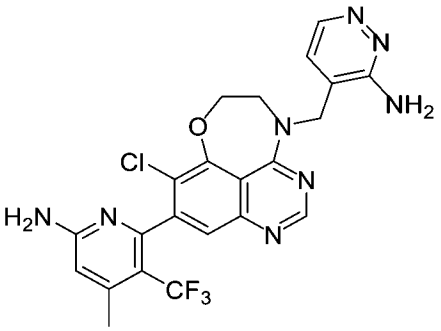
小時。完成後，將反應藉由飽和氯化銨溶液淬滅。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。 藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (1/1) 進行沖提。由此得到黃色固體狀 5-(2-(((3-胺基嗒啡-4-基)甲基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4(3H)-酮（100.0 mg，0.13 mmol，產率 53.7%）。LCMS (ESI, m/z)：761.3 $[M+H]^+$。

【1102】 步驟 5：4-((9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)甲基)嗒啡-3-胺



【1103】 將 5-(2-(((3-胺基嗒啡-4-基)甲基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯喹唑啉-4(3H)-酮 (100.0 mg, 0.13 mmol)、苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基鏻六氟磷酸鹽 (102.0 mg, 0.2 mmol) 及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (0.06 mL, 0.39 mmol) 於乙腈 (1 mL) 中之混合物於 25°C 下攪拌 2 小時。完成後，將所得溶液用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。 藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (3/2) 進行沖提。由此得到淺黃色固體狀 4-((9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)甲基)嗒啡-3-胺（70.0 mg，0.09 mmol，產率 71.7%）。 LCMS (ESI, m/z): 743.2 $[M+H]^+$.

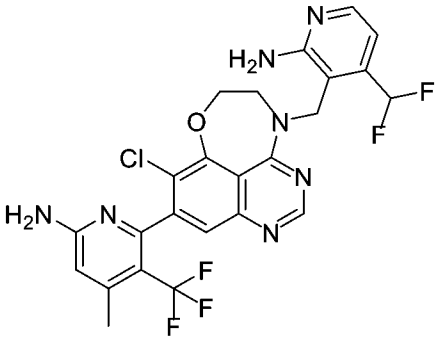
【1104】步驟 6：4-((9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)甲基)嗒啡-3-胺



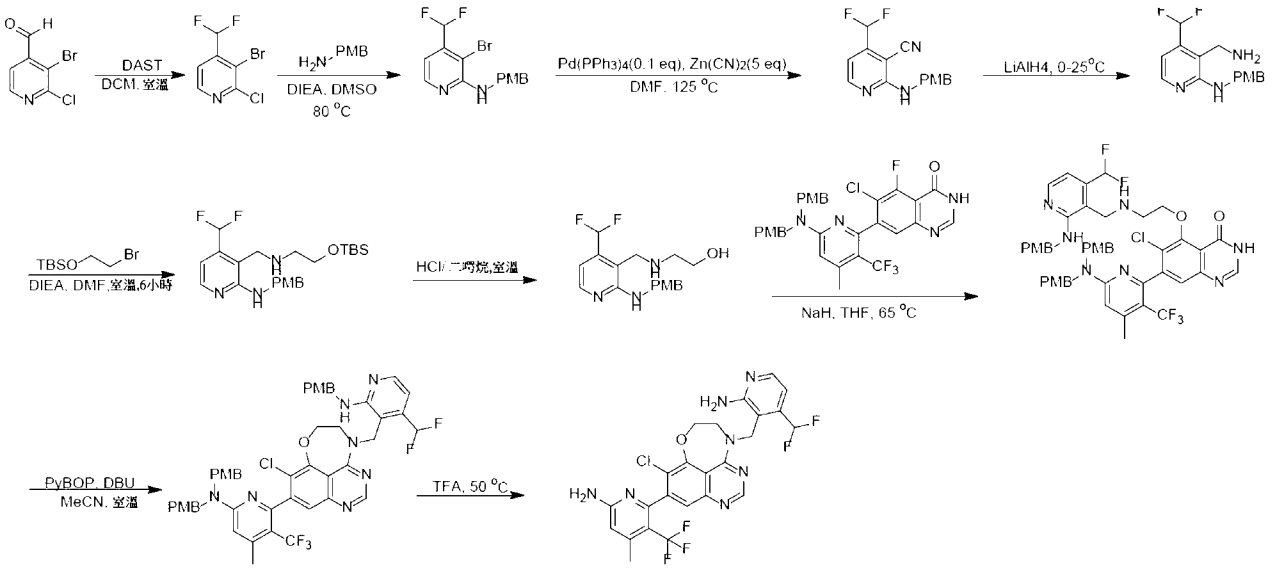
【1105】向 4-((9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)甲基)嗒啡-3-胺 (70.0 mg, 0.09 mmol) 於 2,2,2-三氟乙酸 (1 mL) 中之混合物，將該混合物於 60°C 下攪拌 4 小時。完成後，在真空下濃縮溶液。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，其中使用以下條件：管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：7 分鐘內 29% B 至 59% B；波長：254 nm；RT1(min)：6.5。由此得到 4-((9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)甲基)嗒啡-3-胺（12.2 mg，0.02 mmol，產率 25.8%）。 LCMS (ESI, m/z): 503.00 $[M+H]^+$.

【1106】**實例 56：** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 8.35 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.02 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.76 - 4.69 (dd, J = 7.6, 4.0 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.36 (d, J = 1.5 Hz, 3H)。

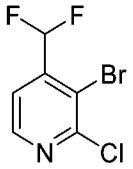
【1107】**實例 57：** 6-(4-((2-胺基-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1108】合成路線

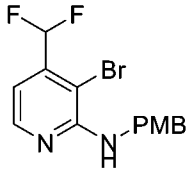


【1109】步驟 1：3-溴-2-氯-4-(二氟甲基)吡啶



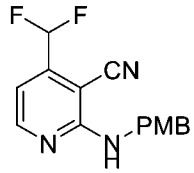
【1110】在氮氣下，於 0°C 下向 3-溴-2-氯-吡啶-4-甲醛 (5.00 g, 22.68 mmol) 於二氯甲烷 (50 mL) 中之溶液中添加二乙胺基三氟化硫 (7.30 g, 45.34 mmol)。將所得溶液於 25°C 下攪拌 2 小時。將反應用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅。用水稀釋反應混合物。所得溶液用二氯甲烷萃取，並合併有機層。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (4/1) 進行沖提，以得到白色固體狀 3-溴-2-氯-4-(二氟甲基)吡啶（5.00 g，20.62 mmol，產率 90.9%）。 LC-MS：(ESI, *m/z*): 243.9 $[M+H]^+$

【1111】步驟 2：3-溴-4-(二氟甲基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺



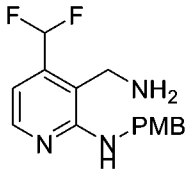
【1112】將 3-溴-2-氯-4-(二氟甲基)吡啶 (850.0 mg, 3.51 mmol)、4-甲氧基苯甲胺 (0.92 mL, 7.01 mmol) 及 *N*,*N*-二異丙基乙胺 (1.35 g, 10.52mmol) 於二甲基亞碸 (5 mL) 中之溶液於 100℃ 下攪拌 2 小時。完成後，將溶劑冷卻至室溫。藉由 C18 矽膠逆相層析法純化殘餘物，用乙腈/水（於 30 分鐘內由 5% 增加至 95%）進行沖提，以得到黃色固體狀 3-溴-4-(二氟甲基)-N-(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺（800.0 mg，2.33 mmol，產率 66.5%）。 LC-MS：(ESI, *m/z*): 345.1 $[M+H]^+$

【1113】步驟 3：4-(二氟甲基)-2-((4-甲氧基苄基)胺基)菸鹼腈



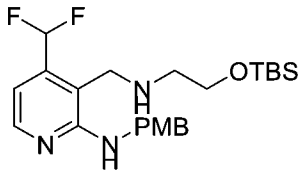
【1114】在氮氣下，於 125℃ 下在 2 小時內添加 3-溴-4-(二氟甲基)-N-(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺 (3.00 g, 8.74 mmol)、四(三苯基膦)鈀 (1.20 g, 1.04 mmol) 及氰化鋅 (5.10 g, 43.59 mmol) 於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺 (25 mL) 中之溶液。完成後，將反應用水淬滅。用水稀釋反應混合物。將所得溶液用乙酸乙酯萃取，並將有機層合併。將有機層用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (4/1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 4-(二氟甲基)-2-((4-甲氧基苄基)胺基)菸鹼腈（2.00 g，6.91 mmol，產率 79.1%）。 LC-MS：(ESI, *m/z*): 290.1 $[M+H]^+$

【1115】步驟 4：3-(胺基甲基)-4-(二氟甲基)-N-(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺



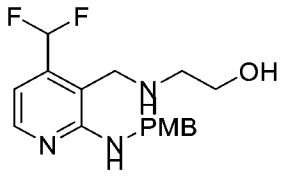
【1116】 於 0°C 下添加 4-(二氟甲基)-2-((4-甲氧基苄基)胺基)菸鹼腈 (300.0 mg, 1.04 mmol) 及鋁氫化鋰 (120.0 mg, 3.16 mmol) 於四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液，並於 0°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應用水 (0.1 ml) 淬滅。將反應混合物用 15% 氫氧化鈉溶液 (0.1 ml) 及水 (0.3 ml) 稀釋。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由逆相層析法純化殘餘物，用乙腈/水進行沖提，以得到黃色油狀 3-(胺基甲基)-4-(二氟甲基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺（80.0 mg，0.27 mmol，產率 26.3%）。LC-MS：(ESI, m/z)：294.1 $[M+H]^+$

【1117】 步驟 5：3-(((2-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙基)胺基)甲基)-4-(二氟甲基)-N-(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺



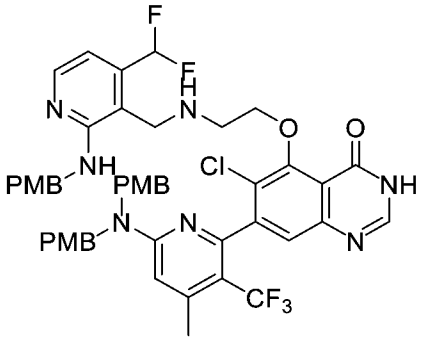
【1118】 將 3-(胺基甲基)-4-(二氟甲基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺 (900.0 mg, 3.07 mmol)、(2-溴乙氧基)-三級-丁基二甲基矽烷 (0.97 mL, 4.51 mmol) 及 *N*,*N*-二異丙基乙胺 (1.26 g, 9.75 mmol) 於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺 (5 mL) 中之溶液於 90°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應混合物用水稀釋。將所得溶液用乙酸乙酯萃取並將有機層合併。將有機層用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (9/1) 進行沖提，以得到黃色油狀 3-(((2-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙基)胺基)甲基)-4-(二氟甲基)-N-(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺（350.0 mg，0.77 mmol，產率 25.3%）。LC-MS：(ESI, m/z)：452.2 $[M+H]^+$

【1119】步驟 6：2-(((4-(二氟甲基)-2-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)甲基)胺基)乙-1-醇



【1120】將 3-(((2-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙基)胺基)甲基)-4-(二氟甲基)-N-(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺 (300.0 mg, 0.66 mmol) 於 HCl/1,4-二噁烷 (3 mL, 12 mmol) 中之溶液於 25°C 下攪拌 3 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。粗產物將不經純化即直接用於下一步驟。LC-MS：(ESI, m/z)：338.3 $[M+H]^+$

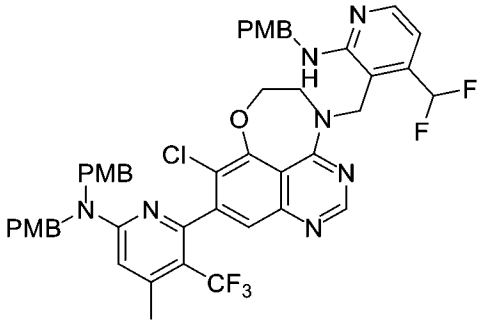
【1121】步驟 7：7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-(2-(((4-(二氟甲基)-2-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)甲基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3H)-酮



【1122】將 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-氟喹唑啉-4(3H)-酮 (140.0 mg, 0.23 mmol) 及 2-(((4-(二氟甲基)-2-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)甲基)胺基)乙-1-醇 (100.0 mg, 0.30 mmol) 於四氫呋喃 (0.5 mL) 中之溶液於室溫下攪拌。然後於 0°C 下添加氫化鈉（84.0 mg，1.4 mmol，60%，分散於礦物油中），並於 70°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。用水稀釋反應混合物。將所得溶液用乙酸乙酯萃取並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘

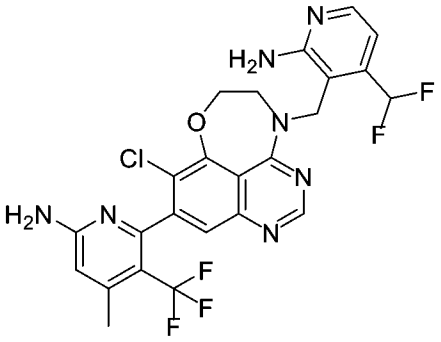
物，用乙腈/水（於 30 分鐘內由 5% 增加至 95%）進行沖提，以得到黃色固體狀 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-(2-(((4-(二氟甲基)-2-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)甲基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3H)-酮（85.0 mg，0.0914 mmol，產率 40%）。LC-MS：(ESI, m/z)：930.3 $[M+H]^+$

【1123】步驟 8：6-(8-氯-4-((4-(二氟甲基)-2-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)甲基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1124】將 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5-(2-(((4-(二氟甲基)-2-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)甲基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3H)-酮 (300.0 mg, 0.32 mmol)、苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基鏻六氟磷酸鹽 (240.0 mg, 0.46 mmol) 及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (150.0 mg, 0.98 mmol) 於乙腈 (0.5 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應用水淬滅。用水稀釋反應混合物。將所得溶液用乙酸乙酯萃取並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙腈/水（於 30 分鐘內由 5% 增加至 95%）進行沖提，以得到黃色固體狀 6-(8-氯-4-((4-(二氟甲基)-2-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)甲基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（200.0 mg，0.21 mmol，產率 68%）。LC-MS：(ESI, m/z)：912.3 $[M+H]^+$

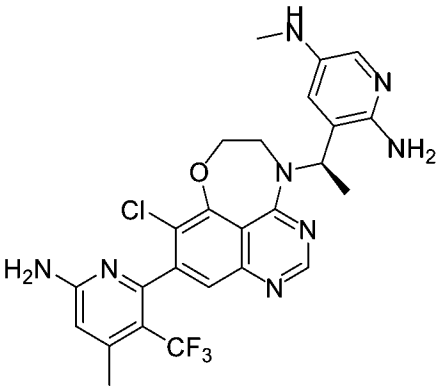
【1125】 步驟 9：6-(4-((2-胺基-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



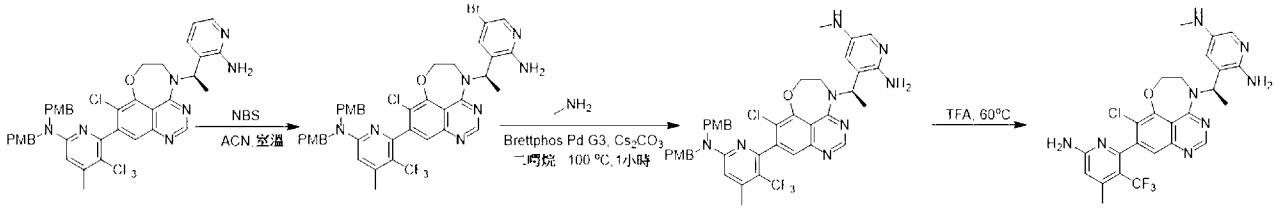
【1126】 將 6-(8-氯-4-((4-(二氟甲基)-2-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)甲基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (100.0 mg, 0.11 mmol) 於三氟乙酸 (2.0 mL) 中至溶液於 60°C 下攪拌 3 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由製備型 HPLC 純化產物，其中使用以下條件：管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，19 × 250 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：MeOH-----製備型；流速：25 mL/min；梯度：B 於 8 分鐘內由 69% 增加至 78%，保持 78% B；波長：254 nm；RT1（分鐘）：6.68；運行次數：0，以得到 6-(4-((2-胺基-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（42.5 mg，0.07 mmol，產率 70.3%）。LC-MS：(ESI, m/z)：552.2 $[M+H]^+$

【1127】 **實例 57：** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.13 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.48 – 7.14 (m, 2H), 6.87 – 6.67 (m, 3H), 6.43 (d, J = 18.0 Hz, 3H), 5.11-5.06 (m, 2H), 4.57-4.46 (m, 2H), 3.68-3.34 (m, 2H), 2.36 (d, J = 2.3 Hz, 3H)

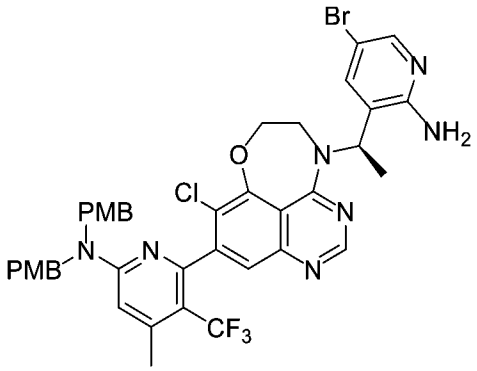
【1128】 **實例 58：** (R)-3-(1-(9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-N5-甲基吡啶-2,5-二胺



【1129】 合成路線



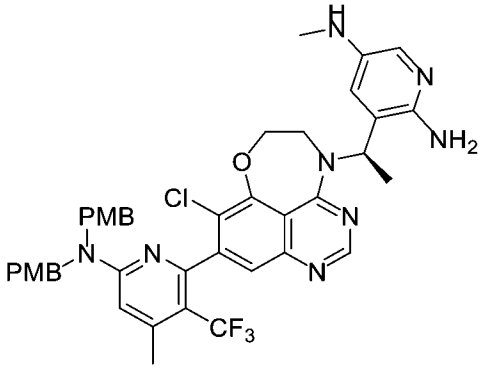
【1130】 步驟 1：(*R*)-6-(4-(1-(2-胺基-5-溴吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1131】 向 f (*R*)-6-(4-(1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (270.0 mg, 0.36 mmol) 於乙腈 (1 mL) 中之混合物中添加 1-溴-2,5-吡咯啶二酮 (68.0 mg, 0.38 mmol)，並於室溫下攪拌 1 小時。完成後，將所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (1/4) 進行沖提。由此得到黃色固體狀 (*R*)-6-(4-(1-(2-胺基-5-

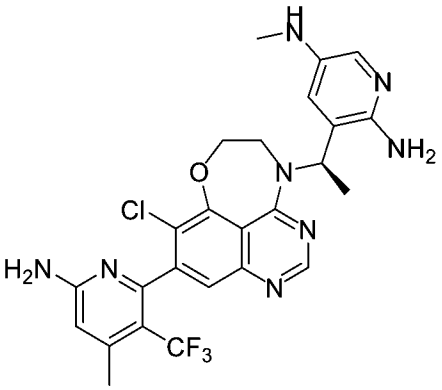
溴吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（260.0 mg，0.31 mmol，產率87.2%）。 LCMS (ESI, m/z): 834.2 $[M+H]^+$.

【1132】步驟 4：(*R*)-3-(1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-N5-甲基吡啶-2,5-二胺



【1133】在氮氣下，將 (*R*)-6-(4-(1-(2-胺基-5-溴吡啶-3-基)乙基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (110.0 mg, 0.13 mmol)、碳酸銫 (130.0 mg, 0.4 mmol)、BrettPhos Pd G3 (15.0 mg, 0.02 mmol) 及甲胺 (0.6 mL, 1.2mmol) 於 1,4-二噁烷 (5 mL) 中之混合物於 100°C 下攪拌 1 小時 。完成後，在真空中濃縮有機層。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (47/3) 進行沖提。由此得到黃色固體狀 (*R*)-3-(1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-N5-甲基吡啶-2,5-二胺（90.0 mg，0.11 mmol，產率 87%）。 LCMS (ESI, m/z)：785.3 $[M+H]^+$。

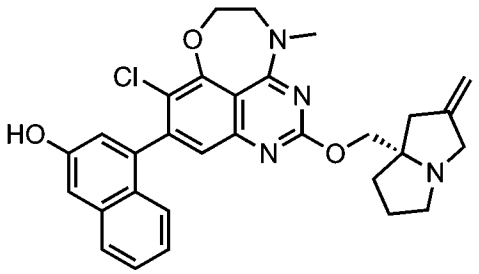
【1134】步驟 3：(*R*)-3-(1-(9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-N5-甲基吡啶-2,5-二胺



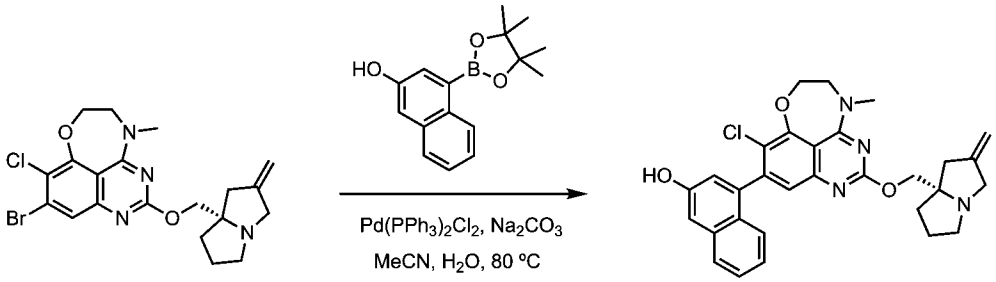
【1135】將 (*R*)-3-(1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-N5-甲基吡啶-2,5-二胺 (90.0 mg, 0.11 mmol) 於 2,2,2-三氟乙酸 (3 mL) 中之混合物於 60°C 下攪拌 3 小時。完成後，在真空下濃縮該混合物。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：7 分鐘內 29% B 至 59% B；波長：254 nm；RT1(min)：6.5。由此得到 3-[(*1R*)-1-[7-[6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-8-氯-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]乙基]-N5-甲基-吡啶-2,5-二胺（14.6 mg，0.027 mmol，產率 23.4%）。LCMS (ESI, m/z): 545.25 $[M+H]^+$.

【1136】**實例 58**：^{1}H NMR（400 MHz，甲醇-d_4）δ 8.51 (s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 2.8, 1.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.26 – 7.24 (m, 1H), 6.76 – 6.65 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.56 - 4.46 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.44 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 1.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

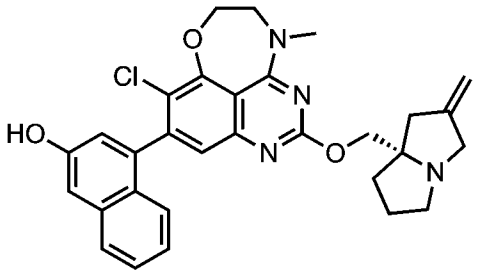
【1137】**實例 59**：(*S*)-4-(8-氯-4-甲基-2-((2-亞甲基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)萘-2-醇



【1138】 合成路線



【1139】 步驟 1：(*S*)-4-(8-氯-4-甲基-2-((2-亞甲基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)萘-2-醇

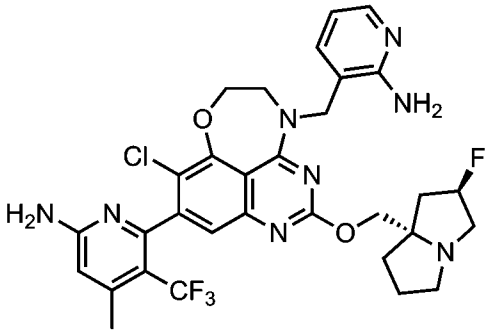


【1140】 在氮氣下，將 (*S*)-9-溴-8-氯-4-甲基-2-((2-亞甲基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉 (50.0 mg, 0.107 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)萘-2-醇 (58.0 mg, 0.215 mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II) (7.5 mg, 0.0107 mmol) 及碳酸鈉 (45.5 mg, 0.429 mmol) 於乙腈 (2.15 mL) 及水 (0.54 mL) 中之溶液於 80°C 下攪拌 60 分鐘。完成後，將反應混合物冷卻至室溫並在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 DCM 中，過濾以去除固體，並在真空中濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗材料，其中使用以下條件：管柱：XSelect CSH Prep C18，50 × 30 mm，5 μm；移動相 A：0.1% 氫氧化銨水溶液，移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 40% 增加至

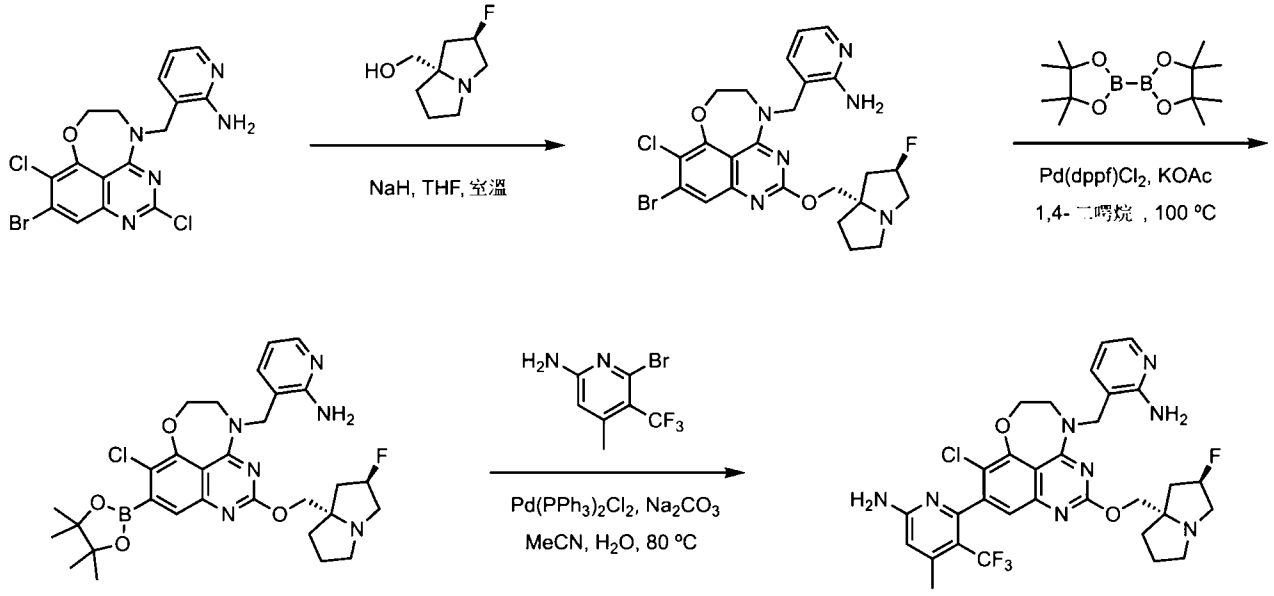
80%；波長：240 nm；管柱溫度：25℃。由此得到 (*S*)-4-(8-氯-4-甲基-2-((2-亞甲基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)萘-2-醇（20.5 mg，產率 36%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 529.1 $[M+H]^+$

【1141】 **實例 59**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.91 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.40 (ddd, *J* = 8.2, 6.3, 1.7 Hz, 1H), 7.31–7.11 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.92–4.86 (m, 2H), 4.72–4.55 (m, 2H), 4.07–3.88 (m, 4H), 3.58–3.50 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.21–3.14 (m, 1H), 3.05–2.92 (m, 1H), 2.64–2.50 (m, 2H), 2.38–2.30 (m, 1H), 2.02–1.57 (m, 4H)。

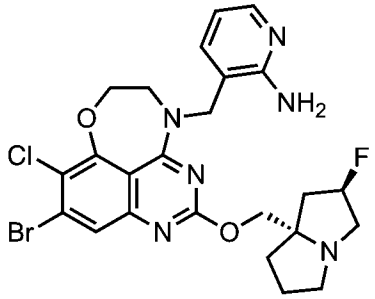
【1142】 **實例 60**：6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1143】 合成路線

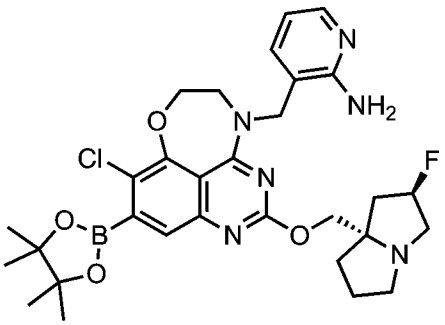


【1144】 步驟 1：3-((9-溴-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-胺



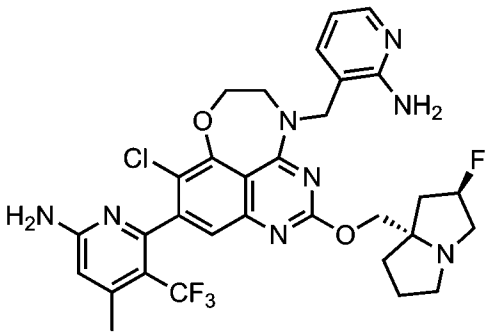
【1145】 於 0°C 下向 ((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲醇 (649.6 mg, 4.08 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（326.4 mg，8.16 mmol，純度 60%），並於 0°C 下攪拌 30 分鐘。然後添加 3-((9-溴-2,8-二氯-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-胺 (900.0 mg, 2.04 mmol) 並於 25°C 下攪拌 3 小時。完成後，將反應用氯化銨飽和溶液淬滅，用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/乙酸乙酯 (7/3) 進行沖提，以得到白色固體狀 3-((9-溴-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-胺（422.1 mg，0.67 mmol，產率 33%）。LC-MS：(ESI, m/z)：563.1 $[M+H]^+$

【1146】 步驟 2：3-((8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-胺



【1147】在氮氣下，將 3-((9-溴-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-胺 (50.0 mg, 0.089 mmol)、雙(頻哪醇)二硼 (45.0 mg, 0.177 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II) (6.5 mg, 0.0089 mmol) 及乙酸鉀 (17.4 mg, 0.177 mmol) 於 1,4-二噁烷 (0.9 mL) 中之溶液於 100°C 下攪拌 3.5 小時 。完成後，將反應混合物冷卻至室溫並在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 DCM 中，過濾以去除固體，並在真空中濃縮，以得到棕色油狀物，其不經純化即直接用於下一步驟（40 mg，粗製）。

【1148】步驟 3：6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

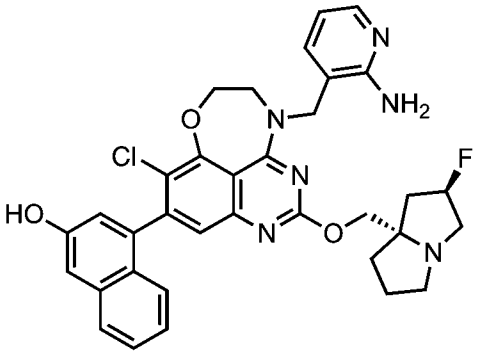


【1149】在氮氣下，將 (3-((8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-胺 (40.0 mg, 0.065 mmol)、6-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (38.6 mg, 0.15 mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II) (5.3 mg, 0.0076 mmol) 及碳酸鈉 (32.1 mg, 0.303 mmol) 於乙腈 (1.5 mL) 及水 (0.38 mL) 中之溶液於 80°C 下攪拌 60 分鐘 。完成後，將反應混合物冷卻至室溫並在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 DCM 中，過濾以去除固體，並在真空中濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗材料，其中使用以下條件：管柱：XSelect CSH Prep C18，50 × 30 mm，5

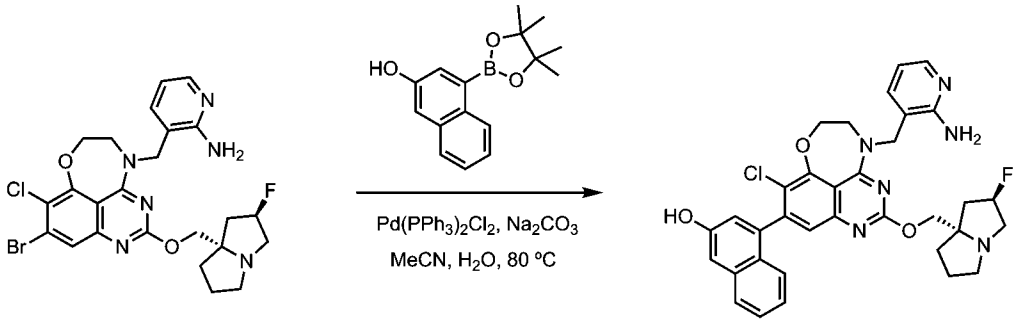
μm；移動相 A：0.1% 甲酸水溶液，移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 5% 增加至 50%；波長：240 nm；管柱溫度：25°C。由此得到 6-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（7.4 mg，產率 15%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 659.2 $[M+H]^+$

【1150】 **實例 60**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (dd, *J* = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.52 (dd, *J* = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.20 (d, *J* = 53.7 Hz, 1H), 4.89–4.76 (m, 2H), 4.68–4.54 (m, 2H), 4.09–3.76 (m, 4H), 3.07–2.92 (m, 2H), 2.82–2.65 (m, 2H), 2.35 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.13–1.57 (m, 6H)。

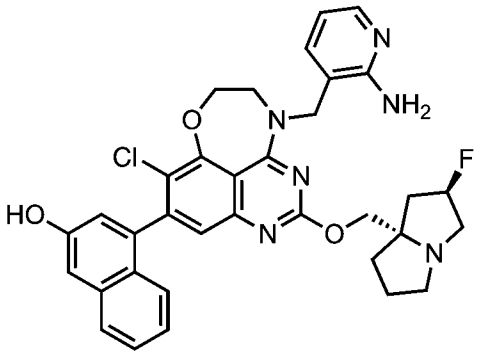
【1151】 **實例 61**：4-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)萘-2-醇



【1152】 合成路線



【1153】 步驟 1：4-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)萘-2-醇

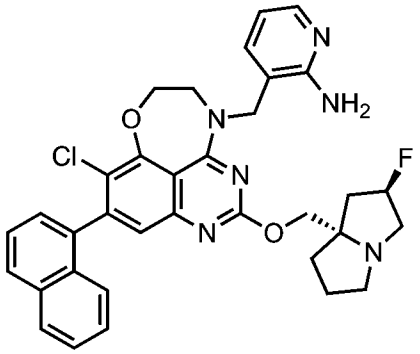


【1154】 在氮氣下，將 3-((9-溴-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-胺 (40 mg, 0.071 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)萘-2-醇 (38 mg, 0.14 mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II) (5.0 mg, 0.0071 mmol) 及碳酸鈉 (30 mg, 0.28 mmol) 於乙腈 (1.4 mL) 及水 (0.35 mL) 中之溶液於 80°C 下攪拌 60 分鐘。完成後，將反應混合物冷卻至室溫並在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 DCM 中，過濾以去除固體，並在真空中濃縮。藉由 SFC 純化粗產物，其中使用以下條件：管柱：Synergi Polar RP，150 × 21.2 mm，5 μm；移動相：0.1% 氫氧化銨於甲醇中之溶液；流速：70 mL/min；梯度：於 5 分鐘內等度 30%；波長：225 nm；管柱溫度：40°C。由此得到 4-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)萘-2-醇（26.0 mg，產率 58%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 627.1 $[M+H]^+$

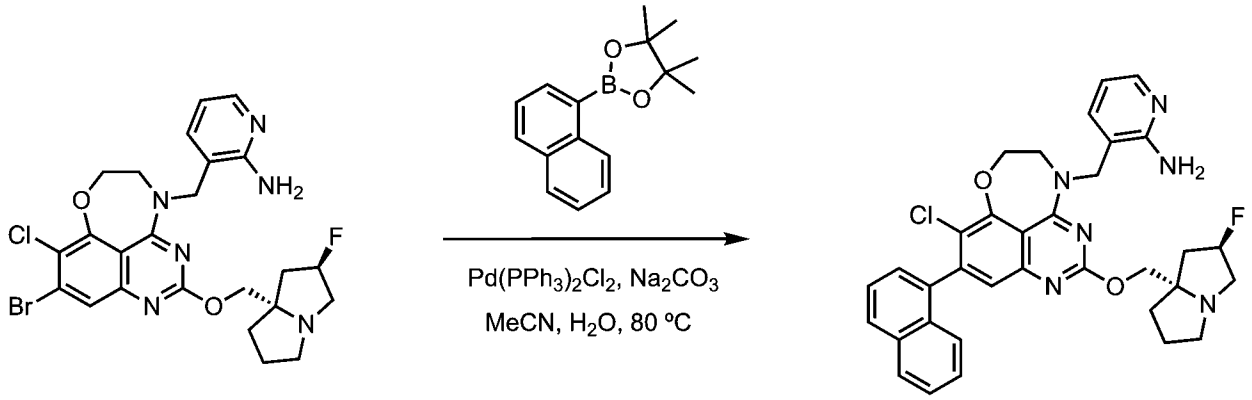
【1155】 **實例 61**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.93 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.84–7.67 (m, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 8.2, 6.5, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.28–7.16 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 6.99–6.96 (m, 1H), 6.54 (dd, *J* =

7.3, 4.9 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.19 (d, *J* = 53.1 Hz, 1H), 5.02–4.76 (m, 2H), 4.76–4.53 (m, 2H), 4.09–3.79 (m, 4H), 3.11–2.69 (m, 4H), 2.14–1.60 (m, 6H)。

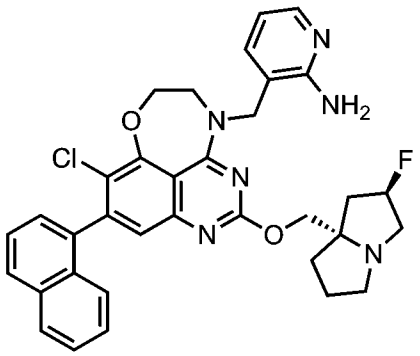
【1156】 **實例 62**：3-((8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啡-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-(萘-1-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-胺



【1157】 合成路線



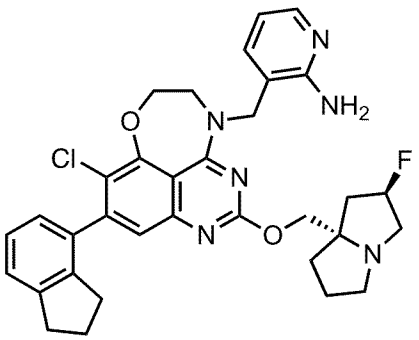
【1158】 步驟 1：3-((8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啡-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-(萘-1-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-胺



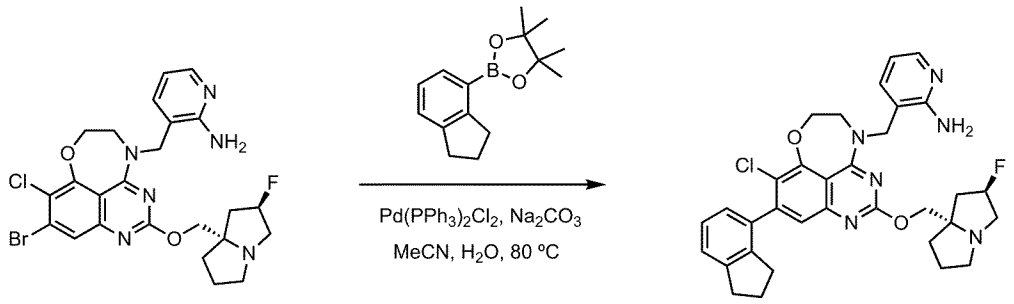
【1159】在氮氣下，將 3-((9-溴-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-胺 (40 mg, 0.071 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼戊環 (36 mg, 0.14 mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II) (5.0 mg, 0.0071 mmol) 及碳酸鈉 (30 mg, 0.28 mmol) 於乙腈 (1.4 mL) 及水 (0.35 mL) 於 80°C 下攪拌 60 分鐘。完成後，將反應混合物冷卻至室溫並在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 DCM 中，過濾以去除固體，並在真空中濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗材料，其中使用以下條件：管柱：XSelect CSH Prep C18，50 × 30 mm，5 μm；移動相 A：0.1% 氫氧化銨水溶液，移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 40% 增加至 80%；波長：222 nm；管柱溫度：25°C。由此得到 3-((8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-9-(萘-1-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-胺（31.7 mg，產率 73%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 611.2 $[M+H]^+$

【1160】**實例 62**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13–7.96 (m, 2H), 7.91 (dd, *J* = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.55 (ddd, *J* = 8.2, 6.6, 1.5 Hz, 1H), 7.51–7.38 (m, 3H), 7.31 (dd, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.54 (dd, *J* = 7.3, 5.0 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.19 (d, *J* = 54.7 Hz, 1H), 4.99–4.77 (m, 2H), 4.77–4.54 (m, 2H), 4.03–3.78 (m, 4H), 3.10–2.70 (m, 4H), 2.17–1.46 (m, 6H)。

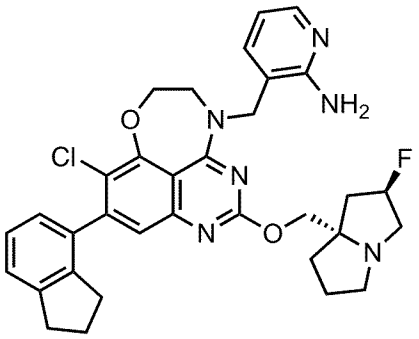
【1161】**實例 63**：3-((8-氯-9-(2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-胺



【1162】合成路線



【1163】步驟 1：3-((8-氯-9-(2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-胺

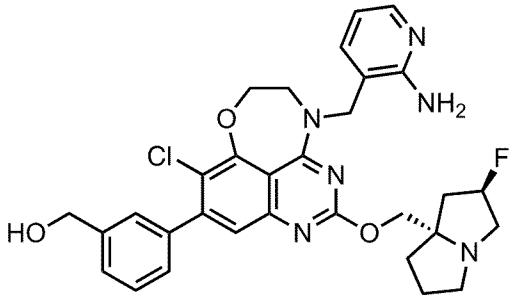


【1164】在氮氣下，將 3-((9-溴-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-胺 (40 mg, 0.071 mmol)、2-(2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環 (34.6 mg, 0.14 mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II) (5.0 mg, 0.0071 mmol) 及碳酸鈉 (30 mg, 0.28 mmol) 於乙腈 (1.4 mL) 及水 (0.35 mL) 中之溶液於 80°C 下攪拌 1.5 小時。完成後，將反應混合物冷卻至室溫並在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 DCM 中，過濾以去除固體，並在真空中濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗材料，

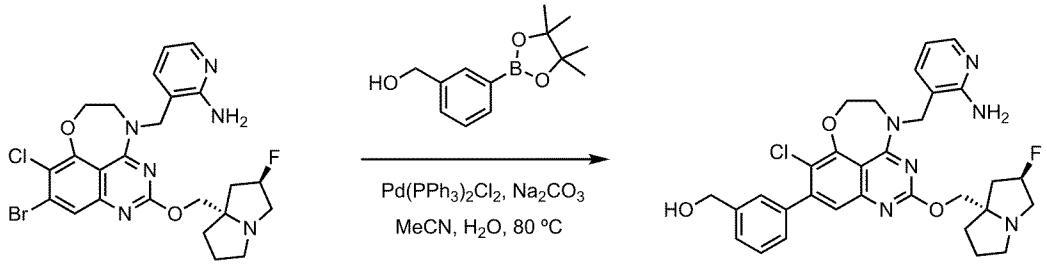
其中使用以下條件：管柱：XSelect CSH Prep C18，50 × 30 mm，5 μm；移動相A：0.1% 甲酸水溶液，移動相B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：B於10分鐘內由5%增加至50%；波長：235 nm；管柱溫度：25°C。由此得到3-((8-氯-9-(2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-胺（40 mg，產率94%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 601.2 $[M+H]^+$

【1165】 **實例 63**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (dd, *J* = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.33–7.26 (m, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 6.52 (dd, *J* = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.20 (d, *J* = 52.6 Hz, 1H), 4.93–4.77 (m, 2H), 4.68–4.59 (m, 2H), 4.08–3.78 (m, 4H), 3.11–2.88 (m, 5H), 2.85–2.59 (m, 3H), 2.12–1.59 (m, 8H)。

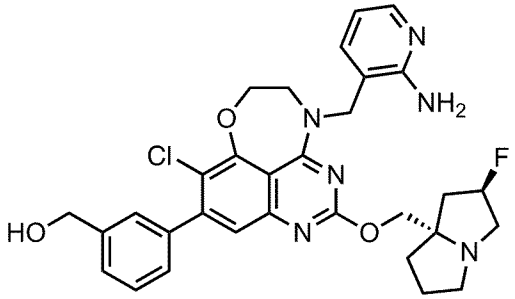
【1166】 **實例 64**：(3-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)苯基)甲醇



【1167】 合成路線



【1168】步驟 1：(3-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)苯基)甲醇

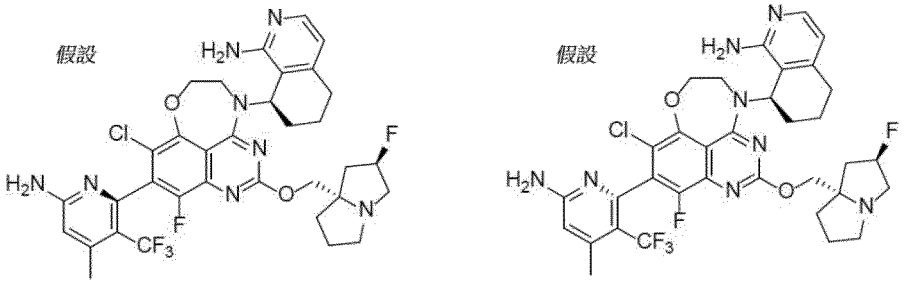


【1169】在氮氣下，將 3-((9-溴-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)甲基)吡啶-2-胺 (40 mg, 0.071 mmol)、(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯基)甲醇 (33 mg, 0.14 mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II) (5.0 mg, 0.0071 mmol) 及碳酸鈉 (30 mg, 0.28 mmol) 於乙腈 (1.4 mL) 及水 (0.35 mL) 中之溶液於 80°C 下攪拌 60 分鐘。完成後，將反應混合物冷卻至室溫並在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 DCM 中，過濾以去除固體，並在真空中濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗材料，其中使用以下條件：管柱：XSelect CSH Prep C18，50 × 30 mm，5 μm；移動相 A：0.1% 氫氧化銨水溶液，移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 20% 增加至 60%；波長：254 nm；管柱溫度：25°C。由此得到 (3-(4-((2-胺基吡啶-3-基)甲基)-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)苯基)甲醇（29.9 mg，產率 71%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 591.2 $[M+H]^+$

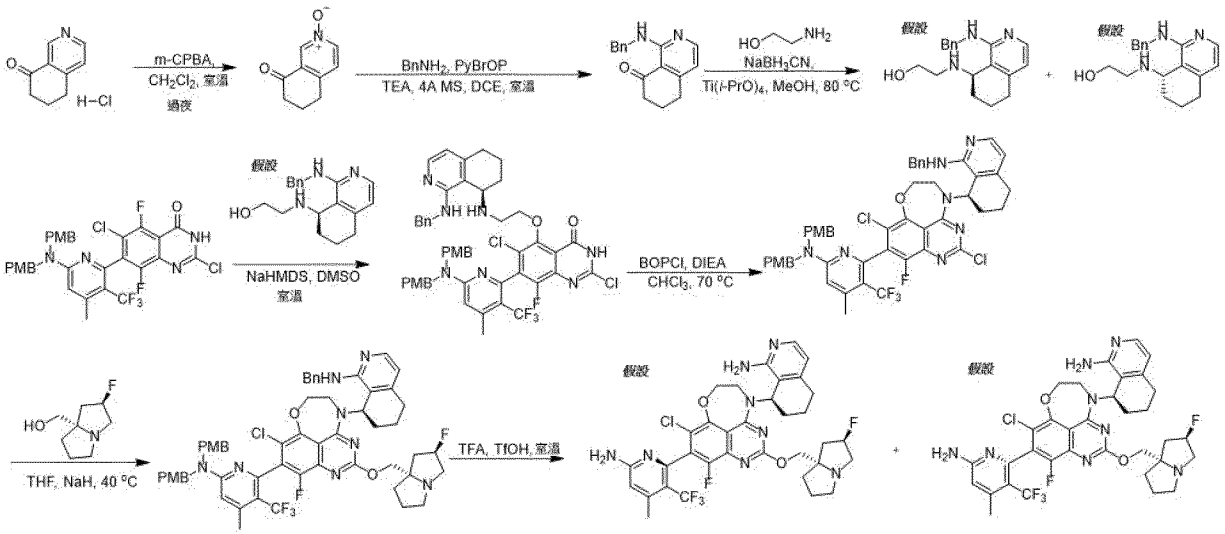
【1170】**實例 64**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (dd, *J* = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.48–7.31 (m, 4H), 7.27 (dd, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.52 (dd, *J* = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.30–5.11 (m, 2H), 4.92–4.76 (m, 2H), 4.64 (dd, *J* = 5.7, 2.8

Hz, 2H), 4.57 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.96 (q, *J* = 10.4 Hz, 2H), 3.91–3.84 (m, 2H), 3.08–2.86 (m, 3H), 2.83–2.73 (m, 1H), 2.06–1.62 (m, 6H)。

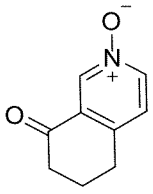
【1171】 **實例 65a 及 65b**：(*R*)-8-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-胺及 (*R*)-8-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-胺



【1172】 合成路線

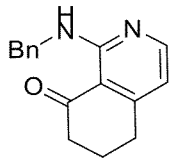


【1173】 步驟 1：8-側氧基-5,6,7,8-四氫異喹啉 2-氧化物



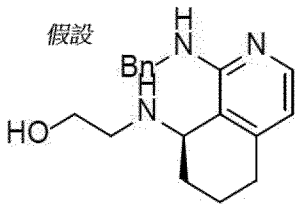
【1174】將 6,7-二氫異喹啉-8(5*H*)-酮鹽酸鹽 (46.80 g, 254.88 mmol) 及 3-氯過氧苯甲酸 (74.76 g, 433.26 mmol) 於二氯甲烷 (500 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 18 小時。完成後，將所的混合物飽和亞硫酸鈉並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (1:1) 進行沖提，以得到棕色油狀 8-側氧基-5,6,7,8-四氫異喹啉 2-氧化物（19.80 g，116.52 mmol，產率 45.7%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 164.1 $[M+H]^+$

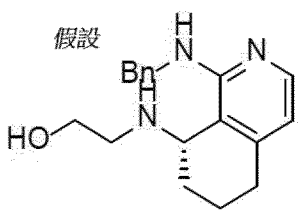
【1175】步驟 2：1-(苄基胺基)-6,7-二氫異喹啉-8(5*H*)-酮



【1176】將三乙胺 (29.02 g, 286.80 mmol)、4Å 分子篩（與 8-側氧基-5,6,7,8-四氫異喹啉 2-氧化物具有相同的質量 (15.60 g)）及溴[三(1-吡咯啶基)]鏻六氟磷酸鹽 (57.94 g, 124.26 mmol) 依次添加至於無水 1,2-二氯乙烷 (500 mL) 中之 8-側氧基-5,6,7,8-四氫異喹啉 2-氧化物 (15.60 g, 95.58 mmol) 及苯甲胺 (25.61g, 239.04 mmol) 中。將所得混合物於 25°C 下攪拌 1.5 小時。完成後，過濾反應混合物，然後將母液用飽和氯化銨溶液稀釋並用二氯甲烷萃取。合併之有機相經無水硫酸鈉乾燥，在真空下濃縮，並藉由矽膠急速層析法進行純化，用石油醚/乙酸乙酯 (95:5) 進行沖提，以得到淺黃色固體狀 1-(苄基胺基)-6,7-二氫異喹啉-8(5*H*)-酮（7.20 g，28.26 mmol，產率 29.5%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 253.1 $[M+H]^+$

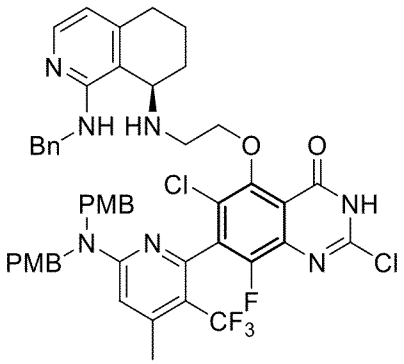
【1177】步驟 3：(*R*)-2-((1-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-基)胺基)乙-1-醇 及 (*S*)-2-((1-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-基)胺基)乙-1-醇





【1178】將 1-(苄基胺基)-6,7-二氫異喹啉-8(5*H*)-酮 (5.80 g, 22.99 mmol)、2-胺基乙-1-醇 (3.51 g, 57.47 mmol) 及異丙醇鈦(IV) (20 mL, 67.55 mmol) 於甲醇 (80 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 30 分鐘。然後添加氰基硼氫化鈉 (4.33 g, 68.96 mmol)，並於 80°C 下攪拌 67 小時。完成後，將反應混合物用水淬滅並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (96:4) 進行沖提，以得到產物。藉由手性製備型 HPLC 進一步純化該產物，其中使用以下條件：管柱：CHIRAL ART Cellulose-SB，7 × 25 cm，10 μm；移動相 A：CO_2，移動相 B：甲醇 (0.1% 2M NH_3-MEOH)；流速：250 mL/min；梯度：等度 35% B；管柱溫度 (°C)：35；背壓 (bar)：100；波長：254 nm；RT1（分鐘）：7.03；RT2（分鐘）：8.08；樣品溶劑：甲醇-----製備；進樣體積：3 mL；運行次數：13，以得到黃色油狀 (*R*)-2-((1-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-基)胺基)乙-1-醇（1.30 g，4.07 mmol，產率 17.7%）及 (*S*)-2-((1-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-基)胺基)乙-1-醇（1.50 g，4.89 mmol，產率 21.3%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 298.2 $[M+H]^+$

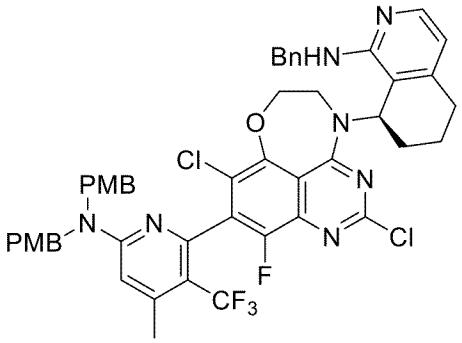
【1179】步驟 4：5-(2-(((*R*)-1-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮



【1180】類似於一般程序 A 中所述。在氮氣下，於 0°C 下向 (*R*)-2-((1-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-基)胺基)乙-1-醇 (1.07 g, 3.61 mmol) 於二甲基亞碸 (20 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（9.02 mL，9.02 mmol，1 M，

於四氫呋喃中），並於 25℃ 下攪拌 1 小時。在氮氣下，於 25℃ 下將反應混合物添加至 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-5,8-二氟喹唑啉-4(3*H*)-酮 (2.00 g, 3.01 mmol) 於二甲基亞碸 (20 mL) 中之溶液中，並於 25℃ 下攪拌 1.5 小時。完成後，將反應用氯化銨飽和溶液淬滅，用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用水洗滌，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，以得到黃色固體狀 5-(2-(((*R*)-1-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮（3.02 g，2.04 mmol，產率 67.8%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 942.3 $[M+H]^+$

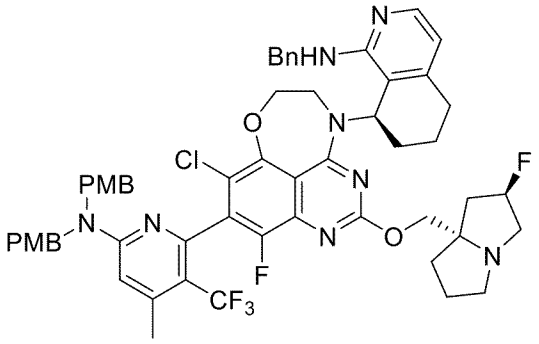
【1181】 步驟 5：(8*R*)-*N*-苄基-8-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-胺



【1182】 類似於一般程序 B 中所述。將 5-(2-(((*R*)-1-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮 (2.90 g, 1.97 mmol)、雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (601.3 mg, 2.36 mmol) 及 *N*,*N*-二異丙基乙胺 (763.2 mg, 5.91 mmol) 於氯仿 (40 mL) 中之溶液於 70℃ 下攪拌 1.5 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (7:3) 進行沖提，

以得到黃色固體狀 (8*R*)-*N*-苄基-8-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-胺（1.10 g，1.15 mmol，產率 58.6%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 924.3 $[M+H]^+$

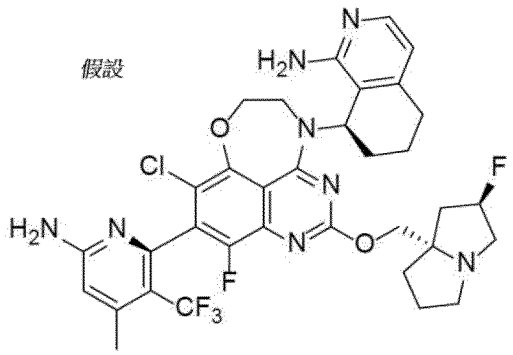
【1183】步驟 6：(8*R*)-*N*-苄基-8-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-胺

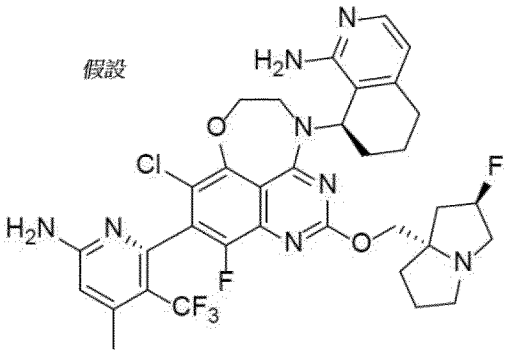


【1184】於 0°C 下，向 ((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇 (337.4 mg, 2.12 mmol) 於四氫呋喃 (15 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（169.5 mg，4.24 mmol, 60%，分散於礦物油中），並於 25°C 下攪拌 30 分鐘。然後於 25°C 下添加 (8*R*)-*N*-苄基-8-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-胺 (980.0 mg, 1.06 mmol)，並於 40°C 下攪拌 1.5 小時。完成後，將反應用氯化銨飽和溶液淬滅，在真空下濃縮，用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用 石油醚/乙酸乙酯 (60:40) 進行沖提，以得到 (8*R*)-*N*-苄基-8-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)-5,6,7,8-四氫

異喹啉-1-胺（550.6 mg，0.50 mmol，產率 47.1%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1047.4 $[M+H]^+$

【1185】步驟 7：(*R*)-8-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-胺及 (*R*)-8-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-胺





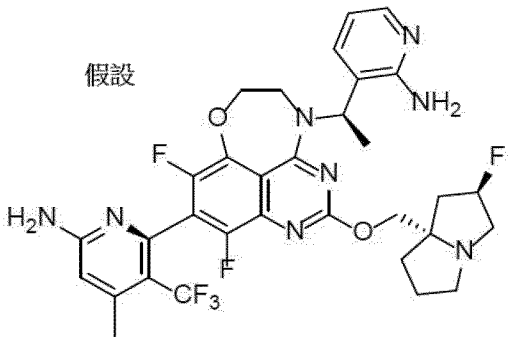
【1186】將 (8*R*)-*N*-苄基-8-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-胺 (530.0 mg, 0.48 mmol) 於三氟乙酸 (10 mL) 及三氟甲磺酸 (1 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 5 小時。完成後，將反應混合物用碳酸氫鈉飽和溶液調節至 pH > 7，用二氯甲烷萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (8:1) 進行沖提，以得到產物。藉由製備型 HPLC 進一步純化該產物，其中使用以下條件：管柱：XBridge Prep C18 OBD 管柱，30 × 100 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：B 於 20 分鐘內由 20% 增加至 50%，保持 50% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：18.6，以得到 (*R*)-8-((*R*)-9-(6-胺基-4-

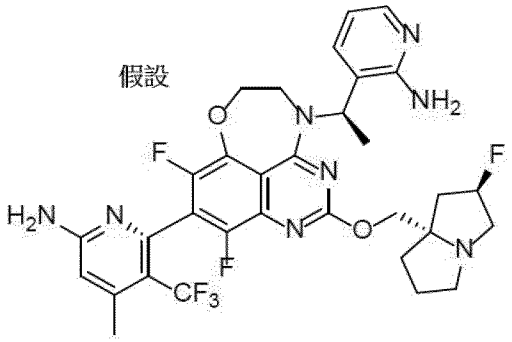
甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-胺（75.4 mg，0.10 mmol，產率 21.1%）及 (*R*)-8-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-胺（44.2 mg，0.06 mmol，產率 12.4%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 717.3 $[M+H]^+$

【1187】 **實例 65a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.47 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 6.02 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.56 – 4.99 (m, 3H), 4.43 – 4.37 (m, 2H), 4.15 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.64 – 3.57 (m, 1H), 3.40 – 3.34 (m, 1H), 3.16 – 3.04 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.83 – 2.75 (m, 2H), 2.66 – 2.58 (m, 1H), 2.36 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.27 – 2.16 (m, 2H), 2.14 – 1.90 (m, 3H), 1.84 – 1.59 (m, 5H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 717.3 $[M+H]^+$

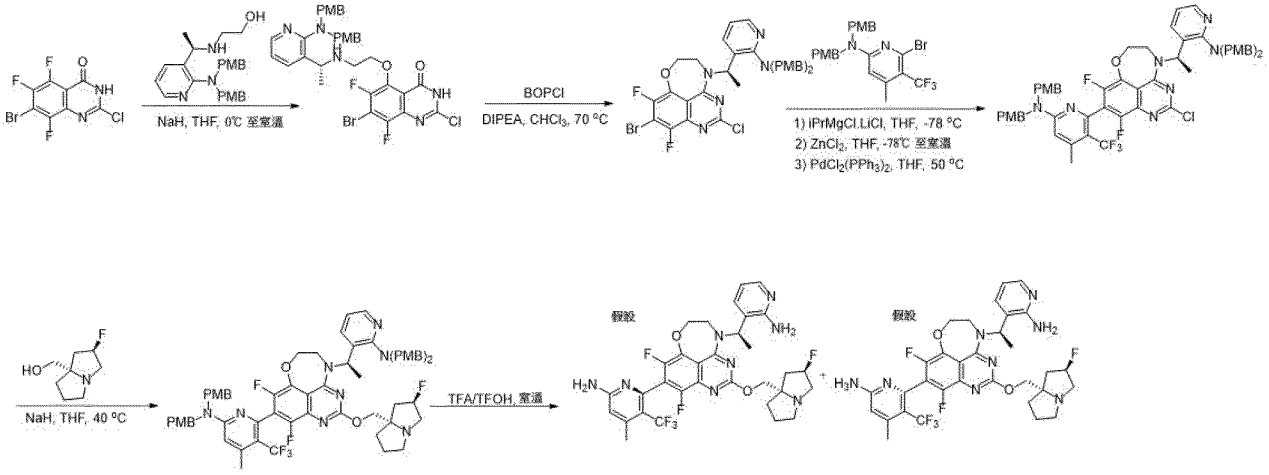
【1188】 **實例 65b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.47 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 6.05 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.52 – 4.37 (m, 2H), 4.13 – 4.05 (m, 2H), 3.74 – 3.60 (m, 1H), 3.38 – 3.31 (m, 1H), 3.16 – 3.03 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.83 – 2.75 (m, 2H), 2.67 – 2.60 (m, 1H), 2.36 – 2.32 (m, 3H), 2.21 – 2.09 (m, 2H), 2.08 – 1.96 (m, 3H), 1.93 – 1.59 (m, 5H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 717.3 $[M+H]^+$

【1189】 **實例 66a 及 66b**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8,10-二氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*S*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8,10-二氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-銨

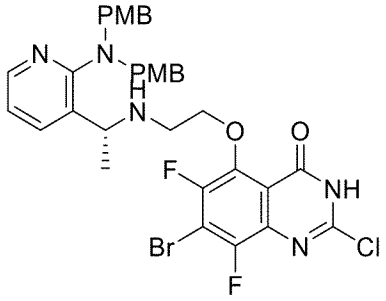




【1190】 合成路線



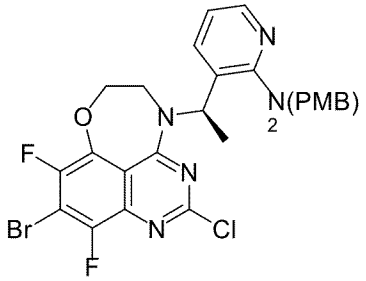
【1191】 步驟 1：(*R*)-5-(2-((1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-7-溴-2-氯-6,8-二氟喹唑啉-4(3*H*)-酮



【1192】 於 0°C 下，向 (*R*)-2-((1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)胺基)乙-1-醇 (3.63 g, 8.61 mmol) 於四氫呋喃 (40 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（1.53 g，38.28 mmol，60%，分散於礦物油中），並於 0°C 下攪拌 30 分鐘。然後於 0°C 下將反應混合物添加至 7-溴-2-氯-5,6,8-三氟喹唑啉-4(3*H*)-酮 (3.00 g, 9.57 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中，並於 25°C 下攪拌 5 小時。完成後，

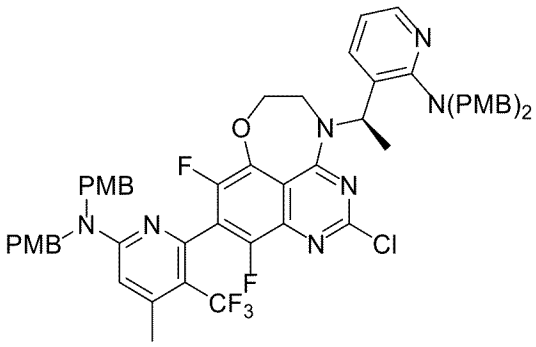
將反應用氯化銨飽和溶液淬滅，在真空下濃縮，用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (60:40) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (*R*)-5-(2-((1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-7-溴-2-氯-6,8-二氟喹唑啉-4(3*H*)-酮（8.40 g，4.93 mmol，產率 51.6%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 714.1 $[M+H]^+$

【1193】 步驟 2：(*R*)-3-(1-(9-溴-2-氯-8,10-二氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺



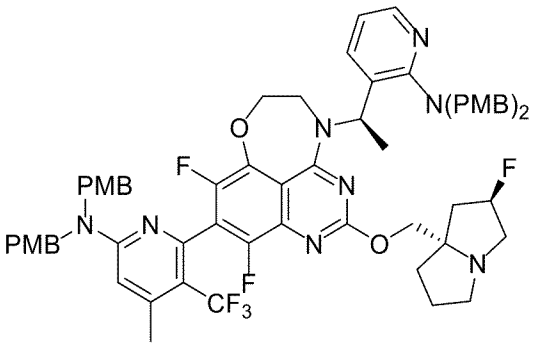
【1194】 將 (*R*)-5-(2-((1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-7-溴-2-氯-6,8-二氟喹唑啉-4(3*H*)-酮 (8.40 g, 4.93 mmol)、雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (1.51 g, 5.92 mmol) 及 *N*,*N*-二異丙基乙胺 (1.91 g, 14.8 mmol) 於氯仿 (25 mL) 中之溶液於 70°C 下攪拌 1.5 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (7:3) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (*R*)-3-(1-(9-溴-2-氯-8,10-二氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺（1.50 g，1.96 mmol，產率 39.7%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 696.1 $[M+H]^+$

【1195】 步驟 3：6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-2-氯-8,10-二氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



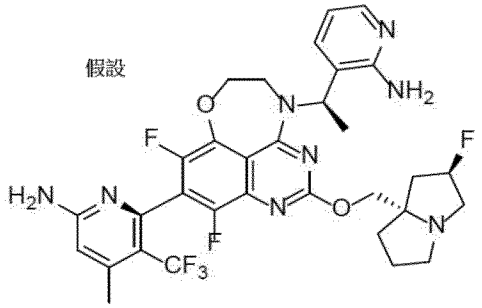
【1196】在氮氣下，於 -78°C 下向 (*R*)-3-(1-(9-溴-2-氯-8,10-二氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺 (600.0 mg, 0.86 mmol) 於四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液中添加異丙基氯化鎂-氯化鋰複合物（0.79 mL，1.03 mmol，1.3 M，於四氫呋喃中），並將反應混合物於 -78°C 下攪拌 20 分鐘。然後於 -78°C 下添加氯化鋅（1.29 mL，2.58 mmol，2 M，於 2-甲基四氫呋喃中）。將反應混合物於 -78°C 下攪拌 5 分鐘並於 25°C 下攪拌 20 分鐘。將混合物轉移至雙(三苯基膦)氯化鈀(II) (120.9 mg, 0.17 mmol) 及 6-溴-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (469.1 mg, 0.95 mmol) 於四氫呋喃 (5 mL) 中之混合物中，並於 50°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (7:3) 進行沖提，以得到白色固體狀 6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-2-氯-8,10-二氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（410.4 mg，0.31 mmol，產率 36%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1032.4 $[M+H]^+$

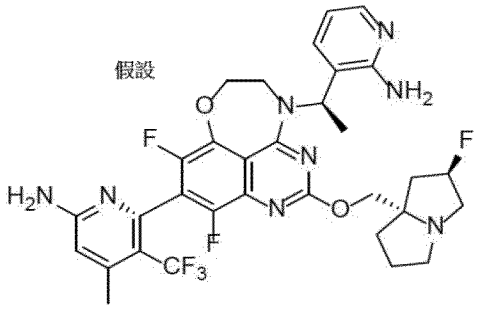
【1197】步驟 4：6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8,10-二氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1198】 於 0°C 下，向 ((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇 (91.0 mg, 0.57 mmol) 於四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（57.2 mg，1.43 mmol，60%，分散於礦物油中），並於 25°C 下攪拌 30 分鐘。然後於 25°C 下添加 6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-2-氯-8,10-二氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (410.0 mg, 0.31 mmol)，並於 40°C 下攪拌 5 小時。完成後，將反應用氯化銨飽和溶液淬滅，在真空下濃縮，用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (93:7) 進行沖提，以得到白色固體狀 6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8,10-二氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（180.3 mg，0.15 mmol，產率 52.9%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1155.5 $[M+H]^+$

【1199】 步驟 5：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8,10-二氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*S*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8,10-二氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-銨





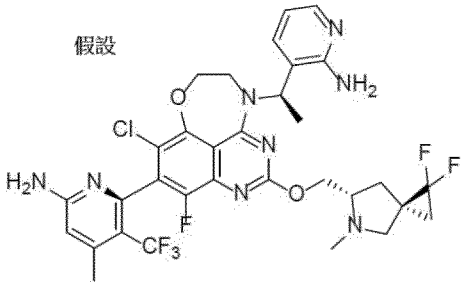
【1200】將 6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8,10-二氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (76.0 mg, 0.06 mmol) 於三氟乙酸 (3 mL) 及三氟甲磺酸 (0.3 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋並用碳酸氫鈉飽和溶液調節至 pH > 7，用二氯甲烷萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (8:1) 進行沖提，以得到產物。藉由製備型 HPLC 進一步純化該產物，其中使用以下條件：管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 36% 增加至 61%，保持 61% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8.9，以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8,10-二氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（21.4 mg，0.03 mmol，產率 54.6%）及 6-((*S*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8,10-二氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-銨（21.4 mg，0.03 mmol，產率 54.6%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 675.2 $[M+H]^+$

【1201】**實例 66a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.96 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.66 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 6.49

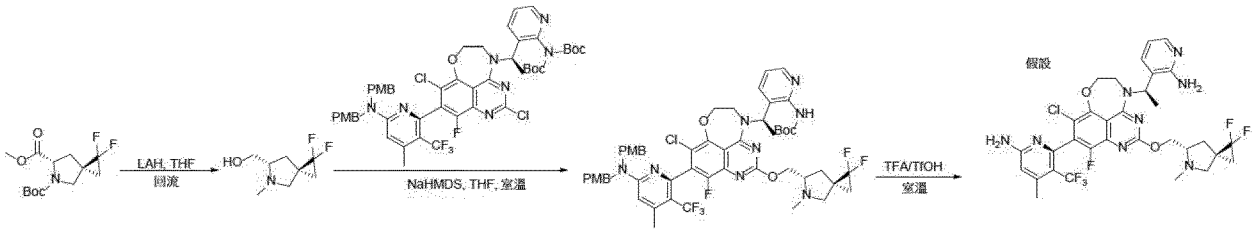
(s, 1H), 6.31 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.28 (d, *J* = 54.3 Hz, 1H), 4.48 – 4.18 (m, 2H), 4.15 – 3.98 (m, 2H), 3.73 – 3.57 (m, 1H), 3.46 – 3.41 (m, 1H), 3.17 – 3.03 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.91 – 2.74 (m, 1H), 2.36 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 2.28 – 2.12 (m, 1H), 2.11 – 1.94 (m, 2H), 1.94 – 1.66 (m, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 675.2 $[M+H]^+$

【1202】 **實例 66b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.96 (dd, *J* = 5.1, 1.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.65 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.32 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.28 (d, *J* = 53.7 Hz, 1H), 4.54 – 4.38 (m, 1H), 4.33 – 4.19 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.79 – 3.63 (m, 1H), 3.47 – 3.37 (m, 1H), 3.18 – 3.03 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.92 – 2.74 (m, 1H), 2.37 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.23 – 2.12 (m, 1H), 2.11 – 1.93 (m, 2H), 1.92 – 1.70 (m, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 675.2 $[M+H]^+$

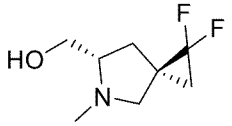
【1203】 **實例 67**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((3*S*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1204】 合成路線

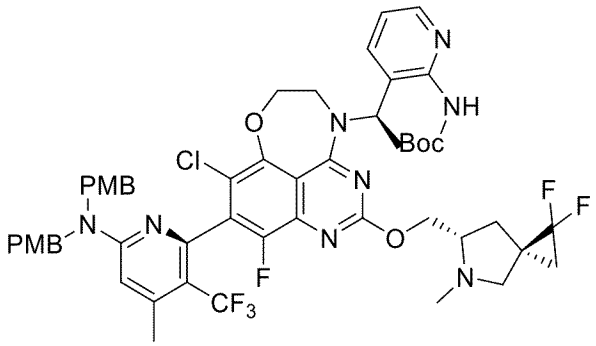


【1205】 步驟 1：((3*S*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲醇



【1206】 於 0°C 下，將氫化鋁鋰 (97.7 mg, 2.57 mmol) 添加至 (3*S*,6*S*)-1,1-二氟-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5,6-二甲酸 5-(三級-丁基) 6-甲酯 (250.0 mg, 0.86 mmol) 於四氫呋喃 (5 mL) 中，並於 70°C 下攪拌 1 小時。完成後，藉由十水硫酸鈉淬滅反應。於 25°C 下攪拌 20 分鐘後，將混合物過濾。將濾液經硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮，以得到淺黃色油狀 ((3*S*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲醇（158.2 mg，0.76 mmol，產率 88.3%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 178.1 $[M+H]^+$

【1207】 步驟 2：(3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((3*S*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯

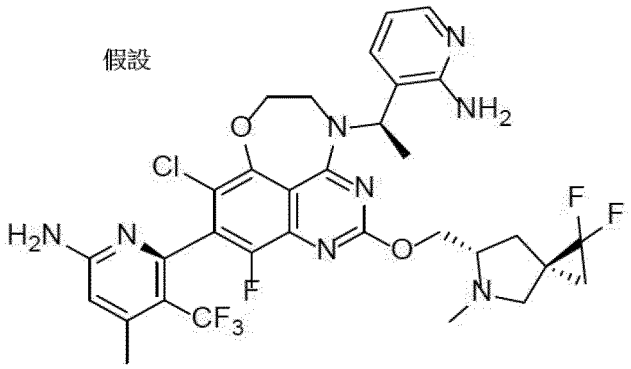


【1208】 在氮氣下，於 0°C 下向 ((3*S*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲醇 (41.3 mg, 0.20 mmol) 於四氫呋喃 (2 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（0.24 mL，0.24 mmol，1 M，於四氫呋喃中），並於 25°C 下攪拌 15 分鐘。在氮氣下，於 25°C 下將反應混合物添加至 *N*-[3-[(1*R*)-1-[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]乙基]-2-吡啶基]-*N*-

三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯（所需之阻轉異構物）(80.0 mg, 0.08 mmol) 於四氫呋喃 (2 mL) 中之溶液中，並於 25°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應用氯化銨飽和溶液淬滅，在真空下濃縮，用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (1:9) 進行沖提，以得到白色固體狀 (3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((3*S*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯（70.3 mg，0.06 mmol，產率 74.9%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1049.4 $[M+H]^+$

【1209】 步驟 3：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((3*S*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

假設



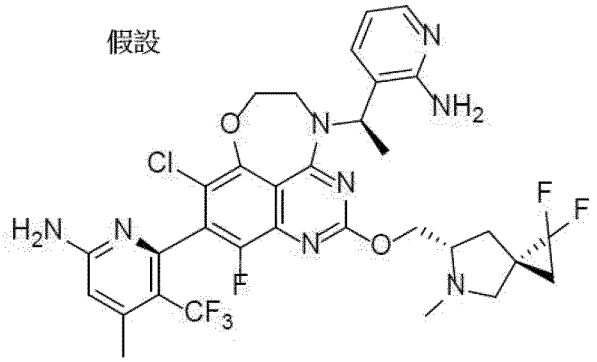
【1210】 將 (3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((3*S*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (70.0 mg, 0.05 mmol) 於三氟乙酸 (3 mL) 及三氟甲磺酸 (0.3 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋並用碳酸氫鈉飽和溶液調節至 pH > 7，用二氯甲烷萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (8:1)

進行沖提，以得到產物。藉由製備型 HPLC 進一步純化該產物，其中使用以下條件：管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 58% 增加至 63%，保持 63% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8.01，以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((3*S*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（12.6 mg，0.02 mmol，產率 32.6%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 709.1 $[M+H]^+$

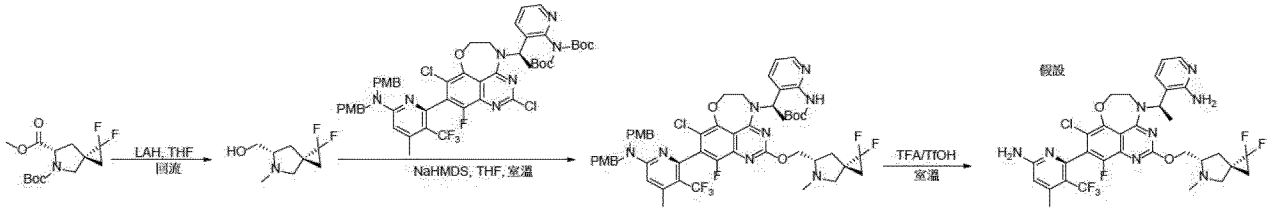
【1211】 **實例 67**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.67 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.25 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.52 – 4.21 (m, 4H), 3.63 – 3.58 (m, 1H), 3.43 – 3.35 (m, 1H), 2.92 – 2.76 (m, 2H), 2.57 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.37 (s, 6H), 2.27 – 2.16 (m, 1H), 1.85 – 1.67 (m, 1H), 1.60 – 1.47 (m, 4H), 1.49 – 1.32 (m, 1H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 709.1 $[M+H]^+$

【1212】 **實例 68**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((3*R*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

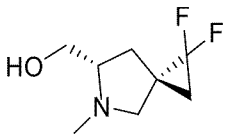
假設



【1213】 合成路線

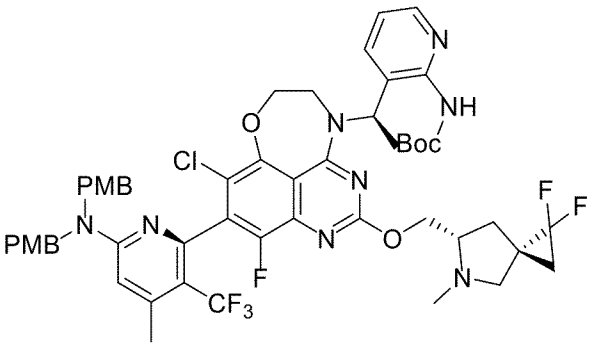


【1214】 步驟 1：((3*R*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲醇



【1215】 於 0°C 下，將氫化鋁鋰 (97.7 mg, 2.57 mmol) 添加至 (3*R*,6*S*)-1,1-二氟-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5,6-二甲酸 5-(三級-丁基) 6-甲酯 (250.0 mg, 0.86 mmol) 於四氫呋喃 (4 mL) 中之溶液中，並於 70°C 下攪拌 1 小時。完成後，藉由十水硫酸鈉淬滅反應。於 25°C 下攪拌 20 分鐘後，將混合物過濾。將濾液經硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮，以得到淺黃色油狀 ((3*R*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲醇（165.2 mg，0.85 mmol，產率 98.7%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 178.1 $[M+H]^+$

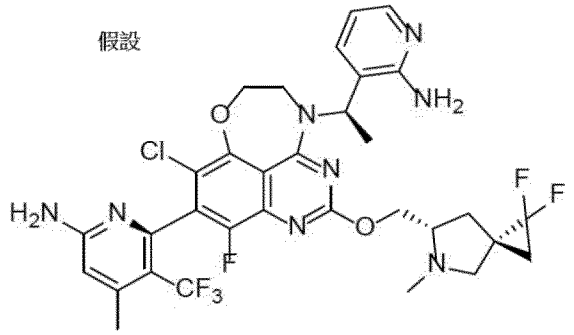
【1216】 步驟 2：(3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((3*R*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【1217】 在氮氣下，於 0°C 下向 ((3*R*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲醇 (72.4 mg, 0.37 mmol) 於四氫呋喃 (2.5 mL) 中之溶液中添加雙(三甲

基矽烷基)醯胺鈉（0.45 mL，0.45 mmol，1 M，於四氫呋喃中），並於 25°C 下攪拌 1 小時。在氮氣下，於 25°C 下將反應混合物添加至 *N*-[3-[(1*R*)-1-[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]乙基]-2-吡啶基]-*N*-三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯（所需之阻轉異構物）(150.0 mg, 0.15 mmol)於四氫呋喃 (2.5 mL) 中之溶液中，並於 25°C 下攪拌 5 小時。完成後，將反應用氯化銨飽和溶液淬滅，在真空下濃縮，用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/乙酸乙酯 (7:3) 進行沖提，以得到白色固體狀 (3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((3*R*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯（76.4 mg，0.06 mmol，產率 42.9%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1049.4 $[M+H]^+$

【1218】 步驟 3：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((3*R*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



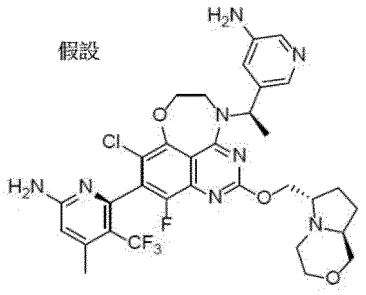
【1219】 將 (3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((3*R*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-

丁酯 (70.0 mg, 0.05 mmol) 於三氟乙酸 (3 mL) 及三氟甲磺酸 (0.3 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋並用碳酸氫鈉飽和溶液調節至 pH > 7，用二氯甲烷萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (8:1) 進行沖提，以得到產物。藉由製備型 HPLC 進一步純化該產物，其中使用以下條件：管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 36% 增加至 61%，保持 61% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8.6，以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((3*R*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（17.1 mg，0.02 mmol，產率 44.5%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 709.2 $[M+H]^+$

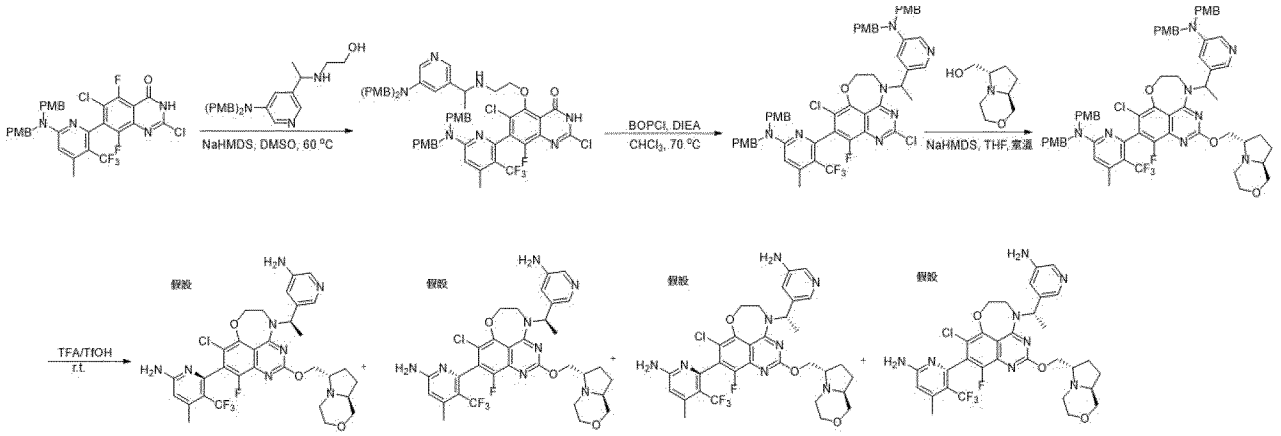
【1220】 **實例 68**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.90 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.60 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.19 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.45 – 4.32 (m, 2H), 4.28 – 4.15 (m, 2H), 3.62 – 3.49 (m, 1H), 3.38 – 3.25 (m, 1H), 2.93 – 2.76 (m, 2H), 2.46 – 2.37 (m, 1H), 2.36 – 2.23 (m, 6H), 2.09 – 1.92 (m, 1H), 1.91 – 1.72 (m, 1H), 1.50 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.45 – 1.30 (m, 2H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 709.2 $[M+H]^+$

【1221】 **實例 69a 及 69b 及 69c 及 69d**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*S*)-4-((*R*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*R*)-4-((*S*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-

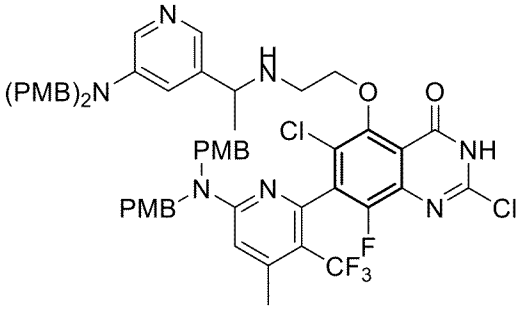
氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁呯-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*S*)-4-((*S*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁呯-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1222】合成路線

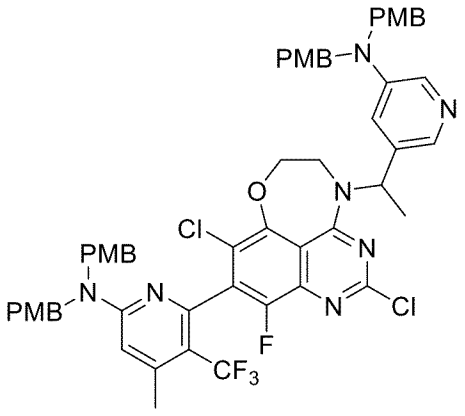


【1223】步驟 1：7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-(2-((1-(5-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮



【1224】類似於一般程序 A 中所述。在氮氣下，將雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（22.54 mL，22.54 mmol，1 M，於四氫呋喃中）添加至 2-((1-(5-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)胺基)乙-1-醇 (3.50 g, 8.30 mmol) 於二甲基亞碸 (20 mL) 中之溶液中，並於 60°C 下攪拌 20 分鐘。然後添加 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-5,8-二氟喹唑啉-4(3*H*)-酮 (5.00 g, 7.51 mmol) 於二甲基亞碸 (20 mL)，並於 60°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅，用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用水洗滌，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-(2-((1-(5-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮(5.00 g，4.69 mmol，產率 62.4%)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：1066.3 $[M+H]^+$

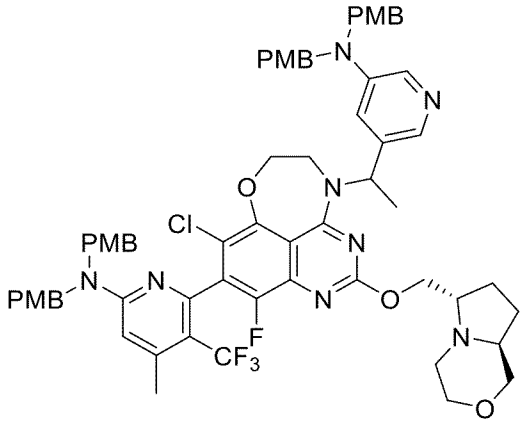
【1225】步驟 2：6-(4-(1-(5-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1226】類似於一般程序 B 中所述。將 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-(2-((1-(5-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮 (1.20 g, 1.12 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙

胺 (1.44 g, 11.16 mmol) 及雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (360.0 mg, 1.41 mmol) 於氯仿 (10 mL) 中之溶液於 70°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (1:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 6-(4-(1-(5-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（4.0 g，3.81 mmol，產率 81.4%）。LC-MS：(ESI, *m*/*z*)：1048.3 $[M+H]^+$

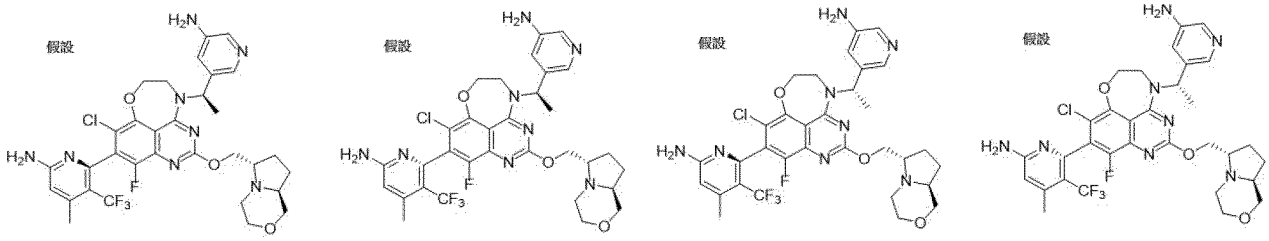
【1227】 步驟 3：6-(4-(1-(5-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1228】 在氮氣下，將雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（3.81 mL，3.81 mmol，1 M，於四氫呋喃中）添加至 ((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-6-基)甲醇 (749.0 mg, 4.76 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中並於 25°C 下攪拌 20 分鐘。然後添加 6-(4-(1-(5-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (1.00 g, 0.95 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液，並於 25°C

下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅，用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (9:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 6-(4-(1-(5-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噚呯-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（600.0 mg，0.51 mmol，產率 53.8%）。LC-MS：(ESI, *m*/*z*)：1169.5 $[M+H]^+$

【1229】步驟 4：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噚呯-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*S*)-4-((*R*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噚呯-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*R*)-4-((*S*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噚呯-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*S*)-4-((*S*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噚呯-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1230】將 6-(4-(1-(5-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噚呯-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

(590.0 mg, 0.50 mmol) 於三氟乙酸 (5 mL) 及三氟甲磺酸 (0.5 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 5 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋，並用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH > 7，用二氯甲烷萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (8:1) 進行沖提，以得到產物。藉由製備型 HPLC 進一步純化該產物，其中使用以下條件：管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 35% 增加至 49%，保持 49% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8.9，以得到兩種非鏡像異構物。藉由製備型手性 HPLC 分離非鏡像異構物（較快之峰），其中使用以下條件：管柱：CHIRAL ART Cellulose-SC，2 × 25 cm，5 μm；移動相 A：Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：15 mL/min；梯度：23 分鐘內 50% B 至 50% B；波長：220/254 nm；RT1(min)：11.224；RT2(min)：18.727；樣品溶劑：EtOH--HPLC；進樣體積：0.8 mL，以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（36.6 mg，0.05 mmol，產率 10.1%）及 6-((*S*)-4-((*R*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（34.2 mg，0.05 mmol，產率 9.7%）。藉由製備型手性 HPLC 分離非鏡像異構物（較慢之峰），其中使用以下條件：管柱：CHIRAL ART Cellulose-SC，2 × 25 cm，5 μm；移動相 A：Hex(0.5% 2M NH3-MeOH)--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：17 分鐘內 50% B 至 50% B；波長：220/254 nm；RT1(min)：8.377；RT2(min)：13.471；樣品溶劑：EtOH--HPLC；進樣體積：1 mL，以得到 6-((*R*)-4-((*S*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六

氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（28.6 mg，0.04 mmol，產率 8.1%）及 6-((*S*)-4-((*S*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（34.2 mg，0.05 mmol，產率 9.6%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：689.2 $[M+H]^+$

【1231】 **實例 69a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.40 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.60 – 4.44 (m, 1H), 4.43 – 4.29 (m, 2H), 4.15 – 3.98 (m, 1H), 3.75 – 3.63 (m, 1H), 3.63 – 3.56 (m, 1H), 3.54 – 3.48 (m, 2H), 3.48 – 3.38 (m, 2H), 3.21 – 3.11 (m, 1H), 3.04 – 2.90 (m, 1H), 2.89 – 2.78 (m, 2H), 2.37 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 2.18 – 1.95 (m, 1H), 1.84 – 1.69 (m, 1H), 1.61 (d, J = 6.9 Hz, 4H), 1.42 – 1.22 (m, 1H)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：689.2 $[M+H]^+$ CHIRALPAK IC-3，4.6 × 50 mm，3 μm；於 254 nm 下偵測；Hex (0.1% DEA)：EtOH=50:50；流速：1 mL/min；滯留時間：2.426 分鐘（較快之峰）

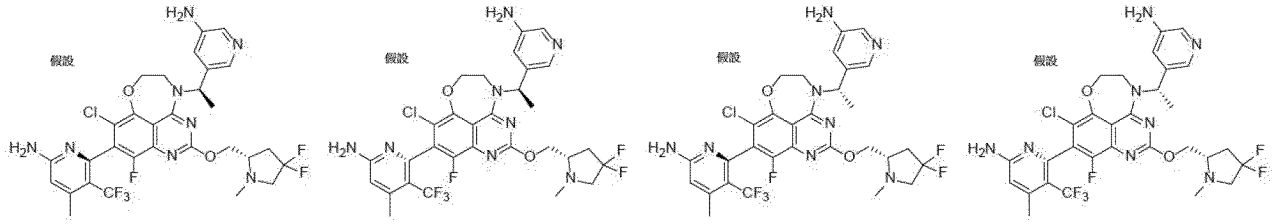
【1232】 **實例 69b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.40 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.58 – 4.46 (m, 1H), 4.43 – 4.39 (m, 1H), 4.37 – 4.28 (m, 1H), 4.18 – 4.08 (m, 1H), 3.79 – 3.63 (m, 1H), 3.63 – 3.55 (m, 1H), 3.55 – 3.45 (m, 3H), 3.45 – 3.37 (m, 1H), 3.19 – 3.06 (m, 1H), 3.02 – 2.91 (m, 1H), 2.90 – 2.79 (m, 2H), 2.37 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.83 – 1.67 (m, 1H), 1.61 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.55 – 1.42 (m, 1H), 1.39 – 1.22 (m, 1H)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：689.2 $[M+H]^+$ CHIRALPAK IC-3，4.6 × 50 mm，3 μm；於 254 nm 下偵測；Hex (0.1% DEA)：EtOH=50:50；流速：1 mL/min；滯留時間：4.440 分鐘（較慢之峰）

【1233】 **實例 69c**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.40 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.68 – 4.50 (m, 1H), 4.46 – 4.40 (m, 1H), 4.39 – 4.32 (m, 1H), 4.18 – 4.01 (m, 1H), 3.84 – 3.66 (m, 1H), 3.66 – 3.51 (m, 1H), 3.51 – 3.37 (m, 4H), 3.22 – 3.03 (m, 1H), 3.01 – 2.90 (m, 1H), 2.90 – 2.78 (m, 2H), 2.37 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 2.07 – 1.92 (m, 1H), 1.81 – 1.67 (m, 1H), 1.60 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.53 – 1.38 (m, 1H), 1.36 – 1.21 (m, 1H)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：689.2 $[M+H]^+$ CHIRALPAK IC-3，4.6 × 50 mm，3 μm；於 254 nm 下偵測；Hex (0.1% DEA)：EtOH=50:50；流速：1 mL/min；滯留時間：2.188 分鐘（較快之峰）

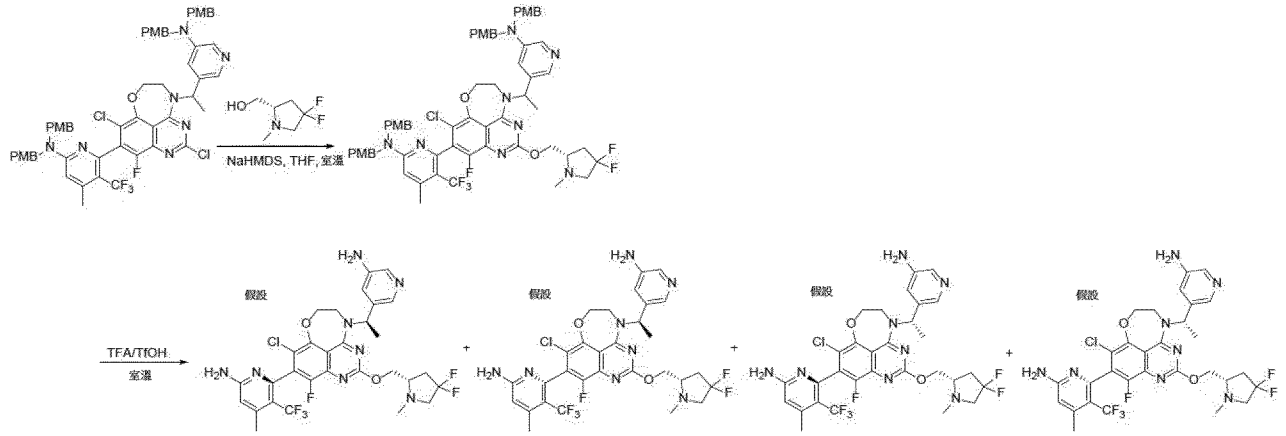
【1234】 **實例 69d**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.40 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.67 – 4.49 (m, 1H), 4.47 – 4.31 (m, 2H), 4.15 – 4.03 (m, 1H), 3.79 – 3.69 (m, 1H), 3.63 – 3.55 (m, 1H), 3.54 – 3.40 (m, 2H), 3.39 – 3.36 (m, 2H), 3.17 – 3.04 (m, 1H), 3.03 – 2.92 (m, 1H), 2.90 – 2.75 (m, 2H), 2.37 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 2.15 – 1.96 (m, 1H), 1.84 – 1.68 (m, 1H), 1.61 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.59 – 1.50 (m, 1H), 1.35 – 1.21 (m, 1H)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：689.1 $[M+H]^+$ CHIRALPAK IC-3，4.6 × 50 mm，3 μm；於 254 nm 下偵測；Hex (0.1% DEA)：EtOH=50:50；流速：1 mL/min；滯留時間：4.315 分鐘（較慢之峰）

【1235】 **實例 70a 及 70b 及 70c 及 70d**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*S*)-4-((*R*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*R*)-4-((*S*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-

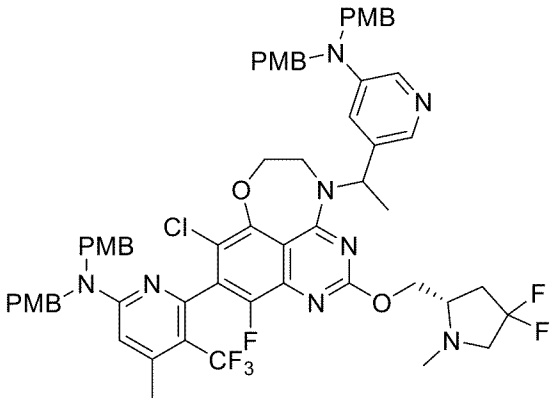
基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*S*)-4-((*S*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1236】合成路線

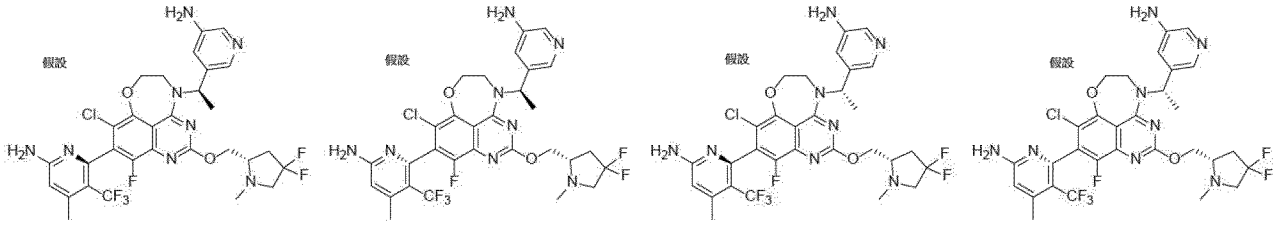


【1237】步驟 1：6-(4-(1-(5-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1238】 在氮氣下，將雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（3.05 mL，3.05 mmol，1 M，於四氫呋喃中）添加至 (*S*)-(4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇 (580.0 mg, 3.84 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中並於 25°C 下攪拌 20 分鐘。然後添加四氫呋喃 (10 mL) 中之 6-(4-(1-(5-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (800.0 mg, 0.76 mmol)，並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅，用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 6-(4-(1-(5-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（400.3 mg，0.34 mmol，產率 45.1%）。LC-MS：(ESI, *m*/*z*)：1163.4 $[M+H]^+$

【1239】 步驟 2：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*S*)-4-((*R*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*R*)-4-((*S*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*S*)-4-((*S*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1240】將 6-(4-(1-(5-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (320.0 mg, 0.27 mmol) 於三氟乙酸 (5 mL) 及三氟甲磺酸 (0.5 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋，並用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH > 7，用二氯甲烷萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (8:1) 進行沖提，以得到產物。藉由製備型 HPLC 進一步純化該產物，其中使用以下條件：管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 35% 增加至 49%，保持 49% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8.9，以得到兩種非鏡像異構物。藉由製備型手性 HPLC 分離非鏡像異構物(較快之峰)，其中使用以下條件：管柱：CHIRAL ART Cellulose-SC，2 × 25 cm，5 μm；移動相 A：Hex: DCM=3:1 (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：9 分鐘內 30% B 至 30% B；波長：220/254 nm；RT1(min)：5.223；RT2(min)：7.249；樣品溶劑：EtOH--HPLC；進樣體積：0.6 mL，以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（25.0 mg，0.03 mmol，產率 12.7%）及 6-((*S*)-4-((*R*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-

4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(23.0 mg，0.03 mmol，產率 12.2%）。藉由製備型手性 HPLC 分離非鏡像異構物（較慢之峰），其中使用以下條件：管柱：CHIRAL ART Cellulose-SC，2 × 25 cm，5 μm；移動相 A：Hex: DCM=3:1 (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：10 分鐘內 30% B 至 30% B；波長：220/254 nm；RT1(min)：5.393；RT2(min)：7.934；樣品溶劑：EtOH--HPLC；進樣體積：0.7 mL，以得到 6-((*R*)-4-((*S*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（19.9 mg，0.03 mmol，產率 10.3%）及 6-((*S*)-4-((*S*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(25.9 mg，0.04 mmol，產率 13.7%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：683.4 $[M+H]^+$

【1241】 **實例 70a**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.41 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.60 – 4.22 (m, 4H), 3.78 – 3.63 (m, 1H), 3.51 – 3.41 (m, 1H), 3.36 – 3.28 (m, 1H), 2.98 – 2.85 (m, 1H), 2.72 – 2.53 (m, 1H), 2.49 – 2.40 (m, 1H), 2.37 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.27 – 2.11 (m, 1H), 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：683.4 $[M+H]^+$ CHIRALPAK IC-3，4.6 × 50 mm，3 μm；於 254 nm 下偵測；(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=70:30；流速：1 mL/min；滯留時間：1.306 分鐘（較快之峰）

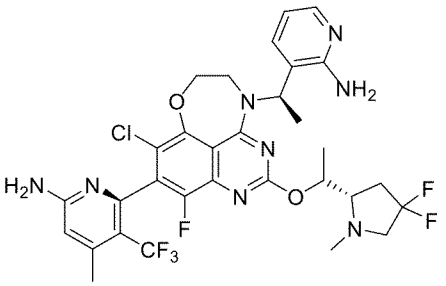
【1242】 **實例 70b**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.41 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.64 – 4.28 (m, 4H), 3.77 – 3.62 (m, 1H), 3.51 – 3.42 (m, 1H), 3.38 – 3.29 (m, 1H), 2.99 – 2.81 (m, 1H), 2.74 – 2.55 (m, 1H), 2.48 – 2.40 (m,

1H), 2.39 – 2.29 (m, 6H), 2.27 – 2.10 (m, 1H), 1.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：683.3 $[M+H]^+$ CHIRALPAK IC-3，4.6 × 50 mm，3 μm；於 254 nm 下偵測；(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=70:30；流速：1 mL/min；滯留時間：2.206 分鐘（較慢之峰）

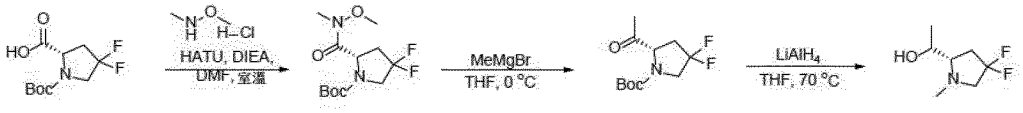
【1243】 **實例 70c**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.86 – 6.80 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 6.43 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.68 – 4.52 (m, 1H), 4.48 – 4.25 (m, 3H), 3.78 – 3.64 (m, 1H), 3.53 – 3.41 (m, 1H), 3.32 – 3.26 (m, 1H), 2.98 – 2.84 (m, 1H), 2.71 – 2.53 (m, 1H), 2.49 – 2.40 (m, 1H), 2.39 – 2.28 (m, 6H), 2.27 – 2.10 (m, 1H), 1.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：683.3 $[M+H]^+$ CHIRALPAK IC-3，4.6 × 50 mm，3 μm；於 254 nm 下偵測；(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=70:30；流速：1 mL/min；滯留時間：1.330 分鐘（較快之峰）

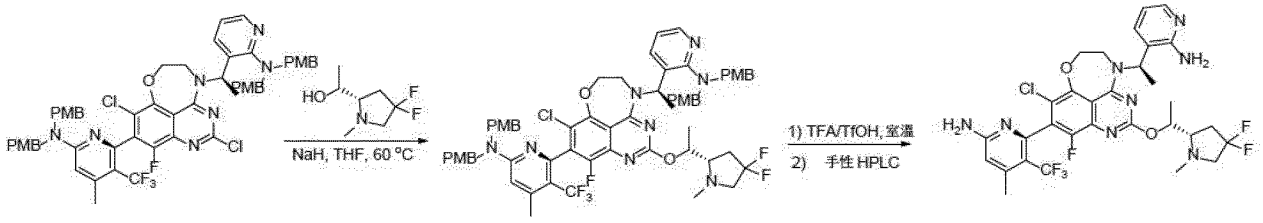
【1244】 **實例 70d**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.91 – 6.76 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 6.43(q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.62 – 4.50 (m, 1H), 4.49 – 4.26 (m, 3H), 3.82 – 3.68 (m, 1H), 3.58 – 3.40 (m, 1H), 3.33 – 3.29 (m, 1H), 2.99 – 2.88 (m, 1H), 2.73 – 2.57 (m, 1H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 2.37 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.28 – 2.12 (m, 1H), 1.61 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：683.4 $[M+H]^+$ CHIRALPAK IC-3，4.6 × 50 mm，3 μm；於 254 nm 下偵測；(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=70:30；流速：1 mL/min；滯留時間：2.286 分鐘（較慢之峰）

【1245】 **實例 71**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-((*S*)-1-((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

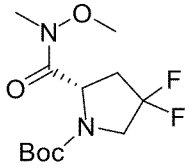


【1246】合成路線



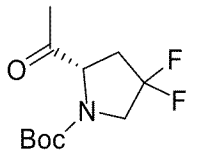


【1247】步驟 1：(*S*)-4,4-二氟-2-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸三級-丁酯



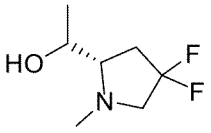
【1248】將 (*S*)-1-(三級-丁氧基羰基)-4,4-二氟吡咯啶-2-甲酸 (4.00 g, 15.92 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺 (12.35 g, 95.53 mmol) 及 *N*,*O*-二甲基羥胺鹽酸鹽 (4.66 g, 47.76 mmol) 於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺 (25 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 5 分鐘。然後添加 2-(7-偶氮苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲陽離子六氟磷酸鹽 (7.26 g, 19.11 mmol)，並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用水洗滌，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由逆相管柱急速層析法純化殘餘物，用水/乙腈 (7:3) 進行沖提，以得到淺黃色油狀 (*S*)-4,4-二氟-2-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸三級-丁酯（3.80 g，11.10 mmol，產率 69.7%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 295.1 $[M+H]^+$

【1249】 步驟 2：(*S*)-2-乙醯基-4,4-二氟吡咯啶-1-甲酸三級-丁酯



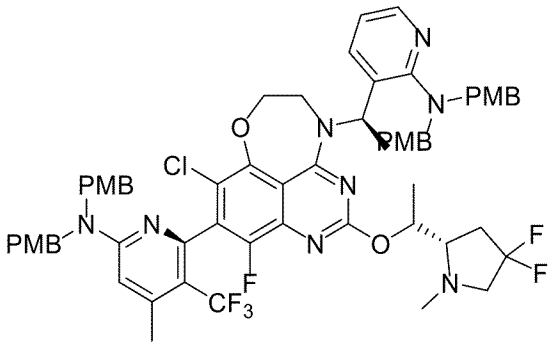
【1250】 在氮氣下，將甲基溴化鎂（41.62 mL，41.62 mmol，1 M，於四氫呋喃中）添加至 (*S*)-4,4-二氟-2-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸三級-丁酯 (3.50 g, 11.89 mmol) 於四氫呋喃 (40 mL) 中之溶液中，並於 0°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應用氯化銨飽和溶液淬滅並在真空下濃縮。藉由逆相管柱急速層析法純化殘餘物，用水/乙腈 (1:1) 進行沖提，以得到淺黃色油狀 (*S*)-2-乙醯基-4,4-二氟吡咯啶-1-甲酸三級-丁酯（2.10 g，7.92 mmol，產率 66.6%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 250.1 $[M+H]^+$

【1251】 步驟 3：(*S*)-1-((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)乙-1-醇



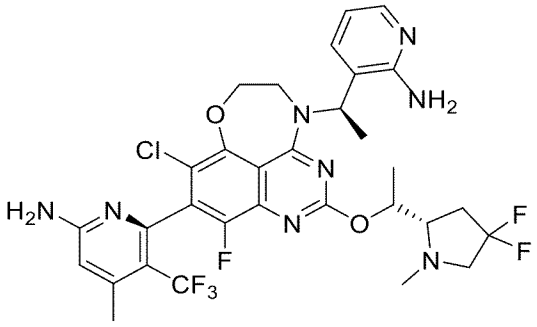
【1252】 於 0°C 下，將氫化鋁鋰 (502.5 mg, 13.24 mmol) 添加至 (*S*)-2-乙醯基-4,4-二氟吡咯啶-1-甲酸三級-丁酯 (1.10 g, 4.41 mmol) 於四氫呋喃 (12 mL) 中之溶液中，並於 70°C 下攪拌 1 小時。完成後，藉由十水硫酸鈉淬滅反應。於 25°C 下攪拌 20 分鐘後，將混合物過濾。將濾液經硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮，以得到淺黃色油狀 (*S*)-1-((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)乙-1-醇（300.1 mg，1.62 mmol，產率 36.6%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 166.1 $[M+H]^+$

【1253】 步驟 4：(*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-((*S*)-1-((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1254】於 0°C 下向 (*S*)-1-((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)乙-1-醇 (160.62 mg, 0.97 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（114.4 mg，2.86 mmol，60%，分散於礦物油中），並於 25°C 下攪拌 30 分鐘。然後於 25°C 下添加 (*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (600.0 mg, 0.57 mmol)，並於 60°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用氯化銨飽和溶液淬滅，在真空下濃縮，用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (4:1) 進行沖提，以得到淺黃色固體狀 (*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-((*S*)-1-((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（180.2 mg，0.13 mmol，產率 22.4%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1177.4 $[M+H]^+$

【1255】步驟 5：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-((*S*)-1-((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

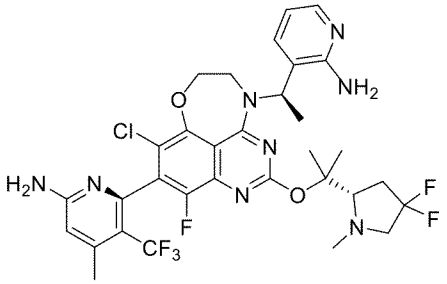


【1256】將 (*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-((*S*)-1-((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (160.0 mg, 0.12 mmol) 於三氟乙酸 (5 mL) 及三氟甲磺酸 (0.5 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋並用碳酸氫鈉飽和溶液調節至 pH > 7，用二氯甲烷萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (8:1) 進行沖提，以得到產物。藉由製備型 HPLC 進一步純化該產物，其中使用以下條件：管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 38% 增加至 63%，保持 63% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8.9，以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-((*S*)-1-((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（34.2 mg，0.05 mmol，產率 36.1%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 697.2 $[M+H]^+$

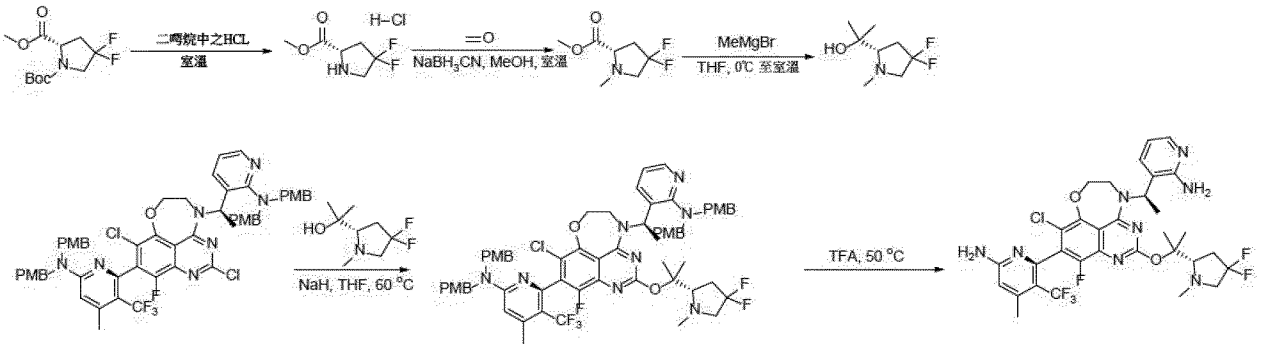
【1257】**實例 71**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.67 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.19 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.47 – 5.30 (m, 1H), 4.56 – 4.20 (m, 2H), 3.72 – 3.61 (m, 1H), 3.43 – 3.41 (m, 1H), 3.36 – 3.27 (m, 1H), 3.11 – 3.01 (m, 1H),

2.72 – 2.57 (m, 1H), 2.39 – 2.23 (m, 8H), 1.57 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 697.2 $[M+H]^+$

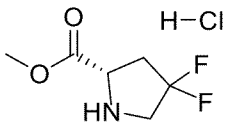
【1258】 **實例 72**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-((2-((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)丙-2-基)氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1259】 合成路線

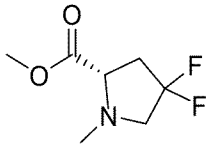


【1260】 步驟 1：(*S*)-4,4-二氟吡咯啶-2-甲酸甲酯鹽酸鹽



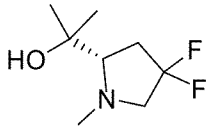
【1261】 將 (*S*)-4,4-二氟吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(三級-丁基)-2-甲酯 (4.00 g, 15.08 mmol) 於 1,4-二噁烷中之氯化氫溶液 (30 mL, 120.00 mmol, 4.0 M) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，在真空下濃縮反應混合物，以得到淺棕色固體狀 (*S*)-4,4-二氟吡咯啶-2-甲酸甲酯鹽酸鹽（3.00 g，13.84 mmol，產率 91.8%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 166.1 $[M+H]^+$

【1262】 步驟 2：(*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-甲酸甲酯



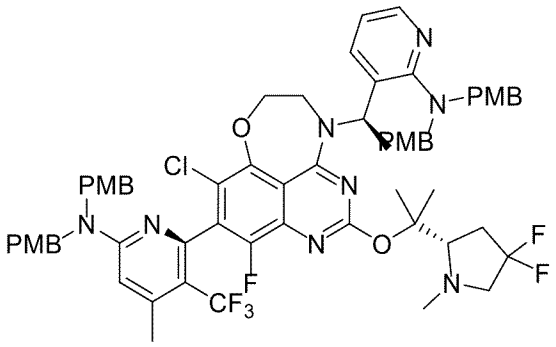
【1263】將 (*S*)-4,4-二氟吡咯啶-2-甲酸甲酯鹽酸鹽 (3.00 g, 13.84 mmol)、甲醛水溶液（6.74 g，83.04 mmol，純度 37%）及乙酸 (166.2 mg, 2.77 mmol) 於甲醇 (40 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 10 分鐘。然後添加氰基硼氫化鈉 (4.35 g, 69.20 mmol) 並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用水淬滅並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (4:1) 進行沖提，以得到淺黃色油狀 (*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-甲酸甲酯（2.40 g，12.46 mmol，產率 90%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 180.1 $[M+H]^+$

【1264】步驟 3：(*S*)-2-(4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)丙-2-醇



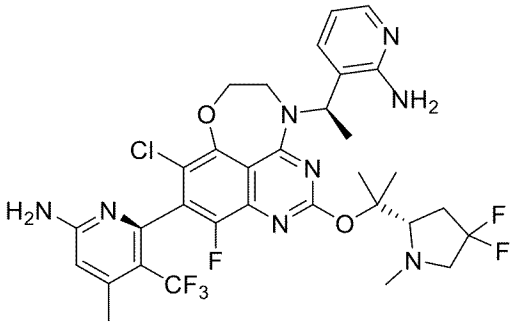
【1265】在氮氣下，將 THF 中之甲基溴化鎂（15.63 mL，15.63 mmol，1 M，於四氫呋喃中）添加至 (*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-甲酸甲酯 (800.0 mg, 4.47 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中，並於 25°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應用氯化銨飽和溶液淬滅並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10:1) 進行沖提，以得到淺黃色油狀產物 (*S*)-2-(4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)丙-2-醇（400.5 mg，2.03 mmol，產率 45.5%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 180.1 $[M+H]^+$

【1266】步驟 4：(*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-((2-((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)丙-2-基)氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1267】 於 0°C 下向 (*S*)-2-(4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)丙-2-醇 (119.6 mg, 0.67 mmol) 於四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（133.5 mg，3.34 mmol，60%，分散於礦物油中），並於 25°C 下攪拌 30 分鐘。然後於 25°C 下添加 (*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-((2-((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)丙-2-基)氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (700.0 mg, 0.67 mmol)，並於 60°C 下攪拌 5 小時。完成後，將反應用氯化銨飽和溶液淬滅，在真空下濃縮，用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (93:7) 進行沖提，以得到白色固體狀 (*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-((2-((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)丙-2-基)氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（580.2 mg，0.37 mmol，產率 55.4%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1191.5 $[M+H]^+$

【1268】 步驟 5：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-((2-((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)丙-2-基)氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

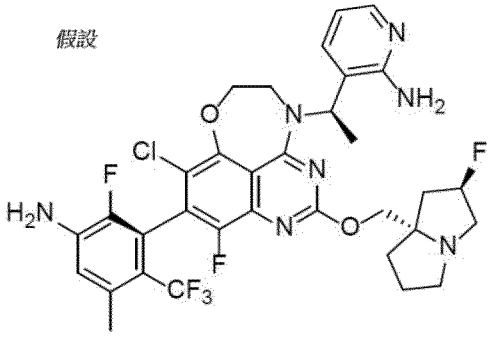


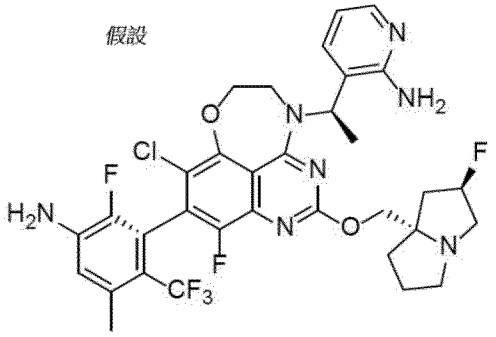
【1269】將 (*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-((2-((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)丙-2-基)氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (200.0 mg, 0.17 mmol) 於三氟乙酸 (5 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 6 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋並用碳酸氫鈉飽和溶液調節至 pH > 7，用二氯甲烷萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (8:1) 進行沖提，以得到產物。藉由製備型 HPLC 進一步純化該產物，其中使用以下條件：管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 40% 增加至 65%，保持 65% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8.9，以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-((2-((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)丙-2-基)氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（37.6 mg，0.05 mmol，產率 31.5%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 711.3 $[M+H]^+$

【1270】**實例 72**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (dd, J = 5.1, 1.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.66 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.18 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.50 – 4.39 (m, 1H), 4.37 – 4.22 (m, 1H), 3.77 – 3.48 (m, 2H), 3.44 – 3.39 (m, 1H), 3.35 – 3.26 (m, 1H), 2.87 – 2.65 (m, 1H),

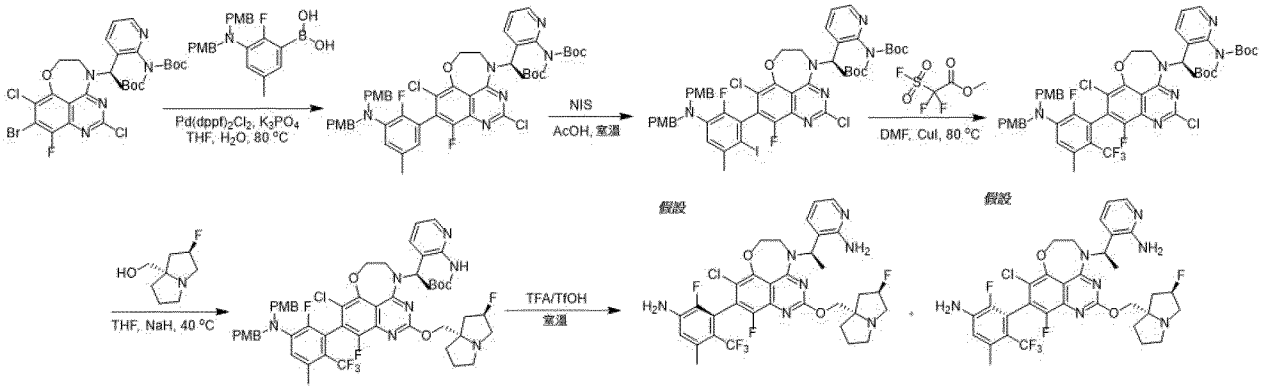
2.51 – 2.32 (m, 7H), 2.28– 2.02 (m, 1H), 1.75 – 1.47 (m, 9H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 711.3 $[M+H]^+$

【1271】 **實例 73a 及 73b**：3-((*R*)-1-((*R*)-9-(3-胺基-2-氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-胺及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(3-胺基-2-氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-胺

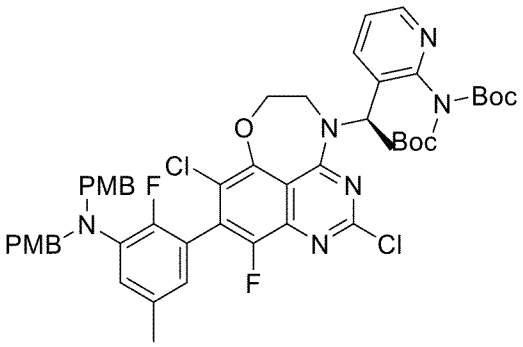




【1272】 合成路線

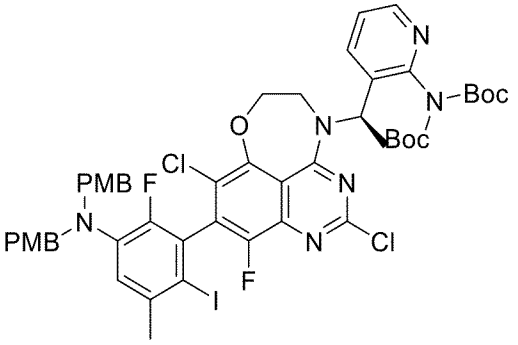


【1273】 步驟 1：*N*-[3-[(1*R*)-1-[7-[3-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-2-氟-5-甲基-苯基]-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]乙基]-2-吡啶基]-*N*-三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯



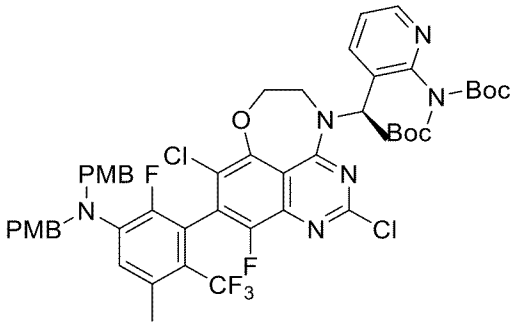
【1274】在氮氣下，將磷酸三鉀 (3.15 g, 14.85 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (0.55 g, 0.74 mmol)、*N*-[3-[(1*R*)-1-(7-溴-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基)乙基]-2-吡啶基]-*N*-三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯 (5.00 g, 7.43 mmol) 及 (3-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-氟-5-甲基苯基)硼酸 (3.19 g, 7.80 mmol) 於四氫呋喃 (48 mL) 及水 (12 mL) 中之溶液於 80°C 下攪拌 1.5 小時。完成後，在真空下濃縮反應混合物，用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (7:3) 進行沖提，以得到橙色固體狀 *N*-[3-[(1*R*)-1-[7-[3-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-2-氟-5-甲基-苯基]-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]乙基]-2-吡啶基]-*N*-三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯（4.30 g，3.73 mmol，產率 50.2%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 957.3 $[M+H]^+$

【1275】步驟 2：*N*-[3-[(1*R*)-1-[7-[3-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-2-氟-6-碘-5-甲基-苯基]-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]乙基]-2-吡啶基]-*N*-三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯



【1276】 於 0℃ 下，向 *N*-[3-[(1*R*)-1-[7-[3-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-2-氟-5-甲基-苯基]-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]乙基]-2-吡啶基]-*N*-三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯 (4.21 g, 3.64 mmol) 於乙酸 (30 mL) 中之溶液中添加 *N*-碘琥珀醯亞胺 (0.98 g, 4.37 mmol)，並於 25℃ 下攪拌 30 分鐘。完成後，將反應混合物用飽和亞硫酸鈉溶液淬滅，在真空下濃縮，用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (7:3) 進行沖提，以得到黃色固體狀 *N*-[3-[(1*R*)-1-[7-[3-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-2-氟-6-碘-5-甲基-苯基]-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]乙基]-2-吡啶基]-*N*-三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯（3.30 g，2.62 mmol，產率 72%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1083.2 $[M+H]^+$

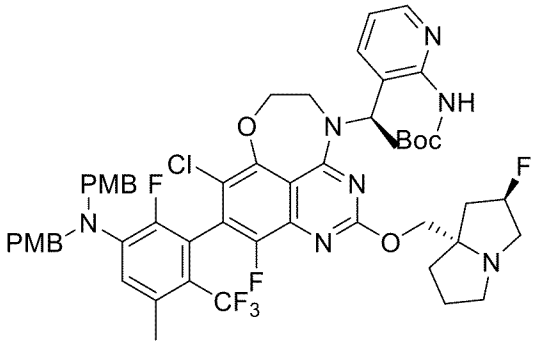
【1277】 步驟 3：*N*-[3-[(1*R*)-1-[7-[3-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-2-氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基]-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]乙基]-2-吡啶基]-*N*-三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯



【1278】 在氮氣下，將碘化亞銅(I) (4.99 g, 26.19 mmol)、2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯 (12.58 g, 65.47 mmol) 及 *N*-[3-[(1*R*)-1-[7-[3-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-2-氟-6-碘-5-甲基-苯基]-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]乙基]-2-吡啶基]-*N*-三級-丁氧基羰基-

胺甲酸三級-丁酯 (3.30 g, 2.62 mmol) 於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺 (60 mL) 中之溶液於 80°C 下攪拌 70 分鐘。完成後，將反應混合物用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用水洗滌，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (1:1) 進行沖提，以得到黃色油狀 *N*-[3-[(1*R*)-1-[7-[3-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-2-氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基]-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]乙基]-2-吡啶基]-*N*-三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯（1.50 g，1.24 mmol，產率 47.5%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1025.3 $[M+H]^+$

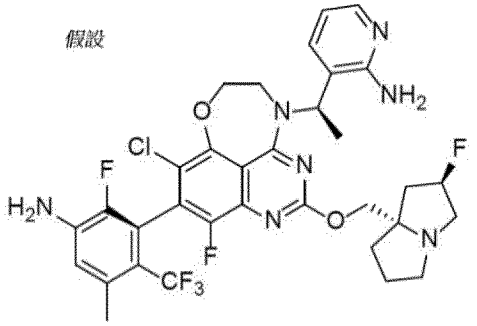
【1279】 步驟 4：(3-((1*R*)-1-(9-(3-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯

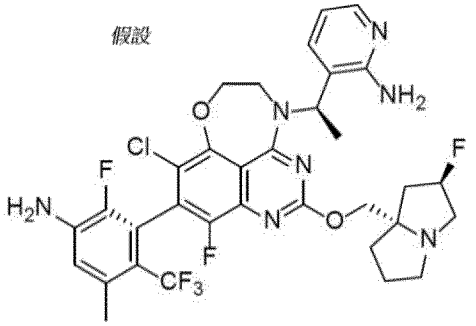


【1280】 於 0°C 下，向 ((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇 (382.5 mg, 2.40 mmol) 於四氫呋喃 (20 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（96.1 mg，2.40 mmol，60%，分散於礦物油中），並於 25°C 下攪拌 30 分鐘。然後於 25°C 下添加 *N*-[3-[(1*R*)-1-[7-[3-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-2-氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基]-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]乙基]-2-吡啶基]-*N*-三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯 (1.45 g, 1.20 mmol)，並於 40°C 下攪拌 1.5 小時。完成後，將反應用 0°C 之氯化銨飽和溶液淬滅，在

真空下濃縮，用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (93:7) 進行沖提，以得到白色固體狀 (3-((1*R*)-1-(9-(3-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯（1.05 g，0.77 mmol，產率 64.2%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1048.4 $[M+H]^+$

【1281】步驟 5：3-((*R*)-1-((*R*)-9-(3-胺基-2-氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-胺及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(3-胺基-2-氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-胺





【1282】將 (3-((1*R*)-1-(9-(3-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (1.05 g, 0.77 mmol) 於三氟乙酸 (10 mL) 及三氟甲磺酸 (1 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 5 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋並用碳酸氫鈉飽和溶液調節至 pH > 7，用二氯甲烷萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移

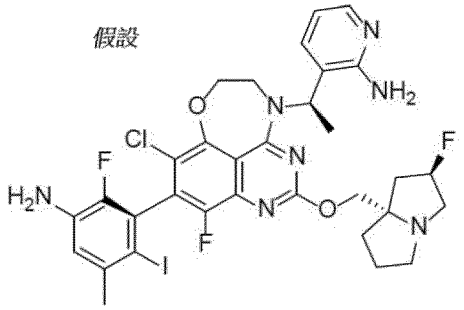
動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：B 於 12 分鐘內由 45% 增加至 58%，保持 58% B；波長：220/254 nm；RT1（分鐘）：8.38，以得到兩種非鏡像異構物。藉由製備型 HPLC 進一步純化較快之峰，其中使用以下條件：管柱：XSelect CSH Fluoro Phenyl，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (0.1% FA)，移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：7 分鐘內 5% B 至 35% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：5.4，以得到 3-((*R*)-1-((*R*)-9-(3-胺基-2-氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-胺（35.2 mg，0.05 mmol，產率 13.5%）。藉由手性製備型 HPLC 進一步純化較慢之峰，其中使用該以下條件：管柱：CHIRALPAK IF，2 × 25 cm，5 μm；移動相 A：Hex: DCM=3:1 (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：10.5 分鐘內 85% B 至 85% B；波長：220/254 nm；RT1（分鐘）：6.316；樣品溶劑：EtOH--HPLC，以得到 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(3-胺基-2-氟-5-甲基-6-(三氟甲基)苯基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-胺（62.6 mg，0.09 mmol，產率 23.8%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 708.2 $[M+H]^+$

【1283】 **實例 73a**：^{1}H NMR（300 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 7.95 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.2, 5.1 Hz, 1H), 6.51 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 53.7 Hz, 1H), 4.46 – 4.32 (m, 1H), 4.38 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.34 – 4.20 (m, 1H), 3.70 (dd, J = 15.6, 6.6 Hz, 1H), 3.54 – 3.41 (m, 2H), 3.38 – 3.32 (m, 2H), 3.18 – 3.05 (m, 1H), 2.45 – 2.31 (m, 4H), 2.28 – 2.20 (m, 2H), 2.14 – 1.93 (m, 3H), 1.65 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 708.2 $[M+H]^+$

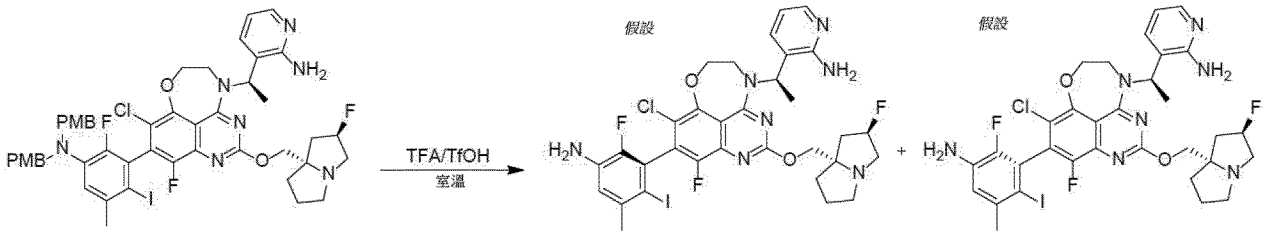
【1284】 **實例 73b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (d, J = 4.8, 1H), 7.63 (d, J = 6.9Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H),

6.29 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 5.28 (d, *J* = 53.7 Hz, 1H), 4.55 – 4.39 (m, 1H), 4.35 – 4.17 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.69 (dd, *J* = 15.9, 7.2 Hz, 1H), 3.42 – 3.33 (m, 1H), 3.15 – 3.03 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.85 – 2.78 (m, 1H), 2.38 – 2.33 (m, 3H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 2.08 – 1.94 (m, 2H), 1.85 – 1.77 (m, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 708.2 $[M+H]^+$

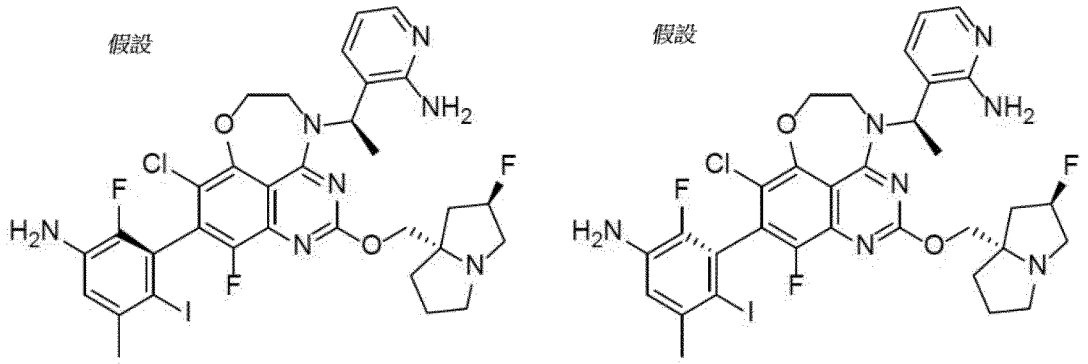
【1285】 **實例 74a 及 74b**：3-((*R*)-1-((*S*)-9-(3-胺基-2-氟-6-碘-5-甲基苯基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-胺及 3-((*R*)-1-((*R*)-9-(3-胺基-2-氟-6-碘-5-甲基苯基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-胺



【1286】 合成路線



【1287】 步驟 1：3-((*R*)-1-((*S*)-9-(3-胺基-2-氟-6-碘-5-甲基苯基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-胺及 3-((*R*)-1-((*R*)-9-(3-胺基-2-氟-6-碘-5-甲基苯基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-胺



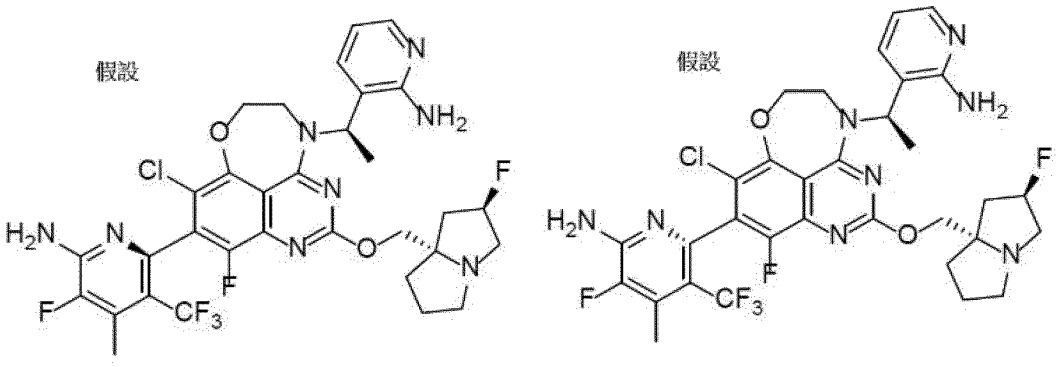
【1288】將 3-((1*R*)-1-(9-(3-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-2-氟-6-碘-5-甲基苯基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-胺 (150.0 mg, 0.15 mmol) 於三氟乙酸 (5 mL) 及三氟甲磺酸 (0.5 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋並用碳酸氫鈉飽和溶液調節至 pH > 7，用二氯甲烷萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 43% 增加至 73%，保持 73% B；波長：220/254 nm；RT1（分鐘）：6.58，以得到 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(3-胺基-2-氟-6-碘-5-甲基苯基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-胺（20.9 mg，0.03 mmol，產率 17.3%）及 3-((*R*)-1-((*R*)-9-(3-胺基-2-氟-6-碘-5-甲基苯基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-胺（21.7 mg，0.03 mmol，產率 18.1%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 766.1 $[M+H]^+$

【1289】**實例 74a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 6.33 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.52 – 5.11 (m, 3H), 4.58 – 4.19 (m,

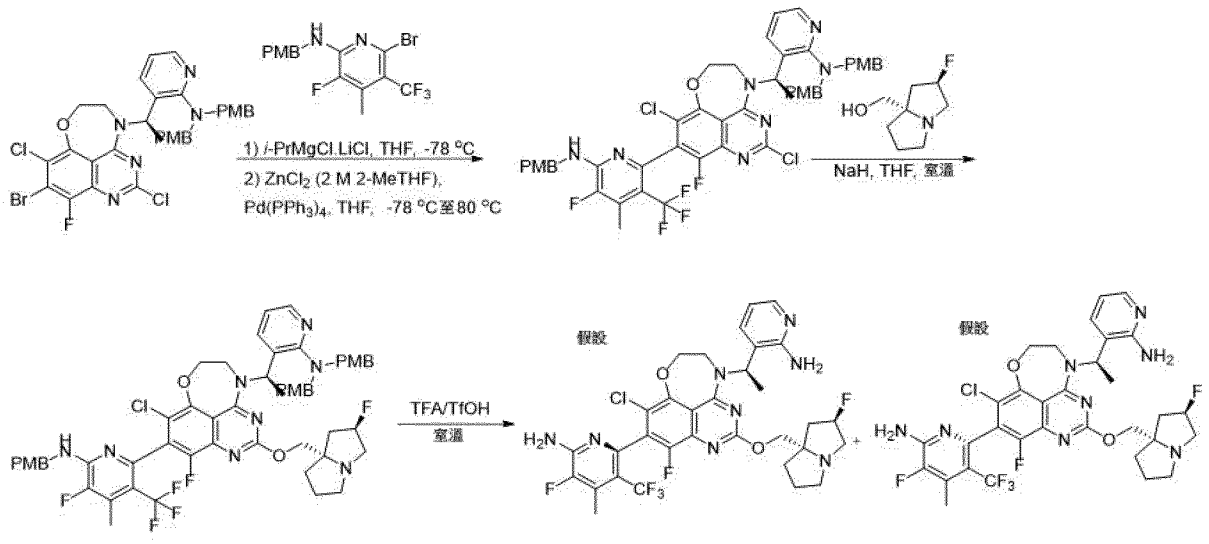
2H), 4.18 – 4.03 (m, 2H), 3.82 – 3.61 (m, 1H), 3.58 – 3.53 (m, 1H), 3.19 – 2.93 (m, 3H), 2.95 – 2.72 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.25 – 1.95 (m, 3H), 1.94 – 1.73 (m, 3H), 1.57 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 766.1 $[M+H]^+$

【1290】 **實例 74b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 6.32 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.50 – 5.14 (m, 3H), 4.59 – 4.24 (m, 2H), 4.15 – 4.00 (m, 2H), 3.82 – 3.61 (m, 1H), 3.53 – 3.40 (m, 1H), 3.17 – 3.02 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.91 – 2.74 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 2.12 – 1.96 (m, 2H), 1.93 – 1.70 (m, 3H), 1.58 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 766.1 $[M+H]^+$

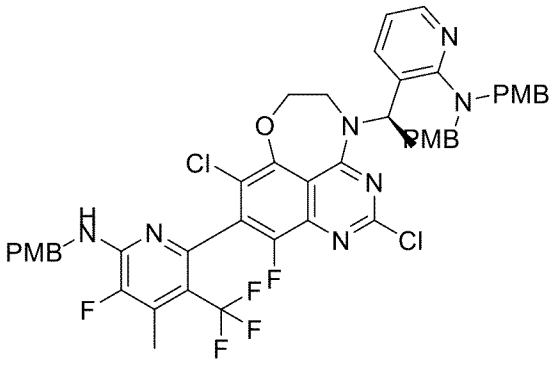
【1291】 **實例 75a 及 75b**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-3-氟-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*S*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-3-氟-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1292】 合成路線



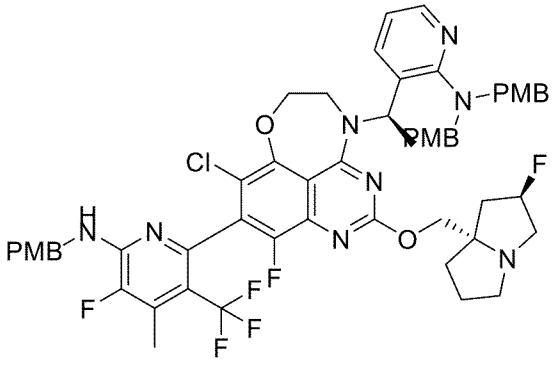
【1293】步驟 1：6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-3-氟-*N*-(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1294】在氮氣下，於 -78°C 下向 (*R*)-3-(1-(9-溴-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺 (800.0 mg, 1.12 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中添加異丙基氯化鎂-氯化鋰複合物（1.04 mL，1.35 mmol，1.3 M，於四氫呋喃中），並將反應混合物於 -78°C 下攪拌 20 分鐘。然後於 -78°C 下添加氯化鋅（1.68 mL，3.36 mmol，2 M，於 2-甲基四氫呋喃中）。將反應混合物於 -78°C 下攪拌 5 分鐘並於 25°C 下攪拌 20 分鐘。將該混合物轉移至四(三苯基膦)鈀 (194.42 mg, 0.17 mmol) 及 6-溴-3-氟-*N*-(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (441.0 mg, 1.12 mmol) 於四氫呋喃

(10 mL) 中之溶液中，並於 80°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (7:3) 進行沖提，以得到黃色固體狀 6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-3-氟-*N*-(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（700.0 mg，0.73 mmol，產率 65.9%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 946.3 $[M+H]^+$

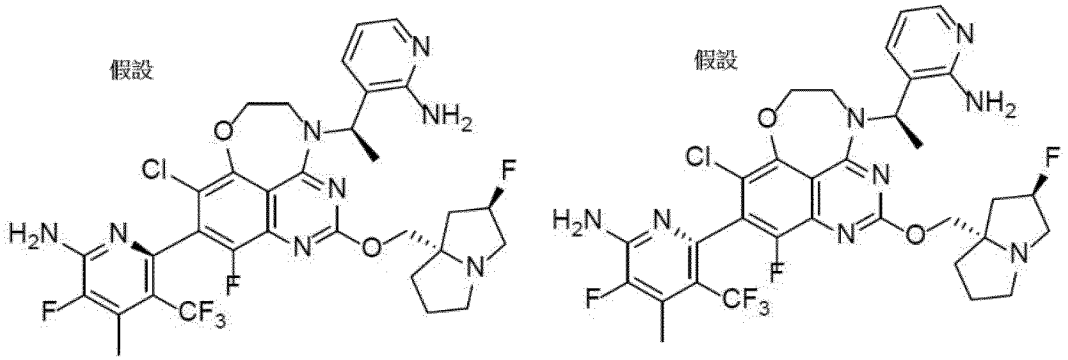
【1295】 步驟 2：6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-3-氟-*N*-(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1296】 於 0°C 下，向 ((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇 (302.6 mg, 1.90 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（76.1 mg，3.17 mmol，60%，分散於礦物油中），並於 0°C 下攪拌 30 分鐘。然後於 0°C 下將反應混合物添加至 6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-3-氟-*N*-(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (600.0 mg, 0.63 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中，並於 25°C 下攪拌 4 小時。完成後，將反應用氯化銨飽和溶液淬滅，在真空下濃縮，用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。

藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (75:25) 進行沖提，以得到黃色固體狀 6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-3-氟-*N*-(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（500.3 mg，0.47 mmol，產率 73.8%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1069.4 $[M+H]^+$

【1297】步驟 3：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-3-氟-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*S*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-3-氟-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



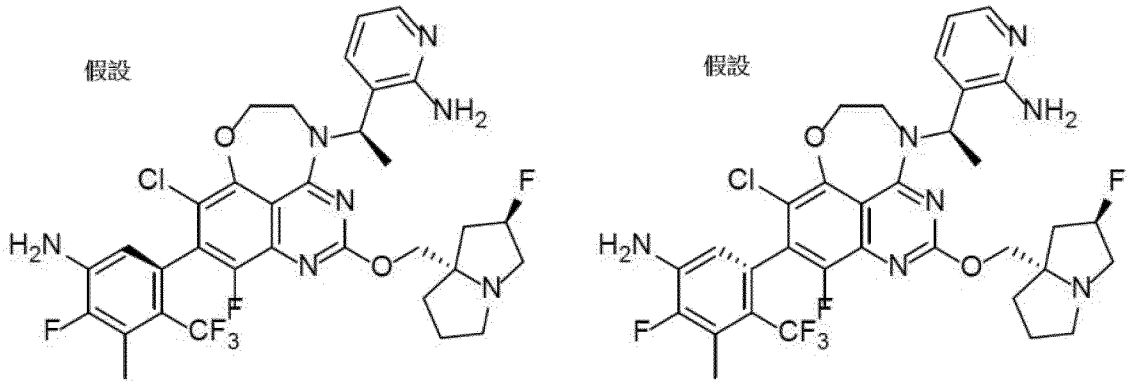
【1298】將 6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-3-氟-*N*-(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (400.0 mg, 0.37 mmol) 於三氟乙酸 (5 mL) 及三氟甲磺酸 (0.5 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋並用碳酸氫鈉飽和溶液調節至 pH > 7，用二氯甲烷萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由製備型 HPLC 進一步純化該產物，其中使用以下條件：管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10

mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 17% 增加至 60%，保持 60% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8.9，以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-3-氟-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（60.3 mg，0.08 mmol，產率 22.7%）及 6-((*S*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-3-氟-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（50.3 mg，0.07 mmol，產率 19%）。LC-MS：(ESI, m/z)：709.2 $[M+H]^+$

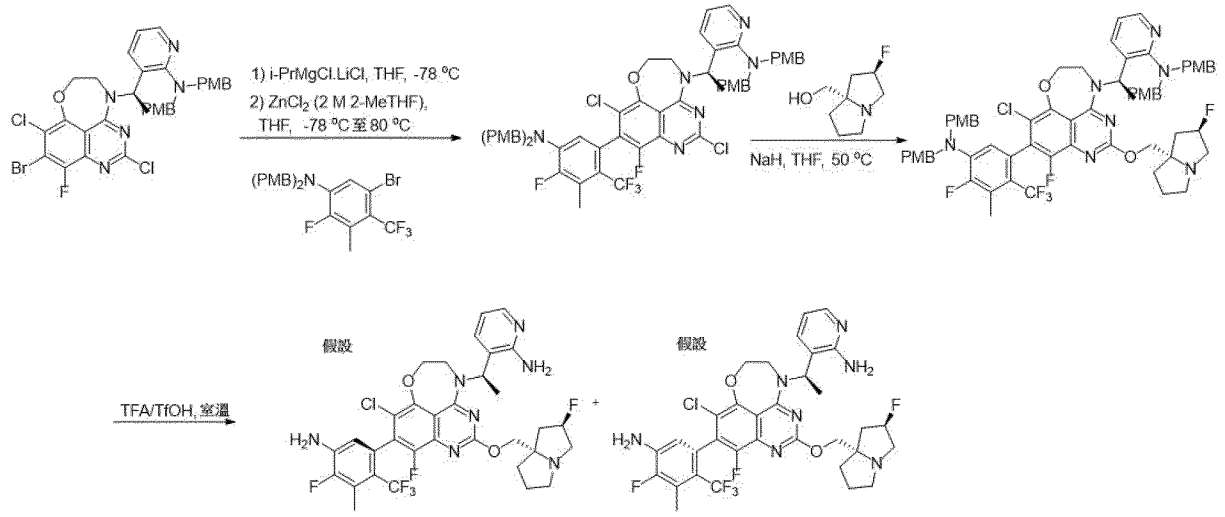
【1299】 **實例 75a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.98 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.67 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 6.26 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.29 (d, J = 54.0 Hz, 1H), 4.56 – 4.36 (m, 1H), 4.35 – 4.18 (m, 1H), 4.08 (q, J = 10.3 Hz, 2H), 3.75 – 3.55 (m, 1H), 3.46 – 3.34 (m, 1H), 3.24 – 3.02 (m, 2H), 3.06 – 2.97 (m, 1H), 2.92 – 2.70 (m, 1H), 2.44 – 2.25 (m, 3H), 2.23 – 2.09 (m, 1H), 2.07 – 2.01 (m, 2H), 1.93 – 1.66 (m, 3H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 709.2 $[M+H]^+$

【1300】 **實例 75b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.96 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.66 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 6.28 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.28 (d, J = 54.4 Hz, 1H), 4.55 – 4.42 (m, 1H), 4.36 – 4.21 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.76 – 3.59 (m, 1H), 3.44 – 3.34 (m, 1H), 3.18 – 3.01 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.87 – 2.71 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 2.05 – 1.89 (m, 2H), 1.89 – 1.71 (m, 3H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 709.2 $[M+H]^+$

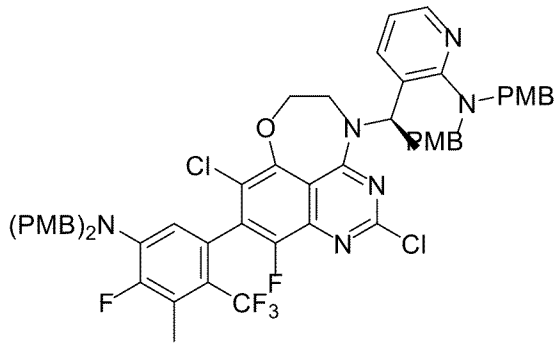
【1301】 **實例 76a 及 76b**：3-((*R*)-1-(9-((*S*)-5-胺基-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-胺及 3-((*R*)-1-(9-((*R*)-5-胺基-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-胺



【1302】 合成路線

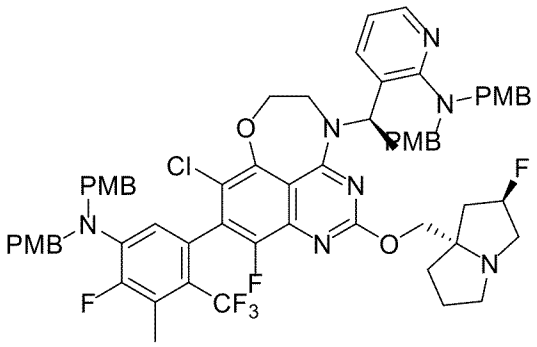


【1303】 步驟 1：3-((1*R*)-1-(9-(5-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺



【1304】在氮氣下，於 -78°C 下向 (*R*)-3-(1-(9-溴-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺 (2.40 g, 3.36 mmol) 於四氫呋喃 (25 mL) 中之溶液中添加異丙基氯化鎂-氯化鋰複合物（3.11 mL，4.04 mmol，1.3 M，於四氫呋喃中），並將反應混合物於 -78°C 下攪拌 20 分鐘。然後於 -78°C 下添加氯化鋅（5.05 mL，10.09 mmol，2 M，於 2-甲基四氫呋喃中）。將反應混合物於 -78°C 下攪拌 5 分鐘並於 25°C 下攪拌 20 分鐘。將混合物轉移至四(三苯基膦)鈀 (0.58 g, 0.50 mmol) 及 5-溴-2-氟-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-3-甲基-4-(三氟甲基)苯胺 (1.72 g, 3.36 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中，並於 80°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (7:3) 進行沖提，以得到黃色固體狀 3-((1*R*)-1-(9-(5-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺（620.4 mg，0.58 mmol，產率 17.3%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1064.3 $[M+H]^+$。

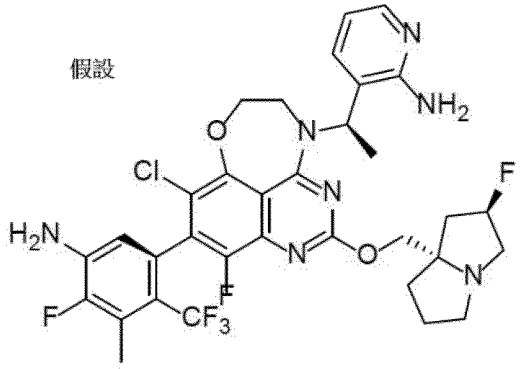
【1305】步驟 2：3-((1*R*)-1-(9-(5-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺



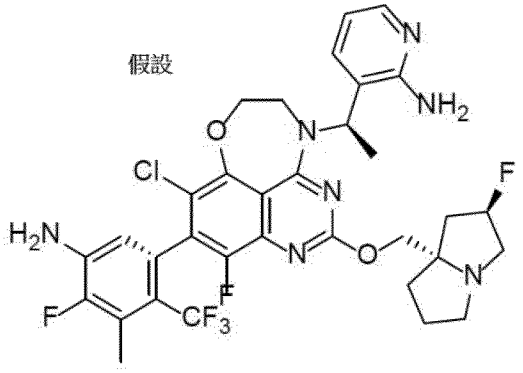
【1306】於 0°C 下，向 ((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇 (277.8 mg, 1.74 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（83.7 mg，3.49 mmol，60%，分散於礦物油中），並於 0°C 下攪拌 30 分鐘。然後於 0°C 下將反應混合物添加至 3-((1*R*)-1-(9-(5-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺 (620.0 mg, 0.58 mmol) 於四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液中，並於 50°C 下攪拌 5 小時。完成後，將反應用氯化銨飽和溶液淬滅，在真空下濃縮，用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (70:30) 進行沖提，以得到黃色固體狀 3-((1*R*)-1-(9-(5-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺（311.4 mg，0.26 mmol，產率 45.1%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1188.5 $[M+H]^+$

【1307】步驟 3：3-((*R*)-1-(9-((*S*)-5-胺基-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-胺及 3-((*R*)-1-(9-((*R*)-5-胺基-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-胺

假設



假設

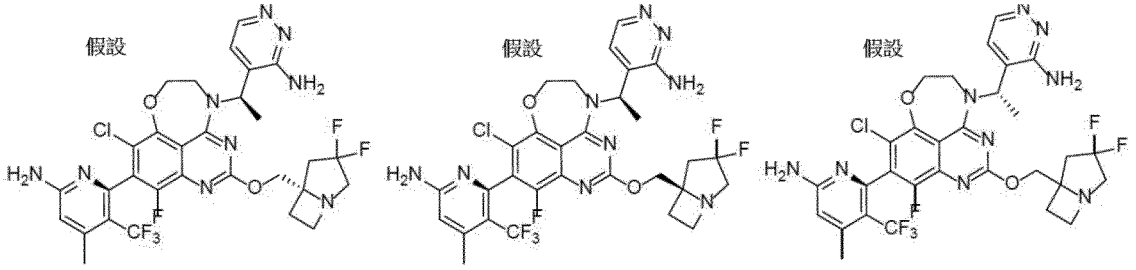


【1308】將 3-((1*R*)-1-(9-(5-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺 (300.0 mg, 0.25 mmol) 於三氟乙酸 (5 mL) 及三氟甲磺酸 (0.5 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋並用碳酸氫鈉飽和溶液調節至 pH > 7，用二氯甲烷萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (1:1) 進行沖提，以得到產物。藉由製備型 HPLC 進一步純化該產物，其中使用以下條件：管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 41% 增加至 66%，保持 66% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8.6；運行次數：0，以得到 3-((*R*)-1-(9-((*S*)-5-胺基-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-胺（20.4 mg，0.02 mmol，產率 11.4%）及 3-((*R*)-1-(9-((*R*)-5-胺基-4-氟-3-甲基-2-(三氟甲基)苯基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-胺（24.3 mg，0.03 mmol，產率 13.6%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 708.2 $[M+H]^+$

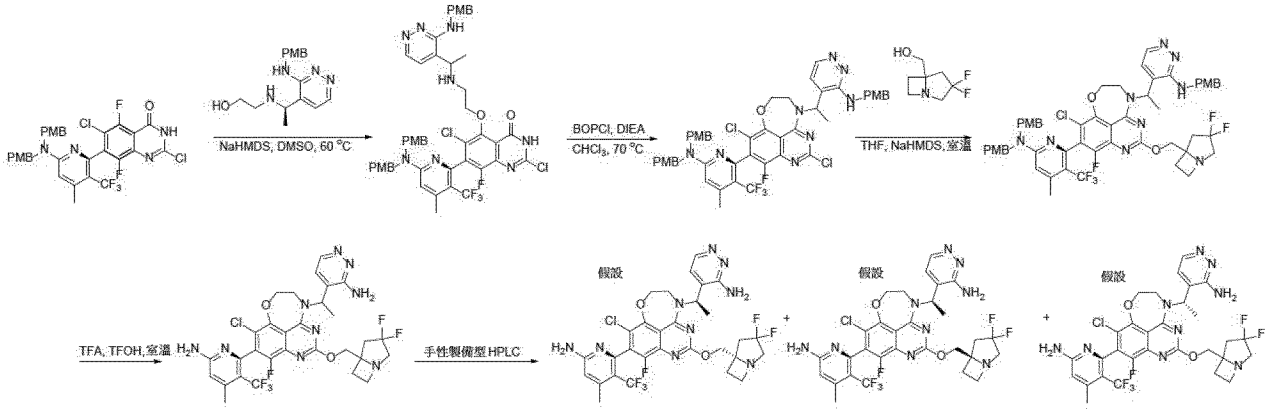
【1309】 **實例 76a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.96 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.65 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.27 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.74 (s, 2H), 5.27 (d, J = 54.4 Hz, 1H), 4.51 – 4.39 (m, 1H), 4.31 – 4.19 (m, 1H), 4.08 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 3.73 – 3.60 (m, 1H), 3.43 – 3.32 (m, 1H), 3.16 – 3.08 (m, 2H), 3.04 – 2.90 (m, 1H), 2.88 – 2.74 (m, 1H), 2.40 – 2.23 (m, 3H), 2.23 – 1.97 (m, 3H), 1.90 – 1.71 (m, 3H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 708.2 $[M+H]^+$

【1310】 **實例 76b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.95 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.65 (q, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.28 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.77 (s, 2H), 5.31 (d, J = 54.1 Hz, 1H), 4.59 – 4.42 (m, 1H), 4.34 – 4.22 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.76 – 3.57 (m, 1H), 3.50 – 3.35 (m, 1H), 3.24 – 3.00 (m, 3H), 2.88 (s, 1H), 2.42 – 2.27 (m, 3H), 2.26 – 2.14 (m, 1H), 2.14 – 1.98 (m, 2H), 1.90 – 1.72 (m, 3H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 708.2 $[M+H]^+$

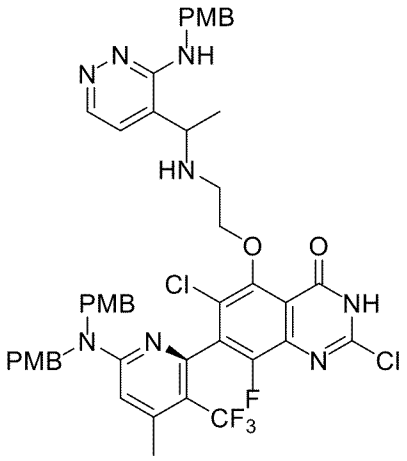
【1311】 **實例 77a 及 77b 及 77c 及 77d**：4-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嗒啡-3-胺及 4-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*R*)-3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嗒啡-3-胺及 4-((1*S*)-1-((9*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-((3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嗒啡-3-胺



【1312】 合成路線



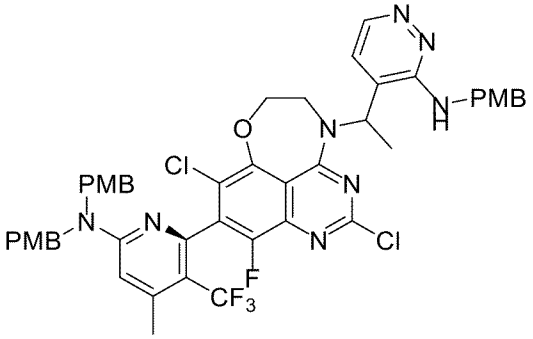
【1313】 步驟 1：(7*R*)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-8-氟-5-(2-((1-(3-((4-甲氧基苄基)胺基)嗒吡-4-基)乙基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



【1314】 類似於一般程序 A 中所述。在氮氣下，將雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（13.5 mL，13.52 mmol，1 M，於四氫呋喃中）添加至 (*R*)-2-((1-(3-((4-甲氧基苄基)胺基)嗒吡-4-基)乙基)胺基)乙-1-醇 (1.36 g, 2.57 mmol) 於二甲基亞碸 (10 mL) 中之溶液中，並於 60°C 下攪拌 20 分鐘。然後將反應混合物添加至 (*R*)-7-(6-(雙

(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-5,8-二氟喹唑啉-4(3*H*)-酮 (3.00 g, 1.43 mmol) 於二甲基亞碸 (20 mL) 中之溶液中，並於 60°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅，用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用水洗滌，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。殘餘物藉由反相層析直接純化，條件如下：管柱，C18 矽膠；移動相，A：水，B：乙腈，B%（於 15 分鐘內由 45% 增加至 50%）；偵測器，UV 254 nm，以得到黃色固體狀 (7*R*)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-8-氟-5-(2-((1-(3-((4-甲氧基苄基)胺基)嗒啡-4-基)乙基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（3.00 g，3.16 mmol，產率 70.2%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：947.3 $[M+H]^+$

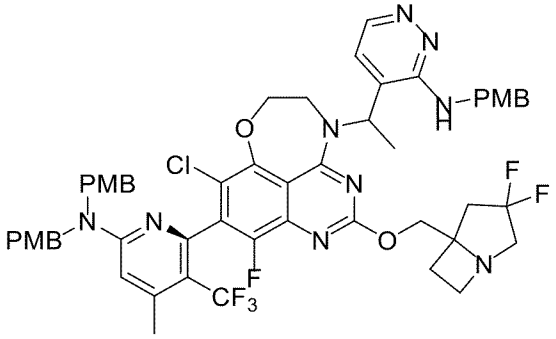
【1315】 步驟 2：4-(1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嗒啡-3-胺



【1316】 類似於一般程序 B 中所述。將 (7*R*)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-8-氟-5-(2-((1-(3-((4-甲氧基苄基)胺基)嗒啡-4-基)乙基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (2.80 g, 2.95 mmol), *N*,*N*-二異丙基乙胺 (1.90 g, 14.73 mmol) 及雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (1.10 g, 4.42 mmol) 於氯仿 (30 mL) 中之溶液於 70°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (95:5) 進行沖提，以得

到棕色固體狀 4-(1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嗒啡-3-胺（1.90 g，2.04 mmol，產率 69.2%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：929.3 $[M+H]^+$

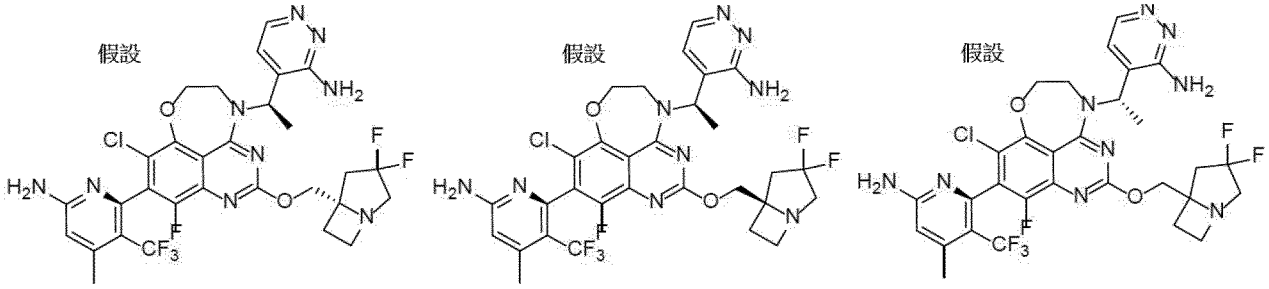
【1317】 步驟 3：4-(1-(9-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-((3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嗒啡-3-胺



【1318】 在氮氣下，將雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（2.15 mL，2.15 mmol，1 M，於四氫呋喃中）添加至 (3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲醇 (263.2 mg, 1.61 mmol) 於四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液中，並於 25°C 下攪拌 20 分鐘。然後將反應混合物添加至 4-(1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嗒啡-3-胺 (500.0 mg, 0.54 mmol) 於四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液中，並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅，用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (95:5) 進行沖提，以得到黃色固體狀 4-(1-(9-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-((3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-

[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嗒啡-3-胺(160.3 mg，0.15 mmol，產率 28.2%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：1056.4 $[M+H]^+$

【1319】 步驟 4：4-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嗒啡-3-胺及 4-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*R*)-3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嗒啡-3-胺及 4-((1*S*)-1-((9*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-((3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嗒啡-3-胺



【1320】 將 4-(1-(9-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-((3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嗒啡-3-胺 (150.0 mg, 0.14 mmol) 於三氟乙酸 (5 mL) 及三氟甲磺酸 (0.5 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋並用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH > 7，用二氯甲烷萃取並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (8:1) 進行沖提，以得到產物。藉由製備型 HPLC 進一步純化該產物，其中使用以下條件：管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L

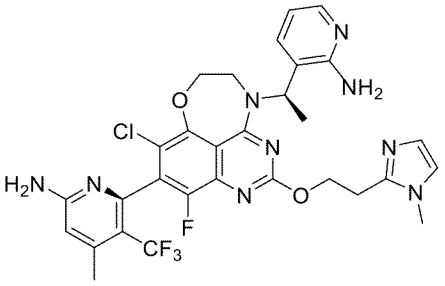
NH_4HCO_3)，移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 24% 增加至 50%，保持 50% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：7.98，以得到兩種非鏡像異構物。藉由製備型手性 HPLC 分離非鏡像異構物（較快之峰），其中使用以下條件：管柱：CHIRALPAK IE，2 × 25 cm，5 μm；移動相 A：Hex: DCM=3:1 (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC，移動相 B：IPA--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：26 分鐘內 40% B 至 40% B；波長：220/254 nm；RT1(min)：18.69；RT2(min)：23.25；樣品溶劑：EtOH--HPLC，以得到 4-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嗒啡-3-胺（3.6 mg，0.0052 mmol，產率 3.6%）及 4-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*R*)-3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嗒啡-3-胺（4.1 mg，0.0059 mmol，產率 4.1%）。以 4-((1*S*)-1-((9*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-((3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嗒啡-3-胺（3.6 mg，0.0052 mmol，產率 3.6%）的形式提交非鏡像異構物（較慢之峰）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：696.2 $[M+H]^+$

【1321】**實例 77a：**^{1}H NMR（300 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 8.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.42 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.68 – 4.51 (m, 1H), 4.48 – 4.25 (m, 3H), 3.95 – 3.77 (m, 2H), 3.74 – 3.53 (m, 1H), 3.50 – 3.37 (m, 1H), 3.27 – 2.95 (m, 2H), 2.84 – 2.52 (m, 3H), 2.51 – 2.25 (m, 4H), 1.72 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：696.2 $[M+H]^+$ CHIRALPAK IE-3，4.6 × 50 mm，3 μm；於 254 nm 下偵測；(Hex:DCM=3:1)(0.1% DEA):IPA=60:40；流速：1 mL/min；滯留時間：3.476 分鐘（較快之峰）

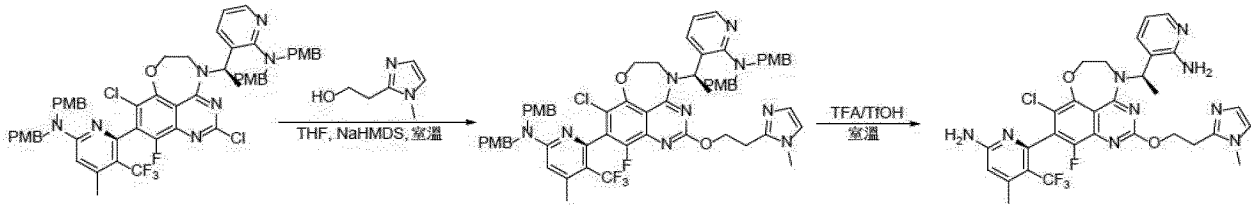
【1322】 **實例 77b**：^{1}H NMR（300 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 8.54 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.42 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.64 – 4.49 (m, 2H), 4.49 – 4.28 (m, 2H), 3.91 – 3.53 (m, 3H), 3.53 – 3.36 (m, 1H), 3.24 – 3.05 (m, 2H), 2.73 – 2.51 (m, 3H), 2.50 – 2.34 (m, 4H), 1.72 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：696.2 $[M+H]^+$ CHIRALPAK IE-3，4.6 × 50 mm，3 μm；於 254 nm 下偵測；(Hex:DCM=3:1)(0.1% DEA):IPA=60:40；流速：1 mL/min；滯留時間：4.579 分鐘（較慢之峰）

【1323】 **實例 77c**：^{1}H NMR（300 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 8.54 (dd, J = 4.9, 2.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 4.9, 2.3 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.44 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.64 – 4.36 (m, 4H), 3.94 – 3.79 (m, 1H), 3.80 – 3.66 (m, 1H), 3.66 – 3.51 (m, 1H), 3.49 – 3.36 (m, 1H), 3.27 – 3.09 (m, 2H), 2.78 – 2.49 (m, 3H), 2.50 – 2.24 (m, 4H), 1.72 (d, J = 7.0, 1.3 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 696.2 $[M+H]^+$

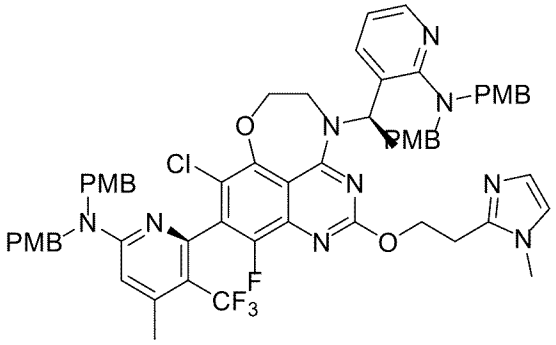
【1324】 **實例 78**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1325】 合成路線

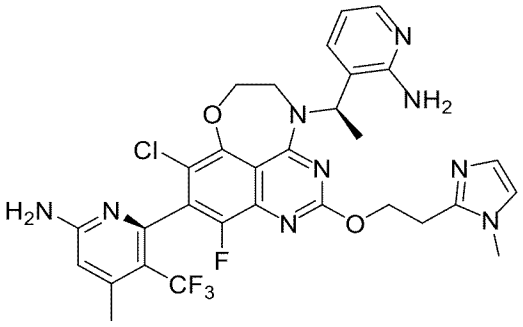


【1326】 步驟 1：(*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1327】 在氮氣下，於 0°C 下向 2-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇 (84.2 mg, 0.52 mmol) 於四氫呋喃 (2 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（1.29 mL，1.29 mmol，1 M，於四氫呋喃中），並於 25°C 下攪拌 1 小時。在氮氣下，於 25°C 下將反應混合物添加至 (*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (400.0 mg, 0.43 mmol) 於四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液中，並於 25°C 下攪拌 5 小時。完成後，將反應用氯化銨飽和溶液淬滅，在真空下濃縮，用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/乙酸乙酯 (7:3) 進行沖提，以得到 (*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（250.3 mg，0.22 mmol，產率 51.2%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1138.4 $[M+H]^+$

【1328】 步驟 2：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

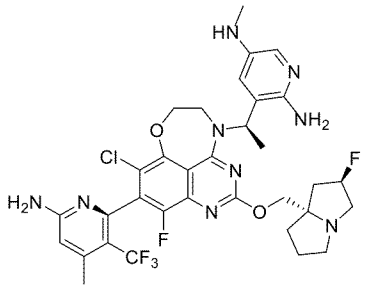


【1329】將 (*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (230.0 mg, 0.20 mmol) 於三氟乙酸 (5 mL) 及三氟甲磺酸 (0.5 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋並用碳酸氫鈉飽和溶液調節至 pH > 7，用二氯甲烷萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (8:1) 進行沖提，以得到產物。藉由製備型 HPLC 進一步純化該產物，其中使用以下條件：管柱：XBridge Shield RP18 OBD 管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 34% 增加至 50%，保持 50% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：9，以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（13.7 mg，0.02 mmol，產率 10.3%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 658.1 $[M+H]^+$

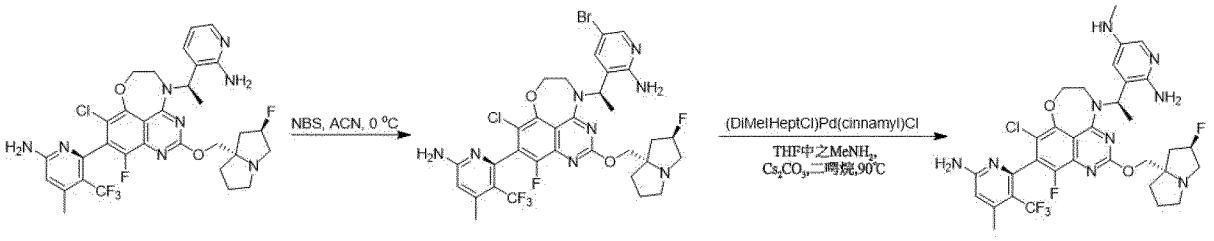
【1330】**實例 78**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.67 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.24 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.66 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.52 – 4.34 (m, 1H), 4.34 – 4.15 (m, 1H), 3.62

(s, 4H), 3.47 – 3.36 (m, 1H), 3.13 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.36 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, m/z): 658.1 $[M+H]^+$

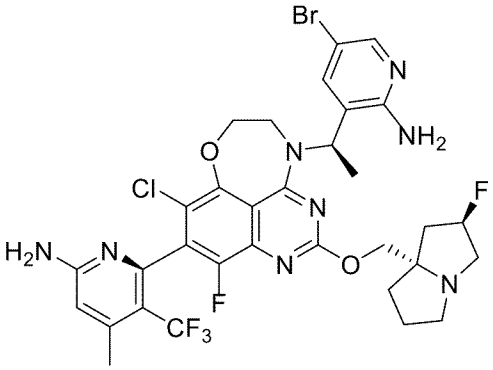
【1331】 **實例 79**：3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-N^5-甲基吡啶-2,5-二胺



【1332】 合成路線



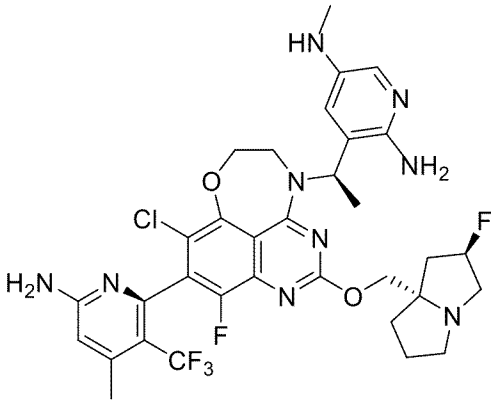
【1333】 步驟 1：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基-5-溴吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1334】 向 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基

[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (300.0 mg, 0.43 mmol) 於乙腈 (5 mL) 中之溶液中添加 *N*-溴琥珀醯亞胺 (69.5 mg, 0.39 mmol)，並於 0°C 下攪拌 0.5 小時。完成後，將所得溶液用飽和亞硫酸鈉溶液淬滅，用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (1:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基-5-溴吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（160.0 mg，0.19 mmol，產率 45.5%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 769.1 $[M+H]^+$。

【1335】 步驟 2：3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-N^5-甲基吡啶-2,5-二胺

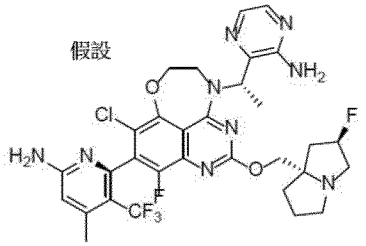


【1336】 在氮氣下，將 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基-5-溴吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (150.0 mg, 0.19 mmol)、碳酸銫 (126.9 mg, 0.39 mmol) 及 (dimeiheptcl)pd(桂醯基)cl (22.6 mg, 0.02 mmol) 於 1,4-二噁烷 (5 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 0.5 小時。然後添加甲胺（0.26 mL，0.97 mmol，1 M，於四氫呋喃中），並於 90°C 下攪拌 3 小時。完成

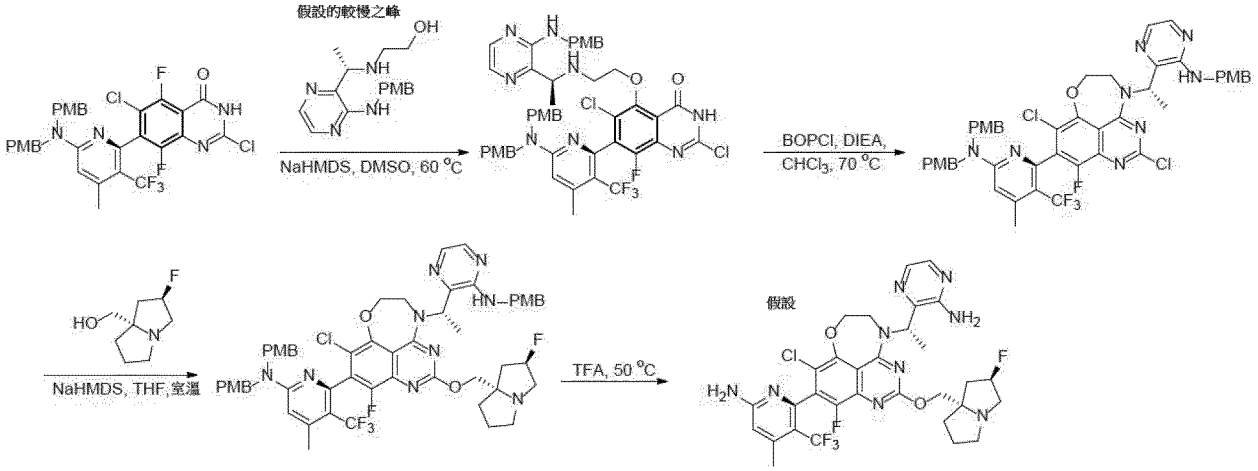
後，將所得溶液在真空下濃縮，用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (7:1) 進行沖提，以得到 3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*5-甲基吡啶-2,5-二胺。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：8 分鐘內 30% B 至 54% B；波長：254/220 nm；RT1：8 分鐘，以得到 3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-N^5-甲基吡啶-2,5-二胺（11.0 mg，0.02 mmol，產率 7.8%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 720.2 $[M+H]^+$。

【1337】 **實例 79**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.24 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 54.5 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.50 – 4.34 (m, 1H), 4.32 – 4.18 (m, 1H), 4.18 – 3.95 (m, 2H), 3.72 – 3.55 (m, 1H), 3.20 – 3.02 (m, 3H), 3.00 (s, 1H), 2.91 – 2.77 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.46 – 2.29 (m, 3H), 2.28 – 2.10 (m, 1H), 2.12 – 1.96 (m, 2H), 1.94 – 1.70 (m, 3H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 720.2 $[M+H]^+$。

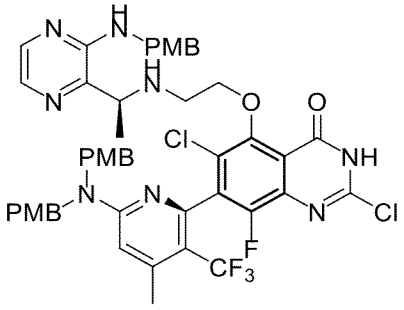
【1338】 **實例 80**：3-((*S*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺



【1339】合成路線



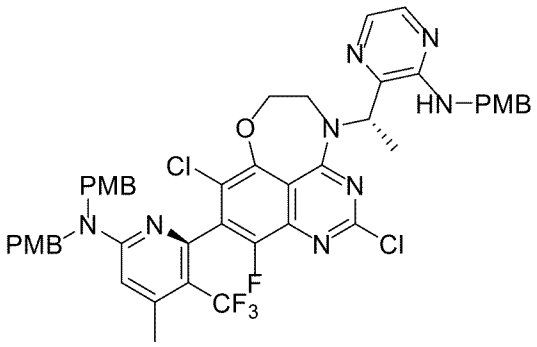
【1340】步驟 1：7-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-8-氟-5-(2-(((*S*)-1-(3-((4-甲氧基苄基)胺基)吡咔-2-基)乙基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



【1341】類似於一般程序 A 中所述。在氮氣下，於 0°C 下向 (*S*)-2-((1-(3-((4-甲氧基苄基)胺基)吡咔-2-基)乙基)胺基)乙-1-醇 (272.6 mg, 0.90 mmol) 於二甲基亞碸 (5 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（2.25 mL，2.25 mmol，1 M，於四氫呋喃中），並於 25°C 下攪拌 0.5 小時。然後添加二甲基亞碸 (5 mL) 中之 (*R*)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-5,8-二氟喹唑啉-4(3*H*)-酮 (500.0 mg, 0.75 mmol)，並於 60°C 下攪拌 1 小時。完成

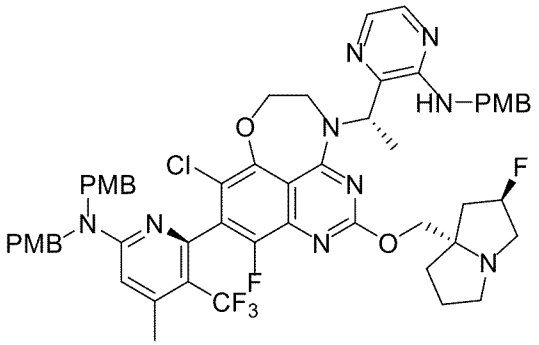
後，將所得溶液用飽和氯化銨溶液淬滅，用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用水洗滌，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，以得到黑色固體狀 7-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-8-氟-5-(2-(((*S*)-1-(3-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啉-2-基)乙基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（1.0 g，粗製）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：947.3 $[M+H]^+$。

【1342】 步驟 2：3-((*S*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺



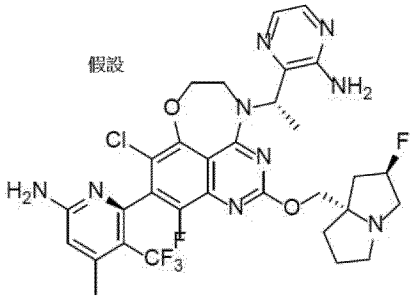
【1343】 類似於一般程序 B 中所述。將 7-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-8-氟-5-(2-(((*S*)-1-(3-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啉-2-基)乙基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（900.0 mg，粗製）、雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (157.1 mg, 0.62 mmol) 及 *N,N*-二異丙基乙胺 (612.8 mg, 4.75 mmol) 於氯仿 (9 mL) 中之溶液於 70°C 下攪拌 1 小時。完成後，將所得溶液用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (8:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 3-((*S*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺（450.0 mg，0.38 mmol，產率 81.5%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：929.3 $[M+H]^+$。

【1344】步驟 3：3-((*S*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺



【1345】在氮氣下，將雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（1.94 mL，1.94 mmol，1 M，於四氫呋喃中）添加至 ((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇 (269.6 mg, 1.69 mmol) 於四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液中，並於 25°C 下攪拌 0.5 小時。然後添加 3-((*S*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺 (450.0 mg, 0.38 mmol) 於四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液，並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將所得溶液用飽和氯化銨溶液淬滅，用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (8:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 3-((*S*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺（140.0 mg，0.09 mmol，產率 19.2%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：1052.4 $[M+H]^+$。

【1346】 步驟 4：3-((*S*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺

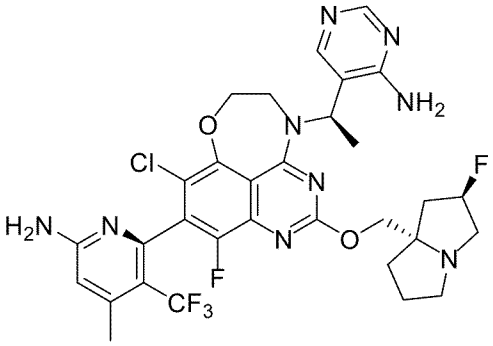


【1347】 將 3-((*S*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺 (140.0 mg, 0.09 mmol) 於 2,2,2-三氟乙酸 (2 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 36 小時。完成後，將所得溶液用二氯甲烷稀釋，並用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH > 7，用二氯甲烷萃取並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下產物濃縮，以得到產物。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：XSelect CSH Fluoro Phenyl，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：9 分鐘內 44% B 至 69% B；波長：254/220 nm；RT1：7.63 分鐘，以得到 3-((*S*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺（19.4 mg，0.03 mmol，產率 21.1%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 692.2 $[M+H]^+$。

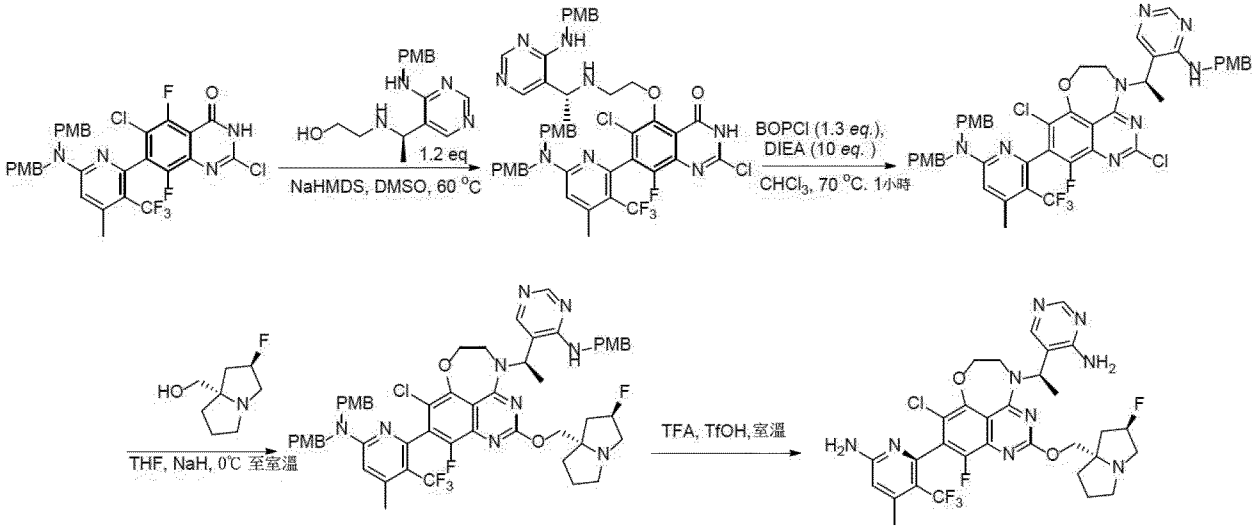
【1348】 **實例 80**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*)) δ 7.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.49 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 6.26 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 54.6 Hz, 1H), 4.72 – 4.55 (m, 1H), 4.45 – 4.33 (m, 1H), 4.13 (d,

J = 10.4 Hz, 1H), 4.02 – 3.83 (m, 2H), 3.72 – 3.57 (m, 1H), 3.21 – 2.93 (m, 3H), 2.90 – 2.72 (m, 1H), 2.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.13 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.08 – 1.90 (m, 2H), 1.90 – 1.68 (m, 3H), 1.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 692.2 $[M+H]^+$。

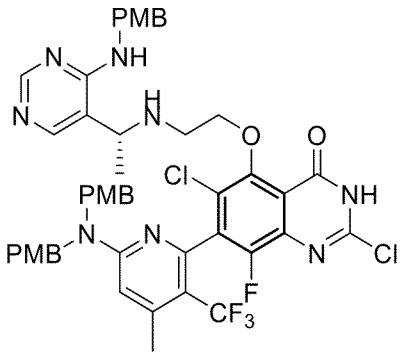
【1349】 **實例 81**：5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺



【1350】 合成路線

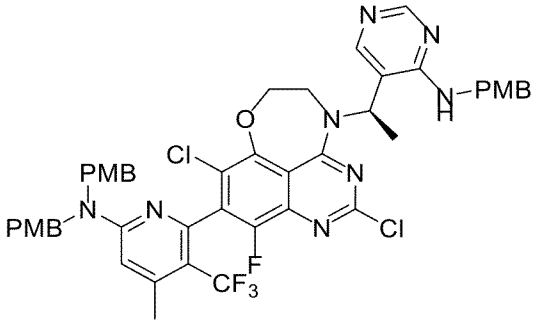


【1351】 步驟 1：7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-8-氟-5-(2-(((*R*)-1-(4-((4-甲氧基苄基)胺基)嘧啶-5-基)乙基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



【1352】類似於一般程序 A 中所述。在氮氣下，向 2-[[(1*R*)-1-[4-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]嘧啶-5-基]乙基]胺基]乙醇 (11.49 g, 38.02 mmol) 於二甲基亞碸 (230 mL) 中之混合物中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（103.69 mL，103.69 mmol，1 M，於四氫呋喃中），並將混合物於室溫下攪拌 10 分鐘。將混合物轉移至 7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2,6-二氯-5,8-二氟-3*H*-喹唑啉-4-酮 (23.00 g, 34.56 mmol) 於二甲基亞碸 (230 mL) 中之溶液中，並於 60°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。將粗產物不經純化即用於下一步驟。LCMS (ESI, m/z): 947.3 $[M+H]^+$.

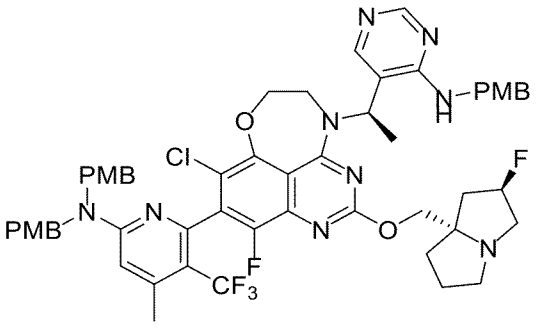
【1353】步驟 2：5-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺



【1354】類似於一般程序 B 中所述。將 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-8-氟-5-(2-(((*R*)-1-(4-((4-甲氧基苄基)胺基)嘧

啶-5-基)乙基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (34.00 g, 35.87 mmol)、雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (13.60 g, 53.42 mmol) 及 *N*,*N*-二異丙基乙胺 (23.12 g, 178.89 mmol) 於氯仿 (350 mL) 中之混合物於 70°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用水稀釋，並用二氯甲烷萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (95:5) 進行沖提，以得到黃色固體狀 5-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺（25 g，18.28 mmol，產率 51%）。LCMS (ESI, m/z): 929.3 $[M+H]^+$.

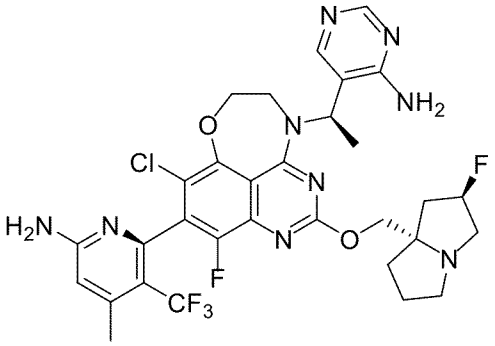
【1355】 步驟 3：5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺



【1356】 向 [(2*R*,8*S*)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯啡-8-基]甲醇 (2.05 g, 12.91 mmol) 於四氫呋喃 (40 mL) 中之混合物中添加氫化鈉（688.3 mg，17.21 mmol，60%，分散於礦物油中），並將混合物於 0°C 下攪拌 10 分鐘。然後添加四氫呋喃 (5 mL) 中之 5-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺 (4.00 g, 4.30 mmol)，並於室溫下攪拌 1 小時。將反應用

1 M 鹽酸淬滅。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。將粗產物不經純化即用於下一步驟。LCMS (ESI, m/z): 1052.4 $[M+H]^+$.

【1357】 步驟 4：5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺

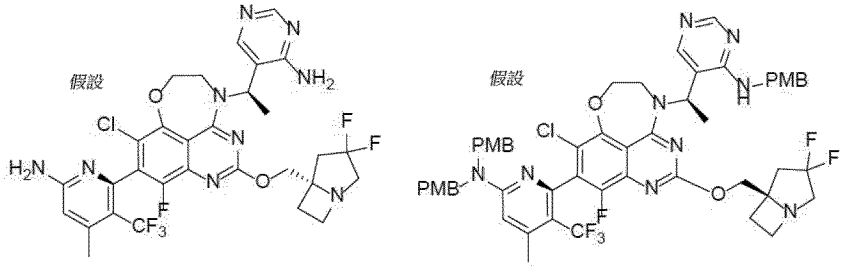


【1358】 將 5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啉-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺 (5.00 g, 4.75 mmol) 於三氟乙酸 (150 mL) 及三氟甲磺酸 (15 mL) 中之混合物於室溫下攪拌 16 小時。完成後，在真空下去除溶劑。將所得溶液用二氯甲烷稀釋，並將 PH 用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 7。將所得溶液用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由逆相層析法（乙腈/0.1% NH_4HCO_3 水溶液）純化所得殘餘物，以得到粗產物。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 28% 增加至 48%，保持 48% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8.38，以得到 5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧

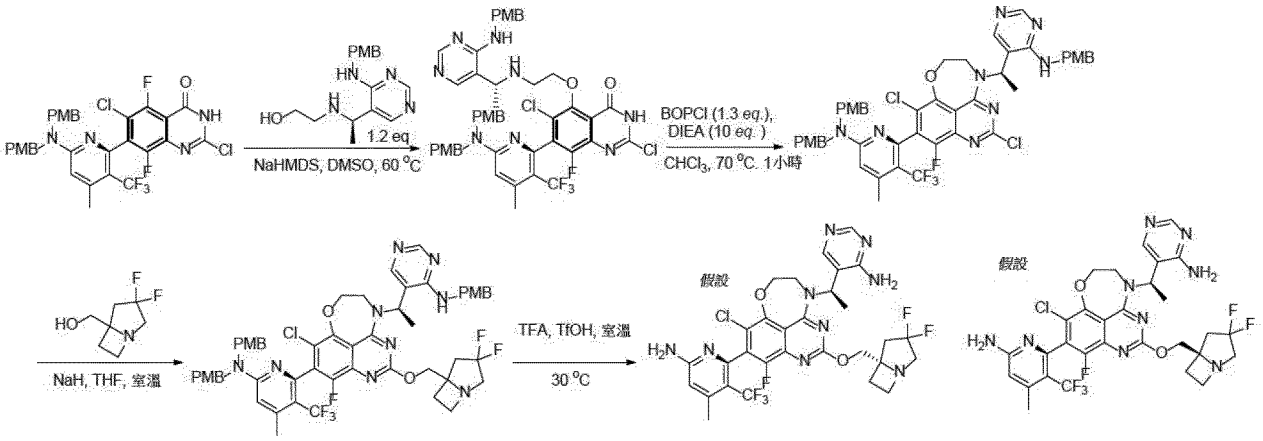
氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺(494.4 mg，0.7144 mmol，產率 15%)。LCMS (ESI, m/z)：692.2 $[M+H]^+$。

【1359】 **實例 81**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.37 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.80 (s, 4H), 6.46 (s, 1H), 6.15 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 54.7 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 12.0, 6.6 Hz, 1H), 4.05 (dd, 2H), 3.71 (dd, J = 15.6, 6.8 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 15.4, 6.2 Hz, 1H), 3.18 – 3.02 (m, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.90 – 2.73 (m, 1H), 2.35 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 2.09 – 1.90 (m, 2H), 1.88 – 1.67 (m, 3H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

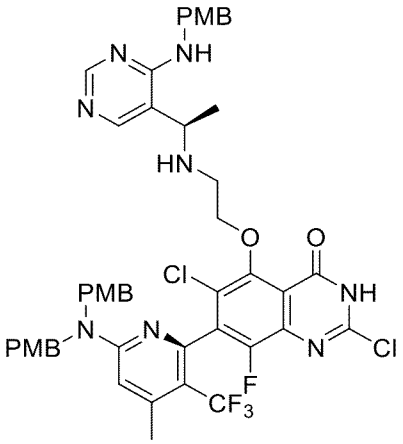
【1360】 **實例 82a 及 82b**：5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺及 5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*R*)-3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺



【1361】 合成路線

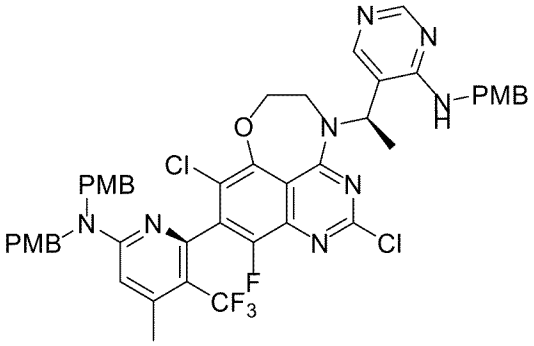


【1362】 步驟 1：(*R*)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-8-氟-5-(2-(((*R*)-1-(4-((4-甲氧基苄基)胺基)嘧啶-5-基)乙基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



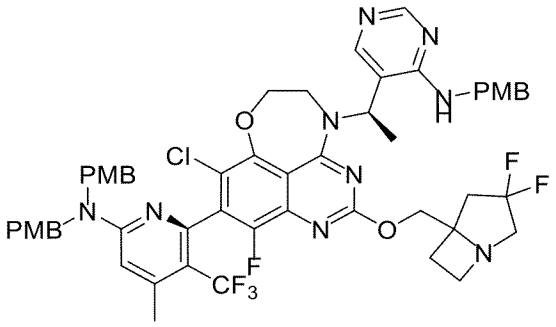
【1363】 類似於一般程序 A 中所述。在氮氣下，向 2-[[(1*R*)-1-[4-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]嘧啶-5-基]乙基]胺基]乙醇 (550.0 mg, 1.82 mmol) 於二甲基亞碸 (11 mL) 添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（4.96 mL，4.96 mmol，1 M，於四氫呋喃中），將混合物於室溫下攪拌 10 分鐘。將混合物添加至於二甲基亞碸 (11 mL) 中之 7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2,6-二氯-5,8-二氟-3*H*-喹唑啉-4-酮 (1.10 g, 1.65 mmol) 中，並於 60°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。將粗產物直接使用而不經進一步純化。LCMS (ESI, m/z): 947.3 $[M+H]^+$.

【1364】 步驟 2：5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呯基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺



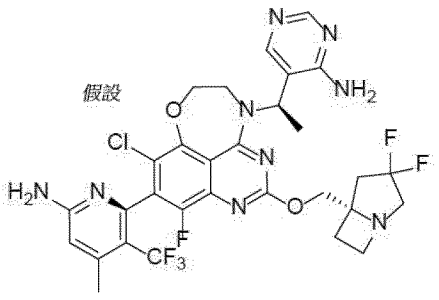
【1365】 類似於一般程序 B 中所述。將 (*R*)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-8-氟-5-(2-(((*R*)-1-(4-((4-甲氧基苄基)胺基)嘧啶-5-基)乙基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (2.30 g, 2.43 mmol)、雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (920.0 mg, 3.61 mmol) 及 *N*,*N*-二異丙基乙胺 (1.56 g, 12.1 mmol) 於氯仿 (30 mL) 中之混合物於 70°C 下攪拌 1 小時。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/乙酸乙酯 (63:37) 進行沖提，以得到黃色固體狀 5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呯基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺（1.00 g，1.07 mmol，產率 44.3%）。LCMS (ESI, m/z): 929.3 $[M+H]^+$.

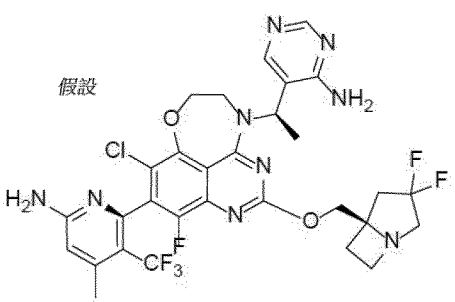
【1366】 步驟 3：5-((1*R*)-1-((9*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-((3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呯基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺



【1367】在氮氣下，向 (3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲醇 (526.4 mg, 3.23 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（172.0 mg，4.30 mmol，60%，分散於礦物油中），將混合物於 25°C 下攪拌 0.5 小時。然後添加 5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺 (1.00 g, 1.08 mmol)，並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。將粗產物不經純化即用於下一步驟。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1056.4 $[M+H]^+$。

【1368】步驟 4：5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺及 5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*R*)-3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺





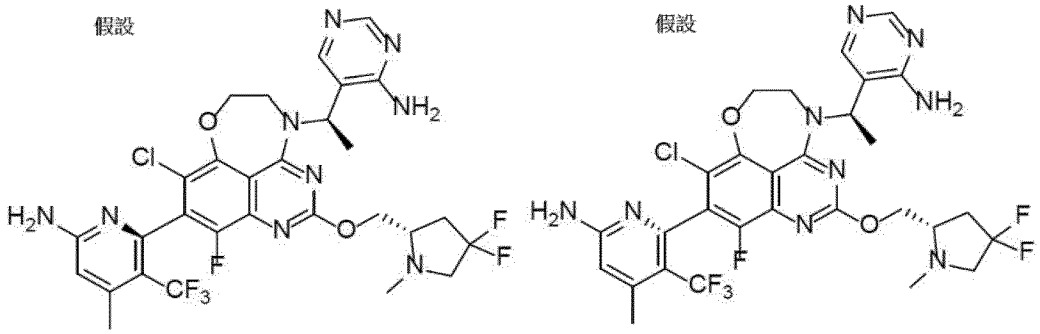
【1369】將 5-((1*R*)-1-((9*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-((3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺（1.1 g，粗製）於三氟乙酸 (20 mL) 及三氟甲磺酸 (2 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 40 小時。完成後，在真空下去除溶劑。將所得溶液用二氯甲烷稀釋，並將 PH 用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 7。將所得溶液用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由逆相層析法（乙腈/0.1% NH_4HCO_3 水溶液）純化所得殘餘物，以得到粗產物。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：XSelect CSH Fluoro Phenyl，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (0.1% FA)，移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：B 於 11 分鐘內由 5% 增加至 13%；254/220 nm；RT1：9.6 分鐘，以得到 產物。藉由製備型手性 HPLC 進一步純化該產物，其中使用以下條件：管柱：CHIRALPAK ID，2*25 cm, 5 μm；移動相 A：Hex: DCM=3: 1(0.5% 2M NH3-MeOH)--HPLC，移動相 B：IPA--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：25 分鐘內 20% B 至 20% B；波長：220/254 nm；RT1(min)：7.996；RT2(min)：17.538；樣品溶劑：EtOH--HPLC；進樣體積：0.6 mL；運行次數：6，以得到 5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺（34.6 mg，0.05 mmol，產率 4.8%）及 5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*R*)-3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺（36.3 mg，0.05 mmol，產率 5%）。標題化合物之立體化學是任意指定的。

【1370】**實例 82a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.39 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 6.81 (s, 4H), 6.48 (s, 1H), 6.18 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.56 – 4.43 (m, 1H), 4.39

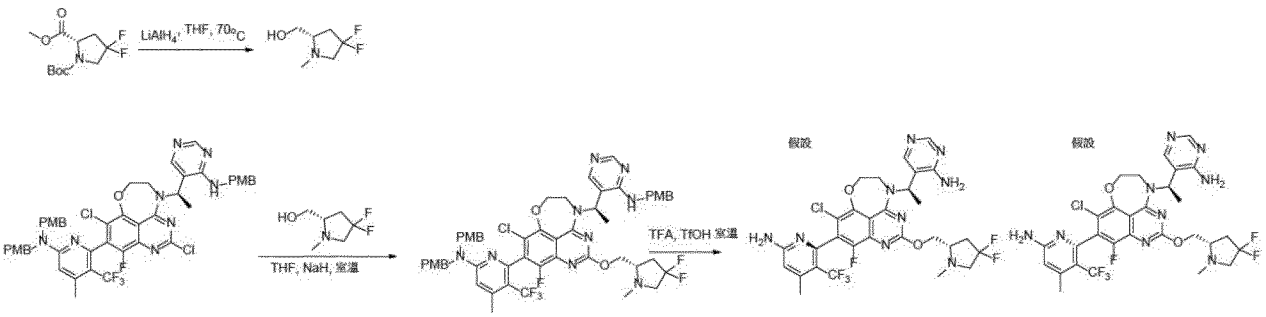
– 4.25 (m, 3H), 3.73 (dd, *J* = 15.2, 7.0 Hz, 1H), 3.61 – 3.44 (m, 2H), 3.27 – 3.04 (m, 3H), 2.88 – 2.58 (m, 1H), 2.48 – 2.20 (m, 6H), 1.61 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：696.1 $[M+H]^+$，流速：1.0 mL/min 手性 HPLC：管柱：CHIRALPAK ID-3，4.6 × 50 mm，3 μm；於 254 nm 下偵測；(Hex:DCM=3:1)(0.1% DEA):IPA=80:20；流速：1 mL/min；滯留時間：1.889 分鐘（較快之峰）

【1371】 **實例 82b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.39 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.17 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.58 – 4.42 (m, 1H), 4.44 – 4.25 (m, 3H), 3.73 (dd, *J* = 15.8, 6.6 Hz, 1H), 3.60 – 3.43 (m, 2H), 3.27 – 3.02 (m, 3H), 2.73 – 2.54 (m, 1H), 2.48 – 2.23 (m, 6H), 1.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：696.1 $[M+H]^+$，流速：1.0 mL/min 手性 HPLC：管柱：CHIRALPAK ID-3，4.6 × 50 mm，3 μm；於 254 nm 下偵測；(Hex:DCM=3:1)(0.1% DEA):IPA=80:20；流速：1 mL/min；滯留時間：2.887 分鐘（較慢之峰）

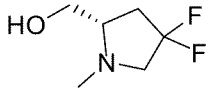
【1372】 **實例 83a 及 83b**：5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺及 5-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-*基*)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-*基*)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-*基*)乙基)嘧啶-4-胺



【1373】 合成路線

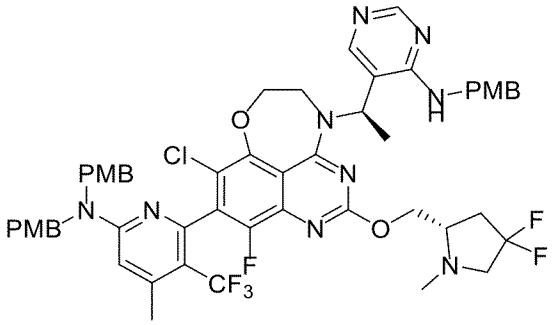


【1374】 步驟 1：(*S*)-(4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇



【1375】 向 (*S*)-4,4-二氟吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(三級-丁基)-2-甲酯 (5.00 g, 18.85 mmol) 於四氫呋喃 (50 mL) 中之溶液添加鋁氫化鋰 (2.15 g, 56.68 mmol)，將混合物於 70°C 下攪拌 1 小時。完成後，用十水硫酸鈉淬滅反應。濾除固體。過濾後，在減壓下濃縮濾液。將粗產物不經純化即用於下一步驟。LC-MS：(ESI, m/z)：152.1 $[M+H]^+$

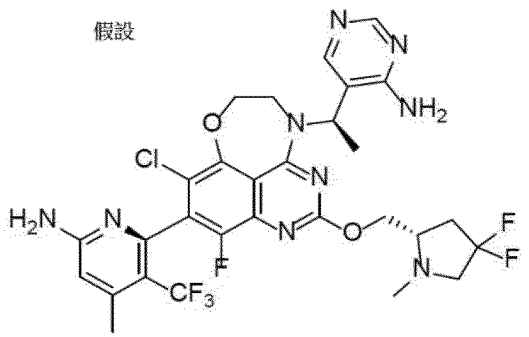
【1376】 步驟 2：5-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺

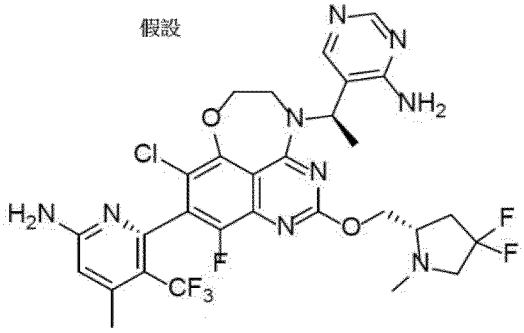


【1377】 向 [(2S)-4,4-二氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲醇 (650.0 mg, 4.3 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（215.0 mg，5.38 mmol，60%，分散於礦物油中），將混合物於 0°C 下攪拌 10 分鐘。然後添加 5-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-

[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺 (1.00 g, 1.08 mmol)，並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將所得溶液用飽和氯化銨溶液淬滅，並用乙酸乙酯萃取。然後合併有機層，以鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將粗產物不經純化即用於下一步驟。LC-MS：(ESI, m/z)：1044.4 $[M+H]^+$

【1378】 步驟 3：5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺及 5-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-*基*)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-*基*)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-*基*)乙基)嘧啶-4-胺





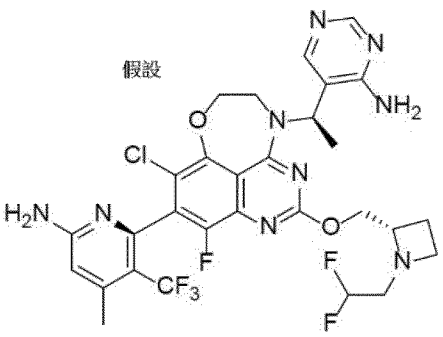
【1379】 將 5-((1*R*)-1-(9-(6-(*雙*(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-*基*)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺 (1.60 g, 1.53 mmol) 於三氟乙酸 (16 mL) 及三氟甲磺酸 (1.6 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 16 小時。完成後，在真空下去除溶劑。將所得溶液用二氯甲烷稀釋，並將 PH 用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 7。將所得溶液用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 31 %

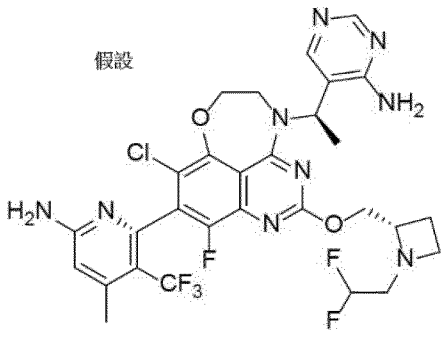
增加至 56 %，保持 56 % B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8.7，以得到 5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺（60.6 mg，0.09 mmol，產率 5.7%）及 5-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-*基*)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-*基*)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-*基*)乙基)嘧啶-4-胺（64.8 mg，0.09 mmol，產率 5.8%）。

【1380】 **實例 83a**：LC-MS：(ESI, *m/z*)：684.2 $[M+H]^+$，^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.39 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.15 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.57 – 4.40 (m, 2H), 4.40 – 4.28 (m, 2H), 3.72 (dd, *J* = 15.8, 6.1 Hz, 1H), 3.55 – 3.35 (m, 2H), 3.07 – 2.88 (m, 1H), 2.78 – 2.54 (m, 2H), 2.43 – 2.31 (m, 6H), 2.30 – 2.10 (m, 1H), 1.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

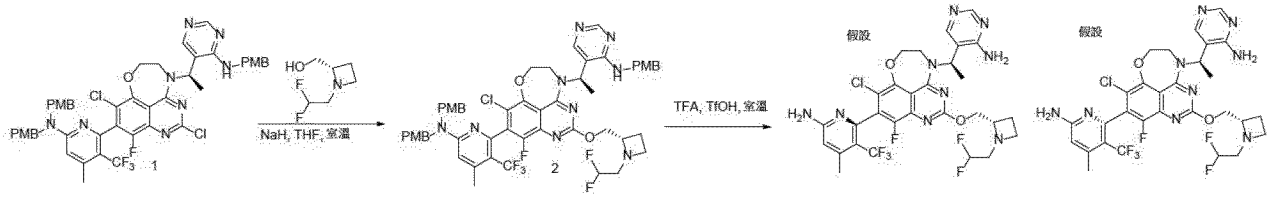
【1381】 **實例 83b**：LC-MS：(ESI, *m/z*)：684.1 $[M+H]^+$，^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.38 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.81 (s, 4H), 6.48 (s, 1H), 6.18 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.63 – 4.50 (m, 1H), 4.46 – 4.29 (m, 3H), 3.79 (dd, *J* = 15.6, 6.3 Hz, 1H), 3.60 – 3.33 (m, 2H), 3.07 – 2.86 (m, 1H), 2.76 – 2.54 (m, 2H), 2.42 – 2.32 (m, 6H), 2.30 – 2.09 (m, 1H), 1.63 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

【1382】 **實例 84a 及 84b**：5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)四氫吖唉-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺及 5-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)四氫吖唉-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺

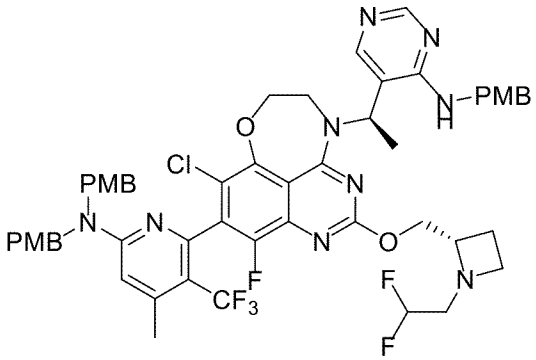




【1383】合成路線



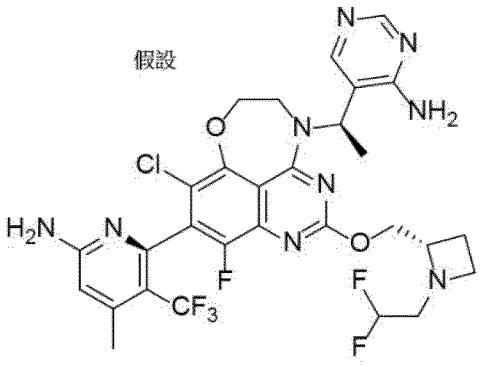
【1384】步驟 1：5-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)四氫吖唉-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺

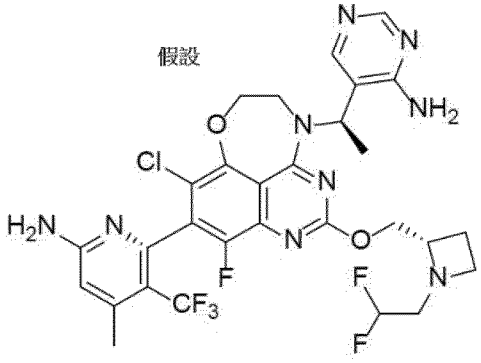


【1385】向 [(2*S*)-1-(2,2-二氟乙基)四氫吖唉-2-基]甲醇 (366.9 mg, 2.43 mmol) 於四氫呋喃 (8 mL) 添加氫化鈉（87.4 mg，3.64 mmol，60%，分散於礦物油中），將混合物於 0°C 下攪拌 5 分鐘。然後添加 5-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺 (566.0 mg, 0.61 mmol)，並於 25°C 下攪拌 10 小時 。完成後，將溶劑用稀鹽酸淬滅，並用乙酸乙

酯萃取。將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。粗產物不經純化即直接用於下一步驟。LC-MS：(ESI, *m/z*):1044.3[M+H]$^+$

【1386】 步驟 2：5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)四氫吖唉-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺及 5-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)四氫吖唉-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺





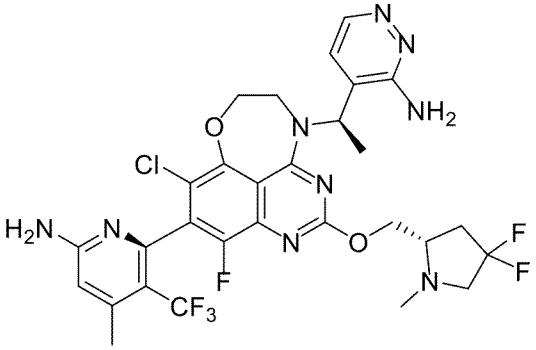
【1387】 將 5-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)四氫吖唉-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺 (556.0 mg, 0.53 mmol) 於三氟乙酸 (7 mL) 及三氟甲磺酸 (0.7 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 0.5 小時。完成後，在真空下去除溶劑。將所得溶液用二氯甲烷稀釋，並將 PH 用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 7。將所得溶液用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (90:10) 進行沖提，以得到粗產物。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：X select CSH C18 OBD 管柱 30 × 150 mm 5 μm，n；移動相 A：水 (0.1% FA)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 8% 增加至 27%，保持 27% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：9，RT2（分鐘）：10，以得到 5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-

(2,2-二氟乙基)四氫吖唉-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺（11.1 mg，0.02 mmol，產率 3%）及 5-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)四氫吖唉-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺（10.5 mg，0.02 mmol，產率 2.9%）。

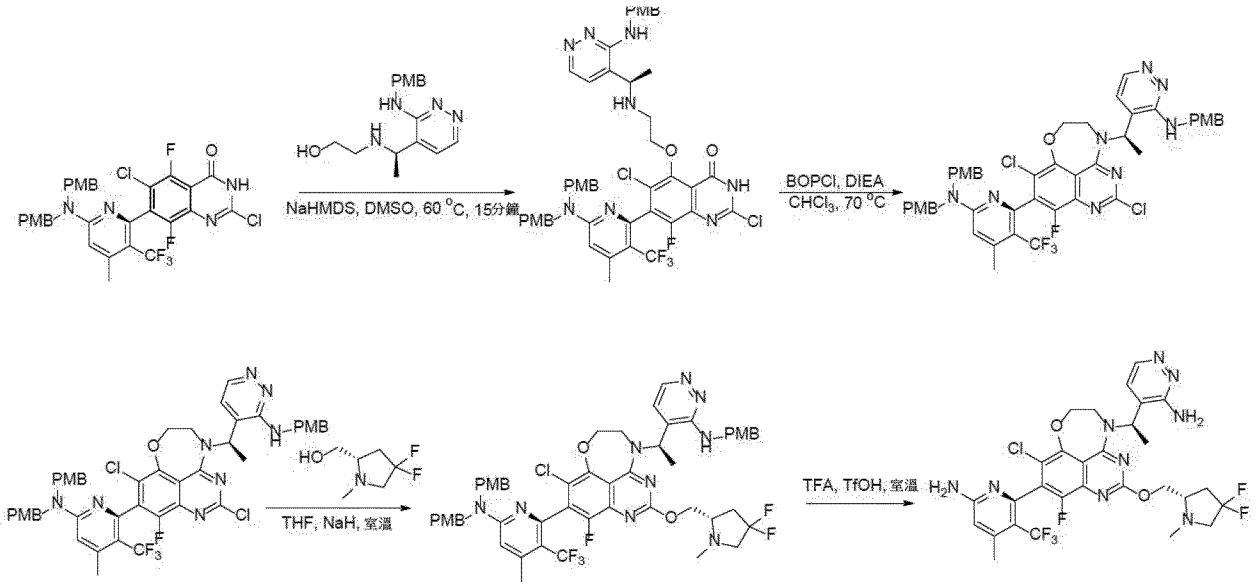
【1388】 **實例 84a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.39 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.74 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.16 – 5.75(m, 2H), 4.53 – 4.26 (m, 4H), 3.77 – 3.55 (m, 2H), 3.47 (dd, J = 15.0, 6.2 Hz, 2H), 3.17 – 2.93 (m, 2H), 2.87 – 2.65 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.13 – 1.97 (m, 2H), 1.60 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, m/z)：684.1 $[M+H]^+$

【1389】 **實例 84b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.81 (s, 4H), 6.48 (s, 1H), 6.20 – 5.77 (m, 2H), 4.55 (dd, J = 12.3, 6.6 Hz, 1H), 4.44 – 4.25 (m, 3H), 3.78 (dd, J = 15.6, 6.3 Hz, 1H), 3.67 – 3.57 (m, 1H), 3.53 – 3.40 (m, 2H), 3.17 – 2.93 (m, 2H), 2.87 – 2.65 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.13 – 1.96 (m, 2H), 1.62 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, m/z)：684.1 $[M+H]^+$

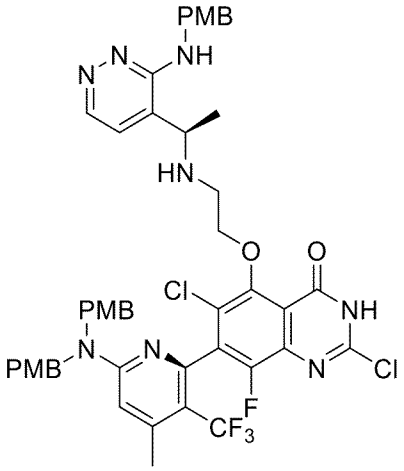
【1390】 **實例 85**：4-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嗒啡-3-胺



【1391】 合成路線



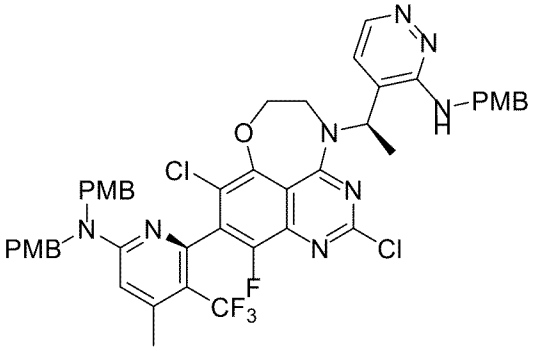
【1392】步驟 1：(*R*)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-8-氟-5-(2-(((*R*)-1-(3-((4-甲氧基苄基)胺基)嗒吡-4-基)乙基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



【1393】類似於一般程序 A 中所述。在氮氣下，向 2-[[(1*R*)-1-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]嗒吡-4-基]乙基]胺基]乙醇 (500.0 mg, 1.65 mmol) 於二甲基亞碸 (10 mL) 中之混合物中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（4.51 mL，4.51 mmol，1 M，於四氫呋喃中），將混合物於室溫下攪拌 10 分鐘。將混合物轉移至 7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2,6-二氯-5,8-二氟-3*H*-喹唑啉-4-酮 (1.00 g, 1.50 mmol) 於二甲基亞碸 (10 mL) 中之混合物中，並於 60°C 下攪拌 15 分鐘。將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將所得溶液用水稀釋並用乙酸

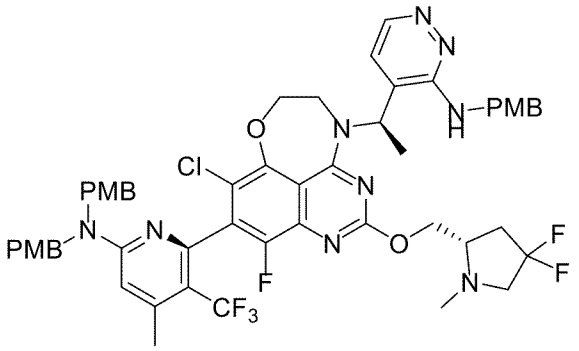
乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。將粗產物不經純化即用於下一步驟。LCMS (ESI, m/z): 947.3 $[M+H]^+$.

【1394】 步驟 2：4-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嗒啡-3-胺



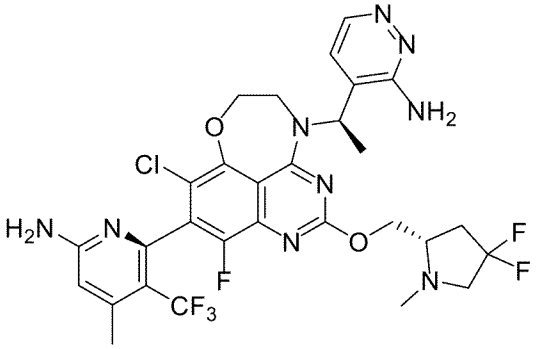
【1395】 類似於一般程序 B 中所述。將 (*R*)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-8-氟-5-(2-(((*R*)-1-(3-((4-甲氧基苄基)胺基)嗒啡-4-基)乙基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (1.40 g, 1.48 mmol)、雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (560.0 mg, 2.20 mmol) 及 *N*,*N*-二異丙基乙胺 (952.0 mg, 7.37 mmol) 於氯仿 (20 mL) 中之混合物於 70°C 下攪拌 1 小時。將所得溶液用水稀釋，並用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (95:5) 進行沖提，以得到黃色固體狀 4-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嗒啡-3-胺（750 mg，0.80 mmol，產率 54.6%）。LCMS (ESI, m/z): 929.3 $[M+H]^+$.

【1396】 步驟 3：4-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嗒啡-3-胺



【1397】向 [(2*S*)-4,4-二氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲醇 (192.0 mg, 1.27 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之混合物中添加氫化鈉（80.0 mg，2.0 mmol，60%，分散於礦物油中），將混合物於 0°C 下攪拌 10 分鐘。然後添加四氫呋喃 (1 mL) 中之 4-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嗒吡-3-胺 (400.0 mg, 0.43 mmol)，並將混合物於室溫下攪拌 1 小時。用飽和氯化銨溶液淬滅反應。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。將粗物不經純化即用於下一步驟。LCMS (ESI, m/z): 1044.4 $[M+H]^+$.

【1398】步驟 4：4-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嗒吡-3-胺

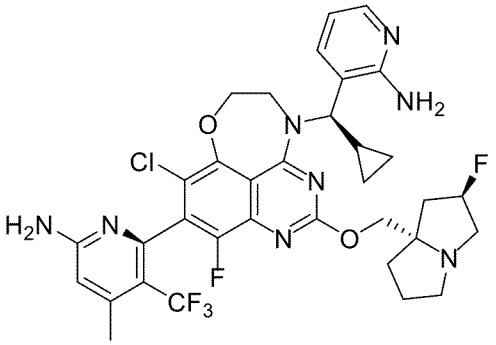


【1399】將 4-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嗒吡-3-胺 (400.0 mg,

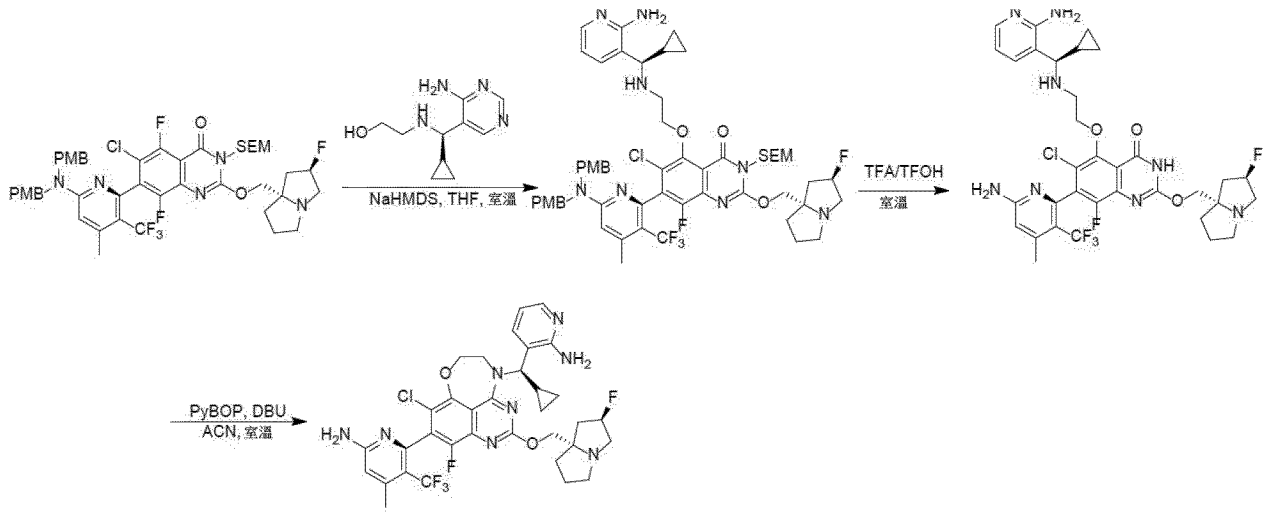
0.38 mmol) 於三氟乙酸 (1 mL) 及三氟甲磺酸 (0.1 mL) 中之混合物於室溫下攪拌 0.5 小時。完成後，在真空下去除溶劑。將所得溶液用二氯甲烷稀釋，並將 PH 用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 7。將所得溶液用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：Xselect CSH C18 OBD 管柱 30 × 150 mm 5 μm；移動相 A：水 (0.1% FA)，移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 8% 增加至 34%；254/220 nm；RT1：9 分鐘，以得到 4-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嗒啡-3-胺（35.7 mg，0.05 mmol，產率 13.6%）。LCMS (ESI, m/z)：684.2 $[M+H]^+$。

【1400】 **實例 85：**^{1}H NMR（300 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 8.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.44 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.63 – 4.40 (m, 4H), 3.87 – 3.80 (m, 1H), 3.65 – 3.58 (m, 1H), 3.48 – 3.34 (m, 1H), 3.23 – 3.03 (m, 1H), 2.96 – 2.70 (m, 1H), 2.68 – 2.58 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.45 – 2.24 (m, 1H), 1.72 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

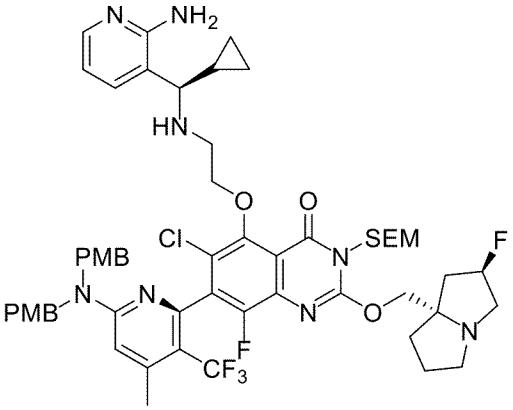
【1401】 **實例 86：**6-((*R*)-4-((*R*)-(2-胺基吡啶-3-基)(環丙基)甲基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1402】 合成路線



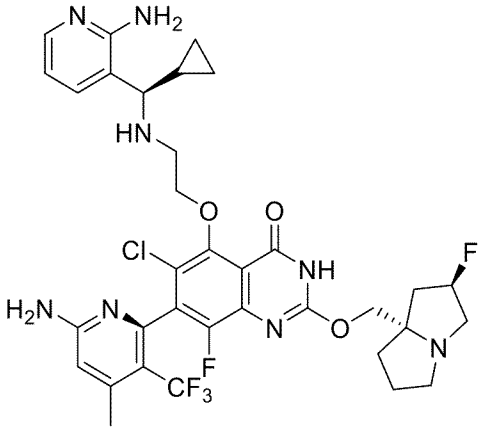
【1403】 步驟 1：(*R*)-5-(2-(((*R*)-(2-胺基吡啶-3-基)(環丙基)甲基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



【1404】 在氮氣下，於 0°C 下向四氫呋喃 (10 mL) 中之 (*R*)-2-(((4-胺基嘧啶-5-基)(環丙基)甲基)胺基)乙-1-醇 (294 mg, 1.42 mmol) 中添加 雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（1.42 mL，1.42 mmol，1 M，於四氫呋喃中）。將反應混合物於 0°C 下攪拌 5 分鐘。將混合物轉移至 (*R*)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-5,8-二氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (1.00 g, 1.09 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之混合物中，並於室溫下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽

和氯化銨溶液淬滅。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (20:1) 進行沖提，以得到白色固體狀 (*R*)-5-(2-(((*R*)-(2-胺基吡啶-3-基)(環丙基)甲基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（250 mg，0.23 mmol，產率 21.1%）。LCMS (ESI, m/z): 1105.4 $[M+H]^+$.

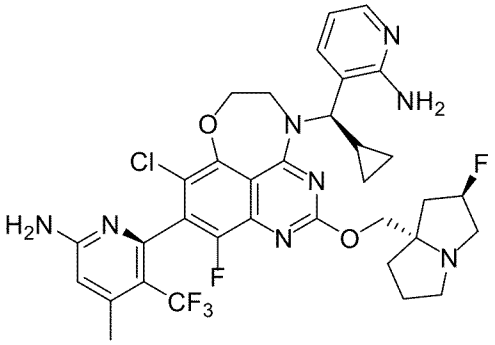
【1405】 步驟 2：(*R*)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-(2-(((*R*)-(2-胺基吡啶-3-基)(環丙基)甲基)胺基)乙氧基)-6-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



【1406】 將 (*R*)-5-(2-(((*R*)-(2-胺基吡啶-3-基)(環丙基)甲基)胺基)乙氧基)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-3-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (250.0 mg, 0.23 mmol) 於三氟乙酸 (5 mL) 及三氟甲磺酸 (0.5 mL) 中之混合物於室溫下攪拌 0.5 小時。完成後，在真空下去除溶劑。將所得溶液用二氯甲烷稀釋，並將 PH 用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 7。將所得溶液用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由逆相層析法（乙腈/0.1% NH_4HCO_3 水溶液）純化所得殘餘物，以得到白色固體狀 (*R*)-

7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-(2-(((*R*)-(2-胺基吡啶-3-基)(環丙基)甲基)胺基)乙氧基)-6-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（160 mg，0.22 mmol，產率96.3%）。LCMS (ESI, m/z): 735.2 $[M+H]^+$.

【1407】 步驟 3：6-((*R*)-4-((*R*)-(2-胺基吡啶-3-基)(環丙基)甲基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



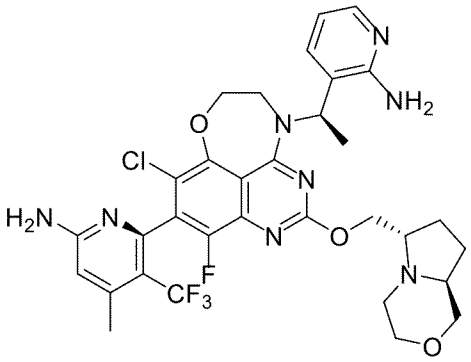
【1408】 將 (*R*)-7-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-(2-(((*R*)-(2-胺基吡啶-3-基)(環丙基)甲基)胺基)乙氧基)-6-氯-8-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (150.0 mg, 0.20 mmol)、雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (150.0 mg, 0.59 mmol) 及 *N*,*N*-二異丙基乙胺 (135.0 mg, 1.04 mmol) 於氯仿 (5 mL) 中之溶液於 70°C 下攪拌 2 小時。在真空下去除溶劑。藉由逆相層析法（乙腈/0.1% NH_4HCO_3 水溶液）純化所得殘餘物，以得到粗產物。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，其中使用下列條件：管柱：XBridge Prep C18 OBD 管柱，30 × 100 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 8 分鐘內由 34% 增加至 62%，保持 62% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：6.32，以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-(2-胺基吡啶-3-基)(環丙基)甲基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧

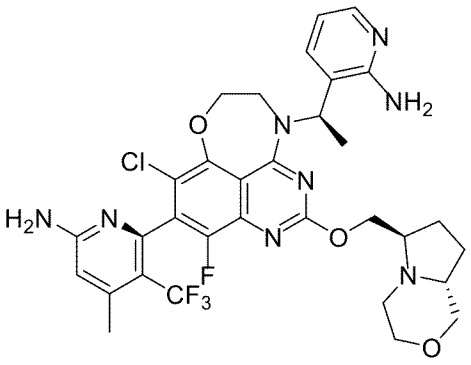
基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（47.5 mg，0.07 mmol，產率 32.5%）。LCMS (ESI, m/z): 717.2 $[M+H]^+$.

【1409】 **實例 86**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.68 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.44 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 54.4 Hz, 1H), 4.66 – 4.47 (m, 1H), 4.38 – 4.24 (m, 1H), 4.16 – 3.94 (m, 2H), 3.94 – 3.79 (m, 1H), 3.64 – 3.48 (m, 1H), 3.15 – 2.91 (m, 3H), 2.91 – 2.72 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.20 – 1.92 (m, 3H), 1.90 – 1.65 (m, 4H), 0.80 – 0.27 (m, 4H)。

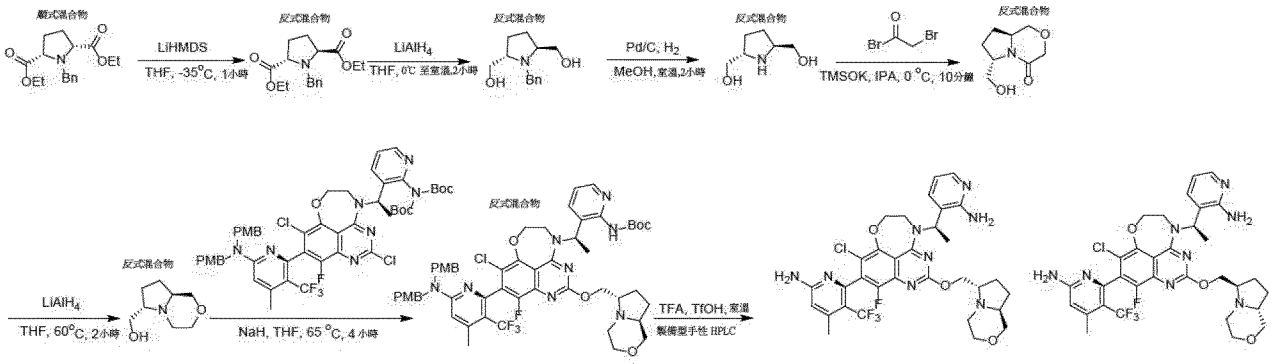
【1410】 **實例 87a**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁呯-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

【1411】 **實例 87b**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*R*,8a*R*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁呯-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



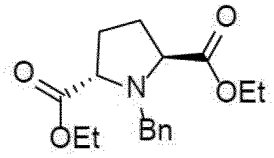


【1412】 合成路線



【1413】 步驟 1：(2*S*,5*S*)-1-苄基吡咯啶-2,5-二甲酸二乙酯（*反式*混合物）

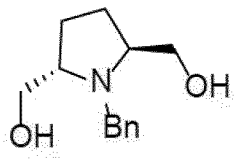
反式混合物



【1414】 向 (2*S*,5*R*)-1-苄基吡咯啶-2,5-二甲酸二乙酯鹽酸鹽（*順式*混合物）(50.0 g, 146.27 mmol) 於四氫呋喃 (500 mL) 中之混合物中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰（290 mL，290 mmol，1 M，於四氫呋喃中），將混合物於 -40°C 下攪拌 1 小時，然後添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰（146 mL，146 mmol，1 M，於四氫呋喃中），並於 -40°C 下繼續攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (97:3) 進行沖提，以得到無色油狀 (2*S*,5*S*)-1-苄基吡咯啶-2,5-二甲酸二乙酯（*反式*混合物）(4.0 g，13.07 mmol，產率 9%）。LC-MS：(ESI, m/z)：[M+H]+ = 306.0。

【1415】 步驟 2：((2*S*,5*S*)-1-苄基吡咯啶-2,5-二基)二甲醇（*反式*混合物）

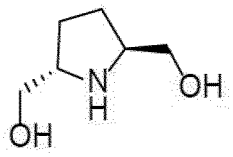
反式混合物



【1416】 向 (2*S*,5*S*)-1-苄基吡咯啶-2,5-二甲酸二乙酯（*反式*混合物）(17.7 g, 57.96 mmol) 於四氫呋喃 (200 mL) 中之混合物中添加氫化鋁鋰（115 mL，230 mmol，2 M，於四氫呋喃中），將混合物於 0°C 下攪拌 1 小時。將反應用十水硫酸鈉淬滅。濾除固體。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (90:10) 進行沖提，以得到黃色油狀 ((2*S*,5*S*)-1-苄基吡咯啶-2,5-二基)二甲醇（*反式*混合物）（11.3 g，51.06 mmol，產率 88.1%）。LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+$ = 222.3。

【1417】 步驟 3：((2*S*,5*S*)-吡咯啶-2,5-二基)二甲醇（*反式*混合物）

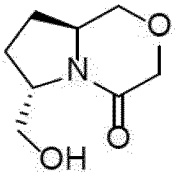
反式混合物



【1418】 將 ((2*S*,5*S*)-1-苄基吡咯啶-2,5-二基)二甲醇（*反式*混合物）(4.0 g, 18.08 mmol) 及鈀碳 (2.0 g, 1.89 mmol) 於甲醇 (60 mL) 中之混合物在氫氣下於室溫下攪拌 1 小時。濾除固體。過濾後，在減壓下濃縮濾液。將粗產物不經純化即用於下一步驟。LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+$ = 132.1。

【1419】 步驟 4：(6*S*,8a*S*)-6-(羥甲基)四氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-4(3*H*)-酮（*反式*混合物）

反式混合物

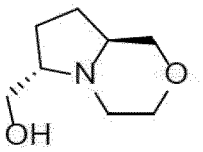


【1420】 向 ((2*S*,5*S*)-吡咯啶-2,5-二基)二甲醇（*反式*混合物）(2.50 g, 19.06 mmol) 於 2-丙醇 (3 mL) 中之混合物中添加三甲基矽醇鉀 (4.90 g, 38.19 mmol) 及溴乙醯溴 (3.81 g, 19.07 mmol)，將混合物於 0°C 下攪拌 10 分鐘。完成後，在真

空下去除溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (94:6) 進行沖提，以得到黃色油狀 (6*S*,8a*S*)-6-(羥甲基)四氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-4(3*H*)-酮（*反式*混合物）（1.50 g，8.76 mmol，產率 46%）。LCMS (ESI, m/z)：172.0 $[M+H]^+$。

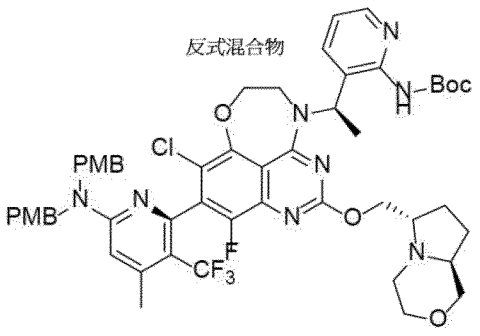
【1421】步驟 5：((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基)甲醇（*反式*混合物）

反式混合物



【1422】將 (6*S*,8a*S*)-6-(羥甲基)四氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-4(3*H*)-酮（*反式*混合物）(1.30 g, 7.59 mmol) 及氫化鋁鋰 (3.00 g, 79.04 mmol) 於四氫呋喃 (40 mL) 中之混合物於 60°C 下攪拌 2 小時。將反應用 3 ml 水、3 ml 10% 氫氧化鈉溶液及 9 ml 水淬滅。濾除固體。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (80:20) 進行沖提，以得到棕色油狀((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基)甲醇（*反式*混合物）（692 mg，4.40 mmol，產率 58%）。

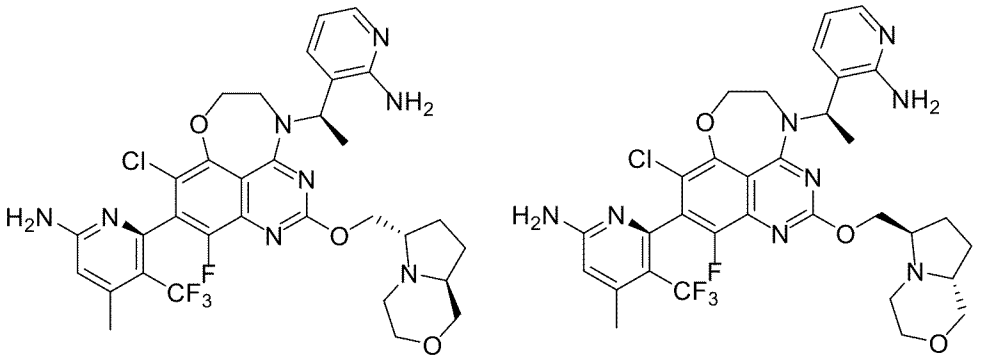
【1423】步驟 6：(3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯（*反式*混合物）



【1424】 向 ((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噼啡-6-基)甲醇（*反式*混合物）(650.0 mg, 4.13 mmol) 於四氫呋喃 (7 mL) 中之混合物中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（5 mL，5.0 mmol，1 M，於四氫呋喃中），將混合物於室溫下攪拌 10 分鐘。然後添加四氫呋喃 (7 mL) 中之 *N*-[3-[(1*R*)-1-[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5,7,9(14)-戊-13-基]乙基]-2-吡啶基]胺甲酸三級-丁酯（所需之阻轉異構物）(750.0 mg, 0.83 mmol)，於室溫下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (90:10) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噼啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯（*反式*混合物）（620 mg，0.60 mmol，產率 73%）。

【1425】 步驟 7：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噼啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*R*,8a*R*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噼啡-6-基)甲

氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



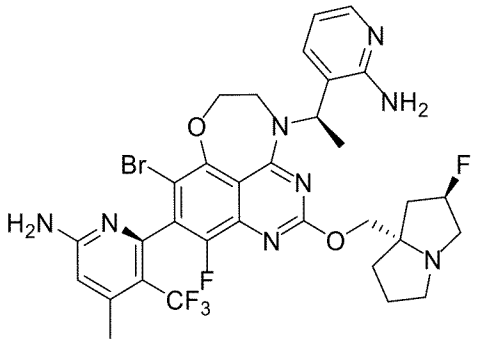
【1426】將(3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁呯-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯（*反式*混合物）(800.0 mg, 0.78 mmol) 於三氟乙酸 (10 mL) 及三氟甲磺酸 (1 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 0.5 小時。完成後，在真空下去除溶劑。將所得溶液用二氯甲烷稀釋，並將 PH 用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 7。將所得溶液用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 27% 增加至 54%，保持 54% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：9.18。產物藉由手性製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：CHIRALPAK ID，2 × 25 cm，5 μm，移動相 A：Hex: DCM=3:1 (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC，移動相 B：IPA--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：22 分鐘內 85% B 至 85% B；波長：220/254 nm；RT1(min)：14.911；RT2(min)：18.469；樣品溶劑：IPA--HPLC；進樣體積：1.2 mL；運行次數：2，以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁呯-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（87.7 mg，

0.13 mmol，產率 16.4%）及 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*R*,8a*R*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（101.5 mg，0.15 mmol，產率 19%）。標題化合物之立體化學是任意指定的。

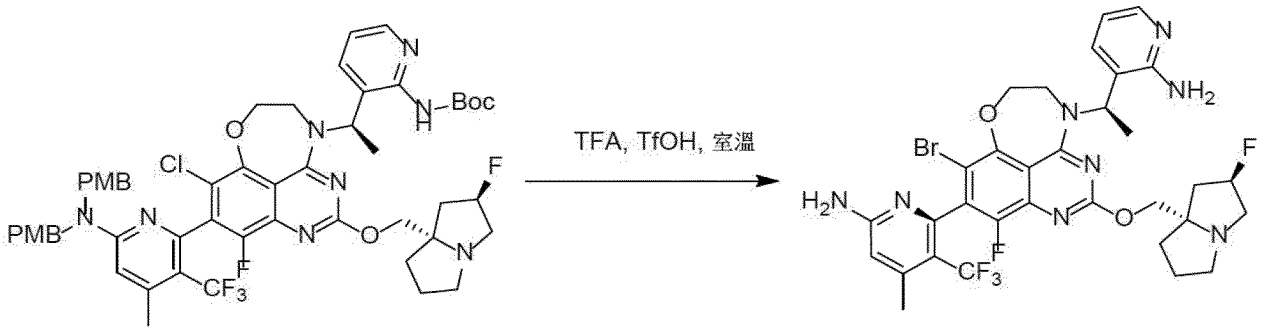
【1427】 **實例 87a**：LCMS (ESI, m/z)：689.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.67 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.24 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.50 – 4.37 (m, 2H), 4.27 (dd, J = 11.9, 6.7 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 10.9, 5.8 Hz, 1H), 3.72 – 3.55 (m, 3H), 3.54 – 3.40 (m, 3H), 3.14 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.04 – 2.78 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.18 – 1.99 (m, 1H), 1.85 – 1.70 (m, 1H), 1.69 – 1.59 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.39 – 1.22 (m, 1H)。手性 HPLC：管柱：CHIRALPAK ID-3，4.6 × 50 mm，3 μm；(Hex:DCM=3:1)(0.1% DEA):IPA=85:15；流速：1 mL/min；滯留時間：2.804（較快之峰）。

【1428】 **實例 87b**：LCMS (ESI, m/z)：689.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.67 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.25 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.51 – 4.35 (m, 2H), 4.27 (dd, J = 11.8, 6.7 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 10.9, 5.7 Hz, 1H), 3.74 – 3.56 (m, 3H), 3.56 – 3.39 (m, 3H), 3.14 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.05 – 2.77 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.17 – 1.98 (m, 1H), 1.85 – 1.69 (m, 1H), 1.68 – 1.60 (m, 1H), 1.56 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.41 – 1.18 (m, 1H)。手性 HPLC：管柱：CHIRALPAK ID-3，4.6 × 50 mm，3 μm。(Hex:DCM=3:1)(0.1% DEA):IPA=85:15；流速：1 mL/min；滯留時間：3.674（較慢之峰）。

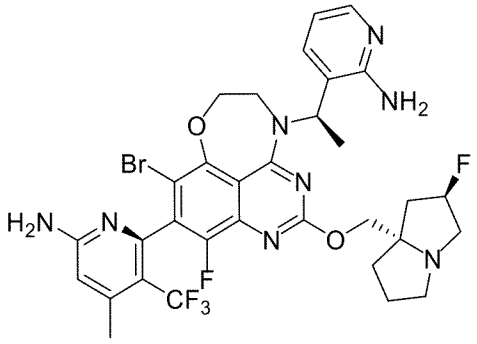
【1429】 **實例 88**：(*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-溴-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1430】 合成路線



【1431】 步驟 1：(*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-溴-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



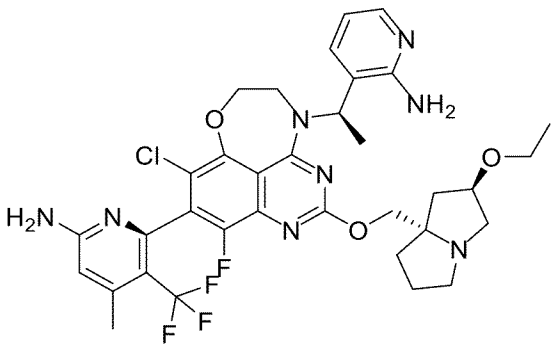
【1432】 將 *N*-[3-[(1*R*)-1-[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-8-氯-6-氟-3-[[(2*R*,8*S*)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯啉-8-基]甲氧基]-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5,7,9(14)-戊-13-基]乙基]-

2-吡啶基]胺甲酸三級-丁酯 (100.0 g, 96.95 mmol) 於三氟乙酸 (700 mL) 及三氟甲磺酸 (70 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 0.5 小時。完成後，在真空下去除溶劑。將所得溶液用二氯甲烷稀釋，並將 PH 用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 7。將所得溶液用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (90:10) 進行沖提，以得到 (*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（24.6 g，35.60 mmol，產率 36.7%）。

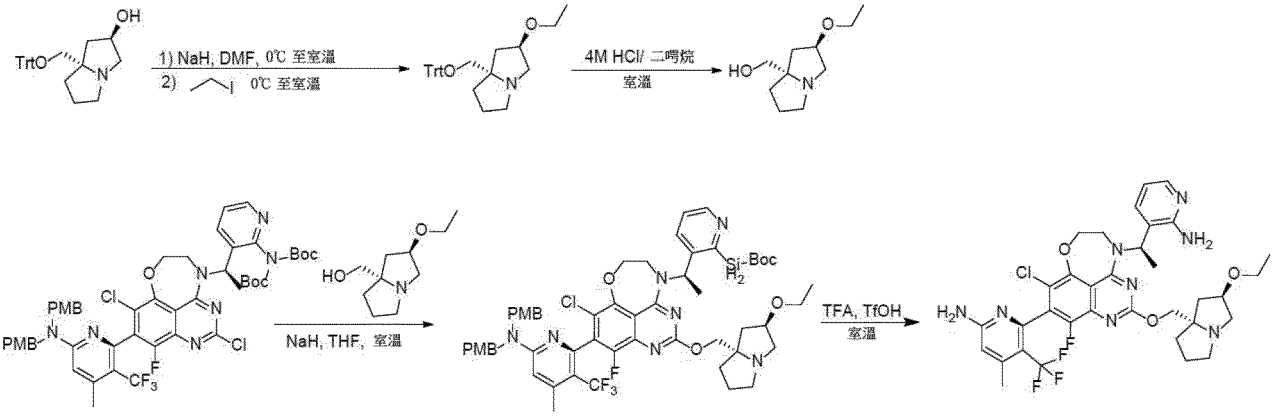
【1433】 分離出 (*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-溴-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(36.3 mg, 0.05 mmol)。LC-MS：(ESI, m/z)：660.3$[M+H]^+$

【1434】 **實例 88**：^{1}H NMR（300 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 7.85 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 1H), 6.67 (dd, J = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.38 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 53.8 Hz, 1H), 4.40 – 4.27 (m, 1H), 4.24 – 4.10 (m, 3H), 3.63 – 3.50 (m, 1H), 3.46 – 3.33 (m, 1H), 3.17 – 3.03 (m, 3H), 2.97 – 2.82 (m, 1H), 2.33 (d, J = 2.1, 3H), 2.30 – 1.99 (m, 3H), 1.96 – 1.72 (m, 3H), 1.55 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

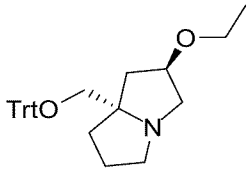
【1435】 **實例 89**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-乙氧基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1436】 合成路線

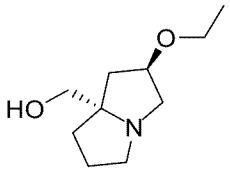


【1437】 步驟 1：(2*R*,7a*S*)-2-乙氧基-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氫-1*H*-吡咯啉



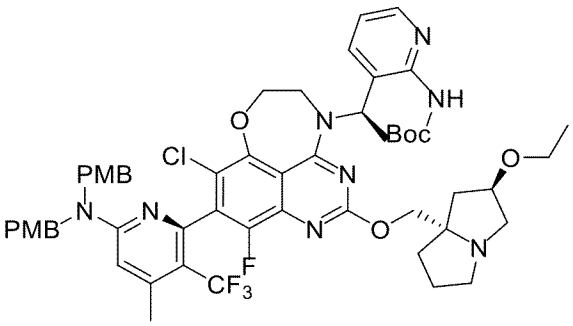
【1438】 向 (2*R*,7a*S*)-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氫-1*H*-吡咯啉-2-醇 (800.0 mg, 2 mmol) 於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺 (8 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（400.0 mg，10 mmol，60%，分散於礦物油中），將混合物於 0°C 下攪拌 10 分鐘。然後添加 碘乙烷 (937.0 mg, 6.0 mmol)，並於 25°C 下攪拌 2 小時。完成後，將所得溶液用飽和氯化銨溶液淬滅，並用乙酸乙酯萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (80:20) 進行沖提，以得到無色油狀 (2*R*,7a*S*)-2-乙氧基-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氫-1*H*-吡咯啉（800 mg，1.76 mmol，產率 87.8%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 428.2 $[M+H]^+$

【1439】步驟 2：((2*R*,7a*S*)-2-乙氧基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇



【1440】將 (2*R*,7a*S*)-2-乙氧基-7a-((三苯甲基氧基)甲基)六氫-1*H*-吡咯啉 (790.0 mg, 1.85 mmol) 及 4M 鹽酸於 1,4-二噁烷 (4 mL) 中之溶液於 25℃ 下攪拌 30 分鐘。完成後，在真空下去除溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (90:10) 進行沖提，以得到白色固體狀 ((2*R*,7a*S*)-2-乙氧基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（140 mg，0.76 mmol，產率 40.9%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 186.1 $[M+H]^+$

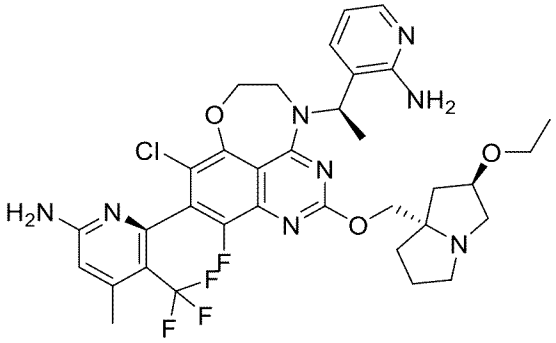
【1441】步驟 3：(3-((*R*)-1-(9-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-乙氧基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)矽烷甲酸三級-丁酯



【1442】向 ((2*R*,7a*S*)-2-乙氧基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇 (60.0mg, 0.3200 mmol) 於四氫呋喃 (3 mL) 中之混合物中添加氫化鈉（12.0 mg，0.50 mmol，60%，分散於礦物油中），將混合物於 0℃ 下攪拌 10 分鐘。然後添加四氫呋喃 (0.5 mL) 中之 *N*-[3-[(1*R*)-1-[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5,7,9(14)-戊-13-基]乙基]-2-吡啶基]-*N*-三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯（所

需之阻轉異構物）(100.0 mg, 0.10 mmol)，將混合物於 65°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (92:8) 進行沖提，以得到白色固體狀 (3-((*R*)-1-(9-((*R*)-6-(*雙*(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-乙氧基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-*基*)矽烷甲酸三級-丁酯（77 mg，0.07 mmol，產率 66.2%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1157.4 $[M+H]^+$

【1443】 步驟 4：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-乙氧基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

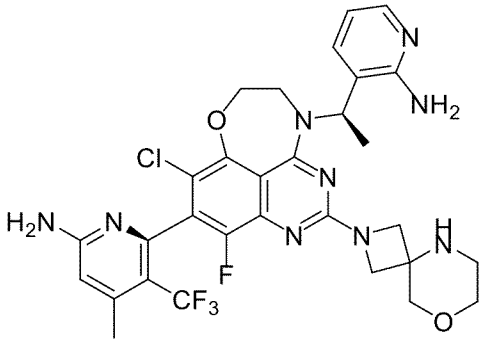


【1444】 將 (3-((*R*)-1-(9-((*R*)-6-(*雙*(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-乙氧基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-*基*)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)矽烷甲酸三級-丁酯 (70.0 mg, 0.06 mmol) 於三氟乙酸 (5 mL) 及三氟甲磺酸 (0.5 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 10 分鐘。完成後，在真空下去除溶劑。將所得溶液用二氯甲烷稀釋，並將 PH 用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 7。將所得溶液用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10

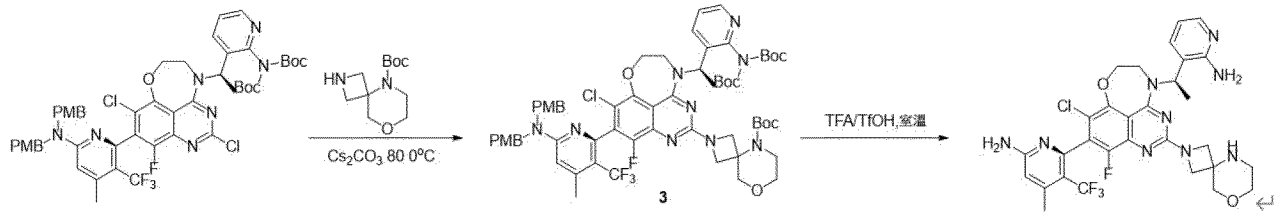
mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 33% 增加至 58%，保持 58% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：7.52，以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((2*R*,7a*S*)-2-乙氧基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（14.2 mg，0.02 mmol，產率 32.4%）。LC-MS：(ESI, *m/z*):717.2[M+H]$^+$

【1445】 **實例 89**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.98 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.67 (dd, *J* = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.33 – 6.18 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.43 (dd, *J* = 11.9, 6.1 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 11.9, 6.8 Hz, 1H), 4.15 – 3.97 (m, 3H), 3.64 (dd, *J* = 15.9, 6.9 Hz, 1H), 3.49 – 3.34 (m, 3H), 3.11 (dd, *J* = 10.5, 4.9 Hz, 1H), 3.00 – 2.88 (m, 1H), 2.81 – 2.69 (m, 1H), 2.63 (dd, *J* = 10.5, 5.3 Hz, 1H), 2.36 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.18 (dd, *J* = 13.0, 5.9 Hz, 1H), 1.96 – 1.88 (m, 2H), 1.87 – 1.62 (m, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.08 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

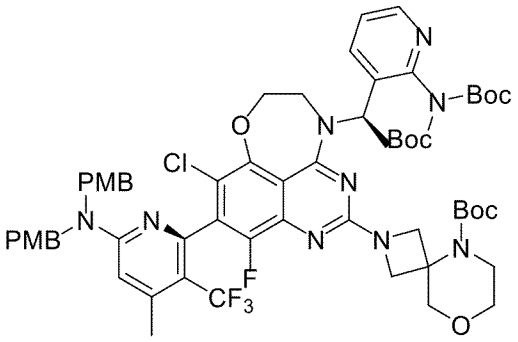
【1446】 **實例 90**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(8-氧雜-2,5-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1447】 合成路線



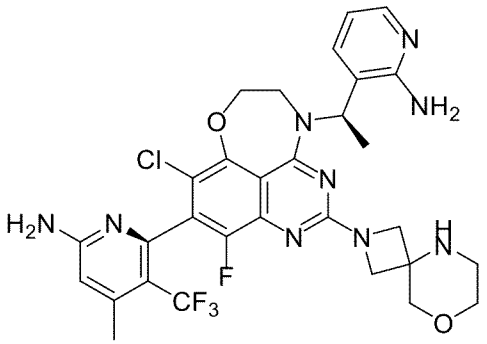
【1448】 步驟 1：2-[13-[(1*R*)-1-[2-[雙(三級-丁氧基羰基)胺基]-3-吡啶基]乙基]-7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-8-氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5,7,9(14)-戊-3-基]-8-氧雜-2,5-二氮雜螺[3.5]壬烷-5-甲酸三級-丁酯



【1449】 在氮氣下，將 *N*-[3-[(1*R*)-1-[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5,7,9(14)-戊-13-基]乙基]-2-吡啶基]-*N*-三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯 (150.0 mg, 0.15 mmol)、8-氧雜-2,5-二氮雜螺[3.5]壬烷-5-甲酸三級-丁酯 (51.0 mg, 0.22 mmol) 及碳酸銫 (145.0 mg, 0.45 mmol) 於二甲基亞碸 (5 mL) 中之混合物於 80°C 下攪拌 1 小時。完成後，將所得溶液用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (1:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 2-[13-[(1*R*)-1-[2-[雙(三級-丁氧基羰基)胺基]-3-吡啶基]乙基]-7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-8-氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5,7,9(14)-戊-3-基]-8-氧雜-2,5-二氮雜螺

[3.5]壬烷-5-甲酸三級-丁酯（140 mg，0.11 mmol，產率 75.1%）。LC-MS：(ESI, m/z)：1201.0 $[M+H]^+$

【1450】 步驟 2：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(8-氧雜-2,5-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

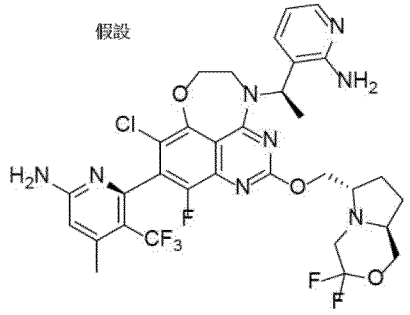


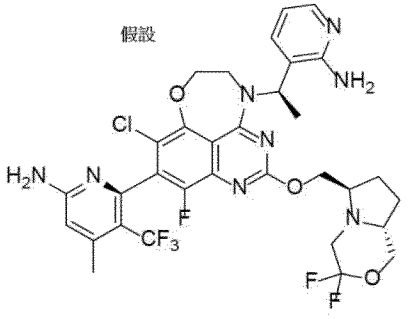
【1451】 將 2-[13-[(1*R*)-1-[2-[雙(三級-丁氧基羰基)胺基]-3-吡啶基]乙基]-7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-8-氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5,7,9(14)-戊-3-基]-8-氧雜-2,5-二氮雜螺[3.5]壬烷-5-甲酸三級-丁酯 (140.0 mg, 0.12 mmol) 於三氟乙酸 (5 mL) 及三氟甲磺酸 (0.5 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 0.5 小時。完成後，在真空下去除溶劑。將所得溶液用二氯甲烷稀釋，並將 PH 用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 7。將所得溶液用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，19 × 250 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 70 % 增加至 85 %，保持 85 % B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：5.23，以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(8-氧雜-2,5-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（14.6 mg，0.02 mmol，產率 18.7 %）。LC-MS：(ESI, m/z)：660.3$[M+H]^+$

【1452】 **實例 90**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.94 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.64 (dd, J = 7.4, 4.9 Hz, 1H), 6.47 – 6.40 (m, 1H), 6.26 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.47 – 4.26 (m, 1H), 4.21 – 4.03 (m, 1H), 3.98 – 3.74 (m, 4H), 3.62 – 3.37 (m, 5H), 3.29 – 3.15 (m, 2H), 2.73 – 2.72 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

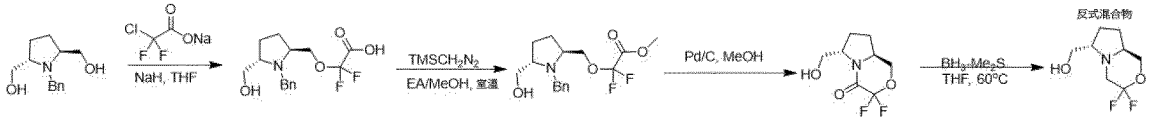
【1453】 **實例 91a**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((6*S*,8a*S*)-3,3-二氟六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

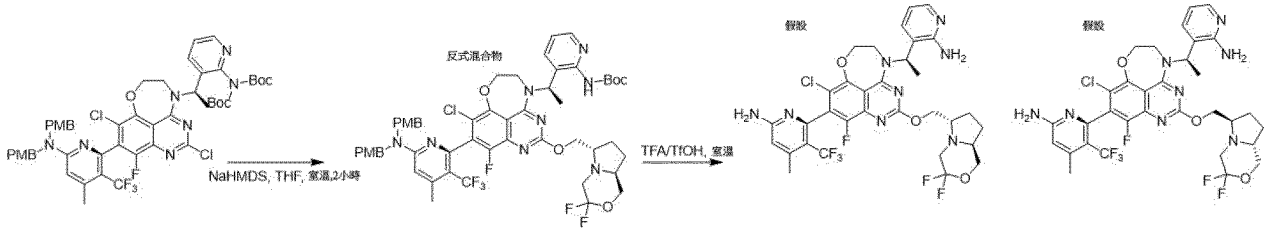
【1454】 **實例 91b**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((6*R*,8a*R*)-3,3-二氟六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



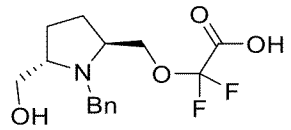


【1455】 合成路線



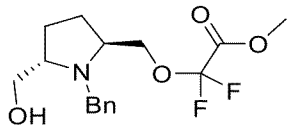


【1456】 步驟 1：2-(((2*S*,5*S*)-1-苄基-5-(羥甲基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-2,2-二氟乙酸



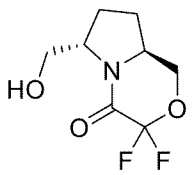
【1457】向 [(2*S*,5*S*)-1-苄基-5-(羥甲基)吡咯啶-2-基]甲醇 (3.00 g, 13.56 mmol) 於四氫呋喃 (50 mL) 中之混合物中添加氫化鈉（2.16 g，54.01 mmol，60%，分散於礦物油中），將混合物於 0°C 下攪拌 10 分鐘。然後添加 (2-氯-2,2-二氟-乙醯基)氧基鈉 (2.40 g, 15.74 mmol) 並於 60°C 下攪拌 1 小時。將反應用 1 M 鹽酸淬滅。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (85:15) 進行沖提，以得到棕色油狀 2-(((2*S*,5*S*)-1-苄基-5-(羥甲基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-2,2-二氟乙酸（800 mg，2.54 mmol，產率 18.7%）。LCMS (ESI, m/z): 316.1 $[M+H]^+$.

【1458】步驟 2：2-(((2*S*,5*S*)-1-苄基-5-(羥甲基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-2,2-二氟乙酸甲酯



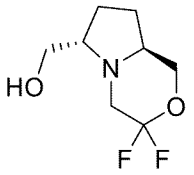
【1459】向 2-(((2*S*,5*S*)-1-苄基-5-(羥甲基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-2,2-二氟乙酸 (800.0 mg, 2.54 mmol) 於甲醇 (5 mL) 及二氯甲烷 (5 mL) 中之混合物中添加 (三甲基甲矽烷基)重氮甲烷 (4.0 mL, 25.14 mmol)，將混合物於室溫下攪拌 1 小時。完成後，在真空下去除溶劑。將粗產物不經純化即用於下一步驟。LCMS (ESI, m/z): 330.1 $[M+H]^+$.

【1460】步驟 3：(6*S*,8a*S*)-3,3-二氟-6-(羥甲基)四氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁呯-4(3*H*)-酮



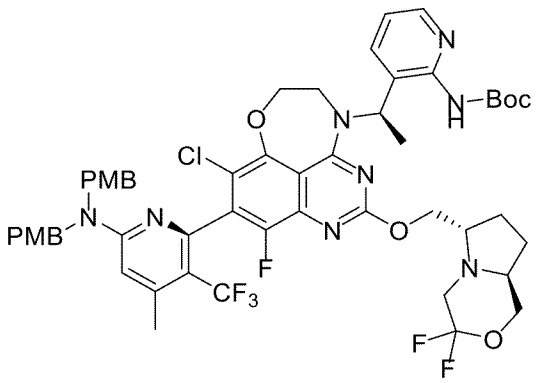
【1461】向 2-(((2*S*,5*S*)-1-苄基-5-(羥甲基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-2,2-二氟乙酸甲酯 (800.0 mg, 2.43 mmol) 於甲醇 (10 mL) 中之溶液中添加鈀碳 (500.0 mg, 0.47 mmol)，將混合物在氫氣下於室溫下攪拌 2 小時。濾除固體。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (95:5) 進行沖提，以得到無色油狀 (6*S*,8a*S*)-3,3-二氟-6-(羥甲基)四氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-4(3*H*)-酮（230 mg，1.11 mmol，產率 45.7%）。LCMS (ESI, m/z): 208.1 $[M+H]^+$.

【1462】步驟 4：((6*S*,8a*S*)-3,3-二氟六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基)甲醇



【1463】向 (6*S*,8a*S*)-3,3-二氟-6-(羥甲基)四氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-4(3*H*)-酮 (190.0 mg, 0.92 mmol) 於四氫呋喃 (5 mL) 中之混合物中添加硼烷二甲硫醚複合物 (210.0 mg, 2.76 mmol)，將混合物於 60°C 下攪拌 1 小時。將反應用甲醇淬滅。在真空下去除溶劑。將粗產物直接使用而不經進一步純化。LCMS (ESI, m/z)：194.1 $[M+H]^+$。

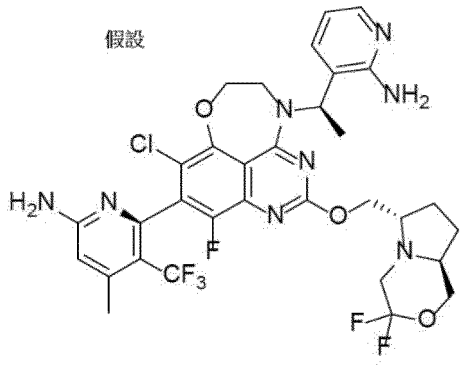
【1464】步驟 5：(3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((6*S*,8a*S*)-3,3-二氟六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯

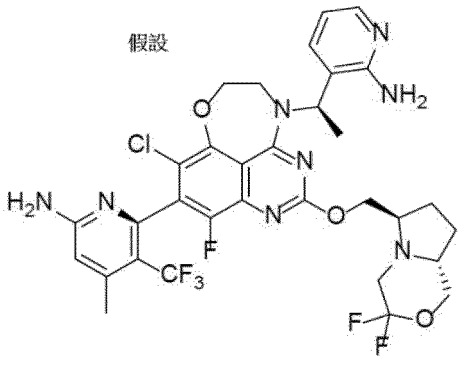


【1465】在氮氣下，向 ((6*S*,8a*S*)-3,3-二氟六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噼啡-6-基)甲醇 (200.0 mg, 1.04mmol) 於四氫呋喃 (8 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（1.2 mL，1.2 mmol，1 M，於四氫呋喃中），將混合物於室溫下攪拌 10 分鐘。然後添加 *N*-[3-[(1R)-1-[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-8-氯-6-氟-3-[[(6*S*,8*S*)-4-氧雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-8-基]甲氧基]-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]乙基]-2-吡啶基]胺甲酸三級-丁酯 (400.0 mg, 0.40 mmol)，並於室溫下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (30:70) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((6*S*,8a*S*)-3,3-二氟六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噼啡-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯（220 mg，0.22 mmol，產率 54.6%）。LCMS (ESI, m/z)：1065.4 $[M+H]^+$。

【1466】步驟 6：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((6*S*,8a*S*)-3,3-二氟六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噼啡-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((6*R*,8a*R*)-3,3-二氟六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噼啡-

6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺





【1467】將 (3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((6*S*,8a*S*)-3,3-二氟六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁呯-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (200.0 mg, 0.1900 mmol) 於三氟乙酸 (5 mL) 及三氟甲磺酸 (0.5 mL) 中之混合物於室溫下攪拌 5 分鐘。完成後，將所得溶液用二氯甲烷稀釋，並用飽和碳酸氫鈉溶液將 PH 調節至 7。將所得溶液用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 39% 增加至 64%，保持 64% B；波長：254/220 nm；RT（分鐘）：8.6，以得到粗產物。產物藉由手性製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：CHIRALPAK IE，2 × 25 cm，5 um；移動相 A：Hex: DCM=3: 1(0.5% 2M NH3-MeOH)--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：17 分鐘內 30% B 至 30% B；波長：220/254 nm；RT1(min)：12.05；RT2(min)：14.89；樣品溶劑：EtOH--HPLC；進樣體積：0.3 mL；運行次數：8，以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((6*S*,8a*S*)-3,3-二氟六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁呯-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（22 mg，

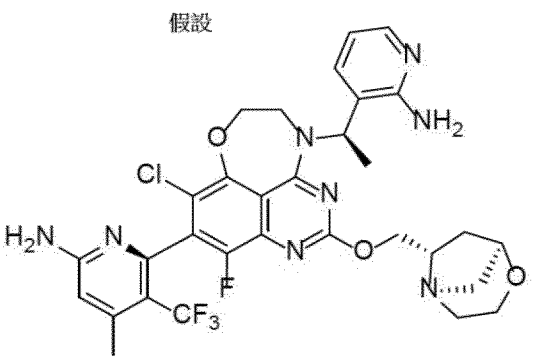
0.03 mmol，產率 16.2%）及 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((6*R*,8a*R*)-3,3-二氟六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁呯-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（26.7 mg，0.04 mmol，產率 19.6%）。標題化合物之立體化學是任意指定的。

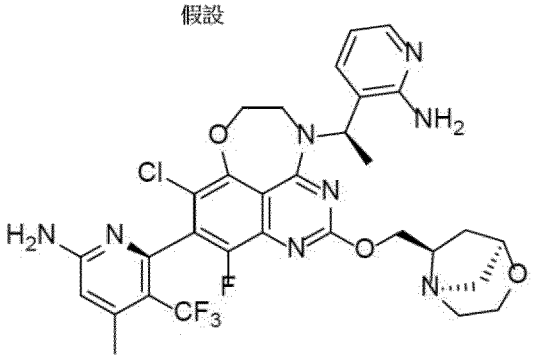
【1468】 **實例 91a**：LCMS (ESI, m/z)：725.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR（300 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 7.96 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.85 – 6.70 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.50 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.58 – 4.36 (m, 3H), 4.31 – 4.22 (m, 1H), 4.02 – 3.79 (m, 2H), 3.79 – 3.34 (m, 4H), 3.28 – 3.10 (m, 2H), 2.44 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 2.31 – 2.14 (m, 1H), 2.08 – 1.92 (m, 1H), 1.85 – 1.70 (m, 1H), 1.66 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.61 – 1.44 (m, 1H)。手性 HPLC：管柱：CHIRALPAK IE-3，4.6 × 50 mm，3 μm；(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=70:30；流速：1 mL/min；滯留時間：3.022（較快之峰）。

【1469】 **實例 91b**：LCMS (ESI, m/z)：725.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR（300 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 7.95 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.85 – 6.70 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.51 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.55 – 4.36 (m, 3H), 4.36 – 4.21 (m, 1H), 4.04 – 3.79 (m, 2H), 3.79 – 3.34 (m, 5H), 3.29 – 3.12 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.30 – 2.13 (m, 1H), 2.07 – 1.91 (m, 1H), 1.84 – 1.69 (m, 1H), 1.66 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.61 – 1.45 (m, 1H)。手性 HPLC：管柱：CHIRALPAK IE-3，4.6 × 50 mm，3 μm；(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=70:30；流速：1 mL/min；滯留時間：3.961（較慢之峰）。

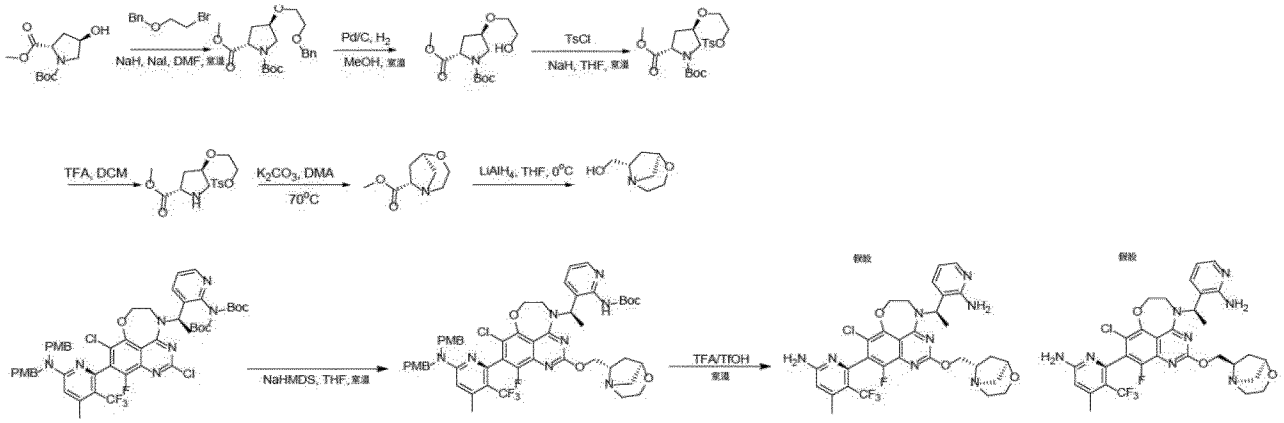
【1470】 **實例 92a**：6-((*R*)-2-(((1*R*,5*R*,7*S*)-4-氧雜-1-氮雜雙環[3.2.1]辛-7-*基*)甲氧基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-*基*)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-*基*)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

【1471】 **實例 92b**：6-((*R*)-2-(((1*R*,5*R*,7*R*)-4-氧雜-1-氮雜雙環[3.2.1]辛-7-*基*)甲氧基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-*基*)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-*基*)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

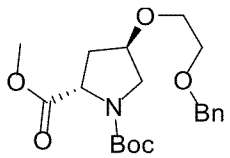




【1472】 合成路線



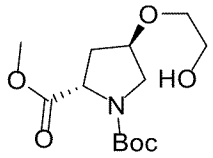
【1473】 <u>步驟 1：</u>(2*S*,4*R*)-4-(2-(苄氧基)乙氧基)吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(三級-丁基)-2-甲酯



【1474】 向 (2*S*,4*R*)-4-羥基吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(三級-丁基)-2-甲酯 (30.0 g, 122.31 mmol) 於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺 (300 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（5.9 g，147.5 mmol，60%，分散於礦物油中），將混合物於 0°C 下攪拌 10 分鐘，然後將碘化鈉 (1.83 g, 12.23 mmol) 及 ((2-溴乙氧基)甲基)苯 (26.3 g, 122.27 mmol) 添加至混合物中並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將所

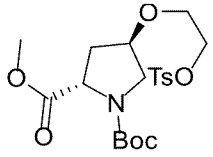
得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (76:24) 進行沖提，以得到無色油狀 (2*S*,4*R*)-4-(2-(苄氧基)乙氧基)吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(三級-丁基)-2-甲酯（17.10 g，45.06 mmol，產率 36.8%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：380.2 $[M+H]^+$

【1475】 步驟 2：(2*S*,4*R*)-4-(2-羥基乙氧基)吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(三級-丁基)-2-甲酯



【1476】 向 (2*S*,4*R*)-4-(2-(苄氧基)乙氧基)吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(三級-丁基)-2-甲酯 (17.1 g, 44.8 mmol) 於甲醇 (170 mL) 中之溶液中添加鈀/活性碳 (9.5 g, 89.27 mmol)，將混合物在氫氣下於大氣壓及室溫下攪拌 15 小時。完成後，濾出固體。過濾後，在減壓下濃縮濾液，以得到無色油狀 (2*S*,4*R*)-4-(2-羥基乙氧基)吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(三級-丁基)-2-甲酯（12.8 g，44.24 mmol，產率 98.3%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：290.2 $[M+H]^+$

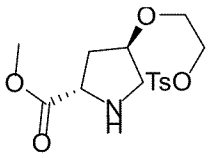
【1477】 步驟 3：(2*S*,4*R*)-4-(2-(甲苯磺醯基氧基)乙氧基)吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(三級-丁基)-2-甲酯



【1478】 向 (2*S*,4*R*)-4-(2-羥基乙氧基)吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(三級-丁基)-2-甲酯 (13.6 g, 47.01 mmol) 於四氫呋喃 (128 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（5.6 g，140 mmol，60%，分散於礦物油中），將混合物於 0°C 下攪拌 10 分鐘。然後添加 4-甲基苯磺醯氯 (18.00 g, 94.41 mmol) 並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應

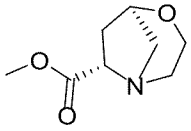
用飽和氯化銨溶液淬滅。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。將粗產物不經純化即用於下一步驟。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (1:1) 進行沖提，以得到無色油狀 (2*S*,4*R*)-4-(2-(甲苯磺醯基氧基)乙氧基)吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(三級-丁基)-2-甲酯（9.4 g，18.86 mmol，產率 40.1%）。LC-MS：(ESI, *m*/*z*)：444.2 $[M+H]^+$

【1479】 步驟 4：(2*S*,4*R*)-4-(2-(甲苯磺醯基氧基)乙氧基)吡咯啶-2-甲酸甲酯



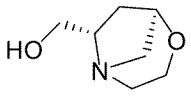
【1480】 將 (2*S*,4*R*)-4-(2-(甲苯磺醯基氧基)乙氧基)吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(三級-丁基)-2-甲酯 (9.30 g, 20.97 mmol) 於 2,2,2-三氟乙酸 (20 mL) 及二氯甲烷 (20 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 20 分鐘。完成後，在真空下去除溶劑。將粗產物不經純化即用於下一步驟。LC-MS：(ESI, *m*/*z*)：344.1 $[M+H]^+$

【1481】 步驟 5：(5*R*,7*S*)-4-氧雜-1-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-7-甲酸甲酯



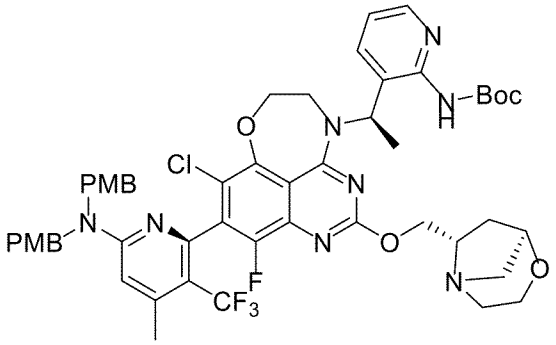
【1482】 將 (2*S*,4*R*)-4-(2-(甲苯磺醯基氧基)乙氧基)吡咯啶-2-甲酸甲酯 (6.40 g, 18.64 mmol) 及碳酸鉀 (15.54 g, 112.63 mmol) 於 *N*,*N*-二甲基乙醯胺 (15 mL) 中之溶液於 70°C 下攪拌 1 小時。完成後，濾出固體。藉由逆相層析法（乙腈/0.1% NH_4HCO_3 水溶液）純化所得殘餘物，以得到無色油狀 (5*R*,7*S*)-4-氧雜-1-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-7-甲酸甲酯（450 mg，2.63 mmol，產率 14.1%）。LC-MS：(ESI, *m*/*z*)：172.1 $[M+H]^+$

【1483】 步驟 6：((5*R*,7*S*)-4-*氧雜*-1-氮雜雙環[3.2.1]辛-7-*基*)甲醇



【1484】向 (5*R*,7*S*)-4-氧雜-1-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-7-甲酸甲酯 (420.0 mg, 2.45 mmol) 於四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液中添加鋁氫化鋰 (280.0 mg, 7.37 mmol)，將混合物於 0°C 下攪拌 0.5 小時。完成後，用十水硫酸鈉淬滅反應。濾除固體。過濾後，在減壓下濃縮濾液，以得到無色油狀 ((5*R*,7*S*)-4-*氧雜*-1-氮雜雙環[3.2.1]辛-7-基)甲醇（160 mg，1.12 mmol，產率 45.5%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：144.1 $[M+H]^+$

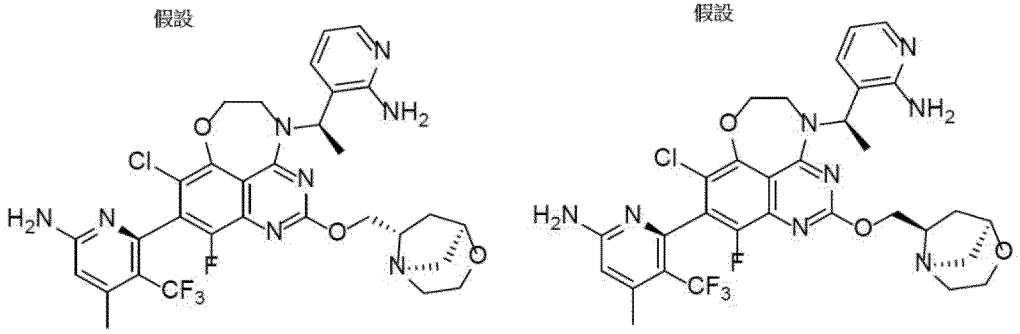
【1485】步驟 7：(3-((1*R*)-1-(2-(((5*R*,7*S*)-4-*氧雜*-1-氮雜雙環[3.2.1]辛-7-*基*)甲氧基)-9-((*R*)-6-(*雙*(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-*基*)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-*基*)乙基)吡啶-2-*基*)胺甲酸三*級*-丁酯



【1486】在氮氣下，向 ((5*R*,7*S*)-4-*氧雜*-1-氮雜雙環[3.2.1]辛-7-基)甲醇 (260.0 mg, 1.82 mmol) 於四氫呋喃 (9 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（2.7 mL，2.7 mmol，1 M，於四氫呋喃中），將混合物於 25°C 下攪拌 10 分鐘。然後添加 *N*-[3-[(1*R*)-1-[7-[6-[*雙*[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5,7,9(14)-戊-13-*基*]乙基]-2-吡啶基]-*N*-三*級*-丁氧基羰基-胺甲酸三*級*-丁酯（所需之阻轉異構物）(900.0 mg, 0.89 mmol)，並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘

物，用二氯甲烷/甲醇 (96:4) 進行沖提，以得到 (3-((1*R*)-1-(2-(((5*R*,7*S*)-4-氧雜-1-氮雜雙環[3.2.1]辛-7-基)甲氧基)-9-((*R*)-6-(*雙*(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-*基*)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三*級*-丁酯（500 mg，0.45 mmol，產率 50.2%）。LC-MS：(ESI, *m*/*z*)：1015.4 $[M+H]^+$。

【1487】 步驟 8：6-((*R*)-2-(((1*R*,5*R*,7*S*)-4-*氧雜*-1-氮雜雙環[3.2.1]辛-7-*基*)甲氧基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-*基*)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-*基*)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*R*)-2-(((1*R*,5*R*,7*R*)-4-*氧雜*-1-氮雜雙環[3.2.1]辛-7-*基*)甲氧基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-*基*)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-*基*)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



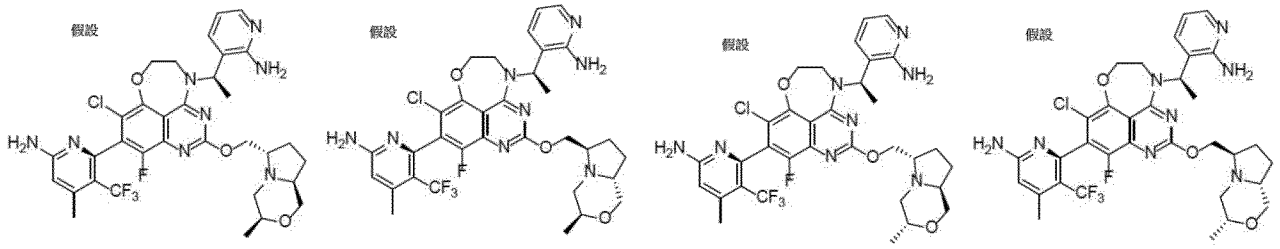
【1488】 將 (3-((1*R*)-1-(2-(((5*R*,7*S*)-4-氧雜-1-氮雜雙環[3.2.1]辛-7-基)甲氧基)-9-((*R*)-6-(*雙*(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-*基*)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三*級*-丁酯 (480.0 mg, 0.43 mmol) 於三氟乙酸 (4 mL) 及三氟甲磺酸 (0.4 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 0.5 小時。完成後，在真空下去除溶劑。將所得溶液用二氯甲烷稀釋，並將 PH 用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 7。將所得溶液用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，19 × 250 mm，5 μm；流動相 A：水 (10

mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：MeOH--HPLC；流速：25 mL/min；梯度：B 於 7 分鐘內由 20% 增加至 50%，保持 50% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：5.5，以得到 6-((*R*)-2-(((1*R*,5*R*,7*S*)-4-*氧雜*-1-氮雜雙環[3.2.1]辛-7-*基*)甲氧基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-*基*)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-*基*)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（16.9 mg，0.03 mmol，產率 5.8%）及 6-((*R*)-2-(((1*R*,5*R*,7*R*)-4-*氧雜*-1-氮雜雙環[3.2.1]辛-7-*基*)甲氧基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-*基*)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-*基*)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（5.8 mg，0.01 mmol，產率 2%）。標題化合物之立體化學是任意指定的。

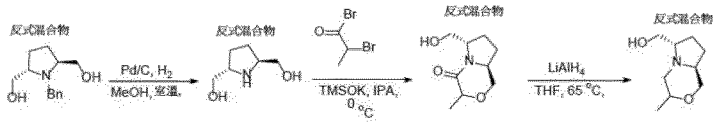
【1489】 **實例 92a**：LC-MS：(ESI, *m/z*)：675.3 $[M+H]^+$，^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.95 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.65 (dd, *J* = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.24 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.41 (dd, *J* = 12.0, 6.1 Hz, 1H), 4.35 – 4.16 (m, 3H), 4.02 (dd, *J* = 10.8, 6.5 Hz, 1H), 3.86 – 3.71 (m, 1H), 3.68 – 3.53 (m, 2H), 3.45 – 3.35 (m, 3H), 3.00 – 2.90 (m, 1H), 2.88 – 2.80 (m, 1H), 2.58 – 2.52 (m, 1H), 2.34 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.27 – 2.15 (m, 1H), 1.72 – 1.58 (m, 1H), 1.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 675.3 $[M+H]^+$

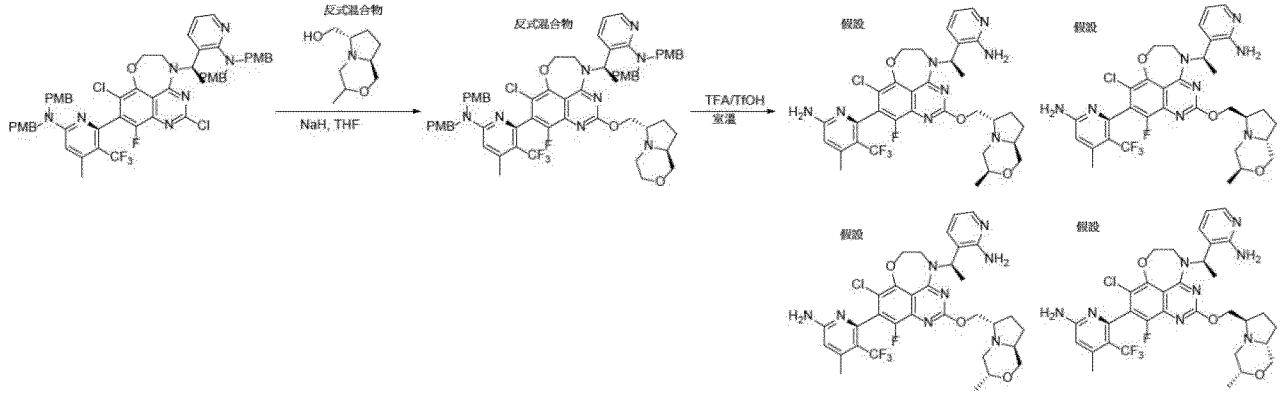
【1490】 **實例 92b**：LC-MS：(ESI, *m/z*)：675.3 $[M+H]^+$，^1H NMR（300 MHz，甲醇-d_6，*ppm*）δ 7.96 (dd, *J* = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 7.6, 5.1 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.95 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.70 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 11.5, 7.8 Hz, 1H), 4.46 – 4.31 (m, 2H), 4.10 – 3.86 (m, 2H), 3.66 (dd, *J* = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 3.29 – 3.18 (m, 1H), 3.17 – 3.09 (m, 1H), 3.00 – 2.90 (m, 1H), 2.83 (dd, *J* = 13.3, 3.9 Hz, 1H), 2.51 – 2.38 (m, 4H), 2.00 – 1.87 (m, 1H), 1.77 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。

【1491】 **實例 93a 及 93b 及 93c 及 93d**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((3*S*,6*S*,8a*S*)-3-甲基六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((3*S*,6*R*,8a*R*)-3-甲基六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((3*R*,6*S*,8a*S*)-3-甲基六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((3*R*,6*R*,8a*R*)-3-甲基六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



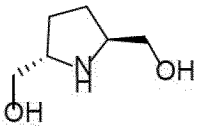
【1492】 合成路線





【1493】 步驟 1：((2*S*,5*S*)-吡咯啶-2,5-二基)二甲醇（*反式*混合物）

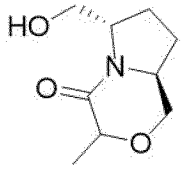
反式混合物



【1494】將 ((2*S*,5*S*)-1-苄基吡咯啶-2,5-二基)二甲醇（*反式*混合物）(4.0 g, 18.08 mmol) 及鈀碳 (2.0 g, 1.89 mmol) 於甲醇 (60 mL) 中之混合物在氫氣下於室溫下攪拌 1 小時。濾除固體。過濾後，在減壓下濃縮濾液。將粗產物不經純化即用於下一步驟。LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+$ = 132.1。

【1495】步驟 2：(6*S*,8a*S*)-6-(羥甲基)-3-甲基四氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁吩-4(3*H*)-酮（*反式*混合物）

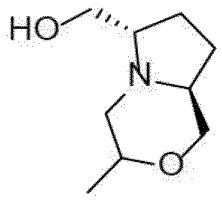
反式混合物



【1496】向 ((2*S*,5*S*)-吡咯啶-2,5-二基)二甲醇（*反式*混合物）(2.30 g, 17.53 mmol) 於 2-丙醇 (23 mL) 中之溶液中添加三甲基矽醇鉀 (4.5 g, 35.07 mmol) 及 2-溴丙醯溴 (4.2 g, 19.29 mmol)，將混合物於 0°C 至室溫下攪拌 16 小時。完成後，在真空下去除溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (96:4) 進行沖提，以得到無色透明油狀 (6*S*,8a*S*)-6-(羥甲基)-3-甲基四氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁吩-4(3*H*)-酮（*反式*混合物）（900 mg，4.86 mmol，產率 27.7%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：186.1 $[M+H]^+$

【1497】步驟 3：((6*S*,8a*S*)-3-甲基六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁吩-6-*基*)甲醇（*反式*混合物）

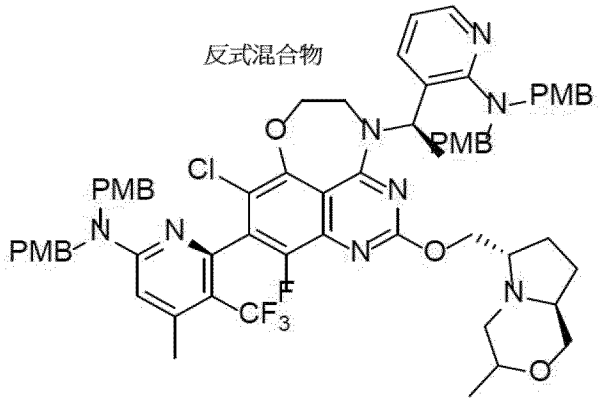
反式混合物



【1498】向 (6*S*,8a*S*)-6-(羥甲基)-3-甲基四氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-4(3*H*)-酮（*反式*混合物）(1.2 g, 6.48 mmol) 於四氫呋喃 (12 mL) 中之溶液中添加鋁氫化鋰 (1.5 g, 38.87 mmol)，並於 65°C 下攪拌 1 小時。將反應用十水硫酸鈉淬滅。濾除固體。過濾後，在減壓下濃縮濾液，以得到無色油狀 ((6*S*,8a*S*)-3-甲基六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-6-基)甲醇（*反式*混合物）（900 mg，5.26 mmol，產率 81.1%）。LC-MS：(ESI, *m*/*z*)：172.1 $[M+H]^+$

【1499】步驟 4：6-((9*R*)-4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-*基*)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-3-甲基六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（*反式*混合物）

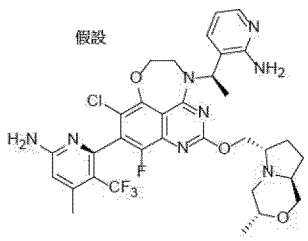
反式混合物

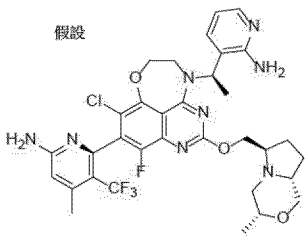


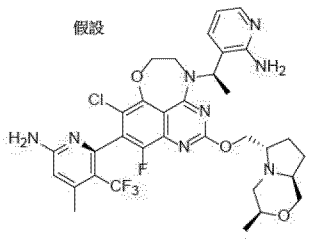
【1500】向 ((6*S*,8a*S*)-3-甲基六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-6-*基*)甲醇（*反式*混合物）(588.0 mg, 3.43 mmol) 於四氫呋喃 (12 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（180.0 mg，4.5 mmol，60% 分散於礦物油中），將混合物於 0°C 下攪拌 10 分鐘。然後添加 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-(*雙*(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氯

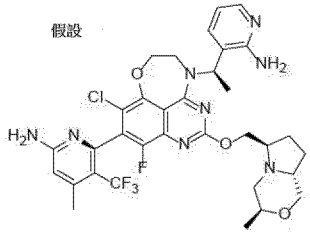
-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (1.20 g, 1.14 mmol) 並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (96:4) 進行沖提，以得到黃色固體狀 6-((9*R*)-4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-3-甲基六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁吩-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（*反式*混合物）（1.02 g，1.00 mmol，產率 87.5%）。

【1501】 步驟 5：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((3*S*,6*S*,8a*S*)-3-甲基六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁吩-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺；及 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((3*S*,6*R*,8a*R*)-3-甲基六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁吩-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺；及 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((3*R*,6*S*,8a*S*)-3-甲基六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁吩-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺；及 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((3*R*,6*R*,8a*R*)-3-甲基六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁吩-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺









【1502】將 6-((9*R*)-4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-3-甲基六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（*反式*混合物）(600.0 mg, 0.51 mmol) 於三氟乙酸 (5 mL) 及三氟甲磺酸 (0.5 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 0.5 小時。完成後，在真空下去除溶劑。將所得溶液用二氯甲烷稀釋，並將 PH 用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 7。將所得溶液用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XBridge Prep C18 OBD 管柱，30 × 100 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 17% 增加至 42%，保持 42% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8.9，以得到兩種非鏡像異構物。藉由製備型手性 HPLC 分離第一非鏡像異構物，其中使用以下條件：管柱：CHIRALPAK IF，2 × 25 cm，5 μm；移動相 A：MtBE(0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC，移動相 B：MeOH：DCM=1:1--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：22 分鐘內 5% B 至 5% B；波長：220/254 nm；RT1(min)：8.885；RT2(min)：11.376；樣品溶劑：EtOH--HPLC；進樣體積：0.6 mL；運行次數：9，以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((3*S*,6*S*,8a*S*)-3-甲基六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（19.6mg，0.03 mmol，產率 5.3%）及 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((3*S*,6*R*,8a*R*)-3-甲基六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（19.8 mg，0.03 mmol，產率 5.4%）。藉由製備型手性 HPLC 分離第二非鏡像異構物，其中使用以下條件：管柱：CHIRALPAK IE-3，4.6 × 50 mm，3 μm；移動相 A：Hex: DCM=3:1) (0.1% DEA) EtOH=80:20；流速：1 mL/min；梯度：0% B

至 0% B；注射體積：5ul mL，以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((3*R*,6*S*,8a*S*)-3-甲基六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（48 mg，0.07 mmol，產率 13.5%）及 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((3*R*,6*R*,8a*R*)-3-甲基六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（49.1 mg，0.07 mmol，產率 13.7%）。標題化合物之立體化學是任意指定的。

【1503】 **實例 93a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.98 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.67 (dd, *J* = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.24 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.42 (dd, *J* = 10.7, 5.0 Hz, 2H), 4.33 – 4.21 (m, 1H), 4.14 (dd, *J* = 10.8, 6.2 Hz, 1H), 3.68 – 3.48 (m, 4H), 3.42 – 3.33 (m, 1H), 3.15 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.06 – 2.87 (m, 2H), 2.49 – 2.41 (m, 1H), 2.37 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.17 – 1.96 (m, 1H), 1.88 – 1.62 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.37 – 1.19 (m, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：703.2 $[M+H]^+$，手性 HPLC：管柱：CHIRALPAK ID-3，4.6 × 50 mm，3 μm；於 254 nm 下偵測；(Hex:DCM=3:1)(0.1% DEA):IPA=80:20；流速：1 mL/min；滯留時間：1.716 分鐘（較快之峰）

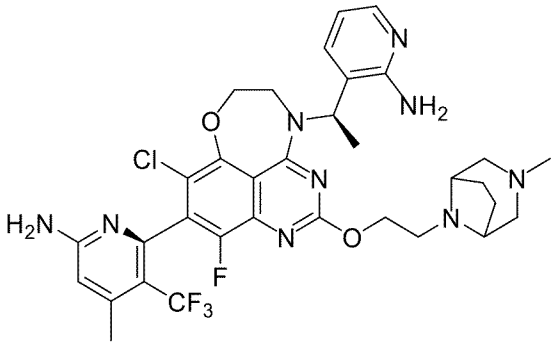
【1504】 **實例 93b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) *δ* 7.97 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.67 (dd, *J* = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.26 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.51 – 4.36 (m, 2H), 4.32 – 4.20 (m, 1H), 4.11 (dd, *J* = 10.8, 6.1 Hz, 1H), 3.74 – 3.44 (m, 4H), 3.44 – 3.36 (m, 1H), 3.16 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.09 – 2.91 (m, 2H), 2.63 – 2.53 (m, 1H), 2.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.18 – 2.01 (m, 1H), 1.88 – 1.71 (m, 1H), 1.71 – 1.60 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.37 – 1.19 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：703.2 $[M+H]^+$，

手性 HPLC：管柱：CHIRALPAK ID-3，4.6 × 50 mm，3 μm；於 254 nm 下偵測；(Hex:DCM=3:1)(0.1% DEA):IPA=80:20；流速：1 mL/min；滯留時間：2.023 分鐘（較慢之峰）。

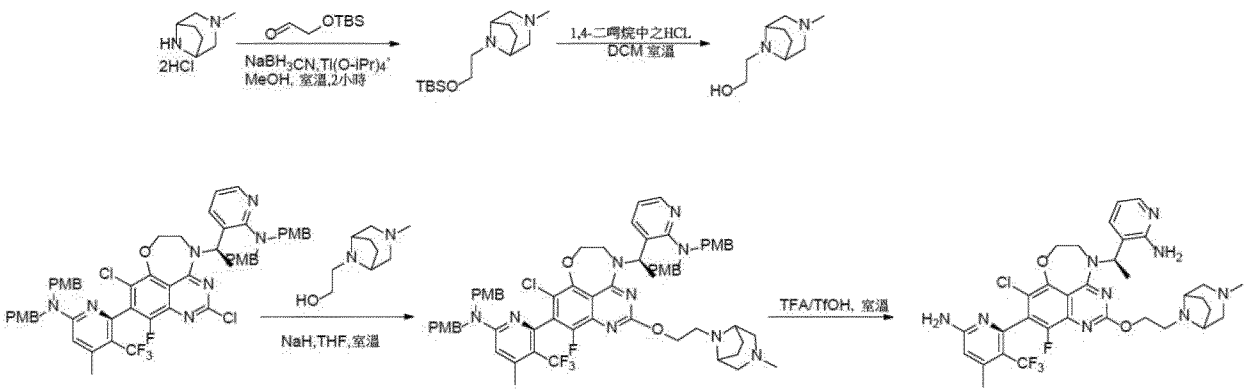
【1505】 **實例 93c**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.95 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.65 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.22 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.41 (dd, J = 12.2, 5.8 Hz, 1H), 4.33 – 4.17 (m, 2H), 4.05 (dd, J = 10.8, 6.1 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 3.67 – 3.59 (m, 1H), 3.56 – 3.43 (m, 1H), 3.42 – 3.32 (m, 1H), 3.27 – 3.14 (m, 1H), 2.98 – 2.81 (m, 1H), 2.65 – 2.53 (m, 1H), 2.35 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.29 – 2.04 (m, 2H), 1.88 – 1.70 (m, 1H), 1.68 – 1.42 (m, 5H), 1.03 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：703.2 $[M+H]^+$。手性 HPLC：管柱：CHIRAL Cellulose-SB，4.6 × 100 mm，3 μm；於 254 nm 下偵測；Hex (0.1% DEA):EtOH=75:25；流速：1 mL/min；滯留時間：7.850 分鐘（較快之峰）

【1506】 **實例 93d**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.95 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.65 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.23 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.41 (dd, J = 11.9, 6.1 Hz, 1H), 4.33 – 4.16 (m, 2H), 4.05 (dd, J = 10.8, 6.1 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 3.62 (dd, J = 15.7, 6.8 Hz, 1H), 3.56 – 3.44 (m, 1H), 3.43 – 3.33 (m, 1H), 3.28 – 3.14 (m, 1H), 2.93 – 2.80 (m, 1H), 2.64 – 2.55 (m, 1H), 2.35 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.30 – 2.01 (m, 2H), 1.88 – 1.70 (m, 1H), 1.68 – 1.44 (m, 5H), 1.03 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：703.2 $[M+H]^+$。手性 HPLC：管柱：CHIRAL Cellulose-SB，4.6 × 100 mm，3 μm；於 254 nm 下偵測；Hex (0.1% DEA):EtOH=75:25；流速：1 mL/min；滯留時間：9.376 分鐘（較慢之峰）

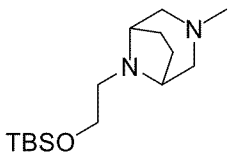
【1507】 **實例 94：**6-((9*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1508】 合成路線



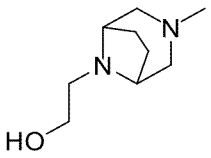
【1509】 步驟 1：8-(2-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙基)-3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷



【1510】 將 3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷 (1.20 g, 6.00 mmol)、2-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙醛 (3.10 g, 18.1 mmol)、氰基硼氫化鈉 (1.1 g, 18.1 mmol) 及四異丙基鈦酸酯 (2.4 mL) 於甲醇 (12 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 1 小時。在真空下去除溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (96:4) 進行沖提，以得到無色油狀 88-(2-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙基)-3-甲

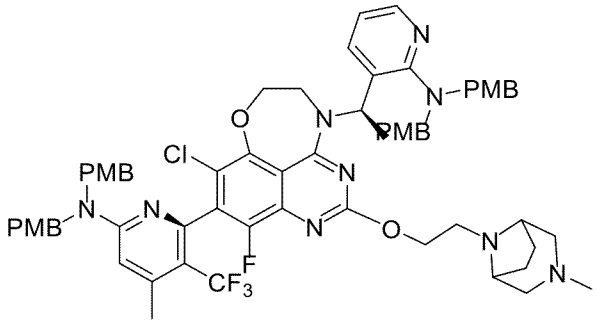
基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷（1.70 g，5.98 mmol，產率 99.1%）。LC-MS：(ESI, m/z)：285.2 $[M+H]^+$

【1511】 步驟 2：2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)乙-1-醇



【1512】 將 8-(2-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙基)-3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷 (2.3 g, 8.1 mmol) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 及二氯甲烷 (10 mL) 中之 4M 鹽酸之溶液於室溫下攪拌 20 分鐘。完成後，在真空下去除溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (90:10) 進行沖提，以得到無色油狀 2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)乙-1-醇（450 mg，2.64 mmol，產率 32.7%）。LC-MS：(ESI, m/z)：171.1 $[M+H]^+$

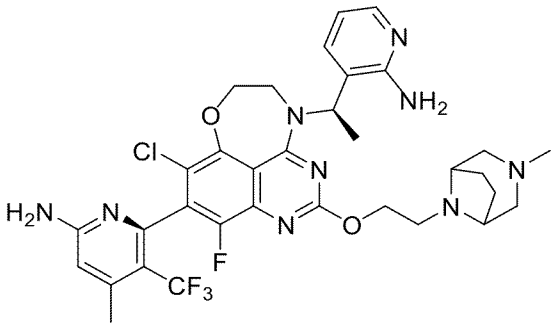
【1513】 步驟 3：(6*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1514】 將 2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)乙-1-醇 (100.0 mg, 0.59 mmol) 及氫化鈉（31.0 mg，0.78 mmol，60%，分散於礦物油中）於四氫呋喃 (2 mL) 中之溶液於 0°C 下攪拌 10 分鐘。然後添加 (*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹

唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (200.0 mg, 0.19 mmol) 並於室溫下攪拌 3 小時。完成後，將所得溶液用飽和氯化銨溶液淬滅，並用乙酸乙酯萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (96:4) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (6*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（190 mg，0.16 mmol，產率 84.1%）。LC-MS：(ESI, m/z)：171.0 [M+H]+

【1515】 步驟 4：6-((9*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

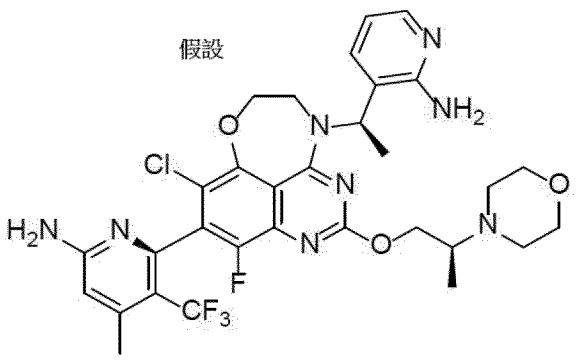


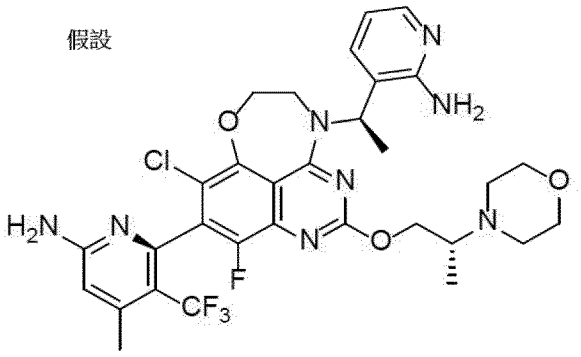
【1516】 將 (6*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (170.0 mg, 0.14 mmol) 於三氟乙酸 (2 mL) 及三氟甲磺酸 (0.2 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 0.5 小時。完成後，在真空下去除溶劑。將所得溶液用二氯甲烷稀釋，並將 PH 用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 7。將所得溶液用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，其中使用下列條件：管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相

A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 23% 增加至 48%，保持 48% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：9.6；以得到 6-((9*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-(3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（59.1 mg，0.08 mmol，產率 58.5%）。LC-MS：(ESI, m/z)：702.4 $[M+H]^+$

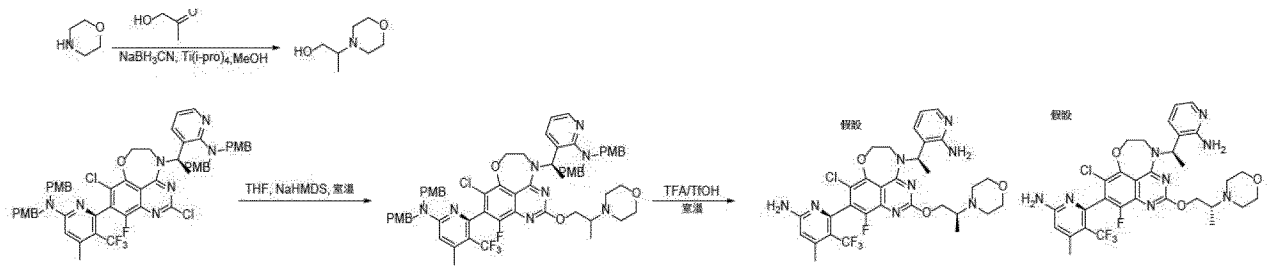
【1517】 **實例 94**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.67 (dd, *J* = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.25 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.48 – 4.35 (m, 3H), 4.31 – 4.18 (m, 1H), 3.74 – 3.49 (m, 2H), 3.32 – 3.12 (m, 2H), 2.66 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.49 – 2.41 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.11 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.84 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.59 (m, 2H), 1.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

【1518】 **實例 95a 及 95b**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((*S*)-2-味啉基丙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((*R*)-2-味啉基丙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

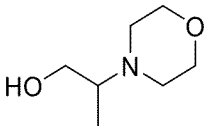




【1519】 合成路線

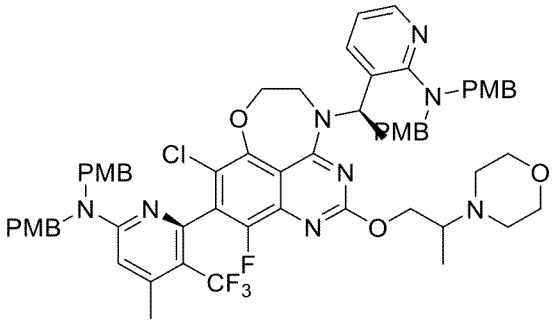


【1520】 步驟 1：2-味啉基丙-1-醇



【1521】 將味啉 (500 mg, 5.74 mmol) 及 1-羥基丙-2-酮 (850.3 mg, 11.48 mmol) 於鈦酸四丙酯 (1.0 mL) 及甲醇 (5.0 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 0.5 小時。然後添加氰基硼氫化鈉 (721.3 mg, 11.48 mmol) 並於 80 °C 下攪拌 1 小時。完成後，在真空下去除溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (8:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 2-味啉基丙-1-醇（500.0 mg，3.44 mmol，產率 60%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 146.1 $[M+H]^+$。

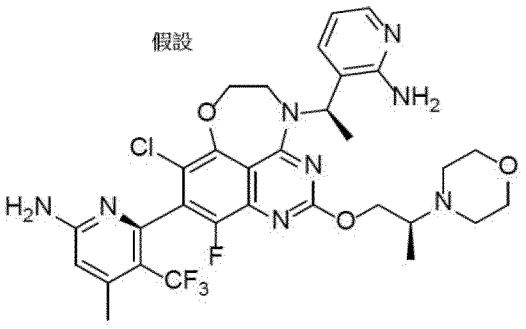
【1522】 步驟 2：(6*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-味啉基丙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

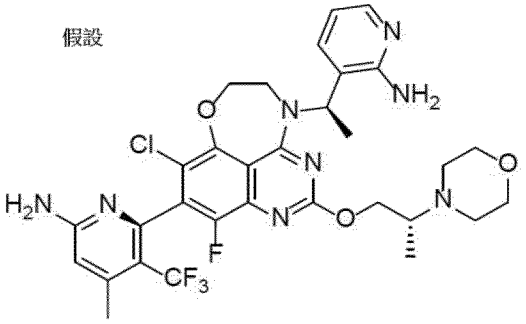


【1523】 在氮氣下，向 2-味啉基丙-1-醇 (276.8 mg, 1.91 mmol) 於四氫呋喃 (4 mL) 中之溶液添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（2.28 mL，2.28 mmol，1 M，於四氫呋喃中），將混合物於 25°C 下攪拌 0.5 小時。然後添加 (*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙

(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(400.0 mg, 0.38 mmol) 並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/乙酸乙酯 (1:5) 進行沖提，以得到白色固體狀 (6*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-味啉基丙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（250.0 mg，0.21 mmol，產率 56.6%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1157.5 $[M+H]^+$。

【1524】步驟 3：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((*S*)-2-味啉基丙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((*R*)-2-味啉基丙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺





【1525】將 (6*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-味啉基丙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (240.0 mg, 0.21 mmol) 於三氟乙酸 (5 mL) 及三氟甲磺酸 (0.5 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 0.5 小時。完成後，在真空下去除溶劑。將所得溶液用二氯甲烷稀釋，並將 PH 用飽和碳酸氫鈉溶液

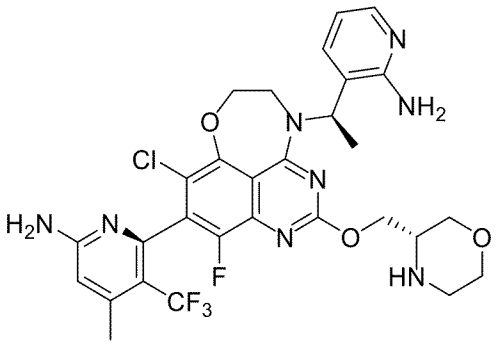
調節至 7。將所得溶液用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (8:1) 進行沖提，以得到粗產物。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 27% 增加至 52%，保持 52%；254/220 nm；RT1：8.9 分鐘，以得到產物。藉由製備型手性 HPLC 進一步純化該產物，其中使用以下條件：CHIRALPAK IE，2 × 25 cm，5 μm；移動相 A：Hex: 二氯甲烷=3:1 (0.5% 2M NH_3- 甲醇)--HPLC，移動相 B：乙醇--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：22 分鐘內 20% B 至 20% B；波長：220/254 nm；RT1：16.244 分鐘 RT2（分鐘）：19.107；樣品溶劑：EtOH；進樣體積：0.3 mL；運行次數：9，以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((*S*)-2-味啉基丙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（22.8 mg，0.03 mmol，產率 16.2%）及 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((*R*)-2-味啉基丙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（25.9 mg，0.04 mmol，產率 18.4%）。標題化合物之立體化學是任意指定的。

【1526】 **實例 95a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.74 – 7.55 (m, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.67 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.26 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.53 (dd, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 4.35 – 4.13 (m, 2H), 3.65 (dd, J = 15.5, 6.6 Hz, 1H), 3.57 – 3.45 (m, 4H), 3.45 – 3.33 (m, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.60 – 2.53 (m, 4H), 2.37 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 677.4 $[M+H]^+$。手性 HPLC：管柱：CHIRALPAK IE-3，4.6 × 50 mm，3 μm；於 254 nm 下偵測；

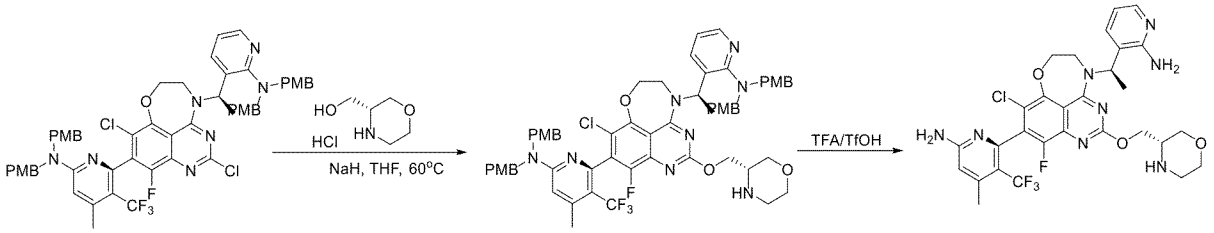
(Hex:DCM=3:1)(0.1% DEA):EtOH=70:30；流速：1 mL/min；滯留時間：2.981 分鐘（較快之峰）。

【1527】 **實例 95b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.67 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.39 – 6.14 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.60 – 4.37 (m, 2H), 4.34 – 4.08 (m, 2H), 3.65 (dd, J = 15.7, 6.9 Hz, 1H), 3.61 – 3.47 (m, 4H), 3.44 – 3.35 (m, 1H), 3.09 – 2.86 (m, 1H), 2.62 – 2.53 (m, 4H), 2.37 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz,, 3H), 1.08 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。手性 HPLC：管柱：CHIRALPAK IE-3，4.6 × 50 mm，3 μm；於 254 nm 下偵測；(Hex:DCM=3:1)(0.1% DEA):EtOH=70:30；流速：1 mL/min；滯留時間：3.535 分鐘（較慢之峰）。

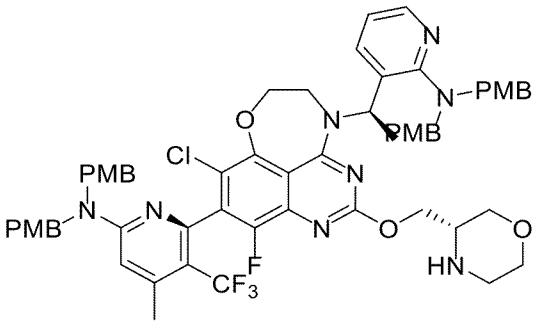
【1528】 **實例 96**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-味啉-3-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1529】 合成路線

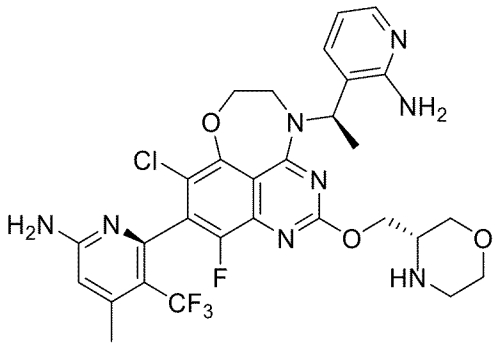


【1530】 步驟 1：(*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-味啉-3-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1531】 向 [(3*R*)-味啉-3-基]甲醇鹽酸鹽 (58.58 mg, 0.38 mmol) 於四氫呋喃 (3 mL) 中之混合物中添加氫化鈉（45.76 mg，1.14 mmol，60%，分散於礦物油中），將混合物於 0°C 下攪拌 10 分鐘。然後添加四氫呋喃 (3 mL) 中之 6-[13-[(1*R*)-1-[2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-3-吡啶基]乙基]-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5,7,9(14)-戊-7-基]-*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (200.0 mg, 0.19 mmol)，將混合物於 60°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (95:5) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-味啉-3-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（120 mg，0.11 mmol，產率 55.7%）。LCMS (ESI, m/z): 1129.4 $[M+H]^+$.

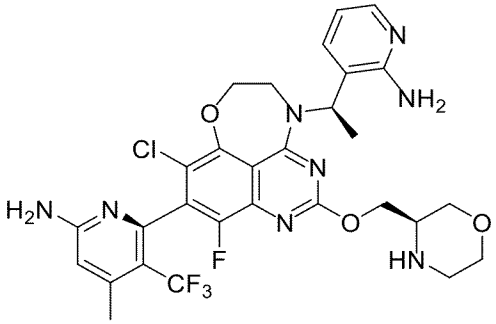
【1532】 步驟 2：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-味啉-3-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



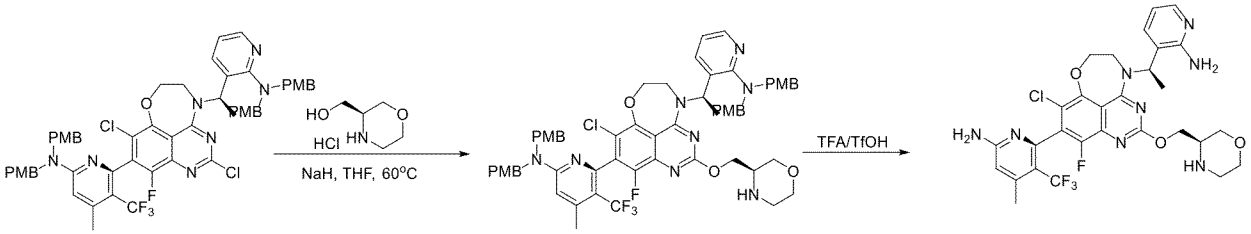
【1533】將 (*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-味啉-3-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (130.0 mg, 0.12 mmol) 於三氟乙酸 (2 mL) 及三氟甲磺酸 (0.2 mL) 中之混合物於室溫下攪拌 0.5 小時。完成後，在真空下去除溶劑。將所得溶液用二氯甲烷稀釋，並將 PH 用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 7。將所得溶液用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XBridge Shield RP18 OBD 管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 8 分鐘內由 29% 增加至 49%，保持 49% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8，以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-味啉-3-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（10.8 mg，0.0166 mmol，產率 14.5%）。LCMS (ESI, m/z): 649.1 $[M+H]^+$.

【1534】**實例 96**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.66 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.24 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.51 – 4.34 (m, 1H), 4.28 – 4.12 (m, 3H), 3.81 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 3.68 – 3.55 (m, 2H), 3.44 – 3.34 (m, 2H), 3.28 – 3.18 (m, 1H), 3.14 – 3.00 (m, 1H), 2.85 – 2.68 (m, 2H), 2.64 – 2.55 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

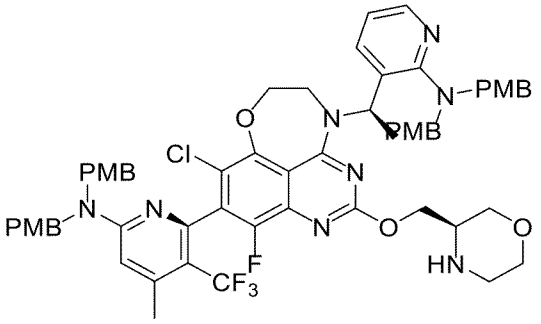
【1535】 **實例 97**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((*R*)-味啉-3-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1536】 合成路線



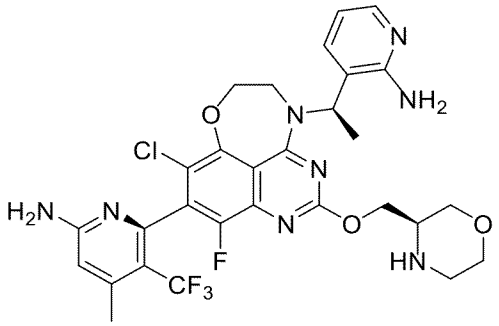
【1537】 步驟 1：(*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((*R*)-味啉-3-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1538】 向 [(3*S*)-味啉-3-基]甲醇鹽酸鹽 (58.6 mg, 0.38 mmol) 於四氫呋喃 (3 mL) 中之混合物中添加氫化鈉（45.8 mg，1.14 mmol，60%，分散於礦物油中），將混合物於 0°C 下攪拌 10 分鐘。然後添加四氫呋喃 (3 mL) 中之 (*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-

胺 (200.0 mg, 0.19 mmol)，將混合物於 60°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (95:5) 進行沖提，以得到 (*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((*R*)-味啉-3-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（130 mg，0.12 mmol，產率 60.4%）。LCMS (ESI, m/z): 1129.4 $[M+H]^+$.

【1539】步驟 2：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((*R*)-味啉-3-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

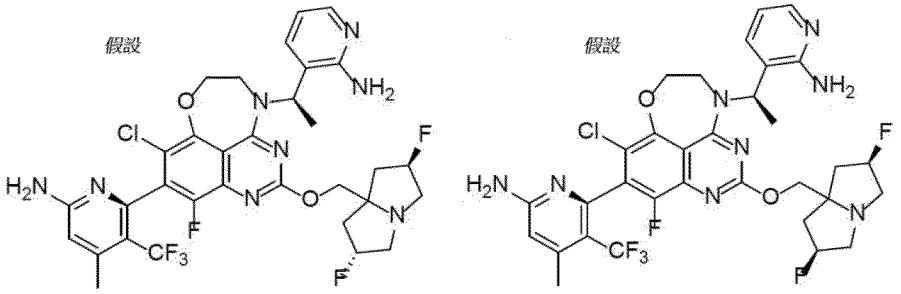


【1540】將 (*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((*R*)-味啉-3-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (130 mg,0.12 mmol) 於三氟乙酸 (3 mL) 及三氟甲磺酸 (0.3 mL) 中之混合物於室溫下攪拌 0.5 小時。完成後，在真空下去除溶劑。將所得溶液用二氯甲烷稀釋，並將 PH 用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 7。將所得溶液用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XBridge Shield RP18 OBD 管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 8 分鐘內由 29% 增加至 49%，

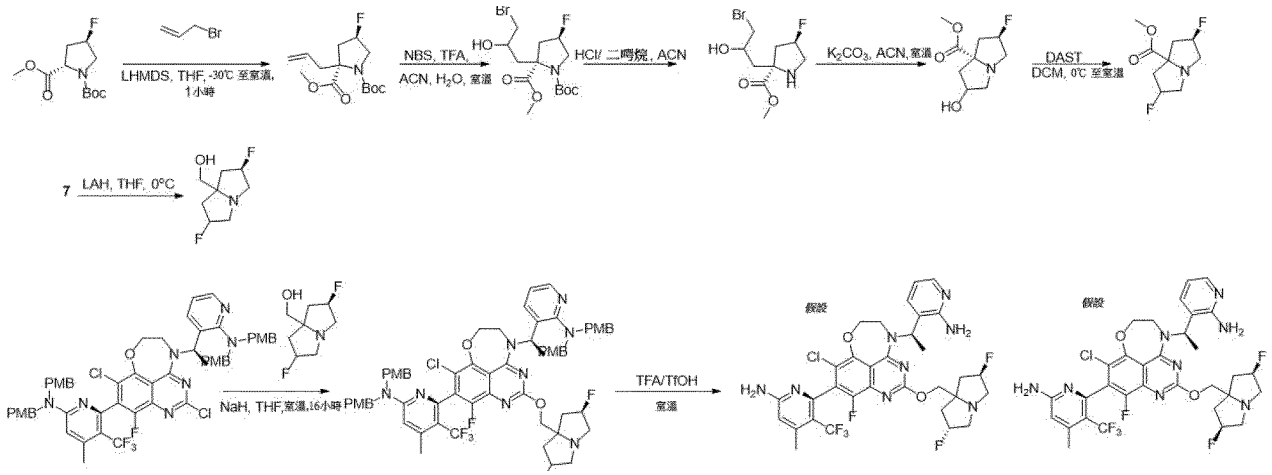
保持 49% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8，以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((*R*)-味啉-3-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（15.3 mg，0.02 mmol，產率 13.3%）。LCMS (ESI, m/z): 649.3 $[M+H]^+$.

【1541】 **實例 97**：^{1}H NMR（400 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 7.96 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (d, 1H), 6.78 (dd, J = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.50 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.51 – 4.32 (m, 3H), 4.32 – 4.18 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 11.3, 3.1 Hz, 1H), 3.88 – 3.71 (m, 1H), 3.71 – 3.61 (m, 1H), 3.58 – 3.41 (m, 3H), 3.29 – 3.20 (m, 1H), 2.95 – 2.87 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.65 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

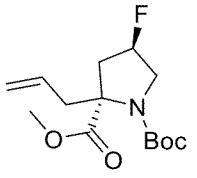
【1542】 **實例 98a 及 98b**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((2*R*,6*R*)-2,6-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((9*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((2*R*,6*S*)-2,6-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1543】 合成路線

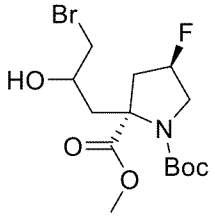


【1544】 步驟 1：(2*S*,4*R*)-2-烯丙基-4-氟吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(三級-丁基)-2-甲酯



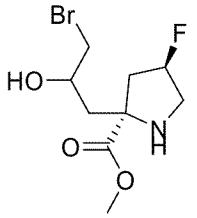
【1545】 向 (2*S*,4*R*)-4-氟吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(三級-丁基)-2-甲酯 (20.0 g, 80.89 mmol) 於四氫呋喃 (20 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰（161.77 mL，161.77 mmol，1 M，於四氫呋喃中），將混合物於 -78°C 下攪拌 3 分鐘，然後添加溴化烯丙基 (14 mL, 161.77 mmol) 並於室溫下攪拌 30 分鐘。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由逆相層析法（乙腈 0-60/0.1% NH_4HCO_3 水溶液）純化殘餘物，以得到 (2*S*,4*R*)-2-烯丙基-4-氟吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(三級-丁基)-2-甲酯（25 g，73.96 mmol，產率 91.4%）。LCMS (ESI, m/z): 288.2 $[M+H]^+$.

【1546】 步驟 2：(2*S*,4*R*)-2-(3-溴-2-羥丙基)-4-氟吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(三級-丁基)-2-甲酯



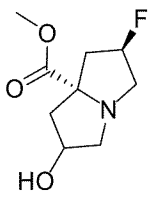
【1547】於 0°C 下，向 (2S,4S)-2-烯丙基-4-氟-吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(三級-丁基)-2-甲酯 (5.00 g, 17.41 mmol) 於乙腈 (25 mL) 及水 (25 mL) 中之溶液中添加三氟乙酸 (198.5 mg, 1.74 mmol) 及 *N*-溴琥珀醯亞胺 (6.20 g, 35.83 mmol)，將混合物於 0°C 下攪拌 1 小時。完成後，將所得溶液之 PH 用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 7。將所得溶液用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由逆相層析法（乙腈 0- 60/0.1% NH_4HCO_3 水溶液）純化殘餘物，以得到紅色油狀 (2*S*,4*R*)-2-(3-溴-2-羥丙基)-4-氟吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(三級-丁基)-2-甲酯（900 mg，2.34 mmol，產率, 13%）。LCMS (ESI) [M+H]+ = 384.1/386.1。

【1548】步驟 3：(2*S*,4*R*)-2-(3-溴-2-羥丙基)-4-氟吡咯啶-2-甲酸甲酯



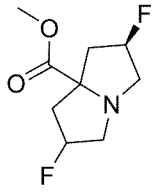
【1549】將 (2*S*,4*R*)-2-(3-溴-2-羥丙基)-4-氟吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(三級-丁基)-2-甲酯 (3.80 g, 9.89 mmol) 及二噁烷 (8 mL, 32 mmol) 中之 4 M 鹽酸於乙腈 (40 mL) 中之混合物於室溫下攪拌 1 小時。在真空下去除溶劑。將粗物不經純化即用於下一步驟。LCMS (ESI, m/z): 284.0 $[M+H]^+$.

【1550】步驟 4：(2*R*,7a*S*)-2-氟-6-羥基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-甲酸甲酯



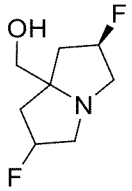
【1551】將 (2*S*,4*R*)-2-(3-溴-2-羥丙基)-4-氟吡咯啶-2-甲酸甲酯 (2.80 g, 9.85 mmol) 及碳酸鉀 (4.09 g, 29.57 mmol) 於乙腈 (30 mL) 中之混合物於室溫下攪拌 1 小時。完成後，濾出固體。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (90:10) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (2*R*,7a*S*)-2-氟-6-羥基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-甲酸甲酯（827 mg，4.07 mmol，產率 41.3%）。LCMS (ESI, m/z)：204.1 $[M+H]^+$。

【1552】步驟 5：(2*R*)-2,6-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-甲酸甲酯



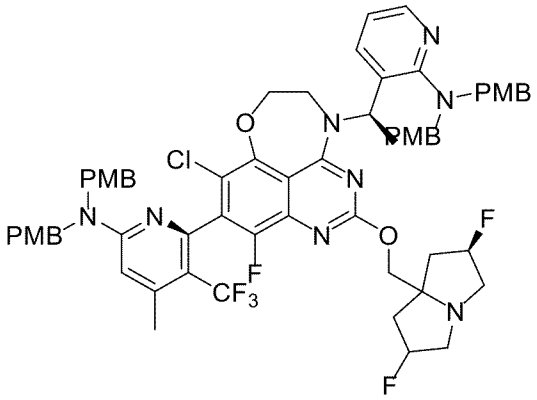
【1553】向 (2*R*,7a*S*)-2-氟-6-羥基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-甲酸甲酯 (700.0 mg, 3.44 mmol) 於二氯甲烷 (10 mL) 中之混合物中添加二乙胺基三氟化硫 (1.66 g, 10.33 mmol)，將混合物於室溫下攪拌 1 小時 。將反應用甲醇淬滅。在真空下去除溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (97:3) 進行沖提，以得到黃色油狀 (2*R*)-2,6-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-甲酸甲酯（300 mg，1.46 mmol，產率 42.4%）。LCMS (ESI, m/z)：206.1 $[M+H]^+$。

【1554】步驟 6：((2*R*)-2,6-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇



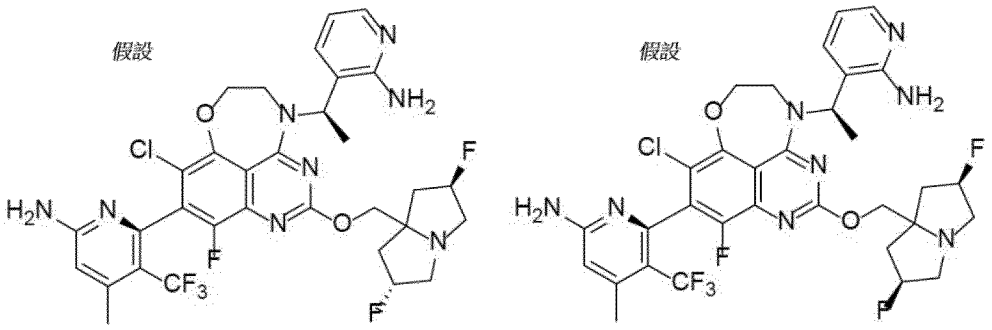
【1555】向 (2*R*)-2,6-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-甲酸甲酯 (300.0mg, 1.46mmol) 於四氫呋喃 (5 mL) 添加氫化鋁鋰 (150.0 mg, 3.95 mmol)，將混合物於 0°C 下攪拌 1 小時。將反應用十水硫酸鈉淬滅。濾除固體。過濾後，在減壓下濃縮濾液。將粗物不經純化即用於下一步驟。LCMS (ESI, m/z)：178.1 $[M+H]^+$。

【1556】 步驟 7：(6*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((2*R*)-2,6-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1557】 向 ((2*R*)-2,6-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇 (192.6 mg, 1.09 mmol) 於四氫呋喃 (5 mL) 中之混合物中添加氫化鈉（67.37mg，1.68 mmol，60%，分散於礦物油中），將混合物於 0°C 下攪拌 10 分鐘。然後添加四氫呋喃 (2 mL) 中之 (*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (380.0 mg, 0.36 mmol)，將混合物於室溫下攪拌 4 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (96:4) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (6*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((2*R*)-2,6-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（270 mg，0.23 mmol，產率 62.6%）。LCMS (ESI, m/z)：1189.45 $[M+H]^+$。

【1558】步驟 8：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((2*R*,6*R*)-2,6-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((9*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((2*R*,6*S*)-2,6-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



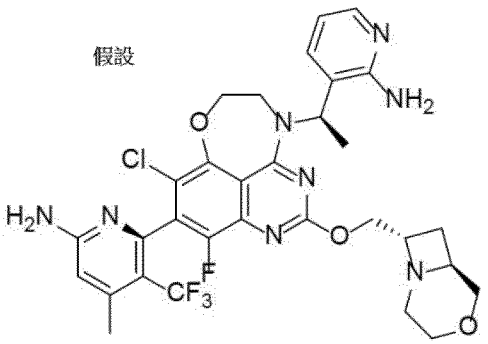
【1559】將 (6*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((2*R*)-2,6-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (270.0 mg, 0.23 mmol) 於三氟乙酸 (3 mL) 及三氟甲磺酸 (0.3 mL) 中之混合物於室溫下攪拌 0.5 小時。完成後，在真空下去除溶劑。將所得溶液用二氯甲烷稀釋，並將 PH 用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 7。將所得溶液用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由逆相層析法（乙腈/0.1% NH_4HCO_3 水溶液）純化所得殘餘物，以得到粗產物。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：Kinetex EVO prep C18，30 × 150，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 31% 增加至 53%，保持 53% B；波長：220/254 nm；RT1（分鐘）：12.08，以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((2*R*,6*R*)-2,6-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-

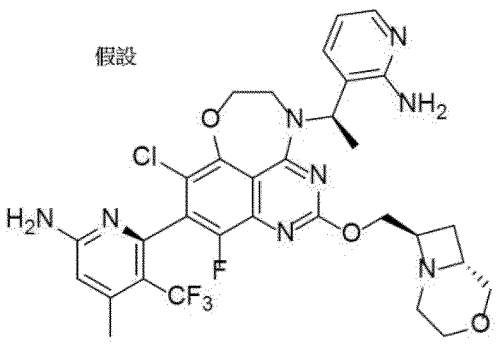
9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（27.7 mg，0.04 mmol，產率 17.2%）及 6-((9*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((2*R*,6*S*)-2,6-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（5.3 mg，0.007 mmol，產率 3.3%）。標題化合物之立體化學是任意指定的。

【1560】 **實例 98a**：^{1}H NMR（300 MHz，甲醇-d_4）δ 7.97 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 6.69 – 6.52 (m, 2H), 5.41 (dt, J = 53.3, 3.8 Hz, 2H), 4.48 – 4.39 (m, 3H), 4.30 – 4.28 (m, 1H), 3.83 – 3.61 (m, 1H), 3.58 – 3.39 (m, 3H), 3.12 – 2.83 (m, 2H), 2.78 – 2.52 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.20 – 1.92 (m, 2H), 1.67 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。LCMS (ESI, m/z)：709.2 $[M+H]^+$。

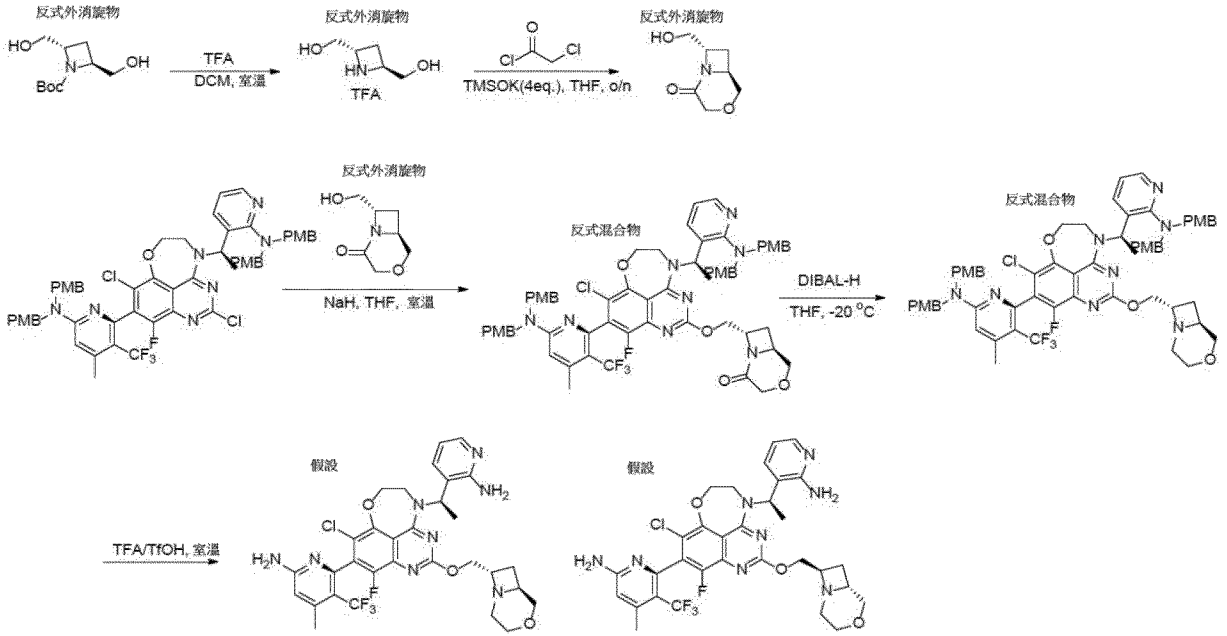
【1561】 **實例 98b**：^{1}H NMR（300 MHz，甲醇-d_4）δ 7.97 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.86 – 7.69 (m, 1H), 6.78 (dd, J = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.54 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.49 – 5.19 (m, 2H), 4.56 – 4.39 (m, 3H), 4.36 – 4.29 (m, 1H), 3.78 – 3.63 (m, 1H), 3.52 – 3.47 (m, 2H), 3.38 – 3.31 (m, 1H), 3.29 – 3.17 (m, 2H), 2.60 – 2.12 (m, 7H), 1.67 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。LCMS (ESI, m/z)：709.2 $[M+H]^+$。

【1562】 **實例 99a 及 99b**：6-((*R*)-2-(((6*S*,8*S*)-4-氧雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-8-基)甲氧基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*R*)-2-(((6*R*,8*R*)-4-氧雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-8-基)甲氧基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

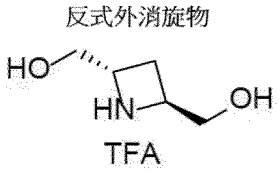




【1563】合成路線

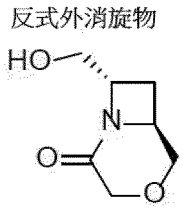


【1564】步驟 1：((2*S*,4*S*)-四氫吖唉-2,4-二基)二甲醇 2,2,2-三氟乙醛（*反式*混合物）



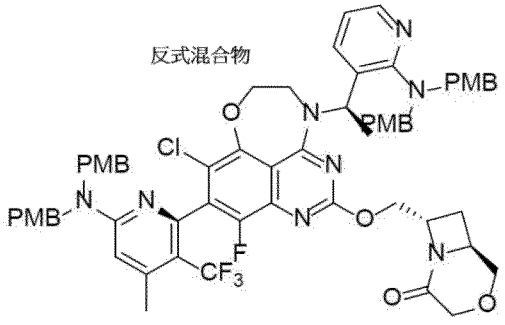
【1565】將 (2*S*,4*S*)-2,4-雙(羥甲基)四氫吖唉-1-甲酸三級-丁酯 (700.0 mg, 3.22 mmol) 於二氯甲烷 (10 mL) 及 2,2,2-三氟乙酸 (2 mL) 中之混合物於室溫下攪拌 0.5 小時。完成後，在真空下濃縮反應混合物。將粗產物不經純化即用於下一步驟。LCMS (ESI, m/z): 118.1 $[M+H]^+$.

【1566】 步驟 2：(6*S*,8*S*)-8-(羥甲基)-4-氧雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-酮（*反式*混合物）



【1567】 向 ((2*S*,4*S*)-四氫吖唉-2,4-二基)二甲醇 2,2,2-三氟乙醛（*反式*混合物）(380.0 mg, 3.25 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之混合物中添加三甲基矽醇鉀 (1.69 g, 13.17 mmol) 及 2-氯乙醯氯 (1.09 mg, 9.70 mmol)，將混合物於室溫下攪拌 16 小時。完成後，在真空下去除溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (95:5) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (6*S*,8*S*)-8-(羥甲基)-4-氧雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-酮（*反式*混合物）（250 mg，1.59 mmol，產率 49%）。LCMS (ESI, m/z): 158.1 $[M+H]^+$.

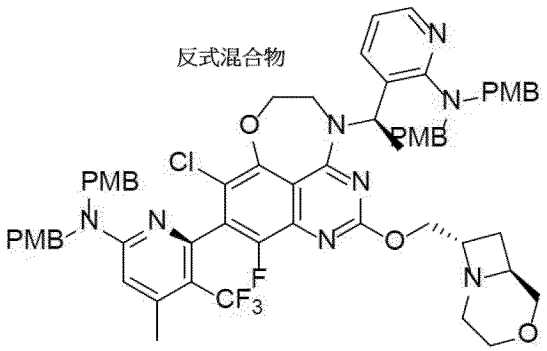
【1568】 步驟 3：(6*S*,8*S*)-8-((((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)-4-氧雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-酮（*反式*混合物）



【1569】 向 (6*S*,8*S*)-8-(羥甲基)-4-氧雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-酮（*反式*混合物）(195 mg, 1.24 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之混合物中添加氫化鈉（130.0

mg，3.25 mmol，60%，分散於礦物油中），將混合物於 0℃ 下攪拌 10 分鐘。然後添加四氫呋喃 (1 mL) 中之 6-[13-[(1*R*)-1-[2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-3-吡啶基]乙基]-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5,7,9(14)-戊-7-基]-*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (650.0 mg, 0.62 mmol)，將混合物於室溫下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (96:4) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (6*S*,8*S*)-8-((((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)-4-氧雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-酮（*反式*混合物）（690 mg，0.59 mmol，產率 95.2%）。LCMS (ESI, m/z): 1169.4 $[M+H]^+$.

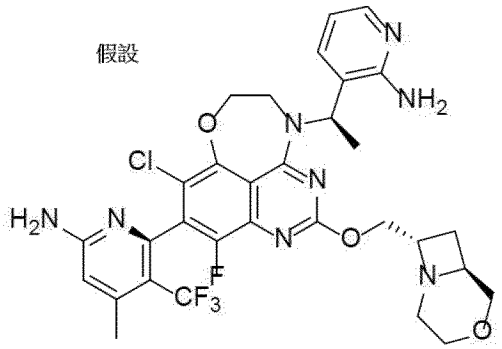
【1570】步驟 4：6-((*R*)-2-(((6*S*,8*S*)-4-氧雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-8-基)甲氧基)-4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（*反式*混合物）

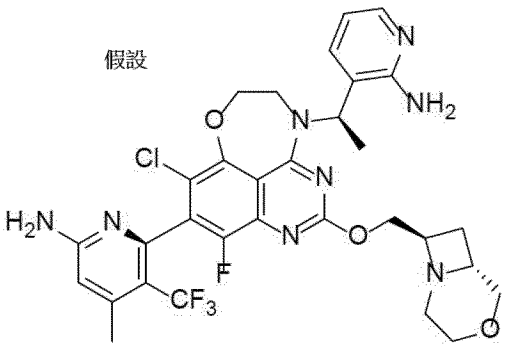


【1571】向 (6*S*,8*S*)-8-((((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)-4-氧雜-1-氮雜雙環

[4.2.0]辛-2-酮（*反式*混合物）(680.0 mg, 0.58 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中添加二異丁基氫化鋁（1.74 mL，1.74 mmol，1M，於甲苯中），將混合物於 -20°C 下攪拌 2 小時。將反應用十水硫酸鈉淬滅。濾除固體。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (96:4) 進行沖提，以得到白色固體狀 6-((*R*)-2-(((6*S*,8*S*)-4-氧雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-8-基)甲氧基)-4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（*反式*混合物）（210 mg，0.18 mmol，產率 31.3%）。LCMS (ESI, m/z)：1155.4 $[M+H]^+$。

【1572】 步驟 5：6-((*R*)-2-(((6*S*,8*S*)-4-氧雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-8-基)甲氧基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*R*)-2-(((6*R*,8*R*)-4-氧雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-8-基)甲氧基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺





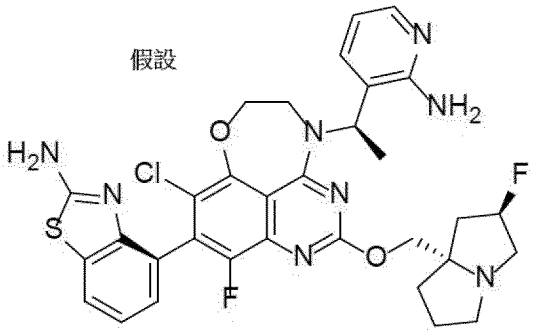
【1573】 將 6-((*R*)-2-(((6*S*,8*S*)-4-氧雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-8-基)甲氧基)-4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（*反式*混合物）(270.0 mg, 0.23 mmol) 於三氟乙酸 (5 mL) 及三氟甲磺酸 (0.5 mL) 中之混合物於室溫下攪拌 0.5 小時。完成後，在真空下去除溶劑。將所得溶

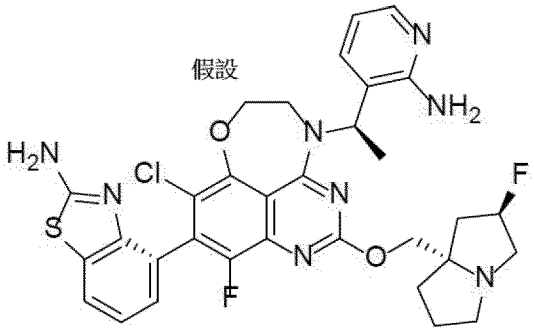
液用二氯甲烷稀釋，並將 PH 用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 7。將所得溶液用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由逆相層析法（乙腈/0.1% NH_4HCO_3 水溶液）純化所得殘餘物，以得到粗產物。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XSelect CSH Fluoro Phenyl，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 35% 增加至 60%，保持 60% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：7.22。產物藉由手性製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：Lux 5um Cellulose-4，3 × 25 cm，5 μm；移動相 A：CO_2，移動相 B：MEOH (0.1% 2M NH_3-MEOH)；流速：100 mL/min；梯度：等度 55% B；管柱溫度 (℃)：35；背壓 (bar)：100；波長：220 nm；RT1（分鐘）：6.52；RT2（分鐘）：8.07；樣品溶劑：MEOH(0.1% 2M NH_3-MEOH)；進樣體積：2.5 mL；運行次數：10，以得到 6-((*R*)-2-(((6*S*,8*S*)-4-氧雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-8-基)甲氧基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（22.4 mg，0.03 mmol，產率 14.2%）及 6-((*R*)-2-(((6*R*,8*R*)-4-氧雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-8-基)甲氧基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（21.5 mg，0.03 mmol，產率 13.6%）。標題化合物之立體化學是任意指定的。

【1574】 **實例 99a**：LCMS (ESI, m/z)：675.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR（300 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 7.98 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.59 – 6.45 (m, 1H), 4.64 – 4.39 (m, 4H), 4.39 – 4.22 (m, 1H), 4.05 – 3.91 (m, 1H), 3.91 – 3.78 (m, 2H), 3.78 – 3.59 (m, 3H), 3.59 – 3.47 (m, 1H), 3.12 – 2.77 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.37 – 2.21 (m, 1H), 1.93 – 1.80 (m, 1H), 1.68 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。手性 HPLC：管柱：Lux 3um Cellulose-4，4.6 × 50 mm，3um；MeOH (0.1% DEA)；流速：4 mL/min；滯留時間：0.962（較快之峰）。

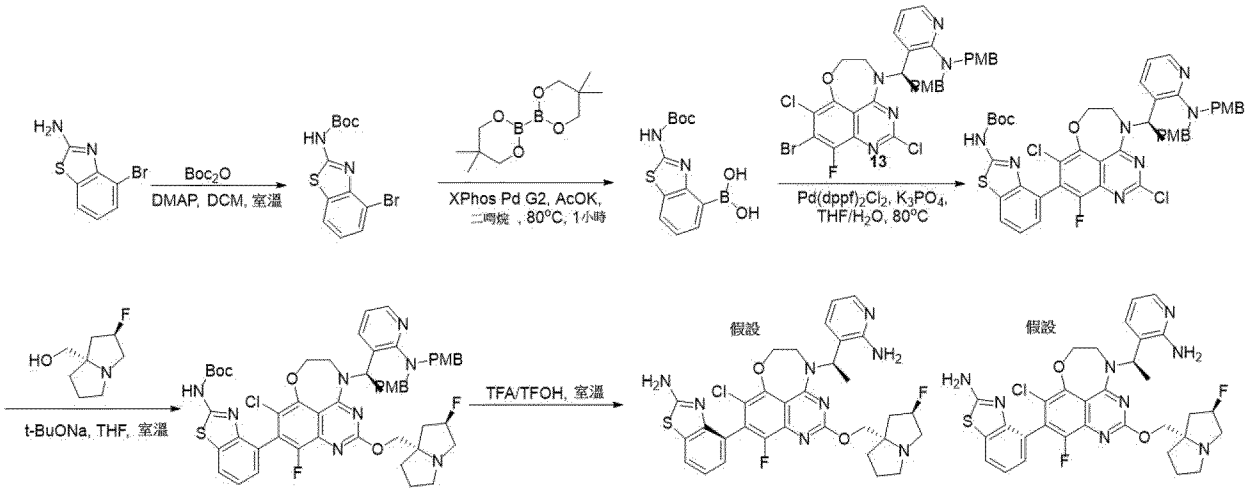
【1575】 **實例 99b**：LCMS (ESI, m/z)：675.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR（300 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 7.98 (dd, J = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.53 (q, 1H), 4.64 – 4.36 (m, 4H), 4.36 – 4.26 (m, 1H), 4.02 – 3.79 (m, 3H), 3.79 – 3.60 (m, 3H), 3.60 – 3.45 (m, 1H), 3.15 – 2.76 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.39 – 2.23 (m, 1H), 2.00 – 1.81 (m, 1H), 1.68 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。手性 HPLC：管柱：Lux 3um Cellulose-4，4.6 × 50 mm，3um；MeOH (0.1% DEA)；流速：4 mL/min；滯留時間：1.424（較慢之峰）。

【1576】 **實例 100a 及 100b**：4-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)苯并[*d*]噻唑-2-胺及 4-((*S*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-

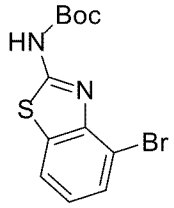




【1577】 合成路線

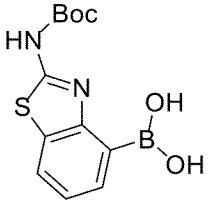


【1578】步驟 1：(4-溴苯并[*d*]噻唑-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【1579】將 4-溴-1,3-苯并噻唑-2-胺 (4.90 g, 21.39 mmol)、二碳酸二-三級-丁酯 (9.33 g, 42.78 mmol) 及 4-二甲基胺基吡啶 (5.22 g, 42.78 mmol) 於二氯甲烷 (50 mL) 中之混合物於 25°C 下攪拌 30 分鐘。完成後，將所得溶液用水稀釋並用二氯甲烷萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (3:7) 進行沖提，以得到白色固體狀 (4-溴苯并[*d*]噻唑-2-基)胺甲酸三級-丁酯（4.13 g，12.56 mmol，產率 58.7%）。LC-MS：(ESI, m/z)：328.9$[M+H]^+$

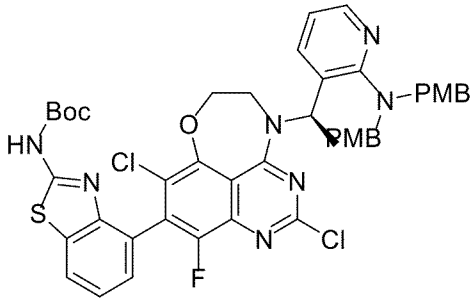
【1580】步驟 2：(2-((三級-丁氧基羰基)胺基)苯并[*d*]噻唑-4-基)硼酸



【1581】在氮氣下，將 (4-溴苯并[*d*]噻唑-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (1.00 g, 3.04 mmol)、雙(新戊基乙二醇)二硼 (6.86 g, 30.38 mmol)、乙酸鉀 (894.3 mg, 9.11 mmol) 及 XPhos Pd G2 (477.5 mg, 0.61 mmol) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 中之溶液於

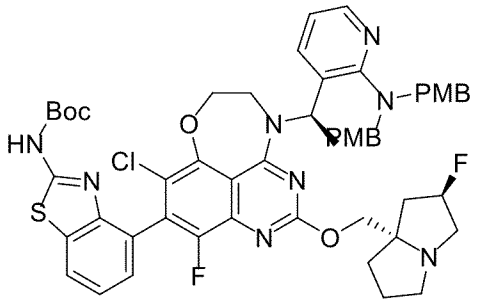
80°C 下攪拌 30 分鐘。完成後，濾出固體並用二氯甲烷洗滌。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由逆相層析法（乙腈 /0.1% NH_4HCO_3 水溶液）純化所得殘餘物，以得到白色固體狀 (2-((三級-丁氧基羰基)胺基)苯并[*d*]噻唑-4-基)硼酸（425 mg，1.44 mmol，產率 47.6%）。LC-MS：(ESI, m/z)：295.1 $[M+H]^+$

【1582】 步驟 3：(4-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)胺甲酸三級-丁酯



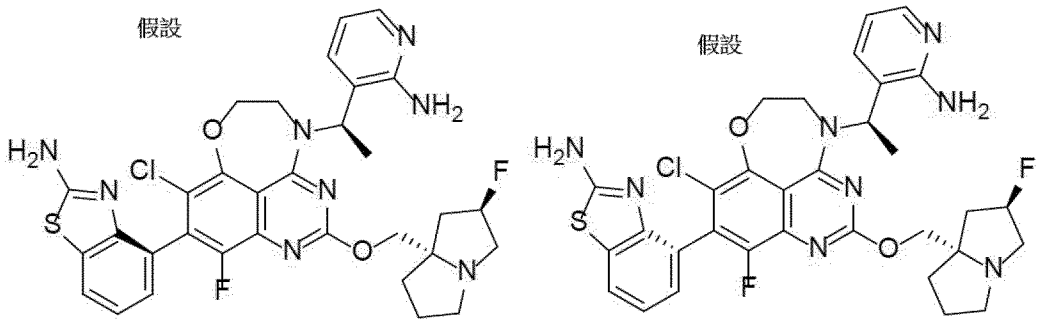
【1583】 在氮氣下，將 3-[(1*R*)-1-(7-溴-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基)乙基]-*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶-2-胺 (826.0 mg, 1.16 mmol), (2-((三級-丁氧基羰基)胺基)苯并[*d*]噻唑-4-基)硼酸 (442.7 mg, 1.51 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物 (93.9 mg, 0.12 mmol) 及磷酸三鉀 (737.4 mg, 3.47 mmol) 於四氫呋喃 (8 mL) 及水 (1.6 mL) 中之溶液於 80°C 下攪拌 1 小時。完成後，將所得混合物用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (81:19) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (4-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (686 mg, 0.78 mmol, 67.24%)。LC-MS：(ESI, m/z)：882.2 $[M+H]^+$

【1584】步驟 4：(4-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【1585】在氮氣下，向 [(2*R*,8*S*)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯啉-8-基]甲醇 (486.9 mg, 3.06 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中添加三級丁醇鈉 (293.9 mg, 3.06 mmol)，將混合物於 0°C 下攪拌 5 分鐘。然後添加 (4-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (900.0 mg, 1.02 mmol) 並於 25°C 下攪拌 30 分鐘。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (91:9) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (4-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (328 mg, 32.6 mmol, 32.01%)。LC-MS：(ESI, m/z)：1005.3 $[M+H]^+$

【1586】步驟 5：4-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)苯并[*d*]噻唑-2-胺及 4-((*S*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)苯并[*d*]噻唑-2-胺



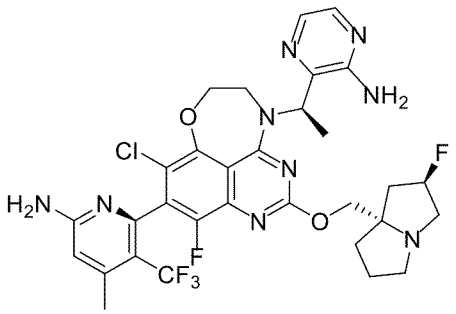
【1587】將 (4-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (280.0 mg, 0.28 mmol) 於 2,2,2-三氟乙酸 (2.7 mL) 及三氟甲磺酸 (0.27 mL) 中之混合物於 25°C 下攪拌 15 分鐘。完成後，在真空下去除溶劑。將所得溶液用二氯甲烷稀釋，並將 PH 用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 7。將所得溶液用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 37% 增加至 62%，保持 62% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8.6，以得到 4-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)苯并[*d*]噻唑-2-胺（17.4 mg，0.03 mmol，產率 9.1%）及 4-((*S*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)苯并[*d*]噻唑-2-胺（12.9 mg，0.02 mmol，產率 6.5%）。

【1588】**實例 100a**：LC-MS：(ESI, m/z)：665.2 $[M+H]^+$，^1H NMR（300 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 7.96 (dd, *J* = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.81 – 7.63 (m, 2H), 7.25 – 7.11 (m, 2H), 6.78 (dd, *J* = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 6.51 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 52.9 Hz, 1H),

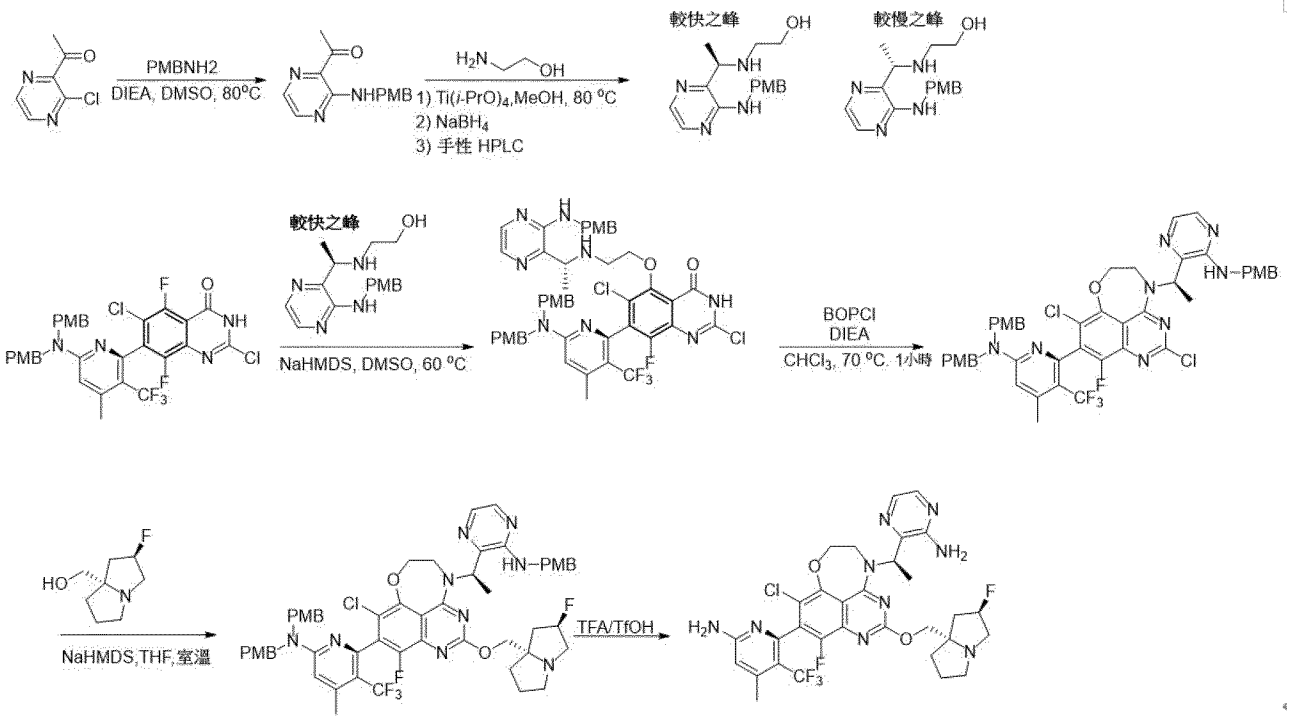
4.51 – 4.40 (m, 1H), 4.36 – 4.20 (m, 3H), 3.78 – 3.64 (m, 1H), 3.58 – 3.44 (m, 1H), 3.40 – 3.34 (m, 1H), 3.27 – 3.16 (m, 2H), 3.09 – 2.96 (m, 1H), 2.36 – 2.15 (m, 3H), 2.06 – 1.86 (m,3H), 1.68 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

【1589】 **實例 100b**：LC-MS：(ESI, m/z)：665.3 $[M+H]^+$，^1H NMR（300 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 7.97 (d, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.81 – 7.65 (m, 2H), 7.26 – 7.13 (m, 2H), 6.78 (dd, *J* = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 6.53 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 53.7 Hz, 1H), 4.54 – 4.42 (m, 1H), 4.40 – 4.27 (m, 3H), 3.80 – 3.62 (m, 1H), 3.56 – 3.43 (m, 1H), 3.37 – 3.18 (m, 3H), 3.09 – 2.97 (m, 1H), 2.44 – 2.33 (m, 1H), 2.32 – 2.09 (m, 2H), 2.06 – 1.86 (m, 3H), 1.70 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

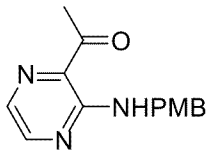
【1590】 **實例 101**：3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺



【1591】 合成路線

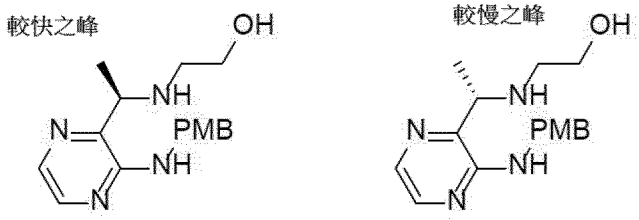


【1592】 步驟 1：1-(3-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啉-2-基)乙烷-1-酮



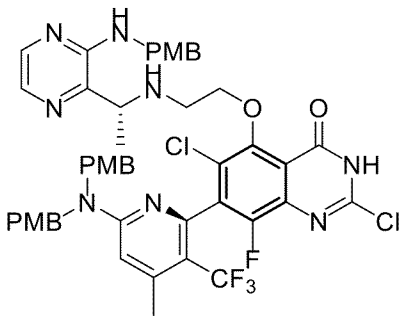
【1593】 1-(3-氯吡啉-2-基)乙烷-1-酮 (160.00 g, 1021.90 mmol) 及 *N,N*-二異丙基乙胺 (533.98 mL, 3065.7 mmol) 於二甲基亞碸 (1 L) 中之溶液。然後添加 4-甲氧基苯甲胺 (280.37 g, 2043.80 mmol)，並於 80°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應混合物用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/石油醚 (1:10) 進行沖提，以得到標題化合物（226.00 g，852.03 mmol，產率 83.4%）。LC-MS：(ESI, m/z)：258.1 $[M+H]^+$

【1594】 步驟 2：(*R*)-2-((1-(3-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啉-2-基)乙基)胺基)乙烷-1-醇 及 (*S*)-2-((1-(3-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啉-2-基)乙基)胺基)乙烷-1-醇



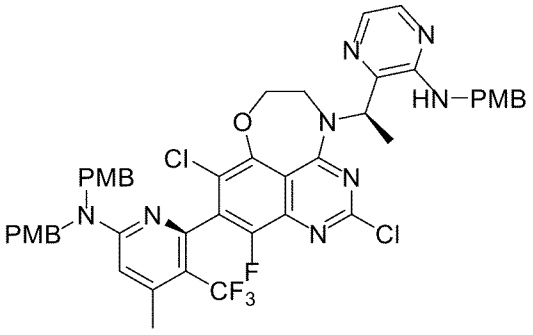
【1595】 向 1-(3-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啉-2-基)乙烷-1-酮 (80.00 g, 310.93 mmol) 及四異丙基鈦酸酯 (176.61 g, 621.87 mmol) 於甲醇 (500 mL) 中之溶液中添加 2-胺基乙醇 (56.3 mL, 932.8 mmol)，並於 80°C 下攪拌 6 小時。然後將反應溶液冷卻至室溫。然後添加硼氫化鈉 (35.26 g, 932.80 mmol) 並於 25°C 下攪拌 12 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。將反應混合物用二氯甲烷及水稀釋。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1:15) 進行沖提，以得到黃色油狀標題化合物（80.00 g，261.93 mmol，產率 84.2%）。藉由手性製備型 HPLC 分離產物，其中使用以下條件：管柱：Lux 5um Cellulose-4，5 × 25 cm，10 μm；流速：200 mL/min；梯度：20 分鐘內 10% B 至 10% B；波長：220 nm，以得到 (*R*)-2-((1-(3-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啉-2-基)乙基)胺基)乙烷-1-醇（32.2 g，10.66 mmol，產率 34.0%）（所需之異構物）及 (S)-2-((1-(3-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啉-2-基)乙基)胺基)乙烷-1-醇（35.0 g，11.59 mmol，產率 37.2%）。LC-MS：(ESI, m/z)：303.2 $[M+H]^+$

【1596】 步驟 3：7-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-8-氟-5-(2-(((*R*)-1-(3-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啉-2-基)乙基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



【1597】類似於一般程序 A 中所述。在氮氣下，向 (*R*)-2-((1-(3-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啉-2-基)乙基)胺基)乙烷-1-醇 (136.3 mg, 0.45 mmol) 於二甲基亞碸 (2 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（1.2 mL，1.2 mmol，1M 於四氫呋喃中），並於 25°C 下攪拌 15 分鐘。然後將反應溶液轉移至 (*R*)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-5,8-二氟喹唑啉-4(3*H*)-酮 (200.0 mg, 0.3 mmol) 於二甲基亞碸 (2.0 mL) 中之溶液中，並於 60°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應溶液用飽和氯化銨溶液淬滅，然後用水稀釋，用二氯甲烷萃取，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，以得到黃色固體狀 7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2,6-二氯-8-氟-5-[2-[[(1*R*)-1-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]吡啉-2-基]乙基]胺基]乙氧基]-3*H*-喹唑啉-4-酮（600.0 mg，粗製）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 947.8 $[M+H]^+$

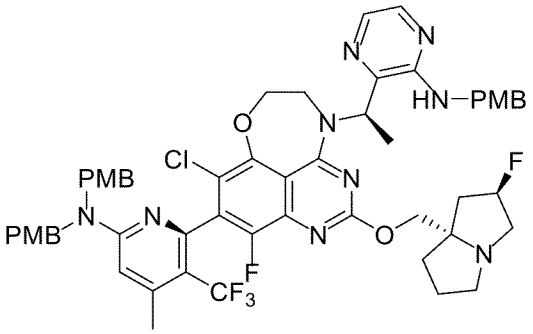
【1598】步驟 4：3-((R)-1-((R)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺



【1599】類似於一般程序 B 中所述。向 7-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-8-氟-5-(2-(((*R*)-1-(3-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啉-2-基)乙基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（800.0 mg，粗製）及 *N,N*-二異丙基乙胺 (447.5 mg, 3.47 mmol) 於氯仿 (10.0 mL) 中之溶液中添加雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (330.4 mg, 1.3 mmol)，並於 70°C 下攪拌 1 小時。完成後，將

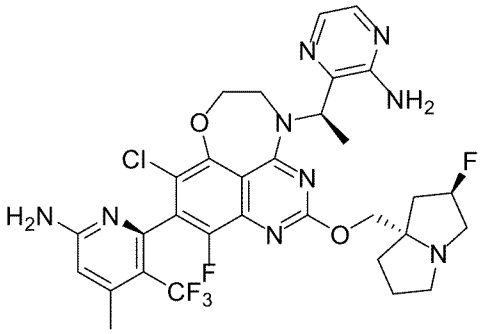
反應溶液用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/乙酸乙酯 (4:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀標題化合物（388.0 mg，0.42 mmol，產率 48.1%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 929.8 $[M+H]^+$

【1600】步驟 5：3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺



【1601】在氮氣下，向 ((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇 (197.8 mg, 1.24 mmol) 於四氫呋喃 (6.5 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（1.6 mL，1.6 mmol，1M，於四氫呋喃中，並於 25°C 下攪拌 0.25 小時。然後於 25°C 下添加 3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺 (330.0 mg, 0.35 mmol) 於四氫呋喃 (6.5 mL) 中之溶液，並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應溶液用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (20:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀標題化合物（360.0 mg，0.32 mmol，產率 90.6%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1052.5 $[M+H]^+$

【1602】步驟 4：3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺

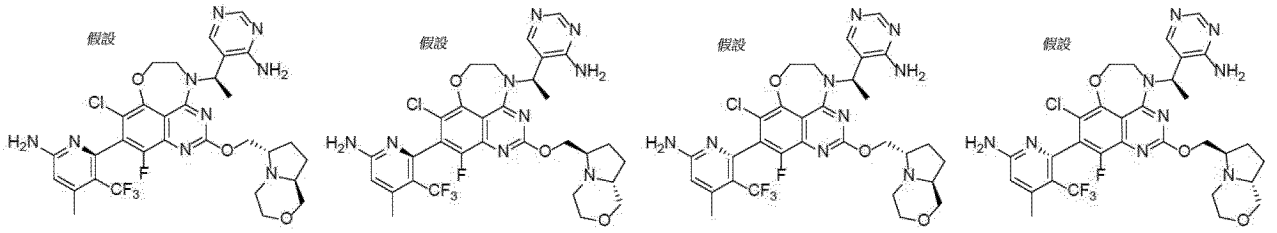


【1603】將 3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺 (360.0 mg, 0.34 mmol) 於三氟甲磺酸 (0.5 mL) 及三氟乙酸 (5.0 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 30 分鐘。完成後，將溶液在真空下濃縮，用二氯甲烷稀釋，並用飽和碳酸鈉溶液中和。然後將反應溶液用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由製備型 HPLC 進一步純化粗產物，其中使用以下條件。管柱：Xselect CSH C18 OBD 管柱 30 × 150 mm 5 μm，n；移動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 33% 增加至 59%，保持 59% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8.18，以得到標題化合物（45.1 mg，0.06 mmol，產率 18.9%）。LC-MS：(ESI, *m/z)*：692.2 $[M+H]^+$

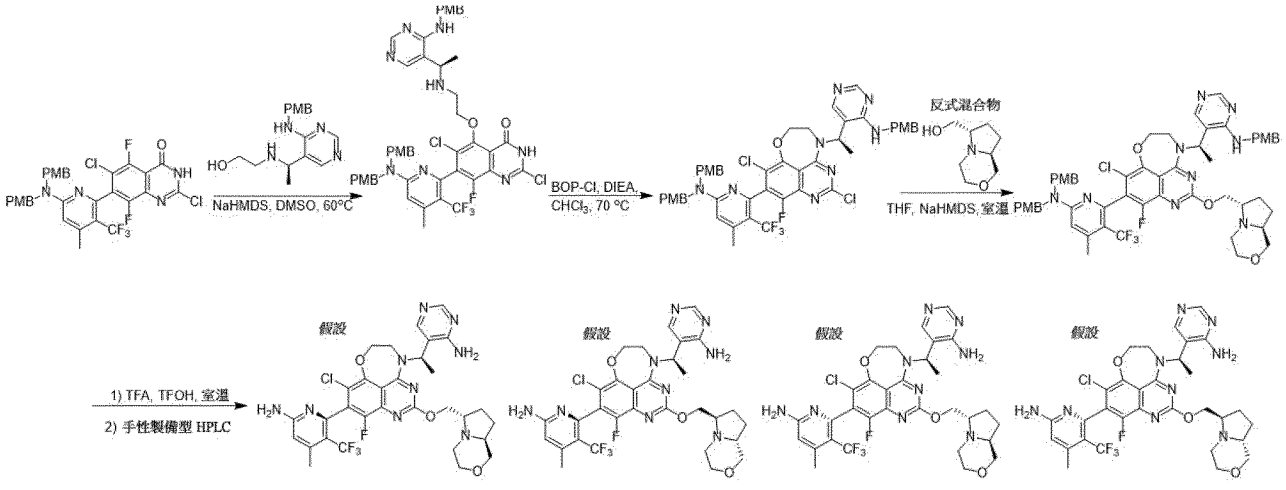
【1604】**實例 101**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.40 (s, 2H), 6.27 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 54.4 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 11.5, 6.9 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.86 (dd, J = 15.5, 6.4 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 15.6, 6.6 Hz, 1H), 3.20 – 3.02 (m, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.87 – 2.69 (m, 1H), 2.35 (d, J = 2.1 Hz, 3H),

2.16 – 2.08 (m, 1H), 2.07 – 1.90 (m, 2H), 1.88 – 1.67 (m, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

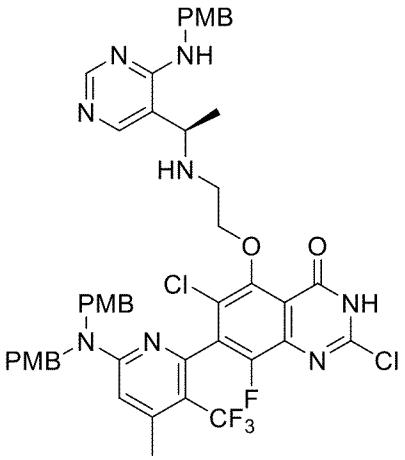
【1605】 **實例 102a 及 102b 及 102c 及 102d**：5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁吲-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺；5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((6*R*,8a*R*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁吲-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺；5-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁吲-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺；及 5-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((6*R*,8a*R*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁吲-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺



【1606】 合成路線：

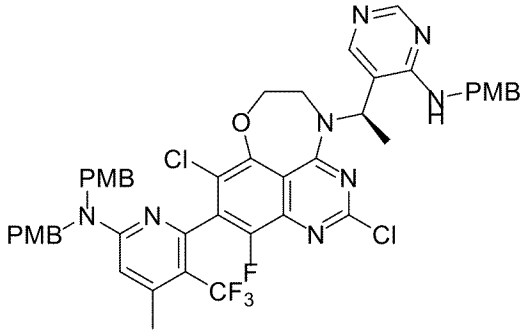


【1607】 步驟 1：7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-8-氟-5-(2-(((*R*)-1-(4-((4-甲氧基苄基)胺基)嘧啶-5-基)乙基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



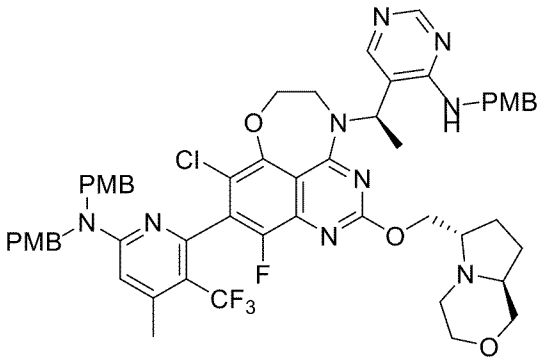
【1608】 類似於一般程序 A 中所述。在氮氣下，將雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（16 mL，16 mmol，1 M，於四氫呋喃中）添加至 (*R*)-2-((1-(4-((4-甲氧基苄基)胺基)嘧啶-5-基)乙基)胺基)乙-1-醇 (1.50 g, 4.96 mmol) 於二甲基亞碸 (35 mL) 中之溶液中，並於室溫下攪拌 0.5 小時。將所得溶液添加至 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-5,8-二氟喹唑啉-4(3*H*)-酮 (3.00 g, 4.51 mmol) 於二甲基亞碸 (35 mL) 中之溶液中。然後將所得溶液於 60°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用水稀釋。將所得溶液用二氯甲烷萃取並用鹽水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。將粗產物不經純化即用於下一步驟。LC-MS：(ESI, *m/z*): 947.8 $[M+H]^+$

【1609】 步驟 2：5-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺



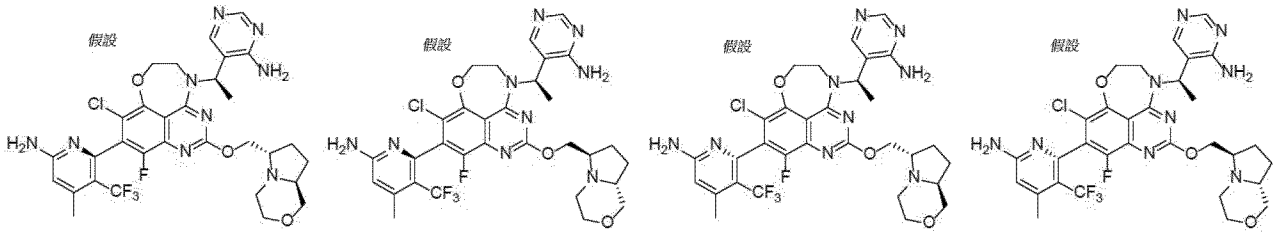
【1610】類似於一般程序 B 中所述。向 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-8-氟-5-(2-(((*R*)-1-(4-((4-甲氧基苄基)胺基)嘧啶-5-基)乙基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (37.0 g, 23.42 mmol) 及 *N,N*-二異丙基乙胺 (16.32 mL, 93.69 mmol) 於氯仿 (300 mL) 中之溶液中添加雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (11.9 g, 46.85 mmol)，並於 60°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋。將有機層用水及鹽水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/乙酸乙酯 (1:2) 進行沖提，以得到黃色固體狀標題化合物（10.00 g，10.43 mmol，產率 44.5%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 929.8 $[M+H]^+$

【1611】步驟 3：5-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺



【1612】向 ((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噼啡-6-基)甲醇(反式混合物）(45.0 mg, 0.29 mmol) 於四氫呋喃 (2 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（0.4 mL，0.4000 mmol，1 M，於四氫呋喃中），並於 25°C 下攪拌 0.5 小時。然後添加 5-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺 (190.0 mg, 0.20 mmol)，並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由逆相法純化殘餘物， 用乙腈/水（於 30 分鐘內由 5% 增加至 95%）進行沖提，以得到標題化合物（90.0 mg，0.086 mmol，產率 41.9%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1050.5 $[M+H]^+$

【1613】步驟 4：5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噼啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺；5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((6*R*,8a*R*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噼啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺；5-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噼啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺；及 5-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((6*R*,8a*R*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噼啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺



【1614】將 5-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺 (150.0 mg, 0.1400 mmol) 於三氟乙酸 (3 mL) 及三氟甲磺酸 (0.3 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 5 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XBridge Prep C18 OBD 管柱，30 × 100 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 25% 增加至 45%，保持 45% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：10.66，以得到兩種產物。藉由手性製備型 HPLC 分離第一產物，其中使用以下條件：管柱：CHIRALPAK IG，2 × 25 cm，5 μm；移動相 A：Hex: DCM=3:1(0.5% 2M NH3-MeOH)--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：21 分鐘內 70% B 至 70% B；波長：220/254 nm；RT1(min)：11.369；RT2(min)：17.511；樣品溶劑：ETOH: DCM=1:1；注射體積：1.6 mL；運行次數：5，以得到 5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺（13.9 mg，0.0201 mmol，產率 14.1%）及 5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((6*R*,8a*R*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺（15.2 mg，0.0220 mmol，產率 15.4%）。藉由手性製備型 HPLC 分離第二產物，其中使用以下條件：管柱：CHIRALPAK IE，2 × 25 cm，5 μm；移動相 A：MtBE(0.5% 2M NH3-MeOH)--HPLC，移動相 B：MeOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：18 分鐘內 8% B 至 8% B；波長：220/254 nm；RT1(min)：10.961；RT2(min)：14.613；樣品溶劑：EtOH--HPLC；進樣體積：1 mL；運行次數：6，以得到 5-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲

基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁呯-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺（20.0 mg，0.029 mmol，產率 20.3%）及 5-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((6*R*,8a*R*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁呯-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺（18.7 mg，0.027 mmol，產率 19%）。

【1615】 **實例 102a**：^{11}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.98 – 6.60 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 6.14 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.52 – 4.44 (m, 1H), 4.46 – 4.34 (m, 2H), 4.14 – 4.12 (m, 1H), 3.80 – 3.62 (m, 1H), 3.61 – 3.34 (m, 5H), 3.13 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.00 – 2.79 (m, 3H), 2.36 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.13 – 2.00 (m, 1H), 1.76 – 1.61 (m, 1H), 1.67 – 1.48 (m, 4H), 1.35 – 1.26 (m, 1H)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：690.2 $[M+H]^+$ 手性 HPLC：管柱：XBridge Prep C18 OBD 管柱，30 × 100 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流動：60 mL/min；滯留時間：10.66 分鐘（第一峰）。

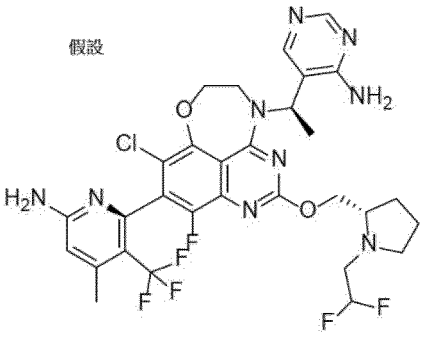
【1616】 **實例 102b**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.98 – 6.60 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 6.14 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.52 – 4.44 (m, 1H), 4.46 – 4.34 (m, 2H), 4.14 – 4.12 (m, 1H), 3.80 – 3.62 (m, 1H), 3.61 – 3.34 (m, 5H), 3.13 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.00 – 2.79 (m, 3H), 2.36 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.13 – 2.00 (m, 1H), 1.76 – 1.61 (m, 1H), 1.67 – 1.48 (m, 4H), 1.35 – 1.26 (m, 1H)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：690.2 $[M+H]^+$ 手性 HPLC：管柱：XBridge Prep C18 OBD 管柱，30 × 100 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流動：60 mL/min；滯留時間：10.66 分鐘（第二峰）。

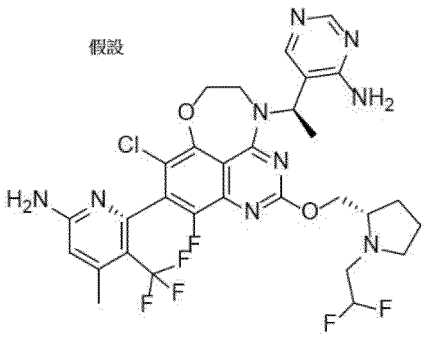
【1617】 **實例 102c**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.98 – 6.60 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 6.14 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.52 – 4.44 (m, 1H),

4.46 – 4.34 (m, 2H), 4.14 – 4.12 (m, 1H), 3.80 – 3.62 (m, 1H), 3.61 – 3.34 (m, 5H), 3.13 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.00 – 2.79 (m, 3H), 2.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.13 – 2.00 (m, 1H), 1.76 – 1.61 (m, 1H), 1.67 – 1.48 (m, 4H), 1.35 – 1.26 (m, 1H)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：690.2 $[M+H]^+$手性 HPLC：管柱：CHIRALPAK IE-3，4.6*50mm, 3μm；移動相 A：MtBE(0.1%DEA): MeOH=92: 8；流速：1 mL/min（第一峰）。

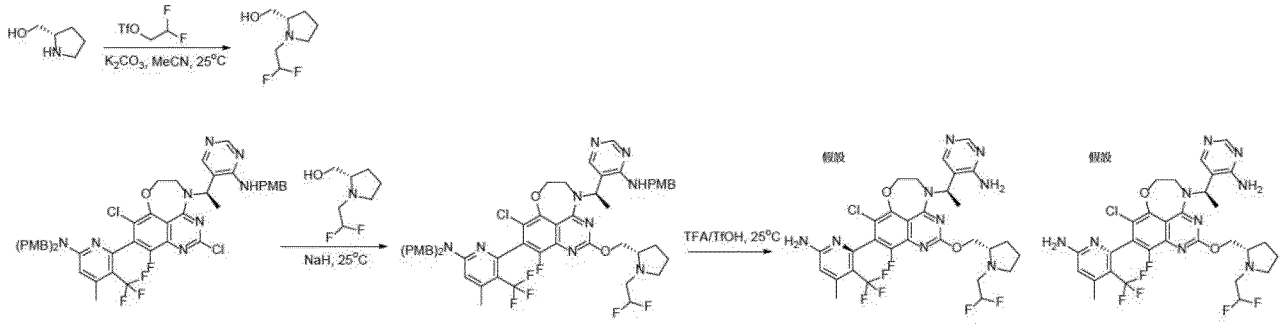
【1618】 **實例 102d**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.98 – 6.60 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 6.14 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.52 – 4.44 (m, 1H), 4.46 – 4.34 (m, 2H), 4.14 – 4.12 (m, 1H), 3.80 – 3.62 (m, 1H), 3.61 – 3.34 (m, 5H), 3.13 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.00 – 2.79 (m, 3H), 2.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.13 – 2.00 (m, 1H), 1.76 – 1.61 (m, 1H), 1.67 – 1.48 (m, 4H), 1.35 – 1.26 (m, 1H)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：690.2 $[M+H]^+$手性 HPLC：管柱：CHIRALPAK IE-3，4.6*50mm, 3μm；移動相 A：MtBE(0.1%DEA): MeOH=92: 8；流速：1 mL/min（第二峰）。

【1619】 **實例 103a 及 103b**：5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺及 5-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺

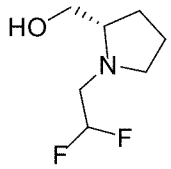




【1620】 合成路線：

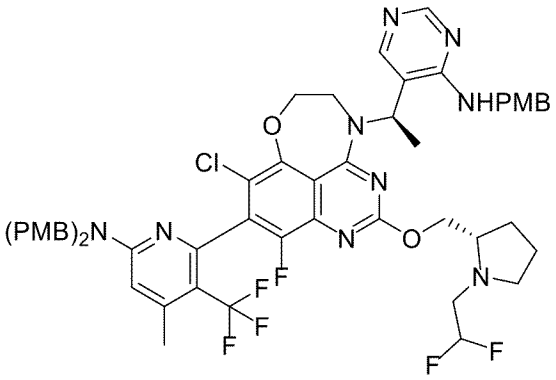


【1621】 步驟 1：(*S*)-(1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲醇



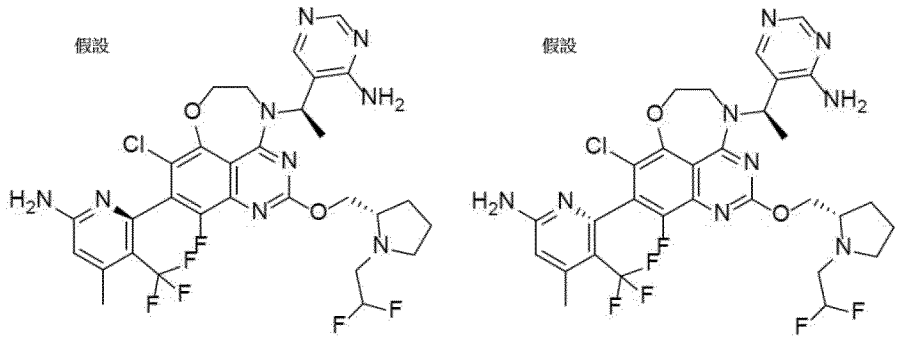
【1622】 將 l-脯胺醇 (0.2 mL, 1.98 mmol) 及碳酸鉀 (820.0 mg, 5.93 mmol) 於乙腈 (8 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 10 分鐘。然後添加三氟甲磺酸 2,2-二氟乙酯 (508.0 mg, 2.37 mmol) 並於 25°C 下攪拌 8 小時。完成後，將所得溶液用乙酸乙酯稀釋並用水洗滌。將有機層用鹽水洗滌並經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (9:1) 進行沖提，以得到黃色油狀 (*S*)-(1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲醇（847.0 mg，5.13 mmol，產率 25.9%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 166.2 $[M+H]^+$

【1623】 步驟 2：5-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-N-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺



【1624】向 (*S*)-(1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲醇 (320.0 mg, 1.94 mmol) 於四氫呋喃 (6 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（129.0 mg，3.23 mmol，60%，分散於礦物油中），並於 0°C 下攪拌 10 分鐘。然後添加 5-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺 (600.0 mg, 0.65 mmol)，並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將所得溶液用飽和氯化銨溶液淬滅，用乙酸乙酯稀釋並用水洗滌。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，以得到棕色油狀標題化合物（669.0 mg，粗製）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1058.6 $[M+H]^+$

【1625】步驟 3：5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺及 5-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺



【1626】將 5-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺 (600.0 mg, 0.57 mmol) 於三氟乙酸 (5 mL) 及三氟甲磺酸 (0.5 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 6 小時。完成後，在真空下濃縮該混合物。將殘餘物用二氯甲烷稀釋，用飽和碳酸

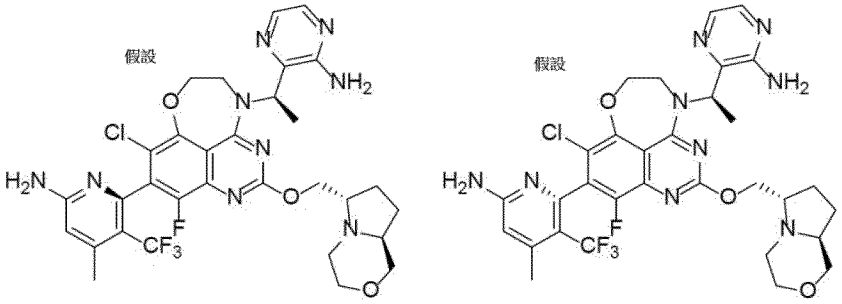
氫鈉溶液調節至 pH=7，用鹽水洗滌。有機相經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：Xselect CSH C18 OBD 管柱 30 × 150 mm 5 μm，n；移動相 A：水 (0.1% FA)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 8 分鐘內由 6% 增加至 36%，保持 36% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8，以得到 5-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺（77.6 mg，0.11 mmol，產率 19.4%）及 5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺（79.5 mg，0.11 mmol，產率 19.6%）。

【1627】 **實例 103a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.38 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.31 – 5.84 (m, 2H), 4.46 (dd, J = 11.3, 6.6 Hz, 1H), 4.40 – 4.23 (m, 2H), 4.12 (dd, J = 10.8, 6.9 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 15.4, 6.7 Hz, 1H), 3.56 – 3.38 (m, 1H), 3.37 – 3.19 (m, 1H), 3.17 – 2.95 (m, 2H), 2.93 – 2.69 (m, 1H), 2.47 – 2.37 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.01 – 1.84 (m, 1H), 1.82 – 1.62 (m, 3H), 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 698.3 $[M+H]^+$

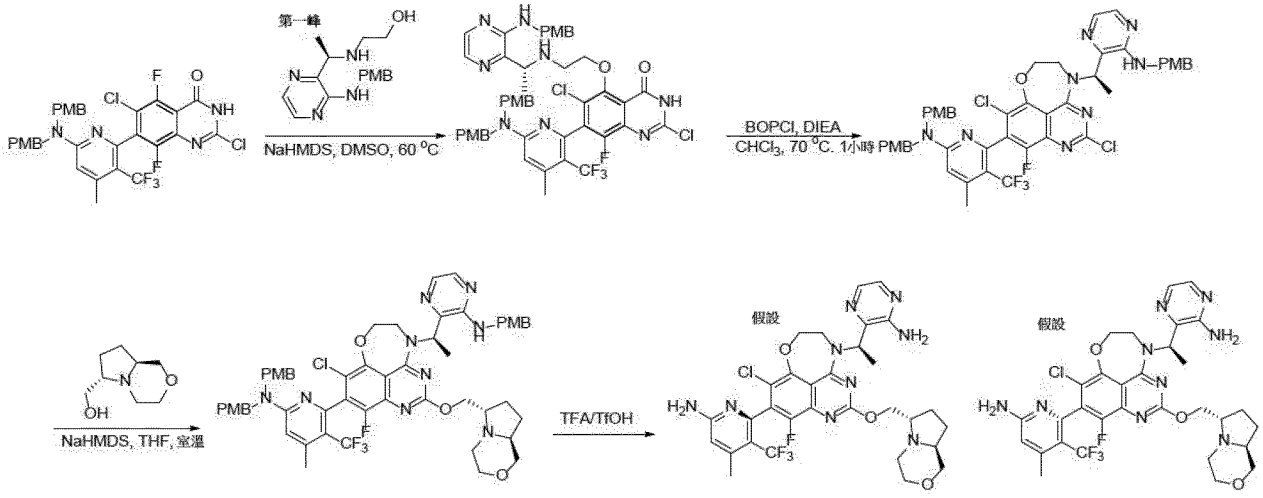
【1628】 **實例 103b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.37 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.81 (s, 4H), 6.48 (s, 1H), 6.34 – 5.82 (m, 2H), 4.55 (dd, J = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 4.43 – 4.20 (m, 2H), 4.13 (dd, J = 10.8, 7.0 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 15.2, 6.2 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 16.0, 7.0 Hz, 1H), 3.29 – 3.16 (m, 1H), 3.16 – 2.95 (m, 2H), 2.92 – 2.63 (m, 1H), 2.47 – 2.39 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.02 – 1.82 (m, 1H), 1.82 – 1.68 (m, 2H), 1.61 (d, J = 6.8 Hz, 4H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 698.2 $[M+H]^+$

【1629】 **實例 104a 及 104b**：3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁呯-6-基)甲氧基)-

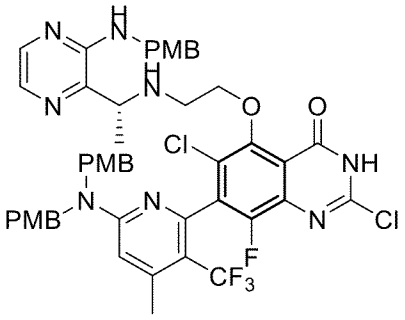
5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啡-2-胺及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((6S,8aS)-六氫-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噚啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啡-2-胺



【1630】合成路線

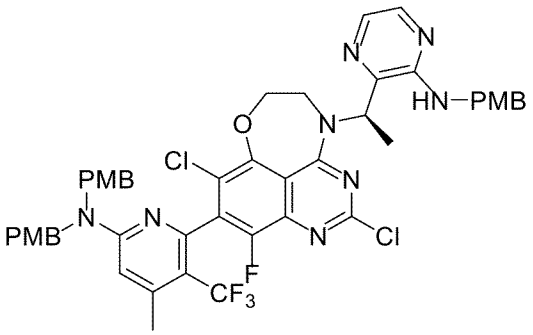


【1631】步驟 1：7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-8-氟-5-(2-(((*R*)-1-(3-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啡-2-基)乙基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



【1632】類似於一般程序 A 中所述。在氮氣下，向 (*R*)-2-((1-(3-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啉-2-基)乙基)胺基)乙-1-醇 (654.3 mg, 2.16 mmol) 於二甲基亞碸 (12.0 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（7.2 mL，7.2 mmol，1 M，於四氫呋喃中），並於 25°C 下攪拌 15 分鐘。然後添加 7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2,6-二氯-5,8-二氟-3H-喹唑啉-4-酮 (1.20 g, 1.80 mmol) 於二甲基亞碸 (12.0 mL) 中之溶液，並於 60°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應溶液用飽和氯化銨溶液淬滅，用水稀釋，用二氯甲烷萃取，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，以得到黃色油狀標題化合物（1.6 g，粗製）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 947.3 $[M+H]^+$

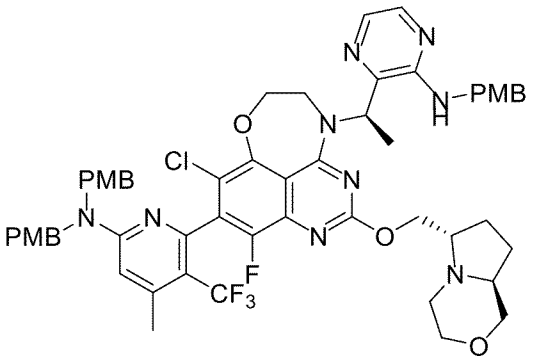
【1633】步驟 2：3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺



【1634】類似於一般程序 B 中所述。向 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-8-氟-5-(2-(((*R*)-1-(3-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啉-2-基)乙基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3H)-酮（1.60 g，粗製）及 *N,N*-二異丙基乙胺 (872.7 mg, 6.77 mmol) 於氯仿 (20.0 mL) 中之溶液中添加雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (644.4 mg, 2.54 mmol)，並於 70°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應溶液用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠

急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/乙酸乙酯 (9:1) 進行沖提，以得到標題化合物（248.0 mg，0.27 mmol，產率 15.8%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 929.3 $[M+H]^+$

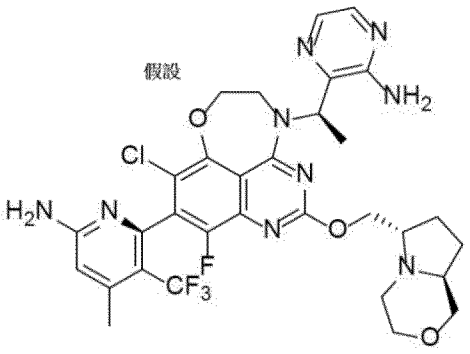
【1635】步驟 3：3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((6S,8aS)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-N-(4-甲氧基苄基)吡啡-2-胺

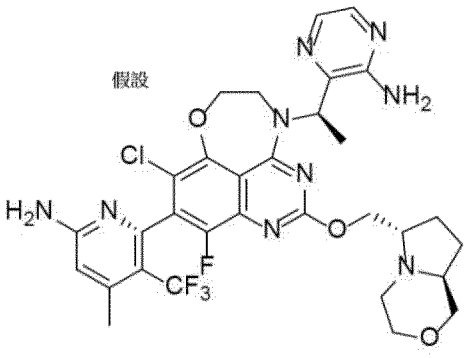


【1636】向 ((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-6-基)甲醇 (83.9 mg, 0.53 mmol) 中添加四氫呋喃 (2.0 mL) 中之氫化鈉（42.7 mg，1.07 mmol，純度 60%），並於 25°C 下攪拌 10 分鐘。然後添加四氫呋喃 (2.0 mL) 中之 *N*-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-[外消旋-(1*R*)-1-[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]乙基]吡啡-2-胺 (248.0 mg, 0.27 mmol)，並於 25°C 下攪拌 3 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，以得到黃色油狀標題化合物（404.0 mg，粗製）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1050.4 $[M+H]^+$

【1637】步驟 4：3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啡-2-胺及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]

喔咁-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡咁-2-胺





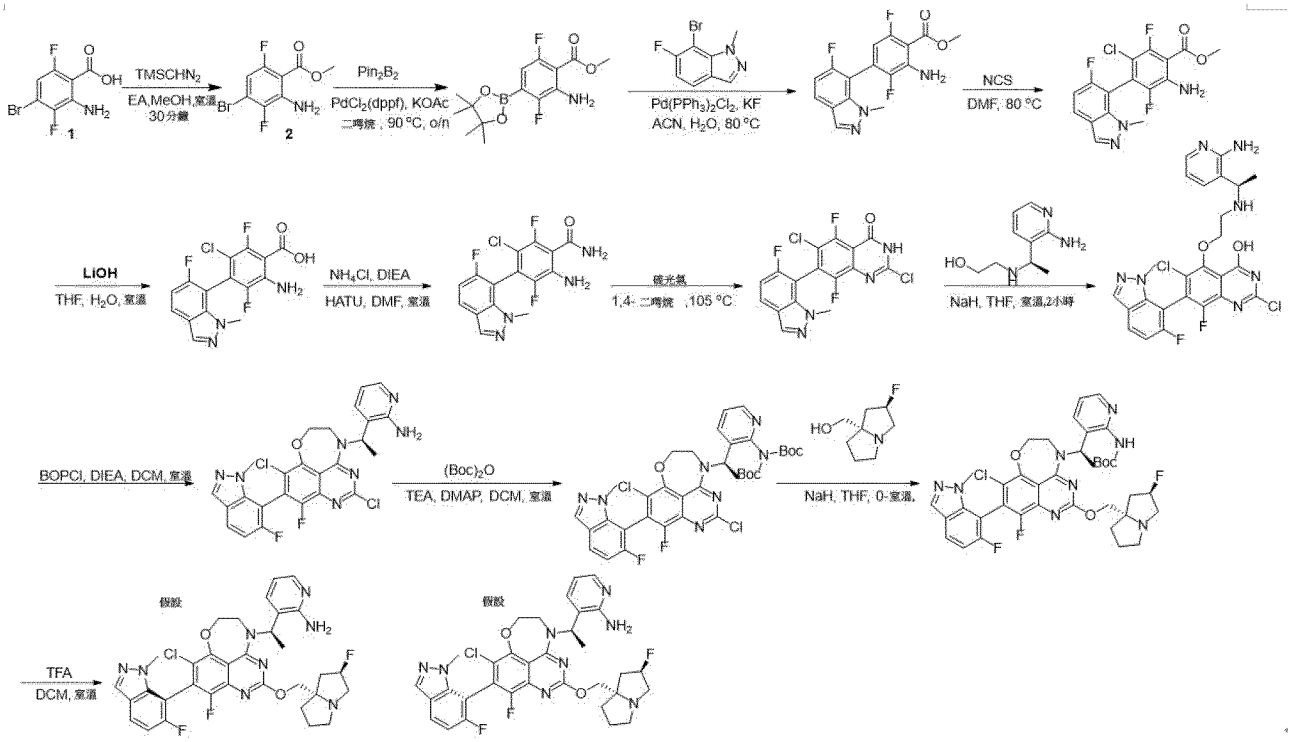
【1638】將 3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]喔咁-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡咁-2-胺 (126.0 mg, 0.12 mmol) 於三氟乙酸 (5.0 mL) 及三氟甲磺酸 (0.5 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 0.5 小時。完成後，將溶液在真空下濃縮，用乙酸乙酯稀釋，並用碳酸鈉溶液中和。然後將反應溶液用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，其中使用以下條件：管柱：Xselect CSH C18 OBD 管柱 30 × 150 mm 5 μm，n；移動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 33% 增加至 59%，保持 59% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8.18，以得到淺黃色油狀 3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]喔咁-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡咁-2-胺（8.3 mg，0.01 mmol，產率 9.7%）及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]喔咁-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡咁-2-胺（7.3 mg，0.01 mmol，產率 8.9%）。

【1639】 **實例 104a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 6.26 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 12.0, 6.6 Hz, 1H), 4.46 – 4.24 (m, 2H), 4.14 (dd, J = 10.9, 5.5 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 15.7, 6.5 Hz, 1H), 3.71 – 3.34 (m, 5H), 3.12 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.01 – 2.75 (m, 3H), 2.36 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.17 – 1.95 (m, 1H), 1.85 – 1.67 (m, 1H), 1.65 – 1.46 (m, 4H), 1.42 – 1.18 (m, 1H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 690.2 $[M+H]^+$

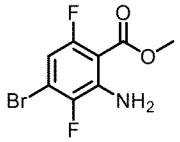
【1640】 **實例 104b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.46 (d, J = 10.7 Hz, 3H), 6.23 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.71 – 4.54 (m, 1H), 4.50 – 4.11 (m, 3H), 4.10 – 3.85 (m, 2H), 3.83 – 3.41 (m, 5H), 3.21 – 2.75 (m, 3H), 2.36 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.29 – 2.01 (m, 1H),1.99 – 1.72 (m, 2H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 4H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 690.2 $[M+H]^+$

【1641】 **實例 105a 及 105b**：3-((*R*)-1-((*S*)-8-氯-10-氟-9-(6-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-胺及 3-((*R*)-1-((*R*)-8-氯-10-氟-9-(6-氟-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-胺

【1642】 **合成路線**

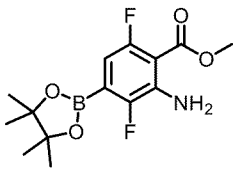


【1643】步驟 1：2-胺基-4-溴-3,6-二氟苯甲酸甲酯



【1644】於 0°C 下，向 2-胺基-4-溴-3,6-二氟-苯甲酸 (2.72 g, 10.78 mmol) 於乙酸乙酯 (13.5 mL) 及甲醇 (13.5 mL) 中之溶液中添加 (三甲基甲矽烷基)重氮甲烷（10.8 mL，21.6 mmol，2 mol/L，於正己烷中），並於 25°C 下攪拌 10 分鐘。在真空下濃縮溶劑，以得到黃色固體狀標題化合物（2.8 g，粗製）。粗物無需進一步純化即可用於下一步驟。LC-MS：(ESI, *m/z*): 266.0 $[M+H]^+$

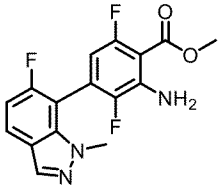
【1645】步驟 2：2-胺基-3,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲酸甲酯



【1646】在氮氣下，將 2-胺基-4-溴-3,6-二氟-苯甲酸甲酯（2.8 g，粗製）、雙(頻哪醇)二硼 (4.11 g, 16.2 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)

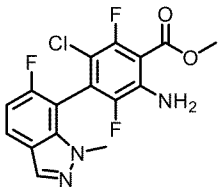
(787.8 mg, 1.08 mmol) 及乙酸鉀 (3.17 g, 32.34 mmol) 於 1,4-二噁烷 (72 mL) 中之溶液於 100°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物冷卻至室溫並過濾。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (5:1) 進行沖提，以得到粗產物。將該粗產物溶解於 10 mL 石油醚中並攪拌 10 分鐘。過濾後，收集固體(重複三次），以得到 2.01 g（59%，產率）白色固體狀標題化合物。LC-MS：(ESI, *m/z*): 314.1 $[M+H]^+$。

【1647】 步驟 3：2-胺基-3,6-二氟-4-(6-氟-1-甲基-1H-吲唑-7-基)苯甲酸甲酯



【1648】 在氮氣下，將 2-胺基-3,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯甲酸甲酯 (1.64 g, 5.24 mmol)、7-溴-6-氟-1-甲基-吲唑 (1.44 g, 6.3 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈀(II) (368.2 mg, 0.520 mmol) 及氟化鉀 (913 mg, 15.7 mmol) 於乙腈 (20 mL) 及水 (4 mL) 中之溶液於 80°C 下攪拌 1 小時。過濾後，在減壓下濃縮濾液。將藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (2:1) 進行沖提，以得到 1.25 g（71%，產率）黃色固體狀標題化合物。LC-MS：(ESI, *m/z*): 336.1 $[M+H]^+$。

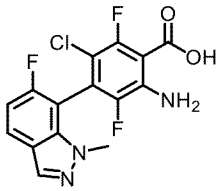
【1649】 步驟 4：2-胺基-5-氯-3,6-二氟-4-(6-氟-1-甲基-1H-吲唑-7-基)苯甲酸甲酯



【1650】 在氮氣下，將 2-胺基-3,6-二氟-4-(6-氟-1-甲基-吲唑-7-基)苯甲酸甲酯 (1.21 g, 3.60 mmol) 及 *N*-氯琥珀醯亞胺 (574 mg, 4.32 mmol) 於 *N,N*-二甲基甲

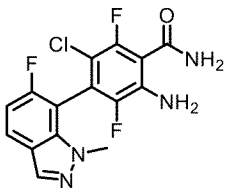
醯胺 (12 mL) 中之溶液於 80°C 下攪拌 1 小時。將反應用硫代硫酸鈉（水溶液）淬滅並用乙酸乙酯 (100 mL) 稀釋。將所得溶液用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (2:1) 進行沖提，以得到 1.1 g（83%，產率）黃色固體狀標題化合物。LC-MS：(ESI, *m/z*): 370.0 $[M+H]^+$。

【1651】 步驟 5：2-胺基-5-氯-3,6-二氟-4-(6-氟-1-甲基-1H-吲唑-7-基)苯甲酸



【1652】 向 2-胺基-5-氯-3,6-二氟-4-(6-氟-1-甲基-吲唑-7-基)苯甲酸甲酯 (1.10 g, 3.08 mmol) 於四氫呋喃 (12 mL) 中之溶液中添加水 (4 mL) 中之氫氧化鋰 (212 mg, 9.23 mmol)，並於 25°C 下攪拌過夜。將反應混合物之 pH 用鹽酸 (1M) 調節至 5 至 6。將所得溶液用乙酸乙酯萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，以得到 1.00 g（粗製）標題化合物。粗物無需進一步純化即可用於下一步驟。LC-MS：(ESI, *m/z*): 356.0 $[M+H]^+$

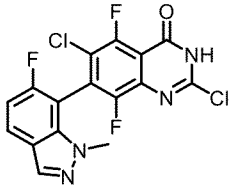
【1653】 步驟 6：2-胺基-5-氯-3,6-二氟-4-(6-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)苯甲醯胺



【1654】 將 2-胺基-5-氯-3,6-二氟-4-(6-氟-1-甲基-1H-吲唑-7-基)苯甲酸（1.00 g，粗製）、氯化銨 (830.0 mg, 15.4 mmol)、2-(7-偶氮苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽 (1.75 g, 4.61 mmol) 及 *N,N*-二異丙基乙胺 (2.78 g,

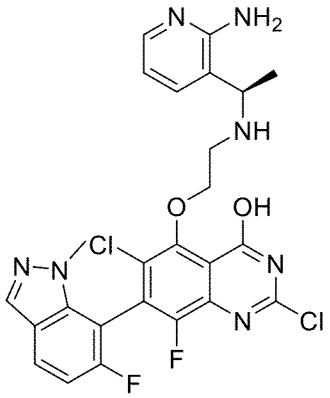
21.53 mmol) 於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (15 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 3 小時。將所得溶液用乙酸乙酯稀釋並用氯化銨水溶液洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (20:1) 進行沖提，以得到 950 mg（87%，產率）白色固體狀標題化合物。LC-MS：(ESI, *m/z*)：[M+H]+ = 355.0。

【1655】 步驟 7：2,6-二氯-5,8-二氟-7-(6-氟-1-甲基-1H-吲唑-7-基)喹唑啉-4(3H)-酮



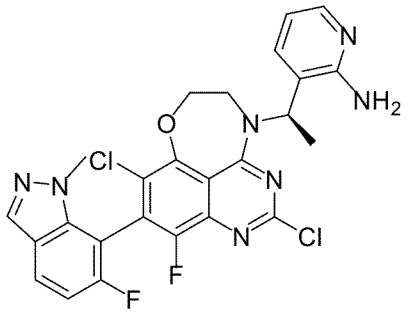
【1656】 向 2-胺基-5-氯-3,6-二氟-4-(6-氟-1-甲基-1H-吲唑-7-基)苯甲醯胺 (1.01 g, 2.85 mmol) 於 1,4-二噁烷 (20 mL) 中之溶液中逐滴添加硫光氣 (0.65 mL, 8.55 mmol)，然後於 25°C 下攪拌 1 小時並於 105°C 下攪拌 1 小時。將溶劑在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (20:1)進行沖提，以得到棕色固體狀標題化合物（1.27 g，粗製，76%，純度）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 399.0 $[M+H]^+$

【1657】 步驟 8：5-(2-(((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-2,6-二氯-8-氟-7-(6-氟-1-甲基-1H-吲唑-7-基)喹唑啉-4-醇



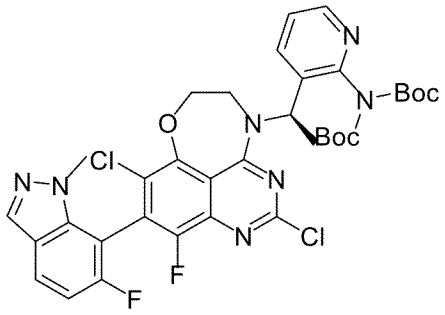
【1658】類似於一般程序 A 中所述。於 0°C 下，向 (R)-2-((1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙-1-醇（91.00 mg，0.50 mmol，1.00 當量）於四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（120.0 mg，3.0 mmol，純度 60%）。將混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。然後將反應溶液轉移至四氫呋喃 (3 mL) 中之 2,6-二氯-5,8-二氟-7-(6-氟-1-甲基吲唑-7-基)喹唑啉-4-醇（200.41 mg，0.502 mmol，1.00 當量）中，並於室溫下攪拌 2 小時。將反應混合物用水淬滅並用二氯甲烷萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (20:1) 進行沖提，以得到淺黃色固體狀標題化合物（73.0 mg，產率 25.94%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 560.1 $[M+H]^+$

【1659】步驟 9：3-((1*R*)-1-(2,8-二氯-10-氟-9-(6-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-胺



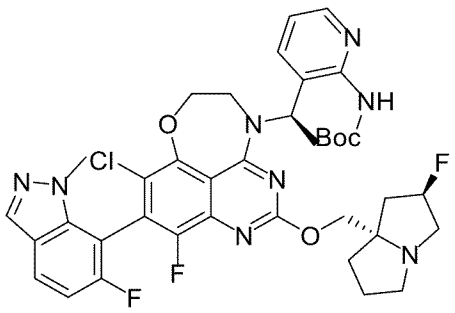
【1660】類似於一般程序 B 中所述。將 5-(2-(((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-2,6-二氯-8-氟-7-(6-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)喹唑啉-4-醇 (90.0 mg, 0.16 mmol)、雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (43.1 mg, 0.17 mmol) 及 *N,N*-二異丙基乙胺 (415.14 mg, 3.22 mmol) 於二氯甲烷 (3 mL) 中之溶液在氮氣氣氛下於室溫下攪拌 6 小時。完成後，在減壓下濃縮所得混合物。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (20:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀標題化合物（80.0 mg，0.15mmol，產率 92%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 542.1 $[M+H]^+$

【1661】步驟 10：N-三級-丁氧基羰基-*N*-[3-[(1*R*)-1-[3,8-二氯-6-氟-7-(6-氟-1-甲基-吲唑-7-基)-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5,7,9(14)-戊-13-基]乙基]-2-吡啶基]胺甲酸三級-丁酯



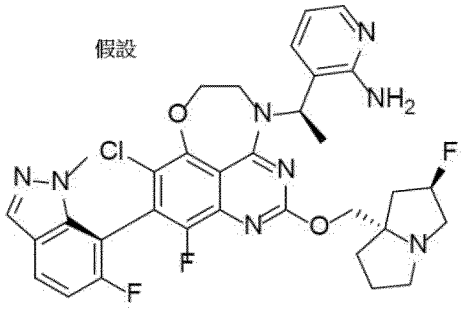
【1662】將 3-((1*R*)-1-(2,8-二氯-10-氟-9-(6-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-胺 (90.0 mg, 0.17 mmol)、三乙胺 (167.9 mg, 1.66 mmol)、4-二甲基胺基吡啶 (12.2 mg, 0.10 mmol) 及二-三級-丁基二碳酸酯 (543.2 mg, 2.49 mmol) 於二氯甲烷 (5 mL) 中之溶液中於室溫下攪拌 1 天。完成後，在減壓下濃縮所得混合物。將所得混合物用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10:1) 進行沖提，以得到標題化合物（70.0 mg，0.094 mmol，產率 56.8%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 742.6 $[M+H]^+$

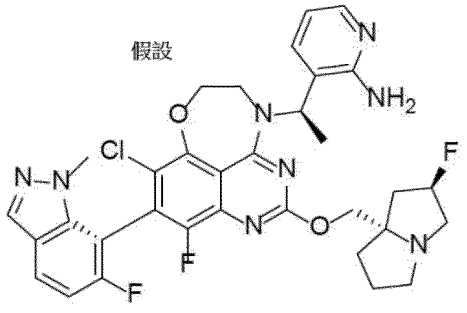
【1663】步驟 11：(3-((1*R*)-1-(8-氯-10-氟-9-(6-氟-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【1664】 於 0°C 下，向 ((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇 (19.3 mg, 0.121 mmol) 於四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（ 12.8 mg，0.32 mmol，純度 60%），並攪拌 30 分鐘。然後將反應溶液轉移至 *N*-三級-丁氧基羰基-*N*-[3-[(1*R*)-1-[3,8-二氯-6-氟-7-(6-氟-1-甲基-吲唑-7-基)-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5,7,9(14)-戊-13-基]乙基]-2-吡啶基]胺甲酸三級-丁酯 (60.0 mg, 0.081 mmol) 於四氫呋喃 (2 mL) 中之溶液中，並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物藉由飽和氯化銨溶液淬滅並用二氯甲烷萃取。合併之有機提取物經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀標題化合物（ 36.0 mg，產率 58.2%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 765.0 $[M+H]^+$。

【1665】 步驟 12：3-((*R*)-1-((*S*)-8-氯-10-氟-9-(6-氟-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-胺及 3-((*R*)-1-((*R*)-8-氯-10-氟-9-(6-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-胺





【1666】 將 (3-((1*R*)-1-(8-氯-10-氟-9-(6-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯（ 36.0 mg，0.047 mmol，1.00 當量）及三氟乙酸 (0.25 mL) 於二氯甲烷 (0.75 mL) 中之溶液攪拌 10 分鐘。

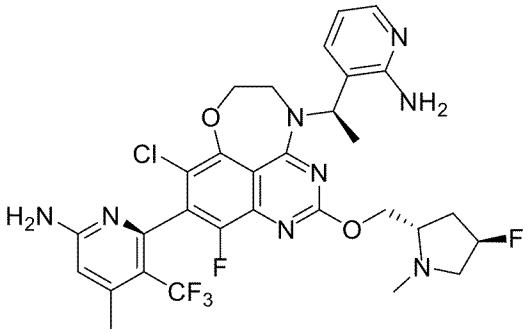
完成後，在真空下濃縮所得混合物。然後將殘餘物用二氯甲烷稀釋，用碳酸鈉溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在真空下濃縮，並由矽膠急速層析法純化，用二氯甲烷/甲醇 (10:1) 進行沖提，以得到產物。藉由製備型 HPLC 純化產物，其中使用以下條件（管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相，A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，B：ACN（於 7 分鐘內由 43% 增加至 73%））。較快之峰位 2.4 mg（0.0036 moml，產率 7.7%）3-((*R*)-1-((*S*)-8-氯-10-氟-9-(6-氟-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-胺，且較慢之峰為 2.5 mg（0.0037 moml，產率 7.8%）3-((*R*)-1-((*R*)-8-氯-10-氟-9-(6-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-胺。LC-MS：(ESI, *m/z*): 665.3 $[M+H]^+$。

【1667】 **實例 105a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.18 (s, 1H), 8.03 – 7.91 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.28 (d, *J* = 54.3 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 12.1, 6.7 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.73 (dd, *J* = 15.9, 6.8 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.43 (dd, *J* = 15.8, 6.4 Hz, 1H), 3.20 – 3.02 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.91 – 2.76 (m, 1H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 2.09 – 1.91 (m, 2H), 1.91 – 1.67 (m, 3H), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

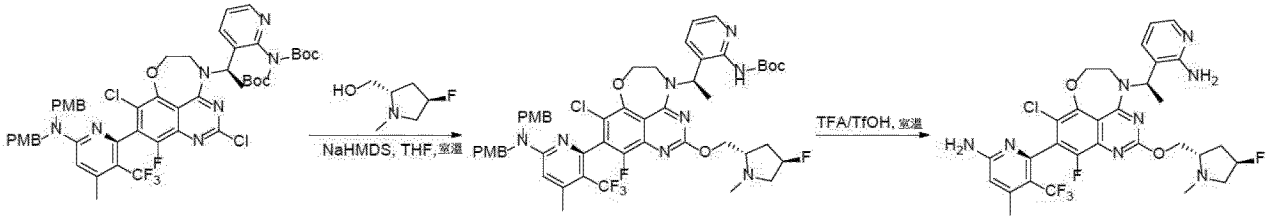
【1668】 **實例 105b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.18 (s, 1H), 8.03 – 7.91 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.28 (d, *J* = 54.3 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 12.1, 6.7 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.73 (dd, *J* = 15.9, 6.8 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.43 (dd, *J* = 15.8, 6.4 Hz, 1H), 3.20 – 3.02 (m,

2H), 2.99 (s, 1H), 2.91 – 2.76 (m, 1H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 2.09 – 1.91 (m, 2H), 1.91 – 1.67 (m, 3H), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

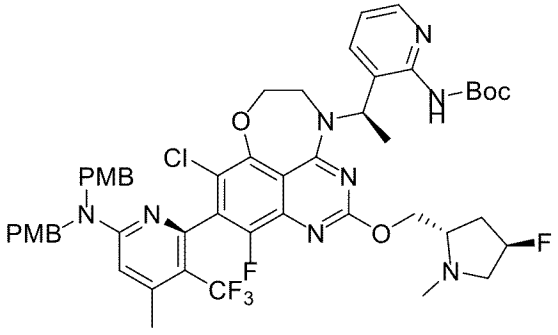
【1669】 **實例 106**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1670】 合成路線



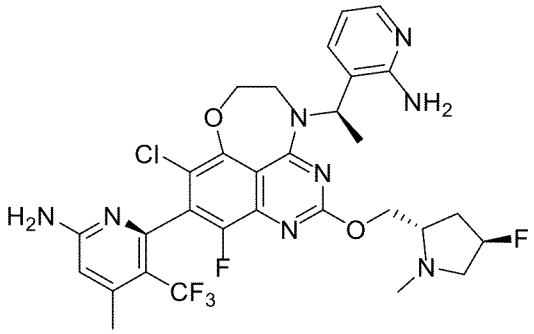
【1671】 步驟 1：(3-((*R*)-1-(9-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【1672】 在氮氣下，將 [(2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基-吡咯啶-2-基]甲醇 (528.0 mg, 3.97 mmol) 於四氫呋喃 (8 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（4.0 mL，4.00 mmol，1 M，於四氫呋喃中），並於 25°C 下攪拌 10 分鐘。然後添加 *N*-[3-

[(1*R*)-1-[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5,7,9(14)-戊-13-基]乙基]-2-吡啶基]-*N*-三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯（所需之阻轉異構物）(800.0 mg, 0.79 mmol)，並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (8:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀標題化合物（560.0 mg，0.45 mmol，產率 56.9%）。LCMS (ESI, m/z): 1005.4 $[M+H]^+$.

【1673】步驟 2：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



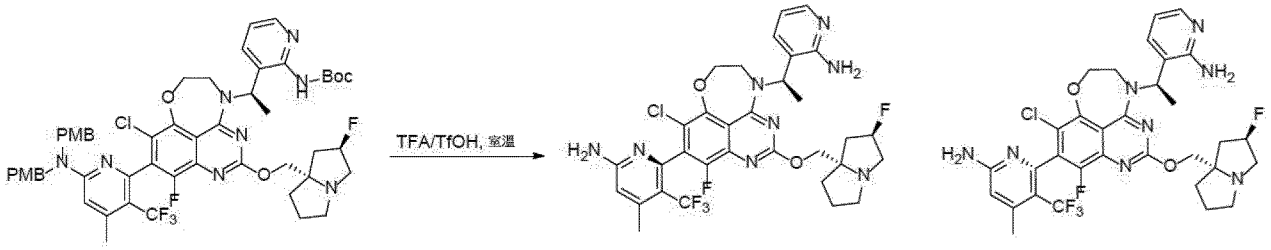
【1674】將 (3-((*R*)-1-(9-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (540.0 mg, 0.54 mmol) 於三氟乙酸 (5 mL) 及三氟甲磺酸 (0.5 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 0.5 小時。完成後，在真空下去除溶劑。將所得溶液用二氯甲烷稀釋，並將 PH 用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 7。將所得溶液用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，其中使用下列條件：管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10

mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 33% 增加至 48%，保持 48% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：9.25，以得到標題化合物（112.2 mg，0.16 mmol，產率 30.5%）。LCMS (ESI, m/z): 665.3 $[M+H]^+$.

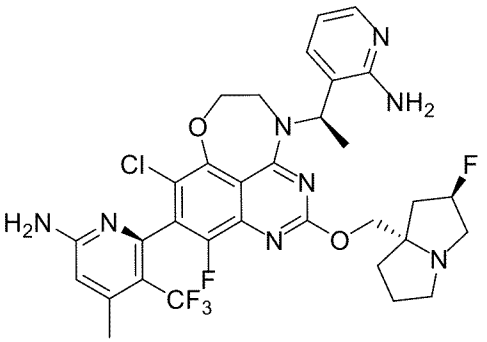
【1675】 **實例 106**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.95 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.72 – 6.59 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.23 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.18 (d, J = 56.1 Hz, 1H), 4.54 – 4.35 (m, 2H), 4.35 – 4.13 (m, 2H), 3.63 (dd, J = 15.7, 6.9 Hz, 1H), 3.50 – 3.35 (m, 2H), 3.04 – 2.83 (m, 1H), 2.60 – 2.50 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.24 – 1.77 (m, 2H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

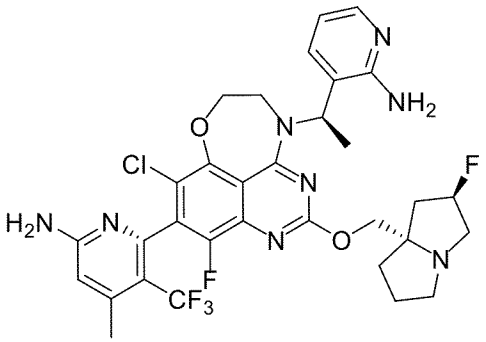
【1676】 **實例 107**：(*S*)-6-(4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

【1677】 **合成路線**



【1678】 步驟 1：(R)-6-(4-((R)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 (S)-6-(4-((R)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



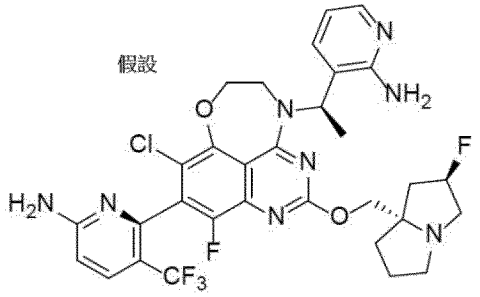


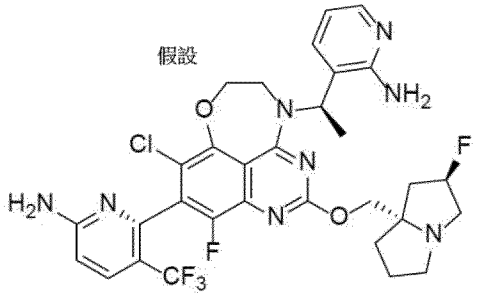
【1679】將 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (67.0 g, 65.04 mmol) 於三氟乙酸 (60 mL) 及三氟甲磺酸 (6 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 10 分鐘。完成後，將溶劑在真空下濃縮，用乙酸乙酯稀釋，用飽和碳酸鈉溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10:1) 進行沖提。然後藉由逆相法進一步純化產物，其中使用以下條件：水（0.1% 碳酸氫銨）(A)/乙腈 (B) 梯度：B 於 30 分鐘內由 5% 增加至 42%，以得到 (*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（20.4 g，29.6 mmol，產率 45.5%）及 (*S*)-6-(4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（3.0 g，4.34 mmol，產率 6.67%）。LCMS (ESI, m/z)：691.4 $[M+H]^+$。

【1680】**實例 107**：^{1}H NMR（400 MHz，甲醇–*d4*，*ppm*）7.95 (dd, *J* = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 6.63 – 6.57 (m, 1H), 6.53 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 53.6 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 12.3, 6.5 Hz, 1H), 4.39 – 4.24 (m, 3H), 3.73 (dd, *J* = 15.8, 7.2 Hz, 1H), 3.55 – 3.44 (m, 1H), 3.44 –

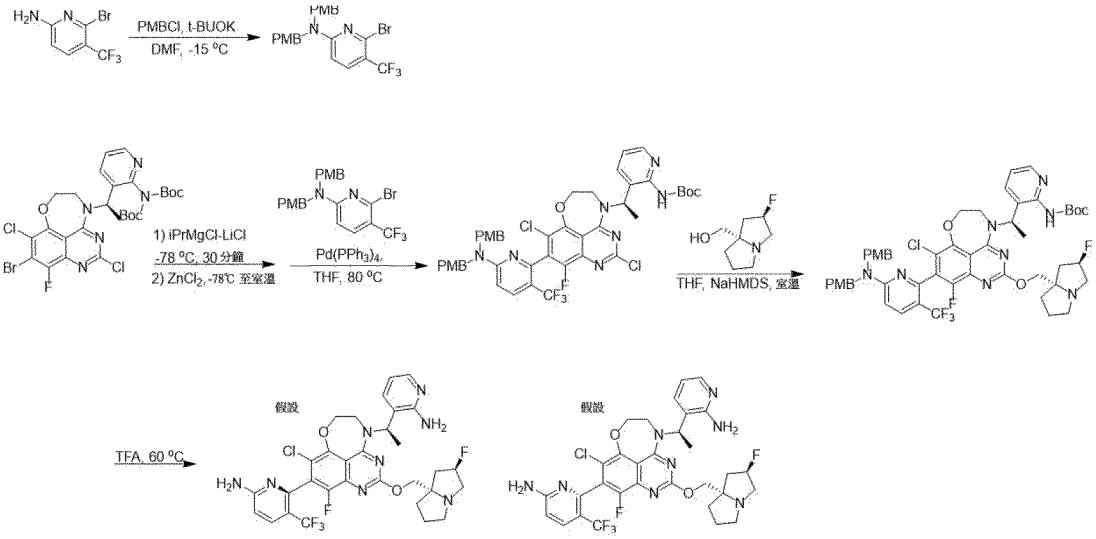
3.33 (m, 2H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 3.15 – 3.01 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.41 – 2.13 (m, 3H), 2.12 – 1.87 (m, 3H), 1.66 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)

【1681】 **實例 108a 及 108b**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*S*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

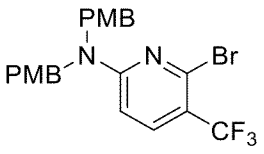




【1682】 合成路線

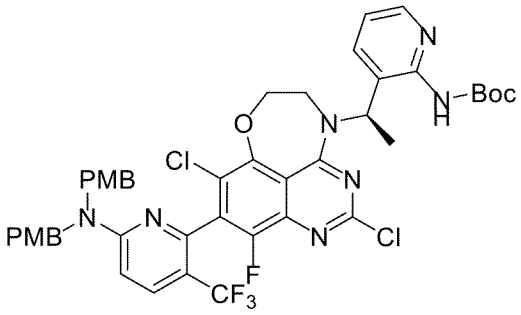


【1683】 <u>步驟 1</u>：6-溴-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1684】在氮氣下，於 0°C 下向 6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (1.80 g, 7.50 mmol) 於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (18 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（0.9 g，22.5 mmol，60%，分散於礦物油中），並於室溫下攪拌 30 分鐘。然後於 0°C 下逐滴添加 4-甲氧基氯甲苯 (2.93 g, 18.8 mmol)，並於室溫下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅，用水稀釋，用水萃取，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/乙酸乙酯 (5:1) 進行沖提，以得到白色固體狀標題化合物（3.50 g，7.40 mmol，產率 98.7%）。LCMS (ESI, m/z)：481.1 $[M+H]^+$。

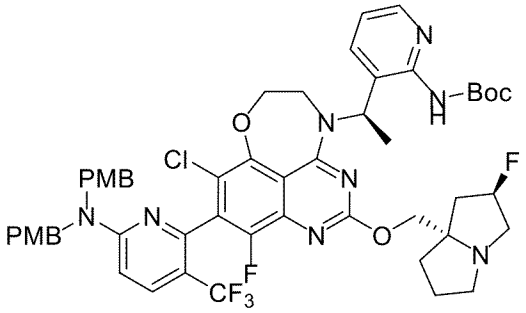
【1685】步驟 2：(3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【1686】在氮氣下，於 -78°C 下向 *N*-[3-[(1*R*)-1-(7-溴-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5,7,9(14)-戊-13-基)乙基]-2-吡啶基]-*N*-三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯 (500.0 mg, 0.74 mmol) 於四氫呋喃 (15 mL) 中之溶液中添加異丙基氯化鎂氯化鋰（1.15 mL，1.49 mmol，1.3 M，於四氫呋喃中），並於 -78°C 下攪拌 60 分鐘。然後於 -78°C 下添加氯化鋅（0.75 mL，1.5 mmol，1.0 M，於 2-MeTHF 中），於 -78°C 下攪拌 5 分鐘並於 40°C 下攪拌 30 分鐘。向混合物中添加四氫呋喃 (15 mL) 中之四(三苯基膦)鈀 (250.0 mg, 0.22 mmol)、6-溴-*N,N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (480.0 mg, 0.97

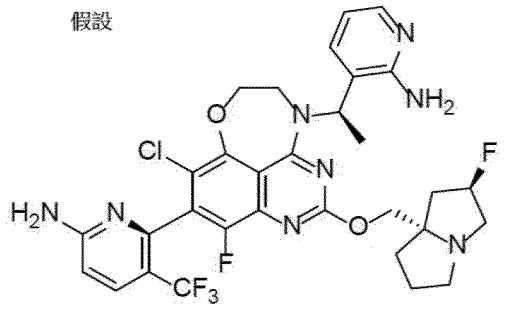
mmol)，並於 80°C 下攪拌 35 分鐘。完成後，藉由飽和氯化銨溶液淬滅反應，用二氯甲烷稀釋，用飽和氯化鈉洗滌，然後經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/乙酸乙酯 (5:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀標題化合物（200.0 mg，0.22 mmol，產率 30.07%）。LCMS (ESI, m/z)：894.2 $[M+H]^+$。

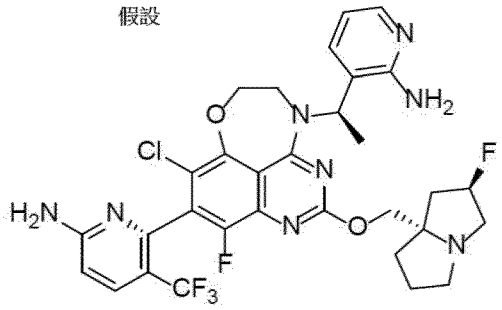
【1687】 步驟 3：(3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【1688】 在氮氣下，於 0°C 下向 ((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇 (99.6 mg, 0.63 mmol) 於四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（0.78 mL，0.78 mmol，1 M，於四氫呋喃中），並於 25°C 下攪拌 20 分鐘。然後將反應溶液轉移至 *N*-[3-[(1*R*)-1-[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5,7,9(14)-戊-13-基]乙基]-2-吡啶基]胺甲酸三級-丁酯 (140.0 mg, 0.16 mmol) 於四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液中，並於 25°C 下攪拌 40 分鐘。完成後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀標題化合物（80.0 mg，0.08 mmol，產率 50.3%）。LCMS (ESI, m/z): 1017.4 $[M+H]^+$.

【1689】步驟 4：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*S*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺





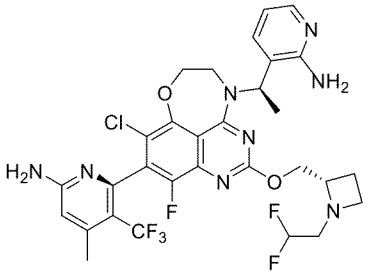
【1690】將 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (70.0 mg, 0.07 mmol) 於 2,2,2-三氟乙酸 (5 mL) 中之溶液於 60°C 下攪拌 3 小時。完成後，在真空下濃縮反應。將殘餘物用乙酸乙酯稀釋，用飽和碳酸鈉溶液調節至 PH = 7.0，用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，以得到 60 mg 產物。藉由製備型 HPLC 純化並分離產物，其中使用以下條件（管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 41% 增加至 62%，保持 62% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：9.22；由此得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（2.5 mg，0.0037 mmol，產率 5.3%）及 6-((*S*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]

氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（4.2 mg，0.006 mmol，產率 9.0%）。

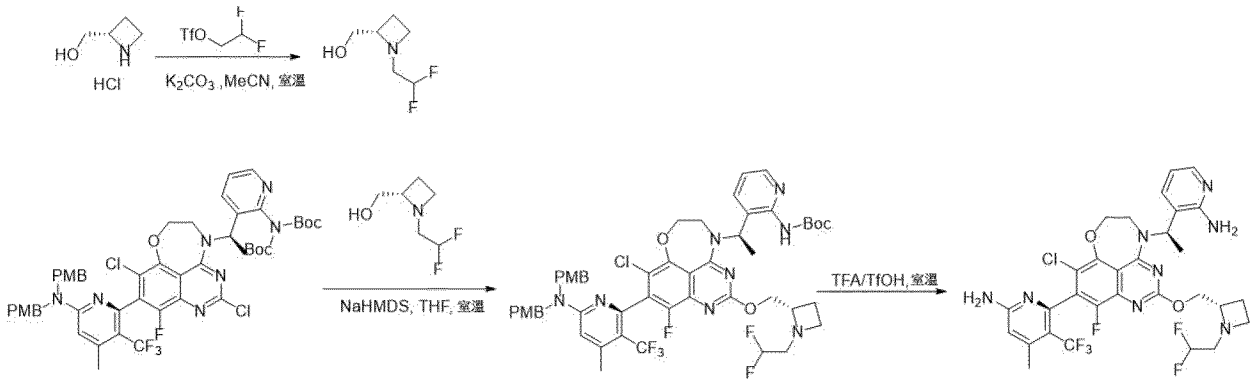
【1691】 **實例 108a**：^{1}H NMR（400 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 7.95 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.53 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 53.2 Hz, 1H), 4.54 – 4.40 (m, 1H), 4.35 – 4.17 (m, 3H), 3.73 (dd, J = 15.9, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 14.8, 5.8, 1.5 Hz, 1H), 3.28 – 3.19 (m, 2H), 3.08 – 2.98 (m, 1H), 2.45 – 2.30 (m, 1H), 2.28 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.26 – 2.11 (m, 2H), 2.07 – 1.83 (m, 3H), 1.66 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 677.2 $[M+H]^+$.

【1692】 **實例 108b**：^{1}H NMR（400 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 7.95 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.53 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 53.2 Hz, 1H), 4.54 – 4.40 (m, 1H), 4.35 – 4.17 (m, 3H), 3.73 (dd, J = 15.9, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 14.8, 5.8, 1.5 Hz, 1H), 3.28 – 3.19 (m, 2H), 3.08 – 2.98 (m, 1H), 2.45 – 2.30 (m, 1H), 2.28 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.26 – 2.11 (m, 2H), 2.07 – 1.83 (m, 3H), 1.66 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 677.2 $[M+H]^+$.

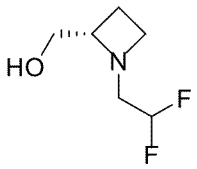
【1693】 **實例 109**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)四氫吖唉-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1694】 合成路線

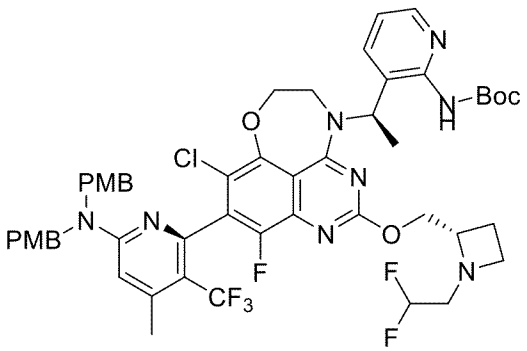


【1695】 步驟 1：(*S*)-(1-(2,2-二氟乙基)四氫吖唉-2-基)甲醇



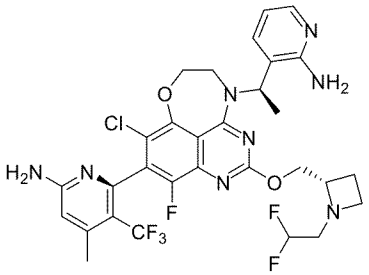
【1696】 (*S*)-四氫吖唉-2-基甲醇鹽酸鹽 (2.00 g, 22.96 mmol) 及碳酸鉀 (9.50 g, 68.87 mmol) 於乙腈 (20 mL) 中之溶液。然後添加三氟甲磺酸 2,2-二氟乙酯 (5.41 g, 25.25 mmol)，並於 30°C 下攪拌過夜。完成後，將溶劑過濾並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1:20) 進行沖提，以得到黃色油狀 (*S*)-(1-(2,2-二氟乙基)四氫吖唉-2-基)甲醇（550.0 mg，3.2 mmol，產率 14.3%）。LC-MS：(ESI, m/z)：152.1 $[M+H]^+$

【1697】 步驟 2：(3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)四氫吖唉-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【1698】向 (*S*)-(1-(2,2-二氟乙基)四氫吖唉-2-基)甲醇 (469.2 mg, 3.1 mmol) 於四氫呋喃 (16 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉 [1.0 M，於四氫呋喃中] (3.5 mL, 3.5 mmol)，並於 25°C 下攪拌 30 分鐘。然後添加 *N*-[3-[(1*R*)-1-[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]乙基]-2-吡啶基]-*N*-三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯（所需之阻轉異構物）(783.0 mg, 0.7 mmol)，並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/二氯甲烷 (1:6) 進行沖提，以得到黃色固體狀標題化合物（485.0 mg，0.4 mmol，產率 58%）。LC-MS：(ESI, m/z)：1023.4 $[M+H]^+$

【1699】步驟 3：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((S)-1-(2,2-二氟乙基)四氫吖唉-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

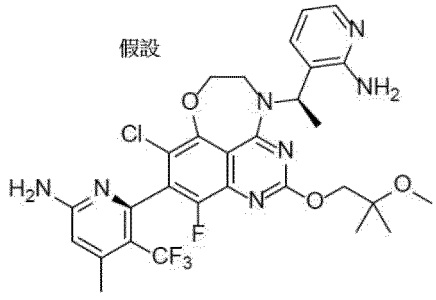


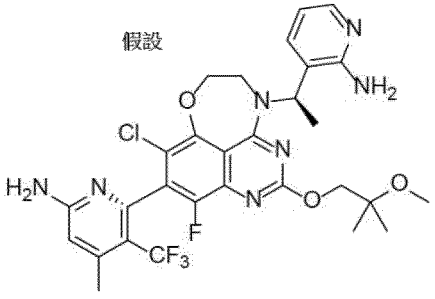
【1700】將 (3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)四氫吖唉-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (480.0 mg, 0.4 mmol) 於三氟甲磺酸 (0.5 mL) 及 2,2,2-三氟乙酸 (5 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋。將反應混合物用碳酸鈉水溶液調節至 pH=8。將有機層用水洗滌，經無水硫酸鈉乾

燥，並在真空下濃縮。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 17% 增加至 45%，保持 45% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8.5，以得到標題化合物（260.0 mg，0.3 mmol，產率 81.1%）。LC-MS：(ESI, m/z)：683.3 $[M+H]^+$

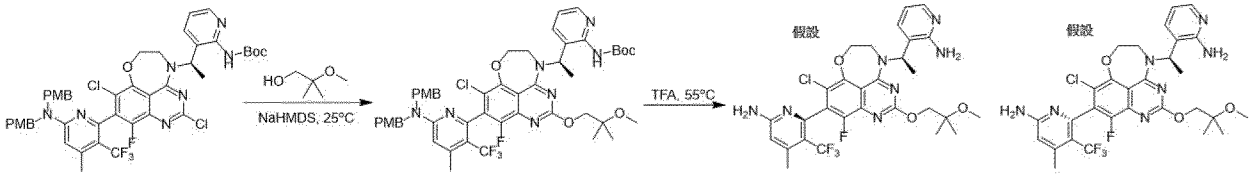
【1701】 **實例 109**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.98 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.67 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.23 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.96 (tdd, J = 56.1, 5.2, 3.3 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.49 – 4.18 (m, 4H), 3.71 – 3.56 (m, 2H), 3.42 – 3.35 (m, 2H), 3.17 – 2.95 (m, 2H), 2.85 – 2.67 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.13 – 1.99 (m, 2H), 1.56 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

【1702】 **實例 110a 及 110b**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-甲氧基-2-甲基丙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呯基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺；6-((*S*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-甲氧基-2-甲基丙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呯基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

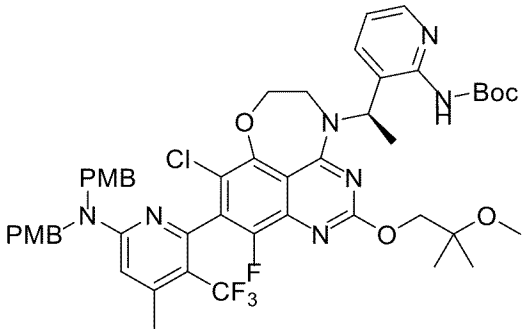




【1703】 合成路線：

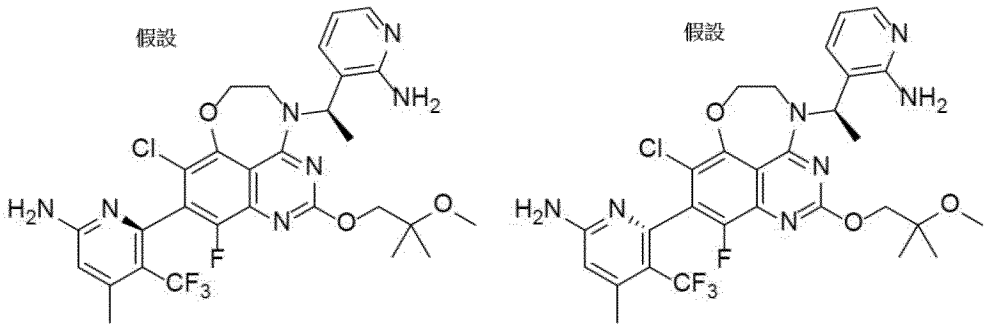


【1704】步驟 1：(3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(2-甲氧基-2-甲基丙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【1705】在氮氣下，於 0°C 下向 2-甲氧基-2-甲基丙-1-醇 (37.0 mg, 0.36 mmol) 於四氫呋喃 (0.5 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（0.55 mL，0.55 mmol，1 M，於四氫呋喃中），並於 25°C 下攪拌 15 分鐘。然後添加 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (250.0 mg, 0.28 mmol)，並於 25°C 下攪拌 0.5 小時。完成後，將所得溶液用乙酸乙酯稀釋並用水洗滌。將有機層用鹽水洗滌並經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (2:3) 進行沖提，以得到白色固體狀標題化合物（211.0 mg，0.22 mmol，產率 78.6%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 976.4 $[M+H]^+$

【1706】步驟 2：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-甲氧基-2-甲基丙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺；6-((*S*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-甲氧基-2-甲基丙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



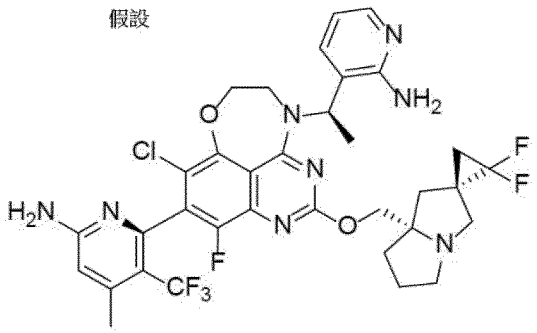
【1707】將三氟乙酸 (9 mL, 116.82 mmol) 及 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(2-甲氧基-2-甲基丙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (200.0 mg, 0.20 mmol) 於二氯甲烷 (3 mL) 中之溶液於 55°C 下攪拌 16 小時。完成後，在真空下濃縮該混合物。將殘餘物用二氯甲烷稀釋，用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH=7，用鹽水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：Xselect CSH C18 OBD 管柱 30 × 150 mm 5 μm，n；移動相 A：水 (0.1% FA)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 23% 增加至 39%，保持 39% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：7，以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-甲氧基-2-甲基丙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（22.0 mg，0.035 mmol，產率 16.9%）及 6-((*S*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-甲氧基-2-甲基丙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（8.3 mg，0.013 mmol，產率 6.4%）。

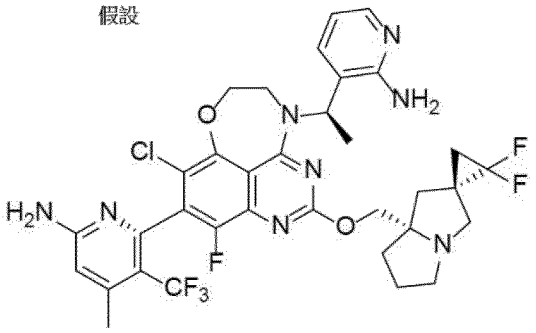
【1708】**實例 110a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.71 (dd, J = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.23 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.45 (dd, J = 11.8, 6.1 Hz, 1H), 4.36 – 4.25 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.68 (dd, J = 15.6, 6.8 Hz, 1H), 3.51 – 3.36 (m, 1H), 3.16

(s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.21 (d, *J* = 3.6 Hz, 6H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 636.2 $[M+H]^+$

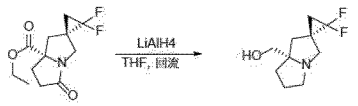
【1709】 **實例 110b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.95 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.65 (dd, *J* = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.27 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.51 (dd, *J* = 12.0, 6.5 Hz, 1H), 4.38 – 4.18 (m, 3H), 3.71 (dd, *J* = 15.5, 6.4 Hz, 1H), 3.44 – 3.35 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.21 (d, *J* = 3.4 Hz, 6H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 636.2 $[M+H]^+$

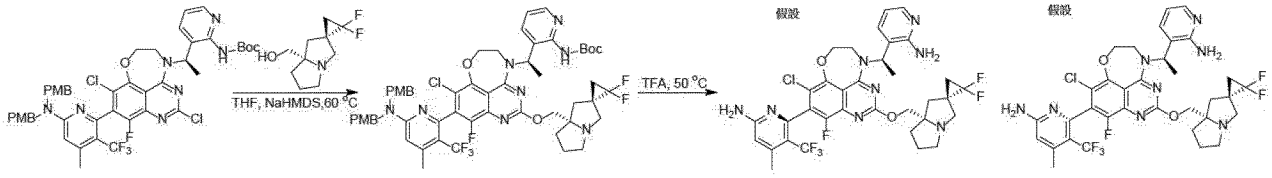
【1710】 **實例 111a 及 111b**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((1*R*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啉]-7a'(5'*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*S*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((1*R*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啉]-7a'(5'*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



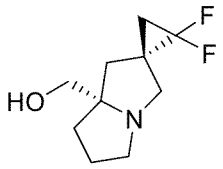


【1711】 合成路線



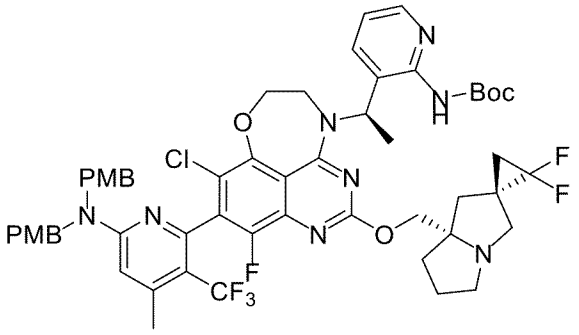


【1712】步驟 1：((1*R*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啉]-7a'(5'*H*)-基)甲醇



【1713】在氮氣下，於 0°C 下向 (1R,7a'S)-2,2-二氟-5'-側氧基二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啉]-7a'(5'H)-甲酸乙酯 (400.0 mg, 1.54 mmol) 於四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液中添加鋁氫化鋰 (211.1 mg, 5.55 mmol)，並於 65°C 下攪拌 40 分鐘。完成後，將反應用十水硫酸鈉淬滅，用四氫呋喃稀釋，並過濾。然後在真空下濃縮濾液，以得到粗產物（300 mg，粗製）。LCMS (ESI, m/z)：204.1 $[M+H]^+$。

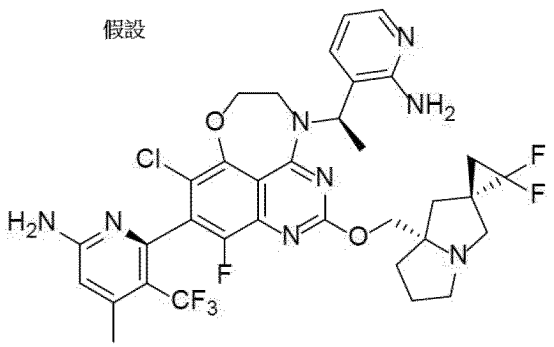
【1714】步驟 2：(3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((1*R*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啉]-7a'(5'*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



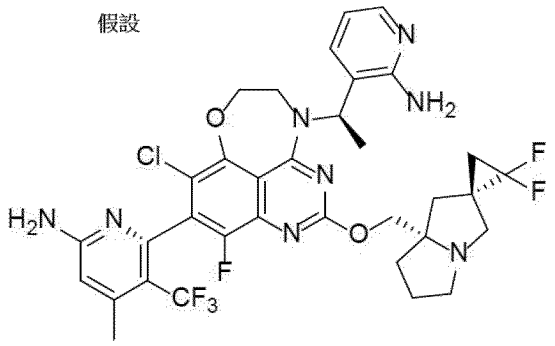
【1715】在氮氣下，於室溫下在 20 分鐘內向 ((1*R*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啉]-7a'(5'*H*)-基)甲醇 (201.3 mg, 0.99 mmol) 於四氫呋喃 (15 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（1.16 ml，1.16 mmol，1 M，於四氫呋喃中）。然後將反應溶液添加至 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (300.00 mg, 0.33 mmol) 於四氫呋喃 (15 mL) 中之溶液中，並於 60°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲進行沖提，以得到標題化合物（150.0 mg，0.14 mmol，產率 38.6%）。LCMS (ESI, m/z): 1075.4 $[M+H]^+$.

【1716】步驟 3：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((1*R*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啉]-7a'(5'*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*S*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((1*R*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啉]-7a'(5'*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

假設



假設



【1717】將 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((1*R*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啉]-

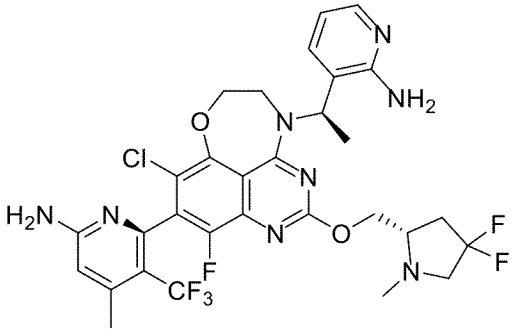
7a'(5'*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (150.0 mg, 0.14 mmol) 於 2,2,2-三氟乙酸 (10 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 2 小時。完成後，在真空下濃縮反應溶液。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，其中使用以下管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 8 分鐘內由 41% 增加至 63%，保持 63% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8，以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((1*R*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啉]-7a'(5'*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（26.3 mg，0.035 mmol，產率 25.3%）及 6-((*S*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((1*R*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啉]-7a'(5'*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（12.2 mg，0.016 mmol，產率 11.8%）。

【1718】 **實例 111a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.66 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.25 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.43 (dd, J = 11.9, 6.0 Hz, 1H), 4.32 – 4.07 (m, 3H), 3.64 (dd, J = 15.6, 6.9 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.17 – 2.95 (m, 2H), 2.71 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.58 – 2.52 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.14 – 1.95 (m, 2H), 1.90 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.86 – 1.67 (m, 2H), 1.67 – 1.39 (m, 6H)。LCMS (ESI, m/z): 735.2 $[M+H]^+$.

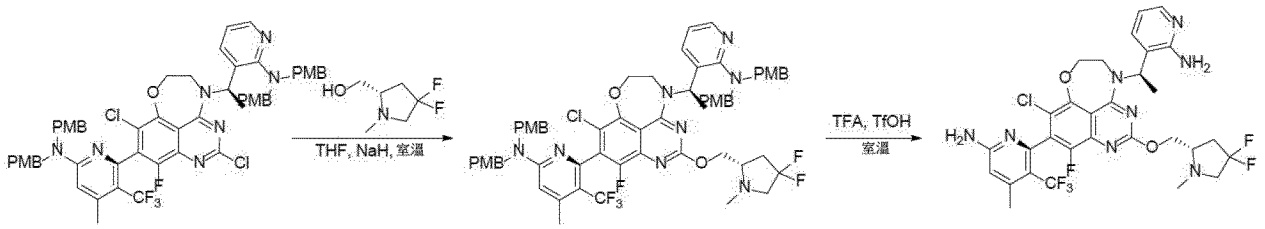
【1719】 **實例 111b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.95 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.65 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.28 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.50 (dd, J = 12.2, 6.6 Hz, 1H), 4.38 – 4.28 (m, 1H), 4.27 – 4.07 (m, 2H), 3.70 (dd, J = 15.6, 6.4 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 20.9

Hz, 1H), 3.14 – 2.94 (m, 2H), 2.71 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.60 – 2.51 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.12 – 1.94 (m, 2H), 1.89 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.86 – 1.69 (m, 2H), 1.68 – 1.35 (m, 6H)。 LCMS (ESI, m/z): 735.2 $[M+H]^+$.

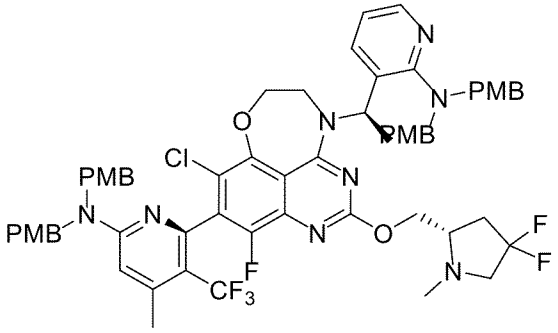
【1720】 **實例 112**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1721】 合成路線

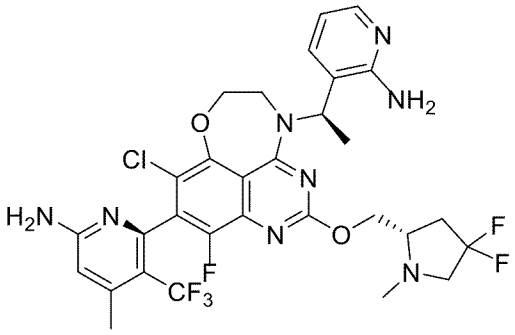


【1722】 步驟 1：(*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1723】向 (*S*)-(4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇 (1.90 g, 12.6 mmol) 於四氫呋喃 (30 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（1.26 g，31.5 mmol，純度 60%），並於 0°C 下攪拌 15 分鐘。然後將反應溶液轉移至 (*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (11.00 g, 10.5 mmol) 於四氫呋喃 (100 mL) 中之溶液中，並於 25°C 下攪拌 6 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅並在真空下濃縮，以去除四氫呋喃。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/石油醚 (1:8) 進行沖提，以得到白色固體狀標題化合物（11.00 g，9.4 mmol，產率 90.1%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1163.1 $[M+H]^+$

【1724】步驟 2：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

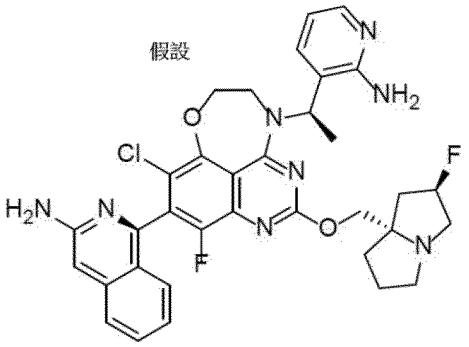


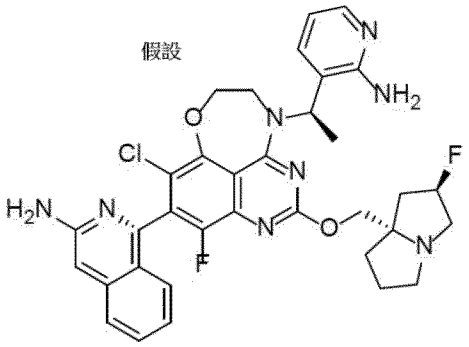
【1725】將 (*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (11.00 g, 9.4 mmol) 於三氟乙酸 (80 mL) 及三氟甲磺酸 (8 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，在真空下濃縮反應混合物。將殘餘物用二氯甲烷稀釋，用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH = 7，用水洗滌並經無水硫酸鈉乾燥，然後在真

空下濃縮。藉由逆相 C18 管柱急速層析法純化殘餘物（水 (0.1%碳酸氫銨)(A)/乙腈(B) 梯度：B 於 30 分鐘內由 5% 增加至 42%，以得到標題化合物（3.41 g，4.90 mmol，產率 52.8%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 683.1 $[M+H]^+$

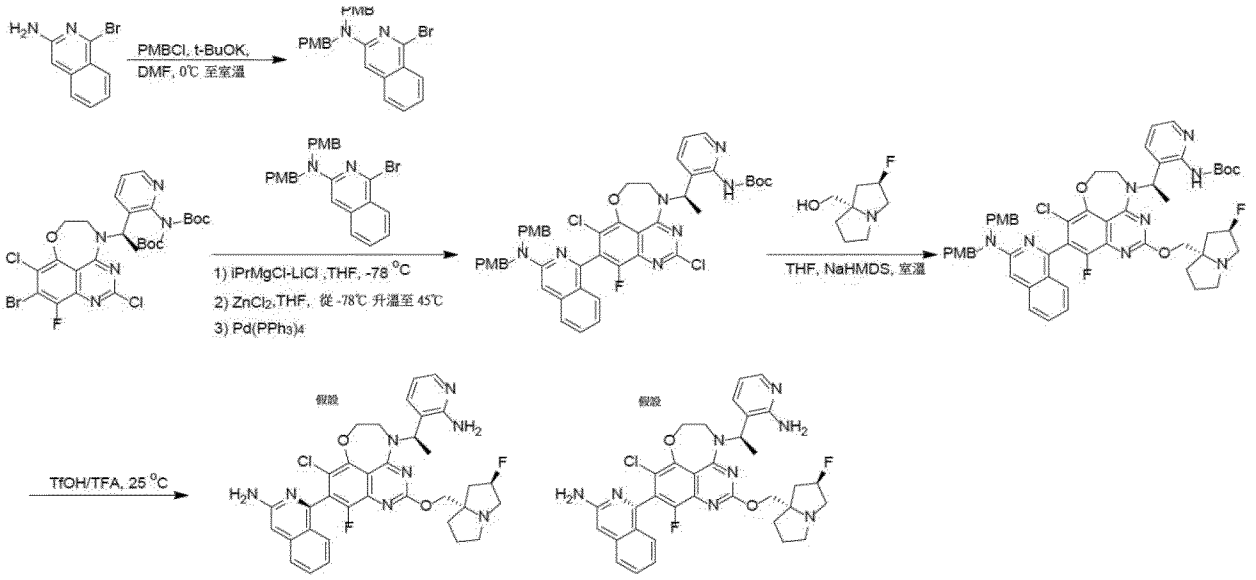
【1726】 **實例 112**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.98 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.67 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.24 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.57 – 4.18 (m, 4H), 3.77 – 3.54 (m, 1H), 3.44 – 3.34 (m, 2H), 3.04 – 2.87 (m, 1H), 2.76 – 2.55 (m, 2H), 2.41 – 2.30 (m, 6H), 2.29 – 1.98 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【1727】 **實例 113a 及 113b**：1-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)異喹啉-3-胺及 1-((*S*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)異喹啉-3-胺

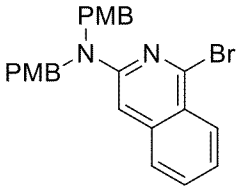




【1728】 合成路線

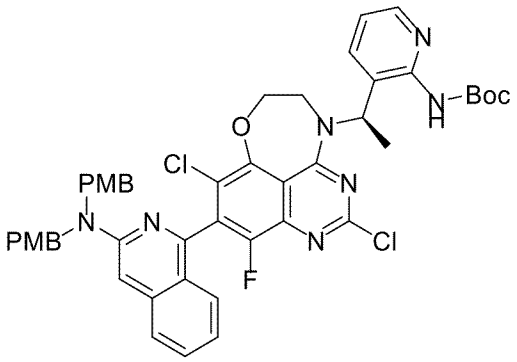


【1729】 步驟 1：1-溴-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)異喹啉-3-胺



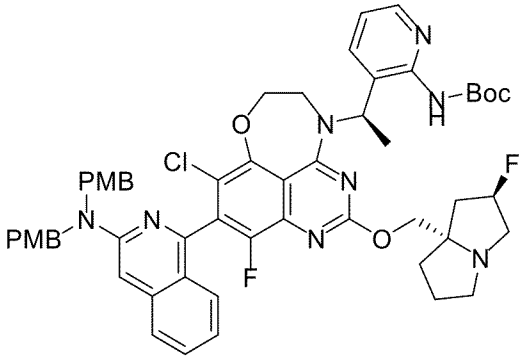
【1730】 將 1-溴異喹啉-3-胺 (500.0 mg, 2.2 mmol) 及 三級丁醇鉀 (754.5 mg, 6.7 mmol) 於 *N*,*N*-二甲基甲醯胺 (6 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 5 分鐘。然後添加 4-甲氧基氯甲苯 (0.7 mL, 5.6 mmol) 並於 25°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應混合物用水稀釋。將所得溶液用乙酸乙酯萃取並將有機層合併。將有機層用水再次洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/石油醚 (1:10) 進行沖提，以得到標題化合物（300.0 mg，0.6 mmol，產率 28.9%）。LC-MS：(ESI, *m*/*z*)：463.1 $[M+H]^+$。

【1731】 步驟 2：*N*-[3-[(1*R*)-1-[7-[3-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-1-異喹啉基]-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]乙基]-2-吡啶基]胺甲酸三級-丁酯



【1732】在氮氣下，向 *N*-[3-[(1*R*)-1-(7-溴-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基)乙基]-2-吡啶基]-*N*-三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯 (200.0 mg, 0.3 mmol) 於四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液中添加異丙基氯化鎂-氯化鋰複合物（0.4 mL，0.5 mmol，1.3 M，於四氫呋喃中），並於 -78°C 下攪拌 10 分鐘。然後於 -78°C 下添加氯化鋅（0.3 mL，0.6 mmol，2 M，於四氫呋喃中），並於 45°C 下攪拌 40 分鐘。然後添加 1-溴-*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]異喹啉-3-胺 (151.4 mg, 0.3 mmol) 及四(三苯基膦)鈀 (102.9 mg, 0.1 mmol)，並於 80°C 下攪拌 15 分鐘。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/石油醚 (1:8) 進行沖提，以得到彩色固體狀標題化合物（200.0 mg，0.2 mmol，產率 76.8%）。LC-MS：(ESI, *m*/*z*)：976.3 $[M+H]^+$

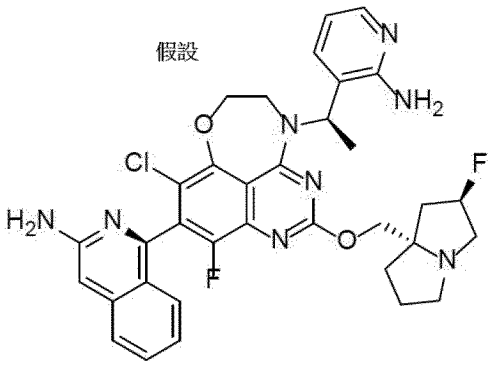
【1733】步驟 3：(3-((1*R*)-1-(9-(3-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)異喹啉-1-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯

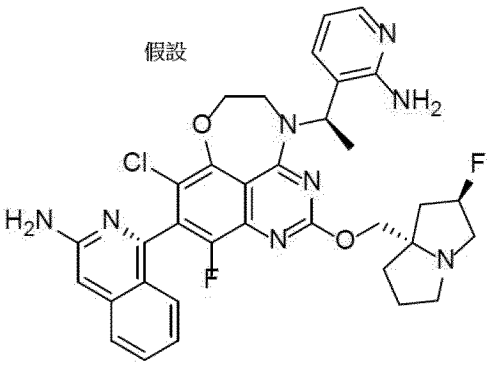


【1734】在氮氣下，向 ((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇 (108.9 mg, 0.7 mmol) 於四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（0.9 mL，0.9 mmol，1 M，於四氫呋喃中），並於 25°C 下攪拌 10 分鐘。將混合物轉移至 *N*-[3-[(1*R*)-1-[7-[3-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-1-異喹啉基]-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]乙基]-2-吡啶基]胺甲酸三級-丁酯 (200.0 mg, 0.2 mmol) 於四氫呋喃 (3 mL) 中之混合物中，並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1:20) 進行沖提，以得到標題化合物（100.0 mg，0.1 mmol，產率 43.9%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：1098.9 $[M+H]^+$。

【1735】步驟 4：

【1736】1-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)異喹啉-3-胺及 1-((*S*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)異喹啉-3-胺





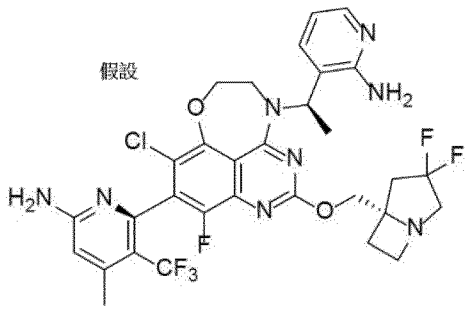
【1737】將 (3-((1*R*)-1-(9-(3-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)異喹啉-1-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (100.0 mg, 0.1 mmol) 於三氟乙酸 (1 mL) 及三氟甲磺酸 (0.1 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 15 分鐘。完成後，在真空下濃縮反應混合物，用二氯甲烷稀釋，用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH = 7，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由逆相 C18 管柱急速層析法純化殘餘物：水（0.1% 碳酸氫銨）(A)/乙腈 (B) 梯度：B 於 30 分鐘內由 5% 增加至 60%，以得到產物。藉由製備型 HPLC 分離產物，其中使用以下條件（管柱：XBridge Prep C18 OBD 管柱，30 × 100 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 35% 增加至 55%，保持 55% B；波長：254/220），以得到 1-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)異喹啉-3-胺（15.7 mg，0.02 mmol，產率 23.8%）及 1-((*S*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)異喹啉-3-胺（15.5 mg，0.02 mmol，產率 23.5%）。

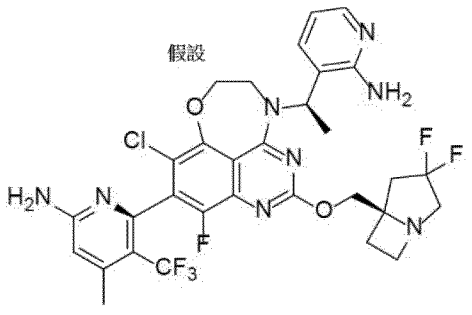
【1738】**實例 113a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.98 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.69 – 7.57 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 8.3, 6.6, Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 – 7.00 (m, 1H), 6.74 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 7.4, 4.9 Hz, 1H), 6.30

(q, J = 6.9 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.83 (s, 2H), 5.28 (d, J = 54.4 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 12.0, 6.5 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 12.0, 6.5 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.75 (dd, J = 15.6, 6.6 Hz, 1H), 3.53 – 3.37 (m, 1H), 3.24 – 3.00 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.88 – 2.69 (m, 1H), 2.26 – 2.11 (m, 1H), 2.10 – 1.90 (m, 2H), 1.90 – 1.70 (m, 3H), 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, m/z)：659.4 $[M+H]^+$。

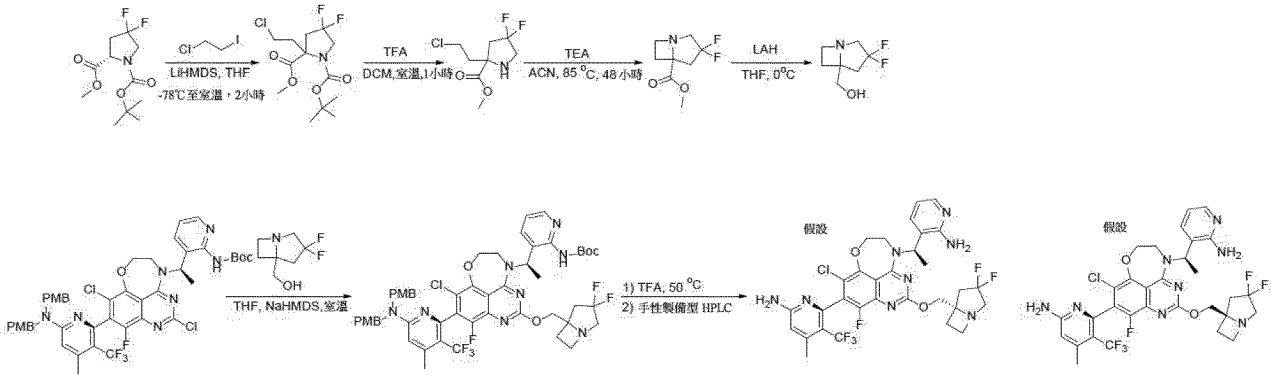
【1739】 **實例 113b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 7.98 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.69 – 7.57 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 8.3, 6.6, Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 – 7.00 (m, 1H), 6.74 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 7.4, 4.9 Hz, 1H), 6.30 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 5.28 (d, J = 54.3 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 12.0, 6.2 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 11.9, 6.6 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 10.4 Hz, 2H), 3.71 (dd, J = 15.7, 6.6 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 15.8, 6.4 Hz, 1H), 3.17 – 3.01 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.88 – 2.70 (m, 1H), 2.31 – 2.12 (m, 1H), 2.11 – 1.95 (m, 2H), 1.92 – 1.67 (m, 3H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。.LC-MS：(ESI, m/z)：659.3 $[M+H]^+$。

【1740】 **實例 114a 及 114b**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*S*)-3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*R*)-3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

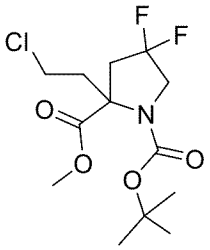




【1741】 合成路線

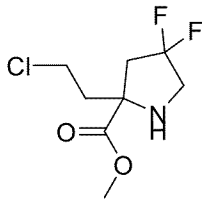


【1742】 步驟 1：2-(2-氯乙基)-4,4-二氟吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(三級-丁基)-2-甲酯



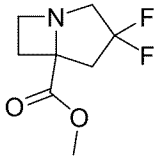
【1743】 向 (*S*)-4,4-二氟吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(三級-丁基)-2-甲酯 (3.00 g, 11.31 mmol) 於四氫呋喃 (30 mL) 中之溶液中逐滴添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰（33.9 mL，33.93 mmol，1 M，於 THF 中），並於 -78°C 下攪拌 1 小時。然後逐滴添加 1-氯-2-碘乙烷 (4.30 g, 22.62 mmol) 並於室溫下攪拌 2 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (1:9) 進行沖提，以得到油狀 2-(2-氯乙基)-4,4-二氟吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(三級-丁基)-2-甲酯（2.00 g，6.10 mmol，產率 54%）。LCMS (ESI, m/z): 328.1 $[M+H]^+$.

【1744】 步驟 2：2-(2-氯乙基)-4,4-二氟吡咯啶-2-甲酸甲酯



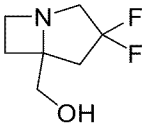
【1745】將 2-(2-氯乙基)-4,4-二氟吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(三級-丁基)-2-甲酯 (2.00 g, 6.10 mmol) 於 2,2,2-三氟乙酸 (10 mL) 及二氯甲烷 (10 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑，以得到 1.9 g 黑色油狀粗產物，其不經純化即直接使用。

【1746】步驟 3：3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-甲酸甲酯



【1747】將 2-(2-氯乙基)-4,4-二氟-吡咯啶-2-甲酸甲酯 (621.0 mg, 2.73 mmol) 及三乙胺 (1.02 g, 10.92 mmol) 於乙腈 (18 mL) 中之溶液於 85°C 下攪拌 48 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (2:3) 進行沖提，以得到紅色油狀 3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-甲酸甲酯（450.0 mg，2.35 mmol，產率 86.3%）。LCMS (ESI, m/z): 192.2 $[M+H]^+$.

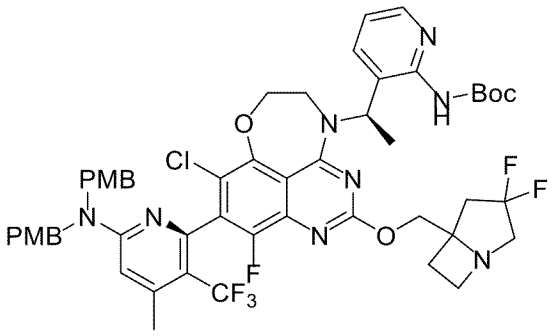
【1748】步驟 4：(3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲醇



【1749】向 3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-甲酸甲酯 (440.0 mg, 2.3 mmol) 於四氫呋喃 (12 mL) 中之溶液中逐滴添加鋁氫化鋰（2.7 mL，6.9 mmol，2.5M，於四氫呋喃中），並於 25°C 下攪拌 0.5 小時。完成後，藉由十水硫酸鈉淬滅反應並用四氫呋喃稀釋。然後過濾反應溶液，並藉由 N_2 吹乾濾液，以得到 (3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲醇（350 mg，粗製）。LCMS (ESI, m/z): 164.2 $[M+H]^+$.

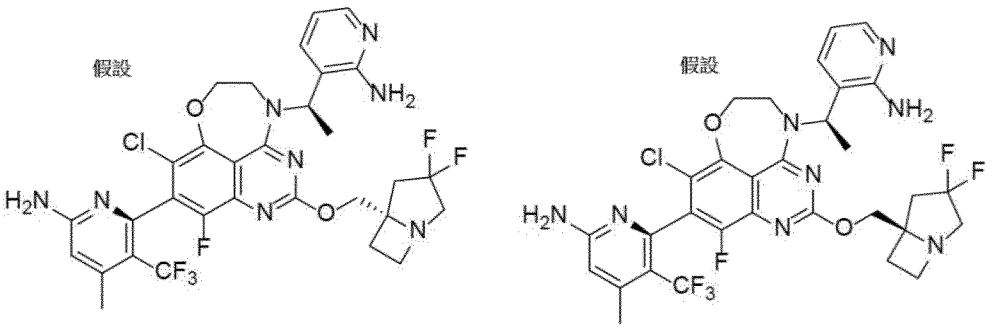
【1750】步驟 5：(3-((1*R*)-1-(9-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-((3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-

5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【1751】在氮氣下，於 25°C 下向 (3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲醇 (485.7 mg, 2.98 mmol) 於四氫呋喃 (6 mL) 中之溶液中逐滴添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（3.98 mL，3.98 mmol，1 M，於四氫呋喃中），並於 25°C 下攪拌 20 分鐘。然後將反應溶液轉移至 (3-((*R*)-1-(9-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (900.0 mg, 0.99 mmol) 於四氫呋喃 (12 mL) 中之溶液中，並於 25°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (1:3) 進行沖提，以得到黃色固體狀標題化合物（780.0 mg，0.54 mmol，產率 41.1%）。LCMS (ESI, m/z): 1035.3 $[M+H]^+$.

【1752】步驟 6：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*S*)-3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*R*)-3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



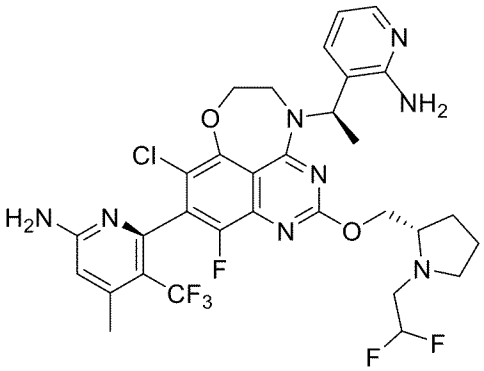
【1753】將 (3-((1*R*)-1-(9-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-((3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (1.00 g, 0.97 mmol) 於三氟甲磺酸 (0.5 ml) 及 1,1,2-三氯三氟乙烷 (5 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 0.5 小時。完成後，在真空下濃縮反應。將殘餘物用乙酸乙酯稀釋，用飽和碳酸鈉溶液調節至 PH = 7.0，用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化粗產物。藉由製備型手性 HPLC 分離產物，其中使用以下條件：管柱：CHIRAL ART Cellulose-SB，2 × 25 cm，5 μm；移動相 A：Hex(0.5% 2M NH3-MeOH)--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：22 分鐘內 50% B 至 50% B；波長：220/254 nm；RT1(min)：8.841；RT2(min)：15.431；樣品溶劑：EtOH--HPLC；進樣體積：0.75 mL；運行次數：6.由此得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*S*)-3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（42.1 mg，0.06 mmol，產率 6.3%）及 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*R*)-3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（38.0 mg，0.05 mmol，產率 5.6%）。

【1754】**實例 114a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.66 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H),

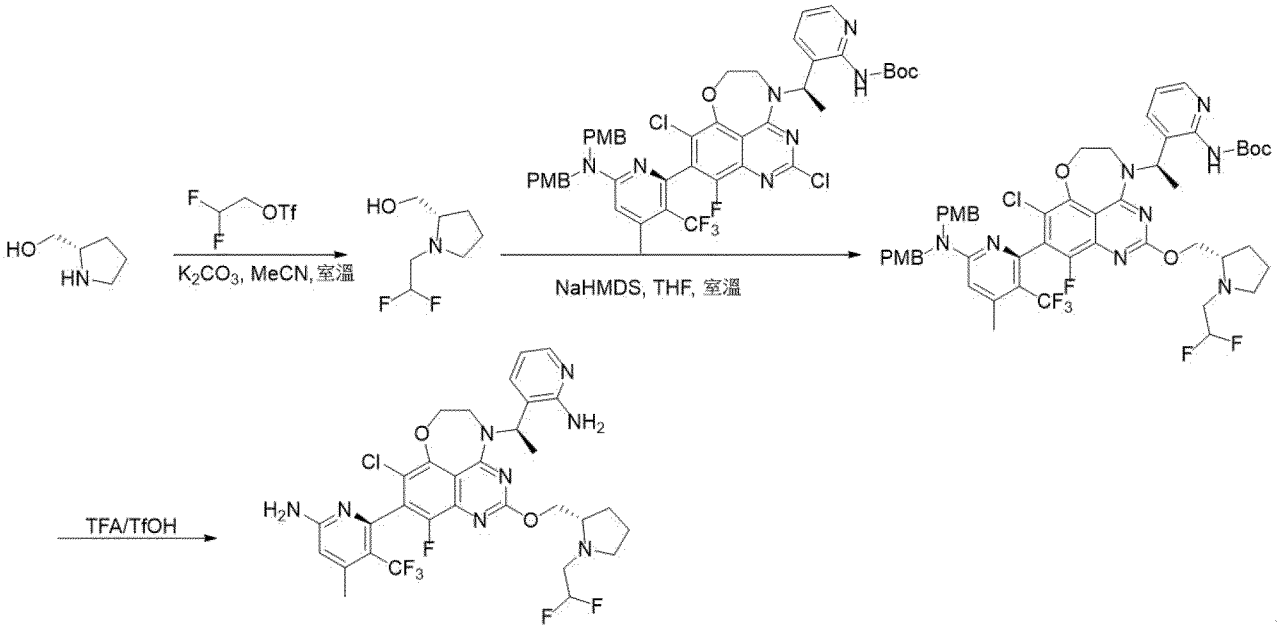
6.47 (s, 1H), 6.25 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.53 – 4.41 (m, 1H), 4.41 – 4.32 (m, 2H), 4.32 – 4.16 (m, 1H), 3.65 (dd, *J* = 15.7, 6.7 Hz, 1H), 3.59 – 3.46 (m, 1H), 3.46 – 3.37 (m, 1H), 3.27 – 3.15 (m, 1H), 3.15 – 2.98 (m, 2H), 2.76 – 2.54 (m, 2H), 2.46 – 2.19 (m, 5H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 695.30 $[M+H]^+$.手性 HPLC：管柱：CHIRAL Cellulose-SB，4.6 × 100 mm，3 μm；移動相：Hex(0.1%DEA):EtOH=70:30；流速：1.0 mL/min；滯留時間：4.160 分鐘（第一峰）。

【1755】 **實例 114b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.66 (dd, *J* = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.25 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.54 – 4.38 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.33 – 4.17 (m, 1H), 3.66 (dd, *J* = 15.6, 6.8 Hz, 1H), 3.60 – 3.46 (m, 1H), 3.46 – 3.39 (m, 1H), 3.22 – 2.98 (m, 3H), 2.79 – 2.54 (m, 2H), 2.44 – 2.23 (m, 5H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 695.30 $[M+H]^+$.手性 HPLC：管柱：CHIRAL Cellulose-SB，4.6 × 100 mm，3 μm；移動相：Hex(0.1%DEA):EtOH=70:30；流速：1.0 mL/min；滯留時間：5.378 分鐘（第二峰）。

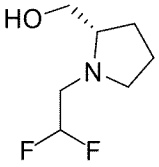
【1756】 **實例 115**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1757】 合成路線

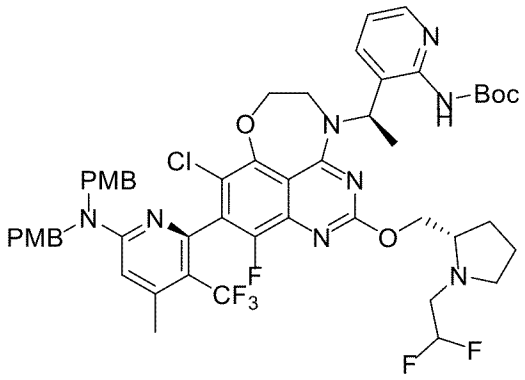


【1758】 步驟 1：(*S*)-(1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲醇



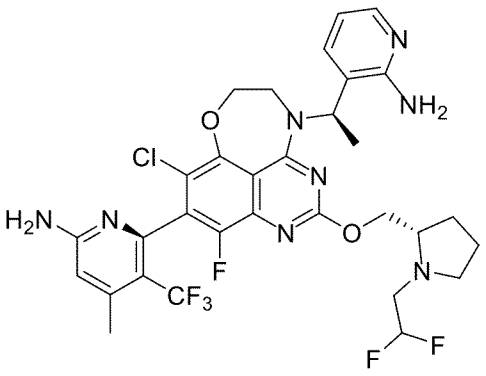
【1759】 將 l-脯胺醇 (0.49 mL, 4.94 mmol)、三氟甲磺酸 2,2-二氟乙酯 (1.58 g, 7.41 mmol) 及碳酸鉀 (2.04 g, 14.83 mmol) 於乙腈 (12.5 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，過濾反應。在真空下濃縮過濾。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (2:3) 進行沖提，以得到無色油狀 (*S*)-(1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲醇（680.0 mg，4.11 mmol，產率 83.3%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：166.2 [M+H]

【1760】 步驟 2：(3-((*R*)-1-(9-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【1761】在氮氣下，向 (*S*)-(1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲醇 (49.12 mg, 0.30 mmol) 於四氫呋喃 (1 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（0.6 mL，0.60 mmol，1 M，於四氫呋喃中），並攪拌 10 分鐘。然後將反應溶液轉移至 *N*-[3-[(1*R*)-1-[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5,7,9(14)-戊-13-基]乙基]-2-吡啶基]胺甲酸三級-丁酯 (181.4 mg, 0.2 mmol) 於四氫呋喃 (2 mL) 中之溶液中。將反應混合物攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，以得到黃色固體狀標題化合物（90.0 mg，0.07 mmol，產率 75.8%）。LC-MS：(ESI, m/z)：1037.5$[M+H]^+$

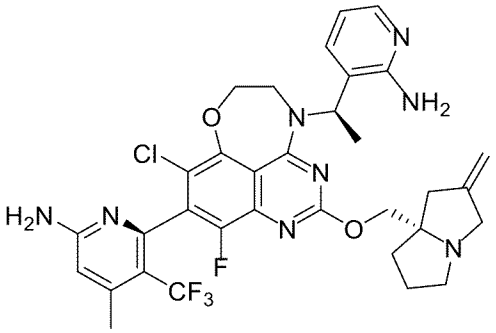
【1762】步驟 3：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



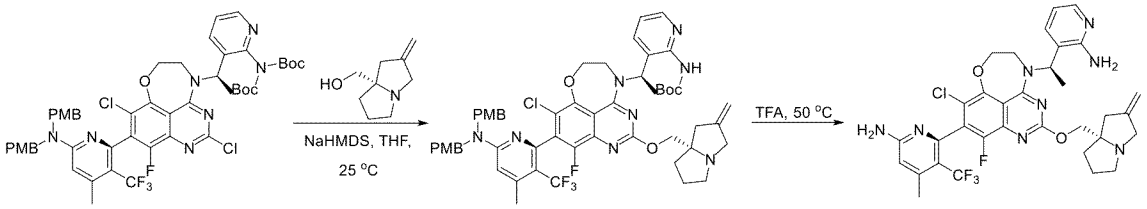
【1763】將 (3-((*R*)-1-(9-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (80.0 mg, 0.07 mmol) 於三氟甲磺酸 (0.1 mL) 及 1,1,2-三氯三氟乙烷 (1 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 0.5 小時。在真空下濃縮溶劑，以得到粗產物。藉由以下方法純化粗產物：逆相層析法；及製備型 HPLC，其中使用以下條件（管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 41% 增加至 62%，保持 62% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：9.22；運行次數：0），以得到標題化合物（23.9 mg，0.03 mmol，產率 48.6%）。LCMS (ESI, m/z): 697.3 $[M+H]^+$。

【1764】**實例 115**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.96 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.66 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.53 – 6.41 (m, 1H), 6.34 – 6.22 (m, 1H), 6.22 – 5.82 (m, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.52 – 4.31 (m, 2H), 4.30 – 4.18 (m, 1H), 4.13 (dd, J = 10.8, 6.9 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 15.5, 6.8 Hz, 1H), 3.51 – 3.36 (m, 1H), 3.34 – 3.18 (m, 2H), 3.18 – 2.95 (m, 1H), 2.94 – 2.68 (m, 1H), 2.47 – 2.38 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.07 – 1.83 (m, 1H), 1.83 – 1.60 (m, 2H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (s, 1H)。

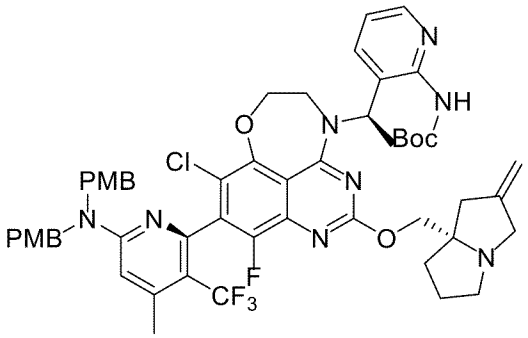
【1765】**實例 116**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-2-亞甲基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1766】合成路線：



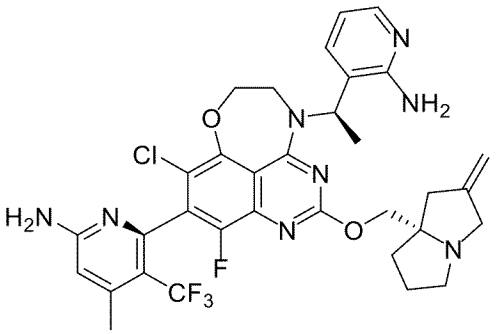
【1767】步驟 1：(3-((*R*)-1-(9-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-2-亞甲基四氫-1H-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【1768】在氮氣下，於 25°C 下向 (*S*)-(2-亞甲基四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲醇 (91.0 mg, 0.59 mmol) 於四氫呋喃 (2.8 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（0.79 mL，0.79 mmol，1 M，於四氫呋喃中），並於 25°C 下攪拌 15 分鐘。然後添加 *N*-(3-((1*R*)-1-(7-(6-(雙((4-甲氧基苯基)甲基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基)-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5,7,9(14)-戊-13-基)乙基)-2-吡啶基)-*N*-三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯（所需之阻轉異構物）(200.0 mg, 0.20 mmol)，並於 25°C 下攪拌 0.5 小時。完成後，

將所得溶液用乙酸乙酯稀釋並用水洗滌。將有機層用鹽水洗滌並經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (9:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀標題化合物（75.0 mg，0.073 mmol，產率 36.9%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1025.3 $[M+H]^+$

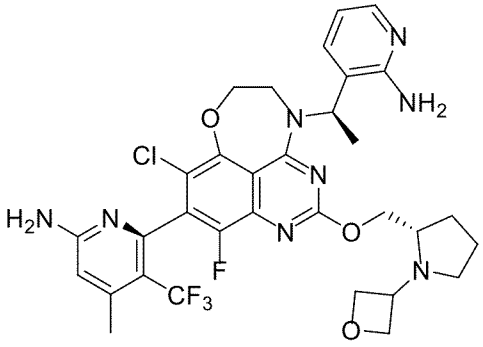
【1769】 步驟 2：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-2-亞甲基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



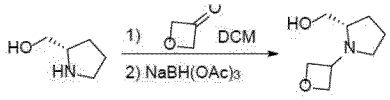
【1770】 將 (3-((*R*)-1-(9-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-2-亞甲基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (75.0 mg, 0.0700 mmol) 於三氟乙酸 (1 mL, 12.98 mmol) 中之溶液於 50°C 下攪拌 2 小時。完成後，在真空下濃縮該混合物。將殘餘物用二氯甲烷稀釋，用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH=7，用鹽水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 30% 增加至 55%，保持 55% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：9.6，以得到標題化合物（8.0 mg，0.012 mmol，產率 17.5%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 685.4 $[M+H]^+$

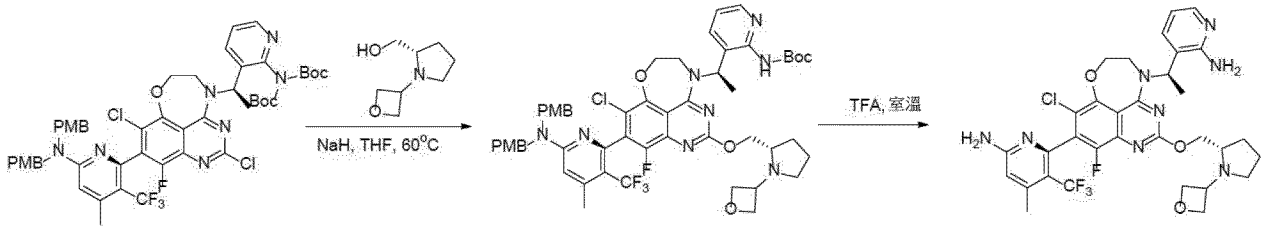
【1771】 **實例 116**：^{1}H NMR（300 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 7.95 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.52 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.51 – 4.37 (m, 1H), 4.35 – 4.19 (m, 3H), 3.78 – 3.59 (m, 2H), 3.57 – 3.41 (m, 1H), 3.30 – 3.26 (m, 1H), 3.21 – 3.07 (m, 1H), 2.86 – 2.64 (m, 2H), 2.52 – 2.42 (m, 4H), 2.26 – 2.10 (m, 1H), 2.06 – 1.75 (m, 3H), 1.65 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

【1772】 **實例 117**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-1-(氧環丁烷-3-基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

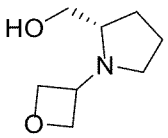


【1773】 合成路線：



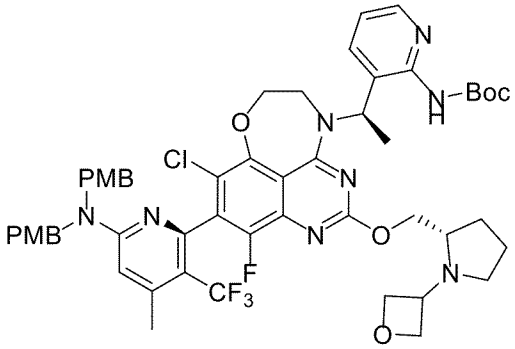


【1774】 步驟 1：(*S*)-(1-(氧環丁烷-3-基)吡咯啶-2-基)甲醇



【1775】 將 L-脯胺醇 (1.00 g, 9.89 mmol) 及 3-氧環丁酮 (1.00 g, 13.88 mmol) 於二氯甲烷 (20 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 10 分鐘。然後逐滴添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (6.29 g, 29.68 mmol) 並於室溫下攪拌 2 小時。完成後，將所得溶液用水淬滅，用乙酸乙酯萃取。將有機層合併並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇進行沖提，以得到無色油狀標題化合物（400.0 mg，產率 25.7%）。LC-MS：(ESI, m/z)：158.1 $[M+H]^+$

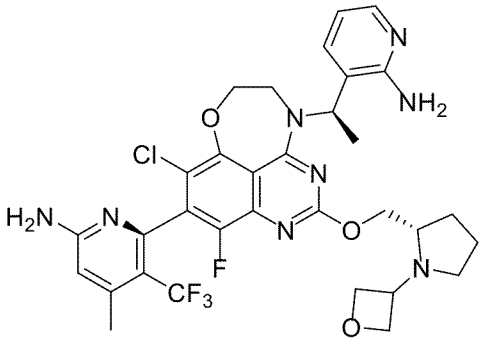
【1776】 步驟 2：(3-((*R*)-1-(9-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-1-(氧環丁烷-3-基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【1777】 向 (S)-(1-(氧環丁烷-3-基)吡咯啶-2-基)甲醇 (47.1 mg, 0.3 mmol) 於四氫呋喃 (2 mL) 中之溶液中逐滴添加氫化鈉（16.0 mg，0.4 mmol，純度 60%），並於室溫下攪拌 10 分鐘。然後將反應溶液轉移至 N-[3-[(1R)-1-[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]乙基]-2-吡啶基]-N-三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯（所需之阻轉異構物）(100.0 mg, 0.1 mmol) 於四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液中，並於 60°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10:1)

進行沖提，以得到標題化合物（90.0 mg，產率 88.2%）。LC-MS：(ESI, m/z)：1029.3 $[M+H]^+$

【1778】 步驟 3：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-1-(氧環丁烷-3-基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

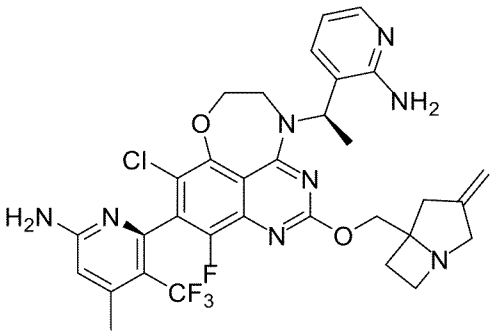


【1779】 將 (3-((*R*)-1-(9-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-1-(氧環丁烷-3-基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (80.0 mg, 0.08 mmol) 於三氟乙酸 (2 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 2.6 天。完成後，將反應溶液在真空下濃縮，用二氯甲烷稀釋，用碳酸鈉溶液、飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇進行沖提，以得到產物。藉由製備型 HPLC 進一步純化產物，其中使用以下條件（管柱：XSelect CSH Fluoro Phenyl，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 33% 增加至 58%，保持 58% B；波長：220/254 nm；RT1（分鐘）：7.92），以得到標題化合物（16.7 mg，0.024 mmol，產率 31.2%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 689.3 $[M+H]^+$

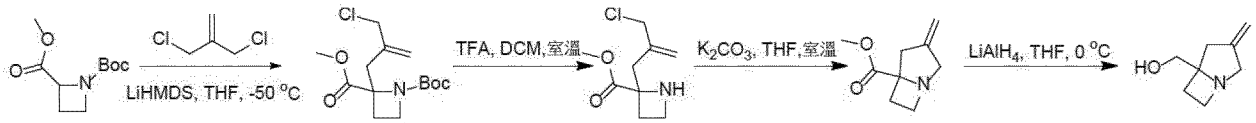
【1780】 **實例 117**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.67 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.47

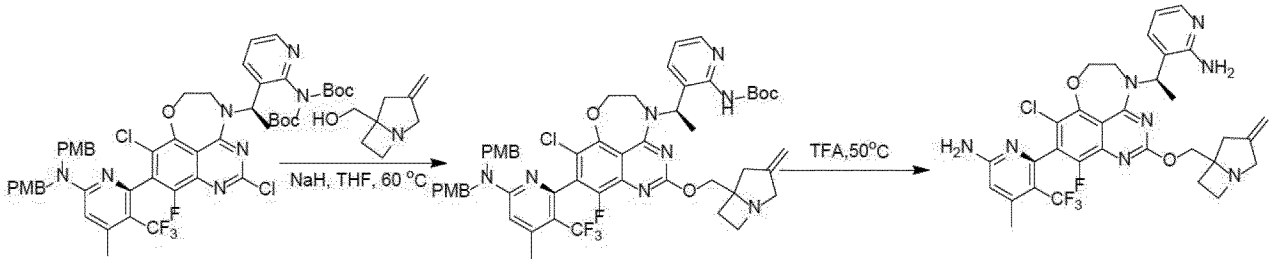
(s, 1H), 6.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.67 – 4.47 (m, 4H), 4.42 (dd, *J* = 12.0, 6.2 Hz, 1H), 4.34 – 4.16 (m, 2H), 4.08 (dd, *J* = 10.8, 6.5 Hz, 1H), 4.03 – 3.82 (m, 1H), 3.63 (dd, *J* = 15.6, 6.8 Hz, 1H), 3.42 – 3.35 (m, 1H), 3.03 – 2.83 (m, 2H), 2.43 – 2.32 (m, 4H), 2.00 – 1.82 (m, 1H), 1.81 – 1.61 (m, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

【1781】 **實例 118**：(6*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((3-亞甲基-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

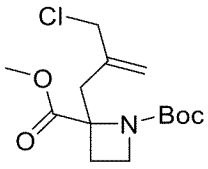


【1782】 合成路線



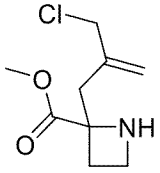


【1783】 步驟 1：2-(2-(氯甲基)烯丙基)四氫吖唉-1,2-二甲酸 1-(三級-丁基)-2-甲酯



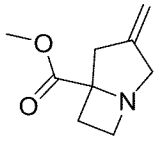
【1784】 在氮氣下，於 -50°C 下向四氫吖唉-1,2-二甲酸 1-三級-丁基 2-甲酯 (9.00 g, 41.81 mmol) 於四氫呋喃 (65 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰 (104 mL, 104 mmol, 1M)。將混合物於 -50°C 下攪拌 0.5 小時。然後添加 3-氯-2-(氯甲基)丙-1-烯 (20.00 g, 160 mmol)，並於 -50°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (4:1) 進行沖提，以得到黃色油狀標題化合物（1.30 g，4.27 mmol，產率 10.2%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：248.1 $[M-55+H]^+$。

【1785】 步驟 2：2-(2-(氯甲基)烯丙基)四氫吖唉-2-甲酸甲酯



【1786】 將 2-(2-(氯甲基)烯丙基)四氫吖唉-1,2-二甲酸 1-(三級-丁基)-2-甲酯 (2.00 g, 6.58 mmol) 於二氯甲烷 (20 mL) 及三氟乙酸 (10 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 1 小時。完成後，在真空下去除溶劑。將粗產物不經純化即用於下一步驟。LC-MS：(ESI, *m/z*): 204.1 $[M+H]^+$。

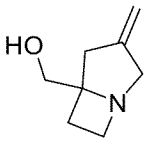
【1787】 步驟 3：3-亞甲基-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-甲酸甲酯



【1788】 將 2-(2-(氯甲基)烯丙基)四氫吖唉-2-甲酸甲酯 (6.17 g, 30.29 mmol) 及碳酸鉀 (12.1 g, 87.68 mmol) 於四氫呋喃 (100 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 0.5 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。將所得混合物用水稀釋並用二氯甲烷萃取，將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，

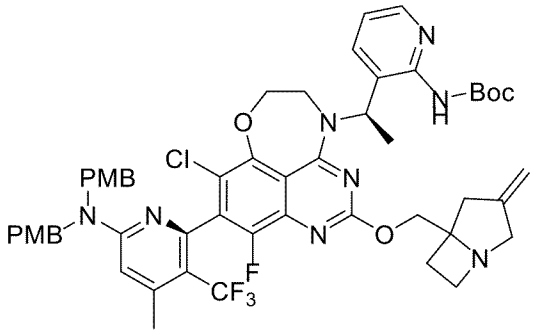
用二氯甲烷/甲醇 (9:1) 進行沖提，以得到棕色油狀 3-亞甲基-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-甲酸甲酯（1.50 g，產率 29.6%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 168.1 $[M+H]^+$。

【1789】 步驟 4：(3-亞甲基-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲醇



【1790】 在氮氣下，於 0°C 下向 3-亞甲基-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-甲酸甲酯 (280 mg, 1.67 mmol) 於四氫呋喃 (4 mL) 中之溶液中添加氫化鋁鋰 (130 mg, 3.42 mmol)。將所得溶液於室溫下攪拌 2 小時。完成後，用十水硫酸鈉淬滅反應。濾除固體。過濾後，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (4:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (3-亞甲基-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲醇（80.0 mg，0.58 mmol，產率 34.3%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 139.1 $[M+H]^+$

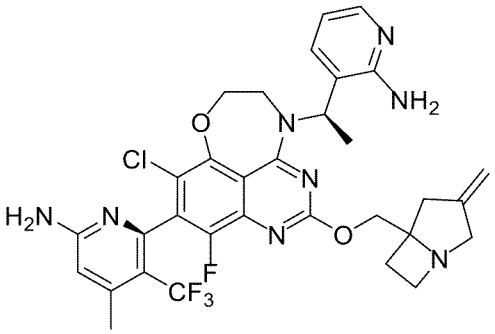
【1791】 步驟 5：(3-((1*R*)-1-(9-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((3-亞甲基-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【1792】 向 (3-亞甲基-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲醇 (55.0 mg, 0.4 mmol) 於四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（16.0 mg，0.67 mmol，60%，分散於礦物油中），將混合物於 0°C 下攪拌 10 分鐘。然後添加 *N*-[3-[(1*R*)-1-[7-[6-[雙[(4-

甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5,7,9(14)-戊-13-基]乙基]-2-吡啶基]-*N*-三級-丁氧基羰基-胺甲酸三級-丁酯（所需之阻轉異構物）(150.0 mg, 0.13 mmol)，並於 60°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (92:8) 進行沖提，以得到黃色固體狀標題化合物（60.0 mg，0.06 mmol，產率 45.4%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1011.4 $[M+H]^+$

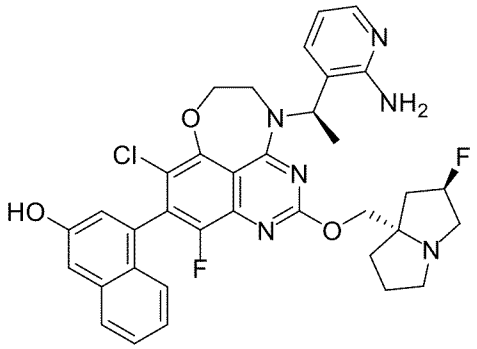
【1793】 步驟 6：(6*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((3-亞甲基-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



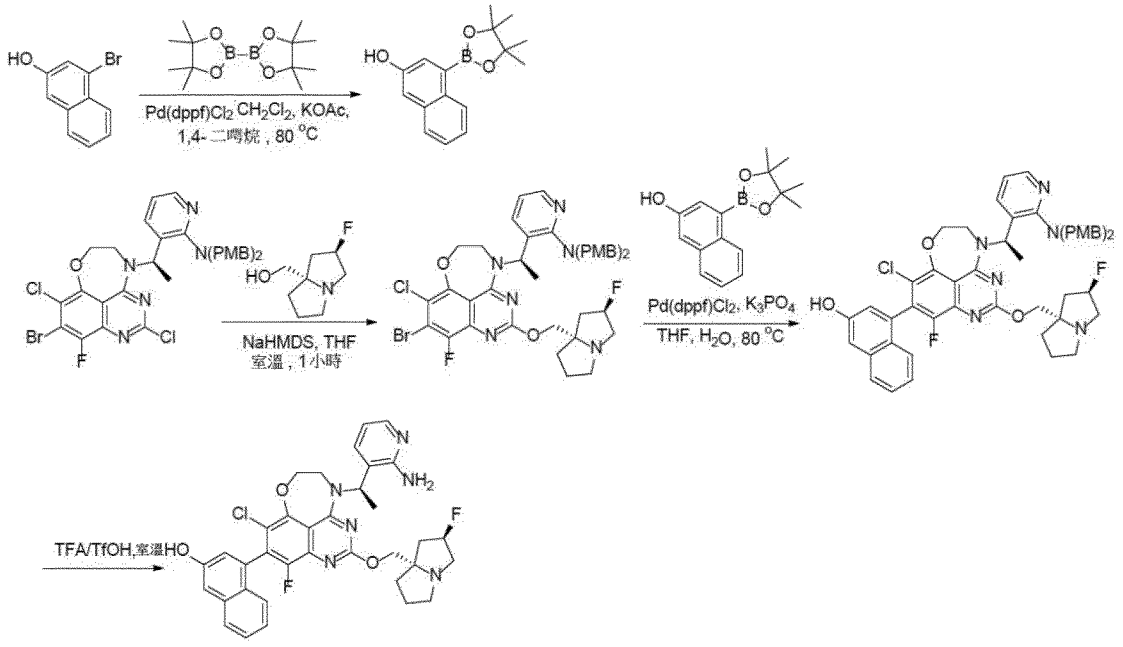
【1794】 將 (3-((1*R*)-1-(9-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((3-亞甲基-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (50.0 mg, 0.05 mmol) 於三氟乙酸 (1 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 1 小時。完成後，在真空下去除溶劑。藉由逆相層析法（乙腈/0.1% 碳酸氫銨水溶液）純化所得殘餘物，以得到標題化合物（30.0 mg，0.04 mmol，產率 84.1%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 671.3 $[M+H]^+$。

【1795】 **實例 118**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.98 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.74 – 7.58 (m, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.67 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.33 – 6.18 (m, 1H), 5.84 – 5.60 (m, 2H), 5.20 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.55 – 4.34 (m, 3H), 4.32 – 4.17 (m, 1H), 3.79 – 3.55 (m, 2H), 3.54 – 3.39 (m, 2H), 3.30 – 3.13 (m, 1H), 3.11 – 2.90 (m, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.47 – 2.40 (m, 1H), 2.37 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.13 – 1.97 (m, 1H), 1.58 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

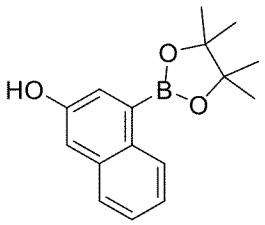
【1796】 **實例 119**：4-(4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)萘-2-醇



【1797】 合成路線

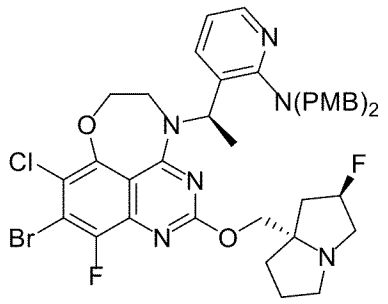


【1798】 步驟 1：4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)萘-2-醇



【1799】 將 4-溴萘-2-醇 (4.00 g, 18.0 mmol)、雙(頻哪醇)二硼 (9.20 g, 36.0 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物 (1.50 g, 1.8 mmol) 及乙酸鉀 (5.3 g, 54.0 mmol) 於 1,4-二噁烷 (40.0 mL) 中之混合物於 80°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應混合物在真空中濃縮，用水稀釋，並用二氯甲烷萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (20:1) 進行沖提，以得到淺黃色固體狀標題化合物（5.0 g，17.8 mmol，產率 98%）。

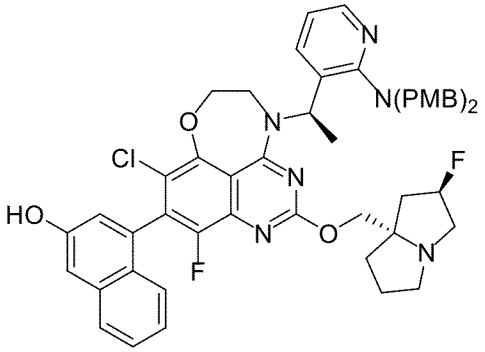
【1800】 步驟 2：3-((*R*)-1-(9-溴-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺



【1801】 在氮氣下，於室溫下將雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（1.8 mL，1.8 mmol，1 M，於四氫呋喃中）逐滴添加至 ((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲醇 (224.0 mg, 1.4 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中，並將混合物於室溫下攪拌 0.5 小時。然後將混合物添加至 3-[(1*R*)-1-(7-溴-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基)乙基]-*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)

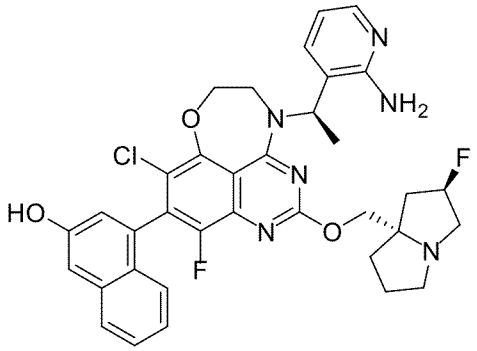
甲基]吡啶-2-胺 (500.0 mg, 0.7 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中，並於室溫下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (4:1) 進行沖提，以得到標題化合物（510.0 mg，0.61 mmol，產率 87%）。LC-MS：(ESI, m/z)：835.2,$[M+H]^+$

【1802】步驟 3：4-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)萘-2-醇



【1803】將 3-((*R*)-1-(9-溴-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺 (300.0 mg, 0.36 mmol), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)萘-2-醇 (146.0 mg, 0.54 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (26.0 mg, 0.04 mmol) 及磷酸鉀 (153.0 mg, 0.72 mmol) 於四氫呋喃 (8.0 mL) 及水 (2 ml) 中之混合物於 80°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用水稀釋並用二氯甲烷萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉並在真空中濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10:1) 進行沖提，以得到淺黃色固體狀標題化合物（160.0 mg，0.18 mmol，產率 49%）。LC-MS：(ESI, m/z)：900.0 $[M+H]^+$

【1804】步驟 4：4-(4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)萘-2-醇

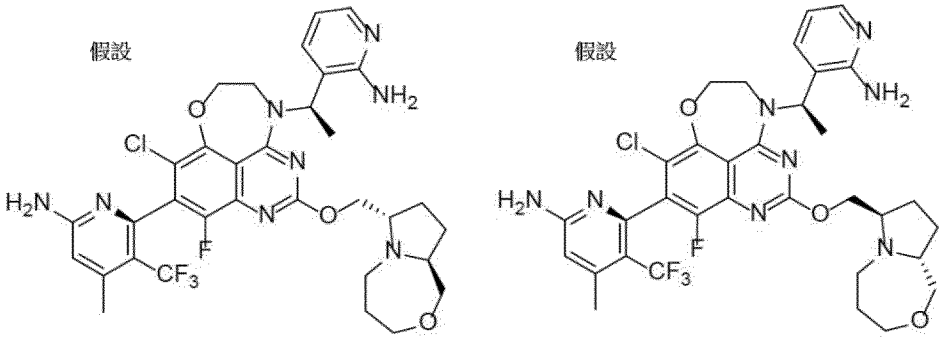


【1805】將 4-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)萘-2-醇 (140.0 mg, 0.16 mmol) 於三氟乙酸 (2.0 mL) 及三氟甲磺酸 (0.2 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液鹼化，以將 pH 調節至 10，用二氯甲烷萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，其中使用以下條件（管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 34% 增加至 56%，保持 56% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：9.6，以得到標題化合物（13.0 mg，0.02 mmol，產率 12%）。LC-MS：(ESI, *m/z*):659.2$[M+H]^+$

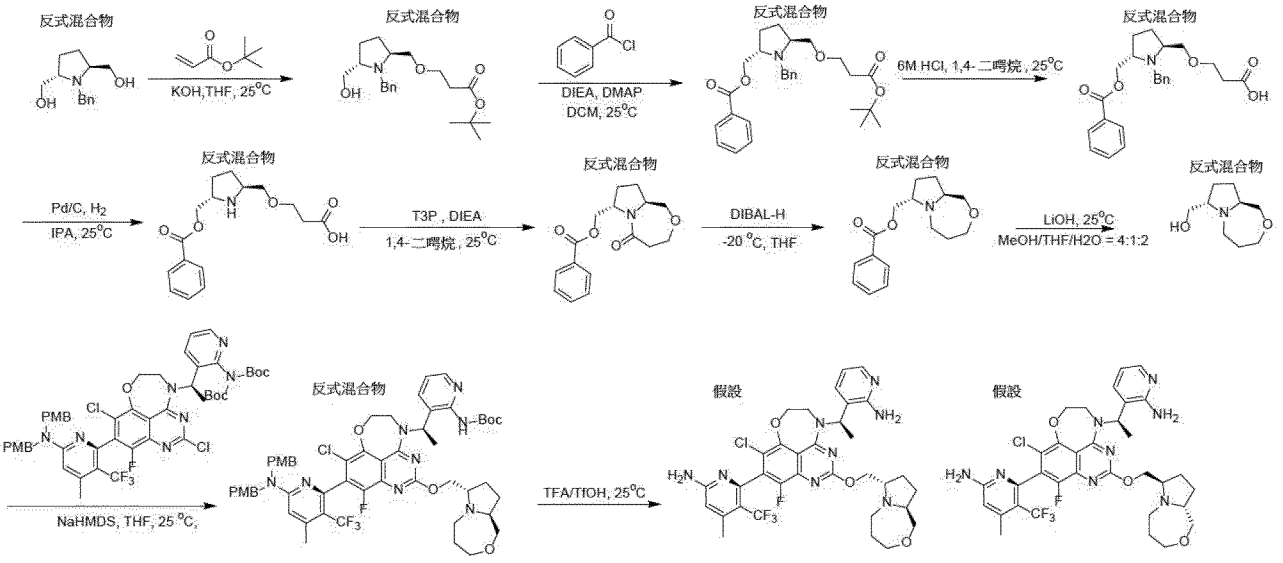
【1806】**實例 119：**^{1}H NMR（300 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 7.96 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.81–7.69 (m, 2H), 7.43–7.35 (m, 1H), 7.30–7.12 (m, 3H), 7.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.4, 5.1 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 13.8, 7.0 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 54.0 Hz, 1H), 4.53–4.44 (m, 1H), 4.43–4.17 (m, 3H), 3.80–3.70 (m, 1H), 3.59–3.50 (m,

1H), 3.28–3.13 (m, 3H), 3.05–2.96 (m, 1H), 2.27–2.09 (m, 3H), 2.04–1.87 (m, 3H), 1.69 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)

【1807】 **實例 120a 及 120b**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((7*S*,9a*S*)-六氫-1*H*,3*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]氧氮呼-7-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((7*R*,9a*R*)-六氫-1*H*,3*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]氧氮呼-7-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

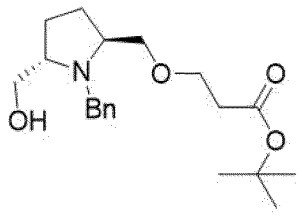


【1808】 合成路線：



【1809】 步驟 1：3-(((2S,5S)-1-苄基-5-(羥甲基)吡咯啶-2-基)甲氧基)丙酸三級-丁酯

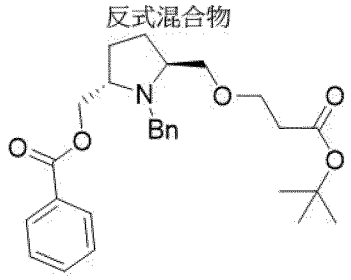
反式混合物



【1810】 向 ((2*S*,5*S*)-1-苄基吡咯啶-2,5-二基)二甲醇（5.00 g，22.59 mmol，反式混合物）於四氫呋喃 (50 mL) 中之溶液中添加氫氧化鉀 (250.0 mg, 4.46 mmol)，並攪拌 20 分鐘。然後添加丙烯酸三級-丁酯 (3.14 mL, 21.46 mmol) 並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。將殘餘物藉由 C18 矽膠逆相層析法純化 用水（0.1% 碳酸氫銨）(A)/乙腈(B)（於 30 分鐘內由 5% 增加至 95%）進行沖提，以得到黃色油狀標題化合物（2.20 g，6.29 mmol，產率 27.9%，反式混合物）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 350.5 $[M+H]^+$

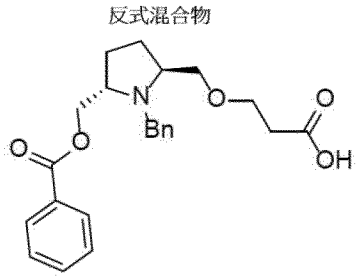
【1811】 步驟 2：((2S,5S)-1-苄基-5-((3-(三級-丁氧基)-3-側氧基丙氧基)甲基)吡咯啶-2-基)甲基苯甲酸酯（反式混合物）

反式混合物



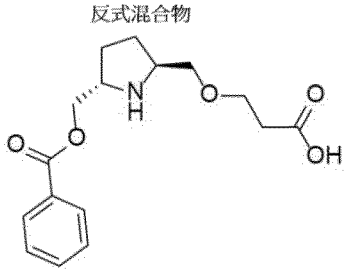
【1812】 向 3-(((2S,5S)-1-苄基-5-(羥甲基)吡咯啶-2-基)甲氧基)丙酸三級-丁酯（1.80 g，5.15 mmol，反式混合物）、*N*,*N*-二異丙基乙胺 (2.0 g, 15.5 mmol) 及 4-(二甲基胺基)吡啶 (125.0 mg, 1.02 mmol) 於二氯甲烷 (3 mL) 中之溶液中添加苯甲醯氯 (1.2 mL, 10.32 mmol)，並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (1:1) 進行沖提，以得到黃色油狀標題化合物（1.50 g，3.31 mmol，產率 64.2%，反式混合物）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 454.7 $[M+H]^+$

【1813】 步驟 3：3-(((2*S*,5*S*)-5-((苯甲醯基氧基)甲基)-1-苄基吡咯啶-2-基)甲氧基)丙酸（反式混合物）



【1814】 將 ((2*S*,5*S*)-1-苄基-5-((3-(三級-丁氧基)-3-側氧基丙氧基)甲基)吡咯啶-2-基)甲基苯甲酸酯（650.0 mg，1.43 mmol，反式混合物）及鹽酸 (6.45 mL, 38.69 mmol, 6 M) 於 1,4-二噁烷 (8 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 2 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。LC-MS 顯示產物形成。將粗產物不經純化即用於下一步驟。LC-MS：(ESI, *m/z*): 398.2 $[M+H]^+$

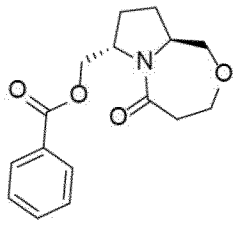
【1815】 步驟 4：3-(((2*S*,5*S*)-5-((苯甲醯基氧基)甲基)吡咯啶-2-基)甲氧基)丙酸（反式混合物）



【1816】 將 3-(((2*S*,5*S*)-5-((苯甲醯基氧基)甲基)-1-苄基吡咯啶-2-基)甲氧基)丙酸（700.0 mg，1.76 mmol，反式混合物）及炭負載之 Pd（0.7 g，約 10% Pd）於甲醇 (10 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，過濾反應溶液。在減壓下濃縮濾液，以得到粗產物，其不經純化即直接用於下一步驟。LC-MS：(ESI, *m/z*): 308.1 $[M+H]^+$

【1817】 步驟 5：((7*S*,9a*S*)-5-側氧基六氫-1*H*,3*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]氧氮呼-7-基)甲基苯甲酸酯（反式混合物）

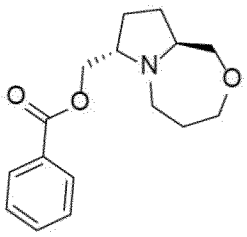
反式混合物



【1818】將 3-(((2*S*,5*S*)-5-((苯甲醯基氧基)甲基)吡咯啶-2-基)甲氧基)丙酸（700.0 mg，2.28 mmol，反式混合物）、丙基膦酸酐 (2.17 g, 6.82 mmol) 及 *N*,*N*-二異丙基乙胺 (980.0 mg, 7.6 mmol) 於 1,4-二噁烷 (2 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用水稀釋。將所得溶液用乙酸乙酯萃取並用鹽水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (9:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀標題化合物（430.0 mg，1.49 mmol，產率 65.3%，反式混合物）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 290.1 $[M+H]^+$

【1819】步驟 6：((7*S*,9a*S*)-六氫-1*H*,3*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]氧氮呼-7-基)甲基苯甲酸酯（反式混合物）

反式混合物

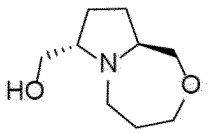


【1820】向 ((7*S*,9a*S*)-5-側氧基六氫-1*H*,3*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]氧氮呼-7-基)甲基苯甲酸酯（350.0 mg，1.21 mmol，反式混合物）於四氫呋喃 (4 mL) 中之溶液中添加二異丁基氫化鋁（3.63 mL，3.63 mmol，1 M，於甲苯中），並於 -20°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應用十水硫酸鈉淬滅並用四氫呋喃稀釋。過濾反應溶液，並在減壓下濃縮濾液。將殘餘物藉由 C18 矽膠逆相層析法純化 用水（0.1% 碳酸氫銨）/乙腈（於 30 分鐘內由 5% 增加至 95%）進行沖提，以得到黃色固體

狀標題化合物（70.0 mg，0.25 mmol，產率21%，反式混合物）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 276.2 $[M+H]^+$

【1821】步驟7：((7*S*,9a*S*)-六氫-1*H*,3*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]氧氮呼-7-基)甲醇（反式混合物）

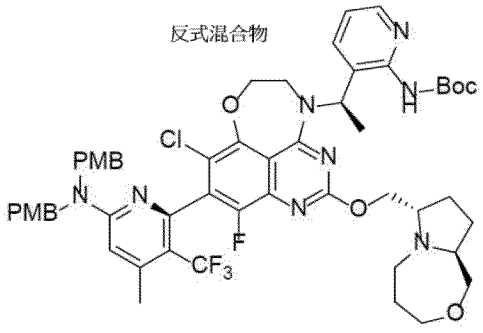
反式混合物



【1822】將 ((7*S*,9a*S*)-六氫-1*H*,3*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]氧氮呼-7-基)甲基苯甲酸酯（70.0 mg，0.25 mmol，反式混合物）及氫氧化鋰 (21.0 mg, 0.88 mmol) 於四氫呋喃 (2 mL)、水 (0.8 mL) 及甲醇 (0.4 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應混合物用 HCl/二噁烷調節至 PH = 7.0，並在真空下濃縮。然後將殘餘物用二氯甲烷稀釋，過濾，並將濾液在減壓下濃縮。將粗產物不經純化即用於下一步驟。LC-MS：(ESI, *m/z*): 172.2 $[M+H]^+$

【1823】步驟8：(3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((7*S*,9a*S*)-六氫-1*H*,3*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]氧氮呼-7-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯（反式混合物）

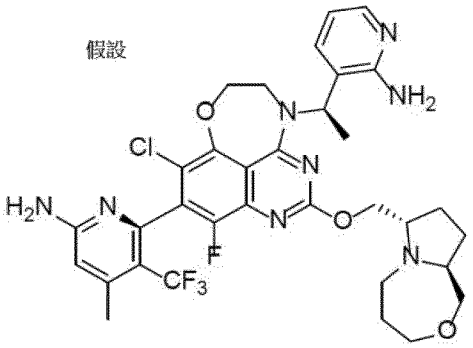
反式混合物

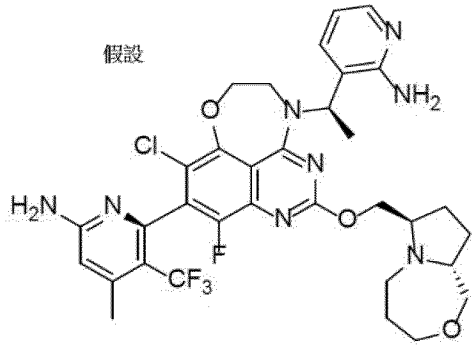


【1824】在氮氣下，於 0°C 下在 30 分鐘內向 ((7*S*,9a*S*)-六氫-1*H*,3*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]氧氮呼-7-基)甲醇（40.0 mg，0.23 mmol，反式混合物）於四氫呋喃 (0.5

mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（0.3 mL，0.30 mmol，1 M，於四氫呋喃中）。然後添加 *N*-三級-丁氧基羰基-*N*-(3-(外消旋-(1*R*)-1-(7-(6-(雙((4-甲氧基苯基)甲基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基)-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5,7,9(14)-戊-13-基)乙基)-2-吡啶基)胺甲酸三級-丁酯（所需之阻轉異構物）(100.0 mg, 0.10 mmol)，並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用水稀釋。將所得溶液用乙酸乙酯萃取並用鹽水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇進行沖提，以得到黃色固體狀標題化合物（40.0 mg，0.038 mmol，產率 38.7%，反式混合物）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1043.5 $[M+H]^+$

【1825】 步驟 9：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((7*S*,9a*S*)-六氫-1*H*,3*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]氧氮呼-7-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((7*R*,9a*R*)-六氫-1*H*,3*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]氧氮呼-7-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺





【1826】 將 (3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((7*S*,9a*S*)-六氫-1*H*,3*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]氧氮呼-7-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (50.0 mg, 0.050 mmol) 於三氟乙酸(1.0 mL) 及三氟甲磺酸 (10.1 mL) 中之

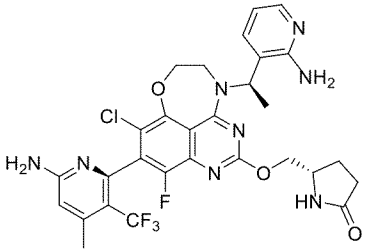
溶液於 25°C 下攪拌 30 分鐘。完成後，在真空下濃縮溶劑。殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 30% 增加至 55%，保持 55% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8.9；運行次數：0；及手性製備型 HPLC，其中使用以下條件：管柱：CHIRALPAK IE-3，4.6*50mm, 3μm；移動相 A：Hex: DCM=3:1)(0.5% IPAmine): IPA=60:40；流速：1 mL/min；梯度：0% B 至 0% B；注射體積：5ul mL，以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((7*S*,9a*S*)-六氫-1*H*,3*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]氧氮呼-7-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（2.5 mg，0.0036 mmol，產率 7.4%）及 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((7*R*,9a*R*)-六氫-1*H*,3*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]氧氮呼-7-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（1.3 mg，0.0018 mmol，產率 3.9%）。

【1827】 **實例 120a**：^{1}H NMR（300 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 7.95 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 6.61 – 6.56 (m, 1H), 6.52 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 11.1, 5.5 Hz, 2H), 4.43 (dd, J = 11.5, 5.6 Hz, 2H), 4.27 (dd, J = 12.4, 6.8 Hz, 1H), 3.85 – 3.76 (m, 1H), 3.73 – 3.55 (m, 5H), 3.55 – 3.38 (m, 2H), 3.27 – 3.16 (m, 1H), 2.49 – 2.33 (m, 3H), 2.21 – 2.07 (m, 1H), 2.04 – 1.90 (m, 2H), 1.85 – 1.68 (m, 2H), 1.66 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.59 – 1.49 (d, J = 10.6 Hz, 1H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 703.1 $[M+H]^+$

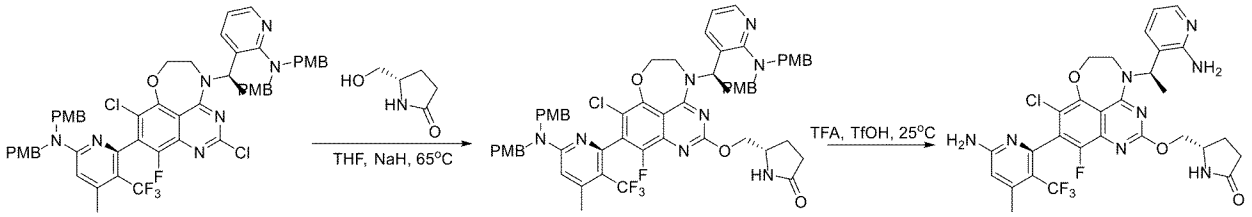
【1828】 **實例 120b**：^{1} H NMR（300 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 7.96 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.51 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.64 – 4.37 (m, 4H), 4.28 (dd, J = 12.2, 6.3 Hz, 1H), 3.85 – 3.74 (m, 1H), 3.73 – 3.58 (m, 5H), 3.56 – 3.45 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.21 – 2.09 (m,

1H), 2.06 – 1.91 (m, 2H), 1.87 – 1.70 (m, 2H), 1.69 – 1.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 5H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 703.1 $[M+H]^+$

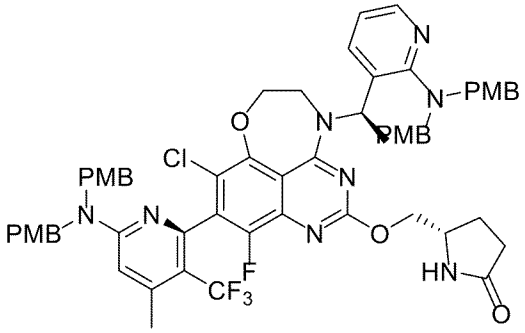
【1829】 **實例 121：**(*S*)-5-((((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)吡咯啶-2-酮



【1830】 合成路線：



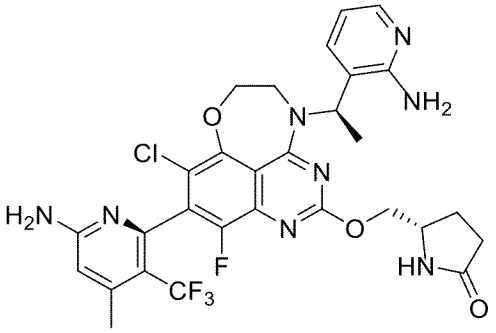
【1831】 步驟 1：(*S*)-5-(((9-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)吡咯啶-2-酮



【1832】 類似於一般程序 A 中所述。向 (5*S*)-5-(羥甲基)-2-吡咯啶酮 (88.0 mg, 0.7600 mmol) 於四氫呋喃 (4 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（76.0 mg，1.9 mmol，60%，分散於礦物油中）並於 0°C 下攪拌 5 分鐘。然後添加 (*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基

[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (400.0 mg, 0.38 mmol)，並於 65°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應用氯化銨溶液淬滅。用水稀釋反應混合物。將所得溶液用乙酸乙酯萃取並用鹽水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀標題化合物（150 mg，0.1330 mmol，產率 34.8%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1127.6 $[M+H]^+$

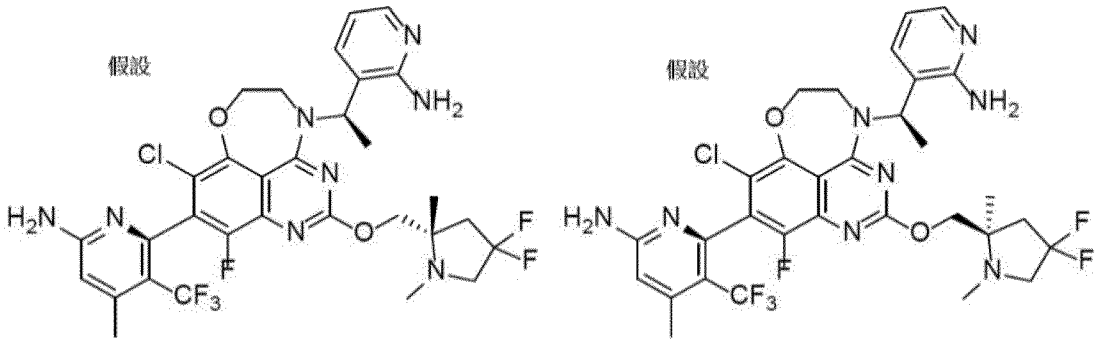
【1833】步驟 2：(*S*)-5-((((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)吡咯啶-2-酮



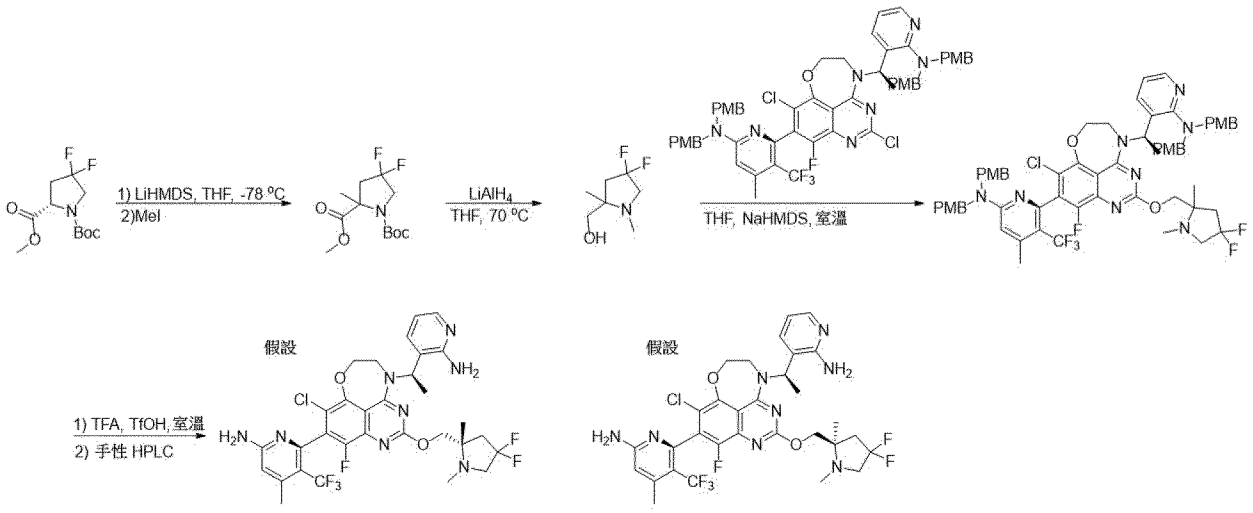
【1834】將 (*S*)-5-(((9-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)吡咯啶-2-酮 (100.0 mg, 0.09 mmol) 於三氟乙酸 (2 mL) 及三氟甲磺酸 (0.2 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 0.5 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 17% 增加至 42%，保持 42% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8.9，以得到標題化合物（35.6 mg，0.055 mmol，產率 62%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 647.0 $[M+H]^+$

【1835】 **實例 121**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.98 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.74 – 6.62 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.24 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.50 – 4.36 (m, 1H), 4.36 – 4.18 (m, 3H), 3.94 (s, 1H), 3.66 (dd, J = 15.9, 6.8 Hz, 1H), 3.45 – 3.34 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.32 – 2.02 (m, 3H), 1.97 – 1.81 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

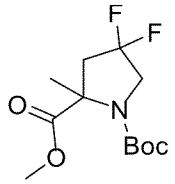
【1836】 **實例 122a 及 122b**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1,2-二甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*R*)-4,4-二氟-1,2-二甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1837】 合成路線

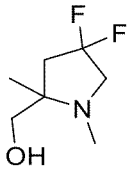


【1838】 步驟 1：4,4-二氟-2-甲基吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(三級-丁基)-2-甲酯



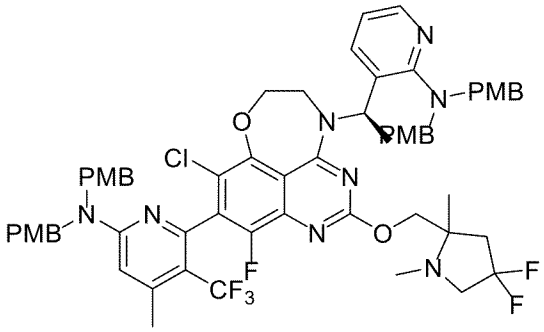
【1839】 在氮氣下，向 (2*S*)-4,4-二氟吡咯啶-1,2-二甲酸 1-三級-丁基 2-甲酯 (5.00 g, 18.85 mmol) 之溶液中逐滴添加四氫呋喃 (50 mL) 中之雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰（28.28 mL，28.28 mmol，1 M，於四氫呋喃中），並於 -78°C 下攪拌 30 分鐘。然後逐滴添加碘甲烷 (8.05 g, 56.71 mmol)，並於 -78°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，以得到黃色油狀 4,4-二氟-2-甲基吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(三級-丁基)-2-甲酯（5.00 g，17.90 mmol，產率 95%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 280.1 $[M+H]^+$

【1840】 步驟 2：(4,4-二氟-1,2-二甲基-吡咯啶-2-基)甲醇



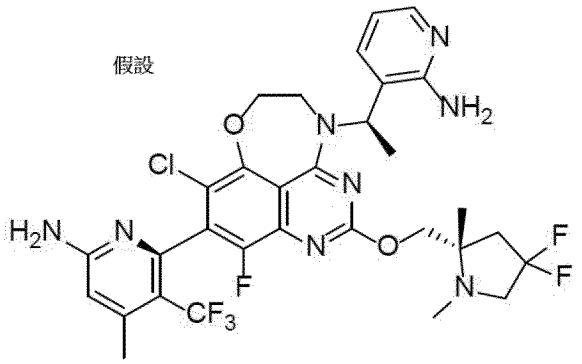
【1841】 於 0°C 下，向 4,4-二氟-2-甲基吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(三級-丁基)-2-甲酯 (1.00 g, 3.58 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中添加氫化鋁鋰 (250.0 mg, 6.58 mmol)，並於 70°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應混合物冷卻至室溫，用十水硫酸鈉淬滅，並過濾。過濾後，在減壓下濃縮濾液，以得到黃色油狀 (4,4-二氟-1,2-二甲基-吡咯啶-2-基)甲醇（400.0 mg，2.4 mmol，產率 67.6%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 165.2 $[M+H]^+$

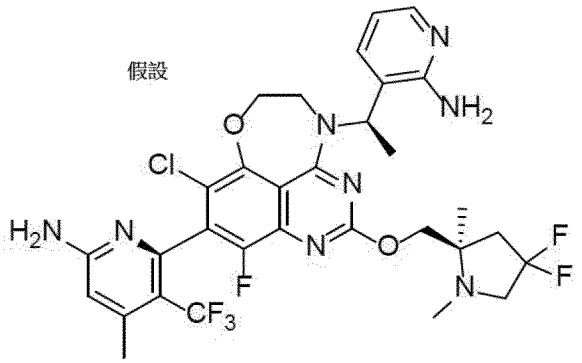
【1842】 步驟 3：6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-((4,4-二氟-1,2-二甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1843】 在氮氣下，於 25°C 下向 (4,4-二氟-1,2-二甲基-吡咯啶-2-基)甲醇 (150.0 mg, 0.91 mmol) 於四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（0.95 mL，0.95 mmol，1 M，於四氫呋喃中），並於 25°C 下攪拌 20 分鐘。然後將反應溶液轉移至 6-[13-[(1R)-1-[2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-3-吡啶基]乙基]-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5,7,9(14)-戊-7-基]-*N,N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (500.0 mg, 0.48 mmol) 於四氫呋喃 (5.0 mL) 中之溶液中，並於 25°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅，用乙酸乙酯稀釋，用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (3:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-((4,4-二氟-1,2-二甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N,N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（500.0 mg，0.42 mmol，產率 89.1%）。 LC-MS：(ESI, *m/z*): 1177.4 $[M+H]^+$

【1844】 步驟 4：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*S*)-4,4-二氟-1,2-二甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*R*)-4,4-二氟-1,2-二甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺





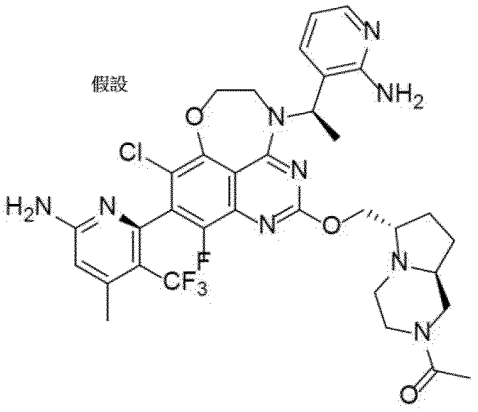
【1845】將 6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-((4,4-二氟-1,2-二甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(500.0mg, 0.4200 mmol) 於三氟甲磺酸 (0.5 mL) 及 2,2,2-三氟乙酸 (5 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 10 分鐘。完成後，藉由以下方法純化產物：製備型 HPLC，其中使用以下條件（管柱：Xselect CSH C18 OBD 管柱 30 × 150 mm 5 μm，n；移動相 A：水 (0.1% FA)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 8 分鐘內由 10% 增加至 33%，保持 33% B；波長：254/220 nm）；及手性製備型 HPLC，其中使用以下條件（管柱：CHIRALPAK IF，2 × 25 cm，5 μm；移動相 A：Hex: DCM=3: 1(0.5% 2M NH3-MeOH)--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：9 分鐘內 25% B 至 25% B；波長：220/254 nm），以得到 6-((R)-4-((R)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((S)-4,4-二氟-1,2-二甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（54.7 mg，0.078 mmol，產率 18.5%）、6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-2-(((*R*)-4,4-二氟-1,2-二甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（53.7 mg，0.077 mmol，產率 18.1%）。

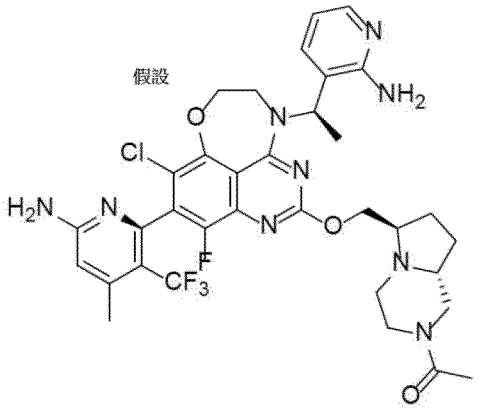
【1846】**實例 122a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.72 (dd, J = 7.5, 5.2 Hz, 1H),

6.47 (s, 1H), 6.32 – 5.95 (m, 3H), 4.47 (dd, *J* = 12.1, 6.2 Hz, 1H), 4.39 – 4.20 (m, 3H), 3.71 (dd, *J* = 15.8, 6.5 Hz, 1H), 3.54 – 3.39 (m, 1H), 3.39 – 3.33 (m, 1H), 3.06 (dd, *J* = 14.7, 11.2 Hz, 1H), 2.63 – 2.51 (m, 1H), 2.36 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.24 – 2.06 (m, 1H), 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.14 (s, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：697.15 $[M+H]^+$；手性 HPLC：管柱：CHIRALPAK IF-3 4.6 × 50 mm，3 μm；移動相：(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH = 80:20；流速：1.0 mL/min；滯留時間：1.249 分鐘（第一峰）。

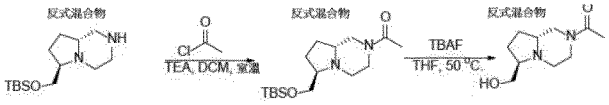
【1847】 **實例 122b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (dd, *J* = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.68 (dd, *J* = 7.5, 5.0 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.22 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.45 (dd, *J* = 11.8, 6.1 Hz, 1H), 4.40 – 4.07 (m, 3H), 3.68 (dd, *J* = 15.6, 6.5 Hz, 1H), 3.53 – 3.36 (m, 1H), 3.31 – 3.16 (m, 1H), 3.15 – 2.92 (m, 1H), 2.50 – 2.40 (m, 1H), 2.36 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.26 – 2.04 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.14 (s, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：697.15 $[M+H]^+$ 手性 HPLC：管柱：CHIRALPAK IF-3 4.6 × 50 mm，3 μm；移動相：(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH = 80:20；流速：1.0 mL/min；滯留時間：1.739 分鐘（第二峰）。

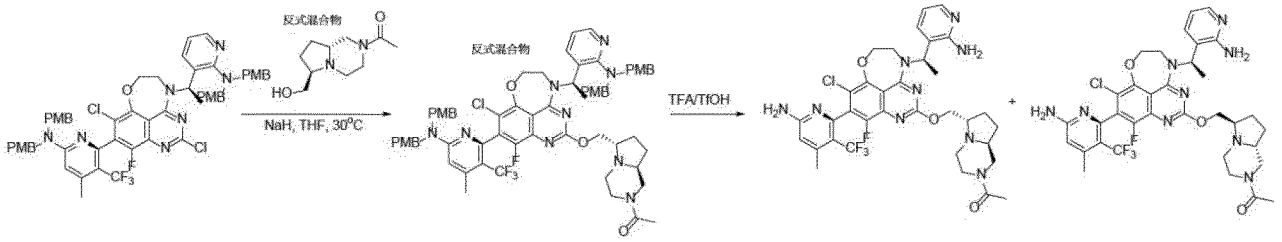
【1848】 **實例 123a 及 123b**：1-((6*S*,8a*S*)-6-((((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)六氫吡咯并[1,2-a]吡啡-2(1*H*)-基)乙-1-酮及 1-((6*R*,8a*R*)-6-((((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)六氫吡咯并[1,2-a]吡啡-2(1*H*)-基)乙-1-酮



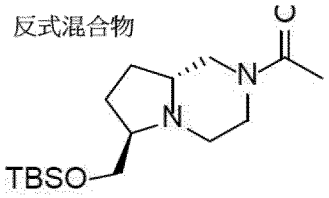


【1849】合成路線





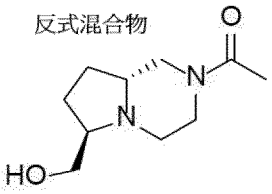
【1850】步驟 1：1-((6*R*,8a*R*)-6-(((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)六氫吡咯并[1,2-a]吡啡-2(1*H*)-基)乙-1-酮



【1851】向 (6*R*,8a*R*)-6-(((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)八氫吡咯并[1,2-a]吡啡 (900.0 mg, 2.0 mmol) 及三乙胺 (808.1 mg, 7.9 mmol) 於二氯甲烷 (10 mL) 中至溶液中添加乙醯氯 (156.7 mg, 2.0 mmol)，並於 25°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，

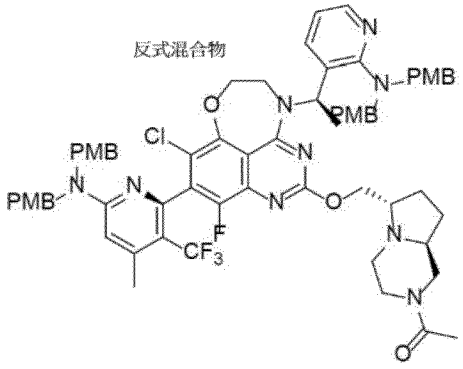
用甲醇/二氯甲烷 (1:30) 進行沖提，以得到白色油狀標題化合物（900.0 mg，2.0 mmol，產率 87.4%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：313.1 $[M+H]^+$。

【1852】步驟 2：1-((6*R*,8a*R*)-6-(羥甲基)六氫吡咯并[1,2-a]吡啉-2(1H)-基)乙-1-酮



【1853】將 1-((6*R*,8a*R*)-6-(((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)六氫吡咯并[1,2-a]吡啉-2(1*H*)-基)乙-1-酮 (400.0 mg, 1.2 mmol) 及四丁基氟化銨 (624.0 mg, 1.5 mmol) 於四氫呋喃 (4 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 2 小時。完成後，藉由逆相 C18 管柱急速層析法純化殘餘物（使用乙腈/水 (0/100)），以得到白色油狀 1-((6*R*,8a*R*)-6-(羥甲基)六氫吡咯并[1,2-a]吡啉-2(1*H*)-基)乙-1-酮（230.0 mg，1.2 mmol，產率 90.6%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：199.0 $[M+H]^+$。

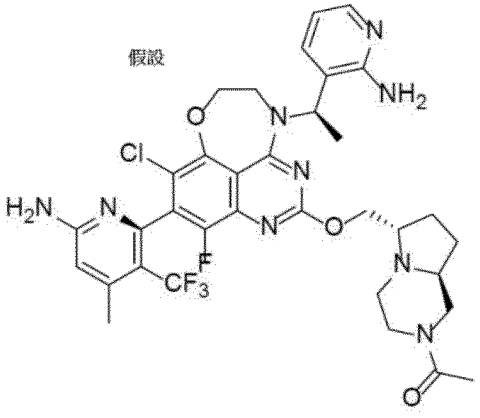
【1854】步驟 3：1-((6S,8aS)-6-((((R)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((R)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呯基[5,6,7-*de*]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)六氫吡咯并[1,2-a]吡啉-2(1H)-基)乙-1-酮

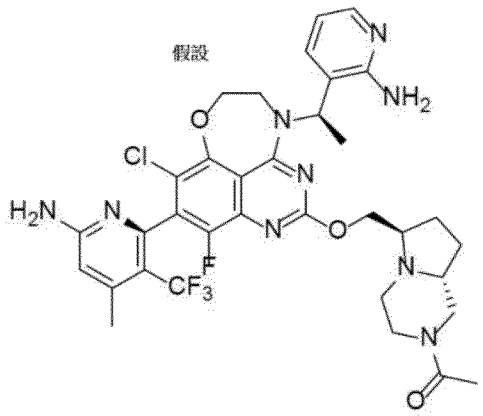


【1855】向 1-[(6R,8a*R*)-6-(羥甲基)-3,4,6,7,8,8a-六氫-1*H*-吡咯并[1,2-a]吡啡-2-基]乙酮 (204.1 mg, 1.0 mmol) 於四氫呋喃 (6 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（137.2 mg，3.4 mmol，純度 60%），並於 0°C 下攪拌 15 分鐘。然後添加 (R)-6-(4-((R)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (900.0 mg, 0.8 mmol)，並於 30°C 下攪拌 24 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10:1) 進行沖提，以得到白色固體狀標題化合物（1.00 g，0.8 mmol，產率 96.3%）。LC-MS：(ESI, *m*/*z*)：1210.5 $[M+H]^+$。

【1856】步驟 4：

【1857】1-((6*S*,8a*S*)-6-((((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)六氫吡咯并[1,2-a]吡啡-2(1*H*)-基)乙-1-酮及 1-((6*R*,8a*R*)-6-((((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)六氫吡咯并[1,2-a]吡啡-2(1*H*)-基)乙-1-酮





【1858】將 1-((6S,8aS)-6-((((R)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((R)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)六氫吡咯并[1,2-a]吡啉-2(1H)-基)乙-1-酮 (700.0 mg, 0.6 mmol) 於三氟乙酸 (10 mL) 及三氟甲磺酸 (1 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH = 7。所得溶液用二氯甲烷萃取，並合併有機層。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1:5) 進行沖提，以得到粗固體。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，其中使用以下條件（管柱：XBridge Prep C18 OBD 管柱，30 × 100 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 17% 增加至 42%，保持 42% B；波長：254/220 nm），以得到 50 mg 產物。藉由手性製備型 HPLC 分離產物，其中使用以下條件（管柱：CHIRAL ART Cellulose-SC，2 × 25 cm，5 μm；移動相 A：Hex: DCM=3: 1(0.5% 2M NH3-MeOH)--HPLC，移動相 B：IPA--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：24 分鐘內 20% B 至 20% B；波長：220/254 nm），以得到 1-((6*S*,8a*S*)-6-((((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)六氫吡咯并[1,2-a]吡啉-2(1*H*)-基)乙-1-酮（14.1 mg，0.02 mmol，產率 3.3%）及 1-((6*R*,8a*R*)-6-((((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)六氫吡咯并[1,2-a]吡啉-2(1*H*)-基)乙-1-酮（21.0 mg，0.03 mmol，產率 5%）。

【1859】**實例 123a**：^{1}H NMR（300 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ ^{1}H NMR（300 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 7.96 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.50 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 11.1, 6.2

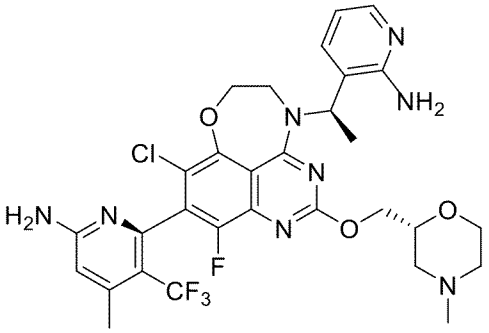
Hz, 1H), 4.48 – 4.32 (m, 2H), 4.34 – 4.06 (m, 2H), 3.88 – 3.59 (m, 3H), 3.59 – 3.34 (m, 2H), 3.29 – 2.95 (m, 3H), 2.95 – 2.56 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.31 – 2.15 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.88 – 1.71 (m, 1H), 1.66 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.60 – 1.40 (m, 1H)。LC-MS：(ESI, m/z)：730.4 $[M+H]^+$。

【1860】手性 HPLC：管柱：CHIRALPAK ID-3，4.6 × 50 mm，3 μm；移動相：(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):IPA=80:20；流速：1.0 mL/min；滯留時間：3.940 分鐘（第一峰）。

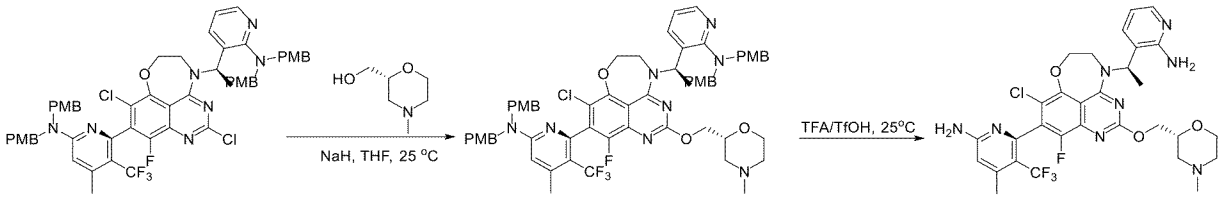
【1861】**實例 123b**：^{1}H NMR（300 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 7.96 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.50 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 11.1, 6.2 Hz, 1H), 4.48 – 4.32 (m, 2H), 4.34 – 4.06 (m, 2H), 3.88 – 3.59 (m, 3H), 3.59 – 3.34 (m, 2H), 3.29 – 2.95 (m, 3H), 2.95 – 2.56 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.31 – 2.15 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.88 – 1.71 (m, 1H), 1.66 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.60 – 1.40 (m, 1H)。LC-MS：(ESI, m/z)：730.3 $[M+H]^+$。

【1862】手性 HPLC：管柱：CHIRALPAK ID-3，4.6 × 50 mm，3 μm；移動相：(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):IPA=80:20；流速：1.0 mL/min；滯留時間：5.359 分鐘（第二峰）。

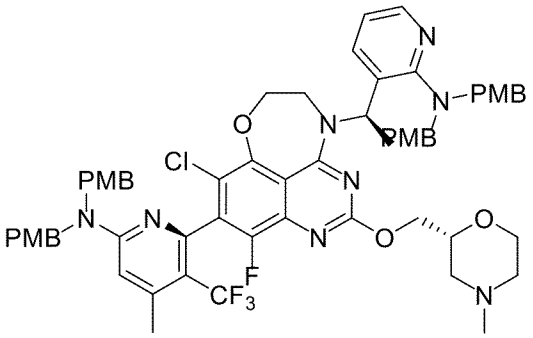
【1863】**實例 124**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((*R*)-4-甲基味啉-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1864】合成路線：

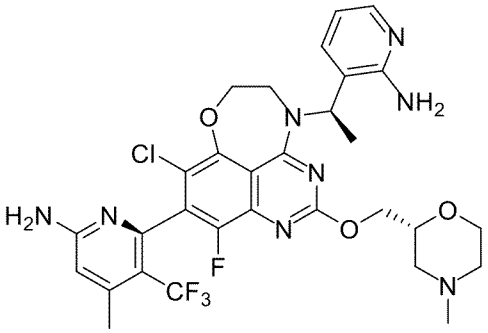


【1865】步驟 1：(*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((*R*)-4-甲基味啉-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1866】於 0°C 下，向 (*R*)-(4-甲基味啉-2-基)甲醇 (112.5 mg, 0.86 mmol) 於四氫呋喃 (4 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（46.0 mg，1.15 mmol，60%，分散於礦物油中），並於 25°C 下攪拌 10 分鐘。然後添加 (*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (300.0 mg, 0.29 mmol)，並於 25 °C 下攪拌 8 小時。完成後，將所得溶液用乙酸乙酯稀釋並用水洗滌。將有機層用鹽水洗滌並經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (9:1) 進行沖提，以得到黃色油狀標題化合物（112.0 mg，0.10 mmol，產率 34.2%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1143.6 $[M+H]^+$

【1867】步驟 2：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((*R*)-4-甲基味啉-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

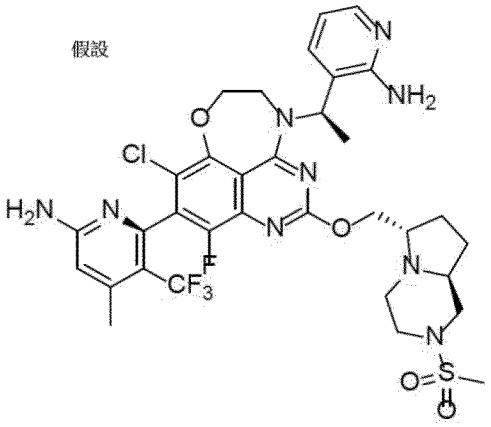


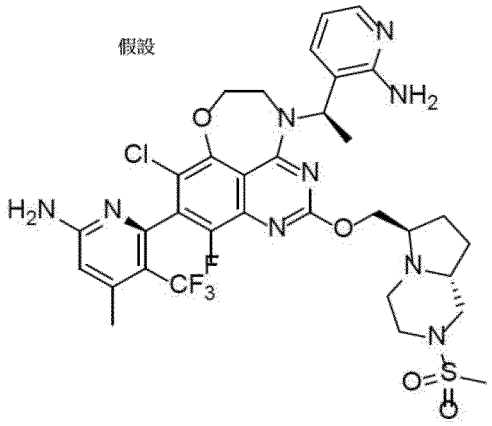
【1868】將 (*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((*R*)-4-甲基味啉-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (112.0 mg, 0.10 mmol) 於三氟甲磺酸 (0.5 mL) 及三氟乙酸 (5 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 0.5 小時。完成後，在真空下濃縮該混合物。將殘餘物用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH=7。將混合物用二氯甲烷稀釋並用水洗滌。將有機層用鹽水洗滌並經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：YMC-Actus Triart C18 ExRS，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 17% 增加至 42%，保持 42% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8.6，以得到標題化合物（40.8 mg，0.062 mmol，產率 62.8%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 663.1 $[M+H]^+$

【1869】**實例 124**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (d, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.67 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.25 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.42 (dd, J = 12.1, 6.4 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.25 (dd, J = 11.9, 7.3 Hz, 1H), 3.88 – 3.76 (m, 2H), 3.66 – 3.49 (m, 2H), 3.43 – 3.33 (m, 1H), 2.76 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.06 – 1.79 (m, 2H), 1.56 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

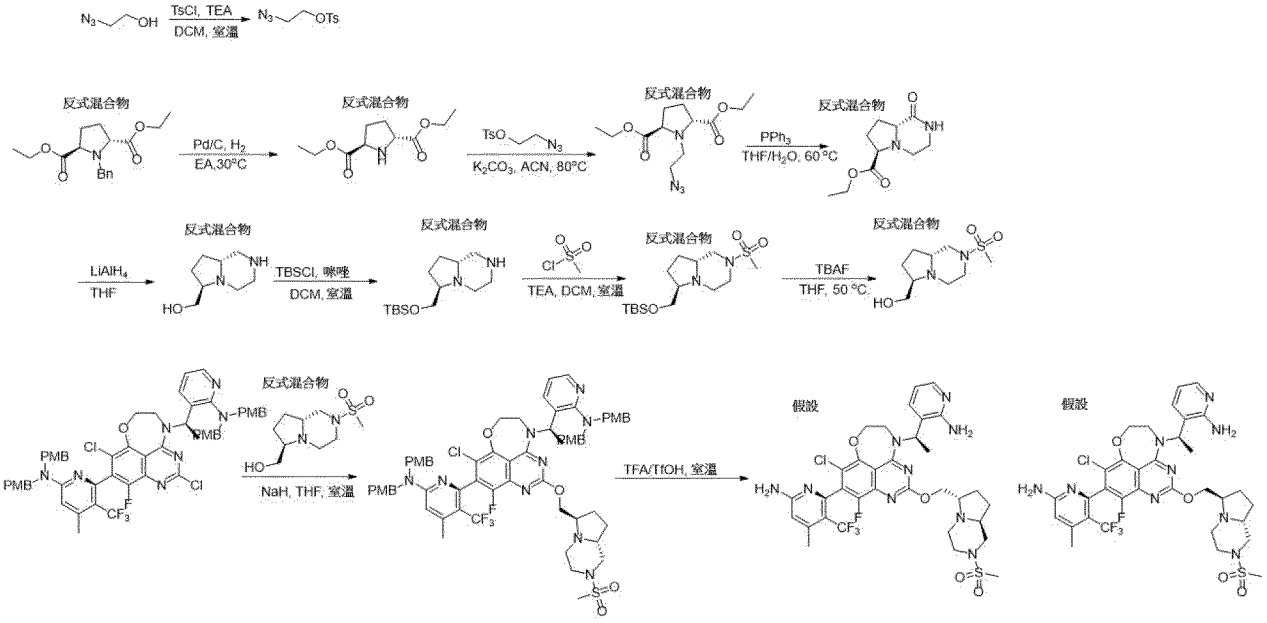
【1870】**實例 125a 及 125b**：6-((R)-4-((R)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6S,8aS)-2-(甲磺醯基)八氫吡咯并[1,2-a]吡啉-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-

4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*R*,8a*R*)-2-(甲磺醯基)八氫吡咯并[1,2-a]吡啉-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

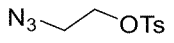




【1871】 合成路線



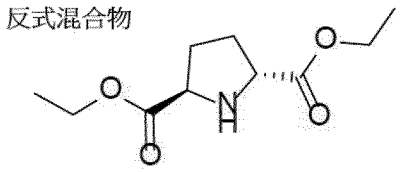
【1872】 步驟 1：4-甲基苯磺酸 2-疊氮乙酯



【1873】 將 2-疊氮基乙醇 (20.00 g, 229.6 mmol)、甲苯磺醯氯 (66.00 g, 345.5 mmol) 及三乙胺 (46.00 g, 455.4 mmol) 於二氯甲烷 (200 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用飽和氯化鈉溶液洗滌，

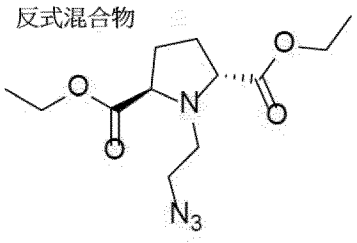
經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (3:1) 進行沖提，以得到黃色油狀 4-甲基苯磺酸 2-疊氮乙酯（25.00 g，103.62 mmol，產率 45.1%）。

【1874】 步驟 2：(2*R*,5*R*)-吡咯啶-2,5-二甲酸二乙酯



【1875】 在氫氣下，將 (2*R*,5*R*)-1-苄基吡咯啶-2,5-二甲酸二乙酯 (20.00 g, 65.4 mmol) 及炭負載之 Pd（5 g，約 10% Pd）於乙酸乙酯 (70 mL) 中之溶液在大氣壓下於 30°C 下攪拌 5 小時。完成後，過濾反應混合物。收集濾液並在真空下濃縮。將產物 (2*R*,5*R*)-吡咯啶-2,5-二甲酸二乙酯（20.00 g，粗製）不經進一步純化即直接用於下一步驟。LC-MS：(ESI, *m*/*z*)：216.1 $[M+H]^+$。

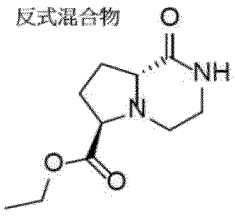
【1876】 步驟 3：(2*R*,5*R*)-1-(2-疊氮基乙基)吡咯啶-2,5-二甲酸二乙酯



【1877】 將 (2*R*,5*R*)-吡咯啶-2,5-二甲酸二乙酯 (4.01 g, 18.6 mmol)、碳酸鉀 (5.15 g, 37.3 mmol) 及 4-甲基苯磺酸 2-疊氮乙酯 (3.00 g, 12.4 mmol) 於乙腈 (30 mL) 中之溶液於 80°C 下攪拌 48 小時。完成後，過濾反應混合物。收集濾液並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/石油醚 (1:10) 進行沖提，以得到無色油狀 (2*R*,5*R*)-1-(2-疊氮基乙基)吡咯啶-2,5-二甲酸二乙酯（1.50 g，5.2 mmol，產率 42.4%）。LC-MS：(ESI, *m*/*z*)：285.1 $[M+H]^+$。

【1878】 步驟 4：(6*R*,8a*R*)-1-側氧基八氫吡咯并[1,2-a]吡啉-6-甲酸乙酯

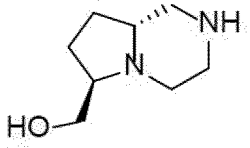
反式混合物



【1879】 在氮氣下，將 (2*R*,5*R*)-1-(2-疊氮基乙基)吡咯啶-2,5-二甲酸二乙酯 (400.0 mg, 1.4 mmol)、三苯基膦 (369.0 mg, 1.4 mmol) 及水 (0.03 mL, 1.5 mmol) 於四氫呋喃 (4 mL) 中之溶液於 60°C 下攪拌 24 小時。完成後，過濾反應混合物。收集濾液並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1:30) 進行沖提，以得到白色固體狀 (6*R*,8a*R*)-1-側氧基八氫吡咯并[1,2-a]吡啡-6-甲酸乙酯（160.0 mg，0.7 mmol，產率 53.6%）。LC-MS：(ESI, *m*/*z*)：213.0 $[M+H]^+$。

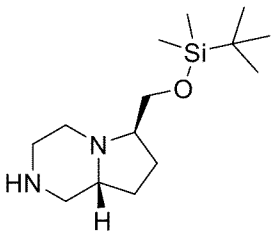
【1880】 步驟 5：((6*R*,8a*R*)-八氫吡咯并[1,2-a]吡啡-6-基)甲醇

反式混合物



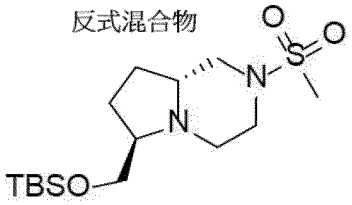
【1881】 向 (6*R*,8a*R*)-1-側氧基八氫吡咯并[1,2-a]吡啡-6-甲酸乙酯 (150.0 mg, 0.7 mmol) 於四氫呋喃 (2 mL) 中之溶液中添加氫化鋁鋰 (134.2 mg, 3.5 mmol)，並於 60°C 下攪拌 3 小時。完成後，用十水硫酸鈉淬滅反應。將反應混合物用四氫呋喃稀釋，然後過濾。收集濾液並在真空下濃縮，以得到標題化合物（120.0 mg，粗製），其不經進一步純化即直接用於下一步驟。LC-MS：(ESI, *m*/*z*)：157.1$[M+H]^+$。

【1882】 步驟 6：(6*R*,8a*R*)-6-(((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)八氫吡咯并[1,2-a]吡啡



【1883】將咪唑 (915.0 mg, 13.4 mmol)、((6*R*,8a*R*)-八氫吡咯并[1,2-a]吡啡-6-基)甲醇 (700.0 mg, 4.5 mmol) 及三級-丁基二甲基氯矽烷 (1.35 g, 8.9 mmol) 於二氯甲烷 (10 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，以得到標題化合物（1.40 g，粗製），其不經進一步純化即直接用於下一步驟。LC-MS：(ESI, *m*/*z*)：271.1 $[M+H]^+$。

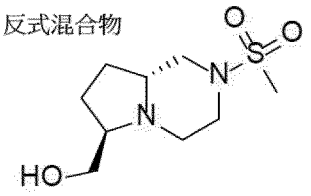
【1884】步驟 7：(6*R*,8a*R*)-6-(((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-2-(甲磺醯基)八氫吡咯并[1,2-a]吡啡



【1885】將 (6*R*,8a*R*)-6-(((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)八氫吡咯并[1,2-a]吡啡（490.0 mg，粗製）、甲磺醯氯 (124.5 mg, 1.1 mmol) 及三乙胺 (329.9 mg, 3.3 mmol) 於二氯甲烷 (5 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1:30) 進行沖提，以得到黃色油狀標題化合物（300.0 mg，0.9 mmol，產率 79.1%）。LC-MS：(ESI, *m*/*z*)：349.0 $[M+H]^+$。

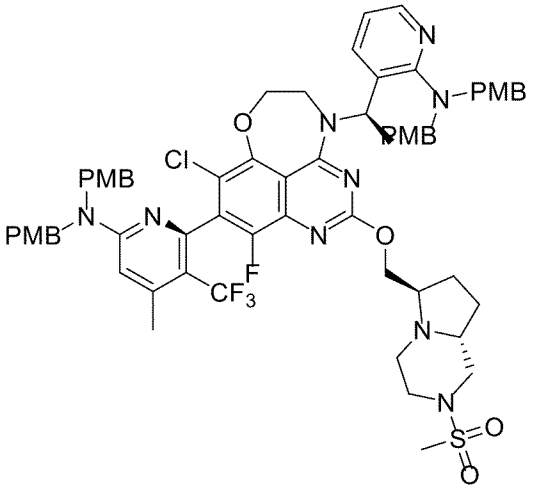
【1886】步驟 8：((6*R*,8a*R*)-2-(甲磺醯基)八氫吡咯并[1,2-a]吡啡-6-基)甲醇

反式混合物



【1887】 將 (6*R*,8a*R*)-6-(((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-2-(甲磺醯基)八氫吡咯并[1,2-a]吡啉 (260.0 mg, 0.7 mmol) 及四丁基氟化銨 (390.0 mg, 1.5 mmol) 於四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 2 小時。完成後，在減壓下濃縮反應混合物。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (30:1) 進行沖提，以得到無色油狀標題化合物（150.0 mg，0.6 mmol，產率 85.8%）。LC-MS：(ESI, *m*/*z*)：235.0 $[M+H]^+$。

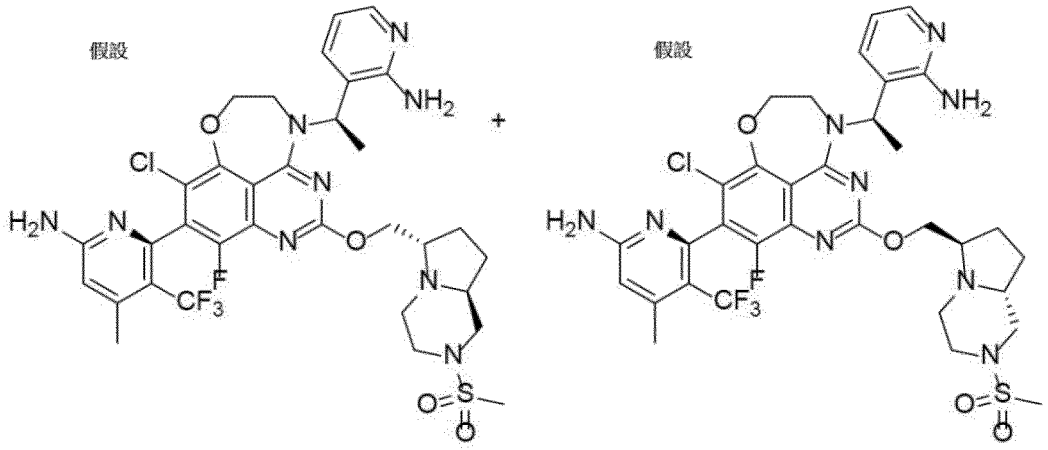
【1888】 步驟 9：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*R*,8a*R*)-2-(甲磺醯基)八氫吡咯并[1,2-a]吡啉-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1889】 向 ((6*R*,8a*R*)-2-(甲磺醯基)八氫吡咯并[1,2-a]吡啉-6-基)甲醇 (150.1 mg, 0.6 mmol) 於四氫呋喃 (4 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（68.3 mg，1.7 mmol，純度 60%），並於 0°C 下攪拌 15 分鐘。然後添加四氫呋喃 (4 mL) 中之 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4H-

[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (448.0 mg, 0.4 mmol)，並於 30°C 下攪拌 24 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10:1) 進行沖提，以得到白色固體狀標題化合物（190.0 mg，0.2 mmol，產率 35.7%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：1246.1 $[M+H]^+$。

【1890】 步驟 10：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-2-(甲磺醯基)八氫吡咯并[1,2-a]吡啉-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*R*,8a*R*)-2-(甲磺醯基)八氫吡咯并[1,2-a]吡啉-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



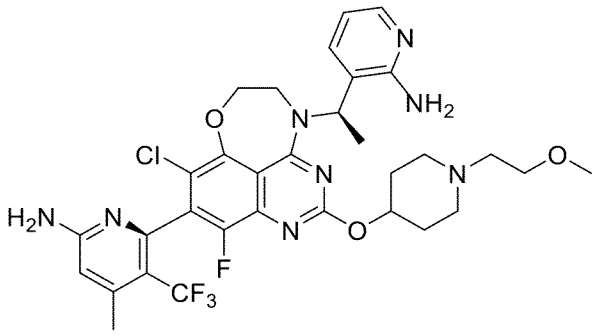
【1891】 將 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*R*,8a*R*)-2-(甲磺醯基)八氫吡咯并[1,2-a]吡啉-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (180.0 mg, 0.1 mmol) 於三氟乙酸 (0.3 mL) 及三氟甲磺酸 (0.03 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，在減壓下濃縮反應混合物。藉由逆相

C18 管柱急速層析法純化殘餘物（使用乙腈/水 (85:15)），以得到粗產物。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，其中使用下列條件（管柱：XBridge Shield RP18 OBD 管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L $NH4HCO_3$)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 8 分鐘內由 36% 增加至 54%，保持 54% B；波長：254/220 nm），以得到 70 mg 產物。藉由手性製備型 HPLC 分離產物，其中使用以下條件（管柱：CHIRALPAK ID，2*25 cm, 5 μm；移動相 A：Hex: DCM=3:1 (0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC，移動相 B：IPA--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：26 分鐘內 30% B 至 30% B；波長：220/254 nm），以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-2-(甲磺醯基)八氫吡咯并[1,2-a]吡啉-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（22.8 mg，0.03 mmol，產率 20.6%）及 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*R*,8a*R*)-2-(甲磺醯基)八氫吡咯并[1,2-a]吡啉-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（21.4 mg，0.03 mmol，產率 19.3%）。

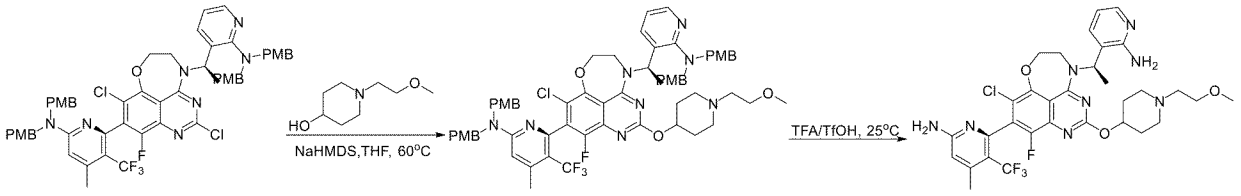
【1892】 **實例 125a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.98 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.71 – 6.57 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.24 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.53 – 4.34 (m, 2H), 4.32 – 4.12 (m, 2H), 3.74 – 3.46 (m, 2H), 3.45 – 3.37 (m, 1H), 3.26 – 3.13 (m, 2H), 3.09 – 2.95 (m, 1H), 2.94 – 2.72 (m, 5H), 2.49 – 2.42 (m, 1H), 2.41 – 2.31 (m, 3H), 2.15 – 1.85 (m, 2H), 1.74 – 1.62 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.48 – 1.32 (m, 1H), 1.21 (d, J = 17.6 Hz, 1H)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：766.2 $[M+H]^+$。手性 HPLC：管柱：CHIRALPAK ID-3，4.6 × 50 mm，3 μm；移動相：(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):IPA=70:30；流速：1.0 mL/min；滯留時間：2.406 分鐘（第一峰）。

【1893】 **實例 125b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.67 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.26 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.51 – 4.34 (m, 2H), 4.33 – 4.04 (m, 2H), 3.75 – 3.48 (m, 2H), 3.46 – 3.36 (m, 1H), 3.28 – 3.13 (m, 2H), 3.11 – 2.98 (m, 1H), 2.94 – 2.67 (m, 5H), 2.48 – 2.41 (m, 1H), 2.40 – 2.30 (m, 3H), 2.18 – 1.80 (m, 2H), 1.72 – 1.63 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.46 – 1.30 (m, 1H), 1.29 – 1.17 (m, 1H)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：766.2 $[M+H]^+$。手性 HPLC：管柱：CHIRALPAK ID-3，4.6 × 50 mm，3 μm；移動相：(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):IPA=70:30；流速：1.0 mL/min；滯留時間：3.016 分鐘（第二峰）。

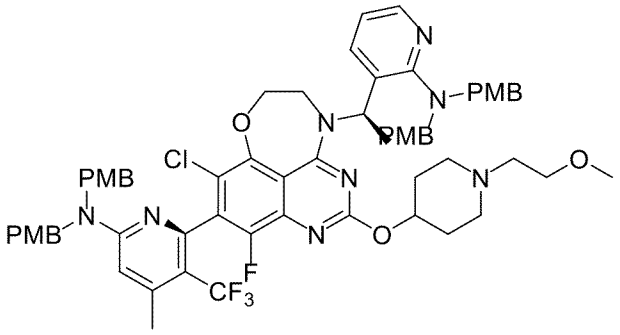
【1894】 **實例 126**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1895】 合成路線

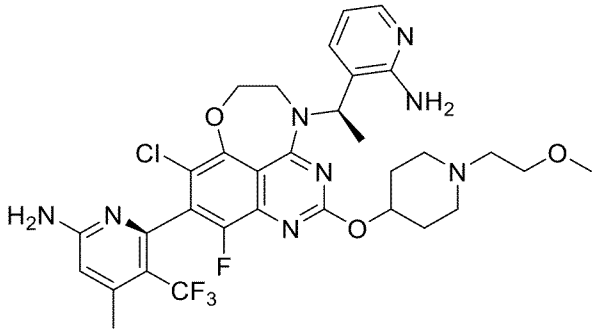


【1896】 步驟 1：(*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1897】 在氮氣下，向 1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-醇 (319.0 mg, 2 mmol) 於四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（2.8 mL，2.8 mmol，1 M，於四氫呋喃中），並於 25°C 下攪拌 10 分鐘。然後添加 (*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (700.0 mg, 0.67 mmol)，並於 60°C 下攪拌 4 小時。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。然後將有機層用鹽水洗滌並經無水硫酸鈉乾燥，然後在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀標題化合物（310.0 mg，0.26 mmol，產率 39.6%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1171.5 $[M+H]^+$

【1898】 步驟 2：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

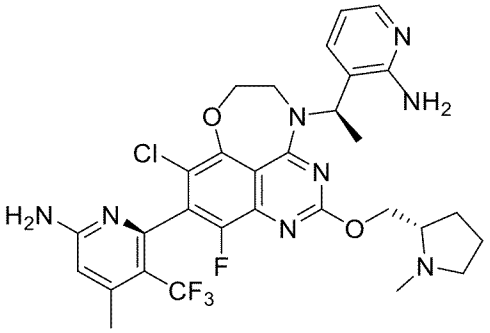


【1899】 將 (*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]

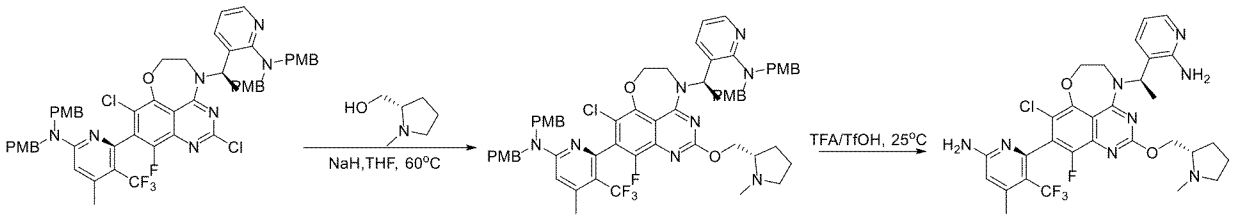
喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (270.0 mg, 0.23 mmol) 於三氟甲磺酸 (0.3 mL) 及三氟乙酸 (3.0 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 0.5 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，其中使用以下條件：管柱：XSelect CSH Fluoro Phenyl，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 46% 增加至 71%，保持 71% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：6.52，以得到標題化合物（74.3 mg，0.10 mmol，產率 45.7%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 691.2 $[M+H]^+$

【1900】 **實例 126**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6,*ppm*) δ 7.97 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.66 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.18 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.01 (dt, J = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 4.42 – 4.40 (m, 1H), 4.29 – 4.27 (m, 1H), 3.69 – 3.58 (m, 1H), 3.46 – 3.33 (m, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.76-2.73 (m, 2H), 2.49 – 2.45 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.25 (q, J = 10.7 Hz, 2H), 1.99 – 1.96 (m, 2H), 1.78 – 1.61 (m, 2H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

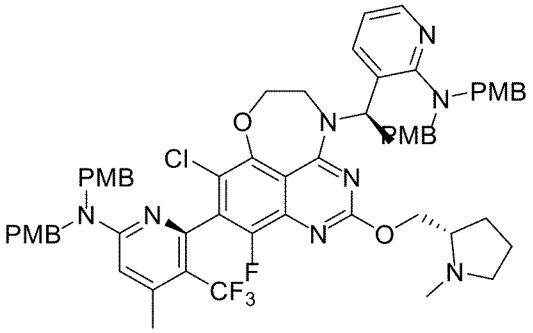
【1901】 **實例 127**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1902】 合成路線：

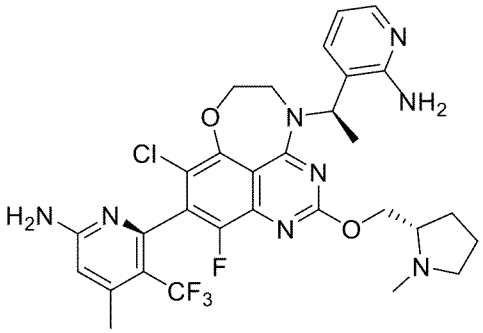


【1903】 步驟 1：(*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1904】 向 (*S*)-(1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇 (62.0 mg, 0.5400 mmol) 於四氫呋喃 (2 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（38.0 mg，0.95 mmol，60%，分散於礦物油中），並於 0°C 下攪拌 10 分鐘。然後添加 (*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (200.0 mg, 0.1900 mmol) 之溶液，並於 60°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用 0°C 之飽和氯化銨溶液淬滅。將反應混合物用水稀釋。將所得溶液用乙酸乙酯萃取並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (7:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀標題化合物（150 mg，0.13 mmol，產率 69.8%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1127.7 $[M+H]^+$

【1905】 步驟 2：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

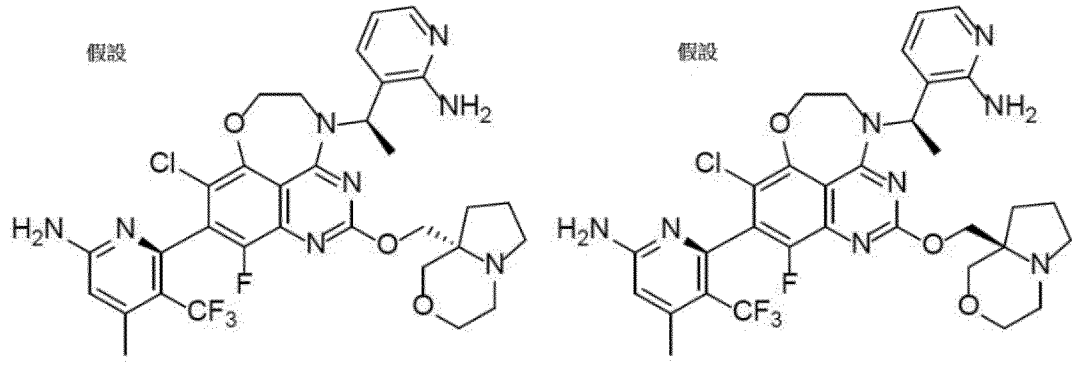


【1906】將 (*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (150.0 mg, 0.1300 mmol) 於三氟乙酸 (3.0 mL) 及三氟甲磺酸 (0.3 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 0.5 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，其中使用以下條件（管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 11 分鐘內由 23% 增加至 43%，保持 43% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：10.72，以得到標題化合物（42.7 mg，0.066 mmol，產率 49.6%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 647.1 $[M+H]^+$

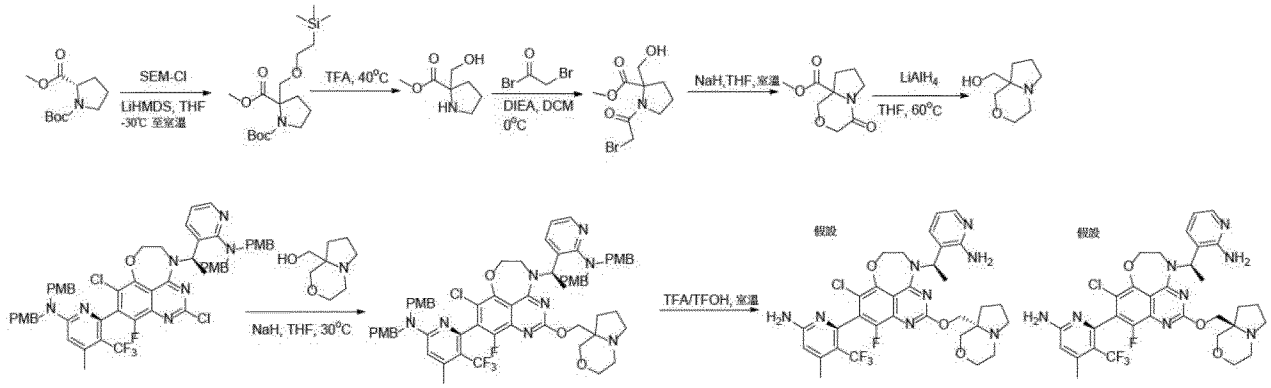
【1907】**實例 127**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.67 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.26 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.45-4.37 (m, 2H), 4.29-4.15 (m, 2H), 3.67 (dd, J = 15.5, 6.8 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 2.67 – 2.55 (m, 1H), 2.37 (s, 6H), 2.19 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.71 – 1.63 (m, 3H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【1908】**實例 128a 及 128b**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((*R*)-四氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-8a(6*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*R*)-4-

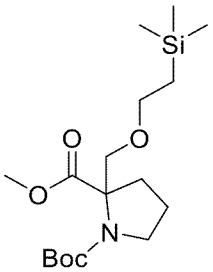
((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-四氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-8a(6*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1909】合成路線



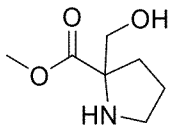
【1910】步驟 1：2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(三級-丁基)-2-甲酯



【1911】在氮氣下，將 (S)-吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(三級-丁基)-2-甲酯 (20.00 g, 87.3 mmol) 於四氫呋喃 (150 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰（139 mL，139.5 mmol，1 M，於四氫呋喃中），並於 -30°C 下攪拌 1 小時。然

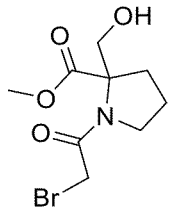
後逐滴添加 (2-(氯甲氧基)乙基)三甲基矽烷 (21.85 g, 130.8 mmol)，並於 25°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/石油醚 (1:8) 進行沖提，以得到黃色油狀標題化合物（30.00 g，83.4 mmol，產率 95.7%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：360.2 $[M+H]^+$。

【1912】步驟 2：2-(羥甲基)吡咯啶-2-甲酸甲酯



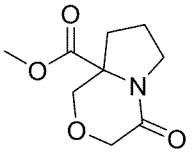
【1913】將 2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)吡咯啶-1,2-二甲酸 1-(三級-丁基)-2-甲酯 (3.00 g, 8.3 mmol) 於三氟乙酸 (25 mL) 中之溶液於 40°C 下攪拌 20 小時。完成後，在減壓下濃縮反應混合物。藉由逆相法純化殘餘物，用乙腈/水（0.1% 碳酸氫銨）(30%) 進行沖提，以得到黃色油狀 2-(羥甲基)吡咯啶-2-甲酸甲酯（2.00 g，粗製）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：160.0 $[M+H]^+$。

【1914】步驟 3：1-(2-溴乙醯基)-2-(羥甲基)吡咯啶-2-甲酸甲酯



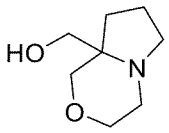
【1915】將 2-(羥甲基)吡咯啶-2-甲酸甲酯 (2.30 g, 14.4 mmol) 及 *N*,*N*-二異丙基乙胺 (5.59 g, 43.3 mmol) 於二氯甲烷 (20 mL) 中之溶液於 40°C 下攪拌 20 分鐘。然後逐滴添加 2-溴乙醯溴 (0.9 mL, 10.1 mmol)，並於 0°C 下攪拌 3 小時。完成後，在真空下濃縮反應混合物。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/石油醚 (2:1) 進行沖提，以得到黃色油狀標題化合物（1.00 g，3.5 mmol，產率 24.7%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：280.0 $[M+H]^+$。

【1916】 步驟 4：4-側氧基四氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁呯-8a(6*H*)-甲酸甲酯



【1917】 向 1-(2-溴乙醯基)-2-(羥甲基)吡咯啶-2-甲酸酯 (1.00 g, 3.6 mmol) 於四氫呋喃 (8 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（285.6 mg，7.1 mmol，產率 60%），並於 0°C 下攪拌 1 小時。然後將反應混合物於 25°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10:1) 進行沖提，以得到黃色油狀 4-側氧基-1,6,7,8-四氫吡咯并[2,1-c][1,4]噁呯-8a-甲酸甲酯（300.0 mg，1.5 mmol，產率 42.2%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：200.2 $[M+H]^+$。

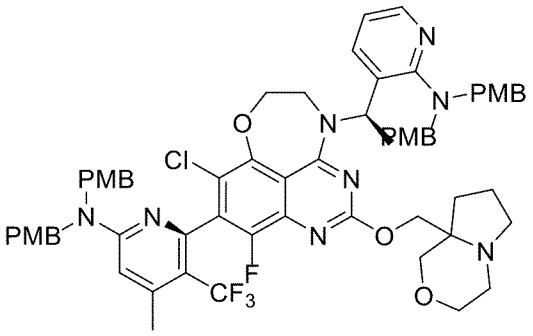
【1918】 步驟 5：(四氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁呯-8a(6*H*)-基)甲醇



【1919】 向 4-側氧基四氫-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁呯-8a(6*H*)-甲酸甲酯 (300.0 mg, 1.5 mmol) 於四氫呋喃 (2 mL) 中之溶液中添加氫化鋁鋰 (286.1 mg, 7.5 mmol)，並於 60°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用 0°C 之十水硫酸鈉淬滅。將所得混合物過濾，將濾餅用二氯甲烷洗滌。收集濾液並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1:5) 進行沖提，以得到淺黃色油狀標題化合物（50.0 mg，0.3 mmol，產率 21.1%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：158.1 $[M+H]^+$。

【1920】 步驟 6：(6*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((四氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁呯-8a(6*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-

4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

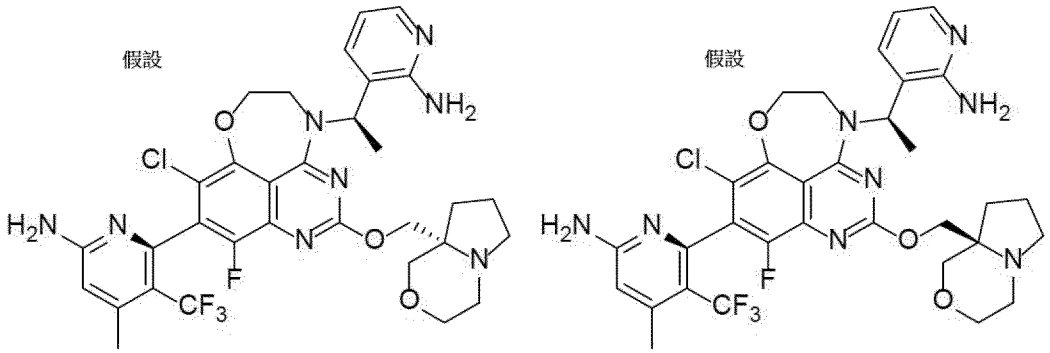


【1921】向 (四氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-8a(6*H*)-基)甲醇 (48.5 mg, 0.3 mmol) 於四氫呋喃 (2 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（30.8 mg，0.7 mmol，純度 60%），並於 0°C 下攪拌 15 分鐘。然後將反應溶液轉移至 (*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (270.0 mg, 0.2 mmol) 於四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液中，並於 25°C 下攪拌 6 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/石油醚 (1:8) 進行沖提，以得到白色固體狀標題化合物（120.0 mg，0.1 mmol，產率 39.9%）。LC-MS：(ESI, *m*/*z*)：1169.5 $[M+H]^+$。

【1922】步驟 7：

【1923】6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((*R*)-四氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-8a(6*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 &

【1924】6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-四氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-8a(6*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



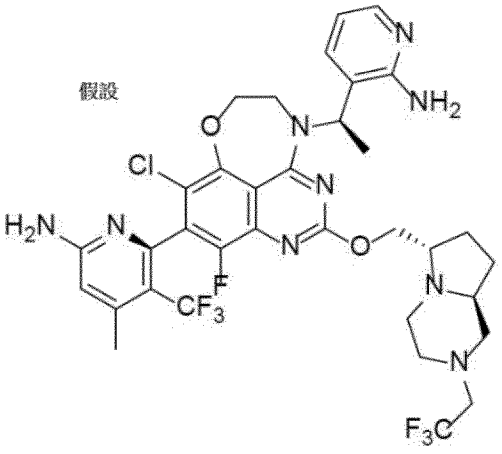
【1925】將 (6*R*)-6-(4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((四氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁呯-8a(6*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (100.0 mg, 0.1 mmol) 於三氟乙酸 (1 mL) 及三氟甲磺酸 (0.1 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用 0°C 之飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH = 7。將所得溶液用二氯甲烷萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1:10) 進行沖提，以得到粗固體。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，其中使用下列條件（管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 27% 增加至 52%，保持 52% B；波長：254/220 nm），以得到 13 mg 產物。藉由手性製備型 HPLC 分離產物，其中使用以下條件（管柱：CHIRAL ART Amylose-SA，2 × 25 cm，5 μm；移動相 A：Hex: DCM=3: 1(0.5% 2M NH3-MeOH)--HPLC，移動相 B：IPA--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：21 分鐘內 10% B 至 10% B；波長：220/254 nm），以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((*R*)-四氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁呯-8a(6*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（6.4 mg，0.009 mmol，產率 10.8%）及 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-四氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁呯-8a(6*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮

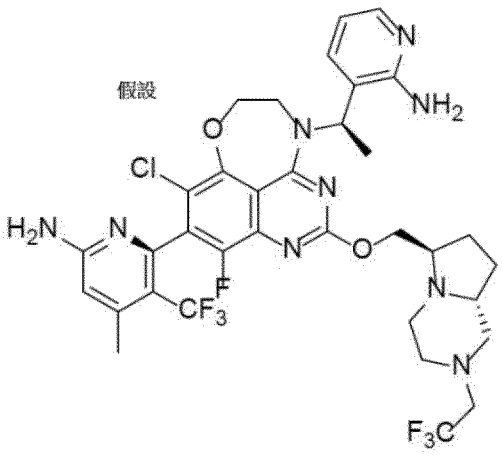
呯基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（1.0 mg，0.001 mmol，產率 1.7%）。

【1926】 **實例 128a**：^{1}H NMR（300 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 7.98 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 6.67 – 6.46 (m, 2H), 4.90 - 4.83 (s, 1H), 4.51 – 4.35 (m, 2H), 4.34 – 4.20 (m, 1H), 3.93 – 3.76 (m, 2H), 3.74 – 3.61 (m, 1H), 3.61 – 3.42 (m, 3H), 3.28 – 3.16 (m, 2H), 3.11 – 2.94 (m, 1H), 2.86 – 2.68 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.10 – 1.85 (m, 3H), 1.79 – 1.54 (m, 4H)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：689.4 $[M+H]^+$。 手性 HPLC：管柱：CHIRALPAK IA-3，4.6 × 50 mm，3 μm；移動相：(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):IPA=90:10；流速：1.0 mL/min；滯留時間：2.238 分鐘（第一峰）。

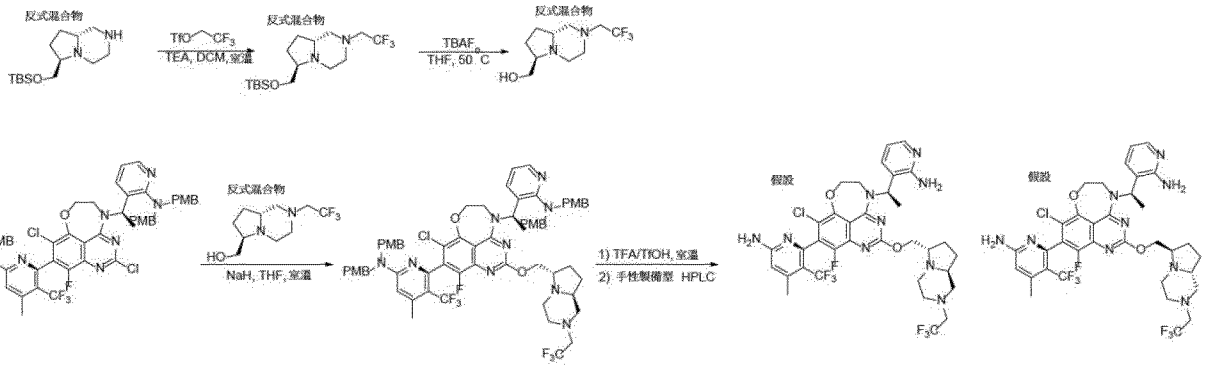
【1927】 **實例 128b**：^{1}H NMR（300 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 7.98 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 6.67 – 6.46 (m, 2H), 4.90 - 4.83 (s, 1H), 4.51 – 4.35 (m, 2H), 4.34 – 4.20 (m, 1H), 3.93 – 3.76 (m, 2H), 3.74 – 3.61 (m, 1H), 3.61 – 3.42 (m, 3H), 3.28 – 3.16 (m, 2H), 3.11 – 2.94 (m, 1H), 2.86 – 2.68 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.10 – 1.85 (m, 3H), 1.79 – 1.54 (m, 4H)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：689.4 $[M+H]^+$。手性 HPLC：管柱：CHIRALPAK IA-3，4.6 × 50 mm，3 μm；移動相：(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):IPA=90:10；流速：1.0 mL/min；滯留時間：3.624 分鐘（第二峰）。

【1928】 **實例 129a 及 129b**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-2-(2,2,2-三氟乙基)八氫吡咯并[1,2-a]吡啉-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呯基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*R*,8a*R*)-2-(2,2,2-三氟乙基)八氫吡咯并[1,2-a]吡啉-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呯基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

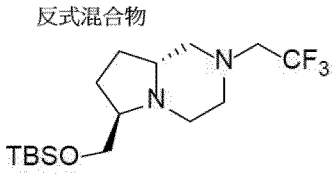




【1929】合成路線



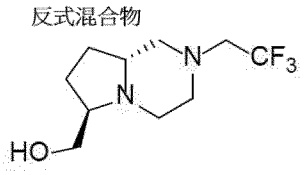
【1930】步驟 1：(6*R*,8a*R*)-6-(((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)八氫吡咯并[1,2-a]吡啉



【1931】向 (6*R*,8a*R*)-6-(((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)八氫吡咯并[1,2-a]吡啉 (2.00 g, 4.4 mmol) 及三乙胺 (1.35 g, 13.3 mmol) 於二氯甲烷 (15 mL) 中之溶液中添加三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙酯 (1.03 g, 4.4 mmol)，並於 25°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (上午

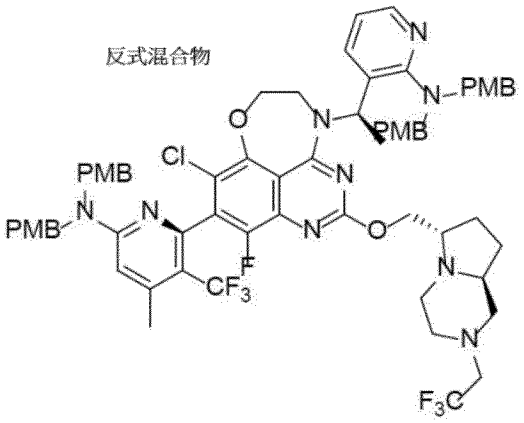
01:30) 進行沖提，以得到黃色油狀標題化合物（500.0 mg，1.4 mmol，產率 32%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：353.1 $[M+H]^+$。

【1932】 步驟 2：((6*R*,8a*R*)-2-(2,2,2-三氟乙基)八氫吡咯并[1,2-a]吡啉-6-基)甲醇



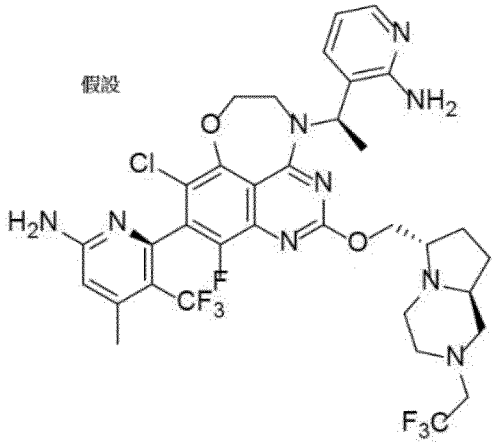
【1933】 將 (6*R*,8a*R*)-6-(((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)八氫吡咯并[1,2-a]吡啉 (500.0 mg, 1.42 mmol) 及四丁基氟化銨 (741.7 mg, 2.8 mmol) 於四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 8 小時。完成後，在減壓下濃縮反應混合物。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷(1:30)進行沖提，以得到無色油狀標題化合物（300.0 mg，1.3 mmol，產率 88.8%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：239.0 $[M+H]^+$。

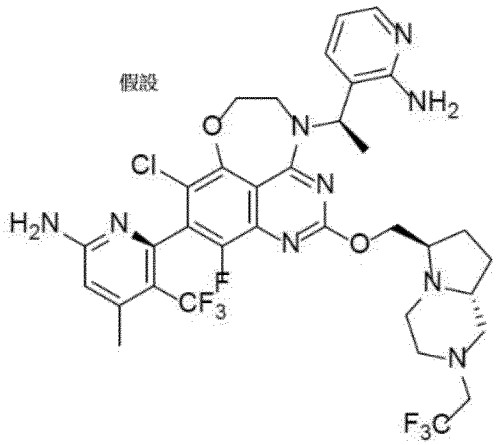
【1934】 步驟 3：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6S,8aS)-2-(2,2,2-三氟乙基)八氫吡咯并[1,2-a]吡啉-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1935】向 ((6*R*,8a*R*)-2-(2,2,2-三氟乙基)八氫吡咯并[1,2-a]吡啉-6-基)甲醇 (119.9 mg, 0.5 mmol) 於四氫呋喃 (4 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（50.3 mg，1.3 mmol，純度 60%），並於 0°C 下攪拌 15 分鐘。然後添加 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (440.0 mg, 0.4 mmol)，並於 25°C 下攪拌 4 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/石油醚 (1:8) 進行沖提，以得到白色固體狀標題化合物（300.0 mg，0.2 mmol，產率 57.2%）。LC-MS：(ESI, *m*/*z*)：1250.2 $[M+H]^+$。

【1936】步驟 4：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-2-(2,2,2-三氟乙基)八氫吡咯并[1,2-a]吡啉-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*R*,8a*R*)-2-(2,2,2-三氟乙基)八氫吡咯并[1,2-a]吡啉-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺





【1937】將 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-2-(2,2,2-三氟乙基)八氫吡咯并[1,2-a]吡啉-6-基)甲氧基)-5,6-

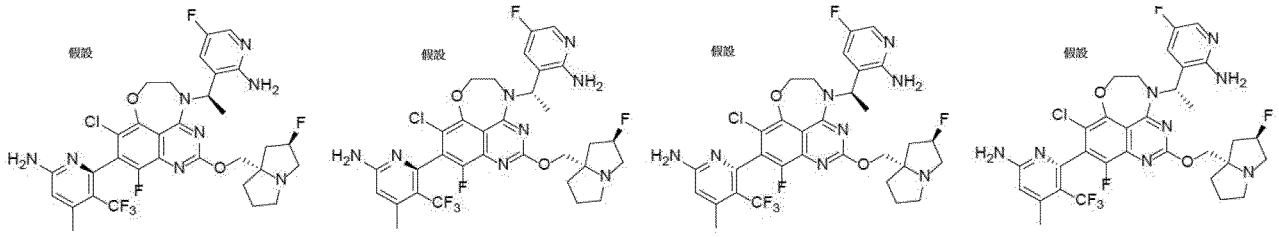
二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (150.0 mg, 0.1 mmol) 於三氟乙酸 (2 mL) 及三氟甲磺酸 (0.2 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，藉由逆相 C18 管柱急速層析法（使用乙腈/水 (60:40)）純化反應混合物，以得到粗固體。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，其中使用下列條件（管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 17% 增加至 42%，保持 42% B；波長：254/220 nm），以得到 80 mg 產物。藉由手性製備型 HPLC 分離產物，其中使用以下條件（管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 17% 增加至 42%，保持 42% B；波長：254/220 nm），以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-2-(2,2,2-三氟乙基)八氫吡咯并[1,2-a]吡啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（18.3 mg，0.02 mmol，產率 18.3%）及 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6*R*,8a*R*)-2-(2,2,2-三氟乙基)八氫吡咯并[1,2-a]吡啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（14.1 mg，0.02 mmol，產率 14.1%）。

【1938】 **實例 129a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.66 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.23 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.54 – 4.32 (m, 2H), 4.26 (dd, J = 12.0, 6.7 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 15.5, 6.9 Hz, 1H), 3.56 – 3.43 (m, 1H), 3.43 – 3.35 (m, 1H), 3.11 (q, J = 10.2 Hz, 2H), 3.05 – 2.91 (m, 2H), 2.92 – 2.77 (m, 1H), 2.75 – 2.64 (m, 1H), 2.63 – 2.52 (m, 1H), 2.47 – 2.23 (m, 4H), 2.18 – 1.95 (m, 2H), 1.92 – 1.73 (m, 1H), 1.71 – 1.49 (m, 4H), 1.44 – 1.26 (m, 1H)。LC-MS：

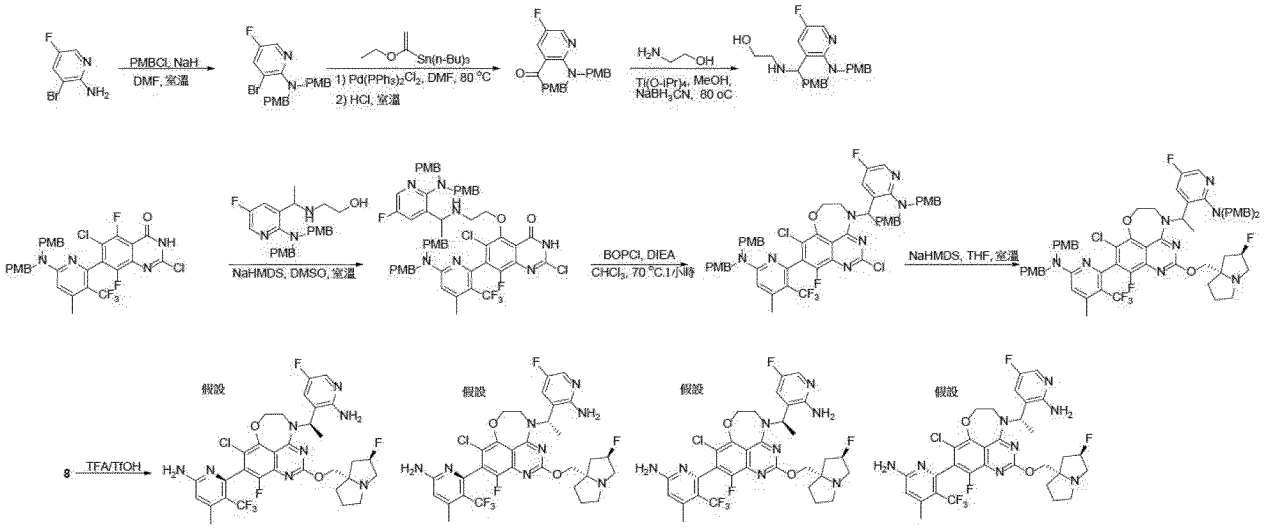
(ESI, *m/z*)：770.4 $[M+H]^+$。手性 HPLC：管柱：CHIRALPAK IF-3，4.6 × 50 mm，3 μm；移動相：(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=90:10；流速：1.0 mL/min；滯留時間：2.185 分鐘（第一峰）。

【1939】 **實例 129b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.66 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.23 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.54 – 4.32 (m, 2H), 4.26 (dd, J = 12.0, 6.7 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 15.5, 6.9 Hz, 1H), 3.56 – 3.43 (m, 1H), 3.43 – 3.35 (m, 1H), 3.11 (q, J = 10.2 Hz, 2H), 3.05 – 2.91 (m, 2H), 2.92 – 2.77 (m, 1H), 2.75 – 2.64 (m, 1H), 2.63 – 2.52 (m, 1H), 2.47 – 2.23 (m, 4H), 2.18 – 1.95 (m, 2H), 1.92 – 1.73 (m, 1H), 1.71 – 1.49 (m, 4H), 1.44 – 1.26 (m, 1H)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：770.4 $[M+H]^+$。手性 HPLC：管柱：CHIRALPAK IF-3，4.6 × 50 mm，3 μm；移動相：(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=90:10；流速：1.0 mL/min；滯留時間：3.048 分鐘（第二峰）。

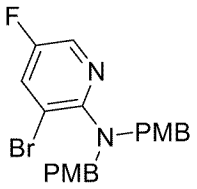
【1940】 **實例 130a 及 130b 及 130c 及 130d**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺；及 6-((*R*)-4-((*S*)-1-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺；及 6-((*S*)-4-((*R*)-1-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺；及 6-((*S*)-4-((*S*)-1-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1941】合成路線

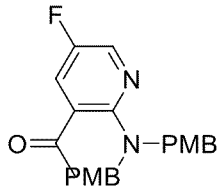


【1942】步驟 1：3-溴-5-氟-*N*,*N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶-2-胺



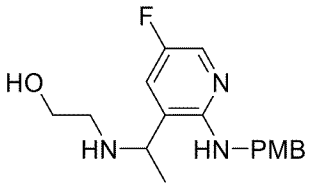
【1943】向 3-溴-5-氟-吡啶-2-胺 (8.00 g, 41.88 mmol) 及 4-甲氧基氯甲苯 (26.3 g, 167.54 mmol) 於 *N*,*N*-二甲基乙醯胺 (80 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（5.9 g，146.6 mmol，純度 60%），並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅，用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/石油醚 (25:1) 進行沖提，以得到黃色油狀標題化合物（14.3 g，28.17 mmol，產率 67.3%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 431.3 $[M+H]^+$

【1944】步驟 2：1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-氟吡啶-3-基)乙-1-酮



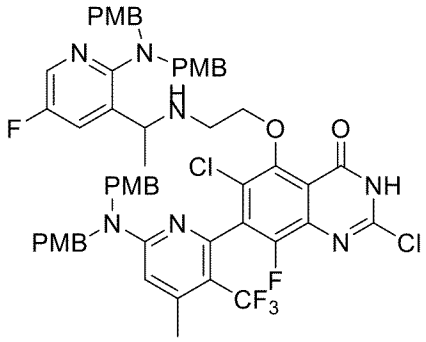
【1945】在氮氣下，將 3-溴-5-氟-*N,N*-雙[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶-2-胺 (13.0 g, 30.14 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈀(II) (2.1 g, 3.01 mmol) 及三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫 (31.0 mL, 90.42mmol) 於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (100.0 mL) 中之溶液於 80°C 下攪拌 2 小時。將有機層用水洗滌。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (9/1) 進行沖提，以得到黃色油狀 1-[2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-5-氟-3-吡啶基]乙酮（12.5 g，24.16 mmol，產率 80.2%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 395.4 $[M+H]^+$

【1946】步驟 3：2-[1-[2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-5-氟-3-吡啶基]乙基胺基]乙醇



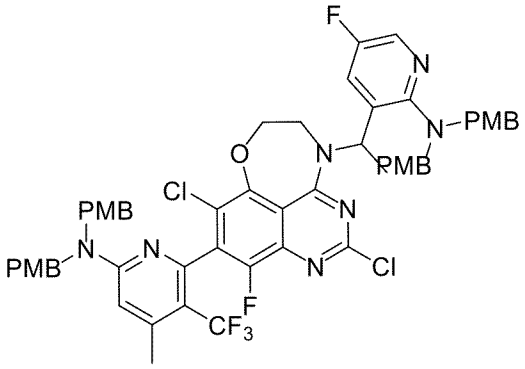
【1947】將 1-[5-氟-2-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-3-吡啶基]乙酮 (12.0 g, 30.44 mmol)、2-胺基乙醇 (6 mL, 91.33 mmol) 及四異丙基鈦酸酯 (17.3 g, 60.89 mmol) 於甲醇 (120 mL) 中之溶液於 80°C 下攪拌 2 小時。然後將反應混合物冷卻至室溫。然後添加硼氫化鈉 (4.6 g, 121.77 mmol)，並於室溫下攪拌。完成後，將溶液用水稀釋。然後將二氯甲烷及矽藻土依次添加至溶液中。過濾混合物。在真空下濃縮濾液。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/乙酸乙酯 (1:4) 進行沖提，以得到黃色油狀標題化合物（1.80 g，3.69 mmol，產率 8.4%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 440.5 $[M+H]^+$

【1948】 步驟 4：7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-(2-((1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4(3H)-酮



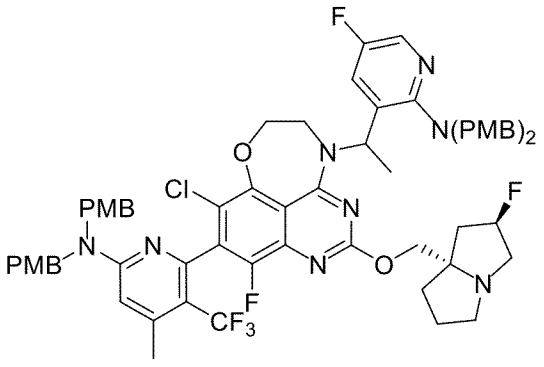
【1949】 類似於一般程序 A 中所述。在氮氣下，向 2-[1-[2-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-5-氟-3-吡啶基]乙基胺基]乙醇 (1.80 g, 4.1 mmol) 於二甲基亞碸 (10.0 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（15.0 mL，15 mmol，1 M，於四氫呋喃中），並於 25°C 下攪拌 15 分鐘。然後添加 7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2,6-二氯-5,8-二氟-3H-喹唑啉-4-酮 (2.5 g, 3.76 mmol) 於二甲基亞碸 (10.0 mL) 中之溶液，並於 60°C 下攪拌 30 分鐘。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅，用水稀釋，用二氯甲烷萃取，用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，以得到紅色固體狀標題化合物（3.9 g，粗製）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1084.3 $[M+H]^+$

【1950】 步驟 5：6-(4-(1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1951】類似於一般程序 B 中所述。將 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-(2-((1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮（4.00 g，粗製）、*N*,*N*-二異丙基乙胺 (1.90 g, 14.56 mmol) 及雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (1.40 g, 5.46 mmol) 於氯仿 (40 mL) 中之溶液於 70°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應溶液用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/乙酸乙酯 (9:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀標題化合物（1.20 g，1.08 mmol，產率 29.7%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1066.3 $[M+H]^+$

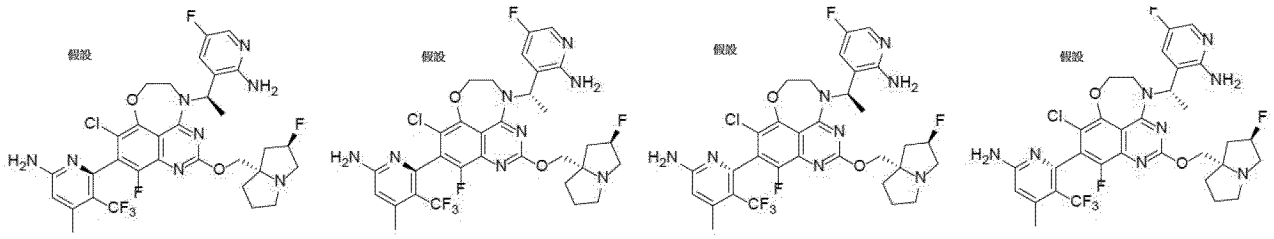
【1952】步驟 6：6-(4-(1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1953】在氮氣下，向 ((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇 (365.6 mg, 2.3 mmol) 於四氫呋喃 (5.0 mL) 忠至溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯

胺鈉（3.0 mL，3.0 mmol，1 M，於四氫呋喃中），並於 25℃ 下攪拌 15 分鐘。然後添加 6-(4-(1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (700.0 mg, 0.66 mmol) 於四氫呋喃 (5.0 mL) 中之溶液，並於 25℃ 下攪拌 4 小時。完成後，將反應溶液用飽和氯化銨溶液淬滅並用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，以得到黃色固體狀標題化合物（435.0 mg，0.37 mmol，產率 55.7%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1189.5 $[M+H]^+$

【1954】 步驟 7：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺；及 6-((*R*)-4-((*S*)-1-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺；及 6-((*S*)-4-((*R*)-1-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺；及 6-((*S*)-4-((*S*)-1-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1955】 將 6-(4-(1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-

胺 (400.0 mg, 0.34 mmol) 於三氟乙酸 (3 mL) 及三氟甲磺酸 (0.3 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應溶液在真空下濃縮，用二氯甲烷稀釋，用飽和碳酸氫鈉溶液調節 PH=7.0，用水洗滌。經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。

【1956】藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (6/1) 進行沖提，以得到產物。藉由製備型 HPLC 純化產物，其中使用以下條件：管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 48% 增加至 68%，保持 68% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：7.5；以得到 6-((9*R*)-4-(1-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((9*S*)-4-(1-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺。藉由手性製備型 HPLC 分離 6-((9*R*)-4-(1-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺，其中使用以下條件：管柱：CHIRAL ART Cellulose-SC，2 × 25 cm，5 μm；移動相 A：Hex: DCM=3: 1(0.5% 2M NH3-MeOH)--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：9 分鐘內 20% B 至 20% B；波長：220/254 nm；RT1(min)：4.52；RT2(min)：7.15；樣品溶劑：EtOH--HPLC；進樣體積：1.5 mL；運行次數：7，以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（5.6 mg，0.01 mmol，產率 2.3%）及 6-((*R*)-4-((*S*)-1-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-

氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（4.2 mg，0.0075 mmol，產率 1.7%）。

【1957】藉由手性製備型 HPLC 分離 6-((9*S*)-4-(1-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺，其中使用以下條件：管柱：CHIRAL ART Cellulose-SC，2 × 25 cm，5 μm；移動相 A：Hex: DCM=3: 1(0.5% 2M NH3-MeOH)--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：10 分鐘內 30% B 至 30% B；波長：220/254 nm；RT1(min)：4.32；RT2(min)：7.71；樣品溶劑：EtOH--HPLC；進樣體積：1.3 mL；運行次數：2，以得到 6-((*S*)-4-((*R*)-1-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（4.0 mg，0.0073 mmol，產率 1.6%）及 6-((S)-4-((S)-1-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（9.9 mg，0.18 mmol，產率 4.1%）。

【1958】**實例 130a**：^{1}H NMR（300 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 7.88 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.49 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 54.2 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 12.8, 5.6 Hz, 1H), 4.38 – 4.30 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.70 (dd, J = 15.6, 7.1 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 15.8, 5.8 Hz, 1H), 3.27 – 3.12 (m, 2H), 3.11 – 2.92 (m, 1H), 2.44 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.41 – 2.31 (m, 1H), 2.29 – 2.09 (m, 3H), 2.06 – 1.82 (m, 3H), 1.66 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：709.2 $[M+H]^+$ 手性 HPLC：管柱：CHIRALPAK IC-3，4.6 × 50 mm，3 μm；移動相：

(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=70:30；流速：1.0 mL/min；滯留時間：1.019 分鐘（第一峰）。

【1959】 **實例 130b**：^{1}H NMR（300 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 7.88 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.49 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 54.2 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 12.8, 5.6 Hz, 1H), 4.37 – 4.19 (m, 3H), 3.70 (dd, J = 15.6, 7.1 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 15.8, 5.8 Hz, 1H), 3.27 – 3.12 (m, 2H), 3.11 – 2.92 (m, 1H), 2.44 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.41 – 2.31 (m, 1H), 2.29 – 2.09 (m, 3H), 2.06 – 1.82 (m, 3H), 1.66 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 709.2 $[M+H]^+$

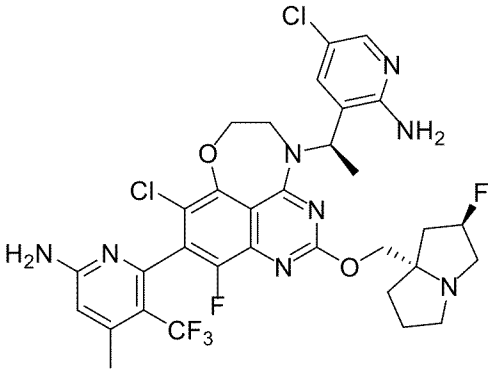
【1960】 手性 HPLC：管柱：CHIRALPAK IC-3，4.6 × 50 mm，3 μm；移動相：(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=70:30；流速：1.0 mL/min；滯留時間：1.581 分鐘（第二峰）。

【1961】 **實例 130c**：^{1}H NMR（300 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 7.88 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.49 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 54.2 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 12.8, 5.6 Hz, 1H), 4.37 – 4.19 (m, 3H), 3.70 (dd, J = 15.6, 7.1 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 15.8, 5.8 Hz, 1H), 3.27 – 3.12 (m, 2H), 3.11 – 2.92 (m, 1H), 2.44 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.41 – 2.31 (m, 1H), 2.29 – 2.09 (m, 3H), 2.06 – 1.82 (m, 3H), 1.66 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 709.2 $[M+H]^+$。手性 HPLC：CHIRALPAK IC-3，4.6 × 50 mm，3 μm；移動相：(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=70:30；流速：1.0 mL/min；滯留時間：1.093 分鐘（第一峰）。

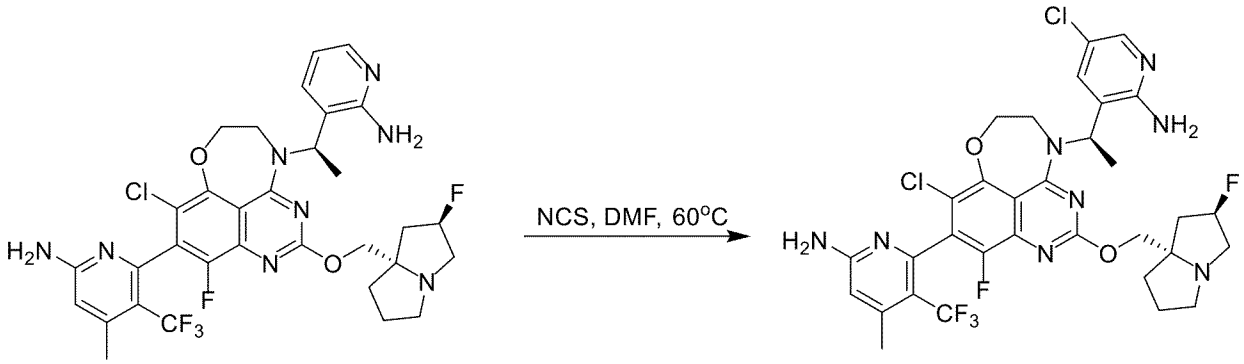
【1962】 **實例 130d**：^{1}H NMR（300 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 7.88 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.49 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 54.2 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 12.8, 5.6 Hz, 1H), 4.38 – 4.30 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.70 (dd, J = 15.6, 7.1 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 15.8, 5.8 Hz, 1H), 3.27 – 3.12 (m, 2H),

3.11 – 2.92 (m, 1H), 2.44 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.41 – 2.31 (m, 1H), 2.29 – 2.09 (m, 3H), 2.06 – 1.82 (m, 3H), 1.66 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：709.2 $[M+H]^+$。手性 HPLC：CHIRALPAK IC-3，4.6 × 50 mm，3 μm；移動相：(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=70:30；流速：1.0 mL/min；滯留時間：2.390（第二峰）。

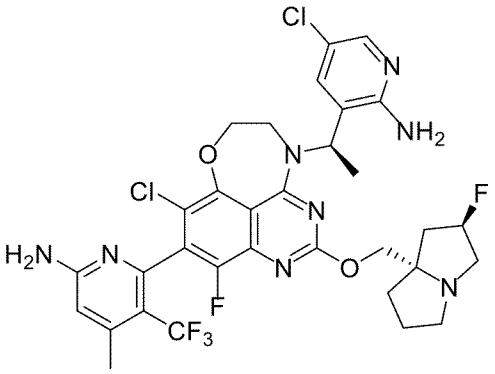
【1963】**實例 131**：6-(4-((*R*)-1-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【1964】合成路線：



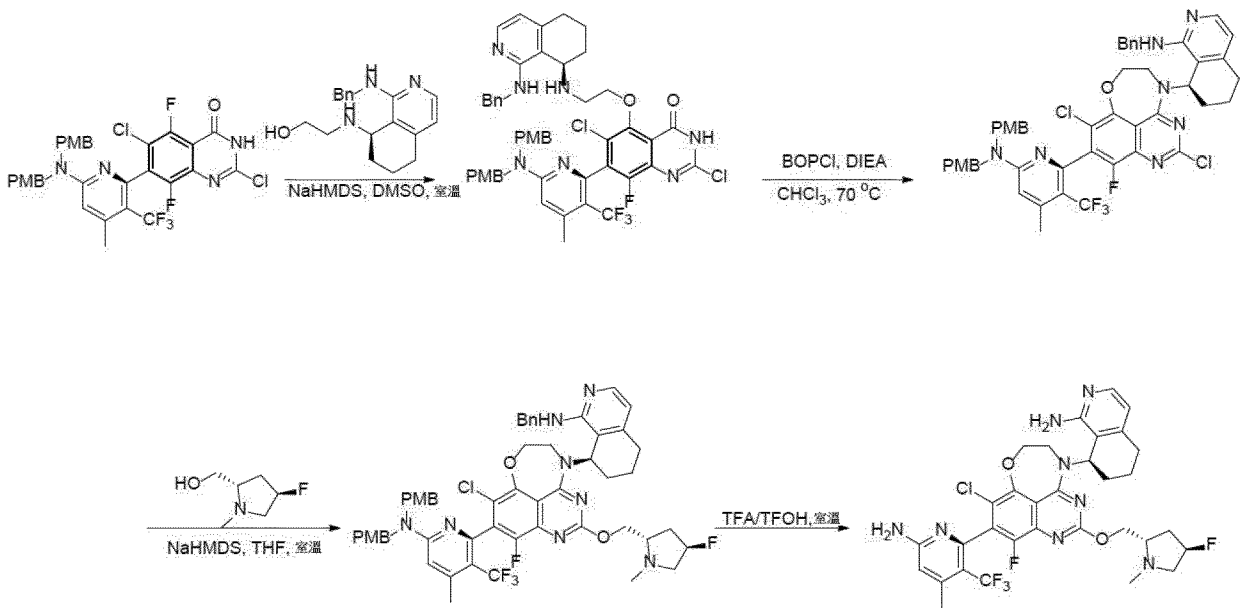
【1965】步驟 1：6-(4-((*R*)-1-(2-胺基-5-氯吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



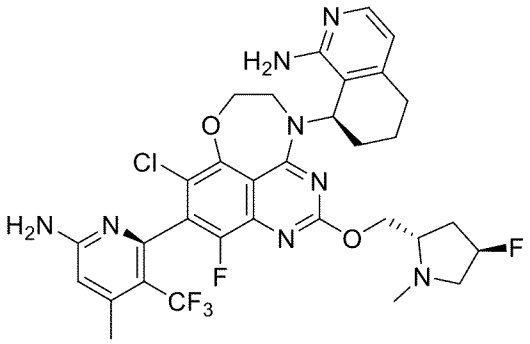
【1966】將 6-(4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (330.0 mg, 0.4800 mmol) 及 *N*-氯琥珀醯亞胺 (76.0 mg, 0.5700 mmol) 於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (2 mL) 中之溶液於 60°C 下攪拌 1 小時。完成後，將所得溶液用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。然後將有機層用鹽水洗滌並在真空下濃縮。殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：Xselect CSH C18 OBD 管柱 30 × 150 mm 5 μm，n；移動相 A：水 (0.1% FA)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 8 分鐘內由 20% 增加至 42%，保持 42% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8，以得到標題化合物（23.4 mg，0.029 mmol，產率 6.2%）。

【1967】**實例 131**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.21 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.28 (d, J = 54.4 Hz, 1H), 4.42 – 4.30 (m, 2H), 4.07 (q, J = 10.3 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 15.6, 6.7 Hz, 1H), 3.52 – 3.37 (m, 2H), 3.15 – 2.95 (m, 3H), 2.83 – 2.81 (m, 1H), 2.36 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 2.08 – 2.02 (m, 2H), 1.80 – 1.76 (m, 2H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 725.1 $[M+H]^+$

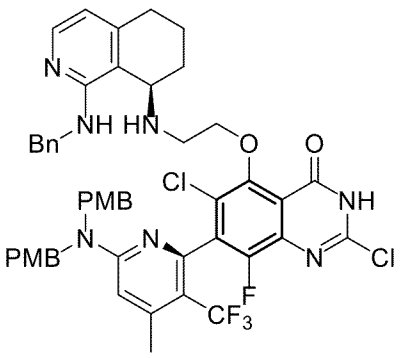
【1968】**合成路線**



【1969】 **實例 132**：(*R*)-8-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-胺

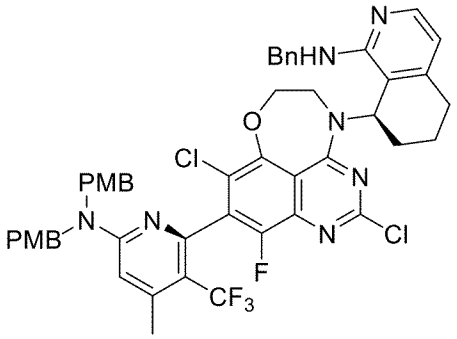


【1970】 步驟 1：5-(2-(((*R*)-1-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-基)胺基)乙氧基)-7-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮



【1971】類似於一般程序 A 中所述。向 (*R*)-2-((1-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-基)胺基)乙-1-醇 (223.0 mg, 0.75 mmol) 於二甲基亞碸 (5 mL) 中之溶液中逐滴添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（1.13 mL，1.13 mmol，1 M，於四氫呋喃中），並攪拌 15 分鐘，然後添加 (*R*)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-5,8-二氟喹唑啉-4(3*H*)-酮 (500.0 mg, 0.75 mmol)，並於室溫下攪拌 6 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將反應混合物用水稀釋，用二氯甲烷萃取，用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (1:2) 進行沖提，以得到黃色固體狀標題化合物（650.0 mg，產率 91%）。LC-MS：(ESI, m/z): 942 $[M+H]^+$.

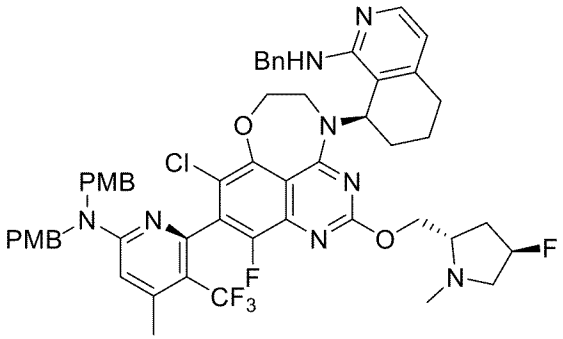
【1972】步驟 2：(*R*)-*N*-苄基-8-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-胺



【1973】類似於一般程序 B 中所述。向 5-[2-[[(8*R*)-1-(苄基胺基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-基]胺基]乙氧基]-7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2,6-二氯-8-氟-3*H*-喹唑啉-4-酮 (200.0 mg, 0.21 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺 (136.0 mg, 1.06 mmol) 於 1,2-二氯乙烷 (3 mL) 中之溶液中添加雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (65.0 mg, 0.26 mmol)，並於 70°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應用水淬滅，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用石油醚/乙酸乙酯 (1:2) 進行沖

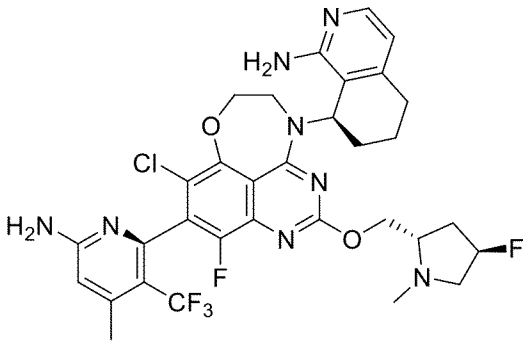
提，以得到黃色固體狀標題化合物（120.0 mg，產率 61%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：924 $[M+H]^+$。

【1974】 步驟 3：(*R*)-N-苄基-8-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-胺



【1975】 在氮氣下，將 ((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇 (30.0 mg, 0.23 mmol) 於四氫呋喃 (2 mL) 中之溶液中逐滴添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（0.16 mL，0.32 mmol，2 M，於四氫呋喃中），並於 0°C 下攪拌 15 分鐘。然後將反應溶液轉移至 (*R*)-N-苄基-8-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-胺 (150 mg, 0.16 mmol) 於四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液中，並於 0°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇進行沖提，以得到標題化合物（90.0 mg，產率 54%）。LC-MS：(ESI, m/z)：1021 $[M+H]^+$。

【1976】 步驟 4：(*R*)-8-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-胺

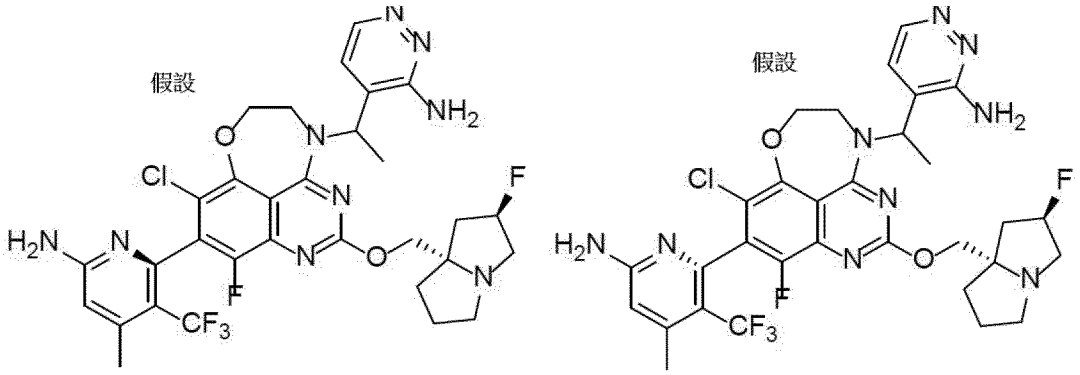


【1977】將 (*R*)-*N*-苄基-8-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)-5,6,7,8-四氫異喹啉-1-胺 (90.0 mg, 0.09 mmol) 於三氟甲磺酸 (0.1mL) 及 2,2,2-三氟乙酸 (1 mL) 中之混合物於 25°C 下攪拌 8 小時。完成後，將殘餘物在真空下濃縮，並藉由製備型 HPLC 進行純化，其中使用以下條件（管柱：XSelect CSH Fluoro Phenyl，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 33% 增加至 58%，保持 58% B；波長：220/254 nm），以得到標題化合物（13.0 mg，產率 21.4%）。LC-MS：(ESI, m/z)：691.2 $[M+H]^+$

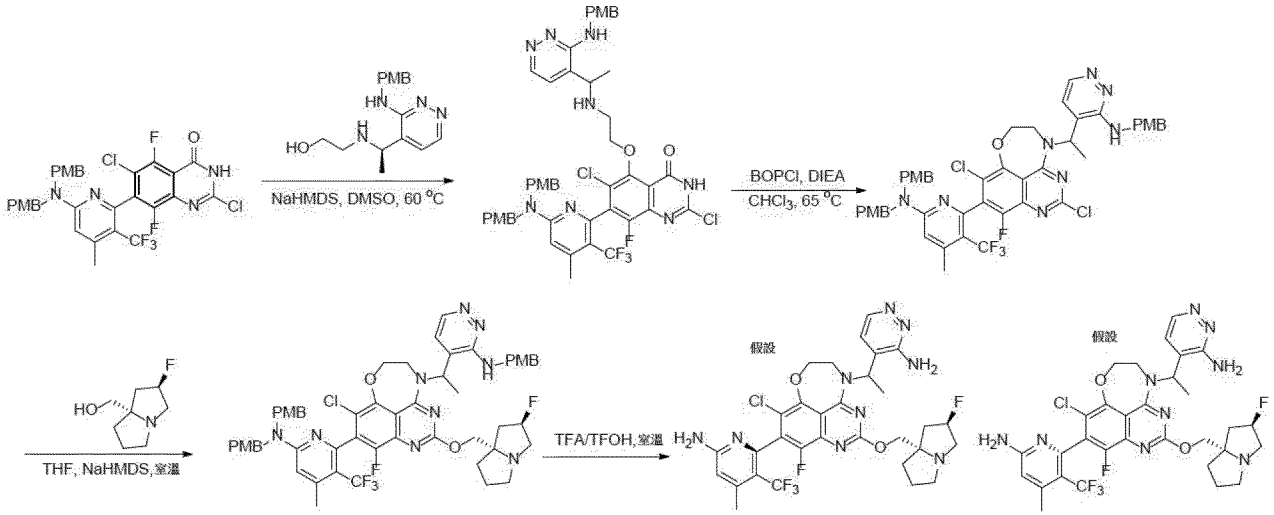
【1978】**實例 132**：^{1}H NMR（300 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 7.81 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 6.34 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 55.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.49 – 4.36 (m, 2H), 3.80 – 3.32 (m, 3H), 3.25 – 3.06 (m, 1H), 2.99 – 2.59 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.44 (dd, J = 2.1, 0.9 Hz, 3H), 2.38 – 2.19 (m, 2H), 2.20 – 1.53 (m, 4H)。

【1979】**實例 133a 及 133b**：4-(1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嗒啉-3-胺及 4-(1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-

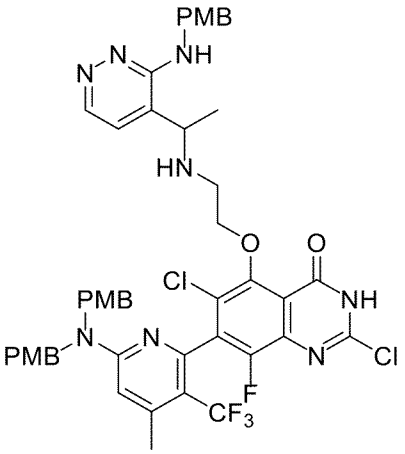
7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嗒哄-3-胺



【1980】合成路線

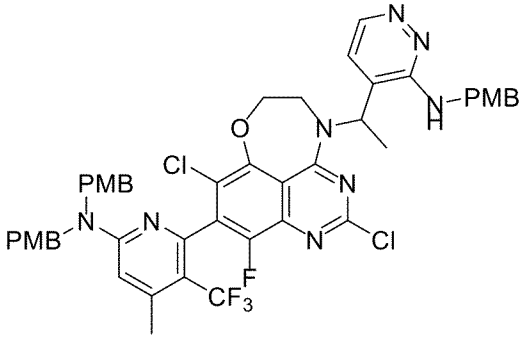


【1981】步驟 1：7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-8-氟-5-(2-((1-(3-((4-甲氧基苄基)胺基)嗒哄-4-基)乙基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



【1982】類似於一般程序 A 中所述。向 (*R*)-2-((1-(3-((4-甲氧基苄基)胺基)嗒啡-4-基)乙基)胺基)乙-1-醇 (3.01 g, 9.96 mmol) 於二甲基亞碸 (70 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉 [1.0 M，於四氫呋喃中] (22.9 mL, 22.9 mmol)，並於 25°C 下攪拌 30 分鐘。然後添加 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-5,8-二氟喹唑啉-4(3*H*)-酮 (5.10 g, 7.66 mmol)，並於 60°C 下攪拌 2 小時。完成後，藉由氯化銨水溶液淬滅反應。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋。將反應溶液用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，以得到黃色固體狀標題化合物（9.40 g，粗製）。LC-MS：(ESI, m/z)：947.3 $[M+H]^+$

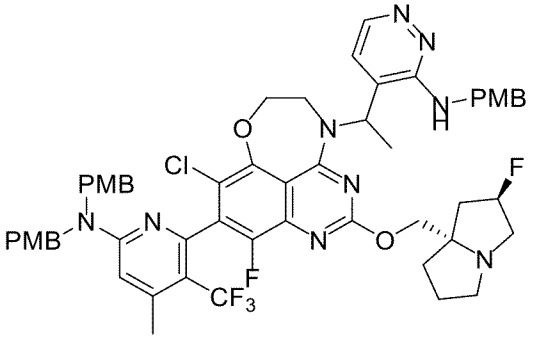
【1983】步驟2：4-(1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嗒啡-3-胺



【1984】類似於一般程序 B 中所述。向 7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-8-氟-5-(2-((1-(3-((4-甲氧基苄基)胺基)嗒啡-

4-基)乙基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (8.40 g, 8.86 mmol) 及 *N*,*N*-二異丙基乙胺 (3.43 g, 26.59 mmol) 於氯仿 (100 mL) 中之溶液中添加雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (4.05 g, 15.95 mmol)，並於 65°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋。將有機層用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/二氯甲烷 (1:5) 進行沖提，以得到黃色固體狀標題化合物（4.00 g，4.13 mmol，產率 46.6%）。LC-MS：(ESI, m/z)：929.3 $[M+H]^+$

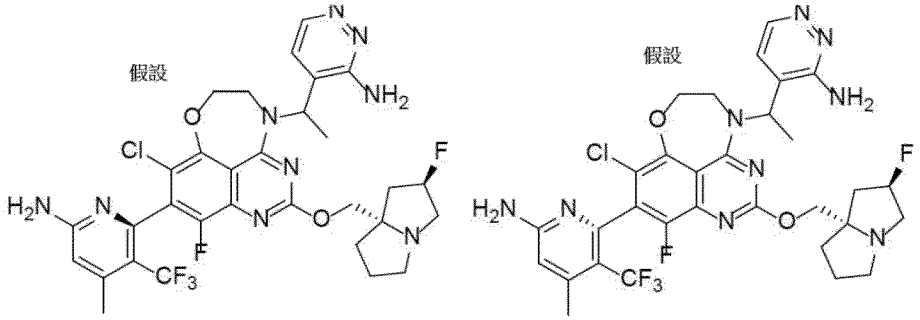
【1985】 步驟 3：4-(1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嗒啉-3-胺



【1986】 向 ((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇 (924.6 mg, 5.8 mmol) 於四氫呋喃 (26 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉 [1.0 M，於四氫呋喃中] (6.7 mL, 6.7 mmol)，並於 25°C 下攪拌 30 分鐘。然後添加 4-(1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嗒啉-3-胺 (1.80 g, 1.94 mmol)，並於 25°C 下攪拌 2 小時。完成後，藉由氯化銨水溶液淬滅反應。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋。將有機層用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/二氯甲烷 (3:1)

進行沖提，以得到黃色固體狀標題化合物（2.50 g，1.52 mmol，產率 78.5%）。LC-MS：(ESI, m/z)：1052.4 $[M+H]^+$

【1987】 步驟 4：4-(1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嗒啉-3-胺及 4-(1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嗒啉-3-胺



【1988】 將 4-(1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嗒啉-3-胺 (2.30 g, 1.40 mmol) 於三氟甲磺酸 (2 mL) 及 2,2,2-三氟乙酸 (20 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋。將反應混合物用碳酸鈉水溶液調節至 pH=8。用水洗滌有機層。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：7 分鐘內 27% B 至 57% B；波長：254 nm；RT1（分鐘）：6.5，以得到黃色固體狀 4-(1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嗒啉-3-胺（273.8 mg，

0.3 mmol，產率 28.2%）及 4-(1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嗒啉-3-胺（255.8 mg，0.3 mmol，產率 27.0%）。觀察到苄基甲基之外消旋化，因此製備型 SFC 純化並分離非鏡像異構物，其中使用以下條件（管柱：Chiralpak IJ 管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：二氧化碳，移動相 B：甲醇（含 0.1% 氫氧化銨）；等度：25% B 9 分鐘，循環時間：8 分鐘；流速：125 mL/min；壓力：100 bar；溫度：40°C；波長：240 nm；RT1（分鐘）：2.7 分鐘，及 RT2（分鐘）：4.6 分鐘，以得到作為單一非鏡像異構物之 4-(1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嗒啉-3-胺及 4-(1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嗒啉-3-胺（121.5 mg，0.14 mmol，產率 12.8%）。

【1989】 **實例 133a**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.52 (dd, J = 4.9, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 5.0, 2.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 6.10 (q, J = 6.9, 1H), 5.27 (d, J = 54.0 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 12.3, 6.4 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 12.5, 6.7 Hz, 1H), 4.13 – 3.92 (m, 2H), 3.77 (dd, J = 15.6, 6.8 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 15.7, 6.3 Hz, 1H), 3.13 – 2.95 (m, 3H), 2.88 – 2.68 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.17 – 2.05 (m, 1H), 2.05 – 1.90 (m, 2H), 1.88 – 1.68 (m, 3H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, m/z)：692.2 $[M+H]^+$

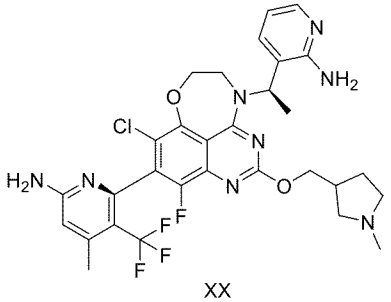
【1990】 **實例 133b**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.52 (dd, J = 4.9, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 5.0, 2.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 6.10 (q, J = 6.9, 1H), 5.27 (d, J = 54.0 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 12.3, 6.4 Hz, 1H), 4.39

(dd, *J* = 12.5, 6.7 Hz, 1H), 4.13 – 3.92 (m, 2H), 3.77 (dd, *J* = 15.6, 6.8 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 15.7, 6.3 Hz, 1H), 3.13 – 2.95 (m, 3H), 2.88 – 2.68 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.17 – 2.05 (m, 1H), 2.05 – 1.90 (m, 2H), 1.88 – 1.68 (m, 3H), 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, m/z)：692.2 $[M+H]^+$

【1991】 **實例 133c**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.51 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.24 (s, 2H), 6.09 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.36 – 5.16 (m, 1H), 4.54 – 4.33 (m, 2H), 4.11 – 3.92 (m, 2H), 3.81 – 3.69 (m, 1H), 3.56 – 3.47 (m, 1H), 3.14 – 2.95 (m, 3H), 2.85 – 2.76 (m, 1H), 2.39 – 2.30 (m, 3H), 2.14 – 1.92 (m, 3H), 1.86 – 1.67 (m, 3H), 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, m/z)：692.2 $[M+H]^+$

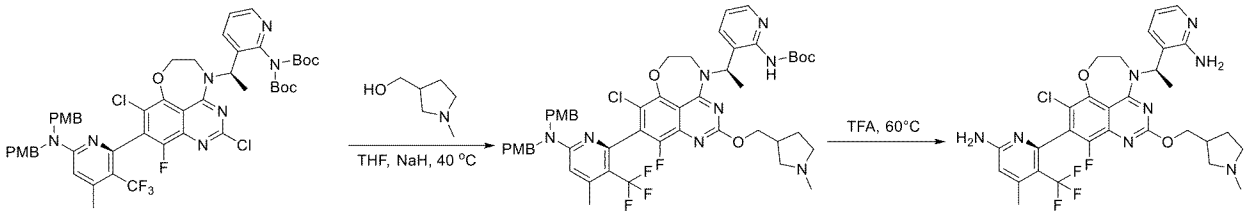
【1992】 LCMS 分析條件（用於實例 134 至 140）。使用方法 A 運行實驗：在配備 DAD 及 ELSD 偵測器之 Agilent LCMS 系統上進行，用正離子模式。所用管柱為 Waters X-Bridge C18，50 × 2.1 mm × 5 μm 或同等產品（移動相：A：水（0.04% 三氟乙酸）；B：乙腈（0.02% 三氟乙酸）），使用 4.5 分鐘梯度方法之梯度，實際方法將取決於化合物之 clog P 及流速：0.6 mL/min 或 0.8 mL/min。管柱溫度為 40°C 或 50°C，在 220 nm 下進行偵測。

【1993】 **實例 134**：6-((9*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((1-甲基吡咯啶-3-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呯基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

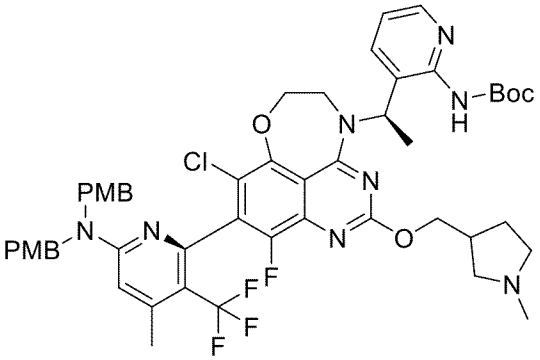


XX

【1994】 合成路線

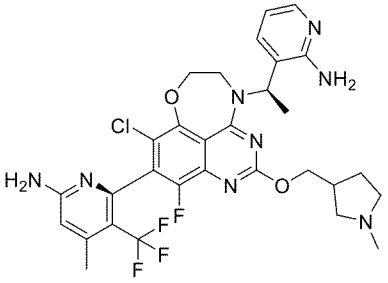


【1995】 步驟 1：(3-((1*R*)-1-((9*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((1-甲基吡咯啶-3-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【1996】 將 (1-甲基吡咯啶-3-基)甲醇 (0.15 mmol) 與 (3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)亞胺基甲酸二-三級-丁酯 (50.4 mg, 0.050 mmol) 反應，以得到棕褐色油狀粗製標題化合物，將其用於下一步驟。

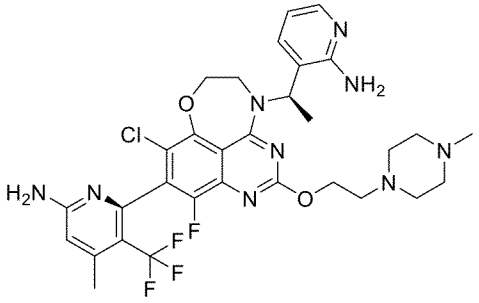
【1997】 步驟 2：6-((9*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((1-甲基吡咯啶-3-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



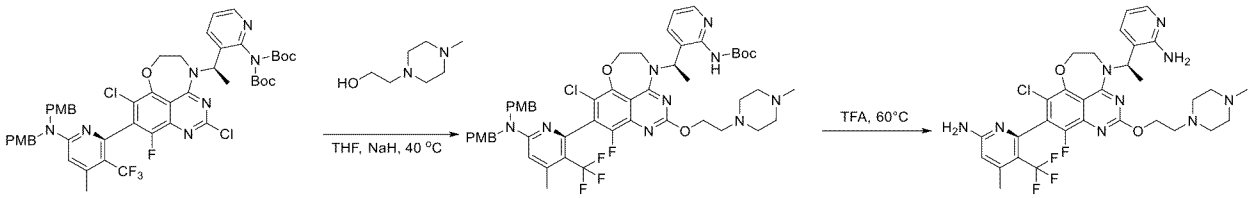
【1998】將 (3-((1*R*)-1-((9*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((1-甲基吡咯啶-3-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯（約 0.03 mmol) 於三氟乙酸 (1 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 5 小時。完成後，在真空下濃縮反應混合物。藉由 GILSON 281 及 Shimadzu LCMS 2010A 製備型 HPLC 純化產物，其中使用以下條件：管柱：Xtimate C18 管柱，25 × 150 mm，5 μm；移動相 A：甲酸/水 (0.225%)，移動相 B：乙腈；流速：25 mL/min；梯度：12.5 分鐘內 30% B 至 70% B；波長：254/220 nm，以得到 6-((9R)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((1-甲基吡咯啶-3-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (16.1 mg)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：647.3 $[M+H]^+$，RT1（分鐘）1.794

【1999】**實例 134**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.98 (dd, J = 5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.68 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.22 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.50 – 4.30 (m, 3H), 4.30 – 4.21 (m, 1H), 3.90 – 3.48 (m, 3H), 3.45 – 3.36 (m, 2H), 3.01 – 2.63 (m, 5H), 2.39 – 2.33 (m, 3H), 2.29 – 2.05 (m, 1H), 2.01 – 1.65 (m, 1H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 647.3 $[M+H]^+$

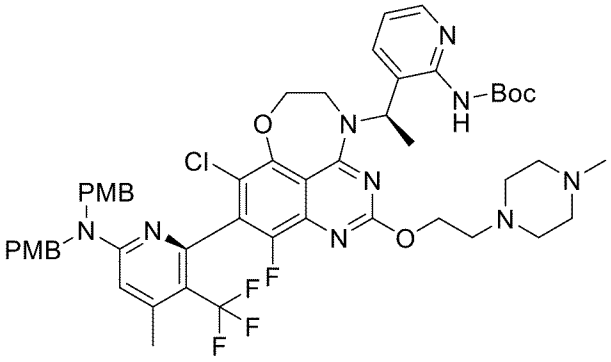
【2000】**實例 135**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【2001】 合成路線

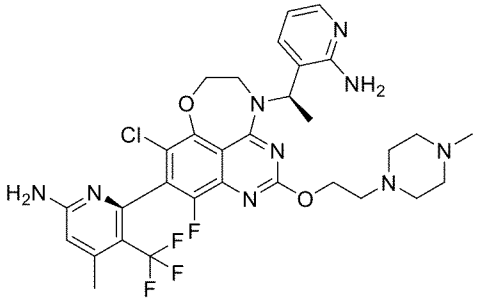


【2002】 步驟 1：(3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【2003】 將 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙-1-醇 (0.15 mmol) 與 (3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)亞胺基甲酸二-三級-丁酯 (50.4 mg, 0.050 mmol) 反應，以得到棕褐色油狀粗製標題化合物，將其用於下一步驟。

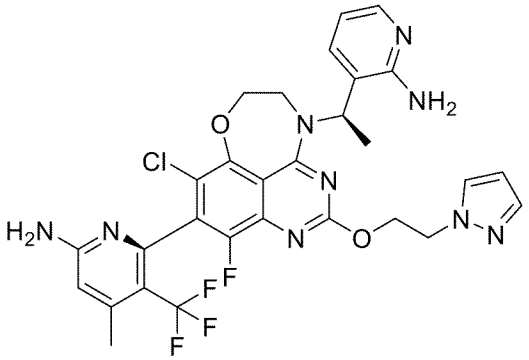
【2004】 步驟 2：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



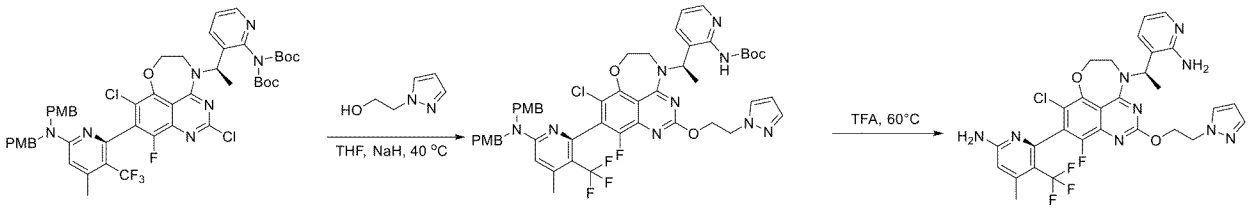
【2005】將 (3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯（約 0.03 mmol) 於三氟乙酸 (1 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 5 小時。完成後，在真空下濃縮反應混合物。藉由 GILSON 281 及 Shimadzu LCMS 2010A 製備型 HPLC 純化產物，其中使用以下條件：管柱：Xtimate C18 管柱，25 × 150 mm，5 μm；移動相 A：甲酸/水 (0.225%)，移動相 B：乙腈；流速：25 mL/min；梯度：12.5 分鐘內 30% B 至 70% B；波長：254/220 nm，以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (14.1 mg)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：676.3 $[M+H]^+$，RT1（分鐘）1.744

【2006】**實例 135**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.67 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.24 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.53 – 4.38 (m, 3H), 4.29 – 4.21 (m, 1H), 3.69 – 3.60 (m, 1H), 3.42 – 3.33 (m, 2H), 3.12 – 2.71 (m, 6H), 2.67 – 2.52 (m, 3H), 2.44 – 2.09 (m, 6H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 676.3 $[M+H]^+$

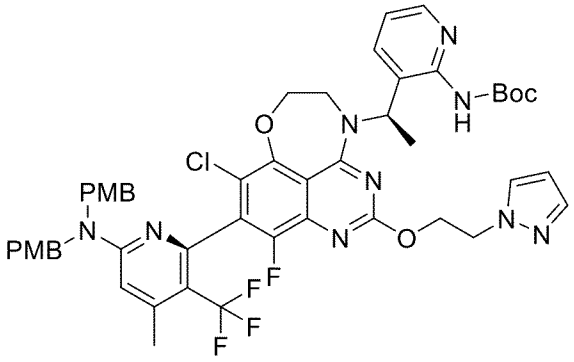
【2007】**實例 136**：6-((*R*)-2-(2-(1H-吡唑-1-基)乙氧基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【2008】 合成路線

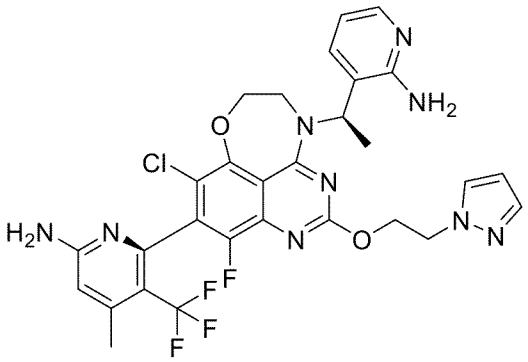


【2009】 步驟 1：(3-((*R*)-1-((*R*)-2-(2-(1H-吡唑-1-基)乙氧基)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【2010】 將 2-(1H-吡唑-1-基)乙-1-醇 (0.15 mmol) 與 (3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)亞胺基甲酸二-三級-丁酯 (50.4 mg, 0.050 mmol) 反應，以得到棕褐色油狀粗製標題化合物，將其用於下一步驟。

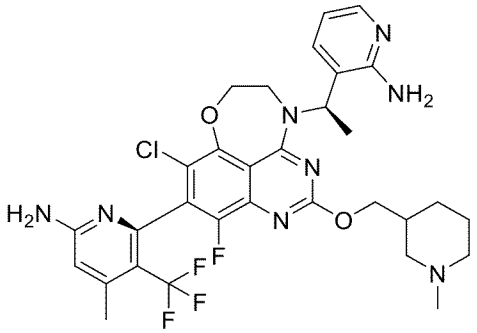
【2011】 步驟 2：6-((*R*)-2-(2-(1H-吡唑-1-基)乙氧基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



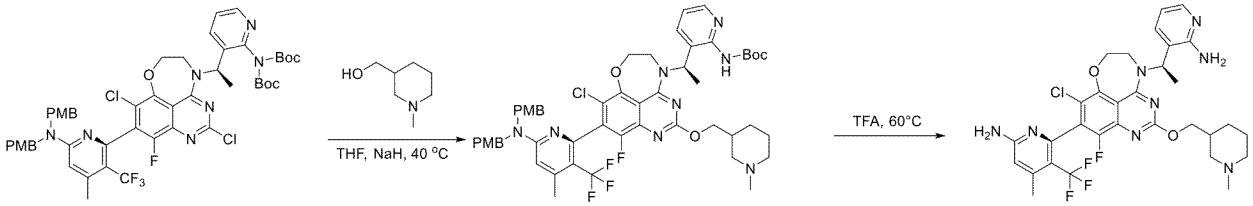
【2012】將 (3-((*R*)-1-((*R*)-2-(2-(1H-吡唑-1-基)乙氧基)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯（約 0.03 mmol）於三氟乙酸 (1 mL) 中之溶液於 55°C 下攪拌 5 小時。完成後，在真空下濃縮反應混合物。藉由 GILSON 281 及 Shimadzu LCMS 2010A 製備型 HPLC 純化產物，其中使用以下條件：管柱：Xtimate C18 管柱，25 × 150 mm，5 μm；移動相 A：甲酸/水 (0.225%)，移動相 B：乙腈；流速：25 mL/min；梯度：12.5 分鐘內 30% B 至 70% B；波長：254/220 nm，以得到 6-((*R*)-2-(2-(1H-吡唑-1-基)乙氧基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (6.1 mg)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：644.2 $[M+H]^+$，RT1（分鐘）1.979

【2013】**實例 136**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.01 – 7.95 (m, 1H), 7.82 – 7.67 (m, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 6.77 (d, J = 17.7 Hz, 3H), 6.53 – 6.44 (m, 2H), 6.25 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.22 – 6.14 (m, 1H), 4.76 – 4.67 (m, 2H), 4.55 – 4.48 (m, 2H), 4.48 – 4.39 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.73 – 3.61 (m, 1H), 3.45 – 3.36 (m, 2H), 2.38 – 2.34 (m, 3H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS: (ESI, *m/z*): 644.2 $[M+H]^+$

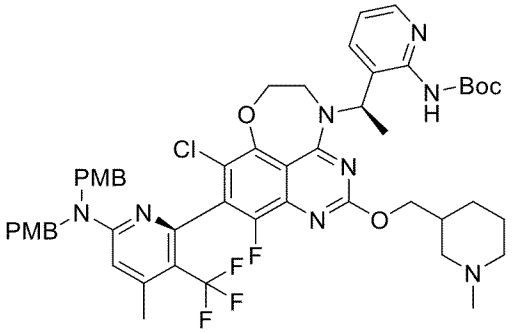
【2014】 **實例 137**：6-((9R)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【2015】 合成路線

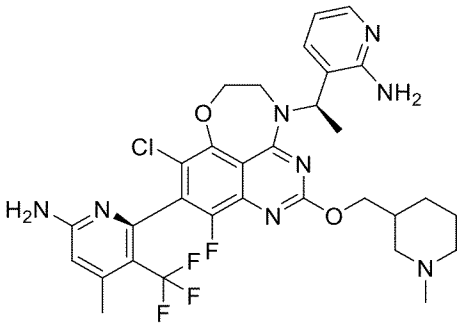


【2016】 步驟 1：(3-((1*R*)-1-((9*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【2017】 將 (1-甲基哌啶-3-基)甲醇 (0.15 mmol) 與 (3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)亞胺基甲酸二-三級-丁酯 (50.4 mg, 0.050 mmol) 反應，以得到棕褐色油狀粗製標題化合物，將其用於下一步驟。

【2018】 步驟 2：6-((9*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((1-甲基吡咯啶-3-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

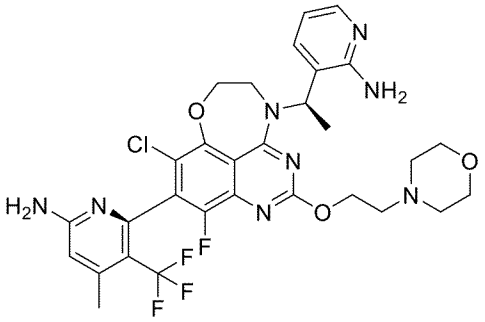


【2019】 將 (3-((1*R*)-1-((9*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯（約 0.03 mmol）於三氟乙酸 (1 mL) 中之溶液於 55°C 下攪拌 5 小時。完成後，在真空下濃縮反應混合物。藉由 GILSON 281 及 Shimadzu LCMS 2010A 製備型 HPLC 純化產物，其中使用以下條件：管柱：Xtimate C18 管柱，25 × 150 mm，5 μm；移動相 A：甲酸/水 (0.225%)，移動相 B：乙腈；流速：25 mL/min；梯度：12.5 分鐘內 30% B 至 70% B；波長：254/220 nm，以得到 6-((9R)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (10.4 mg)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：661.3 $[M+H]^+$，RT1（分鐘）2.131

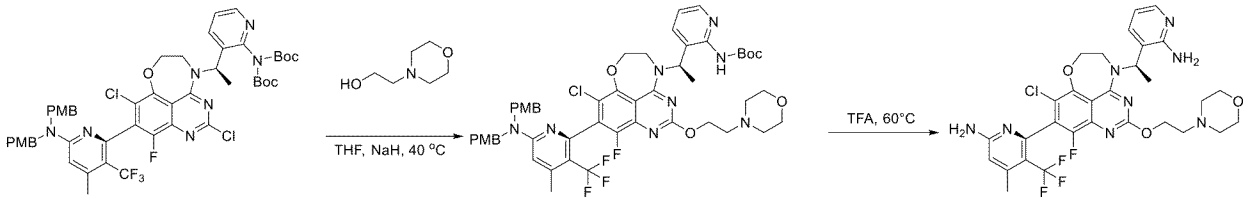
【2020】 **實例 137**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.67 (dd, J = 7.4, 4.9 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.22 (q, J = 6.0, 5.3 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.48 – 4.40 (m, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 1H), 4.30 – 4.18 (m, 2H), 3.71 – 3.62 (m, 1H), 3.58 – 3.35 (m, 3H), 2.77 (s, 5H), 2.35 (s,

3H), 2.30 – 2.15 (m, 1H), 1.90 – 1.61 (m, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.36 – 1.20 (m, 1H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 661.3 $[M+H]^+$

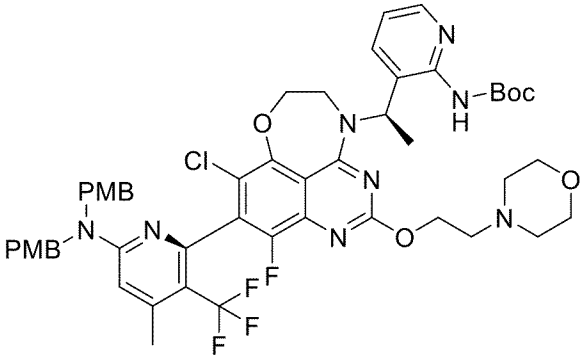
【2021】 **實例 138**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-味啉基乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【2022】 合成路線



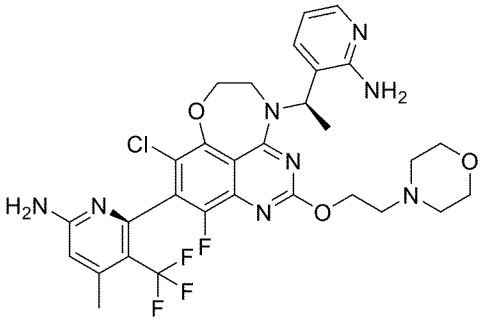
【2023】 步驟 1：(3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(2-味啉基乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【2024】 將 2-味啉基乙-1-醇 (0.15 mmol) 與 (3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]

氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)亞胺基甲酸二-三級-丁酯 (50.4 mg, 0.050 mmol) 反應，以得到棕褐色油狀粗製標題化合物。

【2025】 步驟 2：6-((9*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((1-甲基吡咯啶-3-基)甲氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

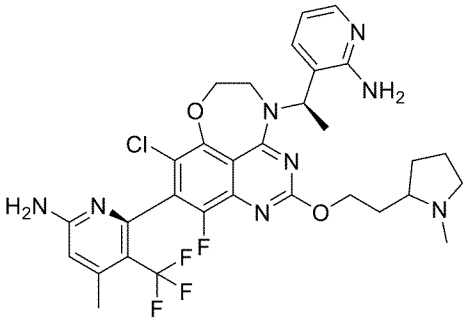


【2026】 將 (3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(2-味啉基乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯（約 0.03 mmol）於三氟乙酸 (1 mL) 中之溶液於 55°C 下攪拌 5 小時。完成後，在真空下濃縮反應混合物。藉由 GILSON 281 及 Shimadzu LCMS 2010A 製備型 HPLC 純化產物，其中使用以下條件：管柱：Xtimate C18 管柱，25 × 150 mm，5 μm；移動相 A：甲酸/水 (0.225%)，移動相 B：乙腈；流速：25 mL/min；梯度：12.5 分鐘內 30% B 至 70% B；波長：254/220 nm，以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-味啉基乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (14.0 mg)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：663.3 $[M+H]^+$，RT1（分鐘）1.78

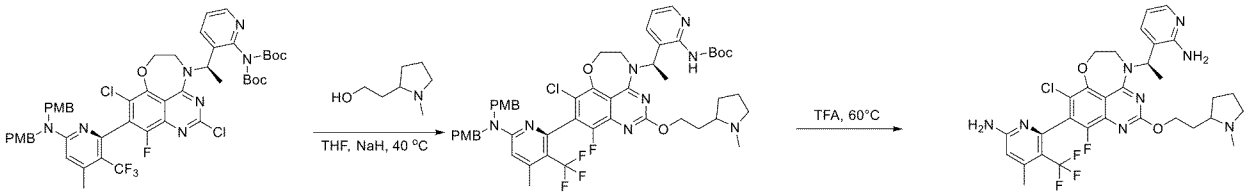
【2027】 **實例 138**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.98 (dd, J = 5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.74 – 6.67 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.23 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 4.32 – 4.22 (m, 1H), 3.83 – 3.58 (m, 5H), 3.44 – 3.34 (m, 2H), 2.94 (d, J = 36.4 Hz, 3H), 2.80 –

2.52 (m, 2H), 2.36 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.57 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 663.3 $[M+H]^+$

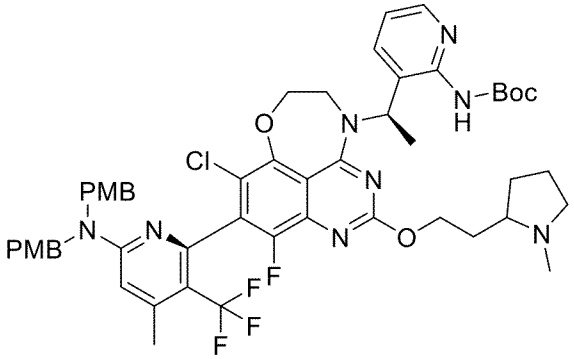
【2028】 **實例 139**：6-((9*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【2029】 合成路線



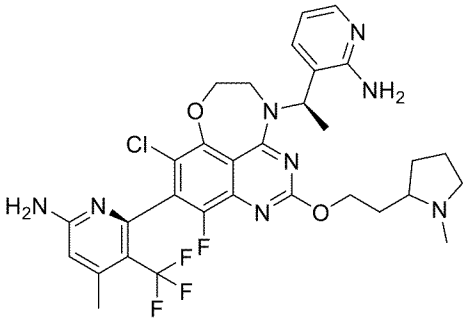
【2030】 步驟 1：(3-((1*R*)-1-((9*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【2031】 將 2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙-1-醇 (0.15 mmol) 與 (3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)亞胺基甲酸二-三級-

丁酯 (50.4 mg, 0.050 mmol) 反應，以得到棕褐色油狀粗製標題化合物，將其用於下一步驟。

【2032】 步驟 2：6-((9*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-,甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

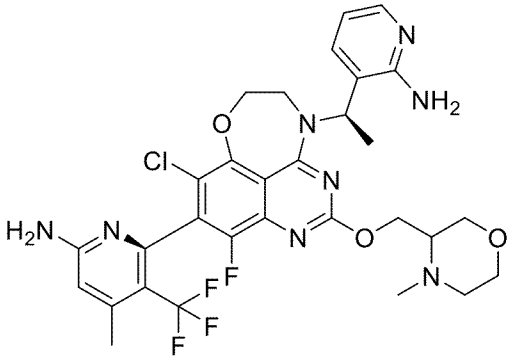


【2033】 將 (3-((1*R*)-1-((9*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯（約 0.03 mmol) 於三氟乙酸 (1 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 5 小時。完成後，在真空下濃縮反應混合物。藉由 GILSON 281 及 Shimadzu LCMS 2010A 製備型 HPLC 純化產物，其中使用以下條件：管柱：Xtimate C18 管柱，25 × 150 mm，5 μm；移動相 A：甲酸/水 (0.225%)，移動相 B：乙腈；流速：25 mL/min；梯度：12.5 分鐘內 30% B 至 70% B；波長：254/220 nm，以得到 6-((9*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (14.5 mg)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：661.3 $[M+H]^+$，RT1（分鐘）2.138

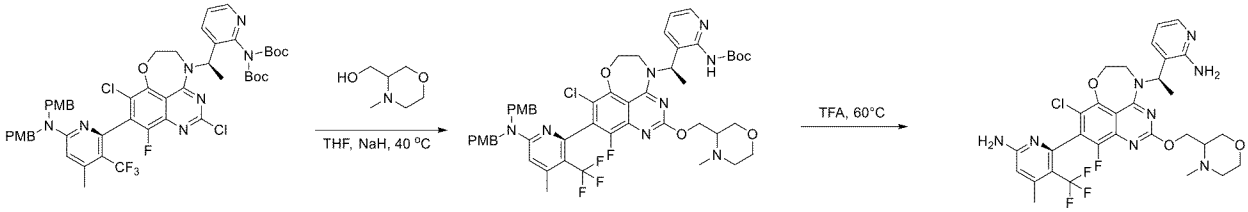
【2034】 **實例 139**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.67 (dd, J = 7.5, 5.0 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.24 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.53 – 4.37 (m, 3H), 4.30 – 4.21 (m, 1H),

3.71 – 3.60 (m, 1H), 3.42 – 3.34 (m, 2H), 2.88 – 2.65 (m, 3H), 2.41 – 2.14 (m, 6H), 2.02 – 1.81 (m, 3H), 1.80 – 1.65 (m, 1H), 1.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 661.3 $[M+H]^+$

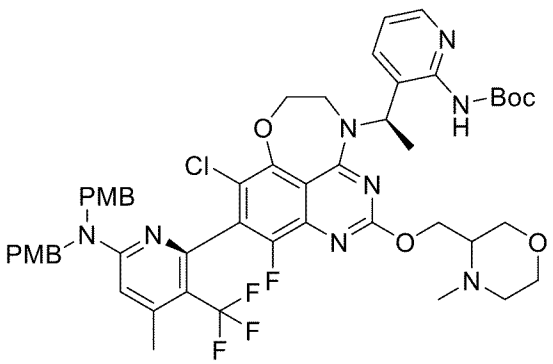
【2035】 **實例 140**：6-((9*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((4-甲基味啉-3-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【2036】 合成路線

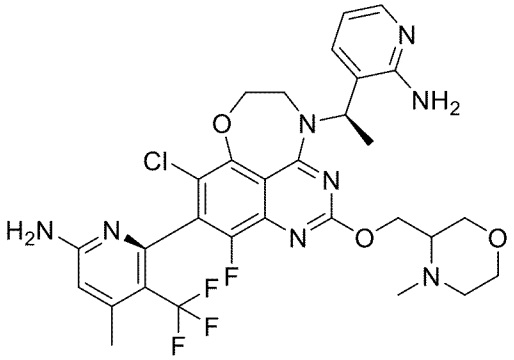


【2037】 步驟 1：(3-((1*R*)-1-((9*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((4-甲基味啉-3-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【2038】將(4-甲基味啉-3-基)甲醇 (0.15 mmol) 與 (3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)亞胺基甲酸二-三級-丁酯 (50.4 mg, 0.050 mmol) 反應，以得到棕褐色油狀粗製標題化合物，將其用於下一步驟。

【2039】步驟 2：6-((9*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((4-甲基味啉-3-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

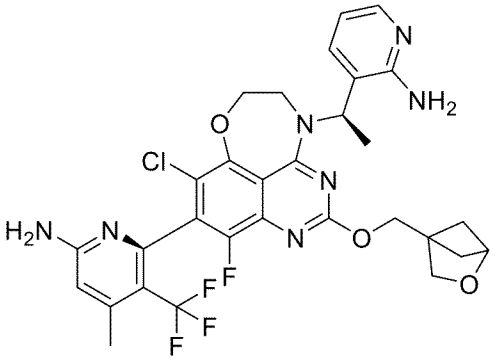


【2040】將 (3-((1*R*)-1-((9*R*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((4-甲基味啉-3-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯（約 0.03 mmol）於三氟乙酸 (1 mL) 中之溶液於 55°C 下攪拌 5 小時。完成後，在真空下濃縮反應混合物。藉由 GILSON 281 及 Shimadzu LCMS 2010A 製備型 HPLC 純化產物，其中使用以下條件：管柱：Xtimate C18 管柱，25 × 150 mm，5 μm；移動相 A：甲酸/水 (0.225%)，移動相 B：乙腈；流速：25 mL/min；梯度：12.5 分鐘內 30% B 至 70% B；波長：254/220 nm，以得到 6-((9*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((4-甲基味啉-3-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (14.2 mg)。LC-MS：(ESI, *m/z*)：663.3 $[M+H]^+$，RT1（分鐘）1.78

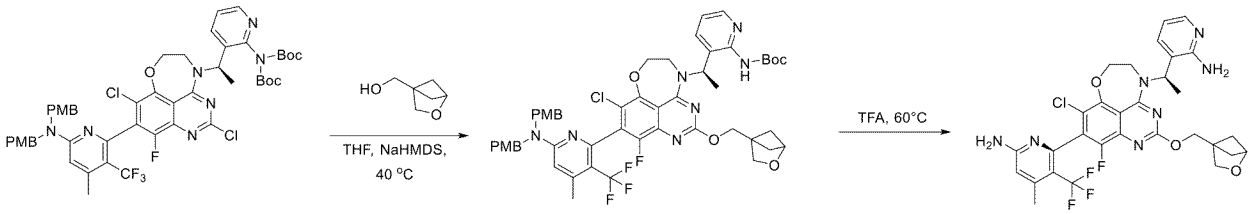
【2041】 **實例 140**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.98 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.68 (dd, J = 7.5, 5.0 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.27 – 6.19 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.55 (dd, J = 12.3, 4.0 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 12.2, 4.8 Hz, 2H), 4.27 (dd, J = 11.4, 8.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.69 – 3.32 (m, 7H), 2.81 (s, 3H), 2.36 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.57 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*):663.3[M+H]$^+$

【2042】 **Agilent 10-min LCMS 方法（用於實例 141 至 157）**：在 Agilent 1290 UHPLC 及與之偶合的使用 ESI 作為電離源之 Agilent MSD (6140) 質譜儀上進行實驗。LC 分離使用 Phenomenex XB-C18，1.7 μm，50 × 2.1 mm 管柱，流速為 0.4 ml/分鐘。MPA（移動相 A）為包含 0.1% FA 的水，MPB（移動相 B）為包含 0.1% FA 的乙腈。平衡 1.5 分鐘後，梯度以 2% MPB 開始，並以於 7 分鐘內增加至 98% MPB 而結束，於 98% MPB 下保持 1.5 分鐘。LC 管柱溫度為 40°C。在 220 nm 及 254 nm 下採集 UV 吸光度，並將質譜全掃描施加至所有實驗。

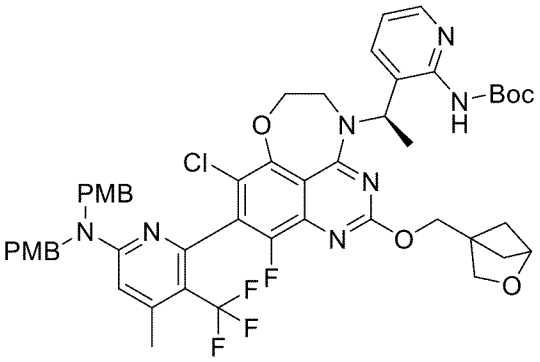
【2043】 **實例 141**：6-((*R*)-2-((2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)甲氧基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【2044】 合成路線

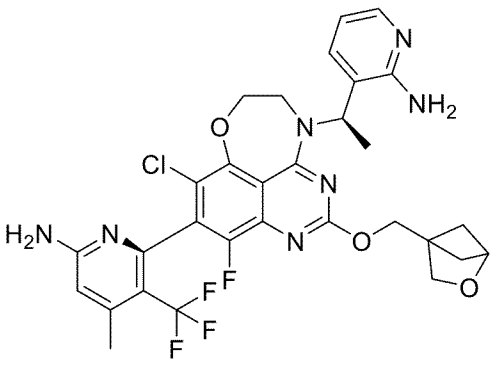


【2045】 步驟 1：(3-((1*R*)-1-(2-((2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)甲氧基)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【2046】 將 (2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)甲醇 (42 mg, 0.37mmol) 與 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)亞胺基甲酸二-三級-丁酯 (125 mg, 0.124 mmol) 反應，以得到棕褐色油狀粗製標題化合物 (152 mg)，將其用於下一步驟。LC-MS：(ESI, *m/z*): 987.0 $[M+H]^+$

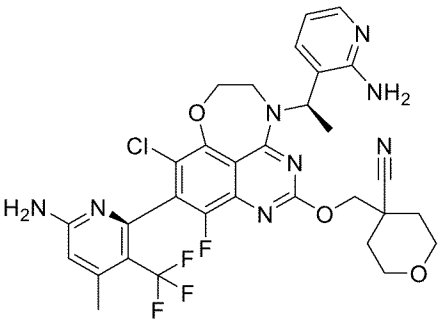
【2047】 步驟 2：6-((*R*)-2-((2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)甲氧基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



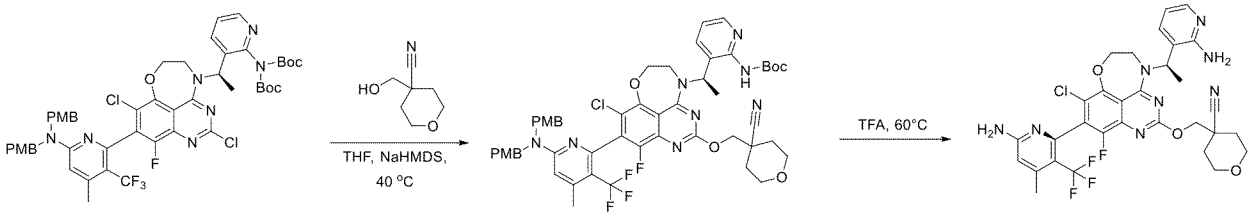
【2048】將 (3-((1*R*)-1-(2-((2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)甲氧基)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (100.0 mg, 0.101 mmol) 於三氟乙酸 (2 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 3 小時。完成後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH > 7，用乙酸乙酯萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由 Agilent 1290 Infinity II 自動製備型 LC/MS 純化產物，其中使用以下條件：管柱：XSelect CSH Prep C18，50 × 30 mm，5 μm；樣品溶劑：DMSO；移動相 A：水（0.1% 氫氧化銨水溶液），移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：10 分鐘內 20% B 至 60% B；波長：240 nm；管柱溫度：25°C；Agilent 10-min LCMS 方法滯留時間（分鐘）：3.61（不希望的阻轉異構物 4.08），以得到 6-((*R*)-2-((2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)甲氧基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（22.7mg，0.035 mmol，產率 34.7%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 646.2 $[M+H]^+$。

【2049】**實例 141**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6, *ppm*) δ 7.97 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.68 – 6.62 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.25 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.43 (dd, J = 11.9, 5.8 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 11.9, 6.6 Hz, 1H), 3.69 – 3.61 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.42 – 3.34 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.87 – 1.79 (m, 2H), 1.56 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.52 – 1.46 (m, 2H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 646.2 $[M+H]^+$

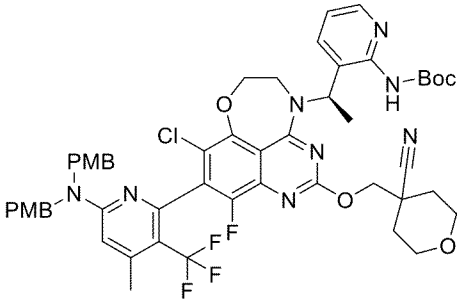
【2050】**實例 142**：4-((((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)四氫-2*H*-哌喃-4-甲腈



【2051】 合成路線

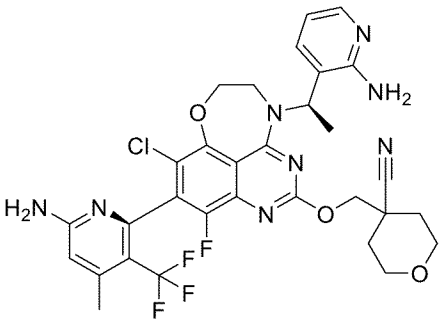


【2052】 步驟 1：(3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-((4-氰基四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【2053】 將 4-(羥甲基)四氫-2*H*-哌喃-4-甲腈 (52 mg, 0.5 mmol) 與 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)亞胺基甲酸二-三級-丁酯 (125 mg, 0.124 mmol) 反應，以得到棕褐色油狀粗製標題化合物（630.7 mg，0.57 mmol，產率 52.3%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1014.9 $[M+H]^+$

【2054】 步驟 2：4-((((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)四氫-2*H*-哌喃-4-甲腈

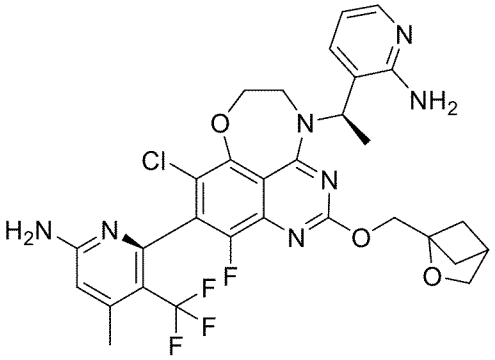


【2055】將 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-((4-氰基四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (100.0 mg, 0.099 mmol) 於三氟乙酸 (2mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 5 小時。完成後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH > 7，用乙酸乙酯萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由 Interchim PuriFlash 4250 HPLC 純化產物，其中使用以下條件：管柱：XSelect CSH Prep C18，50 × 30 mm，5 μm；樣品溶劑：DMSO；移動相 A：水（0.1% 氫氧化銨水溶液），移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：10 分鐘內 20% B 至 60% B；波長：240 nm；管柱溫度：25°C；Agilent 10-min LCMS 方法滯留時間（分鐘）：3.69（不希望的阻轉異構物 4.14），以得到 4-((((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)四氫-2*H*-哌喃-4-甲腈（24.47 mg，0.036 mmol，產率 36.8%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 673.2 $[M+H]^+$

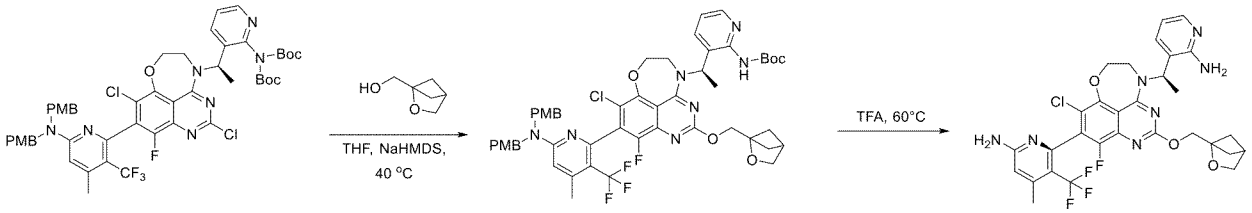
【2056】**實例 142**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.66 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.22 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.52 – 4.40 (m, 3H), 4.32 – 4.25 (m, 1H), 3.93 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.71 – 3.63 (m, 1H), 3.58 – 3.49 (m, 2H), 3.46 – 3.38 (m, 1H),

2.36 (s, 3H), 2.03 – 1.92 (m, 2H), 1.82 – 1.72 (m, 2H), 1.58 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, m/z): 673.2 $[M+H]^+$

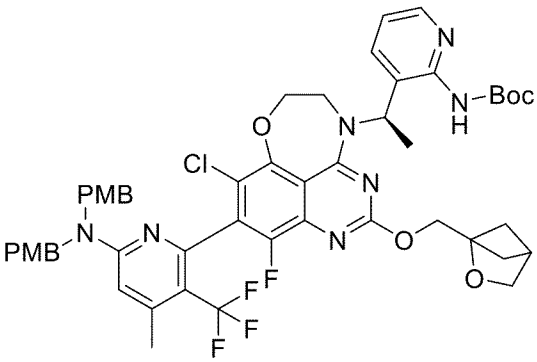
【2057】 **實例 143**：6-((*R*)-2-((2-氧雜雙環[2.1.1]己-1-基)甲氧基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【2058】 合成路線



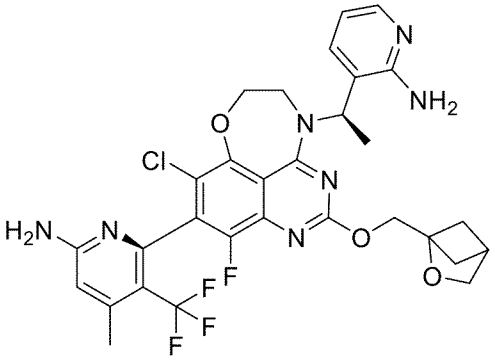
【2059】 步驟 1：(3-((1*R*)-1-(2-((2-氧雜雙環[2.1.1]己-1-基)甲氧基)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【2060】 將 (2-氧雜雙環[2.1.1]己-1-基)甲醇 (51 mg, 0.44 mmol) 與 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-

5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)亞胺基甲酸二-三級-丁酯 (150 mg, 0.149 mmol) 反應，以得到棕褐色油狀粗製標題化合物 (129 mg)，將其用於下一步驟。LC-MS：(ESI, *m/z*): 986.9 $[M+H]^+$

【2061】 步驟 2：6-((*R*)-2-((2-氧雜雙環[2.1.1]己-1-基)甲氧基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

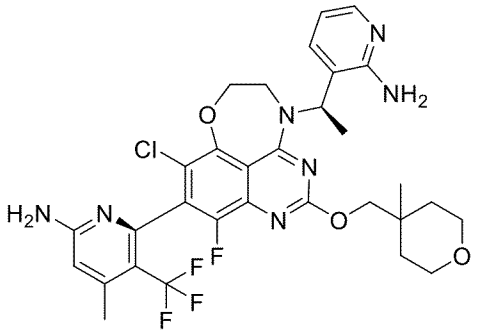


【2062】 將 (3-((1*R*)-1-(2-((2-氧雜雙環[2.1.1]己-1-基)甲氧基)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (100.0 mg, 0.101 mmol) 於三氟乙酸 (2 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 5 小時。完成後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH > 7，用乙酸乙酯萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由 Interchim PuriFlash 4250 HPLC 純化產物，其中使用以下條件：管柱：Triart C18，50 × 30 mm，5 μm；樣品溶劑：DMSO；移動相 A：水（0.1% 氫氧化銨水溶液），移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：10 分鐘內 20% B 至 60% B；波長：240 nm；管柱溫度：25°C；Agilent 10-min LCMS 方法滯留時間（分鐘）：3.68（不希望的阻轉異構物 4.17），以得到 6-((*R*)-2-((2-氧雜雙環[2.1.1]己-1-基)甲氧基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟

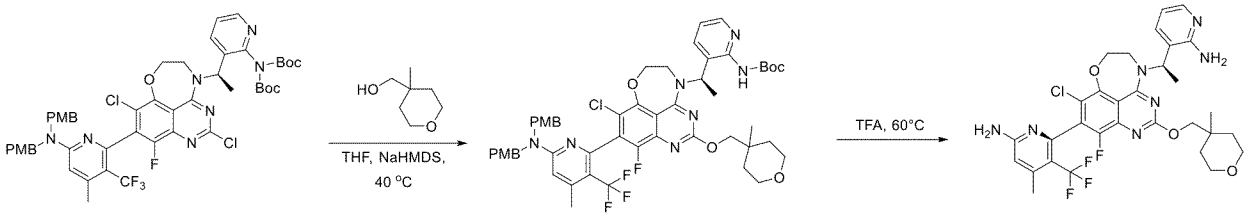
甲基)吡啶-2-胺（21.38 mg，0.0331 mmol，產率 32.65%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 646.1 $[M+H]^+$

【2063】 **實例 143**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (dd, J = 5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.69 (dd, J = 7.5, 5.0 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.26 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.59 (q, J = 12.0 Hz, 2H), 4.46 – 4.38 (m, 1H), 4.30 – 4.22 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.68 – 3.59 (m, 1H), 3.41 – 3.34 (m, 1H), 2.94 – 2.89 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.84 (p, J = 3.3 Hz, 2H), 1.57 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.50 – 1.40 (m, 2H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 646.1 $[M+H]^+$

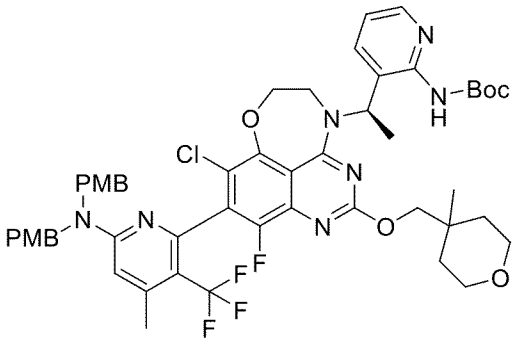
【2064】 **實例 144**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((4-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【2065】 合成路線

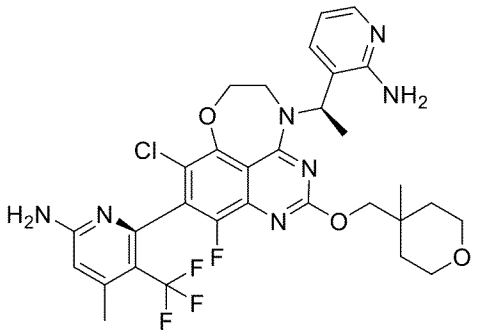


【2066】 步驟 1：(3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((4-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【2067】將 (4-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇 (49 mg, 0.37 mmol) 與 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)亞胺基甲酸二-三級-丁酯 (125 mg g, 0.124 mmol) 反應，以得到棕褐色油狀粗製標題化合物 (113 mg)，其直接用於下一步驟。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1002.0 $[M+H]^+$

【2068】步驟 2：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((4-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

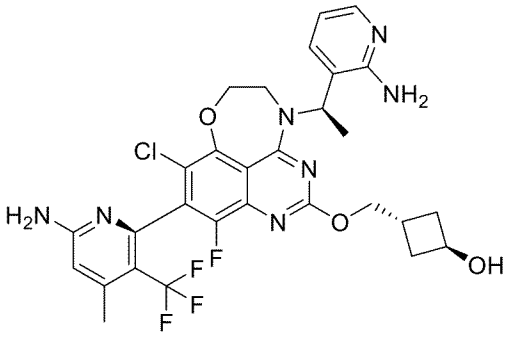


【2069】將 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((4-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (100.0 mg, 0.125 mmol) 於三氟乙酸 (2 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 5 小時。完成後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH > 7，用乙酸乙酯萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由 Agilent 1290 Infinity II 自動製備型 LC/MS 純化產物，其中使用以下條件：管柱：Triart C18，50 × 30 mm，

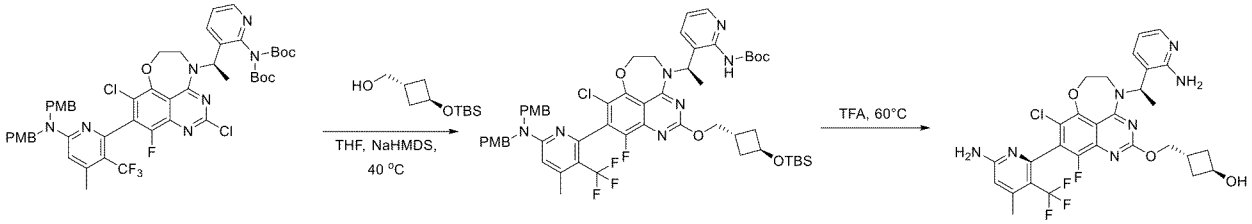
5 μm；樣品溶劑：DMSO；移動相 A：水（0.1% 氫氧化銨水溶液），移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：10 分鐘內 30% B 至 70% B；波長：254 nm；管柱溫度：25℃；Agilent 10-min LCMS 方法滯留時間（分鐘）：3.80（不希望的阻轉異構物 4.32），以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((4-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（30.65 mg，0.046 mmol，產率 37.1%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 662.2 $[M+H]^+$

【2070】 **實例 144**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.96 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.68 – 6.62 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.24 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.47 – 4.40 (m, 1H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 4.20 – 4.13 (m, 2H), 3.70 – 3.62 (m, 3H), 3.60 – 3.52 (m, 2H), 3.43 – 3.36 (m, 1H), 2.39 – 2.34 (m, 3H), 1.67 – 1.59 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.36 – 1.30 (m, 2H), 1.10 (s, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 662.2 $[M+H]^+$

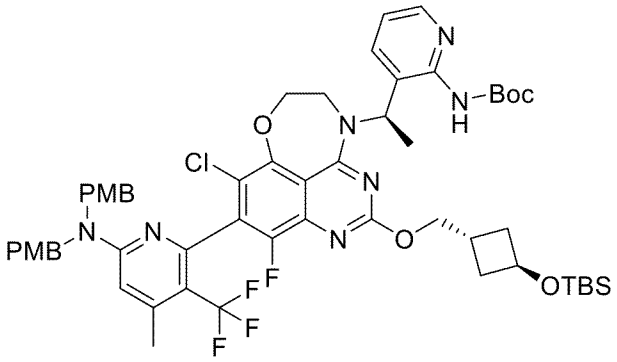
【2071】 **實例 145**：(1*R*,3*r*)-3-((((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)環丁-1-醇



【2072】 合成路線

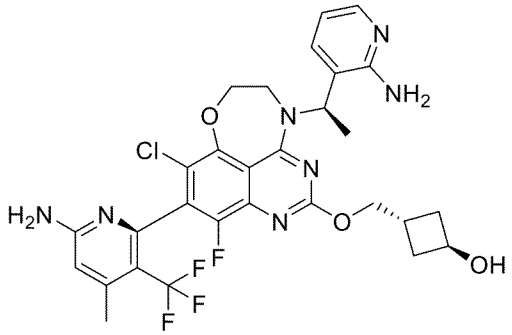


【2073】 步驟 1：(3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(((1*r*,3*R*)-3-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環丁基)甲氧基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【2074】 將 ((1r,3r)-3-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環丁基)甲醇 (81 mg, 0.37 mmol) 與 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)亞胺基甲酸二-三級-丁酯 (125 mg, 0.124 mmol) 反應，以得到棕褐色油狀粗製標題化合物 (119 mg)，其直接用於下一步驟。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1087.95 $[M+H]^+$

【2075】 步驟 2：(1*R*,3*r*)-3-((((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)環丁-1-醇

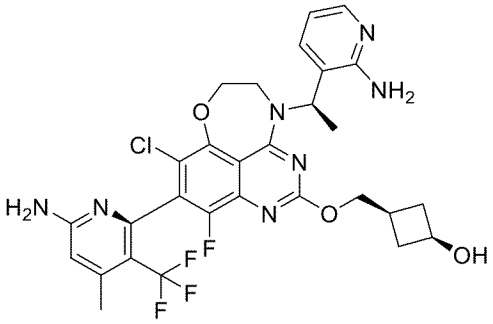


【2076】將 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(((1*r*,3*R*)-3-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環丁基)甲氧基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (100.0 mg, 0.092 mmol) 於三氟乙酸 (2 mL) 中之溶液於 55°C 下攪拌 5 小時。完成後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH > 7，用乙酸乙酯萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由 Interchim PuriFlash 4250 HPLC 純化產物，其中使用以下條件：管柱：Triart C18，50 × 30 mm，5 μm；樣品溶劑：DMSO；移動相 A：水（0.1% 氫氧化銨水溶液），移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：10 分鐘內 5% B 至 50% B；波長：260 nm；管柱溫度：25°C；Agilent 10-min LCMS 方法滯留時間（分鐘）：3.42（不希望的阻轉異構物 3.88），以得到 (1*R*,3*r*)-3-((((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)環丁-1-醇(14.33 mg，0.023 mmol，產率 24.6%)。LC-MS：(ESI, *m/z*):634.2[M+H]$^+$

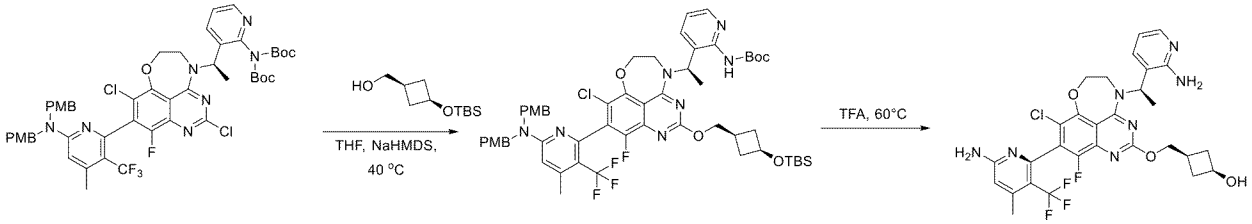
【2077】**實例 145**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (dd, J = 5.1, 1.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.71 (dd, J = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.26 – 6.18 (m, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.00 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.47 – 4.40 (m, 1H), 4.36 – 4.22 (m, 4H), 3.67 (dd, J = 15.4, 6.3 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 14.2, 6.7 Hz, 1H),

2.39 – 2.33 (m, 3H), 2.18 – 1.89 (m, 5H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*):634.2[M+H]$^+$

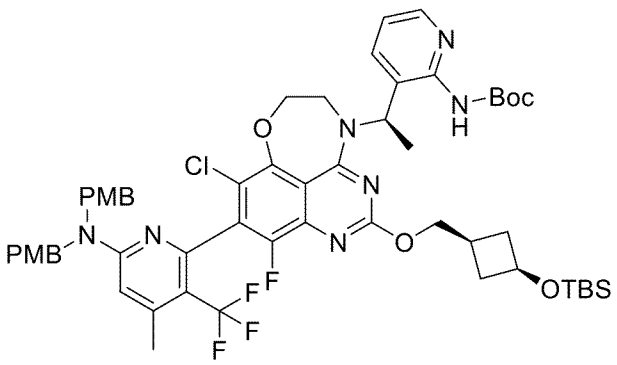
【2078】 **實例 146**：(1*S*,3*s*)-3-((((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)環丁-1-醇



【2079】 合成路線

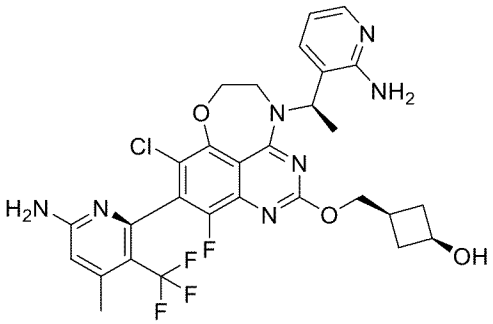


【2080】 步驟 1：(3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(((1*s*,3*S*)-3-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環丁基)甲氧基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【2081】將 ((1s,3s)-3-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環丁基)甲醇 (81 mg, 0.374 mmol) 與 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呯基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)亞胺基甲酸二-三級-丁酯 (125 mg, 0.124 mmol) 反應，以得到棕褐色油狀粗製標題化合物 (116 mg)，其直接用於下一步驟。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1087.95 $[M+H]^+$

【2082】步驟 2：(1*S*,3*s*)-3-((((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呯基[5,6,7-*de*]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)環丁-1-醇

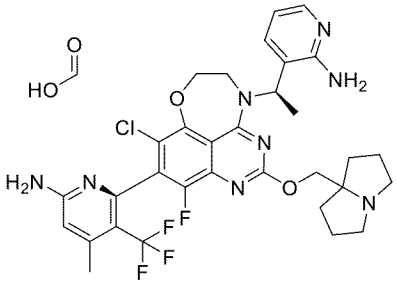


【2083】將 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(((1*s*,3*S*)-3-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)環丁基)甲氧基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呯基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (100.0 mg, 0.092 mmol) 於三氟乙酸 (2 mL) 中之溶液於 55°C 下攪拌 5 小時。完成後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH > 7，用乙酸乙酯萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由 Interchim PuriFlash 4250 HPLC 純化產物，其中使用以下條件：管柱：XSelect CSH Prep C18，50 × 30 mm，5 μm；樣品溶劑：DMSO；移動相 A：水（0.1% 氫氧化銨水溶液），移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：10 分鐘內 20% B 至 60% B；波長：240 nm；管柱溫度：25°C；Agilent 10-min LCMS 方法滯留時間（分鐘）：3.42

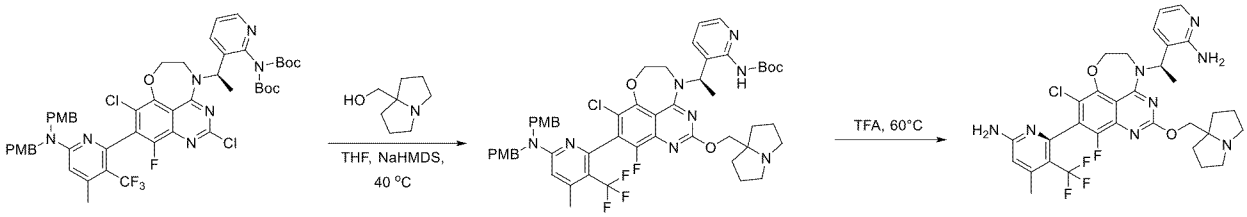
（不希望的阻轉異構物 3.90），以得到 (1*S*,3*s*)-3-((((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)環丁-1-醇（13.25 mg，0.021 mmol，產率 18.2%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 634.1 $[M+H]^+$

【2084】 **實例 146**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6,*ppm*) δ 7.98 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.76 – 6.69 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.27 – 5.99 (m, 3H), 5.02 (s, 1H), 4.47 – 4.39 (m, 1H), 4.29 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.02 – 3.93 (m, 1H), 3.73 – 3.62 (m, 1H), 3.44 – 3.38 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.34 – 2.27 (m, 2H), 2.19 – 2.04 (m, 2H), 1.70 – 1.60 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 634.1 $[M+H]^+$

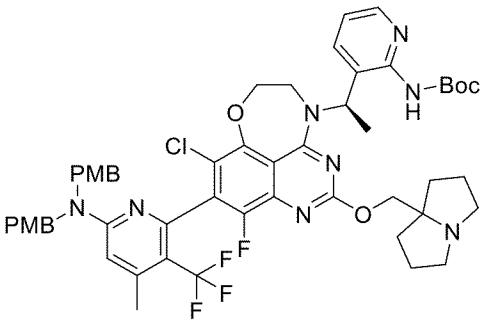
【2085】 **實例 147**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【2086】 合成路線

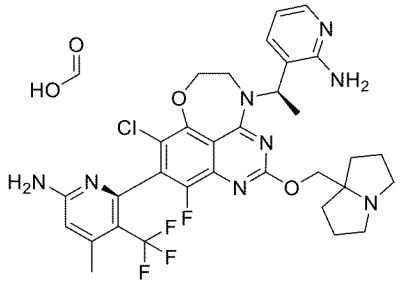


【2087】 步驟 1：(3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【2088】將 (四氫-1H-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇 (63 mg, 0.45 mmol) 與 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)亞胺基甲酸二-三級-丁酯 (150 mg, 0.149 mmol) 反應，以得到棕褐色油狀粗製標題化合物 (121 mg)，將其用於下一步驟。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1012.95 $[M+H]^+$

【2089】步驟 2：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

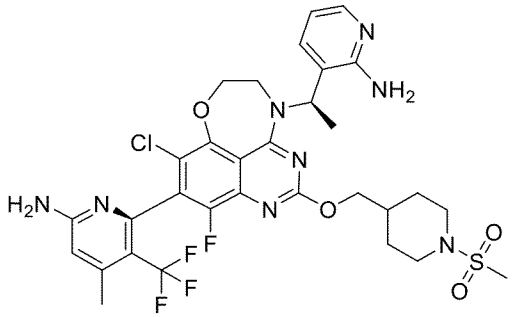


【2090】將 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (100.0 mg, 0.099 mmol) 於三氟乙酸 (2 mL) 中之溶液於 55°C 下攪拌 5 小時。完成後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH > 7，用乙酸乙酯萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由 Interchim PuriFlash 4250 HPLC 純化產物，其中使用以下條件：管柱：XSelect CSH Prep C18，50 × 30 mm，

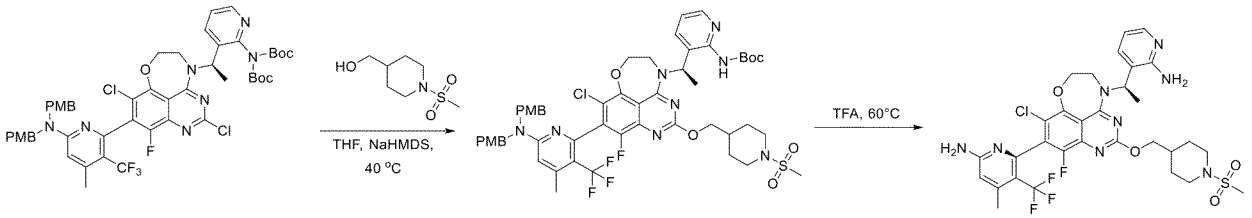
5 μm；樣品溶劑：DMSO；移動相 A：水（0.1% 甲酸水溶液），移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：10 分鐘內 5% B 至 50% B；波長：240 nm；管柱溫度：25℃；Agilent 10-min LCMS 方法滯留時間（分鐘）：2.89（不希望的阻轉異構物 3.30），以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（24.84 mg，0.037 mmol，產率 37.4%），其為甲酸鹽。LC-MS：(ESI, *m/z*):673.2[M+H]$^+$

【2091】 **實例 147**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$, *ppm*) δ 8.18 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.67 (dd, *J* = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.26 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.43 (dd, *J* = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 10.5, 7.2 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.68 – 3.61 (m, 1H), 3.42 – 3.32 (m, 2H), 3.09 – 3.02 (m, 2H), 2.73 – 2.64 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.02 – 1.92 (m, 2H), 1.91 – 1.75 (m, 4H), 1.70 – 1.61 (m, 2H), 1.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。 LC-MS：(ESI, *m/z*):673.2[M+H]$^+$

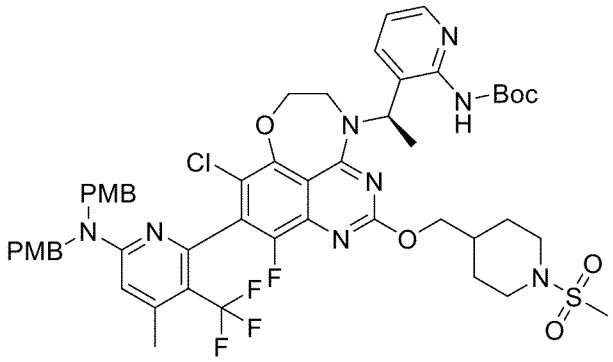
【2092】 **實例 148**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((1-(甲磺醯基)哌啶-4-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【2093】 合成路線

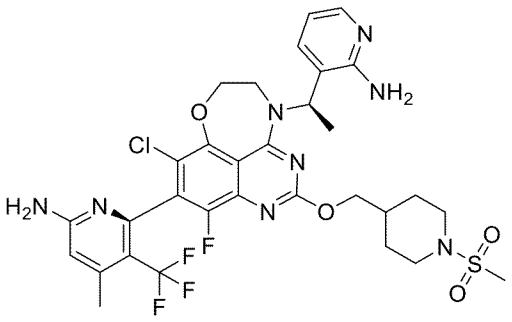


【2094】 步驟 1：(3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((1-(甲磺醯基)哌啶-4-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【2095】 將 (1-(甲磺醯基)哌啶-4-基)甲醇 (72 mg, 0.37 mmol) 與 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)亞胺基甲酸二-三級-丁酯 (125 mg g, 0.124 mmol) 反應，以得到棕褐色油狀粗製標題化合物 (119 mg)，將其用於下一步驟。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1064.90 $[M+H]^+$

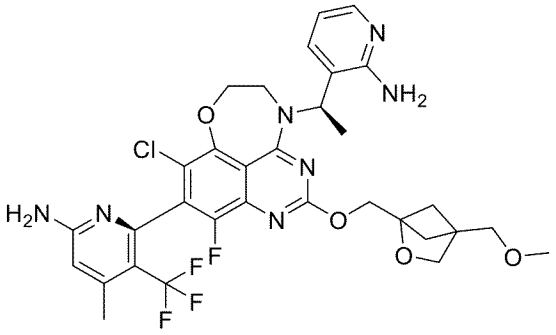
【2096】 步驟 2：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((1-(甲磺醯基)哌啶-4-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



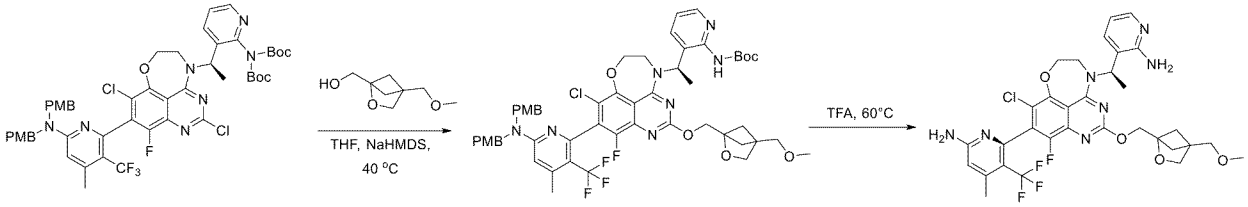
【2097】將 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((1-(甲磺醯基)哌啶-4-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (100.0 mg, 0.094 mmol) 於三氟乙酸 (2 mL) 中之溶液於 55°C 下攪拌 5 小時。完成後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH > 7，用乙酸乙酯萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由 Interchim PuriFlash 4250 HPLC 純化產物，其中使用以下條件：管柱：Triart C18，50 × 30 mm，5 μm；樣品溶劑：DMSO；移動相 A：水（0.1% 甲酸水溶液），移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：10 分鐘內 20% B 至 60% B；波長：240 nm；管柱溫度：25°C；Agilent 10-min LCMS 方法滯留時間（分鐘）：3.72（不希望的阻轉異構物 4.18），以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((1-(甲磺醯基)哌啶-4-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（33.98 mg，0.047 mmol，產率 49.9%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 725.2 $[M+H]^+$

【2098】**實例 148**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.74 – 6.69 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.22 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.48 – 4.40 (m, 1H), 4.34 – 4.26 (m, 1H), 4.25 – 4.19 (m, 2H), 3.72 – 3.65 (m, 1H), 3.63 – 3.56 (m, 2H), 3.46 – 3.39 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.75 – 2.69 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.95 – 1.83 (m, 3H), 1.57 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.41 – 1.29 (m, 2H)。 LC-MS：(ESI, *m/z*): 725.2 $[M+H]^+$

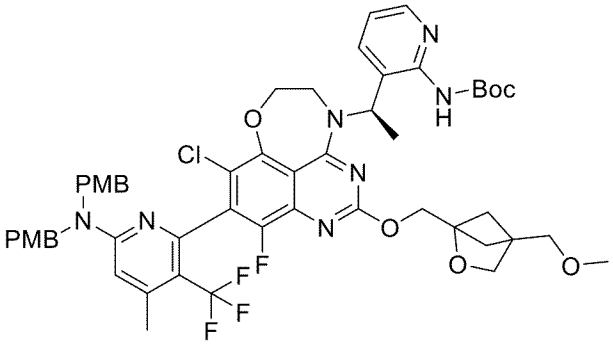
【2099】**實例 149**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((4-(甲氧基甲基)-2-氧雜雙環[2.1.1]己-1-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【2100】合成路線

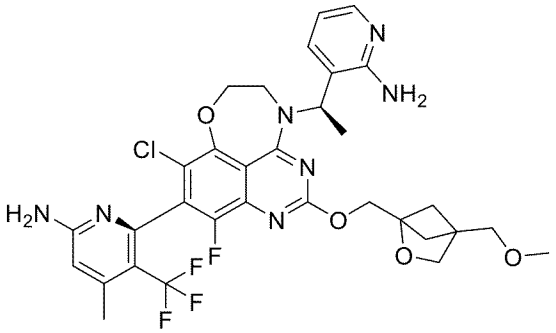


【2101】步驟 1：(3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((4-(甲氧基甲基)-2-氧雜雙環[2.1.1]己-1-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【2102】將 (4-(甲氧基甲基)-2-氧雜雙環[2.1.1]己-1-基)甲醇 (60 mg, 0.38 mmol) 與 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)亞胺基甲酸二-三級-丁酯 (125 mg, 0.124 mmol) 反應，以得到棕褐色油狀粗製標題化合物 (107 mg)，將其用於下一步驟。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1029.85 $[M+H]^+$

【2103】 步驟 2：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((4-(甲氧基甲基)-2-氧雜雙環[2.1.1]己-1-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

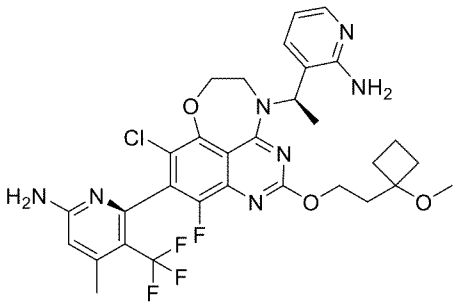


【2104】 將 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((4-(甲氧基甲基)-2-氧雜雙環[2.1.1]己-1-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (100.0 mg, 0.097 mmol) 於三氟乙酸 (2 mL) 中之溶液於 55°C 下攪拌 5 小時。完成後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH > 7，用乙酸乙酯萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由 Interchim PuriFlash 4250 HPLC 純化產物，其中使用以下條件：管柱：XSelect CSH Prep C18，50 × 30 mm，5 μm；樣品溶劑：DMSO；移動相 A：水（0.1% 甲酸水溶液），移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：10 分鐘內 5% B 至 50% B；波長：210 nm；管柱溫度：25°C；Agilent 10-min LCMS 方法滯留時間（分鐘）：3.72（不希望的阻轉異構物 4.19），以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((4-(甲氧基甲基)-2-氧雜雙環[2.1.1]己-1-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（23.77 mg，0.034 mmol，產率 35.5%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 690.2 $[M+H]^+$

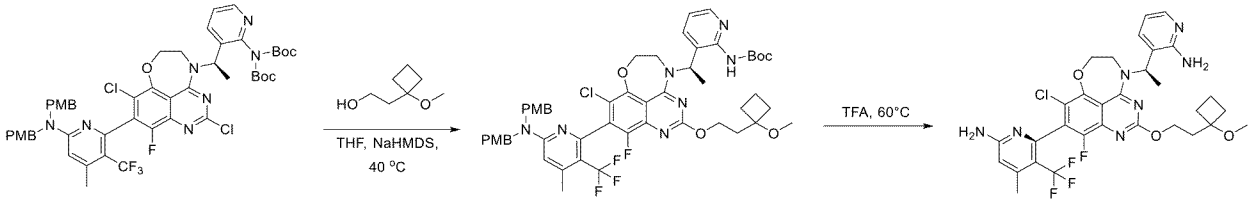
【2105】 **實例 149**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.99 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.85 – 6.73 (m, 3H), 6.59 – 6.39 (m, 2H), 6.23 (q, J =

6.8 Hz, 1H), 4.57 (q, *J* = 12.0 Hz, 2H), 4.49 – 4.41 (m, 1H), 4.36 – 4.29 (m, 1H), 3.74 – 3.65 (m, 1H), 3.63 – 3.58 (m, 4H), 3.44 (dd, *J* = 15.3, 5.8 Hz, 1H), 3.28 – 3.25 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.79 – 1.74 (m, 2H), 1.61 – 1.48 (m, 5H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 690.2 $[M+H]^+$

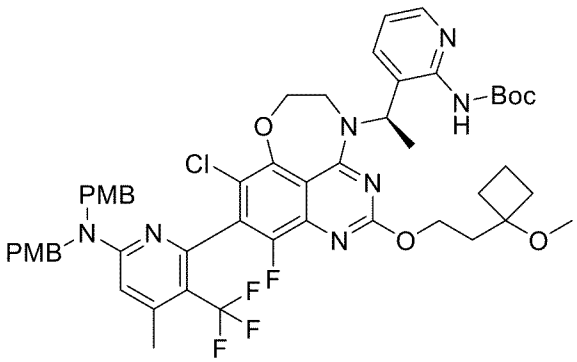
【2106】 **實例 150**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-(1-甲氧基環丁基)乙氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【2107】 合成路線

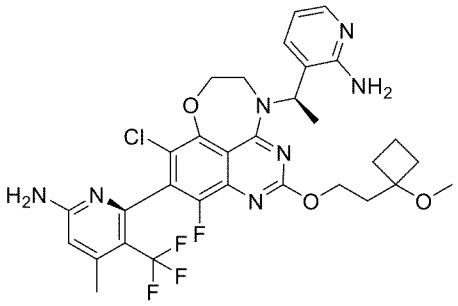


【2108】 步驟 1：(3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(2-(1-甲氧基環丁基)乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【2109】將 2-(1-甲氧基環丁基)乙-1-醇 (49 mg, 0.38 mmol) 與 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)亞胺基甲酸二-三級-丁酯 (125 mg, 0.124 mmol) 反應，以得到棕褐色油狀粗製標題化合物 (115 mg)，將其用於下一步驟。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1001.95 $[M+H]^+$

【2110】步驟 2：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-(1-甲氧基環丁基)乙氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



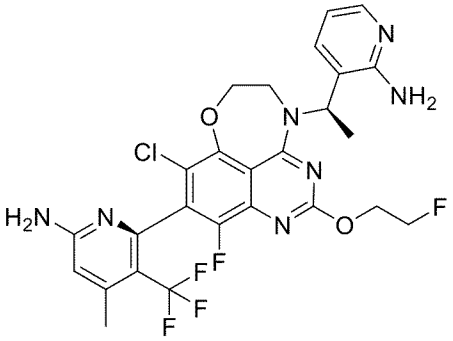
【2111】將 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(2-(1-甲氧基環丁基)乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (100.0 mg, 0.10 mmol) 於三氟乙酸 (2 mL) 中之溶液於 55°C 下攪拌 5 小時。完成後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH > 7，用乙酸乙酯萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由 Agilent 1290 Infinity II 自動製備型 LC/MS 純化產物，其中使用以下條件：管柱：XSelect CSH Prep C18，50 × 30 mm，5 μm；樣品溶劑：DMSO；移動相 A：水（0.1% 氫氧化銨水溶液），移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：10 分鐘內 30% B 至 70% B；波長：240 nm；管柱溫度：25°C；Agilent 10-min LCMS 方法滯留時間（分鐘）：4.03（不希望的阻轉異構物 4.56），以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-(1-甲氧基環丁基)乙氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-

(三氟甲基)吡啶-2-胺（21.0 mg，0.032 mmol，產率31.8%）。 LC-MS：(ESI, *m/z*): 662.2 $[M+H]^+$

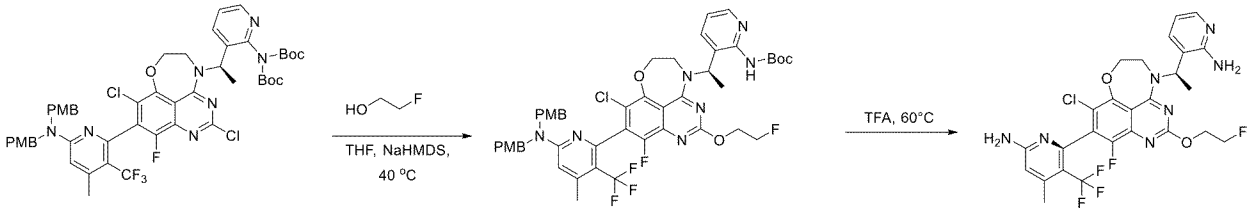
【2112】 **實例150**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.97 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.69 – 6.64 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.26 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.46 – 4.32 (m, 3H), 4.28 – 4.21 (m, 1H), 3.66 – 3.58 (m, 1H), 3.39 – 3.32 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.21 – 2.11 (m, 2H), 2.10 – 2.00 (m, 2H), 2.00 – 1.89 (m, 2H), 1.72 – 1.50 (m, 5H)。

【2113】 LC-MS：(ESI, *m/z*): 662.2 $[M+H]^+$

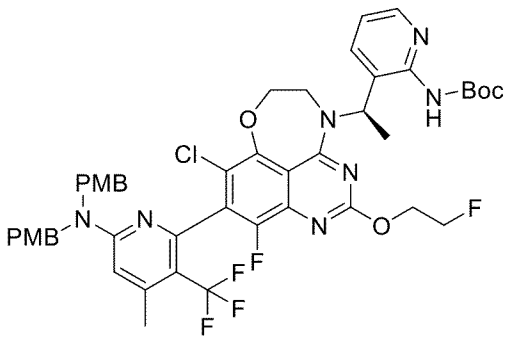
【2114】 **實例151**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-氟乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【2115】 合成路線

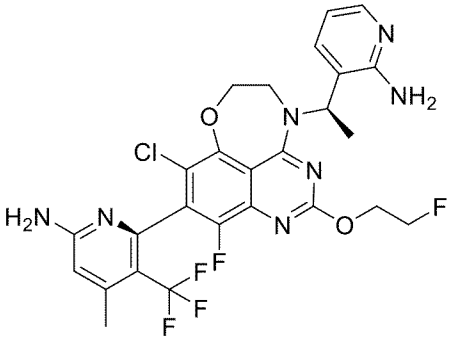


【2116】 步驟1：(3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(2-氟乙氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【2117】將 2-氟乙-1-醇 (24 mg, 0.37 mmol) 與 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)亞胺基甲酸二-三級-丁酯 (125 mg, 0.124 mmol) 反應，以得到棕褐色油狀粗製標題化合物 (105.0 mg)，將其用於下一步驟。LC-MS：(ESI, *m/z*): 936.00 $[M+H]^+$

【2118】步驟 2：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-(1-甲氧基環丁基)乙氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

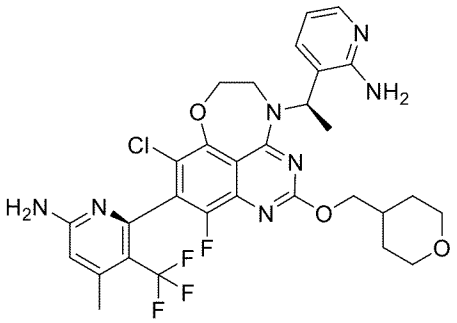


【2119】將 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(2-氟乙氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (100.0 mg, 0.101 mmol) 於三氟乙酸 (2 mL) 中之溶液於 55°C 下攪拌 5 小時。完成後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH > 7，用乙酸乙酯萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由 Interchim PuriFlash 4250 HPLC 純化產物，其中使用以下條件：管柱：XSelect CSH Prep C18，50 × 30 mm，5 μm；樣品溶劑：DMSO；

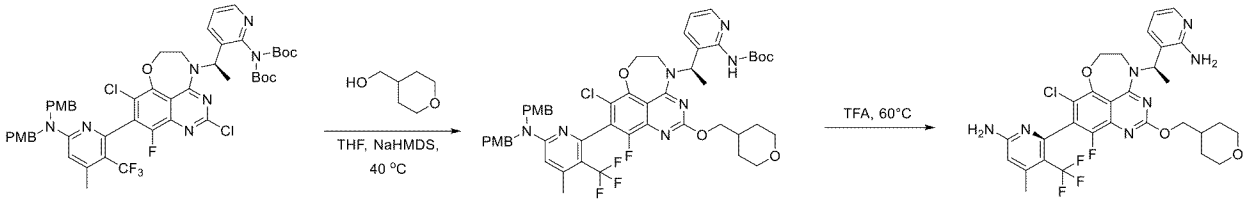
移動相 A：水（0.1% 甲酸水溶液），移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：10 分鐘內 5% B 至 50% B；波長：240 nm；管柱溫度：25℃；Agilent 10-min LCMS 方法滯留時間（分鐘）：3.57（不希望的阻轉異構物 4.05），以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(2-(1-甲氧基環丁基)乙氧基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（27.23 mg，0.043 mmol，產率 42.8%）。 LC-MS：(ESI, *m/z*): 596.1 $[M+H]^+$

【2120】 **實例 151**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,*ppm*) δ 7.97 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.67 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.24 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.85 – 4.69 (m, 2H), 4.67 – 4.54 (m, 2H), 4.45 – 4.39 (m, 1H), 4.30 – 4.22 (m, 1H), 3.68 – 3.59 (m, 1H), 3.41 – 3.34 (m, 1H), 2.38 – 2.34 (m, 3H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 596.1 $[M+H]^+$

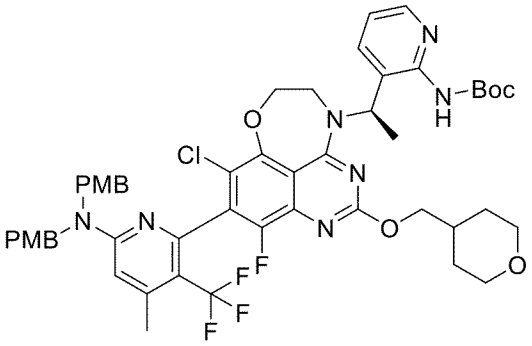
【2121】 **實例 152**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【2122】 合成路線

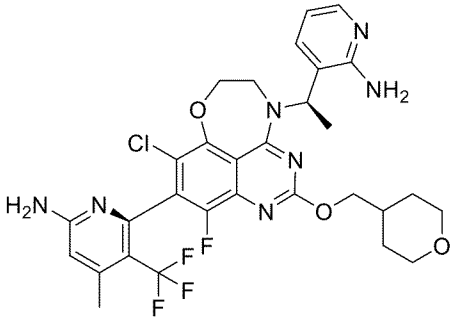


【2123】 步驟 1：(3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【2124】 將 (四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲醇 (44 mg, 0.38 mmol) 與 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)亞胺基甲酸二-三級-丁酯 (125 mg, 0.124 mmol) 反應，以得到棕褐色油狀粗製標題化合物 (109 mg)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 987.9 $[M+H]^+$

【2125】 步驟 2：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

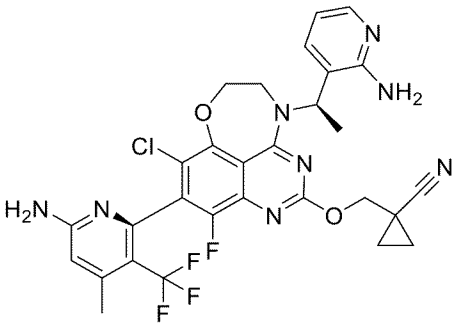


【2126】 將 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (100.0 mg, 0.10 mmol) 於三氟乙酸 (2 mL) 中之溶液於 55°C 下攪拌 5 小時。完成後，將反應混合物用飽

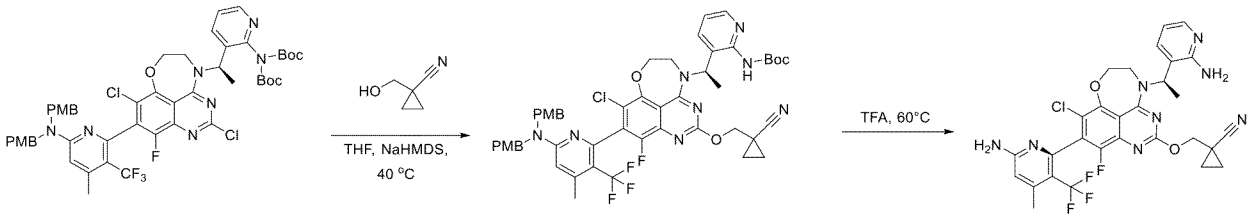
和碳酸氫鈉溶液調節至 pH > 7，用乙酸乙酯萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由 Interchim PuriFlash 4250 HPLC 純化產物，其中使用以下條件：管柱：Triart C18，50 × 30 mm，5 μm；樣品溶劑：DMSO；移動相 A：水（0.1% 氫氧化銨水溶液），移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：10 分鐘內 30% B 至 70% B；波長：240 nm；管柱溫度：25°C；Agilent 10-min LCMS 方法滯留時間（分鐘）：3.66（不希望的阻轉異構物 4.15），以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（28.33 mg，0.044 mmol，產率 43.2%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 648.1 $[M+H]^+$

【2127】 **實例 152**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,*ppm*) δ 7.96 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.66 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.24 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.46 – 4.39 (m, 1H), 4.30 – 4.17 (m, 3H), 3.91 – 3.83 (m, 2H), 3.69 – 3.60 (m, 1H), 3.42 – 3.32 (m, 3H), 2.38 – 2.34 (m, 3H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.71 – 1.63 (m, 2H), 1.56 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.33 (qd, J = 12.3, 4.6 Hz, 2H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 648.1 $[M+H]^+$

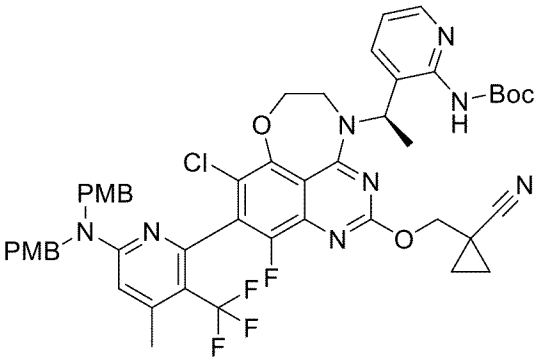
【2128】 **實例 153**：1-((((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲腈



【2129】 合成路線

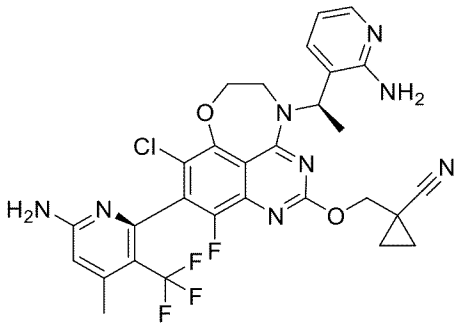


【2130】 步驟 1：(3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-((1-氰基環丙基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【2131】 將 1-(羥甲基)環丙烷-1-甲腈 (37 mg, 0.381 mmol) 與 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)亞胺基甲酸二-三級-丁酯 (125 mg, 0.124 mmol) 反應，以得到棕褐色油狀粗製標題化合物 (119 mg)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 968.9 $[M+H]^+$

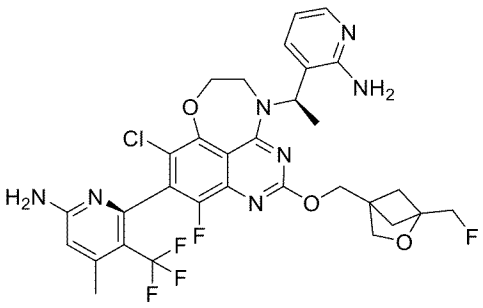
【2132】 步驟 2：1-((((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲腈



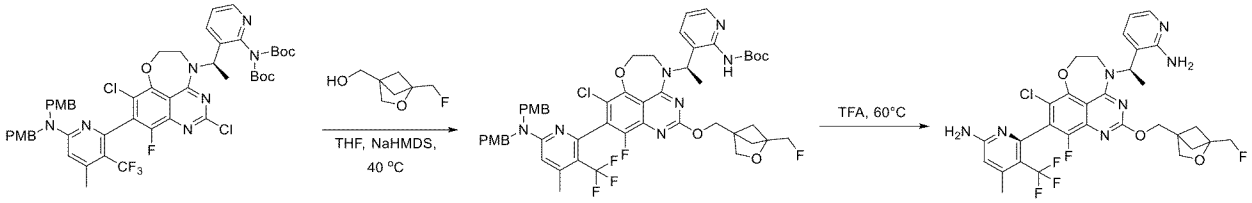
【2133】將 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-((1-氰基環丙基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (100.0 mg, 0.103 mmol) 於三氟乙酸 (2 mL) 中之溶液於 55°C 下攪拌 5 小時。完成後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH > 7，用乙酸乙酯萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由 Interchim PuriFlash 4250 HPLC 純化產物，其中使用以下條件：管柱：XSelect CSH Prep C18，50 × 30 mm，5 μm；樣品溶劑：DMSO；移動相 A：水（0.1% 氫氧化銨水溶液），移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：10 分鐘內 20% B 至 60% B；波長：240 nm；管柱溫度：25°C；Agilent 10-min LCMS 方法滯留時間（分鐘）：3.76（不希望的阻轉異構物 4.21），以得到 1-((((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-2-基)氧基)甲基)環丙烷-1-甲腈（26.8 mg，0.043 mmol，產率 41.3%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 629.1 $[M+H]^+$

【2134】**實例 153**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6, *ppm*) δ 7.97 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.67 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.50 – 6.45 (m, 1H), 6.23 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.47 – 4.32 (m, 3H), 4.26 (dd, J = 11.2, 7.3 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 15.5, 6.9 Hz, 1H), 3.44 – 3.34 (m, 1H), 2.36 (tt, J = 2.1, 1.2 Hz, 3H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.41 – 1.28 (m, 2H), 1.28 – 1.21 (m, 2H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 629.1 $[M+H]^+$

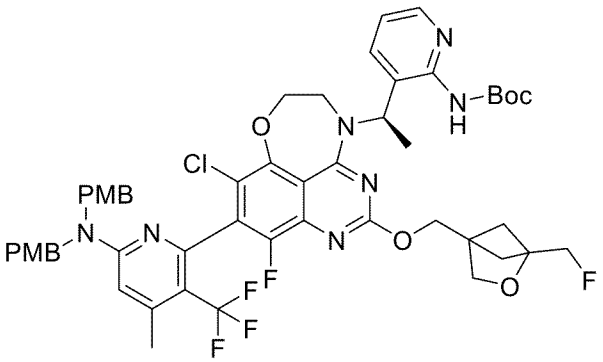
【2135】**實例 154**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((1-(氟甲基)-2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【2136】合成路線

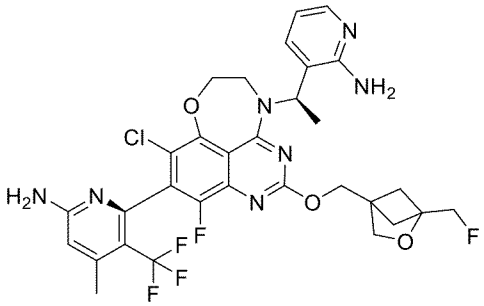


【2137】步驟 1：(3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((1-(氟甲基)-2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【2138】將 (1-(氟甲基)-2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)甲醇 (55 mg, 0.38 mmol) 與 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)亞胺基甲酸二-三級-丁酯 (125 mg, 0.124 mmol) 反應，以得到棕褐色油狀粗製標題化合物 (119 mg)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1017.95 $[M+H]^+$

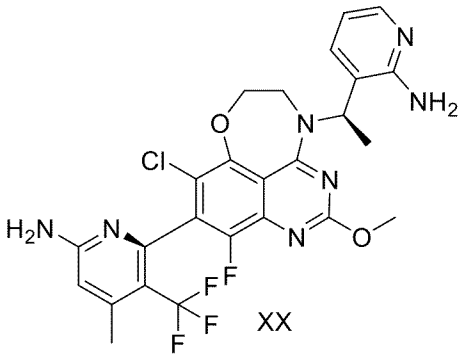
【2139】步驟 2：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((1-(氟甲基)-2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【2140】將 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((1-(氟甲基)-2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (100.0 mg, 0.098 mmol) 於三氟乙酸 (2 mL) 中之溶液於 55°C 下攪拌 5 小時。完成後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH > 7，用乙酸乙酯萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由 Agilent 1290 Infinity II 自動製備型 LC/MS 純化產物，其中使用以下條件：管柱：XSelect CSH Prep C18，50 × 30 mm，5 μm；樣品溶劑：DMSO；移動相 A：水（0.1% 氫氧化銨水溶液），移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：10 分鐘內 30% B 至 70% B；波長：240 nm；管柱溫度：25°C；Agilent 10-min LCMS 方法滯留時間（分鐘）：3.73（不希望的阻轉異構物 4.20），以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-((1-(氟甲基)-2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（55.9 mg，0.0824 mmol，產率 84.0%）。 LC-MS：(ESI, *m/z*): 678.1 $[M+H]^+$

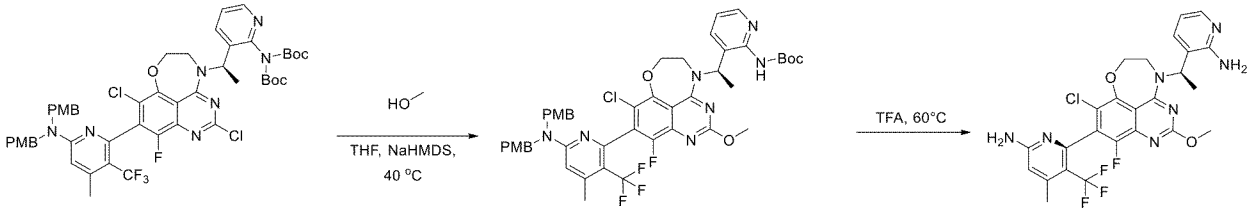
【2141】**實例 154**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.96 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.66 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.24 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.67 (s, 3H), 4.57 (s, 1H), 4.46 – 4.40 (m, 1H), 4.30 – 4.22 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.69 – 3.60 (m, 1H), 3.43 – 3.36 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.91 – 1.81 (m, 2H), 1.66 – 1.50 (m, 5H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 678.1 $[M+H]^+$

【2142】 **實例 155**：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-甲氧基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

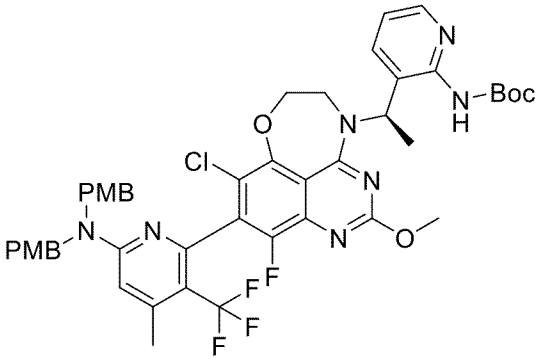


XX

【2143】 合成路線



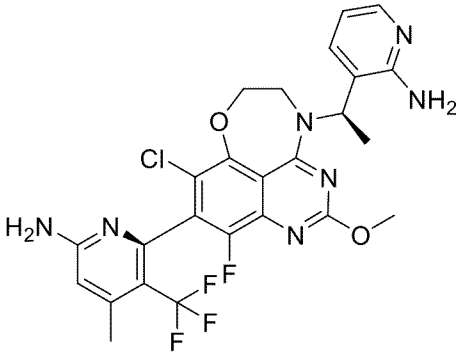
【2144】 步驟 1：(3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-甲氧基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【2145】 將甲醇 (12 mg, 0.37 mmol) 與 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)亞胺基甲酸二-三級-丁酯 (125 mg, 0.124

mmol) 反應，以得到棕褐色油狀粗製標題化合物 (108 mg)，將其用於下一步驟。LC-MS：(ESI, *m/z*): 903.95 $[M+H]^+$

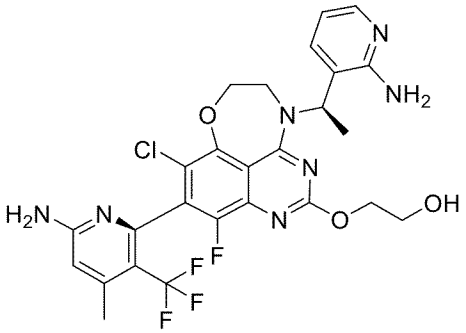
【2146】 步驟 2：6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-甲氧基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



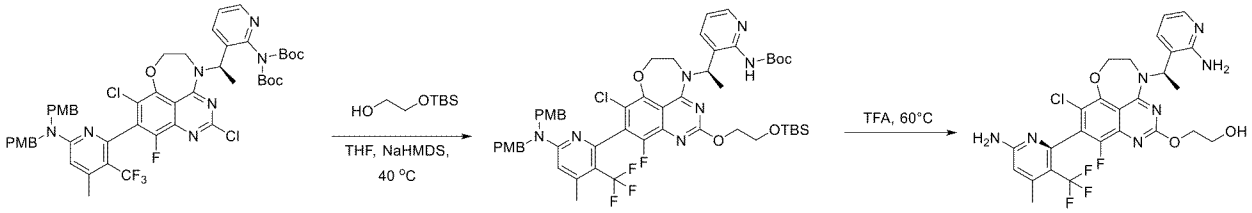
【2147】 將 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-甲氧基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (100 mg, 0.11 mmol) 於三氟乙酸 (2 mL) 中之溶液於 55°C 下攪拌 5 小時。完成後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH > 7，用乙酸乙酯萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由 Agilent 1290 Infinity II 自動製備型 LC/MS 純化產物，其中使用以下條件：管柱：XSelect CSH Prep C18，50 × 30 mm，5 μm；樣品溶劑：DMSO；移動相 A：水（0.1% 甲酸水溶液），移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：10 分鐘內 5% B 至 50% B；波長：240 nm；管柱溫度：25°C；Agilent 10-min LCMS 方法滯留時間（分鐘）：3.41（不希望的阻轉異構物 4.91），以得到 6-((*R*)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-甲氧基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（15.47 mg，0.027 mmol，產率 24.8%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 564.1 $[M+H]^+$

【2148】 **實例 155**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.96 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.66 (dd, J = 7.4, 4.9 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.27 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.43 (dd, J = 12.3, 6.4 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 12.1, 7.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.68 – 3.59 (m, 1H), 3.40 – 3.36 (m, 1H), 2.38 – 2.34 (m, 3H), 1.55 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 564.1 $[M+H]^+$

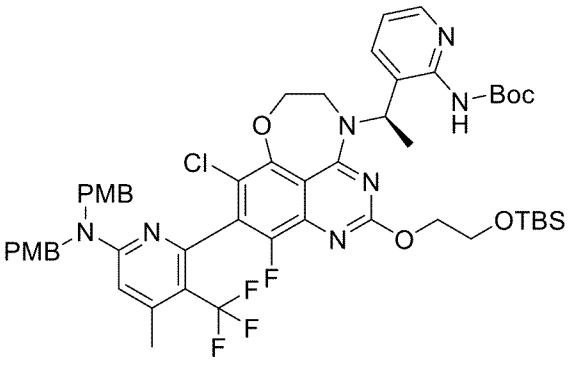
【2149】 **實例 156**：2-(((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-2-基)氧基)乙-1-醇



【2150】 合成路線

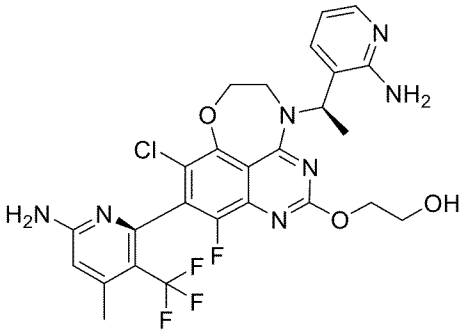


【2151】 步驟 1：(3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(2-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙氧基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【2152】 將 2-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙-1-醇 (65 mg, 0.36 mmol) 與 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)亞胺基甲酸二-三級-丁酯 (125 mg, 0.124 mmol) 反應，以得到棕褐色油狀粗製標題化合物 (129 mg)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1047.9 $[M+H]^+$

【2153】 步驟 2：2-(((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-2-基)氧基)乙-1-醇



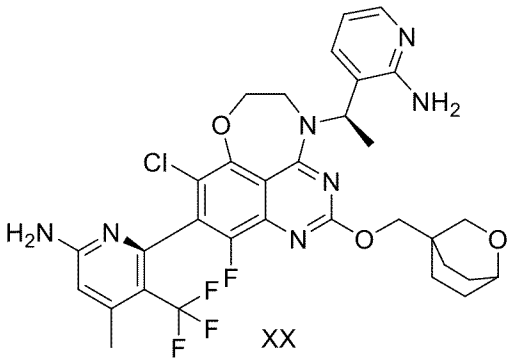
【2154】 將 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(2-((三級-丁基二甲基甲矽烷基)氧基)乙氧基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯

【2155】 (100.0 mg, 0.095 mmol) 於三氟乙酸 (2 mL) 中之溶液於 55°C 下攪拌 5 小時。完成後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH > 7，用乙酸乙酯萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由 Agilent 1290 Infinity II 自動製備型 LC/MS 純化產物，其中使用以下條件：管柱：Triart C18，50 × 30 mm，5 μm；樣品溶劑：DMSO；移動相 A：水（0.1% 甲酸水溶液），移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：10 分鐘內 5% B 至 50% B；波長：254 nm；管柱溫度：25°C；Agilent 10-min LCMS 方法滯留時間（分鐘）：3.24（不希望的阻轉異構物 4.66），以得到 2-(((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三

氟甲基)吡啶-2-基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-2-基)氧基)乙-1-醇(14.8 mg，0.025 mmol，產率26.1%)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 594.1 $[M+H]^+$

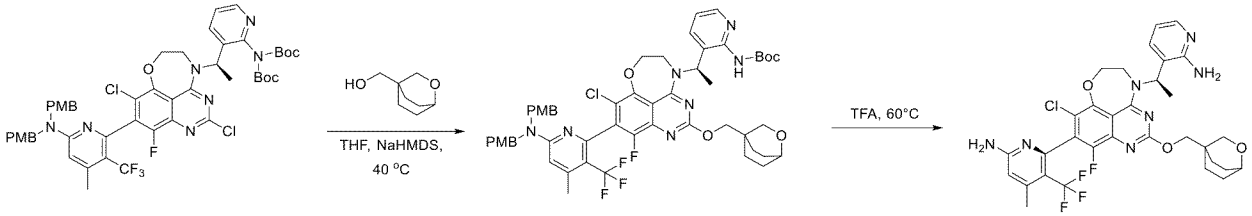
【2156】 **實例156**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.97 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.67 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.27 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.89 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.45 – 4.32 (m, 3H), 4.27 – 4.21 (m, 1H), 3.74 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.66 – 3.58 (m, 1H), 3.40 – 3.32 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 594.1 $[M+H]^+$

【2157】 **實例157**：6-((*R*)-2-((2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)甲氧基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

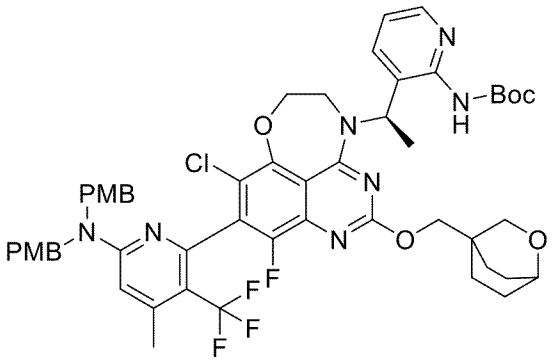


XX

【2158】 合成路線

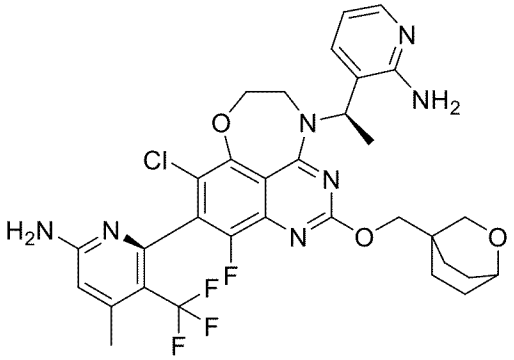


【2159】 步驟1：(3-((1*R*)-1-(2-((2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)甲氧基)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯



【2160】 將(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)甲醇 (63 mg, 0.443 mmol) 與 (3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)亞胺基甲酸二-三級-丁酯 (150 mg, 0.149 mmol) 反應，以得到棕褐色油狀粗製標題化合物 (131 mg)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1013.9 $[M+H]^+$

【2161】 步驟2：6-((*R*)-2-((2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)甲氧基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

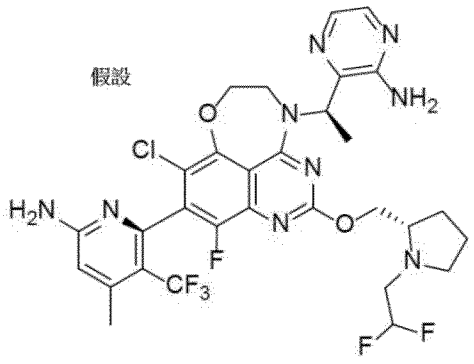


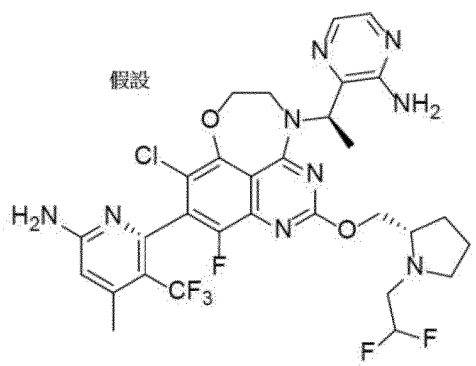
【2162】 將 (3-((1*R*)-1-(2-((2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)甲氧基)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啶-2-基)胺甲酸三級-丁酯 (100 mg, 0.099 mmol) 於三氟乙酸 (2 mL) 中之溶液於 55°C 下攪拌 5 小時。完成後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH > 7，用乙酸乙酯萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由 Interchim PuriFlash 4250 HPLC 純

化產物，其中使用以下條件：管柱：XSelect CSH Prep C18，50 × 30 mm，5 μm；樣品溶劑：DMSO；移動相 A：水（0.1% 氫氧化銨水溶液），移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：10 分鐘內 30% B 至 70% B；波長：240 nm；管柱溫度：25°C；Agilent 10-min LCMS 方法滯留時間（分鐘）：3.82（不希望的阻轉異構物 4.31），以得到 6-((*R*)-2-((2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)甲氧基)-4-((*R*)-1-(2-胺基吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（27.32 mg，0.041 mmol，產率 41.1%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 674.2 $[M+H]^+$

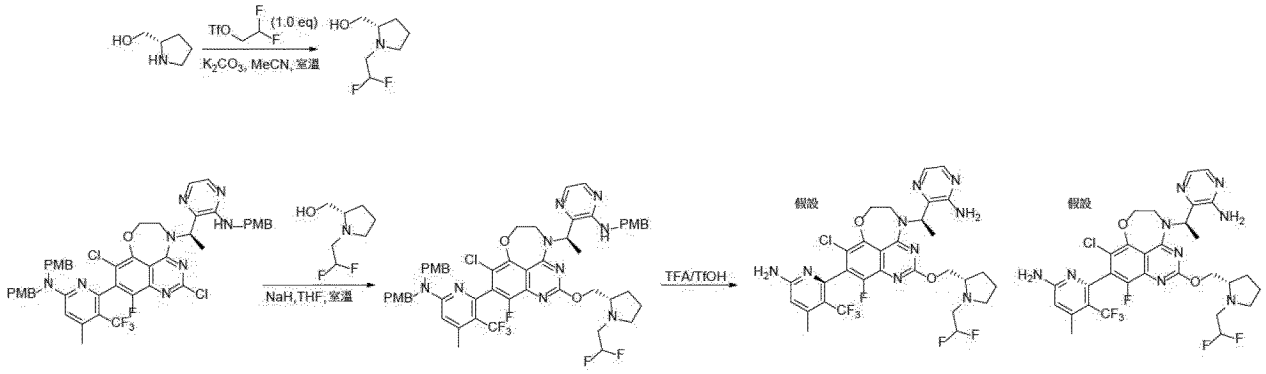
【2163】 **實例 157**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.96 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.65 (dd, J = 7.4, 4.9 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.21 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.48 – 4.39 (m, 1H), 4.31 – 4.22 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.72 – 3.61 (m, 4H), 3.44 – 3.35 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.98 – 1.84 (m, 2H), 1.69 – 1.51 (m, 9H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 674.2 $[M+H]^+$

【2164】 **實例 158a 及 158b**：3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啡-2-胺及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啡-2-胺

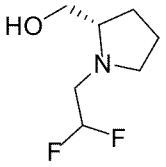




【2165】 合成路線

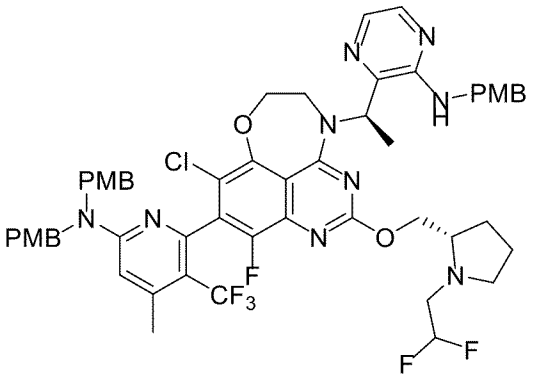


【2166】 步驟 1：(*S*)-(1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲醇



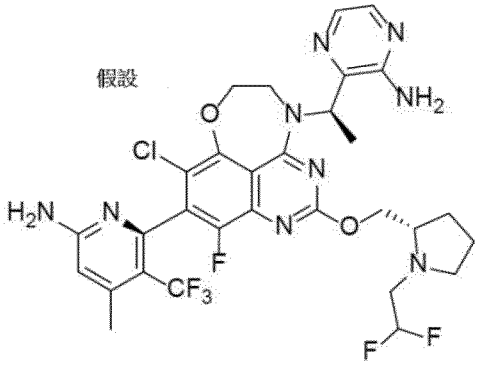
【2167】 將 l-脯胺醇 (4.8 mL, 49.4 mmol)、三氟甲磺酸 2,2-二氟乙酯 (12.70 g, 59.3 mmol) 及碳酸鉀 (20.50 g, 148.3 mmol) 於丙酮 (50 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 8 小時。完成後，過濾反應混合物。在真空下濃縮濾液。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1:8) 進行沖提，以得到黃色油狀 (*S*)-(1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲醇（6.00 g，36.3 mmol，產率 73.5%）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：166.1 $[M-H]^+$

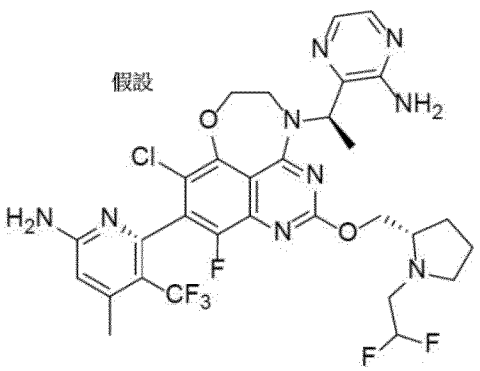
【2168】 步驟 2：3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺



【2169】向 (*S*)-(1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲醇 (142.1 mg, 0.8 mmol) 於四氫呋喃 (4 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（30.9 mg，1.3 mmol，純度 60%），並於 0°C 下攪拌 15 分鐘。然後添加 3-[(1*R*)-1-[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]乙基]-*N*-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啉-2-胺 (400.0 mg, 0.4 mmol)，並於 25°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅，用水稀釋，用乙酸乙酯萃取。將有機層合併，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1:8) 進行沖提，以得到黃色固體狀 3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺（390.0 mg，0.4 mmol，產率 85.6%）。

【2170】步驟 3：3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺



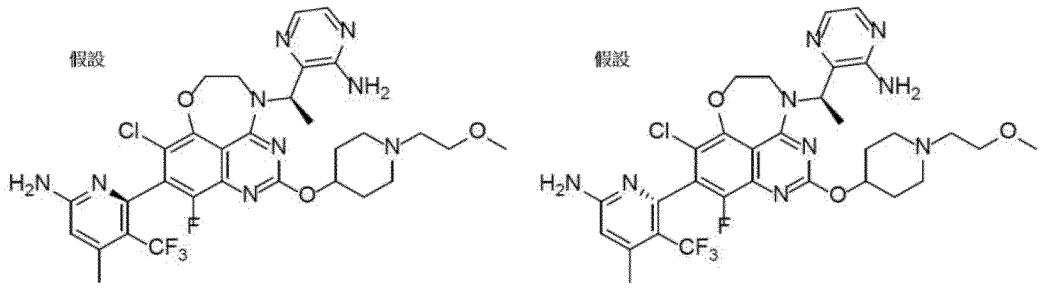


【2171】將 3-[(1*R*)-1-[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-8-氯-3-[[(2*S*)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基]-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]乙基]-*N*-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啉-2-胺 (300.0 mg, 0.28 mmol) 於三氟乙酸 (3 mL) 及三氟甲磺酸 (0.3 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物用二氯甲烷稀釋，用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH = 7。將所得溶液用二氯甲烷萃取，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (10:1) 進行沖提，以得到粗產物。藉由製備型 HPLC 進一步純化粗產物，其中使用以下條件（管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9.5 分鐘內由 46% 增加至 65%，保持 65% B；波長：254/220 nm），以得到 3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺（39.6 mg，0.06 mmol，產率 19.7%）及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺（30.6 mg，0.04 mmol，產率 15.4%）。

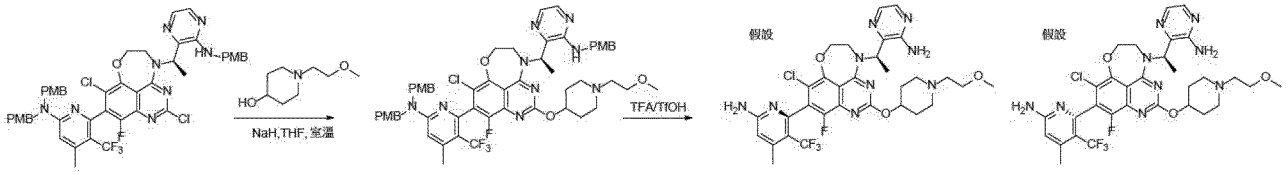
【2172】**實例 158a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.96 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.39 – 5.85 (m, 4H), 4.53 (dd, J = 12.4, 6.1 Hz, 1H), 4.42 – 4.24 (m, 2H), 4.14 (dd, J = 10.8, 6.7 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 15.3, 6.3 Hz, 1H), 3.66 – 3.52 (m, 1H), 3.41 – 3.22 (m, 1H), 3.15 – 3.06 (m, 1H), 3.05 – 2.98 (m, 1H), 2.95 – 2.71 (m, 1H), 2.48 – 2.41 (m, 4H), 2.00 – 1.85 (m, 1H), 1.80 – 1.62 (m, 3H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LCMS (ESI, *m/z*): 698.1 $[M+H]^+$.

【2173】 **實例 158b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.95 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.42 (s, 2H), 6.33 – 5.86 (m, 2H), 4.70 – 4.55 (m, 1H), 4.43 – 4.32 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 10.8, 5.1 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 10.8, 6.7 Hz, 1H), 3.99 – 3.85 (m, 1H), 3.70 – 3.57 (m, 1H), 3.38 – 3.20 (m, 1H), 3.16 – 2.96 (m, 2H), 2.90 – 2.69 (m, 1H), 2.48 – 2.33 (m, 4H), 2.09 – 1.85 (m, 1H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.69 – 1.53 (m, 4H)。LCMS (ESI, *m/z*): 698.1 $[M+H]^+$.

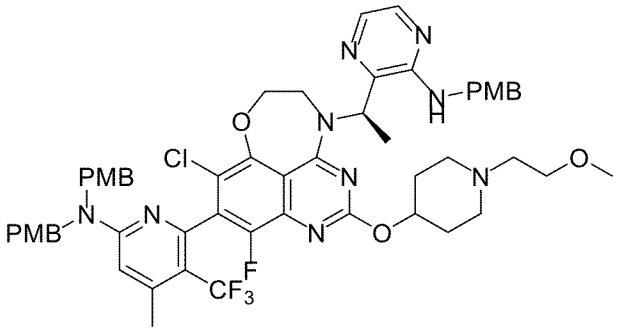
【2174】 **實例 159a 及 159b**：3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡咯-2-胺及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡咯-2-胺



【2175】 合成路線：

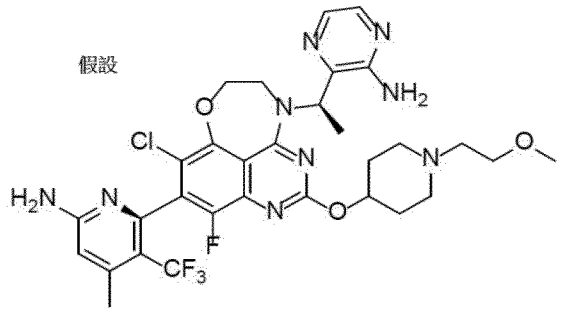


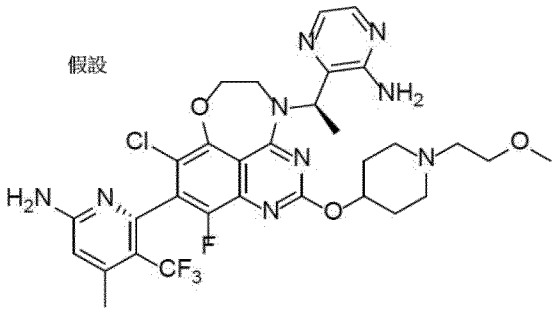
【2176】 步驟 1：3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡咯-2-胺



【2177】將 1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-醇 (128.0 mg, 0.80 mmol) 於四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（75.0 mg，1.88 mmol，60%，分散於礦物油中）並於 0°C 下攪拌 0.5 小時。然後添加 3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啡-2-胺 (250.0 mg, 0.27 mmol) 並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。用水稀釋反應混合物。將所得溶液用乙酸乙酯萃取並用鹽水洗滌。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (3:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啡-2-胺（90.0 mg，0.085 mmol，產率 31.8%）。 LC-MS：(ESI, *m/z*): 1152.5 $[M+H]^+$

【2178】步驟 2：3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啡-2-胺及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啡-2-胺

假設 

假設 

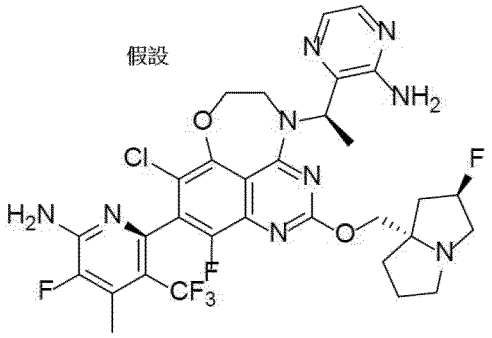
【2179】將 3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啡-2-胺 (90.0 mg, 0.09 mmol) 於三氟乙酸 (1 mL) 及三氟甲磺酸 (0.1 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 0.5 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由製備型 HPLC 純化產物，其中使用以下條件：管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 17% 增加至 42%，保持 42% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8.9，以得到 3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啡-2-胺（6.8 mg，0.0098 mmol，產率 11.5%）及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啡-2-胺（5.1 mg，0.0074 mmol，產率 8.6%）。

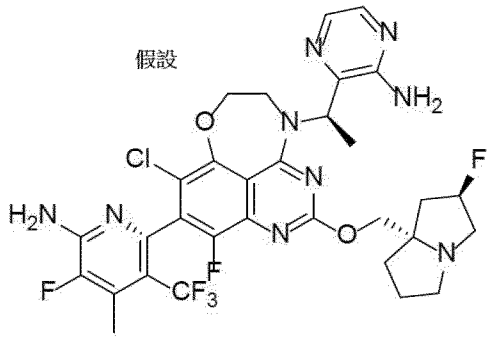
【2180】**實例 159a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 6.22 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 5.07 – 4.93 (m, 1H), 4.55 (dd, J = 11.9, 6.9 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 11.9, 6.2 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 15.5, 6.2 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 15.6, 6.9 Hz, 1H), 3.43 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.31 – 3.30 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.81 – 2.59 (m, 2H), 2.49 – 2.47 (m,

1H), 2.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.32 – 2.17 (m, 2H), 2.05 – 1.90 (m, 1H), 1.87 – 1.75 (m, 1H), 1.74 – 1.63 (m, 1H), 1.62 – 1.46 (m, 4H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 692.1 $[M+H]^+$

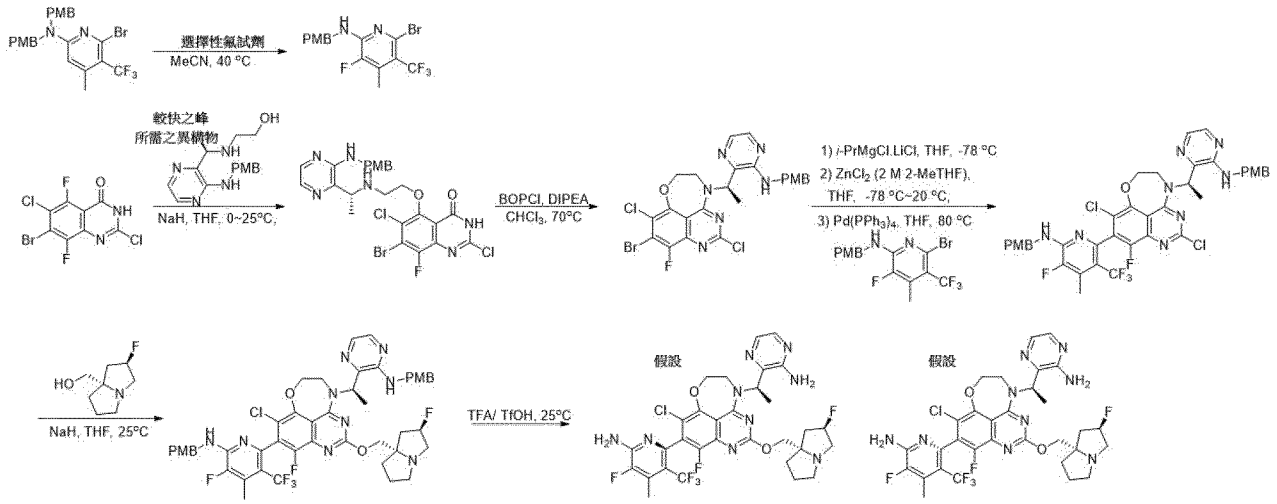
【2181】 **實例 159b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.94 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 6.22 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.07 – 4.93 (m, 1H), 4.55 (dd, *J* = 11.9, 6.9 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 11.9, 6.2 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 15.5, 6.2 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 15.6, 6.9 Hz, 1H), 3.43 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.31 – 3.30 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.81 – 2.59 (m, 2H), 2.49 – 2.47 (m, 1H), 2.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.32 – 2.17 (m, 2H), 2.05 – 1.90 (m, 1H), 1.87 – 1.75 (m, 1H), 1.74 – 1.63 (m, 1H), 1.62 – 1.46 (m, 4H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 692.1 $[M+H]^+$

【2182】 **實例 160a 及 160b**：3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-5-氟-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-5-氟-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺

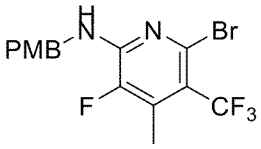




【2183】 合成路線：

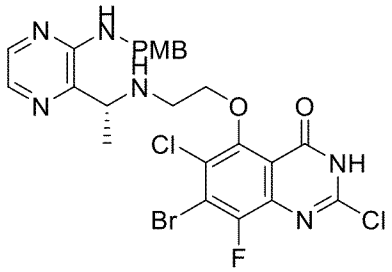


【2184】步驟 1：6-溴-3-氟-*N*-(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



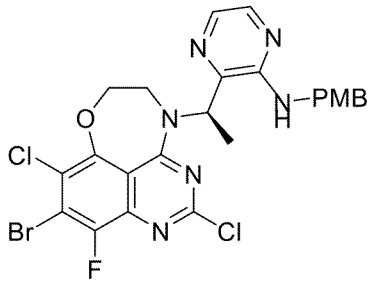
【2185】向 6-溴-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (8.0 g, 16.15 mmol) 於乙腈 (150 mL) 中之溶液中添加 1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮鎓雙環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽) (1.14 g, 32.3 mmol)，並於 40℃ 下攪拌 17 小時。完成後，將反應用飽和偏二亞硫酸鈉溶液淬滅。將反應混合物用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由逆相管柱急速層析法純化殘餘物，用水/乙腈 (3:2) 進行沖提，以得到橙色固體狀 6-溴-3-氟-*N*-(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（750 mg，1.6405 mmol，產率 10.2%）。 LC-MS：(ESI, *m/z*): 393.1 $[M+H]^+$

【2186】步驟 2：(*R*)-7-溴-2,6-二氯-8-氟-5-(2-((1-(3-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啉-2-基)乙基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮



【2187】類似於一般程序 A 中所述。向 (*R*)-2-((1-(3-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啉-2-基)乙基)胺基)乙-1-醇 (1.44 g, 4.77 mmol) 於四氫呋喃 (15 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（0.33 g，13.65 mmol，60%，分散於礦物油中），並於 0°C 下攪拌 15 分鐘。然後將該溶液添加至 7-溴-2,6-二氯-5,8-二氟喹唑啉-4(3*H*)-酮 (1.5 g, 4.55 mmol) 於四氫呋喃 (15 mL) 中之溶液中，並於 0°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋。將所得溶液用水萃取並用鹽水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用甲醇/二氯甲烷 (1:25) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (*R*)-7-溴-2,6-二氯-8-氟-5-(2-((1-(3-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啉-2-基)乙基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮（1.10 g，1.80 mmol，產率 39.5%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 612.2 $[M+H]^+$

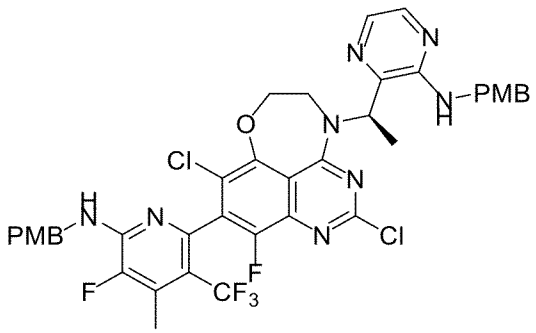
【2188】步驟 3：(*R*)-3-(1-(9-溴-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺



【2189】類似於一般程序 B 中所述。向 (*R*)-7-溴-2,6-二氯-8-氟-5-(2-((1-(3-((4-甲氧基苄基)胺基)吡啉-2-基)乙基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (1.24 g, 2.03 mmol) 於氯仿 (15 mL) 中之溶液中添加雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (1.03 g, 4.05 mmol) 及 *N*,*N*-二異丙基乙胺 (1.06 mL, 6.08 mmol)，並於 70°C 下攪拌 2 小

時。完成後，將反應混合物用水稀釋。將所得溶液用乙酸乙酯萃取並用鹽水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/石油醚 (3:2) 進行沖提，以得到黃色固體狀 (*R*)-3-(1-(9-溴-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啡-2-胺（800.0 mg，1.35 mmol，產率 66.5%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 594.2 $[M+H]^+$

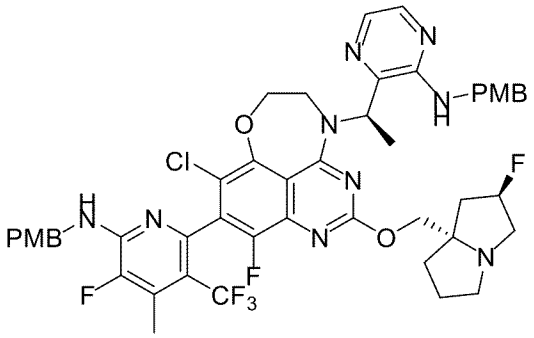
【2190】 步驟 4：3-((1*R*)-1-(2,8-二氯-10-氟-9-(5-氟-6-((4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啡-2-胺



【2191】 在氮氣下，將 (*R*)-3-(1-(9-溴-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啡-2-胺 (300.0 mg, 0.5 mmol) 於四氫呋喃 (3.0 mL) 中之溶液於 -78°C 下攪拌。然後添加異丙基氯化鎂氯化鋰（0.51 mL，0.66 mmol，1.3 M，於四氫呋喃中），並於 -78°C 下攪拌 30 分鐘。然後於 -78°C 下添加氯化鋅（0.76 mL，1.51mmol，2 M，於 2-甲基四氫呋喃中），並於 25°C 下攪拌 30 分鐘。在氮氣下，於 25°C 下將該溶液添加 6-溴-3-氟-*N*-(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (216.0 mg, 0.55 mmol) 及四(三苯基膦)鈀 (90.0 mg, 0.08 mmol) 於四氫呋喃 (2 mL) 中之溶液中。將所得溶液於 80°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用水淬滅。用水稀釋反應混合物。將所得溶液用乙酸乙酯萃取並用鹽水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由 C18 矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙腈/水 (6:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀

3-((1*R*)-1-(2,8-二氯-10-氟-9-(5-氟-6-((4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啡-2-胺（100.0 mg，0.12 mmol，產率 23.9%）。 LC-MS：(ESI, *m/z*): 827.6 $[M+H]^+$

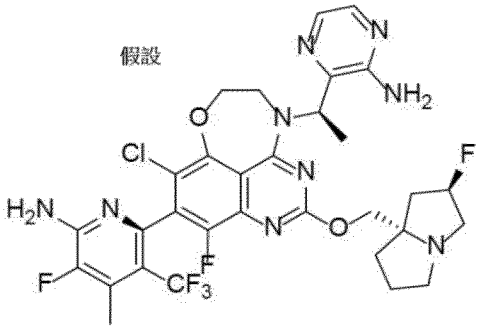
【2192】 步驟 5： 3-((1*R*)-1-(8-氯-10-氟-9-(5-氟-6-((4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啡-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啡-2-胺

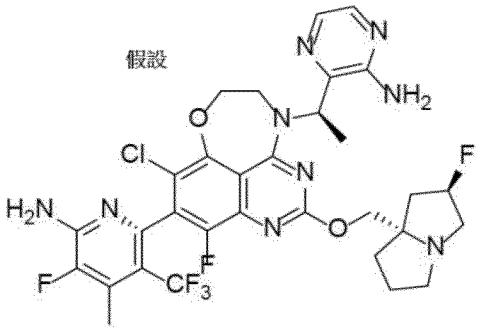


【2193】 向 ((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啡-7a(5*H*)-基)甲醇 (40.0 mg, 0.2500 mmol) 於四氫呋喃 (1.0 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（25.0 mg，0.63 mmol，60%，分散於礦物油中），並於 25°C 下攪拌 30 分鐘。然後添加 3-((1*R*)-1-(2,8-二氯-10-氟-9-(5-氟-6-((4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啡-2-胺 (100.0 mg, 0.1200 mmol)，並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。用水稀釋反應混合物。將所得溶液用乙酸乙酯萃取並用鹽水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (9:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 3-((1*R*)-1-(8-氯-10-氟-9-(5-氟-6-((4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啡-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-

N-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺（80.0 mg，0.08 mmol，產率 69.7%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 950.3 $[M+H]^+$

【2194】步驟 6： 3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-5-氟-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-5-氟-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺





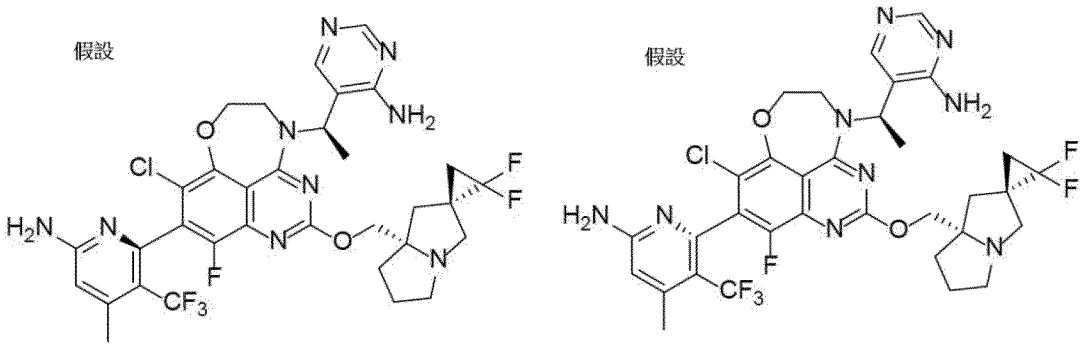
【2195】將 3-((1*R*)-1-(8-氯-10-氟-9-(5-氟-6-((4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺 (60.0 mg, 0.06 mmol) 於三氟乙酸 (1.0 mL) 及三氟甲磺酸 (0.1 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 30 分鐘。完成後，在真空下濃縮溶劑。藉由製備型 HPLC 純化產物，其中使用以下條件：管柱：XSelect CSH Fluoro Phenyl，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 44% 增加至 64%，保持 64% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：7.35，以得到 3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-5-氟-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺（2.7 mg，0.004 mmol，產率 6%）

及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-5-氟-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*R*,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺（7.4 mg，0.01 mmol，產率 16.5%）。

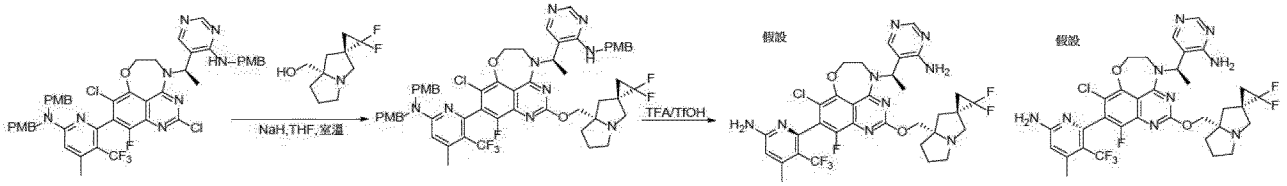
【2196】 **實例 160a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.95 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.40 (s, 2H), 6.28 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 54.3 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 12.2, 6.4 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 11.9, 6.3 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.87 (dd, J = 15.8, 6.4 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 15.5, 6.7 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.82 (dd, J = 15.2, 8.3 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 2.06 – 1.92 (m, 2H), 1.89 – 1.68 (m, 3H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 710.2 $[M+H]^+$

【2197】 **實例 160b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.94 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.49 (s, 2H), 6.26 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 54.4 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 11.7, 6.9 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 11.9, 6.1 Hz, 1H), 4.10 – 3.89 (m, 3H), 3.67 (dd, J = 15.6, 7.0 Hz, 1H), 3.15 – 3.03 (m, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.87 – 2.76 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 2.07 – 1.92 (m, 2H), 1.89 – 1.71 (m, 3H), 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 710.2 $[M+H]^+$

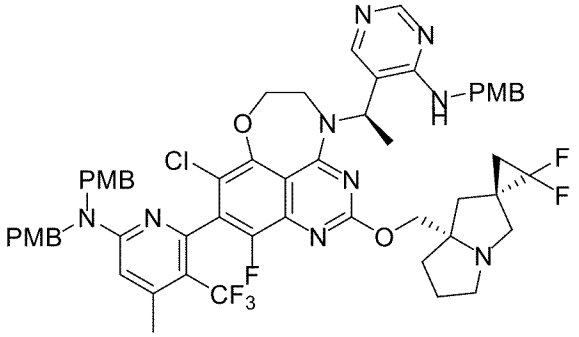
【2198】 **實例 161a 及 161b**：5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((1*R*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啉]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺及 5-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((1*R*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啉]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺



【2199】 合成路線



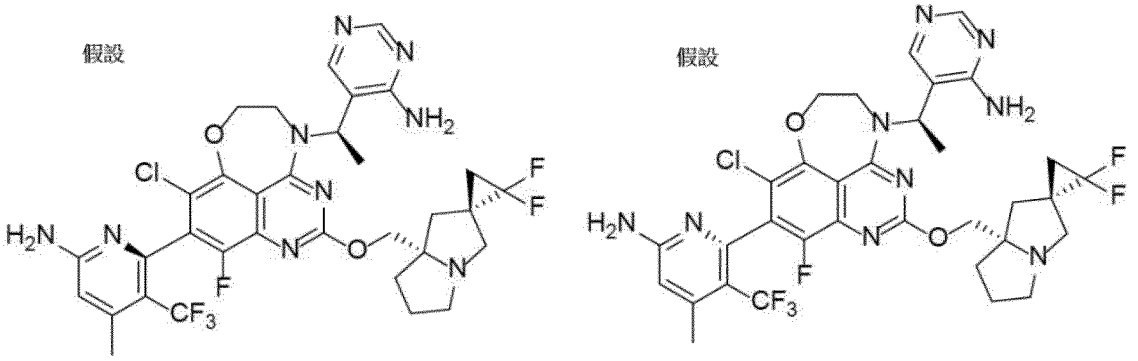
【2200】 步驟 1：5-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((1*R*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啉]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺



【2201】 將 ((1*R*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啉]-7a'(5'H)-基)甲醇（226.0 mg，粗製）於四氫呋喃 (4.0 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（44.0 mg，0.5 mmol，純度 60%），並於 25°C 下攪拌 15 分鐘。然後添加 5-((1R)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-N-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺(343.0 mg, 0.4 mmol)，並於 25°C 下攪拌 1 小時。 完成後，將所得溶液用氯化銨水溶液淬滅，並用乙酸乙酯萃取。然後將有機層合併，用鹽水洗滌，經無水硫

酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，以得到黃色固體狀 5-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((1*R*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啉]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺（586.0 mg，0.5 mmol，粗製）。 LC-MS：(ESI, *m/z*): 1096.4 $[M+H]^+$

【2202】 步驟 3：5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((1*R*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啉]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺及 5-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((1*R*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啉]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺



【2203】 將 5-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((1*R*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啉]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺（586.0 mg，0.5 mmol，粗製）於三氟甲磺酸 (1.0 mL) 及 2,2,2-三氟乙酸 (10.0 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 10 分鐘。完成後，在真空下濃縮溶劑。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋。將反應混合物用碳酸鈉水溶液調節至 pH=8，用氯化鈉水溶液洗滌，然後經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (11:1) 進行沖提，以得到產物。藉由製備

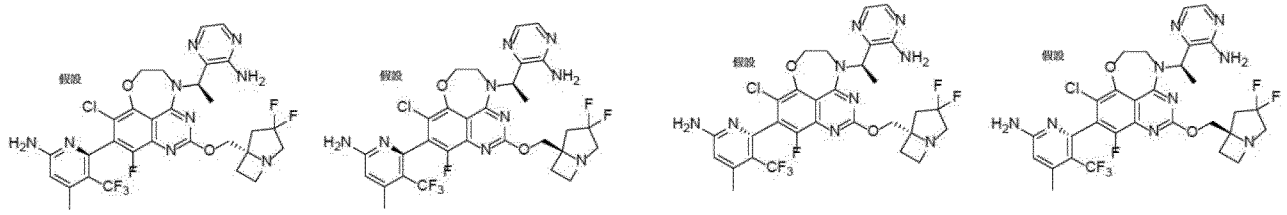
型 HPLC 進一步純化該產物，其中使用以下條件：管柱：Xselect CSH C18 OBD 管柱 30 × 150 mm 5 μm，n；移動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 8 分鐘內由 11% 增加至 26%，保持 26% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8，以得到 5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((1*R*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啉]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺（20.1 mg，0.1 mmol，產率 13.9%）及 5-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((1*R*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啉]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺（23.6 mg，0.1 mmol，產率 11.8%）。

【2204】 **實例 161a**：^{1}H NMR（400 MHz，甲醇-d_6，*ppm*）δ 8.42 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.46 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.81 – 4.62 (m, 2H), 4.56 (dd, *J* = 12.5, 6.3, 1.5 Hz, 1H), 4.46 – 4.34 (m, 1H), 3.95 (dd, *J* = 12.6, 5.8 Hz, 1H), 3.89 – 3.73 (m, 2H), 3.71 – 3.62 (m, 1H), 3.45 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.25 – 3.11 (m, 1H), 2.55 (dd, *J* = 14.0, 6.2 Hz, 1H), 2.48 – 2.38 (m, 4H), 2.31 – 2.19 (m, 2H), 2.18 – 2.02 (m, 2H), 1.79 – 1.67 (m, 5H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 736.3 $[M+H]^+$

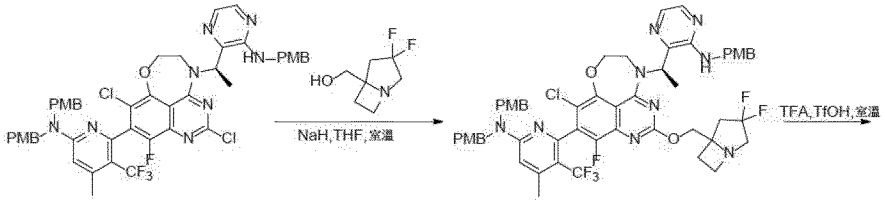
【2205】 **實例 161b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.37 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.82 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 12.0, 6.7 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 12.0, 6.2 Hz, 1H), 4.26 – 4.04 (m, 2H), 3.79 (dd, *J* = 15.4, 6.2 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 15.5, 6.9 Hz, 1H), 3.15 – 2.90 (m, 2H), 2.76 – 2.65 (m, 1H), 2.59 – 2.52 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.13 – 1.95 (m, 2H), 1.89 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.84 – 1.67 (m, 2H), 1.67 – 1.37 (m, 6H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 736.3 $[M+H]^+$

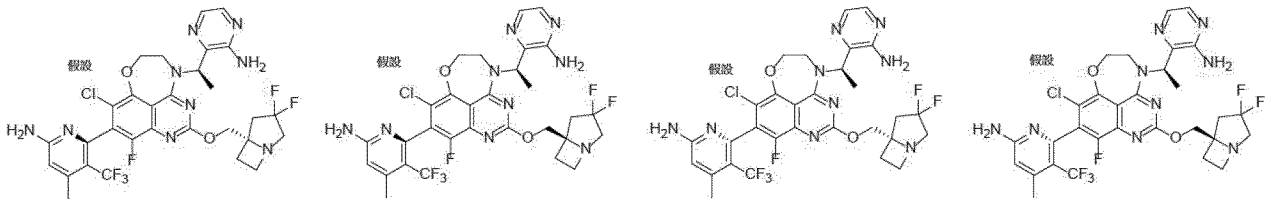
【2206】 **實例 162a 及 162b 及 162c 及 162d**：3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲

氧基)-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺；及3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*R*)-3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺；及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺；及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*R*)-3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺

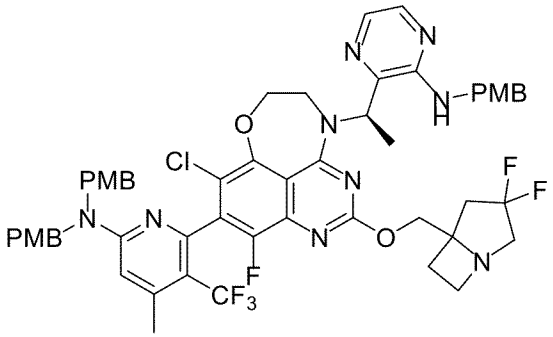


【2207】 合成路線





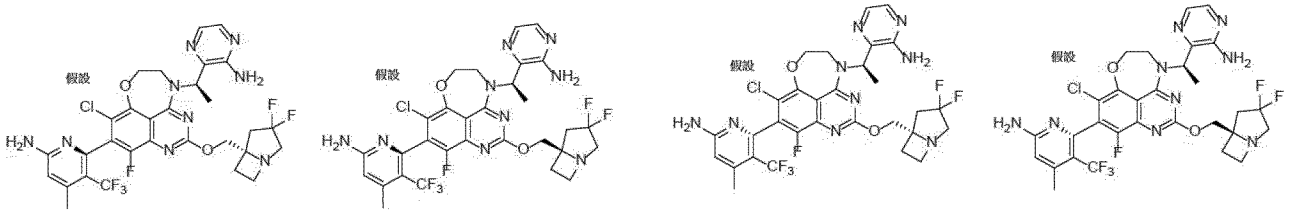
【2208】 步驟 1：3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-((3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺



【2209】 向 (3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲醇 (263.2 mg, 1.6 mmol) 於四氫呋喃 (6 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（64.5 mg，2.6 mmol，純度 60%），並於 25°C 下攪拌 15 分鐘。然後添加 3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啡-2-胺 (500.0 mg, 0.5 mmol)，並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅，用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，以得到黃色固體狀 3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-((3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啡-2-胺（900.0 mg，0.8 mmol，粗製）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：1056.4 $[M+H]^+$

【2210】 步驟 2：3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啡-2-胺；及 3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*R*)-3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啡-2-胺；及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啡-2-胺；及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-

8-氯-2-(((*R*)-3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺



【2211】將 3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-((3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺（900.0 mg，0.8 mmol，粗製）於三氟甲磺酸 (1.0 mL) 及 2,2,2-三氟乙酸 (10.0 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。將殘餘物用乙酸乙酯稀釋，並用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH = 8。將溶液用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (11:1) 進行沖提，以得到產物。藉由製備型 HPLC 進一步純化該產物，其中使用以下條件：管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 38% 增加至 55%，保持 55% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8.83，以得到黃色固體狀較快之峰 (78.0 mg) 及較慢之峰 (161.5 mg)。然後藉由手性製備型 HPLC 純化較快之峰 (78.0 mg)，其中使用以下條件：管柱：CHIRALPAK ID，2*25 cm, 5 μm；移動相 A：Hex: DCM=3: 1(0.5% 2M NH3-MeOH)--HPLC，移動相 B：IPA--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：22 分鐘內 20% B 至 20% B；波長：220/254 nm；RT1(min)：14.983；RT2(min)：17.898；樣品溶劑：EtOH--HPLC；進樣體積：1.1 mL；運行次數：4，以得到 3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-

2-胺（10.5 mg，0.1 mmol，產率2.7%）及3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*R*)-3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺（17.9 mg，0.1 mmol，產率4.3%）。藉由手性製備型HPLC純化較慢之峰(161.5 mg)，其中使用以下條件：管柱：CHIRALPAK IE，2 × 25 cm，5 μm；移動相A：Hex: DCM=3:1(0.5% 2M NH3-MeOH)--HPLC，移動相B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：15分鐘內20% B至20% B；波長：220/254 nm；RT1(min)：17.046；RT2(min)：20.554；樣品溶劑：EtOH--HPLC；進樣體積：0.5 mL；運行次數：9，以得到3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺（25.8 mg，0.1 mmol，產率6.2%）及3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*R*)-3,3-二氟-1-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-5-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺（27.0 mg，0.1 mmol，產率6.5%）。

【2212】 **實例162a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.40 (s, 2H), 6.29 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 12.0, 6.5 Hz, 1H), 4.43 – 4.22 (m, 3H), 3.87 (dd, J = 15.5, 6.5 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 15.7, 6.5 Hz, 1H), 3.59 – 3.47 (m, 1H), 3.21 – 2.97 (m, 4H), 2.47 – 2.20 (m, 6H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 696.2 $[M+H]^+$。手性HPLC：管柱：FCHIRALPAK ID-34.6 × 50 mm，3 μm，4.6 × 50 mm，3 μm；移動相：(Hex:DCM=3:1)(0.1% DEA):IPA=90:10；流速：1.0 mL/min，滯留時間： 2.846分鐘（第一峰）。

【2213】 **實例162b**： ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.40 (s, 2H), 6.29 (q, J =

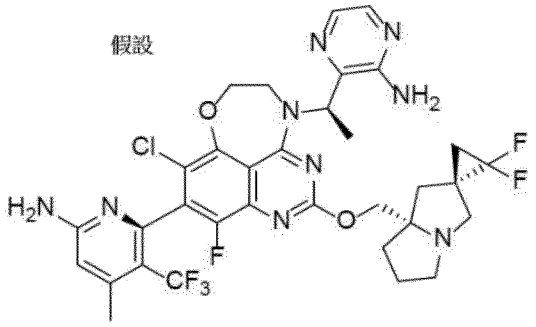
6.7 Hz, 1H), 4.55 (dd, *J* = 12.0, 6.5 Hz, 1H), 4.43 – 4.22 (m, 3H), 3.87 (dd, *J* = 15.5, 6.5 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 15.7, 6.5 Hz, 1H), 3.59 – 3.47 (m, 1H), 3.21 – 2.97 (m, 4H), 2.47 – 2.20 (m, 6H), 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 696.2 $[M+H]^+$。手性 HPLC：管柱：FCHIRALPAK ID-34.6 × 50 mm，3 μm，4.6 × 50 mm，3 μm；移動相：(Hex:DCM=3:1)(0.1% DEA):IPA=90:10；流速：1.0 mL/min，滯留時間： 4.641 分鐘（第二峰）。

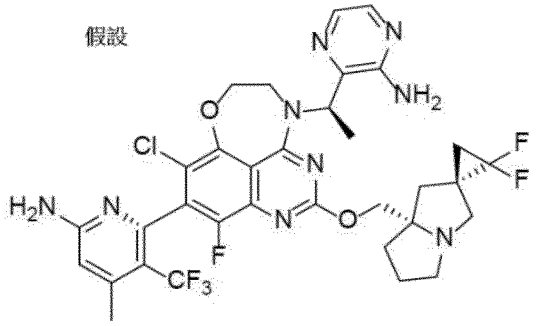
【2214】 **實例 162c**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.93 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.48 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 6.26 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.71 – 4.58 (m, 1H), 4.46 – 4.16 (m, 3H), 4.07 – 3.85 (m, 1H), 3.78 – 3.62 (m, 1H), 3.59 – 3.44 (m, 1H), 3.29 – 2.98 (m, 3H), 2.78 – 2.54 (m, 2H), 2.45 – 2.20 (m, 5H), 1.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 696.2 $[M+H]^+$。手性 HPLC：管柱：CHIRALPAK IE-3，4.6 × 50 mm，3 μm 移動相：(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=80:20；流速：1.0 mL/min；滯留時間：2.613 分鐘（第一峰）。

【2215】 **實例 162d**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.93 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.45 (d, *J* = 13.1 Hz, 3H), 6.25 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.62 (dd, *J* = 11.8, 6.8 Hz, 1H), 4.46 – 4.20 (m, 3H), 3.96 (dd, *J* = 15.6, 6.2 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 15.7, 7.0 Hz, 1H), 3.58 – 3.41 (m, 1H), 3.26 – 2.98 (m, 3H), 2.77 – 2.57 (m, 1H), 2.47 – 2.17 (m, 6H), 1.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 696.2 $[M+H]^+$。手性 HPLC：管柱：CHIRALPAK IE-3，4.6 × 50 mm，3 μm 移動相：(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=80:20；流速：1.0 mL/min；滯留時間：3.346 分鐘（第二峰）。

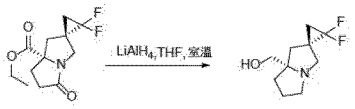
【2216】 **實例 163a 及 163b**：3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((1*R*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啉]-7a'(5'*H*)-

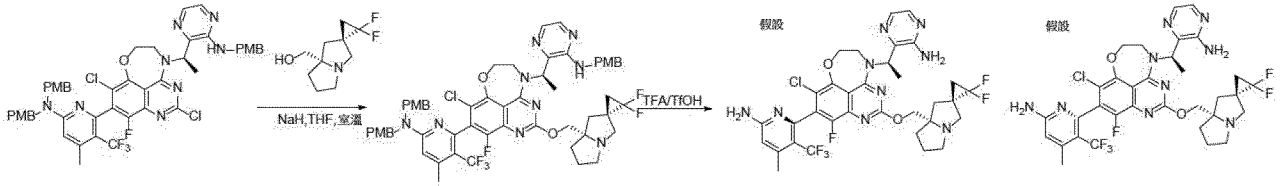
基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啩-2-胺及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((1*R*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啩]-7a'(5'*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啩-2-胺



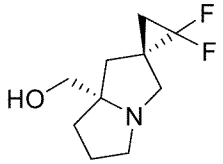


【2217】 合成路線





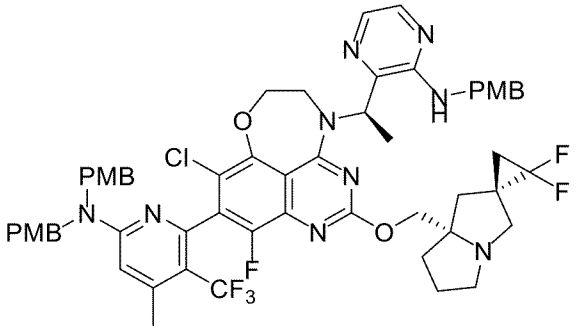
【2218】 步驟 1：((1*R*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啩]-7a'(5'*H*)-基)甲醇



【2219】 在氮氣下，於 25°C 下向 (1R,7a'S)-2,2-二氟-5'-側氧基二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啩]-7a'(5'H)-甲酸乙酯 (400.0 mg, 1.5 mmol) 於四氫呋喃 (10.0 mL) 中之溶液中添加氫化鋁鋰 (351.8 mg, 9.2 mmol)，並於 60°C 下攪拌 30 分鐘。完成後，藉由十水硫酸鈉淬滅反應，用四氫呋喃稀釋，並過濾。 在真空下濃縮

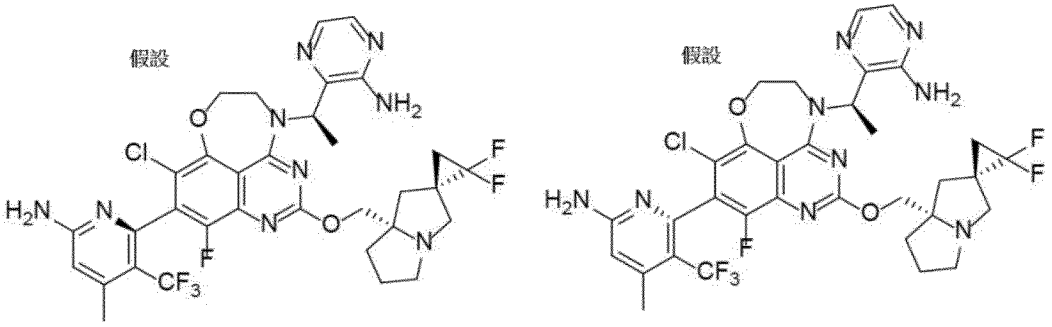
濾液，以得到黃色油狀 ((1R,7a'S)-2,2-二氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啉]-7a'(5'*H*)-基)甲醇（392.7 mg，粗製）。LC-MS：(ESI, *m/z*)：204.1 $[M+H]^+$

【2220】步驟2：3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((1*R*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啉]-7a'(5'*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺



【2221】向 ((1*R*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啉]-7a'(5'H)-基)甲醇 (262.3 mg, 1.2 mmol) 於四氫呋喃 (4.0 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（51.6 mg，2.1 mmol，純度 60%）並於 25°C 下攪拌 15 分鐘。然後添加 3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺 (400.0 mg, 0.40 mmol)，並於 25°C 下攪拌 1 小時。 完成後，將所得溶液用氯化銨水溶液淬滅，並用乙酸乙酯萃取。然後合併有機層，以鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/乙酸乙酯 (1:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((1*R*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啉]-7a'(5'*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺（434.0 mg，0.3 mmol，產率 91.9%）。 LC-MS：(ESI, *m/z*): 1096.4 $[M+H]^+$

【2222】 步驟 3：3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((1*R*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啉]-7a'(5'*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((1*R*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啉]-7a'(5'*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺



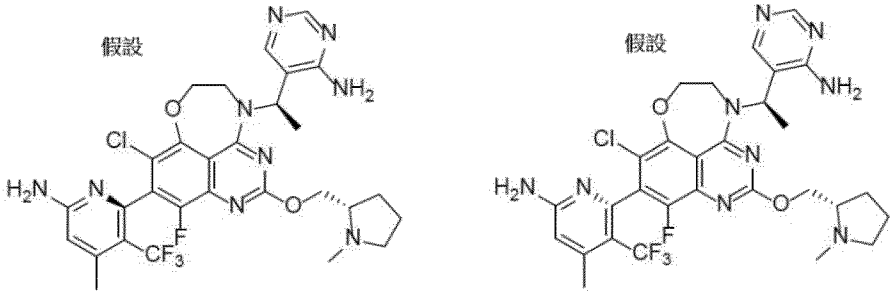
【2223】 將 3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((1*R*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啉]-7a'(5'*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺 (200.0 mg, 0.2 mmol) 於三氟甲磺酸 (1.0 mL) 及 2,2,2-三氟乙酸 (10.0 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 10 分鐘。完成後，在真空下濃縮溶劑。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋。將反應混合物用飽和碳酸鈉水溶液調節至 pH=8，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (11:1) 進行沖提，以得到產物。藉由製備型 HPLC 進一步純化該產物，其中使用以下條件：管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 47% 增加至 72%，保持 72% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8.28，以得到 3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((1*R*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啉]-7a'(5'*H*)-基)甲氧

基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啡-2-胺（42.3 mg，0.1 mmol，產率 13.9%）及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((1*R*,7a'*S*)-2,2-二氟二氫-1'*H*,3'*H*-螺[環丙烷-1,2'-吡咯啡]-7a'(5'*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啡-2-胺（35.8 mg，0.1 mmol，產率 11.8%）。

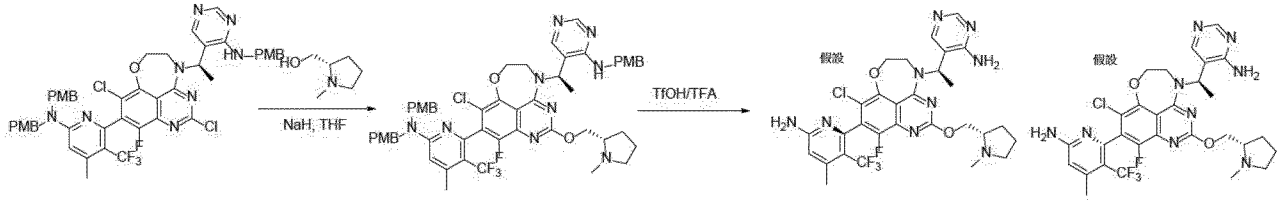
【2224】 **實例 163a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO- d_6, *ppm*) δ 7.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.39 (s, 2H), 6.30 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 12.0, 6.6 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 12.0, 6.3 Hz, 1H), 4.25 – 4.07 (m, 2H), 3.85 (dd, J = 15.6, 6.5 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 15.4, 6.6 Hz, 1H), 3.15 – 2.91 (m, 2H), 2.70 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.61 – 2.52 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.12 – 1.92 (m, 2H), 1.91 – 1.67 (m, 3H), 1.66 – 1.36 (m, 6H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 736.3 $[M+H]^+$

【2225】 **實例 163b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO- d_6, *ppm*) δ 7.93 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.48 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 6.28 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 11.8, 6.9 Hz, 1H), 4.47 – 4.31 (m, 1H), 4.21 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 15.4, 6.2 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 15.5, 7.0 Hz, 1H), 3.16 – 2.92 (m, 2H), 2.70 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.60 – 2.52 (m, 1H), 2.41 – 2.30 (m, 3H), 2.11 – 1.93 (m, 2H), 1.93 – 1.67 (m, 3H), 1.67 – 1.37 (m, 6H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 736.3 $[M+H]^+$

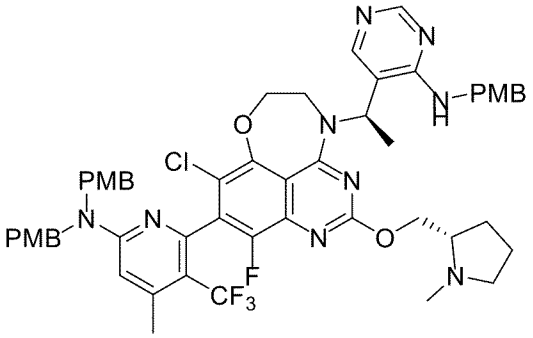
【2226】 **實例 164a 及 164b**：5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺及 5-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺



【2227】 合成路線



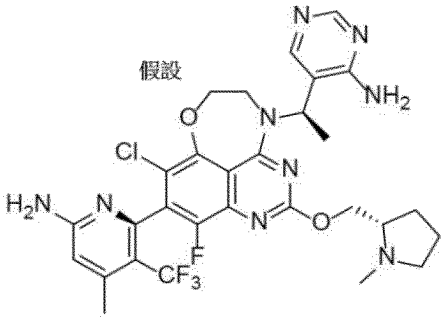
【2228】 步驟 1：5-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺

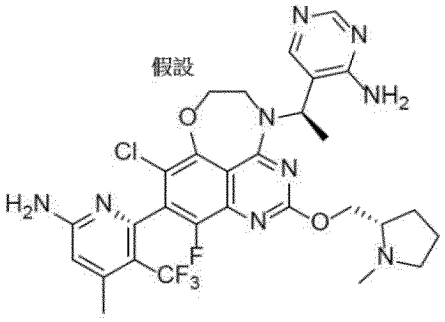


【2229】 向 (*S*)-(1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇 (0.1 mL, 0.94mmol) 於四氫呋喃 (5.0 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（53.8 mg，1.34 mmol，純度 60%），並於 25°C 下攪拌 15 分鐘。然後添加 5-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺 (250.0 mg, 0.27 mmol)，並於 25°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應溶液用飽和氯化銨溶液淬滅，並用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，以得到黃色固體狀 5-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡

咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺 (419.0 mg,0.28 mmol)。 LC-MS：(ESI, *m/z*): 1008.4 $[M+H]^+$

【2230】 步驟 2：5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺及 5-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺





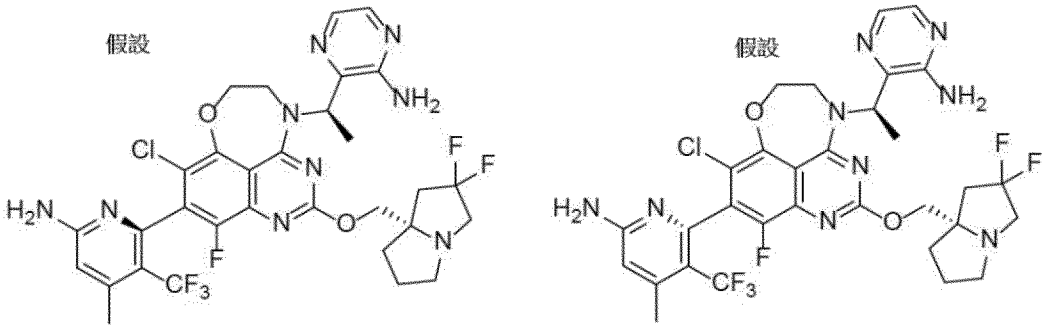
【2231】 將 5-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺 (419.0 mg, 0.42 mmol) 於三氟乙酸 (20.0 mL) 及三氟甲磺酸 (1.0 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 24 小時。完成後，將反應溶液在真空下濃縮並用乙酸乙酯稀釋。將溶液用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH = 8，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (4:1) 進行沖提。藉由製備型 HPLC 進一步純化粗產物，其中使用以下條件。管柱：Xselect CSH C18 OBD 管柱 30 × 150 mm 5 μm，n；移動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 33% 增加至 59%，保持 59% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8.18，以得到 5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼

基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺（13.9 mg，0.02 mmol，產率 5.1%）及 5-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺（14.5 mg，0.02 mmol，產率 5.4%）。

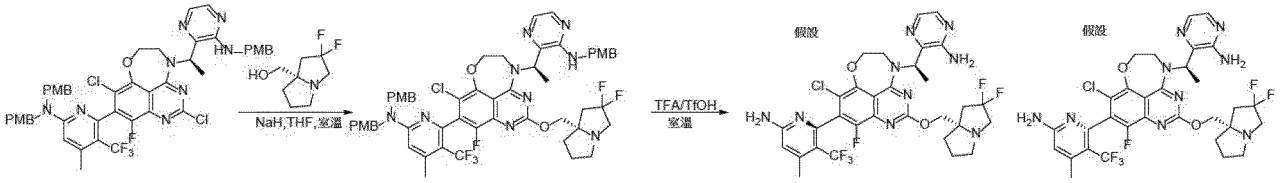
【2232】 **實例 164a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.39 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.74 (s, 2H), 6.48 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.24 – 6.06 (m, 1H), 4.53 – 4.42 (m, 1H), 4.42 – 4.25 (m, 2H), 4.24 – 4.11 (m, 1H), 3.77 – 3.63 (m, 1H), 3.57 – 3.41 (m, 1H), 3.02 – 2.88 (m, 1H), 2.66 – 2.55 (m, 1H), 2.37 (d, J = 2.8 Hz, 6H), 2.24 – 2.11 (m, 1H), 2.02 – 1.84 (m, 1H), 1.76 – 1.64 (m, 3H), 1.61 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 648.3 $[M+H]^+$

【2233】 **實例 164b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.37 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.80 (s, 4H), 6.51 – 6.44 (m, 1H), 6.20 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 12.1, 6.6 Hz, 1H), 4.44 – 4.28 (m, 2H), 4.20 (dd, J = 10.7, 6.4 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 15.5, 6.4 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 15.5, 6.8 Hz, 1H), 3.02 – 2.89 (m, 1H), 2.69 – 2.55 (m, 1H), 2.36 (d, J = 2.7 Hz, 6H), 2.18 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 2.02 – 1.85 (m, 1H), 1.79 – 1.51 (m, 6H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 648.3 $[M+H]^+$

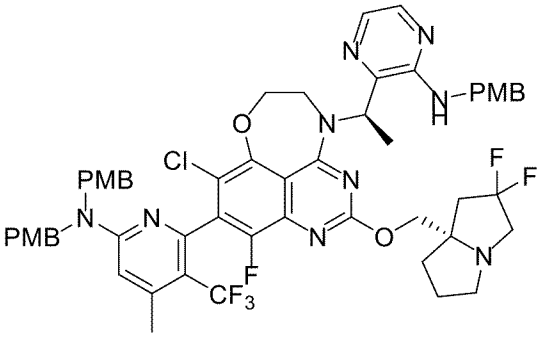
【2234】 **實例 165a 及 165b**：3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺



【2235】 合成路線



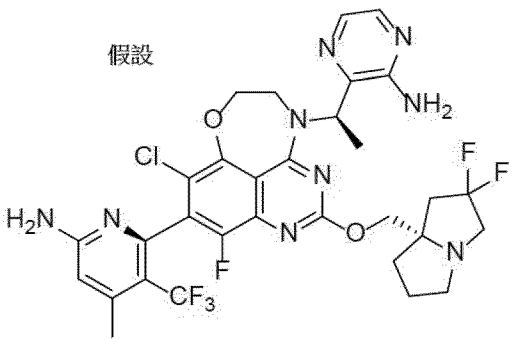
【2236】 步驟 1：3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺

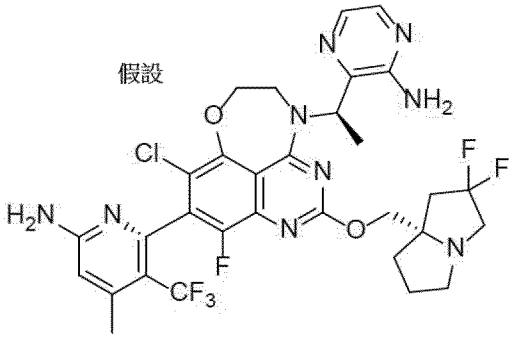


【2237】 向 (*S*)-(2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇 (173.4 mg, 1.51 mmol) 於四氫呋喃 (5.0 mL) 中之溶液中添加氫化鈉 (86.0 mg, 2.15 mmol)，並於 25°C 下攪拌 15 分鐘。然後添加 3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺 (400.0 mg, 0.43 mmol)，並於 25°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應溶液用飽和氯化銨溶液淬滅，並用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，以得到紅色固體狀 3-((1*R*)-1-

(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺（600 mg，粗製）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1070.4 $[M+H]^+$

【2238】 步驟 2：3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺





【2239】 將 3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺 (600 mg，粗製）於三氟甲磺酸 (0.5 mL) 及三氟乙酸 (5 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應溶液在真空下濃縮並用乙酸乙酯稀釋。 將溶液用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH = 8，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (9:1) 進行沖提，以得到產物。藉由製備型 HPLC 進一步純化粗產物，其中使用以下條件。管柱：Xselect CSH C18 OBD 管柱 30 × 150 mm 5 μm，n；移動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 33% 增加至 59%，保

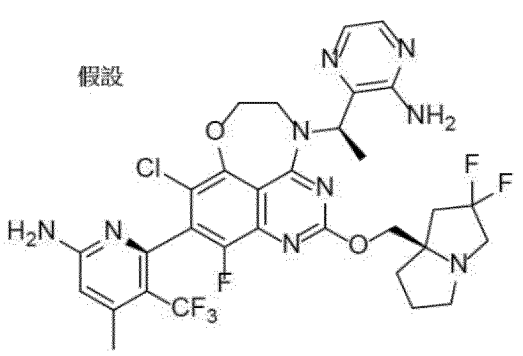
持 59% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8.18，以得到 3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺（34.8 mg，0.05 mmol，產率 14.3%）及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*R*)-2,2-二氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺（49.1 mg，0.07 mmol，產率 20.1%）。

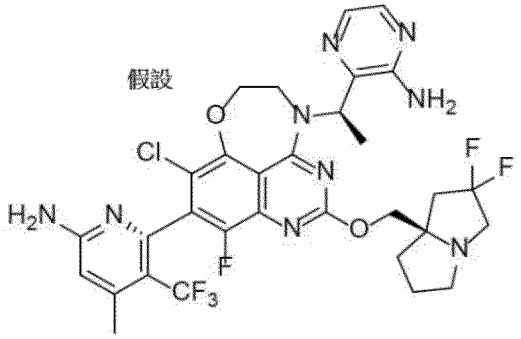
【2240】 **實例 165a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.95 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.51 – 6.45 (m, 1H), 6.39 (s, 2H), 6.28 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 11.9, 6.5 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 11.8, 6.3 Hz, 1H), 4.19 – 3.99 (m, 2H), 3.85 (dd, J = 15.6, 6.5 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 15.5, 6.6 Hz, 1H), 3.42 – 3.23 (m, 1H), 3.15 – 2.96 (m, 2H), 2.77 – 2.62 (m, 1H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 2.40 – 2.21 (m, 4H), 2.07 – 1.95 (m, 1H), 1.92 – 1.67 (m, 3H), 1.58 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

【2241】 **實例 165b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.94 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.48 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 6.27 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 11.8, 6.9 Hz, 1H), 4.46 – 4.29 (m, 1H), 4.19 – 3.84 (m, 3H), 3.63 (dd, J = 15.6, 7.0 Hz, 1H), 3.16 – 2.97 (m, 2H), 2.78 – 2.63 (m, 1H), 2.44 – 2.16 (m, 5H), 2.11 – 1.94 (m, 1H), 1.92 – 1.66 (m, 4H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 710.4 $[M+H]^+$

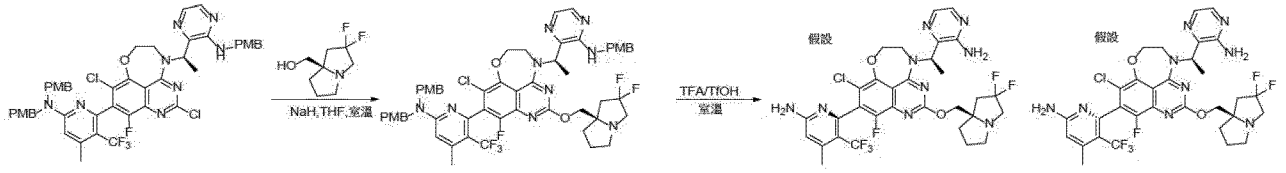
【2242】 **實例 166a 及 166b**：3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*R*)-2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基

-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*R*)-2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺

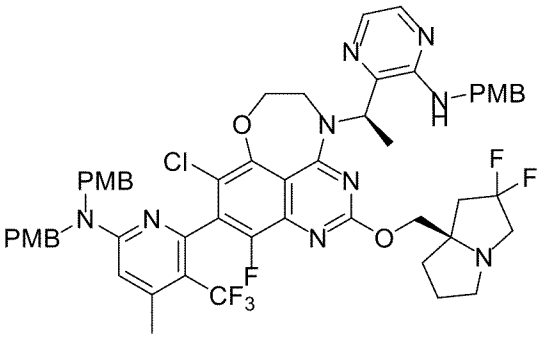




【2243】 合成路線



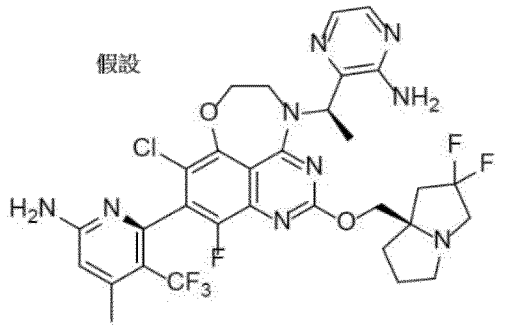
【2244】 步驟 1：3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*R*)-2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺

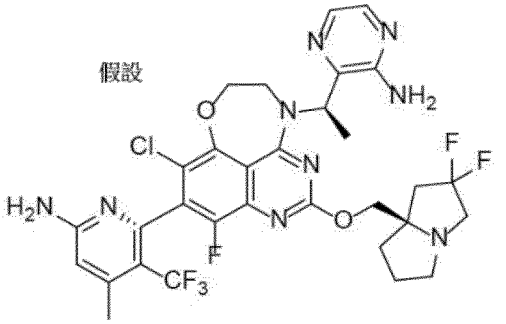


【2245】 向 (*R*)-(2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇 (304.9 mg, 1.72 mmol) 中之溶液中添加四氫呋喃 (6.0 mL) 中之氫化鈉（86.0 mg，2.15 mmol，純度 60%），並於 25°C 下攪拌 15 分鐘。然後添加 3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺 (400.0 mg, 0.43

mmol)，並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應溶液用飽和氯化銨溶液淬滅，並用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，以得到紅色固體狀 3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*R*)-2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺（600 mg，粗製）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1070.4 $[M+H]^+$

【2246】 步驟 2：3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*R*)-2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*R*)-2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺





【2247】 將 3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*R*)-2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺 (600 mg，粗製）於三氟甲磺酸 (1 mL) 及三氟乙酸 (10 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應溶液在真空下濃縮並用乙酸乙酯稀釋。 將溶液用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH = 8，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇(1:9) 進行沖提，以得到產物。藉由製備型 HPLC 進一步純化粗產物，其中使用以下條件。管柱：Xselect CSH

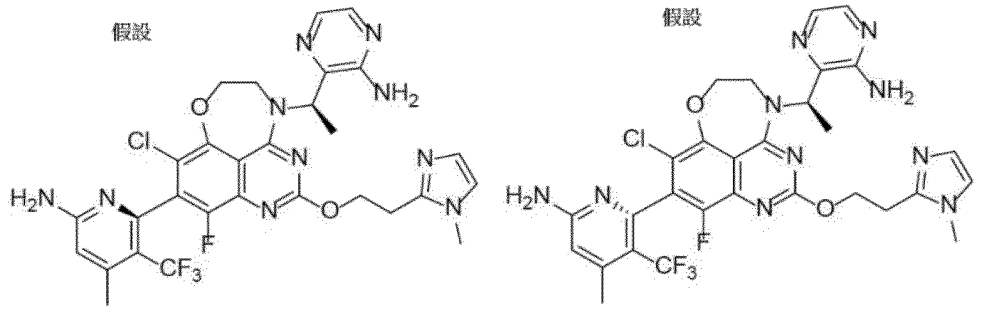
C18 OBD 管柱 30 × 150 mm 5 μm，n；移動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 33% 增加至 59%，保持 59% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8.18，以得到 3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*R*)-2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺（87.7 mg，0.12 mmol，產率 37.2%）及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*R*)-2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺（11.2 mg，0.02 mmol，產率 4.7%）。

【2248】 **實例 166a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.35 (s, 2H), 6.28 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 12.0, 6.5 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 11.9, 6.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.85 (dd, J = 15.7, 6.4 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 15.6, 6.6 Hz, 1H), 3.43 – 3.34 (m, 1H), 3.16 – 2.95 (m, 2H), 2.78 – 2.64 (m, 1H), 2.44 – 2.22 (m, 5H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.92 – 1.67 (m, 3H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 710.4 $[M+H]^+$

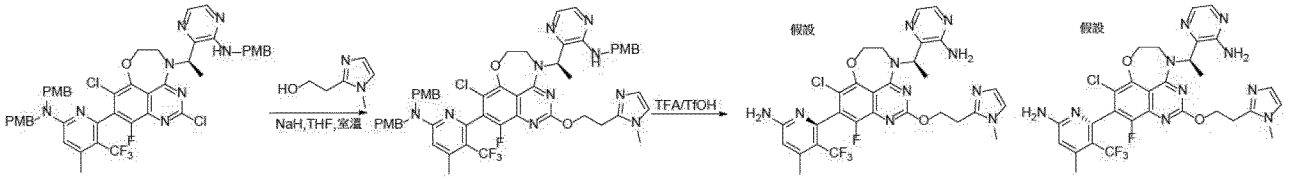
【2249】 **實例 166b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.93 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.46 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 6.26 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.69 – 4.52 (m, 1H), 4.38 (dd, J = 11.8, 6.1 Hz, 1H), 4.19 – 4.00 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 16.0, 5.7 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 15.8, 6.8 Hz, 1H), 3.46 – 3.31 (m, 1H), 3.18 – 2.95 (m, 2H), 2.70 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 2.46 – 2.22 (m, 5H), 2.06 – 1.94 (m, 1H), 1.93 – 1.67 (m, 3H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 710.4 $[M+H]^+$

【2250】 **實例 167a 及 167b**：3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(2-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟

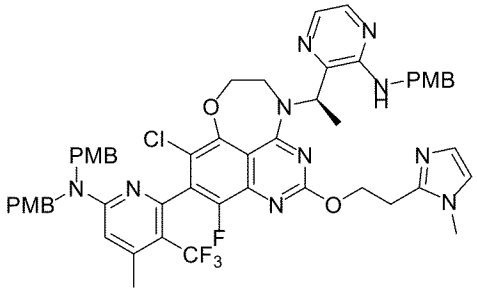
甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(2-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡咿-2-胺



【2251】 合成路線



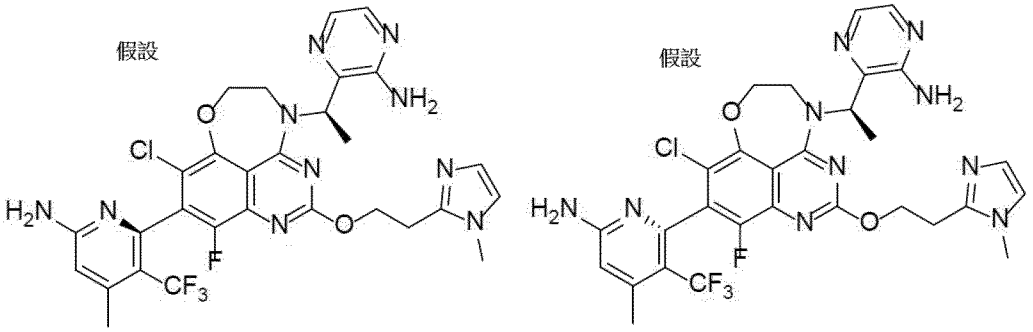
【2252】 步驟 1：3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(2-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡咿-2-胺



【2253】 向 2-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇 (101.7 mg, 0.8 mmol) 於四氫呋喃 (3.0 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（38.7 mg，1.6 mmol，純度 60%），並於 25°C 下攪拌 15 分鐘。然後添加 3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡咿-2-胺 (250.0 mg, 0.2 mmol)，並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將所得溶液用飽和氯化銨溶液淬滅，並用乙酸乙酯萃取。然後合併有機層，以鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析

法純化殘餘物，用二氯甲烷/乙酸乙酯 (1:1) 進行沖提，以得到黃色固體狀 3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(2-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺（282.5 mg，粗製）。LC-MS：(ESI, m/z)：1019.4 $[M+H]^+$

【2254】 步驟 2：3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(2-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(2-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺



【2255】 將 3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(2-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺 (200.0 mg, 0.2 mmol) 於三氟甲磺酸 (1.0 mL) 及 2,2,2-三氟乙酸 (10.0 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 10 分鐘。完成後，在真空下濃縮溶劑。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，並用碳酸鈉水溶液調節至 p*H* = 8。將有機層用氯化鈉水溶液洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (11:1) 進行沖提，以得到產物。藉由製備型 HPLC 進一步純化該產物，其中使用以下條件：管柱，XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10

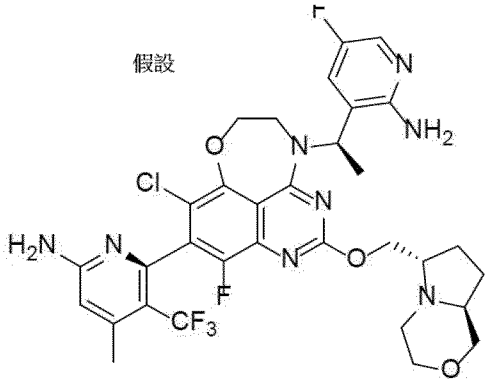
mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：6.5 分鐘內 38% B 至 45% B；波長：220 nm；RT1（分鐘）：6.6，以得到 3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(2-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡咯-2-胺（15.7 mg，0.1 mmol，產率 11.7%）及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(2-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)乙氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)吡咯-2-胺（10.5 mg，0.1 mmol，產率 8.1%）。

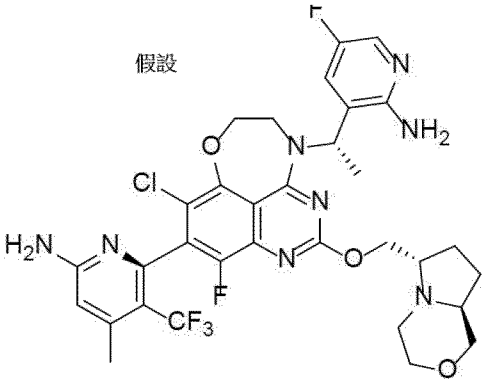
【2256】 **實例 167a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.95 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.39 – 6.23 (m, 3H), 4.74 – 4.57 (m, 2H), 4.52 (dd, J = 12.3, 6.5 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 12.1, 5.9 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 15.0, 6.7 Hz, 1H), 3.66 – 3.52 (m, 4H), 3.10 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 659.2 $[M+H]^+$

【2257】 **實例 167b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO- d_6, *ppm*) δ 7.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.77 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.41 (s, 2H), 6.28 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.70 – 4.54 (m, 3H), 4.37 (dd, J = 11.9, 6.1 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 15.4, 6.2 Hz, 1H), 3.71 – 3.56 (m, 4H), 3.10 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 659.3 $[M+H]^+$

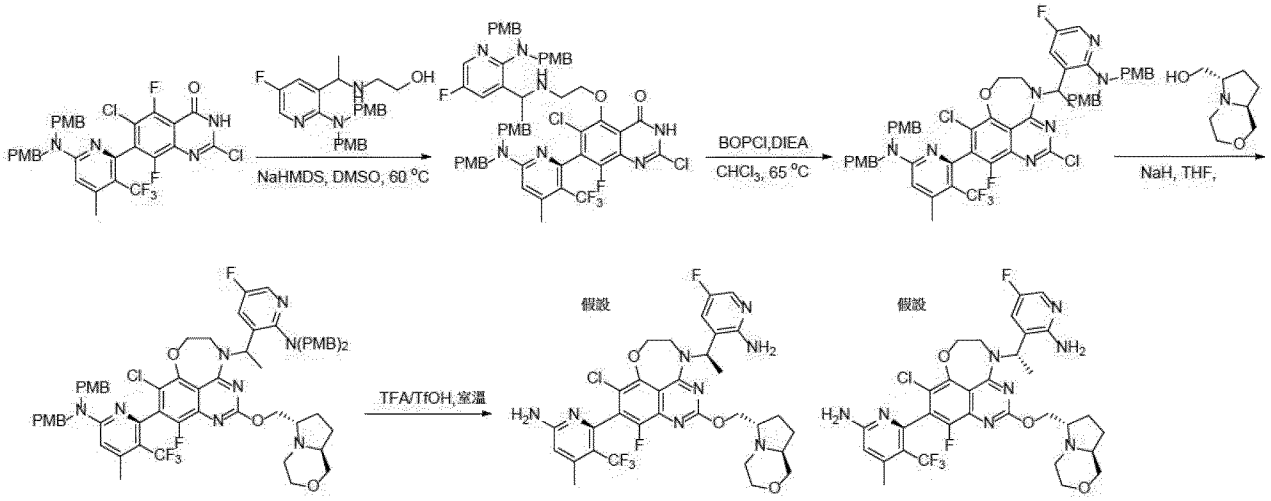
【2258】 **實例 168a 及 168b**：6-((R)-4-((R)-1-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6S,8aS)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((R)-4-((S)-1-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6S,8aS)-六氫-1*H*-吡咯并

[2,1-c][1,4]噁呯-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

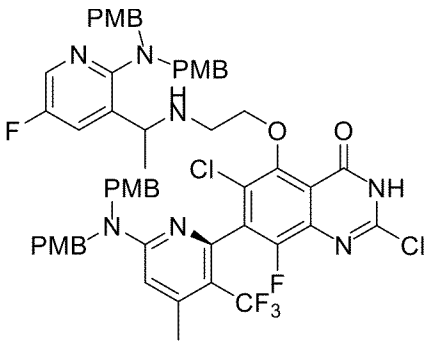




【2259】 合成路線

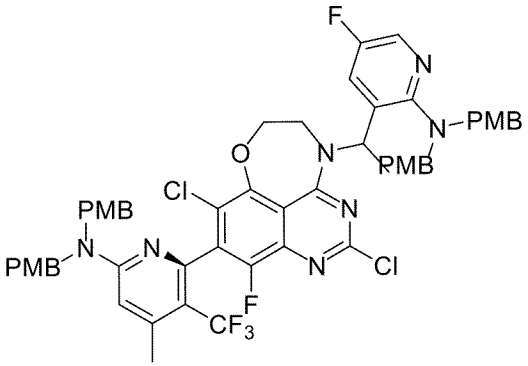


【2260】 步驟 1：(7*R*)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-(2-((1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮



【2261】類似於一般程序 A 中所述。向 2-((1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)胺基)乙-1-醇 (1.73 g, 3.94 mmol) 於二甲基亞碸 (20 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（1.0 M，於四氫呋喃中）(11.2 mL, 11.2 mmol)，並於 25°C 下攪拌 30 分鐘。然後將該溶液添加至 (*R*)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,6-二氯-5,8-二氟喹唑啉-4(3*H*)-酮 (2.50 g, 3.76 mmol) 於二甲基亞碸 (20 mL) 中之溶液，並於 60°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將所得溶液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，並用水洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，以得到黃色固體狀 (7R)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-(2-((1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮（6.00 g，粗製）。LC-MS：(ESI, m/z)：1084.3 $[M+H]^+$

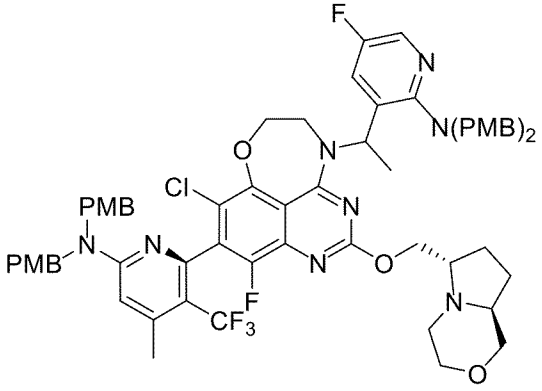
【2262】步驟 2：6-((9*R*)-4-(1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【2263】類似於一般程序 B 中所述。(7R)-7-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-(2-((1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)胺基)乙氧基)-2,6-二氯-8-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮（6.00 g，粗製）及 *N*,*N*-二異丙基乙胺 (3.8 mL, 22.1 mmol) 於氯仿 (60 mL) 中之溶液。然後添加雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)氯化膦 (2.81 g, 11.08 mmol)，並於 65°C 下攪拌 1 小時。完成後，在真

空下濃縮溶劑。將殘餘物用乙酸乙酯稀釋。然後用水洗滌並經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用乙酸乙酯/二氯甲烷 (1:9) 進行沖提，以得到黃色固體狀 6-((9R)-4-(1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N,N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（2.30 g，2.09 mmol，產率 37.7%）。LC-MS：(ESI, m/z)：1066.3 $[M+H]^+$

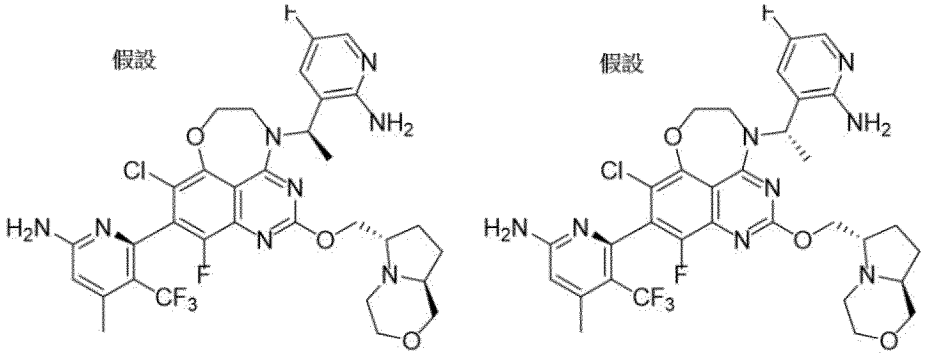
【2264】步驟 3：6-((9*R*)-4-(1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6S,8aS)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N,N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【2265】向 ((6S,8aS)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-6-基)甲醇 (176.8 mg, 1.1 mmol) 於四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（74.9 mg，1.8 mmol，純度 60%），並於 25°C 下攪拌 30 分鐘。然後添加 6-((9R)-4-(1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N,N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (400.0 mg, 0.3 mmol) 並於 25°C 下攪拌 8 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，以得到黃色固體狀 6-((9R)-4-(1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)-8-氯-

10-氟-2-(((6S,8aS)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（600 mg，粗製）。LC-MS：(ESI, m/z)：1087.5 $[M+H]^+$

【2266】步驟4：6-((R)-4-((R)-1-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6S,8aS)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺及 6-((R)-4-((S)-1-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6S,8aS)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【2267】將 6-((9*R*)-4-(1-(2-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-5-氟吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6S,8aS)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（600 mg，粗製）於三氟甲磺酸 (1 mL) 及 2,2,2-三氟乙酸 (10 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，在真空下濃縮溶劑。將殘餘物用乙酸乙酯稀釋，用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 PH=8。將溶液用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (11:1) 進行沖提，以得到兩種產物。藉由製備型 HPLC 進一步純化這兩種產物，其中使用以下條件：管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：

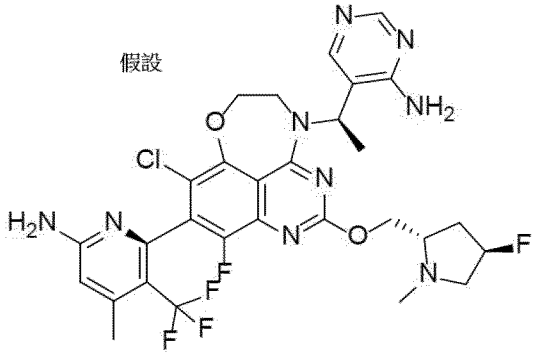
B 於 9 分鐘內由 17% 增加至 42%，保持 42% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8.9，以得到 6-((R)-4-((R)-1-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6S,8aS)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（50.1 mg，0.07 mmol，產率 14%）及 6-((R)-4-((S)-1-(2-胺基-5-氟吡啶-3-基)乙基)-8-氯-10-氟-2-(((6S,8aS)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-c][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（59.0 mg，0.08 mmol，產率 16.5%）。

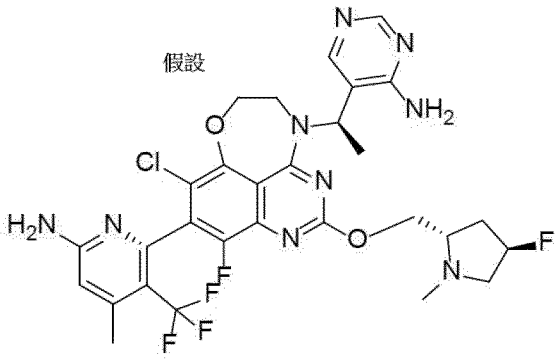
【2268】 **實例 168a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.96 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.21 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.51 – 4.26 (m, 3H), 4.16 (dd, *J* = 10.9, 5.7 Hz, 1H), 3.78 – 3.35 (m, 6H), 3.14 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.02 – 2.75 (m, 3H), 2.37 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.15 – 1.96 (m, 1H), 1.84 – 1.67 (m, 1H), 1.67 – 1.50 (m, 4H), 1.39 – 1.18 (m, 1H)。LC-MS：(ESI, m/z)：707.2 [M+H]+

【2269】 **實例 168b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.95 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.58 – 4.26 (m, 3H), 4.11 (dd, *J* = 10.9, 5.4 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.68 – 3.38 (m, 5H), 3.14 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.04 – 2.78 (m, 3H), 2.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.15 – 1.97 (m, 1H), 1.86 – 1.68 (m, 1H), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.37 – 1.20 (m, 1H)。LC-MS：(ESI, m/z)：707.2 $[M+H]^+$

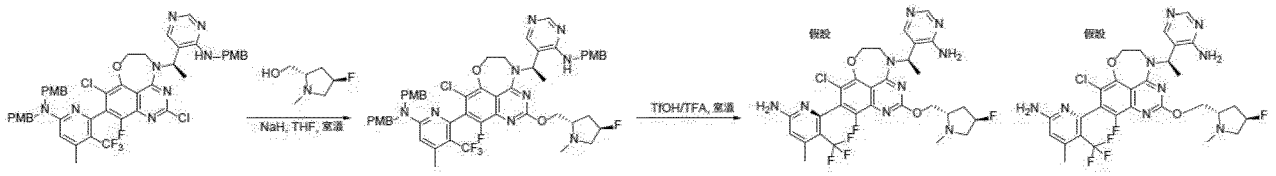
【2270】 **實例 169a 及 169b**：5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺及 5-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-

甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺

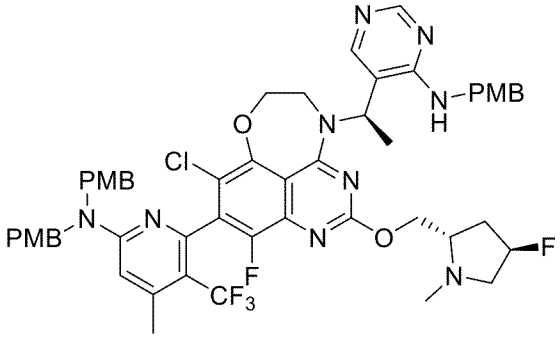




【2271】 合成路線



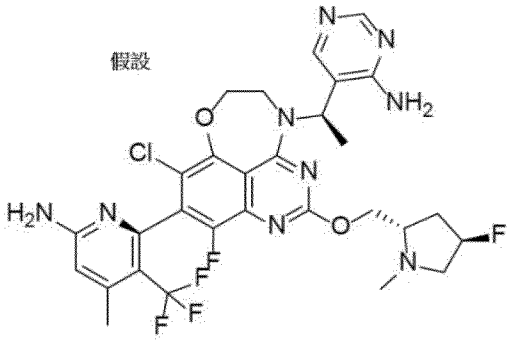
【2272】 步驟 1：5-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺

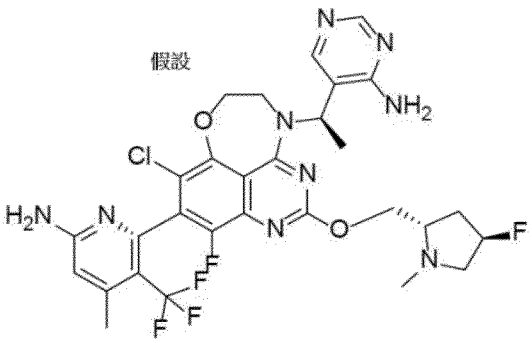


【2273】 在氮氣下，向 ((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇 (150.3 mg, 1.13 mmol) 於四氫呋喃 (4 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（75.2 mg，1.88 mmol，60%，分散於礦物油中），將混合物於 0°C 下攪拌 10 分鐘。然後添加 5-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺 (350.0 mg, 0.38 mmol)，並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯

化銨溶液淬滅。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。粗產物將不經純化即直接用於下一步驟。LCMS (ESI, *m/z*)：1026.4 $[M+H]^+$。

【2274】步驟 2：5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺及 5-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺





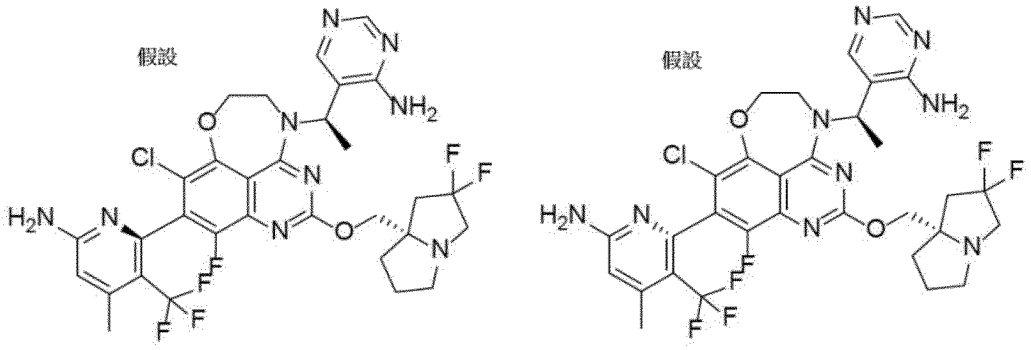
【2275】將 5-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺(400.0 mg，粗製）於 2,2,2-三氟乙酸 (5 mL) 及三氟甲磺酸 (0.5mL) 中之溶液於 25℃ 下攪拌 16 小時。完成後，在真空下去除溶劑。將所得溶液用二氯甲烷稀釋，並將 PH 用飽和亞硫酸鈉調節至 7。將所得溶液用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮，以得到粗產物。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：10.5 分鐘內 32% B 至 50% B；波長：220 nm；波長：220/254 nm；RT1（分鐘）：6.7；RT2（分鐘）：9.2；運行次數：4，以得到 5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-

8-氯-10-氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺（30.7 mg，0.045 mmol，產率 19%）及 5-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺（46.3 mg，0.068 mmol，產率 28.8%）。標題化合物之立體化學是任意指定的。

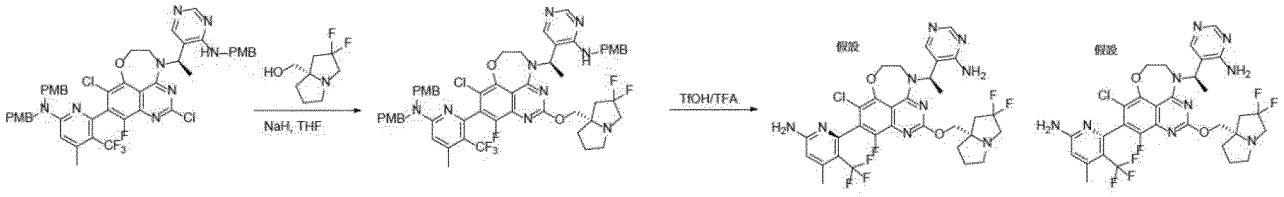
【2276】 **實例 169a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.38 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.78 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.16 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 56.3 Hz, 1H), 4.56 – 4.18 (m, 4H), 3.71 (dd, *J* = 15.5, 6.6 Hz, 1H), 3.60 – 3.35 (m, 2H), 3.32 – 3.29 (m, 1H), 3.03 – 2.89 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 2.24 – 2.07 (m, 1H), 2.02 – 1.78 (m, 1H), 1.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。LCMS (ESI, *m/z*)：666.2 $[M+H]^+$。

【2277】 **實例 169b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) *δ* 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.82 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.19 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 55.9 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 11.8, 6.6 Hz, 1H), 4.45 – 4.29 (m, 3H), 3.79 (dd, *J* = 15.5, 6.3 Hz, 1H), 3.55 – 3.37 (m, 2H), 3.01 – 2.84 (m, 1H), 2.43 – 2.41(m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.25 – 2.05 (m, 1H), 2.04 – 1.79 (m, 1H), 1.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。LCMS (ESI, *m/z*)：666.2 $[M+H]^+$。

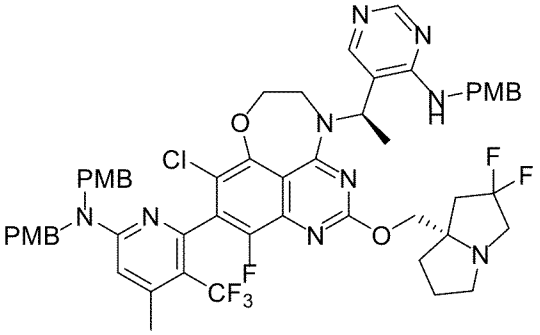
【2278】 **實例 170a 及 170b**：5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺及 5-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺



【2279】 合成路線



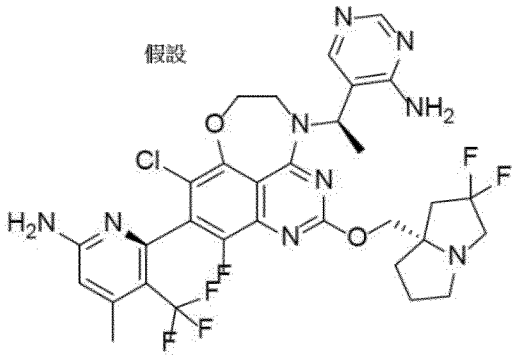
【2280】 步驟 1：5-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺

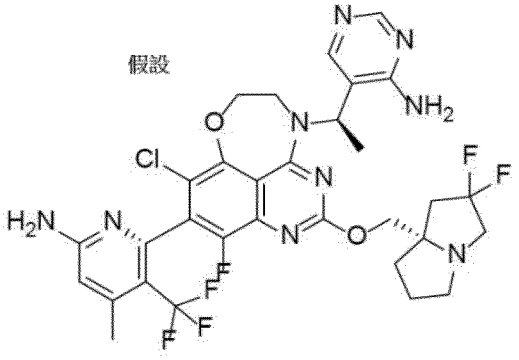


【2281】 在氮氣下，向 [(8*S*)-6,6-二氟-2,3,5,7-四氫-1*H*-吡咯啉-8-基]甲醇 (171.5 mg, 0.97 mmol) 於四氫呋喃 (4 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（64.5 mg，1.61 mmol，60%，分散於礦物油中），將混合物於 0°C 下攪拌 10 分鐘。然後添加四氫呋喃 (1 mL) 中之 5-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺 (300.0 mg, 0.32 mmol)，將所得溶液於室溫下攪拌 1.5 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯萃取。

有機層經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。粗產物將不經純化即直接用於下一步驟。LC-MS：(ESI, m/z)：1070.4 $[M+H]^+$

【2282】 步驟 2：5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺及 5-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺





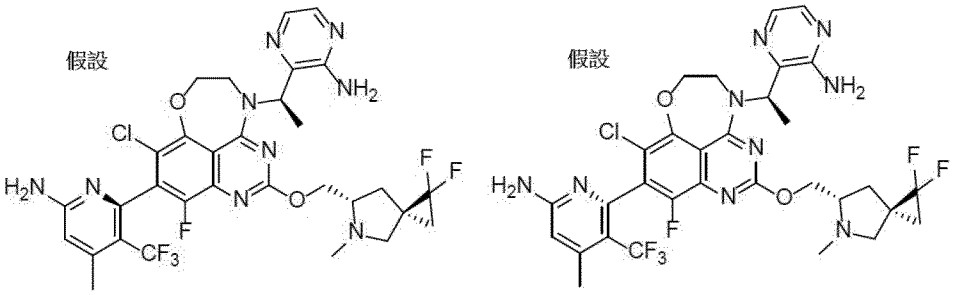
【2283】 將 5-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嘧啶-4-胺 (450.0 mg, 0.42 mmol) 於三氟乙酸 (5 mL) 及三氟甲磺酸 (0.5 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 16 小時。完成後，在真空下去除溶劑。將所得溶液用二氯甲烷稀釋，並將 PH 用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 7。將所得溶液用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (92:8) 進行沖提，以得到粗產物。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 17% 增加至 42%，保持 42% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8.9，以得到 5-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-2,2-二氟

四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺（11.1 mg，0.02 mmol，產率 3.6%）及 5-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-2,2-二氟四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)乙基)嘧啶-4-胺（14.3 mg，0.02 mmol，產率 4.7%）。標題化合物之立體化學是任意指定的。

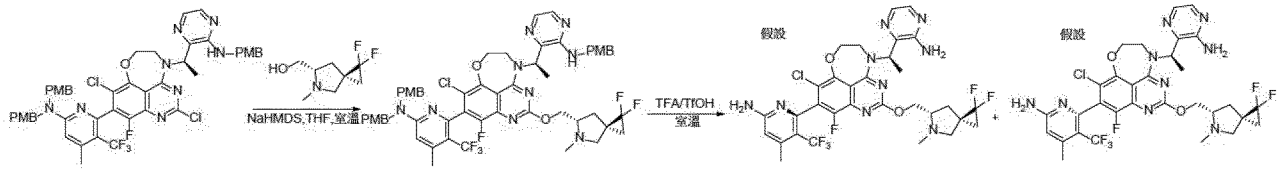
【2284】 **實例 170a**：^{1}H NMR（400 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.49 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.57 – 4.43 (m, 1H), 4.39 – 4.23 (m, 3H), 3.82 – 3.70 (m, 1H), 3.60 – 3.50 (m, 1H), 3.50 – 3.36 (m, 1H), 3.23 – 3.06 (m, 2H), 2.91 – 2.80 (m, 1H), 2.68 – 2.53 (m, 1H), 2.43 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.40 – 2.26 (m, 1H), 2.22 – 2.11 (m, 1H), 2.06 – 1.83 (m, 3H), 1.70 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 710.2 $[M+H]^+$。

【2285】 **實例 170b**：^{1}H NMR（400 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.50 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 12.5, 6.0 Hz, 1H), 4.40 – 4.23 (m, 3H), 3.80 (dd, J = 15.6, 6.7 Hz, 1H), 3.58 – 3.36 (m, 2H), 3.22 – 3.06 (m, 2H), 2.92 – 2.79 (m, 1H), 2.69 – 2.53 (m, 1H), 2.43 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.41 – 2.26 (m, 1H), 2.22 – 2.12 (m, 1H), 2.08 – 1.83 (m, 3H), 1.70 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 710.2 $[M+H]^+$。

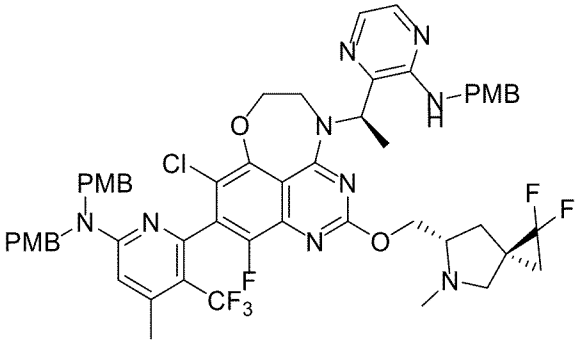
【2286】 **實例 171a 及 171b**：3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((3*S*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((3S,6S)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺



【2287】 合成路線



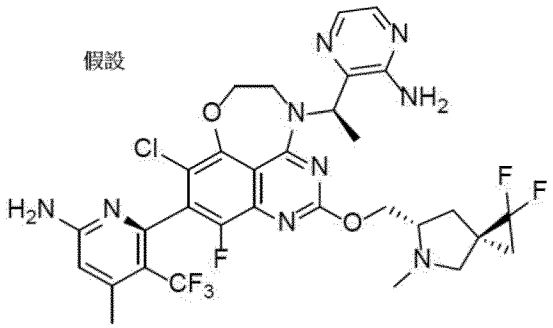
【2288】 步驟 1：3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((3*S*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺

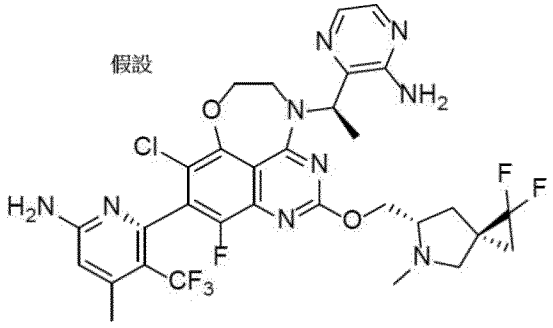


【2289】 在氮氣下，於 0°C 下向 ((3*S*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲醇 (71.5 mg, 0.40 mmol) 於四氫呋喃 (2 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（0.67 mL，0.67 mmol，1 M，於四氫呋喃中），並於 25°C 下攪拌 1 小時。在氮氣下，於 25°C 下將反應混合物添加至 3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺 (250.0 mg, 0.27 mmol) 於四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液中，並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反

應用氯化銨飽和溶液淬滅，在真空下濃縮，用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/乙酸乙酯 (1:1) 進行沖提），以得到淺橙色固體狀 3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((3*S*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺（130.2 mg，0.11 mmol，產率 41.1%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1070.4 $[M+H]^+$

【2290】 步驟 2：3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((3*S*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((3S,6S)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺





【2291】 將 3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((3*S*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺 (130.0 mg, 0.11 mmol) 於三氟乙酸 (5 mL) 及三氟甲磺酸 (0.5 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋，用碳酸氫鈉飽和溶液調節至 pH > 7，用二氯甲烷萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾

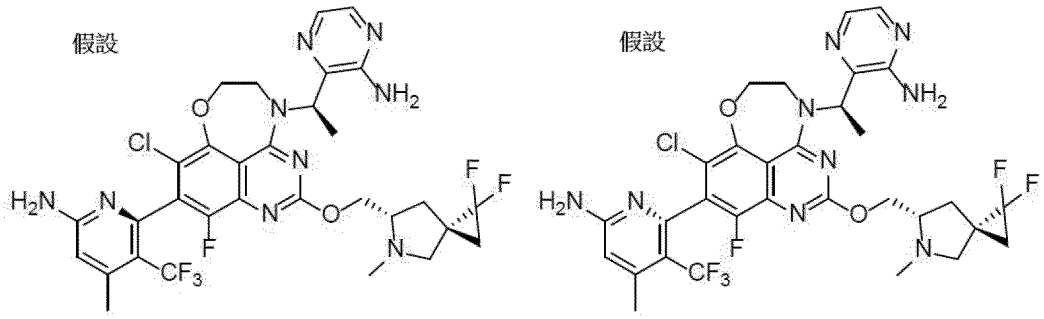
燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (8:1) 進行沖提，以得到產物。藉由製備型 HPLC 進一步純化該產物，其中使用以下條件：管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 41% 增加至 62%，保持 62% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8.18，以得到 3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((3*S*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺（14.7 mg，0.02 mmol，產率 18.4%）及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((3S,6S)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺（12.0 mg，0.02 mmol，產率 14.8%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 710.2 $[M+H]^+$

【2292】 **實例 171a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.95 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.35 (s, 2H), 6.29 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.58 – 4.47 (m, 1H), 4.43 – 4.25 (m, 3H), 3.92 – 3.77 (m, 1H), 3.65 – 3.53 (m, 1H), 2.94 – 2.69 (m, 2H), 2.60 – 2.51 (m, 1H), 2.42 – 2.27 (m, 6H), 2.26 – 2.11 (m, 1H), 1.81 – 1.68 (m, 1H), 1.65 – 1.33 (m, 5H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 710.2 $[M+H]^+$

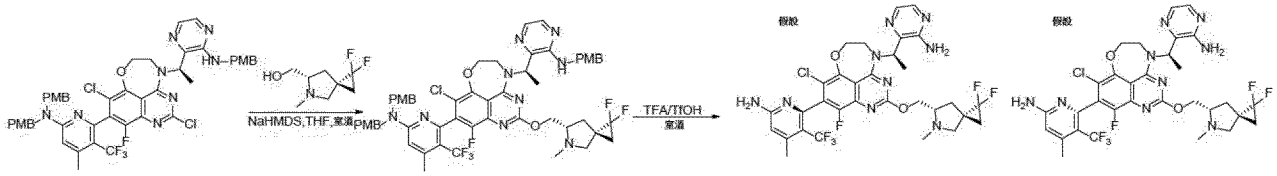
【2293】 **實例 171b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.87 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.38 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 6.20 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.69 – 4.52 (m, 1H), 4.44 – 4.21 (m, 3H), 3.96 – 3.80 (m, 1H), 3.69 – 3.51 (m, 1H), 2.88 – 2.64 (m, 2H), 2.56 – 2.46 (m, 1H), 2.35 – 2.22 (m, 6H), 2.21 – 2.03 (m, 1H), 1.79 – 1.62 (m, 1H), 1.59 – 1.25 (m, 5H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 710.2 $[M+H]^+$

【2294】 **實例 172a 及 172b**：3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((3*R*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲氧基)-10-氟

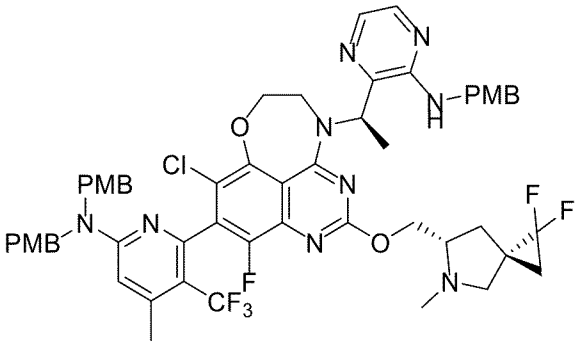
-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((3*R*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺



【2295】 合成路線



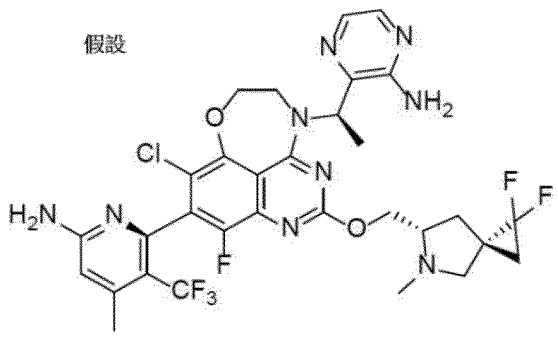
【2296】 步驟 1：3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((3*R*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺

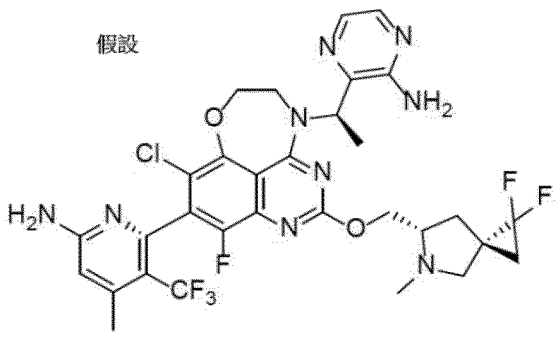


【2297】 在氮氣下，於 0°C 下向 ((3*R*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲醇 (77.2 mg, 0.44 mmol) 於四氫呋喃 (2 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（0.73 mL，0.73 mmol，1 M，於四氫呋喃中），並於 25°C 下攪

拌 1 小時。在氮氣下，於 25℃ 下將反應混合物添加至 3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啡-2-胺 (270.0 mg, 0.29 mmol) 於四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液中，並於 25℃ 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用氯化銨飽和溶液淬滅，在真空下濃縮，用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/乙酸乙酯 (1:1) 進行沖提，以得到淺橙色固體狀 3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((3*R*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啡-2-胺（180.2 mg，0.14 mmol，產率 48.6%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1070.4 $[M+H]^+$

【2298】 步驟 2：3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((3*R*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啡-2-胺及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((3*R*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啡-2-胺





【2299】 將 3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((3*R*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲氧基)-10-氟

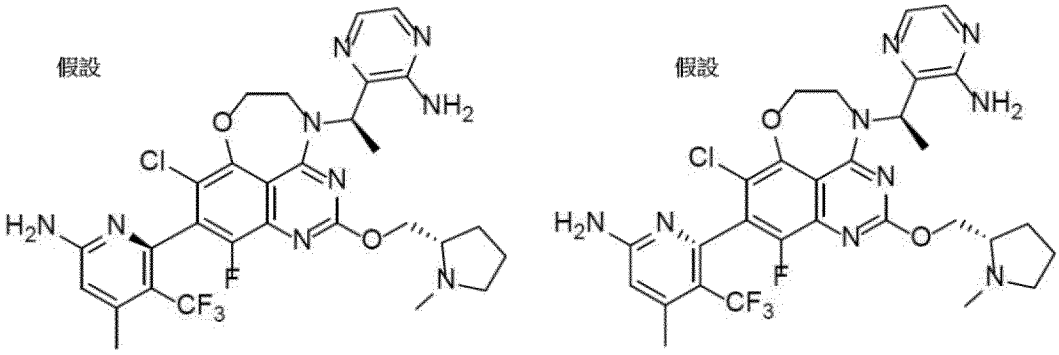
-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啡-2-胺 (150.0 mg, 0.14 mmol) 於三氟乙酸 (6 mL) 及三氟甲磺酸 (0.6 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應混合物用二氯甲烷稀釋，用碳酸氫鈉飽和溶液調節至 pH > 7，用二氯甲烷萃取，並將有機層合併。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (8:1) 進行沖提，以得到產物。藉由製備型 HPLC 進一步純化該產物，其中使用以下條件： 管柱：Xselect CSH C18 OBD 管柱 30 × 150 mm 5 μm，n；移動相 A：水 (0.1% FA)，移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 23% 增加至 37%，保持 37% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8，10，以得到 3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((3*R*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啡-2-胺（15.0 mg，0.02 mmol，產率 14.1%）及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((3*R*,6*S*)-1,1-二氟-5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啡-2-胺（29.1 mg，0.04 mmol，產率 27.3%）。 LC-MS：(ESI, *m/z*): 710.2 $[M+H]^+$

【2300】 **實例 172a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.96 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.37 – 6.18 (m, 3H), 4.57 – 4.19 (m, 4H), 3.90 – 3.76 (m, 1H), 3.63 – 3.49 (m, 1H), 3.04 – 2.81 (m, 2H), 2.46 – 2.39 (m, 1H), 2.39 – 2.31 (m, 6H), 2.10 – 1.95 (m, 1H), 1.93 – 1.79 (m, 1H), 1.59 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.52 – 1.34 (m, 2H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 710.2 $[M+H]^+$

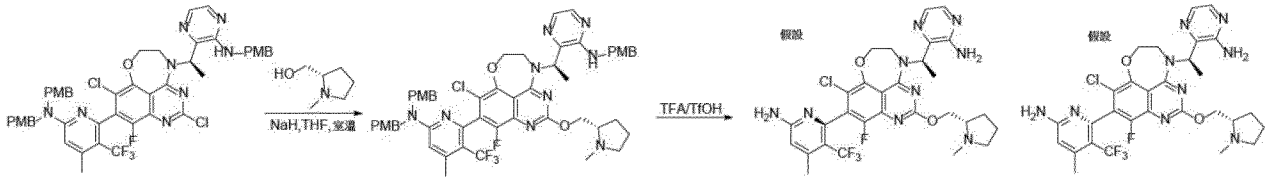
【2301】 **實例 172b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.95 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.41 (s, 2H), 6.29 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.66 – 4.53 (m, 1H), 4.45 – 4.20 (m, 3H), 3.98 – 3.83 (m, 1H), 3.68 – 3.56

(m, 1H), 3.10 – 2.83 (m, 2H), 2.45 – 2.26 (m, 7H), 2.12 – 1.98 (m, 1H), 1.95 – 1.75 (m, 1H), 1.60 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.53 – 1.32 (m, 2H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 710.2 $[M+H]^+$

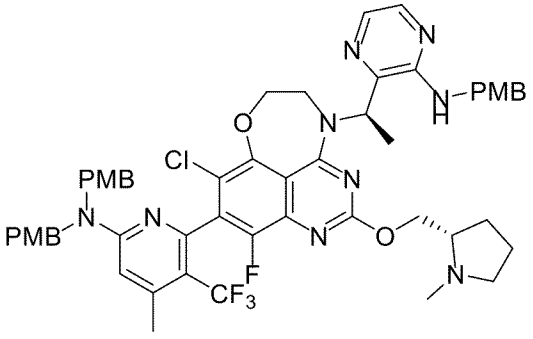
【2302】 **實例 173a 及 173b**：3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡咪-2-胺及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡咪-2-胺



【2303】 合成路線

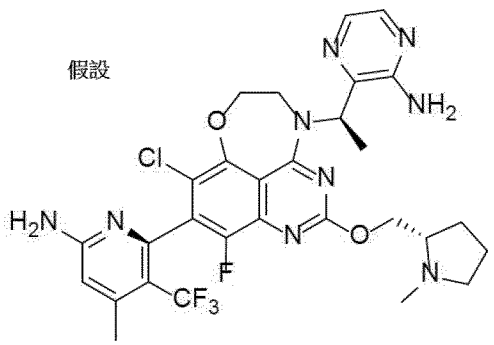


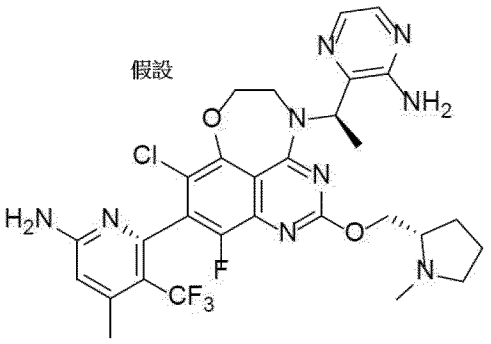
【2304】 步驟 1：3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡咪-2-胺



【2305】向 *N*-甲基-l-脯胺醇 (61.9 mg, 0.54 mmol) 於四氫呋喃 (4 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（32.2 mg，0.81 mmol，60%，分散於礦物油中），將混合物於 0°C 下攪拌 10 分鐘。然後添加 3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啡-2-胺（280 mg，0.25 mmol，產率 92.1%），將混合物於室溫下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。粗產物將不經純化即直接用於下一步驟。LC-MS：(ESI, m/z)：1008.4 $[M+H]^+$

【2306】步驟 2：3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啡-2-胺及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啡-2-胺





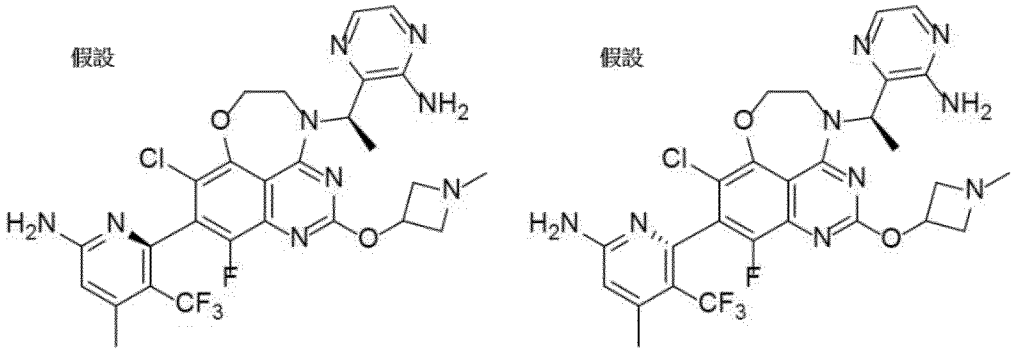
【2307】將 3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啡-2-胺 (280.0 mg, 0.28 mmol) 於三氟乙酸 (5 mL) 及三氟甲磺酸 (0.5 mL) 中之混合物於室溫下攪拌 0.5 小時。完成後，在真空下去除溶劑。將所得溶液用二氯甲烷稀釋，並將 PH 用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 7。將所得溶液用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水

硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (93:7) 進行沖提，以得到粗產物。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：9.5 分鐘內 40% B 至 60% B；波長：254 nm；RT1（分鐘）：6.2，8.2（分鐘）：；運行次數：2，以得到 3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺（14.8 mg，0.02 mmol，產率 8.1%）及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺（17.4 mg，0.03 mmol，產率 9.6%）。標題化合物之立體化學是任意指定的。

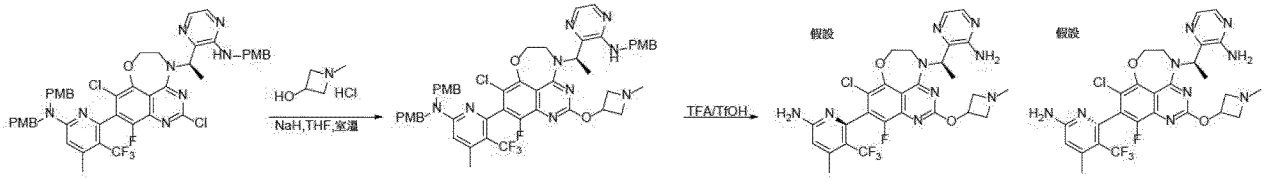
【2308】 **實例 173a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.95 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.43 – 6.22 (m, 3H), 4.53 (dd, J = 12.3, 6.3 Hz, 1H), 4.44 – 4.25 (m, 2H), 4.18 (dd, J = 10.8, 6.3 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 15.7, 6.5 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 15.5, 6.7 Hz, 1H), 3.11 – 2.85 (m, 1H), 2.60 – 2.52 (m, 1H), 2.37 – 2.36 (m, 6H), 2.25 – 2.11 (m, 1H), 2.03 – 1.86 (m, 1H), 1.81 – 1.62 (m, 3H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 648.3 $[M+H]^+$。

【2309】 **實例 173b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.41 (s, 2H), 6.29 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.69 – 4.52 (m, 1H), 4.45 – 4.32 (m, 1H), 4.32 – 4.15 (m, 2H), 3.92 (dd, J = 15.7, 6.2 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 15.6, 6.9 Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.59 – 2.52 (m, 1H), 2.36 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.25 – 2.12 (m, 1H), 2.03 – 1.87 (m, 1H), 1.77 – 1.62 (m, 3H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 648.2 $[M+H]^+$。

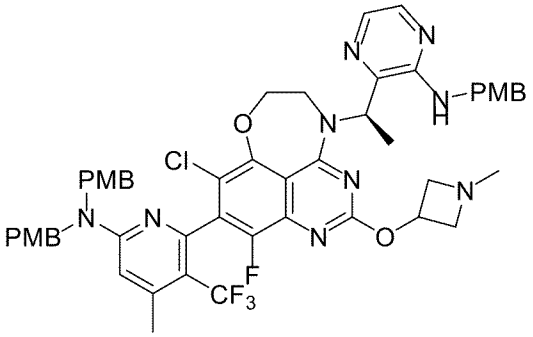
【2310】 **實例 174a 及 174b**：3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((1-甲基四氫吖啶-3-基)氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((1-甲基四氫吖啶-3-基)氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺



【2311】 合成路線



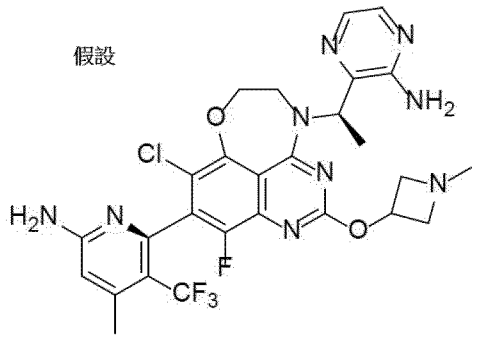
【2312】 步驟 1：3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((1-甲基四氫吖啶-3-基)氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啉-2-胺

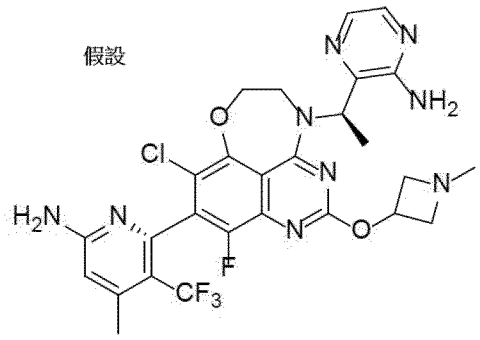


【2313】 向 3-羥基-1-甲基四氫吖啶鹽酸鹽 (66.5 mg, 0.54 mmol) 於四氫呋喃 (3 mL) 中之混合物中添加氫化鈉 (64.5 mg, 1.61 mmol)，將混合物於 0°C 下攪

拌 10 分鐘。然後添加 3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啡-2-胺 [(4-甲氧基苯基)甲基]-3-[外消旋-(1*R*)-1-[7-[6-[雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-4-甲基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,8-二氯-6-氟-10-氧雜-2,4,13-三氮雜三環[7.4.1.05,14]十四烷-1,3,5(14),6,8-戊-13-基]乙基]吡啡-2-胺 (250.0 mg, 0.27 mmol)，於室溫下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。粗產物將不經純化即直接用於下一步驟。 LC-MS：(ESI, m/z)：980.4 $[M+H]^+$

【2314】 步驟 2：3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((1-甲基四氫吖唉-3-基)氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啡-2-胺及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((1-甲基四氫吖唉-3-基)氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啡-2-胺





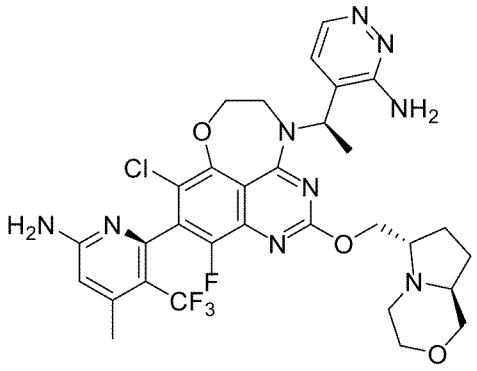
【2315】 將 3-((1*R*)-1-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((1-甲基四氫吖唉-3-基)氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)吡啡-2-胺 (320.0 mg, 0.33 mmol) 於三氟乙酸 (3 mL) 及三氟甲磺酸 (0.3 mL) 中之混合物於室溫下攪拌 0.5 小時。完成後，在真空下去除溶劑。將所得溶液用二氯甲烷稀釋，並將 PH 用飽和碳酸氫

鈉溶液調節至 7。將所得溶液用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠急速層析法純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇 (92:8) 進行沖提，以得到粗產物。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：10.5 分鐘內 35% B 至 49% B；波長：254 nm；RT1（分鐘）：6，8（分鐘）：；運行次數：2，以得到 3-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((1-甲基四氫吖啶-3-基)氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺（9.8 mg，0.02 mmol，產率 4.7%）及 3-((*R*)-1-((*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-((1-甲基四氫吖啶-3-基)氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)吡啉-2-胺（16.4 mg，0.03 mmol，產率 7.7%）。標題化合物之立體化學是任意指定的。

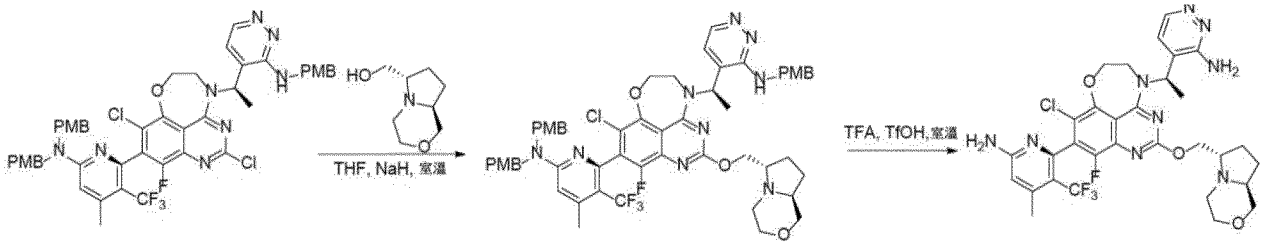
【2316】 **實例 174a**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.95 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.32 – 6.19 (m, 3H), 5.22 – 5.06 (m, 1H), 4.49 (dd, J = 11.8, 6.6 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 12.0, 6.1 Hz, 1H), 3.85 – 3.58 (m, 3H), 3.52 (dd, J = 15.8, 6.6 Hz, 1H), 3.08 – 2.90 (m, 2H), 2.35 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 620.1 $[M+H]^+$。

【2317】 **實例 174b**：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 6.26 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 5.22 – 5.08 (m, 1H), 4.57 (dd, J = 11.9, 6.6 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 12.1, 6.2 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 15.6, 6.3 Hz, 1H), 3.74 – 3.51 (m, 3H), 3.04 – 2.91 (m, 2H), 2.35 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS：(ESI, *m/z*): 620.1 $[M+H]^+$。

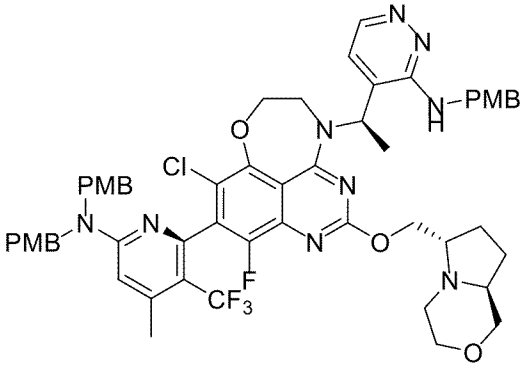
【2318】 **實例 175**：4-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嗒啡-3-胺



【2319】 合成路線



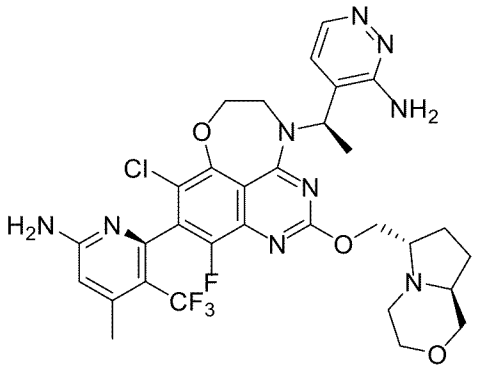
【2320】 步驟 1：4-((*R*)-1-(9-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1H-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嗒啡-3-胺



【2321】 在氮氣下，向 ((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基)甲醇 (405.7 mg, 2.58 mmol) 於四氫呋喃 (8 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（172.0 mg，4.30

mmol，60%，分散於礦物油中），將混合物於 0°C 下攪拌 15 分鐘。然後添加 4-((*R*)-1-(9-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嗒啡-3-胺 (800.0 mg, 0.86 mmol)，並於 0°C 下攪拌 2 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。粗產物將不經純化即直接用於下一步驟。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1050.4 $[M+H]^+$。

【2322】 步驟 2：4-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嗒啡-3-胺

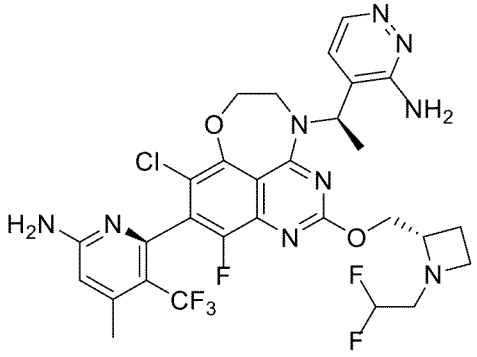


【2323】 將 4-((*R*)-1-(9-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1H-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁啡-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嗒啡-3-胺（840.0 mg，粗製）於三氟甲磺酸 (1 mL) 及 2,2,2-三氟乙酸 (10 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 0.5 小時。完成後，在真空下去除溶劑。將所得溶液用二氯甲烷稀釋，並將 PH 用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 7。將所得溶液用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：XBridge Shield RP18 OBD 管柱，30 × 150 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：10 分鐘

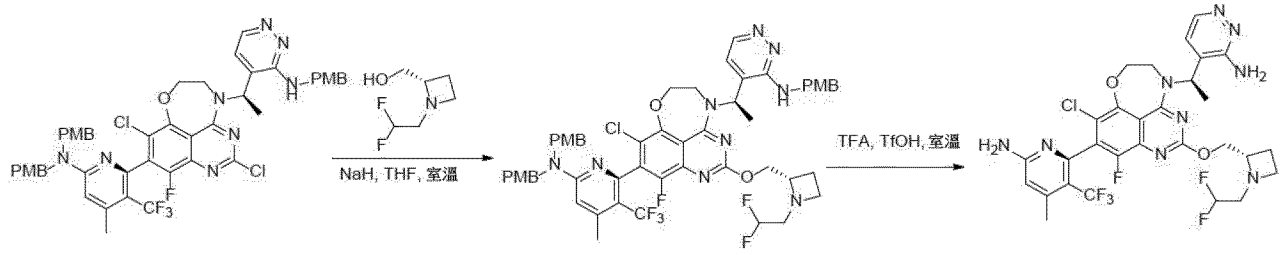
內 28% B 至 42% B；波長：254/220 nm；RT1：10 分鐘，以得到 4-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-2-(((6*S*,8a*S*)-六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁唏-6-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嗒唏-3-胺（44.6 mg，0.06 mmol，產率 20.1%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 690.4 $[M+H]^+$。

【2324】 **實例 175**：^{1}H NMR（300 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 8.54 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 4.9, 0.9 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.41 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.65 – 4.48 (m, 1H), 4.48 – 4.21 (m, 3H), 3.92 – 3.71 (m, 3H), 3.71 – 3.52 (m, 3H), 3.40 – 3.34 (m, 1H), 3.16 – 3.05 (m, 2H), 3.05 – 2.91 (m, 1H), 2.46 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.30 – 2.11 (m, 1H), 2.00 – 1.83 (m, 1H), 1.83 – 1.74 (m, 1H), 1.71 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.58 – 1.39 (m, 1H)。

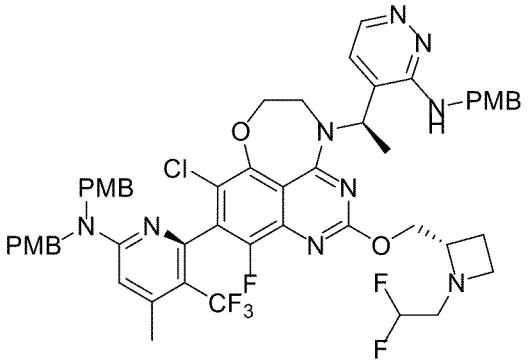
【2325】 **實例 176**：4-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)四氫吖唉-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嗒唏-3-胺



【2326】 合成路線

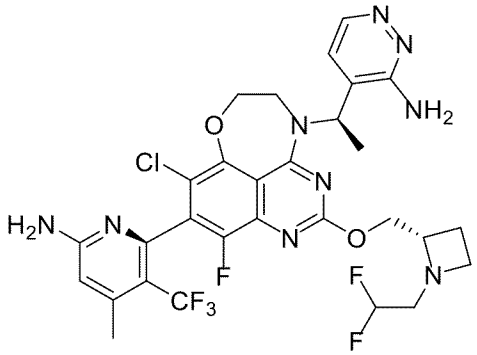


【2327】 步驟 1：4-((*R*)-1-(9-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)四氫吖啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嗒啡-3-胺



【2328】 在氮氣下，向 (*S*)-(1-(2,2-二氟乙基)四氫吖啶-2-基)甲醇 (536.4 mg, 3.55 mmol) 於四氫呋喃 (11 mL) 中之溶液中添加氫化鈉（189.2 mg，4.73 mmol，60%，分散於礦物油中），將混合物於 0°C 下攪拌 10 分鐘。然後添加 4-((*R*)-1-(9-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嗒啡-3-胺 (1.1 g, 1.18 mmol)，並於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將所得溶液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。粗產物將不經純化即直接用於下一步驟。LC-MS：(ESI, *m/z*): 1044.4 $[M+H]^+$。

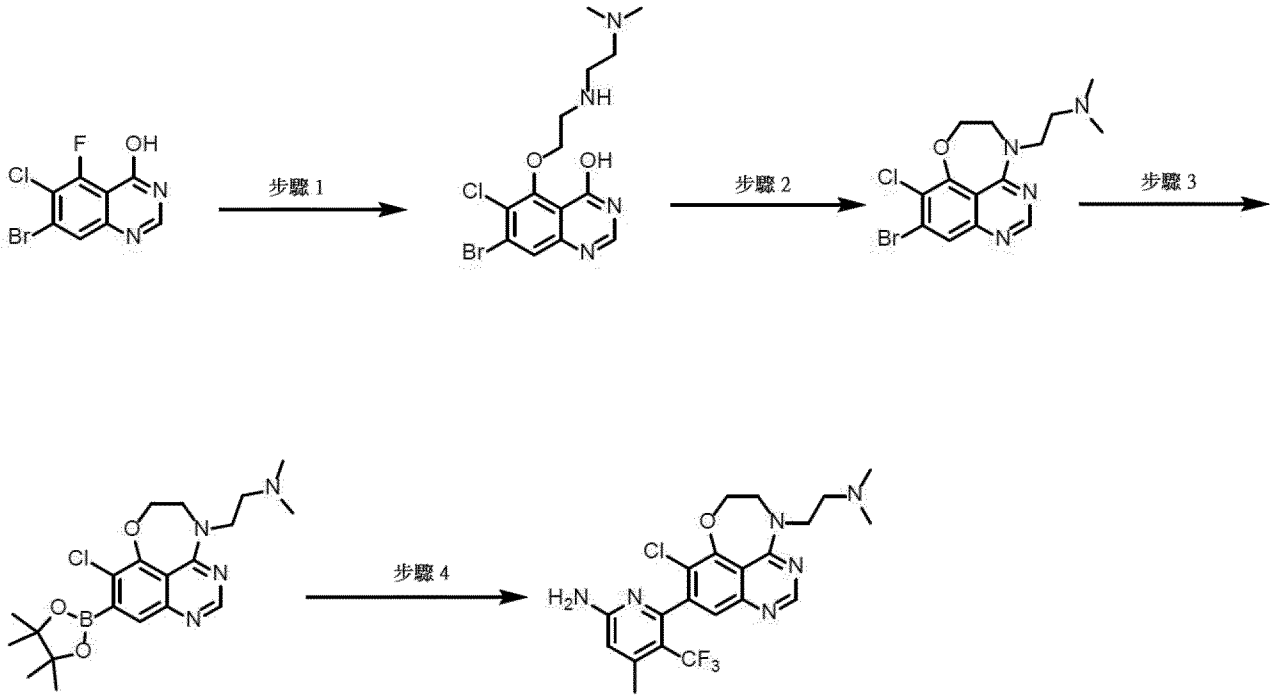
【2329】 步驟 2：4-((*R*)-1-(9-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)四氫吖啶-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嗒啡-3-胺



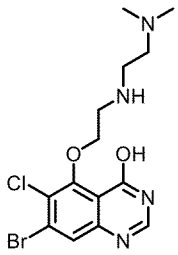
【2330】將 4-((*R*)-1-(9-((*R*)-6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)四氫吖唉-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)-*N*-(4-甲氧基苄基)嗒啡-3-胺 (1.1 g，粗製）於 2,2,2-三氟乙酸 (20 mL) 及三氟甲磺酸 (2.0 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 1 小時。完成後，在真空下去除溶劑。將所得溶液用二氯甲烷稀釋，並將 PH 用飽和亞硫酸鈉調節至 7。將所得溶液用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，濃縮，並藉由逆相層析法（乙腈/0.1% NH_4Cl 水溶液）進行純化，以得到粗產物。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm, 5 μm；移動相 A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 26% 增加至 51%；254/220 nm；RT1：8.88 分鐘，以得到 4-((*R*)-1-((*R*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-2-(((*S*)-1-(2,2-二氟乙基)四氫吖唉-2-基)甲氧基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)嗒啡-3-胺（38.5 mg，0.056 mmol，產率 13.3%）。LC-MS：(ESI, *m/z*): 684.2 $[M+H]^+$。

【2331】**實例 176：**^{1}H NMR（300 MHz，甲醇-d_4，*ppm*）δ 8.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 5.0, 1.0 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.44 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.87 (tdd, J = 56.4, 5.5, 3.2 Hz, 1H), 4.65 – 4.47 (m, 2H), 4.47 – 4.33 (m, 2H), 3.91 – 3.68 (m, 2H), 3.67 – 3.44 (m, 2H), 3.31 – 3.08 (m, 2H), 2.92 – 2.72 (m, 1H), 2.46 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.23 – 2.11 (m, 2H), 1.71 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

【2332】 **實例 501**：6-(8-氯-4-(2-(二甲基胺基)乙基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

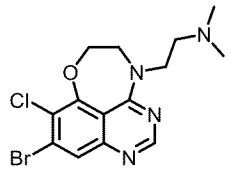


【2333】 步驟 1：7-溴-6-氯-5-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4-醇



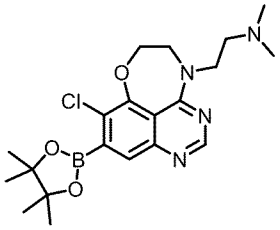
【2334】 在氮氣下，於 0°C 下向 2-((2-(二甲基胺基)乙基)胺基)乙-1-醇 (100 mg, 0.760 mmol) 於四氫呋喃 (2 mL) 中之溶液中添加 60% NaH (181 mg, 4.55 mmol)。將所得溶液於室溫下攪拌 30 分鐘。然後添加 7-溴-6-氯-5-氟喹唑啉-4-醇 (209 mg, 0.750 mmol)。於 65°C 下攪拌 1 小時。將反應用乙酸淬滅並在真空下濃縮。藉由預填充之 C18 柱（溶劑梯度：0-100% ACN 於水 (0.05% NH_4HCO_3)），以得到 145 mg（49%，產率）白色固體狀標題化合物。LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+$ = 389。

【2335】 步驟 2：2-(9-溴-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺



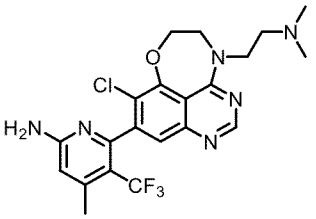
【2336】 在氮氣下，將 7-溴-6-氯-5-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4-醇 (125 mg, 0.320 mmol)、PyBOP (251 mg, 0.480 mol) 及 DIPEA (415 mg, 0.800 mmol) 於二氯甲烷 (2.5 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 24 小時。將所得溶液用 DCM 稀釋，並用水及鹽水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法（梯度：0%-30% MeOH/DCM），以得到 113 mg（產率 94%）白色固體狀標題化合物。LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+$ = 371。

【2337】 步驟 3：2-(8-氯-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺



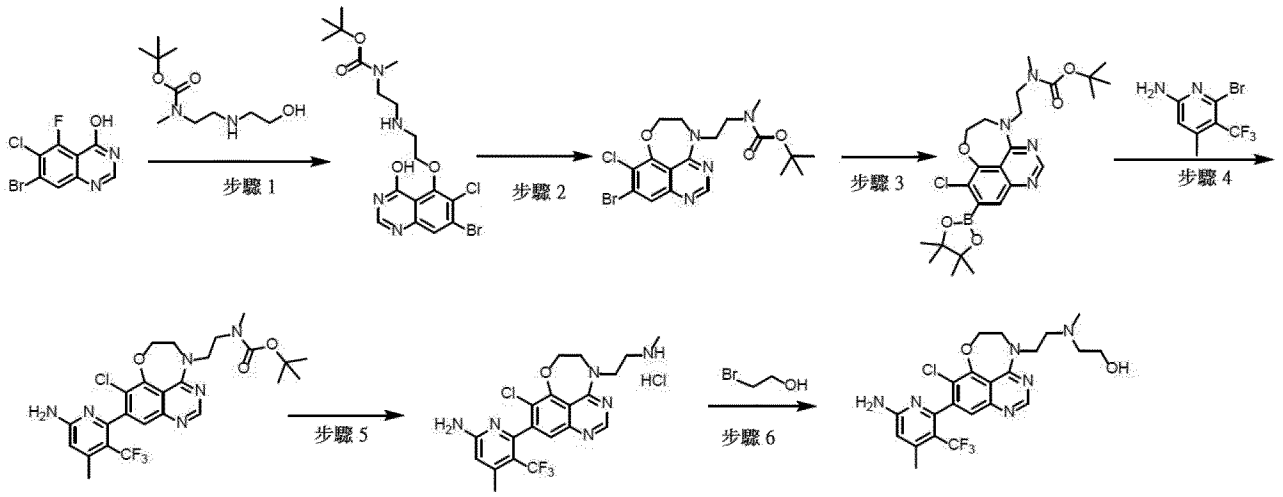
【2338】 在氮氣下，將 2-(9-溴-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺 (90.0 mg, 0.240 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼戊環) (185 mg, 0.730 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (35.0 mg, 0.050 mmol) 及 KOAc (71.0 mg, 0.730 mmol) 於 1,4-二噁烷 (2 mL) 中之混合物於 80°C 下攪拌 5 小時。濾出固體。將濾液用 EtOAc 稀釋並用水萃取。產物在水相中。在真空下濃縮水相，以得到 90 mg（粗製）黃色固體狀標題化合物。LC-MS：(ESI, *m/z*)：$[M+H]^+$= 337（對應之硼酸質量）。將粗產物用於下一步驟而不經進一步純化。

【2339】 步驟 4：6-(8-氯-4-(2-(二甲基胺基)乙基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

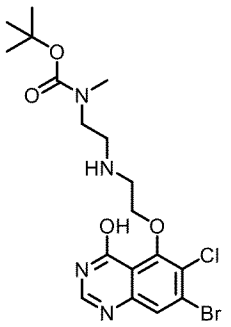


【2340】 在氮氣下，將 2-(8-氯-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺 (80.0 mg, 0.190 mmol)、6-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (32.0 mg, 0.130 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (14.0 mg, 0.0100 mmol) 及 K_2CO_3 (35.0 mg, 0.260 mmol) 於乙腈 (1.5 mL) 及水 (0.3 mL) 中之溶液於 100°C 下攪拌 1 小時。將混合物分配於 EtOAc 與水之間。在真空下濃縮有機相。藉由製備型 HPLC（XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm 5um；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 7 分鐘內由 30% 增加至 60%；254 nm；R_{T1}：6.33）純化殘餘物，以得到 15.4 mg（產率 26%）標題化合物。LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+ = 467$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.40 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.69 – 4.54 (m, 2H), 4.11 – 3.81 (m, 4H), 2.57 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.36 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.23 (s, 6H)。

【2341】 **實例 502**：2-((2-(9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)(甲基)胺基)乙-1-醇

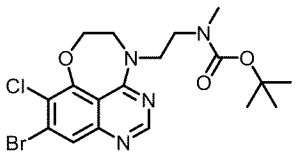


【2342】步驟 1：(2-((2-((7-溴-6-氯-4-羥基喹唑啉-5-基)氧基)乙基)胺基)乙基)(甲基)胺甲酸三級-丁酯



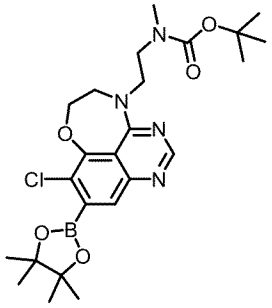
【2343】於 0°C 下，向 (2-((2-羥乙基)胺基)乙基)(甲基)胺甲酸三級-丁酯（682 mg，3.13 mmol，中間體 12）於四氫呋喃 (20 mL) 中之溶液中添加 60% NaH (480 mg, 12.5 mmol)。將溶液溫熱至室溫，並攪拌 0.5 小時。然後於室溫下添加 7-溴-6-氯-5-氟喹唑啉-4-醇 (576 mg, 2.07 mmol)，並於 65°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物用水淬滅並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法（梯度：0%-10% MeOH/DCM）純化殘餘物，以得到 946 mg（產率 95%）黃色固體狀標題化合物。LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+ = 475.1$。

【2344】步驟 2：(2-(9-溴-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)(甲基)胺甲酸三級-丁酯



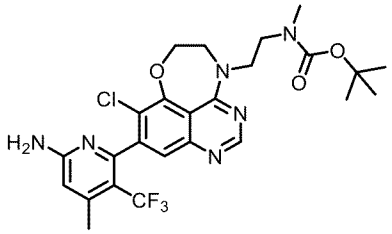
【2345】 將 (2-((2-((7-溴-6-氯-4-羥基喹唑啉-5-基)氧基)乙基)胺基)乙基)(甲基)胺甲酸三級-丁酯 (700 mg, 1.47 mmol)、DIPEA (2.85 g, 22.0 mmol) 及 PyBOP (3.06 g, 5.88 mmol) 於二氯甲烷 (15 mL) 中之溶液於 25°C 下攪拌 8 小時。將所得混合物分配於二氯甲烷與水之間。在真空下濃縮有機相。藉由預填充之 C18 柱（溶劑梯度：0%-100% MeOH 於水 (0.1% NH_4HCO_3) 中之溶液）純化殘餘物，以得到 367 mg（產率 54%）黃色固體狀標題化合物。LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+$ = 457.1

【2346】 步驟 3：(2-(8-氯-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)(甲基)胺甲酸三級-丁酯



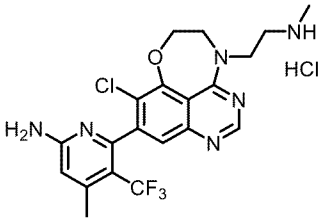
【2347】 在氮氣下，將 (2-(9-溴-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)(甲基)胺甲酸三級-丁酯 (347 mg, 0.760 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼戊環) (579 mg, 2.28 mmol)、KOAc (148 mg, 1.52 mmol) 及 $PdCl_2$(dppf) (55.3 mg, 0.0700 mmol) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 中之溶液於 100°C 下攪拌 2 小時。在真空下剝離溶劑。將殘餘物用石油醚與 EtOAc（石油醚/EtOAc = 10:1）之混合物進行處理。濾出固體。在減壓下濃縮濾液，以得到 385 mg（粗製）標題化合物。粗物無需進一步純化即可用於下一步驟。LC-MS：(ESI, *m/z*)：$[M+H]^+$= 505。

【2348】步驟 4：(2-(9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)(甲基)胺甲酸三級-丁酯



【2349】在氮氣下，將 (2-(8-氯-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)(甲基)胺甲酸三級-丁酯 (385 mg, 0.760 mmol)、6-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (193 mg, 0.760 mmol)、KF (88.4 mg, 1.52 mmol) 及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (53.6 mg, 0.0800 mmol) 於乙腈 (5 mL) 及水 (1 mL) 中之混合物於 100°C 下攪拌 1.5 小時。將混合物冷卻至環境溫度，並分配於 EtOAc 與水之間。在真空下濃縮有機相。藉由預填充之 C18 柱（溶劑梯度：0%-100% ACN 於水 (0.05% TFA) 中之溶液）純化殘餘物，以得到 214 mg（產率 50%）淺黃色固體狀標題化合物 。LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+$ = 553.3。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.84 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.97 – 4.69 (m, 2H), 4.55 – 4.41 (m, 1H), 4.27 – 3.92 (m, 3H), 3.61 – 3.51 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.17 (s, 9H)。

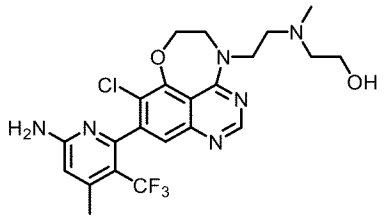
【2350】步驟 5：6-(8-氯-4-(2-(甲基胺基)乙基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺鹽酸鹽



【2351】向 (2-(9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)乙基)(甲基)胺甲酸三級-丁酯 (70.0 mg,

0.130 mmol) 於甲醇 (5 mL) 中之溶液中添加 HCl/二噁烷 (5 mL, 4 M)。於室溫下攪拌 1 小時。在真空下濃縮所得混合物，以得到 59.6 mg（粗製）產物。LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+$ = 453.3。將粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。

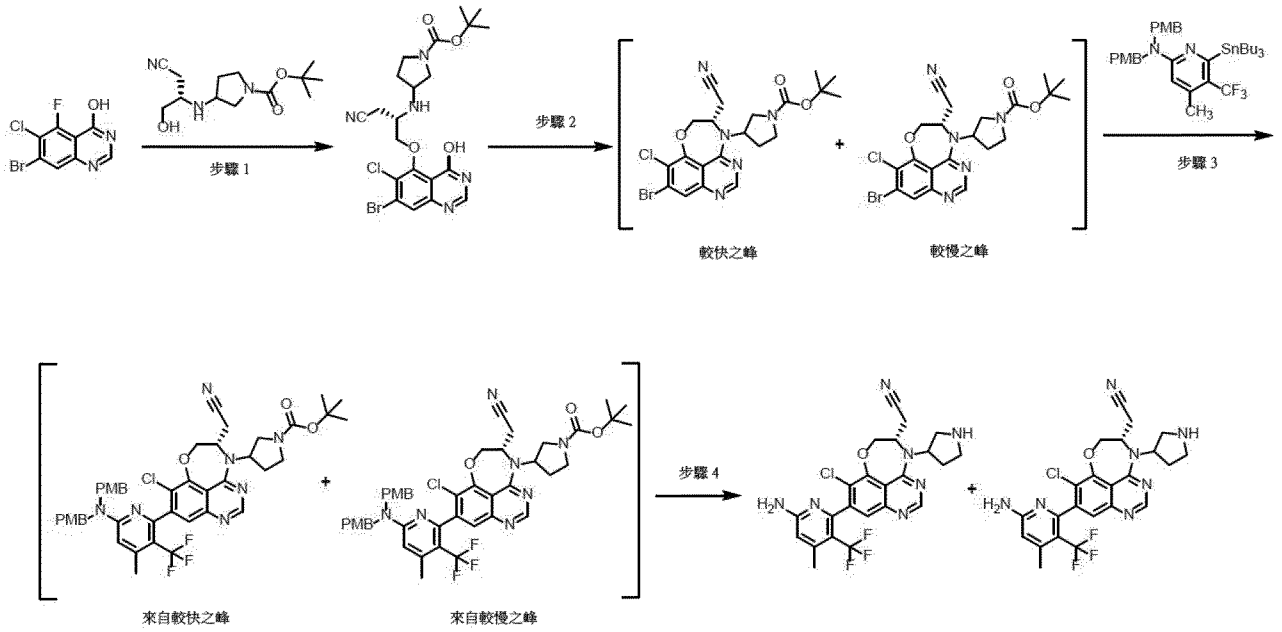
【2352】 步驟 6：6-(8-氯-4-(2-(甲基胺基)乙基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



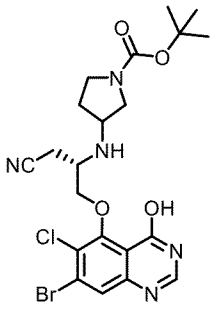
【2353】 向 6-(8-氯-4-(2-(甲基胺基)乙基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺鹽酸鹽 (57.3 mg, 0.130 mmol) 於乙腈 (5 mL) 中之溶液中添加 DIPEA (49.9 mg, 0.390 mmol)。然後添加 2-溴乙-1-醇 (31.5 mg, 0.250 mmol)。將反應混合物於 50°C 下攪拌 8 小時並在真空下濃縮。藉由預填充之 C18 柱（溶劑梯度：0%-100% ACN 於水 (0.1% NH_4HCO_3) 中之溶液）純化殘餘物，以得到 31.0 mg（不純）標題化合物，將其藉由製備型 HPLC 進行再純化（管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm 5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 17% 增加至 47%；254 nm；R_T：9.17），以得到 14.8 mg（產率 23%）標題化合物。LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+$ = 497.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 8.38 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.71– 4.55 (m, 2H), 4.35 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.05 – 3.83 (m, 4H), 3.45 (dd, J = 11.6, 6.0 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.50– 2.45 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)

【2354】 化合物 501 至 506 按照類似於如實例 501 中所述之實驗程序進行製備（使用經適當替代之試劑）。

【2355】 **實例 507 及 508**：2-((5*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-4-(吡咯啶-3-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-5-基)乙腈（兩種未知之單一異構物）



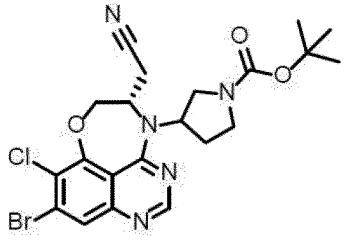
【2356】 步驟 1：3-(((*S*)-1-((7-溴-6-氯-4-羥基喹唑啉-5-基)氧基)-3-氰基丙-2-基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級-丁酯



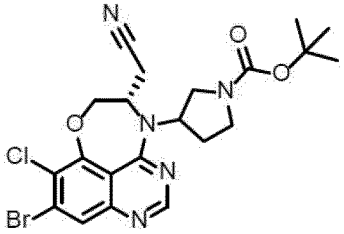
【2357】 在氮氣下，於 0°C 下向 3-[[(1*S*)-1-(氰基甲基)-2-羥基-乙基]胺基]吡咯啶-1-甲酸三級-丁酯（139 mg，0.520 mmol，中間體 15）於四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液中添加 60% NaH (31.4 mg, 0.790 mmol)。將所得溶液於室溫下攪拌 0.5 小時。然後添加 7-溴-6-氯-5-氟-喹唑啉-4-醇 (72.1 mg, 0.260 mmol)。於室溫下攪拌 2 小時。將反應用水淬滅並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法（梯度：0%-

10% MeOH/DCM）純化殘餘物，以得到 130 mg（產率 95.3%）黃色固體狀標題化合物。LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+$ = 526.1。

【2358】 步驟 2：3-((*S*)-9-溴-8-氯-5-(氰基甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)吡咯啶-1-甲酸三級-丁酯（兩種單一未知異構物）



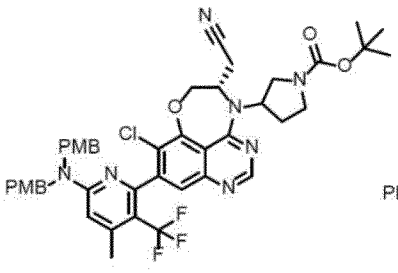
較快之峰



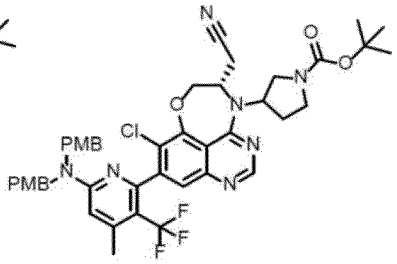
較慢之峰

【2359】 於室溫下向 3-[[(1*S*)-1-[(7-溴-6-氯-4-羥基-喹唑啉-5-基)oxy 甲基]-2-氰基-乙基]胺基]吡咯啶-1-甲酸三級-丁酯 (110 mg, 0.210 mmol) 及 DIPEA (108 mg, 0.840 mmol) 於 1,2-二氯乙烷 (4 mL) 中之溶液中添加 BOPCl (159 mg, 0.630 mmol)。將所得溶液於室溫下攪拌 1 小時。然後將所得溶液於 60°C 下攪拌過夜，並在真空下濃縮。藉由預填充之 C18 柱（溶劑梯度：0-100% ACN 於水 (0.1% FA) 中之溶液）純化殘餘物，以得到 65 mg（兩種異構物之混合物）白色固體狀標題化合物。藉由手性 HPLC 分離混合物（管柱：CHIRALPAK IG，2 × 25 cm，5 μm；移動相 A：Hex(0.5% 2M NH3-MeOH)--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：18 mL/min；梯度：22 分鐘內 50% B 至 50% B；波長：220/254 nm；RT1(min)：11.31；RT2(min)：22.07；樣品溶劑：EtOH--HPLC；進樣體積：2 mL；運行次數：5），以得到 22.1 mg 較快之峰及 24.1 mg 較慢之峰，其為淺黃色固體。LC-MS：(ESI, *m/z*)：$[M+H]^+$= 508.1。

【2360】 步驟 3：3-((*S*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5-(氰基甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)吡咯啶-1-甲酸三級-丁酯（兩種單一未知異構物）



來自較快之峰

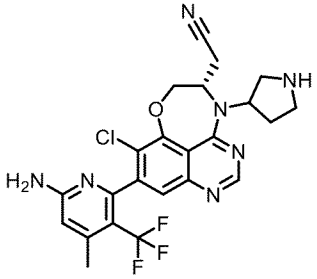


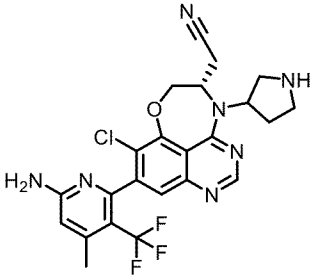
來自較慢之峰

【2361】 在氮氣下，將 3-((*S*)-9-溴-8-氯-5-(氰基甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)吡咯啶-1-甲酸三級-丁酯（20.1 mg，0.040 mmol，步驟 2 之較快之峰）、*N,N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-6-(三丁基錫烷基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（55.6 mg，0.080 mmol，中間體 10）、$Pd(PPh_3)_4$ (9.20 mg, 0.010 mmol)、CuI (1.10 mg, 0.010 mmol) 及 LiCl (4.30 mg, 0.100 mmol) 於 1,4-二噁烷 (2 mL) 中之混合物於 110°C 下攪拌 1 小時。將混合物冷卻至室溫並濾出固體。在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠急速層析法（梯度：0%-40% EtOAc/DCM），以得到 27.1 mg（產率 81.2%）標題化合物。LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+$ = 844.3。

【2362】 類似於如上所述之方法，由 3-((*S*)-9-溴-8-氯-5-(氰基甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)吡咯啶-1-甲酸三級-丁酯（步驟 2 之較慢之峰）及 *N,N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-6-(三丁基錫烷基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（中間體 10）製備其他異構物 22.1 mg。

【2363】 步驟 4：2-((5*S*)-9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-4-(吡咯啶-3-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-5-基)乙腈（兩種單一未知異構物）



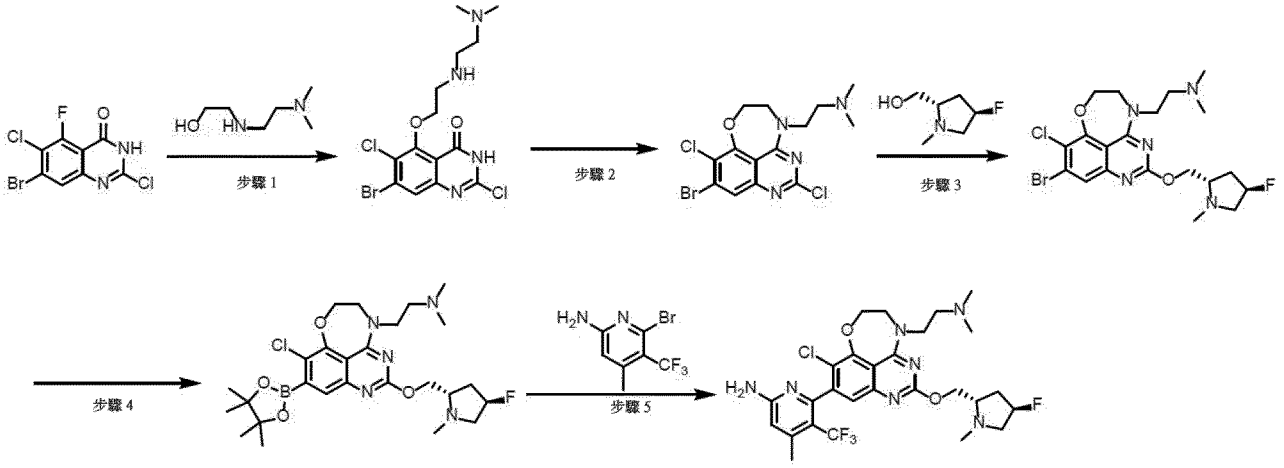


【2364】將 3-((*S*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5-(氰基甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)吡咯啶-1-甲酸三級-丁酯（26.9 mg，0.030 mmol，步驟 3 之較快之峰）於 2,2,2-三氟乙酸 (1 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 5 小時。在真空下濃縮。藉由以下方法純化殘餘物：製備型 HPLC（管柱：XBridge Prep C18 OBD 管柱，30 × 100 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 16% 增加至 40%，保持 40% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：8.85；運行次數：0），以得到 5.90 mg（產率 36.7%）標題化合物。LC-MS：(ESI, *m/z*)：$[M+H]^+$= 504.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.49 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.29 – 5.15 (m, 1H), 4.85 – 4.78 (m, 1H), 4.67 – 4.50 (m, 2H), 3.77 – 3.55 (m, 1H), 3.17 – 3.08 (m, 1H), 3.08 – 2.98 (m, 1H), 2.98 – 2.82 (m, 3H), 2.81 – 2.70 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.25 – 1.96 (m, 1H)

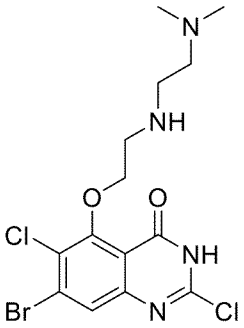
【2365】將 3-((*S*)-9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-5-(氰基甲基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-4-基)吡咯啶-1-甲酸三級-丁酯（21.9 mg，0.030 mmol，步驟 3 之較慢之峰）於 2,2,2-三氟乙酸 (1 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 5 小時。在真空下濃縮。藉由以下方法純化殘餘物：製備型 HPLC（管柱：XBridge Prep OBD C18 柱，30 × 150 mm，5 μm；流動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 22% 增加至 45%，保持 45% B；波長：220/254 nm；RT1（分鐘）：9.92；運行次數：0），以得到 4.40 mg（產率 33.7%）標題化合物。LC-MS：(ESI, *m/z*)：$[M+H]^+$= 504.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.50 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.79 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.25 – 5.08 (m, 1H), 4.88 – 4.72 (m, 1H), 4.70 – 4.46 (m, 2H), 3.62 – 3.45 (m, 1H), 3.19 – 3.09 (m, 2H), 3.09 –

2.92 (m, 3H), 2.89 – 2.77 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.25 – 2.07 (m, 1H), 1.92 – 1.76 (m, 1H)。

【2366】 **實例 509**： 6-(8-氯-4-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



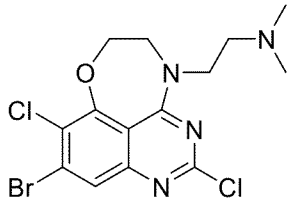
步驟 1：7-溴-2,6-二氯-5-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)胺基)乙氧基) 喹唑啉-4(3*H*)-酮



【2368】 在氮氣下，於 0°C 下向 2-((2-(二甲基胺基)乙基)胺基)乙-1-醇 (235 mg, 1.78 mmol) 於四氫呋喃 (16 mL) 中之溶液中添加 NaH (214 mg, 5.35 mmol)。將溶液於室溫下攪拌 30 分鐘。然後於 0°C 下添加 7-溴-2,6-二氯-5-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮 (552 mg, 1.77 mmol)。將反應混合物於 65°C 下攪拌 1 小時。將反應用 0°C 之水淬滅，用乙酸乙酯萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法（梯度：0%-20% 甲醇/二氯甲烷）純化殘餘物，以得

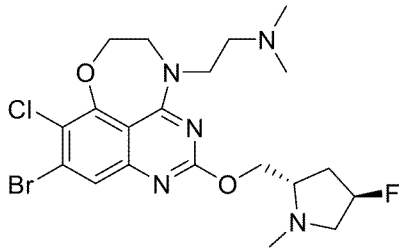
到 230 mg（產率 30%）黃色固體狀標題化合物。LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+$ = 423。

【2369】 步驟 2：2-(9-溴-2,8-二氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺



【2370】 在氮氣下，將 7-溴-2,6-二氯-5-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)胺基)乙氧基)喹唑啉-4(3*H*)-酮 (350 mg, 0.830 mmol)、PyAOP (861 mg, 1.65 mmol) 及 DBU (376 mg, 2.48 mmol) 於二氯甲烷 (20 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 3 小時。 將反應混合物用水稀釋並用二氯甲烷萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法（梯度：0%-20% 甲醇/二氯甲烷）純化殘餘物，以得到 280 mg（產率 84%）黃色固體狀標題化合物。LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+$ = 405。

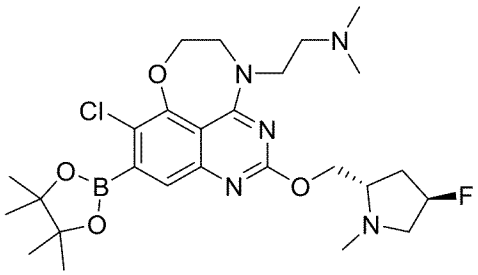
【2371】 步驟 3：2-(9-溴-8-氯-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺



【2372】 在氮氣下，於 0°C 下向 ((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇（49.5 mg，0.370 mmol，中間體 8）於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中添加 60% NaH (20.0 mg, 0.500 mmol)。將溶液於室溫下攪拌 30 分鐘。然後於 0°C 下添加 2-(9-溴-2,8-二氯-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺 (100 mg, 0.250 mmol)。將反應混合物於 50°C 下攪拌 2 小時。藉由乙酸淬滅反應，並用水稀釋。將所得溶液用乙酸乙酯萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾

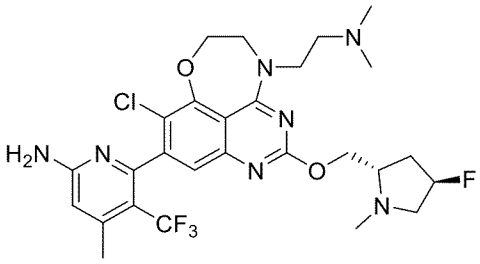
燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法（梯度：0%-20% 甲醇/二氯甲烷）純化殘餘物，以得到 120 mg（產率 96%）黃色固體狀標題化合物。LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+ = 502$。

【2373】 步驟 4：2-(8-氯-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺



【2374】 在氮氣下，將 2-(9-溴-8-氯-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺 (100 mg, 0.200 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼戊環) (152 mg, 0.600 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (29.0 mg, 0.0400 mmol) 及 KOAc (59.0 mg, 0.600 mmol) 於 1,4-二噁烷 (14 mL) 中之混合物於 80°C 下攪拌 3 小時。將反應混合物用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。添加石油醚/乙酸乙酯 (9:1) 之混合物。濾出固體，並在減壓下濃縮濾液，以得到 189 mg（粗製）黃色固體狀標題化合物。LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+ = 468$（對應之硼酸質量訊號）。粗物無需進一步純化即可用於下一步驟。

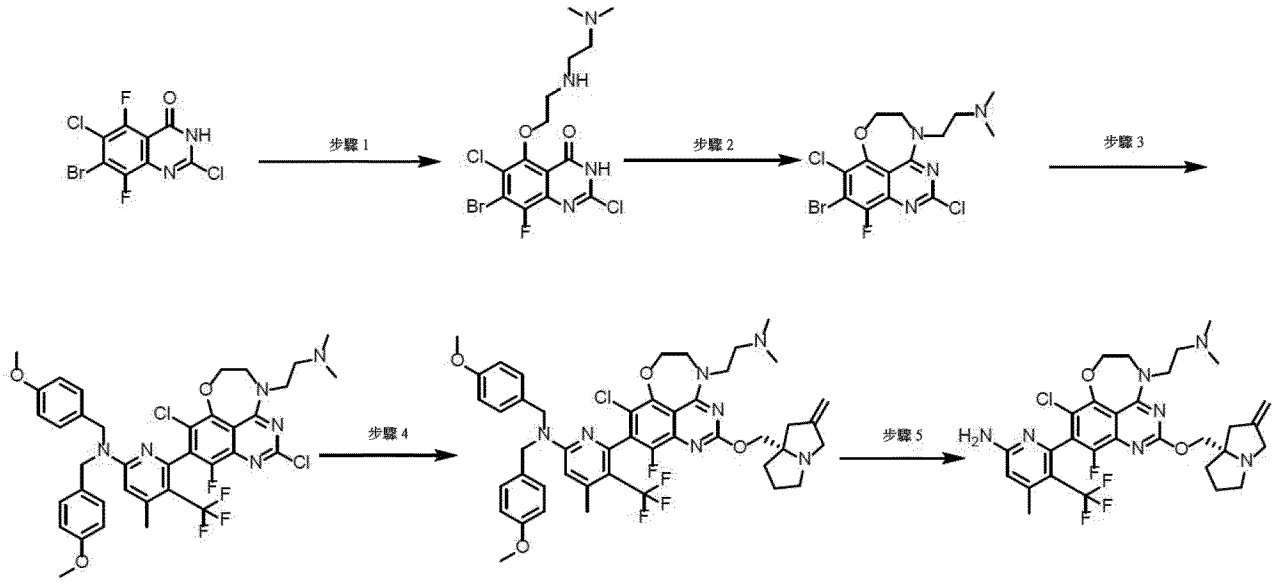
【2375】 步驟 5：6-(8-氯-4-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



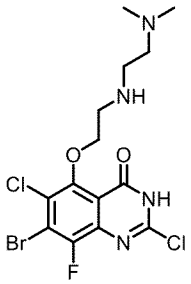
【2376】在氮氣下，將 6-溴-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (4.80 mg, 0.0200 mmol) 及 2-(8-氯-2-(((2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺 (94.0 mg, 0.180 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (3.20 mg, 0.00300 mmol) 及 K_2CO_3 (7.50 mg, 0.0500 mmol) 於 1,2-二甲氧基乙烷 (1 mL) 及水 (0.2 mL) 中之溶液於 100°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物分配於水與 EtOAc 之間。在減壓下濃縮有機相。藉由預填充之 C18 柱（溶劑梯度：0-100% ACN 於水 (0.05% NH_4HCO_3) 中之溶液），以得到 20 mg 黃色固體狀粗產物。藉由製備型 HPLC 再純化粗產物（管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm 5um；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 7 分鐘內由 38% 增加至 68%；254 nm；R_{T1}：6.07 分鐘內），以得到 7.1 mg（產率 59%）標題化合物。LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+$ = 598。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.91 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.18 (d, J = 55.8 Hz, 1H), 4.65-4.49 (m, 2H), 4.40-4.28 (m, 1H), 4.27-4.15 (m, 1H), 4.05-3.90 (m, 3H), 3.91 – 3.79 (m, 1H), 3.50-3.35 (m, 1H), 2.94 – 2.85 (m, 1H), 2.55 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.39 (s, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.16 – 2.04 (m, 1H), 1.96 – 1.75 (m, 1H)。

【2377】化合物 509 至 512 按照類似於如實例 509 中所述之實驗程序進行聯合投予製備（使用經適當替代之試劑）：

【2378】**實例 513 及 514**：6-((*R*)-8-氯-4-(2-(二甲基胺基)乙基)-10-氟-2-(((*S*)-2-亞甲基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（兩種阻轉異構物）



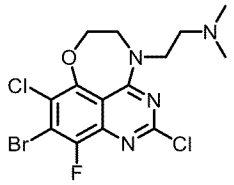
【2379】步驟 1：7-溴-2,6-二氯-5-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)胺基)乙氧基)-8-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮



【2380】在氮氣下，向 7-溴-2,6-二氯-5,8-二氟喹唑啉-4(3*H*)-酮 (190 mg, 1.44 mmol) 於四氫呋喃 (6 mL) 中之溶液中添加 60% NaH (190 mg, 4.77 mmol)，並將溶液於室溫下攪拌 10 分鐘。然後添加 7-溴-2,6-二氯-5,8-二氟-3*H*-喹唑啉-4-酮（524 mg，1.59 mmol，中間體 1）。將所得溶液於室溫下攪拌 1 小時。將反應用 AcOH 淬滅，分配於水與 DCM 之間。合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，並在真空下濃縮。藉由預填充之 C18 柱（溶劑梯度：0-100% ACN 於水 (0.05%

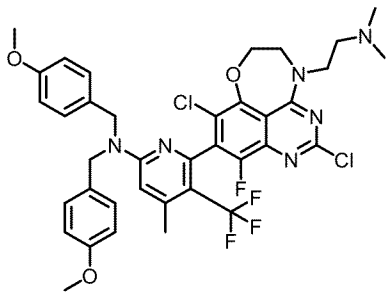
NH_4HCO_3) 中之溶液），以得到 510 mg（產率 72%）棕色固體狀標題化合物。LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+ = 441$。

【2381】 步驟 2：2-(9-溴-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺



【2382】 將 7-溴-2,6-二氯-5-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)胺基)乙氧基)-8-氟喹唑啉-4(3*H*)-酮 (984 mg, 2.23 mmol)、DIPEA (4.32 g, 33.3 mmol) 及 BOP-Cl (1.70 g, 6.67 mmol) 於二氯甲烷 (15 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 12 小時。 在真空下濃縮。藉由預填充之 C18 柱（溶劑梯度：0-100% ACN 於水 (0.05% NH_4HCO_3) 中之溶液），以得到 338 mg（產率 35%）黃色固體狀標題化合物。LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+ = 423$。

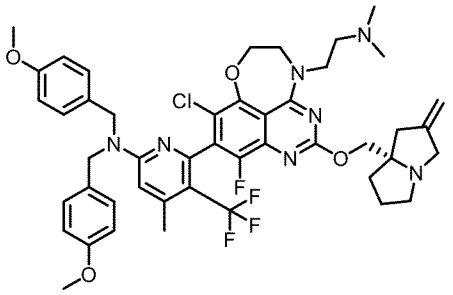
【2383】 步驟 3：6-(2,8-二氯-4-(2-(二甲基胺基)乙基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【2384】 在氮氣下，於 -78°C 下向 2-(9-溴-2,8-二氯-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺 (200 mg, 0.473 mmol) 於四氫呋喃 (1.5 mL) 中之溶液中添加 iPrMgCl.LiCl（0.40 mL，1.3 M，於 THF 中），並將反應混合物於 -78°C 下攪拌 1 小時。然後於 -78°C 下添加 $ZnCl_2$（0.28 mL，2

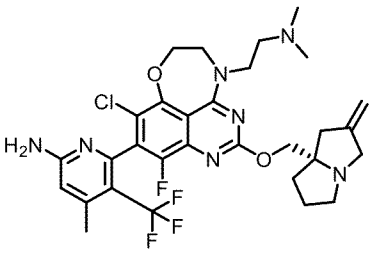
M，於 THF 中）。將溶液於 -78℃ 下攪拌 15 分鐘，並於室溫下繼續攪拌 15 分鐘。然後添加預形成之 6-溴-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（197 mg，0.399 mmol，中間體 10，步驟 1）及 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (29.0 mg, 0.0413 mmol) 於四氫呋喃 (1.5 mL) 中之溶液。於 50℃ 下攪拌 12 小時。將混合物分配於水與 EtOAc 之間。在真空下濃縮有機層。藉由預填充之 C18 柱（溶劑梯度：0-100% ACN 於水 (0.05% NH_4HCO_3) 中之溶液），以得到 107 mg（產率 29%）淺黃色固體狀標題化合物。LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+ = 759$。

【2385】 步驟 4：6-(8-氯-4-(2-(二甲基胺基)乙基)-10-氟-2-(((*S*)-2-亞甲基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【2386】 在氮氣下，於 0℃ 下向 (*S*)-(2-亞甲基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（25.9 mg，0.169 mmol，中間體 5) 於四氫呋喃 (2 mL) 中之溶液中添加 60% NaH (20.3 mg, 0.510 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌 15 分鐘。然後添加 6-(2,8-二氯-4-(2-(二甲基胺基)乙基)-10-氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (107 mg, 0.140 mmol)，並於室溫下攪拌 12 小時。將反應用 AcOH 淬滅，用水稀釋，並用 DCM 萃取三次。合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，並在真空下蒸發。藉由矽膠急速層析法（於 DCM 中之 0-20% MeOH）純化殘餘物，以得到 75 mg（產率 60%）黃色固體狀標題化合物。LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+ = 876$。

【2387】步驟 5：6-((*R*)-8-氯-4-(2-(二甲基胺基)乙基)-10-氟-2-(((*S*)-2-亞甲基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



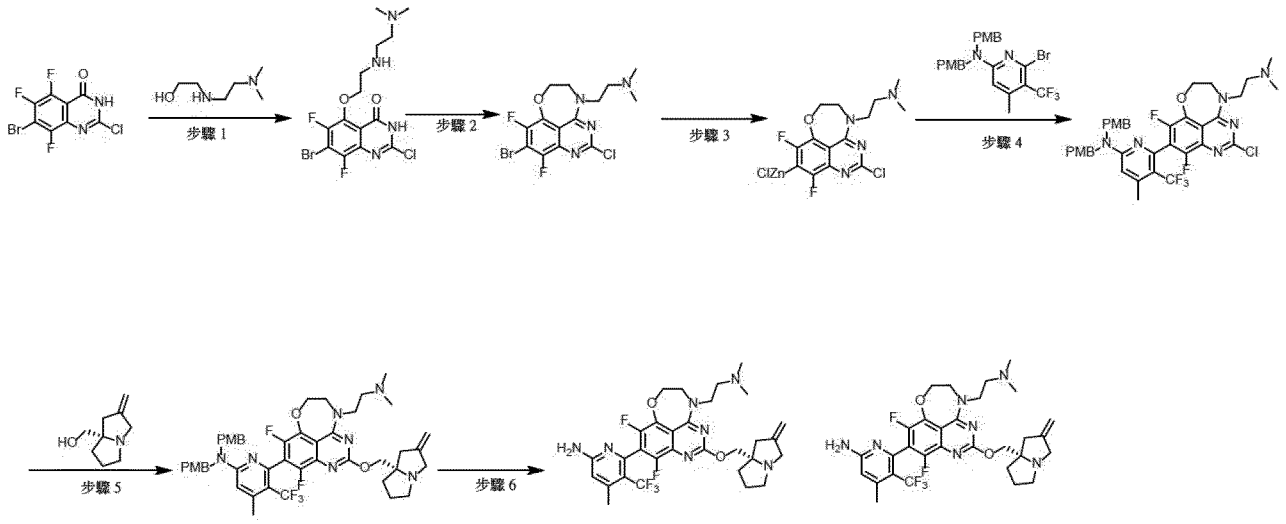
【2388】將 6-(8-氯-4-(2-(二甲基胺基)乙基)-10-氟-2-(((*S*)-2-亞甲基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (75.0 mg,0.0857 mmol) 於 TFA (3 mL) 中之溶液於 50℃下攪拌 5 小時。在真空下濃縮。藉由預填充之 C18 柱（溶劑梯度：0-100% ACN 於水 (0.05% NH_4HCO_3) 中之溶液），然後藉由製備型 HPLC 進一步純化（管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30 × 150 mm 5um；移動相 A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 10 分鐘內由 32% 增加至 62%；254 nm；R_T：8.90 分鐘），以得到 17 mg 兩種阻轉異構物之混合物。藉由製備型手性 HPLC 分離該等阻轉異構物（管柱：CHIRAL ART Cellulose-SC，2 × 25cm，5um；移動相 A：Hex (10 mmol/L NH_3)，移動相 B：EtOH；流速：18 mL/min；梯度：由 50% B 開始，於 14 分鐘內保持 50% B；R_{T1}：7.007 分鐘；R_{T2}：9.553 分鐘），以得到 5.0 mg 化合物 513（較快之峰）及 3.9 mg 化合物 514（較慢之峰）。

【2389】**化合物 513**：LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+$ = 636。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6.78 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.65-4.45 (m, 2H), 4.12 – 3.80 (m, 6H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.08-2.98 (m, 1 H), 2.70-2.55 (m, 5H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.01 – 1.73 (m, 4H)

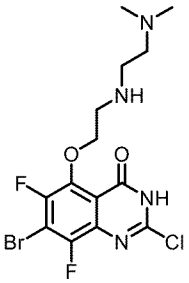
【2390】 化合物 **514**：LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+$ = 636。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ6.77 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.60-4.45 (m, 2H), 4.09 – 3.86 (m, 5H), 3.85 – 3.72 (m, 1H), 3.53 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.59 – 2.51 (m, 4H), 2.35 (s, 4H), 2.21 (s, 6H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.90 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.60 (m, 1H)

【2391】 化合物 515 至 522 按照類似於如實例 513 及 514 中所述之實驗程序進行製備（使用經適當替代之試劑）。

【2392】 **實例 523 及 524**：6-((*R*)-4-(2-(二甲基胺基)乙基)-8,10-二氟-2-(((*S*)-2-亞甲基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（兩種單一未知阻轉異構物）

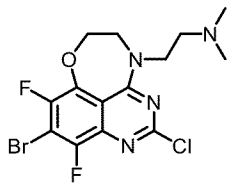


【2393】 步驟 1： 7-溴-2-氯-5-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)胺基)乙氧基)-6,8-二氟喹唑啉-4(3*H*)-酮



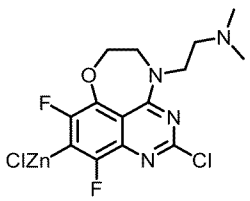
【2394】 在氮氣下，於 0°C 下向 2-((2-(二甲基胺基)乙基)胺基)乙-1-醇 (338 mg, 2.56 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中添加 60% NaH (384 mg, 9.62 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌 0.5 小時。然後添加 7-溴-2-氯-5,6,8-三氟喹唑啉-4(3*H*)-酮（1.00 g，3.19 mmol，中間體 3）。於室溫下攪拌 2 小時。將反應混合物用水稀釋，用乙酸乙酯萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由預填充之 C18 柱（溶劑梯度：0-100% ACN 於水 (0.1% NH_4HCO_3) 中之溶液），以得到 760 mg（產率 58%）黃色固體狀標題化合物。 LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+ = 425$

【2395】 步驟 2：2-(9-溴-2-氯-8,10-二氟-5,6-二氫-4H-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺



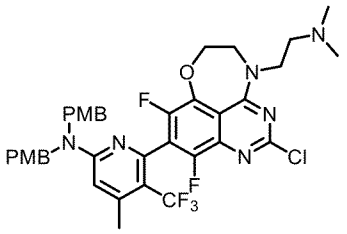
【2396】 將 7-溴-2-氯-5-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)胺基)乙氧基)-6,8-二氟喹唑啉-4(3H)-酮 (760 mg, 1.79 mmol)、BOPCl (1.37 g, 5.37 mmol) 及 DIPEA (3.47 g, 26.9 mmol) 於二氯甲烷 (8 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 3 小時。在真空下濃縮。藉由預填充之 C18 柱（溶劑梯度：0-100% ACN 於水 (0.1% NH_4HCO_3) 中之溶液），以得到 177 mg（產率 24%）黃色固體狀標題化合物。 LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+ = 407$。

【2397】 步驟 3：(2-氯-4-(2-(二甲基胺基)乙基)-8,10-二氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)氯化鋅(II)



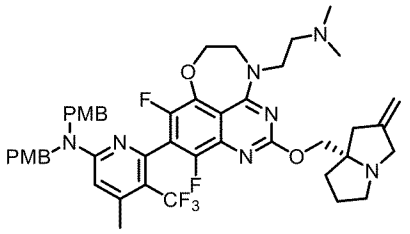
【2398】 在氮氣下，向預冷 (-78°C) 之 2-(9-溴-2-氯-8,10-二氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-4-基)-*N*,*N*-二甲基乙-1-胺 (200 mg, 0.480 mmol) 於四氫呋喃 (1.2 mL) 中之溶液中添加 i-PrMg LiCl（0.4 mL，1.3 M，於 THF 中）。於 -78°C 下攪拌 1 小時。然後添加 THF 中之 $ZnCl_2$（0.240 mL，2 M，於 THF 中），並將混合物於室溫下攪拌 1 小時。將溶液直接用於下一步驟。

【2399】 步驟 4： 6-(2-氯-4-(2-(二甲基胺基)乙基)-8,10-二氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



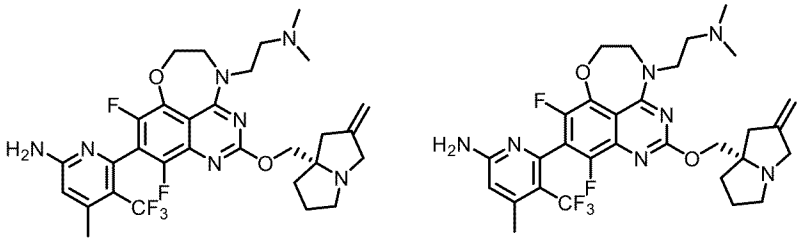
【2400】 在氮氣下，將 (2-氯-4-(2-(二甲基胺基)乙基)-8,10-二氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)氯化鋅(II)（來自上一步驟之粗產物）、6-溴-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（243 mg，0.490 mmol，中間體 10，步驟 1）及 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (48.8 mg, 0.0800 mmol) 於 THF 中之溶液於 50°C 下攪拌過夜。 將反應混合物冷卻至室溫，並分配於水與乙酸乙酯之間。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。 藉由矽膠急速層析法（梯度：0%-20% MeOH/DCM）純化殘餘物，以得到 45 mg（產率 12%）黃色固體狀標題化合物。 LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+ = 743$。

【2401】 步驟 5：6-(4-(2-(二甲基胺基)乙基)-8,10-二氟-2-(((*S*)-2-亞甲基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺



【2402】在氮氣下，於 0°C 下向 (*S*)-(2-亞甲基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲醇（10.8 mg，0.070 mmol，中間體 5）於 THF (2 mL) 中之溶液中添加 60% NaH (7.1 mg, 0.180 mmol)。將溶液於室溫下攪拌 0.5 小時。然後添加 6-(2-氯-4-(2-(二甲基胺基)乙基)-8,10-二氟-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (44.0 mg, 0.0600 mmol)。於 40°C 下攪拌過夜。將反應混合物用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由預填充之 C18 柱（溶劑梯度：0-100% ACN 於水 (0.1% NH_4HCO_3) 中之溶液），以得到 41 mg（純度 70%）黃色固體。LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+$ = 861。

【2403】步驟 6： 6-(4-(2-(二甲基胺基)乙基)-8,10-二氟-2-(((*S*)-2-亞甲基四氫-1*H*-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺（兩種單一未知阻轉異構物）



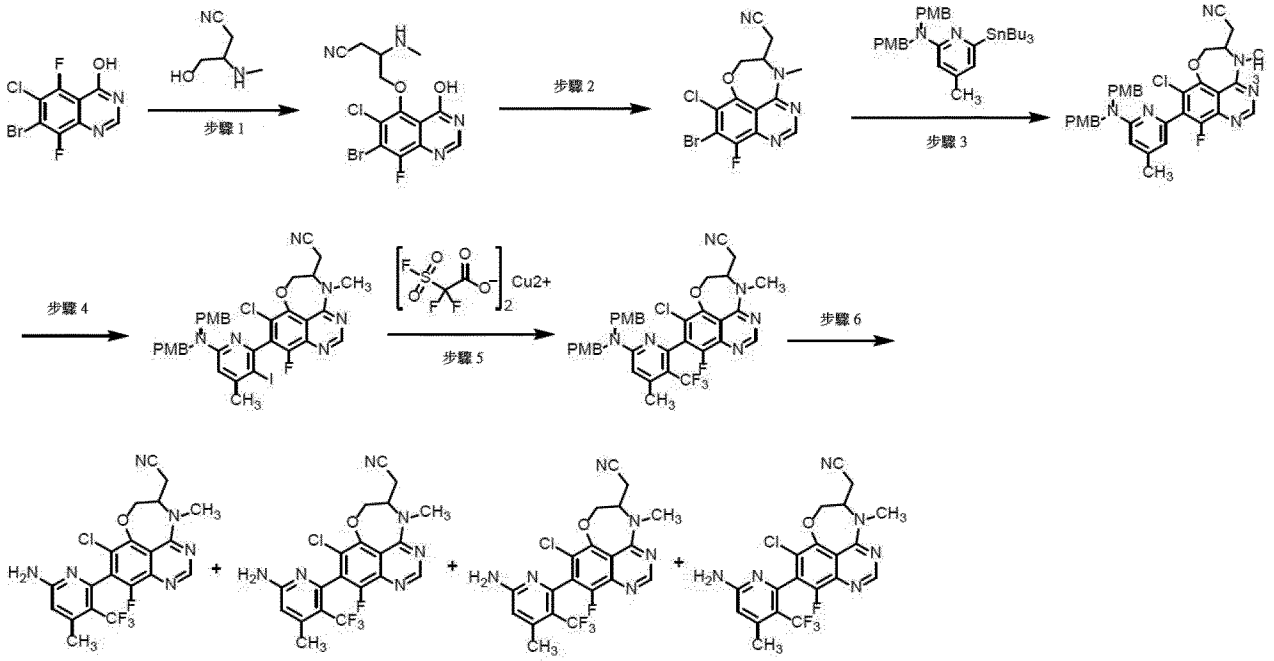
【2404】將 6-(4-(2-(二甲基胺基)乙基)-8,10-二氟-2-(((*S*)-2-亞甲基四氫-1H-吡咯啉-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-de]喹唑啉-9-基)-*N*,*N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (41.0 mg, 0.050 mmol) 於 2,2,2-三氟乙酸 (1.5 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 3 小時。在真空下濃縮。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，條件如下：管柱：Xselect CSH OBD 管柱 30 * 150 mm

5um；移動相 A：水 (0.1% FA)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 8 分鐘內由 6% 增加至 25%；220 nm；R_{T1}：7.82 分鐘，以得到 11 mg（兩種阻轉異構物之混合物）標題化合物。藉由手性製備型 HPLC 分離阻轉異構物，其中使用以下條件：管柱：（CHIRAL ART Cellulose-SC，2 × 25cm，5um；移動相 A：Hex:DCM=3:1 (0.5% 2M NH_3-MeOH)，移動相 B：EtOH；流速：20 mL/min；梯度：由 30% B 開始，於 10 分鐘內保持 30% B；220/254 nm；R_{T1}：4.5 分鐘；R_{T2}：8.215 分鐘），以得到 3.1 mg（產率 10.5%）化合物 523 及 2.5 mg（產率 8.10%）實例 524。

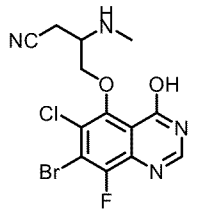
【2405】 **化合物 523**：LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+$= 620。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 6.83 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.57 – 4.48 (m, 2H), 4.07 – 3.86 (m, 6H), 3.57 (s, 1H), 3.25 (s,1H), 3.15 (s, 1H), 2.70-2.55 (m, 4H), 2.35 (s, 4H), 2.27 (s, 6H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.74 – 1.66 (m, 1H)。

【2406】 **化合物 524**：LC-MS：(ESI, m/z)：$[M+H]^+$= 620。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 6.83 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.62-4.40 (m, 2H), 4.08 – 3.76 (m, 6H), 3.57 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.01 (dt, J = 10.1, 5.4 Hz, 1H), 2.64 – 2.54 (m, 4H), 2.35 (s, 4H), 2.24 (s, 6H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.90 – 1.74 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 1H)。

【2407】 **實例 525**：2-(9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-5-基)乙腈（四種單一未知異構物）

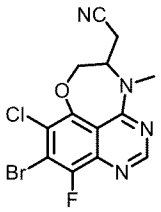


【2408】步驟 1：4-((7-溴-6-氯-8-氟-4-羥基喹唑啉-5-基)氧基)-3-(甲基胺基)丁腈



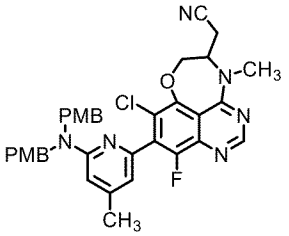
【2409】在氮氣下，於 0°C 下向 4-羥基-3-(甲基胺基)丁腈（350 mg，3.07 mmol，中間體 15）於四氫呋喃 (15 mL) 中之溶液中添加 60% NaH (245 mg, 6.15 mmol)。將所得溶液於室溫下攪拌 0.5 小時。然後添加 7-溴-6-氯-5,8-二氟喹唑啉-4-醇（600 mg，2.03 mmol，中間體 2）。於室溫下攪拌 2 小時。用水淬滅反應。在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法（梯度：0%-10% MeOH/DCM）純化殘餘物，以得到 430 mg（產率 54.5%）黃色固體狀標題化合物。LC-MS：(ESI, *m/z*)：$[M+H]^+$= 389。

【2410】步驟 2：2-(9-溴-8-氯-10-氟-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-5-基)乙腈



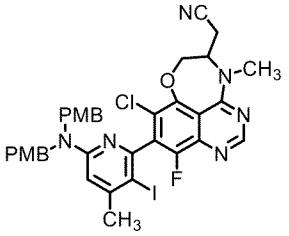
【2411】 於室溫下向 4-((7-溴-6-氯-8-氟-4-羥基喹唑啉-5-基)氧基)-3-(甲基胺基)丁腈 (429 mg, 1.10 mmol) 及 DBU (670 mg, 4.41 mmol) 於二氯甲烷 (25 mL) 中之溶液中添加 PyAOP (1.14 g, 2.19 mmol)。將所得溶液於室溫下攪拌 1 小時。在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法（梯度：0%-60% EtOAc/DCM），以得到 650 mg（產率 95.3%）黃色固體狀標題化合物。LC-MS：(ESI, *m/z*)：$[M+H]^+$= 371。

【2412】 步驟 3：2-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-5-基)乙腈



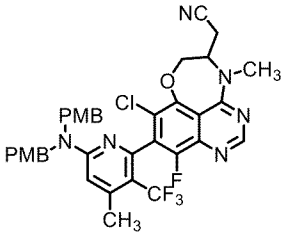
【2413】 在氮氣下，將 2-(9-溴-8-氯-10-氟-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-5-基)乙腈 (598 mg, 1.61 mmol)、*N,N*-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-6-(三丁基錫烷基)吡啶-2-胺（1.59 g，2.49 mmol，中間體 9）、$Pd(PPh_3)_4$ (374 mg, 0.320 mmol)、CuI (30.8 mg, 0.160 mmol) 及 LiCl (169 mg, 4.05 mmol) 於 1,4-二噁烷 (20 mL) 中之溶液於 110°C 下攪拌 1 小時。將混合物冷卻至室溫並濾出固體，在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠急速層析法（梯度：0%-60% EtOAc/DCM），以得到 598 mg（產率 58.1%）黃色固體狀標題化合物。LC-MS：(ESI, *m/z*)：$[M+H]^+$= 639.2。

【2414】 步驟 4：2-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-5-基)乙腈



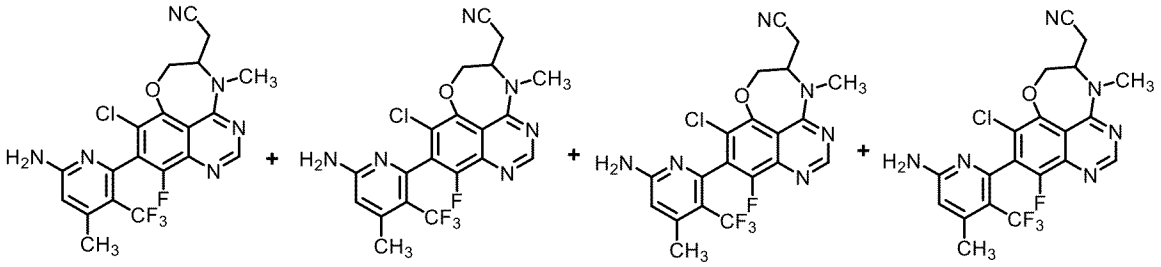
【2415】將 2-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-5-基)乙腈 (300 mg, 0.470 mmol) 及 NIS (105 mg, 0.470 mmol) 於乙酸 (4 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 1 小時。將反應混合物用水稀釋，並用 EtOAc 萃取。將合併之有機層用 $Na_2S_2O_3$ 水溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法（梯度：0%-30% EtOAc/DCM），以得到 220 mg（產率 61.3%）黃色固體狀標題化合物。LC-MS：(ESI, *m/z*)：$[M+H]^+$= 765.1。

【2416】步驟 5：2-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-5-基)乙腈



【2417】於 0°C 下，向 2-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呼基[5,6,7-*de*]喹唑啉-5-基)乙腈 (200 mg, 0.260 mmol) 及 Cu (167 mg, 2.62 mmol) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (5 mL) 中之混合物中添加 $Cu(O_2CF_2SO_2F)_2$ (1.09 g, 2.61 mmol)。將所得溶液於 90°C 下攪拌 0.5 小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋並用 EtOAc 萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮。藉由矽膠急速層析法（梯度：0%-40% EtOAc/DCM），以得到 135 mg（產率 73%）黃色油狀標題化合物。LC-MS：(ESI, *m/z*)：$[M+H]^+$= 707.2。

【2418】步驟 6：2-(9-(6-胺基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呯基[5,6,7-*de*]喹唑啉-5-基)乙腈（四種未知單一異構物）



【2419】將 2-(9-(6-(雙(4-甲氧基苄基)胺基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-8-氯-10-氟-4-甲基-5,6-二氫-4*H*-[1,4]氧氮呯基[5,6,7-*de*]喹唑啉-5-基)乙腈 (130 mg, 0.180 mmol) 於 2,2,2-三氟乙酸 (3 mL) 中之溶液於 50°C 下攪拌 5 小時。在真空下濃縮。藉由以下方法純化殘餘物：製備型 HPLC（管柱：XBridge Prep C18 OBD 管柱，30 × 100 mm，5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH4HCO3)，移動相 B：ACN；流速：60 mL/min；梯度：B 於 9 分鐘內由 22% 增加至 45%，保持 45% B；波長：254/220 nm；RT1（分鐘）：9.48；運行次數：0），以得到 37.0 mg（四種異構物之混合物）標題化合物。藉由手性 HPLC 分離混合物（管柱：CHIRALPAK IE，2 × 25 cm，5 μm；移動相 A：Hex:DCM=3:1(0.1% DEA)--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：14 分鐘內 10% B 至 10% B；波長：220/254 nm；RT1（分鐘）：13.49；RT2（分鐘）：23.50；RT3（分鐘）：29.7；樣品溶劑：EtOH--HPLC；進樣體積：0.5 mL；運行次數：6），以得到 4.30 mg（產率 5.00%）**化合物 525a**（第三峰）、5.10 mg（產率 5.90%）**化合物 525b**（第四峰）及 16.0 mg（**化合物 525c** 與 **化合物 525d** 之混合物）。然後將 16 mg 混合物藉由手性 HPLC 進行再分離（管柱：CHIRALPAK IG，2 × 25 cm，5 μm；移動相 A：Hex(0.5% 2M NH3-MeOH)--HPLC，移動相 B：EtOH--HPLC；流速：20 mL/min；梯度：14 分鐘內 20% B 至 20% B；波長：220/254 nm；RT1(min)：

10.031；RT2(min)：11.68；樣品溶劑：EtOH--HPLC；進樣體積：0.5 mL；運行次數：6），以得到4.50 mg（產率5.20%）**化合物525c**（第一峰）及4.30 mg（產率5.00%）**化合物525d**（第二峰）。

【2420】 **化合物525a**：LC-MS：(ESI, *m/z*)：$[M+H]^+$=467.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.57 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.80 – 4.71 (m, 1H), 4.58 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.47 – 4.38 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.25 – 3.16 (m, 1H), 3.12 – 3.02 (m, 1H), 2.38 (s, 3H)

【2421】 **化合物525b**：LC-MS：(ESI, *m/z*)：$[M+H]^+$=467.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.57 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.80 – 4.68 (m, 1H), 4.54 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.22 – 3.06 (m, 2H), 2.37 (s, 3H)

【2422】 **化合物525c**：LC-MS：(ESI, *m/z*)：$[M+H]^+$=467.1；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.58 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.83 – 4.69 (m, 1H), 4.60 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.29 – 3.15 (m, 1H), 3.13 – 3.01 (m, 1H), 2.39 (s, 3H)

【2423】 **化合物525d**：LC-MS：(ESI, *m/z*)：$[M+H]^+$=467.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.57 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.80 – 4.68 (m, 1H), 4.54 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.22 – 3.06 (m, 2H), 2.37 (s, 3H)。

【2424】 生物測定

【2425】 KRAS生化測定－BODIPY-GDP交換TR-FRET。藉由評價KRAS G12D中SOS1所媒介之核苷酸交換之抑制作用來評估生化化合物的效力。藉由時間分辨螢光共振能量轉移 (TR-FRET) 監測 SOS1 所促進之螢光標記之 GDP (BOPIDY-GDP) 交換。將溶解於 DMSO 中之化合物作為濃度系列分配於 384 孔

白色測定板中。添加於 10 μL/孔測定緩衝液（20 mM HEPES (pH 7.5)、50 mM NaCl、10 mM $MgCl_2$、0.01% 吐溫 20 及 1 mM 二硫蘇糖醇）中製備的預形成之生物素標記之重組人類 KRAS（1.5 nM 突變體 G12D 或野生型）與 0.15 nM 鋱標記之鏈黴親和素 (CisBIO) 之複合物，並孵育 10 分鐘。向測定緩衝劑中添加 5 μL 3 nM 重組人類 SOS1 及 300 nM BODIPY-GDP，開始反應。孵育 60 分鐘後，用 337 nm 之激發波長以及 490 nm 及 520 nm 之發射波長測量螢光。將 TR-FRET 比率確定為 520 nm 下之螢光除以 490 nm 下之螢光乘以 10,000。基於對照樣品將結果標準化為抑制百分比：DMSO（0% 抑制）及完全抑制（100% 抑制）濃度下的對照化合物。將標準化之 TR-FRET 結果對化合物濃度作圖，並將資料擬合至 4 參數 Hill 方程以確定 IC_{50} 值。

【2426】KRAS 3D 細胞增生測定。藉由評價與 KRAS 野生型人類肺腺癌細胞株 (PC-9) 相比，異型合子突變 KRAS G12D 人類胰腺細胞株（AsPC-1 及 SW1990）於 3D 培養基中之增生之抑制，對化合物之細胞效力進行評估。將細胞接種至 384 孔黑色圓底超低附著測定板中之 50 μL 細胞生長培養基（包含 10% 胎牛血清及 2 mM L-麩醯胺酸之 RPMI-1640）中。於 37°C 及 5% CO_2 下孵育過夜後，將溶解於 DMSO 中之化合物作為稀釋系列添加至孔中，總體積為 150 nL（最終含 0.3% DMSO）。將細胞於 37°C 及 5% CO_2 下孵育 7 天。藉由添加 40 μL/孔之 CellTiter-Glo® 3D (Promega) 來量化細胞增生。該試劑與機械破壞結合，釋放出細胞 ATP 以促進基於螢光素酶之酶/受質化學發光偵測系統之活性。在環境條件下振搖孵育 25 分鐘並在不振搖下繼續孵育 10 分鐘後，藉由反复上下移液以破壞球體來混合孔中之內容物，然後將板離心以去除氣泡。將板在環境條件下繼續孵育 15 分鐘，並在酶標儀（例如 EnVision [PerkinElmer]）上讀取發光。基於以下對照樣品將結果標準化為抑制百分比：DMSO（0% 抑制）及 1 uM 星

形孢菌素（100% 抑制）。將標準化之發光結果對化合物濃度作圖，並將資料擬合至 4 參數 Hill 方程式以確定 IC_{50} 值。

【2427】KRAS G12D NanoBRET 測定。藉由在 NanoBRET™ 測定 (Promega) 中監測 Raf-RBD/KRAS G12D 交互作用之抑制來評估細胞標靶接合。該測定使用與融合至 NanoLuc® 螢光素酶的 Raf-RBD 及與 Halotag® 融合之強力黴素誘導型 KRAS G12D 穩定共轉染之 HCT115 大腸癌細胞株。將細胞接種至 40 μL 包含強力黴素的培養基（RPMI-1640，包含 10% 胎牛血清、2 mM 麩醯胺酸、2 ng/mL 嘌呤黴素及 4 ng/mL 殺稻瘟菌素）中之 384 孔白色組織培養處理後之測定板中，以於 37°C、5% CO_2 下在 20 至 24 小時內誘導 KRAS G12D-nanoluc 螢光素酶表現。然後去除培養基並替換為測定培養基（Opti-MEM®，包含 4% 胎牛血清）及 0.1 μM HaloTag618 配體。隨後在 37°C、5% CO_2 下孵育 4 小時期間，HaloTag618 配體與 Halotag 標記之 KRAS G12D 結合。然後將溶解於 DMSO 中之化合物作為稀釋系列添加至孔中，總體積為 160 nL（最終含 0.4% DMSO），並將板於 37°C、5% CO_2 下孵育過夜。在最後一步，將 Opti-MEM 中之 10 μL NanoGlo 受質添加至各個孔中，並在 EnVision 酶標儀 (PerkinElmer) 上讀取 460 nm（螢光素酶訊號）及 610 nm（NanoBRET 訊號）下之發射。Raf-RBD/KRAS G12D 交互作用導致從 Raf-RBD 附近之螢光素酶反應產物至 KRAS G12D 上之 HaloTag 配體受體之生物發光共振能量轉移 (BRET)，並產生 NanoBRET 訊號。化合物與 KRAS G12D 之結合及其與 Raf-RBD 之交互作用之破壞導致該訊號之減少。將化合物孔之螢光素酶訊號及 NanoBRET 訊號除以 DMSO 對照孔之平均對應訊號。然後藉由將對照調整後之 NanoBRET 訊號除以經類似調整之螢光素酶訊號來計算 NanoBRET 比率。基於對照樣品將結果標準化為抑制百分比：DMSO（0% 抑制）及完全抑制（100% 抑制）濃度下的對照化合物。將標準化之

NanoBRET 結果對化合物濃度作圖，並將資料擬合至 4 參數 Hill 方程以確定 IC_{50} 值。

【2428】表 3：化合物之活性（以 uM 報告）

實例否	KRas(G12V) GDP HTRF (IC50)	KRas GDP HTRF (IC50)	SW480 增生 IC50 (G12V)	PC9 增生 IC50 (G12V)
1	0.009	0.046	12	18
2	0.011	0.025	11	7.7
3	0.54	2.9	ND	ND
4	1.4	10	ND	
5	0.0015	0.0092	1.5	9
6	1.3	6.3	ND	ND
7	0.42	2.3	ND	ND
8	0.81	3.9	ND	ND
9	10	63	ND	ND
10	0.3	1.3	ND	ND
11	1	14	ND	ND
12	8.9	21	ND	ND
13	13	36	ND	ND
14	21	200	ND	ND
15	3.6	31	ND	ND
16	6.9	32	ND	ND
17	0.0061	0.052	8.7	17
18	0.035	0.2	20	20
19	15	200	5.7	4.5
20	0.069	0.51	7.3	8.7
21	1.6	3.4	ND	ND
22	11	43	ND	ND
23	0.0051	0.029	5.1	10
24	4.4	30	ND	20
25	0.51	2	ND	ND
26	0.053	0.33	9.7	16
27	0.58	1.4	ND	ND
28	0.0082	0.11	7.8	17
29	7.4	7.4	ND	ND
30	4.7	35	ND	ND
31	0.44	2.8	ND	ND
32	ND	ND	ND	ND
33	ND	ND	ND	ND
34	0.00087	0.0044	0.82	4
35	0.00039	0.00063	0.78	1.7
36	0.05	0.68	8.2	20
37	0.053	0.27	ND	ND

38	ND	ND	ND	ND
39	0.024	0.14	20	20
40	0.00099	0.0046	1.2	2.1
41a	0.0018	0.011	1	3.8
41b	1.2	6.5	ND	ND
42a	0.0003	0.00025	0.085	1.3
42b	0.055	0.082	3.4	7
43	2	4.9	ND	ND
44	0.0027	0.017	4.1	4.8
45	0.00023	0.00027	0.05	6
46	11	46	ND	ND
47a	0.0011	0.0076	20	7.1
47b	0.72	4.3	ND	ND
48	0.00004	0.000091	0.0014	1.5
49	0.00057	0.0038	1.1	3.8
50	0.002	0.014	0.93	6.7
51	9.5	12	20	20
52	2.4	9.6	ND	ND
53a	0.00037	0.0012	ND	ND
53b	0.6	2.9	ND	ND
54	0.041	0.31	ND	ND
55	0.019	0.13	ND	ND
56	0.022	0.16	ND	ND
57	0.27	2.0	ND	ND
58	0.018	0.034	ND	ND
59	0.057	0.27	7.1	5.8
60	0.00042	0.00048	0.23	2.7
61	0.00086	0.0043	0.94	3.1
62	0.012	0.096	4.9	3.4
63	0.0087	0.069	3.3	4
64	0.29	2.7	17	5.4
65a	0.0001	0.00025	0.0026	0.94
66a	0.00005	0.00012	0.0031	2.8
67	0.000170	0.00055	0.0037	2.8
68	0.0001	0.00031	0.011	1.8
69a	0.00011	0.000295	ND	ND
70a	0.00049	0.0083	ND	ND
71	0.000530	0.00661	ND	ND
72	0.012	0.143	ND	ND
73a	0.00011	0.00027	0.0026	2.3
74a	0.00009	0.00021	0.006	2.9
75a	0.00005	0.000066	0.0011	0.89

76a	0.00009	0.000102	0.0019	ND
77a	0.00012	0.00033	0.021	20
77b	0.00013	0.00034	0.065	20
78	0.00006	0.000209	ND	ND
79	0.00022	0.00034	0.0024	3.1
80	0.0082	0.0236	0.94	1.2
81	0.000067	0.0000659	0.0061	7.8
82a	0.00011	0.000164	0.026	6.8
82b	0.00012	0.000224	0.011	7.2
83a	0.00019	0.000684	0.023	5.9
84a	0.00014	0.000389	0.073	12
85	0.00009	0.000165	ND	ND
86	0.00015	0.00044	0.0049	3.7
87a	0.000087	0.000106	0.0025	6.3
87b	0.000089	0.00018	0.028	3.1
88	0.00005	0.00012	0.0015	3
89	0.000075	0.00017	0.0072	2.4
90	0.00022	0.00099	0.39	6.4
91a	0.00029	0.0009	0.0034	20
91b	0.00081	0.0022	0.14	6.4
92a	0.00007	0.0000648	0.037	1.8
92b	0.00031	0.00189	0.7	6
93a	0.00009	0.000201	ND	ND
93b	0.00014	0.00035	ND	ND
93c	0.00007	0.000145	ND	ND
93d	0.00007	0.0000849	0.0011	ND
94	0.00007	0.000175	ND	ND
95a	0.00009	0.00083	ND	ND
95b	0.00012	0.000484	ND	ND
96	0.00008	0.000299	ND	ND
97	0.00008	0.000359	ND	ND
98a	0.00011	0.000557	ND	ND
98b	0.0001	0.000125	ND	ND
99a	0.00007	0.000125	ND	ND

99b	0.00008	0.0000748	ND	ND
100a	0.00003	0.00003	ND	ND
100b	0.00073	0.000353	ND	ND
101	0.00006	0.0000616	0.0057	0.83
102a	0.000094	0.000115	0.019	2.2
102b	0.00017	0.00049	0.1	8.7
103a	ND	0.00113	ND	ND
104a	0.00015	0.000447	0.012	ND
104b	0.016	0.0352	ND	ND
105a	0.00008	0.00023	0.016	7.1
106	0.00013	0.00014	0.0094	0.97
107	0.09	0.24	0.56	4
108a	0.00006	0.0002	0.002	1.4
109	0.00018	0.000222	0.0028	13
110a	0.00033	0.0014	0.098	11
111a	0.00036	0.00085	0.0018	7.4
112	0.0002	0.00032	0.0018	4.3
113a	0.00009	0.0002	0.0028	7.5
114a	0.00024	0.00039	0.0032	7
114b	0.00022	0.00046	0.003	7.6
115	0.00047	0.0009	0.016	15
116	0.000074	0.0000519	0.0046	1.6
117	0.00008	0.00018	0.012	6.3
118	0.00006	0.00019	0.033	0.73
119	0.00005	0.00014	0.016	3
120a	0.00007	0.0002	0.028	2.5
120b	0.00008	0.0002	0.02	3
121	0.00007	0.000437	1.1	4.9
122a	0.0005	0.00449	0.18	2.9
122b	0.000095	0.000202	0.017	9.4
123a	0.00013	0.00015	0.03	6.5
124	0.0001	0.000204	0.07	2.7
125a	0.00012	0.000218	0.023	3.7
126	0.00034	0.00287	ND	ND

127	0.00007	0.0000894	ND	ND
128a	0.00009	0.000149	ND	ND
128b	0.00019	0.000469	ND	ND
129a	0.00031	0.000232	ND	ND
129b	0.00032	0.00039	ND	ND
130a	0.00006	0.00007	ND	ND
131	0.00014	0.000253	ND	ND
132	0.00013	0.000273	0.039	3.2
133c	0.00005	0.00015	0.025	7.1
134	0.00008	0.00021	0.59	1.6
135	0.00008	0.00037	0.39	1.5
136	0.00021	0.00083	0.063	8.6
137	0.00007	0.000159	0.14	1.1
138	0.00017	0.00058	0.077	4.9
139	0.00008	0.000205	0.24	0.83
140	0.00017	0.0006	0.051	3.8
141	0.00024	0.00077	0.076	8.1
142	0.00031	0.0011	0.12	7.7
143	0.00025	0.00087	0.094	10
144	0.0014	0.0044	0.52	6
145	0.00056	0.0012	0.45	20
146	0.00061	0.0015	0.51	19
147	0.00006	0.00018	0.044	1.3
148	0.0011	0.0036	0.41	9.6
149	0.00021	0.00078	0.074	16
150	0.0026	0.0082	0.79	8.9
151	0.0011	0.0054	0.7	14
152	0.00075	0.0023	0.18	5.6
153	0.00078	0.0033	0.19	14
154	0.00048	0.0011	0.091	14
155	0.00045	0.0025	0.22	10
156	0.00019	0.00065	0.31	16
157	0.00081	0.0032	0.4	8.2
158a	0.00076	0.00541	ND	ND

158b	0.097	0.68	ND	ND
159a	ND	ND	ND	ND
159b	ND	ND	ND	ND
160a	ND	ND	ND	ND
160b	ND	ND	ND	ND
161b	ND	ND	ND	ND
162a	ND	ND	ND	ND
162b	ND	ND	ND	ND
162c	0.37	0.83	ND	ND
162d	0.41	0.896	ND	ND
163a	ND	ND	ND	ND
163b	ND	ND	ND	ND
164a	ND	ND	ND	ND
164b	ND	ND	ND	ND
165a	0.00069	0.00214	ND	ND
165b	0.89	2	ND	ND
166a	0.00056	0.00206	ND	ND
166b	0.64	1.73	ND	ND
167a	ND	ND	ND	ND
167b	ND	ND	ND	ND
169a	ND	ND	ND	ND
169b	ND	ND	ND	ND
170a	ND	ND	ND	ND
170b	ND	ND	ND	ND
171a	0.0007	0.0022	ND	ND
171b	0.9	2.09	ND	ND
172a	ND	ND	ND	ND
172b	ND	ND	ND	ND
173a	ND	ND	ND	ND
173b	ND	ND	ND	ND
174a	ND	ND	ND	ND
174b	ND	ND	ND	ND
175	0.00008	0.0001	ND	ND
176	ND	ND	ND	ND

*ND = 未確定

【2429】表 4：化合物之活性（以 uM 報告）

化合物編號	KRas(G12D) GDP HTRF (IC50)	KRas(wt) GDP HTRF (IC50)	KRAS(G12D) HCT116 NanoBRET (IC50)	CTG 組 (G12D) IC50	CTG 組非 G12D IC50
501	4.16	109	10	ND	ND
502	2.77	71.4	10	9.6455	7.88
503	4.62	94.3	10	ND	ND
504	3.46	15.1	10	14.8997	18.5
505	1.73	66.4	10	ND	ND
506	2.4	55	10	ND	ND
507	0.276	8.65	10	ND	ND
508	0.472	8.11	10	ND	ND
509	0.164	1.66	9.85	ND	ND
510	0.0136	0.24	10	ND	ND
511	0.00607	0.0484	8.054	2.2443	2.96
512	0.174	1.11	ND	ND	ND
513	0.00155	0.0108	2.577	1.0785	2.29
514	0.817	4.12	10	ND	ND
515	0.00339	0.02	7.983	ND	ND
516	0.0463	1.63	10	ND	ND
517	0.00579	0.00478	10	ND	ND
518	0.029	0.128	10	ND	ND
519	ND	ND	ND	ND	ND
520	ND	ND	ND	ND	ND
521	ND	ND	ND	ND	ND
522	ND	ND	ND	ND	ND
523	0.0119	0.088	10	ND	7.7
524	0.48	2.68	10	ND	ND
525	ND	ND	ND	ND	ND

*ND = 未確定

【2430】本文所使用之所有技術和科學術語具有相同的含義。已盡力確保所用數字 (例如數量、溫度等) 的準確性，但應考量一些實驗誤差和偏差。

【2431】在整個說明書及請求項中，除非上下文另有要求，否則以非排他性的意義使用詞語「包含」、「含」及「含有」。應當理解的是，本文所述之實施例包括「由...構成」及/或「實質上由...構成」的實施例。

【2432】基本上，在提供值的範圍的情況下，應理解為，除非上下文另有明確規定，否則在該範圍的上限及下限範圍內每個介入值與任何其他所述或介入的範圍均在本文涵蓋的範圍內，直至下限單位的十分之一。這些小範圍的上限和下限也可以獨立地包括在較小的範圍界定中，在此還涵蓋了所述範圍內任何明確排除的限制。在所述範圍包括一個或兩個限制的情況下，排除所包括的限制的一個或兩個的範圍也包括在本文中。

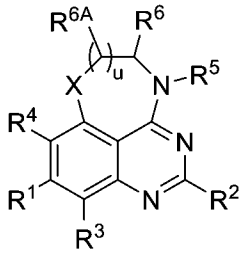
【2433】得益於前述說明書及相關圖示呈遞之教示，本領域之技術人員將想到本文所述之化合物及方法的眾多修改及其他實施例。因此，應理解，本文所述之化合物及方法並不限於所揭露之具體實施例，並且修改及其他實施例意在包含於所附申請專利範圍之範疇內。因此，本發明之範圍不應參照以上說明來確定，而應參照以下所附申請專利範圍以及此類申請專利範圍所賦予之等效內容的全部範圍來確定。儘管本文中採用特定術語，但它們是僅作一般性及描述性意義之用而非用於限制之目的。

【2434】本文提及之專利、公開申請案及科學文獻確立了本領域技術人員的知識，並在此通過引用將其全部內容併入本文，就好像每一個專利、公開申請案及科學文獻都是具體和單獨的一樣。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種具有式 (I) 之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，



(I)，

其中：

X 為 NR^{13}、O、$C(R^x)_2$、C(O)、SO、SO_2 或 S；

u 為 1 或 2；

每個 R^x 獨立地為氫、鹵素、未經取代之 C_{1-3} 烷基或未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基；

R^1 為 R^7-取代之或未經取代之吲哚基、R^7-取代之或未經取代之苯并呋喃基、R^7-取代之或未經取代之萘基、R^7-取代之或未經取代之吲唑基、R^7-取代之或未經取代之茚基、R^7-取代之或未經取代之苯并噻唑基、R^{7A}-取代之或未經取代之苯基、或 R^{7A}-取代之或未經取代之吡啶基 (pyridinyl)；

每個 R^7 獨立地為氫、鹵素、CN、CH_2OH、-OH、NH_2、$N(Me)_2$、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{2-5} 炔基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基、或未經取代之環丙基；

每個 R^{7A} 獨立地為氫、鹵素、NH_2、$N(Me)_2$、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基或未經取代之環丙基；

R^2 為氫、O-L^1-R^8、R^{8A}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基、或 R^{8B}-取代之或未經取代之 4 員至 10 員雜環；

L^1 為鍵或 R^{L1}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 伸烷基；

R^{L1} 為鹵素或未經取代之 C_{1-3} 烷基；

R^8 為 R^9-取代之或未經取代之包含 N、S 或 O 之 4 員至 10 員雜環；

每個 R^9 獨立地為鹵素、側氧基、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基、未經取代之 C_{1-3} 烷氧基、R^{10}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 亞烷基、或 R^{10}-取代之或未經取代之 C_{3-4} 環烷基、或 R^{10}-取代之或未經取代之 3 員或 4 員雜環；

或其中兩個 R^9 一起形成 C_{3-5} 環烷基或 3 員至 5 員雜環；

R^{10} 為氫或鹵素；

每個 R^{8A} 獨立地為 R^{9A}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基、R^{9A}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷氧基、R^{9A}-取代之或未經取代之 C_{3-4} 環烷基、或 R^{9A}-取代之或未經取代之 4 員至 6 員雜環；

每個 R^{9A} 獨立地為鹵素、側氧基、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基、未經取代之 C_{1-3} 烷氧基、未經取代之 C_{1-3} 亞烷基、R^9-取代之或未經取代之 C_{3-4} 環烷基、或 R^9-取代之或未經取代之包含 N、S 或 O 之 4 員至 10 員雜環；

R^{8B} 獨立地為鹵素、側氧基、-NH_2、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基、未經取代之 C_{1-3} 烷氧基、或未經取代之 C_{1-3} 亞烷基；

R^3 及 R^4 各自獨立地為氫、-CN、鹵素、未經取代之 C_{1-3} 烷基、或未經取代之環丙基；

R^5 為 R^{5A}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 烷基、R^{5A}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 鹵烷基、R^{5A}-取代之或未經取代之 C_{3-10} 環烷基、R^{5A}-取代之或未經取代之 3 員至 10 員雜環、或 R^{5A}-取代之或未經取代之 5 員至 10 員雜芳基；

每個 R^{5A} 獨立地為鹵素、側氧基、CN、OR^{11}、SR^{12}、SO_2R^{12}、$NR^{13}R^{14}$、$C(O)N(R^{11})_2$、$C(O)R^{11}$、R^{5B}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 烷基、R^{5B}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 鹵烷基、R^{5B}-取代之或未經取代之 C_{3-6} 環烷基、R^{5B}-取代之或未經取代之 3 員至 6 員雜環、R^{5B}-取代之或未經取代之 C_{5-8} 芳基、或 R^{5B}-取代之或未經取代之 5 員至 9 員雜芳基；

或其中兩個 R^{5A} 一起形成 C_{3-6} 環烷基或 3 員至 6 員雜環；

每個 R^{5B} 獨立地為鹵素、側氧基、CN、OR^{11}、$NR^{13}R^{14}$、SR^{12}、SO_2R^{12}、$C(O)N(R^{11})_2$、$C(O)R^{11}$、R^{5C}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基、R^{5C}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基、R^{5C}-取代之或未經取代之 C_{3-6} 環烷基、R^{5C}-取代之或未經取代之 3 員至 6 員雜環、R^{5C}-取代之或未經取代之苯基、或 R^{5C}-取代之或未經取代之 5 員至 6 員雜芳基；

每個 R^{5C} 獨立地為鹵素、側氧基、CN、$C(O)CH_3$、$C(O)NH_2$、OH、OCH_3、CF_3、CHF_2、CH_2F、$NR^{13}R^{14}$、SCH_3、SO_2NH_2、SO_2CH_3、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基、未經取代之 C_{3-4} 環烷基、或未經取代之 3 員至 4 員雜環；

每個 R^{11} 獨立地為氫、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基、未經取代之 C_{3-4} 環烷基、或未經取代之 3 員至 4 員雜環；

每個 R^{12} 獨立地為 NH_2 或未經取代之 C_{1-3} 烷基；

每個 R^{13} 及 R^{14} 獨立地為氫、$C(O)R^{11}$、$C(O)N(R^{11})_2$、R^{15}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 烷基、R^{15}-取代之或未經取代之 C_{3-6} 環烷基、或 R^{15}-取代之或未經取代之 3 員至 6 員雜環；

每個 R^{15} 為鹵素、CN、$C(O)CH_3$、$C(O)NH_2$、OH、OCH_3、CF_3、CHF_2、CH_2F、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、SO_2CH_3、R^{16}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基、R^{16}-取代之或未經取代之 C_{3-6} 環烷基、R^{16}-取代之或未經取代之 3 員至 6 員雜環、R^{16}-取代之或未經取代之 5 員至 9 員芳基、或 R^{16}-取代之或未經取代之 5 員至 9 員雜芳基；

每個 R^{16} 獨立地為鹵素、CN、$C(O)CH_3$、$C(O)NH_2$、OH、OCH_3、CF_3、CHF_2、CH_2F、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、SO_2CH_3、R^{17}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基、R^{17}-取代之或未經取代之 C_{3-6} 環烷基、R^{17}-取代之或未經取代之 3 員至 6 員雜環、R^{17}-取代之或未經取代之 5 員至 9 員芳基、或 R^{17}-取代之或未經取代之 5 員至 9 員雜芳基；

每個 R^{17} 獨立地為鹵素、CN、$C(O)CH_3$、$C(O)NH_2$、OH、OCH_3、CF_3、CHF_2、CH_2F、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、SO_2CH_3、或未經取代之 C_{1-3} 烷基；

R^6 及 R^{6A} 獨立地為氫、鹵素、$NR^{13}R^{14}$、或 R^{6B}-取代之或未經取代之 C_{1-6} 烷基；並且

R^{6B} 為鹵素、CN、OH、OCH_3、CF_3、CHF_2、CH_2F、或未經取代之 C_{1-3} 烷基。

【請求項2】

如請求項 1 之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫

藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^1 為 R^{7A}-取代之或未經取代之苯基、R^7-取代之或未經取代之吲唑基、或 R^{7A}-取代之或未經取代之吡啶基。

【請求項3】

如請求項 1 之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^1 為 R^{7A}-取代之或未經取代之苯基。

【請求項4】

如請求項 1 之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^1 為 R^7-取代之或未經取代之吲唑基。

【請求項5】

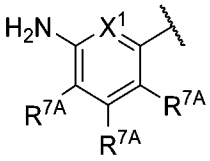
如請求項 1 之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^1 為 R^{7A}-取代之或未經取代之吡啶基。

【請求項6】

如請求項 1 至 5 中任一項之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中每個 R^{7A} 獨立地為鹵素、NH_2、未經取代之 C_{1-3} 烷基、或未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基。

【請求項7】

如請求項 1 或請求項 2 之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^1 為



，

其中，

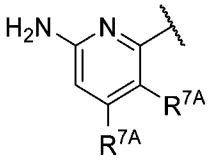
X^1 為 N、CH 或 CF；並且

R^{7A} 為氫、鹵素、未經取代之 C_{1-3} 烷基、或未經取代之 C_{1-3} 鹵

烷基。

【請求項8】

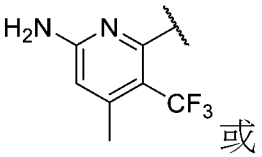
如請求項 1、2或5 中任一項之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^1 為



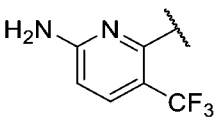
。

【請求項9】

如請求項 1、2或5 中任一項之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^1 為



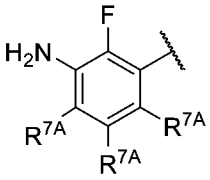
或



。

【請求項10】

如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^1 為

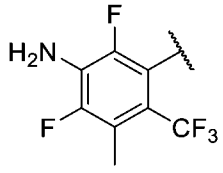


，

其中 R^{7A} 為氫、鹵素、未經取代之 C_{1-3} 烷基或未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基。

【請求項11】

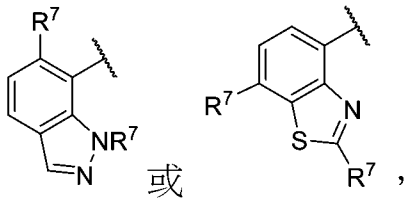
如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^1 為



。

【請求項12】

如請求項 1 之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^1 為



，

其中每個 R^7 獨立地為鹵素、NH_2、$N(Me)_2$、未經取代之 C_{1-3} 烷基、或未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基。

【請求項13】

如請求項 1 至 5 或 12 中任一項之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^2 為 $O\text{-}L^1\text{-}R^8$、R^{8A}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基、或 R^{8B}-取代之或未經取代之 4 員至 6 員雜環。

【請求項14】

如請求項 1 至 5 或 12 中任一項之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^2 為 $O\text{-}L^1\text{-}R^8$。

【請求項15】

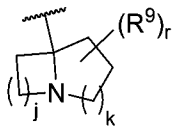
如請求項 13 之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 L^1 為未經取代之 C_{1-3} 伸烷基。

【請求項16】

如請求項 13 之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^8 為包含一個 N 雜原子之 4 員至 10 員雜環。

【請求項17】

如請求項 13 之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^8 為



，

其中，

R^9 為鹵素、或 R^{10}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 亞烷基；

r 為 0 至 12 之整數；

j 為 1、2 或 3；並且

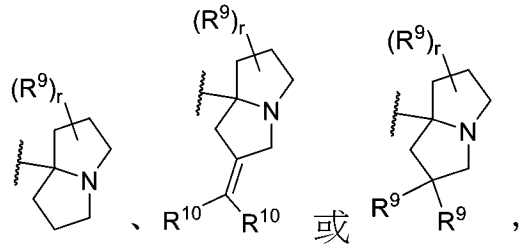
k 為 1 或 2。

【請求項18】

如請求項 17 之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 r 為 0、1、2 或 3。

【請求項19】

如請求項 13 之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^8 為



，

其中，

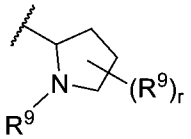
R^9 獨立地為鹵素、或 R^{10}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 亞烷基；

每個 R^{10} 獨立地為氫或鹵素；並且

r 為 1 或 2。

【請求項20】

如請求項 13 之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^8 為



，

其中，

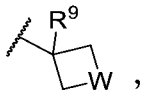
R^9 獨立地為鹵素、側氧基、或未經取代之 C_{1-3} 烷基；

或其中兩個 R^9 一起形成 C_{3-5} 環烷基或 3 員至 5 員雜環；並且

r 為 1 或 2。

【請求項21】

如請求項 13 之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^8 為



，

其中

R^9 為氫或未經取代之 C_{1-3} 烷基；

W 為 O、SO_2 或 NR^{12}；並且

R^{12} 為氫、未經取代之 C_{1-3} 烷基、或未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基。

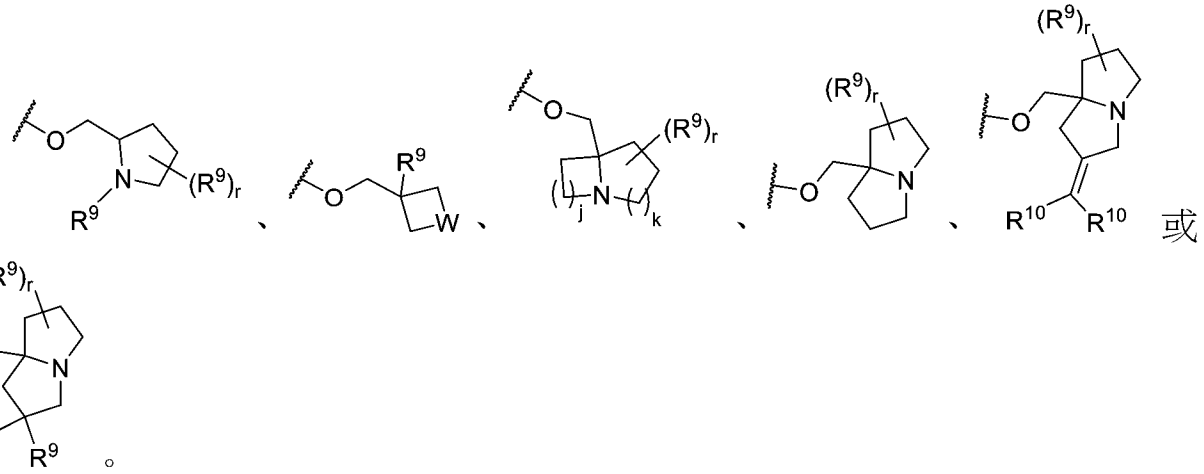
【請求項22】

如請求項 13 之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^8 為四氫吖唉基、氧雜環丁烷基或硫雜環丁烷二氧化物 (thietanedioxide)。

【請求項23】

如請求項 1 至 5 或 12 中任一項之化合物或其立體異構物、阻轉異構

物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^2 為



。

【請求項24】

如請求項 23 之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^9 為鹵素、或 R^{10}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 亞烷基。

【請求項25】

如請求項 1 至 5 或 12 中任一項之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^2 為氫。

【請求項26】

如請求項 1 至 5 或 12 中任一項之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^3 為氫或鹵素。

【請求項27】

如請求項 1 至 5 或 12 中任一項之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^4 為鹵素。

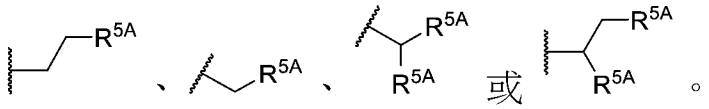
【請求項28】

如請求項 1 至 5 或 12 中任一項之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^5 為 R^{5A}-取代之或

未經取代之 C_{1-6} 烷基。

【請求項29】

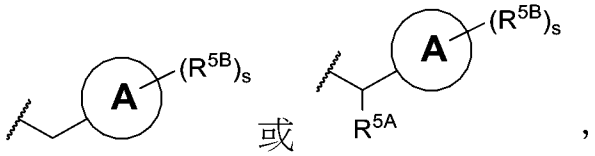
如請求項 1 至 5 或 12 中任一項之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^5 為



。

【請求項30】

如請求項 1 至 5 或 12 中任一項之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^5 為



，

其中

環 A 為包含至少一個 N 雜原子之 3 員至 6 員雜環或 5 員至 9 員雜芳基；並且

s 為 0、1、2 或 3。

【請求項31】

如請求項 30 之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中環 A 為四氫吖唉基、硫雜環丁烷基 1,1-二氧化物、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、吡唑基、吡咘基、吡啶酮基、吡啶基、嘧啶基、嗒咘基、吡咯并吡啶基或吡唑并吡啶基。

【請求項32】

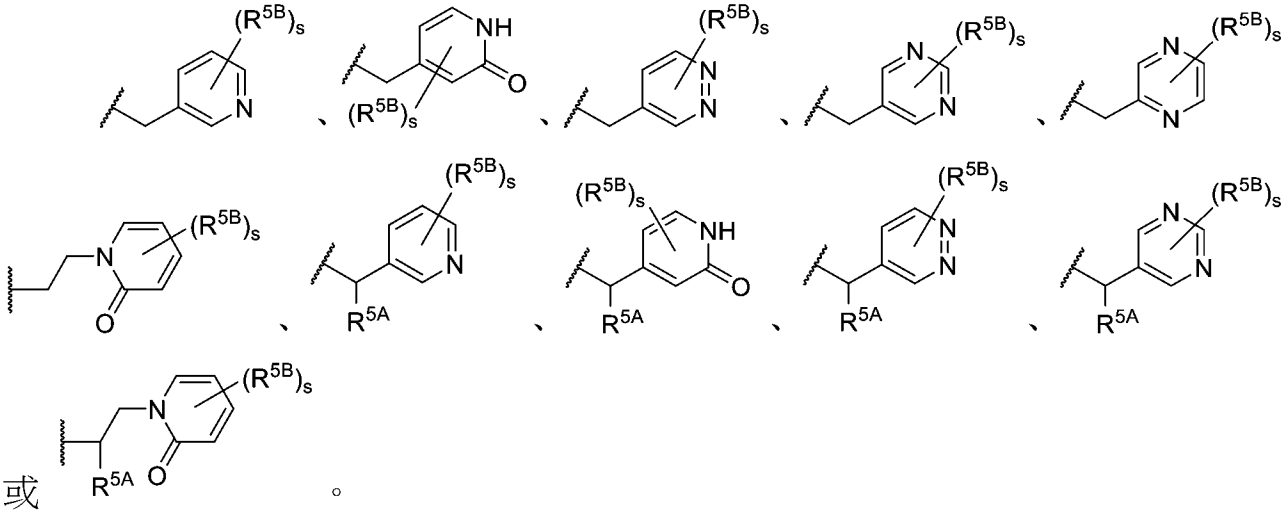
如請求項 30 之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中環 A 為咪唑基、異噻唑基或三唑基。

【請求項33】

如請求項 30 之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中環 A 為吡唑基、吡啶酮基、吡啶基、嘧啶基或嗒咔基。

【請求項34】

如請求項 30 之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中該化合物具有下列式：



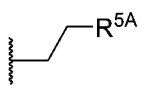
或 。

【請求項35】

如請求項 1 至 5 或 12 中任一項之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中兩個 R^{5A} 一起形成 C_{3-4} 環烷基或 3 員至 4 員雜環。

【請求項36】

如請求項 1 至 5 或 12 中任一項之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^5 為



，

其中

R^{5A} 為 CN、OH、COR^{11}、SO_2R^{12}、$NR^{13}R^{14}$、R^{5B}-取代之或未

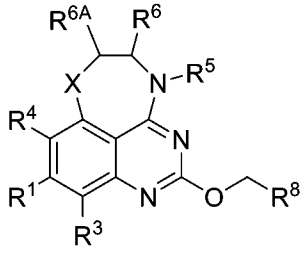
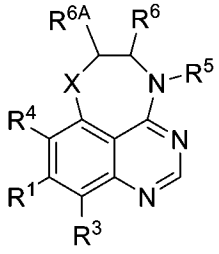
經取代之四氫吖唉基、或 R^{5B}-取代之或未經取代之氧雜環丁烷基。

【請求項37】

如請求項 1 至 5 或 12 中任一項之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^5 為 R^{5A}-取代之或未經取代之 5 員至 9 員雜芳基。

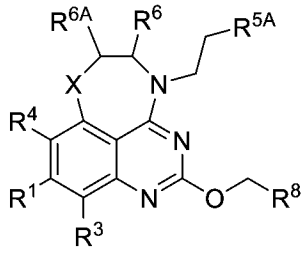
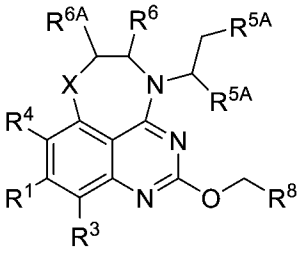
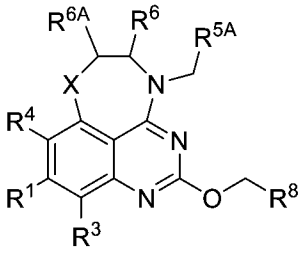
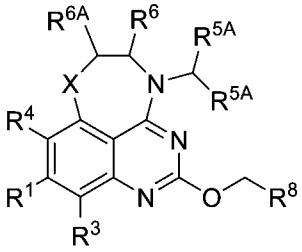
【請求項38】

如請求項 1 之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中該化合物具有下列式：


(II) 或

(III)。

【請求項39】

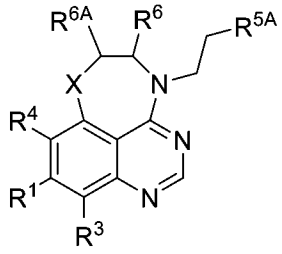
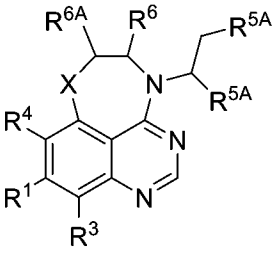
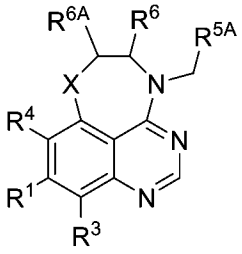
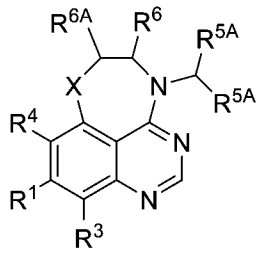
如請求項 1 之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中該化合物具有下列式：


(IIa)、

(IIb)、


(IIc) 或 (IId)。

【請求項40】

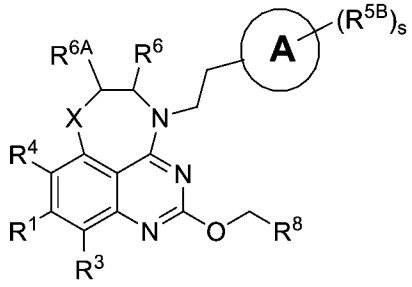
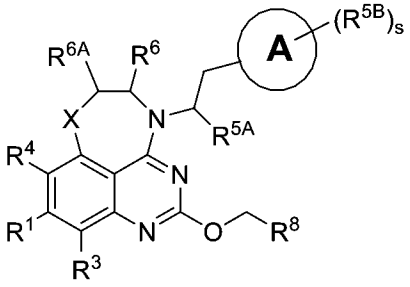
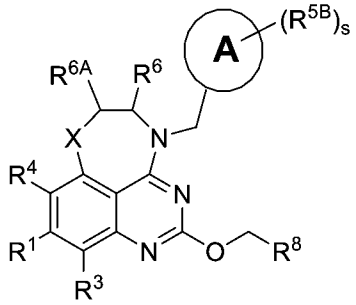
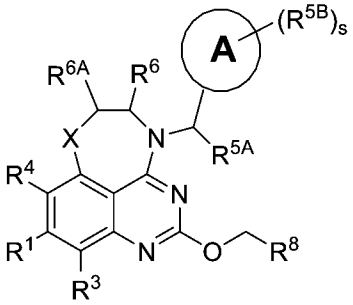
如請求項 1 之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫

藥上可接受之鹽或水合物，其中該化合物具有下列式：


(IIIa)、

(IIIb)、

(IIIc)

或 (IIId)。

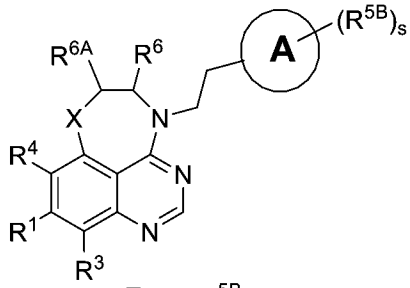
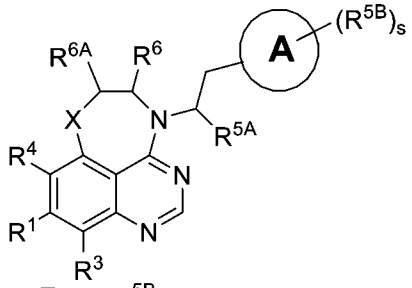
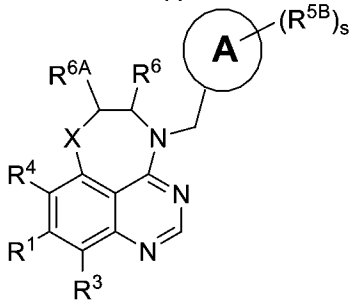
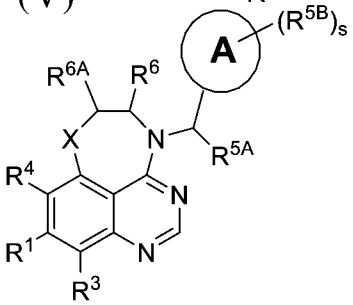
【請求項41】

如請求項 1 之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中該化合物具有下列式：


(IV)、

(IVa)、

(IVb) 或

(IVc)。

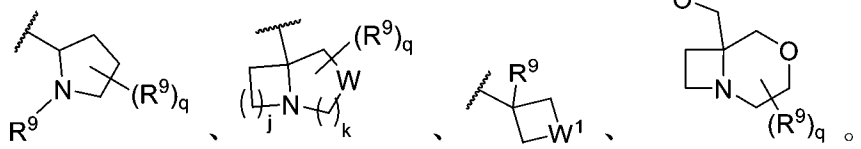
【請求項42】

如請求項 1 之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中該化合物具有下列式：


(V)、

(Va)、

(Vb)或

(Vc)。

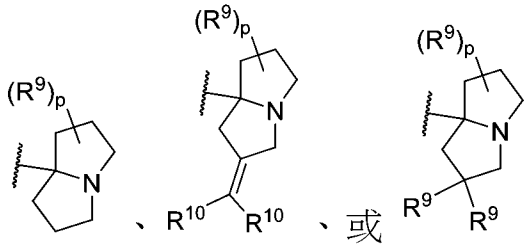
【請求項43】

如請求項1至5、12或38至42中任一項之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^8 為：



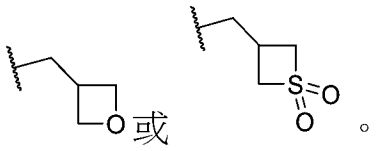
【請求項44】

如請求項1至5、12或38至42中任一項之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^8 為：



【請求項45】

如請求項1至5、12或38至42中任一項之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^8 為：



【請求項46】

如請求項 1 至 5、12 或 38 至 42 中任一項之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 X 為 O。

【請求項47】

如請求項 1 至 5、12 或 38 至 42 中任一項之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 X 為 $C(R^x)_2$。

【請求項48】

如請求項 1 至 5、12 或 38 至 42 中任一項之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^6 為 R^{6A}-取代之或未經取代之 C_{1-3} 烷基。

【請求項49】

如請求項 1 至 5、12 或 38 至 42 中任一項之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^6 為 R^{6A}-取代之 C_{1-3} 烷基。

【請求項50】

如請求項 48 之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^{6A} 為鹵素、CN 或 OH。

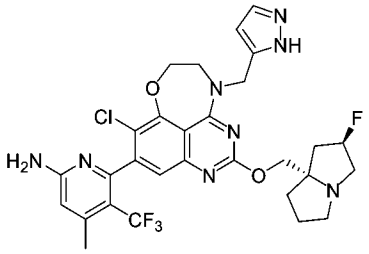
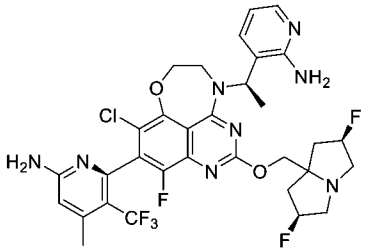
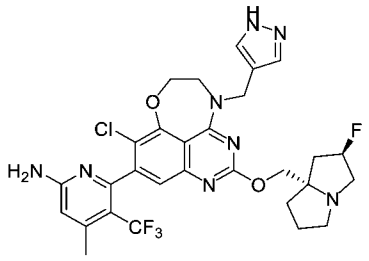
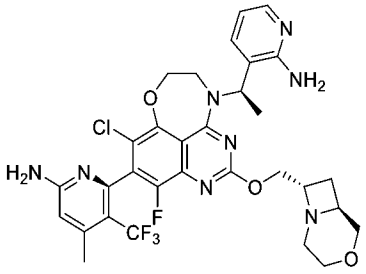
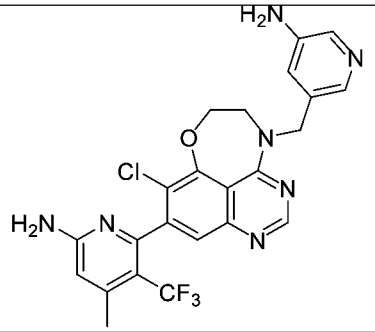
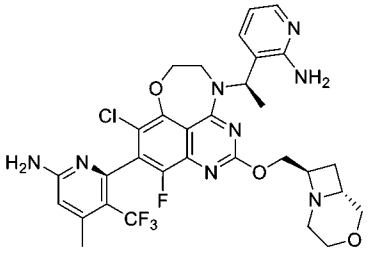
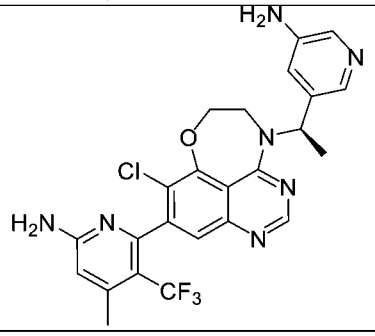
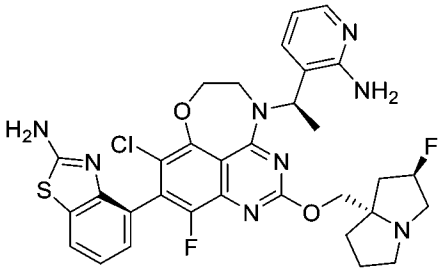
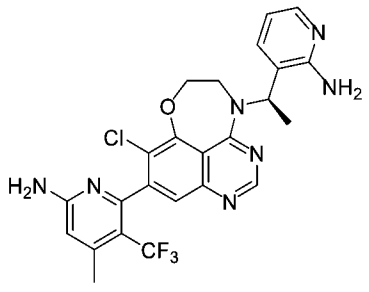
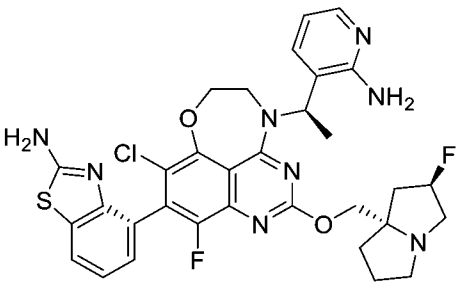
【請求項51】

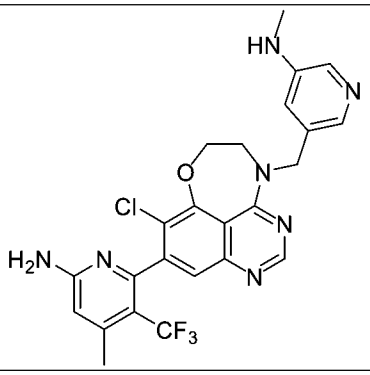
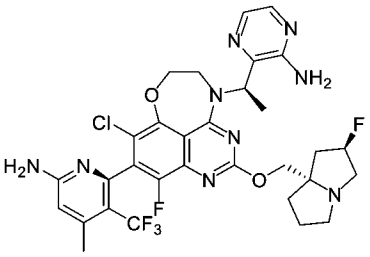
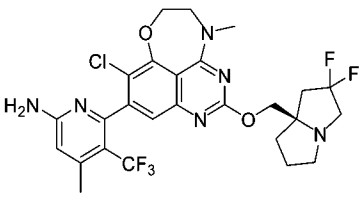
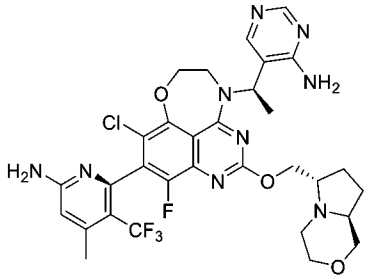
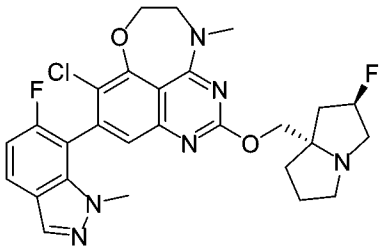
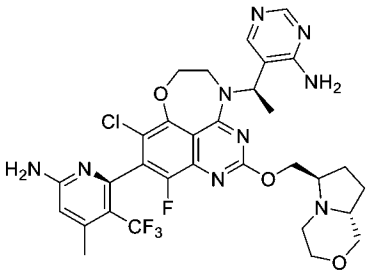
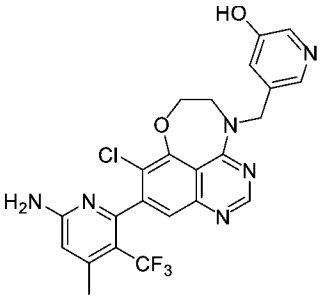
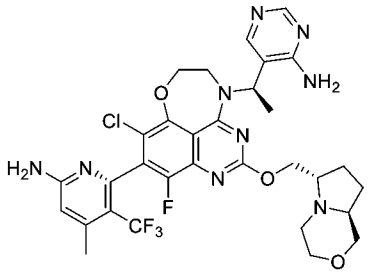
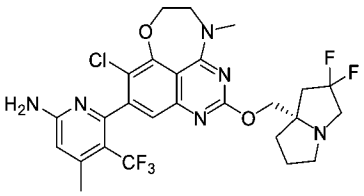
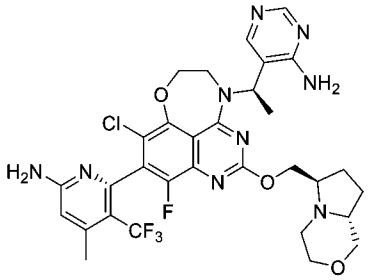
如請求項 1 至 5、12 或 38 至 42 中任一項之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中 R^6 為氫。

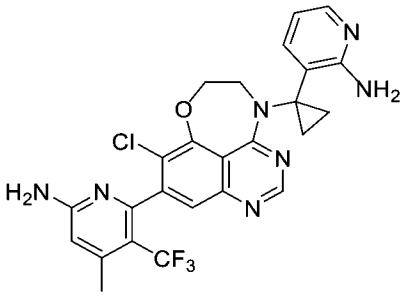
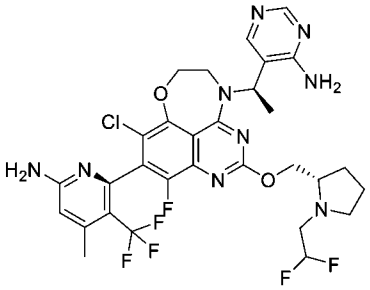
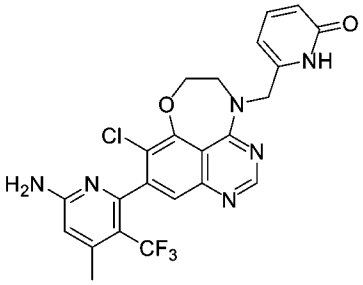
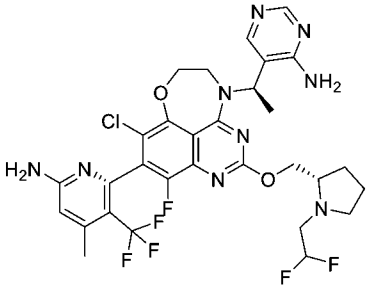
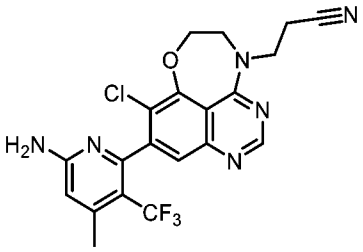
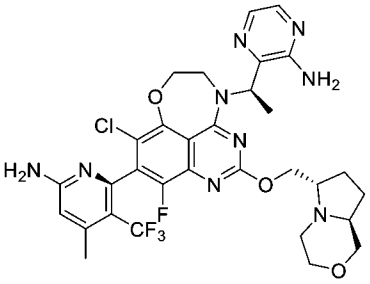
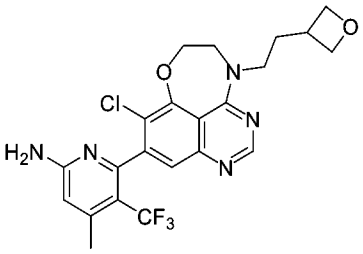
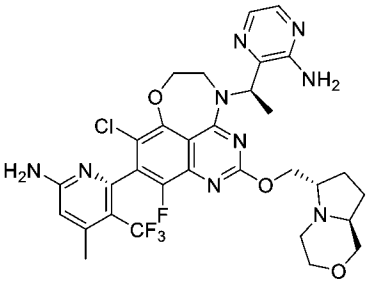
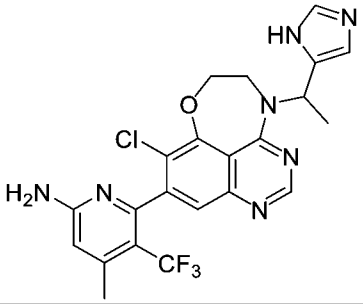
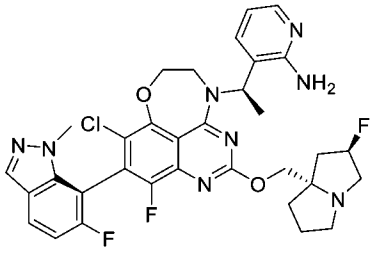
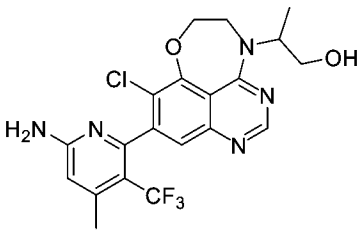
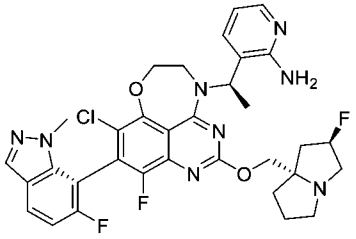
【請求項52】

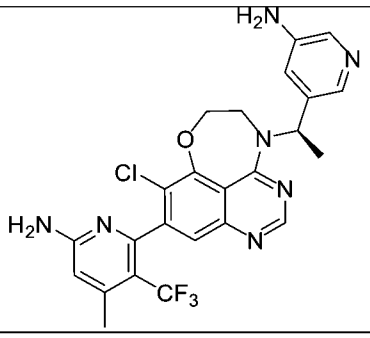
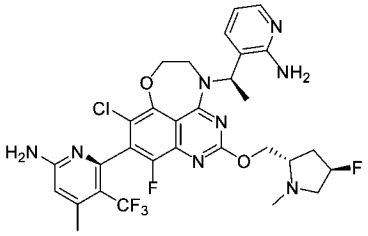
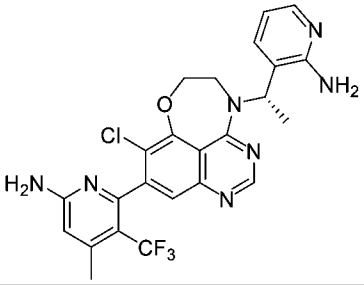
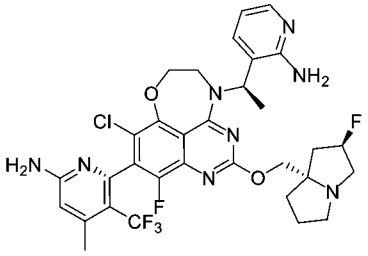
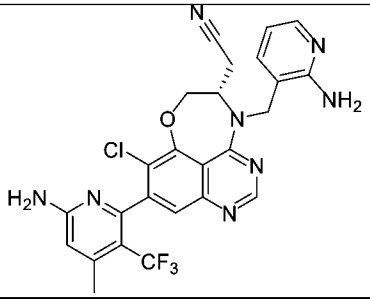
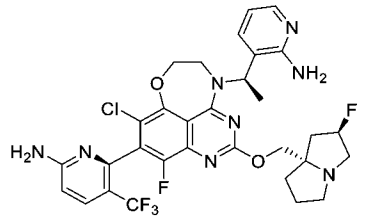
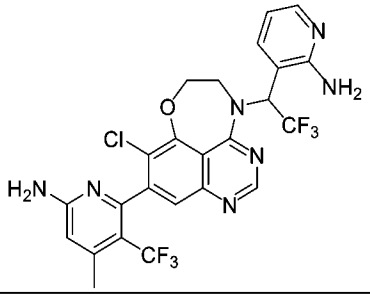
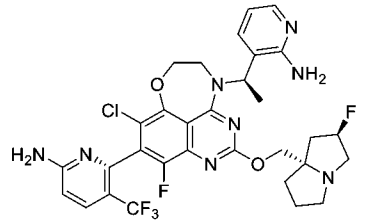
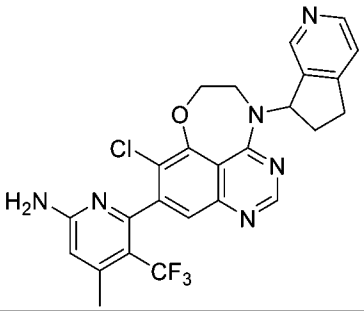
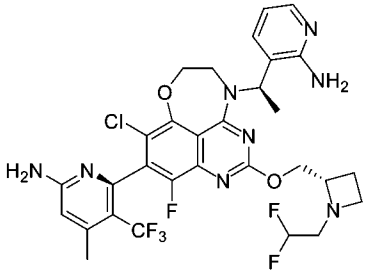
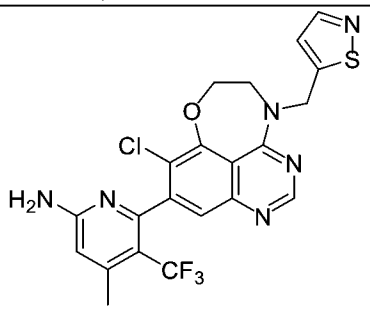
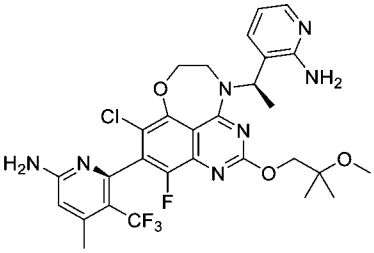
一種化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接

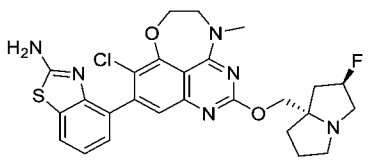
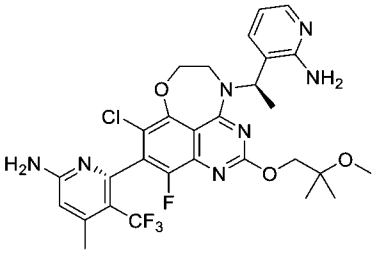
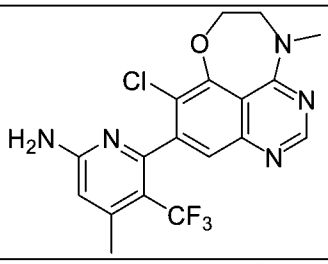
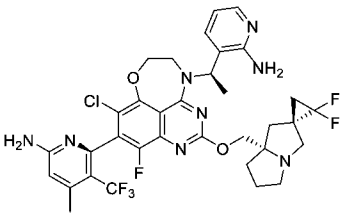
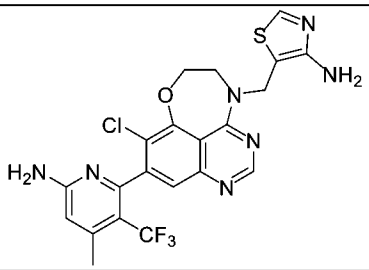
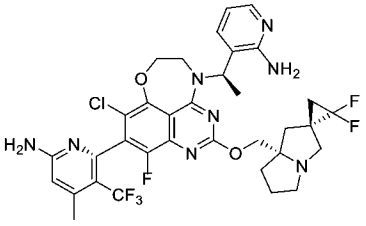
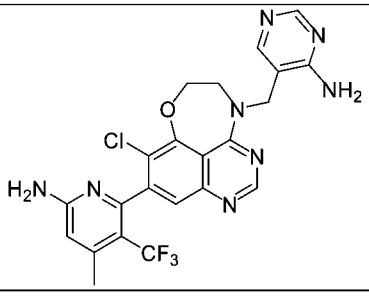
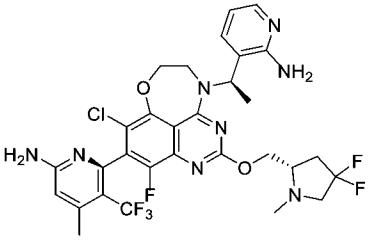
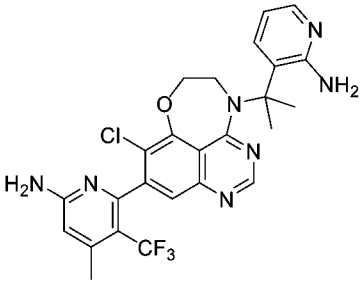
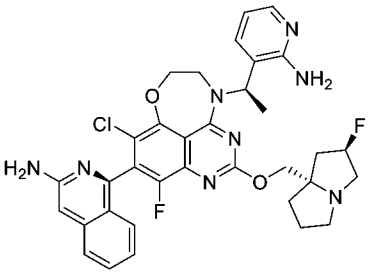
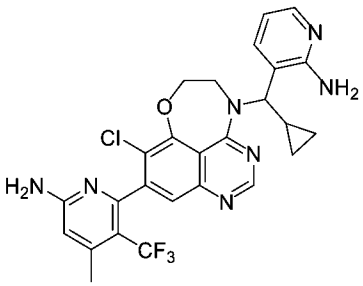
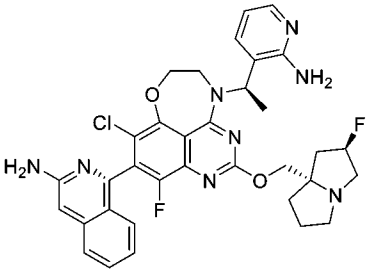
受之鹽或水合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：

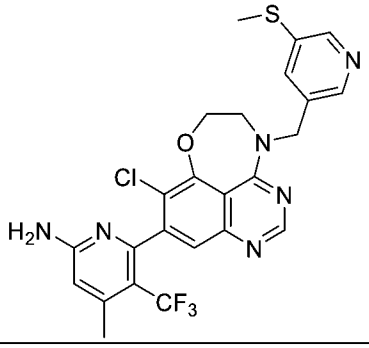
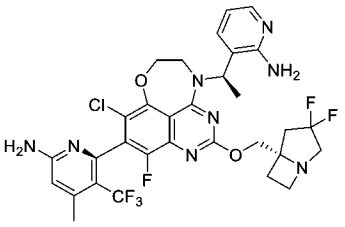
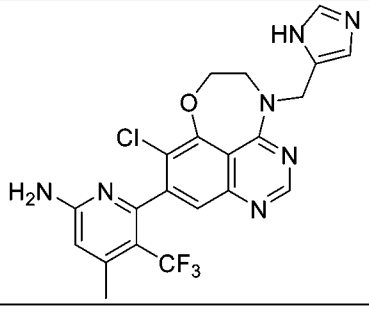
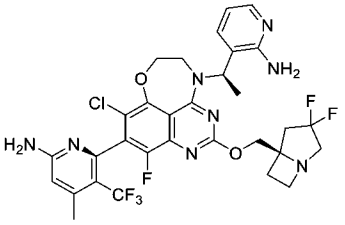
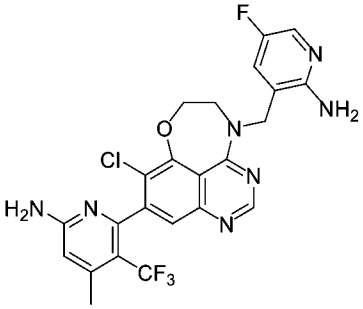
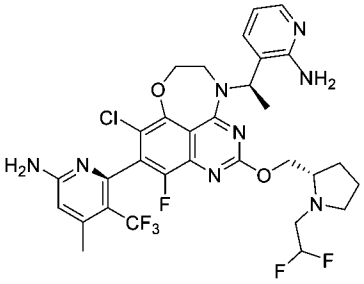
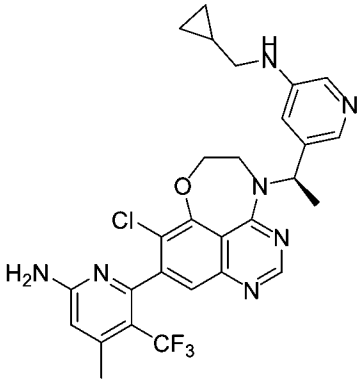
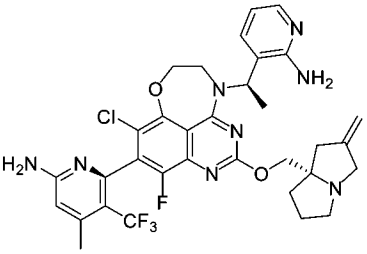
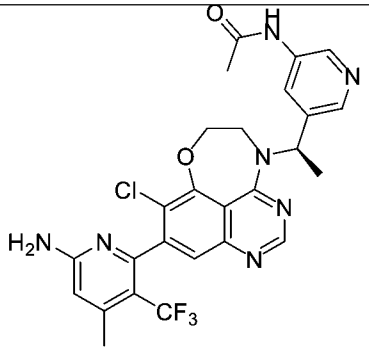
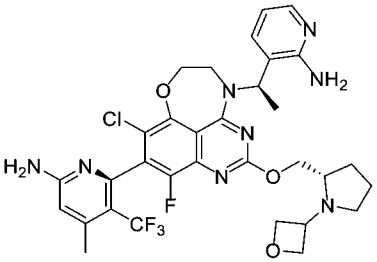
實例編號	結構	實例編號	結構
1		98b	
2		99a	
3		99b	
4		100a	
5		100b	

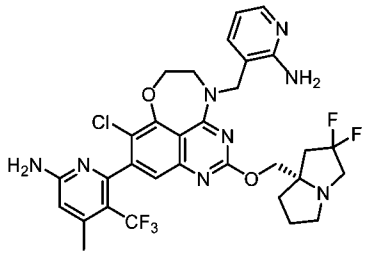
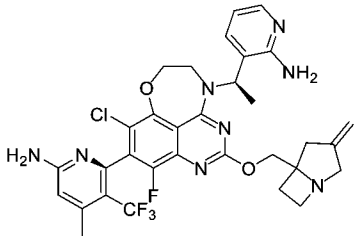
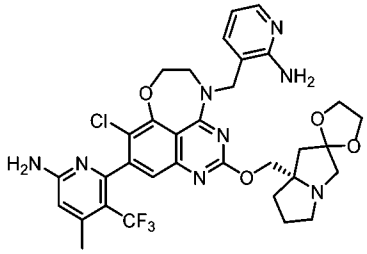
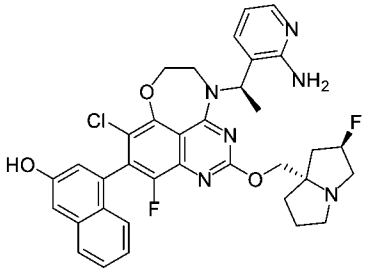
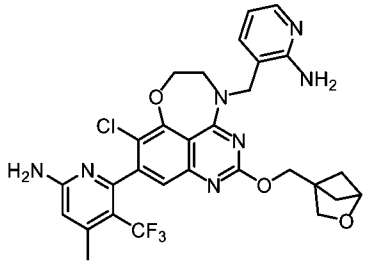
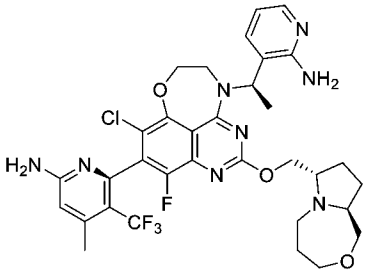
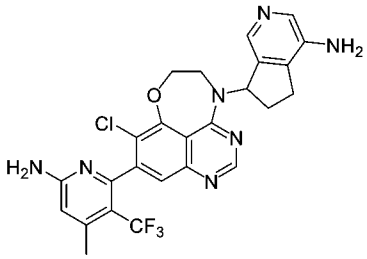
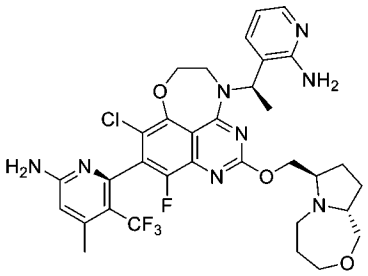
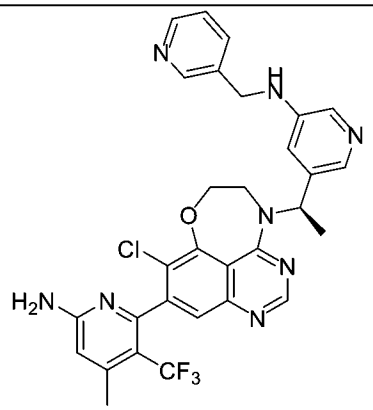
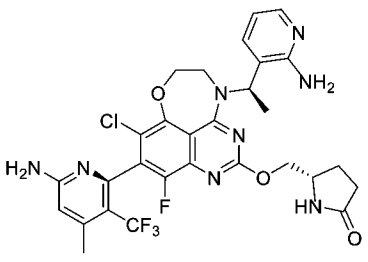
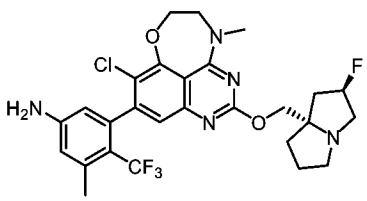
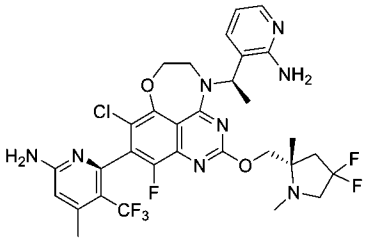
6		**101**	
7		**102a**	
8		**102b**	
9		**102c**	
10		**102d**	

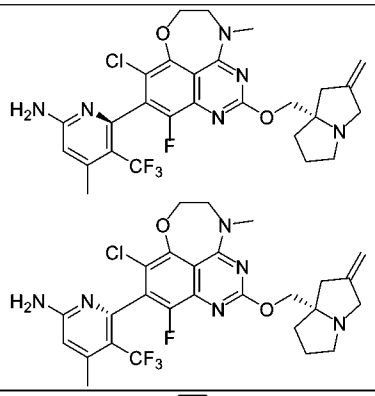
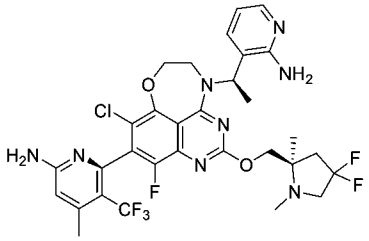
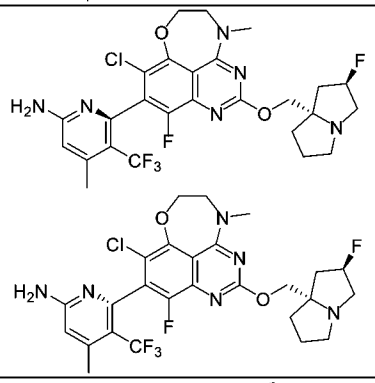
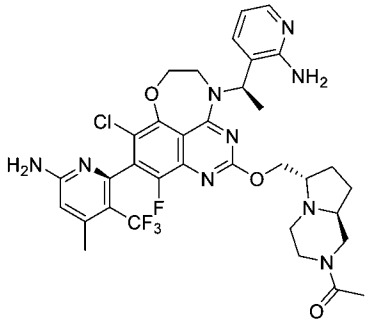
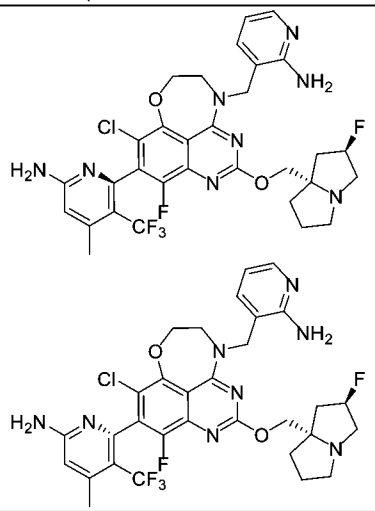
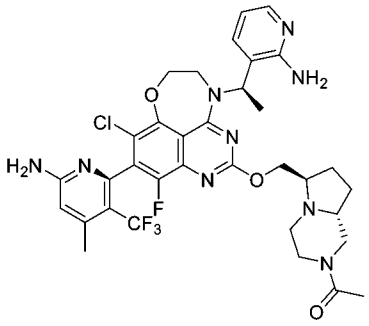
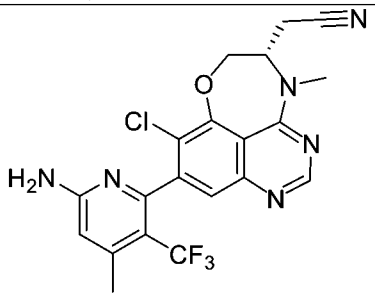
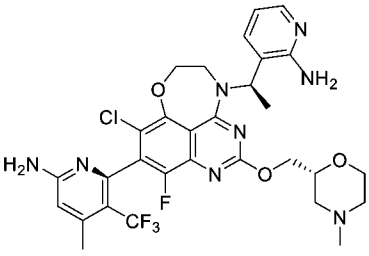
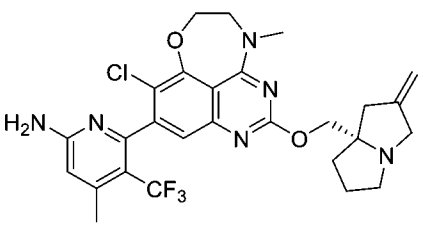
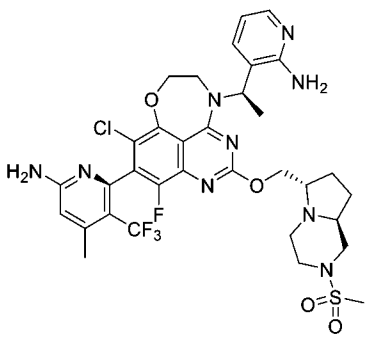
11		**103a**	
12		**103b**	
13		**104a**	
14		**104b**	
15		**105a**	
16		**105b**	

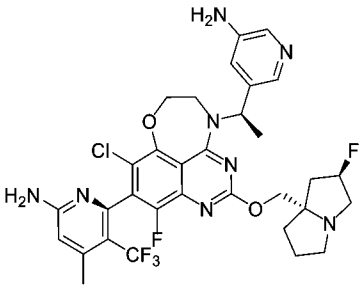
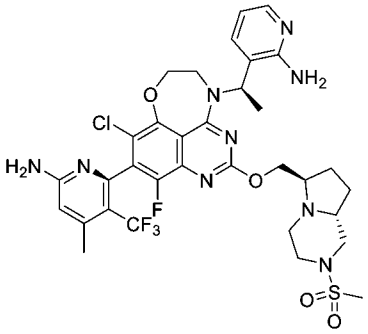
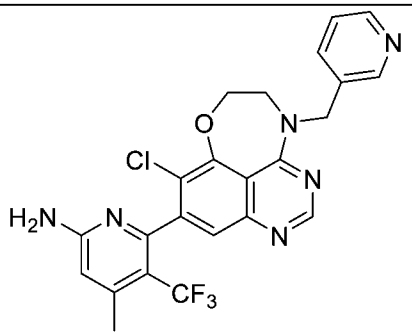
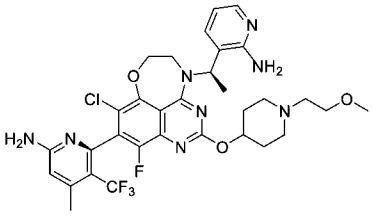
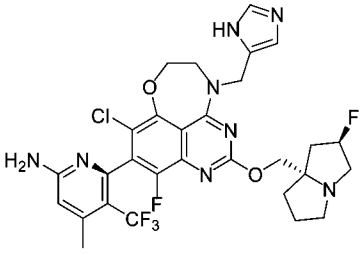
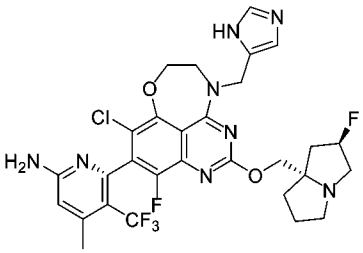
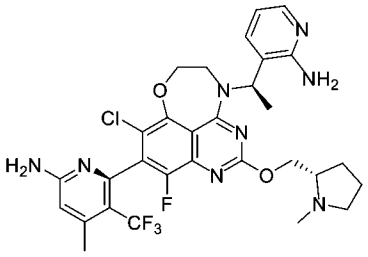
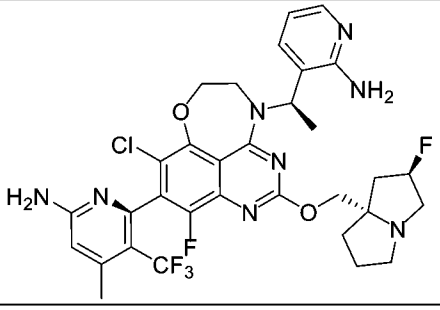
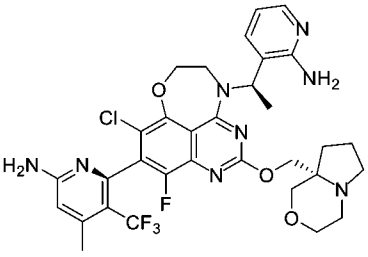
17		**106**	
18		**107**	
19		**108a**	
20		**108b**	
21		**109**	
22		**110a**	

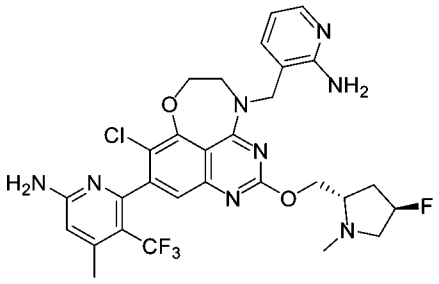
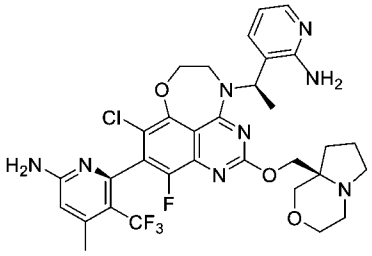
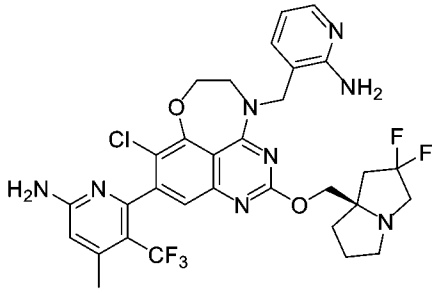
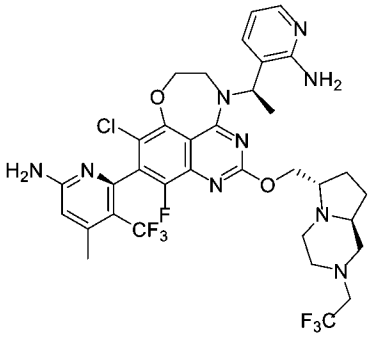
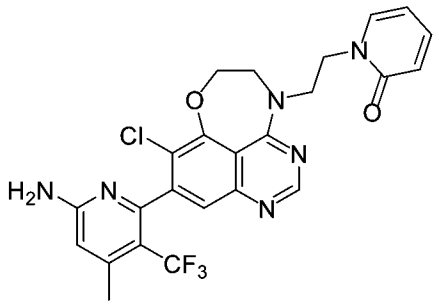
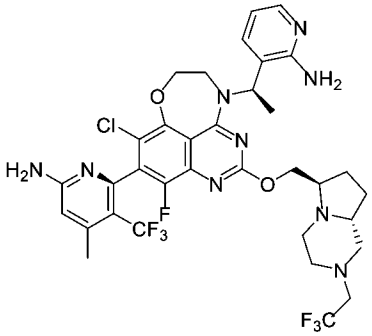
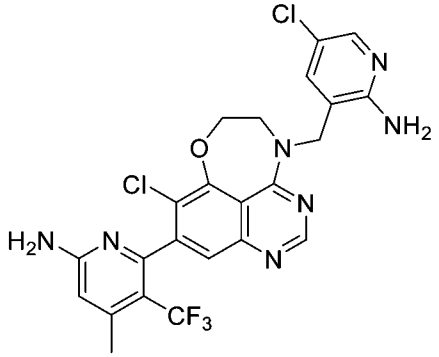
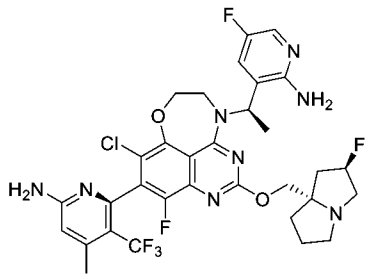
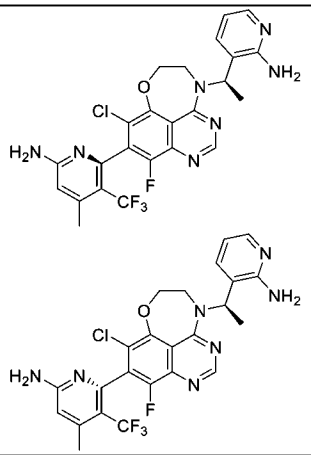
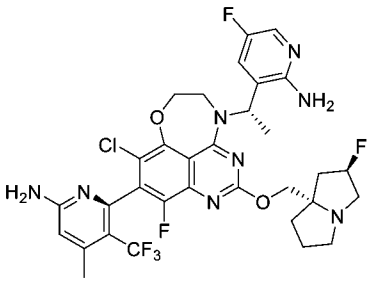
23		**110b**	
24		**111a**	
25		**111b**	
26		**112**	
27		**113a**	
28		**113b**	

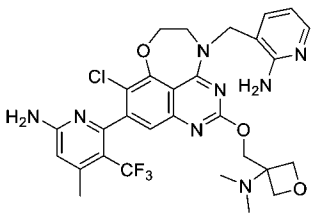
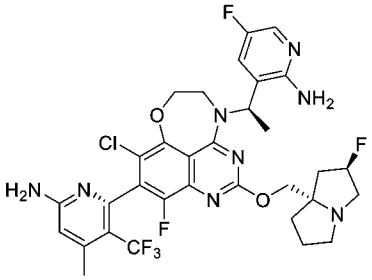
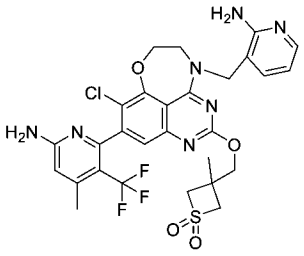
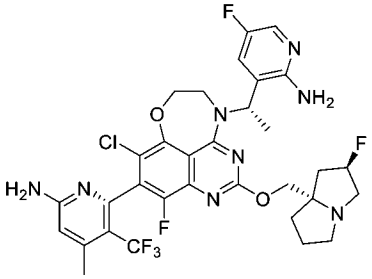
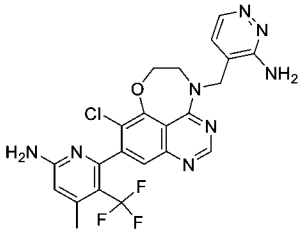
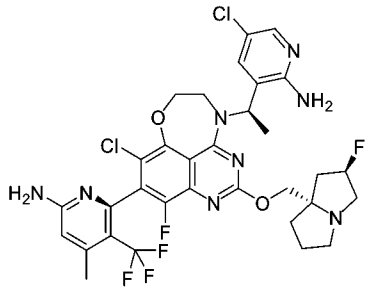
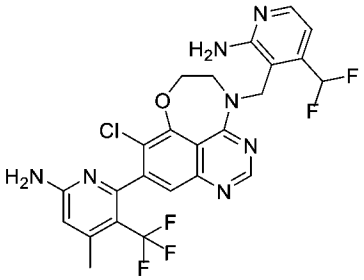
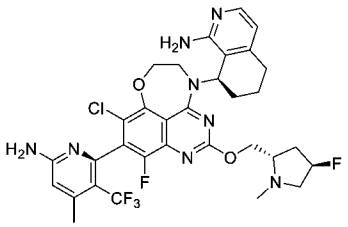
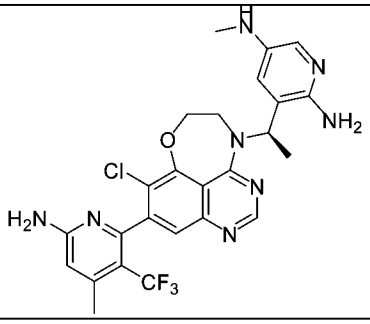
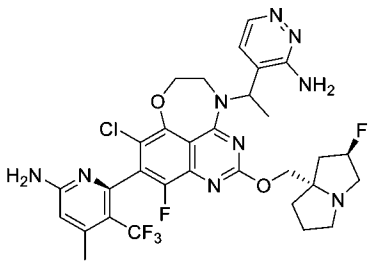
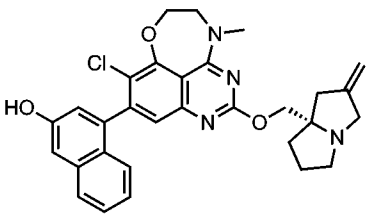
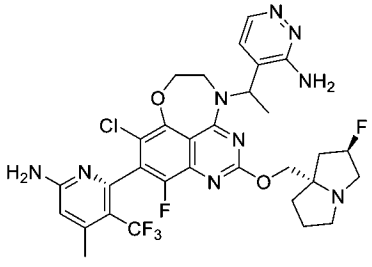
29		**114a**	
30		**114b**	
31		**115**	
32		**116**	
33		**117**	

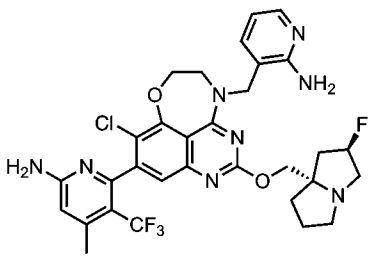
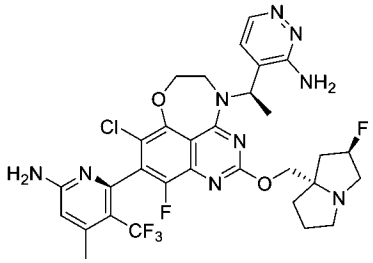
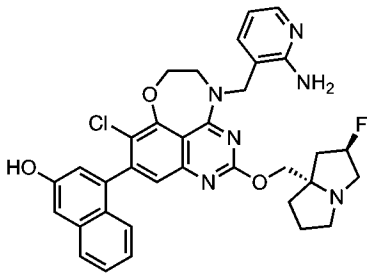
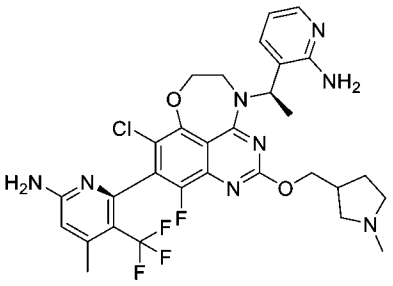
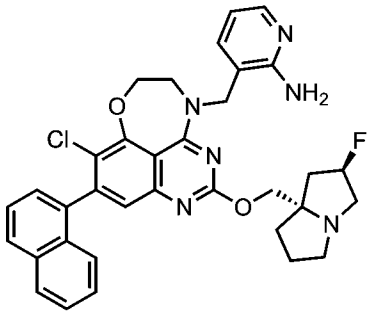
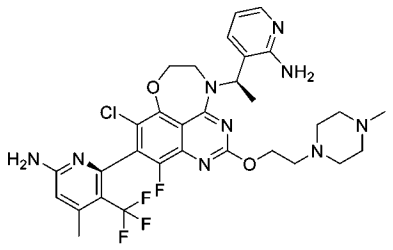
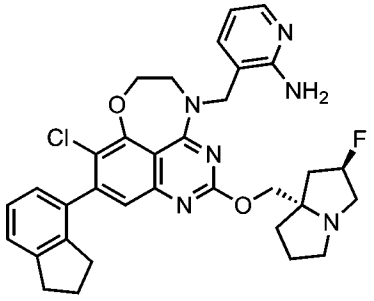
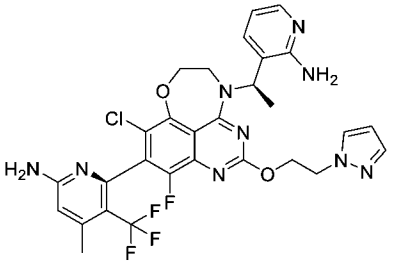
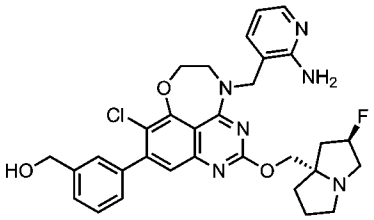
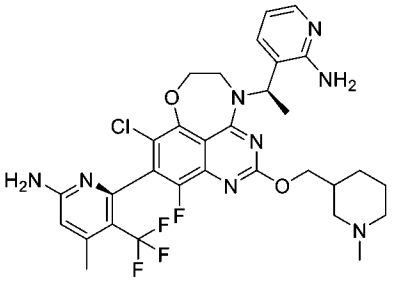
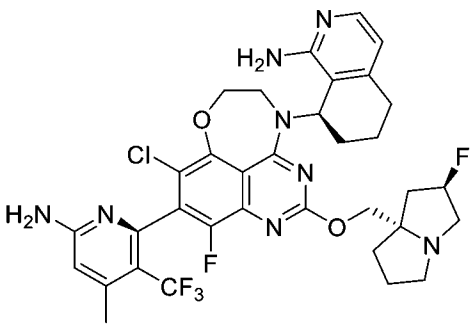
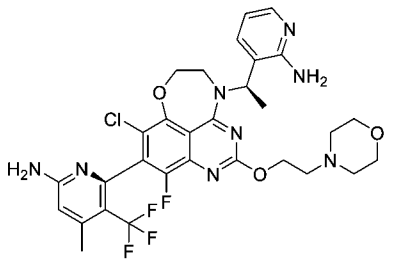
34		**118**	
35		**119**	
36		**120a**	
37		**120b**	
38		**121**	
39		**122a**	

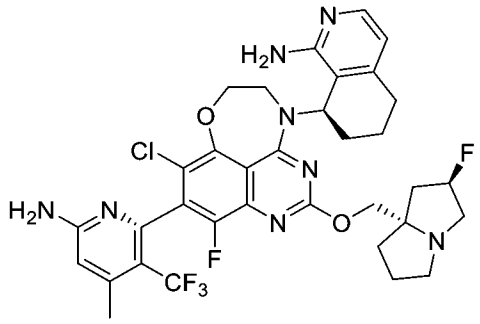
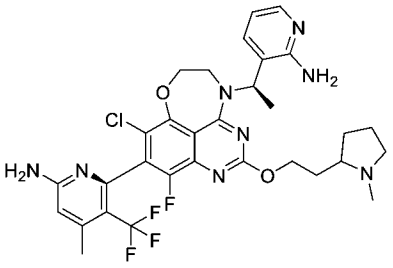
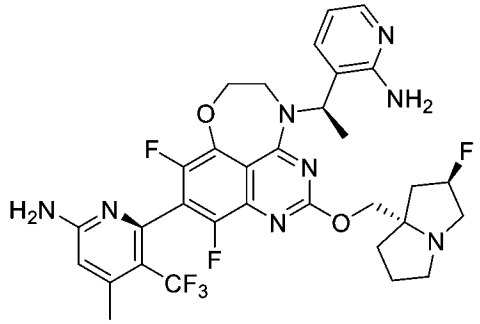
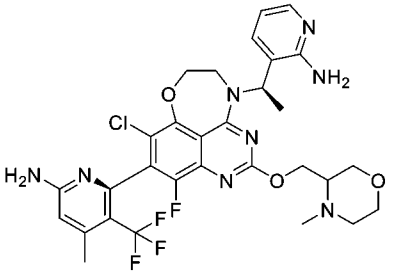
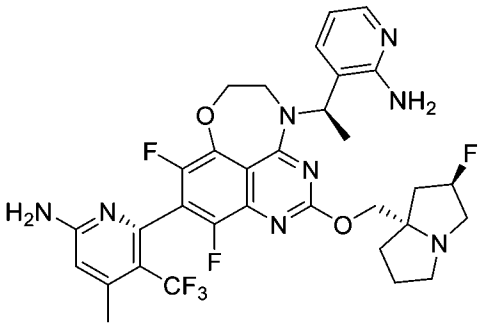
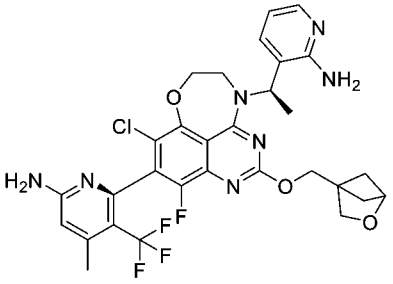
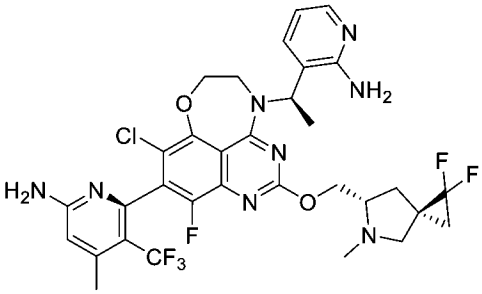
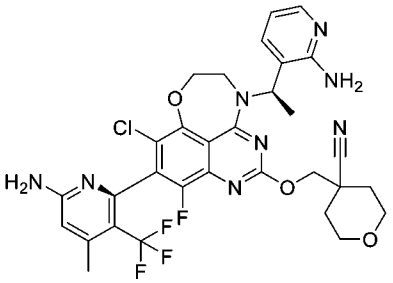
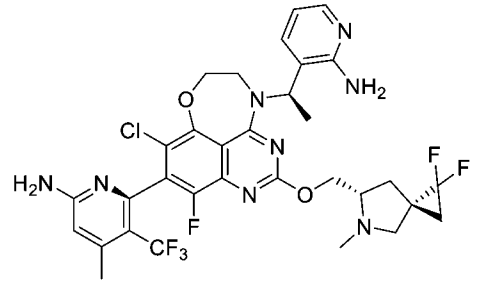
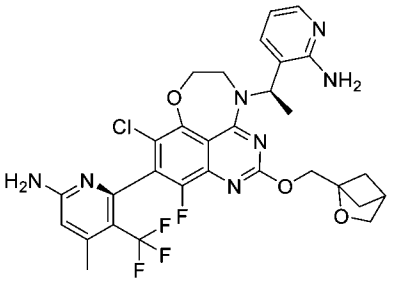
40a **40b**		**122b**	
41a **41b**		**123a**	
42a **42b**		**123b**	
43		**124**	
44		**125a**	

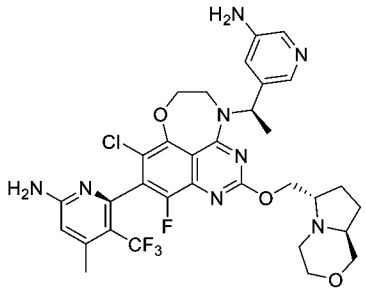
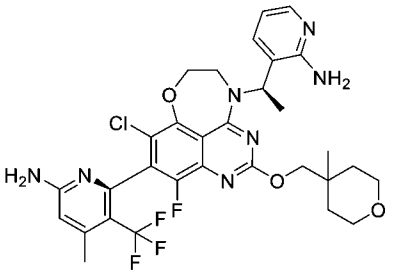
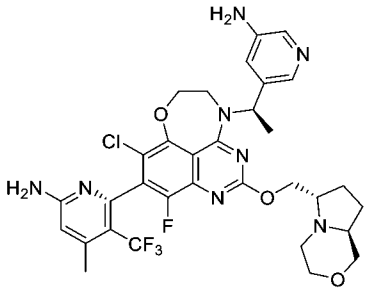
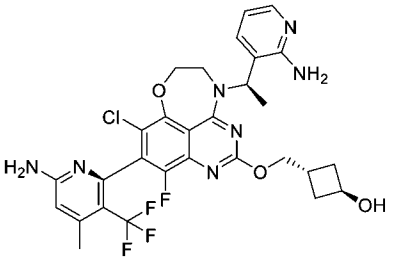
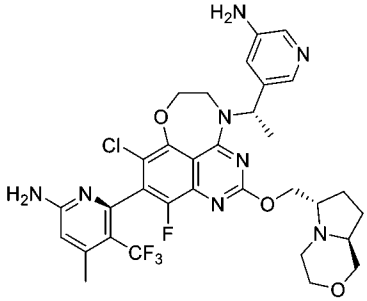
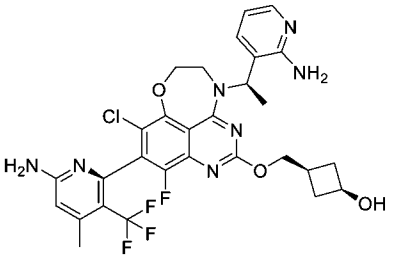
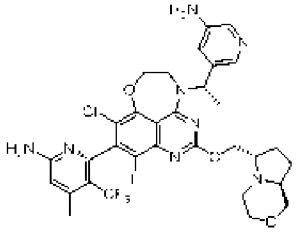
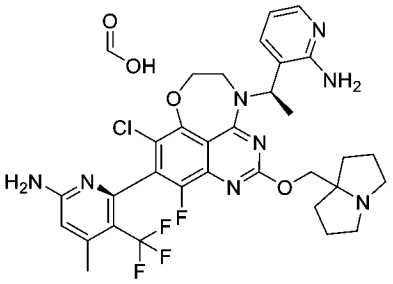
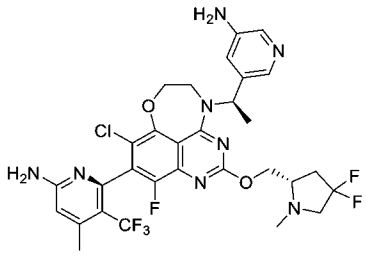
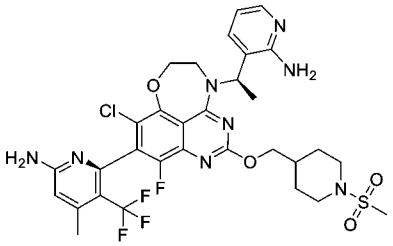
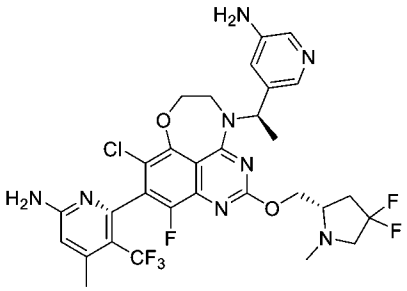
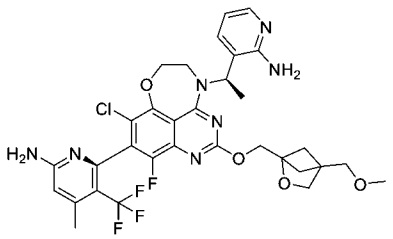
45		**125b**	
46		**126**	
47a **47b**	 	**127**	
48		**128a**	

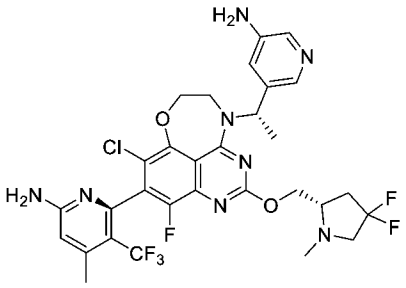
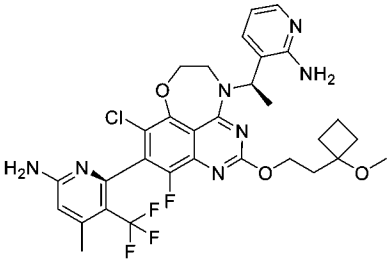
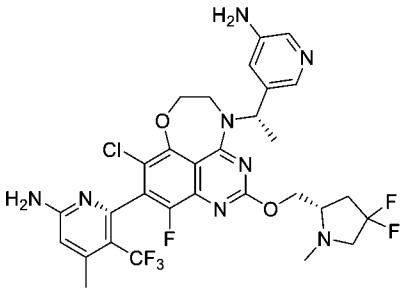
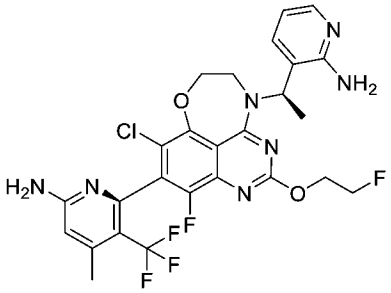
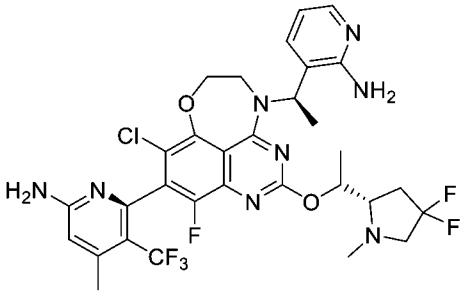
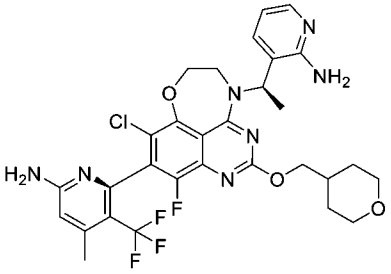
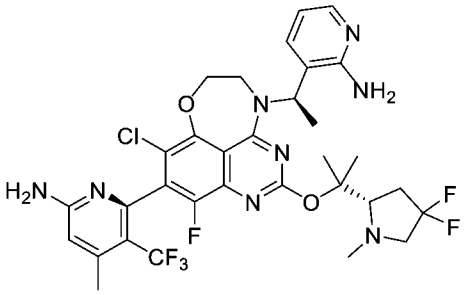
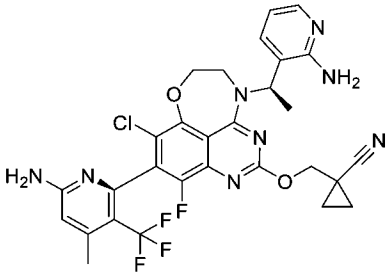
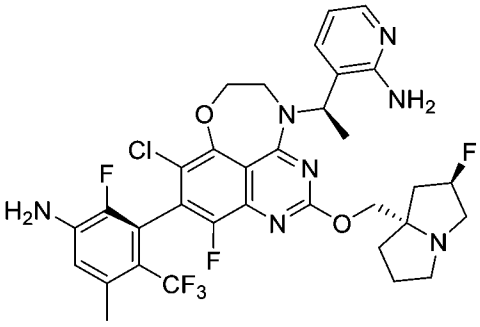
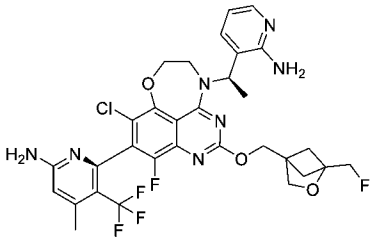
49		**128b**	
50		**129a**	
51		**129b**	
52		**130a**	
53a **53b**		**130b**	

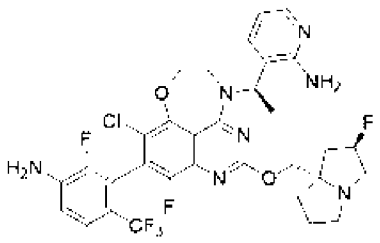
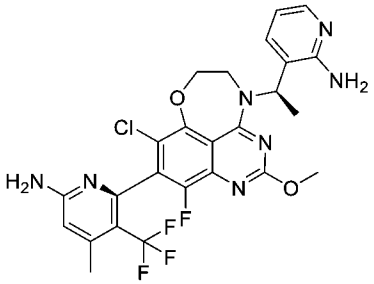
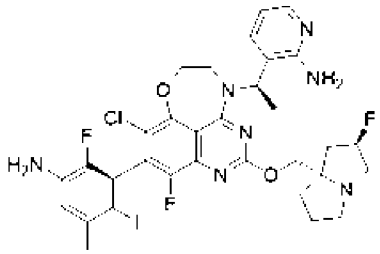
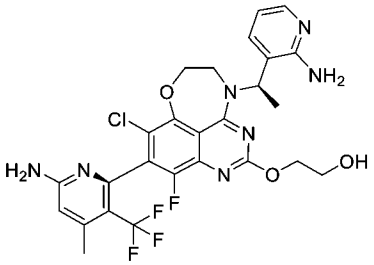
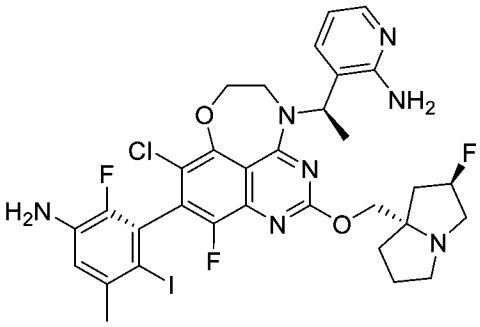
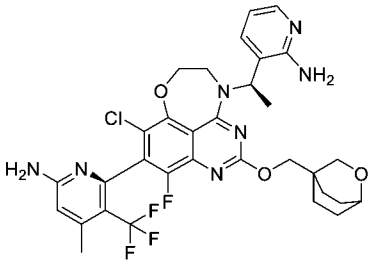
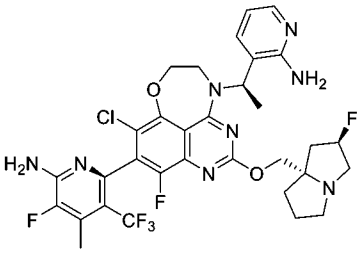
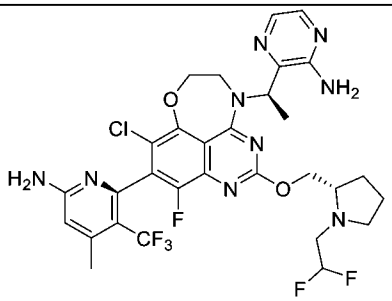
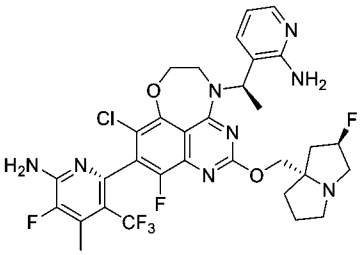
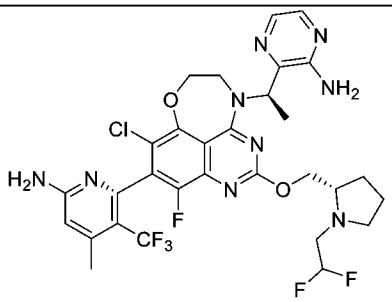
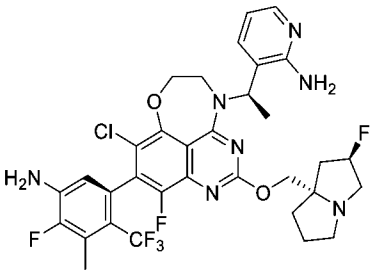
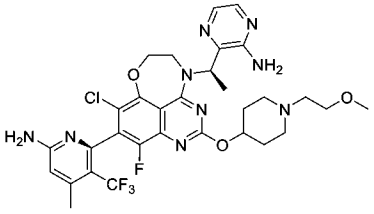
54		**130c**	
55		**130d**	
56		**131**	
57		**132**	
58		**133a**	
59		**133b**	

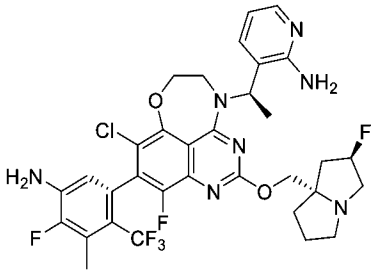
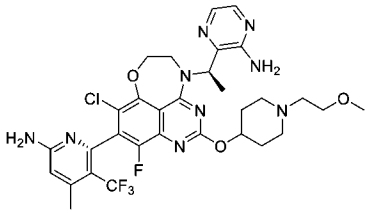
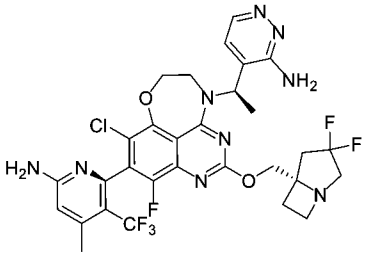
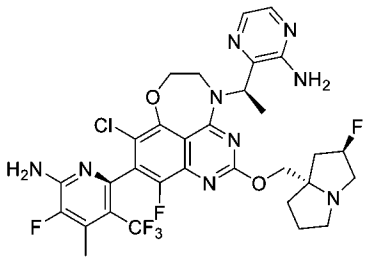
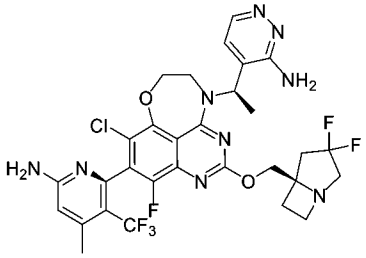
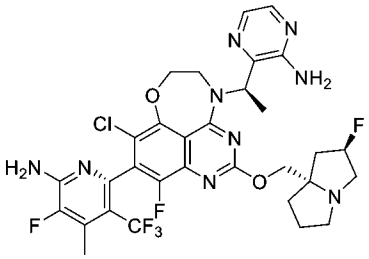
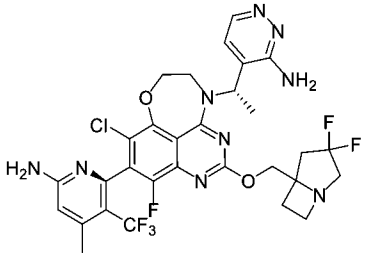
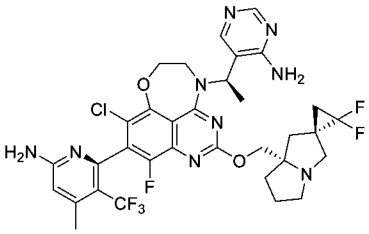
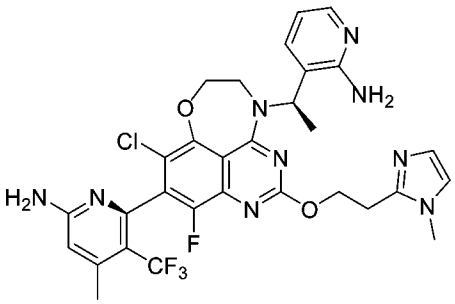
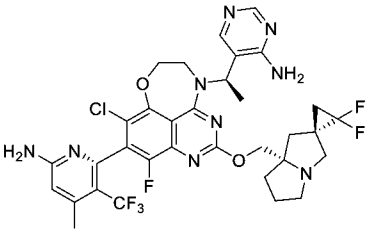
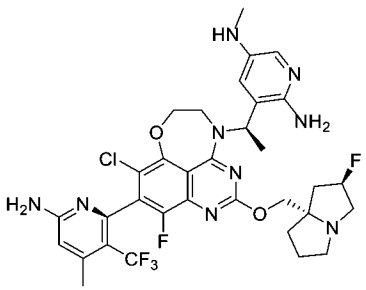
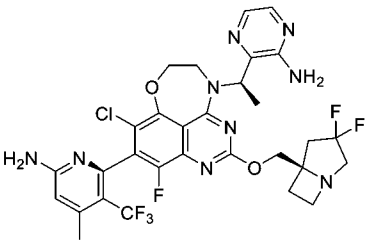
60		**133c**	
61		**134**	
62		**135**	
63		**136**	
64		**137**	
65a		**138**	

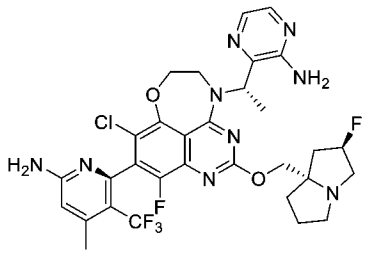
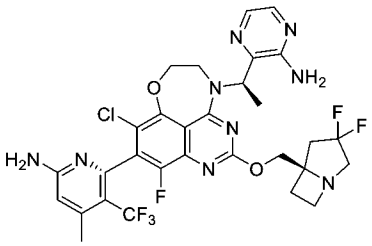
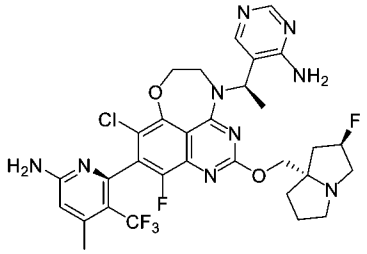
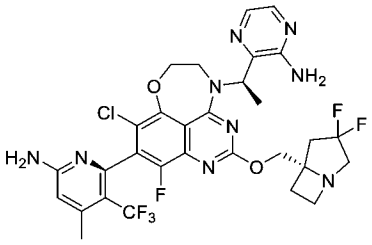
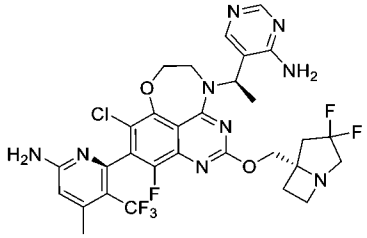
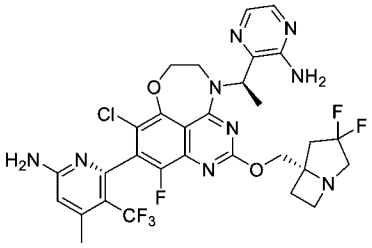
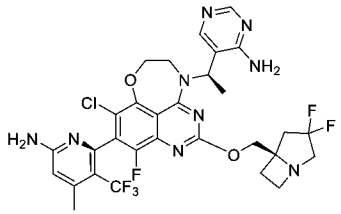
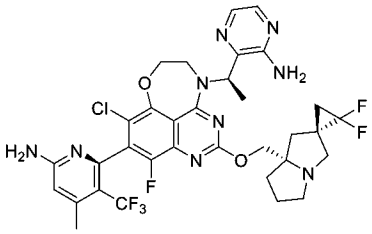
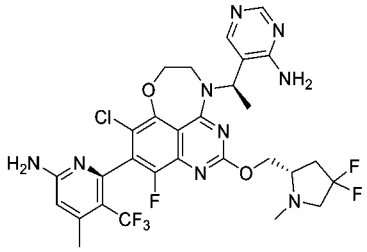
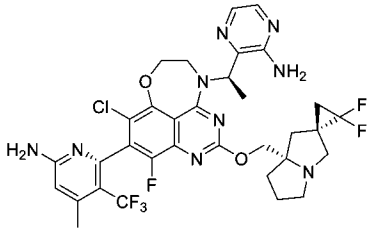
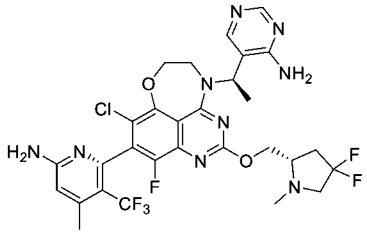
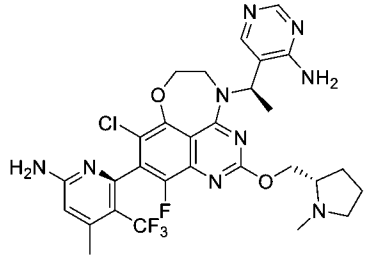
65b		**139**	
66a		**140**	
66b		**141**	
67		**142**	
68		**143**	

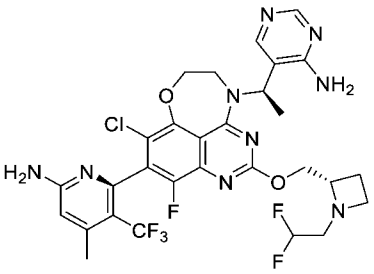
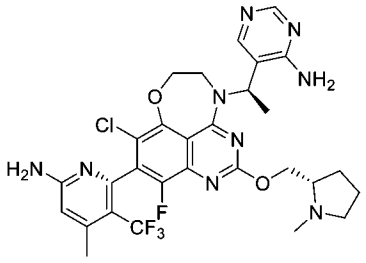
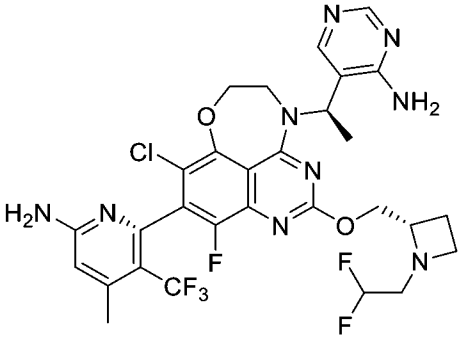
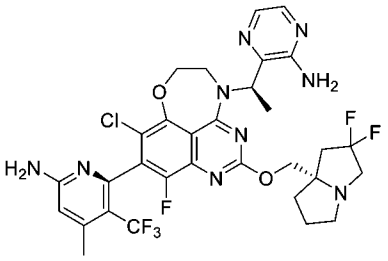
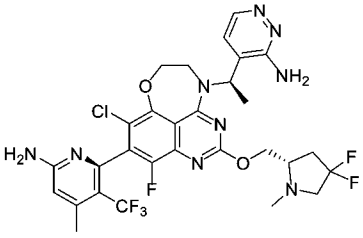
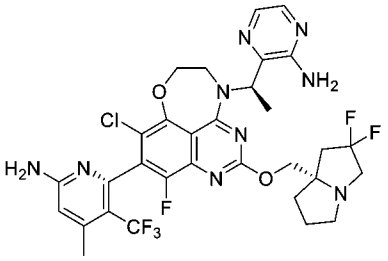
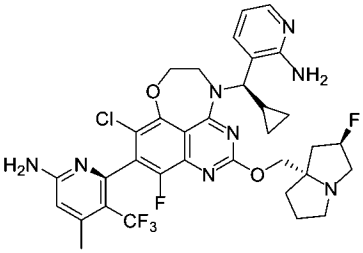
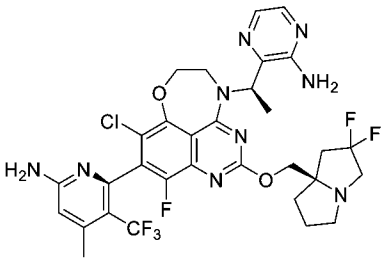
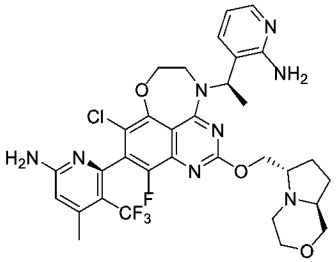
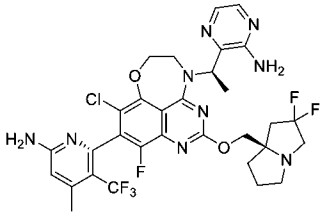
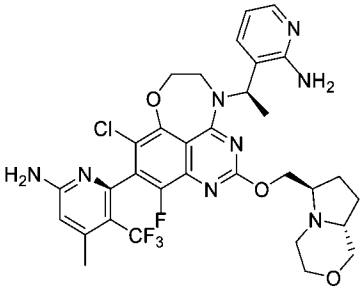
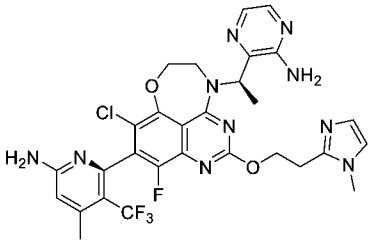
69a		**144**	
69b		**145**	
69c		**146**	
69d		**147**	
70a		**148**	
70b		**149**	

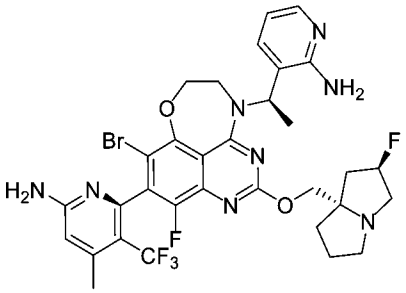
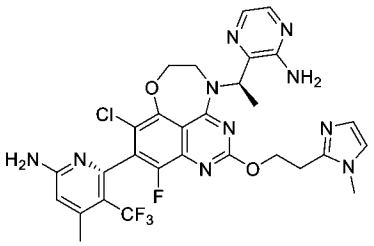
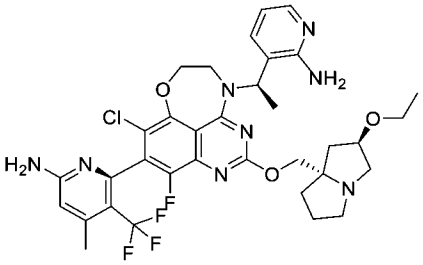
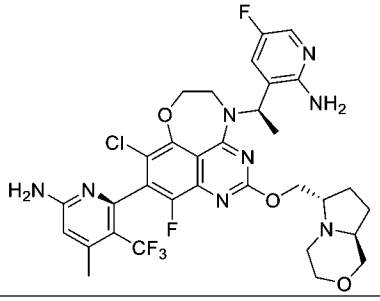
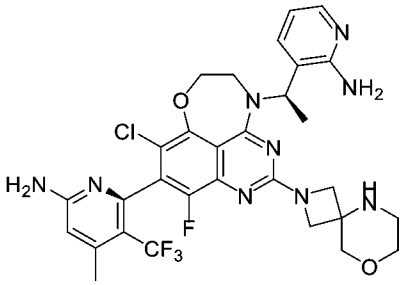
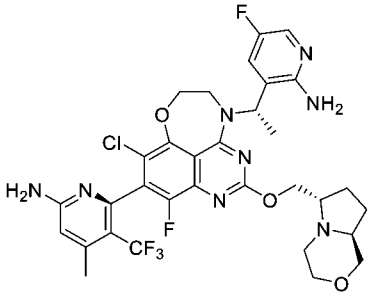
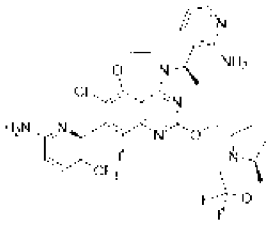
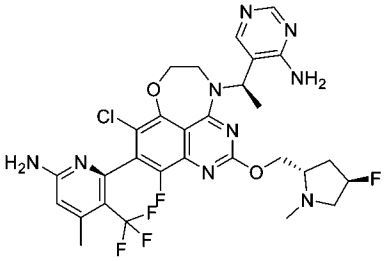
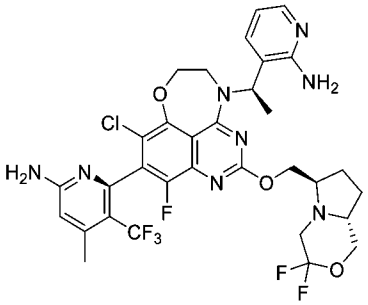
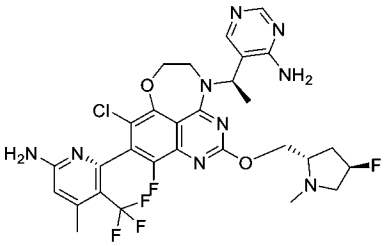
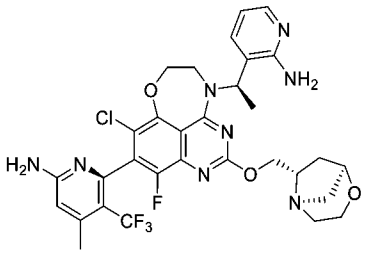
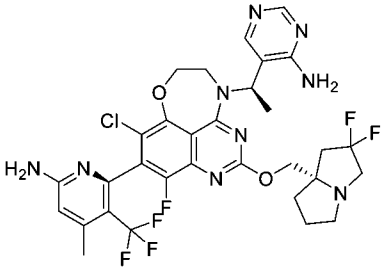
70c		**150**	
70d		**151**	
71		**152**	
72		**153**	
73a		**154**	

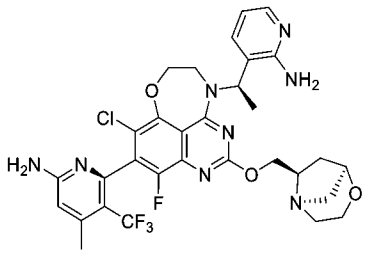
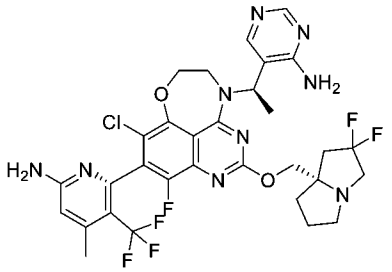
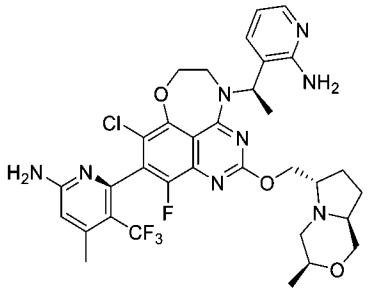
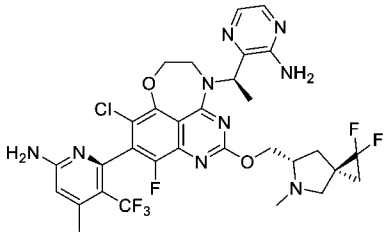
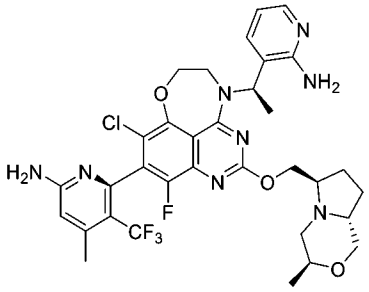
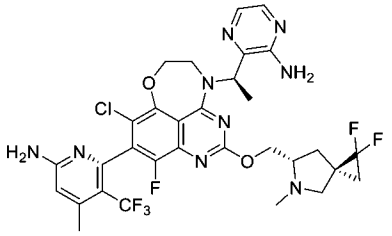
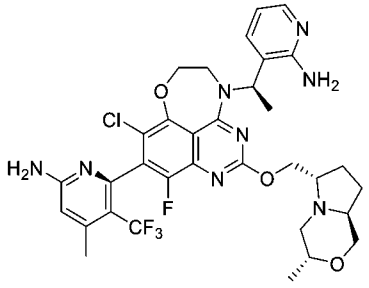
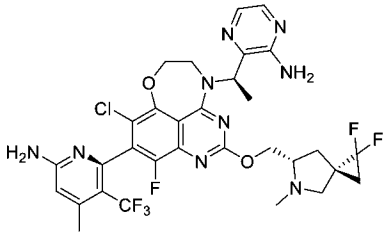
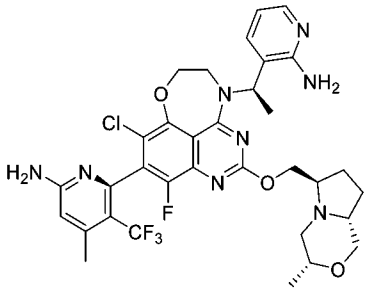
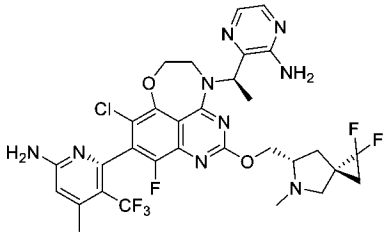
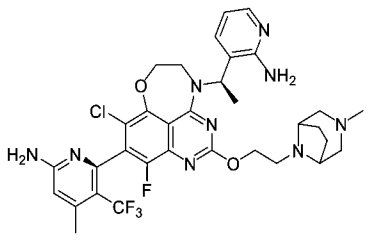
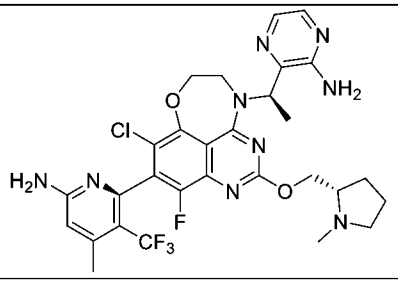
73b		**155**	
74a		**156**	
74b		**157**	
75a		**158a**	
75b		**158b**	
76a		**159a**	

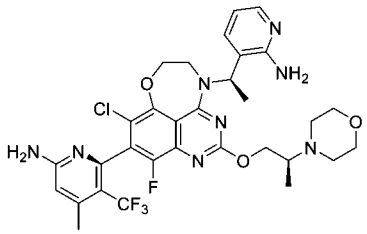
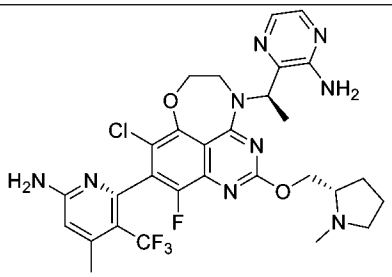
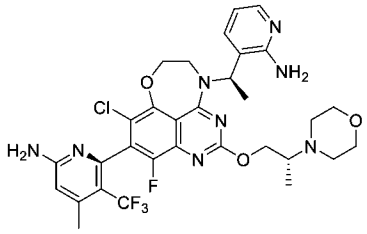
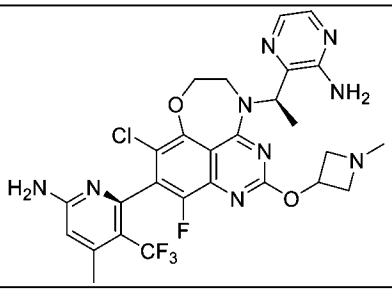
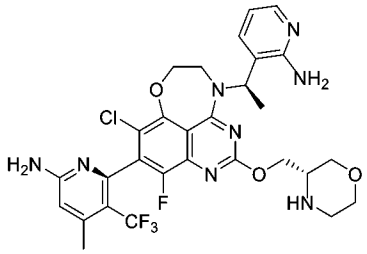
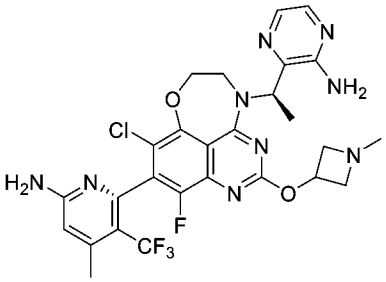
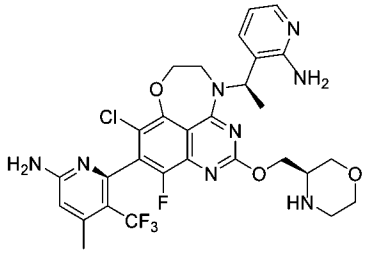
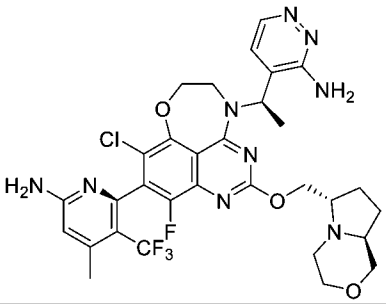
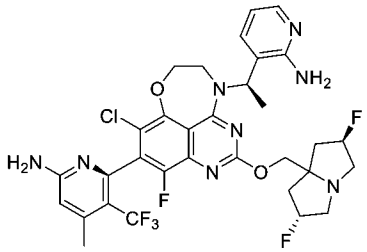
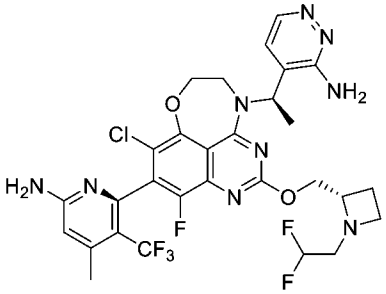
76b		**159b**	
77a		**160a**	
77b		**160b**	
77c		**161a**	
78		**161b**	
79		**162a**	

80		**162b**	
81		**162c**	
82a		**162d**	
82b		**163a**	
83a		**163b**	
83b		**164a**	

84a		**164b**	
84b		**165a**	
85		**165b**	
86		**166a**	
87a		**166b**	
87b		**167a**	

88		**167b**	
89		**168a**	
90		**168b**	
91a		**169a**	
91b		**169b**	
92a		**170a**	

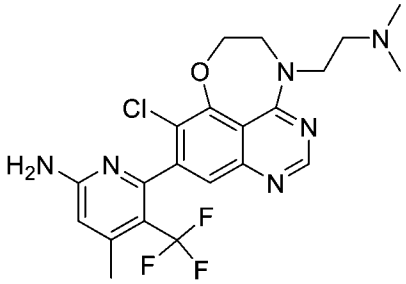
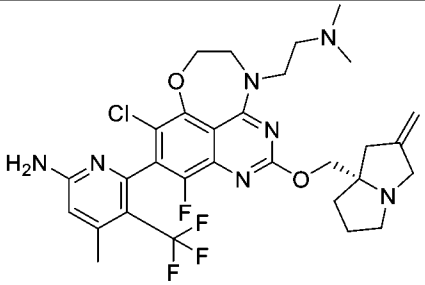
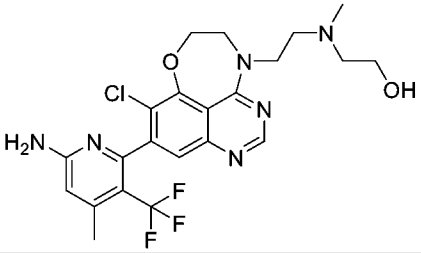
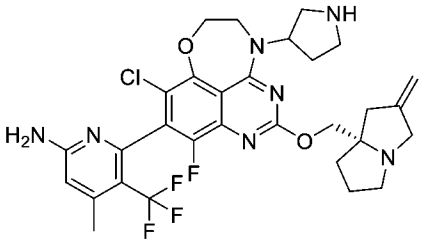
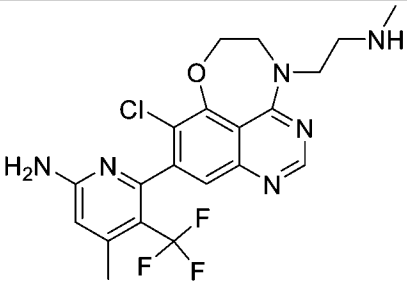
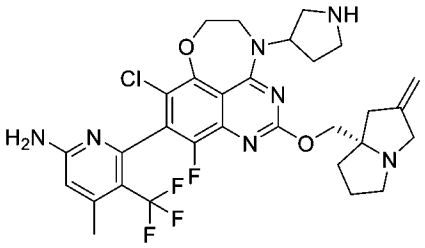
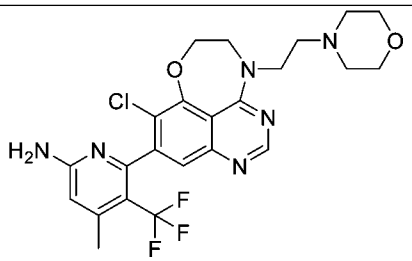
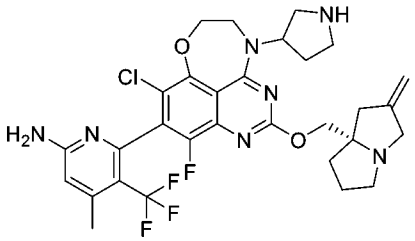
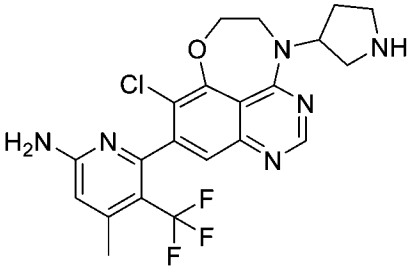
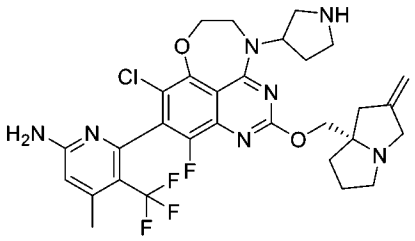
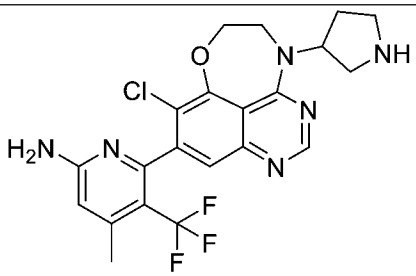
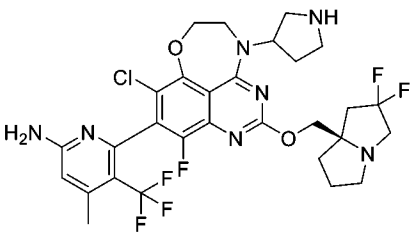
92b		**170b**	
93a		**171a**	
93b		**171b**	
93c		**172a**	
93d		**172b**	
94		**173a**	

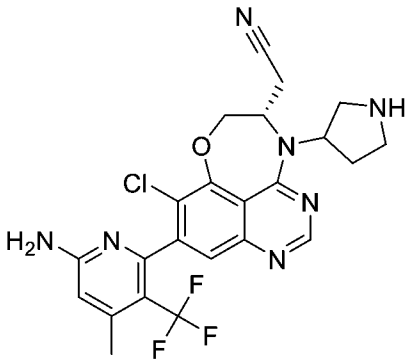
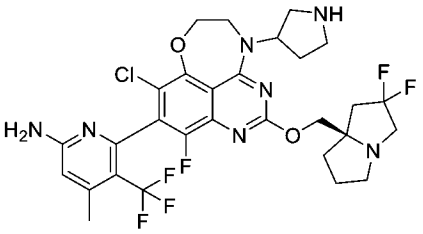
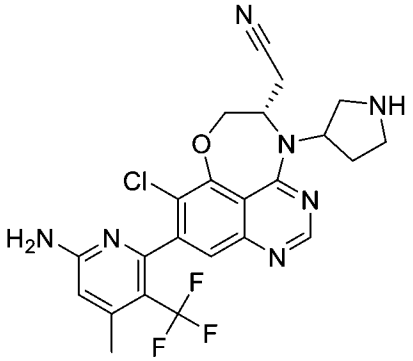
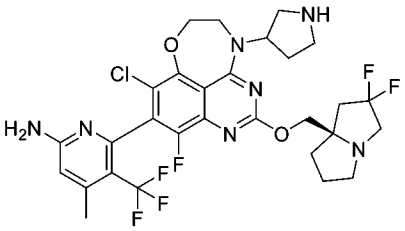
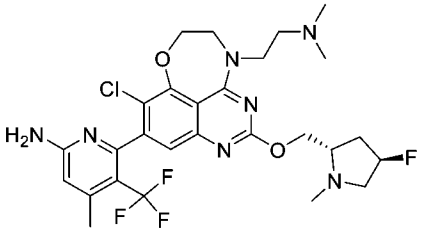
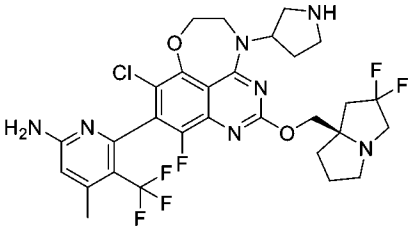
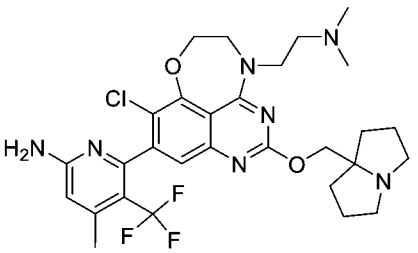
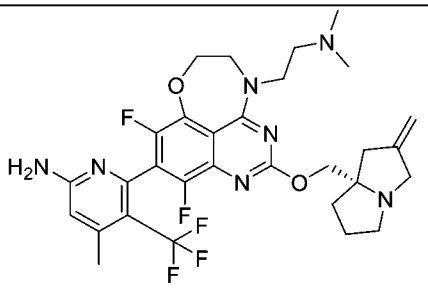
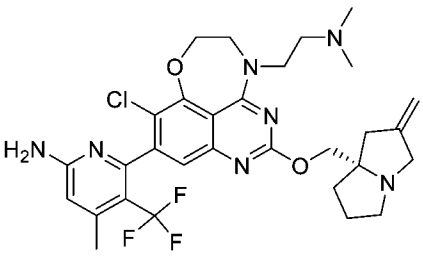
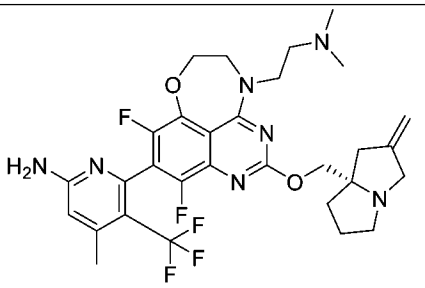
95a		**173b**	
95b		**174a**	
96		**174b**	
97		**175**	
98a		**176**	

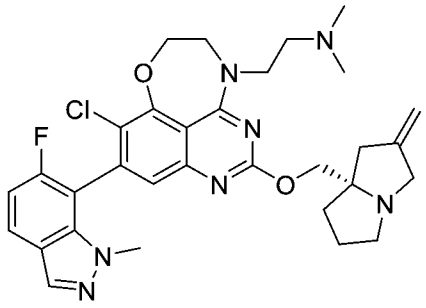
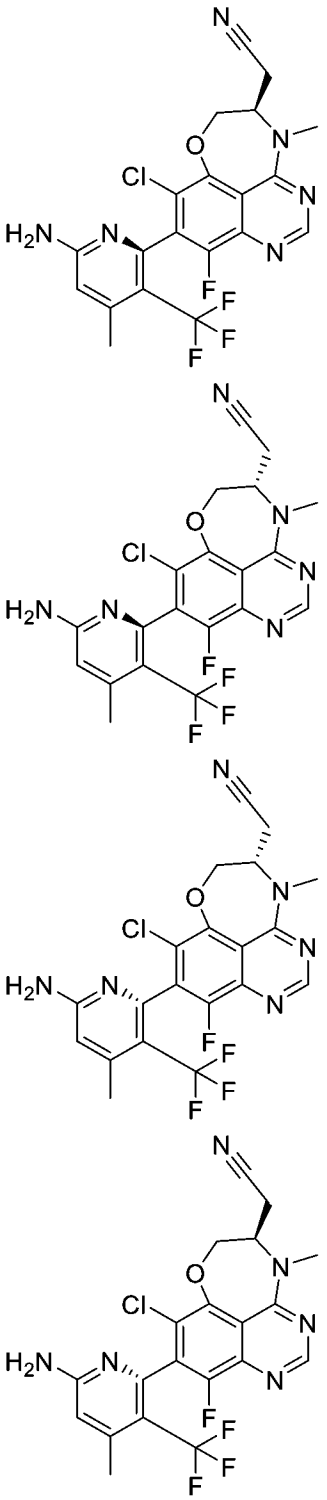
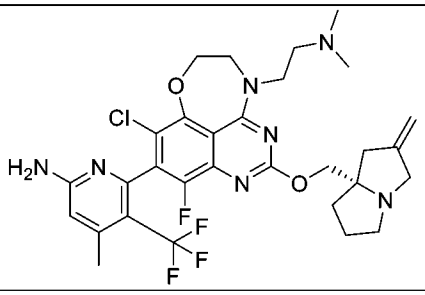
。

【請求項53】

一種化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：

實例編號	結構	實例編號	結構
501		514	
502		515	
503		516	
504		517	
505		518	
506		519	

507	 異構物 2	**520**	
508	 異構物 1	**521**	
509		**522**	
510		**523**	
511		**524**	

512		**525a** **525b** **525c** **525d**	
513			

o

【請求項54】

一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 53 中任一項之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物，以及一種或多種醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項55】

一種如請求項 1 至 53 中任一項之化合物或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物或如請求項 54 之醫藥組成物之用途，其係用以製備用於治療癌症之藥物。

【請求項56】

如請求項 55 之用途，其中該癌症的特徵在於包含 KRas 突變。

【請求項57】

如請求項 56 之用途，其中該 KRas 突變對應於 $KRas^{G12D}$ 突變或 $KRas^{G12V}$ 突變。

【請求項58】

如請求項 56 之用途，其中該治療包含在投予前測試來自患者之樣品不存在還是存在 KRas 突變。

【請求項59】

如請求項 58 之用途，其中在患者樣品顯示存在 KRas 突變後，向該患者投予該藥物。

【請求項60】

如請求項 55 至 59 中任一項之用途，其中該癌症係組織未定性的(tissue agnostic)。

【請求項61】

如請求項 55 至 59 中任一項之用途，其中該癌症為胰臟癌、肺癌或大

腸直腸癌。

【請求項62】

如請求項 61 之用途，其中該肺癌為肺腺癌、NSCLC 或 SCLC。

【請求項63】

如請求項 61 之用途，其中該癌症為胰臟癌。

【請求項64】

如請求項 61 之用途，其中該癌症為大腸直腸癌。

【請求項65】

如請求項 55 至 59 中任一項之用途，其中該藥物進一步包含至少一種額外治療劑或係與至少一種額外治療劑併用，其中該額外治療劑包含上皮生長因子受體 (EGFR) 抑制劑、磷脂酸肌醇激酶 (PI3K) 抑制劑、類胰島素生長因子受體 (IGF1R) 抑制劑、Janus 激酶 (JAK) 抑制劑、Met 激酶抑制劑、SRC 家族激酶抑制劑、促分裂原活化蛋白激酶 (MEK) 抑制劑、細胞外訊號調節激酶 (ERK) 抑制劑、拓樸異構酶 (topoisomerase) 抑制劑、紫杉烷 (taxane)、抗代謝劑 (anti-metabolite agent) 或烷化劑。

【請求項66】

一種如請求項 1 至 53 中任一項之化合物，或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物之用途，其係用以製備用於治療性治療包含 KRas 突變之癌症之藥物。

【請求項67】

一種如請求項 1 至 53 中任一項之化合物，或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物之用途，其係用以製備用於抑制腫瘤轉移之藥物。

【請求項68】

一種調控 KRas 突變蛋白質的活性之體外方法，該方法包含將該突變蛋白質與如請求項 1 至 53 中任一項之化合物、或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物反應。

【請求項69】

一種抑制細胞群體增生之體外方法，該方法包含將該細胞群體與如請求項 1 至 53 中任一項之化合物、或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物接觸。

【請求項70】

如請求項 69 之體外方法，其中該增生之抑制被測量為該細胞群體之細胞生存力的降低。

【請求項71】

一種製備經標記的 KRas 突變蛋白質之方法，該方法包含將 KRas 突變蛋白質與如請求項 1 至 56 中任一項之經標記的化合物、或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物反應，以產生該經標記的 KRas 突變蛋白質。

【請求項72】

一種如請求項 1 至 53 中任一項之化合物、或其立體異構物、阻轉異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽或水合物或如請求項 54 之醫藥組成物之用途，其係用以製備用於抑制腫瘤轉移之藥物。