202400612

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202400612 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：112114997 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 04 月 21 日

(51)Int. Cl.： *C07D519/00 (2006.01)* *A61K31/5383 (2006.01)*
A61K31/519 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*
A61P37/00 (2006.01) *A61P29/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/05/10 美國 63/340,191
2022/11/10 美國 63/383,190

(71)申請人：德商馬克專利公司 (德國) MERCK PATENT GMBH (DE)
德國

(72)發明人：圖雷 莫麻爾 TOURE, MOMAR (FR)；李 斌 LI, BIN (US)；內亞古 康斯坦丁 NEAGU, CONSTANTIN (RO)；王艷平 WANG, YANPING (CN)；強森 泰瑞莎 JOHNSON, THERESA (US)；安蘇 洛佩斯 安德列 UNZUE LOPEZ, ANDREA (ES)；肖 玉方 XIAO, YUFANG (US)；弗里斯 艾蜜莉 FRIIS, EMILY (US)；迪波多 瑪麗亞 DIPOTO, MARIA (US)；古勒 沙丁尼格 GULER, SATENIG (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；許文亭

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：69 項 圖式數：0 共 717 頁

(54)名稱

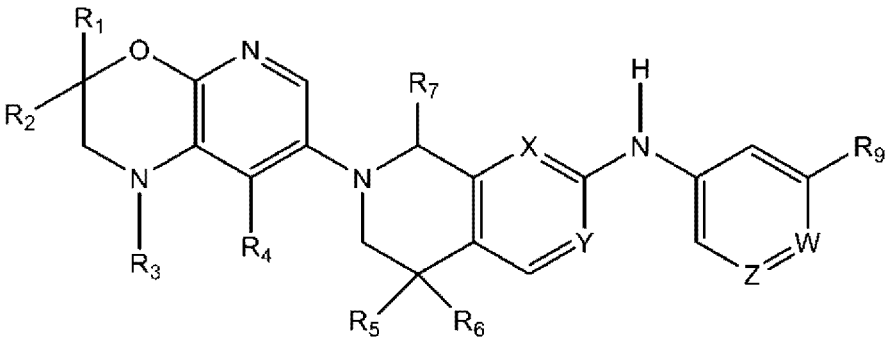
作為 HPK1 抑制劑之四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶化物

(57)摘要

本發明提供四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶化合物，其為強效 HPK1 抑制劑。該等化合物適用於治療或預防哺乳動物，尤其人類之癌症及/或發炎性及/或自體免疫性疾病或其症狀。該等化合物具有通式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化學結構，或其鏡像異構物或非鏡像異構物或混合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

Tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidines compounds are provided that are potent HPK1 inhibitors. The compounds are useful to treat or prevent cancer and/or inflammatory and/or autoimmune diseases or symptoms thereof in mammals, particularly humans. The compounds have a chemical structure of the general Formula (I), (II), (III), (IV) or (V)or enantiomers or diastereomers or mixtures thereof or pharmaceutically acceptable salts thereof.

特徵化學式：



I

【發明摘要】

【中文發明名稱】

作為HPK1抑制劑之四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶化物

【英文發明名稱】

TETRAHYDROPYRIDO[3,4-D]PYRIMIDINES AS HPK1 INHIBITORS

【中文】

本發明提供四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶化合物，其為強效HPK1抑制劑。該等化合物適用於治療或預防哺乳動物，尤其人類之癌症及/或發炎性及/或自體免疫性疾病或其症狀。該等化合物具有通式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化學結構，或其鏡像異構物或非鏡像異構物或混合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

【英文】

Tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidines compounds are provided that are potent HPK1 inhibitors. The compounds are useful to treat or prevent cancer and/or inflammatory and/or autoimmune diseases or symptoms thereof in mammals, particularly humans. The compounds have a chemical structure of the general Formula (I), (II), (III), (IV) or (V)or enantiomers or diastereomers or mixtures thereof or pharmaceutically acceptable salts thereof.

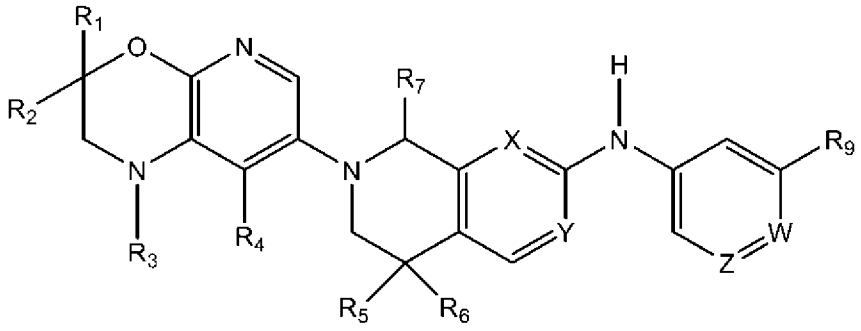
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為HPK1抑制劑之四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶化物

【英文發明名稱】

TETRAHYDROPYRIDO[3,4-D]PYRIMIDINES AS HPK1 INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 提供四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶化合物，其為強效HPK1抑制劑。該等化合物適用於治療或預防哺乳動物，尤其人類之癌症及/或發炎性及/或自體免疫性疾病或其症狀。該等化合物具有通式I、II、III、IV或V之化學結構或前述任一者之前藥或醫藥學上可接受之鹽，包括其以所有比率之混合物。

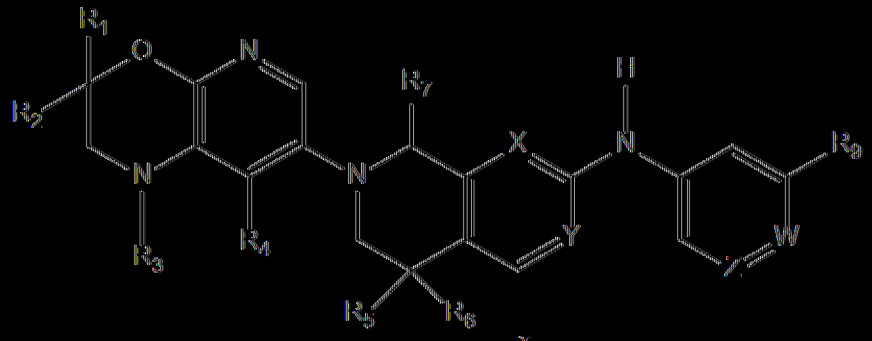
【先前技術】

【0002】 造血前驅細胞激酶1 (HPK1)係一種在T細胞、B細胞及樹突狀細胞中表現之絲胺酸/蘇胺酸激酶(Jr-Wen Shui, *Nature Immunology*，第8卷，2007，第84-91頁)。在T細胞中，HPK1藉由調節T細胞受體(TCR)信號傳導路徑之分子迴路而充當T細胞活化之變調器。將HPK1募集至TCR複合物且使SLP76蛋白磷酸化，導致其降解及TCR信號強度下調。HPK1之基因消除導致T細胞活化、TCR臨限值降低、增殖增加及促炎性細胞介素含量升高，諸如IL-2、TNF-α及IFN-γ。HPK1表現之缺失增強樹突狀細胞活化及抗原呈現。(Hernandez S.等人, *Cell Reports*，第25卷，2018，第80-94頁)。咸信HPK1激酶活性在賦予多種免疫細胞(諸如CD8+、CD4+、DC及NK至調節性T細胞(Treg))以HPK1抑制

功能方面係至關重要的。IPK1激酶域之活化足以引起穩固的抗腫瘤免疫反應(Liu等人，*PLoS One*，2019年3月26日)。IPK1基因剔除(KO)及激酶死亡(KD)小鼠展示增強的T細胞功能及抗腫瘤功效(You D.等人，*J. Immunother. Cancer*，2021)。因此，對IPK1的藥理學抑制具有增強效應T細胞功能及抗腫瘤活性的可能性。

【發明內容】

【0003】在一實施例中，提供一種式I之化合物



]

其中：

R_1及R_2各自獨立地選自由氫及C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_1-C_6鹵烷基組成之群；

R_1及R_2與其所連接之碳一起可共同形成C_3-C_6碳環；

R_3選自由氫及C_1-C_6烷基組成之群；

R_4選自由氫、鹵素、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_1-C_6鹵烷基組成之群；

R_5及R_6各自獨立地選自由氫、鹵素、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_1-C_6鹵烷基組成之群；

R_7選自由氫及C_1-C_6烷基組成之群；

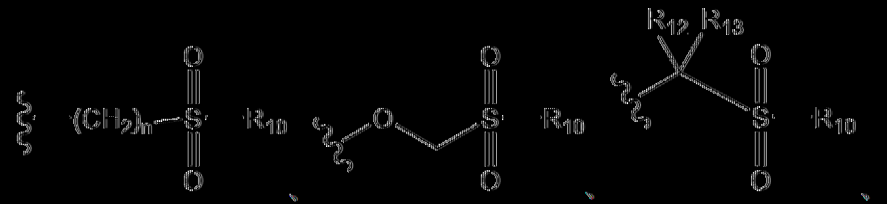
X選自由N及CH組成之群；

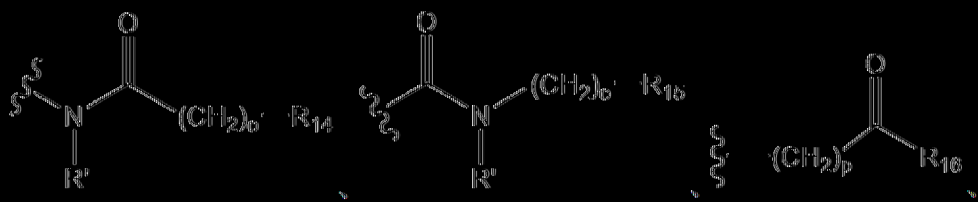
Y選自由N及CH組成之群；

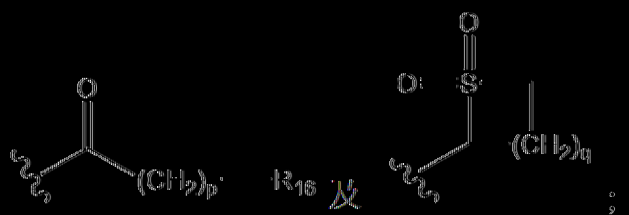
W選自由N及CR_8組成之群；

Z選自由N及CH組成之群；

R_8及R_9獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_3-C_6環烷基、C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_2-C_8雜環、視情況經取代之雜芳族、視情況經取代之C_6-C_{14}芳族、-$(CH_2)_m$-NR'R''、-NR'-$(CH_2)_m$-NR'R''、-$(CH_2)_n$-OR_{11}、-O-$(CH_2)_n$-OR_{11}；







及

；

R_{10}在每次出現時獨立地選自由C_1-C_6烷基、-NR'R''、-$(CH_2)_p$-OR_{11}、-$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-OR_{11}及-$(CH_2)_m$-NR'R''組成之群；

R'及R''在每次出現時獨立地選自由氫、C_1-C_6烷基及C_3-C_6環烷基組成之群；

R_{12}及R_{13}在每次出現時獨立地選自由氫及C_1-C_6烷基組成之群；R_{12}及R_{13}與其所連接之碳一起可共同形成C_3-C_6碳環；

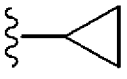
R_{11}、R_{14}、R_{15}及R_{16}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_2-C_8雜環、視情況經取代之雜芳族、視情況經取代之C_6-C_{14}芳族；

m、n、o、p及q各自獨立地選自由以下組成之群：0、1、2、3、4、5及6；

或其鏡像異構物或非鏡像異構物或混合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0004】 在一實施例中，提供一種式I之化合物，其中R_1及R_2為氫。

【0005】 在一實施例中，提供一種式I之化合物，其中R_3選自由氫及-CH_3組成之群。

【0006】 在一實施例中，提供一種式I之化合物，其中R_4選自由氫、、Cl、-CH_2CH_3及-CH_3組成之群。

【0007】 在一實施例中，提供一種式I之化合物，其中R_5及R_6為氫。

【0008】 在一實施例中，提供一種式I之化合物，其中R_7選自由氫及-CH_3組成之群。

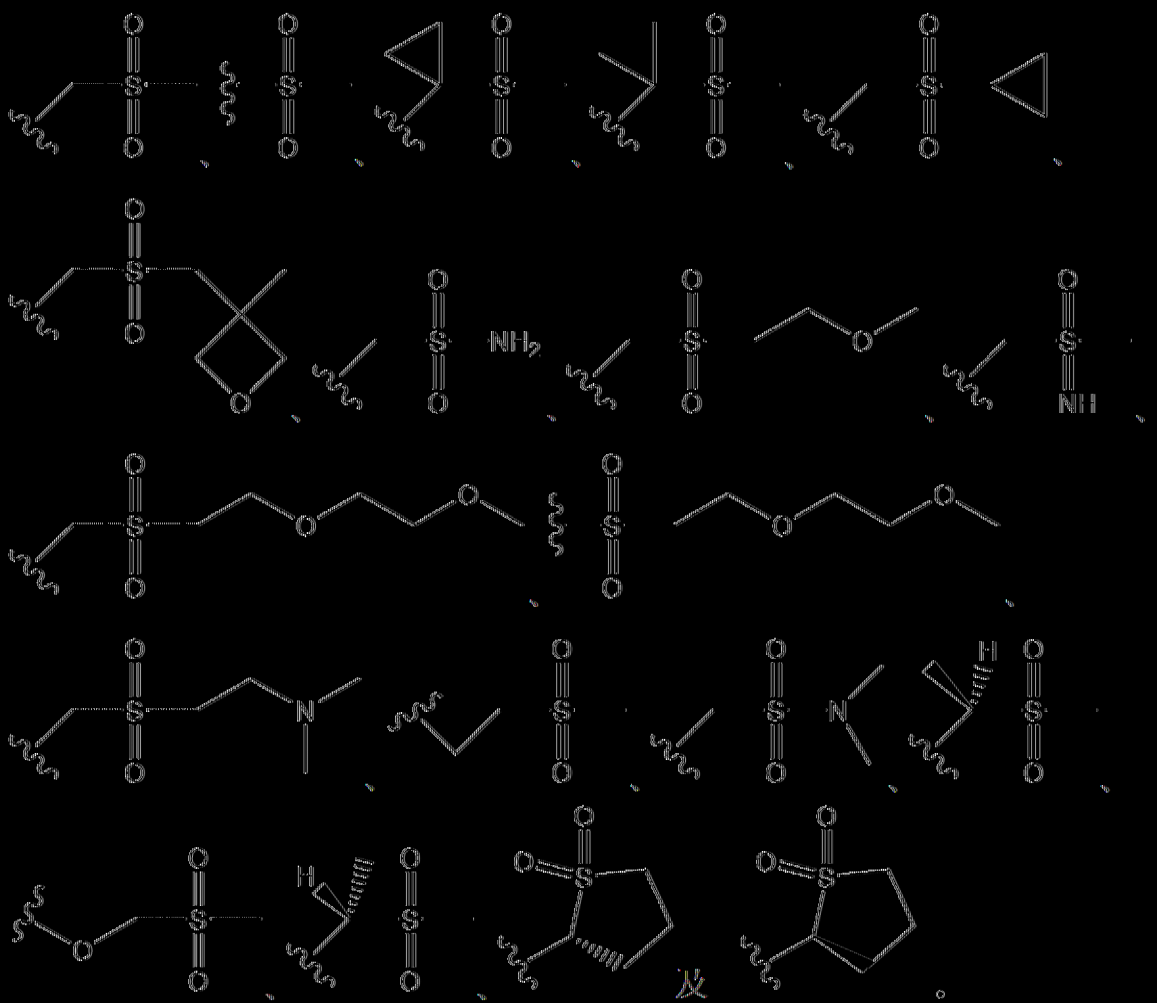
【0009】 在一實施例中，提供一種式I之化合物，其中X及Y為CH。

【0010】 在一實施例中，提供一種式I之化合物，其中X及Y為N。

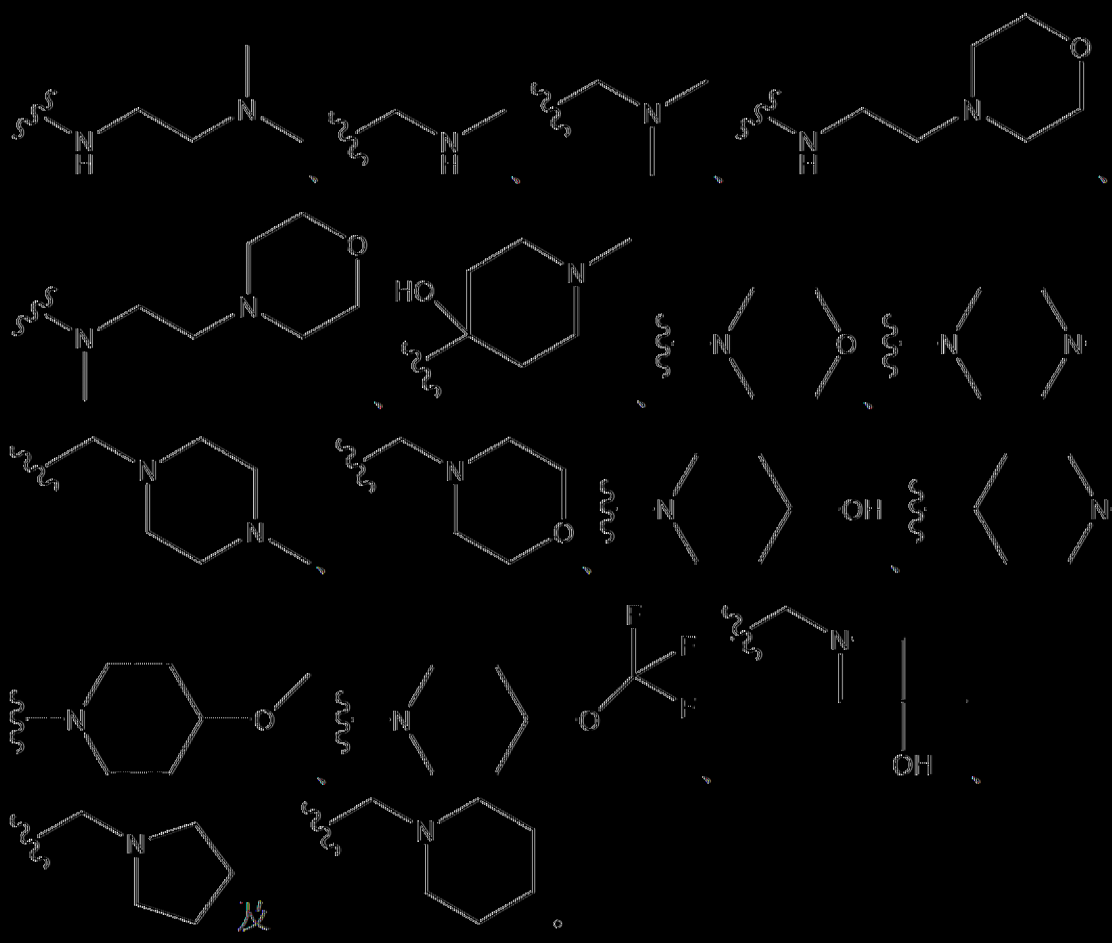
【0011】 在一實施例中，提供一種式I之化合物，其中X為N且Y為CH。

【0012】 在一實施例中，提供一種式I之化合物，其中W為CR_8。

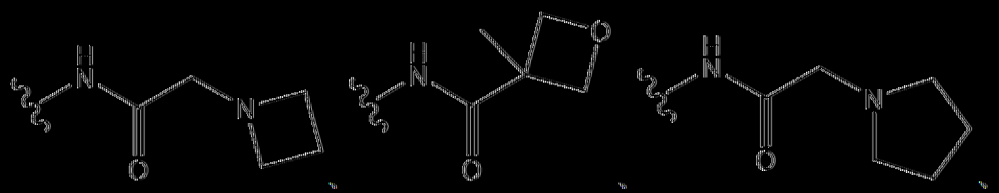
【0013】 在一實施例中，提供一種式I之化合物，其中R_8選自由以下組成之群：

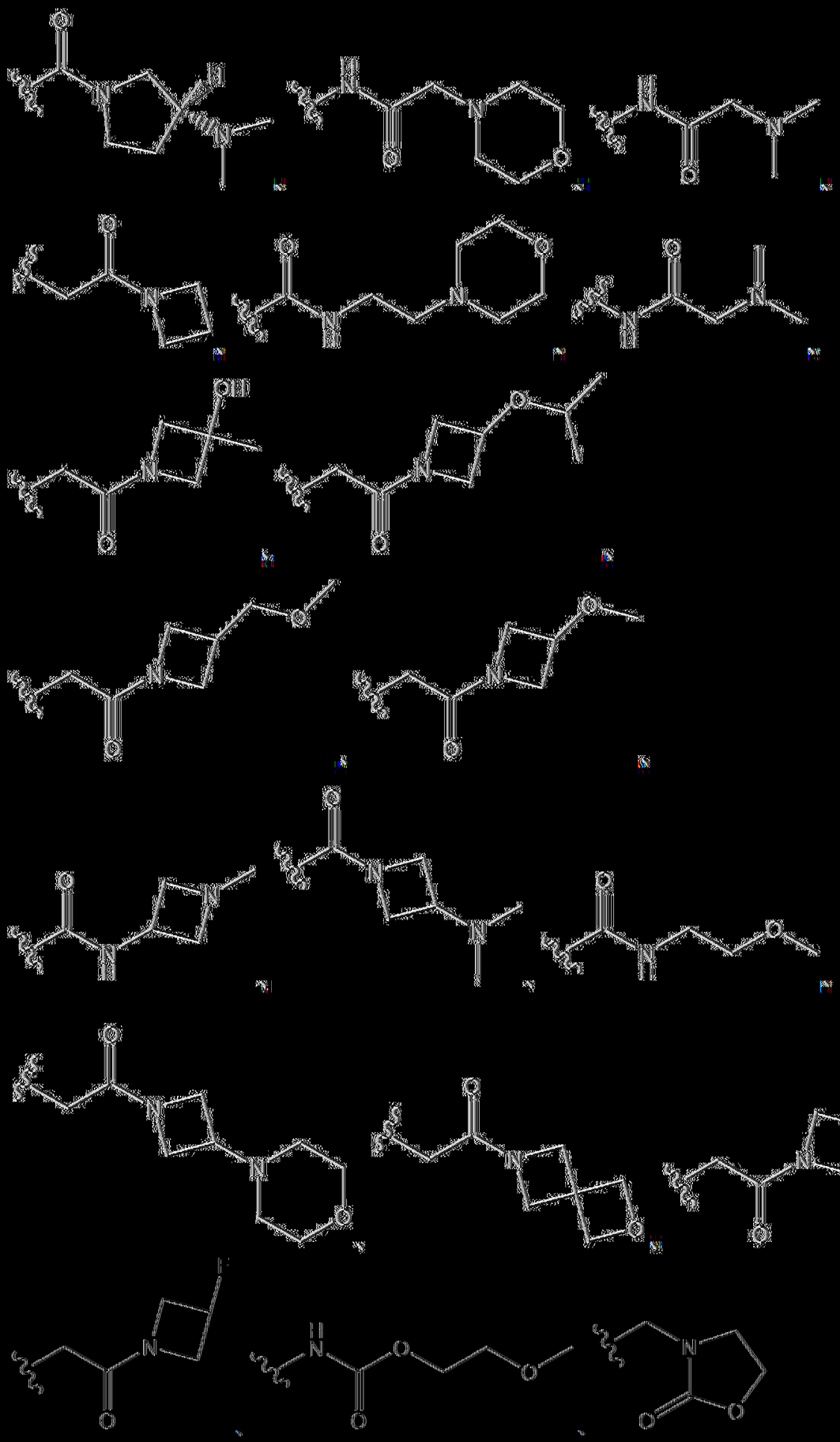


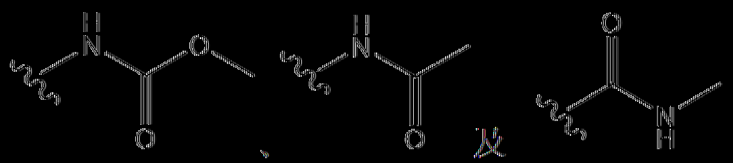
[0014] 在一實施例中，提供一種式I之化合物，其中R_8選自由以下組成之群：



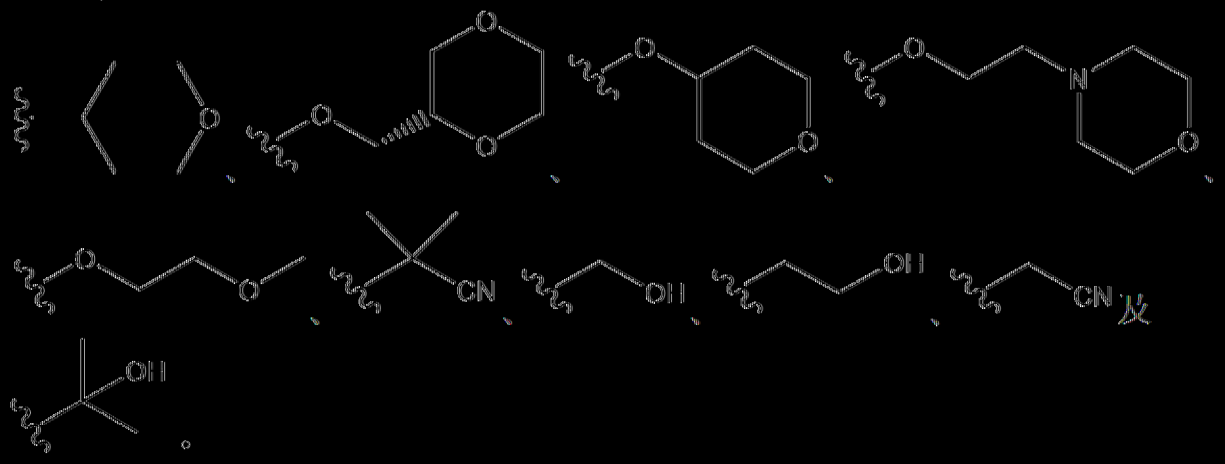
〔0015〕在一實施例中，提供一種式I之化合物，其中R_8選自由以下組成之群：



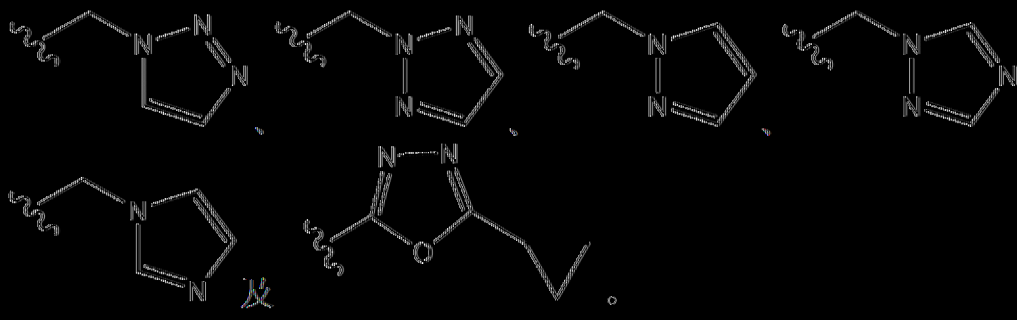




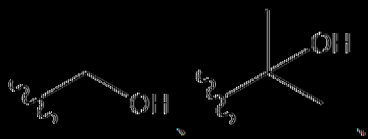
[0016] 在一實施例中，提供一種式I之化合物，其中R_8選自由以下組成之群：

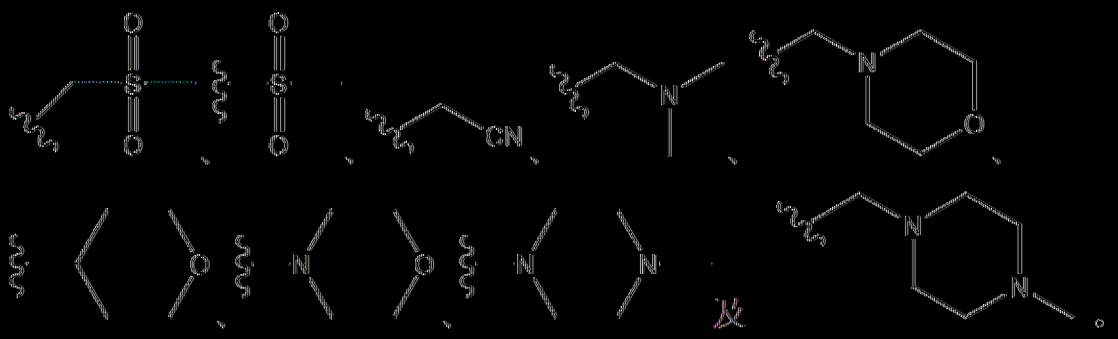


[0017] 在一實施例中，提供一種式I之化合物，其中R_8選自由以下組成之群：



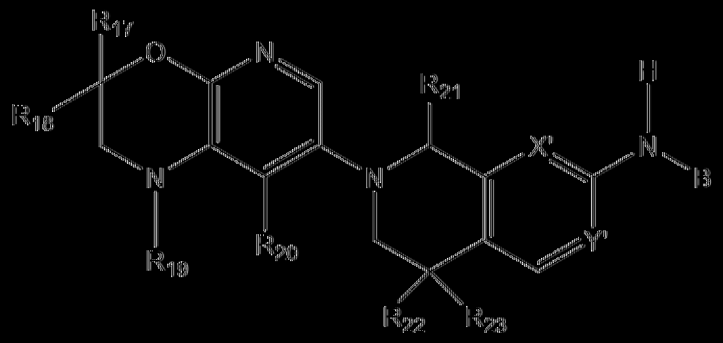
[0018] 在一實施例中，提供一種式I之化合物，其中R_9選自由以下組成之群：氫、F、Cl、Br、I、$-CF_3$、$-CH_3$、CH_2CH_3、





及

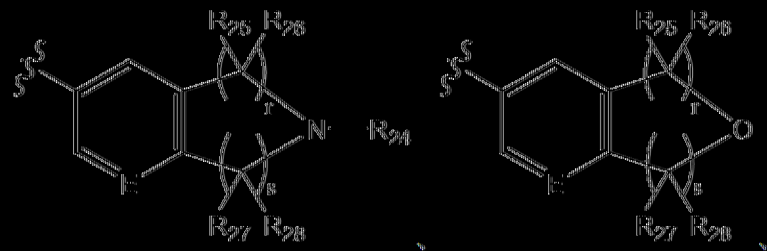
[0019] 在一實施例中，提供一種式II之化合物

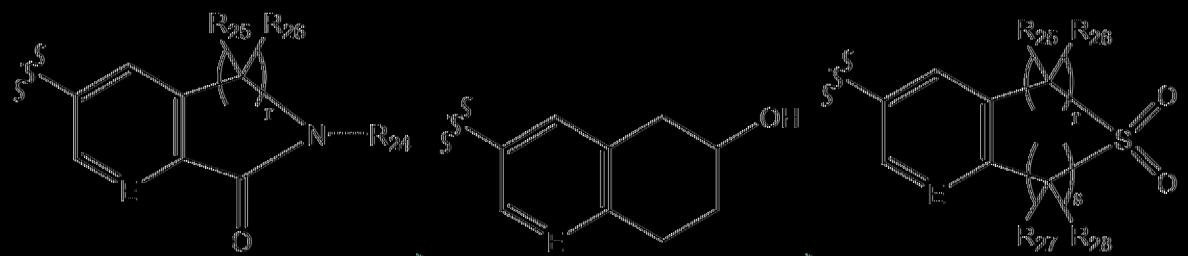


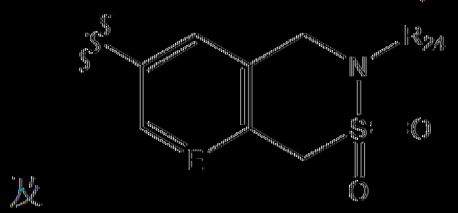
II

其中：

B選自由以下組成之群：







及

R_{17}及R_{18}各自獨立地選自由氫及C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_1-C_6鹵烷基組成之群；

R_{17}及R_{18}與其所連接之碳一起可共同形成C_3-C_6碳環；

R_{19}選自由氫及C_1-C_6烷基組成之群；

R_{20}選自由氫、鹵素、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_1-C_6鹵烷基組成之群；

R_{21}選自由氫及C_1-C_6烷基組成之群；

R_{22}及R_{23}各自獨立地選自由氫、鹵素、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_1-C_6鹵烷基組成之群；

R_{24}選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_3-C_6環烷基及C_1-C_6鹵烷基；

R_{25}、R_{26}、R_{27}及R_{28}在每次出現時獨立地選自由氫及C_1-C_6烷基組成之群；

X'選自由N及CH組成之群；

Y'選自由N及CH組成之群；

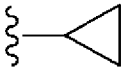
E選自由N及CH組成之群；

s及r獨立地選自由1、2及3組成之群

或其鏡像異構物或非鏡像異構物或混合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0020】 在一實施例中，提供一種式II之化合物，其中R_{17}及R_{18}為氫。

【0021】 在一實施例中，提供一種式II之化合物，其中R_{19}選自由氫及-CH_3組成之群。

【0022】 在一實施例中，提供一種式II之化合物，其中R_{20}選自由氫、、Cl、-CH_2CH_3及-CH_3組成之群。

【0023】 在一實施例中，提供一種式II之化合物，其中R_{22}及R_{23}為氫。

【0024】 在一實施例中，提供一種式II之化合物，其中R_{21}選自由氫及-CH_3組成之群。

【0025】 在一實施例中，提供一種式II之化合物，其中X'及Y'為CH。

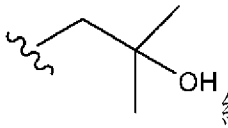
【0026】 在一實施例中，提供一種式II之化合物，其中X'及Y'為N。

【0027】 在一實施例中，提供一種式II之化合物，其中X'為N且Y'為CH。

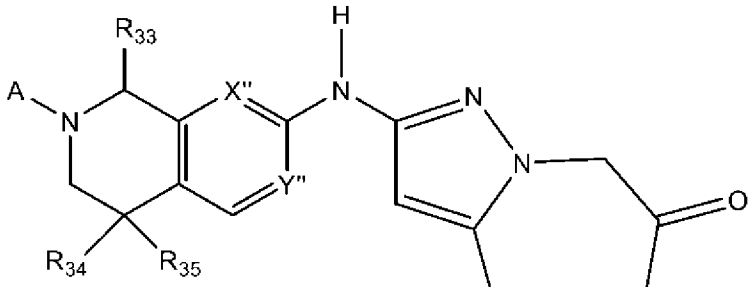
【0028】 在一實施例中，提供一種式II之化合物，其中r及s為1。

【0029】 在一實施例中，提供一種式II之化合物，其中R_{25}、R_{26}、R_{27}及R_{28}為氫。

【0030】 在一實施例中，提供一種式II之化合物，其中R_{25}及R_{26}為-CH_3且R_{27}及R_{28}為氫。

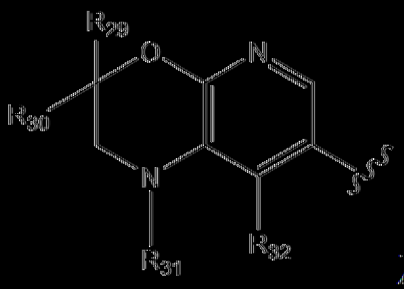
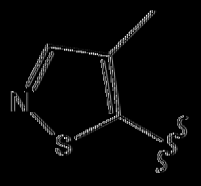
【0031】 在一實施例中，提供一種式II之化合物，其中R_{24}選自由氫、-CH_3、-CF_3、CH_2F_2及組成之群。

【0032】 在一實施例中，提供一種式III之化合物



III

其中：

A選自  及 ；

R_{29}及R_{30}各自獨立地選自由氫及C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_1-C_6鹵烷基組成之群；

R_{29}及R_{30}與其所連接之碳一起可共同形成C_3-C_6碳環；

R_{31}選自由氫及C_1-C_6烷基組成之群；

R_{32}選自由氫、鹵素、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_1-C_6鹵烷基組成之群；

R_{33}選自由氫及C_1-C_6烷基組成之群；

R_{34}及R_{35}各自獨立地選自由氫、鹵素、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_1-C_6鹵烷基組成之群；

R_{36}選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_3-C_6環烷基、$-(CH_2)_u-OR_{37}$及C_1-C_6鹵烷基；

R_{37}選自由氫、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_1-C_6鹵烷基組成之群；

u選自由以下組成之群：1、2、3、4、5及6；

X"選自由N及CH組成之群；

Y"選自由N及CH組成之群；

或其鏡像異構物或非鏡像異構物或混合物或其醫藥學上可接受之鹽。

[0033] 在一實施例中，提供一種式III之化合物，其中R_{29}及R_{30}為氫。

[0034] 在一實施例中，提供一種式III之化合物，其中R_{31}選自由

氫及CH_3組成之群。

[0035] 在一實施例中，提供一種式III之化合物，其中R_{32}選自由氫、、Cl、CH_2CH_3及CH_3組成之群。

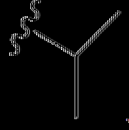
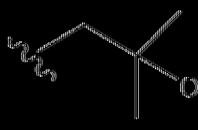
[0036] 在一實施例中，提供一種式III之化合物，其中R_{34}及R_{35}為氫。

[0037] 在一實施例中，提供一種式III之化合物，其中R_{33}選自由氫及CH_3組成之群。

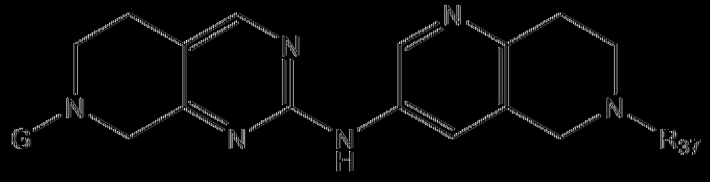
[0038] 在一實施例中，提供一種式III之化合物，其中X"及Y"為CH。

[0039] 在一實施例中，提供一種式III之化合物，其中X"及Y"為N。

[0040] 在一實施例中，提供一種式III之化合物，其中X"為NH且Y"為CH。

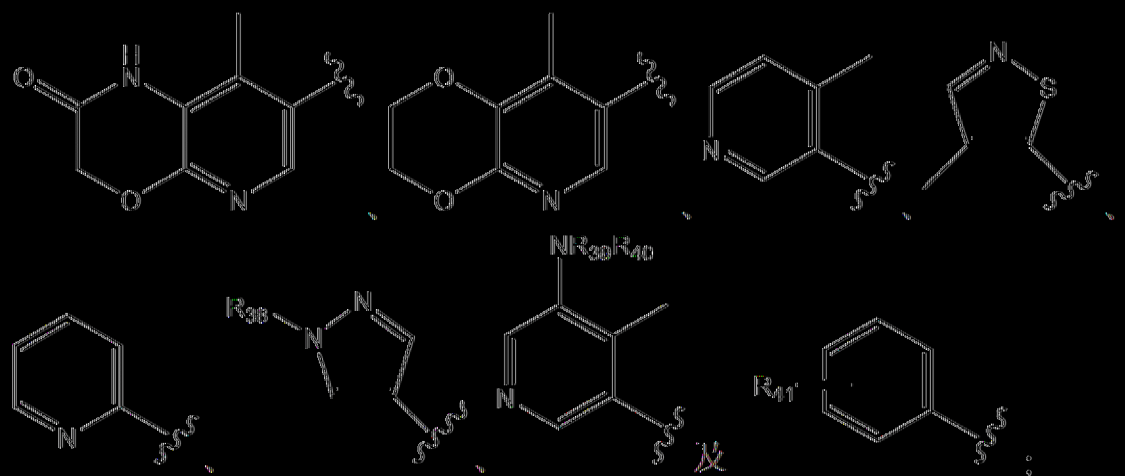
[0041] 在一實施例中，提供一種式III之化合物，其中R_{36}選自由氫、CH_3、$CH_2CH_2OCH_3$、$CH_2CH_2F_2$、、。

[0042] 在一實施例中，提供一種式IV之化合物



IV 其中：

G選自由以下組成之群：



R_{37}、R_{38}、R_{39}及R_{40}在每次出現時獨立地選自由氫、C_1-C_6烷基及C_3-C_6環烷基組成之群；

每一個能夠取代的位置上之R_{41}獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、-O-C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷基及C_3-C_6環烷基；或其鏡像異構物或非鏡像異構物或混合物或其醫藥學上可接受之鹽。

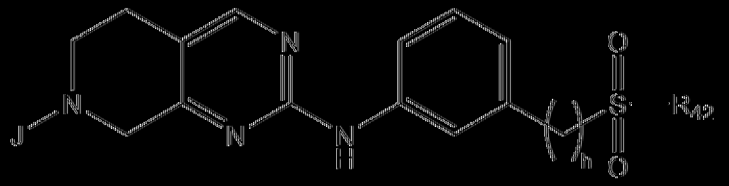
[0043] 在一實施例中，提供一種式IV之化合物，其中R_{37}為CH_3。

[0044] 在一實施例中，提供一種式IV之化合物，其中R_{38}為CH_3。

[0045] 在一實施例中，提供一種式IV之化合物，其中R_{39}及R_{40}為氫。

[0046] 在一實施例中，提供一種式IV之化合物，其中R_{41}選自由氫、OCH_3及F組成之群。

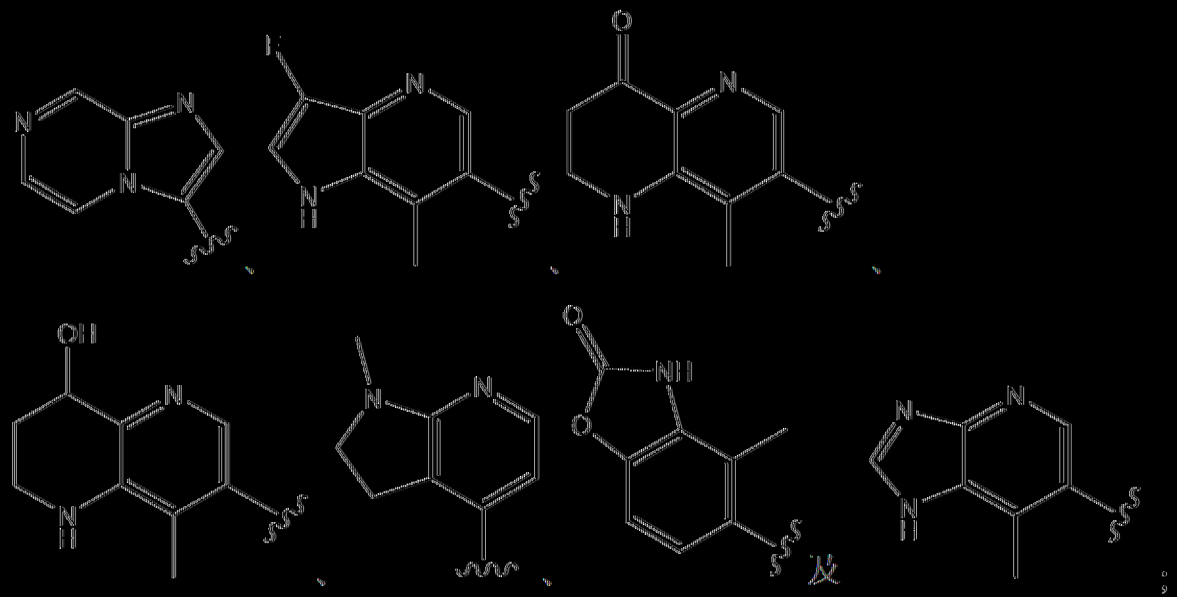
[0047] 在一實施例中，提供一種式V之化合物



V

其中：

J選自由以下組成之群：



h為1、2或3

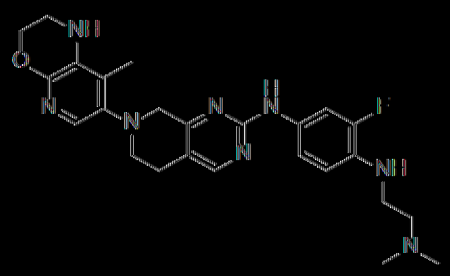
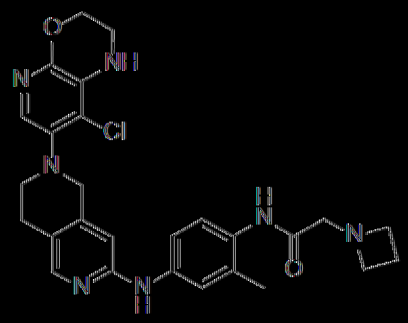
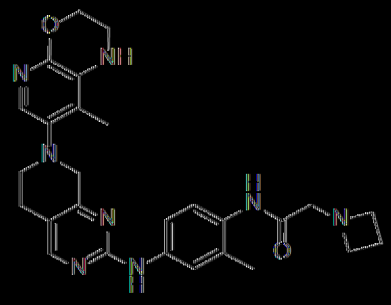
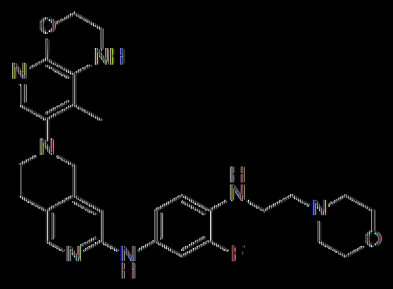
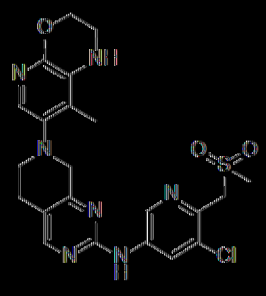
R_{42}選自由C_1-C_6烷基及C_3-C_6環烷基組成之群；

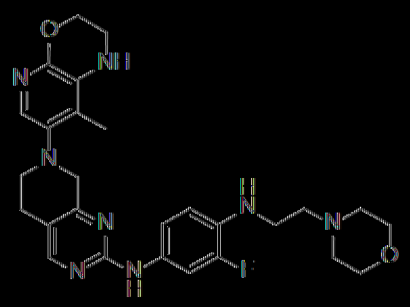
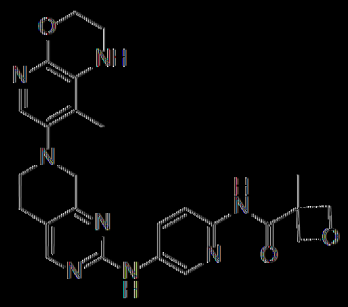
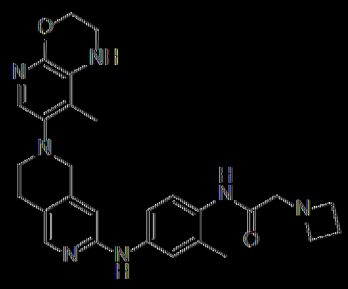
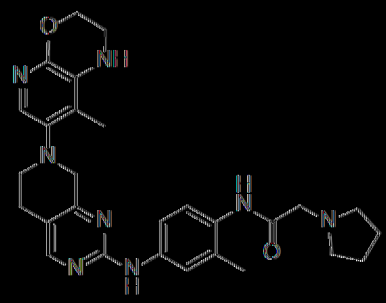
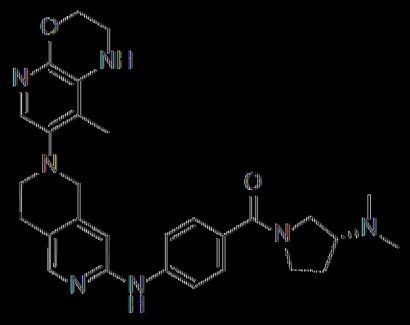
或其鏡像異構物或非鏡像異構物或混合物或其醫藥學上可接受之鹽。

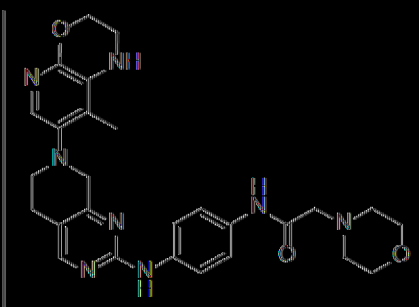
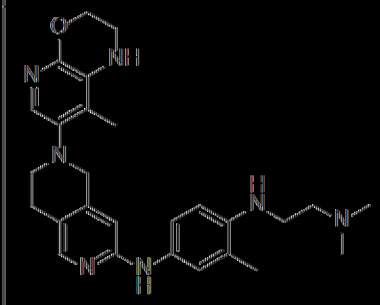
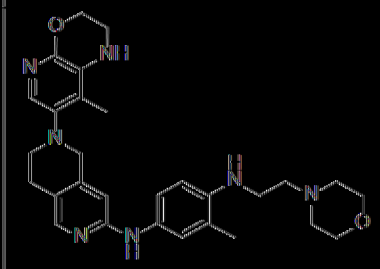
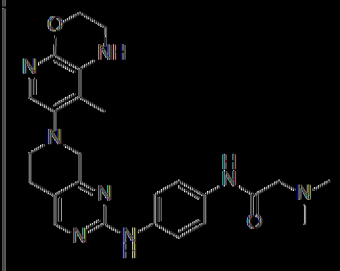
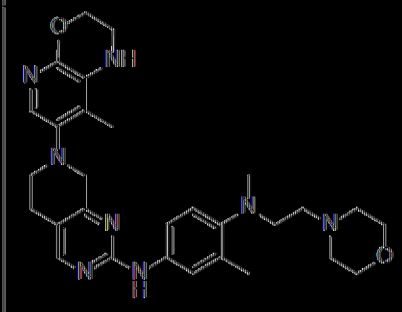
〔0048〕在一實施例中，提供一種式V之化合物，其中h為1。

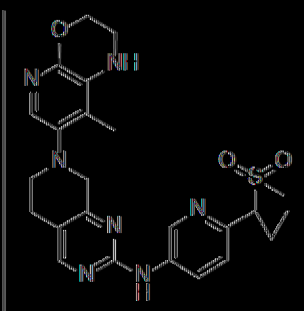
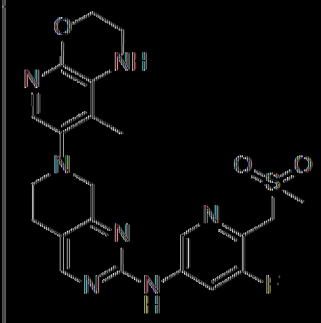
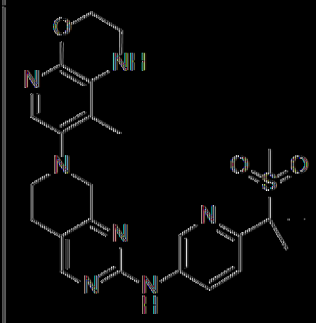
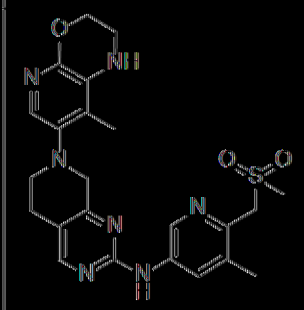
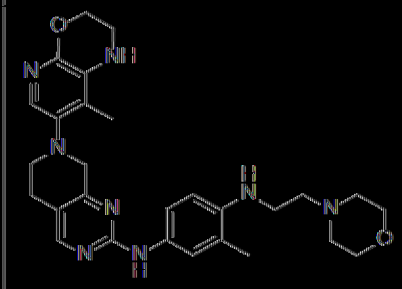
〔0049〕在一實施例中，提供一種式V之化合物，其中R_{42}為CH_3。

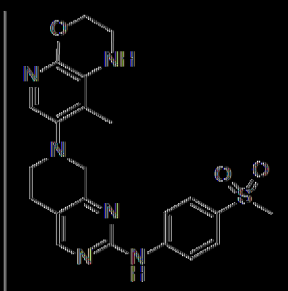
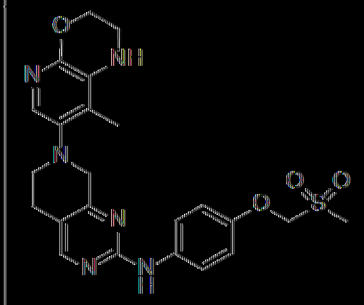
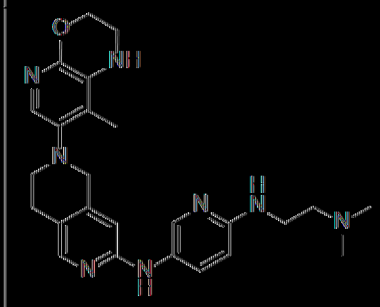
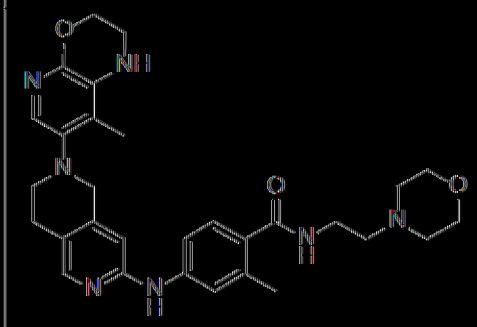
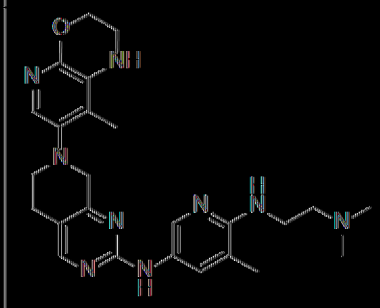
〔0050〕在一實施例中，提供一種選自由以下組成之群的式I之化合物：

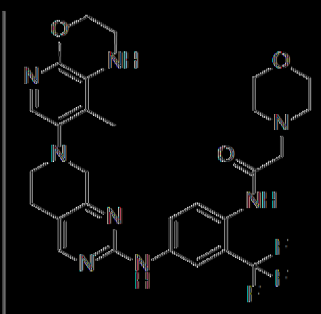
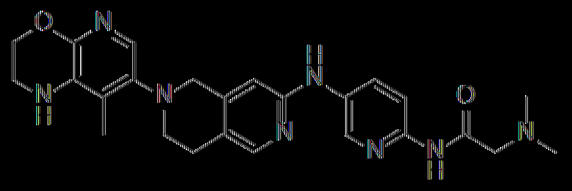
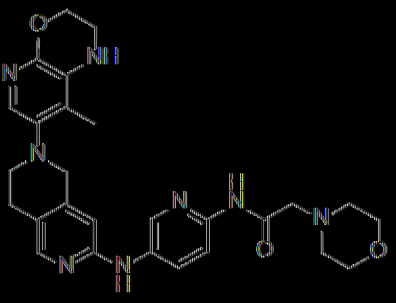
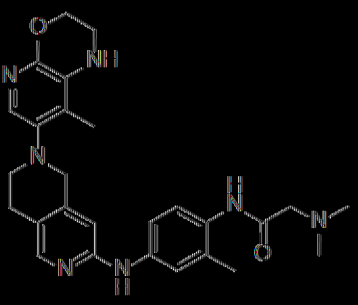
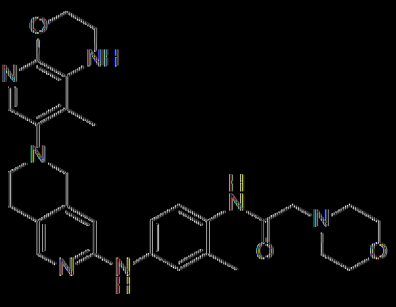
實例 1	
實例 2	
實例 3	
實例 4	
實例 5	

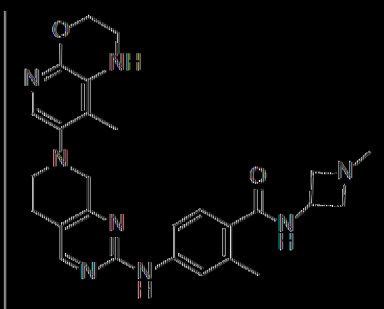
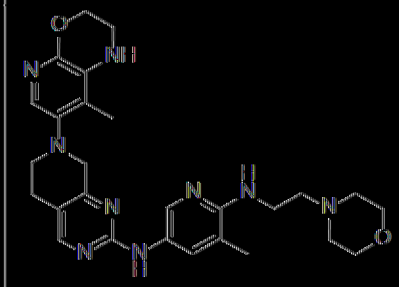
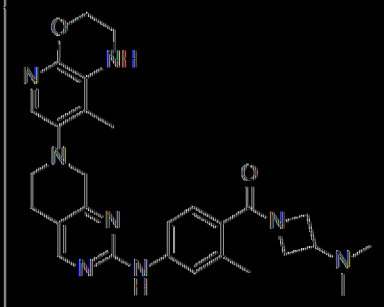
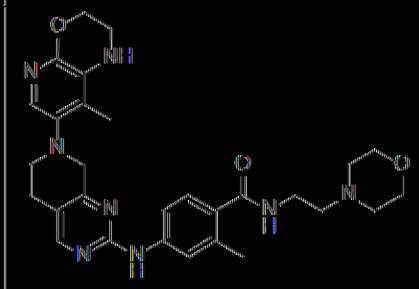
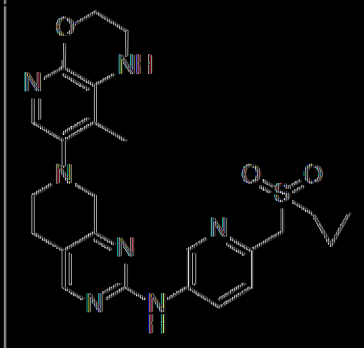
實例 6	
實例 8	
實例 9	
實例 10	
實例 11	

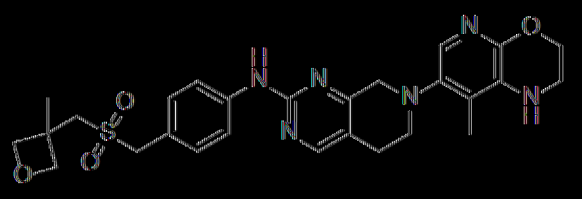
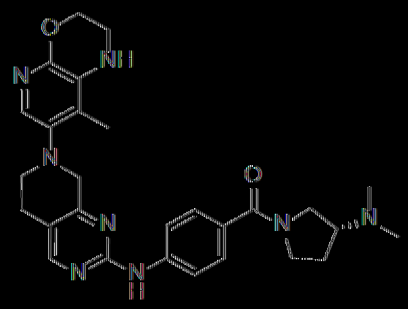
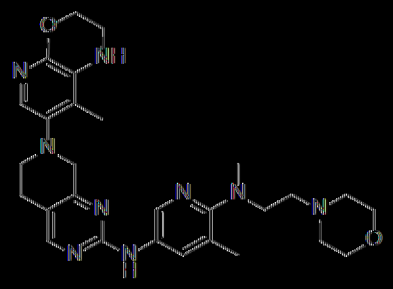
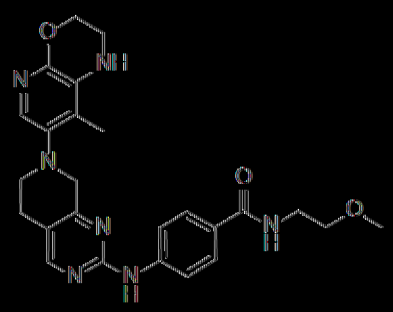
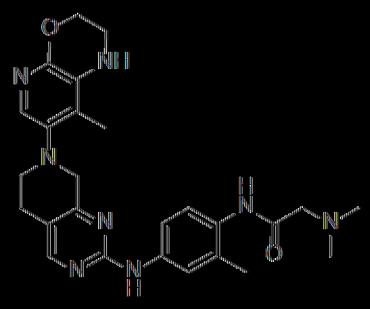
實例 12	
實例 14	
實例 15	
實例 16	
實例 17	

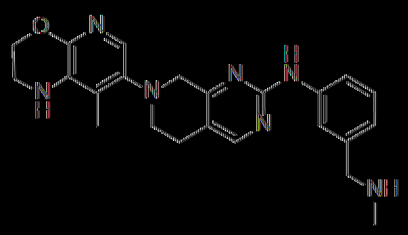
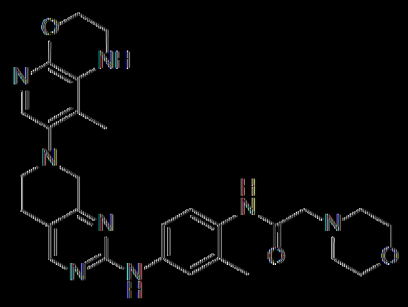
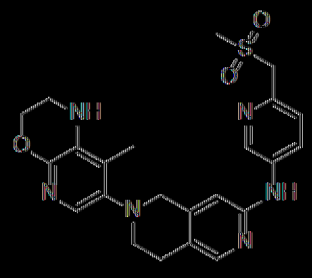
實例 18	
實例 19	
實例 20	
實例 21	
實例 23	

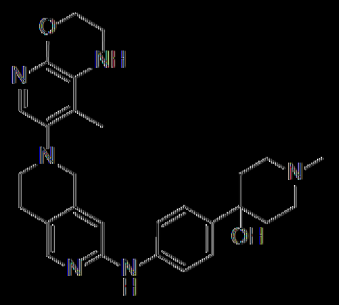
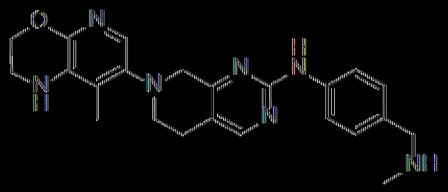
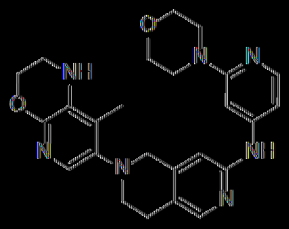
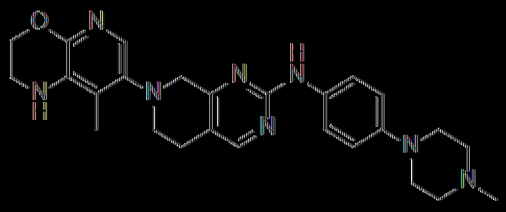
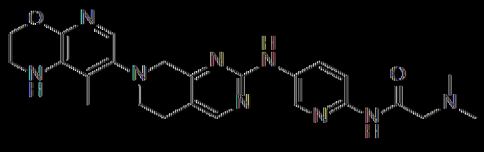
實例 24	
實例 25	
實例 26	
實例 27	
實例 28	

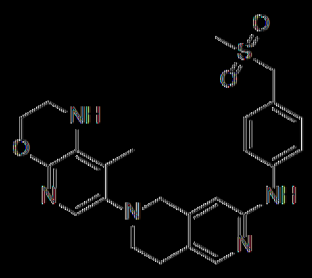
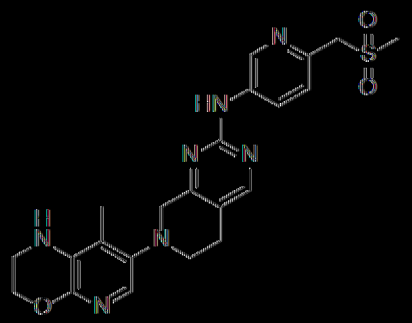
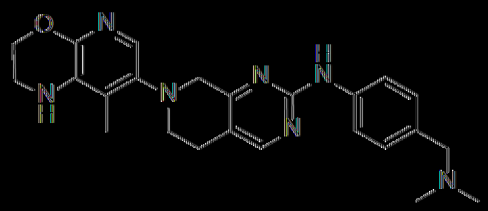
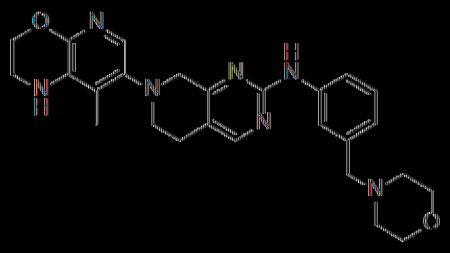
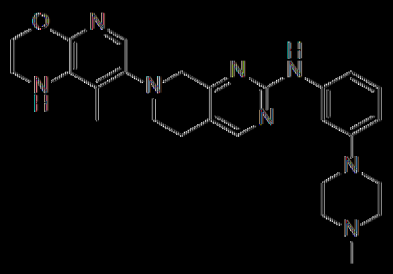
實例 29	
實例 31	
實例 32	
實例 33	
實例 34	

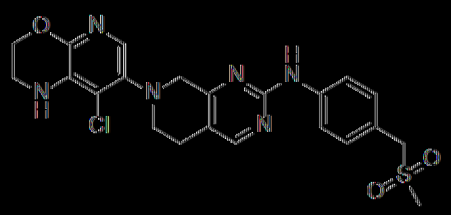
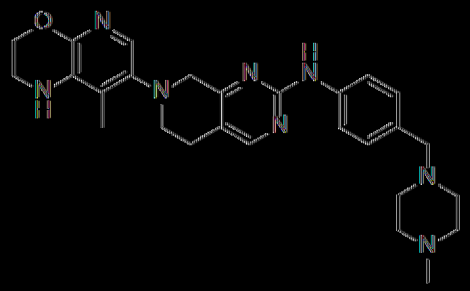
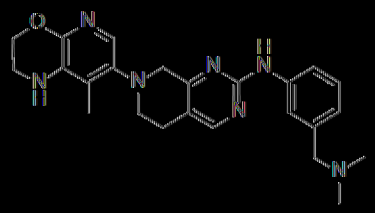
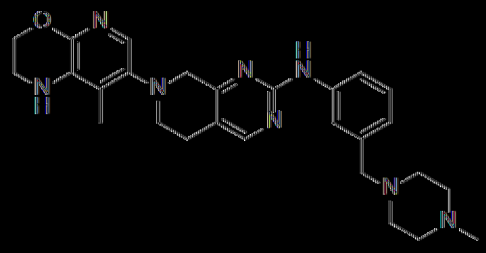
實例 35	
實例 36	
實例 38	
實例 39	
實例 40	

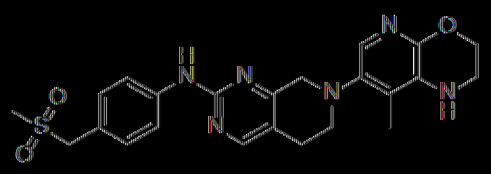
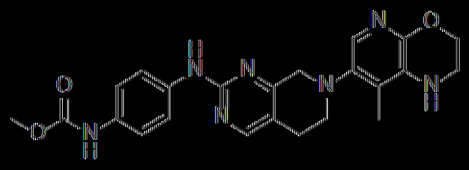
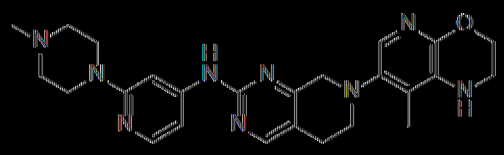
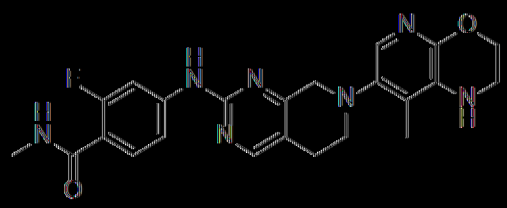
實例 41	
實例 42	
實例 43	
實例 44	
實例 45	

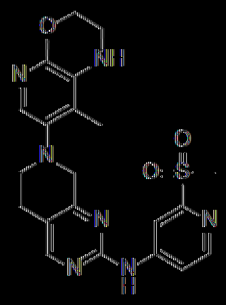
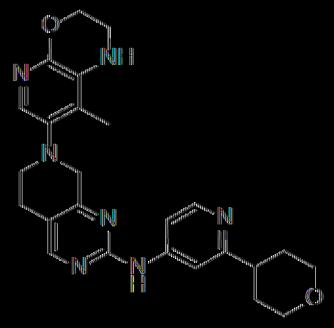
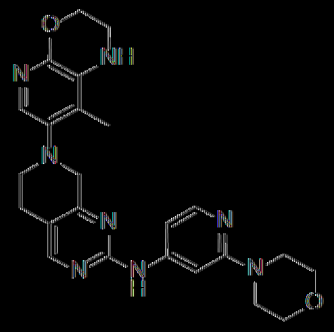
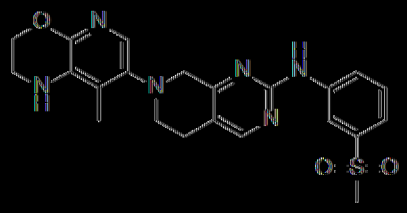
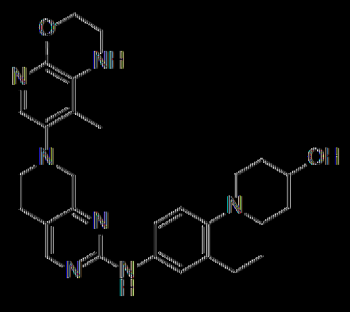
實例 46	
實例 48	
實例 49	
實例 50	
實例 51	

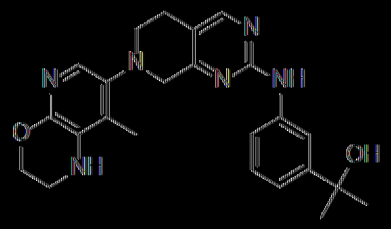
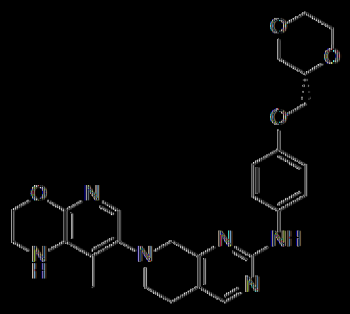
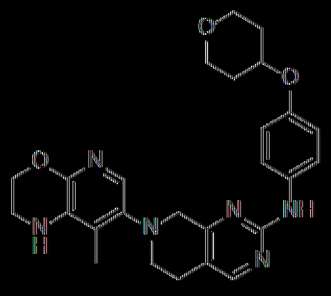
實例 52	
實例 53	
實例 54	
實例 55	
實例 56	

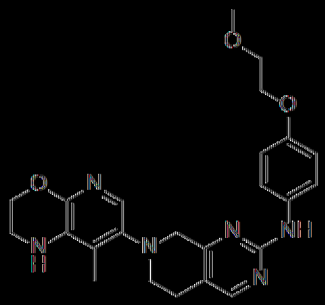
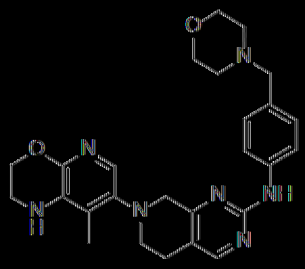
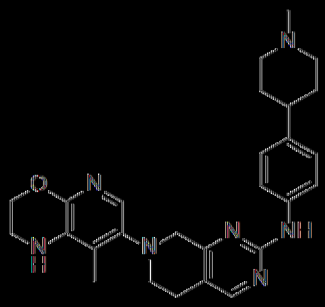
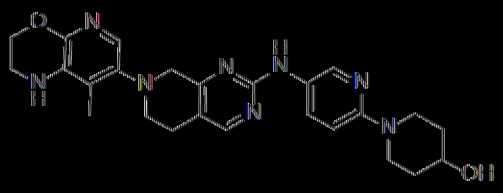
實例 57	
實例 58	
實例 59	
實例 60	
實例 61	

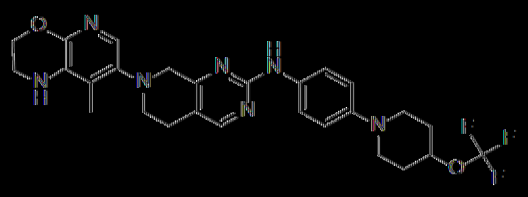
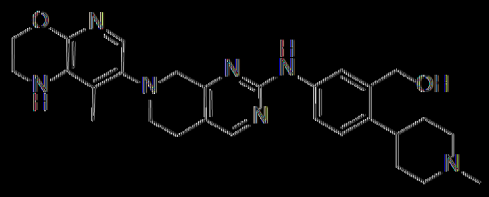
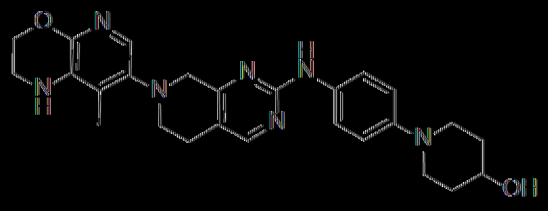
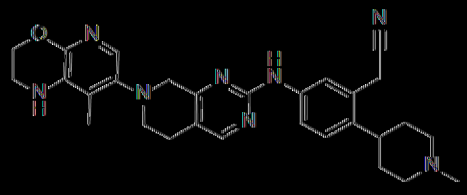
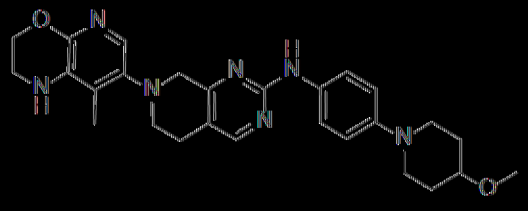
實例 63	
實例 64	
實例 65	
實例 66	
實例 67	

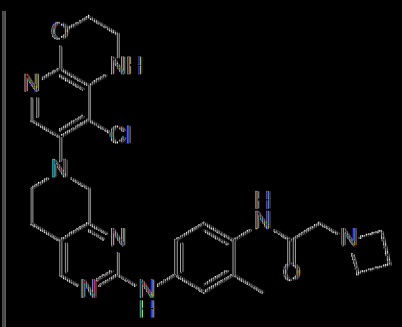
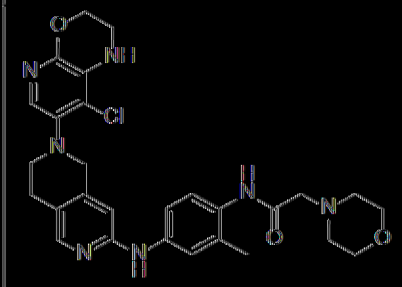
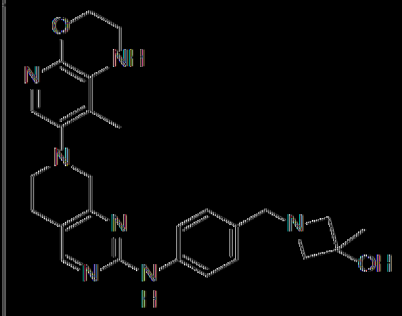
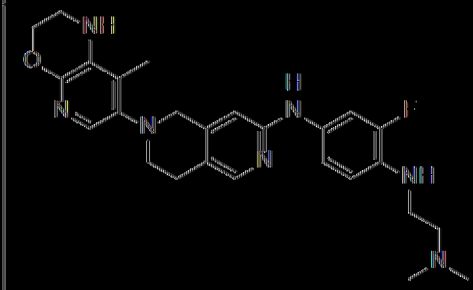
實例 69	
實例 71	
實例 72	
實例 73	
實例 74	

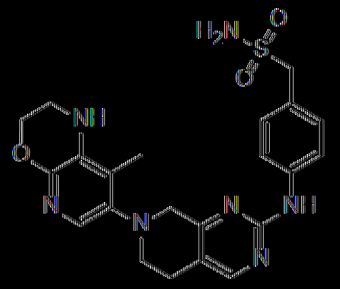
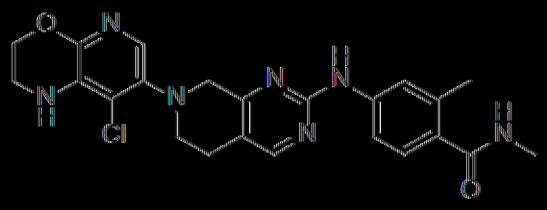
實例 75	
實例 76	
實例 77	
實例 79	
實例 80	

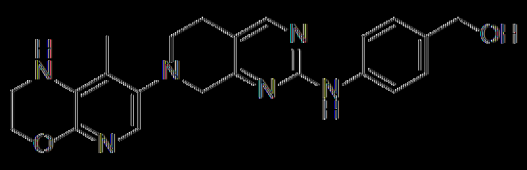
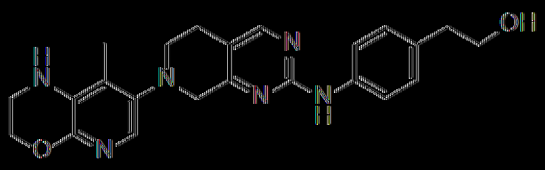
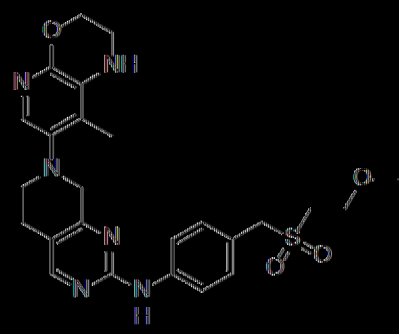
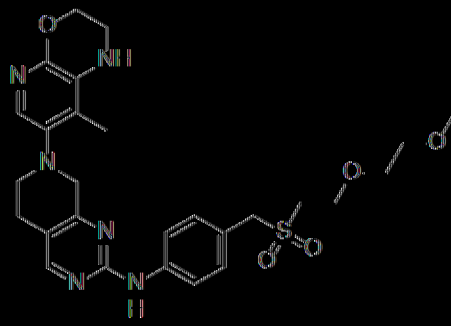
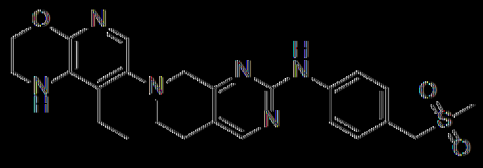
實例 82	
實例 83	
實例 90	
實例 91	
實例 94	

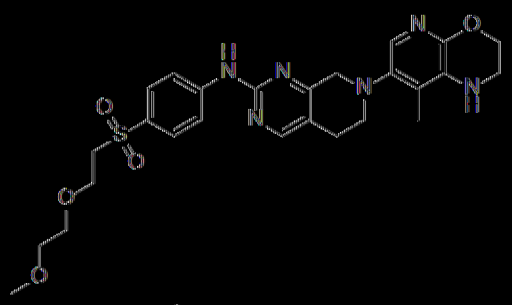
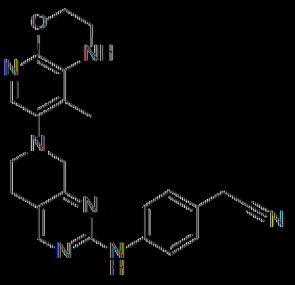
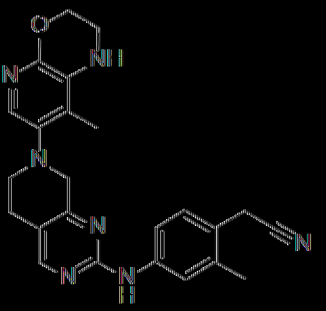
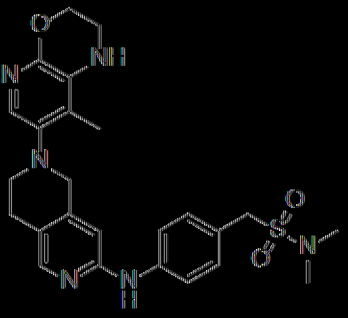
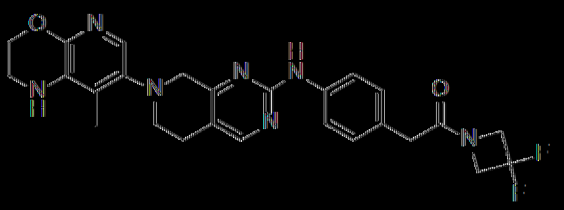
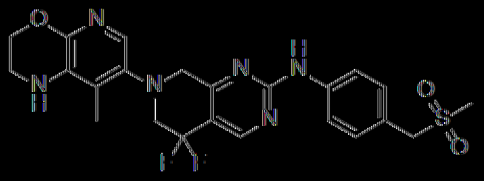
實例 97	
實例 98	
實例 99	
實例 100	
實例 102	

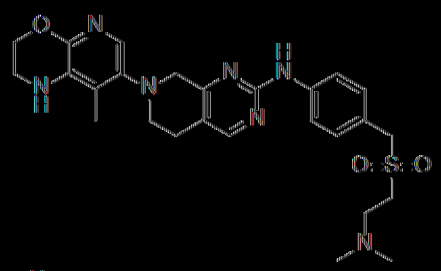
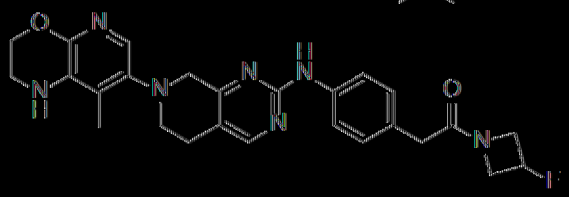
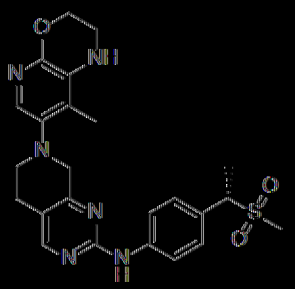
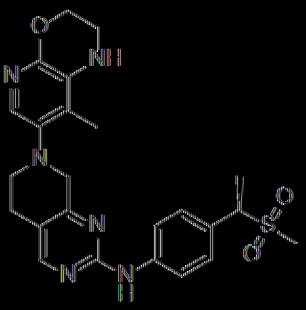
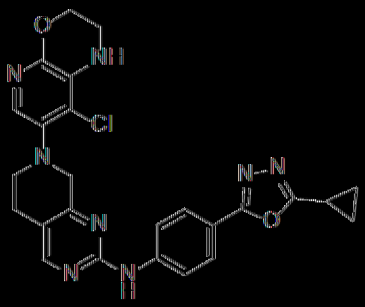
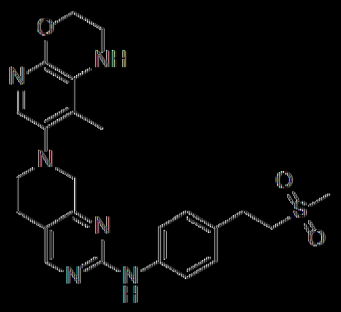
實例 103	
實例 107	
實例 111	
實例 112	
實例 113	

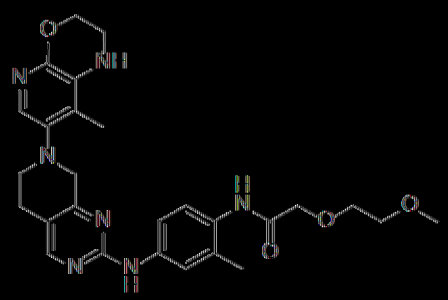
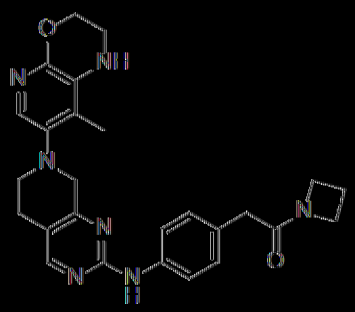
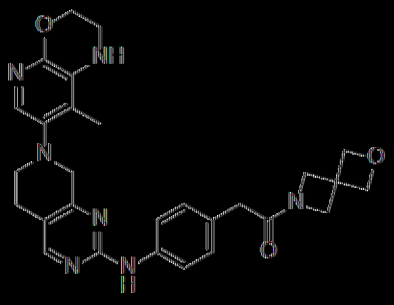
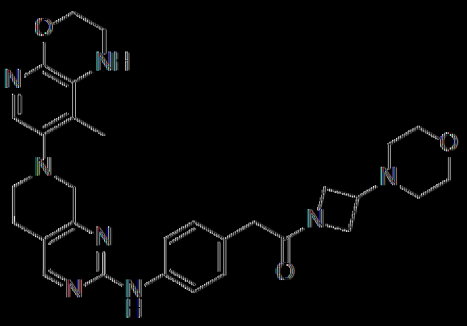
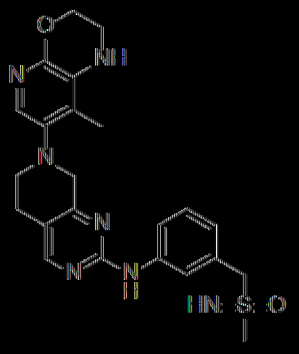
實例 121	
實例 122	
實例 123	
實例 124	
實例 125	

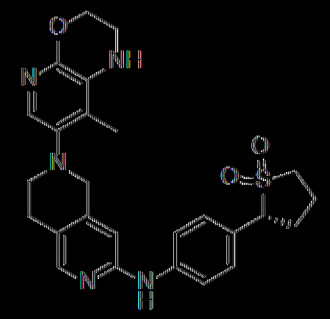
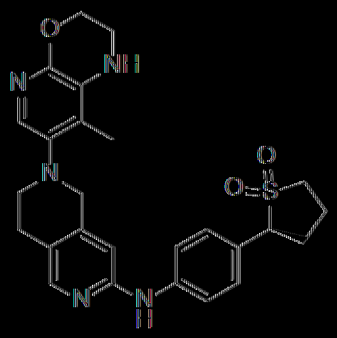
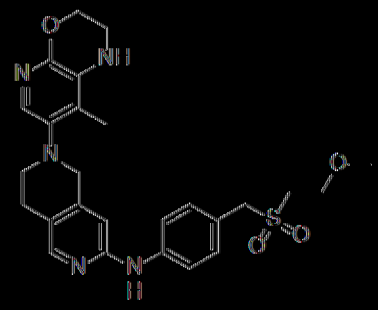
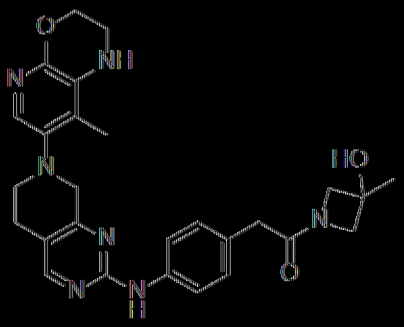
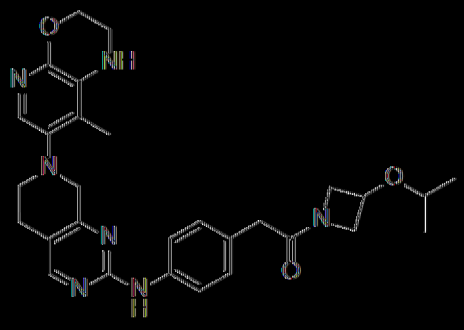
實例 126	
實例 127	
實例 128	
實例 130	
實例 132	

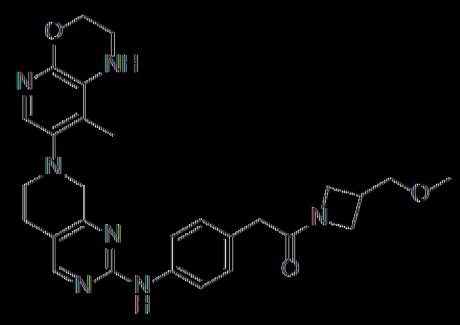
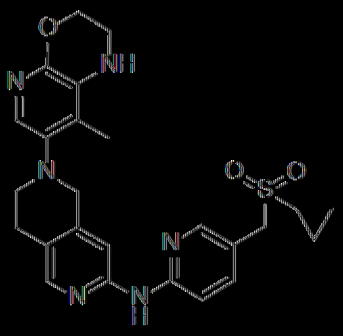
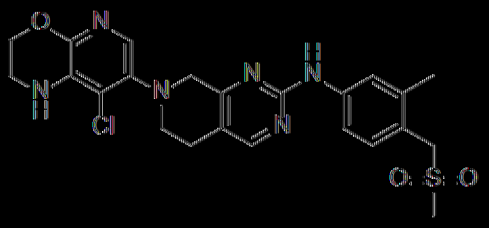
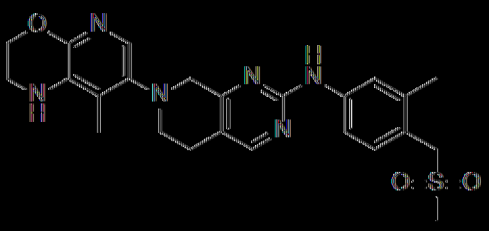
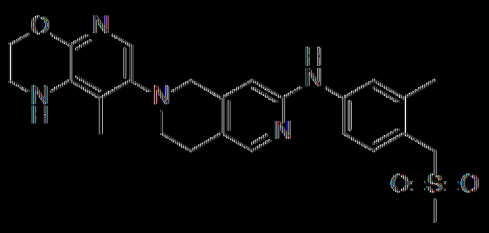
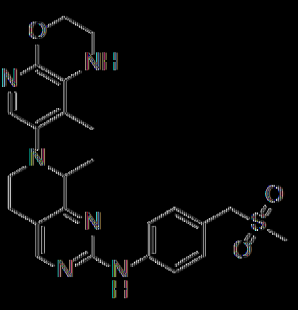
實例 133	
實例 134	
實例 135	
實例 137	
實例 144	
實例 145	

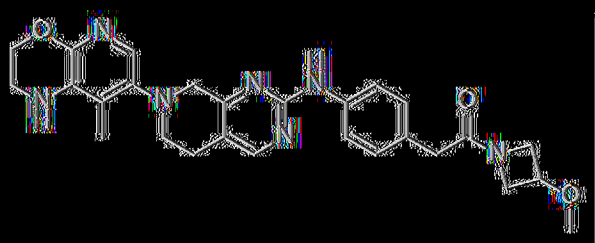
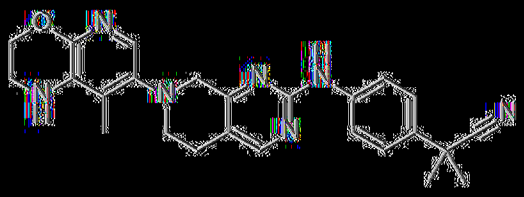
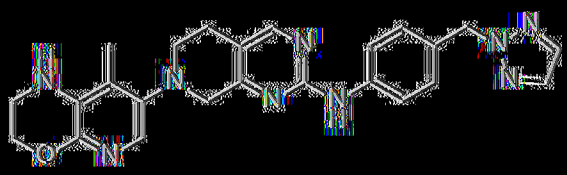
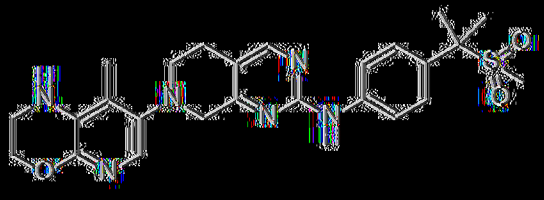
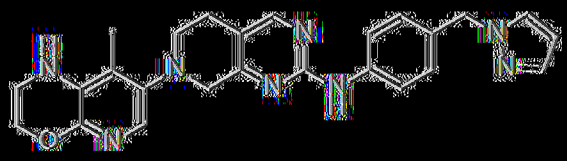
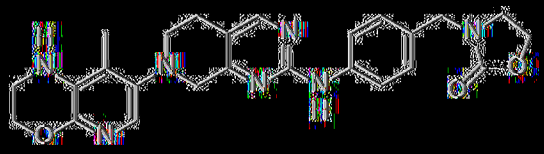
實例 147	
實例 148	
實例 149	
實例 150	
實例 151	
實例 152	

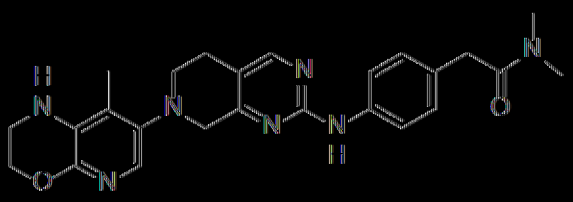
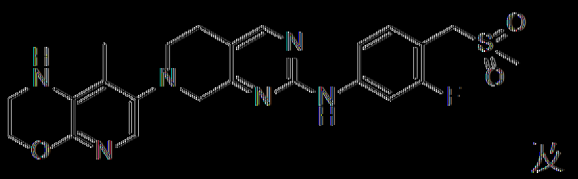
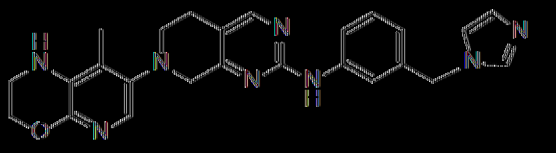
實例 154	
實例 155	
實例 157	
實例 158	
實例 159	
實例 161	

實例 162	
實例 163	
實例 164	
實例 165	
實例 168	

實例 169	
實例 170	
實例 172	
實例 173	
實例 174	

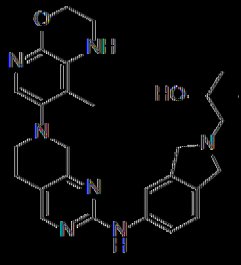
實例 175	
實例 176	
實例 177	
實例 178	
實例 179	
實例 180	

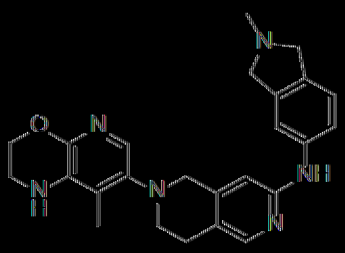
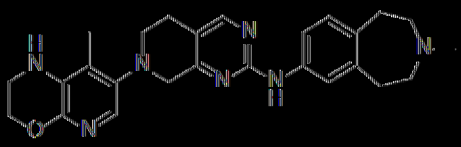
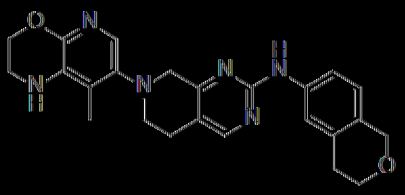
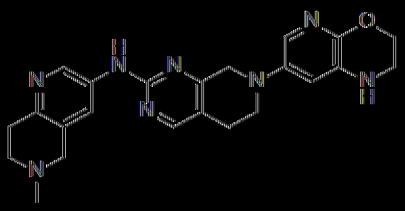
實例 181	
實例 182	
實例 183	
實例 185	
實例 186	
實例 187	
實例 188	

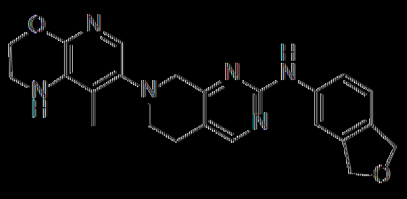
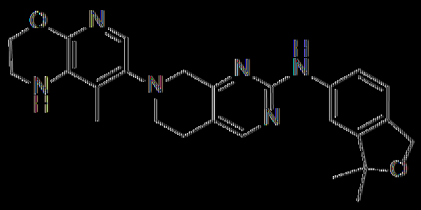
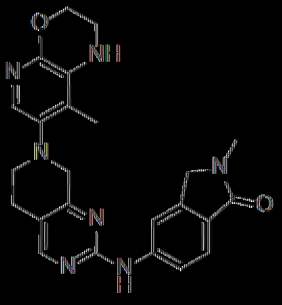
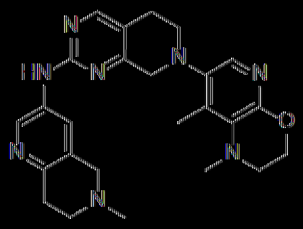
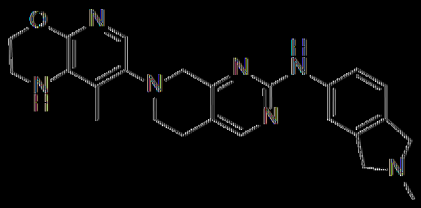
實例 189	
實例 190	 及
實例 191	

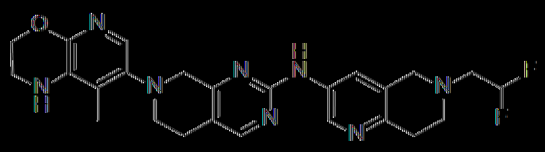
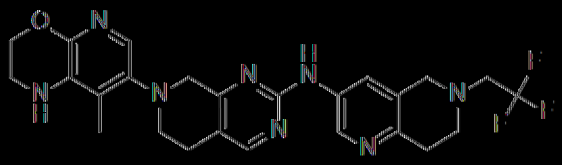
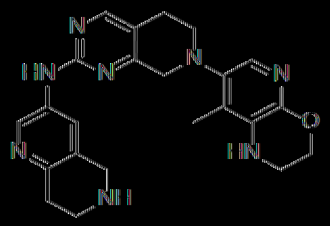
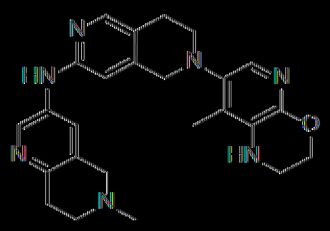
及其醫藥學上可接受之鹽。

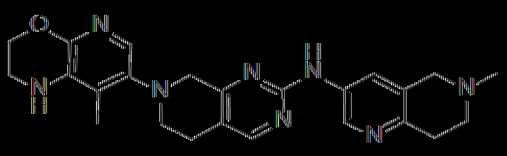
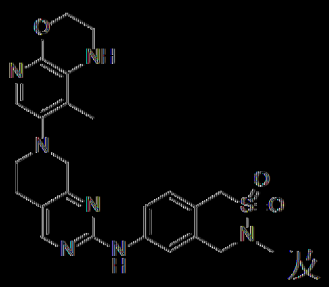
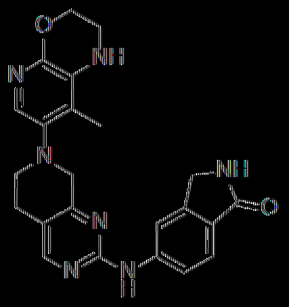
[0051] 在一實施例中，提供一種選自由以下組成之群的式II之化合物：

實例 13	
實例 30	

實例 47	
實例 62	
實例 81	
實例 84	
實例 87	

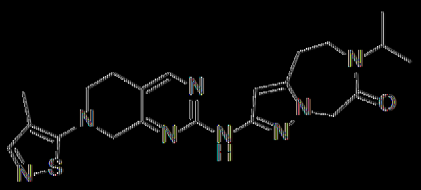
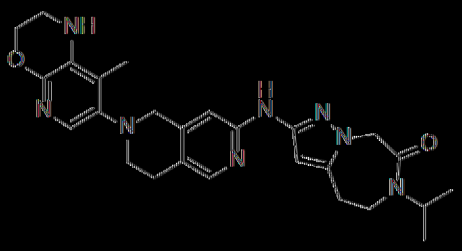
實例 92	
實例 93	
實例 96	
實例 101	
實例 104	

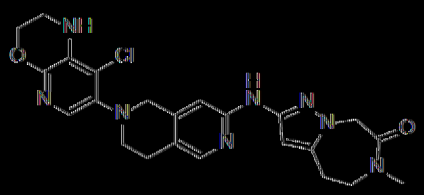
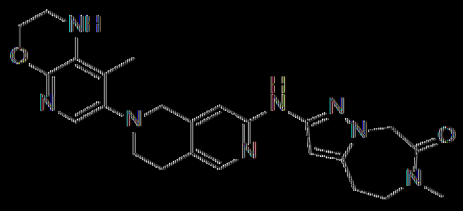
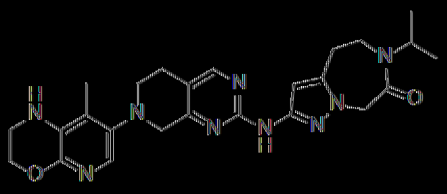
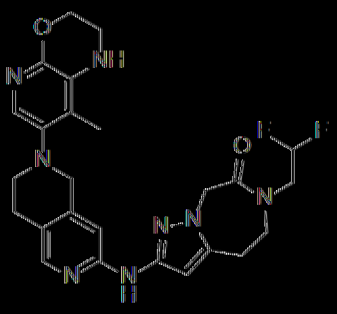
實例 105	
實例 106	
實例 108	
實例 109	
實例 110	

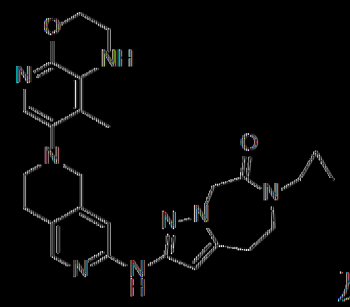
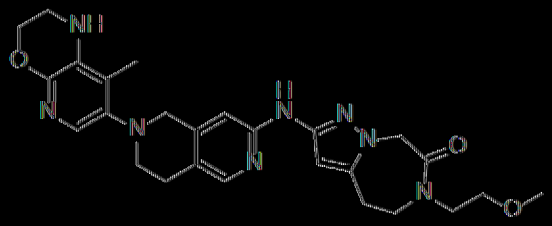
實例 115	
實例 156	 及
實例 85	

及其醫藥學上可接受之鹽。

[0052] 在一實施例中，提供一種選自由以下組成之群的式(I)之化合物：

實例 86	
實例 7	

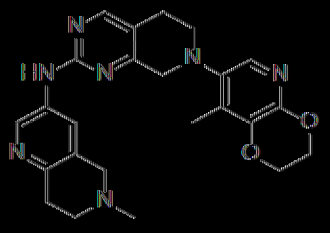
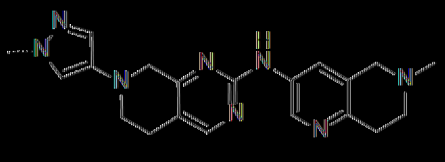
實例 22	
實例 37	
實例 68	
實例 89	
實例 140	

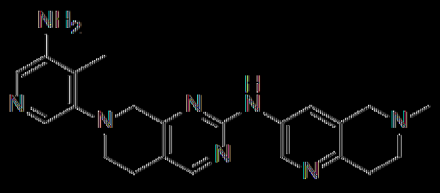
實例 141	
實例 153	

及

及其醫藥學上可接受之鹽。

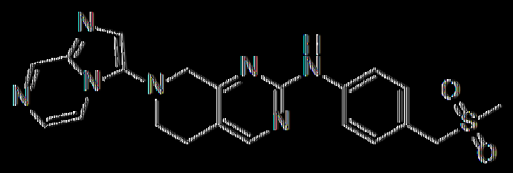
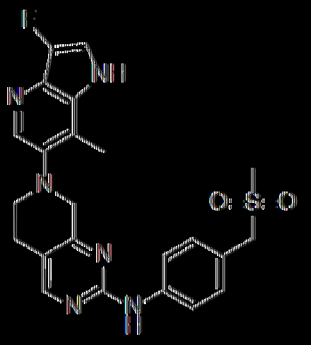
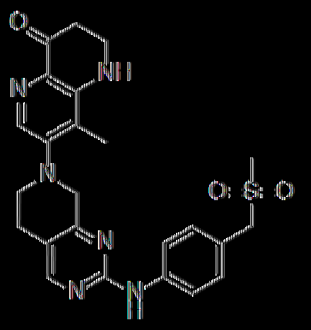
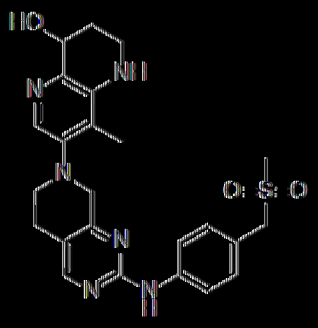
[0053] 在一實施例中，提供一種選自由以下組成之群的式IV之化合物：

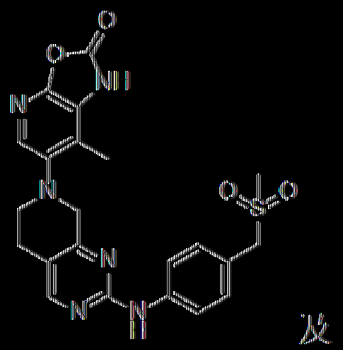
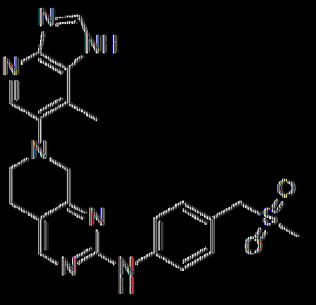
實例 88	
實例 95	
實例 114	

實例 116	
實例 118	
實例 119	
實例 120	 及
實例 129	

及其醫藥學上可接受之鹽。

[0054] 在一實施例中，提供一種選自由以下組成之群的式V之化合物：

實例 136	
實例 138	
實例 142	
實例 143	
實例 146	

實例160	 及
實例171	

及其醫藥學上可接受之鹽。

[0055] 在一實施例中，醫藥組合物包含如上文所定義之式I、II、III、IV或V之化合物及醫藥學上可接受之佐劑、載劑或媒劑。

[0056] 在一實施例中，提供一種方法，其中向患有HPK1介導之病症的患者投與治療有效量之具有如上文所定義之式I、II、III、IV或V之結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

[0057] 在一實施例中，提供一種方法，其中向患有HPK1介導之病症的患者投與治療有效量之含有式I、II、III、IV或V之化合物及醫藥學上可接受之佐劑、載劑或媒劑的醫藥組合物。HPK1介導之病症可為癌症或自體免疫性及/或發炎性疾病。

[0058] HPK1介導之病症可為癌症。癌症可為以下中之一或多種癌症：乳癌、膀胱癌、骨癌、腦癌、中樞神經及周邊神經系統癌、大腸癌、內分泌腺癌、食道癌、子宮內膜癌、生殖細胞癌、頭頸癌、腎癌、肝癌、肺癌、喉及喉咽癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、直腸癌、腎臟癌、小腸癌、軟組織癌、睾丸癌、胃癌、皮膚癌、輸尿管癌、陰道癌及外陰

癌。

【0059】 HPK1介導之病症可為自體免疫性疾病。自體免疫性疾病可為以下中之一或多種：類風濕性關節炎(RA)、自體免疫性胰臟炎(AIP)、全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、I型糖尿病、多發性硬化症(MS)、抗磷脂症候群(APS)、硬化性膽管炎、全身性發作性關節炎、大腸激躁症(IBD)、硬皮病、修格連氏症(Sjogren's disease)、白斑病、多發性肌炎、尋常天疱瘡、落葉型天疱瘡、發炎性腸病，包括克羅恩氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎、自體免疫性肝炎、垂體機能減退症、移植物抗宿主病(GvHD)、自體免疫性皮膚病、葡萄膜炎、惡性貧血及副甲狀腺功能低下症。自體免疫性疾病亦可包括(但不限於)多血管炎重疊症候群、川崎氏病(Kawasaki's disease)、類肉瘤病、腎絲球腎炎及寒冷病(cryopathy)。

【0060】 式I、II、III、IV或V之化合物或其醫藥組合物可用於治療發炎性病症及/或與發炎性病症相關之免疫反應。發炎性病症可為非類風濕性關節炎、腎纖維化及肝纖維化中之一或多者。發炎性病症可為界面性皮膚炎。發炎性病症可為皮膚病症，諸如異位性皮膚炎(濕疹)；無菌發炎性病狀，諸如藥物誘發性肝炎及/或胰臟炎；發炎性肝病；及/或發炎性胰臟病症。

【0061】 治療有效量之化合物或醫藥組合物可在由以下組成之範圍內：0.1至100毫克/公斤患者體重、0.1至50毫克/公斤患者體重、0.5至50毫克/公斤患者體重、1至20毫克/公斤患者體重、5至20毫克/公斤患者體重、10至20毫克/公斤患者體重、10至50毫克/公斤患者體重及10至100毫克/公斤患者體重。化合物或醫藥組合物可連續、每日多次、每日一次、

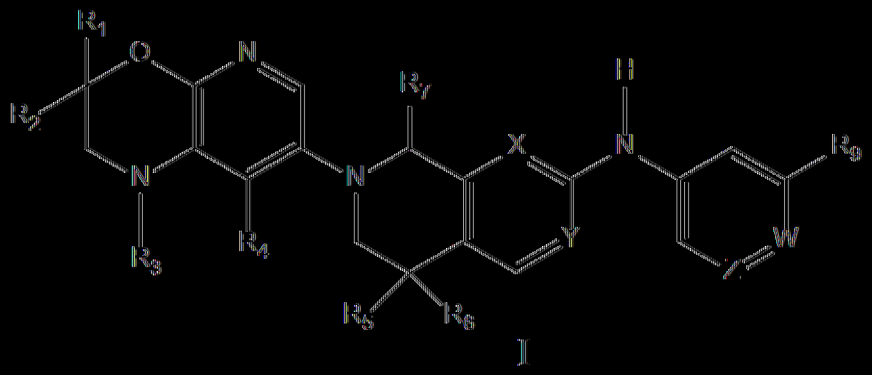
每隔一天一次、每週一次、每兩週一次、每月一次或每兩月一次向患者投與。化合物或醫藥組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或經由植入式貯器投與。化合物可經皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術進行投與。

[0062] 在一實施例中，提供一種套組，其包括治療有效量之如上文所定義之式I、II、III、IV或V之化合物或其生理學上可接受之鹽或前藥；及該化合物之使用說明書。

[0063] 考慮到以下具體實施方式及申請專利範圍，所揭示之標的物的額外特徵、優點及實施例可闡述或顯而易見。此外，應理解，前述發明內容及以下具體實施方式為例示性的且意欲提供進一步解釋而不限制申請專利範圍之範疇。

[實施方式]

[0064] 本文提供通式I、II、III、IV或V之化學結構或前述任一者之前藥或醫藥學上可接受之鹽，包括其以所有比率之混合物，較佳用於治療及/或癌症、發炎性及/或自體免疫性疾病。式I、II、III、IV或V之化合物可抑制IRAK1活性。本文所揭示之化合物具有通式(I)：



]

其中：

R_1及R_2各自獨立地選自由氫及C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_1-C_6鹵烷

其組成之群；

R_1及R_2與其所連接之碳一起可共同形成C_3-C_6碳環；

R_3選自由氫及C_1-C_6烷基組成之群；

R_4選自由氫、鹵素、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_1-C_6鹵烷基組成之群；

R_5及R_6各自獨立地選自由氫、鹵素、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_1-C_6鹵烷基組成之群；

R_7選自由氫及C_1-C_6烷基組成之群；

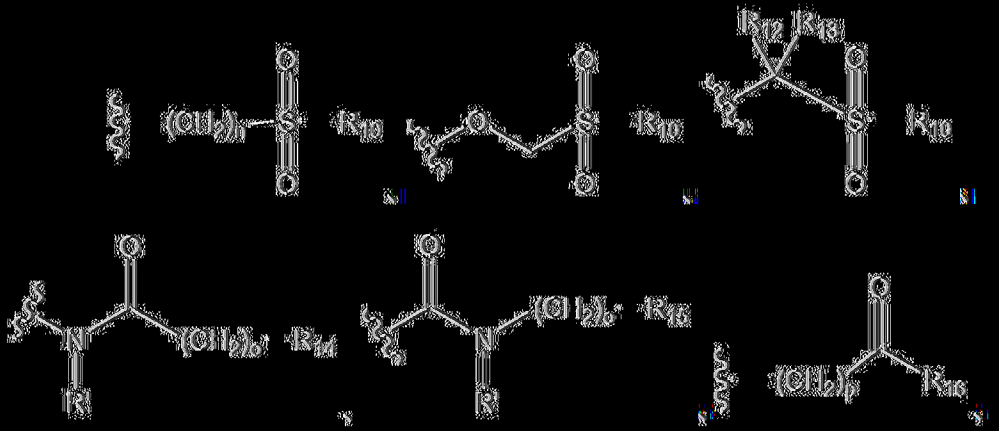
X選自由N及CH組成之群；

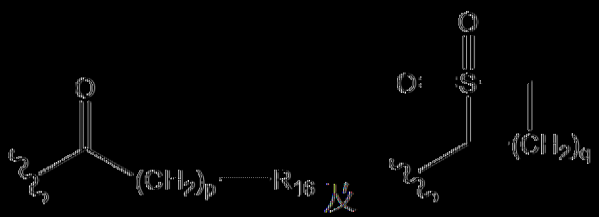
Y選自由N及CH組成之群；

W選自由N及CR_8組成之群；

Z選自由N及CH組成之群；

R_8及R_9獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_3-C_6環烷基、C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_2-C_8雜環、視情況經取代之雜芳族、視情況經取代之C_6-C_{14}芳族、-$(CH_2)_m$-NR'R''、-NR'-$(CH_2)_m$-NR'R''、-$(CH_2)_n$-OR_{11}、-O-$(CH_2)_n$-OR_{11}；





；

R_{10}在每次出現時獨立地選自由C_1-C_6烷基、-NR'R''、-$(CH_2)_p$-OR_{11}、-$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-OR_{11}及-$(CH_2)_m$-NR'R''組成之群；

R'及R''在每次出現時獨立地選自由氫、C_1-C_6烷基及C_3-C_6環烷基組成之群；

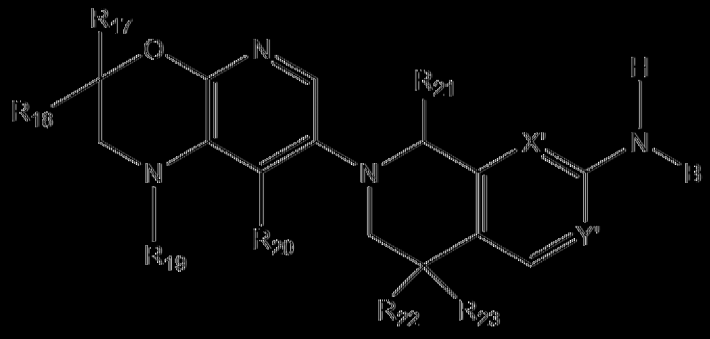
R_{12}及R_{13}在每次出現時獨立地選自由氫及C_1-C_6烷基組成之群；R_{12}及R_{13}與其所連接之碳一起可共同形成C_3-C_6碳環；

R_{11}、R_{14}、R_{15}及R_{16}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_2-C_8雜環、視情況經取代之雜芳族、視情況經取代之C_6-C_{14}芳族；

m、n、o、p及q各自獨立地選自由1、2、3、4、5及6組成之群；

或其鏡像異構物或非鏡像異構物或混合物或其醫藥學上可接受之鹽：

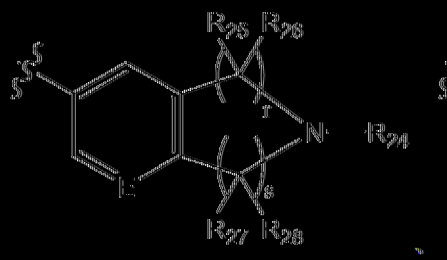
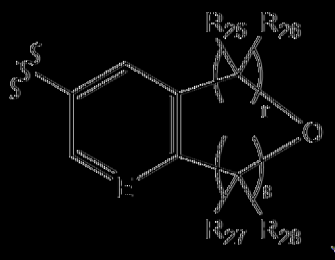
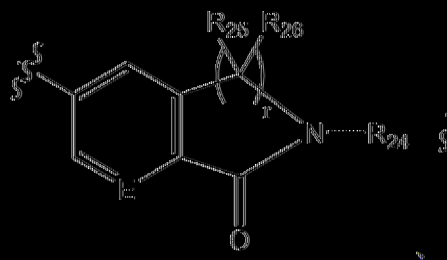
通式II：

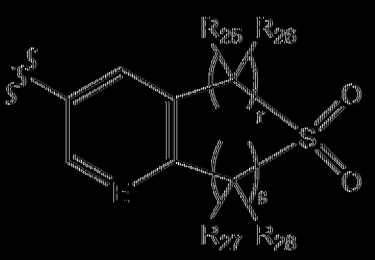


II

其中：

B選自由以下組成之群：


、

、

、

、

、

及

R_{17}及R_{18}各自獨立地選自由氫及C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_1-C_6鹵烷基組成之群；

R_{17}及R_{18}與其所連接之碳一起可共同形成C_3-C_6碳環；

R_{19}選自由氫及C_1-C_6烷基組成之群；

R_{20}選自由氫、鹵素、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_1-C_6鹵烷基組成之群；

R_{21}選自由氫及C_1-C_6烷基組成之群；

R_{22}及R_{23}各自獨立地選自由氫、鹵素、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_1-C_6鹵烷基組成之群；

R_{24}選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_3-C_6環烷基及C_1-C_6鹵烷基；

R_{25}、R_{26}、R_{27}及R_{28}在每次出現時獨立地選自由氫及C_1-C_6烷基組成之群；

X'選自由N及CH組成之群；

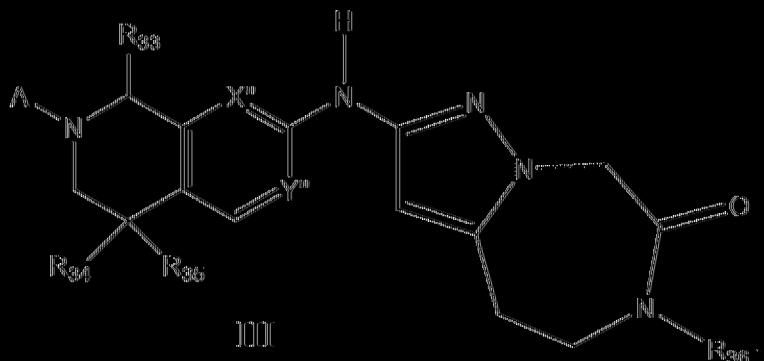
Y'選自由N及CH組成之群；

E選自由N及CH組成之群

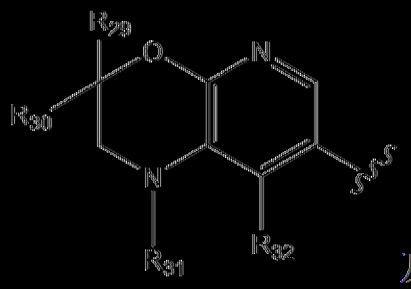
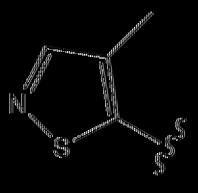
s及r獨立地選自由1、2及3組成之群

或其鏡像異構物或非鏡像異構物或混合物或其醫藥學上可接受之鹽：

通式III：



III 其中：

A選自  及 ；

R_{29}及R_{30}各自獨立地選自由氫及C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_1-C_6鹵烷基組成之群；

R_{29}及R_{30}與其所連接之碳一起可共同形成C_3-C_6碳環；

R_{31}選自由氫及C_1-C_6烷基組成之群；

R_{32}選自由氫、鹵素、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_1-C_6鹵烷基組成之群；

R_{33}選自由氫及C_1-C_6烷基組成之群；

R_{34}及R_{35}各自獨立地選自由氫、鹵素、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_1-C_6鹵烷基組成之群；

R_{36}選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_3-C_6環烷基、$-(CH_2)_u-OR_{37}$及C_1-C_6鹵烷基；

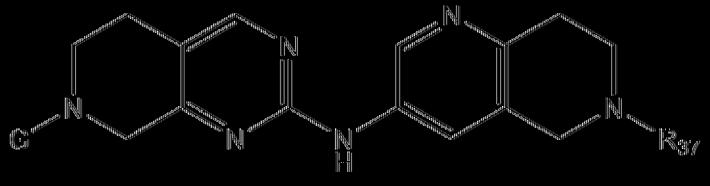
R_{37}選自由氫、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_1-C_6鹵烷基組成之群；

u選自由以下組成之群：1、2、3、4、5及6；

X"選自由N及CH組成之群；

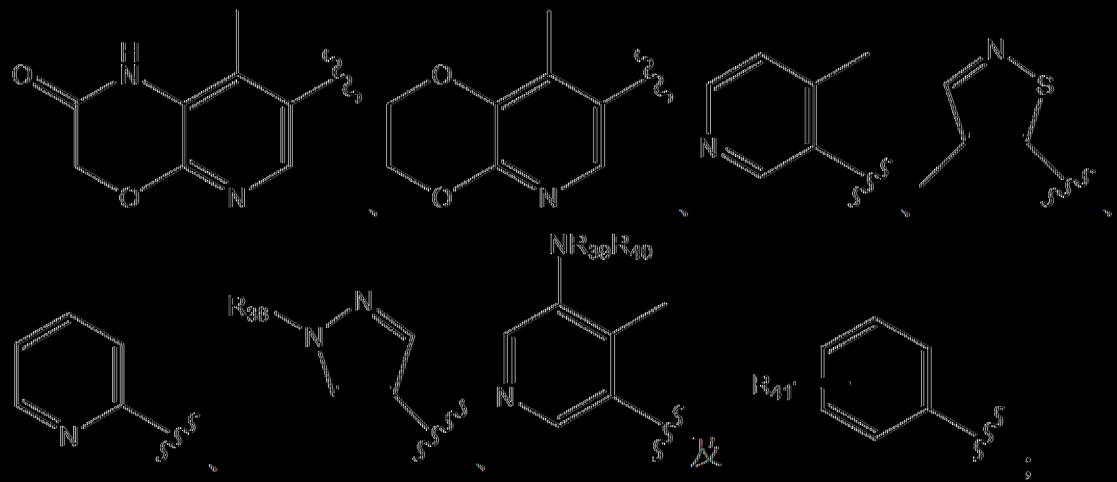
Y"選自由N及CH組成之群；或其鏡像異構物或非鏡像異構物或混合物或其醫藥學上可接受之鹽：

通式IV：



IV　　其中：

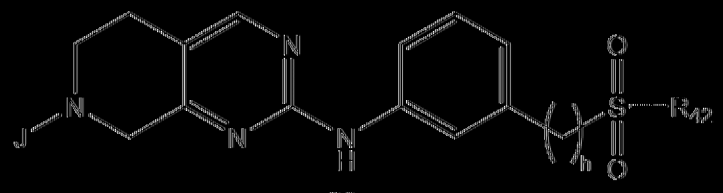
G選自由以下組成之群：



R_{37}、R_{38}、R_{39}及R_{40}在每次出現時獨立地選自由氫、C_1-C_6烷基及C_3-C_6環烷基組成之群；

每一個能夠取代的位置上之R_{41}獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、$-O-C_1$-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷基及C_3-C_6環烷基；或其鏡像異構物或非鏡像異構物或混合物或其醫藥學上可接受之鹽：

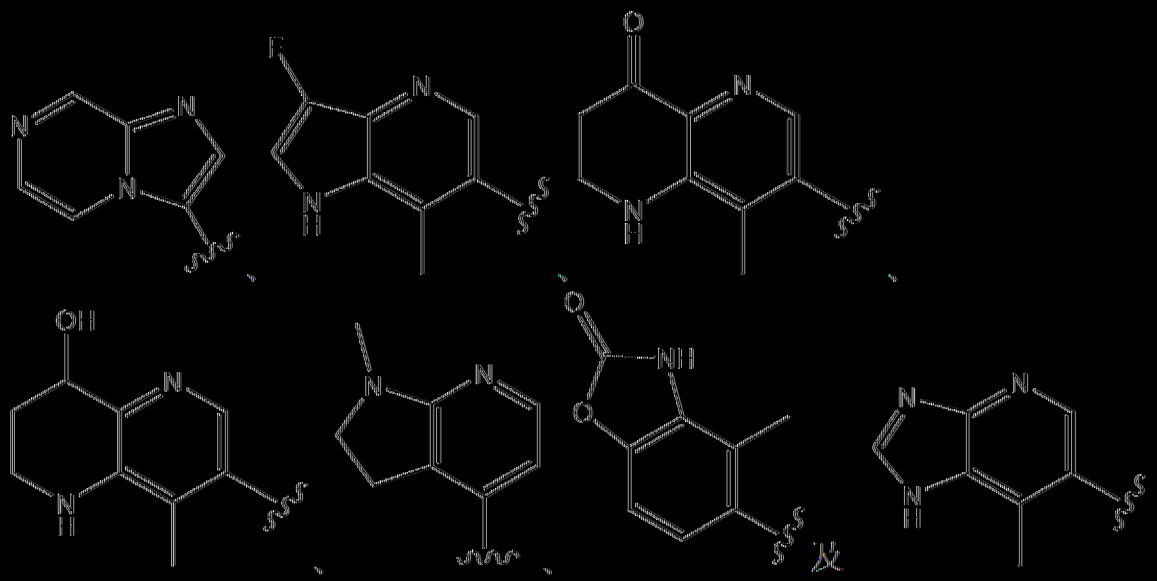
及通式V：



V

其中：

J選自由以下組成之群：



h為1、2或3

R_{42}選自由C_1-C_6烷基及C_3-C_6環烷基組成之群；或其鏡像異構物或非鏡像異構物或混合物或其醫藥學上可接受之鹽。

[0065] 烷基可為直鏈或分支鏈烷基。例示性烷基包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基及三級丁基。烷基中之碳原子數目不受特定限制。在一些實施例中，烷基可具有指定數目個碳原子，諸如1至6個。

[0066] 鹵素可指F、Cl、Br或I。鹵烷基可指一或多個鍵結至烷基之鹵素。鹵烷基之實例可包括CF_3。

[0067] 雜環基為藉由自雜環化合物之任何環原子移除氫原子所形成之單價基團。其可包括一或多個雜原子。雜原子可指氧、硫、氮、磷或

其任何氧化形式中之一或多者。雜環(heterocycle)、雜環基(heterocyclyl)及雜環(heterocyclic ring)可互換使用且係指穩定的5員至7員單環或6員至14員雙環雜環部分，其為飽和或部分不飽和的，且除碳原子外具有一或多個、較佳一至四個上文所定義之雜原子。雜環可在任何雜原子或碳原子處連接到其側基，從而產生穩定結構，且任何環原子可視情況經取代。飽和或部分不飽和雜環之實例包括(但不限於)四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡咯啶基、哌啶基、吡咯啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、嗯唑啶基、哌啡基、二氧雜環己烷基、嗯氮呯基(oxazepinyl)、噻環氮己三烯基(thiazepinyl)及味啉基。雜環基可在雜環基環中包括與一或多個芳基、雜芳基或環脂族環稠合之基團，其中基團或連接點在雜環上。雜環基可為單環或雙環。

【0068】 部分不飽和可指包括至少一個雙鍵或參鍵之環部分。其可涵蓋具有多個不飽和位之環，但其並不意欲包括芳基或雜芳基部分。術語不飽和可指具有一或多個不飽和單元之部分。

【0069】 芳基(芳族)可指單獨的芳基或較大部分，諸如芳烷基、芳烷氧基及/或芳氧基烷基。其可指單環及雙環。系統中之至少一個環可為芳族環。系統中之各環可含有3至7個成員。例示性芳基包括(但不限於)苯基、聯苯基、萘基、蒽基及其類似基團，其視情況包括一或多個取代基。芳基亦可指其中芳環稠合至一或多個非芳族環之基團，諸如二氫茚基、鄰苯二甲醯亞胺基、萘醯亞胺基、啡啶基、四氫萘基及其類似基團。

【0070】 雜芳基(雜芳族)可指單獨或作為較大部分(諸如雜芳烷基或雜芳烷氧基)之一部分的雜芳基。其可指具有5至14個環原子，較佳5或6個環原子之基團。除碳原子以外，雜芳基可包括如上文所提供之1至5個雜原

子。雜芳基包括(但不限於)噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡吡基、吲𠰌基、嘌呤基、喹啶基及喋啶基。雜芳基亦可包括其中雜芳族環與一或多個芳基、環脂族環及/或雜環基環稠合之基團，其中基團或連接點在雜芳族環上。非限制性實例包括吲哚基、異吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基、啐啉基、呔吡基、喹唑啉基、喹噁啉基、4H-喹吡基、咔唑基、吖啶基、啡吡基、啡噻吡基、啡噁吡基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基及吡啶并[2,3-b]-1,4-噁吡-3(4H)-酮。雜芳基視情況為單環或雙環。雜芳烷基可指經雜芳基取代之烷基，其中烷基及雜芳基部分獨立地視情況經取代。

【0071】 術語視情況經取代可指指定部分中之一或多個氫經適合取代基置換。除非另有指示，否則視情況經取代之基團在基團之各可取代位置處具有適合之取代基，且當任何既定結構中的一個以上位置經一個以上選自指定基團之取代基取代時，在每一位置處取代基為相同或不同的。

【0072】 術語穩定可指化合物如本文所揭示在經受允許其產生或合成、偵測、回收、純化及/或使用之條件時實質上不改變。醫藥學上可接受之鹽係指在合理的醫學判斷範圍內適用於與人類及低等動物之組織接觸而無異常毒性、刺激、過敏反應及其類似情況且與合理的益處/風險比相稱的彼等鹽。醫藥學上可接受之鹽為此項技術中熟知的。舉例而言，S. M. Berge等人在*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19中詳細描述了醫藥學上可接受之鹽，該文獻以引用之方式併入本文中。本文所揭示之化合物之醫藥學上可接受之鹽包括衍生自適合的無機酸及鹼以及有機酸及鹼

之彼等鹽。醫藥學上可接受之無毒酸加成鹽之實例為與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸)，或與有機酸(諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸)，或藉由使用此項技術中使用的其他方法(諸如離子交換)形成之胺基鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸酯、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及其類似鹽。

【0073】 衍生自適當鹼之鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽及銨鹽。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包含鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及類似鹽。在適當時，其他醫藥學上可接受之鹽包括使用諸如鹵化物、氫氧化物、羧酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、烷基磺酸鹽及芳基磺酸鹽之相對離子形成之無毒銨、四級銨及胺陽離子。

【0074】 除非另有說明，否則本文所描繪之結構亦意欲包括該結構之所有異構(例如鏡像異構、非鏡像異構及幾何異構(或構形異構))形式。舉例而言，各不對稱中心之R及S組態、Z及E雙鍵異構物以及Z及E構形異構物。因此，本發明化合物之單一立體化學異構物以及鏡像異構物、非鏡

像異構物及幾何異構物(或構形異構物)混合物係在本發明之範疇內。在一些情況下，鏡像異構物過量為至少50%、至少60%、至少70%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少99%或100%。除非另外說明，否則本文所揭示之化合物之所有互變異構形式均在本發明之範疇內。由於本發明化合物之外消旋體或立體異構物之醫藥學活性可不同，其可能需要使用鏡像異構物。在此等情況下，最終產物或甚至中間產物可藉由熟習此項技術者已知之化學或物理量測分離成鏡像異構物化合物或甚至如此使用於合成中。

【0075】 在本文所揭示之化合物或其前藥可出現互變異構(例如酮烯醇互變異構)的情況下，個別形式(例如酮或烯醇形式)單獨主張且以任何比率之混合物形式共同主張。相同情形適用於立體異構物，例如鏡像異構物、順式/反式異構物、構形異構物及類似者。視需要可藉由此項技術中熟知之方法，例如藉由液相層析來分離異構物。藉由使用例如對掌性固定相位同樣適用於鏡像異構物。另外，鏡像異構物可藉由將其轉化為非鏡像異構物，亦即與鏡像異構性純輔助化合物偶合，隨後分離所得非鏡像異構物且裂解輔助殘餘物而分離。替代地，本文揭示之化合物之任一鏡像異構物可獲自使用光學純起始物質之立體選擇性合成。

【0076】 亦預期本文所揭示之化合物可包括其經同位素標記之形式。本文所揭示之化合物的經同位素標記之形式與此化合物相同，但以下事實除外：化合物之一或多個原子已經原子或原子質量或質量數不同於通常天然存在之原子的原子質量或質量數的原子置換。容易購得且可藉由熟知方法併入式I、II、III、IV或V之化合物中的同位素之實例包括(但不限於)氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，例如分別為^{2}H、^{3}H、^{13}C、

^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F及^{36}Cl。亦預期，含有一或多種上述同位素及/或其他原子之其他同位素的式I、II、III、IV或V之化合物、其前藥或任一者之醫藥學上可接受之鹽為本發明之實施例。經同位素標記之式I、II、III、IV或V之化合物可以許多有益方式使用。舉例而言，經同位素標記之式I、II、III、IV或V之化合物(其中例如已併入放射性同位素(諸如^{3}H或^{14}C))適合於藥劑及/或受質組織分佈分析。此等放射性同位素由於其易於製備及優異可偵測性而尤其較佳。由於此同位素標記化合物之代謝穩定性較高，例如氘(^{2}H)之較重同位素併入式I、II、III、IV或V之化合物具有治療優點。較高代謝穩定性直接轉化成增加之活體內半衰期或較低劑量。經同位素標記之式I、II、III、IV或V之化合物可適合於合成流程及相關描述中所揭示之程序，本文所揭示在實例部分及製備部分中，用可容易獲得之經同位素標記之反應物置換非經同位素標記之反應物。

【0077】 本文所揭示之化合物可呈前藥化合物形式。前藥化合物可指在活體生理條件下轉化為生物活性化合物的衍生物，例如，藉由氧化、還原、水解或類似的方式，其中之每一者方式均以酶方式進行的，或沒有酶的參與。前藥之實例為如下化合物，其中化合物中之胺基經醯基化、烷基化、或磷酸化；其中羥基經醯基化、烷基化、磷酸化或轉化成硼酸鹽；其中羧基經酯化或經醯胺化；或其中硫氫基與載劑分子(例如肽)形成二硫橋鍵，該載劑分子將藥物選擇性遞送至標靶及/或細胞之胞溶質。此等化合物可以根據熟知方法產生本文所揭示之標題化合物。前藥之其他實例為化合物，其中化合物中的羧酸根例如轉化成烷基酯、芳基酯、膽鹼酯、胺基酯、醯氧基甲酯、亞麻醯基酯。

【0078】 根據一實施例，組合物包含本文所揭示之化合物或其醫藥

學上可接受之衍生物及醫藥上可接受之載劑、佐劑或媒劑。本文中所揭示之組合物中之化合物之量可有效地可量測地抑制患者中之生物樣本中之HPK1或其突變體。治療有效量之化合物可投與有需要之患者。患者或個體可指動物，較佳哺乳動物，且甚至更佳人類。生物樣品可指(但不限於)細胞培養物或其提取物；自哺乳動物獲得之活檢材料或其提取物；及血液、唾液、尿液、糞便、精液、淚液或其他體液或其提取物。

【0079】 醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑係指不破壞與其一起調配之化合物之藥理學活性的無毒載劑、佐劑或媒劑。用於本文中所揭示之組合物中的醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑包括(但不限於)離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白質(諸如人類血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸酯、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀)、飽和植物脂肪酸之部分甘油酯混合物、水、羊毛鹽或電解質(諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽)、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮、基於纖維素之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚環氧丙烷-嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。醫藥學上可接受之衍生物意謂在投與接受者時能夠直接或間接提供本文所揭示之化合物的任何無毒鹽、酯、酯之鹽或本文所揭示之化合物之其他衍生物。

【0080】 本文中所揭示之組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或經由植入式貯器投與。非經腸投與可指皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術。較佳地，組合物可經口、腹膜內、或靜脈內投與。本文中所揭示之組合物之無菌可注射形式包括水性或油性懸浮液。此等懸浮液根據本領域中已知之技術使用適合的分散劑或濕潤劑及懸浮劑

來調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸浮液，例如呈1,3-丁二醇中之溶液形式。尤其可使用之可接受之媒劑及溶劑為水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。另外，可習知地採用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。

【0081】 本文所揭示之醫藥學上可接受之組合物可以任何經口可接受之劑型經口投與。例示性經口劑型為膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。在用於口服使用之錠劑之情況下，常用載劑包括乳糖及玉米澱粉。亦典型地添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。對於以膠囊形式經口投與，有用之稀釋劑包括乳糖及乾燥玉米澱粉。當為了經口使用需要水性懸浮液時，活性成分可與乳化劑及懸浮劑組合。必要時，可視情況添加某些甜味劑、調味劑及/或著色劑。最佳地，調配本文所揭示之醫藥學上可接受之組合物以用於經口投與。此類調配物可在存在或不存在食品之情況下投與。

【0082】 可與載劑材料組合以產生單一劑型中之組合物的本文所揭示之化合物之量可視所治療之宿主、特定投與模式而變化。較佳地，所提供之組合物可經調配以使得可向接受此等組合物之患者投與0.01至100毫克/公斤體重/天之間的劑量的化合物。在一些情況下，劑量在0.1至100毫克/公斤、0.1至50毫克/公斤、0.5至50毫克/公斤、1至50毫克/公斤、1至20毫克/公斤、5至20毫克/公斤、10至20毫克/公斤、10至50毫克/公斤患者體重或10至100毫克/公斤患者體重或本文所揭示之任何其他給藥範圍之間。在一些情況下，本文中之化合物或組合物係連續地、每日多次、每日一次、每隔一天一次、每週一次、每兩週一次、每月一次或每兩月一次投與。本文中之化合物或組合物之治療有效量可根據此項技術中已知之因素而變化，但約0.1至100毫克/公斤、0.1至50毫克/公斤、0.5至50毫克/公

斤、1至50毫克/公斤、1至20毫克/公斤、5至20毫克/公斤、10至20毫克/公斤或10至50毫克/公斤患者體重或10至100毫克/公斤患者體重或本文所揭示之任何其他給藥範圍之間可能係治療有效。任何特定患者之特定劑量及治療方案將視多種因素而定，包括所採用之特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康、性別、飲食、投與時間、分泌速率、藥物組合及治療醫師之判斷及所治療之特定疾病之嚴重程度。組合物中本文揭示之化合物之量將亦視組合物中之特定化合物而定。

【0083】 本文所揭示之式I、II、III、IV或V之化合物可在疾病發作之前或之後投與一次或若干次充當療法。具有創造性用途之前述化合物及醫藥產品尤其用於治療性治療。治療上有關效應在一定程度上減輕病症之一或多種症狀或使一或多個與疾病或病理性病狀相關或所導致的生理或生物化學參數部分或完全恢復至常態。監測視為一種治療，其限制條件為化合物以不同時間間隔投與例如以便增強反應且完全根除疾病之症狀。相同化合物或不同化合物均可施用。本文所揭露之方法亦可用於減小罹患病症之可能性或甚至提前預防與HPK1活性相關之病症的引發或治療出現且持續之症狀。

【0084】 宿主或患者可屬於任何哺乳動物物種，例如靈長類動物物種，尤其為人類；嚙齒動物，包括小鼠、大鼠及倉鼠；兔；馬；牛；犬；貓等。對於實驗研究動物模型為受關注的，其提供用於人類疾病治療之模型。

【0085】 本文所揭示之化合物可適用作對HPK1抑制起反應之癌症之抗癌劑。在某些實施例中，癌症可包括(但不限於)乳癌、膀胱癌、骨癌、腦癌、中樞神經及周邊神經系統癌、大腸癌、內分泌腺癌、食道癌、

子宮內膜癌、生殖細胞癌、頭頸癌、腎癌、肝癌、肺癌、喉及喉咽癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、直腸癌、腎臟癌、小腸癌、軟組織癌、睪丸癌、胃癌、皮膚癌、輸尿管癌、陰道癌及外陰癌。在一些情況下，癌症為間皮瘤、肉瘤、視網膜母細胞瘤、威爾姆斯腫瘤(Wilms tumor)、白血病、淋巴瘤、非霍奇金氏疾病(non-Hodgkin disease)、慢性及急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞白血病、霍奇金氏疾病、多發性骨髓瘤、T細胞淋巴瘤、骨髓發育不良症候群、漿細胞瘤形成及副腫瘤症候群。

【0086】 式I、II、III、IV或V之化合物可用於一種改善與不合需要之免疫活化相關之症狀及/或治療不合需要之免疫活化的方法中，該免疫活化包括(但不限於)與自體免疫相關之症狀及/或治療自體免疫。所揭示之化合物可適用於抑制免疫反應且藉此預防或延遲自體免疫性疾病發展。自體免疫性疾病之特徵可在於關節疼痛、抗核抗體陽性、臉頰蝴蝶斑疹或盤狀皮疹。自體免疫性疾病可與皮膚、肌肉組織及/或結締組織相關。在一些實施例中，個體中之自體免疫性疾病未由皮膚、肌肉組織及/或結締組織症狀證明。在一些實施例中，自體免疫性疾病為全身性的。自體免疫性疾病包括(但不限於)類風濕性關節炎(RA)、自體免疫性胰臟炎(AIP)、全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、I型糖尿病、多發性硬化症(MS)、抗磷脂症候群(APS)、硬化性膽管炎、全身性發作性關節炎、大腸激躁症(IBD)、硬皮病、修格連氏症、白斑病、多發性肌炎、尋常天疱瘡、落葉型天疱瘡、發炎性腸病，包括克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎、自體免疫性肝炎、垂體機能減退症、移植物抗宿主病(GvHD)、自體免疫性皮膚病、葡萄膜炎、惡性貧血及副甲狀腺功能低下症。自體免疫性疾病亦可包括(但不限於)多血管炎重疊症候群、川崎氏病、類肉瘤病、腎絲球腎炎及寒冷病。

【0087】 在一些實施例中，所揭示之化合物可用於治療發炎性病症及/或與發炎性病症相關之免疫反應。如本文所用，術語「發炎性病症」可涵蓋自體免疫性疾病以及無已知自體免疫性組分(例如動脈粥樣硬化、哮喘等)之發炎性病狀。在其他態樣中，抑制免疫反應可緩解或緩解發炎性病症之一或多種症狀。抑制免疫反應可適用於治療發炎性病症及/或預防或延遲發炎性病症發展。發炎性病症可包括(但不限於)非類風濕性關節炎、腎纖維化及肝纖維化。發炎性病症可為界面性皮膚炎。界面性皮膚炎可為以下中之一或多者：扁平苔癬、苔蘚樣疹爆發、扁平苔蘚樣角化症、條紋狀苔蘚、慢性苔蘚樣角化病、多形性紅斑、固定藥疹、苔蘚樣糠疹、光毒性皮膚炎、放射性皮膚炎、病毒性皮疹、皮肌炎、繼發性梅毒、硬化萎縮性苔蘚(lichen sclerosus et atrophicus)、蕈樣黴菌病、大皰性類天疱瘡、金黃色苔蘚、汗孔角化病、慢性萎縮性肢端皮炎及退行性黑色素瘤。發炎性病症可為皮膚病症，諸如異位性皮膚炎(濕疹)；無菌發炎性病狀，諸如藥物誘發性肝炎及/或胰臟炎；發炎性肝病；及/或發炎性胰臟病症。

【0088】 給定癌症對HPK1抑制的敏感性可藉由(但不限於)以下評估：量測原發或轉移性腫瘤負荷的減少(輕微、部分或完全消退)、血像的改變、血液中激素或細胞介素濃度的改變、抑制腫瘤負荷的進一步增加、患者疾病的穩定、評估與疾病相關的生物標誌或替代標誌、延長患者的總生存期、延長患者的疾病進展時間、延長患者的無進展存活期、延長患者的無病存活期、改善患者的生活質量或調節疾病的共生病(例如，但不限於疼痛、惡病質、動員、住院、血像改變、體重下降、傷口癒合、發燒)。由此可獲得式I、II、III、IV或V之化合物之藥物動力學型態的顯著改良，且可就活體內半衰期(t/2)、最大治療效果濃度(Cmax)及劑量反應

曲線下面積(AUC)之增加而言以定量方式表現。

【0089】 在各種實施例中，式I、II、III、IV或V及相關式之化合物對於抑制HPK1展現出小於約1000 nM、小於約500 nM、小於100 nM、小於500 nM或小於1000 nM之IC_{50}。在一些實施例中，式(I)之化合物及相關式對於抑制HPK1展現出至少1 nM、至少10 nM、至少100 nM或至少500 nM之IC_{50}。在一些實施例中，範圍為此等值之組合。

【0090】 式I、II、III、IV或V之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽可用作製備其他藥劑活性成分之中間物。藥劑較佳以非化學方式製備，例如藉由在適當的劑型中將活性成分與至少一種固體、流體及/或半流體載劑或賦形劑組合且視情況與單一或更多種其他活性物質結合。

【0091】 本文提供一種藥劑，其可包括至少一種本文所揭示之化合物，或包括其以所有比率之混合物的其前藥或醫藥學上可接受之鹽。藥劑可指醫藥領域中之任何藥劑，其包含一或多種式I、II、III、IV或V之化合物或其製劑(例如，醫藥組合物或醫藥調配物)，且可用於預防、治療、隨訪或在護理罹患與HPK1活性相關之疾病的患者之後，以此方式使得其整體病狀或生物體之特定區域之病狀可建立至少臨時的病原性改變。

【0092】 在各種實施例中，活性成分可單獨或與其他治療劑組合投與。協同效應可藉由在醫藥組合物中使用超過一種化合物來達成，亦即式I、II、III、IV或V之化合物可與至少另一種作為活性成分的藥劑組合，其抑或為另一種式I、II、III、IV或V之化合物或不同結構的骨架化合物。活性成分可以同時或依序使用。在一些實施例中，本文所揭示之HPK1抑制劑化合物與一或多種額外治療劑同時投與。在一些實施例中，依序投與包括投與HPK1抑制劑或額外治療劑，之後約一分鐘、五分鐘、30分鐘、一

小時、五小時、24小時、48小時或一週中的任一者內。在一些實施例中，HPK1抑制劑藉由與額外治療劑相同的投與途徑進行投與。在一些實施例中，HPK1抑制劑可藉由與額外治療劑不同的投與途徑進行投與。

【0093】 治療劑可包括(但不限於)抗炎性藥物及/或一或多種習知地用於化學療法或靶向療法中之抗腫瘤劑。本文所揭示之化合物或組合物可用作單一療法或可與治療劑組合。抗腫瘤劑之實例包括(但不限於)鉑化合物，諸如卡鉑、順鉑、吡鉑及其類似物；烷基化劑，諸如六甲蜜胺、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥、二溴甘露醇(mitobronitol)、阿帕茲醌(apaziquone)、帕利伐米(palifosfamide)及其類似物；DNA改變劑，諸如比生群(bisantrene)、地西他濱(decitabine)、米托蒽醌(mitoxantrone)、甲基苄肼(procarbazine)及其類似物；微管調節劑，諸如多西他賽(docetaxel)、艾日布林(eribulin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、長春花鹼(vinblastine)及其類似物；拓樸異構酶抑制劑，諸如依託泊苷(etoposide)、雷佐生(razoxane)、拓朴替康(topotecan)及其類似物；抗癌抗體，諸如博萊黴素(bleomycin)、絲裂黴素C(mitomycin C)及其類似物；抗代謝物，諸如卡培他濱(capecitabine)、克拉屈濱(cladribine)及其類似物；激素或拮抗劑，諸如他莫昔芬(tamoxifen)、地塞米松(dexamethasone)及其類似物；細胞介素，諸如干擾素及其類似物；抗體，諸如帕博利珠單抗(pembrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、伊匹單抗(ipilimumab)、西妥昔單抗(cetuximab)及其類似物。

【0094】 用於在哺乳動物(較佳人類)中抑制異常細胞生長或治療癌症之方法可包括與放射療法組合向哺乳動物投與一定量之本文所揭示之式I、II、III、IV或V之化合物或其前藥或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化

合物、鹽或前藥之量與有效抑制異常細胞生長或治療哺乳動物中之癌症或其症狀的放射療法組合。投與放射療法的技術在此項技術中已知，且此等技術可用於本文所描述之組合療法。

【0095】 如本文所用，術語「治療(treatment)」、「治療(treat)」及「治療(treating)」係指逆轉、緩解如本文所描述之疾病或病症或其一或多種症狀，延遲其發作或抑制其進展。在一些實施例中，治療劑在一或多種症狀已出現之後投與。在其他實施例中，在不存在症狀之情況下投與治療。舉例而言，在症狀發作之前向易感個體投與治療(例如根據症狀病史及/或根據遺傳性或其他易感性因素)。在症狀已消退之後亦繼續治療，例如以預防或延遲其復發。

【0096】 本文揭示一種套組，其包括治療有效量之本文所揭示之化合物或其生理學上可接受之鹽或前藥及視情況治療有效量之治療劑的單獨包裝。套組可包括適合之容器，諸如盒、單獨的瓶子、袋或安瓿；以及有關使用或施用套組的說明書。套組可例如含有單獨安瓿，各安瓿含有治療有效量之本文所揭示之化合物及/或其醫藥學上可用之衍生物、溶劑合物及立體異構物，包括其以所有比率之混合物，及有效量之呈溶解或凍乾形式的另一治療劑。

【0097】

實驗程序

如在以下實例中所描繪，在某些例示性實施例中，根據以下通用程序來製備化合物。應瞭解，儘管一般方法描繪某些化合物的合成，但以下一般方法及一般熟習此項技術者已知之其他方法可應用於如本文所描述之所有化合物及此等化合物中之每一者的子類及種類。

【0098】 方法、流程及實例之以下描述中所使用之符號及約定與當代科學文獻中所使用之彼等符號及約定一致，例如美國化學協會期刊(Journal of the American Chemical Society)或生物化學期刊(Journal of Biological Chemistry)。

【0099】 除非另有指示，否則所有溫度以℃ (攝氏度)表示。

【0100】 所用的所有溶劑可市購且不經進一步純化即使用。通常使用無水溶劑在氮氣之惰性氛圍下執行反應。大體上使用矽膠60 (0.035至0.070 mm粒度)進行急驟管柱層析。

【0101】 所有NMR實驗均記錄在Bruker Mercury Plus 400 NMR質譜儀上，其配備有Bruker 400 BBFO探針，頻率為400 MHz，用於質子NMR；或記錄在Bruker Mercury Plus 300 NMR質譜儀上，其配備有Bruker 300 BBFO探針，頻率為300 MHz，用於質子NMR；或記錄在Bruker Avance III 400 NMR質譜儀上，其配備有Bruker PABBO BB-1H/D Z GRD探針，頻率為400 MHz，用於質子NMR。大部分氘化溶劑含有通常0.03%至0.05% v/v四甲基矽烷，其用作參考信號(對於1H及13C均設定為d 0.00)。在氘化溶劑不含四甲基矽烷之情況下，將殘留非氘化溶劑峰用作參考信號，按照已出版指南(*J. Org. Chem.*，第62卷，第21期，1997)。

【0102】 進行LC-MS分析，使用兩個以下儀器中之任一者：

1. SHIMADZU LC-MS機器由UFLC 20-AD系統及LCMS 2020 MS偵測器組成。所用管柱係Shim-pack XR-ODS，2.2 μm，3.0×50 mm。應用線性梯度，其開始於95% A (A：0.05%三氟乙酸(TFA)/水)且結束於100% B (B：0.05% TFA/乙腈(ACN))歷時2.2 min，總運行時間為3.6

min。管柱溫度係在40℃下，流動速率為1.0 mL/min。自200-400 nm掃描二極體陣列偵測器。質譜儀裝備有以正模式或負模式操作之電噴霧離子源(ES)。在m/z 90至900之間掃描質譜儀，掃描時間為0.6 s。

2. 來自Agilent Technologies之Agilent 1200系列質譜儀，使用大氣化學電離(APCI)或電噴霧電離(ESI)。自200-400 nm掃描二極體陣列偵測器。在m/z 90至900之間掃描質譜儀，掃描時間為0.6 s。管柱：XBridge C8, 3.5 µm, 4.6 x 50 mm；溶劑A：水+ 0.1 % TFA；溶劑B: ACN + 0.1 % TFA；流速：2 mL/min；梯度：0 min: 5 % B, 8 min：100 % B, 8.1 min：100 % B, 8.5 min：5% B, 10 min. 5% B或LC/MS waters ZMD (ESI)。

【0103】 HPLC資料自SHIMAZU LC-MS機器獲得或使用來自Agilent technologies的Agilent 1100系列HPLC使用管柱(XBridge C8, 3.5 µm, 4.6 x 50 mm)及兩種移動相(移動相A：水+ 0.1 % TFA；移動相B：ACN + 0.1 % TFA)獲得。流動速率為2 mL/min。除非另外指明，否則梯度方法為：0 min：5 % B; 8 min：100 % B; 8.1 min：100 % B; 8.5 min：5% B; 10 min. 5% B。

【0104】 一般而言，根據本文所描述之式I、II、III、IV或V及相關各式之化合物可由可容易獲得的起始物質製備。若此類起始物質不可商購，則其可藉由標準合成技術製備。一般而言，任何個別式I、II、III、IV或V之化合物及相關式之化合物的合成路徑將視各分子之特定取代基而定，此類因素為一般熟習此項技術者所瞭解。下文實例中所描述之以下通用方法及程序可用於製備式I、II、III、IV或V及相關式之化合物。以下流程中所描繪之反應條件，諸如溫度、溶劑或輔試劑，僅作為實例給出且不

為限制性的。應瞭解，在給出典型或較佳之實驗條件(亦即反應溫度、時間、試劑之莫耳、溶劑等)情況下，除非另外說明，否則亦可使用其他實驗條件。雖然最佳反應條件可隨所用特定反應物或溶劑而變化，但該等條件可由熟習此項技術者使用常規最佳化程序來確定。對於所有保護及脫除保護方法，參見Philip J. Kocienski，「Protecting Groups」，Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994中以及Theodora W. Greene及Peter G. M. Wuts，「Protective Groups in Organic Synthesis」，Wiley Interscience，第3版，1999中。

[0105] 實例1：合成化合物1 N1-(2-(二甲胺基)乙基)-2-氟-N4-(7-(8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁𠯿-7-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯-1,4-二胺





[0106] N-(2-(二甲胺基)乙基)-2-氟-4-硝基苯胺：將1,2-二氟-4-硝基苯(3.00 g；17.91 mmol)及(2-胺基乙基)二甲基胺(1.70 g；18.32 mmol)及TEA {三乙胺} (5.49 mL；37.55 mmol)於AcOEt {乙酸乙酯}

(100.00 mL)中之溶液在80℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用(PE {石油醚}: AcOEt =7:3)溶離，得到呈黃色油狀物之N-[2-(二甲基胺基)乙基]-2-氟-4-硝基苯胺(3.77 g；90.9 %)。

【0107】 **N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-(2-氟-4-硝基苯基)胺基甲酸三級丁酯：**將N-[2-(二甲基胺基)乙基]-2-氟-4-硝基苯胺(3.67 g；15.85 mmol)及$(Boc)_2O$ (17.25 mL；76.61 mmol)及DMAP {4-二甲基胺基吡啶} (200.00 mg；1.47 mmol)及TEA (6.30 mL；43.06 mmol)於DCM {二氯甲烷} (50.00 mL)中之溶液在室溫下在氮氣氛圍下攪拌隔夜。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用(PE: EtOAc =7:3)溶離，得到呈黃色油狀物之N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-(2-氟-4-硝基苯基)胺基甲酸三級丁酯(5.00 g；96.4 %)。

【0108】 **N-(4-胺基-2-氟苯基)-N-[2-(二甲基胺基)乙基]胺基甲酸三級丁酯：**將N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-(2-氟-4-硝基苯基)胺基甲酸三級丁酯(4.90 g；14.97 mmol)及NH_4Cl (4.00 g；74.03 mmol)及Fe (4.00 g；70.19 mmol)於水(32.00 mL)及EtOH (48.00 mL)中之溶液在80℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用(PE: EtOAc =1:99)溶離，得到呈灰白色固體狀之N-(4-胺基-2-氟苯基)-N-[2-(二甲基胺基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(2.00 g；6.50 mmol；43.4 %)。

【0109】 **2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：**在室溫下，向2,4-二氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(20.00 g；62.46 mmol)於EtOH (400.00 mL)中之溶液中添加Zn (22.00

g；319.67 mmol)及NH_4OH (24.00 mL)。將所得混合物在90℃在N_2氛圍下攪拌15小時。將反應物冷卻，經由矽藻土過濾且用乙酸乙酯洗滌。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用乙酸乙酯(EA):PE=1:3溶離，得到呈淺黃色油狀物之2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(13.00 g；77.2 %)。

【0110】 **2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶鹽酸鹽**：向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1.00 g；3.71 mmol)於HCl (g)/EA (10.00 mL；40.00 mmol)及EtOAc (10.00 mL)中之攪拌混合物中。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。所得混合物用EA (3×50 mL)萃取。減壓濃縮濾液，得到呈紅色固體狀之2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶鹽酸鹽(700 mg；98%)。

【0111】 **N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-[2-氟-4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]胺基甲酸三級丁酯**：將N-(4-胺基-2-氟苯基)-N-[2-(二甲基胺基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(300.00 mg；0.98 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶鹽酸鹽(252.00 mg；1.20 mmol)及Ephos (46.00 mg；0.08 mmol)及EPhos Pd G_4 (54.00 mg；0.06 mmol)及Cs_2CO_3 (980.00 mg；2.86 mmol)於DMF {N, N-二甲基甲醯胺} (6.00 mL)中之溶液在120℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用(PE: EtOAc =7:3)溶離，得到呈黃色固體狀之N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-[2-氟-4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]胺基甲酸三級丁酯(270.00 mg；50.9 %)。

【0112】 **7-溴-8-甲基-1H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-2-酮**：在0℃下，向3-胺基-5-溴-4-甲基吡啶-2-醇(100.00 g，467.90, 1.0當量)及

K_2CO_3 (205.00 g，1409.19 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (600.00 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加氯乙醯氯(1.22 g，10.294 mmol)。將所得混合物在室溫下在氬氣氛圍下攪拌隔夜。將所得混合物倒入冰冷的水(3.00 L)中且攪拌15分鐘。過濾固體且在真空下乾燥，得到呈灰色固體狀之7-溴-8-甲基-1H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁呯-2-酮(110 g，粗產物)。

【0113】 7-溴-8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁呯：將7-溴-8-甲基-1H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-2-酮(110.00 g，424.19 mmol)及BH_3-四氫呋喃(THF) (550.00 mL，550.00 mmol，1 Mol/L)之混合物在40℃在氮氣氛圍下攪拌4小時。將所得混合物在0℃下用MeOH (約550 mL)仔細淬滅。在攪拌下，向混合物中添加HCl (2M，550 mL)。將溶液在室溫下攪拌約30分鐘。將所得混合物濃縮至體積的一半，且用Na_2CO_3(水溶液)調節至pH＝7-8。最終溶液用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。此產生呈褐色固體狀之7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁呯(65.00 g，粗產物)。

【0114】 7-溴-8-甲基-2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯：在0℃下，向7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯(59.00 g，239.53 mmol)、TEA (107.83 mL，736.94 mmol)及DMAP (6.40 g，49.77 mmol)於DCM (350 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加含Boc_2O (169.30 g，736.94 mmol)之DCM (150.00 mL)。將所得混合物在30℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜(LCMS中約70%的轉化率)，隨後在室溫下添加TEA (53.915 mL，368.47 mmol)及Boc_2O (84.65 g，368.47 mmol)。將所得混合物在30℃在氮氣氛圍下再攪拌7小時。將所得混合物加水。用DCM萃取所得混

合物。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用15% EtOAc/PE溶離，得到呈黃色固體狀之7-溴-8-甲基-2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(67.00 g，79.7%)。

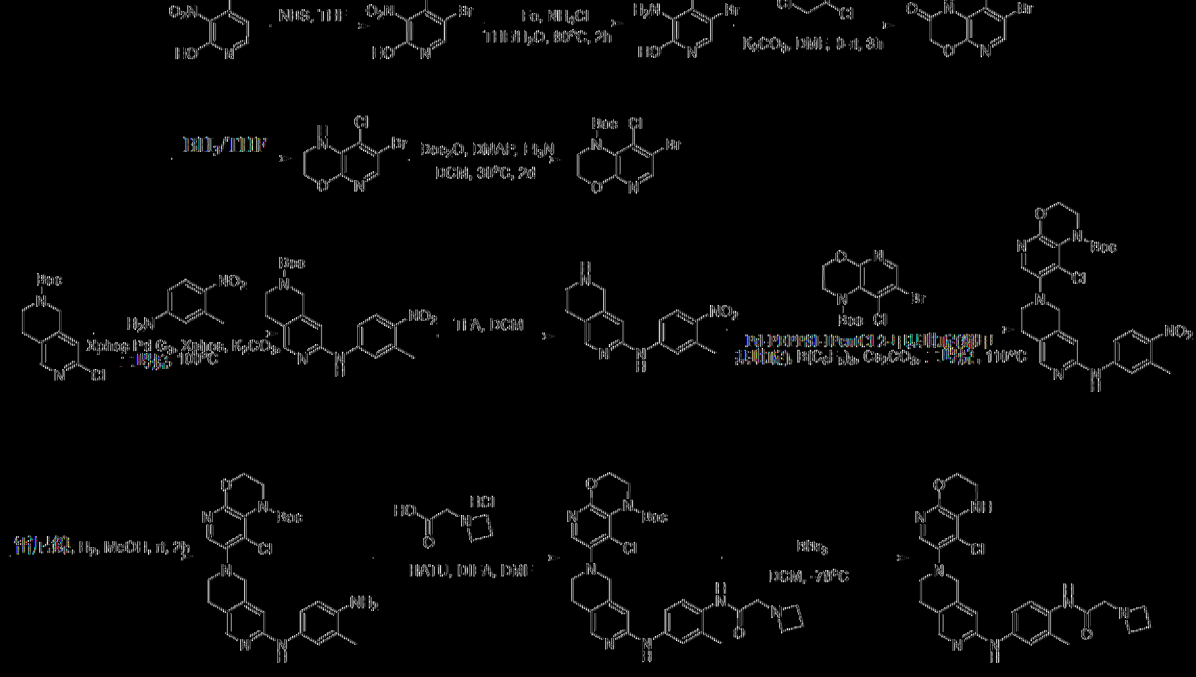
【0115】 7-{2-[(4-{[(三級丁氧基)羰基][2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-3-氟苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：將N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-[2-氟-4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]胺基甲酸三級丁酯(200.00 mg；0.37 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(305.00 mg；0.88 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (40.00 mg；0.05 mmol)及Cs_2CO_3 (450.00 mg；1.31 mmol)於1,4-二噁烷(5.00 mL)中之溶液在120℃在氮氣氛圍下攪拌4小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用(PE: EtOAc =7:3)溶離，得到呈黃色固體狀之7-{2-[(4-{[(三級丁氧基)羰基][2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-3-氟苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(130.00 mg；44.3 %)。

【0116】 N1-[2-(二甲基胺基)乙基]-2-氟-N4-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯-1,4-二胺：將7-{2-[(4-{[(三級丁氧基)羰基][2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-3-氟苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(130.00 mg；0.16 mmol)及TFA (2.00 mL)於DCM (6.0 mL)中之溶液在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1小時。

真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由以下純化：管柱：X Bridge Prep OBD C18 管柱，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：25% B至55% B於9 min，55% B；波長：254 nm；RT1(min.)：7；運行次數：4，得到呈灰白色固體狀之N1-[2-(二甲基胺基)乙基]-2-氟-N4-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯-1,4-二胺(18.10 mg；22.1 %)。

[0117] HPLC：95.03%純度，RT 2.21 min。MS：m/z：479.25 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.30 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 14.5, 2.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.69 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.17-3.08 (m, 5H), 2.76 (s, 1H), 2.55 (s, 4H), 2.29 (s, 6H), 2.03 (s, 3H).

[0118] 實例2：合成化合物2 2-(氮雜環丁烷-1-基)-N-{4-[(6-{8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]-2-甲氧苯基}乙醯胺



【0119】 **7-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯：**在室溫下，向7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯(400.00 mg；1.46 mmol)及3-甲基-4-硝基苯胺(271.84 mg；1.75 mmol)於1,4-二噁烷(5.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加Xphos (146.44 mg；0.29 mmol)、Xphos Pd G_3 (130.01 mg；0.15 mmol)及K_2CO_3 (423.63 mg；2.92 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EA (6:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯(330.00 mg；58.74 %)。

【0120】 **N-(3-甲基-4-硝基苯基)-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺：**在室溫下，向7-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯(330.00 mg；0.86 mmol；1.00 eq.)於DCM (15.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (3.00 mL)。在室溫下攪拌1小時後，混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]。所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之N-(3-甲基-4-硝基苯基)-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺(220.00 mg；粗產物)。

【0121】 **5-溴-4-氯-3-硝基吡啶-2-醇：**在室溫下，向4-氯-3-硝基吡啶-2-醇(75.00 g；408.21 mmol)於THF (700.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加N-溴代丁二醯亞胺(NBS) (89.88 g；489.85 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。所得混合物用水(200 mL)稀釋，用EtOAc (3×100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物用PE:EA=3:1漿化。收集固體，得到呈黃色固體狀

之5-溴-4-氯-3-硝基吡啶-2-醇(110.00 g；粗產物)。

【0122】 **3-胺基-5-溴-4-氯吡啶-2-醇：**在室溫下，向5-溴-4-氯-3-硝基吡啶-2-醇(75.00 g；270.15 mmol)及NH_4Cl (60.84 g；1080.62 mmol)於水(500.00 mL)及THF (900.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加Fe (79.62 g；1350.77 mmol)。將所得混合物在70℃下攪拌1小時。過濾所得混合物，且濾餅用THF (1000 mL)洗滌。所得混合物用EtOAc (100 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(300 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈褐色固體狀之3-胺基-5-溴-4-氯吡啶-2-醇(70.00 g；粗產物)。

【0123】 **7-溴-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁呯-2-酮：**在0℃在氬氣氛圍下，向3-胺基-5-溴-4-氯吡啶-2-醇(60.00 g；228.34 mmol)及K_2CO_3 (99.44 g；685.02 mmol)於DMF (720.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加2-氯乙醯氯(47.79 mL；570.85 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌6小時且在40℃下攪拌1小時。所得混合物用水(3000 mL)稀釋。過濾所得混合物，且濾餅用水(1000 mL)洗滌。減壓乾燥濾餅，得到呈褐色固體狀之7-溴-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁呯-2-酮(40.00 g；粗產物)。

【0124】 **7-溴-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁呯：**將7-溴-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-2-酮(35.00 g；130.59 mmol)於含BH_3之THF (350.00 mL；350.00 mmol)中之溶液在40℃在N_2氛圍下攪拌2小時。所得混合物用水(200 mL)淬滅且用EtOAc (100 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (3:1)溶離，得到呈白色固體狀之7-溴-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并

[2,3-b][1,4]噁吩(26.00 g；71.34 %)。

【0125】 7-溴-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：在室溫在N_2氛圍下，向7-溴-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩(340.00 mg；1.18 mmol)及二碳酸二-三級丁酯(897.00 mg；3.90 mmol)於二氯甲烷(5.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加三乙胺(0.57 mL；3.91 mmol)及N,N-二甲基吡啶-4-胺(34.00 mg；0.26 mmol)。將所得混合物在30℃在N_2氛圍下攪拌4小時。所得混合物用水(50 mL)稀釋且用DCM (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用15% EtOAc/PE溶離，得到呈白色固體狀之7-溴-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(340.00 mg；68.6 %)。

【0126】 8-氯-7-{7-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：在室溫下，向N-(3-甲基-4-硝基苯基)-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺(520.00 mg；1.74 mmol)及7-溴-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(765.73 mg；2.08 mmol)於1,4-二噁烷(18.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (153.49 mg；0.17 mmol)及Cs_2CO_3 (1190.50 mg；3.47 mmol)。將所得混合物在110℃在氮氣氛圍下攪拌16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EA (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之8-氯-7-{7-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(120.00 mg；12.14 %)。

【0127】 7-{7-[(4-胺基-3-甲基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-

基}-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：在室溫下，向8-氯-7-{7-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(110.00 mg；0.19 mmol)於MeOH (10.00 mL)中之溶液中添加雷尼鎳(Raney-Ni) (20.04 mg；0.22 mmol)。在室溫下在氫氣氛圍下攪拌1小時後，過濾所得混合物。濾餅用MeOH洗滌，且隨後在減壓下濃縮濾液，得到呈白色固體狀之7-{7-[(4-胺基-3-甲基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(40.00 mg；粗產物)。

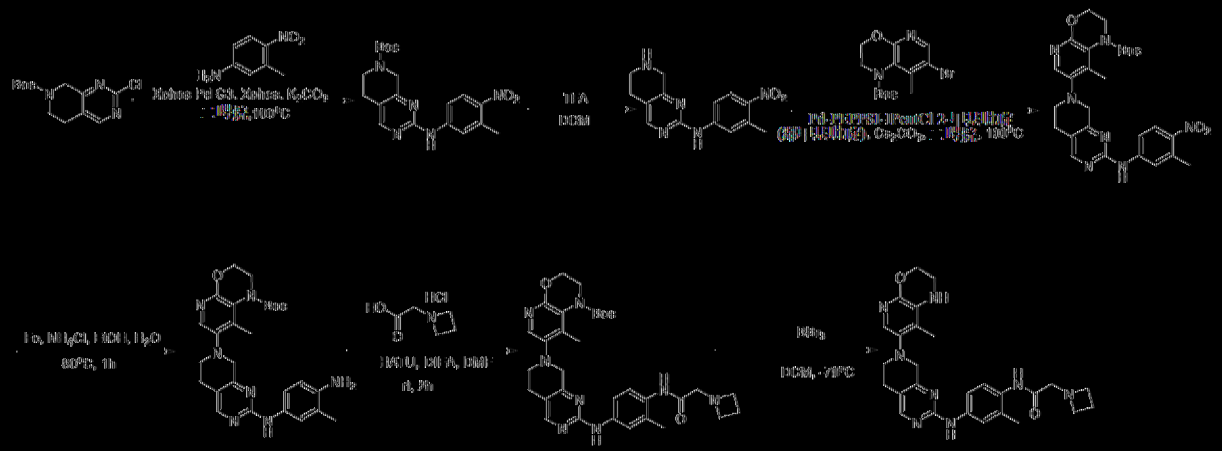
【0128】 **7-[7-({4-[2-(氮雜環丁烷-1-基)乙醯胺基]-3-甲基苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基]-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：**在室溫下，向7-{7-[(4-胺基-3-甲基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(65.00 mg；0.12 mmol)及2-(氮雜環丁烷-1-基)乙酸鹽酸鹽(36.73 mg；0.23 mmol)於DMF (5.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加HATU (93.11 mg；0.23 mmol)及DIEA (47.46 mg；0.35 mmol)。將所得混合物在40℃在氮氣氛圍下攪拌6小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2/MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-[7-({4-[2-(氮雜環丁烷-1-基)乙醯胺基]-3-甲基苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基]-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(50.00 mg；59.40 %)。

【0129】 **2-(氮雜環丁烷-1-基)-N-{4-[(6-{8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]-2-甲基苯基}乙醯胺：**在-78℃下，向7-[7-({4-[2-(氮雜環丁烷-1-基)乙醯胺基]-3-甲基苯

基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基]-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(50.00 mg；0.07 mmol)於DCM (4.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加含BBr_3之DCM (0.40 mL；0.40 mmol)。將所得混合物在-78℃在氮氣氛圍下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：X Bridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：55% B至85% B於9 min，85% B；波長：254 nm；RT1 (min.): 7；運行次數：2，得到呈白色固體狀之2-(氮雜環丁烷-1-基)-N-{4-[(6-{8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]-2-甲基苯基}乙醯胺(7.30 mg；020.23 %)。

【0130】 HPLC：99.59%純度，RT=2.14 min。MS：m/z = 520.15 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 9.03 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.40 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 17.1 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.30 (s, 4H), 3.19 (d, J = 16.2 Hz, 4H), 3.10 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.06 (q, J = 6.9 Hz, 2H)。

【0131】 實例3：合成化合物3 2-(氮雜環丁烷-1-基)-N-{2-甲基-4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙醯胺



[0132] 2-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在25℃下，向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(800.00 mg；2.89 mmol)及3-甲基-4-硝基苯胺(590.00 mg；3.76 mmol)於1,4-二噁烷(15.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加X-PHOS (290.00 mg；0.58 mmol)、K_2CO_3 (1261.00 mg；8.67 mmol)及XPhos Pd G_3 (257.00 mg；0.29 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE:EA=70:30溶離，得到呈黃色固體狀之2-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1.00 g；89.8 %)。

[0133] N-(3-甲基-4-硝基苯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在25℃下，向2-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(980.00 mg；2.54 mmol)於DCM (20.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加TFA (4.00 mL)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。反應在25℃下用$NaHCO_3$ (水溶液)稀釋。所得混合物用EA (3×80 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之N-(3-甲基-4-硝基苯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(700.00 mg；粗產物)。

【0134】 **8-甲基-7-{2-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯**：在25℃下，向N-(3-甲基-4-硝基苯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(700.00 mg；2.45 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(600.00 mg；1.64 mmol)於1,4-二噁烷(15.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加Cs_2CO_3 (1.90 g；5.54 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (130.00 mg；0.15 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌12小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE:EA=1:1溶離，得到呈黃色固體狀之8-甲基-7-{2-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(700.00 mg；80.0 %)。

【0135】 **7-{2-[(4-胺基-3-甲基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯**：在25℃下，向8-甲基-7-{2-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(680.00 mg；1.27 mmol)及Fe (225.00 mg；3.83 mmol)於EtOH (9.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加NH_4Cl (276.00 mg；5.11 mmol)於H_2O (6.00 mL)。將所得混合物在80℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用EA溶離，得到呈黃色固體狀之7-{2-[(4-胺基-3-甲基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(600.00 mg,93.5 %)。

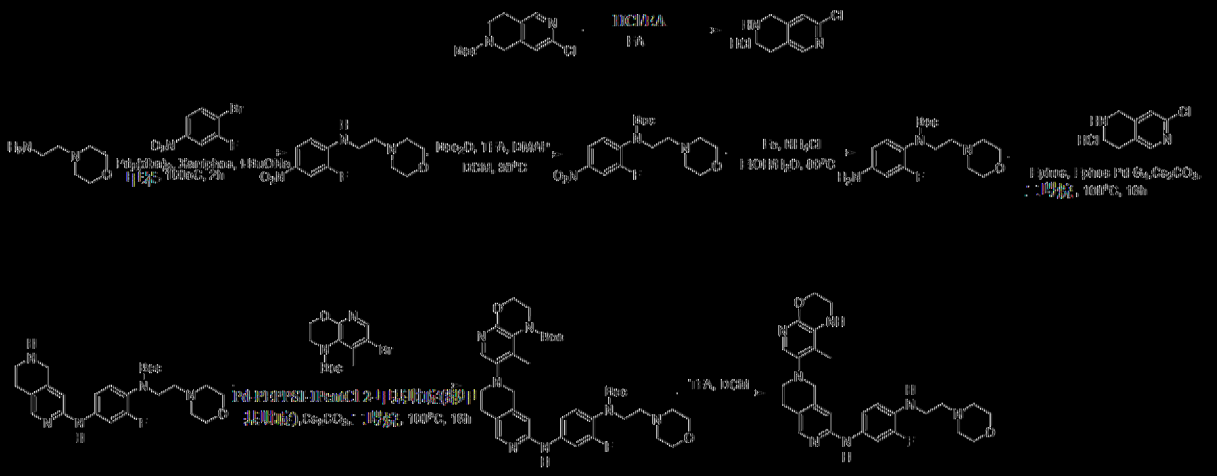
【0136】 **7-[2-({4-[2-(氮雜環丁烷-1-基)乙醯胺基]-3-甲基苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：**在室溫下，向7-{2-[(4-胺基-3-甲基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(180.00 mg；0.29 mmol)及2-(氮雜環丁烷-1-基)乙酸鹽酸鹽(82.21 mg；0.58 mmol)於DMF (5.00 mL)中之攪拌混合物中添加HATU (349.35 mg；0.87 mmol)及DIEA (79.14 mg；0.58 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。所得混合物藉由冰/水淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。減壓濃縮所得混合物，且藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 /MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-[2-({4-[2-(氮雜環丁烷-1-基)乙醯胺基]-3-甲基苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(130.00 mg；67.8 %)。

【0137】 **2-(氮雜環丁烷-1-基)-N-{2-甲基-4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙醯胺：**在-78℃下，向7-[2-({4-[2-(氮雜環丁烷-1-基)乙醯胺基]-3-甲基苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(190.00 mg；0.28 mmol)於DCM (5.00 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加含BBr_3之DCM (1.00 mL；1.00 mmol)。所得混合物在-20℃下藉由$NaHCO_3$(水溶液)淬滅。用DCM萃取混合物，且在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化(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；流動速率：60 mL/min；梯度：5% B至27% B於8 min，27% B；波長：254/220 nm；RT1 (min.): 6.7)，得到呈白色固體狀之2-(氮雜環丁烷-1-基)-N-{2-甲基-4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙醯胺(17.10 mg；11.9 %)。

[0138] HPLC：97.34%純度，RT: 2.29 min。MS：m/z：: 501.30 [M+H]+。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 9.40 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.34 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.17 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.30 (s, 6H), 3.13 (d, J = 14.3 Hz, 4H), 2.77 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.11 - 1.95 (m, 1H), 2.02 (s, 4H)。

[0139] 實例4：合成化合物4 2-氟-N4-(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)-N1-[2-(味啉-4-基)乙基]苯-1,4-二胺



[0140] 2-氟-N-[2-(味啉-4-基)乙基]-4-硝基苯胺：在室溫在N_2氣圍下，向1-溴-2-氟-4-硝基苯(6.40 g；29.09 mmol；1.00 eq.)及2-(味啉-4-基)乙-1-胺(3.80 g；29.19 mmol)於甲苯(100.00 mL)中之攪拌溶液中逐

份添加$Pd_2(dba)_3$ (2.70 g；2.65 mmol)、Xantphos (3.40 g；5.82 mmol)及t-BuONa (8.40 g；78.67 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌2小時。所得混合物用水(500 mL)稀釋，用EtOAc (3×500 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(500 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用80% EtOAc/PE溶離，得到呈黃色固體狀之2-氟-N-[2-(味啉-4-基)乙基]-4-硝基苯胺(6.40 g；78.3 %)。

【0141】 N-(2-氟-4-硝基苯基)-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯：在室溫在N_2氛圍下，向2-氟-N-[2-(味啉-4-基)乙基]-4-硝基苯胺(6.20 g；22.23 mmol)及二碳酸二-三級丁酯(15.00 g；65.29 mmol)於二氯甲烷(100.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加三乙胺(9.62 mL；65.72 mmol)及N,N-二甲基吡啶-4-胺(563.00 mg；4.38 mmol)。將所得混合物在30℃在N_2氛圍下攪拌4小時。所得混合物用水(100 mL)稀釋，用EtOAc (3×100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用30% EtOAc/PE溶離，得到呈黃色固體狀之N-(2-氟-4-硝基苯基)-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(7.20 g；87.7 %)。

【0142】 N-(4-胺基-2-氟苯基)-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯：在室溫在N_2氛圍下，向N-(2-氟-4-硝基苯基)-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(7.00 g；18.95 mmol)於EtOH (3.00 mL)及水(2.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加NH_4Cl (4.00 g；74.03 mmol)及Fe (5.30 g；89.91 mmol)。濾出固體。濾液用水(500 mL)稀釋，用EtOAc (3×200 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物，得到呈黃色固體狀之N-(4-胺基-2-氟苯基)-N-[2-(味啉-

4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(6.50 g；粗產物)。

【0143】 **7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶鹽酸鹽：**在室溫下，向7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯(800.00 mg；2.83 mmol)於4N HCl/EA (16.00 mL；64.00 mmol)中之攪拌溶液中。將所得混合物在室溫下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物，得到呈白色固體狀之7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶鹽酸鹽(560.00 mg；粗產物)。

【0144】 **N-{2-氟-4-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]苯基}-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯：**在室溫下在N_2氛圍下，向N-(4-胺基-2-氟苯基)-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(913.00 mg；2.69 mmol)及7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶鹽酸鹽(460.00 mg；2.24 mmol)於1,4-二噁烷(20.00 mL)中之攪拌溶液中添加Ephos Pd G_4 (210.00 mg；0.22 mmol)、Ephos (126.00 mg；0.22 mmol)及Cs_2CO_3 (1477.00 mg；4.49 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌16小時。在室溫下將反應用水淬滅。所得混合物用EtOAc (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(1×50 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM/MeOH (4:1)溶離，得到呈黃色固體狀之N-{2-氟-4-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]苯基}-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(650.00 mg；60.1 %)。

【0145】 **7-{7-[(4-{[(三級丁氧基)羰基][2-(味啉-4-基)乙基]胺基}-3-氟苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：**將N-{2-氟-4-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]苯基}-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(250.00 mg；0.52 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級

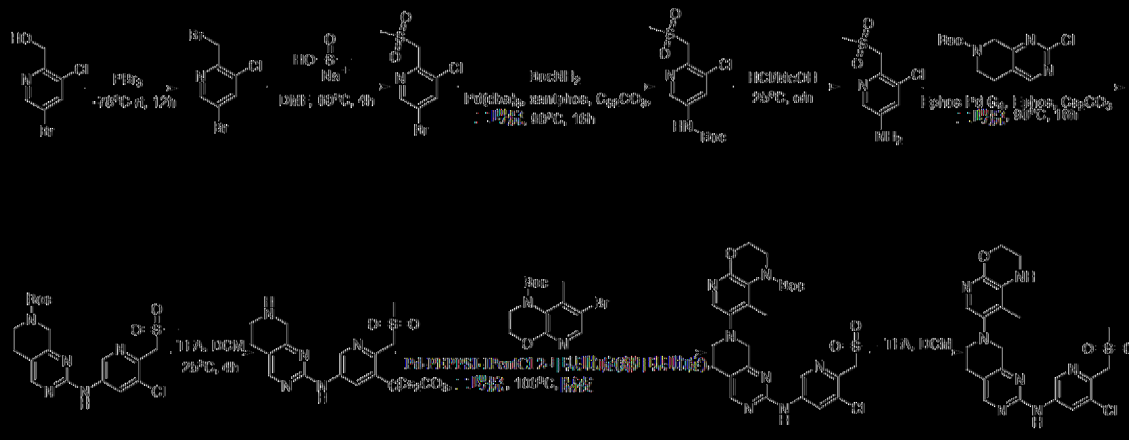
丁酯(285.00 mg；0.78 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (46.00 mg；0.05 mmol)及Cs_2CO_3 (356.00 mg；1.04 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之溶液在100℃在氮氣氛圍下攪拌4小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用(DCM: MeOH=6:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-{7-[(4-{[(三級丁氧基)羰基][2-(味啉-4-基)乙基]胺基}-3-氟苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(100.00 mg；0.13 mmol；25.7 %)。

【0146】 **2-氟-N4-(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)-N1-[2-(味啉-4-基)乙基]苯-1,4-二胺**：在室溫下，向7-{7-[(4-{[(三級丁氧基)羰基][2-(味啉-4-基)乙基]胺基}-3-氟苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(90.00 mg；0.12 mmol)於DCM (3.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (1.00 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。減壓濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：26% B至56% B於9 min，56% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7)。此產生呈黃色固體狀之2-氟-N4-(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)-N1-[2-(味啉-4-基)乙基]苯-1,4-二胺(30.40 mg；48.5 %)。

【0147】 HPLC：99.51 %純度，RT=3.26 min。MS：m/z = 520.20 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz，甲醇-d4) δ 7.86 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 13.5, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (m, J = 8.6, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 6.75

(dd, J = 9.7, 8.6 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.33 – 4.25 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.76 – 3.67 (m, 4H), 3.45 – 3.36 (m, 2H), 3.26 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.53 (dd, J = 5.5, 3.6 Hz, 4H), 2.12 (s, 3H)。

[0148] 實例5：合成化合物5 5-氯-6-(甲磺醯基甲基)-N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-3-胺



[0149] 5-溴-2-(溴甲基)-3-氯吡啶：在-78℃下，向(5-溴-3-氯吡啶-2-基)甲醇(1.00 g；3.96 mmol)於DCM (30 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加PBr_3 (0.51 mL；5.15 mmol)。隨後將混合物溫熱至室溫且在室溫下攪拌12小時。所得混合物藉由冰/水淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。減壓濃縮所得混合物，且藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈黃色油狀物之5-溴-2-(溴甲基)-3-氯吡啶(446.00 mg；38.1 %)。

[0150] 5-溴-3-氯-2-(甲磺醯基甲基)吡啶：向5-溴-2-(溴甲基)-3-氯吡啶(400.00 mg；1.36 mmol)於DMF (15.00 mL)中之攪拌溶液中添加甲烷亞磺酸鈉(281.26 mg；2.73 mmol)。將所得混合物在60℃在氮氣氛圍下攪拌4小時。所得混合物藉由冰/水淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機

層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。此產生呈黃色固體狀之5-溴-3-氯-2-(甲磺醯基甲基)吡啶(380.00 mg；94.9 %)。

【0151】 N-[5-氯-6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯：在室溫下，向5-溴-3-氯-2-(甲磺醯基甲基)吡啶(370.00 mg；1.14 mmol)及胺基甲酸三級丁酯(210.75 mg；1.71 mmol；1.50 eq.)於1,4-二噁烷(15.00 mL)中之攪拌混合物中添加$Pd_2(dba)_3$ (109.83 mg；0.11 mmol)、Xantphos (133.19 mg；0.23 mmol)及Cs_2CO_3 (781.56 mg；2.28 mmol)。在90℃在氬氣氛圍下攪拌16小時後，減壓濃縮混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM/MeOH (19:1)溶離，得到呈黃色固體狀之N-[5-氯-6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(420.00 mg；90.3 %)。

【0152】 5-氯-6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-胺：在25℃下將N-[5-氯-6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(410.00 mg；1.28 mmol)於HCl/MeOH (20.00 mL；4 M)中之混合物。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌12小時。所得混合物藉由冰/水淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。此產生呈褐色固體狀之5-氯-6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-胺(360.00 mg；粗產物)。

【0153】 2-{[5-氯-6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：向5-氯-6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-胺(300.00 mg；1.35 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(364.00 mg；1.35 mmol)於1,4-二噁烷(20.00 mL)中之溶液中添加Ephos (152.00 mg；0.27 mmol)、Cs_2CO_3 (925.00

mg；2.70 mmol)及EPhos Pd G_4 (131.00 mg；0.14 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM/MeOH (24:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-{[5-氯-6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(180.00 mg；25.5 %)。

【0154】 **5-氯-6-(甲磺醯基甲基)-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-3-胺**：在室溫下，向2-{[5-氯-6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(170.00 mg；0.33 mmol)於DCM (10.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (2.00 mL)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌4小時。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]。所得混合物用DCM萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之5-氯-6-(甲磺醯基甲基)-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-3-胺(100.00 mg；81.5 %)。

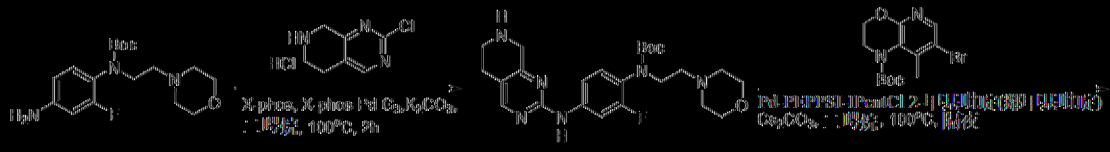
【0155】 **7-(2-{[5-氯-6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯**：向5-氯-6-(甲磺醯基甲基)-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-3-胺(100.00 mg；0.26 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(86.00 mg；0.26 mmol)於1,4-二噁烷(2.00 mL)中之溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (23.00 mg；0.03 mmol)及Cs_2CO_3 (169.00 mg；0.51 mmol)。在100℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物隔夜。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用

DCM/MeOH (6:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-(2-{[5-氯-6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(45.00 mg；21.8 %)。

【0156】 **5-氯-6-(甲磺醯基甲基)-N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-3-胺**：在室溫下，向7-(2-{[5-氯-6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(40.00 mg；0.05 mmol)於DCM (5.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (1.00 mL)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌4小時。將混合物用飽和$NaHCO_3$(水溶液)鹼化至pH=7。所得混合物用DCM萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：18% B至48% B於9 min，48% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7)，得到呈白色固體狀之5-氯-6-(甲磺醯基甲基)-N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-3-胺(4.60 mg；18.1 %)。

【0157】 HPLC：97.69 %純度，RT=2.63 min。MS：m/z = 502.00 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.15 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.30-4.11 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.13 (d, J=5.5 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.85 (d, J=5.8 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H)。

[0158] 實例6：合成化合物6 2-氟-N4-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁𠯿-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-N1-[2-(吡咯-4-基)乙基]苯-1,4-二胺





[0159] N-[2-氟-4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]-N-[2-(吡咯-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯：在室溫在N_2氛圍下，向N-(4-胺基-2-氟苯基)-N-[2-(吡咯-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(400.00 mg；1.18 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(267.00 mg；1.53 mmol)於1,4-二㗁烷(5.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加EPhos Pd G_4 (76.00 mg；0.08 mmol)、Ephos (63.00 mg；0.11 mmol)及Cs_2CO_3 (1.20 g；3.50 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌2小時。將所得混合物用水(50 mL)稀釋，用EtOAc (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用15% MeOH/DCM溶離，得到呈灰白色固體狀之N-[2-氟-4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]-N-[2-(吡咯-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(340.00 mg；53.6 %)。

[0160] 7-{2-[(4-{[(三級丁氧基)羰基][2-(吡咯-4-基)乙基]胺基}-3-氟苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-

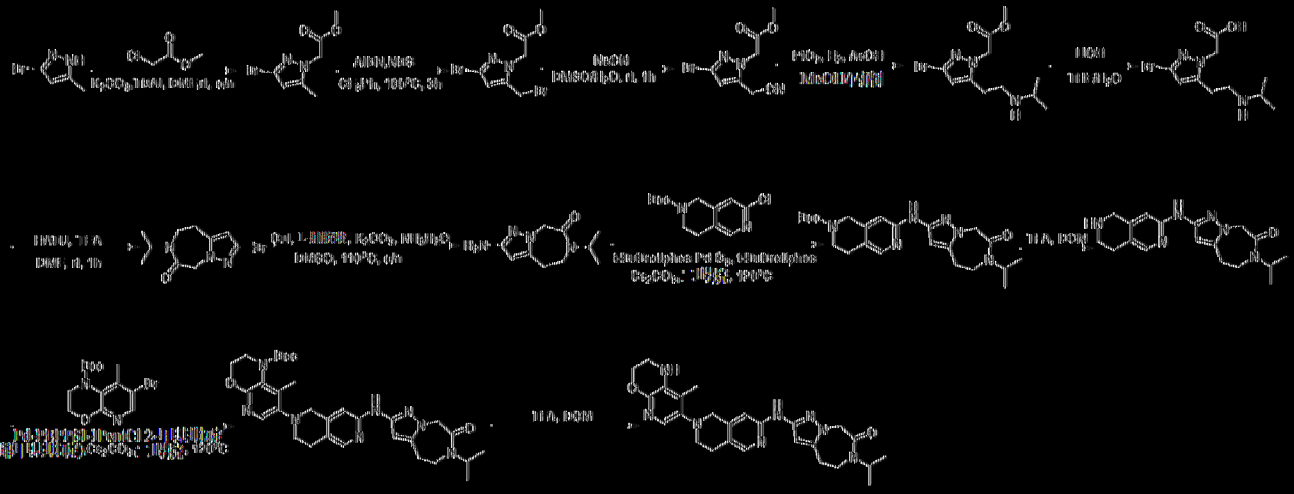
1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：在室溫在N_2氛圍下，向N-[2-氟-4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(320.00 mg；0.59 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(267.00 mg；0.81 mmol)於1,4-二噁烷(5.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (57.00 mg；0.06 mmol)及Cs_2CO_3 (664.00 mg；1.94 mmol；3.25 eq.)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌隔夜。將所得混合物用水(50 mL)稀釋，用EtOAc (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用100% EtOAc溶離，得到呈黃色固體狀之7-{2-[(4-{[(三級丁氧基)羰基] [2-(味啉-4-基)乙基]胺基}-3-氟苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(280.00 mg；60.4 %)。

【0161】 2-氟-N4-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吲-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-N1-[2-(味啉-4-基)乙基]苯-1,4-二胺：在0℃在N_2氛圍下，向7-{2-[(4-{[(三級丁氧基)羰基] [2-(味啉-4-基)乙基]胺基}-3-氟苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(260.00 mg；0.33 mmol)於DCM (3.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (1.00 mL)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯

度：26% B至56% B於9 min，56% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7)，得到呈黃色固態狀之2-氟-N4-(7-{8-甲基-10H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-N1-[2-(吡咯-4-基)乙基]苯-1,4-二胺(37.60 mg；19.5 %)。

[0162] HPLC：90.02 %純度，RT: 2.17 min。MS：m/z：521.15 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.28 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 14.5, 2.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.74-6.62 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.58 (t, J=4.6 Hz, 4H), 3.30 (s, 2H), 3.14 (dd, J = 12.6, 6.3 Hz, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.40 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.03 (s, 3H)。

[0163] 實例7：合成化合物7 2-[(6-{8-甲基-10H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮



[0164] 2-(3-溴-5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯：在室溫下在N_2氛圍下，向3-溴-5-甲基-1H-吡唑(20.00 g；118.01 mmol)、碘化四正丁基銨(TBAI) (2.40 g；6.17 mmol)及K_2CO_3 (31.10 g；213.78 mmol)於DMF (200.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加2-氯乙酸甲酯(20.30 g；177.70

mmol)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌隔夜。所得混合物用水(1.5L)稀釋，用EtOAc (500 mLx 3)萃取。將合併之有機層用鹽水(1 L)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用30% EA/PE溶離，得到2-(3-溴-5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯(29.00 g；98.5 %)。

【0165】 **2-[3-溴-5-(溴甲基)-1H-吡唑-1-基]乙酸甲酯：**在室溫在N_2氛圍下，向2-(3-溴-5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯(25.00 g；107.27 mmol)及NBS (20.10 g；107.27 mmol)於$PhCF_3$ (500.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加2-[(1Z)-2-(1-氰基-1-甲基乙基)二氮烯-1-基]-2-甲基丙腈(18.54 g；107.27 mmol)。將所得混合物在105℃在N_2氛圍下攪拌3小時。反應混合物用水(1 L)稀釋且用DCM (3×400 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(500 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用EtOAc:PE=8:1溶離，得到2-[3-溴-5-(溴甲基)-1H-吡唑-1-基]乙酸甲酯(22.00 g；46.85 %)。

【0166】 **2-[3-溴-5-(氰基甲基)-1H-吡唑-1-基]乙酸甲酯：**在室溫在N_2氛圍下，向2-[3-溴-5-(溴甲基)-1H-吡唑-1-基]乙酸甲酯(22.00 g；50.25 mmol)於DMSO (200.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加氰化鈉(3.77 g；75.38 mmol)及水(4.00 mL；219.76 mmol)。將所得混合物在25℃在N_2氛圍下攪拌1小時。所得混合物用$FeSO_4$ (水溶液)淬滅，用EtOAc (3×100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用PE:EA=7:1溶離且濃縮，得到呈黃色固體狀之2-[3-溴-5-(氰基甲基)-1H-吡唑-1-基]乙酸甲酯(8.50 g；57.01 %)。

【0167】 **2-(3-溴-5-{2-[(丙-2-基)胺基]乙基}-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯**：在氮氣下在室溫下，向2-[3-溴-5-(氰基甲基)-1H-吡唑-1-基]乙酸甲酯(20.00 g；58.08 mmol)於MeOH (50.00 mL)及丙酮(12.50 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加二氧化鉑(6.00 g；25.10 mmol)及AcOH (60.00 mg；0.99 mmol)。將所得混合物在室溫下在氫氣(11.71 g；5807.68 mmol)氛圍下攪拌1.5小時。過濾所得混合物且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用DCM: MeOH=20:1溶離，得到呈黃色固體狀之2-(3-溴-5-{2-[(丙-2-基)胺基]乙基}-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯(13.00 g；64.99 %)。

【0168】 **2-(3-溴-5-{2-[(丙-2-基)胺基]乙基}-1H-吡唑-1-基)乙酸**：在室溫下，向2-(3-溴-5-{2-[(丙-2-基)胺基]乙基}-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯(7.00 g；58.07 mmol)於THF (100.00 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加LiOH (5.13 g；116.14 mmol)於水(200.00 mL)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1小時。所得混合物用HCl (6N)調節PH＝5-6，且減壓濃縮，得到呈白色固體狀之2-(3-溴-5-{2-[(丙-2-基)胺基]乙基}-1H-吡唑-1-基)乙酸(30.00 g；粗產物)，其無需進一步純化即用於下一步。

【0169】 **2-溴-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呼-7-酮**：在室溫在N_2氛圍下，向2-(3-溴-5-{2-[(丙-2-基)胺基]乙基}-1H-吡唑-1-基)乙酸(25.00 g；74.24 mmol)及HATU (29.71 g；74.24 mmol)於DMF (250.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TEA (16.29 mL；111.35 mmol)。將所得混合物在℃在N_2氛圍下攪拌1小時。所得混合物用水(1L)稀釋，用EtOAc (3×300 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(500 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物用PE:EtOAc=2:1 (30 mL)漿化且過濾固體，得到呈白色固體狀之2-溴-6-(丙

-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(11.70 g；54.55 %)。

【0170】 **2-胺基-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-7-酮**：向2-溴-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-7-酮(1.00 g；3.46 mmol)及NH_3-H_2O(2.00 mL；759.13 mmol)於DMSO (10.00 mL)中之攪拌溶液中添加CuI (139.00 mg；0.69 mmol)、L-脯胺酸(168.00 mg；1.39 mmol)及K_2CO_3 (1008.00 mg；6.93 mmol)。使用密封管。將所得混合物在110℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水，10%至50%梯度於10 min；偵測器，UV 254 nm。此產生呈黃色固體狀之2-胺基-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-7-酮(380.00 mg；52.7 %)。

【0171】 **7-{[7-側氧基-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯**：在室溫下在N_2氛圍下，向2-胺基-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(330.00 mg；1.51 mmol)於1,4-二噁烷(6.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯(468.42 mg；1.66 mmol)、EPhos Pd G_4 (145.55 mg；0.15 mmol)、Ephos (84.74 mg；0.15 mmol)及Cs_2CO_3 (1548.84 mg；4.52 mmol)。將所得混合物在120℃在N_2氛圍下攪拌3小時。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用91% EtOAc/PE溶離，得到呈白色固體狀之7-{[7-側氧基-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯(200.00 mg；29.9 %)。

【0172】 **6-(丙-2-基)-2-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮**：在0℃在N_2氛圍下，向7-{[7-側氧基-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-2-基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯(190.00 mg；1.00 eq.)於DCM (2.40 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (0.80 mL)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌1小時。所得混合物用$NaHCO_3$ (50 mL)將pH調節至10，用DCM (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物，得到呈褐色固體狀之6-(丙-2-基)-2-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(140.00 mg；粗產物)。

【0173】 **8-甲基-7-(7-{[7-側氧基-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基)-1H,2H,3H -吡啶并[2,3-b][1,4]喔啉-1-甲酸三級丁酯**：在室溫下在N_2氛圍下，向6-(丙-2-基)-2-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(110.00 mg；0.32 mmol)於1,4-二噁烷(3.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]喔啉-1-甲酸三級丁酯(221.70 mg；0.64 mmol)、Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (28.29 mg；0.03 mmol)及Cs_2CO_3 (329.14 mg；0.96 mmol)。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用75% EtOAc/PE溶離，得到粗產物。粗產物藉由C18急驟管柱純化且用55% ACN/水溶離，得到呈褐色油狀物之8-甲基-7-(7-{[7-側氧基-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-2-基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]喔啉-1-甲酸三

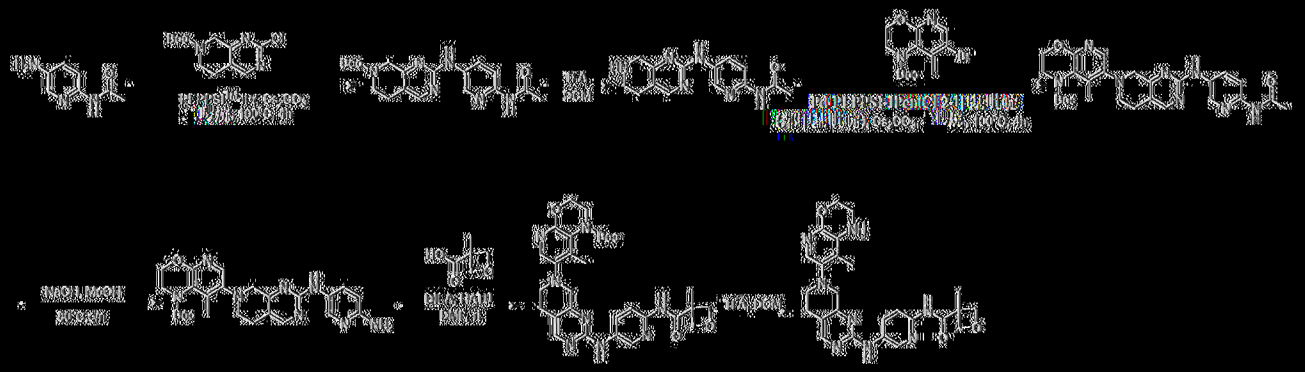
級丁酯(120.00 mg；57.4 %)。

【0174】 **2-[(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-7-酮**：在0℃在N_2氛圍下，向8-甲基-7-(7-{[7-側氧基-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(115.00 mg；0.195 mmol)於DCM (1.50 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (0.50 mL)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌1小時。殘餘物借由製備型HPLC純化(管柱：X Bridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：25% B至55% B於9 min，55% B；波長：254 nm；RT1 (min.): 7)，得到呈白色固體狀之2-[(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-7-酮(24.30 mg；24.70 %)。

【0175】 HPLC：96.17 %純度，RT= 2.445 min。MS：m/z =489.30 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.99 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.58 (m, J = 6.8 Hz, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.76 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.96 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

【0176】 **實例8：合成化合物8 3-甲基-N-{5-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]**

嘧啶-2-基)胺基]吡啶-2-基}氧雜環丁烷-3-甲醯胺



[0177] 在室溫在N_2氛圍下，向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1037.00 mg；3.77 mmol)及N-(5-胺基吡啶-2-基)乙醯胺(500.00 mg；3.14 mmol)於1,4-二㗁烷(50.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加PEPPSI™-IPr (269.00 mg；0.31 mmol)及Cs_2CO_3 (2150.00 mg；6.27 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌4小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化(用(MeOH: DCM = 1:9)溶離，得到呈黃色固體狀之2-[(6-乙醯胺基吡啶-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(740.00 mg；61.3 %)。

[0178] N-[5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)吡啶-2-基]乙醯胺：將2-[(6-乙醯胺基吡啶-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(720.00 mg；1.87 mmol)及TFA (3.00 mL)於DCM (9.00 mL)中之溶液在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1小時。混合物用NaOH (水溶液)將pH調節至12.用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。此產生呈黃色固體狀之N-[5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)吡啶-2-基]乙醯胺(280.00 mg；52.6 %)。

[0179] 7-{2-[(6-乙醯胺基吡啶-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并

[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯：將N-[5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)吡啶-2-基]乙醯胺(260.00 mg；0.91 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(402.00 mg；1.10 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (81.00 mg；0.09 mmol)及Cs_2CO_3 (627.00 mg；1.83 mmol)於1,4-二噁烷(13.00 mL)中之溶液在100℃在氮氣氛圍下攪拌4小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用(DCM: MeOH =8:2)溶離，得到呈黃色固體狀之7-{2-[(6-乙醯胺基吡啶-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(460.00 mg；94.4 %)。

【0180】 7-{2-[(6-胺基吡啶-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯：將7-{2-[(6-乙醯胺基吡啶-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(420.00 mg；0.79 mmol)及NaOH (330.00 mg；7.84 mmol)於MeOH (8.00 mL)中之溶液在80℃在氮氣氛圍下攪拌10小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，H_2O/MeCN/水，10%至50%梯度於10 min；偵測器，UV 254 nm。此產生呈灰白色固體狀之7-{2-[(6-胺基吡啶-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(280.00 mg；72.4 %)。

【0181】 8-甲基-7-(2-{[6-(3-甲基氧雜環丁烷-3-醯胺基)吡啶-3-基]

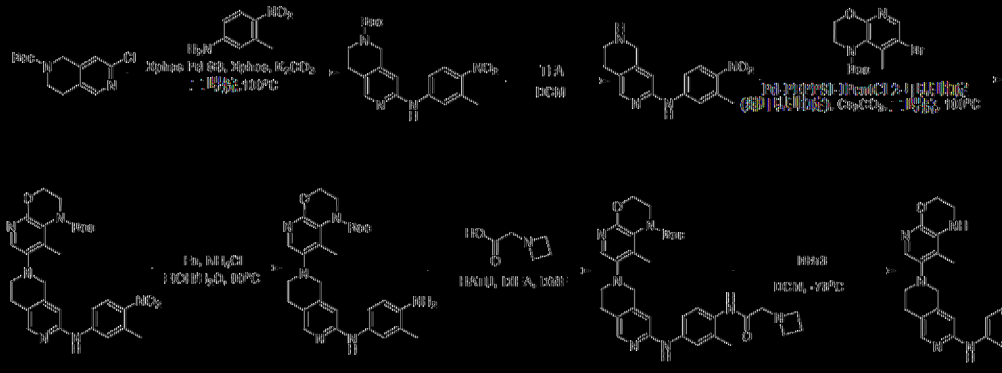
胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：在室溫下在N_2氛圍下，向7-{2-[(6-胺基吡啶-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(260.00 mg；0.53 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(DIEA) (0.29 mL；1.56 mmol)、3-甲基氧雜環丁烷-3-甲酸(33.00 mg；0.27 mmol)於DMF (7.00 mL)中之攪拌溶液中添加氮雜苯并三唑四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(HATU) (355.00 mg；0.89 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。在室溫下將反應用水淬滅。所得混合物用EtOAc (3×100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(1×50 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM/MeOH (3:1)溶離，得到呈黃色固體狀之8-甲基-7-(2-{[6-(3-甲基氧雜環丁烷-3-醯胺基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(200.00 mg；61.5 %)。

【0182】 3-甲基-N-{5-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]吡啶-2-基}氧雜環丁烷-3-甲醯胺：在室溫下，向8-甲基-7-(2-{[6-(3-甲基氧雜環丁烷-3-醯胺基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(180.00 mg；0.29 mmol)於DCM (9.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (3.00 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌3小時。所得混合物藉由製備型HPLC在以下條件下純化(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；流動速率：60 mL/min；梯度：3% B

至25% B於8 min, 25% B；波長：254/220 nm；RT1 (min.): 7.4)。此產生呈黃色固體狀之3-甲基-N-{5-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]吡啶-2-基}氧雜環丁烷-3-甲醯胺(13.40 mg；9.2 %)。

[0183] HPLC：98.38 %純度，RT：2.47 min。MS：m/z: 489.10 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.84 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.92 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.36 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 3H), 4.01 (s, 2H), 3.46 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.00 (s, 3H)。

[0184] 實例9：合成化合物9 2-(氧雜環丁烷-1-基)-N-{2-甲基-4-[(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]苯基}乙醯胺



[0185] 7-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯：在室溫下，向7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯(800.00 mg；2.92 mmol)及3-甲基-4-硝基苯胺(543.69 mg；3.50 mmol)於1,4-二噁烷(8.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加X-PHOS (292.88 mg；0.58 mmol)、Xphos Pd G_3 (260.01 mg；0.29 mmol)及K_2CO_3 (847.27 mg；5.84 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓

濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EA (1:1)溶離，得到呈黃色油狀物之7-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯(580.00 mg；51.11 %)。

【0186】 **N-(3-甲基-4-硝基苯基)-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺：**在室溫下，向7-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯(580.00 mg；1.49 mmol)於DCM (15.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (3.00 mL)。在室溫下攪拌1小時後，將混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH = 7。所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層用NaCl (水溶液)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之N-(3-甲基-4-硝基苯基)-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺(400.00 mg；粗產物)。

【0187】 **8-甲基-7-{7-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：**在室溫下，向N-(3-甲基-4-硝基苯基)-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺(180.00 mg；0.62 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(213.26 mg；0.62 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (54.48 mg；0.06 mmol)及Cs_2CO_3 (422.54 mg；1.23 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EA (1:100)溶離，得到呈黃色固體狀之8-甲基-7-{7-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(130.00 mg；31.25 %)。

【0188】 **7-{7-[(4-胺基-3-甲基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-**

基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：在室溫下，向8-甲基-7-{7-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(130.00 mg；0.19 mmol)及Fe (56.74 mg；0.96 mmol)於EtOH (6.00 mL)及H_2O (4.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加NH_4Cl (43.36 mg；0.77 mmol)。在80℃下攪拌2小時後，所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層用NaCl (水溶液)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黑色油狀物之7-{7-[(4-胺基-3-甲基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(90.00 mg；粗產物)。

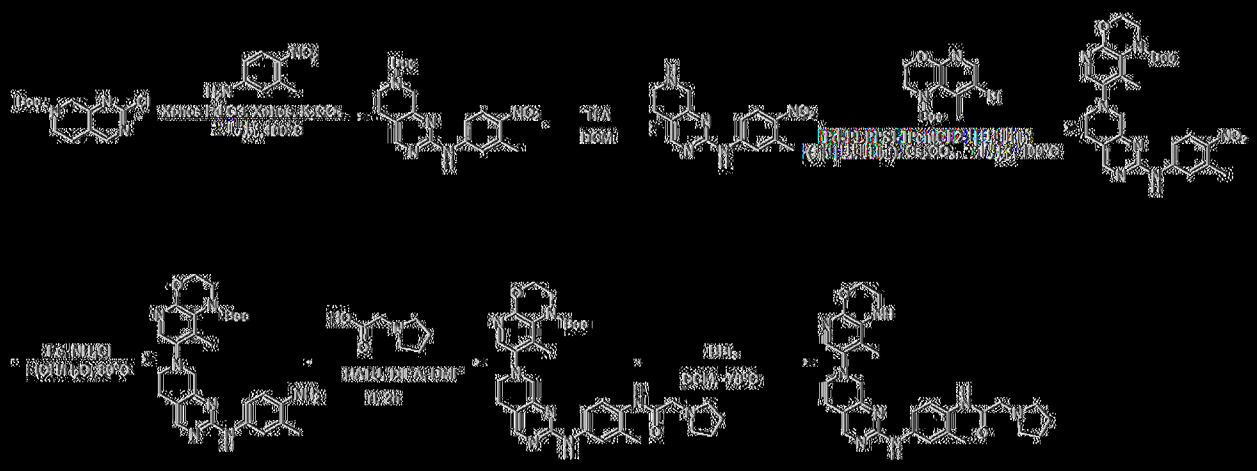
【0189】 **7-[7-({4-[2-(氮雜環丁烷-1-基)乙醯胺基]-3-甲基苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：**在室溫下，向7-{7-[(4-胺基-3-甲基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(90.00 mg；0.16 mmol)及2-(氮雜環丁烷-1-基)乙酸鹽酸鹽(49.51 mg；0.31 mmol)於DMF (10.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加HATU (125.50 mg；0.31 mmol)及DIEA (63.97 mg；0.47 mmol)。將所得混合物在40℃在氮氣氛圍下攪拌6小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2/MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-[7-({4-[2-(氮雜環丁烷-1-基)乙醯胺基]-3-甲基苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(80.00 mg；81.80 %)。

【0190】 **2-(氮雜環丁烷-1-基)-N-{2-甲基-4-[(6-{8-甲基-**

1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]苯基}乙醯胺：在-78℃下，向7-[7-({4-[2-(氮雜環丁烷-1-基)乙醯胺基]-3-甲基苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(80.00 mg；0.13 mmol)於DCM (4.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加含BBr_3之DCM (0.40 mL；0.40 mmol)。將所得混合物在-78℃在氮氣氛圍下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：20% B至50% B於9 min，50% B；波長：254 nm；RT1 (min.): 7，得到呈黃色固體狀之2-(氮雜環丁烷-1-基)-N-{2-甲基-4-[(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]苯基}乙醯胺(11.40 mg；17.70 %)。

【0191】HPLC:99.4% 純度，RT = 2.91 min, MS：*m/z*=500.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 9.03 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.34 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 3.17 (s, 2H), 3.08 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.13-1.98 (m, 5H)。

【0192】**實例10：合成化合物10 N-{2-甲基-4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}-2-(吡咯啶-1-基)乙醯胺**



[0193] 2-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[三級丁]酯：在室溫下，向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[三級丁]酯(800.00 mg；2.89 mmol)及3-甲基-4-硝基苯胺(590.00 mg；3.76 mmol)於1,4-二噁烷(15.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加[X-PHOS (290.00 mg；0.58 mmol)、K_2CO_3 (1261.00 mg；8.67 mmol)及XPhos Pd G_3 (257.00 mg；0.29 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE:EA 70:30溶離，得到呈黃色固體狀之2-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[三級丁]酯(1.00 g；89.8%)。

[0194] N-(3-甲基-4-硝基苯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在25℃下，向2-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[三級丁]酯(980.00 mg；2.54 mmol)於DCM (20.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加TFA (4.00 mL)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。反應在25℃下用$NaHCO_3$(水溶液)稀釋。所得混合物用EA (3×80 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之N-(3-甲基-4-硝基苯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(700.00 mg；粗產物)。

【0195】 **8-甲基-7-{2-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯**：在25℃下，向N-(3-甲基-4-硝基苯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(700.00 mg；2.45 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(600.00 mg；1.64 mmol)於1,4-二噁烷(15.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加Cs_2CO_3 (1.90 g；5.54 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (130.00 mg；0.15 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌12小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE:EA=1:1溶離，得到呈黃色固體狀之8-甲基-7-{2-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(700.00 mg；80.0 %)。

【0196】 **7-{2-[(4-胺基-3-甲基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯**：在25℃下，向8-甲基-7-{2-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(680.00 mg；1.27 mmol)及Fe (225.00 mg；3.83 mmol)於EtOH (9.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加NH_4Cl (276.00 mg；5.11 mmol)及H_2O (6.00 mL)。將所得混合物在80℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用EA溶離，得到呈黃色油狀物之7-{2-[(4-胺基-3-甲基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(600.00 mg；93.5 %)。

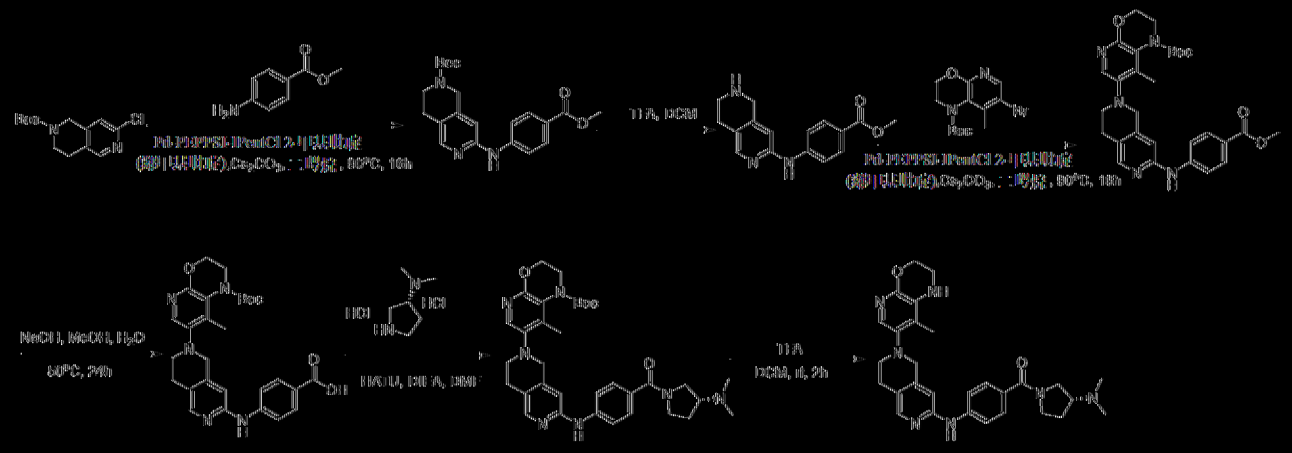
【0197】 **8-甲基-7-[2-({3-甲基-4-[2-(吡咯啶-1-基)乙醯胺基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯**：在室溫下，向7-{2-[(4-胺基-3-甲基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(200.00 mg；0.32 mmol)於DMF (8.00 mL)中之攪拌混合物中添加HATU (388.16 mg；0.97 mmol)及DIEA (87.93 mg；0.65 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。所得混合物藉由冰/水淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。減壓濃縮所得混合物，且藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色油狀物之8-甲基-7-[2-({3-甲基-4-[2-(吡咯啶-1-基)乙醯胺基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(100.00 mg；43.1 %)。

【0198】 **N-{2-甲基-4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}-2-(吡咯啶-1-基)乙醯胺**：在-78℃下，向8-甲基-7-[2-({3-甲基-4-[2-(吡咯啶-1-基)乙醯胺基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(80.00 mg；0.11 mmol)於DCM (4.00 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加含BBr_3之DCM (0.10 mL；0.10 mmol)。將混合物在-78℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC純化(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；流動速率：60 mL/min；梯度：5% B至27% B於8 min, 27% B；波長：254/220 nm；

RT1 (min.): 6.7)，得到呈黃色固體狀之N-{2-甲基-4-[(7-{8-甲基-10,20,30-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吡-7-基}-50,60,70,80-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}-2-(吡咯啶-1-基)乙醯胺(12.20 mg；19.7 %)。

[0199] HPLC:95.2%純度，RT 2.39 min。MS：*m/z* 515.25[M+H]$^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 9.43 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.59 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.19 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.28 (d, J = 17.6 Hz, 4H), 3.12 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.65 (p, J = 3.6 Hz, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.77 (p, J = 3.1 Hz, 4H)。

[0200] 實例11：合成化合物11 N-{4-[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-羰基]苯基}-6-{8-甲基-10,20,30-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吡-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺



[0201] 7-{[4-(甲氧基羰基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯：在室溫在N_2氛圍下，向4-胺基苯甲酸甲酯(235.00 mg；1.55 mmol)及7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯(400.00 mg；1.41 mmol)於1,4-二噁烷(5.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加Cs_2CO_3 (970.00 mg；2.83 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (125.00 mg；0.14 mmol)。將所得混合物在90℃在N_2氛圍下攪拌1小時。將所得混

合物用水稀釋，用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用90% EtOAc/PE溶離，得到呈黃色固體狀之7-{[4-(甲氧基羰基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯(300.00 mg；53.23 %)。

【0202】 **4-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]苯甲酸甲酯：**在室溫下，向7-{[4-(甲氧基羰基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯(290.00 mg；0.73 mmol)及DCM (5.00 mL)之攪拌溶液中逐滴添加TFA (1.00 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化且用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用EA溶離，得到呈黃色油狀物之4-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]苯甲酸甲酯(90.00 mg；96.68 %)。

【0203】 **7-(7-{[4-(甲氧基羰基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：**向4-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]苯甲酸甲酯(60.00 mg；0.21 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(82.00 mg；0.23 mmol)於1,4-二噁烷(15.00 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (145.00 mg；0.42 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (9.00 mg；0.01 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM:MeOH (10:1)溶離，得到7-(7-{[4-(甲氧基羰基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(40.00 mg；25.08 %)。

【0204】 **4-[(6-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吲-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]苯甲酸：**向7-(7-{[4-(甲氧基羰基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(110.00 mg；0.20 mmol)於MeOH (2.00 mL)及水(1.00 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(26.00 mg；0.62 mmol)。將所得混合物在25℃下攪拌2小時。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]。所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層用NaCl (水溶液)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之4-[(6-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吲-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]苯甲酸(85.00 mg；73.22 %)。

【0205】 **7-[7-({4-[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-羰基]苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：**在室溫下，向4-[(6-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]苯甲酸(80.00 mg；0.14 mmol)及(3R)-N,N-二甲基吡咯啶-3-胺二鹽酸鹽(43.00 mg；0.22 mmol)於DMF (10.00 mL)中之攪拌混合物中添加HATU (112.00 mg；0.28 mmol)及DIEA (0.08 mL；0.42 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌16小時。混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層用NaCl (水溶液)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用C18溶離，得到呈黃色固體狀之7-[7-({4-[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-羰基]苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯

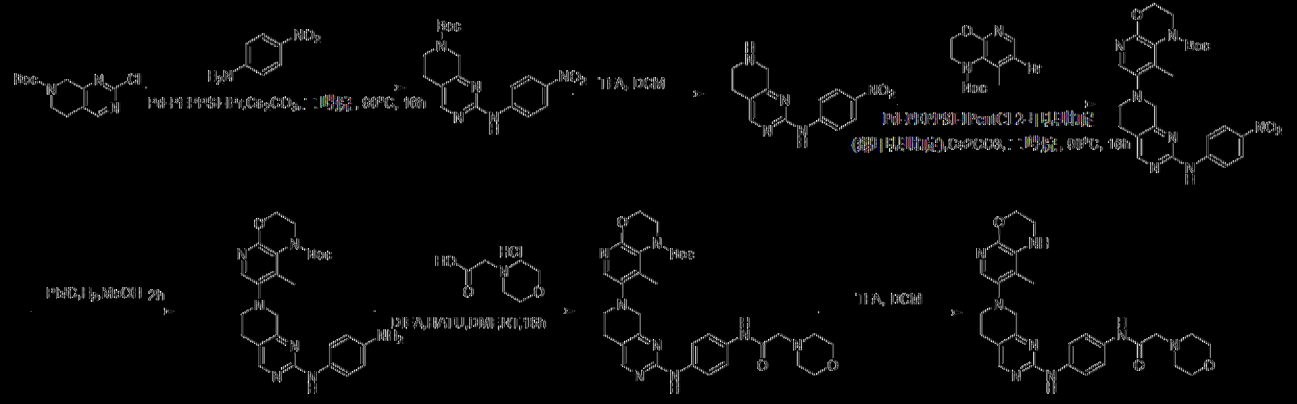
(60.00 mg；59.01 %)。

【0206】 **N-{4-[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-羰基]苯基}-6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁呯-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺**：在室溫下，向7-[7-({4-[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-羰基]苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(60.00 mg；0.08 mmol)及DCM (5.00 mL)之攪拌溶液中逐滴添加TFA (1.00 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時。混合物用濃縮飽和$NaHCO_3$ (水溶液)至pH [7]且用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：25% B至55% B於8 min，55% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7)，得到呈黃色固體狀之N-{4-[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-羰基]苯基}-6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺(13.10 mg；30.71 %)。

【0207】 HPLC：99.7%純度，RT = 4.54min。MS：m/z = 514.4 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.57 (m, 6H), 3.10 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.66 (s, 1H), 2.16 (d, J = 18.4 Hz, 7H), 2.04 (s, 3H), 1.71 (s, 1H)。

【0208】 **實例12：合成化合物12 N-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]**

苯基}-2-(吡啉-4-基)乙醯胺



[0209] 2-[(4-硝基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[三級]丁酯：向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[三級]丁酯(600.00 mg；2.22 mmol)及4-硝基苯胺(383.00 mg；2.67 mmol)於1,4-二噁烷(15.00 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (1526.00 mg；4.45 mmol)及Pd-PEPPSI-IPent Cl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (98.00 mg，0.11 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (6:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-[(4-硝基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[三級]丁酯(650.00 mg；77.57 %)。

[0210] N-(4-硝基苯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在室溫下，向2-[(4-硝基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[三級]丁酯(650.00 mg；1.73 mmol)及DCM (5.00 mL)之攪拌溶液中逐滴添加TFA (1.00 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時。將混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH 7，用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA溶離，得到呈黃色固體狀之N-(4-硝基苯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(470.00 mg；91.85 %)。

【0211】 **8-甲基-7-{2-[(4-硝基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：** 向N-(4-硝基苯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(470.00 mg；1.69 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(596.00 mg；1.69 mmol)於1,4-二噁烷(15.00 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (1162.00 mg；3.39 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (75.00 mg；0.08 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM:MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色油狀物之8-甲基-7-{2-[(4-硝基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(140.00 mg；12.71 %)。

【0212】 **7-{2-[(4-胺基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：** 在壓力箱中向8-甲基-7-{2-[(4-硝基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(130.00 mg；0.20 mmol)於MeOH (5.00 mL)中之溶液中添加鈀/活性碳(17.00 mg；0.02 mmol)。在氫氣氛圍下在室溫下將混合物使用氫氣球氫化2小時。過濾所得混合物，且濾餅用30 mL EA洗滌。減壓濃縮濾液其藉由C18純化，得到呈黃色油狀物之7-{2-[(4-胺基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(60.00 mg；53.63 %)。

【0213】 **8-甲基-7-[2-({4-[2-(味啉-4-基)乙醯胺基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁**

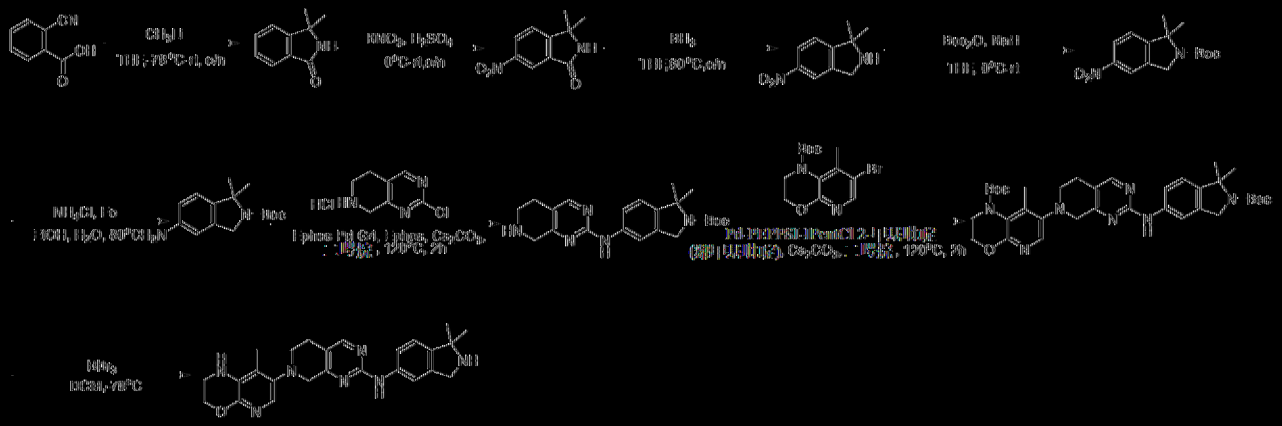
咁-1-甲酸三級丁酯：在室溫下，向7-{2-[(4-胺基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁咁-1-甲酸三級丁酯(80.00 mg；0.16 mmol)及2-(味啉-4-基)乙酸(49.00 mg；0.32 mmol)於DMF (10.00 mL)中之攪拌混合物中添加HATU (126.44 mg；0.32 mmol)及DIEA (0.09 mL；0.47 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌16小時。混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層用NaCl (水溶液)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用C18溶離，得到呈黃色油狀物之8-甲基-7-[2-({4-[2-(味啉-4-基)乙醯胺基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁咁-1-甲酸三級丁酯(80.00 mg；78.03 %)。

【0214】 **N-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁咁-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}-2-(味啉-4-基)乙醯胺：**在室溫下，向8-甲基-7-[2-({4-[2-(味啉-4-基)乙醯胺基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁咁-1-甲酸三級丁酯(75.00 mg；0.12 mmol)及DCM (5.00 mL)之攪拌溶液中逐滴添加TFA (1.00 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時。將混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH =7且用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC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+0.1%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：25% B至55% B於8 min, 55% B；波長：254 nm；RT1 (min.): 7；運

行次數：2)，得到呈黃色固體狀之N-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}-2-(味啉-4-基)乙醯胺(9.40 mg；15.12 %)。

[0215] HPLC：96.0%純度，RT = 1.97 min。MS：m/z = 517.15 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.60 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.61 (d, J = 19.3 Hz, 8H), 3.12 (d, J = 9.7 Hz, 4H), 2.79 (s, 2H), 2.04 (s, 3H)。

[0216] 實例13：合成化合物14 1,1-二甲基-N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-胺



[0217] 3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮：在-78℃在N_2氛圍下，向2-氟基苯甲酸(6.00 g；38.74 mmol)於THF (200.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加CH_3Li (250.00 mL；400.00 mmol)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌隔夜。反應用鹽水淬滅，隨後用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機物用1 N HCl、飽和碳酸氫鈉及水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘餘物藉由管柱層析純化，得到呈黃色固體狀之所需產物3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(2.80 g；44.8 %)。

【0218】 **3,3-二甲基-6-硝基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮：**在0℃下，向3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(2.80 g；17.37 mmol)於硫酸(42.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加KNO_3 (2.80 mL)。將混合物攪拌隔夜，同時逐漸將溫度升高至室溫。將反應溶液倒入冰水中，且隨後用乙酸乙酯萃取。萃取物用水，飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌。將有機層乾燥且蒸發，得到呈黃色油狀物之3,3-二甲基-6-硝基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(3.30 g；92.1 %)。

【0219】 **1,1-二甲基-5-硝基-2,3-二氫-1H-異吲哚：**在60℃在氮氣氛圍下將3,3-二甲基-6-硝基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(3.15 g；15.28 mmol)於含BH_3之THF (20.00 mL；20.00 mmol)中之溶液攪拌隔夜。向混合物中添加NaOH (水溶液)及MeOH且回流2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用(PE: EtOAc =7:3)溶離，得到呈黃色固體狀之1,1-二甲基-5-硝基-2,3-二氫-1H-異吲哚(2.60 g；83.1 %)。

【0220】 **1,1-二甲基-5-硝基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-甲酸三級丁酯：**在0℃下，向1,1-二甲基-5-硝基-2,3-二氫-1H-異吲哚(1.30 g；6.76 mmol)於THF (40.00 mL)中之溶液中添加NaH (1.30 g；32.50 mmol)。將混合物攪拌1小時。添加$(Boc)_2O$ (4.41 mL；19.59 mmol)且將混合物溫熱至室溫且攪拌1小時。隨後添加20 mL水淬滅反應且用乙酸乙酯萃取。真空下濃縮有機相。殘餘物藉由矽膠急驟層析純化，用石油醚/乙酸乙酯(1/1)溶離，得到呈黃色固體狀之1,1-二甲基-5-硝基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-甲酸三級丁酯(1.80 g；91.0 %)。

【0221】 **5-胺基-1,1-二甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-甲酸三級丁酯：**將1,1-二甲基-5-硝基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-甲酸三級丁酯(2.00 g；

6.84 mmol)及NH_4Cl (2.40 g；43.97 mmol)及Fe (2.40 g；42.11 mmol)於EtOH (12.00 mL)及水(8.00 mL)中之溶液在80℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用(PE: EtOAc =7:3)溶離，得到呈深褐色油狀物之5-胺基-1,1-二甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-甲酸三級丁酯(1.00 g；55.7 %)。

【0222】 **1,1-二甲基-5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-甲酸三級丁酯：**將5-胺基-1,1-二甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-甲酸三級丁酯(500.00 mg；1.91 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶鹽酸鹽(511.00 mg；2.41 mmol)、Cs_2CO_3 (1.85 g；5.39 mmol)、Ephos (200.00 mg；0.36 mmol)、EPhos Pd G_4 (200.00 mg；0.21 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之溶液在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用(PE: EtOAc =7:3)溶離，得到呈黃色固體狀之1,1-二甲基-5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-甲酸三級丁酯(380.00 mg；50.4 %)。

【0223】 **5-[(7-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吡-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-1,1-二甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-甲酸三級丁酯：**將1,1-二甲基-5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-甲酸三級丁酯(340.00 mg；0.86 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吡-1-甲酸三級丁酯(560.00 mg；1.58 mmol) Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (75.00 mg；0.08 mmol) Cs_2CO_3 (837.00 mg；2.44 mmol)於1,4-二噁烷(5.00 mL)中之溶液在100℃在氮氣

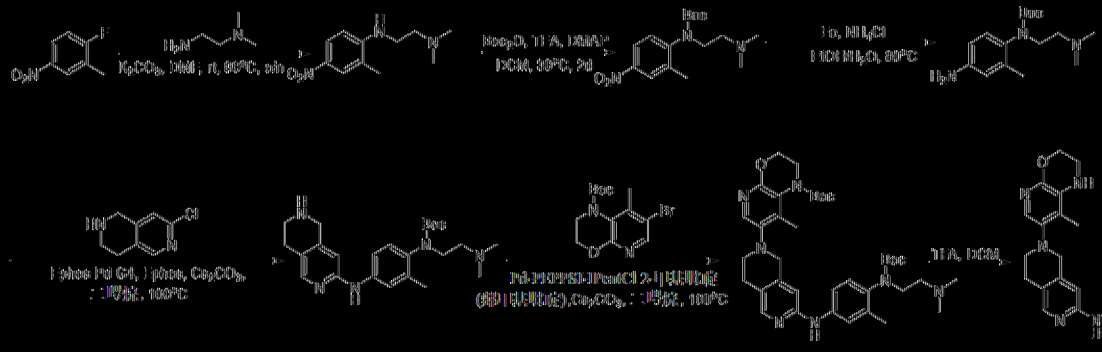
氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用(PE: EtOAc =7:3)溶離，得到呈黃色固體狀之5-[(7-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-1,1-二甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-甲酸三級丁酯(300.00 mg；54.2 %)。

【0224】 **1,1-二甲基-N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-胺**：在-78℃在氮氣氛圍下，向5-[(7-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-1,1-二甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-甲酸三級丁酯(270.00 mg；0.42 mmol)於DCM (6.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加含BBr_3之DCM (2.00 mL；2.00 mmol)。將所得混合物在-78℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。反應在-20℃下用冰水淬滅。所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：20% B至50% B於8 min，50% B；波長：254 nm；RT1 (min.): 7；此產生呈黃色固體狀之1,1-二甲基-N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-胺(37.30 mg；19.4 %)。

【0225】 HPLC：97.0%純度，RT= 2.44min。MS：m/z= 444.25 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.42 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.60

(s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.19 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.78 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.28 (s, 6H)。

[0226] 實例14：合成化合物15 N1-[2-(二甲基胺基)乙基]-2-甲基-N4-(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁𠯿-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-喹唑啉-3-基)苯-1,4-二胺



[0227] N-[2-(二甲基胺基)乙基]-2-甲基-4-硝基苯胺：在室溫下，向1-氟-2-甲基-4-硝基苯(1.00 g；6.12 mmol)及(2-胺基乙基)二甲基胺(1.14 g；12.25 mmol)於DMF (10.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加K_2CO_3 (2.67 g；18.37 mmol)。將所得混合物在80℃在N_2氛圍下攪拌5小時。使混合物冷卻至室溫。所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之N-[2-(二甲基胺基)乙基]-2-甲基-4-硝基苯胺(1.30 g；粗產物)。

[0228] N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-(2-甲基-4-硝基苯基)胺基甲酸三級丁酯：在0℃下，向N-[2-(二甲基胺基)乙基]-2-甲基-4-硝基苯胺(1.26 g；5.57 mmol)於DCM (13.00 mL)中之攪拌溶液中添加4-二甲基胺基吡啶(DMAP) (0.13 g；1.11 mmol)、TEA (1.78 g；16.71 mmol)及Boc_2O (3.68 g；16.71 mmol)。將所得混合物在30℃在N_2氛圍下攪拌2天。所得

混合物用EtOAc (3×20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM:MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-(2-甲基-4-硝基苯基)胺基甲酸三級丁酯(1.10 g；48.2 %)。

【0229】 **N-(4-胺基-2-甲基苯基)-N-[2-(二甲基胺基)乙基]胺基甲酸三級丁酯：**在室溫下，向N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-(2-甲基-4-硝基苯基)胺基甲酸三級丁酯(1.00 g；2.44 mmol)於EtOH (10.00 mL)及水(3.00 mL)中之攪拌溶液中添加Fe (0.72 g；12.21 mmol)及NH_4Cl (0.82 g；14.65 mmol)。將所得混合物在80℃下攪拌1小時。過濾所得混合物，且濾餅用MeOH洗滌。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM:MeOH (10:1)溶離，得到呈暗褐色固體狀之N-(4-胺基-2-甲基苯基)-N-[2-(二甲基胺基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(900.00 mg；119.7 %)。

【0230】 **N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-{2-甲基-4-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]苯基}胺基甲酸三級丁酯：**在室溫下，向N-(4-胺基-2-甲基苯基)-N-[2-(二甲基胺基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(200.00 mg；0.65 mmol)及7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶(135.00 mg；0.78 mmol)於1,4-二噁烷(2.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加Ephos (37.00 mg；0.07 mmol)、EPhos Pd G_4 (63.00 mg；0.07 mmol)及Cs_2CO_3 (668.00 mg；1.95 mmol)。使用微波反應管將所得混合物在120℃在N_2氛圍下攪拌1小時。所得混合物用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM:MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-{2-甲基-4-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]苯基}胺基甲酸三級丁酯

(260.00 mg；91.3 %)。

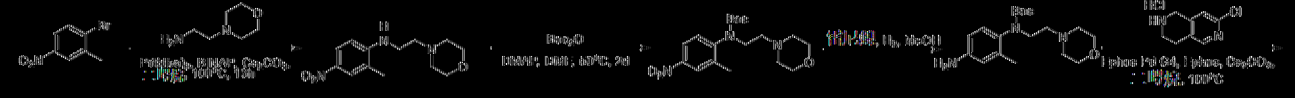
【0231】 **7-{7-[(4-{[(三級丁氧基)羰基][2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-3-甲基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯**：在室溫下，向N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-{2-甲基-4-[(5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]苯基}胺基甲酸三級丁酯(240.00 mg；0.55 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(219.00 mg；0.66 mmol)於1,4-二噁烷(3.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (48.00 mg；0.05 mmol)及Cs_2CO_3 (563.00 mg；1.64 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌隔夜。所得混合物用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。殘餘物藉由製備型TLC純化(DCM:MeOH 30:1)，得到呈黃色固體狀之7-{7-[(4-{[(三級丁氧基)羰基][2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-3-甲基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(200.00 mg；51.8 %)。

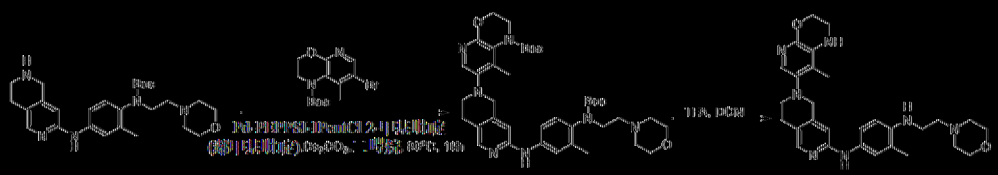
【0232】 **N1-[2-(二甲基胺基)乙基]-2-甲基-N4-(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)苯-1,4-二胺**：在0℃下，向7-{7-[(4-{[(三級丁氧基)羰基][2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-3-甲基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(180.00 mg；0.26 mmol)於DCM (3.00 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加TFA (1.00 mL)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌1小時。真空濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：Atlantis Prep T3 OBD管柱，

19*250 mm 10μm；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：20%至50%於8 min；波長：254 nm；RT1(min.)：7.53；運行次數：4)，得到呈黃色固體狀之N1-[2-(二甲基胺基)乙基]-2-甲基-N4-(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)苯-1,4-二胺(28.60 mg；23.6 %)。

[0233] HPLC：99.8%純度，RT：2.13min。MS：m/z：474.3[M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.18 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 7.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.49 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.21 - 4.14 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.30 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.04 (d, J = 15.2 Hz, 6H)。

[0234] 實例15：合成化合物16 2-甲基-N4-(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)-N1-[2-(吡啉-4-基)乙基]苯-1,4-二胺





[0235] 2-甲基-N-[2-(吡啉-4-基)乙基]-4-硝基苯胺：在25℃下，向2-(吡啉-4-基)乙-1-胺(1.86 g；13.61 mmol)及1-溴-2-甲基-4-硝基苯(2.00 g；9.07 mmol)於1,4-二噁烷(30.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加$Pd_2(dba)_3$ (0.87 g；0.91 mmol)、BINAP (1.19 g；1.81 mmol)及Cs_2CO_3

(6.22 g；18.15 mmol)。將所得混合物在100℃在氬氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EA (3:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-甲基-N-[2-(味啉-4-基)乙基]-4-硝基苯胺(1.90 g；75.46 %)。

【0236】 N-(2-甲基-4-硝基苯基)-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯：在室溫下在氬氣氛圍下，向2-甲基-N-[2-(味啉-4-基)乙基]-4-硝基苯胺(1.30 g；4.68 mmol)及二碳酸二-三級丁酯(3.23 g；14.05 mmol)於DMF (20.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.12 g；0.94 mmol)及TEA (2.06 mL；14.05 mmol)。將所得混合物在50℃在氬氣氛圍下攪拌1天。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用15% EtOAc/PE溶離，得到呈黃色固體狀之N-(2-甲基-4-硝基苯基)-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(0.30 g；15.80 %)。

【0237】 N-(4-胺基-2-甲基苯基)-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯：在室溫下，向N-(2-甲基-4-硝基苯基)-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(300.00 mg；0.74 mmol)於MeOH (10.00 mL)中之溶液中添加雷尼鎳(190.30 mg；0.22 mmol)。將混合物在室溫下在H_2氛圍下攪拌2小時。過濾所得混合物，且濾餅用MeOH (50 mL)洗滌，減壓濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之N-(4-胺基-2-甲基苯基)-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(240.00 mg；粗產物)。

【0238】 N-{2-甲基-4-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]苯基}-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯：向N-(4-胺基-2-甲基苯基)-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(230.00 mg；0.50 mmol)及7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶鹽酸鹽(157.61 mg；0.75 mmol)於1,4-二噁烷(15.00

mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (512.60 mg；1.49 mmol)、Ephos (56.09 mg；0.10 mmol)及EPhos Pd G_4 (48.17 mg；0.05 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (11:1)溶離，得到呈黃色固體狀之N-{2-甲基-4-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]苯基}-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(180.00 mg；76.01 %)。

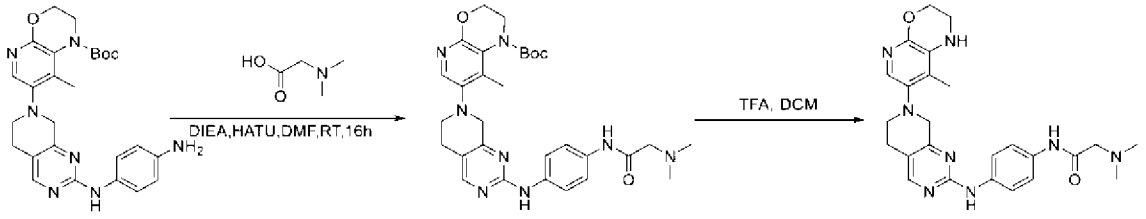
【0239】 7-{7-[(4-{[(三級丁氧基)羰基][2-(味啉-4-基)乙基]胺基}-3-甲基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼咁-1-甲酸三級丁酯：向N-{2-甲基-4-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]苯基}-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(170.00 mg；0.36 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼咁-1-甲酸三級丁酯(178.63 mg；0.54 mmol)於1,4-二噼烷(15.00 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (368.00 mg；1.07 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (31.63 mg；0.04 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM/MeOH (12:1)溶離，得到呈黃色油狀物之7-{7-[(4-{[(三級丁氧基)羰基] [2-(味啉-4-基)乙基]胺基}-3-甲基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼咁-1-甲酸三級丁酯(160.00 mg；56.46 %)。

【0240】 2-甲基-N4-(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噼咁-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)-N1-[2-(味啉-4-基)乙基]苯-1,4-二胺：在室溫下，向7-{7-[(4-{[(三級丁氧基)羰基][2-(味啉-4-基)乙基]胺基}-3-甲基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡

啶并[2,3-b][1,4]噼啩-1-甲酸三級丁酯(150.00 mg；0.19 mmol)於DCM (5.00 mL)中之攪拌混合物中添加TFA (1.00 mL)。在室溫下攪拌3小時後，減壓濃縮混合物。粗產物藉由製備型HPLC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+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：25% B至55% B於8 min，55% B；波長：254 nm；RT1 (min.): 7)，得到呈黃色固體狀之2-甲基-N4-(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼啩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)-N1-[2-(味啉-4-基)乙基]苯-1,4-二胺(34.20 mg；34.67 %)。

【0241】HPLC：98.9%純度，RT= 3.58min。MS：m/z= 516.35$[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)：δ 8.19 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.50 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.18 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.59 (q, J = 4.8 Hz, 4H), 3.29 (dt, J = 6.8, 3.3 Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 3.05 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.41 (s, 4H), 2.10 - 1.99 (m, 6H)。

【0242】實例16：合成化合物13 2-(二甲基胺基)-N-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噼啩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙醯胺



【0243】7-[2-({4-[2-(二甲基胺基)乙醯胺基]苯基}胺基)-

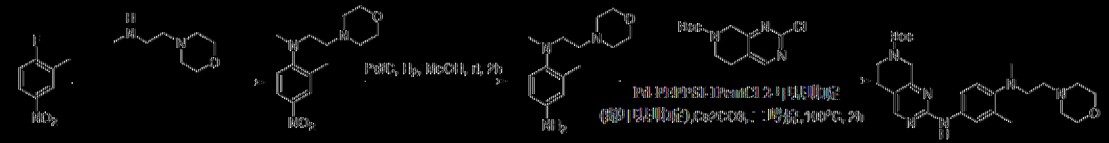
5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：在室溫下，向7-{2-[(4-胺基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(60.00 mg；0.11 mmol)及2-(二甲基胺基)乙酸(23.00 mg；0.21 mmol)於DMF (10.00 mL)中之攪拌混合物中添加HATU (85.84 mg；0.21 mmol)及DIEA (0.06 mL；0.32 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌16小時。所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層用NaCl (水溶液)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM/MeOH (6:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-[2-({4-[2-(二甲基胺基)乙醯胺基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(70.00 mg；98.04 %)。

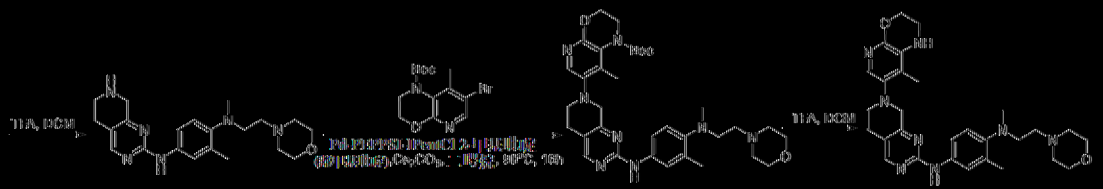
【0244】 **2-(二甲基胺基)-N-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙醯胺：**在室溫下，向7-[2-({4-[2-(二甲基胺基)乙醯胺基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(80.00 mg；0.12 mmol)及DCM (5.00 mL)之攪拌溶液中逐滴添加TFA (1.00 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時。將混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH=7且用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：25% B至55% B於8 min, 55% B；波長：254 nm；RT1

(min.): 7)，得到呈黃色固體狀之2-(二甲基胺基)-N-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙醯胺(7.80 mg；13.14 %)。

[0245] HPLC：96.0%純度，RT：2.23min。MS：m/z：475.15[M+H]+。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.60 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.23 (d, J = 49.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 5.52 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.34 - 4.11 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.11 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 2.79 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.04 (s, 3H)。

[0246] 實例17：合成化合物17 N1,2-二甲基-N4-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-N1-[2-(味啉-4-基)乙基]苯-1,4-二胺;甲酸





[0247] N,2-二甲基-N-[2-(味啉-4-基)乙基]-4-硝基苯胺：在室溫下，向1-氟-2-甲基-4-硝基苯(384.00 mg；2.01 mmol)及甲基[2-(味啉-4-基)乙基]胺(319.65 mg；2.22 mmol)於ACN (6.00 mL)中之攪拌混合物中添加K_2CO_3 (586.28 mg；4.03 mmol)。將混合物在80℃下攪拌16小時。減壓濃縮所得混合物，且藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:1)洗離，得到呈黃色油狀物之N,2-二甲基-N-[2-(味啉-4-基)乙基]-4-硝基苯胺

(240.00 mg；41.2 %)。

【0248】 **N1,2-二甲基-N1-[2-(味啉-4-基)乙基]苯-1,4-二胺：**在室溫下，向N,2-二甲基-N-[2-(味啉-4-基)乙基]-4-硝基苯胺(230.00 mg；0.81 mmol)於MeOH (4.00 mL)中之溶液中添加雷尼鎳(40.00 mg；0.44 mmol)。在氫氣氛圍下室溫攪拌2小時後，過濾所得混合物。濾餅用MeOH洗滌。粗產物不經進一步純化即直接用於下一步驟。此產生呈褐色油狀物之N1,2-二甲基-N1-[2-(味啉-4-基)乙基]苯-1,4-二胺(190.00 mg；69.8 %)。

【0249】 **2-[(3-甲基-4-{甲基[2-(味啉-4-基)乙基]胺基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：**在室溫下，向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(582.05 mg；1.76 mmol)及N1,2-二甲基-N1-[2-(味啉-4-基)乙基]苯-1,4-二胺(292.00 mg；1.17 mmol；1.00 eq.)於1,4-二噁烷(13.00 mL)中之攪拌混合物中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (103.56 mg；0.12 mmol)及Cs_2CO_3 (803.26 mg；2.34 mmol)。在100℃下攪拌混合物2小時。減壓濃縮所得混合物，藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈黃色油狀物之2-[(3-甲基-4-{甲基[2-(味啉-4-基)乙基]胺基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(320.00 mg；50.5 %)。

【0250】 **N1,2-二甲基-N1-[2-(味啉-4-基)乙基]-N4-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}苯-1,4-二胺：**在室溫下，向2-[(3-甲基-4-{甲基[2-(味啉-4-基)乙基]胺基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(530.00 mg；0.97 mmol)及TFA (3.00 mL)於DCM (15.00 mL)中之攪拌混合物中。在室溫下攪拌混合物1小時。將混合物用飽和

$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH=9且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。此產生呈黃色油狀物之N1,2-二甲基-N1-[2-(味啉-4-基)乙基]-N4-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}苯-1,4-二胺(230.00 mg；59.7 %)。

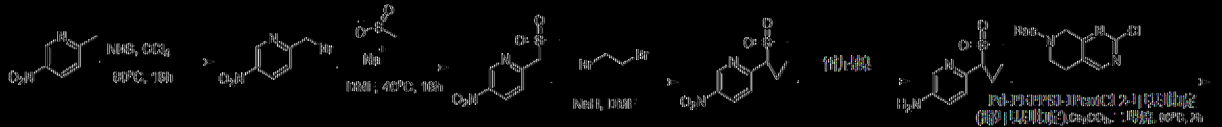
【0251】 **8-甲基-7-{2-[(3-甲基-4-{甲基[2-(味啉-4-基)乙基]胺基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯**：在室溫下，向N1,2-二甲基-N1-[2-(味啉-4-基)乙基]-N4-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}苯-1,4-二胺(410.00 mg；0.87 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(574.45 mg；1.75 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之攪拌混合物中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (77.16 mg；0.09 mmol)及Cs_2CO_3(598.49 mg；1.75 mmol)。在100℃下攪拌混合物2小時。減壓濃縮所得混合物，且藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈黃色油狀物之8-甲基-7-{2-[(3-甲基-4-{甲基[2-(味啉-4-基)乙基]胺基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(160.00 mg；23.8 %)。

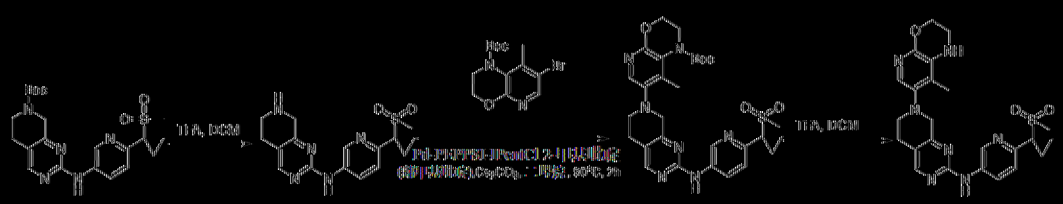
【0252】 **N1,2-二甲基-N4-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-N1-[2-(味啉-4-基)乙基]苯-1,4-二胺;甲酸**：在室溫下，向8-甲基-7-{2-[(3-甲基-4-{甲基[2-(味啉-4-基)乙基]胺基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(150.00 mg)及TFA (1.00 mL；12.79 mmol)於DCM (5.00 mL)中之攪拌混合物中。在室

溫下攪拌混合物1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC純化(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；流動速率：60 mL/min；梯度：5% B至27% B於8 min，27% B；波長：254/220 nm；RT1 (min.): 6.7；運行次數：3)，產生呈黃色固體狀之N1,2-二甲基-N4-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-N1-[2-(吡咯-4-基)乙基]苯-1,4-二胺;甲酸(47.20 mg；52.1 %)。

[0253] HPLC：97.9%純度，RT：2.83 min。MS：m/z：531.6 [M+H]+。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)：δ9.46 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.49 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.26 (s, 4H), 3.30 (s, 10H), 3.10 (s, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.54 (d, J = 9.9 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。

[0254] 實例18：合成化合物18 6-(1-甲磺醯基環丙基)-N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-3-胺





[0255] 2-(溴甲基)-5-硝基吡啶：在室溫下，向2-甲基-5-硝基吡啶(10.00 g；70.95 mmol)於CCl_4 (100.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加NBS

(38.66 g；212.85 mmol)及AIBN (4.76 g；28.38 mmol)。在80℃下攪拌16小時後，減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EA (6:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-(溴甲基)-5-硝基吡啶(6.20 g；38.58 %)。

【0256】 **2-(甲磺醯基甲基)-5-硝基吡啶：**在室溫下，向2-(溴甲基)-5-硝基吡啶(3.00 g；13.24 mmol)於DMF (7.00 mL)中之攪拌溶液中添加甲烷亞磺酸鈉(2.73 g；26.49 mmol)。將所得混合物在65℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EA (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-(甲磺醯基甲基)-5-硝基吡啶(1.20 g；41.13 %)。

【0257】 **2-(1-甲磺醯基環丙基)-5-硝基吡啶：**在0℃下，向2-(甲磺醯基甲基)-5-硝基吡啶(696.00 mg；3.16 mmol)於DMF (10.00 mL)中之溶液中添加NaH (400 mg；15.80 mmol；60%純度)及1,2-二溴乙烷(2499.11 mg；12.64 mmol)。在30℃下攪拌4小時後，減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (3:1)溶離，得到呈黃色油狀物之2-(1-甲磺醯基環丙基)-5-硝基吡啶(155.00 mg；19.77 %)。

【0258】 **6-(1-甲磺醯基環丙基)吡啶-3-胺：**在室溫下，向2-(1-甲磺醯基環丙基)-5-硝基吡啶(323.00 mg；1.30 mmol)於MeOH (20.00 mL)中之溶液中添加雷尼鎳(134.99 mg；1.50 mmol)。在氫氣氛圍下室溫攪拌1小時後，過濾所得混合物。濾餅用MeOH洗滌，且隨後在減壓下濃縮濾液，得到呈褐色油狀物之6-(1-甲磺醯基環丙基)吡啶-3-胺(273.00 mg；97.10 %)。

【0259】 **2-{[6-(1-甲磺醯基環丙基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-**

吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：向6-(1-甲磺醯基環丙基)吡啶-3-胺(263.00 mg；1.22 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(332.13 mg；1.22 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (107.67 mg；0.12 mmol)及Cs_2CO_3 (835.08 mg；2.43 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (1:100)溶離，得到呈黃色油狀物之2-{[6-(1-甲磺醯基環丙基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(263.00 mg；47.62 %)。

【0260】 6-(1-甲磺醯基環丙基)-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-3-胺：在室溫下，向2-{[6-(1-甲磺醯基環丙基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(253.00 mg；0.56 mmol)於DCM (10.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (2.00 mL)。在室溫下攪拌1小時後，減壓濃縮所得混合物，得到呈褐色油狀物之6-(1-甲磺醯基環丙基)-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-3-胺(130.00 mg；66.16 %)。

【0261】 7-(2-{[6-(1-甲磺醯基環丙基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：向6-(1-甲磺醯基環丙基)-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-3-胺(130.00 mg；0.37 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(127.72 mg；0.37 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (32.63 mg；0.04 mmol)及

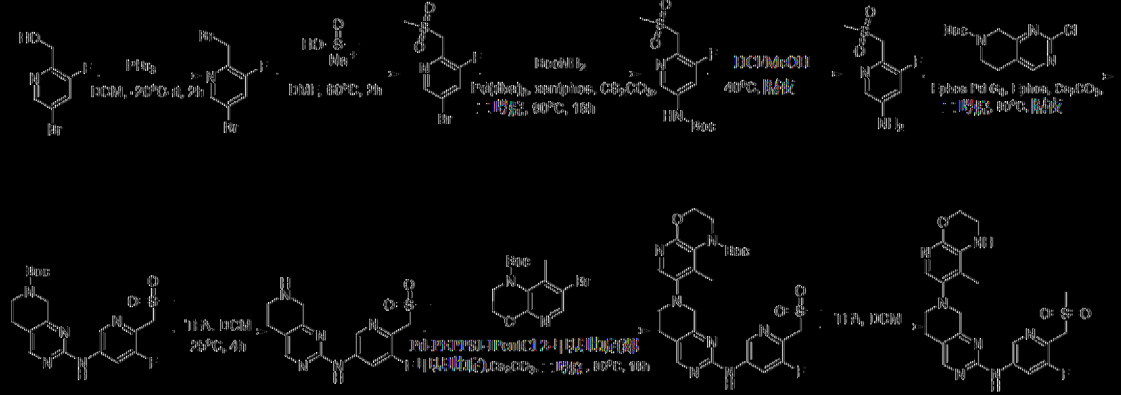
Cs_2CO_3 (253.07 mg；0.74 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2/MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色油狀物之7-(2-{[6-(1-甲磺醯基環丙基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(196.00 mg；75.05 %)。

【0262】 **6-(1-甲磺醯基環丙基)-N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-3-胺：**在室溫下，向7-(2-{[6-(1-甲磺醯基環丙基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(196.00 mg；0.28 mmol)於DCM (10.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (2.00 mL)。在室溫下攪拌1小時之後，減壓濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：18% B至48% B於9 min，48% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7；運行次數：2，得到呈黃色固體狀之6-(1-甲磺醯基環丙基)-N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-3-胺(32.90 mg；23.90 %)。

【0263】 HPLC：99.2%純度，RT = 2.79min。MS：*m/z* = 494.2.6 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6)：δ 9.90 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.19 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.00 (s,

2H), 3.33 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.63 (q, J = 4.8, 4.3 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 3.7 Hz, 2H)。

[0264] 實例19：合成化合物19 5-氟-6-(甲磺醯基甲基)-N-(7-{8-甲基-10,20,30-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-50,60,70,80-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-3-胺



[0265] 5-溴-2-(溴甲基)-3-氟吡啶：在20℃下，向(5-溴-3-氟吡啶-2-基)甲醇(0.99 g；4.71 mmol)於DCM (30.00 mL)中之溶液中添加PBr_3 (0.61 mL；6.12 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。反應在0℃下用飽和$NaHCO_3$ (水溶液) (20 mL)淬滅。所得混合物用DCM (3×30 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到5-溴-2-(溴甲基)-3-氟吡啶(670.00 mg；51.5 %)

[0266] 5-溴-3-氟-2-(甲磺醯基甲基)吡啶：向5-溴-2-(溴甲基)-3-氟吡啶(660.00 mg；2.39 mmol)於DMF (20.00 mL)中之攪拌溶液中添加甲烷亞磺酸鈉(1232.00 mg；11.95 mmol)。將所得混合物在60℃在氮氣氛圍下攪拌4小時。使混合物冷卻至室溫且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之5-溴-3-氟-2-(甲磺醯基甲基)吡啶(430.00 mg；64.4 %)。

[0267] N-[5-氟-6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]胺基甲酸[3-[[5-

在室溫下，向5-溴-3-氟-2-(甲磺醯基甲基)吡啶(775.00 mg；2.53 mmol)及胺基甲酸三級丁酯(469.00 mg；3.80 mmol)於1,4-二噁烷(20.00 mL)中之攪拌混合物中添加$Pd_2(dba)_3$ (245.00 mg；0.25 mmol)、Xantphos (297.00 mg；0.51 mmol)及Cs_2CO_3 (1738.00 mg；5.07 mmol)。在90℃在氬氣氛圍下攪拌16小時後，減壓濃縮混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM/MeOH (19:1)溶離，得到呈黃色固體狀之N-[5-氟-6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(770.00 mg；87.5 %)。

【0268】 5-氟-6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-胺：在室溫下，向N-[5-氟-6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(770.00 mg；2.22 mmol)之攪拌溶液中逐份添加HCl (g)/MeOH (10.00 mL)。將所得混合物在40℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。減壓濃縮濾液。將混合物用飽和NaOH (水溶液)鹼化至pH [14]。所得混合物用DCM萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM/MeOH (6:1)溶離，得到呈黃色固體狀之5-氟-6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-胺(310.00 mg；67.8 %)。

【0269】 2-{[5-氟-6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：向5-氟-6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-胺(300.00 mg；1.46 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(513.00 mg；1.46 mmol)於1,4-二噁烷(20.00 mL)中之溶液中添加Ephos (164.00 mg；0.29 mmol)、Cs_2CO_3 (999.00 mg；2.91 mmol)及EPhos Pd G_4 (141.00 mg；0.15 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM/MeOH (24:1)溶離，得到呈黃色固體狀之

2-{[5-氟-6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(610.00 mg；84.8 %)。

【0270】 **5-氟-6-(甲磺醯基甲基)-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-3-胺**：在室溫下，向2-{[5-氟-6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(400.00 mg；0.82 mmol)於DCM (10.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (2.00 mL)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌4小時。將混合物鹼化至pH [14]，濾餅用H_2O (2×50 mL)洗滌且減壓乾燥，得到呈黃色固體狀之5-氟-6-(甲磺醯基甲基)-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-3-胺(240.00 mg；84.7 %)。

【0271】 **7-(2-{[5-氟-6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯**：向5-氟-6-(甲磺醯基甲基)-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-3-胺(320.00 mg；0.93 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯(328.00 mg；0.93 mmol)於1,4-二噁烷(20.00 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (638.00 mg；1.86 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (93.00 mg；0.11 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM/MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色油狀物之7-(2-{[5-氟-6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯(60.00 mg；9.9 %)。

【0272】 **5-氟-6-(甲磺醯基甲基)-N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并**

[2,3-b] [1,4]噁吲-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-3-胺：在室溫下，向7-(2-{[5-氟-6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(55.00 mg；0.08 mmol)於DCM (5.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (1.00 mL)。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]。所得混合物用DCM萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：X Bridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：18% B至48% B於9 min，48% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7；運行次數：2)，得到呈黃色固體狀之5-氟-6-(甲磺醯基甲基)-N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-3-胺(20.90 mg；50.7 %)。

【0273】HPLC：99.5%純度，RT = 3.17 min。MS：*m/z* = 486.0 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.19 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 2.2, 1.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 12.6, 2.1 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.61-4.52 (m, 2H), 4.18 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 2H), 3.11 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H)。

【0274】實例20：合成化合物20 6-(2-甲磺醯基丙-2-基)-N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-3-胺



[0275] 2-(溴甲基)-5-硝基吡啶：在室溫下，向2-甲基-5-硝基吡啶(10.00 g；70.95 mmol)於CCl_4 (100.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加NBS (38.66 g；212.85 mmol)及AIBN (4.76 g；28.38 mmol)。在80℃下攪拌16小時後，減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (6:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-(溴甲基)-5-硝基吡啶(6.20 g；31.65 %)。

[0276] 2-(甲磺醯基甲基)-5-硝基吡啶：向2-(溴甲基)-5-硝基吡啶(5.00 g；18.11 mmol)於DMF (10.00 mL)中之攪拌溶液中添加甲烷亞磺酸鈉(3.73 g；36.21 mmol)。將所得混合物在65℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-(甲磺醯基甲基)-5-硝基吡啶(3.25 g；81.55 %)。

[0277] 2-(2-甲磺醯基丙-2-基)-5-硝基吡啶：在0℃下，向2-(甲磺醯基甲基)-5-硝基吡啶(1.25 g；5.68 mmol)於DMF (12.00 mL)中之溶液中添加NaH (0.27 g；6.81 mmol)及CH_3I (2.12 g；14.20 mmol)。在40℃下攪拌4小時後，減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-(2-甲磺醯基丙-2-基)-5-硝基吡啶(270.00 mg；19.44 %)。

[0278] 6-(2-甲磺醯基丙-2-基)吡啶-3-胺：在室溫下，向2-(2-甲磺

醯基丙-2-基)-5-硝基吡啶(270.00 mg；1.10 mmol)於MeOH (15.00 mL)中之溶液中添加雷尼鎳(114.49 mg；1.27 mmol)。在室溫下在氫氣氛圍下攪拌1小時後，過濾所得混合物。濾餅用MeOH洗滌，且隨後在減壓下濃縮濾液，得到呈褐色油狀物之6-(2-甲磺醯基丙-2-基)吡啶-3-胺(217.00 mg；88.26 %)。

【0279】 **2-{[6-(2-甲磺醯基丙-2-基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：**向6-(2-甲磺醯基丙-2-基)吡啶-3-胺(210.00 mg；0.94 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(257.25 mg；0.94 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶)(83.39 mg；0.09 mmol)及Cs_2CO_3 (646.81 mg；1.89 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈黃色油狀物之2-{[6-(2-甲磺醯基丙-2-基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(120.00 mg；27.11 %)。

【0280】 **6-(2-甲磺醯基丙-2-基)-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-3-胺：**在室溫下，向2-{[6-(2-甲磺醯基丙-2-基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(120.00 mg；0.26 mmol)於DCM (10.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (2.00 mL)。在室溫下攪拌1小時後，減壓濃縮所得混合物，得到呈黃色油狀物之6-(2-甲磺醯基丙-2-基)-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-3-胺(80.00 mg；86.46 %)。

【0281】 **7-(2-{[6-(2-甲磺醯基丙-2-基)吡啶-3-基]胺基}-**

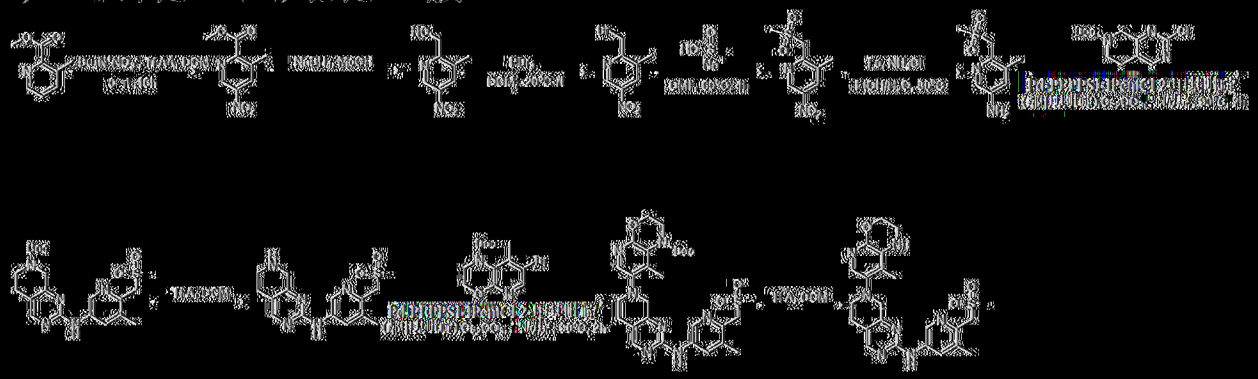
5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：向6-(2-甲磺醯基丙-2-基)-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-3-胺(120.00 mg；0.33 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(114.78 mg；0.33 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (29.32 mg；0.03 mmol)及Cs_2CO_3 (227.42 mg；0.66 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2/MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色油狀物之7-(2-{[6-(2-甲磺醯基丙-2-基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(47.00 mg；21.78 %)。

【0282】 6-(2-甲磺醯基丙-2-基)-N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-3-胺：在室溫下，向7-(2-{[6-(2-甲磺醯基丙-2-基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(47.00 mg；0.07 mmol)於DCM (5.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (1.00 mL)。在室溫下攪拌1小時之後，減壓濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：X Bridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：20% B至50% B於9 min，50% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7；運行次數：2，得到呈黃色固體狀之6-(2-甲磺醯基丙-2-

基)-N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-3-胺(7.10 mg；19.51 %)。

[0283] HPLC：98.3%純度，RT：3.19 min。MS：*m/z*：496.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6)：9.89 (s, 1H), 8.95 (d, J：2.7 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (dd, J：8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J：8.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.20 (d, J：4.8 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.80 (d, J：14.5 Hz, 5H), 2.05 (s, 3H), 1.75 (s, 6H)。

[0284] 實例21：合成化合物21 6-(甲磺醯基甲基)-5-甲基-N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-3-胺



[0285] 3-甲基-5-硝基吡啶-2-甲酸甲酯：在0℃在氮氣氛圍下，向3-甲基吡啶-2-甲酸甲酯(5.00 g；31.42 mmol)於DCM (10.00 mL)中之攪拌溶液中添加TFAA (13.20 g；59.71 mmol)及硝基-3-氧烷化物;四氟硼酸鹽(15.10 g；47.11 mmol)。隨後將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:7)溶離，得到呈黃色固體狀之3-甲基-5-硝基吡啶-2-甲酸甲酯(3.80 g；55.8 %)。

[0286] (3-甲基-5-硝基吡啶-2-基)甲醇：在0℃在氮氣氛圍下，向

3-甲基-5-硝基吡啶-2-甲酸甲酯(3.40 g；15.70 mmol)於DCM (60.00 mL)中之攪拌溶液中添加二異丁基氫化鋁(1.0M於二氯甲烷中；32.00 mL；32.00 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌3小時。反應藉由在0℃下添加H_2O (3 mL)淬滅。過濾所得混合物，且濾餅用EA (3×20 mL)洗滌。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EA (2:1)溶離，得到呈黃色固體狀之(3-甲基-5-硝基吡啶-2-基)甲醇(350.00 mg；11.7 %)。

【0287】 **2-(溴甲基)-3-甲基-5-硝基吡啶：**在-20℃下，向(3-甲基-5-硝基吡啶-2-基)甲醇(320.00 mg；1.67 mmol)於DCM (3.00 mL)中之溶液中添加PBr_3 (0.20 mL；2.00 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。反應在0℃下用飽和$NaHCO_3$ (水溶液) (20 mL)淬滅。所得混合物用DCM (3×30 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈紅色固體狀之2-(溴甲基)-3-甲基-5-硝基吡啶(440.00 mg；1.61 mmol；96.5 %)。

【0288】 **2-(甲磺醯基甲基)-3-甲基-5-硝基吡啶：**向2-(溴甲基)-3-甲基-5-硝基吡啶(430.00 mg；1.57 mmol)於DMF (10.00 mL)中之攪拌溶液中添加甲烷亞磺酸鈉(325.00 mg；3.15 mmol)。將所得混合物在60℃在氮氣氛圍下攪拌4小時。使混合物冷卻至室溫且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈黃色油狀物之2-(甲磺醯基甲基)-3-甲基-5-硝基吡啶(210.00 mg；52.1 %)。

【0289】 **6-(甲磺醯基甲基)-5-甲基吡啶-3-胺：**在室溫下，向2-(甲磺醯基甲基)-3-甲基-5-硝基吡啶(300.00 mg；1.17 mmol)及NH_4Cl (264.00 mg；4.69 mmol)於水(10.00 mL)及EtOH (15.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加Fe (345.00 mg；5.85 mmol)。將所得混合物在80℃下攪拌2

小時。過濾所得混合物，且濾餅用EtOAc (100 ml)洗滌。濾液用EtOAc (100 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黑色油狀物之6-(甲磺醯基甲基)-5-甲基吡啶-3-胺(240.00 mg；96.0 %)。

【0290】 2-{[6-(甲磺醯基甲基)-5-甲基吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯： 向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(278.00 mg；1.03 mmol)及6-(甲磺醯基甲基)-5-甲基吡啶-3-胺(220.00 mg；1.03 mmol)於1,4-二噁烷(20.00 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (707.00 mg；2.06 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (92.00 mg；0.10 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EA (1:9)溶離，得到呈黃色油狀物之2-{[6-(甲磺醯基甲基)-5-甲基吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(250.00 mg；50.7 %)。

【0291】 6-(甲磺醯基甲基)-5-甲基-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-3-胺： 在室溫下，向2-{[6-(甲磺醯基甲基)-5-甲基吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(240.00 mg；0.50 mmol)於DCM (10.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (2.00 mL)。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM/MeOH (4:1)溶離，得到呈黃色油狀物之6-(甲磺醯基甲基)-5-甲基-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-3-胺(170.00 mg；95.1 %)。

【0292】 7-(2-{[6-(甲磺醯基甲基)-5-甲基吡啶-3-基]胺基}-

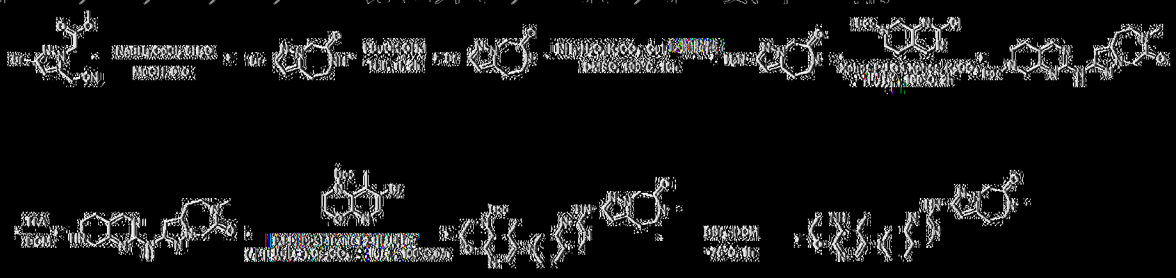
5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：向6-(甲磺醯基甲基)-5-甲基-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-3-胺(160.00 mg；0.45 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(159.00 mg；0.45 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3(309.00 mg；0.90 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶)(41.00 mg；0.05 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM/MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色油狀物之7-(2-{[6-(甲磺醯基甲基)-5-甲基吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(120.00 mg；36.4 %)。

【0293】 **6-(甲磺醯基甲基)-5-甲基-N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-3-胺**：在室溫下，向7-(2-{[6-(甲磺醯基甲基)-5-甲基吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(110.00 mg；0.15 mmol)於DCM (10.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (2.00 mL)。減壓濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：18% B至48% B於9 min，48% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7)，得到呈黃色固體狀之6-(甲磺醯基甲基)-5-甲基-N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-3-胺(20.10 mg；27.7

%)。

[0294] HPLC：99.8%純度，RT：2.67min。MS：*m/z*：482.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.80 (s, 1H), 8.79 (d, J：2.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.07 (d, J：2.5 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.53 (t, J：2.5 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.20 (t, J：4.2 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.13 (t, J：5.6 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.82 (t, J：5.6 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。

[0295] 實例22：合成化合物22 6-甲基-2-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-4H,5H,6H,7H,8H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮



[0296] 2-溴-4H,5H,6H,7H,8H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮：在0℃在N_2氛圍下，向2-[3-溴-5-(氯甲基)-1H-吡唑-1-基]乙酸甲酯(1.50 g；5.06 mmol)及六水合氯化鈷(2.46 g；10.11 mmol)於MeOH (50.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加$NaBH_4$ (1.06 g；25.28 mmol)。將所得混合物在25℃在N_2氛圍下攪拌4小時。反應用水(50 mL)淬滅及減壓濃縮所得混合物。混合物用EtOAc (3×50 mL)萃取，將合併之有機相經Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮，得到呈白色固體狀之2-溴-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(1.10 g；64.27 %)。

[0297] 2-溴-6-甲基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮：在室溫下在N_2氛圍下，向2-溴-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-

d][1,4]二氮呼-7-酮(1.10 g；3.07 mmol)及MeI (0.40 mL；6.15 mmol)於THF (15.00 mL)中之攪拌溶液中添加含三級丁醇鉀溶液1.0 M之THF (5.99 mL；6.15 mmol)。將所得混合物在25℃在N_2氛圍下攪拌3小時。所得混合物用水(50 mL)稀釋。溶液用EtOAc (3×30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌經無水Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮。殘餘物藉由C18急驟純化，用67% ACN/水溶離，得到呈白色固體狀之2-溴-6-甲基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-酮(700.00 mg；91.38%)。

【0298】 2-胺基-6-甲基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-酮：在室溫在N_2氛圍下，向2-溴-6-甲基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-酮(240.00 mg；0.96 mmol)及過碳酸鉀(280.11 mg；1.93 mmol)於DMSO (3.00 mL)及NH_4OH (0.6 mL)中之攪拌溶液中逐份添加CuI (38.60 mg；0.19 mmol)及L-脯胺酸(46.67 mg；0.39 mmol)。使用密封管將所得混合物在110℃在N_2氛圍下攪拌隔夜。殘餘物藉由C18急驟管柱純化且用30% ACN/水溶離，得到粗產物。粗產物藉由矽膠管柱純化且用5% MeOH/DCM溶離，得到呈白色固體狀之2-胺基-6-甲基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-酮(50.00 mg；27.67%)。

【0299】 2-({6-甲基-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在室溫在N_2氛圍下，向2-胺基-6-甲基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-酮(500.00 mg；2.66 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(756.00 mg；2.66 mmol)於N,N-二甲基

甲醯胺(5.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加XPhos Pd G_3 (237.00 mg；0.27 mmol)及X-PHOS (267.00 mg；0.53 mmol)及碳酸鉀(1.16 g；7.99 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌1小時。所得混合物用水(15 mL)稀釋，用EtOAc (3×20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用(DCM:MeOH=10:1)溶離，得到2-({6-甲基-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(600.00 mg；49.6 %)。

【0300】 **6-甲基-2-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-7-酮：**在0℃在N_2氛圍下，向2-({6-甲基-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(580.00 mg；1.28 mmol)於二氯甲烷(6.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (2.00 mL)。將所得混合物攪拌30分鐘。在室溫下在N_2氛圍下。減壓濃縮所得混合物，得到呈黃色油狀物之6-甲基-2-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}a.o)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(400.00 mg；97.1 %)。

【0301】 **8-甲基-7-[2-({6-甲基-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯：**在室溫在N_2氛圍下，向6-甲基-2-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(150.00 mg；0.45 mmol)於1,4-二噁烷(3.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加7-溴-8-甲基-

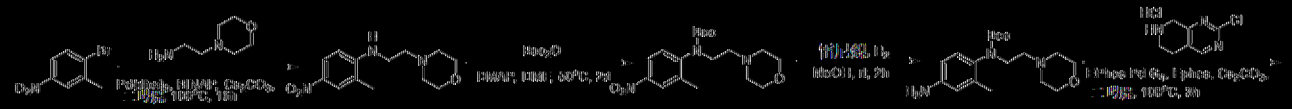
1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(311.87 mg；0.91 mmol)、Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (40.22 mg；0.05 mmol)及Cs_2CO_3 (467.89 mg；1.36 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌隔夜。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用8% MeOH/DCM溶離，得到呈黃色油狀物之8-甲基-7-[2-({6-甲基-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(90.00 mg；30.7 %)。

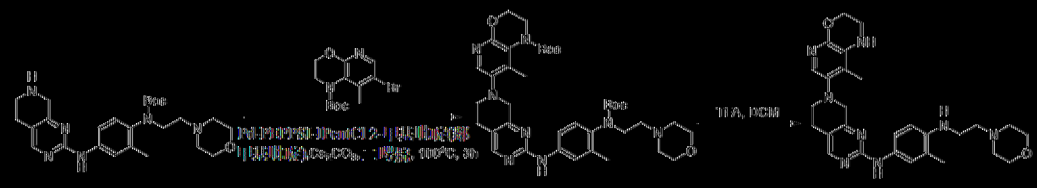
【0302】 6-甲基-2-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吲-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-酮：在-78℃在N_2氛圍下，向8-甲基-7-[2-({6-甲基-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(70.00 mg；0.11 mmol)於DCM (3.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加含BBr_3之DCM (0.22 mL；0.22 mmol)。將所得混合物在-78℃在N_2氛圍下攪拌0.5小時。所得混合物用$NaHCO_3$淬滅，隨後用水(15 mL)稀釋，用DCM (3×10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC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+0.1%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：25% B至55% B於8 min，55% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7; 運行次數:1)，得到呈黃色固體狀之6-甲基-2-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-

d]嘧啶-2-基)胺基]-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(15.50 mg；29.9 %)。

[0303] HPLC：99.9%純度，RT：2.54min。MS：*m/z*：462.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.50 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.52 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.19 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.10 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.76 (s, 2H), 2.03 (s, 3H)。

[0304] 實例23：合成化合物23 2-甲基-N4-(7-{8-甲基-10H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-N1-[2-(吗啉-4-基)乙基]苯-1,4-二胺





[0305] 2-甲基-N-[2-(吗啉-4-基)乙基]-4-硝基苯胺：在25℃下，向2-(吗啉-4-基)乙-1-胺(1.86 g；13.61 mmol)及1-溴-2-甲基-4-硝基苯(2.00 g；9.07 mmol)於1,4-二噁烷(30.00 mL)中之搅拌混合物中逐份添加$Pd_2(dba)_3$ (0.87 g；0.91 mmol)、BINAP (1.19 g；1.81 mmol)及Cs_2CO_3 (6.22 g；18.15 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下搅拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (3:1)洗離，得到呈黃色固體狀之2-甲基-N-[2-(吗啉-4-基)乙基]-4-硝基苯胺(1.90 g；75.46 %)。

【0306】 **N-(2-甲基-4-硝基苯基)-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯：**在室溫下在氬氣氛圍下，向2-甲基-N-[2-(味啉-4-基)乙基]-4-硝基苯胺(1.80 g；6.49 mmol)及二碳酸二-三級丁酯(4.47 g；19.46 mmol)於DMF (25.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.17 g；1.30 mmol)。將所得混合物在50℃在氬氣氛圍下攪拌2天。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用15% EtOAc/PE溶離，得到呈黃色固體狀之N-(2-甲基-4-硝基苯基)-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(400.00 mg；15.73 %)。

【0307】 **N-(4-胺基-2-甲基苯基)-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯：**在室溫下，向N-(2-甲基-4-硝基苯基)-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(320.00 mg；0.82 mmol)於MeOH (10.00 mL)中之溶液中添加雷尼鎳(209.76 mg；0.24 mmol)。混合物在室溫下在H_2氛圍下攪拌2小時。過濾所得混合物且濾餅用MeOH (50 mL)洗滌，減壓濃縮濾液，得到呈褐色油狀物之N-(4-胺基-2-甲基苯基)-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(340.00 mg；94.76 %)。

【0308】 **N-[2-甲基-4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯：**向N-(4-胺基-2-甲基苯基)-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(150.00 mg；0.34 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶鹽酸鹽(112.04 mg；0.51 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (351.01 mg；1.02 mmol)、Ephos (38.41 mg；0.07 mmol)及EPhos Pd G_4 (32.99 mg；0.03 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (12:1)溶離，得到

呈黃色油狀物之N-[2-甲基-4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(140.00 mg；75.33 %)。

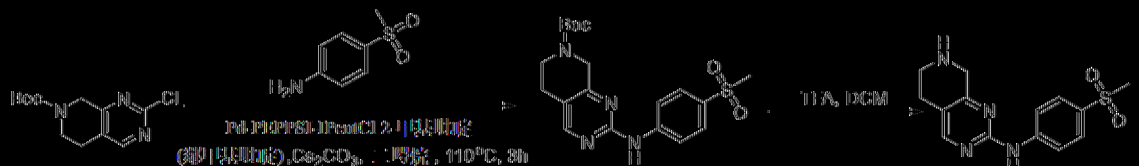
【0309】 7-{2-[(4-{[(三級丁氧基)羰基][2-(味啉-4-基)乙基]胺基}-3-甲基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯： 向N-[2-甲基-4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(130.00 mg；0.24 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(119.17 mg；0.36 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (245.51 mg；0.72 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (21.10 mg；0.02 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM/MeOH (12:1)溶離，得到呈黃色油狀物之7-{2-[(4-{[(三級丁氧基)羰基] [2-(味啉-4-基)乙基]胺基}-3-甲基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(120.00 mg；54.32 %)。

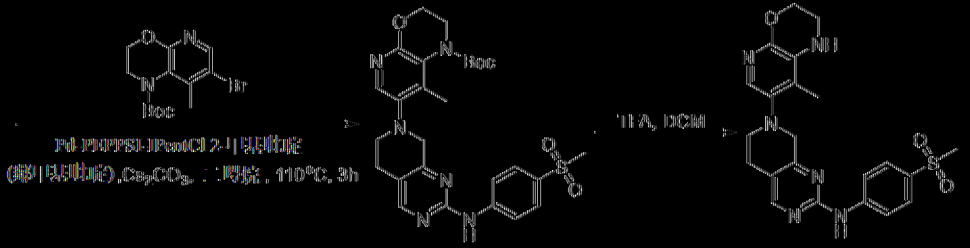
【0310】 2-甲基-N4-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-N1-[2-(味啉-4-基)乙基]苯-1,4-二胺： 在室溫下，向7-{2-[(4-{[(三級丁氧基)羰基][2-(味啉-4-基)乙基]胺基}-3-甲基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(110.00 mg；0.12 mmol)於DCM (5.00 mL)中之攪拌混合物中添加TFA (1.00 mL)。在室溫下攪拌3小時後，減壓濃縮混合物。粗產物藉由製備型HPLC

純化(管柱：X Bridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：25% B至52% B於8 min，52% B；波長：254 nm；RT1 (min.): 7)，得到呈黃色固體狀之2-甲基-N4-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-N1-[2-(味啉-4-基)乙基]苯-1,4-二胺(9.50 mg；14.11 %)。

[0311] HPLC：91.1%純度，RT：2.41min。MS：*m/z*：517.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6)：9.02 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.43 (d, J：8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J：6.1 Hz, 2H), 6.58 (d, J：8.7 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.20 (t, J：4.4 Hz, 2H), 3.89 (d, J：8 Hz, 8H), 3.49 (s, 2H), 3.34 (s, 6H), 3.11 (s, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

[0312] 實例24：合成化合物24 N-(4-甲磺醯基苯基)-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺





[0313] 2-[(4-甲磺醯基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三

級丁酯(300.00 mg；1.10 mmol)及於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (97.25 mg；0.11 mmol)及Cs_2CO_3 (754.30 mg；2.20 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-[(4-甲磺醯基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(340.00 mg；71.52 %)。

【0314】 N-(4-甲磺醯基苯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在室溫下，向2-[(4-甲磺醯基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(330.00 mg；0.76 mmol)於DCM (10.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (2.00 mL)。在室溫下攪拌1小時後，減壓濃縮所得混合物，得到呈黃色油狀物之N-(4-甲磺醯基苯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(130.00 mg；51.82 %)。

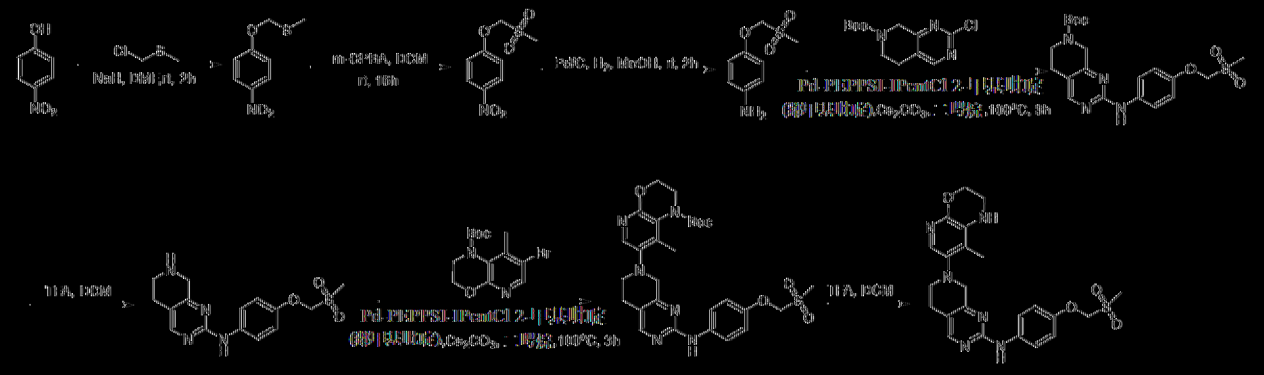
【0315】 7-{2-[(4-甲磺醯基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：向N-(4-甲磺醯基苯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(130.00 mg；0.40 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(136.96 mg；0.40 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (34.99 mg；0.04 mmol)及Cs_2CO_3 (271.37 mg；0.79 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈黃色油狀物之7-{2-[(4-甲磺醯基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-

1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(57.00 mg；25.32 %)。

【0316】 **N-(4-甲磺醯基苯基)-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺**：在室溫下，向7-{2-[(4-甲磺醯基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(57.00 mg；0.10 mmol)於DCM (5.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (1.00 mL)。在室溫下攪拌1小時之後，減壓濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：22% B至52% B於8 min，52% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7；運行次數：2，得到呈黃色固體狀之N-(4-甲磺醯基苯基)-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(18.00 mg；38.91 %)。

【0317】 HPLC：97.9%純度，RT = 3.25min。MS：*m/z* = 453.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 10.14 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 2H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.20 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.17 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.14 (s, 5H), 2.83 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H)。

【0318】 **實例25：合成化合物25 N-[4-(甲磺醯基甲氧基)苯基]-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺**



[0319] 1-[(甲基硫基)甲氧基]-4-硝基苯：在0℃下在氮氣氛圍下，向4-硝基苯酚(1.00 g；6.83 mmol)於DMF (15.00 mL)中之攪拌溶液中添加氫化鈉(683.00 mg；17.08 mmol)。將所得混合物在0℃下在氮氣氛圍下攪拌10分鐘。10分鐘後，在0℃在氮氣氛圍下，向上述溶液中添加氯(甲基硫基)甲烷(1041.00 mg；10.24 mmol)。隨後將所得混合物在室溫下再攪拌2小時。反應藉由在室溫下添加H_2O淬滅且用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EA (5:1)溶離，得到呈黃色固體狀之1-[(甲基硫基)甲氧基]-4-硝基苯(500.00 mg；35.93 %)。

[0320] 1-(甲磺醯基甲氧基)-4-硝基苯：在室溫下，向1-[(甲基硫基)甲氧基]-4-硝基苯(570.00 mg；2.80 mmol)於DCM (15.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加m-CPBA (2541.00 mg；13.99 mmol)。隨後將所得混合物在室溫下再攪拌16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EA (1:1)溶離，得到呈白色固體狀之1-(甲磺醯基甲氧基)-4-硝基苯(480.00 mg；73.71 %)。

[0321] 4-(甲磺醯基甲氧基)苯胺：在壓力箱中向1-(甲磺醯基甲氧基)-4-硝基苯(60.00 mg；0.25 mmol)於MeOH (3.00 mL)中之溶液中添加鈀/活性碳(27.00 mg；0.03 mmol)。在氮氣氛圍下使用氫氣氣球在室溫下使混合物氫化2小時。過濾所得混合物且濾餅用30 mL EA洗滌。減壓濃縮

濾液，得到呈黃色油狀物之4-(甲磺醯基甲氧基)苯胺(50.00 mg；88.19 %)。

【0322】 **2-{[4-(甲磺醯基甲氧基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：**向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(350.00 mg；1.30 mmol)及4-(甲磺醯基甲氧基)苯胺(299.00 mg；1.30 mmol)於1,4-二噁烷(15.00 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3(890.00 mg；2.59 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶)(57.00 mg；0.06 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EA (6:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-{[4-(甲磺醯基甲氧基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(300.00 mg；52.94 %)。

【0323】 **N-[4-(甲磺醯基甲氧基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：**在室溫下，向2-{[4-(甲磺醯基甲氧基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(290.00 mg；0.66 mmol)及DCM (5.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (1.00 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時。將混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH=7且用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之N-[4-(甲磺醯基甲氧基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(300.00 mg；133.66 %)。

【0324】 **7-(2-{[4-(甲磺醯基甲氧基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸**

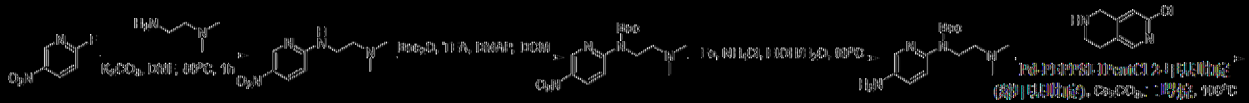
三級丁酯：向N-[4-(甲磺醯基甲氧基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(163.00 mg；0.48 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(170.00 mg；0.48 mmol)於1,4-二噁烷(15.00 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (331.00 mg；0.97 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (21.00 mg；0.02 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用EA:PE (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-(2-{[4-(甲磺醯基甲氧基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(140.00 mg；49.07 %)。

【0325】 N-[4-(甲磺醯基甲氧基)苯基]-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在室溫下，向7-(2-{[4-(甲磺醯基甲氧基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(120.00 mg；0.20 mmol)及DCM (5.00 mL)之攪拌溶液中逐滴添加TFA (1.00 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時。將混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH=7且用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：25% B至55% B於8 min，55% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7，得到呈黃色固體狀之N-[4-(甲磺醯基甲氧基)苯基]-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-

5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(21.80 mg；22.15 %)。

|0326| HPLC：99.47%純度，RT：3.24 min。MS：m/z：483.20[M+H]+。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 9.36 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.73 - 7.49 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.06 - 6.88 (m, 2H), 5.45 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.25 - 4.00 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.23 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.97 (s, 3H)。

|0327| 實例26：合成化合物26 N2-[2-(二甲基胺基)乙基]-N5-(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)吡啶-2,5-二胺



|0328| N-[2-(二甲基胺基)乙基]-5-硝基吡啶-2-胺：在室溫下，向2-氟-5-硝基吡啶(1.00 g；6.69 mmol)及K_2CO_3 (2.91 g；20.06 mmol)於DMF (10.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加(2-胺基乙基)二甲基胺(0.93 g；10.03 mmol)。將所得混合物在80℃在N_2氛圍下攪拌2小時。過濾所得混合物且濾餅用ACN洗滌。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水(0.05% NH_4HCO_3)，100%至100%梯度於30 min；偵測器，UV 254 nm，得到呈綠色固體狀之N-[2-(二甲基胺基)乙基]-5-硝基吡啶-2-胺(1.30 g；92.1 %)。

【0329】 **N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-(5-硝基吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯：**在0℃下，向N-[2-(二甲基胺基)乙基]-5-硝基吡啶-2-胺(1.28 g；6.07 mmol)於DCM (3.00 mL)中之攪拌溶液中添加DMAP (0.14 g；1.21 mmol)、TEA (1.94 g；18.20 mmol)及Boc_2O (4.01 g；18.20 mmol)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌1小時。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM:MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色油狀物之N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-(5-硝基吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯(1.70 g；89.4 %.)。

【0330】 **N-(5-胺基吡啶-2-基)-N-[2-(二甲基胺基)乙基]胺基甲酸三級丁酯：**在室溫下，向N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-(5-硝基吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯(1.48 g；4.72 mmol)於EtOH (15.00 mL)及水(5.00 mL)中之攪拌溶液中添加Fe (1.39 g；23.61 mmol)及NH_4Cl (1.59 g；28.33 mmol)。將所得混合物在80℃在H_2氛圍下攪拌3小時。過濾所得混合物，且用MeOH (3×3 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM:MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之N-(5-胺基吡啶-2-基)-N-[2-(二甲基胺基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(1.30 g；94.8 %.)。

【0331】 **N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-{5-[(5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]吡啶-2-基}胺基甲酸三級丁酯：**在室溫下，向N-(5-胺基吡啶-2-基)-N-[2-(二甲基胺基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(500.00 mg；1.72 mmol)及7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶(357.00 mg；2.07 mmol)於1,4-二噁烷(5.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加EPhos Pd G_4 (166.00 mg；0.17 mmol)、Ephos (97.00 mg；0.17 mmol)及Cs_2CO_3 (1771.00 mg；5.16 mmol)。將所得混合物在120℃在N_2氛圍下攪拌1小時。過濾所得混合物且濾餅用MeOH (3×2 mL)洗滌。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下

條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水(0.05%NH_3HCO_3), 10%至100%梯度於30 min；偵測器，UV 254 nm，得到呈褐色固體狀之N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-{5-[(5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]吡啶-2-基}胺基甲酸三級丁酯(380.00 mg；51.8 %)。

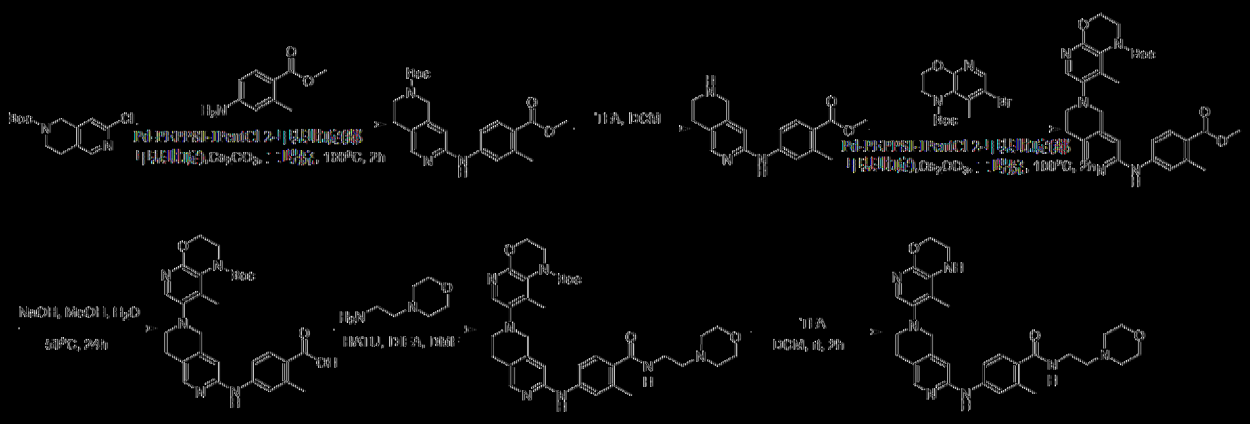
【0332】 **7-{7-[(6-{[(三級丁氧基)羰基][2-(二甲基胺基)乙基]胺基}吡啶-3-基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吡-1-甲酸三級丁酯：**在室溫下，向N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-{5-[(5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]吡啶-2-基}胺基甲酸三級丁酯(360.00 mg；0.85 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吡-1-甲酸三級丁酯(339.00 mg；1.02 mmol)於1,4-二噁烷(4.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶)(75.00 mg；0.08 mmol)及Cs_2CO_3 (580.00 mg；1.69 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌隔夜。使混合物冷卻至室溫。所得混合物用EtOAc (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水$NaSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM:MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-{7-[(6-{[(三級丁氧基)羰基][2-(二甲基胺基)乙基]胺基}吡啶-3-基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吡-1-甲酸三級丁酯(250.00 mg；36.1 %)。

【0333】 **N2-[2-(二甲基胺基)乙基]-N5-(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吡-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)吡啶-2,5-二胺：**在0℃下，向7-{7-[(6-{[(三級丁氧基)羰基][2-(二甲基胺基)乙基]胺基}吡啶-3-基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-

b][1,4]噁嗪-1-甲酸[級]酯(230.00 mg；0.28 mmol)於DCM (3.00 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加TFA (1.00 mL)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌1小時。真空濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：22%至50%於9 min；波長：254 nm；RT1(min.): 7)，得到呈黃色固體狀之N2-[2-(二甲胺基)乙基]-N5-(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)吡啶-2,5-二胺(49.00 mg；37.4 %)。

[0334] HPLC：98.89%純度，RT：2.51 min。MS：m/z：461.30[M+H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.24 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.47 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.96 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.18 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.29 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 3.06 (s, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.39 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.02 (s, 3H)。

[0335] 實例27：合成化合物27 2-甲基-4-[(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]-N-[2-(味啉-4-基)乙基]苯甲醯胺



【0336】 **7-{[4-(甲氧基羰基)-3-甲基苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯：**在室溫下，向7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯(400.00 mg；1.21 mmol)及4-胺基-2-甲基苯甲酸甲酯(400.28 mg；2.42 mmol)於1,4-二噁烷(12.00 mL)中之攪拌混合物中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (107.15 mg；0.12 mmol)及Cs_2CO_3 (831.07 mg；2.42 mmol)。在100℃下攪拌混合物2小時。減壓濃縮所得混合物，且藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-{[4-(甲氧基羰基)-3-甲基苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯(450.00 mg；91.9 %)。

【0337】 **2-甲基-4-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]苯甲酸甲酯：**在室溫下，向7-{[4-(甲氧基羰基)-3-甲基苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯(530.00 mg；1.18 mmol)及TFA (3.00 mL)於DCM (15.00 mL)中之攪拌混合物中。在室溫下攪拌混合物1小時。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH=9。所得混合物藉由冰/水淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。此產生呈黃色固體狀之2-甲基-4-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]苯甲酸甲酯(420.00 mg；粗產物)。

【0338】 **7-(7-{[4-(甲氧基羰基)-3-甲基苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯：**在室溫下，向2-甲基-4-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]苯甲酸甲酯(410.00 mg；1.12 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(738.95 mg；2.24 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之攪拌混合物中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (99.26

mg；0.11 mmol)及Cs_2CO_3 (769.88 mg；2.24 mmol)。在100℃下攪拌混合物2小時。減壓濃縮所得混合物，且藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-(7-{[4-(甲氧基羰基)-3-甲基苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(270.00 mg；43.1 %)。

【0339】 4-[(6-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]-2-甲基苯甲酸：在室溫下，向7-(7-{[4-(甲氧基羰基)-3-甲基苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(260.00 mg；0.34 mmol)於MeOH (6.00 mL)及H_2O (3.00 mL)中之攪拌混合物中添加NaOH (42.91 mg；1.02 mmol)。將混合物在50℃下攪拌3小時。將混合物用HCl (4N)酸化至pH=7。所得混合物藉由冰/水淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。此產生呈黃色固體狀之4-[(6-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]-2-甲基苯甲酸(150.00 mg；粗產物)。

【0340】 8-甲基-7-{7-[(3-甲基-4-{[2-(味啉-4-基)乙基]胺甲醯基}苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：在室溫下，向4-[(6-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]-2-甲基苯甲酸(180.00 mg；0.28 mmol)及2-(味啉-4-基)乙-1-胺(71.76 mg；0.55 mmol)於DMF (12.00 mL)中之攪拌混合物中添加HATU (330.94 mg；0.83 mmol)及DIEA (74.97 mg；0.55 mmol)。在室溫下攪

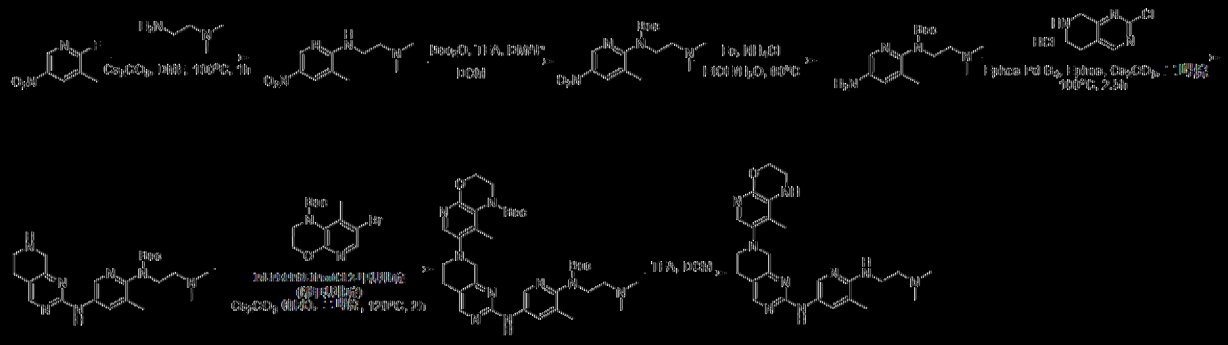
拌混合物1小時。所得混合物藉由冰/水淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液減壓濃縮所得混合物，且藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (10:1)溶離，得到呈褐色固體狀之8-甲基-7-{7-[(3-甲基-4-{[2-(味啉-4-基)乙基]胺甲醯基}苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(120.00 mg；62.9 %)。

【0341】 **2-甲基-4-[(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]-N-[2-(味啉-4-基)乙基]苯甲醯胺**：將8-甲基-7-{7-[(3-甲基-4-{[2-(味啉-4-基)乙基]胺甲醯基}苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(110.00 mg；0.15 mmol)及TFA (1.00 mL)於DCM (5.00 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：22% B至50% B於9 min，50% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7)，得到呈黃色固體狀之2-甲基-4-[(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]-N-[2-(味啉-4-基)乙基]苯甲醯胺(53.80 mg；65.4 %)。

【0342】 HPLC：99.57%純度，RT =2.93 min。MS：m/z = 544.25$[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 8.97 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.19 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.58 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.26 (s, 2H),3.32 (s,

2H), 3.10 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.50 – 2.31 (m, 9H), 2.04 (s, 3H)。

[0343] 實例28：合成化合物28 N2-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-甲基-N5-(7-{8-甲基-10l,2l,3l-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-2,5-二胺



[0344] N-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-甲基-5-硝基吡啶-2-胺：在25℃在氮氣氛圍下，向2-氟-3-甲基-5-硝基吡啶(1.00 g；6.28 mmol)及(2-胺基乙基)二甲基胺(864.64 mg；9.42 mmol)於DMF (10.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加Cs_2CO_3 (6197.91 mg；18.83 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。所得混合物用EA (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈橙黃色固體狀之N-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-甲基-5-硝基吡啶-2-胺(3.0 g；粗產物)。

[0345] N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-(3-甲基-5-硝基吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯：在25℃在氮氣氛圍下，向N-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-甲基-5-硝基吡啶-2-胺(1.00 g；4.46 mmol)及$(Boc)_2O$ (3.14 mL；13.38 mmol)於DCM (20.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加TEA (1424.90 mg；13.38 mmol)及DMAP (114.69 mg；0.89 mmol)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。所得混合物用EA (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾

液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM:MEOH=95:5溶離，得到呈橙黃色固體狀之N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-(3-甲基-5-硝基吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯(1.10 g；72.95 %)。

【0346】 N-(5-胺基-3-甲基吡啶-2-基)-N-[2-(二甲基胺基)乙基]胺基甲酸三級丁酯：在25℃在氮氣氛圍下，向N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-(3-甲基-5-硝基吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯(1.00 g；2.96 mmol)及NH_4Cl (806.94 mg；14.78 mmol)於EtOH (12.00 mL)及水(8.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加Fe (733.93 mg；11.83 mmol)。將所得混合物在80℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。所得混合物用EA (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM:MEOH=83:17溶離，得到呈橙黃色固體狀之N-(5-胺基-3-甲基吡啶-2-基)-N-[2-(二甲基胺基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(915 mg；97.75 %)。

【0347】 N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-[3-甲基-5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯：在室溫在N_2氛圍下，向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶鹽酸鹽(400.00 mg；1.94 mmol)於1,4-二噁烷(8.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加碳酸銫(2662.90 mg；7.76 mmol)。將混合物在室溫下攪拌20分鐘。在室溫下，向上述混合物添加N-(5-胺基-3-甲基吡啶-2-基)-N-[2-(二甲基胺基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(601.51 mg；1.94 mmol)、Ephos (109.27 mg；0.19 mmol)及EPhos Pd G_4 (187.68 mg；0.19 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用EA溶離，得到呈黃色固體狀之N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-[3-甲基-5-

({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(280.00 mg；25.68 %)。

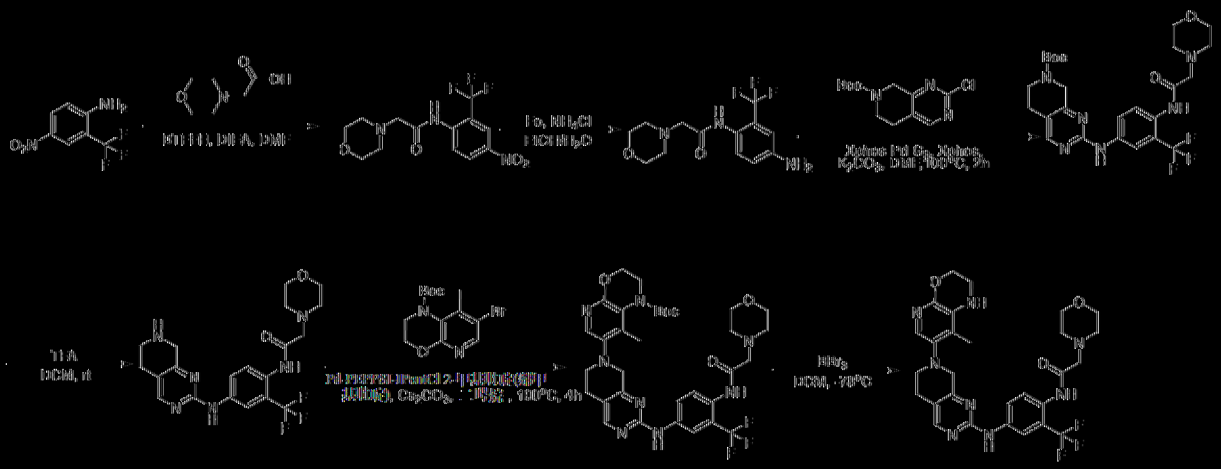
【0348】 **7-{2-[(6-{[(三級丁氧基)羰基][2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-5-甲基吡啶-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯**：在室溫在N_2氛圍下，向N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-[3-甲基-5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(250.00 mg；0.53 mmol)於1,4-二噁烷(5.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(200.59 mg；0.58 mmol)、Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (46.54 mg；0.05 mmol)及Cs_2CO_3 (541.47 mg；1.58 mmol)。將所得混合物在120℃在N_2氛圍下攪拌隔夜。所得混合物用水(15 mL)稀釋，用EtOAc (3×10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用16% MeOH/DCM溶離，得到呈褐橙色固體狀之7-{2-[(6-{[(三級丁氧基)羰基][2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-5-甲基吡啶-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(230.00 mg；58.7 %)。

【0349】 **N2-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-甲基-N5-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-2,5-二胺**：在0℃在N_2氛圍下，向7-{2-[(6-{[(三級丁氧基)羰基][2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-5-甲基吡啶-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸

三級丁酯(210.00 mg；0.30 mmol)於DCM (3.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (0.60 mL)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：X Bridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_3OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：25% B至55% B於9 min，55% B；波長：254 nm；RT1(min.)：7)，得到呈黃色固體狀之N2-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-甲基-N5-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁𠯿-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-2,5-二胺(23.80 mg；16.6 %)。

[0350] HPLC：97.93%純度，RT：2.05 min。MS：m/z：476.25 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.95 (s, 1H), 8.19 (d, J = 17.8 Hz, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.27 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.03 (s, 6H)。

[0351] 實例29：合成化合物29 N-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁𠯿-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-2-(三氟甲基)苯基}-2-(味啉-4-基)乙醯胺



【0352】 **2-(味啉-4-基)-N-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯基]乙醯胺**：將2-(味啉-4-基)乙酸(4358.77 mg；28.53 mmol)及BTFFH (5932.26 mg；17.83 mmol)於DMF (10.00 mL)中之混合物攪拌30分鐘，隨後在25℃在氮氣氛圍下逐份添加4-硝基-2-(三氟甲基)苯胺(1.50 g；7.13 mmol)及DIEA (7.85 mL；42.79 mmol)。將所得混合物在80℃在氮氣氛圍下攪拌5小時。所得混合物用EA (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用EA:PE=21:79溶離，得到呈灰白色固體狀之2-(味啉-4-基)-N-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯基]乙醯胺(4.20 g；176.7 %)。

【0353】 **N-[4-胺基-2-(三氟甲基)苯基]-2-(味啉-4-基)乙醯胺**：在25℃在氮氣氛圍下，向2-(味啉-4-基)-N-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯基]乙醯胺(1.00 g；3.00 mmol)及NH_4Cl (844.76 mg；15.00 mmol)於EtOH (6.00 mL)及水(4.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加Fe (707.52 mg；12.00 mmol)。將所得混合物在80℃在氮氣氛圍下攪拌4小時。所得混合物用EA (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM:MEOH=92:8溶離，得到呈黃色固體狀之N-[4-胺基-2-(三氟甲基)苯基]-2-(味啉-4-基)乙醯胺(1.60 g；175.8 %)。

【0354】 **2-({4-[2-(味啉-4-基)乙醯胺基]-3-(三氟甲基)苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯**：在25℃在氮氣氛圍下，向N-[4-胺基-2-(三氟甲基)苯基]-2-(味啉-4-基)乙醯胺(400.00 mg；1.32 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(540.00 mg；2.00 mmol)於DMF (10.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加

Xphos Pd G_3 (120.00 mg；0.13 mmol)、X-PHOS (60.00 mg；0.12 mmol)及K_2CO_3 (560.00 mg；3.85 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用(PE: EtOAc =7:3)溶離，得到呈黃色固體狀之2-({4-[2-(味啉-4-基)乙醯胺基]-3-(三氟甲基)苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(650.00 mg；90.7 %)。

【0355】 **2-(味啉-4-基)-N-[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-2-(三氟甲基)苯基]乙醯胺**：將2-({4-[2-(味啉-4-基)乙醯胺基]-3-(三氟甲基)苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(600.00 mg；1.10 mmol)及TFA (2.00 mL)於DCM (6.00 mL)中之溶液在30℃在氮氣氛圍下攪拌1小時。將混合物用NaOH (4N)鹼化至pH 12。所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。此產生呈黃色固體狀之2-(味啉-4-基)-N-[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-2-(三氟甲基)苯基]乙醯胺(540.00 mg；96.0 %)。

【0356】 **8-甲基-7-[2-({4-[2-(味啉-4-基)乙醯胺基]-3-(三氟甲基)苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯**：將2-(味啉-4-基)-N-[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-2-(三氟甲基)苯基]乙醯胺(300.00 mg；0.59 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(340.00 mg；0.98 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶)(60.00 mg；0.07 mmol)及Cs_2CO_3 (674.00 mg；1.97 mmol)於1,4-二噁烷(4.00 mL)中之溶液在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合

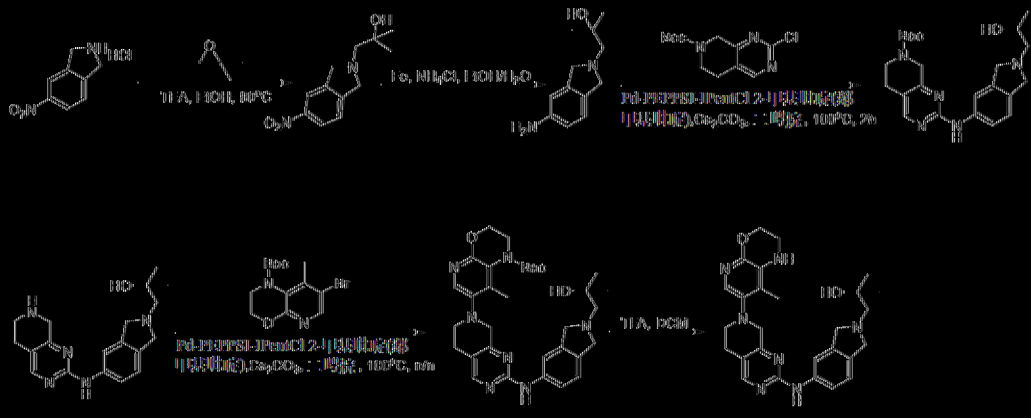
物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用(PE: EtOAc =7:3)溶離，得到呈黃色固體狀之8-甲基-7-[2-({4-[2-(味啉-4-基)乙醯胺基]-3-(三氟甲基)苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯(188.00 mg；46.6 %)。

【0357】 **N-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-2-(三氟甲基)苯基}-2-(味啉-4-基)乙醯胺**：將8-甲基-7-[2-({4-[2-(味啉-4-基)乙醯胺基]-3-(三氟甲基)苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基] -1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯(178.00 mg；0.24 mmol)及TFA (2.00 mL)於DCM (6.00 mL)中之溶液在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：XBridge Prep OBD C18 管柱，30*150 mm, 5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：29% B至59% B於9 min，59% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7。此產生呈灰白色固體狀之N-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-2-(三氟甲基)苯基}-2-(味啉-4-基)乙醯胺(40.00 mg；27.2 %)。

【0358】 HPLC:95.03%純度，RT = 2.85 min。MS：m/z = 585.20 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.88 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.19 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.65 (s, 6H), 3.16-3.11 (m, 4H), 2.81 (s, 2H), 2.26 (s, 4 H), 2.04 (s, 3H)。

【0359】 **實例30：合成化合物2-甲基-1-{5-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-**

吡啶并[2,3-b][1,4]噁𠯿-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}丙-2-醇



[0360] 2-甲基-1-(5-硝基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙-2-醇：在室溫下，向5-硝基-2,3-二氫-1H-異吲哚鹽酸鹽(320.00 mg；1.52 mmol)、TEA (0.89 mL；6.06 mmol)於EtOH (15.00 mL)中之攪拌溶液中添加2,2-二甲基環氧乙烷(345.00 mg；4.55 mmol)。將所得混合物在80℃下攪拌16小時。冷卻反應物至室溫。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。此產生呈黃色固體狀之2-甲基-1-(5-硝基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙-2-醇(350.00 mg；97.8 %)。

[0361] 1-(5-胺基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-2-甲基丙-2-醇：在室溫下，向2-甲基-1-(5-硝基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)丙-2-醇(350.00 mg；1.48 mmol)、NH_4Cl (404.00 mg；7.40 mmol)於EtOH (10.00 mL)及水(5.00 mL)中之攪拌混合物中添加Fe (422.00 mg；7.40 mmol)。將所得混合物在80℃下攪拌3小時。冷卻反應物至室溫。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (3:1)溶離，得到呈黃褐色固體狀之1-(5-胺基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-2-甲基丙-2-醇(300.00 mg；90.5 %)。

[0362] 2-{[2-(2-溴乙基)-2-甲基丙基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}胺

基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在室溫在N_2氛圍下，向1-(5-胺基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)-2-甲基丙-2-醇(300.00 mg；1.26 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(428.00 mg；1.51 mmol)於1,4-二噁烷(15.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加Cs_2CO_3 (862.00 mg；2.51 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (111.00 mg；0.13 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌16小時。在室溫下將反應用水淬滅。所得混合物用EtOAc (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(1×50 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM/MeOH (4:1)溶離，得到呈褐黃色固體狀之2-{[2-(2-羥基-2-甲基丙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(380.00 mg；68.8 %)。

【0363】 2-甲基-1-[5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]丙-2-醇：在室溫下，向2-{[2-(2-羥基-2-甲基丙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(380.00 mg；0.86 mmol)於DCM (9.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (3.00 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌3小時。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由C18矽膠管柱層析純化且用H_2O/MeCN (1:4)溶離，得到呈褐色固體狀之2-甲基-1-[5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]丙-2-醇(320.00 mg；90.9 %)。

【0364】 7-(2-{[2-(2-羥基-2-甲基丙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯：在室溫在N_2氛圍下，向2-甲基-1-[5-

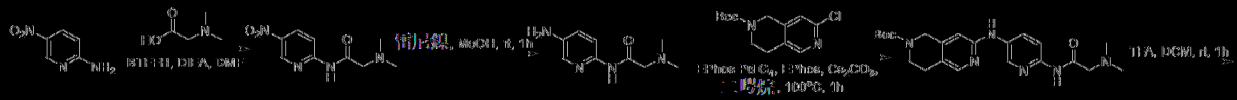
({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基]丙-2-醇(300.00 mg；0.74 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(306.00 mg；0.88 mmol)於1,4-二噁烷(15.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加Cs_2CO_3 (505.00 mg；1.47 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (65.00 mg；0.07 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌16小時。在室溫下將反應用水淬滅。所得混合物用EtOAc (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(1×50 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM/MeOH (4:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-(2-{[2-(2-羥基-2-甲基丙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(260.00 mg；60.0 %)。

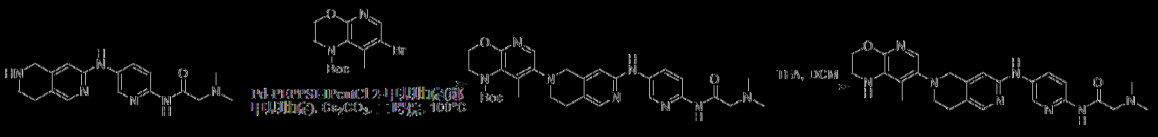
【0365】 **2-甲基-1-{5-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}丙-2-醇：**在室溫下，向7-(2-{[2-(2-羥基-2-甲基丙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(240.00 mg；0.41 mmol)於DCM (9.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (3.00 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：Xselect CSH C18 OBD管柱30*150 mm, 5μm, n；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：5% B至23% B於8 min，23% B；波長：254/220 nm；RT1(min.): 6.3，得到呈黃色固體狀之2-甲基-1-{5-[(7-{8-甲基-

10H,20H,30H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基}丙-2-醇(21.20 mg；10.4 %)。

[0366] HPLC：97.59%純度，RT：2.44 min。MS：m/z：488.30 [M+H]+。^{1}H NMR (300 MHz，甲醇-d4) 8.22 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.35 – 4.26 (m, 2H), 4.07 – 3.95 (m, 6H), 3.46 – 3.37 (m, 2H), 3.19 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.26 (s, 6H)。

[0367] 實例31：合成化合物31 2-(二甲基胺基)-N-{5-[(6-{8-甲基-10H,20H,30H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]吡啶-2-基}乙醯胺





[0368] 2-(二甲基胺基)-N-(5-硝基吡啶-2-基)乙醯胺：在0℃在N_2氛圍下，向5-硝基吡啶-2-胺(1.00 g；6.97 mmol)於DMF (10.00 mL)中之攪拌溶液中添加BTFFH (3.48 g；10.46 mmol)、DIEA (4.74 g；34.86 mmol)及2-(二甲基胺基)乙酸(2.42 g；20.92 mmol)。使所得混合物冷卻至室溫。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水(0.05% NH_4HCO_3)，70%至80%梯度於10 min；偵測器，UV 254 nm，得到呈黃色固體狀之2-(二甲基胺基)-N-(5-硝基吡啶-2-基)乙醯胺(800.00 mg；48.5 %)。

【0369】 **N-(5-胺基吡啶-2-基)-2-(二甲基胺基)乙醯胺：**在室溫下，向2-(二甲基胺基)-N-(5-硝基吡啶-2-基)乙醯胺(780.00 mg；3.30 mmol)於MeOH (10.00 mL)中之溶液添加雷尼鎳(500.00 mg；5.54 mmol)。將所得混合物在室溫下在氫氣氛圍下攪拌1小時。過濾所得混合物且濾餅用MeOH (3×20 mL)洗滌。減壓濃縮濾液。此產生呈紅色油狀物之N-(5-胺基吡啶-2-基)-2-(二甲基胺基)乙醯胺(600.00 mg；92.6 %)。

【0370】 **7-({6-[2-(二甲基胺基)乙醯胺基]吡啶-3-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯：**在室溫下在N_2氛圍下，向N-(5-胺基吡啶-2-基)-2-(二甲基胺基)乙醯胺(258.00 mg；1.31 mmol)及7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯(300.00 mg；1.09 mmol)於1,4-二噁烷(5.00 mL)中之攪拌溶液中添加EPhos Pd G_4 (106.00 mg；0.11 mmol)、Cs_2CO_3 (1.08 g；3.28 mmol)及Ephos (62.00 mg；0.11 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌1小時。使所得混合物冷卻至室溫。用水稀釋所得混合物。所得混合物用EtOAc (3×20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水(0.05% NH_4HCO_3), 70%至80%梯度於10 min；偵測器，UV 254 nm，得到呈褐色固體狀之7-({6-[2-(二甲基胺基)乙醯胺基]吡啶-3-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯(400.00 mg；85.5 %)。

【0371】 **2-(二甲基胺基)-N-{5-[(5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]吡啶-2-基}乙醯胺：**在室溫下在N_2氛圍下，向7-({6-[2-(二甲基胺基)乙醯胺基]吡啶-3-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯(380.00 mg；0.89 mmol)於DCM (3.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (1.00

mL)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌1小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水(0.05% NH_4HCO_3)，10%至20%梯度於30 min；偵測器，UV 254 nm。此產生呈淺褐色油狀物之2-(二甲基胺基)-N-{5-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]吡啶-2-基}乙醯胺(280.00 mg；96.1 %)。

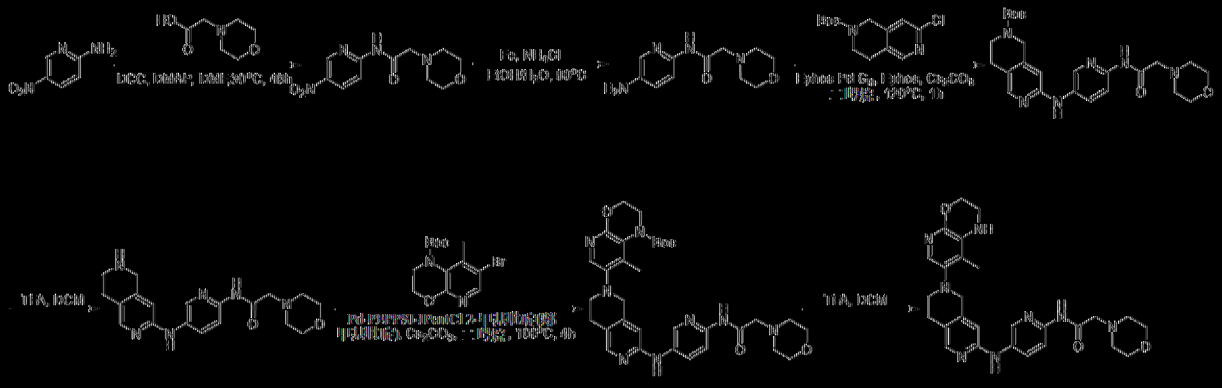
【0372】 7-[7-({6-[2-(二甲基胺基)乙醯胺基]吡啶-3-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼啡-1-甲酸三級丁酯：在室溫在N_2氛圍下，向2-(二甲基胺基)-N-{5-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]吡啶-2-基}乙醯胺(130.00 mg；0.40 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼啡-1-甲酸三級丁酯(157.00 mg；0.48 mmol)於1,4-二噁烷(2.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (35.00 mg；0.04 mmol)及Cs_2CO_3 (408.00 mg；1.19 mmol)。將所得混合物在120℃在N_2氛圍下攪拌24小時。使所得混合物冷卻至室溫。過濾所得混合物且濾餅用MeOH (3×5 mL)洗滌。減壓濃縮濾液。粗產物藉由製備型TLC純化(DCM:MeOH 20:1)，得到呈黃色固體狀之7-[7-({6-[2-(二甲基胺基)乙醯胺基]吡啶-3-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼啡-1-甲酸三級丁酯(50.00 mg；20.6 %)。

【0373】 2-(二甲基胺基)-N-{5-[(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼啡-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]吡啶-2-基}乙醯胺：在0℃在N_2氛圍下，向7-[7-({6-[2-(二甲基胺基)乙醯胺基]吡啶-3-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼啡-1-甲酸三級丁酯(50.00 mg；0.08 mmol)於DCM (1.50 mL)中之攪拌溶

液中添加TFA (0.50 mL)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌1小時。真空濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：MeOH-HPLC；流動速率：60 mL/min；梯度：48%至78%於8 min；波長：254 nm；RT1(min.)：7)，得到呈白色固體狀之2-(二甲基胺基)-N-{5-[(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]吡啶-2-基}乙醯胺(13.00 mg；33.3 %)。

[0374] HPLC：99.35%純度，RT：4.63 min。MS：m/z：475.25 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz，甲醇-d4) 8.49 (dd, J = 2.3, 1.2 Hz, 1H), 8.09 - 7.96 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.30 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.41 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 2.90 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.40 (s, 6H), 2.13 (s, 3H)。

[0375] 實例32：合成化合物32 N2-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-甲基-N5-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-2,5-二胺



[0376] 2-(味啉-4-基)-N-(5-硝基吡啶-2-基)乙醯胺：在0℃在N_2氛圍下，向2-(味啉-4-基)乙酸(3.20 g；20.92 mmol)於DMF (20.00 mL)中之

攪拌溶液中逐份添加DMAP (0.36 g；2.79 mmol)、5-硝基吡啶-2-胺(2.00 g；13.95 mmol)及DCC (4.54 g；20.92 mmol)。將所得混合物在30℃在N_2氛圍下攪拌3天。所得混合物用水(15 mL)稀釋，用EtOAc (3×10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用90% EtOAc/PE溶離，得到呈淺黃色固體狀之2-(味啉-4-基)-N-(5-硝基吡啶-2-基)乙醯胺(2.55 g；68.7 %)。

【0377】 **N-(5-胺基吡啶-2-基)-2-(味啉-4-基)乙醯胺：**在室溫在N_2氛圍下，向2-(味啉-4-基)-N-(5-硝基吡啶-2-基)乙醯胺(2.48 g；8.38 mmol)於EtOH (15.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加Fe (2.47 g；41.92 mmol)及NH_4Cl (2.36 g；41.92 mmol (溶解於H_2O (10.00 mL))。將所得混合物在80℃在N_2氛圍下攪拌1.5小時。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用35% DCM/MeOH溶離，得到呈黃色油狀物之N-(5-胺基吡啶-2-基)-2-(味啉-4-基)乙醯胺(2.00 g；99.0 %)。

【0378】 **7-({6-[2-(味啉-4-基)乙醯胺基]吡啶-3-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯：**在室溫在N_2氛圍下，向N-(5-胺基吡啶-2-基)-2-(味啉-4-基)乙醯胺(280.00 mg；1.07 mmol)於1,4-二噁烷(5.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯(331.89 mg；1.17 mmol)、EPhos Pd G_4 (103.13 mg；0.11 mmol)、Ephos (120.08 mg；0.21 mmol)及碳酸銫(1097.40 mg；3.20 mmol)。將所得混合物在120℃在N_2氛圍下攪拌1小時。所得混合物用水(15 mL)稀釋，用EtOAc (3×10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用

7% MeOH/DCM溶離，得到呈黃色固體狀之7-({6-[2-(味啉-4-基)乙醯胺基]吡啶-3-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯(600.00 mg；100%)。

【0379】 **2-(味啉-4-基)-N-{5-[(5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]吡啶-2-基}乙醯胺**：在0℃在N_2氛圍下，向7-({6-[2-(味啉-4-基)乙醯胺基]吡啶-3-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯(630.00 mg；1.34 mmol)於DCM (5.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (1.00 mL)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌1小時。所得混合物用NaOH (4N)調節至pH=12，隨後用DCM (3×10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物，得到呈淺黃色固體狀之2-(味啉-4-基)-N-{5-[(5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]吡啶-2-基}乙醯胺(550.00 mg；粗產物)。

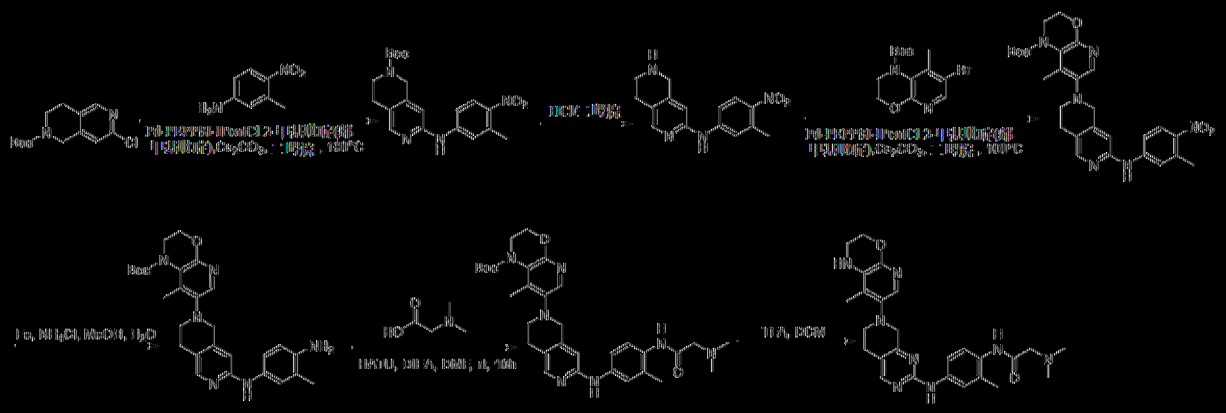
【0380】 **8-甲基-7-[7-({6-[2-(味啉-4-基)乙醯胺基]吡啶-3-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯**：在室溫在N_2氛圍下，向2-(味啉-4-基)-N-{5-[(5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]吡啶-2-基}乙醯胺(280.00 mg；0.66 mmol)於1,4-二噁烷(5.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(252.02 mg；0.73 mmol)、Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (58.47 mg；0.07 mmol)及Cs_2CO_3 (680.29 mg；1.98 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌1小時。所得混合物用水(15 mL)稀釋，用EtOAc (3×10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用4% MeOH/DCM溶離，得到呈黃色固體狀

之8-甲基-7-[7-({6-[2-(味啉-4-基)乙醯胺基]吡啶-3-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(120.00 mg；27.5 %)。

【0381】 **N-{5-[(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]吡啶-2-基}-2-(味啉-4-基)乙醯胺：** 在100℃在N_2氛圍下，向8-甲基-7-[7-({6-[2-(味啉-4-基)乙醯胺基]吡啶-3-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(100.00 mg；1.62 mmol)於DCM (4.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (0.80 mL)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：X Bridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：25% B至55% B於9 min，55% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7)，得到呈白色固體狀之N-{5-[(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]吡啶-2-基}-2-(味啉-4-基)乙醯胺(35.50 mg；42.3 %)。

【0382】 HPLC：95.26%純度，RT = 1.94 min。MS：m/z = 517.30 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.74 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 8.02-7.94 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.50 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.63 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.33-3.26 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.09 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 4.6 Hz, 4H), 2.05 (d, J = 18.0 Hz, 3H)。

[0383] 實例33：合成化合物33 2-(二甲基胺基)-N-{2-甲基-4-[(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]苯基}乙醯胺



[0384] 7-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯：在25℃下，向3-甲基-4-硝基苯胺(499.81 mg；3.28 mmol；1.50 eq.)及7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯(600.00 mg；2.19 mmol)於1,4-二噁烷(18.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加PEPPSI-IPr (142.44 mg；0.22 mmol)及Cs_2CO_3 (1500.83 mg；4.38 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2 /MeOH (10:1)溶離，得到呈淺黃色固體狀之7-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯(530.00 mg；62.92 %)。

[0385] N-(3-甲基-4-硝基苯基)-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-胺：在室溫下，向7-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯(520.00 mg；1.35 mmol)於DCM (10.00 mL)中之攪拌混合物中添加TFA (2.00 mL)。在室溫下攪拌1小時後，減壓濃縮混合物。所得混合物用水淬滅。將混合物用Na_2CO_3 (水溶液)酸化/鹼化至pH 8。過濾所得混合物且用水洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾餅，得到呈黃色固體狀之N-(3-甲基-

4-硝基苯基)-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺(290.00 mg；75.37 %)。

【0386】 8-甲基-7-{7-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：向N-(3-甲基-4-硝基苯基)-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺(280.00 mg；0.98 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(490.92 mg；1.47 mmol)於1,4-二噁烷(15.00 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3(1011.37 mg；2.95 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶)(86.93 mg；0.10 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌24小時。減壓濃縮混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (1:2)溶離，得到呈黃色固體狀之8-甲基-7-{7-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(430.00 mg；75.69 %)。

【0387】 7-{7-[(4-胺基-3-甲基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：在室溫下，向8-甲基-7-{7-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(420.00 mg；0.73 mmol)於MeOH (10.00 mL)中之溶液中添加雷尼鎳(186.79 mg；0.22 mmol)。將混合物在室溫下在H_2氛圍下攪拌2小時。過濾所得混合物且濾餅用MeOH (50 mL)洗滌，減壓濃縮濾液，得到呈淺黃色固體狀之7-{7-[(4-胺基-3-甲基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(330.00 mg；86.84 %)。

【0388】 7-[7-({4-[2-(二甲基胺基)乙醯胺基]-3-甲基苯基}胺基)-

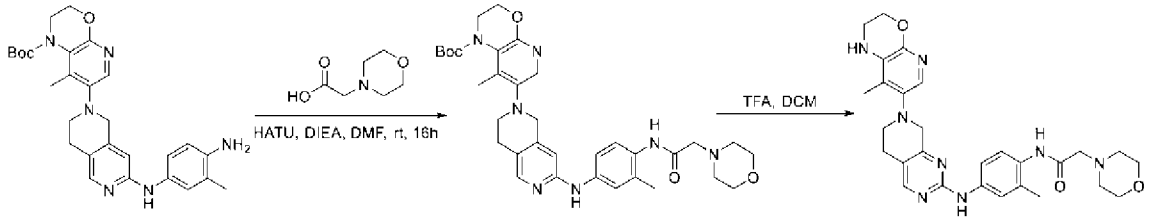
1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：在室溫下，向7-{7-[(4-胺基-3-甲基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(150.00 mg；0.29 mmol)及2-(二甲基胺基)乙酸(37.36 mg；0.34 mmol)於DMF (15.00 mL)中之攪拌混合物中添加DIEA (0.16 mL；0.86 mmol)。隨後將混合物冷卻至0℃且隨後在0℃下緩慢添加HATU (229.61 mg；0.57 mmol)。在室溫下攪拌4小時後，所得混合物用水(20 mL)淬滅且用EtOAc (20 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2/MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-[7-({4-[2-(二甲基胺基)乙醯胺基]-3-甲基苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(120.00 mg；70.34 %)。

【0389】 **2-(二甲基胺基)-N-{2-甲基-4-[(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]苯基}乙醯胺：**在室溫下，向7-[7-({4-[2-(二甲基胺基)乙醯胺基]-3-甲基苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(120.00 mg；0.20 mmol)於DCM (5.00 mL)中之攪拌混合物中添加TFA (1.00 mL)。在室溫下攪拌1小時後，減壓濃縮混合物。粗產物藉由製備型HPLC純化(管柱：YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 mm, 5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：25% B至55% B於8 min，55% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7；運行次數：2)，得到呈灰白色固體狀

之2-(二甲基胺基)-N-{2-甲基-4-[(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]苯基}乙醯胺(36.40 mg；36.84 %)。

【0390】 HPLC：99.5 %純度，RT = 2.17 min。MS：m/z = 488.30 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (300 MHz，甲醇-d4): 7.86 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.43 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.01 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 3.98 - 3.90 (m, 4H), 3.51 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.25 (dd, J = 11.4, 5.5 Hz, 6H), 2.98 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)。

【0391】 實例34：合成化合物34 N-{2-甲基-4-[(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]苯基}-2-(味啉-4-基)乙醯胺



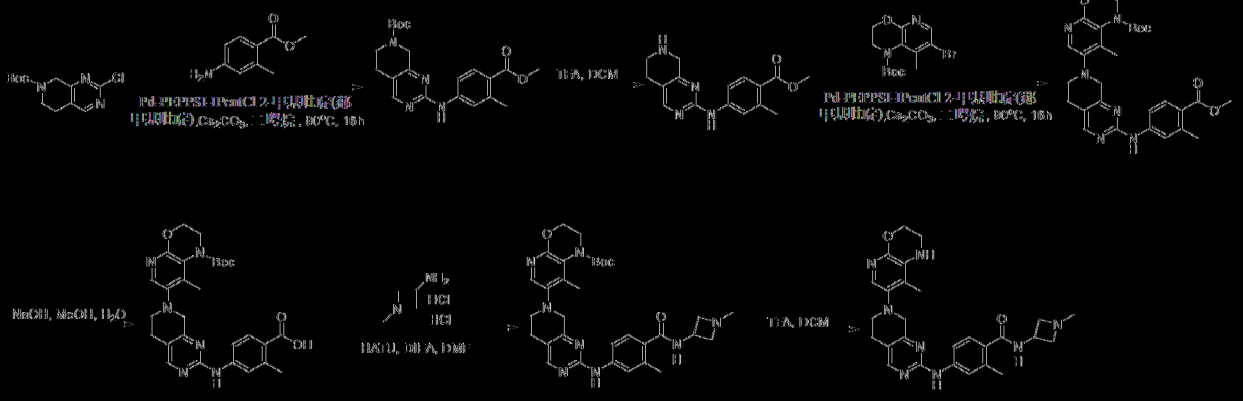
【0392】 8-甲基-7-[7-({3-甲基-4-[2-(味啉-4-基)乙醯胺基]苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：在室溫下，向7-{7-[(4-胺基-3-甲基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(120.00 mg；0.23 mmol)及2-(味啉-4-基)乙酸(42.07 mg；0.28 mmol)於DMF (12.00 mL)中之攪拌混合物中添加DIEA (0.13 mL；0.69 mmol)。隨後將混合物冷卻至0℃且在0℃下緩慢添加HATU (183.68 mg；0.46 mmol)。在室溫下攪拌4小時後，所得混合物用水(20 mL)淬滅且用EtOAc (20 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌且經無水

Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2/MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之8-甲基-7-[7-({3-甲基-4-[2-(味啉-4-基)乙醯胺基]苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼吩-1-甲酸三級丁酯(140.00 mg；94.85 %)。

【0393】 **N-{2-甲基-4-[(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]苯基}-2-(味啉-4-基)乙醯胺：** 在室溫下，向8-甲基-7-[7-({3-甲基-4-[2-(味啉-4-基)乙醯胺基]苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼吩-1-甲酸三級丁酯(130.00 mg；0.20 mmol)於DCM (5.00 mL)中之攪拌混合物中條件TFA (1.00 mL)。在室溫下攪拌1小時後，減壓濃縮混合物。粗產物藉由製備型HPLC純化(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：22% B至52% B於9 min，52% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7)，得到呈灰白色固體狀之N-{2-甲基-4-[(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]苯基}-2-(味啉-4-基)乙醯胺(24.30 mg；22.53 %)。

【0394】 HPLC：99.2 %純度，RT = 2.29 min。MS：m/z = 530.25 $[M+H]^+$ ^1H NMR (300 MHz，甲醇-d4): 7.86 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.43 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.01 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 3.98 - 3.90 (m, 4H), 3.51 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.25 (dd, J = 11.4, 5.5 Hz, 6H), 2.98 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)。

[0395] 實例35：合成化合物35 2-甲基-4-[(7-{8-甲基-10H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)苯甲醯胺



[0396] 2-{[4-(甲氧基羰基)-3-甲基苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在室溫下，向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1.00 g；3.02 mmol)及4-胺基-2-甲基苯甲酸甲酯(1.00 g；6.04 mmol)於1,4-二噁烷(25.00 mL)中之攪拌混合物中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (0.27 g；0.30 mmol)及Cs_2CO_3 (2.07 g；6.04 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。在100℃下攪拌混合物2小時。減壓濃縮所得混合物，且藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-{[4-(甲氧基羰基)-3-甲基苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1.20 g；98.6%)。

[0397] 2-甲基-4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯甲酸甲酯：在室溫下，向2-{[4-(甲氧基羰基)-3-甲基苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1.26 g；2.79 mmol；1.00 eq.)及TFA (5.00 mL)於DCM (20.00 mL)中之攪拌混合物中。在室溫下攪拌混合物1小時。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH 9。所得

混合物藉由冰/水淬滅，且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。此產生呈黃色固體狀之2-甲基-4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯甲酸甲酯(800.00 mg；85.4 %)。

【0398】 7-(2-{[4-(甲氧基羰基)-3-甲基苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吡-1-甲酸三級丁酯：在室溫下，向2-甲基-4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯甲酸甲酯(1.00 g；2.73 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吡-1-甲酸三級丁酯(1.80 g；5.46 mmol)於1,4-二噁烷(20.00 mL)中之攪拌混合物中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (0.24 g；0.27 mmol)及Cs_2CO_3 (1.87 g；5.46 mmol)。將混合物在100℃下攪拌2小時且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-(2-{[4-(甲氧基羰基)-3-甲基苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吡-1-甲酸三級丁酯(1.33 g；86.8 %)。

【0399】 4-[(7-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吡-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-2-甲基苯甲酸：在室溫下，向7-(2-{[4-(甲氧基羰基)-3-甲基苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吡-1-甲酸三級丁酯(370.00 mg；0.48 mmol；1.00 eq.)及NaOH (60.96 mg；1.45 mmol；3.00 eq.)於MeOH (10.00 mL)及H_2O (3.00 mL)中之攪拌混合物中。將混合物在50℃下攪拌3小時。將混合物用HCl (4 N)酸化至pH=7且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水

Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。此產生呈灰色固體狀之4-[(7-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-2-甲基苯甲酸(980.00 mg，粗產物)。

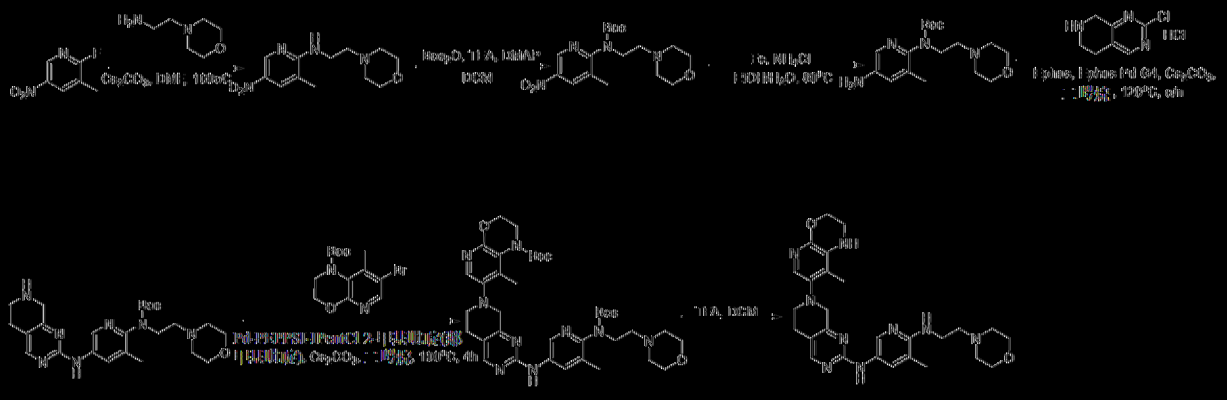
【0400】 8-甲基-7-[2-({3-甲基-4-[(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)胺甲醯基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：在室溫下，向4-[(7-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-2-甲基苯甲酸(150.00 mg；0.23 mmol)及1-甲基氮雜環丁烷-3-胺(39.49 mg；0.46mmol)於DMF (10.00 mL)中之攪拌混合物中添加HATU (275.27 mg；0.69 mmol)及DIEA (62.36 mg；0.46 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。所得混合物藉由冰/水淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。減壓濃縮所得混合物，且藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2/MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之8-甲基-7-[2-({3-甲基-4-[(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)胺甲醯基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(80.00 mg；52.1 %)。

【0401】 2-甲基-4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)苯甲醯胺：將8-甲基-7-[2-({3-甲基-4-[(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)胺甲醯基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(80.00 mg；0.12 mmol)及TFA

(1.00 mL)於DCM (5.00 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC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+0.05 %NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：22% B至50% B於9 min，50% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7)，得到呈白色固體狀之2-甲基-4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-N-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)苯甲醯胺(22.70 mg；23.4 %)。

[0402] HPLC：98.2 %純度，RT：2.45 min。MS：m/z：501.25 [M+H]+。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) :9.63 (s, 1H), 8.46 (d, J：7.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.68 (dd, J：8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J：2.2 Hz, 1H), 7.29 (t, J：4.2 Hz, 2H), 5.54 (d, J：2.7 Hz, 1H), 4.38 (h, J：7.1 Hz, 1H), 4.20 (t, J：4.2 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.56 (t, J：7.3 Hz, 2H), 3.31 (d, J：3.6 Hz, 2H), 3.12 (d, J：5.8 Hz, 2H), 2.97 - 2.86 (m, 2H), 2.81 (d, J：5.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

[0403] 實例36：合成化合物36 3-甲基-N5-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-N2-[2-(吡咯-4-基)乙基]吡啶-2,5-二胺



【0404】 **3-甲基-N-[2-(味啉-4-基)乙基]-5-硝基吡啶-2-胺：**在室溫下，向2-氟-3-甲基-5-硝基吡啶(2.50 g；15.21 mmol)、Cs_2CO_3 (10.01 g；30.43 mmol)於DMF (25.00 mL)中之攪拌溶液中添加2-(味啉-4-基)乙-1-胺(2.50 g；18.26 mmol)。在100℃下攪拌所得混合物2小時。在室溫下將反應用水淬滅。所得混合物用EtOAc (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(1×30 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。此產生呈褐黃色固體狀之3-甲基-N-[2-(味啉-4-基)乙基]-5-硝基吡啶-2-胺(3.00 g；粗物質)。

【0405】 **N-(3-甲基-5-硝基吡啶-2-基)-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯：**將3-甲基-N-[2-(味啉-4-基)乙基]-5-硝基吡啶-2-胺(2.10 g；7.89 mmol)、Boc_2O (5.00 g；22.68 mmol)、DMAP (100.00 mg；0.85 mmol)及TEA (3.43 mL；23.47 mmol)於DCM (10.00 mL)中之溶液在30℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用(PE: EtOAc=7:3)溶離，得到呈黃色固體狀之N-(3-甲基-5-硝基吡啶-2-基)-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(1.10 g；34.6 %)。

【0406】 **N-(5-胺基-3-甲基吡啶-2-基)-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯：**將N-(3-甲基-5-硝基吡啶-2-基)-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(1.10 g；3.00 mmol)、NH_4Cl (810.00 mg；14.99 mmol)及Fe (810.00 mg；14.21 mmol)於EtOH (12.00 mL)及水(6.00 mL)中之溶液在80℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。過濾所得混合物且用水洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用DCM/MeOH=7:1溶離，得到呈黃色固體狀之N-(5-胺基-3-甲基吡啶-2-基)-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基

甲酸三級丁酯(1.00 g，99.0 %)。

【0407】 N-[3-甲基-5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)吡啶-2-基]-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯：在室溫下，向N-(5-胺基-3-甲基吡啶-2-基)-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(300.00 mg；0.89 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶鹽酸鹽(320.00 mg；1.43 mmol)於1,4-二噁烷(5.00 mL)中之攪拌溶液中添加EPhos Pd G_4 (80.00 mg；0.08 mmol)、Ephos (80.00 mg；0.14 mmol；0.16)及Cs_2CO_3 (900.00 mg；2.62 mmol)。將所得混合物在120℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用(PE: EtOAc =7:3)溶離，得到呈黃色固體狀之N-[3-甲基-5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)吡啶-2-基]-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(370.00 mg；68.4 %)。

【0408】 7-{2-[(6-{[(三級丁氧基)羰基][2-(味啉-4-基)乙基]胺基}-5-甲基吡啶-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯：將N-[3-甲基-5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)吡啶-2-基]-N-[2-(味啉-4-基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(350.00 mg；0.58 mmol)、7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(220.00 mg；0.63 mmol)、Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (63.00 mg；0.07 mmol)及Cs_2CO_3 (732.00 mg；2.13 mmol)於1,4-二噁烷(5.00 mL)中之溶液在100℃在氮氣氛圍下攪拌4小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用(PE: EtOAc =7:3)溶離，得到呈黃色固體狀之7-{2-[(6-{[(三級丁氧基)羰基][2-(味啉-4-基)乙基]胺基}-5-甲基吡啶-3-基)

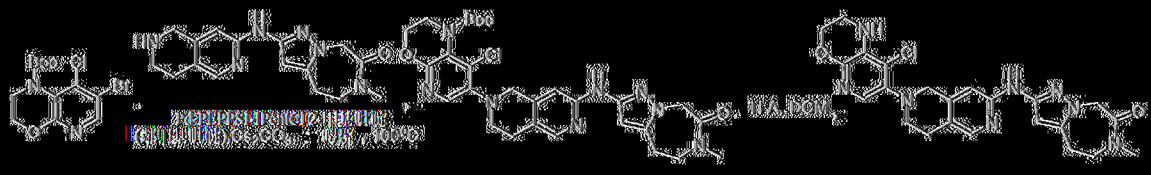
胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(285.00 mg；49.3 %)。

【0409】 **3-甲基-N5-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-N2-[2-(味啉-4-基)乙基]吡啶-2,5-二胺**：將7-{2-[(6-{[(三級丁氧基)羰基][2-(味啉-4-基)乙基]胺基}-5-甲基吡啶-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(275.00 mg；0.34 mmol)及TFA (2.00 mL)於DCM (6.00 mL)中之溶液在室溫下在氮氣氛圍下攪拌6小時。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：18% B至48% B於8 min，48% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7)。此產生呈橙色固體狀之3-甲基-N5-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-N2-[2-(味啉-4-基)乙基]吡啶-2,5-二胺(42.50 mg，21.9 %)。

【0410】 HPLC：90.98 %純度，RT = 2.11 min。MS：m/z = 518.40 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.95 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.53 - 5.42 (m, 2H), 4.18 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.58 (t, J = 4.7 Hz, 5H), 3.42 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.09 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.41 (s, 5H), 2.03 (s, 6H)。

【0411】 **實例37：合成化合物37 2-[(6-{8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]-6-甲基-**

4H,5H,6H,7H,8H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮



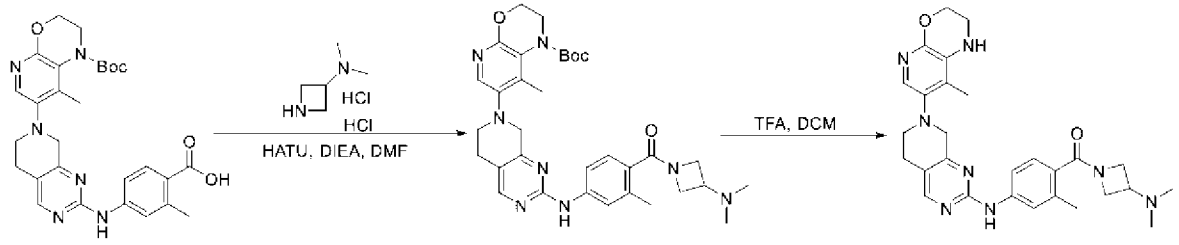
[0412] 8-氯-7-[7-({6-甲基-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯：在室溫在N_2氛圍下，向7-溴-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(200.00 mg；0.53 mmol)及6-甲基-2-[(5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]-4H,5H,6H,7H,8H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(182.67 mg；0.53 mmol)於1,4-二噁烷(5.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加Cs_2CO_3 (541.52 mg；1.58 mmol)及Pd-PEPPSI-IPent-Cl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (46.54 mg；0.05 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌隔夜。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化，以8% MeOH/DCM溶離，得到粗產物。粗產物藉由C18急驟管柱再純化，以45% ACN/水溶離，得到呈黃色固體狀之8-氯-7-[7-({6-甲基-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(160.00 mg；36.17 %)。

[0413] 2-[(6-{8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]-6-甲基-4H,5H,6H,7H,8H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮：在室溫下在N_2氛圍下，向8-氯-7-[7-({6-甲基-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡啶并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(150.00 mg；0.26 mmol)於DCM (3.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA

(1.00 mL)。將所得混合物在25℃在N_2氛圍下攪拌2小時。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：18% B至48% B於8 min，48% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7)，得到呈灰白色固體狀之2-[(6-{8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]-6-甲基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(33.80 mg；26.73 %)。

【0414】HPLC：98.23 %純度，RT = 2.76 min。MS：m/z = 481.10 $[M+H]^{+1}$H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.00 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.51 (s, 1H)。

【0415】**實例38：合成化合物38 N,N-二甲基-1-{2-甲基-4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯甲醯基}氮雜環丁烷-3-胺**



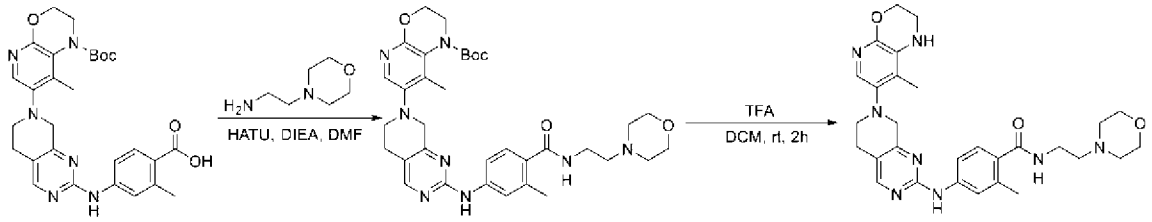
【0416】**7-[2-({4-[3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-羰基]-3-甲基苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯**：在室溫下，向4-[(7-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡

啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-2-甲基苯甲酸(150.00 mg；0.23 mmol)及N,N-二甲基氮雜環丁烷-3-胺(45.93 mg；0.46 mmol)於DMF (10.00 mL)中之攪拌混合物中添加HATU (275.27 mg；0.69 mmol)及DIEA (62.36 mg；0.46 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。所得混合物藉由冰/水淬滅，且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。減壓濃縮所得混合物，且藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (10:1)溶離，得到呈藍色固體狀之7-[2-({4-[3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-羰基]-3-甲基苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(100.00 mg；67.9 %)。

【0417】 N, N-二甲基-1-{2-甲基-4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯甲醯基}氮雜環丁烷-3-胺：在室溫下，向7-[2-({4-[3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-羰基]-3-甲基苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(160.00 mg；0.23 mmol)及TFA (1.00 mL)於DCM (5.00 mL)中之攪拌混合物中。在室溫下攪拌混合物1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC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+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：22% B至50% B於9 min，50% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7)，得到呈綠色固體狀之N,N-二甲基-1-{2-甲基-4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯甲醯基}氮雜環丁烷-3-胺(26.70 mg；22.4 %)。

【0418】 HPLC：98.83 %純度，RT = 2.33 min。MS：m/z = 515.25 $[M+H]^{+1}$H NMR (300 MHz，甲醇-d4) :8.31 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 2H), 4.28 - 4.16 (m, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.98 (dd, J = 10.6, 5.1 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 3.44 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.21 (dt, J = 13.0, 6.4 Hz, 3H), 2.89 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.19 (d, J = 13.1 Hz, 9H)。

【0419】 實例39：合成2-甲基-4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噼呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-N-[2-(味啉-4-基)乙基]苯甲醯胺



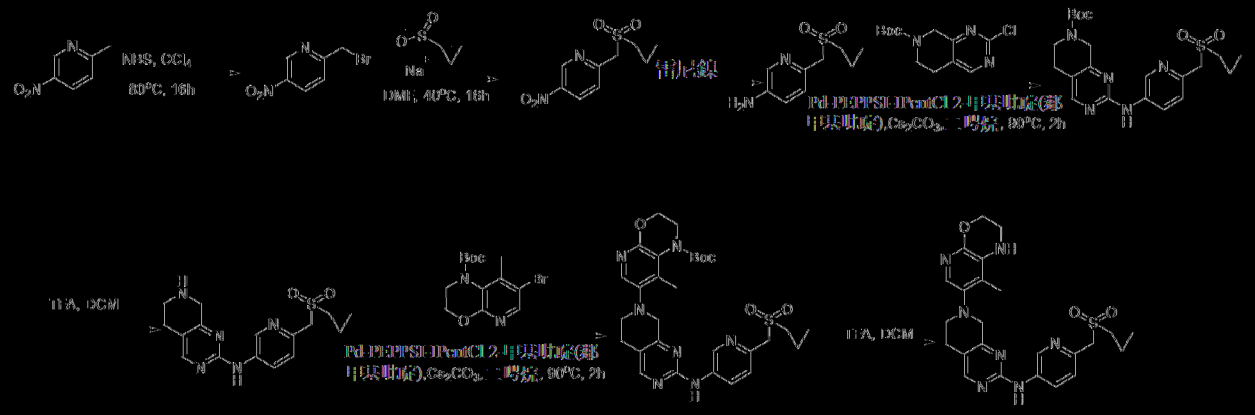
【0420】 8-甲基-7-{2-[(3-甲基-4-{[2-(味啉-4-基)乙基]胺甲醯基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼呯-1-甲酸三級丁酯：在室溫下，向4-[(7-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噼呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-2-甲基苯甲酸(150.00 mg；0.23 mmol)及2-(味啉-4-基)乙-1-胺(59.69 mg；0.46 mmol)於DMF (10.00 mL)中之攪拌混合物中添加HATU (275.27 mg；0.69 mmol)及DIEA (62.36 mg；0.46 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。所得混合物藉由冰/水淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。減壓濃縮所得混合物，且藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之8-甲基-7-{2-

[(3-甲基-4-{[2-(味啉-4-基)乙基]胺甲醯基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(150.00 mg；98.4 %)。

【0421】 **2-甲基-4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-N-[2-(味啉-4-基)乙基]苯甲醯胺：**在室溫下，向8-甲基-7-{2-[(3-甲基-4-{[2-(味啉-4-基)乙基]胺甲醯基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(190.00 mg；0.26 mmol)於DCM (5.00 mL)中之攪拌混合物中添加TFA (1.00 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC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+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：22% B至50% B於9 min，50% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7)，得到呈黃色固體狀之2-甲基-4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-N-[2-(味啉-4-基)乙基]苯甲醯胺(25.50 mg；17.7 %)。

【0422】 HPLC：98.02 %純度，RT = 2.46 min。MS：m/z = 545.25 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)：9.62 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.95 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 5.52 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.57 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.13 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.80 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.49 - 2.36 (m, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

[0423] 實例40：合成化合物40 6-[(環丙烷磺醯基)甲基]-N-(7-{8-甲基-10H,20H,30H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-50H,60H,70H,80H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-3-胺



[0424] 2-(溴甲基)-5-硝基吡啶：在室溫下，向2-甲基-5-硝基吡啶(10.00 g；70.95 mmol)於CCl_4 (100.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加NBS (38.66 g；212.85 mmol)及AIBN (4.76 g；28.38 mmol)。在80℃下攪拌16小時後，減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化(用PE/EA (6:1)溶離，得到呈黑色固體狀之2-(溴甲基)-5-硝基吡啶(6.20 g；31.65 %)。

[0425] 2-[(環丙烷磺醯基)甲基]-5-硝基吡啶：向2-(溴甲基)-5-硝基吡啶(1.00 g；3.62 mmol)及環丙烷亞磺酸鈉(0.98 g；7.24 mmol)於DMF (8.00 mL)中之攪拌溶液中添加環丙烷亞磺酸鈉(0.98 g；7.24 mmol)。將所得混合物在65℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化(用PE/EA (3:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-[(環丙烷磺醯基)甲基]-5-硝基吡啶(806.00 mg；90.80 %)。

[0426] 6-[(環丙烷磺醯基)甲基]吡啶-3-胺：在室溫下，向2-[(環丙烷磺醯基)甲基]-5-硝基吡啶(1.00 g；4.08 mmol)於MeOH (20.00 mL)中之溶液中添加雷尼鎳(423.14 mg；4.69 mmol)。在室溫下在氫氣氛圍下攪

拌1小時後，過濾所得混合物且濾餅用MeOH洗滌，且隨後在減壓下濃縮濾液，得到呈白色固體狀之6-[(環丙烷磺醯基)甲基]吡啶-3-胺(743.00 mg；84.82 %)。

【0427】 **2-({6-[(環丙烷磺醯基)甲基]吡啶-3-基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：** 向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(200.00 mg；0.64 mmol)及6-[(環丙烷磺醯基)甲基]吡啶-3-胺(137.87 mg；0.64 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (56.79 mg；0.06 mmol)及Cs_2CO_3 (440.46 mg；1.28 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-({6-[(環丙烷磺醯基)甲基]吡啶-3-基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(250.00 mg；72.94 %)。

【0428】 **6-[(環丙烷磺醯基)甲基]-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-3-胺：** 在室溫下，向2-({6-[(環丙烷磺醯基)甲基]吡啶-3-基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(250.00 mg；0.47 mmol)於DCM (10.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (2.00 mL)。在室溫下攪拌1小時後，減壓濃縮所得混合物，得到呈黃色固體狀之6-[(環丙烷磺醯基)甲基]-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-3-胺(110.00 mg；57.94 %)。

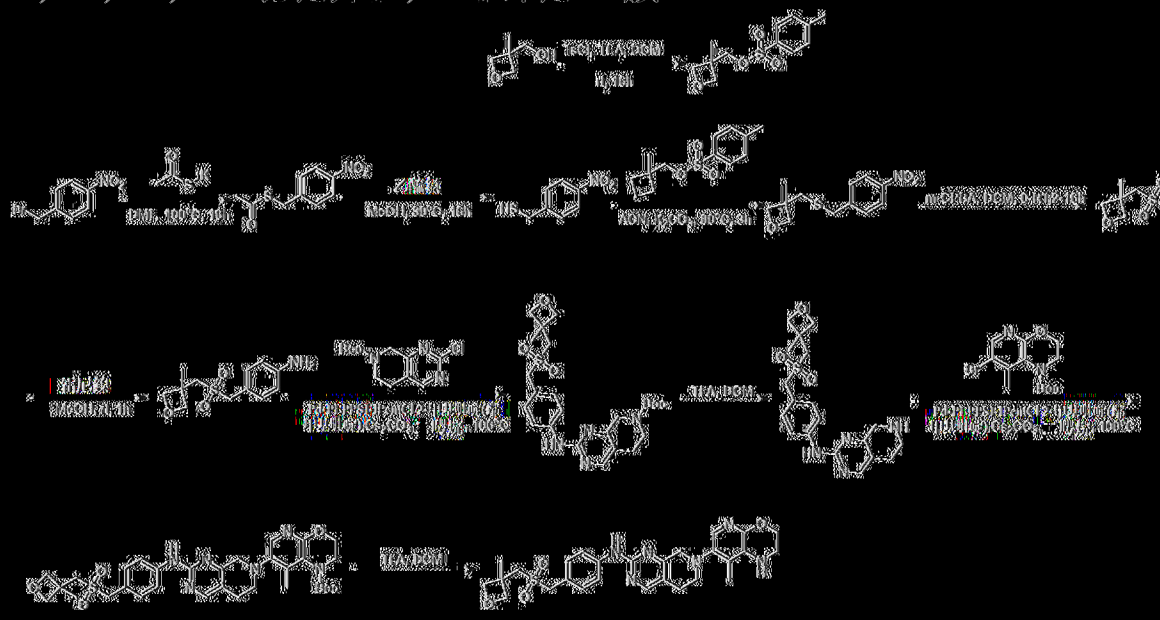
【0429】 **7-[2-({6-[(環丙烷磺醯基)甲基]吡啶-3-基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯：** 向6-[(環丙烷磺醯基)甲基]-N-

{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-3-胺(90.00 mg；0.22 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(76.87 mg；0.22 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (19.64 mg；0.02 mmol)及Cs_2CO_3 (152.32 mg；0.44 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-[2-({6-[(環丙烷磺醯基)甲基]吡啶-3-基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(80.00 mg；47.32 %)。

【0430】 6-[(環丙烷磺醯基)甲基]-N-(7- {8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-3-胺：在室溫下，向7-[2-({6-[(環丙烷磺醯基)甲基]吡啶-3-基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(80.00 mg；0.11 mmol)於DCM (5.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (1.00 mL)。在室溫下攪拌1小時之後，減壓濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：30% B至60% B於8 min，60% B；波長：254 nm；RT1 (min.): 7，得到呈白色固體狀之6-[(環丙烷磺醯基)甲基]-N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-3-胺(16.60 mg；31.82 %)。

|0431| HPLC：99.41 %純度，RT：2.79 min。MS：m/z：494.20 [M+H]$^+$。^{1}H NMR (300 MHz，甲醇-d4)：8.91 (d, J：2.7 Hz, 1H), 8.42 - 8.33 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.52 (d, J：8.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.33 (t, J：4.5 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.44 (t, J：4.4 Hz, 2H), 3.24 (t, J：5.6 Hz, 2H), 2.92 (d, J：5.8 Hz, 2H), 2.63 - 2.48 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.31 (s, 2H), 1.03 (dd, J：6.5, 3.4 Hz, 4H)。

|0432| 實例41：合成化合物41 7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-N-(4-{[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲磺醯基甲基}苯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



|0433| 4-甲基苯-1-磺酸(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲酯：在室溫下，向(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲醇(5.00 g；46.51 mmol)於DCM (60.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加Et_3N (7.84 g；69.76 mmol)及4-甲基苯-1-磺醯氯(10.27 g；51.16 mmol)。在室溫下攪拌3小時後，減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈白色固體狀之4-甲基苯-1-磺酸(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲酯(2.60 g；21.49 %)。

【0434】 **1-{[(4-硝基苯基)甲基]硫基}乙-1-酮：**在室溫下，向1-(溴甲基)-4-硝基苯(4.00 g；17.59 mmol)於DMF (40.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加1-(鉀代磺醯基)乙-1-酮(2.54 g；21.11 mmol)。在100℃下攪拌16小時後，所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層用NaCl (水溶液)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黑色固體狀之1-{[(4-硝基苯基)甲基]硫基}乙-1-酮(3.20 g，84.01 %，粗產物)。

【0435】 **(4-硝基苯基)甲硫醇：**在室溫下，向1-{[(4-硝基苯基)甲基]硫基}乙-1-酮(3.10 g；14.32 mmol)於MeOH (10.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加乙醯氯(0.20 mL)。在30℃下攪拌16小時後，減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EA (8:1)溶離，得到呈白色固體狀之(4-硝基苯基)甲硫醇(2.34 g；93.08 %)。

【0436】 **3-甲基-3-({[(4-硝基苯基)甲基]硫基}甲基)氧雜環丁烷：**在室溫下，向(4-硝基苯基)甲硫醇(1.50 g；8.54 mmol)及4-甲基苯-1-磺酸(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲酯(2.67 g；10.25 mmol)於ACN (30.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加K_2CO_3 (2.48 g；17.08 mmol)。在80℃下攪拌3小時後，減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EA (6:1)溶離，得到呈黃色固體狀之3-甲基-3-({[(4-硝基苯基)甲基]硫基}甲基)氧雜環丁烷(1.30 g；55.57 %)。

【0437】 **3-甲基-3-{[(4-硝基苯基)甲磺醯基]甲基}氧雜環丁烷：**向3-甲基-3-({[(4-硝基苯基)甲基]硫基}甲基)氧雜環丁烷(800.00 mg；2.92 mmol)於DCM (10.00 mL)中之攪拌溶液中添加m-CPBA (2122.37 mg；11.68 mmol)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮

所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EA (1:1)溶離，得到呈白色固體狀之3-甲基-3-{[(4-硝基苯基)甲磺醯基]甲基}氧雜環丁烷(644.00 mg；76.48 %)。

【0438】 **4-{[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲磺醯基]甲基}苯胺：**在室溫下，向3-甲基-3-{[(4-硝基苯基)甲磺醯基]甲基}氧雜環丁烷(900.00 mg；3.12 mmol)於MeOH (20.00 mL)中之溶液中添加雷尼鎳(323.79 mg；3.59 mmol)。在氫氣氛圍下室溫攪拌1小時後，過濾所得混合物。濾餅用MeOH洗滌，且隨後在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之4-{[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲磺醯基]甲基}苯胺(660.00 mg；56.15 %，粗產物)。

【0439】 **2-[(4-{[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲磺醯基]甲基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：**向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(220.00 mg；0.71 mmol)及4-{[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲磺醯基]甲基}苯胺(265.97 mg；0.71 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (62.47 mg；0.07 mmol)及Cs_2CO_3 (484.51 mg；1.41 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-[(4-{[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲磺醯基]甲基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(300.00 mg；86.26 %)。

【0440】 **N-(4-{[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲磺醯基]甲基}苯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：**在室溫下，向2-[(4-{[(3-甲基氧

雜環丁烷-3-基)甲磺醯基]甲基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(300.00 mg；0.61 mmol)於DCM (10.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (2.00 mL)。在室溫下攪拌1小時後，減壓濃縮所得混合物，得到呈黃色固體狀之N-(4-{[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲磺醯基]甲基}苯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(198.00 mg；粗產物)。

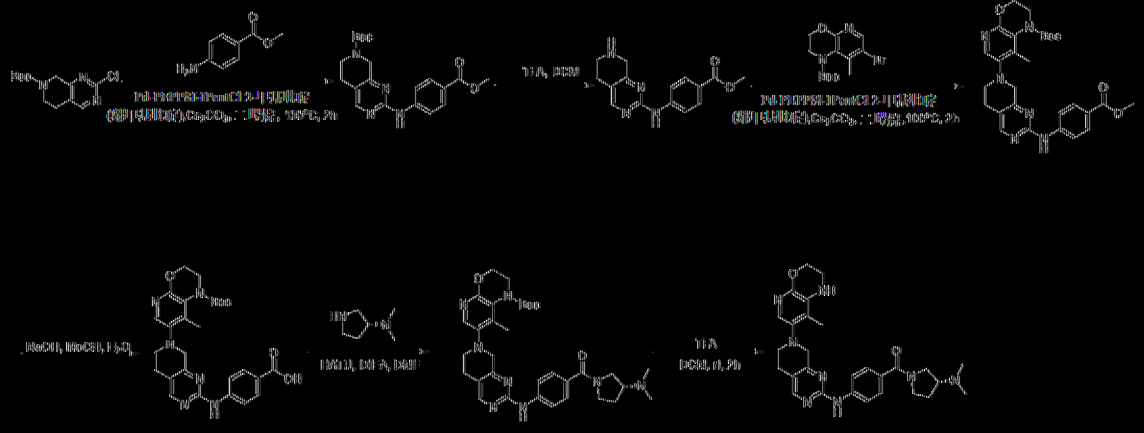
【0441】 8-甲基-7-{2-[(4-{[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲磺醯基]甲基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：向N-(4-{[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲磺醯基]甲基}苯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(188.00 mg；0.39 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(135.00 mg；0.39 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (34.49 mg；0.04 mmol)及Cs_2CO_3 (267.50 mg；0.78 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (5:1)溶離，得到呈黃色固體狀之8-甲基-7-{2-[(4-{[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲磺醯基]甲基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(170.00 mg，59.06 %)。

【0442】 7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-N-(4-{[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲磺醯基]甲基}苯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在室溫下，向8-甲基-7-{2-[(4-{[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲磺醯基]甲基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-

1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸三級丁酯(170.00 mg；0.23 mmol)於DCM (5.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (1.00 mL)。在室溫下攪拌1小時之後，減壓濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化：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；流動速率：60 mL/min；梯度：7% B至37% B於8 min，37% B；波長：254/220 nm；RT1(min.): 6.8；運行次數：4，得到呈白色固體狀之7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-N-(4-{[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲磺醯基]甲基}苯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;甲酸(9.90 mg 7.31 %)。

[0443] HPLC：99.06%純度，RT 3.230 min。MS：m/z：537.20 [M+H]+。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 9.65 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34 – 7.26 (m, 3H), 5.53 (s, 1H), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.20 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.13 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.51 (s, 3H)。

[0444] 實例42：合成化合物42 (3R)-N,N-二甲基-1-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯甲醯基}吡咯啶-3-胺



【0445】 **2-{[4(甲氧基羰基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：**在室溫下，向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(800.00 mg；2.41 mmol)及4-胺基苯甲酸甲酯(729.90 mg；4.83 mmol)於1,4-二噁烷(20.00 mL)中之攪拌混合物中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (213.51 mg；0.24 mmol)及Cs_2CO_3 (1656.05 mg；4.83 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。在100℃下攪拌混合物2小時。減壓濃縮所得混合物，且藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-{[4(甲氧基羰基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(800.00 mg83.8%)。

【0446】 **4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯甲酸甲酯：**在室溫下，向2-{[4-(甲氧基羰基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(800.00 mg；1.83 mmol)及TFA (4.00 mL)於DCM (20.00 mL)中之攪拌混合物中。在室溫下攪拌混合物1小時。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH=9。所得混合物藉由冰/水淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。此產生呈黃色固體狀之4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯甲酸甲酯(350.00 mg，粗產物)。

【0447】 **7-(2-{[4-(甲氧基羰基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯：**在室溫下，向4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯甲酸甲酯(340.00 mg；0.97 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(640.89 mg；1.95 mmol)於1,4-二噁烷(10.00

mL)中之攪拌混合物中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶)(86.09 mg；0.10 mmol)及Cs_2CO_3 (667.71 mg；1.95 mmol)。在100℃下攪拌混合物2小時。減壓濃縮所得混合物，且藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-(2-{[4-(甲氧基羰基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(380.00 mg，67.1 %)。

【0448】 4-[(7-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯甲酸：將7-(2-{[4-(甲氧基羰基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(370.00 mg；0.50 mmol)及NaOH (62.56 mg；1.49 mmol)於MeOH (10.00 mL)及H_2O (3.00 mL)中之混合物在50℃下攪拌3小時。將混合物用HCl (4M.)酸化至pH=7且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。此產生呈黃色固體狀之4-[(7-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯甲酸(320.00 mg，粗產物)。

【0449】 7-[2-({4-[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-羰基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：在室溫下，向4-[(7-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯甲酸(150.00 mg；0.24 mmol)及(R)-N,N-二甲基吡咯啶-3-胺(54.72 mg，0.48 mmol)於DMF (10.00 mL)中之攪拌混合

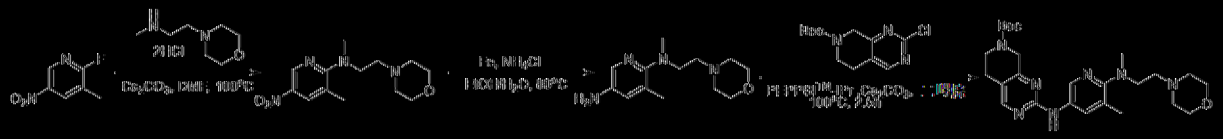
物中添加HATU (282.72 mg；0.71 mmol)及DIEA (64.04 mg；0.47 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。所得混合物藉由冰/水淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。減壓濃縮所得混合物，且藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-[2-({4-[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-羰基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(120.00 mg；80.0 %)。

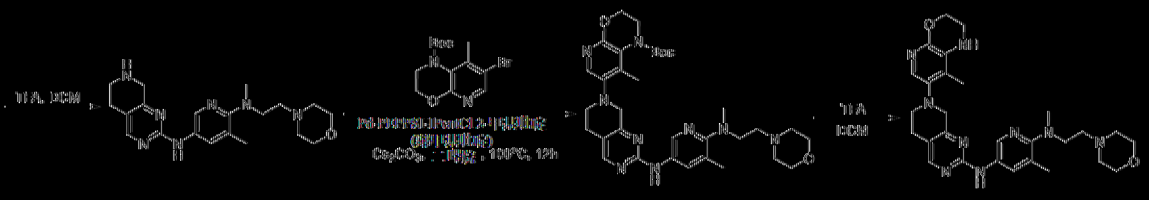
【0450】 (3R)-N,N-二甲基-1-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯甲醯基}吡咯啶-3-胺：將7-[2-({4-[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-羰基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(110.00 mg；0.16 mmol)及TFA (1.00 mL)於DCM (5.00 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC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+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：22% B至50% B於9 min，50% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7)，得到呈白色固體狀之(3R)-N,N-二甲基-1-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯甲醯基}吡咯啶-3-胺(25.70 mg；31.3 %)。

【0451】 HPLC：98.73%純度，RT = 2.57 min。MS：m/z = 515.25 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 9.80 (s, 1H), 8.38 (s,

1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.19 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.12 (d, J = 5.9 Hz, 5H), 2.81 (s, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.17 (s, 6H), 2.07 (d, J = 17.6 Hz, 4H), 1.70 (d, J = 11.1 Hz, 1H)。

[0452] 實例43：合成化合物43 N2,3-二甲基-N5-(7-{8-甲基-10l,2l0,3l0-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5l0,6l0,7l0,8l0-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-N2-[2-(味啉-4-基)乙基]吡啶-2,5-二胺





[0453] N,3-二甲基-N-[2-(味啉-4-基)乙基]-5-硝基吡啶-2-胺：在室溫在N_2氛圍下，向2-氟-3-甲基-5-硝基吡啶(635.00 mg；3.86 mmol)於DMF (6.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加甲基[2-(味啉-4-基)乙基]胺(574.50 mg；3.86 mmol)及Cs_2CO_3 (3975.82 mg；11.59 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌1小時。所得混合物用水(15 mL)稀釋，用EtOAc (3×10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物，得到呈紫色油狀物之N,3-二甲基-N-[2-(味啉-4-基)乙基]-5-硝基吡啶-2-胺(1.40 g；80.15%)。

[0454] N2,3-二甲基-N2-[2-(味啉-4-基)乙基]吡啶-2,5-二胺：在室溫在N_2氛圍下，向N,3-二甲基-N-[2-(味啉-4-基)乙基]-5-硝基吡啶-2-胺(1.35 g；4.62 mmol)於EtOH (9.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加Fe

(1362.64 mg；23.12 mmol)及NH_4Cl (1301.56 mg；23.12 mmol，溶解於H_2O (6.00 mL))。將所得混合物在80℃在N_2氛圍下攪拌1小時。所得混合物用水(15 mL)稀釋，用EtOAc (3×10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用20% MeOH/DCM溶離，得到呈紫色油狀物之N2,3-二甲基-N2-[2-(味啉-4-基)乙基]吡啶-2,5-二胺(430.00 mg；35.8 %)。

【0455】 2-[(5-甲基-6-{甲基[2-(味啉-4-基)乙基]胺基}吡啶-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在室溫在N_2氛圍下，向N2,3-二甲基-N2-[2-(味啉-4-基)乙基]吡啶-2,5-二胺(410.00 mg；1.57 mmol)於1,4-二噁烷(5.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(480.92 mg；1.73 mmol)、PEPPSI™-IPr (138.63 mg；0.16 mmol)及Cs_2CO_3 (1078.47 mg；3.14 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌2.5小時。所得混合物用水(15 mL)稀釋，用EtOAc (3×10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用10% MeOH/DCM溶離，得到呈褐色油狀物之2-[(5-甲基-6-{甲基[2-(味啉-4-基)乙基]胺基}吡啶-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(880.00 mg，73.9 %)。

【0456】 N2,3-二甲基-N2-[2-(味啉-4-基)乙基]-N5-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-2,5-二胺：在0℃在N_2氛圍下，向2-[(5-甲基-6-{甲基[2-(味啉-4-基)乙基]胺基}吡啶-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(860.00 mg；1.07 mmol)於DCM (5.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (1.00 mL)。將所得混合物在室溫下在

N_2氛圍下攪拌1小時。所得混合物用水(15 mL)稀釋，用DCM (3×10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物，得到呈深褐色油狀物之N2,3-二甲基-N2-[2-(味啉-4-基)乙基]-N5-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-2,5-二胺(640.00 mg；143.1 %)。

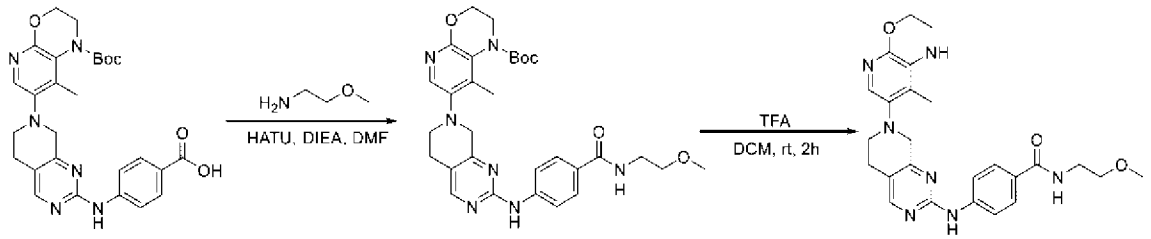
【0457】 **8-甲基-7-{2-[(5-甲基-6-{甲基[2-(味啉-4-基)乙基]胺基}吡啶-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：**在室溫在N_2氛圍下，向N2,3-二甲基-N2-[2-(味啉-4-基)乙基]-N5-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-2,5-二胺(300.00 mg；0.70 mmol)於1,4-二噁烷(6.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(382.04 mg；1.06 mmol)、Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (62.26 mg；0.07 mmol)及Cs_2CO_3 (482.94 mg；1.41 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌2小時。所得混合物用水(15 mL)稀釋，用EtOAc (3×10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用10% MeOH/DCM溶離，得到呈暗褐色固體狀之8-甲基-7-{2-[(5-甲基-6-{甲基[2-(味啉-4-基)乙基]胺基}吡啶-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(290.00 mg，44.7 %)。

【0458】 **N2,3-二甲基-N5-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-N2-[2-(味啉-4-基)乙基]吡啶-2,5-二胺：**在0℃在N_2氛圍下，向8-甲基-7-{2-[(5-甲基-6-

{甲基[2-(味啉-4-基)乙基]胺基}吡啶-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(270.00 mg)於DCM (3.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (0.60 mL)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌1小時。向所得混合物添加$NaHCO_3$，隨後用水(15 mL)稀釋，用DCM (3×10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC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+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：22% B至52% B於9 min，52% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7.)，得到呈淺黃色固體狀之N2,3-二甲基-N5-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-N2-[2-(味啉-4-基)乙基]吡啶-2,5-二胺(39.30 mg；經純化之產物)。

【0459】 HPLC：98.05%純度，RT = 2.61 min。MS：m/z = 532.25 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.35 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.52 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 5.2, 3.6 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.52 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.34-3.26 (m, 2H), 3.11 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.77 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.54-2.40 (m, 4H), 2.36 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.06 (d, J = 15.7 Hz, 3H)。

【0460】 實例44：合成化合物44 N-(2-甲氧基乙基)-4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯甲醯胺



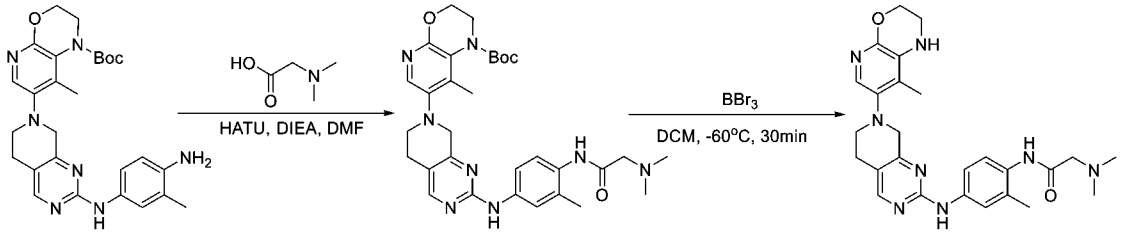
【0461】 **7-[2-({4-[(2-甲氧基乙基)胺甲醯基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯**：在室溫下，向4-[(7-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯甲酸(150.00 mg；0.24 mmol)及2-甲氧基乙-1-胺(35.37 mg；0.47 mmol)於DMF (10.00 mL)中之攪拌混合物中添加HATU (282.72 mg；0.71 mmol)及DIEA (64.04 mg；0.47 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。所得混合物藉由冰/水淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。減壓濃縮所得混合物，且藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2/MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色油狀物之7-[2-({4-[(2-甲氧基乙基)胺甲醯基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(190.00 mg；138.0 %)。

【0462】 **N-(2-甲氧基乙基)-4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯甲醯胺**：在室溫下，向7-[2-({4-[(2-甲氧基乙基)胺甲醯基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(300.00 mg；0.46 mmol)及TFA (3.00 mL)於DCM (15.00 mL)中之攪拌混合物中。在室溫下攪拌混合物1小時。減壓濃

縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC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+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：22% B至50% B於9 min，50% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7)，得到呈白色固體狀之N-(2-甲氧基乙基)-4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯甲醯胺(31.80 mg；14.5 %)。

【0463】 HPLC：99.84%純度，RT = 3.18 min。MS：m/z = 476.15 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 9.82 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.80 (q, J = 9.0 Hz, 4H), 7.29 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.19 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.43 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.12 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.51 (q, J= 1.8 Hz, 4H), 2.04 (s, 3H)。

【0464】 實例45：合成化合物45 2-(二甲基胺基)-N-{2-甲基-4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙醯胺



【0465】 7-[2-({4-[2-(二甲基胺基)乙醯胺基]-3-甲基苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：在25℃下，向7-{2-[(4-胺基-3-甲基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并

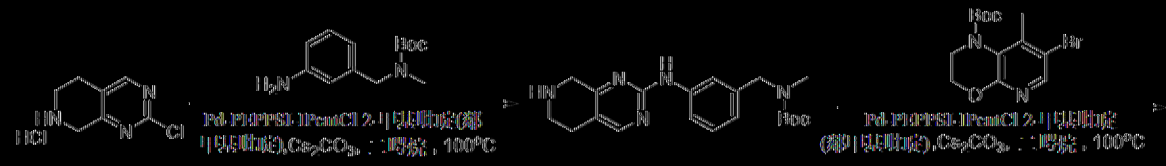
[2,3-b][1,4]噼咁-1-甲酸三級丁酯(180.00 mg；0.36 mmol)及2-(二甲基胺基)乙酸(62.00 mg；0.54 mmol)於DMF (10.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加HATU (286.00 mg；0.71 mmol)及DIEA (194.00 mg；1.43 mmol)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。反應在25℃下用H_2O稀釋。所得混合物用EA (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用MeOH:DCM=3:97溶離，得到呈黃色固體狀之7-[2-({4-[2-(二甲基胺基)乙醯胺基]-3-甲基苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼咁-1-甲酸三級丁酯(150.00 mg,71.3 %)。

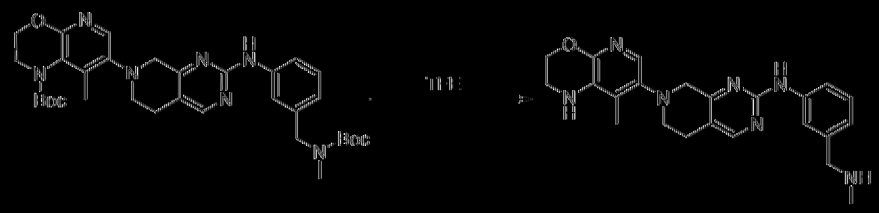
【0466】 2-(二甲基胺基)-N-{2-甲基-4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼咁-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙醯胺：在-60℃下，向7-[2-({4-[2-(二甲基胺基)乙醯胺基]-3-甲基苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼咁-1-甲酸三級丁酯(120.00 mg；0.20 mmol)於DCM (4.00 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加含BBr_3之DCM (0.61 mL；0.61 mmol)。將所得混合物在-60℃在氮氣氛圍下攪拌1小時。反應在-20℃下用$NaHCO_3$(水溶液)淬滅。所得混合物用EA (3×50mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：25% B至52% B於8 min，52% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7)，

得到呈黃色固體狀之2-(二甲基胺基)-N-[2-甲基-4-[(7-[8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基]乙醯胺(21.80 mg；21.3 %)。

[0467] HPLC：97.28%純度，RT：2.49 min。MS：m/z：489.15 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.46 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.54 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.30 (p, J = 3.0 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

[0468] 實例46：合成化合物46 7-[8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基]-N-[3-[(甲基胺基)甲基]苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺





[0469] N-甲基-N-{[3-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]甲基}胺基甲酸[三級]酯：向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶鹽酸鹽(400.00 mg；1.73 mmol)及N-[(3-胺基苯基)甲基]-N-甲基胺基甲酸[三級]酯(431.00 mg；1.73 mmol)於1,4-二噁烷(20.00 mL)中之溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (153.00 mg；0.17

mmol)及Cs_2CO_3 (1187.00 mg；3.46 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM/MeOH (5:1)溶離，得到呈黃色固體狀之N-甲基-N-{[3-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]甲基}胺基甲酸三級丁酯(240.00 mg 32.9 %)。

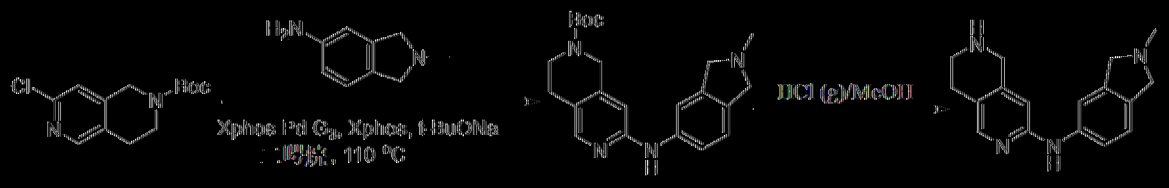
【0470】 7-(2-{[3-({[(三級丁氧基)羰基](甲基)胺基}甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯： 在25℃下，向N-甲基-N-{[3-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]甲基}胺基甲酸三級丁酯(240.00 mg；0.57 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (51.00 mg；0.06 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(192.00 mg；0.57 mmol)及Cs_2CO_3 (375.00 mg；1.14 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE:EA=1:1溶離，得到呈黃色固體狀之7-(2-{[3-({[(三級丁氧基)羰基](甲基)胺基}甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(140.00 mg；38.9 %)。

【0471】 7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-N-{3-[(甲基胺基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺： 將7-(2-{[3-({[(三級丁氧基)羰基](甲基)胺基}甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(120.00 mg；0.19 mmol)於TFE (5.00 mL)中之溶液在120℃在

氮氣氛圍下攪拌隔夜。混合物用飽和$NaHCO_3$（水溶液）鹼化至pH 7。所得混合物用DCM萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化(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；流動速率：60 mL/min；梯度：5% B至30% B於8 min，30% B；波長：254/220 nm；RT1(min.): 6.7)，得到呈黃色固體狀之7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-N-{3-[(甲基胺基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(1.60 mg；2.0 %)。

[0472] HPLC：98.79%純度，RT：2.66 min。MS：m/z：418.00 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.54 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.20 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.31 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.16 - 3.10 (m, 2H), 2.81 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。

[0473] 實例47：合成化合物47 6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-N-(2-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺



【0474】 **7-[(2-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-嗪啶-2-甲酸三級丁酯：**向7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-嗪啶-2-甲酸三級丁酯(250.00 mg；0.91 mmol)及2-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-胺(137.87 mg；0.91 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (80.62 mg；0.09 mmol)及Cs_2CO_3 (625.34 mg；1.82 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2/MeOH (5:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-[(2-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-嗪啶-2-甲酸三級丁酯(330.00 mg；91.88 %)。

【0475】 **N-(2-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫-2,6-嗪啶-3-胺：**將7-[(2-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-嗪啶-2-甲酸三級丁酯(310.00 mg；0.79 mmol)於HCl (g)於MeOH (6.00 mL)中之溶液在室溫下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物，得到呈藍色固體狀之N-(2-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫-2,6-嗪啶-3-胺(274.00 mg，84.46 %，粗產物)。

【0476】 **8-甲基-7-{7-[(2-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-嗪啶-2-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯：**向N-(2-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫-2,6-嗪啶-3-胺(200.00 mg；0.49 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(167.95 mg；0.49 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (42.90 mg；0.05 mmol)及Cs_2CO_3(332.77 mg；1.47 mmol)。將所得混合

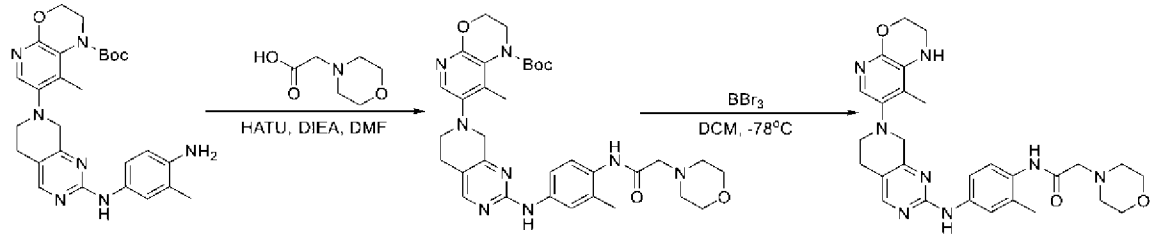
物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (5:1)溶離，得到呈黃色固體狀之8-甲基-7-{7-[(2-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(90.00 mg；34.33 %)。

【0477】 **6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-N-(2-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺**：在室溫下，向8-甲基-7-{7-[(2-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(90.00 mg；0.17 mmol)於DCM (5.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (1.00 mL)。在室溫下攪拌1小時之後，減壓濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC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+0.1%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：25% B至52% B於8 min，52% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7)，得到呈白色固體狀之6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-N-(2-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺(16.40 mg；21.83 %)。

【0478】 HPLC：95.00%純度，RT=2.60 min。MS：m/z = 429.15 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 8.64 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.39 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.65 (d, J = 11.1 Hz, 4H), 3.17 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H),

1.91 (s, 3H)。

【0479】 實例48：合成化合物48 N-{2-甲基-4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}-2-(味啉-4-基)乙醯胺



【0480】 8-甲基-7-[2-({3-甲基-4-[2-(味啉-4-基)乙醯胺基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：在25℃下，向7-{2-[(4-胺基-3-甲基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(180.00 mg；0.36 mmol)及2-(味啉-4-基)乙酸(0.01 mL；0.54 mmol)於DMF (10.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加HATU (286.00 mg；0.71 mmol)及DIEA (197.00 mg；1.45 mmol)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。反應在25℃下用H_2O稀釋。所得混合物用EA (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用MeOH：DCM=3:97溶離，得到呈黃色固體狀之8-甲基-7-[2-({3-甲基-4-[2-(味啉-4-基)乙醯胺基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(200.00 mg；88.7 %)。

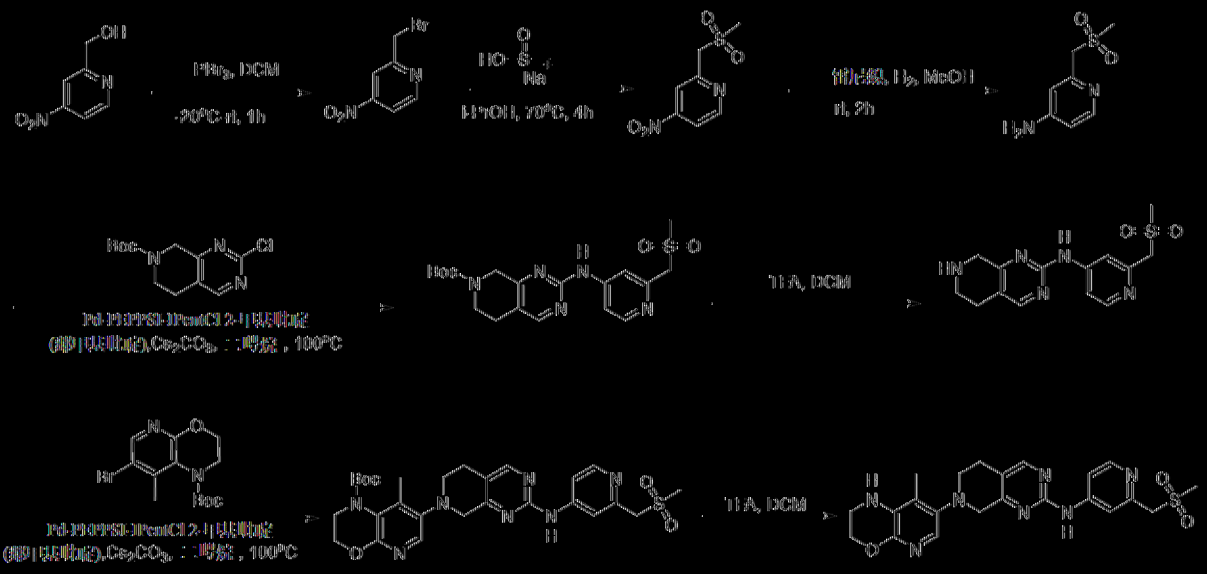
【0481】 N-{2-甲基-4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}-2-(味啉-4-

基)乙醯胺：在-70℃下，向8-甲基-7-[2-({3-甲基-4-[2-(味啉-4-基)乙醯胺基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(30.00 mg；0.05 mmol)於DCM (2.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加含BBr_3之DCM (0.14 mL；0.14 mmol)。將所得混合物在-70℃在氮氣氛圍下攪拌1小時。反應在-20℃下用Na_2CO_3(水溶液)淬滅。所得混合物用EA (3×100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：20% B至50% B於8 min，50% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7)，得到呈黃色固體狀之N-{2-甲基-4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}-2-(味啉-4-基)乙醯胺(21.80 mg；85.2 %)。

【0482】 HPLC：98.65%純度，RT=2.69 min。MS：m/z = 531.35 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.43 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.58 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.53 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.66 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.29 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 2.78 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

【0483】 實例49：合成化合物49 7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁呯-7-基)-N-(2-((甲基磺醯基)甲基)吡啶-4-基)-5,6,7,8-四氫

吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[0484] 2-(溴甲基)-4-硝基吡啶：在-20℃下，向(4-硝基吡啶-2-基)甲醇(2.00 g；12.72 mmol)於DCM (100.00 mL)中之溶液中添加PBr_3 (1.64 mL；16.53 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。反應在0℃下用飽和$NaHCO_3$ (水溶液) (20 mL)淬滅。所得混合物用DCM (3×30 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE溶離。此產生呈褐色固體狀之2-(溴甲基)-4-硝基吡啶(1.80 g；65.03 %)。

[0485] 2-((甲基磺醯基)甲基)-4-硝基吡啶：向2-(溴甲基)-4-硝基吡啶(1.80 g；8.27 mmol)於i-PrOH (20.00 mL)中之攪拌溶液中添加甲烷亞磺酸鈉(4.26 g；41.35 mmol)。將所得混合物在70℃下攪拌4小時。使混合物冷卻至室溫且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:2)溶離，得到呈白色固體狀之2-(甲磺醯基甲基)-4-硝基吡啶(1.00 g；54.69 %)。

[0486] 2-((甲基磺醯基)甲基)吡啶-4-胺：在室溫下，向2-(甲磺醯基甲基)-4-硝基吡啶(1.00 g；4.28 mmol)於MeOH (20.00 mL)中之溶液中

添加雷尼鎳(1.10 g；1.29 mmol)。將混合物在室溫下在H_2下攪拌2小時。過濾所得混合物且濾餅用MeOH (50 mL)洗滌。減壓濃縮濾液。此產生呈白色固體狀之2-((甲基磺醯基)甲基)吡啶-4-胺(0.60 g，粗產物；74.94 %)。

【0487】 **2-((2-((甲基磺醯基)甲基)吡啶-4-基)胺基)-5,8-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸三級丁酯：**在25℃下，向2-(甲磺醯基甲基)吡啶-4-胺(310.98 mg；1.67 mmol；1.50 eq.)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(300.00 mg；1.11 mmol；1.00 eq.)於t-BuOH (18.00 mL)及H_2O (1.50 mL)中之攪拌混合物中逐份添加$Pd_2(dba)_3$ (107.21 mg；0.11 mmol；0.10 eq.)、X-PHOS (111.63 mg；0.22 mmol；0.20 eq.)及Cs_2CO_3 (762.92 mg；2.22 mmol；2.00 eq.)。將所得混合物在100℃在氬氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用MeOH:DCM=1:9溶離，得到呈黃色固體狀之2-((2-((甲基磺醯基)甲基)吡啶-4-基)胺基)-5,8-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸三級丁酯(310.00 mg；94.53 %)。

【0488】 **N-(2-((甲基磺醯基)甲基)吡啶-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：**在室溫下，向7-{[6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯(300.00 mg；0.68 mmol)於DCM (6.00 mL)中之攪拌混合物中添加TFA (1.00 mL)。在室溫下攪拌1小時後，所得混合物用水(15 mL)淬滅且鹼化至pH= 10。隨後混合物用CH_2Cl_2 (3×15 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之N-[6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺(150 mg，粗產物)。

【0489】 **8-甲基-7-(2-((2-((甲基磺醯基)甲基)吡啶-4-基)胺基)-5,8-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯：**向2-(甲磺醯基甲基)-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-4-胺(110.00 mg；0.31 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯(156.75 mg；0.47 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (322.94 mg；0.94 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (27.76 mg；0.03 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (11:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-(2-{[2-(甲磺醯基甲基)吡啶-4-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯(110 mg，66.00%)。

【0490】 **7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁唏-7-基)-N-(2-((甲基磺醯基)甲基)吡啶-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：**在室溫下，向7-(2-{[2-(甲磺醯基甲基)吡啶-4-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯(100.00 mg；0.12 mmol)於DCM (4.00 mL)中之攪拌混合物中添加TFA (1.00 mL)。在室溫下攪拌1小時後，減壓濃縮混合物。粗產物藉由製備型HPLC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+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：20% B至46% B於8 min，46% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7)，得到呈灰白色固體狀之2-(甲磺醯基甲基)-N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-7-基}-

5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-4-胺(15.60 mg；99.10%)。

[0491] HPLC：99.1%純度，RT：2.210 min。MS：m/z：468.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 10.70 (d, J：46.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J：5.4 Hz, 1H), 8.34 (t, J：8.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (d, J：7.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.63 (d, J：18.7 Hz, 2H), 4.10 (q, J：3.8 Hz, 2H), 3.96 (d, J：3.4 Hz, 2H), 3.21 (d, J：4.5 Hz, 2H), 3.11 - 2.98 (m, 3H), 2.78 (d, J：6.7 Hz, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 1.94 (d, J：2.0 Hz, 3H)。

[0492] 實例50：合成化合物50 7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)-N-(3-((甲基磺醯基)甲基)苯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[0493] 2-((3-((甲基磺醯基)甲基)苯基)胺基)-5,8-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸三級丁酯：在室溫下，向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(300.00 mg；1.11 mmol)及3-(甲磺醯基甲基)苯胺(231.26 mg；1.22 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之攪拌混合物中添加PEPPSI-IPr (72.41 mg；0.11 mmol)及Cs_2CO_3 (762.92 mg；2.22 mmol)。將混合物在100℃在氬氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物，且藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (10:1)溶離，得到呈黃色油狀物之2-((3-((甲基磺醯基)甲基)苯基)胺基)-5,8-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-

7(6H)-甲酸三級丁酯(500.00 mg；98.2 %)。

【0494】 **N-(3-((甲基磺醯基)甲基)苯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺**：在室溫下，向2-{[3-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(540.00 mg)於DCM (15.00 mL)中之攪拌混合物中添加TFA (3.00 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時。將混合物用$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH=9。所得混合物藉由冰/水淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。此產生呈黃色固體狀之N-(3-((甲基磺醯基)甲基)苯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(340.00 mg；96.57 %)。

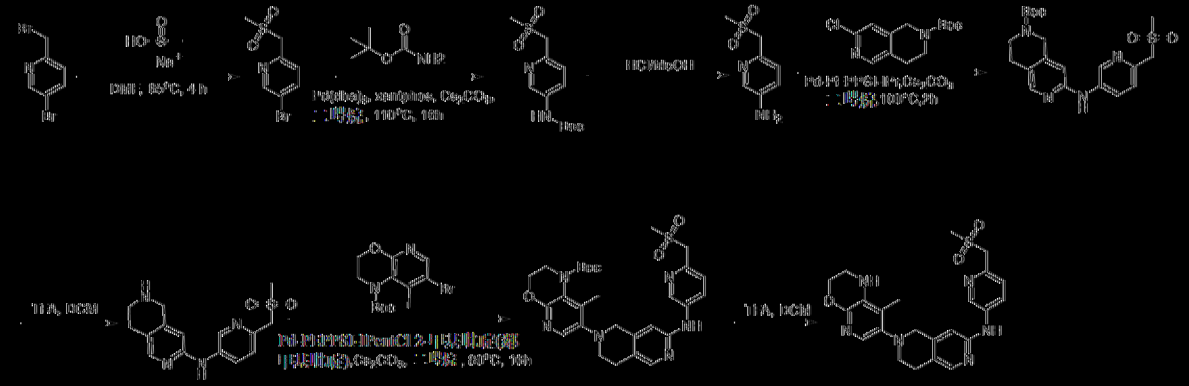
【0495】 **8-甲基-7-(2-((3-((甲基磺醯基)甲基)苯基)胺基)-5,8-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯**：在室溫下，向7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯(626.17 mg；1.90 mmol)及N-[3-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(309.00 mg；0.95 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之攪拌混合物中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (84.11 mg；0.10 mmol)及Cs_2CO_3 (652.38 mg；1.90 mmol)。將混合物在100℃在氬氣氛圍下攪拌12小時。減壓濃縮所得混合物，且藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈黃色油狀物之8-甲基-7-(2-((3-((甲基磺醯基)甲基)苯基)胺基)-5,8-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯(100.00 mg；18.4 %)。

【0496】 **7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁唏-7-基)-N-**

(3-((甲基磺醯基)甲基)苯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在室溫下，向7-(2-{[3-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-1-甲酸三級丁酯(80.00 mg；0.13 mmol)於2,2,2-三氟乙-1-醇(5.00 mL)中之攪拌混合物中。將混合物在120℃下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC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+0.1%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：22% B至50% B於9 min，50% B；波長：254 nm；RT1(min.)：7)。此產生呈白色固體狀之N-[3-(甲磺醯基甲基)苯基]-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(25.60 mg，40.5 %)。

[0497] HPLC：99.0%純度，RT：3.10 min。MS：m/z：467.0 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) :9.49 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (d, J：8.7 Hz, 1H), 7.21 – 7.10 (m, 2H), 6.84 (d, J：7.6 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.00 (d, J：6.0 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.68 (s, 2H), 1.92 (s, 3H)。

[0498] 實例51：合成化合物51 6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基)-N-(6-((甲基磺醯基)甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺



【0499】 **5-溴-2-((甲基磺醯基)甲基)吡啶：**向5-溴-2-(溴甲基)吡啶(100.00 mg；0.39 mmol)於DMF (1.50 mL)中之攪拌溶液中添加甲烷亞磺酸鈉(201.38 mg；1.95 mmol)。將所得混合物在65℃在氮氣氛圍下攪拌4小時。使混合物冷卻至室溫。過濾後，且用DCM (50 mL)洗滌濾餅，減壓濃縮濾液，得到呈褐色固體狀之5-溴-2-(甲磺醯基甲基)吡啶(90.00 mg；80.45 %)。

【0500】 **(6-((甲基磺醯基)甲基)吡啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯：**在室溫下，向5-溴-2-(甲磺醯基甲基)吡啶(500.00 mg；1.95 mmol)及胺基甲酸三級丁酯(360.93 mg；2.93 mmol)於1,4-二噁烷(15.00 mL)中之攪拌混合物中添加$Pd_2(dba)_3$ (188.09 mg；0.20 mmol)、Xantphos (228.09 mg；0.39 mmol)及Cs_2CO_3 (1338.47 mg；3.90 mmol)。在90℃在氬氣氛圍下攪拌16小時後。減壓濃縮混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (4:1)溶離，得到呈黃色固體狀之N-[6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(300.00 mg；50.48 %)。

【0501】 **6-((甲基磺醯基)甲基吡啶-3-胺：**在室溫下，向N-[6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(290.00 mg；0.95 mmol)於DCM (6.00 mL)及中之攪拌混合物中添加TFA (1.00 mL)。在室溫下攪拌1小時後，所得混合物用水(15 mL)淬滅且用Na_2CO_3鹼化至pH=10。隨後混合物用CH_2Cl_2 (3×15 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-胺(175.00 mg；98.60 %)。

【0502】 **7-((6-((甲基磺醯基)甲基)吡啶-3-基)胺基)-3,4-二氫-2,6-萘啶-2(1H)-甲酸三級丁酯：**在25℃下，向6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-胺

(168.24 mg；0.90 mmol)及7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯(165.00 mg；0.60 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加PEPPSI-IPr (39.17 mg；0.06 mmol；0.10 eq.)及Cs_2CO_3 (412.73 mg；1.20 mmol)。將所得混合物在100℃在氬氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (10:1)溶離，得到呈褐色固體狀之7-{[6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯(270.00 mg；92.52 %)。

【0503】 **N-(6-((甲基磺醯基)甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺：**在室溫下，向7-{[6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯(270.00 mg；0.56 mmol)於DCM (6.00 mL)中之攪拌混合物中添加TFA (1.00 mL)。在室溫下攪拌1小時後，所得混合物用水(15 mL)淬滅且鹼化至pH=10。隨後混合物用CH_2Cl_2 (3×15 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈褐色固體狀之N-[6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺(110.00 mg；53.12 %)。

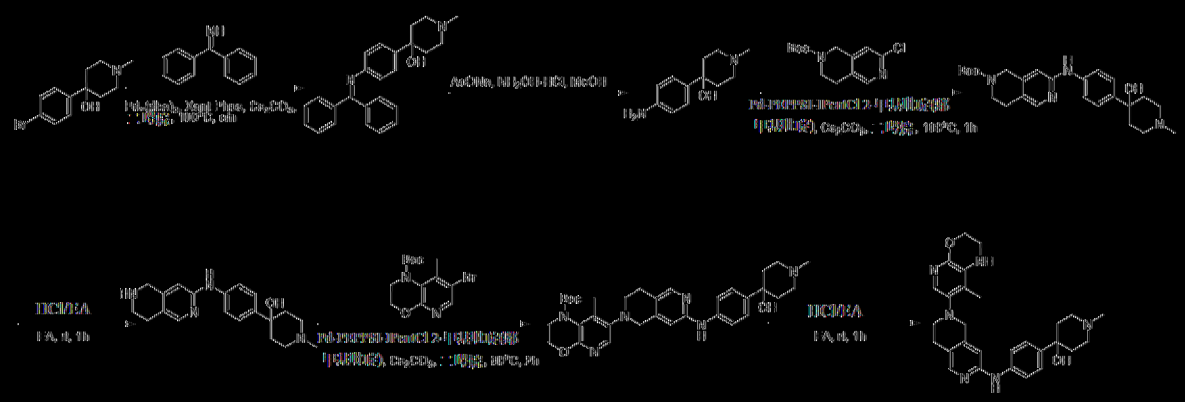
【0504】 **8-甲基-7-(7-((6-((甲基磺醯基)甲基)吡啶-3-基)胺基)-3,4-二氫-2,6-萘啶-2(1H)-基)-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯：**向N-[6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺(110.00 mg；0.30 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(147.68 mg；0.44 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (304.25 mg；0.89 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (26.15 mg；0.03 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且

用CH_2Cl_2 / MeOH (11:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-(7-{[6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(105.00 mg；28.96 %)。

【0505】 **6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基)-N-(6-((甲基磺醯基)甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺**：在室溫下，向7-(7-{[6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(95.00 mg；0.08 mmol)於DCM (4.00 mL)中之攪拌混合物中添加TFA (1.00 mL)。在室溫下攪拌1小時後，減壓濃縮混合物。粗產物藉由製備型HPLC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+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：20% B至48% B於9 min，48% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7；運行次數：2)，得到呈淺黃色固體狀之N-[6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]-6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺(12.80 mg；33.67 %)。

【0506】 HPLC：95.0 %純度，RT = 2.14 min。MS：m/z = 467.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.70 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.89 (s, 2H), 2.16 (s, 3H)。

【0507】 **實例52：合成化合物52 1-甲基-4-(4-((6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基)-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基)苯基)哌啶-4-醇**



[0508] 4-(4-((二苯基甲基)胺基)苯基)-1-甲基哌啶-4-醇：在室溫下在N_2氛圍下，向4-(4-溴苯基)-1-甲基哌啶-4-醇(1.60 g；5.74 mmol)及二苯基甲基胺(1.32 g；6.89 mmol)於1,4-二噁烷(20.00 mL)中之攪拌溶液中添加Xantphos (42.00 mg；0.07 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (73.00 mg；0.07 mmol；0.01 eq.)及碳酸銫(5.91 g；17.23 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌隔夜。將所得混合物倒入水中，混合物用EtOAc (100 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌經無水Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用DCM/MeOH (0.2 M NH_4OH) 5:1溶離，得到呈橙色固體狀之4-{4-[(二苯基甲基)胺基]苯基}-1-甲基哌啶-4-醇(2.00 g；93.1 %)。

[0509] 4-(4-胺基苯基)-1-甲基哌啶-4-醇：在室溫在N_2氛圍下，向4-{4-[(二苯基甲基)胺基]苯基}-1-甲基哌啶-4-醇(1.98 g；5.30 mmol)於甲醇(20.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加三水合乙酸鈉(2.18 g；15.89 mmol；3.00 eq.)及羥胺鹽酸鹽(0.77 g；10.59 mmol；2.00 eq.)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用DCM: MeOH (0.2 M NH_4OH) : 5:1溶離，得到呈黃色固體狀之4-(4-胺基苯基)-1-甲基哌啶-4-醇(1.00 g；85.3 %)。

[0510] 7-((4-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)苯基)胺基)-3,4-二氫-2,6-萘啶-2(1H)-甲酸三級丁酯：在室溫在N_2氛圍下，向4-(4-胺基苯基)-1-甲

基哌啶-4-醇(282.00 mg；1.27 mmol)及7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯(300.00 mg；1.06 mmol)於1,4-二噁烷(5.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (94.00 mg；0.11 mmol)及碳酸銫(1.09 g；3.18 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌1小時。使混合物冷卻至室溫。將所得混合物倒入水中，混合物用EtOAc (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌經無水Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水(0.05% NH_4HCO_3), 65%至75%梯度於30 min；偵測器，UV 254 nm，得到呈淺黃色固體狀之8-甲基-7-(7-{[2-(味啉-4-基)吡啶-4-基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(170.00 mg；39.5 %)。

【0511】 **1-甲基-4-(4-((5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基)苯基)哌啶-4-醇**：在0℃下，向7-{[4-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯(350.00 mg；0.79 mmol)於乙酸乙酯(4.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加鹽酸(4.0 M溶液於乙酸乙酯中) (1.00 mL；4.00 mmol)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌1小時。過濾收集經沈澱之固體，且用PEPE (3×2mL)洗滌。此產生呈黃色固體狀之1-甲基-4-{4-[(5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]苯基}哌啶-4-醇(260.00 mg；70.2 %)。

【0512】 **7-(7-((4-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)苯基)胺基)-3,4-二氫-2,6-萘啶-2(1H)-基)-8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯**：在室溫下在N_2氛圍下，向1-甲基-4-{4-[(5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]苯基}哌啶-4-醇(260.00 mg；0.55 mmol)及7-溴-8-甲基-

1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(228.00 mg；0.66 mmol)於1,4-二噁烷(3.00 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸銫(569.00 mg；1.66 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (49.00 mg；0.06 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌隔夜。使混合物冷卻至室溫。將所得混合物倒入水中，混合物用EtOAc (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌經無水Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM: MeOH (10:1)溶離，得到呈淺黃色固體狀之7-(7-{[4-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(180.00 mg；43.2 %)。

【0513】 1-甲基-4-(4-((6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基)-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基)苯基)哌啶-4-醇：在0℃在N_2氛圍下，向7-(7-{[4-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(150.00 mg；0.20 mmol)於二氯甲烷(4.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加含鹽酸4.0 M溶液之乙酸乙酯(1.00 mL；2.00 mmol)。將所得混合物在室溫下在N_2下攪拌1小時。過濾收集經沈澱之固體，且用PE (3×2mL)洗滌。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：X Bridge Prep OBD C18 管柱，30*150 mm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：15%至45%於8 min；波長：254 nm；RT1 (min.): 7；運行次數：1)，得到呈淺黃色固體狀之1-甲基-4-{4-[(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]苯基}哌啶-4-醇

(8.40 mg；8.2 %)。

[0514] HPLC：95.0 %純度，RT：3.19 min。MS：m/z：487.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz，甲醇-d4) 7.92 (s, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 4H), 7.25 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.29 (dd, J = 5.1, 3.8 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.41 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.76 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.19 – 2.03 (m, 2H), 1.77 (d, J = 13.6 Hz, 2H)。

[0515] 實例53：合成化合物53合成化合物7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)-N-(4-((甲基胺基)甲基)苯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[0516] 甲基(4-((5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基)苯甲基)胺基甲酸三級丁酯：向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶鹽酸鹽(400.00 mg；1.54 mmol)及N-[(4-胺基苯基)甲基]-N-甲基胺基甲酸三級丁酯(460.00 mg；1.85 mmol)於DMF (5.00 mL)中之溶液中添加Xphos Pd G_3 (138.00 mg；0.15 mmol)、Xphos (155.00 mg；0.31 mmol；0.20 eq.)及K_2CO_3 (894.00 mg；6.16 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (6:1)洗脫，得到呈黃色固體狀之N-甲基-N-[(4-

({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]甲基}胺基甲酸三級丁酯(160.00 mg；25.7 %)。

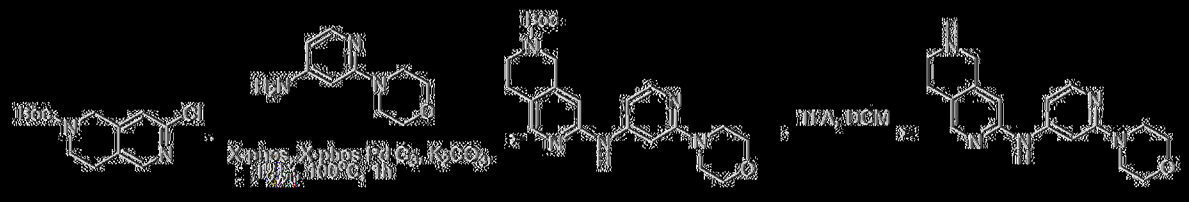
【0517】 7-(2-((4-(((三級丁氧基羰基) (甲基)胺基)甲基)苯基)胺基)-5,8-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯： 向N-甲基-N-{[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]甲基}胺基甲酸三級丁酯(140.00 mg；0.35 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(139.00 mg；0.42 mmol)於1,4-二噁烷(2.00 mL)中之溶液中添加碳酸銫(238.00 mg；0.69 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EA (1:9)溶離，得到呈黃色固體狀之7-(2-{[4-({[(三級丁氧基)羰基] (甲基)胺基}甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(100.00 mg；45.7 %)。

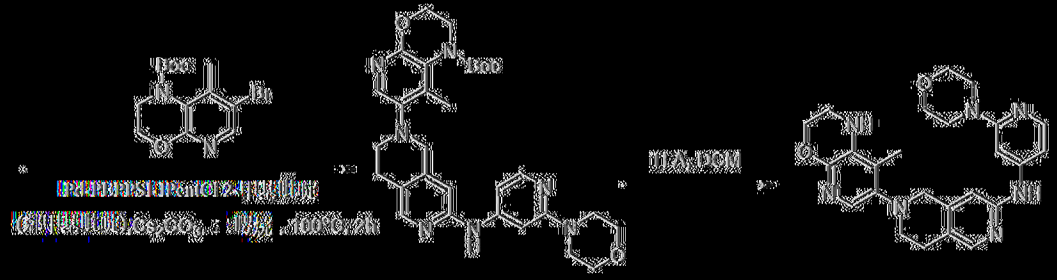
【0518】 7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基)-N-(4-((甲基胺基)甲基)苯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺： 在室溫下，向7-(2-{[4-({[(三級丁氧基)羰基] (甲基)胺基}甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(90.00 mg)於DCM (2.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (0.50 mL)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌3小時。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]。所得混合物用DCM萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化(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；流動速率：60 mL/min；梯度：3% B至20% B於8 min，20% B；波長：254/220 nm；RT1(min.): 6.8；運行次數：2)，得到呈黃色固體狀之7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-N-{4-[(甲基胺基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(3.90 mg；0.05%)。

[0519] HPLC：97.6 %純度，RT：2.29 min。MS：m/z：418.0 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.42 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.59 (d, J：8.3 Hz, 2H), 7.21 - 7.06 (m, 3H), 5.42 (s, 1H), 4.07 (t, J：4.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.99 (d, J：5.9 Hz, 2H), 2.64 (d, J：18.4 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.92 (s, 3H)。

[0520] 實例54：合成化合物54 6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基)-N-(2-N-味啉基吡啶-4-基)-5,6,7,8-四氫-2,6-啉啶-3-胺





[0521] 7-((2-N-味啉基吡啶-4-基)胺基)-3,4-二氫-2,6-啉啶-2(1H)-甲酸[三級]酯：在室溫在N_2氛圍下，向7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-啉啶-2-甲酸[三級]酯(300.00 mg；1.06 mmol)及2-(味啉-4-基)吡啶-4-胺(220.00

mg；1.17 mmol)於1,4-二噁烷(3.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加K_2CO_3 (463.00 mg；3.18 mmol)、X-PHOS (52.00 mg；0.10 mmol)及Xphos Pd G3 (94.00 mg；0.11 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌1小時。將所得混合物倒入水中，混合物用EtOAc (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌經無水Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用DCM: MeOH=10:1溶離，得到呈淺黃色油狀物之7-{[2-(味啉-4-基)吡啶-4-基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯(400.00 mg；84.9 %)。

【0522】 **N-(2-N-味啉基吡啶-4-基)-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-胺**：在室溫下在N_2氛圍下，向7-{[2-(味啉-4-基)吡啶-4-基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯(380.00 mg；0.86 mmol)於DCM (3.00 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (1.00 mL)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌1小時。使混合物冷卻至室溫。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水(0.05% NH_4HCO_3), 30%至50%梯度於30 min；偵測器，UV 254 nm，得到呈淺黃色固體狀之N-[2-(味啉-4-基)吡啶-4-基]-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-胺(250.00 mg；93.1 %)。

【0523】 **8-甲基-7-(7-((2-N-味啉基吡啶-4-基)胺基)-3,4-二氫-2,6-啶啶-2(1H)-基)-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯**：在室溫下在N_2氛圍下，向N-[2-(味啉-4-基)吡啶-4-基]-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-胺(240.00 mg；0.76 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(315.00 mg；0.92 mmol)於1,4-二噁烷(3.00 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸銫(787.00 mg；2.29 mmol)及Pd-PEPPSI-

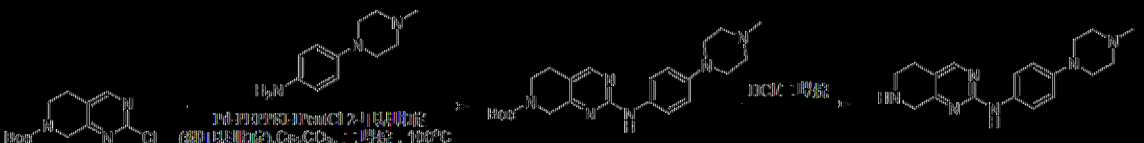
IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (68.00 mg；0.08 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌隔夜。使混合物冷卻至室溫。將所得混合物倒入水中，混合物用EtOAc (50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌經無水Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水(0.05% TFA), 65%至75%梯度於30 min；偵測器，UV 254 nm，得到呈淺黃色固體狀之8-甲基-7-(7-{[2-(味啉-4-基)吡啶-4-基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(170.00 mg；39.5 %)。

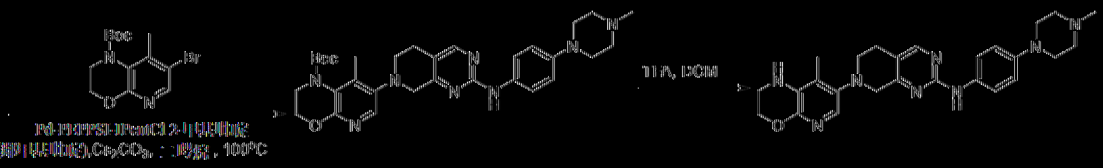
【0524】 **6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吲-7-基)-N-(2-N-味啉基吡啶-4-基)-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺**：在室溫下在N_2氛圍下，向8-甲基-7-(7-{[2-(味啉-4-基)吡啶-4-基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(160.00 mg；0.28 mmol)於二氯甲烷(3.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (1.00 mL)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：25%至55%於9 min；波長：254 nm；RT1(min.): 7)，得到呈白色固體狀之6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吲-7-基}-N-[2-(味啉-4-基)吡啶-4-基]-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺(45.10 mg；34.4 %)。

【0525】 HPLC：99.6 %純度，RT = 3.14 min。MS：m/z = 460.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 9.18 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.92 (dd, J =

5.7, 1.7 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 4.1 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.71 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.30 (d, J = 4.0 Hz, 6H), 3.10 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H)。

[0526] 實例55：合成化合物55 7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺





[0527] 2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-5,8-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸三級丁酯：在室溫下，向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(300.00 mg；0.72 mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(144.42 mg；0.72 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之攪拌混合物中添加Pd-PEPPSI-IPent Cl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (64.03 mg；0.07 mmol)及Cs_2CO_3 (496.66 mg；1.45 mmol)。將混合物在100℃在氬氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物，且藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2 / MeOH (10:1)溶離，得到呈淺黃色油狀物之2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(300.00 mg；94.1 %)。

[0528] N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：向2-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并

[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(300.00 mg；0.71 mmol)於DCM (10.00 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (2.00 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH=9。所得混合物藉由冰/水淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。此產生呈黃色油狀物之N-[4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(180.00 mg；粗產物)。

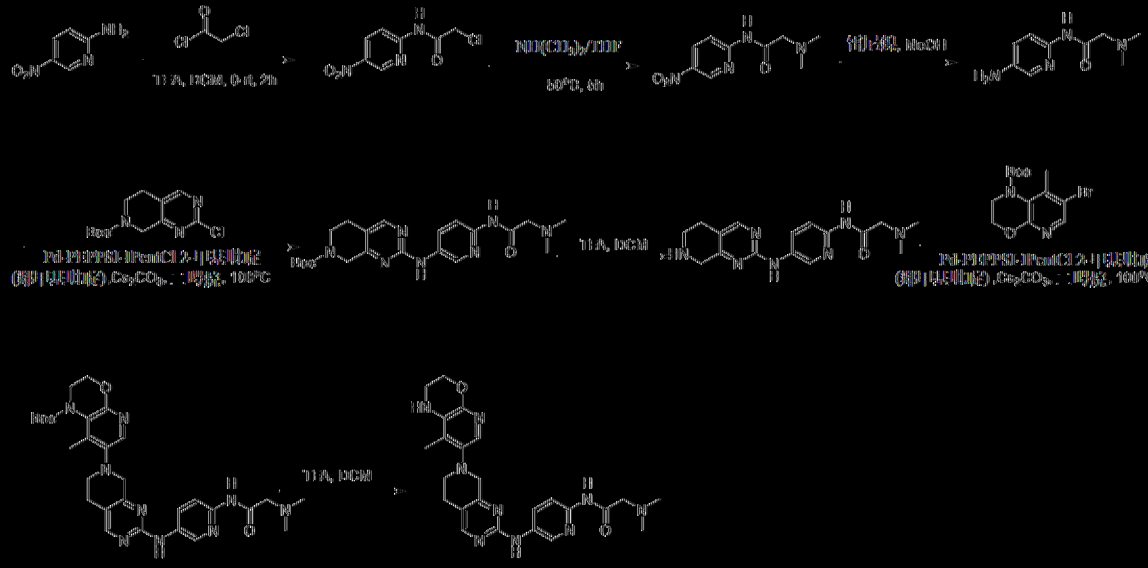
【0529】 8-甲基-7-(2-((4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)胺基)-5,8-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁啡-1-甲酸三級丁酯：在室溫下，向N-[4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(180.00 mg；0.48 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁啡-1-甲酸三級丁酯(158.17 mg；0.48 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之攪拌混合物中添加Cs_2CO_3 (329.58 mg；0.96 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (42.49 mg；0.05 mmol)。將混合物在100℃在氬氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物，且藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (1:1)溶離，得到呈淺黃色油狀物之8-甲基-7-(2-{[4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁啡-1-甲酸三級丁酯(90.00 mg；28.6 %)。

【0530】 7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁啡-7-基)-N-(4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：向8-甲基-7-(2-{[4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁啡-1-甲酸三級丁酯(80.00 mg；

0.14 mmol；1.00 eq.)於H_2SO_4 (3.00 mL；53.47 mmol)中之攪拌溶液中。將所得混合物在60℃下攪拌0.5小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC純化(管柱：YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：30% B至60% B於8 min，60% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7)，得到呈白色固體狀之7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-N-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(7.30 mg；10.4 %)。

[0531] HPLC：93.6 %純度，RT：7.71 min。MS：m/z：473.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz，甲醇-d4) :8.21 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.98 (d, J：8.6 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.33 (d, J：5.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.24 (m, 4H), 2.85 (s, 2H), 2.73 (d, J：6.3 Hz, 4H), 2.42 (s, 3H) , 2.16 (s, 3H)。

[0532] 實例56：合成化合物56 2-(二甲基胺基)-N-(5-((7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基)吡啶-2-基)乙醯胺



【0533】 **2-氯-N-(5-硝基吡啶-2-基)乙醯胺：**向5-硝基吡啶-2-胺(2.00 g；13.66 mmol)及2-氯乙醯氯(2.44 g；20.49 mmol)於THF (10.00 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (2.91 g；27.32 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時。所得混合物藉由冰/水淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (2:1)溶離，得到呈橙褐色固體狀之2-氯-N-(5-硝基吡啶-2-基)乙醯胺(1.45 g；5.43 mmol；39.75 %)。

【0534】 **2-(二甲基胺基)-N-(5-硝基吡啶-2-基)乙醯胺：**向中2-氯-N-(5-硝基吡啶-2-基)乙醯胺(1.35 g；5.06 mmol)於二甲基胺(20.00 mL)中之攪拌溶液。將所得混合物在50℃在氮氣氛圍下攪拌16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (5:1)溶離，得到呈粉色固體狀之2-(二甲基胺基)-N-(5-硝基吡啶-2-基)乙醯胺(1.02 g；75.45 %)。

【0535】 **N-(5-胺基吡啶-2-基)-2-(二甲基胺基)乙醯胺：**在室溫下，向2-(二甲基胺基)-N-(5-硝基吡啶-2-基)乙醯胺(1.38 g；5.16 mmol)於MeOH (20.00 mL)中之溶液中添加雷尼鎳(0.54 g；5.93 mmol)。在室溫下在氫氣氛圍下攪拌1小時後，過濾所得混合物。濾餅用MeOH洗滌，且隨後在減壓下濃縮濾液，得到呈黑色固體狀之N-(5-胺基吡啶-2-基)-2-(二甲基胺基)乙醯胺(852.00 mg；粗產物)。

【0536】 **2-((6-(2-(二甲基胺基)乙醯胺基)吡啶-3-基)胺基)-5,8-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸三級丁酯：**向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(300.00 mg；0.96 mmol)及N-(5-胺基吡啶-2-基)-2-(二甲基胺基)乙醯胺(187.79 mg；0.96 mmol)於1,4-二噁烷(15.00

mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶)(85.18 mg；0.10 mmol)及Cs_2CO_3 (660.69 mg；1.93 mmol)。將所得混合物在80℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (3:1)溶離，得到呈黃色油狀物之2-({6-[2-(二甲基胺基)乙醯胺基]吡啶-3-基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(398.00 mg；90.95 %)。

【0537】 **2-(二甲基胺基)-N-(5-((5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基)吡啶-2-基)乙醯胺**：在室溫下，向2-({6-[2-(二甲基胺基)乙醯胺基]吡啶-3-基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(398.00 mg；0.88 mmol)於DCM (10.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (2.00 mL)。在室溫下攪拌1小時後，減壓濃縮所得混合物，得到呈黑色固體狀之2-(二甲基胺基)-N-[5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)吡啶-2-基]乙醯胺(270.00 mg；粗產物)。

【0538】 **7-(2-((6-(2-(二甲基胺基)乙醯胺基)吡啶-3-基)胺基)-5,8-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吡-1-甲酸三級丁酯**：向2-(二甲基胺基)-N-[5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)吡啶-2-基]乙醯胺(179.98 mg；0.52 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吡-1-甲酸三級丁酯(180.00 mg；0.52 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (45.98 mg；0.05 mmol)及Cs_2CO_3 (356.65 mg；1.04 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-[2-({6-[2-(二甲基胺

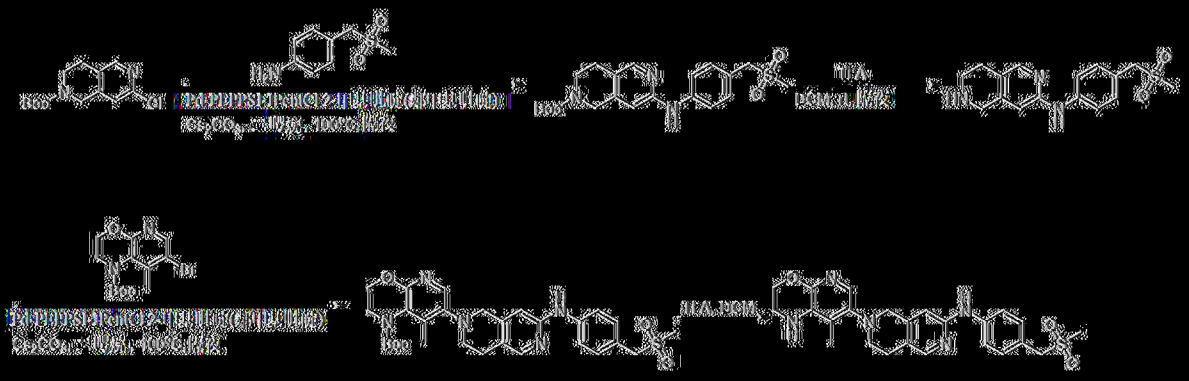
基)乙醯胺基]吡啶-3-基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(196.00 mg；53.73 %)。

【0539】 **2-(二甲基胺基)-N-(5-((7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基)吡啶-2-基)乙醯胺**：在室溫下，向7-[2-({6-[2-(二甲基胺基)乙醯胺基]吡啶-3-基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(186.00 mg；0.27 mmol)於DCM (5.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (1.00 mL)。在室溫下攪拌1小時之後，減壓濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：20% B至47% B於9 min，47% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7；運行次數：4，得到呈白色固體狀之2-(二甲基胺基)-N-{5-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]吡啶-2-基}乙醯胺(46.20 mg；35.02 %)。

【0540】 HPLC：95.5 %純度，RT = 2.74 min。MS：m/z = 476.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : 9.59 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.07 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.07 (t, J = 4.2 Hz, 4H), 2.99 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.68 (d, J = 5.8 Hz, 6H), 2.08 (s, 3H)。

【0541】 **實例57：合成化合物57 N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-6-{8-**

甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-胺：



[0542] 7-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯：向7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯(400.00 mg；1.49 mmol)及4-(甲磺醯基甲基)苯胺(291.00 mg；1.49 mmol)於1,4-二噁烷(20.00 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (1021.00 mg；2.98 mmol)及Pd-PEPPSI-IPent-Cl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (132.00 mg；0.15 mmol)。在100℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物隔夜。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (19:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯(560.00 mg；85.2 %)。

[0543] N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-胺：在室溫下，向7-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯(550.00 mg；1.25 mmol)於DCM (10.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (2.00 mL)。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH 7。所得混合物用DCM萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-胺(370.00 mg；92.1 %)。

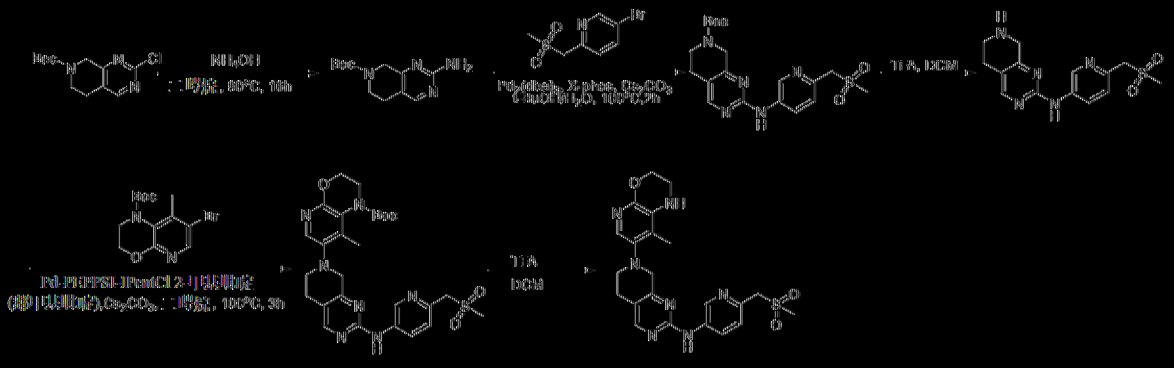
【0544】 **7-(7-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯**：向N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-胺(250.00 mg；0.78 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(259.00 mg；0.78 mmol)於1,4-二噁烷(2.00 mL)中之溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (69.00 mg；0.08 mmol)及Cs_2CO_3 (511.00 mg；1.55 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM/MeOH (6:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-(7-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(290.00 mg；59.0 %)。

【0545】 **N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吲-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-胺**：在室溫下，向7-(7-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(280.00 mg；0.44 mmol)於DCM (10.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (2.50 mL)。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]。所得混合物用DCM萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05 %NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：18%至48%於9 min；波長：254 nm；RT1(min.): 7)，得到呈白色固體狀之N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-

b][1,4]噁𠯿-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺(66.20 mg；32.1 %)。

[0546] HPLC：99.7%純度，RT：3.96min。MS：m/z：466.00[M+H]+。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 8.98 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz,3H), 6.62 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.35(s, 2H), 4.18 (t, J = 4.3 Hz, 2H),3.99 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.08 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 11.3 Hz,5H), 2.03 (s, 3H)。

[0547] 實例58：合成化合物58 6-(甲磺醯基甲基)-N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁𠯿-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-3-胺：



[0548] 2-胺基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[三級]丁酯：向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[三級]丁酯(2 g；7.41 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之攪拌溶液中添加NH$_4$OH (10 mL)。使用密封管將所得混合物在90°C下攪拌16小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2 / MeOH (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-胺基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[三級]丁酯(600 mg；31.84%)。

[0549] 2-{[6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[三級]丁酯：向2-胺基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[三級]丁酯(300.00 mg；1.18 mmol)及5-溴-2-(甲磺醯基甲基)

吡啶(598.65 mg；2.35 mmol)於水(1.00 mL)及t-BuOH (14.00 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (1210.77 mg；3.53 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (119.73 mg；0.12 mmol)及Xphos (118.10 mg；0.24 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM/MEOH (9:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-{[6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(510.00 mg；88.01 %)。

【0550】 6-(甲磺醯基甲基)-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-3-胺：在室溫下，向2-{[6 (甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(500.00 mg；1.02 mmol)於DCM (10.00 mL)中之攪拌混合物中添加TFA (2.00 mL)。在室溫下攪拌1小時後，在鹼性環境下所得混合物用CH_2Cl_2 (20 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。過濾所得混合物且濾餅用CH_2Cl_2洗滌。減壓濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之6-(甲磺醯基甲基)-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-3-胺(210.00 mg；粗產物)。

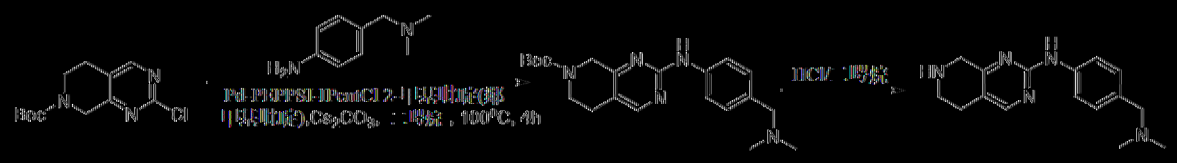
【0551】 7-(2-{[6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：向6-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-3-胺(200.00 mg；0.62 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(309.31 mg；0.93 mmol)於1,4-二噁烷(15.00 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (637.22 mg；1.86 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (54.77 mg；0.06 mmol)。將所得混合物在100℃在氮

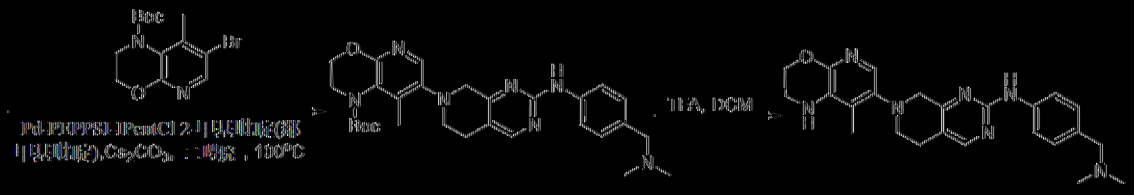
氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-(2-{[6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(196.00 mg；49.36 %)。

【0552】 **6-(甲磺醯基甲基)-N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-3-胺**：在室溫下，向7-(2-{[6-(甲磺醯基甲基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(190.00 mg；0.30 mmol)於DCM (6.00 mL)中之攪拌混合物中添加TFA (1.00 mL)。在室溫下攪拌1小時後，減壓濃縮混合物。粗產物藉由製備型HPLC純化(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05 %NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：20% B至50% B於9 min，50% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7)，得到呈白色固體狀之6-(甲磺醯基甲基)-N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-3-胺(34.10 mg；24.06 %)。

【0553】 HPLC：97.6%純度，RT = 3.08min。MS：m/z = 468.20$[M+H]^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) :9.87 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.6 Hz,1H), 8.39 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 8.5,2.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz,1H), 7.29 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.53(s, 2H), 4.19 (t, J = 4.5 Hz, 2H),4.00 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.13 (s,2H), 2.98 (s, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.06(d, J = 10.9 Hz, 3H)。

[0554] 實例59：合成化合物59 N-{4-[(二甲基胺基)甲基]苯基}-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;甲酸：





[0555] 2-({4-[(二甲基胺基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在室溫下，向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(300.00 mg；1.11 mmol)及4-[(二甲基胺基)甲基]苯胺(211.05 mg；1.33 mmol)於1,4-二噁烷(5.00 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPent Cl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (49.18 mg；0.06 mmol)及碳酸銫(762.92 mg；2.22 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌4小時。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用30% EtOAc/PE溶離，得到呈淺黃色固體狀之2-({4-[(二甲基胺基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(400.00 mg；93.8 %)。

[0556] N-{4-[(二甲基胺基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在室溫下在N_2氛圍下，向2-({4-[(二甲基胺基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(380.00 mg；0.99 mmol)於MeOH (2.00 mL)中之攪拌溶液中添加HCl (4 N於二噁烷中) (3.00 mL)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌1小時。所得混合物用水(15 mL)稀釋，用EtOAc (3×10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(15

mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物，得到呈褐黃色固體狀之N-{4-[(二甲基胺基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(350.00 mg；粗產物)。

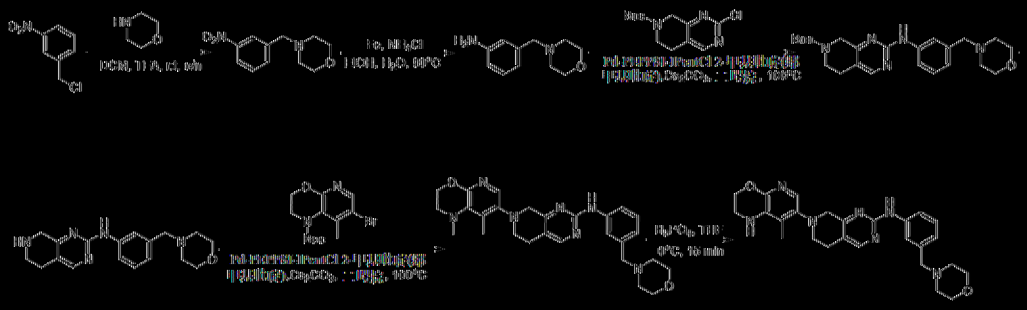
【0557】 **7-[2-({4-[(二甲基胺基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯**：在室溫下，向N-{4-[(二甲基胺基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(300.00 mg；1.06 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(622.98 mg；1.27 mmol)於1,4-二噁烷(3.00 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (93.63 mg；0.11 mmol)及Cs_2CO_3 (726.18 mg；2.12 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌1小時。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用50% EtOAc/PE溶離，得到呈褐黃色固體狀之7-[2-({4-[(二甲基胺基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(260.00 mg；45.6 %)。

【0558】 **N-{4-[(二甲基胺基)甲基]苯基}-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;甲酸**：在室溫下在N_2氛圍下，向7-[2-({4-[(二甲基胺基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(150.00 mg；0.28 mmol)於DCM (3.00 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (1.00 mL)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌1小時。將所得混合物濃縮且殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化：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；流動速率：60 mL/min；梯度：6%至26%於8 min；波長：254/220 nm；RT1(min.)：6.3；運行次數：1，得到呈褐色固體狀之N-{4-[(二甲胺基)甲基]苯基}-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;甲酸(8.00 mg；5.8 %)。

[0559] HPLC：98.0%純度，RT：2.92 min。MS：m/z：432.30 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d4) 8.55 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.78 (d, J：8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J：8.2 Hz,2H), 7.22 (s, 1H), 4.34 - 4.27 (m,2H), 4.00 (d, J：11.3 Hz, 4H), 3.41(t, J：4.4 Hz, 2H), 3.17 (t, J：5.7Hz, 2H), 2.83 (t, J：5.4 Hz, 2H),2.67 (s, 6H), 2.13 (s, 3H)。

[0560] 實例60：合成化合物60 7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-N-{3-[(味啉-4-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：



[0561] 4-[(3-硝基苯基)甲基]味啉：在0℃下，向1-(氯甲基)-3-硝基苯(1.00 g；5.54 mmol)及TEA (2.45 mL；16.71 mmol)於DCM (15.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加味啉(0.77 mL；8.40 mmol)。將所得混合物在氮氣氛圍下在室溫下攪拌隔夜。向反應中添加水。所得混合物用EA (3×50 mL)萃取。將合併之有機層在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀物之4-[(3-硝基苯基)甲基]味啉(1.20 g；粗產物)。

[0562] 3-[(味啉-4-基)甲基]苯胺：將4-[(3-硝基苯基)甲基]味啉

(1.18 g；5.26 mmol)、NH_4Cl (1.20 g；21.31 mmol)及Fe (1.60 g；27.14 mmol)於EtOH (6.00 mL)及H_2O (4.00 mL)中之溶液在80℃在N_2氛圍下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用5% MeOH/DCM溶離，得到呈褐色固體狀之3-[(味啉-4-基)甲基]苯胺(1.23 g；99.9 %)。

【0563】 2-({3-[(味啉-4-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在室溫下，向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(300.00 mg；1.08 mmol)及3-[(味啉-4-基)甲基]苯胺(330.00 mg；1.41 mmol)於1,4-二噁烷(5.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加Cs_2CO_3 (910.00 mg；2.65 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (94.00 mg；0.11 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用5% MeOH/DCM溶離，得到呈褐色固體狀之2-({3-[(味啉-4-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(500.00 mg；98.8 %)。

【0564】 N-{3-[(味啉-4-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在0℃下，向2-({3-[(味啉-4-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(490.00 mg；1.05 mmol)於MeOH (2.00 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加含鹽酸4.0 M溶液之乙酸乙酯(5.00 mL；20.00 mmol)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1小時。向反應中添加水。所得混合物用EA (3×20 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之N-{3-[(味啉-4-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]

嘧啶-2-胺(350.00 mg；粗產物)。

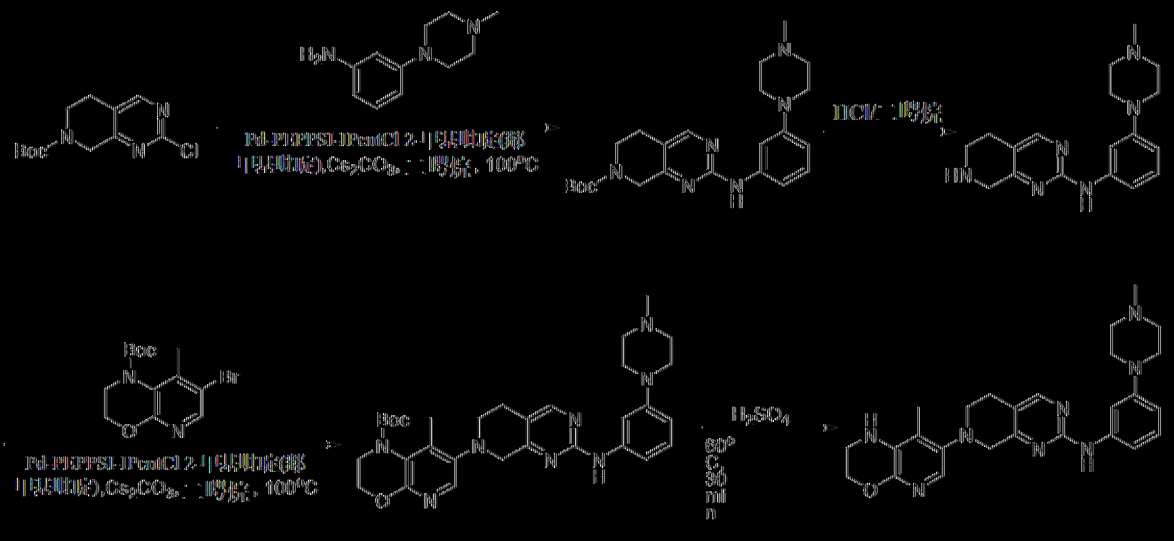
【0565】 8-甲基-7-[2-({3-[(味啉-4-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯： 在室溫下，向N-{3-[(味啉-4-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(330.00 mg；0.96 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯(500.00 mg；1.50 mmol)於1,4-二噁烷(5.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加Cs_2CO_3 (700.00 mg；2.04 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (100.00 mg；0.11 mmol)。在100℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物隔夜。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用5% MeOH/DCM溶離。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水，25%至35%梯度於10 min；偵測器，UV 254 nm，得到呈黃色固體狀之8-甲基-7-[2-({3-[(味啉-4-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯(400.00 mg；70.3 %)。

【0566】 7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-7-基}-N-{3-[(味啉-4-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺： 在0℃下，向8-甲基-7-[2-({3-[(味啉-4-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯(390.00 mg；0.66 mmol)於THF (2.00 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加H_3PO_4 (6.00 mL；109.01 mmol)。將所得混合物攪拌15分鐘。在室溫下在氮氣氛圍下。將反應添加至250 mL冰水溶液中。混合物用冷NaOH (水溶液)鹼化至pH 14。所得混合物用DCM (3×50 mL)萃取。將合併之有機

再經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。粗[產物藉]由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05 %NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：24% B至54% B於9 min，54% B；波長：254 nm；RT1(min.)：7)，得到呈白色固體狀之7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-N-{3-[(吗啉-4-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(93.00 mg；29.7 %)。

[0567] HPLC：99.6%純度，RT：2.89 min。MS：m/z：474.10[M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.46 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.75-7.59 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.57 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.41 (s, 2H), 3.31(dt, J = 6.7, 3.6 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.05 (s, 3H)。

[0568] 實例61：合成化合物61 7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-N-[3-(4-甲基哌啉-1-基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：



【0569】 **2-{[3-(4-甲基哌啉-1-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：**在室溫下，向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(300.00 mg；0.96 mmol)及3-(4-甲基哌啉-1-基)苯胺(184.23 mg；0.96 mmol)於1,4-二噁烷(15.00 mL)中之攪拌混合物中添加Cs_2CO_3 (660.69 mg；1.93 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (85.18 mg；0.10 mmol)。將混合物在100℃在氬氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物，且藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色油狀物之2-{[3-(4-甲基哌啉-1-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(450.00 mg；109.0 %)。

【0570】 **N-[3-(4-甲基哌啉-1-基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：**向2-{[3-(4-甲基哌啉-1-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(450.00 mg；1.06 mmol)於DCM (10.00 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (2.00 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH=9。所得混合物藉由冰/水淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。此產生呈黃色固體狀之N-[3-(4-甲基哌啉-1-基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(260.00 mg；粗產物)。

【0571】 **8-甲基-7-(2-{[3-(4-甲基哌啉-1-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁啉-1-甲酸三級丁酯：**在室溫下，向N-[3-(4-甲基哌啉-1-基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(260.00 mg；0.69 mmol)及7-溴-8-

甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(228.47 mg；0.69 mmol)於1,4-二噁烷(15.00 mL)中之攪拌混合物中添加Cs_2CO_3(476.06 mg；1.39 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶)(61.38 mg；0.07 mmol)。將混合物在100℃在氬氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物，且藉由矽膠管柱層析純化且用DCM / MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色油狀物之8-甲基-7-(2-{[3-(4-甲基哌啡-1-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(150.00 mg；37.3 %)。

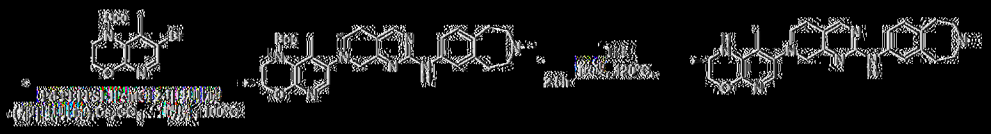
【0572】 **7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-N-[3-(4-甲基哌啡-1-基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：**向8-甲基-7-(2-{[3-(4-甲基哌啡-1-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(140.00 mg)於H_2SO_4 (5.00 mL)中之攪拌溶液中。將所得混合物在60℃下攪拌0.5小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：22% B至50% B於9 min，50% B；波長：254 nm；RT1 (min.): 7)，得到呈褐色半固體狀之7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-N-[3-(4-甲基哌啡-1-基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(4.30 mg；0.03 %)。

【0573】 HPLC：95.0%純度，RT = 3.00 min。MS：m/z = 473.15 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz，甲醇-d4): 8.27 (s, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H),7.27 - 7.15 (m, 3H), 6.74 - 6.63 (m,1H), 4.34 (dd, J = 5.1, 3.7 Hz,

2H),4.01 (s, 2H), 3.45 - 3.75 (d, J = 8.9Hz, 10H), 3.21 (t, J = 5.7 Hz, 2H),2.97 (s, 3H), 2.86 (t, J = 5.7 Hz,2H), 2.17 (s, 3H)。

[0574] 實例62：合成化合物62 3-甲基-N-(7-(8-甲基-10,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呯-7-胺：





[0575] 3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呯-7-胺：在0℃下，向7-胺基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呯-3-甲酸三級丁酯(500.00 mg；1.81 mmol)於THF (20.00 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加$LiAlH_4$ (1M於THF中) (4.60 mL；4.60 mmol)。將所得混合物在60℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。反應在0℃下用水(0.5 mL，極緩慢添加)、3N NaOH溶液(0.5 mL)及水(0.5 mL)淬滅。將混合物在室溫下攪拌5分鐘。向混合物中添加水。混合物用EA (3×80 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈褐色油狀物之3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呯-7-胺(400.00 mg；粗產物)。

[0576] 2-[(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呯-7-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在室溫下，向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(300.00 mg；1.08 mmol)及3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呯-7-胺(300.00 mg；1.12 mmol)於1,4-二噁烷(4.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加Cs_2CO_3 (725.00

mg；2.11 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (94.00 mg；0.11 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。向反應中添加水。所得混合物用EA (3×30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水，55%至65%梯度於10 min；偵測器，UV 254 nm，得到呈黃色油狀物之2-[(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呼-7-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(470.00 mg；100.0 %)。

【0577】 3-甲基-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呼-7-胺：將2-[(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呼-7-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(450.00 mg；1.04 mmol)於HCl (氣體)/1,4-二噁烷(7.00 mL)中之溶液在室溫下在N_2氛圍下攪拌1小時。將所得混合物添加水且用Na_2CO_3 (水溶液)鹼化至PH=10。所得混合物用EA (3×15 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈褐色油狀物之3-甲基-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呼-7-胺(200.00 mg；粗產物)。

【0578】 8-甲基-7-{2-[(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呼-7-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：在室溫下，向3-甲基-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呼-7-胺(180.00 mg；0.56 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(300.00 mg；0.90 mmol)於1,4-二噁烷(3.00 mL)中之攪拌混合物中

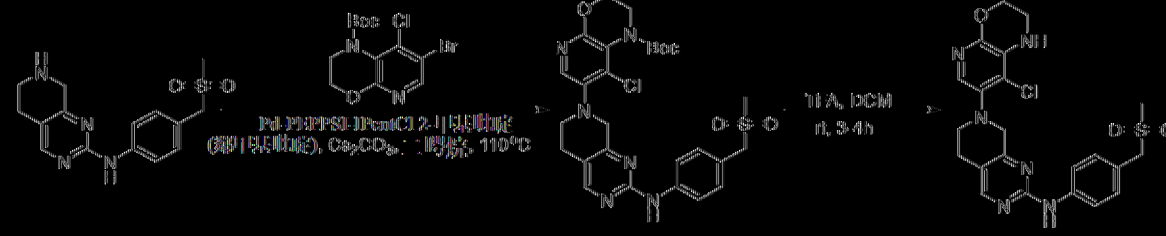
逐份添加Cs_2CO_3 (450.00 mg；1.31 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (60.00 mg；0.07 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用90% EA/PE溶離，得到呈黃色固體狀之8-甲基-7-{2-[(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呼-7-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼咑-1-甲酸三級丁酯(110.00 mg；34.1 %)。

【0579】 **3-甲基-N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噼咑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呼-7-胺：** 向8-甲基-7-{2-[(3-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呼-7-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼咑-1-甲酸三級丁酯(190.00 mg；0.28 mmol)於TFE (4.00 mL)中之攪拌混合物中在120℃在氮氣氛圍下攪拌2.5小時。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水(5mM NH_4HCO_3), 10%至50%梯度於10 min；偵測器，UV 254 nm。產物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：22% B至50% B於9 min，50% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7)，得到呈黃色固體狀之3-甲基-N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼咑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呼-7-胺(13.00 mg；9.9 %)。

【0580】 HPLC：98.76%純度，RT = 3.02 min。MS：m/z =

458.10 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.31 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.55-7.38 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.31 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 5.7 Hz, 6H), 2.46 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

[0581] 實例63：合成化合物63 7-{8-氯-10,20,30-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-50,60,70,80-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：



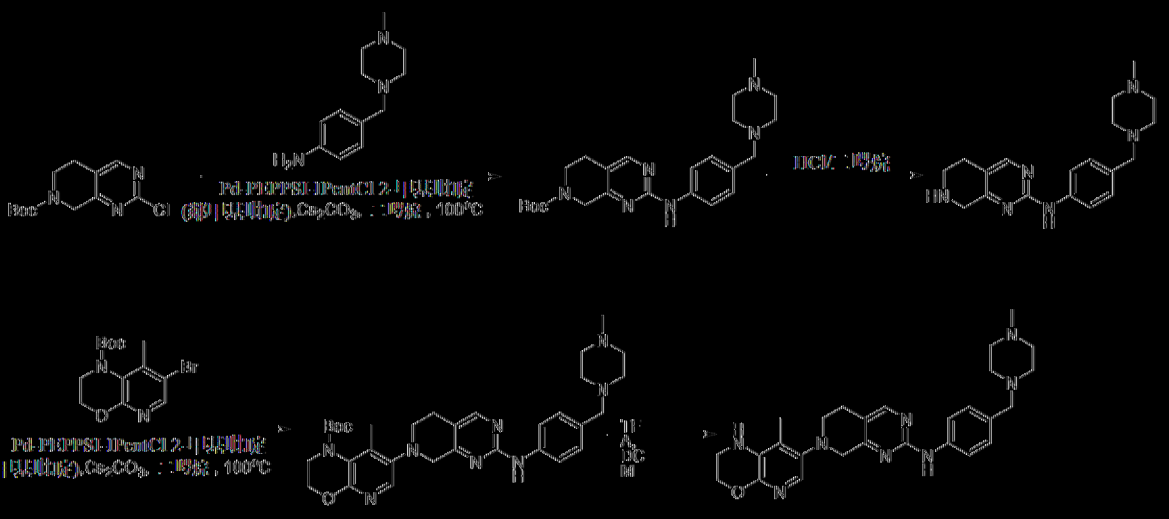
[0582] 8-氯-7-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-50,60,70,80-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-10,20,30-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸三級丁酯：在室溫在N₂氛圍下，向7-溴-8-氯-10,20,30-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸三級丁酯(248 mg；0.61 mmol)於1,4-二噁烷(20.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-50,60,70,80-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(200 mg；0.61 mmol)、Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (28 mg；0.031 mmol)及Cs_2CO_3 (630.0 mg；1.84 mmol)。將所得混合物在100℃在N₂氛圍下攪拌隔夜。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用24% EtOAc/PE溶離，得到呈黃色固體狀之8-氯-7-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-50,60,70,80-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-10,20,30-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸三級丁酯(200 mg；49.2 %)。

[0583] 7-{8-氯-10,20,30-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-N-[4-

(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在室溫下，向8-氯-7-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吡-1-甲酸三級丁酯(200 mg)於DCM (20.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (5.00 mL)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌6小時。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]。所得混合物用DCM萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到粗產物。粗產物藉由矽膠管柱純化且用DCM/MeOH=19/1溶離，得到呈黃色固體狀之7-{8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吡-7-基}-N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(118.1 mg；63.3 %)。

【0584】 HPLC：99.41 %純度，RT = 3.43 min。MS：m/z = 487.00 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 9.65 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.88 - 7.70 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.31 - 4.19 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.34 (d, J = 2.9Hz, 2H), 3.26 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.82 (t, J = 5.7 Hz, 2H)。

【0585】 實例64：合成化合物64 7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吡-7-基}-N-{4-[(4-甲基哌吡-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：



[0586] 2-({4-[(4-甲基哌啉-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(300.00 mg；0.96 mmol)及4-[(4-甲基哌啉-1-基)甲基]苯胺(208.15 mg；0.96 mmol)於1,4-二噁烷(15.00 mL)中之攪拌溶液中添加[Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶)] (85.18 mg；0.10 mmol)及Cs_2CO_3 (660.69 mg；1.93 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2 / MeOH (9:1)溶離，得到呈黃色油狀物之2-({4-[(4-甲基哌啉-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(347.00 mg；81.63 %)。

[0587] N-{4-[(4-甲基哌啉-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在室溫下，向2-({4-[(4-甲基哌啉-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(330.00 mg；0.63 mmol)於DCM (15.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (3.00 mL)。在室溫下攪拌1小時後，減壓濃縮所得混合物，得到呈黃色油狀物之N-{4-[(4-甲基哌啉-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(191.00 mg；粗產物)。

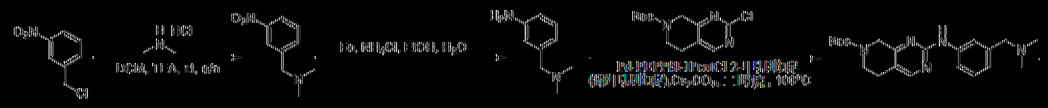
【0588】 **8-甲基-7-[2-({4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁啡-1-甲酸三級丁酯：** 向N-{4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(90.00 mg；0.25 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁啡-1-甲酸三級丁酯(87.21 mg；0.25 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (22.28 mg；0.03 mmol)及Cs_2CO_3 (172.79 mg；0.50 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (5:1)溶離，得到呈黃色油狀物之8-甲基-7-[2-({4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁啡-1-甲酸三級丁酯(65.00 mg；41.72 %)。

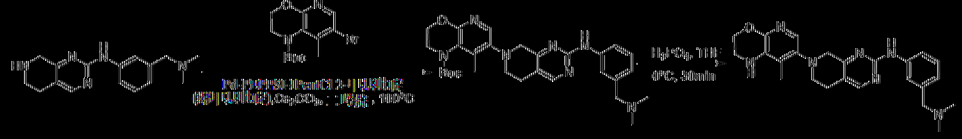
【0589】 **7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁啡-7-基}-N-{4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：** 在室溫下，向8-甲基-7-[2-({4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁啡-1-甲酸三級丁酯(101.00 mg；0.15 mmol)於DCM (5.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (1.00 mL)。在室溫下攪拌1小時之後，減壓濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：20% B至47% B於9 min，47% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7，得到呈白色固體狀之7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁啡-7-基}-

N-{4-[(4-甲基哌啉-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(12.10 mg；15.82 %)。

[0590] HPLC：98.57 %純度，RT = 2.71 min。MS：m/z = 487.15 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (300 MHz，甲醇-d4)：8.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 2H), 7.20 – 7.08 (m, 3H), 4.20 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.68 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.49 (s, 8H), 2.17 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.03 (d, J = 1.3 Hz, 3H)。

[0591] 實例65：合成化合物65 N-{3-[(二甲基胺基)甲基]苯基}-7-{8-甲基-10l,2l,3l-吡啶并[2,3-b][1,4]噁啉-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：





[0592] 二甲基[(3-硝基苯基)甲基]胺：在0℃下，向1-(氯甲基)-3-硝基苯(1.00 g；5.54 mmol)及TEA (2.45 mL；16.71 mmol)於DCM (15.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加二甲基胺鹽酸鹽(0.95 g；11.07 mmol)。將所得混合物在氮氣氛圍下在室溫下攪拌隔夜。向反應中添加水。所得混合物用EA (3×50 mL)萃取。將合併之有機層在減壓下濃縮，得到呈褐色油狀物之二甲基[(3-硝基苯基)甲基]胺(1.00 g；粗產物)。

[0593] 3-[(二甲基胺基)甲基]苯胺：將二甲基[(3-硝基苯基)甲基]胺(0.98 g；5.41 mmol)及NH_4Cl (1.18 g；20.96 mmol)及Fe (1.56 g；

26.46 mmol)於EtOH (6.00 mL)及H_2O (4.00 mL)中之溶液在80℃在N_2氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用27% MeOH/DCM溶離。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeOH/水，45%至55%梯度於10 min；偵測器，UV 254 nm，得到呈無色油狀物之3-[(二甲基胺基)甲基]苯胺(600.00 mg；69.5 %)。

【0594】 2-({3-[(二甲基胺基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在室溫下，向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(300.00 mg；1.08 mmol)及3-[(二甲基胺基)甲基]苯胺(300.00 mg；1.88 mmol)於1,4-二噁烷(5.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加Cs_2CO_3 (907.00 mg；2.64 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (94.00 mg；0.11 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用5% MeOH/DCM溶離，得到呈褐色油狀物之2-({3-[(二甲基胺基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(300.00 mg；70.0 %)。

【0595】 N-{3-[(二甲基胺基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在0℃下，向2-({3-[(二甲基胺基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(290.00 mg；0.73 mmol)於MeOH (1.00 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加HCl (氣體)/1,4-二噁烷(4.00 mL；16.00 mmol)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1小時。將混合物用Na_2CO_3 (水溶液)鹼化至pH 8。混合物用EA (3×20 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮

濾液，得到呈黃色固體狀之N-{3-[(二甲基胺基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(210.00 mg；粗產物)。

【0596】 **7-[2-({3-[(二甲基胺基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：**在室溫下，向N-{3-[(二甲基胺基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(170.00 mg；0.57 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(300.00 mg；0.90 mmol)於1,4-二噁烷(3.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加Cs_2CO_3 (500.00 mg；1.46 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (65.00 mg；0.07 mmol)。在100℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物隔夜。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用2% MeOH/DCM溶離，得到呈黃色固體狀之7-[2-({3-[(二甲基胺基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(250.00 mg；59.5 %)。

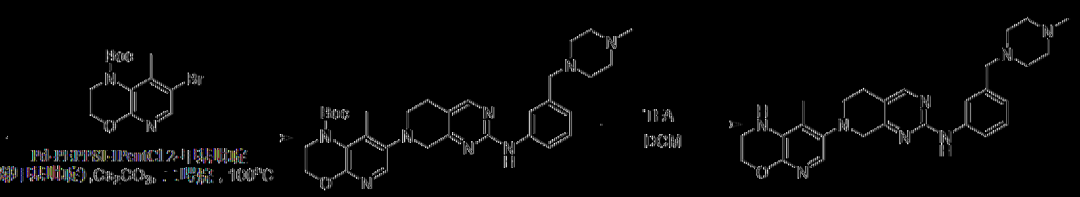
【0597】 **N-{3-[(二甲基胺基)甲基]苯基}-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：**在0℃下，向7-[2-({3-[(二甲基胺基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(230.00 mg；0.31 mmol)於THF (1.00 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加H_3PO_4 (3.00 mL；54.50 mmol)。將所得混合物在0℃在氮氣氛圍下攪拌30分鐘。反應在0℃下用冰水稀釋。將混合物用Na_2CO_3鹼化至pH 8。所得混合物用EA (3×30 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：

XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：24%至52%於9 min；波長：254 nm；RT1(min.): 7)，得到呈黃色固體狀之N-{3-[(二甲基胺基)甲基]苯基}-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(63.40 mg；44.4 %)。

[0598] HPLC：93.9%純度，RT：2.99 min。MS：m/z：432.20 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 9.34 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.65-7.46 (m, 2H), 7.20-7.02 (m, 2H),6.71 (d, J：7.6 Hz, 1H), 5.41 (d, J：2.7 Hz, 1H), 4.17-4.00 (m, 2H),3.82 (s, 2H), 3.20 (d, J：9.2 Hz,4H), 2.99 (t, J：5.7 Hz, 2H), 2.66 (t,J：5.7 Hz, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.92(s, 3H)。

[0599] 實例66：合成化合物66 7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-N-{3-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：





[0600] 2-({3-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在25℃下，向3-[(4-甲基哌嗪-1-基)

甲基]苯胺(249.78 mg；1.16 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(300.00 mg；0.96 mmol)於1,4-二噁烷(12.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶)(85.28 mg；0.10 mmol)及Cs_2CO_3 (660.69 mg；1.93 mmol)。將所得混合物在80℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用MeOH：DCM=1:20溶離，得到呈淺黃色固體狀之2-({3-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(420.00 mg；99.02 %)。

【0601】 N-{3-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在室溫下，向2-({3-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(400.00 mg；0.91 mmol)於DCM (1.00 mL)及TFA (6.00 mL)中之攪拌混合物中。在室溫下攪拌1小時後，反應用H_2O (30 mL)淬滅。將混合物用Na_2CO_3鹼化至pH=10且用CH_2Cl_2 (30 mL×5)萃取。將合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之N-{3-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(264.00 mg；粗產物)。

【0602】 8-甲基-7-[2-({3-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁啡-1-甲酸三級丁酯：在25℃下，向7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁啡-1-甲酸三級丁酯(140.35 mg；0.41 mmol)及N-{3-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(130.00 mg；0.35 mmol)於1,4-二噁烷(12.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加Pd-

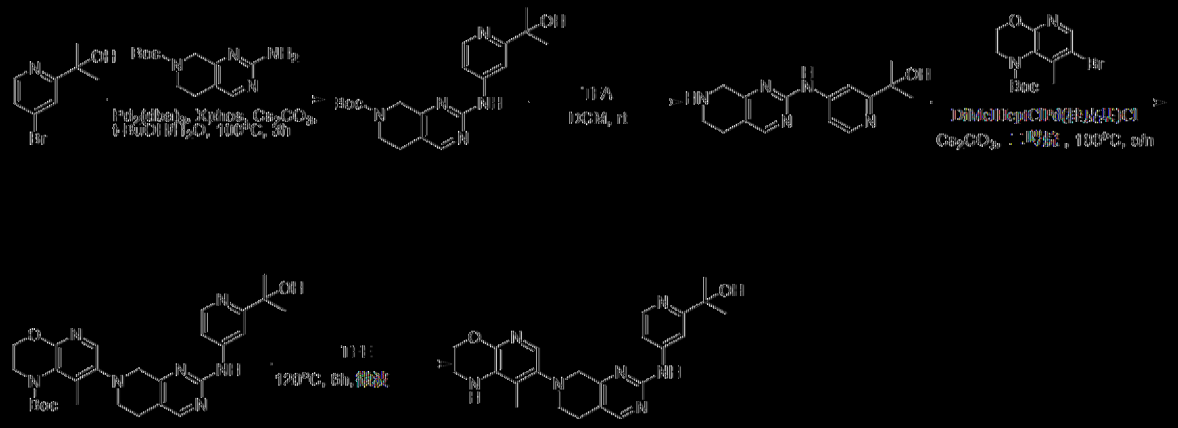
PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (30.57 mg；0.03 mmol)及Cs_2CO_3 (236.86 mg；0.69 mmol)。將所得混合物在100℃在氬氣氛圍下攪拌4小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用MeOH：DCM=1:9溶離，得到呈褐色膠狀物之8-甲基-7-[2-({3-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁啡-1-甲酸三級丁酯(191.00 mg；93.50 %)。

【0603】 **7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁啡-7-基}-N-{3-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：**在室溫下，向8-甲基-7-[2-({3-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁啡-1-甲酸三級丁酯(100.00 mg；0.17 mmol)於TFE (4.00 mL)中之攪拌混合物中。在100℃微波下攪拌6小時後。減壓濃縮混合物。粗產物藉由製備型HPLC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+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：20% B至47% B於9 min，47% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7；運行次數：2)，得到呈淺粉色固體狀之7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁啡-7-基}-N-{3-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(12.50 mg；15.16 %)。

【0604】 HPLC：99.76%純度，RT = 2.71 min。MS：m/z = 487.30 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.47 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.9, 2.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 2.9

Hz, 1H), 4.19 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.30 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.34 (s, 8H), 2.13 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

[0605] 實例67：合成化合物67 2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]吡啶-2-基}丙-2-醇：



[0606] 2-{[2-(2-羥基丙-2-基)吡啶-4-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：向2-胺基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(180.00 mg；0.52 mmol)及2-(4-溴吡啶-2-基)丙-2-醇(118.00 mg；0.52 mmol)於水(2.00 mL)及t-BuOH (10.00 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (356.00 mg；1.04 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (53.00 mg；0.05 mmol)及Xphos (52.00 mg；0.10 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MEOH (9:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-{[2-(2-羥基丙-2-基)吡啶-4-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(220.00 mg；99.1 %)。

[0607] 2-[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)吡啶-2-基]丙-2-醇：在室溫下，向2-{[2-(2-羥基丙-2-基)吡啶-4-基]胺基}-

5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(200.00 mg；0.47 mmol)於DCM (10.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (0.20 mL)。隨後將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。所得混合物用EtOAc萃取且用水淬滅。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之2-[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)吡啶-2-基]丙-2-醇(150.00 mg；92.1 %)。

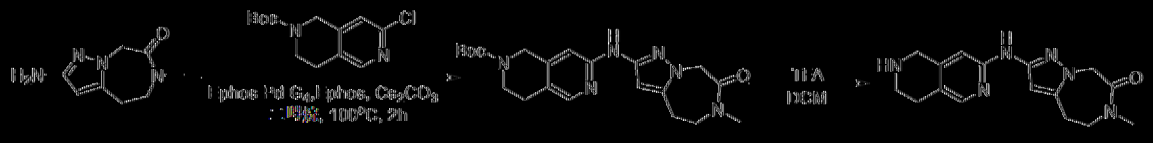
【0608】 **7-(2-{[2-(2-羥基丙-2-基)吡啶-4-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯**：向2-[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)吡啶-2-基]丙-2-醇(130.00 mg；0.37 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(125.00 mg；0.38 mmol)於1,4-二噁烷(2.00 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (256.00 mg；0.75 mmol)及DiMeIHeptCl Pd(桂皮基)Cl (42.00 mg；0.04 mmol)。在100℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物隔夜。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM/MEOH (6:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-(2-{[2-(2-羥基丙-2-基)吡啶-4-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(60.00 mg；26.9 %)。

【0609】 **2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]吡啶-2-基}丙-2-醇**：向7-(2-{[2-(2-羥基丙-2-基)吡啶-4-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(50.00 mg；0.08 mmol)於TFE (10.00 mL)中之攪拌溶液中在120℃下攪

拌6小時。減壓濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：20%至47%於9 min；波長：254 nm；RT1(min.)：7；運行次數：2)，得到呈白色固體狀之2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]吡啶-2-基}丙-2-醇(12.90 mg；34.9 %)。

[0610] HPLC：97.9%純度，RT：2.80 min。MS：m/z：434.00 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 10.71 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22 (d,J：6.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J：8.7 Hz,1H), 7.92 - 7.72 (m, 1H), 7.18 (s,1H), 5.70 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.07(t, J：4.5 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H),3.17 (s, 2H), 3.02 (d, J：6.3 Hz,2H), 2.76 (s, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.38(s, 6H)。

[0611] 實例68：合成化合物68 6-甲基-2-[(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮：





[0612] 7-({6-甲基-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯：在室

溫在N_2氛圍下，向2-胺基-6-甲基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(560.00 mg；2.91 mmol)及7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯(918.00 mg；3.35 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加EPhos Pd G_4 (286.00 mg；0.30 mmol)及Ephos (333.00 mg；0.59 mmol)及Cs_2CO_3 (3.10 g；9.04 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌隔夜。將所得混合物用水(50 mL)稀釋，用EtOAc (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用10% MeOH/DCM溶離，得到呈黃色固體狀之7-({6-甲基-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯(1.12 g；90.5%)。

【0613】 **6-甲基-2-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮**：在0℃在N_2氛圍下，向7-({6-甲基-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-2-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯(1.10 g；2.59 mmol)於DCM (6.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (2.00 mL)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用37% ACN/水溶離，得到呈黃色固體狀之6-甲基-2-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(780.00 mg；95.3 %)。

【0614】 **8-甲基-7-[7-({6-甲基-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯**：在室溫在N_2氛圍下，向6-甲基-

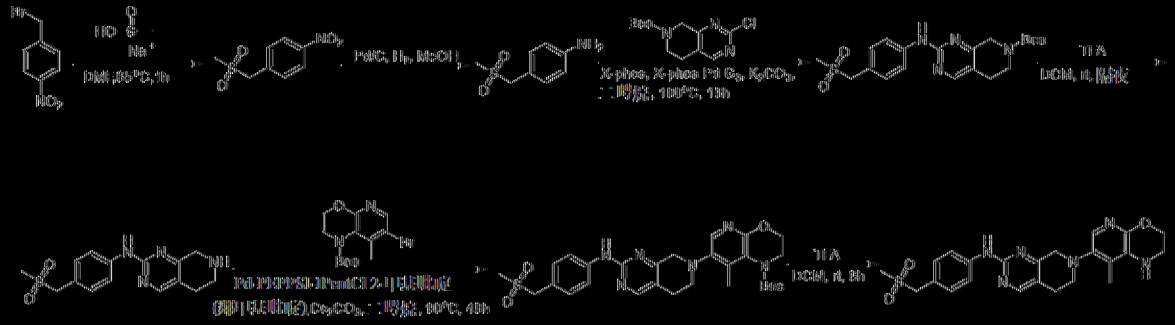
2-[(5,6,7,8-四氫-2,6-嗪啶-3-基)胺基]-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-酮(250.00 mg；0.79 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼咁-1-甲酸三級丁酯(342.00 mg；1.03 mmol)於1,4-二噼烷(5.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加Cs_2CO_3 (784.00 mg；2.29 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (68.00 mg；0.08 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌1小時。將所得混合物用水(50 mL)稀釋，用EtOAc (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用10% MeOH/DCM溶離，得到呈黃色固體狀之8-甲基-7-[7-({6-甲基-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-嗪啶-2-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼咁-1-甲酸三級丁酯(360.00 mg；69.6 %)。

【0615】 6-甲基-2-[(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噼咁-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-嗪啶-3-基)胺基]-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-酮：在0℃在N_2氛圍下，向8-甲基-7-[7-({6-甲基-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-嗪啶-2-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼咁-1-甲酸三級丁酯(350.00 mg；0.54 mmol)於DCM (6.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (2.00 mL)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05% NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：17%至47%於9 min；波長：254 nm；RT1(min.): 7，得到呈白色

固體狀之6-甲基-2-[(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(81.10 mg；32.6 %)。

[0616] HPLC：99.2%純度，RT：2.44 min。MS：m/z：461.20[M+H]+。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 8.97 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.26 (s,1H), 6.99 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.18 (s, 2H),3.97 (s, 2H), 3.86-3.76 (m, 2H),3.29 (s, 2H), 3.03 (dd, J = 13.2, 6.6Hz, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.80 (d, J = 5.4Hz, 2H), 2.02 (s, 3H)。

[0617] 實例69：合成化合物69 N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：



[0618] 1-(甲磺醯基甲基)-4-硝基苯：向1-(溴甲基)-4-硝基苯(500.00 mg；2.19 mmol)於DMF (15.00 mL)中之攪拌溶液中添加甲烷亞磺酸鈉(362.80 mg；3.52 mmol)。隨後將所得混合物在65℃下再攪拌2小時。反應在室溫下藉由添加H_2O淬滅，用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈白色固體狀之1-(甲磺醯基甲基)-4-硝基苯(420.00 mg；粗產物)。

[0619] 4-(甲磺醯基甲基)苯胺：向1-(甲磺醯基甲基)-4-硝基苯(450.00 mg；1.88 mmol)於MeOH (50.00 mL)中之溶液中添加鈀/活性碳

(21.1 mg；0.18 mmol)。將混合物在室溫下在氫氣氛圍下氫化2小時。過濾所得混合物且濾餅用30 mL EA洗滌。減壓濃縮濾液。將所得過濾殘餘物加水且藉由在室溫下添加HCl (2 mL)來淬滅。減壓濃縮濾液，得到呈褐色固體狀之4-(甲磺醯基甲基)苯胺(430.00 mg；粗產物)。

【0620】 2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(200.0 g；0.73 mmol)及4-(甲磺醯基甲基)苯胺(146.70 mg；0.73 mmol)於1,4-二噁烷(5.00 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (500.00 mg；1.46 mmol)、XPhos Pd G_3 (32.00 mg；0.036 mmol)及Xphos (36.00 mg；0.072 mmol)。在100℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物隔夜。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM/MEOH (9:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(200.00 mg；62.3%)。

【0621】 N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在室溫下，向2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(300.00 mg；0.66 mmol)於DCM (30.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (7.50 mL)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌4小時。將混合物用飽和NaOH (水溶液)鹼化至pH [14]，濾餅用H_2O洗滌且減壓乾燥，得到呈黃色固體狀之N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(210.00 mg；粗產物)。

【0622】 7-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶

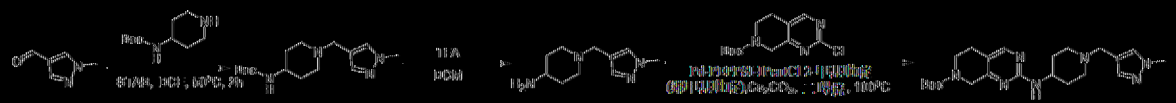
并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯：向N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(80.00 mg；0.25 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(87.1 mg；0.25 mmol)於1,4-二噁烷(6.00 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (170.00 mg；0.50 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (10.10 mg；0.012 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌48小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM/MeOH (19:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(25.00 mg；50.8 %)。

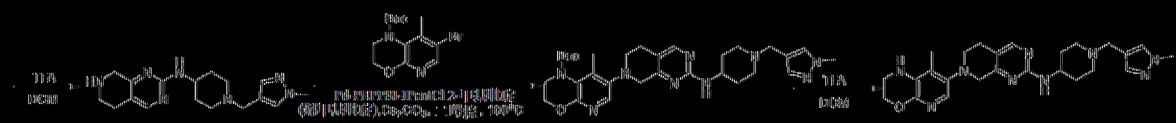
【0623】 **N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：**在室溫下，向7-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(80.00 mg；0.14 mmol)於DCM (8.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (2.00 mL)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌6小時。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]。所得混合物用DCM萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到粗物質。粗物質藉由矽膠管柱層析純化且用DCM/MeOH (19:1)溶離，得到呈黃色固體狀之N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(80.60 mg；66.3 %)。

【0624】 HPLC：99.2%純度，RT = 2.94 min。MS：m/z = 467.00

[M+H]+。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 9.62 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.36-7.25 (m, 3H), 5.51 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.19 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.33 (s, 2H),3.12 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.78 (s, 2H), 2.04 (s, 3H)。

[0625] 實例70：合成化合物70 N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-胺：





[0626] N-{1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-基}胺基甲酸三級丁酯：在25℃下，向1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(1.00 g；8.63 mmol)及N-(哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(2.00 g；9.49 mmol)於DCE (20.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加STAB (3.85 g；17.25 mmol)。將所得混合物在50℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。反應在室溫下用$NaHCO_3$ (水溶液)淬滅。所得混合物用EA (3×30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由C18管柱層析純化且用ACN: H_2O = 1:1溶離，得到呈黃色油狀物之N-{1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-基}胺基甲酸三級丁酯(2.00 g；78.0 %)。

[0627] 1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-胺：在25℃下，向N-{1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-基}胺基甲酸三級丁酯(2 g；6.7 mmol)於DCM (20 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加TFA (5 mL)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。粗產物

藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：Xselect CSH C18 OBD管柱30*150 mm, 5 μm, ；移動相A：水(0.1% FA)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：5% B至25% B於8 min，25% B；波長：254/220 nm；RT1(min.): 6.8)，得到呈黃色油狀物之1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-胺(200.00 mg；7.1 %)。

【0628】 2-({1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在25℃下，向1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-胺(168.00 mg；0.80 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(250.00 mg；0.80 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (72.00 mg；0.08 mmol)及Cs_2CO_3 (551.00 mg；1.61 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用MeOH:DCM=1:20溶離，得到呈黃色固體狀之2-({1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(300.00 mg；74.5 %)。

【0629】 1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-胺：在25℃下，向2-({1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(200.00 mg；0.67 mmol)於DCM (2.00 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加TFA (0.50 mL)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化(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；流動速率：60 mL/min；

梯度：5% B至25% B於8 min，25% B；波長：254/220 nm；RT1(min.): 6.8)，得到呈黃色油狀物之1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-胺(20.00 mg；7.1 %)。

【0630】 2-({1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在25℃下，向1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-胺(168.00 mg；0.80 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(250.00 mg；0.80 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (72.00 mg；0.08 mmol)及Cs_2CO_3 (551.00 mg；1.61 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用MeOH:DCM=1:20溶離，得到呈黃色固體狀之2-({1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(300.00 mg；74.5 %)。

【0631】 N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-胺：在25℃下，向8-甲基-7-[2-({1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(80.00 mg；0.10 mmol)於DCM (4.00 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加TFA (1.00 mL)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：

ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：16% B至44% B於9 min，44% B；波長：254 nm；RT1(min.)：7)，得到呈黃色固體狀之N-(7-{8-甲基-10H,20H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-胺(19.90 mg；41.6 %)。

[0632] HPLC：95.1%純度，RT：2.52min。MS：m/z：476.25 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.10 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.25 (d, J：15.5 Hz, 2H), 6.78 (d, J：8.0 Hz,1H), 5.49 (d, J：2.7 Hz, 1H), 4.21 -4.15 (m, 2H), 3.79 (d, J：7.8 Hz,5H), 3.63 (dd, J：8.9, 5.1 Hz, 1H),3.31 (d, J：7.7 Hz, 4H), 3.05 (t, J：5.7 Hz, 2H), 2.78 (d, J：11.1 Hz,2H), 2.68 (d, J：5.7 Hz, 2H), 2.03(s, 1H), 2.01 (s, 2H), 1.94 (t, J：11.2 Hz, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 2H),1.44 (qd, J：11.9, 3.8 Hz, 2H)。

[0633] 實例71：合成化合物71 N-{4-[(7-{8-甲基-10H,20H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}胺基甲酸甲酯：



[0634] 2-({4-[(甲氧基羰基)胺基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在室溫在N_2氛圍下，向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(400.00 mg；1.46 mmol)及N-(4-胺基苯基)胺基甲酸甲酯(291.00 mg；1.75 mmol)於1,4-二噁烷(15.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加Cs_2CO_3 (1.50 g；4.37 mmol)及

Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (129.00 mg；0.15 mmol)。將所得混合物在90℃在N_2氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由C18管柱純化且用48% ACN/H_2O溶離，得到呈黃色固體狀之2-({4-[(甲氧基羰基)胺基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(380.00 mg；60.6 %)。

【0635】 **N-[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]胺基甲酸甲酯：**在室溫在N_2氛圍下，向2-({4-[(甲氧基羰基)胺基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(250.00 mg；0.58 mmol)於DCM (8.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (2.00 mL；25.58 mmol)。將所得混合物在25℃在N_2氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物，用EtOAc (5 mL)稀釋，用$NaHCO_3$鹼化至pH 9，用EtOAc (4×100 mL)萃取。減壓濃縮所得混合物，得到呈黃色固體狀之N-[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]胺基甲酸甲酯(210.00 mg；93.8 %)。

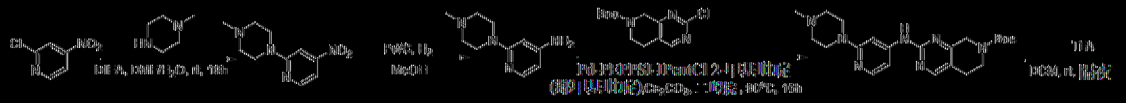
【0636】 **7-[2-({4-[(甲氧基羰基)胺基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯：**在室溫在N_2氛圍下，向7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(220.00 mg；0.65 mmol)及N-[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]胺基甲酸甲酯(210.00 mg；0.55 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加Cs_2CO_3 (646.00 mg；1.96 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (58.00 mg；0.07 mmol)。將所得混合物在95℃在N_2氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用18%

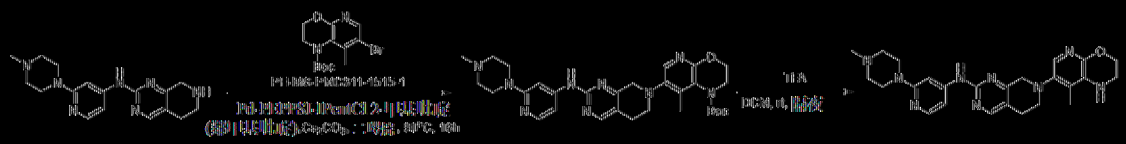
EtOAc/PE溶離，得到呈黃色固體狀之7-[2-({4-[(甲氧基羰基)胺基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(230.00 mg；64.2 %)。

【0637】 **N-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}胺基甲酸甲酯**：在室溫在N_2氛圍下，向7-[2-({4-[(甲氧基羰基)胺基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(200.00 mg；0.37 mmol)於乙酸乙酯(8.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加HCl (4M)/EtOAc (8.00 mL；32.00 mmol)。將所得混合物在25℃在N_2氛圍下攪拌1小時。將所得混合物用Na_2CO_3 (水溶液)鹼化至pH 9，用EtOAc (4×100 mL)萃取。將合併之有機層在減壓下濃縮。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05 %NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：20% B至50% B於8 min，50% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7)，得到呈白色固體狀之N-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}胺基甲酸甲酯(14.00 mg；8.3%)。

【0638】 HPLC：96.7%純度，RT = 7.66min。MS：m/z = 448.15 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)9.43 - 9.38 (m, 1H), 9.35 (s, 1H),8.29 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz,2H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 5.50 (s,1H), 4.19 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.94(s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.31 (s, 2H),3.12 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.78 (d, J =5.7 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H)。

|0639| 實例72：合成化合物72 N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2-(4-甲基哌唑-1-基)吡啶-4-胺：





|0640| 1-甲基-4-(4-硝基吡啶-2-基)哌唑：向2-氯-4-硝基吡啶(5.00 g；29.96 mmol)及1-甲基哌唑(3.95 g；37.45 mmol)於DMF (50.00 mL)及水(50.00 mL)中之攪拌溶液中添加DIEA (8151.78 mg；59.92 mmol)。將所得混合物在氮氣氛圍下在室溫下攪拌隔夜。殘餘物藉由矽膠管柱在以下條件純化(DCM/ MeOH 19:1)，得到呈黃色固體狀之1-甲基-4-(4-硝基吡啶-2-基)哌唑(1.10 g；16.24 %)。

|0641| 2-(4-甲基哌唑-1-基)吡啶-4-胺：向1-甲基-4-(4-硝基吡啶-2-基)哌唑(1.00 g；4.33 mmol)於MeOH (30.00 mL)中之溶液中添加鈀/活性碳(460.31 mg；0.43 mmol)。在氮氣氛圍下在室溫下將混合物使用氫氣球氫化2小時。過濾所得混合物且濾餅用30 mL EA洗滌。減壓濃縮濾液。減壓濃縮濾液，得到呈紅色固體狀之2-(4-甲基哌唑-1-基)吡啶-4-胺(880.00 mg；粗產物)。

|0642| 2-{[2-(4-甲基哌唑-1-基)吡啶-4-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(400.00 mg；1.48 mmol)及2-(4-甲基哌唑-1-基)吡啶-4-胺(340.00 mg；1.48 mmol)於1,4-二噁烷(15.00 mL)中之溶液中添加

Cs_2CO_3 (1017.00 mg；2.97 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (131.00 mg；0.15 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE:EA (1:2)溶離，得到呈黃色固體狀之2-{[2-(4-甲基哌啡-1-基)吡啶-4-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(471.00 mg；56.43 %)。

【0643】 **2-(4-甲基哌啡-1-基)-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-4-胺：**在室溫下，向2-{[2-(4-甲基哌啡-1-基)吡啶-4-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(400.00 mg；0.71 mmol)於DCM (15.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (1.00 mL)。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]。所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之2-(4-甲基哌啡-1-基)-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-4-胺(248.00 mg；粗產物)。

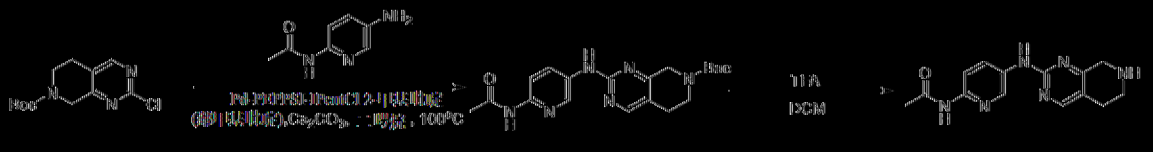
【0644】 **8-甲基-7-(2-{[2-(4-甲基哌啡-1-基)吡啶-4-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁啡-1-甲酸三級丁酯：**向2-(4-甲基哌啡-1-基)-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-4-胺(190.00 mg；0.57 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁啡-1-甲酸三級丁酯(199.00 mg；0.57 mmol)於1,4-二噁烷(15.00 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (388.00 mg；1.13 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (50.00 mg；0.06 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM:MeOH (10:1)溶離，得到

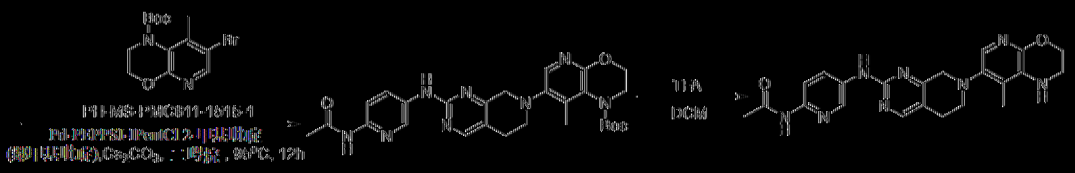
呈黃色固體狀之8-甲基-7-(2-{[2-(4-甲基哌啡-1-基)吡啶-4-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁啡-1-甲酸三級丁酯(100.00 mg；28.74 %)。

【0645】 N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁啡-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2-(4-甲基哌啡-1-基)吡啶-4-胺：在室溫下，向8-甲基-7-(2-{[2-(4-甲基哌啡-1-基)吡啶-4-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁啡-1-甲酸三級丁酯(90.00 mg；0.15 mmol)於DCM (1.50 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (1.00 mL)。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]。所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：30%至60%於9 min；波長：254 nm；RT1(min.): 7)，得到呈黃色固體狀之N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁啡-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2-(4-甲基哌啡-1-基)吡啶-4-胺(26.80 mg；38.60 %)。

【0646】 HPLC：99.8%純度，RT = 1.93 min。MS：m/z = 474.25 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 9.72 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.89 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 6.3 Hz,2H), 7.07 (dd, J = 5.7, 1.6 Hz, 1H),5.53 (s, 1H), 4.19 (t, J = 4.2 Hz,2H), 3.99 (s, 2H), 3.40 (t, J = 5.1Hz, 4H), 3.30 (s, 2H), 3.13 (t, J =5.6 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 5.7 Hz,2H), 2.39 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.20(s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

[0647] 實例73：合成化合物73 N-(5-((7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基)吡啶-2-基)乙醯胺





[0648] 2-((6-乙醯胺基吡啶-3-基)胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在室溫在N_2氣圍下，向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(450 mg；1.64 mmol)及N-(5-胺基吡啶-2-基)乙醯胺(287 mg；1.80 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之攪拌溶液中逐份添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶)(145 mg；0.16 mmol)及Cs_2CO_3 (1122 mg；3.27 mmol)。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE:EA 3:7溶離，得到呈黃色固體狀之2-((6-乙醯胺基吡啶-3-基)胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(400 mg；62.3 %)。

[0649] N-(5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)吡啶-2-基)乙醯胺：在25℃下，向2-((6-乙醯胺基吡啶-3-基)胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(380 mg；0.97 mmol)於DCM (20 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加TFA (4 mL)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH 8。所得混合物用EA (3×30 mL)萃取。將合

併之有機層用鹽水洗滌且經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之N-[5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)吡啶-2-基]乙醯胺(300 mg；96.7 %)。

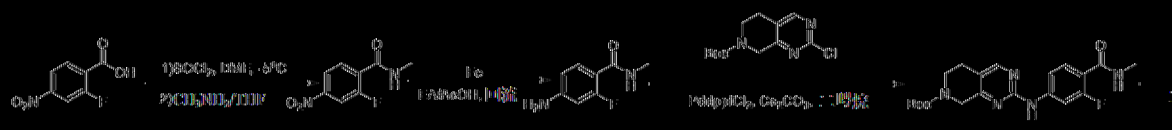
【0650】 7-{2-[(6-乙醯胺基吡啶-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：在25℃下，向N-[5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)吡啶-2-基]乙醯胺(266 mg；0.83 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(200 mg；0.59 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之攪拌混合物中逐份添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (50 mg；0.06 mmol)及Cs_2CO_3 (407 mg；1.19 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE:EA=2:8溶離，得到呈黃色固體狀之7-{2-[(6-乙醯胺基吡啶-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(150 mg；47.4 %)。

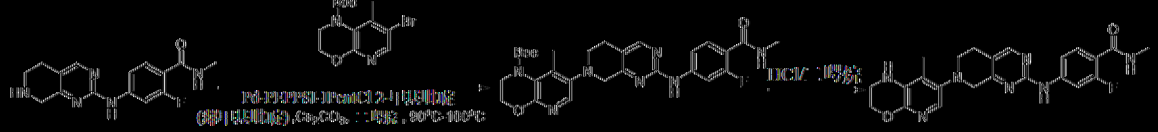
【0651】 N-{5-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]吡啶-2-基}乙醯胺：在25℃下，向7-{2-[(6-乙醯胺基吡啶-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(130 mg；0.24 mmol)於DCM (8 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加TFA (2 mL)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化(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；流動速率：60 mL/min；梯度：5% B至33% B於8 min，33% B；

波長：254/220 nm；RT1(min.)：6.8；運行次數：1)，得到呈黃色固體狀之 N-{5-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]吡啶-2-基}乙醯胺(25.1 mg；23.7 %)。

[0652] HPLC 99.59%純度，2.38min。MS：m/z: 433.20 [M+H]+。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 10.28 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 - 8.08 (m, 1H), 7.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.19 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.12 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.05 (d, J = 5.9 Hz, 6H)。

[0653] 實例74：合成化合物74 2-氟-N-甲基-4-((7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基)苯甲醯胺





[0654] 2-氟-N-甲基-4-硝基苯甲醯胺：在5℃在N_2氛圍下，向2-氟-4-硝基苯甲酸(2 g；10.48 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加SOCL2 (0.91 mL；11.98 mmol)。將所得混合物在0℃在N_2氛圍下攪拌1小時。隨後在0℃在N_2氛圍下逐份添加含CH_3NH_2之THF (40 mL；80.00 mmol)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌隔夜。所得混合物用水(50 mL)稀釋。用$NaHCO_3$將溶液的pH值調節至7～8，用EtOAc

(3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物，得到呈黃色固體狀之2-氟-N-甲基-4-硝基苯甲醯胺(840 mg；39.7 %)。

【0655】 **4-胺基-2-氟-N-甲基苯甲醯胺：**在室溫在N_2氛圍下，向2-氟-N-甲基-4-硝基苯甲醯胺(0.81 g；4.01 mmol)及Fe (1.15 g；19.51 mmol)於EtOH (15 mL)及H_2O (10 mL)中之攪拌溶液中逐份添加NH_4Cl (0.88 g；15.63 mmol)。將所得混合物在80℃在N_2氛圍下攪拌1小時。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用75% EtOAc/PE溶離，得到呈黃色固體狀之4-胺基-2-氟-N-甲基苯甲醯胺(0.61 g；90.2 %)。

【0656】 **3 2-{[3-氟-4-(甲基胺甲醯基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：**在室溫在N_2氛圍下，向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(800 mg；2.92 mmol)及4-胺基-2-氟-N-甲基苯甲醯胺(600 mg；3.56 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之攪拌溶液中逐份添加$PddppfCl_2$ (250 mg；0.32 mmol)及Cs_2CO_3 (1.94 g；5.8 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用75% EtOAc/PE溶離，得到呈黃橙色固體狀之2-{[3-氟-4-(甲基胺甲醯基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(460 mg，44.9%).

【0657】 **2-氟-N-甲基-4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯甲醯胺：**在室溫在N_2氛圍下，向2-{[3-氟-4-(甲基胺甲醯基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(460 mg；0.51 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中逐份添加4 M HCl (氣體)/1,4-二噁烷(5 mL)。將所得混合物攪拌30分鐘。在室溫下在N_2減壓濃縮所得

混合物，得到呈黃色固體狀之2-氟-N-甲基-4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯甲醯胺(300 mg；86.9 %)。

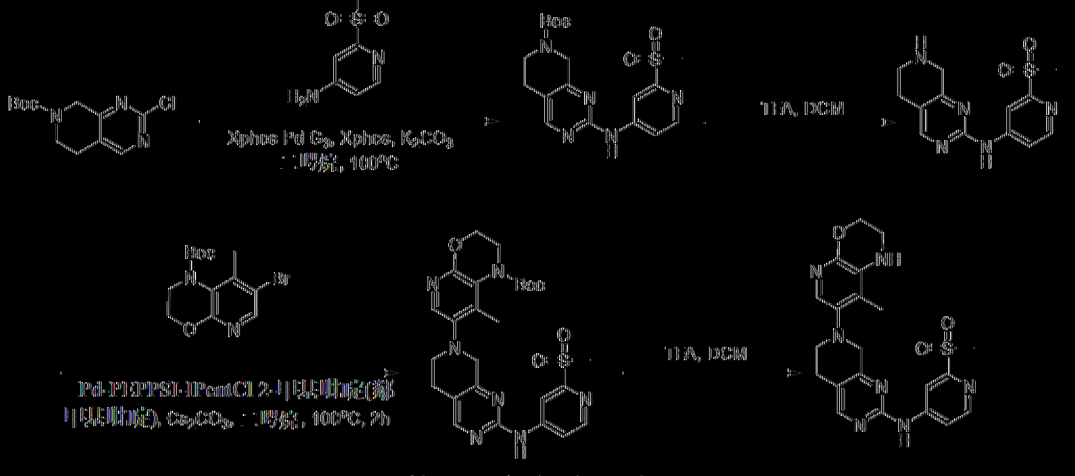
【0658】 7-(2-{[3-氟-4-(甲基胺甲醯基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：在室溫在N_2氛圍下，向2-氟-N-甲基-4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯甲醯胺(300 mg；0.83 mmol)於1,4-二噁烷(6.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加Cs_2CO_3 (1.13 g；3.29 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌10分鐘。隨後在室溫下在N_2氛圍下逐份添加7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(425.00 mg；1.16 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (83.70 mg；0.09 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌16小時。將所得混合物用水(50 mL)稀釋，用EtOAc (3×50 mL)萃取。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用75% EtOAc/PE溶離，得到呈黃橙色固體狀之7-(2-{[3-氟-4-(甲基胺甲醯基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(521 mg；81.1 %)。

【0659】 2-氟-N-甲基-4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯甲醯胺：在室溫在N_2氛圍下，向7-(2-{[3-氟-4-(甲基胺甲醯基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(500 mg；0.65 mmol)於1,4-二噁烷中之攪拌溶液中逐份添加4 M HCl (氣體)/1,4-二噁烷(5 mL)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌1小時。所得混合物用水(50 mL)稀釋，用$NaHCO_3$(水

溶液)調節至PH=7~8，用EtOAc (3×50 mL)萃取，將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，減壓濃縮所得混合物，殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05% NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：20% B至50% B於9 min，50% B；波長：254 nm；RT1(min.)：7；運行次數：3，得到呈黃色固體狀之2-氟-N-甲基-4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯甲醯胺(40.50 mg)

[0660] HPLC 96.11%純度，3.061min。MS：m/z=450.15 [M+H]+。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 10.05 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.96–7.82 (m, 2H), 7.60 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.19 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.13 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.80 (dd, J = 19.5, 5.1 Hz, 5H), 2.04 (s, 3).

[0661] 實例75：合成化合物75 7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)-N-(2-(甲基磺醯基)吡啶-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



C255026A.docx

【0662】 **2-[(2-甲磺醯基吡啶-4-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：**將2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(300 mg；1.11 mmol)、2-甲磺醯基吡啶-4-胺(201.61 mg；1.11 mmol)、Xphos Pd G3 (99.10 mg；0.11 mmol)、Xphos (55.81 mg；0.11 mmol)及K_2CO_3 (323.62 mg；2.22 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液在100℃在N_2氛圍下攪拌2小時。在真空下移除溶劑，且殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (5:1)溶離，得到呈灰白色固體狀之2-[(2-甲磺醯基吡啶-4-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(370 mg；82.0 %)。

【0663】 **2-甲磺醯基-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-4-胺：**將2-[(2-甲磺醯基吡啶-4-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(360 mg；0.89 mmol)及TFA (0.60 mL)於DCM (3 mL)中之溶液在室溫下攪拌3小時。在真空下移除溶劑，且殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件純化：管柱，C18矽膠；移動相，H_2O/ACN。將所得混合物在真空下濃縮，得到呈白色固體狀之2-甲磺醯基-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-4-胺(270 mg；99.6 %)。

【0664】 **7-{2-[(2-甲磺醯基吡啶-4-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：**將2-甲磺醯基-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-4-胺(270 mg；1.11 mmol)、7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(470.00 mg；1.34 mmol)、CS_2CO_3 (800.00 mg；2.21 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (100 mg；0.11 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液在100℃在N_2氛圍下攪拌2小時。在

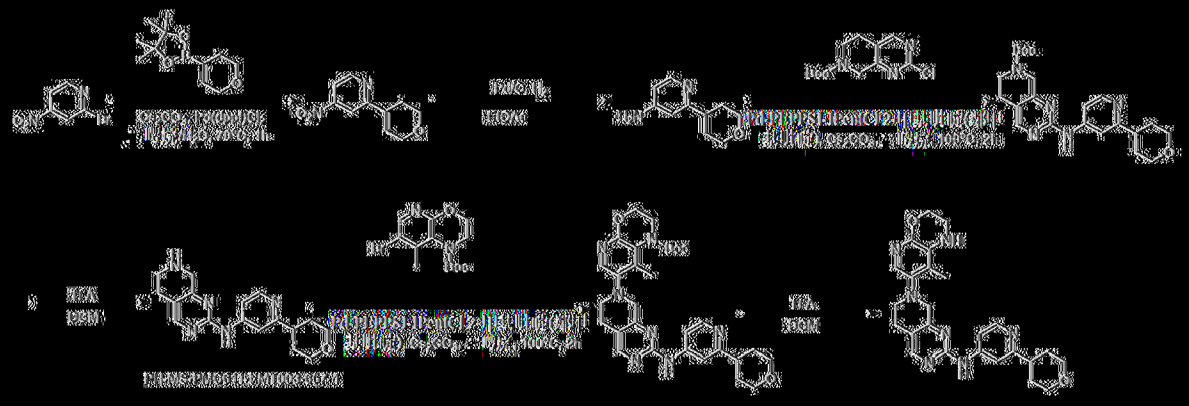
真空下移除溶劑，且殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (4:1)溶離，得到呈白色固體狀之7-{2-[(2-甲磺醯基吡啶-4-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(230 mg；47 %)。

【0665】 **2-甲磺醯基-N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-4-胺：**將7-{2-[(2-甲磺醯基吡啶-4-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(220 mg；0.40 mmol)及TFA (0.50 mL)於DCM (2 mL)中之溶液在室溫下攪拌1小時。真空濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：19% B至47% B於9 min，47% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7。此產生呈白色固體狀之2-甲磺醯基-N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-4-胺(81.20 mg；44.8 %)。

【0666】 HPLC 99.37%純度，2.84 min。MS：m/z=454.05 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 10.58 (s, 1H), 8.54 - 8.43 (m, 3H), 8.00 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.17 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.12 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.02 (s, 3H)。

【0667】 **實例76：合成化合物76 7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基)-N-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡啶-4-基)-5,6,7,8-四**

氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[0668] 2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4-硝基吡啶：在25℃下，向2-溴-4-硝基吡啶(2 g；9.36 mmol)及2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷(2.48 g；11.23 mmol)於1,4-二㗁烷(20 mL)中之攪拌混合物中逐份添加$Pd(dppf)Cl_2$ (0.76 g；0.94 mmol)、H_2O (4 mL)及Cs_2CO_3 (6.42 g；18.72 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化(用PE:EA=1:1溶離，得到呈黃色固體狀之2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4-硝基吡啶(1.60 g；82.9 %)。

[0669] 2-(氧雜環己烷-4-基)吡啶-4-胺：在25℃在氮氣氛圍下，向2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4-硝基吡啶(800 mg；3.88 mmol)於乙酸乙酯(15 mL)中之攪拌混合物中逐份添加Pd/C (300 mg；0.28 mmol)。將所得混合物在25℃在氫氣(氣體)氛圍下攪拌隔夜。反應完成後，過濾所得混合物且用EA (3×30 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之2-(氧雜環己烷-4-基)吡啶-4-胺(600 mg，82.4 %)。

[0670] 2-{[2-(氧雜環己烷-4-基)吡啶-4-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[(三級)]酯：在25℃下，向2-(氧雜環己烷-4-基)吡啶-4-胺(251.00 mg；1.34 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧

啶-7-甲酸三級丁酯(300.00 mg；1.11 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之攪拌混合物中逐份添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (99 mg；0.11 mmol)及Cs_2CO_3 (732 mg；2.22 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE:EA =4:6溶離，得到呈黃色固體狀之2-{[2-(氧雜環己烷-4-基)吡啶-4-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(250 mg；49.1 %)。

【0671】 2-(氧雜環己烷-4-基)-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-4-胺：在25℃下，向2-{[2-(氧雜環己烷-4-基)吡啶-4-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(230 mg；0.50 mmol)於DCM (8 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加TFA (2 mL)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。反應在25℃下用H_2O稀釋。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)中和至pH =8。所得混合物用EA (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之2-(氧雜環己烷-4-基)-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-4-胺(170 mg；77.2 %)。

【0672】 8-甲基-7-(2-{[2-(氧雜環己烷-4-基)吡啶-4-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯：在25℃下，向2-(氧雜環己烷-4-基)-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-4-胺(159.2 mg；0.36 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯(120 mg；0.36 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌混合物中逐份添加

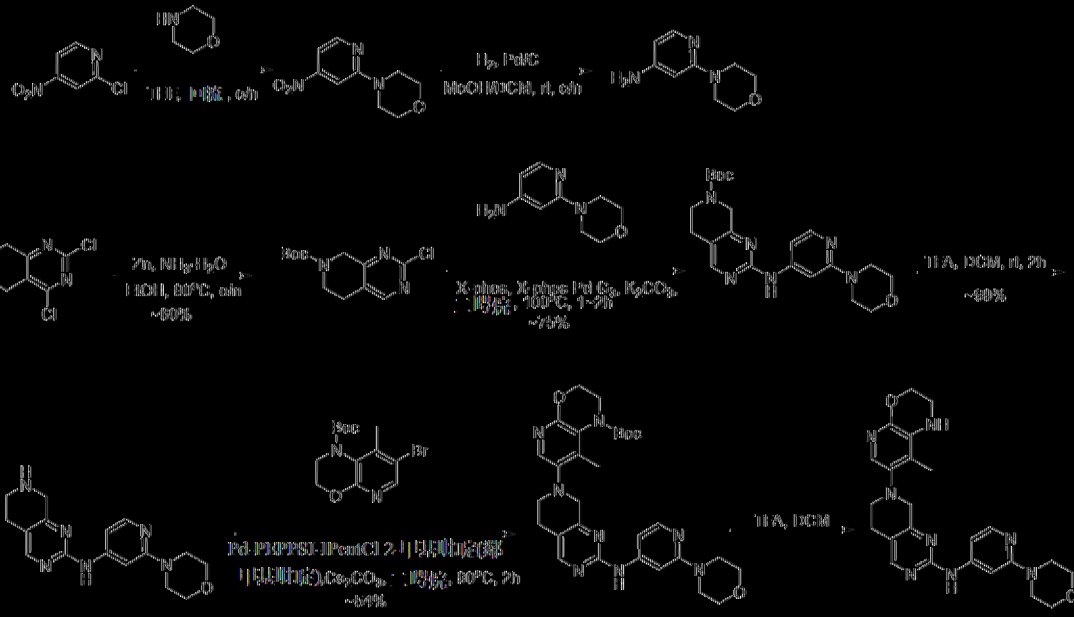
Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (32 mg；0.04 mmol)及Cs_2CO_3 (239 mg；0.73 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用EA溶離，得到呈黃色固體狀之8-甲基-7-(2-{[2-(氧雜環己烷-4-基)吡啶-4-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(150 mg；61.6 %)。

【0673】 **N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2-(氧雜環己烷-4-基)吡啶-4-胺：** 在25℃下，向8-甲基-7-(2-{[2-(氧雜環己烷-4-基)吡啶-4-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(120 mg；0.18 mmol)於DCM (8 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加TFA (2 mL)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH4HCO3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：19% B至46% B於9 min，46% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7；運行次數：2)，得到呈灰白色固體狀之N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2-(氧雜環己烷-4-基)吡啶-4-胺(21.7 mg).

【0674】 HPLC 99.58%純度，2.44min。MS：m/z=460.15 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.96 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 5.54 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.94 (dt, J = 11.1, 3.3

Hz, 2H), 3.49 – 3.38 (m, 2H), 3.33 – 3.27 (m, 2H), 3.14 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.81 (dt, J = 12.5, 6.4 Hz, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.74 (dt, J = 9.1, 4.3 Hz, 4H)。

[0675] 實例77：合成化合物77 7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)-N-(2-N-味啉基吡啶-4-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[0676] 4-(4-硝基吡啶-2-基)味啉：在室溫下，向2-氯-4-硝基吡啶(90 g；539.29 mmol)及味啉(148.37 mL；1617.87 mmol)於THF (900 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加味啉(148.37 mL；1617.87 mmol)。將所得混合物在70°C在氮氣氛圍下攪拌隔夜。使所得混合物冷卻至室溫。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE:EtOAc (95:5)溶離，得到呈棕黃色固體狀之4-(4-硝基吡啶-2-基)味啉(45 g；39.5 %)。

[0677] 2-(味啉-4-基)吡啶-4-胺：在室溫下，向4-(4-硝基吡啶-2-基)味啉(44 g；208.45 mmol)於MeOH (600 mL)及DCM (200 mL)中之攪拌溶液中逐份添加Pd/C (20 g；18.79 mmol)。將所得混合物在氫氣氛圍

下在室溫下攪拌隔夜。過濾所得混合物且濾餅用MeOH (3×500 mL)洗滌。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM:MeOH (20:1)溶離，得到呈灰白色固體狀之2-(味啉-4-基)吡啶-4-胺(40 g；66.3 %)。

【0678】 2-{[2-(味啉-4-基)吡啶-4-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在室溫下，向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(34 g；126.05 mmol)及2-(味啉-4-基)吡啶-4-胺(36.46 g；126.05 mmol)於1,4-二噁烷(400 mL)中之攪拌混合物中逐份添加K_2CO_3 (36.60 g；252.11 mmol)及Xphos Pd G3 (5.61 g；6.30 mmol)及Xphos (6.68 g；12.61 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌1小時。使所得混合物冷卻至室溫。用水稀釋所得混合物。所得混合物用EtOAc (3×500 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用50% EA/PE溶離，得到呈灰白色固體狀之2-{[2-(味啉-4-基)吡啶-4-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(40 g；75.5 %)。

【0679】 2-(味啉-4-基)-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-4-胺：在0℃下，向2-{[2-(味啉-4-基)吡啶-4-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(38.9 g；92.50 mmol)於DCM (300 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加TFA (100 mL)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。將混合物用$NaHCO_3$中和至pH 7。混合物用DCM (3×500 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈灰白色固體狀之

2-(味啉-4-基)-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-4-胺(29 g;99.7 %)。

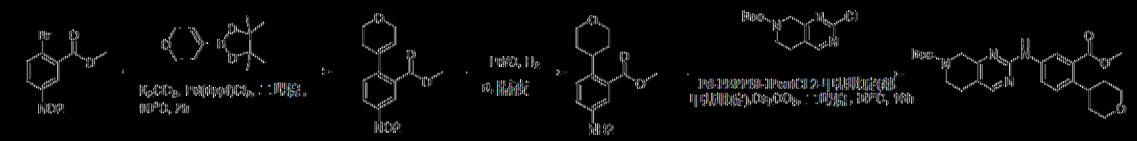
【0680】 8-甲基-7-(2-{[2-(味啉-4-基)吡啶-4-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：在室溫下，向2-(味啉-4-基)-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-4-胺(19 g；60.44 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(24.46 g；72.52 mmol)於1,4-二噁烷(200 mL)中之攪拌混合物中逐份添加Cs_2CO_3 (41.46 g；120.87 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (2.67 g；3.02 mmol)。將所得混合物在110℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。使所得混合物冷卻至室溫。用水稀釋所得混合物。所得混合物用EtOAc (3×500 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM:MeOH (100:3)溶離，得到粗物質。粗物質藉由逆相急驟層析在以下條件純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水，70%至80%梯度於20 min；偵測器，UV 254 nm，得到呈灰白色固體狀之8-甲基-7-(2-{[2-(味啉-4-基)吡啶-4-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(20 g；58.3%).

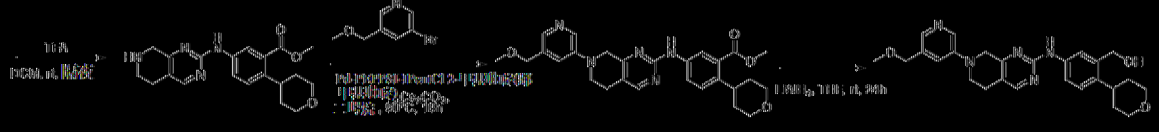
【0681】 N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2-(味啉-4-基)吡啶-4-胺：在0℃下，向8-甲基-7-(2-{[2-(味啉-4-基)吡啶-4-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(19.8 g；34.92 mmol)於DCM (300 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加TFA

(100 mL)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1小時。真空濃縮所得混合物。將混合物用飽和$NaHCO_3$溶液鹼化至pH 7~8。藉由過濾收集經沈澱之固體，且用水(3×50 mL)洗滌。此產生呈灰白色固體狀之N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2-(味啉-4-基)吡啶-4-胺(12.56 g；76.9 %)。

[0682] EPLC 98.48%純度，2.42min。MS：m/z 461.30[M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.91 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 5.9, 1.7 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.19 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.74 - 3.67 (m, 4H), 3.38 (d, J = 9.7 Hz, 4H), 3.29 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H)。

[0683] 實例78：合成化合物78 (5-((7-(5-(甲氧基甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)甲醇





[0684] 2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-5-硝基苯甲酸甲酯：向2-溴-5-硝基苯甲酸甲酯(5 g；19.23 mmol)及2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷(8079 mg；38.46 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)及H_2O (5 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(5677 mg；38.46 mmol)及

$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (1619 mg；1.92 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EA (4:1)溶離，得到呈白色固體狀之2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-5-硝基苯甲酸甲酯(4.4 g；86.8 %)。

【0685】 **5-胺基-2-(氧雜環己烷-4-基)苯甲酸甲酯：**在壓力箱中向2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-5-硝基苯甲酸甲酯(1.5 g；5.70 mmol)於AcOEt (20.00 mL)中之溶液中添加鈀/碳(750 mg；0.70 mmol)。在室溫下在30 psi氫氣壓力下氫化混合物隔夜。過濾所得混合物，且用300 mL EA洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。減壓濃縮濾液，得到呈白色固體狀之5-胺基-2-(氧雜環己烷-4-基)苯甲酸甲酯(1.1 g；80.7 %)。

【0686】 **2-{[3-(甲氧基羰基)-4-(氧雜環己烷-4-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：**向5-胺基-2-(氧雜環己烷-4-基)苯甲酸甲酯(1.05 g；4.46 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1204.00 mg)於1,4-二噁烷(20.00 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (3062 mg)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (395 mg)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (2:3)溶離，得到呈黃色固體狀之2-{[3-(甲氧基羰基)-4-(氧雜環己烷-4-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1 g；47.4 %)。

【0687】 **2-(氧雜環己烷-4-基)-5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯甲酸甲酯：**在室溫下，向2-{[3-(甲氧基羰基)-4-(氧雜環己烷-4-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(900 mg；1.92 mmol)於DCM (20 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA

(1096 mg)。隨後將所得混合物在室溫下再攪拌3小時。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]。所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層用NaCl (水溶液)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之2-(氧雜環己烷-4-基)-5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯甲酸甲酯(650 mg；88.9 %)。

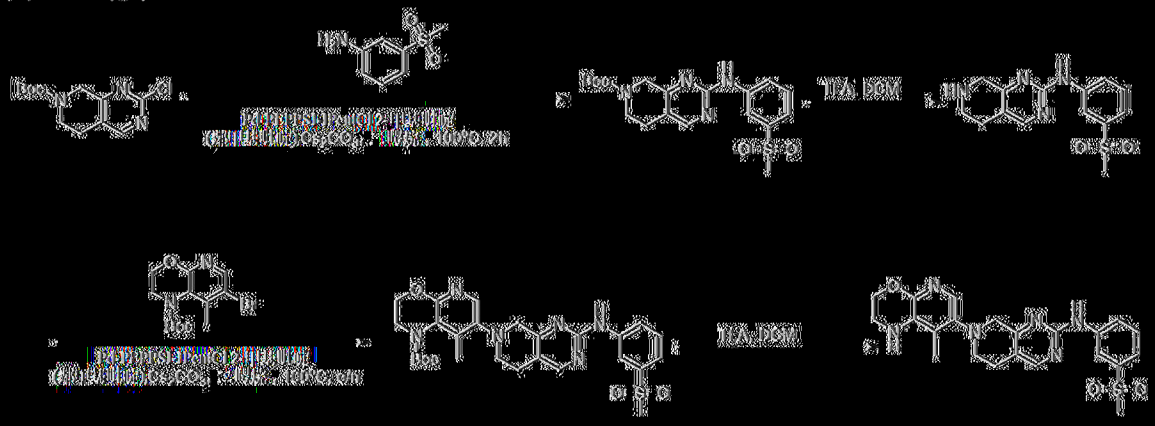
【0688】 5-({7-[5-(甲氧基甲基)吡啶-3-基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-2-(氧雜環己烷-4-基)苯甲酸甲酯：向2-(氧雜環己烷-4-基)-5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯甲酸甲酯(640 mg；1.74 mmol)及3-溴-5-(甲氧基甲基)吡啶(702 mg；3.47 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (1788 mg；5.21 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (154 mg；0.17 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM/MEOH (20:1)溶離，得到呈黃色固體狀之5-({7-[5-(甲氧基甲基)吡啶-3-基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-2-(氧雜環己烷-4-基)苯甲酸甲酯(600 mg；51.4 %)。

【0689】 [5-({7-[5-(甲氧基甲基)吡啶-3-基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-2-(氧雜環己烷-4-基)苯基]甲醇鹽酸鹽：向5-({7-[5-(甲氧基甲基)吡啶-3-基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-2-(氧雜環己烷-4-基)苯甲酸甲酯(300 mg；0.45 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加LiAlH4 (143 mg；3.58 mmol)。將所得混合物在氮氣氛圍下在室溫下攪拌隔夜。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]。所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層用NaCl (水溶液)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC

在以下條件純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH4HCO3+0.05%NH4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：20% B至50% B於9 min，50% B；波長：254 nm；RT1 (min.): 7；運行次數：6)，得到淺黃色固體狀之[5-({7-[5-(甲氧基甲基)吡啶-3-基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-2-(氧雜環己烷-4-基)苯基]甲醇鹽酸鹽(13.90 mg)。

[0690] HPLC 92.61%純度，2.93min。MS：m/z: 462.00 [M+H]+。1H NMR (300 MHz，甲醇-d4): 8.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.57-7.45 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.06 (dd, J = 11.2, 3.6 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.61 (td, J = 11.7, 2.2 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.15 (dd1, J = 11.6, 7.5, 3.7 Hz, 1H), 3.02 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.97-1.80 (m, 2H), 1.72 (d, J = 12.5 Hz, 2H)。

[0691] 實例79：合成化合物79 7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基)-N-(3-(甲基磺醯基)苯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[0692] 2-[(3-甲磺醯基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在室溫在N2氛圍下，向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并

[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(600 mg；2.22 mmol)及3-甲磺醯基苯胺(458 mg；2.54 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之攪拌溶液中逐份添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (188 mg；0.21 mmol)及Cs_2CO_3 (2.19 g；6.39 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌2小時。將所得混合物用水(50 mL)稀釋，用EtOAc (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用70% EtOAc/PE溶離，得到呈黃色固體狀之2-[(3-甲磺醯基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(920 mg；89.8 %)。

【0693】 N-(3-甲磺醯基苯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在0℃在N_2氛圍下，向2-[(3-甲磺醯基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(450 mg；0.98 mmol)於DCM (6 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (2 mL)。將所得混合物在室溫下在N_2下攪拌1小時。殘餘物用水稀釋，隨後用$NaHCO_3$調節至pH 6~7。隨後用EtOAc (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。粗產物用PE:EA=3:1漿化，得到呈黃色固體狀之N-(3-甲磺醯基苯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(270 mg；85.3 %)。

【0694】 7-{2-[(3-甲磺醯基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯：在室溫在N_2氛圍下，向N-(3-甲磺醯基苯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(250 mg；0.77 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(297 mg；0.88 mmol)於1,4-二噁烷(5

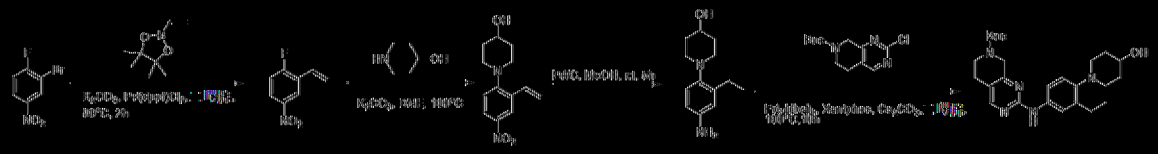
mL)中之攪拌溶液中逐份添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (70 mg；0.08 mmol)及Cs_2CO_3 (805 mg；2.35 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌隔夜。LCMS：完全轉化。將所得混合物用水(50 mL)稀釋，用EtOAc (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用70% EtOAc/PE溶離，得到呈黃色固體狀之7-{2-[(3-甲磺醯基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(330 mg；60.3 %)。

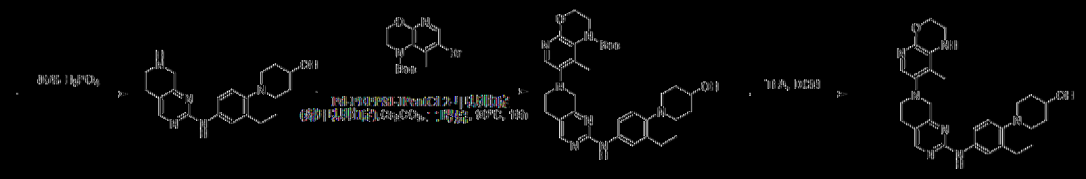
【0695】 N-(3-甲磺醯基苯基)-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在0℃在N_2氛圍下，向7-{2-[(3-甲磺醯基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(310 mg；0.44 mmol)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (1 mL)。將所得混合物攪拌30分鐘。在室溫下在N_2氛圍下。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，19*250 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：MeOH--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：20% B至50% B於8 min，50% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7.4；運行次數：4，得到呈褐色固體狀之N-(3-甲磺醯基苯基)-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(41.20 mg；19.3 %)。

【0696】 HPLC 92.54%純度，3.15min。MS：m/z=453.05 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz，甲醇-d4): 8.55 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 8.37

(s, 1H), 7.98 – 7.91 (m, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 4.51 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.56 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.94 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H)。

[0697] 實例80：合成化合物80 1-(2-乙基-4-((7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基)苯基)哌啶-4-醇





[0698] 2-乙烯基-1-氟-4-硝基苯：向2-溴-1-氟-4-硝基苯(7 g；31.82 mmol)及2-乙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷(4.9 g；31.82 mmol)於1,4-二噁烷(70 mL)中之溶液中添加$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(2736 mg；3.18 mmol)及碳酸鉀(8885 mg；63.64 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-乙烯基-1-氟-4-硝基苯(4.4 g；77.1 %)。

[0699] 1-(2-乙烯基-4-硝基苯基)哌啶-4-醇：將2-乙烯基-1-氟-4-硝基苯(4.4 g；26.33 mmol)，哌啶-4-醇(2.66 g；26.33 mmol)及K_2CO_3(7.66 g；52.65 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。在室溫下用H_2O淬滅反應物。所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層用NaCl (水溶液)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在

減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM/MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之1-(2-乙烯基-4-硝基苯基)哌啶-4-醇(5.2 g；77.8 %)。

【0700】 **1-(4-胺基-2-乙基苯基)哌啶-4-醇：**將1-(2-乙烯基-4-硝基苯基)哌啶-4-醇(5.1 g；20.54 mmol)及鈀/碳(2187 mg；2.06 mmol)於MeOH (60 mL)中之溶液在25℃在氫氣氛圍下攪拌5小時。過濾所得混合物，且用300 mL MeOH洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之1-(4-胺基-2-乙基苯基)哌啶-4-醇(2.1 g；44.7 %)。

【0701】 **2-{[3-乙基-4-(4-羥基哌啶-1-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：**向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1 g；3.71 mmol)及1-(4-胺基-2-乙基苯基)哌啶-4-醇(843 mg；3.71 mmol)於1,4-二噁烷中之溶液中添加Cs_2CO_3 (2544 mg；7.42 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(378 mg；0.37 mmol)及Xantphos (433 mg；0.74 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM/MEOH (9:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-{[3-乙基-4-(4-羥基哌啶-1-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1.1 g；58.4 %)。

【0702】 **1-[2-乙基-4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]哌啶-4-醇：**將2-{[3-乙基-4-(4-羥基哌啶-1-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1100.00 mg；2.43 mmol)及H_3PO_4 (10.00 mL)之溶液在室溫下在氬氣氛圍下攪拌3小時。將

混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]且用3×30 mL EA萃取。將合併之有機層用3×30 mL鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM/MEOH (5:1)溶離，得到呈黃色固體狀之1-[2-乙基-4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]哌啶-4-醇(570 mg；66.5 %)。

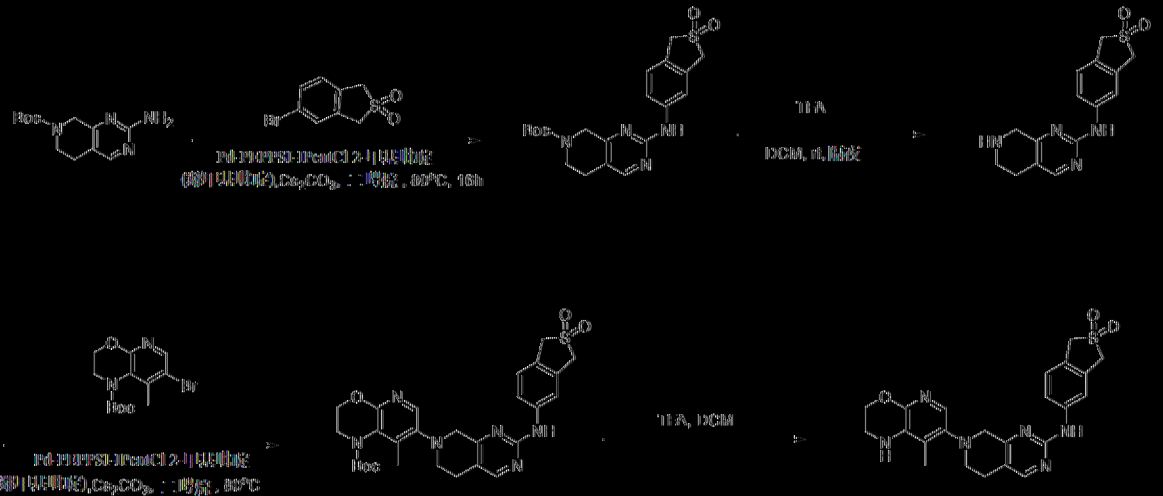
【0703】 7-(2-{[3-乙基-4-(4-羥基哌啶-1-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯： 向1-[2-乙基-4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]哌啶-4-醇(565 mg；1.60 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(554.00 mg；1.60 mmol)於1,4-二噁烷(15.00 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (1097 mg；3.20 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (142 mg；0.16 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM/MEOH (6:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-(2-{[3-乙基-4-(4-羥基哌啶-1-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(320 mg；25.6 %)。

【0704】 1-{2-乙基-4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}哌啶-4-醇： 將7-(2-{[3-乙基-4-(4-羥基哌啶-1-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(565 mg；0.94 mmol)及TFA (1 mL)及DCM (4 mL)之溶液在室溫下在氬氣氛圍下攪拌隔夜。減壓濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC

在以下條件純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：26% B至56% B於9 min，56% B；波長：254 nm；RT1 (min.): 7；運行次數：2)，得到米黃色固體狀之1-{2-乙基-4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}哌啶-4-醇(17.20 mg).

[0705] HPLC 99.60% 純度，4.21min。MS：m/z: 502.00 [M+H]+。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 9.26 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.63-7.43 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.62 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.10 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.88 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.58 (d, J = 7.8 Hz, 6H), 2.03 (s, 3H), 1.83 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.55 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

[0706] 實例81：合成化合物81 5-((7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基)-1,3-二氫苯并[c]噻吩2,2-二氧化物



[0707] 2-[(2,2-二側氧基-1,3-二氫-2λ6-苯并噻吩-5-基)胺基]-

5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：向2-胺基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(200 mg；0.58 mmol)及5-溴-1,3-二氫-2?6-苯并噻吩-2,2-二酮(150 mg；0.58 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (395 mg；1.15 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (51 mg；0.06 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EA (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-[(2,2-二側氧基-1,3-二氫-2?6-苯并噻吩-5-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(150 mg；60.3 %)。

【0708】 **5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-1,3-二氫-2?6-苯并噻吩-2,2-二酮：**在室溫下，向2-[(2,2-二側氧基-1,3-二氫-2?6-苯并噻吩-5-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(140 mg；0.32 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (2 mL)。隨後將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]。所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層用NaCl (水溶液)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-1,3-二氫-2?6-苯并噻吩-2,2-二酮(105 mg；99.5 %)。

【0709】 **7-{2-[(2,2-二側氧基-1,3-二氫-2?6-苯并噻吩-5-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：**向5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-1,3-二氫-2?6-苯并噻吩-2,2-二酮(95 mg；0.29 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(99 mg；0.29

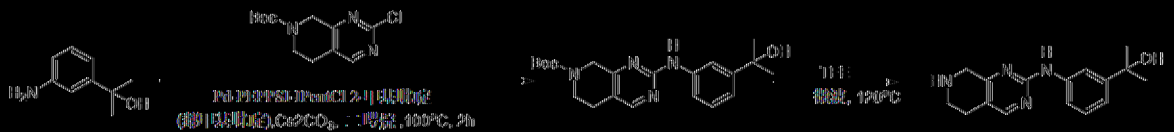
mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (26 mg；0.03 mmol)及Cs_2CO_3 (200 mg；0.58 mmol)。將所得混合物在80℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (1:9)溶離，得到呈黃色固體狀之7-{2-[(2,2-二側氧基-1,3-二氫-2?6-苯并噻吩-5-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(75 mg；40.0 %)。

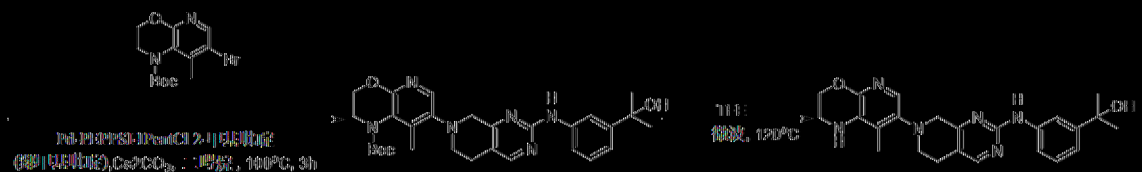
【0710】 **5-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-1,3-二氫-2?6-苯并噻吩-2,2-二酮**：在室溫下，向7-{2-[(2,2-二側氧基-1,3-二氫-2?6-苯并噻吩-5-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(70.00 mg；0.11 mmol)於DCM (5.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (0.20 mL)。隨後將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：30% B至60% B於9 min，60% B；波長：254 nm；RT1 (min.): 7；運行次數：2)，得到呈黃色固體狀之5-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-1,3-二氫-2-6-苯并噻吩-2,2-二酮(13.40 mg；26.2 %)。

【0711】 HPLC 98.92% 純度，3.05 min。MS：m/z=465.00$[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 9.70 (s, 1H), 8.36

(s, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 – 7.19 (m, 2H), 5.52 (s, 1H), 4.43 (d, J = 25.0 Hz, 4H), 4.20 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.04 (s, 3H)。

[0712] 實例82：合成化合物82 2-(3-((7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙-2-醇





[0713] 2-{[3-(2-羥基丙-2-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[1,1-二甲基乙酯]：在室溫在N_2氛圍下，向2-(3-胺基苯基)丙-2-醇(600 mg；3.77 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[1,1-二甲基乙酯](1000 mg；3.52 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之攪拌溶液中逐份添加Cs_2CO_3 (2.60 g；7.58 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (334 mg；0.38 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌4小時。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用EtOAc溶離，得到呈黃色固體狀之2-{[3-(2-羥基丙-2-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[1,1-二甲基乙酯](1.1 g；75.90 %)。

[0714] 2-[3-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]丙-2-醇：將2-{[3-(2-羥基丙-2-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[1,1-二甲基乙酯](800 mg；2.08 mmol)於2,2,2-三氟乙-1-醇(4 mL)

中之溶液在120℃在N_2氛圍下微波4小時。減壓濃縮所得混合物，得到呈褐色油狀物之2-[3-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]丙-2-醇(760 mg；82.41 %)。

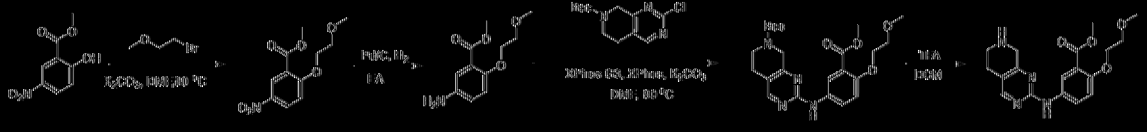
【0715】 7-(2-{[3-(2-羥基丙-2-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：在室溫在N_2氛圍下，向2-[3-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]丙-2-醇(750 mg；1.69 mmol)、7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(928 mg；2.54 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中逐份添加Cs_2CO_3 (1160 mg；3.38 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (150 mg；0.17 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌4小時。LCMS：完全轉化。所得混合物用水(15 mL)稀釋，用EtOAc (3×10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用75% EtOAc/PE溶離，得到呈褐色固體狀之7-(2-{[3-(2-羥基丙-2-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(250 mg；13.14 %)。

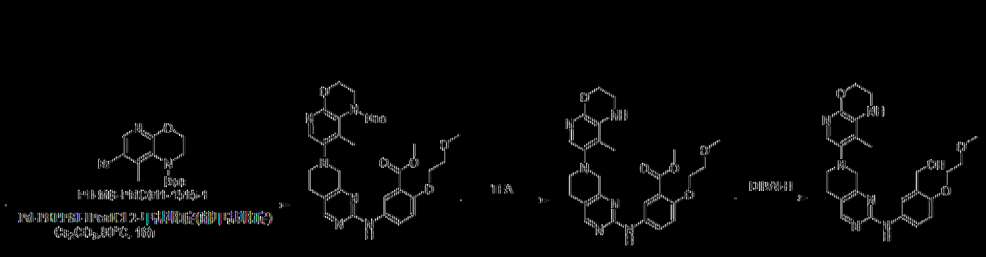
【0716】 2-{3-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}丙-2-醇：將7-(2-{[3-(2-羥基丙-2-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(200 mg；0.35 mmol)於2,2,2-三氟乙-1-醇(3.00 mL)中之溶液在120℃在N_2氛圍下在微波下加熱1.5小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由C18急驟管柱純化且用35% ACN/水(0.5% NH_3-H_2O及0.5% NH_4HCO_3)溶離，得到呈灰白色固體

狀之2-{3-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}丙-2-醇(15.80 mg；10.23 %)。

[0717] HPLC 99.35%純度，3.23min。MS：m/z 433.25 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.81 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.41 (s, 6H)。

[0718] 實例83：合成化合物83 (2-(2-甲氧基乙氧基)-5-((7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基)苯基)甲醇





[0719] 2-(2-甲氧基乙氧基)-5-硝基苯甲酸甲酯：向2-羥基-5-硝基苯甲酸甲酯(1 g；4.82 mmol)及1-溴-2-甲氧基乙烷(850 mg；5.81 mmol)於DMF (20 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (1.4 g；9.62 mmol)。將所得混合物在80℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。殘餘物藉由矽膠管柱在以下條件純化(EA / PE 1:8)，得到呈白色固體狀之2-(2-甲氧基乙氧基)-5-硝基苯甲酸甲酯(1.2 g；97.6 %)。

[0720] 5-胺基-2-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸甲酯：向2-(2-甲氧基乙

氧基)-5-硝基苯甲酸甲酯(1.18 g；4.62 mmol)於AcOEt (20 mL)中之攪拌溶液中添加Pd/C (200 mg)，將所得混合物在室溫下在氫氣氛圍下攪拌2小時。濾出固體。在真空下濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之5-胺基-2-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸甲酯(1.01 g；95.4 %)。

【0721】 **2-{[3-(甲氧基羰基)-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：**向5-胺基-2-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸甲酯(1 g；4.37 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1.4 g；5.19 mmol)於DMF (20 mL)中之攪拌溶液中添加X-PHOS (250 mg；0.50 mmol)、Xphos Pd G3 (350 mg；0.41 mmol)及K_2CO_3 (1.3 g；8.94 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。殘餘物藉由矽膠管柱在以下條件(EA / PE 20:1)純化，得到呈黃色油狀物之2-{[3-(甲氧基羰基)-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1.5 g；74.9 %)。

【0722】 **2-(2-甲氧基乙氧基)-5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯甲酸甲酯：**向2-{[3-(甲氧基羰基)-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1.48 g；3.23 mmol)於DCM (30 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (10 mL)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。殘餘物用水稀釋，隨後用碳酸氫鈉調節至pH 6~7。所得溶液用CH_2Cl_2萃取。將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，且真空濃縮，得到呈黃色固體狀之2-(2-甲氧基乙氧基)-5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯甲酸甲酯(1.2 g；98.7 %)。

【0723】 **7-(2-{[3-(甲氧基羰基)-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]胺基}-**

5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：向2-(2-甲氧基乙氧基)-5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯甲酸甲酯(400 mg；1.06 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(800 mg；1.26 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (100 mg；0.11 mmol)及Cs_2CO_3 (1 g；2.92 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。殘餘物藉由矽膠管柱在以下條件純化(CH_2Cl_2 / MeOH 9:1)，得到呈黃色油狀物之7-(2-{[3-(甲氧基羰基)-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(190 mg；29.5 %)。

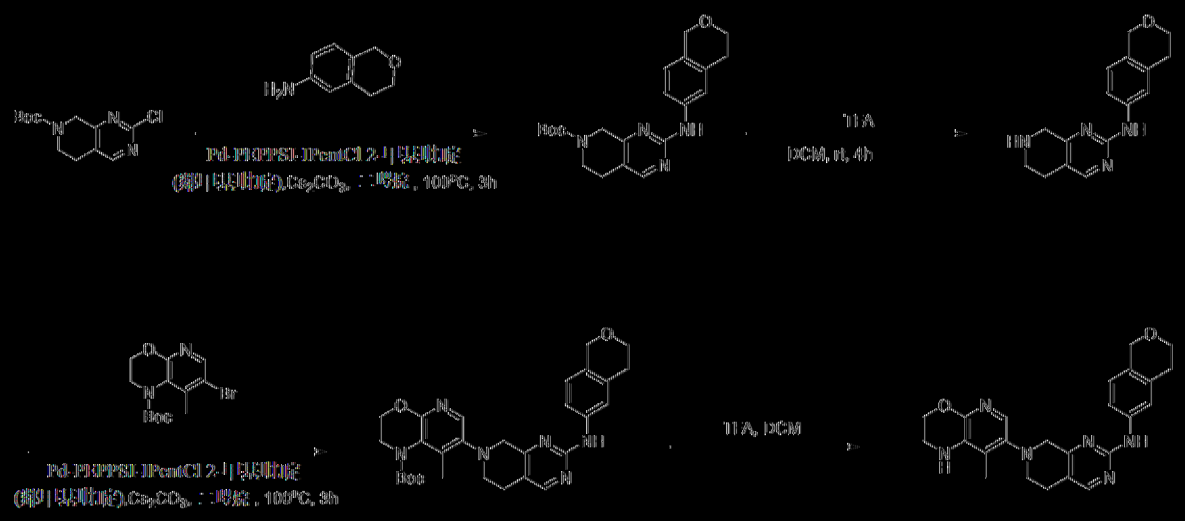
【0724】 **2-(2-甲氧基乙氧基)-5-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯甲酸甲酯**：向7-(2-{[3-(甲氧基羰基)-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(180 mg；0.30 mmol)於DCM (4.50 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (1.50 mL)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮混合物。殘餘物藉由製備型TLC純化(CH_2Cl_2 / MeOH 6:1)，得到呈黃色固體狀之2-(2-甲氧基乙氧基)-5-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯甲酸甲酯(130 mg；80.3 %)。

【0725】 **呈白色固體狀之[2-(2-甲氧基乙氧基)-5-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧**

啶-2-基)胺基]苯基]甲醇：向2-(2-甲氧基乙氧基)-5-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯甲酸甲酯(120 mg；0.22 mmol)於THF (4 mL)中之攪拌溶液中添加二異丁基氫化鋁，1.0M於己烷中(2 mL；2.00 mmol)。將所得混合物在0℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：32% B至62% B於9 min，62% B；波長：254 nm；RT1 (min.): 7；運行次數：3，得到呈白色固體狀之[2-(2-甲氧基乙氧基)-5-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基]甲醇(11.50 mg).

【0726】HPLC 99.66%純度，2.86min。MS：m/z=479.15 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.28 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.67 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.53 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 4.09 - 4.02 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.64 (dd, J = 5.6, 3.6 Hz, 2H), 3.36 - 3.27 (m, 5H), 3.12 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H)。

【0727】實例84：合成化合物84 N-(異唍烷-6-基)-7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[0728] 2-{[2-(4-甲基哌啉-1-基)吡啶-4-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(400 mg；1.48 mmol)及2-(4-甲基哌啉-1-基)吡啶-4-胺(340.00 mg；1.48 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3(1017.00 mg；2.97 mmol)及Pd-PEPPSI-IPent Cl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶)(131 mg；0.15 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE:EA (1:2)溶離，得到呈黃色固體狀之2-{[2-(4-甲基哌啉-1-基)吡啶-4-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(471 mg；56.43 %)。

[0729] N-(3,4-二氟-1H-2-苯并哌喃-6-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在室溫下，向2-[(3,4-二氟-1H-2-苯并哌喃-6-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(400 mg；0.79 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (3 mL)。將混合物在室溫下攪拌4小時。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH 7。所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之N-(3,4-二氟-1H-2-苯并哌喃-6-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(200 mg；80.3 %)。

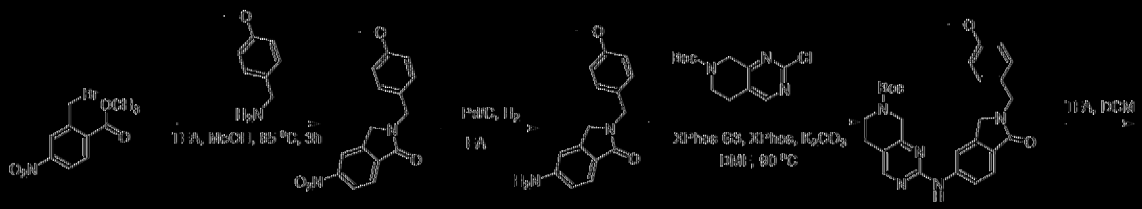
【0730】 **7-{2-[(3,4-二氫-1H-2-苯并哌嗪-6-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：** 向N-(3,4-二氫-1H-2-苯并哌嗪-6-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(200 mg；0.70 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(244.93 mg；0.70 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (477.24 mg；1.39 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (61.53 mg；0.07 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM:MEOH (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-{2-[(3,4-二氫-1H-2-苯并哌嗪-6-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(180 mg；45.6 %)。

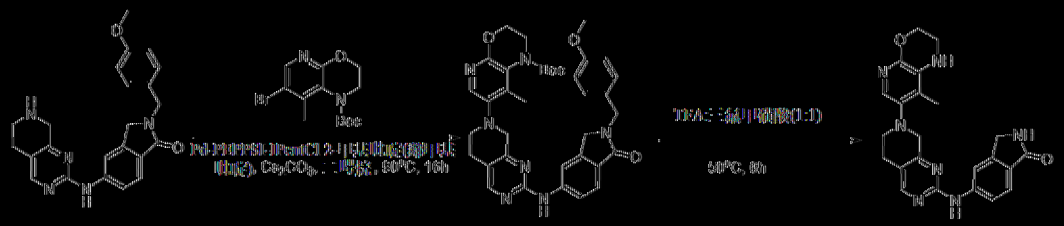
【0731】 **N-(3,4-二氫-1H-2-苯并哌嗪-6-基)-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：** 在室溫下，向7-{2-[(3,4-二氫-1H-2-苯并哌嗪-6-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(170 mg；0.30 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (3 mL)。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]。所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：30% B至60% B於9 min，60% B；波長：254 nm；RT1 (min.): 7；

進行次數：2)，得到呈白色固體狀之N-(3,4-二氫-1H-2-苯并哌啶-6-基)-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(21.90 mg)。

[0732] HPLC 98.14%純度，4.35min。MS：m/z 431.00 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.84 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.10 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.76 (dd, J = 18.4, 5.7 Hz, 5H), 2.03 (s, 3H)。

[0733] 實例85：合成化合物85 5-((7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基)異吲哚啉-1-酮





[0734] 2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-硝基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮：向2-(溴甲基)-4-硝基苯甲酸甲酯(2 g；6.93 mmol)及1-(4-甲氧基苯基)甲胺(1 g；6.93 mmol)於MeOH (20 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (2.75 mL；18.78 mmol)。將所得混合物在65℃下攪拌隔夜。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc(4:1)溶離，得到

呈黃色固體狀之2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-硝基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(1.40 g，67.8 %)。

【0735】 5-胺基-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮：在100 mL圓底燒瓶中向2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-硝基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(1 g；3.35 mmol)於AcOEt (20 mL)中之溶液中添加Pd/C (0.1 g；0.94 mmol)。使用氫氣氣球將混合物在氫氣氛圍下在室溫下氫化1小時。減壓濃縮所得混合物，得到呈黃色固體狀之5-胺基-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(800 mg，84.9 %)。

【0736】 2-({2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在氮氣氛圍下，向5-胺基-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(500 mg；1.78 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(500 mg；1.82 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加XPhos Pd G3 (160 mg；0.18 mmol)及Xphos (180 mg；0.36 mmol)、K_2CO_3 (1.10 g；7.58 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-({2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(700 mg；46.8 %)。

【0737】 2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮：向2-({2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(700 mg；0.83 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶

液中添加TFA (3 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物，得到呈褐色固體狀之2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(500 mg，粗物質)。

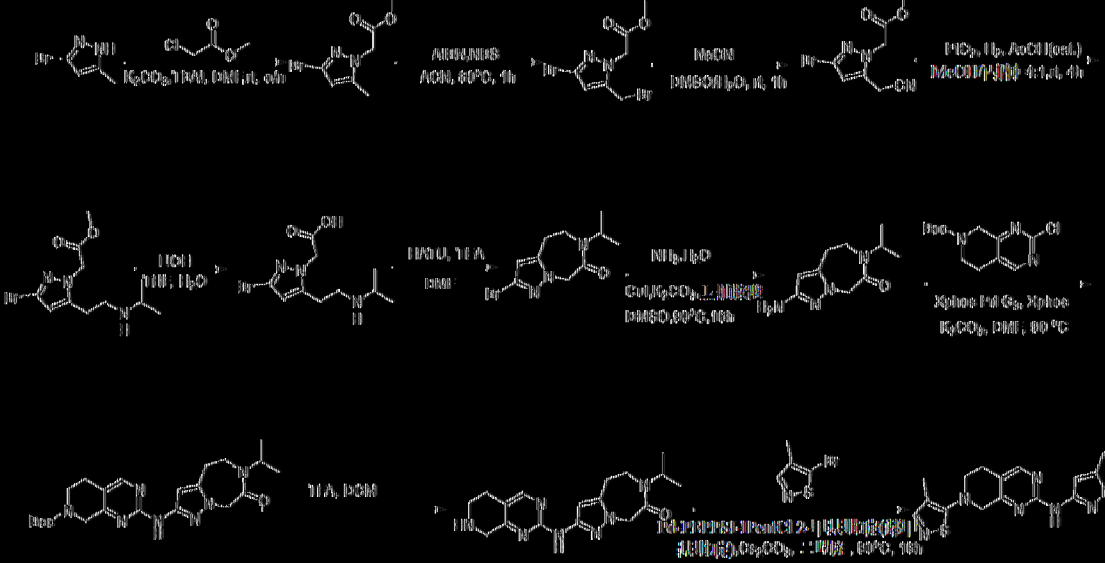
【0738】 **7-[2-({2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯：**向2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(300 mg；0.45 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(420 mg；1.26 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (60 mg；0.07 mmol)及Cs_2CO_3 (1 g；2.92 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (15:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-[2-({2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(200 mg；60.1 %)。

【0739】 **5-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮：**向7-[2-({2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(50 mg；0.07 mmol)於TFA (1 mL)中之攪拌溶液中添加CF_3SO_3H (1 mL)。將所得混合物在50℃下攪拌6小時。

將反應在室溫下用水/冰淬滅。所得混合物用EtOAc (3×30 mL)萃取。將合併之有機層用EtOAc (3×10 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件純化。此產生呈白色固體狀之5-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(1.20 mg，4.0 %)。

[0740] HPLC 95.75 % 純度，2.99 min。M/S：*m/z* 430.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6,ppm)：9.95 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.24 - 4.16 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.24 (s, 1H)。

[0741] 實例86：合成化合物86 2-{[7-(4-甲基-1,2-噁唑-5-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]胺基}-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮；三氟乙酸



[0742] 2-(3-溴-5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯：在室溫下在N_2氛

圍下，向3-溴-5-甲基-1H-吡唑(50 g；295.03 mmol)及K_2CO_3 (77.26 g；531.07 mmol)於DMF (500 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加2-氯乙酸甲酯(51 g；446.45 mmol)。將所得混合物在25℃在N_2氛圍下攪拌隔夜。將所得混合物倒入水(2 L)中。混合物用EtOAc (600 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌經無水Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用PE:EtOAc=7:1溶離，得到呈白色固體狀之2-(3-溴-5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯(65 g，81.83 %)。

【0743】 **2-[3-溴-5-(溴甲基)-1H-吡唑-1-基]乙酸甲酯：**在室溫在N_2氛圍下，向2-(3-溴-5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯(40 g；148.58 mmol)及NBS (30.62 g；163.44 mmol)於CCl4 (400 mL)中之攪拌溶液中逐份添加AIBN (25.68 g；148.58 mmol)。將所得混合物在80℃在N_2氛圍下攪拌1小時。所得混合物用水(500 mL)稀釋，用EtOAc (3×250 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(250 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物，得到呈黃色固體狀之2-[3-溴-5-(溴甲基)-1H-吡唑-1-基]乙酸甲酯(90 g；粗產物)。

【0744】 **2-[3-溴-5-(氰基甲基)-1H-吡唑-1-基]乙酸甲酯：**在室溫在N_2氛圍下，向2-[3-溴-5-(溴甲基)-1H-吡唑-1-基]乙酸甲酯(90 g；129.54 mmol)於DMSO (450 mL)及水(9 mL)中之攪拌溶液中逐份添加氰化鈉(10.37 g；207.26 mmol)。將所得混合物在25℃在N_2下攪拌1小時。所得混合物用水(1.5 L)稀釋，用EtOAc (3×300 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(1.5 L)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用EtOAc:PE=1:3溶離，得到呈黃色固體狀之2-[3-溴-5-(氰基甲基)-1H-吡唑-1-基]乙酸甲酯(18 g；40.35 %)。

【0745】 **2-(3-溴-5-{2-[(丙-2-基)胺基]乙基}-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯**：在氮氣下在室溫下，向2-[3-溴-5-(氰基甲基)-1H-吡唑-1-基]乙酸甲酯(15 g；43.56 mmol)於MeOH (50 mL)及丙酮(12.5 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加二氧化鉑(4.50 g；18.83 mmol)及AcOH (60 mg；0.99 mmol)。將所得混合物在室溫下在氫氣(8.78 g；4355.76 mmol)氛圍下攪拌1.5小時。將所得混合物在減壓下濃縮過濾。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用DCM:MeOH=20:1溶離，得到呈黃色固體狀之2-(3-溴-5-{2-[(丙-2-基)胺基]乙基}-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯(8.00 g；53.33 %)。

【0746】 **2-(3-溴-5-{2-[(丙-2-基)胺基]乙基}-1H-吡唑-1-基)乙酸**：在室溫下，向2-(3-溴-5-{2-[(丙-2-基)胺基]乙基}-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯(7 g；20.32 mmol)及2-(3-溴-5-{2-[(丙-2-基)胺基]乙基}-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯(13 g；37.75 mmol)於THF (100 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加於水(200 mL)中之LiOH (5.13 g；116.14 mmol)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1小時。將所得混合物用HCl (6N)調節至PH=5-6，且減壓濃縮，得到呈白色固體狀之2-(3-溴-5-{2-[(丙-2-基)胺基]乙基}-1H-吡唑-1-基)乙酸(30 g；粗物質)，其無需進一步純化即用於下一步。

【0747】 **2-溴-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-酮**：在室溫在N_2氛圍下，向2-(3-溴-5-{2-[(丙-2-基)胺基]乙基}-1H-吡唑-1-基)乙酸(25 g；74.24 mmol)及HATU (29.71 g；74.24 mmol)於MeCN (250 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TEA (16.29 mL；111.35 mmol)。將所得混合物在25℃在N_2氛圍下攪拌1小時。所得混合物用水(1 L)稀釋，用EtOAc (3×300 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(500 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物用

PE:EtOAc=2:1(30 mL)漿化且過濾固體，得到呈白色固體狀之2-溴-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(11.70 g，54.55 %)。

【0748】 **2-胺基-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮：**向2-溴-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(600 mg；2.08 mmol)及氫氧化銨溶液(0.05 mL；37.96 mmol)於DMSO (10 mL)中之攪拌溶液中添加CuI (100 mg；0.50 mmol)、L-脯胺酸(610 mg；5.03 mmol)及K_2CO_3 (70 mg；0.48 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。真空移除溶劑。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水，10%至50%梯度於10 min；偵測器，UV 254 nm。此產生呈黃色固體狀之2-胺基-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(350 mg；80.9 %)。

【0749】 **2-{[7-側氧基-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：**向2-胺基-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(350 mg；1.3 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(270 mg；1.3 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (359 mg；2.6 mmol)、Xphos (122 mg；0.26 mmol)及XPhos Pd G3 (110 mg；0.13mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (1:10)溶離，得到呈黃色固體狀之2-{[7-側氧基-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-

甲酸三級丁酯(300 mg；40.4 %)。

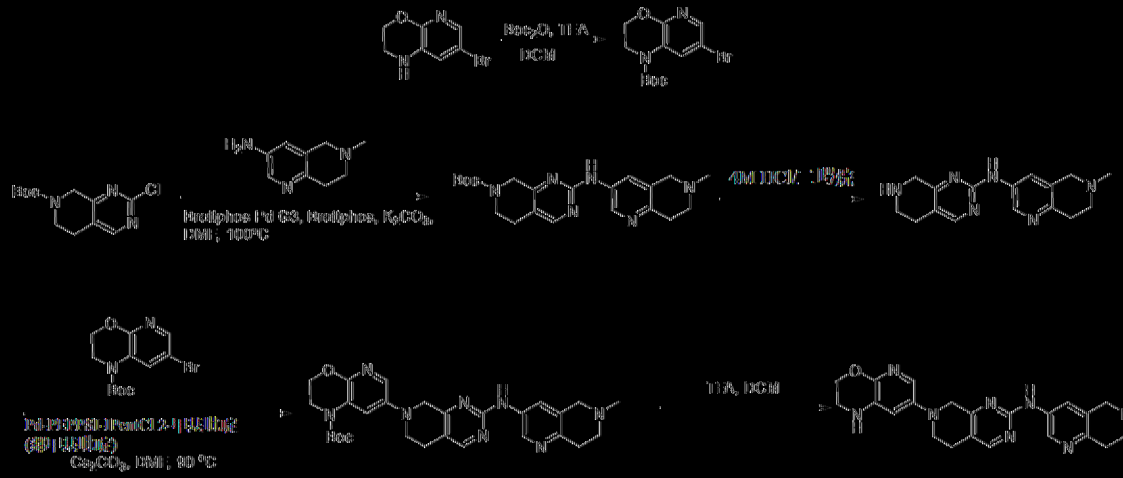
【0750】 6-(丙-2-基)-2-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮：向2-{[7-側氧基-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(300 mg；0.68 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (2 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。此產生呈黃色固體狀之6-(丙-2-基)-2-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(220 mg；94.8 %)。

【0751】 2-{[7-(4-甲基-1,2-噻唑-5-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]胺基}-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮;三氟乙酸：在氮氣氛圍下，向6-(丙-2-基)-2-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(100 mg；0.29 mmol)及5-溴-4-甲基-1,2-噻唑(100 mg；0.53 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加Pd2(dba)3 (30 mg；0.03 mmol)、Xantphos (40 mg；0.07 mmol)及Cs_2CO_3 (400 mg；1.17 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型TLC純化，用CH_2Cl_2 / MeOH (10:1)溶離，得到其。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(0.05%TFA)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：17% B至44% B於9 min，44% B；波長：254 nm；RT1 (min.): 7；運行次數：1。此產生呈褐色固體狀之2-{[7-(4-甲基-1,2-噻唑-5-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-

基]胺基}-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮；三氟乙酸(2.60 mg，1.3 %)。

[0752] HPLC 82.16 %純度，6.52 min。M/S：*m/z* 439.2。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6,ppm)：8.51 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.28 (d, *J* = 6.7 Hz, 4H), 2.77 (s, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。

[0753] 實例87：合成化合物87 7-(2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基)-N-(6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[0754] 7-溴-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸[三級丁]酯：向7-溴-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯(200 mg；0.90 mmol)及$(Boc)_2O$ (0.49 mL；2.18 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加DMAP (80 mg；0.62 mmol)及TEA (0.41 mL；2.82 mmol)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。在真空下移除溶劑，殘餘物藉由矽膠管柱在以下條件純化(EA / PE 2:3)，得到呈白色固體狀之7-溴-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸[三級丁]酯(220 mg；77.4 %)。

[0755] 2-[(6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)胺基]-

5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1 g；3.71 mmol)及6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺(900 mg；5.24 mmol)於DMF (15 mL)中之攪拌溶液中添加XPhos Pd G3 (650 mg；0.73 mmol)、X-PHOS (370 mg；0.74 mmol)及K_2CO_3 (1 g；6.87 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC純化(CH_2Cl_2 / MeOH 4:1)，得到呈黃色固體狀之2-[(6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1.42 g；96.6 %)。

【0756】 6-甲基-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺：向2-[(6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(970 mg；2.45 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加HCl (氣體)/1,4-二噁烷(10 mL；40.00 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。此產生呈黃色固體狀之6-甲基-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺(850 mg，95.3 %)。

【0757】 7-{2-[(6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯：向7-溴-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(200 mg；0.63 mmol)及6-甲基-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺(240 mg；0.66 mmol)於DME (10 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (60 mg；0.07 mmol)及t-BuOK (400 mg；3.39 mmol)。將所得混合物在80℃

在氮氣氛圍下攪拌16小時。殘餘物藉由矽膠管柱在以下條件純化(CH_2Cl_2 / MeOH 4:1)，得到呈黃色固體狀之7-{2-[(6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(40 mg；11.2 %)。

【0758】 **6-甲基-N-(7-{1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺**：向7-{2-[(6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(35 mg；0.06 mmol)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (1 mL)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：10% B至40% B於8 min，40% B；波長：254 nm；RT1 (min.): 7；運行次數：1，得到呈黃色固體狀之6-甲基-N-(7-{1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺(4.50 mg；16.7 %)。

【0759】 HPLC 99.72 %, 2.06 min。M/S：*m/z*=431.25. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.59 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.18 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.40 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.24 (p, J = 2.3 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H)。

【0760】 **實例88：合成化合物88 8-甲基-7-(2-((6-甲基-5,6,7,8-四氫**

-1,6-啶啶-3-基)胺基)-5,8-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁𠯿-2(3H)-酮

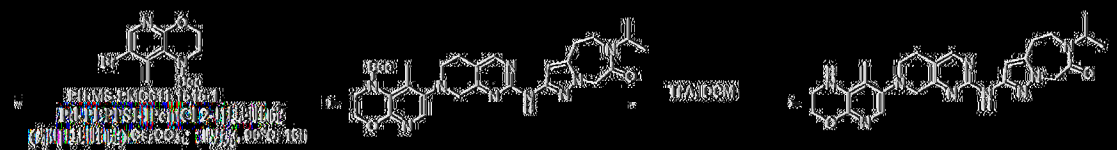


[0761] 8-甲基-7-{2-[(6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-啶啶-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁𠯿-2-酮：向6-甲基-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}-5,6,7,8-四氫-1,6-啶啶-3-胺(200 mg；0.55 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁𠯿-2-酮(200 mg；0.81 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (50 mg；0.06 mmol)及Cs_2CO_3 (800 mg；2.43 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：YMC Actus Triart C18 ExRS, 30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH4HCO3+0.05%NH4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：30% B至50% B於8 min，50% B；波長：254 nm；RT1 (min.)：7；運行次數：4，得到呈白色固體狀之8-甲基-7-{2-[(6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-啶啶-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁𠯿-2-酮(4.30 mg；1.7 %)。

[0762] HPLC 98.36 %純度，2.52 min。M/S：*m/z* 459.1。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.44 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.16 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.67 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

[0763] 實例89：合成化合物89 6-異丙基-2-((7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基)-5,6-二氫-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7(8H)-酮





[0764] 2-胺基-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮：向2-溴-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(600 mg；2.08 mmol)及氫氧化銨溶液(5 mL)於DMSO (10.00 mL)中之攪拌溶液中添加CuI (100 mg；0.50 mmol)、L-脯胺酸(610 mg；5.03 mmol)及K_2CO_3 (70 mg；0.48 mmol)。將所得混合物在90℃在氬氣氛圍下攪拌隔夜。真空移除溶劑。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN/水，10%至50%梯度於10 min；偵測器，UV 254 nm。此產生呈黃色固體狀之2-胺基-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(350 mg；80.9 %)。

[0765] 2-{[7-側氧基-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：向2-胺基-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(350 mg；1.68 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(407 mg；1.51 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (464 mg；3.36 mmol)、Xphos (160 mg；0.336 mmol)及XPhos

Pd G3 (142 mg；0.168 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (1:10)溶離，得到呈黃色固體狀之2-{[7-側氧基-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(300 mg；40.4 %)。

【0766】 6-(丙-2-基)-2-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮：向2-{[7-側氧基-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(300 mg；0.68 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (2 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。此產生呈黃色固體狀之6-(丙-2-基)-2-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(220 mg；94.8 %)。

【0767】 8-甲基-7-(2-{[7-側氧基-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：在氮氣氛圍下，向6-(丙-2-基)-2-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(140 mg；0.41 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(200 mg；0.60 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 mL)中之攪拌溶液中添加Cs_2CO_3 (400 mg；1.17 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (40 mg；0.05 mmol)。將所得混合物在80℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型TLC純化，用CH_2Cl_2 / MeOH (10:1)溶

離，得到呈黃色固體狀之8-甲基-7-(2-{[7-側氧基-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(40 mg；16.5 %)。

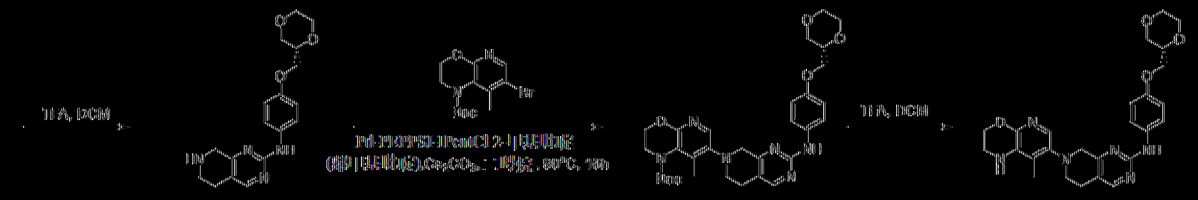
【0768】**2-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮：**向8-甲基-7-(2-{[7-側氧基-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(30 mg；0.05 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加含BBr3之DCM (0.20 mL；0.20 mmol)。將所得混合物在-60 ℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件純化：管柱：YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：20% B至50% B於8 min，50% B；波長：254 nm；RT1 (min.): 7；運行次數：1。此產生呈灰白色固體狀之2-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-6-(丙-2-基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(7.30 mg；29.0 %)。

【0769】HPLC 98.88 %, 3.16 min。M/S：*m/z*=489.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, ppm) : 9.51 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.54 - 5.49 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.64 - 4.51 (m, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.81 - 3.74 (m, 2H), 3.30 (d, J = 4.9 Hz,

2H), 3.14 – 3.06 (m, 2H), 3.02 – 2.95 (m, 2H), 2.80 – 2.73 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

[0770] 實例90：合成化合物90 (S)-N-(4-((1,4-二氧雜環己烷-2-基)甲氧基)苯基)-7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺





[0771] (2S)-2-[(4-硝基苯氧基)甲基]-1,4-二噁烷：在0℃下將[(2R)-1,4-二氧雜環己烷-2-基]甲醇(438 mg；3.52 mmol)及1-氟-4-硝基苯(500 mg；3.53 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液添加氫化鈉(282 mg；7.05 mmol)。將所得混合物在80℃下攪拌3小時。反應用冷水淬滅，且隨後混合物用EtOAc (3×15 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(10 mL)洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥，且在真空下濃縮，得到呈褐色油狀物之(2S)-2-[(4-硝基苯氧基)甲基]-1,4-二噁烷(700 mg；80.11 %)。

[0772] 4-{[(2S)-1,4-二氧雜環己烷-2-基]甲氧基}苯胺：在圓底燒瓶中向(2S)-2-[(4-硝基苯氧基)甲基]-1,4-二噁烷(450 mg；1.81 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加鈀/活性碳(188 mg；0.18 mmol)。使用氣氣球將混合物於氣氣氛圍下在室溫下氣化2小時，經由矽藻土墊過濾，且減壓濃縮。此得到呈褐色固體狀之4-{[(2S)-1,4-二氧雜環己烷-2-基]甲氧

基}苯胺(350 mg，粗物質)。

【0773】 **2-[(4-{[(2S)-1,4-二氧雜環己烷-2-基]甲氧基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯**：向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(500 mg；1.85 mmol)及4-{[(2S)-1,4-二氧雜環己烷-2-基]甲氧基}苯胺(350 mg；1.2 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (1271.54 mg；3.71mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (163.94 mg；0.19 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM:MEOH (9:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-[(4-{[(2S)-1,4-二氧雜環己烷-2-基]甲氧基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(450 mg；53.83 %)。

【0774】 **N-(4-{[(2S)-1,4-二氧雜環己烷-2-基]甲氧基}苯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺**：在室溫下，向2-[(4-{[(2S)-1,4-二氧雜環己烷-2-基]甲氧基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(440 mg；0.98 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (2 mL)。在室溫下將混合物攪拌2小時。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]。所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。此得到N-(4-{[(2S)-1,4-二氧雜環己烷-2-基]甲氧基}苯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(450 mg，粗物質)。

【0775】 **7-{2-[(4-{[(2S)-1,4-二氧雜環己烷-2-基]甲氧基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯**：向N-(4-{[(2S)-1,4-二氧雜環己烷-2-

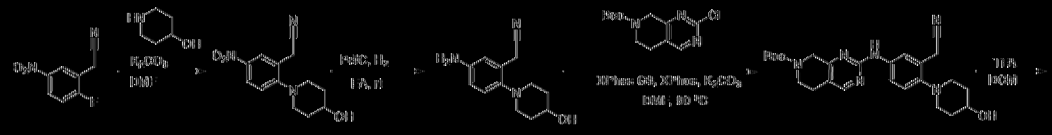
基]甲氧基}苯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(140 mg；0.40 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸三級丁酯(141 mg；0.40 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (275 mg；0.80 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (36 mg；0.04 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM:MEOH (9:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-{2-[(4-{[(2S)-1,4-二氧雜環己烷-2-基]甲氧基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸三級丁酯(100 mg；40.75 %)。

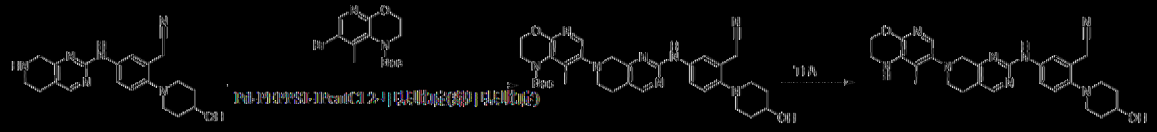
【0776】 N-(4-{[(2S)-1,4-二氧雜環己烷-2-基]甲氧基}苯基)-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在室溫下，向7-{2-[(4-{[(2S)-1,4-二氧雜環己烷-2-基]甲氧基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸三級丁酯(70 mg；0.111 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (1 mL)。在室溫下將混合物攪拌2小時。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]。所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：30% B至60% B於9 min，60% B；波長：254 nm；RT1 (min.): 7；運行次數：2)，得到呈白色固體狀之N-(4-{[(2S)-1,4-二氧雜環己烷-2-基]甲氧基}苯基)-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-

5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(12.4 mg；22.4 %)。

[0777] HPLC 98.82 %, 3.52 min。M/S：*m/z* 491.2.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.31 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.89 – 6.82 (m, 2H), 5.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.96 – 3.88 (m, 4H), 3.87 – 3.76 (m, 3H), 3.76 – 3.63 (m, 2H), 3.61 (dd, J = 11.4, 2.5 Hz, 1H), 3.55 – 3.49 (m, 1H), 3.49 – 3.33 (m, 2H), 3.11 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H)。

[0778] 實例91：合成化合物91 2-(2-(4-羥基哌啶-1-基)-5-((7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基)苯基)乙腈





[0779] 2-[2-(4-羥基哌啶-1-基)-5-硝基苯基]乙腈：向2-(2-氟-5-硝基苯基)乙腈(500 mg；2.64 mmol)及哌啶-4-醇(430.00 mg；4.04 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (750 mg；5.16 mmol)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空移除溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱在以下條件純化(EA / PE 4:1)，得到呈黃色固體狀之2-[2-(4-羥基哌啶-1-基)-5-硝基苯基]乙腈(400 mg；55.8 %)。

[0780] 2-[5-胺基-2-(4-羥基哌啶-1-基)苯基]乙腈：向2-[2-(4-羥基哌啶-1-基)-5-硝基苯基]乙腈(390 mg；1.43 mmol)於乙酸乙酯(10 mL)中

之攪拌溶液中添加Pd/C (100 mg)。在室溫下在氫氣氛圍下攪拌所得混合物2小時。濾出固體。在真空下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之2-[5-胺基-2-(4-羥基哌啶-1-基)苯基]乙腈(355 mg；粗產物)。

【0781】 **2-{[3-(氰基甲基)-4-(4-羥基哌啶-1-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：**向2-[5-胺基-2-(4-羥基哌啶-1-基)苯基]乙腈(345 mg；1.35 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(440 mg；1.63 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加XPhos Pd G3 (240 mg；0.27 mmol)、Xphos (140.00 mg；0.28 mmol)及K_2CO_3 (400 mg；2.75 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空移除溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱在以下條件純化(EA 100%)，得到呈黃色固體狀之2-{[3-(氰基甲基)-4-(4-羥基哌啶-1-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(540 mg；85.9 %)。

【0782】 **2-[2-(4-羥基哌啶-1-基)-5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]乙腈：**向2-{[3-(氰基甲基)-4-(4-羥基哌啶-1-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(530 mg；1.14 mmol)於DCM (9 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (3 mL)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空移除溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱在以下條件純化(CH_2Cl_2 / MeOH 4:1)，得到呈黃色固體狀之2-[2-(4-羥基哌啶-1-基)-5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]乙腈(200 mg；48.1 %)。

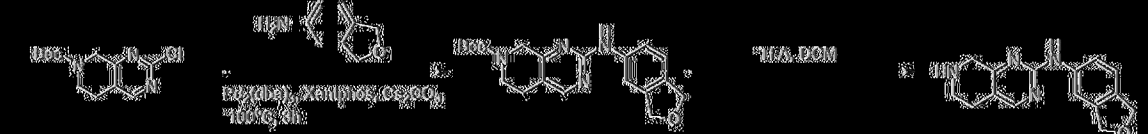
【0783】 **7-(2-{[3-(氰基甲基)-4-(4-羥基哌啶-1-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-**

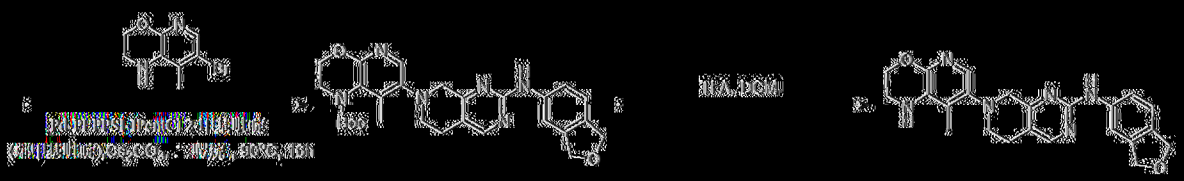
b][1,4]喔咻-1-甲酸三級丁酯：向2-[2-(4-羥基哌啶-1-基)-5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]乙腈(180 mg；0.49 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]喔咻-1-甲酸三級丁酯(260 mg；0.75 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (80 mg；0.09 mmol)及Cs_2CO_3 (350 mg；1.02 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。真空移除溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱在以下條件純化(CH_2Cl_2 / MeOH 9:1)，得到呈黃色固體狀之7-(2-{[3-(氰基甲基)-4-(4-羥基哌啶-1-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]喔咻-1-甲酸三級丁酯(35 mg；11.6 %)。

【0784】**2-[2-(4-羥基哌啶-1-基)-5-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]喔咻-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基]乙腈**：向7-(2-{[3-(氰基甲基)-4-(4-羥基哌啶-1-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]喔咻-1-甲酸三級丁酯(30 mg；0.05 mmol)於DCM (4 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (2 mL)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空移除溶劑。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH4HCO3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：22% B至57% B於9 min，57% B；波長：254 nm；RT1(min.): 7；運行次數：1)，得到呈白色固體狀之2-[2-(4-羥基哌啶-1-基)-5-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]喔咻-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基]乙腈(3.4 mg；12.6 %)。

|0785| HPLC 93.08 %, 8.42 min；M/S：*m/z* 513.35.^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.52 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.66 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.94 (d, J = 5.1 Hz, 4H), 3.59 (s, 1H), 3.13 (s, 2H), 2.87 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.62 (t, J = 10.2 Hz, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.84 (d, J = 10.2 Hz, 2H) 1.57 (d, J = 10.2 Hz, 2H)。

|0786| 實例92：合成化合物92 N-(1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)-7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺





|0787| 2-[(1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(500 mg；1.854 mmol)及1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-胺(387 mg；2.777 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (1272 mg；3.709 mmol)、參(二苯亞甲基內酮)二鈀(189 mg；0.186 mmol)及Xantphos (217 mg；0.371 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化[1用

DCM/MEOH (9:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-[(1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(731 mg；102.8 %)。

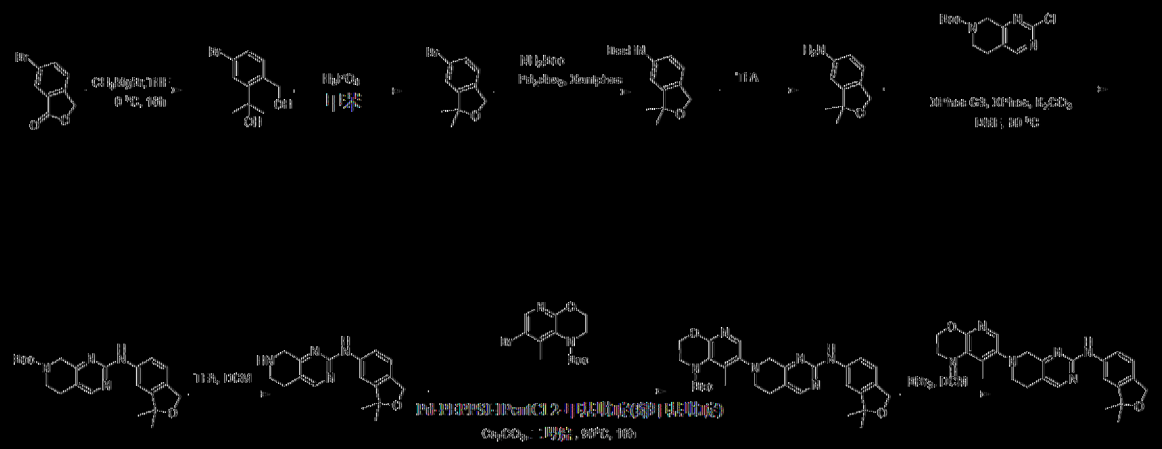
【0788】 N-(1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在室溫下，向2-[(1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(700 mg；1.825 mmol)於DCM (15 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (3 mL)。在真空下移除溶劑，且混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]。所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層用NaCl (水溶液)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之N-(1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(330 mg；48.6 %)。

【0789】 7-{2-[(1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯：向N-(1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(100 mg；0.269 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(284 mg；0.807 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (185 mg；0.539 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (24 mg；0.027 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM:MEOH (9:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-{2-[(1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(110 mg；78.1 %)。

【0790】 **N-(1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺**：在-80℃在氮氣氛圍下，向7-{2-[(1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(74 mg；0.141 mmol)及DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加三溴硼烷(0.043 mL；0.429 mmol)。隨後將所得混合物在-30℃下再攪拌2小時。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]。所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層用NaCl (水溶液)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：XSelect CSH Prep C18 OBD管柱，19*250 mm, 5 μm；移動相A：水(0.05%FA)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：20% B至50% B於8 min，50% B；波長：254 nm；RT1(min.): 6.8；運行次數：1)，得到呈灰白色固體狀之N-(1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(2.2 mg；3.7 %)。

【0791】 HPLC 98.64 %, 3.54 min。M/S：*m/z*=417.05. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.54 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.93 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 4.17 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.25 - 3.21 (m, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.02 (s, 3H)。

【0792】 **實例93：合成化合物93 N-(3,3-二甲基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-基)-7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺**



[0793] 2-(5-溴-2-(溴甲基)苯基)丙-2-醇：向6-溴-1,3-二氫-2-苯并呋喃-1-酮(2.16 g；9.63 mmol)於THF (100 mL)中之攪拌溶液中添加CH_3MgBr (3M於Et_2O中) (10 mL；30.00 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈黃色油狀物之2-(5-溴-2-(溴甲基)苯基)丙-2-醇(2.0 g；80.5 %)。

[0794] 6-溴-1,1-二甲基-1,3-二氫-2-苯并呋喃：向2-(5-溴-2-(溴甲基)苯基)丙-2-醇(1.00 g；4.08 mmol)於甲苯(15 mL)中之攪拌溶液中添加H_3PO_4 (3.42 mL；62.05 mmol)。將所得混合物在80℃下攪拌3小時。混合物以NaOH (2M)為其從，隨後用EtOAc (3×30 mL)萃取所得混合物。將合併之有機層用EtOAc (3×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc(1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之6-溴-1,1-二甲基-1,3-二氫-2-苯并呋喃(800 mg；86.3 %)。

[0795] N-(3,3-二甲基-1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)胺基甲酸三級丁酯：向6-溴-1,1-二甲基-1,3-二氫-2-苯并呋喃(400 mg；1.76 mmol)及胺基甲酸三級丁酯(516.00 mg；4.18 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加Cs2CO3 (1.147 g；3.52 mmol)、Xantphos (260 mg；0.44

mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (200 mg；0.21 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (1:100)溶離，得到其。此產生呈灰白色固體狀之N-(3,3-二甲基-1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)胺基甲酸三級丁酯(300 mg；64.7 %)。

【0796】 **3,3-二甲基-1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-胺：**向N-(3,3-二甲基-1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)胺基甲酸三級丁酯(350.00 mg；1.33 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (1.0 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。此產生呈黃色固體狀之3,3-二甲基-1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-胺(210 mg；96.8 %)。

【0797】 **2-[(3,3-二甲基-1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：**向3,3-二甲基-1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-胺(660 mg；4.04 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1.40 g；5.11 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (2.20 g；15.15 mmol)、Xphos (400 mg；0.80 mmol)及XPhos Pd G3 (320.00 mg；0.36 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (1:10)溶離，得到其。此產生呈黃色固體狀之2-[(3,3-二甲基-1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(650 mg；40.5 %)。

【0798】 **N-(3,3-二甲基-1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：**向2-[(3,3-二甲基-1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(600 mg；1.51 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (1 mL)。將所得混合物

在室溫下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。此產生呈褐色固體狀之N-(3,3-二甲基-1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(450 mg；粗產物)。

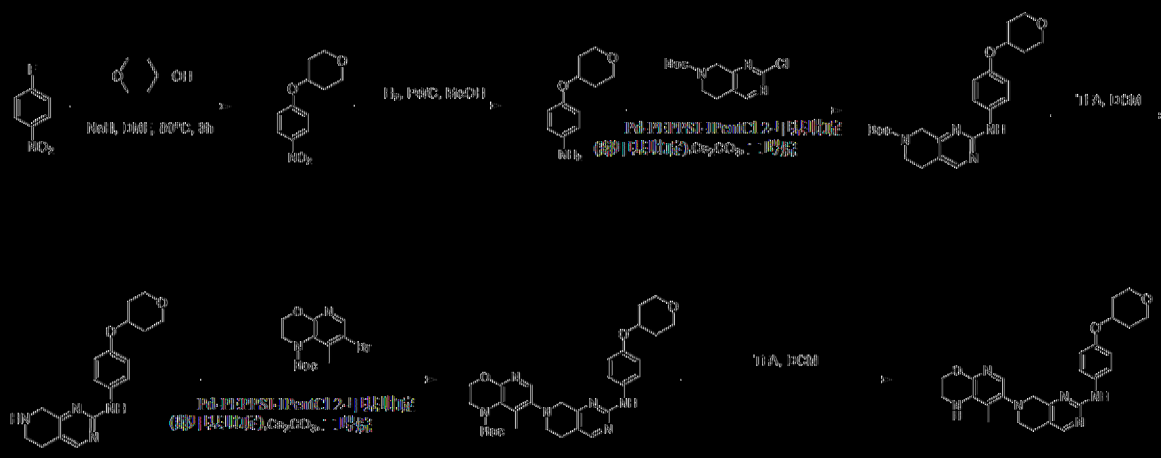
【0799】 7-{2-[(3,3-二甲基-1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：在氮氣氛圍下，向N-(3,3-二甲基-1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(400 mg；1.29 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(800 mg；1.87 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加Cs_2CO_3 (2.20 g；6.41 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (140 mg；0.16 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型TLC/矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (10:1)溶離，得到其。此產生呈黃色固體狀之7-{2-[(3,3-二甲基-1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(300 mg；37.6 %)。

【0800】 N-(3,3-二甲基-1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：向7-{2-[(3,3-二甲基-1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(180 mg；0.29 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (1.0 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (15:1)

溶離，得到粗產物。粗產物藉由逆相急驟層析在以下條件純化：管柱：Xselect CSH OBD管柱30*150 mm, 5 μm, n；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：30% B至50% B於10 min，50% B；波長：254 nm；RT1 (min.): 8.55；運行次數：4。此產生呈灰白色固體狀之N-(3,3-二甲基-1,3-二氫-2-苯并呋喃-5-基)-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(37 mg；28.1 %)。

[0801] HPLC 98.44 %純度，3.87 min。M/S：*m/z*: 445.25.^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6,ppm)：9.52 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.65 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.58 - 5.51 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.25 - 4.16 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 2.81 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.41 (s, 6H)。

[0802] 實例94：合成化合物94 7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)-N-(4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[0803] 4-(4-硝基苯氧基)哌烷：在0℃下在氮氣氛圍下，向氧雜環己烷-4-醇(869 mg；8.083 mmol；1.2 eq.)及DMF (15 mL)中之攪拌溶液

中添加氫化鈉(539 mg；13.475 mmol)。將所得混合物在0℃下在氮氣氛圍下攪拌10分鐘。10分鐘後，在0℃下在氮氣氛圍下，向上述溶液中添加1-氟-4-硝基苯(1 g；6.733 mmol)。隨後將所得混合物在80℃下再攪拌3小時。反應在室溫下藉由添加H_2O淬滅且用EA萃取，將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM:MEOH (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之4-(4-硝基苯氧基)噁烷(967 mg；61.1 %)。

【0804】 **4-(氧雜環己烷-4-基氧基)苯胺：**在圓底燒瓶中向4-(4-硝基苯氧基)噁烷(967 mg；4.256 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加鈀/活性碳(100 mg)。使用氫氣球將混合物於氫氣氛圍下在室溫下氫化2小時，經由矽藻土墊過濾，且減壓濃縮。過濾所得混合物，且用300 mL EA洗滌濾餅。減壓濃縮濾液，得到呈褐色固體狀之4-(氧雜環己烷-4-基氧基)苯胺(884 mg，粗物質)。

【0805】 **2-{[4-(氧雜環己烷-4-基氧基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：**向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(500 mg；1.854 mmol)及4-(氧雜環己烷-4-基氧基)苯胺(434 mg；1.855 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3(1272 mg；3.709 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶)(164 mg；0.185 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM:MEOH (9:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-{[4-(氧雜環己烷-4-基氧基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(420 mg；47.2 %)。

【0806】 **N-[4-(氧雜環己烷-4-基氧基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：**在室溫下，向2-{[4-(氧雜環己烷-4-基氧基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(370 mg；0.770 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (1 mL)。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]。所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之N-[4-(氧雜環己烷-4-基氧基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(397 mg，粗物質)。

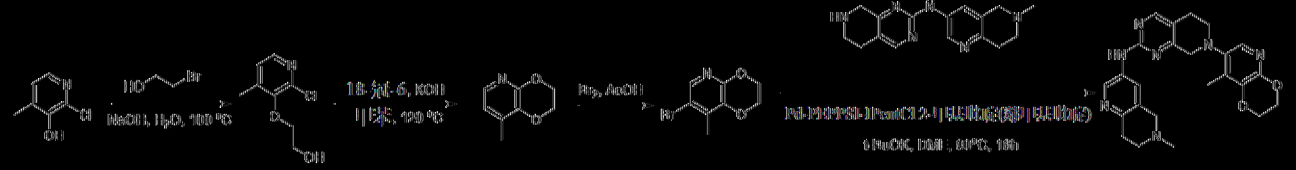
【0807】 **8-甲基-7-(2-{[4-(氧雜環己烷-4-基氧基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯：**向N-[4-(氧雜環己烷-4-基氧基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(200 mg；0.59 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯(208 mg；0.59 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (405 mg；1.18 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (52 mg；0.06 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM:MEOH (9:1)溶離，得到呈黃色固體狀之8-甲基-7-(2-{[4-(氧雜環己烷-4-基氧基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯(87 mg，21.96 %)。

【0808】 **7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-7-基}-N-[4-(氧雜環己烷-4-基氧基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：**在-78℃在氮氣氛圍下，向8-甲基-7-(2-{[4-(氧雜環己烷-4-基氧基)苯基]胺

基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸三級丁酯(80 mg；0.120 mmol)及DCM (10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加三溴硼烷(0.036 mL；0.360 mmol)。將所得混合物在30℃在氮氣氛圍下攪拌1小時。混合物用濃縮飽和$NaHCO_3$ (水溶液)調至pH 7-8，用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：26% B至56% B於9 min，56% B；波長：254 nm；RT1 (min.)：7；運行次數：1)，得到呈黃色固體狀之7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-N-[4-(氧雜環丁烷-4-基氧基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(7 mg；12.2 %)。

[0809] HPLC 98.92 %, 3.81 min。M/S：*m/z* 475.35.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.30 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.89 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.44 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 3H), 3.53 - 3.43 (m, 2H), 3.30 - 3.27 (m, 2H), 3.10 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.94 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.60-1.52 (m, 1H)。

[0810] 實例95：合成化合物95 7-(8-甲基-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己二烯并[2,3-b]吡啶-7-基)-N-(6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



【0811】 **2-[(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)氧基]乙-1-醇：**在室溫下，向2-氯-4-甲基吡啶-3-醇(1.00 g；6.62 mmol)於NaOH/水(1 M) (20.00 mL)中之攪拌溶液中添加2-溴乙-1-醇(1.30 g；9.88 mmol)。將所得混合物在100℃下攪拌4小時。所得溶液用3×30 mL EA萃取且合併有機層，用3×30 mL鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在真空下濃縮。真空濃縮所得混合物。此產生2-[(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)氧基]乙-1-醇呈無色油狀物之(430 mg；34.6 %)。

【0812】 **8-甲基-2H,3H-[1,4]二氧雜環己二烯并[2,3-b]吡啶：**在室溫下，向2-[(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)氧基]乙-1-醇(350 mg；1.87 mmol)於甲苯(10 mL)中之攪拌溶液中添加KOH (200 mg；3.39 mmol)及18-冠-6 (300 mg；1.08 mmol)。將所得混合物在130℃下攪拌1小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/A(1:1)溶離，得到呈白色固體狀之8-甲基-2H,3H-[1,4]二氧雜環己二烯并[2,3-b]吡啶(220 mg；78.0 %)。

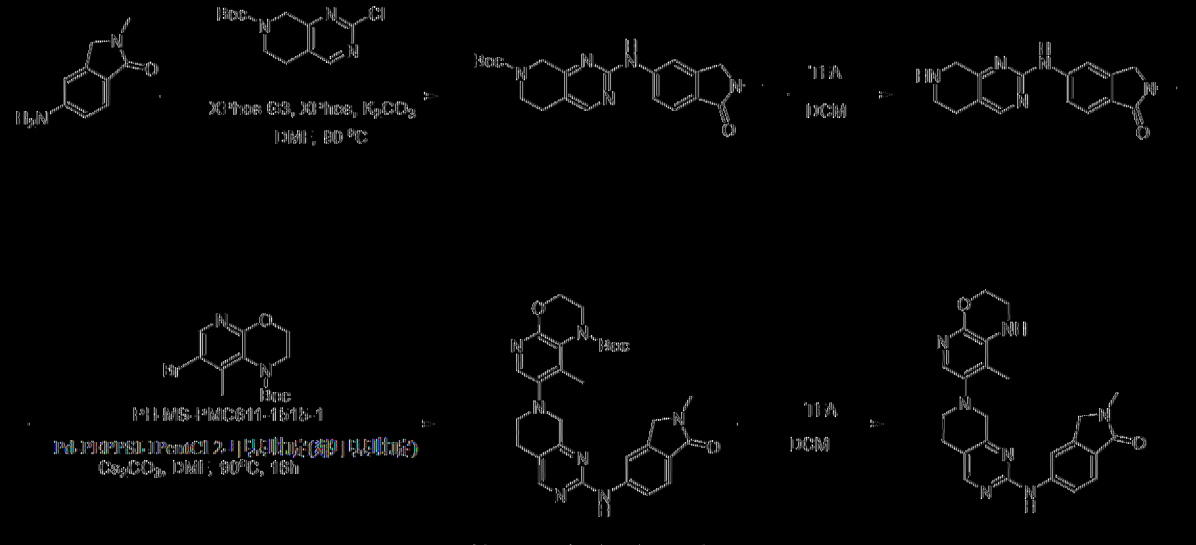
【0813】 **7-溴-8-甲基-2H,3H-[1,4]二氧雜環己二烯并[2,3-b]吡啶：**在室溫下，向8-甲基-2H,3H-[1,4]二氧雜環己二烯并[2,3-b]吡啶(220 mg；2.91 mmol)於AcOH (10.00 mL)中之攪拌溶液中添加Br2 (0.5 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (3:1)溶離得到。此產生呈白色固體狀之7-溴-8-甲基-2H,3H-[1,4]二氧雜環己二烯并[2,3-b]吡啶(200 mg；62.2 %)。

【0814】 **6-甲基-N-(7-{8-甲基-2H,3H-[1,4]二氧雜環己二烯并[2,3-b]吡啶-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺：**在室溫下在氮氣氛圍下，向7-溴-8-甲基-2H,3H-[1,4]二氧雜

環[5,6-c]烯并[2,3-b]吡啶(210 mg；0.87 mmol)及6-甲基-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺(150 mg；0.51 mmol)於DME (20 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (60 mg；0.07 mmol)及t-BuOK (50.00 mg；0.42 mmol)。將所得混合物在80℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (5:1)溶離，得到呈白色固體狀之6-甲基-N-(7-{8-甲基-2H,3H-[1,4]二氧雜環[5,6-c]烯并[2,3-b]吡啶-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺(5.9 mg；1.5 %)。

[0815] HPLC 97.37 %,2.88 min。M/S：*m/z* 446.2.^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) ppm 9.63 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.35 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.18 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 6H), 2.44 (s, 3H), 2.15 (s, 2H), 1.25 (s, 1H)。

[0816] 實例96：合成化合物96 2-甲基-5-((7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基)異吲哚啉-1-酮



【0817】 **2-[(2-甲基-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：** 向5-胺基-2-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(300 mg；1.76 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(570 mg；2.11 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加XPhos Pd G3 (160 mg；0.18 mmol)、X-PHOS (90 mg；0.18 mmol)及K_2CO_3 (520 mg；3.57 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮混合物。殘餘物藉由製備型TLC純化(CH_2Cl_2 / MeOH 9:1)，得到呈白色固體狀之2-[(2-甲基-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(620 mg；89.2 %)。

【0818】 **2-甲基-5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮：** 向2-[(2-甲基-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(400 mg；1.01 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (2 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時。殘餘物用水稀釋，隨後用碳酸氫鈉調節至pH 6~7，隨後用3×40 mL乙酸乙酯萃取。將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，且真空濃縮，得到呈黃色固體狀之2-甲基-5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(260 mg；87.0 %)。

【0819】 **8-甲基-7-{2-[(2-甲基-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯：** 向2-甲基-5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(200 mg；0.68 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(280 mg；0.81

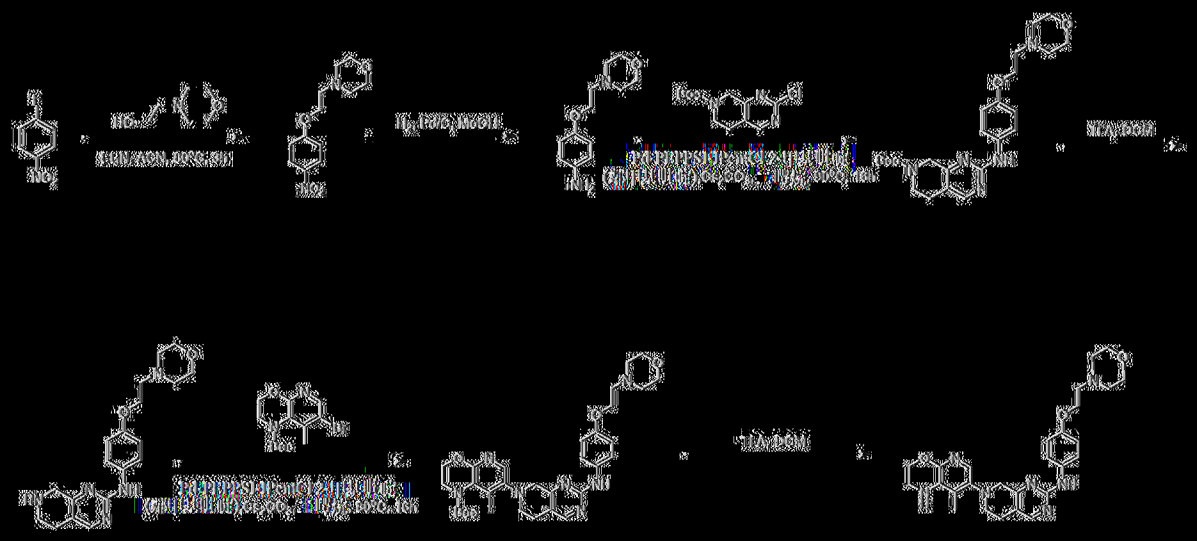
mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (60 mg；0.07 mmol)及Cs_2CO_3 (470 mg；1.37 mmol)。將所得混合物在90℃下在氮氣氛圍下攪拌16小時。減壓濃縮混合物。殘餘物藉由製備型TLC純化(CH_2Cl_2 / MeOH 19:1)，得到呈黃色固體狀之8-甲基-7-{2-[(2-甲基-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(80 mg；21.7 %)。

【0820】 **2-甲基-5-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮**：向8-甲基-7-{2-[(2-甲基-1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(75 mg；0.14 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (2mL)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：16% B至46% B於9 min，46% B；波長：254 nm；RT1 (min.): 7；運行次數：1，得到呈白色固體狀之2-甲基-5-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-酮(7.30 mg；11.9 %)。

【0821】 HPLC 98.65 %, 3.24 min。M/S：*m/z*=444.25. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.95 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.42

(s, 2H), 4.20 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.14 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.84 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H)。

[0822] 實例97：合成化合物97 7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)-N-(4-(2-N-味啉基乙氧基)苯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[0823] 4-[2-(4-硝基苯氧基)乙基]味啉：在0℃下在氮氣氛圍下，向2-(味啉-4-基)乙-1-醇(1 g；7.250 mmol)及DMF (15 mL)中之攪拌溶液中添加氫化鈉(387 mg；9.675 mmol)。將所得混合物在0℃下在氮氣氛圍下攪拌10分鐘。10分鐘後，在0℃在氮氣氛圍下，向上述溶液中添加1-氟-4-硝基苯(718 mg；4.834 mmol)。隨後將所得混合物在80℃下再攪拌2小時。反應藉由添加H_2O淬滅在室溫下且用EA萃取，將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM:MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之4-[2-(4-硝基苯氧基)乙基]味啉(1 g；78.9 %)。

[0824] 4-[2-(味啉-4-基)乙氧基]苯胺：在圓底燒瓶中向4-[2-(4-硝基苯氧基)乙基]味啉(450 mg；1.716 mmol)於MeOH (50 mL)中之溶液中添加鈀/活性碳(100 mg；0.177 mmol)。使用氣氣球將混合物於氣氣氛圍

下在室溫下氫化2小時，經由矽藻土墊過濾且減壓濃縮，得到4-[2-(味啉-4-基)乙氧基]苯胺(422 mg；粗物質)。

【0825】 2-({4-[2-(味啉-4-基)乙氧基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(497 mg；1.843 mmol)及4-[2-(味啉-4-基)乙氧基]苯胺(421 mg；1.841 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3(1264 mg；3.685 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶)(163 mg；0.184 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM:MEOH (9:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-({4-[2-(味啉-4-基)乙氧基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(810 mg；90.5 %)。

【0826】 N-{4-[2-(味啉-4-基)乙氧基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在-80℃在氮氣氛圍下，向2-({4-[2-(味啉-4-基)乙氧基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(340 mg；0.700 mmol)及DCM (15 mL)中之攪拌溶液中添加三溴硼烷(0.209 mL；2.101 mmol)。隨後將所得混合物在-30℃下再攪拌2小時。2小時後進行分析；試驗反應：完全轉化。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]。所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層用NaCl (水溶液)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之N-{4-[2-(味啉-4-基)乙氧基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(367.00 mg；粗物質)。

【0827】 8-甲基-7-[2-({4-[2-(味啉-4-基)乙氧基]苯基}胺基)-

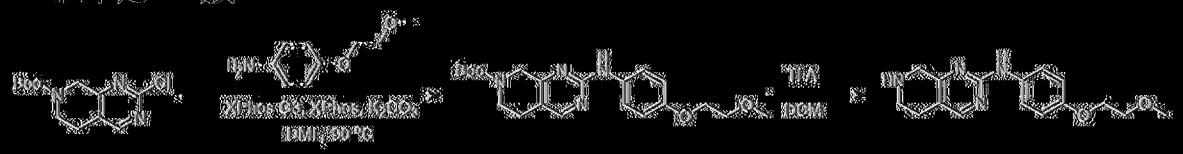
5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯：向N-{4-[2-(味啉-4-基)乙氧基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(95 mg；0.263 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯(93 mg；0.264 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (181 mg；0.528 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (23 mg；0.026 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM:MEOH (9:1)溶離，得到呈黃色固體狀之8-甲基-7-[2-({4-[2-(味啉-4-基)乙氧基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯(76 mg；39.1 %)。

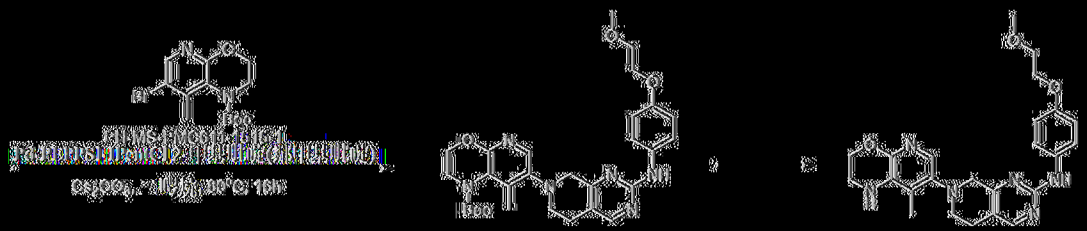
【0828】 **7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-7-基}-N-{4-[2-(味啉-4-基)乙氧基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;甲酸：**在-78℃在氮氣氛圍下，向8-甲基-7-[2-({4-[2-(味啉-4-基)乙氧基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯(75 mg；0.102 mmol)及DCM (10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加三溴硼烷(0.03 mL；0.303 mmol)。將所得混合物在-30℃在氮氣氛圍下攪拌1小時。混合物用濃縮飽和$NaHCO_3$ (水溶液)調至pH [7]且用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：Xselect CSH OBD管柱30*150 mm, 5 μm, n；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至15% B於13 min，15% B；波長：254/220 nm；RT1 (min.): 12.02；運行

次數：2)，得到呈黃色固體狀之7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-N-{4-[2-(味啉-4-基)乙氧基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;甲酸(17.80 mg；30.3 %)。

[0829] HPLC 95.27 %, 3.72 min。M/S：*m/z* 504.4。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.28 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.61 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.85 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.19 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.63 - 3.52 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.66 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.46 (d, J = 4.7 Hz, 4H), 2.03 (s, 3H)。

[0830] 實例98：合成化合物98 N-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺





[0831] 2-{[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：向4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺(400 mg；2.27 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(730 mg；2.71 mmol)於DMF (10.00 mL)中之攪拌溶液中添加Xphos Pd G3 (400 mg；0.45 mmol)、2-二環己基p-2-2,3異內基聯苯(220 mg；0.44

mmol)及K_2CO_3 (660 mg；4.54 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮混合物。殘餘物藉由製備型TLC純化(EA / PE 1:1)，得到呈黃色油狀物之2-{[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(800 mg；87.9 %)。

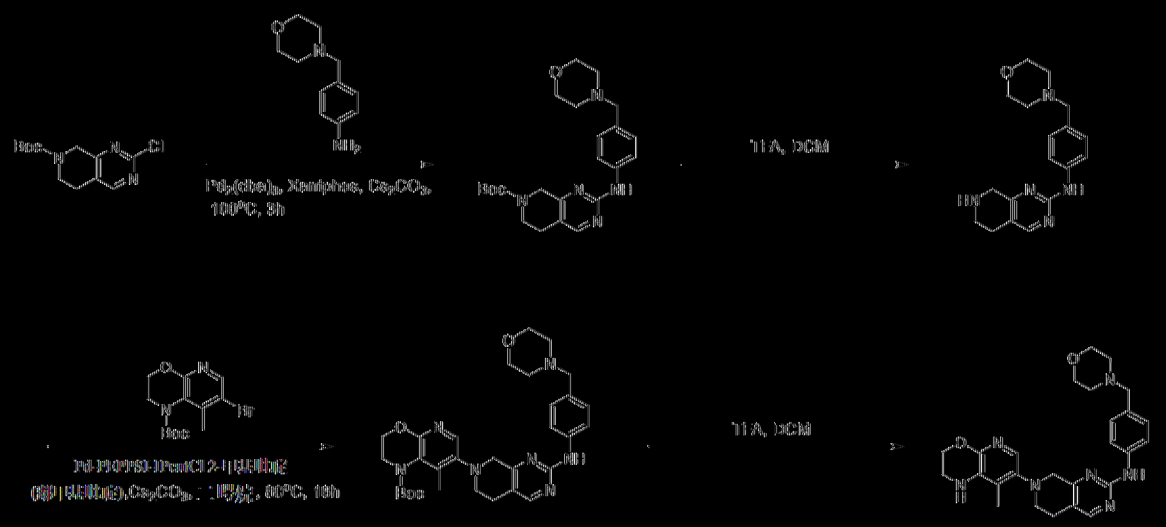
【0832】 N-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：向2-{[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(400 mg；1.00 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (2 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。混合物用水稀釋，隨後用碳酸氫鈉調節至pH 6~7，且用3×40 mL乙酸乙酯萃取。將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，且真空濃縮，得到呈黃色油狀物之N-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(290 mg；粗物質)。

【0833】 7-(2-{[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：向N-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(200 mg；0.67 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(350 mg；1.01 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (60 mg；0.07 mmol)及Cs_2CO_3 (460 mg；1.34 mmol)。將所得混合物在90℃下在氮氣氛圍下攪拌16小時。減壓濃縮混合物。殘餘物藉由製備型TLC純化(EA / PE 9:1)，得到呈黃色固體狀之7-(2-{[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(200 mg；54.7 %)。

【0834】 **N-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺**：在-30℃下，向7-(2-{[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(100 mg；0.18 mmol)於DCM (8 mL)中之攪拌溶液中添加BBr3 (50 mg；0.19 mmol)。將所得混合物在-30℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空移除溶劑。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：25% B至55% B於9 min，55% B；波長：254 nm；RT1 (min.): 7；運行次數：1，得到呈白色固體狀之N-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(6.90 mg；8.4 %)。

【0835】 HPLC 99.64 %, 3.63 min。M/S：*m/z*=449.25. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.32 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.54 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.03 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.05 (s, 3H)。

【0836】 **實例99：合成化合物99 7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基)-N-(4-(N-味啉基甲基)苯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺**



[0837] 2-({4-[(味啉-4-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(500 mg；1.854 mmol)及4-[(味啉-4-基)甲基]苯胺(563 mg；2.782 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (1212 mg；3.709 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(189 mg；0.186 mmol)及Xantphos (217 mg；0.371 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM:MEOH (9:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-({4-[(味啉-4-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(880 mg；103.9 %)。

[0838] N-{4-[(味啉-4-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在0℃下，向2-({4-[(味啉-4-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(450 mg；0.985 mmol)於DCM (15 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (2 mL) 30分鐘。在室溫下用H_2O淬滅反應物。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)酸化至pH 7。所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層用NaCl (水溶液)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液以進行純化，得到呈黃色固體狀之

N-{4-[(味啉-4-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(240 mg；73.8 %)。

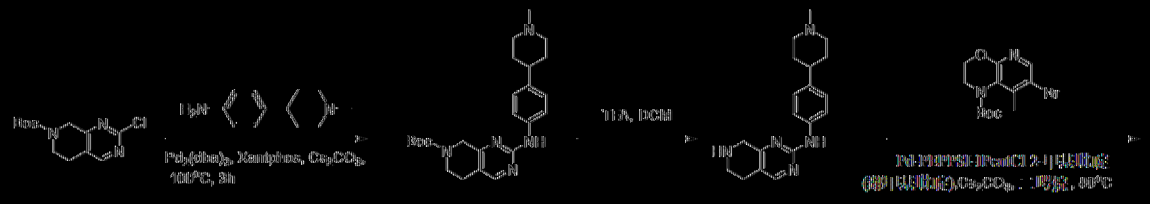
【0839】 8-甲基-7-[2-({4-[(味啉-4-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯：向N-{4-[(味啉-4-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(210 mg；0.636 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯(448 mg；1.273 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (436 mg；1.271 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (56 mg；0.063 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM:MEOH (9:1)溶離，得到呈黃色固體狀之8-甲基-7-[2-({4-[(味啉-4-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯(350 mg；89.6 %)。

【0840】 7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-7-基}-N-{4-[(味啉-4-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;甲酸：在室溫下，向8-甲基-7-[2-({4-[(味啉-4-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯(100 mg；0.163 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (3 mL)。將混合物在室溫下攪拌3小時。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]。所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層用NaCl (水溶液)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：XSelect CSH Prep C18

OBD管柱，19*250 mm, 5 μm；移動相A：水(0.05% FA)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：20% B至50% B於8 min，50% B；波長：254 nm；RT1 (min.): 6.8；運行次數：2)，得到呈淺黃色固體狀之7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-N-{4-[(味啉-4-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；甲酸(22.9 mg；27.0 %)。

[0841] HPLC 99.81 %, 2.73 min。M/S：*m/z* 474.25.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.49 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.80 - 7.64 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 5.51 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.57 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.44 (s, 2H), 3.30 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.04 (s, 3H)。

[0842] 實例100：合成化合物100 7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基)-N-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[0843] 2-{[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-

7-甲酸三級丁酯(500 mg；1.854 mmol)及4-(1-甲基哌啶-4-基)苯胺(557 mg；2.781 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (1272 mg；3.709 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(189 mg；0.186 mmol)及Xantphos (217 mg；0.371 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM:MEOH (9:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-{[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(500 mg；62.6 %)。

【0844】 N-[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺： 在0℃下，向2-{[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(500 mg；1.579 mmol)於DCM (15 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (2 mL) 30分鐘。反應在室溫下用H_2O淬滅，混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)酸化至pH [7]。所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層用NaCl (水溶液)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液，以藉由C18純化，得到呈黃色固體狀之N-[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(210 mg；40.4 %)。

【0845】 8-甲基-7-(2-{[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯： 向N-[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(200 mg；0.607 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(427 mg；1.213 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (416 mg；1.213 mmol)及Pd-PEPPSI-

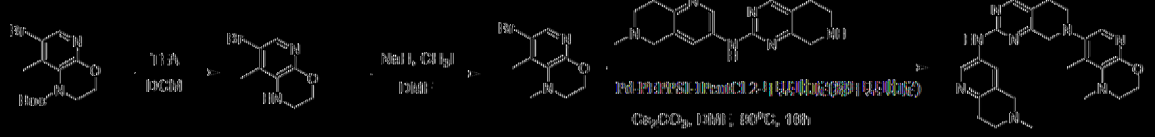
IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (54 mg；0.061 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM:MEOH (9:1)溶離，得到呈黃色固體狀之8-甲基-7-(2-{[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(300 mg；78.2 %)。

【0846】 **7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-N-[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;甲酸**：在-80℃下，向8-甲基-7-(2-{[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(200.000 mg；0.316 mmol；1.0 eq.)於DCM (10.000 mL)中之攪拌溶液中逐份添加三溴硼烷(0.094 mL；0.948 mmol；3.0 eq.)。將所得混合物在-30℃在氬氣氛圍下攪拌1小時。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]。所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層用NaCl (水溶液)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：Xselect CSH OBD管柱30*150 mm, 5 μm, n；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：2% B至15% B於13 min，15% B；波長：254/220 nm；RT1 (min.): 12.02；運行次數：2)，得到呈淺黃色固體狀之7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-N-[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;甲酸(23.20 mg；14.0 %)。

【0847】 HPLC:98.61% 純度，2.75min。MS：*m/z*=472.30

[M+H]+。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.71 - 7.56 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.20-4.18 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.35 - 3.25 (m, 2H), 3.11 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.95 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.75-1.61 (m, 4H)。

[0848] 實例101：合成化合物101 7-(1,8-二甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)-N-(6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[0849] 7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪：向7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸[三級]丁酯(400 mg；1.22 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (2 mL)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。所得溶液用3×40 mL乙酸乙酯萃取。將有機層合併，乾燥且在真空下濃縮，得到呈白色固體狀之7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪(250 mg；粗產物)。

[0850] 7-溴-1,8-二甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪：向7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪(240 mg；1.05 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加NaH (80 mg；2.00 mmol)。將上述混合物在0℃下攪拌30分鐘。添加MeI (0.22 mL；3.35 mmol)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。隨後藉由添加30 mL水使反應淬滅，隨後用DCM萃取。將有機層合併，乾燥且在真空下濃縮，得到呈黃

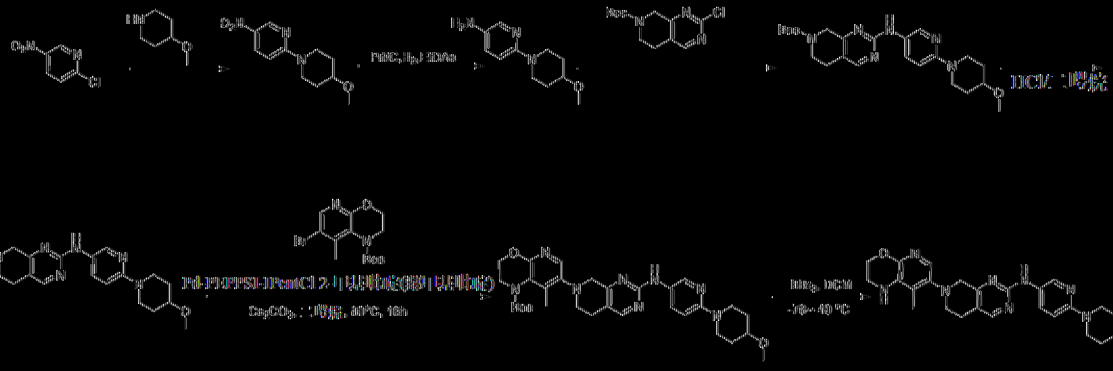
色固體狀之7-溴-1,8-二甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯(220 mg；粗產物)。

【0851】 **N-(7-{1,8-二甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺**：向6-甲基-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺(250 mg；0.80 mmol)及7-溴-1,8-二甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯(210 mg；0.86 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (100 mg；0.11 mmol)及Cs_2CO_3 (900 mg；2.62 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌12小時。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：20% B至50% B於9 min，50% B；波長：254 nm；RT1 (min.): 7；運行次數：1)，得到呈白色固體狀之N-(7-{1,8-二甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺(4.40 mg；1.1 %)。

【0852】 HPLC 99.60% 純度，2.61min。MS：*m/z*=459.20 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) |δ 9.57 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.25 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.19 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.83 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 2.70 (d, J = 8.5 Hz, 5H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

【0853】 **實例102：合成化合物102 1-(5-((7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-**

吡啶并[2,3-b][1,4]噁𠯿-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基)吡啶-2-基)哌啶-4-醇



[0854] 2-(4-甲氧基哌啶-1-基)-5-硝基吡啶：向2-氯-5-硝基吡啶(1 g；6.31 mmol)及4-甲氧基哌啶(1.1 g；9.07 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (2.70 g；18.56 mmol)。將所得混合物在50℃下攪拌2小時。反應用水淬滅，所得混合物用EtOAc (3×30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (5:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-(4-甲氧基哌啶-1-基)-5-硝基吡啶(1.2 g；80.2 %)。

[0855] 6-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-胺：在50 mL圓底燒瓶中在氮氣氛圍下，向2-(4-甲氧基哌啶-1-基)-5-硝基吡啶(1.2 g；5.06 mmol)於AcOEt (25 mL)中之溶液中添加Pd/C (200 mg；0.47 mmol)。使用氫氣氣球將混合物在氫氣氛圍下在室溫下氫化1小時。過濾所得混合物，濾餅用EtOAc (3×10 mL)洗滌。減壓濃縮濾液。此產生呈褐色固體狀之6-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-胺(1 g；粗產物)。

[0856] 2-{[6-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[三級]丁酯：向6-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-胺(500.00 mg；2.41 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[三級]丁酯(400 mg；1.48 mmol)於DMF (10 mL)中之攪

拌溶液中添加K_2CO_3 (800 mg；5.51 mmol)、Xphos (180 mg；0.36 mmol)及XPhos Pd G3 (160 mg；0.18 mmol)。將所得混合物在90℃下攪拌3小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到其。此產生呈褐色固體狀之2-{[6-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(450 mg；42.3 %)。

【0857】 **6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-3-胺：**向2-{[6-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(450 mg；1.02 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加HCl (氣體)/1,4-二噁烷(3 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。此產生呈黃色油狀物之6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-3-胺(350 mg；粗產物)。

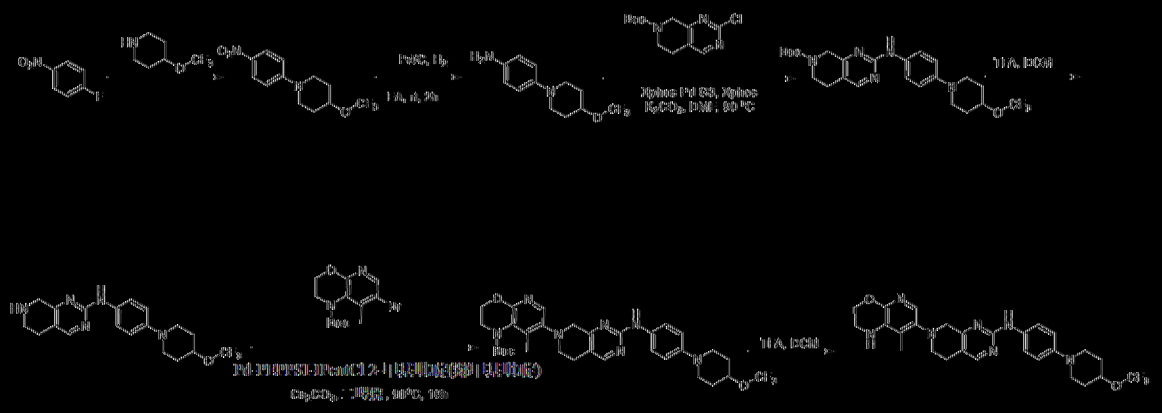
【0858】 **7-(2-{[6-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：**在氮氣氛圍下，向6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}吡啶-3-胺(350 mg)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(500 mg；1.50 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之攪拌溶液中添加Cs_2CO_3 (1.20 g；3.50 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (88 mg；0.10 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (1:1)溶離。此產生呈黃色固體狀之7-(2-{[6-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基]胺基}-

5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(300 mg；49.6 %)。

【0859】 **1-{5-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]吡啶-2-基}哌啶-4-醇;甲酸**：在-78℃在氮氣氛圍下，向7-(2-{[6-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(170 mg；0.29 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加含BBr_3之DCM (1.00 mL；1.00 mmol)。將所得混合物在-30℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由逆相急驟層析純化。此產生呈灰白色固體狀之1-{5-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]吡啶-2-基}哌啶-4-醇;甲酸(12.90 mg；8.29 %)。

【0860】 HPLC 96.65% 純度，2.55min。MS：*m/z*=475.20 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm): 8.37 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 5.2, 3.4 Hz, 2H), 3.98 - 3.84 (m, 4H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.34 - 3.23 (m, 2H), 3.15 - 3.05 (m, 2H), 3.04 - 2.89 (m, 2H), 2.77 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.85 - 1.72 (m, 2H), 1.45 - 1.27 (m, 2H)。

【0861】 **實例103：合成化合物103 7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基)-N-(4-(4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基)苯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺**



[0862] 1-(4-硝基苯基)-4-(三氟甲氧基)哌啶：在室溫下，向1-氟-4-硝基苯(573 mg；3.86 mmol)及4-(三氟甲氧基)哌啶(1000 mg；5.62 mmol)於DMF (20 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (1600 mg；11.02 mmol)。將所得混合物在80℃下攪拌隔夜。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (10:1)溶離得到。此產生呈黃色固體狀之1-(4-硝基苯基)-4-(三氟甲氧基)哌啶(1000 mg；89.3 %)。

[0863] 4-[4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基]苯胺：在50 mL圓底燒瓶中在氫氣氛圍下，向1-(4-硝基苯基)-4-(三氟甲氧基)哌啶(700 mg；2.41 mmol)於AcOEt (15 mL)中之溶液中添加Pd/C (200 mg；0.47 mmol)。使用氫氣球將混合物於氫氣氛圍下在室溫下氫化3小時，經矽藻土墊過濾，且減壓濃縮。減壓濃縮所得混合物。此產生呈紅色油狀物之4-[4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基]苯胺(600 mg；粗產物)。

[0864] 2-({4-[4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在室溫下在氫氣氛圍下，向4-[4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基]苯胺(582 mg；2.24 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(500 mg；1.85 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加XPhos Pd G3 (314.50 mg；0.35 mmol)、Xphos (174 mg；0.35 mmol)及K_2CO_3 (513.40 mg；3.54

mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (3:1)溶離，得到呈褐色油狀物之2-({4-[4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(780 mg；61.7 %)。

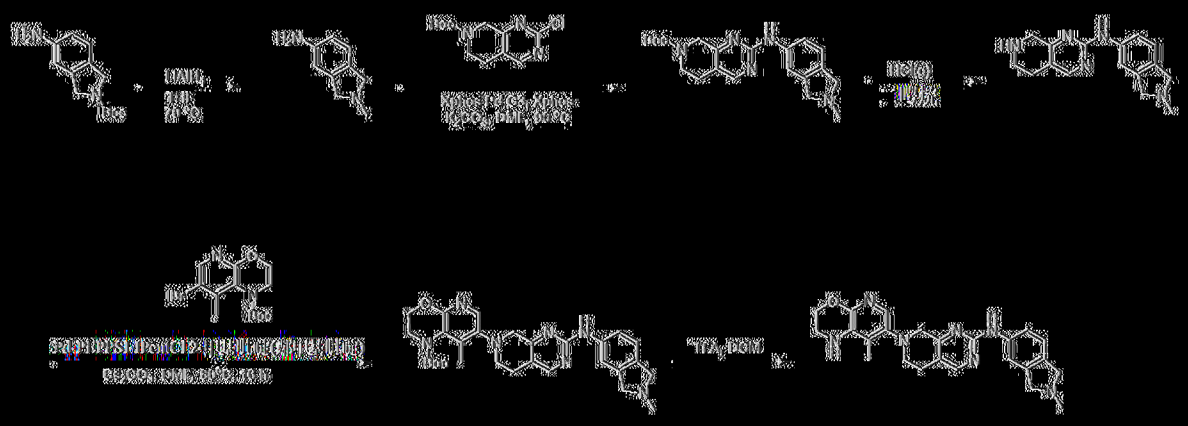
【0865】 **N-{4-[4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：**在室溫下，向2-({4-[4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(100 mg；0.18 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (0.50 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。此產生呈褐色固體狀之N-{4-[4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(70 mg；粗產物)。

【0866】 **8-甲基-7-[2-({4-[4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯：**在室溫下在氮氣氛圍下，向N-{4-[4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(70 mg；0.18 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(100 mg；0.30 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (30 mg；0.03 mmol)及Cs_2CO_3 (300 mg；0.87 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (15:1)溶離，得到呈褐色固體狀之8-甲基-7-[2-({4-[4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(60 mg；47.2 %)。

【0867】 **7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-N-{4-[4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺鹽酸鹽**：在室溫下，向8-甲基-7-[2-({4-[4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(50 mg；0.07 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (1 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30×150 mm, 5 μm；移動相A：水(0.05%HCl)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：35 B至55 B於8 min。此產生呈橙色固體狀之7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-N-{4-[4-(三氟甲氧基)哌啶-1-基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺鹽酸鹽(5.90 mg；13.8 %)。

【0868】 HPLC 96.81%純度，3.77min。MS：*m/z*=542.20 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) ppm 8.40 (s, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 4.85 (dd, J = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.48 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.16 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.35 (s, 2H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 2.21 (s, 3H)。

【0869】 **實例104：合成化合物104 7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基)-N-(2-甲基異吲哚啉-5-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺**



[0870] 2-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-胺：在0℃下，向5-胺基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-甲酸[級]酯(1 g；4.14 mmol)於THF (20 mL)中之攪拌溶液中添加$LiAlH_4$ (1.5 g；37.55 mmol)。將所得混合物在70℃在氮氣氛圍下攪拌5小時。所得混合物在0℃下藉由添加1g $Na_2SO_4\times10H_2O$淬滅。將所得溶液攪拌0.5小時，隨後藉由過濾收集且用DCM洗滌。減壓濃縮所得混合物。此產生呈黃色固體狀之2-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-胺(433 mg；粗產物)。

[0871] 2-[(2-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[級]酯：在室溫下在氮氣氛圍下，向2-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-胺(300 mg；1.66 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[級]酯(453.6 mg；1.68 mmol)於DMF (10.00 mL)中之攪拌溶液中添加XPhos Pd G3 (290.50 mg；0.33 mmol)、Xphos (160.20 mg；0.32 mmol)及K_2CO_3 (700 mg；4.81 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (15:1)溶離，得到呈褐色固體狀之2-[(2-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[級]酯(303 mg；44 %)。

[0872] 2-甲基-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}-2,3-二

氫-1H-異吲哚-5-胺：在室溫下，向2-[(2-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(303 mg；0.75 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加HCl (氣體)/1,4-二噁烷(3 mL；12.00 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。在減壓下得到粗產物。此產生2-甲基-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-胺(243.00 mg；粗產物)。

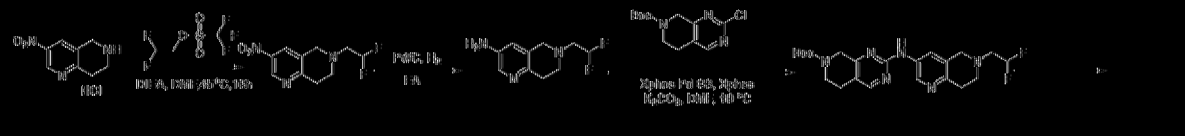
【0873】 **8-甲基-7-{2-[(2-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯：**在室溫下在氮氣氛圍下，向2-甲基-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-胺(243 mg；0.91 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(420 mg；1.28 mmol)於DMF (20 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (200 mg；0.23 mmol)及Cs_2CO_3 (1300 mg；3.79 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (1:1)溶離，得到呈褐色固體狀之8-甲基-7-{2-[(2-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(185 mg；38.2 %)。

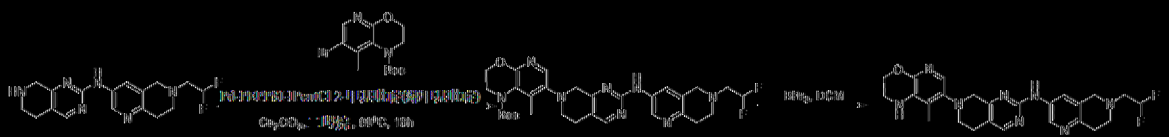
【0874】 **2-甲基-N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-胺鹽酸鹽：**在-60℃在氮氣氛圍下，向2-[(2-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(180 mg；0.05 mmol)於DCM (1 mL)中之攪拌溶液中添加BBr_3 (0.05 mL；0.99 mmol)。

將所得混合物在30℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。所得混合物藉由添加10 mL NH4Cl淬滅。所得溶液用3×10 mL二氯甲烷萃取，且合併有機層，用3×10 mL鹽水洗滌，經Na2SO4乾燥且在真空下濃縮。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30×150 mm, 5 μm；移動相A：水(0.05%HCl)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：5 B至30 B於8 min；RT1:6.8 min。此產生呈褐黃色固體狀之2-甲基-N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-胺鹽酸鹽(4.00 mg；16.9 %)。

[0875] HPLC 96.86% 純度，3.21min。MS：*m/z*: 430.20 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) ppm 8.39 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.74 (m, J = 13.3 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.48 - 4.31 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.61 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.01 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.86 (s, 2H), 2.21 (s, 3H)。

[0876] 實例105：合成化合物105 N-(6-(2,2-二氟乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)-7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺





【0877】 **6-(2,2-二氟乙基)-3-硝基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶：**向3-硝基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶鹽酸鹽(1 g；4.64 mmol)及2,2-二氟乙基三氟甲烷磺酸酯(1.20 g；5.60 mmol)於DMF (20 mL)中之攪拌溶液中添加DIEA (1.40 g；10.29 mmol)。所得混合物在80℃下攪拌隔夜。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (50:1)溶離，得到呈褐色固體狀之6-(2,2-二氟乙基)-3-硝基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶(450 mg；39.9 %)。

【0878】 **6-(2,2-二氟乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺：**在50 mL圓底燒瓶中在氮氣氛圍下，向6-(2,2-二氟乙基)-3-硝基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶(440 mg；1.81 mmol)於AcOEt (20 mL)中之溶液中添加Pd/C (100 mg；0.09 mmol)。使用氫氣氣球將混合物在氫氣氛圍下在室溫下氫化1小時。過濾得所得混合物；濾餅用EtOAc (3×10 mL)洗滌。減壓濃縮濾液。此產生呈褐色油狀物之6-(2,2-二氟乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺(350 mg；粗產物)。

【0879】 **2-{[6-(2,2-二氟乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：**在氮氣氛圍下，向6-(2,2-二氟乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺(350 mg；1.88 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(550 mg；2.04 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (800 mg；5.50 mmol)、Xphos (200 mg；0.40 mmol)及XPhos Pd G3 (180 mg；0.20 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。所得混合物用EtOAc (3×30 mL)萃取。將合併之有機層用EtOAc (3×10 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用

PE/EtOAc (1:5)溶離，得到呈褐色固體狀之2-{[6-(2,2-二氟乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(450 mg；51.1 %)。

【0880】 **6-(2,2-二氟乙基)-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺：**在25℃下，向2-{[6-(2,2-二氟乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(400 mg；0.85 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加HCl (氣體)/1,4-二噁烷(2 mL；8.00 mmol)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。此產生呈褐色固體狀之6-(2,2-二氟乙基)-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺(300 mg；粗產物)。

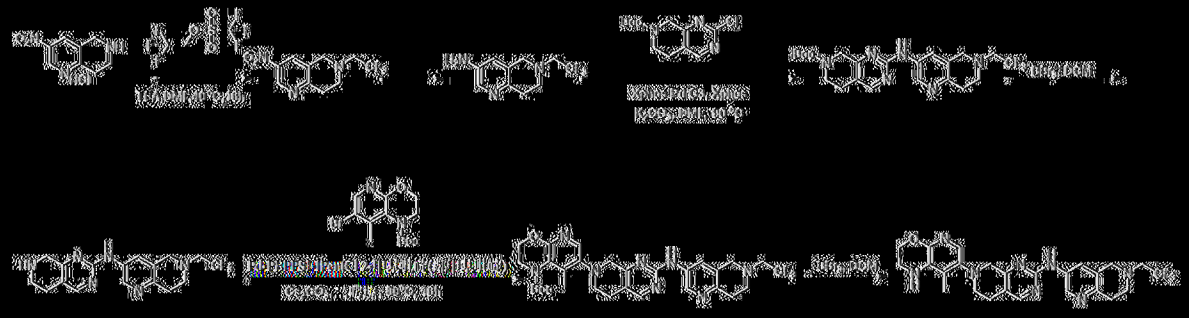
【0881】 **7-(2-{[6-(2,2-二氟乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：**向6-(2,2-二氟乙基)-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺(150 mg；0.36 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(240 mg；0.73 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加Cs_2CO_3 (450 mg；1.31 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (50 mg；0.06 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (1:1)溶離，得到其。此產生呈黃色固體狀之7-(2-{[6-(2,2-二氟乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(130

mg；60.5 %)。

【0882】 **6-(2,2-二氟乙基)-N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺**：在-78℃在氮氣氛圍下，向7-(2-{[6-(2,2-二氟乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(120 mg；0.20 mmol)於DCM (25 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加含BBr3之DCM (0.50 mL；0.50 mmol)。將所得混合物在-60℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。在室溫下藉由添加飽和$NaHCO_3$ (水溶液) (50 mL)使反應淬滅。所得混合物用EtOAc (3×30 mL)萃取。將合併之有機層用EtOAc (3×10 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30×150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：20 B至50 B於8 min，RT1:6.6)。此產生呈白色固體狀之6-(2,2-二氟乙基)-N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺(12.60 mg；11.7 %)。

【0883】 HPLC 93.01% 純度，3.73min。MS：*m/z*=495.25 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm): 9.63 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.57 - 5.95 (m, 1H), 5.54 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.13 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.96 - 2.76 (m, 8H), 2.06 (s, 3H)。

[0884] 實例106：合成化合物106 7-(8-甲基-2,3-二氫-[1,4]噁嗪并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基)-N-(6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)-5,6,7,8-四氫喹唑并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[0885] 3-硝基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶：向3-硝基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶鹽酸鹽(1.0 g；4.64 mmol)及2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯(2.0 g；8.62 mmol)於DMF (20 mL)中之攪拌溶液中添加Et3N (1.65 mL；11.74 mmol)。將所得混合物在40℃下攪拌隔夜。所得混合物用EtOAc (3×30 mL)萃取。將合併之有機層用EtOAc (3×10 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (15:1)溶離，得到其。此產生呈褐色固體狀之3-硝基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶(900 mg；74.3%)。

[0886] 6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺：在50 mL圓底燒瓶中在氮氣氛圍下，向3-硝基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶(900 mg；3.45 mmol)於AcOEt (15 mL)中之溶液中添加Pd/C (200 mg；0.19 mmol)。使用氫氣氣球將混合物在氫氣氛圍下在室溫下氫化1小時。在真空下濃縮所得混合物，得到呈黃色固體狀之6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺(600 mg；粗產物)。

[0887] 2-{[6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基]胺基}-

5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在氮氣氛圍下，向6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺(400 mg；1.73 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(500 mg；1.85 mmol)於DMF (10.00 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (710 mg；4.88 mmol)、Xphos (170 mg；0.34 mmol)及XPhos Pd G3 (150 mg；0.17 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。反應用水淬滅，所得混合物用EtOAc (3×30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc CH2Cl2 / MeOH (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-{[6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(600 mg，73.8 %)。

【0888】 **N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺：**在-78℃下，向2-{[6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(580 mg；1.23 mmol)於DCM (30 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加含BBr_3之DCM (2.50 mL；2.50 mmol)。將所得混合物在-78℃下攪拌2小時。在室溫下藉由添加飽和$NaHCO_3$ (水溶液) (50 mL)使反應淬滅。所得混合物用EtOAc (3×30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。此產生呈黃色固體狀之N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺(480 mg；粗產物)。

【0889】 **8-甲基-7-(2-{[6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并**

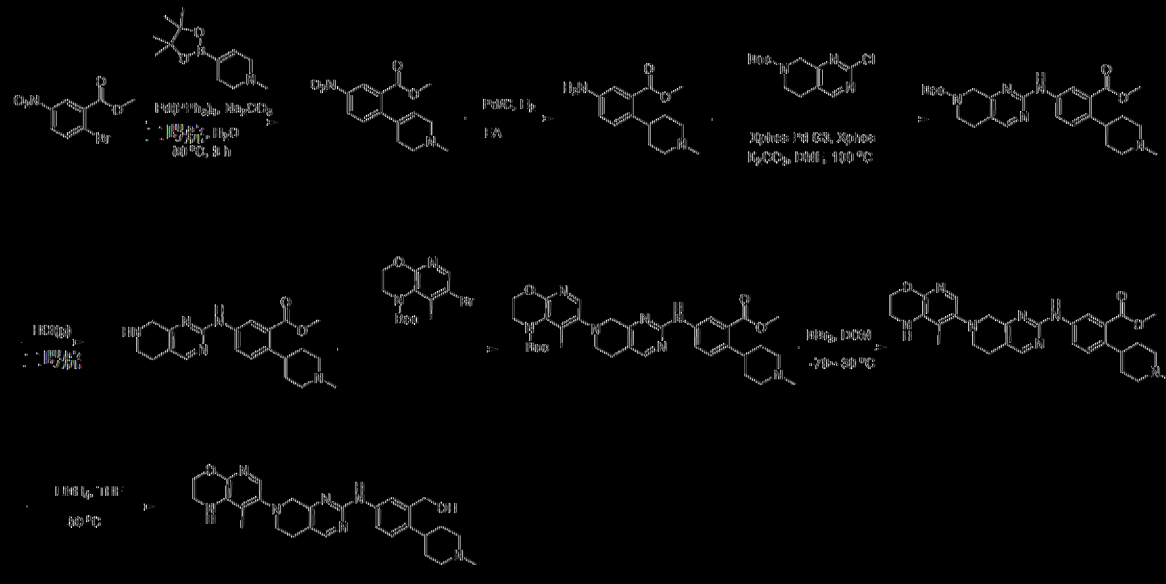
[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：在氮氣氛圍下，向N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺(350 mg；0.74 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(360 mg；1.09 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加Cs_2CO_3 (1 g；2.92 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (100 mg；0.11 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (5:1)溶離，得到其。此產生呈黃色固體狀之8-甲基-7-(2-{[6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(330 mg；58.5 %)。

【0890】 N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺：在-78℃在氮氣氛圍下，向8-甲基-7-(2-{[6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(300 mg；0.40 mmol)於DCM (25 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加含BBr3之DCM (1.20 mL；1.20 mmol)。將所得混合物在-60℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。在室溫下藉由添加飽和$NaHCO_3$ (水溶液) (50 mL)使反應淬滅。所得混合物用EtOAc (3×30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件純化：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：ACN；流動速率：20

mL/min；梯度：35 B至46 B於10 min, RT1:8)。此產生呈粉色固體狀之N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺(73.70 mg；35.8 %)。

|0891| HPLC 98.36%純度，3.19min。MS：*m/z*: 513.25 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, ppm): 9.62 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.53 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 3.30 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.16 - 3.09 (m, 2H), 3.05 - 2.97 (m, 2H), 2.81 (dt, J = 11.8, 5.9 Hz, 4H), 2.04 (s, 3H)。

|0892| 實例107：合成化合物107 (5-((7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)甲醇



|0893| 2-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-5-硝基苯甲酸甲酯：向2-溴-5-硝基苯甲酸甲酯(1 g；3.65 mmol)及1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷-2-基)-1,2,3,6-四氫吡啶(1.0 g；4.26 mmol)於1,4-

二噁烷(20 mL)及H_2O (2 mL)中之攪拌溶液中添加Pd(PPh3)4 (1.0 g；0.82 mmol)、K_2CO_3 (1.0 g；6.87 mmol)。將所得混合物在80℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC純化(CH_2Cl_2 / MeOH 4:1)，得到呈黃色油狀物之2-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-5-硝基苯甲酸甲酯(1.00 g；99.1 %)。

【0894】 **5-胺基-2-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酸甲酯：**向2-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-5-硝基苯甲酸甲酯(500 mg；1.81 mmol)於乙酸乙酯(10 mL)中之攪拌溶液中添加Pd/C (100 mg；3.62 mmol)。使用氫氣球將混合物在氫氣氛圍下在室溫下氫化2小時。過濾出固體。在真空下濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之5-胺基-2-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酸甲酯(490 mg；粗產物)。

【0895】 **2-{[3-(甲氧基羰基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：**向5-胺基-2-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酸甲酯(480 mg；1.74 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(560 mg；2.08 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加XPhos Pd G3 (310 mg；0.35 mmol)、X-PHOS (175 mg；0.35 mmol)及K_2CO_3 (510 mg；3.51 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC純化(CH_2Cl_2 / MeOH 4:1)，得到呈黃色固體狀之2-{[3-(甲氧基羰基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(600 mg；63.9 %)。

【0896】 **2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯甲酸甲酯：**向2-{[3-(甲氧基羰基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯

基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(590 mg；1.09 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加HCl (氣體)/1,4-二噁烷(5 mL；20.00 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。在真空下濃縮所得混合物，得到呈黃色固體狀之2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯甲酸甲酯(380 mg；粗產物)。

【0897】 7-(2-{[3-(甲氧基羰基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：向2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯甲酸甲酯(370 mg；0.97 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(480 mg；1.46 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (170 mg；0.19 mmol)及Cs_2CO_3 (950 mg；2.89 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌14小時。減壓濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC純化(CH_2Cl_2 / MeOH 4:1)，得到呈黃色固體狀之7-(2-{[3-(甲氧基羰基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(300 mg；43.4 %)。

【0898】 5-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-2-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酸甲酯：在-30℃下在氮氣氛圍下，向7-(2-{[3-(甲氧基羰基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(280 mg；0.39 mmol)

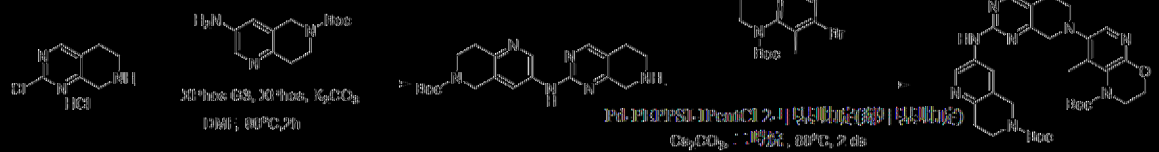
於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加含BBr_3之DCM (2 mL；2.00 mmol)。將所得混合物在-30℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。殘餘物用水稀釋，隨後用碳酸氫鈉調節至pH 6~7，隨後用EtOAc萃取。將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，且真空濃縮，得到呈黃色固體狀之5-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-2-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酸甲酯(165 mg；粗產物)。

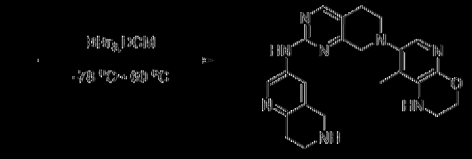
【0899】 **{5-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-2-(1-甲基哌啶-4-基)苯基}甲醇：**在0℃下在氮氣氛圍下，向5-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-2-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酸甲酯(130 mg；0.25 mmol)於THF (8 mL)中之攪拌溶液中添加二異丁基氫化鋁，1.0M於己烷(4.0 mL；4.00 mmol)。將所得混合物在0℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm,5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：20 B至50 B於9 min；254 nm；RT1:7)，得到呈白色固體狀之{5-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-2-(1-甲基哌啶-4-基)苯基}甲醇(18.10 mg；14.6 %)。

【0900】 HPLC 99.45% 純度，3.43min。MS：*m/z*= 502.35 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.39 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.64 (dq, J = 3.7, 2.4 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 5.53 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.22 -

4.15 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.30 (p, J = 3.5 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.85 (dd, J = 8.9, 5.5 Hz, 2H), 2.81 – 2.74 (m, 2H), 2.65 (tt, J = 10.4, 5.3 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.94 (td, J = 11.0, 4.3 Hz, 2H), 1.72 – 1.58 (m, 4H)。

[0901] 實例108：合成化合物108 7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基)-N-(5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺





[0902] 3-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-6-甲酸三級丁酯：向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶鹽酸鹽(400 mg；1.84 mmol)及3-胺基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-6-甲酸三級丁酯(530 mg；2.02 mmol)於DMF (15 mL)中之攪拌溶液中添加X-PHOS (190 mg；0.38 mmol)及XPhos Pd G3 (180 mg；0.20 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc CH_2Cl_2 / MeOH (1:1)溶離，得到呈褐色固體狀之3-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-6-甲酸三級丁酯(450 mg 63.8 %)。

[0903] 3-[(7-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-

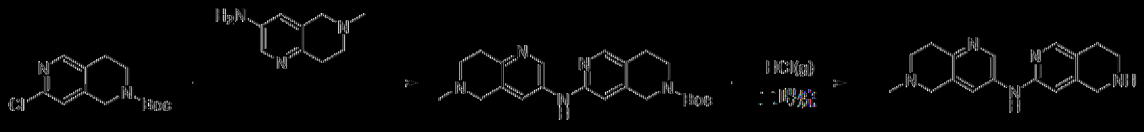
5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-6-甲酸三級丁酯：在氮氣氛圍下，向3-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-6-甲酸三級丁酯(300 mg；0.78 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(500 mg；1.52 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加Cs_2CO_3 (900 mg；2.73 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (150 mg；0.17 mmol)。將所得混合物在80℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (1:1)溶離。此產生呈黃色固體狀之3-[(7-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-6-甲酸三級丁酯(160 mg；24.0 %)。

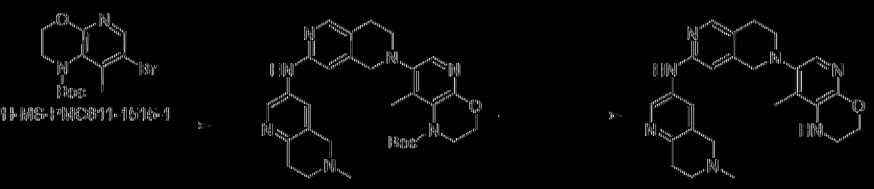
【0904】 N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺：在-78℃在氮氣氛圍下，向3-[(7-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-6-甲酸三級丁酯(160 mg；0.01 mmol)於DCM (15 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加含BBr_3之DCM (1 mL；1.00 mmol)。將所得混合物在-78℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (4:1)溶離，得到粗產物。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30×150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：20 B至50 B於8 min；254 nm；RT1:6.6)。此產生呈白色固體狀之N-

(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺(6.10 mg；118.9 %)。

[0905] HPLC 98.57% 純度，2.08min。MS：*m/z*：431.25 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6,ppm)：8.59 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.34 - 3.25 (m, 2H), 3.17 - 3.07 (m, 2H), 3.03 - 2.94 (m, 2H), 2.84 - 2.65 (m, 4H), 2.04 (s, 3H)。

[0906] 實例109：合成化合物109 6-甲基-N-(6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺





[0907] 7-[(6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸[級]酯：向7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸[級]酯(500 mg；1.77 mmol)及6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺(400 mg；2.33 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加XPhos Pd G3 (750 mg；0.84 mmol)、2-二環[1]基p-2-2,3異內基聯苯基(450 mg；0.90 mmol)及2-甲基內-2-醇鈉(500 mg；4.94 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌4小時。減壓濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC純

化(CH_2Cl_2 / MeOH 4:1)，得到呈黃色固體狀之7-[(6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-嗪啶-3-基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-嗪啶-2-甲酸三級丁酯(600 mg；85.8 %)。

【0908】 6-甲基-N-(5,6,7,8-四氫-2,6-嗪啶-3-基)-5,6,7,8-四氫-1,6-嗪啶-3-胺：向7-[(6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-嗪啶-3-基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-嗪啶-2-甲酸三級丁酯(590 mg；1.49 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加HCl (氣體)/1,4-二噁烷(5 mL；20.00 mmol)。將所得混合物在50室溫下攪拌2小時。減壓濃縮混合物，得到呈黃色油狀物之6-甲基-N-(5,6,7,8-四氫-2,6-嗪啶-3-基)-5,6,7,8-四氫-1,6-嗪啶-3-胺(400 mg；粗產物)。

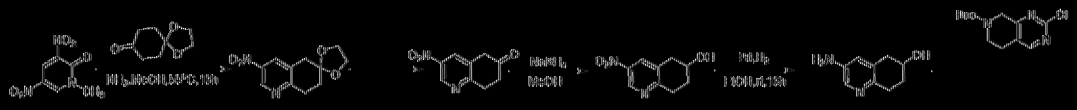
【0909】 8-甲基-7-{7-[(6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-嗪啶-3-基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-嗪啶-2-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：向6-甲基-N-(5,6,7,8-四氫-2,6-嗪啶-3-基)-5,6,7,8-四氫-1,6-嗪啶-3-胺(200 mg；0.68 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(450 mg；1.37 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (30 mg；0.34 mmol)及Cs_2CO_3 (450 mg；1.37 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌12小時。減壓濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC純化(CH_2Cl_2 / MeOH 4:1)，得到呈黃色固體狀之8-甲基-7-{7-[(6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-嗪啶-3-基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-嗪啶-2-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(160 mg；43.5 %)。

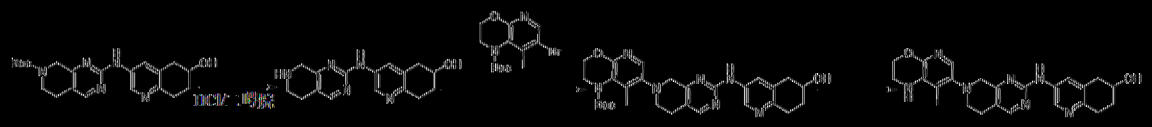
【0910】 6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-N-(6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-嗪啶-3-基)-5,6,7,8-四氫-2,6-嗪啶-3-胺：在-70℃

下，向8-甲基-7-{7-[(6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(140 mg；0.26 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加三溴硼烷(0.50 mL；5.02 mmol)。將所得混合物在-70℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30×150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/mL NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：15 B至45 B於10 min，RT1:8.7)，得到呈白色固體狀之6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-N-(6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺(5.40 mg；4.7 %)。

【0911】HPLC 99. 54%純度，2.39 min。MS：*m/z*=444.25 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.18 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.27 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.06 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.80 (s, 4H), 2.67 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)。44.25

【0912】實例110：合成化合物110 3-((7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基)-5,6,7,8-四氫喹啉-6-醇





[0913] 3'-硝基-7',8'-二氫-5'H-螺[1,3-二氧雜環戊烷-2,6'-喹啉]：向1-甲基-3,5-二硝基-1,2-二氫吡啶-2-酮(2 g；9.54 mmol)於NH_3(g)/MeOH (20 mL；140.00 mmol)中之攪拌溶液中添加1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-酮(2 g；12.17 mmol)。將所得混合物在55℃在氮氣氛圍下攪拌16小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (3:1)溶離，得到呈褐色固體狀之3'-硝基-7',8'-二氫-5'H-螺[1,3-二氧雜環戊烷-2,6'-喹啉] (1.70 g；66.6 %)。

[0914] 3-硝基-5,6,7,8-四氫喹啉-6-酮：在室溫下在氮氣氛圍下，向3'-硝基-7',8'-二氫-5'H-螺[1,3-二氧雜環戊烷-2,6'-喹啉] (1 g；3.74 mmol)於DCM (50 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (10 mL)。將所得混合物在40℃在氮氣氛圍下攪拌5天。冷卻後，將混合物倒入飽和$NaHCO_3$溶液(100 mL)中，用CH_2Cl_2 (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析使用0至5% MeOH/CH_2Cl_2作為溶離劑純化，得到呈黃色固體狀之化合物3-硝基-5,6,7,8-四氫喹啉-6-酮(450 mg；62.7 %)。

[0915] 3-硝基-5,6,7,8-四氫喹啉-6-醇：在室溫下在氮氣氛圍下，向3-硝基-5,6,7,8-四氫喹啉-6-酮(450 mg；2.34 mmol)於MeOH (10 mL)中之攪拌溶液中添加$NaBH_4$ (150 mg；3.77 mmol)。將所得混合物在25℃

在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc(1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之3-硝基-5,6,7,8-四氫喹啉-6-醇(420 mg；92.4 %)。

【0916】 **3-胺基-5,6,7,8-四氫喹啉-6-醇**：在50 mL圓底燒瓶中在氮氣氛圍下，向3-硝基-5,6,7,8-四氫喹啉-6-醇(420 mg)於EtOH (10 mL)中之溶液中添加Pd/C (50 mg；0.14 mmol)。使用氫氣氣球將混合物在氫氣氛圍下在室溫下氫化1小時。經由矽藻土墊過濾且減壓濃縮。此產生呈深褐色油狀物之3-胺基-5,6,7,8-四氫喹啉-6-醇(380 mg；粗產物)。

【0917】 **2-[(6-羥基-5,6,7,8-四氫喹啉-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯**：向3-胺基-5,6,7,8-四氫喹啉-6-醇(380 mg；2.09 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(700 mg；2.60 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (750 mg；5.16 mmol)、X-PHOS (220 mg；0.44 mmol)及XPhos Pd G3 (200 mg；0.22 mmol)。在100℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物4小時。所得混合物用EtOAc (3×30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc CH_2Cl_2 / MeOH (3:1)溶離，得到呈深褐色油狀物之2-[(6-羥基-5,6,7,8-四氫喹啉-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(500 mg；60.1 %)。

【0918】 **3-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-5,6,7,8-四氫喹啉-6-醇**：在0℃下在氮氣氛圍下，向2-[(6-羥基-5,6,7,8-四氫喹啉-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(500 mg；1.26 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加HCl (氣

體)/1,4-二噁烷(2 mL)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。此產生呈褐色固體狀之3-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-5,6,7,8-四氫喹啉-6-醇(390 mg；粗產物)。

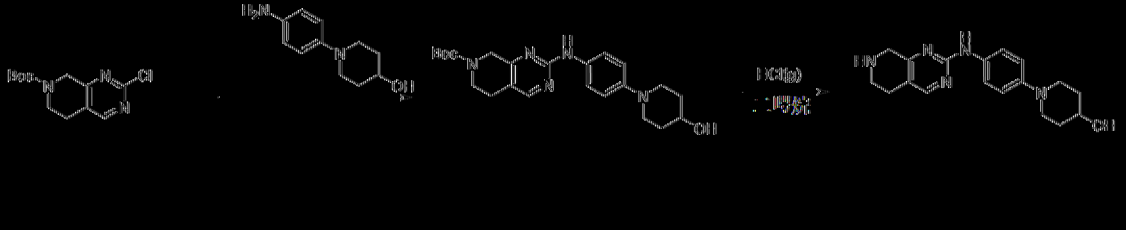
【0919】 7-{2-[(6-羥基-5,6,7,8-四氫喹啉-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：在氮氣氛圍下，向3-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-5,6,7,8-四氫喹啉-6-醇(200 mg；0.64 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(350 mg；1.01 mmol)於DMF (15.00 mL)中之攪拌溶液中添加Cs_2CO_3(600 mg；1.82 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (120 mg；0.14 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌3天。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (1:2)溶離得到。此產生呈黃色固體狀之7-{2-[(6-羥基-5,6,7,8-四氫喹啉-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(100 mg；28.8 %)。

【0920】 3-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-5,6,7,8-四氫喹啉-6-醇：在-78℃下，向7-{2-[(6-羥基-5,6,7,8-四氫喹啉-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(100 mg；0.18 mmol)於DCM (20 mL)中之攪拌溶液中添加含BBr_3之DCM (1.00 mL；1.00 mmol)。將所得混合物在-78℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (1:1)溶離，得到產物。產物藉由逆相急驟層析在以下條

作純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30×150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/mL NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：20 B至50 B於8 min，254 nm；RT1:6.54。此產生呈灰白色固體狀之3-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-5,6,7,8-四氫喹啉-6-醇(14.4 mg；17.5 %)。

[0921] HPLC 99.46%純度，3.04 min。MS：*m/z*: 446.15 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6,ppm)：9.51 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.53 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 2.90 - 2.59 (m, 6H), 2.03 (s, 3H), 1.92 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 2 H)。

[0922] 實例111：合成化合物111 1-(4-((7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基)苯基)哌啶-4-醇



[0923] 2-{[4-(4-甲氧基哌啶-1-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：向4-(4-甲氧基哌啶-1-基)苯胺(400 mg；1.94 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (540 mg；3.71

mmol)、X-PHOS (190 mg；0.38 mmol)及XPhos Pd G3 (170 mg；0.19 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc CH_2Cl_2 / MeOH (1:1)溶離，得到呈褐色固體狀之2-{[4-(4-甲氧基哌啶-1-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(800 mg；88.1 %)。

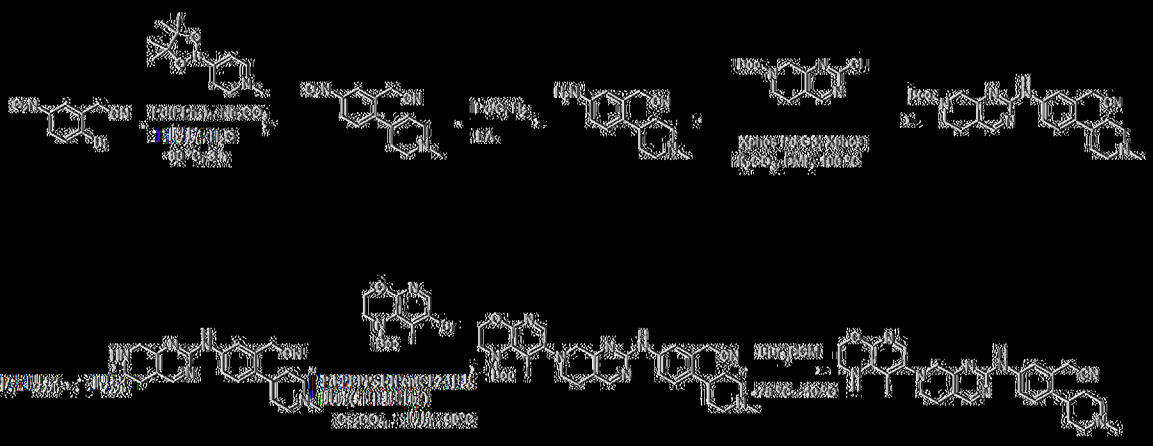
【0924】 N-[4-(4-甲氧基哌啶-1-基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺： 向2-{[4-(4-甲氧基哌啶-1-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(750 mg；1.60 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加HCl (氣體)/1,4-二噁烷(2 mL)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。此產生呈褐色固體狀之N-[4-(4-甲氧基哌啶-1-基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(500 mg；粗物質)。

【0925】 3-[(7-[8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基]-5H,6H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-5,6,7,8-四氫喹啉-6-醇： 向N-[4-(4-甲氧基哌啶-1-基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(200 mg；0.59 mmol)及7-溴-8-甲基-2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(340 mg；1.00 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加Cs_2CO_3 (500 mg；1.52 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (60 mg；0.07 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌3天。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之3-[(7-[8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基]-5H,6H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-5,6,7,8-四氫喹啉-6-醇(200 mg；57.8 %)。

【0926】 **1-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}哌啶-4-醇**：在-70℃下，向3-[(7-[8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基]-5H,6H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-5,6,7,8-四氫喹啉-6-醇(160 mg；0.27 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加三溴硼烷(1.13 mL；11.38 mmol)。將所得混合物在-70℃在氮氣氛圍下攪拌6小時。反應用MeOH在-78℃下淬滅且在真空下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30×150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：30 B至60 B於8 min，254 nm；RT1:6.5)，得到呈白色固體狀之1-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}哌啶-4-醇(10.30 mg；7.8 %)。

【0927】 HPLC 97.82%純度，3.04 min，MS：m/s=474.20 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 9.20 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.52 (s, 1H), 4.65 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.77 (s, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.82 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.49 (q, J = 9.4 Hz, 4H)。

【0928】 **實例112：合成化合物112 2-(5-((7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)乙腈**



[0929] 2-[2-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-5-硝基苯基]乙腈：在25℃下，向2-(2-溴-5-硝基苯基)乙腈(1 g；3.94 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氫吡啶(1.40 g；5.96 mmol)及K_2CO_3 (1.20 g；8.25 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(1 mL)中之攪拌溶液中添加Pd(PPh3)4 (480mg；0.39 mmol)。將所得混合物在80℃在N_2氛圍下攪拌4小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用MeOH:DCM (1:10)溶離，得到呈黃色固體狀之2-[2-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-5-硝基苯基]乙腈(800mg；78.9 %)。

[0930] 2-[5-胺基-2-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]乙腈：在50 mL圓底燒瓶中在氮氣氛圍下，向2-[2-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-5-硝基苯基]乙腈(800 mg；3.11 mmol)於AcOEt (10 mL)及MeOH (1 mL)中之溶液中添加Pd/C (100 mg；0.09 mmol)。在室溫下在氫氣氛圍下使用氫氣球將混合物氫化16小時。經由矽藻土墊過濾且減壓濃縮。此產生呈黃褐色固體狀之2-[5-胺基-2-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]乙腈(400 mg，粗產物)。

[0931] 2-{[3-(氰基甲基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：向2-[5-胺基-2-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]乙腈(400 mg；1.31 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(700 mg；2.60 mmol)於DMF (15 mL)中之

攪拌溶液中添加K_2CO_3 (400 mg；2.75 mmol)、X-PHOS (150mg；0.30 mmol)及XPhos Pd G3 (130mg；0.15 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌4小時。真空移除溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (5:1)溶離得到。此產生呈褐色固體狀之2-{[3-(氰基甲基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(250mg, 41.1 %)。

【0932】 **2-[2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]乙腈：**在0℃下，向2-{[3-(氰基甲基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(250 mg；0.54 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加HCl (氣體)/1,4-二噁烷(2 mL；20 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。此產生呈褐色固體狀之2-[2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]乙腈(170mg；粗產物)。

【0933】 **7-(2-{[3-(氰基甲基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：**在氮氣氛圍下，向2-[2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]乙腈(150mg；0.41 mmol)及7-溴-8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(149.5 mg，0.455mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之攪拌溶液中添加Cs_2CO_3 (400 mg；1.22 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (50 mg；0.06 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 /

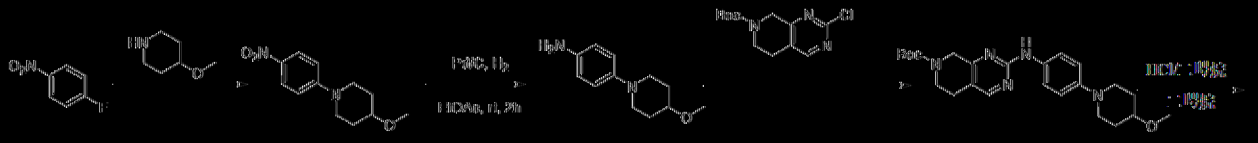
MeOH (1:2)溶離，得到呈黃色固體狀之7-(2-{[3-(氰基甲基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(170 mg；67.3 %)。

【0934】 **2-{5-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-2-(1-甲基哌啶-4-基)苯基}乙腈**：在-78℃在氮氣氛圍下，向7-(2-{[3-(氰基甲基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(150 mg；0.25 mmol)於DCM (15 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加含BBr_3之DCM (0.50 mL；0.50 mmol)。將所得混合物在-60℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (1:1)溶離，得到粗產物。粗產物藉由逆相急驟層析在以下條件純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30×150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/mL NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：20 B至50 B於8 min，254 nm；RT1:6.5。此產生呈白色固體狀之2-{5-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-2-(1-甲基哌啶-4-基)苯基}乙腈(13.20 mg；10.4 %)。

【0935】 HPLC 98.60 %純度，3.36 min, MS：m/s=511.25 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6,ppm)：9.53 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 2H), 3.97 (d, J = 17.7 Hz, 4H), 3.29 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.84 (d, J = 11.1 Hz, 3H),

2.77 (s, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.02 (s, 5H), 1.62 (s, 4H)。

[0936] 實例113：合成化合物113 N-(4-(4-甲氧基哌啶-1-基)苯基)-7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺





[0937] 4-甲氧基-1-(4-硝基苯基)哌啶：向1-氟-4-硝基苯(1 g；6.73 mmol)及4-甲氧基哌啶(1.60 g；13.20 mmol)於DMF (20 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (2 g；13.75 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc(1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之4-甲氧基-1-(4-硝基苯基)哌啶(1.40 g；88.0 %)。

[0938] 4-(4-甲氧基哌啶-1-基)苯胺：在50 mL圓底燒瓶中在氮氣氛圍下，向4-甲氧基-1-(4-硝基苯基)哌啶(700 mg；2.96 mmol)於15 mL MeOH中之溶液中添加Pd/C (10%，100 mg)。使用氫氣氣球將混合物在氫氣氛圍下在室溫下氫化1小時。經矽藻土墊過濾，減壓濃縮。此產生呈褐色固體狀之4-(4-甲氧基哌啶-1-基)苯胺(600 mg；粗產物)。

[0939] 2-{[4-(4-甲氧基哌啶-1-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[三級]丁酯：向4-(4-甲氧基哌啶-1-基)苯胺(600 mg；1.94 mmol)及2-氯-5,8-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸[三級]丁酯(630

mg，2.34mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (540 mg；3.71 mmol)、X-PHOS (190 mg；0.38 mmol)及XPhos Pd G3 (170 mg；0.19 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc CH_2Cl_2 / MeOH (1:1)溶離，得到呈褐色固體狀之2-{[4-(4-甲氧基哌啶-1-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(750 mg；88.1%).

【0940】 N-[4-(4-甲氧基哌啶-1-基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺： 向2-{[4-(4-甲氧基哌啶-1-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(750 mg；1.60 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加HCl (氣體)/1,4-二噁烷(2mL)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。此產生呈褐色固體狀之N-[4-(4-甲氧基哌啶-1-基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(500mg；粗產物)。

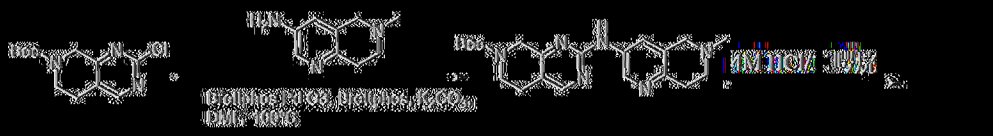
【0941】 3-[(7-[8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基]-5H,6H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-5,6,7,8-四氫喹啉-6-醇： 向N-[4-(4-甲氧基哌啶-1-基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(200 mg；0.59 mmol)及7-溴-8-甲基-2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(340mg；1.00 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加Cs_2CO_3 (500 mg；1.52 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (60 mg；0.07 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌3天。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之3-[(7-[8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并

[2,3-b][1,4]噼咁-7-基]-5H,6H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-5,6,7,8-四氫喹啉-6-醇(90 mg；26.0 %)。

【0942】 **N-[4-(4-甲氧基哌啶-1-基)苯基]-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼咁-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：**向3-[(7-[8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼咁-7-基]-5H,6H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-5,6,7,8-四氫喹啉-6-醇(90 mg；0.15 mmol)於DCM (15 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (2 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc CH_2Cl_2 / MeOH (1:1)溶離，得到呈灰白色固體狀之N-[4-(4-甲氧基哌啶-1-基)苯基]-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼咁-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(6 mg，7.7 %)。

【0943】 HPLC 95.32 %純度，6.59 min。MS：m/s=488.35 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 9.22 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 4.20 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.11 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.80 (td, J = 9.8, 4.6 Hz, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.94 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.63 - 1.49 (m, 6H)。

【0944】 **實例114：合成化合物114 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺**





[0945] 2-[(6-甲基-7,8-二氫-5H-1,6-萘啶-3-基)胺基]-5H,6H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在室溫下在大氣氛圍下，向2-氯-5H,6H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1.25 g，4.579 mmol)、6-甲基-7,8-二氫-5H-1,6-萘啶-3-胺(915 mg，5.533 mmol)及K_2CO_3(1.92 g，13.198 mmol)於DMF (25 mL，323.044 mmol)中之攪拌溶液中添加BrettPhos Pd G3 (412mg, 0.432 mmol)及BrettPhos (499 mg，0.883 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。使混合物冷卻至室溫。混合物用水淬滅。所得混合物用EtOAc (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3×50 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由製備型TLC純化(CH_2Cl_2 / MeOH 10:1)，得到呈褐色固體狀之2-[(6-甲基-7,8-二氫-5H-1,6-萘啶-3-基)胺基]-5H,6H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1.5 g，82.63%)。

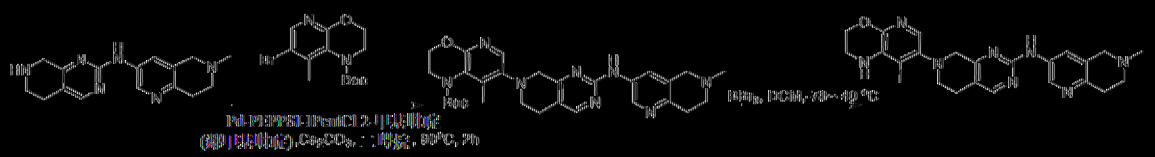
[0946] 6-甲基-N-[5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-7,8-二氫-5H-1,6-萘啶-3-胺：將2-[(6-甲基-7,8-二氫-5H-1,6-萘啶-3-基)胺基]-5H,6H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(660 mg，1.623 mmol,)於HCl (氣體)/1,4-二噁烷(6mL，21.021 mmol)中之溶液在室溫下在氮氣氛圍下攪拌3小時。所得混合物用10 mL水稀釋，隨後用碳酸氫鈉調節至pH 6~7。所得溶液用3×50 mL MeOH及CH_2Cl_2 (MeOH：CH_2Cl_2=1:10)萃

取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。此產生呈黃色固體狀之6-甲基-N-[5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-7,8-二氫-5H-1,6-萘啶-3-胺(460 mg，95.63%)。

【0947】 **6-甲基-N-[7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺**：向6-甲基-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺(150 mg；0.48 mmol)及4-溴-1-甲基-1H-吡唑(180 mg；1.06 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (300 mg；0.91 mmol)及Ephos (66mg；0.12 mmol) EPhos Pd G4 (45 mg；0.05 mmol)。在90℃下攪拌16小時後，其藉由HPLC在以下條件純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30×150mm, 5μm；移動相A：水(10 mmol/mL NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：25 B至55 B於9 min；UV 254 nm；RT1:7。此產生呈灰白色固體狀之6-甲基-N-[7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺(9.00 mg；4.8 %)。

【0948】 HPLC 95.63 %純度，4.09 min。MS：m/s=377.10 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)：9.55 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.25 - 3.18 (m, 2H), 2.86 - 2.73 (m, 4H), 2.71 - 2.63 (m, 2H), 2.36 (s, 3H)。

【0949】 **實例115：合成化合物115 7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基)-N-(6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺**



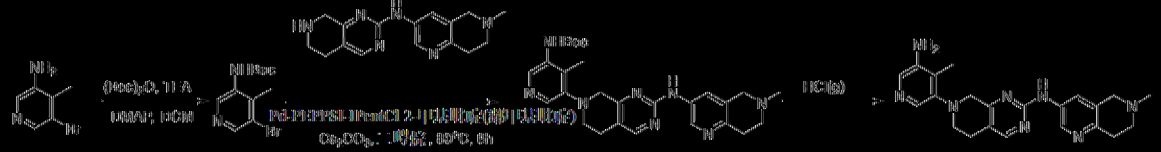
[0950] 8-甲基-7-{2-[(6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸三級丁酯：在氮氣氛圍下，向6-甲基-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺(500 mg；1.69 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸三級丁酯(850 mg；2.58 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之攪拌溶液中添加Cs_2CO_3 (1650 mg；5.01 mmol)及Pd-PEPPSI-IPent Cl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (150mg；0.17 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化(以用CH_2Cl_2 / MeOH (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之8-甲基-7-{2-[(6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸三級丁酯(470 mg；49.2 %)。

[0951] 6-甲基-N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺：在-78℃在氮氣氛圍下，向8-甲基-7-{2-[(6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸三級丁酯(250mg；0.44 mmol)於DCM (30 mL)中之攪拌溶液中添加含BBr3之DCM (2 mL；2.00 mmol)。將所得混合物在-78℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化(以用CH_2Cl_2 / MeOH (1:1)溶離，得到產物。產物藉由逆相急驟層析在以下條件純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，19*250

mm, 5 μm；移動相|A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相|B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：25 B至40 B於8 min，254 nm；RT1:7。此產生呈白色固體狀之6-甲基-N-(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺(52.60 mg，26.4 %)。

[0952] HPLC 98.66%純度，2.38 min。MS：m/s: 445.20 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6,ppm)：9.58 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.55 - 5.49 (m, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.29 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 4H), 2.70 - 2.63 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

[0953] 實例116：合成化合物116 7-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-N-(6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[0954] N-(5-溴-4-甲基吡啶-3-基)胺基甲酸[級]酯：在25℃下，向5-溴-4-甲基吡啶-3-胺(200 mg，1.016 mmol)及TEA (340 mg，3.192 mmol)及DMAP (160 mg，1.244 mmol)於DCM (10.00 mL，157.300 mmol)中之攪拌溶液中添加Boc_2O (320 mg，1.393 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。此產生呈黃色固體狀之N-(5-溴-4-甲基吡啶-3-基)胺基甲酸[級]酯(180 mg,41.53%)。

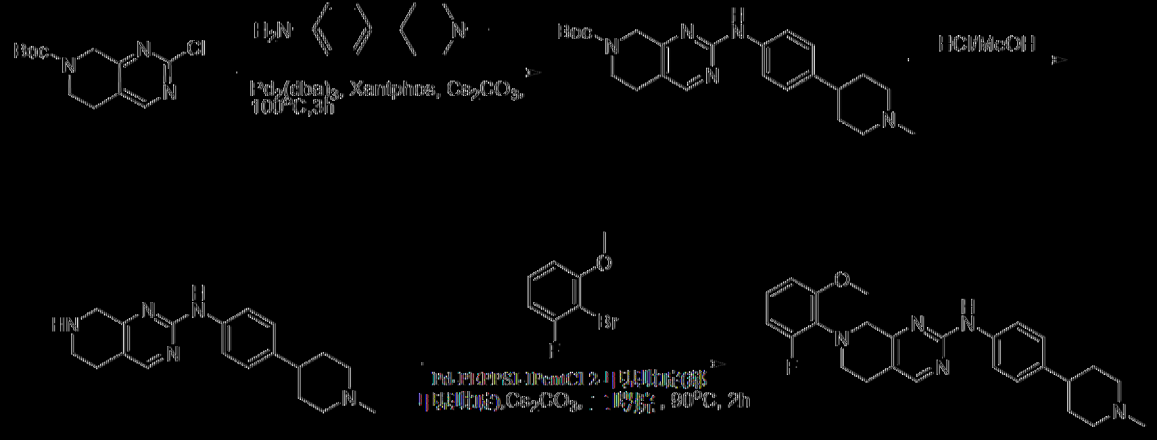
[0955] N-(4-甲基-5-[2-[(6-甲基-7,8-二氫-5H-1,6-萘啶-3-基)胺基]-5H,6H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]吡啶-3-基)胺基甲酸[級]酯：

向6-甲基-N-[5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-7,8-二氫-5H-1,6-萘啶-3-胺(100 mg，0.337 mmol)及N-(5-溴-4-甲基吡啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯(200 mg，0.469 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL，94.433 mmol)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶(15 mg，0.169 mmol)及Cs_2CO_3 (250 mg，0.729 mmol)。將所得混合物在80℃在氮氣氛圍下攪拌6小時。此產生呈黃色固體狀之N-(4-甲基-5-[2-[(6-甲基-7,8-二氫-5H-1,6-萘啶-3-基)胺基]-5H,6H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]吡啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯(70 mg，41.28%)。

【0956】 **N-[7-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-5H,6H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-6-甲基-7,8-二氫-5H-1,6-萘啶-3-胺**：將N-(4-甲基-5-[2-[(6-甲基-7,8-二氫-5H-1,6-萘啶-3-基)胺基]-5H,6H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]吡啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯(64 mg，0.127 mmol)於HCl (氣體)/1,4-二噁烷(2 mL，87.587 mmol)及1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。此產生呈灰色固體狀之N-[7-(5-胺基-4-甲基吡啶-3-基)-5H,6H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-6-甲基-7,8-二氫-5H-1,6-萘啶-3-胺(9.3 mg，16.33%)。

【0957】 HPLC 89.0% 純度，6.760 min，MS：m/s=403.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : 9.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.52 (s, 3H), 4.18 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.27 (d, J = 6.5 Hz, 5H), 2.97 (s, 4H), 2.90 (s, 2H), 2.23 (s, 3H)。

【0958】 **實例117：合成化合物117 7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-N-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺**



[0959] 2-[[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基]-5H,6H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：將2-氯-5H,6H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(300 mg，1.102 mmol)、4-(1-甲基哌啶-4-基)苯胺(331 mg，1.653 mmol)、$Pd_2(dba)_3$(106mg，0.110 mmol)、XantPhos (134 mg，0.220 mmol)、Cs_2CO_3 (1077 mg，3.307 mmol)及二噁烷(30 mL，340.499 mmol)中之溶液在90℃在氬氣氛圍下攪拌3小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化[用CH_2Cl_2 / MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-[[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基]-5H,6H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(434 mg，91.20%)。

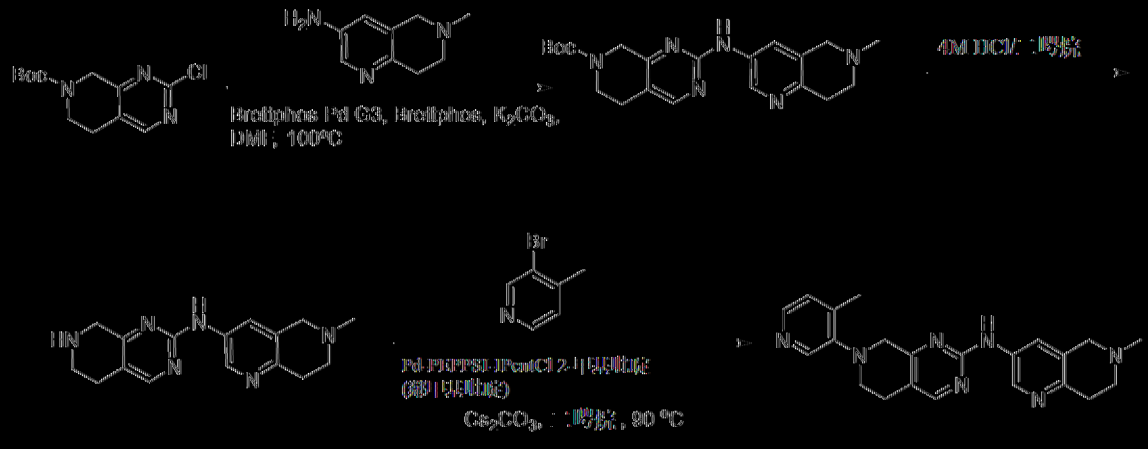
[0960] N-[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：將2-[[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基]-5H,6H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(400 mg，0.926 mmol)及HCl (氣體)/1,4-二噁烷(15 mL，26.280 mmol)之溶液在室溫下在大氣氛圍下攪拌2小時。反應藉由添加水淬滅。將混合物用NaOH中和至pH 7。水層用CH_2Cl_2萃取。真空濃縮所得混合物。此產生呈黃色固體狀之N-[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(240 mg,69.84%)。

[0961] 7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-N-[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]-5H,6H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：將2-溴-1-氟-3-甲氧基苯(201.32

mg，0.933 mmol)、N-[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(173 mg，0.466 mmol)、Pd PEPPSI IPentCl (42.25 mg，0.047 mmol)、Cs_2CO_3 (303.93 mg，0.932 mmol)及二噁烷(12.00 mL，141.649 mmol)之混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。在真空下濃縮所得混合物，且藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，19*250 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：60% B至90% B於8 min，波長：254 nm；RT1 (min.)：7；運行次數：1)，得到呈白色固體狀之7-(2-氯-6-甲氧基苯基)-N-[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]-5H,6H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(7.5 mg，3.52%)。

[0962] HPLC 98.1%純度，4.280 min，MS:m/s: 448.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.37 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.17-7.01 (m, 3H), 6.90-6.75 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 2.85 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.73-2.63 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.94 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 1.73-1.52 (m, 4H)。

[0963] 實例118：合成化合物118 N-(6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)-7-(4-甲基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



【0964】 **2-[(6-甲基-7,8-二氫-5H-1,6-嗦啶-3-基)胺基]-5H,6H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯**：在室溫下在大氣氛圍下，向2-氯-5H,6H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1.25 g，4.579 mmol)、6-甲基-7,8-二氫-5H-1,6-嗦啶-3-胺(915 mg，5.533 mmol)及K_2CO_3 (1.92 g，13.198 mmol)於DMF (25 mL，323.044 mmol)中之攪拌溶液中添加BrettPhos Pd G3 (412 mg，0.432 mmol)及BrettPhos (499 mg，0.883 mmol)。將所得混合物在100℃在氬氣氛圍下攪拌3小時。使混合物冷卻至室溫。所得混合物用EtOAc (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3×50 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由製備型TLC純化(CH_2Cl_2 / MeOH 10:1)，得到呈褐色固體狀之2-[(6-甲基-7,8-二氫-5H-1,6-嗦啶-3-基)胺基]-5H,6H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1.5 g，82.63%)。

【0965】 **6-甲基-N-[5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-7,8-二氫-5H-1,6-嗦啶-3-胺**：將2-[(6-甲基-7,8-二氫-5H-1,6-嗦啶-3-基)胺基]-5H,6H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(596.00 mg，1.466 mmol)於HCl (氣體)/1,4-二噁烷(6.0 mL，21.021 mmol)中之溶液在室溫下在氮氣氛圍下攪拌3小時。所得混合物用10 mL水稀釋，隨後用碳酸氫鈉調節至pH 6~7。所得溶液用3×50 mL MeOH及CH_2Cl_2 (MeOH：CH_2Cl_2=1:10)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。此產生呈黃色固體狀之6-甲基-N-[5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-7,8-二氫-5H-1,6-嗦啶-3-胺(366 mg，80.97%)。

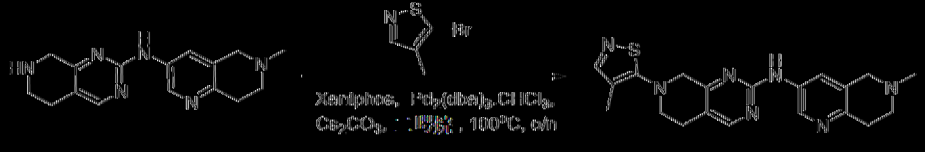
【0966】 **6-甲基-N-[7-(4-甲基吡啶-3-基)-5H,6H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-7,8-二氫-5H-1,6-嗦啶-3-胺**：在室溫下在大氣氛圍下，向6-甲

基-N-[5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-7,8-二氫-5H-1,6-萘啶-3-胺(100 mg，0.324 mmol)、3-溴-4-甲基吡啶(70 mg，0.387 mmol)及Cs_2CO_3 (200 mg，0.583 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL，94.433 mmol)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶(50 mg，0.056 mmol)。

[0967] 所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化(2#SHIMADZU(HPLC-01))：管柱：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；流動速率：60 mL/min；梯度：20% B至50% B於9 min.，波長：254 nm；RT1(min.)：7.2；運行次數：2)。此產生呈白色固體狀之6-甲基-N-[7-(4-甲基吡啶-3-基)-5H,6H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-7,8-二氫-5H-1,6-萘啶-3-胺(23.1 mg，18.35%)。

[0968] HPLC 99.8%純度，2.402 min，MS：m/s: 388.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)：9.60 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.26 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 2.68 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

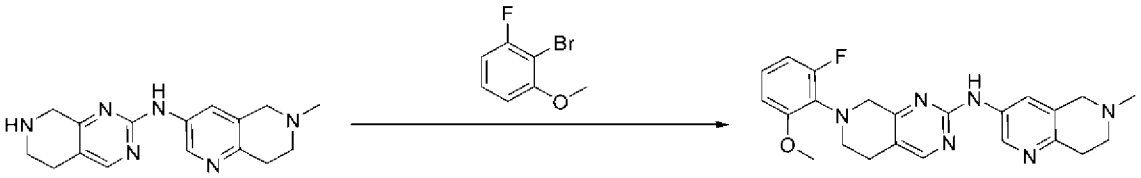
[0969] 實例119：合成化合物119 N-(6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)-7-(4-甲基異噻唑-5-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



【0970】 **6-甲基-N-[7-(4-甲基-1,2-噻唑-5-基)-5H,6H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-7,8-二氫-5H-1,6-萘啶-3-胺：**在室溫下在大氣氛圍下，向6-甲基-N-[5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-7,8-二氫-5H-1,6-萘啶-3-胺(200 mg，0.661 mmol)、5-溴-4-甲基-1,2-噻唑(144 mg，0.768 mmol)及Cs_2CO_3 (461 mg，1.344 mmol)於二噁烷(8 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶(60 mg，0.068 mmol)。將所得混合物在90℃在氬氣氛圍下攪拌5小時。使混合物冷卻至室溫。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型TLC純化(CH_2Cl_2 / MeOH 8:1)。粗產物(為了溶解，添加幾滴甲酸)藉由製備型HPLC在以下條件純化(2#SHIMADZU (HPLC-01):(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：20% B至50% B於8 min.，波長：254 nm；RT1 (min.): 7.46；運行次數：2)；得到呈黃色固體狀之6-甲基-N-[7-(4-甲基-1,2-噻唑-5-基)-5H,6H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-7,8-二氫-5H-1,6-萘啶-3-胺;甲酸(24.6 mg，8.18%)。

【0971】 HPLC 99.6%純度，6.201 min，MS：m/s=394.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.64 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.50 (q, J = 5.7, 4.5 Hz, 4H), 2.84 (q, J = 6.2 Hz, 4H), 2.70 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。

【0972】 **實例120：合成化合物120 7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-N-(6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺**

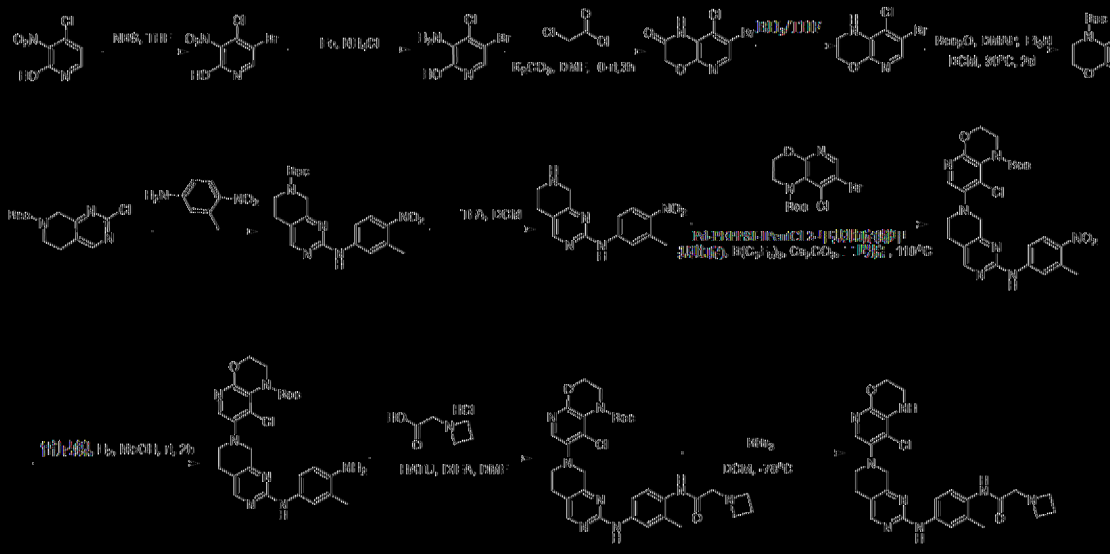


【0973】 **N-[7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5H,6H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-6-甲基-7,8-二氫-5H-1,6-萘啶-3-胺(22.6 mg，13.46%)**：在室溫下在大氣氛圍下，向6-甲基-N-[5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-7,8-二氫-5H-1,6-萘啶-3-胺(120 mg,0.397 mmol)、2-溴-1-氟-3-甲氧基苯(166 mg，0.769 mmol)及Cs_2CO_3 (264 mg，0.770 mmol)於二噁烷(0.5 mL，5.902 mmol)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶(34 mg，0.038 mmol)及XantPhos (4 mg，0.007 mmol)。將所得混合物在90℃在氬氣氛圍下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型TLC純化(CH_2Cl_2 / MeOH 10:1)。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相A：NH_4HCO_3 (0.05%)/水，移動相B：ACN, 51% B；偵測器，UV 200 nm.，得到呈灰白色固體狀之N-[7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5H,6H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-6-甲基-7,8-二氫-5H-1,6-萘啶-3-胺(22.6mg,13.46%)。

【0974】 HPLC 99.2% 純度，3.283 min，MS：m/s=394.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6):9.56 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 6.91 - 6.76 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.82 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.66 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H)。

【0975】 **實例121：合成化合物121 2-(氮雜環丁烷-1-基)-N-(4-((7-**

(8-氯-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基苯基)乙醯胺



[0976] 5-溴-4-氯-3-硝基吡啶-2-醇：在室溫下，向4-氯-3-硝基吡啶-2-醇(75 g；408.21 mmol)於THF (700 mL)中之攪拌溶液中逐份添加NBS (89.88 g；489.85 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。所得混合物用水(200 mL)稀釋，用EtOAc (3×100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物用PE:EA 3:1複化。收集固體，得到5-溴-4-氯-3-硝基吡啶-2-醇(110 g；粗產物)。

[0977] 3-胺基-5-溴-4-氯吡啶-2-醇：在室溫下，向5-溴-4-氯-3-硝基吡啶-2-醇(75 g；270.15 mmol)及NH_4Cl (60.84 g；1080.62 mmol)於水(500 mL)及THF (900 mL)中之攪拌溶液中逐份添加Fe (79.62 g；1350.77 mmol)。將所得混合物在70℃下攪拌1小時。過濾所得混合物，濾餅用THF (1000 mL)洗滌。所得混合物用EtOAc (100 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到3-胺基-5-溴-4-氯吡啶-2-醇(70g；粗產物)。

[0978] 7-溴-8-氯-10,20,30-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-2-酮：在0

℃在氬氣氛圍下，向3-胺基-5-溴-4-氯吡啶-2-醇(60 g；228.34 mmol)及K_2CO_3 (99.44 g；685.02 mmol)於DMF (720 mL)中之攪拌溶液中逐份添加2-氯乙醯氯(47.79 mL；570.85 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌6小時且在40℃下攪拌1小時。所得混合物用水(3000 mL)稀釋。過濾所得混合物，且用水(1000 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾餅，得到7-溴-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-2-酮(40.00 g；粗產物)。

【0979】 **7-溴-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯：**將7-溴-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-2-酮(2.70 g；10.07 mmol)於含BH_3之THF (350 mL；350.00 mmol)中之溶液在40℃在N_2氛圍下攪拌2小時。所得混合物用EtOAc (100 mL×3)萃取且用水(200 mL)淬滅。將合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (3:1)溶離，得到7-溴-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯(2.50 g；99.46 %)。

【0980】 **7-溴-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯：**在室溫下在氬氣氛圍下，向7-溴-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯(2.50 g；10.02 mmol)及二碳酸二-三級丁酯(6.91 g；30.06 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之攪拌溶液中逐份添加三乙胺(4.40 mL；30.06 mmol)及N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.26 g；2.00 mmol)。將所得混合物在30℃在氬氣氛圍下攪拌4小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用15% EtOAc/PE溶離，得到7-溴-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(3.50 g；99.67 %)。

【0981】 **2-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：**在25℃下，向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]

嘧啶-7-甲酸三級丁酯(3 g；10.84 mmol)及3-甲基-4-硝基苯胺(590 g；3761.39 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之攪拌混合物中逐份添加X-PHOS (290 g；577.91 mmol)、K_2CO_3 (1261 g；8668.23 mmol)及XPhos Pd G3 (2 g；2.25 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE:EA=7:3溶離，得到呈褐色固體狀之2-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(3.50 g；79.0 %)。

【0982】 N-(3-甲基-4-硝基苯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在25℃下，向2-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(3.50 g；9.08 mmol)於DCM (30.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加TFA (7.00 mL)。將所得混合物在25℃下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。純化：反應在25℃下用$NaHCO_3$(水溶液)稀釋。所得混合物用EA (3×80 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之N-(3-甲基-4-硝基苯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(2.60 g；粗產物)。

【0983】 8-氯-7-{2-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯：在室溫下，向N-(3-甲基-4-硝基苯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(1.55 g；4.42 mmol)及7-溴-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(1.86 g；5.31 mmol)於1,4-二噁烷(60 mL)中之攪拌混合物中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (0.39 g；0.44 mmol)及Cs_2CO_3 (3.03 g；8.84 mmol)及參(2,3,4,5,6-五氟苯基)硼烷(0.46

g；0.88 mmol)。將混合物在110℃下攪拌16小時。減壓濃縮所得混合物，且藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之8-氯-7-{2-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(1.75 g；53.2 %)。

【0984】 7-{2-[(4-胺基-3-甲基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：在25℃下，向8-氯-7-{2-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(450 mg；0.81 mmol)及Fe (238.77 mg；4.06 mmol)於EtOH (10 mL)中之攪拌混合物中逐份添加NH_4Cl (219.44 mg；4.06 mmol)及H_2O (2.00 mL)。將所得混合物在80℃在氮氣氛圍下攪拌1小時。過濾所得混合物且濾餅用MeOH洗滌。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。此產生呈黃色固體狀之7-{2-[(4-胺基-3-甲基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(400 mg；87.1%).

【0985】 7-[2-({4-[2-(氮雜環丁烷-1-基)乙醯胺基]-3-甲基苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：在室溫下，向7-{2-[(4-胺基-3-甲基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(200 mg；0.31 mmol)於DMF (6 mL)中之攪拌混合物中添加HATU (373.04 mg；0.93 mmol)及DIEA (84.50 mg；0.62 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。所得混合物藉由水淬滅且用

EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。減壓濃縮所得混合物，且藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈褐色油狀物之7-[2-({4-[2-(氮雜環丁烷-1-基)乙醯胺基]-3-甲基苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(180 mg；74.3%)。

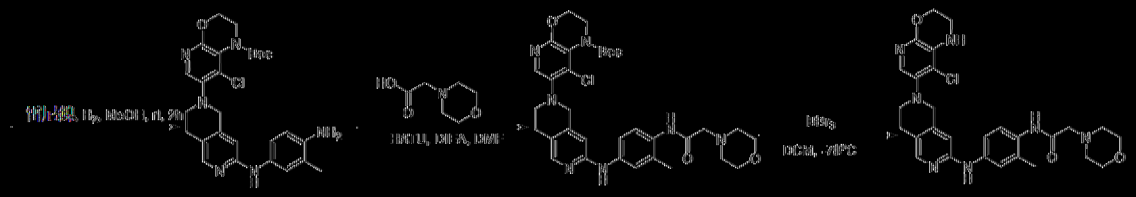
【0986】 **2-(氮雜環丁烷-1-基)-N-{4-[(7-{8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-2-甲基苯基}乙醯胺：**在-78℃下，向7-[2-({4-[2-(氮雜環丁烷-1-基)乙醯胺基]-3-甲基苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(170 mg；0.24 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加含BBr_3之DCM (1.00 mL；1.00 mmol)。將混合物在-78℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC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+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：24% B至54% B於9 min；長度：254 nm；RT1 (min.): 7；運行次數：2)，得到呈白色固體狀之2-(氮雜環丁烷-1-基)-N-{4-[(7-{8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-2-甲基苯基}乙醯胺(15.60 mg；11.6 %)。

【0987】 HPLC 93.31% 純度，2.88 min，MS：m/s=521.25 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) :9.43 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.24

(t, J = 4.2 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.33 (d, J = 14.0 Hz, 4H), 3.21 (m, 2H),3.17 (s, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.05 (p, J = 6.8 Hz, 2H)。

[0988] 實例122：合成化合物122 N-(4-((6-(8-氯-2,3-二氫-[1,4]噁唑并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基)-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基)-2-甲基苯基)-2-N-味啉基乙醯胺





[0989] 7-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯：在室溫下，向7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯(400 mg；1.46 mmol)及3-甲基-4-硝基苯胺(271.84 mg；1.75 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之攪拌溶液中逐份添加X-PHOS (146.44 mg；0.29 mmol)、Xphos Pd G3 (130.01 mg；0.15 mmol)及K_2CO_3 (423.63 mg；2.92 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯(420 mg；74.46%)。

[0990] N-(3-甲基-4-硝基苯基)-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺：在室溫下，向7-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯(420mg；1.09 mmol)於DCM (15 mL)中之攪拌溶液中逐份添加TFA

(3 mL)。在室溫下攪拌1小時後，將混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH =7。所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層用NaCl (水溶液)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之N-(3-甲基-4-硝基苯基)-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺(230 mg；粗產物)。

【0991】 8-氯-7-{7-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：在室溫下，向N-(3-甲基-4-硝基苯基)-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺(230 mg；0.69 mmol)及7-溴-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(302.47 mg；0.82 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中逐份添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (60.63 mg；0.07 mmol)及Cs_2CO_3 (470.25 mg；1.37 mmol)。將所得混合物在110℃在氮氣氛圍下攪拌16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EA (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之8-氯-7-{7-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(140 mg；30.75 %)。

【0992】 7-{7-[(4-胺基-3-甲基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：在室溫下，向8-氯-7-{7-[(3-甲基-4-硝基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(140 mg；0.21 mmol)及Fe (62.13 mg；1.05 mmol)於EtOH (3 mL)及H_2O (2.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加NH_4Cl (47.48 mg；0.84 mmol)。在80℃下攪拌2小時後，減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用PE/EA

(1:100)溶離，得到呈黃色固體狀之7-{7-[(4-胺基-3-甲基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(100 mg；86.34 %)。

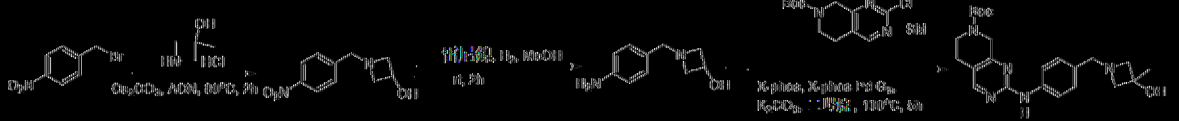
【0993】 **8-氯-7-[7-({3-甲基-4-[2-(味啉-4-基)乙醯胺基]苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯**：在室溫下，向7-{7-[(4-胺基-3-甲基苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(100 mg；0.18 mmol)於DMF (7 mL)中之攪拌溶液中逐份添加HATU (145.69 mg；0.36 mmol)及DIEA (74.26 mg；0.55 mmol)。將所得混合物在40℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2/MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之8-氯-7-[7-({3-甲基-4-[2-(味啉-4-基)乙醯胺基]苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(70 mg；56.77 %)。

【0994】 **N-{4-[(6-{8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]-2-甲基苯基}-2-(味啉-4-基)乙醯胺**：在-78℃下，向8-氯-7-[7-({3-甲基-4-[2-(味啉-4-基)乙醯胺基]苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(70 mg；0.10 mmol)於DCM (4 mL)中之攪拌混合物中逐份添加含BBr_3之DCM (0.40 mL；0.40 mmol)。將所得混合物在-78℃在氮氣氛圍下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，19*250 mm, 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1%NH_4OH)，移動相B：MeOH. HPLC；流

動速率：20 mL/min；梯度：75% B至80% B於8 min，80% B；波長：254 nm；RT1 (min.)：7；運行次數：2，得到呈白色固體狀之N-{4-[(6-{8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]-2-甲基苯基}-2-(味啉-4-基)乙醯胺(12.50 mg；21.73 %)。

[0995] HPLC 98.78%純度，4.13 min，MS：m/s: 550.15 [M+H]$^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)：9.21 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.44 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 7.29 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.71-3.62 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.59-2.52 (m, 4H), 2.19 (s, 3H)。

[0996] 實例123：合成化合物123 3-甲基-1-(4-((7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基)苯甲基)氮雜環丁烷-3-醇



[0997] 3-甲基-1-[(4-硝基苯基)甲基]氮雜環丁烷-3-醇：在室溫下，向1-(溴甲基)-4-硝基苯(2 g；8.79 mmol)及3-甲基氮雜環丁烷-3-醇鹽酸鹽(1.14 g；8.79 mmol)於ACN (80 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (9.05 g；26.38 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時。減壓濃縮混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化(以用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到3-甲基-1-[(4-硝基苯基)甲基]氮雜環丁烷-3-醇(1.55 g；78.03 %)。

【0998】 **1-[(4-胺基苯基)甲基]-3-甲基氮雜環丁烷-3-醇：**在室溫下，向3-甲基-1-[(4-硝基苯基)甲基]氮雜環丁烷-3-醇(1.45 g；6.42 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液中添加雷尼鎳(1.10 g；1.28 mmol)。將混合物在室溫下在H_2氛圍下攪拌2小時。過濾所得混合物且濾餅用MeOH (50 mL)洗滌，減壓濃縮濾液，得到1-[(4-胺基苯基)甲基]-3-甲基氮雜環丁烷-3-醇(1.20 g；粗產物)。

【0999】 **2-({4-[(3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：**在室溫下，向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(400 mg；1.48 mmol)及1-[(4-胺基苯基)甲基]-3-甲基氮雜環丁烷-3-醇(296.81 mg；1.48 mmol)於1,4-二噁烷(18 mL)中之攪拌混合物中添加Xphos Pd G3 (125.53 mg；0.15 mmol)、Xantphos (173.35 mg；0.30 mmol)及Cs_2CO_3 (1017.23 mg；2.97 mmol)。在100℃在氬氣氛圍下攪拌3小時後，減壓濃縮混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用DCM/MeOH (11:1)溶離，得到2-({4-[(3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(280 mg；40.66 %)。

【1000】 **3-甲基-1-{[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]甲基}氮雜環丁烷-3-醇：**在室溫下，向2-({4-[(3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(270 mg；0.58 mmol)於4N HCl/EA (10 mL)中之攪拌混合物中。在室溫下攪拌1小時後，減壓濃縮混合物。反應用H_2O/冰水淬滅。將混合物用NaOH鹼化至pH=14。所得混合物用CH_2Cl_2 (10 mL×3)萃取且用水淬滅。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之

後，在減壓下濃縮濾液，得到3-甲基-1-{[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]甲基}氮雜環丁烷-3-醇(150 mg；粗產物)。

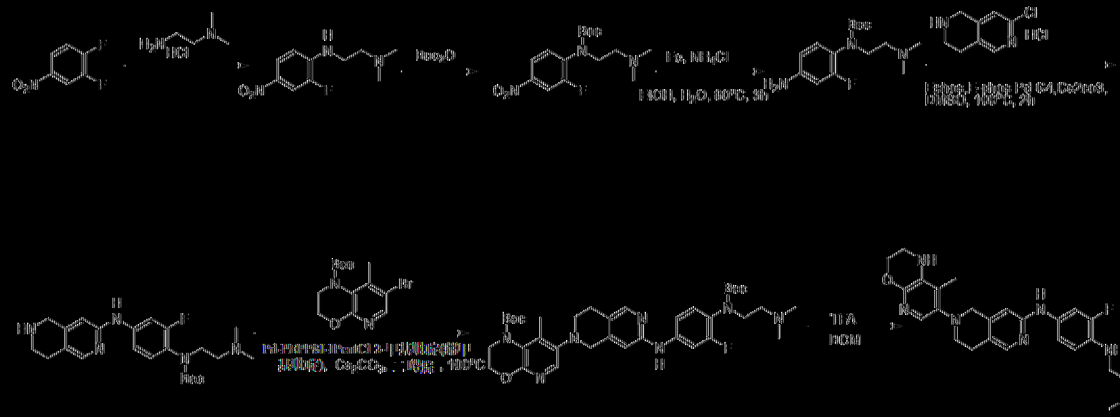
【1001】 7-[2-({4-[(3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯： 在室溫下，向3-甲基-1-{[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]甲基}氮雜環丁烷-3-醇(140.00 mg；0.39 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(155.98 mg；0.47 mmol)於1,4-二噁烷(15mL)中之攪拌混合物中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (34.92 mg；0.04 mmol)及Cs_2CO_3 (406.28 mg；1.18 mmol)。在100℃在氬氣氛圍下攪拌4小時後，減壓濃縮混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (9:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-[2-({4-[(3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(140 mg；53.22 %)。

【1002】 3-甲基-1-({4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}甲基)氮雜環丁烷-3-醇： 在室溫下，向7-[2-({4-[(3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(120 mg；0.18 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (1 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時。減壓濃縮混合物。粗產物藉由製備型HPLC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+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：22% B至44% B於8 min，44% B；波長：254 nm；RT1(min.)：7；運行次數：2)，得到呈黃色固體狀之3-甲基-1-({4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}甲基)氮雜環丁烷-3-醇(16.10 mg；17.19 %)。

[1003] HPLC 91.09%純度，7.62 min，MS：m/s: 474.20 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 9.46 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 5.57 - 5.49 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.17 - 3.07 (m, 4H), 2.89 - 2.74 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)。

[1004] 實例124：合成化合物124 N1-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-氟-N4-(6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基)-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)苯-1,4-二胺



[1005] N-[2-(二甲基胺基)乙基]-2-氟-4-硝基苯胺：將1,2-二氟-4-硝基苯(3 g；17.91 mmol)及(2-胺基乙基)二甲基胺(1.70 g；18.32 mmol)及TEA (5.49 mL；37.55 mmol)於AcOEt (100 mL)中之溶液在80°C在氮氣氛圍下攪拌隔夜。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用

(PE: EtOAc =7:3)溶離，得到N-[2-(二甲基胺基)乙基]-2-氟-4-硝基苯胺(3.40 g；83.5 %)。

【1006】 N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-(2-氟-4-硝基苯基)胺基甲酸三級丁酯：將N-[2-(二甲基胺基)乙基]-2-氟-4-硝基苯胺(3.50 g；15.12 mmol)及$(Boc)_2O$ (17.25 mL；76.61 mmol)及DMAP (200 mg；1.47 mmol)及TEA (6.30 mL；43.06 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液在室溫下在氮氣氛圍下攪拌隔夜。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用(PE: EtOAc =7:3)溶離，得到N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-(2-氟-4-硝基苯基)胺基甲酸三級丁酯(4.80 g；97.0 %)。

【1007】 N-(4-胺基-2-氟苯基)-N-[2-(二甲基胺基)乙基]胺基甲酸三級丁酯：將N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-(2-氟-4-硝基苯基)胺基甲酸三級丁酯(4.90 g；14.97 mmol)及NH_4Cl (4 g；74.03 mmol)及Fe (4 g；70.19 mmol)於水(32 mL)及EtOH (48 mL)中之溶液在80℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用(PE: EtOAc =1:99)溶離，得到呈灰白色固體狀之N-(4-胺基-2-氟苯基)-N-[2-(二甲基胺基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(3.70 g；83.1 %)。

【1008】 N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-{2-氟-4-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]苯基}胺基甲酸三級丁酯：在25℃下，向N-(4-胺基-2-氟苯基)-N-[2-(二甲基胺基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(200 mg；0.65 mmol)及7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶(119.89 mg；0.71 mmol)於DMSO (15 mL)中之攪拌混合物中逐份添加Cs_2CO_3 (638.15 mg；1.94 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。在室溫下用H_2O淬滅反應物。所得混合物用EA (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水$MgSO_4$乾

燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用MeOH:DCM=1:10溶離，得到呈黃色固體狀之N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-{2-氟-4-[(5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]苯基}胺基甲酸三級丁酯(250 mg；59.9 %)。

【1009】 7-{7-[(4-{[(三級丁氧基)羰基][2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-3-氟苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：在25℃下，向N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-{2-氟-4-[(5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]苯基}胺基甲酸三級丁酯(230 mg；0.36 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(141 mg；0.43 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之攪拌混合物中逐份添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (32 mg；0.04 mmol)及Cs_2CO_3 (352 mg；1.07 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用MeOH:DCM=12:88溶離，得到呈黃色固體狀之7-{7-[(4-{[(三級丁氧基)羰基][2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-3-氟苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(150 mg；36.3 %)。

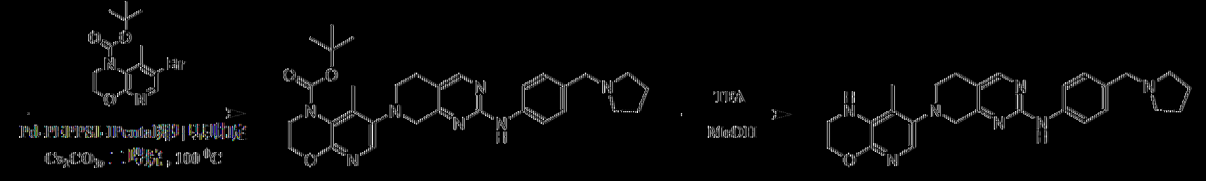
【1010】 N1-[2-(二甲基胺基)乙基]-2-氟-N4-(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)苯-1,4-二胺：在25℃下，向7-{7-[(4-{[(三級丁氧基)羰基][2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-3-氟苯基)胺基]-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(130 mg；0.11 mmol)於DCM (8 mL)中之攪拌混合物中逐份添加TFA (2 mL)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍

下搅拌3小時。真空濃縮所得油合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：Atlantis Prep T3 OBD管柱，19*250 mm 10μm；流動速率：20 mL/min；梯度：3% B至22% B於10 min，波長：254 nm；RT1(min.)：8.5；運行次數：2)，得到呈淺黃色固體狀之N1-[2-(二甲基胺基)乙基]-2-氟-N4-(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)苯-1,4-二胺;甲酸(18.90 mg；32.2 %)。

[1011] HPLC 99.93% 純度，2.49 min，MS：m/s: 477[M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.55 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 14.4, 2.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.18 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.29 (s, 4H), 3.09 (dd, J = 11.6, 5.8 Hz, 4H), 2.79 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.47 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.19 (s, 5H), 2.02 (s, 2H)。

[1012] 實例125：合成7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-N-{4-[(吡咯啶-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺





[1013] 2-({4-[(吡咯啶-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1.00 g；3.71 mmol；1.00 eq.)於1,4-二噁烷(40 mL)中

之懸浮液中添加4-[(吡咯啶-1-基)甲基]苯胺(0.98 g；5.56 mmol；1.50 eq.)、Cs_2CO_3 (3.62 g；11.12 mmol；3.00 eq.)。將褐色混合物用氬氣脫氣5分鐘，隨後添加Pd-PEPPSI-iPent-鄰甲基吡啶(360.65 mg；0.37 mmol；0.10 eq.)且加蓋。將混合物在100℃下攪拌16小時。LCMS顯示反應完成，且觀測到所需產物。藉由過濾移除不溶物質。將溶劑濃縮以獲得呈淺黃色粉末狀之2-({4-[(吡咯啶-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(500.00 mg；39.2%產率)，無需進一步純化即用於下一步。MS：m/z 410 (M+H)。

【1014】 N-{4-[(吡咯啶-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：向小瓶中添加於MeOH (2 mL)中之2-({4-[(吡咯啶-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(500.00 mg；1.22 mmol；1.00 eq.)，添加三氟乙酸(6960.69 mg；61.05 mmol；50.00 eq.)。將混合物在室溫下攪拌1小時。LC/MS顯示反應完成，且觀測到所需產物(m/z: 310)。移除溶劑且將殘餘物溶解於DMSO (10 mL)且直接在InterChim製備型HPLC進行純化：20-95% MeCN/水(0.1%氫氧化銨) 10分鐘，以60 mL/min之流動速率運行，得到所要產物N-{4-[(吡咯啶-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(300.00 mg；79.4%產率)。MS：m/z 310 (M+H)。

【1015】 8-甲基-7-[2-({4-[(吡咯啶-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯：向N-{4-[(吡咯啶-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(240.00 mg；0.70 mmol；1.00 eq.)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(241.68 mg；0.70

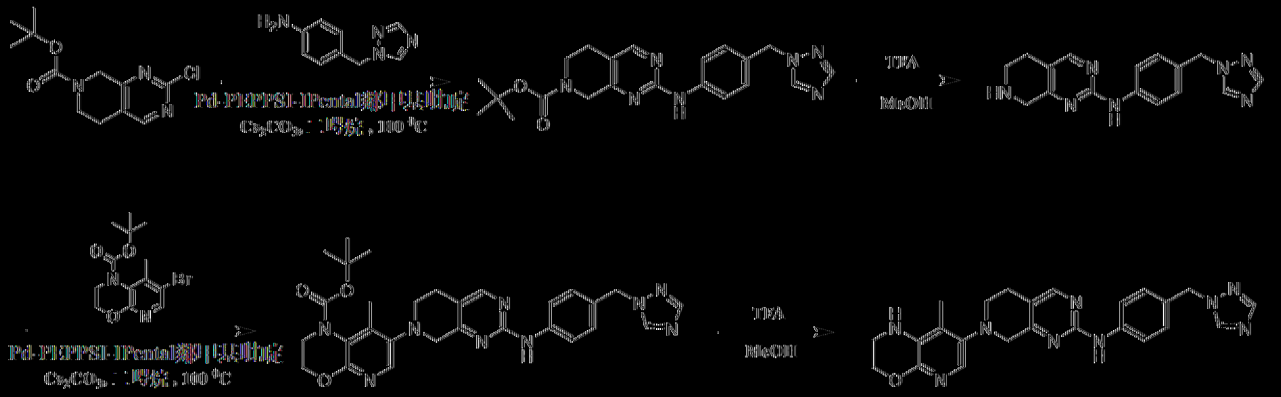
mmol；1.00 eq.)於1,4-二噁烷(15 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPent Cl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (185.21 mg；0.21 mmol；0.30 eq.)及碳酸銫(478.86 mg；1.40 mmol；2.00 eq.)。在100℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物4小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化且用CH_2Cl_2 / MeOH (5:1)溶離，得到8-甲基-7-[2-({4-[(吡咯啶-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(170.00 mg；43%產率)。MS：m/z (558, M+H)。

【1016】 **7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-N-{4-[(吡咯啶-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：**向8-甲基-7-[2-({4-[(吡咯啶-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(100.00 mg；0.18 mmol；1.00 eq.)於MeOH (1.5 mL)中之懸浮液中添加三氟乙酸(2044.57 mg；17.93 mmol；100.00 eq.)。將混合物攪拌20分鐘。移除溶劑後，殘餘物溶解於DMF/水(10/5 mL)中且藉由添加Na_2CO_3進行中和。過濾移除固體。經由InterChim逆相，用含乙腈/0.1 NH_4OH在14分鐘內以30 mL/min之流動速率自0%至100%純化混合物，得到所要產物7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-N-{4-[(吡咯啶-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(49.50 mg；60.3%產率)。

【1017】 m/z: 458 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.46 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.19 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.12 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 6H), 2.04

(s, 3H), 1.70 (s, 4H)。

[1018] 實例126：合成7-{8-甲基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-N-{4-[(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[1019] 2-({4-[(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在40 mL小瓶中添加於吡啶(20 mL)中之2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(0.70 g；2.60 mmol；1.00 eq.)、4-[(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]苯胺(0.54 g；3.11 mmol；1.20 eq.)、碳酸銫(2.54 g；7.79 mmol；3.00 eq.)，以得到懸浮液。褐色混合物用氬氣脫氣5分鐘，隨後添加Pd-PEPPSI-iPent-鄰甲基吡啶(252.46 mg；0.26 mmol；0.10 eq.)且加蓋。將混合物在100℃下加熱16小時。LCMS顯示反應完成，且觀測到所需產物。藉由過濾移除不溶物質。將溶劑濃縮，得到呈淺黃色粉末狀之2-({4-[(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1058.00 mg；100%)，用於下一步中。MS：m/z 408 (M+H)。

[1020] N-{4-[(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：向2-({4-[(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-

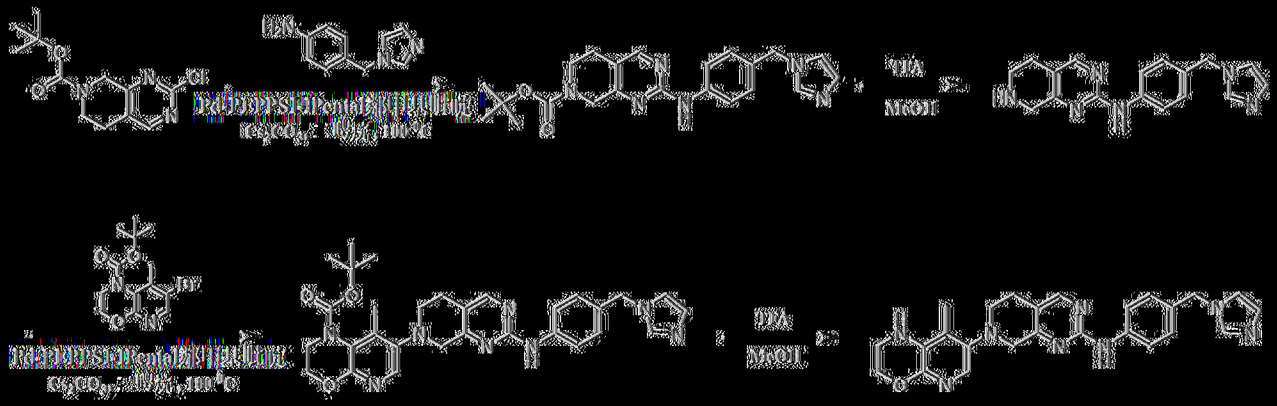
5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1000.00 mg；2.45 mmol；1.00 eq.)於MeOH (3 mL)中之懸浮液中添加三氟乙酸(27983.23 mg；245.42 mmol；100.00 eq.)。將混合物攪拌20分鐘。移除溶劑後，經由InterChim逆相，用含乙腈/0.1 NH_4OH在14分鐘內以30 mL/min之流動速率自0%至100%純化殘餘物，得到所要產物N-{4-[(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(500.00 mg；66.3%產率)。MS：m/z 308 (M+H)。

【1021】 8-甲基-7-[2-({4-[(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯： 向N-{4-[(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(270.00 mg；0.79 mmol；1.00 eq.)、7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(273.70 mg；0.79 mmol；1.00 eq.)及碳酸銫(542.32 mg；1.58 mmol；2.00 eq.)於1,4-二噁烷(15 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPent Cl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (209.76 mg；0.24 mmol；0.30 eq)。將所得混合物密封且在100℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。過濾且移除溶劑後，將殘餘物溶解在DMF中。經由InterChim逆相，用含0.1%之甲酸之乙腈/水，以26 mL/min之流動速率，在14分鐘內自0%至100%純化混合物，得到所要產物8-甲基-7-[2-({4-[(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(230.00 mg；52.4%)。MS：m/z 556 (M+H)。

【1022】 7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-N-{4-[(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-

胺：在燒瓶中添加含於MeOH (1.5 mL)及三氟乙酸(2052.13 mg；18.00 mmol；100.00 eq.)中之8-甲基-7-[2-({4-[(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁𠯿-1-甲酸三級丁酯(100.00 mg；0.18 mmol；1.00 eq.)。將混合物攪拌20分鐘。移除溶劑後，將殘餘物溶解於DMF/水(20/5 mL)中且藉由添加Na_2CO_3中和。過濾移除固體。經由InterChim逆相，用含乙腈/0.1% NH_4OH，以30 mL/min之流動速率，在14分鐘內自10%至100%純化混合物，得到所要產物7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁𠯿-7-基}-N-{4-[(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(31.50 mg；33%產率)。MS：m/z 456 (M+H)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.58 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 36.0, 5.6 Hz, 3H), 5.53 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.20 (d, J = 92.9 Hz, 4H), 2.78 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.03 (d, J = 2.8 Hz, 3H)。

[1023] 實例127：合成N-{4-[(1H-咪唑-1-基)甲基]苯基}-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁𠯿-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[1024] 2-({4-[(1H-咪唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡

啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在40 mL小瓶中添加於二噁烷(20 mL)中之2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(0.70 g；2.60 mmol；1.00 eq.)、4-[(1H-咪唑-1-基)甲基]苯胺(0.54 g；3.11 mmol；1.20 eq.)、碳酸銫(2.54 g；7.79 mmol；3.00 eq.)。褐色懸浮混合物用氬氣脫氣5分鐘，隨後添加Pd-PEPPSI-IPent Cl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶)(252.46 mg；0.26 mmol；0.10 eq.)且加蓋。將混合物在100℃下加熱16小時。LCMS顯示反應完成，且觀測到所需產物。藉由過濾移除不溶物質。將溶劑濃縮且得到2-({4-[(1H-咪唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1000.00 mg；94.8%產率)，用於下一步中。MS：m/z 407 (M+H)。

【1025】 **N-{4-[(1H-咪唑-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：**在40 mL小瓶中添加於MeOH (3 mL)中之2-({4-[(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1000.00 mg；2.45 mmol；1.00 eq.)，添加三氟乙酸(27983.23 mg；245.42 mmol；100.00 eq.)。將混合物攪拌20分鐘。移除溶劑後，經由InterChim逆相，用含乙腈/0.1 NH_4OH在14分鐘內以30 mL/min之流動速率自0%至100%純化殘餘物，得到所要產物N-{4-[(1H-咪唑-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(650.00 mg；86.5%產率)。MS：m/z 307 (M+H)。

【1026】 **7-[2-({4-[(1H-咪唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯：**向N-{4-[(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(400.00 mg；1.17 mmol；1.00 eq.)及7-溴-8-甲基-

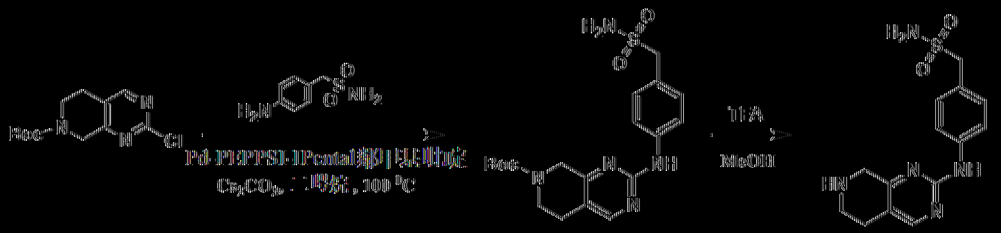
1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(405.49 mg；1.17 mmol；1.00 eq.)及碳酸銫(803.43 mg；2.34 mmol；2.00 eq.)於1,4-二噁烷(15 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPent Cl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (310.76 mg；0.35 mmol；0.30 eq.)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌4小時。過濾且移除溶劑後，將殘餘物溶解在DMF中。經由InterChim逆相，用含0.1% FA之乙腈/水在14分鐘內以26 mL/min之流動速率自0%至100%純化混合物，得到所要產物7-[2-({4-[(1H-咪唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(250.00 mg；38.5%產率)。MS：m/z 555 (M+H)。

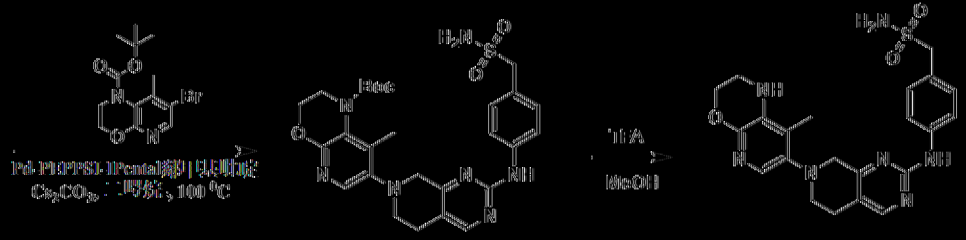
【1027】 **N-{4-[(1H-咪唑-1-基)甲基]苯基}-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺**：在燒瓶中添加於MeOH (1.5 mL)及三氟乙酸(2055.79 mg；18.03 mmol；100.00 eq.)中之7-[2-({4-[(1H-咪唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(100.00 mg；0.18 mmol；1.00 eq.)。將混合物攪拌20分鐘。移除溶劑後，將殘餘物溶解於DMF/水(20/5 mL)中且藉由添加Na_2CO_3中和。過濾移除固體。經由InterChim逆相，用含乙腈/0.1 NH_4OH在14分鐘內以30 mL/min之流動速率自0%至100%純化混合物，得到所要產物N-{4-[(1H-咪唑-1-基)甲基]苯基}-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(37.30 mg，39.6%產率)。

【1028】 MS：m/z 455 (M+H)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ

9.57 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.79 – 7.64 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.24 – 7.13 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.54 (q, J = 4.6, 2.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.26 – 3.87 (m, 4H), 3.33 – 3.21 (m, 3H), 3.11 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H)。

[1029] 實例128：合成{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}甲磺醯胺





[1030] 2-{[4-(胺磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在40 mL小瓶中添加於二噁烷(20 mL)中之2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(0.70 g；2.60 mmol；1.00 eq.)、(4-胺基苯基)甲磺醯胺(0.58 g；3.11 mmol；1.20 eq.)、碳酸銫(2.54 g；7.79 mmol；3.00 eq.)。褐色混合物用氬氣脫氣5分鐘，隨後添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (252.46 mg；0.26 mmol；0.10 eq.)且加蓋。將混合物在100℃下加熱16小時。LCMS顯示反應完成，且觀測到所需產物。藉由過濾移除不溶物質。將溶劑濃縮且得到呈淺黃色粉末狀之2-{[4-(胺磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1000.00 mg；91.9%產率)，用於下一步

中。MS：m/z 420 (M+H)。

【1031】 [4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]甲磺醯胺：在燒瓶中添加於MeOH (3 mL)及三氟乙酸(27180.76 mg；238.38 mmol；100.00 eq.)中之2-{[4-(胺磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1000.00 mg；2.38 mmol；1.00 eq.)。將混合物攪拌20分鐘。移除溶劑後，經由InterChim逆相，用含乙腈/0.1 NH_4OH在14分鐘內以30 mL/min之流動速率自0%至100%純化殘餘物，得到所要產物[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]甲磺醯胺(700.00 mg；91.9%產率)。MS：m/z 320 (M+H)。

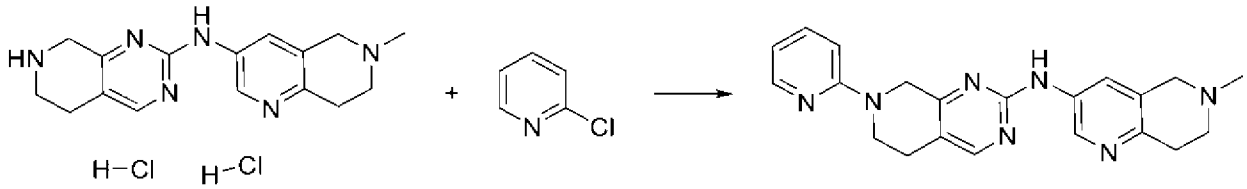
【1032】 8-甲基-7-(2-{[4-(胺磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯：向[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]甲磺醯胺(320.00 mg；0.90 mmol；1.00 eq.)、7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(312.17 mg；0.90 mmol；1.00 eq.)及碳酸銫(618.54 mg；1.80 mmol；2.00 eq.)於1,4-二噁烷(15 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (239.24 mg；0.27 mmol；0.30 eq.)。在100℃下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物4小時。過濾且移除溶劑後，將殘餘物溶解在DMF中。經由InterChim逆相，用含0.1% FA之乙腈/水在14分鐘內以26 mL/min之流動速率自0%至100%純化混合物，得到所要產物8-甲基-7-(2-{[4-(胺磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(40.00 mg；7.8%產率)。MS：m/z

568 (M+H)。

【1033】 **{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}甲磺醯胺**：在燒瓶中添加於MeOH (1.5 mL)及三氟乙酸(401.73 mg；3.52 mmol；100.00 eq.)中之8-甲基-7-(2-{[4-(胺磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(20.00 mg；0.04 mmol；1.00 eq.)。將混合物攪拌20分鐘。移除溶劑後，將殘餘物溶解於DMF/水(20/5 mL)中且藉由添加Na_2CO_3中和。過濾移除固體。經由InterChim逆相，用含乙腈/0.1 NH_4OH在14分鐘內以30 mL/min之流動速率自0%至100%純化混合物，得到所要產物{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}甲磺醯胺(3.00 mg；18%產率)。

【1034】 MS：m/z 468 (M+H)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.57 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.75 (s, 2H), 5.52 (s, 1H), 4.19 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 3.97 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.05 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 1.24 (s, 2H)。

【1035】 **實例129：6-甲基-N-[7-(吡啶-2-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺**：

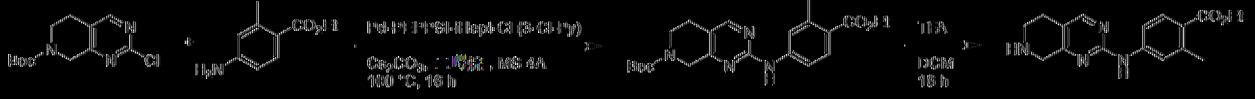


【1036】 向6-甲基-N-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺二鹽酸鹽(150.00 mg；0.37 mmol；1.00

eq.)、2-氯吡啶(132.60 mg；1.12 mmol；3.00 eq.)於IPrOH (0.50 mL)中之溶液添加DIEA (192.82 mg；1.49 mmol；4.00 eq.)。封閉式包合。用氮氣吹掃且封閉。隨後將混合物在135℃在N_2氛圍下攪拌18小時。LCMS顯示保留了5.2%的所要反應物，反應物2使用過量。將粗產物濃縮且直接藉由C18 biotage管柱5-95% ACN-0.1%飽和碳酸氫鹽溶液純化，得到呈黃色固體狀之所要化合物6-甲基-N-[7-(吡啶-2-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-3-胺(25.00 mg；0.06 mmol；16.8 %；黃色固體)。

[1037] ^{1}H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 8.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (dd, *J* = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 6.8, 5.3 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.91 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.01 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.90 – 2.83 (m, 4H), 2.52 (s, 3H)。

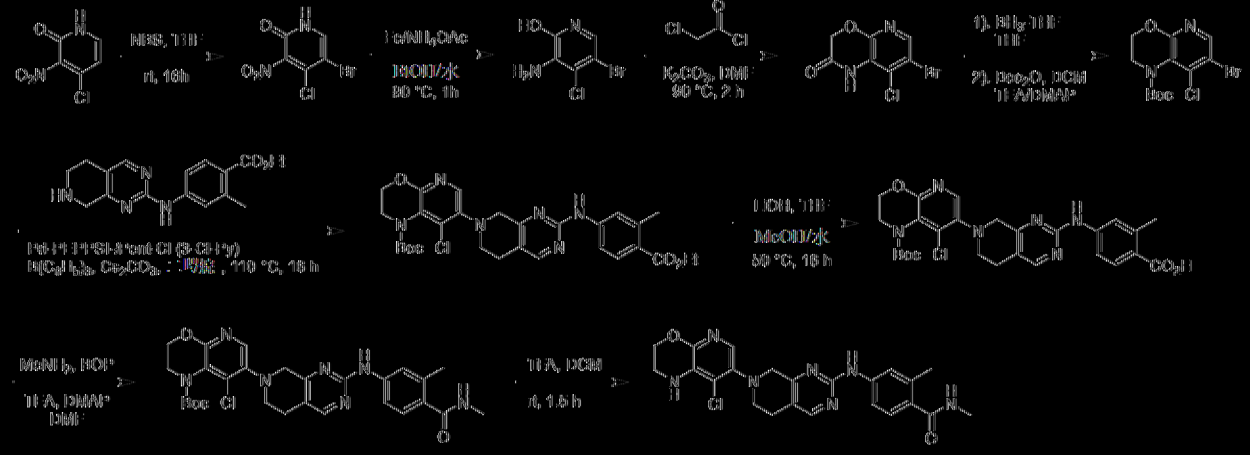
[1038] 實例130：合成化合物4-[(7-{8-氯-10H,12H,13H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑并[7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-N,2-二甲基苯甲醯胺



[1039] 2-{[4-(乙氧基羰基)-3-甲基苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：添加於二噁烷(7 mL)中之7-Boc-2-氯-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶(0.390 g；1.446 mmol；1.0 eq.)、4-胺基-2-甲基苯甲酸乙酯(0.285 g；1.590 mmol；1.1 eq.)、碳酸銫(1.413 g；4.338 mmol；3.0 eq.)及一些 MS 4A (200 mg)，得到懸浮液，其用氮氣脫氣。一次性添加Pd-PEPPSI-iHept-Cl 3-ClPy (28.131 mg；0.029

mmol；0.020 eq.)。將混合物用氮氣脫氣，且在100℃下加熱16小時。將其冷卻至室溫。添加DCM (10 mL)且攪拌。懸浮液經由矽藻土過濾且用DCM (3×6 mL)洗滌。將合併之DCM濾液濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱純化，0-80% EtOAc/己烷，得到呈淺黃色粉末狀之2-{[4-(乙氧基羰基)-3-甲氧基苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(0.596 g；1.446 mmol；99 %)。

[1040] 2-甲基-4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯甲酸乙酯：將DCM (6.0 mL)及TFA (6.0 mL；80.773 mmol；56 eq.)添加至2-[(3-甲磺醯基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(0.520 g；1.286 mmol；1.0 eq.)，得到所形成之紅色溶液，其在室溫下攪拌16小時。添加甲苯(20 mL)且濃縮混合物。殘餘物在真空烘箱中乾燥，得到呈黃色粉末狀之2-甲基-4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯甲酸乙酯(0.450 g；1.445 mmol；99 %)。



[1041] 5-溴-4-氯-3-硝基吡啶-2-醇：4-氯-2-羥基-3-硝基吡啶(12.0 g；68.8 mmol；1.0 eq.)及*N*-溴代丁二醯亞胺(20.8 g；116.9 mmol；1.7 eq.)與THF (130 mL)混合，得到黃色懸浮液，將其在室溫下攪拌16小時。將溶液濃縮，將殘餘物添加入250 mL水，攪拌，且在45℃下加

熱30分鐘。將黃色懸浮液超音波處理、過濾、用水(3×50 mL)及戊烷(2×25 mL)。將收集的固體在真空烘箱中乾燥16小時，得到呈淺黃色粉末狀之5-溴-4-氯-3-硝基吡啶-2-醇(16.7 g；66.1 mmol；96.1 %)。

【1042】 **3-胺基-5-溴-4-氯吡啶-2-醇：將**5-溴-4-氯-3-硝基吡啶-2-醇(8.3 g；32.7 mmol；1.0 eq.)、鐵 (9.1 g；163.7 mmol；5.0 eq.)及氯化銨(8.76 g；163.7 mmol；5.0 eq.)在乙醇(100 mL)及水中混合(100 mL)，得到深黃色的懸浮液。將混合物加熱至90℃持續1小時，隨後冷卻至室溫。混合物用DCM (200 mL)稀釋，攪拌，經由矽藻土過濾，且藉由DCM (3×100 mL)洗滌。將合併之濾液進行分配，且水層藉由DCM (100 mL)萃取。將合併之DCM層經硫酸鈉乾燥，且再次經由矽藻土過濾。濾液濃縮成呈橙色粉末狀之3-胺基-5-溴-4-氯吡啶-2-醇(1.5 g；6.7 mmol；20.5 %)。

【1043】 **7-溴-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-2-酮：**3-胺基-5-溴-4-氯吡啶-2-醇(1.14 g；5.1 mmol；1.0 eq.)及碳酸鉀(2.672 g；19.3 mmol；3.0 eq.)與DMF (20 mL) 混合，得到黑色溶液。用冰浴將其冷卻至0℃。逐滴添加氯乙醯氯(1.335 mL；16.8 mmol；2.6 eq.)。將混合物在室溫下攪拌1小時，隨後加熱至92℃持續1小時，冷卻至室溫。混合物用DCM (40 mL)稀釋，經由矽藻土過濾，且用10% MeOH/DCM (3×20 mL)洗滌。將棕色/黑色懸浮液乾燥成殘餘物，其藉由矽膠柱純化50 g，0-20% MeOH/DCM，得到7-溴-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-2-酮(2.1 g；7.970 mmol；69.02 %)。

【1044】 **7-溴-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯：**將7-溴-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-2-酮(2.1 g；8.0 mmol；1.0 eq.)與

硼烷四氫呋喃複合物溶液(1.0M in THF; 48 mL；48 mmol；6.0 eq.)混合，在室溫下得到黃色懸浮液。將反應混合物加熱至60℃持續4小時，且隨後冷卻至室溫。用冰浴冷卻溶液，隨後逐滴添加MeOH (30 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌3小時，隨後將混合物濃縮，得到呈黃色固體狀之7-溴-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩(1.673 g；6.7 mmol；84.1 %)。

【1045】 7-溴-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：將7-溴-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩(1.673 g；6.7 mmol；1.0 eq.)、4-二甲基胺基吡啶(0.041 g；0.335 mmol；0.05 eq.)及TEA (2.804 mL；20.1 mmol；3.0 eq.)添加至二氯甲烷(25 mL)中，得到渾濁橙色懸浮液。在室溫下添加二碳酸二-三級丁酯(3.1 mL；13.4 mmol；2.0 eq.)。將反應混合物在30℃下加熱16小時。將反應粗產物過濾且濃縮，殘餘物藉由矽膠管柱純化，40 g，用20-80% EtOAc/己烷溶離，得到7-溴-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(1.23 g；3.52 mmol；52.4 %)。

【1046】 8-氯-7-(2-{[4-(乙氧基羰基)-3-甲基苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：將參(五氟苯基)硼烷(0.022 g；0.043 mmol；0.2 eq.)、2-甲基-4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯甲酸乙酯(0.087 g；0.279 mmol；1.3 eq.)、7-溴-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(0.075 g；0.215 mmol；1.0 eq.)及碳酸銫(0.210 g；0.644 mmol；3.0 eq.)添加至二噁烷(1.5 mL)中，攪拌後得到黃色懸浮液。將反應用氮氣脫氣，隨後將Pd-PEPPSI-iPent-Cl 3-ClPy (0.009 g；0.011 mmol；0.050 eq.)一次性添加，且再次用氮氣脫氣。反

應混合物在110℃下加熱16小時，且冷卻至室溫。粗物質用DCM (10 mL)稀釋，過濾且藉由DCM (3×5 mL)洗滌。濃縮濾液且殘餘物藉由矽膠管柱純化，12g, 50-100% EtOAc/己烷，得到8-氯-7-(2-{[4-(乙氧基羰基)-3-甲基苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(62 mg；0.107 mmol；50 %)。

【1047】 4-[(7-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-2-甲基苯甲酸：將8-氯-7-(2-{[4-(乙氧基羰基)-3-甲基苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(187 mg；0.322 mmol；1.0 eq.)及氫氧化鋰(116 mg；4.827 mmol；15 eq.)添加至甲醇(3 mL)、THF (1.5 mL)及水(4 mL)中，得到黃色懸浮液，在50℃下加熱16小時。濃縮粗物質，將殘餘物在DCM (4×10 mL)與10%檸檬酸水溶液(15 mL)之間分配。將合併之DCM層濃縮，得到粗產物4-[(7-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-2-甲基苯甲酸(178 mg；0.322 mmol；99 %)。

【1048】 8-氯-7-(2-{[3-甲基-4-(甲基胺甲醯基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：將4-[(7-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-2-甲基苯甲酸(0.065 g；0.118 mmol；1.0 eq.)添加至DMF (1.0 mL)，得到黃色溶液。將其用冰浴冷卻。添加TEA (0.049 mL；0.353 mmol；3.0 eq.)、4-二甲基胺基吡啶(1 mg；0.006 mmol；0.05 eq.)及

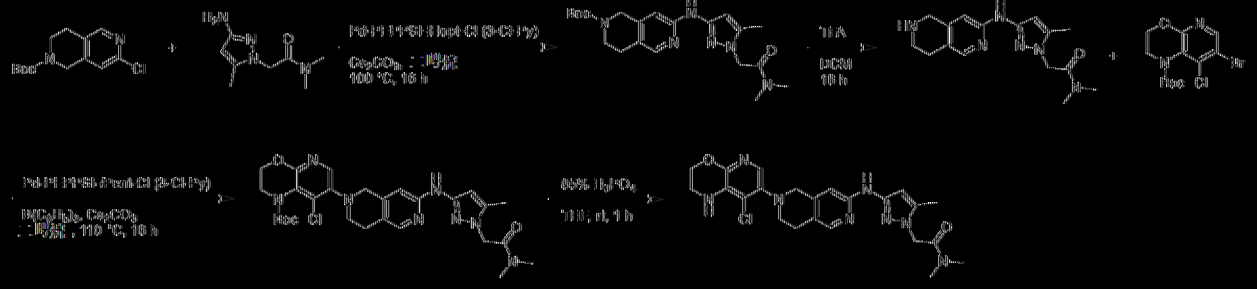
BOP (71 mg；0.161 mmol；1.37 eq.)。逐滴添加甲胺(33% wt.於乙醇中)(0.073 mL；0.588 mmol；5.0 eq.)。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。將粗物質在iPAc (10 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)之間分配，藉由10 mL iPAc萃取水層。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱純化，25 g，首先為60-100% EtOAc/Hex，隨後為100% EtOAc至70:18:9:3 (EtOAc/$CHCl_3$/MeOH/氨)，得到8-氯-7-(2-{[3-甲基-4-(甲基胺甲醯基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(83 mg；0.103 mmol；54 %)。

【1049】 4-[(7-{8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-N,2-二甲基苯甲醯胺：將8-氯-7-(2-{[3-甲基-4-(甲基胺甲醯基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(0.083 g；0.147 mmol；1.000 eq.)添加至DCM (2.000 mL；31.201 mmol；212.790 eq.)中，得到淡黃色的混濁溶液。在室溫下添加TFA (2.000 mL；26.924 mmol；183.621 eq.)。將混合物在室溫下攪拌2小時。將反應粗產物淬滅至攪拌的甲苯(20 mL)中，濃縮，且將殘餘物與甲苯(20 mL)共濃縮2次。殘餘物藉由矽膠管柱純化，12 g，100% EtOAc持續5 min.，隨後為0-5% MeOH/EtOAc，得到4-[(7-{8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-N,2-二甲基苯甲醯胺(20 mg；0.041 mmol；28 %)。

【1050】 HPLC 95%純度，RT=2.45 min。MS：*m/z*=468.20, 467.15 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (500 MHz, DMSO) δ 9.63 (s, 1H), 8.36 (s,

1H), 7.98 (q, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.26 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.81 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.72 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H)。

[1051] 實例131：2-{3-[(6-{8-氯-10H,2H,3H-吡喃并[2,3-b][1,4]噁𠯿-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-N,N-二甲基乙醯胺



[1052] 4-[(7-{8-氯-10H,2H,3H-吡喃并[2,3-b][1,4]噁𠯿-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-N,2-二甲基苯甲醯胺：將2-(3-胺基-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-N,N-二甲基乙醯胺(0.240 g；1.317 mmol；1.000 eq.)、7-氯-3,4-二氫[2,6]萘啶-2(1H)-甲酸三級丁酯(0.260 g；0.967 mmol；0.735 eq.)、碳酸鉀(1.287 g；3.951 mmol；3.000 eq.)及一典MS 4A (200 mg)添加至二噁烷(4.3 mL)中，得到褐色懸浮液。將混合物用氮氣脫氣。一次性添加Pd-PEPPSI-IHept Cl 3-ClPy (25.624 mg；0.026 mmol；0.020 eq.)。將反應混合物用氮氣脫氣，在100℃下加熱16小時，且冷卻至室溫。向粗產物中添加DCM (10 mL)且攪拌。懸浮液經由矽藻土過濾，且用DCM (3×6 mL)洗滌。將合併之DCM濾液濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱純化，0-35% MeOH/DCM，得到7-({1-[(二甲基胺甲醯基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-3-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三

級丁酯(0.380 g；0.917 mmol；94.7 %)。

【1053】 N,N-二甲基-2-{5-甲基-3-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]-1H-吡唑-1-基}乙醯胺：將DCM (6.0 mL)及TFA (6.0 mL；80.8 mmol；88 eq.)添加至7-({1-[(二甲基胺甲醯基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-3-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯(0.380 g；0.917 mmol；1.0 eq.)以形成紅色溶液，且在室溫下攪拌16小時。體積甲苯(20 mL)且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱純化，25 g，用100% EtOAc至70:18:9:3 (EtOAc/CHCl3/MeOH/氨)溶離，得到N,N-二甲基-2-{5-甲基-3-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]-1H-吡唑-1-基}乙醯胺(0.229 g；0.728 mmol；63 %)。

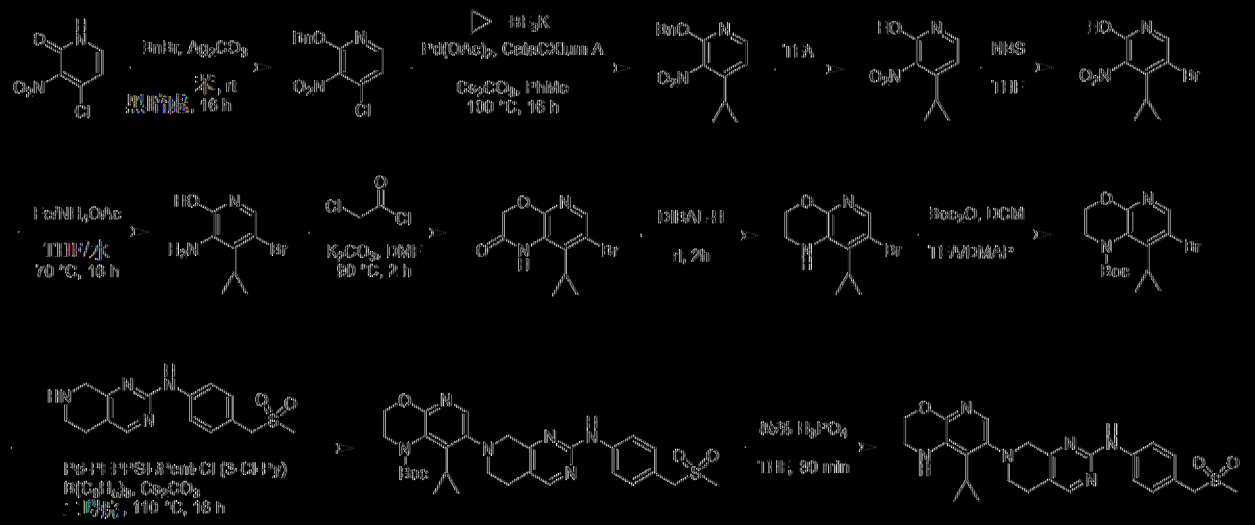
【1054】 8-氯-7-[7-({1-[(二甲基胺甲醯基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-3-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：將N,N-二甲基-2-{5-甲基-3-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]-1H-吡唑-1-基}乙醯胺(0.060 g；0.191 mmol；1.0 eq.)、7-溴-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(0.080 g；0.229 mmol；1.2 eq.)、參(五氟苯基)硼烷(0.020 g；0.038 mmol；0.2 eq.)及碳酸銫(0.187 g；0.573 mmol；3.0 eq.)添加至二噁烷(1.2 mL)中，得到橙色懸浮液。將混合物用氮氣脫氣，一次性添加Pd-PEPPSI-iPent-Cl (3-Cl-Py) (8 mg；0.010 mmol；0.05 eq.)。反應混合物用氮氣脫氣，在110℃下加熱16小時，且冷卻至室溫。粗產物用矽膠柱25g純化，用100% EtOAc至70:18:9:3 (EtOAc/CHCl3/MeOH/氨)溶離，得到呈黃色粉末狀之8-氯-7-[7-({1-[(二甲基胺甲醯基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-3-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(19

mg；0.023 mmol；12 %)。

【1055】 **2-{3-[(6-{8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-N,N-二甲基乙醯胺**：8-氯-7-[7-({1-[(二甲基胺甲醯基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑-3-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(0.059 g；0.101 mmol；1.0 eq.)添加至THF (0.295 mL；5 V)中且藉由冰浴冷卻。添加磷酸(0.885 mL；15 V) (85%)。將混合物自冰浴中移除，且在室溫下攪拌1小時。反應混合物藉由冰冷碳酸鈉(30 mL，10% wt.)淬滅，隨後用DCM (2×30 mL)萃取。將合併之DCM用硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之2-{3-[(6-{8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-N,N-二甲基乙醯胺(12 mg；0.026 mmol；25.4 %)。

【1056】 HPLC 99% 純度，RT=1.35 min。MS：*m/z*=484.20 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.95 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.11 (t, *J* = 51 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.23 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.21 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.82 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.12 (s, 2H)。

【1057】 **實例132：7-{8-環丙基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺**



[1058] 2-(苯甲基氧基)-4-氯-3-硝基吡啶：將碳酸銀(14.2 g；51.6 mmol；1.2 eq.)及4-氯-2-羥基-3-硝基吡啶(7.50 g；43.0 mmol；1.0 eq.)添加至苯(150 mL)，得到黃色懸浮液。在室溫下添加苯甲基溴(6.124 mL；51.6 mmol；1.2 eq.)。將反應混合物在黑暗中在室溫下攪拌4天。反應混合物用EtOAc (200 mL)稀釋，攪拌且經由矽藻土過濾，用EtOAc (2×50 mL)洗滌，濃縮濾液，殘餘物藉由矽膠管柱純化，300 g，藉由0-40% EtOAc/己烷溶離，得到2-(苯甲基氧基)-4-氯-3-硝基吡啶(10.51 g；39.7 mmol；92.4 %)。

[1059] 2-(苯甲基氧基)-4-環丙基-3-硝基吡啶：將碳酸鉀(22.159 g；68.011 mmol；3.0 eq.)添加至水(24 mL)，在室溫下攪拌15分鐘，隨後添加甲苯(100 mL)，其次[(1-金剛烷基)-正丁基膦(0.244 g；0.680 mmol；0.03 eq.)、2-(苯甲基氧基)-4-氯-3-硝基吡啶(6.0 g；22.670 mmol；1.0 eq.)及環丙基三氟硼酸鉀(4.937 g；45.341 mmol；2.0 eq.)，用氮氣對黃色混合物進行脫氣。添加乙酸鈀(ii) (0.102 g；0.453 mmol；0.02 eq.)。反應混合物用氮氣脫氣，加熱至110℃持續16小時，且冷卻至室溫。將EtOAc (100 mL)及水(50 mL)反添加至反應混合物中且進行分配。有機相用20%鹽水(40 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈褐

色油狀物之2-(苯甲基氧基)-4-環丙基-3-硝基吡啶(6.12 g；25.9 mmol；99 %)。

【1060】 **4-環丙基-3-硝基吡啶-2-醇：**藉由冰浴冷卻，向固體2-(苯甲基氧基)-4-環丙基-3-硝基吡啶(6.127 g；22.670 mmol；1.0 eq.)中緩慢添加TFA (13 mL)。將混合物冷卻攪拌1小時，隨後在室溫下攪拌16小時。將甲苯(60 mL)添加至反應混合物中，隨後濃縮得到4-環丙基-3-硝基吡啶-2-醇。

【1061】 **5-溴-4-環丙基-3-硝基吡啶-2-醇：**將4-環丙基-3-硝基吡啶-2-醇(5.570 g；20.714 mmol；1.0 eq.)於THF (60 mL)中之溶液藉由冰浴冷卻。一次性添加N-溴代丁二醯亞胺(4.793 g；26.928 mmol；1.3 eq.)。將混合物在室溫下攪拌16小時。濃縮，殘餘物藉由矽膠管柱純化，225 g，其藉由40-90% EtOAc/己烷溶離，得到約6g黃色固體，在50℃下在水(60 mL)中保持1小時，隨後過濾。經收集之濾餅用水洗滌且在真空烘箱中乾燥，得到5-溴-4-環丙基-3-硝基吡啶-2-醇(2.9 g；11.19 mmol；54 %)。

【1062】 **3-胺基-5-溴-4-環丙基吡啶-2-醇：**將氯化銨(2.684 g；50.182 mmol；5.0 eq.)、鐵(2.802 g；50.182 mmol；5.0 eq.)及5-溴-4-環丙基-3-硝基吡啶-2-醇(2.6 g；10.036 mmol；1.0 eq.)添加至THF (62.4 mL)及水(31.2 mL)中給，且將混合物在70℃下加熱16小時。將反應混合物濃縮。將EtOAc (120 mL)及乙腈(12 mL)添加至殘餘物中。將混合物加熱至70℃持續16小時，冷卻至45℃，過濾，且用EtOAc (3×20 mL)洗滌。將濾液濃縮，得到3-胺基-5-溴-4-環丙基吡啶-2-醇(2.04 g；8.905 mmol；88.7 %)。

【1063】 **7-溴-8-環丙基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-2-酮：**

將3-胺基-5-溴-4-環丙基吡啶-2-醇(2.040 g；8.905 mmol；1.0 eq.)及碳酸鉀(3.692 g；26.716 mmol；3.0 eq.)添加至DMF (40.8 mL)中。藉由冰浴將混合物冷卻至0℃。逐滴添加氯乙醯氯(2.128 mL；26.716 mmol；3.0 eq.)，隨後將混合物自冰浴中移除。將混合物在95℃下加熱約75分鐘，且冷卻至室溫。過濾粗物質且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱純化，100 g，且藉由0-10% MeOH/DCM溶離，得到呈橙色固體狀之7-溴-8-環丙基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-2-酮(2.260 g；8.399 mmol；94.3 %)。

【1064】**7-溴-8-環丙基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯**：藉由冰浴冷卻，將二異丁基氫化鋁(1.0 M於甲苯中) (41.8 mL；41.8 mmol；7.0 eq.)添加至7-溴-8-環丙基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-2-酮(1.607 g；5.972 mmol；1.0 eq.)中，得到深紅色溶液。將混合物與冷卻浴一起攪拌10分鐘，隨後在室溫下攪拌約2小時。將反應粗產物添加至攪拌的冰冷10%羅氏鹽(250 mL，25g)中，然後添加Me-THF (20 mL)及EtOAc (100 mL)，攪拌且分配。有機層用鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到7-溴-8-環丙基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯(1.3 g；5.096 mmol；85.3 %)。

【1065】**7-溴-8-環丙基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯**：將7-溴-8-環丙基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯(1.3 g；5.096 mmol；1.0 eq.)、4-二甲基胺基吡啶(0.031 g；0.255 mmol；0.05 eq.)及TEA (2.131 mL；15.287 mmol；3.0 eq.)添加至DCE (22 mL)。在室溫下添加二碳酸二-三級丁酯(2.575 mL；11.211 mmol；2.2 eq.)。將混合物在75℃下加熱16小時。反應混合物經由矽藻土過濾且濃縮。殘餘物

藉由矽膠管柱80 g純化，且用0-60% EA/己烷溶離，得到7-溴-8-環丙基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(530 mg；1.492 mmol；29.3 %)。

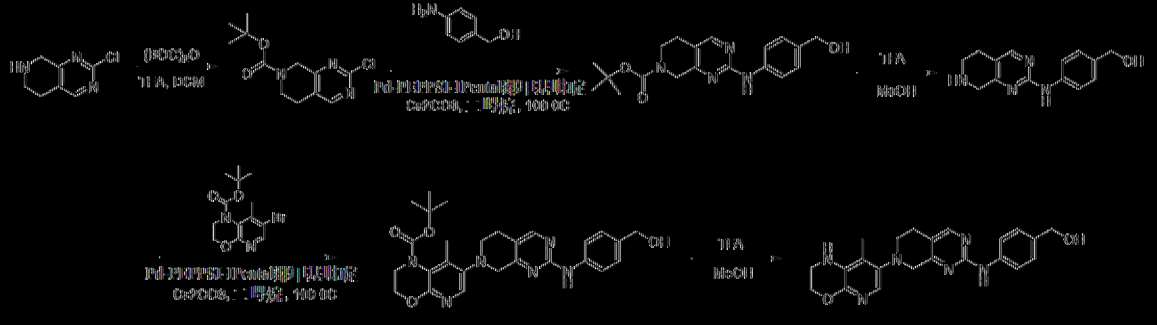
【1066】 8-環丙基-7-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：將7-溴-8-環丙基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(0.070 g；0.197 mmol；1.0 eq.)、N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(0.075 g；0.236 mmol；1.2 eq.)、參(五氟苯基)硼烷，95% (0.020 g；0.039 mmol；0.2 eq.)、碳酸銫(0.193 g；0.591 mmol；3.0 eq.)及MS 4A (100 mg)添加至二噁烷(1.12 mL)，攪拌後得到黃色懸浮液。混合物用氮氣脫氣，添加Pd-PEPPSI-iPent-Cl (3-Cl-Py) (0.017 g；0.020 mmol；0.1 eq.)。反應混合物用氮氣脫氣，且在110℃下加熱22小時。將其冷卻至室溫。粗物質藉由矽膠管柱25 g純化，且用50-100% EtOAc/己烷溶離，得到呈黃色固體狀之8-環丙基-7-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(0.016 g；0.027 mmol；13.7 %)。

【1067】 7-{8-環丙基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：將8-環丙基-7-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(0.064 g；0.108 mmol；1.0 eq.)添加至THF (0.32 mL)，得到黃色懸浮液。將混合物藉由冰浴冷卻且添加磷酸(0.96 mL) (85%)。隨後移除冰浴，且將混合

物在室溫下攪拌40分鐘。反應混合物藉由DCM (10 mL)及冰冷的水(15 g)淬滅。去除DCM層，用碳酸鈉水溶液(10%, 28 mL)鹼化水層，且用DCM (3×40 mL)萃取。DCM層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到棕色固體。將25 mg固體溶於DMSO中，藉由55g C18管柱純化，且用含0.1%氨之水及乙腈溶離，得到呈黃色固體狀之7-{8-環內基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(7 mg；0.013 mmol；14.6 %)。

[1068] HPLC 94%純度，RT 2.77 min。MS：*m/z* 493.15 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.64 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.19 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 1.46 (td, *J* = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 1.23 (s, 2H), 0.97 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 0.59 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H)。

[1069] 實例133：合成{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}甲醇



[1070] 2-{[4-(羥基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在40 mL小瓶中添加於二噁烷(20 mL)中之2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(0.70 g；2.60 mmol；1.00 eq.)、(4-胺基苯基)甲醇(0.38 g；3.11 mmol；1.20 eq.)、碳酸鉋

(2.54 g；7.79 mmol；3.00 eq.)，以得到懸浮液。將褐色混合物用氬氣脫氣5分鐘，隨後添加2-甲基吡啶;{1,3-雙[2,6-雙(戊-3-基)苯基]-4,5-二氯-2,3-二氫-1H-咪唑-2-亞基}二氯鈀(109.02 mg；0.13 mmol；0.05 eq.)且加蓋。混合物在100℃下加熱16小時。LCMS顯示反應完成，且觀測到所需產物。藉由過濾移除不溶物質。將溶劑濃縮且得到呈淺黃色粉末狀之2-{[4-(羥基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1300.00 mg；粗產物)，其用於下一步驟中。MS：m/z 357 (M+H)。

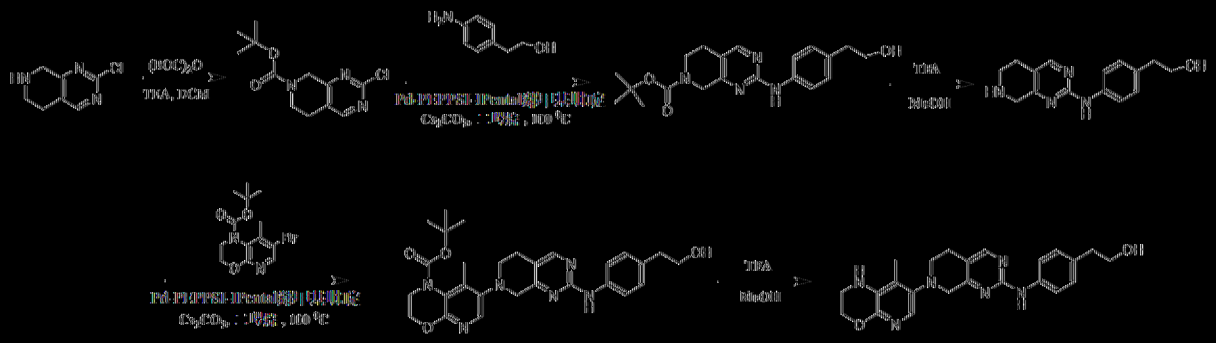
【1071】 [4-({4aH,5H,6H,7H,8H,8aH-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]甲醇：向2-{[4-(羥基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1.30 g；3.65 mmol；1.00 eq.)於MeOH (2 mL)中之懸浮液中添加三氟乙酸(13.96 mL；182.37 mmol；50.00 eq.)。攪拌混合物15分鐘。LCMS顯示反應完成，且觀測到所需產物。產物藉由逆相急驟層析純化。將溶劑濃縮，得到呈深褐色油脂之[4-({4aH,5H,6H,7H,8H,8aH-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]甲醇(753.00 mg；2.92 mmol；79.9 %)，其用於下一合成步驟中。MS：m/z 259 (M+H)。

【1072】 7-(2-{[4-(羥基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯：在40 mL小瓶中添加於二噁烷(20 mL)中之[4-({4aH,5H,6H,7H,8H,8aH-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]甲醇(230.00 mg；0.89 mmol；1.00 eq.)、碳酸二銫(1+) (870.30 mg；2.67 mmol；3.00 eq.)，以得到懸浮液。混合物用氬氣脫氣5分鐘，隨後添加7-

溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(351.72 mg；1.07 mmol；1.20 eq.)及2-甲基吡啶;{1,3-雙[2,6-雙(戊-3-基)苯基]-4,5-二氯-2,3-二氫-1H-咪唑-2-亞基}二氯鈀(22.44 mg；0.03 mmol；0.03 eq.)且加蓋。混合物在100℃下加熱16小時。LCMS顯示反應完成，且觀測到所需產物。藉由過濾移除不溶物質。且在Interchim純化。濃縮溶劑且得到呈淺黃色粉末狀之7-(2-{[4-(羥基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(385.00 mg；0.76 mmol；85.7 %)，按原樣用於下一步驟中。MS：m/z 505 (M+H)。

【1073】 {4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}甲醇：向7-(2-{[4-(羥基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(385.00 mg；0.76 mmol；1.00 eq.)於甲醇(6.93 mL；18.00 V)中之懸浮液中添加三氟乙酸(2.92 mL；38.15 mmol；50.00 eq.)。攪拌混合物15分鐘。LCMS顯示反應完成，且觀測到所需產物。經由逆相管柱層析純化產物，UPLC顯示產物純度為92%。將溶劑冷凍且凍乾，得到呈淺黃色粉末狀之{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}甲醇(43.40 mg；0.11 mmol；14.1 %)。MS：m/z 405 (M+H)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.23 (m, 4H), 3.06 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.76 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.98 (s, 3H)。

[0074] 實例134：合成2-{4-[(7-{8-甲基-10,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁𠯿-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙-1-醇



[0075] 2-{[4-(2-羥基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[3級]酯：在40 mL小瓶中添加於二噁烷(20 mL)中之2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[3級]酯(0.70 g；2.60 mmol；1.00 eq.)、2-(4-胺基苯基)乙-1-醇(0.43 g；3.11 mmol；1.20 eq.)、碳酸銫(2.54 g；7.79 mmol；3.00 eq.)，以得到懸浮液。

[0076] 褐色混合物用氮氣脫氣5分鐘，隨後添加2-甲基吡啶;{1,3-雙[2,6-雙(戊-3-基)苯基]-4,5-二氫-2,3-二氫-1H-咪唑-2-基}二氯鈀(109.02 mg；0.13 mmol；0.05 eq.)且加蓋。混合物在100℃下加熱16小時。LCMS顯示反應完成，且觀測到所需產物。藉由過濾移除不溶物質。將溶劑濃縮且得到呈淺黃色粉末狀之2-{[4-(2-羥基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[3級]酯(1300.00 mg；粗產物)，按原樣用於下一步驟中。MS：m/z 371 (M+H)。

[0077] 2-[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]乙-1-醇：在100 mL圓底燒瓶中添加於甲醇(2.00 mL；2.08 V)中之2-{[4-(2-羥基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[3級]酯(0.96 g；2.60 mmol；1.00 eq.)及三氟乙酸(1.20 eq.)。將混合物在室溫

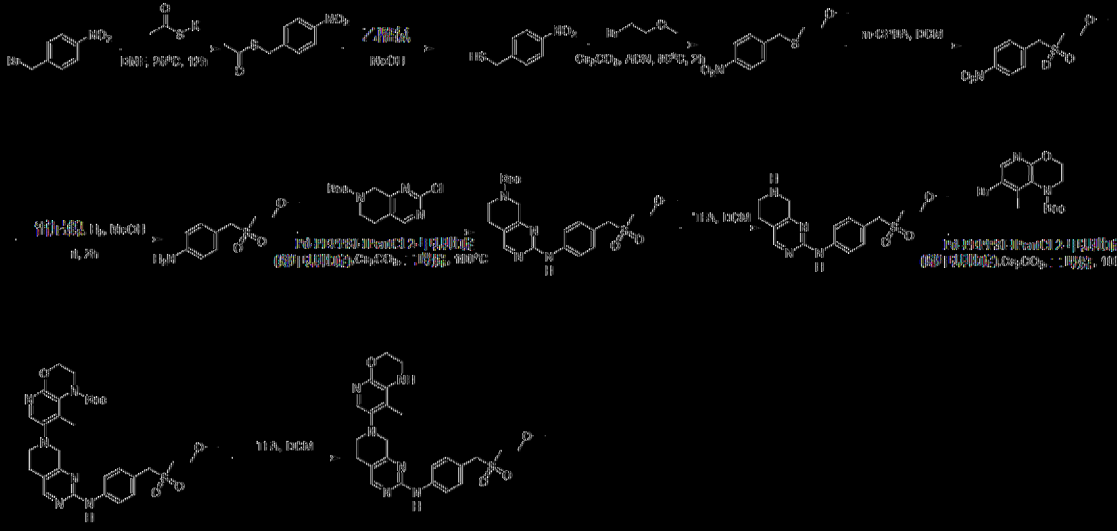
下攪拌20分鐘。LCMS顯示反應完成，且觀測到所需產物。經由逆相管柱層析純化產物，且濃縮溶劑以產生深褐色油脂(727 mg，102%)。MS：m/z 273 (M+H)。

【1078】 7-(2-{[4-(2-羥基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：在40 mL小瓶中添加於二噁烷(20 mL)中之2-[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]乙-1-醇(343.00 mg；1.27 mmol；1.00 eq.)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(501.22 mg；1.52 mmol；1.20 eq.)，以得到懸浮液。混合物用氬氣脫氣5分鐘，隨後添加2-甲基吡啶;{1,3-雙[2,6-雙(戊-3-基)苯基]-4,5-二氯-2,3-二氫-1H-咪唑-2-亞基}二氯鈀(31.98 mg；0.04 mmol；0.03 eq.)及碳酸二銫(1+) (1240.22 mg；3.81 mmol；3.00 eq.)且加蓋。混合物在100℃下加熱16小時。LCMS顯示反應完成，且觀測到所需產物。藉由過濾移除不溶物質。將溶劑濃縮，得到7-(2-{[4-(2-羥基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(101.00 mg；0.19 mmol；15.3 %)且在鹼性條件下經由Interchim逆相管柱純化。產物為用於下一步驟中之黏稠紅色油脂。MS：m/z 519 (M+H)。

【1079】 2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙-1-醇：向7-(2-{[4-(2-羥基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(101.00 mg；0.19 mmol；1.00 eq.)於甲醇(1.00 ml)中之懸浮液中添加三氟乙酸(0.75 mL；

9.74 mmol；50.00 eq.)。攪拌混合物15分鐘。LCMS顯示反應完成，且觀測到所需產物。經由逆相管柱層析純化產物，UPLC顯示產物純度為92%。將溶劑冷凍且凍乾，得到呈淺黃色粉末狀之2-{4-[(7-{8-甲基-10,20,30-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-7-基}-50,60,70,80-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙-1-醇(14.90 mg；0.03 mmol；16.6 %)。MS：m/z 419 (M+H)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.39 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.61 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 7.32 – 7.03 (m, 3H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.32 – 3.65 (m, 4H), 3.53 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.84 – 2.70 (m, 2H), 2.64 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H)。

[1080] 實例135：合成化合物N-{4-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]苯基}-7-{8-甲基-10,20,30-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-7-基}-50,60,70,80-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[1081] 1-{[(4-硝基苯基)甲基]硫基}乙-1-酮：在室溫下，向1-(溴甲基)-4-硝基苯(5.00 g；21.99 mmol)於DMF (50.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加1-(鉀硫基)乙-1-酮(3.17 g；26.38 mmol)。在25℃下攪拌16小時後。所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層用NaCl (水溶液)洗滌，

經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黑色固體狀之1-{[(4-硝基苯基)甲基]硫基}乙-1-酮(4.60 g；98.50 %)。

【1082】 **(4-硝基苯基)甲硫醇：**在室溫下，向1-{[(4-硝基苯基)甲基]硫基}乙-1-酮(4.60 g；21.15 mmol)於MeOH (20.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加乙醯氯(2.00 ml)。在30℃下攪拌16小時後。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (10:1)溶離，得到呈白色固體狀之(4-硝基苯基)甲硫醇(3.30 g;87.71 %)。

【1083】 **1-{[(2-甲氧基乙基)硫基]甲基}-4-硝基苯：**在室溫下，向(4-硝基苯基)甲硫醇(1.50 g；8.80 mmol)及1-溴-2-甲氧基乙烷(1.54 g；10.56 mmol)於ACN (10.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加Cs_2CO_3 (6.04 g；17.60 mmol)。在80℃下攪拌3小時後。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (10:1)溶離，得到呈黃色油狀物之1-{[(2-甲氧基乙基)硫基]甲基}-4-硝基苯(770.00 mg；38.15 %)。

【1084】 **1-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]-4-硝基苯：**向1-{[(2-甲氧基乙基)硫基]甲基}-4-硝基苯(770.00 mg；3.36 mmol)於DCM (12.00 ml)中之攪拌溶液中添加m-CPBA (2439.51 mg；13.43 mmol)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1:1)溶離，得到呈白色固體狀之1-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]-4-硝基苯(770.00 mg；87.40 %)。

【1085】 **4-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]苯胺：**在室溫下，向1-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]-4-硝基苯(770.00 mg；2.94 mmol)於MeOH (20.00 ml)中之溶液中添加雷尼鎳(305.00 mg；3.38 mmol)。在室溫下在氫氣氛圍下攪拌1小時後。過濾所得混合物，濾餅用MeOH洗滌，且隨後

在減壓下濃縮濾液，得到呈白色固體狀之4-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]苯胺(580.00 mg 85.51 %)。

【1086】 2-({4-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在室溫下，向4-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]苯胺(409.05 mg；1.76 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(500.00 mg；1.76 mmol)於二噁烷-1,4 (10.00 ml)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (155.89 mg；0.18 mmol)及Cs_2CO_3 (1209.10 mg；3.53 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-({4-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(720.00 mg；87.79 %)。

【1087】 N-{4-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在室溫下，向2-({4-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(700.00 mg；1.50 mmol)於DCM (15.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (3.00 ml)。在室溫下攪拌1小時後。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]。所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層用NaCl (水溶液)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之N-{4-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(480.00 mg；粗產物)。

【1088】 7-[2-({4-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]苯基}胺基)-

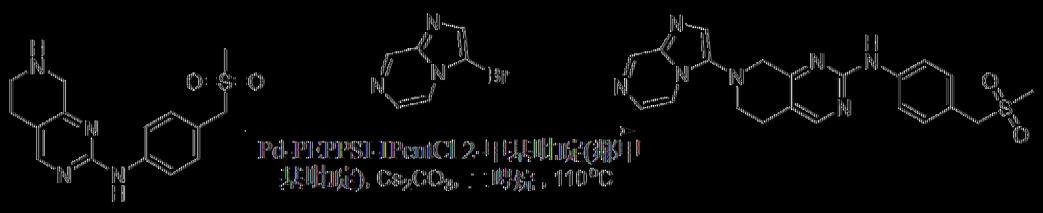
5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：在室溫下，向N-{4-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(427.03 mg；1.16 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(400.00 mg；1.16 mmol)於二噁烷-1,4 (15.00 ml)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (102.18 mg；0.12 mmol)及Cs_2CO_3 (792.56 mg；2.31 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1:100)溶離，得到呈黃色固體狀之7-[2-({4-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(300.00 mg；38.00 %)。

【1089】 N-{4-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]苯基}-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吲-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在室溫下，向7-[2-({4-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(150.00 mg；0.22 mmol)於DCM (10.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (2.00 ml)。在室溫下攪拌1小時後。減壓濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5μm；移動相A：水(10 mmol NH_4HCO_3+0.05% NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：25% B至52% B於8 min，波長：254 nm；RT1(min): 7，得到呈白色固體狀之N-{4-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]苯基}-7-{8-甲基-

1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(70.30 mg 62.47 %)。

[1090] HPLC：99.6%純度，RT 2.98 min。MS：m/z = 511.10[M+H]+。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)：9.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33-7.22 (m, 3H), 5.54 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.21 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.71 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.26 (d, J = 5.8 Hz, 5H), 3.13 (s, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.05 (s, 3H)。

[1091] 實例136：合成化合物7-{咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

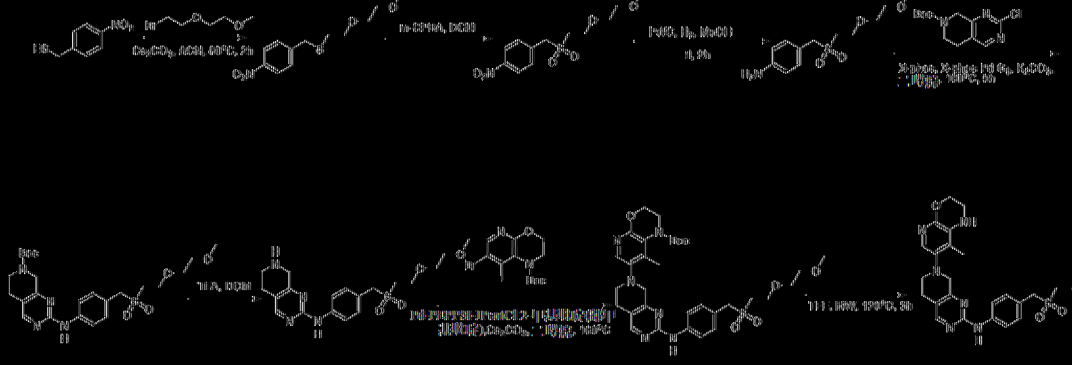


[1092] 7-{咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在室溫下，向3-溴咪唑并[1,2-a]吡啶(367.74 mg；1.79 mmol)及N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(500.00 mg；1.49 mmol)於二噁烷-1,4 (12.00 ml)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (66.03 mg；0.07 mmol)及Cs_2CO_3 (1536.43 mg；4.48 mmol)。將所得混合物在105℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5μm；移動相A：水(10 mmol NH_4HCO_3+0.05% NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：25% B至55% B於8 min，波長：254 nm；RT1(min)：7，得到呈白色固體狀之7-

{咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(10.10 mg；1.42 %)。

|(1093)| HPLC：91.63%純度，RT: 2.25 min。MS：m/z：436.05[M+H]⁺。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)：9.68 (s, 1H), 9.00 (d, J：：1.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (dd, J：：4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J：：4.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J：：8.5 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.29 (d, J：：8.5 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.87 (s, 3H)。

|(1094)| 實例137：合成化合物N-(4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]甲基}苯基)-7-{8-甲基-10l,2l,3l-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5l,6l,7l,8l-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



|(1095)| 1-({[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]硫基}甲基)-4-硝基苯：在室溫下，向(4-硝基苯基)甲硫醇(1.50 g；8.54 mmol)及1-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷(1.90 g；10.25 mmol)於ACN (30.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加Cs_2CO_3 (5.86 g；17.08 mmol)。在80℃下攪拌3小時後，減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (6:1)溶離，得到呈黃色油狀物之1-({[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]硫基}甲基)-4-硝基苯(640.00 mg；24.85 %)。

|(1096)| 1-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]甲基}-4-硝基苯：向1-

({[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]硫基}甲基)-4-硝基苯(580.00 mg；1.92 mmol)於DCM (15.00 ml)中之攪拌溶液中添加m-CPBA (1397.88 mg；7.70 mmol)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌5小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1:1)溶離，得到呈白色固體狀之1-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]甲基}-4-硝基苯(410.00 mg 69.84 %)。

【1097】 **4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]甲基}苯胺：**在室溫下，向1-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]甲基}-4-硝基苯(380.00 mg；1.25 mmol)於MeOH (20.00 ml)中之溶液中添加Pd/C (132.52 mg；0.12 mmol)。將混合物在室溫下在H_2氛圍下攪拌2小時。過濾所得混合物，濾餅用MeOH (20ml)洗滌，減壓濃縮濾液，得到呈灰白色固體狀之4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]甲基}苯胺(340.00 mg；粗產物)。

【1098】 **2-[(4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]甲基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：**在室溫下，向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(300.00 mg；1.11 mmol)及4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]甲基}苯胺(329.14 mg；1.11 mmol)於二噁烷-1,4 (18.00 ml)中之攪拌混合物中添加Xphos Pd G_3 (99.10 mg；0.11 mmol)、Xantphos (130.01 mg；0.22 mmol)及K_2CO_3 (313.72 mg；2.22 mmol)。在100℃在氬氣氛圍下攪拌5小時後。減壓濃縮混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-[(4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]甲基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(300.00 mg 38.76 %)。

【1099】 **N-(4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]甲基}苯基)-**

5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在室溫下，向2-[(4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]甲基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(290.00 mg；0.42 mmol)於DCM (5.00 ml)中之攪拌溶液中添加TFA (1.00 ml)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時後。減壓濃縮所得混合物。混合物用水/冰(20ml)淬滅，用NaOH鹼化至pH=14。所得混合物用CH_2Cl_2 (10ml×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(10ml)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。此產生呈黃色固體狀之N-(4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]甲基}苯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(190.00 mg，粗產物)。

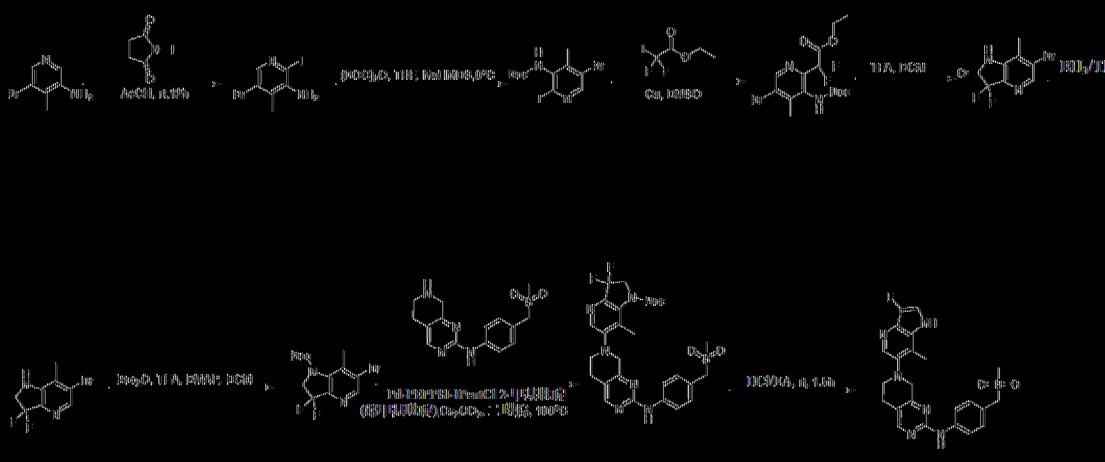
【1100】 7-{2-[(4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]甲基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：在室溫下，向N-(4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]甲基}苯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(180.00 mg；0.32 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(126.68 mg；0.38 mmol)於二噁烷-1,4 (10.00 ml)中之攪拌混合物中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (28.36 mg；0.03 mmol)及Cs_2CO_3 (329.95 mg；0.96 mmol)。在100℃在氬氣氛圍下攪拌2小時後。減壓濃縮混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2 / MeOH (9:1)溶離，得到呈淺黃色固體狀之7-{2-[(4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]甲基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(80.00 mg；37.85 %)。

【1101】 N-(4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]甲基}苯基)-7-{8-甲

基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吲-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在室溫下，向7-{2-[(4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]甲基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(70.00 mg；0.11 mmol)於TFE (5.00 ml)中之攪拌溶液中。將所得混合物在120℃在微波氛圍下攪拌4小時。減壓濃縮混合物。粗產物藉由製備型HPLC純化(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5μm；移動相A：水(10 mmol NH_4HCO_3+0.05% NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：34% B至52% B於9 min，波長：254 nm；RT1(min): 7)，得到呈淺綠色固體狀之N-(4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]甲基}苯基)-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吲-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(40.90 mg；68.07 %)。

【1102】HPLC：98.03%純度，RT=3.05 min。MS：m/z = 555.15 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6)：9.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 5.52 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.20 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.79 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.64 - 3.49 (m, 2H), 3.50 (dd, J = 5.8, 3.0 Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.24 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H)。

【1103】實例138：合成化合物7-{3-氟-7-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基}-N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



|(1104)| 5-溴-2-碘-4-甲基吡啶-3-胺：向5-溴-4-甲基吡啶-3-胺(10.00 g；50.79 mmol)於AcOH (100.00 ml)中之溶液中添加1-碘吡咯啶-2,5-二酮(12.03 g；50.79 mmol)。將所得混合物在氮氣氛圍下在室溫下攪拌隔夜。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE:EA (3:1)溶離，得到呈黃色固體狀之5-溴-2-碘-4-甲基吡啶-3-胺(10.00 g；62.9 %)。

|(1105)| N-(5-溴-2-碘-4-甲基吡啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯：在0℃在氮氣氛圍下，向5-溴-2-碘-4-甲基吡啶-3-胺(10.00 g；31.92 mmol)於THF (100.00 ml)中之攪拌溶液中添加NaHMDS (79.81 mL；159.62 mmol)。將所得混合物在0℃在氮氣氛圍下攪拌30分鐘。在30分鐘後，在0℃在氮氣氛圍下，向上述溶液中添加$(Boc)_2O$ (10.79 mL；47.89 mmol)。隨後將所得混合物在室溫下攪拌2小時。所得混合物用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水，85%至90%梯度於30 min；偵測器，UV 254 nm，得到呈黃色固體狀之N-(5-溴-2-碘-4-甲基吡啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯(9.00 g；67.7 %)。

|(1106)| 2-(5-溴-3-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-4-甲基吡啶-2-基)-2,2-二氟乙酸乙酯：將Cu (0.48 g；7.21 mmol)及2,2-二氟-2-碘乙酸乙酯

(3.16 g；12.01 mmol)於DMSO (50.00 ml)中之溶液在室溫下在N_2氛圍下攪拌1小時。在室溫下，向上述混合物逐滴添加N-(5-溴-2-碘-4-甲基吡啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯(1.00 g；2.40 mmol)。將所得混合物在25℃下攪拌隔夜。所得混合物用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水，50%至60%梯度於10 min；偵測器，UV 254 nm，得到呈黃色油狀物之2-(5-溴-3-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-4-甲基吡啶-2-基)-2,2-二氟乙酸乙酯(840.00 mg；89.4 %)。

【1107】 6-溴-3,3-二氟-7-甲基-1H,2H,3H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮：在室溫下，向2-(5-溴-3-{[(三級丁氧基)羰基]胺基}-4-甲基吡啶-2-基)-2,2-二氟乙酸乙酯(790.00 mg；1.91 mmol)於DCM (8.00 ml)中之攪拌溶液中添加TFA (4.00 ml)。將所得混合物在40℃在N_2氛圍下攪拌2天。用飽和碳酸氫鈉溶液將混合物鹼化至pH＝9。所得混合物用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之6-溴-3,3-二氟-7-甲基-1H,2H,3H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮(510.00 mg；粗產物)。

【1108】 6-溴-3,3-二氟-7-甲基-1H,2H,3H-吡咯并[3,2-b]吡啶：在室溫下，向6-溴-3,3-二氟-7-甲基-1H,2H,3H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮(500.00 mg；1.85 mmol)於THF (6.00 ml)中之攪拌溶液中逐滴添加含BH_3之THF (3.69 ml)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌1小時。反應在0℃下用HCl/MeOH淬滅。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水，45%至50%梯

度於10 min；偵測器，UV 254 nm，得到呈黃色固體狀之6-溴-3,3-二氟-7-甲基-1H,2H,3H-吡咯并[3,2-b]吡啶(290.00 mg；60.8 %)。

【1109】 6-溴-3,3-二氟-7-甲基-1H,2H,3H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸三級丁酯：在0℃下，向6-溴-3,3-二氟-7-甲基-1H,2H,3H-吡咯并[3,2-b]吡啶(270.00 mg；1.05 mmol)於DCM (3.00 ml)中之攪拌溶液中添加TEA (0.43 ml)、DMAP (27.00 mg；0.21 mmol)及$(Boc)_2O$ (0.71 mL；3.14 mmol)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌隔夜。所得混合物用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水，56%至70%梯度於20 min；偵測器，UV 254 nm，得到呈灰白色固體狀之6-溴-3,3-二氟-7-甲基-1H,2H,3H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸三級丁酯(200.00 mg；54.6 %)。

【1110】 3,3-二氟-6-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-7-甲基-1H,2H,3H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸三級丁酯：在室溫下，向N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(160.00 mg；0.50 mmol)及6-溴-3,3-二氟-7-甲基-1H,2H,3H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸三級丁酯(193.00 mg；0.55 mmol)於二噁烷-1,4 (2.00 ml)中之攪拌混合物中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (44.00 mg；0.05 mmol)及Cs_2CO_3 (330.00 mg；1.00 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌1小時。所得混合物用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM:MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之3,3-二氟-6-(2-

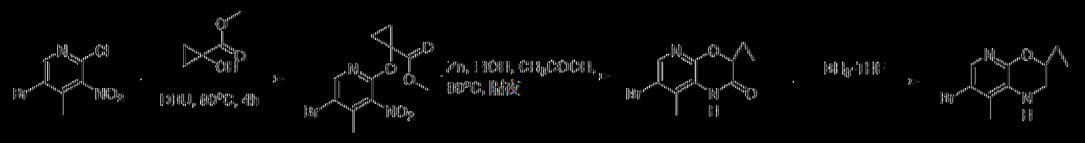
{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-7-甲基-1H,2H,3H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸三級丁酯(160.00 mg；47.0 %;)。

【1111】 **7-{3-氟-7-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基}-N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺**：在0℃下，向3,3-二氟-6-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-7-甲基-1H,2H,3H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸三級丁酯(50.00 mg；0.07 mmol)於乙酸乙酯(1.00 ml)中之攪拌溶液中添加4mol/L HCl (0.30 ml)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌40分鐘。真空濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5μm;移動相A：10 mmol NH_4HCO_3+0.05% NH4OH，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：17%至57%於9 min；波長：254 nm；RT1(min): 7；運行次數：0)，得到呈黃色固體狀之7-{3-氟-7-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基}-N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(18.80 mg；53.0 %)。

【1112】 HPLC：96.72%純度，RT=2.70 min。MS：m/z = 467.20 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.85 (s, 2H), 2.44 (s, 3H)

【1113】 **實例139：合成化合物N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-7-{8'-甲基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁呯]-7'-基}-**

5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺





(1114) 1-[(5-溴-4-甲基-3-硝基吡啶-2-基)氧基]環丙烷-1-甲酸甲酯：在25℃下，向1-羥基環丙烷-1-甲酸[二級]酯(7.76 g；63.47 mmol)及1-羥基環丙烷-1-甲酸甲酯(7.76 g；63.47 mmol)中之攪拌溶液中添加DBU (5.09 g；31.73 mmol)。隨後將所得混合物在80℃下再攪拌4小時。減壓濃縮混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (6:1)溶離，得到呈黃色固體狀之1-[(5-溴-4-甲基-3-硝基吡啶-2-基)氧基]環丙烷-1-甲酸甲酯(900.00 mg；24.76 %)。

(1115) 7'-溴-8'-甲基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁𠯿]-2'-酮：向1-[(5-溴-4-甲基-3-硝基吡啶-2-基)氧基]環丙烷-1-甲酸甲酯(900.00 mg；2.62 mmol)於EtOH (5.00 ml)及AcOH (15.00 ml)中之攪拌混合物中添加Zn (991.27 mg；14.40 mmol)。將所得混合物在80℃下攪拌16小時。過濾所得混合物，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (3:1)溶離，得到呈灰白色固體狀之7'-溴-8'-甲基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁𠯿]-2'-酮(500.00 mg；69.84 %)。

(1116) 7'-溴-8'-甲基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]噁𠯿]：向7'-溴-8'-甲基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]

喔咁]-2'-酮(500.00 mg；1.83 mmol)於THF (10.00 ml)中之攪拌溶液中添加含BH_3之THF (5.00 mL；5.00 mmol)。將所得混合物在40℃在氬氣氛圍下攪拌16小時。所得混合物用EtOAc萃取且用水/MeOH (10ml)淬滅。將合併之有機層用鹽水(30ml)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈玻璃狀固體狀之7'-溴-8'-甲基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b] [1,4]喔咁] (240.00 mg；50.90 %)。

【1117】 7'-溴-8'-甲基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]喔咁]-1'-甲酸三級丁酯：在室溫下，向7'-溴-8'-甲基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b] [1,4]喔咁] (240.00 mg；0.93 mmol)及二碳酸二-三級丁酯(641.63 mg；2.79 mmol)於二氯甲烷(15.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加三乙胺(0.41 mL；2.79 mmol)及N,N-二甲基吡啶-4-胺(23.94 mg；0.19 mmol)。將所得混合物在50℃下攪拌16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (4:1)溶離，得到呈玻璃狀固體狀之7'-溴-8'-甲基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b] [1,4]喔咁]-1'-甲酸三級丁酯(300.00 mg；90.44 %)。

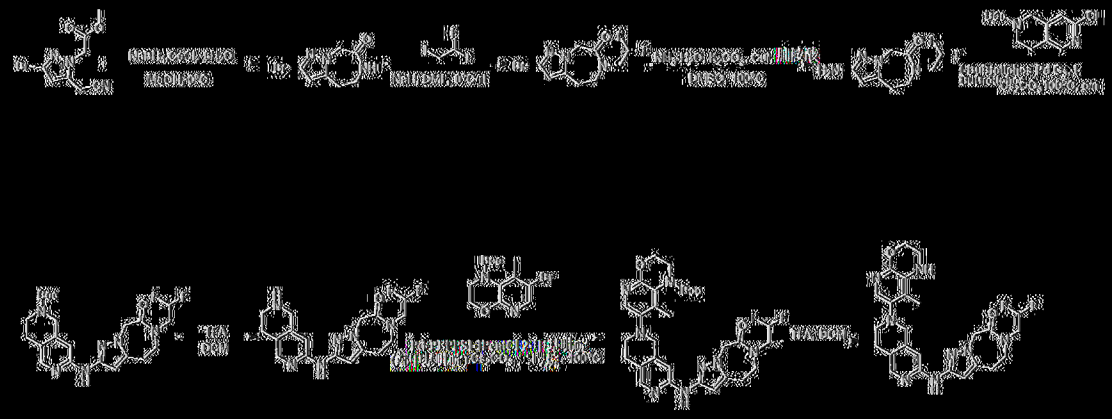
【1118】 7'-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8'-甲基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b][1,4]喔咁]-1'-甲酸三級丁酯：在室溫下，向N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(180.00 mg；0.54 mmol)及7'-溴-8'-甲基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b] [1,4]喔咁]-1'-甲酸三級丁酯(230.42 mg；0.65 mmol)於二噁烷-1,4 (15.00 ml)中之攪拌混合物中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (23.83 mg；0.03 mmol)

及Cs_2CO_3 (554.51 mg；1.62 mmol)。在105℃在氬氣氛圍下攪拌16小時後。減壓濃縮混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10:1)溶離，得到呈淺黃色固體狀之7'-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8'-甲基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩]-1'-甲酸三級丁酯(240.00 mg；74.06 %;)。

【1119】 N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-7-{8'-甲基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩]-7'-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在室溫下，向7'-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8'-甲基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩]-1'-甲酸三級丁酯(240.00 mg；0.40 mmol)於CH_2Cl_2 (8.00 ml)中之攪拌溶液中添加TFA (2.00 ml)。將所得混合物在0℃溫度下攪拌4小時。減壓濃縮混合物。粗產物藉由製備型HPLC純化(管柱：Xbridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：CAN；流動速率：60 mL/min；梯度：24% B至54% B於9 min，波長：254 nm；RT1(min): 7)。此產生呈白色固體狀之N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-7-{8'-甲基-1',2'-二氫螺[環丙烷-1,3'-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩]-7'-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(24.5 mg，12.4%)。

【1120】 HPLC：99.88%純度，RT=3.14 min。MS：m/z = 493.20 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 9.64 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 3H), 5.65 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.26 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.84 (m, 5H), 2.08 (s, 3H), 0.97 - 0.81 (m, 2H), 0.78 - 0.68 (m, 2H)。

[1121] 實例140：合成化合物6-(2,2-二氟乙基)-2-[(6-{8-甲基-10H,20H,30H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑并-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)羰基]-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮



[1122] 2-溴-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮：在0℃在N_2氛圍下，向2-[3-溴-5-(氟甲基)-1H-吡唑-1-基]乙酸甲酯(4.70 g；11.04 mmol)及六水合氯化鈰(8.70 g；35.83 mmol)於MeOH (300.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加$NaBH_4$ (3.50 g；83.27 mmol)。將所得混合物在0℃在N_2氛圍下攪拌2小時。將所得混合物用水稀釋，用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物，得到呈灰色固體狀之2-溴-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(3 g；粗產物)。

[1123] 2-溴-6-(2,2-二氟乙基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮：在0℃在N_2氛圍下，向2-溴-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(3.00 g；11.66 mmol)於DMF (30.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加NaH (944.00 mg；23.60 mmol)。將所得混合物在0℃在N_2氛圍下攪拌30分鐘。在0℃在N_2氛圍下逐份添加1,1-二氟-2-碘乙烷(12.20 g；63.56 mmol)溶液。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌30分鐘。將所得混合物用水稀釋，用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經

無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由C18急驟管柱純化，用30% CAN/水溶離，得到呈灰白色固體狀之2-溴-6-(2,2-二氟乙基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-7-酮(1.30 g；33.5 %)。

【1124】 2-胺基-6-(2,2-二氟乙基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-7-酮：在室溫在N_2氛圍下，向2-溴-6-(2,2-二氟乙基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-7-酮(1.20 g；3.60 mmol)及K_2CO_3 (1.20 g；8.25 mmol)於DMSO (10.00 ml)及NH_4OH (2.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加CuI (156.00 mg；0.78 mmol)及L-脯胺酸(189.00 mg；1.56 mmol)。在密封管中將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌隔夜。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用20% MeOH/CH_2Cl_2溶離，得到粗產物。粗產物藉由C18急驟管柱純化，用60% CAN/水溶離，得到呈黃色固體狀之2-胺基-6-(2,2-二氟乙基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-7-酮(430.00 mg；48.9 %)。

【1125】 7-{[6-(2,2-二氟乙基)-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-2-基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯：在室溫在N_2氛圍下，向2-胺基-6-(2,2-二氟乙基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(410.00 mg；1.68 mmol)及7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯(526.00 mg；1.92 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加t-BuBrettPhos Pd G_3 (153.00 mg；0.17 mmol)、t-BuBrettPhos (173.00 mg；0.34 mmol)及Cs_2CO_3 (1.80 g；5.25 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌隔夜。將所得混合物用水稀釋，用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用100% EtOAc溶

離，得到呈灰白色固體狀之7-{[6-(2,2-二氟乙基)-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-2-基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯(410.00 mg；50.7 %)。

【1126】 6-(2,2-二氟乙基)-2-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-7-酮：在0℃在N_2氛圍下，向7-{[6-(2,2-二氟乙基)-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-2-基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯(400.00 mg；0.83 mmol)於CH_2Cl_2 (3.00 ml)中之攪拌溶液中添加TFA (1.00 ml)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌30分鐘。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由C18急驟管柱純化，用10% CAN/水溶離，得到呈灰白色固體狀之6-(2,2-二氟乙基)-2-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-7-酮(150.00 mg；49.4 %)。

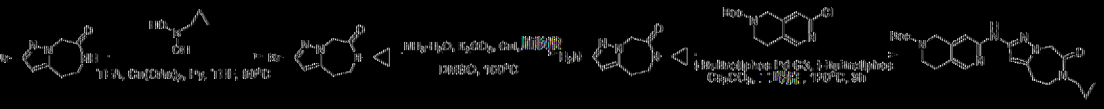
【1127】 7-(7-{[6-(2,2-二氟乙基)-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-2-基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：在室溫在N_2氛圍下，向6-(2,2-二氟乙基)-2-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-7-酮(130.00 mg；0.36 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(236.00 mg；0.72 mmol)於1,4-二噁烷(5.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加Pd-PEPPSI-IpentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (31.00 mg；0.04 mmol)及Cs_2CO_3 (352.00 mg；1.03 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌隔夜。將所得混合物用水稀釋，用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱

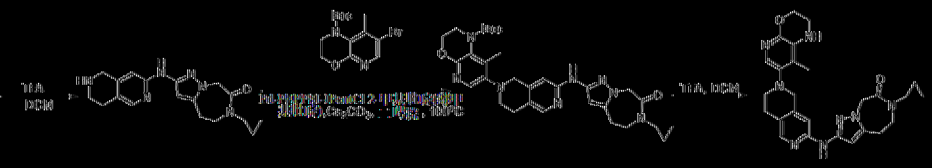
純化，用10% MeOH/CH_2Cl_2溶離，得到呈黃色固體狀之7-(7-{[6-(2,2-二氟乙基)-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-2-基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噼咁-1-甲酸三級丁酯(180.00 mg；75.5 %)。

【1128】 **6-(2,2-二氟乙基)-2-[(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼咁-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-7-酮：**在0℃在N_2氛圍下，向7-(7-{[6-(2,2-二氟乙基)-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-2-基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼咁-1-甲酸三級丁酯(170.00 mg；0.25 mmol)於CH_2Cl_2 (3.00 ml)中之攪拌溶液中添加TFA (1.00 ml)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌30分鐘。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：Xbridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：CAN；流動速率：60 mL/min；梯度：25% B至55% B於8 min, 55% B；波長：254 nm；RT1(min): 7，得到呈灰白色固體狀之6-(2,2-二氟乙基)-2-[(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼咁-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-7-酮(72.10 mg；55.2 %)。

【1129】 HPLC：99.21%純度，RT=2.31 min。MS：m/z = 511.25 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.00 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.60 - 5.95 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.00 - 3.75 (m, 6H), 3.29 (s, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.79 (s, 2H), 2.03 (s, 3H)。

[1130] 實例141：合成化合物6-環內基-2-[(6-{8-甲基-10H,20H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-啉啶-3-基)胺基]-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮





[1131] 2-溴-6-環內基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮：在室溫下在O_2氛圍下，向2-溴-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(1.60 g；6.86 mmol)及環內基硼酸(1.80 g；19.91 mmol)於THF (50.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加Et_3N (2.10 g；18.68 mmol)、單水合乙酸銅(1.30 g；6.19 mmol)及吡啶(828.00 mg；9.42 mmol)。將所得混合物在60℃在O_2氛圍下攪拌隔夜。將所得混合物用水稀釋，用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由C18急驟管柱純化，用30% CAN/水溶離，得到呈褐色油狀物之2-溴-6-環內基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(1.00 g；39.7 %)。

[1132] 2-胺基-6-環內基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮：在室溫在N_2氛圍下，向2-溴-6-環內基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(900.00 mg；2.45 mmol)及K_2CO_3 (924.00 mg；6.35 mmol)於DMSO (5.00 ml)及NH_4OH (1.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加CuI (128.00 mg；0.64 mmol)及L-脯胺酸(154.00 mg；1.27

mmol)。在密封管中將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌隔夜。殘餘物藉由C18急驟管柱純化，用20% ACN/水溶離，得到呈黃色固體狀之2-胺基-6-環丙基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-7-酮(290.00 mg；54.6 %)。

【1133】 7-({6-環丙基-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯：在室溫下，向2-胺基-6-環丙基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(280.00 mg；1.29 mmol)及7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯(438.00 mg；1.60 mmol)於1,4-二噁烷(5.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加t-BuBrettPhos Pd G_3 (117.00 mg；0.13 mmol)、t-BuBrettPhos (132.00 mg；0.26 mmol)及Cs_2CO_3 (1.33 g；3.88 mmol)。將所得混合物在120℃在N_2氛圍下攪拌隔夜。將所得混合物用水稀釋，用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用10% MeOH/CH_2Cl_2溶離，得到呈黃色固體狀之7-({6-環丙基-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-2-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯(270.00 mg；38.7 %)。

【1134】 6-環丙基-2-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-7-酮：在0℃在N_2氛圍下，向7-({6-環丙基-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-2-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯(260.00 mg；0.48 mmol)於CH_2Cl_2 (3.00 ml)中之攪拌溶液中添加TFA (1.00 ml)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由C18急

驟管柱純化，用300% ACN/水溶離，得到呈白色固體狀之6-環丙基-2-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呼-7-酮(180.00 mg；97.5 %)。

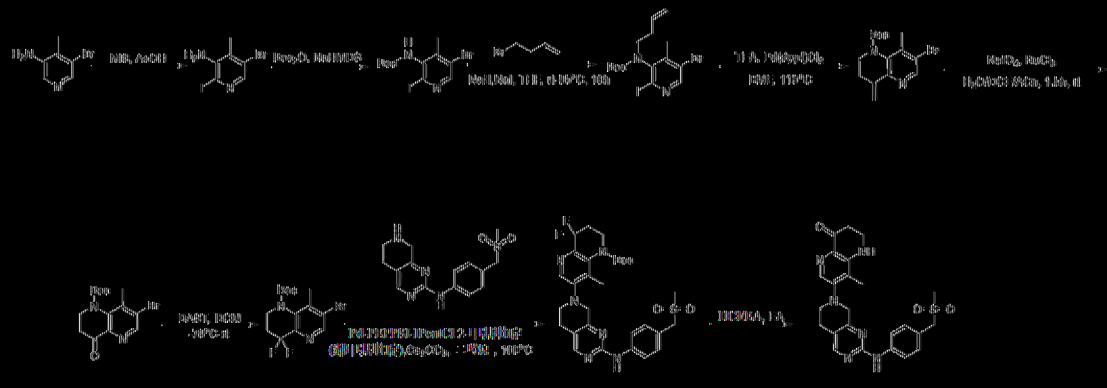
【1135】 7-[7-({6-環丙基-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呼-2-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]喔啉-1-甲酸三級丁酯：在室溫下，向6-環丙基-2-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呼-7-酮(170.00 mg；0.44 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]喔啉-1-甲酸三級丁酯(330.00 mg；1.00 mmol)於1,4-二噁烷(5.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (43.00 mg；0.05 mmol)及Cs_2CO_3 (495.00 mg；1.44 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌隔夜。將所得混合物用水稀釋，用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用15% MeOH/CH_2Cl_2溶離，得到呈黃色固體狀之7-[7-({6-環丙基-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呼-2-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]喔啉-1-甲酸三級丁酯(150.00 mg；50.2 %)。

【1136】 6-環丙基-2-[(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]喔啉-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呼-7-酮：在0℃在N_2氛圍下，向7-[7-({6-環丙基-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呼-2-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]喔啉-1-甲酸三級丁

酯(140.00 mg；0.21 mmol)於CH_2Cl_2 (3.00 ml)中之攪拌溶液中添加TFA (1.00 ml)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌30分鐘。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：25% B至55% B於8 min，波長：254 nm；RT1(min): 7；得到呈灰白色固體狀之6-環內基-2-[(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(34.70 mg；32.7 %)。

|(1137)| HPLC：95.09%純度，RT 2.17 min。MS：m/z：: 487.15 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.71 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.29 - 4.10 (m, 4H), 3.82 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.32 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.16 - 2.97 (m, 4H), 2.95 - 2.75 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 0.70 (m, 4H)。

|(1138)| 實例142：合成化合物7-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1,2,3,4-四氫-1,5-萘啶-4-酮



|(1139)| 5-溴-2-碘-4-甲基吡啶-3-胺：向5-溴-4-甲基吡啶-3-胺(18.00 g；91.43 mmol)於AcOH (200.00 ml)中之溶液中添加1-碘吡咯啶-

2,5-二酮(21.65 g；91.43 mmol)。將所得混合物在氮氣氛圍下在室溫下攪拌隔夜。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (4:1)溶離，得到呈黃色固體狀之5-溴-2-碘-4-甲基吡啶-3-胺(18.00 g；46.5 %)。

【1140】 N-(5-溴-2-碘-4-甲基吡啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯：在0℃在氮氣氛圍下，向5-溴-2-碘-4-甲基吡啶-3-胺(18.00 g；42.55 mmol)於THF (200.00 ml)中之攪拌溶液中添加NaHMDS (106.37 mL；212.74 mmol)。將所得混合物在0℃在氮氣氛圍下攪拌30分鐘。30分鐘後，在0℃在氮氣氛圍下，向上述溶液中添加$(Boc)_2O$ (10.54 mL；46.80 mmol)。隨後將所得混合物在室溫下再攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (5:1)溶離，得到呈黃色固體狀之N-(5-溴-2-碘-4-甲基吡啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯(16.00 g；71.8 %)。

【1141】 N-(5-溴-2-碘-4-甲基吡啶-3-基)-N-(丁-3-烯-1-基)胺基甲酸三級丁酯：在室溫在N_2氛圍下，向N-(5-溴-2-碘-4-甲基吡啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯(4.00 g；7.63 mmol)於THF (50.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加NaH (698.00 mg；17.45 mmol)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌30分鐘。隨後添加4-溴丁-1-烯(5.30 g；37.30 mmol)之溶液且在95℃下加熱隔夜。將所得混合物用水稀釋，用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用15% EtOAc/PE溶離，得到呈黃色油狀物之N-(5-溴-2-碘-4-甲基吡啶-3-基)-N-(丁-3-烯-1-基)胺基甲酸三級丁酯(3.00 g；73.8 %)。

【1142】 7-溴-8-甲基-4-亞甲基-1,2,3,4-四氫-1,5-萘啶-1-甲酸三級丁酯：在室溫在N_2氛圍下，向N-(5-溴-2-碘-4-甲基吡啶-3-基)-N-(丁-3-烯

-1-基)胺基甲酸三級丁酯(2.90 g；5.45 mmol)於DMF (20.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加Et_3N (1.30 g；11.56 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(255.00 mg；0.30 mmol)。將所得混合物在110℃在N_2氛圍下攪拌2小時。將所得混合物用水稀釋，用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用15% EtOAc/PE溶離，得到呈黃色油狀物之7-溴-8-甲基-4-亞甲基-1,2,3,4-四氫-1,5-萘啶-1-甲酸三級丁酯(1.30 g；70.1 %)。

【1143】 7-溴-8-甲基-4-側氧基-1,2,3,4-四氫-1,5-萘啶-1-甲酸三級丁酯：在室溫在N_2氛圍下，向7-溴-8-甲基-4-亞甲基-1,2,3,4-四氫-1,5-萘啶-1-甲酸三級丁酯(1.20 g；3.53 mmol)及$NaIO_4$ (1.90 g；8.44 mmol)於水(10.00 ml)；1,2-二氯乙烷(10.00 ml)及MeCN (10.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加$RuCl_3$ (240.00 mg；1.10 mmol)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌3小時。將所得混合物用水稀釋，用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用30% EtOAc/PE溶離，得到呈綠色固體狀之7-溴-8-甲基-4-側氧基-1,2,3,4-四氫-1,5-萘啶-1-甲酸三級丁酯(410.00 mg；33.6 %)。

【1144】 7-溴-4,4-二氟-8-甲基-1,2,3,4-四氫-1,5-萘啶-1-甲酸三級丁酯：在-78℃在N_2氛圍下，向7-溴-8-甲基-4-側氧基-1,2,3,4-四氫-1,5-萘啶-1-甲酸三級丁酯(500.00 mg；1.47 mmol)於二氯甲烷(5.00 ml)中之攪拌溶液中逐滴添加DAST (25.00 ml)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌隔夜。反應在0℃下用$NaHCO_3$ (水溶液)淬滅且用EtOAc萃取。將合

併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用15% EtOAc/PE溶離，得到呈灰白色固體狀之7-溴-4,4-二氟-8-甲基-1,2,3,4-四氫-1,5-啶啶-1-甲酸三級丁酯(270.00 mg；50.7 %)。

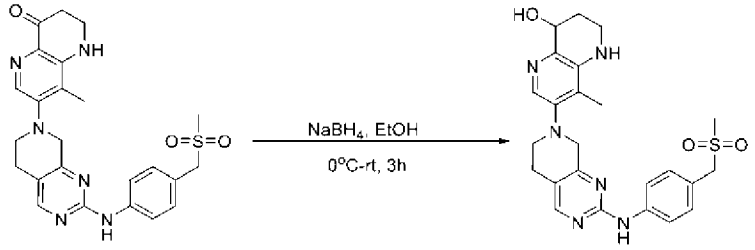
【1145】 4,4-二氟-7-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1,2,3,4-四氫-1,5-啶啶-1-甲酸三級丁酯：在室溫在N_2氛圍下，向7-溴-4,4-二氟-8-甲基-1,2,3,4-四氫-1,5-啶啶-1-甲酸三級丁酯(250.00 mg；0.69 mmol)及N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(242.00 mg；0.76 mmol)於1,4-二噁烷(5.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (59.00 mg；0.07 mmol)及Cs_2CO_3 (676.00 mg；1.97 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌2小時。所得混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用85% EtOAc/PE溶離，得到呈黃色固體狀之4,4-二氟-7-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1,2,3,4-四氫-1,5-啶啶-1-甲酸三級丁酯(310.00 mg；75.0 %)。

【1146】 7-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1,2,3,4-四氫-1,5-啶啶-4-酮：在0℃在N_2氛圍下，向4,4-二氟-7-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1,2,3,4-四氫-1,5-啶啶-1-甲酸三級丁酯(190.00 mg；0.32 mmol)於乙酸乙酯(2.00 ml)中之攪拌溶液中逐滴添加4N HCl/EA (2.00 mL；8.00 mmol)。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由

製備型HPLC在以下條件純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：19% B至47% B於9 min，波長：254 nm；RT1(min): 7；運行次數：2，得到呈黃色固體狀之7-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1,2,3,4-四氫-1,5-萘啶-4-酮(23.00 mg；54.5 %)。

【1147】 HPLC：95.04%純度，RT=2.56 min。MS：m/z = 479.10 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.67 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.35 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.87 (s, 5H), 2.67 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H)。

【1148】 實例143：合成化合物7-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1,2,3,4-四氫-1,5-萘啶-4-醇

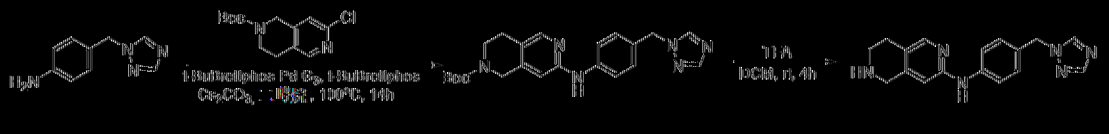


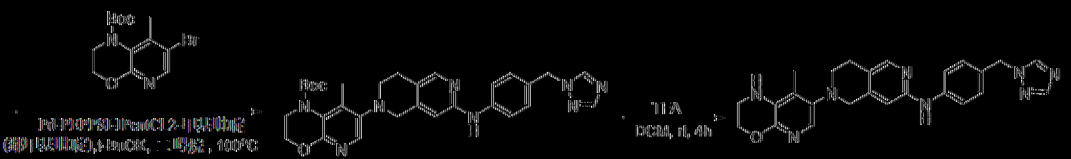
【1149】 7-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1,2,3,4-四氫-1,5-萘啶-4-醇：在0℃在N_2氛圍下，向7-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1,2,3,4-四氫-1,5-萘啶-4-酮(80.00 mg；0.17 mmol)於EtOH (3.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加$NaBH_4$ (24.00 mg；0.57 mmol)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌1小時。將所得混合物用

水稀釋，用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：18% B至48% B於9 min，波長：254 nm；RT1(min): 7；運行次數：2，得到呈白色固體狀之7-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1,2,3,4-四氫-1,5-萘啶-4-醇(47.40 mg；58.0 %)。

[1150] HPLC：98.35%純度，RT: 2.66 min。MS：m/z：: 481.10 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.66 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.48 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.19 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.82 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.94 - 1.66 (m, 2H)。

[1151] 實例144：合成化合物6-{8-甲基-10H,20H,30H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-N-{4-[(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]苯基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺





[1152] 7-({4-[(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯：在室溫下在氮氣氛圍下，向7-氯-1,2,3,4-四氫

-2,6-嗪啶-2-甲酸三級丁酯(1.50 g；5.30 mmol)及4-[(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]苯胺(1458.50 mg；7.95 mmol)於二噁烷-1,4 (20.00 ml)中之攪拌混合物中逐份添加t-BuBrettPhos Pd G_3 (477.47 mg；0.53 mmol)、t-BuBrettPhos (270.54 mg；0.53 mmol)及Cs_2CO_3 (5455.80 mg；15.91 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。所得混合物用EA (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由C18急驟管柱純化，用85% ACN/水溶離，得到呈黃色固體狀之7-({4-[(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-嗪啶-2-甲酸三級丁酯(1.60 g；74.2 %)。

【1153】 N-{4-[(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]苯基}-5,6,7,8-四氫-2,6-嗪啶-3-胺：在室溫下在氮氣氛圍下，向7-({4-[(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-嗪啶-2-甲酸三級丁酯(1.10 g；2.71 mmol)於DCM (16.00 ml)中之攪拌混合物中逐份添加TFA (4.00 ml)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。用$NaHCO_3$將溶液的pH值調節至9。隨後用EA (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由C18急驟管柱純化，用40% ACN/水溶離，得到呈黃色固體狀之N-{4-[(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]苯基}-5,6,7,8-四氫-2,6-嗪啶-3-胺(600.00 mg；72.4 %)。

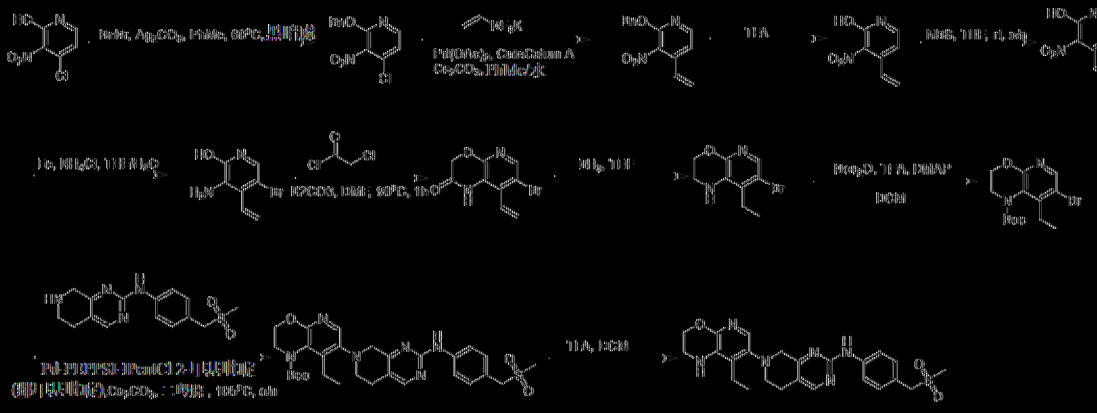
【1154】 8-甲基-7-[7-({4-[(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-嗪啶-2-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：在室溫在N_2氛圍下，向N-{4-[(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]苯基}-5,6,7,8-四氫-2,6-嗪啶-3-胺(400.00 mg；1.31 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(644.00 mg；1.96

mmol)於1,4-二噁烷(5.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (110.00 mg；0.12 mmol)及t-BuOK (440 mg；3.92 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌2小時。所得混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用9% MeOH/DCM溶離，得到呈黃色固體狀之8-甲基-7-[7-({4-[(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(350.00 mg；43.6 %)。

【1155】 6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-N-{4-[(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]苯基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺：在0℃在N_2氛圍下，向8-甲基-7-[7-({4-[(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(300.00 mg；0.49 mmol)於DCM (3.00 ml)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (1.00 ml)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌2小時。所得混合物用DCM稀釋，用$NaHCO_3$將溶液的pH值調節至8。隨後用DCM萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：Xselect CSH C18 OBD管柱30*150mm 5μm, n;移動相A：10mmol NH_4HCO_3+0.05% NH_4OH，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：24% B至50% B於12 min，波長：254/220 nm；RT1(min): 7.72；運行次數：4，得到呈黃色固體狀之6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-N-{4-[(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基]苯基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺(133.10 mg；59.8 %)。

|1156| HPLC：99.77%純度，RT 2.87 min。MS：m/z = 455.15 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.75 – 7.66 (m, 1H), 7.17 (ddd, J = 14.0, 8.1, 4.0 Hz, 2H), 6.72 – 6.58 (m, 2H), 6.46 (dt, J = 8.6, 3.7 Hz, 3H), 5.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.60 – 4.51 (m, 2H), 3.60 – 3.41 (m, 2H), 3.20 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 2.68 – 2.56 (m, 2H), 2.37 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 2.07 (s, 2H), 1.32 (q, J = 4.8, 3.7 Hz, 3H)。

|1157| 實例145：合成化合物7-{8-乙基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



|1158| 2-(苯甲基氧基)-4-氯-3-硝基吡啶：在室溫下在氮氣氛圍下，向4-氯-3-硝基吡啶-2-醇(50.00 g；272.14 mmol)及(溴甲基)苯(58.79 g；326.57 mmol)於甲苯(500.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加Ag_2CO_3(94.79 g；326.57 mmol)。將所得混合物在60℃下攪拌隔夜。使所得混合物冷卻至室溫。過濾所得混合物，濾餅用MeOH (3x200 mL)洗滌。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE:EtOAc (9:1)溶離，得到呈灰白色固體狀之2-(苯甲基氧基)-4-氯-3-硝基吡啶(50.00 g；66.1 %)。

|1159| 2-(苯甲基氧基)-4-乙烯基-3-硝基吡啶：在室溫下在氮氣氛圍下，向2-(苯甲基氧基)-4-氯-3-硝基吡啶(50.00 g；163.75 mmol)及乙烯

基三氟硼酸鉀(44.31 g；327.51 mmol)於甲苯(500.00 ml)及H_2O (150.00 ml)中之攪拌溶液中添加$Pd(OAc)_2$ (774.00 mg；3.28 mmol)、丁基二-1-金剛烷基膦(1.78 g；4.91 mmol)及Cs_2CO_3 (161.68 g；491.26 mmol)。將所得混合物在110℃下攪拌隔夜。使所得混合物冷卻至室溫。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE:EtOAc (95:5)溶離，得到呈淺黃色油狀物之2-(苯甲基氧基)-4-乙烯基-3-硝基吡啶(40.00 g；88.9 %)。

【1160】 **4-乙烯基-3-硝基吡啶-2-醇：**將2-(苯甲基氧基)-4-乙烯基-3-硝基吡啶(40.00 g；143.93 mmol)於TFA (40.00 ml)中之溶液在室溫下在氮氣氛圍下攪拌隔夜。減壓濃縮所得混合物。所得混合物用EtOAc (3×500mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之4-乙烯基-3-硝基吡啶-2-醇(20.00 g；82.7 %)。

【1161】 **5-溴-4-乙烯基-3-硝基吡啶-2-醇：**在室溫下在氮氣氛圍下，向4-乙烯基-3-硝基吡啶-2-醇(20.00 g；119.00 mmol)於THF (200.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加NBS (21.84 g；119.00 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。所得混合物用EtOAc (3×300 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM:MeOH (98:2)溶離，得到呈黃色固體狀之5-溴-4-乙烯基-3-硝基吡啶-2-醇(23.00 g；75.6 %)。

【1162】 **3-胺基-5-溴-4-乙烯基吡啶-2-醇：**在室溫下在氮氣氛圍下，向5-溴-4-乙烯基-3-硝基吡啶-2-醇(23.00 g；89.92 mmol)於THF (200.00 ml)中之攪拌溶液中添加Fe (26.50 g；449.62 mmol)及NH_4Cl

(29.15 g；539.54 mmol) (溶解於H_2O (40.00 ml))。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。過濾所得混合物，濾餅用MeOH (3x200 mL)洗滌。減壓濃縮濾液，得到呈褐黃色固體狀之3-胺基-5-溴-4-乙烯基吡啶-2-醇(14.00 g；61.5 %)。

【1163】 7-溴-8-乙烯基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-2-酮：在0℃在氮氣氛圍下，向3-胺基-5-溴-4-乙烯基吡啶-2-醇(14.00 g；62.24 mmol)於DMF (140.00 ml)中之攪拌溶液中添加2-氯乙醯氯(11.10 g；93.37 mmol)及K_2CO_3 (27.16 g；186.73 mmol)。將所得混合物在90℃下攪拌1小時。使所得混合物冷卻至室溫。所得混合物用EtOAc (3×200mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE:EtOAc (2:1)溶離，得到呈淺黃色固體狀之7-溴-8-乙烯基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-2-酮(9.00 g；55.7 %)。

【1164】 7-溴-8-乙基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯：在0℃在氮氣氛圍下，向7-溴-8-乙烯基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-2-酮(1.00 g；3.85 mmol)於THF (3.00 ml)中之攪拌溶液中添加含BH_3之THF (19.25 mL；19.25 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。反應物在0℃下用水淬滅。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水，50%至60%梯度於20 min；偵測器，UV 254 nm，得到呈黃色油狀物之7-溴-8-乙基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯(500.00 mg；51.8 %)。

【1165】 7-溴-8-乙基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯：在0℃在氮氣氛圍下，向7-溴-8-乙基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-

b][1,4]噁吲(480.00 mg；1.91 mmol)及Boc_2O (1.27 g；5.74 mmol)於DCM (5.00 ml)中之攪拌溶液中添加TEA (0.84 mL；5.75 mmol)及DMAP (45.00 mg；0.38 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM:MeOH (98:2)溶離，得到呈黃褐色油狀物之7-溴-8-乙基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(450.00 mg；65.7 %)。

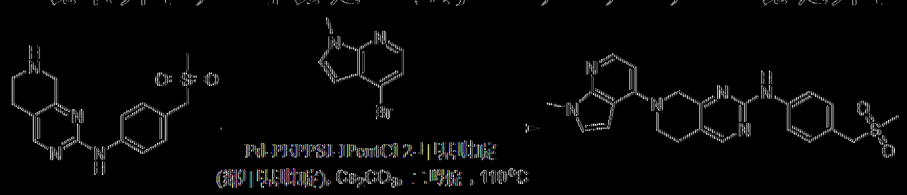
【1166】 8-乙基-7-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：在室溫下在氮氣氛圍下，向7-溴-8-乙基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(300.00 mg；0.84 mmol)及N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(230.00 mg；0.69 mmol)於二噁烷-1,4 (5.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (30.00 mg；0.03 mmol)及Cs_2CO_3 (678.00 mg；2.06 mmol)。將所得混合物在100℃下攪拌隔夜。使所得混合物冷卻至室溫。所得混合物用EtOAc (3×20mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水(0.05% TFA，40%至50%梯度於20 min；偵測器，UV 254 nm，得到呈黃色固體狀之8-乙基-7-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(120.00 mg；26.3 %)。

【1167】 7-{8-乙基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吲-7-基}-N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在0℃

在氮氣氛圍下，向8-乙基-7-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸三級丁酯(100.00 mg；0.15 mmol)於DCM (3.00 ml)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (1.00 ml)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：XBridge BEH C18 OBD Prep管柱，19*250 mm, 5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：MeOH；製備型；流動速率：20 mL/min；梯度：57%至70%於10 min；波長：254/220 nm；RT1(min): 8.75/9.5)，得到呈灰白色固體狀之7-{8-乙基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(13.40 mg；18.4 %)。

[1168] HPLC：99.27%純度，RT=2.90 min。MS：m/z = 481.25 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.63 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.58 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.20 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.12 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.80 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.59 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

[1169] 實例146：合成化合物N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-7-{1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

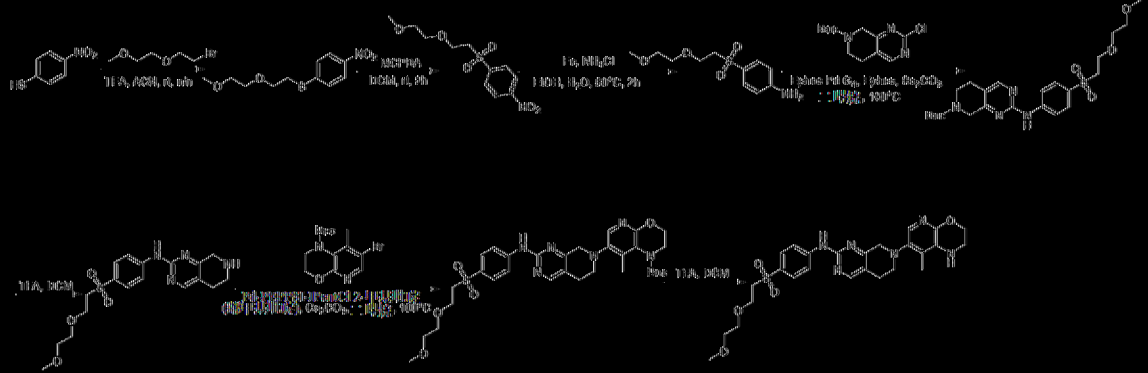


[1170] N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-7-{1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在室溫下，向4-溴-1-

甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(327.00 mg；1.49 mmol)及N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(500.00 mg；1.49mmol)於二噁烷-1,4 (1.00 ml)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPen1Cl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (1321.00 mg；1.49mmol)及Cs_2CO_3 (1024.00 mg；2.99 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化(管柱：X Select CSH Prep C18 OBD管柱，19*250mm,5um；移動相A：水(0.05% HCl)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：18 B至35 B於9 min)，得到呈白色固體狀之N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-7-{1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(18.80 mg；2.72 %)。

[1171] HPLC：96.9%純度，RT：2.710 min。MS：m/z：449.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.68 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.02 (d, J：5.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J：8.1 Hz, 2H), 7.32 (t, J：5.5 Hz, 3H), 6.56 (dd, J：10.4, 4.6 Hz, 2H), 4.47 (d, J：63.4 Hz, 4H), 3.84 (t, J：5.7 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.88 (s, 5H)。

[1172] 實例147：合成化合物N-{4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]苯基}-7-{8-甲基-10,20,30-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-5H,60,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[1173] 1-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]硫基}-4-硝基苯：在25℃在

氮氣氛圍下，向4-硝基苯-1-硫醇(2.00 g；12.63 mmol)及1-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷(3.16 g；16.42 mmol)於CH_3CN (20.00 ml)中之攪拌混合物中逐份添加TEA (2.02 g；18.95 mmol)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。所得混合物用EA (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA:PE=7:93溶離，得到呈橙色油狀物之1-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]硫基}-4-硝基苯(2.70 g；78.4 %)。

【1174】 **1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]-4-硝基苯：**在25℃在氮氣氛圍下，向1-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]硫基}-4-硝基苯(1.40 g；5.14mmol)及m-CPBA (2.80 g；15.41 mmol)於DCM (14.00 ml)中之攪拌混合物中。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。將混合物用Na_2CO_3鹼化至pH=10。所得混合物用EA (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈白色固體狀之1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]-4-硝基苯(1.80 g；84.13 %)。

【1175】 **4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]苯胺：**在25℃在氮氣氛圍下，向1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]-4-硝基苯(900.00 mg；2.62mmol)及NH_4Cl (736.81 mg；13.09 mmol)於乙醇(6.00 ml)及水(4.00 ml)中之攪拌混合物中逐份添加Fe (590.59 mg；10.47 mmol)。將所得混合物在80℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。所得混合物用EA (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE: EA=50:50溶離，得到呈無色油狀物之4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]苯胺(577.00 mg；85.1

%)。

【1176】 2-({4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在25℃在氮氣氛圍下，向4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]苯胺(577.00 mg；2.23mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(916.82 mg；3.34 mmol)於二噁烷-1,4 (8.00 ml)中之攪拌混合物中逐份添加Ephos (62.63 mg；0.11 mmol)、EPhos Pd G_4 (107.57 mg；0.11mmol)及Cs_2CO_3 (2289.34 mg；6.68 mmol)。將所得混合物在80℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE:EA=25:75溶離，得到呈黃色油狀物之2-({4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(260.00 mg；20.7 %)。

【1177】 N-{4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在25℃在氮氣氛圍下，向2-({4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(240.00 mg；0.42mmol)於DCM (2.00 ml)中之攪拌混合物中逐份添加三氟乙酸(0.50 ml)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE:EA =30:70溶離，得到呈黃色固體狀之N-{4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(110.00 mg；66.1 %)。

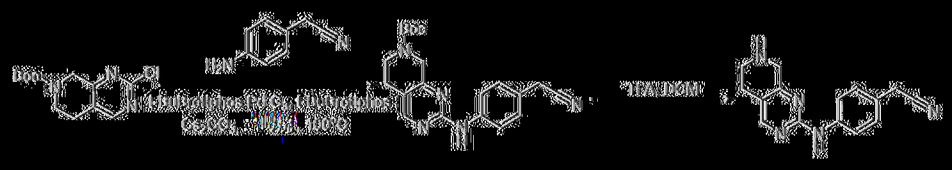
【1178】 7-[2-({4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：在25℃在氮氣氛圍下，向N-{4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(900.00

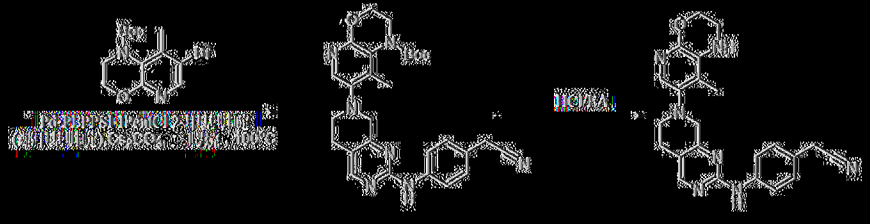
mg；2.29 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(932.05 mg；2.75 mmol)於二噁烷-1,4 (20.00 ml)中之攪拌混合物中逐份添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (202.80 mg；0.23mmol)及Cs_2CO_3 (2359.42 mg；6.88mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA:PE=60:40溶離，得到呈黃色油狀物之7-[2-({4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(200.00 mg；13.6 %)。

【1179】 N-{4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]苯基}-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在25℃在氮氣氛圍下，向7-[2-({4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(200.00 mg；0.31mmol)於DCM (8.00 ml)中之攪拌混合物中逐份添加TFA (2.00 ml)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌1小時。真空濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：X Bridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5 μm；移動相A：水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：20% B至50% B於9 min，波長：254 nm；RT1(min): 7；運行次數：2)，得到呈淺黃色固體狀之N-{4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯基]苯基}-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(31.80 mg；18.2 %)。

|(1180)| HPLC：96.8%純度，RT = 3.01 min。MS：m/z = 541.3 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.13 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 2H), 7.79 – 7.71 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 5.52 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 4.22 – 4.16 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.66 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.42 – 3.35 (m, 2H), 3.32 – 3.24 (m, 4H), 3.16 (s, 5H), 2.83 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H)。

|(1181)| 實例148：合成化合物2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙腈;甲酸





|(1182)| 2-{[4-(氨基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在25℃在氮氣氛圍下，向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(850.00 mg；3.09 mmol)及2-(4-胺基苯基)乙腈(645.71 mg；4.64 mmol)於二噁烷-1,4 (12.00 ml)中之攪拌混合物中逐份添加t-BuBrettPhos Pd G$_3$ (278.63 mg；0.31 mmol)、t-BuBrettPhos (315.74 mg；0.62 mmol)及Cs_2CO_3 (3055.10 mg；9.28 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。所得混合物用EA (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA:PE 25:75溶離，得

到呈黃色固體狀之2-{[4-(氰基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1.00 g；88.4 %)。

【1183】 **2-[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]乙腈**：在25℃在氮氣氛圍下，向2-{[4-(氰基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1.00 g；2.74 mmol)於二氯甲烷(20.00 ml)中之攪拌混合物中逐份添加TFA (5.00 ml)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA:PE=50:50溶離，得到呈黃色固體狀之2-[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]乙腈(600.00 mg；82.1 %)。

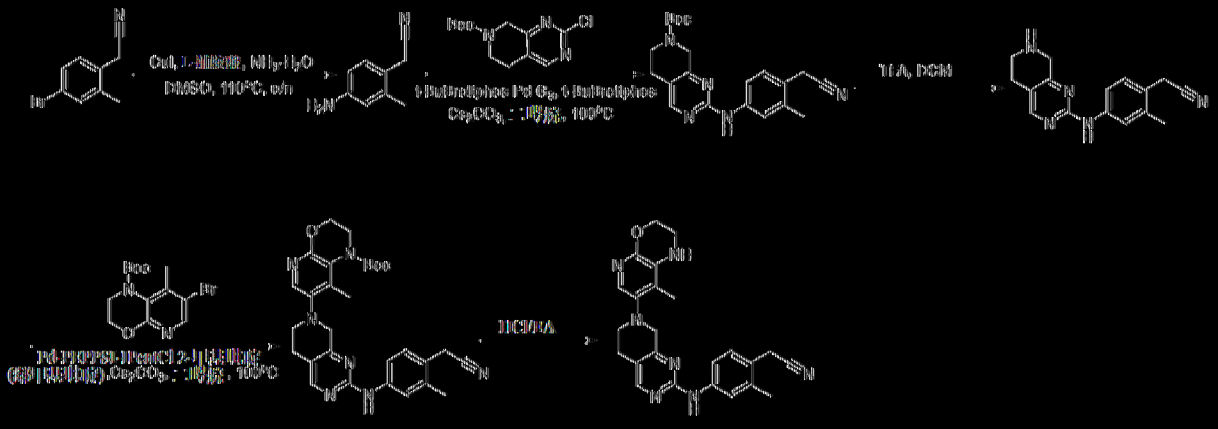
【1184】 **7-(2-{[4-(氰基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯**：在25℃在氮氣氛圍下，向7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯(350.00 mg；1.06 mmol)及2-[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]乙腈(369.07 mg；1.38 mmol)於二噁烷-1,4 (16.00 ml)中之攪拌混合物中逐份添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (94.03 mg；0.11 mmol)及Cs_2CO_3 (1.09 g；3.19 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA:PE=52:48溶離，得到呈黃色固體狀之7-(2-{[4-(氰基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯(430.00 mg；75.6 %)。

【1185】 **2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁唏-7-**

基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙腈;甲酸：將7-(2-{[4-(氰基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(430.00 mg；0.80 mmol)於含鹽酸4.0 M溶液之乙酸乙酯(20.00 ml)中之混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：X select CSH C18 OBD管柱30*150mm 5um, n；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：15% B至45% B於8 min，波長：254 nm；RT1(min): 7;)，得到呈黃色固體狀之2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙腈;甲酸(64.10 mg；17.0 %)。

【1186】HPLC：97.8 %純度，RT = 3.20 min。MS：m/z = 414.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.60 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 5.53 (s, 1H), 4.19 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 10.7 Hz, 4H), 3.30 (s, 2H), 3.12 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H)。

【1187】實例149：合成化合物2-{2-甲基-4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙腈



[1188] 2-(4-胺基-2-甲基苯基)乙腈：在室溫在N_2氛圍下，向2-(4-胺基-2-甲基苯基)乙腈(2.00 g；12.31 mmol)於DMSO (15.00 ml)及NH_4OH (3.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加CuI (4.94 g；24.63 mmol)、L-脯胺酸(0.21 g；1.85 mmol)及K_2CO_3 (0.54 g；3.69 mmol)。將所得混合物在110℃在N_2氛圍下攪拌隔夜。所得混合物用水(50mL)稀釋，用EtOAc (3x100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用60% EtOAc/PE溶離，得到粗產物。粗產物藉由C18急驟管柱純化，用45% ACN/水溶離，得到呈黃色油狀物之2-(4-胺基-2-甲基苯基)乙腈(740.00 mg；32.6 %)。

[1189] 2-{[4-(氯甲基)-3-甲基苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在25℃在氮氣氛圍下，向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(500.00 mg；1.81 mmol)及2-(4-胺基-2-甲基苯基)乙腈(500.06 mg；2.71 mmol)於二噁烷-1,4 (12.00 ml)中之攪拌混合物中逐份添加t-BuBrettPhos Pd G_3 (162.71 mg；0.18 mmol)、t-BuBrettPhos (184.39 mg；0.36 mmol)及Cs_2CO_3 (1.78 g；5.42 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。所得混合物用EA (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水

$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA:PE=25:75溶離，得到呈黃色固體狀之2-{[4-(氰基甲基)-3-甲基苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(320.00 mg；粗物質)。

【1190】 2-[2-甲基-4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]乙腈：在25℃在氮氣氛圍下，向2-{[4-(氰基甲基)-3-甲基苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(300.00 mg；0.79mmol)於DCM (10.00 ml)中之攪拌混合物中逐份添加TFA (2.50 ml)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。所得混合物用EA (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA:PE=50:50溶離，得到呈黃色固體狀之2-[2-甲基-4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]乙腈(320.00 mg；96.8 %)。

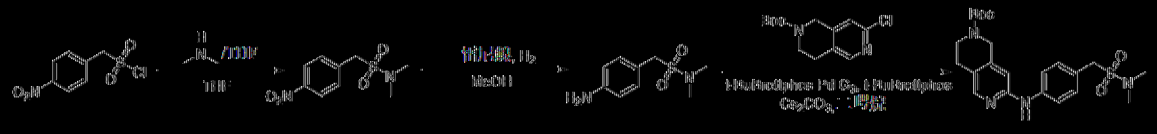
【1191】 7-(2-{[4-(氰基甲基)-3-甲基苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吡-1-甲酸三級丁酯：在25℃在氮氣氛圍下，向7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吡-1-甲酸三級丁酯(314.05 mg；0.95mmol)及2-[2-甲基-4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]乙腈(220.00 mg；0.73mmol)於1,4-二噁烷(1.00 ml)中之攪拌混合物中逐份添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (64.34 mg；0.07mmol)及Cs_2CO_3 (718.26 mg；2.18mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。所得混合物用EA (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱

層析純化，用EA:PE=50:50溶離，得到呈橙色固體狀之7-(2-{[4-(氰基甲基)-3-甲基苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(320.00 mg；83.4 %)。

【1192】 2-{2-甲基-4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙腈;甲酸： 在25℃在氮氣氛圍下將7-(2-{[4-(氰基甲基)-3-甲基苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(300.00 mg；0.57 mmol)於含鹽酸4.0 M溶液之乙酸乙酯(20.00 ml)中之混合物。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：X select CSH C18 OBD管柱30*150mm 5um, n；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：15% B至45% B於8 min，波長：254 nm；RT1(min): 7)，得到呈黃色固體狀之2-{2-甲基-4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙腈(22.00 mg；7.2 %)。

【1193】 HPLC：88.4 %純度，RT = 4.77 min。MS：m/z = 428.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.51 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 5.2, 3.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.36 - 3.28 (m, 2H), 3.12 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

[1194] 實例150：合成化合物N,N-二甲基-1-{4-[(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]苯基}甲磺醯胺：



[1195] N,N-二甲基-1-(4-硝基苯基)甲磺醯胺：在25℃在氮氣氛圍下，向(4-硝基苯基)甲磺醯氯(2.00 g；8.06 mmol)於DCM (20.00 ml)中之攪拌混合物中逐份添加二甲基胺(22.00 ml)及TEA (3.54 mL；24.19 mmol)。將所的混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌4小時。所得混合物用EA萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之N,N-二甲基-1-(4-硝基苯基)甲磺醯胺(2.50 g；92.00 %)。

[1196] 1-(4-胺基苯基)-N,N-二甲基甲磺醯胺：在室溫下，向N,N-二甲基-1-(4-硝基苯基)甲磺醯胺(2.00 g；8.19 mmol)於MeOH (20.00 ml)中之溶液中添加雷尼鎳(1403.04 mg；1.64 mmol)。將混合物在室溫下在H_2氛圍下攪拌2小時。過濾所得混合物，濾餅用MeOH洗滌，減壓濃縮濾液，得到呈淺黃色固體狀之1-(4-胺基苯基)-N, N-二甲基甲磺醯胺(1.70 g；粗產物)。

[1197] 7-({4-[(二甲基胺磺醯基)甲基]苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯：在25℃在氮氣氛圍下，向7-氯-1,2,3,4-四氫-

2,6-嗪啶-2-甲酸三級丁酯(400.00 mg；1.41 mmol)及1-(4-胺基苯基)-N,N-二甲基甲磺醯胺(396.73 mg；1.70 mmol)於DMF (12.00 ml)中之攪拌混合物中逐份添加t-BuBrettPhos Pd G_3 (153.00 mg；0.17 mmol) t-BuBrettPhos (173.00 mg；0.34 mmol)及Cs_2CO_3 (1396.10 mg；4.24 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌6小時。所得混合物用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA:PE=60:40溶離，得到呈黃色固體狀之7-({4-[(二甲基胺磺醯基)甲基]苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-嗪啶-2-甲酸三級丁酯(600.00 mg；95.0 %)。

【1198】 N, N-二甲基-1-{4-[(5,6,7,8-四氫-2,6-嗪啶-3-基)胺基]苯基}甲磺醯胺：在25℃在氮氣氛圍下，向7-({4-[(二甲基胺磺醯基)甲基]苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-嗪啶-2-甲酸三級丁酯(240.00 mg；0.54 mmol)於二氯甲烷(8.00 ml)中之攪拌混合物中逐份添加TFA (2.00 ml)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用ACN: H_2O =45:55溶離，得到呈黃色固體狀之N,N-二甲基-1-{4-[(5,6,7,8-四氫-2,6-嗪啶-3-基)胺基]苯基}甲磺醯胺(150.00 mg；80.65 %)。

【1199】 7-[7-({4-[(二甲基胺磺醯基)甲基]苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-嗪啶-2-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：在25℃在氮氣氛圍下，向N,N-二甲基-1-{4-[(5,6,7,8-四氫-2,6-嗪啶-3-基)胺基]苯基}甲磺醯胺(200.00 mg；0.57 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(282.78 mg；0.86 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 ml)中之攪拌混合物中逐份添加Pd-PEPPSI-

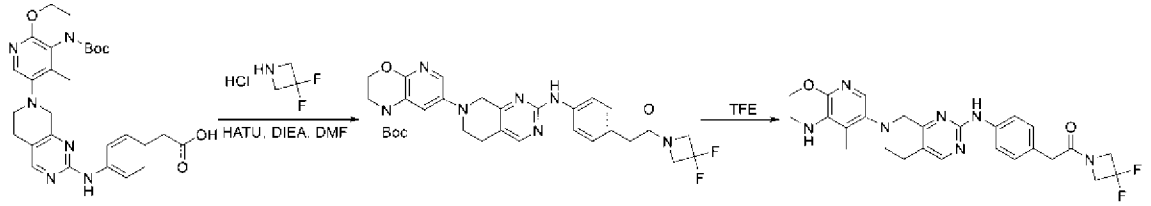
IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (59.00 mg；0.07 mmol)及Cs_2CO_3 (589.22 mg；1.72 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。所得混合物用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用ACN:H_2O=1:1溶離，得到呈黃色固體狀之7-[7-({4-[(二甲基胺磺醯基)甲基]苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(60.00 mg；17.6 %)。

【1200】 **N,N-二甲基-1-{4-[(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]苯基}甲磺醯胺**：向7-[7-({4-[(二甲基胺磺醯基)甲基]苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(60.00 mg；0.10 mmol)於DCM (4.00 ml)中之攪拌混合物中逐份添加TFA (1.00 ml)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：Xselect CSH C18 OBD管柱30*150mm 5μm, n；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：5%至25%於10 min；波長：254/220 nm；RT1(min): 8.47)，得到N,N-二甲基-1-{4-[(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]苯基}甲磺醯胺(13.00 mg；0.02 mmol；24.8 %)。

【1201】 HPLC：95.1%純度，RT =3.24min。MS：m/z = 495.15 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.02 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.62 (dd, J= 8.6, 3.1 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.6Hz, 3H), 6.64 (s, 1H), 5.60 (s, 1H),4.30 (s, 2H), 4.21 (dd, J = 5.2, 3.6Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.31 (d, J =

8.9Hz, 2H), 3.10 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.84(t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.71 (s, 6H), 2.05(s, 3H)。

【1202】 **實例151：合成化合物1-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙-1-酮：**



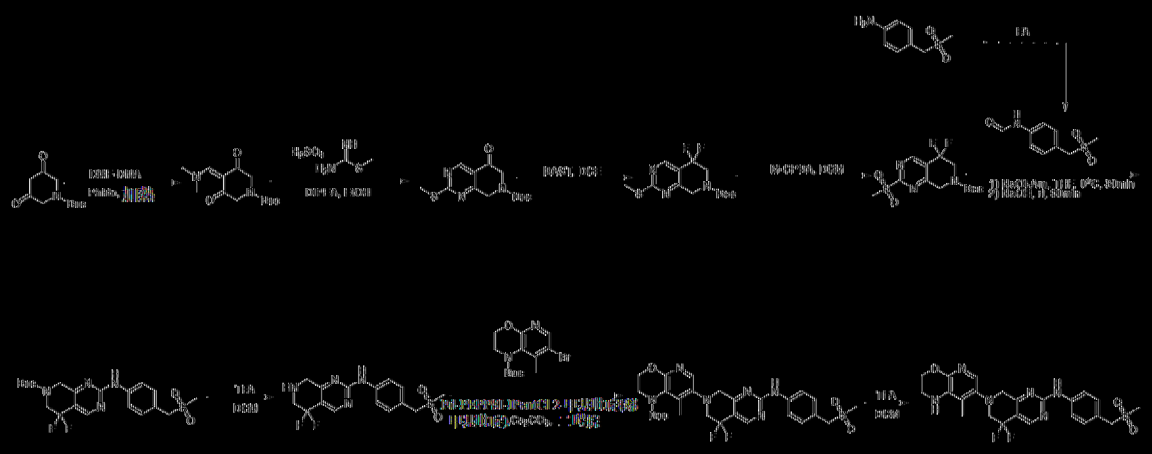
【1203】 **7-[2-({4-[2-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-2-側氧基乙基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯：**在25℃在氮氣氛圍下，向3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(84.62 mg；0.62 mmol)及DIEA (0.30 mL；1.65 mmol)於DMF (8.00 ml)中之攪拌混合物中逐份添加2-{4-[(7-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙酸(230.00 mg；0.41 mmol)及HATU (331.17 mg；0.83 mmol)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。所得混合物用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA:PE=30:70溶離，得到呈明黃色油狀物之7-[2-({4-[2-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-2-側氧基乙基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(220.00 mg；80.1 %)。

【1204】 **1-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]**

嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙-1-酮：將7-[2-({4-[2-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-2-側氧基乙基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(140.00 mg；0.21 mmol)於TFE (10.00 ml)中之混合物在120℃在氮氣氛圍下攪拌4小時。真空濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5μm;移動相A：10 mmol NH_4HCO_3+0.05% NH_4OH，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：20%至50%於9 min；波長：254 nm；RT1(min): 7)，得到呈淺橙色固體狀之1-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙-1-酮(29.10 mg；26.7 %)。

【1205】HPLC：98.29%純度，RT =4067min。MS：m/z = 508.20$[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.50 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 - 7.64(m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 5.55 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.33 - 3.27 (m, 2H), 3.12 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.79 (t,J = 5.6 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H)。

【1206】**實例152：合成化合物5,5-二氟-N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：**



[1207] 4-[(二甲基胺基)亞甲基]-3,5-二側氧基哌啶-1-甲酸[級]酯：在室溫在N_2氛圍下，向3,5-二側氧基哌啶-1-甲酸[級]酯(25.00 g；117.24 mmo)於甲苯(250.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(23.13 mL；164.14 mmol)。將所得混合物在N_2氛圍下在80℃下攪拌30分鐘，隨後在50℃下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物，得到呈黃色固體狀之4-[(二甲基胺基)亞甲基]-3,5-二側氧基哌啶-1-甲酸[級]酯(30.00 g；110.43 mmol；粗產物)。

[1208] 2-(甲基硫基)-5-側氧基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[級]酯：向雙((甲基硫基)甲脒);硫酸(39.32 g；134.17 mmol)於EtOH (500.00 ml)中之溶液中添加DIEA (30.42 g；223.62 mmol)。將所得混合物在80℃下攪拌30分鐘，且隨後添加4-[(二甲基胺基)亞甲基]-3,5-二側氧基哌啶-1-甲酸[級]酯(30.00 g；111.81 mmol)之溶液且在80℃下加熱3小時。減壓濃縮所得混合物。所得混合物用$NaHCO_3$(aq)(500mL)稀釋且用EtOAc萃取。將合併之有機物用鹽水(500mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用15% EtOAc/PE溶離，得到呈黃色固體狀之2-(甲基硫基)-5-側氧基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[級]酯(7.10 g；21.5 %)。

[1209] 5,5-二氟-2-(甲基硫基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-

7-甲酸三級丁酯：在25℃下，向2-(甲基硫基)-5-側氧基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(3.00 g；10.16 mmol)於DCE (15.00 ml)中之攪拌混合物中逐滴添加BAST (11.83 g；50.79 mmol)。將所得混合物在50℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。反應在室溫下用$NaHCO_3$淬滅。所得混合物用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE:EA=1:4溶離，得到呈黃色固體狀之5,5-二氟-2-(甲基硫基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1.80 g；55.8 %)。

【1210】 5,5-二氟-2-甲磺醯基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在25℃下，向5,5-二氟-2-(甲基硫基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1.80 g；5.67 mmol)於DCM (40.00 ml)中之攪拌混合物中逐份添加m-CPBA (2.58 g；14.18 mmol)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌16小時。在室溫下用$NaHCO_3$淬滅反應物。所得混合物用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE:EA=38:62溶離，得到呈黃色固體狀之5,5-二氟-2-甲磺醯基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(900.00 mg；45.4 %)。

【1211】 N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]甲醯胺：在25℃下，向4-(甲磺醯基甲基)苯胺(10.70 g；56.92 mmol)於甲酸(130.00 ml)中之攪拌混合物中。將所得混合物在80℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。產生呈黃色固體狀之N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]甲醯胺(12.00 g；粗產物)。

【1212】 5,5-二氟-2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基胺基}-5H,6H,7H,8H-

吡啶并[3,4-d嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在0℃下，向N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]甲醯胺(134.00 mg；0.63 mmol)於THF (5.00 ml)中之攪拌混合物中添加三級戊醇鈉(73.00 mg；0.63 mmol)。在0℃下攪拌所得混合物0.5小時。隨後添加5,5-二氟-2-甲磺醯基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(110.00 mg；0.31 mmol)且將混合物在0℃下攪拌30分鐘。添加入NaOH (0.50 mL；0.50 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌30分鐘。用EA稀釋，濾餅用EA洗滌。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用EA:PE=1:1溶離，得到5,5-二氟-2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(500.00 mg；1.10 mmol；42.7 %；黃色固體)。

【1213】 5,5-二氟-N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在室溫下，向5,5-二氟-2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(500.00 mg；1.10 mmol)於DCM (6.00 ml)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (2.00 ml)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：16% B至45% B於9 min；波長：254 nm；RT1(min): 7。此產生呈黃色固體狀之5,5-二氟-N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(200.00 mg；39.3 %)。

【1214】 7-(5,5-二氟-2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吡-1-甲酸三級丁酯：將5,5-二氟-N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-

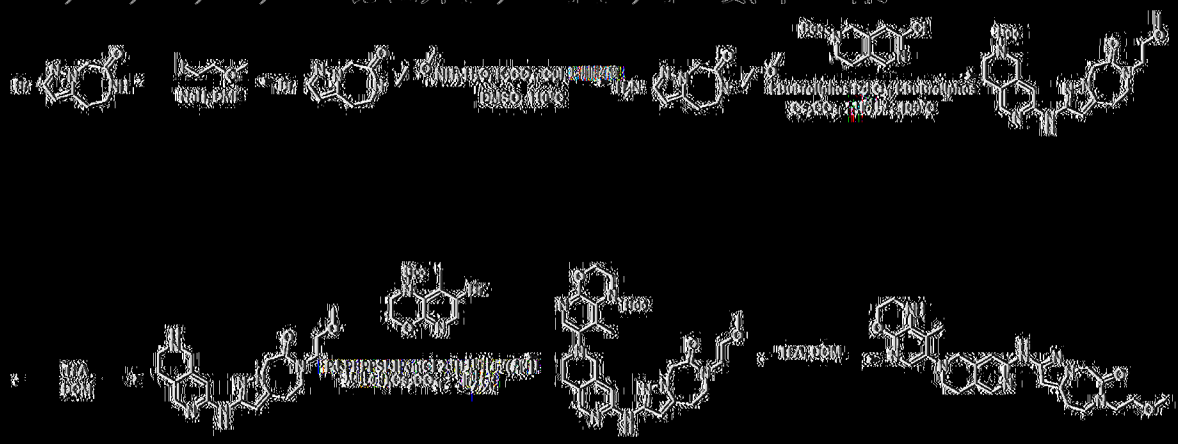
5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(150.00 mg；0.32 mmol)、7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁嗪-1-甲酸三級丁酯(238.00 mg；0.65 mmol)、Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (29.00 mg；0.03 mmol)及Cs_2CO_3 (223.00 mg；0.65 mmol)於1,4-二噁烷(5.00 ml)中之溶液在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。所得混合物用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE:EA=4:1溶離，得到呈黃色固體狀之7-(5,5-二氟-2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸三級丁酯(100.00 mg；51.1 %)。

【1215】**5,5-二氟-N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺**：將7-[4(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁嗪-1-甲酸三級丁酯(70.00 mg；0.12 mmol)於4 N HCl/EA (3.00 ml)中之溶液在室溫下攪拌2小時。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：24%至54%於9 min；波長：254 nm；RT1(min): 7。此產生呈黃色固體狀之5,5-二氟-N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(13.70 mg；23.2 %)。

【1216】HPLC：99.02%純度，RT = 3.14 min。MS：m/z =

503.20[M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6):^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 10.21 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 3H),5.60 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.15 (d, J = 32.8 Hz, 4H), 3.59 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.05(s, 3H)。

[1217] 實例153：合成化合物6-(2-甲氧基乙基)-2-[(6-{8-甲基-10H,20H,30H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-基)胺基]-40H,50H,60H,70H,80H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮：



[1218] 2-溴-6-(2-甲氧基乙基)-40H,50H,60H,70H,80H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮：在0℃在N_2氛圍下，向2-溴-40H,50H,60H,70H,80H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(3.00 g；11.66 mmol)於DMF (30.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加NaH (1.86 g；46.62 mmol)。將所得混合物在0℃在N_2氛圍下攪拌30分鐘。在0℃在N_2氛圍下逐份添加1-碘-2-甲氧基乙烷(6.85 g；34.97 mmol)溶液。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌30分鐘。將所得混合物用水稀釋，用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由C18急驟管柱純化，用30% ACN/水溶離，得到呈灰白色固體狀之2-溴-6-(2-甲氧基乙基)-40H,50H,60H,70H,80H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(1.05 g；31.3%)。

【1219】 **2-胺基-6-(2-甲氧基乙基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-7-酮：**向2-溴-6-(2-甲氧基乙基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-7-酮(1.0 g；3.48 mmol)及氫氧化銨溶液(2.00 mL；1518.26 mmol)於DMSO (10.00 ml)中之攪拌溶液中添加CuI (139.00 mg；0.69 mmol)、L-脯胺酸(168.00 mg；1.39 mmol)及K_2CO_3 (1.00 g；6.87 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。殘餘物藉由C18急驟管柱純化，用30% ACN/水溶離，得到呈黃色固體狀之2-胺基-6-(2-甲氧基乙基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-7-酮(700.00 mg；89.9 %)。

【1220】 **7-{[6-(2-甲氧基乙基)-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-2-基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯：**在室溫在N_2氛圍下，向2-胺基-6-(2-甲氧基乙基)-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-酮(410.00 mg；1.72 mmol)及7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯(526.00 mg；1.92 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加t-BuBrettPhos Pd G_3 (153.00 mg；0.17 mmol)、t-BuBrettPhos (173.00 mg；0.34 mmol)及Cs_2CO_3 (1.80 g；5.25 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌隔夜。將所得混合物用水稀釋，用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用100% EtOAc溶離，得到呈灰白色固體狀之7-{[6-(2-甲氧基乙基)-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-2-基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯(260.00 mg；33.0 %)。

【1221】 **6-(2-甲氧基乙基)-2-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]-**

4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呼-7-酮：在室溫下，向7-{[6-(2-甲氧基乙基)-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呼-2-基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啼啶-2-甲酸三級丁酯(240.00 mg；0.53 mmol)於DCM (6.00 ml)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (2.00 ml)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE:EA=1:1溶離，得到呈黃色固體狀之6-(2-甲氧基乙基)-2-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啼啶-3-基)胺基]-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呼-7-酮(160.00 mg；85.4 %)。

【1222】 7-(7-{[6-(2-甲氧基乙基)-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-2-基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啼啶-2-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]喔咁-1-甲酸三級丁酯：將6-(2-甲氧基乙基)-2-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啼啶-3-基)胺基]-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呼-7-酮(140.00 mg；0.39 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]喔咁-1-甲酸三級丁酯(288.00 mg；0.79 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (35.00 mg；0.04 mmol)及Cs_2CO_3 (270.00 mg；0.79 mmol)於1,4-二喔烷(5.00 ml)中之溶液在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。所得混合物用EA (3×100mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE: EA:4:1溶離，得到呈黃色固體狀之7-(7-{[6-(2-甲氧基乙基)-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呼-2-基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啼啶-2-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]喔咁-1-甲酸三級丁酯(130.00 mg；51.1 %)。

【1223】 6-(2-甲氧基乙基)-2-[(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b]

[1,4]噼咁-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-嗪啶-3-基)胺基]-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-7-酮：在室溫下，向7-(7-{[6-(2-甲氧基乙基)-7-側氧基-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-2-基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-嗪啶-2-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噼咁-1-甲酸三級丁酯(120.00 mg；0.19 mmol)於DCM (3.00 ml)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (1.00 ml)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。管柱：Xselect CSH C18 OBD管柱30*150mm 5μm, n；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：30% B至60% B於8 min，波長：254 nm；RT1(min): 7。此產生呈灰白色固體狀之6-(2-甲氧基乙基)-2-[(6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噼咁-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-嗪啶-3-基)胺基]-4H,5H,6H,7H,8H-吡唑并[1,5-d] [1,4]二氮呯-7-酮(26.40 mg；27.0 %)。

【1224】HPLC：95.39%純度，RT = 2.14 min。MS：m/z = 505.30$[M+H]^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 8.04 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.22 (d, J= 4.7 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.56 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.32 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.08 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.05 (s, 3H)。

【1225】實例154：合成化合物1N-(4-{[2-(二甲基胺基)乙磺醯基]甲基}苯基)-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼咁-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[1226] 二甲基(2-{[(4-硝基苯基)甲基]硫基}乙基)胺：在25℃下，向(4-硝基苯基)甲硫醇(5.00 g；27.72 mmol),(2-溴乙基)二甲基胺氫溴酸鹽(8.16 g；33.26 mmol)於DMF (50.00 ml)中之攪拌混合物中添加TEA (12.17 ml)。將所得混合物在0℃在氮氣氛圍下攪拌1小時。所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層用NaCl (水溶液)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之二甲基(2-{[(4-硝基苯基)甲基]硫基}乙基)胺(4.20 g；63.1 %)。

[1227] 1-{[2-(二甲基-側氧基-5-氮烷基)乙磺醯基]甲基}-4-硝基苯：在25℃下，向二甲基(2-{[(4-硝基苯基)甲基]硫基}乙基)胺(3.70 g；15.40 mmol)於DMF (80.00 ml)中之攪拌混合物中逐份添加過硫酸氫鉀(29.89 g；46.19 mmol)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。所得混合物用EtOAc (3x1000 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用50% EA/PE溶離，得到呈黃色固體狀之1-{[2-(二甲基-側氧基-5-氮烷基)乙磺醯基]甲基}-4-硝基苯(3.80 g；85.6 %)。

【1228】 **二甲基({2-[(4-硝基苯基)甲磺醯基]乙基})胺：**在25℃下，向1-{[2-(二甲基-側氧基-5-氮烷基)乙磺醯基]甲基}-4-硝基苯(3.70 g；12.83 mmol)於MeOH (80.00 ml)中之攪拌混合物中添加PPh_3 (7.09 g；25.67 mmol)。將所得混合物在80℃在氮氣氛圍下攪拌20分鐘。所得混合物用EtOAc (3x100mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用50% EA/PE溶離，得到呈黃色固體狀之二甲基({2-[(4-硝基苯基)甲磺醯基]乙基})胺(1.60 g；45.8 %)。

【1229】 **4-{[2-(二甲基胺基)乙磺醯基]甲基}苯胺：**在壓力箱中向二甲基({2-[(4-硝基苯基)甲磺醯基]乙基})胺(1.60 g；5.88 mmol)於MeOH (40.00 ml)中之溶液中添加雷尼鎳(795.00 mg；8.81 mmol)。將混合物在氫氣(0.27 mL；11.90 mmol)氛圍下在室溫下氫化隔夜。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之4-{[2-(二甲基胺基)乙磺醯基]甲基}苯胺(1.20 g；84.3 %;)。

【1230】 **2-[(4-{[2-(二甲基胺基)乙磺醯基]甲基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：**在室溫在N_2氛圍下，向4-{[2-(二甲基胺基)乙磺醯基]甲基}苯胺(1.10 g；4.54 mmol)及7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯(1494.00 mg；5.45 mmol)於1,4-二噁烷(25.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加t-BuBrettPhos Pd G_3 (409.00 mg；0.45 mmol) t-BuBrettPhos (232.00 mg；0.45 mmol)及Cs_2CO_3 (3110.00 mg；9.07 mmol)。將所得混合物在80℃在N_2氛圍下攪拌隔夜。將所得混合物用水稀釋，用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用

100% EtOAc溶離，得到呈灰白色固體狀之2-[(4-{[2-(二甲基胺基)乙磺醯基]甲基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(400.00 mg；18.5 %)。

【1231】 N-(4-{[2-(二甲基胺基)乙磺醯基]甲基}苯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在室溫下，向2-[(4-{[2-(二甲基胺基)乙磺醯基]甲基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(400.00 mg；0.84 mmol)於DCM (9.00 ml)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (3.00 ml)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 mm, 5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：20% B至50% B於8 min，波長：254 nm；RT1(min): 6.5。此產生呈黃色固體狀之N-(4-{[2-(二甲基胺基)乙磺醯基]甲基}苯基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(260.00 mg；82.3 %)。

【1232】 7-{2-[(4-{[2-(二甲基胺基)乙磺醯基]甲基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：將N-(4-{[2-(二甲基胺基)乙磺醯基]甲基}苯基) -5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(240.00 mg；0.64 mmol)、7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(281.00 mg；0.77 mmol；1.20 eq.)、Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (57.00 mg；0.06 mmol)及Cs_2CO_3 (439.00 mg；1.28 mmol)於1,4-二噁烷(8.00 ml)中之溶液在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。所得混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾

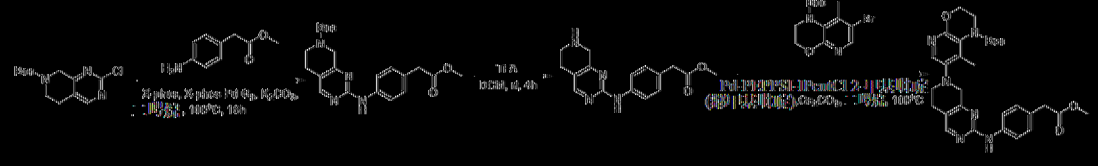
燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用20% MeOH溶離，得到呈黃色固體狀之7-{2-[(4-{[2-(二甲基胺基)乙磺醯基]甲基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(200.00 mg；50.2 %)。

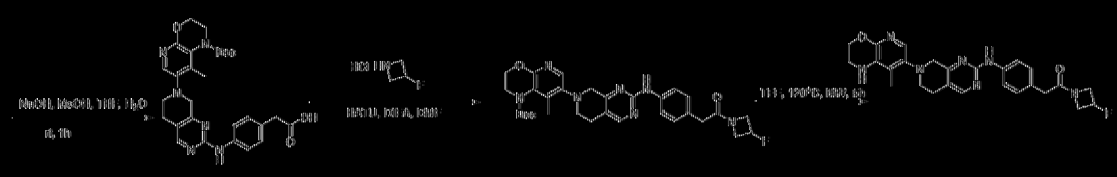
【1233】 **N-(4-{[2-(二甲基胺基)乙磺醯基]甲基}苯基)-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺**：在-78℃下，向7-{2-[(4-{[2-(二甲基胺基)乙磺醯基]甲基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(170.00 mg；0.27 mmol)於DCM (5.00 ml)中之攪拌溶液中逐滴添加含BBr_3(1 mol/L)之DCM (0.82 ml)。將所得混合物在-78℃下攪拌2小時。所得混合物在-78於-50℃之間用$NaHCO_3$(水溶液)淬滅。所得混合物用DCM萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且減壓濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：22% B至50% B於9 min，波長：254 nm；RT1(min): 7。此產生呈淺黃色固體狀之N-(4-{[2-(二甲基胺基)乙磺醯基]甲基}苯基)-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(45.10 mg；31.0 %)。

【1234】 HPLC：97.94%純度，RT=3.25min。MS：m/z = 524.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 9.64 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 3H), 5.53 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.18 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.22 - 3.09 (m, 4H), 2.80

(s, 2H), 2.63 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.04 (s, 3H)

[1235] 實例155：合成化合物1-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)-2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙-1-酮





[1236] 2-{[4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在25℃下，向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(5.00 g；18.06 mmol)中之攪拌混合物中逐份添加X-PHOS (1.81 g；3.61 mmol)、K_2CO_3 (5.25 g；36.12 mmol)及XPhos Pd G_3 (1.61 g；1.81 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM:MeOH=10:1溶離，得到呈黃色固體狀之2-{[4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(5.28 g；70.4 %)。

[1237] 2-[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]乙酸甲酯：在25℃下，向2-{[4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(5.18 g；13.00 mmol)於DCM (50.00 ml)中之攪拌混合物中逐份添加TFA (15.00 mL；201.94

mmol)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物且藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (1:1)溶離，得到呈粉色固體狀之2-[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]乙酸甲酯(3.10 g；78.6 %)。

【1238】 7-(2-{[4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：在室溫下，向7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(4.20 g；12.76 mmol)及2-[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]乙酸甲酯(3.50 g；11.50 mmol)於二噁烷-1,4 (80.00 ml)中之攪拌混合物中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (0.30 g；0.33 mmol)及Cs_2CO_3 (7.89 g；22.99 mmol)。將混合物在100℃在氬氣氛圍下攪拌12小時。減壓濃縮所得混合物且藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈黃色油狀物之7-(2-{[4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(4.31 g；51.9 %)。

【1239】 2-{4-[(7-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙酸：在室溫下，向7-(2-{[4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(4.31 g；7.13 mmol)於THF (40.00 ml)、H_2O (20.00 ml)及MeOH (40.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加NaOH (1.30 g；30.88 mmol)。將混合物在50℃下攪拌3小時。在真空下移除溶劑，且

將20 ml水添加於殘餘物中，且用濃HCl調節PH=6-7，藉由過濾收集固體且在真空下乾燥。此產生呈黃色固體狀之2-{4-[(7-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙酸(3.80 g；95.9 %)。

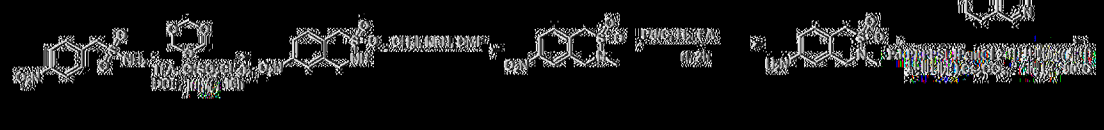
【1240】 7-[2-({4-[2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)-2-側氧基乙基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：在25℃在氮氣氛圍下，向3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(73.00 mg；0.62 mmol)及DIEA (0.30 mL；1.65 mmol)於DMF (5.00 ml)中之攪拌混合物中逐份添加2-{4-[(7-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙酸(230.00 mg；0.41 mmol)及HATU (331.00 mg；0.83 mmol)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。將所得混合物用水稀釋，用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用20% MeOH/DCM溶離，得到呈黃色固體狀之7-[2-({4-[2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)-2-側氧基乙基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(230.00 mg；94.3 %)。

【1241】 1-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)-2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙-1-酮：將7-[2-({4-[2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)-2-側氧基乙基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(190.00 mg；0.32 mmol)於TFE

(6.00 ml)中之溶液在120℃下搅拌4小時。粗[混合物藉由逆相]純化。管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5μm;移動相A：10mmol NH_4HCO_3+0.05% NH_4OH，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：20% B至50% B於9 min，波長：254 nm；RT1(min):7。此產生呈橙色固體狀之1-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)-2-{4-[(7-{8-甲基-10,20,30-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-50,60,70,80-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙-1-酮(54.80 mg；33.7 %)。

[(1242)] HPLC：97.03%純度，RT=3.91min。MS：m/z = 490.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 8.32 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 5.38 (ddt, J = 57.2, 6.1, 3.0 Hz, 1H), 4.55 - 4.40 (m, 1H), 4.30 - 4.08 (m, 4H), 3.99 -3.80 (m, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.04 (s, 3H)。

[(1243)] 實例156：合成化合物3-甲基-6-[(7-{8-甲基-10,20,30-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-50,60,70,80-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-3,4-二氫-10-2?6,3-苯并噻唑-2,2-二酮





[(1244)] 6-硝基-3,4-二氫-10-2-6,3-苯并噻唑-2,2-二酮：向(4-硝基苯基)甲磺醯胺(4.00 g；17.58 mmol)於1,1-二氯乙烷(50.00 ml)中之溶液中添加CF_3SO_3H (7.00 mL；75.15 mmol)、Tf_2O (7.00 mL；39.36 mmol)

及(HCHO)n (556.00 mg；17.59 mmol)。將所得混合物在35℃下攪拌2小時且在氮氣氛圍下回流隔夜。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]。所得混合物用DCM萃取。將合併之有機層用NaCl (水溶液)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (15:1)溶離，得到呈灰色固體狀之6-硝基-3,4-二氫-1H-2?6,3-苯并噻吩-2,2-二酮(730.00 mg；14.9 %)。

【1245】 **3-甲基-6-硝基-3,4-二氫-1H-2-6,3-苯并噻吩-2,2-二酮**：在0℃在氮氣氛圍下，向6-硝基-3,4-二氫-1H-2-6,3-苯并噻吩-2,2-二酮(700.00 mg；2.52 mmol)於DMF (10.00 ml)中之攪拌溶液中添加NaH (152.00 mg；3.80 mmol)。將所得混合物在0℃在氮氣氛圍下攪拌10分鐘。10分鐘後，在0℃在氮氣氛圍下，向上述溶液中添加CH_3I (452.00 mg；3.03 mmol)。隨後將所得混合物在室溫下再攪拌2小時。反應在室溫下用H_2O淬滅，所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層用NaCl (水溶液)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈灰色固體狀之3-甲基-6-硝基-3,4-二氫-1H-2?6,3-苯并噻吩-2,2-二酮(580.00 mg；粗產物)。

【1246】 **6-胺基-3-甲基-3,4-二氫-1H-2-6,3-苯并噻吩-2,2-二酮**：將3-甲基-6-硝基-3,4-二氫-1H-2-6,3-苯并噻吩-2,2-二酮(550.00 mg；1.47 mmol)於乙酸乙酯(10.00 ml)中之溶液添加Pd/C (10.00 mg；0.01 mmol)。將所得混合物在25℃在氫氣氛圍下攪拌2小時。過濾所得混合物，濾餅用300 mL EA洗滌。減壓濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之6-胺基-3-甲基-3,4-二氫-1H-2?6,3-苯并噻吩-2,2-二酮(360.00 mg；粗產物)。

【1247】 **2-[(3-甲基-2,2-二側氧基-3,4-二氫-1H-2-6,3-苯并噻吩-6-**

基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(304.00 mg；1.13 mmol)及6-胺基-3-甲基-3,4-二氫-1H-2-6,3-苯并噻吩-2,2-二酮(350.00 mg；1.12 mmol)於二噁烷-1,4 (10.00 ml)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (771.00 mg；2.25 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (100.00 mg；0.11 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1:2)溶離，得到呈白色固體狀之2-[(3-甲基-2,2-二側氧基-3,4-二氫-1H-2-6,3-苯并噻吩-6-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(560.00 mg；87.5 %)。

【1248】 **3-甲基-6-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-3,4-二氫-1H-2-6,3-苯并噻吩-2,2-二酮：**在室溫下，向2-[(3-甲基-2,2-二側氧基-3,4-二氫-1H-2-6,3-苯并噻吩-6-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(550.00 mg；0.97 mmol)於DCM (10.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (2.00 ml)。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]。所得混合物用DCM萃取。將合併之有機層用NaCl (水溶液)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之3-甲基-6-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-3,4-二氫-1H-2-6,3-苯并噻吩-2,2-二酮(440.00 mg；粗產物)。

【1249】 **8-甲基-7-{2-[(3-甲基-2,2-二側氧基-3,4-二氫-1H-2-6,3-苯并噻吩-6-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：**向3-甲基-6-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)-3,4-二氫-1H-2-6,3-苯并噻吩-2,2-二酮

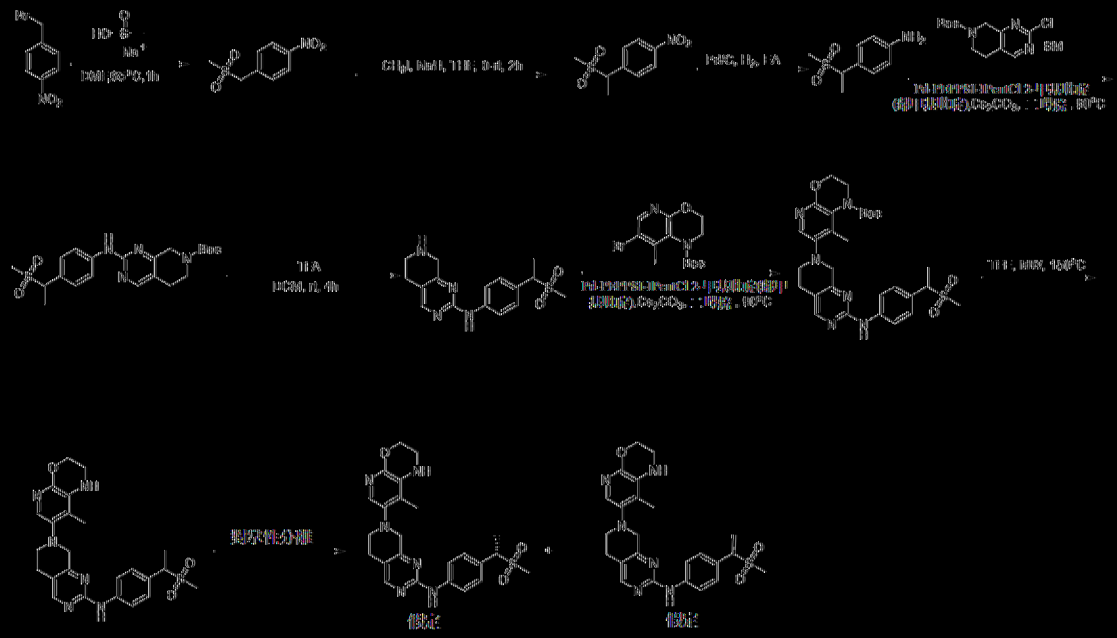
(430.00 mg；0.84 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁呫-1-甲酸三級丁酯(298.00 mg；0.85 mmol)於二噁烷-1,4 (10.00 ml)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (580.00 mg；1.69 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (75.00 mg；0.08 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:3)溶離，得到呈黃色固體狀之8-甲基-7-{2-[(3-甲基-2,2-二側氧基-3,4-二氫-1H-2?6,3-苯并噻呫-6-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呫-1-甲酸三級丁酯(400.00 mg；53.4 %)。

【1250】 **3-甲基-6-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁呫-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]-3,4-二氫-1H-2-6,3-苯并噻呫-2,2-二酮**：在室溫下，向8-甲基-7-{2-[(3-甲基-2,2-二側氧基-3,4-二氫-1H-2-6,3-苯并噻呫-6-基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呫-1-甲酸三級丁酯(380.00 mg；0.43 mmol)於DCM (8.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (2.00 ml)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌6小時。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]。所得混合物用DCM萃取。將合併之有機層用NaCl (水溶液)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化(管柱：Xselect CSH C18 OBD管柱30*150mm 5μm；移動相A：水(0.1% FA)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：25% B至55% B於8 min，波長：254 nm；RT1(min): 7)，得到呈白色固體狀之3-甲基-6-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呫-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧

啶-2-基)胺基]-3,4-二氫-1H-2,6,3-苯并噻吡-2,2-二酮(15.60 mg；6.8%)。

[1251] HPLC：91.73%純度，RT 6.38min。MS：m/z：494.0 [M+H]+。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.64 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.65 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.45 (d, J = 17.4 Hz, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.78 (d, J = 9.5 Hz, 5H), 2.04 (s, 3H)。

[1252] 實例157及158：合成化合物N-{4-[(1S)-1-甲磺醯基乙基]苯基}-7-{8-甲基-10H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺及N-{4-[(1R)-1-甲磺醯基乙基]苯基}-7-{8-甲基-10H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[1253] 1-(甲磺醯基甲基)-4-硝基苯：向1-(溴甲基)-4-硝基苯(10.00 g；43.97 mmol)於DMF (100.00 ml)中之攪拌溶液中添加甲磺酸鈉(7.94 g；66.00 mmol)。隨後將所得混合物在65℃下再攪拌2小時。反應

用H_2O淬滅。過濾所得混合物，濾餅用H_2O (2x30 mL)洗滌。減壓濃縮濾液，得到呈白色固體狀之1-(甲磺醯基甲基)-4-硝基苯(8.80 g；粗產物)。

【1254】 **1-(1-甲磺醯基乙基)-4-硝基苯：**在0℃在氮氣氛圍下，向1-(甲磺醯基甲基)-4-硝基苯(1000.00 mg；4.18 mmol)於DMF (20.00 ml)中之攪拌溶液中添加NaH (251.00 mg；6.28 mmol)。將所得混合物在0℃在氮氣氛圍下攪拌10分鐘。10分鐘後，在0℃在氮氣氛圍下，向上述溶液中添加CH_3I (0.33 mL；5.02 mmol)。隨後將所得混合物在室溫下再攪拌2小時。反應在室溫下藉由添加H_2O淬滅且用3×30ml EA萃取。將合併之有機層用3x30ml鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (5:2)溶離，得到呈黃色固體狀之1-(1-甲磺醯基乙基)-4-硝基苯(520.00 mg；50.9 %)。

【1255】 **4-(1-甲磺醯基乙基)苯胺：**將1-(1-甲磺醯基乙基)-4-硝基苯(500.00 mg；2.05 mmol)於乙酸乙酯(10.00 ml)中之溶液中添加Pd/C (10.00 mg；0.01 mmol)。將所得混合物在25℃在氫氣氛圍下攪拌2小時。過濾所得混合物，濾餅用300 mL EA洗滌。減壓濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之4-(1-甲磺醯基乙基)苯胺(410.00 mg；80.4 %)。

【1256】 **2-{[4-(1-甲磺醯基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：**向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(412.00 mg；1.53 mmol)及4-(1-甲磺醯基乙基)苯胺(380.00 mg；1.52 mmol)於二噁烷-1,4 (10.00 ml)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (1046.00 mg；3.05 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (135.00 mg；0.15 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH

(19:1)溶離，得到呈黃色固體狀之2-{[4-(1-甲磺醯基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(760.00 mg；99.6 %)。

【1257】 **N-[4-(1-甲磺醯基乙基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：**在室溫下，向2-{[4-(1-甲磺醯基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(750.00 mg；1.50 mmol)於DCM (10.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (2.00 ml)。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]。所得混合物用DCM萃取。將合併之有機層用NaCl (水溶液)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之N-[4-(1-甲磺醯基乙基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(600.00 mg；90.6 %)。

【1258】 **7-(2-{[4-(1-甲磺醯基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯：**向N-[4-(1-甲磺醯基乙基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(580.00 mg；1.31 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯(462.00 mg；1.31 mmol)於二噁烷-1,4 (10.00 ml)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (900.00 mg；2.62 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (117.00 mg；0.13 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (19:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-(2-{[4-(1-甲磺醯基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯(580.00 mg；71.3 %)。

【1259】 **N-[4-(1-甲磺醯基乙基)苯基]-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶**

并[2,3-b] [1,4]噼咑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：將7-(2-{[4-(1-甲磺醯基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噼咑-1-甲酸三級丁酯(550.00 mg；0.89 mmol)於TFE (5.00 ml)中之溶液在150℃下微波輻射2小時。減壓濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：30% B至60% B於8 min，波長：254 nm；RT1(min): 7)，得到呈黃色固體狀之N-[4-(1-甲磺醯基乙基)苯基]-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噼咑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(210.00 mg；49.2 %)。

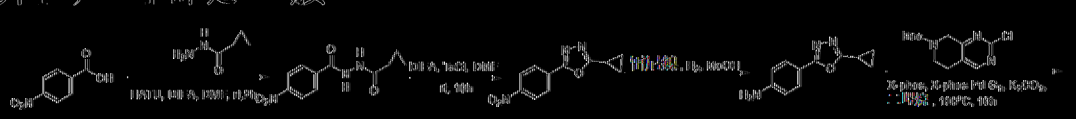
【1260】 N-{4-[(1S)-1-甲磺醯基乙基]苯基}-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼咑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺及N-{4-[(1R)-1-甲磺醯基乙基]苯基}-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼咑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：N-[4-(1-甲磺醯基乙基)苯基]-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼咑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(210.00 mg；0.44 mmol)藉由製備型對掌性HPLC純化(管柱：DZ-CHIRALPAK IE-3, 4.6*50 mm, 3.0 μm; 移動相A：(Hex: DCM=1: 1)(0.1%DEA): IPA=50: 50；流動速率：1 mL/min；注射體積：5ul mL)，得到呈灰白色固體狀之N-{4-[(1S)-1-甲磺醯基乙基]苯基}-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼咑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(69.90 mg；33.1 %)及呈灰白色固體狀之N-{4-[(1R)-1-甲磺醯基乙基]苯基}-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并

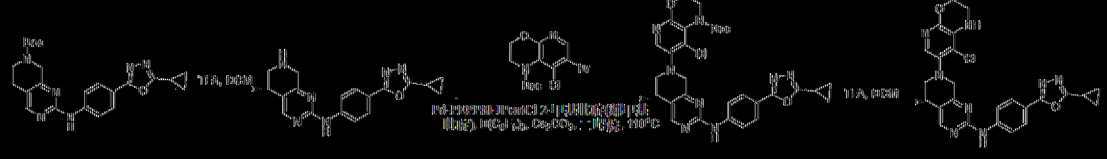
[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(67.00 mg；31.4 %)。

[1261] 化合物157（假定立體化學）：HPLC：99.27%純度，RT: 2.88min。MS：m/z：481.0 [M+H]+。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.64 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 – 7.17 (m, 3H), 5.53 (s, 1H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.29 – 4.05 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.13 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 5.9 Hz, 5H), 2.51 (p, J = 1.8 Hz, 3H), 2.05 (s, 3H)。

[1262] 化合物158（假定立體化學）：HPLC：98.36%純度，RT: 2.86min。MS：m/z：481.0 [M+H]+。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.64 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.13 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 6.4 Hz, 5H), 2.05 (s, 3H), 1.61 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

[1263] 實例159：合成化合物7-{8-氯-10H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-N-[4-(5-氧雜-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺





[1264] N'-氧雜環戊基-4-硝基苯并咪唑：在室溫下，向4-硝基苯

甲酸(5.00 g；24.35 mmol)及環丙烷碳醯肼(3.04 g；24.35 mmol)於DMF (50.00 ml)中之攪拌混合物中添加HATU (29.24 g；73.06 mmol)及DIEA (6.62 g；48.71 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。過濾所得混合物，濾餅用水洗滌。過濾後，減壓下濃縮濾餅。此產生呈黃色固體狀之N'-環丙烷羰基-4-硝基苯并醯肼(6.00 g；粗產物)。

【1265】 **2-環丙基-5-(4-硝基苯基)-1,3,4-噁二唑：**在室溫下，向N'-環丙烷羰基-4-硝基苯并醯肼(6.00 g；19.60 mmol)及DIEA (8.40 ml)於DMF (100.00 ml)中之攪拌混合物中添加TsCl (5.00 g；24.91 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時。所得混合物藉由冰/水淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。此產生呈綠色固體狀之2-環丙基-5-(4-硝基苯基)-1,3,4-噁二唑(1.00 g；21.4%)。

【1266】 **4-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯胺：**在室溫下，向2-環丙基-5-(4-硝基苯基)-1,3,4-噁二唑(1.00 g；4.25 mmol)於MeOH (30.00 mL)中之溶液中添加雷尼鎳(30.00 mg；0.33 mmol)。在室溫下在氫氣氛圍下攪拌2小時後。過濾所得混合物，濾餅用MeOH洗滌。粗產物無需進一步純化直接用於下一步。此產生呈黃色固體狀之4-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯胺(800.00 mg；92.5 %)。

【1267】 **2-{[4-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：**在25℃下，向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(400.00 mg；1.44 mmol)及4-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯胺(359.65 mg；1.73 mmol)於1,4-二噁烷(10.00 ml)中之攪拌混合物中逐份添加X-PHOS (145.00 mg；

0.29 mmol)、K_2CO_3 (420.34 mg；2.89 mmol)及XPhos Pd G_3 (128.55 mg；0.14 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM:MeOH=10:1溶離，得到呈黃色固體狀之2-{[4-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(510.00 mg；72.0%)。

【1268】 N-[4-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在25℃下，向2-{[4-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(510.00 mg；1.17 mmol)於DCM (10.00 ml)中之攪拌混合物中逐份添加TFA (2.00 mL；26.93 mmol)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH=9且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。此產生呈黃色油狀物之N-[4-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(340.00 mg；85.3%)。

【1269】 8-氯-7-(2-{[4-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁𠯿-1-甲酸三級丁酯：在室溫下，向N-[4-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(330.00 mg；0.80 mmol)及7-溴-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁𠯿-1-甲酸三級丁酯(337.03 mg；0.96 mmol)於1,4-二噁烷(12.00 ml)中之攪拌混合物中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (71.05 mg；0.08 mmol)及Cs_2CO_3 (551.05 mg；1.61 mmol)及參(2,3,4,5,6-五氟苯基)硼烷(83.94 mg；0.16 mmol.)。將混合物在110℃下攪拌16小時。減壓濃縮所得混合物且藉由矽

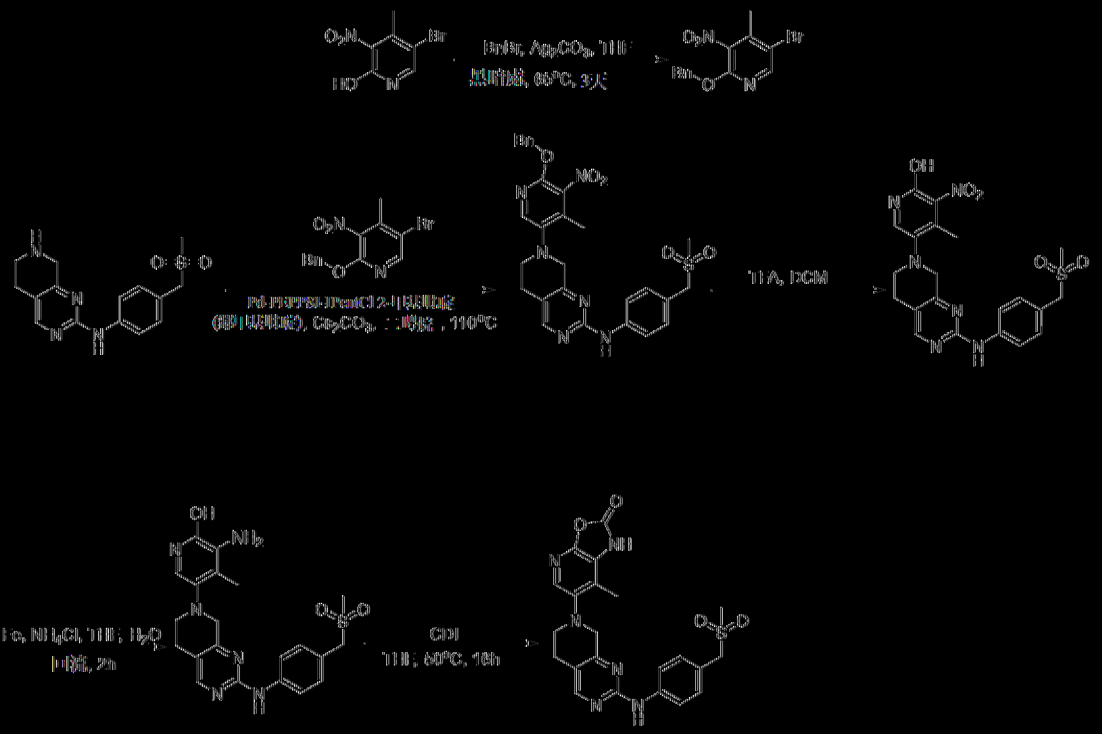
膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2 / MeOH (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之8-氯-7-(2-{[4-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(270.00 mg；40.8%)。

【1270】 **7-{8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-N-[4-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：**在室溫下，向8-氯-7-(2-{[4-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(260.00 mg；0.38 mmol)及TFA (2.00 ml)於DCM (10.00 ml)中之攪拌混合物中。在室溫下攪拌混合物1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC純化(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：33%至63%於9 min；波長：254 nm；RT1(min): 7)，得到呈白色固體狀之7-{8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-N-[4-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(92.50 mg；48.4%)。

【1271】 HPLC：99.90%純度，RT=4.24 min。MS：m/z = 503.10 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 10.01 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.24 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.33 - 3.23 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.28 (tt, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 1.27 - 1.10 (m, 4H)。

【1272】 **實例160：合成化合物6-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺**

基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-7-甲基-1H,2H-[1,3]噁唑并[5,4-b]吡啶-2-酮



[(1273)] 2-(苯甲基氧基)-5-溴-4-甲基-3-硝基吡啶：在室溫在N_2氛圍下，向5-溴-4-甲基-3-硝基吡啶-2-醇(2.50 g；10.19 mmol)於THF (30.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加BnBr (2.20 g；12.23 mmol)及Ag_2CO_3 (3.55 g；12.23 mmol)。所得混合物在65℃的暗室中攪拌2天。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用80% EtOAc/PE溶離，得到粗產物。粗產物藉由C18急驟管柱純化，用97% ACN/水溶離，得到呈黃色固體狀之2-(苯甲基氧基)-5-溴-4-甲基-3-硝基吡啶(1.70 g；46.8 %)。

[(1274)] 7-[6-(苯甲基氧基)-4-甲基-5-硝基吡啶-3-基]-N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在室溫下，向2-(苯甲基氧基)-5-溴-4-甲基-3-硝基吡啶(1.10 g；3.21 mmol)及N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(1.00 g；2.99 mmol)於二噁烷-1,4 (15.00 ml)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl

2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (265.00 mg；0.30 mmol.)及Cs_2CO_3 (2.05 g；5.98 mmol)。將所得混合物在90℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1:6)溶離，得到呈黃色固體狀之7-[6-(苯甲基氧基)-4-甲基-5-硝基吡啶-3-基]-N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(650.00 mg；32.6%)。

【1275】 5-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-4-甲基-3-硝基吡啶-2-醇：在室溫下，向7-[6-(苯甲基氧基)-4-甲基-5-硝基吡啶-3-基]-N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(650.00 mg；0.97 mmol)於DCM (4.00 ml)中之攪拌溶液中添加TFA (1.00 ml)。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之5-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-4-甲基-3-硝基吡啶-2-醇(400.00 mg；66.3 %)。

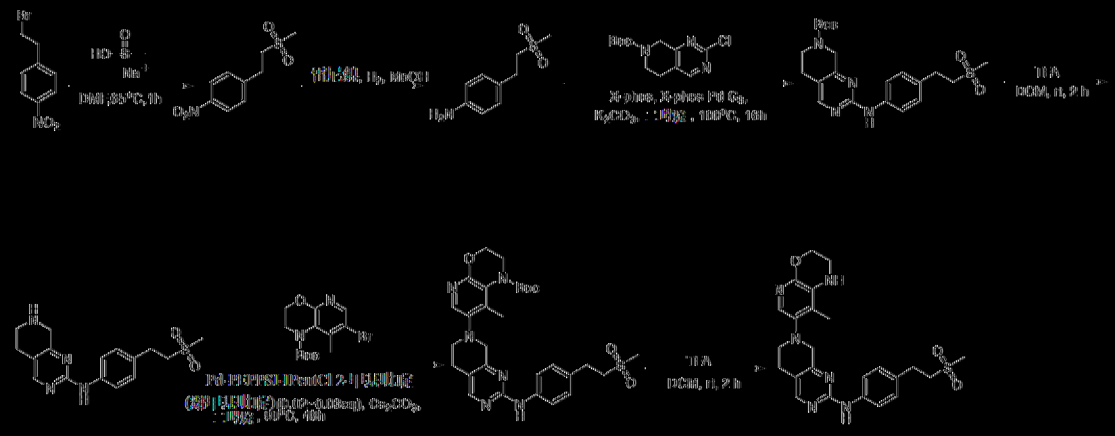
【1276】 3-胺基-5-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-4-甲基吡啶-2-醇：在室溫下，向5-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-4-甲基-3-硝基吡啶-2-醇(400.00 mg；0.60 mmol)及NH_4Cl (137.00 mg；2.43 mmol)於水(4.00 ml)及EtOH (6.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加Fe (179.00 mg；3.04 mmol)。將所得混合物在80℃下攪拌2小時。過濾所得混合物，濾餅用EtOAc (100 ml)洗滌。過濾，所得混合物用EtOAc(100ml×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 ml)洗滌，經無水

Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之3-胺基-5-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-4-甲基吡啶-2-醇(300.00 mg；84.1 %)。

【1277】 6-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-7-甲基-1H,2H-[1,3]噁唑并[5,4-b]吡啶-2-酮：向3-胺基-5-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-4-甲基吡啶-2-醇(300.00 mg；0.51 mmol) in THF (4.00 ml)中之溶液中添加CDI (131.00 mg；0.77 mmol)。將所得混合物在35℃下攪拌2小時且在氮氣氛圍下回流隔夜。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5μm;移動相A：水10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：18%至40%於9 min；波長：254 nm；RT1(min): 7)，得到呈淺黃色固體狀之6-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-7-甲基-1H,2H-[1,3]噁唑并[5,4-b]吡啶-2-酮(25.40 mg；10.4 %)。

【1278】 HPLC：97.04%純度，RT=3.69 min。MS：m/z = 467.00 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 11.96 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H),7.88 - 7.66 (m, 3H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.23 (t, J= 5.6 Hz, 2H), 2.85 (m, 5H), 2.29 (s, 3H)。

【1279】 實例161：合成化合物N-[4-(2-甲磺醯基乙基)苯基]-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[1280] 1-(2-甲磺醯基乙基)-4-硝基苯：將1-(2-溴乙基)-4-硝基苯(5.00 g；21.17 mmol)及甲烷亞磺酸鈉(3.49 g；33.88 mmol)於DMF(50.00 ml)中之混合物在60℃下攪拌2小時。所得混合物藉由冰/水淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。此產生呈白色固體狀之1-(2-甲磺醯基乙基)-4-硝基苯(4.00 g；81.5 %)。

[1281] 4-(2-甲磺醯基乙基)苯胺：在室溫下，向1-(2-甲磺醯基乙基)-4-硝基苯(2.00 g；8.57 mmol)於MeOH (30.00 ml)中之溶液中添加雷尼鎳(30.00 mg；0.33 mmol)。在室溫下在氫氣氛圍下攪拌2小時後。過濾所得混合物且減壓濃縮。粗產物不經進一步純化即直接用於下一步驟。此產生呈白色固體狀之4-(2-甲磺醯基乙基)苯胺(1.50 g；85.3 %)。

[1282] 2-{[4-(2-甲磺醯基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在25℃下，向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(400.00 mg；1.44 mmol)及4-(2-甲磺醯基乙基)苯胺(356.15 mg；1.73 mmol)於1,4-二噁烷(15.00 ml)中之攪拌混合物中逐份添加X-PHOS (145.00 mg；0.29 mmol)、K_2CO_3 (420.34 mg；2.89 mmol)及XPhos Pd G_3 (128.55 mg；0.14 mmol)。將所得混合物在100℃在氫氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠

管柱層析純化，用DCM:MeOH=10:1溶離，得到呈黃色固體狀之2-{[4-(2-甲磺醯基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(600.00 mg；94.1 %)。

【1283】 N-[4-(2-甲磺醯基乙基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在25℃下，向2-{[4-(2-甲磺醯基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(510.00 mg；1.18 mmol)於DCM (10.00 ml)中之攪拌混合物中逐份添加TFA (2.00 ml)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH=9且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。此產生呈黃色固體狀之N-[4-(2-甲磺醯基乙基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(310.00 mg；粗產物)。

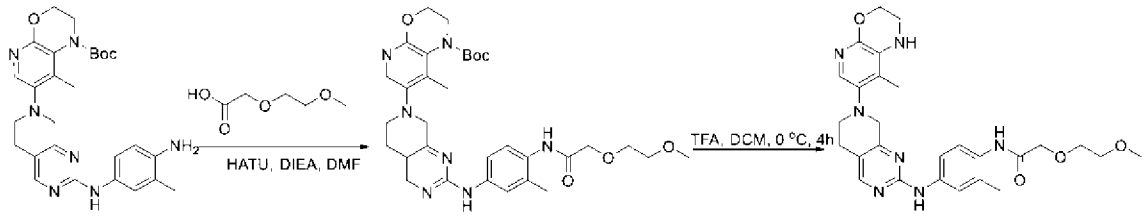
【1284】 7-(2-{[4-(2-甲磺醯基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯：在室溫下，向N-[4-(2-甲磺醯基乙基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(300.00 mg；0.73 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(483.65 mg；1.47 mmol)於1,4-二噁烷(15.00 ml)中之攪拌混合物中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (64.97 mg；0.07 mmol)及Cs_2CO_3 (503.89 mg；1.47 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。在100℃下攪拌混合物2小時。減壓濃縮所得混合物且藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-(2-{[4-(2-甲磺醯基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯

(320.00 mg；65.7 %)。

【1285】 **N-[4-(2-甲磺醯基乙基)苯基]-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：**將7-(2-{[4-(2-甲磺醯基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(260.00 mg；0.39 mmol)及TFA (2.00 ml)於DCM (10.00 ml)中之混合物在室溫下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC純化(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5um；移動相A：水(10 mmol NH_4HCO_3+0.05% NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：23% B至53% B於9 min，波長：254 nm；RT1(min): 7；產生呈黃色固體狀之N-[4-(2-甲磺醯基乙基)苯基]-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(56.00 mg；28.3 %)。

【1286】 HPLC：95.76%純度，RT=2.77 min。MS：m/z = 481.10 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ: 9.46 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.20 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.30 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.95-2.85 (m, 5H), 2.79 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H)。

【1287】 **實例162：合成化合物2-(2-甲氧基乙氧基)-N-{2-甲基-4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙醯胺**



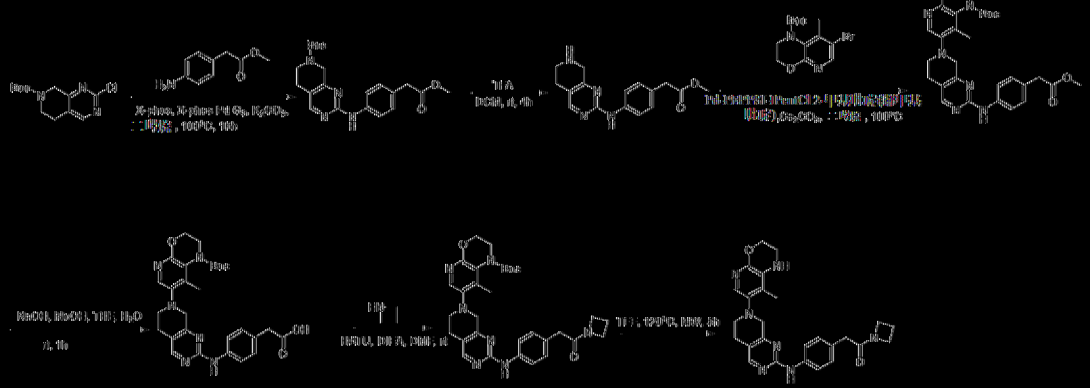
【1288】 **7-[2-({4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙醯胺基]-3-甲基苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：**在室溫下，向7-{2-[(4-胺基-3-甲基苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(200.00 mg；0.32 mmol)及2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸(86.72 mg；0.65 mmol)於DMF (10.00 ml)中之攪拌混合物中添加HATU (388.16 mg；0.97 mmol)及DIEA (87.93 mg；0.65 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。所得混合物藉由冰/水淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。減壓濃縮所得混合物且藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈褐色固體狀之7-[2-({4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙醯胺基]-3-甲基苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(200.00 mg；97.4 %)。

【1289】 **2-(2-甲氧基乙氧基)-N-{2-甲基-4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙醯胺：**將7-[2-({4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙醯胺基]-3-甲基苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(190.00 mg；0.27 mmol)及TFA (2.00 ml)於DCM (10.00 ml)中之混合物在室溫下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC純化(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管

柱，30*150 mm, 5μm；移動相A：水(10 mmol NH_4HCO_3+0.05% NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：33% B至60% B於9 min；波長：254 nm；RT1(min): 7；得到呈白色固體狀之2-(2-甲氧基乙氧基)-N-{2-甲基-4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙醯胺(43.40 mg；29.9 %)。

[1290] HPLC：96.85%純度，RT: 2.96 min。MS：m/z：520.30 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 9.43 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.18 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.68 (dd, J = 5.8, 3.5 Hz, 2H), 3.53 (dd, J = 5.7, 3.4 Hz, 2H), 3.34-3.25 (m, 5H), 3.11 (s, 2H), 2.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。

[1291] 實例163：合成化合物1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(4-((7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基)苯基)乙-1-酮



[1292] 2-{[4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在25℃下，向2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(5 g；18.06 mmol)及2-(4-胺基苯基)乙

酸甲酯(3.69 g；21.67 mmol)於1,4-二噁烷(100 ml)中之攪拌混合物中逐份添加X-PHOS (1.81 g；3.61 mmol)、K_2CO_3 (5.25 g；36.12 mmol)及XPhos Pd G3 (1.61 g；1.81 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM:MeOH=10:1溶離，得到呈黃色固體狀之2-{[4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(5.28 g；70.4 %)。

【1293】 2-[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]乙酸甲酯：在25℃下，向2-{[4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(5.18 g；13.00 mmol)於DCM (50ml)中之攪拌混合物中逐份添加TFA (15 mL；201.94 mmol)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物且藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2 / MeOH (1:1)溶離，得到呈粉色固體狀之2-[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]乙酸甲酯(3.10 g;78.6 %)。

【1294】 7-(2-{[4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：在室溫下，向7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(4.20 g；12.76 mmol)及2-[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]乙酸甲酯(3.50 g；11.50 mmol)於二噁烷-1,4 (80 ml)中之攪拌混合物中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (0.30 g；0.33 mmol)及Cs_2CO_3 (7.89 g；22.99 mmol)。將混合物在100℃在氬氣氛圍下攪拌12小時。減壓濃縮

所得混合物且藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (1:1)溶離，得到呈黃色油狀物之7-(2-{[4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(4.31 g；51.9 %)。

【1295】 2-{4-[(7-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙酸：在室溫下，向7-(2-{[4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(4.31 g；7.13 mmol)於THF (40ml)及H_2O (20 ml)及MeOH (40 ml)中之攪拌溶液中逐份添加NaOH (1.30 g；30.88 mmol)。將混合物在50℃下攪拌3小時。在真空下移除溶劑，向殘餘物中添加20 ml水且用濃調節HCl PH=6-7，藉由過濾收集固體，用水洗滌，在真空下乾燥。此產生呈黃色固體狀之2-{4-[(7-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙酸(3.80 g；粗產物)。

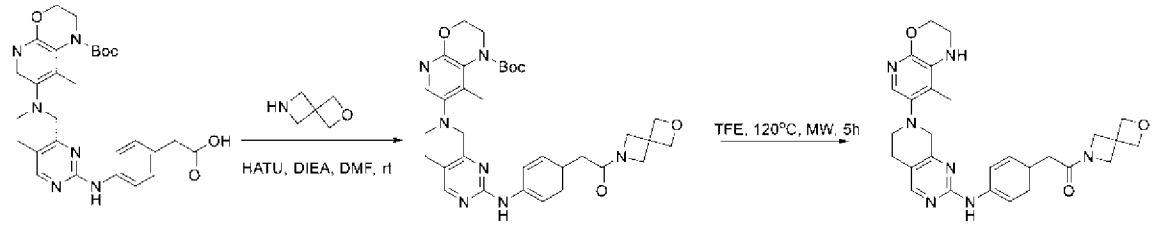
【1296】 7-[2-({4-[2-(氮雜環丁烷-1-基)-2-側氧基乙基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：在室溫下，向2-{4-[(7-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙酸(200 mg；0.31 mmol)於DMF (5 ml)中之攪拌混合物中添加HATU (367.03 mg；0.92 mmol)及DIEA (83.14 mg；0.61 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。所得混合物藉由冰/水淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。

在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。減壓濃縮所得混合物且藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2 / MeOH (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-[2-({4-[2-(氮雜環丁烷-1-基)-2-側氧基乙基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(120 mg；67.0 %)。

【1297】 **1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙-1-酮**：將7-[2-({4-[2-(氮雜環丁烷-1-基)-2-側氧基乙基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(190 mg；0.29 mmol)於2,2,2-三氟乙-1-醇(1 ml)中之溶液在120℃的MW下攪拌5小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5μm;移動相A：10mmol NH_4HCO_3+0.05% NH_4OH，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：20% B至50% B於9 min；波長：254 nm；RT1(min): 7；運行次數：2)，得到呈粉色固體狀之1-(氮雜環丁烷-1-基)-2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙-1-酮(48.2 mg；34.7 %)。

【1298】 **HPLC** 99.31%純度，3.80 min, MS:m/s=472.25$[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : 9.45 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.14 (dd, J = 14.6, 6.6 Hz, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.81 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.23 (s, 4H), 3.10 (s, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.15 (p, J = 7.7 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H)。

【1299】 實例164：合成化合物2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}-1-{2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基}乙-1-酮



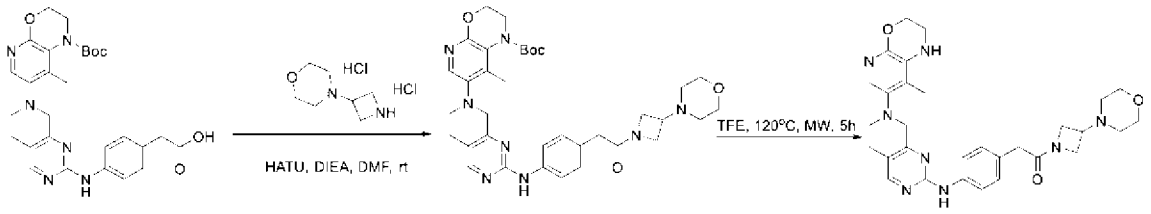
【1300】 8-甲基-7-(2-{[4-(2-{2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基}-2-側氧基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：在室溫下，向2-{4-[(7-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙酸(200 mg；0.31 mmol)於DMF (5 ml)中之攪拌混合物中添加HATU (367.03 mg；0.92 mmol)及DIEA (83.14 mg；0.61 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。所得混合物藉由冰/水淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。減壓濃縮所得混合物且藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2 / MeOH (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之8-甲基-7-(2-{[4-(2-{2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基}-2-側氧基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(150mg；78.0 %)。

【1301】 2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}-1-{2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基}乙-1-酮：將8-甲基-7-(2-{[4-(2-{2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基}-2-側氧基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-

1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(190 mg；0.27 mmol)於2,2,2-三氟乙-1-醇(10 ml)中之溶液在120℃的MW下攪拌5小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC純化(管柱：Xselect CSH C18 OBD管柱30*150mm 5μm, n；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：5% B至27% B於8 min，波長：254/220 nm；RT1(min): 6.7；運行次數：2)，得到呈灰色固體狀之2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}-1-{2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基}乙-1-酮(79.70 mg；56.7 %)。

【1302】 **HPLC** 99.76%純度，3.58 min, MS:m/s=514.30$[M+H]^+$。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : 9.45 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.63 (d, J = 1.3 Hz, 4H), 4.31 (s, 2H), 4.17 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.96 (d, J = 17.5 Hz, 4H), 3.10 (s, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.04 (d, J = 11.7 Hz, 3H)。

【1303】 **實例165合成化合物2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}-1-[3-(味啉-4-基)氮雜環丁烷-1-基]乙-1-酮**



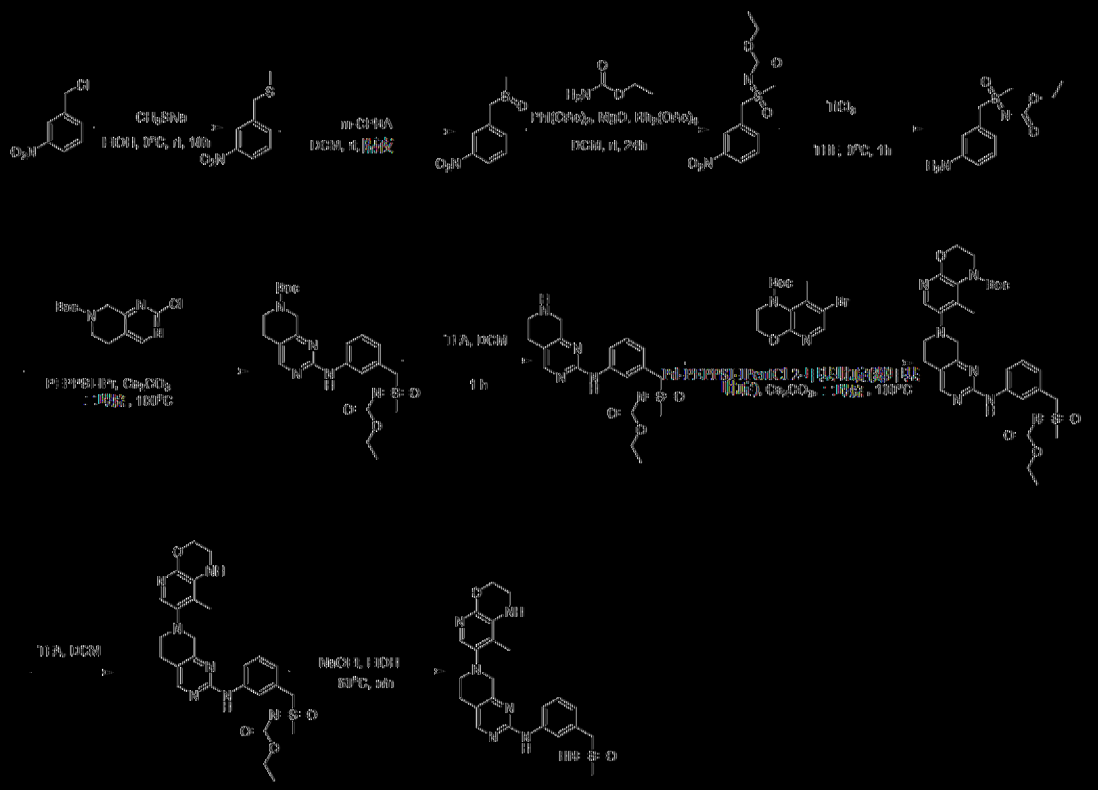
【1304】 **8-甲基-7-{2-[(4-{2-[3-(味啉-4-基)氮雜環丁烷-1-基]-2-側氧基乙基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯**：在室溫下，向2-{4-

[(7-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙酸(200 mg；0.31 mmol)於DMF (5 ml)中之攪拌混合物中添加HATU (367.03 mg；0.92 mmol)及DIEA (83.14 mg；0.61 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。所得混合物藉由冰/水淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。減壓濃縮所得混合物且藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2 / MeOH (1:1)溶離，得到呈褐色固體狀之8-甲基-7-{2-[(4-{2-[3-(味啉-4-基)氮雜環丁烷-1-基]-2-側氧基乙基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(190 mg；90.4 %)。

【1305】 **2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}-1-[3-(味啉-4-基)氮雜環丁烷-1-基]乙-1-酮**：將8-甲基-7-{2-[(4-{2-[3-(味啉-4-基)氮雜環丁烷-1-基]-2-側氧基乙基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(180.00 mg；0.24 mmol)於2,2,2-三氟乙-1-醇(10 ml)中之溶液在120℃下攪拌5小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5μm;移動相A：10mmol NH_4HCO_3+0.05% NH_4OH，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：18% B至48% B於9 min，波長：254 nm；RT1(min): 7；運行次數：0)，得到2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}-1-[3-(味啉-4-基)氮雜環丁烷-1-基]乙-1-酮(67.00 mg；0.12 mmol；49.5 %；粉色固體；經純化產物)

|(1306)| HPLC 99.30%純度，3.07 min, MS:m/s: 557.35[M+H]⁺。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : 9.47 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.15 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 3.86 (s, 1H), 3.66 (dd, J = 9.9, 5.0 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.39 (dd, J = 14.1, 6.0 Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.79 (s, 2H), 2.29 (s, 4H), 2.05 (s, 3H)。

|(1307)| 實例168合成化合物4-胺基(甲基)(3-((7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基)苯甲基)-1,6-硫酮



|(1308)| 1-[(甲基硫基)甲基]-3-硝基苯：將1-(氯甲基)-3-硝基苯(5 g；27.68 mmol)及(甲基硫基)鈉(3 g；40.66 mmol)於EtOH (50 ml)中之溶液在室溫下在氮氣氛圍下攪拌隔夜。所得混合物藉由冰/水淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。此產生呈白色固體狀之1-[(甲基硫基)甲基]-3-

硝基苯(4.70 g；粗產物)。

【1309】 1-(甲亞磺醯基甲基)-3-硝基苯：在0℃在N_2氛圍下，向1-[(甲基硫基)甲基]-3-硝基苯(9.50 g；49.26 mmol)於DCM (100 ml)中之攪拌溶液中緩慢逐滴添加mCPBA (8.95 g；49.26 mmol)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌兩天。將所得混合物添加水，隨後添加飽和$Na_2S_2O_3$，用DCM (3x50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用100% EtOAc/PE溶離，得到呈白黃色固體狀之1-(甲亞磺醯基甲基)-3-硝基苯(5.70 g；55.8 %)。

【1310】 (甲基(3-硝基苯甲基)(側氧基)-l6-硫烷亞基)胺基甲酸乙酯：在室溫在N_2氛圍下，向1-(甲亞磺醯基甲基)-3-硝基苯(1 g；4.52 mmol)於DCM (15ml)中之攪拌溶液中逐份添加胺基甲酸乙酯(0.64 g；6.78 mmol)、二乙酸碘苯(6.13 g；18.07 mmol)、$Rh_2(OAc)_4$ (0.11 g；0.23 mmol)及MgO (0.38 g；9.03 mmol)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌隔夜。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用75% EtOAc/PE溶離，得到呈綠色油狀物之(甲基(3-硝基苯甲基)(側氧基)-硫烷亞基)胺基甲酸乙酯(1.20 g；96.2%)。

【1311】 ((3-胺基苯甲基)(甲基)(側氧基)-l6-硫烷亞基)胺基甲酸乙酯：在0℃在N_2氛圍下，向(甲基(3-硝基苯甲基)(側氧基)-l6-硫烷亞基)胺基甲酸乙酯(1.50 g；4.72 mmol)於THF (50 ml)中之攪拌溶液中逐份逐滴添加TiCl3 (15-20% w/v溶液於2N HCl中) (30 ml)。將所得混合物在0℃在N_2氛圍下攪拌1小時。所得混合物用水(15 mL)稀釋，隨後添加NaOH (1 moI/L)以將pH調節至10，且用EtOAc(3x100mL)萃取。將合併之有機層

用鹽水(300 mL)洗滌。減壓濃縮所得混合物，得到呈白色油狀物之((3-胺基苯甲基)(甲基)(側氧基)-硫烷亞基)胺基甲酸乙酯(900 mg；64.0 %)。

【1312】 **2-((3-((N-(乙氧基羰基)-S-甲基磺醯亞胺基)甲基)苯基)胺基)-5,8-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸三級丁酯**：在室溫在N_2氛圍下，向((3-胺基苯甲基)(甲基)(側氧基)-硫烷亞基)胺基甲酸乙酯(800 mg；2.97 mmol)於1,4-二噁烷(10 ml)中之攪拌溶液中逐份添加2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(841.84 mg；2.97 mmol)、PEPPSI-IPr (193.03 mg；0.30 mmol)及Cs_2CO_3 (3050.72 mg；8.90 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌1小時。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用100% EtOAc/PE溶離，得到粗產物。粗產物藉由C18急驟管柱純化，用80% ACN/水溶離，得到呈白色固體狀之2-((3-((N-(乙氧基羰基)-S-甲基磺醯亞胺基)甲基)苯基)胺基)-5,8-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸三級丁酯(410 mg；27.3 %)。

【1313】 **N-[甲基(側氧基){[3-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]甲基}-6-亞硫基]胺基甲酸乙酯**：在0℃在N_2氛圍下，向2-((3-((N-(乙氧基羰基)-S-甲基磺醯亞胺基)甲基)苯基)胺基)-5,8-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸三級丁酯(390 mg；0.72 mmol)於DCM (3 ml)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (2 ml)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時後。所得混合物用水(20mL)稀釋，用飽和$NaHCO_3$調節至PH=10，用DCM (3x50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由C18急驟管柱純化，用70% ACN/水溶離，得到呈黃色固體狀之N-[甲基(側氧基){[3-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]甲基}-6-亞硫基]胺基

甲酸乙酯(150 mg；48.7 %)。

【1314】 7-(2-{[3-({[(乙氧基羰基)亞胺基](甲基)側氧基-6-硫基}甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：在室溫在N_2氛圍下，向N-[甲基(側氧基){[3-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]甲基}-6-亞硫基]胺基甲酸乙酯(130 mg；0.32 mmol)於1,4-二噁烷(3 ml)中之攪拌溶液中逐份添加7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(109.88 mg；0.32 mmol)、PEPPSI-IPr (20.64 mg；0.03 mmol)及Cs_2CO_3 (326.26 mg；0.95 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2下攪拌隔夜。殘餘物藉由矽膠管柱純化且用100% EtOAc/PE溶離，得到呈黃色固體狀之7-(2-{[3-({[(乙氧基羰基)亞胺基](甲基)側氧基-6-硫基}甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(160 mg；67.4)。

【1315】 N-[甲基({3-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}甲基)側氧基-6-亞硫基]胺基甲酸乙酯：在0℃在N_2氛圍下，向7-(2-{[3-({[(乙氧基羰基)亞胺基](甲基)側氧基-6-硫基}甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(140 mg；0.20 mmol)於DCM (1.80 ml)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (0.60 ml)。將所得混合物在室溫下在N_2下攪拌1小時。所得混合物用水(15 mL)稀釋，隨後添加$NaHCO_3$且用DCM (3x30mL)萃取將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘

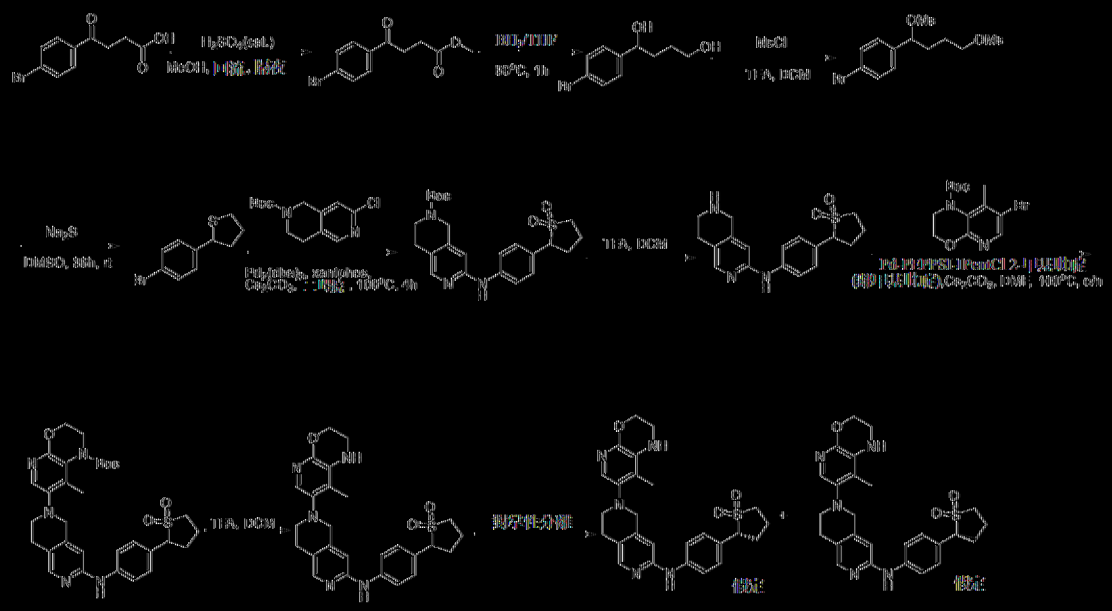
物藉由矽膠管柱純化，用30% EtOAc/PE溶離，得到呈黃色固體狀之N-[甲基({3-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼咁-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}甲基)側氧基-6-亞硫基]胺基甲酸乙酯(35 mg；19.4 %)。

【1316】 亞胺基(甲基)(3-((7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼咁-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基)苯甲基)-l6-碸酮：在0℃在N_2氛圍下，向N-[甲基({3-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼咁-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}甲基)側氧基-6-亞硫基]胺基甲酸乙酯(100 mg；0.07 mmol)於EtOH (3 ml)中之攪拌溶液中逐份添加EtONa/EtOH(w/w 21%) (0.17 mL；0.77 mmol)。將所得混合物在60℃在N_2下攪拌48小時。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之亞胺基(甲基)(3-((7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼咁-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基)苯甲基)-l6-碸酮(15.70 mg；49.2 %)。

【1317】 HPLC 95.02%純度，2.280 min, MS:m/s=466.20$[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.56 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 6.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 2H), 4.19 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.12 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 13.7 Hz, 5H), 2.04 (s, 3H)。

【1318】 實例169及170合成化合物(R)-2-(4-((6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噼咁-7-基)-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基)苯基)四氫噻吩1,1-二氧化物及(S)-2-(4-((6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-

b][1,4]㗁呯-7-基)-5,6,7,8-四氫-2,6-啉冠-3-基)胺基)苯基)四氫噻吩1,1-二氧化物



[1319] 4-(4-溴苯基)-4-側氧基丁酸甲酯：在室溫下在N_2氛圍下，向4-(4-溴苯基)-4-側氧基丁酸(9 g；33.26 mmol)於MeOH (180 ml)中之攪拌溶液中逐滴添加H_2SO_4 (9 mL；108.00 mmol)。

[1320] 將所得混合物在70℃下攪拌隔夜。反應在真空下濃縮，得到呈白色固體狀之4-(4-溴苯基)-4-側氧基丁酸甲酯(9 g；粗產物)。

[1321] 1-(4-溴苯基)丁烷-1,4-二醇：將4-(4-溴苯基)-4-側氧基丁酸甲酯(4.80 g；16.64 mmol)於含BH_3之THF (20 mL；20.00 mmol)中之溶液在60℃在N_2氛圍下攪拌4小時。反應藉由MeOH淬滅且減壓濃縮。殘餘物(前一批)用矽膠管柱純化，用40% EA/PE溶離，得到呈白色固體狀之1-(4-溴苯基)丁烷-1,4-二醇(8 g；96.11 %)。

[1322] 1-(4-溴苯基)-4-(甲磺醯基氧基)丁基甲磺酸鹽：在室溫下在N_2氛圍下，向1-(4-溴苯基)丁烷-1,4-二醇(6 g；24.48 mmol)及三乙胺(28.35 mL；195.83 mmol)於DCM (120 ml)中之攪拌溶液中逐滴添加MsCl (9.97 mL；122.39 mmol)。將所得混合物在25℃在N_2氛圍下攪拌隔

夜。反應用H_2O淬滅且用DCM萃取，得到呈無色油狀物之1-(4-溴苯基)-4-(甲磺醯基氧基)丁基甲磺酸鹽(7 g；粗產物)。

【1323】 **2-(4-溴苯基)四氫噻吩：**在室溫在N_2氛圍下，向1-(4-溴苯基)-4-(甲磺醯基氧基)丁基甲磺酸鹽(7 g；12.21 mmol.)於DMSO (200 ml)中之攪拌溶液中逐份添加硫化鈉(5.02 g；61.05 mmol)。將所得混合物在25℃在N_2氛圍下攪拌隔夜。將所得混合物倒入冰冷的水中且用EA萃取。將合併之有機層在減壓下濃縮。殘餘物用矽膠管柱純化，前一批用30% EA/PE溶離，得到黃色固體狀之2-(4-溴苯基)四氫噻吩(3.70 g；87.60 %)呈。

【1324】 **7-(7-((4-(1,1-二氧代四氫噻吩-2-基)苯基)胺基)-3,4-二氫-2,6-嗪啶-2(1H)-基)-8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吡-1-甲酸三級丁酯：**在室溫在N_2氛圍下，向2-(4-((5,6,7,8-四氫-2,6-嗪啶-3-基)胺基)苯基)四氫噻吩1,1-二氧化物(800 mg；3.79 mmol)及7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-嗪啶-2-甲酸三級丁酯(800 mg；2.83 mmol)於二噁烷-1,4 (5 ml)中之攪拌溶液中逐份添加Cs_2CO_3 (2597.23 mg；7.57 mmol)、t-BuBrettPhos Pd G3 (340.95 mg；0.38 mmol)及t-BuBrettPhos (193.18 mg；0.38 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用90% EA/PE溶離，得到呈黃色固體狀之7-(7-((4-(1,1-二氧代四氫噻吩-2-基)苯基)胺基)-3,4-二氫-2,6-嗪啶-2(1H)-基)-8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吡-1-甲酸三級丁酯(700 mg；38.12 %)。

【1325】 **2-(4-((6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吡-7-基)-5,6,7,8-四氫-2,6-嗪啶-3-基)胺基)苯基)四氫噻吩1,1-二氧化物：**在室

溫下，向7-(7-((4-(1,1-二氧代四氫噻吩-2-基)苯基)胺基)-3,4-二氫-2,6-啶啶-2(1H)-基)-8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吡-1-甲酸三級丁酯(690 mg；1.42 mmol)於DCM (3 ml)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (1 ml)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由C18急驟管柱純化，用28% ACN/水(0.5 mmol NH_4HCO_3)溶離，得到呈黃色固體狀之2-(4-((6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吡-7-基)-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基)苯基)四氫噻吩1,1-二氧化物(390 mg；73.29 %)。

【1326】 **7-(7-((4-(1,1-二氧代四氫噻吩-2-基)苯基)胺基)-3,4-二氫-2,6-啶啶-2(1H)-基)-8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吡-1-甲酸三級丁酯：**在室溫下，向2-{4-[(5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基]苯基}-1?6-硫雜環戊烷-1,1-二酮(350 mg；0.93 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吡-1-甲酸三級丁酯(442.75 mg；1.21 mmol)於DMF (5 ml)中之攪拌溶液中添加Cs_2CO_3 (638.70 mg；1.86 mmol)及Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (82.35 mg；0.09 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌隔夜。將所得混合物倒入冰冷的水中。用EA萃取溶液。將合併之有機層合併且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用5% MeOH/DCM溶離，得到呈黃色固體狀之7-(7-((4-(1,1-二氧代四氫噻吩-2-基)苯基)胺基)-3,4-二氫-2,6-啶啶-2(1H)-基)-8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吡-1-甲酸三級丁酯(290 mg；28.44 %)。

【1327】 **2-(4-((6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吡-7-基)-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-基)胺基)苯基)四氫噻吩1,1-二氧化物：**向7-(7-{[4-(1,1-二側氧基-1?6-硫雜環戊烷-2-基)苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-

嗪啶-2-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(280 mg；0.47 mmol)於DCM (3 ml)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (1 ml)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由C18急驟管柱純化，用20% ACN/水溶離(0.5 mmol NH_4HCO_3)，得到呈黃色油狀物之2-(4-((6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-7-基)-5,6,7,8-四氫-2,6-嗪啶-3-基)胺基)苯基)四氫噻吩1,1-二氧化物(110 mg；47.29 %)。

【1328】 **(R)-2-(4-((6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-7-基)-5,6,7,8-四氫-2,6-嗪啶-3-基)胺基)苯基)四氫噻吩1,1-二氧化物及2-(4-((6-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-7-基)-5,6,7,8-四氫-2,6-嗪啶-3-基)胺基)苯基)四氫噻吩1,1-二氧化物：**(110 mg；0.22 mmol)藉由製備型對掌性HPLC在以下條件下純化(管柱：(R, R) WHELK-O1, 4.6*50 mm, 3.5 μm;移動相A：MtBE (0.1% DEA): EtOH=50: 50；流動速率：1 mL/min；梯度：0% B至0% B；注射體積：5ul mL)，得到呈白色固體狀之異構物-1(27.30 mg；49.59 %)，及呈白色固體狀之異構物-2(23.80 mg；43.27 %)。

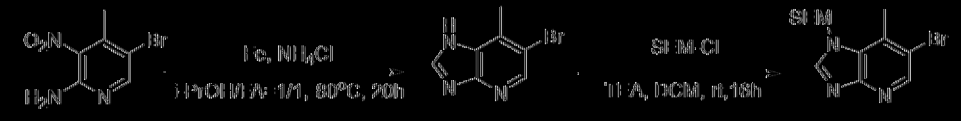
【1329】 **實例169 (假定立體化學)**：

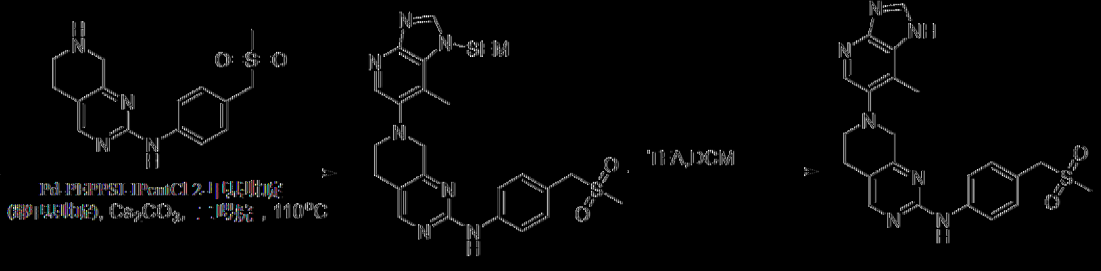
【1330】 **HPLC** 99.93%純度，2.17 min, MS:m/s=492.10$[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) : 8.96 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 - 7.18 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.29 - 4.17 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.27 (dd, J = 15.0, 7.3 Hz, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.46 - 2.05 (m, 4H), 2.03 (s, 3H)。

【1331】 **實例170 (假定立體化學)**：

|(1332)| HPLC 99.84%純度，2.15 min, MS:m/s: 492.10[M+H]⁺。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)：8.96 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 – 7.18 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.29 – 4.17 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.27 (dd, J = 15.0, 7.3 Hz, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.46 – 2.05 (m, 4H), 2.03 (s, 3H)。

|(1333)| 實例171：合成化合物N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-7-[7-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺





|(1334)| 6-溴-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶：在室溫下，向5-溴-4-甲基-3-硝基吡啶-2-胺(2 g；8.45 mmol.)於甲酸(50 ml)及i-PrOH (50 ml)中之攪拌溶液中逐份添加NH_4Cl (4.76 g；84.47 mmol.)及Fe (4.98 g；84.47 mmol.)。在80℃下攪拌2小時後。濾出固體且減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2 / MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之6-溴-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(1.10 g；60.13 %)。

|(1335)| 6-溴-7-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶：在0℃下向6-溴-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(1 g；4.68 mmol.)及[2-(氯甲氧基)乙基]-三甲基矽烷(867.75 mg；5.15 mmol.)於THF (20.00 ml)中之攪拌溶液中添加NaH (18.70 mg；0.47 mmol.)。在室溫下

攪拌16小時後。反應用冰/水淬滅且用EtOAc萃取。將有機層合併，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1:1)溶離，得到呈無色油狀物之6-溴-7-甲基-3-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(920 mg；56.04 %)。

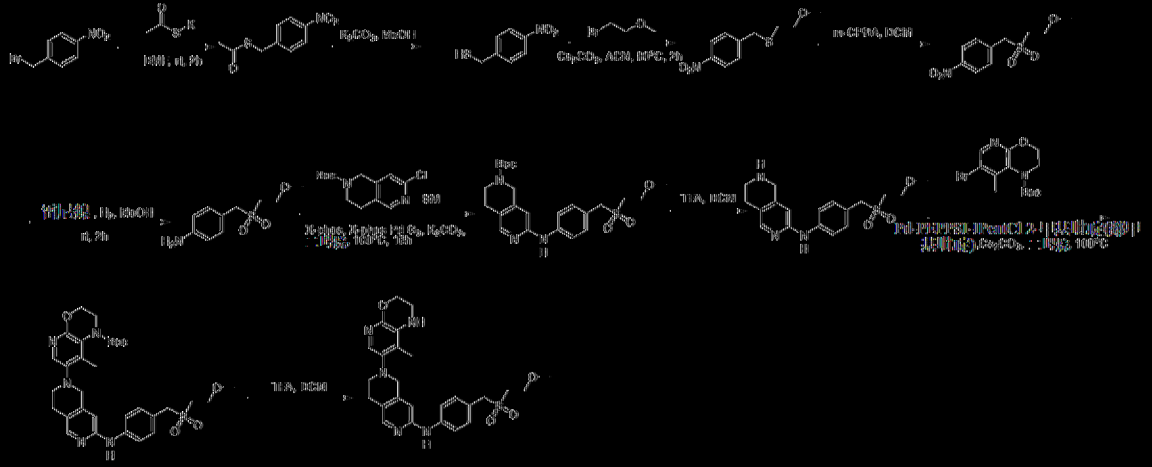
【1336】 N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-7-(7-甲基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在室溫下，向6-溴-7-甲基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(313.99 mg；0.90 mmol.)及N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(300 mg；0.90 mmol.)於二噁烷-1,4 (12.00 ml)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (39.62 mg；0.04 mmol.)及Cs_2CO_3 (614.57 mg；1.79 mmol.)。將所得混合物在105℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1:10)溶離，得到呈黃色固體狀之N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-7-(7-甲基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(260 mg；48.84 %)。

【1337】 N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-7-{7-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在0℃下，向N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-7-(7-甲基-1-{[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(260 mg；0.44 mmol.)於TFA (3 ml)中之攪拌溶液中逐份添加。在0℃下在氮氣氛圍下攪拌1小時後。減壓濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5μm;移動相

A：10mmol NH_4HCO_3+0.05% NH_4OH，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：18% B至48% B於9 min；波長：254 nm；RT1(min): 7；運行次數：1；得到呈白色固體狀之N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-7-{7-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(22.90 mg；11.25 %)。

[1338] HPLC：96.63%,2.48min；M/S：*m/z* 450.05.^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 12.74 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.34 (bs, 5H), 2.87 (bs, 5H)。

[1339] 實例172：合成化合物N-{4-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]苯基}-6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺



[1340] 1-{[(4-硝基苯基)甲基]硫基}乙-1-酮：在室溫下，向1-(溴甲基)-4-硝基苯(10 g；43.97 mmol.)於DMF (100 ml)中之攪拌溶液中逐份添加1-(鉀代硫醯基)乙-1-酮(6.34 g；52.77 mmol.)。在25℃下攪拌16小時後。反應用冰/水淬滅且用EtOAc萃取。將合併之有機層用NaCl (水溶液)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黑

色固體狀之1-{[(4-硝基苯基)甲基]硫基}乙-1-酮(9.1 g；97.65 %；粗產物)。

【1341】 **(4-硝基苯基)甲硫醇：**在室溫下，向1-{[(4-硝基苯基)甲基]硫基}乙-1-酮(9.1 g；45.98 mmol.)於MeOH (40 ml)中之攪拌溶液中逐份添加乙醯氯(4 ml)。在30℃下攪拌16小時後。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之(4-硝基苯基)甲硫醇(6.50 g；82.98 %)。

【1342】 **1-{[(2-甲氧基乙基)硫基]甲基}-4-硝基苯：**在室溫下，向(4-硝基苯基)甲硫醇(1.1 g；6.46 mmol.)及1-溴-2-甲氧基乙烷(1.13 g；7.75 mmol.)於ACN (10 ml)中之攪拌溶液中逐份添加Cs_2CO_3 (4.43 g；12.91 mmol.)。將所得混合物在80℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (10:1)溶離，得到呈黃色油狀物之1-{[(2-甲氧基乙基)硫基]甲基}-4-硝基苯(780 mg；52.92 %)。

【1343】 **1-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]-4-硝基苯：**在0℃下，向1-{[(2-甲氧基乙基)硫基]甲基}-4-硝基苯(770 mg；3.37 mmol)於DCM (12 ml)中之攪拌溶液中添加m-CPBA (2451 mg；13.49 mmol.)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1:1)溶離，得到呈白色固體狀之1-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]-4-硝基苯(750 mg；84.71 %)。

【1344】 **4-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]苯胺：**在室溫下，向1-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]-4-硝基苯(700 mg；2.67 mmol.)於MeOH (20 ml)中之溶液中添加雷尼鎳(276.63 mg；3.07 mmol.)。在室溫下攪拌1小

時後，在氫氣氛圍下。過濾掉固體且濾餅用MeOH洗滌，且隨後減壓濃縮濾液，得到呈白色固體狀之4-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]苯胺(550 mg；87.77 %；粗產物)。

【1345】 7-({4-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯：在室溫下，向7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯(300 mg；1.09 mmol)及4-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]苯胺(307.26 mg；1.31 mmol)於二噁烷-1,4 (8.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加X-PHOS (109.83 mg；0.22 mmol)、Xphos Pd G3 (97.51 mg；0.11 mmol)及K_2CO_3 (317.73 mg；2.19 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-({4-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯(390 mg；76.40 %)。

【1346】 N-{4-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]苯基}-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-胺：在室溫下，向7-({4-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-甲酸三級丁酯(380 mg；0.81 mmol.)於DCM (5 ml)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (2 ml)。在室溫下攪拌1小時後。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]。所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層用NaCl (水溶液)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之N-{4-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]苯基}-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-胺(310 mg；91.55 %；粗產物)。

【1347】 7-[7-({4-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三

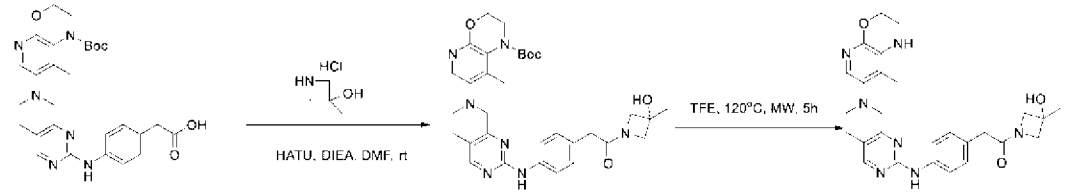
級丁酯：在室溫下，向N-{4-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]苯基}-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-胺(300 mg；0.72 mmol.)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(250 mg；0.72 mmol.)於二噁烷-1,4 (8 ml)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (31.93 mg；0.04 mmol.)及Cs_2CO_3 (495.35 mg；1.44 mmol.)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-[7-({4-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(260 mg；50.20 %)。

【1348】 N-{4-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]苯基}-6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-胺：在室溫下，向7-[7-({4-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]苯基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(250 mg；0.35 mmol.)於DCM (10 ml)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (2 ml)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌1小時。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層用NaCl (水溶液)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：20% B至50% B於9 min；波長：254 nm；RT1(min): 7；運行次數：3)，得到呈白色固體狀之N-{4-[(2-甲氧基乙烷磺醯基)甲基]苯基}-6-{8-甲

基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺(97.10 mg；53.63 %)。

【1349】 **HPLC**：98.11%,3.84min；M/S：*m/z*=510.15.^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 8.99 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.30-7.20 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.19 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.71 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.32-3.24 (m, 7H), 3.09 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H)。

【1350】 **實例173合成化合物1-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙-1-酮**



【1351】 **7-[2-({4-[2-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-2-側氧基乙基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯**：在室溫下，向2-{4-[(7-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙酸(200 mg；0.36 mmol)及3-甲基氮雜環丁烷-3-醇鹽酸鹽(93.60 mg；0.72 mmol)於DMF (8.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加HATU (287.97 mg；0.72 mmol)及DIEA (146.78 mg；1.08 mmol)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-[2-({4-[2-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-2-側氧基乙基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并

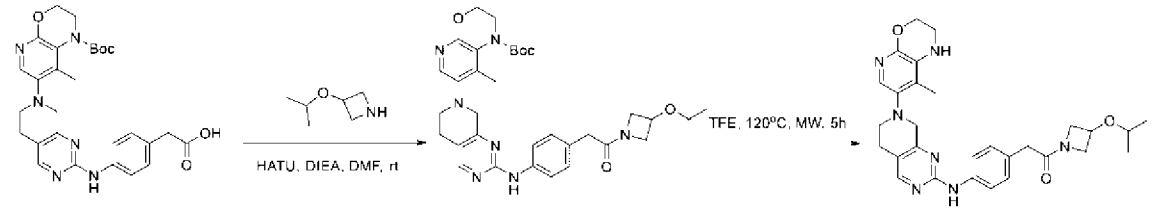
[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(190 mg；86.80 %)。

【1352】 **1-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙-1-酮**：將7-[2-({4-[2-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-2-側氧基乙基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(180 mg；0.30 mmol.)於TFE (10 ml)中之溶液在120℃在微波氛圍下攪拌5小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：20% B至50% B於9 min, 50% B；波長：254 nm；RT1(min): 7；運行次數：1)，得到呈黃色固體狀之1-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙-1-酮(17.70 mg；11.40 %)。

【1353】 **HPLC**：95.57%,3.51min；M/S：*m/z*=502.30.^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 9.47 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.63 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.01 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 3.96 (s, 2H), 3.74 - 3.61 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)。

【1354】 **實例174：合成化合物2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯**

基}-1-[3-(丙-2-基氧基)氮雜環丁烷-1-基]乙-1-酮



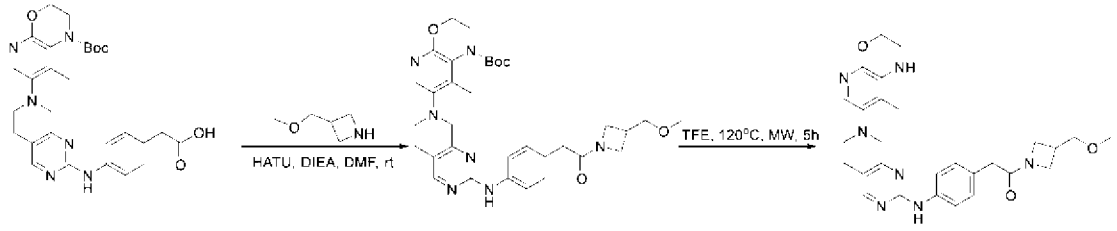
【1355】 **8-甲基-7-{2-[(4-{2-側氧基-2-[3-(丙-2-基氧基)氮雜環丁烷-1-基]乙基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯**：在室溫下，向2-{4-[(7-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙酸(200 mg；0.36 mmol)及3-(丙-2-基氧基)氮雜環丁烷鹽酸鹽(114.84 mg；0.72 mmol)於DMF (5.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加HATU (287.97 mg；0.72 mmol)及DIEA (146.78 mg；1.08 mmol)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之8-甲基-7-{2-[(4-{2-側氧基-2-[3-(丙-2-基氧基)氮雜環丁烷-1-基]乙基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(180 mg；76.97 %)。

【1356】 **2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}-1-[3-(丙-2-基氧基)氮雜環丁烷-1-基]乙-1-酮**：將8-甲基-7-{2-[(4-{2-側氧基-2-[3-(丙-2-基氧基)氮雜環丁烷-1-基]乙基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(170 mg；0.26 mmol.)於TFE (10 ml)中之溶液在120℃在微波氛圍下攪拌5小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：

XBridge Prep Phenyl OBD管柱，19*100 mm, 5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：30% B至60% B於8 min；波長：254 nm；RT1(min): 7；運行次數：2)，得到呈褐色固體狀之2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}-1-[3-(丙-2-基氧基)氮雜環丁烷-1-基]乙-1-酮(59.00 mg；42.24 %)。

【1357】 **HPLC**：99.17%,4.37min；M/S：*m/z*=530.35.^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)：9.47 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 2H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 4.05 (dd, J = 11.0, 5.7 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 9.7 Hz, 3H), 3.66 -3.50 (m, 2H), 3.24 (s, 2H),3.12 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.08 (d, J = 6.1 Hz, 6H)。

【1358】 **實例175合成化合物1-[3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙-1-酮**



【1359】 **7-{2-[(4-{2-[3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-2-側氧基乙基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯**：在室溫下，向2-{4-[(7-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙酸(200 mg；

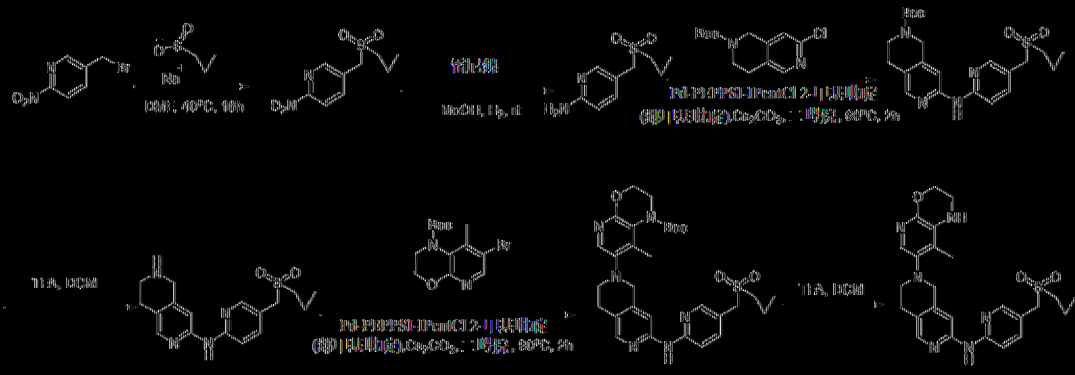
0.36 mmol.)及3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷鹽酸鹽(104.22 mg；0.72 mmol.)於DMF (8 ml)中之攪拌溶液中逐份添加HATU (287.97 mg；0.72 mmol.)及DIEA (146.78 mg；1.08 mmol.)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-{2-[(4-{2-[3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-2-側氧基乙基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(190.00 mg；82.00 %)。

【1360】 **1-[3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙-1-酮**：將7-{2-[(4-{2-[3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-2-側氧基乙基}苯基)胺基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基}-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(190 mg；0.30 mmol.)於TFE (10 ml)中之溶液在120℃的MW下攪拌5小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：XBridge Prep Phenyl OBD管柱，19*100 mm, 5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：30% B至60% B於8 min, 60% B；波長：254 nm；RT1(min): 7；運行次數：4)，得到呈褐色固體狀之1-[3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙-1-酮(77.7 mg；50.59 %)。

【1361】 **HPLC**：99.03%,3.91min；M/S：*m/z*=516.25.^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)：9.47 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.72 -7.62 (m, 2H),

7.29 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 4.24 – 4.12 (m, 3H), 3.95 (s, 2H), 3.92 – 3.81 (m, 2H), 3.54 (dd, J = 9.6, 5.6 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.42 (s, 4H), 3.30 (s, 3H), 3.12 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.78 (q, J = 7.0, 6.3 Hz, 3H), 2.04 (s, 3H)。

[1362] 實例176：合成化合物N-{5-[(環丙烷磺醯基)甲基]吡啶-2-基}-6-{8-甲基-10l,2l,3l-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺



[1363] 5-[(環丙烷磺醯基)甲基]-2-硝基吡啶：在室溫下，向5-(溴甲基)-2-硝基吡啶(1 g；4.48 mmol)於DMF (10 ml)中之攪拌溶液中逐份添加環丙烷亞磺酸鈉(1.21 g；8.95 mmol)。將所得混合物在65℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EA (1:100)溶離，得到呈白色固體狀之5-[(環丙烷磺醯基)甲基]-2-硝基吡啶(980 mg；89.40 %)。

[1364] 5-[(環丙烷磺醯基)甲基]吡啶-2-胺：在室溫下，向5-[(環丙烷磺醯基)甲基]-2-硝基吡啶(980 mg；4.00 mmol)於MeOH (20 ml)中之溶液中添加雷尼鎳(415.02 mg；4.60 mmol.)。在室溫下在氫氣氛圍下攪拌1小時後。過濾所得混合物，濾餅用MeOH洗滌，且隨後在減壓下濃縮濾液，得到呈紫色固體狀之5-[(環丙烷磺醯基)甲基]吡啶-2-胺(710 mg；82.45 %；粗產物)。

【1365】 **7-({5-[(環丙烷磺醯基)甲基]吡啶-2-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯：**在室溫下，向7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯(300 mg；1.09 mmol.)及5-[(環丙烷磺醯基)甲基]吡啶-2-胺(282.51 mg；1.31 mmol.)於二噁烷-1,4 (10.00 ml)中之攪拌溶液中逐份添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (96.75 mg；0.11 mmol.)及Cs_2CO_3 (750.41 mg；2.19 mmol.)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (10:1)溶離，得到呈白色固體狀之7-({5-[(環丙烷磺醯基)甲基]吡啶-2-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯(400 mg；80.61 %)。

【1366】 **N-{5-[(環丙烷磺醯基)甲基]吡啶-2-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺：**在室溫下，向7-({5-[(環丙烷磺醯基)甲基]吡啶-2-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯(400 mg；0.88 mmol.)於DCM (10 ml)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (2 ml)。在室溫下攪拌1小時後。混合物用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)鹼化至pH [7]。所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層用NaCl (水溶液)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之N-{5-[(環丙烷磺醯基)甲基]吡啶-2-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺(300 mg；97.84 %；粗產物)。

【1367】 **7-[7-({5-[(環丙烷磺醯基)甲基]吡啶-2-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯：**在室溫下，向N-{5-[(環丙烷磺醯基)甲基]吡啶-2-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺(297.47 mg；0.75 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲-1-甲酸三級丁酯(260 mg；0.75 mmol)於二噁烷-1,4 (8

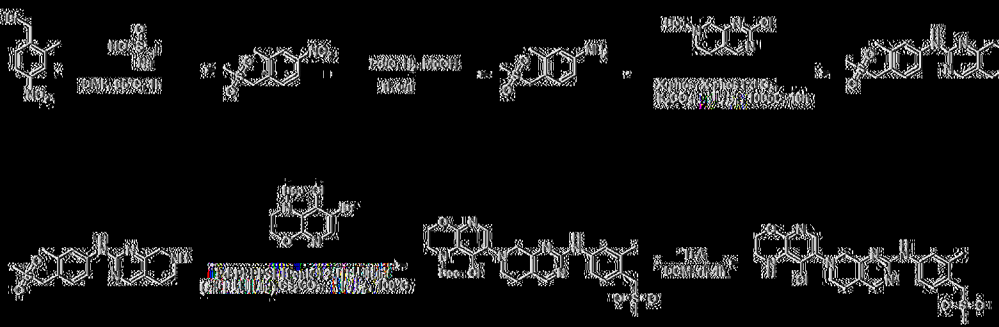
ml)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶)(33.21 mg；0.04 mmol)及Cs_2CO_3 (515.16 mg；1.50 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/MeOH (10:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-[7-({5-[(環丙烷磺醯基)甲基]吡啶-2-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(240 mg；51.42 %)。

【1368】 N-{5-[(環丙烷磺醯基)甲基]吡啶-2-基}-6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺：在室溫下，向7-[7-({5-[(環丙烷磺醯基)甲基]吡啶-2-基}胺基)-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(240 mg；0.36 mmol)於DCM (10 ml)中之攪拌溶液中逐份添加TFA (2 ml)。將所得混合物在25℃在氮氣氛圍下攪拌1小時。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：20% B至50% B於9 min，波長：254 nm；RT1(min): 7；運行次數：4)，得到呈白色固體狀之N-{5-[(環丙烷磺醯基)甲基]吡啶-2-基}-6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺(91.6 mg；51.63 %)

【1369】 HPLC：99.56%,3.35min；M/S：*m/z*=493.10.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.72 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (s,

1H), 7.28 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.19 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.25 (s, 2H),3.10 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.64 – 2.52 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 0.98 (dt, J = 7.1, 3.3 Hz, 2H), 0.95 – 0.84 (m, 2H)

[(13’0)] 實例177合成化合物7-{8-氯-10H,20H,30H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-N-[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]-50H,60H,70H,80H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[(13’1)] 1-(甲磺醯基甲基)-2-甲基-4-硝基苯：在室溫下，向1-(溴甲基)-2-甲基-4-硝基苯(1 g；4.13 mmol)於DMF (10 ml)中之攪拌混合物中添加甲亞磺酸鈉(0.45 g；4.13 mmol;)。將所得混合物在65℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。使混合物冷卻至室溫。所得混合物用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE:EA (1:2)溶離，得到呈灰白色固體狀之1-(甲磺醯基甲基)-2-甲基-4-硝基苯(860 mg；90.7 %)。

[(13’2)] 4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯胺：在室溫下，向1-(甲磺醯基甲基)-2-甲基-4-硝基苯(820 mg；3.57 mmol)於MeOH (10 ml)中之攪拌混合物中添加Pd/C (820 mg；0.77 mmol)。在室溫下在氫氣氛圍下攪拌所得混合物隔夜。過濾所得混合物，濾餅用MeOH及THF洗滌。減壓濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯胺(730 mg；99.5

%)。

【1373】 2-{[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在室溫下，向4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯胺(640 mg；3.12 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1120 mg；3.74 mmol.)於二噁烷-1,4 (7 ml)中之攪拌混合物中添加Xphos Pd G3 (278 mg；0.31 mmol)、2 -二環己基p - 2 - 2-3異丙基聯苯基(156 mg；0.31 mmol)及K_2CO_3 (906 mg；6.23 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌1小時。使混合物冷卻至室溫。所得混合物用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE:EA (1:1)溶離，得到呈灰白色固體狀之2-{[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1.3 g；94.7 %)。

【1374】 N-[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在0℃下，向2-{[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1.2 g；2.72 mmol)於DCM (12 ml)中之攪拌混合物中添加TFA (4 ml)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1小時。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeOH/水，40%至50%梯度於30 min；偵測器，UV 254 nm，得到呈黃色固體狀之N-[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(900 mg；97.5 %)。

【1375】 8-氯-7-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯：在室溫下，向N-[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]-

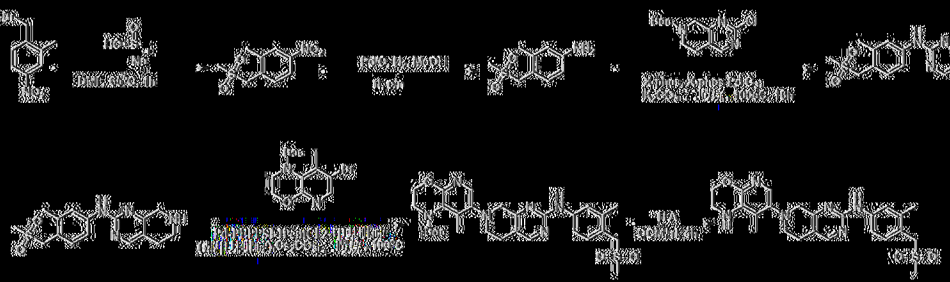
5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(200 mg；0.59 mmol)及7-溴-8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸三級丁酯(260 mg；0.71 mmol)於二噁烷-1,4 (3 ml)中之攪拌混合物中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (52 mg；0.06 mmol)及Cs_2CO_3 (405 mg；1.18 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌1小時。使混合物冷卻至室溫。所得混合物用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeOH/水，45%至50%梯度於30 min；偵測器，UV 254 nm，得到呈灰白色固體狀之8-氯-7-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸三級丁酯(130 mg；36.5 %)。

【1376】 7-{8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-N-[4(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：在0℃下，向8-氯-7-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸三級丁酯(100 mg；0.17 mmol)於DCM (1 ml)中之攪拌混合物中添加TFA (0.3 ml)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1.5小時。減壓濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：23%至53%於8 min；波長：254 nm；RT1(min): 7；運行次數：1)，得到呈白色固體狀之7-{8-氯-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-N-[4-

(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(12.3 mg；14.8 %)。

|(1377)| HPLC：99.86 %純度，4.60 min。MS：m/z 502 [M+H]+。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 9.55 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.24 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.26 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.81 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H)

|(1378)| 實例177及178：合成化合物N-[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]-7-{8-甲基-10H,20H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唑-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



|(1379)| 1-(甲磺醯基甲基)-2-甲基-4-硝基苯：在室溫下，向1-(溴甲基)-2-甲基-4-硝基苯(1 g；4.13 mmol)於DMF (10 ml)中之攪拌混合物中添加甲亞磺酸鈉(0.45 g；4.13 mmol;)。將所得混合物在65℃在氮氣氛圍下攪拌3小時。使混合物冷卻至室溫。所得混合物用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE:EA (1:2)溶離，得到呈灰白色固體狀之1-(甲磺醯基甲基)-2-甲基-4-硝基苯(860 mg；90.7 %)。

|(1380)| 4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯胺：在室溫下，向1-(甲磺醯基甲基)-2-甲基-4-硝基苯(820 mg；3.57 mmol)於MeOH (10 ml)中之攪拌混

合物中添加Pd/C (820 mg；0.77 mmol)。在室溫下在氫氣氛圍下攪拌所得混合物隔夜。過濾所得混合物，濾餅用MeOH及THF洗滌。減壓濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯胺(730 mg；99.5 %)。

【1381】 **2-{[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：**在室溫下，向4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯胺(640 mg；3.12 mmol)及2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1120 mg；3.74 mmol.)於二噁烷-1,4 (7 ml)中之攪拌混合物中添加Xphos Pd G3 (278 mg；0.31 mmol)、2 -二環己基p - 2 - 2-3異丙基聯苯基(156 mg；0.31 mmol)及K_2CO_3 (906 mg；6.23 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌1小時。使混合物冷卻至室溫。所得混合物用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE:EA (1:1)溶離，得到呈灰白色固體狀之2-{[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1.3 g；94.7 %)。

【1382】 **N-[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：**在0℃下，向2-{[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1.2 g；2.72 mmol)於DCM (12 ml)中之攪拌混合物中添加TFA (4 ml)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1小時。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeOH/水，40%至50%梯度於30 min；偵測器，UV 254 nm，得到呈黃色固體狀之N-[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(900 mg；97.5 %)。

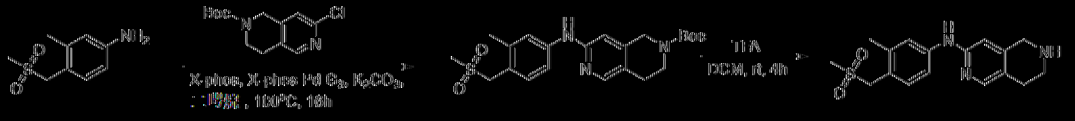
【1383】 **7-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯**：在室溫下，向N-[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(200 mg；0.59 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(245 mg；0.71 mmol)於二噁烷-1,4 (3 ml)中之攪拌混合物中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (52 mg；0.06 mmol)及Cs_2CO_3 (405 mg；1.18 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌1小時。使混合物冷卻至室溫。所得混合物用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，ACN/水，40%至50%梯度於20 min；偵測器，UV 254 nm，得到呈黃色固體狀之7-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(130 mg；37.6 %)。

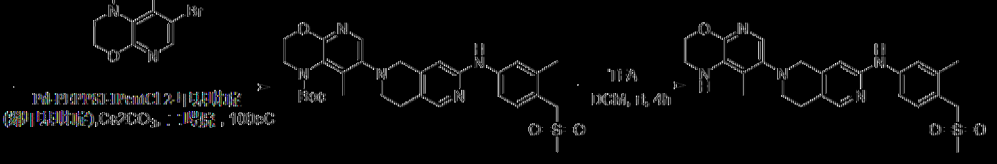
【1384】 **N-[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺**：在0℃下，向7-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(100 mg；0.17 mmol)於DCM (1 ml)中之攪拌混合物中添加TFA (0.3ml)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1.5小時。減壓濃縮所得混合物。將混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液鹼化至pH =9~10。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管

柱，30*150 mm, 5μm;移動相|A：10mmol NH_4HCO_3+0.05% NH_4OH，移動相|B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：23%至50%於9 min；波長：254 nm；RT1(min): 7；運行次數：1)，得到呈白色固體狀之N-[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]-7-{8-甲基-10,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(15.4 mg；18.2 %)。

|(1385)| HPLC：97.02%純度，3.92 min。MS：m/z: 481 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.55 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.12 (s, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.80 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)

|(1386)| 實例179：合成化合物N-[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]-6-{8-甲基-10,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺





|(1387)| 7-{[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯：在室溫下，向4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯胺(500 mg；2.41 mmol)及7-氯-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯(793 mg；2.89 mmol)於二噁烷-1,4 (6 ml)中之攪拌混合物中添加甲磺酸根基(2-二環己基膦基-2',4',6'-參-i-內基-1,1'-聯苯基)(2'-胺基-1,1'-聯苯基-2-基)鈀(II)

(215 mg；0.24 mmol)、2 -二環已基p - 2 - 2-3異丙基聯苯基(121 mg；0.24 mmol)及K_2CO_3 (700 mg；4.82 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌1小時。使混合物冷卻至室溫。所得混合物用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE:EA (5:1)溶離，得到呈黃色固體狀之7-{[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯(850 mg；81.2 %)。

【1388】 N-[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺：在0℃下，向7-{[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-甲酸三級丁酯(830 mg；1.91 mmol.)於DCM (9 ml)中之攪拌混合物中添加TFA (3 ml)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。用飽和碳酸氫鈉水溶液將混合物鹼化至pH＝9。所得混合物用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之N-[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺(630 mg；97.3 %)。

【1389】 7-(7-{[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶-2-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吡-1-甲酸三級丁酯：在室溫下，向N-[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]-5,6,7,8-四氫-2,6-萘啶-3-胺(300mg；0.89 mmol)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吡-1-甲酸三級丁酯(368 mg；1.06 mmol)於二噁烷-1,4 (5 ml)中之攪拌混合物中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (78 mg；0.09 mmol)及Cs_2CO_3 (608 mg；1.77 mmol)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌1小時。使混合物冷卻至室溫。所得混合物用EA萃

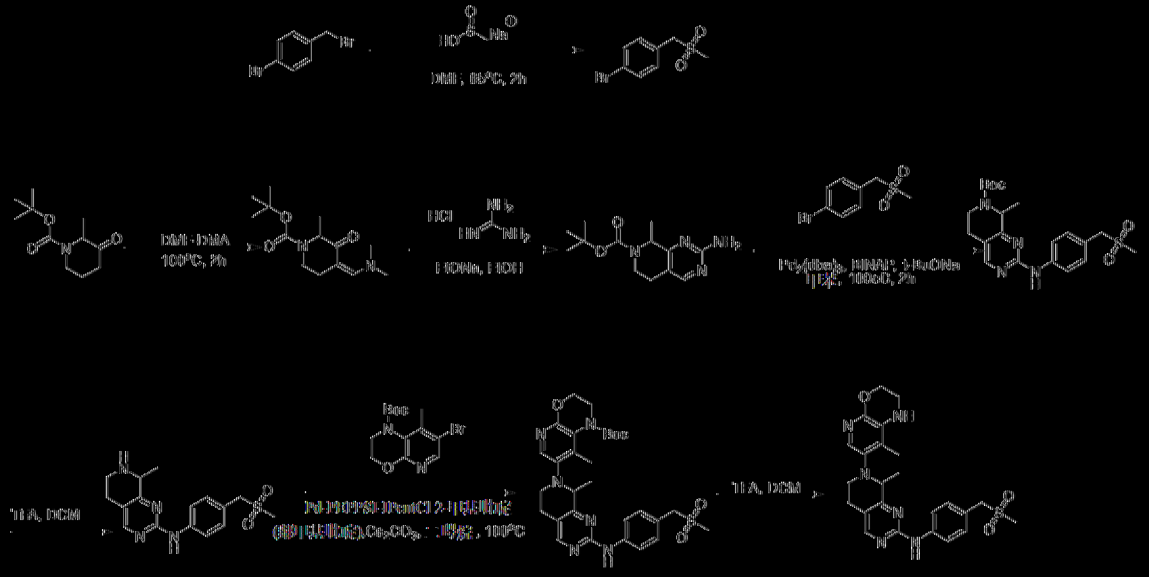
取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由逆相急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；移動相，MeOH/水，45%至50%梯度於30 min；偵測器，UV 254 nm，得到呈黃色固體狀之7-(7-{[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]喔吩-1-甲酸三級丁酯(260 mg；46.0 %)。

【1390】 N-[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]-6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]喔吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-胺：在0℃下，向7-(7-{[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]胺基}-1,2,3,4-四氫-2,6-啶啶-2-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]喔吩-1-甲酸三級丁酯(190 mg；0.30 mmol)於DCM (3 ml)中之攪拌混合物中添加TFA (1 ml)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1.5小時。減壓濃縮所得混合物。用飽和碳酸氫鈉水溶液將混合物鹼化至pH＝9。所得混合物用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。粗產物藉由製備型HPLC在以下條件純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm, 5μm;移動相A：10mmol NH_4HCO_3+0.05% NH_4OH，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：23%至50%於9 min；波長：254 nm；RT1(min): 7；運行次數：1)，得到呈白色固體狀之N-[4-(甲磺醯基甲基)-3-甲基苯基]-6-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]喔吩-7-基}-5,6,7,8-四氫-2,6-啶啶-3-胺(22.70 mg；15.8 %)。

【1391】 HPLC：99.33 %純度，4.49 min。MS：m/z=480 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.88 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (d,

J = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.50 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.18 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.31-3.25 (bs, 2H), 3.09 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.82 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。

[1392] 實例180：合成化合物N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-8-甲基-7-{8-甲基-10H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁𠯿-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[1393] 1-溴-4-(甲磺醯基甲基)苯：向1-溴-4-(溴甲基)苯(2 g；7.60 mmol)及DMF (5 ml)中之攪拌溶液中添加甲烷亞磺酸鈉(1.57 g；15.2 mmol)。隨後將所得混合物在65℃下再攪拌2小時。反應藉由添加H_2O淬滅在室溫下且用EA萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到呈白色固體狀之1-溴-4-(甲磺醯基甲基)苯(1.8 g；95.0 %)。

[1394] (4%)-4-[(二甲基胺基)甲基]-2-甲基-3-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯：在25℃在氮氣氛圍下，向2-甲基-3-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1 g；4.45 mmol)於DMF-DMA (15 ml)中之攪拌混合物中。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌2小時。所得混合物用EA (3×50 mL)萃

取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EA:PE=60:40溶離，得到呈黃色油狀物之(4Z)-4-[(二甲基胺基)亞甲基]-2-甲基-3-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(600 mg；50.2 %)

【1395】 2-胺基-8-甲基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在25℃在氮氣氛圍下，向(4Z)-4-[(二甲基胺基)亞甲基]-2-甲基-3-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(300 mg；1.12 mmol)及胍鹽酸鹽(161.81 mg；1.68 mmol)於EtOH (15 ml)中之攪拌混合物中逐份添加EtONa/EtOH(w/w 21%) (1449.06 mg；4.47 mmol)。將所得混合物在氮氣氛圍下在45℃下攪拌20分鐘且在70℃下攪拌2小時。所得混合物用EA (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM:MEOH=5:95溶離，得到呈黃色固體狀之2-胺基-8-甲基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(260 mg；83.1 %)

【1396】 2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-8-甲基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在室溫在N_2氛圍下，向2-胺基-8-甲基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(200 mg；0.71 mmol)及1-溴-4-(甲磺醯基甲基)苯(282 mg；1.13 mmol)於甲苯(5 ml)中之攪拌溶液中逐份添加$Pd_2(dba)_3$ (70 mg；0.07 mmol)、[2'-(二苯基膦基)-[1,1'-聯萘]-2-基]二苯基膦(96 mg；0.15 mmol)、三級丁醇鈉(146 mg；1.44 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌2小時。所得混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用70%

EtOAc/PE溶離，得到粗產物。粗產物藉由C18急驟管柱純化，用45% ACN/水溶離，得到呈黃色固體狀之2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-8-甲基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(512 mg；77.3 %)

【1397】 **N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-8-甲基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：**在0℃在N_2氛圍下，向2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-8-甲基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(500 mg；0.98 mmol)於DCM (6 ml)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (2 ml)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌2小時。所得混合物用水稀釋，用飽和$NaHCO_3$調節至PH=10且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用15% EtOAc/PE溶離，得到呈黃色固體狀之N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-8-甲基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(333 mg；100%).

【1398】 **7-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-8-甲基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：**在室溫在N_2氛圍下，向N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-8-甲基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(200 mg；0.59 mmol)、Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (51 mg；0.06 mmol)及CS_2CO_3 (589 mg；1.72 mmol)於二噁烷(3 ml)中之攪拌溶液中逐份添加7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(237 mg；0.67 mmol)。將所得混合物在130℃下在N_2氛圍下攪拌2小時。將所得混合物用水稀釋，用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用30% EtOAc/PE溶離，得到粗產物。粗產物藉由C18急驟管柱純化，用

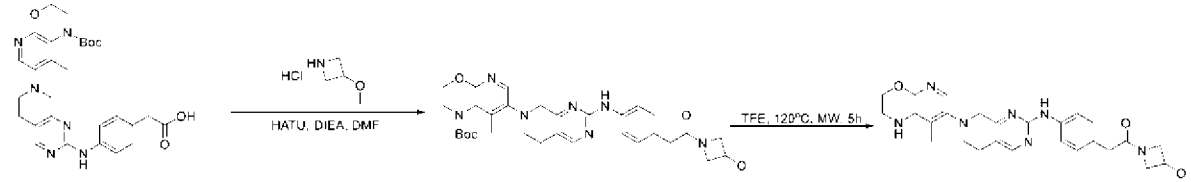
30% ACN/水溶離，得到呈黃色固體狀之7-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-8-甲基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(48 mg；14.1 %)。

【1399】 N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-8-甲基-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺： 在室溫在N_2氛圍下，向7-(2-{[4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-8-甲基-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(38 mg；0.07 mmol)及DCM (0.5 ml)之攪拌溶液中逐份添加TFA (0.5 ml)。將所得混合物在室溫下在N_2氛圍下攪拌2小時。所得混合物用水稀釋，用飽和$NaHCO_3$調節至PH=10且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm, 5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3+0.05%NH_4OH)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：23% B至53% B於9 min；波長：254 nm；RT1(min): 7；運行次數：1)，得到呈白色固體狀之N-[4-(甲磺醯基甲基)苯基]-8-甲基-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(4.60 mg；14.3 %)

【1400】 HPLC：97.72 %純度，3.95 min。MS：m/z=481 $[M+H]^+$ ^1H NMR (300 MHz，甲醇-d4) δ 8.24 (s, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 4H), 4.24 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.42 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.10 (dt, J = 11.2, 5.2 Hz, 1H), 2.87-2.67 (m, 5H), 2.14 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz,

3H)。

【1401】 **實例181：合成化合物1-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)-2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙-1-酮**



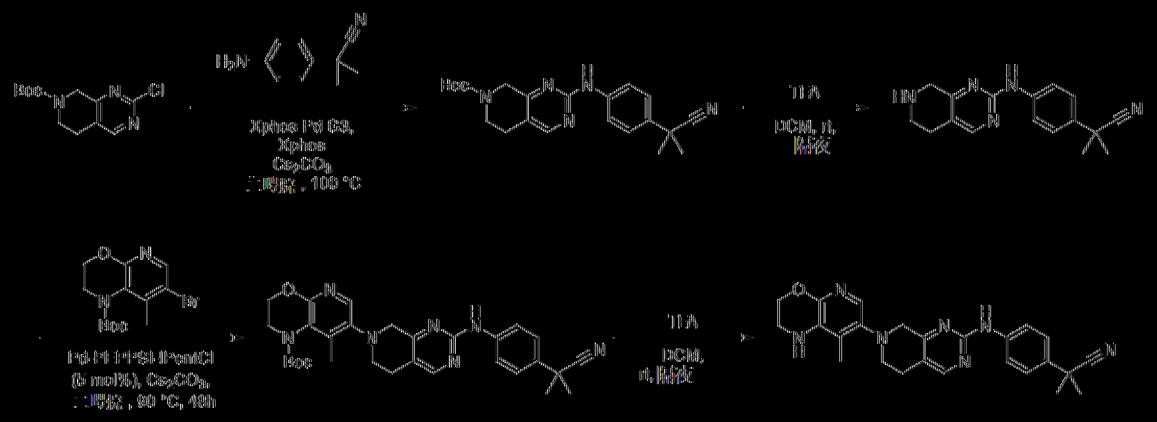
【1402】 **7-[2-({4-[2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)-2-側氧基乙基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯**：向3-甲氧基氮雜環丁烷鹽酸鹽(62 mg；0.48 mmol)及DMF (5 ml)於DIEA (0.29 mL；1.60 mmol)中之攪拌溶液中。將所得混合物在室溫下攪拌10分鐘。隨後在室溫在N_2氛圍下逐份添加2-{4-[(7-{1-[(三級丁氧基)羰基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙酸(180 mg；0.32 mmol)及HATU (257 mg；0.64 mmol)。將所得混合物在100℃在N_2氛圍下攪拌2小時。將所得混合物用水稀釋，用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱純化，用15% EtOH/DCM溶離，得到呈黃色固體狀之7-[2-({4-[2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)-2-側氧基乙基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(176mg；89.3 %)。

【1403】 **1-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)-2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙-1-酮**：在室溫下在N_2氛圍下，向7-[2-({4-[2-(3-甲

氧基氮雜環丁烷-1-基)-2-側氧基乙基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(150 mg；0.25 mmol)之攪拌溶液中逐滴添加TFE (5 ml)。將所得混合物在120℃的MW在N_2氛圍下攪拌4小時。將所得混合物用水稀釋，用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：Halo C18 4.6*100 mm, 2.7um；管柱烘箱：40C；溶劑A：水/0.05% TFA，溶劑B：ACN/0.05% TFA；流動速率：1.5 mL/min；梯度：10%B至95%B於8min，保持2 min; 254nm，得到呈白色固體狀之1-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)-2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙-1-酮(61.50 mg；49.0 %)。

【1404】**HPLC**：98.36 %純度，3.81 min。MS：m/z=502 $[M+H]^+$。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.47 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 5.53 (s, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 4.17 (ddd, J = 10.4, 6.9, 4.0 Hz, 3H), 4.06 - 3.90 (m, 4H), 3.62 (dd, J = 10.5, 3.9 Hz, 1H), 3.32 (s, 4H), 3.19 (s, 3H), 3.12 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.04 (s, 3H)

【1405】實例182：2-甲基-2-(4-((7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙腈



[1406] 2-((4-(2-氟基丙-2-基)苯基)胺基)-5,8-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸[三級]丁酯：向小瓶中添加2-氯-5,8-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸[三級]丁酯(100 mg；0.371 mmol；1.00 eq.)、2-(4-胺基苯基)-2-甲基丙腈(89. mg；0.556 mmol；1.50 eq.)、Xphos Pd G3 (16.5 mg；0.019 mmol；0.05 eq.)、Xphos (18.6 mg；0.037 mmol；0.10 eq.)、碳酸鉀(102 mg；0.741 mmol；2.00 eq.)及吡啶(1.00 mL；10.00 V)。將混合物在Ar下加熱至110℃持續2小時。將混合物冷卻至室溫且藉由急驟層析純化，得到所需產物2-((4-(2-氟基丙-2-基)苯基)胺基)-5,8-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸[三級]丁酯(125 mg；0.318 mmol；86%)。

[1407] 2-甲基-2-(4-((5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙腈：向2-{[4-(1-氟基-1-甲基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[三級]丁酯(125 mg；0.318 mmol；1.00 eq.)於DCM (5.00 ml)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(2.00 ml)。將混合物在室溫下攪拌30分鐘。移除溶劑。將殘餘物溶解在EtOAc中。溶液用$NaHCO_3$中和，分離，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。殘餘物藉由急驟層析純化，得到所需產物2-甲基-2-(4-((5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙腈(85 mg，0.243 mmol，91%)。

[1408] 7-(2-((4-(2-氟基丙-2-基)苯基)胺基)-5,8-二氫吡啶并[3,4-

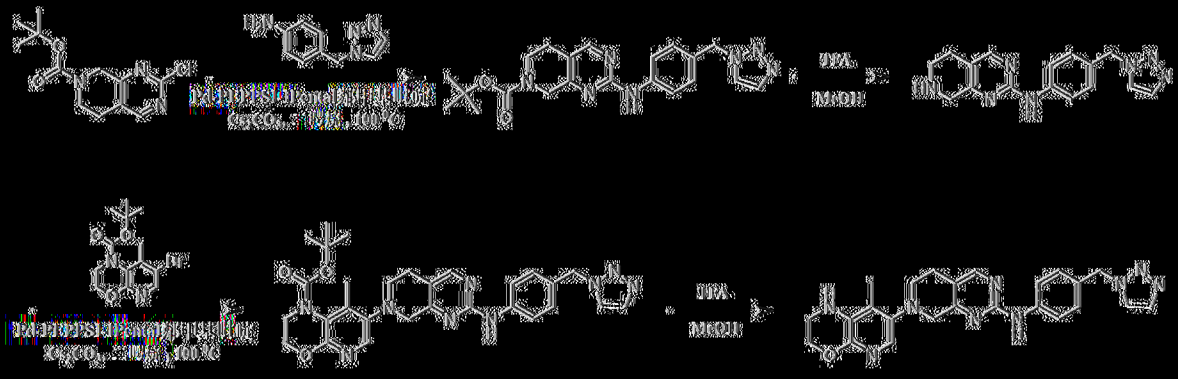
d]嘧啶-7(6H)-基)-8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯：向小瓶中添加2-甲基-2-[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]丙腈(89 mg；0.304 mmol；1.25 eq.)、7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(80 mg；0.243 mmol；1.00 eq.)、PEPPSI IHept-Cl (11.8 mg；0.012 mmol；0.05 eq.)、碳酸銫(158 mg；0.486 mmol；2.00 eq.)及噁烷(1.20 mL；15.00 V)。將混合物在N_2加熱至110℃持續20小時。將混合物冷卻至室溫，且藉由急驟層析直接純化，得到所需產物7-(2-((4-(2-氰基丙-2-基)苯基)胺基)-5,8-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-基)-8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(80 mg；0.15 mmol；61%)。

【1409】 **2-甲基-2-(4-((7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙腈：**向7-(2-{[4-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(80 mg；0.148 mmol；1.00 eq.)於DCM (5.0 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(2.00 ml)。將混合物在室溫下攪拌15分鐘。濃縮混合物且用水稀釋。混合物用$NaHCO_3$中和，用EtOAc萃取，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。殘餘物藉由逆相HPLC純化，得到產物2-甲基-2-(4-((7-(8-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙腈(17 mg；0.04mmol; 26%)。

【1410】 LCMS (LCMS-2)：$C_{25}H_{28}N_7O$之[M+H]，計算值：442.2，實驗值：442.2。HPLC (HPLC-2)：在0.73分鐘99%純(254 nm)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO): δ 9.64 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.78 (d, J =

8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.19 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.29 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.65 (s, 6H)。

[1411] 實例183：合成7-{8-甲基-10,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-N-{4-[(10-1,2,3-三唑-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[1412] 2-({4-[(10-1,2,3-三唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：將2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(0.70 g；2.60 mmol；1.00 eq.)、4-[(10-1,2,3-三唑-1-基)甲基]苯胺(0.54 g；3.11 mmol；1.20 eq.)、碳酸銫(2.54 g；7.79 mmol；3.00 eq.)於二噁烷(20 mL)中之懸浮液用氬氣脫氣5分鐘，隨後添加Pd-PEPPSI-iPent-Cl鄰甲基吡啶(126.23 mg；0.13 mmol；0.05 eq.)且加蓋。混合物在100℃下加熱16小時。LCMS顯示反應完成，且觀測到所需產物。藉由過濾移除不溶物質。將溶劑濃縮且得到呈淺黃色粉末狀之2-({4-[(10-1,2,3-三唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(900.00 mg；2.21 mmol，85.1%產率)，按原樣用於下一步驟中。MS：m/z 408.20 (M+H)。

[1413] N-{4-[(10-1,2,3-三唑-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡

啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：

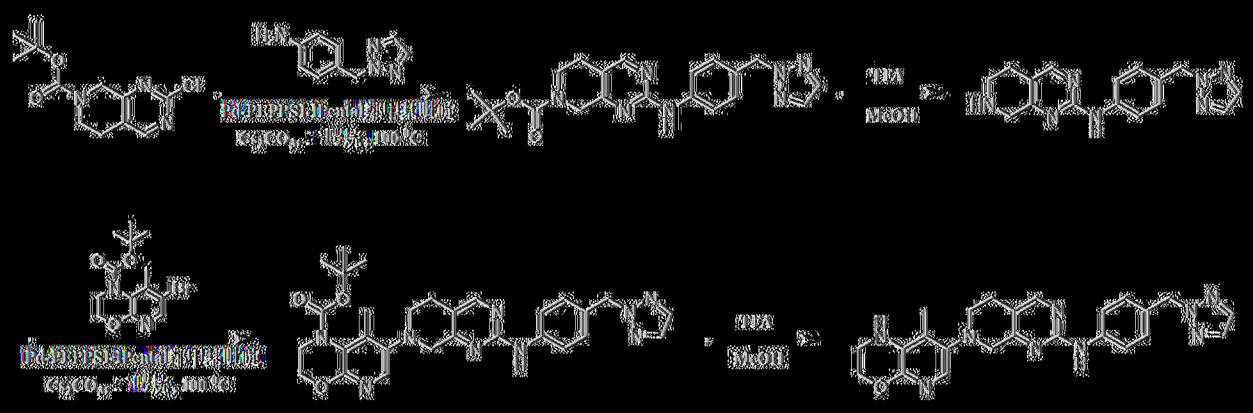
【1414】向2-({4-[(1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(9000.00 mg；22.09 mmol；1.00 eq.)於MeOH (3 mL)中之懸浮液中添加三氟乙酸(126.77 mL；1656.57 mmol；75.00 eq.)。將混合物攪拌1小時。LC/MS顯示反應完成。用旋轉蒸發移除溶劑後，將殘餘物溶解於DMF (20 mL)中，且經由InterChim逆相，用含乙腈/0.1 NH_4OH在14分鐘內以25 mL/min之流動速率自0%至100%純化混合物以得到所需產物N-{4-[(1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(250 mg. 33.2%產率)。MS：m/z 308.20 (M+H)。

【1415】**8-甲基-7-[2-({4-[(1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸三級丁酯：**向N-{4-[(1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(200.00 mg；0.65 mmol；1.00 eq.)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸三級丁酯(247.80 mg；0.72 mmol；1.10 eq.)於1,4-二噁烷(100 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (28.77 mg；0.03 mmol；0.05 eq.)及碳酸銫(446.35 mg；1.30 mmol；2.00 eq.)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。LCMS顯示反應完成，且觀測到所需產物。藉由過濾移除不溶物質。濃縮溶劑。將混合物加載在InterChim且純化(0.1%甲酸於水及乙腈)，得到8-甲基-7-[2-({4-[(1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-1-甲酸三級丁酯(170.00 mg；0.31 mmol，47%產

率)。MS：m/z 556.30 (M+H)

【1416】 7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-N-{4-[(1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：向8-甲基-7-[2-({4-[(1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(170.00 mg；0.31 mmol；1.00 eq.)於MeOH (1 mL)中之懸浮液中添加三氟乙酸(1.76 mL；22.95 mmol；75.00 eq.)。將混合物攪拌15分鐘。LC/MS顯示反應完成。在用Rotavapor移除溶劑後，將殘餘物溶解於水(10 mL)中且藉由添加NaOH水溶液(2N)將pH調節至12至14。將經沈澱之固體過濾且用水洗滌三次。將固體溶解在DMF中且在InterChim裝載，以在鹼性條件下純化(0.1% NH_4OH於水及乙腈)，得到7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-N-{4-[(1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺。MS：m/z 456 (M+H)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.62 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.74 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.39 - 7.20 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.23 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.32 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H)。

【1417】 實例185：合成7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-N-{4-[(2H-1,2,3-三唑-2-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[1418] 2-({4-[(2H-1,2,3-三唑-2-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在40 mL小瓶中添加於二㗁烷(20 mL)中之2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(0.70 g；2.60 mmol；1.00 eq.)、4-[(2H-1,2,3-三唑-2-基)甲基]苯胺(0.54 g；3.11 mmol；1.20 eq.)、碳酸銫(2.54 g；7.79 mmol；3.00 eq.)，以得到懸浮液。褐色混合物用氬氣脫氣5分鐘，隨後添加2-甲基吡啶;{1,3-雙[2,6-雙(戊-3-基)苯基]-4,5-二氯-2,3-二氫-1H-咪唑-2-亞基}二氯鈀(109.02 mg；0.13 mmol；0.05 eq.)且加蓋。混合物在100℃下加熱16小時。LCMS顯示反應完成，且觀測到所需產物。藉由過濾移除不溶物質。將溶劑濃縮且得到呈淺黃色粉末狀之2-({4-[(2H-1,2,3-三唑-2-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(900.00 mg；2.21 mmol，產率85%)，按原樣用於下一步驟中。MS：m/z 408 (M+H)。

[1419] N-{4-[(2H-1,2,3-三唑-2-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：向2-({4-[(2H-1,2,3-三唑-2-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(700.00 mg；1.72 mmol；1.00 eq.)於MeOH (3 mL)中之懸浮液中添加三氟乙酸(9.86 mL；128.84 mmol；75.00 eq.)。將混合物攪拌1小時。LC/MS顯示反應完成。

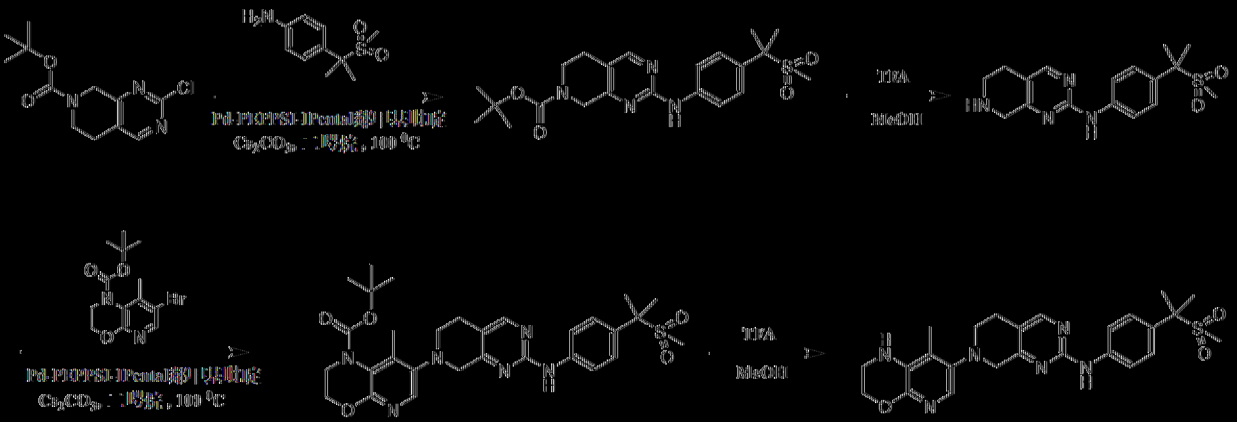
用旋轉蒸發移除溶劑後，將殘餘物溶解於DMF (20 mL)中，且經由InterChim逆相，用含乙腈/0.1 NH_4OH在14分鐘內以25 mL/min之流動速率自0%至100%純化混合物以得到所需產物N-{4-[(2H-1,2,3-三唑-2-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(470.00 mg；1.53 mmol，產率44%)。MS：m/z 308 (M+H)。

【1420】 8-甲基-7-[2-({4-[(2H-1,2,3-三唑-2-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯： 向N-{4-[(2H-1,2,3-三唑-2-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(200.00 mg；0.65 mmol；1.00 eq.)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯(247.80 mg；0.72 mmol；1.10 eq.)於1,4-二噁烷(15 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (28.77 mg；0.03 mmol；0.05 eq.)及碳酸銫(446.35 mg；1.30 mmol；2.00 eq.)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。LCMS顯示反應完成，且觀測到所需產物。藉由過濾移除不溶物質。濃縮溶劑。混合物在InterChim裝載，以在鹼性條件下純化(0.1%甲酸於水及乙腈)，得到8-甲基-7-[2-({4-[(2H-1,2,3-三唑-2-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯(160.00 mg；0.29 mmol，44%產率)。MS：m/z 556 (M+H)。

【1421】 7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-7-基}-N-{4-[(2H-1,2,3-三唑-2-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺： 向8-甲基-7-[2-({4-[(2H-1,2,3-三唑-2-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁

咔-1-甲酸三級丁酯(160.00 mg；0.29 mmol；1.00 eq.)於MeOH (1 mL)中之懸浮液中添加三氟乙酸(1.65 mL；21.60 mmol；75.00 eq.)。將混合物攪拌15分鐘。LC/MS顯示反應完成。在用Rotavapor移除溶劑後，將殘餘物溶解於水(10 mL)中且藉由添加NaOH水溶液(2N)將pH調節至12至14。將經沈澱之固體過濾且用水洗滌三次。將固體溶解在DMF中且在InterChim裝載，以在鹼性條件下純化(0.1% NH4OH於水及乙腈)，得到7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁咔-7-基}-N-{4-[(2H-1,2,3-三唑-2-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(18.30 mg，產率14%)。MS：m/z 456 (M+H)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.60 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.55 (s, 3H), 4.19 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.30 (q, J = 3.7 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H)。

[1422] 實例186：合成N-[4-(2-甲磺醯基丙-2-基)苯基]-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁咔-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[1423] 2-{[4-(2-甲磺醯基丙-2-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在40 mL小瓶中添加於二噁烷(20 mL)中

之2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(0.70 g；2.60 mmol；1.00 eq.)、4-(2-甲磺醯基丙-2-基)苯胺(0.66 g；3.11 mmol；1.20 eq.)、碳酸銫(2.54 g；7.79 mmol；3.00 eq.)，以得到懸浮液。褐色混合物用氬氣脫氣5分鐘，隨後添加Pd-PEPPSI-iHept-鄰甲基吡啶(109.02 mg；0.13 mmol；0.05 eq.)且加蓋。混合物在100℃下加熱16小時。LCMS顯示反應完成，且觀測到所需產物。藉由過濾移除不溶物質。將溶劑濃縮且得到呈淺黃色粉末狀之2-{[4-(2-甲磺醯基丙-2-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(900.00 mg；2.02 mmol，77%產率)，按原樣用於下一步驟中。MS：m/z 447 (M+H)。

【1424】 N-[4-(2-甲磺醯基丙-2-基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺： 向2-{[4-(2-甲磺醯基丙-2-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(9000.00 mg；20.15 mmol；1.00 eq.)於MeOH (3 mL)中之懸浮液中添加三氟乙酸(115.67 mL；1511.54 mmol；75.00 eq.)。將混合物攪拌1小時。LC/MS顯示反應完成。用旋轉蒸發移除溶劑後，將殘餘物溶解於DMF (20 mL)中，且經由InterChim逆相，用含乙腈/0.1 NH_4OH在14分鐘內以25 mL/min之流動速率自0%至100%純化混合物以得到所需產物N-[4-(2-甲磺醯基丙-2-基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(150 mg，2.1%產率)。MS：m/z 347 (M+H)。

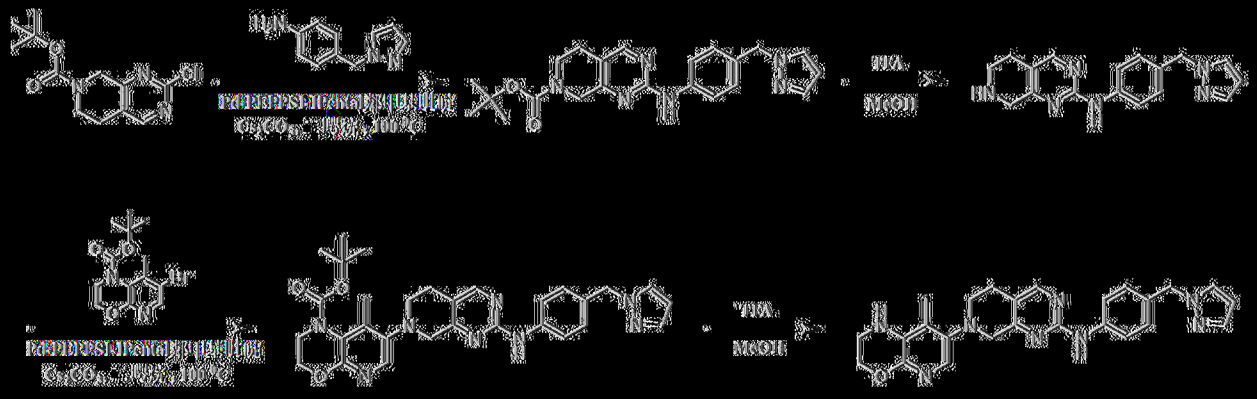
【1425】 7-(2-{[4-(2-甲磺醯基丙-2-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯： 向N-[4-(2-甲磺醯基丙-2-基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(150.00 mg；0.43 mmol；1.00 eq.)及7-溴-8-甲基-

1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(164.88 mg；0.48 mmol；1.10 eq.)於1,4-二噁烷(15 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (19.15 mg；0.02 mmol；0.05 eq.)及碳酸二銫(1+) (296.99 mg；0.87 mmol；2.00 eq.)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。LCMS顯示反應完成，且觀測到所需產物。藉由過濾移除不溶物質。濃縮溶劑。混合物在InterChim裝載，以在酸性條件下純化(0.1%甲酸於水及乙腈)，得到7-(2-{[4-(2-甲磺醯基丙-2-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(26 mg，10%產率)。MS：m/z 595 (M+H)。

【1426】 N-[4-(2-甲磺醯基丙-2-基)苯基]-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：向7-(2-{[4-(2-甲磺醯基丙-2-基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(26.00 mg；0.04 mmol；1.00 eq.)於MeOH (1 mL)中之懸浮液中添加三氟乙酸(0.25 mL；3.28 mmol；75.00 eq.)。將混合物攪拌15分鐘。LC/MS顯示反應完成。在用Rotavapor移除溶劑後，將殘餘物溶解於水(10 mL)中且藉由添加NaOH水溶液(2N)將pH調節至12至14。將經沈澱之固體過濾且用水洗滌三次。將固體溶解在DMF中且在InterChim裝載，以在鹼性條件下純化(0.1% NH_4OH於水及乙腈)，得到N-[4-(2-甲磺醯基丙-2-基)苯基]-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(3.5 mg，16%產率)。MS：m/z 495 (M+H)。^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.69 (s, 1H), 8.35 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.78

(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.19 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.12 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.72 (s, 6H), 1.44 (d, J = 9.4 Hz, 2H)。

[1427] 實例187：合成7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁𠯿-7-基}-N-{4-[(1H-吡唑-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[1428] 2-({4-[(1H-吡唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[三級丁]酯：在40 mL小瓶中添加於二噁烷(20 mL)中之2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[三級丁]酯(0.70 g；2.60 mmol；1.00 eq.)、4-[(1H-吡唑-1-基)甲基]苯胺(0.54 g；3.11 mmol；1.20 eq.)、碳酸鉀(2.54 g；7.79 mmol；3.00 eq.)，以得到懸浮液。褐色混合物用氬氣脫氣5分鐘，隨後添加2-甲基吡啶;{1,3-雙[2,6-雙(戊-3-基)苯基]-4,5-二氫-2,3-二氫-1H-咪唑-2-亞基}二氯鈀(109.02 mg；0.13 mmol；0.05 eq.)且加蓋。混合物在100℃下加熱16小時。LCMS顯示反應完成，且觀測到所需產物。藉由過濾移除不溶物質。將溶劑濃縮且得到呈淺黃色粉末狀之2-({4-[(1H-吡唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸[三級丁]酯(900.00 mg；87%產率)，按原樣用於下

一步驟中。MS：m/z 407 (M+H)。

【1429】 N-{4-[(1H-吡唑-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺： 向2-({4-[(1H-吡唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1100.00 mg；2.71 mmol；1.00 eq.)於MeOH (1 mL)中之懸浮液中添加三氟乙酸(15.53 mL；202.96 mmol；75.00 eq.)。將混合物攪拌15分鐘。LC/MS顯示反應完成。在用Rotavapor移除溶劑後，將殘餘物溶解於水(10 mL)中且藉由添加NaOH水溶液(2N)將pH調節至12至14。將經沈澱之固體過濾且用水洗滌三次。將固體溶解在DMF中且在InterChim裝載，以在鹼性條件下純化(0.1% NH_4OH於水及乙腈)，得到N-{4-[(1H-吡唑-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(740.00 mg；89%產率)。MS m/z 307 (M+H)。

【1430】 8-甲基-7-[2-({4-[(1H-吡唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯： 向N-{4-[(1H-吡唑-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(200.00 mg；0.65 mmol；1.00 eq.)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯(248.60 mg；0.72 mmol；1.10 eq.)於1,4-二噁烷(15 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (28.87 mg；0.03 mmol；0.05 eq.)及碳酸銫(447.79 mg；1.31 mmol；2.00 eq.)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。

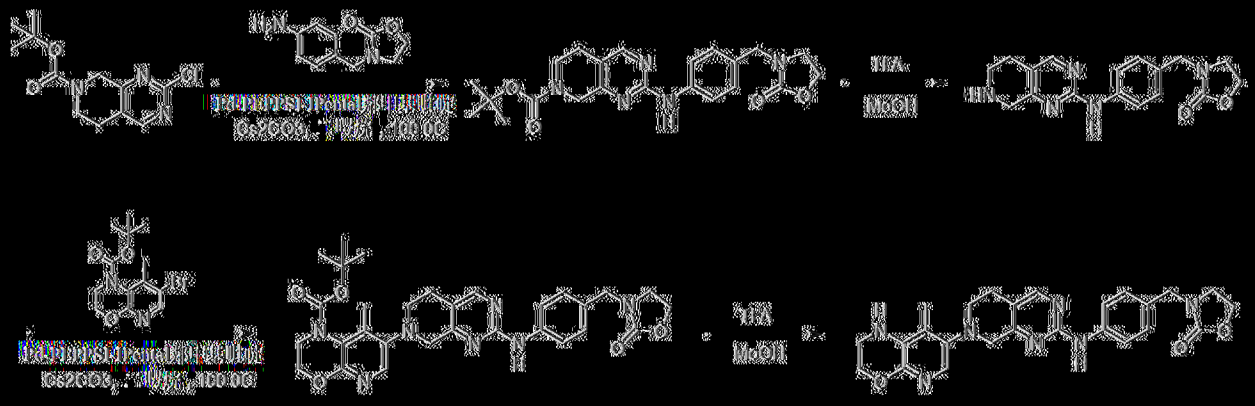
【1431】 LCMS顯示反應完成，且觀測到所需產物。藉由過濾移除不溶物質。濃縮溶劑。混合物在InterChim裝載，以在鹼性條件下純化

(0.1% NH4OH於水及乙腈)，得到8-甲基-7-[2-({4-[(1H-吡唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(110.00 mg；30%產率)。MS：m/z 555 (M+H)。

【1432】 7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-N-{4-[(1H-吡唑-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：向8-甲基-7-[2-({4-[(1H-吡唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(160.00 mg；0.29 mmol；1.00 eq.)於MeOH (1 mL)中之懸浮液中添加三氟乙酸(1.66 mL；21.64 mmol；75.00 eq.)。將混合物攪拌15分鐘。LC/MS顯示反應完成。在用Rotavapor移除溶劑後，將殘餘物溶解於水(10 mL)中且藉由添加NaOH水溶液(2N)將pH調節至12至14。將經沈澱之固體過濾且用水洗滌三次。將固體溶解在DMF中且在InterChim裝載，以在鹼性條件下純化(0.1% NH_4OH於水及乙腈)，得到7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-N-{4-[(1H-吡唑-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(8.90 mg；產率6.2%)。MS：mz/455 (M+H)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.60 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.55 (s, 3H), 4.19 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.30 (q, J = 3.8, 3.3 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H)。

【1433】 實例188：合成3-({4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}甲

基)-1,3-㗁唑啶-2-酮



|(1434)| 2-({4-[(2-側氧基-1,3-㗁唑啶-3-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在40 mL小瓶中添加於二㗁烷(20 mL)中之2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(0.70 g；2.60 mmol；1.00 eq.)、3-[(4-胺基苯基)甲基]-1,3-㗁唑啶-2-酮(0.60 g；3.11 mmol；1.20 eq.)、碳酸銫(2.54 g；7.79 mmol；3.00 eq.)，以得到懸浮液。

|(1435)| 褐色混合物用氬氣脫氣5分鐘，隨後添加2-甲基吡啶;{1,3-雙[2,6-雙(戊-3-基)苯基]-4,5-二氯-2,3-二氫-1H-咪唑-2-亞基}二氯鈀(109.02 mg；0.13 mmol；0.05 eq.)且加蓋。混合物在100℃下加熱16小時。LCMS顯示反應完成，且觀測到所需產物。藉由過濾移除不溶物質。將溶劑濃縮且得到呈淺黃色粉末狀之2-({4-[(2-側氧基-1,3-㗁唑啶-3-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1000.00 mg；產率0%)，按原樣用於下一步驟中。MS：m/z 426 (M+H)。

|(1436)| 3-{[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]甲基}-1,3-㗁唑啶-2-酮：向2-({4-[(2-側氧基-1,3-㗁唑啶-3-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(1000.00

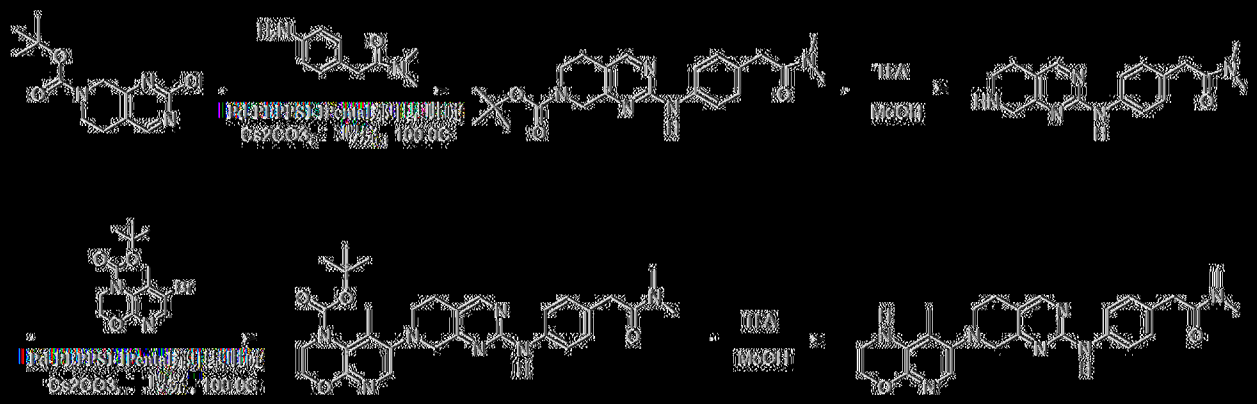
mg；2.35 mmol；1.00 eq.)於MeOH (1 mL)中之懸浮液中添加三氟乙酸(13.49 mL；176.27 mmol；75.00 eq.)。將混合物攪拌15分鐘。LC/MS顯示反應完成。在用Rotavapor移除溶劑後，將殘餘物溶解於水(10 mL)中且藉由添加NaOH水溶液(2N)將pH調節至12至14。將經沈澱之固體過濾且用水洗滌三次。將固體溶解在DMF中且在InterChim裝載，以在鹼性條件下純化(0.1% NH4OH於水及乙腈)，得到3-{[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]甲基}-1,3-噁唑啶-2-酮(500.00 mg；65%)。MS：m/z 326 (M+H)。

【1437】 **8-甲基-7-[2-({4-[(2-側氧基-1,3-噁唑啶-3-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯**：向3-{[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]甲基}-1,3-噁唑啶-2-酮(200.00 mg；0.61 mmol；1.00 eq.)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(234.08 mg；0.68 mmol；1.10 eq.)於1,4-二噁烷(15 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (27.18 mg；0.03 mmol；0.05 eq.)及碳酸銫(421.64 mg；1.23 mmol；2.00 eq.)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。LCMS顯示反應完成，且觀測到所需產物。藉由過濾移除不溶物質。濃縮溶劑。混合物在InterChim裝載，以在鹼性條件下純化(0.1% NH4OH於水及乙腈)，得到8-甲基-7-[2-({4-[(2-側氧基-1,3-噁唑啶-3-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(190.00 mg；產率54%)。MS：m/z 574 (M+H)。

【1438】 **3-({4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-**

基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}甲基)-1,3-噁唑啶-2-酮：向8-甲基-7-[2-({4-[(2-側氧基-1,3-噁唑啶-3-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(190.00 mg；0.33 mmol；1.00 eq.)於MeOH (1 mL)中之懸浮液中添加三氟乙酸(1.90 mL；24.84 mmol；75.00 eq.)。將混合物攪拌15分鐘。LC/MS顯示反應完成。在用Rotavapor移除溶劑後，將殘餘物溶解於水(10 mL)中且藉由添加NaOH水溶液(2N)將pH調節至12至14。將經沈澱之固體過濾且用水洗滌三次。將固體溶解在DMF中且在InterChim裝載，以在鹼性條件下純化(0.1% NH4OH於水及乙腈)，得到3-({4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}甲基)-1,3-噁唑啶-2-酮(58.10 mg；產率34%)。MS：m/z 473 (M+H)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.59 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.55 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 4H), 4.19 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.39 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H)。

【1439】 實例189：合成N,N-二甲基-2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙醯胺



[1440] 2-({4-[(二甲基胺甲醯基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在40 mL小瓶中添加1,4-二㗁烷(20 mL)中之2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(0.70 g；2.60 mmol；1.00 eq.)、2-(4-胺基苯基)-N,N-二甲基乙醯胺(0.56 g；3.11 mmol；1.20 eq.)、碳酸鉀(2.54 g；7.79 mmol；3.00 eq.)，以得到懸浮液。褐色混合物用氬氣脫氣5分鐘，隨後添加2-甲基吡啶;[1,3-雙[2,6-雙(戊-3-基)苯基]-4,5-二氯-2,3-二氫-1H-咪唑-2-亞基]二氯鈀(109.02 mg；0.13 mmol；0.05 eq.)且加蓋。混合物在100℃下加熱16小時。

[1441] LCMS顯示反應完成，且觀測到所需產物。藉由過濾移除不溶物質。將溶劑濃縮且得到呈淺黃色粉末狀之2-({4-[(二甲基胺甲醯基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯，無需進一步純化用於下一步(900, 84%產率)。MS：m/z 412 (M+H)。

[1442] N,N-二甲基-2-[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]乙醯胺：向2-({4-[(二甲基胺甲醯基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(900.00 mg；2.19 mmol；1.00 eq.)於MeOH (1 mL)中之懸浮液中添加三氟乙酸(12.55 mL；164.03 mmol；75.00 eq.)。將混合物攪拌15分鐘。LC/MS顯示反應完成。在用Rotavapor移除溶劑後，將殘餘物溶解於水(10 mL)中且藉由添加

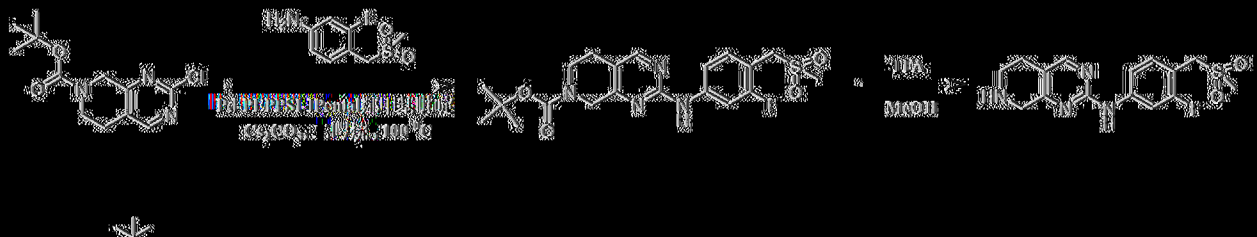
NaOH水溶液(2N)將pH調節至12至14。將經沈澱之固體過濾且用水洗滌三次。將固體溶解在DMF中且在InterChim裝載，以在鹼性條件下純化(0.1% NH_4OH於水及乙腈)，得到N,N-二甲基-2-[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]乙醯胺(510.00 mg；75%產率)。MS：m/z 312.

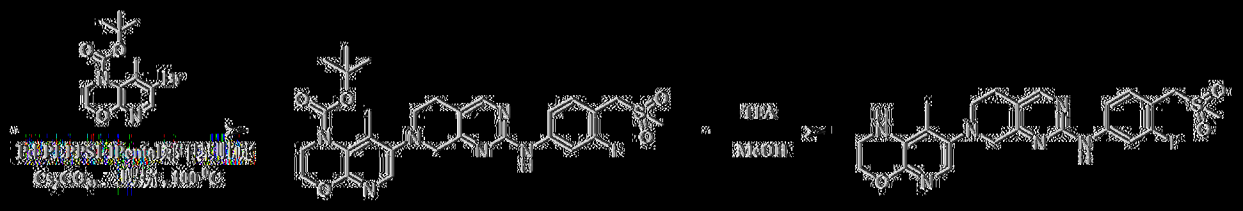
【1443】 7-[2-({4-[(二甲基胺甲醯基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯： 向N,N-二甲基-2-[4-({5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}胺基)苯基]乙醯胺(200.00 mg；0.64 mmol；1.00 eq.)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(244.59 mg；0.71 mmol；1.10 eq.)於1,4-二噁烷(15 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (28.40 mg；0.03 mmol；0.05 eq.)及碳酸銫(440.58 mg；1.28 mmol；2.00 eq.)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。LCMS顯示反應完成，且觀測到所需產物。藉由過濾移除不溶物質。濃縮溶劑。混合物在InterChim裝載，以在鹼性條件下純化(0.1% NH_4OH於水及乙腈)，得到7-[2-({4-[(二甲基胺甲醯基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(160 mg，44%產率)。MS：560 (M+H)。

【1444】 N,N-二甲基-2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙醯胺： 向7-[2-({4-[(二甲基胺甲醯基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸

三級丁酯(200.00 mg；0.36 mmol；1.00 eq.)於MeOH (1 mL)中之懸浮液中添加三氟乙酸(2.05 mL；26.80 mmol；75.00 eq.)。將混合物攪拌15分鐘。LC/MS顯示反應完成。在用Rotavapor移除溶劑後，將殘餘物溶解於DMF (6 mL)中且藉由添加NaOH水溶液(2N)將pH調節至12至14。混合物在InterChim管柱裝載，以在鹼性條件下純化(0.1% NH4OH於水及乙腈)，得到N,N-二甲基-2-{4-[(7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)胺基]苯基}乙醯胺(35.10 mg；21.4%產率)。MS：m/z 460 (M+H)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.49 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.11 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.79 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H)。

[1445] 實例190：合成N-[3-氟-4-(甲磺醯基甲基)苯基]-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺





[1446] 2-{[3-氟-4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在40 mL小瓶中添加於二噁烷(20 mL)中之3-氟-4-(甲磺醯基甲基)苯胺(632.93 mg；3.11 mmol；1.20 eq.)、2-

氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(700.00 mg；2.60 mmol；1.00 eq.)、碳酸銫(1691.15 mg；5.19 mmol；2.00 eq.)，以得到懸浮液。褐色混合物用氬氣脫氣5分鐘，隨後添加Pd-PEPPSI-IPent Cl 2-甲基吡啶(109.15 mg；0.13 mmol；0.05 eq.)且加蓋。混合物在100℃下加熱16小時。LCMS顯示反應完成，且觀測到所需產物。藉由過濾移除不溶物質。將溶劑濃縮且得到呈淺黃色粉末狀之2-{[3-氟-4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(850.00 mg；75%產率)，按原樣用於下一步驟中。MS：m/z 437 (M+H)

【1447】 N-[3-氟-4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺： 向2-{[3-氟-4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(700.00 mg；1.60 mmol；1.00 eq.)於MeOH (1 mL)中之懸浮液中添加三氟乙酸(9.20 mL；120.27 mmol；75.00 eq.)。將混合物攪拌15分鐘。LC/MS顯示反應完成。在用Rotavapor移除溶劑後，將殘餘物溶解於水(10 mL)中且藉由添加NaOH水溶液(2N)將pH調節至12至14。將經沈澱之固體過濾且用水洗滌三次。將固體溶解在DMF中且在InterChim管柱裝載，以在鹼性條件下純化(0.1% NH_4OH於水及乙腈)，得到N-[3-氟-4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(450.00 mg；產率89%)。MS：m/z 337 (M+H)。

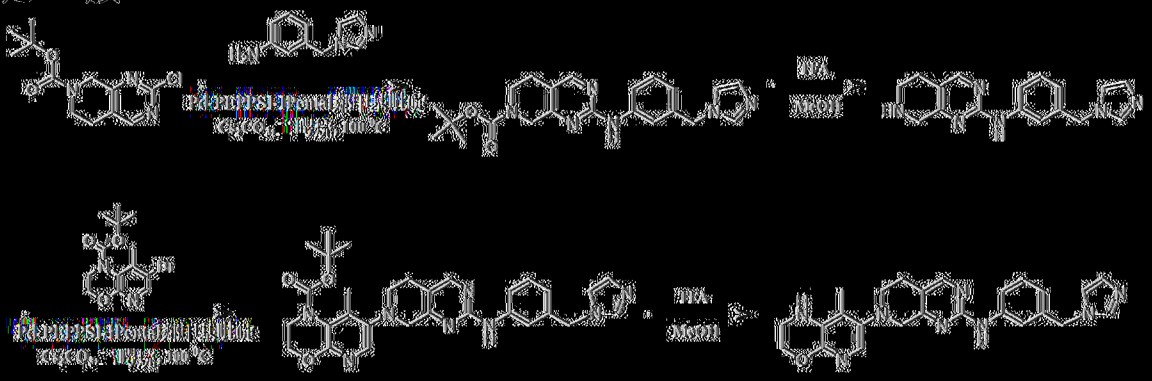
【1448】 7-(2-{[3-氟-4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁唏-1-甲酸三級丁酯： 向N-[3-氟-4-(甲磺醯基甲基)苯基]-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(200.00 mg；0.59 mmol；1.00 eq.)及7-溴-8-甲基-

1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(226.41 mg；0.65 mmol；1.10 eq.)於1,4-二噁烷(15 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (26.29 mg；0.03 mmol；0.05 eq.)及碳酸二銫(1+) (407.83 mg；1.19 mmol；2.00 eq.)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。LCMS顯示反應完成，且觀測到所需產物。藉由過濾移除不溶物質。濃縮溶劑。混合物在InterChim裝載，以在鹼性條件下純化(0.1% NH_4OH於水及乙腈)，得到7-(2-{[3-氟-4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(240.00 mg；69%產率)。MS：m/z 585 (M+H)

【1449】 N-[3-氟-4-(甲磺醯基甲基)苯基]-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺：向7-(2-{[3-氟-4-(甲磺醯基甲基)苯基]胺基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(240.00 mg；0.41 mmol；1.00 eq.)於MeOH (1 mL)中之懸浮液中添加三氟乙酸(2.36 mL；30.79 mmol；75.00 eq.)。將混合物攪拌15分鐘。LC/MS顯示反應完成。在用Rotavapor移除溶劑後，將殘餘物溶解於水(10 mL)中且藉由添加NaOH水溶液(2N)將pH調節至12至14。將經沈澱之固體過濾且用水洗滌三次。將固體溶解在DMF中且在InterChim管柱裝載，以在鹼性條件下純化(0.1% NH4OH於水及乙腈)，得到N-[3-氟-4-(甲磺醯基甲基)苯基]-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(60.40 mg；產率30%)。MS：m/z 485 (M+H)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.93 (s, 1H), 8.41 (s, 1H),

7.87 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.20 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.31 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.86 – 2.75 (m, 2H), 2.05 (d, J = 1.8 Hz, 3H)。

[1450] 實例191：合成N-{3-[(1H-咪唑-1-基)甲基]苯基}-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[1451] 2-({3-[(1H-咪唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯：在40 mL小瓶中添加於二噁烷(15 mL)中之3-[(1H-咪唑-1-基)甲基]苯胺(539.43 mg；3.11 mmol；1.20 eq.)、2-氯-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(700.00 mg；2.60 mmol；1.00 eq.)、碳酸鉀(1691.15 mg；5.19 mmol；2.00 eq.)，以得到懸浮液。褐色混合物用氬氣脫氣5分鐘，隨後添加Pd-PEPPSI-IPent Cl 2-甲基吡啶(109.15 mg；0.13 mmol；0.05 eq.)且加蓋。將混合物在100℃下加熱16小時。LCMS顯示反應完成，且觀測到所需產物。藉由過濾移除不溶物質。將溶劑濃縮且得到呈淺黃色粉末狀之2-({3-[(1H-咪唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(920.00 mg；87%產率)，無需進一步純化即用於下一步。MS：m/z：407 (M+H)。

【1452】 **N-{3-[(1H-咪唑-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺**：向2-({3-[(1H-咪唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(700.00 mg；1.72 mmol；1.00 eq.)於MeOH (1 mL)中之懸浮液中添加三氟乙酸(9.88 mL；129.16 mmol；75.00 eq.)。將混合物攪拌15分鐘。LC/MS顯示反應完成。在用Rotavapor移除溶劑後，將殘餘物溶解於DMF(6 mL)中且藉由添加NaOH水溶液(2N)將pH調節至12至14。混合物在InterChim管柱裝載，以在鹼性條件下純化(0.1% NH_4OH於水及乙腈)，得到N-{3-[(1H-咪唑-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(470.00 mg；89%產率): MS：m/z 307 (M+H)

【1453】 **7-[2-({3-[(1H-咪唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯**：向N-{3-[(1H-咪唑-1-基)甲基]苯基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(200.00 mg；0.65 mmol；1.00 eq.)及7-溴-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(248.60 mg；0.72 mmol；1.10 eq.)於1,4-二噁烷(15 mL)中之攪拌溶液中添加Pd-PEPPSI-IPentCl 2-甲基吡啶(鄰甲基吡啶) (28.87 mg；0.03 mmol；0.05 eq.)及碳酸二銫(1+) (447.79 mg；1.31 mmol；2.00 eq.)。將所得混合物在100℃在氮氣氛圍下攪拌隔夜。LCMS顯示反應完成，且觀測到所需產物。藉由過濾移除不溶物質。濃縮溶劑。混合物在InterChim裝載，以在鹼性條件下純化(0.1% NH_4OH於水及乙腈)，得到7-[2-({3-[(1H-咪唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁呯-1-甲酸三級丁酯(300.00 mg；83%產率)。MS：m/z

555 (M+H)。

【1454】 **N-{3-[(1H-咪唑-1-基)甲基]苯基}-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺**：向7-[2-({3-[(1H-咪唑-1-基)甲基]苯基}胺基)-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基]-8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-1-甲酸三級丁酯(240.00 mg；0.43 mmol；1.00 eq.)於MeOH (1 mL)中之懸浮液中添加三氟乙酸(2.48 mL；32.45 mmol；75.00 eq.)。將混合物攪拌15分鐘。LC/MS顯示反應完成。在用Rotavapor移除溶劑後，將殘餘物溶解於水(10 mL)中且藉由添加NaOH水溶液(2N)將pH調節至12至14。將經沈澱之固體過濾且用水洗滌三次。將固體溶解在DMF中且在InterChim管柱裝載，以在鹼性條件下純化(0.1% NH4OH於水及乙腈)，得到N-{3-[(1H-咪唑-1-基)甲基]苯基}-7-{8-甲基-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吩-7-基}-5H,6H,7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(60.40 mg；30%產率)。MS：m/z 455 (M+H)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 7.9, 2.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 3.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.30 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 2.1 Hz, 3H)。

【1455】

表1：活體外及細胞活性之實例.

HPK1激酶分析(生物化學分析)。

使用桿狀病毒表現系統在昆蟲細胞Sf21中產生由全長人類HPK1(MAP4K1)與N端麩胱甘肽S-轉移酶(GST)標籤組成之重組融合蛋白。藉由麩胱甘肽瓊脂糖親和層析自細胞溶解物純化GST-HPK1蛋白質。該分析以三個連續步驟進行：1) HPK1酶激酶反應，2) ATP耗竭，及3) ADP偵測，用來自Promega (V9101)之ADP-Glo™激酶分析套組進行步驟2及3。藉由在二甲基亞碸(DMSO)中進行10點連續稀釋來製備測試化合物，且將100 nL各稀釋液藉由Labcyte Echo點樣至384孔Optiplate (Perkin Elmer，且目錄號為6007299)上將含有HPK1 (3.2 nM)酶之5 μL激酶反應緩衝液(0.02% Brij-35、2mM DTT、50 mM HEPES pH 7.5、MgCl2 10mM、BSA 0.01%及β-甘油磷酸鹽12.5 mM)轉移至各孔，且在室溫下在60%濕度下培育15分鐘。藉由添加5 μl之Start-Mix (10 μM ATP及3.235 μM MBP)開始酶促反應。在120分鐘之後，藉由添加5 μL ADP-Glo試劑(Promega, V9101)終止反應且在黑暗中在23℃下培育40分鐘。為測定ADP含量，添加10 μl ADP-Glo偵測溶液且在23℃下在黑暗中培育1小時。將盤轉移至Perkin Elmer EnVision (2104多標記讀取器)以用於發光偵測，且使用Genedata Screener測定抑制活性百分比及IC50值。

【1456】

細胞分析-磷酸化SLP-76 (Ser376).

藉由偵測來自Jurkat (人類)及EL-4 (小鼠)細胞之裂解物中之Ser376殘基處的SLP76磷酸化來測定細胞中之HPK1酶活性的抑制。Jurkat及EL-4細胞自然地表現HPK1及SLP76兩者。將所有細胞在含有10%熱滅活胎牛血清(FBS)及1×青黴素-鏈黴素之RPMI 1640培養基中培養。在Jurkat或El-4分析中，細胞與測試化合物一起預培育，隨後藉由相應αCD3/αCD28

DynabeadsTM進行T細胞刺激。對於偵測，在Envision上讀取盤且藉由在Genedata分析儀中智慧擬合(Smart fit)來確定抑制百分比及IC_{50}。

【1457】 對於Jurkat細胞：在含有HBSS(Gibco, 14025076) + 0.1% BSA)之384孔盤中，以30,000個細胞/孔之密度分配35 μL細胞懸浮液。藉由Hamilton自動式液體處置機器人製備於DMSO中之測試化合物的10點對數連續稀釋液，且藉由Echo液體處置器將35 nL轉移至各孔中。在60 min預培育之後，藉由在37℃下以1.2×107個珠粒/毫升添加5 μL人類T活化因子αCD3/αCD28 DynabeadsTM (Gibco，11132D)來刺激細胞15分鐘。藉由以下完成對Ser376磷酸化狀態之偵測：首先使用Multidrop Combi (5840300)向細胞培養盤之各孔中添加10 μL之5× AlphaLISA溶解緩衝液(Perkin Elmer, ALSU-PSLP-A500)，隨後振盪20分鐘。隨後將來自各處理之10 μL細胞溶解物轉移至白色384孔盤(Corning 3572)且與AlphaLISA接受體珠粒一起培育一小時(AlphaLISA SureFire Ultra p-SLP76(Ser376), Perkin Elmer, ALSU-PSLP-A500)，且在室溫下在黑暗中將供體珠粒再培育2小時。

【1458】 對於EL-4.IL2分析，首先將50 μL細胞懸浮液在HBSS中以2×106個細胞/毫升分配至384孔盤中，且隨後藉由Echo液體處理器將50 nL測試化合物之連續稀釋液點樣至各孔。在37℃下培育60 min後，藉由在37℃下添加5 μL小鼠T細胞活化因子αCD3/αCD28 DynabeadsTM (ThermFisher Scientific, 11452D)來刺激細胞30分鐘。在短暫旋轉及丟棄隨後的上清液之後，將12.5 μL之Cisbio溶解緩衝液添加至各孔中且在450 RPM下振盪培養盤30 min。對於偵測，將偵測緩衝液中4 μL經製備之HTRF抗體混合物(Cisbio，63ADK000U)與16 μl細胞溶解物混合，且在

EnVision讀數之前將培養盤在室溫下培育19小時。

[1459] 結果在下表中給出。

[1460] 對於酶活性：

A：IC50 < 100 nM

B：IC50: 100 nM –1000 nM

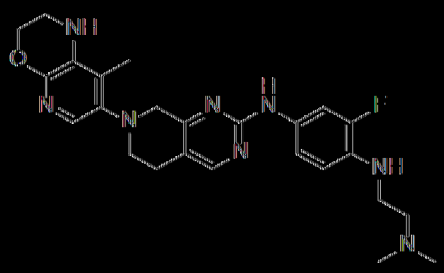
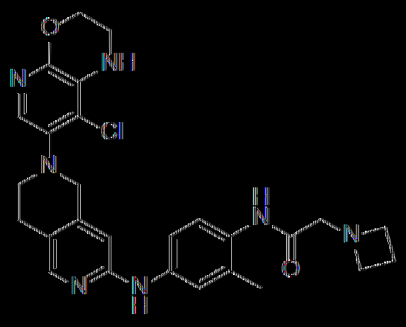
C：IC50 >1000 nM

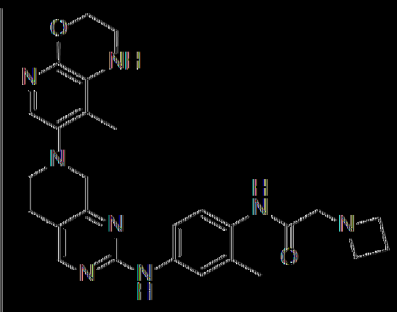
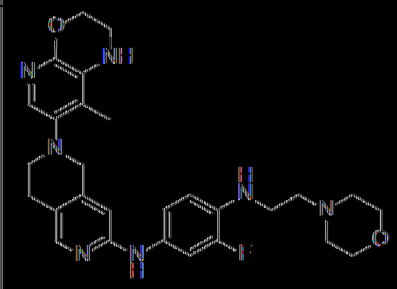
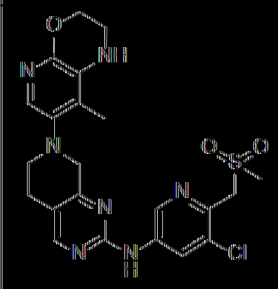
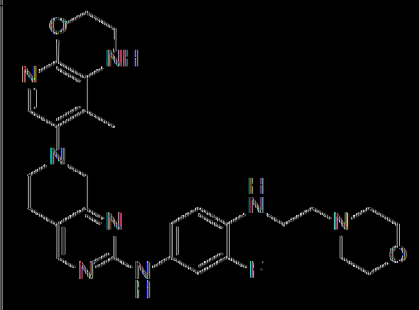
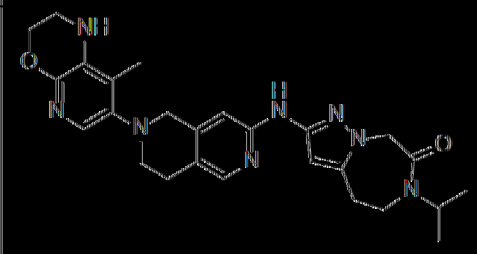
對於細胞活性：

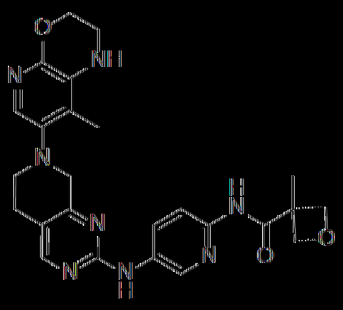
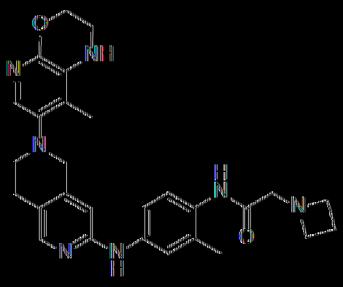
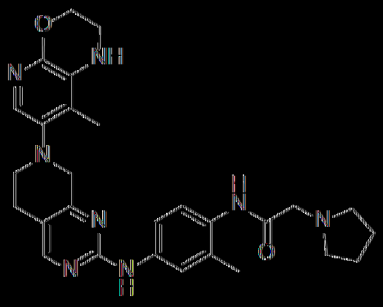
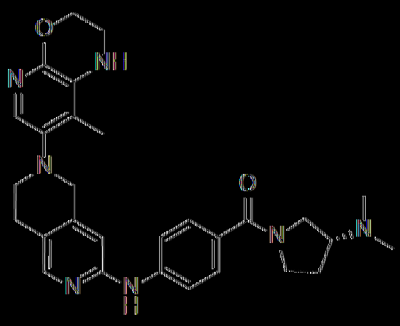
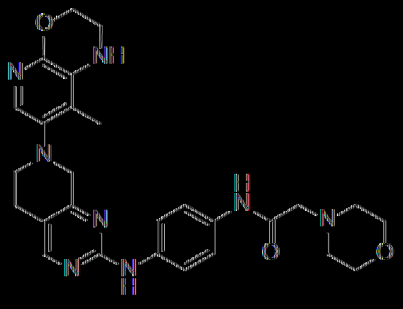
A：IC50 < 500 nM

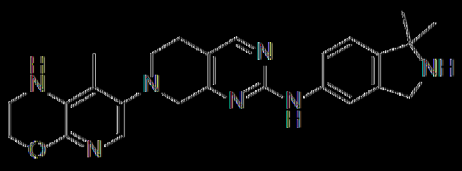
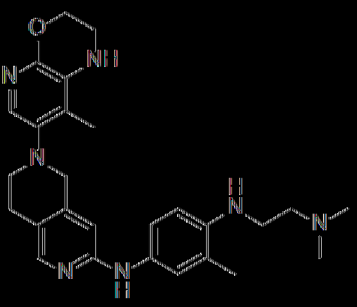
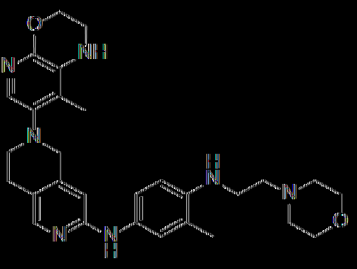
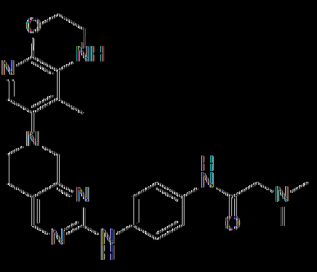
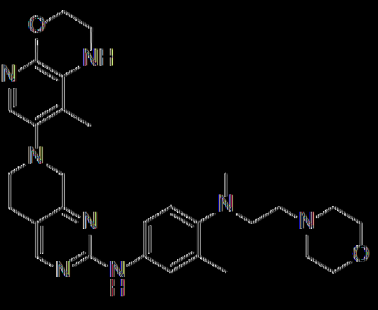
B：IC50: 500 nM –1000 nM

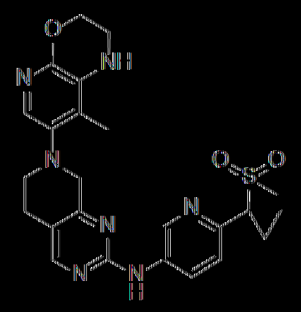
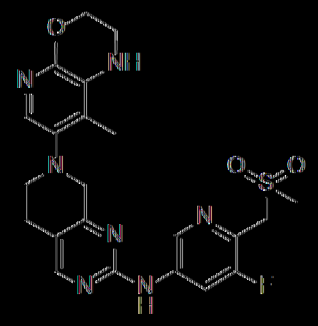
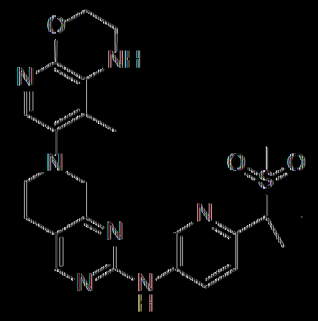
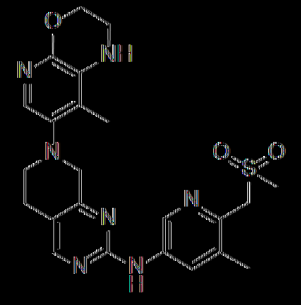
C：IC50 >1000 nM

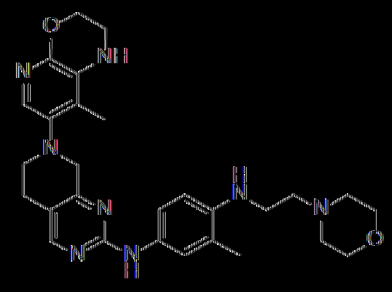
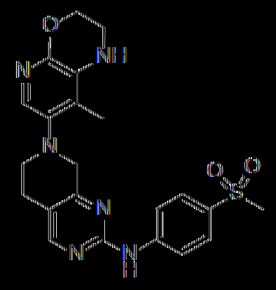
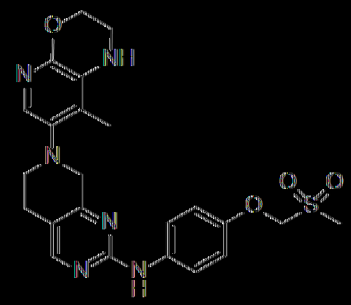
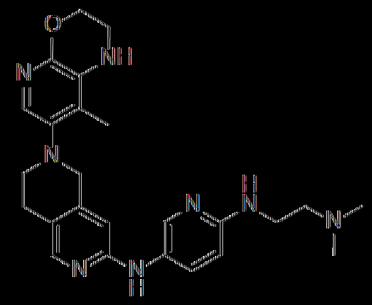
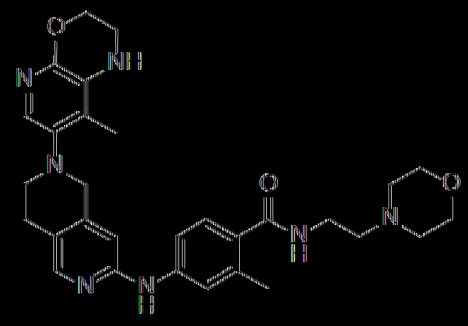
#	結構	HPK1 酶 IC50	HPK1 pSLP76 IC50
實例 1		A	A
實例 2		A	A

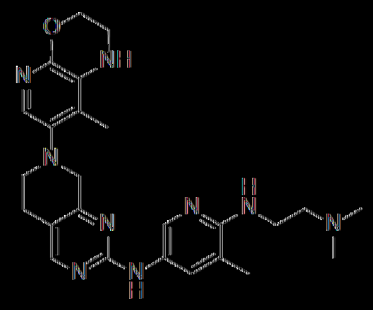
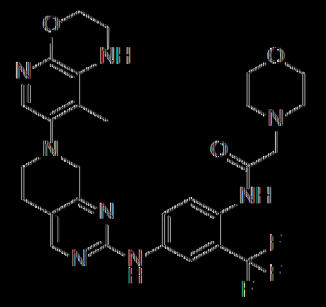
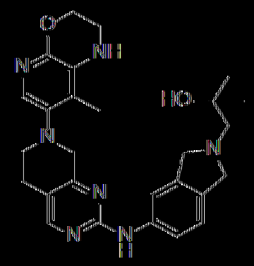
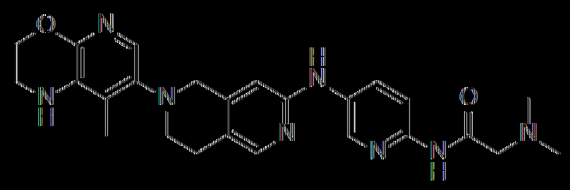
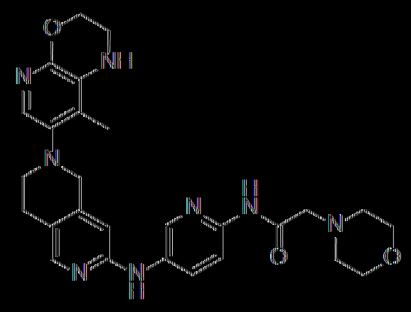
實例 3		A	A
實例 4		A	A
實例 5		A	C
實例 6		A	A
實例 7		A	A

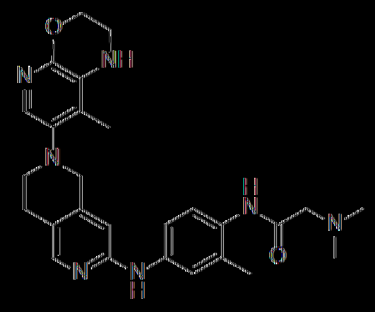
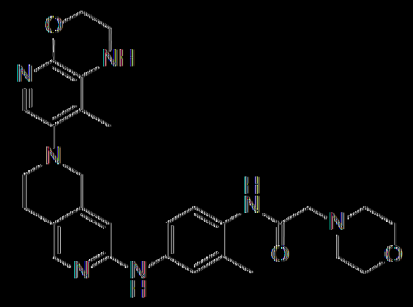
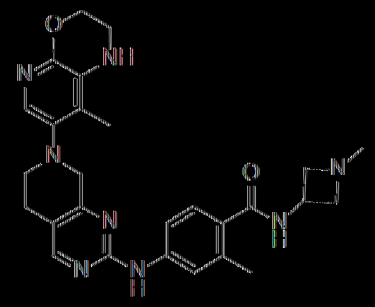
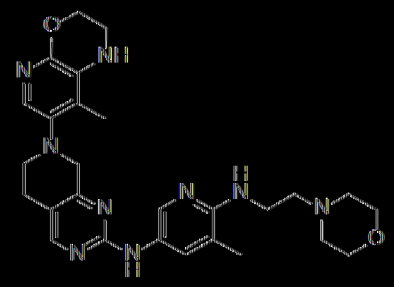
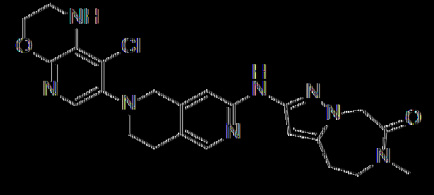
實例 8		B	NA
實例 9		A	A
實例 10		A	A
實例 11		A	NA
實例 12		A	A

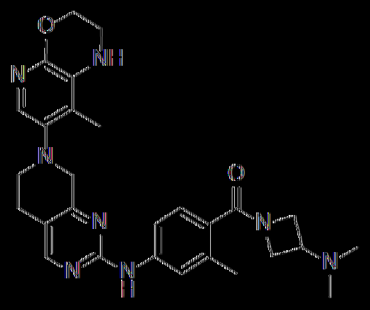
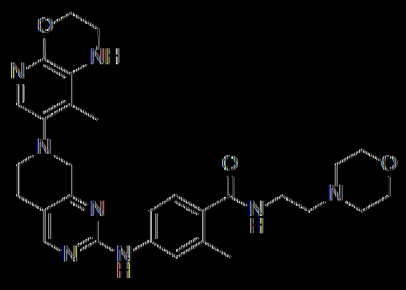
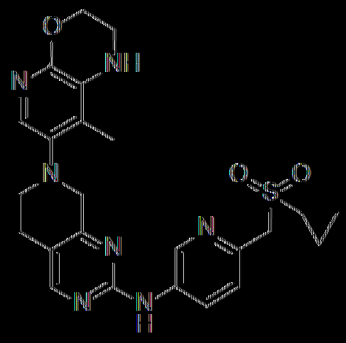
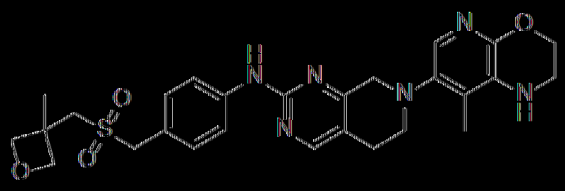
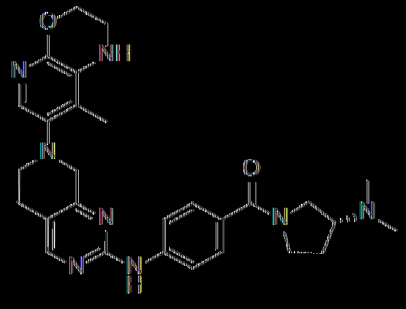
實例 13		A	A
實例 14		A	A
實例 15		A	B
實例 16		A	A
實例 17		A	B

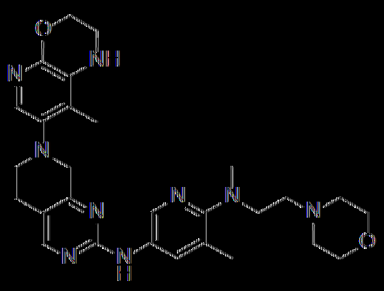
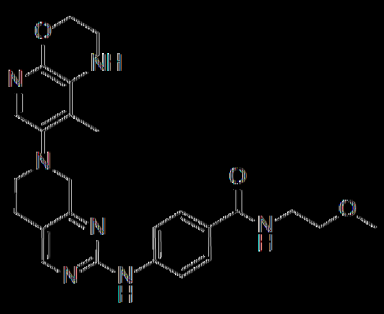
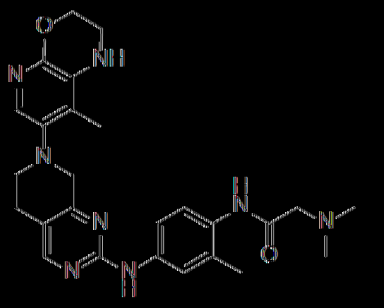
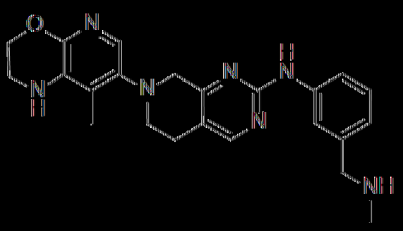
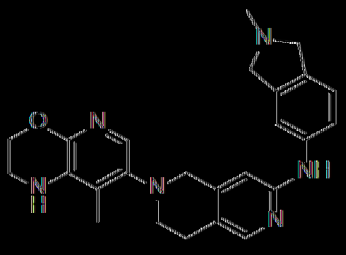
實例 18		A	B
實例 19		A	A
實例 20		A	C
實例 21		A	B
實例 22		B	NA

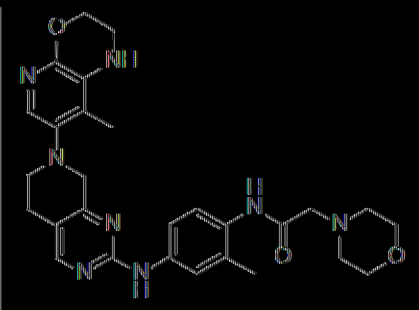
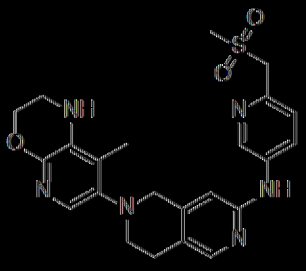
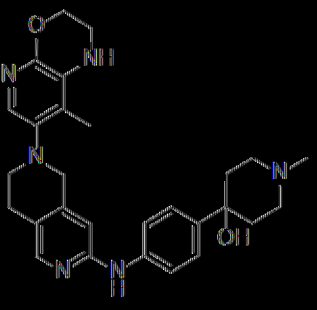
實例 23		A	B
實例 24		A	B
實例 25		A	A
實例 26		A	B
實例 27		A	B

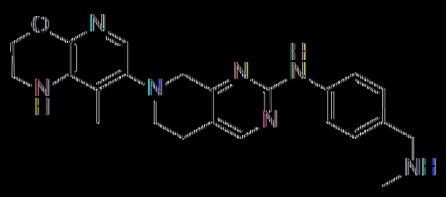
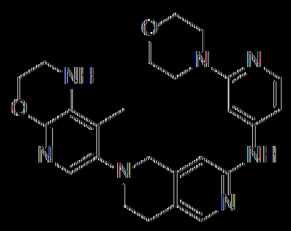
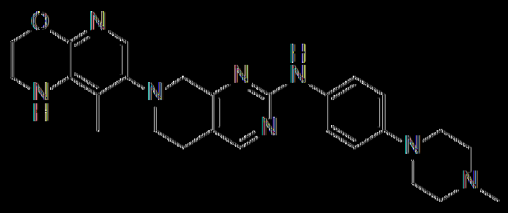
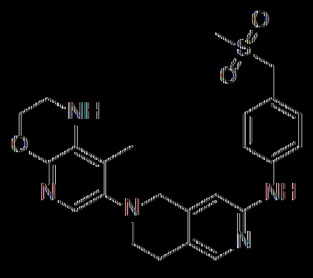
實例 28		A	B
實例 29		A	A
實例 30		A	A
實例 31		A	C
實例 32		A	C

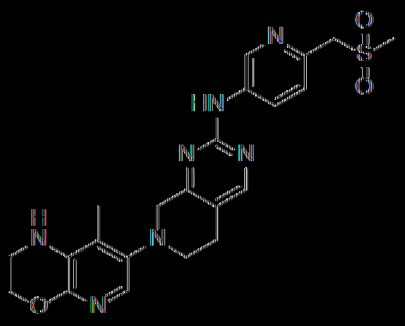
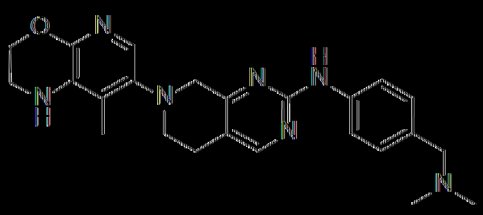
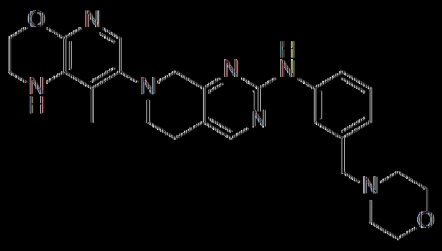
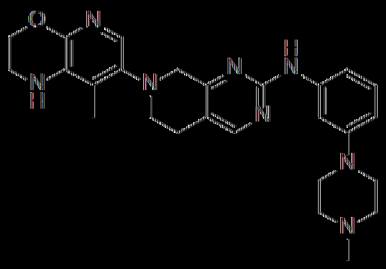
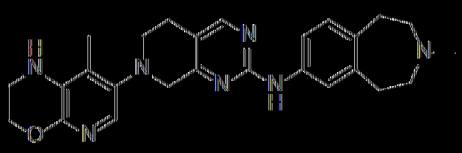
實例 33		A	C
實例 34		A	A
實例 35		A	B
實例 36		A	B
實例 37		A	B

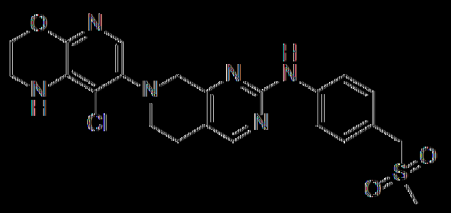
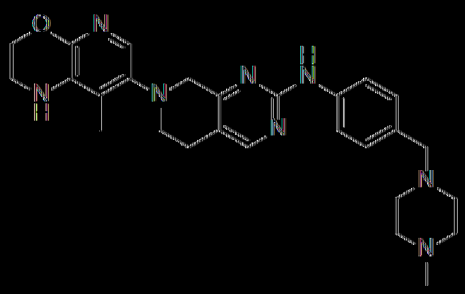
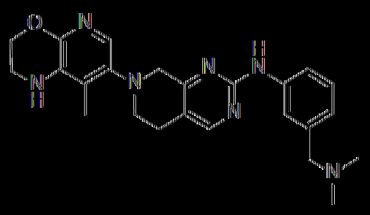
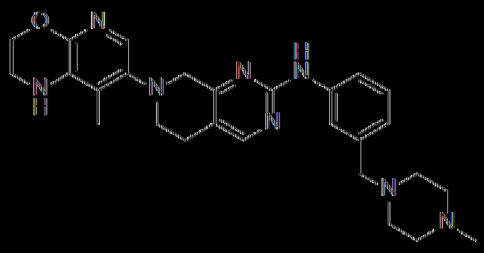
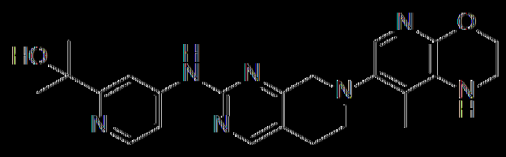
實例 38		A	C
實例 39		A	A
實例 40		A	A
實例 41		A	A
實例 42		A	A

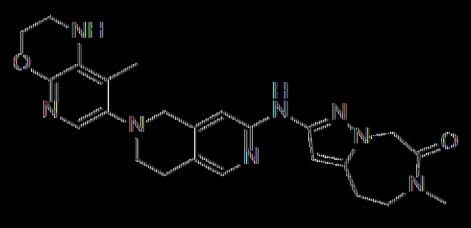
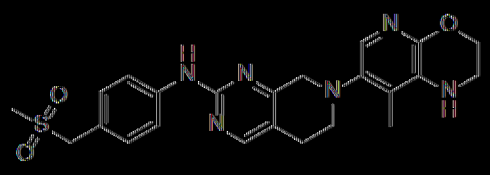
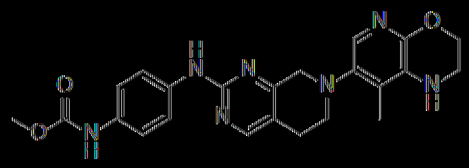
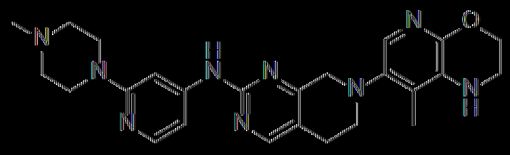
實例 43		A	NA
實例 44		A	A
實例 45		A	A
實例 46		A	B
實例 47		A	B

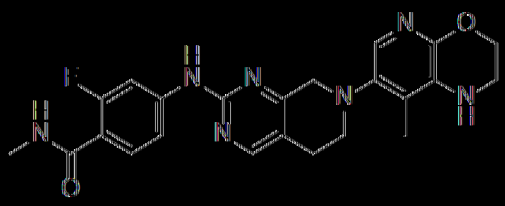
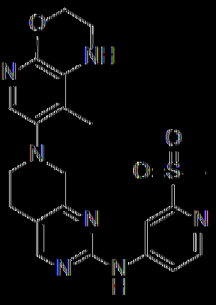
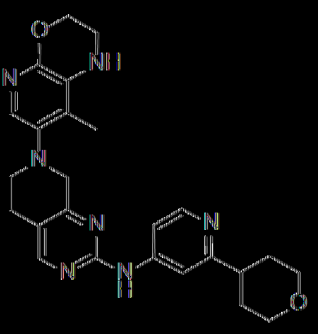
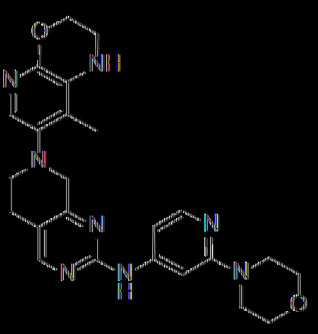
實例 48		A	A
實例 49		A	B
實例 50		A	A
實例 51		A	B
實例 52		A	B

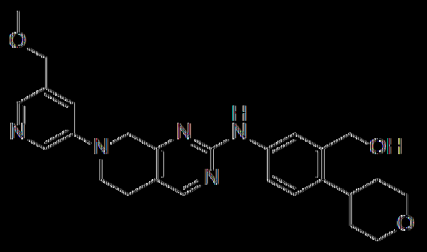
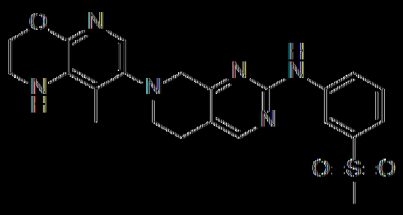
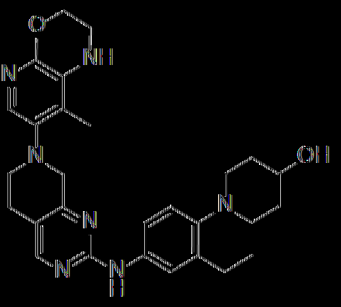
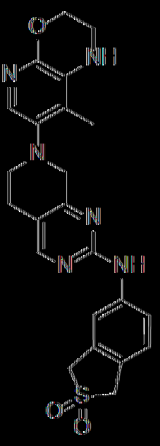
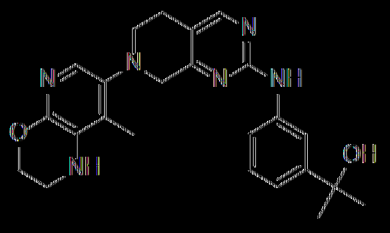
實例 53		A	B
實例 54		A	NA
實例 55		A	B
實例 56		A	A
實例 57		A	A

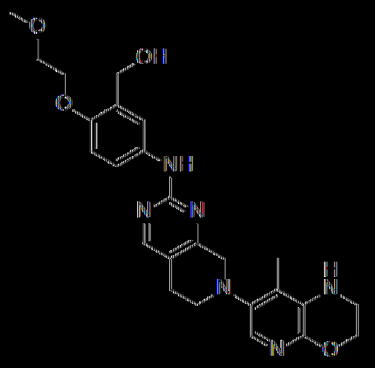
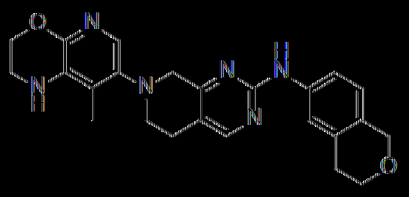
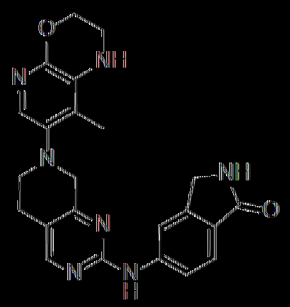
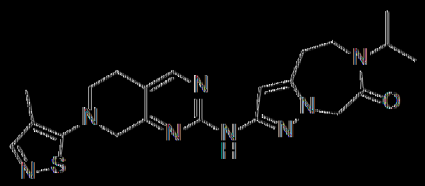
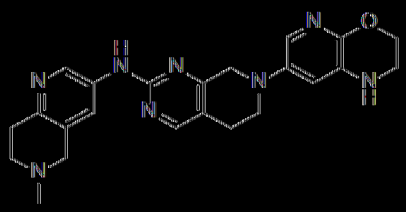
實例 58		A	A
實例 59		A	C
實例 60		A	B
實例 61		A	B
實例 62		A	NA

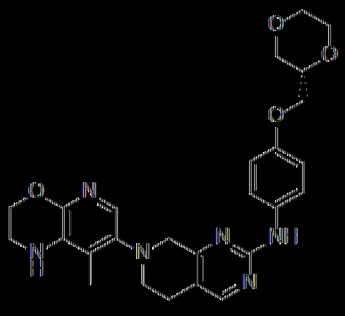
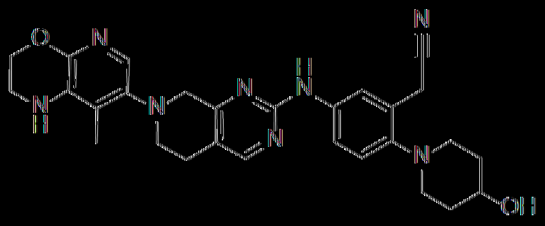
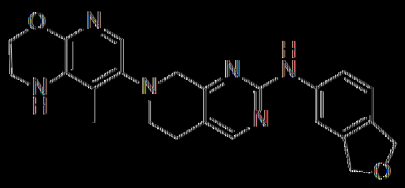
實例 63		A	A
實例 64		A	NA
實例 65		A	B
實例 66		A	B
實例 67		A	B

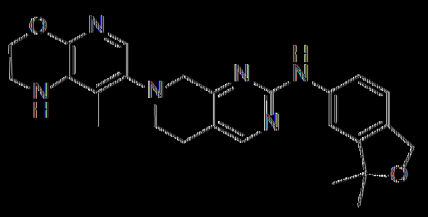
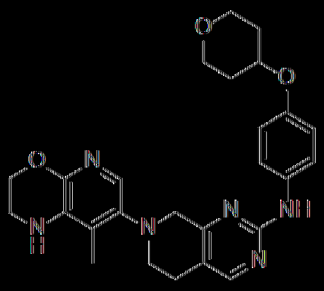
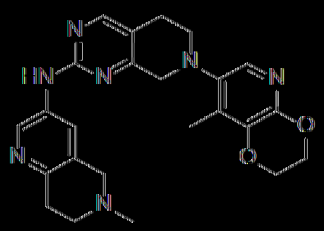
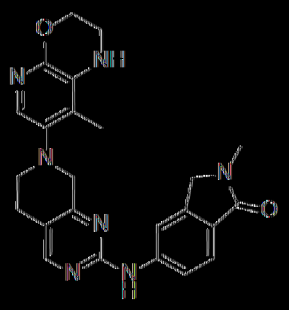
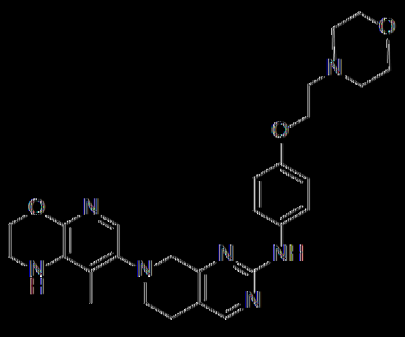
實例 68		A	A
實例 69		A	A
實例 70		C	NA
實例 71		A	A
實例 72		A	A

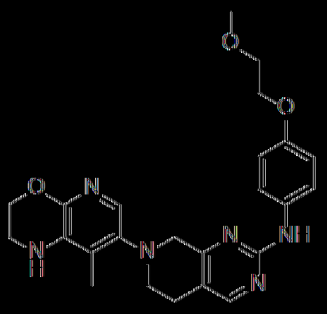
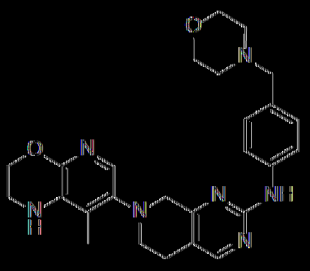
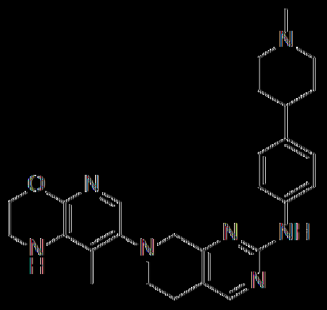
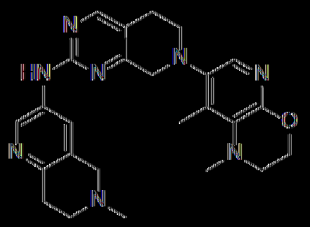
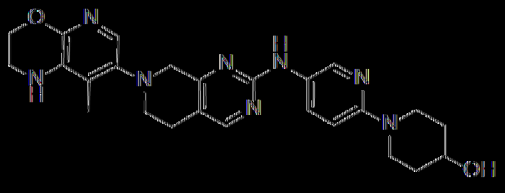
實例 73		A	B
實例 74		A	A
實例 75		A	NA
實例 76		A	A
實例 77		A	A

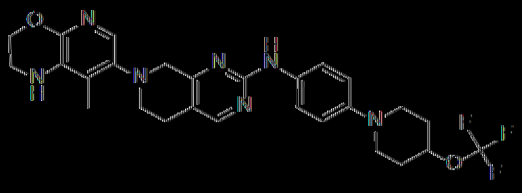
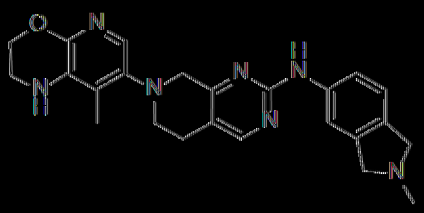
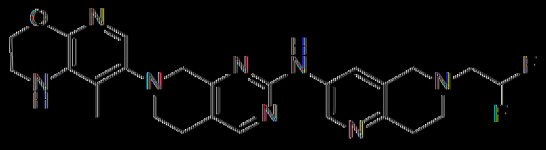
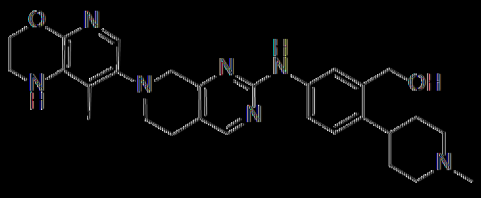
實例 78		B	NA
實例 79		A	A
實例 80		A	B
實例 81		A	A
實例 82		A	A

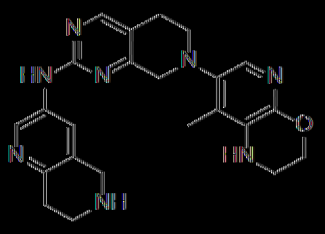
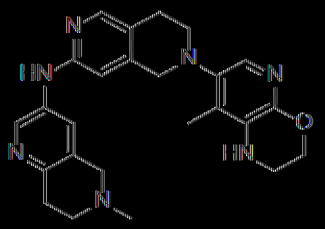
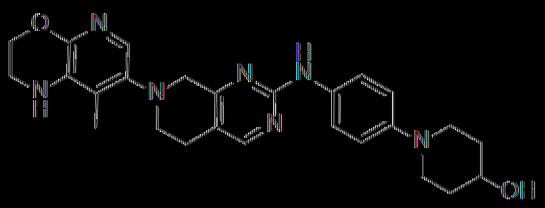
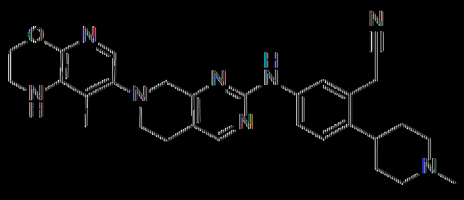
實例 83		A	B
實例 84		A	A
實例 85		A	C
實例 86		C	NA
實例 87		B	C

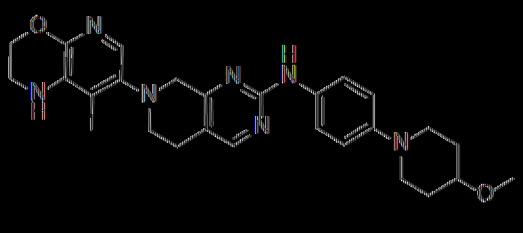
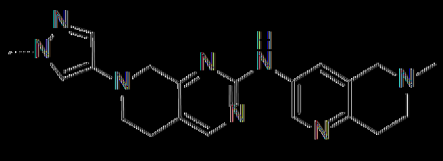
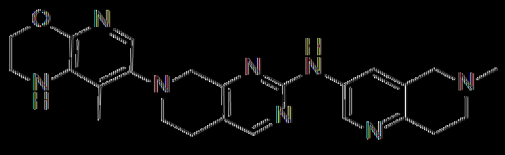
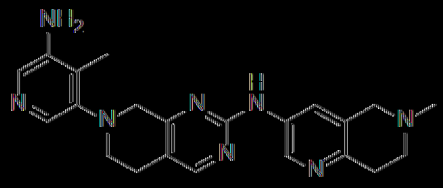
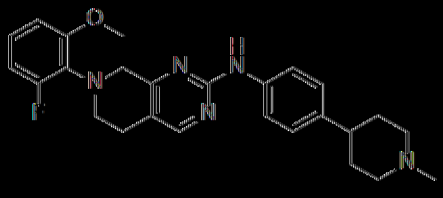
實例 88		A	NA
實例 89		C	NA
實例 90		A	B
實例 91		A	A
實例 92		A	B

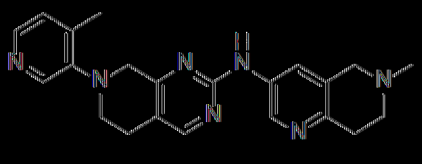
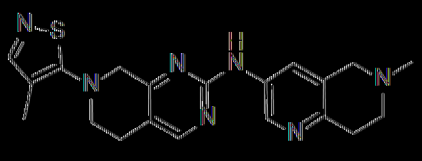
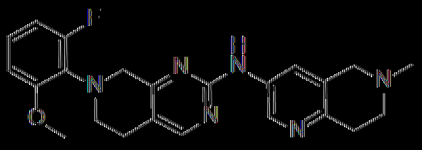
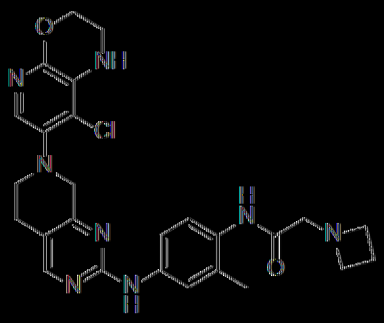
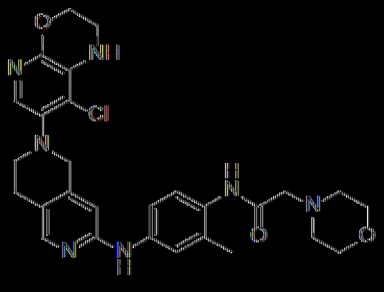
實例 93		A	A
實例 94		A	B
實例 95		A	NA
實例 96		A	C
實例 97		A	B

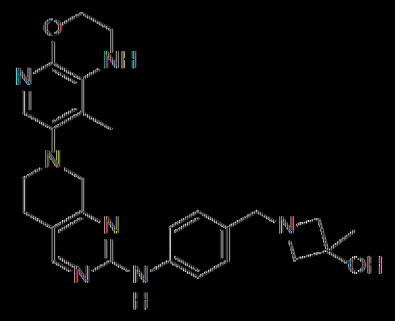
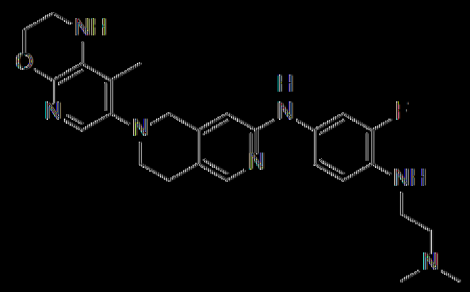
實例 98		A	B
實例 99		A	B
實例 100		A	B
實例 101		A	NA
實例 102		A	C

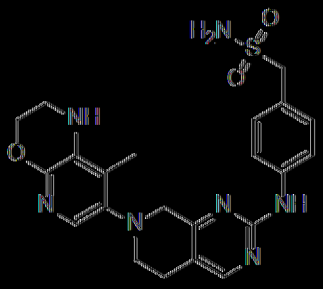
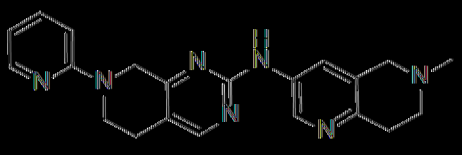
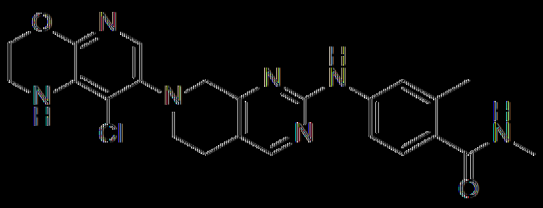
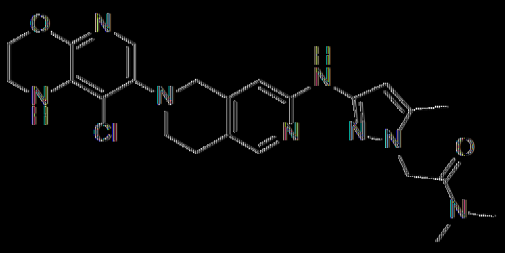
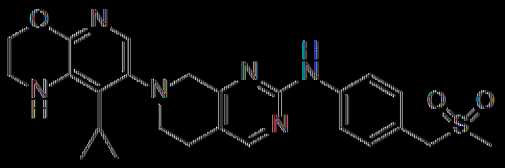
實例 103		A	C
實例 104		A	A
實例 105		A	B
實例 106		A	C
實例 107		A	B

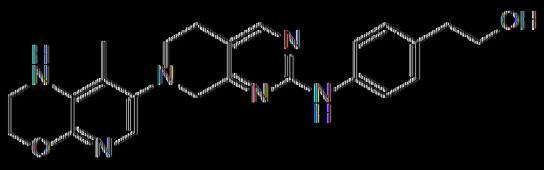
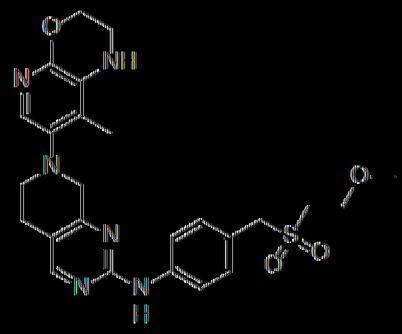
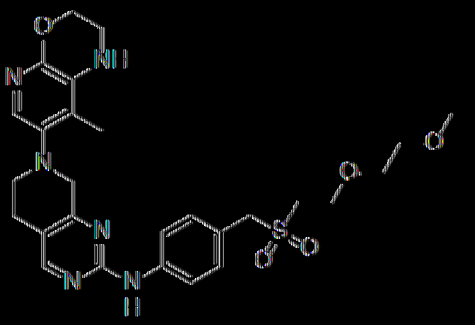
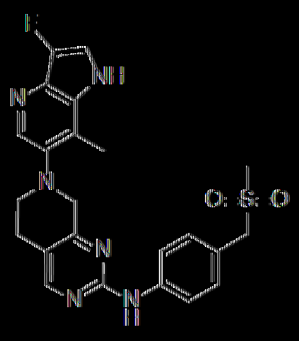
實例 108		A	B
實例 109		B	C
實例 110		A	B
實例 111		A	B
實例 112		A	B

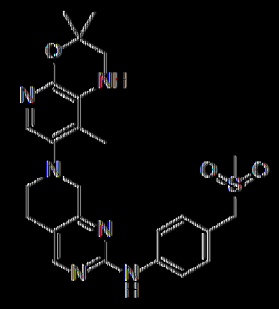
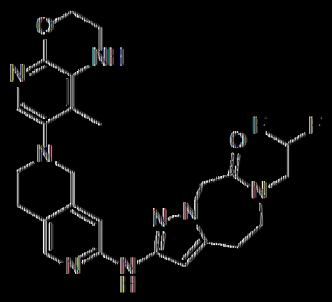
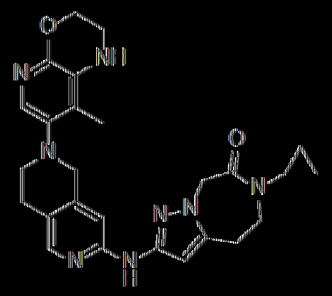
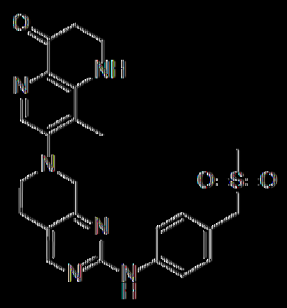
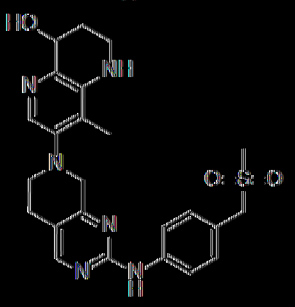
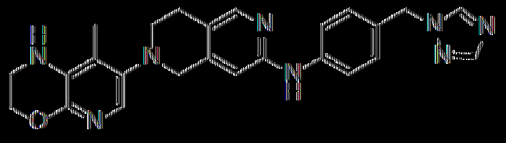
實例 113		A	B
實例 114		A	NA
實例 115		A	B
實例 116		A	C
實例 117		A	NA

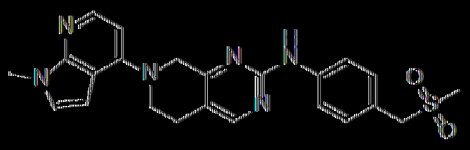
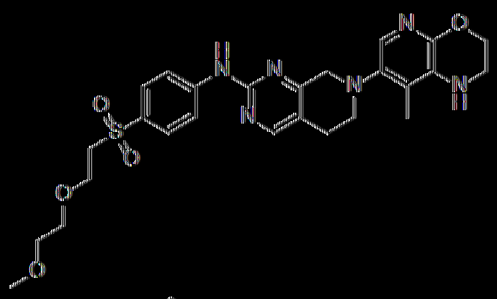
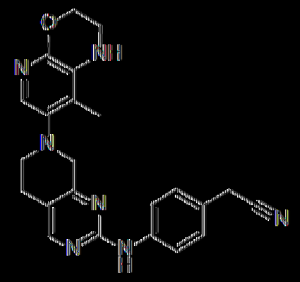
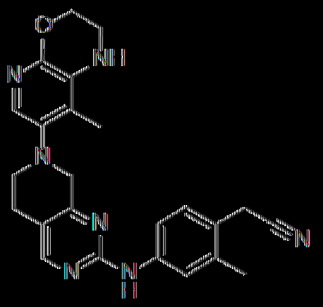
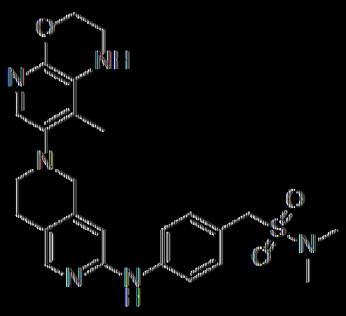
實例 118		A	C
實例 119		A	C
實例 120		A	C
實例 121		A	A
實例 122		A	B

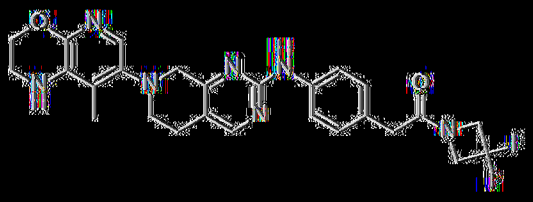
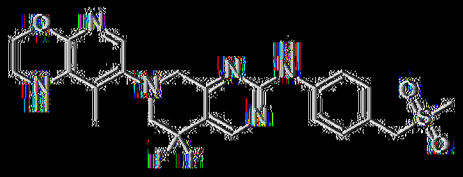
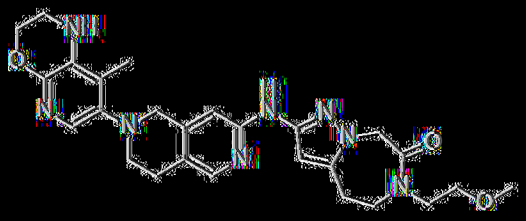
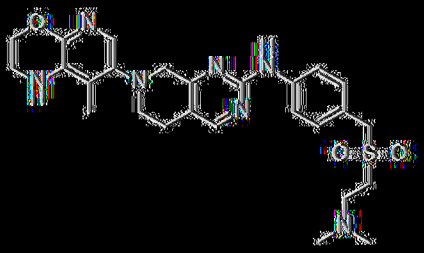
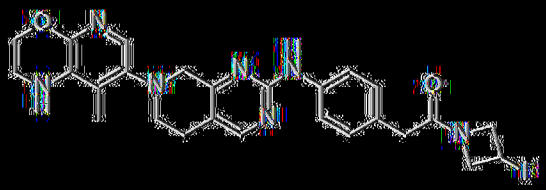
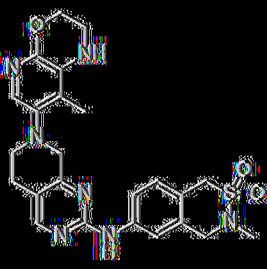
實例 123		B	NA
實例 124		A	B
實例 125		A	C
實例 126		A	A
實例 127		A	A

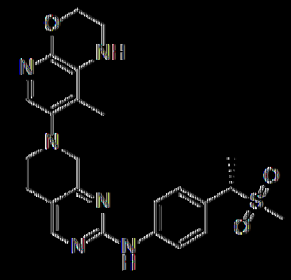
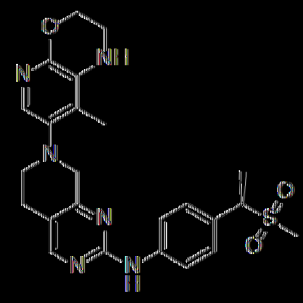
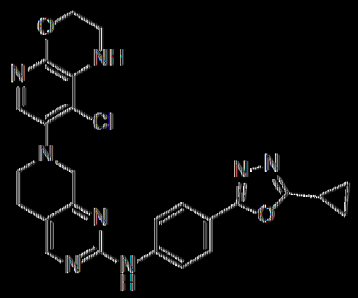
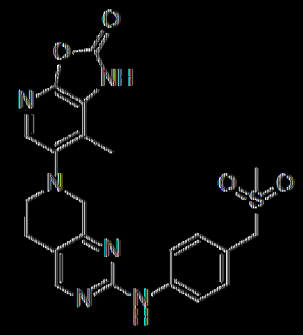
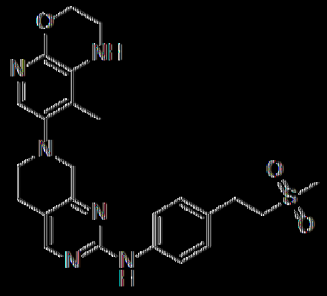
實例 128		A	A
實例 129		B	NA
實例 130		A	B
實例 131		C	NA
實例 132		A	A

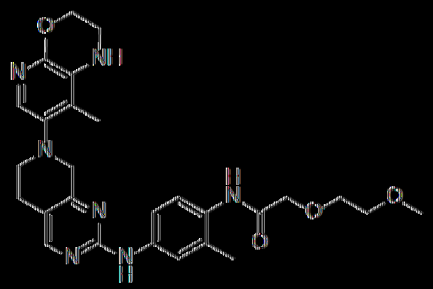
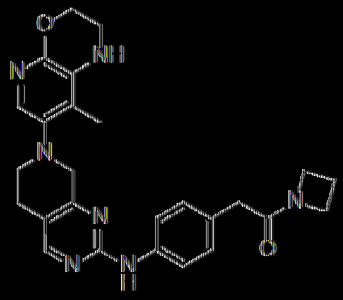
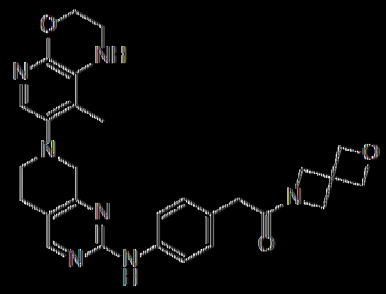
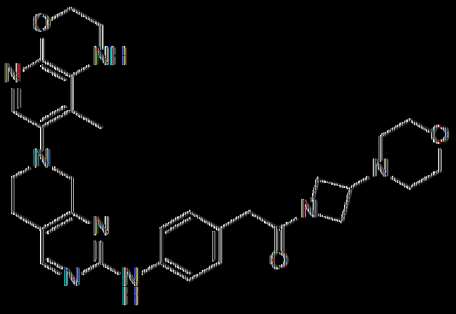
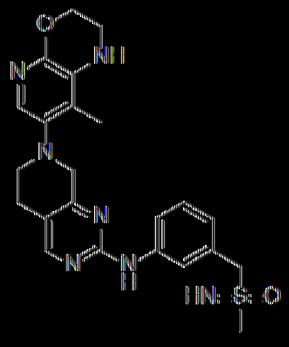
實例 133		A	A
實例 134		A	NA
實例 135		A	A
實例 136		C	NA
實例 137		A	NA
實例 138		A	A

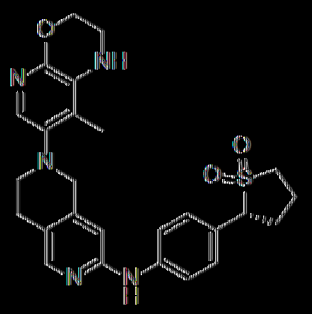
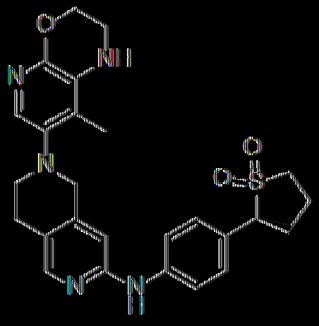
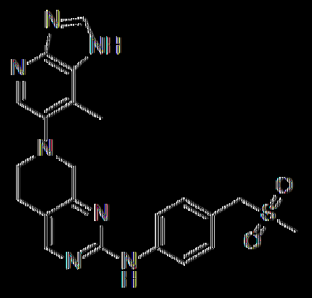
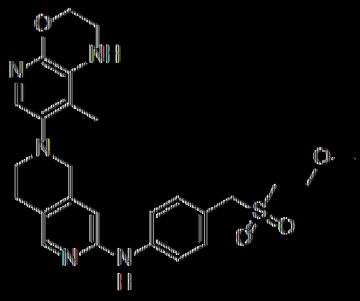
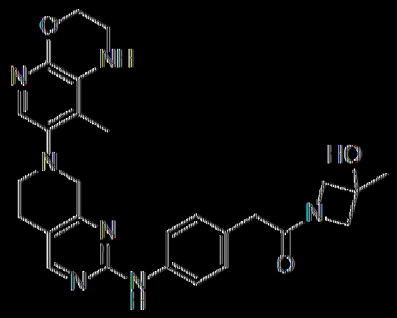
實例 139		A	A
實例 140		A	A
實例 141		A	NA
實例 142		A	C
實例 143		A	A
實例 144		A	A

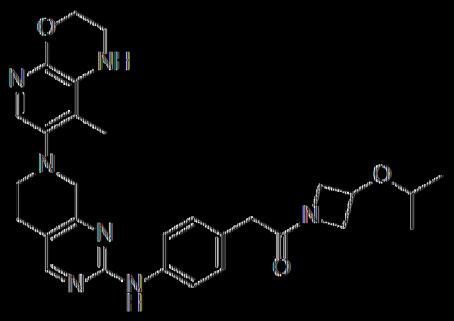
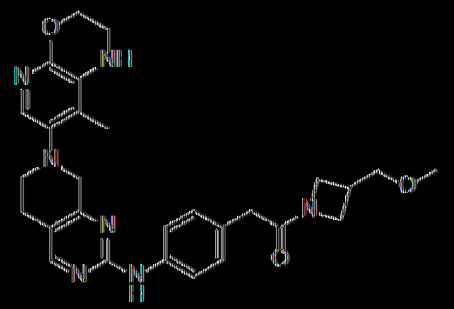
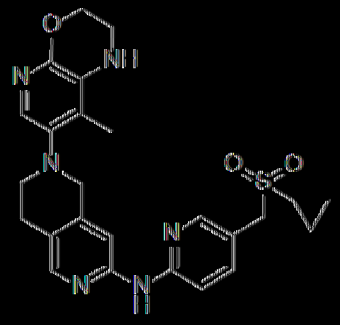
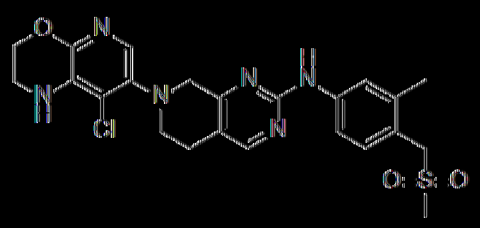
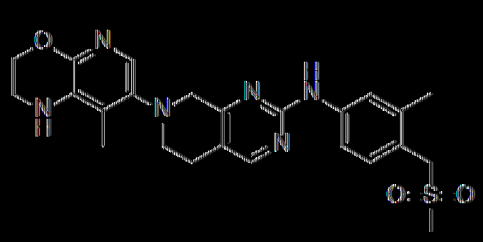
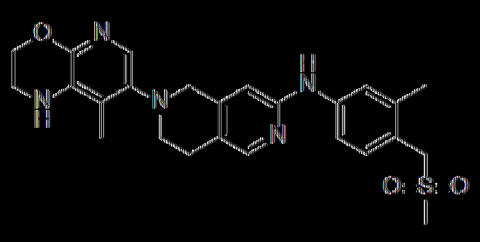
實例 145		A	A
實例 146		C	NA
實例 147		A	A
實例 148		A	A
實例 149		A	NA
實例 150		A	A

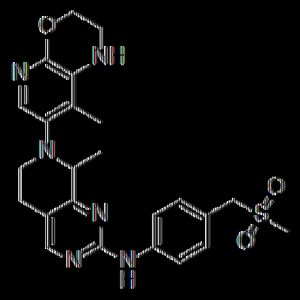
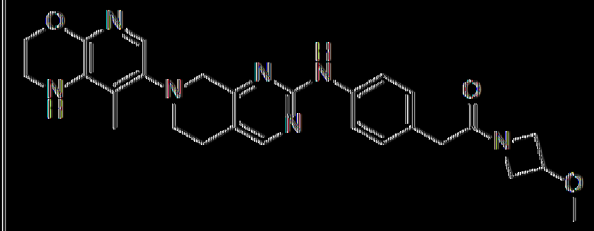
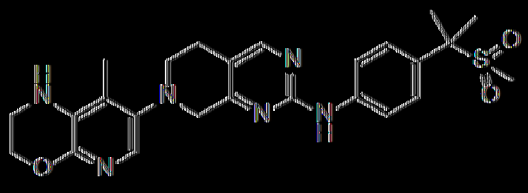
實例 151		A	A
實例 152		A	A
實例 153		A	A
實例 154		A	A
實例 155		A	A
實例 156		A	A

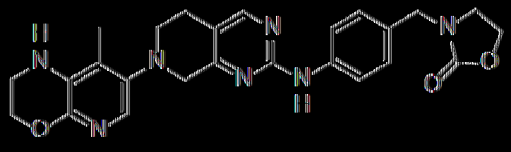
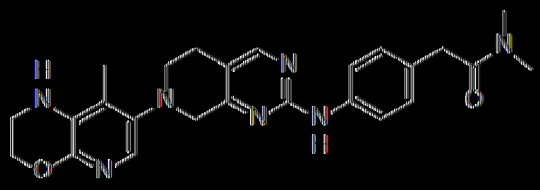
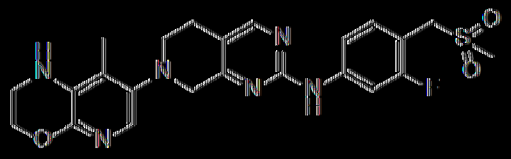
實例 157		A	A
實例 158		A	A
實例 159		A	NA
實例 160		A	NA
實例 161		A	A

實例 162		A	A
實例 163		A	A
實例 164		A	A
實例 165		A	A
實例 168		A	A

實例 169		A	A
實例 170		A	A
實例 171		A	B
實例 172		A	NA
實例 173		A	A

實例 174		A	A
實例 175		A	A
實例 176		A	A
實例 177		A	NA
實例 178		A	A
實例 179		A	A

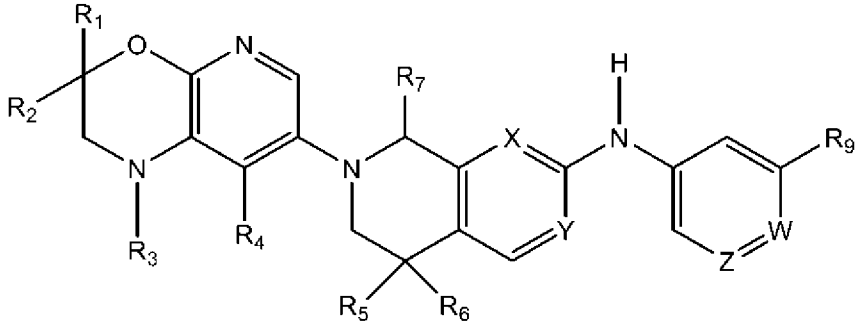
實例 180		A	A
實例 181		A	A
實例 182		A	A
實例 183		A	A
實例 185		A	A
實例 186		A	B

實例 187		A	A
實例 188		A	A
實例 189		A	A
實例 190		A	A
實例 191		A	A

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式I之化合物，



I

其中：

R_1及R_2各自獨立地選自由氫及C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_1-C_6鹵烷基組成之群；

R_1及R_2與其所連接之碳一起可共同形成C_3-C_6碳環；

R_3選自由氫及C_1-C_6烷基組成之群；

R_4選自由氫、鹵素、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_1-C_6鹵烷基組成之群；

R_5及R_6各自獨立地選自由氫、鹵素、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_1-C_6鹵烷基組成之群；

R_7選自由氫及C_1-C_6烷基組成之群；

X選自由N及CH組成之群；

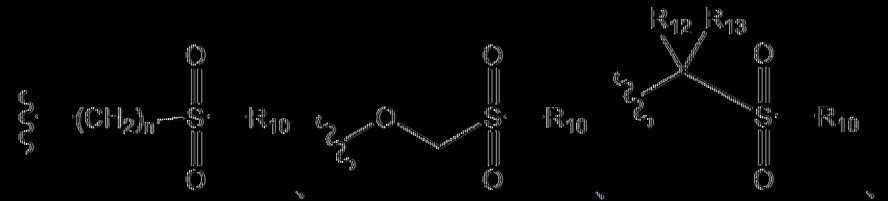
Y選自由N及CH組成之群；

W選自由N及CR_8組成之群；

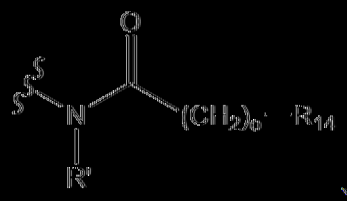
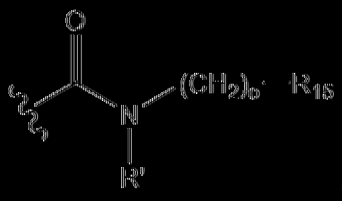
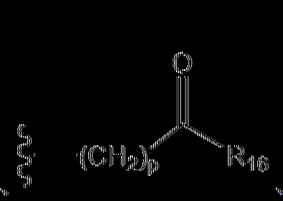
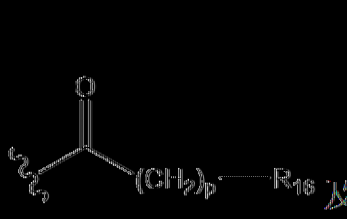
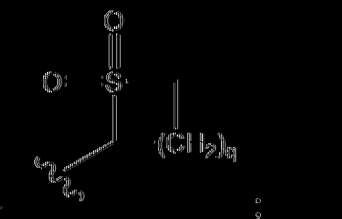
Z選自由N及CH組成之群；

R_8及R_9獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、視情況經取代之C_1-

C_6烷基、視情況經取代之C_3-C_6環烷基、C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_2-C_8雜環、視情況經取代之雜芳族、視情況經取代之C_6-C_{14}芳族、-$(CH_2)_m$-NR'R''、-NR'-$(CH_2)_m$-NR'R''、-$(CH_2)_n$-OR_{11}、-O-$(CH_2)_n$-OR_{11}；


、

、

、

、

、

、

及

；

R_{10}在每次出現時獨立地選自由C_1-C_6烷基、-NR'R''、-$(CH_2)_p$-OR_{11}、-$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-OR_{11}及-$(CH_2)_m$-NR'R''組成之群；

R'及R''在每次出現時獨立地選自由氫、C_1-C_6烷基及C_3-C_6環烷基組成之群；

R_{12}及R_{13}在每次出現時獨立地選自由氫及C_1-C_6烷基組成之群；R_{12}及R_{13}與其所連接之碳一起可共同形成C_3-C_6碳環；

R_{11}、R_{14}、R_{15}及R_{16}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_2-C_8雜環、視情況經取代之雜芳族、視情況經取代之C_6-C_{14}芳族；

m、n、o、p及q各自獨立地選自由以下組成之群：0、1、2、3、4、5及6；

或其鏡像異構物或非鏡像異構物或混合物或其醫藥學上可接受之

鹽。

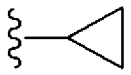
【請求項2】

如請求項1之化合物，其中R_1及R_2為氫。

【請求項3】

如請求項1之化合物，其中R_3選自由氫及-CH_3組成之群。

【請求項4】

如請求項1之化合物，其中R_4選自由氫、、Cl、-CH_2CH_3及-CH_3組成之群。

【請求項5】

如請求項1之化合物，其中R_5及R_6為氫。

【請求項6】

如請求項1之化合物，其中R_7選自由氫及-CH_3組成之群。

【請求項7】

如請求項1之化合物，其中X及Y為CH。

【請求項8】

如請求項1之化合物，其中X及Y為N。

【請求項9】

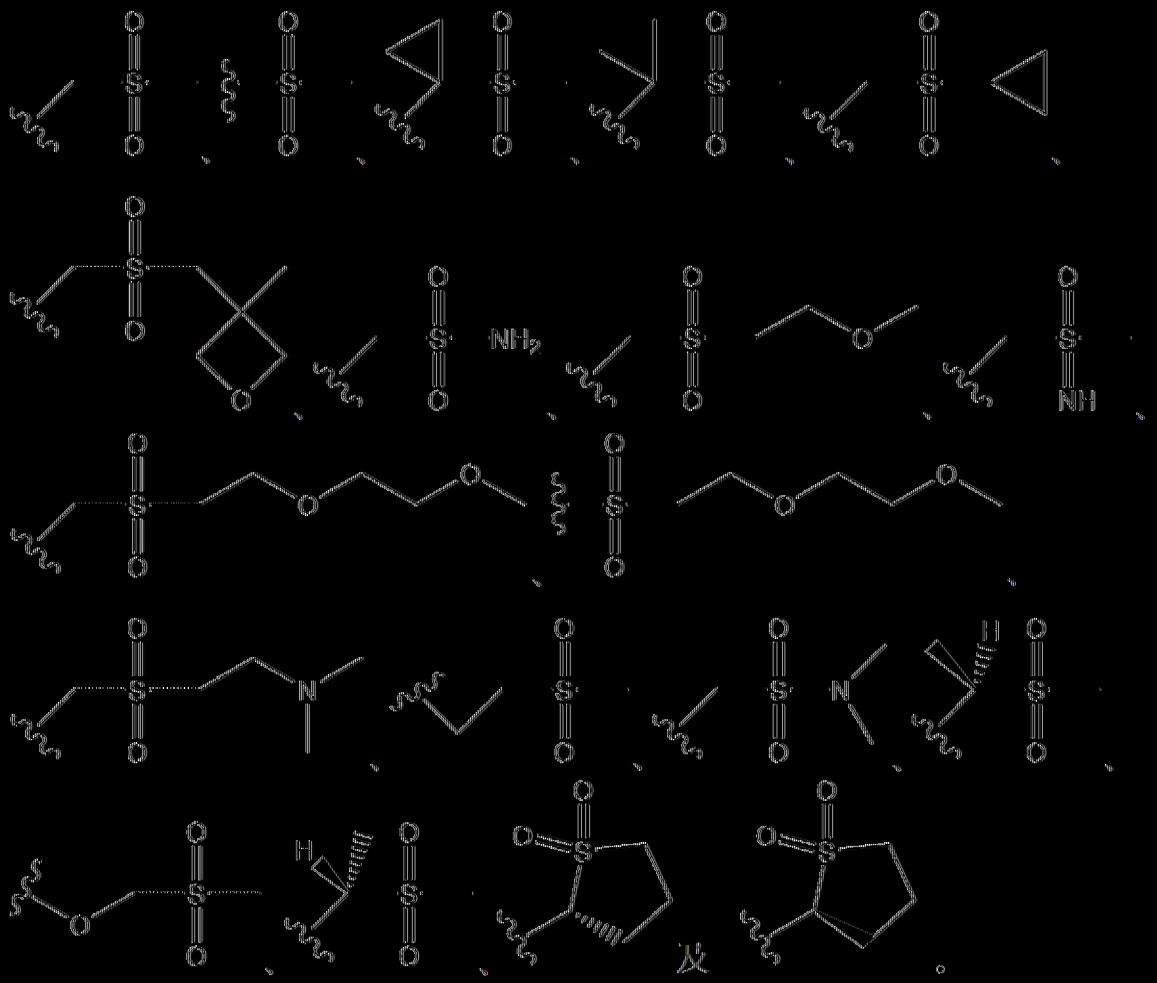
如請求項1之化合物，其中X為N且Y為CH。

【請求項10】

如請求項1之化合物，其中W為CR_8。

【請求項11】

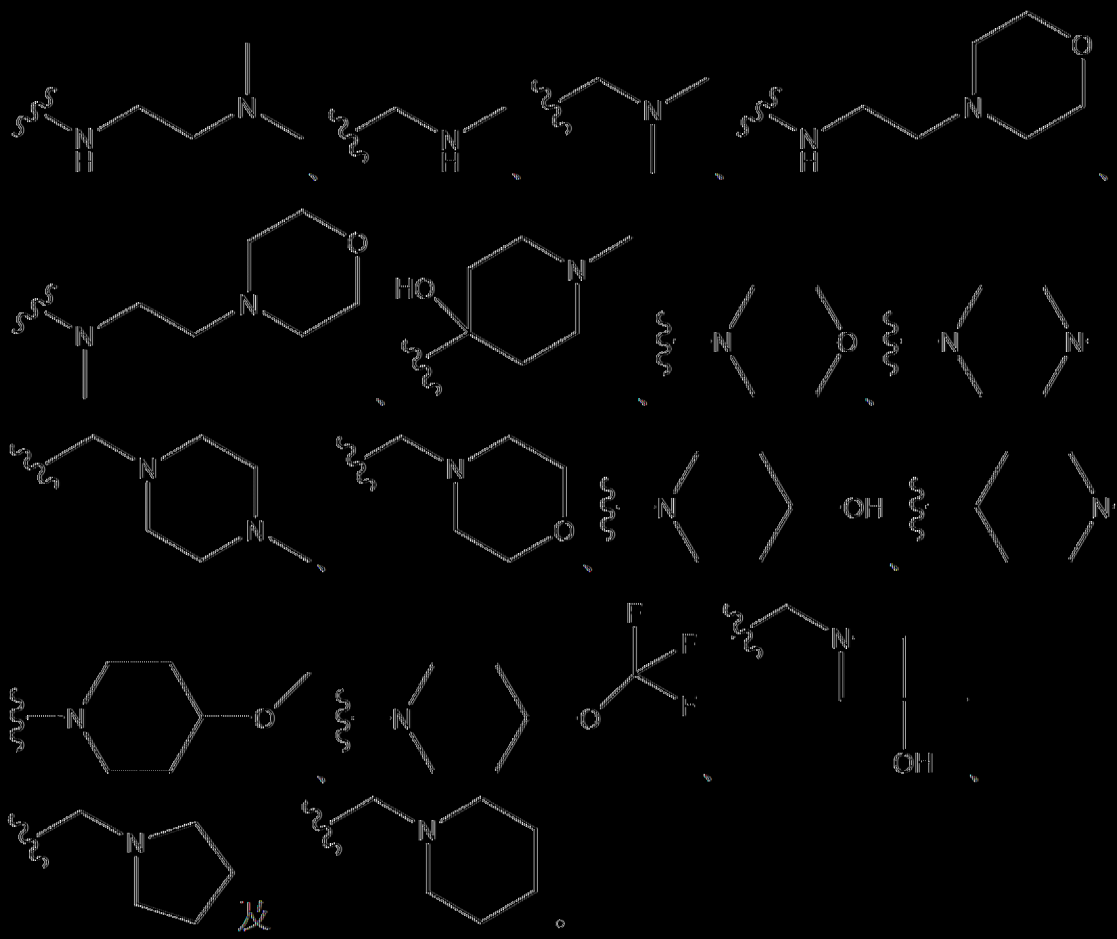
如請求項10之化合物，其中R_8選自由以下組成之群：



及

[請求項12]

如請求項10之化合物，其中R_8選自由以下組成之群：

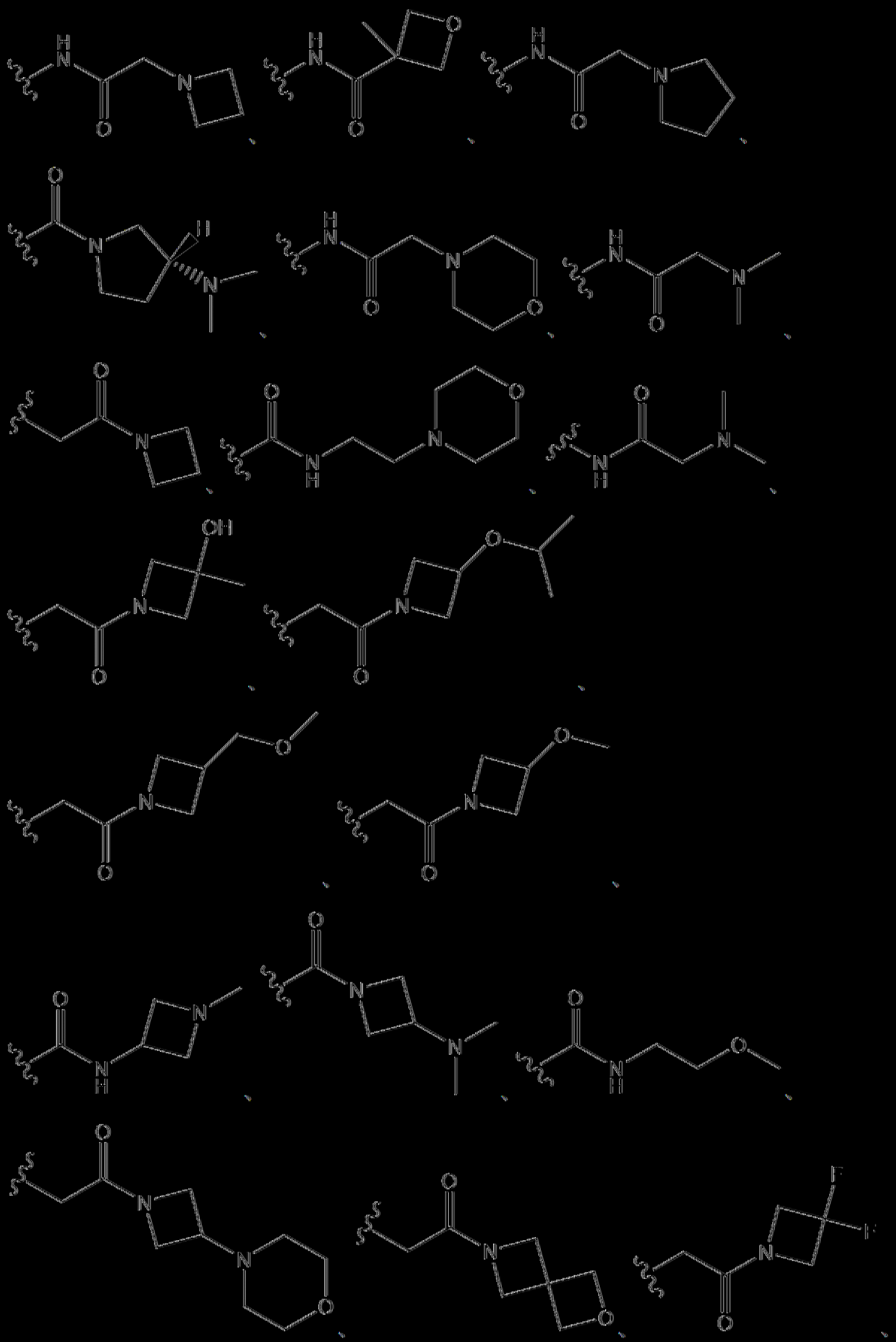


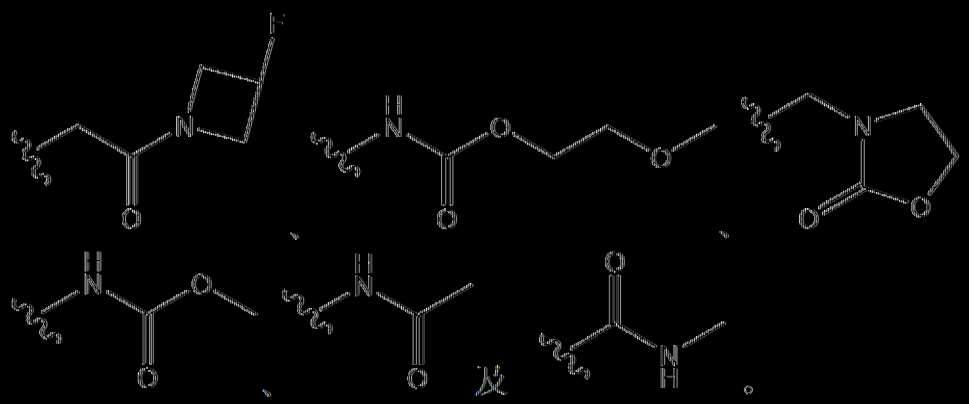
及

。

[請求項13]

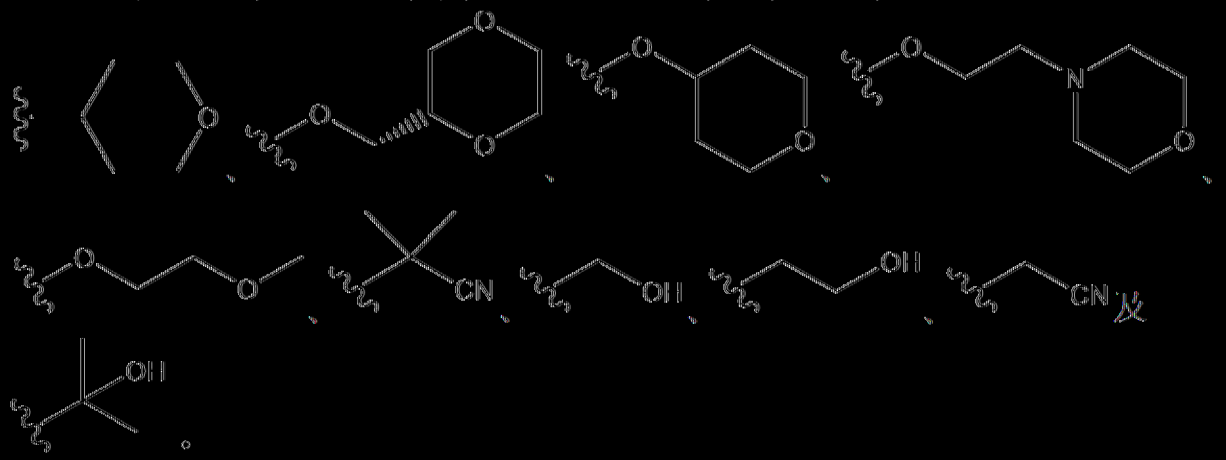
如請求項10之化合物，其中R_8選自由以下組成之群：





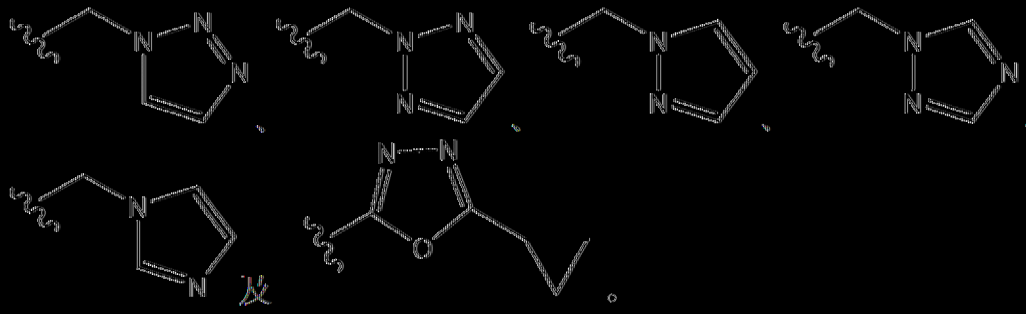
[請求項14]

如請求項10之化合物，其中R_8選自由以下組成之群：



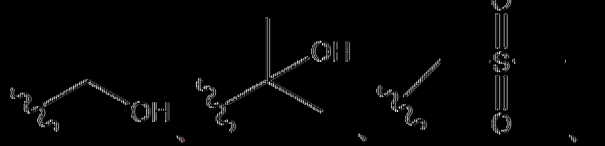
[請求項15]

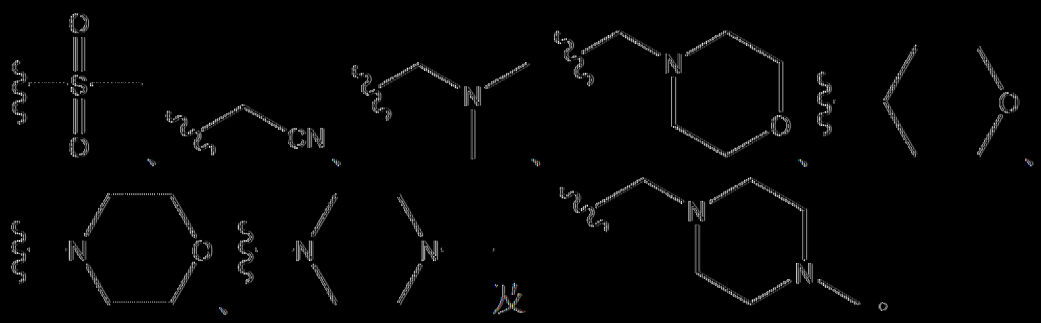
如請求項10之化合物，其中R_8選自由以下組成之群：



[請求項16]

如請求項1之化合物，其中R_9選自由以下組成之群：氫、F、Cl、Br、I、$-CF_3$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、

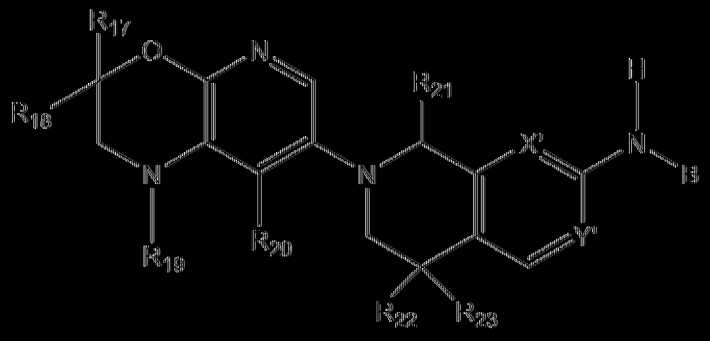




及

[請求項17]

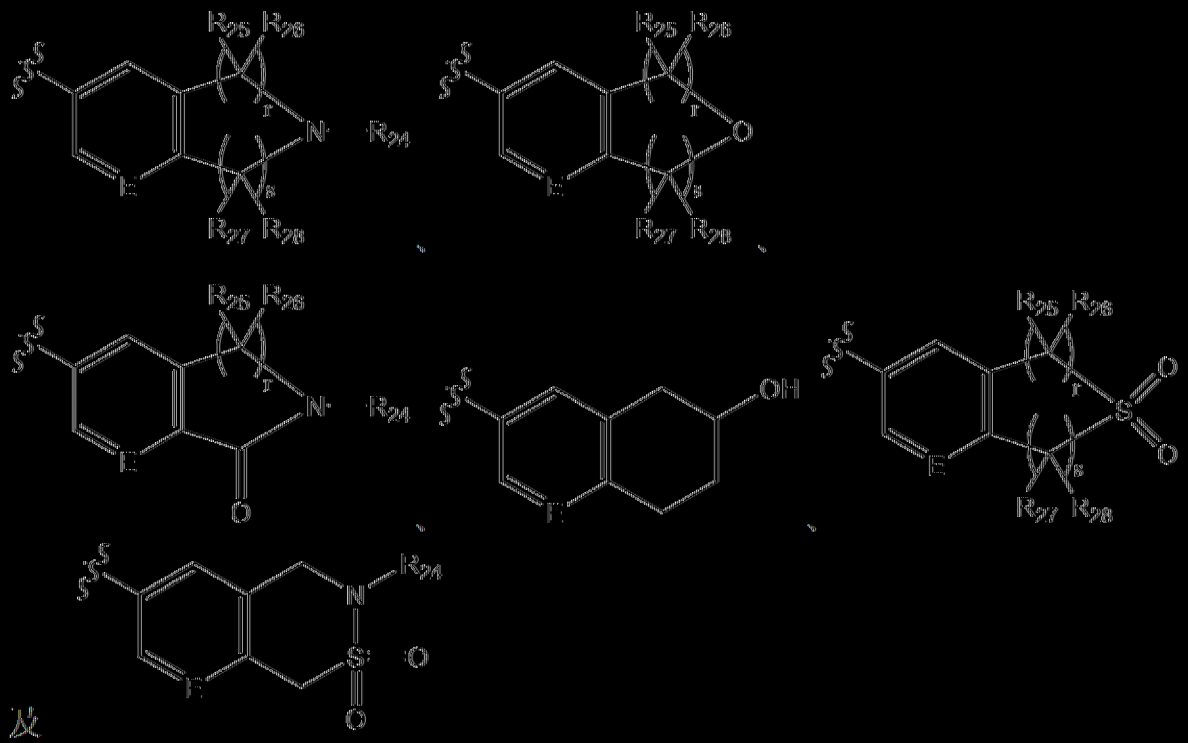
一種式II之化合物，



II

其中：

B選自由以下組成之群：



及

R_{17}及R_{18}各自獨立地選自由氫及C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_1-C_6

鹵烷基組成之群；

R_{17}及R_{18}與其所連接之碳一起可共同形成C_3-C_6碳環；

R_{19}選自由氫及C_1-C_6烷基組成之群；

R_{20}選自由氫、鹵素、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_1-C_6鹵烷基組成之群；

R_{21}選自由氫及C_1-C_6烷基組成之群；

R_{22}及R_{23}各自獨立地選自由氫、鹵素、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_1-C_6鹵烷基組成之群；

R_{24}選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_3-C_6環烷基及C_1-C_6鹵烷基；

R_{25}、R_{26}、R_{27}及R_{28}在每次出現時獨立地選自由氫及C_1-C_6烷基組成之群；

X'選自由N及CH組成之群；

Y'選自由N及CH組成之群；

E選自由N及CH組成之群；

s及r獨立地選自由1、2及3組成之群

或其鏡像異構物或非鏡像異構物或混合物或其醫藥學上可接受之鹽。

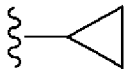
【請求項18】

如請求項17之化合物，其中R_{17}及R_{18}為氫。

【請求項19】

如請求項17之化合物，其中R_{19}選自由氫及-CH_3組成之群。

【請求項20】

如請求項17之化合物，其中R_{20}選自由氫、、Cl、$-CH_2CH_3$及$-CH_3$組成之群。

【請求項21】

如請求項17之化合物，其中R_{22}及R_{23}為氫。

【請求項22】

如請求項17之化合物，其中R_{21}選自由氫及$-CH_3$組成之群。

【請求項23】

如請求項17之化合物，其中X'及Y'為CH。

【請求項24】

如請求項17之化合物，其中X'及Y'為N。

【請求項25】

如請求項17之化合物，其中X'為N且Y'為CH。

【請求項26】

如請求項17之化合物，其中r及s為1。

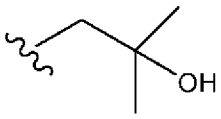
【請求項27】

如請求項17之化合物，其中R_{25}、R_{26}、R_{27}及R_{28}為氫。

【請求項28】

如請求項17之化合物，其中R_{25}及R_{26}為$-CH_3$且R_{27}及R_{28}為氫。

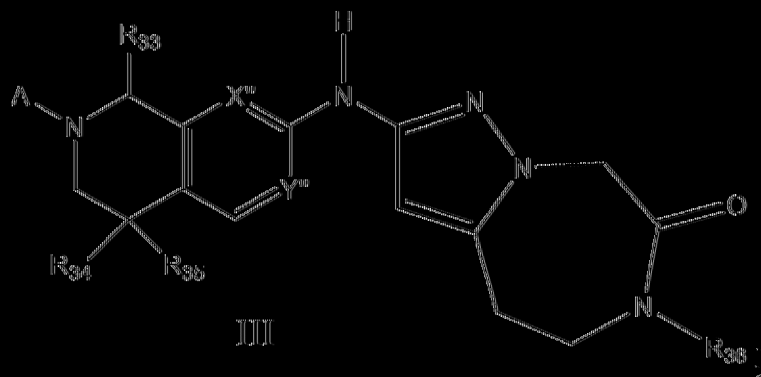
【請求項29】

如請求項17之化合物，其中R_{24}選自氫、$-CH_3$、$-CF_3$、CH_2F_2及

。

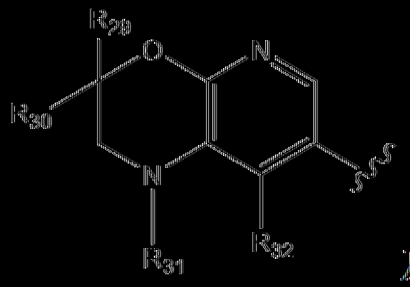
【請求項30】

一種式III之化合物，

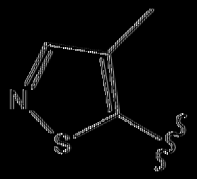


III 其中：

A選自



及



；

R_{29}及R_{30}各自獨立地選自由氫及C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_1-C_6鹵烷基組成之群；

R_{29}及R_{30}與其所連接之碳一起可共同形成C_3-C_6碳環；

R_{31}選自由氫及C_1-C_6烷基組成之群；

R_{32}選自由氫、鹵素、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_1-C_6鹵烷基組成之群；

R_{33}選自由氫及C_1-C_6烷基組成之群；

R_{34}及R_{35}各自獨立地選自由氫、鹵素、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_1-C_6鹵烷基組成之群；

R_{36}選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_3-C_6環烷基、$-(CH_2)_u-OR_{37}$及C_1-C_6鹵烷基；

R_{37}選自由氫、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基及C_1-C_6鹵烷基組成之群；

u選自由以下組成之群：1、2、3、4、5及6；

X''選自由N及CH組成之群；

Y"選自由N及CH組成之群；

或其鏡像異構物或非鏡像異構物或混合物或其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項31]

如請求項30之化合物，其中R_{29}及R_{30}為氫。

[請求項32]

如請求項30之化合物，其中R_{31}選自由氫及$-CH_3$組成之群。

[請求項33]

如請求項30之化合物，其中R_{32}選自由氫、、Cl、$-CH_2CH_3$及$-CH_3$組成之群。

[請求項34]

如請求項30之化合物，其中R_{34}及R_{35}為氫。

[請求項35]

如請求項30之化合物，其中R_{33}選自由氫及$-CH_3$組成之群。

[請求項36]

如請求項30之化合物，其中X"及Y"為CH。

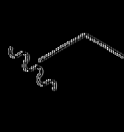
[請求項37]

如請求項30之化合物，其中X"及Y"為N。

[請求項38]

如請求項30之化合物，其中X"為N且Y"為CH。

[請求項39]

如請求項30之化合物，其中R_{36}選自由氫、$-CH_3$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2F_2$、、及。

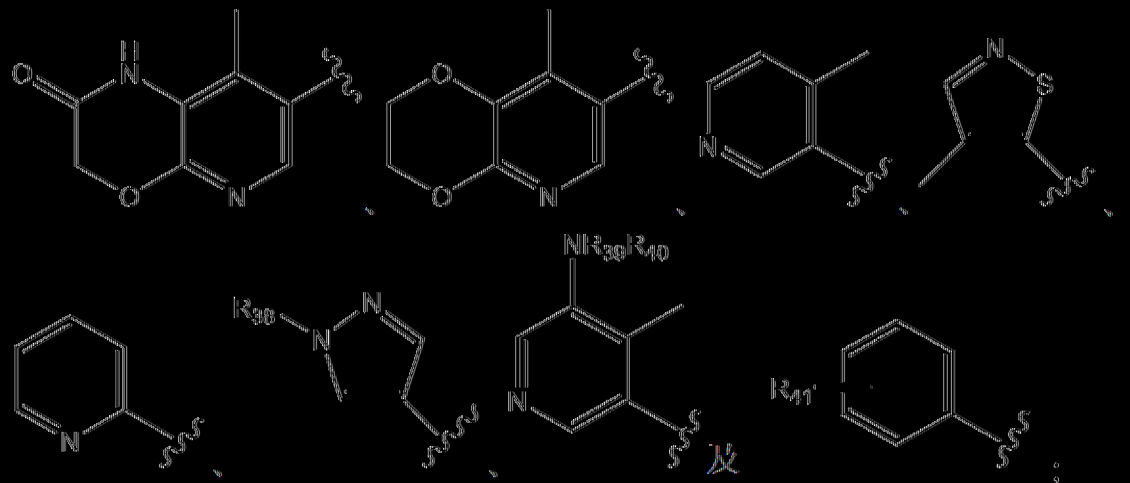
[請求項40]

一種式IV之化合物，



IV 其中：

G選自由以下組成之群：



R_{37}、R_{38}、R_{39}及R_{40}在每次出現時獨立地選自由氫、C_1-C_6烷基及C_3-C_6環烷基組成之群；

每一個能夠取代的位置上之R_{41}獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵素、-O-C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷基及C_3-C_6環烷基；或其鏡像異構物或非鏡像異構物或混合物或其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項41]

如請求項40之化合物，其中R_{37}為CH_3。

[請求項42]

如請求項40之化合物，其中R_{38}為CH_3。

[請求項43]

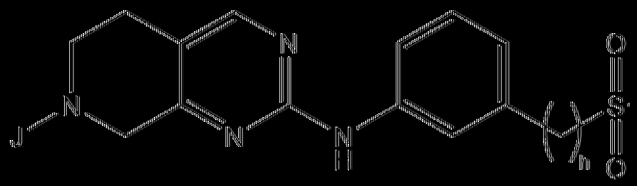
如請求項40之化合物，其中R_{39}及R_{40}為氫。

[請求項44]

如請求項40之化合物，其中R_{41}選自由氫、-OCH_3及F組成之群。

[請求項45]

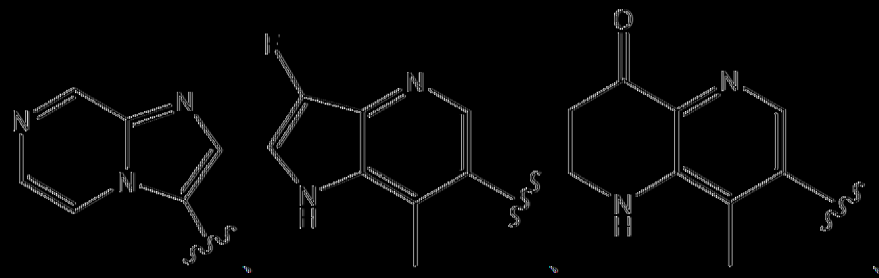
一種式V之化合物，



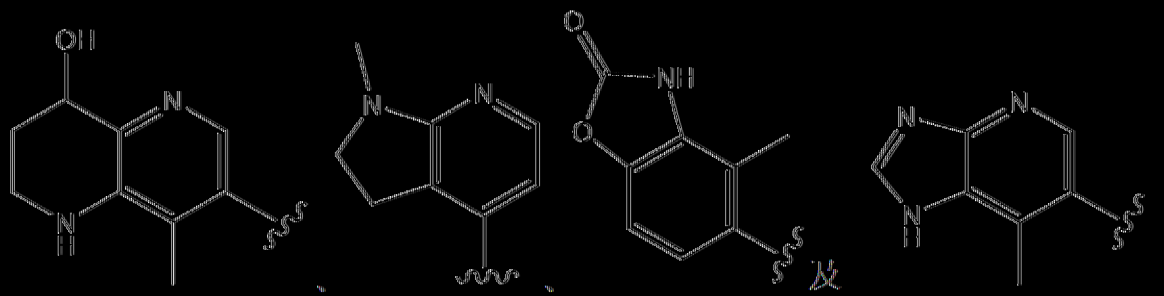
V

其中：

J選自由以下組成之群：



、



；

h為1、2或3

R_{42}選自由C_1-C_6烷基及C_3-C_6環烷基組成之群；

或其鏡像異構物或非鏡像異構物或混合物或其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項46]

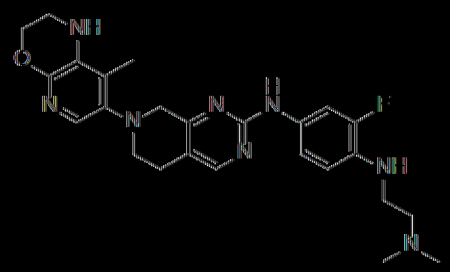
如請求項45之化合物，其中h為1。

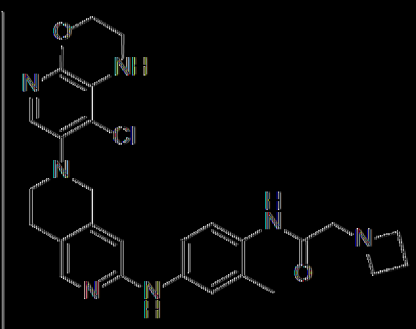
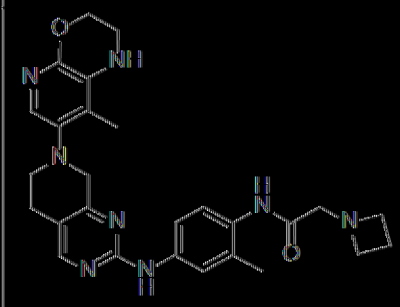
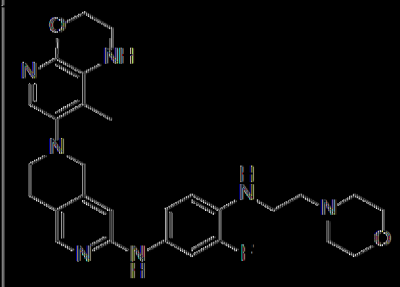
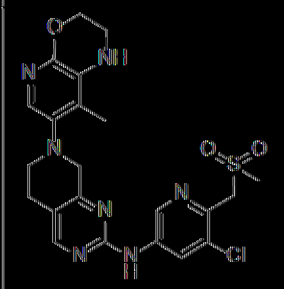
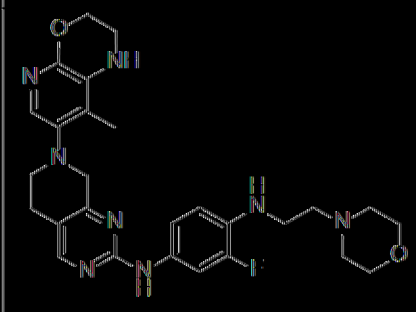
[請求項47]

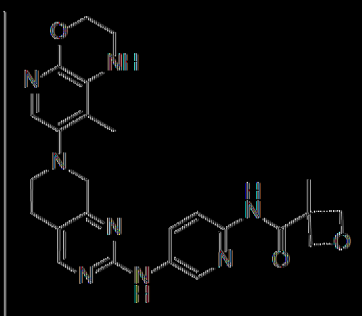
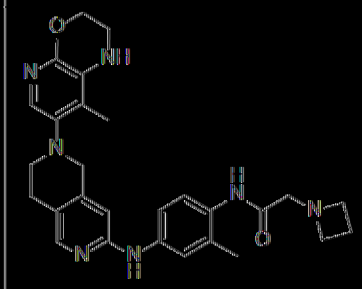
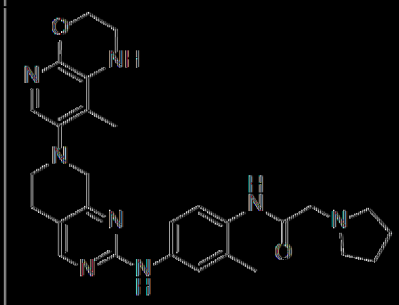
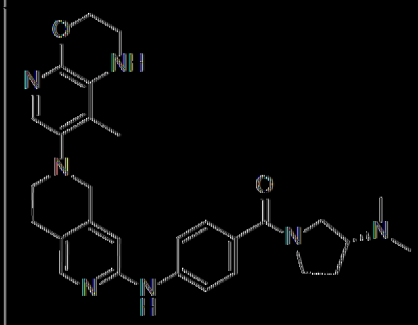
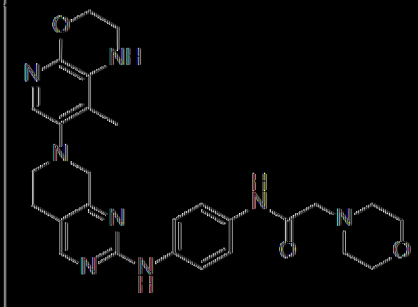
如請求項45之化合物，其中R_{42}為-CH_3。

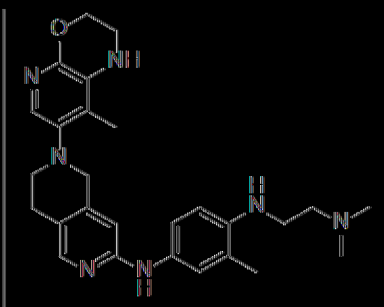
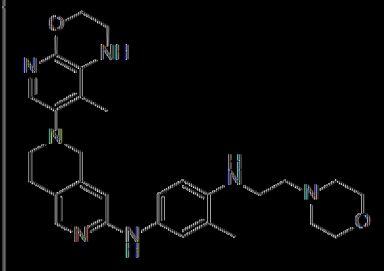
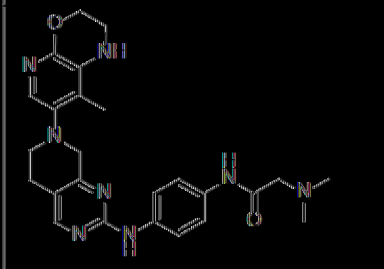
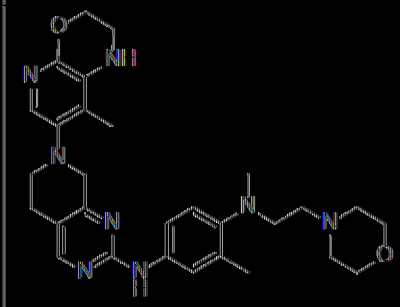
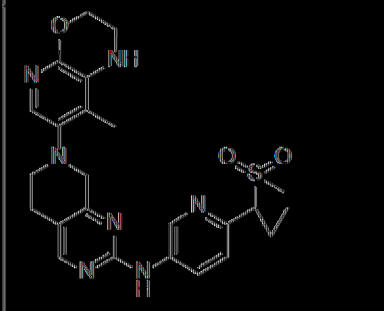
[請求項48]

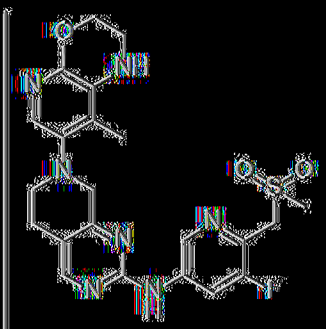
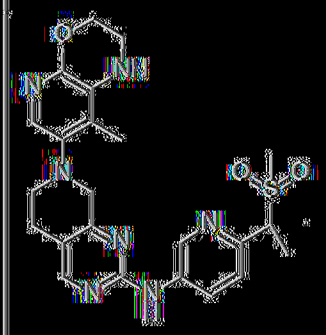
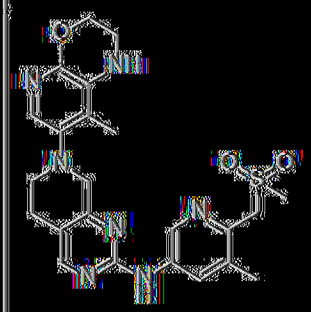
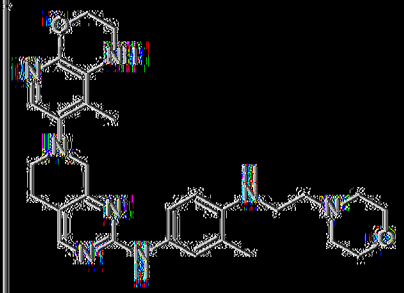
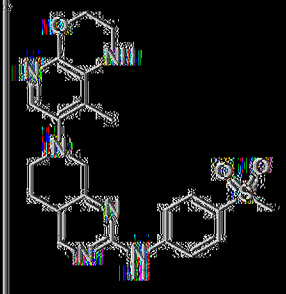
如請求項1之化合物，其選自由以下組成之群：

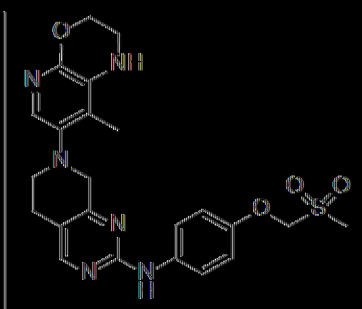
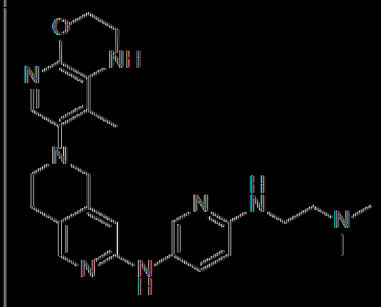
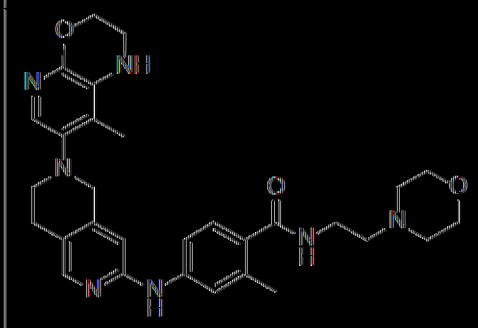
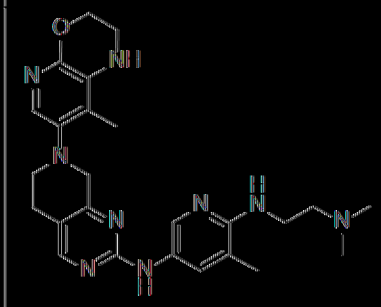
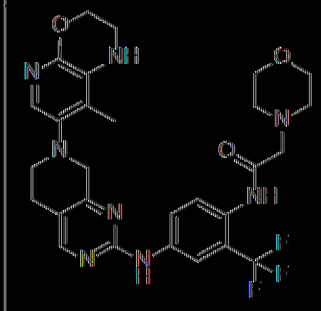
實例1	

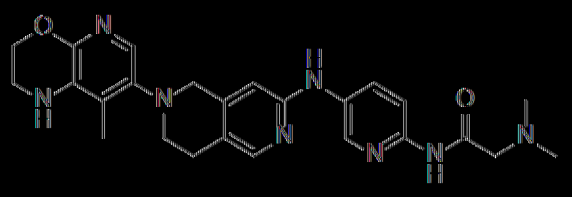
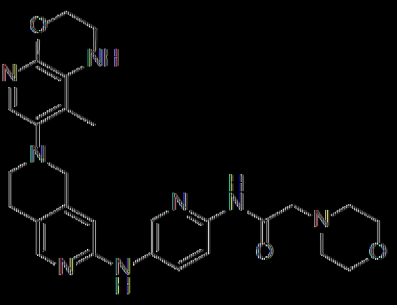
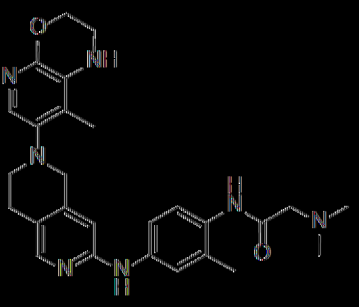
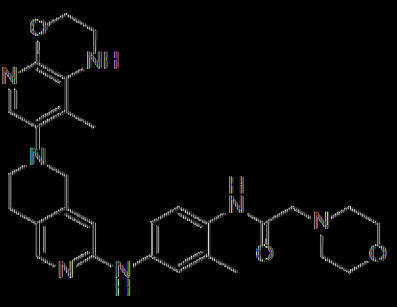
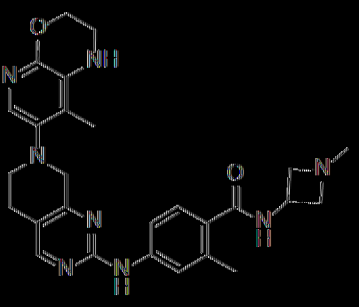
實例 2	
實例 3	
實例 4	
實例 5	
實例 6	

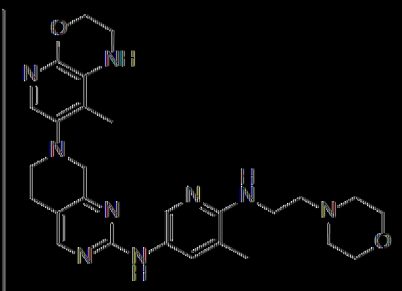
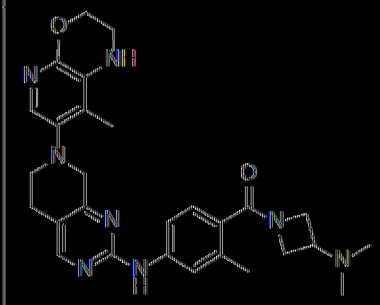
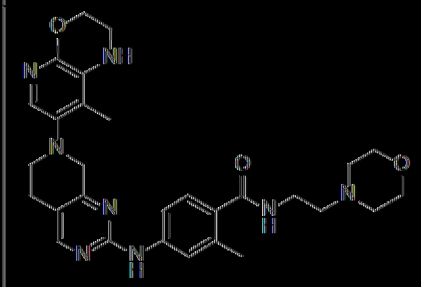
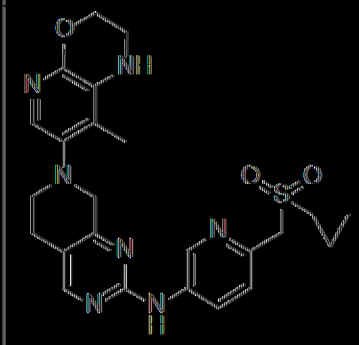
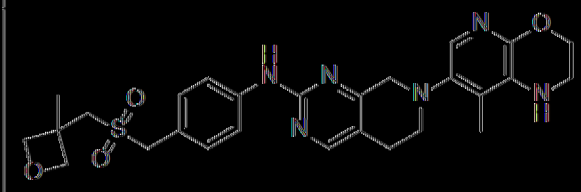
實例 8	
實例 9	
實例 10	
實例 11	
實例 12	

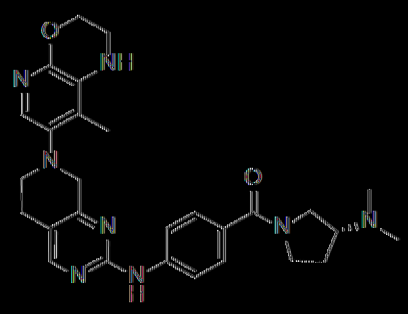
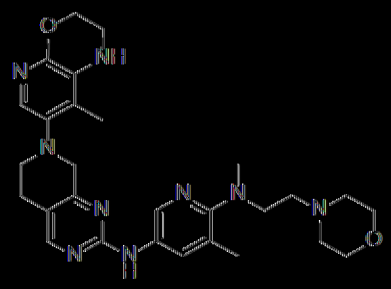
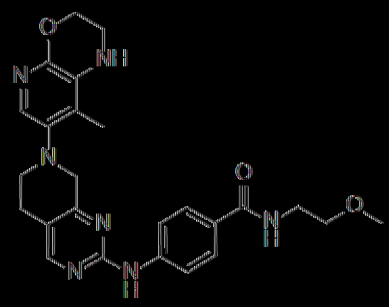
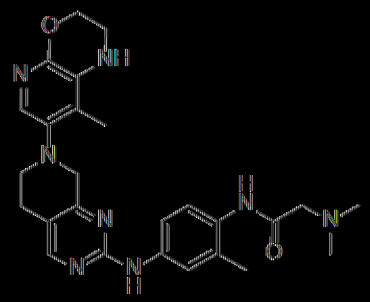
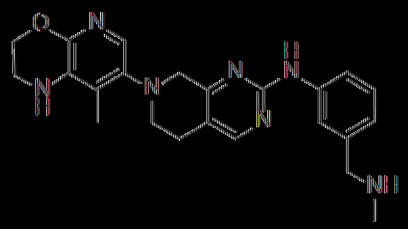
實例 14	
實例 15	
實例 16	
實例 17	
實例 18	

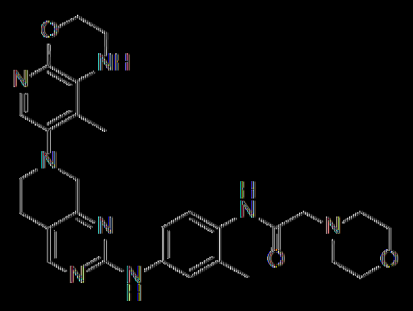
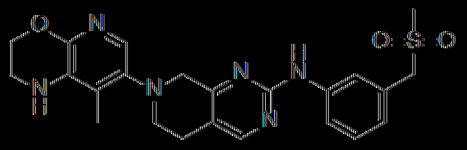
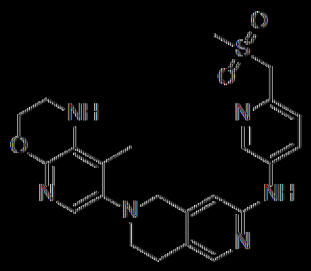
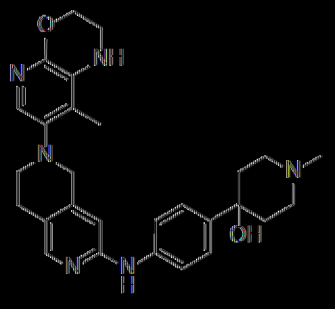
實例19	
實例20	
實例21	
實例23	
實例24	

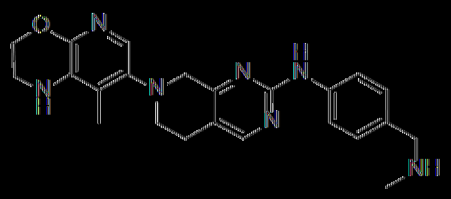
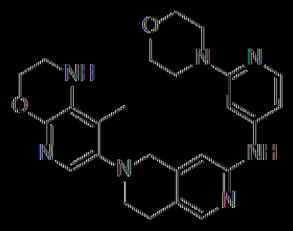
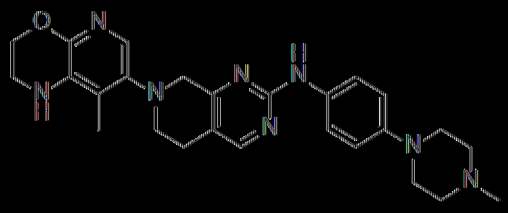
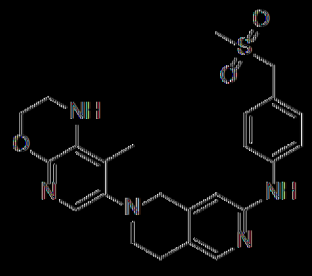
實例 25	
實例 26	
實例 27	
實例 28	
實例 29	

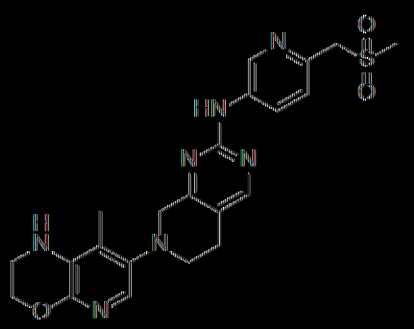
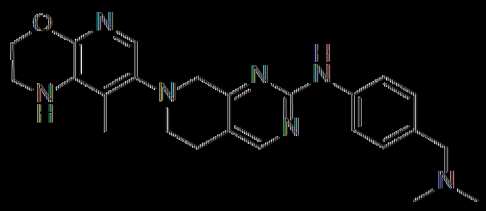
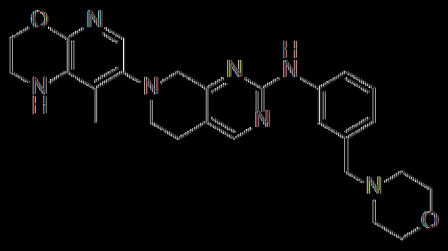
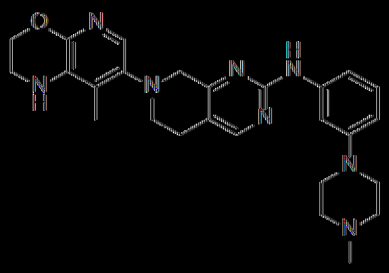
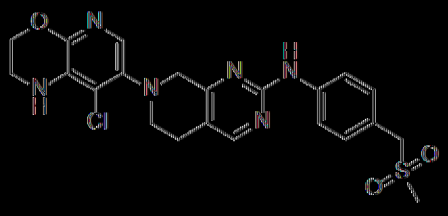
實例 31	
實例 32	
實例 33	
實例 34	
實例 35	

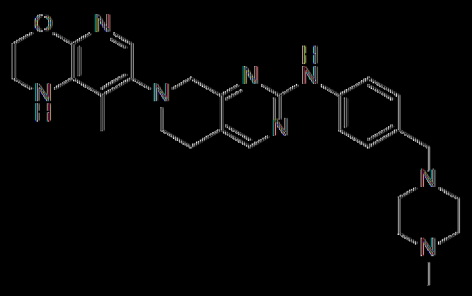
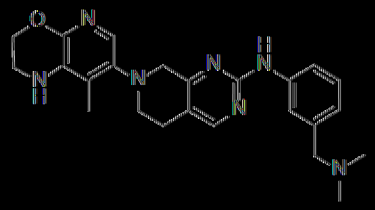
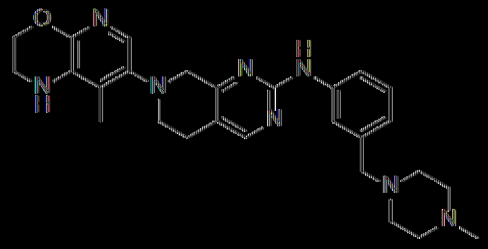
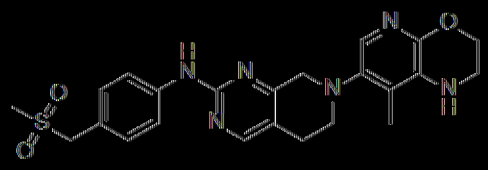
實例 36	
實例 38	
實例 39	
實例 40	
實例 41	

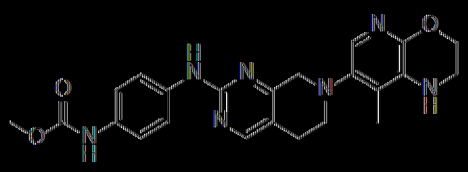
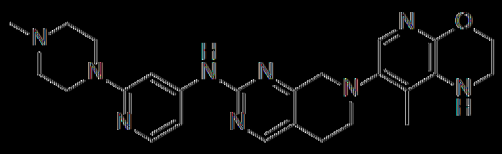
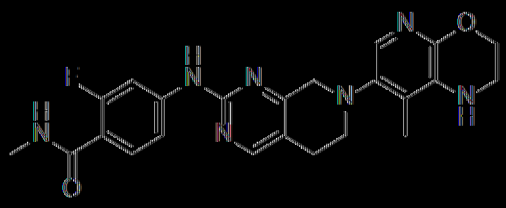
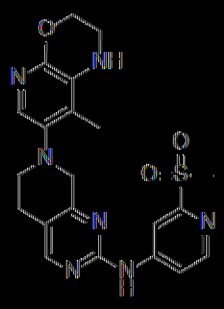
實例 42	
實例 43	
實例 44	
實例 45	
實例 46	

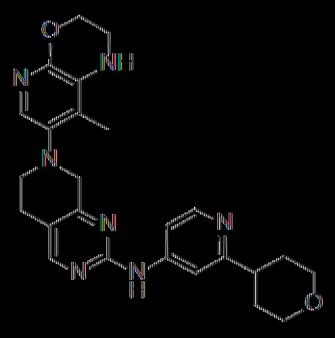
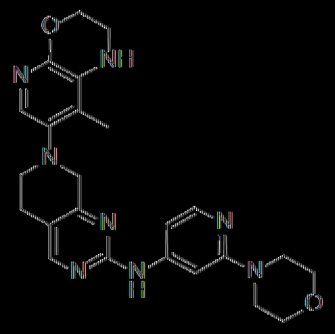
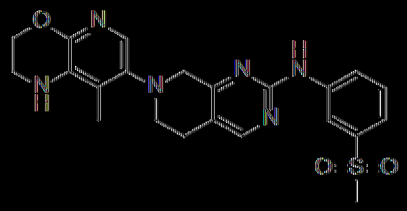
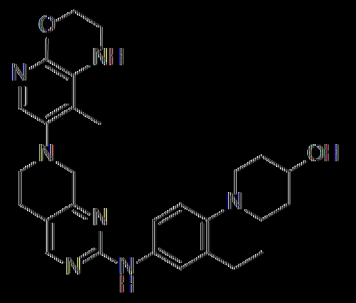
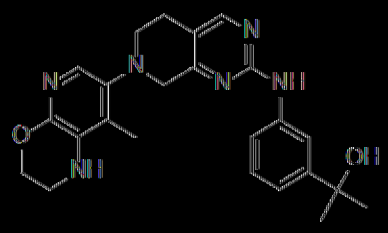
實例 48	
實例 49	
實例 50	
實例 51	
實例 52	

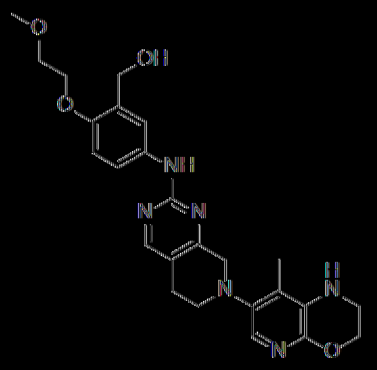
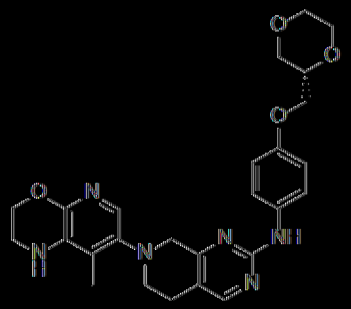
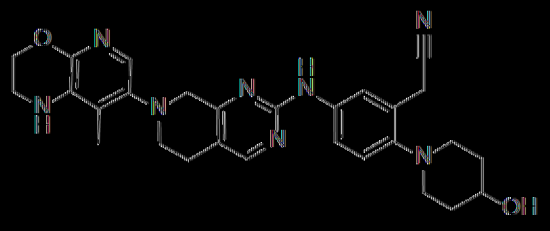
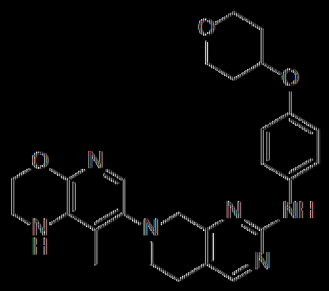
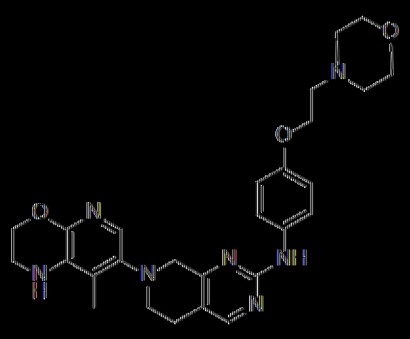
實例 53	
實例 54	
實例 55	
實例 56	
實例 57	

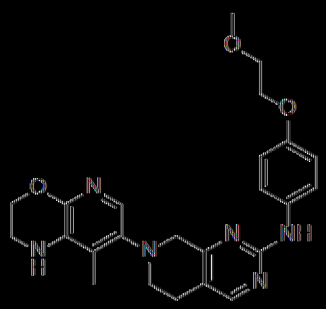
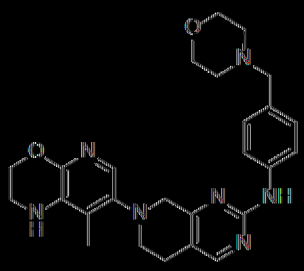
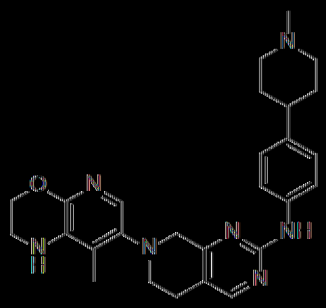
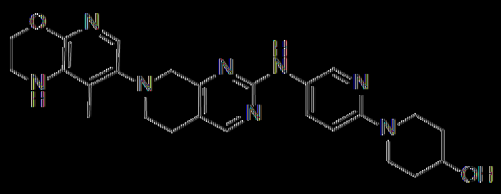
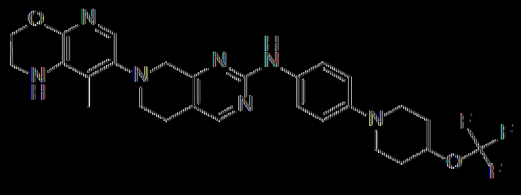
實例 58	
實例 59	
實例 60	
實例 61	
實例 63	

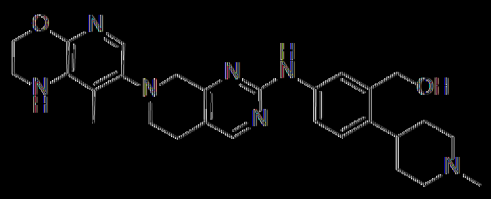
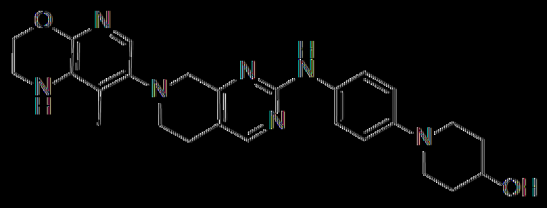
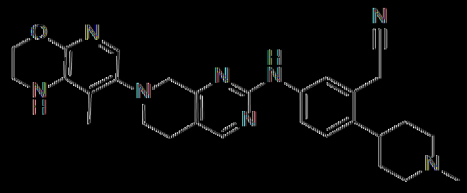
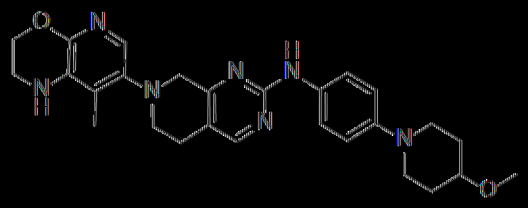
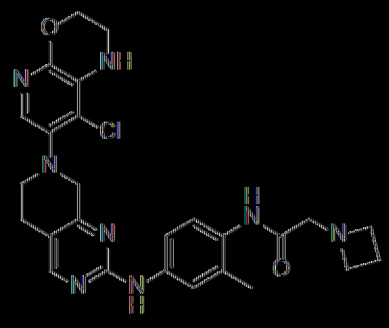
實例 64	
實例 65	
實例 66	
實例 67	
實例 69	

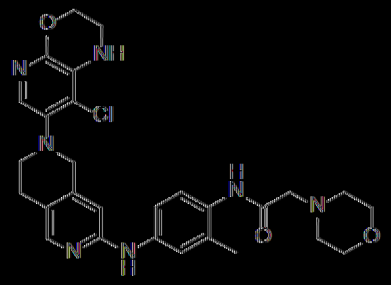
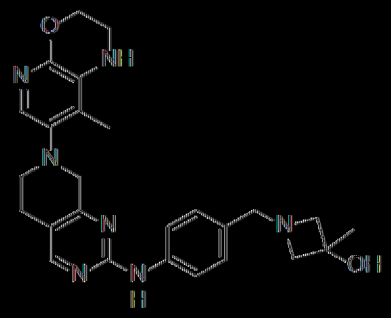
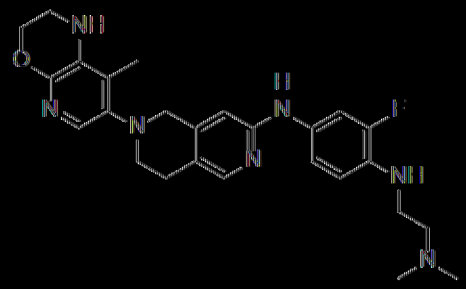
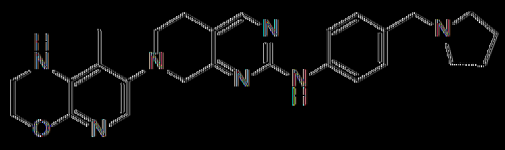
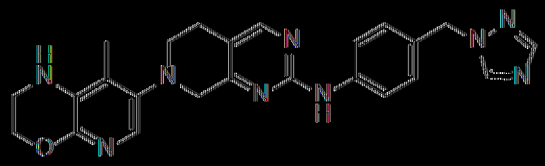
實例 71	
實例 72	
實例 73	
實例 74	
實例 75	

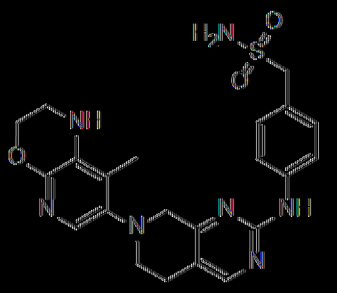
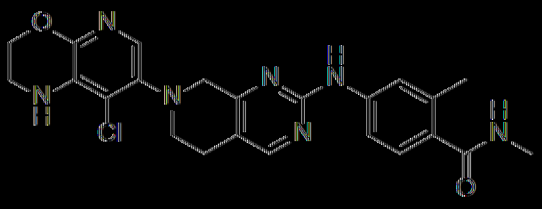
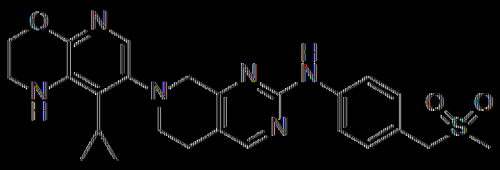
實例 76	
實例 77	
實例 79	
實例 80	
實例 82	

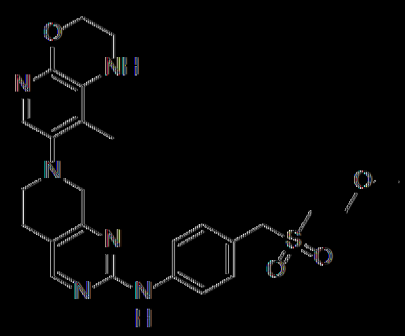
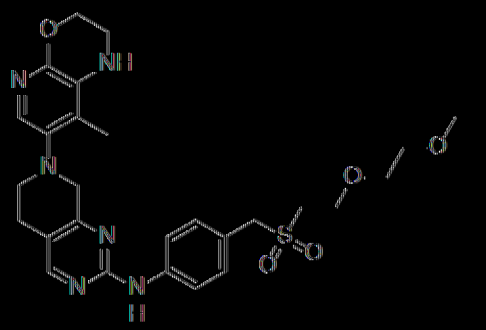
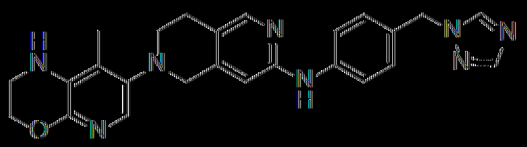
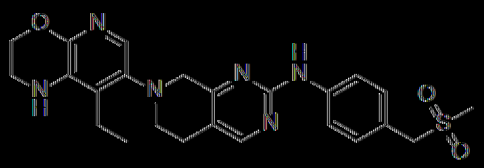
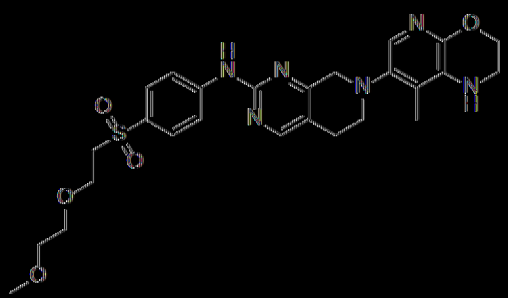
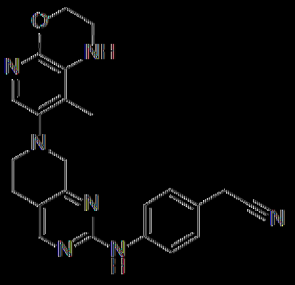
實例 83	
實例 90	
實例 91	
實例 94	
實例 97	

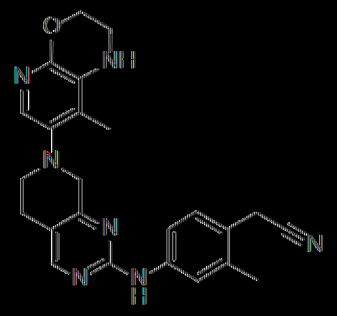
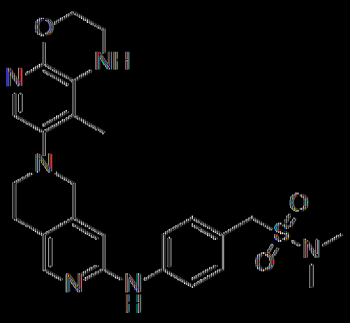
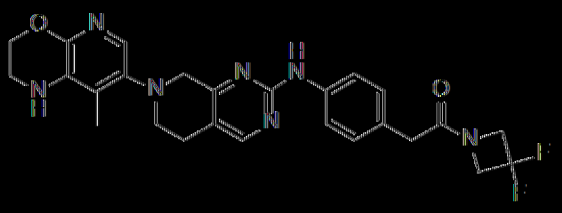
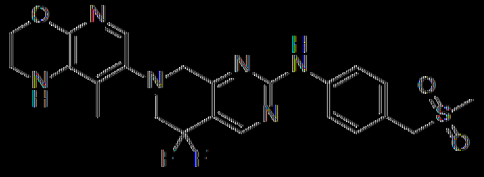
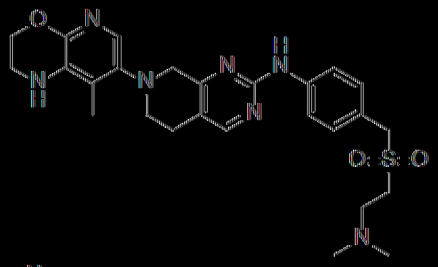
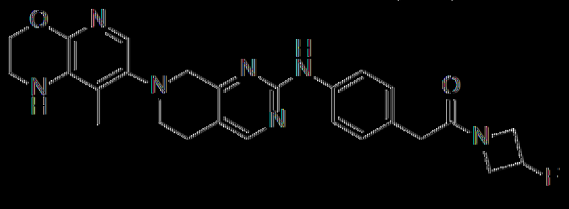
實例 98	
實例 99	
實例 100	
實例 102	
實例 103	

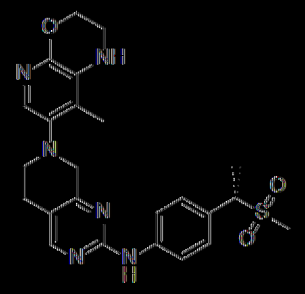
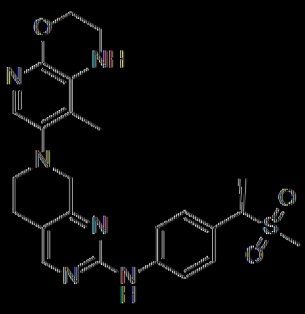
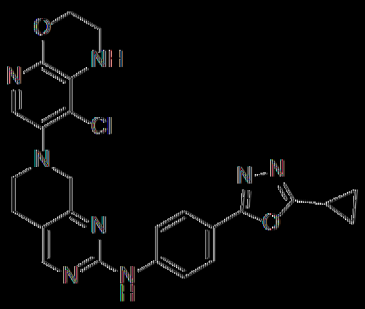
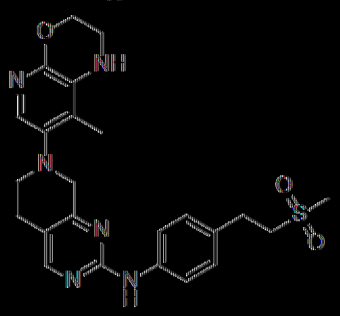
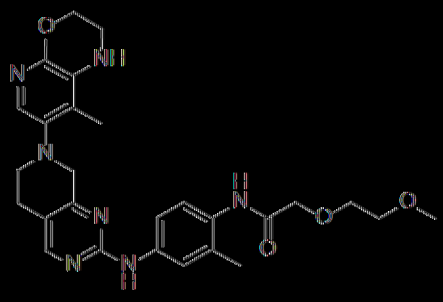
實例 107	
實例 111	
實例 112	
實例 113	
實例 121	

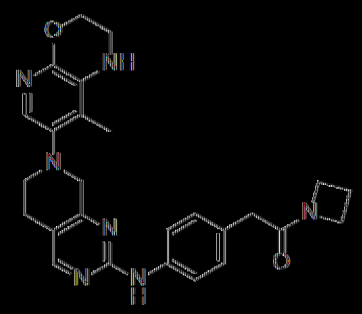
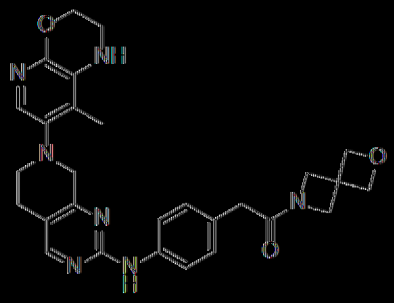
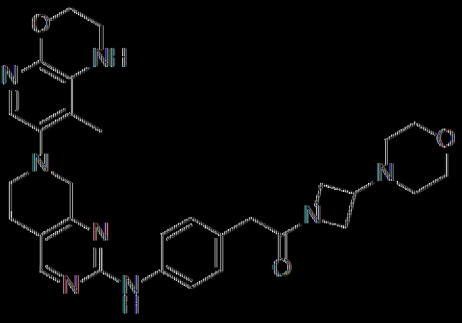
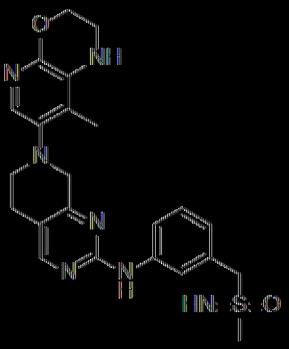
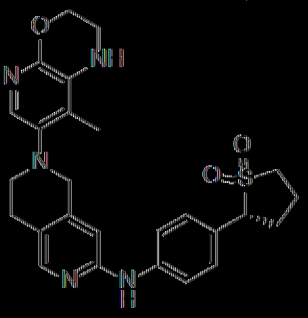
實例 122	
實例 123	
實例 124	
實例 125	
實例 126	

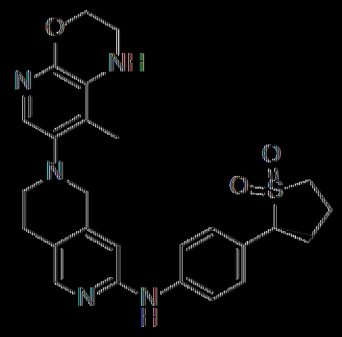
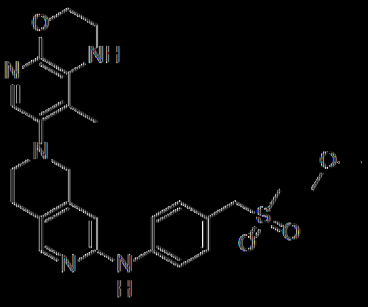
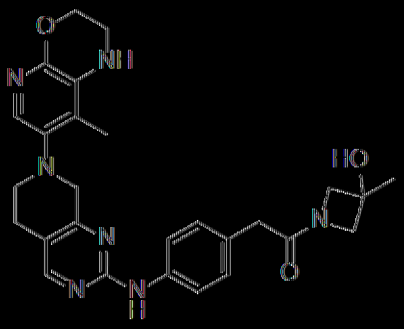
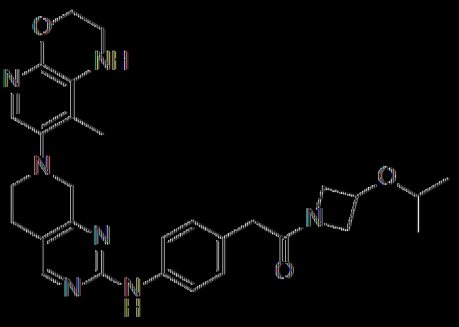
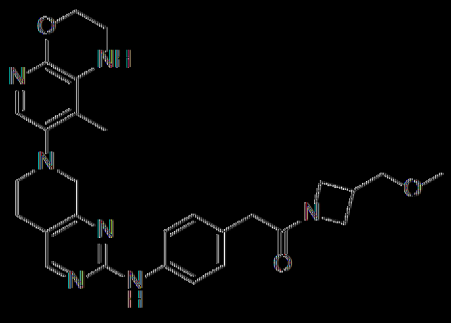
實例 127	
實例 128	
實例 130	
實例 132	
實例 133	
實例 134	

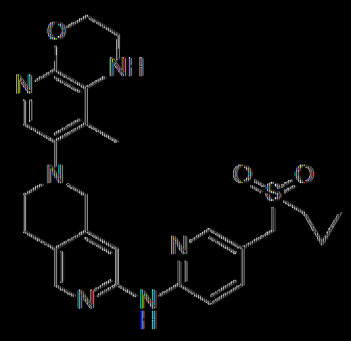
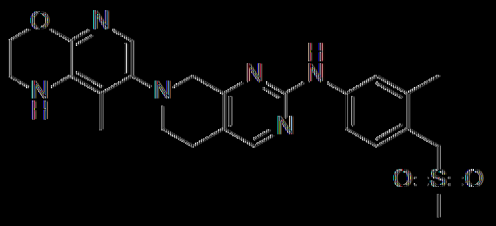
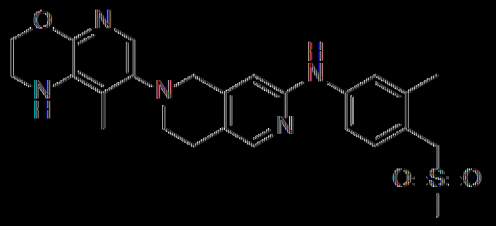
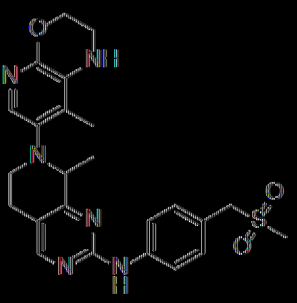
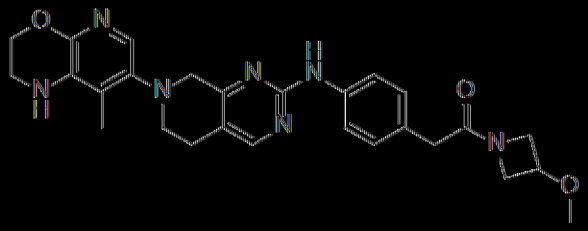
實例 135	
實例 137	
實例 144	
實例 145	
實例 147	
實例 148	

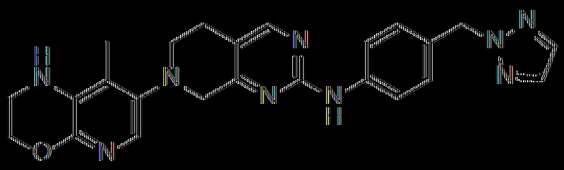
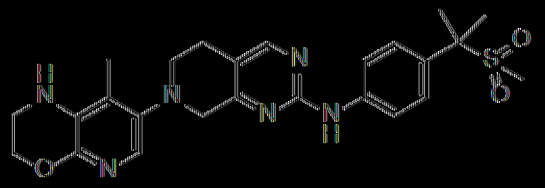
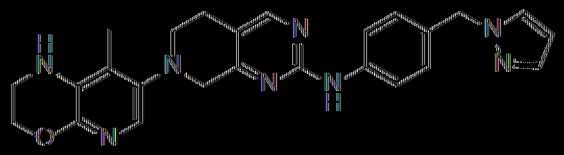
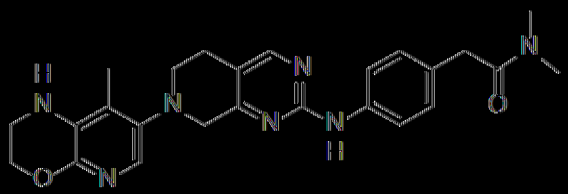
實例 149	
實例 150	
實例 151	
實例 152	
實例 154	
實例 155	

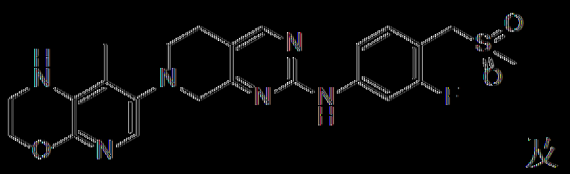
實例 157	
實例 158	
實例 159	
實例 161	
實例 162	

實例 163	
實例 164	
實例 165	
實例 168	
實例 169	

實例 170	
實例 172	
實例 173	
實例 174	
實例 175	

實例 176	
實例 177	
實例 178	
實例 179	
實例 180	
實例 181	

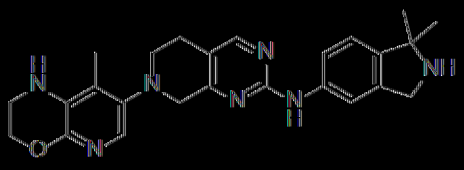
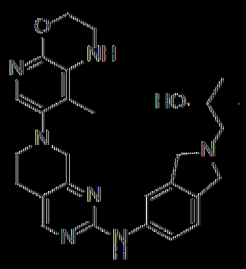
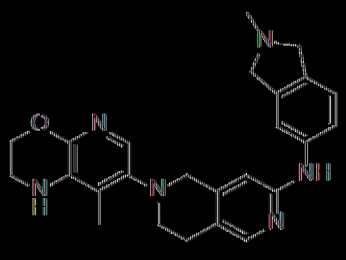
實例 182	
實例 183	
實例 185	
實例 186	
實例 187	
實例 188	
實例 189	

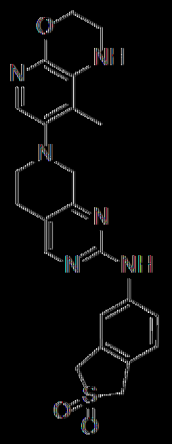
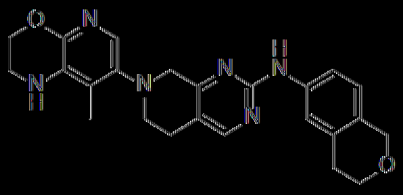
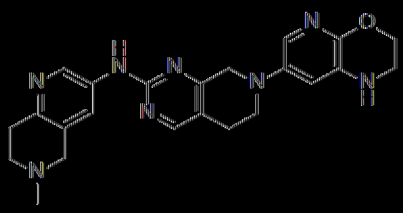
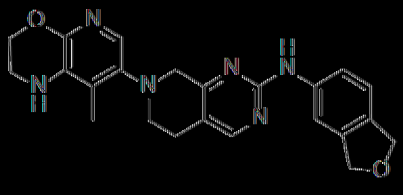
實例 190	 及
實例 191	

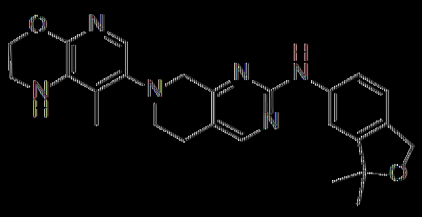
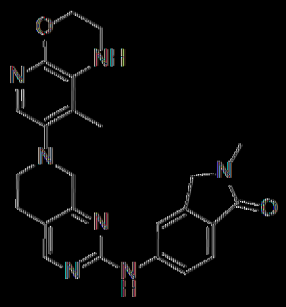
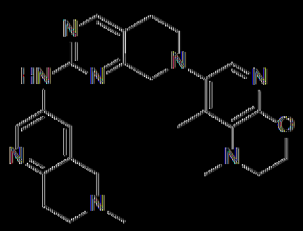
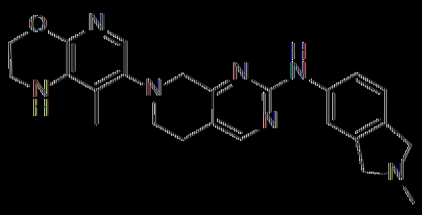
及其醫藥學上可接受之鹽。

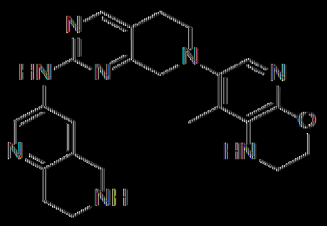
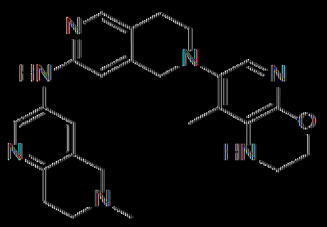
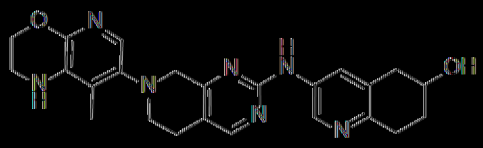
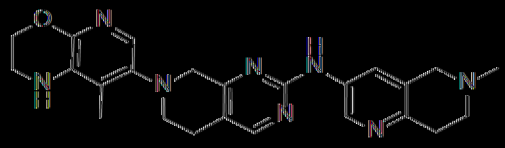
[請求項49]

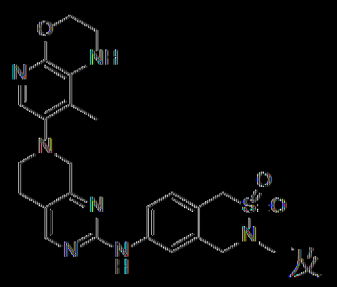
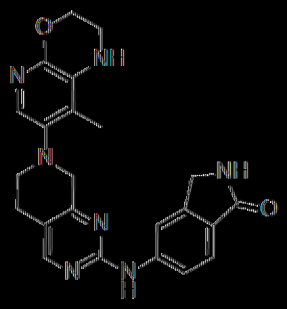
如請求項17之化合物，其選自由以下組成之群：

實例 13	
實例 30	
實例 47	

實例 62	
實例 81	
實例 84	
實例 87	
實例 92	

實例 93	
實例 96	
實例 101	
實例 104	
實例 105	

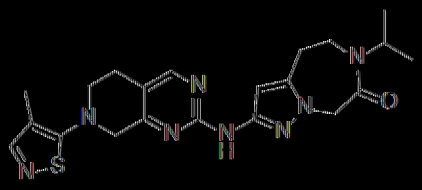
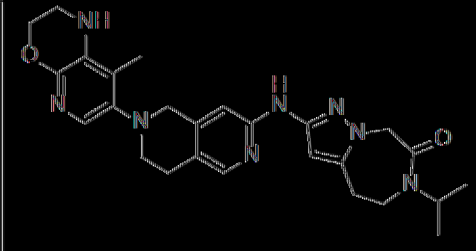
實例 106	
實例 108	
實例 109	
實例 110	
實例 115	

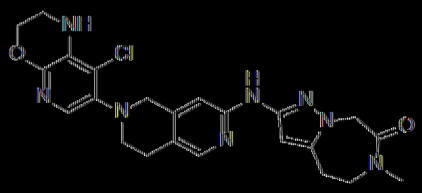
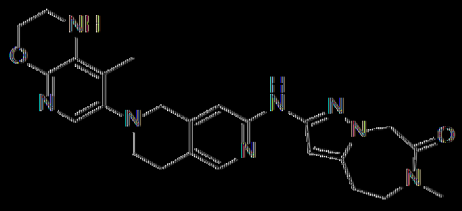
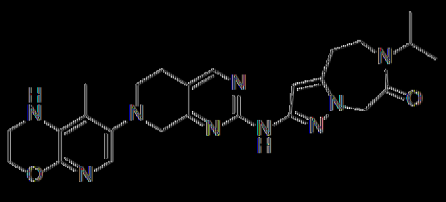
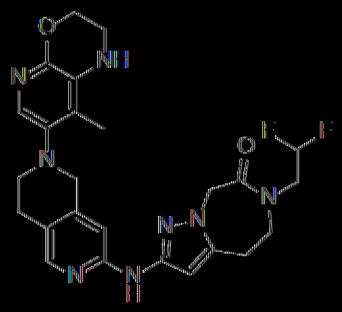
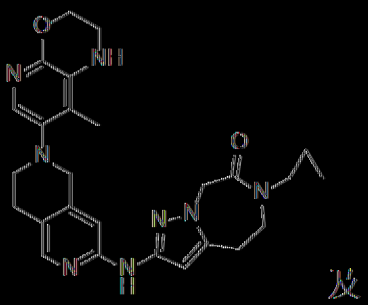
實例 156	 及
實例 85	

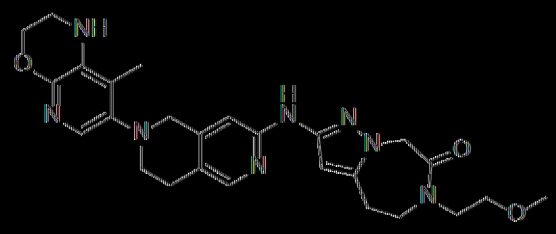
及其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項50]

如請求項30之化合物，其選自由以下組成之群：

實例 86	
實例 7	
實例 22	

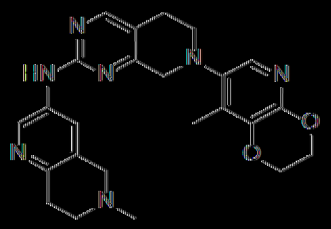
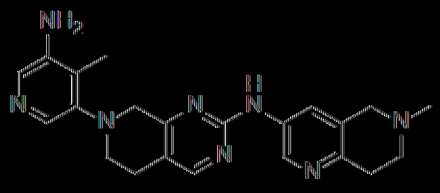
實例 37	
實例 68	
實例 89	
實例 140	
實例 141	 及

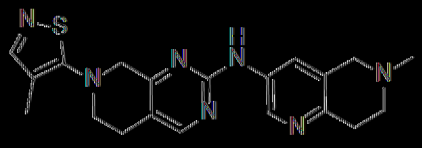
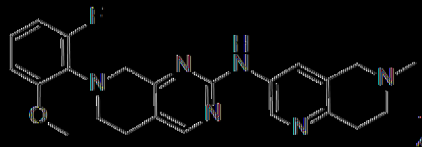
實例 153	

及其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項51]

如請求項40之化合物，其選自由以下組成之群：

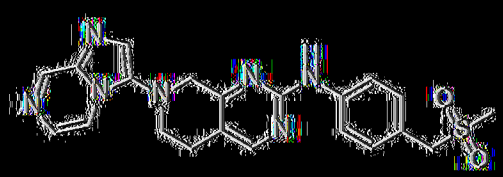
實例 88	
實例 95	
實例 114	
實例 116	

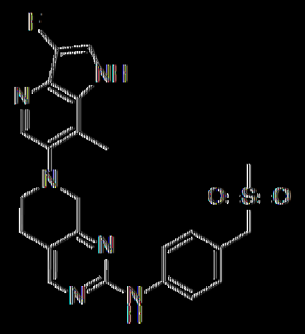
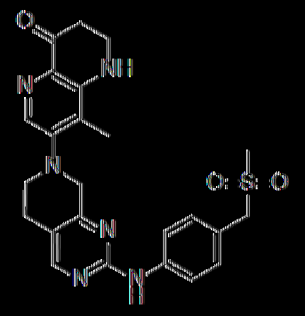
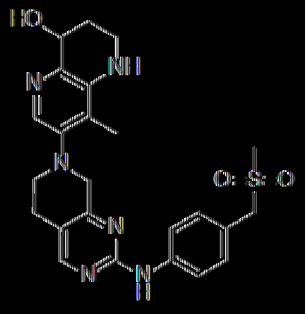
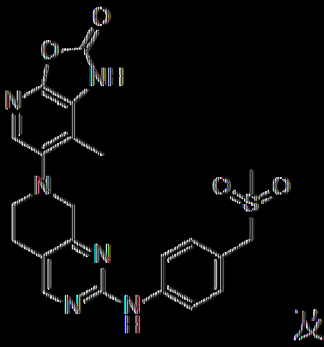
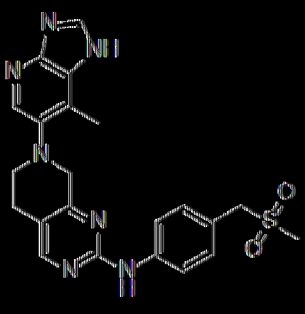
實例 118	
實例 119	
實例 120	 及
實例 129	

及其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項52]

如請求項45之化合物，其選自由以下組成之群：

實例 136	

實例 138	
實例 142	
實例 143	
實例 146	
實例 160	 及
實例 171	

及其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項53】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至52中任一項之化合物、醫藥學上可接受之佐劑、載劑或媒劑。

【請求項54】

一種治療有效量之如請求項1至52中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療患者之HPK1介導之病症的藥劑。

【請求項55】

如請求項54之用途，其中該HPK1介導之病症係癌症、自體免疫性疾病及/或發炎性疾病。

【請求項56】

如請求項55之用途，其中該癌症選自由以下組成之群：乳癌、膀胱癌、骨癌、腦癌、中樞神經及周邊神經系統癌、大腸癌、內分泌腺癌、食道癌、子宮內膜癌、生殖細胞癌、頭頸癌、腎癌、肝癌、肺癌、喉及喉咽癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、直腸癌、腎臟癌、小腸癌、軟組織癌、睪丸癌、胃癌、皮膚癌、輸尿管癌、陰道癌及外陰癌。

【請求項57】

如請求項55之用途，其中該自體免疫性疾病選自由以下組成之群：類風濕性關節炎(RA)、自體免疫性胰臟炎(AIP)、全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、I型糖尿病、多發性硬化症(MS)、抗磷脂症候群(APS)、硬化性膽管炎、全身性發作性關節炎、大腸激躁症(IBD)、硬皮病、修格連氏症(Sjogren's disease)、白斑病、多發性肌炎、尋常天疱瘡、落葉型天疱瘡、發炎性腸病，包括克羅恩氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎、自

體免疫性肝炎、垂體機能減退症、移植物抗宿主病(GvHD)、自體免疫性皮膚病、葡萄膜炎、惡性貧血及副甲狀腺功能低下症、多血管炎重疊症候群、川崎氏病(Kawasaki's disease)、類肉瘤病、腎絲球腎炎及寒冷病(cryopathy)。

【請求項58】

如請求項55之用途，其中該治療有效量之化合物選自由以下組成之範圍內：0.1至100毫克/公斤患者體重、0.1至50毫克/公斤患者體重、0.5至50毫克/公斤患者體重、1至20毫克/公斤患者體重、5至20毫克/公斤患者體重、10至20毫克/公斤患者體重、10至50毫克/公斤患者體重及10至100毫克/公斤患者體重。

【請求項59】

如請求項55之用途，其中該藥劑連續地、每日多次、每日一次、每隔一天一次、每週一次、每兩週一次、每月一次或每兩月一次向該患者投與。

【請求項60】

如請求項55之用途，其中該藥劑經口、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或經由植入式貯器投與。

【請求項61】

如請求項54之用途，其中該藥劑經皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及藉由顱內注射或輸注技術進行投與。

【請求項62】

一種如請求項53之醫藥組合物之用途，其用於製造供治療患者之

HPK1介導之病症用之藥劑。

【請求項63】

如請求項62之用途，其中該HPK1介導之病症選自由癌症、自體免疫性疾病及/或發炎性疾病組成之群。

【請求項64】

如請求項63之用途，其中該癌症選自由以下組成之群：乳癌、膀胱癌、骨癌、腦癌、中樞神經及周邊神經系統癌、大腸癌、內分泌腺癌、食道癌、子宮內膜癌、生殖細胞癌、頭頸癌、腎癌、肝癌、肺癌、喉及喉咽癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、直腸癌、腎臟癌、小腸癌、軟組織癌、睪丸癌、胃癌、皮膚癌、輸尿管癌、陰道癌及外陰癌。

【請求項65】

如請求項63之用途，其中該自體免疫性疾病選自由以下組成之群：類風濕性關節炎(RA)、自體免疫性胰臟炎(AIP)、全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、I型糖尿病、多發性硬化症(MS)、抗磷脂症候群(APS)、硬化性膽管炎、全身性發作性關節炎、大腸激躁症(IBD)、硬皮病、修格連氏症、白斑病、多發性肌炎、尋常天疱瘡、落葉型天疱瘡、發炎性腸病，包括克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎、自體免疫性肝炎、垂體機能減退症、移植物抗宿主病(GvHD)、自體免疫性皮膚病、葡萄膜炎、惡性貧血及副甲狀腺功能低下症、多血管炎重疊症候群、川崎氏病、類肉瘤病、腎絲球腎炎及寒冷病。

【請求項66】

如請求項63之用途，其中該治療有效量之醫藥組合物選自由以下組成之範圍內：0.1至100毫克/公斤患者體重、0.1至50毫克/公斤患者體重、

0.5至50毫克/公斤患者體重、1至20毫克/公斤患者體重、5至20毫克/公斤患者體重、10至20毫克/公斤患者體重、10至50毫克/公斤患者體重及10至100毫克/公斤患者體重。

【請求項67】

如請求項63之用途，其中該藥劑連續地、每日多次、每日一次、每隔一天一次、每週一次、每兩週一次、每月一次或每兩月一次向該患者投與。

【請求項68】

如請求項63之用途，其中該藥劑經皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及藉由顱內注射或輸注技術進行投與。

【請求項69】

一種套組，其包含：

治療有效量之如請求項1至52中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥；及

該化合物之使用說明書。