202430506

(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 202430506 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：112137508 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 09 月 28 日

(51)Int. Cl.： *C07D265/30 (2006.01)* *C07D413/10 (2006.01)*
C07D401/10 (2006.01) *C07D498/10 (2006.01)*
C07D413/14 (2006.01) *C07D401/14 (2006.01)*
C07D487/04 (2006.01) *C07D265/34 (2006.01)*
C07D471/04 (2006.01) *C07D403/10 (2006.01)*
A61K31/5375 (2006.01) *C07D417/10 (2006.01)*
A61K31/5377 (2006.01) *A61K31/496 (2006.01)*
A61K31/5386 (2006.01) *A61K31/506 (2006.01)*
A61K31/541 (2006.01) *A61K31/53 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01) *A61P25/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/09/29 美國 63/377,589
2023/08/14 美國 63/519,541

(71)申請人：美商維維迪昂醫療公司 (美國) VIVIDION THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：威斯坦 大衛 WEINSTEIN, DAVID (US)；格林 傑森 GREEN, JASON (US)；菊地 正太 KIKUCHI, SHOTA (US)；羅格尼斯 唐納德 C ROGNESS, DONALD C. (US)；阿拉比 菲力浦 ALABI, PHILIP (US)；羅伊 尼特波 ROY, NILOTPAL (US)；羅 翊中 LO, I-CHUNG (US)

(74)代理人：陳長文；王淑靜

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：69 項 圖式數：0 共 600 頁

(54)名稱

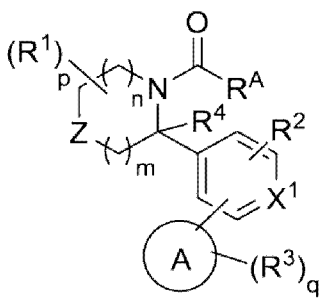
抑制劑及其用途

(57)摘要

本發明提供一種藉由活化 KEAP1 來抑制 Nrf2 之化合物及方法。

Compounds and methods for inhibiting Nrf2 by activating KEAP1.

特徵化學式：



式(I)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

INHIBITORS AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供一種藉由活化KEAP1來抑制Nrf2之化合物及方法。

【英文】

Compounds and methods for inhibiting Nrf2 by activating KEAP1.

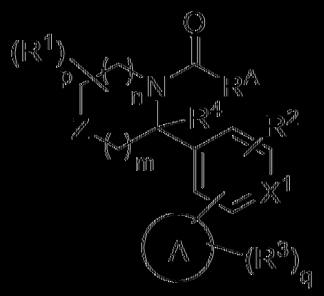
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

INHIBITORS AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於用於藉由介導KEAP1活化來調節KEAP1或調節Nrf2之化合物及方法。

【先前技術】

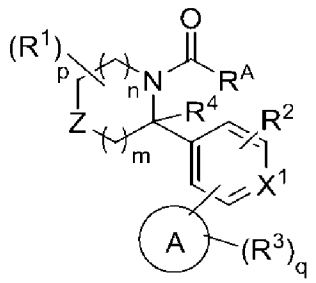
【0002】 諸如神經退化性疾病及癌症等疾病種類繁多。需要改良治療劑來治療該等疾病。

【發明內容】

【0003】 在一些態樣中，本文揭示科爾奇(Kelch)樣ECH相關蛋白1(KEAP1)之調節劑。一些該等態樣係關於KEAP1激動劑。KEAP1激動劑可包含本文所闡述之化合物。KEAP1激動劑可用於本文所闡述之方法中。

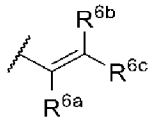
【0004】 在一些態樣中，本文揭示抑制核因子紅樣-2相關因子2(Nrf2)之化合物。Nrf2之抑制可為間接的。舉例而言，一些態樣係關於間接抑制Nrf2之KEAP1激動劑。一些該等態樣可包含Nrf2抑制劑。Nrf2抑制劑可包含本文所闡述之化合物。Nrf2抑制劑可用於本文所闡述之方法中。Nrf2之抑制可包含Nrf2降解。舉例而言，Nrf2抑制劑可介導其降解。

【0005】 在一態樣中，本文闡述具有式(I)結構之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：



式(I)

其中；

R^A係  ，其中

R^{6a}係H、D、鹵素或C_1-C_6鹵代烷基，且

R^{6b}及R^{6c}各自獨立地係H或D；

環A係芳基、雜芳基或雜環基；

Z係O、$S(=O)_2$、$C(R^1)_2$或NR^7；

R^7係-$C(=O)R^{7a}$、$S(=O)R^{7a}$或$S(=O)_2R^{7a}$，其中R^{7a}係H、視情況經取代之C_1-C_6烷基或視情況經取代之C_3-C_7環烷基；

每一R^1獨立地係H、鹵素、-OH、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基或-$C(=O)N(R^b)_2$，

或兩個R^1與其所連接之原子一起形成視情況經取代之C_3-C_8環烷基或視情況經取代之3至8員雜環烷基；

X^1係N或CR^2；

每一R^2獨立地係H、鹵素、CN、OH、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基或視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基；

R^4係H或視情況經取代之C_1-C_6烷基；

或R^2及R^4中之一者與其所連接之原子一起形成視情況經取代之5至7

員雜環烷基；

每一R^3獨立地係H、D、鹵素、側氧基(=O)、硫基(=S)、-CN、-OH、-OR^a、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-NO_2、-N(R^b)$_2$、-$S(=O)_2R^a$、-$NHS(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2N(R^b)_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-$C(=O)NH_2$、-$OC(=O)N(R^b)_2$、-$NR^bC(=O)N(R^b)_2$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基、視情況經取代之C_3-C_8環烷基或視情況經取代之4至8員雜環烷基；

或毗鄰原子上之兩個R^3與其所連接之原子組合形成視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基環或視情況經取代之雜環烷基；

每一R^a獨立地係C_1-C_6烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、-C_1-C_6烷基(芳基)、-C_1-C_6烷基(雜芳基)、-C_1-C_6烷基(環烷基)或-C_1-C_6烷基(雜環烷基)；其中每一烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一個、兩個或三個-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基取代；且

每一R^b獨立地係H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一個、兩個或三個-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基取代；

或氮原子上之兩個R^b基團與其所連接之氮原子一起形成視情況經一個、兩個或三個C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基取代之雜環烷基；

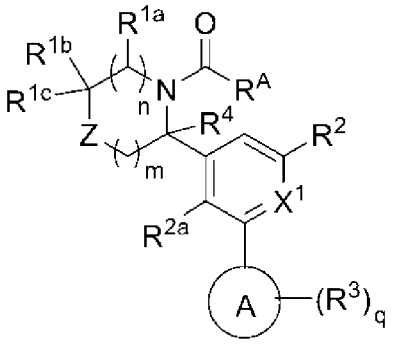
m為0、1、2或3；

n為0、1、2或3；

p係1-12之整數；且

q係1-10之整數。

【0006】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(II)結構或係其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：



式(II)

其中，

Z係O、$S(=O)_2$、$CR^{1d}R^{1e}$或NR^7；

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}及R^{1e}各自獨立地係H、鹵素、-OH、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基或$-C(=O)N(R^b)_2$；

或R^{1a}及R^{1b}與其所連接之原子一起形成視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

或R^{1b}及R^{1c}與其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之C_3-C_8環烷基或視情況經取代之3至8員雜環烷基；

或R^{1d}及R^{1e}與其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之C_3-C_8環烷基或視情況經取代之3至8員雜環烷基；

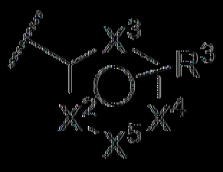
R^{2a}係H、鹵素、CN、OH、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基或視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基；且

R^4係H或視情況經取代之C_1-C_6烷基；

或R^{2a}及R^4與其所連接之原子一起形成視情況經取代之5至7員雜環烷

其。

[0007] 在一典實施例中，環A係：



其中，

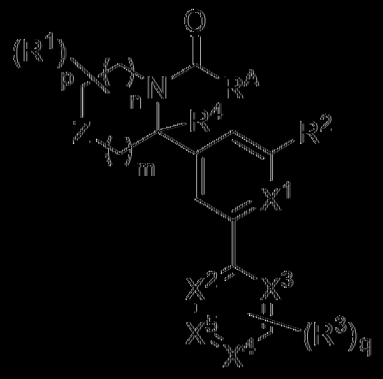
X^2、X^3、X^4及X^5各自獨立地係N、NR^{3a}或CR^3；

每一R^{3a}獨立地係H或視情況經取代之C_1-C_6烷基；

每一R^3獨立地係H、D、鹵素、側氧基(=O)、-CN、-OH、-OR^a、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-NO_2、-$N(R^b)_2$、-$S(=O)_2R^a$、-$NHS(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2N(R^b)_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-$C(=O)NH_2$、-$OC(=O)N(R^b)_2$、-$NR^bC(=O)N(R^b)_2$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基、視情況經取代之C_1-C_6雜烷基、視情況經取代之C_3-C_8環烷基或視情況經取代之4至8員雜環烷基；

或毗鄰原子上之兩個R^3或兩個R^{3a}或R^3及R^{3a}與其所連接之原子組合形成視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基環或視情況經取代之雜環烷基。

[0008] 在一典實施例中，式(I)化合物具有式(III)結構或係其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：



式(III)，

其中，

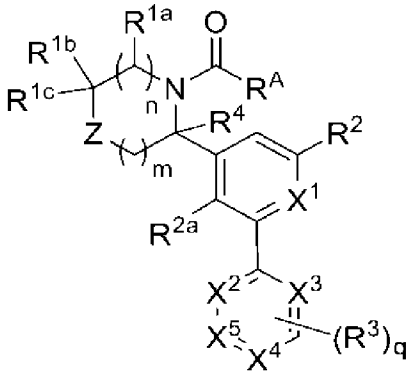
X^2、X^3及X^4各自獨立地係N、NR^{3a}或CR^3；

每一R^{3a}獨立地係H或視情況經取代之C_1-C_6烷基；

每一R^3獨立地係H、D、鹵素、側氧基(=O)、-CN、-OH、-OR^a、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-NO_2、-$N(R^b)_2$、-$S(=O)_2R^a$、-$NHS(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2N(R^b)_2$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NH_2$、-$OC(=O)N(R^b)_2$、-$NR^bC(=O)N(R^b)_2$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基、視情況經取代之C_3-C_8環烷基或視情況經取代之4至8員雜環烷基；

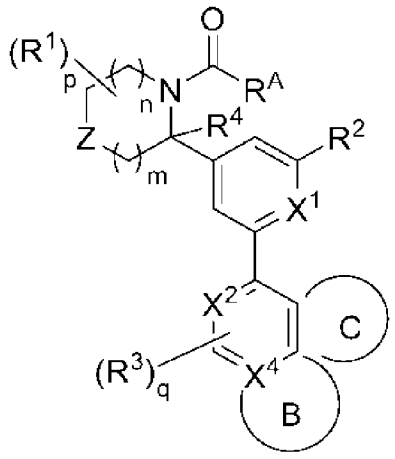
或毗鄰原子上之兩個R^3或兩個R^{3a}或R^3及R^{3a}與其所連接之原子組合形成視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基環或視情況經取代之雜環烷基。

【0009】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(IIIa)結構或係其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：



式(IIIa)。

【0010】 在一些實施例中，式(I)化合物具有式(IV)結構或係其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：



式(IV)

其中，

X^2係N或CR^3；

X^4係N或C；且

環B係視情況經取代之5至6員雜芳基；或

環C係視情況經取代之5至6員雜芳基。

【0011】 在另一態樣中，本文提供一者醫藥組合物，其包括本文所揭示之化合物、或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

【0012】 在另一態樣中，本文提供藉由介導KEAP1活化來抑制Nrf2之方法，該方法包括向有需要之受試者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0013】 在另一態樣中，本文提供治療藉由KEAP1活化及Nrf2抑制介導之疾病之方法，該方法包括向有需要之受試者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0014】 在一些實施例中，該疾病與氧化壓力有關。在一些實施例中，癌症係癌症。

【0015】 在另一態樣中，本發明提供用作藥劑之本文揭示之化合物。

【0016】 在另一態樣中，本發明提供用於治療藉由KEAP1活化及Nrf2抑制介導之疾病之本文所揭示之化合物。

【0017】 在另一態樣中，本發明提供本發明化合物之用途，其用以製造可用於治療藉由KEAP1活化及Nrf2抑制介導之疾病之藥劑。自以下詳細闡述，熟習此項技術者將易於明瞭本發明之額外態樣及優點，以下闡述中僅展示及闡述本發明之闡釋性實施例。將瞭解，本發明能夠具有其他及不同的實施例且其數個細節能夠在各個顯而易見方面進行修改，而所有該等修改皆不背離本發明。因此，應將各圖式及闡釋視為實質上具有闡釋性而非限定性。

以引用方式併入

【0018】 本說明書中所提及之所有出版物、專利及專利申請案皆以引用方式併入本文中，其併入程度如同明確地及個別地指出將每一個別出版物、專利或專利申請案以引用方式併入一般。就以引用方式併入之出版物及專利或專利申請案與本說明書中涵蓋之揭示內容相矛盾而言，本說明書意欲取代及/或優先於任何此類矛盾材料。

【實施方式】

相關申請案交叉參考

【0019】 本申請案在35 U.S.C. § 119(e)下主張2022年9月29日提出申請之美國臨時申請案第63/377,589號及2023年8月14日提出申請之美國臨時申請案第63/519,541號之較早申請日期的權益。

關於序列表之聲明

【0020】 具有名稱「BHC234005_WO_SeqListing_ST26.xml」之序列表創建於2023年8月23日，檔案大小為3千位元組，且其全部內容以引用方式併入本文中。序列表係與本文一起提出申請。

【0021】 核因子紅樣-2相關因子2 (Nrf2)係可在針對親電及氧化壓力之細胞保護中發揮主要作用之轉錄因子。Nrf2可上調在啟動子區域中具有抗氧化反應元件之多種細胞保護酶之表現且由此可保護細胞免於氧化損害或影響氧化細胞信號傳導。

【0022】 在一些情形下，Nrf2在正常條件下不斷合成，但因與科爾奇樣ECH相關蛋白1 (KEAP1)之相互作用而降解。KEAP1可作為受質轉接蛋白包含於E3泛素連接酶與RBX1及Cul3之複合物中。在一些情形下，E3泛素連接酶連續降解Nrf2。KEAP1用作親電子劑及氧化劑之快速硫醇感測劑。

【0023】 在一些條件(例如氧化壓力或氧化信號傳導)中，KEAP1之半胱胺酸151 (及可能其他KEAP1半胱胺酸)可發生氧化，且E3泛素連接酶複合物可去穩定。Nrf2可累積並異位至細胞核，結合至ARE元件，且引發對氧化壓力具有反應之基因之轉錄。結合半胱胺酸151之一些化合物可用於調節此路徑。

【0024】 減小Nrf2活性(例如在Nrf2上調或活躍而不降解時)可用於治療性干預多種慢性神經退化性病狀及癌症化學預防。Nrf2可負面調控之一種機制涉及與促進Nrf2降解之泛素化促進蛋白-科爾奇樣ECH相關蛋白1 (KEAP1)之相互作用。此過程之抑制可為增加Nrf2活性之大量化合物之作用模式之基礎。諸多天然產物(包含異硫氰酸酯蘿蔔硫素)藉由與KEAP1以共價方式相互作用以抑制其活性來上調Nrf2。

【0025】 轉錄因子核因子紅樣-2相關因子2 (Nrf2)會上調在啟動子區域中具有抗氧化反應元件之多種細胞保護酶之表現且由此可保護細胞免疫氧化損害。增加Nrf2活性可用於治療性干預多種慢性神經退化性病狀及癌症化學預防。負面調控Nrf2之一種機制涉及與促進Nrf2降解之泛素化促進蛋白-科爾奇樣ECH相關蛋白1 (KEAP1)之相互作用。此過程之抑制係增加Nrf2活性之大量化合物之作用模式之基礎。諸多天然產物(包含異硫氰酸酯蘿蔔硫素)藉由與KEAP1以共價方式相互作用以抑制其活性來上調Nrf2。降低細胞中之Nrf2含量之藥劑可使細胞更易感於氧化壓力。在一些實施例中，本文所闡述之化合物(例如)在神經退化性疾病中會增強(例如)癌細胞或受損細胞中之氧化壓力。此可導致細胞被破壞。

【0026】 本文揭示用於藉由介導KEAP1活化來抑制Nrf2之化合物及方法。一些實施例係關於抑制Nrf2之化合物或方法。Nrf2抑制可在活體外或在活體內。Nrf2抑制可包含使KEAP1蛋白與本文所揭示之化合物接觸。Nrf2抑制可增加受試者或細胞中之抗氧化能力或改良抗氧化能力。用於抑制Nrf2之化合物可經調配以投與受試者。Nrf2抑制可實施於受試者中。

【0027】 一些Nrf2蛋白之細節及實例可以登錄號Q16236參見www.uniprot.org (截至本申請案之優先權日)。Nrf2蛋白可包含長約705個胺基酸或質量為約68 kD之肽。

【0028】 一些實施例係關於活化KEAP1之化合物或方法。KEAP1活化可在活體外或在活體內。KEAP1活化可包含使KEAP1與本文所揭示之化合物接觸。KEAP1活化可增加受試者或細胞中之抗氧化能力或改良抗氧化能力。用於活化KEAP1之化合物可經調配以投與受試者。AP1活化

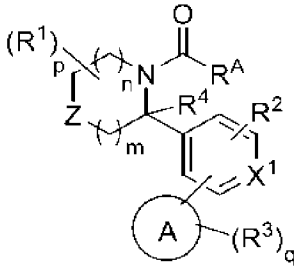
可實施於受試者中。一些KEAP1蛋白之細節及實例可以登錄號Q14145參見www.uniprot.org (截至本申請案之優先權日)。KEAP1可包含長約624個胺基酸或質量為約70 kD之肽。

【0029】 本文所揭示之化合物可用於治療Nrf2活性可能受到關注之疾病，例如神經退化性疾病或癌症。在一些情形下，該等化合物可用於存在還原壓力或氧化信號傳導減弱之疾病。在一些實施例中，使用該化合物來治療神經退化性疾病。在一些實施例中，該化合物係用於治療癌症。該等化合物可用於治療與氧化壓力有關之病症或用於減小氧化壓力或損害。

本發明化合物

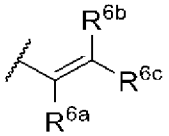
【0030】 在一些實施例中，本文揭示科爾奇樣ECH相關蛋白1 (KEAP1)之調節劑。一些該等態樣係關於KEAP1激動劑。在一些實施例中，KEAP1激動劑抑制核因子紅樣-2相關因子2 (Nrf2)。一些實施例係關於Nrf2調節劑，例如Nrf2抑制劑。Nrf2抑制可為間接的，例如藉由KEAP1活化。Nrf2抑制可包含Nrf2降解。包括KEAP1激動劑之化合物可穩定包括KEAP1之E3泛素連接酶，並增加或引起Nrf2降解。

【0031】 在一實施例中，本文提供具有式(I)結構之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：



式(I)

其中；

R^A係  ，其中

R^{6a}係H、D、鹵素或C_1-C_6鹵代烷基，且

R^{6b}及R^{6c}各自獨立地係H或D；

環A係芳基、雜芳基或雜環基；

Z係O、$S(=O)_2$、$C(R^1)_2$或NR^7；

R^7係-$C(=O)R^{7a}$、$S(=O)R^{7a}$或$S(=O)_2R^{7a}$，其中R^{7a}係H、視情況經取代之C_1-C_6烷基或視情況經取代之C_3-C_7環烷基；

每一R^1獨立地係H、鹵素、-OH、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基或-$C(=O)N(R^b)_2$，

或兩個R^1與其所連接之原子一起形成視情況經取代之C_3-C_8環烷基或視情況經取代之3至8員雜環烷基；

X^1係N或CR^2；

每一R^2獨立地係H、鹵素、CN、OH、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基或視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基；

R^4係H或視情況經取代之C_1-C_6烷基；

或R^2及R^4中之一者與其所連接之原子一起形成視情況經取代之5至7員雜環烷基；

每一R^3獨立地係H、D、鹵素、側氧基(=O)、硫基(=S)、-CN、-OH、-OR^a、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-NO_2、-$N(R^b)_2$、-$S(=O)_2R^a$、-$NHS(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2N(R^b)_2$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NH_2$、-$OC(=O)N(R^b)_2$、-$NR^bC(=O)N(R^b)_2$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、視

情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基、視情況經取代之C_3-C_8環烷基或視情況經取代之4至8員雜環烷基；

或毗鄰原子上之兩個R^3與其所連接之原子組合形成視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基環或視情況經取代之雜環烷基；

每一R^a獨立地係C_1-C_6烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、-C_1-C_6烷基(芳基)、-C_1-C_6烷基(雜芳基)、-C_1-C_6烷基(環烷基)或-C_1-C_6烷基(雜環烷基)；其中每一烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一個、兩個或三個-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基取代；且

每一R^b獨立地係H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一個、兩個或三個-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基取代；

或氮原子上之兩個R^b基團與其所連接之氮原子一起形成視情況經一個、兩個或三個C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基取代之雜環烷基；

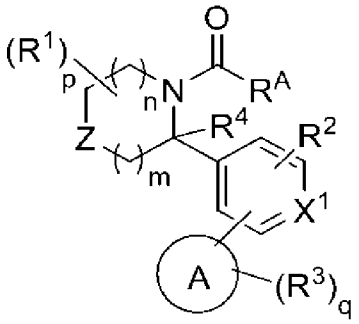
m為0、1、2或3；

n為0、1、2或3；

p係1-12之整數；且

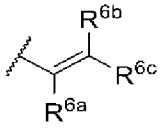
q係1-10之整數。

【0032】 在一實施例中，本文提供具有式(I)結構之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：



式(I)

其中；

R^A係  ，其中

R^{6a}係H、D或氯，且R^{6b}及R^{6c}獨立地係H或D；

環A係咪唑基、異噁唑基、噁唑基、苯基、吡啶基、嘧啶基、二氫嘧啶基、四氫嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、嘌呤基或吡咯并[3,2-c]吡啶基；

Z係O、$S(=O)_2$、$C(R^1)_2$或NR^7；其中

R^7係-C(=O)R^{7a}，其中R^{7a}係C_1-C_3-烷基或C_3-C_7環烷基；

每一R^1獨立地係H、-OH、氟、C_1-C_3-烷基或C_1-C_3-鹵代烷基；

或兩個R^1與其所連接之原子一起形成C_3-C_8環烷基；

X^1係N或CH；

R^2係氯；

R^4係H或甲基；

每一R^3獨立地係H、鹵素、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-烷氧基、硫基(=S)、胺基、C_1-C_3-烷基胺基、二-C_1-C_3-烷基胺基、-C(=O)NH_2或N,N-二-C_1-C_2-烷基胺基-C_2-C_3-烷基；

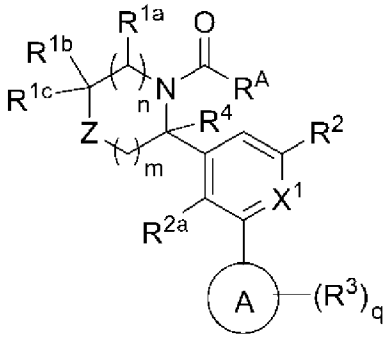
m為1；

n為1或2；

p為6或8；且

q為2、3、4或5。

【0033】在一些實施例中，式(I)化合物具有式(II)結構或係其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：



式(II)

其中，

Z係O、$S(=O)_2$、$CR^{1d}R^{1e}$或NR^7；

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}及R^{1e}各自獨立地係H、鹵素、-OH、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基或$-C(=O)N(R^b)_2$；

或R^{1a}及R^{1b}與其所連接之原子一起形成視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

或R^{1b}及R^{1c}與其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之C_3-C_8環烷基或視情況經取代之3至8員雜環烷基；

或R^{1d}及R^{1e}與其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之C_3-C_8環烷基或視情況經取代之3至8員雜環烷基；

R^{2a}係H、鹵素、CN、OH、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基或視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基；且

R^4係H或視情況經取代之C_1-C_6烷基；

或R^{2a}及R^4與其所連接之原子一起形成視情況經取代之5至7員雜環烷基。

【0034】在一些實施例中，R^{1a}及R^{1b}與其所連接之原子一起形成視情況經取代之C_3-C_8環烷基。在一些實施例中，R^{1a}及R^{1b}與其所連接之原子一起形成環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在一些實施例中，R^{1a}及R^{1b}與其所連接之原子一起形成環丙基。在一些實施例中，R^{1a}及R^{1b}與其所連接之原子一起形成環丁基。在一些實施例中，R^{1a}及R^{1b}與其所連接之原子一起形成環戊基。

【0035】在一些實施例中，R^{1b}及R^{1c}與其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之C_3-C_8環烷基。在一些實施例中，R^{1b}及R^{1c}與其所連接之碳原子一起形成環丙基、環丁基或環戊基。在一些實施例中，R^{1b}及R^{1c}與其所連接之碳原子一起形成環丙基。在一些實施例中，R^{1b}及R^{1c}與其所連接之碳原子一起形成環丁基。在一些實施例中，R^{1b}及R^{1c}與其所連接之碳原子一起形成環戊基。

【0036】在一些實施例中，R^{1d}及R^{1e}與其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之C_3-C_8環烷基。在一些實施例中，R^{1d}及R^{1e}與其所連接之碳原子一起形成環丙基、環丁基或環戊基。在一些實施例中，R^{1d}及R^{1e}與其所連接之碳原子一起形成環丙基。在一些實施例中，R^{1d}及R^{1e}與其所連接之碳原子一起形成環丁基。在一些實施例中，R^{1d}及R^{1e}與其所連接之碳原子一起形成環戊基。

【0037】在一些實施例中，R^{1d}及R^{1e}與其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之包括1、2或3個選自N、O或S雜原子之3至8員雜環烷基。在一些實施例中，R^{1d}及R^{1e}與其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之

包括1或2個選自N或O之雜原子之5至6員雜環烷基。在一些實施例中，R^{1d}及R^{1e}與其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之4員雜環烷基。在一些實施例中，R^{1d}及R^{1e}與其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之5員雜環烷基。在一些實施例中，R^{1d}及R^{1e}與其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之6員雜環烷基。

【0038】 在一些實施例中，R^{1a}係H；且R^{1b}及R^{1c}各自獨立地係H、鹵素、-OH、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基或$-C(=O)N(R^b)_2$。在一些實施例中，R^{1b}及R^{1c}各自獨立地係H或視情況經取代之C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^{1b}及R^{1c}各自獨立地係甲基或乙基。在一些實施例中，R^{1b}及R^{1c}各自係甲基。在一些實施例中，R^{1b}及R^{1c}各自係H。

【0039】 在一些實施例中，R^{1a}係鹵素、-OH、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基或$-C(=O)N(R^b)_2$；且R^{1b}及R^{1c}各自係H。在一些實施例中，R^{1a}係視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基或視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基。在一些實施例中，R^{1a}係視情況經取代之C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^{1a}係異丙基、乙基或甲基。在一些實施例中，R^{1a}係甲基。在一些實施例中，R^{1a}係視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基。在一些實施例中，R^{1a}係CHF_2或CF_3。在一些實施例中，R^{1a}係$-C(=O)N(R^b)_2$。在一些實施例中，R^{1a}係$-C(=O)N(CH_3)_2$、$-C(=O)NHCH_3$或$-C(=O)NH_2$。

【0040】 在一些實施例中，Z係$CR^{1d}R^{1e}$；且R^{1d}及R^{1e}各自獨立地係H、鹵素、-OH、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基或$-C(=O)N(R^b)_2$。在一些實施例

中，R^{1d}及R^{1c}各自獨立地係H、鹵素、-OH、視情況經取代之C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^{1d}及R^{1c}各自獨立地係鹵素。在一些實施例中，R^{1d}及R^{1c}各自獨立地係Cl或F。在一些實施例中，R^{1d}及R^{1c}各自係H。

[0041] 在一些實施例中，R^{2a}及R^4與其所連接之原子一起形成視情況經取代之5至7員雜環烷基，其中雜原子係選自N或O。在一些實施例中，雜原子係O。在一些實施例中，R^{2a}及R^4與其所連接之原子一起形成5員雜烷基。在一些實施例中，R^{2a}及R^4與其所連接之原子一起形成6員雜環烷基。在一些實施例中，R^{2a}及R^4與其所連接之原子一起形成7員雜環烷基。

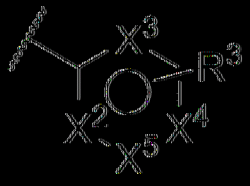
[0042] 在一些實施例中，R^{2a}係H、鹵素、CN或OH。在一些實施例中，R^{2a}係鹵素。在一些實施例中，R^{2a}係H。

[0043] 在一些實施例中，環A及R^2呈1,2,5組態。在一些實施例中，環A及R^2呈1,3,5組態。在一些實施例中，環A及R^2呈1,4,5組態。

[0044] 在一些實施例中，環A係C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或5至10員雜環烷基。

[0045] 在一些實施例中，環A係包括1、2或3個選自N之雜原子之6員雜芳基。在一些實施例中，環A係苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或噠嗪基。在一些實施例中，環A係苯基。在一些實施例中，環A係吡啶基或吡嗪基。在一些實施例中，環A係吡啶基。在一些實施例中，環A係吡嗪基。在一些實施例中，環A係嘧啶基。

[0046] 在一些實施例中，環A係：



其中，

X^2、X^3、X^4及X^5各自獨立地係N、NR^{3a}或CR^3；

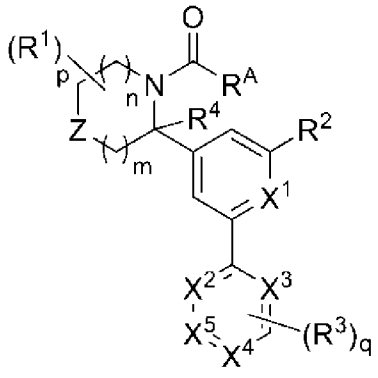
每一R^{3a}獨立地係H或視情況經取代之C_1-C_6烷基；

每一R^3獨立地係H、D、鹵素、側氧基(=O)、-CN、-OH、-OR^a、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-NO_2、-$N(R^b)_2$、-$S(=O)_2R^a$、-$NHS(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2N(R^b)_2$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NH_2$、-$OC(=O)N(R^b)_2$、-$NR^bC(=O)N(R^b)_2$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基、視情況經取代之C_3-C_8環烷基或視情況經取代之4至8員雜環烷基；

或毗鄰原子上之兩個R^3或兩個R^{3a}或R^3及R^{3a}與其所連接之原子組合形成視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基環或視情況經取代之雜環烷基。

所有其他取代基皆如上文所定義。

【0047】 在一些實施例中，化合物係式(III)或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：



式(III)，

其中，

X^2、X^3、X^4及X^5各自獨立地係N、NR^{3a}或CR^3；

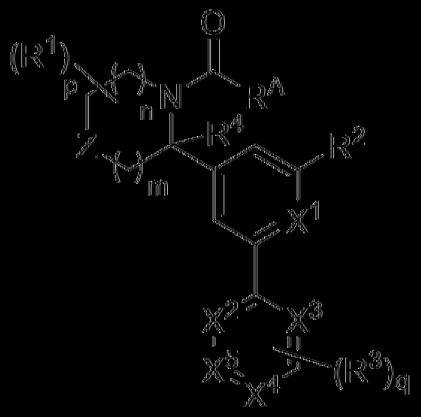
每一R^{3a}獨立地係H或視情況經取代之C_1-C_6烷基；

每一R^3獨立地係H、D、鹵素、側氧基(=O)、-CN、-OH、-OR^a、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-NO_2、-$N(R^b)_2$、-$S(=O)_2R^a$、-$NHS(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2N(R^b)_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-$C(=O)NH_2$、-$OC(=O)N(R^b)_2$、-$NR^bC(=O)N(R^b)_2$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基、視情況經取代之C_3-C_8環烷基或視情況經取代之4至8員雜環烷基；

或毗鄰原子上之兩個R^3或兩個R^{3a}或R^3及R^{3a}與其所連接之原子組合形成視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基環或視情況經取代之雜環烷基。

所有其他取代基皆如上文所定義。

[0048] 在一典型實施例中，化合物係式(III)或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：



式(III)，

其中



R^A係 ，

其中

R^{6a}係H、D、鹵素，且R^{6b}及R^{6c}各自獨立地係H或D；

Z係O、$S(=O)_2$、$C(R^1)_2$或NR^7；其中

R^7係-C(=O)R^{7a}，其中R^{7a}係視情況經取代之C_3-C_5環烷基；

每一R^1獨立地係H、-OH、氟、C_1-C_3-烷基或C_1-C_3-氟烷基；

或兩個R^1與其所連接之碳原子一起形成C_3-C_4-環烷基，

X^1係N或CH；

R^2係氯；

每一R^3獨立地係H、D、氯、氟、-O-C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH- C_1-C_4烷基、-NH-C_{2-3}-烷基-$N(CH_3)_2$、-C(=O)$N(H)_2$或視情況經取代之C_1-C_4烷基；

或毗鄰原子上之兩個R^3與其所連接之原子組合形成視情況經取代之吡咯基或咪唑基環；

R^4係H或甲基；

X^2、X^3、X^4及X^5各自獨立地係N或CR^3；

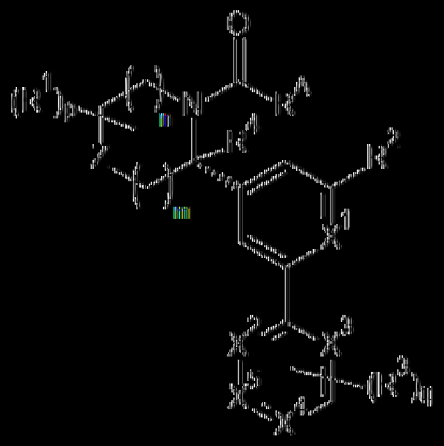
m為1；

n為1或2；

p為6或8；

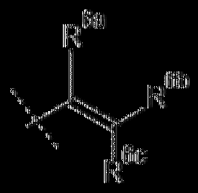
q係2-5之整數。

在一些實施例中，化合物係式(IIIx)或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：



式(IIIx)，

其中，



R^A係

其中

R^{6a}、R^{6b}及R^{6c}各自獨立地係H；

Z係O；

每一R^1獨立地係H或甲基，條件係不超過兩個R^1係甲基；

X^1係CH；

R^2係氫；

每一R^3獨立地係H、D、-O-CH_3、-NH_2、-NH-CH_3或甲基；

R^4係H；

X^2、X^3、X^4及X^5各自獨立地係N或CR^3；

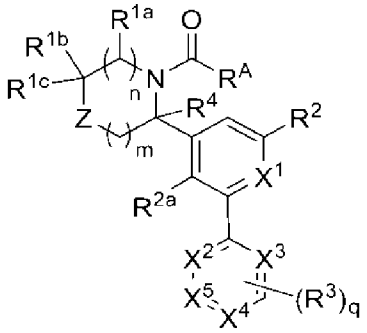
其中X^2、X^3、X^4及X^5中之至少一者但不超過二者係N；

m為1；

n為1；

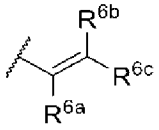
p為6；

【0049】 q係2-4之整數。在一些實施例中，化合物係式(IIIa)或其醫藥上可接受之鹽：



式(IIIa)

其中，

R^A係  ，其中

R^{6a}係H、D或氯，且R^{6b}及R^{6c}獨立地係H或D；

Z係O、$S(=O)_2$、$CR^{1d}R^{1e}$或NR^7；其中

R^7係$-C(=O)R^{7a}$，其中R^{7a}係C_3-C_5環烷基；

每一R^{1a}獨立地係H、C_1-C_4烷基或C_1-C_4鹵代烷基；

每一R^{1b}獨立地係H或C_1-C_4烷基；

每一R^{1c}獨立地係H或C_1-C_4烷基；

或R^{1b}及R^{1c}與其所連接之原子一起形成C_3-C_5環烷基；

每一R^{1d}及R^{1e}獨立地係H、氟、羥基或甲基；

X^1係N或CH；

R^2係鹵素；

R^4係H或C_1-C_4烷基；

X^2、X^3、X^4及X^5各自獨立地係N或CR^3；

每一R^3獨立地係H、D、鹵素、$-OR^a$、$-N(R^b)_2$、$-C(=O)NH_2$或C_1-C_4

烷基；

或毗鄰原子上之兩個R^3與其所連接之原子組合形成視情況經取代之雜芳基環；

每一R^a獨立地係C_1-C_4烷基；

每一R^b獨立地係H、C_1-C_4烷基，其中烷基獨立地視情況經一個、兩個或三個-OH、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵代烷基或-C_1-C_4烷基-N(甲基)$_2$取代；

m為1或2；

n為1或2；

p為6或8；且

q係1-10之整數。

【0050】 在一些實施例中，X^2係N。在一些實施例中，X^2係NR^{3a}。在一些實施例中，X^2係CR^3。在一些實施例中，X^3係N。在一些實施例中，X^3係NR^{3a}。在一些實施例中，X^3係CR^3。在一些實施例中，X^4係N。在一些實施例中，X^4係NR^{3a}。在一些實施例中，X^4係CR^3。在一些實施例中，X^5係N。在一些實施例中，X^5係NR^{3a}。在一些實施例中，X^5係CR^3。

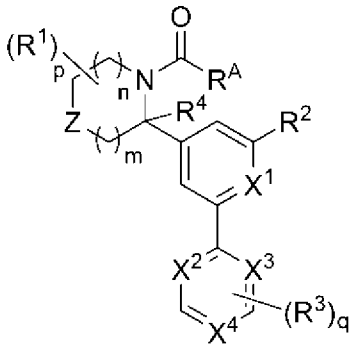
【0051】 在一些實施例中，X^2係N；且X^3、X^4及X^5各自係CR^3。在一些實施例中，X^3係N；且X^2、X^4及X^5各自係CR^3。在一些實施例中，X^4係N；且X^2、X^3及X^5各自係CR^3。在一些實施例中，X^5係N；且X^2、X^3及X^5各自係CR^3。

【0052】 在一些實施例中，X^2及X^3各自係N；且X^4及X^5各自係CR^3。在一些實施例中，X^2及X^5係N；且X^3及X^4各自係CR^3。在一些實施例中，X^4及X^5係N；且X^2及X^3各自係CR^3。在一些實施例中，X^3及X^4係N；且X^2及X^5各自係CR^3。在一些實施例中，X^2、X^3及X^4各自係N；且X^5

係CR^3。

所有其他取代基皆如上文所定義。

【0053】 在一些實施例中，式(III)化合物具有式(IIIb)結構或係其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：



式(IIIb)

其中，

X^2、X^3及X^4各自獨立地係N、NR^{3a}或CR^3；

每一R^{3a}獨立地係H或視情況經取代之C_1-C_6烷基；

每一R^3獨立地係H、D、鹵素、側氧基(=O)、-CN、-OH、-OR^a、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-NO_2、-$N(R^b)_2$、-$S(=O)_2R^a$、-$NHS(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NH_2$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NH_2$、-$OC(=O)N(R^b)_2$、-$NR^bC(=O)N(R^b)_2$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基、視情況經取代之C_3-C_8環烷基或視情況經取代之4至8員雜環烷基。

【0054】 在一些實施例中，X^2及X^3各自獨立地係N；且X^4係CR^3。在一些實施例中，X^2及X^4各自獨立地係N；且X^3係CR^3。在一些實施例中，X^4係N；且X^2及X^3各自係CR^3。在一些實施例中，X^2、X^3及X^4各自係N。

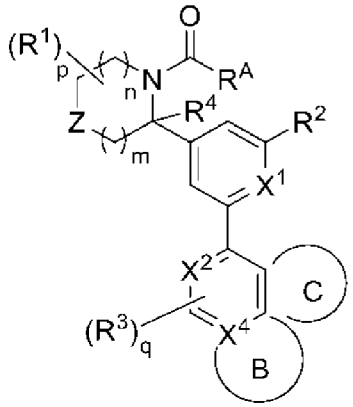
【0055】 在一些實施例中，環A係包括1、2、3或4個選自N、O及S

之雜原子之雙環雜芳基。在一些實施例中，環A係包括1、2、3或4個選自N之雜原子之雙環雜芳基。

【0056】 在一些實施例中，環A係喹喔啉、萘啶、咪唑并吡啶、咪唑并嘧啶、吡咯并吡啶、三唑并吡啶或嘌呤。在一些實施例中，環A係喹喔啉或萘啶。在一些實施例中，環A係咪唑并吡啶、咪唑并嘧啶、吡咯并吡啶、三唑并吡啶或嘌呤。

【0057】 所有其他取代基皆如上文所定義。

【0058】 在一些實施例中，化合物係式(IV)或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：



式(IV)

其中，

X^2係N或CR^3；

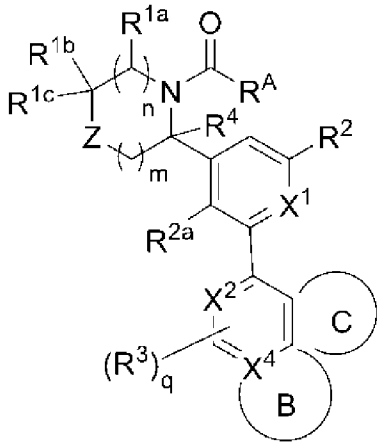
X^4係N或C；且

環B係視情況經取代之5至6員雜芳基；或

環C係視情況經取代之5至6員雜芳基。

所有其他取代基皆如上文所定義。

【0059】 在一些實施例中，化合物係式(IVa)或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：



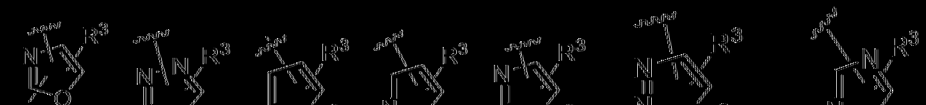
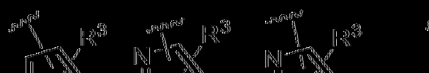
式(IVa)。

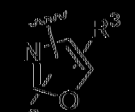
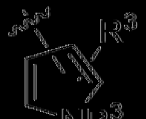
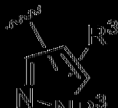
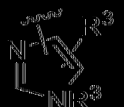
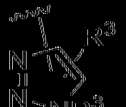
【0060】 在一些實施例中，環B係視情況經取代之5至6員雜芳基。在一些實施例中，環B係吡啶基、吡嗪基、吡咯基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、噁唑基或噻吩基。在一些實施例中，環B係吡啶基或吡嗪基。在一些實施例中，環B係吡咯基、咪唑基或吡唑基。

【0061】 在一些實施例中，環C係視情況經取代之5至6員雜芳基。在一些實施例中，環C係吡啶基、吡嗪基、吡咯基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、噁唑基或噻吩基。在一些實施例中，環C係吡啶基或吡嗪基。在一些實施例中，環C係吡咯基、咪唑基或吡唑基。

【0062】 在一些實施例中，環A係包括1、2、3或4個選自N、O及S之雜原子之5員雜芳基。在一些實施例中，環A係包括1、2或3個選自N或O之雜原子之5員雜芳基。

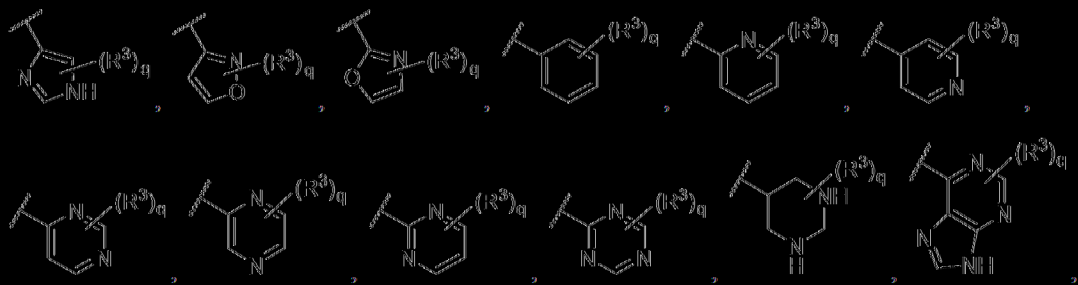
在一些實施例中，環A係三嗪基、吡咯基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基或四唑基。在一些實施例中，環A係三嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基或四唑基。在一些實施例中，環A係三嗪基。在一些實施例中，環A係吡咯基。在一些實施例中，環A係咪唑基。在一些實施例中，環A係吡唑基。

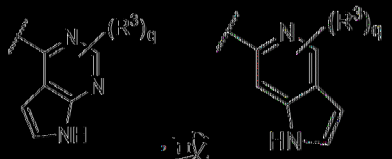
[0063] 在一些實施例中，環A係：。在一些實施例中，環A係：。

[0064] 在一些實施例中，環A係：。在一些實施例中，環A係：。在一些實施例中，環A係：。在一些實施例中，環A係：。在一些實施例中，環A係。在一些實施例中，環A係。

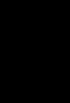
[0065] 在一些實施例中，環A係雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基係單環、雙環或多環且可完全或部分飽和。在一些實施例中，雜環烷基具有1、2或3個選自N、O及S之雜原子。

[0066] 在一些實施例中，雜環烷基係視情況經取代之六氫吡喃、六氫吡啶、嗎啉、四氫吡喃、吡咯啶或四氫呋喃。

[0067] 在一些實施例中，環A係：。



。

[0068] 在一些實施例中， 係：

。

[0069] 在一些實施例中，Z係O或SO_2。在一些實施例中，Z係O。在一些實施例中，Z係SO_2。

[0070] 在一些實施例中，Z係$C(R^1)_2$。在一些實施例中，Z係CF_2。在一些實施例中，Z係CH_2。

[0071] 在一些實施例中，Z係NR′，其中R′係C(=O)R′a、S(=O)R′a或$S(=O)_2R'^a$。在一些實施例中，Z係NC(=O)R′a。在一些實施例

中，Z係$NC(=O)CH_3$。在一些實施例中，Z係NC(=O)(環丙基)。在一些實施例中，Z係$NS(=O)_2R^{7a}$。在一些實施例中，Z係$NS(=O)_2CH_3$。在一些實施例中，Z係$NS(=O)R^{7a}$。

【0072】 在一些實施例中，R^{7a}係H。在一些實施例中，R^{7a}係視情況經取代之C_1-C_6烷基。在一些實施例中，G^{7a}係視情況經取代之C_3-C_7環烷基。在一些實施例中，R^{7a}係環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在一些實施例中，R^{7a}係環丙基、環丁基或環戊基。在一些實施例中，R^{7a}係環丙基。

【0073】 在一些實施例中，每一R^1獨立地係H、鹵素、-OH、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基或$-C(=O)N(R^b)_2$。

【0074】 在一些實施例中，每一R^1獨立地係H、鹵素或-OH，在一些實施例中，每一R^1獨立地係視情況經取代之C_1-C_6烷基或視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基。在一些實施例中，每一R^1獨立地係H、F、Cl、OH、CH_3、CF_3或CHF_2。在一些實施例中，每一R^1獨立地係H、F或CH_3。在一些實施例中，每一R^1獨立地係H或CH_3。在一些實施例中，每一R^1獨立地係$-C(=O)N(R^b)_2$。在一些實施例中，每一R^1獨立地係$-C(=O)N(CH_3)_2$、$-C(=O)NHCH_3$或$-C(=O)NH_2$。

【0075】 在一些實施例中，兩個R^1與其所連接之原子一起形成視情況經取代之C_3-C_8環烷基或視情況經取代之3至8員雜環烷基。在一些實施例中，同一碳原子上或毗鄰碳原子上之兩個R^1與其所連接之原子一起形成視情況經取代之C_3-C_8環烷基。在一些實施例中，兩個R^1與其所連接之原子一起形成環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在一些實施例中，兩個R^1

與其所連接之原子一起以形成環丙基、環丁基或環戊基。在一些實施例中，兩個R^1與其所連接之原子一起以形成環丙基。在一些實施例中，兩個R^1與其所連接之原子一起以形成環丁基。在一些實施例中，兩個R^1與其所連接之原子一起以形成環戊基。

【0076】 在一些實施例中，同一碳原子或毗鄰碳原子上之兩個R^1與其所連接之原子一起形成視情況經取代之3至8員雜環烷基。在一些實施例中，兩個R^1與其所連接之原子一起以形成4至6員雜環。在一些實施例中，兩個R^1與其所連接之原子一起以形成環氧丙烯基。

【0077】 在一些實施例中，X^1係N。在一些實施例中，X^1係CR^2。

【0078】 在一些實施例中，R^2係視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基或視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基。在一些實施例中，R^2係鹵素或CN。在一些實施例中，R^2係鹵素。在一些實施例中，R^2係Cl或F。在一些實施例中，R^2係Cl。在一些實施例中，R^2係F。在一些實施例中，R^2係CN。

【0079】 在一些實施例中，每一R^3獨立地係H、鹵素、側氧基(=O)、-CN、-OH、-OR^a、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-NO_2、-$N(R^b)_2$、-$S(=O)_2R^a$、-$NHS(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2N(R^b)_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-$C(=O)NH_2$、-$OC(=O)N(R^b)_2$、-$NR^bC(=O)N(R^b)_2$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基、視情況經取代之C_3-C_8環烷基或視情況經取代之4至8員雜環烷基。在一些實施例中，每一R^3獨立地係H、鹵素、側氧基(=O)、-CN、-OH、-OR^a、-$N(R^b)_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-$C(=O)NH_2$、-$OC(=O)N(R^b)_2$、-$NR^bC(=O)N(R^b)_2$、-

$NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基或視情況經取代之4至8員雜環烷基。

【0080】 在一些實施例中，每一R^3獨立地係視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基或視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基。在一些實施例中，每一R^3獨立地係CH_3、CF_3、CHF_2或$-OCH_3$。

【0081】 在一些實施例中，每一R^3獨立地係視情況經取代之C_3-C_8環烷基或視情況經取代之4至8員雜環烷基。在一些實施例中，每一R^3獨立地係視情況經取代之4至8員雜環烷基。

【0082】 在一些實施例中，每一R^3獨立地係H、鹵素、$-N(R^b)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$或$-C(=O)NH_2$。在一些實施例中，每一R^3獨立地係H、Cl、F、$-NH_2$或$-C(=O)NH_2$。在一些實施例中，每一R^3獨立地係H、$-NH_2$或$-C(=O)NH_2$。

【0083】 在一些實施例中，每一R^3獨立地係H。

【0084】 在一些實施例中，每一R^3獨立地係側氧基(=O)。

【0085】 在一些實施例中，毗鄰原子上之或兩個R^3或兩個R^{3a}或R^3及R^{3a}與其所連接之原子組合形成視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基環或視情況經取代之雜環烷基。

【0086】 在一些實施例中，毗鄰原子上之兩個R^3與其所連接之原子組合形成視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基環或視情況經取代之雜環烷基。在一些實施例中，毗鄰原子上之兩個R^3與其所連接之原子組合形成視情況經取代之芳基。在一些實施例中，毗鄰原子上之兩個R^3與其所連接之原子組合形成視情況經取代之雜芳基。在一些實施例中，毗鄰原

子上之兩個R^3與其所連接之原子組合形成視情況經取代之雜環烷基。

【0087】 在一些實施例中，毗鄰原子上之兩個R^{3a}與其所連接之原子組合形成視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基環或視情況經取代之雜環烷基。

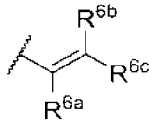
【0088】 在一些實施例中，毗鄰原子上之R^3及R^{3a}與其所連接之原子組合形成視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基環或視情況經取代之雜環烷基。

【0089】 在一些實施例中，每一R^{3a}獨立地係H或視情況經取代之C_1-C_6烷基。在一些實施例中，每一R^{3a}獨立地係視情況經取代之C_1-C_6烷基。在一些實施例中，每一R^{3a}獨立地係甲基或乙基。在一些實施例中，每一R^{3a}獨立地係H。

【0090】 在一些實施例中，R^4係視情況經取代之C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^4係甲基或乙基。在一些實施例中，R^4係甲基。在一些實施例中，R^4為H。

【0091】 在一些實施例中，R^A係包括邁克爾受體(Michael acceptor)之反應性基團。在一些實施例中，R^A係能夠與硫基形成鍵之反應性基團。

【0092】 在一些實施例中，R^A係：



其中；

R^{6a}係H、D、鹵素或C_1-C_6鹵代烷基，且

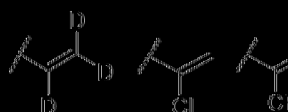
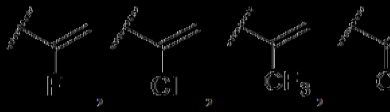
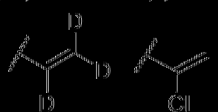
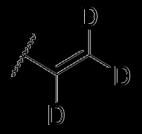
R^{6b}及R^{6c}各自獨立地係H或D；

或R^{6b}及R^{6d}與其所連接之碳原子一起形成環丙基環。

[0093] 在一些實施例中，R^{6a}係H或D。在一些實施例中，R^{6a}係H。在一些實施例中，R^{6a}係D。在一些實施例中，R^{6a}係鹵素。在一些實施例中，R^{6a}係Br、Cl或F。在一些實施例中，R^{6a}係Br。在一些實施例中，R^{6a}係Cl。在一些實施例中，R^{6a}係F。在一些實施例中，R^{6a}係C_1-C_6鹵代烷基。在一些實施例中，R^{6a}係CF_3或CHF_2。

[0094] 在一些實施例中，R^{6b}及R^{6c}各自獨立地係H。在一些實施例中，R^{6b}及R^{6c}各自獨立地係D。在實施例中，R^{6b}係H且R^{6c}係D。在一些實施例中，R^{6b}係D且R^{6c}係H。

[0095] 在一些實施例中，R^{6b}及R^{6d}與其所連接之碳原子一起形成環內烯環。

[0096] 在一些實施例中，R^係，或。在一些實施例中，R^係，或。在一些實施例中，R^係，或。在一些實施例中，R^係。在一些實施例中，R^係。在一些實施例中，R^係。在一些實施例中，R^係。在一些實施例中，R^係。在一些實施例中，R^係。

[0097] 在一些實施例中，m為1、2或3。在一些實施例中，m為1或2。在一些實施例中，m為2。在一些實施例中，m為1。

[0098] 在一些實施例中，n為0、1、2或3。在一些實施例中，n為1或2。在一些實施例中，n為2。在一些實施例中，n為1。

[0099] 在一些實施例中，p係1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、

11或12之整數。在一些實施例中，p係1、2、3、4、5、6、7、8、9或10之整數。在一些實施例中，p係1、2、3、4、5、6、7或8之整數。在一些實施例中，p係1、2、3、4、5或6之整數。在一些實施例中，p為1、2、3或4。在一些實施例中，p為1或2。在一些實施例中，p為3。在一些實施例中，p為2。在一些實施例中，p為1。

【0100】 在一些實施例中，q係1、2、3、4、5、6、7、8、9或10之整數。在一些實施例中，q為1、2、3、4或5。在一些實施例中，q為1、2或3。在一些實施例中，q為1或2。在一些實施例中，q為3。在一些實施例中，q為2。在一些實施例中，q為1。

【0101】 在一些實施例中，每一R^a獨立地係C_1-C_6烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、-C_1-C_6烷基(芳基)、-C_1-C_6烷基(雜芳基)、-C_1-C_6烷基(環烷基)或-C_1-C_6烷基(雜環烷基)；其中每一烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一個、兩個或三個-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基取代。在一些實施例中，每一R^a獨立地係C_1-C_6烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一個、兩個或三個-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基取代。在一些實施例中，每一R^a獨立地係C_1-C_6烷基或C_1-C_6雜烷基；其中烷基或雜烷基獨立地視情況經一個、兩個或三個-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基取代。

【0102】 在一些實施例中，每一R^b獨立地係氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一個、兩個或三個-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基取代。在一些實施例中，每一R^b獨立地係氫、

C_1-C_6烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一個、兩個或三個-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基取代。在一些實施例中，每一R^b獨立地係氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6雜烷基；其中烷基或雜烷基獨立地視情況經一個、兩個或三個-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基取代。在一些實施例中，每一R^b係氫。

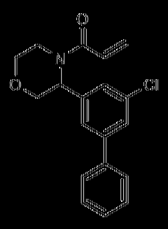
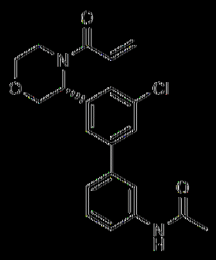
【0103】 在一些實施例中，氮原子上之兩個R^b基團與其所連接之氮原子一起形成視情況經一個、兩個或三個C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基取代之雜環烷基。在一些實施例中，氮原子上之兩個R^b基團與其所連接之氮原子一起形成視情況經一個、兩個或三個C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基取代之3至7員雜環烷基。在一些實施例中，氮原子上之兩個R^b基團與其所連接之氮原子一起形成視情況經一個、兩個或三個C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基取代之5-或6員雜環烷基。在一些實施例中，氮原子上之兩個R^b基團與其所連接之氮原子一起形成視情況經一個、兩個或三個C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基取代之吡咯啶、六氫吡啶或嗎啉。在一些實施例中，氮原子上之兩個R^b基團與其所連接之氮原子一起形成吡咯啶、六氫吡啶或嗎啉。

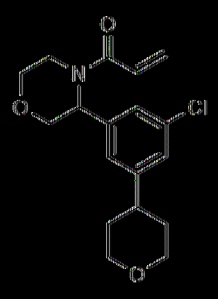
【0104】 本文涵蓋上文對於各個變量所述基團的任一組合。在本說明書通篇中，熟習此項技術者選擇基團及其取代基以提供穩定部分及化合物。

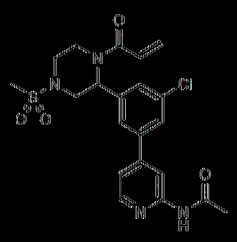
【0105】 式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)或(IVa)之化合物可以對掌性或非對掌性形式存在。形式可為外消旋或R或S組態。

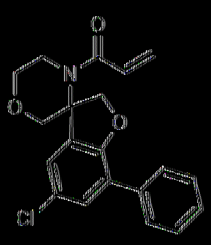
【0106】 本發明化合物包含(但不限於)：

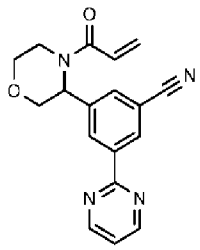
表1.本發明化合物。

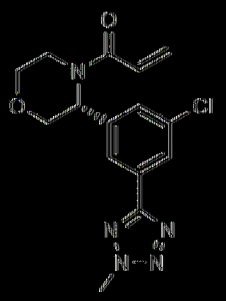
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	1	1-(3-(5-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	外消旋	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 7.33 - 7.65 (m, 8 H) 6.51 - 6.64 (m, 1 H) 6.36 - 6.48 (m, 1 H) 5.79 (dd, J=10.42, 1.88 Hz, 2 H) 4.50 (d, J=12.30 Hz, 1 H) 3.80 - 4.03 (m, 2 H) 3.10 - 3.72 (m, 3 H)
	2	(R)-N-(3'-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯胺	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (399 MHz，氯仿-d) δ ppm 7.47 - 7.67 (m, 4 H) 7.40 (t, J=7.89 Hz, 1 H) 7.29 (br d, J=7.89 Hz, 1 H) 6.53 - 6.62 (m, 1 H) 6.36 - 6.45 (m, 1 H) 5.47 - 5.89 (m, 2 H) 4.49 (d, J=12.28 Hz, 1 H) 3.17 - 4.04 (m, 5 H) 2.22 (s, 3 H)

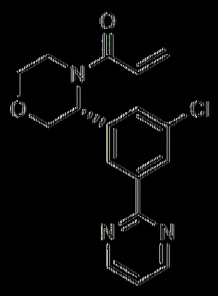
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	5	1-(3-(3-氯-5-(四氫-2H-吡喃-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 7.36 (br s, 1 H) 7.01 - 7.23 (m, 2 H) 6.49 - 6.62 (m, 1 H) 6.34 - 6.46 (m, 1 H) 5.78 (dd, J=10.42, 1.88 Hz, 1 H) 4.31 - 4.49 (m, 1 H) 3.81 - 4.14 (m, 2 H) 3.72 - 4.00 (m, 3 H) 3.33 - 3.64 (m, 5 H) 2.75 (tt, J=10.51, 5.36 Hz, 1 H) 1.71 - 1.81 (m, 4 H

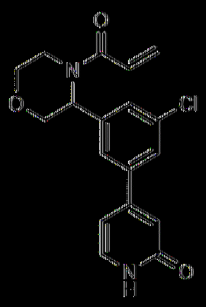
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	6	N-(4-(3-(1-丙烯醯基-4-(甲基磺醯基)六氫吡啶-2-基)-5-氯苯基)吡啶-2-基)乙醯胺	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (399MHz，氯仿-d) δ 8.43 (br s, 1H), 8.34 - 8.26 (m, 2H), 7.72 - 7.57 (m, 2H), 7.42 (br s, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 6.68 - 6.58 (m, 1H), 6.50 - 6.44 (m, 1H), 6.05 (br s, 1H), 5.89 - 5.84 (m, 1H), 4.47 (br d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.89 - 3.69 (m, 1H), 3.30 - 3.10 (m, 2H), 3.02 - 2.71 (m, 4H), 2.27 - 2.21 (m, 3H)

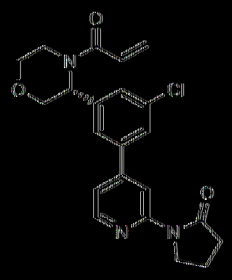
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	7	1-(5-氯-7-苯基-2H-螺[苯并呋喃-3',3'-嗎啉]-4'-基)丙-2-烯-1-酮	外消旋	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) ppm 3.30 - 3.40 (m, 1 H) 3.30 - 3.40 (m, 1 H) 3.57 - 3.63 (m, 1 H) 3.68 - 3.74 (m, 1 H) 3.79 - 4.00 (m, 3 H) 4.58 - 4.71 (m, 2 H) 5.56 (dd, J= 10.42, 1.63 Hz, 1 H) 6.12 - 6.21 (m, 1 H) 6.27 - 6.39 (m, 1 H) 6.95 (d, J= 2.13 Hz, 1 H) 7.23 - 7.30 (m, 2 H) 7.33 - 7.40 (m, 2 H) 7.58 - 7.65 (m, 2 H)

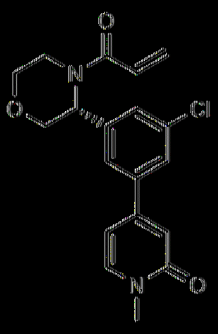
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	8	3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-(嘧啶-2-基)苯甲腈	具有未知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.04 - 8.21 (m, 2 H) 7.50 - 7.63 (m, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 6.52 - 6.64 (m, 1 H) 6.35 - 6.50 (m, 1 H) 5.80 (dd, J=10.42, 1.88 Hz, 2 H) 4.48 - 4.58 (m, 1 H) 4.51 (d, J=12.17 Hz, 1 H) 4.41 (s, 3 H) 3.85 - 4.06 (m, 2 H)

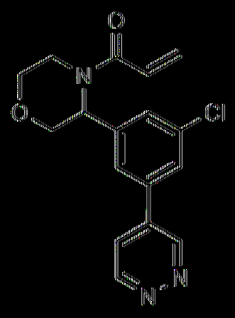
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	9	(R)-1-(3-(3-氯-5-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.04 - 8.21 (m, 2 H) 7.50 - 7.63 (m, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 6.52 - 6.64 (m, 1 H) 6.35 - 6.50 (m, 1 H) 5.80 (dd, J=10.42, 1.88 Hz, 2 H) 4.48 - 4.58 (m, 1 H) 4.51 (d, J=12.17 Hz, 1 H) 4.41 (s, 3 H) 3.85 - 4.06 (m, 2 H)

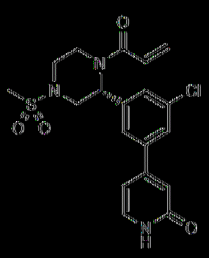
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	10	(R)-1-(3-(3-氯-5-(嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 2.97 - 3.92 (m, 3 H) 3.92 - 4.03 (m, 2 H) 4.56 (d, J=12.06 Hz, 1 H) 5.79 (d, J=10.30 Hz, 2 H) 6.35 - 6.50 (m, 1 H) 6.53 - 6.70 (m, 1 H) 7.24 (t, J=4.71 Hz, 1 H) 7.47 - 7.67 (m, 1 H) 8.29 - 8.60 (m, 2 H) 8.82 (d, J=4.82 Hz, 2 H)

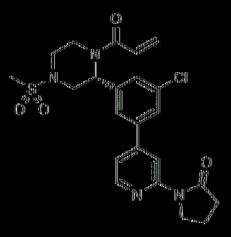
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	11	4-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)吡啶-2(1H)-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400MHz，氯仿-d) δ：7.60 (br s, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.63 - 6.49 (m, 2H), 6.46 - 6.36 (m, 1H), 5.79 (dd, J=1.6, 10.4 Hz, 2H), 4.45 (d, J=12.2 Hz, 1H), 4.03 - 3.85 (m, 2H), 3.83 - 2.91 (m, 3H)

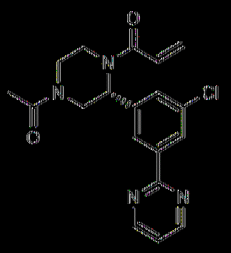
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	12	(R)-1-(4-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)吡啶-2-基)吡咯啶-2-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 1.15 - 1.30 (m, 1 H) 2.15 (quin, J=7.59 Hz, 2 H) 2.68 (t, J=8.03 Hz, 2 H) 2.74 - 3.73 (m, 1 H) 3.48 - 3.71 (m, 1 H) 3.80 - 4.02 (m, 2 H) 4.05 - 4.20 (m, 2 H) 4.47 (d, J=12.30 Hz, 1 H) 5.77 (dd, J=10.42, 1.38 Hz, 2 H) 6.27 - 6.46 (m, 1 H) 6.49 - 6.64 (m, 1 H) 7.19 (br d, J=4.64 Hz, 1 H) 7.51 - 7.71 (m, 3 H) 8.38 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.61 (s, 1 H)

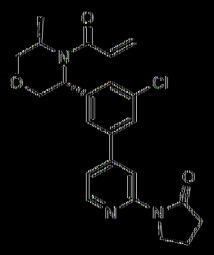
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	13	(R)-4-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 7.42 - 7.68 (m, 3 H) 7.36 (d, J = 7.03 Hz, 1 H) 6.76 (d, J = 1.63 Hz, 1 H) 6.50 - 6.64 (m, 1 H) 6.33 - 6.47 (m, 2 H) 5.80 (dd, J = 10.35, 1.82 Hz, 1 H) 5.16 - 6.07 (m, 1 H) 4.45 (d, J = 12.42 Hz, 1 H) 3.95 - 4.02 (m, 1 H) 3.99 (dd, J = 11.23, 3.20 Hz, 1 H) 3.90 (dd, J = 12.30, 3.64 Hz, 1 H) 2.51 - 3.83 (m, 6 H)

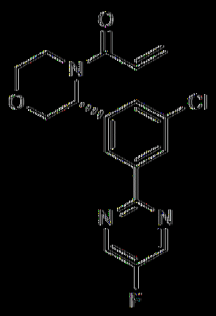
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	14	1-(3-(3-氯-5-(噠嗪-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1HNMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.19 - 3.83 (m, 3 H) 3.88 - 4.06 (m, 2 H) 4.48 (d, J=12.42 Hz, 1 H) 5.82 (dd, J=10.35, 1.82 Hz, 2 H) 6.34 - 6.49 (m, 1 H) 6.51 - 6.65 (m, 1 H) 7.50 - 7.86 (m, 4 H) 9.27 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 9.43 (d, J=1.25 Hz, 1 H)

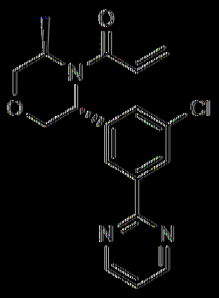
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	15	(R)-4-(3-(1-丙烯醯基-4-(甲基磺醯基)六氫吡啶-2-基)-5-氯苯基)吡啶-2(1H)-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 7.63 (br s, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.45 (br d, J=6.65 Hz, 2 H) 6.77 (s, 1 H) 6.59 - 6.67 (m, 1 H) 6.56 (br d, J=6.90 Hz, 1 H) 6.42 - 6.52 (m, 1 H) 6.42 - 6.52 (m, 1 H) 5.88 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 4.46 (br d, J=12.67 Hz, 1 H) 3.49 - 4.11 (m, 2 H) 3.16 (br d, J=9.41 Hz, 2 H) 2.84 - 2.95 (m, 1 H) 2.83 (s, 3 H)

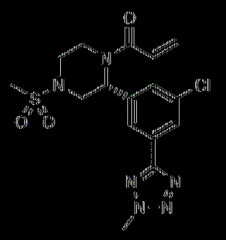
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	16	(R)-1-(4-(3-(1-內烯醯基-4-(甲基磺醯基)六氫吡啶-2-基)-5-氟苯基)吡啶-2-基)吡咯啶-2-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.63 (s, 1 H) 8.42 (d, J=5.13 Hz, 1 H) 7.60 - 7.69 (m, 2 H) 7.41 (br s, 1 H) 7.28 (br s, 1 H) 6.57 - 6.69 (m, 1 H) 6.41 - 6.53 (m, 1 H) 5.63 - 6.23 (m, 1 H) 5.86 (dd, J=10.45, 1.41 Hz, 1 H) 4.47 (br d, J=12.59 Hz, 1 H) 4.15 (t, J=7.09 Hz, 3 H) 3.75 (br d, J=11.13 Hz, 1 H) 3.03 - 3.38 (m, 2 H) 2.78 - 2.93 (m, 4 H) 2.69 (t, J=8.07 Hz, 2 H) 2.17 (quin, J=7.58 Hz, 2 H)

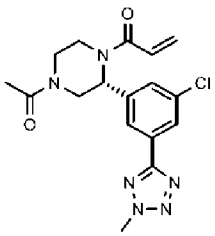
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	17	(R)-1-(4-乙醯基-2-(3-氯-5-(嘧啶-2-基)苯基)六氫吡𠯿-1-基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.81 (d, J=4.85 Hz, 2 H) 8.27 - 8.46 (m, 2 H) 7.30 - 7.44 (m, 1 H) 7.21 - 7.27 (m, 1 H) 6.20 - 6.79 (m, 2 H) 5.10 - 6.08 (m, 2 H) 4.14 - 4.98 (m, 2 H) 3.57 - 4.09 (m, 2 H) 2.96 - 3.55 (m, 2 H) 2.04 - 2.18 (m, 3 H)

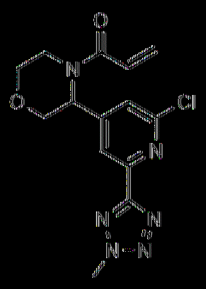
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	18	1-(4-(3-((3R,5R)-4-內烯醯基-5-甲基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)吡啶-2-基)吡咯啶-2-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 1.44 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 2.17 (quin, J=7.62 Hz, 2 H) 2.70 (t, J=8.09 Hz, 2 H) 3.57 - 3.76 (m, 1 H) 3.81 (br d, J=11.67 Hz, 1 H) 3.99 (dd, J=11.67, 3.14 Hz, 1 H) 4.16 (t, J=7.09 Hz, 3 H) 4.23 - 4.35 (m, 1 H) 4.82 - 4.92 (m, 1 H) 5.61 - 5.74 (m, 1 H) 6.29 - 6.37 (m, 1 H) 6.40 - 6.68 (m, 1 H) 7.20 (dd, J=5.21, 1.57 Hz, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 8.40 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.63 (d, J=0.88 Hz, 1 H)

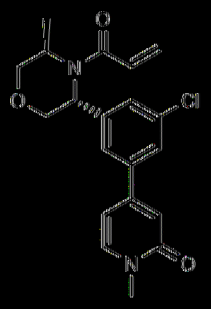
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	19	(R)-1-(3-(3-氯-5-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.65 - 8.68 (m, 2 H) 8.30 - 8.50 (m, 2 H) 7.44 - 7.68 (m, 1 H) 6.59 (dd, J=16.81, 10.42 Hz, 1 H) 6.43 (dd, J=16.69, 1.88 Hz, 1 H) 5.79 (dd, J=10.48, 1.94 Hz, 1 H) 4.54 (d, J=12.30 Hz, 2 H) 3.90 - 4.01 (m, 2 H) 3.64 (td, J=11.76, 2.82 Hz, 2 H) 2.81 - 3.52 (m, 1 H)

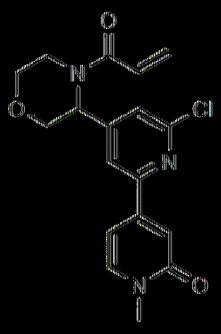
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	20	1-((3R,5R)-3-(3-氯-5-(嘧啶-2-基)苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400MHz，氯仿-d) δ = 8.80 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.30 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.22 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.65 - 6.19 (m, 2H), 5.63 (br s, 1H), 4.98 - 4.86 (m, 1H), 4.41 - 3.99 (m, 3H), 3.80 (br d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.46 (br d, J = 6.8 Hz, 3H)

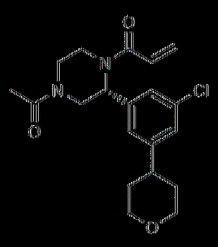
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	21	(R)-1-(2-(3-氯-5-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)-4-(甲基磺醯基)六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 8.02 - 7.86 (m, 2H), 7.55 (br s, 1H), 7.01 - 6.86 (m, 1H), 6.28 (dd, J= 2.0, 16.7 Hz, 1H), 6.07 - 5.79 (m, 2H), 4.43 (s, 3H), 4.39 - 3.87 (m, 2H), 3.48 (br d, J= 9.4 Hz, 1H), 3.32 - 3.19 (m, 2H), 2.93 (s, 4H)

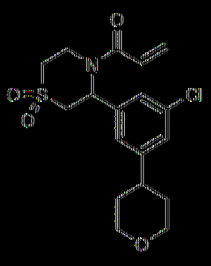
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	22	(R)-1-(4-乙醯基-2-(3-氯-5-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 7.84 (s, 1H), 8.01 - 7.81 (m, 1H), 7.64 - 7.46 (m, 1H), 7.11 - 6.61 (m, 1H), 6.29 - 6.13 (m, 1H), 5.86 - 5.51 (m, 2H), 4.98 - 4.49 (m, 1H), 4.43 (d, J=1.5 Hz, 3H), 4.14 (br dd, J=4.9, 14.4 Hz, 1H), 3.96 - 3.50 (m, 2H), 3.48 - 3.35 (m, 1H), 3.30 - 3.13 (m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 3H)

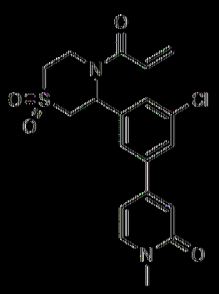
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	23	1-(3-(2-氯-6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-4-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.39 (br s, 1 H) 3.64 (td, J=11.79, 2.81 Hz, 1 H) 3.78 (br s, 1 H) 3.92 (dd, J=12.51, 3.50 Hz, 1 H) 4.00 (dd, J=11.38, 3.38 Hz, 1 H) 4.46 (s, 3 H) 4.51 (d, J=12.38 Hz, 1 H) 5.85 (dd, J=10.38, 1.75 Hz, 2 H) 6.41 - 6.50 (m, 1 H) 6.53 - 6.69 (m, 1 H) 7.52 (br s, 1 H) 8.26 (br s, 1 H)

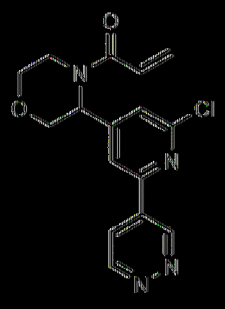
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	24	4-(3-((3R,5R)-4-丙烯醯基-5-甲基嗎啉-3-基)-5-氟苯基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 7.41 (br s, 2 H) 7.31 - 7.38 (m, 2 H) 6.49 - 6.79 (m, 2 H) 6.33 (br d, J=15.69 Hz, 2 H) 5.69 (br s, 1 H) 4.77 - 4.92 (m, 1 H) 4.27 (br s, 1 H) 4.11 (br s, 1 H) 3.77 - 4.00 (m, 2 H) 3.63 (br s, 4 H) 1.43 (br d, J=6.02 Hz, 3 H)

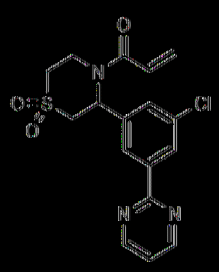
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	25	4-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-6-氯-1'-甲基-[2,4'-聯吡啶]-2'(1'H)-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ：8.05 - 7.83 (m, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.55 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.07 (br d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.81 - 6.67 (m, 1H), 6.66 - 6.54 (m, 1H),6.12 - 5.82 (m, 2H), 4.61 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 1H), 4.07 (br dd, J = 2.9, 12.3 Hz, 1H), 3.99 - 3.68 (m, 5H), 3.64 - 3.31 (m, 1H)

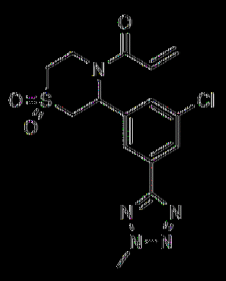
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	26	(R)-1-(4-乙醯基-2-(3-氯-5-(四氫-2H-吡喃-4-基)苯基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 7.43 - 7.01 (m, 3H), 6.98 - 6.34 (m, 1H), 6.26 - 6.10 (m, 1H), 5.87 - 5.31 (m, 2H), 4.66 (br s, 1H), 4.14 (br dd, J= 3.8, 14.1 Hz, 1H), 3.93 (br d, J= 10.3 Hz, 2H), 3.85 - 3.58 (m, 2H), 3.43 - 3.34 (m, 3H), 3.21 - 3.04 (m, 1H), 2.86 - 2.69 (m, 1H), 2.01 - 1.82 (m, 3H), 1.77 - 1.51 (m, 4H)

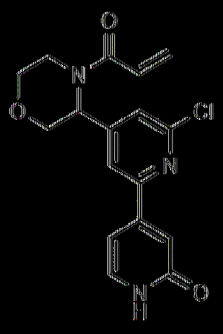
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	28	1-(3-(3-氯-5-(四氫-2H-吡喃-4-基)苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基(dioxidothiomorpholino))丙-2-烯-1-酮	外消旋	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 1.71 - 1.87 (m, 4 H) 2.17 (br d, J=4.63 Hz, 1 H) 3.10 (br d, J=14.26 Hz, 1 H) 3.17 - 3.30 (m, 1 H) 3.39 - 3.57 (m, 3 H) 3.63 (br t, J=13.32 Hz, 1 H) 3.84 (br d, J=14.88 Hz, 1 H) 4.09 (br d, J=11.26 Hz, 2 H) 4.64 (br s, 1 H) 5.90 (br d, J=9.88 Hz, 1 H) 6.10 (br s, 1 H) 6.41 - 6.65 (m, 2 H) 7.10 (s, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 7.20 (s, 1 H)

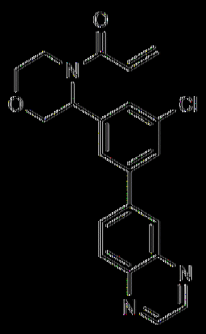
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	29	4-(3-(4-丙烯醯基-1,1-二側氧基硫代嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮	外消旋	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 7.80 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.77 (d, J= 1.9 Hz, 1H), 6.61 (dd, J= 2.1, 7.1Hz, 1H), 6.23 (dd, J= 2.1, 16.7 Hz, 1H), 6.09 (br s, 1H), 5.80 (br d, J= 10.7 Hz, 1H), 4.65 (br s, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 3.76 (br dd, J= 6.0, 15.0 Hz, 1H), 3.54 (br s, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.39 (br d, J= 10.9 Hz, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 1H), 3.15 (br dd, J= 2.6, 13.5 Hz, 1H)

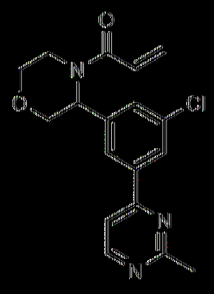
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	30	1-(3-(2-氯-6-(噠嗪-4-基)吡啶-4-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 9.78 (br s, 1 H) 9.33 (br s, 1 H) 7.59 - 8.15 (m, 3 H) 6.40 - 6.65 (m, 2 H) 5.85 (br s, 2 H) 4.47 (br s, 1 H) 3.90 - 4.05 (m, 2 H) 3.66 (br s, 2 H) 3.32 (br s, 1 H)

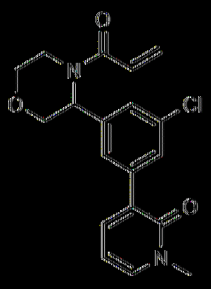
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	31	1-(3-(3-氯-5-(嘧啶-2-基)苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.83 (d, J=4.89 Hz, 2 H) 8.36 - 8.51 (m, 2 H) 7.39 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 7.28 (br s, 0.5 H) 7.26 (s, 0.5 H) 6.54 - 6.66 (m, 1 H) 6.51 (d, J=1.88 Hz, 1 H) 6.15 (br s, 1 H) 5.89 (dd, J=10.29, 1.76 Hz, 1 H) 4.73 (br s, 1 H) 3.96 (dt, J=14.96, 3.31 Hz, 1 H) 3.89 - 4.04 (m, 1 H) 3.74 (br t, J=13.05 Hz, 1 H) 3.51 (dd, J=15.06, 6.02 Hz, 1 H) 3.28 (td, J=13.11, 4.14 Hz, 1 H) 3.13 (dd, J=13.80, 2.76 Hz, 1 H)

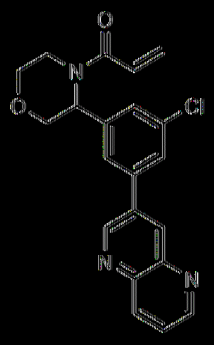
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	32	1-(3-(3-氯-5-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.13 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 7.39 (d, J=10.88 Hz, 1 H) 6.55 - 6.67 (m, 1 H) 6.45 - 6.53 (m, 1 H) 6.19 (br s, 1 H) 5.91 (dd, J=10.23, 1.69 Hz, 1 H) 4.57 - 4.85 (m, 1 H) 4.42 (s, 3 H) 3.91 (d1, J=14.96, 3.37 Hz, 1 H) 3.73 (br t, J=13.11 Hz, 1 H) 3.50 (dd, J=15.12, 5.96 Hz, 1 H) 3.26 (td, J=13.05, 3.89 Hz, 1 H) 3.11 (dd, J=13.87, 2.82 Hz, 1 H)

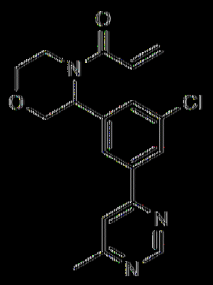
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	33	4-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-6-氯-[2,4'-聯吡啶]-2'(1'H)-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.18 - 3.46 (m, 1 H) 3.53 - 3.84 (m, 2 H) 3.87 - 4.06 (m, 2 H) 4.46 (d, J= 12.51 Hz, 1 H) 5.66 - 5.97 (m, 2 H) 6.39 - 6.67 (m, 2 H) 6.99 (dd, J= 6.82, 1.19 Hz, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.43 (d, J= 6.88 Hz, 1 H) 7.48 - 7.63 (m, 1 H) 7.70 - 7.90 (m, 1 H)

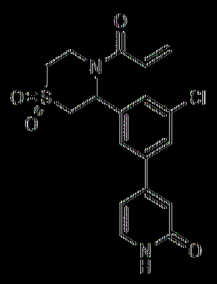
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	34	1-(3-(3-氯-5-(喹啉啉-6-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ : : 9.00 (dd, J : : 1.7, 12.4 Hz, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 3H), 7.91 (s, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.45 (br s, 1H), 6.90 (dd, J : : 10.5, 16.6 Hz, 1H), 6.24 (dd, J : : 1.9, 16.6 Hz, 1H), 5.77 (dd, J : : 2.2, 10.4 Hz, 2H), 4.56 (d, J : : 12.5 Hz, 1H), 3.95 - 3.78 (m, 3H), 3.59 - 3.48 (m, 1H)

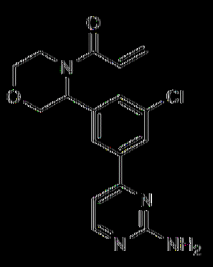
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	35	1-(3-(3-氯-5-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) ppm 2.81 (s, 3 H) 3.12 - 3.75 (m, 3 H) 3.76 - 4.10 (m, 3 H) 4.51 (d, J= 12.26 Hz, 1 H) 5.80 (dd, J= 10.38, 1.88 Hz, 1 H) 6.39 - 6.45 (m, 1 H) 6.53 - 6.63 (m, 1 H) 7.48 - 7.70 (m, 2 H) 8.04 (s, 2 H) 8.70 (br d, J= 5.13 Hz, 1 H)

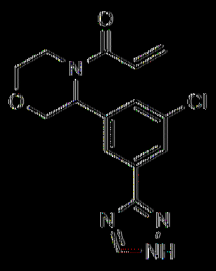
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	36	3-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 7.67 (br d, J=7.75 Hz, 2 H) 7.48 (dd, J=7.00, 2.00 Hz, 2 H) 7.34 (dd, J=6.69, 1.81 Hz, 1 H) 6.49 - 6.63 (m, 1 H) 6.32 - 6.44 (m, 1 H) 6.26 (t, J=6.82 Hz, 1 H) 5.76 (dd, J=10.38, 1.88 Hz, 2 H) 4.48 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 3.97 (dd, J=11.13, 3.00 Hz, 1 H) 3.88 (dd, J=12.19, 3.56 Hz, 1 H) 3.63 - 3.77 (m, 1 H) 3.62 (s, 3 H) 3.05 - 3.60 (m, 2 H)

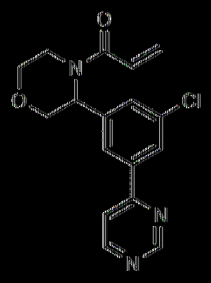
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	37	1-(3-(3-氯-5-(1,5-萘啶-3-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 9.20 (d, J=2.13 Hz, 1 H) 9.05 (dd, J=4.13, 1.38 Hz, 1 H) 8.41 - 8.64 (m, 2 H) 7.50 - 7.90 (m, 4 H) 6.54 - 6.69 (m, 1 H) 6.35 - 6.50 (m, 1 H) 5.81 (dd, J=10.38, 1.75 Hz, 1 H) 4.52 (d, J=12.38 Hz, 1 H) 3.80 - 4.37 (m, 3 H) 2.79 - 3.79 (m, 3 H)

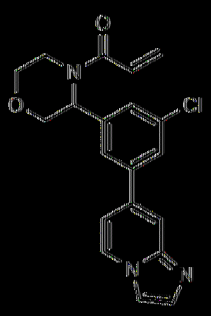
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	38	1-(3-(3-氯-5-(6-甲基嘧啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) ppm 1.22 - 1.31 (m, 2 H) 1.60 (br s, 3 H) 2.62 (s, 3 H) 2.75 - 3.86 (m, 3 H) 3.93 (dd, J=12.36, 3.58 Hz, 1 H) 4.01 (dd, J=11.29, 3.14 Hz, 1 H) 4.52 (d, J=12.42 Hz, 1 H) 5.81 (dd, J=10.42, 1.88 Hz, 2 H) 6.39 - 6.46 (m, 1 H) 6.53 - 6.62 (m, 1 H) 7.56 (s, 2 H) 7.99 - 8.10 (m, 2 H) 9.15 (s, 1 H)

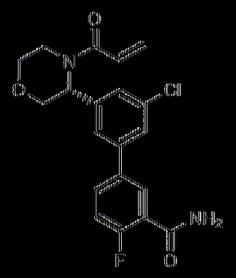
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	39	4-(3-(4-內烯醯基-1,1-二側氧基硫代嗎啉-3-基)-5-氯苯基)吡啶-2(1H)-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1HNMR (400MHz, DMSO-d6) δ : 11.68 (br s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.92 (br d, J=19.7 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.53 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 6.23 (dd, J=1.8, 16.7 Hz, 1H), 6.09 (br s, 1H), 5.80 (br d, J=11.1 Hz, 1H), 4.64 (br s, 1H), 4.33 (br d, J=14.7 Hz, 1H), 3.76 (br dd, J=5.5, 14.9 Hz, 1H), 3.53 (br s, 1H), 3.37 (br s, 1H), 3.15 (br d, J=11.4 Hz, 1H)

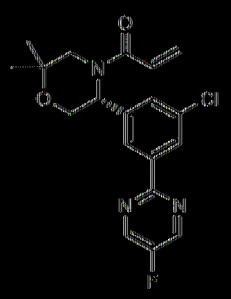
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	40	1-(3-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.01 - 3.91 (m, 3 H) 3.91 - 4.10 (m, 2 H) 4.50 (d, J= 12.28 Hz, 1 H) 5.27 (br s, 2 H) 5.79 (dd, J= 10.41, 1.64 Hz, 2 H) 6.35 - 6.48 (m, 1 H) 6.54 - 6.64 (m, 1 H) 7.01 (d, J= 5.26 Hz, 1 H) 7.63 (br s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 7.99 (br s, 1 H) 8.36 (d, J= 5.26 Hz, 1 H)

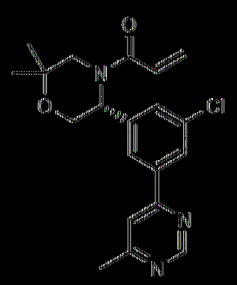
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	41	1-(3-(3-氯-5-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.64 (td, J=11.80, 2.76 Hz, 3 H) 3.92 (dd, J=12.36, 3.58 Hz, 1 H) 4.00 (br d, J=8.66 Hz, 1 H) 4.51 (d, J=12.30 Hz, 1 H) 4.45 - 4.56 (m, 1 H) 5.80 (dd, J=10.42, 1.63 Hz, 2 H) 6.37 - 6.48 (m, 1 H) 6.51 - 6.64 (m, 1 H) 7.55 (br d, J=15.56 Hz, 1 H) 8.07 (s, 2 H) 8.29 (s, 1 H)

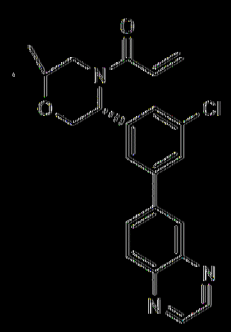
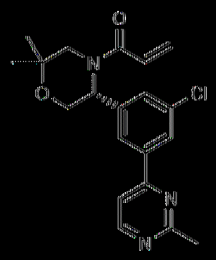
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	42	1-(3-(3-氯-5-(嘧啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 9.28 (s, 1H), 8.80 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 - 7.99 (m, 2H), 7.70 (br d, J = 5.0 Hz, 2H), 6.65 - 6.51 (m, 1H), 6.49 - 6.33 (m, 1H), 5.80 (dd, J = 1.8, 10.3 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 3.0, 11.3 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 3.5, 12.4 Hz, 1H), 3.64 (dt, J = 2.6, 11.8 Hz, 1H), 3.58 - 3.06 (m, 1H)

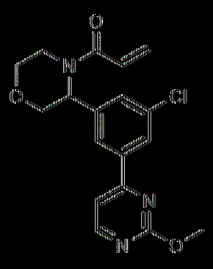
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	43	1-(3-(3-氯-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 8.22 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.78 - 7.47 (m, 6H), 7.15 - 7.04 (m, 1H), 6.66 - 6.52 (m, 1H), 6.50 - 6.34 (m, 1H), 5.81 (br d, J = 10.3 Hz, 2H), 4.49 (br d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 1H), 3.93 (br dd, J = 1.0, 11.5 Hz, 1H), 3.84 - 3.58 (m, 2H), 3.55 - 3.18 (m, 1H)

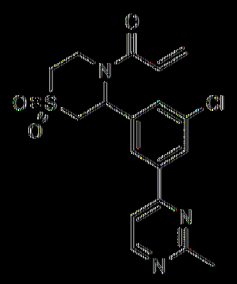
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	44	(R)-3'-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5'-氯-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 8.31 (dd, J = 2.5, 7.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.63 (m, 1H), 7.52 (s, 3H), 7.23 (dd, J = 8.6, 11.4 Hz, 1H), 6.82 - 6.66 (m, 1H), 6.64 - 6.51 (m, 1H), 6.47 - 6.36 (m, 1H), 5.79 (dd, J = 1.7, 10.5 Hz, 2H), 4.49 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 3.1, 11.0 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 3.5, 12.2 Hz, 1H), 3.63 (dt, J = 2.4, 11.9 Hz, 3H)

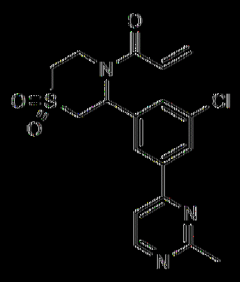
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	45	(R)-1-(5-(3-氯-5-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ : : 9.03 (s, 2H), 8.28 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.94 - 6.69 (m, 1H), 6.25 (dd, J : : 1.5, 16.5 Hz, 1H), 5.77 (br d, J : : 8.6 Hz, 1H), 5.61 - 5.31 (m, 1H), 4.35 - 4.08 (m, 1H), 4.05 - 3.78 (m, 2H), 3.11 - 2.74 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.13 (s, 3H)

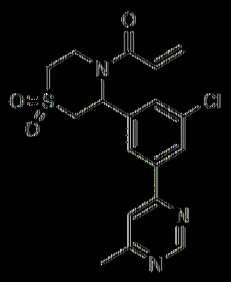
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	46	(R)-1-(5-(3-氯-5-(6-甲基嘧啶-4-基)苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ : : 9.12 (d, J : : 0.9 Hz, 1H), 8.14 (br d, J : : 6.4 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.00 - 6.63 (m, 1H), 6.24 (dd, J : : 2.0, 16.5 Hz, 1H), 5.85 - 5.71 (m, 1H), 5.55 - 5.15 (m, 1H), 4.36 - 4.08 (m, 1H), 4.06 - 3.83 (m, 2H), 3.15 - 2.79 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.13 (s, 3H)

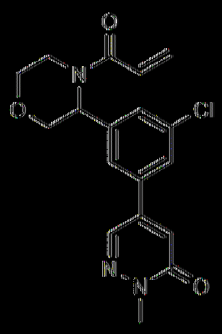
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	47	(R)-1-(5-(3-氯-5-(嘧啶-6-基)苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 1.26 (s, 2 H) 1.31 (s, 2 H) 1.58 (br s, 1 H) 4.19 (br s, 1 H) 5.63 - 5.88 (m, 1 H) 6.31 - 6.72 (m, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 8.00 (br d, J=8.55 Hz, 1 H) 8.20 (d, J=8.77 Hz, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.89 (d, J=8.33 Hz, 1 H)
	48	(R)-1-(5-(3-氯-5-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.70 (br d, 1 H) 8.04 (br s, 2 H) 7.41 - 7.76 (m, 2 H) 6.37 - 6.65 (m, 2 H) 5.79 (br dd, 2 H) 4.07 - 4.35 (m, 2 H) 3.00 - 3.59 (m, 2 H) 2.80 (s, 3 H) 1.18 - 1.32 (m, 6 H)

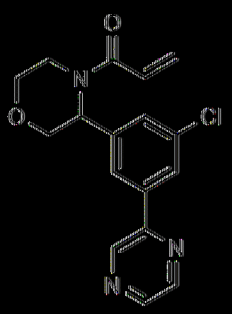
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	49	1-(3-(3-氯-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1HNMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.34 (br s, 1 H) 3.51 - 3.85 (m, 2 H) 3.86 - 4.02 (m, 2 H) 4.09 (s, 3 H) 4.50 (d, J= 12.38 Hz, 1 H) 5.79 (dd, J= 10.38, 1.63 Hz, 2 H) 6.34 - 6.49 (m, 1 H) 6.51 - 6.64 (m, 1 H) 7.33 (d, J= 5.13 Hz, 1 H) 7.65 (br s, 1 H) 8.06 (br s, 2 H) 8.58 (d, J= 5.13 Hz, 1 H)

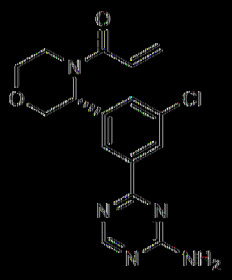
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	50	1-(3-(3-氯-5-(6-甲基吡啶-2-基)苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.04 - 3.30 (m, 2 H) 3.53 (dd, J=15.13, 6.00 Hz, 1 H) 3.59 - 3.73 (m, 1 H) 3.96 (br d, J=15.13 Hz, 1 H) 4.58 (br s, 1 H) 5.89 - 6.03 (m, 1 H) 6.34 (br s, 1 H) 6.49 - 6.70 (m, 2 H) 7.24 (d, J=6.25 Hz, 1 H) 7.52 - 7.60 (m, 1 H) 8.06 (br d, J=18.89 Hz, 2 H) 8.22 (d, J=6.25 Hz, 1 H)

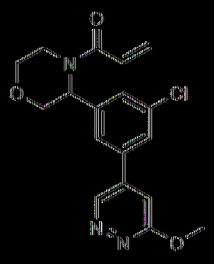
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	51	1-(3-(3-氯-5-(6-甲基吡啶-2-基)苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.03 - 3.28 (m, 2 H)3.40 - 3.73 (m, 2 H) 3.96 (br d, J= 13.88 Hz, 1 H) 4.56 (br s, 1 H) 5.96 (br d, J= 9.63 Hz, 1 H) 6.33 (br s, 1 H) 6.50 - 6.69 (m, 2 H) 7.22 (br s, 1 H) 7.55 (br s, 1 H) 8.05 (br d, J= 15.26 Hz, 2 H) 8.20 (br s, 1 H)

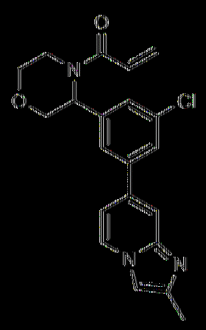
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	52	1-(3-(3-氯-5-(6-甲基嘧啶-4-基)苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 2.72 (s, 3 H) 3.07 - 3.33 (m, 2 H) 3.53 (dd, J=15.13, 6.00 Hz, 1 H) 3.70 (br t, J=13.70 Hz, 1 H) 3.95 (dt, J=15.13, 3.00 Hz, 1 H) 4.62 (br s, 1 H) 5.94 (dd, J=10.32, 1.56 Hz, 1 H) 6.28 (br s, 1 H) 6.45 - 6.70 (m, 2 H) 7.48 (s, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 8.06 (s, 2 H) 9.24 (s, 1 H)

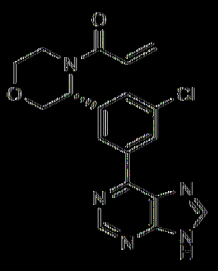
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	53	5-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-2-甲基噠嗪-3(2H)-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.34 (br s, 1 H) 3.64 (br t, J=10.88 Hz, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.87 - 4.14 (m, 3 H) 4.45 (br d, J=12.26 Hz, 1 H) 5.81 (br d, J=10.01 Hz, 2 H) 6.36 - 6.65 (m, 2 H) 7.04 (s, 1 H) 7.36 - 7.80 (m, 3 H) 7.97 (s, 1 H)

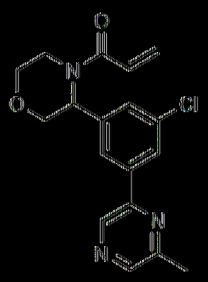
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	54	1-(3-(3-氯-5-(吡啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.10 - 3.68 (m, 2 H) 3.70 - 4.05 (m, 3 H) 4.52 (d, J=12.17 Hz, 1 H) 5.80 (dd, J=10.42, 1.76 Hz, 2 H) 6.35 - 6.48 (m, 1 H) 6.52 - 6.64 (m, 1 H) 7.62 (br s, 1 H) 7.90 - 8.13 (m, 2 H) 8.56 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 9.01 (s, 1 H)

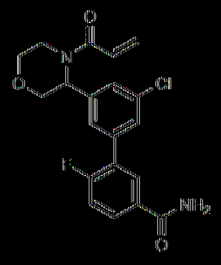
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	55	(R)-1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三𠯿-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.12 - 3.87 (m, 3 H) 3.91 - 4.04 (m, 2 H) 4.53 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 5.60 (br s, 2 H) 5.80 (dd, J=10.38, 1.88 Hz, 2 H) 6.40 - 6.46 (m, 1 H) 6.54 - 6.64 (m, 1 H) 7.52 - 7.75 (m, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.41 (br s, 1 H) 8.68 (s, 1 H)

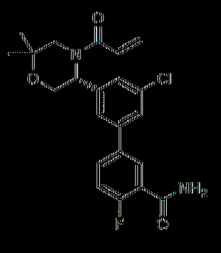
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	56	1-(3-(3-氯-5-(6-甲氧基噠嗪-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.35 (br s, 1 H) 3.64 (td, J=11.76, 2.57 Hz, 2 H) 3.81 - 4.05 (m, 2 H) 4.20 (s, 3 H) 4.47 (br d, J=12.30 Hz, 1 H) 5.81 (dd, J=10.29, 1.63 Hz, 2 H) 6.34 - 6.72 (m, 2 H) 7.09 (s, 1 H) 7.47 - 7.85 (m, 3 H) 9.06 (s, 1 H)

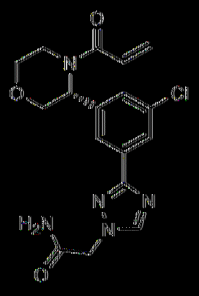
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	57	1-(3-(3-氯-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 2.48 (s, 3 H) 3.24 - 3.67 (m, 2 H) 3.67 - 4.06 (m, 3 H) 4.48 (d, J=12.17 Hz, 1 H) 5.79 (dd, J=10.42, 1.88 Hz, 2 H) 6.37 - 6.48 (m, 1 H) 6.54 - 6.63 (m, 1 H) 6.96 (dd, J=7.03,1.51 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.54 (s, 2 H) 7.60 - 7.73 (m, 2 H) 8.08 (d, J=7.03 Hz, 1 H)

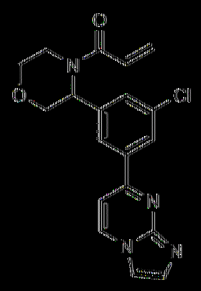
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	58	(R)-1-(3-(3-氯-5-(9H-嘌呤-6-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.16 - 3.91 (m, 3 H) 3.93 - 4.08 (m, 2 H) 4.60 (d, J=12.17 Hz, 1 H) 5.82 (dd, J=10.54, 1.63 Hz, 2 H) 6.40 - 6.51 (m, 1 H) 6.64 (dd, J=16.81, 10.54 Hz, 1 H) 7.47 - 7.82 (m, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.74 (br s, 1 H) 8.86 (s, 1 H) 9.02 (s, 1 H)

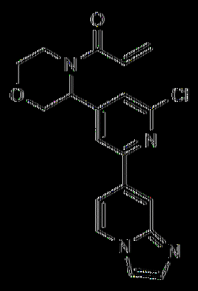
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	59	1-(3-(3-氯-5-(6-甲基吡啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400MHz，氯仿-d) δ = 8.79 (br s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.06 - 7.88 (m,2H), 7.61 (br s, 1H), 6.65 - 6.51 (m, 1H), 6.50 - 6.26 (m, 1H), 5.80 (dd, J = 1.8, 10.4 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.05 - 3.79 (m, 2H), 3.78 - 2.92 (m, 3H), 2.64 (s, 3H)

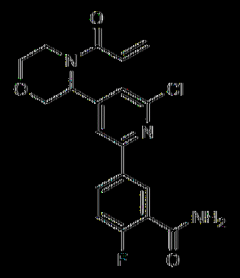
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	60	3'-(4-內烯醯基嗎啉-3-基)-5'-氯-6-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ : 8.14 - 8.07 (m, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 7.57 - 7.33 (m, 4H), 6.95 - 6.76 (m, 1H), 6.28 - 6.14 (m, 1H), 5.82 - 5.70 (m, 1H), 5.67 - 5.27 (m, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 1H), 4.31 - 3.93 (m, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 1H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 3.30 - 2.86 (m, 1H)

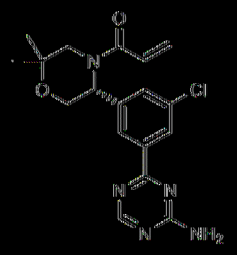
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	61	(R)-3'-(4-丙烯醯基-6,6-二甲基嗎啉-3-基)-5'-氟-4-氮-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.15 (br d, J=9.06 Hz, 5 H) 1.12 - 1.12 (m, 1 H) 2.83 - 3.17 (m, 1 H) 3.76 - 4.32 (m, 3 H) 5.19 - 5.57 (m, 1 H) 5.74 (br d, J=9.89 Hz, 1 H) 6.22 (dd, J=16.57, 2.15 Hz, 1 H) 6.66 - 6.96 (m, 1 H) 7.34 - 7.44 (m, 2 H) 7.58 (br s, 1 H) 7.70 (br s, 2 H) 7.85 (br s, 2 H) 7.88 (dd, J=6.74, 2.21 Hz, 1 H)

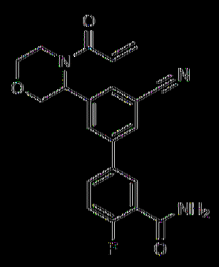
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	62	(R)-2-(3-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙醯胺	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.09 - 3.79 (m, 2 H) 3.86 - 4.05 (m, 2 H) 4.51 (d, J=12.28 Hz, 1 H) 4.85 - 4.97 (m, 2 H) 5.71 - 5.84 (m, 2 H) 6.33 - 6.49 (m, 2 H) 6.52 - 6.66 (m, 1 H) 7.39 - 7.61 (m, 1 H) 7.99 - 8.13 (m, 2 H) 8.22 (s, 1 H)

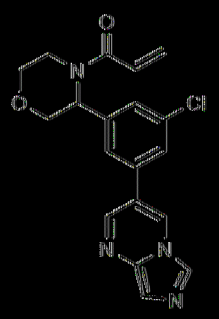
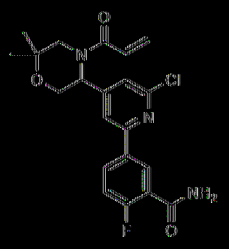
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	63	1-(3-(3-氯-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.23 - 3.77 (m, 3 H) 3.79 - 4.06 (m, 2 H) 4.52 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 5.81 (br d, J=10.51 Hz, 2 H) 6.37 - 6.48 (m, 1 H) 6.53 - 6.67 (m, 1 H) 7.39 (br d, J=6.75 Hz, 1 H) 7.64 (s, 2 H) 7.87 (s, 1 H) 8.15 (br s, 2 H) 8.57 (br d, J=6.88 Hz, 1 H)

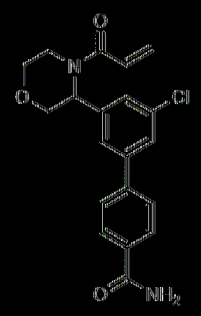
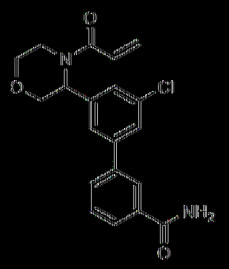
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	64	1-(3-(2-氯-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)吡啶-4-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400MHz，氯仿-d) δ：8.46 (br s, 1H), 8.29 (br d, J=6.9 Hz, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.85 (br d, J=6.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 1H), 6.66 - 6.56 (m, 1H), 6.52 - 6.40 (m, 1H), 5.86 (br d, J=10.3 Hz, 2H), 4.49 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 4.02 (br d, J=11.5 Hz, 1H), 3.94 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 3.69 - 3.64 (m, 2H), 3.41 (br s, 1H)

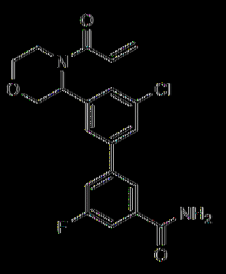
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	65	5-(4-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)-2-氟苯甲醯胺	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400MHz，氯仿-d) δ = 8.65 (dd, J = 2.4, 7.3 Hz, 1H), 8.24 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.41 (br s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.69 (br s, 1H), 6.63 - 6.54 (m, 1H), 6.49 - 6.42 (m, 1H), 5.84 (br d, J = 11.7 Hz, 3H), 4.49 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.04 - 3.68 (m, 3H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 3.36 (br s, 1H)

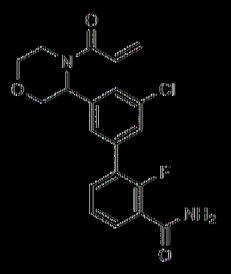
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	66	(R)-1-(5-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 1.24 (s, 3 H) 1.30 (s, 3 H) 2.85 - 3.60 (m, 2 H) 4.00 - 5.25 (m, 3 H) 5.62 (br s, 2 H) 5.78 (br d, J = 10.04 Hz, 2 H) 6.40 - 6.60 (m, 2 H) 7.43 - 7.75 (m, 1 H) 8.34 (s, 2 H) 8.68 (s, 1 H)

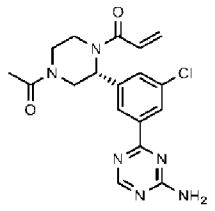
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	6'	3'-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5'-氰基-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.13 - 3.86 (m, 3 H) 3.88 - 4.29 (m, 2 H) 4.49 (d, J=12.30 Hz, 1 H) 5.82 (dd, J=10.42, 1.38 Hz, 2 H) 5.98 (br s, 1 H) 6.37 - 6.48 (m, 1 H) 6.51 - 6.63 (m, 1 H) 6.73 (br d, J=11.42 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.63 - 7.72 (m, 1 H) 7.78 - 7.99 (m, 3 H) 8.31 (dd, J=7.28, 2.38 Hz, 1 H)

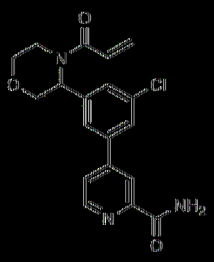
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	68	1-(3-(3-氯-5-(咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.40 - 8.67 (m, 3 H) 7.47 - 7.90 (m, 4 H) 6.52 - 6.65 (m, 1 H) 6.33 - 6.47 (m, 1 H) 5.82 (br dd, 2 H) 4.49 (br d, 1 H) 3.93 - 4.07 (m, 2 H) 3.25 - 3.86 (m, 3 H)
	69	5-(4-(4-丙烯醯基-6,6-二甲基嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)-2-氟苯甲醯胺	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.65 (dd, 1 H) 8.17 - 8.32 (m, 1 H) 7.32 - 7.90 (m, 2 H) 7.22 - 7.26 (m, 1 H) 6.69 - 6.78 (m, 1 H) 6.41 - 6.60 (m, 2 H)5.71 - 5.95 (m, 3 H) 4.10 - 4.32 (m, 2 H) 2.92 - 3.65 (m, 2 H) 1.23 - 1.32 (m, 6 H)

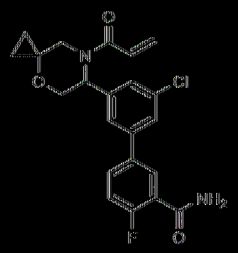
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	70	3'-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5'-氯-[1,1'-聯苯]-4-甲醯胺	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (氯仿-d, 400MHz): δ 7.90 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.48-7.12 (m, 5H), 6.35-6.66 (m, 2H), 6.17 (br s, 1H), 5.80 (br dd, J=10.4, 1.6 Hz, 2H), 4.50 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.63-4.47 (m, 4H), 2.83-3.63 ppm (m, 2H)
	71	3'-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5'-氯-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.06 - 7.97 (m, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.65 - 7.44 (m, 4H), 6.65 - 6.49 (m, 1H), 6.48 - 6.34 (m, 1H), 6.32 - 5.25 (m, 3H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 4.18 - 2.99 (m, 5H)

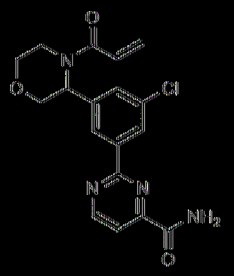
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	72	3'-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5'-氯-5-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺	具有未知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.07 - 4.02 (m, 1 H) 3.64 (td, J=11.77, 2.63 Hz, 1 H) 3.86 - 4.06 (m, 2 H) 4.49 (d, J=12.35 Hz, 1 H) 5.55 - 5.81 (m, 1 H) 5.80 (dd, J=10.39, 1.83 Hz, 1 H) 6.16 (br s, 1 H) 6.33 - 6.46 (m, 1 H) 6.52 - 6.65 (m, 1 H) 7.40 (br d, J=9.05 Hz, 1 H) 7.48 - 7.69 (m, 4 H) 7.76 (d, J=1.34 Hz, 1 H)

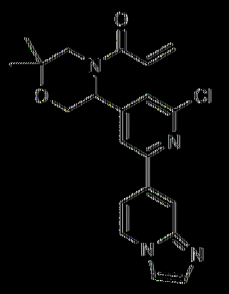
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	73	3'-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1 H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.41 (br s, 1 H) 3.44 - 4.05 (m, 1 H) 3.92 (dd, J=12.29, 3.61 Hz, 1 H) 3.98 - 4.05 (m, 1 H) 4.48 (d, J=12.10 Hz, 1 H) 5.67 - 6.00 (m, 2 H) 6.34 - 6.45 (m, 1 H) 6.50 - 6.62 (m, 1 H) 6.68 (br s, 1 H) 7.35 (t, J=7.70 Hz, 1 H) 7.43 - 7.66 (m, 4 H) 8.05 - 8.19 (m, 1 H)

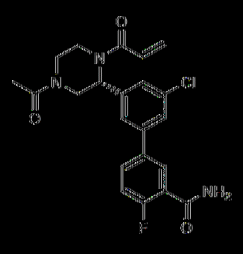
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	74	(R)-1-(4-乙醯基-2-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.90 - 2.00 (m, 3 H) 3.35 (br s, 1 H) 3.48 - 3.92 (m, 2 H) 4.03 - 4.69 (m, 2 H) 5.50 - 5.82 (m, 2 H) 6.12 - 6.28 (m, 1 H) 6.37 - 6.74 (m, 1 H) 6.75 - 7.08 (m, 1 H) 7.49 - 7.65 (m, 1 H) 7.73 (br s, 2 H) 8.05 - 8.27 (m, 2 H) 8.61 (d, J=4.50 Hz, 1 H)

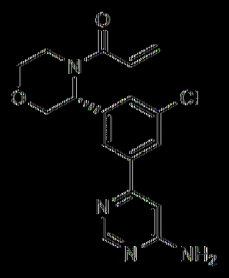
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	75	4-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)吡啶甲醯胺	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400MHz，氯仿-d) δ：8.64 (d, J：4.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 6.63 - 6.53 (m, 1H), 6.48 - 6.38 (m, 1H), 5.81 (br d, J：10.4 Hz, 2H), 5.63 (br s, 1H), 4.49 (d, J：12.4 Hz, 1H), 4.03 - 3.89 (m, 2H), 3.64 (br t, J：11.5 Hz, 1H), 3.35 (br s, 1H)

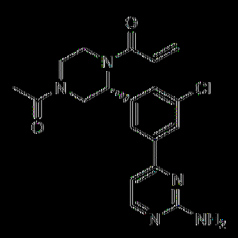
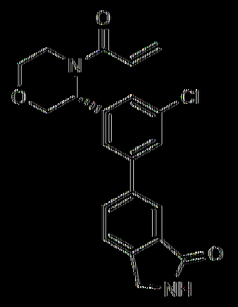
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	76	3'-(7-內烯醯基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-6-基)-5'-氯-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺	具有未知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400MHz，氯仿-d) δ 8.31 (br d, J=6.8 Hz, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.53 (br s, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 6.74 (br s, 1H), 6.61 - 6.31 (m, 2H), 5.86 (br s, 1H), 5.78 (br d, J=10.0 Hz, 1H), 4.43 (br d, J=11.6 Hz, 1H), 4.09 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 3.84 (br s, 1H), 3.09 (br s, 1H), 1.33 - 0.93 (m, 2H), 0.80 - 0.63 (m, 2H)

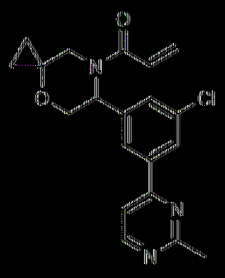
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	77	2-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)嘧啶-4-甲醯胺	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 9.15 (d, J= 4.9 Hz, 1H), 8.78 - 8.68 (m, 2H), 8.47 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.95 (d, J= 4.9 Hz, 1H), 7.54 (br s,1H), 6.89 (br dd, J= 10.6, 16.4 Hz, 1H), 6.24 (dd, J= 2.3, 16.5 Hz, 1H), 5.78 (br d, J= 10.4 Hz, 1H), 5.60 (br s, 1H), 4.52 (d, J= 12.1 Hz, 1H), 4.16 - 3.95 (m, 1H), 3.92 - 3.76 (m, 2H), 3.59 - 3.47 (m, 1H), 3.31 - 3.09 (m, 1H)

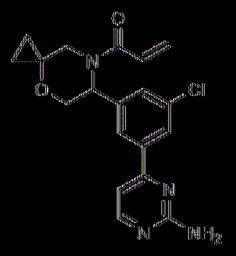
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	78	1-(5-(2-氯-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)吡啶-4-基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 9.03 (br s, 1 H) 8.40 (d, 1 H) 8.16 - 8.28 (m, 1 H) 7.90 - 8.02 (m, 2 H) 7.77 (s, 1 H) 7.42 - 7.58 (m, 1 H) 6.57 - 6.78 (m, 1 H) 6.37 - 6.53 (m, 1 H) 5.66 - 5.95 (m, 2 H) 4.20 (br s, 2 H) 3.51 - 3.78 (m, 1 H) 3.10 - 3.46 (m, 1 H) 1.32 (s, 3 H) 1.27 (s, 3 H)

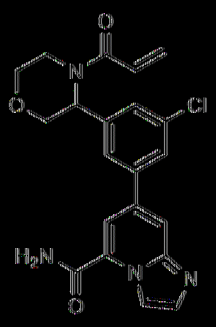
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	79	(R)-3'-(4-乙醯基-1-丙烯醯基六氫吡嗪-2-基)-5'-氯-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.22 - 8.36 (m, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 7.45 - 7.55 (m, 2 H) 7.28 - 7.38 (m, 1 H) 7.20 - 7.27 (m, 2 H) 6.76 - 6.95 (m, 1 H) 6.36 - 6.65 (m, 2 H) 6.13 - 6.27 (m, 1 H) 5.71 - 5.90 (m, 1 H) 4.53 - 5.42 (m, 2 H) 4.07 - 4.37 (m, 1 H) 3.70 - 3.88 (m, 1 H) 3.50 - 3.67 (m, 1 H) 3.15 - 3.47 (m, 2 H) 1.97 - 2.17 (m, 3 H)

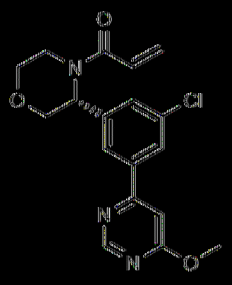
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	80	(R)-1-(3-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.11 - 3.50 (m, 1 H) 3.63 (td, J=11.76, 2.25 Hz, 1 H) 3.85 - 4.09 (m, 2 H) 4.50 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 5.07 (br s, 2 H) 5.79 (dd, J=10.38, 1.63 Hz, 2 H) 6.34 - 6.65 (m, 2 H) 6.79 (s, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.63 (br d, J=3.00 Hz, 1 H) 7.95 (br s, 2 H) 8.65 (s, 1 H)

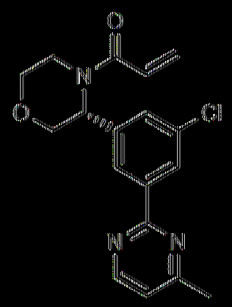
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	81	(R)-1-(4-乙醯基-2-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)六氫吡啉-1-基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (氯仿-d, 400MHz):δ = 8.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.85-8.07 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.94-7.18 (m, 1H), 6.35-6.83 (m, 2H), 5.81 (br s, 1H), 5.17-5.37 (m, 2H), 4.15-4.71 (m, 1H), 2.99-3.92 (m, 4H), 2.06-2.12 ppm (m, 3H)
	82	(R)-6-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)異喹啉-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (氯仿-d, 400MHz):δ = 8.06 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.42-7.70 (m, 4H), 6.70-6.82 (m, 1H), 6.35-6.66 (m, 2H), 5.80 (dd, J = 10.4, 1.9 Hz, 2H), 4.48-4.57 (m, 3H), 3.87-4.09 (m, 2H), 3.63 (td, J = 11.7, 2.5 Hz, 2H), 3.41 (br s, 1H)

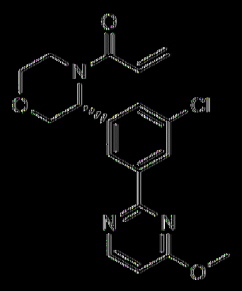
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	83	1-(6-(3-氯-5-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 8.77 - 8.60 (m, 1H), 8.13 - 7.95 (m, 2H), 7.81 - 7.57 (m, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 1H), 6.61 - 6.35 (m, 2H), 6.11 - 5.62 (m, 2H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 4.16 - 3.68 (m, 2H), 3.35 - 2.88 (m, 1H), 2.87 - 2.72 (m, 3H), 1.10 - 0.96 (m, 1H), 0.85 - 0.75 (m, 1H), 0.73 - 0.66 (m, 1H), 0.64 - 0.48 (m, 1H)

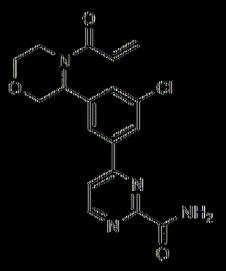
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	84	1-(6-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 0.48 - 0.65 (m, 1 H) 0.66 - 0.74 (m, 1 H) 0.75 - 0.84 (m, 1 H) 0.95 - 1.11 (m, 1 H) 2.99 - 3.22 (m, 1 H) 3.70 - 4.20 (m, 2 H) 4.37 - 4.52 (m, 1 H) 5.29 - 5.62 (m, 2 H) 5.68 - 6.07 (m, 2 H) 6.34 - 6.61 (m, 2 H) 6.99 - 7.13 (m, 1 H) 7.59 - 7.81 (m, 1 H) 7.92 - 8.13 (m, 2 H) 8.29 - 8.40 (m, 1 H)

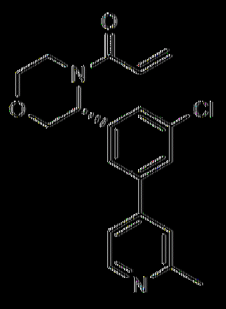
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	85	7-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-甲醯胺	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (DMSO-d6) δ :8.49-8.69 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.93-8.03 (m, 2H), 7.86 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.75 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.35 (br s, 1H), 6.89 (br dd, J=15.8, 10.9 Hz, 1H), 6.23 (dd, J=16.6, 2.3 Hz, 1H), 5.72-5.83 (m, 1H), 5.20-5.70 (m, 1H), 4.58 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.72-4.40 (m, 3H), 3.46-3.60 (m, 1H), 2.78-3.29 (m, 1H)

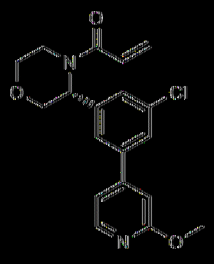
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	86	(R)-1-(3-(3-氯-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (氯仿-d) δ :8.84 (s, 1H), 7.89-8.10 (m,2H), 7.62 (br s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.52-6.65 (m, 1H), 6.36-6.49 (m, 1H), 5.80 (dd, J=10.4, 1.7 Hz, 1H), 4.51 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.92 (dd, J=12.3, 3.4 Hz, 1H), 3.87-4.14 (m, 5H), 3.63 (td, J=11.7, 2.3 Hz, 1H), 3.52-3.86 (m, 1H), 3.15-3.51 (m, 1H), 1.67 (br s, 1H)

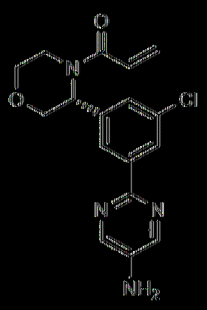
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	87	(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-甲基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400MHz，氯仿-d) δ = 8.65 (br d, J=4.8 Hz, 1H), 8.52 - 8.35 (m, 2H), 7.54 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J=4.5 Hz, 1H), 6.66 - 6.54 (m, 1H), 6.47 - 6.37 (m, 1H), 5.79 (dd, J=1.5, 10.4 Hz, 2H), 4.57 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.99 (br dd, J=3.0, 11.3 Hz, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.92 (dd, J=3.5, 12.3 Hz, 1H), 3.64 (dt, J=2.4, 11.7 Hz, 1H), 3.37 (br s, 1H), 3.85 - 3.01 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.27 - 1.22 (m, 1H)

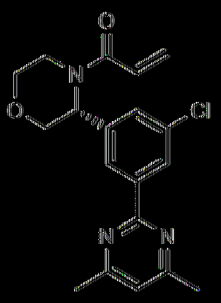
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	88	(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-甲氧基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ：8.50 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 6.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 1.1, 16.6 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 1.8, 10.4 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.02 - 3.88 (m, 3H), 3.69 - 3.51 (m, 2H), 3.43 - 3.24 (m, 1H)

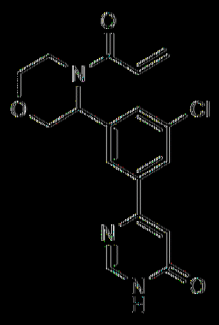
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	89	4-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)嘧啶-2-甲醯胺	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.07 - 3.48 (m, 1 H) 3.66 (td, J=11.82, 2.38 Hz, 2 H) 3.90 - 4.09 (m, 2 H) 4.51 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 5.81 (dd, J=10.44, 1.56 Hz, 2 H) 5.94 (br s, 1 H) 6.33 - 6.49 (m, 1 H) 6.51 - 6.68 (m, 1 H) 7.60 - 7.99 (m, 3 H) 8.11 (br s, 2 H) 8.78 - 9.26 (m, 1 H)

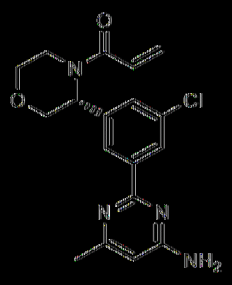
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	90	(R)-1-(3-(3-氯-5-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 2.92 (s, 3 H) 3.42 (br d, J=8.76 Hz, 1 H) 3.58 - 3.82 (m, 2 H) 3.97 (dd, J=12.51, 3.63 Hz, 1 H) 4.06 (br d, J=11.01 Hz, 1 H) 4.50 (br d, J=12.38 Hz, 1 H) 5.76 - 5.98 (m, 2 H) 6.33 - 6.48 (m, 1 H) 6.50 - 6.65 (m, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.70 - 7.99 (m, 4 H) 8.81 (br d, J=6.00 Hz, 1 H)

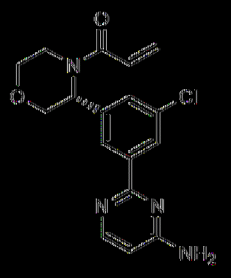
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	91	(R)-1-(3-(3-氯-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.06 - 3.45 (m, 1 H) 3.46 - 3.87 (m, 2 H) 3.91 (dd, J=12.32, 3.56 Hz, 1 H) 3.99 (s, 4 H) 4.48 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 5.80 (dd, J=10.38, 1.88 Hz, 2 H) 6.35 - 6.48 (m, 1 H) 6.50 - 6.65 (m, 1 H) 6.91 (s, 1 H) 6.99 - 7.15 (m, 1 H) 7.40 - 7.79 (m, 3 H) 8.23 (d, J=5.38 Hz, 1 H)

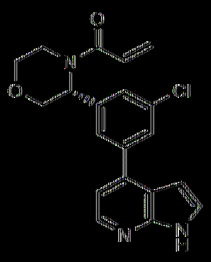
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	92	(R)-1-(3-(3-氯-5-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (氯仿-d) δ :8.31 (s, 3H), 8.25 (s, 1H), 7.34-7.63 (m, 1H), 6.52-6.67 (m, 1H), 6.35-6.50 (m, 1H), 5.78 (br dd, J=10.4, 1.7 Hz, 1H), 4.56 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.99 (br dd, J=11.3, 3.1 Hz, 1H), 3.87-3.95 (m, 1H), 3.56-3.80 (m, 2H), 2.99-3.55 (m, 2H)

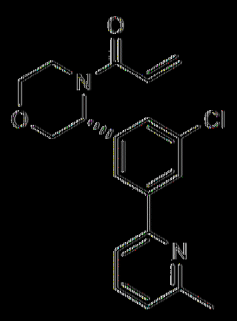
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	93	(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 2.54 (s, 6 H) 3.38 (br d, J=6.80 Hz, 1 H) 3.61 (s, 1 H) 3.63 - 3.68 (m, 1 H) 3.87 - 4.02 (m, 3 H) 4.57 (d, J=12.28 Hz, 1 H) 5.79 (dd, J=10.52, 1.75 Hz, 1 H) 6.39 - 6.45 (m, 1 H) 6.56 - 6.64 (m, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.53 (br s, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 8.42 (br s, 1 H)

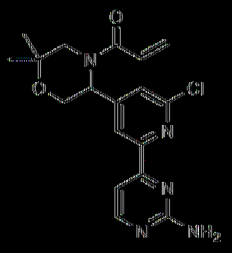
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	94	6-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)嘧啶-4(3H)-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3.41 - 3.44 (m, 2 H) 3.47 - 3.56 (m, 2 H) 3.78 (br d, J= 10.01 Hz, 1 H) 3.88 (br d, J= 10.13 Hz, 1 H) 4.47 (br d, J= 12.26 Hz, 1 H) 5.57 (br s, 1 H) 5.77 (br d, J= 10.38 Hz, 1 H) 6.22 (dd, J= 16.57,2.06 Hz, 1 H) 6.71 - 7.04 (m, 2 H) 7.48 (br s, 1 H) 7.91 - 8.05 (m, 2 H) 8.30 (s, 1 H)

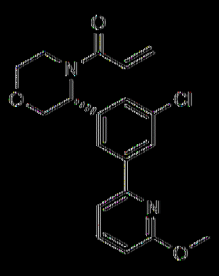
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	95	(R)-1-(3-(3-(4-胺基-6-甲基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.28 (s, 3 H) 3.29 (br s, 1 H) 3.46 - 3.56 (m, 1 H) 3.80 (br d, J= 11.63 Hz, 1 H) 3.89 (br d, J= 8.63 Hz, 1 H) 4.17 (br d, J= 10.51 Hz, 1 H) 4.41 (br d, J= 12.13 Hz, 1 H) 5.53 (br d, J= 17.64 Hz, 1 H) 5.77 (dd, J= 10.44, 2.19 Hz, 1 H) 6.16 - 6.33 (m, 2 H) 6.76 - 6.94 (m, 3 H) 7.46 (br s, 1 H) 8.12 - 8.31 (m, 2 H)

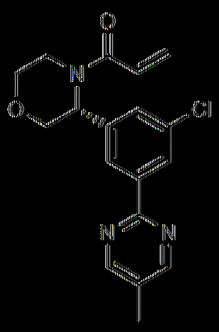
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	96	(R)-1-(3-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400MHz，氯仿-d) δ = 8.46 - 8.18 (m, 3H), 7.53 (br s, 1H), 6.63 - 6.55 (m, 1H), 6.45 - 6.37 (m, 3H), 5.78 (dd, J = 1.9, 10.4 Hz, 1H), 5.10 (br s, 2H), 4.54 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.99 (dd, J = 3.3, 11.3 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 3.6, 12.3 Hz, 1H), 3.63 (dt, J = 2.8, 11.8 Hz, 2H), 3.35 (br s, 1H)

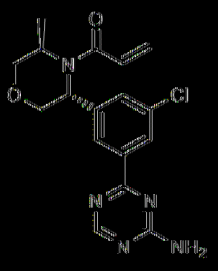
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	97	(R)-1-(3-(3-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.43 (br s, 1 H) 3.65 (td, J=11.79, 2.44 Hz, 2 H) 3.87 - 4.08 (m, 2 H) 4.52 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 5.80 (dd, J=10.44, 1.81 Hz, 1 H) 6.35 - 6.50 (m, 1 H) 6.52 - 6.74 (m, 2 H) 7.17 (d, J=5.00 Hz, 1 H) 7.34 - 7.93 (m, 2 H) 7.42 (d, J=3.38 Hz, 1 H) 8.39 (d, J=5.00 Hz, 1 H) 9.69 (br s, 1 H)

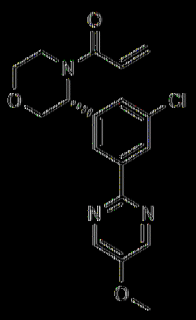
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	98	(R)-1-(3-(3-氯-5-(6-甲基吡啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ：7.99 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (br d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68 - 6.53 (m, 1H), 6.40 (br d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.80 (br d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.51 (br d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.07 - 3.84 (m, 2H), 3.81 - 3.04 (m, 3H), 2.81 (s, 3H)

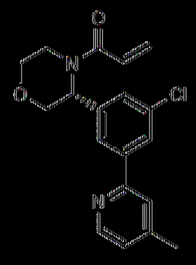
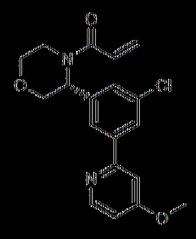
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	99	1-(5-(2-(2-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 8.44 (br d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 - 8.33 (m, 1H), 7.68 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.53 (br s, 1H), 6.68 - 6.41 (m, 2H), 6.06 - 5.62 (m, 2H), 5.40 - 5.18 (m, 2H), 4.31 - 4.12 (m, 2H), 3.75 - 3.31 (m, 1H), 3.21 - 2.83 (m, 1H), 1.30 (s, 1H), 1.23 (s, 1H)

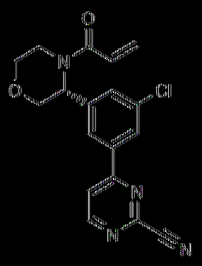
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	100	(R)-1-(3-(3-氯-5-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 7.98 (s, 2H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.57 (br d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.47 - 6.37 (m, 1H), 5.76 - 5.75 (m, 1H), 5.79 (dd, J = 1.9, 10.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.01 - 3.96 (m, 1H), 3.92 (dd, J = 3.6, 12.2 Hz, 1H), 3.64 (dt, J = 2.6, 11.7 Hz, 3H)

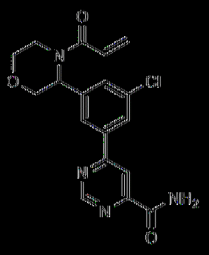
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	101	(R)-1-(3-(3-氯-5-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ：8.64 (s, 2H), 8.42 (br d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.53 (br d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.63 - 6.56 (m, 1H), 6.45 - 6.40 (m, 1H), 5.80 - 5.77 (m, 1H), 4.56 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 3H), 3.63 (dt, J = 2.5, 11.8 Hz, 2H), 3.44 - 3.26 (m, 1H), 2.36 (s, 3H)

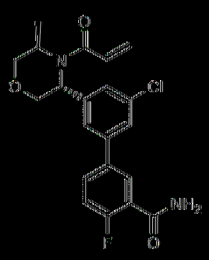
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	102	1-((3R,5R)-3-(3-(4-胺基-1,3,5-三𠯿-2-基)-5-氯苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 1.45 (br d, J=6.56 Hz, 3 H) 3.61 - 3.86 (m, 2 H) 4.00 (dd, J=11.56, 3.10 Hz, 1 H) 4.06 - 4.42 (m, 2 H) 4.91 (br d, J=4.41 Hz, 1 H) 5.39 - 5.75 (m, 3 H) 6.32 (br d, J=15.50 Hz, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 8.20 - 8.33 (m, 2 H) 8.67 (s, 1 H)

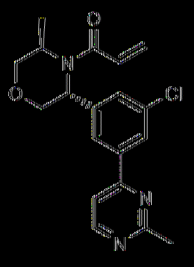
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	103	(R)-1-(3-(3-氯-5-(5-甲氧基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400MHz，氯仿-d) δ = 8.47 (s, 2H), 8.43 – 8.27 (m, 2H), 7.51 (br d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.65 – 6.54 (m, 1H), 6.48 – 6.38 (m, 1H), 5.79 (dd, J = 1.9, 10.5 Hz, 2H), 4.55 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.06 – 3.95 (m, 5H), 3.92 (dd, J = 3.6, 12.2 Hz, 1H), 3.63 (d1, J = 2.7, 11.7 Hz, 1H), 3.35 (br s, 1H)

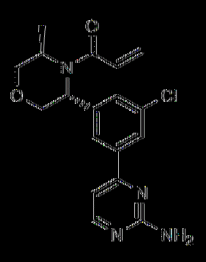
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	104	(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-甲基吡啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (氯仿-d, 400MHz):δ = 8.51-8.66 (m, 1H), 7.89-8.10 (m, 2H), 7.56 (br s, 2H), 7.20 (br s, 1H), 6.35-6.73 (m, 2H), 5.55-6.01 (m, 2H), 4.55 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.70-4.17 (m, 3H), 3.64 (br t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.49 (s, 1H), 2.48 ppm (br s, 3H)
	105	(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (氯仿-d, 400MHz):δ = 8.58 (br s, 1H), 7.83-8.05 (m, 2H), 7.46-7.72 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.32-6.68 (m, 2H), 5.66-5.99 (m, 2H), 4.55 (br d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.86-4.05 (m, 6H), 3.63 ppm (br t, J = 11.6 Hz, 2H)

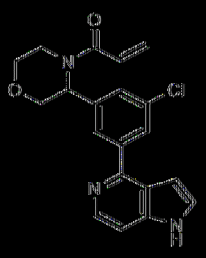
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	106	(R)-4-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)嘧啶-2-甲腈	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (氯仿-d, 400MHz): δ = 8.88 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.09 (br s, 2H), 7.69-7.94 (m, 2H), 6.34-6.75 (m, 2H), 5.57-5.97 (m, 2H), 4.50 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.89-4.14 (m, 2H), 3.55-3.88 (m, 2H), 3.07-3.53 ppm (m, 1H)

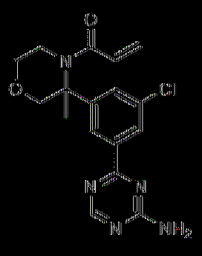
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	107	6-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)菸鹼醯胺-4-甲醯胺	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 9.22 (d, J=1.25 Hz, 1 H) 8.43 (d, J=1.25 Hz, 1 H) 8.14 (br s, 1 H) 8.00 - 8.06 (m, 1 H) 7.77 (br s, 1 H) 7.59 (br s, 1 H) 6.44 - 6.59 (m, 1 H) 6.29 - 6.42 (m, 1 H) 5.64 - 5.79 (m, 2 H) 4.45 (d, J=12.30 Hz, 1 H) 2.91 - 4.01 (m, 5 H)

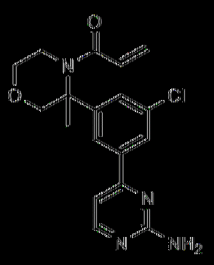
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	108	3'-((3R,5R)-4-內烯醯基-5-甲基嗎啉-3-基)-5'-氟-4-氰-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 8.19 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 3H), 6.85 (br d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.52 - 6.48 (m, 1H), 6.35 (dd, J = 1.4, 16.6 Hz, 1H), 5.75 - 5.70 (m, 1H), 4.87 (br d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 4.13 (ddd, J = 3.2, 5.1, 8.2 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 2.8, 11.6 Hz, 1H), 3.83 (br d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.72 - 3.54 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

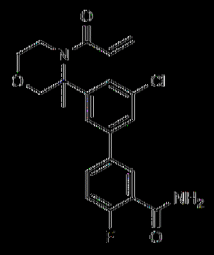
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	109	1-((3R,5R)-3-(3-氯-5-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400MHz，氯仿-d) δ = 8.69 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.47 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.55 (br s, 1H), 6.33 (dd, J = 1.6, 16.6 Hz, 1H), 5.68 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.90 (br dd, J = 4.5, 7.6 Hz, 1H), 4.38 - 4.07 (m, 2H), 3.98 (dd, J = 3.1, 11.6 Hz, 1H), 3.81 (br d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.70 (br s, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

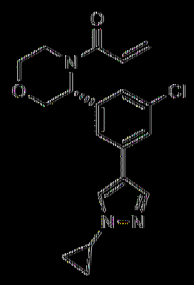
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	110	1-((3R,5R)-3-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 1.44 (d, J=6.84 Hz, 3 H) 3.57 - 3.86 (m, 2 H) 3.98 (dd, J=11.47, 2.65 Hz, 1 H)4.12 (br s, 1 H) 4.29 (br s, 1 H) 4.89 (br s, 1 H) 5.15 (br s, 2 H) 5.67 (br s, 1 H) 6.33 (br d, J=16.76 Hz, 1 H) 6.55 (br s, 1 H) 7.00 (d, J=5.29 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 8.36 (d, J=5.29 Hz, 1 H)

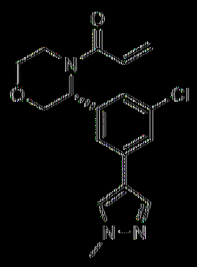
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	111	1-(3-(3-氯-5-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 9.15 - 9.75 (m, 1 H) 8.24 - 8.41 (m, 1 H) 7.86 - 8.17 (m, 2 H) 7.48 - 7.74 (m, 1 H) 7.31 - 7.40 (m, 2 H) 6.80 (d, 1 H) 6.53 - 6.67 (m, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 5.63 - 6.00 (m, 2 H) 4.55 (d, 1 H) 3.82 - 4.10 (m, 2 H) 3.15 - 3.81 (m, 3 H)

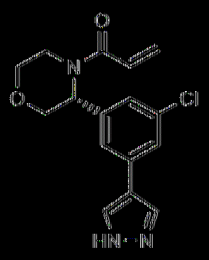
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	112	1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-3-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 3.56 (d, J=12.01 Hz, 1 H) 3.64 - 3.75 (m, 2 H) 3.87 - 3.99 (m, 2 H) 4.01 - 4.21 (m, 1 H) 5.51 (br s, 3 H) 6.06 - 6.51 (m, 2 H) 7.56 (s, 1 H) 8.20 - 8.44 (m, 2 H) 8.69 (s, 1 H)

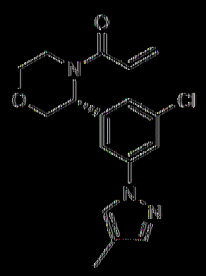
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	113	1-(3-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-3-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 1.90 (s, 3 H) 3.56 (d, J=12.13 Hz, 1 H) 3.66 - 3.77 (m, 2 H) 3.87 - 3.98 (m, 2 H) 4.04 - 4.14 (m, 1 H) 5.59 (br d, J=10.01 Hz, 1 H) 5.98 (br s, 2 H) 6.19 (br d, J=15.63 Hz, 1 H) 6.39 (br s, 1 H) 7.09 (d, J=5.63 Hz, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.33 (d, J=5.25 Hz, 1 H

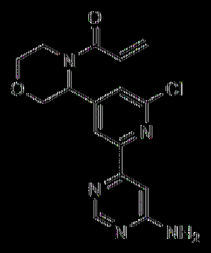
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	114	3'-(4-丙烯醯基-3-甲基嗎啉-3-基)-5'-氯-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 1.89 (s, 3 H) 3.56 (d, J=12.01 Hz, 1 H) 3.63 - 3.77 (m, 2 H) 3.90 (br d, J=9.76 Hz, 2 H) 4.03 - 4.16 (m, 1 H) 5.57 (br s, 1 H) 5.83 (br s, 1 H) 6.11 - 6.46 (m, 2 H) 6.73 (br s, 1 H) 7.17 - 7.26 (m, 1 H) 7.34 - 7.49 (m, 3 H) 7.67 (br s, 1 H) 8.31 (br d, J=6.13 Hz, 1 H)

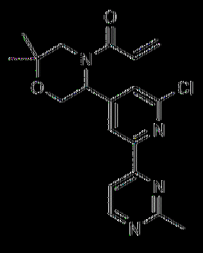
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	115	(R)-1-(3-(3-氯-5-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400MHz，氯仿-d) δ = 7.72 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.39 (s, 3H), 6.65 - 6.52 (m, 1H), 6.48 - 6.34 (m, 1H), 5.79 (dd, J = 1.9, 10.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.98 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 3.5, 12.2 Hz, 1H), 3.74 - 3.02 (m, 4H), 1.20 - 1.15 (m, 2H), 1.10 - 1.04 (m, 2H)

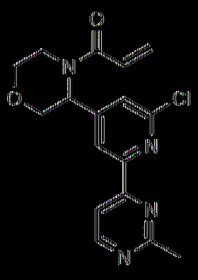
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	116	(R)-1-(3-(3-氯-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.20 - 3.67 (m, 3 H) 3.89 (dd, J=12.23, 3.58 Hz, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 3.98 (dd, J=11.42, 3.26 Hz, 1 H) 4.46 (d, J=12.17 Hz, 1 H) 5.79 (dd, J=10.42, 1.88 Hz, 2 H) 6.36 - 6.46 (m, 1 H) 6.52 - 6.62 (m, 1 H) 7.39 (s, 3 H) 7.62 (s, 1 H) 7.73 (s, 1 H)

結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	117	(R)-1-(3-(3-氯-5-(1H-吡唑-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.05 - 3.71 (m, 3 H) 3.86 - 4.03 (m, 2 H) 4.36 - 4.66 (m, 1 H) 5.55 - 5.89 (m, 2 H) 6.33 - 6.49 (m, 1 H) 6.51 - 6.66 (m, 1 H) 7.32 - 7.62 (m, 4 H) 7.85 (br s, 2 H)

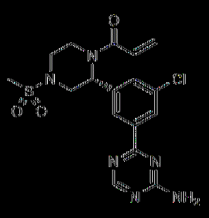
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	118	(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 2.08 - 2.19 (m, 3 H) 3.35 (br s, 1 H) 3.62 (td, J=11.74, 2.69 Hz, 1 H) 3.90 (dd, J=12.29, 3.61 Hz, 1 H) 3.99 (dd, J=11.31, 3.36 Hz, 1 H) 4.48 (d, J=12.23 Hz, 1 H) 5.80 (dd, J=10.39, 1.96 Hz, 2 H) 6.38 - 6.46 (m, 1 H) 6.51 - 6.61 (m, 1 H) 7.39 (br s, 1 H) 7.52 - 7.56 (m, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.59 - 7.78 (m, 3 H)

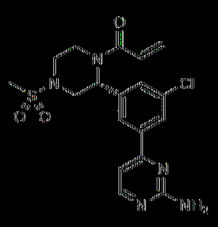
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	119	1-(3-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.64 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.42 (br s, 1 H) 7.48 (d, J=1.00 Hz, 2 H) 6.52 - 6.69 (m, 1 H) 6.37 - 6.51 (m, 1 H) 5.64 - 5.93 (m, 2 H) 5.14 (br s, 2 H) 4.53 (d, J=12.30 Hz, 1 H) 3.87 - 4.05 (m, 2 H) 3.02 - 3.86 (m, 3 H)

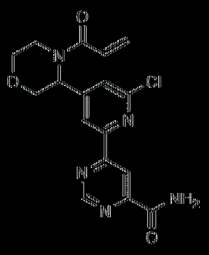
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	120	1-(5-(2-氯-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-4-基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 8.78 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.59 - 8.35 (m, 1H), 8.13 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.38 (m, 1H), 6.65 - 6.51 (m, 1H), 6.51 - 6.43 (m, 1H), 5.92 - 5.69 (m, 2H), 4.35 - 4.12 (m, 2H), 3.81 - 2.86 (m, 1H), 2.85 - 2.76 (m, 3H), 1.34 - 1.28 (m, 1H), 1.24 (s, 1H)

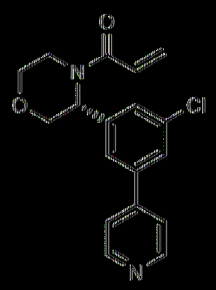
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	121	1-(3-(2-氯-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-4-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 8.79 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.52 (br s, 1H), 8.14 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.42 (m, 1H), 6.68 - 6.54 (m, 1H), 6.53 - 6.41 (m, 1H), 5.92 - 5.66 (m, 2H), 4.56 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.06 - 3.87 (m, 2H), 3.86 - 3.54 (m, 2H), 3.53 - 3.18 (m, 1H), 2.82 (s, 1H)

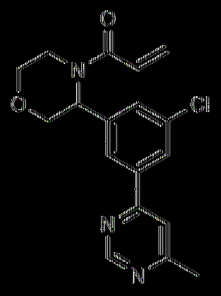
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	122	4-(3-((7-內烯醯基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-6-基)-5-氯苯基)吡啶甲醯胺	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.73 - 8.56 (m, 1H), 8.52 - 8.29 (m, 1H), 8.01 - 7.81 (m, 1H), 7.78 - 7.39 (m, 4H), 6.68 - 6.30 (m, 2H), 6.07 - 5.50 (m, 3H), 4.54 - 4.32 (m, 1H), 4.22 - 2.82 (m, 3H), 1.10 - 0.95 (m, 1H), 0.87 - 0.75 (m, 1H), 0.74 - 0.66 (m, 1H), 0.64 - 0.46 (m, 1H)

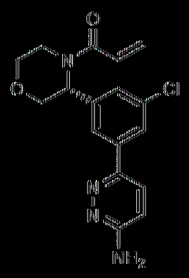
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	123	(R)-1-(2-(3-(4-胺基-1,3,5-三𠯿-2-基)-5-氯苯基)-4-(甲基磺醯基)六氫吡𠯿-1-基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ：8.68 (s, 1H), 8.52 - 8.29 (m, 2H), 7.56 (br s, 1H), 6.60 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.51 - 6.41 (m, 1H), 5.85 (br d, J = 10.3 Hz, 2H), 5.54 (br s, 2H), 4.44 (br d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.74 (br d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.21 (br d, J = 10.1 Hz, 2H), 2.83 (s, 5H)

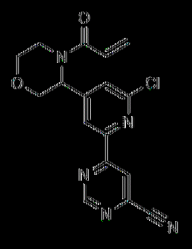
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	124	(R)-1-(2-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-4-(甲基磺醯基)六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ : 8.38 (br d, J : : 5.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.47 (br s, 1H), 7.12 (br d, J : : 5.0 Hz, 1H), 6.62 (br d, J : : 10.3 Hz, 1H), 6.53 - 6.39 (m, 1H), 5.87 (br d, J : : 10.8 Hz, 2H), 5.19 (br s, 2H), 4.49 (br d, J : : 12.5 Hz, 1H), 3.76 (br d, J : : 10.3 Hz, 2H), 3.18 (br d, J : : 12.6 Hz, 2H), 2.84 (s, 4H)

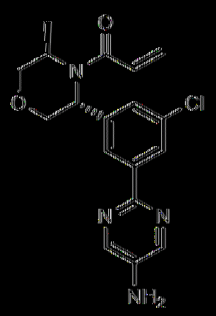
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	125	6-(4-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)嘧啶-4-甲醯胺	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 9.30 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 9.13 (s, 1 H) 8.55 (br s, 1 H) 7.83 (br s, 1 H) 7.47 - 7.64 (m, 1 H) 6.53 - 6.67 (m, 1 H) 6.40 - 6.52 (m, 1 H) 5.85 (dd, J=10.29, 1.76 Hz, 1 H) 5.77 (br s, 1 H) 4.54 (d, J=12.55 Hz, 1 H) 4.00 (dd, J=11.48, 3.20 Hz, 1 H) 3.94 (dd, J=12.30, 3.39 Hz, 1 H) 3.50 - 3.88 (m, 2 H) 3.07 - 3.50 (m, 1 H)

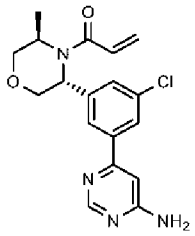
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	126	(R)-1-(3-(3-氟-5-(吡啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.64 (br d, J=12.76 Hz, 2 H) 3.87 - 4.08 (m, 2 H) 4.49 (d, J=12.30 Hz, 1 H) 5.81 (dd, J=10.42, 1.88 Hz, 1 H) 5.63 - 5.76 (m, 1 H) 6.36 - 6.49 (m, 1 H) 6.52 - 6.65 (m, 1 H) 7.45 - 7.76 (m, 5 H) 8.62 - 8.75 (m, 2 H)

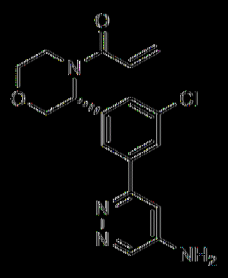
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	127	1-(3-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 9.24 - 9.07 (m, 1H), 8.62 - 8.43 (m, 1H), 8.29 - 8.15 (m, 1H), 7.62 - 7.39 (m, 1H), 6.69 - 6.37 (m, 2H), 5.97 - 5.59 (m, 2H), 4.60 - 4.47 (m, 1H), 4.07 - 3.88 (m, 2H), 3.84 - 3.24 (m, 3H), 2.70 - 2.57 (m, 3H)

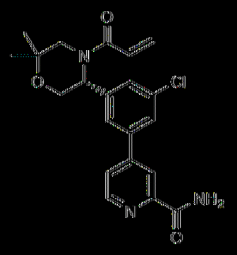
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	128	(R)-1-(3-(3-(6-胺基噠嗪-3-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 7.93 (br s, 2H), 7.60 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.65 - 6.51 (m, 1H), 6.47 - 6.35 (m, 1H), 6.00 - 5.55 (m, 2H), 4.87 (br s, 2H), 4.51 (br d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.99 (br dd, J = 2.3, 11.0 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 3.5, 12.3 Hz, 1H), 3.80 - 2.62 (m, 3H)

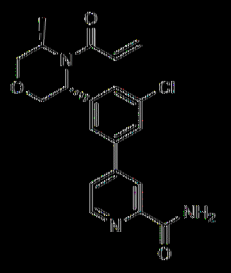
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	129	6-(4-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)嘧啶-4-甲腈	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 9.31 (d, J=1.38 Hz, 1 H) 8.63 (d, J=1.25 Hz, 1 H) 8.50 (br s, 1 H) 7.54 (br s, 1 H) 6.46 - 6.58 (m, 1 H) 6.35 - 6.44 (m, 1 H) 5.61 - 5.90 (m, 2 H) 4.44 (d, J=12.51 Hz, 1 H) 3.93 (dd, J=11.38, 3.25 Hz, 1 H) 3.87 (dd, J=12.51, 3.50 Hz, 1 H) 3.47 - 3.81 (m, 2 H) 3.02 - 3.43 (m, 1 H)

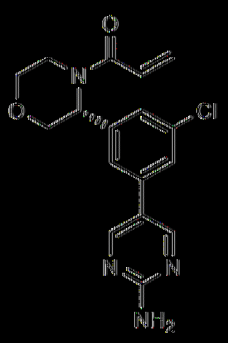
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	130	1-((3R,5R)-3-(3-(5-胺基吡啶-2-基)-5-氯苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 1.46 (br d, J=6.68 Hz, 3 H) 3.72 - 3.88 (m, 4 H) 4.02 (dd, J=11.62, 2.80 Hz, 1 H) 4.08 - 4.45 (m, 2 H) 4.91 (br s, 1 H) 5.63 (br s, 1 H) 6.31 (br d, J=16.21 Hz, 1 H) 6.47 (br s, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.17 - 8.27 (m, 3 H)

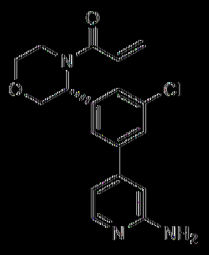
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	131	1-((3R,5R)-3-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 8.76 - 8.57 (m, 1H), 7.88 - 7.71 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.84 - 6.68 (m, 1H), 6.64 - 6.40 (m, 1H), 6.32 (br d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.73 - 5.59 (m, 1H), 5.10 (br s, 2H), 4.89 (br s, 1H), 4.34 - 4.10 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 2.8, 11.6 Hz, 1H), 3.83 - 3.67 (m, 2H), 1.44 (br d, J = 6.6 Hz, 3H)

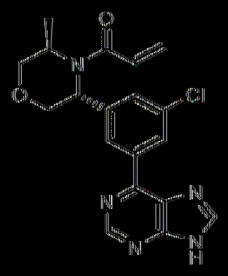
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	132	(R)-1-(3-(3-(5-胺基吡啶-3-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.35 (br s, 1 H) 3.58 - 3.69 (m, 1 H) 3.88 - 4.02 (m, 2 H) 4.40 (br s, 1 H) 4.55 - 4.59 (m, 1 H) 5.79 (dd, J=10.44, 1.81 Hz, 2 H) 6.31 - 6.48 (m, 1 H) 6.51 - 6.64 (m, 1 H) 6.96 (d, J=2.63 Hz, 1 H) 7.45 - 7.73 (m, 1 H) 7.86 - 8.06 (m, 2 H) 8.66 (d, J=2.63 Hz, 1 H)

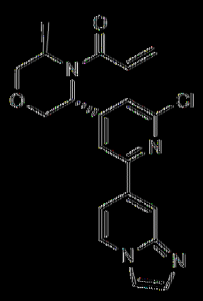
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	133	(R)-4-(3-(4-丙烯醯基-6,6-二甲基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)吡啶甲醯胺	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 1.25 (s, 3 H) 1.30 (s, 3 H) 2.86 - 3.70 (m, 1 H) 4.17 (br s, 2 H) 5.63 (br s, 1 H) 5.79 (br d, J=10.13 Hz, 2 H) 6.40 - 6.58 (m, 2 H) 7.64 (s, 1 H) 7.62 - 7.65 (m, 1 H) 7.65 - 7.67 (m, 1 H) 7.97 (br s, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.65 (d, J=5.13 Hz, 1 H)

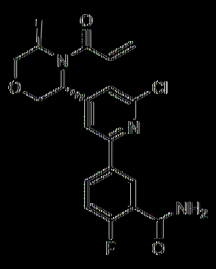
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	134	4-(3-((3R,5R)-4-丙烯醯基-5-甲基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)吡啶甲醯胺	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 8.63 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 6.75 - 6.47 (m, 1H), 6.40 - 6.25 (m, 1H), 5.75 - 5.61 (m, 2H), 4.89 - 4.80 (m, 1H), 4.33 - 4.19 (m, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.73 (br s, 1H), 1.47 - 1.40 (m, 3H)

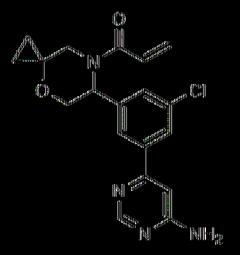
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	135	(R)-1-(3-(3-(5-胺基吡啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ：8.49 (s, 2H), 7.40 (s, 3H), 6.65 - 6.51 (m, 1H), 6.50 - 6.38 (m, 1H), 5.84 - 5.80 (dd, J = 1.6, 10.4 Hz, 2H), 5.29 (br s, 2H), 4.47 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 1H), 3.92 - 3.91 (m, 1H), 3.63 (dt, J = 2.1, 11.8 Hz, 3H)

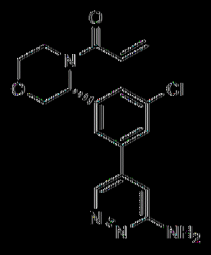
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	136	(R)-1-(3-(3-(2-胺基吡啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (氯仿-d, 400MHz):δ = 8.12 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 3H), 6.83 (br d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.37-6.62 (m, 2H), 5.80 (dd, J = 10.4, 1.5 Hz, 2H), 4.70 (br s, 2H), 4.48 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.83-4.05 (m, 2H), 3.57-3.82 (m, 2H), 3.36 ppm (br s, 1H)

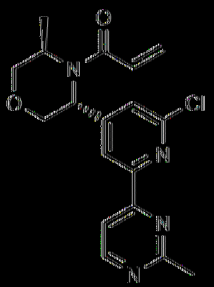
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	137	1-((3R,5R)-3-(3-氯-5-(9H-嘌呤-6-基)苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400MHz，氯仿-d) δ = 8.92 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.17 - 7.92 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.40 (br d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.80 (br s, 1H), 5.09 - 4.96 (m, 1H), 4.40 (br s, 1H), 4.18 (br s, 1H), 4.11 (br d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.86 (br d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.79 - 3.62 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.34 - 1.21 (m, 1H)

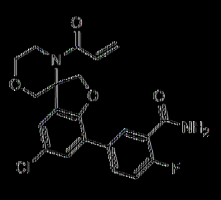
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	138	1-((3R,5R)-3-(2-氯-6-(吡唑并[1,2-a]吡啶-7-基)吡啶-4-基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 8.44 - 8.40 (m, 1H), 8.33 - 8.26 (m, 1H), 8.16 - 8.12 (m, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 6.74 - 6.61 (m, 1H), 6.40 - 6.29 (m, 1H), 5.82 - 5.73 (m, 1H), 4.83 - 4.74 (m, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.60 - 3.44 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 3H)

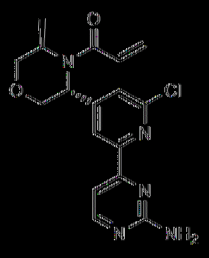
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	139	5-(4-((3R,5R)-4-丙烯醯基-5-甲基嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)-2-氟苯甲醯胺	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 1.44 (d, J=6.85 Hz, 3 H) 3.42 - 3.67 (m, 1 H) 3.80 - 3.93 (m, 1 H) 3.95 - 4.02 (m, 1 H) 4.09 (br d, J=7.46 Hz, 1 H) 4.26 (br s, 1 H) 4.77 (br dd, J=9.11, 4.58 Hz, 1 H) 5.70 - 5.94 (m, 2 H) 6.35 (dd, J=16.69, 1.65 Hz, 1 H) 6.49 - 6.85 (m, 2 H) 7.19 (s, 1 H) 7.22 - 7.27 (m, 1 H) 7.60 (d, J=0.73 Hz, 1 H) 8.33 (ddd, J=8.65, 5.10, 2.51 Hz, 1 H) 8.61 (dd, J=7.34, 2.57 Hz, 1 H)

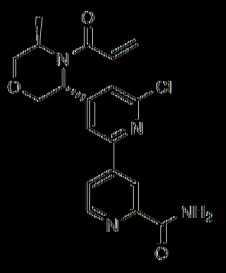
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	140	1-(6-(3-(6-胺基吡啶-4-基)-5-氯苯基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 0.54 - 0.73 (m, 2 H) 0.75 - 1.04 (m, 2 H) 2.91 - 3.30 (m, 1 H) 3.77 - 4.15 (m, 2 H) 4.45 (d, J=12.05 Hz, 1 H) 5.08 (br s, 2 H) 5.75 - 6.00 (m, 2 H) 6.37 - 6.57 (m, 2 H) 6.80 (s, 1 H) 7.69 (br d, J=6.15 Hz, 1 H) 7.96 (br s, 2 H) 8.66 (d, J=0.75 Hz, 1 H)

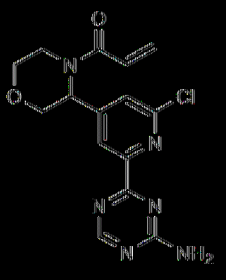
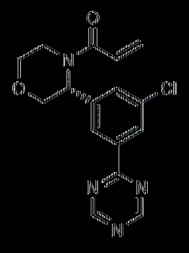
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	141	(R)-1-(3-(3-(6-胺基吡啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 8.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.91 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.71 - 7.56 (m, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.64 - 6.55 (m, 1H), 6.43 - 6.35 (m, 1H), 5.87 - 5.72 (m, 2H), 5.65 - 5.43 (m, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.51 - 3.30 (m, 1H)

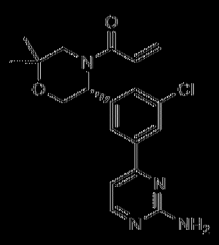
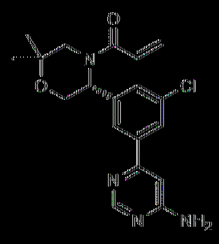
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	142	1-((3R,5R)-3-(2-氯-6-(2-甲基嘧啶-4-吡啶-4-基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 8.76 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.12 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.71 - 6.53 (m, 1H), 6.34 (dd, J = 1.6, 16.7 Hz, 1H), 5.75 (br d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.84 (br dd, J = 4.1, 8.8 Hz, 1H), 4.26 (br s, 1H), 4.12 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 1H), 3.58 (br d, J = 1.0 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

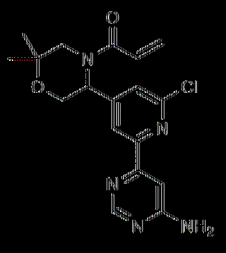
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	143	5'-(4'-內烯醯基-5-氯-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-嗎啉]-7-基)-2-氟苯甲醯胺	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.43 (dd, J= 7.57, 2.44 Hz, 1 H) 7.91 (ddd, J= 8.54, 4.97, 2.50 Hz, 1 H) 7.37 (d, J= 2.13 Hz, 1 H) 7.20 (dd, J= 11.57, 8.69 Hz, 1 H) 7.05 (d, J= 2.13 Hz, 1 H) 6.59 - 6.77 (m, 1 H) 6.37 - 6.50 (m, 1 H) 6.19 - 6.31 (m, 1 H) 5.88 (br s, 1 H) 5.67 (dd, J= 10.38, 1.50 Hz, 1 H) 4.73 - 4.81 (m, 1 H) 4.64 - 4.73 (m, 1 H) 4.00 - 4.10 (m, 1 H) 3.87 - 4.00 (m, 2 H) 3.74 - 3.84 (m, 1 H) 3.61 - 3.73 (m, 1 H) 3.36 - 3.50 (m, 1 H)

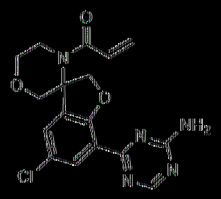
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	144	1-((3R,5R)-3-(2-(2-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 8.43 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.28 (br s, 1H), 6.70 - 6.54 (m, 1H), 6.35 (dd, J = 1.6, 16.7 Hz, 1H), 5.75 (br d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.24 (br s, 2H), 4.82 (br dd, J = 4.5, 8.9 Hz, 1H), 4.26 (br s, 1H), 4.10 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.94 (m, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.66 - 3.51 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

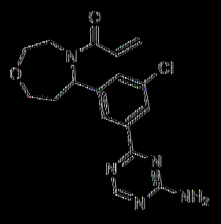
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	145	4-((3R,5R)-4-丙烯醯基-5-甲基嗎啉-3-基)-6-氯-[2,4'-聯吡啶]-2'-甲醯胺	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 8.43 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.28 (br s, 1H), 6.70 - 6.54 (m, 1H), 6.35 (dd, J = 1.6, 16.7 Hz, 1H), 5.75 (br d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.24 (br s, 2H), 4.82 (br dd, J = 4.5, 8.9 Hz, 1H), 4.26 (br s, 1H), 4.10 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.94 (m, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.66 - 3.51 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

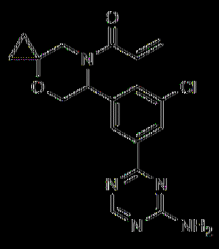
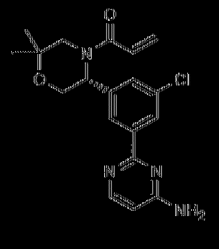
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	146	1-(3-(2-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-6-氯吡啶-4-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	其有未知絕對組態之單一對映異構體	1HNMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.36 (br d, J=9.78 Hz, 1 H) 3.58 - 3.85 (m, 2 H) 3.87 - 4.09 (m, 2 H) 4.53 (d, J=12.47 Hz, 1 H) 5.54 - 6.14 (m, 3 H) 6.43 - 6.68 (m, 3 H) 7.50 - 7.69 (m, 1 H) 8.53 (br s, 1 H) 8.76 (s, 1 H)
	147	(R)-1-(3-(3-氯-5-(1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	其有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (氯仿-d, 400MHz):δ =9.24 (s, 2H), 8.38-8.68 (m, 2H), 7.70 (br s, 1H), 6.39-6.66 (m, 2H), 5.81 (dd, J=10.4, 1.8 Hz, 2H), 4.54 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.91-4.03 (m, 2H), 3.54-3.87 (m, 2H), 3.19-3.53 ppm (m, 1H)

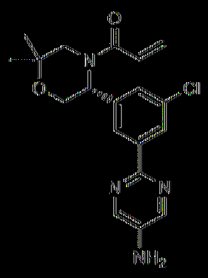
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	148	(R)-1-(5-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 1.25 (s, 3 H) 1.30 (s, 3 H) 2.85 - 3.56 (m, 2 H) 4.11 - 4.29 (m, 2 H) 5.80 (br d, J=10.13 Hz, 2 H) 6.09 (br s, 1 H) 6.35 - 6.59 (m, 2 H) 7.11 (br s, 1 H) 7.70 (br s, 1 H) 7.90 - 8.16 (m, 2 H) 8.27 - 8.36 (m, 1 H)
	149	(R)-1-(5-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 1.25 (s, 3 H) 1.30 (s, 3 H) 3.04 - 3.68 (m, 2 H) 4.11 - 4.29 (m, 2 H) 5.80 (br d, J=10.51 Hz, 2 H) 6.27 - 6.72 (m, 3 H) 6.98 (br s, 1 H) 7.68 (br s, 1 H) 7.83 - 8.00 (m, 2 H) 8.62 (br s, 1 H)

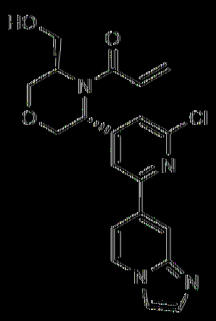
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	150	1-(5-(2-(6-胺基吡啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 1.23 (s, 3 H) 1.30 (s, 3 H) 3.13 (br s, 1 H) 3.54 (br s, 1 H) 3.98 - 4.67 (m, 2 H) 5.00 (br s, 2 H) 5.82 (br d, J=9.91 Hz, 2 H) 6.37 - 6.71 (m, 2 H) 7.36 - 7.56 (m, 2 H) 8.41 (br s, 1 H) 8.65 (s, 1 H)

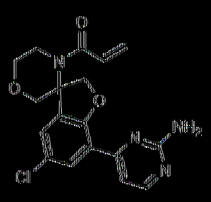
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	151	1-((7-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-吡咯]-4'-基)羰基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.72 (s, 1 H) 8.12 (d, J=2.25 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=2.25 Hz, 1 H) 6.38 - 6.52 (m, 1 H) 6.22 - 6.33 (m, 1 H) 5.75 - 6.16 (m, 2 H) 5.69 (dd, J=10.32, 1.44 Hz, 1 H) 4.86 - 4.94 (m, 1 H) 4.80 (d, J=9.13 Hz, 1 H) 4.01 - 4.09 (m, 1 H) 3.87 - 4.00 (m, 2 H) 3.82 (d, J=12.01 Hz, 1 H) 3.58 - 3.70 (m, 1 H) 3.35 - 3.49 (m, 1 H)

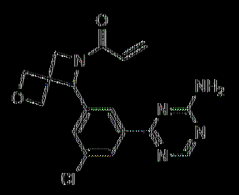
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	152	1-(5-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)丙-2-烯-1-酮	外消旋	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.10 - 2.23 (m, 1 H) 2.10 - 2.23 (m, 1 H) 2.52 (br s, 1 H) 3.31 - 3.63 (m, 3 H) 3.78 - 4.07 (m, 1 H) 4.14 (s, 1 H) 5.27 - 5.85 (m, 2 H) 6.13 (br d, J= 16.75 Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 7.31 - 7.52 (m, 3 H) 8.17 (br d, J= 8.68 Hz, 2 H) 8.60 (s, 1 H)

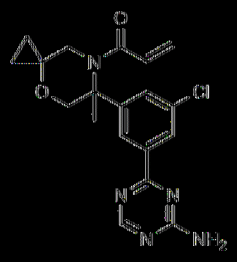
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	153	1-(6-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 0.49 - 0.73 (m, 2 H) 0.75 - 1.09 (m, 2 H) 3.14 (br s, 1 H) 3.62 - 4.21 (m, 2 H) 4.47 (d, J=11.86 Hz, 1 H) 5.59 (br s, 2 H) 5.64 - 6.13 (m, 2 H) 6.39 - 6.67 (m, 2 H) 7.51 - 7.79 (m, 1 H)8.32 - 8.54 (m, 2 H) 8.68 (s, 1 H)
	155	(R)-1-(5-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.04 - 8.44 (m, 3 H) 7.35 - 7.76 (m, 1 H) 6.26 - 6.72 (m, 3 H) 5.76 (br d, J=9.76 Hz, 2 H) 4.89 - 5.35 (m, 2 H) 4.05 - 4.60 (m, 2 H) 2.76 - 3.76 (m, 2 H) 1.16 - 1.35 (m, 6 H)

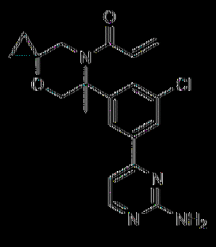
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	156	(R)-1-(5-(3-(5-胺基吡啶-2-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	其仍以絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ ppm 7.97 - 8.50 (m, 4 H) 7.32 - 7.52 (m, 1 H) 6.69 - 6.92 (m, 1 H) 6.33 (dd, J=16.63, 1.88 Hz, 1 H) 5.73 - 5.90 (m, 1 H) 5.26 (br s, 1 H) 3.79 (br s, 3 H) 2.88 - 3.28 (m, 1 H) 1.16 - 1.32 (m, 6 H)

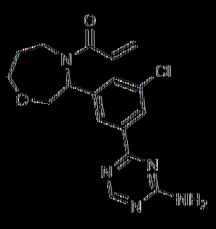
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	157	1-((3R,5R)-3-(2-氯-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)吡啶-4-基)-5-(羥甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，乙腈-d3) δ : : 8.39 (d, J : : 7.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (dd, J : : 1.5, 7.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.18 (m, 1H), 6.85 - 6.67 (m, 1H), 6.13 (br d, J : : 16.4 Hz, 1H), 5.71 - 5.59 (m, 1H), 4.79 - 4.67 (m, 1H), 4.15 - 3.99 (m, 3H), 3.88 (dd, J : : 3.1, 11.9 Hz, 1H), 3.78 (dd, J : : 7.9, 10.9 Hz, 1H), 3.70 - 3.61 (m, 1H), 3.53 - 3.40 (m, 1H)

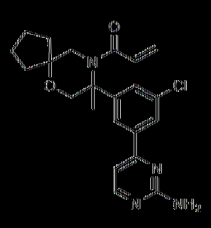
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	158	1-(7-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-吡咯]-4'-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.21 - 8.30 (m, 1 H) 8.07 (d, J= 2.25 Hz, 1 H) 7.45 (d, J= 5.25 Hz, 1 H) 7.05 (d, J= 2.25 Hz, 1 H) 6.29 - 6.40 (m, 1 H) 6.10 - 6.21 (m, 1 H) 5.53 - 5.63 (m, 1 H) 4.96 (br s, 2 H) 4.63 - 4.76 (m, 2 H) 3.93 - 4.04 (m, 1 H) 3.82 - 3.92 (m, 2 H) 3.66 - 3.73 (m, 1 H) 3.56 - 3.62 (m, 1 H) 3.29 - 3.41 (m, 1 H)

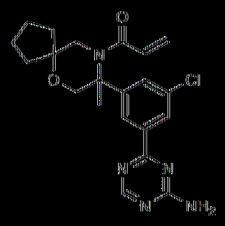
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	159	1-(5-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.75 - 8.65 (m, 1H), 8.52 - 8.35 (m, 1H), 8.31 - 8.18 (m, 1H), 7.51 - 7.35 (m, 1H), 6.47 - 6.28 (m, 1H), 5.94 - 5.74 (m, 1H), 5.63 - 5.47 (m, 3H), 5.46 - 5.43 (m, 1H), 4.98 - 4.79 (m, 2H), 4.59 - 4.40 (m, 2H), 4.38 - 4.06 (m, 2H)

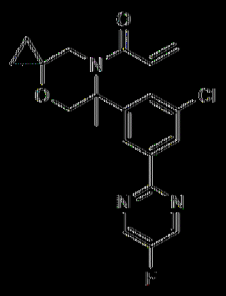
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	160	1-(6-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-6-甲基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.68 (s, 1 H) 8.37 - 8.42 (m, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 7.60 (t, J=1.69 Hz, 1 H) 6.09 - 6.40 (m, 2 H) 5.34 - 5.75 (m, 3 H) 3.74 - 3.98 (m, 2 H) 3.48 - 3.72 (m, 2 H) 1.95 (s, 3 H) 0.98 - 1.06 (m, 1 H) 0.87 - 0.96 (m, 1 H) 0.71 - 0.83 (m, 2 H)

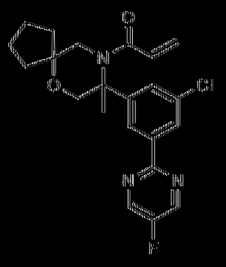
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	161	1-(6-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-6-甲基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.37 (d, J=5.13 Hz, 1 H) 7.94 - 8.00 (m, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.53 (t, J=1.75 Hz, 1 H) 7.00 (d, J=5.25 Hz, 1 H) 6.08 - 6.44 (m, 2 H) 5.51 (br s, 1 H) 5.15 (br s, 2 H) 3.83 (br t, J=11.94 Hz, 2 H) 3.48 - 3.71 (m, 2 H) 1.94 (s, 3 H) 0.96 - 1.08 (m, 1 H) 0.86 - 0.95 (m, 1 H) 0.71 - 0.82 (m, 2 H)

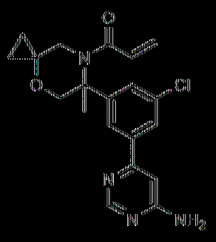
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	162	1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)丙-2-烯-1-酮	外消旋	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.70 - 1.86 (m, 2 H) 3.46 - 3.97 (m, 3 H) 4.11 - 4.60 (m, 1 H) 4.17 (dd, J=13.59, 5.48 Hz, 1 H) 5.42 (dd, J=9.65, 5.48 Hz, 1 H) 5.53 (dd, J=10.30, 5.70 Hz, 1 H) 5.61 (dd, J=10.41, 2.30 Hz, 1 H) 5.73 (dd, J=10.41, 2.30 Hz, 1 H) 6.05 - 6.19 (m, 1 H) 6.39 - 6.96 (m, 1 H) 7.55 - 7.62 (m, 1 H) 7.74 (br d, J=3.51 Hz, 2 H) 8.13 (s, 1 H) 8.18 (d, J=13.37 Hz, 1 H) 8.61 (d, J=1.53 Hz, 1 H)

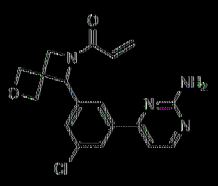
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	163	1-(8-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-8-甲基-6-氧雜-9-氮雜螺[4.5]癸烷-9-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 1.68 (br s, 2 H) 1.69 - 1.76 (m, 2 H) 1.82 (br s, 2 H) 1.89 (br s, 2 H) 1.90 (s, 3 H) 3.56 (d, J=12.38 Hz, 1 H) 3.65 - 4.07 (m, 3 H) 5.15 (br s, 2 H) 5.41 - 5.69 (m, 1 H) 6.07 - 6.58 (m, 2 H) 6.99 (d, J=5.13 Hz, 1 H) 7.45 (t, J=1.63 Hz, 1 H) 7.86 - 7.93 (m, 2 H) 8.36 (d, J=5.25 Hz, 1 H)

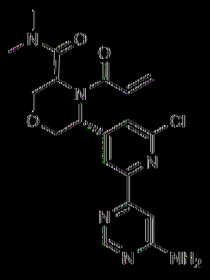
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	164	1-(8-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-8-甲基-6-氧雜-9-氮雜螺[4.5]癸烷-9-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 1.59 (br s, 3 H) 1.64 (br d, J=13.55 Hz, 2 H) 1.68 - 1.78 (m, 2 H) 1.78 - 1.83 (m, 2 H) 1.84 - 1.91 (m, 2 H) 3.55 (d, J=12.42 Hz, 1 H) 3.65 - 4.08 (m, 3 H) 5.47 (br s, 3 H) 6.24 (br d, J=15.69 Hz, 1 H) 7.49 - 7.55 (m, 1 H) 8.27 - 8.35 (m, 2 H) 8.68 (s, 1 H)

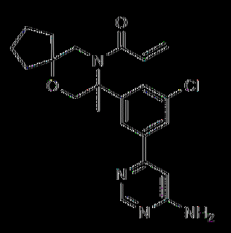
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	165	1-(6-(3-氯-5-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)-6-甲基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.66 (s, 2 H) 8.39 (s, 2 H) 7.54 (s, 1 H) 6.01 - 6.43 (m, 2 H) 5.49 (br s, 1 H) 3.86 (s, 2 H) 3.58 (s, 2 H) 1.96 (s, 3 H) 1.02 (br dd, J=10.63, 5.13 Hz, 1 H) 0.85 - 0.95 (m, 1 H) 0.78 (s, 2 H)

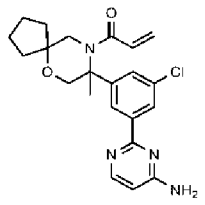
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	166	1-(8-(3-氯-5-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)-8-甲基-6-氧雜-9-氮雜螺[4.5]癸烷-9-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 1.61 - 1.69 (m, 2 H) 1.78 (br d, J=6.00 Hz, 2 H) 1.80 - 1.84 (m, 2 H) 1.85 - 1.92 (m, 2 H) 1.94 (s, 3 H) 3.56 (d, J=12.38 Hz, 1 H) 3.64 - 4.18 (m, 3 H) 5.38 - 5.66 (m, 1 H) 5.88 - 6.64 (m, 2 H) 7.46 (t, J=1.88 Hz, 1 H) 8.25 - 8.36 (m, 2 H) 8.66 (s, 2 H)

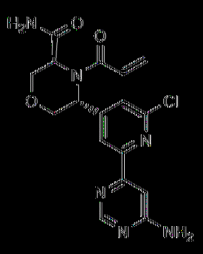
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	167	1-(6-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-6-甲基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.67 (s, 1 H) 7.96 (t, J = 1.50 Hz, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 7.53 (t, J = 1.69 Hz, 1 H) 6.78 (d, J = 1.00 Hz, 1 H) 5.93 - 6.52 (m, 2 H) 5.51 (br d, J = 2.25 Hz, 1 H) 4.99 (br s, 2 H) 3.74 - 3.97 (m, 2 H) 3.44 - 3.70 (m, 2 H) 1.95 (s, 3 H) 0.97 - 1.07 (m, 1 H) 0.85 - 0.96 (m, 1 H) 0.70 - 0.82 (m, 2 H)

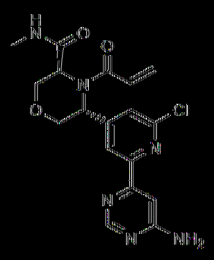
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	168	1-(5-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 4.13 (br d, J=6.00 Hz, 1 H) 4.31 (br d, J=10.51 Hz, 1 H) 4.42 - 4.51 (m, 2 H) 4.88 (br s, 2 H) 5.18 (br s, 2 H) 5.45 (s, 1 H) 5.51 - 5.95 (m, 2 H) 6.38 (br d, J=15.01 Hz, 1 H) 7.03 (d, J=5.25 Hz, 1 H) 7.32 - 7.45 (m, 1 H) 7.86 (br s, 1 H) 8.00 (br s, 1 H) 8.38 - 8.43 (m, 1 H)

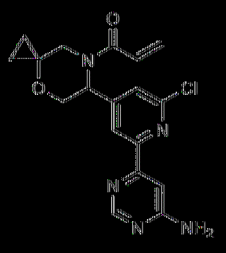
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	169	(3S,5R)-4-丙烯醯基-5-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-N,N-二甲基嗎啉-3-甲醯胺	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.00 - 3.26 (m, 6 H) 3.85 - 4.49 (m, 4 H) 4.88 - 5.41 (m, 4 H)5.58 (br d, J=8.63 Hz, 1 H) 6.16 - 6.35 (m, 2 H) 7.31 (br s, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 8.30 (br s, 1 H) 8.64 (s, 1 H)

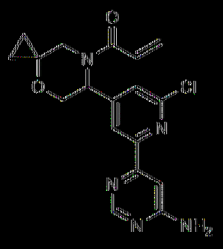
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	170	1-(8-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-8-甲基-6-氧雜-9-氮雜螺[4.5]癸烷-9-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 1.71 (br d, J=4.38 Hz, 2 H) 1.73 - 1.80 (m, 2 H) 1.80 - 1.85 (m, 2 H) 1.86 - 1.91 (m, 2 H) 1.92 (s, 3 H) 3.55 (d, J=12.38 Hz, 1 H) 3.61 - 4.19 (m, 3 H) 5.02 (br s, 2 H) 5.41 - 5.68 (m, 1 H) 5.88 - 6.57 (m, 2 H) 6.76 (d, J=0.88 Hz, 1 H) 7.38 - 7.50 (m, 1 H) 7.78 - 7.94 (m, 2 H) 8.65 (s, 1 H)

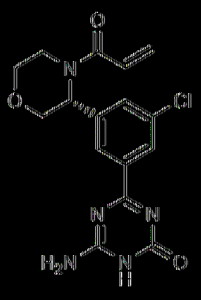
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	171	1-(8-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-8-甲基-6-氧雜-9-氮雜螺[4.5]癸烷-9-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 1.64 - 1.67 (m, 2 H) 1.68 - 1.78 (m, 2 H) 1.80 (br d, J=5.13 Hz, 2 H) 1.85 - 1.92 (m, 2 H) 1.94 (s, 3 H) 3.53 (d, J=12.38 Hz, 1 H) 3.70 - 4.24 (m, 3 H) 4.90 - 5.14 (m, 2 H) 5.34 - 5.59 (m, 1 H) 6.24 (br d, J=15.51 Hz, 2 H) 6.36 (d, J=5.75 Hz, 1 H) 7.42 (t, J=1.88 Hz, 1 H) 8.28 (br d, J=1.50 Hz, 2 H) 8.33 (d, J=5.75 Hz, 1 H)

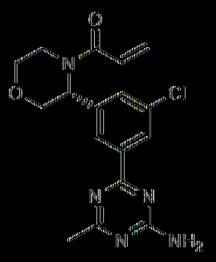
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	172	(3S,5R)-4-內烯醯基-5-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)嗎啉-3-甲醯胺	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ ppm 3.44 - 3.63 (m, 1 H) 3.89 - 4.55 (m, 4 H) 5.02 - 5.16 (m, 1 H) 5.38 - 5.76 (m, 1 H) 6.07 - 6.25 (m, 1 H) 6.42 - 6.69 (m, 1 H) 7.39 - 7.46 (m, 1 H) 7.59 - 7.66 (m, 1 H) 8.12 - 8.16 (m, 1 H) 8.57 - 8.61 (m, 1 H)

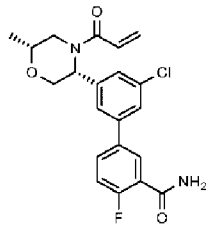
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	1/3	(3S,5R)-4-丙烯醯基-5-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-N-甲基嗎啉-3-甲醯胺	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.64 (d, J=4.38 Hz, 3 H) 3.83 - 4.10 (m, 3 H) 4.15 - 4.30 (m, 1 H) 4.66 - 4.84 (m, 1 H) 4.98 (br d, J=4.38 Hz, 1 H) 5.43 - 5.61 (m, 1 H) 5.63 - 5.71 (m, 1 H) 5.96 - 6.06 (m, 1 H) 6.35 - 6.62 (m, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 7.81 - 7.96 (m, 1 H) 8.08 (br d, J=3.75 Hz, 1 H) 8.13 - 8.23 (m, 1 H) 8.56 (s, 1 H)

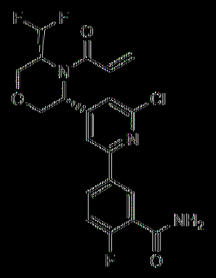
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	174	1-(6-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮ENT1	具有未知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.64 (s, 1 H) 8.43 (br s, 1 H) 7.35 - 7.58 (m, 2 H) 6.38 - 6.65 (m, 2 H) 5.82 (dd, J=10.07, 1.56 Hz, 2 H) 5.07 (br s, 2 H) 4.48 (d, J=12.13 Hz, 1 H) 4.10 (br d, J=10.63 Hz, 1 H) 3.02 - 3.92 (m, 2 H) 1.01 (br s, 1 H) 0.75 - 0.88 (m, 1 H) 0.65 - 0.74 (m, 1 H) 0.45 - 0.63 (m, 1 H)

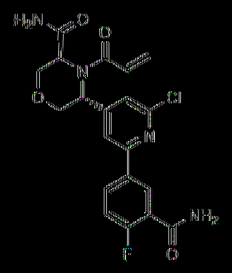
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	175	1-(6-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮ENT2	具有未知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.57 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.36 (br s, 1 H) 7.32 - 7.54 (m, 2 H) 6.26 - 6.56 (m, 2 H) 5.74 (dd, J=10.01, 2.13 Hz, 2 H) 4.97 (br s, 2 H) 4.40 (d, J=12.13 Hz, 1 H) 4.02 (br d, J=10.76 Hz, 1 H) 2.74 - 3.92 (m, 2 H) 0.93 (br s, 1 H) 0.69 - 0.82 (m, 1 H) 0.57 - 0.67 (m, 1 H) 0.38 - 0.56 (m, 1 H)

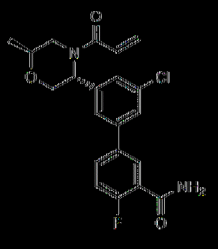
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	177	(R)-4-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-6-胺基-1,3,5-三嗪-2(1H)-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ ppm 3.50 - 3.66 (m, 1 H) 3.78 - 3.97 (m, 3 H) 4.42 - 4.60 (m, 2 H) 5.79 (dd, J=10.61, 1.79 Hz, 2 H) 6.28 (dd, J=16.69, 1.31 Hz, 1 H) 6.77 (dd, J=16.69, 10.61 Hz, 1 H) 7.63 (br s, 1 H) 8.01 - 8.58 (m, 2 H)

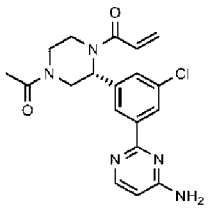
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	178	(R)-1-(3-(3-(4-胺基-6-甲基-1,3,5-三𠯿-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 2.53 - 2.56 (m, 3 H) 3.19 - 3.47 (m, 1 H) 3.58 - 3.72 (m, 1 H) 3.86 - 4.07 (m, 1 H) 3.87 - 4.03 (m, 1 H) 4.49 - 4.60 (m, 1 H) 5.37 - 5.58 (m, 2 H) 5.74 - 5.85 (m, 1 H) 6.38 - 6.48 (m, 1 H) 6.51 - 6.63 (m, 1 H) 7.55 - 7.73 (m, 1 H) 8.31 (s, 1 H)

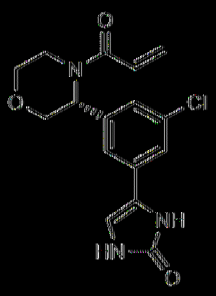
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	179	3'-((3R,6R)-4-丙烯醯基-6-甲基嗎啉-3-基)-5'-氯-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺	具有未知絕對組態之單一非對映異構體	1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ = 8.02 (br d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.69 - 7.56 (m, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 1H), 6.91 - 6.77 (m, 1H), 6.39 - 6.25 (m, 1H), 5.87 - 5.78 (m, 1H), 5.74 - 5.66 (m, 1H), 5.30 - 5.22 (m, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 4.05 - 3.88 (m, 2H), 3.74 - 3.62 (m, 1H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 1.24 - 1.15 (m, 3H)

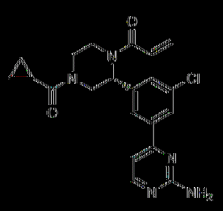
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	180	5-(4-((3R,5S)-4-丙烯醯基-5-(二氟甲基)嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)-2-氟苯甲醯胺	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.38 - 3.74 (m, 1 H) 3.92 - 4.15 (m, 2 H) 4.30 (br d, J=12.13 Hz, 2 H)4.76 (br s, 1 H) 5.76 (br d, J=9.13 Hz, 1 H) 5.98 (br s, 1 H) 6.03 - 6.24 (m, 1 H) 6.27 - 6.35 (m, 1 H) 6.39 - 6.58 (m, 1 H) 6.75 (br d, J=9.88 Hz, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 7.21 - 7.27 (m, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 8.31 (ddd, J=8.60, 5.03, 2.50 Hz, 1 H) 8.59 (dd, J=7.19, 2.19 Hz, 1 H)

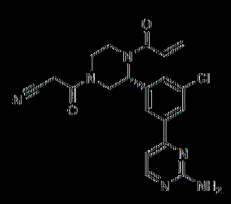
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	181	(3S,5R)-4-丙烯醯基-5-(2-(3-胺甲醯基-4-氟苯基)-6-氯吡啶-4-基)嗎啉-3-甲醯胺	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.46 - 3.65 (m, 1 H) 3.85 - 4.01 (m, 1 H) 4.15 - 4.28 (m, 2 H) 4.68 - 4.94 (m, 1 H) 4.99 - 5.14 (m, 1 H) 5.61 - 5.79 (m, 2 H) 5.97 (br s, 1 H) 6.31 - 6.46 (m, 2 H) 6.72 - 6.80 (m, 1 H) 7.18 - 7.20 (m, 1 H) 7.59 - 7.65 (m, 1 H) 8.30 - 8.35 (m, 1 H) 8.57 - 8.63 (m, 1 H)

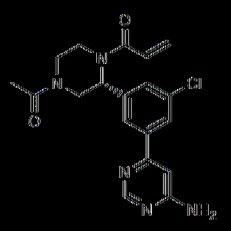
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	182	3'-((3R,6S)-4-丙烯醯基-6-甲基嗎啉-3-基)-5'-氟-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ : : 8.02 (dd, J : : 2.4, 6.9 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J : : 2.6, 4.7, 8.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (dd, J : : 8.7, 10.7 Hz, 1H), 6.75 (dd, J : : 10.5, 16.6 Hz, 1H), 6.31 (dd, J : : 1.9, 16.7 Hz, 1H), 5.79 (dd, J : : 1.9, 10.5 Hz, 1H), 5.46 - 5.40 (m, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 2H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 1.28 (d, J : : 6.5 Hz, 3H)

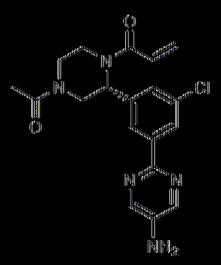
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	183	(R)-1-(4-乙醯基-2-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 2.05 - 2.15 (m, 3 H) 3.14 - 3.57 (m, 2 H) 3.66 - 4.10 (m, 2 H) 4.17 - 4.63 (m, 2 H) 4.89 - 5.44 (m, 3 H) 5.75 (br s, 1 H) 6.33 - 6.39 (m, 1 H) 6.44 (br d, J=7.25 Hz, 2 H) 7.28 - 7.39 (m, 1 H) 8.18 - 8.28 (m, 1 H) 8.28 - 8.35 (m, 2 H)

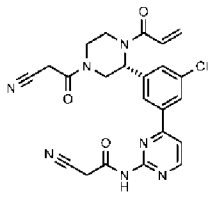
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	184	(R)-4-(3-(4-丙烯醯基哌嗪-3-基)-5-氟苯基)-1,3-二氫-2H-咪唑-2-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.96 - 9.43 (m, 1 H)7.50 (br s, 1 H) 7.34 (br s, 1 H) 6.47 - 6.66 (m, 2 H) 6.32 - 6.44 (m, 1 H) 5.76 (br d, J=9.51 Hz, 1 H) 4.36 - 4.67 (m, 1 H) 3.73 - 4.19 (m, 3 H) 3.60 - 3.73 (m, 1 H) 2.98 - 3.59 (m, 2 H)

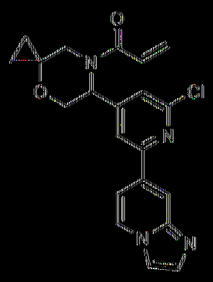
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	185	(R)-1-(2-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-4-(環丙烷羰基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.35 - 8.40 (m, 1 H) 7.91 - 8.07 (m, 1 H) 7.82 - 7.90 (m, 1 H)7.35 - 7.50 (m, 1 H) 6.94 - 7.15 (m, 1 H) 6.37 - 6.60 (m, 2 H) 5.71 - 5.90 (m, 1 H) 5.03 - 5.35 (m, 3 H) 4.46 - 4.73 (m, 1 H) 3.76 - 4.13 (m, 2 H) 3.45 - 3.71 (m, 1 H) 3.05 - 3.45 (m, 2 H) 1.61 - 1.68 (m, 1 H) 1.03 - 1.11 (m, 1 H) 0.94 (br d, J=2.25 Hz, 1 H) 0.80 (br dd, J=14.51, 6.25 Hz, 2 H)

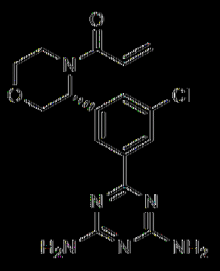
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	186	(R)-3-(4-丙烯醯基-3-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)六氫吡啉-1-基)-3-側氧基丙腈	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.30 - 8.49 (m, 1 H) 7.93 - 8.04 (m, 1 H) 7.80 - 7.93 (m, 1 H) 7.32 - 7.39 (m, 1 H) 6.96 - 7.12 (m, 1 H) 6.20 - 6.72 (m, 2 H) 5.74 - 5.92 (m, 1 H) 4.96 - 5.46 (m, 3 H) 4.40 - 4.96 (m, 1 H) 4.02 - 4.40 (m, 1 H) 3.60 - 3.94 (m, 2 H) 3.53 - 3.60 (m, 1 H) 3.37 - 3.51 (m, 2 H) 3.10 - 3.35 (m, 1 H)

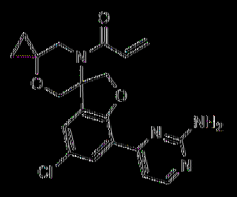
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	187	(R)-1-(4-乙醯基-2-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 2.05 - 2.15 (m, 3 H) 3.14 - 3.57 (m, 2 H) 3.66 - 4.10 (m, 2 H) 4.17 - 4.63 (m, 2 H) 4.89 - 5.44 (m, 3 H) 5.75 (br s, 1 H) 6.33 - 6.39 (m, 1 H) 6.44 (br d, J=17.25 Hz, 2 H) 7.28 - 7.39 (m, 1 H) 8.18 - 8.28 (m, 1 H) 8.28 - 8.35 (m, 2 H)

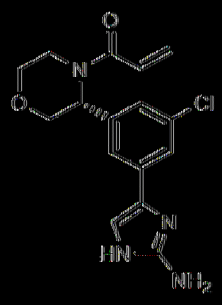
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	188	(R)-1-(4-乙醯基-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 1.98 - 2.19 (m, 3 H) 2.99 - 3.58 (m, 2 H) 3.62 - 3.76 (m, 1 H) 3.79 - 3.92 (m, 2 H) 4.16 - 4.43 (m, 1 H) 5.64 - 5.86 (m, 1 H) 6.19 - 6.65 (m, 2 H) 7.21 - 7.26 (m, 1 H) 7.28 - 7.32 (m, 1 H) 8.16 - 8.22 (m, 1 H) 8.23 - 8.29 (m, 3 H)

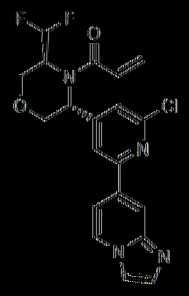
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	189	(R)-N-(4-(3-(1-丙烯醯基-4-(2-氰基乙醯基)六氫吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嘧啶-2-基)-2-氰基乙醯胺	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.62 - 8.85 (m, 2 H) 7.97 - 8.21 (m, 1 H) 7.83 - 7.96 (m, 1 H) 7.44 - 7.53 (m, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 6.37 - 6.76 (m, 2 H) 5.51 - 6.23 (m, 2 H) 4.49 - 5.47 (m, 1 H) 3.94 - 4.37 (m, 3 H) 3.72 (br d, J=12.13 Hz, 1 H) 3.20 - 3.58 (m, 5 H)

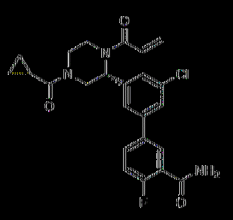
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	190	1-(6-(2-氯-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)吡啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 0.50 - 0.64 (m, 1 H) 0.66 - 0.76 (m, 1 H) 0.78 - 0.91 (m, 1 H) 0.97 - 1.13 (m, 1 H) 3.06 - 3.26 (m, 1 H) 3.77 - 3.89 (m, 1 H) 4.10 (br d, J=11.37 Hz, 1 H) 4.42 (br d, J=12.35 Hz, 1 H) 5.77 - 5.92 (m, 2 H) 6.40 - 6.56 (m, 2 H) 7.42 - 7.52 (m, 1 H) 7.59 - 7.68 (m, 2 H) 7.74 (s, 1 H) 7.86 - 7.96 (m, 1 H) 8.18 - 8.26 (m, 2 H)

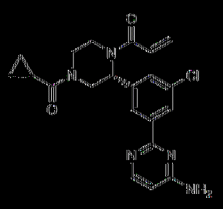
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	191	(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,6-二胺基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ : : 8.18 (s, 2H), 7.53 (br s, 1H), 6.98 - 6.70 (m, 5H), 6.27 - 6.20 (m, 1H), 5.77 (dd, J : : 2.3, 10.4 Hz, 1H), 5.67 - 5.23 (m, 1H), 4.40 (d, J : : 12.3 Hz, 1H), 4.26 - 3.68 (m, 3H), 3.51 (br d, J : : 2.5 Hz, 1H), 3.27 - 2.92 (m, 1H)

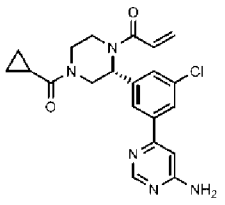
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	192	1-((7-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯-2H-二螺[苯并呋喃-3,5'-嗎啉-2',1''-環丙烷]-4'-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.35 (br s, 1 H) 8.15 (d, J= 2.20 Hz, 1 H) 7.54 (d, J= 5.01 Hz, 1 H) 7.19 (d, J= 2.20 Hz, 1 H) 6.29 - 6.40 (m, 1 H) 6.19 - 6.27 (m, 1 H) 5.59 - 5.69 (m, 1 H) 5.13 (br s, 2 H) 4.75 - 4.92 (m, 2 H) 3.69 - 3.89 (m, 2 H) 3.63 (s, 2 H) 0.94 - 1.13 (m, 2 H) 0.67 - 0.86 (m, 2 H)

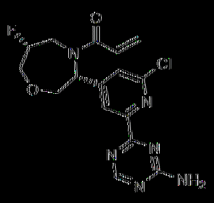
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	193	(R)-1-(3-(3-(2-胺基-1H-咪唑-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.44 - 3.83 (m, 2 H) 3.84 - 3.93 (m, 1 H) 3.95 - 4.03 (m, 1 H) 4.34 - 4.57 (m, 1 H) 5.47 - 5.92 (m, 2 H) 6.36 (br d, J=16.63 Hz, 1 H) 6.55 - 6.89 (m, 2 H) 6.98 - 7.26 (m, 1 H) 7.29 - 7.36 (m, 1 H) 7.37 - 7.59 (m, 2 H) 12.00 - 13.56 (m, 2 H)

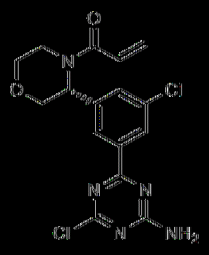
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	194	1-((3R,5S)-3-(2-氯-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)吡啶-4-基)-5-(二氟甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 9.26 (s, 1 H) 8.19 - 8.57 (m, 2 H) 7.93 - 8.11 (m, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 6.46 - 6.95 (m, 1 H) 5.96 - 6.42 (m, 2 H) 5.62 - 5.89 (m, 1 H) 4.86 (br s, 1 H) 3.87 - 4.60 (m, 4 H) 3.23 - 3.79 (m, 1 H)

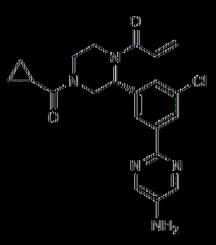
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	195	(R)-3'-(1-丙烯醯基-4-(環丙烷羰基)六氫吡嗪-2-基)-5'-氯-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.29 (dd, J=7.32, 2.31 Hz, 1 H) 7.68 (br s, 1 H) 7.43 - 7.57 (m, 2 H) 7.29 - 7.41 (m, 1 H) 7.19 - 7.25 (m, 1 H) 6.76 (br s, 1 H) 6.36 - 6.67 (m, 2 H) 5.92 (br s, 1 H) 5.81 (br d, J=8.00 Hz, 1 H) 4.82 - 5.51 (m, 1 H) 3.92 - 4.80 (m, 3 H) 2.98 - 3.82 (m, 3 H) 1.67 (br s, 1 H) 0.90 - 1.16 (m, 2 H) 0.79 (br s, 2 H)

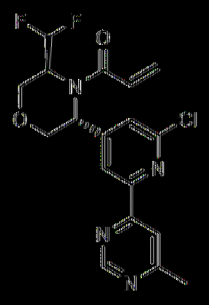
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	196	(R)-1-(2-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4-(環丙烷羰基)六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.23 - 8.36 (m, 3 H) 8.20 (br s, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 6.30 - 6.47 (m, 3 H) 5.61 - 5.88 (m, 1 H) 5.00 - 5.26 (m, 3 H) 4.34 - 4.77 (m, 1 H) 3.84 - 4.23 (m, 2 H) 3.11 - 3.78 (m, 2 H) 1.69 - 1.82 (m, 1 H) 0.91 - 1.14 (m, 2 H) 0.75 - 0.83 (m, 2 H)

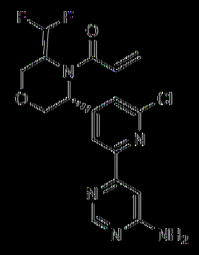
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	197	(R)-1-(2-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-4-(環丙烷羰基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 0.74 - 0.95 (m, 3 H) 0.99 - 1.14 (m, 1 H) 3.03 - 3.55 (m, 2 H)3.64 - 4.34 (m, 2 H) 4.39 - 4.73 (m, 1 H) 5.04 (br s, 2 H) 5.69 - 5.90 (m, 1 H) 6.38 - 6.70 (m, 2 H) 6.73 - 7.02 (m, 1 H) 7.29 (br s, 1 H) 7.34 (br s, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.82 - 8.10 (m, 1 H) 8.06 (br s, 1 H) 8.65 (s, 1 H)

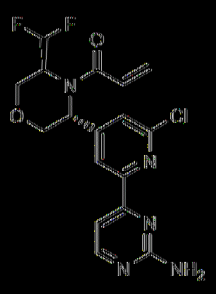
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	198	1-((3R,6R)-3-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-6-氟-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.48 - 3.77 (m, 1 H) 3.84 - 4.13 (m, 3 H) 4.22 (dd, J=13.63, 4.75 Hz, 1 H) 4.35 - 4.49 (m, 1 H) 4.69 - 4.97 (m, 1 H) 5.03 (br s, 2 H) 5.75 - 5.85 (m, 1 H) 5.89 - 6.03 (m, 1 H) 6.42 (br d, J=16.51 Hz, 1 H) 6.81 (dd, J=16.76, 10.51 Hz, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H)

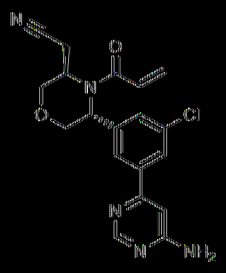
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	199	(R)-1-(3-(3-(4-胺基-6-氯-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.21 - 8.50 (m, 2 H) 7.54 - 7.79 (m, 1 H) 6.51 - 6.66 (m, 1 H) 6.34 - 6.51 (m, 1 H) 5.37 - 6.19 (m, 4 H) 4.52 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 4.00 (br dd, J=11.26, 3.00 Hz, 1 H) 3.92 (dd, J=12.32, 3.56 Hz, 1 H) 3.64 (td, J=11.76, 2.63 Hz, 2 H) 3.14 - 3.42 (m, 1 H)

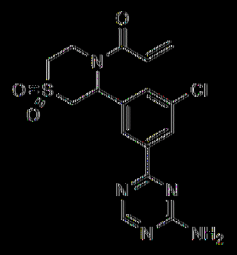
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	200	(R)-1-(2-(3-(5-胺基吡啶-2-基)-5-氯苯基)-4-(環丙烷羰基)六氫吡啉-1-基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.26 (s, 2 H) 8.22 (br s, 1 H) 8.14 - 8.21 (m, 1 H) 7.29 (br d, J=1.63 Hz, 1 H) 6.42 (br d, J=14.88 Hz, 1 H) 5.66 - 5.83 (m, 1 H) 4.87 - 5.55 (m, 1 H) 4.51 - 4.82 (m, 1 H) 4.16 - 4.44 (m, 1 H) 3.88 - 4.01 (m, 1 H) 3.85 (br s, 2 H) 3.56 - 3.81 (m, 1 H) 3.41 - 3.54 (m, 1 H) 2.55 - 3.30 (m, 1 H) 1.63 - 1.81 (m, 1 H) 1.01 (br s, 2 H) 0.78 (br d, J=5.25 Hz, 2 H)

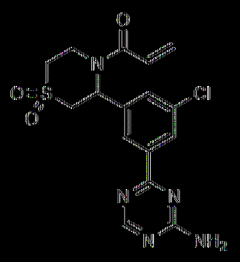
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	201	1-((3R,5S)-3-(2-氟-6-(6-甲基嘧啶-4-基)吡啶-4-基)-5-(二氟甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	其仍以絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 9.13 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 7.30 (br d, J=0.88 Hz, 2 H) 5.97 - 6.61 (m, 3 H) 5.14 - 5.89 (m, 1 H) 4.57 - 5.05 (m, 1 H) 3.99 - 4.36 (m, 4 H) 2.64 (s, 3 H)

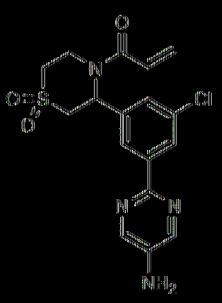
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	202	1-((3R,5S)-3-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-5-(二氟甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ：8.64 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.54 - 6.02 (m, 3H), 5.75 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.01 (br s, 2H), 4.79 (br s, 1H), 4.29 (br d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.16 - 3.99 (m, 2H), 3.80 - 3.41 (m, 1H)

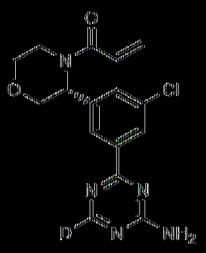
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	203	1-((3R,5S)-3-(2-(2-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-5-(二氟甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ : : 8.42 (d, J : : 5.0 Hz, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.33 (d, J : : 5.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 3H), 6.59 - 6.27 (m, 1H), 6.07 (br d, J : : 16.3 Hz, 1H), 5.72 (br d, J : : 10.1 Hz, 1H), 4.78 (br d, J : : 78.9 Hz, 2H), 4.11 (s, 1H), 4.18 - 3.95 (m, 1H), 3.43 (br s, 1H)

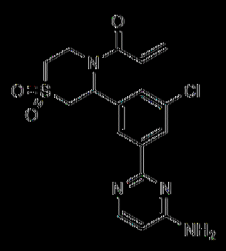
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	204	2-((3R,5R)-4-丙烯醯基-5-(3-(6-胺基吡啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉-3-基)乙腈	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.66 (d, J=0.88 Hz, 1 H) 7.76 - 7.93 (m, 2 H) 7.32 (br d, J=1.50 Hz, 2 H) 6.78 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 6.33 (br d, J=4.75 Hz, 2 H) 5.60 - 5.78 (m, 1 H) 5.05 (br s, 2 H) 4.48 - 4.97 (m, 2 H) 3.92 - 4.22 (m, 3 H) 3.11 (dd, J=16.51, 9.38 Hz, 1 H) 2.72 - 2.93 (m, 1 H)

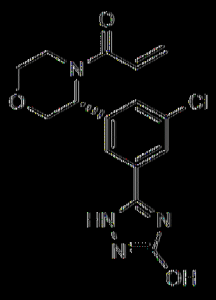
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	205	1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮 對映異構體1	具有未知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.61 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 7.73 (br d, J= 4.50 Hz, 3 H) 6.79 - 7.03 (m, 1 H) 6.25 (dd, J= 16.63, 2.00 Hz, 1 H) 6.15 (br s, 1 H) 5.82 (br d, J= 10.76 Hz, 1 H) 4.52 - 4.86 (m, 1 H) 4.17 (d1, J= 14.88, 3.50 Hz, 1 H) 3.78 (br dd, J= 14.88, 5.50 Hz, 1 H) 3.34 - 3.43 (m, 1 H) 3.14 (br dd, J= 13.26, 2.13 Hz, 1 H)

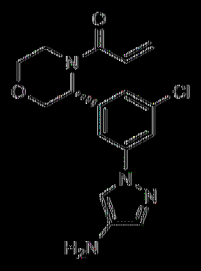
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	206	1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮 對映異構體2	具有未知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.61 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 7.73 (br d, J= 4.50 Hz, 3 H) 6.71 - 7.01 (m, 1 H) 6.25 (dd, J= 16.63, 2.00 Hz, 1 H) 6.16 (br s, 1 H) 5.82 (br d, J= 10.88 Hz, 1 H) 4.53 - 4.87 (m, 1 H) 4.18 (d1, J= 14.70, 3.53 Hz, 1 H) 3.78 (br dd, J= 15.20, 5.57 Hz, 1 H) 3.35 - 3.45 (m, 1 H) 3.15 (br dd, J= 13.45, 2.31 Hz, 1 H)

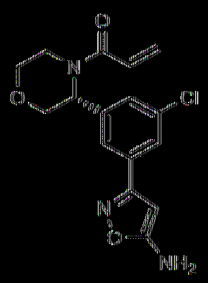
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	207	1-(3-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ : : 8.22 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.99 - 6.81 (m, 1H), 6.25 (dd, J : : 2.0, 16.6 Hz, 1H), 6.18 - 6.04 (m, 1H), 5.89 - 5.74 (m, 3H), 4.83 - 4.62 (m, 1H), 4.16 (td, J : : 3.5, 15.0 Hz, 1H), 3.77 (br dd, J : : 5.6, 14.8 Hz, 1H), 3.64 - 3.35 (m, 2H), 3.15 (br dd, J : : 2.4, 13.4 Hz, 1H)

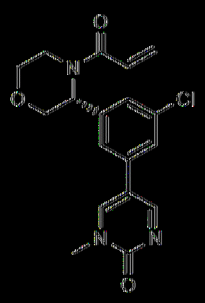
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	208	(R)-1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三𠯿-2-基-6-d)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.17 - 8.49 (m, 2 H) 7.45 - 7.75 (m, 1 H) 6.47 - 6.62 (m, 1 H) 6.29 - 6.44 (m, 1 H) 5.75 (br d, J= 10.15 Hz, 2 H) 5.54 (br s, 2 H) 4.48 (br d, J= 12.35 Hz, 1 H) 3.94 (br d, J= 10.64 Hz, 1 H) 3.86 (br dd, J= 12.04, 3.36 Hz, 1 H) 3.05 - 3.73 (m, 3 H)

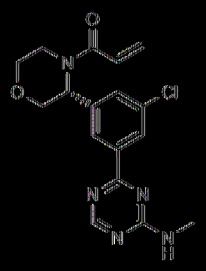
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	209	1-(3-(3-(4-胺基吡啶-2-基)-5-氯苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ : : 8.24 - 8.12 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.12 - 6.80 (m, 3H), 6.40 (d, J : : 5.7 Hz, 1H), 6.25 (dd, J : : 2.0, 16.7 Hz, 1H), 6.18 - 6.07 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.81 - 4.57 (m, 1H), 4.25 - 4.07 (m, 1H), 3.84 - 3.70 (m, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 1H), 3.38 (br d, J : : 5.7 Hz, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 1H)

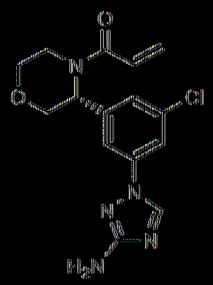
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	210	(R)-1-(3-(3-氯-5-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 12.11 (br s, 1H), 10.54 (br s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.78 - 7.64 (m, 1H), 6.61 - 6.41 (m, 2H), 5.82 (br d, J = 11.3 Hz, 2H), 4.53 (br d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.08 - 3.84 (m, 2H), 3.66 (br t, J = 12.3 Hz, 2H), 3.43 (br s, 1H)

結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	211	(R)-1-(3-(3-(4-胺基-1H-吡唑-1-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 7.61 (br s, 2 H) 7.49 (s, 1 H) 7.40 (s, 2 H) 6.51 - 6.64 (m, 1 H) 6.35 - 6.47 (m, 1 H) 5.79 (dd, J=10.51, 1.75 Hz, 2 H) 4.47 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 3.99 (dd, J=11.01, 2.88 Hz, 1 H) 3.89 (dd, J=12.38, 3.50 Hz, 1 H) 3.62 (td, J=11.79, 2.44 Hz, 2 H) 2.98 - 3.21 (m, 1 H)

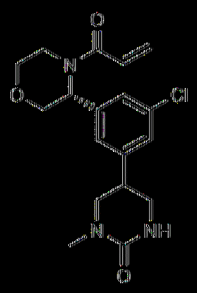
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	212	(R)-1-(3-(3-(5-胺基異噁唑-3-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.60 - 7.73 (m, 2 H) 7.44 (br s, 1 H) 6.77 - 6.95 (m, 3 H) 6.22 (dd, J=16.57, 2.19 Hz, 1 H) 5.76 (dd, J=10.38, 2.00 Hz, 1 H) 5.44 (s, 2 H) 4.44 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 4.18 (br s, 3 H) 3.50 (td, J=11.66, 2.56 Hz, 1 H) 2.73 - 3.27 (m, 1 H)

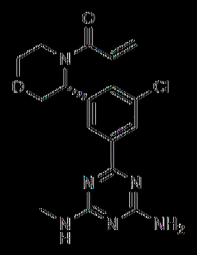
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	213	(R)-5-(3-(4-丙烯醯哌嗪-3-基)-5-氯苯基)-1-甲基嘧啶-2(1H)-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.84 (d, J=3.38 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=3.38 Hz, 1 H) 7.60 (br d, J=2.63 Hz, 1 H) 7.40 - 7.49 (m, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 6.33 - 6.67 (m, 2 H) 5.81 (dd, J=10.32, 1.81 Hz, 2 H) 4.46 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 3.89 - 4.03 (m, 2 H) 3.60 - 3.79 (m, 5 H) 3.20 - 3.47 (m, 1 H)

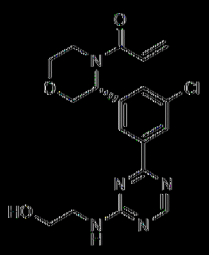
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	214	(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-(甲基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.11 (dd, J=18.09, 4.93 Hz, 3 H) 3.16 - 3.55 (m, 1 H) 3.58 - 4.02 (m, 4 H) 4.46 - 4.59 (m, 1 H) 5.47 - 5.57 (m, 1 H) 5.77 - 5.82 (m, 1 H) 6.38 - 6.47 (m, 1 H) 6.53 - 6.68 (m, 1 H) 7.50 - 7.70 (m, 1 H) 8.27 - 8.38 (m, 1 H) 8.38 - 8.54 (m, 1 H) 8.55 - 8.75 (m, 1 H)

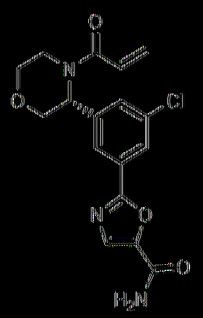
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	215	(R)-1-(3-(3-(3-胺基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.21 (s, 1 H) 7.64 (br s, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.47 (br s, 1 H) 6.50 - 6.64 (m, 1 H) 6.34 - 6.48 (m, 1 H) 5.81 (dd, J=10.32, 1.94 Hz, 2 H) 4.46 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 4.34 (br s, 2 H) 3.99 (br dd, J=11.26, 3.13 Hz, 1 H) 3.90 (dd, J=12.32, 3.56 Hz, 1 H) 3.63 (td, J=11.79, 2.69 Hz, 2 H) 3.19 - 3.44 (m, 1 H)

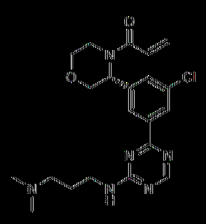
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	216	5-(3-((R)-4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-1-甲基四氫嘧啶-2(1H)-酮非對映異構體1	在四氫嘧啶酮處具有未知絕對組態之單一立體異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 7.40 - 7.53 (m, 1 H) 7.21 - 7.27 (m, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 6.39 - 6.60 (m, 2 H) 5.80 (dd, J=10.38, 1.88 Hz, 1 H) 4.72 (br s, 1 H) 4.42 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 3.82 - 4.02 (m, 2 H) 3.56 - 3.78 (m, 2 H) 3.24 - 3.52 (m, 6 H) 2.98 (s, 3 H)

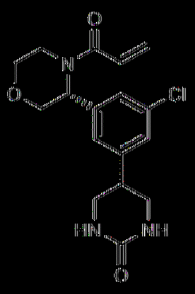
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	217	5-(3-((R)-4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-1-甲基四氫嘧啶-2(1H)-酮 非對映異構體2	在四氫嘧啶酮處具有未知絕對組態之單一立體異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 7.37 - 7.56 (m, 1 H) 7.20 - 7.27 (m, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 6.35 - 6.65 (m, 2 H) 5.80 (dd, J=10.38, 1.88 Hz, 1 H) 4.73 (br s, 1 H) 4.41 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 3.83 - 4.05 (m, 2 H) 3.62 (td, J=11.76, 2.75 Hz, 2 H) 3.20 - 3.51 (m, 6 H) 2.98 (s, 3 H)

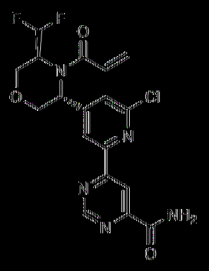
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	218	(R)-1-(3-(3-(4-胺基-6-(甲基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ：8.48 - 8.17 (m, 2H), 7.58 (br s, 1H), 6.64 - 6.52 (m, 1H), 6.47 - 6.38 (m, 1H),5.78 (dd, J = 1.9, 10.4 Hz, 1H), 5.44 - 4.94 (m, 4H), 4.53 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.02 - 3.86 (m, 2H), 3.62 (dt, J = 2.3, 11.7 Hz, 1H), 3.41 - 3.15 (m, 1H), 3.12 - 2.95 (m, 3H)

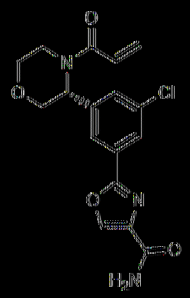
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	219	(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-((2-羥乙基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 8.63 (d, J = 34.6 Hz, 1H), 8.40–8.07 (m, 3H), 7.64 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.87 (dt, J = 19.4, 9.8 Hz, 1H), 6.24 (dt, J = 16.6, 1.8 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 71.4 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 33.1, 11.8 Hz, 3H), 3.50 (ddt, J = 43.6, 20.6, 6.0 Hz, 5H), 2.90 (s, 1H)。

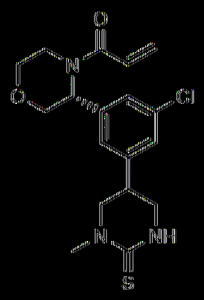
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	220	(R)-2-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)噁唑-5-甲醯胺	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.14 - 3.51 (m, 1 H) 3.52 - 3.81 (m, 2 H) 3.89 - 4.07 (m, 2 H) 4.49 (d, J=12.26 Hz, 1 H)5.56 - 5.96 (m, 2 H) 6.03 - 6.35 (m, 1 H) 6.38 - 6.48 (m, 1 H) 6.39 - 6.48 (m, 1 H) 6.52 - 6.65 (m, 1 H) 7.54 - 7.76 (m, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.12 (br s, 1 H)

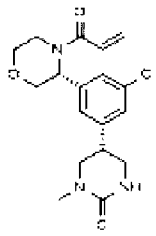
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	221	(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-1,3,5-三𠯿-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.86 - 1.97 (m, 2 H) 2.16 (br s, 6 H) 3.10 (br d, J=4.75 Hz, 2 H) 3.53 (br s, 4 H) 3.74 - 3.92 (m, 3 H) 4.43 (br dd, J=19.26, 12.26 Hz, 1 H) 5.41 - 5.64 (m, 1 H) 5.67 - 5.81 (m, 1 H) 6.22 (d1, J=16.57, 2.85 Hz, 1 H) 6.76 - 6.92 (m, 1 H) 7.58 - 7.69 (m, 1 H) 8.18 - 8.24 (m, 1 H) 8.27 - 8.35 (m, 1 H) 8.55 - 8.73 (m, 1 H) 9.50 (br dd, J=6.57, 3.06 Hz, 1 H)

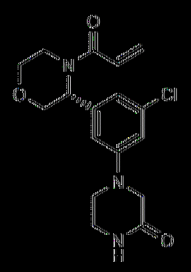
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	222.	(R)-5-(3-(4-丙烯醯哌嗪-3-基)-5-氯苯基)四氫嘧啶-2(1H)-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 7.41 - 7.56 (m, 1 H) 7.07 - 7.23 (m, 2 H) 6.32 - 6.62 (m, 2 H) 5.80 (dd, J=10.38, 1.75 Hz, 2 H) 4.99 (br s, 2 H) 4.41 (d, J=12.13 Hz, 1 H) 3.98 (br dd, J=11.38, 2.75 Hz, 1 H) 3.88 (br dd, J=12.19, 3.44 Hz, 1 H) 3.57 - 3.71 (m, 2 H) 3.39 - 3.53 (m, 4 H) 3.14 - 3.39 (m, 2 H)

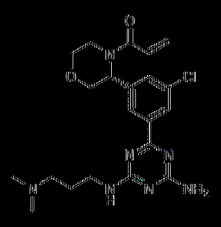
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	223	6-(4-((3R,5S)-4-丙烯醯基-5-(二氟甲基)嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)嘧啶-4-甲醯胺	其仍已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 9.28 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.16 - 9.09 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.57 - 6.03 (m, 3H), 5.75 (br s, 2H), 4.82 (br s, 1H), 4.40 - 3.95 (m, 4H)

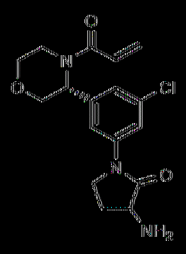
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	224	(R)-2-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)噁唑-4-甲醯胺	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.20 - 3.45 (m, 1 H) 3.64 (td, J=11.79, 2.69 Hz, 2 H) 3.89 - 4.05 (m, 2 H) 4.50 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 5.58 - 5.66 (m, 1 H) 5.66 - 5.93 (m, 2 H) 6.37 - 6.49 (m, 1 H) 6.53 - 6.65 (m, 1 H) 6.92 (br s, 1 H) 7.65 (br d, J=4.63 Hz, 1 H) 7.94 - 8.17 (m, 2 H) 8.29 (s, 1 H)

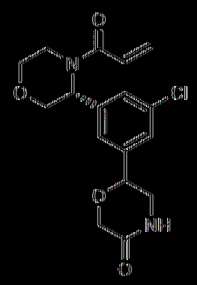
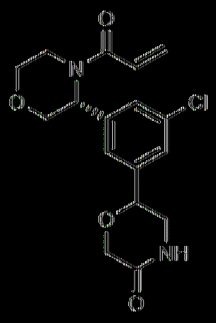
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	22.6	1-((3R)-3-(3-氯-5-(1-甲基-2-側硫基六氫嘧啶-5-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮 非對映異構體1	在四氫嘧啶-硫酮處具有未知絕對組態之單一立體異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 1.31 - 1.59 (m, 1 H) 1.05 - 1.25 (m, 2 H) 6.51 - 6.65 (m, 1 H) 6.32 - 6.50 (m, 2 H) 5.54 - 5.86 (m, 2 H) 4.32 - 4.47 (m, 1 H) 3.83 - 4.04 (m, 3 H) 3.57 - 3.66 (m, 1 H) 3.46 - 3.56 (m, 3 H) 3.43 - 3.45 (m, 3 H) 3.24 - 3.41 (m, 3 H)

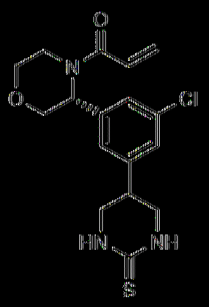
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	227	1-((3R)-3-(3-氯-5-(1-甲基-2-側硫基六氫嘧啶-5-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮 非對映異構體2	在四氫嘧啶-硫酮處具有未知絕對組態之單一立體異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 7.44 - 7.62 (m, 1 H) 7.17 - 7.25 (m, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 6.51 - 6.68 (m, 1 H) 6.41 (br d, J=15.88 Hz, 2 H) 5.81 (dd, J=10.44, 1.81 Hz, 2 H) 4.41 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 3.68 - 4.05 (m, 3 H) 3.46 - 3.67 (m, 4 H) 3.44 (s, 3 H) 3.19 - 3.41 (m, 3 H)

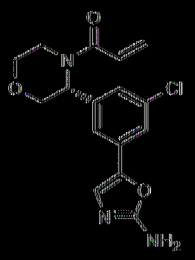
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	228	(R)-4-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)六氫吡嗪-2-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 6.81 - 7.23 (m, 2 H) 6.77 (d, J=11.71 Hz, 1 H) 6.52 - 6.62 (m, 1 H) 6.33 - 6.52 (m, 2 H) 5.79 (d, J=11.83 Hz, 1 H) 5.76 (d, J=11.83 Hz, 1 H) 4.40 (d, J=12.10 Hz, 1 H) 3.92 - 4.01 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 3.78 - 3.88 (m, 1 H) 3.58 - 3.72 (m, 1 H) 3.47 - 3.58 (m, 3 H) 3.36 - 3.47 (m, 2 H) 3.15 - 3.36 (m, 1 H)

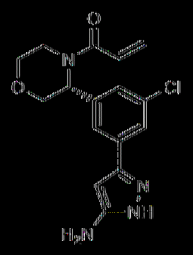
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	229	(R)-1-(3-(3-(4-胺基-6-((3-(二甲基胺基)丙基)胺基)-1,3,5-三𠯿-2-基)-5-氟苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ ppm 2.40 - 2.56 (m, 2 H) 3.31 (s, 6 H) 3.57 - 3.69 (m, 2 H) 3.71 - 3.88 (m, 1 H) 3.90 - 4.10 (m, 3 H) 4.12 - 4.51 (m, 3 H) 4.93 (br d, J=12.42 Hz, 1 H) 5.60 - 6.36 (m, 2 H) 6.71 (br d, J=16.81 Hz, 1 H) 7.20 (br dd, J=16.75, 10.60 Hz, 1 H) 8.11 (br d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.50 - 8.82 (m, 2 H)

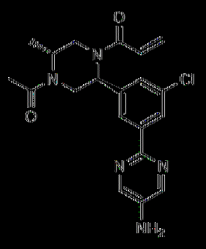
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	230	1-(3-((R)-4-內烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-3-胺基吡咯啶-2-酮	在嗎啉處具有已知絕對組態且在吡咯啶酮處具有未知組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 7.55 (s, 1 H) 7.48 (br s, 1 H) 7.31 (br s, 1 H) 6.56 - 6.85 (m, 1 H) 6.23 (br d, J=17.01 Hz, 1 H) 5.73 - 6.01 (m, 1 H) 5.18 - 5.69 (m, 2 H) 4.49 (br d, J=12.51 Hz, 1 H) 4.15 - 4.41 (m, 2 H) 3.81 - 4.14 (m, 5 H) 3.66 (br d, J=9.88 Hz, 1 H) 3.01 - 3.50 (m, 1 H) 2.71 (d1, J=12.85, 6.52 Hz, 1 H) 2.13 - 2.36 (m, 1 H)

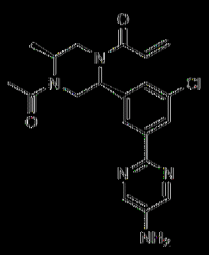
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	231	6-(3-((R)-4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)嗎啉-3-酮 非對映異構體1	在嗎啉酮處具有未知絕對組態之單一立體異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 7.63 - 7.30 (m, 3H), 6.60 - 6.36 (m, 2H), 6.04 - 5.95 (m, 1H), 5.83 - 5.74 (m, 1H), 4.80 - 4.69 (m, 1H), 4.49 - 4.28 (m, 3H), 3.99 - 3.83 (m, 2H), 3.74 - 3.10 (m, 5H)
	232	6-(3-((R)-4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)嗎啉-3-酮 非對映異構體2	在嗎啉酮處具有未知絕對組態之單一立體異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 7.56 - 7.32 (m, 3H), 6.61 - 6.51 (m, 1H), 6.45 - 6.35 (m, 1H), 6.04 - 5.97 (m, 1H), 5.80 (dd, J = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 4.79 - 4.70 (m, 1H), 4.50 - 4.30 (m, 3H), 4.02 - 3.84 (m, 2H), 3.74 - 3.14 (m, 5H)

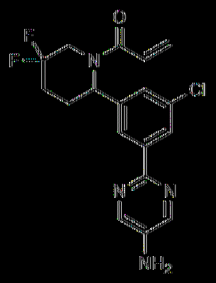
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	233	(R)-1-(3-(3-氯-5-(2-側氧基六氫嘧啶-5-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	其存在如絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 7.39 - 7.61 (m, 1 H) 7.05 - 7.25 (m, 2 H) 6.35 - 6.65 (m, 3 H) 5.31 - 5.97 (m, 2 H) 4.41 (br d, J=12.38 Hz, 1 H) 3.82 - 4.05 (m, 2 H) 3.49 - 3.81 (m, 4 H) 3.13 - 3.48 (m, 4 H)

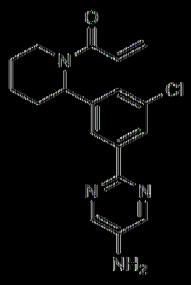
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	234	(R)-1-(3-(3-(2-胺基噁唑-5-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.33 - 8.55 (m, 1 H) 7.49 - 7.73 (m, 2 H) 7.39 - 7.43 (m, 1 H) 7.10 - 7.17 (m, 1 H) 6.52 - 6.61 (m, 1 H) 6.38 - 6.46 (m, 1 H) 5.69 - 5.88 (m, 2 H) 4.39 - 4.50 (m, 1 H) 3.97 - 4.06 (m, 1 H) 3.87 - 3.96 (m, 1 H) 3.26 - 3.80 (m, 3 H)

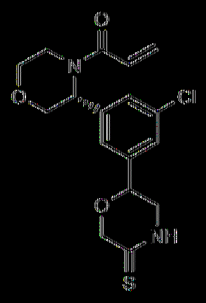
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	235	(R)-1-(3-(3-(5-胺基-1H-吡唑-3-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ : : 1.63 - 1.55 (m, 2H), 1.21 - 1.22 (m, 1H), 6.94 - 6.77 (m, 1H), 6.23 (dd, J : : 2.3, 16.6 Hz, 1H), 5.84 - 5.43 (m, 3H), 5.19 - 5.00 (m, 1H), 4.44 (br d, J : : 12.4 Hz, 1H), 3.95 - 3.72 (m, 3H), 3.49 (dt, J : : 2.3, 11.6 Hz, 1H)

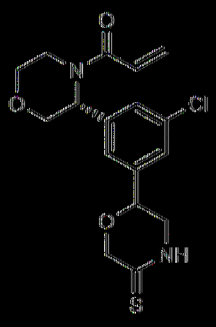
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	236	1-((2S,5R)-4-乙醯基-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氰苯基)-5-甲基六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.21 - 8.31 (m, 3 H) 8.13 - 8.21 (m, 1 H) 7.29 - 7.20 (m, 1 H) 6.56 - 6.71 (m, 1 H) 6.35 - 6.54 (m, 1 H) 5.90 - 6.14 (m, 1 H) 5.64 - 5.87 (m, 1 H) 5.01 - 5.26 (m, 1 H) 4.38 - 4.83 (m, 1 H) 3.84 - 4.31 (m, 2 H) 3.46 - 3.81 (m, 2 H) 3.12 - 3.44 (m, 1 H) 1.90 - 2.25 (m, 3 H) 1.18 - 1.36 (m, 3 H)

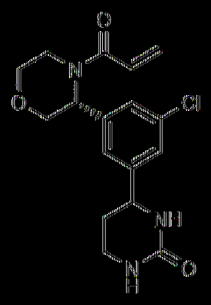
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	237	1-((2S,5S)-4-乙醯基-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-5-甲基六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.31 (br s, 3 H) 8.06 - 8.21 (m, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 6.36 - 6.48 (m, 1 H) 6.11 - 6.35 (m, 1 H) 5.56 - 5.83 (m, 1 H) 4.85 - 5.25 (m, 2 H) 4.11 - 4.61 (m, 1 H) 3.80 - 4.08 (m, 2 H) 2.80 - 3.60 (m, 2 H) 2.09 - 2.33 (m, 3 H) 1.17 - 1.36 (m, 3 H)

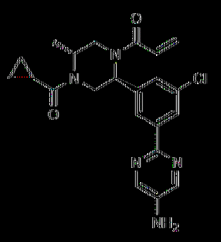
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	238	1-(2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-5,5-二氟六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.24 - 8.34 (m, 3 H) 8.13 (s, 1 H) 7.18 - 7.24 (m, 1 H) 6.50 - 6.76 (m, 1 H) 6.38 - 6.48 (m, 1 H) 5.82 (br d, J=8.25 Hz, 2 H) 4.51 - 5.57 (m, 1 H) 3.60 - 4.31 (m, 2 H) 3.06 - 3.37 (m, 1 H) 2.52 - 2.61 (m, 1 H) 2.16 - 2.33 (m, 2 H) 1.92 - 2.09 (m, 1 H)

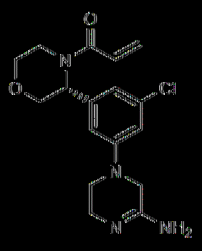
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	239	1-(2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.27 (s, 2 H) 8.21 (br s, 1 H) 8.12 (d, J=0.88 Hz, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 6.51 - 6.86 (m, 1 H) 6.36 (br d, J=16.63 Hz, 1 H) 5.59 - 6.22 (m, 2 H) 4.50 - 5.50 (m, 1 H) 3.45 - 4.29 (m, 3 H) 2.70 - 3.19 (m, 1 H) 2.49 (br d, J=14.13 Hz, 1 H) 1.96 (br s, 1 H) 1.68 (br d, J=9.13 Hz, 3 H)

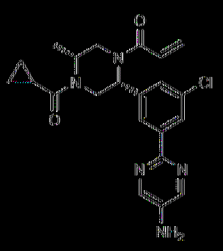
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	240	1-((R)-3-(3-氯-5-((S)-5-側硫基嗎啉-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮 非對映異構體1	在硫基嗎啉酮處具有未知絕對組態之單一立體異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ：8.12 - 8.04 (m, 1H), 7.53 - 7.32 (m, 3H), 6.58 - 6.49 (m, 1H), 6.46 - 6.32 (m, 1H), 5.69 - 5.67 (m, 1H), 5.80 (dd, J = 1.9, 10.3 Hz, 1H), 4.96 - 4.84 (m, 1H), 4.78 - 4.72 (m, 1H), 4.69 - 4.57 (m, 1H), 4.48 - 4.36 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 3.2, 11.3 Hz, 1H), 3.90 (br s, 1H), 3.67 - 3.36 (m, 4H)

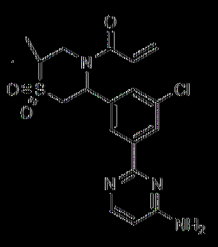
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	241	1-((R)-3-(3-氯-5-((R)-5-側硫基嗎啉-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮 非對映異構體2	在硫基嗎啉酮處具有未知絕對組態之單一立體異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.15 - 7.97 (m, 1H), 7.52 - 7.32 (m, 3H), 6.60 - 6.49 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.82 - 5.33 (m, 2H), 4.96 - 4.83 (m, 1H), 4.78 - 4.72 (m, 1H), 4.69 - 4.60 (m, 1H), 4.51 - 4.33 (m, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 3.66 - 3.19 (m, 4H)

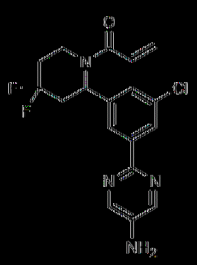
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	242	4-(3-((R)-4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)四氫嘧啶-2(1H)-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ ppm 7.21 - 7.48 (m, 3 H) 6.79 (dd, J=16.70, 10.57 Hz, 1 H) 6.24 - 6.39 (m, 1 H) 5.76 - 5.92 (m, 1 H) 4.62 (dd, J=6.38, 4.75 Hz, 1 H) 4.45 (br d, J=12.26 Hz, 1 H) 3.83 - 3.99 (m, 2 H) 3.54 - 3.70 (m, 1 H) 3.06 - 3.28 (m, 3 H) 2.09 - 2.21 (m, 1 H) 1.86 (dtd, J=13.45, 6.85, 6.85, 4.13 Hz, 1 H)

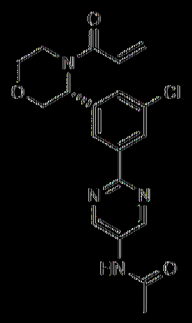
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	243	1-((2S,5R)-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4-(環丙烷羰基)-5-甲基六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態、已知相對反式組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.28 (br s, 1 H) 8.21 - 8.26 (m, 2 H) 8.12 - 8.20 (m, 1 H) 7.28 - 7.37 (m, 1 H) 6.55 - 6.72 (m, 1 H) 6.36 - 6.52 (m, 1 H) 5.83 - 6.11 (m, 1 H) 5.64 - 5.83 (m, 1 H) 4.75 - 5.32 (m, 1 H) 4.33 - 4.73 (m, 1 H) 3.77 - 4.21 (m, 1 H) 3.56 - 3.74 (m, 1 H) 3.29 - 3.55 (m, 1 H) 1.55 - 1.90 (m, 1 H) 1.19 - 1.43 (m, 3 H) 0.87 - 1.18 (m, 2 H) 0.49 - 0.86 (m, 2 H)

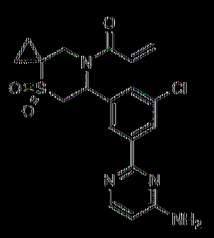
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	244	(R)-1-(3-(3-(5-胺基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 11.82 (br s, 1 H) 10.43 (br s, 1 H) 7.18 (br dd, J=7.32, 2.94 Hz, 1 H) 6.87 - 7.21 (m, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 6.50 - 6.66 (m, 1 H) 6.27 - 6.46 (m, 1 H) 5.80 (dd, J=10.51, 1.50 Hz, 1 H) 5.45 - 5.73 (m, 1 H) 4.40 (br d, J=12.26 Hz, 1 H) 4.12 (s, 2 H) 3.75 - 4.06 (m, 3 H) 3.51 - 3.73 (m, 4 H) 3.25 - 3.51 (m, 2 H)

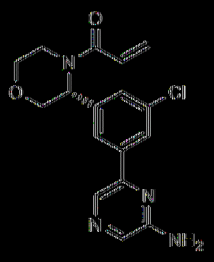
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	245	1-((2R,5R)-4-乙醯基-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氟苯基)-5-甲基六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態、已知相對順式組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.27 (s, 3 H) 8.13 (s, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 6.35 (s, 1 H) 6.22 (br d, J=6.63 Hz, 1 H) 5.63 (br s, 1 H) 5.04 - 5.11 (m, 1 H) 4.89 - 5.00 (m, 1 H) 4.42 (br s, 1 H) 3.81 - 3.95 (m, 1 H) 3.06 (br d, J=11.25 Hz, 1 H) 2.93 (br d, J=10.76 Hz, 1 H) 1.71 (br s, 3 H) 1.33 (br s, 3 H) 1.05 (br s, 2 H) 0.82 - 0.88 (m, 2 H)

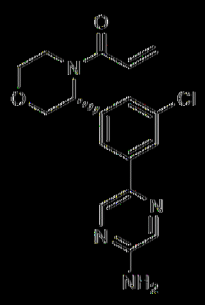
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	246	1-(5-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ : : 8.22 (s, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.01 - 6.84 (m, 1H), 6.51 - 6.19 (m, 3H), 5.89 (br d, J : : 10.5 Hz, 1H), 4.61 - 4.27 (m, 1H), 4.07 (br d, J : : 15.4 Hz, 1H), 3.82 (br dd, J : : 5.3, 15.5 Hz, 1H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)

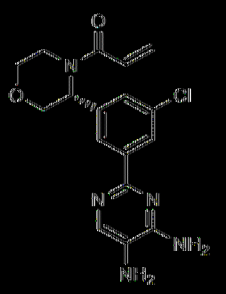
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	247	1-(2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氟苯基)-4,4-二氟六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.26 (s, 2 H) 8.24 (s, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 7.21 (d, J=10.63 Hz, 1 H) 6.50 - 6.69 (m, 1 H) 6.36 - 6.47 (m, 1 H) 5.78 (br d, J=11.26 Hz, 2 H) 4.26 - 4.72 (m, 1 H) 3.86 (br d, J=2.13 Hz, 2 H) 3.26 (br t, J=11.82 Hz, 1 H) 2.89 - 3.04 (m, 1 H) 2.27 - 2.47 (m, 1 H) 1.91 - 2.19 (m, 2 H)

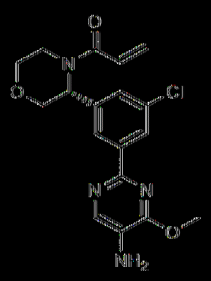
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	248	(R)-N-(2-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)嘧啶-5-基)乙醯胺	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ ppm 9.06 (s, 2 H) 8.39 (br s, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 7.54 (br s, 1 H) 6.82 (dd, J=16.76, 10.63 Hz, 1 H) 6.33 (dd, J=16.76, 1.25 Hz, 1 H) 5.83 (dd, J=10.57, 1.94 Hz, 2 H) 4.53 (d, J=12.38 Hz, 1 H) 3.75 - 4.09 (m, 3 H) 3.63 (td, J=11.79, 2.81 Hz, 2 H) 2.20 (s, 3 H)

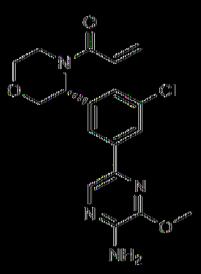
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	249	(R)-1-(6-(3-(5-胺基吡啶-2-基)-5-氯苯基)-4,4-二側氧基-4-硫雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ ppm 1.05 - 1.14 (m, 1 H) 1.18 - 1.26 (m, 1 H) 1.31 - 1.39 (m, 1 H) 1.39 - 1.49 (m, 1 H) 3.71 (br dd, J=14.95, 5.44 Hz, 1 H) 4.01 - 4.30 (m, 3 H) 5.87 (br d, J=10.76 Hz, 1 H) 6.38 (br d, J=16.88 Hz, 2 H) 6.46 (d, J=6.00 Hz, 1 H) 6.88 (br dd, J=16.07, 11.19 Hz, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 8.11 - 8.26 (m, 3 H)

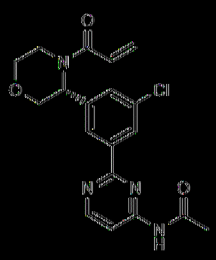
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	250	(R)-1-(3-(3-(6-胺基吡啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.31 (s, 1 H) 7.90 - 7.99 (m, 2 H) 7.86 (s, 1 H) 7.46 - 7.67 (m, 1 H) 6.53 - 6.63 (m, 1 H) 6.37 - 6.46 (m, 1 H) 5.52 - 6.03 (m, 2 H) 4.66 - 5.13 (m, 2 H) 4.51 (d, J=12.13 Hz, 1 H) 3.99 (dd, J=11.26, 3.13 Hz, 1 H) 3.91 (dd, J=12.26, 3.50 Hz, 1 H) 3.03 - 3.83 (m, 3 H)

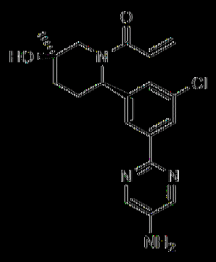
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	251	(R)-1-(3-(3-(5-胺基吡啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.42 (d, J=1.25 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=1.25 Hz, 1 H) 7.75 - 7.97 (m, 2 H) 7.48 (br d, J=2.25 Hz, 1 H) 6.52 - 6.66 (m, 1 H) 6.32 - 6.50 (m, 1 H) 5.79 (dd, J=10.38, 1.88 Hz, 2 H) 4.72 (br s, 2 H) 4.51 (d, J=12.13 Hz, 1 H) 3.99 (br dd, J=11.19, 3.19 Hz, 1 H) 3.91 (dd, J=12.26, 3.63 Hz, 1 H) 3.63 (td, J=11.79, 2.69 Hz, 2 H) 3.12 - 3.54 (m, 1 H)

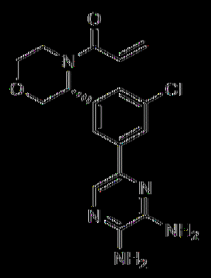
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	253	(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,5-二胺基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.21 (br d, J=10.76 Hz, 2 H) 7.94 (s, 1 H) 7.39 - 7.63 (m, 1 H) 6.51 - 6.65 (m, 1 H) 6.36 - 6.46 (m, 1 H) 5.78 (dd, J=10.44, 1.69 Hz, 1 H) 5.01 - 5.46 (m, 2 H) 4.53 (d, J=12.13 Hz, 1 H) 4.00 (br dd, J=11.26, 2.88 Hz, 1 H) 3.90 (dd, J=12.19, 3.56 Hz, 1 H) 3.63 (td, J=11.66, 2.56 Hz, 2 H) 3.17 - 3.51 (m, 2 H) 1.46 - 1.87 (m, 2 H)

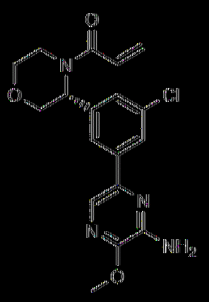
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	254	(R)-1-(3-(3-(5-胺基-4-甲氧基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.24 (s, 2 H) 7.99 (s, 1 H) 7.45 (br s, 1 H) 6.60 (dd, J=16.70, 10.44 Hz, 1 H) 6.31 - 6.49 (m, 1 H) 5.77 (dd, J=10.44, 1.94 Hz, 2 H) 4.54 (d, J=12.13 Hz, 1 H) 4.13 (s, 3 H) 3.96 - 4.01 (m, 1 H) 3.91 (dd, J=12.13, 3.50 Hz, 1 H) 3.82 (br s, 2 H) 3.60 - 3.67 (m, 1 H) 3.20 - 3.50 (m, 1 H) 1.63 (br s, 1 H)

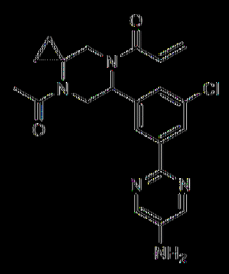
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	255	(R)-1-(3-(3-(5-胺基-6-甲氧基吡啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.01 (s, 1 H) 7.83 (s, 2 H) 7.43 (br s, 1 H) 6.53 - 6.65 (m, 1 H) 6.37 - 6.46 (m, 1 H) 5.78 (dd, J=10.37, 1.91 Hz, 1 H) 4.92 (br s, 2 H) 4.50 (d, J=12.16 Hz, 1 H) 4.08 (s, 3 H) 3.98 (dd, J=11.27, 3.04 Hz, 1 H) 3.91 (dd, J=12.22, 3.52 Hz, 1 H) 3.63 (td, J=11.80, 2.62 Hz, 1 H) 3.19 - 3.49 (m, 1 H)

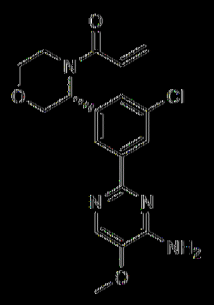
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	256	(R)-N-(2-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)嘧啶-4-基)乙醯胺	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.68 (d, J=5.63 Hz, 1 H) 8.27 - 8.45 (m, 2 H) 8.20 (br s, 1 H) 8.06 (d, J=5.63 Hz, 1 H) 7.45 - 7.78 (m, 1 H) 6.53 - 6.75 (m, 1 H) 6.35 - 6.49 (m, 1 H) 5.51 - 6.02 (m, 2 H) 4.53 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 3.88 - 4.11 (m, 2 H) 3.64 (td, J=11.73, 2.69 Hz, 2 H) 3.39 (br s, 1 H) 2.30 (s, 3 H)

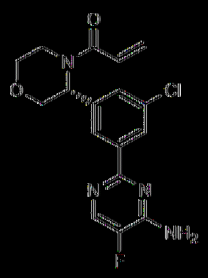
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	257	1-((2R,5R)-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-5-羥基-5-甲基六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態、已知相對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.24 (s, 2 H) 8.20 (s, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 6.57 - 6.71 (m, 1 H) 6.40 (br d, J=15.97 Hz, 1 H) 5.76 (br d, J=10.49 Hz, 2 H) 3.31 - 4.50 (m, 3 H) 2.81 - 2.94 (m, 1 H) 2.40 - 2.53 (m, 1 H) 2.00 - 2.11 (m, 1 H) 1.73 (br d, J=4.05 Hz, 2 H) 1.71 (br s, 1 H) 1.32 (s, 3 H)

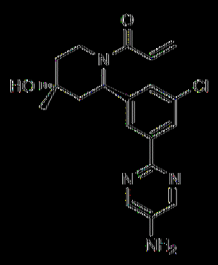
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	258	(R)-1-(3-(3-氯-5-(5,6-二胺基吡啉-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1HNMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 3.16 - 3.86 (m, 3 H) 3.91 (dd, J=12.29, 3.61 Hz, 1 H) 3.95 - 4.06 (m, 1 H) 4.50 (br d, J=11.98 Hz, 1 H) 4.58 - 4.95 (m, 2 H) 4.96 - 5.60 (m, 2 H) 5.80 (dd, J=10.45, 1.77 Hz, 2 H) 6.36 - 6.46 (m, 1 H) 6.52 - 6.64 (m, 1 H) 7.35 - 7.66 (m, 1 H) 7.73 (br d, J=10.88 Hz, 2 H) 7.86 (s, 1 H)

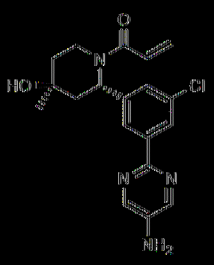
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	259	(R)-1-(3-(3-(6-胺基-5-甲氧基吡啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 7.82 (s, 2 H) 7.78 (s, 1 H) 7.46 (br dd, J=7.19, 3.06 Hz, 1 H) 6.52 - 6.65 (m, 1 H) 6.35 - 6.47 (m, 1 H) 5.78 (dd, J=10.38, 1.88 Hz, 2 H) 4.90 (br s, 2 H) 4.50 (d, J=12.13 Hz, 1 H) 4.03 (s, 3 H) 3.88 - 4.01 (m, 2 H) 3.62 (td, J=11.79, 2.56 Hz, 2 H) 3.16 - 3.49 (m, 1 H)

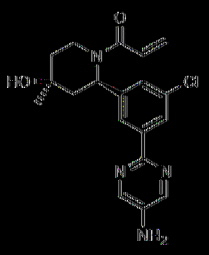
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	260	1-(6-(3-(5-胺基吡啶-2-基)-5-氯苯基)-4-(環丙烷羰基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 0.71 (br d, J=4.03 Hz, 2 H) 1.21 - 1.27 (m, 2 H) 2.02 (s, 3 H) 3.41 - 3.60 (m, 2 H) 3.92 - 4.34 (m, 2 H) 5.29 (br d, J=13.33 Hz, 1 H) 5.75 (br d, J=10.03 Hz, 1 H) 6.39 (br d, J=16.75 Hz, 2 H) 6.46 - 6.58 (m, 1 H) 7.32 (br s, 1 H) 8.21 (br s, 1 H) 8.23 (br s, 1 H) 8.26 (s, 3 H)

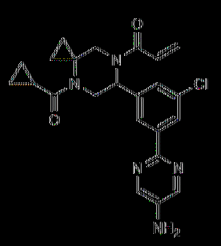
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	261	(R)-1-(3-(3-(4-胺基-5-甲氧基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	其仍以絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ ppm 3.32 - 3.47 (m, 1 H) 3.56 - 3.74 (m, 1 H) 3.80 - 4.13 (m, 6 H) 4.43 - 4.60 (m, 1 H) 5.54 - 6.00 (m, 2 H) 6.24 - 6.42 (m, 1 H) 6.73 - 6.90 (m, 1 H) 7.66 - 7.92 (m, 2 H) 8.03 - 8.23 (m, 2 H)

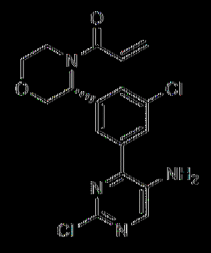
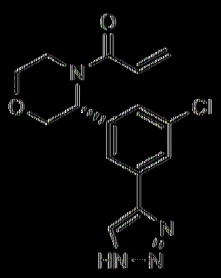
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	263	(R)-1-(3-(3-(4-胺基-5-氟嘧啶-2-基)-5-氟苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.16 - 8.42 (m, 3 H) 7.33 - 7.62 (m, 1 H) 7.21 - 7.30 (m, 1 H) 6.34 - 6.61 (m, 2 H) 5.61 - 5.88 (m, 1 H) 5.10 - 5.35 (m, 2 H) 4.49 - 4.66 (m, 1 H) 3.83 - 4.05 (m, 2 H) 3.52 - 3.80 (m, 2 H) 2.91 - 3.41 (m, 1 H)

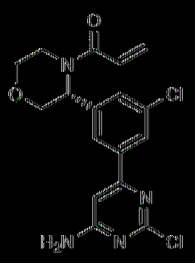
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	264	1-((2R,4R)-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4-羥基-4-甲基六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態、已知相對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.27 (s, 2 H) 8.21 (s, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 6.39 - 6.58 (m, 1 H) 6.28 - 6.37 (m, 1 H) 5.66 (br d, J=11.13 Hz, 1 H) 5.44 - 5.58 (m, 1 H) 4.40 - 4.65 (m, 1 H) 3.85 (s, 2 H) 3.22 (br s, 1 H) 2.30 (br d, J=6.00 Hz, 1 H) 2.16 - 2.23 (m, 1 H) 1.79 (s, 2 H) 1.51 (s, 1 H) 1.11 (s, 3 H)

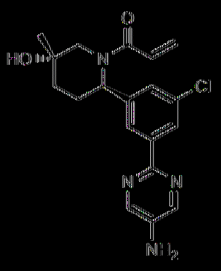
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	265	1-((2S,4S)-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4-羥基-4-甲基六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.27 (s, 2 H) 8.21 (s, 1 H) 8.11 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 6.40 - 6.55 (m, 1 H) 6.30 - 6.36 (m, 1 H) 5.66 (br d, J=11.13 Hz, 1 H) 5.53 (br d, J=6.13 Hz, 1 H) 4.54 (br d, J=2.50 Hz, 1 H) 3.85 (s, 2 H) 3.21 (br s, 1 H) 2.30 (br d, J=5.88 Hz, 1 H) 2.22 (d, J=6.50 Hz, 1 H) 1.79 (s, 2 H) 1.52 (s, 1 H) 1.11 (s, 3 H)

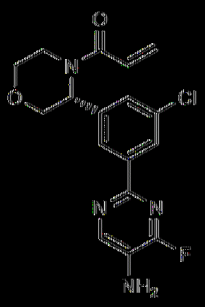
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	266	1-((2R,4S)-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4-羥基-4-甲基六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.25 (s, 2 H) 8.18 (s, 1 H) 8.13 (d, J = 1.00 Hz, 1 H) 7.23 (br s, 1 H) 6.45 - 6.84 (m, 1 H) 6.37 (br s, 1 H) 5.50 - 6.24 (m, 2 H) 4.31 - 5.45 (m, 1 H) 3.85 (s, 2 H) 3.09 - 3.66 (m, 1 H) 2.56 (br d, J = 14.63 Hz, 1 H) 2.07 (dd, J = 14.63, 6.75 Hz, 1 H) 1.64 (br s, 3 H) 1.29 (s, 3 H)

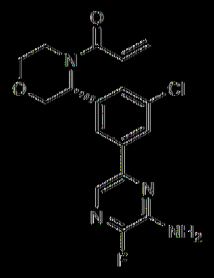
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	261	1-(4-乙醯基-6-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 0.53 (br s, 2 H) 0.65 (br s, 2 H) 0.69 - 0.93 (m, 3 H) 1.35 - 1.90 (m, 2 H) 3.27 - 4.77 (m, 4 H) 5.13 (br dd, J=8.86, 3.85 Hz, 1 H) 5.67 (br d, J=9.78 Hz, 1 H) 6.32 (br d, J=16.63 Hz, 1 H) 6.39 - 6.54 (m, 1 H) 7.24 (br s, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.15 (br s, 1 H) 8.17 (s, 2 H)

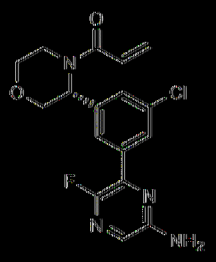
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	268	(R)-1-(3-(3-(5-胺基-2-氯嘧啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.17 (s, 1 H) 7.59 - 7.83 (m, 3 H) 6.51 - 6.61 (m, 1 H) 6.40 (br d, J=15.77 Hz, 1 H) 5.56 - 5.88 (m, 2 H) 4.47 (d, J=11.86 Hz, 1 H) 3.85 - 4.07 (m, 5 H) 3.57 - 3.79 (m, 2 H)
	269	(R)-1-(3-(3-氯-5-(1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 7.99 (s, 1 H) 7.77 (s, 2 H) 7.34 - 7.68 (m, 1 H) 6.53 - 6.65 (m, 1 H) 6.39 - 6.51 (m, 1 H) 5.67 - 5.94 (m, 2 H) 4.51 (d, J=12.23 Hz, 1 H) 3.89 - 4.06 (m, 2 H) 3.58 - 3.82 (m, 2 H) 3.30 - 3.53 (m, 1 H)

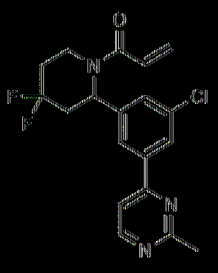
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	271	(R)-1-(3-(3-(6-胺基-2-氯嘧啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 7.96 - 8.12 (m, 1 H) 7.59 - 7.95 (m, 2 H) 6.69 - 6.83 (m, 1 H) 6.51 - 6.65 (m, 1 H) 6.29 - 6.48 (m, 1 H) 5.54 - 5.99 (m, 2 H) 5.29 - 5.50 (m, 2 H) 4.43 - 4.59 (m, 1 H) 3.86 - 4.12 (m, 2 H) 3.51 - 3.84 (m, 2 H) 3.08 - 3.48 (m, 1 H)

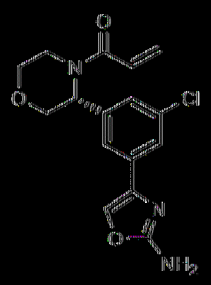
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	273	1-((2R,5S)-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-5-羥基-5-甲基六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態、已知相對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ ppm 8.32 (d, J=2.75 Hz, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 7.31 (br s, 1 H) 6.70 - 7.01 (m, 1 H) 6.30 (br d, J=16.26 Hz, 1 H) 5.69 - 6.01 (m, 2 H) 3.81 (br d, J=13.13 Hz, 1 H) 2.88 - 3.03 (m, 1 H) 2.40 - 2.73 (m, 1 H) 2.21 - 2.38 (m, 2 H) 1.66 (br s, 2 H) 1.19 - 1.60 (m, 2 H) 1.15 (s, 3 H)

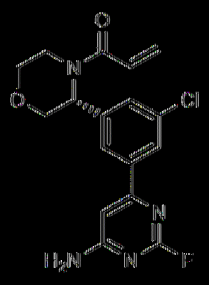
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	278	(R)-1-(3-(3-(5-胺基-4-氟嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.21 - 8.33 (m, 3 H) 7.47 (br s, 1 H) 6.54 - 6.65 (m, 1 H) 6.36 - 6.48 (m, 1 H) 5.79 (br d, J=10.38 Hz, 2 H) 4.54 (d, J=12.13 Hz, 1 H) 3.96 - 4.02 (m, 1 H) 3.88 - 3.94 (m, 2 H) 3.63 (td, J=11.66, 2.31 Hz, 1 H) 3.18 - 3.51 (m, 1 H)

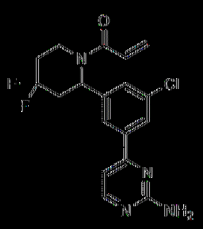
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	279	(R)-1-(3-(3-(6-胺基-5-氟吡啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 7.81 - 7.95 (m, 3 H) 7.56 (br dd, J=9.48, 2.68 Hz, 1 H) 6.55 - 6.65 (m, 1 H) 6.39 - 6.50 (m, 1 H) 5.81 (dd, J=10.43, 1.85 Hz, 1 H) 4.97 (br s, 2 H) 4.52 (d, J=12.28 Hz, 1 H) 3.88 - 4.06 (m, 2 H) 3.65 (td, J=11.74, 2.62 Hz, 1 H) 3.15 - 3.49 (m, 1 H)

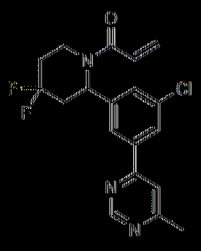
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	280	(R)-1-(3-(3-(6-胺基-3-氟吡啶-2-基)-5-氟苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 7.92 - 8.08 (m, 2 H) 7.49 - 7.64 (m, 2 H) 6.53 - 6.64 (m, 1 H) 6.36 - 6.47 (m, 1 H) 5.57 - 5.90 (m, 2 H) 4.61 (br s, 2 H) 4.50 (d, J=12.16 Hz, 1 H) 3.88 - 4.01 (m, 2 H) 3.63 (td, J=11.80, 2.74 Hz, 1 H) 3.17 - 3.51 (m, 1 H)

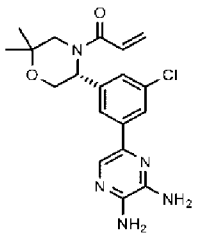
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	281	1-(2-(3-氯-5-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基)-4,4-二氟六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ = 8.71 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.47 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.70 - 6.56 (m, 1H), 6.49 - 6.41 (m, 1H), 6.04 - 5.88 (m, 1H), 5.84 (br d, J = 10.9 Hz, 2H), 4.41 (br s,1H), 3.28 - 3.15 (m, 1H), 3.03 - 2.90 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.48 - 2.29 (m, 1H), 2.19 - 1.94 (m, 2H)

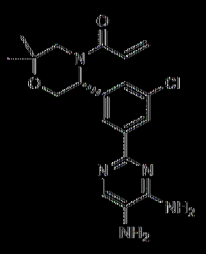
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	282	1-(3-(3-(2-胺基噁唑-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ ppm 7.69 - 7.72 (m, 1 H) 7.61 - 7.68 (m, 1 H) 7.51 - 7.60 (m, 1 H) 7.29 - 7.39 (m, 1 H) 6.71 - 6.85 (m, 1 H) 6.26 - 6.36 (m, 1 H) 5.78 - 5.87 (m, 1 H) 5.45 - 5.74 (m, 1 H) 4.46 - 4.53 (m, 1 H) 3.82 - 4.00 (m, 3 H) 3.56 - 3.66 (m, 1 H) 3.33 - 3.36 (m, 1 H)

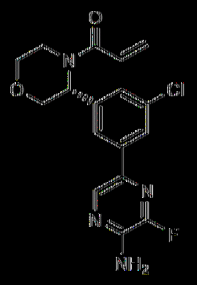
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	283	(R)-1-(3-(3-(6-胺基-2-氟嘧啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 7.90 - 8.00 (m, 2 H) 7.58 - 7.77 (m, 1 H) 6.71 (d, J=3.75 Hz, 1 H) 6.52 - 6.62 (m, 1 H) 6.37 - 6.46 (m, 1 H) 5.80 (dd, J=10.38, 1.75 Hz, 1 H) 5.20 (br s, 2 H) 4.50 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 3.83 - 4.07 (m, 3 H) 3.64 (td, J=11.82, 2.50 Hz, 2 H) 3.17 - 3.48 (m, 1 H)

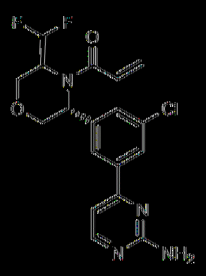
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	284	1-(2-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-4,4-二氟六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.38 (d, J=5.13 Hz, 1 H) 7.75 - 7.97 (m, 2 H) 7.33 (s, 1 H) 7.00 (d, J=5.13 Hz, 1 H) 6.34 - 6.72 (m, 2 H) 5.83 (br d, J=10.76 Hz, 2 H) 5.12 (br s, 2 H) 4.24 - 4.62 (m, 1 H) 3.21 (br t, J=11.82 Hz, 1 H) 2.85 - 3.04 (m, 1 H) 2.26 - 2.58 (m, 1 H) 1.87 - 2.22 (m, 2 H)

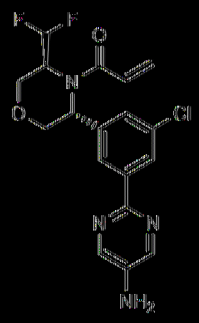
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	285	1-(2-(3-氯-5-(6-甲基嘧啶-4-基)苯基)-4,4-二氟六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	具有未知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (氯仿-d, 400 MHz):(ppm) 9.01-9.38 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.48-7.66 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.56-6.69 (m, 1H), 6.40-6.49 (m, 1H), 5.76-6.11 (m, 2H), 4.19-4.67 (m, 1H), 3.15-3.33 (m, 1H), 2.88-3.02 (m, 1H), 2.54-2.71 (m, 3H), 2.27-2.46 (m, 1H), 1.89-2.20 (m, 2H)

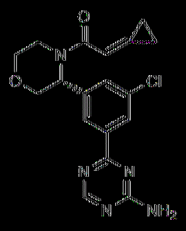
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	286	(R)-1-(5-(3-氯-5-(5,6-二胺基吡嗪-2-基)苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 7.89 (s, 1 H) 7.74 (br s, 2 H) 7.39 - 7.61 (m, 1 H) 6.54 (dd, J=16.75, 10.31 Hz, 1 H) 6.42 (br d, J=16.57 Hz, 1 H) 5.29 - 5.86 (m, 2 H) 4.98 - 5.25 (m, 1 H) 4.31 - 4.96 (m, 3 H) 4.06 - 4.24 (m, 2 H) 3.11 - 3.58 (m, 1 H) 1.30 (s, 3 H) 1.25 (s, 3 H)

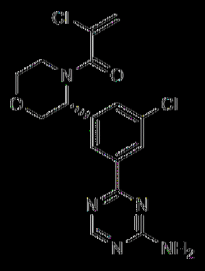
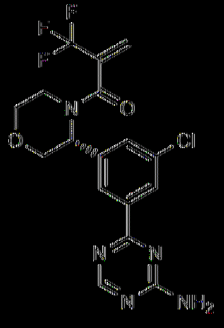
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	287	(R)-1-(5-(3-氯-5-(4,5-二氫吡唑-2-基)苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.10 - 8.29 (m, 2 H) 7.94 (s, 1 H) 7.32 - 7.60 (m, 1 H) 6.46 - 6.60 (m, 1 H) 6.37 - 6.46 (m, 1 H) 5.53 - 5.93 (m, 2 H) 4.85 - 5.39 (m, 2 H) 4.01 - 4.63 (m, 2 H) 2.88 - 3.64 (m, 3 H) 1.29 (s, 3 H) 1.24 (s, 3 H)

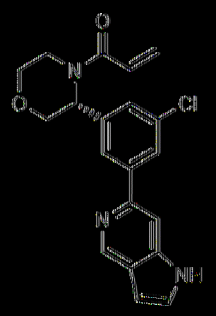
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	289	(R)-1-(3-(3-(5-胺基-6-氟吡啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.32 (d, J=4.41 Hz, 1 H) 7.73 - 7.90 (m, 2 H) 7.38 - 7.56 (m, 1 H) 6.51 - 6.64 (m, 1 H) 6.37 - 6.45 (m, 1 H) 5.80 (dd, J=10.37, 1.91 Hz, 2 H) 4.94 (br s, 2 H) 4.50 (d, J=12.28 Hz, 1 H) 3.86 - 4.01 (m, 2 H) 3.12 - 3.79 (m, 3 H)

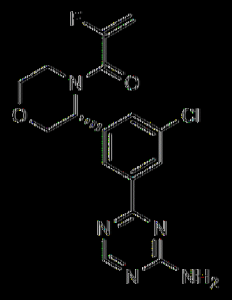
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	290	1-((3R,5S)-3-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-5-(二氟甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.37 (d, J=5.13 Hz, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 6.99 (d, J=5.25 Hz, 1 H) 6.40 (br d, J=1.63 Hz, 1 H) 6.11 - 6.32 (m, 2 H) 5.65 (br s, 1 H) 5.15 (br s, 2 H) 4.88 (br s, 1 H) 4.28 (br d, J=2.00 Hz, 2 H) 4.08 - 4.17 (m, 1 H) 4.02 (br d, J=12.38 Hz, 1 H) 3.73 (br d, J=3.38 Hz, 1 H)

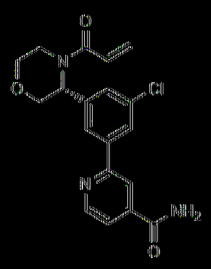
結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	291	1-((3R,5S)-3-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-5-(二氟甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.26 (s, 3 H) 8.12 (s, 1 H) 7.22 - 7.26 (m, 1 H) 6.09 - 6.45 (m, 3 H) 5.59 (br d, J=6.25 Hz, 1 H) 4.91 (br s, 1 H) 4.38 - 4.71 (m, 1 H) 4.30 (dd, J=12.32, 1.69 Hz, 1 H) 4.03 - 4.18 (m, 2 H) 3.72 - 3.93 (m, 3 H)

結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	293	(R)-1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三𠯿-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)-2-甲環內基乙烷-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.68 (s, 1 H) 8.43 (br s, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 7.66 (br d, J=0.88 Hz, 1 H) 6.59 (s, 1 H) 5.52 (br s, 2 H) 4.55 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 3.96 (ddd, J=19.82, 11.82, 3.25 Hz, 2 H) 3.64 (td, J=11.63, 2.38 Hz, 1 H) 3.06 - 3.52 (m, 1 H) 1.44 - 1.51 (m, 2 H) 1.17 - 1.28 (m, 2 H)

結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	294	(R)-1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三𠯿-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)-2-氯丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.81 - 8.56 (m, 1H), 8.51 - 8.27 (m, 2H), 7.81 - 7.52 (m, 1H), 5.77 - 5.68 (m, 2H), 5.63 - 5.24 (m, 3H), 4.59 - 4.52 (m, 1H), 4.03 - 3.87 (m, 2H), 3.84 - 3.55 (m, 2H), 3.43 - 3.14 (m, 1H)
	295	(R)-1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三𠯿-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)-2-(三氟甲基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ ppm 8.69 (s, 1 H) 8.36 - 8.47 (m, 2 H) 7.49 - 7.70 (m, 1 H) 6.11 (br s, 1 H) 5.73 (s, 1 H) 5.48 (br s, 2 H) 4.57 (br d, J=12.35 Hz, 1 H) 3.88 - 4.01 (m, 3 H) 3.53 - 3.66 (m, 2 H) 3.28 - 3.40 (m, 1 H)

結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	296	(R)-1-(3-(3-氯-5-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 9.00 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.98 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 7.81–7.61 (m, 1H), 7.68–7.40 (m, 2H), 7.32–7.29 (m, 1H), 6.76–6.65 (m, 1H), 6.58 (dd, J = 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.66–4.26 (m, 2H), 3.95 (ddd, J = 30.8, 11.7, 3.6 Hz, 3H), 3.63 (td, J = 11.5, 2.7 Hz, 2H)。

結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	297	(R)-1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三𠯿-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)-2-氟丙-2-烯-1-酮	具有已知絕對組態之單一對映異構體	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.62 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 8.24 (d, J=1.50 Hz, 1 H) 7.76 (s, 2 H) 7.66 (s, 1 H) 5.23 - 5.46 (m, 3 H) 4.46 (d, J=12.51 Hz, 1 H) 3.78 - 3.92 (m, 4 H) 3.53 (br d, J=2.63 Hz, 1 H) 3.19 (br s, 1 H)

結構	No.	名稱	立體化學	NMR
	298	(R)-2-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)異菸鹼醯胺	具有已知絕對組態之單一對映異構物	1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ ppm 3.32 - 3.49 (m, 1 H) 3.64 (td, J=11.76, 2.63 Hz, 1 H) 3.85 - 4.07 (m, 3 H) 4.56 (d, J=12.38 Hz, 1 H) 5.41 - 6.01 (m, 2 H) 6.32 (br d, J=16.76 Hz, 1 H) 6.83 (dd, J=16.76, 10.51 Hz, 1 H) 7.57 (br d, J=2.00 Hz, 1 H) 7.77 (dd, J=5.00, 1.13 Hz, 1 H) 7.99 - 8.17 (m, 2 H) 8.25 (s, 1 H) 8.78 (d, J=5.00 Hz, 1 H)

根據其他實施例，本發明化合物係選自：

1-(3-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-3'-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5'-氯-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺；

1-(3-(3-氯-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-

酮；

1-(3-(3-氯-5-(9H-嘌呤-6-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

4-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)吡啶甲醯胺；

3’-(7-丙烯醯基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-6-基)-5'-氯-4-氟-[1,1’-聯苯]-3-甲醯胺；

(R)-1-(3-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(6-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-6-甲基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5R)-3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-甲基吡啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

6-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

1-((3R,5R)-3-(3-氯-5-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5R)-3-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-

烯-1-酮；

1-(3-(3-氯-5-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-3-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-3-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

6-(4-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)嘧啶-4-甲醯胺；

1-(3-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5R)-3-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5R)-3-(3-氯-5-(9H-嘌呤-6-基)苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

5-(4-((3R,5R)-4-丙烯醯基-5-甲基嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)-2-氟苯甲醯胺；

4-((3R,5R)-4-丙烯醯基-5-甲基嗎啉-3-基)-6-氯-[2,4’-聯吡啶]-2'-甲醯胺；

(R)-1-(5-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(5-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(6-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(6-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-6-甲基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮；

1-(6-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-6-甲基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

3'-((3R,6R)-4-丙烯醯基-6-甲基嗎啉-3-基)-5'-氯-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺；

5-(4-((3R,5S)-4-丙烯醯基-5-(二氟甲基)嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)-2-氟苯甲醯胺；

(R)-1-(2-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-4-(環丙烷羰基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,6-二胺基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；191

(R)-1-(3-(3-(2-胺基-1H-咪唑-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；193

(R)-3'-(1-丙烯醯基-4-(環丙烷羰基)六氫吡嗪-2-基)-5'-氯-4-氟-

[1,1’-聯苯]-3-甲醯胺；

(R)-1-(2-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4-(環丙烷羰基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,6R)-3-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-6-氟-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-6-氯-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4-(環丙烷羰基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5S)-3-(2-氯-6-(6-甲基嘧啶-4-基)吡啶-4-基)-5-(二氟甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5S)-3-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-5-(二氟甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基-6-d)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(5-胺基異噁唑-3-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-(甲基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-6-(甲基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

6-(4-((3R,5S)-4-丙烯醯基-5-(二氟甲基)嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)嘧啶-4-甲醯胺；

(R)-2-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)噁唑-4-甲醯胺；

1-((3R)-3-(3-氯-5-(1-甲基-2-側硫基六氫嘧啶-5-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-6-((3-(二甲基胺基)丙基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(5-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4,4-二氟六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(6-胺基吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(5-胺基吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,5-二胺基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(5-胺基-4-甲氧基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(5-胺基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(5,6-二胺基吡嗪-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(6-胺基-5-甲氧基吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-5-甲氧基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-5-氟嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((2R,4S)-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4-羥基-4-甲基六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-(4-乙醯基-6-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(6-胺基-2-氯嘧啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(6-胺基-5-氟吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(6-胺基-3-氟吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(6-胺基-2-氟嘧啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(2-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-4,4-二氟六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-氯-5-(5,6-二胺基吡嗪-2-基)苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-氯-5-(4,5-二胺基嘧啶-2-基)苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(5-胺基-6-氟吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5S)-3-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-5-(二氟甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5S)-3-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-5-(二氟甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)-2-氯丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；或

(R)-2-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)異菸鹼醯胺；

或其醫藥上可接受之鹽。

根據其他實施例，本發明化合物係選自：

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-6-甲基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-

酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5R)-3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-甲基吡啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5R)-3-(3-氯-5-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5R)-3-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5R)-3-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,6-二胺基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基-6-d)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-

1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-(甲基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-6-(甲基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(6-胺基吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(5-胺基吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,5-二胺基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(5-胺基-4-甲氧基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(5-胺基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(5,6-二胺基吡嗪-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(6-胺基-5-甲氧基吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-5-甲氧基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-氯-5-(5,6-二胺基吡嗪-2-基)苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-氯-5-(4,5-二胺基嘧啶-2-基)苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；或

(R)-2-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)異菸鹼醯胺；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0107】本文涵蓋上文對於各個變量所述基團的任一組合。 在本說明書通篇中，熟習此項技術者選擇基團及其取代基以提供穩定部分及化合物。

其他化合物形式

【0108】在一些態樣中，本文所揭示之化合物擁有一或多個立體中心且每一立體中心獨立地以R或S組態存在。本文所呈現之化合物包含所有非對映異構體、對映異構體及差向異構體形式以及其適當混合物。本文所提供之化合物及方法包含所有順式、反式、順位、反位、異側(E)及同側(Z)異構體以及其適當混合物。在某些實施例中，藉由使本文所述化合物之外消旋混合物與光學活性拆分試劑反應以形成一對非對映異構體化合物/鹽、分離該等非對映異構體並回收光學純對映異構體來將該化合物製成其個別立體異構體。在一些實施例中，使用本文所闡述化合物之共價非對映異構體衍生物來拆分對映異構體。在另一實施例中，基於溶解度差異藉由分離/拆分技術分離非對映異構體。在其他實施例中，藉由層析或藉由形成非對映異構鹽且藉由重結晶或層析或其任何組合進行分離來分離立體異構體。Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen,「Enantiomers, Racemates and Resolutions」, John Wiley And Sons, Inc., 1981。在一態樣中，藉由立體選擇性合成來獲得立體異構體。

【0109】在一些實施例中，將本文所闡述之化合物製備為前藥。「前藥」係指在活體內轉化成母體藥物的藥劑。通常可使用前藥，此乃因在一些情況下，其較母體藥物更易於投與。其等可(例如)具有經口投與之生物利用度，而母體沒有。前藥亦可在醫藥組合物中具有經改良超過母體藥物之溶解度。在一些實施例中，前藥之設計增加了有效水溶解度。前藥

之實例(但不限於)係本文所闡述之化合物，其呈酯(「前藥」)投與以促進跨細胞膜(其中水溶性不利於流動性)傳送，但隨後一旦進入細胞(其中水溶性係有利的)之內部即代謝水解成羧酸(亦即活性實體)。前藥之另一實例可為與酸基團鍵結之短肽(聚胺基酸)，其中該肽經代謝而展露活性部分。在某些實施例中，在活體內投與後，前藥以化學方式轉化成化合物之生物、醫藥或治療活性形式。在某些實施例中，前藥藉由一或多個步驟或過程以酶促方式代謝成化合物之生物、醫藥或治療活性形式。

【0110】 在一態樣中，前藥經設計以改變藥物之代謝穩定性或轉運特徵、遮蔽副效應或毒性、改良藥物味道或改變藥物之其他特性或性質。根據活體內藥物動力學、藥效動力學過程及藥物代謝之知識，一旦已知醫藥活性化合物，即可設計化合物之前藥。(例如參見Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York，第388-392頁；Silverman (1992), The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc., San Diego，第352-401頁；Rooseboom等人，*Pharmacological Reviews*, 56:53-102, 2004；Aesop Cho, 「Recent Advances in Oral Prodrug Discovery」, *Annual Reports in Medicinal Chemistry*，第41卷，395-407, 2006；T. Higuchi及V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*，A.C.S. Symposium Series之第14卷)。

【0111】 在一些實施例中，一些本文所闡述化合物可為另一衍生物或活性化合物之前藥。

【0112】 在一些實施例中，本文所闡述化合物之芳香族環部分上之位點易於發生各種代謝反應。因此，在芳香族環結構上納入適當取代基將

減小、最小化或消除此代謝路徑。在具體實施例中，用以降低或消除對芳香族環之代謝反應之易感性之適當取代基係(僅舉例而言)係鹵素或烷基。

【0113】 在另一實施例中，本文所述化合物係以同位素方式標記(例如使用放射性同位素)或藉由另一方式標記，包含(但不限於)使用發色團或螢光部分、生物發光標記物或化學發光標記物。

【0114】 本文所闡述之化合物亦包括經同位素標記之化合物，其與彼等在本文所呈現之各種不同式及結構中所列出者相同，只是一或多個原子經原子質量或質量數不同於自然界中通常發現之原子質量或質量數的原子置換。可納入本發明化合物中之同位素之實例包含氫、碳、氮、氧、硫、氟、氯及碘之同位素，例如^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl及^{125}I。在一態樣中，本文所闡述之同位素標記之化合物(例如彼等納入諸如^{3}H及^{14}C等放射性同位素之化合物)可用於藥物及/或受質組織分佈分析中。在一態樣中，使用同位素(例如氘)進行取代，可提供由更強代謝穩定性產生之某些治療優勢，諸如，例如增加活體內半衰期或降低劑量需求。

【0115】 在其他或另外之實施例中，本文所闡述之化合物在投與有需要之生物體時發生代謝以產生代謝物，然後使用代謝物產生期望效應(包含期望治療效應)。

【0116】 本文所用之「醫藥上可接受」係指材料(例如載劑或稀釋劑)不會消除化合物之生物活性或性質且相對無毒，亦即可將材料投與個體而不引起不期望生物效應或以有害方式與組合物中所含之任何組分相互作用。

【0117】 術語「醫藥上可接受之鹽」係指不會對其投與之生物體造

成明顯刺激且不會消除該化合物之生物活性及性質之化合物的調配物。在一些實施例中，藉由使本文所揭示之化合物與酸進行反應來獲得醫藥上可接受之鹽。亦藉由使本文所揭示之化合物與鹼進行反應以形成鹽來獲得醫藥上可接受之鹽。

【0118】本文所闡述之化合物可形成為及/或用作醫藥上可接受之鹽。醫藥可接受之鹽之類型包含(但不限於)：(1)酸加成鹽，其係藉由使化合物之游離鹼形式與醫藥上可接受以下酸進行反應所形成：無機酸，例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、偏磷酸及諸如此類；或有機酸，例如乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、羥乙酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、馬來酸、富馬酸、三氟乙酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基雙環-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、4,4'-亞甲基雙-(3-羥基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸、丁酸、苯基乙酸、苯基丁酸、丙戊酸及諸如此類；(2)在存在於母體化合物中之酸性質子由金屬離子代替時形成之鹽，該金屬離子係(例如)鹼金屬離子(例如鋰、鈉、鉀)、鹼土離子(例如鎂或鈣)或鋁離子。在一些情形下，本文所闡述之化合物可與有機鹼配位，該有機鹼係(例如但不限於)乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、胺丁三醇、N-甲基葡萄糖胺、二環己基胺、參(羥甲基)甲基胺。在其他情形下，本文所闡述之化合物可與胺基酸(例如但不限於精胺酸、離胺酸及諸如此類)形成鹽。用於與包含酸性質子之化合物形成鹽之可接受無機鹼包含(但不限於)氫氧化鋁、氫氧化鈣、氫氧化鉀、碳酸鈉、氫氧化鈉及諸如此

類。

【0119】 應理解，對醫藥上可接受之鹽的提及包含溶劑加成形式、尤其溶劑合物。溶劑合物含有化學計量或非化學計量量的溶劑，且可在使用醫藥上可接受之溶劑(例如水、乙醇及諸如此類)結晶過程期間形成。在溶劑為水時形成水合物，或在溶劑為醇時形成醇合物。本文所闡述化合物之溶劑合物可便利地在本文所闡述之製程期間製備或形成。另外，本文所提供之化合物可以非溶合形式以及溶合形式存在。通常，出於本文所提供之化合物及方法之目的，溶合形式視為等效於非溶合形式。

治療方法

【0120】 在另一態樣中，本文提供用於藉由介導KEAP1活化來抑制Nrf2之方法中之式(I)、(II)、(III)、(IIIx)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)或(IVa)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，本文提供藉由介導KEAP1活化來抑制Nrf2之方法，該方法包括向有需要之受試者投與治療有效量之式(I)、(II)、(III)、(IIIx)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)或(IVa)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0121】 在另一態樣中，本發明提供如本文所揭示用作藥劑之式(I)、(II)、(III)、(IIIx)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)或(IVa)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0122】 在另一態樣中，本發明提供式(I)、(II)、(III)、(IIIx)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)或(IVa)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其如本文所揭示用於治療藉由KEAP1活化及Nrf2抑制介導之疾病。

【0123】 在另一態樣中，本發明提供式(I)、(II)、(III)、(IIIx)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)或(IVa)化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其如本

文所揭示用以製造可用於治療藉由KEAP1活化及Nrf2抑制介導之疾病之藥劑。

【0124】 在另一態樣中，本文提供用於治療疾病之方法中之式(I)、(II)、(III)、(IIIx)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)或(IVa)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，本文提供治療疾病之方法，該方法包括向有需要之受試者投與治療有效量之式(I)、(II)、(III)、(IIIx)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)或(IVa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，疾病係藉由KEAP1活化及Nrf2抑制來介導。

【0125】 在另一實施例中，本文提供治療藉由KEAP1活化及Nrf2抑制介導之疾病之方法，該方法包括向有需要之受試者投與治療有效量之式(I)、(II)、(III)、(IIIx)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)或(IVa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0126】 在一些實施例中，該疾病與氧化壓力有關。在一些實施例中，本文所闡述之化合物(例如式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)會增強(例如)神經退化性疾病中之(例如)癌細胞或受損細胞中之氧化壓力。

【0127】 在一些實施例中，疾病係糖尿病、纖維化、神經毒性或癌症。

【0128】 在一些實施例中，疾病係選自由以下組成之群：腹部主動脈瘤、急性腎損傷、成人腦神經膠母細胞瘤、晚期實體腫瘤、淋巴樣惡性腫瘤、衰老、酒精過敏、過敏症、艾柏症候群(Alport syndrome)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、氣喘、異位性氣喘、自閉症譜系病症、體染色體顯性多囊腎、巴瑞特食管(Barrett esophagus)、低級發育不良、腦缺血、乳癌或乳房贅瘤、心血管風險、白內障手術、膽石症、膽汁淤積、

慢性c型肝炎、慢性腎病、慢性淋巴球性白血病、慢性腎機能不全、慢性精神分裂症、慢性亞臨床發炎、與1型糖尿病有關之CKD、認知病症、結腸癌、COPD、角膜內皮細胞損失、克羅恩氏病(crohn's disease)、皮膚t細胞淋巴瘤、糖尿病、糖尿病性腎病變、腹瀉、子宮內膜異位症、環境性癌發生、局灶節段性腎絲球硬化、弗裡德賴希氏共濟失調(Friedreich's ataxia)、幽門螺桿菌(helicobacter pylori)感染、肝損傷、亨廷頓病(Huntington disease)、IgA腎病變、眼部手術後發炎及疼痛、胰島素抗性、肝病、肺癌、非小細胞肺癌、鱗狀非小細胞肺癌、肺腺癌、食道癌、鱗狀細胞食道癌、食道腺癌、頭頸癌、鱗狀細胞頭頸癌、膀胱癌、鱗狀細胞膀胱癌、子宮體內膜癌、子宮頸癌、子宮頸鱗狀細胞癌、重度抑鬱症、黑色素瘤、代謝症候群x、輕度認知損傷、線粒體肌肉病變、多發性硬化、贅瘤、非酒精性脂肪肝或非酒精性脂肪性肝炎、非胰島素依賴性、非缺血性心肌病變、阻塞性睡眠呼吸中止、眼部發炎、眼部疼痛、多型性、前期糖尿病、原發性膽管肝硬化、原發性局灶節段性腎絲球硬化(FSGS)、前列腺癌、牛皮癬、精神病、肺動脈高血壓(PAH)、肺高血壓、氧化還原狀態、類風濕性關節炎、鼻炎、血吸蟲病、精神分裂症、小淋巴球性淋巴瘤、蛛網膜下出血及2型病症(2型糖尿病)。

【0129】在一些實施例中，疾病係選自由以下組成之群：成人腦神經膠母細胞瘤、實體腫瘤、淋巴樣惡性腫瘤、乳癌或乳房贅瘤、慢性淋巴球性白血病、結腸直腸癌、皮膚t細胞淋巴瘤、環境性癌發生、肺癌、非小細胞肺癌、鱗狀非小細胞肺癌、肺腺癌、食道癌、鱗狀細胞食道癌、食道腺癌、頭頸癌、鱗狀細胞頭頸癌、膀胱癌、鱗狀細胞膀胱癌、子宮體內膜癌、子宮頸癌、子宮頸鱗狀細胞癌、重度抑鬱症、黑色素瘤、代謝症候

群x、輕度認知損傷、線粒體肌肉病變、多發性硬化、贅瘤、非酒精性脂肪肝或非酒精性脂肪性肝炎、非胰島素依賴性、非缺血性心肌病變、阻塞性睡眠呼吸中止、眼部發炎、眼部疼痛、多型性、前期糖尿病、前列腺癌及小淋巴球性淋巴瘤。

【0130】 在一些實施例中，疾病係選自由以下組成之群：重度抑鬱症、代謝症候群x、輕度認知損傷、線粒體肌肉病變、多發性硬化、贅瘤、非酒精性脂肪肝或非酒精性脂肪性肝炎、非胰島素依賴性、非缺血性心肌病變、阻塞性睡眠呼吸中止、眼部發炎、眼部疼痛、多型性及前期糖尿病。

【0131】 在一些實施例中，疾病係癌症。

【0132】 在一些實施例中，疾病係選自由以下組成之群：膀胱癌、子宮癌、頭頸癌、食道癌、卵巢癌、肝癌、子宮頸癌、膽管癌、胃癌、腎癌及胰臟癌。

【0133】 在另一態樣中，本文提供降解細胞或受試者中之Nrf2之方法，其包括向細胞或受試者投與有效量之式(I)、(II)、(III)、(IIIx)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)或(IVa)中之任一者之化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，化合物會活化KEAP1，由此達成Nrf2降解。

投藥及治療方案

【0134】 在一態樣中，本文所揭示之化合物用以製備用於治療本文所闡述之疾病或病狀之藥劑。另外，治療需要治療之受試者中本文所闡述之任一疾病或病狀之方法涉及以治療有效量向該受試者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含至少一種本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、活性代謝物、前藥或溶劑合物。

【0135】在某些實施例中，投與含有本文所揭示化合物之組合物以用於預防性及/或治療性治療。在某些治療性應用中，以足以治癒或至少部分阻止疾病或病狀之至少一種症狀之量向已患有該疾病或病狀之患者投與該等組合物。對於此應用有效之量取決於疾病或病狀之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況、體重及對藥物之反應及治療醫師之判斷。視情況藉由包含(但不限於)劑量遞增臨床試驗在內之方法來確定治療有效量。

【0136】在預防性應用中，將含有本文所揭示化合物之組合物投與易感染特定疾病、病症或病狀或處於特定疾病、病症或病狀之風險下之患者。

【0137】在某些實施例中，可將所投與藥物之劑量暫時降低或暫時中斷某一時間長度(亦即「藥物假期」)。

【0138】成年人治療所採用之劑量通常在0.01mg/天-5000 mg/天或約1 mg/天至約1000 mg/天之範圍內。在一實施例中，便利地以單一劑量或以分開劑量來呈現期望劑量。

醫藥組合物

【0139】在另一態樣中，本文提供用於製造藥劑之式(I)、(II)、(III)、(IIIx)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)或(IVa)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0140】在一態樣中，將本文所闡述之化合物(例如式(I)、(II)、(III)、(IIIx)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)或(IVa)化合物或其醫藥上可接受之鹽)調配成醫藥組合物。以習用方式使用一或多種有利於將活性化合物處理成可用於醫藥上之製劑之醫藥上可接受之惰性成分來調配醫藥組合物。適宜

調配物取決於所選投與途徑。關於本文所述醫藥組合物之概述可參見(例如) Remington:The Science and Practice of Pharmacy，第19版(Easton, Pa.:Mack Publishing Company, 1995)；Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975；Liberman, H.A.及Lachman, L.編輯，Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems，第7版(Lippincott Williams &Wilkins1999)，該揭示內容以引用方式併入本文中。

【0141】本文所用之醫藥組合物係指本文所揭示之化合物與其他化學組分(亦即醫藥上可接受之惰性成分，例如載劑、賦形劑、黏合劑、填充劑、懸浮劑、矯味劑、甜味劑、崩解劑、分散劑、表面活性劑、潤滑劑、著色劑、稀釋劑、增溶劑、濕潤劑、增塑劑、穩定劑、滲透增強劑、潤濕劑、消泡劑、抗氧化劑、防腐劑或其一或多者之組合)之混合物。醫藥組合物有助於向生物體投與化合物。

【0142】本文所闡述之醫藥調配物可以各種方式藉由多種投與途徑投與受試者，包含(但不限於)口服、非經腸(例如靜脈內、皮下、肌內、髓內注射、鞘內、直接室內、腹膜腔內、淋巴內、鼻內注射)、鼻內、經頰、局部或經真皮投與途徑。本文所闡述之醫藥調配物包含(但不限於)水性液體分散液、自乳化分散液、固體溶液、脂質體分散液、氣溶膠、固體劑型、粉劑、立即釋放調配物、受控釋放調配物、速溶、錠劑、膠囊、丸劑、延遲釋放調配物、延長釋放調配物、脈衝式釋放調配物、多微粒調配物及立即釋放與受控釋放混合調配物。

【0143】在一些實施例中，經口投與本文所揭示之化合物。

【0144】在一些實施例中，經局部投與本文所揭示之化合物。在該等實施例中，將本文所揭示之化合物調配成各種可經局部投與之組合物，例如溶液、懸浮液、洗劑、凝膠、膏糊、洗髮劑、擦洗液、塗膜液、塗片、藥物棒、藥物繃帶、香膏、乳膏或軟膏。在一態樣中，將本文所揭示之化合物經局部投與皮膚。

【0145】在另一態樣中，藉由吸入投與本文所揭示之化合物。

【0146】在另一態樣中，本文所揭示之化合物經調配以供鼻內投與。該等調配物包含鼻噴霧、鼻霧劑及諸如此類。

【0147】在另一態樣中，將本文所揭示之化合物調配為滴眼劑。

【0148】在上文所提及態樣中之任一者中涵蓋其他實施例，其中將有效量之本文所揭示之化合物：(a)全身性投與哺乳動物；及/或(b)經口投與哺乳動物；及/或(c)經靜脈內投與哺乳動物；及/或(d)藉由吸入投與哺乳動物；及/或(e)藉由經鼻投與來投與哺乳動物；或及/或(f)藉由注射投與哺乳動物；及/或(g)經局部投與哺乳動物；及/或(h)藉由眼部投與進行投與；及/或(i)經直腸投與哺乳動物；及/或(j)非全身性或局部性投與哺乳動物。

【0149】在上文所提及態樣中之任一者中涵蓋包括單次投與有效量之本文所揭示化合物之其他實施例，包含其中具有以下特徵之其他實施例：(i)投與化合物一次；(ii)在一天內向哺乳動物投與化合物多次；(iii)持續投與化合物；或(iv)連續投與化合物。

【0150】在上文所提及態樣中之任一者中涵蓋包括多次投與有效量之本文所揭示化合物之其他實施例，包含其中具有以下特徵之其他實施例：(i)連續或間歇性地以單一劑量形式來投與化合物；(ii)多次投與之間

之時間為每6小時；(iii)每8小時向哺乳動物投與化合物；(iv)每12小時向哺乳動物投與化合物；(v)每24小時向哺乳動物投與化合物。在其他或替代實施例中，該方法包括藥物假期，其中暫時中斷投與本文所揭示之化合物或暫時降低所投與化合物之劑量；在藥物假期結束時重新開始投用化合物。在一實施例中，藥物假期之時長自2天至1年不等。

【0151】 在某些實施例中，以局部而非全身性方式來投與本文所揭示之化合物。

【0152】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物係局部投與。在一些實施例中，本文所揭示之化合物係全身性投與。

【0153】 在一些實施例中，醫藥組合物呈錠劑形式。在其他實施例中，本文所揭示化合物之醫藥調配物呈膠囊形式。

【0154】 在一態樣中，用於經口投與之液體調配物劑型呈選自包含(但不限於)以下之群之水性懸浮液或溶液形式：水性口服分散液、乳液、溶液、酏劑、凝膠及糖漿。

【0155】 對於吸入式投與而言，本文所揭示之化合物經調配以用作氣溶膠、霧劑或粉劑。

【0156】 對於經頰或舌下投與，組合物可採取以習用方式調配之錠劑、菱形錠劑或凝膠形式。

【0157】 在一些實施例中，將本文所揭示之化合物製備為經真皮劑型。

【0158】 在一態樣中，將本文所揭示之化合物調配成適用於肌內、皮下或靜脈內注射之醫藥組合物。

【0159】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物係經局部投與且可

調配成各種可經局部投與之組合物，例如溶液、懸浮液、洗劑、凝膠、糊劑、加藥棒、香膏、乳霜或軟膏。

【0160】 在一些實施例中，將本文所揭示之化合物調配成直腸組合物，例如灌腸劑、直腸凝膠、直腸發泡體、直腸氣溶膠、栓劑、膠狀栓劑或滯留灌腸劑。

組合治療

【0161】 在某些情況下，適當地投與至少一種本文所揭示之化合物與另一治療劑之組合。

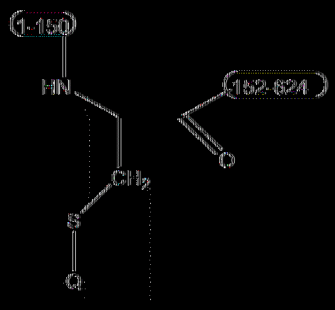
【0162】 在一具體實施例中，本文所揭示之化合物與第二治療劑共投與，其中本文所揭示之化合物及第二治療劑調節所治療疾病、病症或病狀之不同態樣，由此較投與任一單獨治療劑提供較大整體益處。

【0163】 對於本文所闡述之組合療法而言，共投與化合物之劑量端視所採用共藥物之類型、所採用具體藥物、所治療疾病或病狀等而有所變化。在其他實施例中，在與一或多種其他治療劑共投與時，本文所提供之化合物係與一或多種其他治療劑同時或依序投與。

【0164】 若同時投與，則以(僅舉例而言)單一、統一形式或多種形式提供多種治療劑。

經修飾蛋白質

【0165】 在另一態樣中，本文提供包括非天然小分子片段之經修飾KEAP1蛋白，該片段具有鍵結至KEAP1蛋白之半胱胺酸151之共價鍵，其中經修飾KEAP1蛋白包括SEQ ID NO:1或其變體；且具有式(X)結構：



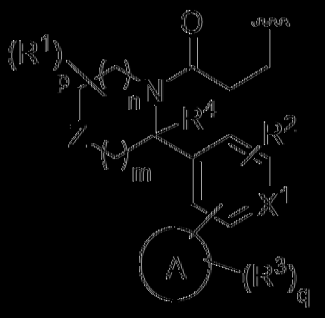
式(X)

其中：

S係SEQ ID NO:1或其變體中之半胱胺酸151之硫原子；

1-150及152-624分別代表SEQ ID NO:1或其變體之位置1-150及152-624處之胺基酸；且

Q係式(X*)之小分子片段：



式(X*)

其中，

|　　指示連接點；

環A係芳基、雜芳基或雜環基；

X係O、S(=O)2、C(R1)2或NR'；

R'係-C(=O)R'a、-S(=O)R'a或-S(=O)2R'a，其中R'a係H、視情況經取代之C1-C6烷基或視情況經取代之C3-C7環烷基；

每一R1獨立地係H、鹵素、-OH、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C1-C6鹵代烷基、視情況經取代之C1-C6羥基烷基或-

$C(=O)N(R^b)_2$，

或兩個R^1與其所連接之原子一起形成視情況經取代之C_3-C_8環烷基或視情況經取代之3至8員雜環烷基；

X^1係N或CR^2；

每一R^2獨立地係H、鹵素、CN、OH、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基或視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基；

R^4係H或視情況經取代之C_1-C_6烷基；

或R^2及R^4中之一者與其所連接之原子一起形成視情況經取代之5至7員雜環烷基；

每一R^3獨立地係H、D、鹵素、側氧基(=O)、-CN、-OH、-OR^a、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-NO_2、-$N(R^b)_2$、-$S(=O)_2R^a$、-$NHS(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2N(R^b)_2$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NH_2$、-$OC(=O)N(R^b)_2$、-$NR^bC(=O)N(R^b)_2$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基、視情況經取代之C_3-C_8環烷基或視情況經取代之4至8員雜環烷基；

或毗鄰原子上之兩個R^3與其所連接之原子組合形成視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基環或視情況經取代之雜環烷基；

每一R^a獨立地係C_1-C_6烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、-C_1-C_6烷基(芳基)、-C_1-C_6烷基(雜芳基)、-C_1-C_6烷基(環烷基)或-C_1-C_6烷基(雜環烷基)；其中每一烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一個、兩個或三個-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基取代；且

每一R^b獨立地係H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、

芳基或雜芳基；其中烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一個、兩個或三個-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基取代；

或氮原子上之兩個R^b基團與其所連接之氮原子一起形成視情況經一個、兩個或三個C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基取代之雜環烷基；

m為0、1、2或3；

n為0、1、2或3；

p係1-12之整數；且

q係1-10之整數。

【0166】 SEQ ID NO:1係關於人類KEAP1之序列且亦根據Uniprot識別符Q14145提及(參見下載於2023-08-23之Uniprot版)，亦即：

MQPDPRPSGAGACCRFLPLQSQCPEGAGDAVMYASTECKAEVTPSQ
HGNRTFSYTLEDHTKQAFGIMNELRLSQQLCDVTLQVKYQDAPAAQ
FMAHKVVLASSSPVFKAMFTNGLREQGMEVVSIEGIHPKVMERLIEF
AYTASISMGEKCVLHVMNGAVMYQIDSVVRACSDFLVQQLDPSNAI
GIANFAEQIGCVELHQRAREYIYMHFGEVAKQEEFFNLSHCQLVTLIS
RDDLNVRCESEVFHACINWVKYDCEQRRFYVQALLRAVRCHSLTPN
FLQMQLQKCEILQSDSRCKDYLVKIFEELTLHKPTQVMPCRAPKVGR
LIYTAGGYFRQSLSYLEAYNPSDGTWLRLADLQVPRSGLAGCVVGG
LLYAVGGRNNSPDGNTDSSALDCYNPMTNQWSPCAPMSVPRNRIGV
GVIDGHIYAVGGSHGCIHHNSVERYEPERDEWHLVAPMLTRRIGVGV
AVLNRLLYAVGGFDGTNRLNSAECYYPERNEWRMITAMNTIRSGAG
VCVLHNCIYAAGGYDGQDQLNSVERYDVETETWTFVAPMKHRRSA
LGITVHQGRIYVLGGYDGHTFLDSVECYDPDTDTWSEVTRMTSGRS

GVGVAVTMEPCRKQIDQQNCTC，其中該序列已經根據表1列示之任一化合物修飾。根據高度較佳之實施例，SEQ ID NO:1之半胱胺酸151攜載表1之上文所提及修飾，亦即，根據[00100]中表之各別化合物經由C151之側鏈共價結合至由SEQ ID No:1編碼之蛋白質。

【0167】在一些實施例中，KEAP1蛋白包括與SEQ ID NO:1之序列至少75%、至少80%、至少85%或至少90%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，KEAP1蛋白包括與SEQ ID NO:1之序列至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，KEAP1蛋白包括與SEQ ID NO:1之序列至少99.1%、至少99.2%、至少99.3%、至少99.4%、至少99.5%、至少99.6%、至少99.7%、至少99.8%或至少99.9一致之胺基酸序列。「序列一致性」或「一致性百分比」係闡述查詢序列與靶序列之類似程度、更精確地在比對後每一序列中之相同特徵數之數值。用以計算序列一致性之最流行工具係BLAST（基本局部比對搜索工具，https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/)，其在序列對之間實施對比以搜索具有局部類似性之區域。適宜比對方法為業內所已知，例如用於全域-全域比對之Needleman-Wunsch演算法，該演算法使用BLOSUM62矩陣且利用空位開放罰分11及空位擴展罰分1。然後，可對所比對相同殘基對進行計數且然後除以總比對長度(包含空位、內部以及外部)以獲得一致性百分比值。KEAP蛋白可包含該等序列中之任一者之功能片段，例如長度為至少300個胺基酸、長度為至少350個胺基酸、長度為至少400個胺基酸、長度為至少450個胺基酸、長度為至少500個胺基酸、長度為至少550個胺基酸或長度為至少600個胺基酸之功能片段。根據本發明，蛋白質片段在該片段

可至少部分地施加其母體蛋白質之生物功能時可視為功能性的，亦即在KEAP1之情形下，母體蛋白質之片段在(例如)其在實例108之Nrf2拮抗作用分析中具有活性時稱為功能性的。

【0168】 在一些實施例中，本文所闡述之化合物與KEAP1蛋白在半胱胺酸151處形成加合物。半胱胺酸151可為KEAP1蛋白之多肽鏈中胺基酸殘基位置151處之半胱胺酸，如自N至C所編號。半胱胺酸151可係關於SEQ ID NO:1。在KEAP1胺基酸序列與SEQ ID NO:1並不100%一致之實施例中，半胱胺酸151可為等效於關於SEQ ID NO:1之半胱胺酸151之半胱胺酸。

【0169】 在一些實施例中，加合物係源自本文所闡述之化合物與蛋白質硫醇基之反應之化合物片段。在一些實施例中，化合物在與蛋白質反應之前係式(I)、(II)、(III)、(IIIx)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)或(IVa)中之任一者之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

定義

【0170】 除非上下文另外明確指明，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a、an)」及「該」包含複數個指示物。亦應注意，除非上下文另外明確指出，否則術語「或」通常係以其包含「及/或」之含義來使用。本文中所提供之標題(若有)僅為了方便起見而未必影響所主張之本發明範圍或意義。

【0171】 除非另外指示，否則如下文所用術語具有以下含義：

【0172】 「側氧基」係指=O取代基。

【0173】 「烷基」係指具有1至20個碳原子之直鏈或具支鏈烴基團，且其藉由單鍵連接至分子之其餘部分。包括最多10個碳原子之烷基稱

為C_1-C_{10}烷基，同樣，舉例而言，包括最多6個碳原子之烷基係C_1-C_6烷基。包括其他碳原子數之烷基(及本文所定義之其他部分)亦以類似方式表示。烷基包含(但不限於) C_1-C_{10}烷基、C_1-C_9烷基、C_1-C_8烷基、C_1-C_7烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_5烷基、C_1-C_4烷基、C_1-C_3烷基、C_1-C_2烷基、C_2-C_8烷基、C_3-C_8烷基及C_4-C_8烷基。代表性烷基包含(但不限於)甲基、乙基、正丙基、1甲基乙基(異丙基)、正丁基、異丁基、第二丁基、正戊基、1,1二甲基乙基(第三丁基)、3甲基己基、2甲基己基、1-乙基-丙基及諸如此類。在一些實施例中，烷基係甲基或乙基。除非在說明書中另外具體陳述，否則烷基可視情況經取代，如下文所闡述。

【0174】「伸烷基」係指將分子之其餘部分連接至自由基之直鏈或具支鏈二價烴鏈。在一些實施例中，伸烷基係-CH_2-、-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-。在一些實施例中，伸烷基係-CH_2-。在一些實施例中，伸烷基係-CH_2CH_2-。在一些實施例中，伸烷基係-$CH_2CH_2CH_2$-。

【0175】「烷氧基」係指式OR之基團，其中R係所定義之烷基。除非在說明書中另外具體陳述，否則烷氧基可視情況經取代，如下文所闡述。代表性烷氧基包含(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基。在一些實施例中，烷氧基係甲氧基。在一些實施例中，烷氧基係乙氧基。

【0176】「雜烷基」係指其中烷基之一或多個碳原子經O、N (亦即NH、N-烷基)或S原子代替之如上文所闡述之烷基。「伸雜烷基」係指將分子之其餘部分連接至自由基之直鏈或具支鏈二價雜烷基鏈。除非在說明書中另外具體陳述，否則雜烷基或伸雜烷基可視情況經取代，如下文所闡述。代表性雜烷基包含(但不限於) -OCH_2OMe、-OCH_2CH_2OMe或-

$OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$。代表性伸雜烷基包含(但不限於)-OCH_2CH_2O-、-$OCH_2CH_2OCH_2CH_2O$-或-$OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2O$-。

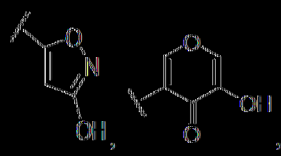
[0177] 「烷基胺基」係指式-NHR或-NRR之基團，其中每一R獨立地係如上文所定義之烷基。除非在說明書中另外具體陳述，否則烷基胺基可視情況經取代，如下文所闡述。

[0178] 術語「芳香族」係指具有含4n+2個π電子之非定域π電子系統之平面環，其中n係整數。芳香族可視情況經取代。術語「芳香族」包含芳基(例如苯基、萘基)及雜芳基(例如吡啶基、喹啉基)。

[0179] 「芳基」係指形成環之每一原子係碳原子之芳香族環。芳基可視情況經取代。芳基之實例包含(但不限於)苯基及萘基。在一典實施例中，芳基係苯基。端視結構，芳基可為單自由基或雙自由基(亦即伸芳基)。除非在說明書中另外具體陳述，否則術語「芳基」或前綴「ar-」(例如在「芳烷基」中)意欲包含視情況經取代之芳基。

[0180] 「羧基」係指-CO_2H。在一典實施例中，羧基部分可經「羧酸生物類性體」代替，該羧酸生物類性體係指展現與羧酸部分類似之物理及/或化學性質之官能基或部分。羧酸生物類性體與羧酸基具有類似生物性質。具有羧酸部分之化合物可具有與羧酸生物類性體交換之羧酸部分，且與含羧酸化合物相比具有類似物理及/或生物性質。舉例而言，在一實施例中，羧酸生物類性體在生理pH下將離子化至與羧酸基大致相同之程度。羧酸之生物類性體之實例包含(但不限於)：





，及諸如此類。

[0181] 「環烷基」係指單環或多環非芳香族基團，其中形成環之每一原子(亦即骨架原子)係碳原子。環烷基可為飽和或部分不飽和的。環烷基可與芳香族環稠合(在該情形下，環烷基經由非芳香族環碳原子發生鍵結)。環烷基包含具有3至10個環原子之基團。代表性環烷基包含(但不限於)具有三至十個碳原子、三至八個碳原子、三至六個碳原子或三至五個碳原子之環烷基。在一典實施例中，環烷基係C_3-C_6環烷基。在一典實施例中，環烷基係單環、雙環或多環。在一典實施例中，環烷基係選自環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環辛基、螺[2.2]戊基、雙環[1.1.1]戊基、雙環[3.3.0]辛烷、雙環[4.3.0]壬烷、雙環[2.1.1]己烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[3.2.2]壬烷、雙環[3.3.2]癸烷、降莰基、十氫萘基及金剛烷基。在一典實施例中，環烷基係單環。單環環烷基包含(例如)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。在一典實施例中，單環環烷基係環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在一典實施例中，環烷基係雙環。雙環環烷基包含稠合雙環環烷基、螺雙環環烷基及橋接雙環環烷基。在一典實施例中，環烷基係選自螺[2.2]戊基、雙環[1.1.1]戊基、雙環[3.3.0]辛烷、雙環[4.3.0]壬烷、雙環[2.1.1]己烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[3.2.2]壬烷、雙環[3.3.2]癸烷、降莰基、3,4-二氫萘-1(2H)-酮及十氫萘基。在一典實施例中，環烷基係多環。多環基團包含(例如)金剛烷基。在一典實施例中，多環環烷基係金剛烷基。除非在說明書中另外具體陳述，否則環烷基可視情況經取代。

【0182】「稠合」係指本文所闡述之任何環結構稠合至現有環結構。當稠合環係雜環基環或雜芳基環時，現有環結構上變為稠合雜環基環或稠合雜芳基環之一部分之任何碳原子可經氮原子代替。

【0183】「鹵基」或「鹵素」係指溴、氯、氟或碘。

【0184】「鹵代烷基」係指由一或多個如上文所定義之鹵基取代之如上文所定義之烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2三氟乙基、1,2二氟乙基、3溴2氟丙基、1,2二溴乙基及諸如此類。除非在說明書中另外具體陳述，否則鹵代烷基可視情況經取代。

【0185】「鹵代烷氧基」係指由一或多個如上文所定義之鹵基取代之如上文所定義之烷氧基，例如三氟甲氧基、二氟甲氧基、氟甲氧基、三氯甲氧基、2,2,2三氟乙氧基、1,2二氟乙氧基、3溴2氟丙氧基、1,2二溴乙氧基及諸如此類。除非在說明書中另外具體陳述，否則鹵代烷氧基可視情況經取代。

【0186】「雜環烷基」或「雜環基」或「雜環」係指包括2至10個碳原子及一至四個選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子之穩定3至14員非芳香族環基團。除非在說明書中另外具體陳述，否則雜環烷基可為單環、雙環(其可包含稠合雙環雜環烷基(在與芳基或雜芳基環稠合時，雜環烷基經由非芳香族環原子進行鍵結)、橋接雜環烷基或螺雜環烷基)或多環。在一些實施例中，雜環烷基係單環或雙環。在一些實施例中，雜環烷基係單環。在一些實施例中，雜環烷基係雙環。雜環基中之氮、碳或硫原子可視情況經氧化。氮原子可視情況經四級銨化。雜環烷基係部分或完全飽和。該等雜環烷基之實例包含(但不限於)二氧戊環基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啶基、異噻唑啶基、異噁唑啶基、嗎啉

基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、2側氧基六氫吡嗪基、2側氧基六氫吡啶基、2側氧基吡咯啶基、噁唑啶基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、4六氫吡啶酮基、吡咯啶基、吡唑啶基、奎寧環基、噻唑啶基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫吡喃基、硫基嗎啉基、硫代嗎啉基、1側氧基-硫基嗎啉基、1,1二側氧基硫代嗎啉基。術語雜環烷基亦包含碳水化合物之所有環形式，包含(但不限於)單醣、二醣及寡醣。除非另有所述，否則雜環烷基在環中具有2至10個碳。在一些實施例中，雜環烷基在環中具有2至8個碳。在一些實施例中，雜環烷基在環中具有2至8個碳及1或2個N原子。在一些實施例中，雜環烷基在環中具有2至10個碳、0-2個N原子、0-2個O原子及0-1個S原子。在一些實施例中，雜環烷基在環中具有2至10個碳、1-2個N原子、0-1個O原子及0-1個S原子。應理解，在提及雜環烷基中之碳原子數時，雜環烷基中之碳原子數與構成雜環烷基之原子(包含雜原子) (亦即雜環烷基環之骨架原子)之總數量並不相同。除非在說明書中另外具體陳述，否則雜環烷基可視情況經取代。

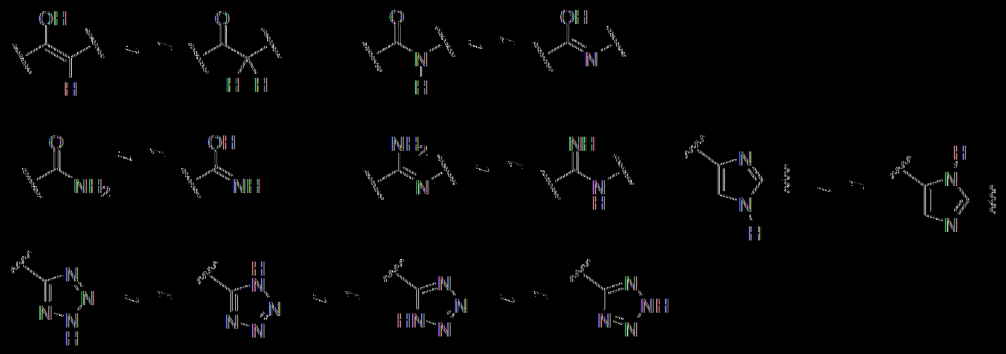
【0187】「雜芳基」係指包含一或多個選自氮、氧及硫之環雜原子之芳基。雜芳基係單環或雙環。單環雜芳基之闡釋性實例包含吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、異噁唑基、噻唑基、噁唑基、異噻唑基、吡咯基、噠嗪基、三嗪基、噁二唑基、噻二唑基、呋呫基、吲嗪、吲哚、苯并呋喃、苯并噻吩、吲唑、苯并咪唑、嘌呤、喹嗪、喹啉、異喹啉、啐啉、酞嗪、喹唑啉、喹喔啉、1,8-萘啶及喋啶。單環雜芳基之闡釋性實例包含吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、異噁唑基、噻唑基、噁唑基、異噻唑基、吡咯基、噠嗪基、三嗪基、噁二唑基、噻二唑基及呋

呫基。雙環雜芳基之闡釋性實例包含吲嗪、吲哚、苯并呋喃、苯并噻吩、吲唑、苯并咪唑、嘌呤、喹嗪、喹啉、異喹啉、啐啉、酞嗪、喹唑啉、喹喔啉、1,8-萘啶及喋啶。在一些實施例中，雜芳基係吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻唑基、噻吩基、噻二唑基或呋喃基。在一些實施例中，雜芳基在環中含有0-4個N原子。在一些實施例中，雜芳基在環中含有1-4個N原子。在一些實施例中，雜芳基在環中含有0-4個N原子、0-1個O原子及0-1個S原子。在一些實施例中，雜芳基在環中含有1-4個N原子、0-1個O原子及0-1個S原子。在一些實施例中，雜芳基係C_1-C_9雜芳基。在一些實施例中，單環雜芳基係C_1-C_5雜芳基。在一些實施例中，單環雜芳基係5員或6員雜芳基。在一些實施例中，雙環雜芳基係C_6-C_9雜芳基。

【0188】 術語「視情況經取代」或「經取代」意指，所提及基團可經一或多個個別地且獨立地選自以下之其他基團取代：烷基、鹵代烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環烷基、-OH、烷氧基、芳基氧基、烷硫基、芳基硫基、烷基亞碸、芳基亞碸、烷基碸、芳基碸、-CN、炔烴、C_1-C_6烷基炔、鹵素、醯基、醯基氧基、$-CO_2H$、$-CO_2$烷基、硝基及胺基(包含經單及二取代之胺基(例如$-NH_2$、-NHR、$-NR_2$)及其經保護衍生物)。在一些實施例中，可選取代基獨立地選自烷基、烷氧基、鹵代烷基、環烷基、鹵素、-CN、$-NH_2$、$-NH(CH_3)$、$-N(CH_3)_2$、-OH、$-CO_2H$及$-CO_2$烷基。在一些實施例中，可選取代基獨立地選自氟、氯、溴、碘、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CF_3$、$-OCH_3$及$-OCF_3$。在一些實施例中，經取代基團經前述基團中之一或兩者取代。在一些實施例中，脂肪族碳原子(非環狀或環狀)上之可選取代基包含側氧基(=O)。

【0189】 「互變異構體」係指自分子之一個原子至同一分子之另一

原子之質子位移。本文所呈現之化合物可以互變異構體形式存在。互變異構體係可藉由氫原子遷移互相轉化且伴有單鍵與毗鄰雙鍵之轉變之化合物。在可能發生互變異構化之鍵結排列中，將存在互變異構體之化學平衡。涵蓋本文所揭示化合物之所有互變異構體形式。互變異構體之確切比率取決於若干因素，包含溫度、溶劑及pH。互變異構體相互轉換之一些實例包含：



[0190] 本文所用之術語「共投與」或類似用語意欲涵蓋向單一患者投與選定治療劑，且意欲包含該等藥劑以相同或不同投與途徑或在相同或不同時間投與之治療方案。

[0191] 本文所用之術語「有效量」或「治療有效量」係指所投與之藥劑或化合物將在一定程度上減輕所治療疾病或病狀之一或多種症狀之足夠量。結果可為降低及/或減輕疾病之徵象、症狀或病因或生物系統之任何其他期望變化。例如對於治療用途而言，「有效量」係使疾病症狀在臨床上顯著減輕所需之包括如本文所揭示化合物之組合物的量。在任何個別情形中之適當「有效」量可使用諸如劑量遞增研究等技術來測定。「有效量」係相對於不存在化合物化合物足以達成所陳述目的(例如達成其投與效應、治療疾病、減小酶活性、增加酶活性、減少信號傳導路徑或減少疾病或病狀之一或多種症狀)之量。「有效量」之一實例係足以有助於治療、預防或減少疾病之一或多種症狀之量，其亦可稱為「治療有效量」。

「減少」一或多種症狀(及此片語之語法等效形式)意指降低症狀之嚴重程度或頻率或消除症狀。藥物之「預防有效量」係藥物在投與受試者時將具有預期預防效應之量，該預防效應係(例如)預防或延遲損傷、疾病、病況或病狀之發作(或復發)或減小損傷、疾病、病況或病狀或其症狀之發作(或復發)之可能性。完全預防效應不必藉由投與一次劑量出現，且可僅在投與一系列劑量後出現。因此，預防有效量可以一或多次投與來投與。本文所用之「活性降低量」係指相對於不存在拮抗劑降低酶活性所需之拮抗劑之量。本文所用之「功能破壞量」係指相對於不存在拮抗劑破壞酶或蛋白質之功能所需之拮抗劑的量。確切量將取決於治療目的，且可由熟習此項技術者使用已知技術來確定(例如參見Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (第1-3卷，1992)；Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999)；Pickar, *Dosage Calculations* (1999)；及 *Remington:The Science and Practice of Pharmacy*，第20版，2003, Gennaro編輯，Lippincott, Williams & Wilkins)。

【0192】本文所用之術語「醫藥組合」意指自混合或組合一種以上活性成分獲得且包含活性成分之固定及不固定組合之產物。術語「固定組合」意指，將活性成分(例如式(I)化合物及助劑二者)以單一實體或劑量之形式同時投與患者。術語「非固定組合」意指將活性成分(例如式(I)化合物)及輔助藥劑作為單獨實體同時、並行或依序投與患者而無特定間隔時間限制，其中該投與在患者體內提供有效量之兩種化合物。後者亦適用於混合劑療法，例如投與三種或更多種活性成分。

【0193】術語「受試者」或「患者」涵蓋哺乳動物。哺乳動物之實

例包含(但不限於)人類。在一實施例中，哺乳動物為人類。

【0194】本文所用之術語「治療」(「treat」、「treating」或「treatment」)包含緩解、減弱或改善疾病或病狀之至少一種症狀、預防額外症狀、抑制疾病或病狀，例如預防性及/或治療性阻止疾病或病狀發展、減輕疾病或病狀、使疾病或病狀消退、減輕由疾病或病狀所引起之狀況或使疾病或病狀之症狀終止。

實例

【0195】提供以下實例用以闡述而非限制所主張之本發明。以下實例進一步闡釋本發明，但當然不應理解為以任何方式限制本發明範圍。

【0196】提供下列合成反應圖以用於闡釋目的而非予以限制。下列實例闡釋製備本文所闡述化合物之各種方法。應理解，熟習此項技術者可藉由類似方法或藉由組合熟習此項技術者已知之其他方法來製備該等化合物。亦應理解，熟習此項技術者能夠以與下文所闡述類似之方式藉由使用適當起始材料並修改視需要合成途徑來進行製備。一般而言，起始材料及試劑可自商業供應商獲得或根據熟習此項技術者已知之來源合成或如本文所闡述製得。

【0197】在其他實施例中，本文所闡述化合物及具有不同取代基之其他相關化合物係使用本文所闡述之技術及材料以及業內所瞭解者來合成，例如使用下列文獻中所闡述者：Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis，第1-17卷(John Wiley and Sons, 1991)；Rodd's Chemistry of Carbon Compounds，第1-5卷及增刊(Elsevier Science Publishers, 1989)；Organic Reactions，第1-40卷(John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH

Publishers Inc.,1989)，3月，Advanced Organic Chemistry，第4版(Wiley 1992)；Carey及Sundberg, Advanced Organic Chemistry，第4版，第A及B卷(Plenum 2000, 2001)；以及Green及Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis，第3版(Wiley 1999) (所有參考文獻之該等揭示內容皆以引用方式併入本文中)。用於製備如本文所揭示化合物之一般方法可源自各種反應且該等反應可藉由使用適當試劑及條件進行修改以引入發現於如本文所提供式中之各個部分。作為導則，可利用下列合成方法。

縮寫

DCM：	二氯甲烷
DIEA：	二異丙基乙胺
DMAP	4-(二甲基胺基)吡啶
DMF：	二甲基甲醯胺
DMSO：	二甲基亞碸
EA或EtOAc：	乙酸乙酯
ESI：	電噴霧離子化
HPLC：	高效液相層析
HRMS：	高解析度質譜
h或hr(s)：	小時
MeOH：	甲醇
Ms：	甲磺醯基(mesyl或methanesulfonyl)
min(s)：	分鐘
m/z：	質荷比

^{1}H NMR：　　質子核磁共振

^{13}C NMR：　　碳核磁共振

PE：　　石油醚

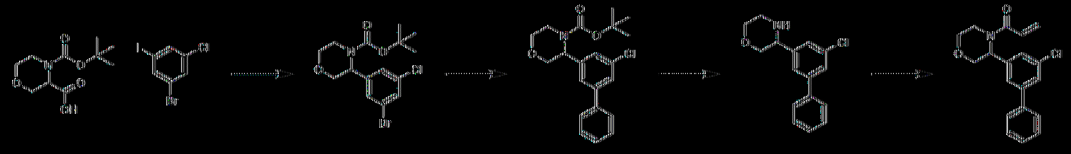
rt：　　室溫

TLC：　　薄層層析

TFA：　　三氟乙酸

[0198] 實例1.程序A及1-(3-(5-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物1)之合成

[0199] 程序A



[0200] 在20°C及N_2下於手套箱中，向4-(第三丁氧基羰基)嗎啉-3-甲酸(200 mg, 0.86 mmol)及1-溴-3-氯-5-碘-苯(315 mg, 0.99 mmol)於DMF (6 mL, 0.14 M)中之混合物中添加[Ir(dF(CF$_3$)ppy)$_2$(dtbbpy)]PF$_6$ (9.7 mg, 0.0086 mmol)、氯化鎳(II)(19 mg, 0.086 mmol)、dtbbpy (34 mg, 0.12 mmol)及Cs_2CO_3 (845 mg, 2.59 mmol)。攪拌混合物並使用34W藍色LED燈在25°C下輻照12小時。將混合物傾倒至冰水(100 mL)中，使用EtOAc (50 mL, 2當量)萃取，使用鹽水洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮。在矽膠上(PE / EtOAc 100:1 → 0:1)對粗產物實施層析以得到白色固體形式之3-(3-溴-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(300 mg, 92%產率)。

[0201] 在20°C及N_2下，向3-(3-溴-5-氯-苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(100 mg, 0.26 mmol)及苯基硼酸(37 mg, 0.31 mmol)於1,4-二噁烷(2

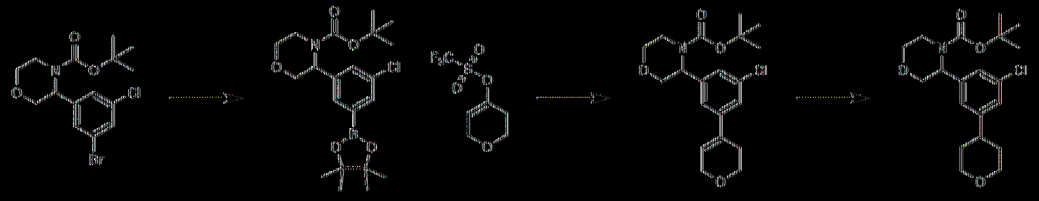
mL)、MeCN (2 mL)及水(1 mL)之混合物中添加K_2CO_3 (2當量，75 mg)及$Pd(PPh_3)_4$ (30 mg)。將混合物在90℃下攪拌3小時。將反應溶液傾倒至冰水(30 mL)中，使用EtOAc (20 mL * 2)萃取，使用鹽水洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2, PE:EtOAc = 5:1)純化殘餘物以提供黃色油狀物形式之3-(5-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(170 mg)。

[0202] 在20℃下，向於乙酸乙酯(5 mL, 0.09 M)中之3-(3-氯-5-苯基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(170 mg, 0.45 mmol)中添加於EtOAc中之HCl (10 mL)並攪拌3小時。在真空下濃縮混合物以提供白色固體形式之3-(5-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)嗎啉鹽酸鹽(170 mg)。

[0203] 在0℃下，向3-(5-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)嗎啉鹽酸鹽(170 mg, 0.62 mmol)於DCM (5 mL, 0.12 M)中之混合物中添加三乙胺(94 mg, 0.93 mmol)及丙烯醯氯(56 mg, 0.62 mmol)。將混合物升溫至25℃並攪拌20分鐘。將混合物傾倒至冰水(3 mL)中，使用DCM (2 mL * 2)萃取，使用鹽水洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物並在真空下濃縮以提供無色油狀物形式之1-(3-(5-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(48 mg, 22%產率)。LC-MS m/z:328.1 [M+1]。

[0204] 立體化學：外消旋。

[0205] 實例2. 1-(3-(3-氯-5-(吡啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物5)之合成



【0206】 自程序A獲得3-(3-溴-5-氯-苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯。

【0207】 在25℃下，向3-(3-溴-5-氯-苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(660 mg, 1.75 mmol)及雙(頻哪醇)二硼(1334 mg, 5.25 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL, 0.17 M)中之混合物中添加AcOK (2當量，345 mg)及$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (0.1當量，100 mg)。將反應液在120℃及N_2下攪拌3小時。將混合物傾倒至冰水(30 mL)中，使用EtOAc (20 mL * 2)萃取，使用鹽水洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮。在矽膠上(PE/EtOAc 1:0→0:1)對粗產物實施層析以得到白色固體形式之3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(700 mg, 94%產率)。

【0208】 在25℃下，向三氟甲磺酸3,6-二氫-2H-吡喃-4-基酯(263 mg, 1.13 mmol)及3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(400 mg, 0.94 mmol)於乙醇(2 mL, 0.14 M)、甲苯(4 mL, 0.14 M)及水(0.5 mL, 0.14 M)中之混合物中添加$NaHCO_3$ (3當量，290 mg)及$Pd(PPh_3)2Cl_2$ (40 mg)。將反應液在130℃及N_2下攪拌3小時。將混合物傾倒至冰水(20 mL)中，使用EtOAc (20 mL * 2)萃取，使用鹽水洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2, PE:EtOAc = 2:1)純化殘餘物並在真空下濃縮以得到無色油狀物形式之3-(3-氯-5-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(130 mg, 36%產率)。

【0209】 在25℃下向3-(3-氯-5-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(20 mg, 0.052 mmol)於乙酸乙酯(5 mL, 0.01 M)中之混合物中添加PtO_2 (20 mg)並在25℃及H2 (15 psi)下攪拌3小時。在真空下

濃縮混合物以得到無色油狀物形式之粗製3-(3-氯-5-(四氫-2H-吡喃-4-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(20mg)。將粗製材料用於下一步驟。

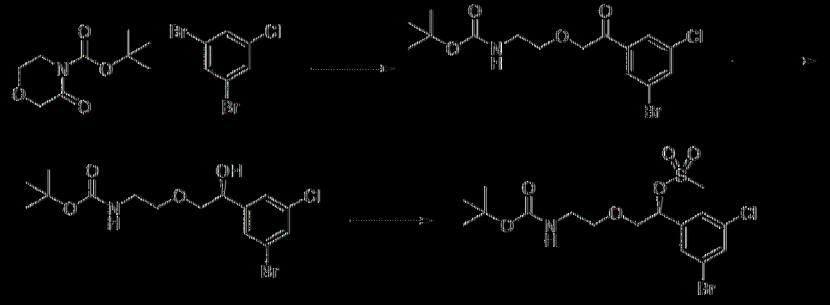
[0210] 在程序A之步驟3處使用3-(3-氯-5-(四氫-2H-吡喃-4-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯來獲得標題化合物。LC-MS m/z:336.1 [M+1]。

[0211] 對映異構體分離條件：管柱：REGIS (s,s) WHELK-O1 (250mm*30mm,10um)；移動相：CO_2及MeOH。滯留時間：2.03。

[0212] 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

[0213] 實例3.程序B及(R)-1-(3-(3-(2-胺基吡啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物136)之合成

[0214] 程序B



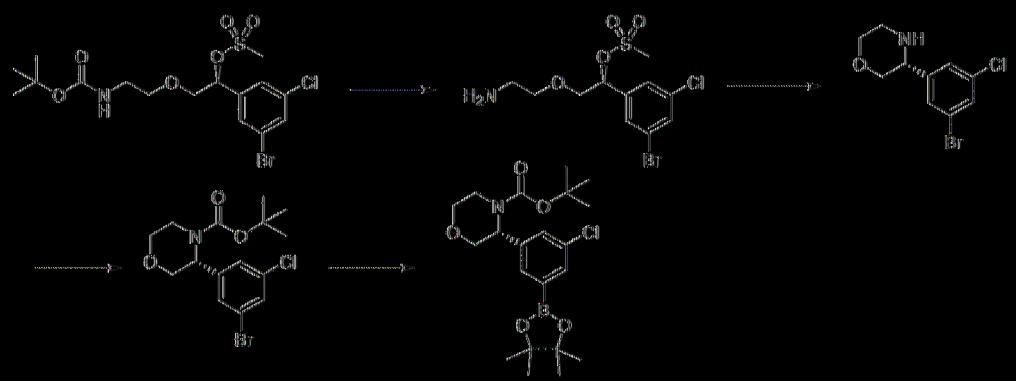
[0215] 在-65°C及N_2下將正丁基鋰(2.5 M, 29.59 mL, 73.97 mmol, 1當量)逐滴添加至1,3-二溴-5-氯苯(20 g, 73.97 mmol, 1當量)於異丙基醚(200 mL)中之溶液中且然後攪拌1小時。逐滴添加於異丙基醚(100 mL)中之3-側氧基嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(14.88 g, 73.97 mmol, 1當量)並在-65°C下攪拌1小時。

[0216] 將混合物用飽和NH_4Cl水溶液(100 mL)淬滅。使用EtOAc (100 mL)萃取溶液且使用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機相，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯=

1:0至4:1)純化殘餘物以提供黃色油狀物形式之N-[2-[2-(3-溴-5-氯-苯基)-2-側氧基-乙氧基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(6.0 g, 15.28 mmol, 21%產率)。

【0217】 在0℃及N_2下，將BH_3-THF (5.88 mL, 5.88 mmol, 1.1當量)添加至於THF (10mL)中之(S)-2-甲基-CBS-噁唑硼烷(1.02 g, 1.06 mmol)中。將混合物升溫至25℃並攪拌1小時。在0℃下添加N-[2-[2-(3-溴-5-氯-苯基)-2-側氧基-乙氧基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(2.1 g, 5.34 mmol, 1當量)於THF (15 mL)中之溶液。將混合物升溫至25℃並攪拌1小時。在0℃下使用MeOH (15mL)終止反應，在25℃下攪拌2小時，且然後在真空下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，於石油醚中之6-15% EtOAc)純化粗製殘餘物以提供白色油狀物形式之(S)-(2-(2-(3-溴-5-氯苯基)-2-羥基乙氧基)乙基)胺基甲酸酯(1.80 g, 4.56 mmol, 85%產率)。根據Angew.Chem. Int. Ed. 1998, 37, 1986-2012來指派立體化學。

【0218】 在0℃下向(S)-(2-(2-(3-溴-5-氯苯基)-2-羥基乙氧基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(1.80 g, 4.56 mmol, 1當量)於DCM (15 mL)中之溶液中添加4-(二甲基胺基)吡啶(27 mg, 0.23 mmol, 0.05當量)及三乙胺(1.38 g, 13 mmol)。在0℃下緩慢添加甲磺酸甲基磺醯基酯(1.191 g, 6.84 mmol, 1.5當量)於DCM (5 mL)中之溶液，且然後升溫至室溫並攪拌16小時。將反應混合物傾倒至水(15 mL)中並使用DCM (20 mL*3)萃取。將合併之有機層用鹽水(15 mL*2)洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(石油醚:乙酸乙酯= 3:1至0:1)純化殘餘物以提供白色固體形式之(S)-甲磺酸1-(3-溴-5-氯苯基)-2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙氧基)乙基酯(2.00 g, 4.23 mmol, 93%產率)。



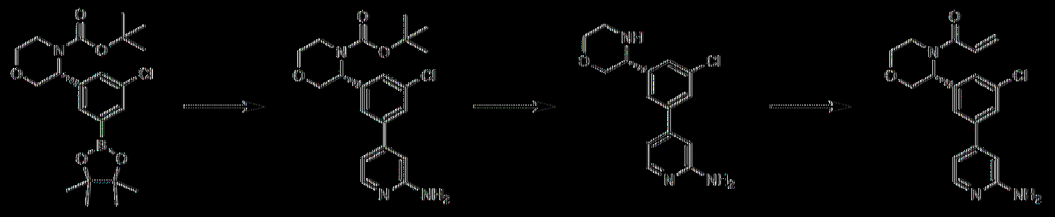
[0219] 在0℃下向(S)-甲磺酸1-(3-溴-5-氯苯基)-2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙氧基)乙基酯(100 g, 211 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(200 mL, 1.06 M)中之溶液中添加於二噁烷中之HCl (4 M, 1000 mL)。將混合物升溫至25℃並攪拌3小時。在真空下濃縮混合物以提供無色油狀物形式之(S)-甲磺酸2-(2-胺基乙氧基)-1-(3-溴-5-氯苯基)乙基酯鹽酸鹽且未經純化即用於下一步驟中。

[0220] 在0℃及N_2下，向(S)-甲磺酸2-(2-胺基乙氧基)-1-(3-溴-5-氯苯基)乙基酯鹽酸鹽(16.5 g, 44 mmol)於DCM (200 mL, 0.22 M)中之溶液中添加N,N-二乙基乙胺(26.8 g, 265 mmol)。將反應液在25℃下攪拌16小時。使用H_2O (40 mL)稀釋溶液，使用EtOAc (40 mL*3)萃取，使用鹽水(100 mL)洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚:乙酸乙酯 = 100:0至88:12)純化粗產物以提供黃色固體形式之(R)-3-(3-溴-5-氯苯基)嗎啉(3.90 g, 14.1 mmol, 32%產率)。

[0221] 在0℃下向(R)-3-(3-溴-5-氯苯基)嗎啉(5 g, 18.07 mmol)於DCE (60 mL, 0.30 M)中之溶液中添加三乙胺(3658 mg, 36 mmol)、4-(二甲基胺基)吡啶(2208 mg, 18 mmol)及二碳酸二-第三丁基酯(7891 mg, 36 mmol)。將混合物在70℃及N_2下攪拌16小時。將反應混合物傾倒至水(80 mL)中並使用DCM (80 mL*3)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL*2)洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由急速矽膠層析

(ISCO; 80 g SepaFlash二氧化矽急速管柱，具有0-30%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，75 mL/min)純化殘餘物以提供黃色固體形式之(R)-3-(3-溴-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(4.90 g, 13.0 mmol, 72%產率)。

[0222] 在25°C及N_2下，將Pd(dppf)Cl_2 (578 mg, 0.1當量)添加至(R)-3-(3-溴-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(3 g, 7.96 mmol, 1當量)、雙(頻哪醇)二硼(2427 mg, 9.55 mmol, 1.2當量)及乙酸鉀(1954 mg, 19.91 mmol, 2.5當量)於1,4-二噁烷(30 mL, 0.26 M)中之溶液中。將反應液在80°C下攪拌3小時。將混合物傾倒至水(10 mL)中，使用乙酸乙酯(10 mL*2)萃取，使用鹽水洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮。在矽膠上(石油醚/乙酸乙酯)對粗產物實施層析以提供黃色油狀物形式之(R)-3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(2700 mg, 6.37 mmol, 80%產率)。



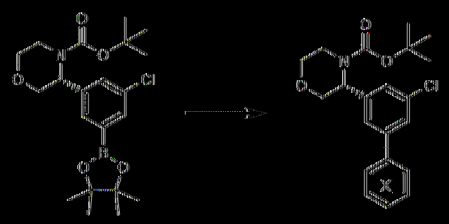
[0223] 在25°C及N_2下，將Pd(dppf)Cl_2 (20 mg, 0.028 mmol, 0.1當量)添加至(R)-3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(120 mg, 0.28 mmol, 1當量)、2-胺基-4-溴吡啶(58 mg, 0.33 mmol, 1.2當量)及碳酸鉀(97 mg, 0.70 mmol, 2.5當量)於1,4-二噁烷(2 mL)及水(0.4 mL)中之溶液中。將反應液在80°C及N_2下攪拌3小時。將混合物傾倒至水(4 mL)中，使用乙酸乙酯(4 mL*2)萃取，使用鹽水洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2, PE:EtOAc = 1:5)純化殘餘物以提供黃色油狀物形式之(R)-3-(3-(2-胺基吡啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(90 mg, 0.23 mmol,

82%產率)。

[0224] 在0℃下，將於EtOAc中之4M HCl (1 mL)添加至(R)-3-(3-(2-胺基吡啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(100 mg, 0.25 mmol, 1當量)於EtOAc (1 mL)中之溶液中。將混合物在25℃下攪拌3小時且然後濃縮以提供粗製(R)-4-(3-氯-5-(嗎啉-3-基)苯基)吡啶-2-胺鹽酸鹽(100 mg, 0.24 mmol, 94%產率)。

[0225] 在0℃下，將三乙胺(55 mg, 0.55 mmol, 2當量)添加至(R)-4-(3-氯-5-(嗎啉-3-基)苯基)吡啶-2-胺鹽酸鹽(80 mg, 0.27 mmol, 1當量)於DCM (1 mL)中之溶液中。在0℃下添加於DCM (1 mL)中之丙烯醯氯(14 mg, 0.16 mmol, 0.6當量)。將混合物在25℃下攪拌1小時。將反應混合物傾倒至水(3 mL)中，使用DCM (3 mL*3)萃取，使用鹽水(3 mL*2)洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2, MeOH:EtOAc = 1:10)純化殘餘物以提供淺黃色固體形式之(R)-1-(3-(3-(2-胺基吡啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(24 mg, 0.066 mmol, 24%產率)。LC-MS m/z:344.1 [M+1]。

[0226] 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。



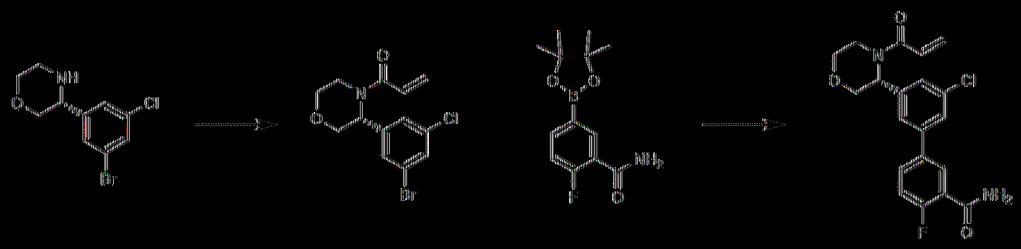
在程序B中使用適當偶合配偶體，可獲得標題化合物。所有化合物皆係具有已知絕對組態之單一對映異構體。化合物	名稱	步驟8中之偶合配偶體	LC-MS m/z [M+1]

136	(R)-1-(3-(3-(2-胺基吡啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-胺基-4-溴吡啶	344.1
10	(R)-1-(3-(3-氯-5-(嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-溴吡啶	330.1
12	(R)-1-(4-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)吡啶-2-基)吡咯啶-2-酮	1-(4-溴吡啶-2-基)吡咯啶-2-酮	412.1
13	(R)-4-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮	4-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮	359.0
19	(R)-1-(3-(3-氯-5-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-溴-5-氟嘧啶	348.0
62	(R)-2-(3-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙醯胺	2-(3-溴-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙醯胺	376.1
213	(R)-5-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-1-甲基嘧啶-2(1H)-酮	5-溴-1-甲基嘧啶-2(1H)-酮	360.1
214	(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-(甲基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-氯-N-甲基-1,3,5-三嗪-2-胺	360.1

298	(R)-2-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)異菸鹼醯胺	2-溴異菸鹼醯胺	372.1

[0227] 實例4.程序C及(R)-3'-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5'-氯-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺(化合物44)之合成

[0228] 程序C



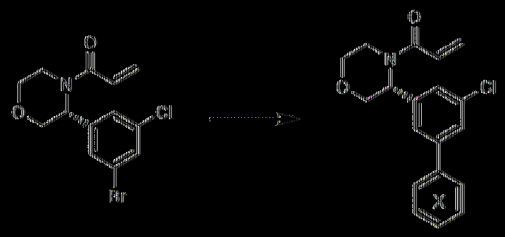
[0229] 自程序B之步驟5獲得(R)-3-(3-溴-5-氯苯基)嗎啉。

[0230] 在0℃及N_2下，向(R)-3-(3-溴-5-氯苯基)嗎啉(5 g, 18.07 mmol, 1當量)於DCM (60 mL, 0.30 M)中之溶液中逐滴添加三乙胺(2.74 g, 27 mmol, 1.5當量)及丙烯醯氯(1.8 g, 19.88 mmol, 1.1當量)。將混合物在25℃下攪拌2小時且然後傾倒至H_2O (40 mL)中。用DCM (30 mL*3)萃取水相。將合併之有機相用鹽水(20 mL*2)洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮。藉由急速矽膠層析(PE/EA 1/1/23至3/1)純化殘餘物以提供黃色油狀物形式之(R)-1-(3-(3-溴-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(5.17 g, 15.6 mmol, 86%產率)。

[0231] 向(R)-1-(3-(3-溴-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(310 mg, 0.93 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL, 0.09 M)及水(1.6 mL, 0.09 M)中之溶液中添加2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲醯胺(298 mg, 1.12 mmol, 1.2當量)及碳酸鉀(324 mg, 2.34 mmol, 2.5當量)。添加$Pd(dppf)Cl_2$ (68 mg, 0.093 mmol)，且將所得混合物在80℃及N_2下攪拌16小時。藉由飽和NH_4Cl水溶液(15 mL)將反應混合物淬滅並使用EtOAc (20

mL*3)萃取。使用20 mL飽和鹽水溶液洗滌有機層。然後分離有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯：0.5/1至0/1)純化粗製殘餘物以提供白色固體形式之標題化合物(96.8mg, 0.36 mmol, 38%產率)。LC-MS m/z:389.1 [M+1]。

[0232] 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。



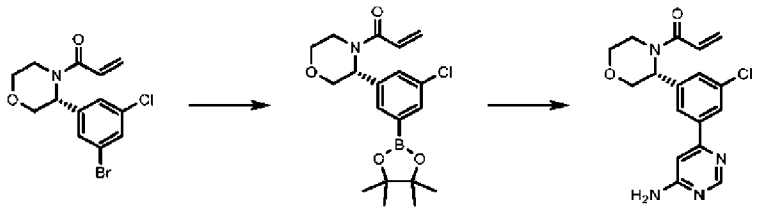
[0233] 在程序C中使用適當偶合配偶體，可獲得標題化合物。所有化合物皆係具有已知絕對組態之單一對映異構體。

化合物	名稱	步驟2中之偶合配偶體	LC-MS m/z [M+1]
44	(R)-3'-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5'-氯-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺	2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲醯胺	389.1
2	(R)-N-(3'-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯胺	(3-乙醯胺基苯基)硼酸	385.1
82	(R)-6-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)異二氫吲哚-1-酮	6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)異二氫吲哚-1-酮	383.1
90	(R)-1-(3-(3-氯-5-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶	343.1

91	(R)-1-(3-(3-氯-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)吡啶	359.1
97	(R)-1-(3-(3-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	368.0
115	(R)-1-(3-(3-氯-5-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	1-環丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-1H-吡唑	358.2
116	(R)-1-(3-(3-氯-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-1H-吡唑	332.1
117	(R)-1-(3-(3-氯-5-(1H-吡唑-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-1H-吡唑	318.1
135	(R)-1-(3-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	(2-胺基嘧啶-5-基)酮酸	345.1

【0234】 實例5.程序D及(R)-1-(3-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物96)之合成

【0235】 程序D



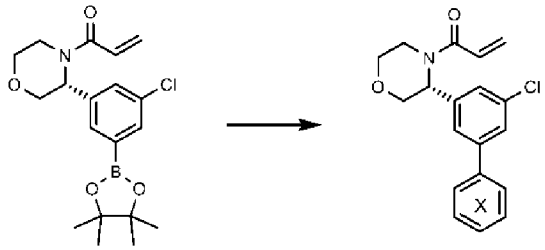
【0236】 自程序C獲得(R)-1-(3-(3-溴-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮。

【0237】 向(R)-1-(3-(3-溴-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(5.8 g, 17 mmol, 1當量)及雙(頻哪醇)二硼(6.68 g, 26.31 mmol, 1.5當量)於1,4-二噁

烷(60 mL, 0.29 M)中之溶液中添加乙酸鉀(4.30 g, 43 mmol, 2.5當量)及Pd(dppf)Cl_2 (0.89 g, 1.22 mmol, 0.07當量)。將混合物在80℃及N_2下攪拌16小時。過濾溶液並濃縮。將殘餘物溶於EtOAc (10 ml)中，使用水(8 mL x 2)、鹽水(8 mL x 2)洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮以提供5.9g褐色油狀物形式之粗製(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮。將粗製材料用於下一步驟中。

【0238】 在0℃下向(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(30 mg, 0.0794 mmol, 1當量)及2-氯嘧啶-4-胺(10.29 mg, 0.079 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(2 mL, 0.03 M)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl_2 (5.7 mg, 0.0079 mmol, 0.1當量)及碳酸鉀(21.9 mg, 0.15 mmol, 2當量)。將混合物在80℃下攪拌6小時。將反應混合物傾倒至水(5 mL)中並使用EtOAc (5 mL * 3)萃取。使用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (EtOAc, Rf=0.45)純化殘餘物以提供白色固體形式之標題化合物(5 mg, 0.014 mmol, 18%產率)。LC-MS m/z:345.1 [M+1]。

【0239】 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。



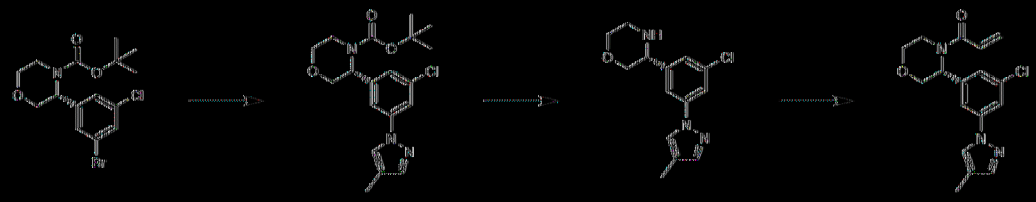
【0240】 在程序D中使用適當偶合配偶體，可獲得標題化合物。所有化合物皆係具有已知絕對組態之單一對映異構體。

化合物	名稱	步驟2中之偶合配偶體	LC-MS m/z [M+1]
96	(R)-1-(3-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-氯嘧啶-4-胺	345.1
80	(R)-1-(3-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-胺基-6-氯嘧啶	345.1
86	(R)-1-(3-(3-氯-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-氯-6-甲氧基嘧啶	360.1
87	(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-甲基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-氯-4-甲基嘧啶	344.1
88	(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-甲氧基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-氯-4-甲氧基嘧啶	360.1
92	(R)-1-(3-(3-氯-5-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-氯嘧啶-5-胺	345.1
93	(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-氯-4,6-二甲基嘧啶	358.1
95	(R)-1-(3-(3-(4-胺基-6-甲基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-氯-6-甲基嘧啶-4-胺	359.0
98	(R)-1-(3-(3-氯-5-(6-甲基吡啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-溴-6-甲基吡啶	343.1
100	(R)-1-(3-(3-氯-5-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-氯-6-甲氧基吡啶	359.2
101	(R)-1-(3-(3-氯-5-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-氯-5-甲基嘧啶	344.1
103	(R)-1-(3-(3-氯-5-(5-甲氧基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-氯-5-甲氧基嘧啶	360.1
104	(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-甲基吡啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-氯-4-甲基吡啶	343.1
105	(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-氯-4-甲氧基吡啶	359.1

106	(R)-4-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)嘧啶-2-甲腈	4-氯嘧啶-2-甲腈	355.1
126	(R)-1-(3-(3-氯-5-(吡啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-氯吡啶	329.1
128	(R)-1-(3-(3-(6-胺基噠嗪-3-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	6-溴噠嗪-3-胺	345.1
132	(R)-1-(3-(3-(5-胺基噠嗪-3-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	6-氯噠嗪-4-胺	345.1
199	(R)-1-(3-(3-(4-胺基-6-氯-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4,6-二氯-1,3,5-三嗪-2-胺	380.0
218	(R)-1-(3-(3-(4-胺基-6-(甲基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	6-氯-N2-甲基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺	375.2
219	(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-((2-羥乙基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-((4-氯-1,3,5-三嗪-2-基)胺基)乙烷-1-醇	390.2
235	(R)-1-(3-(3-(5-胺基-1H-吡唑-3-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	3-溴-1H-吡唑-5-胺	333.2
250	(R)-1-(3-(3-(6-胺基吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	6-溴吡嗪-2-胺	345.0
251	(R)-1-(3-(3-(5-胺基吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	5-溴吡嗪-2-胺	345.2
254	(R)-1-(3-(3-(5-胺基-4-甲氧基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-氯-4-甲氧基嘧啶-5-胺	375.2
255	(R)-1-(3-(3-(5-胺基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	5-溴-3-甲氧基吡嗪-2-胺	375.2
258	(R)-1-(3-(3-氯-5-(5,6-二胺基吡嗪-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	5-溴吡嗪-2,3-二胺	360.0
259	(R)-1-(3-(3-(6-胺基-5-甲氧基吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	6-氯-3-甲氧基吡嗪-2-胺	375.2
261	(R)-1-(3-(3-(4-胺基-5-甲氧基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-胺	375.2

268	(R)-1-(3-(3-(5-胺基-2-氯嘧啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2,4-二氯嘧啶-5-胺	379.2
271	(R)-1-(3-(3-(6-胺基-2-氯嘧啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2,6-二氯嘧啶-4-胺	379.2
55	(R)-1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-氯-1,3,5-三嗪-2-胺	346.1
141	(R)-1-(3-(3-(6-胺基噠嗪-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	5-溴噠嗪-3-胺	345.1
296	(R)-1-(3-(3-氯-5-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	6-氯-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶	368.2

[0241] 實例6. (R)-1-(3-(3-氯-5-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物118)之合成



[0242] 自程序B之步驟6獲得(R)-3-(3-溴-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯。

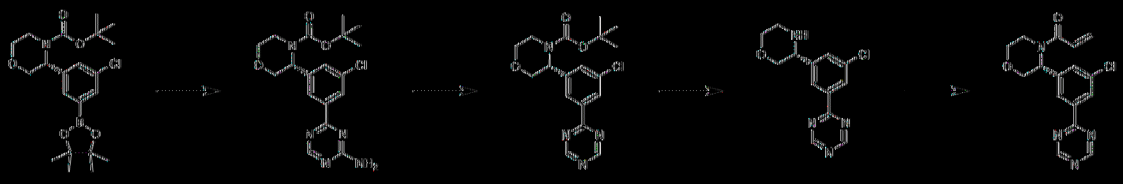
[0243] 向(R)-3-(3-溴-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(350 mg, 0.92 mmol, 1當量)於DMA (15 mL, 0.062 M)中之溶液中添加4-甲基吡唑(152 mg, 1.85 mmol, 2當量)、反式-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(97%) (26 mg, 0.18 mmol, 0.2當量)、第三丁醇鉀(312 mg, 2.78 mmol)及CuI (35 mg, 0.18 mmol)。將混合物在130°C下攪拌16小時。藉由製備型HPLC (管柱：Waters XBridge BEH C18 100*30mm*10um；液相：[A-於H_2O中之10mM NH_4HCO_3；B-ACN] B%:50%-80%,10min])純化粗產物以提供白色固體形式之(R)-3-(3-氯-5-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(40 mg, 0.084 mmol, 9%產率)。

[0244] 向(R)-3-(3-氯-5-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(20 mg, 0.053 mmol, 1當量)於乙酸乙酯(3 mL, 0.017 M)中之溶液中添加於乙酸乙酯中之HCl (4 M, 3 mL)。將混合物在20°C下攪拌4 hr。在減壓下濃縮溶液且粗產物未經進一步純化即直接使用。

[0245] 向(R)-3-(3-氯-5-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)嗎啉(16 mg, 0.057 mmol, 1當量)於DCM (3 mL, 0.019 M)中之溶液中添加三乙胺(8.74 mg, 0.086 mmol)及丙烯醯氯(6.25 mg, 0.069 mmol)。將混合物在20°C及N2下攪拌3小時。將反應液傾倒至H_2O (10 mL)中且使用EtOAc (5 mL x 3)萃取水層。使用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮。藉由製備型TLC (PE:EtOAc = 1/1)純化殘餘物以提供黃色固體形式之標題化合物(11 mg, 0.032 mmol, 56%產率)。LC-MS m/z:332.0 [M+1]。

[0246] 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

[0247] 實例7. (R)-1-(3-(3-氯-5-(1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物147)之合成



[0248] 自程序B之步驟7獲得(R)-3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯。

[0249] 在25°C下將$Pd(dppf)Cl_2$ (20 mg, 0.1當量)添加至(R)-3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(500 mg, 1.18 mmol, 1當量)、4-氯-1,3,5-三嗪-2-胺(231 mg, 1.77 mmol, 1.5當量)及碳酸鉀(407 mg, 2.94 mmol, 2.5當量)於1,4-二噁烷(2 mL, 0.49

M)及水(0.40 mL, 0.49 M)中之溶液中。將反應液在80℃及N_2下攪拌3小時。將混合物傾倒至水(4 mL)中，使用乙酸乙酯(4 mL * 2)萃取，使用鹽水洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2, PE:ETOAC=1:5)純化殘餘物以提供黃色固體形式之(R)-3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(130 mg, 0.33 mmol, 28%產率)。

【0250】 在0℃及N_2下向(R)-3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(110 mg, 0.28 mmol, 1當量)於DMF (1.5 mL, 0.18 M)中之溶液中添加亞硝酸第三丁基酯(86 mg, 0.84 mmol, 3當量)，並在80℃下攪拌3小時。將混合物傾倒至水(2 mL)中，使用乙酸乙酯(1 mL * 3)萃取，使用鹽水洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2, PE:ETOAC=1:1)以純化殘餘物提供黃色固體形式之(R)-3-(3-氯-5-(1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(18 mg, 0.052 mmol, 19%產率)。

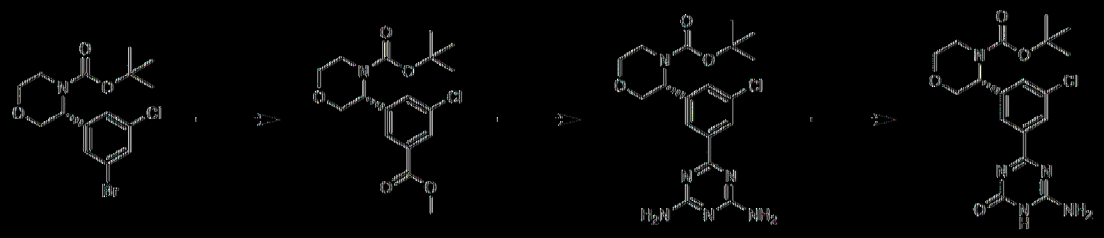
【0251】 在0℃下，將於EtOAc中之HCl (1 mL, 4M)添加至(R)-3-(3-氯-5-(1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸酯(20 mg, 0.053 mmol, 1當量)於EtOAc (1 mL)中之溶液中。將混合物在25℃下攪拌3小時。在真空下濃縮溶液以提供(R)-3-(3-氯-5-(1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉鹽酸鹽(10 mg, 0.036 mmol, 68%產率)。

【0252】 在0℃下將三乙胺(10 mg, 0.11 mmol, 1.5當量)添加至(R)-3-(3-氯-5-(1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉(20 mg, 0.072 mmol, 1當量)於DCM (1 mL)中之溶液中。在0℃下緩慢添加丙烯醯氯(7.8 mg, 0.086 mmol, 1.2當量)於DCM (1mL)中之溶液且然後在25℃下攪拌1小時。將反

應混合物傾倒至水(3 mL)中，使用DCM (3 mL * 3)萃取，使用鹽水(3 mL*2)洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2, EtOAc:PE = 1:1)純化殘餘物以提供淺黃色固體形式之標題化合物(5.2 mg, 0.015 mmol, 22%產率)。LC-MS m/z:331.1 [M+1]。

[0253] 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

[0254] 實例8. (R)-4-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-6-胺基-1,3,5-三嗪-2(1H)-酮(化合物177)之合成



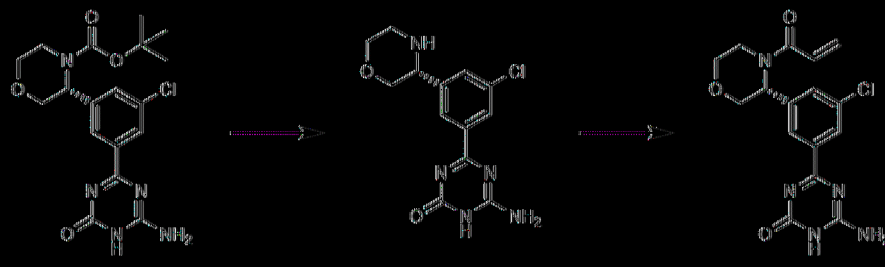
[0255] 用程序B獲得(R)-3-(3-溴-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯。

[0256] 向(R)-3-(3-溴-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(6.5 g, 17.25 mmol, 1當量)於甲醇(180 mL, 0.095 M)中之溶液中添加三乙胺(17.46 g, 172 mmol, 10當量)及[1,1'雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)(1.25 g, 1.72 mmol, 0.1當量)。將懸浮液脫氣並使用CO吹掃數次，且然後在65℃及CO (50 psi)下攪拌48小時。將反應混合物過濾並濃縮。將材料吸收至水(30 mL)中，使用乙酸乙酯(30 mL * 2)萃取，使用鹽水洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮。藉由急速管柱層析(PE:EA = 1:0~5:1)純化殘餘物以提供黃色油狀物形式之(R)-3-(3-氯-5-(甲氧基羰基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(120 mg, 0.34 mmol, 64%產率)。

[0257] 向(R)-3-(3-氯-5-(甲氧基羰基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(520 mg, 1.46 mmol, 1當量)於甲醇(10 mL, 0.14 M)中之溶液中添加硼

氫化鈉(0.346 g, 9.15 mmol, 3當量)、甲脒基脲(596 mg, 5.84 mmol, 4當量)及甲醇鈉(631 mg, 11.69 mmol, 8當量)。將混合物在80℃及N_2下攪拌7小時。然後藉由製備型HPLC(管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；液相：[A-於H_2O中之10mM NH_4HCO_3；B-ACN]B%:20%-60%,8min])純化粗製物以得到白色固體形式之(R)-3-(3-氯-5-(4,6-二胺基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(35 mg, 0.085 mmol, 6%產率)。

[0258] 在20℃下，將於水(40 mL, 0.092 M)中之亞硝酸鈉(38.15 g, 553 mmol, 50當量)添加至(R)-3-(3-氯-5-(4,6-二胺基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(4.5 g, 11.06 mmol, 1當量)於乙酸(80 mL, 0.092 M)中之溶液中。將混合物攪拌2天。過濾反應混合物並使用水(10 mL)洗滌以提供黃色固體形式之(R)-3-(3-(6-胺基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(3.50 g, 8.58 mmol, 78%產率)。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

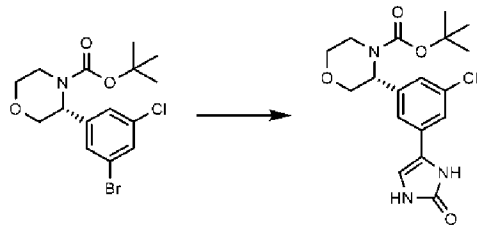


[0259] 將於二噁烷中之HCl (50 mL)添加至(R)-3-(3-(6-胺基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(12 g, 23.53 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(100 mL, 0.23 M)中之溶液中。將混合物在15℃下攪拌6 h且然後濃縮以提供黃色固體形式之粗製(R)-6-胺基-4-(3-氯-5-(嗎啉-3-基)苯基)-1,3,5-三嗪-2(1H)-酮鹽酸鹽(8.0 g, 23.2 mmol, 99%產率)。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0260】 在0℃下將丙烯醯氯(352 mg, 3.89 mmol, 0.5當量)添加至(R)-6-胺基-4-(3-氯-5-(嗎啉-3-基)苯基)-1,3,5-三嗪-2(1H)-酮鹽酸鹽(2.4 g, 7.79 mmol, 1當量)及N,N-二異丙基乙基胺(2.01 g, 15.59 mmol, 2當量)於DCM (50 mL, 0.15 M)中之混合物中。將混合物在0℃下攪拌30分鐘。將反應混合物傾倒至水(100 mL)中並使用DCM (50 mL*3)萃取。用鹽水(50 ml)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 250*100mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%:1%-40%, 20 min)純化殘餘物以提供黃色固體形式之標題化合物(600 mg, 1.66 mmol, 21%產率)。LC-MS m/z:362.1 [M+1]。

【0261】 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

【0262】 實例9. (R)-4-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-1,3-二氫-2H-咪唑-2-酮(化合物184)之合成



【0263】 自程序B獲得(R)-3-(3-溴-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯。

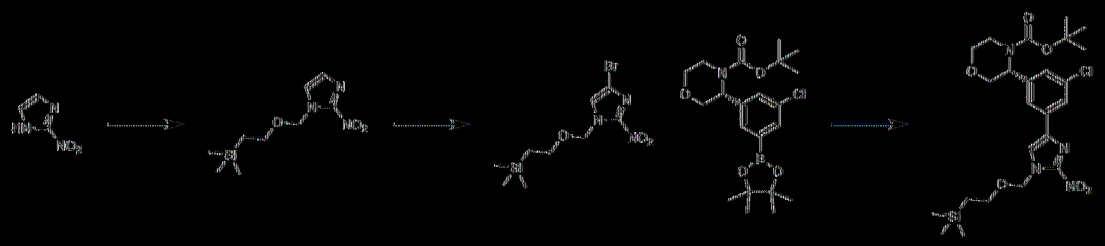
【0264】 將1,3-二氫咪唑-2-酮(15 mg, 0.17 mmol, 1當量)、(R)-3-(3-溴-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(100.8 mg, 0.26 mmol, 1.5當量)、乙酸鈀(4.01 mg, 0.017 mmol, 0.1當量)及乙酸鈉(43.9 mg, 0.53 mmol, 3當量)於DMSO (2 mL, 0.089 M)中之溶液在80℃下攪拌12小時。將混合物傾倒至水(3 mL)中，使用乙酸乙酯(2 mL * 2)萃取，使用鹽水洗

滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2,EtOAc：1)純化殘餘物以得到黃色油狀物形式之(R)-3-(3-氯-5-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑-4-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(17 mg, 0.045 mmol, 25%產率)。

[0265] 在程序B之步驟9中使用(R)-3-(3-氯-5-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑-4-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯來獲得標題化合物。LC-MS m/z:334.1 [M+1]。

[0266] 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

[0267] 實例10. (R)-1-(3-(3-(2-胺基-1H-咪唑-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物193)之合成



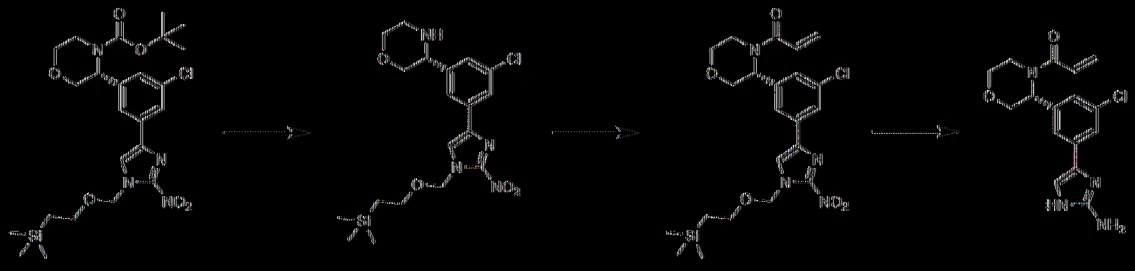
[0268] 在N_2及0°C下，向2-硝基-1H-咪唑(1 g, 8.84 mmol, 1當量)於THF (20 mL, 0.44 M)中之溶液中添加氫化鈉(459 mg, 11.49 mmol, 1.3當量) (60%純度)。將反應液在0°C下攪拌30分鐘。添加2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯(1.91 g, 11.49 mmol, 1.3當量)且將反應液在25°C下攪拌2小時。將反應液傾倒至H_2O (100 mL)中且使用乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取水層。使用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮。藉由管柱層析在矽膠上(石油醚/乙酸乙酯：20:1至5:1)純化粗產物以提供黃色油狀物形式之三甲基-[2-[(2-硝基咪唑-1-基)甲氧基]乙基]矽烷(1.90 g, 7.81 mmol, 88%產率)。

[0269] 向三甲基-[2-[(2-硝基咪唑-1-基)甲氧基]乙基]矽烷(2.1 g,

8.62 mmol, 1當量)於DMF (10 mL, 0.86 M)及$CHCl_3$ (10 mL)中之溶液中添加N-溴琥珀醯亞胺(1.68 g, 9.49 mmol, 1.1當量)。將反應液在20℃下攪拌16小時。將反應液傾倒至H_2O (100 mL)中且使用DCM (20 mL x 3)萃取水層。用鹽水(20 ml)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由管柱層析在矽膠上(石油醚/乙酸乙酯：10:1至3:1)純化粗產物以提供黃色油狀物形式之2-[(4-溴-2-硝基-咪唑-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(1.50 g, 4.66 mmol, 54%產率)。

[0270] 以程序B之步驟7獲得(R)-3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯。

[0271] 在N_2下，向(R)-3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(580 mg, 1.36 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(10 mL, 0.11 M)及水(2.5 mL, 0.11 M)中之溶液中添加2-[(4-溴-2-硝基-咪唑-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(661 mg, 2.05 mmol, 1.5當量)、磷酸三鉀(581 mg, 2.73 mmol, 2當量)及cataCXiumA Pd G2 (91.5 mg, 0.13 mmol, 0.1當量)。將反應液在80℃下攪拌16小時。將反應液傾倒至H_2O (20 mL)中且使用乙酸乙酯(10 mL x 3)萃取水層。用鹽水(20 ml)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由管柱層析在矽膠上(石油醚/乙酸乙酯：10:1至1:1)純化粗產物以提供褐色油狀物形式之(R)-3-(3-氯-5-(2-硝基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(470 mg, 0.87 mmol, 64%產率)。



【0272】 向(R)-3-(3-氯-5-(2-硝基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(300 mg, 0.55 mmol, 1當量)於DCM (10 mL, 0.055 M)中之溶液中添加$ZnBr_2$ (250 mg, 1.11 mmol, 2當量)。將反應液在25℃下攪拌16小時。過濾混合物並在減壓下濃縮以提供342 mg粗製褐色油狀物。產物未經進一步純化即用於下一步驟。

【0273】 向(R)-3-(3-氯-5-(2-硝基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)苯基)嗎啉(342 mg, 0.78 mmol, 1當量)於DCM (10 mL, 0.078 M)中之溶液中添加丙烯酸(84 mg, 1.17 mmol, 1.5當量)、N,N-二異丙基乙基胺(201 mg, 1.55 mmol, 2當量)及2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷-2,4,6-三氧化物(991 mg, 1.55 mmol, 2當量)。將反應混合物在25℃下攪拌1小時。將反應液傾倒至H_2O (50 mL)中且使用DCM (10 mL x 3)萃取水層。用鹽水(20 ml)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由管柱層析在矽膠上(石油醚/乙酸乙酯=10:1至1:1)純化粗產物以提供黃色油狀物形式之(R)-1-(3-(3-氯-5-(2-硝基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(177 mg, 0.36 mmol, 46%產率)。

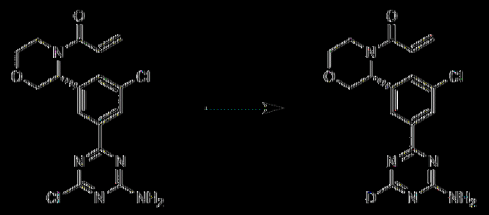
【0274】 向(R)-1-(3-(3-氯-5-(2-硝基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(177 mg, 0.35 mmol, 1當量)於乙醇(2 mL, 0.14 M)及水(0.6 mL)中之溶液中添加鐵粉(60 mg, 1.07 mmol, 3當量)及氯化銨(19 mg, 0.35 mmol, 1當量)。將反應液在80℃下攪拌1小時。過濾有機層並蒸發至乾燥以提供166 mg粗產物。粗材料未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0275】 向(R)-1-(3-(3-(2-胺基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-

1H-咪唑-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(154 mg, 0.33 mmol, 1當量)於DCM (2 mL, 0.11 M)中之溶液中添加三氟乙酸(1 mL, 0.11 M)。將反應液在25℃下攪拌1小時。將混合物蒸發至乾燥且藉由製備型HPLC純化殘餘物以提供白色固體形式之標題化合物(55 mg, 0.165 mmol, 49%產率)。LC-MS m/z:333.0 [M+1]。

[0276] 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

[0277] 實例11. (R)-1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基-6-d)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物208)之合成

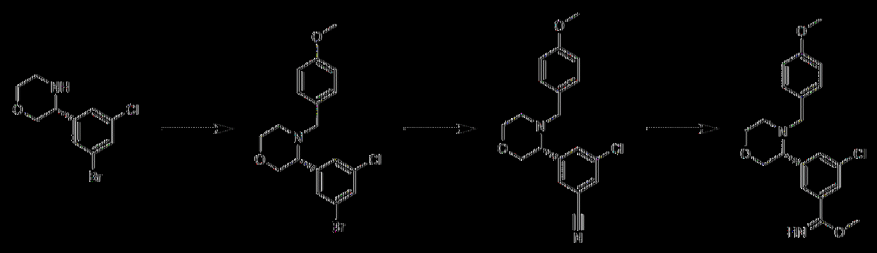


[0278] 使用程序D獲得(R)-1-(3-(3-(4-胺基-6-氯-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮。

[0279] 在25℃下向(R)-1-(3-(3-(4-胺基-6-氯-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(100 mg, 0.26 mmol, 1當量)於D_2O (2 mL)及THF (1 mL, 0.26 M)中之溶液中添加鋅(顆粒，200 mg, 3.06 mmol, 11.63當量)及乙酸-D3 (47 mg, 0.78 mmol, 3當量)。將混合物在40℃及N2下攪拌12小時。過濾反應混合物，傾倒至水(15 mL)中，並使用EtOAc (15 mL * 3)萃取。使用鹽水(10 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；液相：[A-於H_2O中之10 mM NH_4HCO_3；B-ACN]B%:15%-45%,8min)純化殘餘物以提供白色固體形式之(R)-1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基-6-d)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(10 mg, 0.028 mmol, 11%產率)。LC-MS m/z:347.1 [M+1]。

[0280] 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

[0281] 實例12. (R)-1-(3-(3-氯-5-(3-羥基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物210)之合成



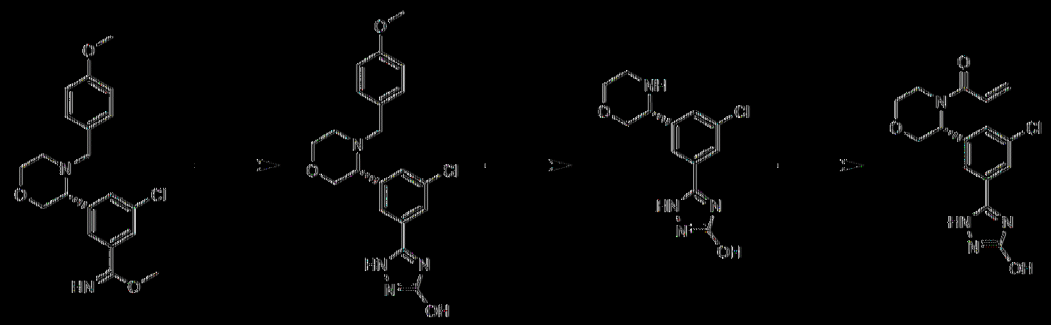
[0282] 自程序B之步驟5獲得(R)-3-(3-溴-5-氯苯基)嗎啉。

[0283] 向(R)-3-(3-溴-5-氯苯基)嗎啉(200 mg, 0.72 mmol, 1當量)於MeCN (10 mL, 0.072 M)中之溶液中添加碳酸鉀(199.9 mg, 1.44 mmol, 2當量)及4-甲氧基苄基氯(226.51 mg, 1.44 mmol, 2當量)。將混合物在80℃下攪拌16小時。使用水(10 mL)終止反應並使用EtOAc (20 mL x 2)萃取。用鹽水(10 ml)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由製備型TLC (石油醚:EtOAc = 3:1)純化粗產物以提供黃色油狀物形式之(R)-3-(3-溴-5-氯苯基)-4-(4-甲氧基苄基)嗎啉(260 mg, 0.65 mmol, 91%產率)。

[0284] 將四(三苯基膦)鈀(2.91 g, 2.52 mmol, 0.2當量)及氰化鋅(1.18 g, 10.08 mmol, 0.8當量)添加至(R)-3-(3-溴-5-氯苯基)-4-(4-甲氧基苄基)嗎啉(5 g, 12.6 mmol, 1當量)於DMF (50 mL, 0.25 M)中之溶液中。將混合物在120℃下攪拌16小時。用水(100 mL)將反應混合物淬滅並使用EtOAc (50 mL*3)萃取。用水(50 mL*2)、鹽水(50 ml)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由MPLC (40 g ScpaFlash® 二氧化矽急速管柱，具有0-15%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑)純化殘餘物以提供無色油狀物形式之(R)-3-氯-5-(4-(4-甲氧基苄基)嗎啉-3-基)苯甲腈

(2.50 g, 7.29 mmol, 58%產率)。

[0285] 將甲醇鈉(210.1 mg, 1.16 mmol, 0.2當量)添加至(R)-3-氯-5-(4-(4-甲氧基下基)嗎啉-3-基)苯甲腈(2 g, 5.83 mmol, 1當量)於甲醇(20 mL, 0.29 M)中之溶液中。將所得混合物在50°C下攪拌5小時。在減壓下濃縮反應混合物。藉由MPLC (12 g ScpaFlash®二氧化矽急速管柱，具有0~20%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，36 mL/min)純化殘餘物以提供白色固體形式之(R)-3-氯-5-(4-(4-甲氧基下基)嗎啉-3-基)苯甲亞胺酸酯(500 mg, 1.33 mmol, 23%產率)。



[0286] 將N-甲基嗎啉(674 mg, 6.66 mmol, 5當量)及胺基脲鹽酸鹽(148 mg, 1.33 mmol, 1當量)添加至(R)-3-氯-5-(4-(4-甲氧基下基)嗎啉-3-基)苯甲亞胺酸甲酯(500 mg, 1.33 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(10 mL, 0.13 M)中之溶液中。將所得混合物加熱至120°C並攪拌16小時。濃縮反應混合物以得到殘餘物。藉由MPLC (12 g ScpaFlash®二氧化矽急速管柱，具有0~80%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，36 mL/min)純化殘餘物以提供(R)-5-(3-氯-5-(4-(4-甲氧基下基)嗎啉-3-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-醇(300mg, 0.75 mmol, 56%產率)。

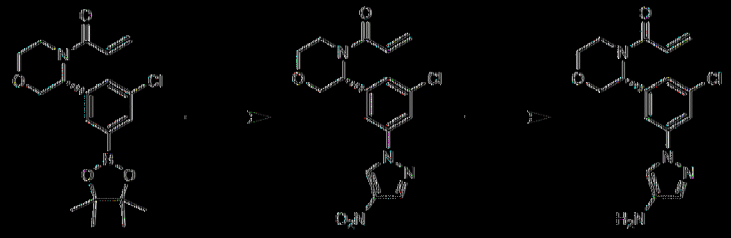
[0287] 將(R)-5-(3-氯-5-(4-(4-甲氧基下基)嗎啉-3-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-醇(280 mg, 0.69 mmol, 1當量)於三氟乙酸(3 mL, 0.23 M)及TFOH (3 mL)中之混合物在90°C下攪拌2天。將反應混合物傾倒至飽和

$NaHCO_3$水溶液(50 mL)中並使用EtOAc (10 mL*3)萃取。用鹽水(10 ml)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%:1%-30%, 10 min)純化殘餘物。

[0288] 在0℃下，將內烯酸(14.11 mg, 0.19 mmol, 1.1當量)、N,N-二異內基乙基胺(446 mg, 3.45 mmol)及2,4,6-三內基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷-2,4,6-三氧化物(283 mg, 0.44 mmol, 2.5當量)添加至(R)-5-(3-氯-5-(嗎啉-3-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-醇(50 mg, 0.17 mmol, 1當量)於DCM (1 mL, 0.17 M)中之溶液中。將所得混合物在0℃下攪拌30分鐘。藉由製備型TLC (EtOAc:MeOH=10:1)及製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%:15%-45%, 8 min.)純化反應混合物以提供白色固體形式之(R)-1-(3-(3-氯-5-(3-羥基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)嗎啉基)內-2-烯-1-酮(1.9 mg, 0.0055 mmol, 3%產率)。LC-MS m/z:335.1 [M+1]。

[0289] 立體化學：具有已知相對組態之單一對映異構體。

[0290] 實例13. (R)-1-(3-(3-(4-胺基-1H-吡唑-1-基)-5-氯苯基)嗎啉基)內-2-烯-1-酮(化合物211)之合成



[0291] 以程序D之步驟1獲得(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)嗎啉基)內-2-烯-1-酮。

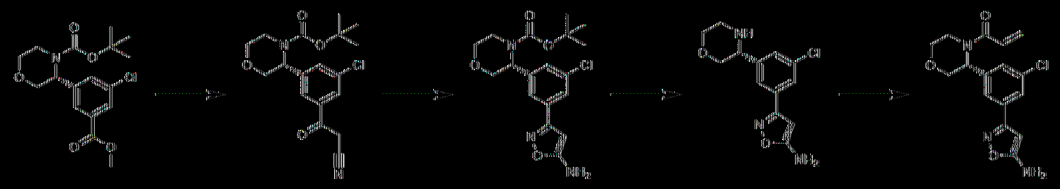
[0292] 在25℃下向(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧

硼啉-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(300 mg, 0.79 mmol, 1當量)於MeCN (8 mL, 0.099 M)中之溶液中添加4-硝基-1H-吡唑(233 mg, 2.06 mmol, 2.6當量)、硼酸(294 mg, 4.76 mmol, 6當量)、4A分子篩(300 mg)及乙酸銅(II)(72 mg, 0.39 mmol, 0.5當量)。將混合物在90℃下攪拌12小時。過濾反應混合物並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；液相：[A-於H_2O中之10mM NH_4HCO_3；B-ACN]B%:35%-55%,8min])純化殘餘物以提供黃色固體形式之(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(50 mg, 0.138 mmol, 17%產率)。

【0293】 在0℃下向(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(50 mg, 0.13 mmol, 1當量)於乙醇(3 mL, 0.028 M)、水(1.5 mL, 0.028 M)及乙酸(0.30 mL, 0.028 M)中之溶液中添加鋅(顆粒，31.53 mg, 0.48 mmol, 3.5當量)。將混合物在0℃下攪拌30分鐘。將反應混合物傾倒至水(15 mL)中並使用EtOAc (15 mL * 3)萃取。使用鹽水(10 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；液相：[A-於H_2O中之10 mM NH_4HCO_3；B-ACN]B%:20%-40%,8min])純化殘餘物以提供褐色固體形式之(R)-1-(3-(3-(4-胺基-1H-吡唑-1-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(6.6 mg, 0.019 mmol, 14%產率)。LC-MS m/z:333.1 [M+1]。

【0294】 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

【0295】 實例14. (R)-1-(3-(3-(5-胺基異噁唑-3-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物212)之合成



[0296] 自合成化合物177之步驟1獲得(R)-3-(3-氯-5-(甲氧基羰基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯。

[0297] 將NaH (40 mg, 1.68 mmol, 3當量)添加至乙腈(46 mg, 1.12 mmol, 2當量)於THF (3 mL, 0.18 M)中之溶液中並攪拌15分鐘，然後在25℃下添加(R)-3-(3-氯-5-(甲氧基羰基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(200 mg, 0.56 mmol, 1當量)。將混合物攪拌在60℃及N_2下1小時。將反應混合物傾倒至飽和NH_4Cl水溶液(6 mL)中並使用EtOAc (6 mL * 3)萃取。使用鹽水(5 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2, PE:EtOAc = 1:1)純化殘餘物以提供(R)-3-(3-氯-5-(2-氟基乙醯基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(100 mg, 0.274 mmol, 49%產率)。

[0298] 在25℃下向(R)-3-(3-氯-5-(2-氟基乙醯基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(100 mg, 0.27 mmol, 1當量)於甲醇(3 mL, 0.091 M)中之溶液中添加羥基胺鹽酸鹽(57 mg, 0.82 mmol, 3當量)。將混合物在25℃及N_2下攪拌16小時。將反應混合物傾倒至飽和NH_4Cl水溶液(6 mL)中並使用EtOAc (6 mL * 3)萃取。使用鹽水(5 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2, EtOAc)純化殘餘物以提供(R)-3-(3-(5-胺基異噁唑-3-基)-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(70 mg, 0.184 mmol, 67%產率)。

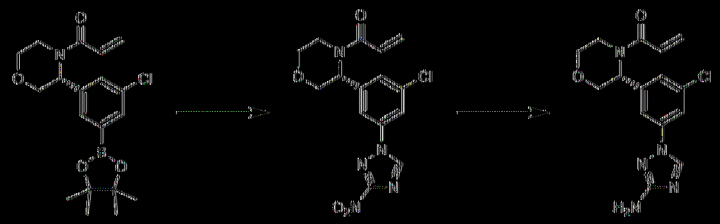
[0299] 在0℃下向(R)-3-(3-(5-胺基異噁唑-3-基)-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(70 mg, 0.18 mmol, 1當量)於DCM (3 mL, 0.061 M)中

之溶液中添加THF (1 mL)。將混合物在25℃及N_2下攪拌1小時。將反應混合物傾倒至飽和NH_4Cl水溶液(6 mL)中並使用DCM (6 mL * 3)萃取。使用鹽水(5 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供粗製(R)-3-(3-氯-5-(嗎啉-3-基)苯基)異噁唑-5-胺(51 mg, 0.182 mmol, 99%產率)。

[0300] 在0℃下向(R)-3-(3-氯-5-(嗎啉-3-基)苯基)異噁唑-5-胺(104 mg, 0.37 mmol, 1當量)於DCM (5 mL, 0.078 M)中之溶液中添加DIEA (120 mg, 3當量)及丙烯醯氯(16 mg, 0.18 mmol, 0.5當量)。將混合物在25℃及N2下攪拌1小時。將反應混合物傾倒至飽和NH_4Cl水溶液(6 mL)中並使用DCM (6 mL * 3)萃取。使用鹽水(5 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (EtOAc)純化殘餘物以提供淺黃色固體形式之(R)-1-(3-(3-(5-胺基異噁唑-3-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(30 mg, 0.089 mmol, 24%產率)。LC-MS m/z:334.1 [M+1]。

[0301] 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

[0302] 實例15. (R)-1-(3-(3-(3-胺基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物215)之合成



[0303] 自程序D之步驟1獲得(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮。

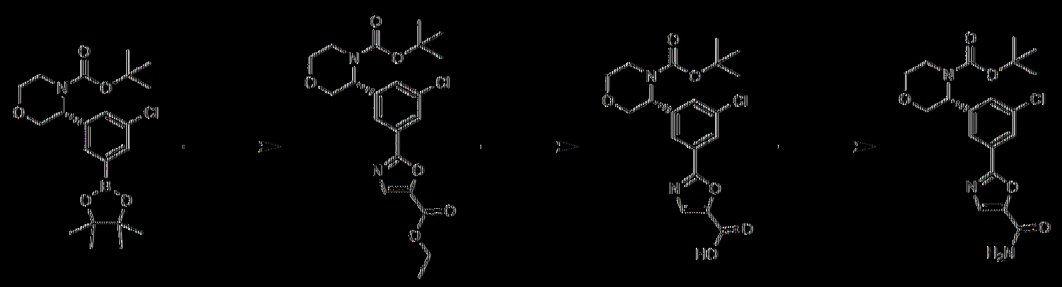
[0304] 在25℃下向(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧

硼啉-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(400 mg, 1.05 mmol, 1當量)於MeCN (8 mL, 0.13 M)中之溶液中添加3-硝基-1H-1,2,4-三唑(314 mg, 2.75 mmol, 2.6當量)、硼酸(392 mg, 6.35 mmol, 6當量)、4A分子篩(400 mg)及二乙酸銅(96 mg, 0.52 mmol, 0.5當量)。將混合物在80℃及O_2下攪拌12小時。過濾反應混合物並在減壓下濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO; 12 g SepaFlash二氧化矽急速管柱，具有劑20-60%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫，60 mL/min)純化殘餘物以提供黃色油狀物形式之(R)-1-(3-(3-氯-5-(3-硝基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(80 mg, 0.22 mmol, 21%產率)。

【0305】 在0℃下，向(R)-1-(3-(3-氯-5-(3-硝基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(80 mg, 0.22 mmol, 1當量)於乙醇(2 mL)、水(1 mL)及乙酸(0.2 mL)中之溶液中添加鋅(顆粒，50 mg, 0.76 mmol, 3.5當量)並攪拌30分鐘。將反應混合物傾倒至水(15 mL)中並使用EtOAc (15 mL * 3)萃取。使用鹽水(10 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (EA:MeOH=5:1)純化殘餘物以提供白色固體形式之(R)-1-(3-(3-(3-胺基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(38 mg, 0.11 mmol, 51%產率)。LC-MS m/z:334.1 [M+1]。

【0306】 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

【0307】 實例16. (R)-2-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)噁唑-5-甲醯胺(化合物220)之合成



[0308] 自程序D之步驟1獲得(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮。

[0309] 將(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(1200 mg, 2.83 mmol)、2-溴噁唑-5-甲酸乙酯(560 mg, 2.54 mmol, 0.9當量)、碳酸鉀(782.8 mg, 5.66 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (204 mg, 0.28 mmol, 0.1當量)於1,4-二噁烷(12 mL, 0.18 M)及水(3 mL, 0.18 M)中之溶液在80℃及N_2下攪拌12小時。將反應混合物傾倒至H_2O (10 mL)中並使用乙酸乙酯(10 mL*3)萃取。使用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減力下濃縮。藉由急速管柱層析(PE:EA=3:1)純化粗製殘餘物以提供黃色油狀物形式之(R)-3-(3-氯-5-(5-(乙氧基羰基)噁唑-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(740 mg, 1.69 mmol, 60%產率)。

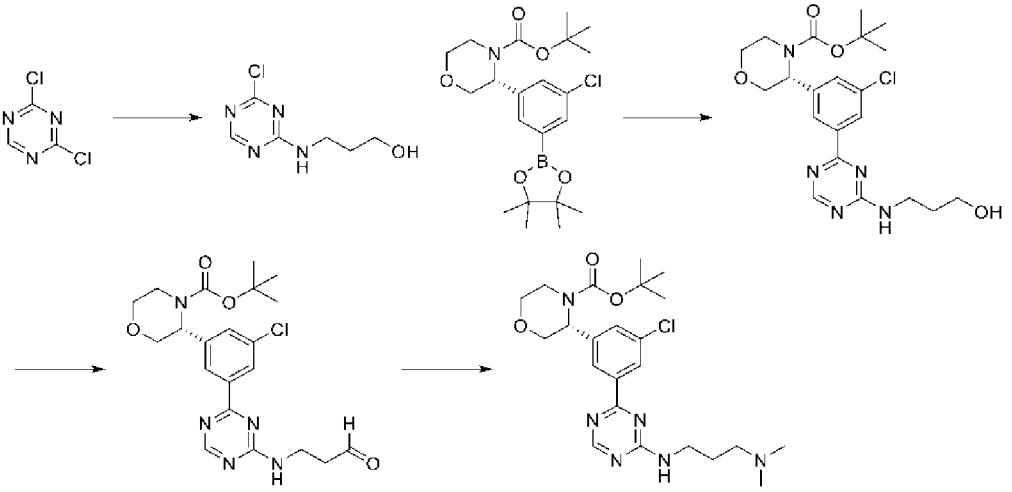
[0310] 將於THF (6 mL, 0.23 M)及水(1.2 mL, 0.23 M)中之(R)-3-(3-氯-5-(5-(乙氧基羰基)噁唑-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(740 mg, 1.69 mmol, 1當量)及單水合氫氧化鋰(284 mg, 6.77 mmol, 4當量)在25℃下攪拌3小時。使用H_2O (10mL)稀釋反應混合物並使用MTBA (10 mL*2)萃取。添加1M HCl水溶液以將pH調節至4~5。使用乙酸乙酯(10 mL*2)萃取水相。使用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮以提供黃色油狀物形式之(R)-2-(3-(4-(第三丁氧基羰基)嗎啉-3-基)-5-氯苯基)噁唑-5-甲酸(560 mg, 1.37 mmol, 81%產率)。

【0311】 在25℃及N_2下，向(R)-2-(3-(4-(第三丁氧基羰基)嗎啉-3-基)-5-氯苯基)噁唑-5-甲酸(150 mg, 0.36 mmol, 1當量)於THF (2 mL, 0.18 M)中之溶液中添加碳酸氫銨(58 mg, 0.73 mmol, 2當量)、吡啶(58 mg, 0.73 mmol, 2當量)及二碳酸二-第三丁基酯(160 mg, 0.73 mmol, 2當量)並攪拌12小時。使用H_2O (5 mL)稀釋反應混合物並使用乙酸乙酯(5 mL*2)萃取。使用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮以提供黃色固體形式之(R)-3-(3-(5-胺甲醯基噁唑-2-基)-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(130 mg, 0.319 mmol, 87%產率)。

【0312】 在程序B之步驟9中使用(R)-3-(3-(5-胺甲醯基噁唑-2-基)-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯來獲得標題化合物。LC-MS m/z:334.1 [M+1]。

【0313】 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

【0314】 實例17. (R)-1-(3-(3-氯-5-(4-((3-(二甲基胺基)丙基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物221)之合成



【0315】 向3-胺基-1-丙醇(601 mg, 8.0 mmol, 1.2當量)於1,4-二噁烷(10 mL, 0.66 M)中之溶液中添加DIEA (1.3當量)及2,4-二氯-1,3,5-三嗪(1 g, 6.66 mmol)並在35℃及N_2下攪拌2小時。將反應液傾倒至水(15 mL)

中。使用EtOAc (10 mL * 3)萃取水相。使用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機相，使用無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮。藉由管柱層析(石油醚/乙酸乙酯= 2/1至0/1)純化殘餘物以提供黃色固體形式之3-[(4-氯-1,3,5-三嗪-2-基)胺基]丙烷-1-醇(820 mg, 4.35 mmol, 65%產率)。

【0316】 自程序D之步驟1獲得(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮。

【0317】 在N_2下向(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(1505.3 mg, 3.55 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(10 mL, 0.22 M)、H_2O (1.8 mL)中之溶液中添加3-[(4-氯-1,3,5-三嗪-2-基)胺基]丙烷-1-醇(670 mg, 3.55 mmol, 1當量)、K_2CO_3 (2當量，981 mg)及$Pd(PPh_3)_4$ (0.1當量，411 mg)並在80℃下攪拌3小時。將反應液傾倒至水(15 mL)中。使用DCM (10 mL * 3)萃取水相。使用無水Na_2SO_4乾燥合併之有機相，過濾，並在真空下濃縮以提供黃色固體形式之(R)-3-(3-氯-5-(4-((3-羥丙基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(500 mg, 1.11 mmol, 31%產率)。

【0318】 向(R)-3-(3-氯-5-(4-((3-羥丙基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(200 mg, 0.44 mmol, 1當量)於DCM (5 mL, 0.08 M)中之溶液中添加戴斯-馬丁過碘烷(Dess–Martin periodinane) (245.1 mg, 0.57 mmol)並在20℃及N_2下攪拌2小時。將反應液傾倒至水(8mL)中。使用DCM (5 mL*3)萃取水相。使用鹽水(10 mL*2)洗滌合併之有機相，使用無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮。藉由製備型TLC (EtOAc)純化殘餘物以提供黃色固體形式之(R)-3-(3-氯-5-(4-((3-側氧基丙基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(40 mg,

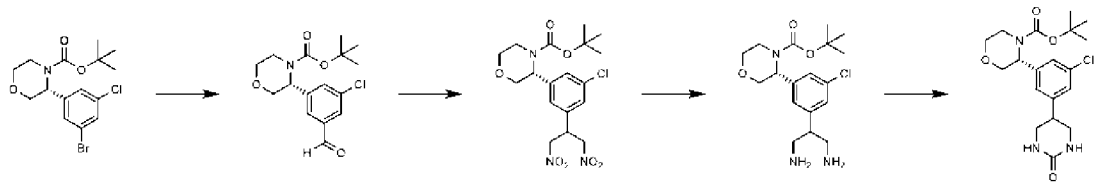
0.089 mmol, 20%產率)。

【0319】 向(R)-3-(3-氯-5-(4-((3-側氧基丙基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(40 mg, 0.089 mmol, 1當量)於DCM (5 mL, 0.018 M)中之溶液中添加二甲基胺鹽酸鹽(11 mg, 0.13mmol)並在20℃及N_2下攪拌12小時。將反應液傾倒至水(8 mL)中。使用EtOAc (5 mL*3)萃取水相。使用鹽水(10 mL*2)洗滌合併之有機相，使用無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮以提供(R)-3-(3-氯-5-(4-((3-(二甲基胺基)丙基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(100 mg, 0.084 mmol, 94%產率)。

【0320】 在程序B之步驟9中使用(R)-3-(3-氯-5-(4-((3-(二甲基胺基)丙基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯來提供標題化合物。LC-MS m/z:431.3 [M+1]。

【0321】 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

【0322】 實例18.(R)-5-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(化合物222)之合成



【0323】 自程序B之步驟6獲得(R)-3-(3-溴-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯。

【0324】 向(R)-3-(3-溴-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(3 g, 7.96 mmol, 1當量)於DMF (30 mL, 0.26 M)中之溶液中添加碳酸鈉(2.53 g, 23.8 mmol, 3當量)、三乙基矽烷(2.31 g, 19.91 mmol, 2.5當量)及$Pd(dppf)Cl_2$ (404.57 mg, 0.55 mmol, 0.07當量)。將懸浮液脫氣並使用CO

吹掃數次，且然後在80℃及CO (50psi)下攪拌16小時。過濾反應混合物，且濃縮濾液。將混合物傾倒至水(50 mL)中，使用乙酸乙酯(30 mL * 2)萃取，使用鹽水洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=1/1至5/1)純化殘餘物以提供黃色油狀物形式之(R)-3-(3-氯-5-甲醯基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(2.00 g, 6.14 mmol, 77%產率)。

【0325】 將硝基甲烷(937 mg, 15.31 mmol, 50當量)添加至(R)-3-(3-氯-5-甲醯基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(100 mg, 0.31 mmol, 1當量)及Al_2O_3 (100 mg)之混合物中。將混合物在95℃下攪拌4小時。過濾混合物並使用EtOAc (10 mL)洗滌。在添加10%檸檬酸水溶液(10 mL)之後，使用EtOAc將混合物萃取三次且藉由Na_2SO_4乾燥合併之有機層，過濾，並在真空下濃縮以提供黃色油狀物形式之(R)-3-(3-氯-5-(1,3-二硝基丙烷-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(100 mg, 0.23 mmol, 76%產率)。

【0326】 在25℃及Ar下，向(R)-3-(3-氯-5-(1,3-二硝基丙烷-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(600 mg, 1.39 mmol, 1當量)及1,3,5-三氯苯(253 mg, 1.39 mmol, 1當量)於THF (1 mL, 1.39 M)中之溶液中添加PtO_2 (10 mg)。在H_2 (50 PSI)下將反應液在25℃下攪拌12小時。過濾有機層並蒸發至乾燥。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um；液相：[A-TFA/H_2O=0.075% v/v；B-ACN]B%:1%-30%,8min])純化粗製殘餘物以提供白色固體形式之(R)-3-(3-氯-5-(1,3-二胺基丙烷-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(100 mg, 0.270 mmol, 20%產率)。

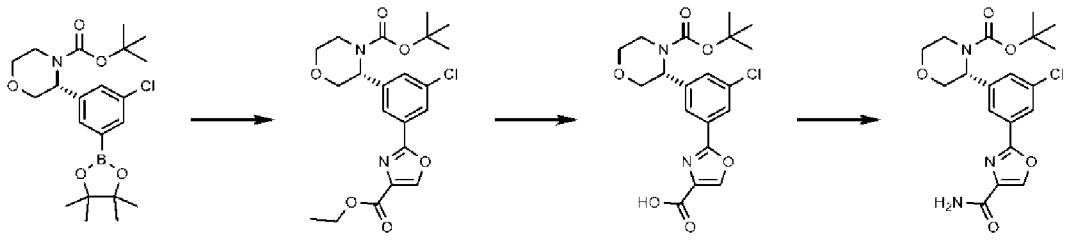
【0327】 在N2及25℃下，向(R)-3-(3-氯-5-(1,3-二胺基丙烷-2-基)

苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(40 mg, 0.11 mmol, 1當量)於THF (1 mL, 0.11 M)中之溶液中緩慢添加於THF (0.5 mL)中之1,1'-羰基-二咪唑(17 mg, 0.11 mmol, 1當量)並攪拌16小時。在真空下濃縮溶液且藉由製備型TLC (SiO_2, EA:MeOH = 5:1)純化殘餘物以提供黃色油狀物形式之(R)-3-(3-氯-5-(2-側氧基六氫嘧啶-5-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(40 mg, 0.101 mmol, 93%產率)。

【0328】 在程序B之步驟9中使用(R)-3-(3-氯-5-(2-側氧基六氫嘧啶-5-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯來提供標題化合物。LC-MS m/z:350.2 [M+1]。

【0329】 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

【0330】 實例19. (R)-2-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)噁唑-4-甲醯胺(化合物224)之合成



【0331】 自程序D之步驟1獲得(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮。

【0332】 將(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(2.4 g, 5.66 mmol)、2-溴噁唑-4-甲酸乙酯(1.24 g, 5.66 mmol, 1當量)、碳酸鉀(1.56 g,11.32 mmol)及Pd(dppf)Cl_2 (0.41 g, 0.56 mmol, 0.1當量)於1,4-二噁烷(25 mL, 0.18 M)及水(5 mL, 0.18 M)中之溶液在80℃及N2下攪拌16小時。將反應混合物傾倒至H_2O (30mL)中並使用乙酸乙酯(20 mL*3)萃取。使用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機

層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮。藉由管柱層析(PE:EA = 0:1-1:1)純化粗製殘餘物以提供(R)-3-(3-氯-5-(4-(乙氧基羰基)噁唑-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(2.10 g, 4.81 mmol, 85%產率)。

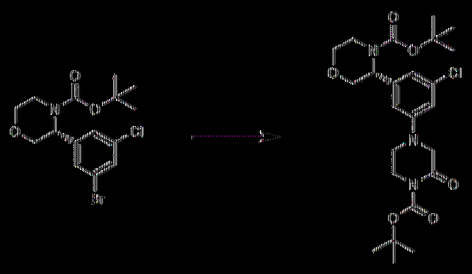
【0333】 將(R)-3-(3-氯-5-(4-(乙氧基羰基)噁唑-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(0.50 g, 1.14 mmol)及LiOH (0.18 g, 4.43 mmol, 4當量)於THF (5 mL, 0.18 M)及水(1.2 mL, 0.18 M)中之溶液在25℃及N_2下攪拌3小時。使用H_2O (10 mL)稀釋反應混合物並使用MTBA (10 mL*2)萃取。將HCl水溶液(1 M)添加至水相中以將pH調節至4-5。使用乙酸乙酯(10 mL*3)萃取水相。使用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到(R)-2-(3-(4-(第三丁氧基羰基)嗎啉-3-基)-5-氯苯基)噁唑-4-甲酸(0.43 g)。

【0334】 在25℃及N_2下，向(R)-2-(3-(4-(第三丁氧基羰基)嗎啉-3-基)-5-氯苯基)噁唑-4-甲酸(200 mg, 0.48 mmol, 1當量)於THF (2 mL, 0.24 M)中之溶液中添加碳酸氫銨(77 mg, 0.97 mmol, 2當量)、吡啶(77.39 mg, 0.97 mmol, 2當量)及二碳酸二-第三丁基酯(213.53 mg, 0.97 mmol, 2當量)並攪拌12小時。使用H_2O (5 mL)稀釋反應混合物並使用乙酸乙酯(5 mL*2)萃取。使用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到(R)-3-(3-(4-胺甲醯基噁唑-2-基)-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(220 mg)。

【0335】 在程序B之步驟9中使用(R)-3-(3-(4-胺甲醯基噁唑-2-基)-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯來提供標題化合物。LC-MS m/z:362.0 [M+1]。

【0336】 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

[0337] 實例20. (R)-4-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)六氫吡啶-2-酮(化合物228)之合成



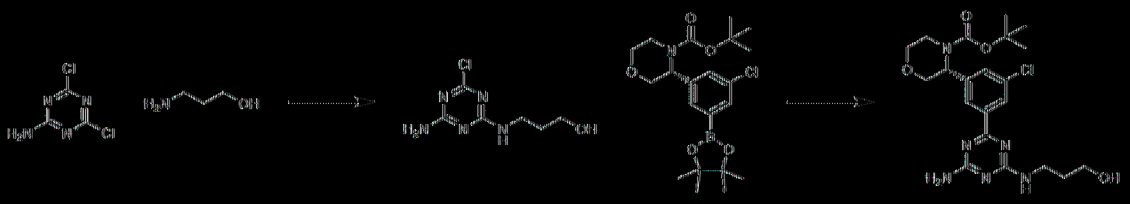
[0338] 用程序B之步驟6獲得(R)-3-(3-溴-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯。

[0339] 將乙酸鈀(II)(40.53 mg, 0.18 mmol, 0.10當量)及binap (外消旋) (224 mg, 0.36 mmol, 0.20當量)於1,4-二噁烷(40 mL, 0.045 M)中之溶液在N_2及40°C下攪拌30 min。添加(R)-3-(3-溴-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(680 mg, 1.81 mmol, 1當量)、1-boc-2-側氧基六氫吡啶(361.47 mg, 1.81 mmol, 1當量)及碳酸銫(882.3 mg, 2.70 mmol, 1.5當量)且將溶液在80°C下攪拌12小時。將反應混合物傾倒至H_2O (100 mL)中並使用EtOAc (100 mL * 3)萃取。使用鹽水(80 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO®；40 g SepaFlash® 二氧化矽急速管柱，具有0-70%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，80 mL/min)純化殘餘物以提供(R)-3-(3-(4-(第三丁氧基羰基)-3-側氧基六氫吡啶-1-基)-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(650mg, 1.31 mmol, 73%產率)。

[0340] 在程序B之步驟9中使用(R)-3-(3-(4-(第三丁氧基羰基)-3-側氧基六氫吡啶-1-基)-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯來提供標題化合物。LC-MS m/z:349.8 [M+1]。

[0341] 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

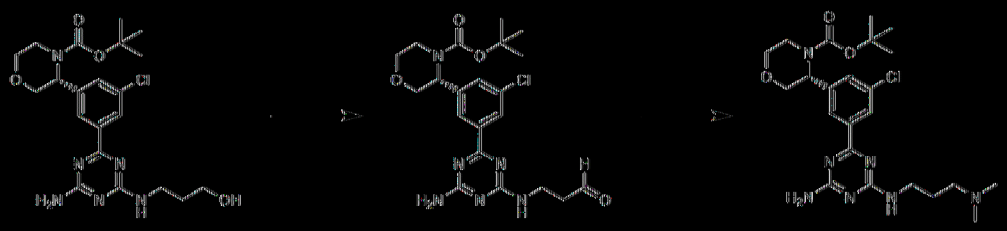
[0342] 實例21. (R)-1-(3-(3-(4-胺基-6-((3-(二甲基胺基)丙基)胺基)-1,3,5-三𠯿-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物229)之合成



[0343] 將4,6-二氯-1,3,5-三𠯿-2-胺(1 g, 6.06 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(10 mL, 0.61 M)、DIEA (1.3當量，1.01 g)及3-胺基-1-丙醇(546.32 mg,7.27 mmol)中之溶液在35°C及N_2下攪拌2小時。將反應液傾倒至水(15 mL)中。使用EtOAc (10 mL * 3)萃取水相。使用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機相，使用無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮。藉由管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 2/1至0/1)純化殘餘物以提供黃色固體形式之3-[(4-胺基-6-氯-1,3,5-三𠯿-2-基)胺基]丙烷-1-醇(1.00 g, 4.91 mmol, 81%產率)。

[0344] 以程序D之步驟1獲得(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮。

[0345] 向(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(228.9 mg, 0.54 mmol, 1.1當量)於1,4-二噁烷(2 mL, 0.15 M)及H_2O (1.8 mL)中之溶液中添加3-[(4-胺基-6-氯-1,3,5-三𠯿-2-基)胺基]丙烷-1-醇(100 mg, 0.49 mmol, 1當量)、K_2CO_3 (2當量，65 mg)及$Pd(PPh_3)_4$ (0.1當量，30 mg)並在80°C及N_2下攪拌12小時。將反應液傾倒至水(8 mL)中。使用DCM (10 mL * 3)萃取水相。使用無水Na_2SO_4乾燥合併之有機相，過濾，並在真空下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 = 2/1至0/1)純化殘餘物以提供(R)-3-(3-(4-胺基-6-((3-羥丙基)胺基)-1,3,5-三𠯿-2-基)-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯。

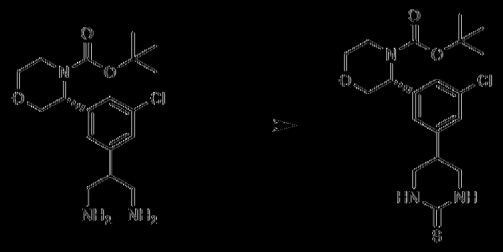


[0346] 向(R)-3-(3-(4-胺基-6-((3-羥丙基)胺基)-1,3,5-三𠯿-2-基)-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(500 mg, 1.04 mmol, 1當量)於DCM (5 mL, 0.21 M)中之溶液中添加戴斯馬丁過碘烷(592.95 mg, 1.39 mmol)並在20℃及N_2下攪拌2小時。將反應液傾倒至水(8 mL)中。使用DCM (5 mL*3)萃取水相。使用鹽水(10 mL*2)洗滌合併之有機相，使用無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮以提供(R)-3-(3-(4-胺基-6-((3-側氧丙基)胺基)-1,3,5-三𠯿-2-基)-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(450 mg, 0.680 mmol, 63%產率)。

[0347] 向(R)-3-(3-(4-胺基-6-((3-側氧丙基)胺基)-1,3,5-三𠯿-2-基)-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(450 mg, 0.91 mmol, 1當量)於DCM (5 mL, 0.19 M)中之溶液中添加二甲基胺鹽酸鹽(119 mg, 1.46 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(515 mg, 2.43 mmol)並在20℃及N_2下攪拌12小時。將反應液傾倒至水(8mL)中。使用DCM (5 mL*3)萃取水相。使用鹽水(10 mL*2)洗滌合併之有機相，使用無水Na2SO4乾燥，過濾，並在真空下濃縮以提供(R)-3-(3-(4-胺基-6-((3-(二甲基胺基)丙基)胺基)-1,3,5-三𠯿-2-基)-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(280 mg, 0.39 mmol, 41%產率)。

[0348] 在程序B之步驟9中使用(R)-3-(3-(4-胺基-6-((3-(二甲基胺基)丙基)胺基)-1,3,5-三𠯿-2-基)-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯來提供標題化合物。LC-MS m/z:446.3 [M+1]。立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

[0349] 實例22. (R)-1-(3-(3-氯-5-(2-側氧基六氫嘧啶-5-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物233)之合成



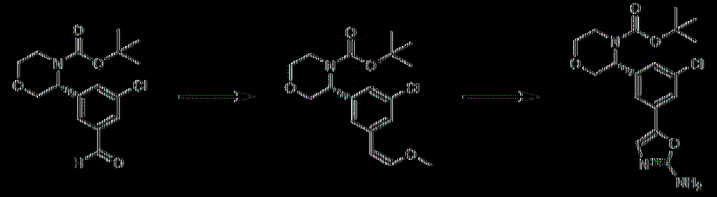
[0350] 自合成化合物222之步驟3獲得(R)-3-(3-氯-5-(1,3-二胺基丙烷-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯。

[0351] 向(R)-3-(3-氯-5-(1,3-二胺基丙烷-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(320 mg, 0.86 mmol, 1當量)於THF (1 mL, 0.86 M)中之溶液中緩慢添加於THF (0.5 mL)中之二(咪唑-1-基)甲烷硫酮(154 mg, 0.86 mmol, 1當量)且然後攪拌16小時。藉由製備型TLC (SiO_2, EA:MeOH = 10:1)純化殘餘物以得到(R)-3-(3-氯-5-(2-側氧基六氫嘧啶-5-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(100 mg, 0.24 mmol, 28%產率)。

[0352] 在程序B之步驟9中使用(R)-3-(3-氯-5-(2-側氧基六氫嘧啶-5-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯來提供標題化合物。LC-MS m/z:366.2 [M+1]。

[0353] 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

[0354] 實例23. (R)-1-(3-(3-(2-胺基噁唑-5-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物234)之合成



[0355] 自合成化合物222之步驟2獲得(R)-3-(3-氯-5-甲醯基苯基)

嗎啉-4-甲酸第三丁基酯。

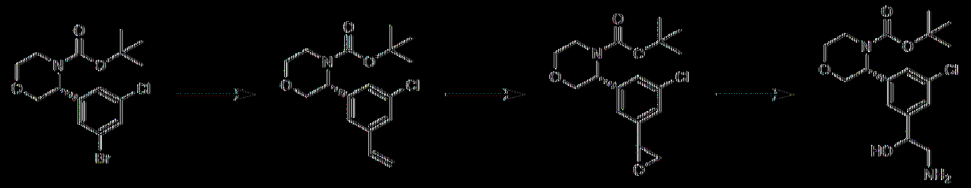
【0356】 在0℃下向(甲氧基甲基)三苯基氯化鏻(136.79 mg, 0.39 mmol, 1.3當量)於THF (3 mL, 0.10 M)中之溶液中添加雙(三甲基矽基)醯胺鈉(1.3當量)。將混合物在0℃下攪拌1小時。然後在0℃下添加(R)-3-(3-氯-5-甲醯基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(100 mg, 0.31 mmol)且將混合物攪拌2小時。將反應混合物傾倒至水(10mL)中。使用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取水層。使用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，並蒸發至乾燥。藉由製備型TLC (PE:EtOAc = 3:1)純化粗產物以提供無色油狀物形式之(R,Z)-3-(3-氯-5-(2-甲氧基乙烯基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(130 mg)。

【0357】 在0℃下，向(R,Z)-3-(3-氯-5-(2-甲氧基乙烯基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(130 mg,0.36 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL, 0.09 M)及水(2 mL)中之溶液中添加N-溴琥珀醯亞胺(71 mg, 0.40 mmol, 1.1當量)並攪拌1小時。添加脲(22. mg, 0.36 mmol, 1當量)並在70℃下攪拌16小時。將混合物蒸發至乾燥且藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex C18 75*30mm*3um；液相：[製備型HPLC (管柱：Phenomenex C18 75*30mm*3um；液相：[A-於H_2O中之10mM NH_4HCO_3；B-ACN] B%:25%-70%, 8min]))純化粗產物以提供(R)-3-(3-(2-胺基噁唑-5-基)-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(15 mg, 0.039 mmol, 11%產率)。

【0358】 在程序B之步驟9中使用(R)-3-(3-(2-胺基噁唑-5-基)-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯來提供標題化合物。LC-MS m/z:334.0 [M+1]。

【0359】 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

[0360] 實例24.1 ((R)-3-(3-氯-5-((S)-5-側硫基嗎啉-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮及1-((R)-3-(3-氯-5-((R)-5-側硫基嗎啉-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物240及241)之合成



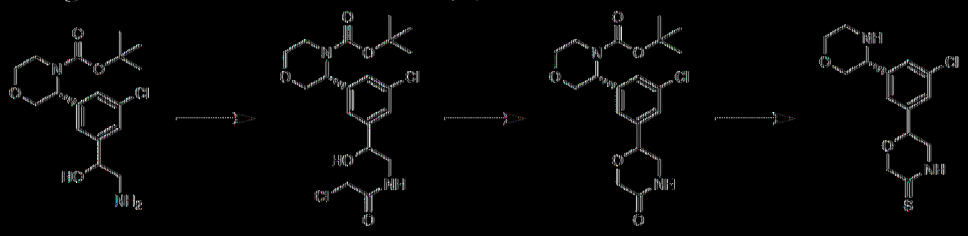
[0361] 自程序B之步驟6獲得(R)-3-(3-溴-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯。

[0362] 在N_2下向(R)-3-(3-溴-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(20 g, 53 mmol, 1當量)及乙烯基三氟硼酸鉀(8.53 g, 63.71 mmol, 1.2當量)於乙醇(200 mL, 0.26 M)中之溶液中添加三乙胺(16.11 g, 159.29 mmol, 3當量)及Pd(dppf)Cl_2 DCM複合物(430.4 mg, 0.53 mmol, 0.01當量)且然後在85°C下攪拌1小時。在減壓下濃縮反應混合物。藉由急速矽膠層析(二氧化矽急速管柱，12 g，具有30-70%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，60 mL/min)純化粗產物以得到淺黃色油狀物形式之(R)-3-(3-氯-5-乙烯基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(20.80 g)。

[0363] 在0°C下向(R)-3-(3-氯-5-乙烯基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(5 g, 15.44 mmol, 1當量)於DCM (50 mL, 0.31 M)中之溶液中添加3-氯過苯甲酸(6.66 g, 30.88 mmol, 2當量)。將混合物在25°C下攪拌5小時。將Na_2SO_3水溶液(50 mL)添加至反應混合物中且然後攪拌30分鐘。使用DCM (50 mL * 3)萃取混合物。使用飽和$NaHCO_3$水溶液(50 mL*2)、鹽水(50 ml)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO®；80 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱，具有0-50%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，100 mL/min)純化殘餘物以得到(3R)-3-(3-

氯-5-(環氧乙烷-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(2.50 g, 7.36 mmol, 48%產率)。

[0364] 將於大量過量之氨甲醇(26.27 mL, 183 mmol, 25當量)中之(3R)-3-(3-氯-5-(環氧乙烷-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(2.5 g, 7.35 mmol, 1當量)在70℃下攪拌12小時。在減壓下濃縮反應混合物以得到黃色固體形式之(3R)-3-(3-(2-胺基-1-羥乙基)-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(2.30 g, 6.45 mmol, 88%產率)。藉由^{1}H NMR指派55%之純度。

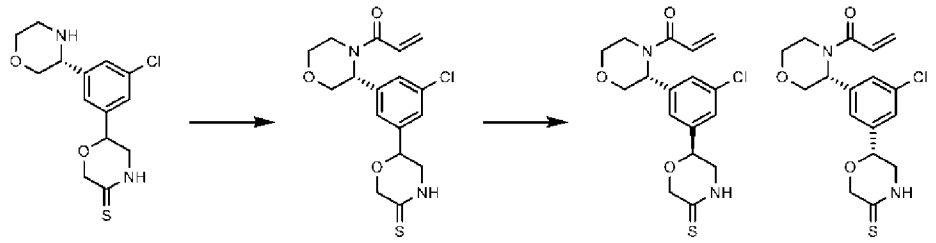


[0365] 在0℃下向(3R)-3-(3-(2-胺基-1-羥乙基)-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(2.25 g, 6.30 mmol, 1當量)於DCM (20 mL, 0.32 M)中之溶液中添加三乙胺(1091 mg, 10.78 mmol, 1.71當量)。在0℃下緩慢添加氯乙醯氯(783 mg, 6.93 mmol, 1.1當量)且然後在25℃下攪拌2小時。濃縮混合物以提供(3R)-3-(3-氯-5-(2-(2-氯乙醯胺基)-1-羥乙基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯且純度為約40%。並不純化粗製殘餘物。

[0366] 在0℃下冷卻(3R)-3-(3-氯-5-(2-(2-氯乙醯胺基)-1-羥乙基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(2.6 g, 6 mmol, 1當量)於THF (30 mL, 0.20 M)中之溶液，然後添加氫化鈉(480 mg, 12 mmol, 2當量)。將反應液在50℃下攪拌2小時。將混合物傾倒至飽和NH_4Cl水溶液(30 mL)中並使用DCM (30 mL*3)萃取。使用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物以提供(3R)-3-(3-氯-5-(5-側氧基嗎啉-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(210 mg, 0.52 mmol,

9%產率)。

【0367】 在25℃下向五硫化磷(179.22 mg, 0.40 mmol, 1當量)於間-二甲苯(2 mL, 0.20 M)中之溶液中添加(3R)-3-(3-氯-5-(5-側氧基嗎啉-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(160 mg, 0.40 mmol, 1當量)。將混合物加熱至135℃並在N_2下保持16小時。在減壓下濃縮反應混合物並藉由製備型HPLC (儀器：ACSTJ-GX-AP；管柱：water Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；條件：水(NH_4HCO_3-ACN))純化以提供6-(3-氯-5-((R)-嗎啉-3-基)苯基)嗎啉-3-硫酮(30 mg, 0.096 mmol, 24 %產率)。



【0368】 在0℃及N_2下將三乙胺(19.40 mg, 0.19 mmol, 2當量)添加至6-(3-氯-5-((R)-嗎啉-3-基)苯基)嗎啉-3-硫酮(30 mg, 0.095 mmol, 1當量)於DCM (1 mL, 0.095 M)中之溶液中。添加丙烯醯氯(7.81 mg, 0.086 mmol, 0.9當量)且將混合物在0℃下攪拌1小時。濃縮混合物，且使用製備型HPLC (ACSTJ-GX-AK，管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um，條件：水(NH_4HCO_3)-ACN)分離非對映異構體以得到1-((3R)-3-(3-氯-5-(5-側硫基嗎啉-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(20 mg, 0.054 mmol, 56%產率)。

【0369】 立體化學：在嗎啉立體中心處具有已知絕對組態之單一對映異構體。任意指派嗎啉-3-硫酮上之立體中心。

【0370】 1-((R)-3-(3-氯-5-((S)-5-側硫基嗎啉-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮，LC-MS m/z:367.2 [M+1]。

【0371】 1-((R)-3-(3-氯-5-((R)-5-側硫基嗎啉-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮，LC-MS m/z:367.2 [M+1]。

【0372】 實例25.(S)-6-(3-((R)-4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)嗎啉-3-酮及(R)-6-(3-((R)-4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)嗎啉-3-酮(化合物231及232)之合成

【0373】 在程序B之步驟9中使用來自合成化合物240及241之步驟5之(3R)-3-(3-氯-5-(5-側氧基嗎啉-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯。

【0374】 藉由對掌性SFC分離6-(3-((R)-4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)嗎啉-3-酮之非對映異構體混合物(78 mg, 0.22 mmol, 1當量)。

【0375】 ChiralpakIH-3, 100×4.6mm I.D.,3um；移動相：A:CO_2 B:EtOH(0.1%IPAm, v/v)；流速：3.4mL/min；管柱溫度：35℃。

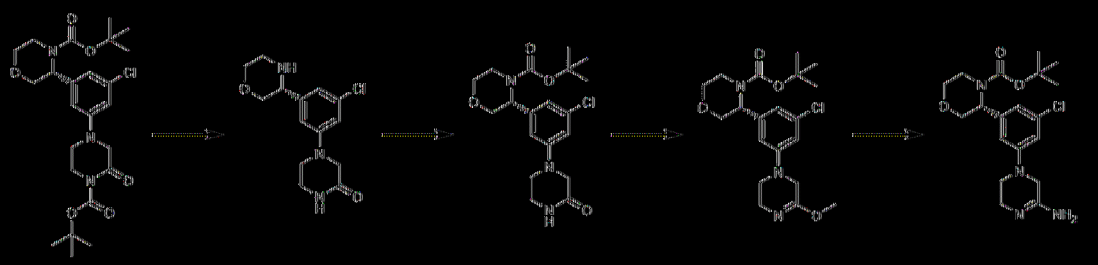
【0376】 立體化學：在嗎啉立體中心處具有已知絕對組態之單一對映異構體。任意指派嗎啉-3-酮上之立體中心。

【0377】 將第一洗脫化合物任意指派為(S)-6-(3-((R)-4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)嗎啉-3-酮(18.5 mg)。

【0378】 將第二洗脫化合物任意指派為(R)-6-(3-((R)-4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)嗎啉-3-酮(18.7 mg)。

【0379】 實例26. (R)-1-(3-(3-(5-胺基-3,6-二氫吡嗪-1(2H)-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物244)之合成

【0380】 自化合物228之合成獲得(R)-3-(3-(4-(第三丁氧基羰基)-3-側氧基六氫吡嗪-1-基)-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯。



[0381] 在25°C下，向(R)-3-(3-(4-(第三丁氧基羰基)-3-側氧基六氫吡嗪-1-基)-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(840 mg, 1.69 mmol, 1當量)於DCM (6 mL, 0.28 M)中之溶液中添加TFA (2 mL)並攪拌2小時。在減壓下濃縮反應液以得到殘餘物(500mg)且未經進一步純化即用於下一步驟中。

[0382] 在0°C及N_2下，向粗製(R)-4-(3-氯-5-(嗎啉-3-基)苯基)六氫吡嗪-2-酮(500 mg, 1.69 mmol, 1當量)於DCM (10 mL, 0.17 M)中之溶液中添加三乙胺(342.14 mg, 3.38 mmol, 2當量)及二碳酸二-第三丁基酯(368.96 mg, 1.69 mmol, 1當量)。將溶液在25°C下攪拌12小時。將反應混合物傾倒至H_2O (15 mL)中並使用DCM (15 mL * 3)萃取。使用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO®；12 g ScpalFlash®二氧化矽急速管柱，具有50-100%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，60 mL/min)純化殘餘物以得到黃色油狀物形式之(R)-3-(3-氯-5-(3-側氧基六氫吡嗪-1-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(500 mg, 1.26 mmol, 75%產率)。

[0383] 在0°C及N_2下，向(R)-3-(3-氯-5-(3-側氧基六氫吡嗪-1-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(500 mg, 1.26 mmol, 1當量)於DCM (6 mL, 0.21 M)中之溶液中添加四氟硼酸三甲基氧鎓(242 mg, 1.64 mmol, 1.3當量)。將溶液在25°C下攪拌12小時。將混合物用於下一步驟中。

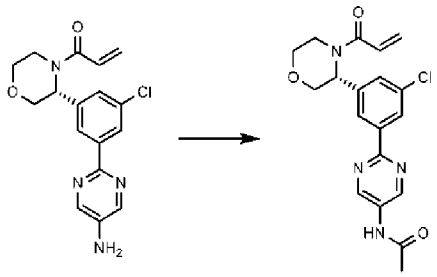
[0384] 在40°C及N_2下，向粗製(R)-3-(3-氯-5-(5-甲氧基-3,6-二氫

吡嗪-1(2H)-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(500 mg, 1.22 mmol, 1當量)於DCM (6 mL)中之溶液中添加NH_3水溶液(6 mL)。將溶液在-40℃下攪拌2小時且然後返回25℃。在減壓下濃縮反應混合物。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex C18 80*30mm*3um；液相：[A-TFA/H_2O=0.075% v/v；B-ACN] B%:20%-50%,8min])純化粗製殘餘物以得到(R)-3-(3-(5-胺基-3,6-二氫吡嗪-1(2H)-基)-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(125 mg, 0.32 mmol, 26%產率)。

【0385】 在程序B之步驟9中使用(R)-3-(3-(5-胺基-3,6-二氫吡嗪-1(2H)-基)-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯來提供標題化合物。LC-MS m/z:349.2 [M+1]。

【0386】 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

【0387】 實例27. (R)-N-(2-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)嘧啶-5-基)乙醯胺(化合物248)之合成



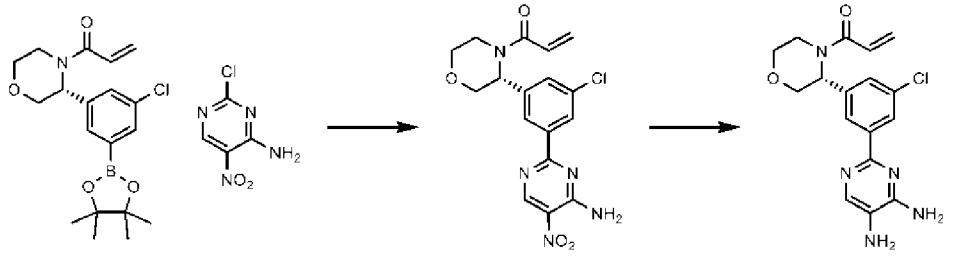
【0388】 自程序D獲得(R)-1-(3-(3-氯-5-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮。

【0389】 在0℃下向(R)-1-(3-(3-氯-5-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(250 mg, 0.73 mmol, 1當量)於DCM (3 mL, 0.24 M)中之溶液中添加三乙胺(110 mg, 1.08 mmol, 1.5當量)、乙醯氯(68.3 mg, 0.87 mmol, 1.2當量)及4-(二甲基胺基)吡啶(8.85 mg, 0.072 mmol, 0.1當量)。將混合物在20℃及N_2下攪拌20小時。濃縮反應混合物，使用水(20 mL)稀

釋，並使用DCM (15 mL * 3)萃取。使用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3um；液相：[A-TFA/H_2O=0.075% v/v；B-ACN] B%:20%-45%,8min])純化殘餘物以提供白色固體形式之(R)-N-(2-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)嘧啶-5-基)乙醯胺(121 mg, 0.31 mmol, 43%產率)。LC-MS m/z:387.2 [M+1]。

【0390】 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

【0391】 實例28. (R)-1-(3-(3-氯-5-(4,5-二胺基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物253)之合成



【0392】 自程序D之步驟1獲得(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮。

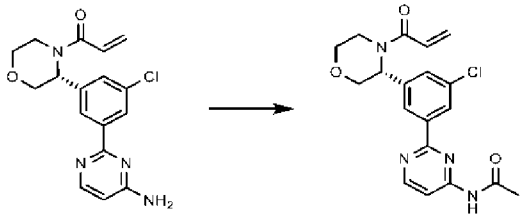
【0393】 在20℃下向(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(300 mg, 0.79 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(5 mL, 0.13 M)及水(1 mL, 0.13 M)中之溶液中添加2-氯-5-硝基-嘧啶-4-胺(221.83 mg, 1.27 mmol, 1.6當量)、碳酸鉀(219.56 mg, 1.58 mmol, 2當量)及$Pd(dppf)Cl_2$ (57 mg, 0.079 mmol, 0.1當量)。將混合物在80℃及N_2下攪拌20小時。將反應混合物傾倒至水(15 mL)中並使用EtOAc (15 mL * 3)萃取。使用鹽水(10 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO; 12 g SepaFlash二氧化矽急速管柱，具有30-60%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，50 mL/min)純

化殘餘物以提供(R)-1-(3-(3-(4-胺基-5-硝基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(220 mg, 0.56 mmol, 71%產率)。

【0394】 在25℃下向(R)-1-(3-(3-(4-胺基-5-硝基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(200 mg, 0.51 mmol, 1當量)於乙醇(2 mL, 0.12 M)、水(1 mL, 0.12 M)及乙酸(1 mL, 0.12 M)中之溶液中添加鋅(顆粒，130 mg, 1.98 mmol)。將混合物在25℃及N_2下攪拌20小時。過濾混合物且使用1N HCl將溶液淬滅。使用飽和$NaHCO_3$水溶液將溶液pH調節至pH=8-9並使用EtOAc (15 mL * 3)萃取。使用鹽水(10 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,5-二胺基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(40.7 mg, 0.11 mmol, 22%產率)。LC-MS m/z:360.2 [M+1]。

【0395】 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

【0396】 實例29. (R)-N-(2-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)嘧啶-4-基)乙醯胺(化合物256)之合成



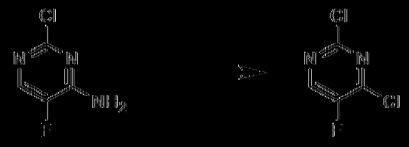
【0397】 自程序D獲得(R)-1-(3-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮。

【0398】 在20℃下向(R)-1-(3-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(200 mg, 0.58 mmol, 1當量)於乙酸酐(4 mL, 0.14 M)中之溶液中添加4-(二甲基胺基)吡啶(2.12 mg, 0.017 mmol, 0.03當量)。將混合物在80℃及N_2下攪拌4小時。在減壓下濃縮混合物並藉由製備型HPLC

(管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；液相：[A-於H_2O中之10mM NH_4HCO_3；B-ACN]；B%:30%-50%,8min])純化以提供白色固體形式之(R)-N-(2-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氟苯基)嘧啶-4-基)乙醯胺(85 mg, 0.21 mmol, 37%產率)。LC-MS m/z:387.0 [M+1]。

[0399] 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

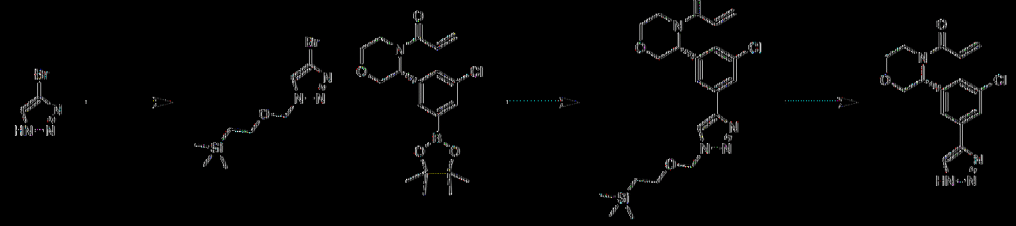
[0400] 實例30.化合物263之合成



[0401] 在25℃下向2-氯-5-氟嘧啶-4-胺(1 g, 5.98 mmol, 1當量)添加NH_3水溶液(40 mL)。將混合物在35℃及N_2下攪拌3小時。過濾反應混合物並在減壓下濃縮以得到粗製2-氯-5-氟-嘧啶-4-胺。

[0402] 在程序D之步驟2中使用2-氯-5-氟-嘧啶-4-胺來提供標題化合物。LC-MS m/z:363.1 [M+1]。

[0403] 實例31. (R)-1-(3-(3-氯-5-(1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物269)之合成



[0404] 在0℃下，向4-溴-1H-三唑(100 mg, 0.67 mmol, 1當量)於DMF (2 mL, 0.33 M)中之溶液中添加碳酸鉀(440.42 mg, 1.37 mmol, 2當量)及2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯(169.02 mg, 1.013 mmol, 1.5當量)。將混合物在20℃下攪拌12小時。將反應液傾倒至H_2O (5 mL)中且使用EtOAc (5 mL x 3)萃取水層。使用鹽水(5 mL)洗滌合併之有機層，蒸出

Na_2SO_4乾燥，並在真空下濃縮。藉由製備型TLC (PE:EtOAc = 5/1)純化殘餘物以提供黃色固體形式之2-[(4-溴三唑-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(30 mg, 0.108 mmol, 16%產率)。

【0405】 自程序D之步驟1獲得(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮。

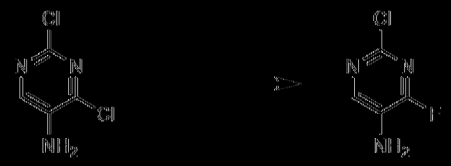
【0406】 在25℃及N_2下，向(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(50 mg, 0.13 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(2 mL, 0.02 M)及水(0.40 mL, 0.055 M)中之溶液中添加2-[(4-溴三唑-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(36 mg, 0.13 mmol, 1當量)、碳酸鉀(45 mg, 0.33 mmol, 2.5當量)及Pd(dppf)Cl_2 (9.5 mg, 0.013 mmol, 0.1當量)。將混合物在80℃下攪拌7小時。將反應液傾倒至H_2O (10 mL)中且使用EtOAc (5 mL x 3)萃取水層。使用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮。藉由製備型TLC (PE:EtOAc = 1/1)純化殘餘物以提供(R)-1-(3-(3-氯-5-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(10 mg, 0.022 mmol, 17%產率)。

【0407】 在20℃下向(R)-1-(3-(3-氯-5-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(110 mg, 0.24 mmol, 1當量)於DCM (2 mL, 0.08 M)中之溶液中添加三氟乙酸(1 mL, 0.08 M)。將混合物在35℃及N_2下攪拌16小時且然後在真空下濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；液相：[A-於H_2O中之10mM NH_4HCO_3；B-ACN]B%:10%-40%,8min])純化粗製材料以得到黃色固體形式之(R)-1-(3-(3-氯-5-(1H-1,2,3-三唑-4-基)苯

基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(47 mg，0.14 mmol，59%產率)。LC-MS m/z:319.2 [M+1]。

[0408] 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

[0409] 實例32. (R)-1-(3-(3-(5-胺基-4-氟嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物278)之合成

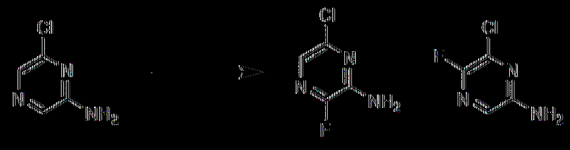


[0410] 向2,4-二氟嘧啶-5-胺(400 mg，2.43 mmol，1當量)於DMF (3 mL，0.81 M)中之溶液中添加氟化鉀(283 mg，4.87 mmol)。將混合物在130°C下於微波中攪拌13小時。將反應液傾倒至H_2O (10 mL)中且使用EtOAc (5 mL x 3)萃取水層。使用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮以得到褐色油狀物形式之粗製2-氯-4-氟嘧啶-5-胺(400 mg)。產物未經進一步純化即用於下一步驟。

[0411] 在程序D中使用粗製2-氯-4-氟嘧啶-5-胺來提供標題化合物。LC-MS m/z:363.1 [M+1]。

[0412] 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

[0413] 實例33. (R)-1-(3-(3-(6-胺基-5-氟吡啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物279)之合成



[0414] 將6-氯吡啶-2-胺(500 mg，3.85 mmol，1當量)、Selectfluor® (1.025 g，2.89 mmol，0.75當量)及碳酸銀(106.42 mg，0.38 mmol，0.1當量)於MeCN (8 mL，0.48 M)中之溶液在85°C下於微波中攪拌

24小時。將反應混合物傾倒至H_2O (20 mL)中並使用乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取。使用鹽水(30 mL)洗滌有機層並濃縮。藉由急速管柱層析(石油醚:乙酸乙酯= 1:0至1:1)純化粗製殘餘物以得到6-氯-3-氟-吡嗪-2-胺(200 mg, 1.36 mmol, 35%產率)及6-氯-5-氟-吡嗪-2-胺(170 mg, 1.15 mmol, 30%產率)。

【0415】 在程序D中使用6-氯-3-氟-吡嗪-2-胺來提供標題化合物。LC-MS m/z:363.0 [M+1]。

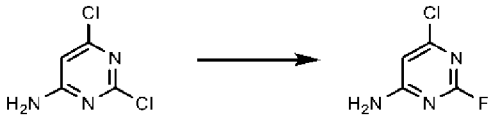
【0416】 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

【0417】 實例34. (R)-1-(3-(3-(6-胺基-3-氟吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物280)之合成

【0418】 在程序D中使用來自化合物279之合成之6-氯-5-氟-吡嗪-2-胺來提供標題化合物。LC-MS m/z:363.1 [M+1]。

【0419】 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

【0420】 實例35. (R)-1-(3-(3-(6-胺基-2-氟嘧啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物283)之合成



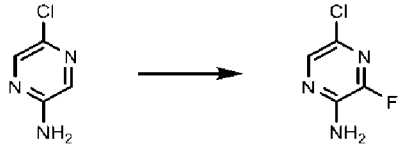
【0421】 在20℃下將氟化鉀(1.77 g, 30.49 mmol)添加至2,6-二氯嘧啶-4-胺(1 g, 6.09 mmol, 1當量)於DMF (10 mL, 0.61 M)中之溶液中。將混合物在130℃下攪拌16 hr。將反應混合物傾倒至水(20 mL)中並使用EtOAc (30 mL * 3)萃取。使用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC [管柱：Phenomenex luna C18 75*30 mm*3 um；移動相：[水(0.1% TFA)-ACN]；B%:1%-30%, 8 min]純化殘餘物以提供白色固體形式之6-氯-2-氟

嘧啶-4-胺(50 mg, 0.34 mmol, 6%產率)。

【0422】 在程序D之步驟2中使用6-氯-2-氟嘧啶-4-胺來提供標題化合物。LC-MS m/z:363.2 [M+1]。

【0423】 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

【0424】 實例36. (R)-1-(3-(3-(5-胺基-6-氟吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物289)之合成



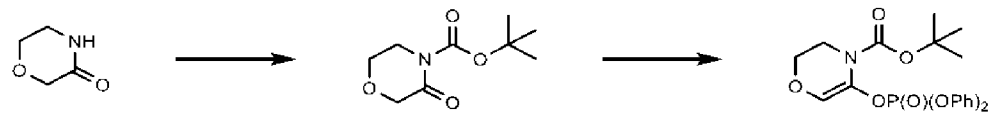
【0425】 將5-氯吡嗪-2-胺(500 mg, 3.85 mmol, 1當量)、Selectfluor® (1.025 g, 2.89 mmol, 0.75當量)及碳酸銀(106.42 mg, 0.38 mmol, 0.10當量)於MeCN (8 mL, 0.48 M)中之溶液在85℃下於微波中攪拌12小時。將反應液傾倒至H_2O (20 mL)中並使用乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取。使用鹽水(30 mL)洗滌有機層並濃縮。藉由急速管柱層析(PE:EA = 1:0-1:1)純化粗製材料以得到黃色固體形式之5-氯-3-氟-吡嗪-2-胺(100 mg, 0.67 mmol, 18%產率)。

【0426】 在程序D中使用來5-氯-3-氟-吡嗪-2-胺提供標題化合物。LC-MS m/z:363.1 [M+1]。

【0427】 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

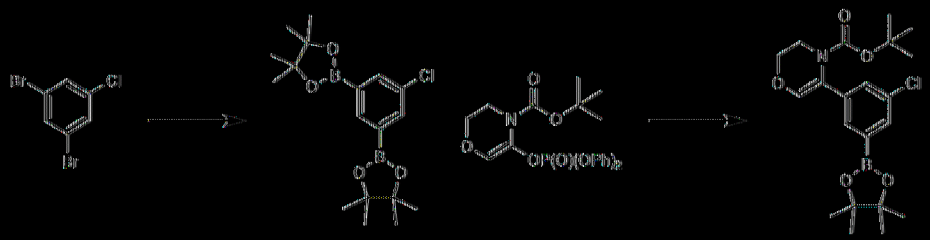
【0428】 實例37.程序E及4-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)吡啶-2(1H)-酮(化合物11)之合成

【0429】 程序E



[0430] 在10℃下向嗎啉-3-酮(10.098 g, 99.88 mmol)於THF (100 mL, 0.99 M)中之溶液中添加三乙胺(15 g)及DMAP (300 mg)。逐份添加二碳酸二-第三-丁基酯(23.97 g, 109.87 mmol)且然後在10℃下攪拌1小時。將反應液傾倒至水(100 mL)中並使用乙酸乙酯(100 mL * 2)萃取混合物。使用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機層並濃縮以提供黃色固體形式之3-側氧基嗎啉-4-甲酸第三-丁基酯(20 g, 99.39 mmol, 99%產率)。

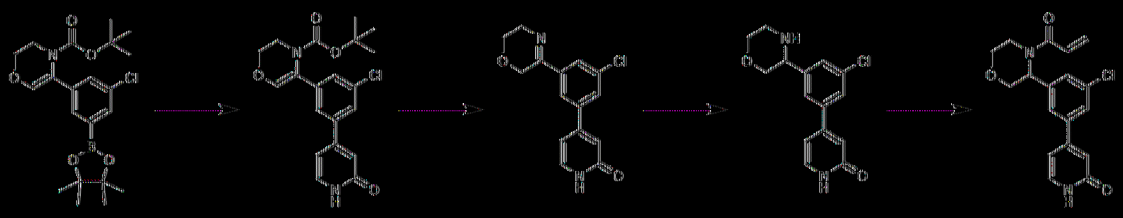
[0431] 在-30℃下向3-側氧基嗎啉-4-甲酸第三-丁基酯(5000 mg, 24.84 mmol)於THF (100 mL, 0.24 M)中之溶液中逐滴添加LiHMDS (28.4 mL, 1 M)。將反應液在-30℃下攪拌30分鐘。在-30℃下逐滴添加磷氯酸二苯基酯(7342.5 mg, 27.33 mmol)且然後在10℃下攪拌1小時。將反應液傾倒至水(100 mL)中並使用乙酸乙酯(30 mL x 3)萃取。使用鹽水(50 mL)洗滌有機層並濃縮。藉由管柱層析(PE:EA = 100:1-10:1)純化粗產物以得到褐色油狀物形式之5-((二苯氧基磷醯基)氧基)-2,3-二氫-4H-1,4-噁嗪-4-甲酸第三-丁基酯(4500 mg, 10.38 mmol, 42%產率)。



[0432] 向1,3-二溴-5-氯-苯(20 g, 73.97 mmol)於1,4-二噁烷(200 mL, 0.36 M)中之溶液中添加雙(頻哪醇)二硼(56 g, 221.9 mmol, 3當量)、KOAc (36 g, 5當量)及$Pd(dppf)Cl_2$ (2 g)。將所得混合物在90℃及N_2下攪拌16小時。使用H_2O (100 mL)將反應混合物淬滅並使用乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取。使用50 mL鹽水飽和水溶液洗滌合併之有機層。然後分離有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由急速管柱層析(PE:EtOAc)純

化粗製殘餘物以提供白色固體形式之2,2'-(5-氯-1,3-伸苯基)雙(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷) (16 g, 43.6 mmol, 59%產率)。

[0433] 向2,2'-(5-氯-1,3-伸苯基)雙(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷) (18 g, 49.38 mmol)於1,4-二噁烷(72 mL, 0.34 M)、MeCN (72 mL)及H_2O (36 mL)中之溶液中添加5-((二苯氧基磷醯基)氧基)-2,3-二氫-4H-1,4-噁嗪-4-甲酸第三丁酯(16.49 g, 39.51 mmol)、K_2CO_3 (2當量，13.8 g)及Pd(dppf)Cl_2 (1.8 g)。將所得混合物在80°C及N_2下攪拌4小時。使用H_2O (100 mL)將反應混合物淬滅並使用EtOAc (100 mL*3)萃取。使用50 mL飽和鹽水溶液洗滌有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由急速管柱層析(PE:EtOAc = 10:1至1:1)純化粗製殘餘物以得到黃色油狀物形式之5-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-噁嗪-4-甲酸第三丁酯(10.0 g, 23.7 mmol, 48%產率)。



[0434] 向5-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-噁嗪-4-甲酸第三丁酯(200 mg, 0.47 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(1 mL, 0.47 M)、MeCN (1 mL)及水(0.5 mL)中之溶液中添加4-溴-1-甲基吡唑-2-酮(89.2 mg, 0.47 mmol, 1當量)、K_2CO_3 (131.26 mg)及Pd(dppf)Cl_2 (20 mg)。將混合物在80°C及N_2下攪拌16小時。藉由H_2O (3 mL)將反應混合物淬滅並使用EtOAc (3 mL x 3)萃取。使用3 mL飽和鹽水溶液洗滌有機層。然後分離有機溶液並乾燥(Na_2SO_4)，然後濃縮至乾燥。然後藉由管柱層析(PE:EtOAc = 0:1)純化粗製物以得到黃色油狀物形式之5-(3-氯-5-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-噁嗪

-4-甲酸第三丁基酯(100mg, 0.25 mmol, 52%產率)。

【0435】 在0℃下向5-(3-氯-5-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-噁嗪-4-甲酸第三丁基酯(400 mg, 1.03 mmol, 1當量)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。將反應液升溫至25℃並攪拌30分鐘。濃縮反應液以得到黃色油狀物形式之粗製4-(3-氯-5-(5,6-二氫-2H-1,4-噁嗪-3-基)苯基)吡啶-2(1H)-酮(290 mg)。

【0436】 在0℃及N_2下向4-(3-氯-5-(5,6-二氫-2H-1,4-噁嗪-3-基)苯基)吡啶-2(1H)-酮(550 mg, 1.90 mmol, 1當量)於甲醇(5 mL, 0.38 M)中之溶液中添加$NaBH_4$ (144 mg, 3.80 mmol, 2當量)。將反應混合物在25℃下攪拌30分鐘。使用HCl水溶液將溶液淬滅以將pH調節至5-6且然後在減壓下濃縮。使用飽和$NaHCO_3$水溶液將水層調節至pH=9-10且然後使用EtOAc (5 mL*3)萃取。使用鹽水洗滌有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(Al_2O_3，二氯甲烷/甲醇= 100/1至10/1)純化殘餘物以提供黃色油狀物形式之4-(3-氯-5-嗎啉-3-基-苯基)-1H-吡啶-2-酮(300mg, 1.03mmol, 54%產率)。

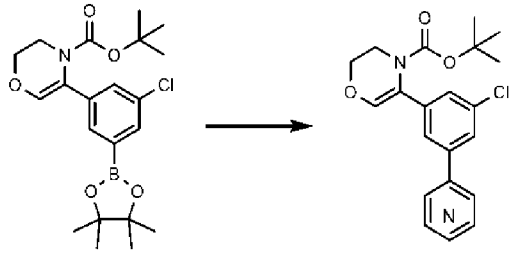
【0437】 在0℃下向4-(3-氯-5-嗎啉-3-基-苯基)-1H-吡啶-2-酮(300 mg, 1.03 mmol, 1當量)於DCM (4 mL, 0.25 M)中之溶液中添加三乙胺(156 mg, 1.54 mmol, 1.5當量)及丙烯醯氯(112 mg, 1.23 mmol, 1.2當量)。將混合物在25℃及N_2下攪拌1小時。將反應混合物傾倒至水(12 mL)中並使用DCM (9 mL * 3)萃取。使用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。

【0438】 藉由製備型TLC (PE:EtOAc=0:1)純化殘餘物。藉由SFC(管柱：(S,S)-WHELK-O1, 50x4.6mm ID, 3.5um)使用移動相CO_2及EtOH

(0.05% IPAm, v/v)來分離對映異構體。

【0439】 未指派標題化合物之絕對立體化學。LC-MS m/z:345.1 [M+1]。

【0440】 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。



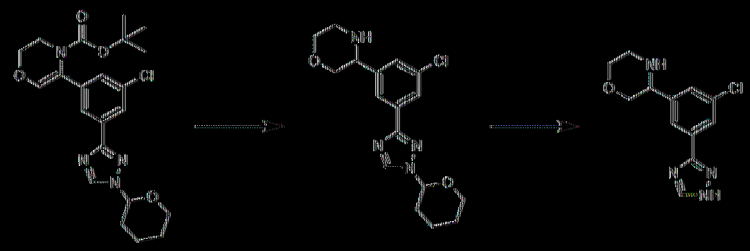
【0441】 在程序E中使用適當偶合配偶體，可獲得標題化合物。分離對映異構體且未指派絕對立體化學。

化合物	名稱	偶合配偶體	LC-MS m/z [M+1]
11	4-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)吡啶-2(1H)-酮	4-溴-1-甲基-吡啶-2-酮	345.1
14	1-(3-(3-氯-5-(噠嗪-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-溴噠嗪	330.1
34	1-(3-(3-氯-5-(喹喔啉-6-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	6-溴喹喔啉	380.1
35	1-(3-(3-氯-5-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-氯-2-甲基嘧啶	344.1
36	3-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮	3-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮	359.1
37	1-(3-(3-氯-5-(1,5-萘啶-3-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	3-溴-1,5-萘啶	380.1
38	1-(3-(3-氯-5-(6-甲基嘧啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-溴-6-甲基嘧啶	344.1

40	1-(3-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-溴嘧啶-2-胺	345.1
42	1-(3-(3-氯-5-(嘧啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-溴嘧啶	330.0
43	1-(3-(3-氯-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶	368.1
49	1-(3-(3-氯-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-溴-2-甲氧基嘧啶	360.0
53	5-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-2-甲基噠嗪-3(2H)-酮	5-碘-2-甲基噠嗪-3(2H)-酮	360.1
54	1-(3-(3-氯-5-(吡嗪-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-溴吡嗪	330.1
57	1-(3-(3-氯-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	7-溴-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶	382.1
56	1-(3-(3-氯-5-(6-甲氧基噠嗪-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	5-氯-3-甲氧基噠嗪	360.1
59	1-(3-(3-氯-5-(6-甲基吡嗪-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-氯-6-甲基吡嗪	344.8
60	3'-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5'-氯-6-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺	3-溴-4-氟苯甲醯胺	389.1
70	3'-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5'-氯-[1,1'-聯苯]-4-甲醯胺	4-溴苯甲醯胺	371.1
71	3'-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5'-氯-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺	3-溴苯甲醯胺	371.0
72	3'-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5'-氯-5-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺	3-溴-5-氟苯甲醯胺	389.0
73	3'-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5'-氯-2-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺	3-溴-2-氟苯甲醯胺	389.0

75	4-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)吡啶甲醯胺	4-溴吡啶甲醯胺	372.1
77	2-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)嘧啶-4-甲醯胺	2-氯嘧啶-4-甲醯胺	373.0
107	6-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)嘧啶-4-甲醯胺	6-氯嘧啶-4-甲醯胺	373.1

[0442] 實例38. 1-(3-(3-氯-5-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物41)之合成



[0443] 在程序E中以偶合3-溴-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑來獲得5-(3-氯-5-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-噁𠯿-4-甲酸第三丁基酯。

[0444] 在0°C及N_2下，向5-(3-氯-5-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-噁𠯿-4-甲酸第三丁基酯(400 mg, 0.89 mmol, 1當量)於THF (4 mL, 0.22 M)中之溶液中逐滴添加硼烷-甲基硫化物(430.13 mg, 5.37 mmol, 6當量)。將混合物在70°C下攪拌2小時。在0°C下將甲醇逐滴添加至反應混合物中直至氣泡形成消散為止，然後將混合物在60°C下攪拌1小時。在減壓下濃縮溶液以提供白色固體形式之3-(3-氯-5-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)嗎啉(180 mg, 0.52 mmol, 58%產率)。

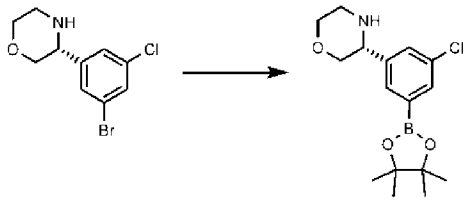
[0445] 在0°C下，向粗製3-(3-氯-5-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)嗎啉(180 mg, 0.52 mmol, 1當量)及三乙胺(104.43

mg, 1.03 mmol, 2當量)於DCM (2 mL, 0.26 M)中之溶液中逐滴添加丙烯醯氯(56. mg, 0.62 mmol, 1.2當量)且將混合物攪拌2小時。將混合物傾倒至H_2O (5 mL)中，使用DCM (5 mL x 3)萃取，使用鹽水(5 mL x 2)洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (乙酸乙酯)純化粗製殘餘物以提供黃色油狀物形式之3-(3-氯-5-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)嗎啉(20 mg, 0.063 mmol, 12%產率)。

【0446】 在程序E中使用3-(3-氯-5-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)嗎啉來獲得標題化合物。藉由SFC分離對映異構體。未指派標題化合物之絕對立體化學。LC-MS m/z:319.1 [M+1]。

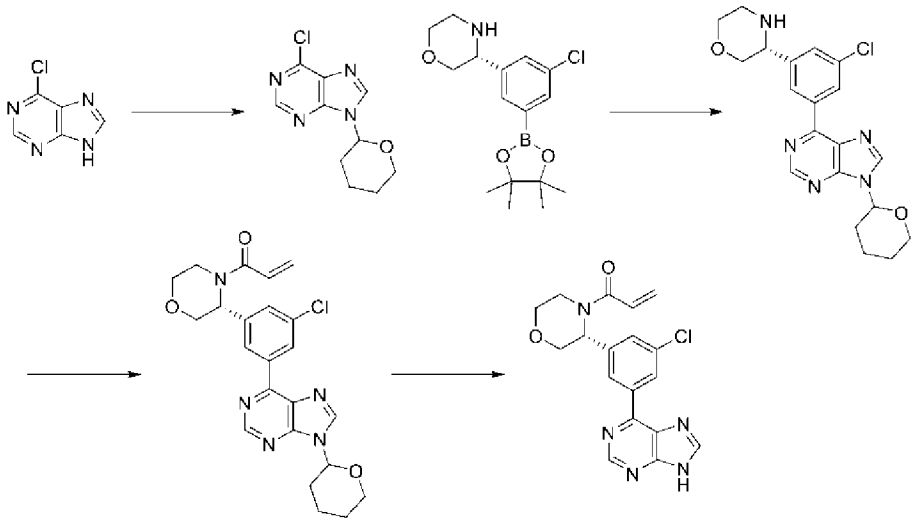
【0447】 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

【0448】 實例39. (R)-1-(3-(3-氯-5-(9H-嘌呤-6-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物58)之合成



【0449】 自程序B之步驟5獲得(R)-3-(3-溴-5-氯苯基)嗎啉。

【0450】 在N_2下，向雙(頻哪醇)二硼(1079.8 mg, 4.25 mmol, 1.2當量)、(R)-3-(3-溴-5-氯苯基)嗎啉(980 mg, 3.54 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(10 mL, 0.35 M)中之溶液中添加乙酸鉀(1043.3 mg, 10.63 mmol, 3當量)及$Pd(dppf)Cl_2$ (257.14 mg, 0.35 mmol, 0.1當量)。將所得混合物在90℃下攪拌12小時。濃縮混合物且然後直接用於下一步驟中。



【0451】 向6-氯-9H-嘌呤(1.64 g, 10.61 mmol, 1當量)於乙酸乙酯(5 mL, 2.12 M)中之溶液中添加TsOH (0.02當量，20 mg)及3,4-二氫-2h-吡喃(1338.9 mg, 15.92 mmol, 1.5當量)。將反應液在90℃下攪拌1小時。濃縮溶液且然後藉由管柱層析(PE:EA= 10:1至0:1)純化以提供黃色固體形式之6-氯-9-(四氫-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤(2.2 g, 9.22 mmol, 87%產率)。

【0452】 在N_2下，向(R)-3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)嗎啉(1100 mg, 3.40 mmol)及6-氯-9-(四氫-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤(892.38 mg, 3.74 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)、MeCN (10 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(939.56 mg, 6.80 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (246.66 mg, 0.34 mmol)。將所得混合物在80℃下攪拌12 h。使用水(20 mL)稀釋反應混合物並使用EtOAc (15 mL * 3)萃取。使用鹽水(9 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 250*70mm#10um；液相：[A-於H_2O中之10mM NH_4HCO_3；B-ACN]B%:35%-65%,20min])純化殘餘物以得到(3R)-3-(3-氯-5-(9-(四氫-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-6-基)苯基)嗎啉(500 mg, 1.25 mmol, 37%產率)。

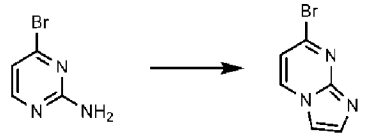
【0453】 在0℃下，向(3R)-3-(3-氯-5-(9-(四氫-2H-吡喃-2-基)-9H-

嘌呤-6-基)苯基)嗎啉(400 mg, 1.0 mmol, 1當量)於DCM (6 mL, 0.17 M)中之溶液中添加丙烯酸(86.5 mg, 1.20 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(193.92 mg, 1.50 mmol, 1.5當量)及2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環已烷-2,4,6-三氧化物(954.85 mg, 1.50 mmol, 1.5當量)。將所得混合物在25℃及N_2下攪拌2小時。濃縮粗製物以提供褐色固體形式之1-((3R)-3-(3-氯-5-(9-(四氫-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-6-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(420 mg, 0.93 mmol, 92%產率)。

【0454】 將1-((3R)-3-(3-氯-5-(9-(四氫-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-6-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(420 mg, 0.93 mmol, 1當量)於三氟乙酸(3 mL, 0.15 M)及DCM (3 mL, 0.15 M)中之溶液在25℃及N2下攪拌1小時且然後在真空下濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3um；液相：[A-TFA/H_2O=0.075% v/v；B-ACN] B%:20%-40%,8min])純化粗製殘餘物以提供(R)-1-(3-(3-氯-5-(9H-嘌呤-6-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(253 mg, 0.68 mmol, 73%產率)。LC-MS m/z:370.1 [M+1]。

【0455】 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

【0456】 實例40. 1-(3-(3-氯-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物63)之合成



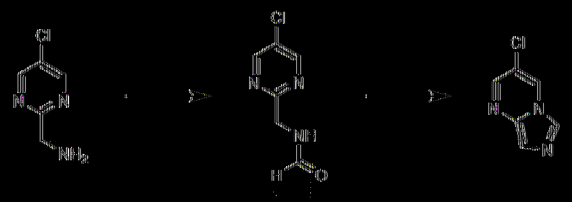
【0457】 向4-溴嘧啶-2-胺(500 mg, 2.87 mmol, 1當量)於水(5 mL, 0.48 M)中之溶液中添加乙酸(1 mL, 0.48 M)及二乙醇縮溴乙醛(1506.3 mg, 7.64 mmol, 2.66當量)。將溶液在70℃下攪拌12小時。濃縮反應混合

物以提供黃色油狀物形式之7-溴咪唑并[1,2-a]嘧啶(100 mg, 0.051 mmol, 18%產率)。

[0458] 在程序E中使用7-溴咪唑并[1,2-a]嘧啶來獲得1-(3-(3-氯-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮。藉由SFC分離對映異構體。未指派絕對立體化學。LC-MS m/z:369.1 [M+1]。

[0459] 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

[0460] 實例41. 1-(3-(3-氯-5-(咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物68)之合成



[0461] 在室溫下，向(5-氯嘧啶-2-基)甲胺(1 g, 6.96 mmol, 1當量)於原甲酸三乙酯(10 mL)中之溶液中添加乙酸(1 mL)。將反應液在80℃下攪拌2小時且然後濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Watcrs Xbridgc BEH C18 100*25mm*5um；液相：[A-於H_2O中之10mM NH_4HCO_3；B-ACN]B%:10%-50%,10min])純化混合物以提供白色固體形式之N-((5-氯嘧啶-2-基)甲基)甲醯胺(0.50 g, 2.91 mmol, 42%產率)。

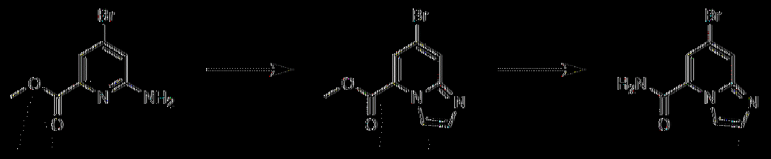
[0462] 將N-((5-氯嘧啶-2-基)甲基)甲醯胺(140 mg, 0.82 mmol, 1當量)於$POCl_3$ (3 mL)中之溶液在130℃下攪拌1小時。濃縮混合物，傾倒至冰-水(15 mL)中，使用Na_2CO_3 (固體)鹼化至pH~ 9，並使用DCM (20 mL x 2)萃取。使用水(10 mL x 2)及鹽水(10 mL)洗滌合併之有機相，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由製備型TLC純化粗產物以得到3-氯咪唑并[1,5-a]嘧啶(67 mg, 0.44 mmol, 53%產率)。

[0463] 在程序E中使用3-氯咪唑并[1,5-a]嘧啶來獲得1-(3-(3-氯-5-

(咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮。藉由SFC分離對映異構體。未指派標題化合物之絕對立體化學。LC-MS m/z:369.1 [M+1]。

[0464] 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

[0465] 實例42. 7-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-甲醯胺(化合物85)之合成



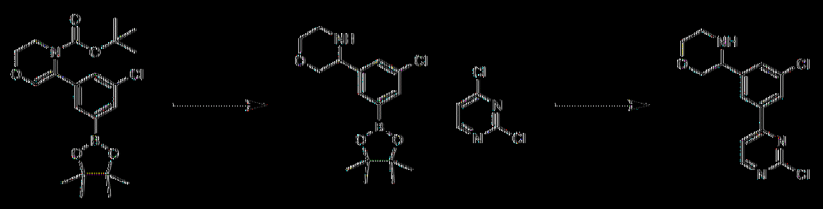
[0466] 向6-胺基-4-溴吡啶甲酸甲酯(500 mg, 2.16 mmol, 1當量)於甲醇(10 mL, 0.22 M)中之溶液中添加氯乙醛(424.69 mg, 2.16 mmol, 1當量)。將反應混合物在75°C下攪拌16小時且然後濃縮。使用飽和$NaHCO_3$水溶液(8 mL)稀釋殘餘物，攪拌30分鐘，且然後過濾。乾燥濾餅以得到黃色固體形式之7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-5-甲酸甲酯(500 mg, 1.96 mmol, 91%產率)。

[0467] 向7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-5-甲酸甲酯(500 mg, 1.96 mmol, 1當量)於甲醇(5 mL, 0.39 M)中之溶液中添加於MeOH中之7M NH_3 (5 mL)。將反應混合物在20°C下攪拌16小時。濃縮反應液，且將粗製殘餘物吸收至MTBE中，過濾，並在減壓下乾燥以得到黃色固體形式之7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-5-甲醯胺(470 mg, 1.96 mmol, 99%產率)。

[0468] 在程序E中使用7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-5-甲醯胺來獲得7-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-甲醯胺。藉由SFC分離對映異構體。未指派標題化合物之絕對立體化學。LC-MS m/z:411.1 [M+1]。

[0469] 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

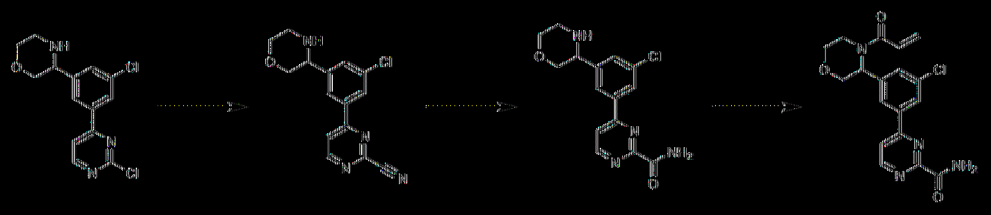
[0470] 實例43. 4-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)嘧啶-2-甲醯胺(化合物89)之合成



[0471] 使用程序E獲得5-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-噁嗪-4-甲酸第三丁基酯。

[0472] 在20℃下向5-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-噁嗪-4-甲酸第三丁基酯(100 mg, 0.24 mmol, 1當量)於乙醇(4 mL, 0.059 M)中之溶液中添加PtO_2 (10 mg)。將混合物在20℃及H_2下攪拌3小時。過濾溶液並濃縮以提供褐色油狀物形式之3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)嗎啉(90 mg, 0.21 mmol, 90%產率)。

[0473] 在25℃下向3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)嗎啉(1 g, 3.09 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加2,4-二氯嘧啶(0.55 g, 3.70 mmol)、K_2CO_3 (1.3 g, 9.27 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (0.1當量，0.22 g)。將混合物在80℃及N_2下攪拌12小時。將反應混合物傾倒至水(30 mL)中並使用EtOAc (35 mL * 3)萃取。使用鹽水(20 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO; 25 g SepaFlash二氧化矽急速管柱，具有0-20% MeOH/乙酸乙酯梯度之洗脫劑，60 mL/min)純化殘餘物以提供3-(3-氯-5-(2-氯嘧啶-4-基)苯基)嗎啉(560 mg, 1.80 mmol, 58%產率)。



[0474] 在25℃下向3-[3-氯-5-(2-氯嘧啶-4-基)苯基]嗎啉(560 mg,1.80 mmol)於DMF (5 mL, 0.36 M)中之溶液中添加氰化鋅(380 mg, 3.23 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (0.1當量，207 mg)。將混合物在110℃及N_2下攪拌12小時。在減壓下濃縮反應混合物。藉由急速矽膠層析(ISCO; 12 g Sepaflash二氧化矽急速管柱，具有0~20% MeOH/乙酸乙酯梯度之洗脫劑，60 mL/min)純化殘餘物以提供4-(3-氯-5-嗎啉-3-基-苯基)嘧啶-2-甲腈(390mg)。

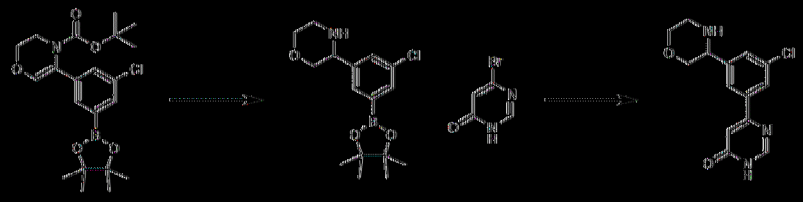
[0475] 在0℃下向4-(3-氯-5-嗎啉-3-基-苯基)嘧啶-2-甲腈(390 mg, 1.29 mmol)於甲醇(5 mL, 0.25 M)中之溶液中添加H_2O_2水溶液(30%, 410 mg, 3當量)及NaOH (155.6 mg, 3當量，1M, 3.89 mL)。將混合物在25℃及N_2下攪拌12小時。使用Na_2SO_3水溶液(40 mL)將反應混合物淬滅並使用DCM (30 mL * 3)萃取。使用鹽水(20 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供270 mg灰色固體。

[0476] 在0℃下向4-(3-氯-5-嗎啉-3-基-苯基)嘧啶-2-甲醯胺(120 mg, 0.37 mmol)於DCM (3 mL, 0.12 M)中之溶液中添加三乙胺(76 mg, 0.75 mmol)及丙烯醯氯(40 mg, 0.45 mmol)。將混合物在25℃下攪拌2小時。將反應混合物傾倒至水(15 mL)中並使用DCM (15 mL * 3)萃取。使用鹽水(10 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*40mm*3um；液相：[A-於H_2O中之10mM NH_4HCO_3；B-ACN]B%:10%-40%,8min])純化殘餘物以提供4-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-

基)-5-氯苯基)嘧啶-2-甲醯胺(30 mg, 0.08 mmol, 21%產率)。

[0477] 藉由SFC分離對映異構體。未指派標題化合物之絕對立體化學。LC-MS m/z:373.1 [M+1]。立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

[0478] 實例44. 6-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)嘧啶-4(3H)-酮(化合物94)之合成



[0479] 自程序E獲得5-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-噁嗪-4-甲酸第三丁基酯。

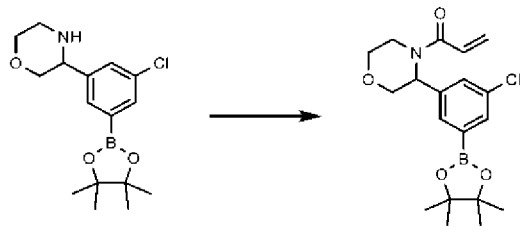
[0480] 在20°C下向5-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-噁嗪-4-甲酸第三丁基酯(100 mg, 0.24 mmol, 1當量)於乙醇(4 mL, 0.059 M)中之溶液中添加PtO_2 (10 mg)。將混合物在20°C及H_2下攪拌3 h。過濾溶液並濃縮以提供褐色油狀物形式之3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)嗎啉(90 mg, 0.21 mmol, 90%產率)。

[0481] 向粗製4-溴-1H-嘧啶-6-酮(216.28 mg, 1.236 mmol, 1當量)及3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)嗎啉(500 mg, 1.24 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(10 mL, 0.08 M)及水(5 mL, 0.08 M)中之溶液中添加Na_2CO_3 (393 mg, 3當量)及Pd(dppf)Cl2 (18 mg, 0.1當量)。將混合物在100°C下攪拌16小時。過濾反應混合物並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2, DCM:MeOH 1/0至5/1)純化殘餘物以提供黃色固體形式之6-(3-氯-5-(嗎啉-3-基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮(800 mg)。

【0482】 在程序E中使用6-(3-氯-5-(嗎啉-3-基)苯基)嘧啶-4(3H)-酮來獲得標題化合物。LC-MS m/z:346.1 [M+1]。

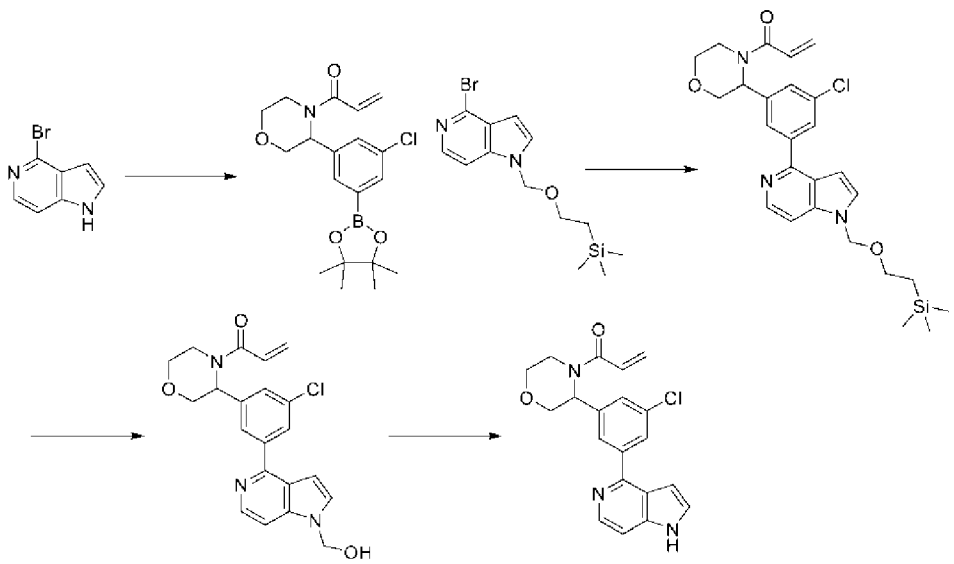
【0483】 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

【0484】 實例45. 1-(3-(3-氯-5-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物111)之合成



【0485】 自化合物94之合成獲得3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)嗎啉。

【0486】 在25℃及N_2下，向3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)嗎啉(1.0 g, 3.09 mmol, 1當量)於DCM (10 mL, 0.31 M)中之溶液中添加丙烯醯氯(279.68 mg, 3.09 mmol, 1當量)及三乙胺(625.36 mg, 6.18 mmol, 2當量)。將反應液在25℃下攪拌2小時。使用水(20 ml)將反應液淬滅並使用DCM (20 *2 mL)萃取。藉由Na_2SO_4乾燥有機相，過濾，並濃縮。藉由急速管柱層析(EA:PE=0-20%)純化粗產物以提供白色固體形式之1-(3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(1.2 g, 2.54 mmol, 82%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟。



【0487】 在0℃下向4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(200 mg,1.02 mmol)於THF (10 mL, 0.10 M)中之溶液中添加氫化鈉(48 mg, 1.22 mmol)且然後在N_2氣氛下攪拌30分鐘。添加2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯(203 mg, 1.22 mmol)且將混合物在25℃下攪拌2小時。用水(40 mL)淬滅混合物並用EtOAc (40 mL)萃取。藉由Na_2SO_4乾燥有機層，過濾並濃縮。藉由管柱層析(石油醚:乙酸乙酯= 3:1至1:1)純化殘餘物以得到2-[(4-溴吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(230 mg, 0.70 mmol, 69%產率)。

【0488】 在室溫及N2下，向2-[(4-溴吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(207.98 mg, 0.63 mmol, 1.2當量)於1,4-二噁烷(1 mL, 0.44 M)中之溶液中添加1-(3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(200 mg, 0.53 mmol, 1當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (38.42 mg, 0.053 mmol, 0.1當量)及碳酸鉀(146.38 mg, 1.059 mmol, 2當量)。將反應液在80℃下攪拌16小時。過濾反應溶液且然後在減壓下蒸發。藉由製備型TLC及製備型HPLC純化粗製殘餘物以得到1-(3-(3-氯-5-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)苯基)

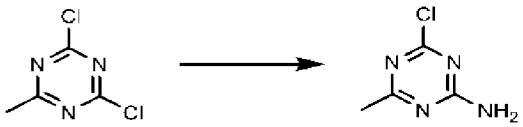
嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(90 mg, 0.181 mmol, 34%產率)。

【0489】 在0℃下將TFA (1.5 mL)緩慢添加至1-(3-(3-氯-5-(1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(90 mg, 0.18 mmol, 1當量)於DCM (5mL)中之溶液中。將反應液在35℃下攪拌16小時。濃縮溶液以提供粗製1-(3-(3-氯-5-(1-(羥甲基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(95 mg)，其未經進一步純化即用於下一步驟。

【0490】 向粗製1-(3-(3-氯-5-(1-(羥甲基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(75 mg, 0.19 mmol, 1當量)於MeCN (3 mL, 0.06 M)及水(1 mL, 0.06 M)中之溶液中添加K_2CO_3 (18當量，561 mg)。將混合物在90℃下攪拌16小時。使用水稀釋溶液並使用乙酸乙酯(10mL*3)萃取。藉由$NaSO_4$乾燥合併之有機溶液，過濾，並在減壓下蒸發。藉由製備型TLC純化粗產物。

【0491】 藉由SFC分離對映異構體。未指派標題化合物之絕對立體化學。LC-MS m/z:368.1 [M+1]。立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

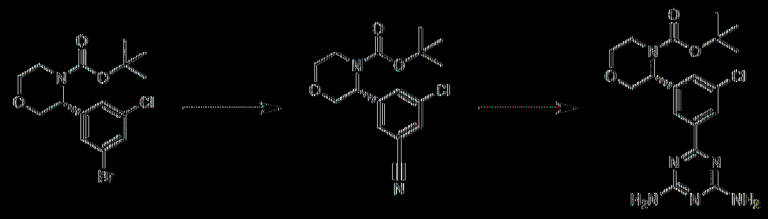
【0492】 實例46. (R)-1-(3-(3-(4-胺基-6-甲基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物178)之合成



【0493】 向2,4-二氯-6-甲基-1,3,5-三嗪(200 mg, 1.22 mmol, 1當量)於甲苯(2 mL, 0.61 M)中之溶液中添加於MeOH中之NH_3 (4 M, 1.2 mL)。將混合物在25℃下攪拌12小時。濃縮反應混合物以得到黃色固體形式之粗產物4-氯-6-甲基-1,3,5-三嗪-2-胺(150 mg1.04 mmol, 85%產率)。

[0494] 在程序D中使用4-氯-6-甲基-1,3,5-三嗪-2-胺來提供標題化合物。LC-MS m/z:360.1 [M+1]。立體化學：具有未知絕對組態之成比例消旋混合物，e.e.：84%。

[0495] 實例47. (R)-1-(3-(3-氯-5-(4,6-二胺基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物191)之合成



[0496] 自程序B獲得(R)-3-(3-溴-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯。

[0497] 在20℃下將Pd(PPh3)4 (2.08 g, 1.81 mmol)及氰化鋅(847.84 mg, 7.22 mmol, 0.80當量)添加至(R)-3-(3-溴-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(3.4 g, 9.03 mmol, 1當量)於DMF (50 mL, 0.18 M)中之溶液中。將混合物在120℃及N2下攪拌16小時。將反應混合物傾倒至水(50 mL)中並使用EtOAc (30 mL*2)萃取。使用水(20 mL*3)、鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na2SO4乾燥，過濾，並濃縮。藉由MPLC (ISCO®；40 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱，具有0-15%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，100 mL/min)純化粗製殘餘物以提供白色固體形式之(R)-3-(3-氯-5-氰基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(1.30 g, 4.03 mmol, 45%產率)。

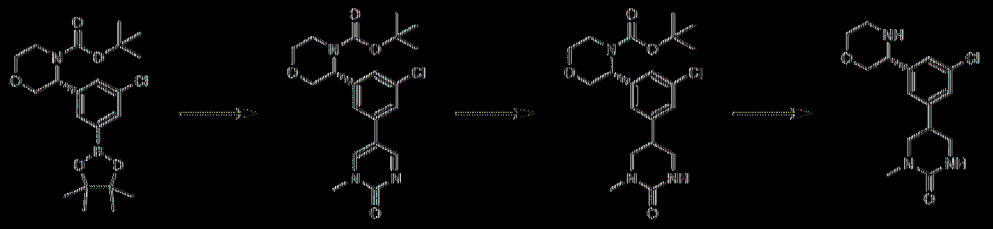
[0498] 將2-氰基胍(338.62 mg, 4.03 mmol, 1當量)及氫氧化鉀(225.98 mg, 4.03 mmol, 1當量)添加至(R)-3-(3-氯-5-氰基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(1.3 g, 4.03 mmol, 1當量)於DME (20 mL, 0.20 M)中之溶液中。將混合物加熱至125℃並攪拌20分鐘。濃縮反應混合物，且在

MeOH (20 mL)中使殘餘物結晶。獲得淺黃色固體形式之(R)-3-(3-氯-5-(4,6-二胺基-1,3,5-三𠯿-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(1.30 g, 3.20 mmol, 79%產率)。

[0499] 在程序B中使用(R)-3-(3-氯-5-(4,6-二胺基-1,3,5-三𠯿-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯來提供標題化合物。LC-MS m/z:361.1 [M+1]。

[0500] 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

[0501] 實例48. 5-(3-((R)-4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-1-甲基四氫嘧啶-2(1H)-酮之兩種非對映異構體(化合物216及217)之合成



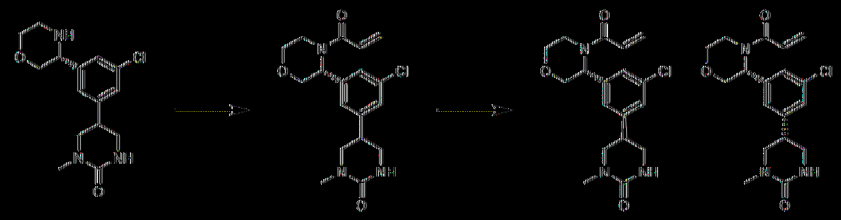
[0502] 自程序B獲得(R)-3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯。

[0503] 向(R)-3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(500 mg, 1.18 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL, 0.98 M)及水(0.20 mL, 0.98 M)中之溶液中添加5-溴-1-甲基嘧啶-2-酮(267.63 mg, 1.41 mmol, 1.2當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (85.62 mg, 0.12 mmol, 0.10當量)及碳酸鉀(407.71 mg, 2.95 mmol, 2.5當量)。將混合物在80°C及N_2下攪拌4小時。將反應混合物傾倒至水(5 mL)中並使用EtOAc (5 mL * 3)萃取。使用鹽水(5 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，乙酸乙酯)純化殘餘物以提供(R)-3-(3-氯-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫嘧啶-5-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯

(300 mg, 0.74 mmol, 63%產率)。

[0504] 向(R)-3-(3-氯-5-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫嘧啶-5-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(2.8 g, 6.89 mmol, 1當量)於THF (10 mL, 0.69 M)中之溶液中添加二氧化鉑(548.29 mg, 2.41 mmol, 0.35當量)及1,3,5-三氯苯(1.25 g, 6.89 mmol, 1當量)。將反應液在20°C及H_2 (15 psi)下攪拌72小時。過濾混合物並在真空下濃縮。在矽膠上(PE / EA 20:1 →1:1 →0:1)對粗產物實施層析以提供(3R)-3-(3-氯-5-(1-甲基-2-側氧基六氫嘧啶-5-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯。

[0505] 在25°C下，向(3R)-3-(3-氯-5-(1-甲基-2-側氧基六氫嘧啶-5-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(130 mg, 0.32 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(1 mL, 0.25 M)中之溶液中添加於二噁烷中之HCl (4M, 2 mL)。將混合物攪拌2小時，過濾，並在真空下濃縮以提供黃色油狀物形式之粗製5-(3-氯-5-((R)-嗎啉-3-基)苯基)-1-甲基四氫嘧啶-2(1H)-酮(100 mg, 0.32 mmol, 83%產率)。



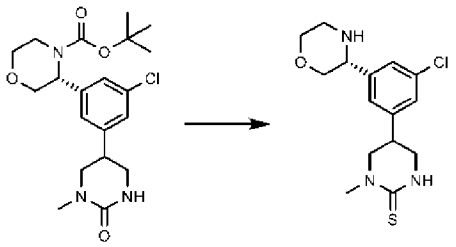
[0506] 在0°C下將N,N-二異丙基乙基胺(83.43 mg, 0.65 mmol)添加至5-(3-氯-5-((R)-嗎啉-3-基)苯基)-1-甲基四氫嘧啶-2(1H)-酮(100 mg, 0.33 mmol)於DCM (5 mL, 0.065 M)中之溶液中。在0°C下逐滴添加丙烯酸(25.58 mg, 0.35 mmol)，然後添加2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷-2,4,6-三氧化物(308 mg, 0.48 mmol)於DCM (2 mL, 0.024 M)中之溶液。將混合物在25°C下攪拌30分鐘。使用水(20 mL)稀釋混合物，使

用DCM (10 mL * 3)萃取，藉由Na2SO4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2; PE:EtOAc = 1:5)純化殘餘物以提供5-(3-((R)-4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-1-甲基四氫嘧啶-2(1H)-酮(50mg, 0.14 mmol, 43%產率)。

【0507】藉由SFC [管柱：Phenomenex-Cellulose-2 (250mm*30mm,10um)，CO_2及EtOH]分離非對映異構體且任意指派1-甲基四氫嘧啶-2(1H)-酮之立體化學。LC-MS m/z:364.2 [M+1]。LC-MS m/z:364.2 [M+1]。

【0508】立體化學：在嗎啉處具有已知絕對組態且在嘧啶處具有未知絕對組態之單一非對映異構體。

【0509】實例49. 1-((R)-3-(3-氯-5-((R)-1-甲基-2-側硫基六氫嘧啶-5-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮非對映異構體1及2(化合物226及227)之合成



【0510】自化合物216及217之合成獲得(3R)-3-(3-氯-5-(1-甲基-2-側氧基六氫嘧啶-5-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯。

【0511】在25℃下向(3R)-3-(3-氯-5-(1-甲基-2-側氧基六氫嘧啶-5-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(2 g, 4.88 mmol, 1當量)於間-二甲苯(40 mL, 0.12 M)中之溶液中添加(二側硫基-λ5-磷烷基)硫烷基-二側硫基-λ5-磷烷(2.17 g, 4.87 mmol, 1當量)。將混合物加熱至130℃並在N_2下保持16小時。過濾混合物並在真空下濃縮。藉由製備型HPLC (TFA)純化殘餘物

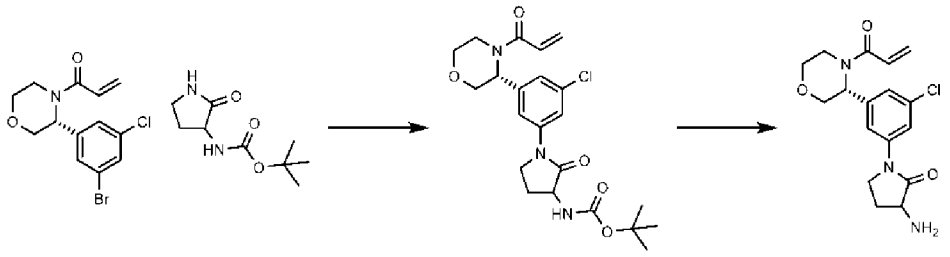
以獲得黃色固體形式之5-(3-氯-5-((R)-嗎啉-3-基)苯基)-1-甲基四氫嘧啶-2(1H)-硫酮(530 mg, 1.63 mmol, 33%產率)。

【0512】 在化合物216及217之最終途徑步驟中使用5-(3-氯-5-((R)-嗎啉-3-基)苯基)-1-甲基四氫嘧啶-2(1H)-硫酮來獲得標題化合物。

【0513】 藉由SFC分離非對映異構體且任意指派1-甲基四氫嘧啶-2(1H)-硫酮之立體化學。LC-MS m/z:380.0 [M+1]。LC-MS m/z:380.2 [M+1]。

【0514】 立體化學：具有未知絕對組態之單一立體異構體。已知嗎啉立體中心，任意指派1-甲基四氫嘧啶-2(1H)-硫酮立體化學。

【0515】 實例50. 1-(3-((R)-4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-3-胺基吡咯啶-2-酮(化合物230)之合成



【0516】 自程序C獲得(R)-1-(3-(3-溴-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮。

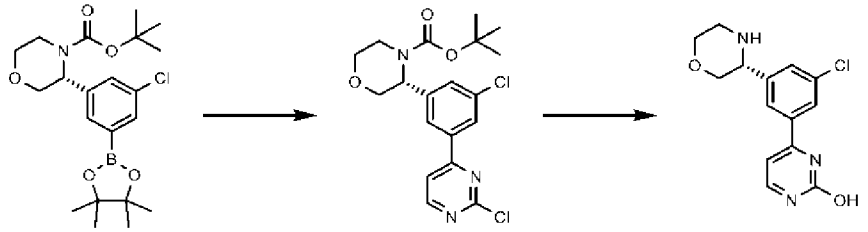
【0517】 向(R)-1-(3-(3-溴-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(50 mg, 0.15 mmol, 1當量)及N-(2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(60.56 mg, 0.30 mmol, 2當量)於1,4-二噁烷(5 mL, 0.03 M)中之溶液中添加參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (13.84 mg, 0.015 mmol, 0.10當量)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫噸(8.75 mg, 0.015 mmol, 0.10當量)及碳酸銫(88.69 mg, 0.27 mmol, 1.8當量)。將混合物在90℃及N_2下攪拌12小時。使用水稀釋反應液，使用EtOAc (20 mLx 3)萃取，並在真空下濃縮。藉由製備

型TLC (SiO_2, EA:MeOH = 10:1)純化殘餘物以提供黃色油狀物形式之(1-(3-((R)-4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(90 mg)。藉由SFC分離非對映異構體。

【0518】 在0℃下向(1-(3-((R)-4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(35 mg, 0.077 mmol, 1當量)於DCM (1.5 mL, 0.04 M)中之溶液中添加三氟乙酸(0.50 mL, 0.038 M)。將混合物在0℃及N_2下攪拌1小時。在減壓下濃縮反應混合物且然後藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3um；液相：[A-TFA/H_2O=0.075% v/v；B-ACN]B%:1%-30%,8min])純化以提供白色固體形式之1-(3-((R)-4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-3-胺基吡咯啶-2-酮。LC-MS m/z:349.8. [M+1]。

【0519】 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。已知嗎啉立體中心，3-胺基吡咯啶-2-酮立體化學則未知。

【0520】 實例51. 4-(3-((R)-4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(化合物242)之合成

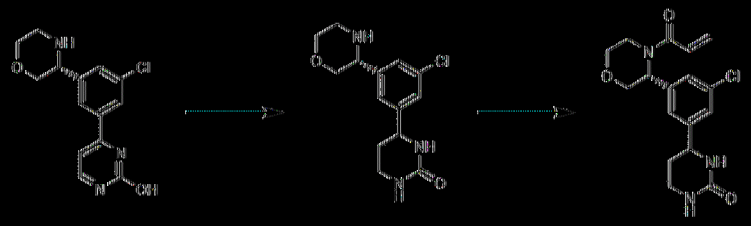


【0521】 自程序B獲得(R)-3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯。

【0522】 向(R)-3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(1 g, 2.35 mmol, 1當量)及2,4-二氯嘧啶(703.17 mg, 4.71 mmol, 2當量)於1,4-二噁烷(20 mL, 0.098 M)及水(4

mL, 0.098 M)中之溶液中添加碳酸鉀(652.33 mg, 4.71 mmol, 2當量)及Pd(dppf)Cl_2 (85.62 mg, 0.12 mmol, 0.05當量)。將混合物在80℃及N_2下攪拌16小時。將反應混合物傾倒至飽和NH_4Cl水溶液(15 mL)中並使用EtOAc (10 mL * 3)萃取。使用鹽水(5 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯 = 3:1)純化殘餘物以得到白色固體形式之(R) 3 (3 氯 5 (2 氯嘧啶 4 基)苯基)嗎啉 4 甲酸第三丁基酯(192 mg, 0.47 mmol, 20%產率)。

[0523] 將於38% HCl水溶液(20 mL)中之(R) 3 (3 氯 5 (2 氯嘧啶 4 基)苯基)嗎啉 4 甲酸第三丁基酯(850 mg, 2.07 mmol, 1當量)在100℃下攪拌16小時。冷卻混合物，且使用1M氫氧化鈉水溶液將pH調節至8。在減壓下去除大部分水且使用DCM:iPrOH = 3:1(20 mL × 3)萃取剩餘溶液。藉由無水硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾，並在減壓下濃縮以提供黃色固體形式之粗製(R) 4 (3 氯 5 (嗎啉 3 基)苯基)嘧啶 2 醇(830 mg)。

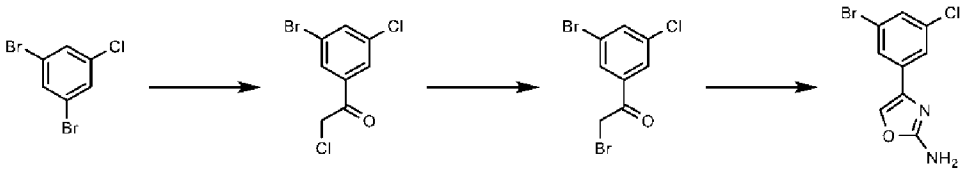


[0524] 在Ar_2下，向粗製(R) 4 (3 氯 5 (嗎啉 3 基)苯基)嘧啶 2 醇(630 mg, 2.15 mmol, 1當量)於THF (5 mL)及EtOH (10 mL)中之溶液中添加PtO_2 (0.2當量，98 mg)。在真空下將懸浮液脫氣並使用H2吹掃數次。將混合物在15 Psi氫壓及25℃下攪拌16小時。經由矽藻土墊過濾懸浮液且使用EtOH (10 mL×3)洗滌濾餅。將合併之濾液濃縮至乾燥以提供黃色固體形式之4 (3 氯 5 ((R) 嗎啉 3 基)苯基)四氫嘧啶 2(1H) 酮(550 mg, 1.49 mmol, 69%產率)。

【0525】 在0℃及N_2下，向4-(3-氯-5-((R)-嗎啉-3-基)苯基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(50 mg, 0.16 mmol)、丙烯酸(12.18 mg, 0.16 mmol)及N,N-二異丙基乙基胺(43.69 mg, 0.33 mmol)於DCM (2 mL, 0.05 M)中之溶液中添加2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷-2,4,6-三氧化物(161.37 mg, 0.25 mmol)。將反應液攪拌30分鐘。將反應混合物傾倒至飽和NH_4Cl水溶液(5 mL)中並使用DCM (5 mL * 3)萃取。使用鹽水(3 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC (中性條件)純化殘餘物以得到白色固體形式之期望化合物(60 mg)。藉由SFC分離非對映異構體。LC-MS m/z:350.2 [M+1]。

【0526】 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。已知嗎啉立體中心，四氫嘧啶-2(1H)-酮立體化學則未知。

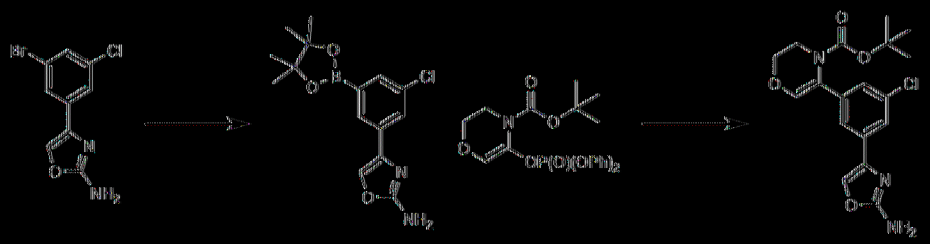
【0527】 實例52. 1-(3-(3-(2-胺基噁唑-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物282)之合成



【0528】 在-60℃及N_2下，向1,3-二溴-5-氯苯(10 g, 36.98 mmol)於i-Pr_2O (150 mL)中之溶液中添加正丁基鋰溶液(10.56 g, 38.83 mmol)且然後攪拌30分鐘。逐滴添加於i-Pr_2O (20 mL)中之2-氯-N-甲氧基-N-甲基-乙醯胺(5.59 g, 40.68 mmol)且將反應液升溫至0℃，並攪拌1小時。使用飽和NH_4Cl水溶液(300 mL)稀釋溶液並使用EtOAc (300 mL * 3)萃取。使用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機溶液，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮。藉由矽膠管柱(石油醚:乙酸乙酯= 1:0至99:1)純化粗產物以提供1-(3-溴-5-氯苯基)-2-氯乙烷-1-酮(3.70 g, 13.8 mmol, 37%產率)。

[0529] 在20℃及N_2下，向1-(3-溴-5-氯苯基)-2-氯乙烷-1-酮(1.3 g, 4.85 mmol)於丙酮(10 mL, 0.48 M)中之溶液中添加溴化鈉(1.99 g, 19.40 mmol)。將反應液在60℃下攪拌16小時。使用H_2O (20 mL)稀釋溶液，使用EtOAc (20 mL * 3)萃取，使用鹽水(20 mL * 3)洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮以提供黃色固體形式之2-溴-1-(3-溴-5-氯苯基)乙烷-1-酮(2.0 g)。

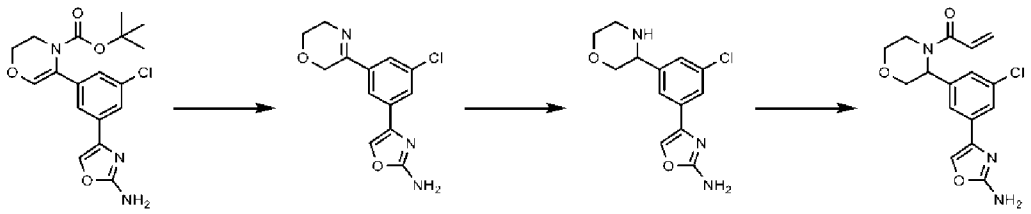
[0530] 在25℃下向2-溴-1-(3-溴-5-氯苯基)乙烷-1-酮(500 mg, 1.60 mmol, 1當量)於MeCN (5 mL, 0.32 M)中之溶液中添加脲(961.3 mg, 16.01 mmol, 10當量)。將混合物在80℃及N_2下攪拌12小時。將反應混合物傾倒至飽和NH_4Cl水溶液(10 mL)中並使用EtOAc (10 mL * 3)萃取。使用鹽水(8 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 3/1至1/1)純化殘餘物以提供4-(3-溴-5-氯苯基)噁唑-2-胺(241 mg, 0.88 mmol, 55%產率)。



[0531] 在25℃及N_2下，向4-(3-溴-5-氯苯基)噁唑-2-胺(570 mg, 2.08 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(5 mL, 0.42 M)中之溶液中添加雙(頻哪醇)二硼(582.14 mg, 2.29 mmol, 1.1當量)、乙酸鉀(409.05 mg, 4.16 mmol, 2當量)及$Pd(dppf)Cl_2$ (150.81 mg, 0.21 mmol, 0.10當量)。將混合物在90℃下攪拌16小時。將反應混合物傾倒至水(6 mL)中並使用EtOAc (6 mL * 3)萃取。使用鹽水(5 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供黃色油狀物形式之4-(3-氯-5-(4,4,5,5-

四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)噁唑-2-胺(780 mg)。

【0532】 在25℃下向4-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)噁唑-2-胺(785 mg, 2.44 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(5 mL, 0.41 M)及水(1 mL, 0.41 M)中之溶液中添加5-二苯氧基磷醯基氧基-2,3-二氫-1,4-噁嗪-4-甲酸第三丁基酯(1061.2 mg, 2.44 mmol, 1當量)、碳酸鉀(676.87 mg, 4.89 mmol, 2當量)及$Pd(dppf)Cl_2$ (88.59 mg, 0.12 mmol, 0.05當量)。將混合物在80℃及N_2下攪拌2 h。將反應混合物傾倒至飽和NH_4Cl水溶液(6 mL)中並使用EtOAc (6 mL * 3)萃取。使用鹽水(5 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=3/1至1/1)純化殘餘物以提供5-(3-(2-胺基噁唑-4-基)-5-氯苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-噁嗪-4-甲酸第三丁基酯(300 mg, 0.79 mmol, 32%產率)。



【0533】 在25℃及N_2下，向5-(3-(2-胺基噁唑-4-基)-5-氯苯基)-2,3-二氫-4H-1,4-噁嗪-4-甲酸第三丁基酯(305 mg, 0.81 mmol, 1當量)於DCM (3 mL, 0.20 M)中之溶液中添加三氟乙酸(1 mL, 0.20 M)。將混合物在25℃下攪拌1小時。在減壓下濃縮反應液。在0℃下使用2N NaOH溶液中和混合物並使用乙酸乙酯萃取。使用水、鹽水洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供粗製4-(3-氯-5-(5,6-二氫-2H-1,4-噁嗪-3-基)苯基)噁唑-2-胺(224 mg, 0.81 mmol, 100%產率)。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

[0534] 在0°C下向4-(3-氯-5-(5,6-二氫-2H-1,4-噁嗪-3-基)苯基)噁唑-2-胺(147 mg, 0.53 mmol, 1當量)於DCM (2 mL, 0.26 M)中之溶液中添加氰基硼氫化鈉(33.26 mg, 0.59 mmol, 1當量)。將混合物在25°C及N_2下攪拌1小時。將反應混合物傾倒至飽和NH_4Cl水溶液(5mL)中並使用DCM(5 mL * 3)萃取。使用鹽水(5 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC (TFA條件)純化殘餘物以得到白色固體形式之4-(3-氯-5-(嗎啉-3-基)苯基)噁唑-2-胺(50 mg, 0.18 mmol, 34%產率)。

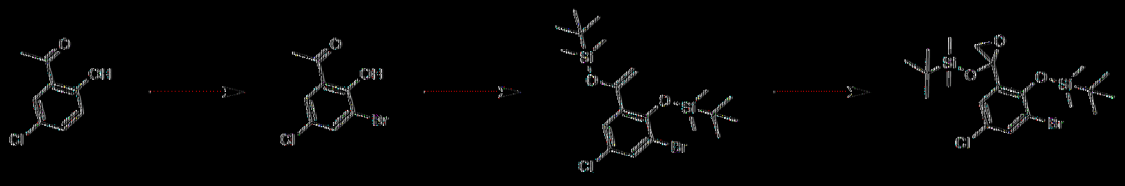
[0535] 在程序E之步驟8中使用4-(3-氯-5-(嗎啉-3-基)苯基)噁唑-2-胺來獲得標題化合物。

[0536] 藉由SFC分離對映異構體且未指派絕對立體化學。LC-MS m/z:344.2 [M+1]。

[0537] 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

[0538] 實例53.程序F及1-(5-氯-7-苯基-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-嗎啉]-4'-基)丙-2-烯-1-酮(化合物7)之合成

[0539] 程序F

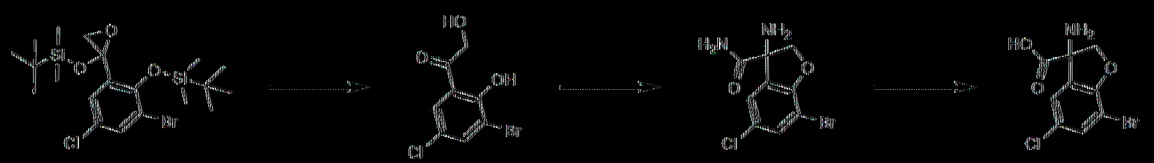


[0540] 在25°C下向1-(5-氯-2-羥基-苯基)乙酮(50 g, 293.1 mmol, 1當量)於DMF (500 mL, 0.58 M)中之溶液中添加N-溴琥珀醯亞胺(54.77 g, 307.76 mmol, 1.05當量)。將混合物在25°C及N_2下攪拌16小時。將溶液傾倒至水(600mL)中，過濾，使用Na_2SO_3水溶液(500 mL)洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供褐色固體形式之1-(3-溴-5-氯

-2-羥基-苯基)乙酮(65.0 g, 261 mmol, 89%產率)。

【0541】 在0℃下向1-(3-溴-5-氯-2-羥基-苯基)乙酮(5000 mg, 20.04 mmol, 1當量)於DCM (50 mL, 0.40 M)中之溶液中添加三乙胺(6083 mg, 60.12 mmol, 3當量)及三氟甲磺酸第三丁基二甲基矽基酯(10595 mg, 40.08 mmol, 2當量)。將混合物在25℃及N_2下攪拌12小時。將反應混合物傾倒至水(60 mL)中並使用DCM (50 mL * 3)萃取。使用鹽水(50 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO; 80 g SepaFlash二氧化矽急速管柱，具有0-10%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，80 mL/min)純化殘餘物以提供無色油狀物形式之((1-(3-溴-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5-氯苯基)乙烯基)氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(7.25 g, 14.7 mmol, 73%產率)。

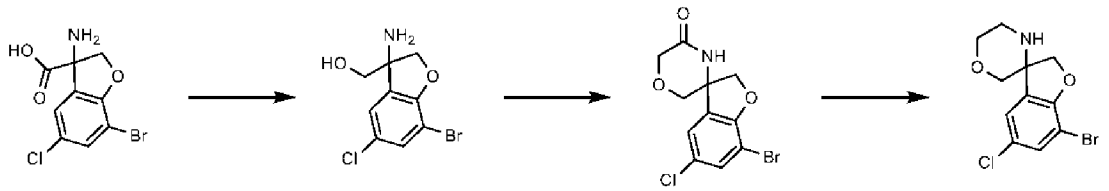
【0542】 在0℃下向((1-(3-溴-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5-氯苯基)乙烯基)氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(7.25 g, 15.17 mmol)於DCM (80 mL, 0.19 M)中之溶液中添加碳酸氫鈉(3185 mg, 37.91 mmol, 2.5當量)及3-氯過苯甲酸(4926 mg, 24.26 mmol)。將混合物在25℃及N_2下攪拌4小時。使用Na_2SO_3水溶液(100 mL)將反應混合物淬滅並使用DCM (60 mL * 3)萃取。使用鹽水(50 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO; 80 g SepaFlash二氧化矽急速管柱，具有0-10%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，80 mL/min)純化殘餘物以提供黃色油狀物形式之((2-(3-溴-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5-氯苯基)環氧乙烷-2-基)氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(5.00 g, 10.1 mmol, 67%產率)。



[0543] 在25℃下向((2-(3-溴-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5-氯苯基)環氧乙烷-2-基)氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(20 g, 40.48 mmol)於THF (200 mL, 0.18 M)及水(20 mL, 0.18 M)中之溶液中添加單水合對甲苯磺酸(1.54 g, 8.09 mmol)。將混合物在70℃及N_2下攪拌12小時。將反應混合物傾倒至水(650 mL)中並使用EtOAc (3*250mL)萃取。使用鹽水(300 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到黃色固體形式之粗製1-(3-溴-5-氯-2-羥基苯基)-2-羥基乙烷-1-酮(10.00 g, 37.7 mmol, 93%產率)。

[0544] 在0℃下，向1-(3-溴-5-氯-2-羥基苯基)-2-羥基乙烷-1-酮(6.72 g, 25 mmol, 1當量)於乙醇(50 mL, 0.25 M)及水(50 mL, 0.25 M)中之溶液中添加碳酸二銨(12647 mg, 131 mmol, 5.2當量)及二甲基矽基氧化物(98%) (32.64 mg, 32 mmol, 1.3當量)。將混合物在55℃及N_2下攪拌12小時。過濾反應混合物，且在減壓下乾燥濾餅以提供黃色固體形式之3-胺基-7-溴-5-氯-2,3-二氫苯并呋喃-3-甲醯胺(5.14 g, 17.6 mmol, 70%產率)。

[0545] 在0℃下，向3-胺基-7-溴-5-氯-2,3-二氫苯并呋喃-3-甲醯胺(5.14 g, 17.63 mmol, 1當量)於乙醇(30 mL, 0.58 M)中之溶液中添加氫氧化鈉(2967 mg, 52 mmol, 3當量)(溶於30 mL水中)。將混合物在55℃及N_2下攪拌12小時。渾濁混合物變為澄清。使用於EtOAc中之HCl將反應混合物之pH調節至4。藉由過濾收集濾餅並在減壓下乾燥以提供白色固體形式之3-胺基-7-溴-5-氯-2,3-二氫苯并呋喃-3-甲酸(4.26 g, 14.6 mmol, 82%產率)。

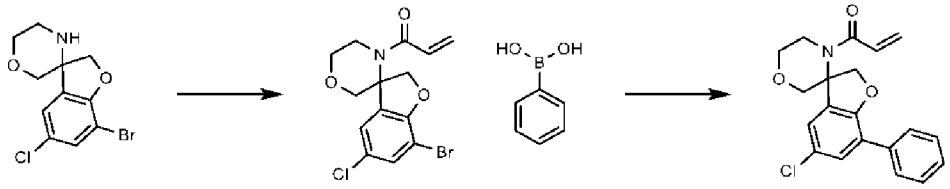


【0546】 在0℃下向3-胺基-7-溴-5-氯-2,3-二氫苯并呋喃-3-甲酸(4.26 g, 14.56 mmol, 1當量)於THF (40 mL, 0.36 M)中之溶液中添加硼烷THF (72.8 mL, 72.8 mmol, 5當量)。將混合物在70℃及N_2下攪拌2小時且然後使用MeOH (100 mL)淬滅。將溶液在70℃下攪拌1小時且然後在減壓下濃縮以提供白色固體形式之(3-胺基-7-溴-5-氯-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲醇(4.60 g, 13.2 mmol, 90%產率)。

【0547】 在0℃下向(3-胺基-7-溴-5-氯-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲醇(1000 mg, 3.59 mmol, 1當量)於THF (10 mL, 0.3 M)中之溶液中添加NaH (287 mg, 7.18 mmol, 2當量)。將混合物在0℃及N2下攪拌30 min。然後在0℃下緩慢添加氯乙酸乙酯(659 mg, 5.38 mmol, 1.5當量)。將混合物在25℃及N_2下攪拌12小時且然後傾倒至水(30 mL)中並使用EtOAc (30 mL * 3)萃取。使用鹽水(20 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO; 12 g SepaFlash二氧化矽急速管柱，具有10-30%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，60 mL/min)純化殘餘物以提供黃色固體形式之7-溴-5-氯-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-嗎啉]-5'-酮(413 mg, 1.30 mmol, 36%產率)。

【0548】 在0℃下向7-溴-5-氯-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-嗎啉]-5'-酮(413 mg, 1.29 mmol, 1當量)於THF (10 mL, 0.13 M)中之溶液中添加硼烷THF (6.5 mL, 6.48 mmol, 5當量)。將混合物在70℃及N_2下攪拌2小時。藉由MeOH (30 mL)在0℃下將混合物淬滅且然後在70℃及N_2下攪拌12小時。在減壓下濃縮混合物以提供黃色油狀物形式之7-溴-5-氯-2H-螺[苯并呋喃-

3,3'-嗎啉] (470 mg, 1.23 mmol, 95%產率)。

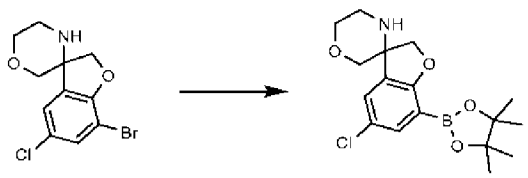


【0549】 在0℃下向7-溴-5-氯-2H-螺[苯并呋喃-3,3’-嗎啉] (470 mg, 1.54 mmol, 1當量)於DCM (5 mL, 0.31 M)中之溶液中添加三乙胺(0.43 mL, 3.08 mmol, 2當量)及丙烯醯氯(139.67 mg, 1.54 mmol, 1當量)。將混合物在0℃及N_2下攪拌1小時。將反應混合物傾倒至水(15 mL)中並使用DCM (15 mL * 3)萃取。使用鹽水(10 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO; 4 g SepaFlash二氧化矽急速管柱，具有20-40%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，36 mL/min)純化殘餘物以提供黃色固體形式之1-(7-溴-5-氯-2H-螺[苯并呋喃-3,3’-嗎啉]-4'-基)丙-2-烯-1-酮(346 mg, 0.97 mmol, 62%產率)。

【0550】 向苯基硼酸(3.43 mg, 0.028 mmol)及1-(7-溴-5-氯-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-嗎啉]-4'-基)丙-2-烯-1-酮(15 mg, 0.042 mmol)於MeCN (3 mL)、1,4-二噁烷(3 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (23 mg)及$Pd(dppf)Cl_2$ (20mg)。將所得混合物在80℃下攪拌1小時。使用鹽水(20 mL)終止反應且然後使用EtOAc (20 mL * 2)萃取。合併有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型TLC純化粗產物以提供黃色固體形式之外消旋1-(5-氯-7-苯基-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-嗎啉]-4'-基)丙-2-烯-1-酮(8.7 mg, 83%產率)。LC-MS m/z:356.1 [M+1]。

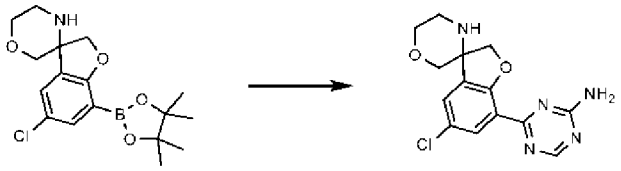
【0551】 立體化學：外消旋。

【0552】 實例54. 1-(7-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-嗎啉]-4'-基)丙-2-烯-1-酮(化合物151)之合成



【0553】 自程序F獲得7-溴-5-氯-螺[2H-苯并呋喃-3,3’-嗎啉]。

【0554】 在25℃下於手套箱中，向7-溴-5-氯-螺[2H-苯并呋喃-3,3'-嗎啉] (300 mg, 0.98 mmol, 1當量)於CPME (3 mL)中之溶液中添加乙酸鉀(290 mg, 2.95 mmol, 3當量)、雙(頻哪醇)二硼(250.13 mg, 0.985 mmol, 1當量)及CPy3 Pd G2 (0.1當量，58.16 mg)。將混合物在80℃及N_2下攪拌12小時。將溶液直接用於下一步驟中。



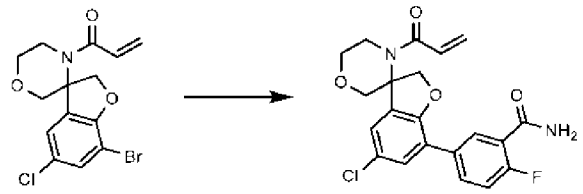
【0555】 在25℃下向5-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)螺[2H-苯并呋喃-3,3'-嗎啉] (300 mg, 0.85 mmol, 1當量)於CPME (3 mL)及水(0.6 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(353 mg, 2.55 mmol)、4-氯-1,3,5-三嗪-2-胺(111 mg, 0.85 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (0.1當量，62.41 mg)。將混合物在80℃及N_2下攪拌12小時。將反應混合物傾倒至水(15 mL)中並使用EtOAc (15 mL * 3)萃取。使用鹽水(10 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO; 4 g SepaFlash二氧化矽急速管柱，具有0-20% MeOH/EtOAc之洗脫劑，36 mL/min)純化殘餘物以提供黃色油狀物形式之4-(5-氯-2H-螺[苯并呋喃-3,3’-嗎啉]-7-基)-1,3,5-三嗪-2-胺(110 mg, 0.344 mmol, 40 %產率)。

【0556】 在程序F中使用4-(5-氯-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-嗎啉]-7-基)-1,3,5-三嗪-2-胺來獲得標題化合物。LC-MS m/z:374.1 [M+1]。

【0557】 藉由對掌性SFC (管柱：Chiralpak AS-3, 50x4.6mm ID,

3um)使用移動相CO_2及於MeOH中之0.1% IPAm分離對映異構體。未指派標題化合物之絕對立體化學。立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

【0558】 實例55. 5-(4'-丙烯醯基-5-氯-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-嗎啉]-7-基)-2-氟苯甲醯胺(化合物143)之合成



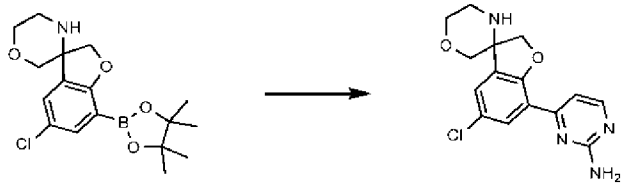
【0559】 自程序F獲得1-(7-溴-5-氯-螺[2H-苯并呋喃-3,3'-嗎啉]-4'-基)丙-2-烯-1-酮。

【0560】 在25℃下向1-(7-溴-5-氯-螺[2H-苯并呋喃-3,3'-嗎啉]-4'-基)丙-2-烯-1-酮(100mg,0.27mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)及水(0.6 mL)中之溶液中添加2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲醯胺(96 mg, 0.36 mmol, 1.3當量)、碳酸鉀(115 mg, 0.83 mmol, 3當量)及$Pd(dppf)Cl_2$ (0.1當量，20 mg)。將混合物在80℃及N_2下攪拌12小時。將反應混合物傾倒至水(20 mL)中並使用EtOAc (20 mL * 3)萃取。使用鹽水(15 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (乙酸乙酯)純化殘餘物以得到100 mg黃色油狀物形式之粗產物。藉由製備型HPLC進一步純化產物以得到5-(4'-丙烯醯基-5-氯-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-嗎啉]-7-基)-2-氟苯甲醯胺。

【0561】 藉由對掌性SFC (管柱：Chiralpak AD-3, 50x4.6mm ID, 3um)使用移動相CO_2及於MeOH中之0.1% IPAm分離對映異構體。未指派標題化合物之絕對立體化學。LC-MS m/z:417.1 [M+1]。

【0562】 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

【0563】 實例56. 1-(7-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-嗎啉]-4'-基)丙-2-烯-1-酮(化合物158)之合成



【0564】 自化合物151之合成獲得5-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)螺[2H-苯并呋喃-3,3'-嗎啉]。

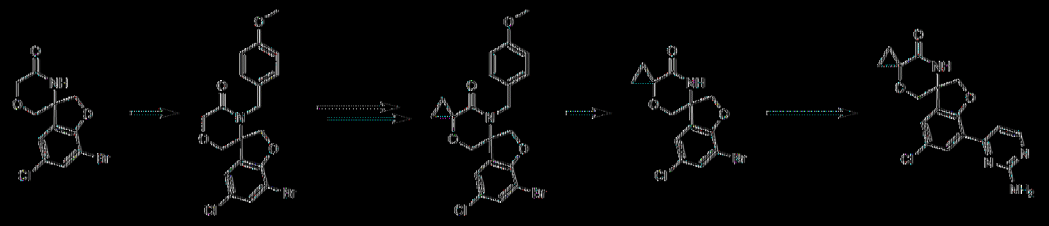
【0565】 在25℃下向5-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)螺[2H-苯并呋喃-3,3'-嗎啉] (400 mg, 1.13 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(5 mL, 0.19 M)及水(1 mL, 0.19 M)中之溶液中添加碳酸鉀(471 mg, 3.41 mmol, 3當量)、4-氯嘧啶-2-胺(147 mg, 1.13 mmol, 1當量)及Pd(dppf)Cl_2 (0.1當量，83.19 mg)。將混合物在80℃及N_2下攪拌12小時。將反應混合物傾倒至水(15 mL)中並使用EtOAc (15 mL * 3)萃取。使用鹽水(10 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO; 4 g SepaFlash二氧化矽急速管柱，具有0-20% MeOH/EtOAc之洗脫劑，60 mL/min)純化殘餘物以提供黃色油狀物形式之4-(5-氯螺[2H-苯并呋喃-3,3'-嗎啉]-7-基)嘧啶-2-胺(115 mg, 0.361 mmol, 32%產率)。

【0566】 在程序F中使用4-(5-氯螺[2H-苯并呋喃-3,3'-嗎啉]-7-基)嘧啶-2-胺來獲得標題化合物。

【0567】 藉由對掌性SFC (管柱：Chiralpak AD-3, 50x4.6mm ID, 3um)使用移動相CO_2及於EtOH中之0.1% IPAm分離對映異構體。未指派標題化合物之絕對立體化學。LC-MS m/z:373.0 [M+1]。

【0568】 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

[0569] 實例57. 7'-(2-胺基嘧啶-4-基)-5'-氯-2H-二螺[苯并呋喃-3,5'-嗎啉-2',1''-環丙烷]-3'-酮(化合物192)之合成



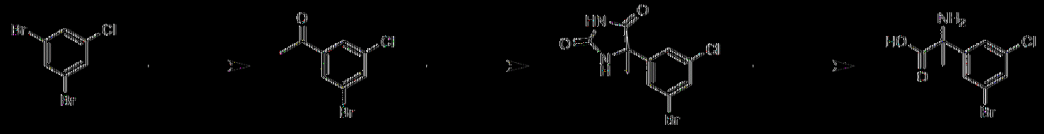
[0570] 根據程序F在7'-溴-5'-氯-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-嗎啉]-5'-酮上加載環丙烷。使用該產物來獲得7'-(2-胺基嘧啶-4-基)-5'-氯-2H-二螺[苯并呋喃-3,5'-嗎啉-2',1''-環丙烷]-3'-酮。

[0571] 藉由SFC分離對映異構體。未指派標題化合物之絕對立體化學。LC-MS m/z:399.1 [M+1]。

[0572] 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

[0573] 實例58.程序G及1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-3-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物112)之合成

[0574] 程序G



[0575] 在氮下於乾燥燒瓶中，將1,3-二溴-5-氯苯(30 g, 110.97 mmol)溶於無水i-Pr2O (300 mL)中。將反應混合物冷卻至-78°C。將n-BuLi於己烷中之2.5 M溶液(44.40mL, 110.97 mmol)逐滴添加至上述溶液中且將反應混合物在-78°C下攪拌30 min。在-78°C下緩慢添加N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(13.73 g, 133.16 mmol, 1.2當量)。將反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌30分鐘。將反應混合物傾倒至120 mL飽和NH4Cl水溶液中且將混合物攪拌15分鐘。分離有機相，藉由無水Na2SO4乾燥，過濾，並濃縮。藉由管柱層析(SiO2，石油醚/乙酸乙酯=10/1)純化殘餘物以提供黃

色油狀物形式之1-(3-溴-5-氯苯基)乙烷-1-酮(21 g, 89.9 mmol, 81%產率)。

[0576] 將1-(3-溴-5-氯-苯基)乙酮(21 g, 89.94 mmol, 1當量)、$(NH_4)_2CO_3$(45 g, 5.2當量)及TMSCN(12 g,1.31當量)於乙醇(250 mL, 0.18 M)及水(250 mL, 0.18 M)中之溶液在55℃下攪拌12小時。將反應混合物冷卻至室溫並過濾。收集固體，使用水洗滌，並在真空下乾燥以提供白色固體形式之5-(3-溴-5-氯苯基)-5-甲基咪唑啶-2,4-二酮(24.5 g, 80.7 mmol, 90%產率)。

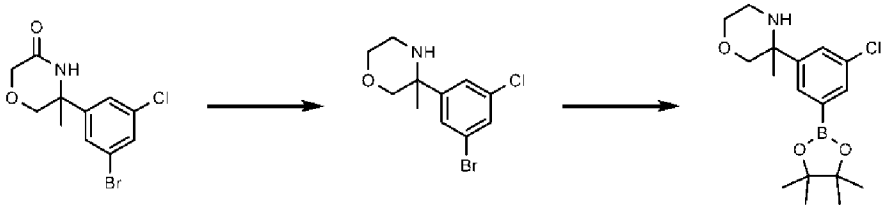
[0577] 在25℃下向5-(3-溴-5-氯苯基)-5-甲基咪唑啶-2,4-二酮(24.5 g, 80.71 mmol, 1當量)於水(250 mL, 0.32 M)中之溶液中添加NaOH (12.9 g, 322.8 mmol, 4當量)。將所得混合物在135℃及N_2下攪拌10小時。將反應混合物冷卻至0℃且添加2N HCl水溶液直至pH~6。藉由過濾收集固體，使用水洗滌，並在真空下乾燥以提供白色固體形式之2-胺基-2-(3-溴-5-氯苯基)丙酸(20 g, 71.8 mmol, 89%產率)。



[0578] 在0℃下向2-胺基-2-(3-溴-5-氯-苯基)丙酸(15 g, 53.85 mmol, 1當量)於THF (150 mL, 0.36 M)中之溶液中添加硼烷四氫呋喃複合物溶液(235.88 g, 269.27 mmol, 5當量)。將混合物在25℃及N_2下攪拌2小時。使用MeOH (200 mL)及HCl水溶液(5 mL)將反應混合物淬滅，攪拌1小時，且然後在減壓下濃縮。在0℃下，使用2N NaOH溶液中和混合物並使用乙酸乙酯萃取。使用水、鹽水洗滌合併之有機層，藉由無水Na_2SO_4乾燥，並在減壓下濃縮以提供2-胺基-2-(3-溴-5-氯苯基)丙烷-1-醇(13.8 g,

52.1 mmol, 97%產率)。

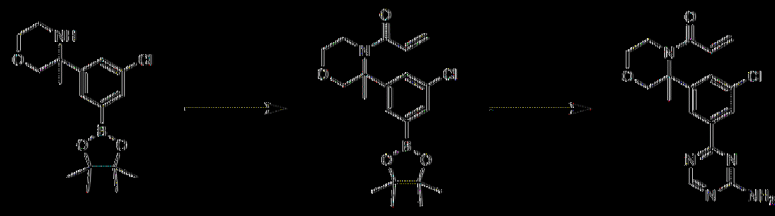
【0579】 在0℃下向2-胺基-2-(3-溴-5-氯-苯基)丙烷-1-醇(2 g, 7.56 mmol, 1當量)於甲苯(30 mL, 0.25 M)中之溶液中添加NaH (10.65 g, 2當量)。將反應液攪拌30 min，然後逐滴添加氯乙酸乙酯(1.11 g, 9.07 mmol, 1.2當量)。將反應液升溫至25℃並攪拌30分鐘。然後將混合物加熱至130℃並保持16小時。使用飽和NH_4Cl水溶液(30 mL)終止反應並使用乙酸乙酯(30 mL*3)萃取。使用100 mL飽和鹽水溶液洗滌有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由急速管柱層析(PE:EA=1:0-1:1)純化粗製材料以提供白色固體形式之5-(3-溴-5-氯苯基)-5-甲基嗎啉-3-酮(1.4 g, 4.59 mmol, 61%產率)。



【0580】 在0℃下向5-(3-溴-5-氯苯基)-5-甲基嗎啉-3-酮(0.50 g, 1.64 mmol, 1當量)於THF (5 mL, 0.32 M)中之溶液中添加硼烷四氫呋喃複合物溶液(8.628 g, 9.85 mmol, 6當量)。將混合物在25℃及N_2下攪拌2小時。使用MeOH (15 mL)及HCl (1 mL)將反應混合物淬滅且然後攪拌1小時，然後在減壓下濃縮。在0℃下使用2N NaOH溶液中和混合物，使用乙酸乙酯萃取，使用水及鹽水洗滌，藉由無水Na_2SO_4乾燥，並在減壓下濃縮。藉由急速矽膠管柱(EA:PE=0~60%)純化粗產物以提供黃色油狀物形式之3-(3-溴-5-氯苯基)-3-甲基嗎啉(240 mg, 0.83 mmol, 50%產率)。

【0581】 在N_2下，向3-(3-溴-5-氯苯基)-3-甲基嗎啉(240 mg, 0.82 mmol, 1當量)及雙(頻哪醇)二硼(251.69 mg, 0.99 mmol, 1.2當量)於1,4-二噁烷(2 mL, 0.41 M)中之溶液中添加乙酸鉀(243.17 mg, 2.47 mmol, 3當

量)及Pd(dppf)Cl_2 (59.9 mg, 0.082 mmol, 0.1當量)。將所得混合物在90℃及N_2下攪拌12小時。濃縮混合物且未經純化即直接用於下一步驟。



[0582] 在0℃及N_2下，向粗製3-[3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基]-3-甲基-嗎啉(500 mg, 1.48 mmol, 1當量)及三乙胺(449 mg, 4.44 mmol, 3當量)於DCM (6 mL, 0.25 M)中之溶液中逐滴添加丙烯醯氯(160 mg, 1.77 mmol, 1.2當量)。使用水(1 mL)將反應混合物淬滅並使用DCM (2 mL*3)萃取。使用飽和鹽水溶液洗滌有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。

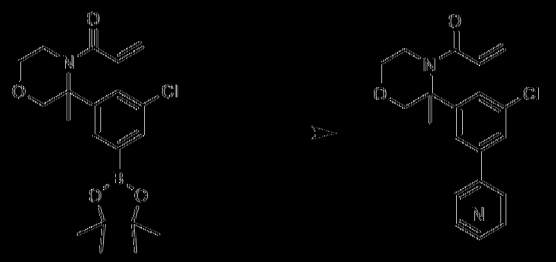
[0583] 藉由急速管柱層析(PE:EA=1:0~1:1)純化粗製物以得到黃色油狀物形式之1-(3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)-3-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(110 mg, 0.281 mmol, 19%產率)。

[0584] 在N_2下，向1-(3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)-3-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(300 mg, 0.76 mmol, 1當量)及4-氯-1,3,5-三嗪-2-胺(109.98 mg, 0.84 mmol, 1.1當量))於1,4-二噁烷(5 mL, 0.14 M)及水(0.5 mL, 0.14 M)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl_2 (55.42 mg, 0.076 mmol)及碳酸鉀(211.71 mg, 1.53 mmol)。將所得混合物在80℃及N_2下攪拌12小時。使用水(2 mL)將反應混合物淬滅並使用EtOAc (3 mL * 3)萃取。使用鹽水(3 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=1:0~0:1)純化殘餘物以提供黃色固體形式之1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-3-甲基嗎啉

基)丙-2-烯-1-酮(150 mg, 0.42 mmol, 54%產率)。

[0585] 藉由SFC分離1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-3-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮之對映異構體。未指派絕對立體化學。LC-MS m/z:360.1 [M+1]。

[0586] 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

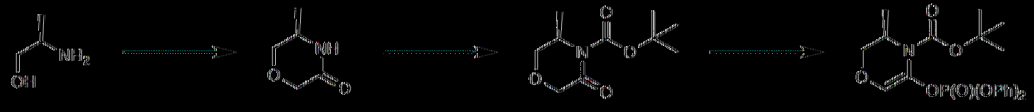


[0587] 在程序G中使用適當偶合配偶體，可獲得標題化合物。

化合物	名稱	步驟9中之偶合配偶體	LC-MS m/z [M+1]
112	1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-3-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-氯-1,3,5-三嗪-2-胺	360.1
113	1-(3-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-3-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-溴嘧啶-2-胺	359.2
114	3'-(4-丙烯醯基-3-甲基嗎啉-3-基)-5'-氯-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺	5-溴-2-氟苯甲醯胺	403.1

[0588] 實例59.程序II及1-((3R,5R)-3-(2-(2-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物144)之合成

[0589] 程序II

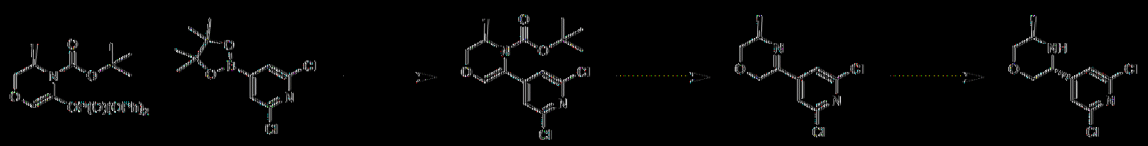


[0590] 在0℃下，向D-丙胺醇(25 g, 332 mmol)於甲苯(500 mL,

0.66 M)中之溶液中添加NaH (19.17 g, 2當量)並攪拌30分鐘。逐滴添加氯乙酸乙酯(48.94 g, 399.41 mmol, 1.2當量)，然後升溫至25℃，並攪拌30分鐘。將反應混合物加熱至130℃並保持16小時。使用飽和NH_4Cl水溶液(1000 mL)將溶液淬滅並使用乙酸乙酯(1000 mL*3)萃取。使用飽和鹽水溶液洗滌有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮以提供(R)-5-甲基嗎啉-3-酮。

[0591] 在25℃下，向(R)-5-甲基嗎啉-3-酮(25 g, 217.15 mmol, 1當量)於DCM (300 mL, 0.72 M)中之溶液中添加二碳酸二-第三丁基酯(56.87 g, 260.58 mmol, 1.2當量)、三乙胺(43.94 g, 434.29 mmol, 2當量)及4-(二甲基胺基)吡啶(5.30 g, 43.49 mmol, 0.2當量)，然後攪拌16小時。使用水(300 ml)將反應混合物淬滅並使用DCM (300 *3 mL)萃取。藉由Na_2SO_4乾燥有機相，過濾，然後濃縮。藉由急速管柱層析(石油醚及乙酸乙酯)純化粗產物以提供(R)-3-甲基-5-側氧基嗎啉-4-甲酸第三丁基酯。

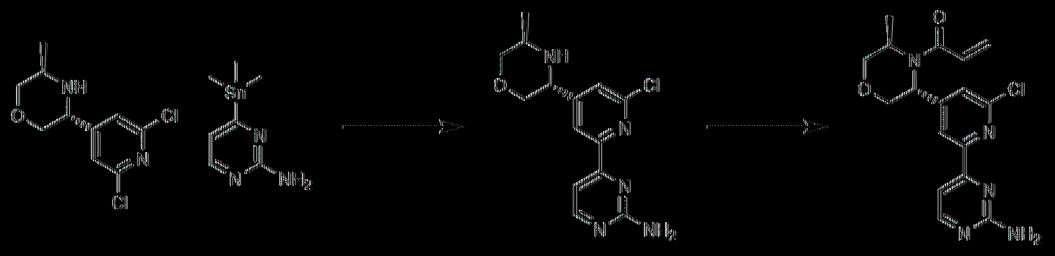
[0592] 在-30℃下，向(R)-3-甲基-5-側氧基嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(5 g, 23.23 mmol)於THF (50 mL, 0.46 M)中之溶液中逐滴添加雙(三甲基矽基)醯胺鉀(4275 mg, 25.55 mmol)。將反應液攪拌30分鐘，然後在-30℃下逐滴添加磷氯酸二苯基酯(6863 mg, 25.55 mmol)。將反應液升溫至室溫並攪拌1小時。將反應液傾倒至水(50 mL)中並使用乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。使用鹽水(50 mL)洗滌有機層並濃縮。藉由管柱層析(PE:EA = 5:1至2:1)純化粗產物以提供黃色油狀物形式之(R)-5-((二苯氧基磷醯基)氧基)-3-甲基-2,3-二氫-4H-1,4-噁嗪-4-甲酸第三丁基酯(9300 mg, 20.8 mmol, 89%產率)。



【0593】將(R)-5-((二苯氧基磷醯基)氧基)-3-甲基-2,3-二氫-4H-1,4-噁嗪-4-甲酸第三丁基酯(6.3 g, 14.08 mmol)、2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)吡啶(4.24 g, 15.49 mmol, 1.1當量)、K_2CO_3 (5.86 g, 111.75 mmol, 2.0當量)及Pd(dppf)Cl_2 (1.55 g, 0.1當量)於MeCN (20 mL, 0.28 M)、1,4-二噁烷(20 mL, 0.28 M)及水(10 mL, 0.28 M)中之溶液在80℃及N_2下攪拌12小時。使用H_2O (200 mL)終止反應並使用EtOAc (200 mL x 3)萃取。濃縮有機層且然後藉由管柱層析(PE/EA = 10/1至PE/EA = 5/1)純化以提供白色固體形式之(R)-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)-3-甲基-2,3-二氫-4H-1,4-噁嗪-4-甲酸第三丁基酯(3.6 g, 10.42 mmol, 74%產率)。

【0594】將(R)-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)-3-甲基-2,3-二氫-4H-1,4-噁嗪-4-甲酸第三丁基酯(26 g, 75.31 mmol)於4M HCl/EtOAC (60 mL)中之溶液在25℃下攪拌1小時。在減壓下濃縮反應混合物以得到黃色固體形式之(R)-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)-3-甲基-3,6-二氫-2H-1,4-噁嗪鹽酸鹽(21 g, 70.6 mmol, 94%產率)。

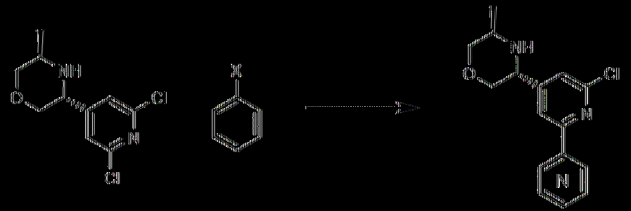
【0595】將Zn (2.32 g, 2當量，24.4 mmol)添加至(R)-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)-3-甲基-3,6-二氫-2H-1,4-噁嗪鹽酸鹽(4000 mg, 14.21 mmol)於乙酸(40 mL)中之溶液中且然後在25℃下攪拌20分鐘。使用1N HCl (50 mL)終止反應，使用DCM (50ml*3)萃取，使用鹽水(50 mL)洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO®；12 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱，具有0-30%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，80 mL/min)純化殘餘物以提供黃色油狀物形式之(3R,5R)-3-(2,6-二氯吡啶-4-基)-5-甲基嗎啉(3000 mg, 12.1 mmol, 86%產率)。



[0596] 將(3R,5R)-3-(2,6-二氯吡啶-4-基)-5-甲基嗎啉(200 mg, 0.81 mmol)、4-三甲基錫烷基嘧啶-2-胺(187.86 mg, 0.73 mmol, 0.9當量)、LiCl (3.43 mg, 0.081 mmol, 0.10當量)及$Pd(PPh_3)_4$ (93.52 mg, 0.081 mmol, 0.1當量)於1,4-二噁烷(5 mL, 0.16 M)中之溶液在90°C及N_2下攪拌12小時。使用H_2O (5 mL)終止反應並使用EtOAc (2 mL × 3)萃取。濃縮有機層並藉由製備型TLC (PE/EtOAc=0/1)純化以提供黃色油狀物形式之4-(6-氯-4-((3R,5R)-5-甲基嗎啉-3-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(80 mg, 0.26 mmol, 32%產率)。

[0597] 在25°C下，將4-(6-氯-4-((3R,5R)-5-甲基嗎啉-3-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(80 mg, 0.26 mmol, 1當量)、丙烯醯氯(23.68 mg, 0.26 mmol, 1當量)及三乙胺(0.5 mL)於DCM (2 mL, 0.13 M)中之溶液攪拌2小時。使用H_2O (5 mL)將反應液淬滅並使用DCM (5 mL × 3)萃取。濃縮有機層並藉由製備型TLC(EtOAc/MeOH=10/1)純化以提供白色固體形式之1-((3R,5R)-3-(2-(2-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(7.2 mg, 0.02 mmol, 8%產率)。LC-MS m/z:360.1 [M+1]。

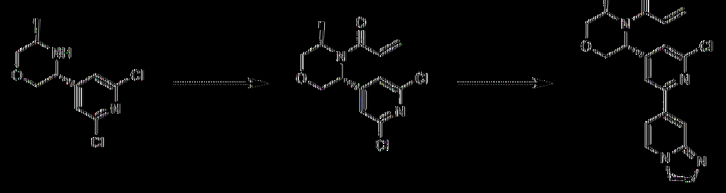
[0598] 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。



[0599] 在程序10中使用適當偶合配偶體，可獲得標題化合物。

化合物	名稱	偶合配偶體	LC-MS m/z [M+1]
144	1-((3R,5R)-3-(2-(2-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-(三甲基錫烷基)嘧啶-2-胺	360.1
142	1-((3R,5R)-3-(2-氯-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-4-基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-甲基-4-(三甲基錫烷基)嘧啶	359.1
145	4-((3R,5R)-4-丙烯醯基-5-甲基嗎啉-3-基)-6-氯-[2,4'-聯吡啶]-2'-甲醯胺	4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶甲醯胺	387.0

[0600] 實例60.程序I及1-((3R,5R)-3-(2-氯-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)吡啶-4-基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物138)之合成



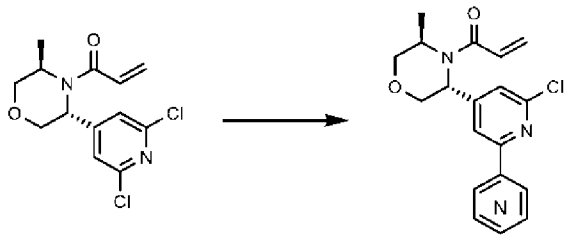
[0601] 自程序II獲得(3R,5R)-3-(2,6-二氯吡啶-4-基)-5-甲基嗎啉。

[0602] 在25℃下，向(3R,5R)-3-(2,6-二氯吡啶-4-基)-5-甲基嗎啉(470 mg, 1.90 mmol)及丙烯醯氯(189.36 mg, 2.09 mmol)於DCM (5 mL, 0.38 M)中之溶液中添加DIEA (0.8 mL)且然後攪拌2小時。使用H_2O (15 mL)稀釋混合物並使用DCM (15 mL*3)萃取。使用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機溶液，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO®；12 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱，具有0-30%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，80 mL/min)純化殘餘物以提供1-((3R,5R)-3-(2,6-

二氯吡啶-4-基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(440 mg, 1.46 mmol, 77%產率)。

【0603】向1-((3R,5R)-3-(2,6-二氯吡啶-4-基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(100 mg, 0.33 mmol, 1當量)及咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基硼酸頻哪醇酯(64.84 mg, 0.26 mmol, 0.8當量)於1,4-二噁烷(3 mL, 0.09 M)及水(0.60 mL, 0.09 M)中之溶液中添加AcOK (65.17 mg, 0.66 mmol, 2當量)及Pd(dppf)Cl_2 (24.29 mg, 0.033 mmol, 0.1當量)。將混合物在80℃及N_2下攪拌12小時。使用水(10 mL)將反應混合物淬滅並使用EtOAc (20 mL x 2)萃取。使用鹽水(10 ml)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5um；液相：[A-於H_2O中之10mM NH_4HCO_3；B-ACN]B%:30%-60%,10min])純化粗產物以提供黃色固體形式之1-((3R,5R)-3-(2-氯-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)吡啶-4-基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(10 mg, 0.027 mmol, 8%產率)。LC-MS m/z:383.0 [M+1]。

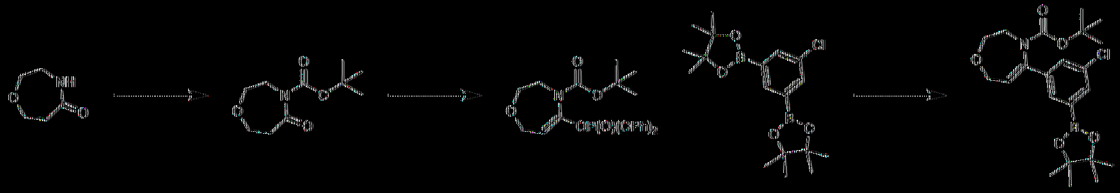
【0604】立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。



[0605] 使用程序中之適當偶合配偶體，可獲得標題化合物。

化合物	名稱	步驟9中之偶合配偶體	LC-MS m/z [M+1]
138	1-((3R,5R)-3-(2-氯-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)吡啶-4-基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基硼酸頻哪醇酯	383.0
139	5-(4-((3R,5R)-4-丙烯醯基-5-甲基嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)-2-氟苯甲醯胺	(3-胺甲醯基-4-氟苯基)硼酸	404.0

[0606] 實例61. 1-(5-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)丙-2-烯-1-酮(化合物152)之合成



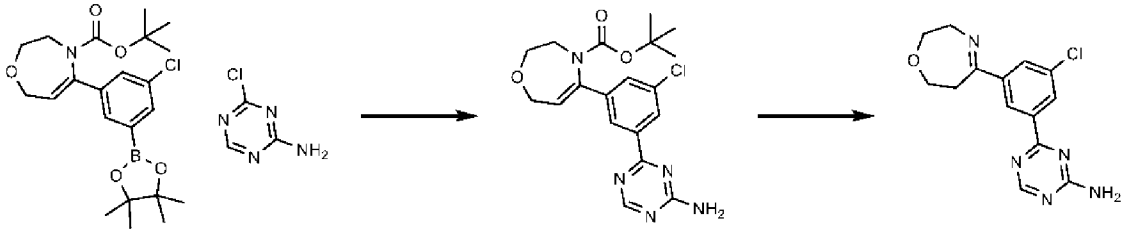
[0607] 在0℃下向1,4-氧氮雜環庚烷-5-酮(3000 mg, 26.05 mmol)及二碳酸二-第三丁基酯(7393.2 mg, 33.87 mmol)於DCM (60 mL, 0.43 M)中之溶液中添加DMAP (3.42 g, 1當量)及三乙胺(3.94 g, 2當量)。將混合物在25℃下攪拌12小時。使用H_2O (150 mL)稀釋反應液並使用EtOAc (150 mL*3)萃取。使用鹽水(200 mL)洗滌合併之有機溶液，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO®；12 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱，具有0-30%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，80 mL/min)純化殘餘物以得到5-側氧基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁基酯(3000 mg, 13.9 mmol, 53%產率)。

[0608] 在-30℃下向5-側氧基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁基酯(2500 mg, 11.61 mmol)於THF (30 mL, 0.38 M)中之溶液中逐滴添加

LiHMDS (13.7 mL, 1.1當量)。將反應液在-30℃下攪拌30分鐘，然後逐滴添加 磷氯酸二苯基酯(3432 mg, 12.77 mmol, 1.1當量)。將反應液升溫至25℃且然後在N_2下攪拌1小時。將反應液傾倒至水(10 mL)中並使用乙酸乙酯(10 mL x 3)萃取。使用鹽水(10 mL)洗滌有機層並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(PE:EA = 5:1至2:1)純化粗產物以得到5-二苯氧基磷醯基氧基-3,7-二氫-2H-1,4-氧氮呼-4-甲酸第三丁基酯(2100 mg, 4.69 mmol, 40%產率)。

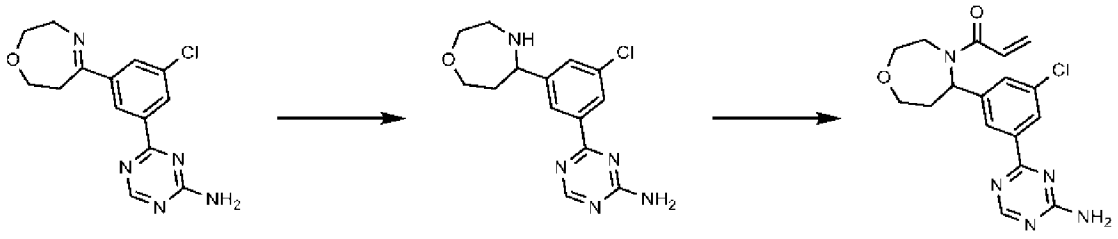
【0609】 自程序A獲得2,2'-(5-氯-1,3-伸苯基)雙(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃)。

【0610】 在25℃下向5-二苯氧基磷醯基氧基-3,7-二氫-2H-1,4-氧氮呼-4-甲酸第三丁基酯(4.3 g, 9.61 mmol)及2,2'-(5-氯-1,3-伸苯基)雙(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃) (4203 mg, 11.53 mmol)於1,4-二噁烷(40 mL, 0.2 M)及水(8 mL, 0.2 M)中之溶液中添加K_2CO_3 (3當量，3.978 g)及$Pd(dppf)Cl_2$ (0.1當量，600 mg)。將混合物在80℃及N_2下攪拌12小時。使用H_2O (50 mL)稀釋混合物並使用EtOAc (50 mL*3)萃取。使用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機溶液，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO®；12 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱，具有0-30%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，80 mL/min)純化殘餘物以得到5-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)-2,3-二氫-1,4-氧氮呼-4(7H)-甲酸第三丁基酯(1500 mg, 3.44 mmol, 36%)。



【0611】 在25℃下向5-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)-2,3-二氫-1,4-氧氮呼-4(7H)-甲酸第三丁基酯(200 mg, 0.45 mmol, 1當量)及4-氯-1,3,5-三嗪-2-胺(71 mg, 0.55 mmol, 1.2當量)於1,4-二噁烷(2.5 mL, 0.15 M)及水(0.5mL, 0.15 M)中之溶液中添加K_2CO_3 (3當量，182 mg)及Pd(dppf)Cl_2 (0.1當量，32 mg)。將混合物在80℃及N_2下攪拌12小時。使用H_2O (15 mL)稀釋混合物並使用EtOAc (15 mL*3)萃取。使用鹽水(15 mL)洗滌合併之萃取物，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由製備型TLC (PE:EtOAc = 1:1)純化粗產物以得到白色固體形式之5-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-2,3-二氫-1,4-氧氮呼-4(7H)-甲酸第三丁基酯(50 mg, 0.123 mmol, 27%產率)。

【0612】 將5-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-2,3-二氫-1,4-氧氮呼-4(7H)-甲酸第三丁基酯(80 mg, 0.19 mmol, 1當量)於4M HCl/乙酸乙酯(10 mL)中之溶液在室溫下攪拌2小時。在減壓下濃縮反應混合物以得到4-(3-氯-5-(2,3,6,7-四氫-1,4-氧氮呼-5-基)苯基)-1,3,5-三嗪-2-胺(60 mg)。



【0613】 在0℃下向4-(3-氯-5-(2,3,6,7-四氫-1,4-氧氮呼-5-基)苯基)-1,3,5-三嗪-2-胺(60 mg, 0.19 mmol, 1當量)於甲醇(1 mL, 0.19 M)中之溶液中添加$NaBH_4$ (24.6 mg, 2當量，0.39 mmol)。將混合物在室溫及N_2下攪拌2小時。使用NH_4Cl (3 mL)稀釋混合物並使用EtOAc (5 mL*3)萃取。使用鹽水(5 mL)洗滌萃取物，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空中濃

縮。藉由製備型TLC (DCM:MeOH = 10:1)純化粗產物以得到4-(3-氯-5-(1,4-氧氮雜環庚烷-5-基)苯基)-1,3,5-三嗪-2-胺(20 mg, 0.065 mmol, 33%產率)。

[0614] 在0℃下，向4-(3-氯-5-(1,4-氧氮雜環庚烷-5-基)苯基)-1,3,5-三嗪-2-胺(20 mg, 0.065 mmol, 1當量)於DCM (1 mL, 0.065 M)及Et3N (0.1 mL)中之溶液中添加丙烯醯氯(5.92 mg, 0.06 mmol, 1當量)。將混合物在25℃及N_2下攪拌2小時。使用H_2O (13 mL)稀釋混合物並使用EtOAc (15 mL*3)萃取。使用鹽水(15 mL)洗滌合併之有機溶液，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由製備型TLC (EtOAc:PE = 1:0)純化粗產物以得到白色固體形式之1-(5-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)丙-2-烯-1-酮(13 mg, 0.036 mmol, 55%產率)。LC-MS m/z:360.1 [M+1]。

[0615] 立體化學：外消旋。

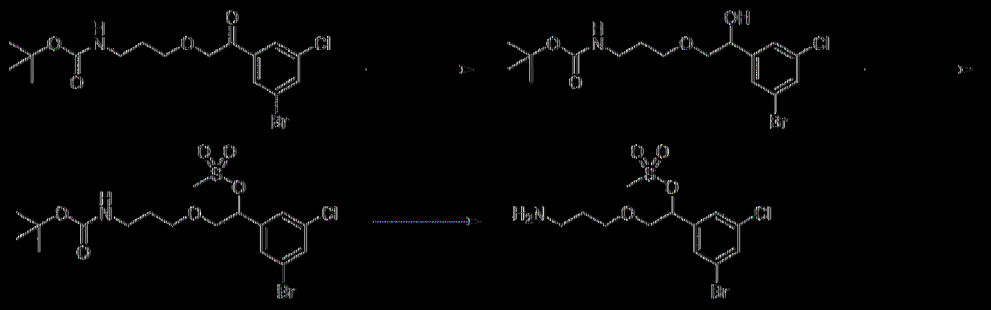
[0616] 實例62. 1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)丙-2-烯-1-酮(化合物162)之合成



[0617] 向1,4-氧氮雜環庚烷-3-酮(9 g, 78.17 mmol, 1當量)於DCM (100 mL, 0.78 M)中之溶液中添加二碳酸二第三丁基酯(22.17 g, 101.62 mmol, 1.3當量)、DMAP (2.33 g, 0.2當量)及三乙胺(15.82 g, 156.35 mmol, 2當量)。將混合物在25℃下攪拌12小時且然後在減壓下濃縮。藉由管柱層析(石油醚:EtOAc = 3:1)純化產物以得到黃色油狀物形式之產物3-側氧基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁基酯(2500 mg, 11.6 mmol, 15%

產率)。

[0618] 在-78°C下，向1,3-二溴-5-氯-苯(1.256 g, 4.64 mmol, 1當量)於i-Pr_2O (10 mL)中之溶液中添加n-BuLi (1.86ml, 1當量)。將混合物在-78°C及N_2下攪拌1小時。在-78°C下緩慢添加3-側氧基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁基酯(1000 mg, 4.64 mmol, 1當量)於i-Pr_2O (10 mL)中之溶液。將混合物在-78°C下攪拌1小時。使用H_2O (50 mL)稀釋混合物並使用EtOAc (50 mL*3)萃取。使用鹽水(50 mL)洗滌萃取物，藉由Na_2SO_4乾燥，並在真空中濃縮。藉由管柱層析(石油醚:乙酸乙酯 = 3:1)純化粗產物以得到N-[2-[3-(3-溴-5-氯-苯基)-3-側氧基-丙氧基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(600 mg, 1.48 mmol, 32%產率)。



[0619] 在0°C及N_2下，向N-[2-[3-(3-溴-5-氯-苯基)-3-側氧基-丙氧基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(600 mg, 1.47 mmol, 1當量)於甲醇(6 mL, 0.25 M)中之溶液中添加$NaBH_4$ (279 mg, 7.35 mmol, 5當量)。將反應液在室溫下攪拌1.5小時。使用H_2O (15 mL)稀釋混合物並使用DCM (15 mL*3)萃取。使用鹽水(20 mL)洗滌萃取物，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO®；12 g SepaFlash® 二氧化矽急速管柱，具有0-30%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，80 mL/min)純化殘餘物以得到黃色油狀物形式之N-[2-[3-(3-溴-5-氯-苯基)-3-羥基-丙氧基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(540 mg, 1.32 mmol, 90%產率)。

[0620] 向N-[3-[2-(3-溴-5-氯-苯基)-2-羥基-乙氧基]丙基]胺基甲

酸第三丁基酯(540 mg, 1.32 mmol)於DCM (6 mL, 0.22 M)中之溶液中添加Ms_2O (343 mg,1.97 mmol, 1.5當量)、DMAP (80 mg, 0.5當量)及三乙胺(399mg, 3.95mmol, 3當量)。將混合物在25℃下攪拌12小時。在減壓下濃縮溶液。藉由管柱層析(石油醚:EtOAc = 3 :1)純化產物以得到甲磺酸[1-(3-溴-5-氯-苯基)-2-[3-(第三丁氧基羰基胺基)丙氧基]乙基]酯(400 mg, 0.82 mmol, 62%產率)。

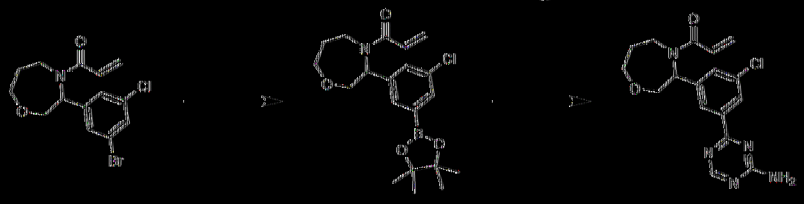
[0621] 將於EtOAc中之4M HCl (5 mL)添加至甲磺酸[1-(3-溴-5-氯-苯基)-2-[3-(第三丁氧基羰基胺基)丙氧基]乙基]酯(400 mg, 0.82 mmol, 1當量)中且然後在25℃下攪拌1小時。將反應混合物傾倒至水(15 mL)中並使用DCM (15 mL * 3)萃取。使用鹽水(10 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供黃色固體形式之甲磺酸[2-(3-胺基丙氧基)-1-(3-溴-5-氯-苯基)乙基]酯(400 mg)。



[0622] 在室溫下，將Cs_2CO_3 (450 mg, 3當量)添加至甲磺酸[2-(3-胺基丙氧基)-1-(3-溴-5-氯-苯基)乙基]酯(400 mg, 1.03 mmol, 1當量)於MeCN (5 mL, 0.21 M)中之溶液中。將混合物在N_2下加熱至80℃並保持16小時。將反應混合物傾倒至水(15 mL)中，使用DCM (15 mL * 3)萃取，使用鹽水(10 mL*2)洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯)純化粗製材料以提供白色油狀物形式之3-(3-溴-5-氯-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷(40 mg, 0.14 mmol, 13%產率)。

[0623] 在0℃下向3-(3-溴-5-氯-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷(40 mg, 0.14 mmol, 1當量)於DCM (3 mL, 0.045 M)中之溶液中添加N-烯醯氯(12

mg, 0.13 mmol, 1當量)。將混合物在25℃及N_2下攪拌2小時。使用H_2O (13 mL)稀釋混合物並使用DCM (15 mL*3)萃取。使用鹽水(15 mL)洗滌萃取物，藉由Na_2SO_4乾燥，並在真空中濃縮。藉由製備型TLC (EtOAc:PE = 1:5)純化粗產物以得到白色固體形式之1-[3-(3-溴-5-氯-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]丙-2-烯-1-酮(40 mg, 0.12 mmol, 84%產率)。



[0624] 向1-[3-(3-溴-5-氯-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]丙-2-烯-1-酮(40 mg, 0.12 mmol, 1當量)及Pin_2B_2 (44 mg, 2當量)於1,4-二噁烷(3 mL, 0.04 M)中之溶液中添加KOAc (24.5 mg)及$Pd(dppf)Cl_2$ (10.4 mg, 0.1當量)。將反應混合物在90℃及N_2下攪拌16 h。將水(20 mL)添加至反應混合物中且然後使用乙酸乙酯(15 mL*3)萃取。使用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供深色油狀物形式之粗製1-[3-[3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]丙-2-烯-1-酮(45 mg, 0.12 mmol, 99%產率)。

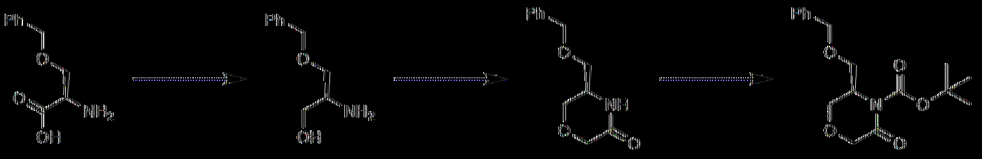
[0625] 向1-[3-[3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]丙-2-烯-1-酮(45 mg, 0.11 mmol)及4-氯-1,3,5-三嗪-2-胺(17 mg, 0.13 mmol, 1.2當量)於1,4-二噁烷(3 mL, 0.03 M)及水(0.60 mL, 0.032 M)中之溶液中添加K_2CO_3 (47.5 mg, 3當量)及$Pd(dppf)Cl_2$ (10.4 mg, 0.1當量)。將反應混合物在80℃及N_2下攪拌16小時。使用H_2O (15 mL)稀釋混合物並使用EtOAc (15 mL*3)萃取。使用鹽水(20 mL)洗滌萃取物，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物以得到淺黃色固體形式之1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-

基)-5-氯苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)丙-2-烯-1-酮(19 mg, 0.051 mmol, 44%產率)。LC-MS m/z:360.0 [M+1]。

[0626] 立體化學：外消旋。

[0627] 實例63.程序J及1-((3R,5R)-3-(2-氯-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)吡啶-4-基)-5-(羥甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物157)之合成

[0628] 程序J

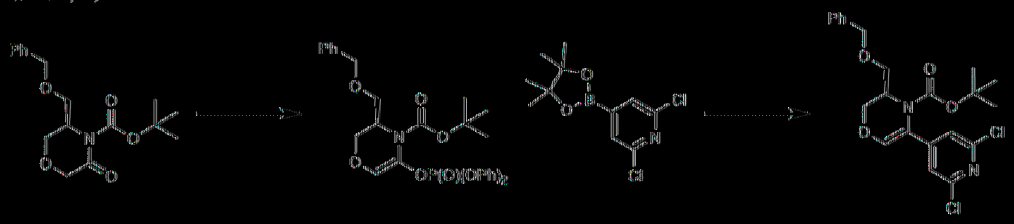


[0629] 在N2下，將$LiAlH_4$ (17.11 g, 1.5當量)添加至0℃下之D-絲胺酸(60 g, 307.35 mmol, 1當量)於THF (1 L, 0.3 M)中之溶液中。將混合物在70℃下攪拌16小時。使用水(18 mL)、15% NaOH水溶液15 (18 mL)及然後水(36 mL)小心稀釋反應混合物。將混合物攪拌3小時且然後使用EtOAc (200 mL * 3)萃取。使用鹽水(300 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2, DCM:MeOH = 100/1至5/1)純化殘餘物以提供黃色油狀物形式之(S)-2-胺基-3-(苄基氧基)丙烷-1-醇(20.0 g, 110 mmol, 36%產率)。

[0630] 在0℃及N_2下，將NaH (60 wt%) (8.828 g, 2當量)添加至(S)-2-胺基-3-(苄基氧基)丙烷-1-醇(20 g, 110.36 mmol)於甲苯(300 mL, 0.37 M)中之溶液中並攪拌30分鐘。逐滴添加氯乙酸乙酯(20.286 g, 165.54 mmol, 1.5當量)並在0℃下攪拌30分鐘。將混合物加熱至130℃並保持16小時。將反應混合物傾倒至水(80 mL)中並使用EtOAc (40 mL * 3)萃取。使用鹽水(80 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供褐色油狀物形式之粗製(R)-5-((苄基氧基)甲基)嗎啉-

3-酮(23.00 g, 104 mmol, 94%產率)。

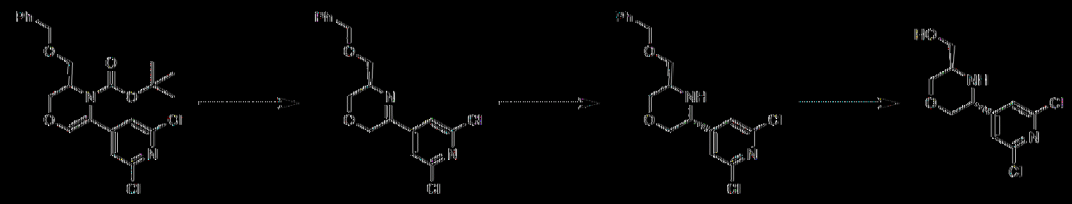
[0631] 向(R)-5-((苄氧基)甲基)嗎啉-3-酮(23 g, 103.95 mmol, 1當量)於DCM (250 mL, 0.42 M)中之溶液中添加二碳酸二-第三丁基酯(27.226 g, 124.75 mmol, 1.2當量)、三乙胺(28.89 mL, 2當量)及DMAP (2.54 g, 0.2當量)。將混合物在25℃下攪拌16小時。將反應混合物傾倒至水(100 mL)中並使用DCM (40 mL * 3)萃取。使用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=1/0至0/1)純化殘餘物以提供黃色油狀物形式之(R)-3-((苄氧基)甲基)-5-側氧基嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(8.10 g, 25.2 mmol, 24%產率)。



[0632] 在-30℃及N_2下，向(R)-3-((苄氧基)甲基)-5-側氧基嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(8.1 g, 25.20 mmol, 1當量)於THF (100 mL, 0.2520 M)中之溶液中逐滴添加雙(三甲基矽基)醯胺鋰(4.639 g,27.72 mL, 1 M, 1.1當量)。將反應液在-30℃下攪拌1小時。在-30℃下逐滴添加於THF (50 mL)中之磷氯酸二苯基酯(7.447 g, 27.75 mmol, 1.1當量)且然後在25℃下攪拌1小時。將反應液傾倒至水(80 mL)中並使用乙酸乙酯(30 mL x 3)萃取。使用鹽水(100 mL)洗滌有機層並濃縮。藉由管柱層析(PE:EA = 5:1至2:1)純化粗產物以得到黃色油狀物形式之(R)-3-((苄氧基)甲基)-5-((二苯氧基磷醯基)氧基)-2,3-二氫-4H-1,4-噁嗪-4-甲酸第三丁基酯(13.00 g,23.5 mmol, 93%產率)。

[0633] 將(R)-3-((苄氧基)甲基)-5-((二苯氧基磷醯基)氧基)-2,3-

2-氯-4H-1,4-噁嗪-4-甲酸第三丁基酯(13 g, 23.48 mmol)、2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶(7.077 g, 25.83 mmol, 1.1當量)、碳酸鉀(6491 mg, 46.97 mmol)及Pd(dppf)Cl$_2$ (852.11 mg, 1.17 mmol, 0.05當量)於MeCN (50 mL, 0.18 M)、1,4-二噁烷(50 mL, 0.18 M)及水(25 mL, 0.18 M)中之溶液在80℃及N_2下攪拌16小時。使用H_2O (40 ml)稀釋反應液並使用EtOAc (20 mlx 3)萃取。濃縮有機層並藉由管柱層析(PE/EA = 10/1至PE/EA = 1/1)純化以得到(R)-3-((苄基氧基)甲基)-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)-2,3-二氫-4H-1,4-噁嗪-4-甲酸第三丁基酯(7.5 g, 16.6 mmol, 71%產率)。

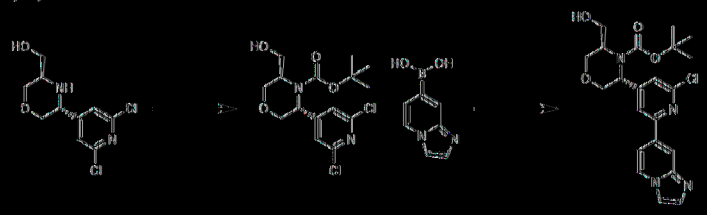


[0634] 向(R)-3-((苄基氧基)甲基)-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)-2,3-二氫-4H-1,4-噁嗪-4-甲酸第三丁基酯(7.5 g, 16.62 mmol, 1當量)於乙酸乙酯(30 mL, 0.55 M)中之溶液中添加於EtOAc中之HCl (40 mL)。將混合物在25℃下攪拌1小時。在減壓下濃縮反應混合物以提供黃色油狀物形式之(R)-3-((苄基氧基)甲基)-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)-3,6-二氫-2H-1,4-噁嗪(6.00 g)。

[0635] 向(R)-3-((苄基氧基)甲基)-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)-3,6-二氫-2H-1,4-噁嗪(6 g, 17.08 mmol, 1當量)於乙酸(30 mL)中之溶液中添加Zn (2.23g, 2當量，34.16 mmol)。將混合物在25℃下攪拌30分鐘。使用1N HCl (25 mL)終止反應且然後使用飽和$NaHCO_3$水溶液調節直至pH=8~9。使用DCM (40mL*3)萃取所得溶液，使用鹽水(45 mL)洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2,

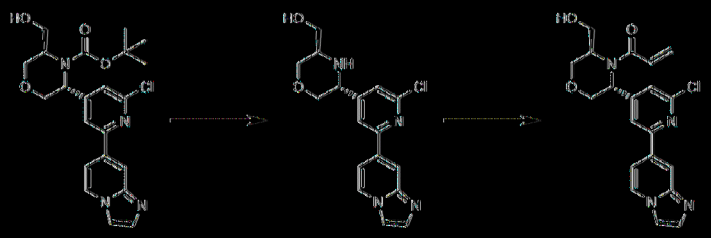
PE:EtOAc = 3:1)純化殘餘物以提供黃色油狀物形式之(3R,5R)-3-((下基氧基)甲基)-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)嗎啉(1700 mg, 4.81 mmol, 28%產率)及2,2之順式非對映異構體。

[0636] 在0℃下向(3R,5R)-3-((下基氧基)甲基)-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)嗎啉(1700 mg, 4.81 mmol, 1當量)於DCM (25 mL, 0.19 M)中之溶液中添加BCl_3 (1 M, 9.624 mL, 2當量)。將混合物在25℃下攪拌30分鐘。將反應混合物傾倒至MeOH (20 mL)中，攪拌30分鐘，且然後濃縮。將所得混合物吸收至DCM (20 mL)中且逐滴添加三乙胺(5 mL)直至pH 8~9。使用水(20 mL)稀釋溶液且然後使用DCM (20 mL x 3)萃取。使用鹽水(20 mL x 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 1/0至0/1)純化殘餘物以提供黃色油狀物形式之((3R,5R)-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)嗎啉-3-基)甲醇(1000 mg, 3.80 mmol, 79%產率)。



[0637] 向((3R,5R)-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)嗎啉-3-基)甲醇(0.8 g, 3.04 mmol, 1當量)於DCM (10 mL, 0.30 M)中之溶液中添加二碳酸二第三丁基酯(0.663 g, 3.04 mmol, 1當量)、三乙胺(0.847 mL, 6.08 mmol, 2當量)及4-(二甲基胺基)吡啶(74.29 mg, 0.60 mmol, 0.2當量)。將混合物在25℃下攪拌5小時。藉由H_2O (20 mL)將反應混合物淬滅並使用DCM (20 mL x 3)萃取。藉由Na_2SO_4乾燥有機相，過濾，並濃縮。藉由管柱層析(PE/EA 0/1至1/1)純化殘餘物以得到(3R,5R)-3-(2,6-二氯吡啶-4-基)-5-(羥甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(800 mg, 2.20 mmol, 72%產率)。

[0638] 將(3R,5R)-3-(2,6-二氯吡啶-4-基)-5-(羥甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(200 mg, 0.55 mmol)、咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基硼酸(80 mg, 0.49 mmol, 0.9當量)、KOAc (107 mg, 2.0當量)及$Pd(dppf)Cl_2$ (39 mg, 0.055 mmol, 0.1當量)於1,4-二噁烷(5 mL, 0.09 M)及水(1 mL, 0.09 M)中之溶液在90℃及N_2下攪拌12小時。將反應混合物傾倒至水(15 mL)中並使用EtOAc (15 mL x 3)萃取。使用鹽水(10 mL x 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2, DCM:MeOH = 10:1)純化殘餘物以提供(3R,5R)-3-(2-氯-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)吡啶-4-基)-5-(羥甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(80 mg, 0.180 mmol, 33%產率)。



[0639] 在0℃及N_2下，向(3R,5R)-3-(2-氯-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)吡啶-4-基)-5-(羥甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(60 mg, 0.13 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加於二噁烷中之HCl (2 mL, 4M)。將混合物在室溫下攪拌30分鐘。在減壓下濃縮反應混合物以提供((3R,5R)-5-(2-氯-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)吡啶-4-基)嗎啉-3-基)甲醇鹽酸鹽(50 mg, 0.131 mmol, 97%產率)。

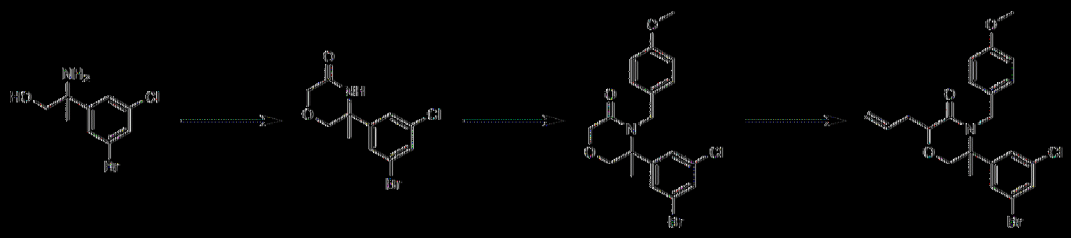
[0640] 在0℃下向((3R,5R)-5-(2-氯-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)吡啶-4-基)嗎啉-3-基)甲醇鹽酸鹽(110 mg, 0.28 mmol)於THF (2 mL, 0.14 M)中之溶液中添加丙烯酸(20 mg, 0.28 mmol, 1當量)、三乙胺(0.12 mL, 0.86 mmol, 3當量)及雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)次磷醯氯(95 mg, 0.37

mmol，1.3當量)。將混合物在室溫下攪拌2小時。使用H_2O (5 mL)稀釋反應液並使用DCM (5 mL x 3)萃取。藉由製備型TLC (DCM/MeOH=10/1)濃縮有機相並純化以得到1-((3R,5R)-3-(2-氯-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)吡啶-4-基)-5-(羥甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(9.9 mg，0.025 mmol，9%產率)。LC-MS m/z:399.1 [M+1]。

[0641] 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

[0642] 實例64.程序K及1-(6-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-6-甲基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮(化合物160)之合成

[0643] 程序K

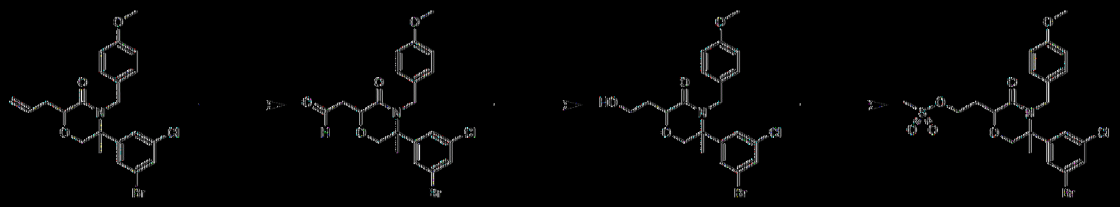


[0644] 自程序G獲得2-胺基-2-(3-溴-5-氯苯基)丙烷-1-醇。

[0645] 在0℃下，向2-胺基-2-(3-溴-5-氯苯基)丙烷-1-醇(6 g，22.68 mmol，1當量)於甲苯(50 mL，0.45 M)中之溶液中添加NaH (1.814 g，60 wt %，2當量)並攪拌30分鐘。逐滴添加氯乙酸乙酯(3.335 g，27.21 mmol，1.2當量)並在25℃下攪拌30分鐘，且然後加熱至130℃並保持16小時。使用飽和NH4Cl水溶液(100 mL)將反應混合物淬滅並使用EtOAc (50 mL*3)萃取。使用30 mL飽和鹽水溶液洗滌有機層。然後分離有機溶液，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由急速管柱層析(PE:EA=5:1-0:1)純化粗製材料以得到白色固體形式之5-(3-溴-5-氯苯基)-5-甲基嗎啉-3-酮(3 g，9.85 mmol，43%產率)。

[0646] 在0℃下向5-(3-溴-5-氯-苯基)-5-甲基-嗎啉-3-酮(3000 mg, 9.85 mmol, 1當量)於DMF (30 mL, 0.32 M)中之溶液中添加氫化鈉(472.8 mg, 11.82 mmol, 1.2當量)。將反應液在0℃及N_2下攪拌20分鐘，然後逐滴添加4-氯苯甲醚(1685 mg, 11.82 mmol, 1.2當量)。將反應液在25℃下攪拌3小時。將反應混合物傾倒至飽和NH_4Cl水溶液(150 mL)中並使用EtOAc (40 mL * 3)萃取。使用鹽水(20 mL*3)、水(10 mL*3)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 10/1至3/1)純化殘餘物以得到白色固體形式之5-(3-溴-5-氯-苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-嗎啉-3-酮(4000 mg, 9.42 mmol, 96%產率)。

[0647] 在-78℃及N_2下，向5-(3-溴-5-氯-苯基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-嗎啉-3-酮(4 g, 9.41 mmol, 1當量)於THF (40 mL, 0.23 M)中之溶液中添加LDA (1.5當量，7 mL, 2 M)並攪拌30分鐘。添加3-溴丙-1-烯(1253.3 mg, 10.36 mmol)且將混合物在-78℃下攪拌1小時。將反應混合物傾倒至飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)中並使用EtOAc (50 mL * 3)萃取。使用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 10/1至3/1)純化殘餘物以得到2-烯丙基-5-(3-溴-5-氯-苯基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-嗎啉-3-酮(2.50 g, 5.38 mmol, 57%產率)及2,2-二烯丙基-5-(3-溴-5-氯-苯基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-嗎啉-3-酮(0.60 g, 1.19 mmol, 13%產率)。

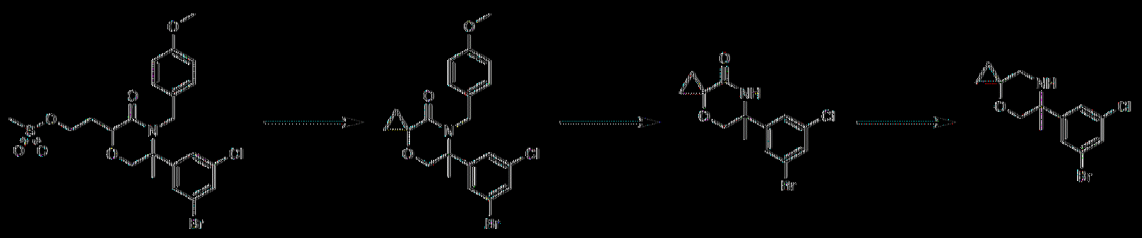


[0648] 在-78℃下，使臭氧流鼓泡通過2-烯丙基-5-(3-溴-5-氯-苯

基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-嗎啉-3-酮(2.15 g, 4.6258 mmol, 1當量)於CH_2Cl_2 (22 mL)中之溶液15分鐘直至明顯觀察到獨特之藍色臭氧為止。使用O_2將反應混合物吹掃30分鐘且然後使用三乙胺(2 mL)淬滅。所得混合物直接用於下一步驟中。

【0649】 在0℃及N_2下，向2-[5-(3-溴-5-氯-苯基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-側氧基-嗎啉-2-基]乙醛(2.15 g, 4.60 mmol, 1當量)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (5當量，874 mg)且然後攪拌1小時。將反應混合物傾倒至飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)中並使用DCM (20 mL * 3)萃取。使用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1)純化殘餘物以得到黃色油狀物形式之5-(3-溴-5-氯-苯基)-2-(2-羥乙基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-嗎啉-3-酮(1000 mg, 2.13 mmol, 46%產率)。

【0650】 在0℃及N_2下，向5-(3-溴-5-氯-苯基)-2-(2-羥乙基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-嗎啉-3-酮(1 g, 2.13 mmol)及三乙胺(647 mg, 6.39 mmol)於DCM (10 mL, 0.21 M)中之溶液中添加甲磺醯氯(450 mg, 3.92 mmol)。將混合物在0℃下攪拌15分鐘。將反應混合物傾倒至飽和NH_4Cl水溶液(10 mL)中並使用DCM (10 mL * 3)萃取。使用鹽水(5 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到黃色油狀物形式之甲磺酸2-[5-(3-溴-5-氯-苯基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-側氧基-嗎啉-2-基]乙基酯(950 mg, 1.74 mmol, 81%產率)。

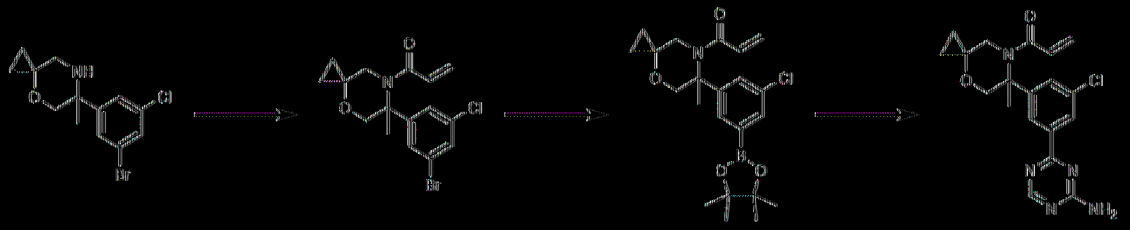


[0651] 在0℃及N_2下，向甲磺酸2-[5-(3-溴-5-氯-苯基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-側氧基-嗎啉-2-基]乙基酯(950 mg, 1.73 mmol)於THF (10 mL, 0.17 M)中之溶液中添加LDA (3當量，2.6 mL, 2M)且然後攪拌1小時。將反應混合物傾倒至飽和NH_4Cl水溶液(15 mL)中並使用EtOAc (15 mL * 3)萃取。使用鹽水(10 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2,PE:EtOAc = 3:1；石油醚/乙酸乙酯 10/1至3/1)純化殘餘物以得到黃色油狀物形式之6-(3-溴-5-氯-苯基)-7-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-8-酮(277 mg, 0.61 mmol, 35%產率)。

[0652] 向6-(3-溴-5-氯-苯基)-7-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-甲基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-8-酮(277 mg, 0.61 mmol, 1當量)於MeCN (3 mL)及水(3 mL)中之溶液中添加CAN (3當量，1 g)。將所得混合物在50℃下攪拌2小時。使用飽和Na_2CO_3水溶液處理反應液並使用DCM (5 mL*3)萃取。使用鹽水(3 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 10/1至1/1)純化殘餘物以得到黃色油狀物形式之6-(3-溴-5-氯-苯基)-6-甲基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-8-酮(138 mg, 0.41 mmol, 68%產率)。

[0653] 在N2及0℃下，向6-(3-溴-5-氯-苯基)-6-甲基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-8-酮(138 mg, 0.41 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中逐滴添加BH_3-Me_2S (5當量)。將混合物在40℃下攪拌2小時。在0℃下逐滴添加

MeOH (2 mL)且然後在60°C下攪拌30分鐘。在減壓下濃縮混合物以得到黃色固體形式之粗製6-(3-溴-5-氯苯基)-6-甲基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷(150 mg)。



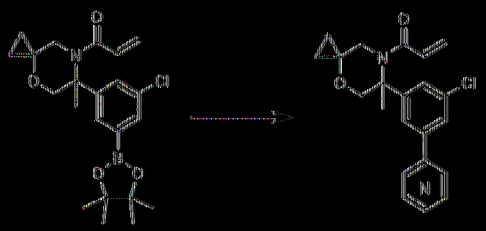
[0654] 在0°C及N_2下，向6-(3-溴-5-氯苯基)-6-甲基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷(150 mg, 0.47 mmol)及二乙胺(95 mg, 0.94 mmol)於DCM (2 mL, 0.23 M)中之溶液中逐滴添加丙烯醯氯(42.87 mg, 0.47 mmol)。將反應混合物傾倒至飽和NH_4Cl水溶液(5 mL)中並使用EtOAc (5 mL * 3)萃取。使用鹽水(3 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)純化殘餘物以得到黃色油狀物形式之1-(6-(3-溴-5-氯苯基)-6-甲基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮(100 mg, 0.270 mmol, 57%產率)。

[0655] 向1-(6-(3-溴-5-氯苯基)-6-甲基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮(100 mg, 0.27 mmol)、乙酸鉀(52 mg, 0.54 mmol)及雙(頻哪醇)二硼(82 mg, 0.32 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL, 0.13 M)中之混合物中添加$Pd(dppf)Cl_2$ (20 mg)。將反應液在90°C及N_2下攪拌16小時。過濾反應混合物，且將濾液傾倒至水(5 mL)中並使用EtOAc (5 mL * 3)萃取。使用鹽水(3mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到黃色油狀物形式之粗製1-(6-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)-6-甲基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮(90 mg, 0.22 mmol, 80%產率)。

[0656] 在25°C及N_2下，向1-(6-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二

氧硼烷-2-基)苯基)-6-甲基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮(110 mg, 0.26 mmol)、4-氯-1,3,5-三𠯿-2-胺(34 mg, 0.26 mmol)及碳酸鉀(36 mg, 0.26 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL, 0.11 M)及水(0.40 mL, 0.11 M)中之混合物中添加$Pd(dppf)Cl_2$ (22 mg)。將混合物在85℃及N_2下攪拌4小時。將反應混合物傾倒至水(5 mL)中並使用EtOAc (5 mL * 3)萃取。使用鹽水(3 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2, EtOAc)純化殘餘物以得到黃色油狀物形式之1-(6-(3-(4-胺基-1,3,5-三𠯿-2-基)-5-氯苯基)-6-甲基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮(30 mg, 0.078 mmol, 30%產率)。

[0657] 藉由SFC分離對映異構體。未指派絕對立體化學。LC-MS m/z:386.1 [M+1]。立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。



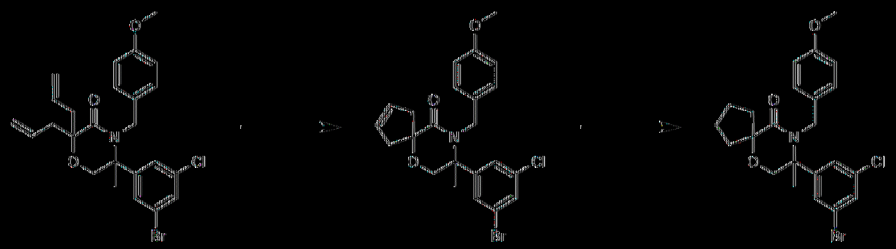
[0658] 使用程序K中之適當偶合配偶體，可獲得標題化合物。

化合物	名稱	步驟12中之偶合配偶體	LC-MS m/z [M+1]
160	1-(6-(3-(4-胺基-1,3,5-三𠯿-2-基)-5-氯苯基)-6-甲基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮	4-氯-1,3,5-三𠯿-2-胺	386.1
161	1-(6-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-6-甲基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮	4-溴嘧啶-2-胺	385.1

165	1-(6-(3-氯-5-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)-6-甲基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮	2-溴-5-氟嘧啶	388.1
167	1-(6-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-6-甲基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮	4-氯嘧啶-2-胺	385.2

[0659] 實例65.程序L及1-(8-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-8-甲基-6-氧雜-9-氮雜螺[4.5]癸烷-9-基)丙-2-烯-1-酮(化合物163)之合成

[0660] 程序L



[0661] 自程序K獲得2,2,2-三氟乙酸1-(3-溴-5-氯苯基)-4-(4-甲氧基苄基)-5-甲基嗎啉-3-酮。

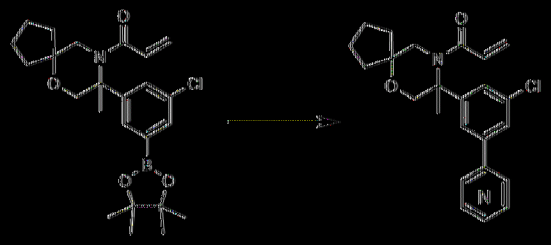
[0662] 在室溫及N_2下，向2,2,2-三氟乙酸1-(3-溴-5-氯苯基)-4-(4-甲氧基苄基)-5-甲基嗎啉-3-酮(6.6 g, 12.33 mmol)於DCM (100 mL, 0.12 M)中之溶液中添加Grubbs II觸媒(525 mg, 0.62 mmol, 0.05當量)且然後攪拌4小時。使用水(80 mL)將反應混合物淬滅並使用DCM (60 mL*3)萃取。藉由Na_2SO_4乾燥合併之有機相且然後在減壓下濃縮。藉由急速矽膠管柱層析純化殘餘物以得到白色固體形式之8-(3-溴-5-氯苯基)-9-((4-甲氧基苯基)甲基)-8-甲基-6-氧雜-9-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-10-酮;乙烷(5.60 g, 11.0 mmol, 90%產率)。

[0663] 在室溫及H_2 (15 psi)下，向8-(3-溴-5-氯苯基)-9-((4-甲氧基苯基)甲基)-8-甲基-6-氧雜-9-氮雜螺[4.5]癸烷-10-酮(20 mg, 0.042 mmol, 1當量)於乙酸乙酯(2 mL, 0.02 M)中之溶液中添加PtO_2 (0.05當

量，300 mg)。將反應液在室溫下攪拌5小時。過濾反應液且然後在減壓下濃縮以提供白色固體形式之8-(3-溴-5-氯-苯基)-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-8-甲基-6-氧雜-9-氮雜螺[4.5]癸烷-10-酮(5.30 g, 11.1 mmol, 94%產率)。

[0664] 在程序K中使用8-(3-溴-5-氯-苯基)-9-[(4-甲氧基苯基)甲基]-8-甲基-6-氧雜-9-氮雜螺[4.5]癸烷-10-酮來獲得1-(8-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-8-甲基-6-氧雜-9-氮雜螺[4.5]癸烷-9-基)丙-2-烯-1-酮。LC-MS m/z:413.2 [M+1]。

[0665] 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。



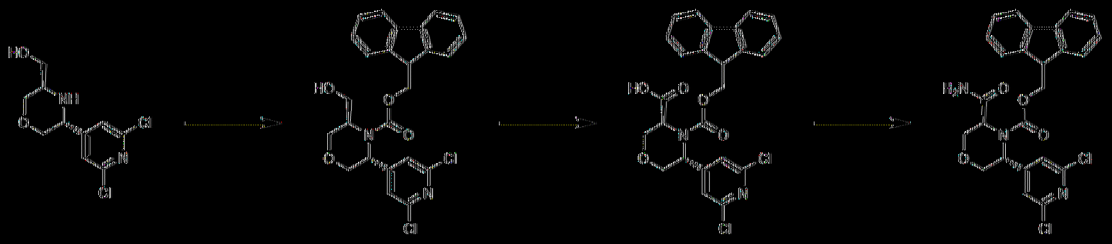
[0666] 使用程序L中之適當偶合配偶體，可獲得標題化合物。

化合物	名稱	偶合成偶體	LC-MS m/z [M+1]
163	1-(8-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-8-甲基-6-氧雜-9-氮雜螺[4.5]癸烷-9-基)丙-2-烯-1-酮	4-溴嘧啶-2-胺	413.2
164	1-(8-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-8-甲基-6-氧雜-9-氮雜螺[4.5]癸烷-9-基)丙-2-烯-1-酮	4-氯-1,3,5-三嗪-2-胺	414.2
166	1-(8-(3-氯-5-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)-8-甲基-6-氧雜-9-氮雜螺[4.5]癸烷-9-基)丙-2-烯-1-酮	2-溴-5-氟嘧啶	416.1

170	1-(8-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-8-甲基-6-氧雜-9-氮雜螺[4.5]癸烷-9-基)丙-2-烯-1-酮	6-氯嘧啶-4-胺	413.2
171	1-(8-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-8-甲基-6-氧雜-9-氮雜螺[4.5]癸烷-9-基)丙-2-烯-1-酮	2-氯嘧啶-4-胺	413.2

[0667] 實例66.程序M及(3S,5R)-4-丙烯醯基-5-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)嗎啉-3-甲醯胺(化合物172)之合成

[0668] 程序M



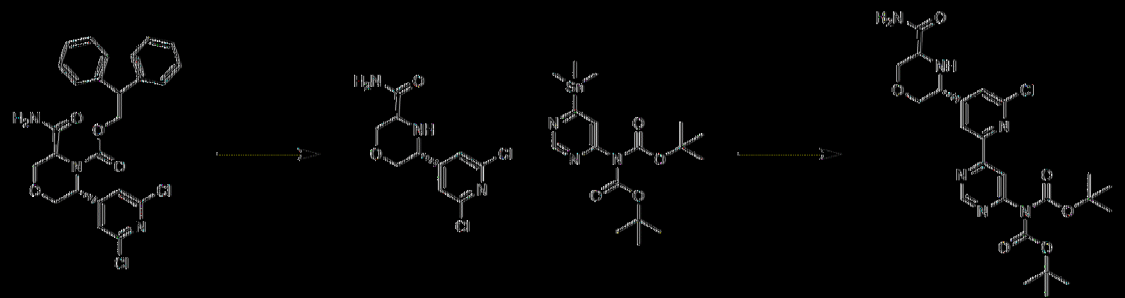
[0669] 自程序J獲得((3R,5R)-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)嗎啉-3-基)甲醇。

[0670] 向((3R,5R)-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)嗎啉-3-基)甲醇(1.5 g, 5.70 mmol, 1當量)於THF (20 mL, 0.28 M)及飽和$NaHCO_3$水溶液(15mL)中之溶液中逐滴添加於THF (10 mL)中之氯甲酸9H-芴-9-基甲基酯(1.769 g, 6.84 mmol, 1.2當量)。將所得混合物在室溫下攪拌3.5小時。將反應混合物傾倒至H_2O (10 mL)中並使用EtOAc (20 mL * 3)萃取。使用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=1/0至0/1)純化殘餘物以提供黃色油狀物形式之(3R,5R)-3-(2,6-二氯吡啶-4-基)-5-(羥甲基)嗎啉-4-甲酸(9H-芴-9-基)甲基酯(2400 mg, 4.94 mmol, 86%產率)。

[0671] 在0℃下，向(3R,5R)-3-(2,6-二氯吡啶-4-基)-5-(羥甲基)嗎啉-4-甲酸(9H-芴-9-基)甲基酯(1.8 g, 3.70 mmol, 1當量)於MeCN (7 mL,

0.17 M)、乙酸乙酯(7 mL, 0.17 M)及水(7 mL, 0.17 M)中之溶液中添加$NaIO_4$ (2當量，1.58g)及$RuCl_3$ (0.01當量，8 mg)。將所得混合物在25℃下攪拌2小時。將反應混合物傾倒至H_2O (20 mL)中並使用EtOAc (20 mL * 3)萃取。使用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供(3S,5R)-4-(((9H-第-9-基)甲氧基)羰基)-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)嗎啉-3-甲酸(1.75 g, 3.50 mmol, 95%產率)。

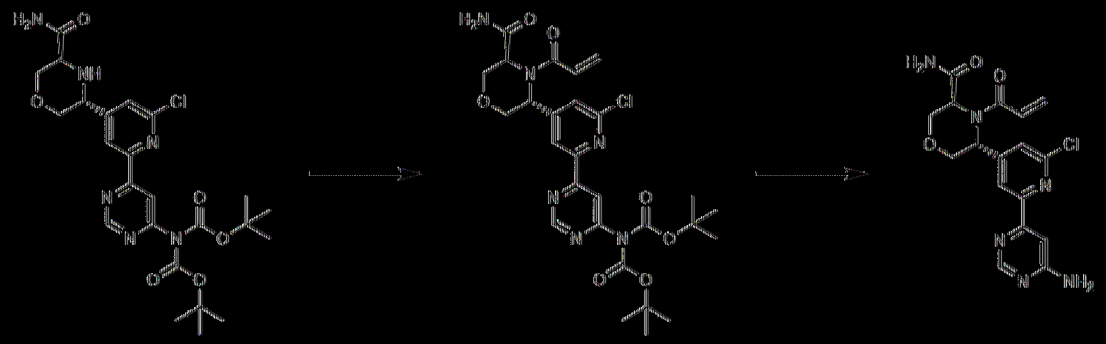
[0672] 在25℃下向(3S,5R)-4-(((9H-第-9-基)甲氧基)羰基)-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)嗎啉-3-甲酸(600 mg, 1.20 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(10 mL, 0.12 M)中之溶液中添加二碳酸二-第三-丁基酯(524 mg, 2.40 mmol, 2當量)、吡啶(190.09 mg, 2.40 mmol, 2當量)及NH_4HCO_3 (189mg, 2當量)。將混合物在25℃下攪拌3小時。將反應混合物傾倒至水(10 mL)中並使用EtOAc (20 mL * 3)萃取。使用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=1/0至0/1)純化殘餘物以得到白色固體形式之(3S,5R)-3-胺甲醯基-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)嗎啉-4-甲酸(9H-第-9-基)甲基酯(350 mg, 0.70 mmol, 58%產率)。



[0673] 向(3S,5R)-3-胺甲醯基-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)嗎啉-4-甲酸(9H-第-9-基)甲基酯(280 mg, 0.56 mmol, 1當量)於MeCN (3 mL, 0.18 M)中之溶液中添加二乙胺(821.86 mg, 11.23 mmol, 20當量)且將所得混合物在25℃下攪拌1小時。濃縮混合物，且藉由製備型TLC (SiO_2, PE:EtOAc =

1:2)純化殘餘物以提供白色固體形式之(3S,5R)-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)嗎啉-3-甲醯胺(120 mg, 0.43 mmol, 77%產率)。

[0674] 向(3S,5R)-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)嗎啉-3-甲醯胺(110 mg, 0.39 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(1 mL, 0.39 M)中之溶液中添加(第三丁氧基羰基)(6-(三甲基錫烷基)嘧啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(164.26 mg, 0.35 mmol, 0.9當量)及$Pd(dppf)Cl_2$ (0.1當量，8.8 mg)。將所得混合物在100℃下攪拌16小時。將反應混合物傾倒至H2O (5 mL)中並使用EtOAc (5 mL * 3)萃取。使用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物以提供白色固體形式之(第三丁氧基羰基)(6-(4-((3R,5S)-5-胺甲醯基嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)嘧啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(15 mg, 0.028 mmol, 7%產率)。

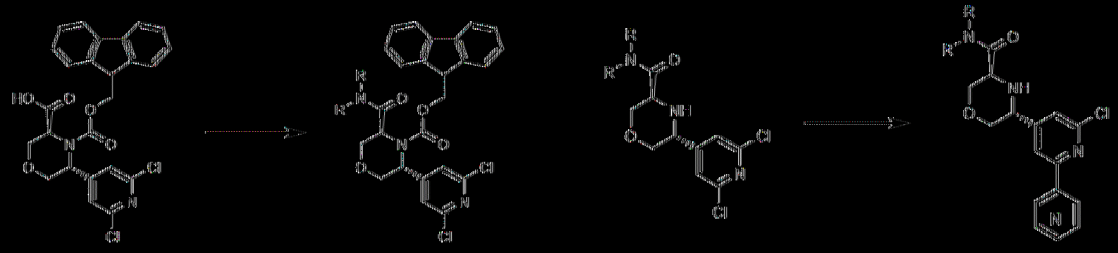


[0675] 向(第三丁氧基羰基)(6-(4-((3R,5S)-5-胺甲醯基嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)嘧啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(20 mg, 0.037 mmol, 1當量)於DCM (1 mL, 0.03 M)中之溶液中添加丙烯醯氯(3.38 mg, 0.037 mmol, 1當量)及N,N-二異丙基乙基胺(4.8 mg, 0.037 mmol, 1當量)。將所得混合物在25℃下攪拌1小時。將反應混合物傾倒至H_2O (5 mL)中並使用EtOAc (5 mL * 3)萃取。使用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2, EtOAc:MeOH = 10:1)純化殘餘物以提供白色固體形式之(6-(4-((3R,5S)-

4-丙烯醯基-5-胺甲醯基嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)嘧啶-4-基)(第三丁氧基羰基)胺基甲酸第三丁酯(15 mg, 0.025 mmol, 68%產率)。

[0676] 向(6-(4-((3R,5S)-4-丙烯醯基-5-胺甲醯基嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)嘧啶-4-基)(第三丁氧基羰基)胺基甲酸第三丁酯(10 mg, 0.017 mmol, 1當量)於DCM (1 mL, 0.017 M)中之溶液中添加TFA (0.3 mL)。將所得混合物在25℃下攪拌1小時。濃縮反應液以提供黃色油狀物形式之(3S,5R)-4-丙烯醯基-5-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)嗎啉-3-甲醯胺(7.9 mg)。LC-MS m/z:389.1 [M+1]。

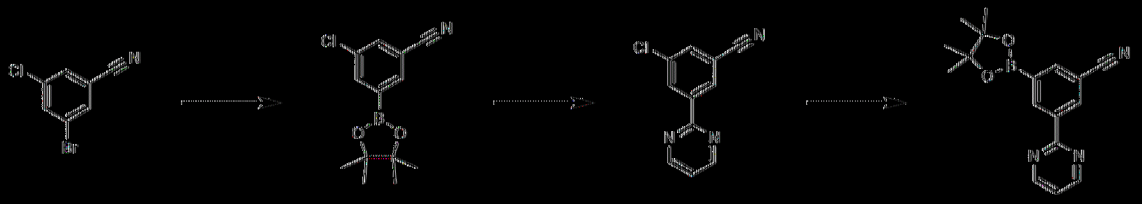
[0677] 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。



[0678] 在程序M之兩個步驟中使用適當偶合配偶體，可獲得標題化合物。

化合物	名稱	LC-MS m/z [M+1]
172	(3S,5R)-4-丙烯醯基-5-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)嗎啉-3-甲醯胺	389.1
181	(3S,5R)-4-丙烯醯基-5-(2-(3-胺甲醯基-4-氟苯基)-6-氯吡啶-4-基)嗎啉-3-甲醯胺	433.1
169	(3S,5R)-4-丙烯醯基-5-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-N,N-二甲基嗎啉-3-甲醯胺	417.0
173	(3S,5R)-4-丙烯醯基-5-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-N-甲基嗎啉-3-甲醯胺	403.1

[0679] 實例67. 3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-(嘧啶-2-基)苯甲腈(化合物8)之合成

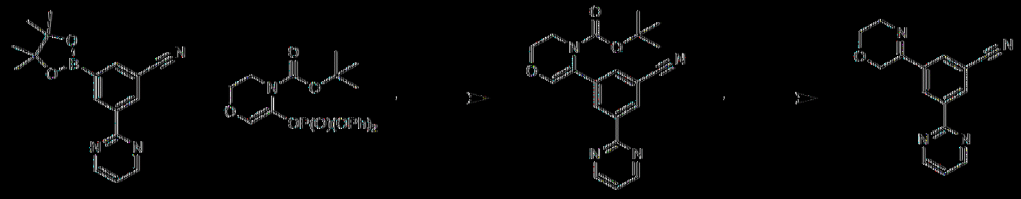


[0680] 在N_2下，向3-溴-5-氯苯甲腈(3770 mg, 17.41 mmol, 1當量)及雙(頻哪醇)二硼(5749 mg, 22.64 mmol, 1.3當量)於1,4-二噁烷(40 mL, 0.43 M)中之溶液中添加$PdCl_2(dppf)$ (1.27 g, 0.1當量)及KOAc (4.29 g, 2.5當量)。將混合物在90°C下攪拌12小時。將溶液傾倒至水(40 mL)中並使用乙酸乙酯(40 mL*3)萃取。使用鹽水(20mL*2)洗滌合併之有機相，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮。藉由矽膠層析(石油醚:乙酸乙酯=30:1)純化粗產物以提供黃色固體形式之3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲腈(4500 mg, 17.07 mmol, 98%產率)。

[0681] 在N_2下，向3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲腈(2000 mg, 7.58 mmol, 1當量)及2-溴嘧啶(1085 mg, 6.83 mmol, 0.9當量)於1,4-二噁烷(15 mL)、MeCN (15 mL)及水(7.5 mL)中之溶液中添加$PdCl_2(dppf)$ (277 mg, 0.05當量)及K_2CO_3 (2622 mg, 2.5當量)。將混合物在90°C下攪拌5小時。將混合物冷卻至25°C並在減壓下濃縮。將殘餘物傾倒至冰-水(w/w = 1/1) (20 mL)中並使用乙酸乙酯(20 mL*3)萃取。使用鹽水(20mL*2)洗滌合併之有機相，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮。藉由矽膠層析(石油醚/乙酸乙酯=15:1)純化殘餘物以提供黃色固體形式之3-氯-5-嘧啶-2-基-苯甲腈(950 mg, 4.40 mmol, 58%產率)。

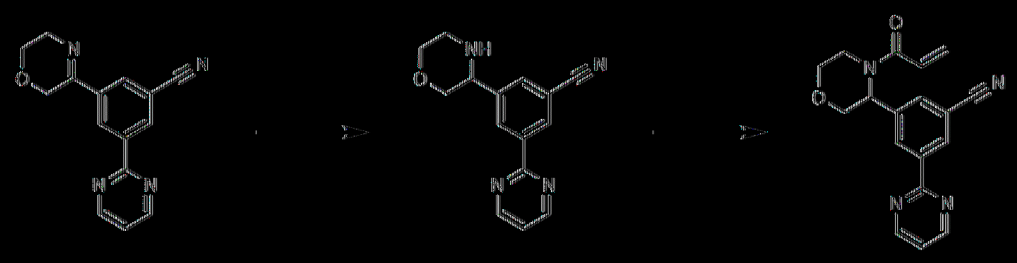
[0682] 在N_2下，向3-氯-5-嘧啶-2-基-苯甲腈(720 mg, 3.33 mmol, 1當量)及雙(頻哪醇)二硼(1017.5 mg, 4 mmol, 1.2當量)於甲苯(7 mL, 0.47

M)中之溶液中添加x-Phos PdG2(131 mg, 0.05當量)及KOAc (983 mg, 3.0當量)。將混合物在110℃下攪拌12小時。將溶液傾倒至水(10 mL)中並使用乙酸乙酯(10 mL*3)萃取。使用鹽水(10mL*2)洗滌合併之有機相，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮。藉由矽膠層析(石油醚:乙酸乙酯=15:1)純化粗產物以得到黃色固體形式之3-嘧啶-2-基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲腈(1000 mg, 3.26 mmol, 97%產率)。



[0683] 在N_2下，將3-嘧啶-2-基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲腈(1000 mg, 3.25 mmol, 1當量)及5-((二苯氧基磷醯基)氧基)-2,3-二氫-4H-1,4-噁嗪-4-甲酸第三丁基酯(1630 mg, 3.90 mmol, 1.2當量)於1,4-二噁烷(10 mL)、MeCN (10 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加$PdCl_2$(dppf) (100mg, 0.05當量)及K_2CO_3 (900mg, 2.0當量)。將混合物在80℃下攪拌5小時。將溶液傾倒至水(20 mL)中並使用乙酸乙酯(20 mL*3)萃取。使用鹽水(20 mL*2)洗滌合併之有機相，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮。藉由矽膠層析(石油醚:乙酸乙酯=15:1)純化粗產物以得到黃色固體形式之5-(3-氰基-5-嘧啶-2-基-苯基)-2,3-二氫-1,4-噁嗪-4-甲酸第三丁基酯(800 mg, 2.19 mmol, 67%產率)。

[0684] 向5-(3-氰基-5-嘧啶-2-基-苯基)-2,3-二氫-1,4-噁嗪-4-甲酸第三丁基酯(300 mg, 0.82 mmol)於DCM (0.5 mL)中之溶液中添加TFA (2.5 mL)並在25℃下攪拌30分鐘。濃縮反應液以得到黃色油狀物形式之3-(3,6-二氫-2H-1,4-噁嗪-5-基)-5-嘧啶-2-基-苯甲腈(200 mg, 0.75 mmol)。



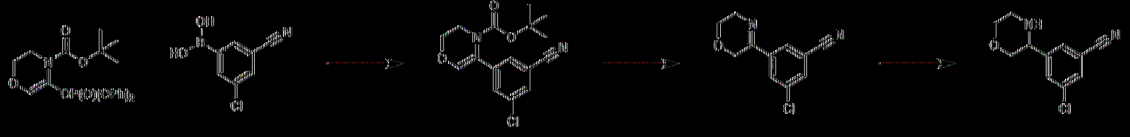
[0685] 向3-(3,6-二氫-2H-1,4-噁嗪-5-基)-5-嘧啶-2-基-苯甲腈(200 mg, 0.75 mmol)於甲醇(3 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (45 mg)並在25°C下攪拌10分鐘。濃縮反應液並藉由製備型HPLC純化以提供黃色油狀物形式之3-嗎啉-3-基-5-嘧啶-2-基-苯甲腈(150mg, 0.56 mmol)。

[0686] 在25°C下，向3-嗎啉-3-基-5-嘧啶-2-基-苯甲腈(60 mg, 0.22 mmol)於DCM (2 mL, 0.1 M)中之溶液中添加三乙胺(44 mg, 2.5當量)及丙烯醯氯(24.47 mg, 0.27 mmol, 1.2當量)。將反應液攪拌30分鐘。濃縮溶液並藉由製備型TLC (EtOAc)純化以提供3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-(嘧啶-2-基)苯甲腈(6.8 mg, 0.021 mmol, 9.4%產率)。

[0687] 藉由SFC分離對映異構體。未指派標題化合物之絕對立體化學。LC-MS m/z:321.1 [M+1]。

[0688] 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

[0689] 實例68. 3'-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5'-氰基-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺(化合物67)之合成

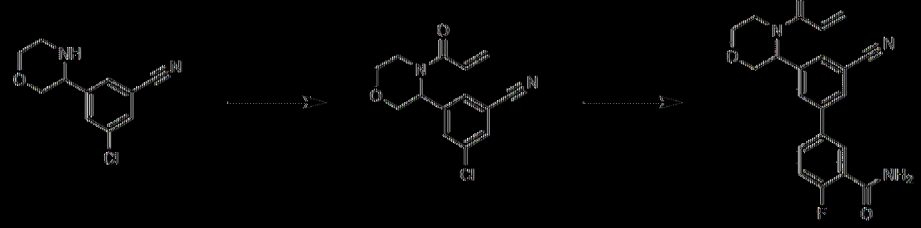


[0690] 向3-氟-5-氰基苯基硼酸(2 g, 11.027 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(30 mL)及水(6 mL)中之溶液中添加5-((二苯氧基磷醯基)氧基)-2,3-二氫-4H-1,4-噁嗪-4-甲酸第三丁基酯(5.73 g, 13.23 mmol, 1.2當量)、碳酸鉀(3.048 g, 22.053 mmol, 2當量)及$Pd(dppf)Cl_2$(800 mg, 1.10 mmol,

0.1當量)。將反應液在80℃及N_2下攪拌2小時。使用H_2O (10 mL)將反應混合物淬滅並使用乙酸乙酯(10 mL x 2)萃取。使用鹽水溶液洗滌有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由管柱層析(PE:EA = 10:1至EA)純化粗製材料以得到黃色固體形式之5-(3-氯-5-氰基苯基)-2,3-二氫-1,4-噁嗪-4-甲酸第三丁基酯(3 g, 9.35 mmol, 85%產率)。

[0691] 將於乙酸乙酯中之HCl (5 mL)添加至5-(3-氯-5-氰基苯基)-2,3-二氫-1,4-噁嗪-4-甲酸第三丁基酯(200 mg, 0.62 mmol, 1當量)中並在25℃下攪拌2小時。直接濃縮反應混合物以提供黃色固體形式之3-氯-5-(3,6-二氫-2H-1,4-噁嗪-5-基)苯甲腈鹽酸鹽(210mg)。

[0692] 在0℃下向3-氯-5-(3,6-二氫-2H-1,4-噁嗪-5-基)苯甲腈鹽酸鹽(210 mg, 0.81 mmol, 1當量)於甲醇(5 mL, 0.16 M)中之溶液中添加$NaBH_4$(100 mg, 4當量)。將反應液在25℃下攪拌1小時。使用1M HCl水溶液將混合物淬滅且然後使用乙酸乙酯(10 mL x 2)萃取。使用鹽水洗滌有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮以提供黃色固體形式之粗製3-氯-5-嗎啉-3-基苯甲腈(60 mg)。



[0693] 向3-氯-5-嗎啉-3-基苯甲腈(60 mg, 0.26 mmol, 1當量)於DCM (3 mL, 0.08 M)中之溶液中添加丙烯醯氯(36 mg, 0.40 mmol, 1.5當量)及三乙胺(54 mg, 0.53 mmol, 2當量)。將溶液在25℃下攪拌2小時。使用H_2O (10 mL)將反應混合物淬滅並使用DCM (10 mL x 2)萃取。使用鹽水溶液洗滌有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮以提供黃色固體形

式之粗製3-氯-5-(4-丙-2-烯醯基嗎啉-3-基)苯甲腈(100 mg)。

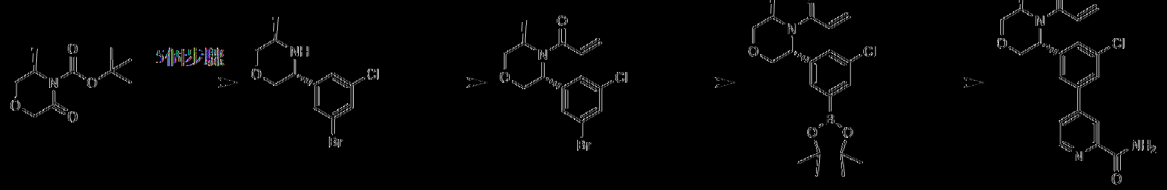
[0694] 向3-氯-5-(4-丙-2-烯醯基嗎啉-3-基)苯甲腈(50 mg, 0.18 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(5 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲醯胺(71.84 mg, 0.27 mmol, 1.5當量)、碳酸鉀(49.94 mg, 0.36 mmol, 2當量)及[2-(2-胺基苯基)苯基]-氯-鈀;二環己基-[3-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]磷烷(14.21 mg, 0.018 mmol, 0.1當量)。將反應液在N_2下加熱至80°C並保持12小時。直接濃縮混合物以提供黃色油狀物形式之3'-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5'-氰基-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺。

[0695] 藉由SFC分離對映異構體。未指派標題化合物之絕對立體化學。LC-MS m/z:380.1 [M+1]。

[0696] 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

[0697] 實例69.程序N及4-(3-((3R,5R)-4-丙烯醯基-5-甲基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)吡啶甲醯胺(化合物134)之合成

[0698] 程序N



[0699] 使用程序H獲得之(R)-3-甲基-5-側氧基嗎啉-4-甲酸第三丁酯經受程序B之前5個步驟以提供(3R,5R)-3-(3-溴-5-氯苯基)-5-甲基嗎啉。

[0700] 在室溫下，向(3R,5R)-3-(3-溴-5-氯苯基)-5-甲基嗎啉(2500 mg, 8.60 mmol)及丙烯醯氯(856.57 mg, 9.46 mmol)於DCM (30

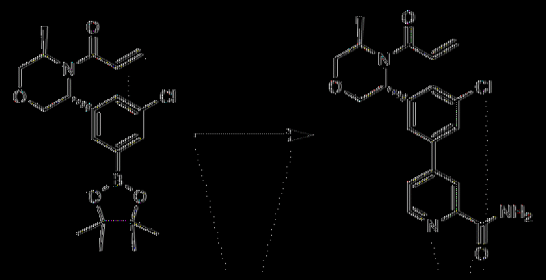
mL, 0.28 M)中之溶液中添加DIEA (0.5 mL)並攪拌90分鐘。使用H_2O (15 mL)稀釋混合物並使用DCM (15 mL*3)萃取。使用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO®；12 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱，具有0-30%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，80 mL/min)純化殘餘物以提供黃色油狀物形式之1-((3R,5R)-3-(3-溴-5-氯苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(2.50 g, 7.25 mmol, 84%產率)。

【0701】 向1-((3R,5R)-3-(3-溴-5-氯苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(2500 mg, 7.25 mmol)及雙(頻哪醇)二硼(2763.2 mg, 10.88 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL, 0.24 M)中之溶液中添加KOAc (14.51 mmol, 1.53 g)及Pd(dppf)Cl_2 (650 mg, 0.1當量)。將反應混合物在90℃及N_2下攪拌16小時。將水(20 mL)添加至反應混合物中並使用乙酸乙酯(15 mL*3)萃取。使用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到深色油狀物形式之粗製1-((3R,5R)-3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(2.7 g, 6.89 mmol, 95%產率)。

【0702】 在N_2下，向1-((3R,5R)-3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(100 mg, 0.25 mmol, 1當量)及4-溴吡啶-2-甲醯胺(66 mg, 0.33 mmol, 1.3當量)於1,4-二噁烷(4 mL)及H_2O (0.8 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (70 mg, 0.51 mmol, 2當量)及Pd(dppf)Cl_2 (18 mg, 0.025 mmol, 0.1當量)。將混合物在80℃下攪拌15小時。使用水(10 mL)將反應液淬滅並使用EtOAc (20 mL x 2)萃取。使用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃

縮・精由製備型HPLC(管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；液相：[A-於H_2O中之10mM NH_4HCO_3；B-ACN]B%:20%-50%,8min])純化粗產物以提供淺黃色固體形式之4-(3-((3R,5R)-4-丙烯醯基-5-甲基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)吡啶甲醯胺(34 mg, 0.085 mmol, 34%產率)。LC-MS m/z:386.1 [M+1]。

[0703] 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。



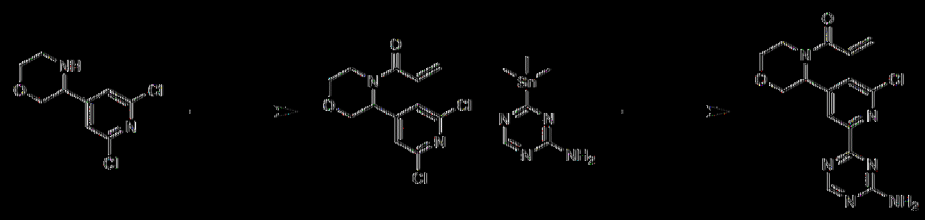
[0704] 在程序N中使用適當偶合配偶體，可獲得標題化合物。

化合物	名稱	偶合配偶體	LC-MS m/z [M+1]
134	4-(3-((3R,5R)-4-丙烯醯基-5-甲基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)吡啶甲醯胺	4-溴吡啶-2-甲醯胺	386.1
18	1-(4-(3-((3R,5R)-4-丙烯醯基-5-甲基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)吡啶-2-基)吡咯啶-2-酮	1-(4-溴吡啶-2-基)吡咯啶-2-酮	426.1
20	1-((3R,5R)-3-(3-氯-5-(嘧啶-2-基)苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-溴嘧啶	344.0
24	4-(3-((3R,5R)-4-丙烯醯基-5-甲基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮	4-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮	373.1
102	1-((3R,5R)-3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-氯-1,3,5-三嗪-2-胺	360.0
108	3'-((3R,5R)-4-丙烯醯基-5-甲基嗎啉-3-基)-5'-氯-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺	5-溴-2-氟苯甲醯胺	403.1

109	1-((3R,5R)-3-(3-氯-5-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-氯-2-甲基嘧啶	358.1
110	1-((3R,5R)-3-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-氯嘧啶-2-胺	359.0
130	1-((3R,5R)-3-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-氯嘧啶-5-胺	359.0
131	1-((3R,5R)-3-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	6-氯嘧啶-4-胺	359.1
137	1-((3R,5R)-3-(3-氯-5-(9H-嘌呤-6-基)苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	6-氯-9-(四氫-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤	384.0

[0705] 實例70.程序O及1-(3-(2-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-6-氯吡啶-4-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物146)之合成

[0706] 程序O



[0707] 以類似於程序H之方式自2-胺基乙烷-1-醇起來製備3-(2,6-二氯吡啶-4-基)嗎啉。

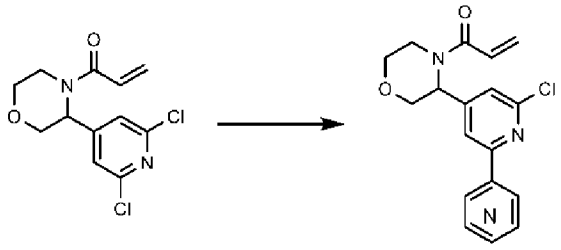
[0708] 在0℃及N_2下，向3-(2,6-二氯吡啶-4-基)嗎啉(2 g, 8.58 mmol, 1當量)於DCM (15 mL, 0.57 M)中之溶液中添加三乙胺(1.302 g, 12.87 mmol, 1.5當量)及丙烯醯氯(0.931 g, 10.29 mmol, 1.2當量)。將混合物在25℃下攪拌1小時。將反應混合物傾倒至水(100 mL)中，使用DCM (100 mL x 3)萃取，使用鹽水(100 mL)洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=100/1至1/1)純化

粗製殘餘物以得到白色固體形式之1-(3-(2,6-二氯吡啶-4-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(1.1 g, 3.83 mmol, 45%產率)。

【0709】 在N_2下，向4-(三甲基錫烷基)-1,3,5-三嗪-2-胺(140 mg, 0.54 mmol, 1當量)及1-(3-(2,6-二氯吡啶-4-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(232.91 mg, 0.81 mmol, 1.5當量)於甲苯(5 mL)中之溶液中添加氯化鋰(22.92 mg, 0.54 mmol)。將溶液在90℃下攪拌8小時。過濾反應混合物且然後濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Waters XbridgeC18 150 x 50 mm x 10 um；液相：[A-於H_2O中之10mM NH_4HCO_3；B-ACN]B%:20%-40%,10 min])純化殘餘物以得到白色固體形式之1-(3-(2-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-6-氯吡啶-4-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(15 mg, 0.043 mmol, 8%產率)。

【0710】 藉由SFC分離對映異構體。未指派標題化合物之絕對立體化學。LC-MS m/z:347.1 [M+1]。

【0711】 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。



【0712】 在程序O中使用適當偶合配偶體，可獲得標題化合物。

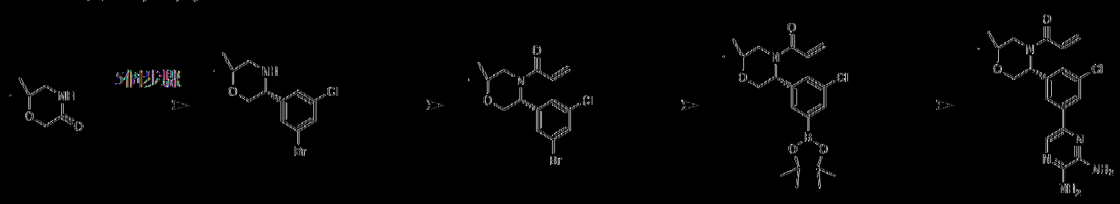
化合物	名稱	偶合配偶體	LC-MS m/z [M+1]
146	1-(3-(2-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-6-氯吡啶-4-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-(三甲基錫烷基)-1,3,5-三嗪-2-胺	347.1

119	1-(3-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	(第三丁氧基羰基)(6-(三甲基錫烷基)嘧啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯	346.1
127	1-(3-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-甲基-6-(三甲基錫烷基)嘧啶	345.0
125	6-(4-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)嘧啶-4-甲醯胺	6-(三甲基錫烷基)嘧啶-4-甲腈(水解至醯胺之額外步驟)	374.1
65	5-(4-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)-2-氟苯甲醯胺	2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲醯胺	390.0
25	4-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-6-氯-1'-甲基-[2,4'-聯吡啶]-2'(1'H)-酮	1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)吡啶-2(1H)-酮	360.0
129	6-(4-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)嘧啶-4-甲腈	6-(三甲基錫烷基)嘧啶-4-甲腈	356.1
33	4-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-6-氯-[2,4'-聯吡啶]-2'(1'H)-酮	(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)硼酸	346.0
121	1-(3-(2-氯-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-4-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-甲基-4-(三甲基錫烷基)嘧啶	345.0
64	1-(3-(2-氯-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)吡啶-4-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基硼酸	369.1
30	1-(3-(2-氯-6-(噠嗪-4-基)吡啶-4-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)噠嗪	331.0

23	1-(3-(2-氯-6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-4-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-2H-四唑(原位生成)	335.0

[0713] 實例71.程序P及(R)-1-(5-(3-氯-5-(5,6-二胺基吡啶-2-基)苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物286)之合成

[0714] 程序P



[0715] 根據程序B自6,6-二甲基嗎啉-3-酮來獲得(R)-5-(3-溴-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉。

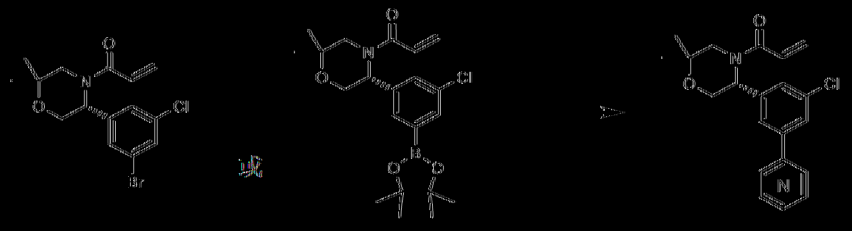
[0716] 在0℃下，向(R)-5-(3-溴-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉(10 g, 32.82 mmol, 1當量)及三乙胺(6.643 g, 65.65 mmol, 2當量)於DCM (100 mL, 0.32 M)中之溶液中添加丙烯醯氯(3.268 g, 36.11 mmol, 1.1當量)。將反應液在室溫下攪拌30分鐘。將混合物傾倒至冰水(100 mL)中，使用DCM (50 mL * 2)萃取，使用鹽水洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。在矽膠上(EA/PE 0 ->50%)對粗產物實施層析以提供黃色固體形式之(R)-1-(5-(3-溴-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(10.30 g, 28.7 mmol, 88%產率)。

[0717] 向(R)-1-(5-(3-溴-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(10.3 g, 28.71 mmol, 1當量)及雙(頻哪醇)二硼(8.021 g, 31.59 mmol, 1.1當量)於1,4-二噁烷(100 mL, 0.28 M)中之溶液中添加乙酸鉀(5.636 g, 57.46 mmol, 2當量)及$Pd(dppf)Cl_2$ (2.084 g, 2.87 mmol, 0.1當量)。將混合物在在90℃及N_2下攪拌4小時。將反應液傾倒至H_2O (100 mL)中且使用

乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取水層。使用鹽水(100 ml)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾並在減壓下濃縮。在矽膠上(EA/PE 0 →1:1)對粗產物實施層析以得到褐色油狀物形式之(R)-1-(5-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(9.00 g, 22.2 mmol, 77%產率)。

[0718] 在N_2下，向(R)-1-(5-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(50 mg, 0.123 mmol, 1當量)及5-溴吡啶-2,3-二胺(23 mg, 0.12 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(2 mL, 0.05 M)及水(0.50 mL, 0.05 M)中之溶液中添加磷酸三鉀(78 mg, 0.36 mmol, 3當量)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (7.9 mg, 0.012 mmol, 0.1當量)。將反應液在90°C下攪拌16小時。將混合物傾倒至水(20 mL)中，使用乙酸乙酯(10 mL * 2)萃取，使用鹽水洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮。藉由製備型HPLC (NH_4HCO_3)純化粗產物以獲得黃色固體形式之(R)-1-(5-(3-氯-5-(5,6-二胺基吡啶-2-基)苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(13 mg, 0.033 mmol, 27%產率)。LC-MS m/z:388.1 [M+1]。

[0719] 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

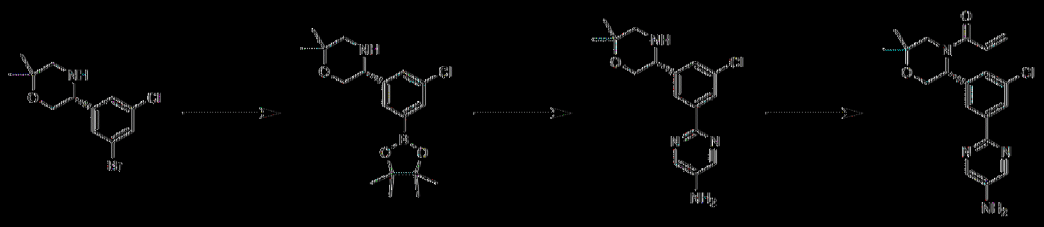


【0720】 在程序P中使用適當偶合配偶體，可獲得標題化合物。

化合物	名稱	偶合配偶體	LC-MS m/z [M+1]
286	(R)-1-(5-(3-氯-5-(5,6-二胺基吡嗪-2-基)苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	5-溴吡嗪-2,3-二胺(B)	388.1
287	(R)-1-(5-(3-氯-5-(4,5-二胺基嘧啶-2-基)苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-氯嘧啶-4,5-二胺(B)	388.1
155	(R)-1-(5-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-氯嘧啶-4-胺(B)	373.1
149	(R)-1-(5-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	6-氯嘧啶-4-胺(B)	373.1
148	(R)-1-(5-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-氯嘧啶-2-胺(B)	373.1
133	(R)-4-(3-(4-丙烯醯基-6,6-二甲基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)吡啶甲醯胺	4-溴吡啶甲醯胺(B)	400.1
66	(R)-1-(5-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-氯-1,3,5-三嗪-2-胺(B)	374.1
61	(R)-3'-(4-丙烯醯基-6,6-二甲基嗎啉-3-基)-5'-氯-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺	5-溴-2-氟苯甲醯胺(B)	417.1
48	(R)-1-(5-(3-氯-5-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-氯-2-甲基嘧啶	372.0
47	(R)-1-(5-(3-氯-5-(喹喔啉-6-基)苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	6-溴喹喔啉	408.1
46	(R)-1-(5-(3-氯-5-(6-甲基嘧啶-4-基)苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-溴-6-甲基嘧啶	372.1

45	(R)-1-(5-(3-氯-5-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-溴-5-氟嘧啶	376.1

[0721] 實例72. (R)-1-(5-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物156)之合成



[0722] 根據程序B自6,6-二甲基嗎啉-3-酮來獲得(R)-5-(3-溴-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉。

[0723] 向(R)-5-(3-溴-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉(1 g, 3.28 mmol, 1當量)及雙(頻那醇)二硼(1 g, 3.94 mmol, 1.2當量)於2-MeTHF (10 mL)中之溶液中添加乙酸鉀(0.64 g, 6.56 mmol, 2當量)及$Pd(dppf)Cl_2$ (0.119 g, 0.16 mmol, 0.05當量)。將混合物在80°C及N_2下攪拌16小時。使用H_2O (20 mL)稀釋反應液並使用乙酸乙酯(10 mL*3)萃取。使用鹽水洗滌合併之有機相，藉由無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮以提供褐色油狀物形式之粗製(R)-5-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)-2,2-二甲基嗎啉(1.15 g, 3.27 mmol, 99%產率)。

[0724] 向(R)-5-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)-2,2-二甲基嗎啉(500 mg, 1.42 mmol, 1當量)及5-胺基-2-氯嘧啶(221 mg, 1.70 mmol, 1.2當量)於1,4-二噁烷(8 mL, 0.14 M)及水(2mL, 0.14 M)中之溶液中添加碳酸鉀(393 mg, 2.84 mmol, 2當量)及$Pd(dppf)Cl_2$ (51.5 mg, 0.07 mmol, 0.05當量)。將溶液在100°C及N_2下攪拌18小時。過濾混合物，濃縮，吸收至H_2O (30 mL)中，並使用EtOAc (10 mL * 3)萃取。藉由Na_2SO_4乾燥溶液，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型TLC

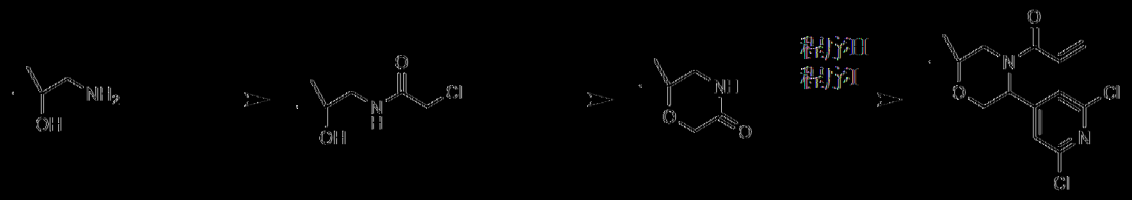
(PE:EA 0:1)純化殘餘物以提供白色固體形式之(R) 2 (3 氯 5 (6,6 二甲基嗎啉 3 基)苯基)嘧啶 5 胺(160 mg, 0.50 mmol, 35%產率)。

[0725] 在 15°C下，將於MeCN (1 mL, 0.17 M)中之丙烯醯氯(45 mg, 0.50 mmol, 1當量)逐滴添加至(R) 2 (3 氯 5 (6,6 二甲基嗎啉 3 基)苯基)嘧啶 5 胺(160 mg, 0.50 mmol)及三乙胺(101 mg, 1 mmol, 2當量)於MeCN (2 mL, 0.16 M)中之溶液中且然後攪拌30分鐘。在真空下濃縮混合物。藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；液相：[A 於H_2O中之10 mM NH_4HCO_3；B ACN])純化殘餘物以提供白色固體形式之(R) 1 (5 (3 (5 胺基嘧啶 2 基) 5 氯苯基) 2,2 二甲基嗎啉基)丙 2 烯 1 酮(40 mg, 0.107 mmol, 21%產率)。LCMS m/z:373.2 [M+1]。

[0726] 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

[0727] 實例73.程序Q及5 (4 (4 丙烯醯基 6,6 二甲基嗎啉 3 基) 6 氯吡啶 2 基) 2 氟苯甲醯胺(化合物69)之合成

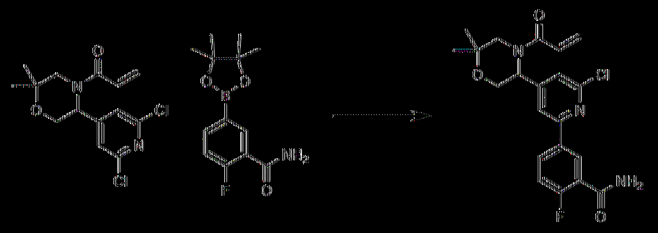
[0728] 程序Q



[0729] 在0°C及N_2下，向1 胺基 2 甲基丙烷 2 醇(50 g, 560.92 mmol, 1當量)於DCM (1000 mL, 0.56 M)中之溶液中添加2M NaOH水溶液(50 mL)及氯乙醯氯(63.350 g, 560.92 mmol, 1當量)並攪拌2小時。使用水(200 mL)將反應混合物淬滅並使用DCM/異丙醇(3/1)(300 *2 mL)萃取。藉由Na_2SO_4乾燥有機相，過濾，並濃縮以提供無色油狀物形式之2 氯 N (2 羥基 2 甲基丙基)乙醯胺(62 g, 374.3 mmol, 67%產率)。

[0730] 在25°C及N_2下，向2-氯-N-(2-羥基-2-甲基丙基)乙醯胺(62 g, 374.35 mmol, 1當量)於異丙醇(500 mL)中之溶液中添加第三丁醇鉀(84.012 g, 748.7 mmol, 2當量)且然後攪拌2小時。使用水(200 mL)將反應混合物淬滅並使用DCM/異丙醇(3/1)(200 *2 mL)萃取。藉由Na_2SO_4乾燥有機相，過濾，並濃縮。藉由急速矽膠層析(EA:PE = 0-60%)純化粗產物以得到黃色油狀物形式之6,6-二甲基嗎啉-3-酮(8.5 g, 65.81 mmol, 18%產率)。

[0731] 藉由在程序II及I中使用6,6-二甲基嗎啉-3-酮來獲得1-(5-(2,6-二氯吡啶-4-基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮。

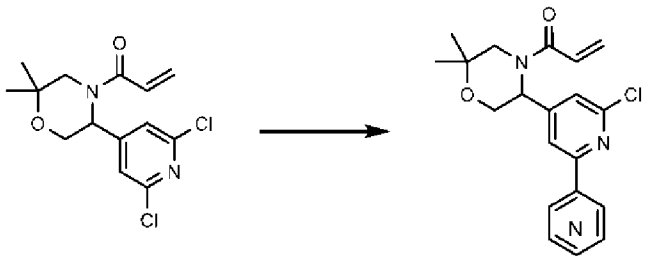


[0732] 在室溫及N_2下，向1-(5-(2,6-二氯吡啶-4-基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(0.30 g, 0.95 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(2.4 mL, 0.15 M)、MeCN (2.4 mL, 0.15 M)及水(1.2 mL, 0.15 M)中之溶液中添加2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊-2-基)苯甲醯胺(252.31 mg, 0.95 mmol, 1當量)、$Pd(dppf)Cl_2$(69 mg, 0.0952mmol, 0.10當量)及碳酸鉀(263.09 mg, 1.90 mmol, 2當量)。將反應液在80°C下攪拌16小時。過濾反應溶液且然後在減壓下蒸發。藉由製備型TLC純化粗產物以得到無色油狀物形式之5-(4-(4-丙烯醯基-6,6-二甲基嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)-2-氟苯甲醯胺(140 mg, 0.33 mmol, 35%產率)。

[0733] 藉由SFC [管柱：REGIS(s,s) WHELK-O1 (250mm*30mm,10um)，CO2及EtOH)分離對映異構體。未指派標題化合

物之絕對立體化學。LC-MS m/z:487.1 [M+1]。

【0734】 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

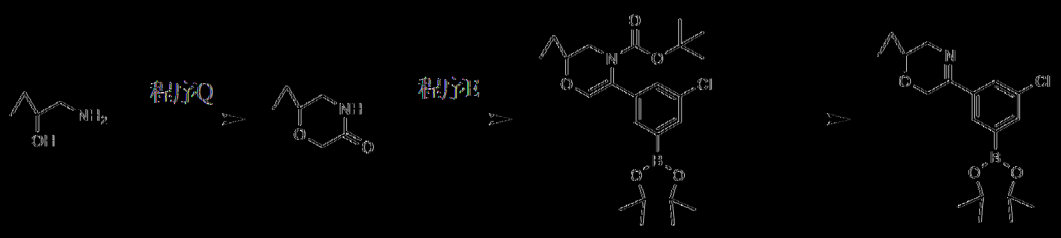


【0735】 在程序Q中使用適當偶合配偶體，可獲得標題化合物。

化合物	名稱	偶合配偶體	LC-MS m/z [M+1]
69	5-(4-(4-丙烯醯基-6,6-二甲基嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)-2-氟苯甲醯胺	2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲醯胺	487.1
150	1-(5-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	6-(三甲基錫烷基)嘧啶-4-胺	374.1
99	1-(5-(2-(2-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-(三甲基錫烷基)嘧啶-2-胺	374.1
78	1-(5-(2-氯-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)吡啶-4-基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶	397.1
120	1-(5-(2-氯-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-4-基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-甲基-4-(三甲基錫烷基)嘧啶	373.0

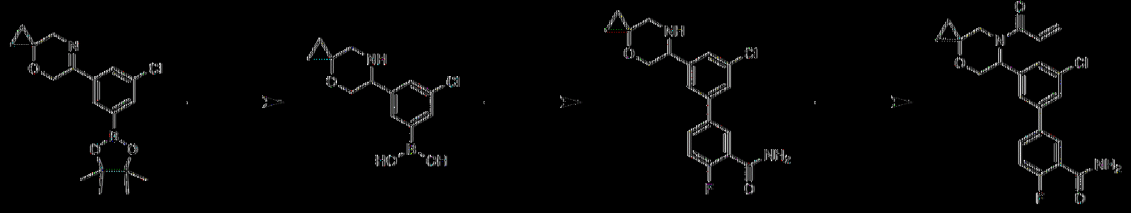
【0736】 實例74.程序R及3'-(7-丙烯醯基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-6-基)-5'-氯-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺(化合物76)之合成

【0737】 程序R



[0738] 使用程序Q及E利用1-(胺基甲基)環丙烷-1-醇來獲得6-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛-5-烯-7-甲酸第三丁基酯。

[0739] 向6-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛-5-烯-7-甲酸第三丁基酯(1.5 g, 3.35 mmol, 1當量)於乙酸乙酯(10 mL, 0.33 M)中之溶液中添加於EtOAc中之HCl (10 mL)。將混合物在20℃下攪拌5小時且然後濃縮以得到黃色固體形式之6-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛-6-烯(800 mg, 2.30 mmol, 69%產率)。



[0740] 在N_2下向6-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛-6-烯(900 mg, 3.89 mmol)於甲醇(10 mL, 0.34 M)中之溶液中添加氰基硼氫化鈉(852 mg, 13.55 mmol)並在20℃下攪拌1.5小時。使用H_2O (20 mL)稀釋溶液，使用EtOAc (20 mL * 3)萃取，使用鹽水(5 mL)洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮以提供粗製(3-氯-5-(4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)硼酸(850 mg, 2.99 mmol, 88%產率)。

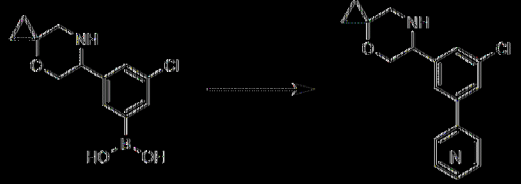
[0741] 向(3-氯-5-(4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-6-基)苯基)硼酸(780

mg, 2.92 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(2 mL, 1.21 M)中之溶液中添加5-溴-2-氟-苯甲醯胺(635.67 mg, 2.91 mmol, 1當量)。將混合物在80℃及N_2氣氛下攪拌16 hr。藉由水將混合物淬滅並使用EtOAc萃取。藉由Na_2SO_4乾燥有機溶液，過濾，並濃縮以得到3'-氯-4-氟-5'-(4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-6-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺(700 mg, 1.94 mmol, 67%產率)。

[0742] 向3'-氯-4-氟-5'-(4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-6-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺(200 mg, 0.55 mmol, 1當量)於DCM (3 mL, 0.18 M)中之溶液中添加丙烯醯氯(50.17 mg, 0.55 mmol, 1當量)。將混合物在20℃及N_2氣氛下攪拌2小時。藉由水將混合物淬滅並使用EtOAc萃取。藉由Na_2SO_4乾燥有機物，過濾，並濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Nano-micro Kromasil C18 100*30mm 5um；移動相：[水(0.1%TFA)-ACN]；B%:40%-60%,2min)純化殘餘物以得到外消旋產物，然後藉由SFC分離以得到黃色固體形式之3'-(7-丙烯醯基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-6-基)-5'-氯-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺(33.6 mg, 0.081 mmol, 15%產率)。

[0743] 藉由SFC [管柱：REGIS(s,s) WHELK-O1 (250mm*30mm,10um) CO2及EtOH]分離對映異構體。LC-MS m/z:415.0 [M+1]。

[0744] 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。



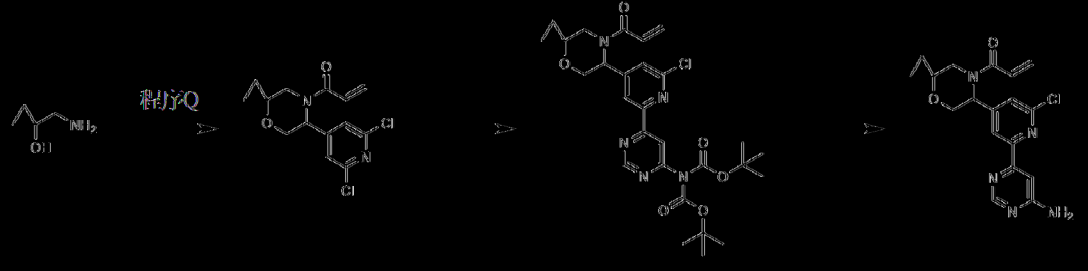
[0745] 在程序Q中使用適當偶合酸偶體，可獲得標題化合物。

化合物	名稱	偶合酸偶體	LC-MS m/z [M+1]
176	3'-(7-內烯醯基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-6-基)-5'-氯-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺	5-溴-2-氟-苯甲醯胺	415.0
153	1-(6-(3-(4-胺基-1,3,5-三𠯿-2-基)-5-氯苯基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮	4-氯-1,3,5-三𠯿-2-胺	372.0
84	1-(6-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮	4-溴嘧啶-2-胺	371.0
122	4-(3-(7-內烯醯基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-6-基)-5-氯苯基)吡啶甲醯胺	4-溴吡啶甲醯胺	398.0
83	1-(6-(3-氯-5-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮	4-氯-2-甲基嘧啶	370.0
140	1-(6-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮	6-溴嘧啶-4-胺	371.0

[0746] 實例75.化合物174及175之合成

[0747] 對映異構體1：1-(6-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮

[0748] 對映異構體2：1-(6-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮



【0749】 根據程序Q使用1-(胺基甲基)環丙烷-1-醇來獲得1-(6-(2,6-二氯吡啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮。

【0750】 在25℃下向1-(6-(2,6-二氯吡啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮(200 mg, 0.63 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(5 mL, 0.12 M)中之溶液中添加N-第三丁氧基羰基-N-(6-三甲基錫烷基嘧啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(292 mg, 0.63 mmol, 1當量)及$Pd(PPh_3)_4$ (73 mg, 0.063 mmol, 0.10當量)。將所得混合物在100℃下攪拌16小時。將反應混合物傾倒至水(15 mL)中並使用EtOAc (15 mL * 3)萃取。使用鹽水(10 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO; 12g SepaFlash二氧化矽急速管柱，具有10-50%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，60 mL/min)純化殘餘物以提供黃色油狀物形式之(6-(4-(7-丙烯醯基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-6-基)-6-氯吡啶-2-基)嘧啶-4-基)(第三丁氧基羰基)胺基甲酸第三丁基酯(125 mg, 0.22 mmol, 34%產率)。

【0751】 在25℃下，向(6-(4-(7-丙烯醯基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-6-基)-6-氯吡啶-2-基)嘧啶-4-基)(第三丁氧基羰基)胺基甲酸第三丁基酯(125 mg, 0.22 mmol, 1當量)於DCM (3 mL, 0.054 M)中之溶液中添加TFA (1 mL, 0.054 M)並攪拌16小時。在減壓下濃縮反應混合物。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex C18 80*40mm*3um；液相：[A-於H_2O中之10mM NH_4HCO_3；B-ACN]B%:15%-35%,8min])純化殘餘物以提供白色固體形式之1-(6-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮(50 mg, 0.134 mmol, 62%產率)。

【0752】 藉由SFC分離對映異構體以提供化合物174 (10.2 mg)及化

合物175 (13 mg)。未指派標題化合物之絕對立體化學。LC-MS m/z:372.1 [M+1]及LC-MS m/z:372.1 [M+1]。

[0753] 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

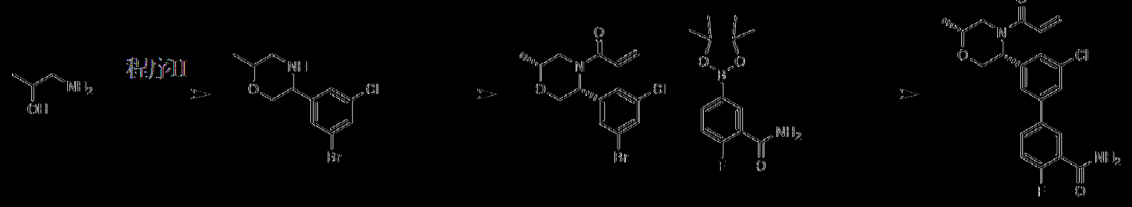
[0754] 實例76. 1-(6-(2-氯-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)吡啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮(化合物190)之合成

[0755] 以類似於化合物174之方式使用7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶來獲得標題化合物。

[0756] 藉由SFC分離對映異構體。未指派標題化合物之絕對立體化學。LC-MS m/z:395.1 [M+1]。

[0757] 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

[0758] 實例77. 3'-((3R,6R)-4-丙烯醯基-6-甲基嗎啉-3-基)-5'-氯-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺(化合物179)之合成



[0759] 可以類似於程序II及程序I之方式使用1-胺基丙烷-2-醇來獲得5-(3-溴-5-氯苯基)-2-甲基嗎啉。

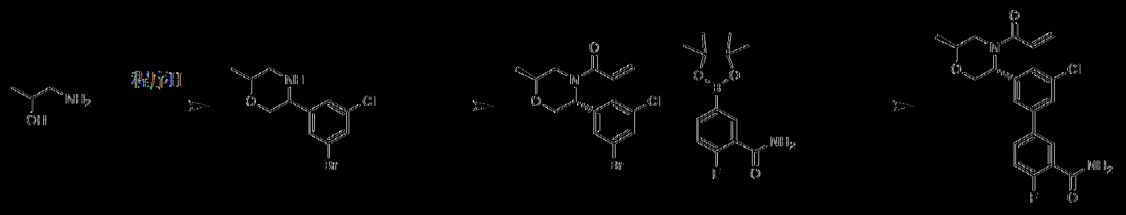
[0760] 在0℃下向5-(3-溴-5-氯苯基)-2-甲基嗎啉(250 mg, 0.86 mmol, 1當量)於DCM (5 mL, 0.17 M)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙基胺(0.224 mL, 1.29 mmol, 1.5當量)及丙烯醯氯(116 mg, 1.29 mmol, 1.5當量)。將混合物在25℃下攪拌30分鐘。使用水(10 mL)將反應混合物淬滅並使用EtOAc (20 mL x 2)萃取。使用鹽水(10 ml)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由製備型TLC (石油醚:EtOAc = 2:1)純化粗產物。藉由SFC分離混合物以提供100mg此未指派之順式對映異構

鹽。

[0761] 使用程序P及2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲醯胺獲得標題化合物。LC-MS m/z:403.1 [M+1]。

[0762] 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

[0763] 實例78. 3'-((3R,6S)-4-丙烯醯基-6-甲基嗎啉-3-基)-5'-氯-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺(化合物182)之合成



[0764] 可以類似於程序II及程序I之方式使用1-胺基丙烷-2-醇來獲得5-(3-溴-5-氯苯基)-2-甲基嗎啉。

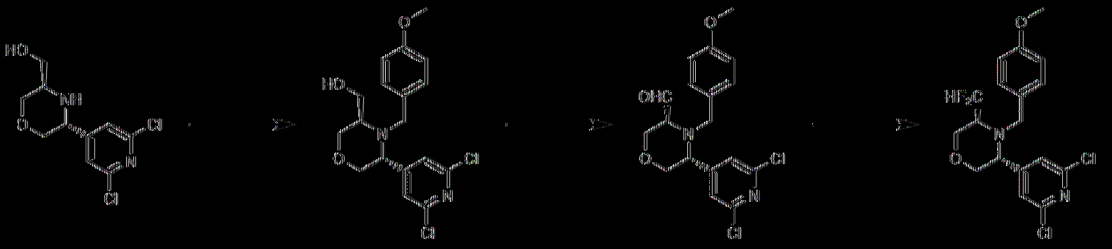
[0765] 在0℃下向5-(3-溴-5-氯苯基)-2-甲基嗎啉(250 mg, 0.86 mmol, 1當量)於DCM (5 mL, 0.17 M)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙基胺(0.224 mL, 1.29 mmol, 1.5當量)及丙烯醯氯(116 mg, 1.29 mmol, 1.5當量)。將混合物在25℃下攪拌30分鐘。使用水(10 mL)將反應混合物淬滅並使用EtOAc (20 mL x 2)萃取。使用鹽水(10 ml)洗滌合併之有機層並藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由製備型TLC (石油醚:EtOAc = 2:1)純化粗產物。藉由SFC分離混合物以提供25mg此未指派之單一反式對映異構體。

[0766] 使用程序P及2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲醯胺獲得3'-((3R,6S)-4-丙烯醯基-6-甲基嗎啉-3-基)-5'-氯-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺。LC-MS m/z:403.1 [M+1]。

[0767] 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

[0768] 實例79. 5-(4-((3R,5S)-4-丙烯醯基-5-(三氟甲基)嗎啉-3-

基)-6-氯吡啶-2-基)-2-氟苯甲醯胺(化合物180)之合成



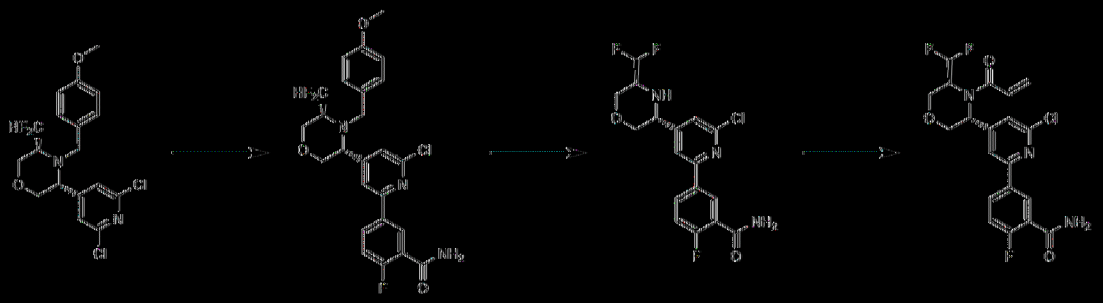
[0769] 「程序J」獲得((3R,5R)-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)嗎啉-3-基)甲醇。

[0770] 向((3R,5R)-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)嗎啉-3-基)甲醇(100 mg, 0.38 mmol, 1當量)於DMF (1 mL, 0.38 M)中之溶液中添加4-甲氧基下基氯(59.52 mg, 0.38 mmol, 1當量)及NaI (40 mg, 1當量)且然後在80℃下攪拌12小時。藉由H_2O (5 mL)將反應液淬滅並使用EtOAc (5 mL x 3)萃取。使用Na_2SO_4乾燥有機相，過濾，並濃縮。藉由製備型TLC (PE/EA=2/1)純化殘餘物以提供((3R,5R)-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)-4-(4-甲氧基下基)嗎啉-3-基)甲醇(56 mg, 0.15 mmol, 38%產率)。

[0771] 在0℃下向((3R,5R)-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)-4-(4-甲氧基下基)嗎啉-3-基)甲醇(1 g, 2.61 mmol, 1當量)於DCM (10 mL, 0.26 M)中之溶液中添加DMP (2當量，2.2 g)。將所得混合物在25℃下攪拌3小時。使用$Na_2S_2O_3$ (4g)將反應混合物淬滅並傾倒至飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)中。將所得混合物在25℃下攪拌30分鐘且然後使用DCM (20 mL * 3)萃取。使用鹽水(20mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供(3S,5R)-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)-4-(4-甲氧基下基)嗎啉-3-甲醛(990 mg, 2.60 mmol, 99%產率)。

[0772] 在0℃下向(3S,5R)-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)-4-(4-甲氧基下基)嗎啉-3-甲醛(1 g, 2.62 mmol, 1當量)於DCM (10 mL, 0.26 M)中之溶液

中添加DAST (2當量，844 mg)。將所得混合物在25℃下攪拌30分鐘。將反應混合物傾倒至H_2O (5 mL)中並使用EtOAc (10 mL * 3)萃取。使用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 1/0至0/1)純化殘餘物以提供白色固體形式之(3R,5S)-3-(2,6-二氯吡啶-4-基)-5-(二氟甲基)-4-(4-甲氧基苄基)嗎啉(400 mg, 0.99 mmol, 38%產率)。



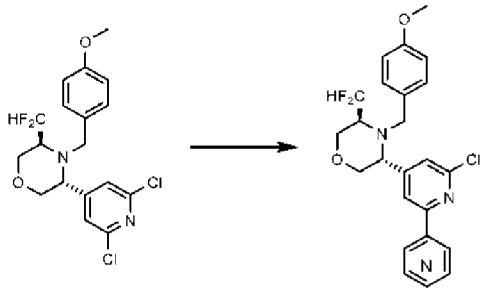
[0773] 向(3R,5S)-3-(2,6-二氯吡啶-4-基)-5-(二氟甲基)-4-(4-甲氧基苄基)嗎啉(120 mg, 0.29 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(2 mL, 0.12 M)及水(0.4 mL, 0.12 M)中之溶液中添加2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲醯胺(78 mg, 0.29 mmol, 1當量)、K_2CO_3 (90 mg, 2當量)及$Pd(dppf)Cl_2$ (0.1當量，30mg)。將所得混合物在80℃及N_2下攪拌16小時。過濾反應混合物，且在真空下濃縮濾液。藉由製備型TLC (SiO_2, PE:EtOAc = 1:1)純化殘餘物以提供白色固體形式之5-(6-氯-4-((3R,5S)-5-(二氟甲基)-4-(4-甲氧基苄基)嗎啉-3-基)吡啶-2-基)-2-氟苯甲醯胺(70 mg, 0.14 mmol, 47%產率)。

[0774] 將三氟乙酸(2.5 mL, 0.06 M)添加至5-(6-氯-4-((3R,5S)-5-(二氟甲基)-4-(4-甲氧基苄基)嗎啉-3-基)吡啶-2-基)-2-氟苯甲醯胺(80 mg, 0.15 mmol, 1當量)中且將所得混合物在80℃下攪拌12小時。將反應混合物傾倒至飽和$NaHCO_3$水溶液(5 mL)中並使用DCM (10 mL * 3)萃取。使用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下

濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2, PE:EtOAc = 1:2)純化殘餘物以提供5-(6-氯-4-((3R,5S)-5-(二氟甲基)嗎啉-3-基)吡啶-2-基)-2-氟苯甲醯胺(40 mg, 0.104 mmol, 66%產率)。

【0775】 向5-(6-氯-4-((3R,5S)-5-(二氟甲基)嗎啉-3-基)吡啶-2-基)-2-氟苯甲醯胺(35 mg, 0.09 mmol, 1當量)於DCM (1 mL, 0.09 M)中之溶液中添加丙烯醯氯(16 mg, 0.18 mmol, 2當量)及N,N-二異丙基乙基胺(11 mg, 0.09 mmol, 1當量)且將所得混合物在25℃下攪拌30分鐘。將反應混合物傾倒至H_2O (1 mL)中並使用DCM (3 mL * 3)萃取。使用鹽水(5 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2, PE:EtOAc = 1:2)純化殘餘物以提供白色固體形式之5-(4-((3R,5S)-4-丙烯醯基-5-(二氟甲基)嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)-2-氟苯甲醯胺(27 mg, 0.058 mmol, 64%產率)。LC-MS m/z:440.0 [M+1]。

【0776】 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體

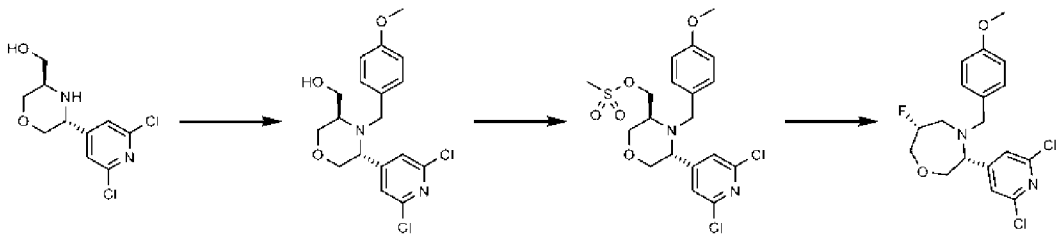


【0777】 在程序T中使用適當偶合配偶體，可獲得標題化合物。

化合物	名稱	偶合配偶體	LC-MS m/z [M+1]
180	5-(4-((3R,5S)-4-丙烯醯基-5-(二氟甲基)嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)-2-氟苯甲醯胺	2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲醯胺	440.0

202	1-((3R,5S)-3-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-5-(二氟甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	(第三丁氧基羰基)(6-(三甲基錫烷基)嘧啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯	396.0
223	6-(4-((3R,5S)-4-丙烯醯基-5-(二氟甲基)嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)嘧啶-4-甲醯胺	6-(三甲基錫烷基)嘧啶-4-甲醯胺	424.2
201	1-((3R,5S)-3-(2-氯-6-(6-甲基嘧啶-4-基)吡啶-4-基)-5-(二氟甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-甲基-6-(三甲基錫烷基)嘧啶	395.1
203	1-((3R,5S)-3-(2-氯-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-4-基)-5-(二氟甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-甲基-4-(三甲基錫烷基)嘧啶	396.1
194	1-((3R,5S)-3-(2-氯-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)吡啶-4-基)-5-(二氟甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶	419.0

【0778】 實例80. 1-((3R,6R)-3-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-6-氟-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)丙-2-烯-1-酮(化合物198)之合成



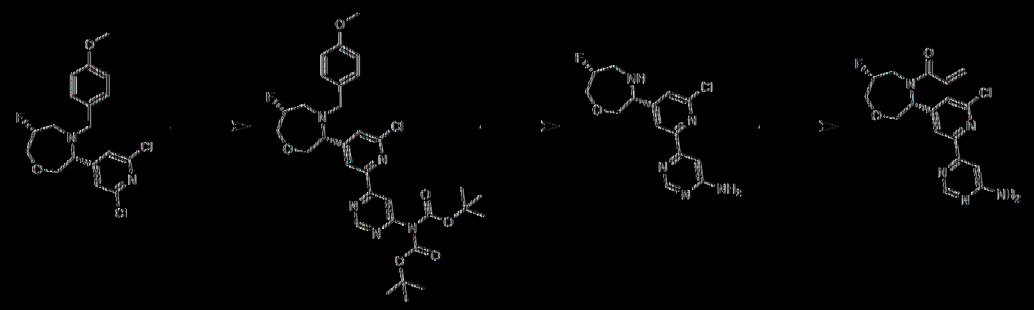
【0779】 自程序J獲得((3R,5R)-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)嗎啉-3-基)甲醇。

【0780】 向((3R,5R)-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)嗎啉-3-基)甲醇(100 mg, 0.38 mmol, 1當量)於DMF (1 mL, 0.38 M)中之溶液中添加4-甲氧基苄基氯(59.52 mg, 0.38 mmol, 1當量)及NaI (40 mg, 1當量)。將反應液在80℃下攪拌12小時。藉由H_2O (5 mL)將反應液淬滅並使用EtOAc (5 mL x

3)萃取。使用Na_2SO_4乾燥有機相，過濾，並濃縮。藉由製備型TLC (PE/EA=2/1)純化殘餘物以得到((3R,5R)-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)-4-(4-甲氧基苄基)嗎啉-3-基)甲醇(56 mg, 0.146 mmol, 38%產率)。

【0781】 在0℃下向((3R,5R)-5-(2,6-二氯吡啶-4-基)-4-(4-甲氧基苄基)嗎啉-3-基)甲醇(450 mg, 1.05 mmol, 1當量)於DCM (5 mL, 0.21 M)中之溶液中添加4-(二甲基胺基)吡啶(6.4 mg, 0.052 mmol, 0.05當量)及三乙胺(0.44 mL, 3.16 mmol, 3當量)。在0℃及N_2下添加甲磺酸甲基磺醯基酯(275 mg, 1.58 mmol, 1.5當量)於DCM (1 mL)中之溶液且然後在室溫下攪拌1小時。將反應混合物傾倒至H_2O (10 mL)中並使用DCM (10 mL * 3)萃取。使用鹽水(10 mL x 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由急速矽膠管柱層析純化粗產物以得到((3S,5R)-甲磺酸5-(2,6-二氯吡啶-4-基)-4-(4-甲氧基苄基)嗎啉-3-基)甲基酯(437 mg, 0.87 mmol, 82%產率)。

【0782】 在室溫下，向((3S,5R)-甲磺酸5-(2,6-二氯吡啶-4-基)-4-(4-甲氧基苄基)嗎啉-3-基)甲基酯(437 mg, 0.94 mmol, 1當量)於t-BuOH (5 mL)中之溶液中添加氟化銫(1448 mg, 9.472 mmol, 10當量)。將反應液在90℃下攪拌8小時。將反應液傾倒至飽和$NaHCO_3$水溶液(5 mL)中且使用乙酸乙酯(10 mL x 3)萃取水層。使用鹽水(10 ml)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=3:1)純化粗產物以獲得400 mg (3R,6R)-3-(2,6-二氯吡啶-4-基)-6-氟-4-(4-甲氧基苄基)-1,4-氧氮雜環庚烷及(3R,5S)-3-(2,6-二氯吡啶-4-基)-5-(氟甲基)-4-(4-甲氧基苄基)嗎啉之不可分離混合物。



[0783] 向700 mg (3R,6R)-3-(2,6-二氯吡啶-4-基)-6-氟-4-(4-甲氧基下基)-1,4-氧氮雜環庚烷及(3R,5S)-3-(2,6-二氯吡啶-4-基)-5-(氟甲基)-4-(4-甲氧基下基)嗎啉)之混合物於1,4-二噁烷(10 mL, 0.091 M)中之溶液中添加N-第三丁氧基羰基-N-(6-三甲基錫烷基嘧啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(417 mg, 0.91 mmol, 1當量)、$Pd(PPh_3)_4$ (105 mg, 0.09 mmol, 0.1當量)及氯化鋰(3.8 mg, 0.09 mmol, 0.1當量)。將反應混合物在110°C下攪拌3小時。將反應液傾倒至水(10 mL)中且使用乙酸乙酯(10 mL x 3)萃取水層。使用鹽水(20 ml)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯 = 1:1)純化粗產物以獲得300mg (第三丁氧基羰基)(6-(6-氯-4-((3R,6R)-6-氟-4-(4-甲氧基下基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯及(第三丁氧基羰基)(6-(6-氯-4-((3R,5S)-5-(氟甲基)-4-(4-甲氧基下基)嗎啉-3-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之混合物。

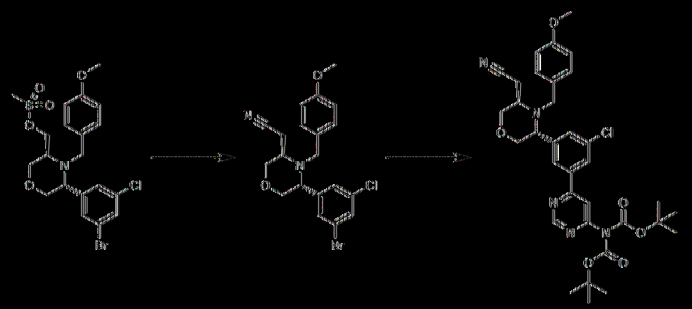
[0784] 將300mg (第三丁氧基羰基)(6-(6-氯-4-((3R,6R)-6-氟-4-(4-甲氧基下基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯及(第三丁氧基羰基)(6-(6-氯-4-((3R,5S)-5-(氟甲基)-4-(4-甲氧基下基)嗎啉-3-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯之混合物吸收至TFA (3mL)中且然後在60°C下攪拌3小時。在真空下濃縮反應液。使用飽和$NaHCO_3$水溶液將粗產物之pH調節至9並使用乙酸乙酯(10mL*3)萃

取。在減壓下濃縮合併之有機相。藉由製備型TLC純化粗製殘餘物以提供6-(6-氯-4-((3R,6R)-6-氟-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺(50 mg, 0.15 mmol)。

[0785] 向6-(6-氯-4-((3R,6R)-6-氟-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-胺(50 mg, 0.15 mmol)於DCM (3 mL, 0.03 M)中之溶液中添加丙烯醯氯(11 mg, 0.12 mmol)及三乙胺(39 mg, 0.38 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將反應液傾倒至水(10 mL)中且使用乙酸乙酯(10 mL x 3)萃取水層。使用鹽水(50 ml)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由製備型TLC (EA:MeOH = 20:1)純化粗產物以獲得白色固體形式之1-((3R,6R)-3-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-6-氟-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)丙-2-烯-1-酮(16 mg, 0.042 mmol, 27%產率)。LC-MS m/z:378.1 [M+1]。

[0786] 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

[0787] 實例81. 2-((3R,5R)-4-丙烯醯基-5-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉-3-基)乙腈(化合物204)之合成



[0788] 以類似於合成化合物198之方式來獲得((3S,5R)-甲磺酸5-(3-溴-5-氯苯基)-4-(4-甲氧基下基)嗎啉-3-基)甲基酯。

[0789] 在室溫下，將NaCN (210 mg, 4.28 mmol, 2.16當量)添加至((3S,5R)-甲磺酸5-(3-溴-5-氯苯基)-4-(4-甲氧基下基)嗎啉-3-基)甲基酯

(1000 mg, 1.98 mmol, 1當量)於DMF (10 mL, 0.19 M)中之溶液中。將混合物在80℃及N_2下攪拌16小時。藉由添加H_2O (20 mL)來終止反應並使用乙酸乙酯(20 mL*3)萃取。藉由鹽水(20 mL*3)洗滌合併之有機相，藉由硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1)純化殘餘物以提供2-((3R,5R)-5-(3-溴-5-氯苯基)-4-(4-甲氧基苄基)嗎啉-3-基)乙腈(660 mg, 1.51 mmol, 76%產率)。

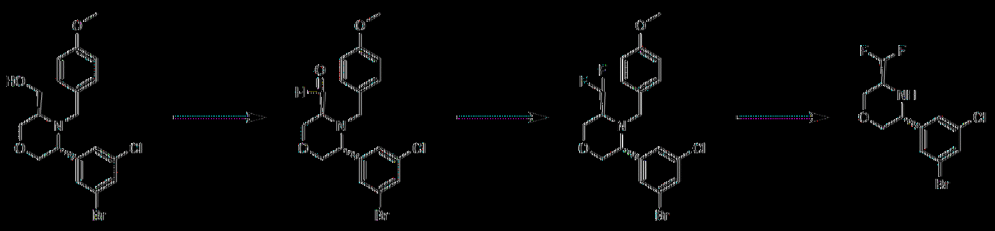
【0790】 向2-((3R,5R)-5-(3-溴-5-氯苯基)-4-(4-甲氧基苄基)嗎啉-3-基)乙腈(7500 mg, 17.21 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(8 mL, 2.15 M)中之溶液中添加N-第三丁氧基羰基-N-(6-三甲基錫烷基嘧啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(7885 mg, 17.212 mmol, 1當量)、$Pd(PPh_3)_4$ (1989 mg, 1.72 mmol, 0.1當量)及氯化鋰(72 mg, 1.72 mmol, 0.1當量)。將反應混合物在110℃及N_2下攪拌16小時。將反應液傾倒至KF水溶液(15 mL)中且使用乙酸乙酯(15 mL x 3)萃取水層。使用鹽水(15 ml)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=1/0至0/1)純化粗產物以獲得白色固體形式之(第三丁氧基羰基)(6-(3-氯-5-((3R,5R)-5-(氰基甲基)-4-(4-甲氧基苄基)嗎啉-3-基)苯基)嘧啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(400 mg, 0.62 mmol, 4%產率)。

【0791】 以類似於合成化合物198之方式自(第三丁氧基羰基)(6-(3-氯-5-((3R,5R)-5-(氰基甲基)-4-(4-甲氧基苄基)嗎啉-3-基)苯基)嘧啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯來獲得標題化合物。LC-MS m/z:394.1 [M+1]。

【0792】 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

【0793】 實例82.程序U及1-((3R,5S)-3-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-5-(二氟甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物290)之合成

[0794] 程序U



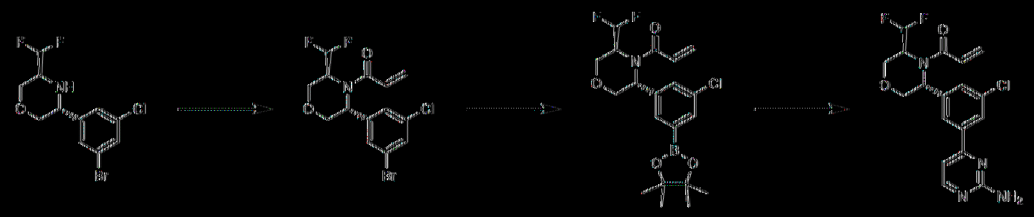
[0795] 以類似於合成化合物198之方式來獲得((3R,5R)-5-(3-溴-5-氯苯基)-4-(4-甲氧基苄基)嗎啉-3-基)甲醇。

[0796] 在0℃下向((3R,5R)-5-(3-溴-5-氯苯基)-4-(4-甲氧基苄基)嗎啉-3-基)甲醇(3.151 g, 7.38 mmol, 1當量)於DCM (30 mL, 0.24 M)中之溶液中添加戴斯-馬丁過碘烷(4.698 g, 11.07 mmol, 1.5當量)。將混合物在室溫下攪拌2小時。使用10% $Na_2S_2O_3$水溶液(40 mL)將混合物淬滅並攪拌30分鐘。添加飽和$NaHCO_3$水溶液(20mL)並攪拌30分鐘。使用DCM (30 mL × 3)萃取溶液，使用鹽水(30 mL)洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮以提供粗製(3S,5R)-5-(3-溴-5-氯苯基)-4-(4-甲氧基苄基)嗎啉-3-甲醛(3.61 g)。

[0797] 在0℃下，向(3S,5R)-5-(3-溴-5-氯苯基)-4-(4-甲氧基苄基)嗎啉-3-甲醛(3.606 g, 8.49 mmol, 1當量)於DCM (30 mL, 0.283M)中之溶液中添加二乙基胺基三氟化硫(3.041 g, 16.98 mmol, 2當量)。將混合物在0℃下攪拌2小時。將反應液傾倒至飽和$NaHCO_3$水溶液(30 mL)中且然後藉由DCM (3×30 mL)萃取。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 100/0至93/7)純化殘餘物以提供(3R,5S)-3-(3-溴-5-氯苯基)-5-(二氟甲基)-4-(4-甲氧基苄基)嗎啉(1.57 g, 3.52 mmol, 41%產率)。

[0798] 將(3R,5S)-3-(3-溴-5-氯苯基)-5-(二氟甲基)-4-(4-甲氧基苄基)嗎啉(1.571 g, 3.51 mmol, 1當量)於三氟乙酸(16 mL, 0.22 M)中之混合物在60℃下攪拌2小時。過濾反應混合物並濃縮以提供褐色固體形式之

(3R,5S)-3-(3-溴-5-氯苯基)-5-(二氟甲基)嗎啉(1.92 g)。



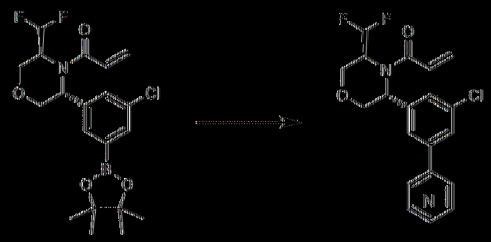
[0799] 向(3R,5S)-3-(3-溴-5-氯苯基)-5-(二氟甲基)嗎啉(300 mg, 0.91 mmol, 1當量)於DCM (3 mL, 0.3 M)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙基胺(237.46 mg, 1.83 mmol, 2當量)及丙烯醯氯(108.09 mg, 1.19 mmol, 1.3當量)。將混合物在0℃下攪拌1小時。使用鹽水(10 mL)將溶液淬滅並使用DCM (10 mL*3)萃取。藉由Na_2SO_4乾燥有機相，過濾，並濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2, PE:EA=5:1)純化殘餘物以提供1-((3R,5S)-3-(3-溴-5-氯苯基)-5-(二氟甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(177 mg, 0.46 mmol, 51%產率)。

[0800] 在室溫及N_2下，向1-((3R,5S)-3-(3-溴-5-氯苯基)-5-(二氟甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(176.7 mg, 0.46 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(2 mL, 0.23 M)中之溶液中添加雙(頻哪醇)二硼(176.84 mg, 0.69 mmol, 1.5當量)、乙酸鉀(115.08 mg, 1.1606 mmol, 2.5當量)及$Pd(dppf)Cl_2$ (33 mg, 0.046 mmol, 0.10當量)。將反應液在80℃下攪拌48小時。使用水(20 mL)將溶液淬滅並使用乙酸乙酯(20 mL*3)萃取。藉由Na_2SO_4乾燥有機相，過濾，並濃縮以提供200 mg褐色油狀物。

[0801] 在25℃下向1-((3R,5S)-3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)-5-(二氟甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(199 mg, 0.46 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL, 0.19 M)中之溶液中添加於水(0.40 mL, 0.2 M)中之碳酸鉀(160.77 mg, 1.16 mmol, 2.5當量)、2-胺基-4-溴嘧啶(105.25 mg, 0.60 mmol, 1.3當量)及$Pd(dppf)Cl_2$(33.671 mg, 0.045 mmol, 0.1當

量)。將混合物攪拌在80℃及N_2下16小時。將反應混合物傾倒至水(10 mL)中並使用EtOAc (10 mL * 3)萃取。使用鹽水(10 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由製備型TLC (EA:MeOH=10:1)純化殘餘物以提供1-((3R,5S)-3-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-5-(三氟甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(38.6 mg, 0.097 mmol, 21%產率)。LC-MS m/z:395.2 [M+1]。

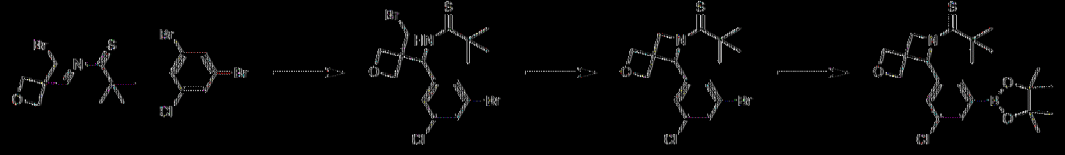
[0802] 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。



[0803] 在程序U中使用適當偶合配偶體，可獲得標題化合物。

化合物	名稱	偶合配偶體	LC-MS m/z [M+1]
290	1-((3R,5S)-3-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-5-(三氟甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-胺基-4-溴嘧啶	395.2
291	1-((3R,5S)-3-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-5-(三氟甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-溴嘧啶-5-胺	395.1

[0804] 實例83. 1-(5-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)丙-2-烯-1-酮(化合物159)之合成

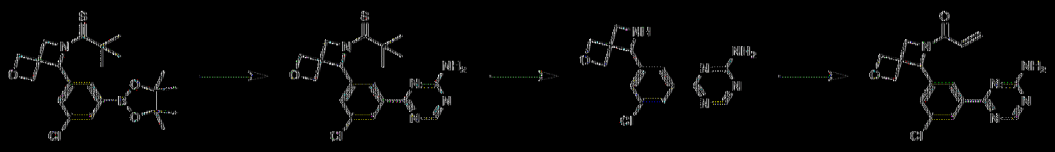


[0805] 在70℃及N_2下，向1,3-二溴-5-氯苯(195 mg, 0.72 mmol,

1當量)於i-Pr_2O (5 mL)中之溶液中逐滴添加正丁基鋰溶液(0.259 mL, 0.64 mmol, 0.9當量)。將反應混合物攪拌30分鐘，然後添加於1 mL i-Pr_2O中之(NE)-N-[[3-(溴甲基)環氧丙烷-3-基]亞甲基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(203.55 mg, 0.7213 mmol, 1當量)且然後在-70℃下攪拌，並攪拌1小時。將反應液傾倒至H_2O (10 mL)中且使用乙酸乙酯(5 mL x 3)萃取水層。使用鹽水(20 ml)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型TLC (石油醚:乙酸乙酯= 1:1)純化粗產物以獲得無色油狀物形式之N-[(3-溴-5-氯-苯基)-[3-(溴甲基)環氧丙烷-3-基]甲基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(35 mg, 0.073 mmol, 10%產率)。

【0806】 在0℃下，向N-[(3-溴-5-氯-苯基)-[3-(溴甲基)環氧丙烷-3-基]甲基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(796 mg, 1.68 mmol, 1當量)於THF (4 mL, 0.42 M)中之溶液中添加第三丁醇鉀(264 mg, 2.35 mmol, 1.4當量)且然後攪拌1小時。將反應液傾倒至H_2O (20 mL)中且使用乙酸乙酯(10 mL x 3)萃取水層。使用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮以提供510 mg粗產物。

【0807】 在N_2下，向7-(3-溴-5-氯-苯基)-6-第三丁基亞磺醯基-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷(255 mg, 0.64 mmol, 1當量))及雙(頻哪醇)二硼(197 mg, 0.77 mmol, 1.2當量)於1,4-二噁烷(5 mL, 0.13 M)中之溶液中添加乙酸鉀(191 mg, 1.94 mmol, 3當量)及Pd(dppf)Cl_2(47 mg, 0.064 mmol, 0.1當量)。將所得混合物在90℃及N_2下攪拌2 h。將反應液傾倒至H_2O (20 mL)中且使用乙酸乙酯(10 mL x 3)萃取水層。使用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮以提供285 mg產物，其未經純化即使用。



[0808] 在N_2下，向6-第三丁基甲磺醯基-7-[3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基]-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷(285 mg, 0.64 mmol, 1當量)及4-氯-1,3,5-三嗪-2-胺(101 mg, 0.77 mmol, 1.2當量)於1,4-二噁烷(10 mL, 0.05 M)及水(2 mL, 0.05 M)中之溶液中添加碳酸鉀(268 mg, 1.94 mmol, 3當量)及$Pd(dppf)Cl_2$ (47 mg, 0.064 mmol, 0.10當量)。將所得混合物在90°C下攪拌2小時。將反應液傾倒至H_2O (50 mL)中且使用乙酸乙酯(10 mL x 3)萃取水層。使用鹽水(50 ml)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由製備型TLC (乙酸乙酯)純化粗產物以獲得褐色固體形式之4-[3-(6-第三丁基甲磺醯基-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-7-基)-5-氯-苯基]-1,3,5-三嗪-2-胺(255 mg, 0.625 mmol, 97%產率)。

[0809] 將4-[3-(6-第三丁基甲磺醯基-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-7-基)-5-氯-苯基]-1,3,5-三嗪-2-胺(250 mg, 0.61 mmol, 1當量)於三氟乙酸(3 mL, 0.20 M)中之溶液在25°C下攪拌16小時。將混合物蒸發至乾燥且殘餘物未經進一步純化即用於下一步驟。

[0810] 向4-[3-氯-5-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-7-基)苯基]-1,3,5-三嗪-2-胺(186 mg, 0.61 mmol, 1當量)於DCM (5 mL, 0.12 M)中之溶液中添加三乙胺(123 mg, 1.22 mmol, 2當量)及丙烯醯氯(16 mg, 0.18 mmol, 0.3當量)。將反應液在室溫下攪拌2小時。Waters Xbridge藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；液相：[A-於H_2O中之10mM NH_4HCO_3；B-ACN]B%:10%-40%,8min])純化粗產

物以獲得白色固體形式之1-(5-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)丙-2-烯-1-酮(18 mg, 0.051 mmol, 8%產率)。未指派標題化合物之絕對立體化學。立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

[0811] 藉由SFC分離對映異構體。未指派絕對立體化學。LC-MS m/z:358.0 [M+1]。

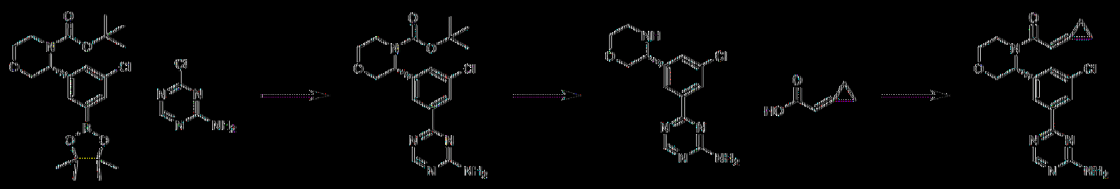
[0812] 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

[0813] 實例84. 1-(5-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)丙-2-烯-1-酮(化合物168)之合成

[0814] 以類似於化合物159之方式使用4-溴嘧啶-2-胺來獲得標題化合物。LC-MS m/z:357.0 [M+1]。未指派標題化合物之絕對立體化學。立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

[0815] 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

[0816] 實例85. (R)-1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)-2-甲環丙烷-1-酮(化合物293)之合成



[0817] 以程序B獲得(R)-3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯。

[0818] 在25℃下向(R)-3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(1.77 g, 4.17 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(20 mL, 0.18 M)及水(3 mL, 0.18 M)中之溶液中添加4-氯-1,3,5-三嗪-2-胺(0.817 g, 6.26 mmol, 1.5當量)、碳酸鉀(1.154 g, 8.35 mmol, 2當量)及

$Pd(dppf)Cl_2$ (0.302 g, 0.42 mmol, 0.1當量)。將混合物在85℃及N_2下攪拌12小時。將混合物傾倒至水(10 mL)中，使用乙酸乙酯(10 mL * 3)萃取，使用鹽水洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)純化殘餘物以得到黃色固體形式之(R)-3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯。

【0819】 將(R)-3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(90 mg, 0.23 mmol, 1當量)於4M HCl/二噁烷(2 mL)中之溶液在25℃下攪拌30分鐘。濃縮混合物以提供白色固體形式之(R)-4-(3-氯-5-(嗎啉-3-基)苯基)-1,3,5-三嗪-2-胺(67 mg, 0.23 mmol, 100%產率)。

【0820】 在0℃及N_2下，向2-亞環丙基乙酸(33 mg, 0.34 mmol, 1.5當量)於DCM (5 mL, 0.04 M)中之溶液中添加HATU (130 mg, 0.34 mmol, 1.5當量)及三乙胺(69 mg, 0.68 mmol, 3當量)。將混合物攪拌5分鐘，然後添加(R)-4-(3-氯-5-(嗎啉-3-基)苯基)-1,3,5-三嗪-2-胺(67 mg, 0.23 mmol, 1當量)。將反應混合物攪拌16小時。將混合物傾倒至水(10 mL)中，使用乙酸乙酯(5 mL * 2)萃取，使用鹽水洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型HPLC (NH_4HCO_3)純化殘餘物以獲得白色固體形式之(R)-1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)-2-亞環丙基乙烷-1-酮(8.9 mg, 0.024 mmol, 10%產率)。LC-MS m/z:372.1 [M+1]。

【0821】 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

【0822】 實例86. (R)-1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)-2-氯丙-2-烯-1-酮(化合物294)之合成

【0823】 根據化合物293之合成使用2-氯丙烯醯氯來獲得標題化合物。LC-MS m/z:380.2 [M+1]。

[0824] 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

[0825] 實例87. (R)-1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)-2-(三氟甲基)丙-2-烯-1-酮(化合物295)之合成

[0826] 根據化合物293之合成使用2-(三氟甲基)丙烯醯氯來獲得標題化合物。LC-MS m/z:414.1 [M+1]。

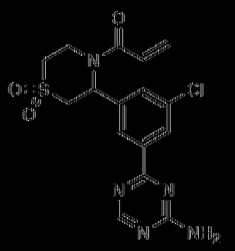
[0827] 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

[0828] 實例88. ((R)-1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)-2-氟丙-2-烯-1-酮(化合物297)之合成

[0829] 根據化合物293之合成使用2-氟丙烯酸來獲得標題化合物。LC-MS m/z:364.1 [M+1]。

[0830] 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

[0831] 實例89.程序W以及化合物205及206之合成



[0832] Ent-1:1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮

[0833] Ent-2:1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮

[0834] 程序W



[0835] 自化合物282之合成獲得1-(3-溴-5-氯苯基)-2-氯乙烷-1-

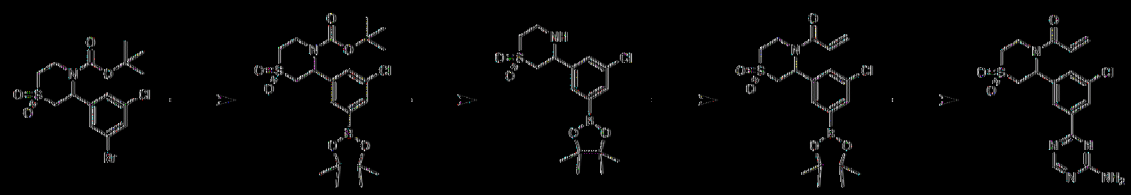
酮。

【0836】 在0℃下向1-(3-溴-5-氯苯基)-2-氯乙烷-1-酮(19.7 g, 73.52 mmol)於1,4-二噁烷(200 mL, 0.14 M)中之溶液中添加2-胺基乙烷硫醇(28.363 g, 367.63 mmol)於1,4-二噁烷(300 mL, 0.14 M)中之溶液。在10℃下使用分子篩(50 g)處理反應液且然後在25℃下攪拌16小時。過濾溶液並在減壓下濃縮以提供粗製5-(3-溴-5-氯苯基)-3,6-二氫-2H-1,4-噻嗪(28.8 g)。

【0837】 在0℃及N_2下，向5-(3-溴-5-氯苯基)-3,6-二氫-2H-1,4-噻嗪(21.4 g, 73.63 mmol, 1當量)於甲醇(220 mL, 0.33 M)中之溶液中添加硼氫化鈉(27.99 g, 739.89 mmol, 10當量)。將混合物在25℃下攪拌2小時。將反應混合物傾倒至飽和NH_4Cl水溶液(600 mL)中並使用EtOAc (100 mL * 3)萃取。使用鹽水(40mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到粗製3-(3-溴-5-氯苯基)硫基嗎啉(17.5 g)。

【0838】 向粗製3-(3-溴-5-氯苯基)硫基嗎啉(15.5 g, 52.97 mmol, 1當量)於DCM (160 mL, 0.31 M)中之溶液中添加吡啶(8.379 g, 105.94 mmol, 2當量)、DMAP (1當量，542 mg)及二碳酸二-第三丁基酯(17.341 g, 79.45 mmol, 1.5當量)。將混合物在室溫下攪拌42小時。將反應混合物傾倒至飽和NH_4Cl水溶液(100 mL)中並使用DCM (100 mL * 3)萃取。使用鹽水(50 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=25/1)純化殘餘物以提供黃色油狀物形式之3-(3-溴-5-氯苯基)硫基嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(8.5 g, 21.64 mmol, 41%產率)。

[0839] 在0°C下向3-(3-溴-5-氯苯基)硫基嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(8.5 g, 21.64 mmol, 1當量)於DCM (90 mL, 0.24 M)中之溶液中添加3-氯過苯甲酸(18.675 g, 86.57 mmol, 4當量)，且然後在室溫下攪拌16小時。使用Na_2SO_3水溶液(60 mL)將混合物淬滅且將混合物在室溫下攪拌30分鐘。使用DCM (50 mL*2)萃取溶液，使用鹽水(20 mL*2)洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在真空下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 4/1)純化殘餘物以提供白色固體形式之3-(3-溴-5-氯苯基)硫基嗎啉-4-甲酸第三丁基酯1,1-二氧化物(6.50 g, 15.3 mmol, 71%產率)。



[0840] 在25°C下向3-(3-溴-5-氯苯基)硫基嗎啉-4-甲酸第三丁基酯1,1-二氧化物(1 g, 2.35 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(10 mL, 0.23 M)中之溶液中添加雙(頻哪醇)二硼(0.717 g, 2.82 mmol, 1.2當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (0.171 g, 0.23 mmol, 0.1當量)及乙酸鉀(0.577 g, 5.88 mmol, 2.5當量)。將混合物在90°C及N_2下攪拌12小時。將反應混合物傾倒至水(15 mL)中並使用EtOAc (15 mL * 3)萃取。使用鹽水(10 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由急速矽膠層析(於石油醚中之12%乙酸乙酯梯度之洗脫劑，80 mL/min)純化殘餘物以提供黃色油狀物形式之3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)硫基嗎啉-4-甲酸第三丁基酯1,1-二氧化物(860 mg, 1.82 mmol, 77%產率)。

[0841] 在25°C下，向3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)硫基嗎啉-4-甲酸第三丁基酯1,1-二氧化物(860 mg, 1.82 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(10 mL, 0.18 M)中之溶液中添加於二噁烷中之4M

HCl (5 mL)。將混合物在25℃及N2下攪拌2小時。在減壓下濃縮混合物以提供黃色固體形式之3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)硫基嗎啉1,1-二氧化物(660 mg, 1.78 mmol, 97%產率)。

【0842】 在0℃下，向粗製3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)硫基嗎啉1,1-二氧化物(677 mg, 1.82 mmol, 1當量)於DCM (6 mL, 0.3 M)中之溶液中添加三乙胺(0.507 mL, 3.64 mmol, 2當量)及丙烯醯氯(0.162 mL, 2.00 mmol, 1.1當量)。將混合物在25℃及N2下攪拌5小時。將反應混合物傾倒至水(15 mL)中並使用DCM (15 mL * 3)萃取。使用鹽水(10 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由急速矽膠層析(25%乙酸乙酯/75%石油醚梯度，80 mL/min)純化殘餘物以提供黃色油狀物形式之1-(3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(500 mg, 1.17 mmol, 65%產率)。

【0843】 在25℃下向1-(3-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(335 mg, 0.78 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(5 mL, 0.13 M)及水(1 mL, 0.13 M)中之溶液中添加4-氯-1,3,5-三嗪-2-胺(123 mg, 0.944 mmol, 1.2當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (56.9 mg, 0.078 mmol, 0.01當量)及K_2CO_3 (271.9 mg, 1.96 mmol, 2.5當量)。將混合物在80℃及N_2下攪拌5小時。將反應混合物傾倒至水(10 mL)中並使用EtOAc (15 mL * 3)萃取。使用鹽水(10 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (SiO2, EA:MeOH= 10:1)純化殘餘物以提供黃色油狀物形式之1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(290

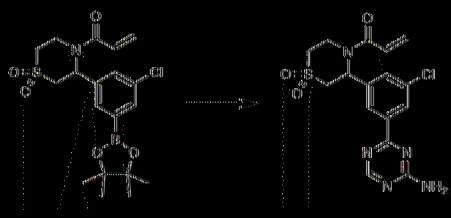
mg, 0.736 mmol, 94%產率)。

[0844] 分離對映異構體且未指派絕對立體化學。

[0845] 對映異構體1：1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三𠯿-2-基)-5-氯苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮或化合物205。LC-MS m/z:394.1 [M+1]。

[0846] 對映異構體2：1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三𠯿-2-基)-5-氯苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮或化合物206。LC-MS m/z:394.1 [M+1]。

[0847] 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。



[0848] 在程序W中使用適當偶合配偶體，可獲得標題化合物。所有化合物皆係具有未知絕對組態之單一對映異構體。

化合物	名稱	偶合配偶體	LC-MS m/z [M+1]
205	Ent 1:1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三𠯿-2-基)-5-氯苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-氯-1,3,5-三𠯿-2-胺	394.1
206	Ent 2:1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三𠯿-2-基)-5-氯苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-氯-1,3,5-三𠯿-2-胺	394.1
209	1-(3-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-氯嘧啶-4-胺	393.1
207	1-(3-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-氯嘧啶-5-胺	393.1

51	Ent 1:1-(3-(3-氯-5-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-溴-2-甲基嘧啶	393.0
50	Ent 2:1-(3-(3-氯-5-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-溴-2-甲基嘧啶	393.0
52	1-(3-(3-氯-5-(6-甲基嘧啶-4-基)苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	4-溴-6-甲基嘧啶	392.0
31	1-(3-(3-氯-5-(嘧啶-2-基)苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	2-溴嘧啶	378.0
39	4-(3-(4-丙烯醯基-1,1-二側氧基硫代嗎啉-3-基)-5-氯苯基)吡啶-2(1H)-酮	4-溴吡啶-2(1H)-酮	393.1
29	4-(3-(4-丙烯醯基-1,1-二側氧基硫代嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮，外消旋	4-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮	407.2
32	1-(3-(3-氯-5-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮	5-碘-2-甲基-2H-四唑	382.0
28	1-(3-(3-氯-5-(四氫-2H-吡喃-4-基)苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮，外消旋，額外還原步驟	2-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃	384.0

【0849】 實例90. 1-(5-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮(化合物246)之合成

【0850】 可以類似於程序W之方式使用2-甲基-2-(甲基硫基)丙烷-1-胺來製備標題化合物。LC-MS m/z:421.2 [M+1]。

【0851】 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

【0852】 實例91. 1-(6-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4,4-二側氧

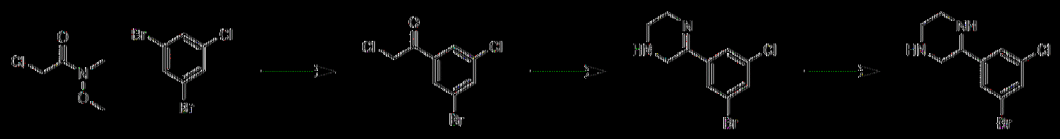
基-4-硫雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮(化合物249)之合成

[0853] 可以類似於程序W之方式使用(1-(甲基硫基)環丙基)甲胺來製備標題化合物。LC-MS m/z:421.2 [M+1]。

[0854] 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

[0855] 實例92.程序X及(R)-1-(4-乙醯基-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物188)之合成

[0856] 程序X

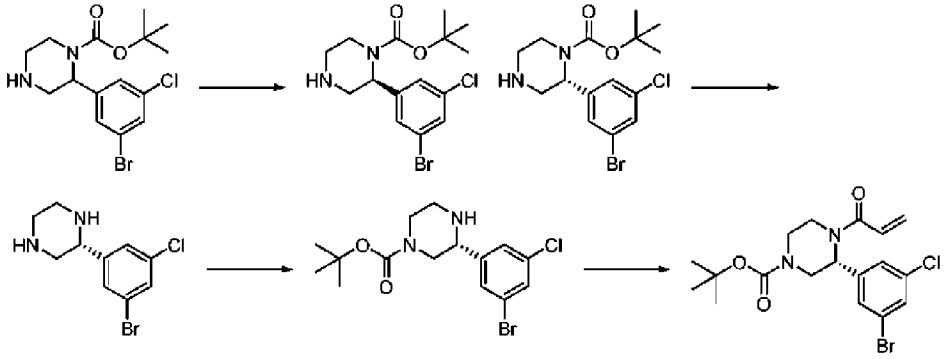


[0857] 在-78℃下向1,3-二溴-5-氯-苯(50 g, 184.95 mmol)於i-Pr$_2$O (500 mL)中之溶液中逐滴添加n-BuLi (75 mL,1當量)。將所得黃色混合物在-78℃下攪拌30分鐘。將2-氯-N-甲氧基-N-甲基-乙醯胺(27985 mg, 203.44 mmol)逐滴添加至反應混合物中且然後在-78℃下攪拌1小時。在-40℃下使用飽和NH$_4$Cl水溶液(100 mL)將反應混合物淬滅且然後傾倒至水(400 mL)中。使用EtOAc (200 mL*2)萃取溶液。使用鹽水(300 mL)洗滌有機層，藉由Na$_2$SO$_4$乾燥，過濾，並濃縮。藉由管柱層析(PE:EtOAc = 10:1)純化粗產物以提供白色固體形式之1-(3-溴-5-氯-苯基)-2-氯-乙酮(30 g, 60%產率)。

[0858] 在0℃下向1-(3-溴-5-氯-苯基)-2-氯-乙酮(5000 mg,18.6 mmol)於1,4-二噁烷(75 mL, 0.20 M)中之溶液中添加乙二胺(560.7 mg, 93.30 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL, 0.21 M)中之溶液。在15℃下添加分子篩(5 g)且將反應液在15℃下攪拌20小時。過濾反應液，且濃縮有機層以提供粗製5-(3-溴-5-氯-苯基)-1,2,3,6-四氫吡嗪(6 g)。

[0859] 在0℃下向5-(3-溴-5-氯-苯基)-1,2,3,6-四氫吡嗪(30 g,

109.67 mmol)於甲醇(300 mL, 0.36 M)中之溶液中逐份添加$NaBH_4$ (10 g)。將反應混合物在0℃下攪拌2小時。使用1M HCl水溶液(200 mL)將反應混合物淬滅，調節至pH 5~6，且然後濃縮。藉由管柱層析(DCM:MeOH = 10:1)純化粗產物以提供白色固體形式之2-(3-溴-5-氯苯基)六氫吡嗪(10g, 33%產率)。

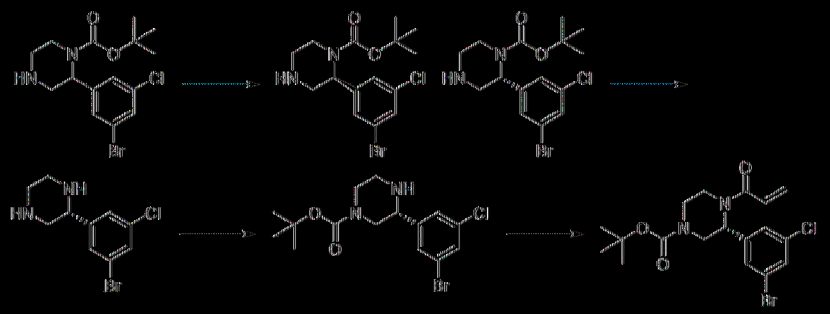


【0860】 向2-(3-溴-5-氯苯基)六氫吡嗪(10 g, 36.3 mmol)於DCM (150 mL, 0.24 M)中之溶液中添加氯甲酸9H-芴-9-基甲基酯(4.693 g, 18.14 mmol)。將反應混合物在15℃下攪拌2小時。過濾反應液，且濃縮有機層以提供10 g粗產物。

【0861】 在0℃下，向3-(3-溴-5-氯-苯基)六氫吡嗪-1-甲酸9H-芴-9-基甲基酯(20 g, 40.17 mmol)於DCM (200 mL, 0.2 M)中之溶液中逐份添加4-(二甲基胺基)吡啶(2.45 g, 20 mmol)及二碳酸二-第三丁基酯(13.15 g, 60.2 mmol)並攪拌1小時。過濾反應液，且濃縮有機層以得到30 g粗產物。

【0862】 在20℃下，向O4-(9H-芴-9-基甲基) 2-(3-溴-5-氯-苯基)六氫吡嗪-1,4-二甲酸O1-第三丁基酯(15 g, 25.1 mmol)於DCM (100 mL, 0.25 M)中之混合物中添加六氫吡啶(12.82 g, 150 mmol)並攪拌16小時。將混合物冷卻至20℃並在減壓下濃縮。將殘餘物傾倒至水(10 mL)中並使用乙酸乙酯(10 mL*2)萃取。使用鹽水(10 mL*2)洗滌合併之有機相，使

用無水Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮以提供白色固體形式之2-(3-溴-5-氯苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(5 g, 53%產率)。



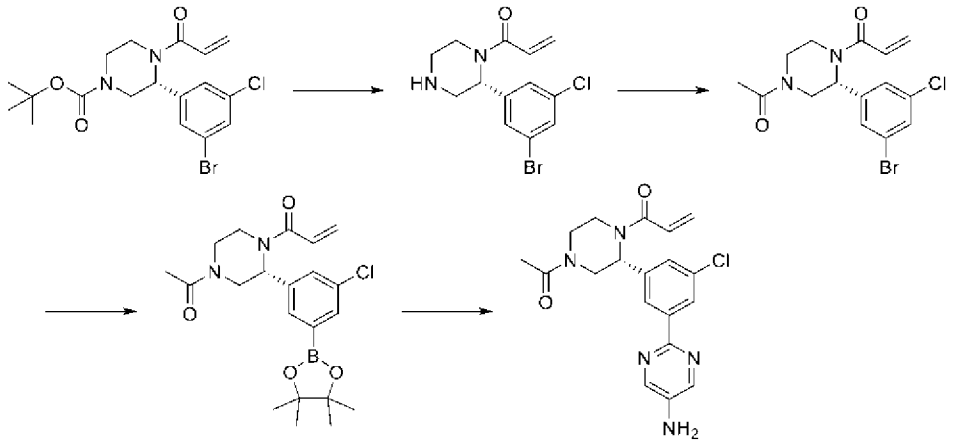
[0863] 藉由SFC分離對映異構體以提供(S)-2-(3-溴-5-氯苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯及(R)-2-(3-溴-5-氯苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯。藉由晶體學方法確立絕對立體化學。

[0864] 在0℃下，向(R)-2-(3-溴-5-氯苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(2500 mg, 6.65 mmol, 1當量)於乙酸乙酯(20 mL, 0.33 M)中之溶液中添加於EtOAc中之HCl (30 mL)，並攪拌1小時。在真空中濃縮反應溶液。

[0865] 在0℃下向(R)-2-(3-溴-5-氯苯基)六氫吡嗪-1-鹽酸鹽(7800 mg, 22.38 mmol, 1當量)於DCM (80 mL, 0.28 M)中之溶液中添加三乙胺(6794 mg, 67.14 mmol, 3當量)及二碳酸二第三丁基酯(4396 mg, 20.14 mmol, 0.9當量)。將混合物在0℃及N_2下攪拌1小時。將反應混合物傾倒至飽和NH_4Cl水溶液(100 mL)中並使用EtOAc (80 mL * 3)萃取。使用鹽水(40 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 1/1至0/1)純化殘餘物以提供黃色油狀物形式之(R)-3-(3-溴-5-氯苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(7.7 g, 20.49 mmol, 92%產率)。

[0866] 在0℃及N_2下，向(R)-3-(3-溴-5-氯苯基)六氫吡嗪-1-甲酸

第三丁基酯(6 g, 15.97 mmol, 1當量)於DCM (60 mL, 0.26 M)中之溶液中添加三乙胺(4.45 mL, 31.91 mmol, 2當量)及丙烯醯氯(1.734 g, 19.16 mmol, 1.2當量)並攪拌40分鐘。使用水(150 mL)將溶液淬滅並使用DCM (150 mL*3)萃取。藉由Na_2SO_4乾燥有機相，過濾，並濃縮。藉由管柱層析在矽膠上(石油醚/乙酸乙酯= 100:0至1:1)純化粗產物以提供(R)-4-丙烯醯基-3-(3-溴-5-氯苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(6.666 g, 15.51 mmol, 97%產率)。



【0867】 向(R)-4-丙烯醯基-3-(3-溴-5-氯苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(4.26 g, 9.91 mmol, 1當量)於DCM (20 mL)中之溶液中添加TFA (20 mL)。將反應液在室溫下攪拌1.5小時。在減壓下濃縮混合物以提供(R)-1-(2-(3-溴-5-氯苯基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮。

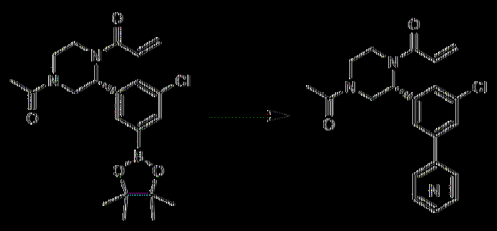
【0868】 在0°C及N_2下，向(R)-1-(2-(3-溴-5-氯苯基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(4 g, 12.13 mmol, 1當量)於DCM (50 mL, 0.24 M)中之溶液中添加三乙胺(1.841 g, 18.20 mmol, 1.5當量)及乙醯氯(1.238 g, 15.77 mmol, 1.3當量)並攪拌40分鐘。使用水(150 mL)將溶液淬滅並使用DCM (150 mL*3)萃取。藉由Na_2SO_4乾燥有機相，過濾，並濃縮。藉由管柱層析在矽膠上(石油醚/乙酸乙酯= 100:0至0:100)純化粗產物以提供(R)-1-(4-乙醯基-2-(3-溴-5-氯苯基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(3.239 g, 8.71

mmol, 72%產率)。

【0869】 向(R)-1-(4-乙醯基-2-(3-溴-5-氯苯基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(3.239 g, 8.71 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(35 mL, 0.25 M)中之溶液中添加雙(頻哪醇)二硼(2.656 g, 10.46 mmol, 1.2當量)、乙酸鉀(2.160 g, 21.79 mmol, 2.5當量)及$Pd(dppf)Cl_2$ (0.6308 g, 0.8717 mmol, 0.1當量)。將反應液加熱至80℃並保持17小時。使用水(150 mL)將溶液淬滅並使用DCM (150 mL*3)萃取。藉由Na2SO4乾燥有機相，過濾，並濃縮。藉由管柱層析在矽膠上(石油醚/乙酸乙酯= 100:0至0:100)純化粗產物以提供(R)-1-(4-乙醯基-2-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(2.285 g, 5.45 mmol, 63%產率)。

【0870】 向(R)-1-(4-乙醯基-2-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(50 mg, 0.11 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(2 mL, 0.2 M)及水(0.5 mL)中之溶液中添加2-溴嘧啶-5-胺(24 mg, 0.14 mmol, 1.2當量)、碳酸鉀(33 mg, 0.24 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (8.6 mg, 0.01 mmol, 0.1當量)。將反應液在N_2下加熱至80℃並保持12小時。使用H_2O (5 mL)將反應混合物淬滅並使用乙酸乙酯(5 mL x 2)萃取。使用10 mL飽和鹽水溶液洗滌有機層。然後分離有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由管柱層析(PE:EA = 10:1至0:1)純化粗製殘餘物以得到白色固體形式之(R)-1-(4-乙醯基-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(8.0 mg, 0.02 mmol, 17%產率)。LC-MS m/z:386.1 [M+1]。

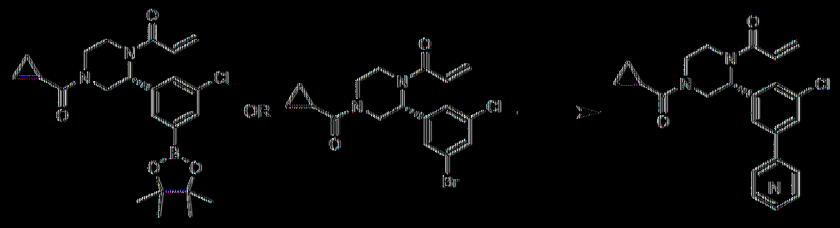
【0871】 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。



[0872] 在程序X中使用適當偶合配偶體，可獲得標題化合物。所有化合物皆係具有已知絕對組態之單一對映異構體。

化合物	名稱	步驟2中之偶合配偶體	LC-MS m/z [M+1]
188	(R)-1-(4-乙醯基-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-溴嘧啶-5-胺	386.1
177	(R)-1-(4-乙醯基-2-(3-氯-5-(嘧啶-2-基)苯基)六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-溴嘧啶	371.1
222	(R)-1-(4-乙醯基-2-(3-氯-5-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	5-碘-2-甲基-2H-四唑	375.1
226	(R)-1-(4-乙醯基-2-(3-氯-5-(四氫-2H-吡喃-4-基)苯基)六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	三氟甲磺酸3,6-二氫-2H-吡喃-4-基酯(額外還原步驟)	377.2
174	(R)-1-(4-乙醯基-2-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	4-氯-1,3,5-三嗪-2-胺	387.0
179	(R)-3'-(4-乙醯基-1-丙烯醯基六氫吡啶-2-基)-5'-氯-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺	5-溴-2-氟苯甲醯胺	430.1
181	(R)-1-(4-乙醯基-2-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	4-溴嘧啶-2-胺	386.1

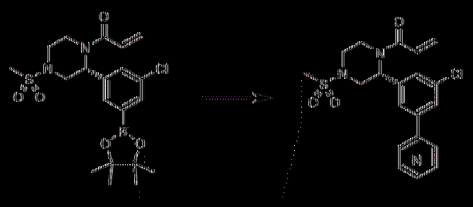
183	(R)-1-(4-乙醯基-2-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-溴嘧啶-4-胺	386.1
187	(R)-1-(4-乙醯基-2-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	6-溴嘧啶-4-胺	386.1



[0873] 使用環內烷羰基氣口程序X來獲得(R)-1-(2-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)-4-(環內烷羰基)六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。使用類似於程序X之適當偶合配偶體，可獲得標題化合物。所有化合物皆係具有已知絕對組態之單一對映異構體。

化合物	名稱	偶合配偶體	LC-MS m/z [M+1]
195	(R)-3'-(1-丙烯醯基-4-(環內烷羰基)六氫吡啶-2-基)-5'-氯-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺	2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲醯胺	456.1
196	(R)-1-(2-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4-(環內烷羰基)六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-氯嘧啶-4-胺	412.1
197	(R)-1-(2-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-4-(環內烷羰基)六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	6-溴嘧啶-4-胺	412.2
200	(R)-1-(2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4-(環內烷羰基)六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	2-溴嘧啶-5-胺	412.1

185	(R)-1-(2-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-4-(環丙烷羰基)六氫吡啉-1-基)丙-2-烯-1-酮	4-溴嘧啶-2-胺	412.2



[0874] 使用磺醯氯程序X來獲得(R)-1-(2-(3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)-4-(甲基磺醯基)六氫吡啉-1-基)丙-2-烯-1-酮。使用類似於程序X之適當偶合配偶體，可獲得標題化合物。所有化合物皆係具有已知絕對組態之單一對映異構體。

化合物	名稱	偶合配偶體	LC-MS m/z [M+1]
6	N-(4-(3-(1-丙烯醯基-4-(甲基磺醯基)六氫吡啉-2-基)-5-氯苯基)吡啶-2-基)乙醯胺	N-(3-溴苯基)乙醯胺	463.1
15	(R)-4-(3-(1-丙烯醯基-4-(甲基磺醯基)六氫吡啉-2-基)-5-氯苯基)吡啶-2(1H)-酮	4-溴吡啶-2(1H)-酮	422.1
16	(R)-1-(4-(3-(1-丙烯醯基-4-(甲基磺醯基)六氫吡啉-2-基)-5-氯苯基)吡啶-2-基)吡咯啶-2-酮	1-(4-溴吡啶-2-基)吡咯啶-2-酮	489.1
21	(R)-1-(2-(3-氯-5-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)-4-(甲基磺醯基)六氫吡啉-1-基)丙-2-烯-1-酮	5-碘-2-甲基-2H-四唑	411.1
123	(R)-1-(2-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-4-(甲基磺醯基)六氫吡啉-1-基)丙-2-烯-1-酮	4-氯-1,3,5-三嗪-2-胺	423.1

124	(R)-1-(2-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	4-溴嘧啶-2-胺	422.1

【0875】 實例93. (R)-3-(4-丙烯醯基-3-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)六氫吡嗪-1-基)-3-側氧基丙腈(化合物186)之合成

【0876】 以類似於化合物81之方式使用2-氰基乙醯氯來獲得標題化合物。LC-MS m/z:411.1 [M+1]。

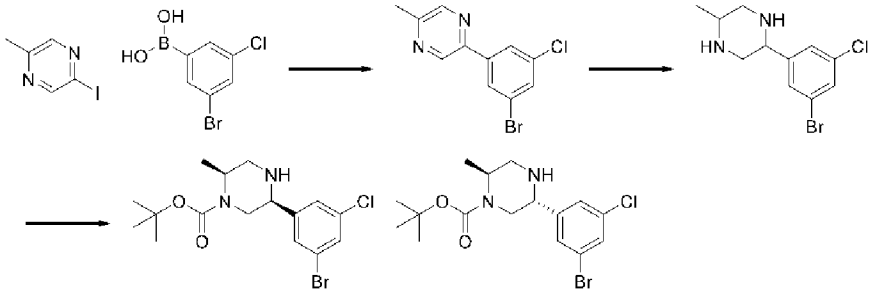
【0877】 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

【0878】 實例94. (R)-N-(4-(3-(1-丙烯醯基-4-(2-氰基乙醯基)六氫吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嘧啶-2-基)-2-氰基乙醯胺(化合物189)之合成

【0879】 以類似於化合物81之方式使用過量2-氰基乙醯氯來獲得標題化合物。LC-MS m/z:478.0 [M+1]。

【0880】 立體化學：具有已知絕對組態之單一對映異構體。

【0881】 實例95. 1-((2S,5R)-4-乙醯基-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-5-甲基六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物236)之合成



【0882】 在25℃下向3-溴-5-氯苯基硼酸(4.3 g, 18.27 mmol, 1當量)於1,4-二噁烷(80 mL, 0.09 M)、MeCN (80 mL, 0.09 M)及水(40 mL, 0.09 M)中之溶液中添加2-碘-5-甲基-吡嗪(4021 mg, 18.27 mmol, 1當量)、碳酸鉀(6315 mg, 45.69 mmol, 2.5當量)及Pd(dppf) (1326 mg, 1.82 mmol, 0.1當量)。將混合物在65℃及N_2下攪拌3小時。將反應混合物傾倒至水

(150 mL)中並使用EtOAc (150 mL * 3)萃取。使用鹽水(100 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO; 80 g SepaFlash二氧化矽急速管柱，具有0-30%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，100 mL/min)純化殘餘物以提供黃色固體形式之2-(3-溴-5-氯-苯基)-5-甲基-吡嗪(4.36 g, 15.4 mmol, 84%產率)。

【0883】 在室溫下向2-(3-溴-5-氯-苯基)-5-甲基-吡嗪(4.1 g, 14.46 mmol, 1當量)、頻哪醇硼烷(9.252 g, 72.29 mmol, 5當量)及N-苯基苯胺(9.787 g, 57.8 mmol, 4當量)於甲苯(100 mL, 0.14 M)中之溶液中添加參(2,3,4,5,6-五氟苯基)硼烷(740.3 mg, 1.44 mmol, 0.1當量)。將反應混合物在110℃及N_2下攪拌12小時。在減壓下濃縮反應混合物。藉由急速矽膠層析(ISCO; 80 g SepaFlash二氧化矽急速管柱，具有100-70%乙酸乙酯/MeOH梯度之洗脫劑，120 mL/min)純化殘餘物以提供2-(3-溴-5-氯-苯基)-5-甲基-六氫吡嗪(4.50 g, 12.4 mmol, 86%產率)。

【0884】 在0℃下向2-(3-溴-5-氯-苯基)-5-甲基-六氫吡嗪(1000 mg, 3.45 mmol, 1當量)於DCM (15 mL, 0.23 M)中之溶液中添加三乙胺(349 mg, 3.45 mmol, 1當量)及二碳酸二-第三丁基酯(678 mg, 3.10 mmol, 0.9當量)。將反應混合物在室溫下攪拌12小時。將反應混合物傾倒至水(20 mL)中並使用DCM (20 mL * 3)萃取。使用鹽水(10 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO; 12 g SepaFlash二氧化矽急速管柱，具有0-40%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，60 mL/min)純化殘餘物以提供外消旋-(2S,5R)-5-(3-溴-5-氯-苯基)-2-甲基-六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(400 mg, 1.03 mmol, 30%產率)及外消旋-(2S,5S)-5-(3-溴-5-氯-苯基)-2-甲基-六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(390

mg, 1.00 mmol, 29%產率)。

【0885】 在程序X中使用外消旋-(2S,5S)-5-(3-溴-5-氯-苯基)-2-甲基-六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯來獲得標題化合物。藉由SFC分離對映異構體。LC-MS m/z:400.1 [M+1]。

【0886】 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

【0887】 實例96. 1-((2S,5S)-4-乙醯基-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-5-甲基六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物237)之合成

【0888】 在程序X中使用來自化合物236之合成之外消旋-(2S,5R)-5-(3-溴-5-氯-苯基)-2-甲基-六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯來獲得標題化合物。

【0889】 藉由SFC分離對映異構體。LC-MS m/z:400.1 [M+1]。

【0890】 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

【0891】 實例97. 1-((2S,5R)-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4-(環丙烷羰基)-5-甲基六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物243)之合成

【0892】 以類似於化合物236之方式使用環丙烷羰基氯來獲得標題化合物。LC-MS m/z:426.3 [M+1]。

【0893】 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

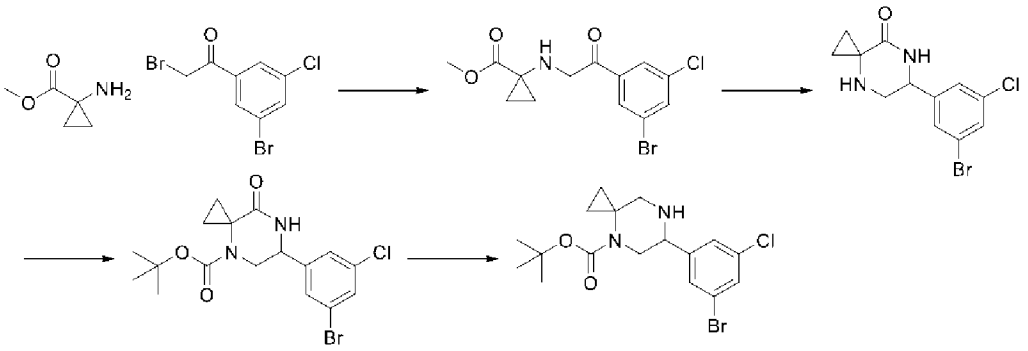
【0894】 實例98. 1-((2R,5R)-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4-(環丙烷羰基)-5-甲基六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物245)之合成

【0895】 以類似於化合物237之方式使用環丙烷羰基氯來獲得標題化合物。LC-MS m/z:426.3 [M+1]。

【0896】 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

【0897】 實例99. 1-(6-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4-(環丙烷

羰基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮(化合物260)之合成



【0898】 在0℃及N_2下，向2-溴-1-(3-溴-5-氯-苯基)乙酮(10.853 g, 34.74 mmol)於DMF (120 mL, 0.29 M)中之溶液中緩慢添加$NaHCO_3$ (7.297 g, 86.85 mmol)並攪拌30分鐘。添加1-胺基環丙烷甲酸甲酯(4 g, 34.74 mmol)且將混合物在20℃下攪拌2小時。使用飽和NH_4Cl水溶液(800 mL)稀釋溶液，使用EtOAc (150 mL * 3)萃取，使用鹽水(500 mL)洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。粗產物未經純化即直接用於下一步驟。

【0899】 在20℃及N_2下，向1-[[2-(3-溴-5-氯-苯基)-2-側氧基-乙基]胺基]環丙烷甲酸甲酯(5 g, 14.42 mmol)於甲醇(100 mL, 0.14 M)中之溶液中添加乙酸銨(11.119 g, 144.26 mmol)並攪拌2小時。在0℃下添加氰基硼氫化鈉(1.813 g, 28.85 mmol)。將反應液加熱至50℃並保持16小時。使用H_2O (500 mL)稀釋溶液，使用DCM(300 mL * 3)萃取，使用鹽水(1000 mL)洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。使用MTBE (50 ml)稀釋粗產物並在20℃下攪拌30分鐘。過濾懸浮液，且濃縮濾液以提供黃色固體形式之6-(3-溴-5-氯-苯基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛烷-8-酮(160 mg, 0.50 mmol, 43%產率)。

【0900】 在室溫及N_2下向6-(3-溴-5-氯-苯基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛烷-8-酮(2.4 g, 7.60 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)中之溶液中添加三乙胺

(1.539 g, 15.20 mmol)及二碳酸二-第三丁基酯(2.157 g, 9.88 mmol)且然後在80℃下攪拌4小時。使用水(50 mL)稀釋反應液並使用乙酸乙酯(35 ml*3)萃取。使用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc=100:0至PE:EtOAc=80:20)純化粗產物以得到黃色固體形式之6-(3-溴-5-氯-苯基)-8-側氧基-4,7-二氮雜螺[2.5]辛烷-4-甲酸第三丁基酯(3.05 g, 7.34 mmol, 96%產率)。

【0901】 在0℃及N_2下向6-(3-溴-5-氯-苯基)-8-側氧基-4,7-二氮雜螺[2.5]辛烷-4-甲酸第三丁基酯(3.05 g, 7.35 mmol)於THF (40 mL, 0.18 M)中之溶液中緩慢地逐滴添加硼烷二甲基硫化物(1.763 g, 22.01 mmol)且然後在室溫下攪拌16小時。在0℃下逐滴添加MeOH (30 mL)且然後在70℃下攪拌4小時。濃縮溶液以提供粗製6-(3-溴-5-氯苯基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛烷-4-甲酸第三丁基酯(3.2g)，其未經純化即直接使用。

【0902】 在程序X中使用6-(3-溴-5-氯苯基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛烷-4-甲酸第三丁基酯來獲得標題化合物。藉由SFC分離對映異構體。LC-MS m/z:412.0 [M+1]。

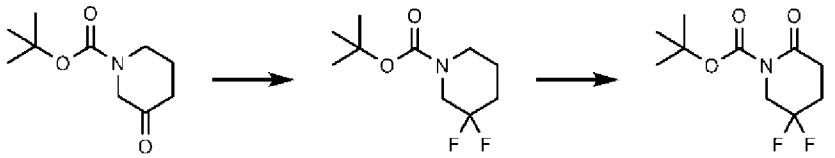
【0903】 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

【0904】 實例100. 1-(4-乙醯基-6-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮(化合物267)之合成

【0905】 以類似於化合物260之方式來獲得標題化合物。LC-MS m/z:438.0 [M+1]。

【0906】 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

【0907】 實例101. 1-(2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-5,5-二氟六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物238)之合成



【0908】 在-70℃下，向3-側氧基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(5 g, 25.09 mmol, 1當量)於DCM (100 mL, 0.25 M)中之溶液中添加二乙基胺基三氟化硫(8.988 g, 50.18 mmol, 2當量)。將混合物在-70℃下攪拌19小時。將反應液傾倒至飽和$NaHCO_3$水溶液(200 mL)中且然後藉由DCM (3×100 mL)萃取。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=100/0至5/95)純化殘餘物以提供黃色油狀物形式之3,3-二氟六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(3.36 g, 15.2 mmol, 61%產率)。

【0909】 將過碘酸鈉(5.367 g, 24.86 mmol, 5當量)溶於水(40 mL, 0.045 M)中，然後添加$RuCl_3$(0.355 g, 1.69 mmol, 0.34當量)。將所得溶液吸收於乙酸乙酯(70 mL, 0.04 M)中。添加3,3-二氟六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(1.1 g, 4.97 mmol, 1當量)且然後在室溫下攪拌21小時。使用乙酸乙酯稀釋反應溶液，使用水及鹽水洗滌，藉由硫酸鎂乾燥，過濾，並濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=100/1至90/10)純化殘餘物以得到黃色油狀物形式之5,5-二氟-2-側氧基-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(858 mg, 3.65 mmol, 74%產率)。

【0910】 藉由程序B使用5,5-二氟-2-側氧基-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯來獲得標題化合物。藉由SFC分離對映異構體。LC-MS m/z:379.2 [M+1]。

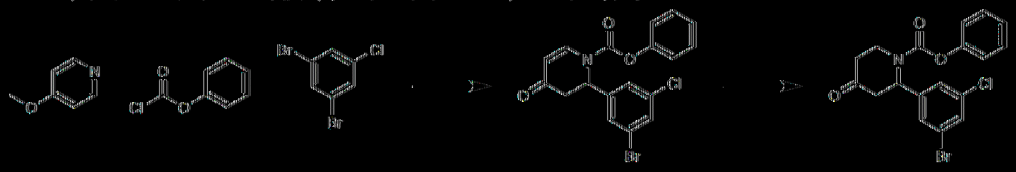
【0911】 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

【0912】 實例102. 1-(2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物239)之合成

[0913] 利用程序B使用2-側氧基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯來獲得標題化合物。藉由SFC分離對映異構體。LC-MS m/z:343.2 [M+1]。

[0914] 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

[0915] 實例103. 1-(2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4,4-二氟六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物247)之合成



[0916] 在23℃下向1,3-二溴-5-氯-苯(1 g, 3.69 mmol, 1當量)於THF (15 mL, 0.25 M)中之溶液中添加異丙基氯化鎂-LiCl (3.129 mL, 4.06 mmol, 1.1當量)並在該溫度及N_2下攪拌30分鐘。在23℃下添加4-甲氧基吡啶(403.66 mg, 3.69 mmol, 1當量)及氯甲酸苯基酯(579.14 mg, 3.69 mmol, 1當量)且然後攪拌20分鐘。將反應混合物傾倒至10% HCl水溶液(15 mL)中且將混合物在室溫下攪拌10分鐘。使用EtOAc (15 mL * 3)萃取溶液，使用鹽水(10 mL * 2)洗滌，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO; 20 g SepaFlash二氧化矽急速管柱，具有21%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，78 mL/min)純化殘餘物以提供白色固體形式之2-(3-溴-5-氯-苯基)-4-側氧基-2,3-二氫吡啶-1-甲酸苯基酯(955 mg, 2.35 mmol, 64%產率)。

[0917] 在25℃下向2-(3-溴-5-氯-苯基)-4-側氧基-2,3-二氫吡啶-1-甲酸苯基酯(30.625 g, 75.30 mmol, 1當量)於乙酸(306 mL, 0.25 M)中之溶液中添加顆粒狀鋅(51 g, 780.13 mmol, 10當量)。將混合物在25℃及N_2下攪拌17小時。過濾反應溶液且然後藉由$NaHCO_3$調節至pH 8-9。使用飽和$NaHCO_3$水溶液將濾液調節至pH 8-9且然後使用EtOAc (500 mL * 3)

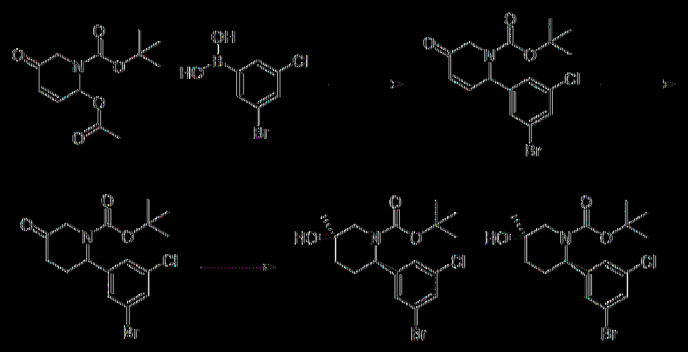
萃取。使用鹽水(300 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO; 220 g SepaFlash二氧化矽急速管柱，具有20-30%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，150 mL/min)純化殘餘物以提供黃色油狀物形式之2-(3-溴-5-氯-苯基)-4-側氧基-六氫吡啶-1-甲酸苯基酯(20.70 g, 50.7 mmol, 67%產率)。

【0918】 以類似於化合物238之方式使用2-(3-溴-5-氯-苯基)-4-側氧基-六氫吡啶-1-甲酸苯基酯來獲得標題化合物。LC-MS m/z:379.3 [M+1]。立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

【0919】 使用化合物247之合成中之適當偶合配偶體，可獲得標題化合物。所有化合物皆係具有未知絕對組態之單一對映異構體。

化合物	名稱	LC-MS m/z [M+1]
247	1-(2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4,4-二氟六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	379.3
281	1-(2-(3-氯-5-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基)-4,4-二氟六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	378.2
284	1-(2-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-4,4-二氟六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	379.2
285	1-(2-(3-氯-5-(6-甲基嘧啶-4-基)苯基)-4,4-二氟六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	378.2

【0920】 實例104. 1-((2R,5R)-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-5-羥基-5-甲基六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮及1-((2R,5S)-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-5-羥基-5-甲基六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物257及273)之合成



[0921] 在25°C及N_2下，向2-乙醯氧基-5-側氧基-2,6-二氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(3.8 g, 14.88 mmol, 1當量)於甲苯(30 mL, 0.49 M)中之溶液中添加3-溴-5-氯苯基硼酸(7004.6 mg, 29.77 mmol, 2當量)、碳酸鉀(4114.8 mg, 29.77 mmol, 2當量)及乙酸鈀(II) (334.21 mg, 1.48 mmol, 0.1當量)。將混合物在25°C下攪拌30分鐘。將反應混合物傾倒至水(150 mL)中並使用EtOAc (150 mL * 3)萃取。使用鹽水(100 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO; 40 g SepaFlash二氧化矽急速管柱，具有20-30%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，80 mL/min)純化殘餘物以提供2-(3-溴-5-氯-苯基)-5-側氧基-2,6-二氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(1.70 g, 4.40 mmol, 30%產率)。

[0922] 在25°C下向2-(3-溴-5-氯-苯基)-5-側氧基-2,6-二氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(1.5 g, 3.87 mmol, 1當量)於THF (15 mL, 0.13 M)及第三丁醇(15 mL, 0.13 M)中之溶液中添加參(三苯基膦)氯化銠(I) (358.92 mg, 0.38 mmol, 0.1當量)。將混合物在35°C及H_2下攪拌12小時。將反應混合物傾倒至水(15 mL)中並使用EtOAc (25 mL * 3)萃取。使用鹽水(20 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO; 25 g SepaFlash二氧化矽急速管柱，具有20-40%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，80 mL/min)純化殘餘物以提供2-(3-溴-5-氯-苯基)-5-側氧基-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(1.30 g, 3.34 mmol, 86%產率)。

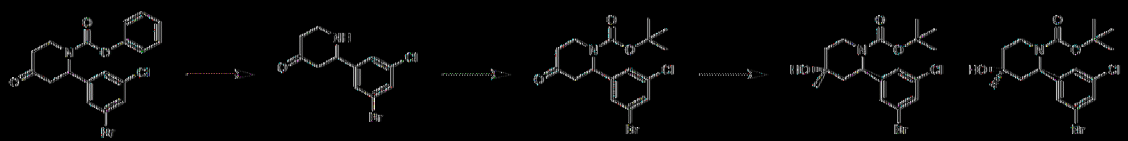
[0923] 在0℃下向甲基溴化鎂(0.247 mL, 0.74 mmol, 1.5當量)於iPr_2O (3 mL)中之溶液中添加2-(3-溴-5-氯-苯基)-5-側氧基-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(200 mg, 0.49 mmol, 1當量)。將混合物在此溫度及N_2下攪拌2小時。使用飽和NH_4Cl水溶液(15 mL)稀釋溶液並使用EtOAc (2 x 10 mL)萃取。使用鹽水(15 mL)洗滌合併之有機萃取物，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。藉由製備型TLC (SiO_2, PE:EtOAc = 3:1)純化殘餘物以提供外消旋-(2R,5R)-2-(3-溴-5-氯-苯基)-5-羥基-5-甲基-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯及外消旋-(2S,5R)-2-(3-溴-5-氯-苯基)-5-羥基-5-甲基-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。

[0924] 使用程序B及外消旋-(2S,5R)-2-(3-溴-5-氯-苯基)-5-羥基-5-甲基-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯來獲得1-((2R,5R)-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-5-羥基-5-甲基六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。藉由SFC分離對映異構體。LC-MS m/z:373.2 [M+1]。

[0925] 使用程序B及外消旋-(2R,5R)-2-(3-溴-5-氯-苯基)-5-羥基-5-甲基-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯來獲得1-((2R,5S)-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-5-羥基-5-甲基六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。藉由SFC分離對映異構體。LC-MS m/z:373.2 [M+1]。

[0926] 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

[0927] 實例105. 1-((2R,4R)-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4-羥基-4-甲基六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮及1-((2S,4S)-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4-羥基-4-甲基六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物264及265)之合成



【0928】 自化合物247之合成獲得2-(3-溴-5-氯-苯基)-4-側氧基-六氫吡啶-1-甲酸苯基酯。

【0929】 在25℃下向2-(3-溴-5-氯-苯基)-4-側氧基-六氫吡啶-1-甲酸苯基酯(8 g, 19.57 mmol, 1當量)於MeCN (80 mL, 0.12 M)及水(80 mL, 0.12 M)中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(7.392 g, 176.18 mmol, 9當量)。將混合物在50℃及N_2下攪拌8小時。將反應混合物傾倒至水(100 mL)中並使用EtOAc (100 mL * 3)萃取。使用鹽水(50 mL * 2)洗滌合併之有機層，藉由Na_2SO_4乾燥，過濾，並濃縮。獲得黃色油狀物形式之粗製材料且未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0930】 在25℃下向2-(3-溴-5-氯-苯基)六氫吡啶-4-酮(10.64 g, 36.87 mmol, 1當量)於DCM (100 mL, 0.4 M)中之溶液中添加三乙胺(3.731 g, 36.87 mmol, 1當量)及二碳酸二-第三丁基酯(8.047 g, 36.87 mmol, 1當量)。將混合物在室溫下攪拌16小時。將混合物傾倒至水(40 mL)中並使用DCM (40 mL * 3)萃取。藉由Na_2SO_4乾燥合併之有機層，過濾，並濃縮。藉由管柱層析在矽膠上(石油醚/乙酸乙酯= 100:0至40 :60)純化粗產物以得到2-(3-溴-5-氯-苯基)-4-側氧基-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(5.87 g, 15.1 mmol, 41%產率)。

【0931】 在0℃及N_2下，向2-(3-溴-5-氯-苯基)-4-側氧基-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(1 g, 2.57 mmol)於THF (10 mL, 0.25 M)中之溶液中添加甲基溴化鎂(5.145 mL, 15.436 mmol, 6當量)且然後攪拌1小時。使用飽和NH_4Cl水溶液(40mL)終止反應並使用乙酸乙酯(30 mL)萃取。使用水、鹽水溶液洗滌有機溶液，藉由硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=100/0至14/86)純化殘餘物以提供外消旋

(2R,4R)-2-(3-溴-5-氯苯基)-4-羥基-4-甲基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯及外消旋(2R,4S)-2-(3-溴-5-氯苯基)-4-羥基-4-甲基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。

【0932】 使用程序B自(2R,4R)-2-(3-溴-5-氯苯基)-4-羥基-4-甲基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯起來獲得標題化合物。藉由SFC分離對映異構體。LC-MS m/z:373.2 [M+1]及LC-MS m/z:373.2 [M+1]。

【0933】 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

【0934】 實例106. 1-((2R,4S)-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4-羥基-4-甲基六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物266)之合成

【0935】 使用程序B自來自化合物264及265之合成之外消旋(2R,4S)-2-(3-溴-5-氯苯基)-4-羥基-4-甲基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯起來獲得標題化合物。藉由SFC分離對映異構體。LC-MS m/z:373.2 [M+1]。

【0936】 立體化學：具有未知絕對組態之單一對映異構體。

【0937】 實例107. Nrf2 TMT量測

【0938】 藉由以下方式來獲得KEAP1_C151之活體外TE_{50}值：在室溫下使用DMSO或化合物將自MDA-MB-468乳癌細胞生成之500 µg細胞裂解物處理1小時，隨後在室溫下添加200 µM IA-DTB (於DMSO中)並保持一小時。然後藉由添加8x冰冷乙腈來使試樣沈澱並在-80℃下培育兩小時。然後藉由離心(4,200 RPM, 45 min, 4℃)將蛋白質粒化。將粒化材料再懸浮於9M脲、50 mM碳酸氫銨中且還原蛋白質，並藉由添加DTT及碘乙醯胺(分別為10 mM及30 mM)實施烷基化。在還原及烷基化後，將試樣交換至2M脲(Zeba旋轉去鹽板，Thermo Fisher)中並使用胰蛋白酶消解。

使用鏈黴抗生物素蛋白(streptavidin)瓊脂糖樹脂分離經IA-DTB標記之肽。藉由添加50%乙腈(ACN)-0.1%甲酸(FA)來洗脫富集肽並在SpeedVac真空濃縮機中乾燥。

【0939】 將經乾燥肽再懸浮於0.2 M EPPS (pH 8.5)中並在室溫下使用6.5 μL 11重串聯質量標籤(TMT) (8.3 μg/μL，於無水ACN中)處理2小時。藉由添加6.5 μL 5%羥基胺來終止反應。然後合併試樣並在Biotage Evolute express ABN板(600-0010-PX01)上去鹽。

【0940】 靶向TMT。使用耦合至UltiMate 3000系列快速分離LC系統及自動採樣儀(Thermo Scientific Dionex)之Orbitrap LumosTribrid質譜儀 (Thermo Scientific)收集靶向TMT量測。在定製C18毛細管分析管柱(75-μm內徑熔融二氧化矽，填充有Acclaim PepMap C18樹脂(Thermo Scientific))上使用Acclaim PepMap 100 (Thermo 164535)加載管柱來洗脫肽，並以1.0 μl min-1之流速分離。使用靶向含有KEAP1 C151 (C(+324.2)VLHVMNGAVMYQIDSVVR，+3電荷狀態)之肽之特定MS3基TMT方法來獲取數據，其中在檢測肽前體離子時觸發MS2肽片段化。然後使用利用同步前體選擇分離用於片段化之預選擇肽片段離子來實施後續MS3分析。將RAW檔案轉換成MZXML形式並利用SEQUEST演算法使用MassPike軟體包進行搜索。使用對照通道需要總信雜比為至少10之濾波器來實施TMT定量。將經量化信號用於使用R's drc包之劑量反應曲線擬合及IC_{50}計算。

【0941】 實例108. Nrf2拮抗作用分析

【0942】 NRF2結合至啟動子區域抗氧化劑反應元件(ARE)以引發表現多種基因。使用ARE螢光素酶報告基因分析且使用螢光素酶作為報告基

因來測試配體是否可活化或阻抑靶基因之表現。

【0943】 KYSE-70係在胺基酸位置W24C處具有Nrf2突變之食道鱗狀細胞癌細胞系。此突變降低了包含KEAP1之E3連接酶與Nrf2之間之親和力，從而產生新Nrf2之合成速率快於E3之Nrf2降解速率之狀態，亦即產生「高Nrf2」狀態。在KYSE-70細胞中，將基因直接插入觸發螢光素酶表現之ARE後面。在具有固有「高NRF2狀態」之此經修飾KYSE70細胞系中並無NRF2拮抗劑之情形下，螢光素酶得以表現，且觀察到信號。

【0944】 Nrf2拮抗劑結合於KEAP1之C151並穩定E3，此可增加Nrf2之降解速率。增加Nrf2降解可減小螢光素酶之表現，且由此減小信號強度。

【0945】 自劑量-反應曲線及Imax生成IC_{50}。正Imax對應於Nrf2拮抗作用。Imax > 90%指示活體內腫瘤生長抑制。Imax > 50%之化合物包含於此說明中。

【0946】 本文所揭示之實例性化合物之代表性數據呈現於**表2**中。

表2.本發明之代表性化合物之數據。

No.	**KEAP1_C151 TE_{50} (μM)**	**KYSE70細胞ARE螢光素酶 I_{max} (%)**
1	0.41	56
2	0.0107	52
5	0.13	70
6	0.0026	58
7	5.26	55
8	0.055	53
9	0.0605	76

No.	KEAP1_C151 TE_{50} (μM)	KYSE70細胞ARE螢光素酶 I_{max} (%)
10	0.0228	79
11	0.067	79
12	0.0039	68
13	0.05	72
14	0.1442	55
15	0.022	57
16	0.0022	62
17	0.0963	65
18	0.01	69
19	0.033	84
20		67
21		54
22		64
23		55
24		73
25	0.0584	86
26	0.088	56
28	0.15	50
29	0.33	62
30		72
31	0.036	66

No.	KEAP1_C151 TE_{50} (μM)	KYSE70細胞ARE螢光素酶 I_{max} (%)
32	0.063	52
33	0.12	82
34	0.018	83
35	0.0178	89
36	0.11	69
37	0.022	85
38	0.027	89
39	0.049	66
40	0.04	93
41	0.2	68
42	0.037	79
43	0.025	87
44	0.0157	93
45	0.089	83
46	0.14	84
47	0.02	74
48	0.066	85
49	0.042	91
50	0.5735	86
51	0.237	89
52	0.1739	80

No.	KEAP1_C151 TE_{50} (μM)	KYSE70細胞ARE螢光素酶 I_{max} (%)
53	0.066	55
54	0.049	70
55	0.022	93
56		74
57	100	84
58	0.0305	95
59		81
60	0.058	70
61	0.0513	89
62	0.22	55
63	0.0033	63
64	0.001	75
65	0.024	88
66	0.023	93
67	0.019	73
68	0.09	72
69	0.0884	82
70	0.054	81
71	0.03	78
72	0.027	80
73	0.056	74

No.	KEAP1_C151 TE_{50} (μM)	KYSE70細胞ARE螢光素酶 I_{max} (%)
74	0.022	89
75	0.016	92
76	0.024	90
77	0.086	82
78	0.018	78
79	0.018	85
80	0.29	94
81	0.012	85
82	<0.01	77
83	0.089	86
84	0.047	93
85	0.036	89
86	0.0073	83
87	0.01	81
88	0.014	85
89	0.036	73
90	0.12	81
91	0.011	82
92	0.023	94
93	0.04	91
94	0.016	87

No.	KEAP1_C151 TE_{50} (μM)	KYSE70細胞ARE螢光素酶 I_{max} (%)
95	0.025	94
96	0.02	94
97	0.023	86
98	0.026	76
99		82
100	0.14	78
101	0.024	87
102	0.0432	92
103	0.017	85
104	0.045	91
105	0.036	92
106	0.037	67
107	0.018	92
108		70
109		91
110		93
111		90
112		95
113		94
114		87
115		74

No.	KEAP1_C151 TE_{50} (μM)	KYSE70細胞ARE螢光素酶 I_{max} (%)
116		84
117		84
118		63
119		96
120	0.11	77
121	0.026	82
122	0.011	88
123	0.013	73
124	0.018	72
125	<0.0064	91
126	0.05	72
127	0.039	92
128	0.12	70
129	0.079	84
130	0.094	89
131	0.3	91
132	<0.0064	78
133	0.072	85
134	0.063	85
135	0.01	83
136	0.052	81

No.	KEAP1_C151 TE_{50} (μM)	KYSE70細胞ARE螢光素酶 I_{max} (%)
137	0.025	92
138	0.041	75
139	0.074	90
140		72
141		89
142		81
143	0.77	56
144	0.083	86
145	0.011	90
146	181.9	71
147	0.18	74
148	0.051	93
149	0.015	95
150	0.031	97
151		81
152		78
153		94
155	0.067	94
156	0.105	94
157	0.012	81
158	2.72	71

No.	KEAP1_C151 TE_{50} (μM)	KYSE70細胞ARE螢光素酶 I_{max} (%)
159	0.32	63
160		91
161	0.87	83
162	0.6	80
163	0.61	72
164	0.44	85
165	0.33	53
166	0.53	50
167	2.89	87
168	0.12	74
169	0.07	82
170	1.67	81
171	0.35	72
172	0.02	71
173	<0.0064	86
174	0.076	51
175	0.032	92
177	0.15	87
178	0.03	93
179	0.19	92
180	0.0073	90

No.	KEAP1_C151 TE_{50} (μM)	KYSE70細胞ARE螢光素酶 I_{max} (%)
181		66
182	0.016	89
183	0.027	87
184		72
185		94
186		83
187	0.12	71
188	0.018	86
189		79
190	0.0066	75
191	0.012	93
192	6.71	64
193	0.097	91
194		84
195		90
196		90
197		87
198		93
199		92
200		91
201		93

No.	KEAP1_C151 TE_{50} (μM)	KYSE70細胞ARE螢光素酶 I_{max} (%)
202		94
203	0.011	87
204	0.011	86
205	0.034	92
206	0.52	55
207	0.045	90
208	0.033	94
209	0.082	93
210	0.38	55
211	0.085	57
212	0.069	90
213	0.47	75
214	0.1	93
215	0.35	65
216	0.14	86
217	0.03	78
218	0.016	92
219		81
220	0.049	73
221	0.28	78
222	0.33	85

No.	KEAP1_C151 TE_{50} (μM)	KYSE70細胞ARE螢光素酶 I_{max} (%)
223	0.0035	94
224	0.17	90
226	0.2	85
227	0.095	90
228	0.13	79
229	0.56	92
230	0.82	51
231	0.32	55
232	0.14	84
233	0.66	83
234	0.22	89
235	0.11	86
236	0.025	87
237	0.14	50
238	0.034	82
239	0.22	83
240	0.15	61
241	0.17	87
242	0.25	59
243	0.022	88
244	0.15	81

No.	KEAP1_C151 TE_{50} (μM)	KYSE70細胞ARE螢光素酶 I_{max} (%)
245	0.09	53
246	0.043	90
247	0.016	91
248	0.01	89
249	0.0053	89
250	0.036	92
251	0.017	93
253	0.05	93
254	0.086	92
255	0.05	93
256	0.086	63
257	0.077	83
258	0.016	93
259	0.14	93
260	0.02	88
261	0.019	95
263	0.019	93
264	0.16	86
265	11.16	51
266	0.32	90
267	0.01	94

No.	KEAP1_C151 TE_{50} (μM)	KYSE70細胞ARE螢光素酶 I_{max} (%)
268	0.49	53
269	0.95	72
271	0.059	93
273	1.36	88
278	0.0061	87
279	0.045	92
280	0.032	90
281	0.061	84
282	0.051	78
283	0.018	94
284	0.083	94
285	0.022	83
286	0.032	96
287	0.11	96
289	<0.0064	95
290	0.015	93
291	<0.0064	93
293	0.031	54
294	1.38	91
295	0.20	88
296	0.036	96

No.	KEAP1_C151 TE_{50} (μM)	KYSE70細胞ARE螢光素酶 I_{max} (%)
297	-	58
298	0.032	94

【0947】 應理解，本文所述實例及實施例僅出於說明之目的，且基於其之各種修改或變化應為熟習此項技術者所瞭解且欲包含在本申請案之精神與範圍內及隨附申請專利範圍之範圍內。出於各種目的，本文所引用之所有出版物、專利及專利申請案之全部內容皆在此以引用方式併入。

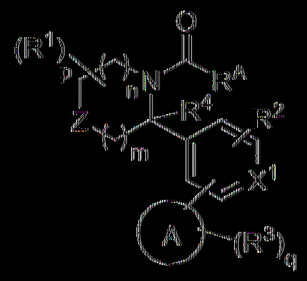
```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing  dtdVersion="V1_3" fileName="C259419SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2023-12-
29">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText></ApplicationNumberText>
  <FilingDate></FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>BHC234005 WO</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/377,589</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-09-29</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">美商維維迪昂醫療公司(VIVIDION THERAPEUTICS,
INC.)</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>VIVIDION THERAPEUTICS, INC.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">抑制劑及其用途</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>1</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>624</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..624</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>151</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q2">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>cysteine modified with small
molecule</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MQPDPRPSGAGACCRFLPLQSQCPEGAGDAVMYASTECKAEVTPSQHGNRTFSYTLEDHTKQ
AFGIMNELRLSQQLCDVTLQVKYQDAPAAQFMAHKVVLASSSPVFKAMFTNGLREQGMEVVSIEGIHPKVMERLIEFAYT
ASISMGEKCVLHVMNGAVMYQIDSVVRACSDFLVQQLDPSNAIGIANFAEQIGCVELHQRAREYIYMHFGEVAKQEEFFN
LSHCQLVTLISRDDLNVRCESEVFHACINWVKYDCEQRRFYVQALLRAVRCHSLTPNFLQMQLQKCEILQSDSRCKDYLV
KIFEELTLHKPTQVMPCRAPKVGRLIYTAGGYFRQSLSYLEAYNPSDGTWLRLADLQVPRSGLAGCVVGGLLYAVGGRNN
SPDGNTDSSALDCYNPMTNQWSPCAPMSVPRNRIGVGVIDGHIYAVGGSHGCIHHNSVERYEPERDEWHLVAPMLTRRIG
VGVAVLNRLLYAVGGFDGTNRLNSAECYYPERNEWRMITAMNTIRSGAGVCVLHNCIYAAGGYDGQDQLNSVERYDVETE
TWTFVAPMKHRRSALGITVHQGRIYVLGGYDGHTFLDSVECYDPDTDTWSEVTRMTSGRSGVGVAVTMEPCRKQIDQQNC
TC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

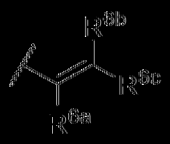
【請求項1】

一種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，



式(I)

其中；



R^A係　　，其中

R^{6a}係H、D、鹵素或C_1-C_6鹵代烷基，且

R^{6b}及R^{6c}各自獨立地係H或D；

環A係芳基、雜芳基或雜環基；

Z係O、$S(=O)_2$、$C(R^1)_2$或NR^{7}；

R^{7}係$C(=O)R^{7a}$、$S(=O)R^{7a}$或$S(=O)_2R^{7a}$，其中R^{7a}係H、視情況經取代之C_1-C_6烷基或視情況經取代之C_3-C_7環烷基；

每一R^1獨立地係H、鹵素、-OH、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基、視情況經取代之C_1-C_6雜烷基或$C(=O)N(R^b)_2$，

或兩個R^1與其所連接之原子一起形成視情況經取代之C_3-C_8環烷基或視情況經取代之3至8員雜環烷基；

X^1係N或CR^2；

每一R^2獨立地係H、鹵素、CN、OH、視情況經取代之C_1-C_6烷基、

視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基或視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基；

R^4係H或視情況經取代之C_1-C_6烷基；

或R^2及R^4中之一者與其所連接之原子一起形成視情況經取代之5至7員雜環烷基；

每一R^3獨立地係H、D、鹵素、側氧基(=O)、硫基(=S)、-CN、-OH、-OR^a、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-NO_2、-$N(R^b)_2$、-$S(=O)_2R^a$、-$NHS(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2N(R^b)_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-$C(=O)NH_2$、-$OC(=O)N(R^b)_2$、-$NR^bC(=O)N(R^b)_2$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基、視情況經取代之C_3-C_8環烷基或視情況經取代之4至8員雜環烷基；

或毗鄰原子上之兩個R^3與其所連接之原子組合形成視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基環或視情況經取代之雜環烷基；

每一R^a獨立地係C_1-C_6烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、-C_1-C_6烷基(芳基)、-C_1-C_6烷基(雜芳基)、-C_1-C_6烷基(環烷基)或-C_1-C_6烷基(雜環烷基)；其中每一烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一個、兩個或三個-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基取代；且

每一R^b獨立地係H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該等烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一個、兩個或三個-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基取代；

或氮原子上之兩個R^b基團與其所連接之氮原子一起形成視情況經一

個、兩個或三個C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基取代之雜環烷基；

m為0、1、2或3；

n為0、1、2或3；

p係1至12之整數；且

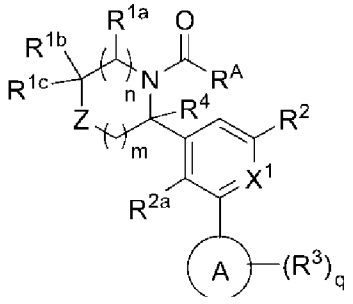
q係1至10之整數。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環A及R^2呈1,3,5-組態。

【請求項3】

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(II)結構，或係其醫藥上可接受之鹽：



式(II)

其中，

Z係O、$S(=O)_2$、$CR^{1d}R^{1e}$或NR^7；

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}及R^{1e}各自獨立地係H、鹵素、-OH、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基或$-C(=O)N(R^b)_2$；

或R^{1a}及R^{1b}與其所連接之原子一起形成視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

或R^{1b}及R^{1c}與其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之C_3-C_8環烷基或視情況經取代之3至8員雜環烷基；

或R^{1d}及R^{1e}與其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之C_3-C_8環烷基或視情況經取代之3至8員雜環烷基；

R^{2a}係H、鹵素、CN、OH、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基或視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基；且

R^4係H或視情況經取代之C_1-C_6烷基；

或R^{2a}及R^4與其所連接之原子一起形成視情況經取代之5至7員雜環烷基。

【請求項4】

如請求項3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{2a}及R^4與其所連接之原子一起形成視情況經取代之5至7員雜環烷基。

【請求項5】

如請求項3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{2a}係H。

【請求項6】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^4係H。

【請求項7】

如請求項3至6中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{1a}及R^{1b}與其所連接之原子一起形成視情況經取代之C_3-C_8環烷基。

【請求項8】

如請求項3至6中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{1b}及R^{1c}與其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之C_3-C_8環烷基。

【請求項9】

如請求項8之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{1b}及R^{1c}與其所連接之碳原子一起形成環丙基、環丁基或環戊基。

【請求項10】

如請求項3至6中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{1a}係H；且R^{1b}及R^{1c}各自獨立地係H、鹵素、-OH、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基或-C(=O)N$(R^b)_2$。

【請求項11】

如請求項10之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{1b}及R^{1c}各自獨立地係H或視情況經取代之C_1-C_6烷基。

【請求項12】

如請求項10或11之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{1b}及R^{1c}各自係甲基。

【請求項13】

如請求項10或11之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{1b}及R^{1c}各自係H。

【請求項14】

如請求項3至6中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{1a}係鹵素、-OH、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基或-C(=O)N$(R^b)_2$；且R^{1b}及R^{1c}各自係H。

【請求項15】

如請求項14之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{1a}係視情況經取代之C_1-C_6烷基。

[請求項16]

如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環A係C_{6-10}芳基、5至10員雜芳基或5至10員雜環烷基。

[請求項17]

如請求項16之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環A係包括1、2或3個選自N之雜原子之6員雜芳基。

[請求項18]

如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，環A係苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噠嗪基或噻嗪基。

[請求項19]

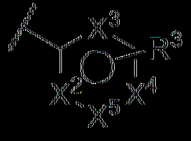
如請求項18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環A係苯基。

[請求項20]

如請求項18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環A係吡啶基或吡嗪基。

[請求項21]

如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環A係：



其中，

X^2、X^3、X^4及X^5各自獨立地係N、NR^{3a}或CR^3；

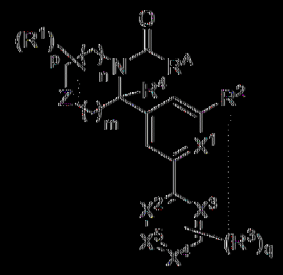
每一R^{3a}獨立地係H或視情況經取代之C_1-C_6烷基；

每一R^3獨立地係H、D、鹵素、側氧基(=O)、-CN、-OH、-OR^a、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-NO_2、-$N(R^b)_2$、-S(=O)$_2R^a$、-NHS(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2N(R^b)_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NH_2、-OC(=O)$N(R^b)_2$、-NR^bC(=O)$N(R^b)_2$、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基、視情況經取代之C_3-C_8環烷基或視情況經取代之4至8員雜環烷基；

或毗鄰原子上之兩個R^3或兩個R^{3a}或R^3及R^{3a}與其所連接之原子組合形成視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基環或視情況經取代之雜環烷基。

|(請求項22)|

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(III)，或係其醫藥上可接受之鹽：



式(III)

其中，

X^2、X^3、X^4及X^5各自獨立地係N、NR^{3a}或CR^3；

每一R^{3a}獨立地係H或視情況經取代之C_1-C_6烷基；

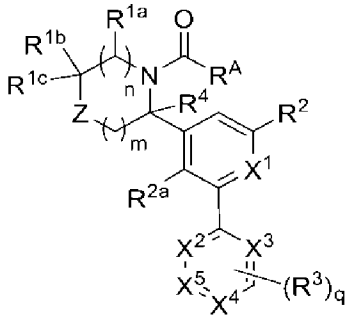
每一R^3獨立地係H、D、鹵素、側氧基(=O)、-CN、-OH、-OR^a、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-NO_2、-$N(R^b)_2$、-S(=O)$_2R^a$、-NHS(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2N(R^b)_2$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NH_2、-OC(=O)$N(R^b)_2$、

$-NR^bC(=O)N(R^b)_2$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基、視情況經取代之C_3-C_8環烷基或視情況經取代之4至8員雜環烷基；

或毗鄰原子上之兩個R^3與其所連接之原子組合形成視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基環或視情況經取代之雜環烷基。

【請求項23】

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(IIIa)，或係其醫藥上可接受之鹽：



式(IIIa)

其中，

Z係O、$S(=O)_2$、$CR^{1d}R^{1e}$或NR^7；

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}及R^{1e}各自獨立地係H、鹵素、-OH、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基或$-C(=O)N(R^b)_2$；

或R^{1a}及R^{1b}與其所連接之原子一起形成視情況經取代之C_3-C_8環烷基；

或R^{1b}及R^{1c}與其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之C_3-C_8環烷基或視情況經取代之3至8員雜環烷基；

或R^{1d}及R^{1e}與其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之C_3-C_8環烷

基或視情況經取代之3至8員雜環烷基；

R^2係鹵素或CN；

X^2、X^3、X^4及X^5各自獨立地係N、NR^{3a}或CR^3；

每一R^{3a}獨立地係H或視情況經取代之C_1-C_6烷基；且

每一R^3獨立地係H、D、鹵素、側氧基(=O)、-CN、-OH、-OR^a、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-NO_2、-$N(R^b)_2$、-$S(=O)_2R^a$、-$NHS(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2N(R^b)_2$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NH_2$、-$OC(=O)N(R^b)_2$、-$NR^bC(=O)N(R^b)_2$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基、視情況經取代之C_3-C_8環烷基或視情況經取代之4至8員雜環烷基；

或毗鄰原子上之兩個R^3與其所連接之原子組合形成視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基環或視情況經取代之雜環烷基。

【請求項24】

如請求項22或23之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X^2及X^3各自獨立地係N；且X^4及X^5各自係CR^3。

【請求項25】

如請求項22或23之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X^2及X^4各自獨立地係N；且X^3及X^5各自係CR^3。

【請求項26】

如請求項22或23之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X^4係N；且X^2、X^3及X^5各自係CR^3。

【請求項27】

如請求項22或23之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X^2、X^3及X^4

各自係N；且X^5係CR^3。

【請求項28】

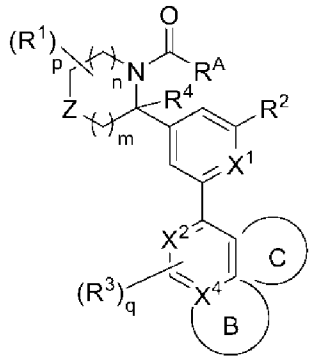
如請求項21至27中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中毗鄰原子上之兩個R^3與其所連接之原子組合形成視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基環或視情況經取代之雜環烷基。

【請求項29】

如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環A係包含1、2、3或4個選自N、O及S之雜原子之雙環雜芳基。

【請求項30】

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(IV)，或係其醫藥上可接受之鹽：



式(IV)

其中，

X^2係N或CR^3；

X^4係N或C；且

環B係視情況經取代之5至6員雜芳基；或

環C係視情況經取代之5至6員雜芳基。

【請求項31】

如請求項30之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環B係視情況經取

代之5至6員雜芳基。

[請求項32]

如請求項30之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環C係視情況經取代之5至6員雜芳基。

[請求項33]

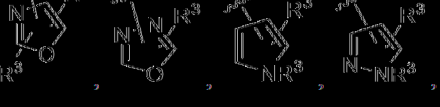
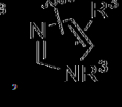
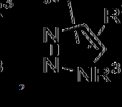
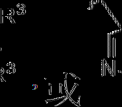
如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環A係包含1、2、3或4個選自N、O及S之雜原子之5員雜芳基。

[請求項34]

如請求項33之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環A係三唑基、吡咯基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基或四唑基。

[請求項35]

如請求項33之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

環A係：、、、、、、或。

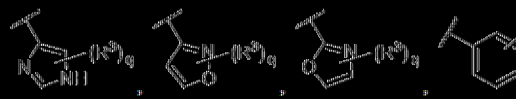
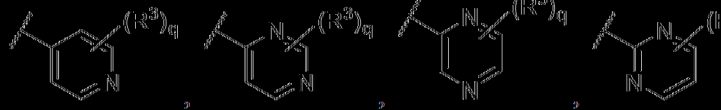
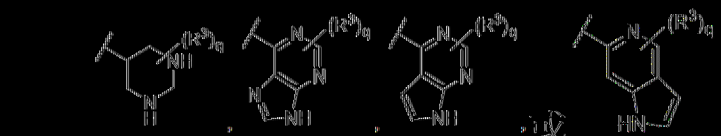
[請求項36]

如請求項1至35中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中每一R^3獨立地係氫、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-$N(R^b)_2$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NH_2$、-$OC(=O)N(R^b)_2$、-$NR^bC(=O)N(R^b)_2$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基或視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基。

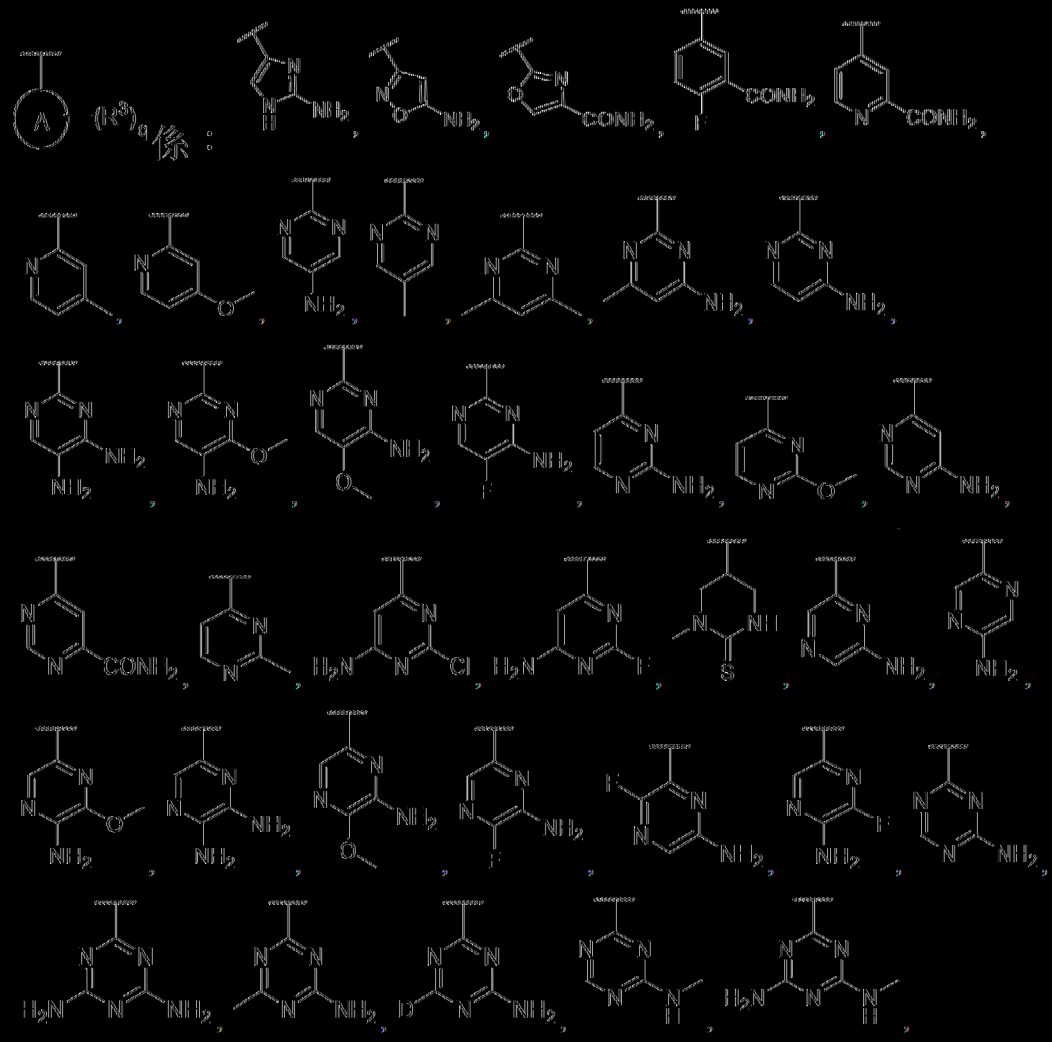
[請求項37]

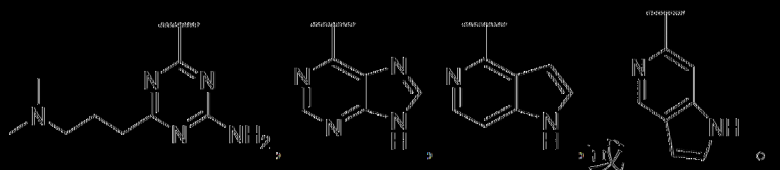
如請求項36之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中每一R^3獨立地係氫、鹵素、-$N(R^b)_2$或-$C(=O)NH_2$。

【請求項38】

如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環A係 、、或。

【請求項39】

如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 



[請求項40]

如請求項1至39中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中q為1。

[請求項41]

如請求項1至39中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中q為2。

[請求項42]

如請求項1至41中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^2係鹵素或CN。

[請求項43]

如請求項42之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^2係Cl。

[請求項44]

如請求項1至43中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X^1係N。

[請求項45]

如請求項1至43中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中X^1係CH。

[請求項46]

如請求項1至45中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中Y係NR^7。

[請求項47]

如請求項1至45中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中Y係O或SO_2。

[請求項48]

如請求項47之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中Y係O。

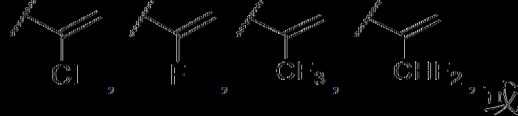
[請求項49]

如請求項1至48中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中m為1且n為1。

[請求項50]

如請求項1至48中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中m為1且n為2。

[請求項51]

如請求項1至50中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^係。

[請求項52]

如請求項51之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^係。

[請求項53]

一種化合物，其係選自以下化合物：

1-(3-(5-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-N-(3'-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5'-氯-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯胺；

1-(3-(3-氯-5-(吡啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

N-(4-(3-(1-丙烯醯基-4-(甲基磺醯基)六氫吡啶-2-基)-5-氯苯基)吡啶-2-基)乙醯胺；

1-(5-氯-7-苯基-2H-螺[苯并呋喃-3,3’-嗎啉]-4’-基)丙-2-烯-1-酮；

3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-(嘧啶-2-基)苯甲腈；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

4-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)吡啶-2(1H)-酮；

(R)-1-(4-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)吡啶-2-基)吡咯啶-2-酮；

(R)-4-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮；

1-(3-(3-氯-5-(噠嗪-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-4-(3-(1-丙烯醯基-4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-2-基)-5-氯苯基)吡啶-2(1H)-酮；

(R)-1-(4-(3-(1-丙烯醯基-4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-2-基)-5-氯苯基)吡啶-2-基)吡咯啶-2-酮；

(R)-1-(4-乙醯基-2-(3-氯-5-(嘧啶-2-基)苯基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-(4-(3-((3R,5R)-4-丙烯醯基-5-甲基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)吡啶-2-基)吡咯啶-2-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5R)-3-(3-氯-5-(嘧啶-2-基)苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(2-(3-氯-5-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)-4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(4-乙醯基-2-(3-氯-5-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(2-氯-6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-4-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

4-(3-((3R,5R)-4-丙烯醯基-5-甲基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮；

4-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-6-氯-1'-甲基-[2,4'-聯吡啶]-2'(1'H)-酮；

(R)-1-(4-乙醯基-2-(3-氯-5-(四氫-2H-吡喃-4-基)苯基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-氯-5-(四氫-2H-吡喃-4-基)苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

4-(3-(4-丙烯醯基-1,1-二側氧基硫代嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮；

1-(3-(2-氯-6-(噠嗪-4-基)吡啶-4-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-氯-5-(嘧啶-2-基)苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-氯-5-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

4-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-6-氯-[2,4'-聯吡啶]-2'(1'H)-酮；

1-(3-(3-氯-5-(喹喔啉-6-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-氯-5-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

3-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮；

1-(3-(3-氯-5-(1,5-萘啶-3-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-氯-5-(6-甲基嘧啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

4-(3-(4-丙烯醯基-1,1-二側氧基硫代嗎啉-3-基)-5-氯苯基)吡啶-2(1H)-酮；

1-(3-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-氯-5-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-氯-5-(嘧啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-氯-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-3’-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5’-氯-4-氟-[1,1’-聯苯]-3-甲醯胺；

(R)-1-(5-(3-氯-5-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-氯-5-(6-甲基嘧啶-4-基)苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-氯-5-(喹喔啉-6-基)苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-氯-5-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-氯-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-氯-5-(6-甲基吡啶-2-基)苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-氯-5-(6-甲基吡啶-2-基)苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-氯-5-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

5-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-2-甲基噠嗪-3(2H)-酮；

1-(3-(3-氯-5-(吡嗪-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-氯-5-(6-甲氧基噠嗪-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-氯-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-氯-5-(9H-嘌呤-6-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-氯-5-(6-甲基吡嗪-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

3'-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5'-氯-6-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺；

(R)-3'-(4-丙烯醯基-6,6-二甲基嗎啉-3-基)-5'-氯-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺；

(R)-2-(3-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙醯胺；

1-(3-(3-氯-5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(2-氯-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)吡啶-4-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

5-(4-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)-2-氟苯甲醯胺；

(R)-1-(5-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

3'-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5'-氰基-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺；

1-(3-(3-氯-5-(咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

5-(4-(4-丙烯醯基-6,6-二甲基嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)-2-氟苯甲醯

胺；

3’-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5'-氯-[1,1’-聯苯]-4-甲醯胺；

3’-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5’-氯-[1,1’-聯苯]-3-甲醯胺；

3’-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5’-氯-5-氟-[1,1’-聯苯]-3-甲醯胺；

3'-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5’-氯-2-氟-[1,1’-聯苯]-3-甲醯胺；

(R)-1-(4-乙醯基-2-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮；

4-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)吡啶甲醯胺；

3’-(7-丙烯醯基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-6-基)-5'-氯-4-氟-[1,1’-聯苯]-3-甲醯胺；

2-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

1-(5-(2-氯-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)吡啶-4-基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-3’-(4-乙醯基-1-丙烯醯基六氫吡嗪-2-基)-5'-氯-4-氟-[1,1’-聯苯]-3-甲醯胺；

(R)-1-(3-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(4-乙醯基-2-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-6-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)異二氫吲哚-1-酮；

1-(6-(3-氯-5-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮；

1-(6-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮；

7-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-甲醯胺；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-甲基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-甲氧基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

4-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)嘧啶-2-甲醯胺；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

6-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)嘧啶-4(3H)-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-6-甲基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(6-甲基吡啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(5-(2-(2-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5R)-3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(5-甲氧基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-甲基吡啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-4-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)嘧啶-2-甲腈；

6-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

3’-((3R,5R)-4-丙烯醯基-5-甲基嗎啉-3-基)-5’-氯-4-氟-[1,1’-聯苯]-3-甲醯胺；

1-((3R,5R)-3-(3-氯-5-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5R)-3-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-氯-5-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-3-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-3-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

3’-(4-丙烯醯基-3-甲基嗎啉-3-基)-5’-氯-4-氟-[1,1’-聯苯]-3-甲醯胺；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(1H-吡唑-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(5-(2-氯-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-4-基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(2-氯-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-4-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

4-(3-(7-丙烯醯基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-6-基)-5-氯苯基)吡啶甲醯胺；

(R)-1-(2-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(2-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮；

6-(4-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)嘧啶-4-甲醯胺；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(吡啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(6-胺基噠嗪-3-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

6-(4-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)嘧啶-4-甲腈；

1-((3R,5R)-3-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5R)-3-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(5-胺基噠嗪-3-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-4-(3-(4-丙烯醯基-6,6-二甲基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)吡啶甲醯胺；

4-(3-((3R,5R)-4-丙烯醯基-5-甲基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)吡啶甲醯胺；

(R)-1-(3-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(2-胺基吡啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5R)-3-(3-氯-5-(9H-嘌呤-6-基)苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5R)-3-(2-氯-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)吡啶-4-基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

5-(4-((3R,5R)-4-丙烯醯基-5-甲基嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)-2-氟苯甲醯胺；

1-(6-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(6-胺基噠嗪-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5R)-3-(2-氯-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-4-基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

5-(4'-丙烯醯基-5-氯-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-嗎啉]-7-基)-2-氟苯甲醯胺；

1-((3R,5R)-3-(2-(2-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

4-((3R,5R)-4-丙烯醯基-5-甲基嗎啉-3-基)-6-氯-[2,4'-聯吡啶]-2'-甲醯胺；

1-(3-(2-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-6-氯吡啶-4-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(5-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(7-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-嗎啉]-4'-基)丙-2-烯-1-酮；

1-(5-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)丙-2-烯-1-酮；

1-(6-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5R)-3-(2-氯-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)吡啶-4-基)-5-(羥甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(7-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-嗎啉]-4'-基)丙-2-烯-1-酮；

1-(5-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)丙-2-烯-1-酮；

1-(6-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-6-甲基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮；

1-(6-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-6-甲基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)丙-2-烯-1-酮；

1-(8-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-8-甲基-6-氧雜-9-氮雜螺[4.5]癸烷-9-基)丙-2-烯-1-酮；

1-(8-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-8-甲基-6-氧雜-9-氮雜螺[4.5]癸烷-9-基)丙-2-烯-1-酮；

1-(6-(3-氯-5-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)-6-甲基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮；

1-(8-(3-氯-5-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)-8-甲基-6-氧雜-9-氮雜螺[4.5]癸烷-9-基)丙-2-烯-1-酮；

1-(6-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-6-甲基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮；

1-(5-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)丙-2-烯-1-酮；

(3S,5R)-4-丙烯醯基-5-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-N,N-二甲基嗎啉-3-甲醯胺；

1-(8-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-8-甲基-6-氧雜-9-氮雜螺[4.5]癸烷-9-基)丙-2-烯-1-酮；

1-(8-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-8-甲基-6-氧雜-9-氮雜螺[4.5]

癸烷-9-基)丙-2-烯-1-酮；

(3S,5R)-4-丙烯醯基-5-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)嗎啉-3-甲醯胺；

(3S,5R)-4-丙烯醯基-5-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-N-甲基嗎啉-3-甲醯胺；

1-(6-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-4-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-6-胺基-1,3,5-三嗪-2(1H)-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-6-甲基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

3’-((3R,6R)-4-丙烯醯基-6-甲基嗎啉-3-基)-5’-氯-4-氟-[1,1’-聯苯]-3-甲醯胺；

5-(4-((3R,5S)-4-丙烯醯基-5-(二氟甲基)嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)-2-氟苯甲醯胺；

(3S,5R)-4-丙烯醯基-5-(2-(3-胺甲醯基-4-氟苯基)-6-氯吡啶-4-基)嗎啉-3-甲醯胺；

3’-((3S,6R)-4-丙烯醯基-6-甲基嗎啉-3-基)-5’-氯-4-氟-[1,1’-聯苯]-3-甲醯胺；

(R)-1-(4-乙醯基-2-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-4-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-1,3-二氫-2H-咪唑-2-酮；

(R)-1-(2-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-4-(環丙烷羰基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-3-(4-丙烯醯基-3-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)六氫吡嗪-1-基)-3-側氧基丙腈；

(R)-1-(4-乙醯基-2-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(4-乙醯基-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-N-(4-(3-(1-丙烯醯基-4-(2-氰基乙醯基)六氫吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嘧啶-2-基)-2-氰基乙醯胺；

1-(6-(2-氯-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)吡啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,6-二胺基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

7-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯-2H-二螺[苯并呋喃-3,5'-嗎啉-2',1''-環丙烷]-3'-酮；

(R)-1-(3-(3-(2-胺基-1H-咪唑-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5S)-3-(2-氯-6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)吡啶-4-基)-5-(二氟甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-3'-(1-丙烯醯基-4-(環丙烷羰基)六氫吡嗪-2-基)-5'-氯-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺；

(R)-1-(2-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4-(環丙烷羰基)六氫吡嗪-

1-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(2-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-4-(環丙烷羰基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,6R)-3-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-6-氟-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-6-氯-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4-(環丙烷羰基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5S)-3-(2-氯-6-(6-甲基嘧啶-4-基)吡啶-4-基)-5-(二氟甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5S)-3-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-5-(二氟甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5S)-3-(2-氯-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-4-基)-5-(二氟甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

2-((3R,5R)-4-丙烯醯基-5-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉-3-基)乙腈；

1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基-6-d)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(3-羥基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-1H-吡唑-1-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(5-胺基異噁唑-3-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-5-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-1-甲基嘧啶-2(1H)-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-(甲基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(3-胺基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

5-(3-((R)-4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-1-甲基四氫嘧啶-2(1H)-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-6-(甲基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-((2-羥乙基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-2-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)噁唑-5-甲醯胺；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-((3-(二甲基胺基)丙基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-5-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)四氫嘧啶-2(1H)-酮；

6-(4-((3R,5S)-4-丙烯醯基-5-(二氟甲基)嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)嘧啶-4-甲醯胺；

(R)-2-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)噁唑-4-甲醯胺；

1-((3R)-3-(3-氯-5-(1-甲基-2-側硫基六氫嘧啶-5-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-4-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)六氫吡嗪-2-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-6-((3-(二甲基胺基)丙基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-((R)-4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)-3-胺基吡咯啶-2-酮；

6-(3-((R)-4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)嗎啉-3-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(2-側硫基六氫嘧啶-5-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(2-胺基噁唑-5-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(5-胺基-1H-吡唑-3-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((2S,5R)-4-乙醯基-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-5-甲基六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-((2S,5S)-4-乙醯基-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-5-甲基六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-(2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-5,5-二氟六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-(2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-((R)-3-(3-氯-5-((S)-5-側硫基嗎啉-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

4-(3-((R)-4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)四氫嘧啶-2(1H)-酮；

1-((2S,5R)-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4-(環丙烷羰基)-5-甲基六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(5-胺基-3,6-二氫吡嗪-1(2H)-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((2R,5R)-4-乙醯基-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-5-甲基六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-(5-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4,4-二氟六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-N-(2-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)嘧啶-5-基)乙醯胺；

(R)-1-(6-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4,4-二側氧基-4-硫雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(6-胺基吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(5-胺基吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,5-二胺基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(5-胺基-4-甲氧基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(5-胺基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-N-(2-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)嘧啶-4-基)乙醯胺；

1-((2R,5R)-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-5-羥基-5-甲基六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(5,6-二胺基吡嗪-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(6-胺基-5-甲氧基吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(6-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4-(環丙烷羰基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-5-甲氧基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-5-氟嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((2R,4R)-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4-羥基-4-甲基六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-((2S,4S)-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4-羥基-4-甲基六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-((2R,4S)-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4-羥基-4-甲基六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-(4-乙醯基-6-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(5-胺基-2-氯嘧啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(6-胺基-2-氯嘧啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((2R,5S)-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-5-羥基-5-甲基六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(5-胺基-4-氟嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(6-胺基-5-氟吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(6-胺基-3-氟吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(2-(3-氯-5-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基)-4,4-二氟六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-(2-胺基噁唑-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(6-胺基-2-氟嘧啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(2-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-4,4-二氟六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-(2-(3-氯-5-(6-甲基嘧啶-4-基)苯基)-4,4-二氟六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-氯-5-(5,6-二胺基吡嗪-2-基)苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-氯-5-(4,5-二胺基嘧啶-2-基)苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(5-胺基-6-氟吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5S)-3-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-5-(二氟甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5S)-3-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-5-(二氟甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)-2-亞環丙基乙烷-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)-2-氯丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)-2-(三氟甲基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)-2-氟丙-2-烯-1-酮；或

(R)-2-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)異菸鹼醯胺；

或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項54】

一種化合物，其係選自以下化合物：

1-(3-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-3'-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5'-氯-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺；

1-(3-(3-氯-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-氯-5-(9H-嘌呤-6-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

4-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)吡啶甲醯胺；

3’-(7-丙烯醯基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-6-基)-5'-氯-4-氟-[1,1’-聯苯]-3-甲醯胺；

(R)-1-(3-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(6-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-6-甲基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5R)-3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-甲基吡啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

6-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

1-((3R,5R)-3-(3-氯-5-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5R)-3-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-氯-5-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-3-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-3-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

6-(4-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)嘧啶-4-甲醯胺；

1-(3-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5R)-3-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5R)-3-(3-氯-5-(9H-嘌呤-6-基)苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

5-(4-((3R,5R)-4-丙烯醯基-5-甲基嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)-2-氟苯甲醯胺；

4-((3R,5R)-4-丙烯醯基-5-甲基嗎啉-3-基)-6-氯-[2,4’-聯吡啶]-2'-甲醯胺；

(R)-1-(5-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(5-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-

烯-1-酮；

1-(6-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(6-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-6-甲基-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮；

1-(6-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-4-氧雜-7-氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-6-甲基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

3'-((3R,6R)-4-丙烯醯基-6-甲基嗎啉-3-基)-5'-氯-4-氟-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺；

5-(4-((3R,5S)-4-丙烯醯基-5-(二氟甲基)嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)-2-氟苯甲醯胺；

(R)-1-(2-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-4-(環丙烷羰基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,6-二胺基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(2-胺基-1H-咪唑-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-3’-(1-丙烯醯基-4-(環丙烷羰基)六氫吡嗪-2-基)-5’-氯-4-氟-[1,1’-聯苯]-3-甲醯胺；

(R)-1-(2-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4-(環丙烷羰基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,6R)-3-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-6-氟-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-6-氯-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4-(環丙烷羰基)六氫吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5S)-3-(2-氯-6-(6-甲基嘧啶-4-基)吡啶-4-基)-5-(二氟甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5S)-3-(2-(6-胺基嘧啶-4-基)-6-氯吡啶-4-基)-5-(二氟甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基-6-d)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(3-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-

2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(5-胺基異噁唑-3-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-(甲基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-6-(甲基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

6-(4-((3R,5S)-4-丙烯醯基-5-(二氟甲基)嗎啉-3-基)-6-氯吡啶-2-基)嘧啶-4-甲醯胺；

(R)-2-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)噁唑-4-甲醯胺；

1-((3R)-3-(3-氯-5-(1-甲基-2-側硫基六氫嘧啶-5-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-6-((3-(二甲基胺基)丙基)胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(5-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基-1,1-二側氧基硫代嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4,4-二氟六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(6-胺基吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(5-胺基吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,5-二胺基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(5-胺基-4-甲氧基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(5-胺基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-

1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(5,6-二胺基吡嗪-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(6-胺基-5-甲氧基吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-5-甲氧基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-5-氟嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((2R,4S)-2-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4-羥基-4-甲基六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-(4-乙醯基-6-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛烷-7-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(6-胺基-2-氯嘧啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(6-胺基-5-氟吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(6-胺基-3-氟吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(6-胺基-2-氟嘧啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-(2-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-4,4-二氟六氫吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-氯-5-(5,6-二胺基吡嗪-2-基)苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-

2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-氯-5-(4,5-二胺基嘧啶-2-基)苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(5-胺基-6-氟吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5S)-3-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-5-(二氟甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5S)-3-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-5-(二氟甲基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)-2-氯丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；或

(R)-2-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)異菸鹼醯胺；

或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項55】

一種化合物，其係選自以下化合物：

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-6-甲基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5R)-3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-甲基吡啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-甲氧基吡啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5R)-3-(3-氯-5-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5R)-3-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

1-((3R,5R)-3-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-5-甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-(2-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-(6-胺基嘧啶-4-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-(4-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-(5-胺基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,6-二胺基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-

1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-1,3,5-三嗪-2-基-6-d)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4-(甲基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-6-(甲基胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(6-胺基吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(5-胺基吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(4,5-二胺基嘧啶-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(5-胺基-4-甲氧基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(5-胺基-6-甲氧基吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-氯-5-(5,6-二胺基吡嗪-2-基)苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(6-胺基-5-甲氧基吡嗪-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(3-(3-(4-胺基-5-甲氧基嘧啶-2-基)-5-氯苯基)嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-氯-5-(5,6-二胺基吡嗪-2-基)苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；

(R)-1-(5-(3-氯-5-(4,5-二胺基嘧啶-2-基)苯基)-2,2-二甲基嗎啉基)丙-2-烯-1-酮；或

(R)-2-(3-(4-丙烯醯基嗎啉-3-基)-5-氯苯基)異菸鹼醯胺；

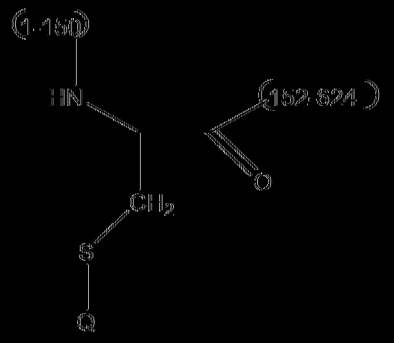
或其醫藥上可接受之鹽。

[請求項56]

一種醫藥組合物，其包括如請求項1至55中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽；及醫藥上可接受之賦形劑或載劑。

[請求項57]

一種包括非天然小分子片段之經修飾KEAP1蛋白，該片段具有鍵結至KEAP1蛋白之半胱胺酸151之共價鍵，其中該經修飾KEAP1蛋白包括SEQ ID NO:1或其變體；且具有式(X)結構：



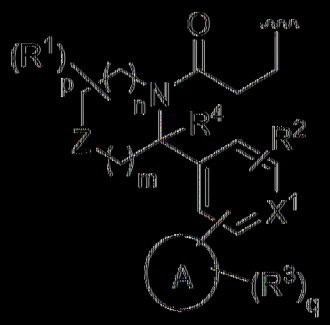
式(X)

其中：

S係SEQ ID NO:1或其變體中之半胱胺酸151之硫原子；

1-150及152-624分別代表SEQ ID NO:1或其變體之位置1至150及152至624處之胺基酸；且

Q係式(X*)之小分子片段：



式(X*)

其中，

指示連接點；

環A係芳基、雜芳基或雜環基；

Z係O、$S(=O)_2$、$C(R^1)_2$或NR^7；

R^7係$-C(=O)R^{7a}$、$S(=O)R^{7a}$或$S(=O)_2R^{7a}$，其中R^{7a}係H、視情況經取代之C_1-C_6烷基或視情況經取代之C_3-C_7環烷基；

每一R^1獨立地係H、鹵素、-OH、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基或$-C(=O)N(R^b)_2$，

或兩個R^1與其所連接之原子一起形成視情況經取代之C_3-C_8環烷基或視情況經取代之3至8員雜環烷基；

X^1係N或CR^2；

每一R^2獨立地係H、鹵素、CN、OH、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基或視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基；

R^4係H或視情況經取代之C_1-C_6烷基；

或R^2及R^4中之一者與其所連接之原子一起形成視情況經取代之5至7員雜環烷基；

每一R^3獨立地係H、D、鹵素、側氧基(=O)、-CN、-OH、$-OR^a$、-SH、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-NO_2$、$-N(R^b)_2$、$-S(=O)_2R^a$、$-NHS(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2N(R^b)_2$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NH_2$、$-OC(=O)N(R^b)_2$、$-NR^bC(=O)N(R^b)_2$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵代烷基、視情況經取代之C_1-C_6羥基烷基、視情況經取代之C_3-C_8環烷基或視情況經取代之4至8員雜環烷基；

或毗鄰原子上之兩個R^3與其所連接之原子組合形成視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基環或視情況經取代之雜環烷基；

每一R^a獨立地係C_1-C_6烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、-C_1-C_6烷基(芳基)、-C_1-C_6烷基(雜芳基)、-C_1-C_6烷基(環烷基)或-C_1-C_6烷基(雜環烷基)；其中每一烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一個、兩個或三個-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基取代；且

每一R^b獨立地係H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該等烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一個、兩個或三個-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基取代；

或氮原子上之兩個R^b基團與其所連接之氮原子一起形成視情況經一個、兩個或三個C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基取代之雜環烷基；

m為0、1、2或3；

n為0、1、2或3；

p係1至12之整數；且

q係1至10之整數。

【請求項58】

一種藉由介導KEAP1活化來抑制Nrf2之方法，該方法包括向有需要之受試者投與治療有效量之如請求項1至57中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項59】

一種降解細胞或受試者中之Nrf2之方法，其包括向該細胞或受試者

投與有效量之如請求項1至57中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項60】

如請求項59之方法，其中該化合物活化KEAP1，由此引起Nrf2降解。

【請求項61】

一種治療疾病之方法，其包括向有需要之受試者投與治療有效量之如請求項1至57中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項62】

如請求項61之方法，其中該疾病係藉由KEAP1之活化及Nrf2之抑制來介導。

【請求項63】

如請求項62之方法，其中該疾病與氧化壓力有關。

【請求項64】

如請求項61至63中任一項之方法，其中該疾病係選自由以下組成之群：成人腦神經膠母細胞瘤、實體腫瘤、淋巴樣惡性腫瘤、乳癌或乳房贅瘤、慢性淋巴球性白血病、結腸直腸癌、皮膚 t 細胞淋巴瘤、環境性癌發生、肺癌、非小細胞肺癌、鱗狀非小細胞肺癌、肺腺癌、食道癌、鱗狀細胞食道癌、食道腺癌、頭頸癌、鱗狀細胞頭頸癌、膀胱癌、鱗狀細胞膀胱癌、子宮體內膜癌、子宮頸癌、子宮頸鱗狀細胞癌、重度抑鬱症、黑色素瘤、代謝症候群 x、輕度認知損傷、線粒體肌肉病變、多發性硬化、贅瘤、非酒精性脂肪肝或非酒精性脂肪性肝炎、非胰島素依賴性、非缺血性心肌病變、阻塞性睡眠呼吸中止、眼部發炎、眼部疼痛、多型性、前期糖

尿病、前列腺癌及小淋巴球性淋巴瘤。

【請求項65】

如請求項64之方法，其中該疾病係選自由以下組成之群：重度抑鬱症、代謝症候群 x、輕度認知損傷、線粒體肌肉病變、多發性硬化、贅瘤、非酒精性脂肪肝或非酒精性脂肪性肝炎、非胰島素依賴性、非缺血性心肌病變、阻塞性睡眠呼吸中止、眼部發炎、眼部疼痛、多型性及前期糖尿病。

【請求項66】

如請求項61至63中任一項之方法，其中該疾病係癌症。

【請求項67】

如請求項66之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：肺癌、膀胱癌、子宮癌、頭頸癌、食道癌、卵巢癌、肝癌、子宮頸癌、膽管癌、胃癌、腎癌及胰臟癌。

【請求項68】

如請求項66之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：非小細胞肺癌、鱗狀非小細胞肺癌、肺腺癌、食道癌、鱗狀細胞食道癌、食道腺癌、頭頸癌、鱗狀細胞頭頸癌、膀胱癌、鱗狀細胞膀胱癌、子宮體內膜癌、子宮頸癌及子宮頸鱗狀細胞癌。

【請求項69】

如請求項68之方法，其中該癌症係鱗狀非小細胞肺癌或肺腺癌。