201942115

(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 201942115 A

(43)公開日： 中華民國 108 (2019) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：108103302 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 01 月 29 日

(51)Int. Cl.： *C07D403/14 (2006.01)* *C07D471/04 (2006.01)*
C07D487/04 (2006.01) *C07D487/10 (2006.01)*
C07D519/00 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2018/02/01 美國 62/624,829
2018/06/15 美國 62/685,383
2019/01/22 美國 62/795,062

(71)申請人：美商輝瑞股份有限公司 (美國) PFIZER INC. (US)
美國

(72)發明人：布魯恩 艾利克希 BROOUN, ALEXEI (US)；陳 平 CHEN, PING (US)；程 恒淼 CHENG, HENGMIAO (US)；柯林斯 麥克 COLLINS, MICHAEL RAYMOND (US)；林頓 瑪麗亞 LINTON, MARIA ANGELICA (US)；馬德納 安德莉斯 MADERNA, ANDREAS (US)；永田麻子 NAGATA, ASAKO (JP)；帕瑪 辛西亞 PALMER, CYNTHIA LOUISE (US)；普蘭肯 賽門 PLANKEN, SIMON (GB)；史班勒 吉利恩 SPANGLER, JILLIAN ELYSE (US)

(74)代理人：林志剛

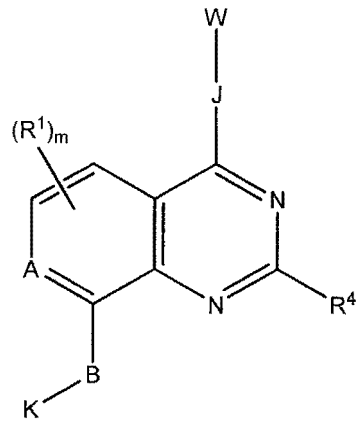
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：40 項 圖式數：0 共 523 頁

(54)名稱

作為抗癌藥之經取代的喹唑啉和吡啶並嘧啶衍生物

(57)摘要

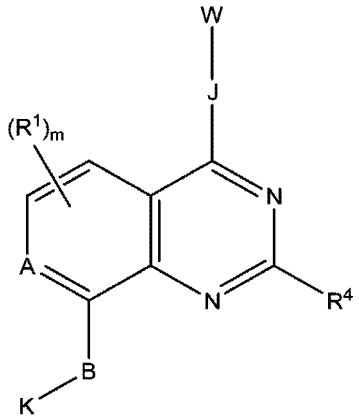
一種以下通式所示之化合物，



式(I)

這些化合物之製備方法，包含這些化合物的組成物，及這些化合物的用途。

Compounds of the general formula:

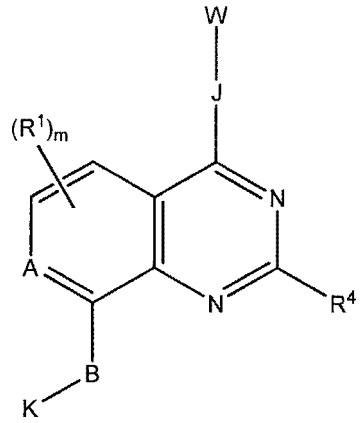


Formula (I)

processes for the preparation of these compounds, compositions containing these compounds, and the uses of these compounds.

特徵化學式：

式 (I)



式(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為抗癌藥之經取代的喹唑啉和吡啶並嘧啶衍生物

【英文發明名稱】

SUBSTITUTED QUINAZOLINE AND PYRIDOPYRIMIDINE DERIVATIVES USEFUL AS ANTICANCER AGENTS

【技術領域】

【0001】本發明係有關作為KRAS蛋白質的抑制劑之新穎的喹唑啉和吡啶並嘧啶衍生物。本發明亦有關使用此化合物於治療哺乳動物(尤其是人類)的不正常細胞生長之方法，及作為抗癌藥的藥學組成物。

【先前技術】

【0002】Kirsten大鼠肉瘤致癌基因同源物(KRAS)是一種小型GTP酶(GTPase)，其整合細胞外的訊號至細胞內的增殖與存活訊號。此係藉由鳥嘌呤交換因子(GEF)之經生長因子調停的活化而發生，GEF移除Ras的GDP並允許GTP進入，使得GTP高濃度地存在於細胞質內。當結合GTP核苷酸時，二個無序開關區域(開關I和開關II)與核苷酸的γ-磷酸交互作用，使得Ras與效應酶(effector enzyme)經由Ras結合域(RBD)交互作用，引發訊號級聯，因而改變基因表現。GTP酶活化蛋白質(GAP)的結合加速GTP本質

轉化成GDP且使該蛋白質呈非活性狀態因而終止訊號(Rajalingam, K., R. Schreck, U. R. Rapp and S. Albert (2007), "Ras oncogenes and their downstream targets", Biochim Biophys Acta 1773(8): 1177-1195)。

【0003】達20%的人類腫瘤中Ras的密碼子12、13、和61位置產生突變，這些密碼子係用於促進蛋白質的GTP結合型。這些包含結腸、胰臟和肺腫瘤，肺腫瘤顯示所有腫瘤的25-30%有KRAS突變且其中的40%隱含有G12C突變，G12C突變被認為是由菸草煙霧中的致癌物所促進。帶有G12C突變的KRAS會活化Mapk途徑及促進非小型細胞肺癌(NSCLC)的生長和存活(Prior, I. A., P. D. Lewis and C. Mattos(2012), "A comprehensive survey of Ras mutations in cancer", Cancer Res 72(10): 2457-2467)。

【0004】由於發現人類腫瘤中的KRAS突變，且抑制這些蛋白質的訊號傳遞會造成抑制腫瘤表現型，因而學術研究單位和工業界均強烈希望能發現Ras抑制劑(Feramisco, J. R., R. Clark, G. Wong, N. Arnheim, R. Milley and F. McCormick(1985), "Transient reversion of ras oncogene-induced cell transformation by antibodies specific for amino acid 12 of rasprotein", Nature 314(6012): 639-642和 McCormick, F.(2015), "KRAS as a Therapeutic Target", Clin Cancer Res 21(8): 1797-1801)。KRAS效應物BRaf的特異性抑制劑，單獨或與Mapk途徑的其他抑制劑組合，已在此BRaf經常經由突變而被活化的黑色素瘤中顯示出重大

的回應(Flaherty, K. T., I. Puzanov, K. B. Kim, A. Ribas, G. A. McArthur, J. A. Sosman, P. J. O'Dwyer, R. J. Lee, J. F. Grippo, K. Nolop and P. B. Chapman(2010). "Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma." N Engl J Med 363(9): 809-819)。相反地，一般的Mapk抑制劑在具有突變體KRAS的癌中並未顯示出重大回應，可能是因為缺乏正常組織之適當的治療指數或由於其他Ras途徑的補償性訊號傳遞(Turk Turke, A. B., Y. Song, C. Costa, R. Cook, C. L. Arteaga, J. M. Asara and J. A. Engelman(2012), "MEK inhibition leads to PI3K/AKT activation by relieving a negative feedback on ERBB receptors", Cancer Res 72(13): 3228-3237.e, Song et al. 2012 和 Janne, P. A., M. M. van den Heuvel, F. Barlesi, M. Cobo, J. Mazieres, L. Crino, S. Orlov, F. Blackhall, J. Wolf, P. Garrido, A. Poltoratskiy, G. Mariani, D. Ghiorghiu, E. Kilgour, P. Smith, A. Kohlmann, D. J. Carlile, D. Lawrence, K. Bowen and J. Vansteenkiste (2017), "Selumetinib Plus Docetaxel Compared With Docetaxel Alone and Progression-Free Survival in Patients With KRAS-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The SELECT-1 Randomized Clinical Trial", Jama 317(18): 1844-1853)。

【0005】選擇性結合突變體KRAS的化合物是高度希望的，因為其可對正常組織產生影響且可在腫瘤內對Ras訊號傳遞提供適當的抑制作用以引發出抗腫癌活性。最近

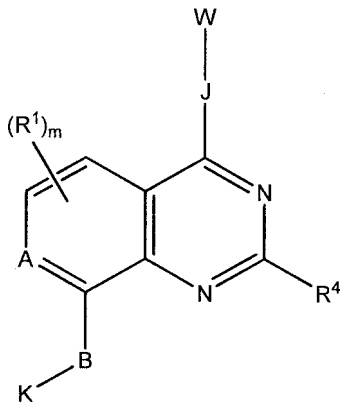
G12C已經顯示出可以在生化方面或癌細胞內均保留週期，產生可以破壞活化的機會(Hunter, J. C., A. Manandhar, M. A. Carrasco, D. Gurbani, S. Gondi and K. D. Westover (2015), "Biochemical and Structural Analysis of Common Cancer-Associated KRAS Mutations", Mol Cancer Res 13(9)：1325-1335)。可利用G12C之半胱胺酸取代以結合和防止GDP至GTP的交換之化合物已經被揭示(Ostrem, J. M., U. Peters, M. L. Sos, J. A. Wells and K. M. Shokat (2013), "K-Ras(G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions", Nature 503(7477): 548-551)。此使得使用可將KRAS鎖定在非活性狀態的G12C結合性化合物成為癌症治療上吸引人的機會。

【發明內容】

【0006】由於KRAS參與調節多種生物過程，對於利用小分子抑制劑的調停而言KRAS是一個吸引人的標的。目前，少數有效的KRAS抑制劑已經被發展出，但沒有KRAS抑制劑被應用於臨床方面。

【0007】下文所揭示之本發明化合物的各個體系可以與文中所揭示之本發明化合物的任何其他體系組合且不會與所組合的體系不一致。此外，以下描述本發明的各個體系之範圍涵蓋本發明化合物的藥學上可接受的鹽。因此，用語“或其藥學上可接受的鹽”是內含在文中所述的所有化合物之說明內。

【0008】本發明包含提供式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽之體系：



式(I)

其中：

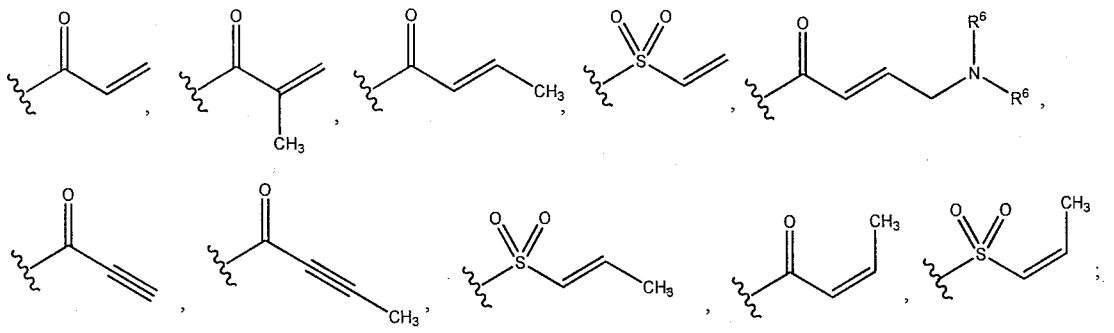
A是-C(H)-或氮；

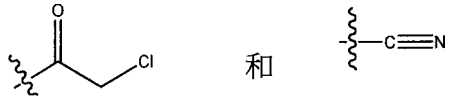
B是氧、硫、NR^6或$C(R^6)_2$；

J是具有3-12個環原子的雜環，其中J係任意地經1、2、3、4、5或6個R^2取代；

K是C_6-C_{12}芳基，或K是具有5-12個環原子的雜芳基，其中K係任意地經1、2、3、4、5、6或7個R^3取代；

W係選自由下列所組成的群組：





和

其中W係任意地經1、2或3個R^5取代；

R^1係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷基-羥基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基-C_1-C_6烷氧基、羥基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、氰基和$N(R^6)_2$，或二個R^1任意地結合形成具有3-12個環原子的雜環或C_3-C_6環烷基；

R^2係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、羥基、C_1-C_6烷基-羥基、C_1-C_6烷氧基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、氰基、C_1-C_6烷基-氰基和酮基，或二個R^2任意地結合形成具有3-12個環原子的雜環或C_3-C_6環烷基；

R^3係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、羥基、C_1-C_6烷氧基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、$N(R^6)_2$、酮基和氰基，或二個R^3任意地結合形成具有3-12個環原子的雜環或C_3-C_6環烷基；

R^4是-X-Y-Z，其中：

X不存在或是選自由下列所組成的群組：氧、硫和$-NR^6-$，

Y不存在或為C_1-C_6伸烷基，及

Z係選自H、$-N(R^6)_2$、$-C(O)-N(R^6)_2$、$-OR^6$、具有3-12個環原子的雜環、具有5-12個環原子的雜芳基、和C_3-C_6環烷基，

其中R^4係任意地經一或多個R^7取代；

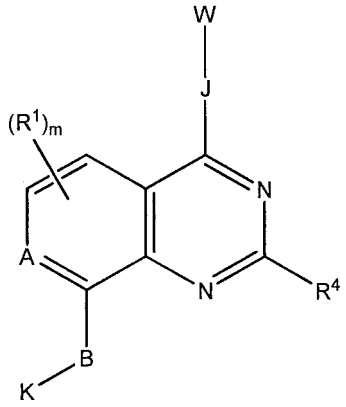
R^5係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、羥基、C_1-C_6烷氧基、鹵素和$-N(R^6)_2$；

R^6係各自獨立地選自由下列所組成的群組：氫、羥基、C_1-C_6烷氧基和C_1-C_6烷基，或二個R^6任意地結合形成具有3-12個環原子的雜環或C_3-C_6環烷基；

R^7係各自獨立地為$R^{7'}$或C_1-C_6烷基-$R^{7'}$，其中$R^{7'}$係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、羥基、C_1-C_6烷氧基、鹵素、$-N(R^6)_2$、具有3-12個環原子的雜環和酮基；及

m是0、1、2或3。

【0009】本發明亦包含提供式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽之體系：



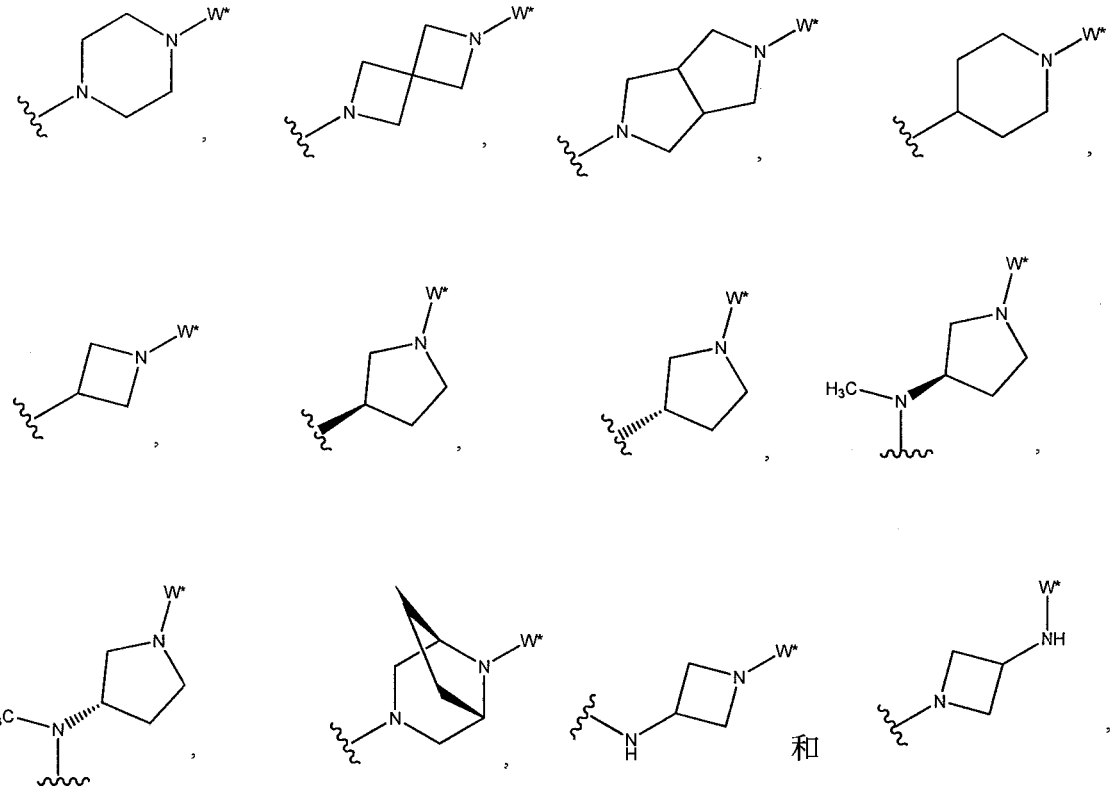
式(I)

其中：

A是-C(H)-或氮；

B是氧、硫、NR^6或$C(R^6)_2$；

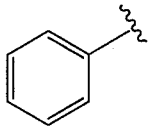
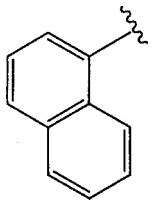
J是具有3-12個環原子的雜環且係選自由下列所組成的群組：



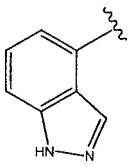
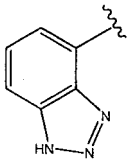
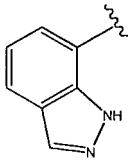
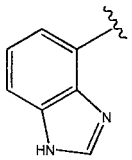
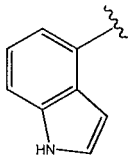
其中W*表示與W的連結點，及其中J係任意地經1、2、3、

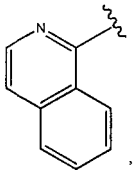
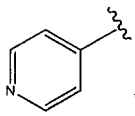
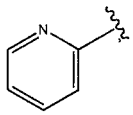
4、5或6個R^2取代；

K是C_6-C_{12}芳基且係選自由下列所組成的群組：


和

，或

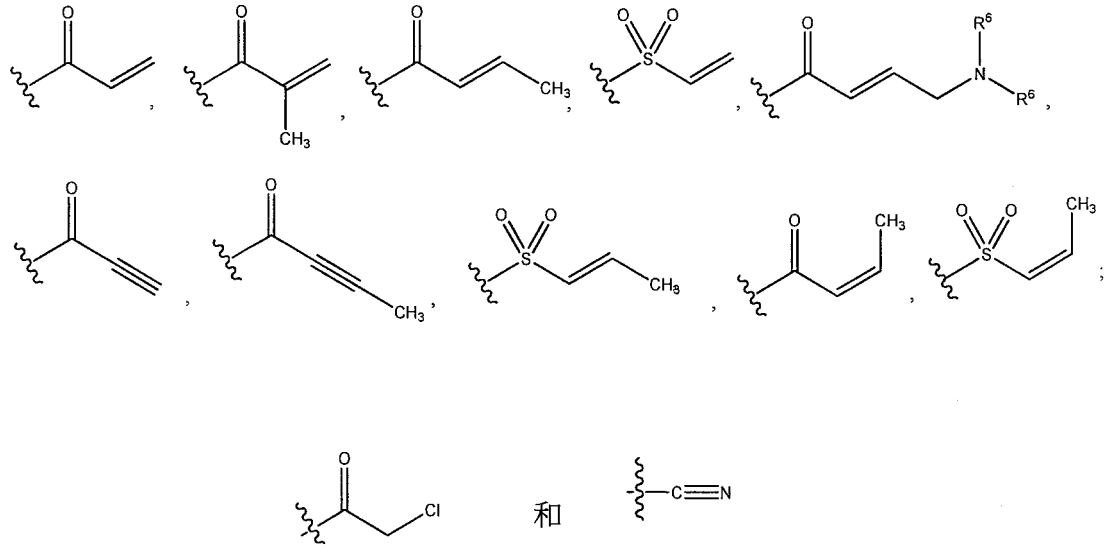
K是具有5-12個環原子的雜芳基且係選自由下列所組成的群組：


、

、

、

、

、


、

、和

，

其中K係任意地經1、2、3、4、5、6或7個R^3取代；

W係選自由下列所組成的群組：



其中W係任意地經1、2或3個R^5取代；

R^1係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷基-羥基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基-C_1-C_6烷氧基、羥基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、氰基和$N(R^6)_2$，或二個R^1任意地結合形成具有3-12個環原子的雜環或C_3-C_6環烷基；

R^2係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、羥基、C_1-C_6烷基-羥基、C_1-C_6烷氧基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、氰基、C_1-C_6烷基-氰基和酮基，或二個R^2任意地結合形成具有3-12個環原子的雜環或C_3-C_6環烷基；

R^3係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、羥基、C_1-C_6烷氧基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、$N(R^6)_2$、酮基和氰基，或二個R^3任意地結合形成具有3-12個環原子的雜環或C_3-C_6環烷基；

R^4是-X-Y-Z，其中：

X不存在或是選自由下列所組成的群組：氧、硫和$-NR^6-$，

Y不存在或為C_1-C_6伸烷基，及

Z係選自H、$-N(R^6)_2$、$-C(O)-N(R^6)_2$、$-OR^6$、具有3-12個環原子的雜環、具有5-12個環原子的雜芳基、和C_3-C_6環烷基，

其中R^4係任意地經一或多個R^7取代；

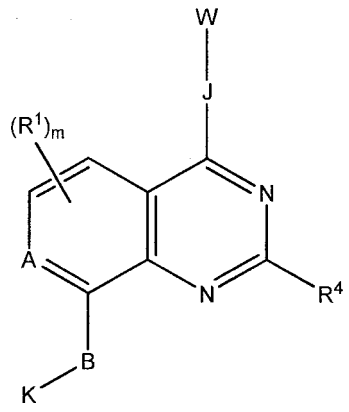
R^5係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、羥基、C_1-C_6烷氧基、鹵素和$-N(R^6)_2$；

R^6係各自獨立地選自由下列所組成的群組：氫、羥基、C_1-C_6烷氧基和C_1-C_6烷基，或二個R^6任意地結合形成具有3-12個環原子的雜環或C_3-C_6環烷基；

R^7係各自獨立地為$R^{7'}$或C_1-C_6烷基-$R^{7'}$，其中$R^{7'}$係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、羥基、C_1-C_6烷氧基、鹵素、$-N(R^6)_2$、具有3-12個環原子的雜環和酮基；及

m是0、1、2或3。

【0010】本發明亦包含提供式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽之體系：



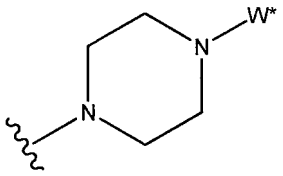
式(I)

其中：

A是-C(H)-或氮；

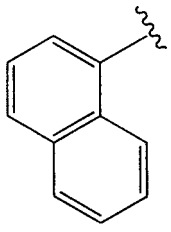
B是氧或$C(R^6)_2$；

J是具有3-12個環原子的雜環且係選自由下列所組成的群組：



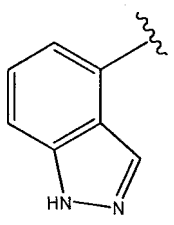
其中W*表示與W的連結點，及其中J係任意地經一個R^2取代；

K是C_6-C_{12}芳基且為：



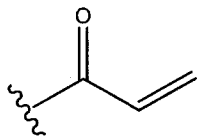
，或

K是具有5-12個環原子的雜芳基且係選自由下列所組成的群組：

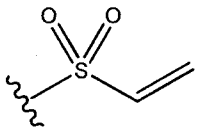


其中K係任意地經1或2個R^3取代；

W係選自由下列所組成的群組：



和



；

R^1係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、氰基和$N(R^6)_2$；

R^2係各自為C_1-C_6烷基；

R^3係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、羥基、鹵素、和C_1-C_6鹵烷基；

R^4是-X-Y-Z，其中：

X不存在或為氧，

Y不存在或為C_1-C_6伸烷基，及

Z係選自H、具有3-12個環原子的雜環和C_3-C_6環烷基，

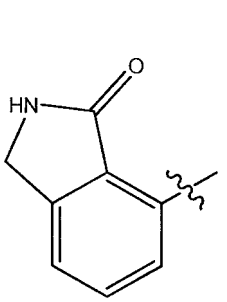
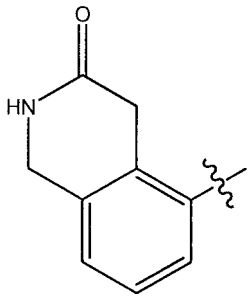
其中R^4係任意地經R^7取代；

R^6係各自獨立地選自由下列所組成的群組：氫、羥基、C_1-C_6烷氧基和C_1-C_6烷基，或二個R^6任意地結合形成具有3-12個環原子的雜環或C_3-C_6環烷基；

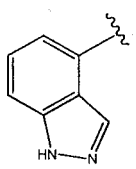
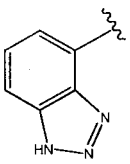
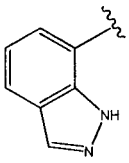
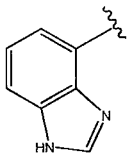
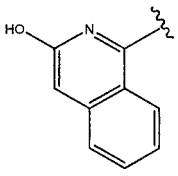
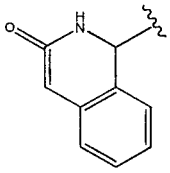
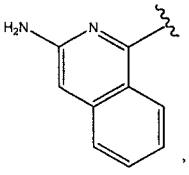
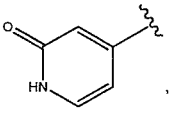
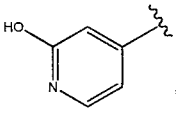
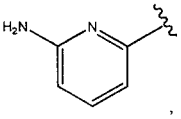
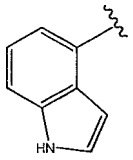
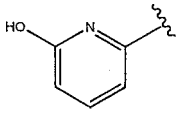
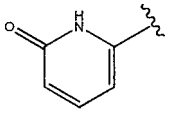
R^7係各自獨立地為$R^{7'}$或C_1-C_6烷基-$R^{7'}$，其中$R^{7'}$係各自獨立地選自由C_1-C_6烷基和-$N(R^6)_2$所組成的群組；及

m是0、1、2或3。

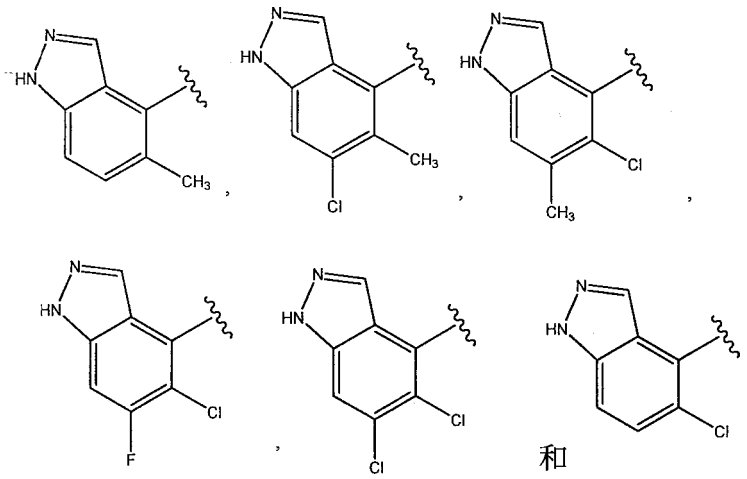
【0011】須指明的是，體系包含其中二個R^3取代基結合形成具有3-12個環原子的雜環且其中該具有3-12個環原子的雜環是內醯胺之式(I)的化合物。內醯胺稠合至K(下列中之K是芳基，但K亦可為雜芳基)之範例包含但不限於：


和

。

【0012】亦可行的是，體系包含式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽，其中K是選自：


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

和

；

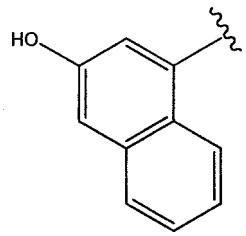
式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽，其中K是選自：



和

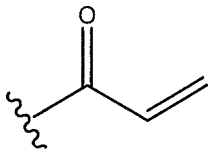
;

式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽，其中K是：



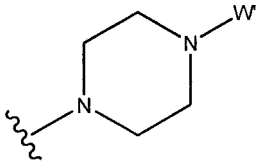
;

式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽，其中W是：



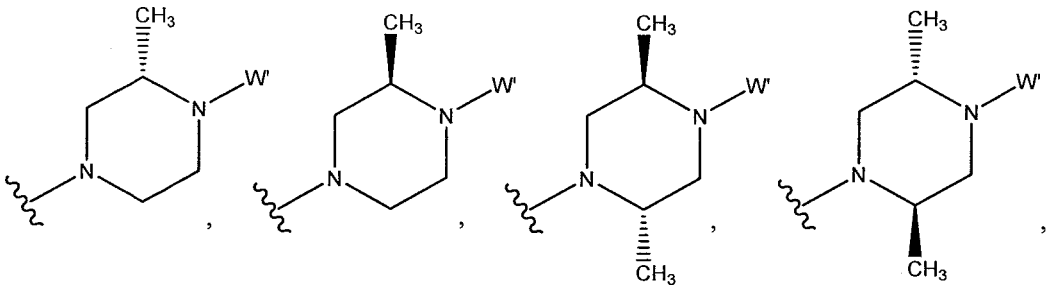
;

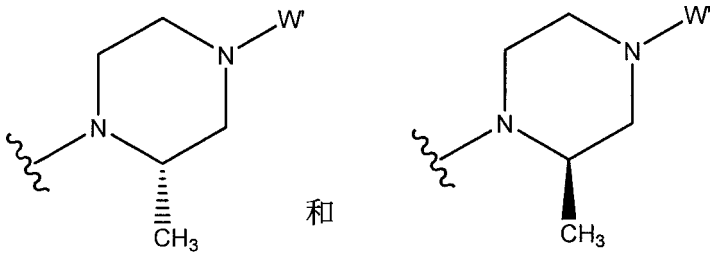
式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽，其中J是：



;

式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽，其中J是選自：

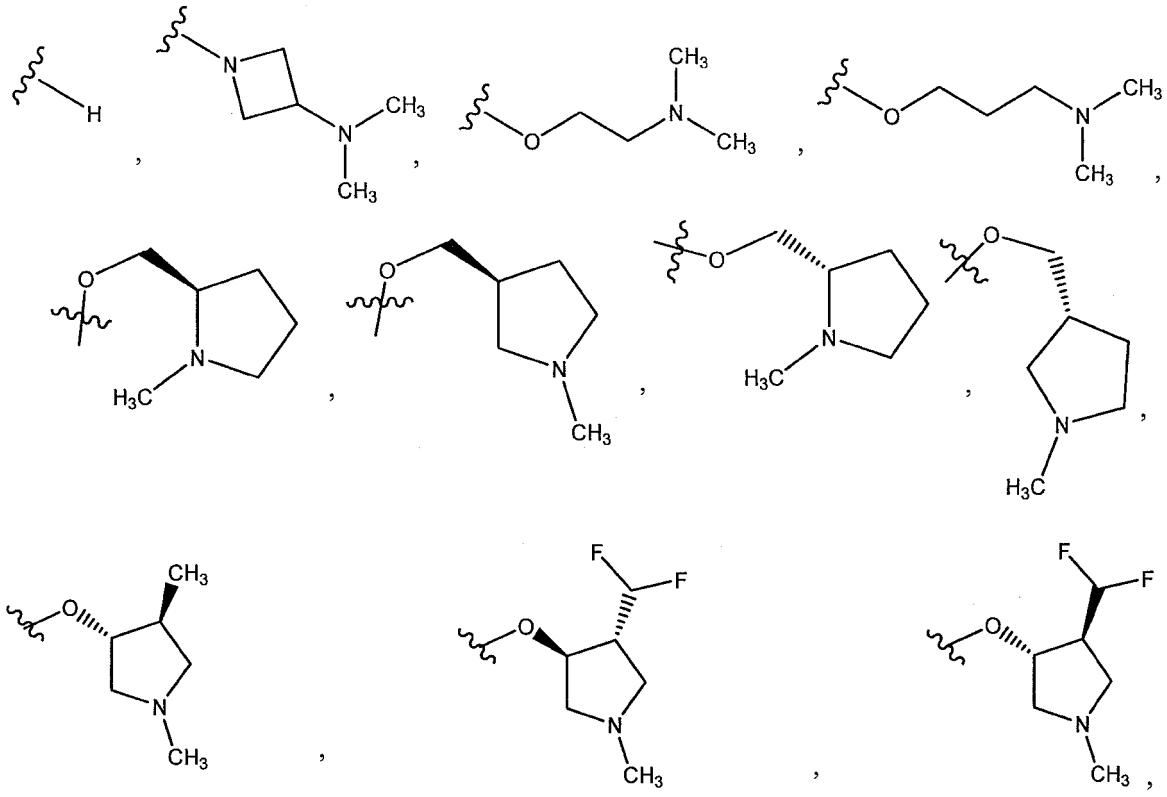


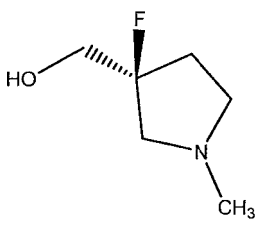
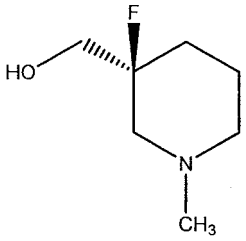
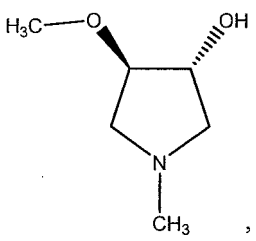
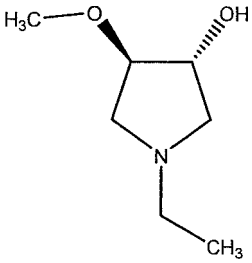
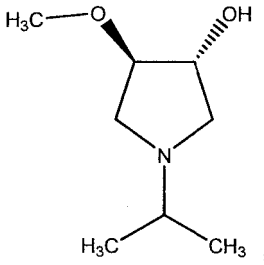
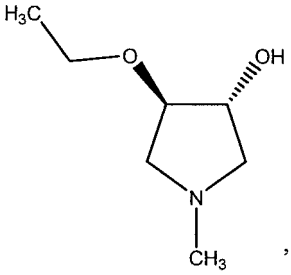
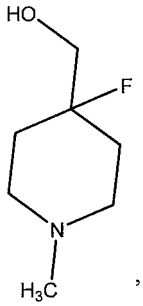
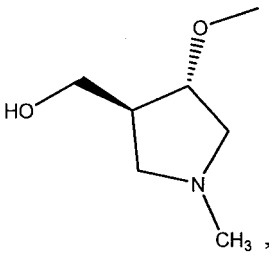
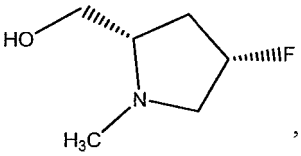
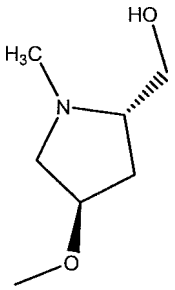
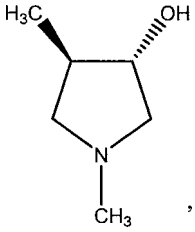
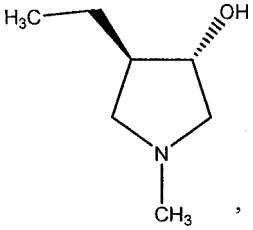
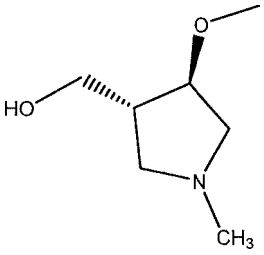
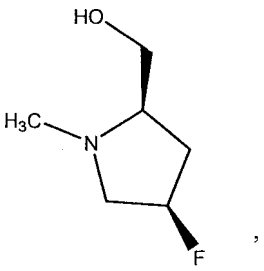
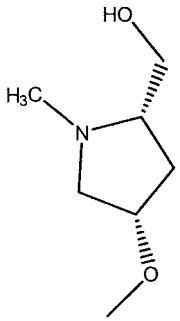
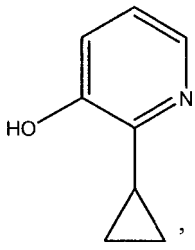
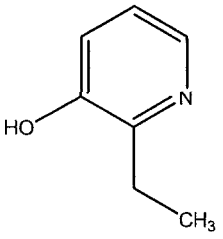
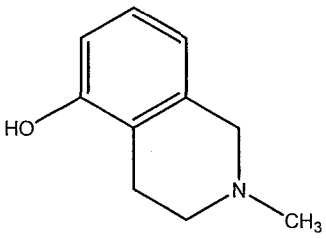
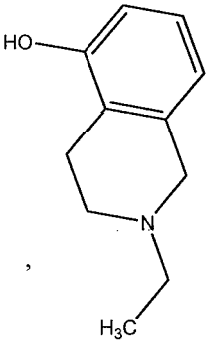
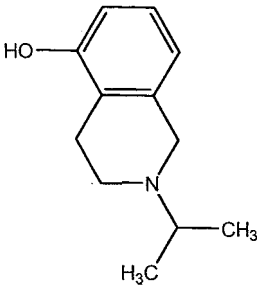


和

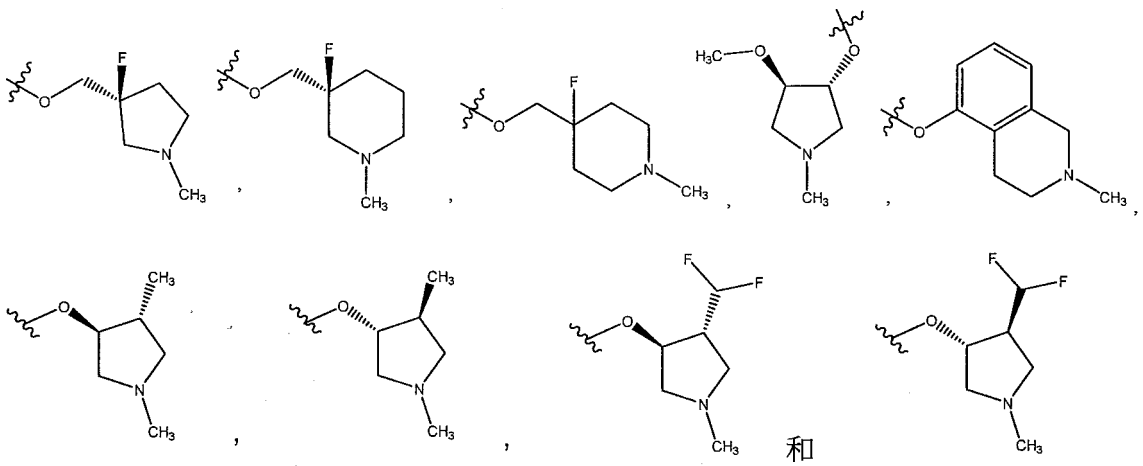
；

和/或式(I)的化合物及其藥學上可接受的鹽，其中R^4係選自由下列所組成的群組：

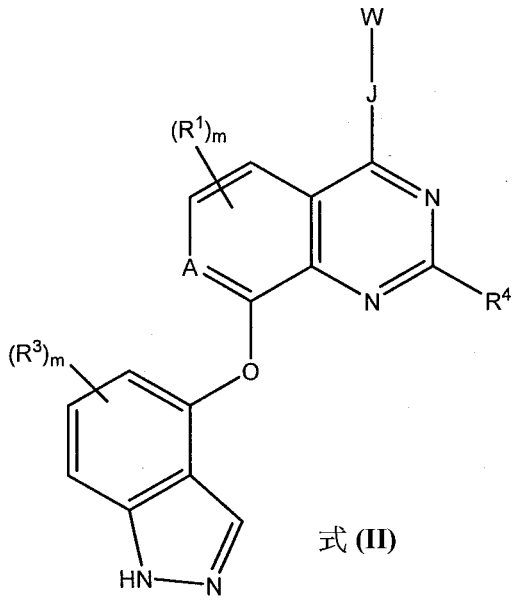



,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

和

,

較佳地，其中R^4係選自由下列所組成的群組：



【0013】本發明另外包含例如式(II)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽之體系：

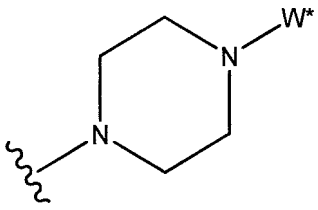


式(II)

其中：

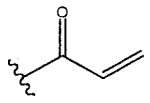
A是-C(H)-或氮；

J是：



其中W*表示與W的連結點，及其中J係任意地經一或多個R^2取代；

W是：



；

R^1係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、氰基和$N(R^6)_2$；

R^2是C_1-C_6烷基；

R^3係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、羥基、鹵素、和C_1-C_6鹵烷基；

R^4是-X-Y-Z，其中：

X不存在或為氧，

Y不存在或為C_1-C_6伸烷基，及

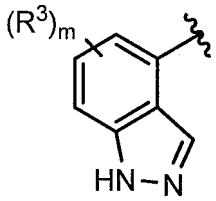
Z係選自H、具有3-12個環原子的雜環和C_3-C_6環烷基，

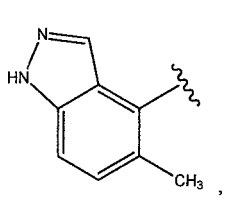
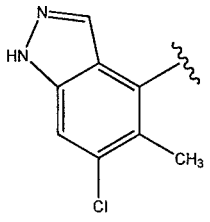
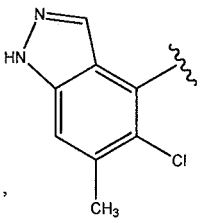
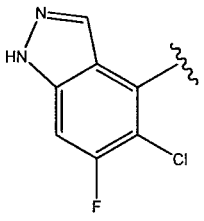
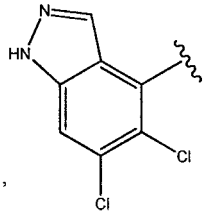
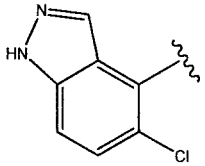
其中R^4係任意地經R^7取代；

R^6係各自獨立地選自由下列所組成的群組：氫、羥基、C_1-C_6烷氧基和C_1-C_6烷基，或二個R^6任意地結合形成具有3-12個環原子的雜環或C_3-C_6環烷基；

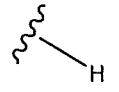
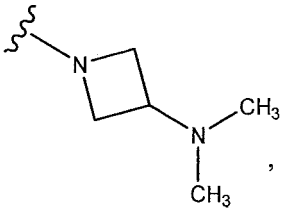
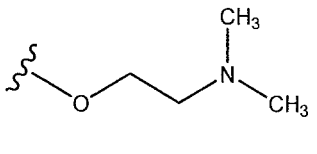
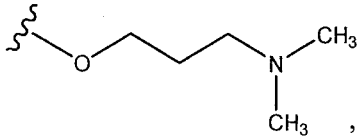
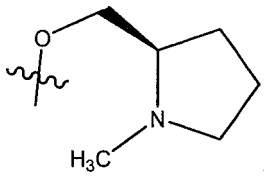
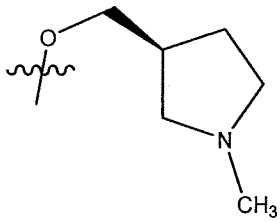
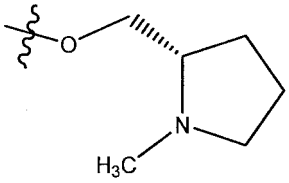
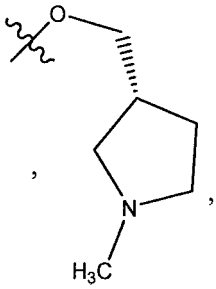
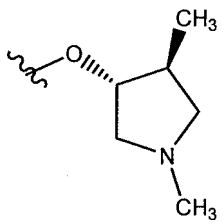
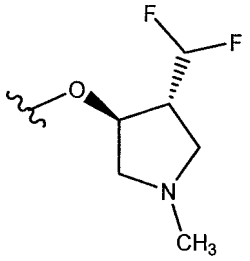
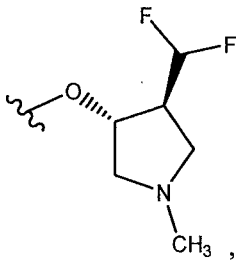
R^7係各自獨立地為$R^{7'}$或C_1-C_6烷基-$R^{7'}$，其中$R^{7'}$係各自獨立地選自由C_1-C_6烷基和-$N(R^6)_2$所組成的群組；及

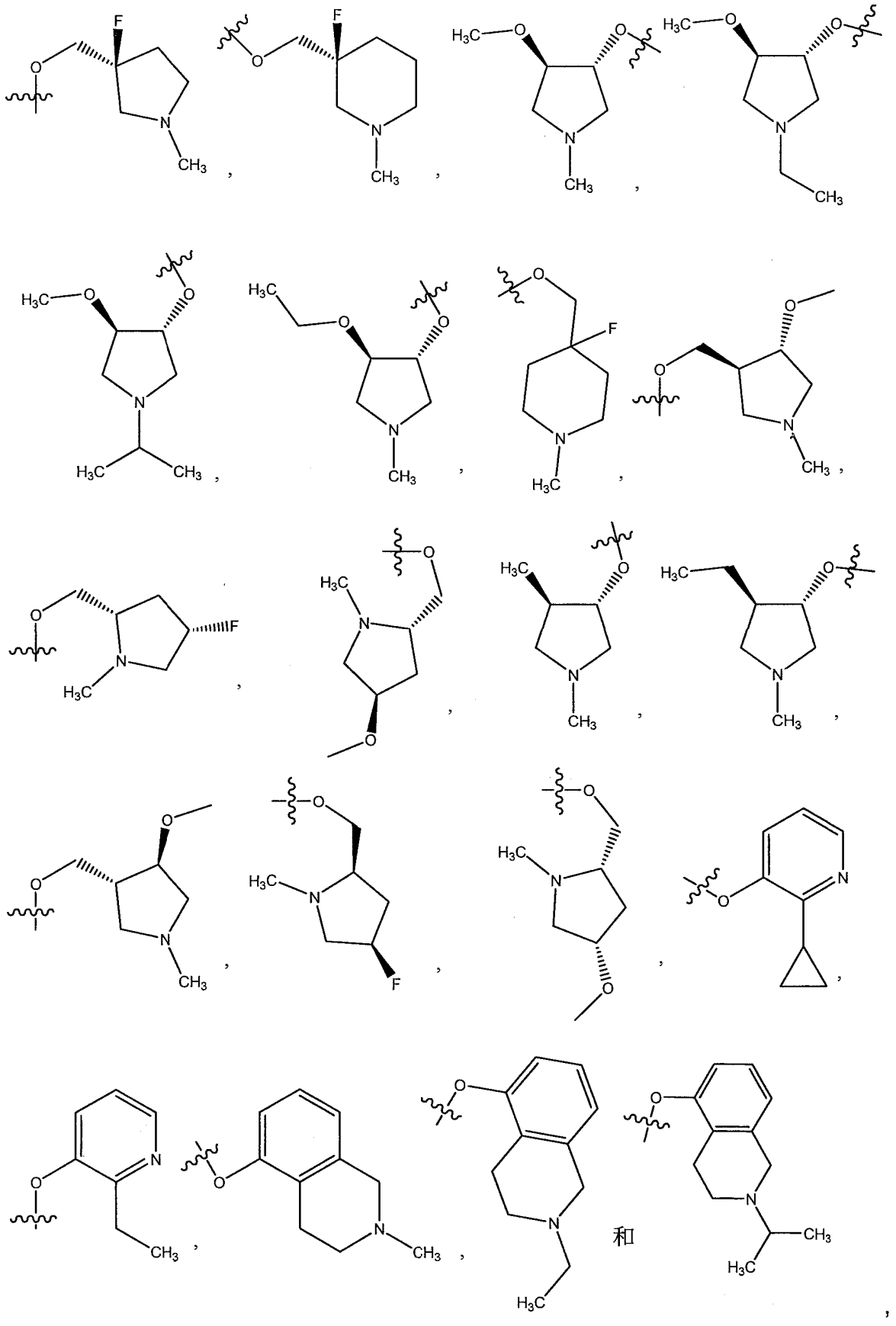
m各自獨立地為0、1、2或3。

【0014】式(II)化合物或鹽包含其中  係選自由下列所組成的群組之化合物或鹽：

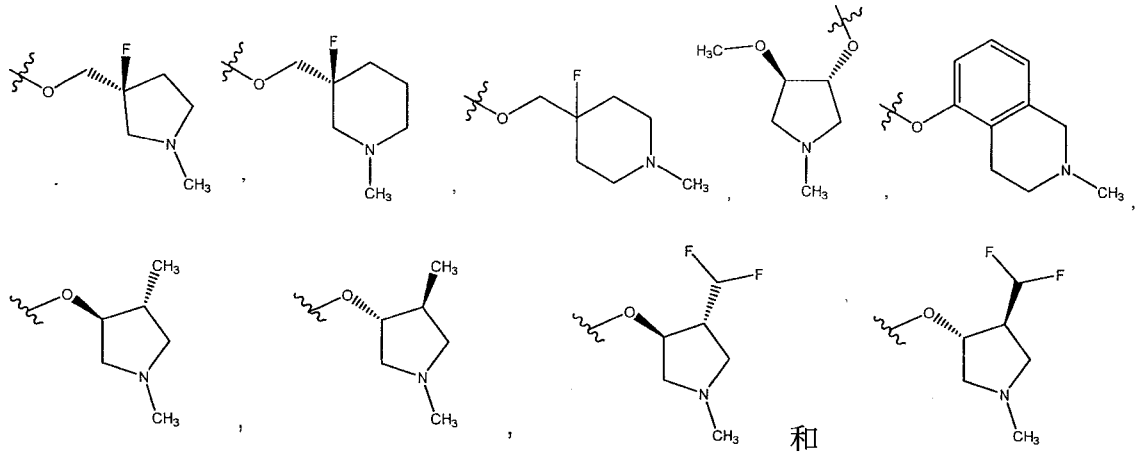






和。

【0015】式(II)化合物或鹽亦包含其中R^4係選自由下列所組成的群組之化合物或鹽：

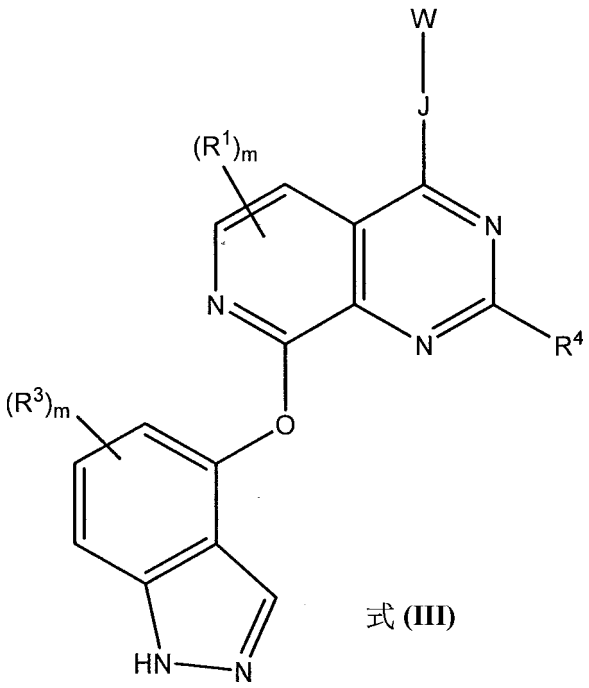














較佳地，其中R^4係選自由下列所組成的群組：



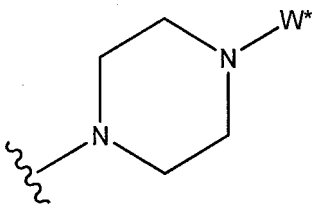
【0016】本發明另外包含例如式(III)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽之體系：



式 (III)

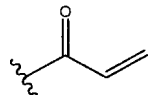
其中：

J是：



其中W*表示與W的連結點，及其中J係任意地經一或多個R^2取代；

W係選自由下列所組成的群組：



；

R^1係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、氰基和$N(R^6)_2$；

R^2是C_1-C_6烷基；

R^3係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、羥基、鹵素、和C_1-C_6鹵烷基；

R^4是-X-Y-Z，其中：

X不存在或為氧，

Y不存在或為C_1-C_6伸烷基，及

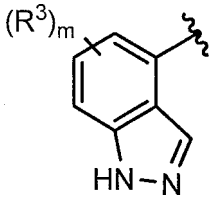
Z係選自H、具有3-12個環原子的雜環和C_3-C_6環烷基，

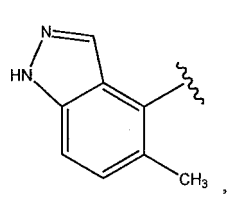
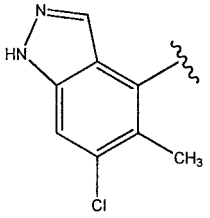
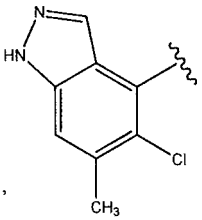
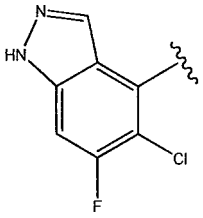
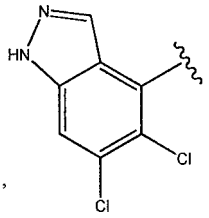
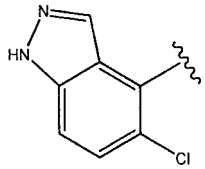
其中R^4係任意地經R^7取代；

R^6係各自獨立地選自由下列所組成的群組：氫、羥基、C_1-C_6烷氧基和C_1-C_6烷基，或二個R^6任意地結合形成具有3-12個環原子的雜環或C_3-C_6環烷基；

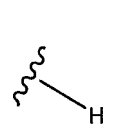
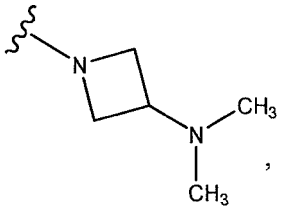
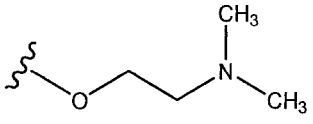
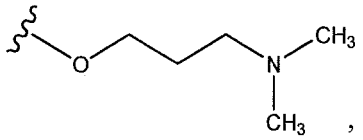
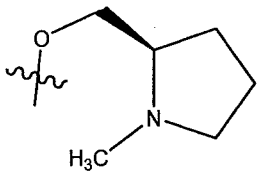
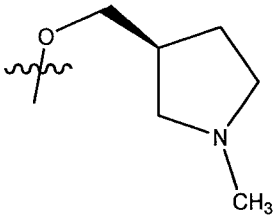
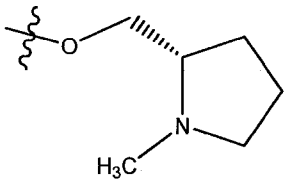
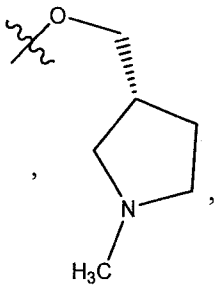
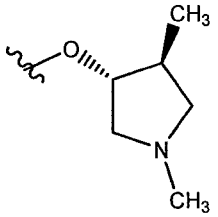
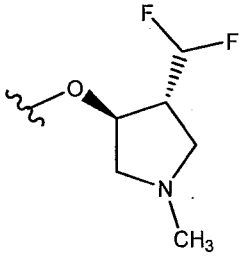
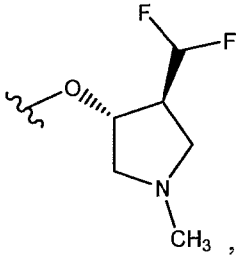
R^7係各自獨立地為$R^{7'}$或C_1-C_6烷基-$R^{7'}$，其中$R^{7'}$係各自獨立地選自由C_1-C_6烷基和-$N(R^6)_2$所組成的群組；及

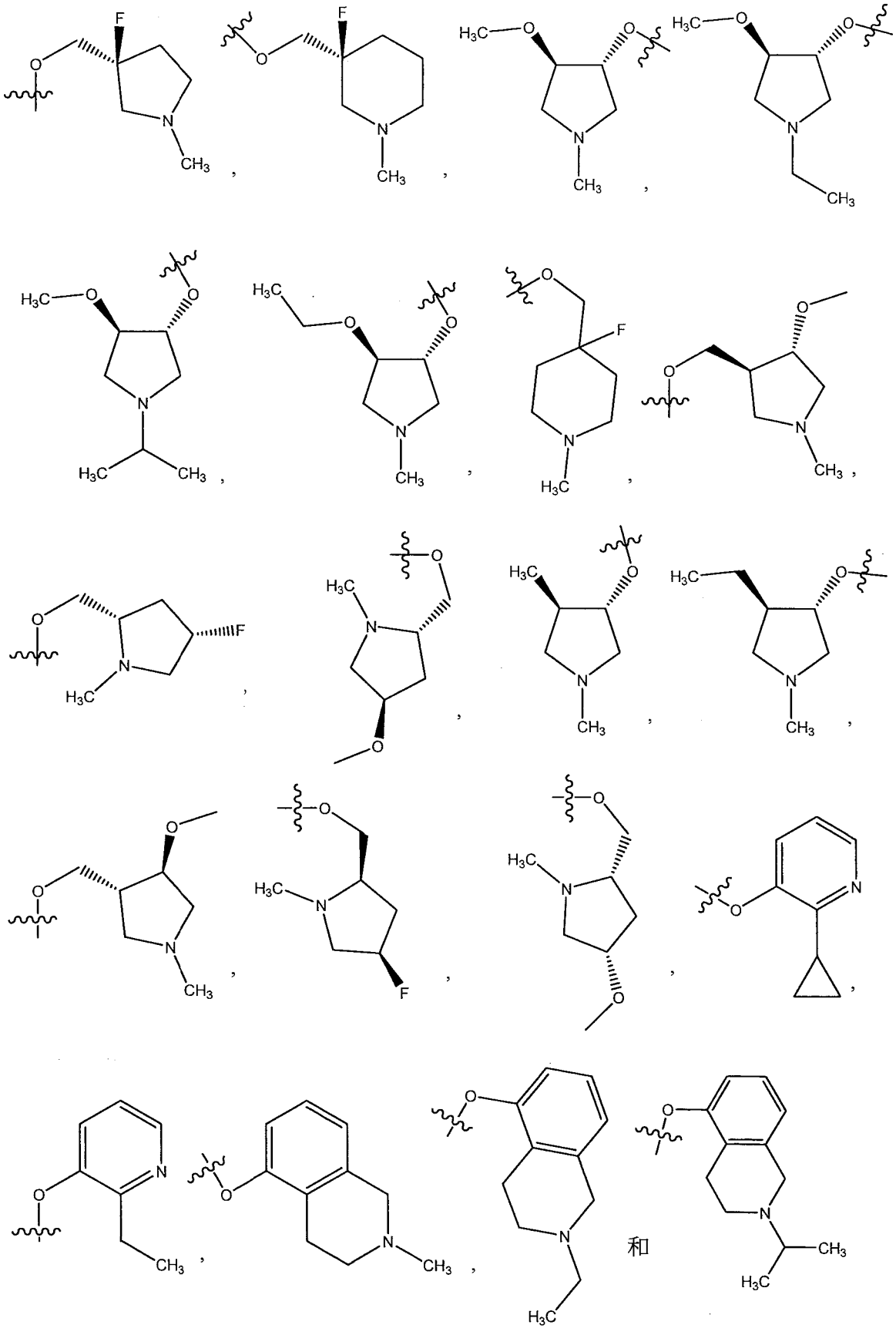
m各自獨立地為0、1、2或3。

【0017】式(III)化合物或鹽包含其中  係選自由下列所組成的群組之化合物或鹽：

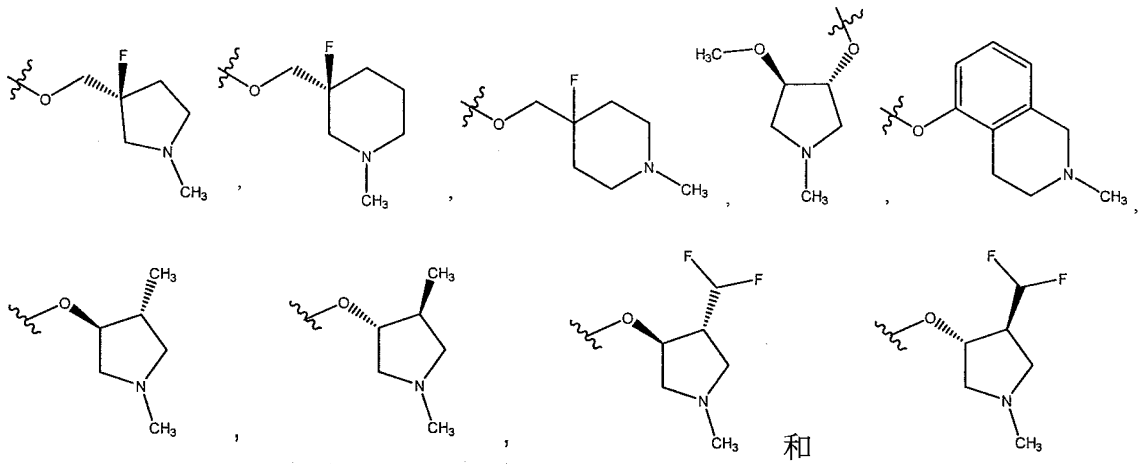






和。

【0018】式(III)化合物或鹽亦包含其中R^4係選自由下列所組成的群組之化合物或鹽：

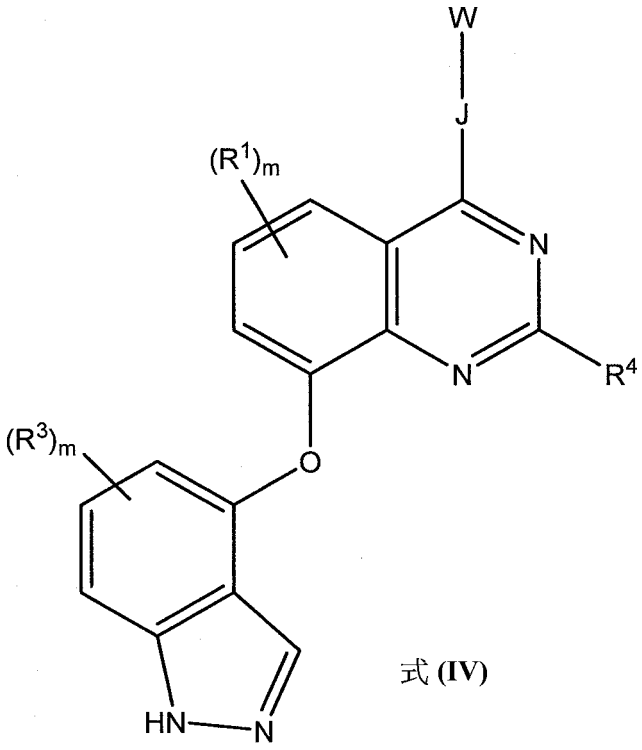














較佳地，其中R^4係選自由下列所組成的群組：



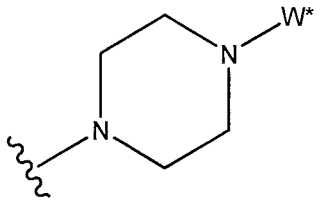
【0019】本發明又另外包含例如式(IV)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽之體系：



式(IV)

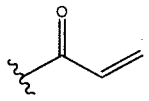
其中：

J是：



其中W*表示與W的連結點，及其中J係任意地經一或多個R^2取代；

W係選自由下列所組成的群組：



；

R^1係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、氰基和$N(R^6)_2$；

R^2是C_1-C_6烷基；

R^3係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、羥基、鹵素、和C_1-C_6鹵烷基；

R^4是-X-Y-Z，其中：

X不存在或為氧，

Y不存在或為C_1-C_6伸烷基，及

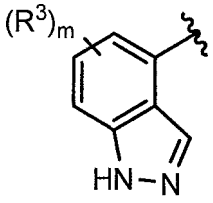
Z係選自H、具有3-12個環原子的雜環和C_3-C_6環烷基，

其中R^4係任意地經R^7取代；

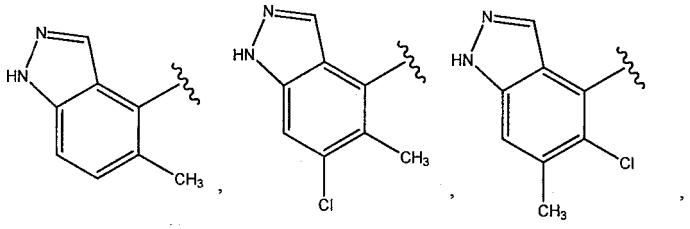
R^6係各自獨立地選自由下列所組成的群組：氫、羥基、C_1-C_6烷氧基和C_1-C_6烷基，或二個R^6任意地結合形成具有3-12個環原子的雜環或C_3-C_6環烷基；

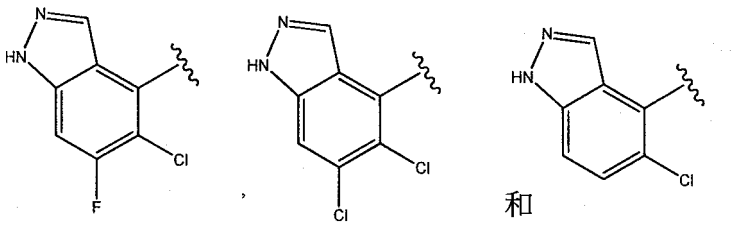
R^7係各自獨立地為$R^{7'}$或C_1-C_6烷基-$R^{7'}$，其中$R^{7'}$係各自獨立地選自由C_1-C_6烷基和-$N(R^6)_2$所組成的群組；及

m各自獨立地為0、1、2或3。



【0020】這些式(IV)化合物或鹽包含其中係選自由下列所組成的群組之化合物或鹽：

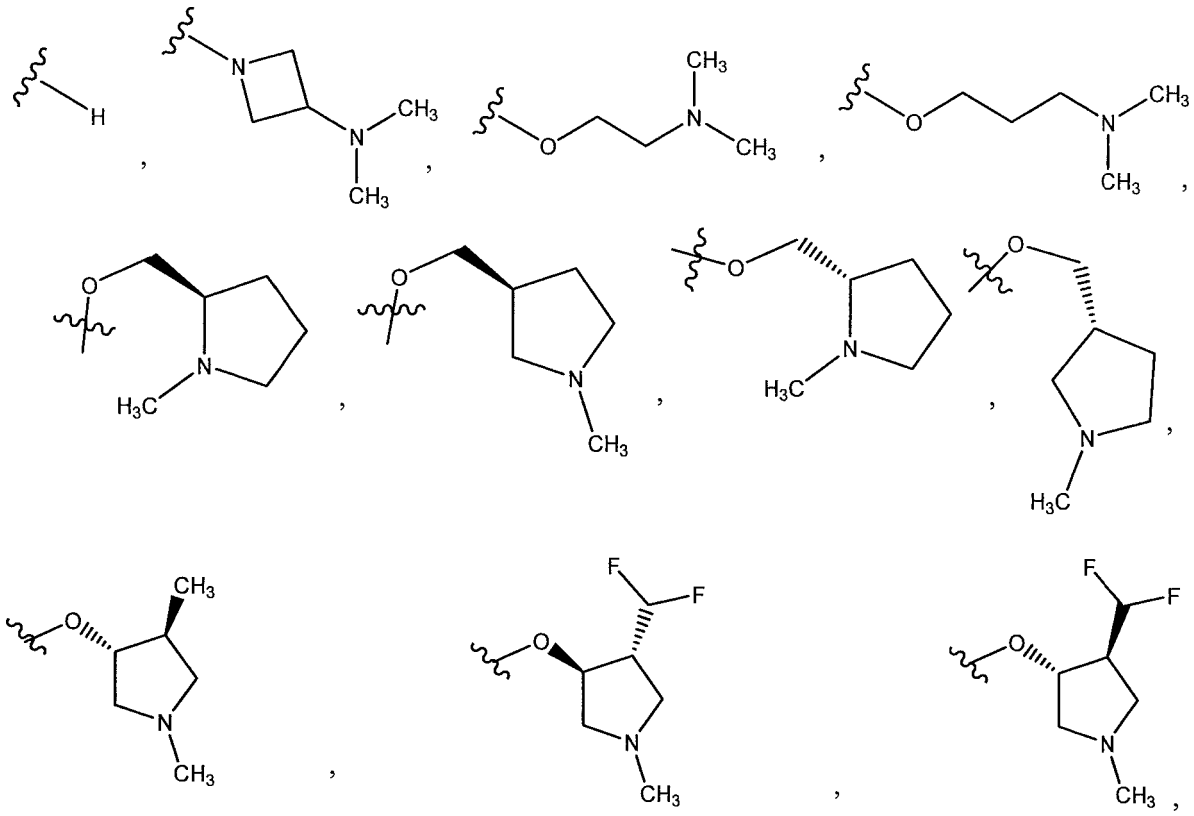


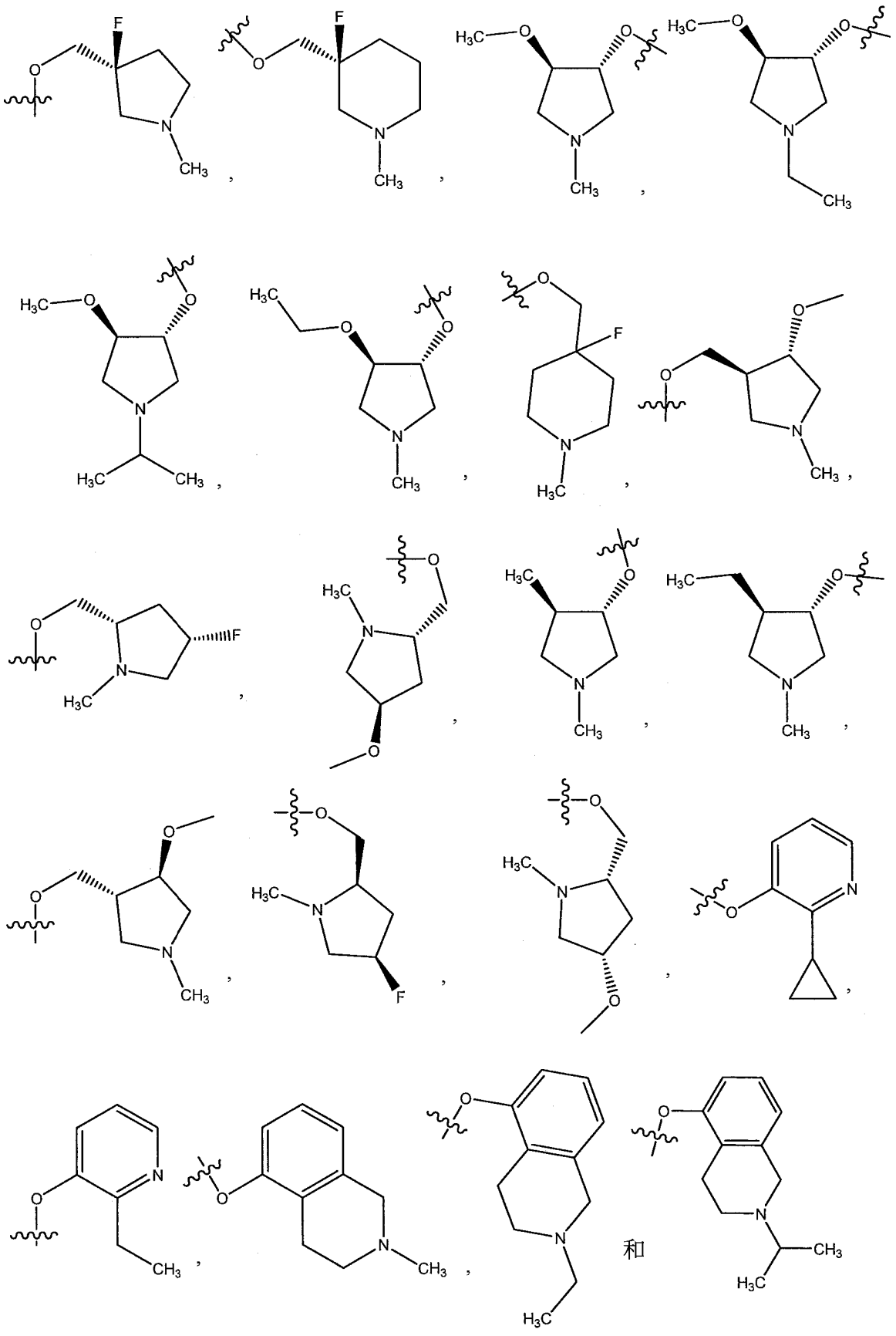


和

。

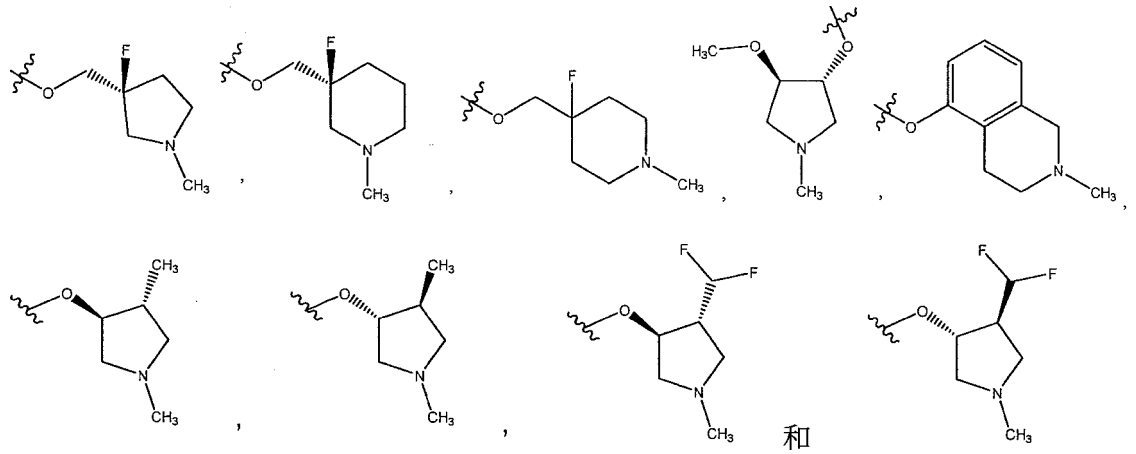
【0021】這些式(IV)化合物或鹽亦包含其中R^4係選自由下列所組成的群組化合物或鹽：



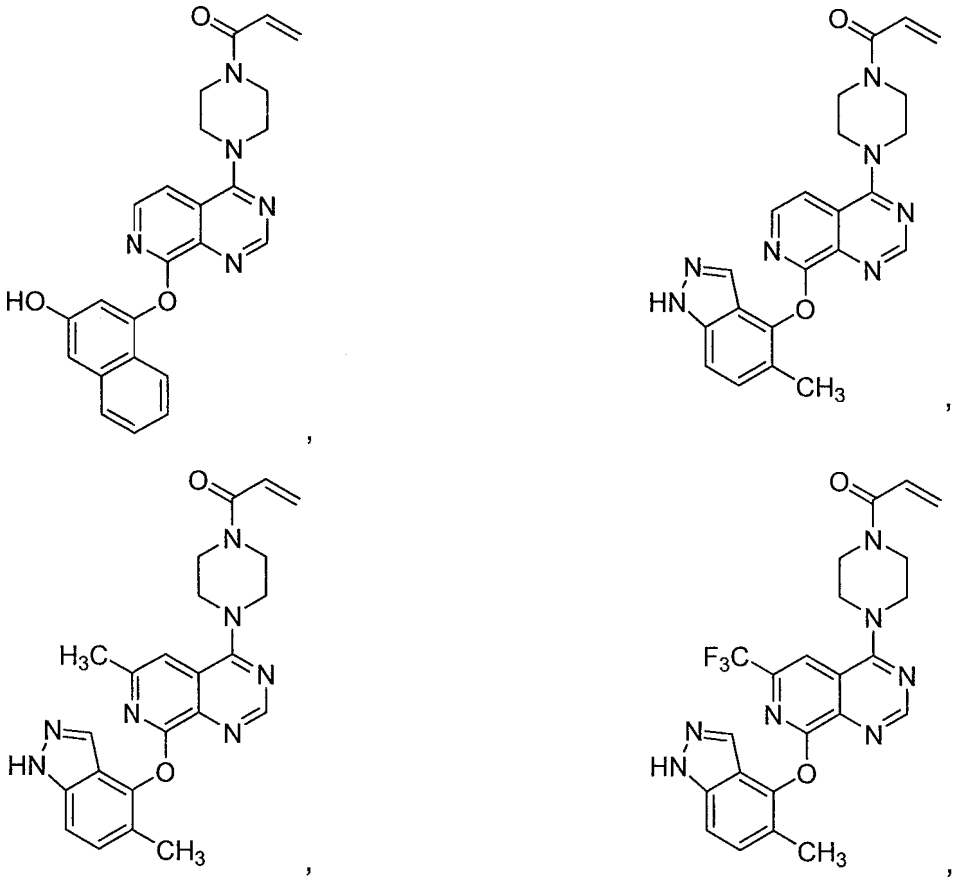


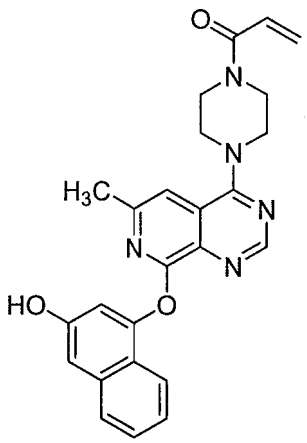
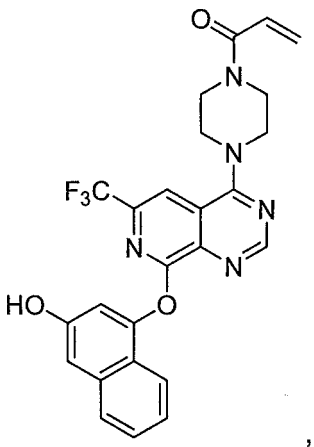
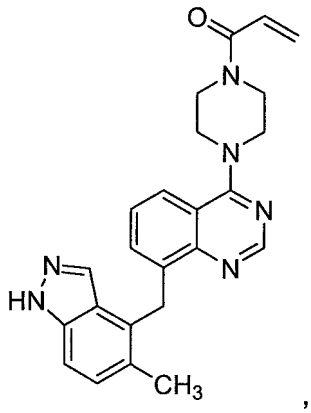
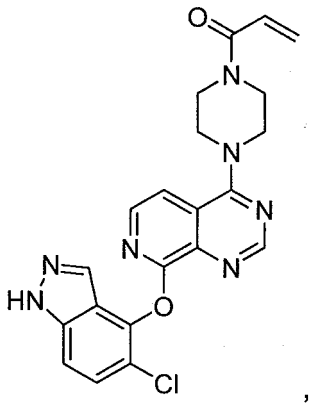
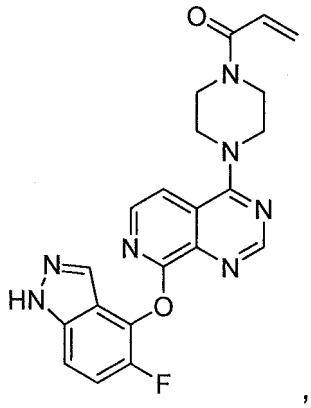
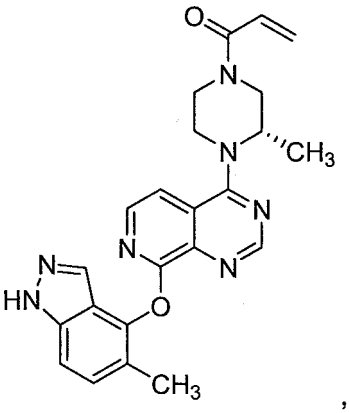
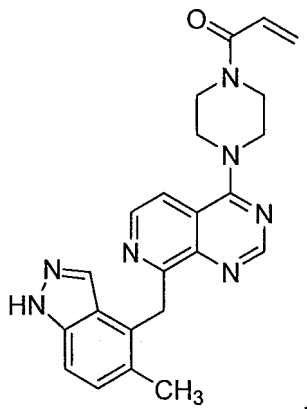
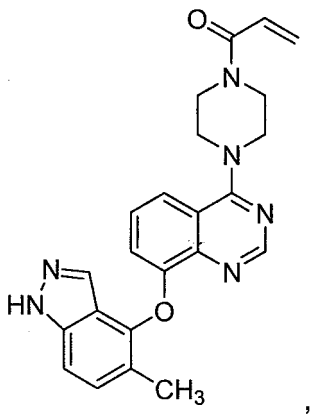
和

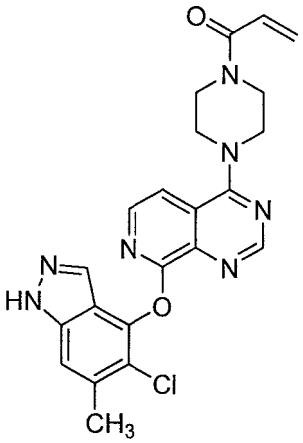
較佳是其中R^4係選自由下列所組成的群組之化合物或鹽：



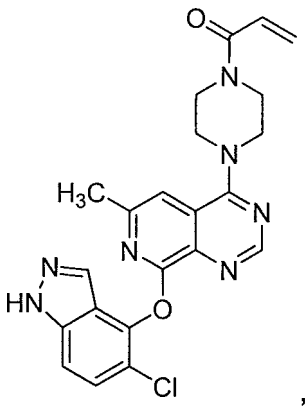
【0022】此外，本發明的體系包含選自由下列所組成的群組之化合物：



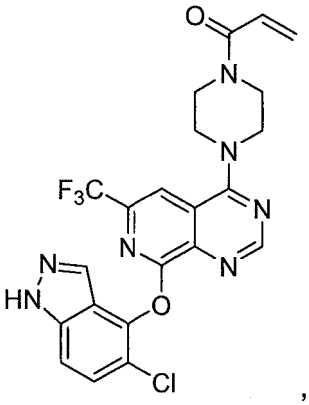

,

,

,

,

,

,

,

,



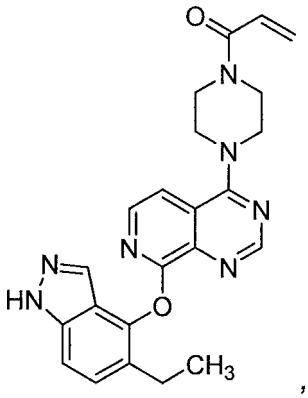
,



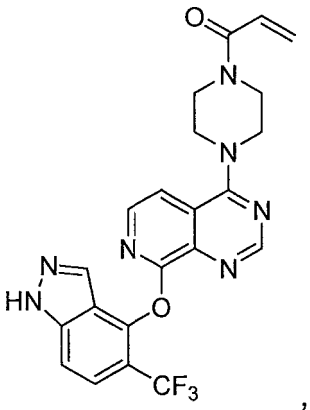
,



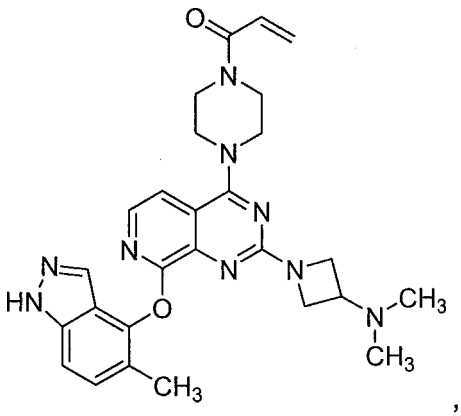
,



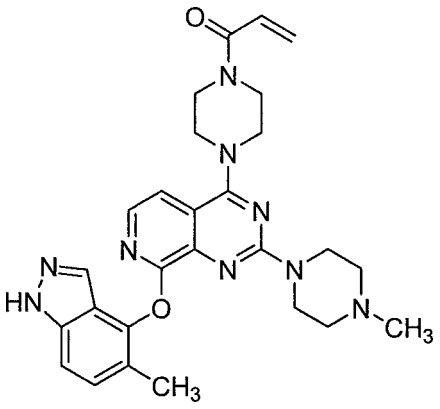
,



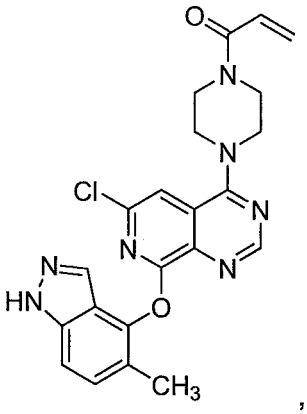
,



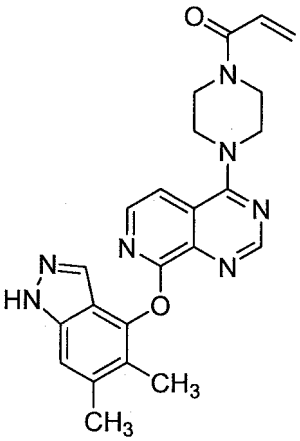
,



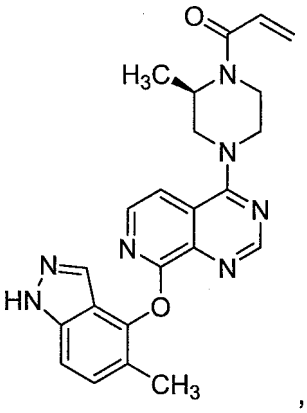
,



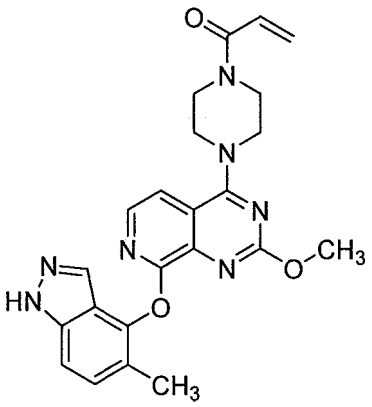
,



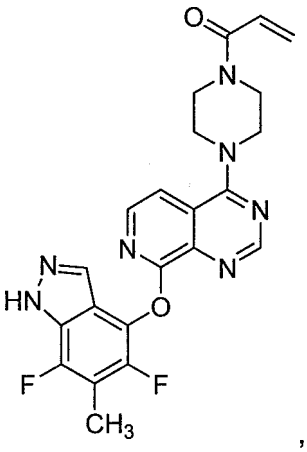
,



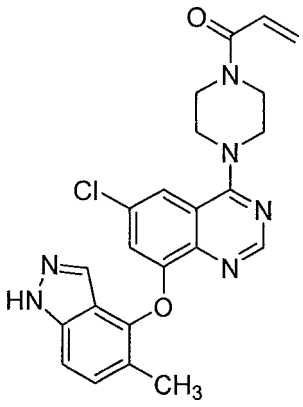
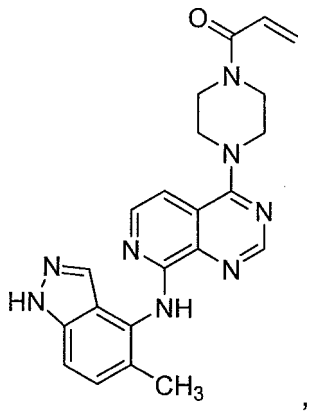
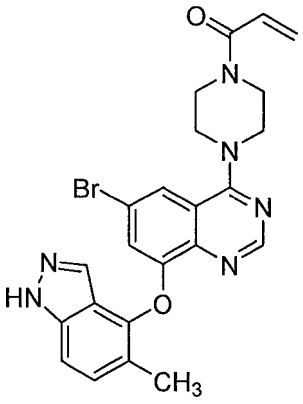
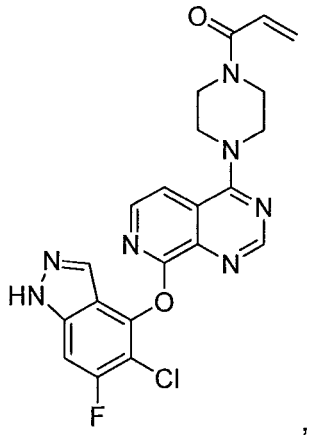
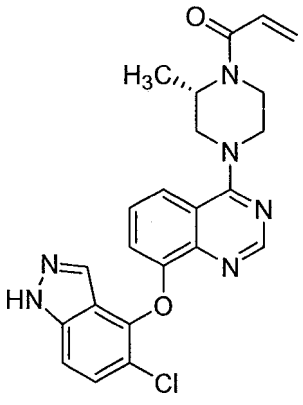
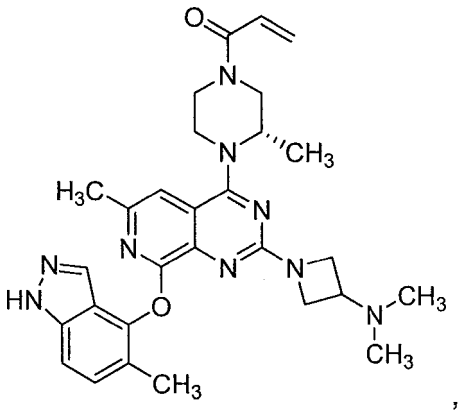
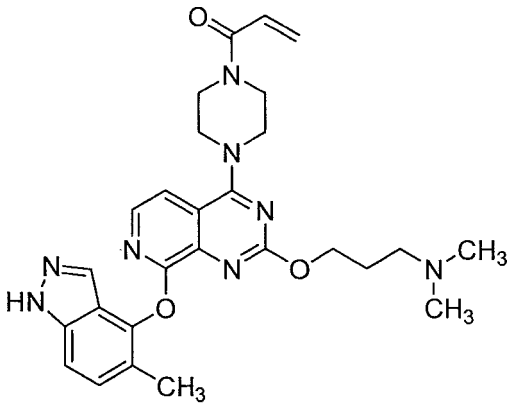
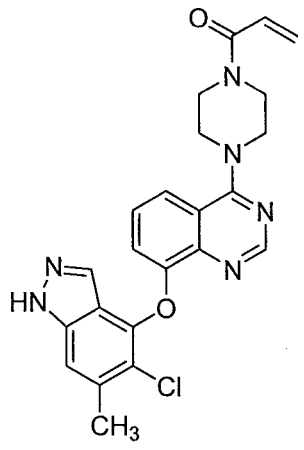
,

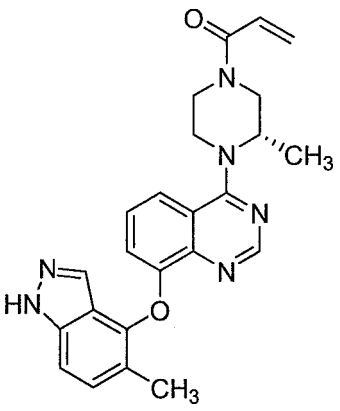
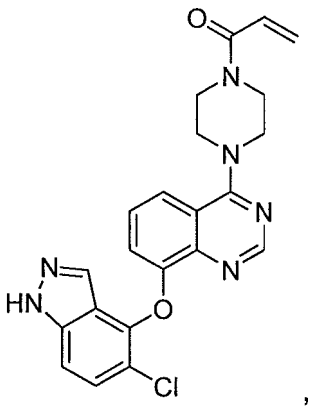
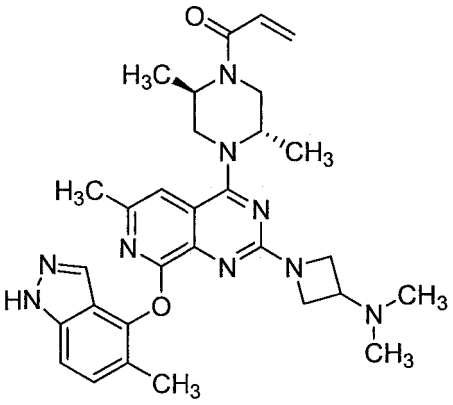
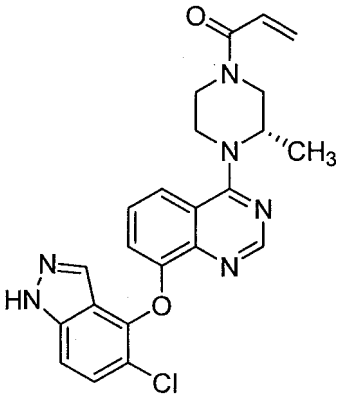
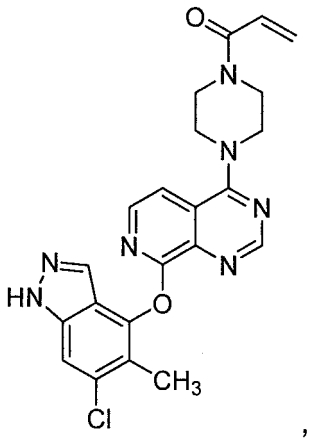
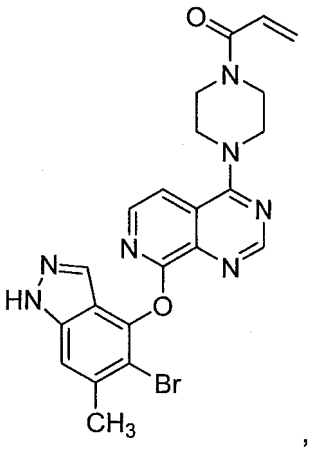
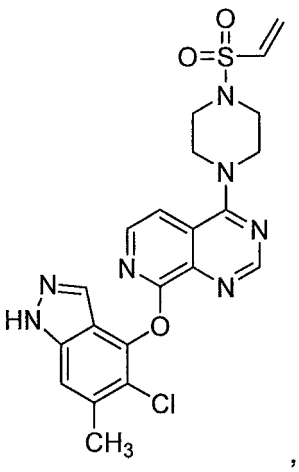
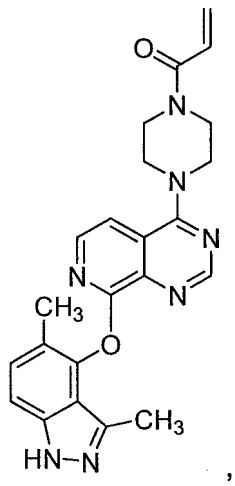


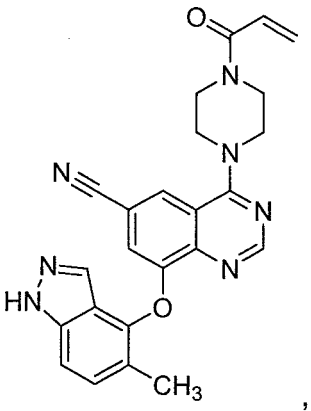
,



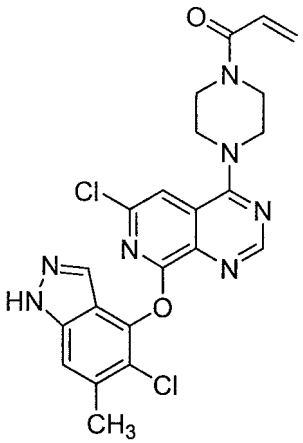
,


,

,

,

,

,

,

,

,

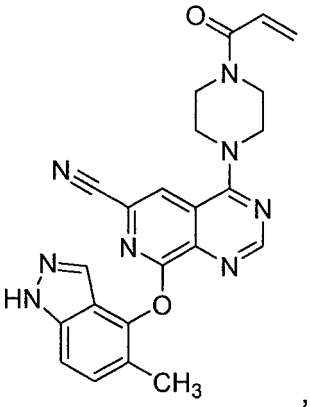

,

,

,

,

,

,

,

,



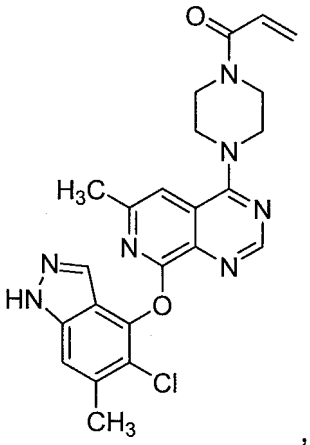
,



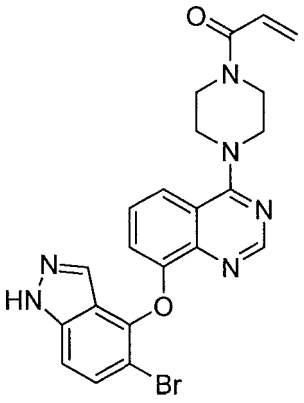
,



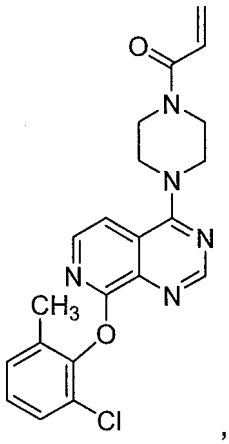
,



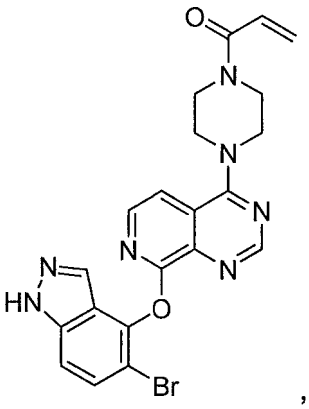
,



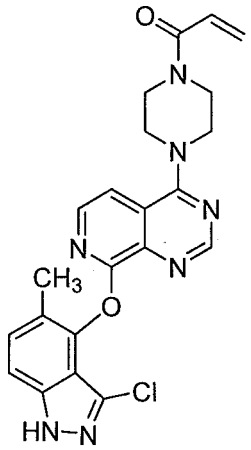
,



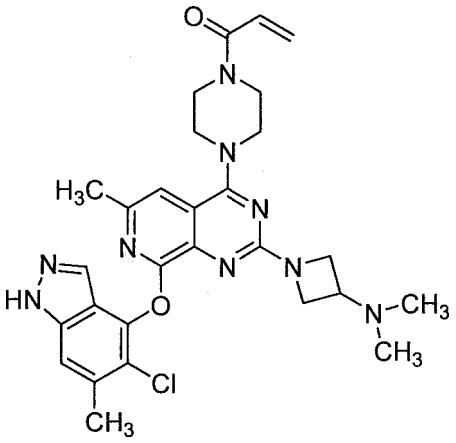
,



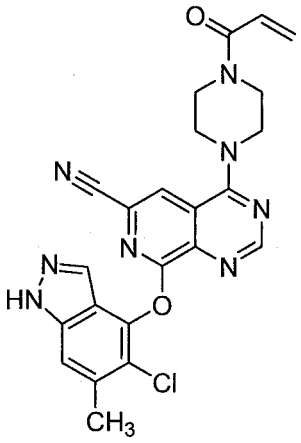
,



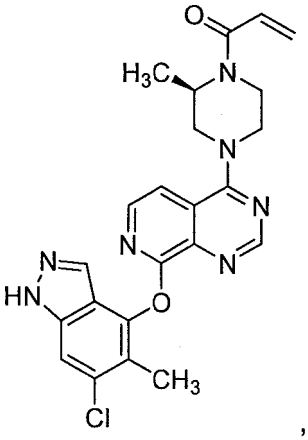
,



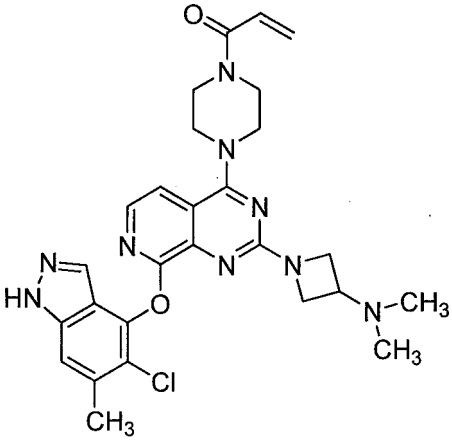
,



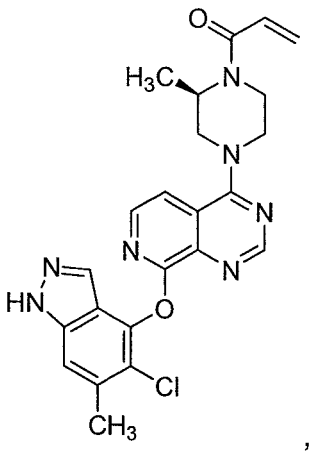
,



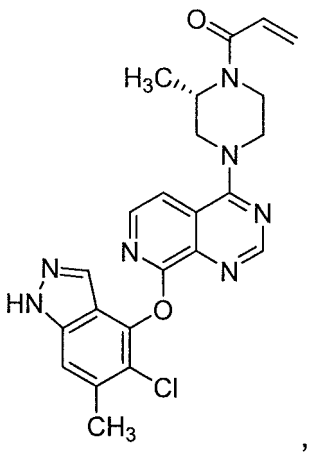
,



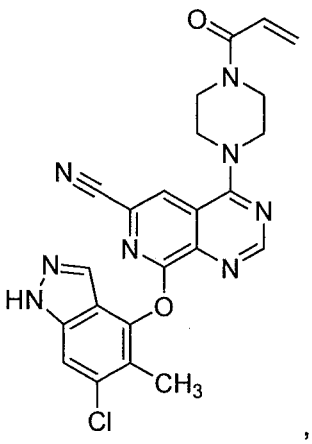
,



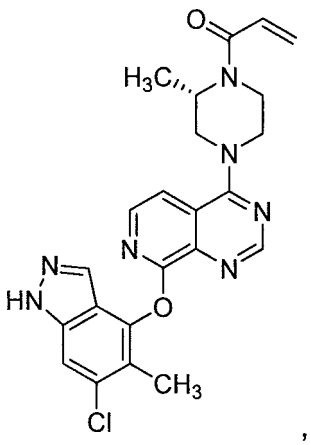
,



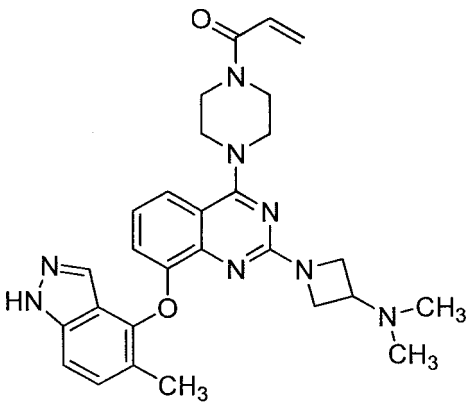
,



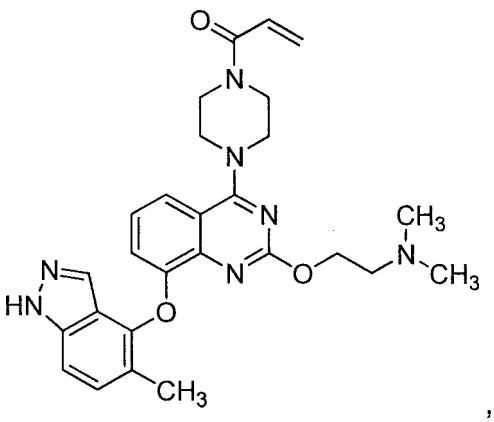
,



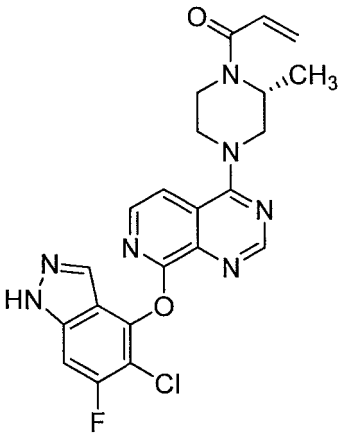
,



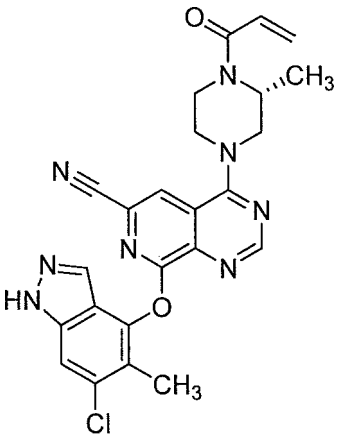
,



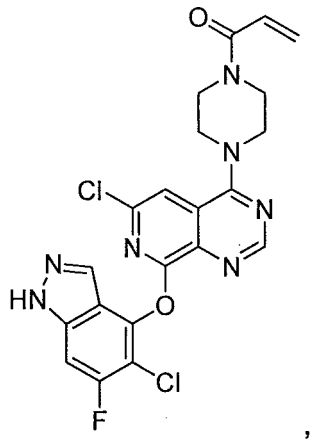
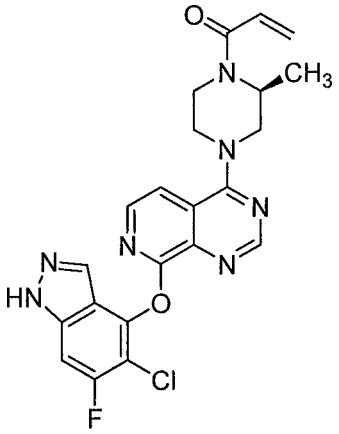
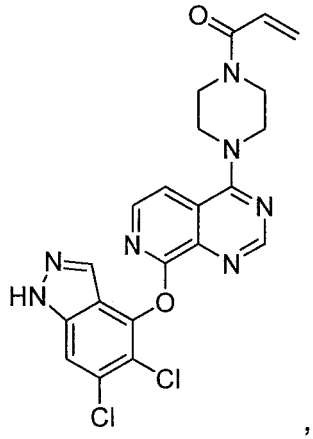
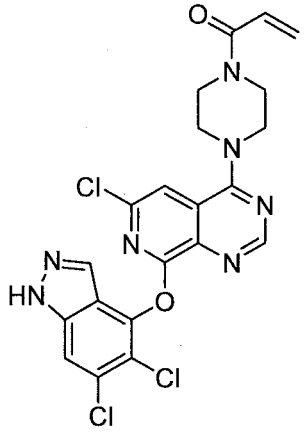
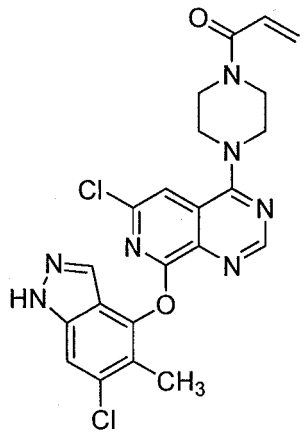
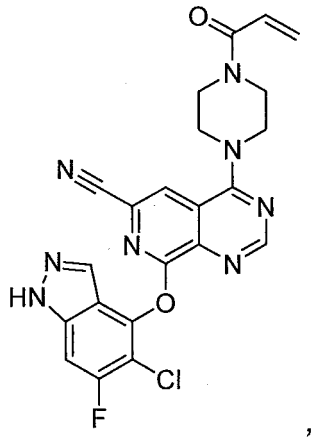
,

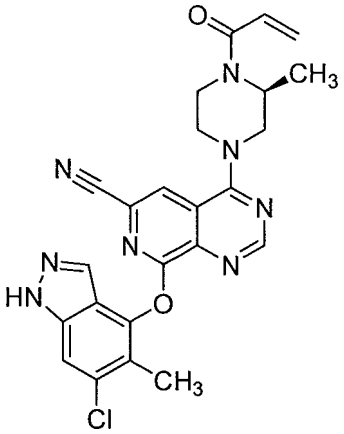


,

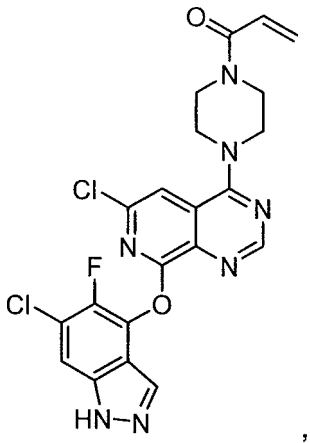


,

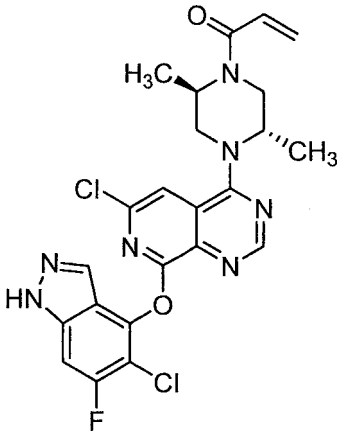

,

,

,

,

,

,



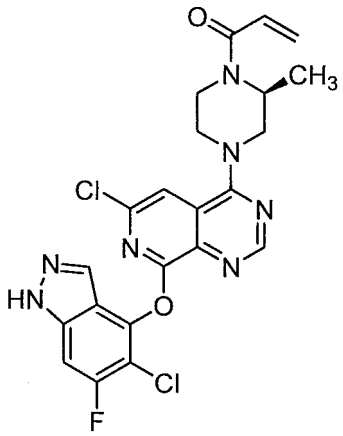
,



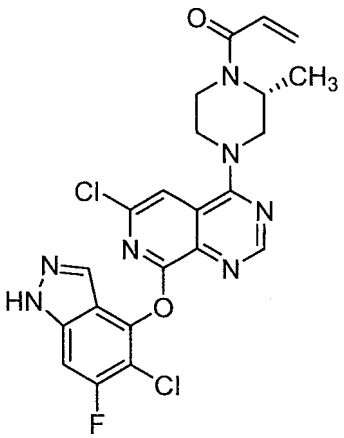
,



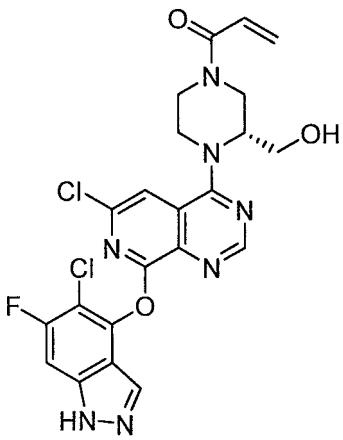
,



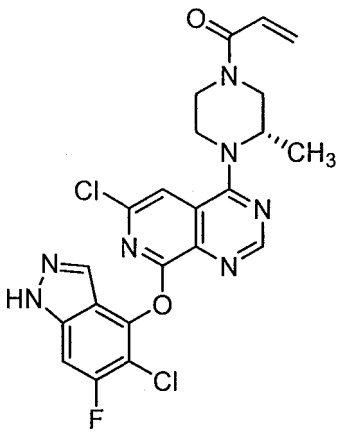
,



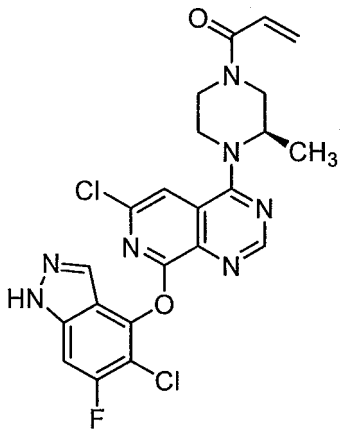
,



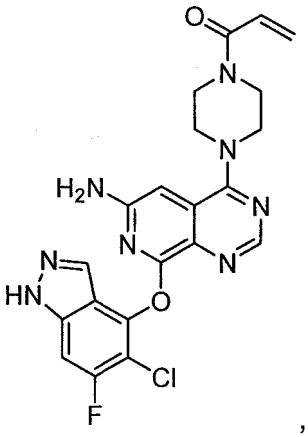
,



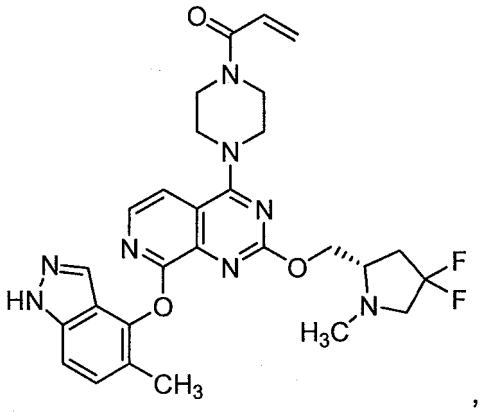
,



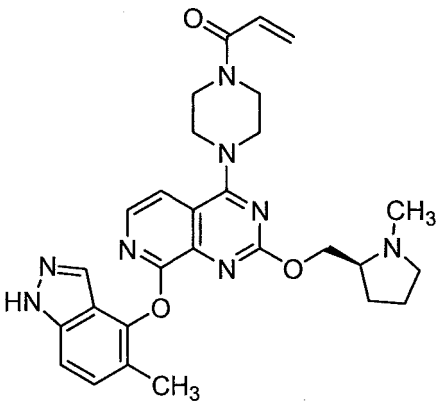
,



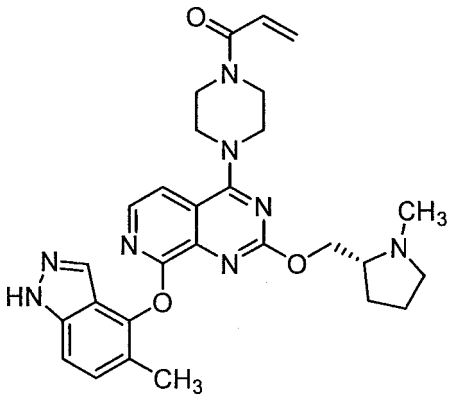
,



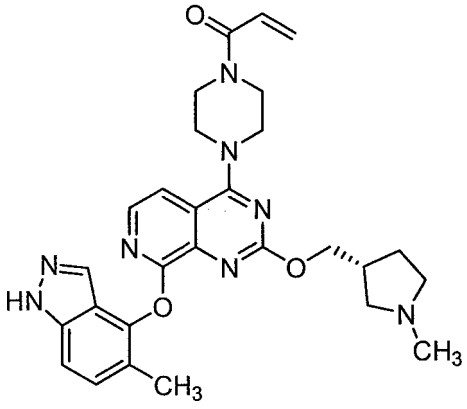
,



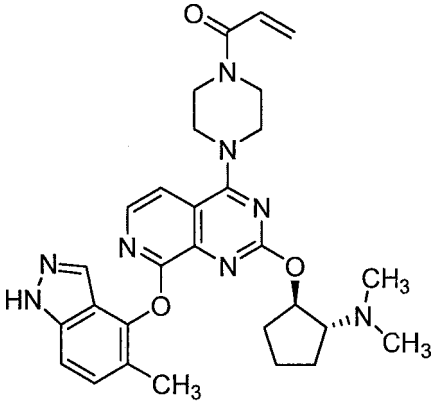
,



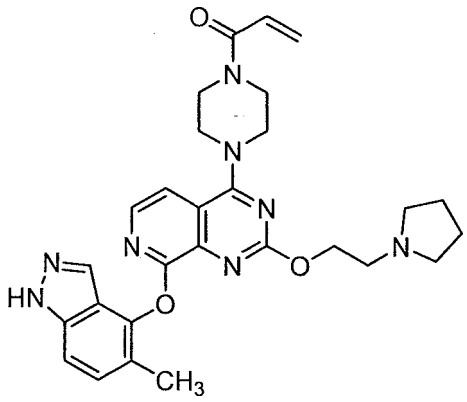
,



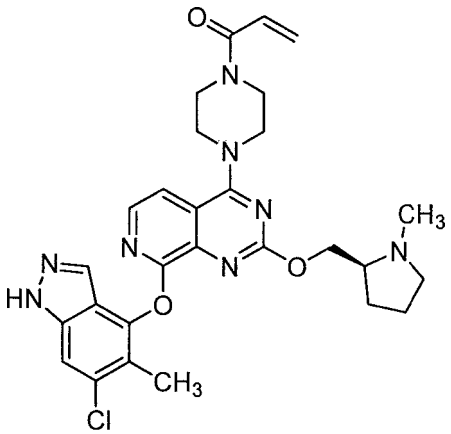
,



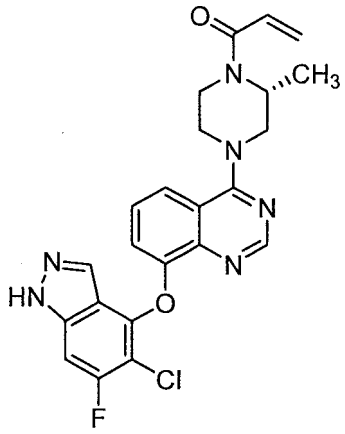
,



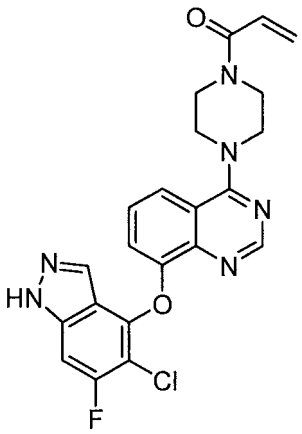
,



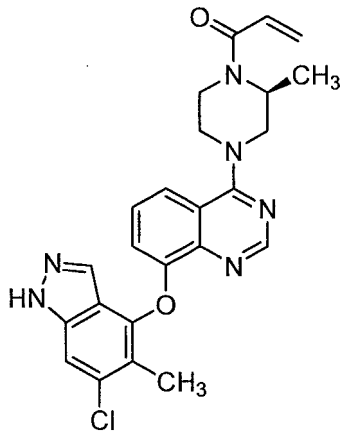
,



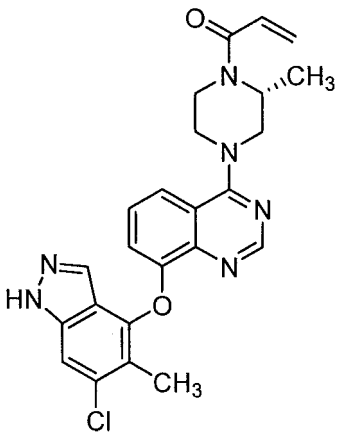
,



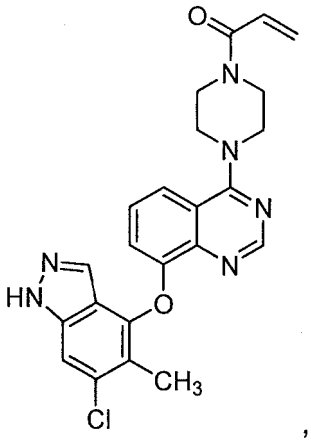
,



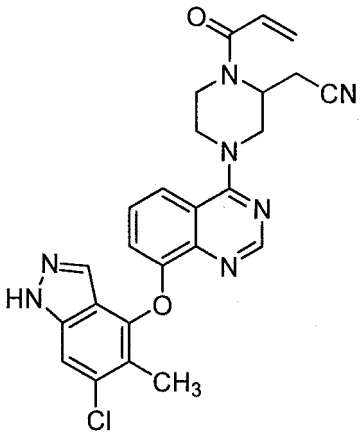
,



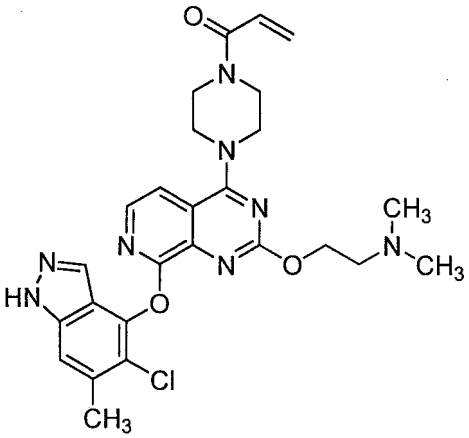
,



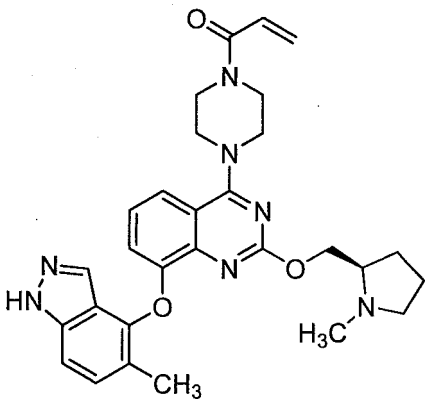
,



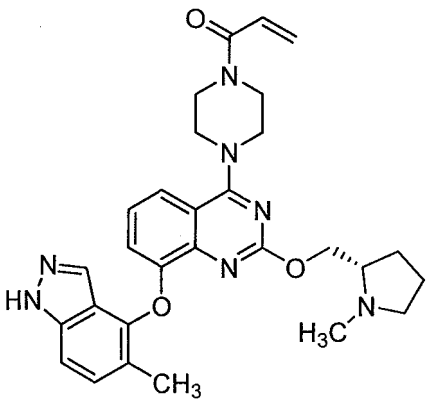
,



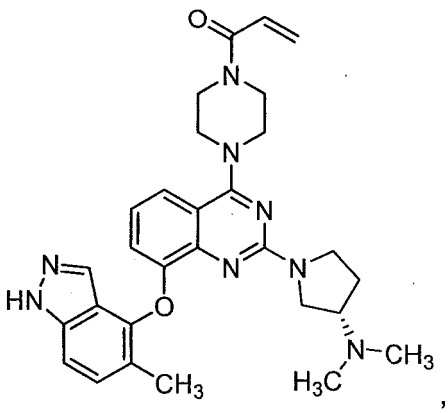
,



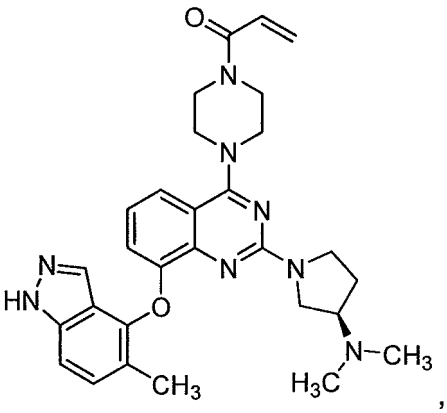
,



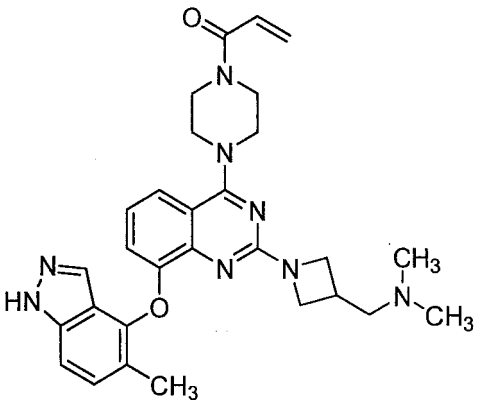
,



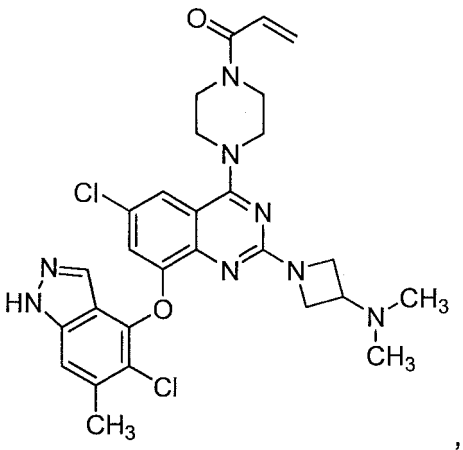
,



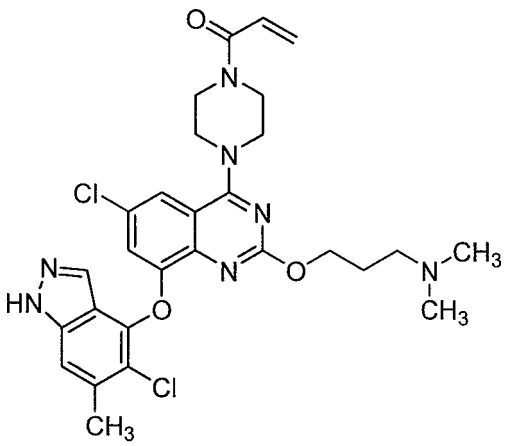
,



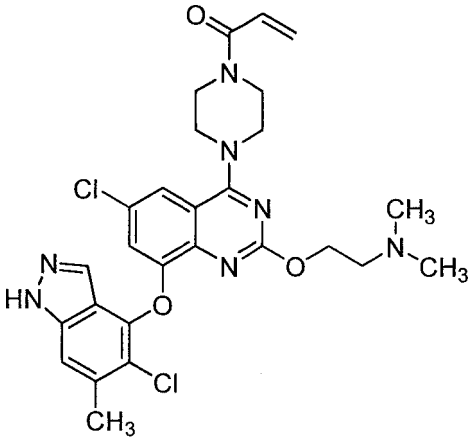
,



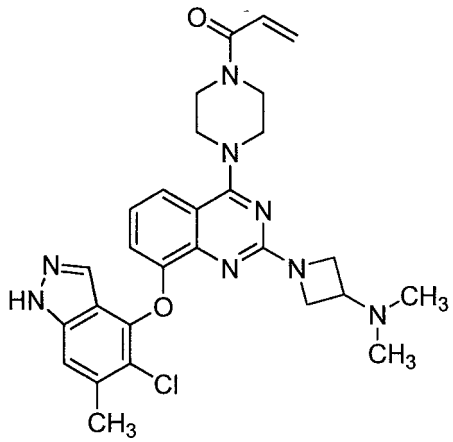
,



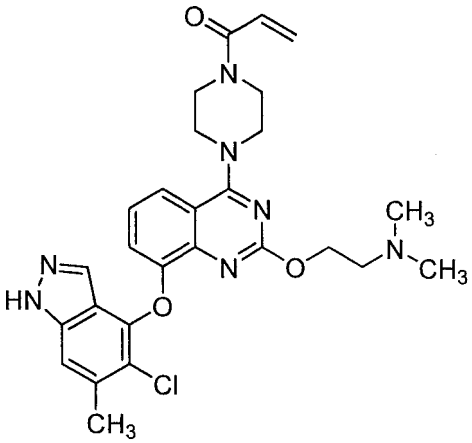
,



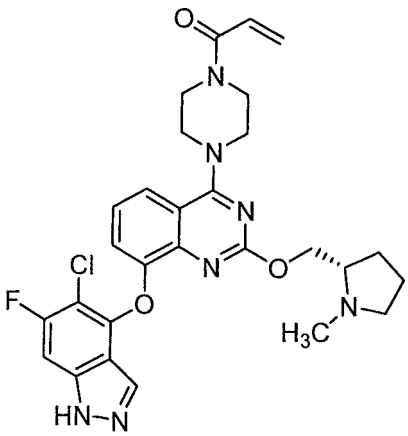
,



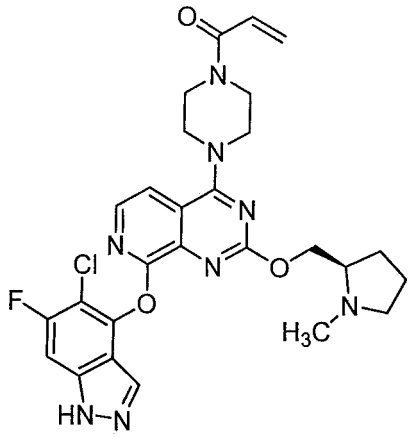
,



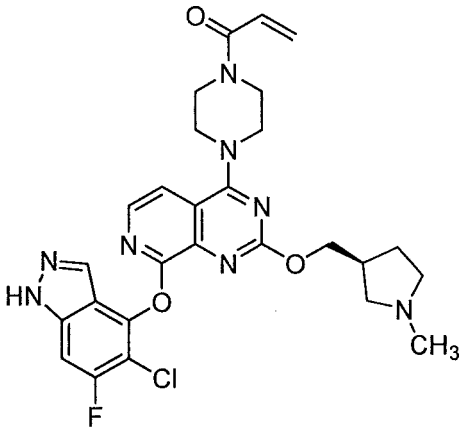
,



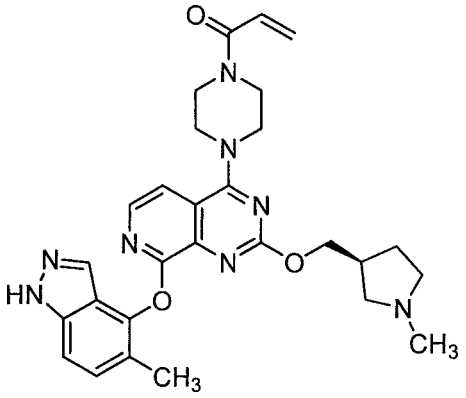
,



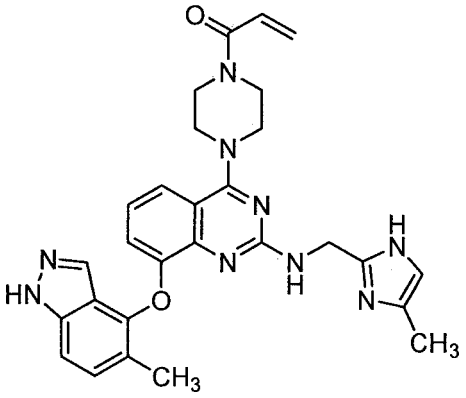
,



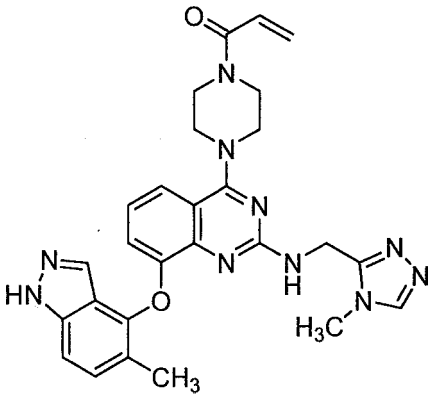
,



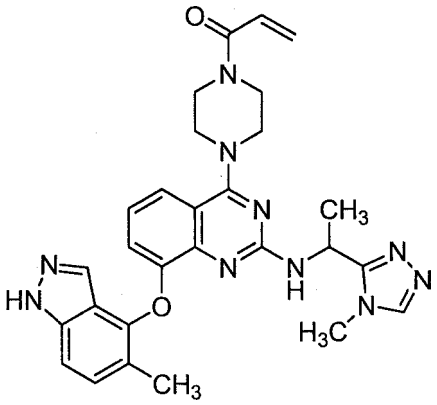
,



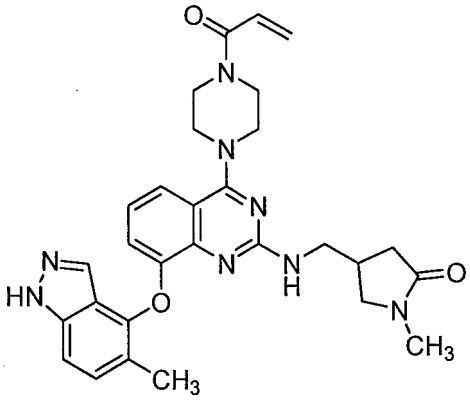
,



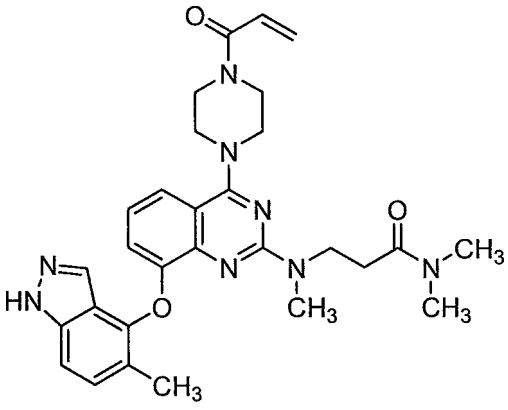
,



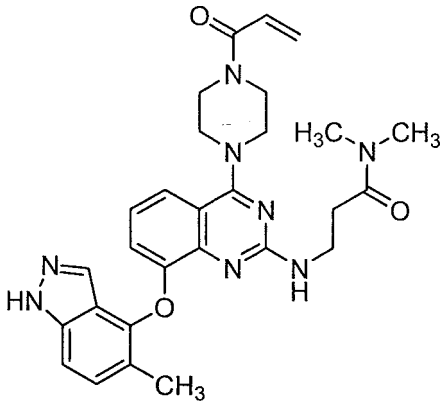
,



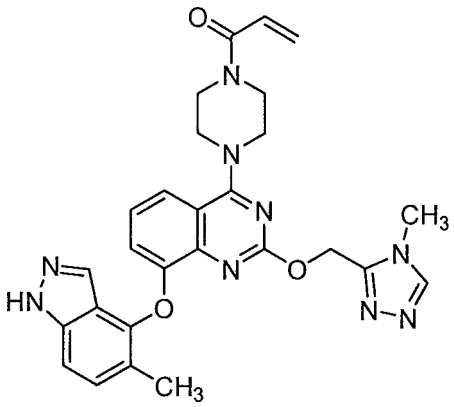
,



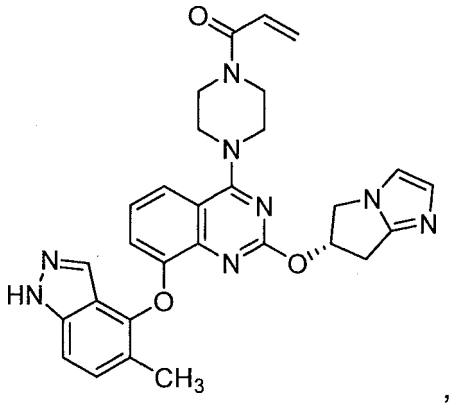
,



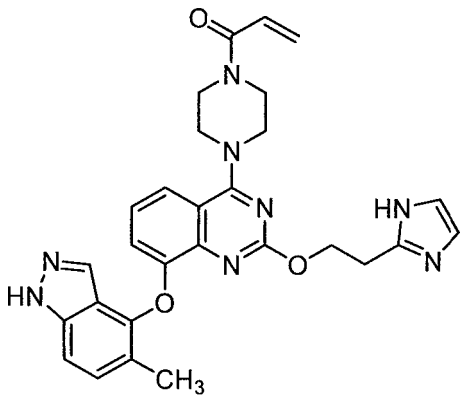
,



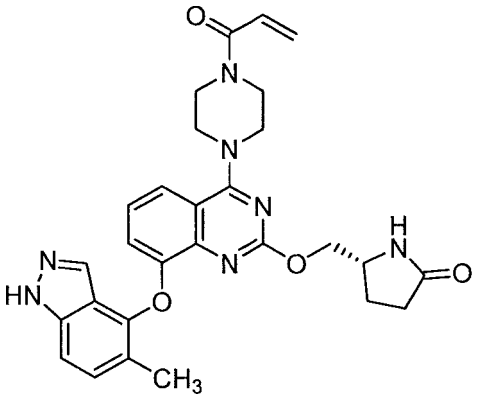
,



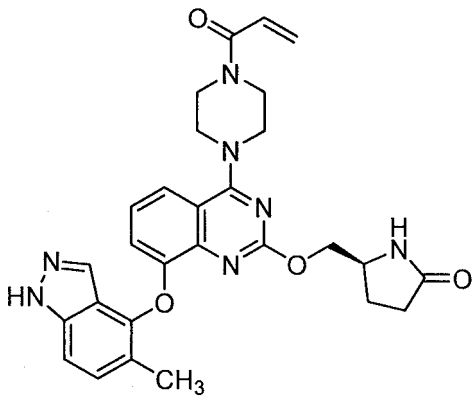
,



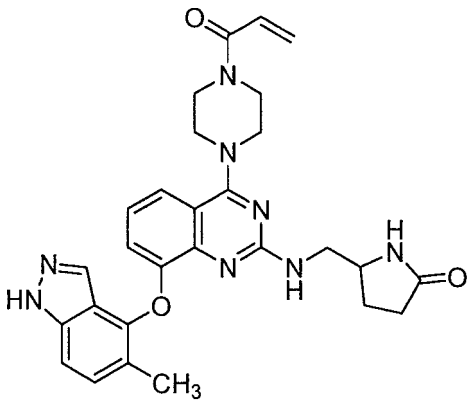
,



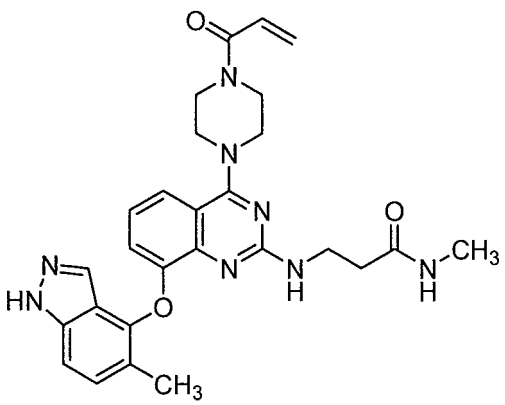
,



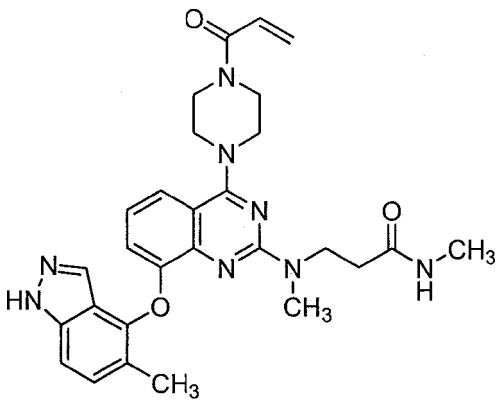
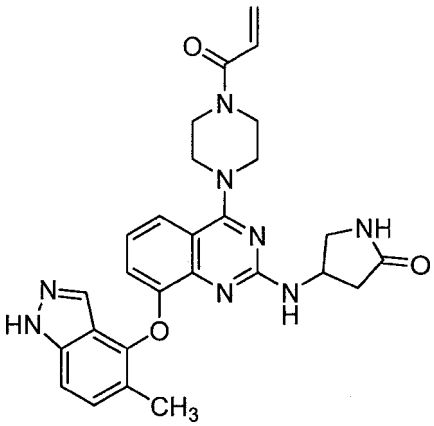
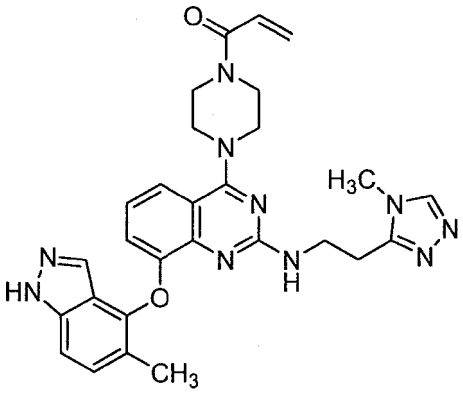
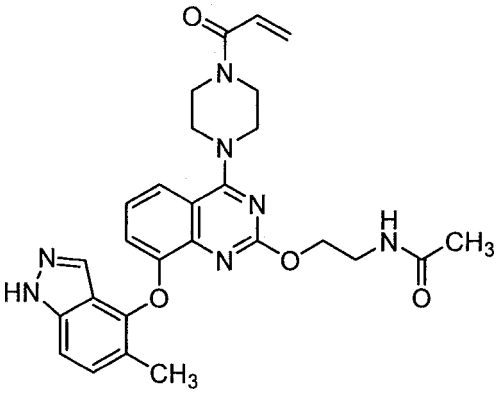
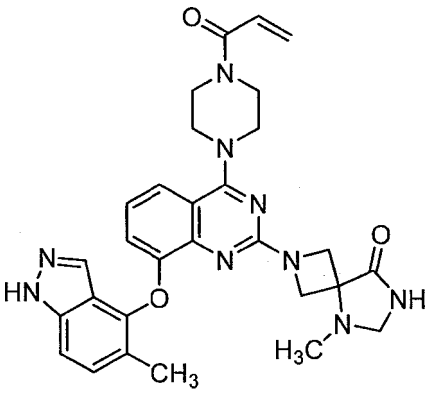
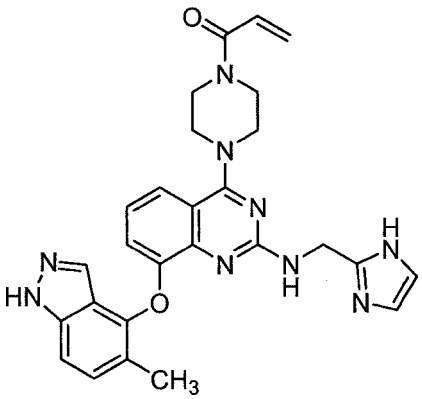
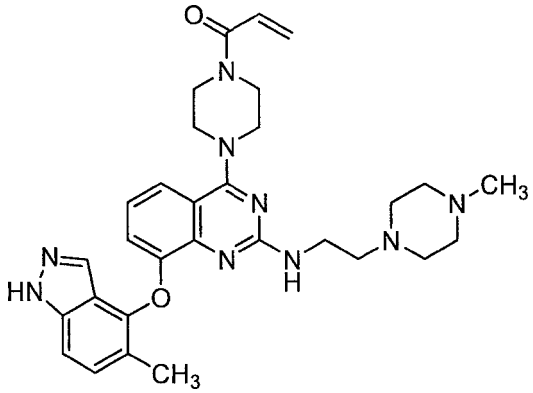
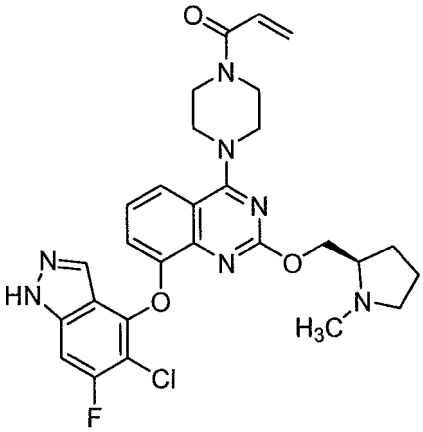
,

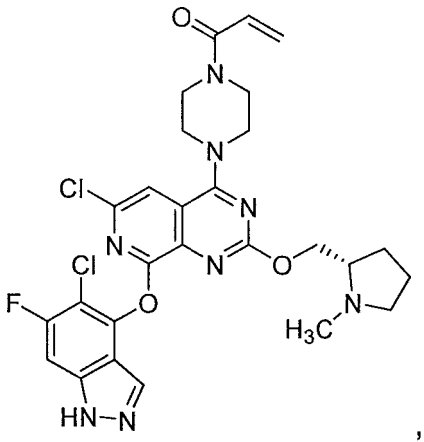


,

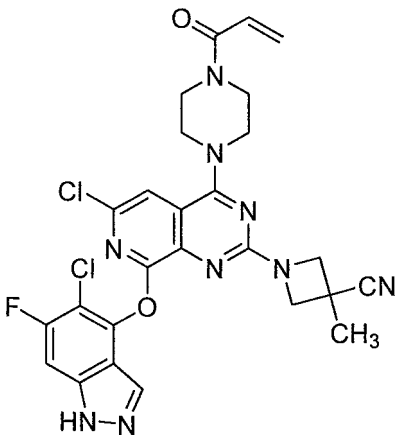


,

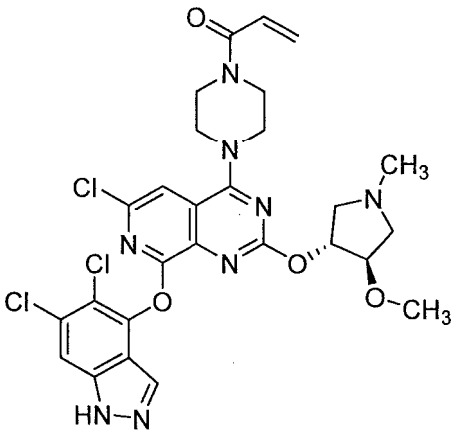

,

,

,

,

,

,

,




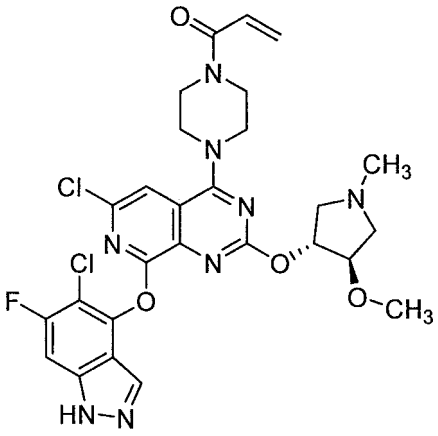
,



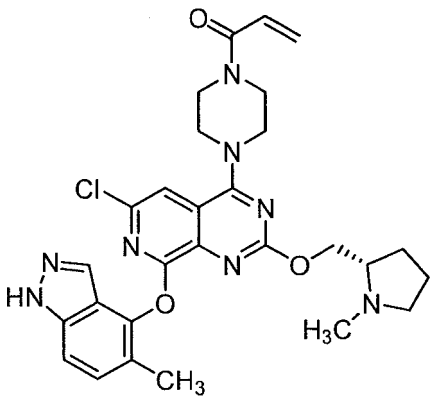
,



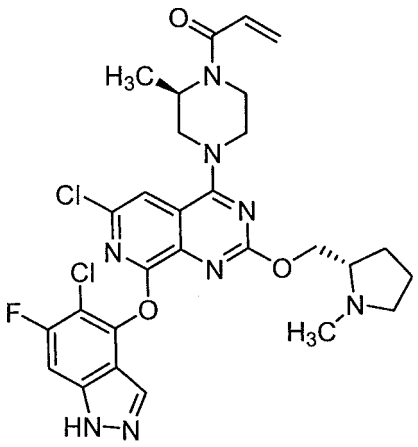
,



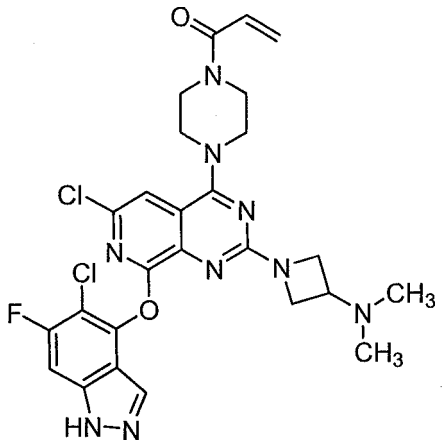
,



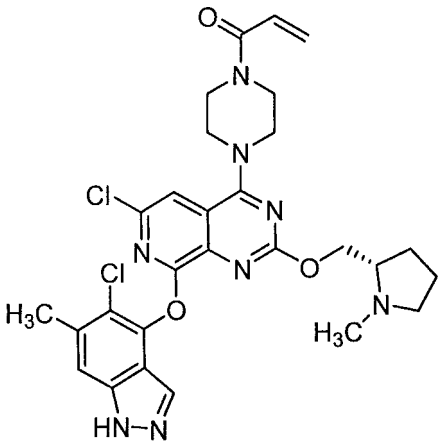
,



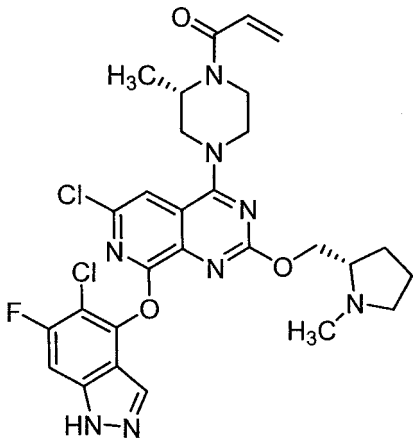
,



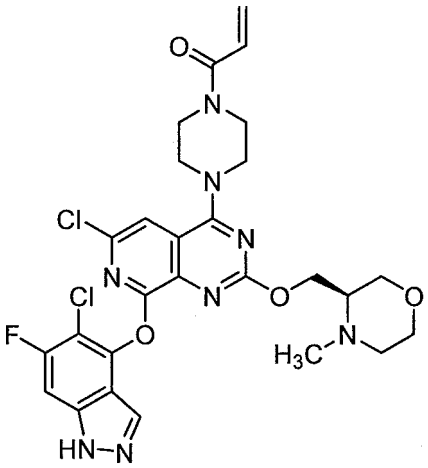
,



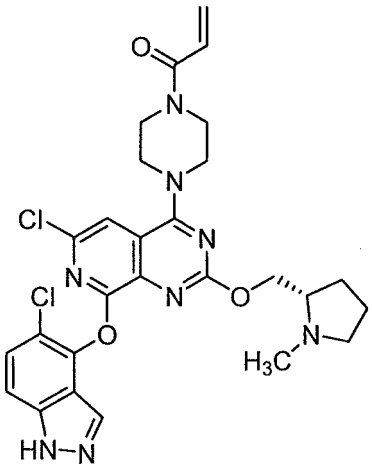
,



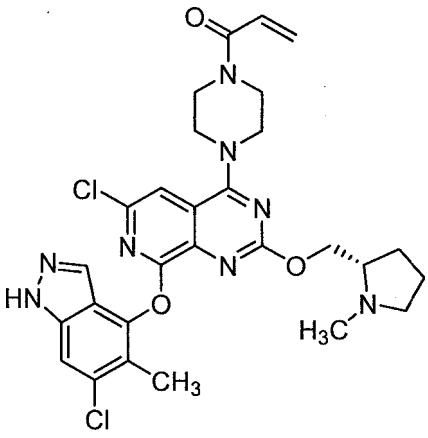
,



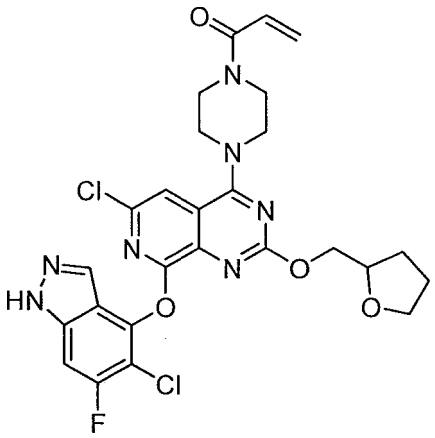
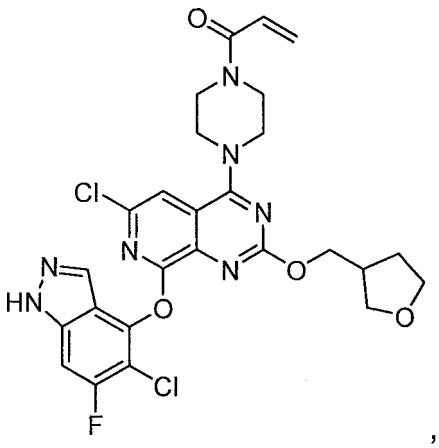
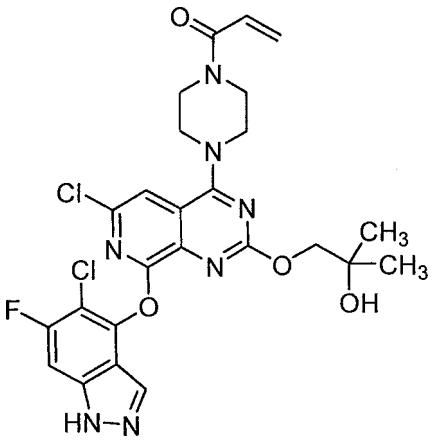
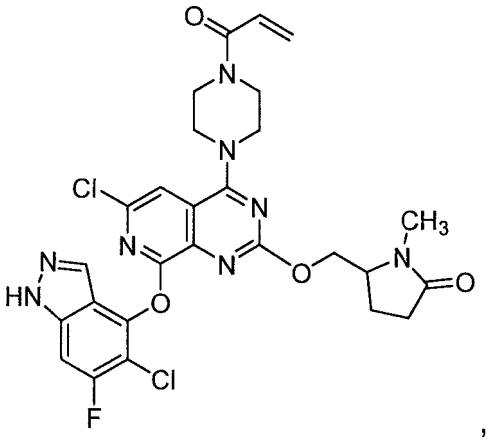
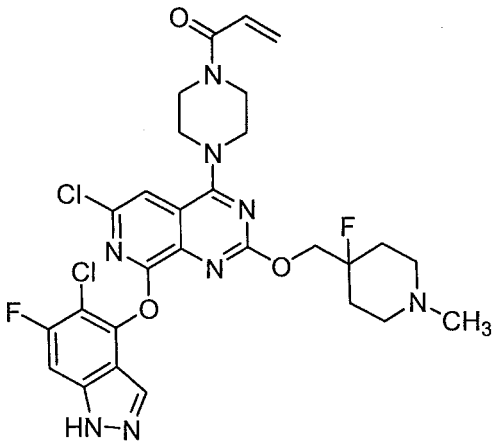
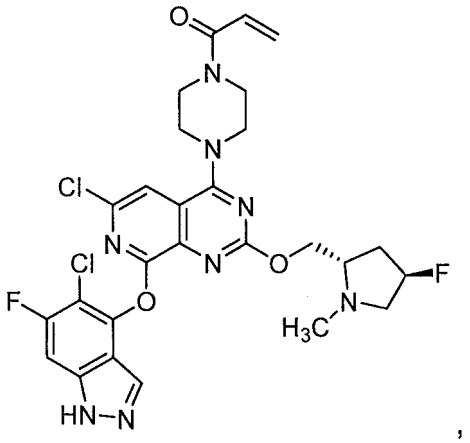
,

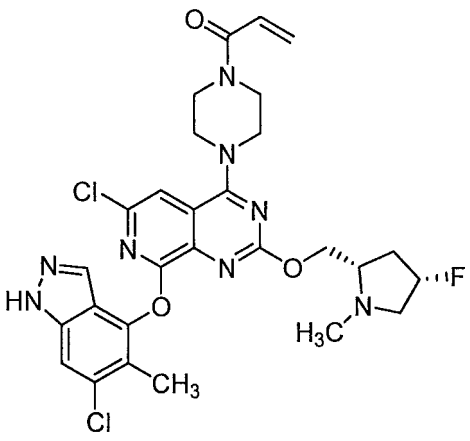


,

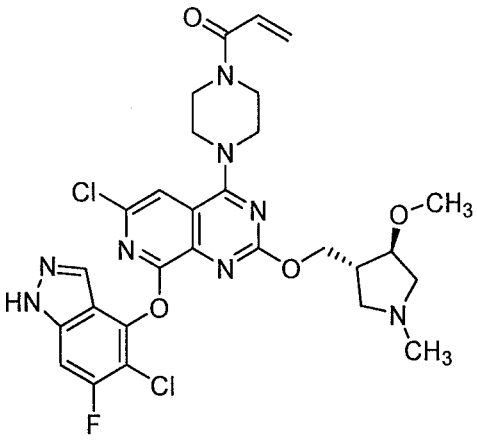


,

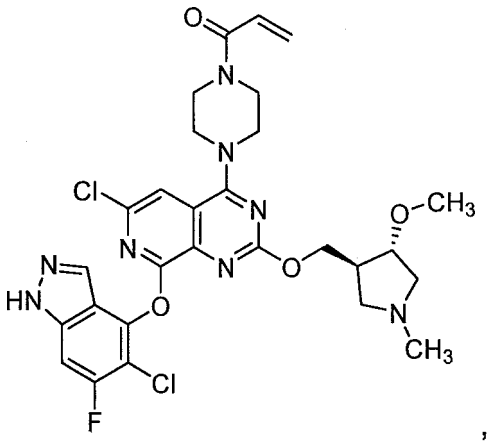

,

,

,

,

,

,



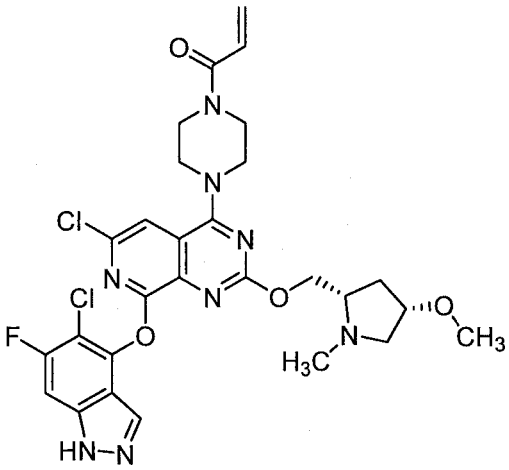
,



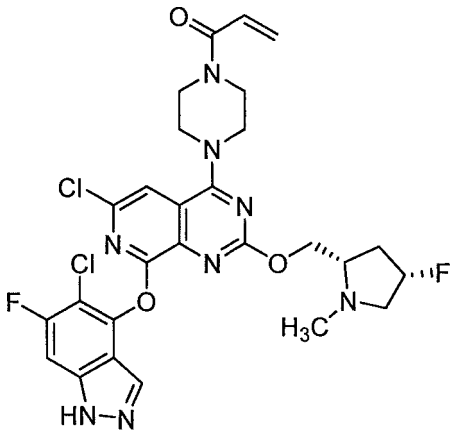
,



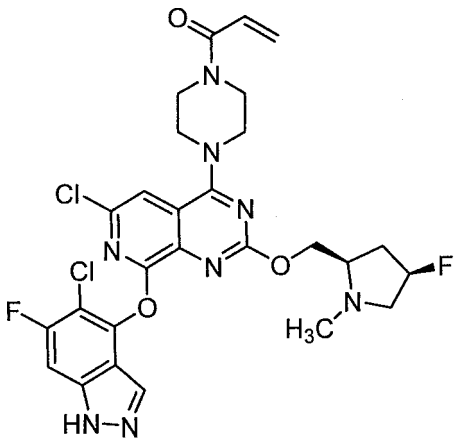
,



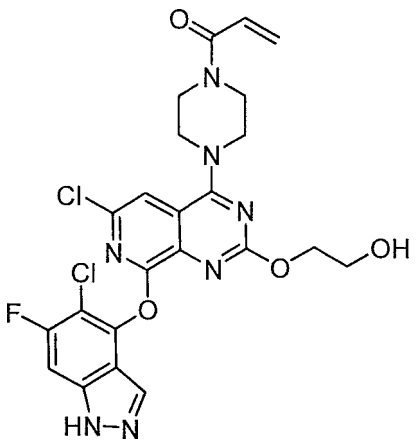
,



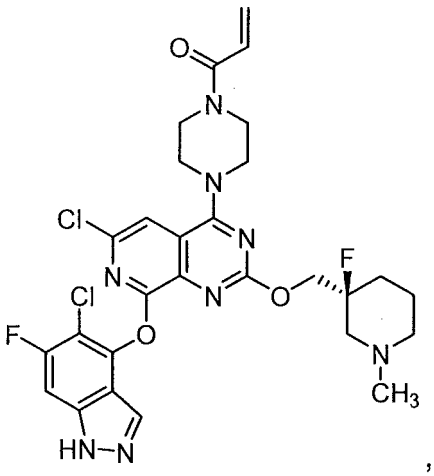
,



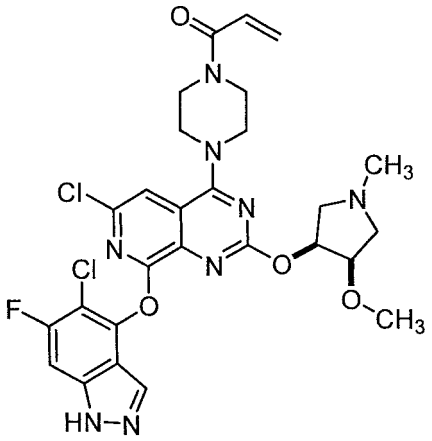
,



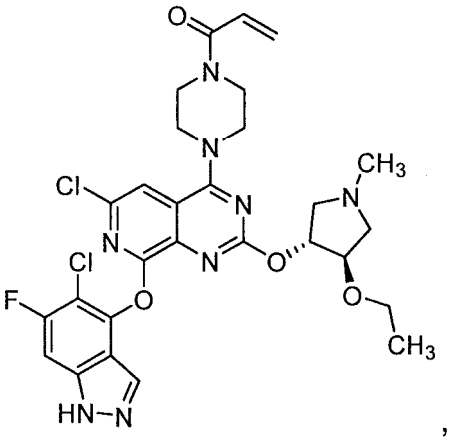
,



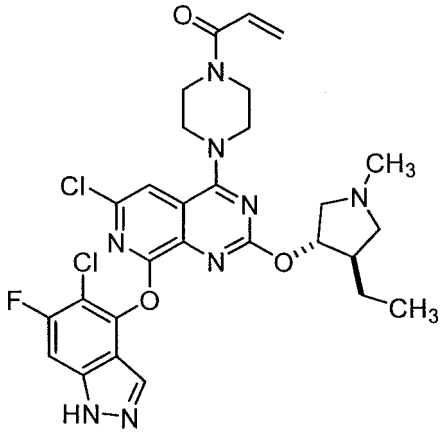
,



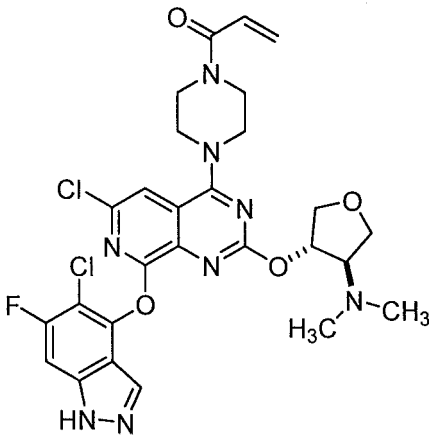
,



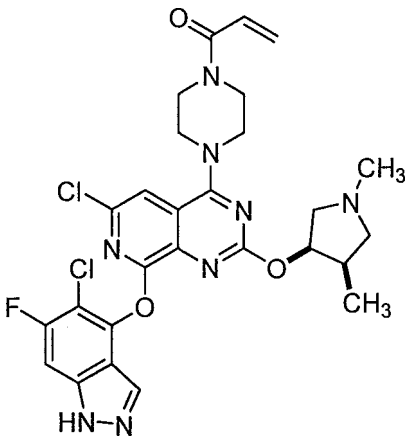
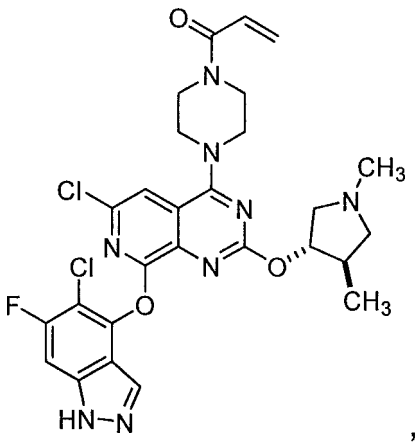
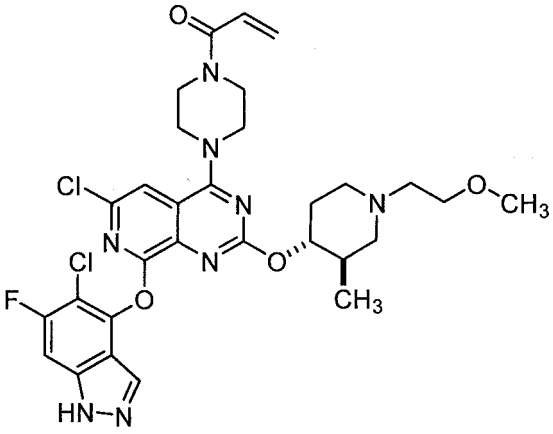
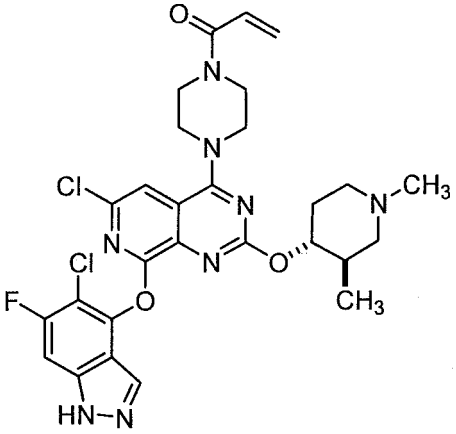
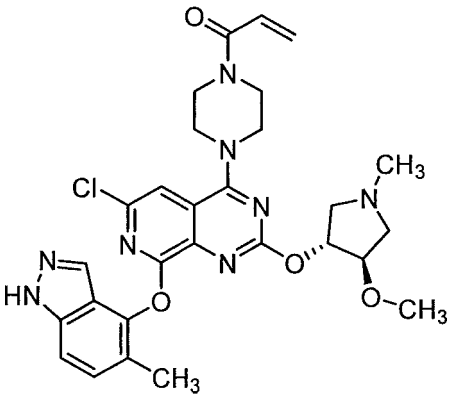
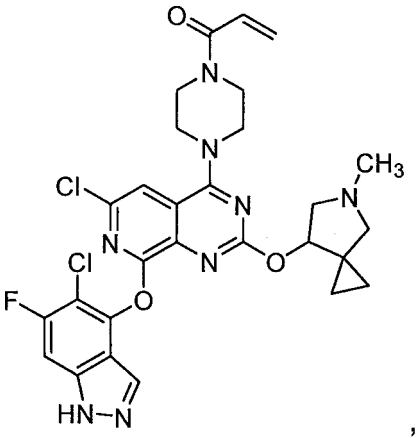
,

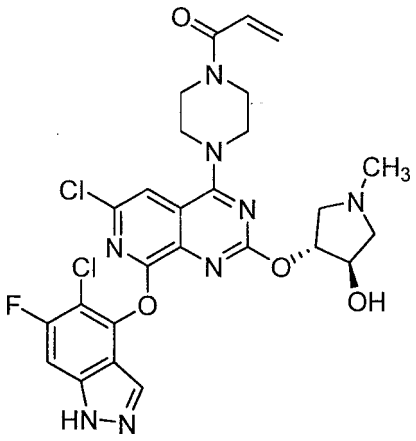


,

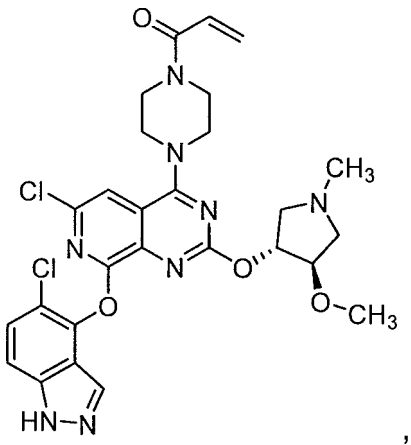


,

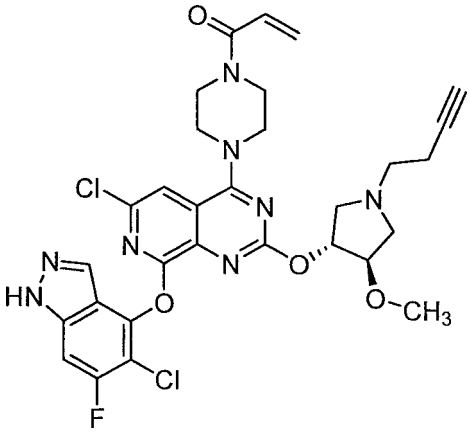

,

,

,

,

,

,



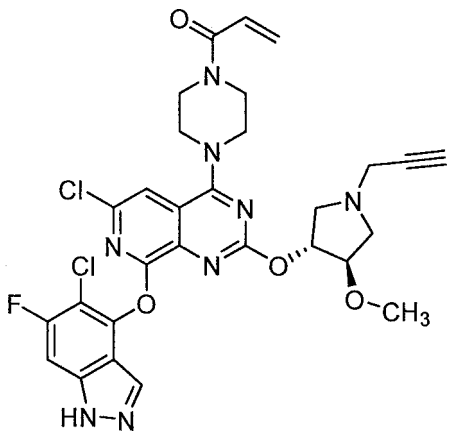
,



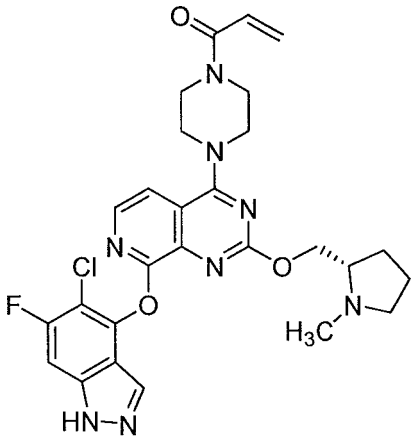
,



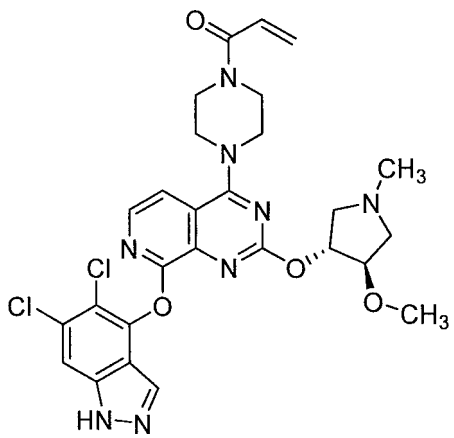
,



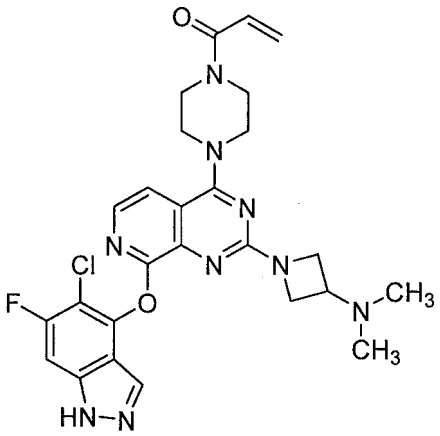
,



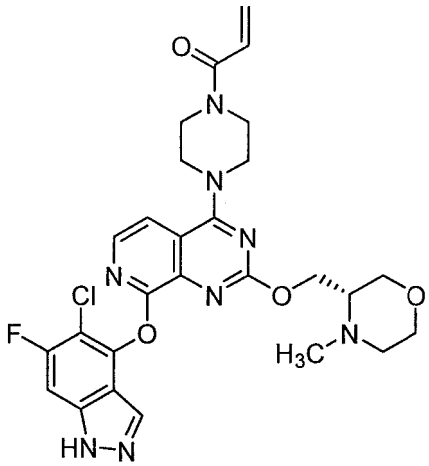
,



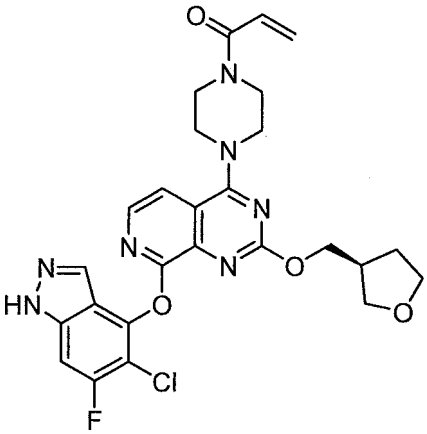
,



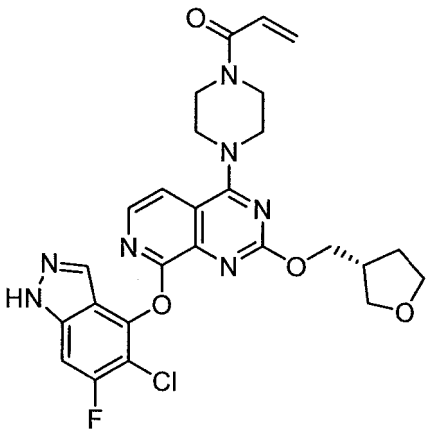
,



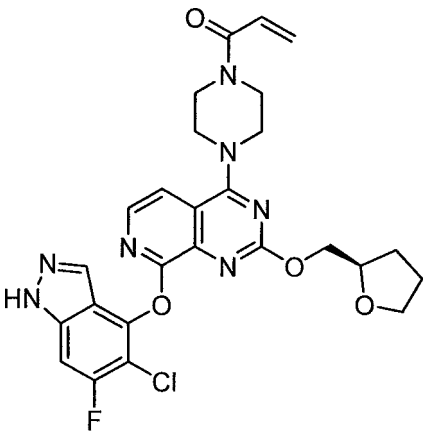
,



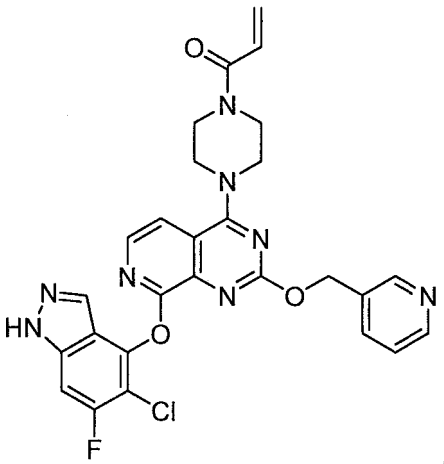
,



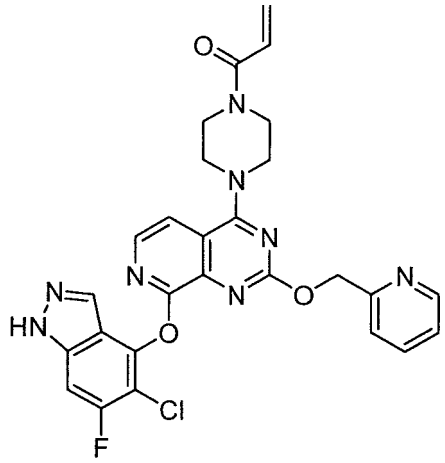
,



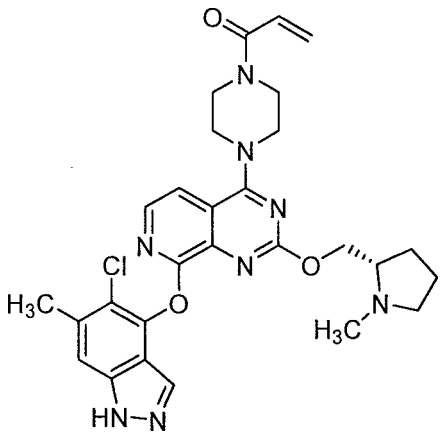
,



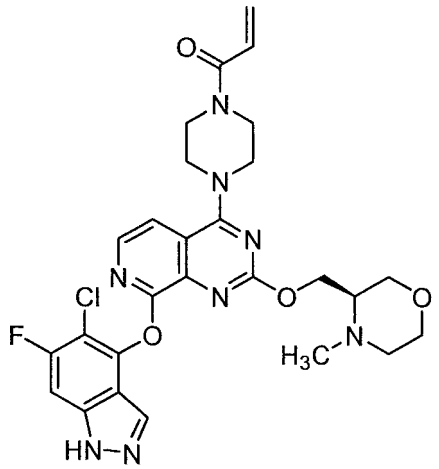
,



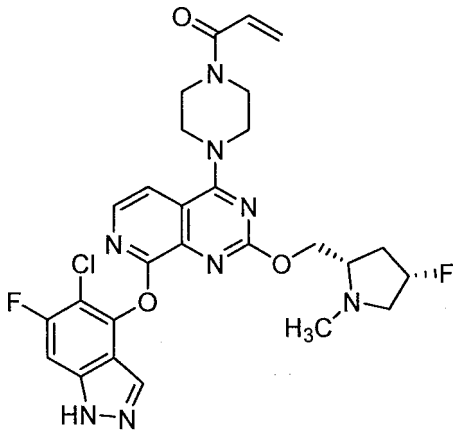
,



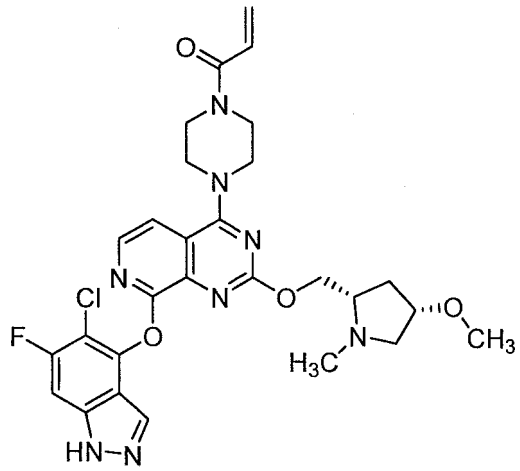
,



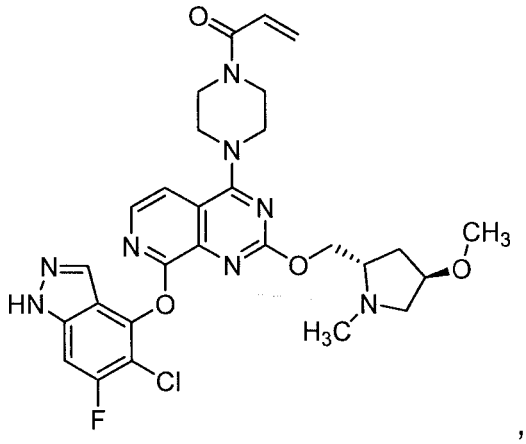
,



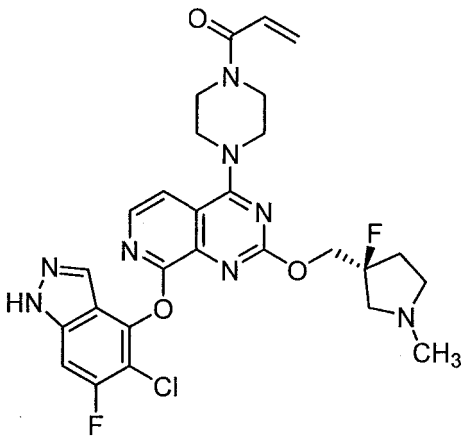
,



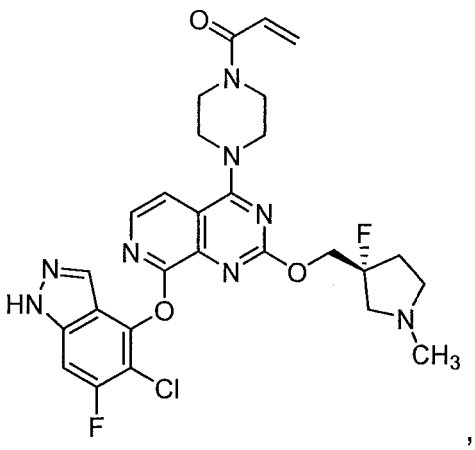
,



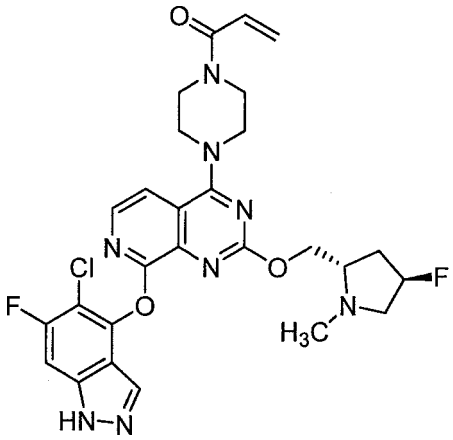
,



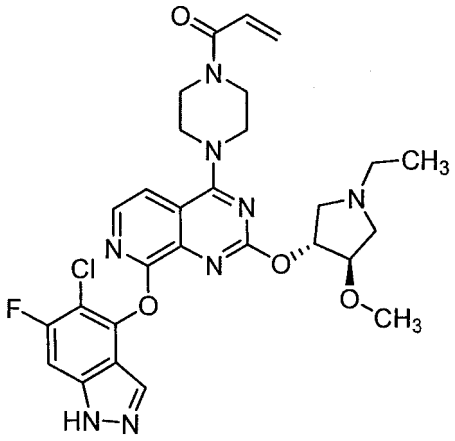
,



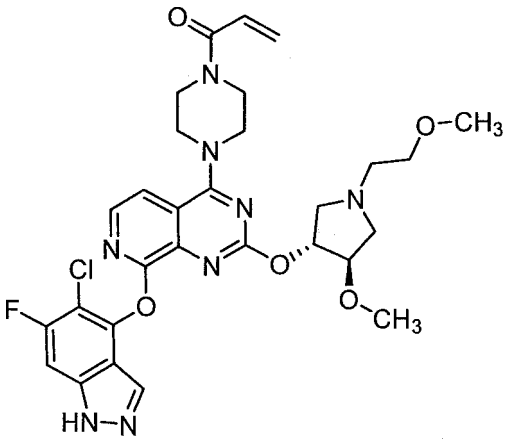
,



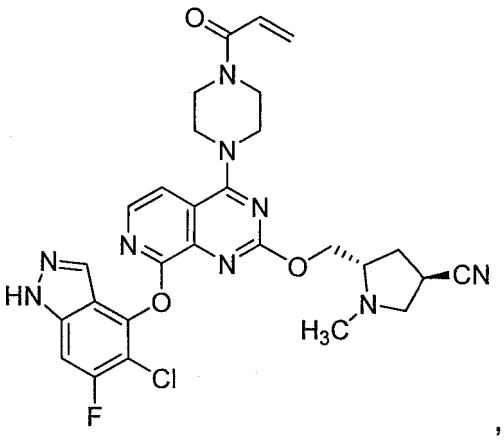
,



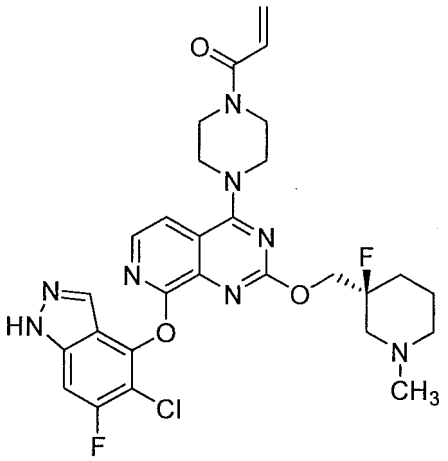
,



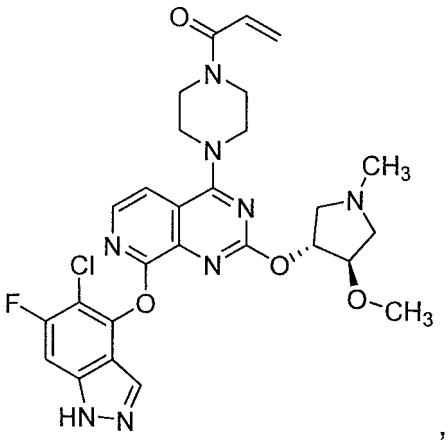
,



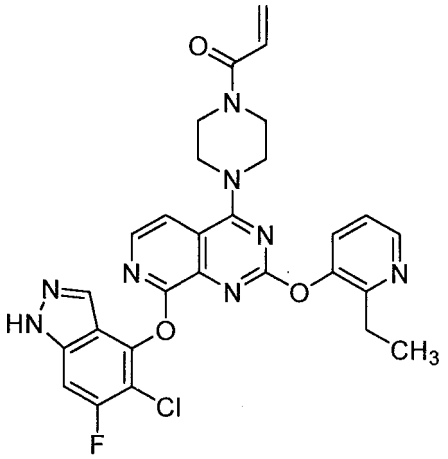
,



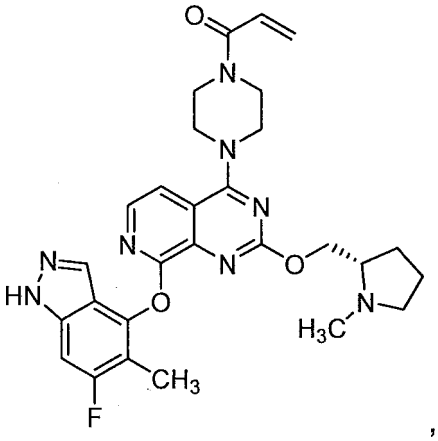
,



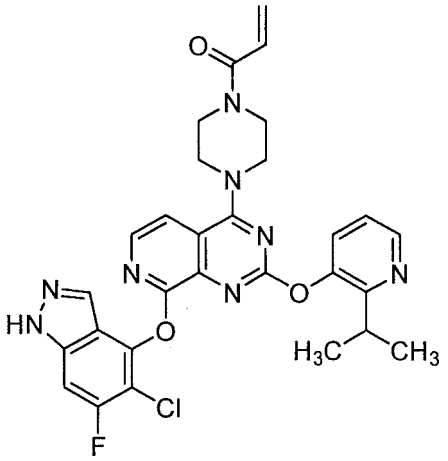
,



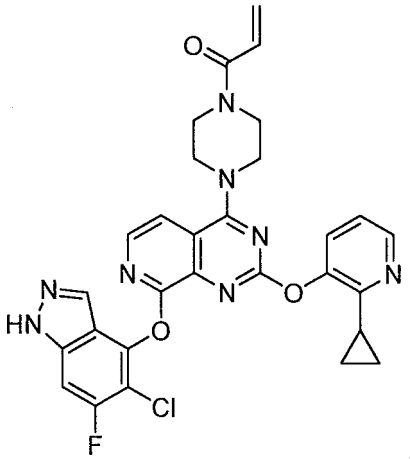
,



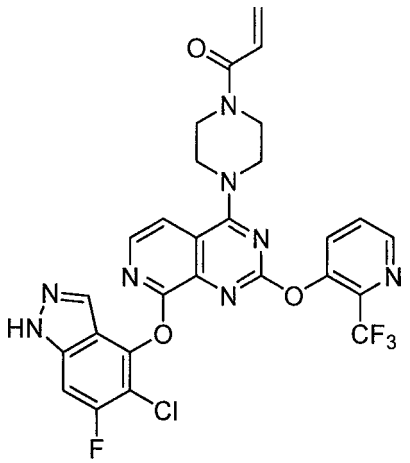
,



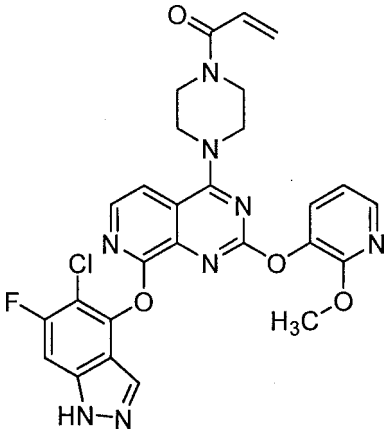
,



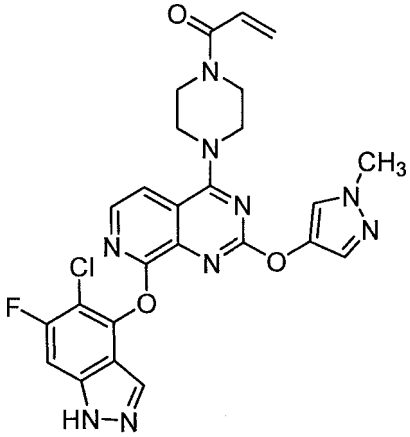
,



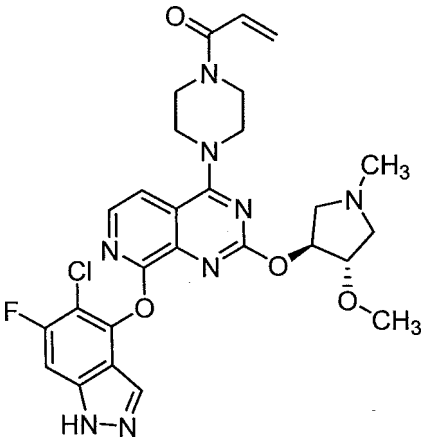
,



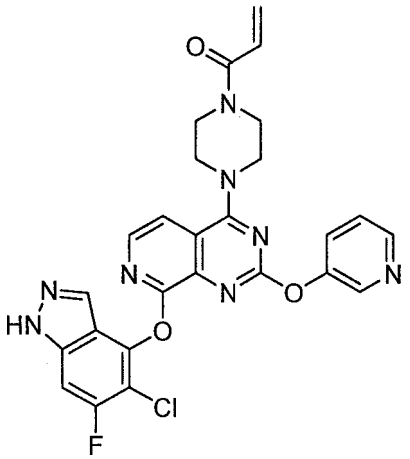
,



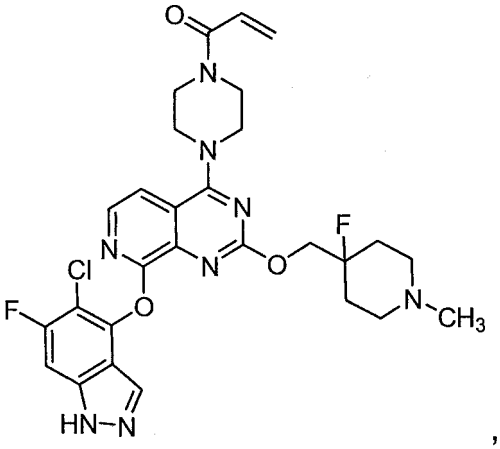
,



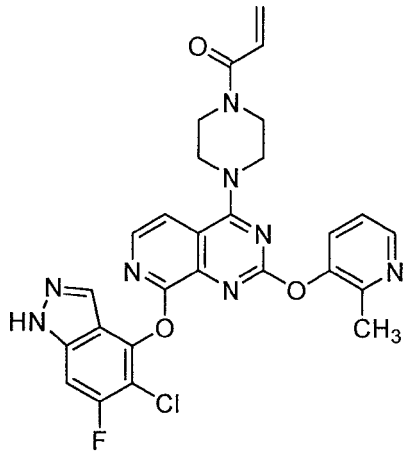
,



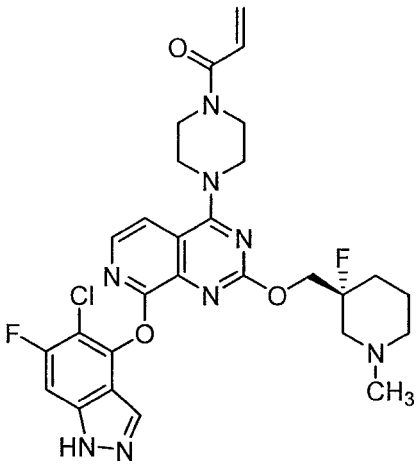
,



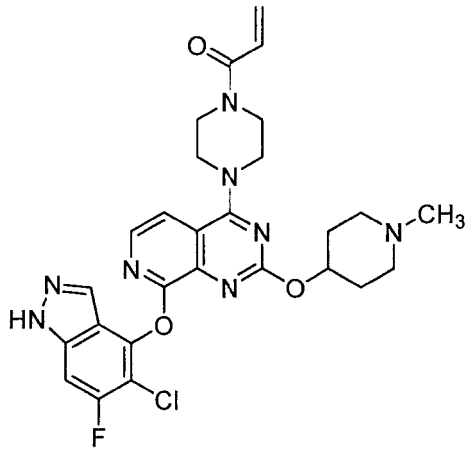
,



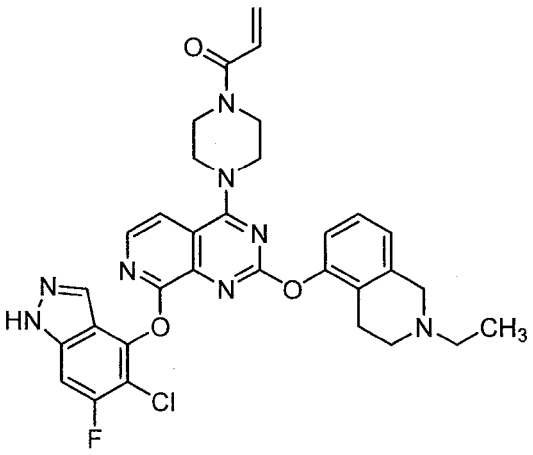
,



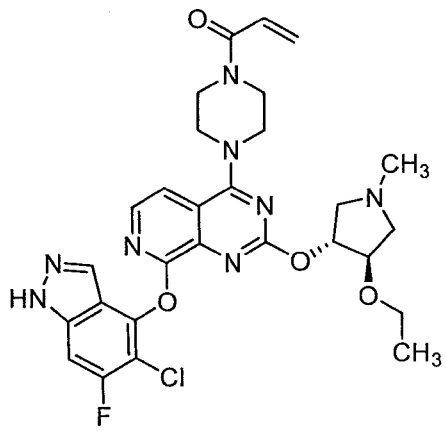
,



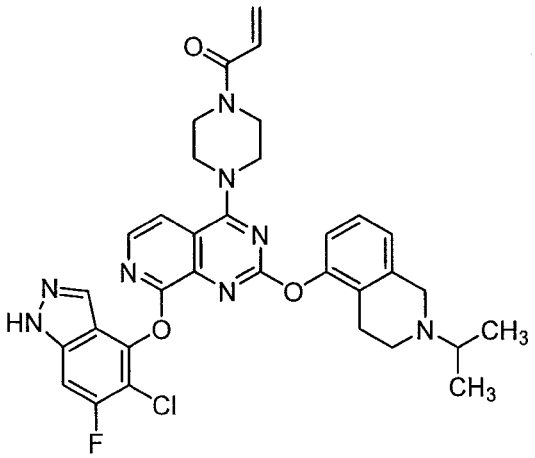
,



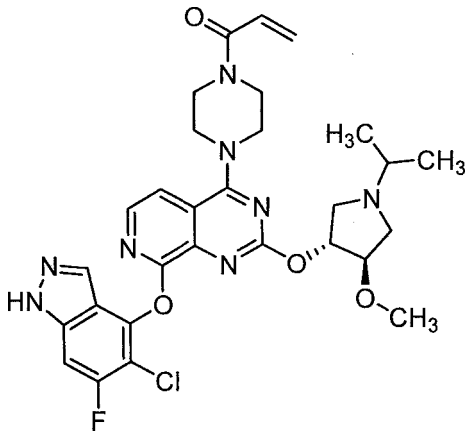
,



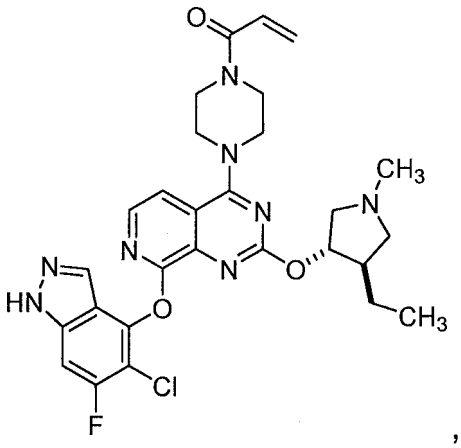
,



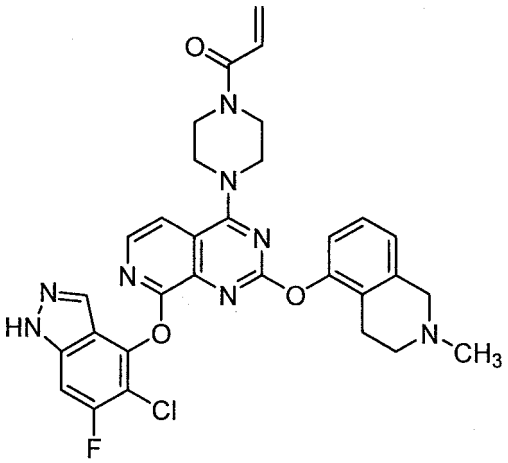
,



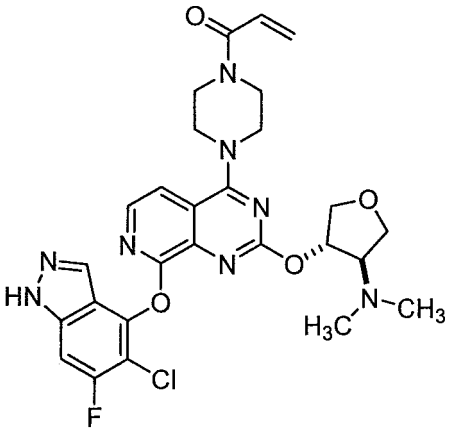
,



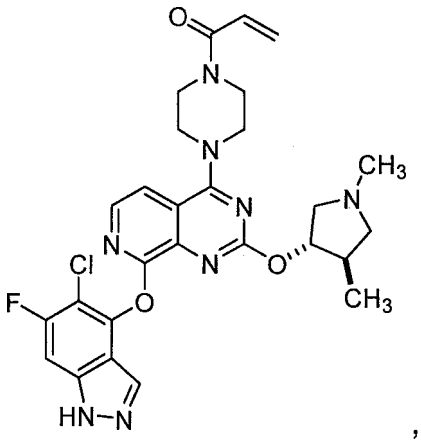
,



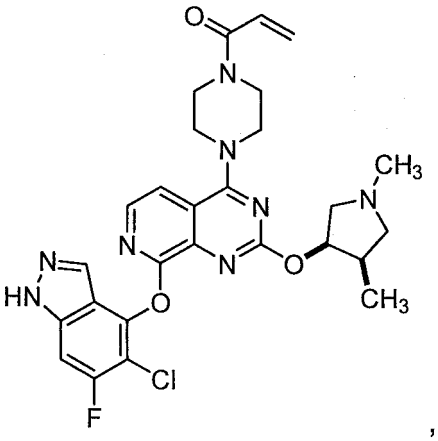
,



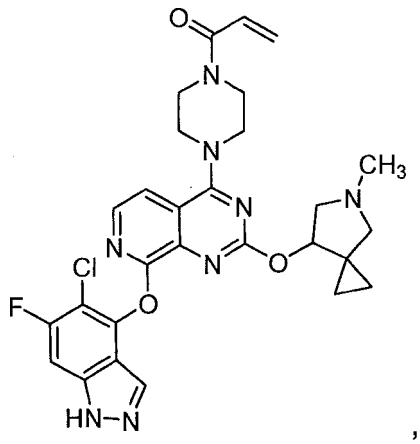
,



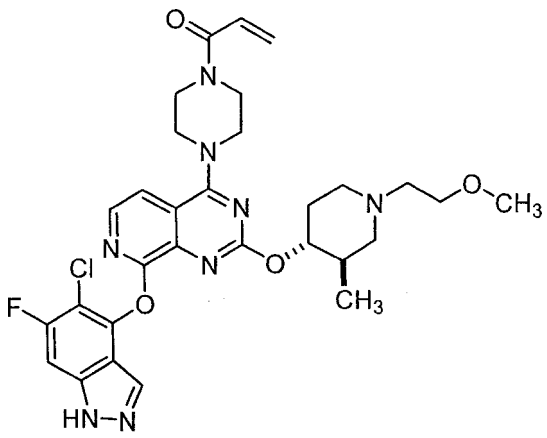
,



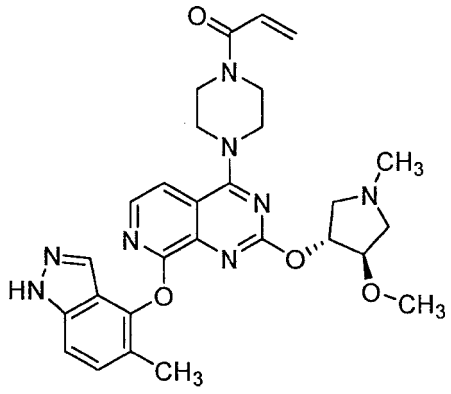
,



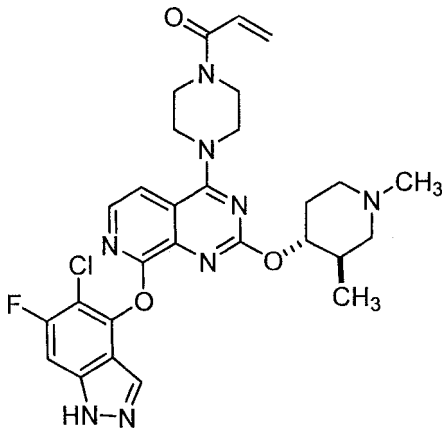
,



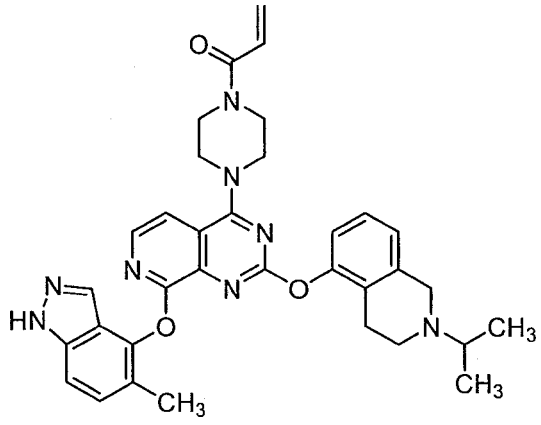
,



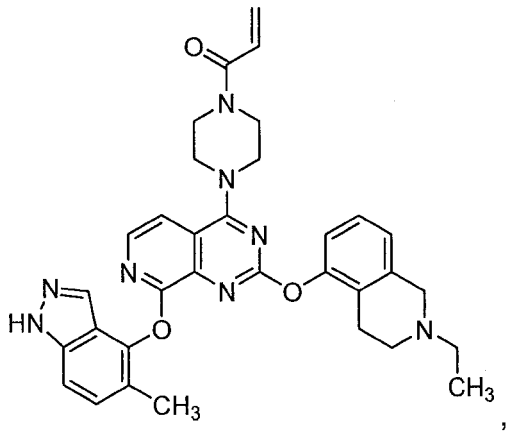
,



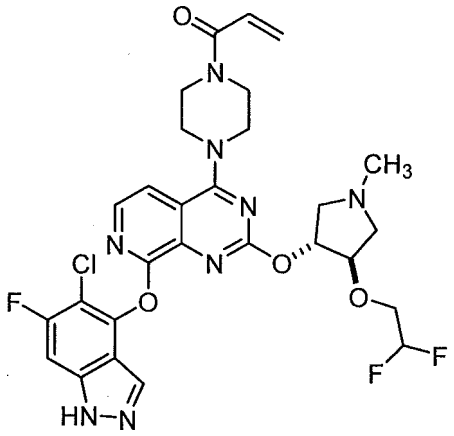
,



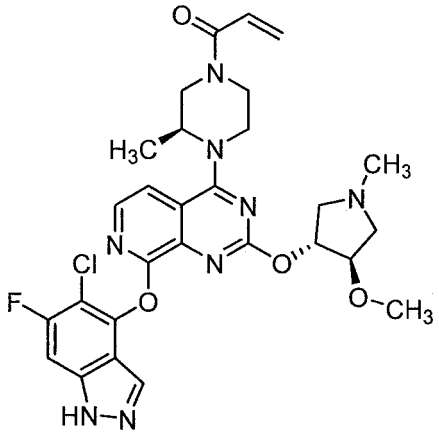
,



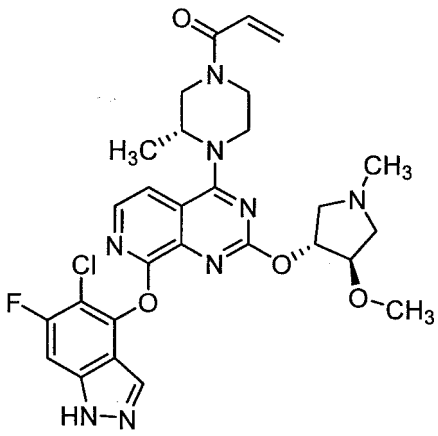
,



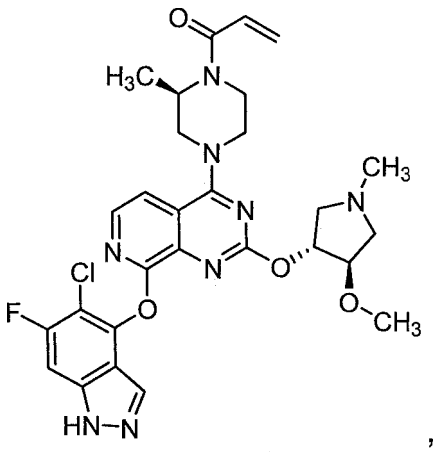
,



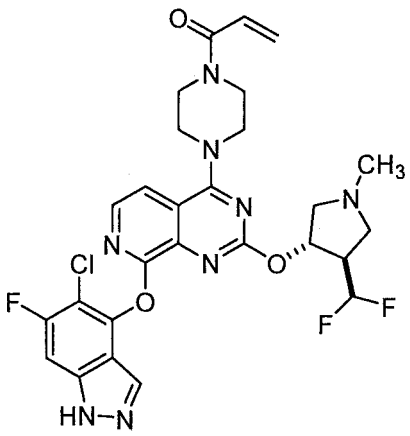
,



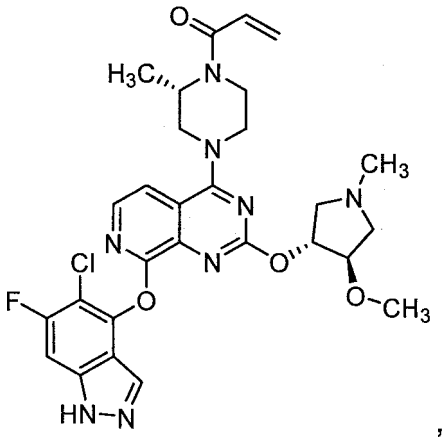
,



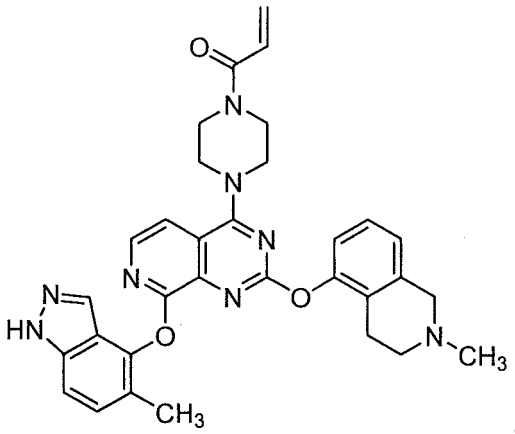
,



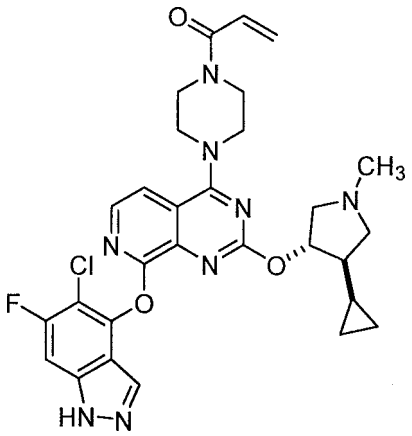
,



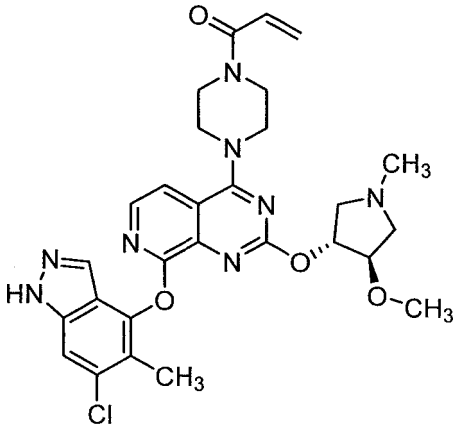
,



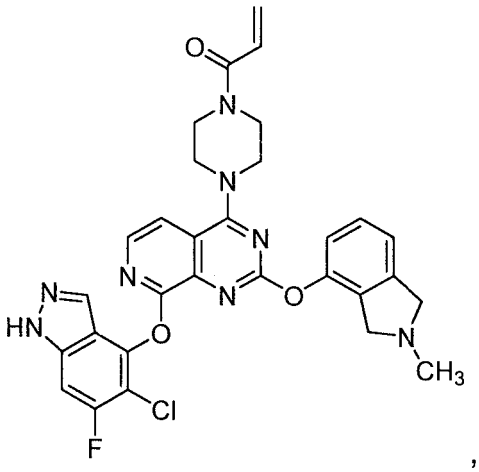
,



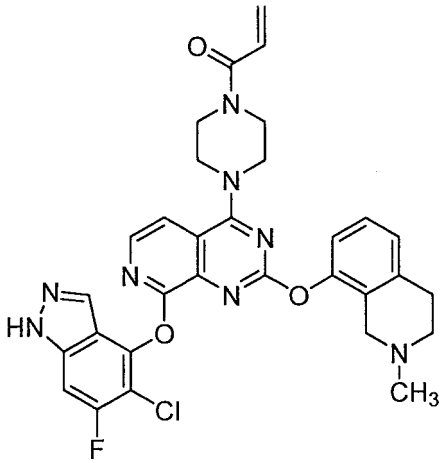
,



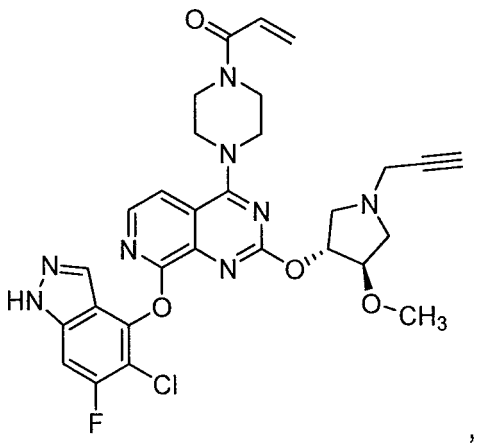
,



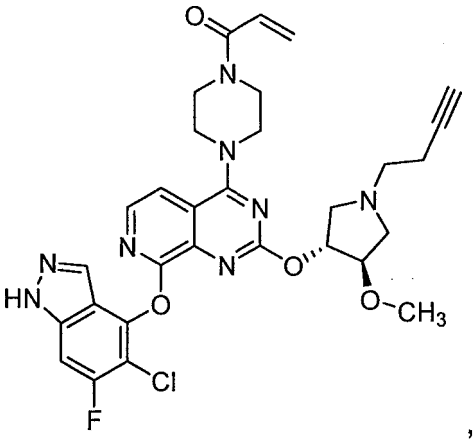
,



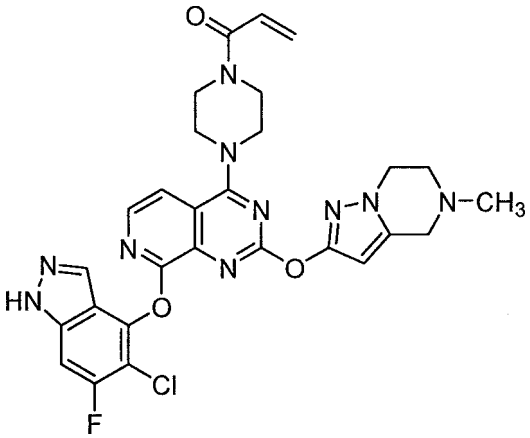
,



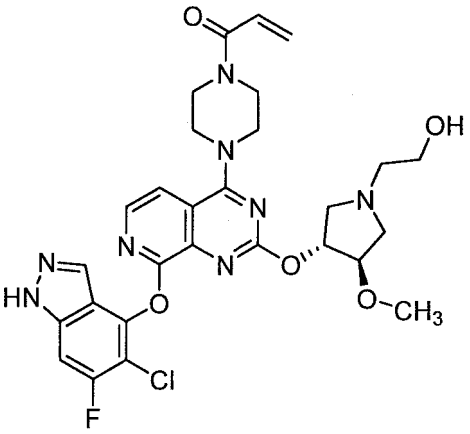
,



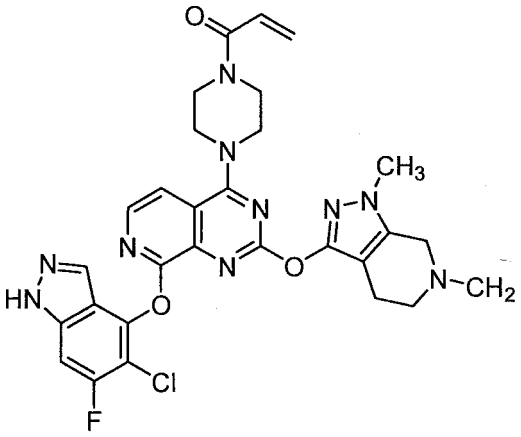
,



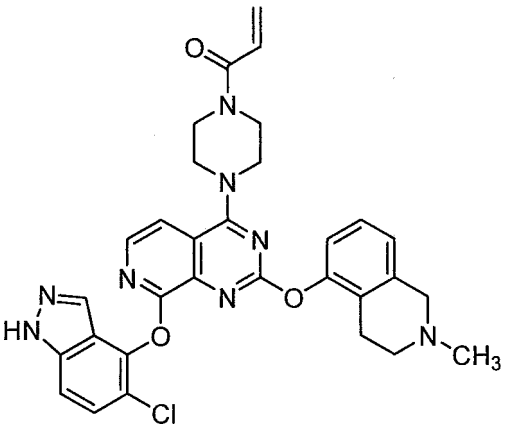
,



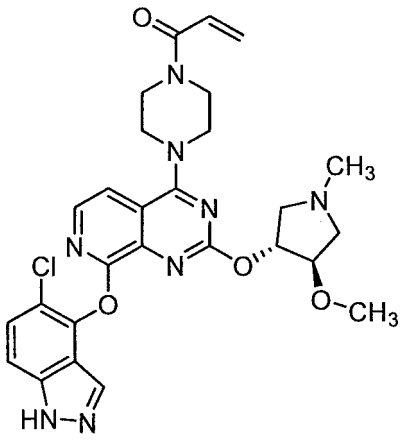
,



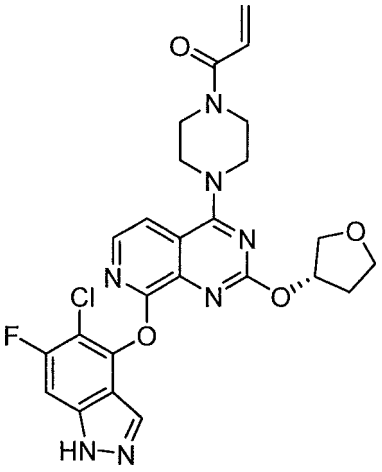
,



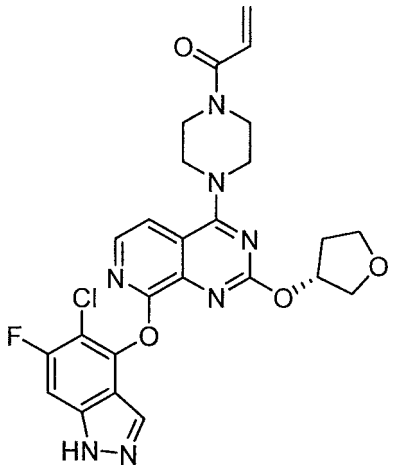
,



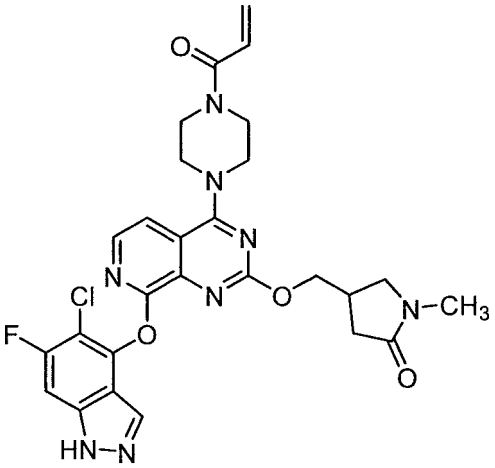
,



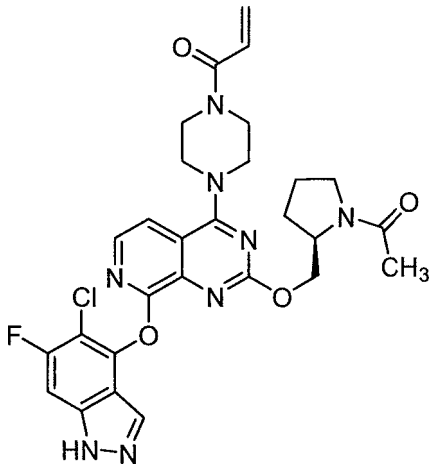
,



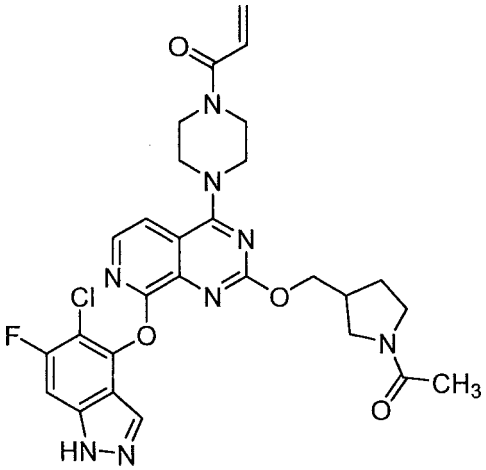
,



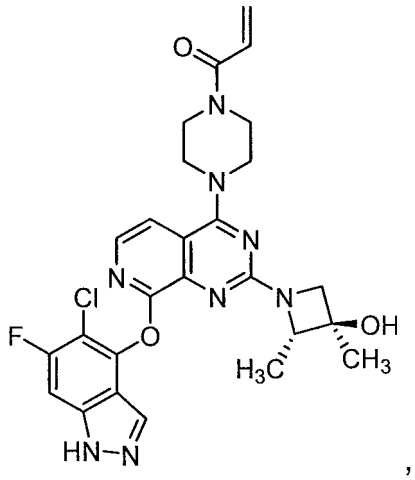
,



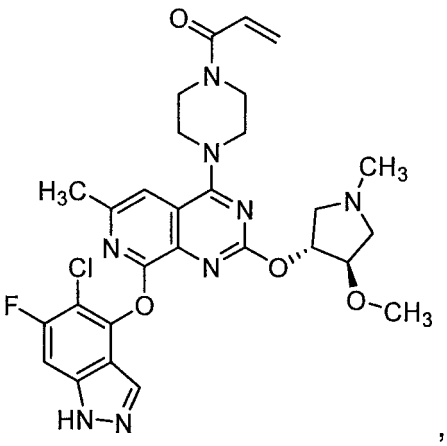
,



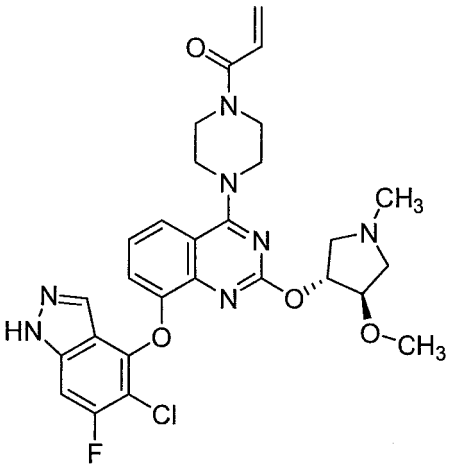
,



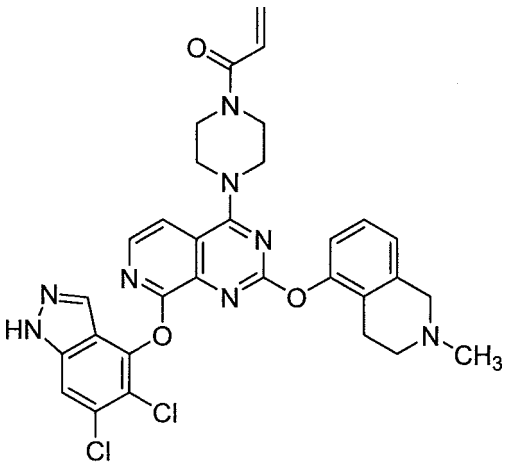
,



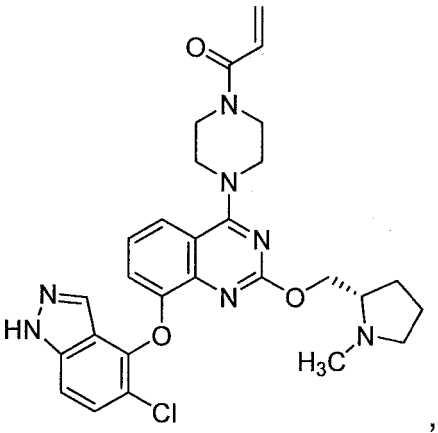
,



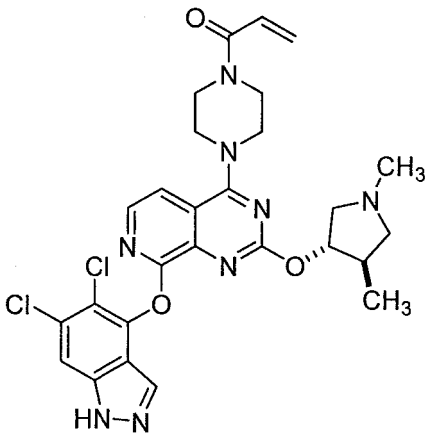
,



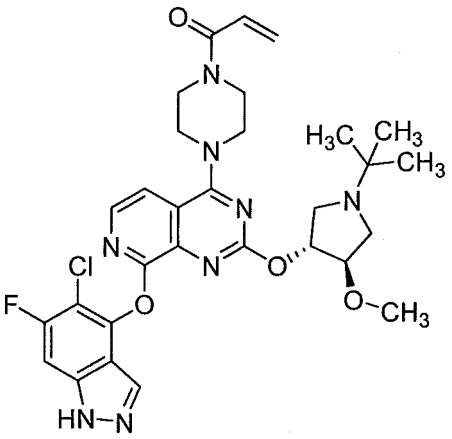
,



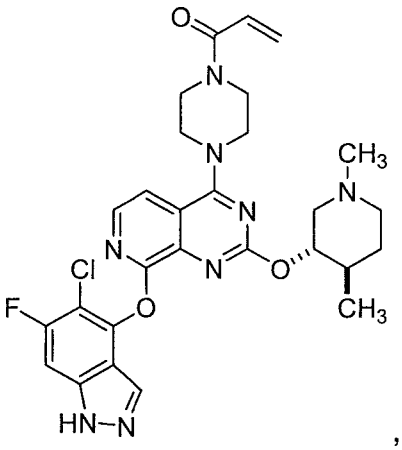
,



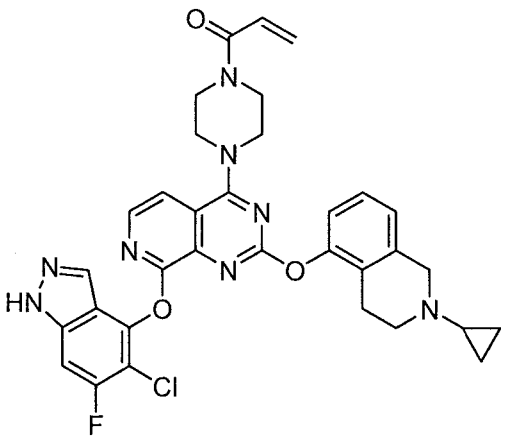
,



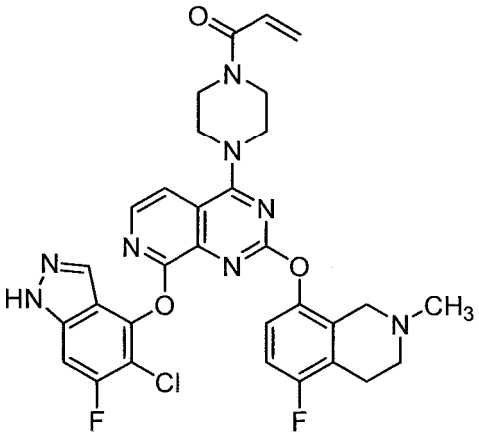
,



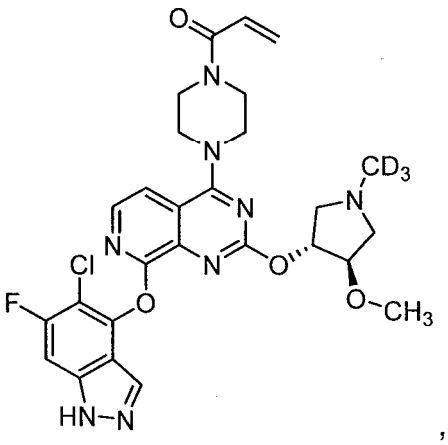
,



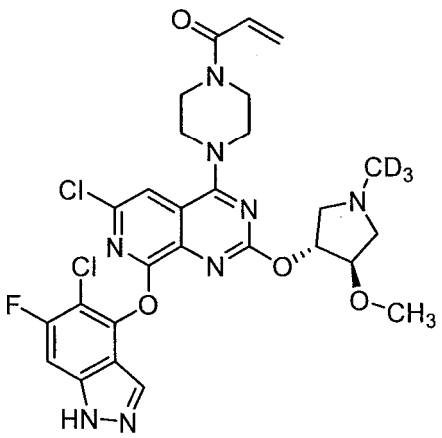
,



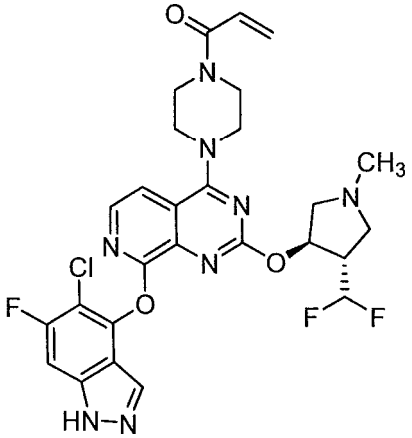
,



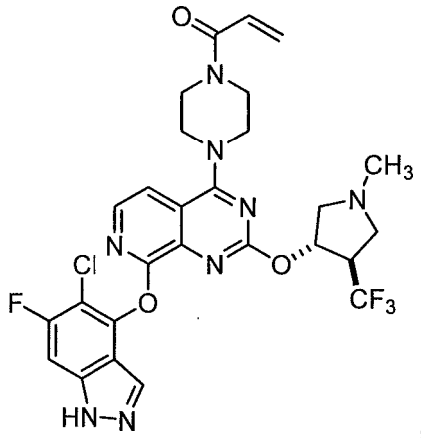
,



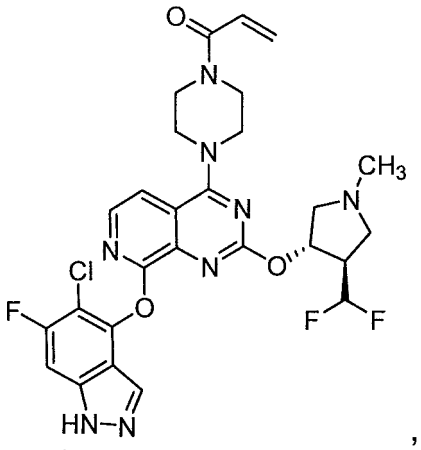
,



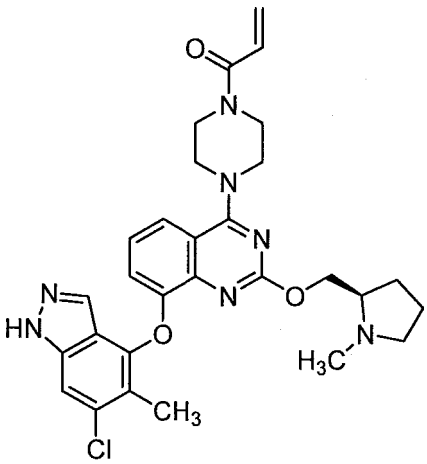
,



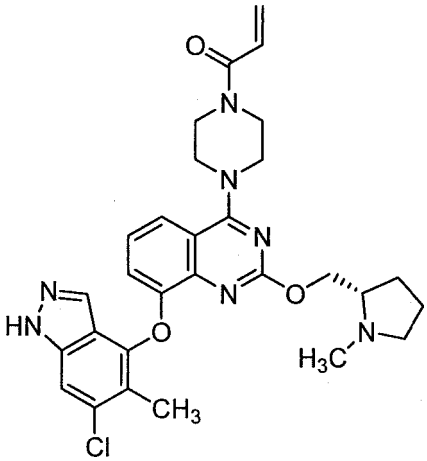
,



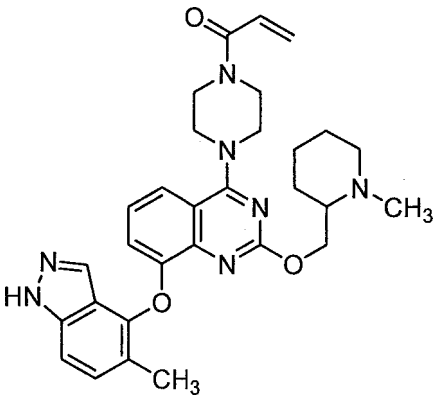
,



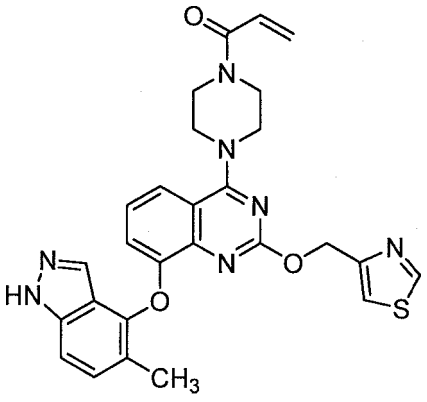
,



,

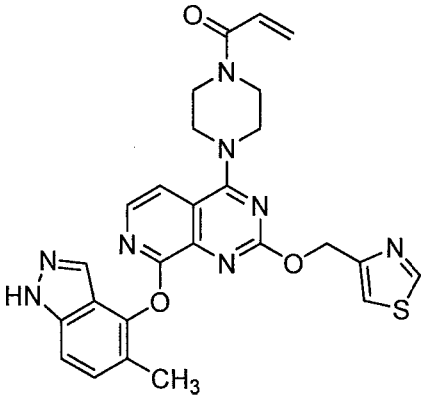


,



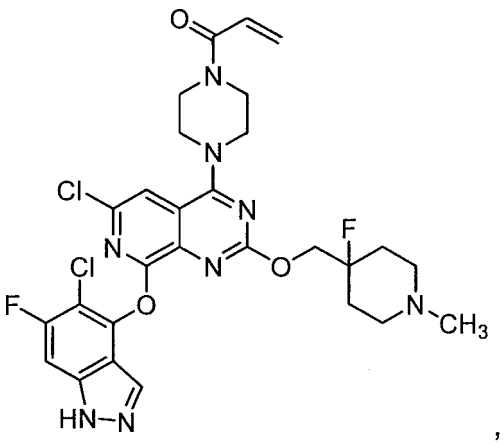
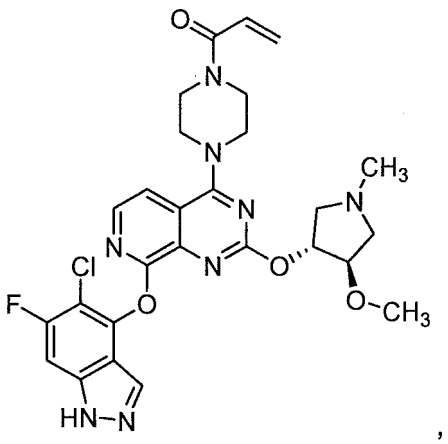
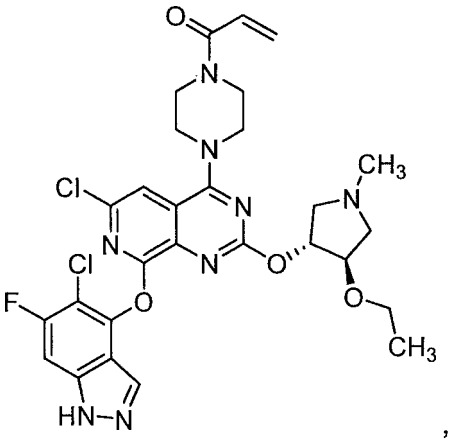
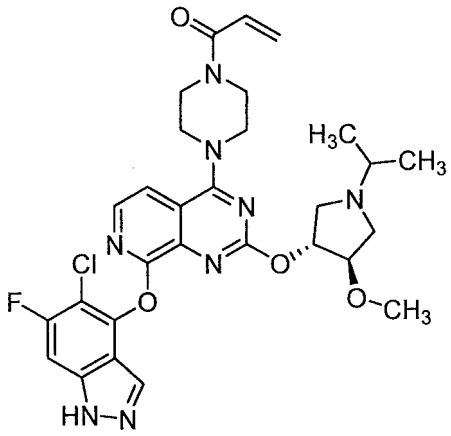
,

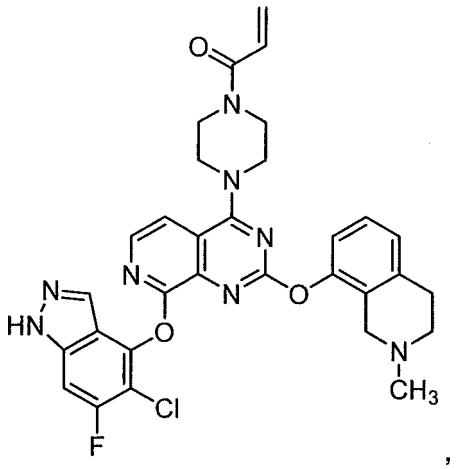
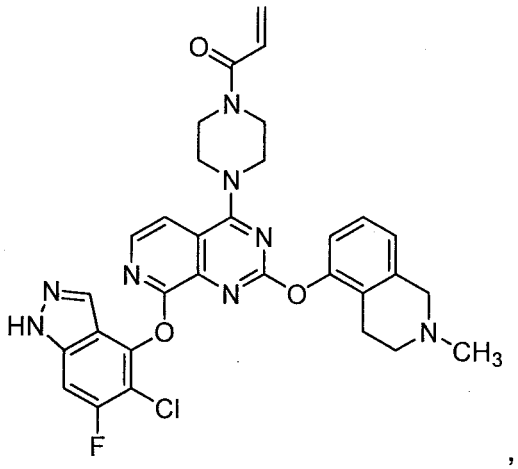
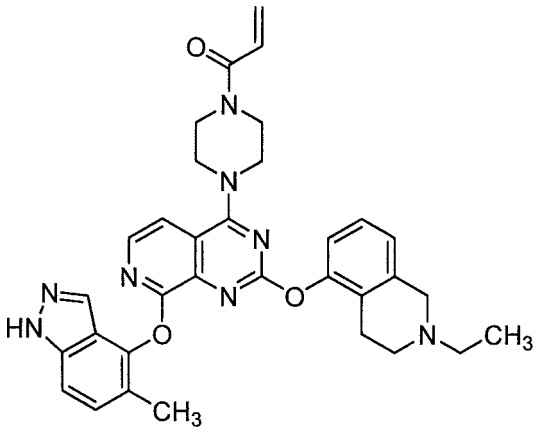
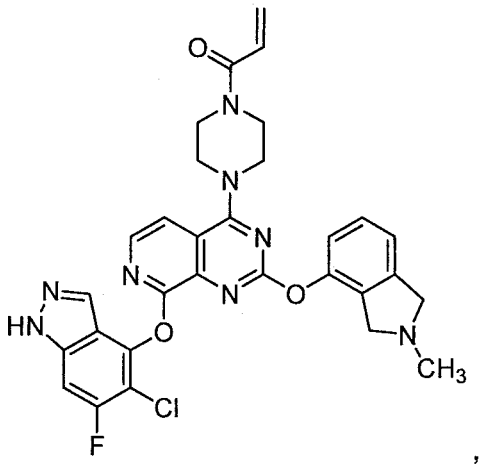
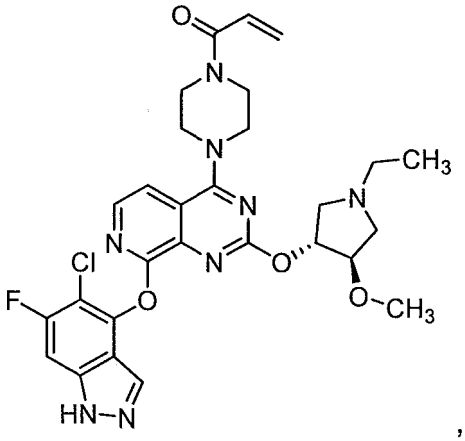
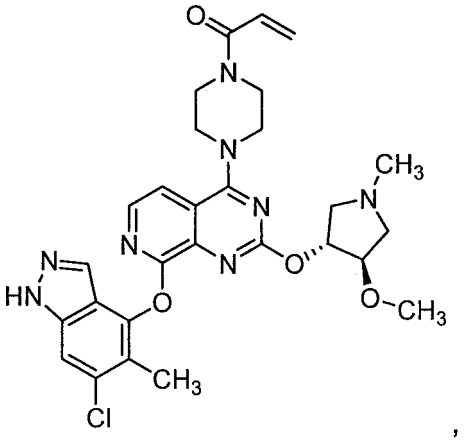
和

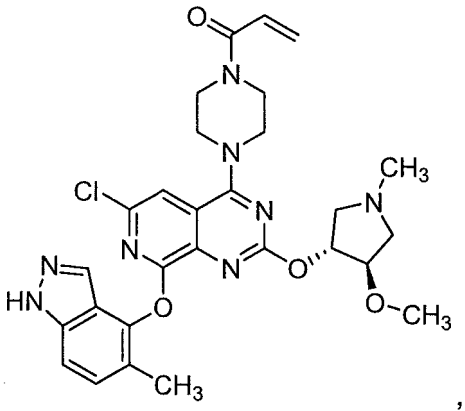


或其藥學上可接受的鹽。

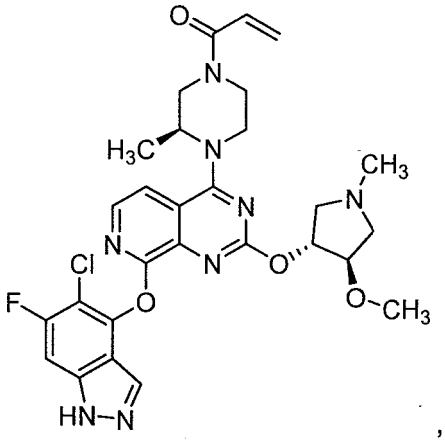
【0023】本發明的體系較佳包含選自由下列所組成的群組之化合物：


,

,

,

,

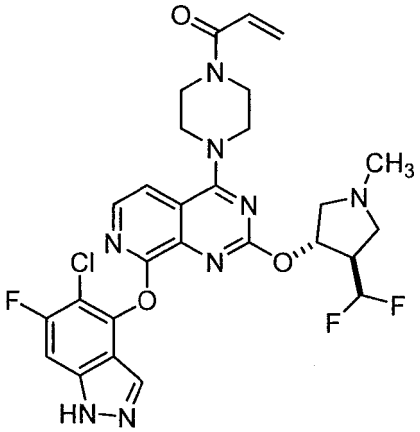

,

,

,

,

,

,



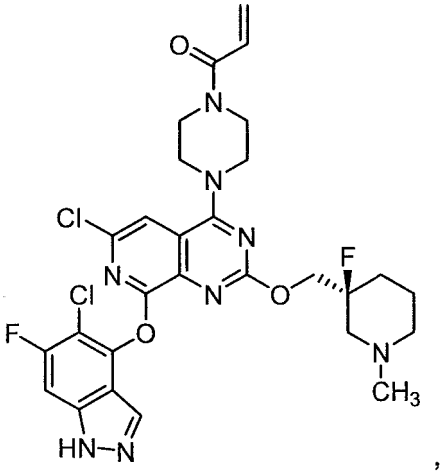
,



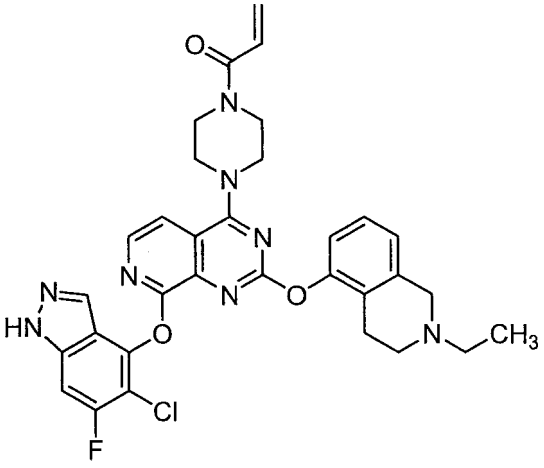
,



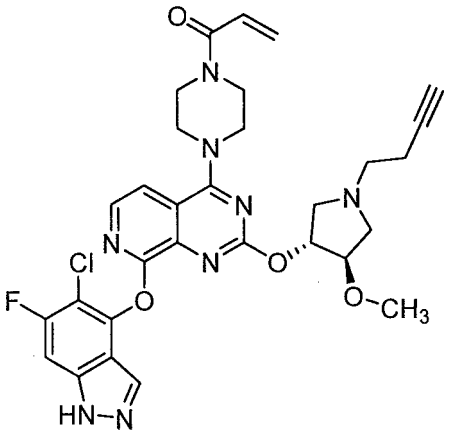
,



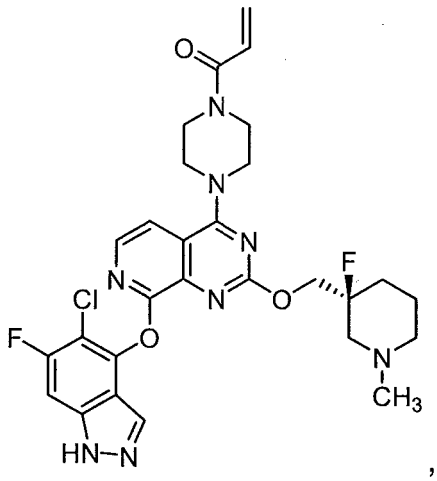
,



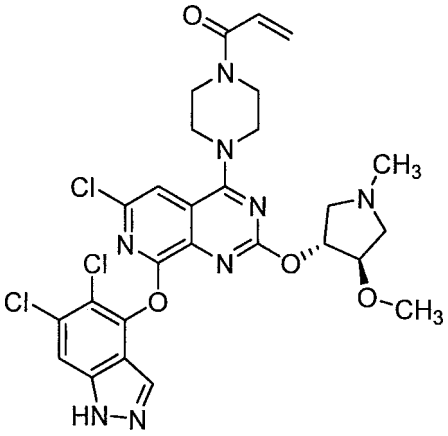
,



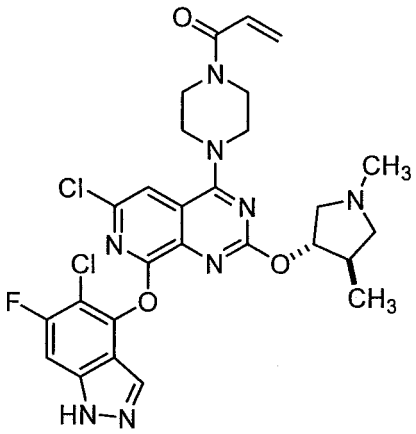
,



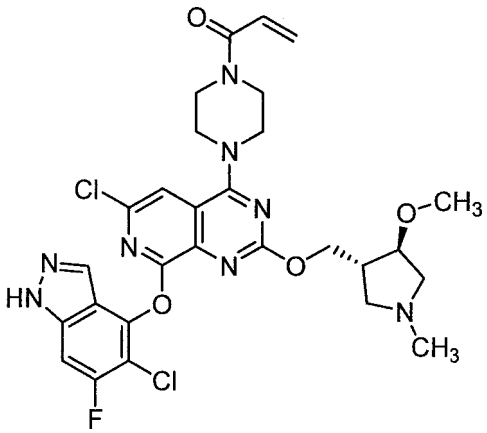
,



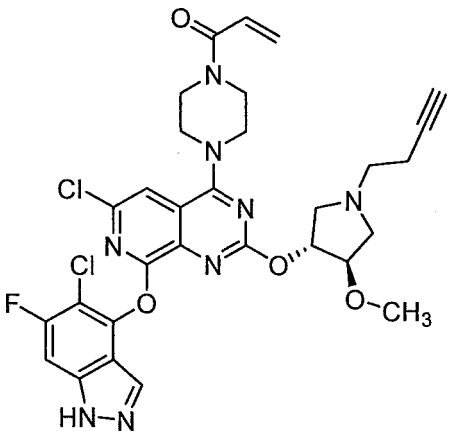
,



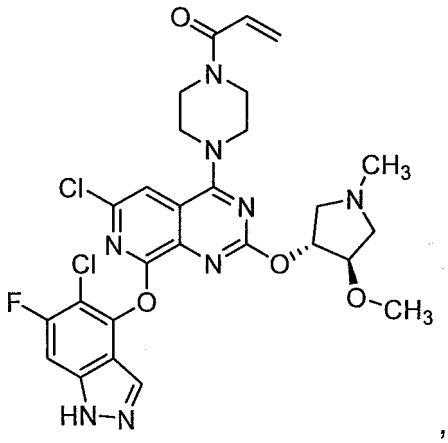
,



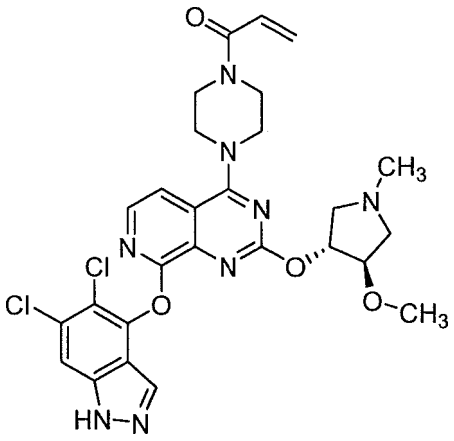
,



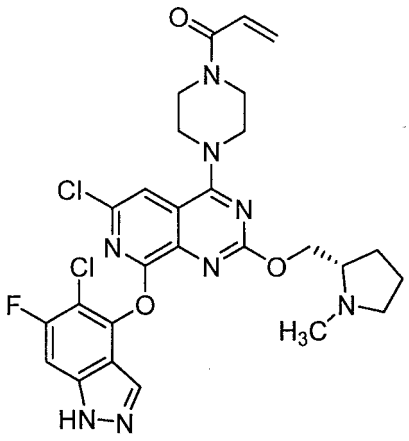
,



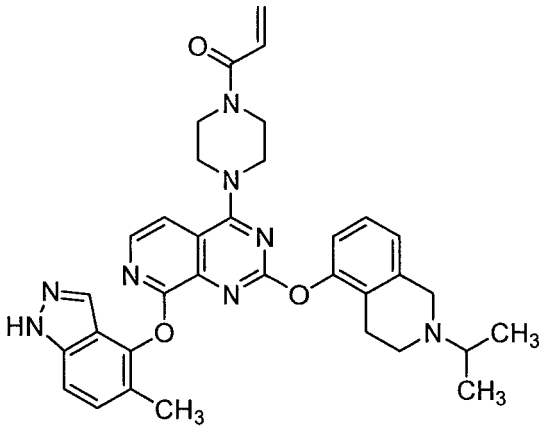
,



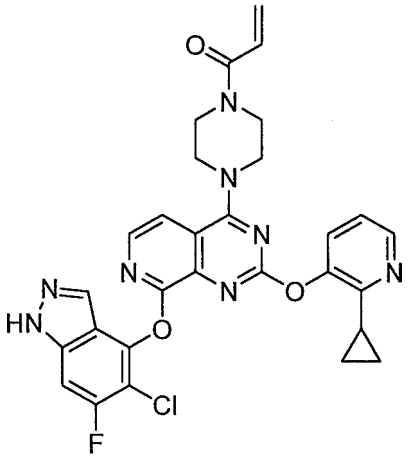
,



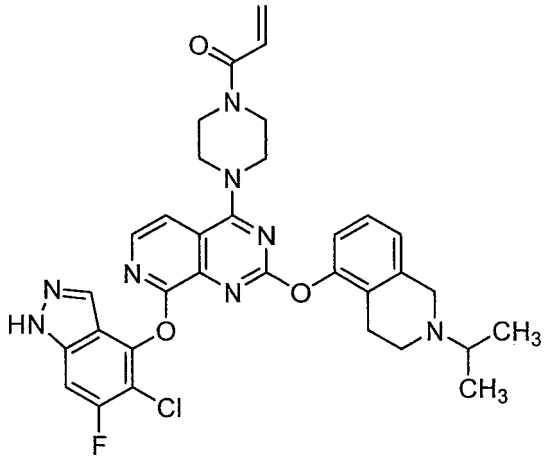
,



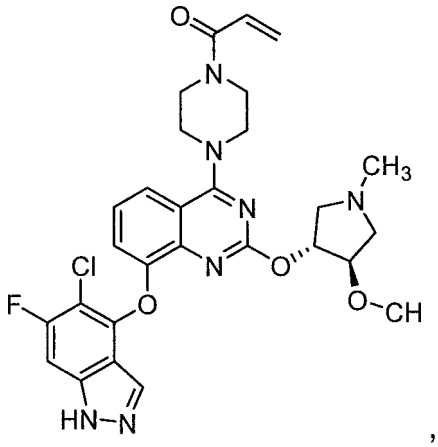
,



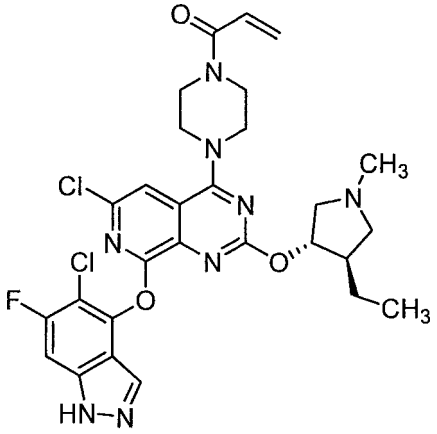
,



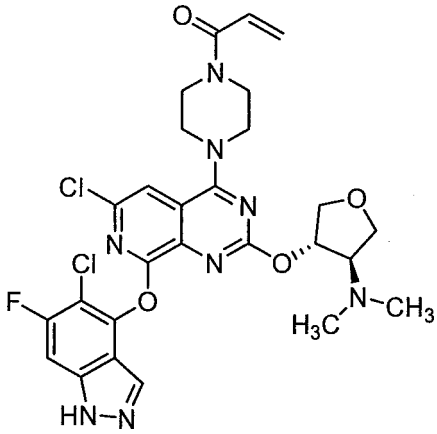
,



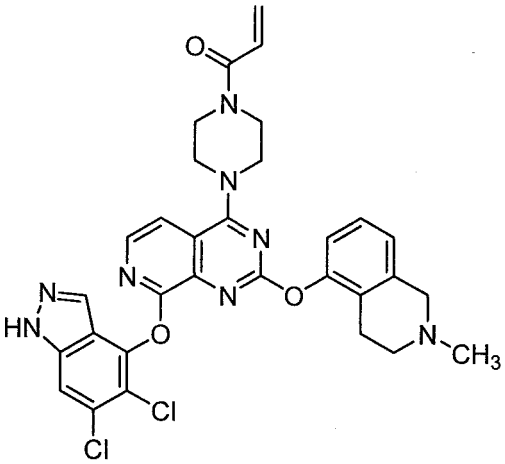
,



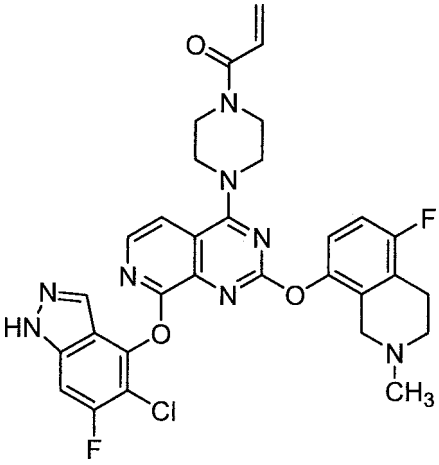
,



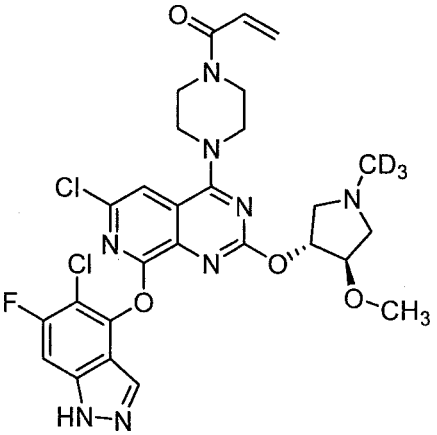
,



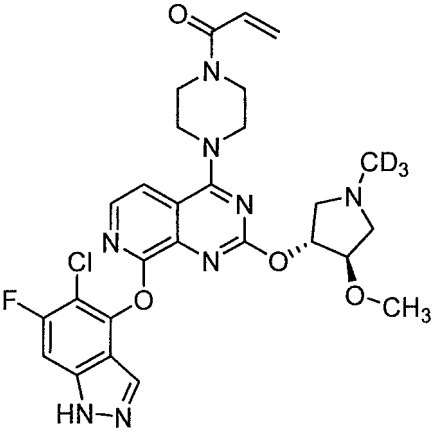
,



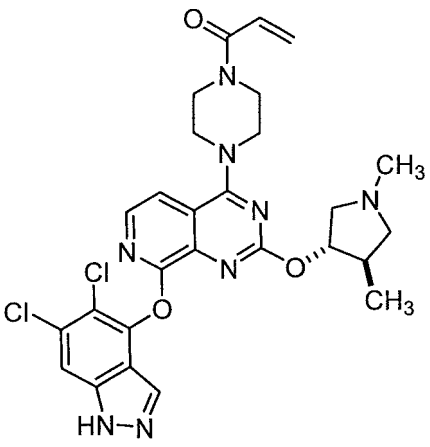
,



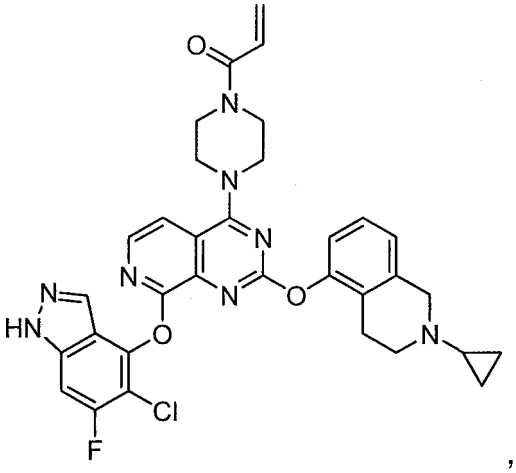
,



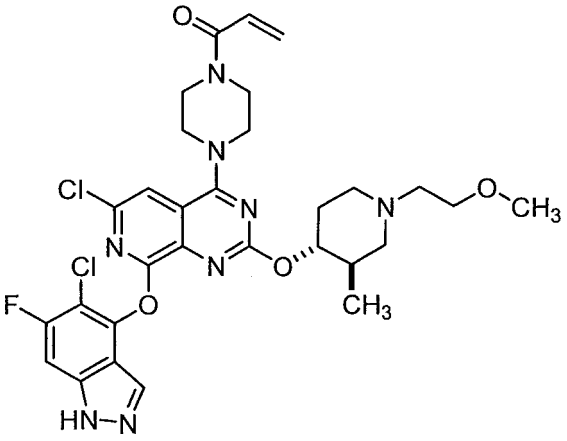
,



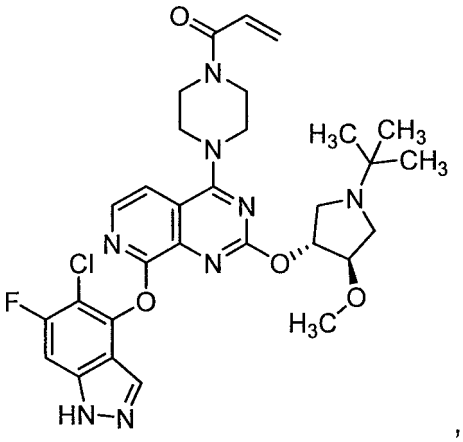
,



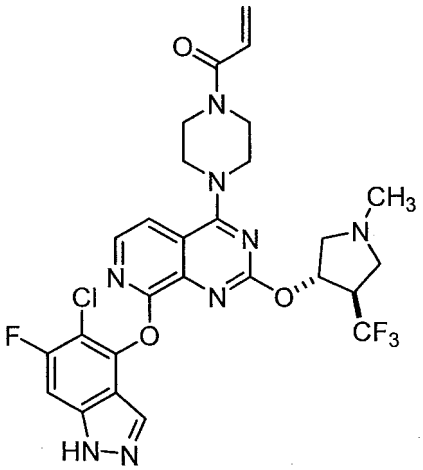
,



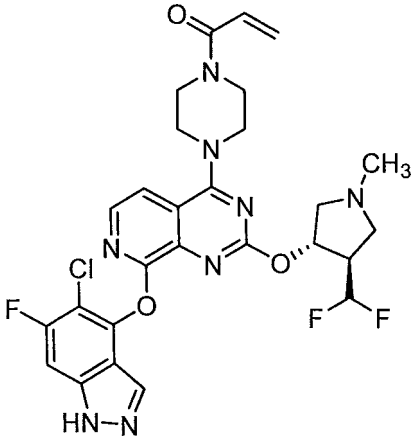
,



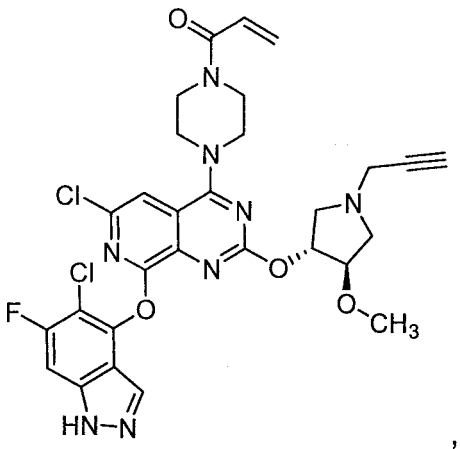
,



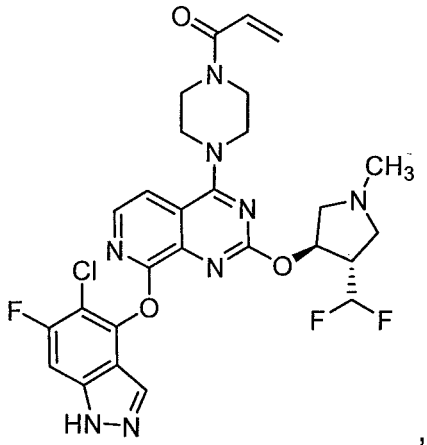
,



,

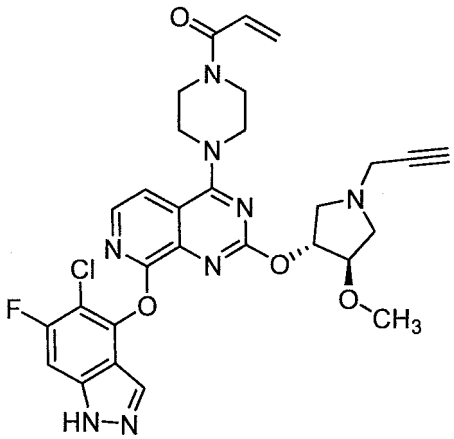


，



，

和



或其藥學上可接受的鹽。

【0024】本發明的其他體系包含一種藥學組成物，其包括治療有效量之文中所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、及藥學上可接受的賦形劑。

【0025】本發明的其他體系亦包含抑制細胞中之KRAS活性的方法，其包括令欲抑制KRAS活性的該細胞與治療有效量之文中所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、或包含該化合物或其藥學上可接受的鹽之藥學組成物接觸。

【0026】本發明的其他體系亦包含治療癌之方法，其包括投服至患有癌的患者治療有效量之文中所述的化合物

或其藥學上可接受的鹽，單獨或與一或多種藥學上可接受的載體、賦形劑或稀釋劑併用。

【0027】體系另外包含其中所投服的化合物或其藥學上可接受的鹽之治療有效量為每天約0.01至300mg/kg；或每天約0.1至100mg/kg之方法。

【0028】本發明的其他體系亦包含治療哺乳動物之不正常細胞生長的方法，其包括投服至哺乳動物治療有效量之文中所述的化合物或其藥學上可接受的鹽。一些此種體系中，不正常細胞生長是癌，且在一些所述體系中，癌是肺癌、骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭或頸癌、皮膚或眼內黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門部位癌、胃癌、結腸癌、乳癌、子宮癌、輸卵管惡性腫瘤、子宮內膜惡性腫瘤、子宮頸惡性腫瘤、陰道惡性腫瘤、外陰惡性腫瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's Disease)、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、輸尿管癌、陰莖癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴細胞白血病、膀胱癌、腎或輸尿管癌、腎細胞惡性腫瘤、腎盂惡性腫瘤、中樞神經系統(CNS)贅生物、原發性中樞神經淋巴瘤、脊髓腫瘤、腦幹膠質細胞瘤、或垂體腺瘤。所述的癌可為與KRAS相關的癌。特別有興趣的癌是例如肺癌、結腸癌、胰臟癌、和卵巢癌。

【0029】本發明的體系亦包含使用文中所述的化合物，或使用其藥學上可接受的鹽，於製備可用於治療哺乳動物的不正常細胞生長之藥物。一些此種體系中，不正常

細胞生長是癌，且在一些所述體系中，癌是肺癌、骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭或頸癌、皮膚或眼內黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門部位癌、胃癌、結腸癌、乳癌、子宮癌、輸卵管惡性腫瘤、子宮內膜惡性腫瘤、子宮頸惡性腫瘤、陰道惡性腫瘤、外陰惡性腫瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's Disease)、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、輸尿管癌、陰莖癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴細胞白血病、膀胱癌、腎或輸尿管癌、腎細胞惡性腫瘤、腎盂惡性腫瘤、中樞神經系統(CNS)贅生物、原發性中樞神經淋巴瘤、脊髓腫瘤、腦幹膠質細胞瘤、或垂體腺瘤。所述的癌可為與KRAS相關的癌。

【0030】與癌治療亦相關的是，本發明的體系包含治療需要的患者的癌之方法，其包括：(a)測定該癌是與KRAS突變相關的；及(b)投服至患者治療有效量之文中所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、或其藥學組成物。一些體系中，該KRAS突變是或參與G12C突變。一些體系中，該KRAS突變是或參與密碼子12、13和/或61上的Ras突變。

定義

【0031】除非另外指明，說明書和申請專利範圍中使用的下列用語具有下文所述的意義。此段落所定義的變數，例如R、X、n等，僅適用於此段落中作為參考，並不

意指在此定義的段落以外亦具有相同的意義。此外，文中許多基團可任意地經取代。此定義段落中列示之典型的取代基係為範例，並不意欲限制說明書和申請專利範圍中其他部份所定義的取代基。

【0032】“烯基”意指包括至少二個碳原子和至少一個碳-碳雙鍵之如文中所定義的烷基基團。代表性實例包含，但不限於，乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-、或3-丁烯基等。“伸烯基”意指烯基的二價形式。

【0033】“烷氧基”意指-O-烷基，其中烷基較佳是C_1-C_8、C_1-C_7、C_1-C_6、C_1-C_5、C_1-C_4、C_1-C_3、C_1-C_2或C_1烷基。

【0034】“烷基”意指包括直鏈和支鏈基團之飽和脂族烴基團，具有1至20個碳原子(“(C_1-C_{20})烷基”)，較佳是1至12個碳原子(“(C_1-C_{12})烷基”)，更佳是1至8個碳原子(“(C_1-C_8)烷基”)，或1至6個碳原子(“(C_1-C_6)烷基”)，或1至4個碳原子(“(C_1-C_4)烷基”)。烷基基團的實例包含甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、異丁基、三級丁基、戊基、新戊基等。烷基可經取代或未經取代。典型的取代基基團包含環烷基、芳基、雜芳基、雜脂環基、羥基、烷氧基、芳氧基、巰基、烷硫基、芳硫基、氰基、鹵素、羰基、硫羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-硫代胺甲醯基、N-硫代胺甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、C-羧基、O-羧基、硝基、矽基、胺基和-NR^xR^y，其中R^x和R^y是例如氫、烷基、環烷基、芳基、羰基、乙醯基、磺醯基、三氟甲磺醯基、和組合時形成的5-或6-員雜脂環基環。“鹵烷基”，例如

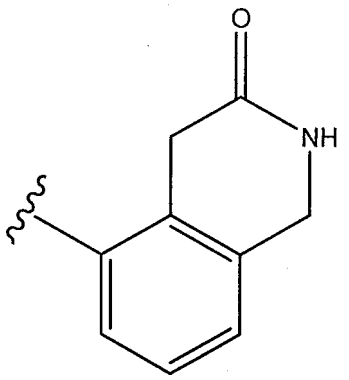
$(C_1\text{-}C_6)$鹵烷基，意指具有1至6個碳原子和一或多個鹵素取代基的烷基，例如-CF_3和-CHF_2。“伸烷基”意指烷基的二價形式。

【0035】“炔基”意指包含至少二個碳原子和至少一個碳-碳參鍵之文中所定義的烷基基團。代表性實例包含，但不限於，乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-、2-、或3-丁炔基等。“伸炔基”意指炔基的二價形式。

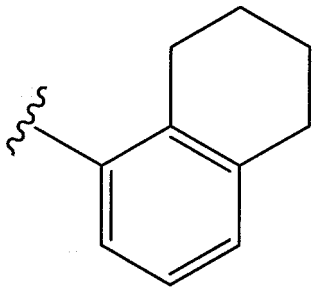
【0036】“胺基”意指-NR^xR^y基團，其中R^x和R^y均是氫。

【0037】“$(C_6\text{-}C_{12})$芳基”意指具有完全共軛的π電子系統之具有6至12個碳原子之全碳的單環或稠合環多環基團。類似地，“$(C_5\text{-}C_{12})$芳基”意指具有完全共軛的π電子系統之具有5至12個碳原子之全碳的單環或稠合環多環基團。芳基基團的實例是(但不限於)苯基、萘基和蒽基。芳基基團可經取代或未經取代。典型的取代基包含鹵基、三鹵甲基、烷基、羥基、烷氧基、芳氧基、巰基、烷硫基、芳硫基、氰基、硝基、羰基、硫羰基、C-羧基、O-羧基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-硫代胺甲醯基、N-硫代胺甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、亞磺醯基、磺醯基、胺基和-NR^xR^y，其中R^x和R^y係如上所定義。

【0038】“$(C_6\text{-}C_{12})$芳基”亦包含額外含有稠合的碳環或雜環之如上所述的芳基環和環系統，例如：



或



。

【0039】“氰基”意指-C≡N基團。氰基可表示為CN。

【0040】“(C_3-C_{10})環烷基”意指3至10員全碳單環的環、3至10員全碳雙環的環、全碳5-員/6-員或6-員/6-員稠合雙環的環、多環稠合的環(“稠合”環系統意指系統中的環與系統中的其他環彼此共用一對相鄰的碳原子)基團(其中一或多個環可含有一或多個雙鍵但沒有環含有完全共軛的π電子系統)、及橋連的全碳環系統。環烷基基團的實例是(但不限於)環丙烷、環丁烷、環戊烷、環戊烯、環己烷、環己二烯、金剛烷、環庚烷、環庚三烯等。環烷基基團可經取代或未經取代。典型的取代基基團包含烷基、芳基、雜芳基、雜脂環基、羥基、烷氧基、芳氧基、巰基、烷硫基、芳硫基、氰基、鹵基、羰基、硫羰基、C-羧基、O-羧基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、硝基、胺基和-NR^xR^y，其中R^x和R^y係如上所定義。

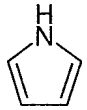
【0041】“G12C”意指野生型KRAS中之位置12的胺基酸由甘胺酸突變成半胱胺酸殘基之突變。

【0042】“鹵素”或字首“鹵”意指氟、氯、溴和碘。較佳地鹵素意指氟或氯。

【0043】“雜烷基”意指具有1至20個碳原子、較佳1至12個碳原子、更佳1至8個碳原子、或1至6個碳原子、或1至4個碳原子，且其中一、二或三個碳原子經選自NR^x、N、O、和$S(O)_n$(其中n是0、1或2)的雜原子取代之直鏈或支鏈烷基基團。當超過一個雜原子時，通常雜原子不彼此相鄰。例示的雜烷基包含烷基醚、二級和三級烷基胺、醯胺、烷基硫醚等。該基團可為末端基團或橋連基團。本文中，當提及橋連基團時，直鏈意指由連接該橋連基團的二個末端位置之原子所形成的直接鏈。如同“烷基”，“雜烷基”上的典型的取代基基團包含環烷基、芳基、雜芳基、雜脂環基、羥基、烷氧基、芳氧基、巰基、烷硫基、芳硫基、氰基、鹵素、羰基、硫羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-硫代胺甲醯基、N-硫代胺甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、C-羧基、O-羧基、硝基、矽基、胺基和$-NR^xR^y$，其中R^x和R^y是例如氫、烷基、環烷基、芳基、羰基、乙醯基、磺醯基、三氟甲磺醯基、及組合時形成的5-或6-員雜脂環基環。“雜烯基”意指具有一或多個碳-碳雙鍵的雜烷基。“伸雜烷基”意指雜烷基的二價形式。“伸雜烯基”意指雜烯基的二價形式。

【0044】“雜芳基”意指具有5至12個環原子且包含一、二、三或四個選自NR^x、N、O、和$S(O)_n$(其中n是0、1或2)的環雜原子且亦具有完全共軛的π電子系統之單環或稠合環基團。較佳的雜芳基基團包含如上所定義的(C_2-C_7)雜芳基。未經取代的雜芳基基團的實例是(但不限於)吡

咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、吡啶、嘧啶、喹啉、異喹啉、噌呤、四唑、三嗪、和呫唑。雜芳基基團可經取代或未經取代。典型的取代基包含烷基、環烷基、鹵基、三鹵甲基、羥基、烷氧基、芳氧基、巰基、烷硫基、芳硫基、氰基、硝基、羰基、硫羰基、磺醯胺基、C-羧基、O-羧基、亞磺醯基、磺醯基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-硫代胺甲醯基、N-硫代胺甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、胺基和-NR^xR^y，其中R^x和R^y係如上所定義。藥學上可接受的雜芳基是具有足夠的安定性以連結至本發明化合物、調合成的藥學組成物及接著投服至需要的患者之基團。典型的單環雜芳基基團之實例包含(但不限於)：



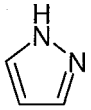
吡咯
(吡咯基)



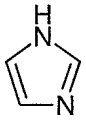
呋喃
(呋喃基)



噻吩
(噻吩基)



吡唑
(吡唑基)



咪唑
(咪唑基)



異噁唑
(異噁唑基)



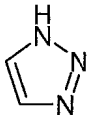
噁唑
(噁唑基)



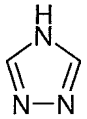
異噻唑
(異噻唑基)



噻唑
(噻唑基)



1,2,3-三唑
(1,2,3-三唑基)



1,3,4-三唑
(1,3,4-三唑基)



1-噁**-2,3-**二唑
(1-噁**-2,3-**二唑基)



1-噁**-2,4-**二唑
(1-噁**-2,4-**二唑基)



1-噁**-2,5-**二唑
(1-噁**-2,5-**二唑基)



1-噁**-3,4-**二唑
(1-噁**-3,4-**二唑基)



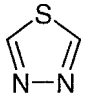
1-噻**-2,3-**二唑
(1-噻**-2,3-**二唑基)



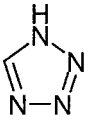
1-噻**-2,4-**二唑
(1-噻**-2,4-**二唑基)



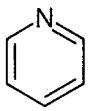
1-噻**-2,5-**二唑
(1-噻**-2,5-**二唑基)



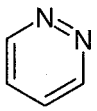
1-噁**-3,4-**二唑
(1-噁**-3,4-**二唑基)



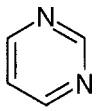
四唑
(四唑基)



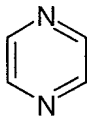
吡啶
(吡啶基)



噠嗪
(噠嗪基)

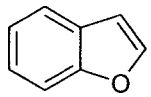


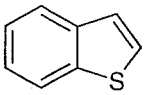
嘧啶
(嘧啶基)

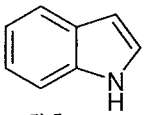


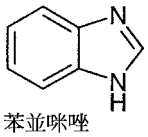
吡嗪
(吡嗪基)

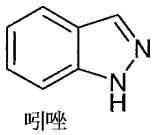
【0045】適合的稠合環雜芳基基團之實例包含(但不限於)：

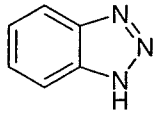

苯並呋喃
(苯並呋喃基)

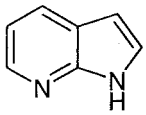

苯並噻吩
(苯並噻吩基)

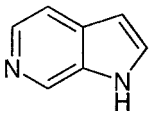

吲哚
(吲哚基)

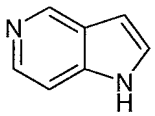

苯並咪唑
(苯並咪唑基)

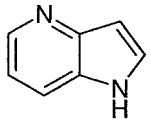

吲唑
(吲唑基)

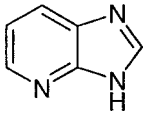

苯並三唑
(苯並三唑基)

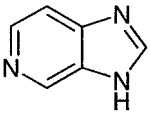

吡咯並[2,3-b]吡啶
(吡咯並[2,3-b]吡啶基)

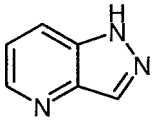

吡咯並[2,3-c]吡啶
(吡咯並[2,3-c]吡啶基)

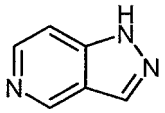

吡咯並[3,2-c]吡啶
(吡咯並[3,2-c]吡啶基)

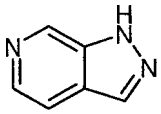

吡咯並[3,2-b]吡啶
(吡咯並[3,2-b]吡啶基)

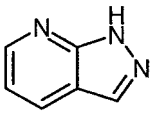

咪唑並[4,5-b]吡啶
(咪唑並[4,5-b]吡啶基)

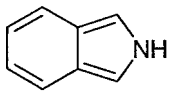

咪唑並[4,5-c]吡啶
(咪唑並[4,5-c]吡啶基)

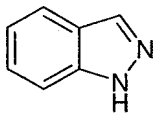

吡唑並[4,3-d]吡啶
(吡唑並[4,3-d]吡啶基)

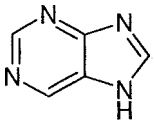

吡唑並[4,3-c]吡啶
(吡唑並[4,3-c]吡啶基)

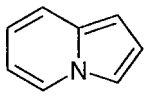

吡唑並[3,4-c]吡啶
(吡唑並[3,4-c]吡啶基)

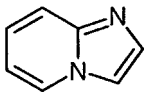

吡唑並[3,4-b]吡啶
(吡唑並[3,4-b]吡啶基)

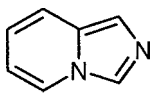

異吲哚
(異吲哚基)

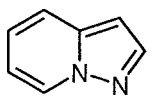

吲唑
(吲唑基)

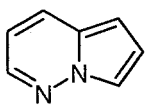

嘌呤
(嘌呤基)

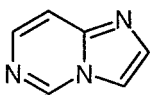

吲嗪
(吲嗪基)

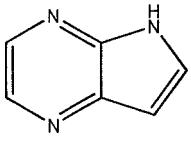

咪唑並[1,2-a]吡啶
(咪唑並[1,2-a]吡啶基)

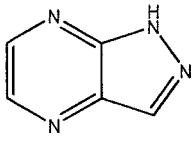

咪唑並[1,5-a]吡啶
(咪唑並[1,5-a]吡啶基)

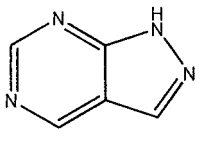

吡唑並[1,5-a]吡啶
(吡唑並[1,5-a]吡啶基)

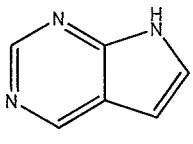

吡咯並[1,2-b]噠嗪
(吡咯並[1,2-b]噠嗪基)

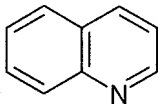

咪唑並[1,2-c]嘧啶
(咪唑並[1,2-c]嘧啶基)


5*H*-吡咯並[3,2-*b*]吡嗪

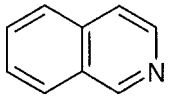

1*H*-吡咯並[4,3-*b*]吡嗪


1*H*-吡咯並[3,4-*d*]吡嗪

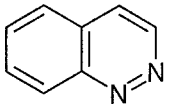

7*H*-吡咯並[2,3-*d*]吡嗪



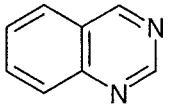
喹啉
(喹啉基)



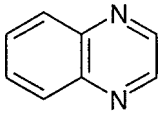
異喹啉
(異喹啉基)



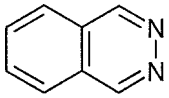
噌啉
(噌啉基)



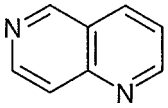
喹唑啉
(喹唑啉基)



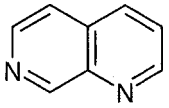
喹噁啉
(喹噁啉基)



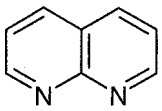
酞嗪
(酞嗪基)



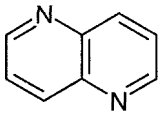
1,6-萘啶
(1,6-萘啶基)



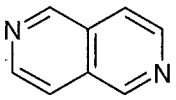
1,7-萘啶
(1,7-萘啶基)



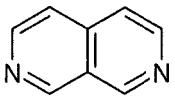
1,8-萘啶
(1,8-萘啶基)



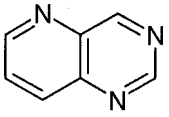
1,5-萘啶
(1,5-萘啶基)



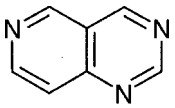
2,6-萘啶
(2,6-萘啶基)



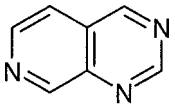
2,7-萘啶
(2,7-萘啶基)



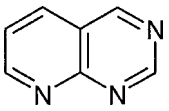
吡啶並[3,2-d]嘧啶
(吡啶並[3,2-d]嘧啶基)



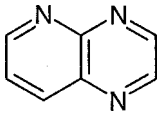
吡啶並[4,3-d]嘧啶
(吡啶並[4,3-d]嘧啶基)



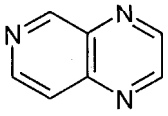
吡啶並[3,4-d]嘧啶
(吡啶並[3,4-d]嘧啶基)



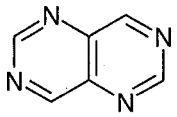
吡啶並[2,3-d]嘧啶
(吡啶並[2,3-d]嘧啶基)



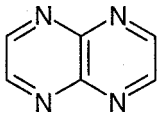
吡啶並[3,2-b]吡嗪
(吡啶並[3,2-b]吡嗪基)



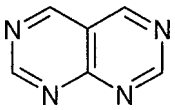
吡啶並[3,4-b]吡嗪
(吡啶並[3,4-b]吡嗪基)



嘧啶並[5,4-d]嘧啶
(嘧啶並[5,4-d]嘧啶基)



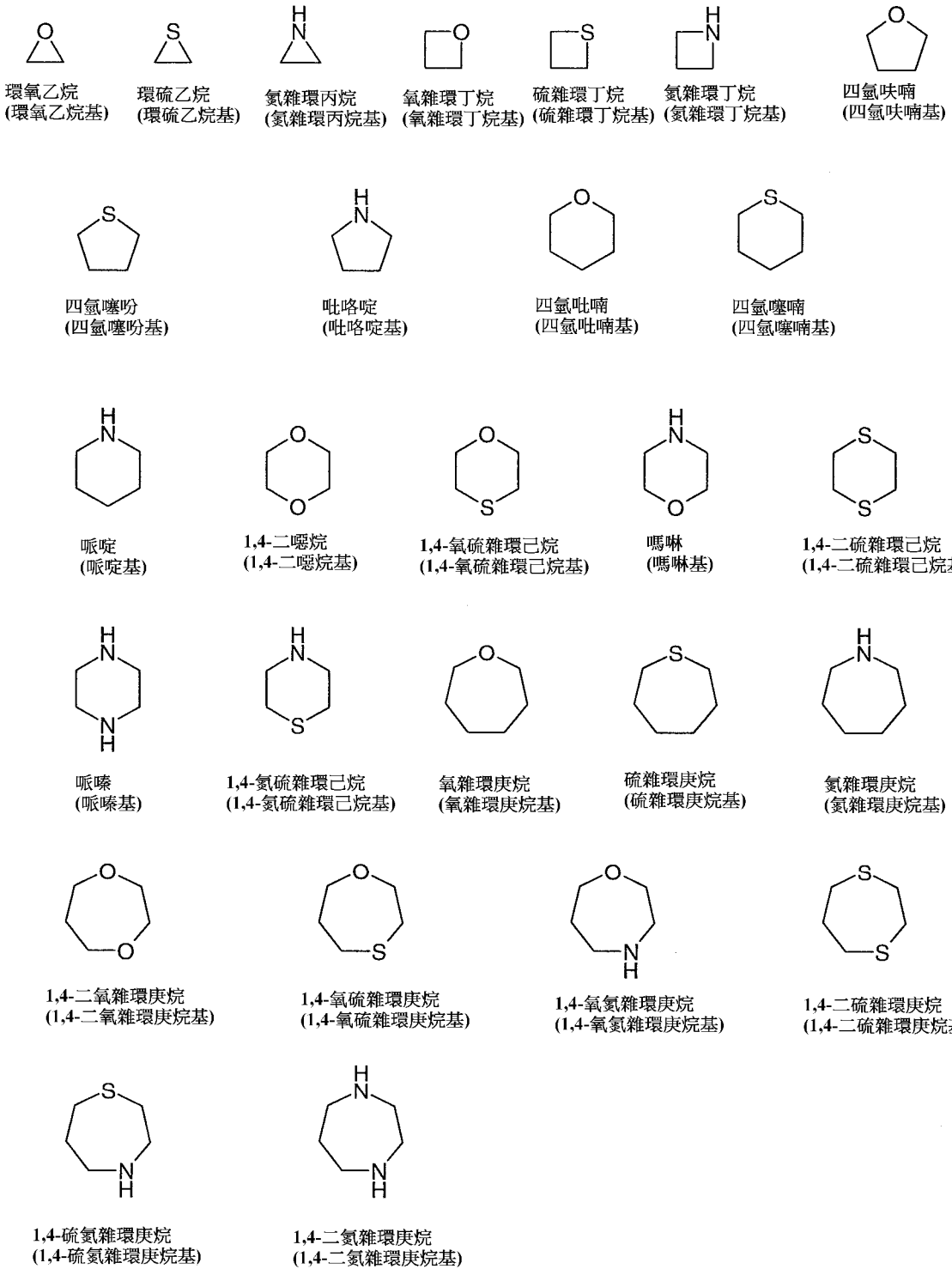
吡嗪並[2,3-b]吡嗪
(吡嗪並[2,3-b]吡嗪基)



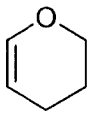
嘧啶並[4,5-d]嘧啶
(嘧啶並[4,5-d]嘧啶基)

【0046】“雜環基”意指具有3至12個環原子且包含一、二、三或四個選自N、O、和$S(O)_n$(其中n是0、1或2)的環雜原子和1-9個碳原子之單環、螺環或稠合環系統。所述的環可亦具有一或多個雙鍵。然而，該環不具有完全共軛的π電子系統。較佳的雜環包含如上所定義的(C_2-C_6)雜環。

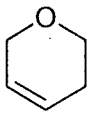
【0047】適合的飽和雜環基之實例包含(但不限於)：



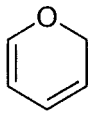
【0048】適合的部份未飽和雜環基之實例包含(但不限於):



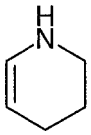
3,4-二氫-2H-吡喃
(3,4-二氫-2H-吡喃基)



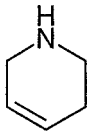
5,6-二氫-2H-吡喃
(5,6-二氫-2H-吡喃基)



2H-吡喃
(2H-吡喃基)

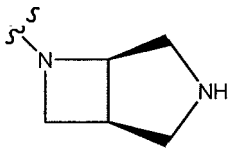
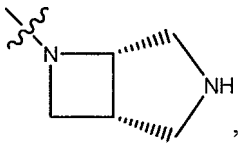
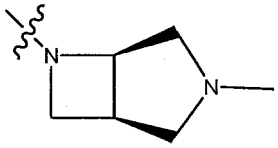
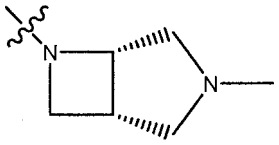


1,2,3,4-四氫吡啶
(1,2,3,4-四氫吡啶基)

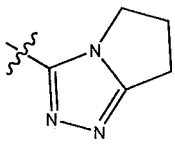
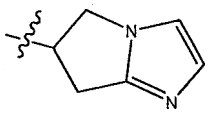


1,2,5,6-四氫吡啶
(1,2,5,6-四氫吡啶基)

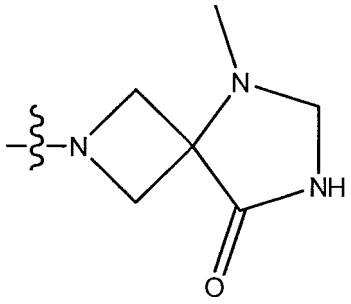
【0049】適合的稠合雜環基之實例包含(但不限於)：


，

，

和

。

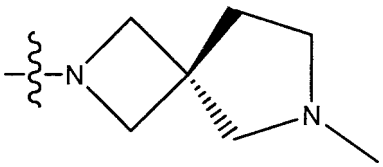
【0050】適合的半飽和稠合雜環基之實例包含(但不限於)：


和

。

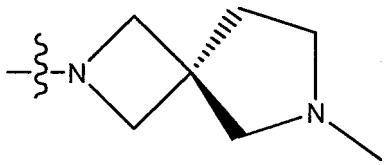
【0051】適合的螺環雜環基之實例包含(但不限於)：



，



和



。

【0052】雜環基係任意地經一或二個獨立選自下列的取代基取代：鹵基、低級烷基、經羧基取代的低級烷基、酯、羥基、單或二烷基胺基、或酮基。此外，所述的雜環可包含橋連，包括雜環上不相鄰的碳原子之間的橋連，且該橋包含1-2個碳原子和0-1個選自NR^x、O、和$S(O)_n$(其中n是0、1或2)的雜原子。

【0053】“羥基”意指-OH基團。

【0054】“活體外”意指在例如(但不限於)試管或培養基的人造環境內進行的步驟。

【0055】“活體內”意指在例如(但不限於)小鼠、大鼠或兔子之活的有機體內進行的步驟。

【0056】“任意的”或”任意地”意指接著描述的事件或條件可能發生但不一定發生，且該描述包含其中該事件或條件發生的情況及其中該事件或條件不發生的情況。例如，“任意地經烷基基團取代的雜環基”意指該烷基可以存

在但不一定要存在，且該描述包含其中該雜環基經烷基基團取代之情況及其中該雜環基未經烷基基團取代之情況。

【0057】“有機體”意指任何含有至少一個細胞之活的個體。活的有機體可為簡單的例如真核細胞，或為複雜的哺乳動物，包含人類。

【0058】“藥學上可接受的賦形劑”意指添加至藥學組成物以進一步有利於投服化合物之惰性物質。賦形劑的實例包含(但不限於)碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖類和各種澱粉、纖維素衍生物、明膠、植物油和聚乙二醇。

【0059】本文中，用語“藥學上可接受的鹽”意指可維持母體化合物的生物有效性和性質之鹽類。此類鹽包含：(i)酸加成鹽，其可由母體化合物的游離鹼與無機酸反應而得到，所述之無機酸是例如鹽酸、氫溴酸、硝酸、磷酸、硫酸、和過氯酸等，或與有機酸反應而得到，所述之有機酸是例如乙酸、草酸、(D)或(L)蘋果酸、順丁烯二酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸等；或(ii)母體化合物中的酸性質子被金屬離子取代所形成的鹽，所述之金屬離子是例如鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子；或該酸性質子與有機鹼配位所形成的鹽，所述之有機鹼是例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、三羥甲基胺基甲烷(tromethamine)、N-甲基葡胺(N-methylglucamine)等。

【0060】“藥學組成物”意指一或多種文中所述的化合物，或其生理上/藥學上可接受的鹽、溶劑合物、水合物

或前藥，與其他化學組份(例如生理上/藥學上可接受的載體和賦形劑)的混合物。藥學組成物的目的是利於將化合物投服至有機體。

【0061】本文中，“生理上/藥學上可接受的載體”意指不會對有機體造成顯著刺激且不會移除所投服的化合物的生物活性和性質之載體或稀釋劑。

【0062】“治療有效量”意指可以緩和待治療的疾病之一或多個徵狀至某種程度之所投服的化合物量。對於癌的治療，治療有效量意指可以展現至少一個下列功效的量：減小腫瘤尺寸；抑制(即，減緩至某種程度，較佳是終止)腫瘤轉移；抑制腫瘤生長至某種程度(即，減緩至某種程度，較佳是終止)；及減輕與該癌相關的一或多個徵狀至某種程度(或，較佳是消除)。

【0063】“治療”意指緩解或消除甲基轉移酶調停的細胞疾病和/或其伴隨的徵狀之方法。當特別提及癌時，此用語簡單地意指罹患癌的個體的預期壽命增加或疾病的一或多個徵狀減少。

詳細說明

【0064】用於合成本發明化合物之通用流程圖可見於文中的實例部份。

【0065】除非另外指明，當文中提及本發明化合物時，均包含化合物的鹽、溶劑合物、水合物和錯合物，以及化合物的鹽之溶劑合物、水合物和錯合物，包含其多晶

形體、立體異構物、和同位素標記物。

【0066】藥學上可接受的鹽包含酸加成鹽和鹼鹽(包含二鹽)。適合的酸加成鹽是由可形成無毒鹽的酸所形成。實例包含乙酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽(besylate)、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、硼酸鹽、樟腦酸鹽、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽(edisylate)、乙磺酸鹽(esylate)、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽(gluceptate)、葡萄糖酸鹽(gluconate)、葡萄糖醛酸鹽(glucuronate)、六氟磷酸鹽、海苯酸鹽(hibenzate)、鹽酸鹽/氯化物、氫溴酸鹽/溴化物、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙基磺酸鹽(isethionate)、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、萘酸鹽、2-萘磺酸鹽(2-napsylate)、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽(pamoate)、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、蔗糖酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽和三氟乙酸鹽。

【0067】適合的鹼鹽是由可形成無毒鹽的鹼所形成。實例包含鋁、精胺酸、N,N'-二苄基乙二胺(benzathine)、鈣、膽鹼、二乙胺、二醇胺、甘胺酸、離胺酸、鎂、葡甲胺(meglumine)、醇胺、鉀、鈉、三羥甲基胺基甲烷(tromethamine)和鋅鹽。適合的鹽之評論參見Stahl and Wermuth, "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use"(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)，其全部內容以引用的方式併入本文。

【0068】本發明化合物之藥學上可接受的鹽可經由適當地混合化合物的溶液與所欲的酸或鹼之溶液而輕易製得。鹽可由溶液沉澱出，及利用過濾而收集，或可經由蒸發溶劑而回收。鹽中的離子化程度可自完全離子化至幾乎未離子化。

【0069】本發明化合物可以未溶劑化或溶劑化的形式存在。本文中之用語“溶劑合物”是用於描述包括本發明化合物與一或多個藥學上可接受的溶劑分子(例如乙醇)之分子錯合物。用語“水合物”是指當溶劑為水的情況。根據本發明之藥學上可接受的溶劑合物包含其中結晶的溶劑可為經同位素取代的溶劑(例如D_2O、d_6-丙酮、d_6-DMSO)之水合物和溶劑合物。

【0070】亦包含在本發明的範圍內的錯合物是例如籠形錯合物(clathrate)，為藥物-主體包合錯合物(drug-host inclusion complex)，其中，不同於上述的溶劑合物，藥物和主體係以化學計量或非化學計量的含量存在。亦包括含有化學計量或非化學計量的含量之二或多個有機和/或無機組份之藥物的錯合物。所得的錯合物可為離子化、部份離子化、或未離子化。此類錯合物的評論參見Haleblian, J Pharm Sci, 64(8), 1269-1288(August 1975)，其全部內容以引用的方式併入本文。

【0071】亦包含在本發明的範圍內的是本發明化合物之多晶形體、前藥、和異構物(包含光學、幾何和互變異構物)。

【0072】本發明化合物衍生物本身可具有極少或沒有藥理活性但在投服至患者時可藉由例如水解裂解而轉換成本發明化合物。此類衍生物稱為“前藥”。前藥的應用之其他資訊可見於“Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, Vol. 14, ACS Symposium Series(T Higuchi and W Stella)和“Bioreversible Carriers in Drug Design”, Pergamon Press, 1987(ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association)，其全部內容以引用的方式併入本文。根據本發明的前藥可，例如，藉由以先前技術中已知的一些稱為“前體基團”(pro-moieties)的基團取代本發明化合物中之適當的官能基而製備，例如H Bundgaard, “Design of Prodrugs” (Elsevier, 1985)中所述者，其全部內容以引用的方式併入本文。

【0073】根據本發明的前藥之一些範例包含：(i)當化合物包含羧酸官能基(-COOH)，前藥物為其酯類，例如，將氫置換成(C_1-C_8)烷基；(ii)當化合物包含醇官能基(-OH)，前藥物為其酯類，例如，將氫置換成(C_1-C_6)烷醯氧基甲基；及(iii)當化合物包含一級或二級胺基官能基(-NH_2或-NHR，其中R ≠ H)，前藥物為其醯胺類，例如，將一個氫或二個氫置換成(C_1-C_{10})烷醯基。根據上述範例或其他前藥類型的範例之置換基團的其他範例可參見上文提及的參考文獻。

【0074】最後，一些本發明化合物本身可用作為其他本發明化合物的前藥。

【0075】包含一或多個不對稱碳原子的本發明化合物可以二或多個立體異構物存在。當本發明化合物具有至少一個掌性中心時，其因此可以鏡像異構物形式存在。當化合物具有二或多個掌性中心時，其可另外以非鏡像異構物形式存在。同樣地，當本發明化合物包含具有掌性(chirality)的環丙基基團或其他環狀基團及烯基或伸烯基基團時，可能存在有順式/反式(或Z/E)幾何異構物。當化合物含有例如酮或肟基團或芳族基團時，互變異構性(“tautomerism”)可能發生。單一化合物可能展現出超過一種類型的異構性。

【0076】亦包含在本發明的範圍內的是本發明化合物之所有立體異構物、幾何異構物和互變異構物形式，包含展現出超過一種類型的異構性之化合物，及其一或多者的混合物。亦包含在本發明的範圍內的是其中平衡離子具光學活性之酸加成鹽或鹼鹽，所述之平衡離子是例如D-乳酸根離子或L-離胺酸、或消旋物例如DL-酒石酸根離子或DL-精胺酸。

【0077】順式/反式異構物可利用熟悉此項技術之人士慣用的技術分離，例如，層析法和分步結晶法。

【0078】用於製備/分離個別鏡像異構物之慣用的技術包含由適合的光學純質前驅物進行掌性合成，或利用例如掌性高壓液相層析(HPLC)或超臨界流體層析(SFC)對消旋物(或鹽或衍生物的消旋物)進行解析。

【0079】或者，消旋物(或消旋前驅物)可與適合的光

學活性化合物(例如醇)反應，或當化合物包含酸或鹼性基團時，其可與酸或鹼(例如酒石酸或1-苯基乙胺)反應。所得的非鏡像異構混合物可利用層析和/或分步結晶分離，及利用熟悉此項技術之人士習知的方法將非鏡像異構物中之一者或二者轉化成對應的純質鏡像異構物。

【0080】立體異構物晶團(conglomerate)可利用熟悉此項技術之人士慣用的技術分離；見，例如，E L Eliel, “Stereochemistry of Organic Compounds”(Wiley, New York, 1994)，其全部內容以引用的方式併入本文。

【0081】本發明亦包含同位素標記的本發明化合物，其中一或多個原子被具有相同原子序但原子量或質量數不同於天然常見的原子量或質量數之原子所置換。適合於包含在本發明化合物中之同位素的範例包含下列的同位素：氫，例如^{2}H和^{3}H；碳，例如^{11}C、^{13}C和^{14}C；氯，例如^{36}Cl；氟，例如^{18}F；碘，例如^{123}I和^{125}I；氮，例如^{13}N和^{15}N；氧，例如^{15}O、^{17}O和^{18}O；磷，例如^{32}P；和硫，例如^{35}S。一些經同位素標記的本發明化合物，例如，含有放射性同位素的化合物，可應用於藥物和/或受質組織分佈研究。放射性同位素氚(^{3}H)和碳-14(^{14}C)特別有利於此目的，因其容易併入化合物且可使用現有偵測裝置。以較重同位素(例如氘(^{2}H))取代由於具有較大的代謝安定性因而可提供一些治療上的利益，例如，提升活體內半生期或降低劑量需求，因而在某些情況可能是較佳的。以正子發射同位素(例如^{11}C、^{18}F、^{15}O和^{13}N)取代可有利於正子斷層攝

影(PET)研究以供檢測受質受體佔有率。

【0082】經同位素標記的本發明化合物通常可利用熟悉此項技術之人士習知的方法，或利用與文中所述類似的步驟，將其中所用之未經標記的試劑替換成適合之經同位素標記的試劑而製備。

【0083】根據本發明之藥學上可接受的溶劑合物包含其中結晶的溶劑為經同位素取代的溶劑(例如D_2O、d_6-丙酮、d_6-DMSO)之溶劑合物。

【0084】用於藥學用途之本發明化合物可以晶狀或無定形產物或其混合物投服。其可利用例如沉澱、結晶、冷凍乾燥、噴霧乾燥、或蒸發乾燥的方法得到例如固體柱、粉末、或薄膜形式。微波或無線電波頻率乾燥亦可用於此目的。

【0085】化合物可單獨投服或與一或多個其他本發明化合物合併投服。通常，其係以含有一或多個藥學上可接受的賦形劑之調合物形式投服。本文中，用語“賦形劑”係指本發明化合物以外的任何成份。賦形劑的選擇將大幅度地決定於多種因素，例如特定的投服模式、賦形劑對溶解度和安定性的影響、及劑型的性質。

【0086】適合於輸送本發明化合物的藥學組成物及其製法將可為熟悉此項技術之人士輕易明白。此類組成物及其製法可見於，例如，“Remington’s Pharmaceutical Sciences”, 19th Edition(Mack Publishing Company, 1995)，其全部內容以引用的方式併入本文。

經口投服

【0087】本發明化合物可以經口投服。經口投服可涉及吞嚥(因而化合物進入胃腸道)，或者可進行頰或舌下投服(藉此化合物由口部直接進入血流)。

【0088】適合於經口投服的調合物包含固體調合物例如錠劑、包含顆粒、液體、或粉末的膠囊、含片(lozenge)(包括填充液體的含片)、咀嚼劑、多重和奈米顆粒、凝膠、固體溶液、脂質體、薄膜(包含黏膜黏著劑)、卵形劑(ovule)、噴霧劑和液體調合物。

【0089】液體調合物包含懸浮液、溶液、糖漿和酏劑。此類調合物可用作為軟質或硬質膠囊的填料，且通常包含載體(例如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素或適合的油)、和一或多種乳化劑和/或懸浮劑。液體調合物亦可藉由由固體(例如藥包)重組成而製得。

【0090】本發明化合物亦可用於快速溶解、快速崩散的劑型，例如Liang and Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981-986(2001)中所揭示者，其全部內容以引用的方式併入本文。

【0091】對於錠劑劑型，決定於劑量，藥物可達劑型的1 wt%至80 wt%，更通常是劑型的5 wt%至60 wt%。除了藥物以外，錠劑通常含有崩散劑。崩散劑的實例包含澱粉乙醇酸鈉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)、交聯聚乙烯吡咯烷酮(crospovidone)、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纖維素、微晶纖

維素、經低級烷基取代的羥丙基纖維素、澱粉、預糊化澱粉和海藻酸鈉。通常，崩散劑的含量為劑型的1 wt%至25 wt%，較佳是5 wt%至20 wt%。

【0092】黏合劑通常是用於賦予錠劑調合物凝聚性質。適合的黏合劑包含微晶纖維素、明膠、糖類、聚乙二醇、天然和合成膠、聚乙烯吡咯烷酮、預糊化澱粉、羥丙基纖維素和羥丙基甲基纖維素。錠劑亦可含有稀釋劑，例如乳糖(單水合物、噴乾的單水合物、無水等)、甘露糖、木糖醇、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、微晶纖維素、澱粉和磷酸氫鈣二水合物。

【0093】錠劑亦可任意包含表面活性劑(例如硫酸月桂酯鈉和聚山梨醇酯80(polysorbate 80))、和助滑劑(例如二氧化矽和滑石)。當存在時，表面活性劑的含量通常是錠劑的0.2 wt%至5 wt%，助滑劑的含量通常是錠劑的0.2 wt%至1 wt%。

【0094】錠劑亦通常含有潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、反丁烯二酸硬脂酯鈉、及硬脂酸鎂和硫酸月桂酯鈉的混合物。潤滑劑的含量通常是錠劑的0.25 wt%至10 wt%，較佳是錠劑的0.5 wt%至3 wt%。

【0095】其他慣用的成份包含抗氧化劑、著色劑、調味劑、防腐劑和掩味劑。

【0096】例示的錠劑含有至多約80 wt%的藥物、約10 wt%至約90 wt%的黏合劑、約0 wt%至約85 wt%的稀釋劑、約2 wt%至約10 wt%的崩散劑、和約0.25 wt%至約10

wt%的潤滑劑。

【0097】錠劑摻合物可被直接壓製或利用滾筒壓製而形成錠劑。或者，在壓錠之前，錠劑摻合物或摻合物的一或數個部份可被濕式-、乾式-、或熔融-粒化、熔融凝結、或擠壓。最終調合物可包含一或多層且可以經塗覆或未經塗覆；或是被包封。

【0098】錠劑的調配之細節可見於“Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1”, H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980(ISBN 0-8247-6918-X)，其全部內容以引用的方式併入本文。

【0099】用於經口投服的固體調合物可調配成立即釋放型和/或改良釋放型。改良釋放型調合物包含延遲釋放型、持續釋放型、脈衝釋放型、受控釋放型、靶向釋放型和程控釋放型。

【0100】適合之改良釋放型調合物揭示於美國專利第6,106,864號。其他適合的釋放藥物技術的細節(例如高能量分散液及滲透性和經塗覆的粒子)可見於Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14(2001)。利用咀嚼膠以達到控制釋放揭示於WO 00/35298。這些參考文獻的全部內容以引用的方式併入本文。

胃腸外投服

【0101】本發明化合物亦可直接投服至血流內、肌肉內、或體內器官內。適合於胃腸外投服的方法包含靜脈

內、動脈內、腹膜內、鞘內、心室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌內和皮下投服。適合於胃腸外投服的裝置包括針(包含微針)注射器、無針注射器和灌流技術。

【0102】胃腸外調合物通常是水性溶液，其可含有賦形劑例如鹽、碳水化合物和緩衝劑(較佳是pH 3至9)，但對於某些應用而言，其更佳是調配成無菌的非水性溶液或調配成乾燥形式以供與適合的載體(例如無菌無致熱原水)一起使用。

【0103】在無菌條件下製備胃腸外調合物，例如，利用冷凍乾燥，可輕易地使用熟悉此項技術之人士習知的標準製藥技術而完成。

【0104】製備胃腸外溶液時所用之本發明化合物的溶解度可藉由使用適合的調配技術而提升，例如添加溶解度增強劑。供胃腸外投服的調合物可調配成立即釋放型和/或改良釋放型。改良釋放型調合物包含延遲釋放型、持續釋放型、脈衝釋放型、受控釋放型、靶向釋放型和程控釋放型。因此，本發明化合物可調配成固體、半固體、或觸變性液體，以植入的長效劑型(depot)之形式投服，以提供改良釋放的活性化合物。此類調合物的範例包含塗藥支架和PGLA微球。

局部投服

【0105】本發明化合物亦可局部投服至皮膚或黏膜，即，經皮膚投服或透皮投服。為此目的之典型的調合物包

含凝膠、水凝膠、洗劑、溶液、乳霜、膏劑、撒粉、敷料、泡沫劑、薄膜、皮膚貼布、薄片、植入物、海綿、纖維、繃帶和微乳液。亦可使用脂質體。典型的載體包含醇、水、礦物油、液體石蠟脂、白色石蠟脂、甘油、聚乙二醇和丙二醇。可添加滲透增強劑；見，例如，J Pharm Sci, 88(10), 955-958, Finnin and Morgan(October 1999)。局部投服的其他方式包含利用電穿孔法(electroporation)、離子電滲法(iontophoresis)、聲泳法(phonophoresis)、聲波導入法(sonophoresis)及微針或無針(例如Powderject™、Bioject™等)注射的方式輸送。這些參考文獻的全部內容以引用的方式併入本文。

【0106】供局部投服的調合物可調配成立即釋放型和/或改良釋放型。改良釋放型調合物包含延遲釋放型、持續釋放型、脈衝釋放型、受控釋放型、靶向釋放型和程控釋放型。

吸入/鼻內投服

【0107】本發明化合物可亦經由鼻內投服或利用吸入的方式投服，通常是以乾粉的形式(單獨，或為混合物(例如與乳糖形成的乾燥摻合物)，或為混合的組份顆粒(例如與磷脂(例如磷脂醯膽鹼)混合))由乾粉吸入器投服，或以氣溶膠噴霧形式由加壓容器、唧筒、噴霧器、霧化器(atomizer)(較佳是利用電流體動力學產生微細薄霧的霧化器)、或噴霧器(nebulizer)，有或無使用適合的推進劑(例

如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)的情況下投服。對於鼻內應用，粉末可包含生物黏附劑，例如聚葡萄胺糖或環糊精。

【0108】加壓容器、唧筒、噴霧器、霧化器或噴霧器包含本發明化合物的溶液或懸浮液，包括，例如，乙醇、含水乙醇、或用於分散、助溶或延長釋放活性劑之適合的替代試劑、作為溶劑的推進劑和任意的界面活性劑(例如山梨糖醇酐三油酸酯、油酸、或寡聚乳酸)。

【0109】在使用於乾粉或懸浮液調合物之前，藥物產物先經微粒化至適合於利用吸入輸送的尺寸(通常是小於5微米)。此可藉由任何適合的粉碎方法達成，例如螺旋噴射研磨、流化床噴射研磨、超臨界流體加工以形成奈米粒子、高壓均質化、或噴霧乾燥。

【0110】用於吸入器(inhaler)或吹入器(insufflator)之膠囊(由例如明膠或HPMC製得)、泡殼(blister)和藥匣可調配成含有本發明化合物、適合的粉末基底(例如乳糖或澱粉)和功能改良劑(例如l-白胺酸、甘露糖、或硬脂酸鎂)之粉末混合物。乳糖可為無水或為單水合物形式，較佳是後者。其他適合的賦形劑包含聚葡萄糖、葡萄糖、麥芽糖、山梨糖醇、木糖醇、果糖、蔗糖和海藻糖。

【0111】適合用於利用電流體動力學以產生微細薄霧的霧化器(atomizer)的溶液調合物每次啟動可含有1 μg至20mg之本發明化合物，且每次啟動體積可為1 μL至100 μL。典型的調合物包含本發明化合物、丙二醇、無菌水、

乙醇和氯化鈉。可用於取代丙二醇之替代溶劑包含甘油和聚乙二醇。

【0112】可在本發明之用於吸入/鼻內投服的調合物中加入適合的調味劑(例如薄荷腦和左旋薄荷腦(levomenthol))、或甜味劑(例如糖精或糖精鈉)。

【0113】供吸入/鼻內投服的調合物可使用，例如聚(DL-乳酸-乙酸共聚物)(PGLA)，而調配成立即釋放型和/或改良釋放型。改良釋放型調合物包含延遲釋放型、持續釋放型、脈衝釋放型、受控釋放型、靶向釋放型和程控釋放型。

【0114】在乾粉吸入器和氣溶膠的情況中，劑量單位係利用輸送定量劑量的閥來決定。根據本發明的劑量單位通常是設計成使所投服的定量劑量或每次噴量(“puff”)包含所欲量之本發明化合物。整體每日劑量可以單次劑量投服或更常為以分次劑量形式全天投服。

直腸/陰道投服

【0115】本發明化合物可以例如栓劑、子宮托、或灌腸劑的形式經直腸或陰道投服。可可脂是慣用的栓劑基底，但適當的話可使用各種替代物。供直腸/陰道投服的調合物可調配成立即釋放型和/或改良釋放型。改良釋放型調合物包含延遲釋放型、持續釋放型、脈衝釋放型、受控釋放型、靶向釋放型和程控釋放型。

眼部投服

【0116】本發明化合物亦可直接投服至眼睛或耳部，通常是以於經等滲透且pH調節過的無菌食鹽水中所形成之微粒化的懸浮液或溶液之滴劑形式。適合於眼部和耳部投服之其他調合物包含膏劑、生物可降解的植入物(例如可吸收的凝膠海綿、膠原蛋白)和生物不可降解的植入物(例如聚矽氧)、薄片、鏡片及微粒或囊泡(vesicular)系統，例如類脂質體(noisome)或脂質體(liposome)。聚合物(例如交聯聚丙烯酸酸、聚乙烯醇、玻尿酸)、纖維素聚合物(例如羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、或甲基纖維素)、或異元多醣(heteropolysaccharide)聚合物(例如結蘭膠(gelan gum))可與防腐劑(例如苯扎氯銨(benzalkonium chloride))一起加入。此類調合物亦可利用離子電滲法(iontophoresis)輸送。

【0117】供眼部/耳部投服的調合物可調配成立即釋放型和/或改良釋放型。改良釋放型調合物包含延遲釋放型、持續釋放型、脈衝釋放型、受控釋放型、靶向釋放型或程控釋放型。

其他技術

【0118】為了增進溶解度、溶解速率、掩味性、生物可利用率和/或安定性以供用於任何上述的投服模式，本發明化合物可與溶解性的巨分子個體(例如環糊精)和其適合的衍生物或含聚乙二醇的聚合物組合。

【0119】例如，藥物-環糊精錯合物已經常見於大部份的劑型和投服途徑。可使用包合型(inclusion)或非包合型(non-inclusion)錯合物二者。作為與藥物的直接錯合的替代方案，可以使用環糊精作為輔助添加劑，即作為載體、稀釋劑、或助溶劑。最常用於這些目的的是α-、β-、和γ-環糊精，其範例可見於PCT公開案WO 91/11172、WO 94/02518和WO 98/55148，其全部內容以引用的方式併入本文。

劑量

【0120】所投服的活性化合物的劑量將決定於待治療的對象、疾病或病症的嚴重度、投服頻率、化合物的性質和開藥醫師的判斷。然而，有效劑量範圍通常是每天每公斤體重約0.001至約100mg，較佳是約0.01至約35mg/kg/天，單劑或分劑。對於70 kg人類而言，劑量可為約0.07至約7000mg/天，較佳是約0.7至約2500mg/天。在一些例子中，低於上述範圍的下限的劑量可能更為適合，然而在其他情況在不造成有害副作用的情況下仍可使用較高的劑量，而此較高劑量通常係分成數個較小劑量以供全天投服。

部件套組(Kit-of-Parts)

【0121】由於可能希望投服活性化合物的組合，例如為了治療特定疾病或病症的目的，在本發明的範圍內的是

可將二或多個藥學組成物(其中至少一者包含本發明化合物)便利地組合成適合於一起投服組成物之套組形式。因此，本發明的套組包含二或多個分離的藥學組成物(其中至少一者包含本發明化合物)，及分別包容該組成物之裝置，例如容器、分格瓶、或分格的鋁箔包。此類套組的一範例是用於包裝錠劑、膠囊等之常見的泡殼(blister)。

【0122】本發明的套組特別適合於投服不同的劑型，例如，經口和胃腸外投服的劑型，以供在不同的劑量間隔投服個別的組成物，或用於相互滴定個別的組成物。為了有利於服藥順從性，套組通常包含用藥指示且可提供記憶輔助裝置。

【實施方式】

【0123】下列縮寫適用於本文：Ac(乙醯基)；AcCl(乙醯氯)；AcOH或HOAc(乙酸)；Ac_2O(乙酸酐)；aq.(水性)；Boc或boc(三級丁氧羰基)；BOP((苯並三唑-1-基氧基)三(二甲胺基)鏻六氟磷酸鹽)；B_2pin_2(雙聯頻哪醇硼酸酯)；ca.(約或大約)；$CDCl_3$(氘化氯仿)；CH_2Cl_2和/或DCM(二氯甲烷)；DABCO(1,4-二氮雜雙環[2,2,2]辛烷)；DAST(二乙胺基三氟化硫)；DBU(1,8-二氮雜雙環[5,4,0]十一烷-7-烯)；DCE(二氯乙烷)；DEA(二乙胺)；DIBAL或DIBAL-H(二異丁基氫化鋁)；DIC(二異丙基碳二亞胺)；DIPEA或Hunig氏鹼(N,N-二異丙基乙胺)；DHP(二氫吡喃)；DMA(二甲基乙醯胺)；DMF(二甲基甲醯胺)；

DME(乙二醇)；DMP(Dess-Martin過碘烷(periodinane))；DMAP(4-二甲胺基吡啶)；DMSO(二甲基亞碸)；DMSO-d_6(氘化的二甲基亞碸)；EDC或EDCI(1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)-碳二亞胺)；Et(乙基)；Et_3N或TEA(三乙胺)；EtOH(乙醇)；EtOAc(乙酸乙酯)；Et_2O(二乙醚)；g或gm(克)；HATU(2-(7-氮雜-1H-苯並三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸鹽)；HBTU(o-(苯並三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸鹽)；HFIP(1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇)；HMPT(三(二甲胺基)膦)；HPLC(高效能液相層析)；HOBT(1-羥基苯並三唑)；h或hr(小時)；iBu(異丁基)；IPA(異丙醇)；iPr(異丙基)；iPrOAc(乙酸異丙酯)；KHMDS(二(三甲基矽基)胺化鉀)；KOAc(乙酸鉀)；LAH(氫化鋁鋰)；LCMS(液相層析-質譜)；LDA(二異丙基胺化鋰)；LiHMDS(二(三甲基矽基)胺化鋰)；mCPBA(間氯過氧苯甲酸)；Me(甲基)；MeOH(甲醇)；MeOD(氘化甲醇)；MeCN(乙腈)；m或min(分鐘)；mg(毫克)； Ms(甲磺醯基)； MsCl(甲磺醯氯)；N(正)；NBS(N-溴琥珀醯亞胺)；NCS(N-氯琥珀醯亞胺)；NFSI(N-氟雙苯磺醯胺)；NMR(核磁共振)；nBu(正丁基)；nBuLi(正丁基鋰)；nPr(正丙基)；Pd/C(披鈀碳)；$Pd_2(dba)_3$(三(二苄亞基丙酮)二鈀(0))；Pd(dppf)Cl_2([1,1'-二(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈀(II))；Pd[P(o-tol)$_3$]$_2$(二[三(2-甲基苯基)膦]鈀)；Ph(苯基)；PTSA或pTSA(對甲苯磺酸)；PPTS：(對甲苯磺酸吡啶鹽)；Rt(遲滯時間)；rt(室溫)；RuCl(p-cymene)[(R,R)-

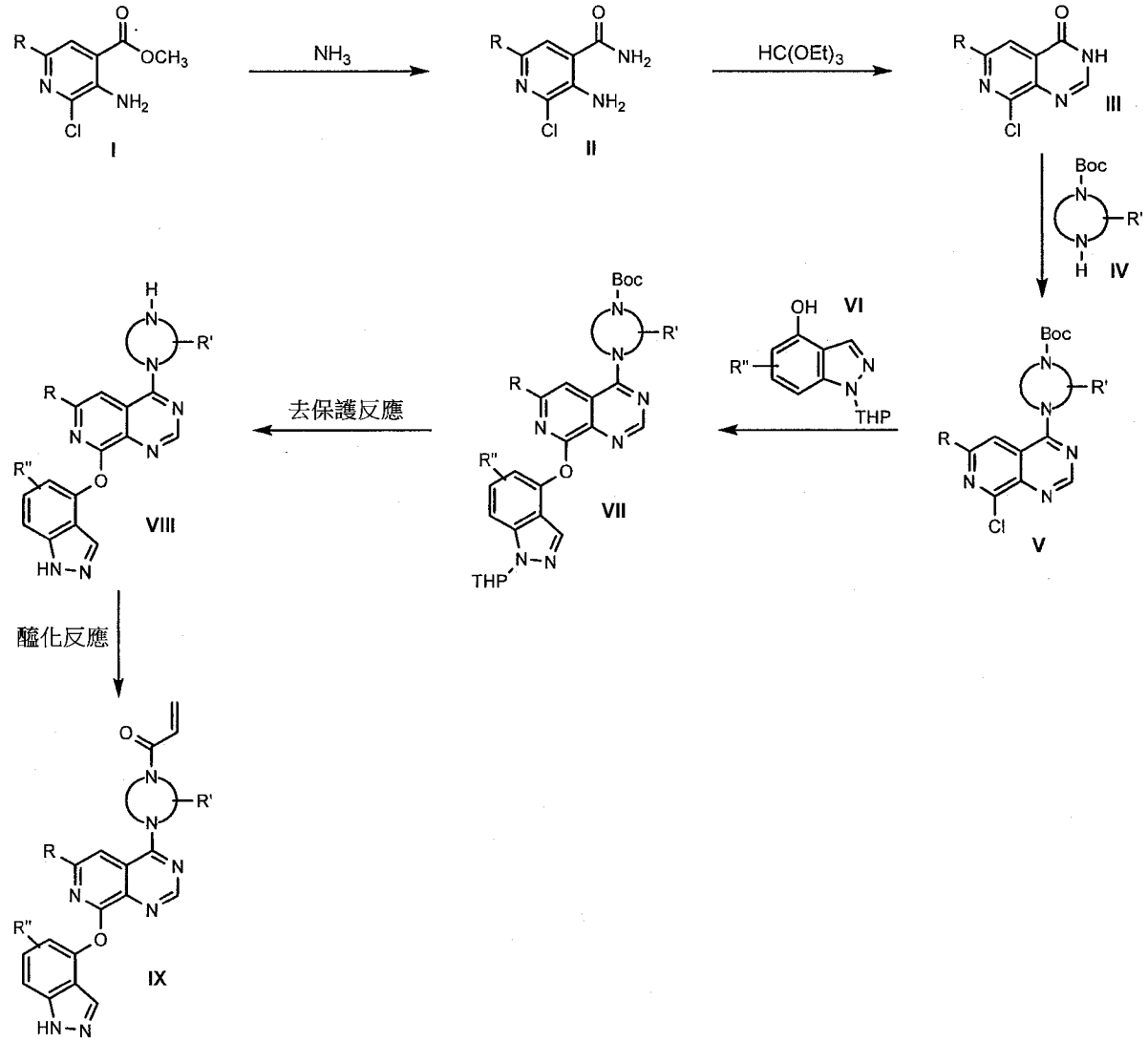
Ts-DPEN]([N-[(1R,2R)-2-(胺基-κN)-1,2-二苯基乙基]-4-甲基苯磺醯胺基-κN]氯[(1,2,3,4,5,6-η)-1-甲基-4-(1-甲基乙基)苯]-釕)；s或sec(秒)；Selectfluor(N-氯甲基-*N'*-氟三伸乙二銨二(四氟硼酸鹽))；SEM(2-三甲基矽基乙氧基甲氧基)；SFC(超臨界流體層析)；Si-Thiol(矽膠1-丙烷硫醇)；SK-CCO2-A(2-(二甲胺基甲基)二茂鐵-1-基-鈀(II)氯二降冰片基膦)；T3P(丙基膦酸酐)；TBAF(氟化四丁銨)；TBDMSCl(三級丁基二甲基氯矽烷)；TBME或MTBE(三級丁基甲基醚)；t-BuOH(2-甲基-2-丙醇、三級丁醇或三級丁基醇)；tBu-Xphos(2-二-三級丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯)；TDA-1(三[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]胺或三(3,6-二氧雜庚基)胺)；TEA、NEt_3或Et_3N(三乙胺)；TFA(三氟乙酸)；THF(四氫呋喃)；THP(四氫吡喃)；TLC(薄層層析)；TMS(三甲基矽基)；TMSCl(三甲基氯矽烷)；$TMSCF_3$(三甲基(三氟甲基)矽烷)；Tos或tosyl(4-甲苯磺醯基)；TOSMIC(對甲苯磺醯基甲基異腈)；UV(紫外光)。

實例

【0124】文中之所有反應和文中所用之新穎起始物的製備方法均是習知的，且用於進行反應和製備方法之適合的試劑和反應條件以及單離所欲產物的步驟均是熟悉此項技術之人士參考文獻的步驟及其中的實例和製法而可以得知的。

通用合成流程

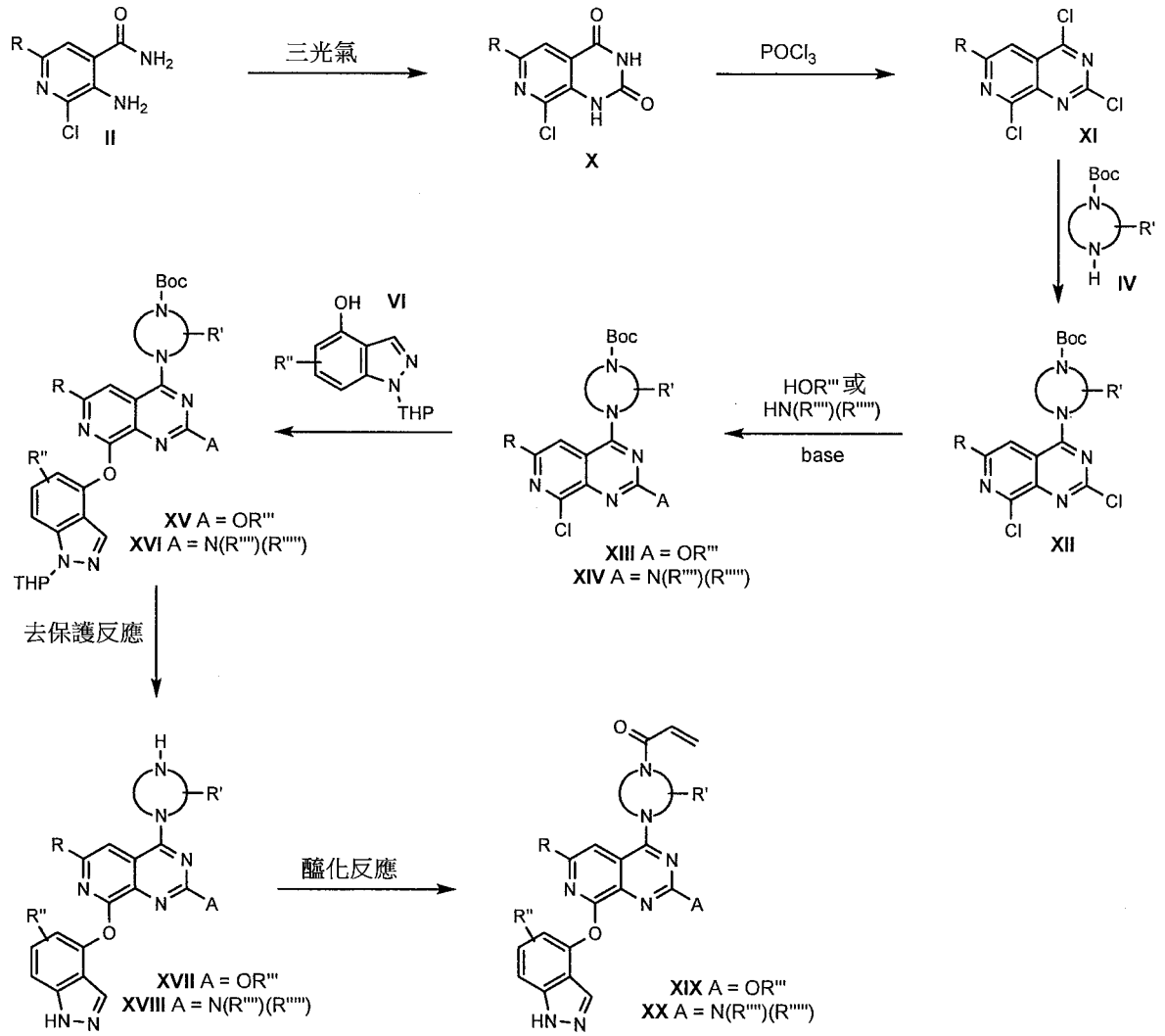
【0125】在通用合成程序中，具有化合物IX所示之通式結構的化合物係依據方法A製備：



【0126】化合物I可使用氨氣於甲醇中轉化成一級醯胺，並與原甲酸三乙酯縮合以得到化合物III。化合物III可使用胺IV在BOP試劑和DBU的存在下，或使用$POCl_3$(取代BOP試劑)和DBU，而轉化成化合物V。化合物V的親核性芳族取代反應可使用適合的親核試劑(例如化合物VI)在鹼(例如Cs_2CO_3)和溶劑(例如DMA或DMSO)的存在下實

施，以得到化合物VII。若化合物VI是弱親核試劑，則可使用添加劑(例如KF)。保護基可使用酸(例如TFA)移除，繼之在Schotten-Baumann條件下以醯氯進行醯化反應以得到化合物IX。R、R'、和R''係如本文中之體系、流程圖、實例和申請專利範圍所定義。

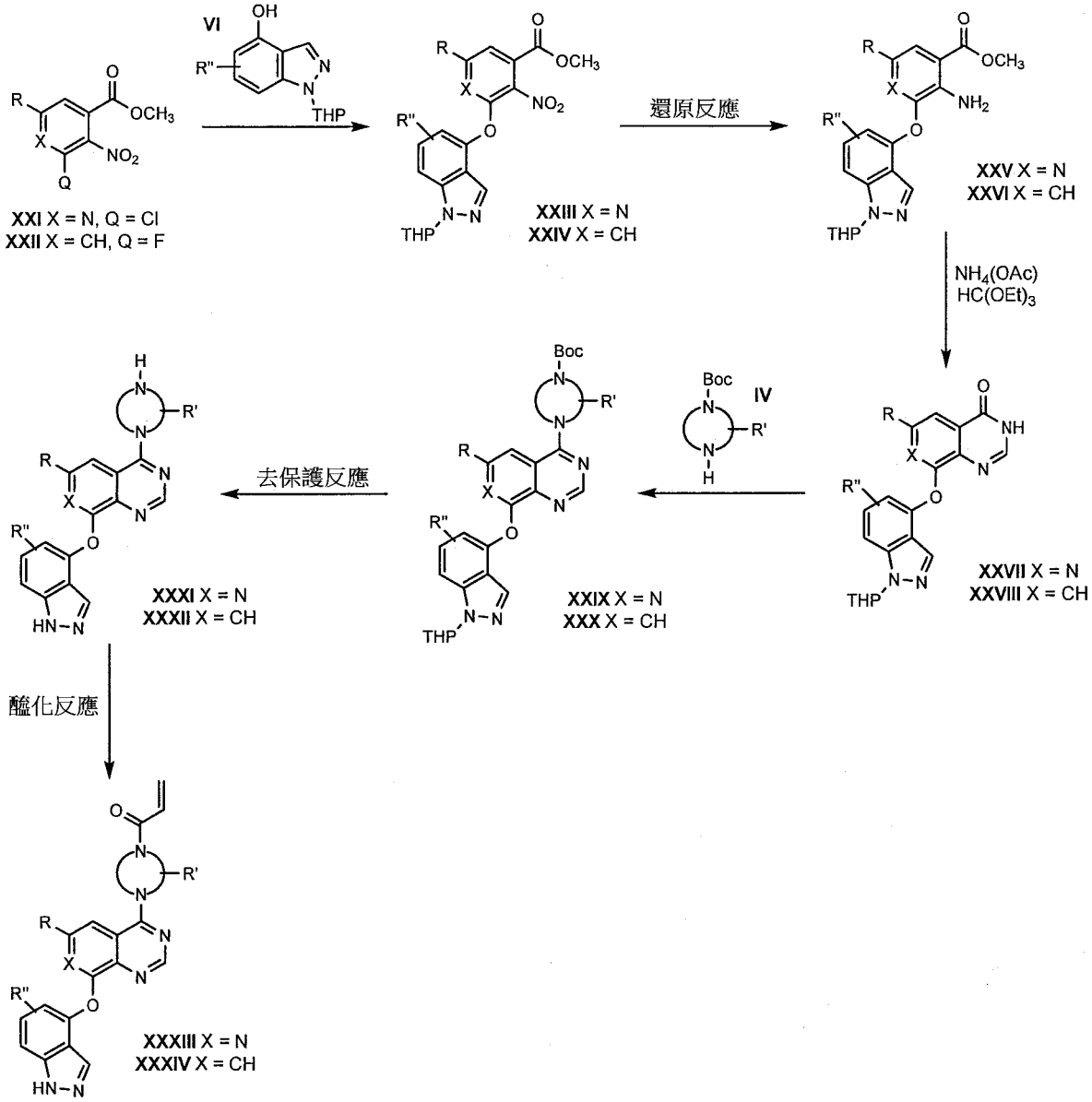
【0127】在通用合成程序中，具有化合物XIX和XX所示之通式結構的化合物係依據方法B製備：



【0128】一級醯胺II可使用三光氣轉化成二酮X。二酮X可使用$POCl_3$轉化成二氯化物，且接著可使用胺IV在鹼性條件下轉化成化合物XII。化合物XII可使用氧或氮親

核試劑在鹼性條件下轉化成化合物XIII或XIV。化合物XIII或XIV可使用親核試劑VI在鹼性條件下轉化成化合物XV或XVI。保護基可接著使用酸(例如TFA)移除，以得化合物XVII或XVIII，繼之在Schotten-Baumann條件下以醯氯進行醯化反應以得到化合物XIX或XX。R、R’、和R’’、R’’’、R’’’’、和R’’’’’係如本文中之體系、流程圖、實例和申請專利範圍所定義。

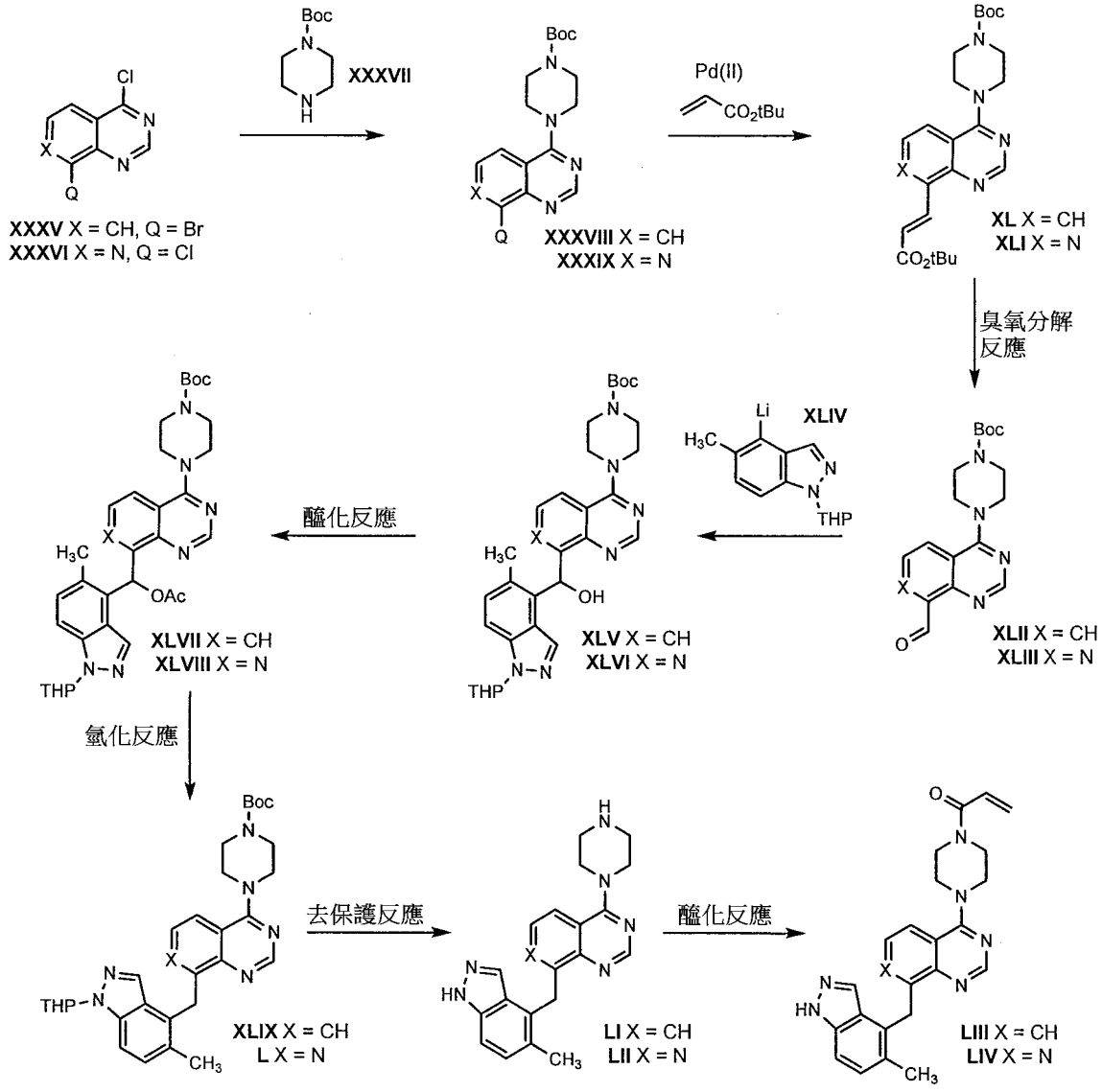
【0129】在通用合成程序中，具有化合物XXXIII和XXXIV所示之通式結構的化合物係依據方法C製備：



【0130】化合物XXI或XXII可使用親核試劑VI在鹼性條件下轉化成化合物XXIII或XXIV。硝基基團可被還原而分別得到化合物XXV或XXVI。化合物XXV和XXVI可轉化成一級醯胺及與原甲酸三乙酯縮合以得到化合物XXVII或XXVIII。化合物XXVII或XXVIII可使用胺IV在BOP和DBU的存在下轉化成化合物XXIX或XXX。保護基可使用酸(例如TFA)移除，以得化合物XXXI或XXXII，繼之在Schotten-Baumann條件下以醯氯進行醯化反應，以得到化合物XXXIII或XXXIV。

R、R’、和R’’、R’’’、R’’’’、和R’’’’’係如本文中之體系、流程圖、實例和申請專利範圍所定義。

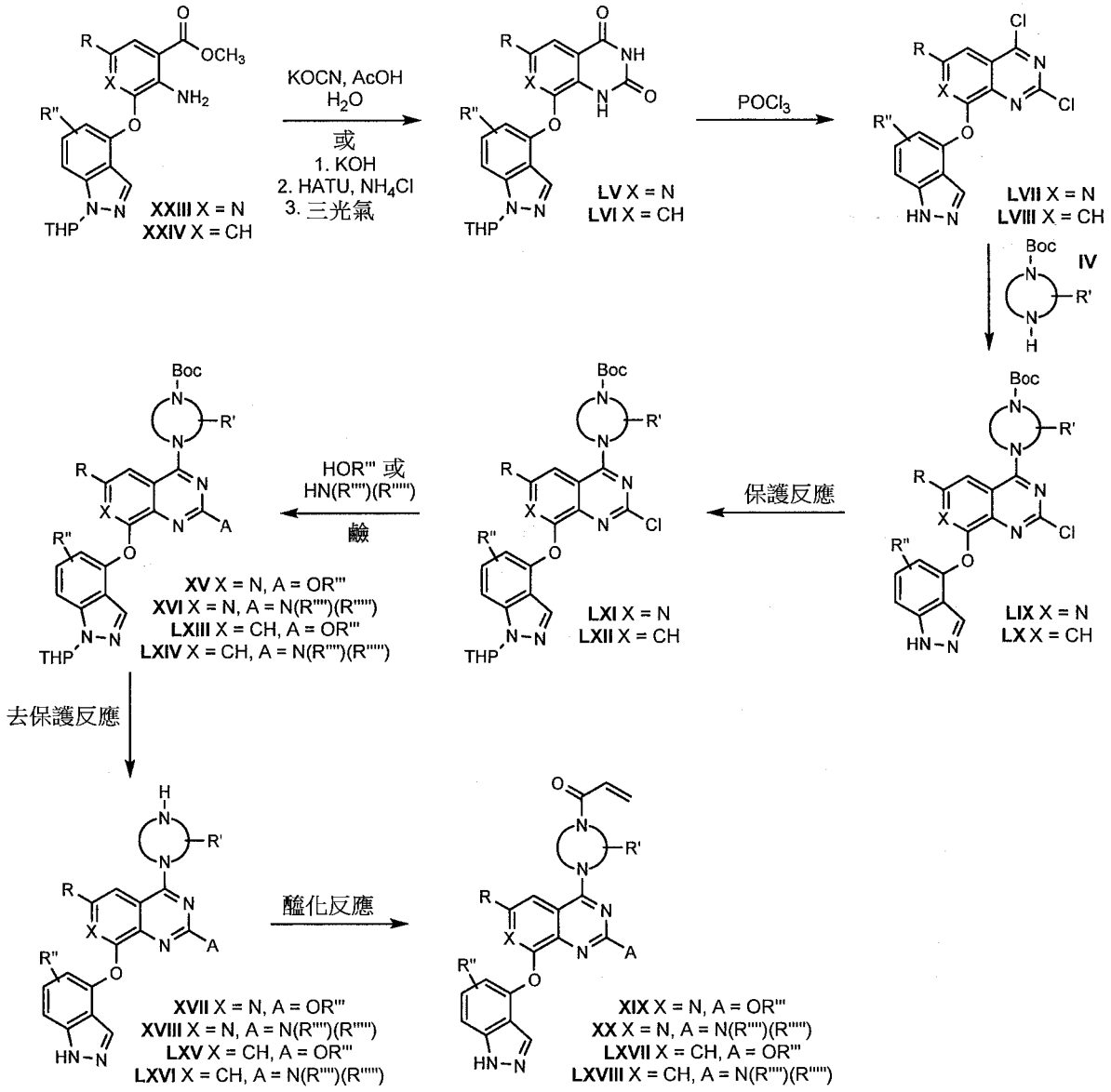
【0131】在通用合成程序中，具有化合物LIII和LIV所示之通式結構的化合物係依據方法D製備：



【0132】化合物XXXV或XXXVI可使用胺XXXVII在鹼性條件下轉化成化合物XXXVIII或XXXIX。化合物XXXVIII或XXXIX可使用丙烯酸三級丁酯和鈀觸媒在鹼性條件下轉化成烯XL或XLI。化合物XL或XLI可使用臭氧轉化成醛XLI或XLII。將芳基鋰物質XLIV添加至醛XLII或

XLIII可得到二級醇XLV或XLVI。化合物XLV或XLVI可使用乙酸酐於吡啶中轉化成化合物XLVII或XLVIII。化合物XLVII或XLVIII使用Pd觸媒在氫氣氛圍下進行氫解可得到化合物XLIX或L。保護基可使用酸(例如TFA)移除，以得化合物LI或LII，繼之在Schotten-Baumann條件下以醯氯進行醯化反應以得到化合物LIII或LIV。

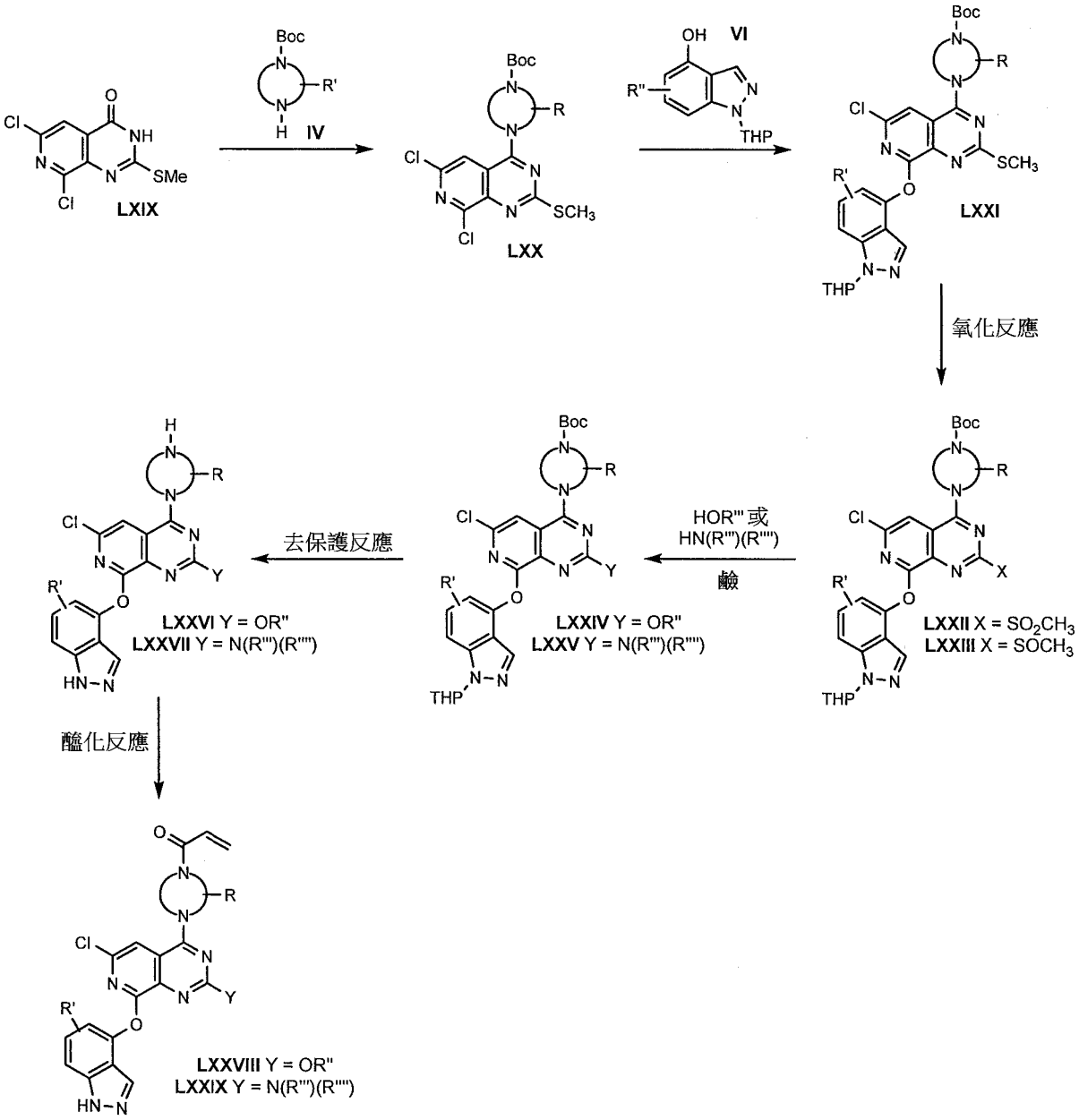
【0133】在通用合成程序中，具有化合物XIX、XX、LXVII、和LXVIII所示之通式結構的化合物係依據方法E製備：



【0134】化合物XXIII或XXIV可使用氰酸鉀在乙酸的存在下轉化成化合物LV或LVI。或者，該酯可使用KOH於甲醇中進行水解，及所得的羧酸可使用HATU和氯化銨轉化成一級醯胺，繼之使用三光氣進行環化反應，以得到化合物LV或LVI。二酮LV或LVI可使用$POCl_3$轉化成二氯化物LVII或LVIII。芳基氯LVII或LVIII可在DIEA的存在下經胺IV取代以得到化合物LIX或LX。使用氮或氧親核試劑在KF和DIEA的存在下於極性溶劑(例如DMSO)中進行親核性

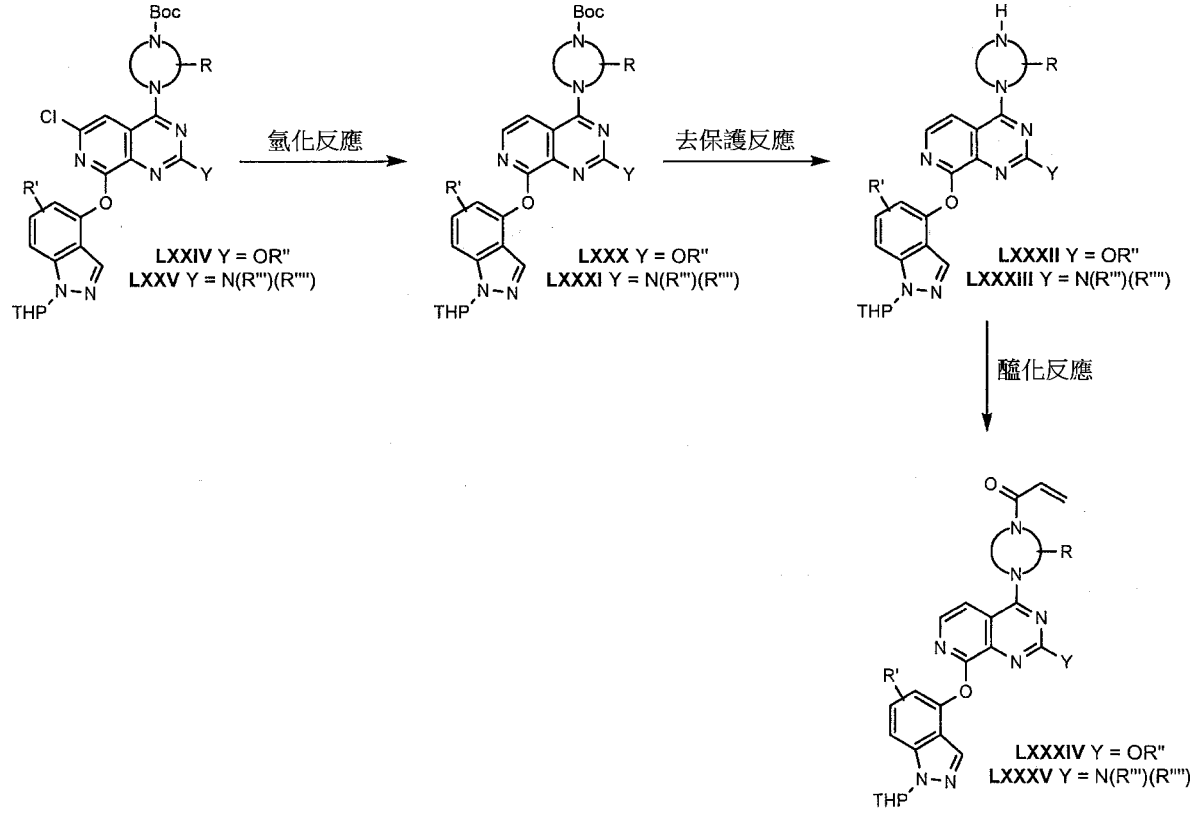
芳族取代反應，可得到化合物XV、XVI、LXIII、或LXIV。保護基可在酸性條件下移除，所得的胺可使用醯氯在鹼性條件下轉化成化合物XIX、XX、LXVII、或LXVIII。R、R’、和R’’、R’’’、R’’’’、和R’’’’’係如本文中之體系、流程圖、實例和申請專利範圍所定義。

【0135】在通用合成程序中，具有化合物LXXVIII和LXXIX所示之通式結構的化合物係依據方法G製備：



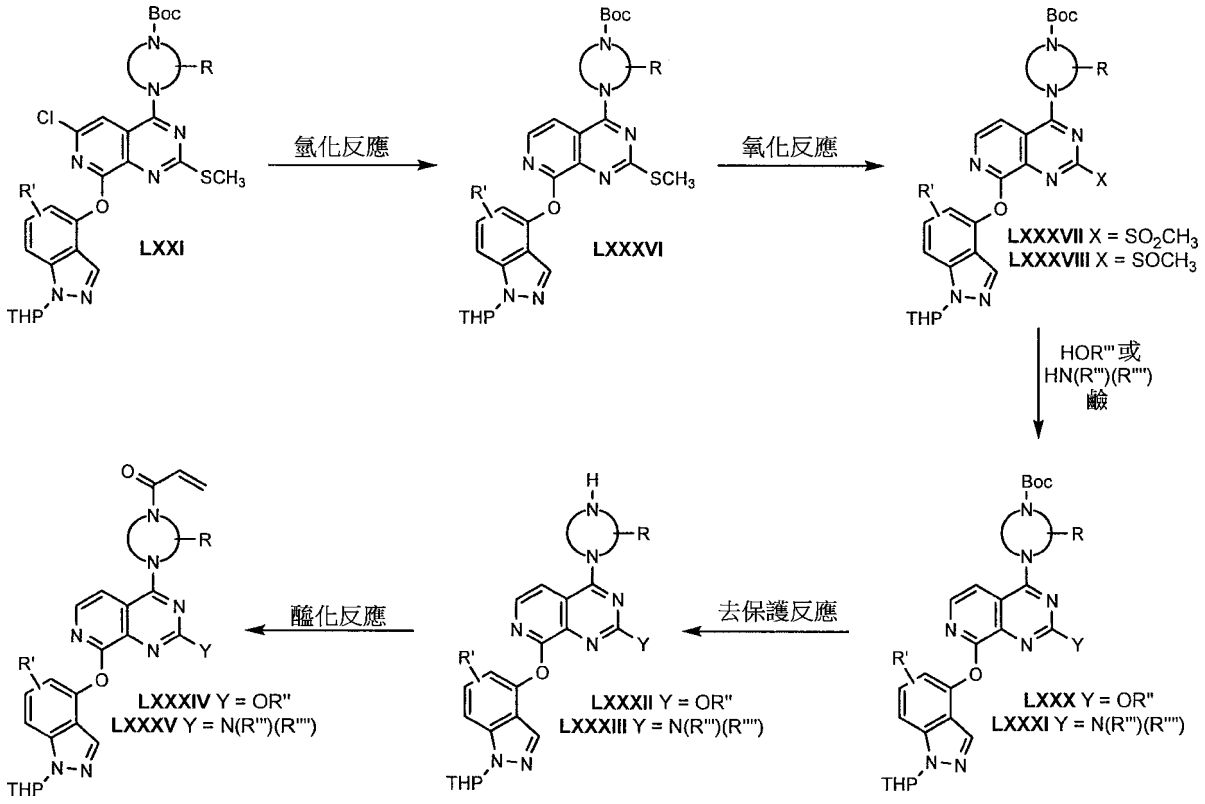
【0136】化合物LXIX可在BOP試劑和DBU的存在下，或使用$POCl_3$(取代BOP試劑)和DBU，轉化成化合物LXX。與化合物(例如VI)的親核性芳族取代反應可在鹼(例如Cs_2CO_3)和溶劑(例如DMA)的存在下進行，以得到化合物例如LXXI。化合物LXXI可使用m-CPBA於溶劑(例如DCM)中氧化成對應的碸LXXII或亞碸LXXIII。與醇的親核性芳族取代反應可在鹼(例如LHMDS)的存在下於適當溶劑(例如THF)中進行，以得到化合物LXXIV。保護基可在酸性條件下移除，所得的胺可使用醯氯在鹼性條件下轉化成化合物LXXVIII。或者，碸LXXII或亞碸LXXIII與胺的親核性芳族取代反應可在鹼(例如DIPEA)的存在下於溶劑(例如tBuOH)中進行。保護基可在酸性條件下移除，所得的胺可在醯氯的存在下在鹼性條件下轉化成化合物LXXIX。R、R'、和R''、R'''、R''''、和R'''''係如本文中之體系、流程圖、實例和申請專利範圍所定義。

【0137】在通用合成程序中，具有化合物LXXXIV和LXXX所示之通式結構的化合物係依據方法H製備：



【0138】化合物LXXIV和LXXV可在觸媒(例如披鈀碳)的存在下在氫氣氛圍下還原而分別得到化合物LXXX和LXXXI。化合物LXXX和LXXXI可在酸性條件下去保護，及所得的胺可在醯氯的存在下在鹼性條件下轉化成對應的丙烯醯胺LXXXIV和LXXXV。R、R'、和R''、R'''、R''''、和R'''''係如本文中之體系、流程圖、實例和申請專利範圍所定義。

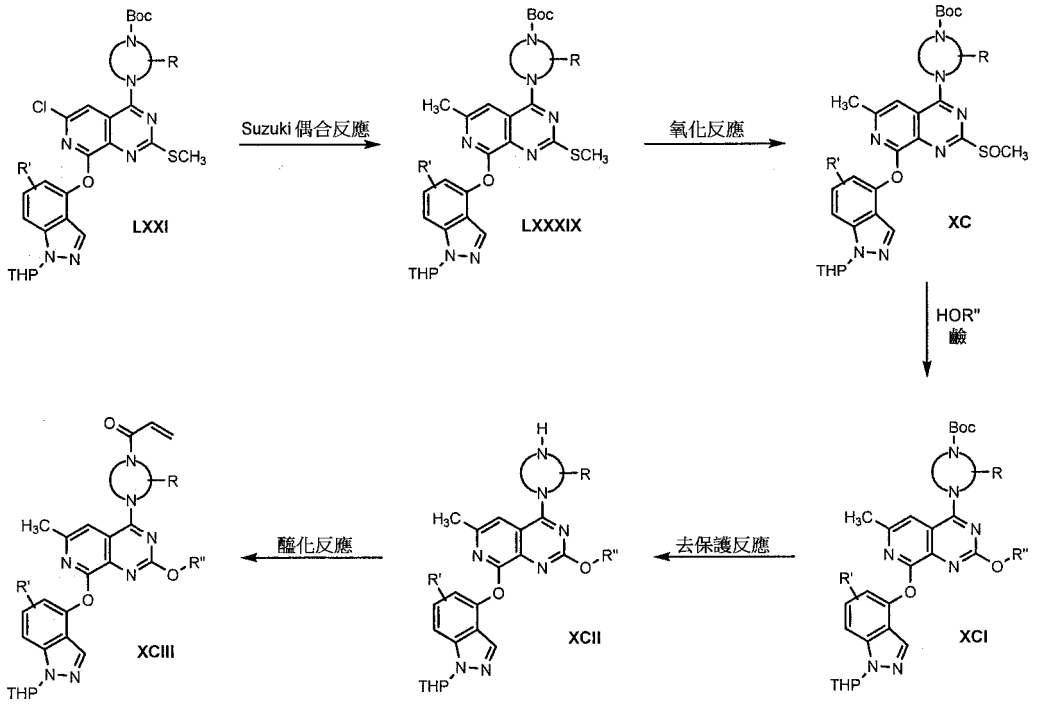
【0139】在通用合成程序中，具有化合物(VII)所示之通式結構的化合物係依據方法I製備：



【0140】化合物LXXI可在觸媒(例如PdCl(dppf))和還原劑(例如$NaBH_4$)的存在下氫化以得到化合物LXXXVI。化合物LXXXVI可在氧化劑(例如m-CPBA)的存在下於溶劑(例如DCM)中氧化成碸例如LXXXVII或亞碸例如LXXXVIII。碸LXXXVII或亞碸LXXXVIII與醇的親核性芳族取代反應可在適合鹼(例如LHMDS)的存在下於溶劑(例如THF)中進行以得到化合物LXXX。保護基可在酸性條件下移除，所得的胺可使用醯氯在鹼性條件下轉化成化合物LXXXIV。或者，碸LXXXVII或亞碸LXXXVIII與胺的親核性芳族取代反應可在鹼(例如DIPEA)的存在下於溶劑(例如tBuOH)中進行以得到化合物LXXXI。保護基可在酸性條件下移除，所得的胺可在醯氯的存在下在鹼性條件下轉化成化合物LXXXV。R、R'、和R''、R'''、R''''、和R'''''係如

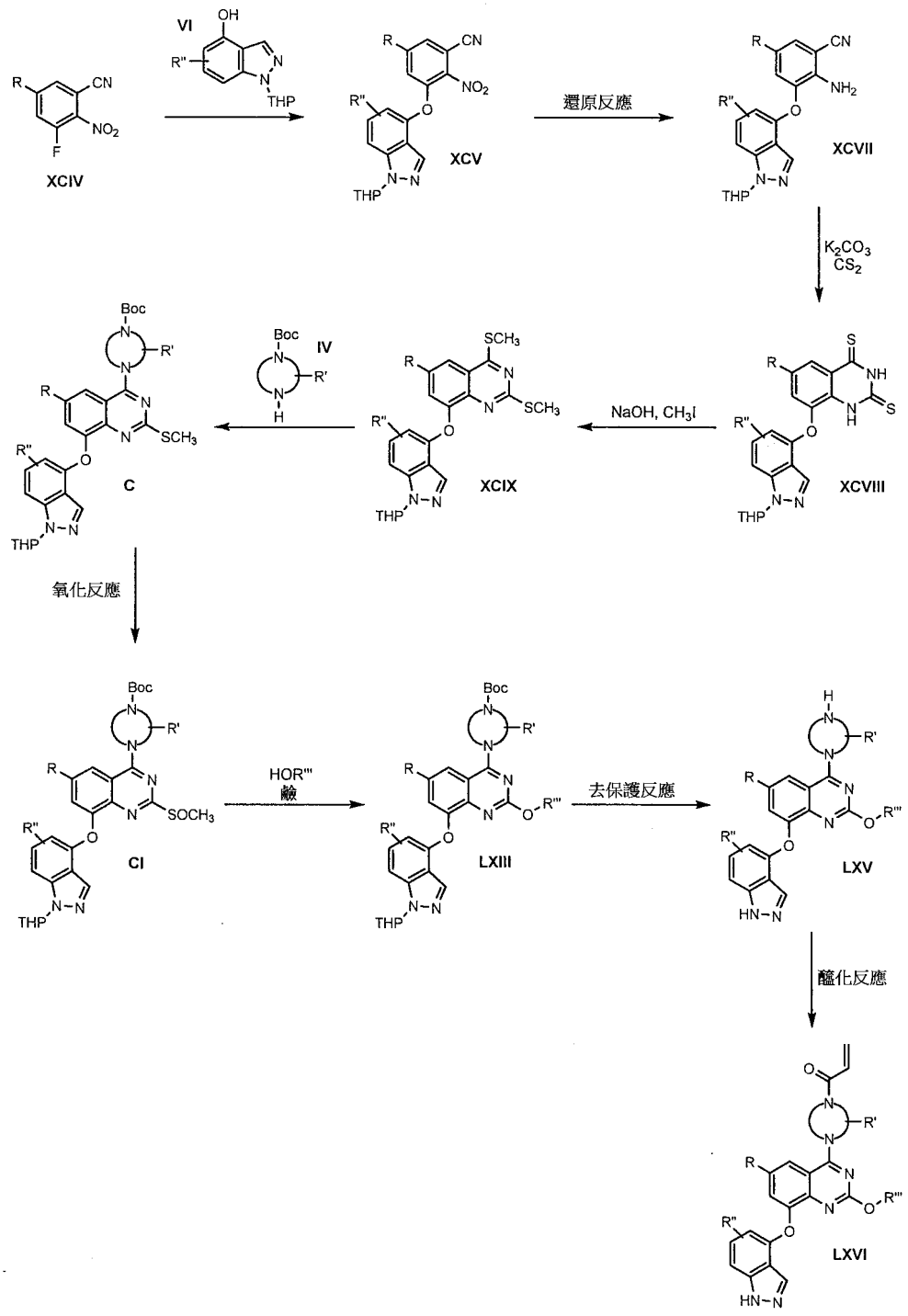
本文中之體系、流程圖、實例和申請專利範圍所定義。

【0141】在通用合成程序中，具有化合物(XCIII)所示之通式結構的化合物係依據方法K製備：



【0142】化合物例如LXXI可在標準Suzuki偶合條件下轉化成化合物例如LXXXIX。化合物例如LXXXIX可以氧化劑(例如m-CPBA)於溶劑(例如DCM)中氧化成亞碸例如XC。化合物XC可在適合鹼(例如LHMDS)的存在下於溶劑(例如THF)中經由與醇的親核性芳族取代反應而轉化成化合物XCI。保護基可在酸性條件下移除，及胺可在醯氯的存在下在鹼性條件下轉化成化合物XCIII。R、R'、R''、和R'''係如本文中之體系、流程圖、實例和申請專利範圍所定義。

【0143】在通用合成程序中，具有化合物(LXVI)所示之通式結構的化合物係依據方法L製備：



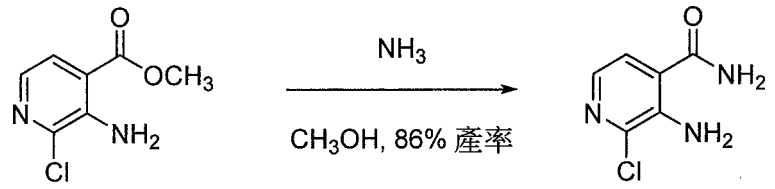
【0144】化合物XCIV可使用親核試劑VI在鹼性條件下轉化成化合物XCV。硝基基團可被還原以得到化合物XCVI。化合物XCVI可以CS_2在鹼(例如K_2CO_3)的存在下轉化成二硫酮XCVIII。二硫酮XCVIII可在鹼(例如NaOH)的存在下以甲基碘烷基化。與胺(例如IV)的親核性芳族取代

反應可在高溫下在鹼(例如K_2CO_3)的存在下於溶劑(例如DMA)中進行而得到化合物C。化合物例如C可以氧化劑(例如m-CPBA)於溶劑(例如DCM)中氧化成亞碸例如CI。化合物CI可在適合鹼(例如LHMDS)的存在下於溶劑(例如THF)中經由與醇的親核性芳族取代反應而轉化成化合物LXIII。保護基可被移除，胺可在醯氯的存在下在鹼性條件下轉化成化合物LXVI。R、R'、R''、和R'''係如本文中之體系、流程圖、實例和申請專利範圍所定義。

重要的合成中間物之製備：

4-(8-氯吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(4)之製備

步驟1：

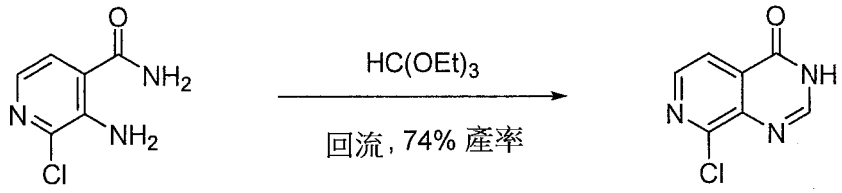


1　　2

【0145】3-胺基-2-氯異菸鹼酸甲酯(**1**)(180g，0.96mol)和甲醇(1.2L)的混合物於壓熱鍋中經氨氣沖刷直到飽和。混合物在30℃下攪拌48小時。一份的粗質反應混合物經LC-MS分析，顯示反應完成。混合物經濃縮得到粗產物，粗產物經EtOAc(200mL)碾製，過濾，及收集濾餅並在真空下乾燥，得3-胺基-2-氯吡啶-4-甲醯胺(**2**)的白色固體(142g，86%產率)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 8.19 (s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.62(d, J=5.0Hz, 1H), 7.51(d, J=5.0Hz,

1H), 6.77(s, 2H)。LCMS(ESI)m/z 172, 174(M+H)。

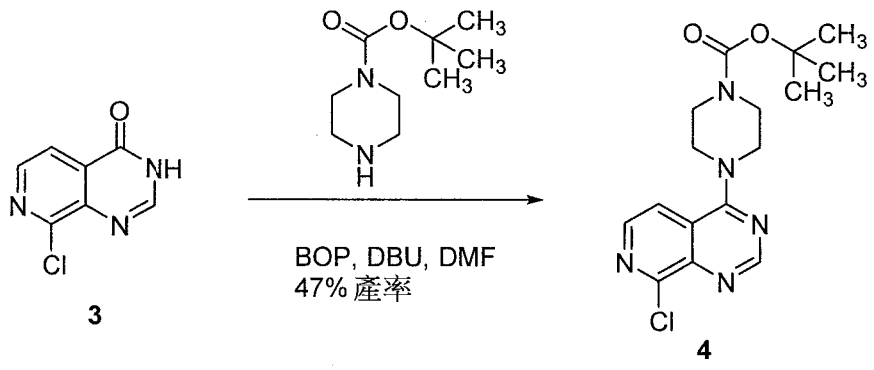
步驟 2：



2 **3**

【0146】3-胺基-2-氯異菸鹼醯胺(**2**)(140g，0.816mol)於原甲酸三乙酯(1.5L)所形成的混合物在回流情況下加熱16h。混合物冷卻至25℃及過濾。濾餅經EtOAc(2x100mL)沖洗，及乾燥，得8-氯吡啶並[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮(3)的灰白色固體(110g，74%產率)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 12.86(s, 1H), 8.44(d, J=5.1Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 7.97(d, J=5.1Hz, 1H)。LCMS(ESI)m/z 182, 184(M+H)。

步驟 3



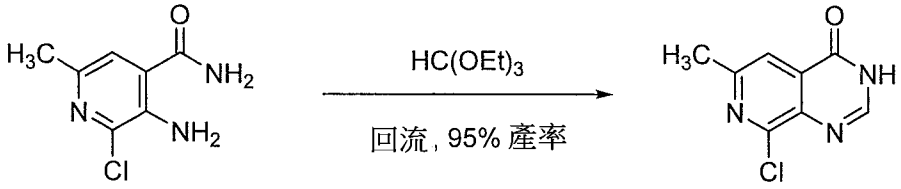
3 **4**

【0147】在攪拌之由8-氯吡啶並[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮(**3**)(110g，0.61mol)於DMF(1.6L)所形成的懸浮液中加入哌嗪-1-甲酸三級丁酯(135g，0.73mol)和BOP(402g，

0.91mol)，繼之加入DBU(184g，1.2mol)。所得的溶液在25℃下攪拌6小時。粗質反應混合物以LCMS監視，顯示大部份的起始物消耗完。混合物經冰水(7L)稀釋，及以EtOAc(4x1.5L)萃取。合併的有機層經水(3x3L)和食鹽水(2L)沖洗，以Na_2SO_4乾燥及濃縮，得粗產物。粗產物經矽膠層析純化，以5%甲醇/DCM洗提，得4-(8-氯吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**4**)的淡黃色固體(101g，47%產率)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.89(s, 1H), 8.34(d, J=5.7Hz, 1H), 7.58(d, J=5.7Hz, 1H), 4.13-3.79(m, 4H), 3.66(dd, J=6.2, 4.1Hz, 4H), 1.50(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 350, 352(M+H)。

4-(8-氯-6-甲基吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(7)之製備

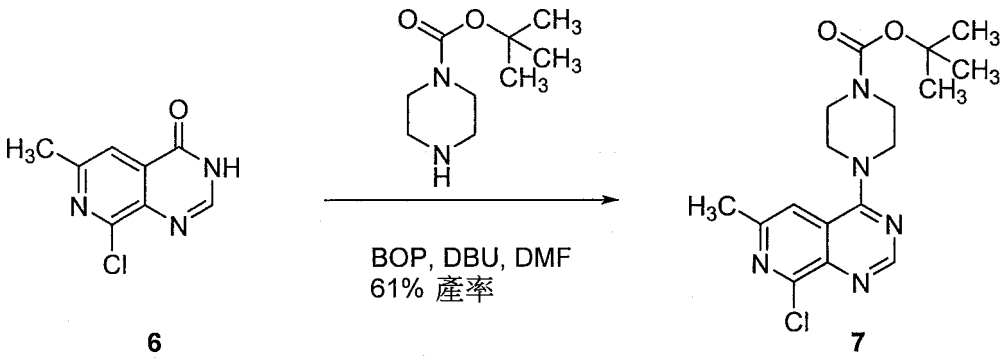
步驟1：



5 **6**

【0148】8-氯-6-甲基吡啶並[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮(**6**)(1.7g，95%產率)係依據製備8-氯吡啶並[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮(**3**)的步驟製備。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 12.73(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.83(s, 1H), 2.57(s, 3H)。LCMS(ESI)m/z 196(M+H)。

步驟2：

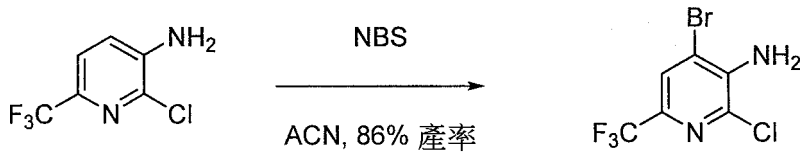


6　　7

【0149】4-(8-氯-6-甲基吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**7**)(1.7g，61%產率)係依據製備4-(8-氯吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**4**)的步驟製備。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 8.84(s, 1H), 7.40(s, 1H), 3.90-3.77(m, 4H), 3.65(dd, J=6.2, 4.0Hz, 4H), 2.68(s, 3H), 1.50(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 364, 366(M+H)。

8-氯-6-(三氟甲基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮(12)之製備

步驟1：

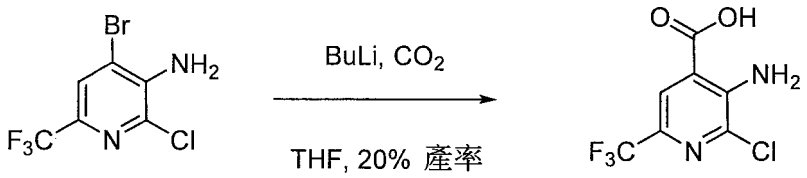


8　　9

【0150】在2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(**8**)(5.0g，25 mmol)於乙腈(60mL)所形成的溶液中加入NBS(5.0g，28mmol)。混合物在回流的情況下攪拌3小時，濃縮，以矽膠層析純化，以石油醚洗提，得4-溴-2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(**9**)的紅色半固體(6.0g，86%產率)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 7.68(s, 1H), 4.93(s, 2H)。LCMS(ESI)m/z

275, 277(M+H)。

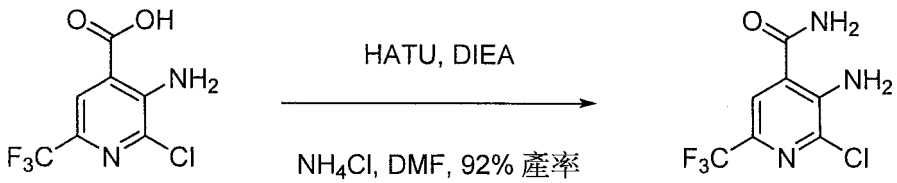
步驟 2：



9 **10**

【0151】在-78℃和氮氣下，在4-溴-2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(**9**)(17.7g，64.2mmol)於THF(500mL)所形成的溶液中加入BuLi(2.5M己烷溶液，116mL，289mmol，4.5 eq)。所得的混合物在-75℃下攪拌30分鐘。接著，將二氧化碳氣體通入反應混合物中歷時3小時。在反應混合物中加入飽和NH_4Cl水溶液(100mL)以使反應驟停，使用2 N HCl調整至pH 5，及水層經EtOAc(3x200mL)萃取。合併的EtOAc層經水(300mL)沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，得粗產物。EtOAc和石油醚的混合物(石油醚：EtOAc=15：1，20mL)加至粗產物中，混合物靜置過夜。收集黃色固體，得3-胺基-2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸(**10**)的黃色固體(3.0g，20%產率)。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 14.08(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.53(s, 2H)。LCMS (ESI)m/z 241, 243(M+H)。

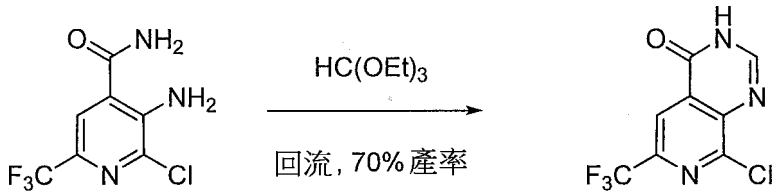
步驟3：



10 **11**

【0152】3-胺基-2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸(**10**)(2.5g，10mmol)、NH_4Cl(723mg，13.5mmol)、HATU(5.1g，13mmol)和DIPEA(4.0g，31mmol)於DMF(10mL)所形成的混合物在25℃和氮氣下攪拌3小時。LCMS分析顯示反應完成。在反應混合物中加入LiCl水溶液以使反應驟停，及以EtOAc(2x100mL)萃取。合併的EtOAc層經食鹽水(20mL)沖洗，以Na_2SO_4乾燥，濃縮及以快速層析純化(EtOAc/石油醚)，得3-胺基-2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲醯胺(**11**)的黃色固體(2.3g，92%產率)。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 8.41(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.55(s, 2H)。LCMS (ESI)m/z 240, 242(M+H)。

步驟4：



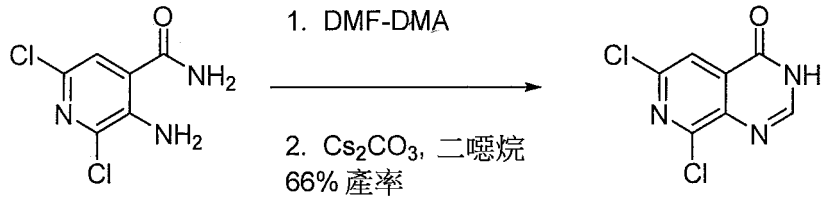
11 **12**

【0153】8-氯-6-(三氟甲基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮(**12**)(1.8g，70%產率)係依據製備8-氯吡啶並[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮(**3**)的步驟製備。^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ

8.41(s, 1H), 8.29(s, 1H)。LCMS(ESI)m/z 250, 252(M+H)。

4-(6,8-二氯吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(16)之製備

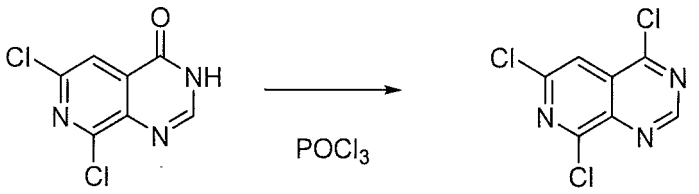
步驟1：



13 **14**

【0154】於密封的管子中，在3-胺基-2,6-二氯吡啶-4-甲醯胺(**13**)(5g，0.024mol)中加入N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(3.5g，0.03mole)，反應混合物在100℃下加熱15分鐘。LCMS和^{1}H NMR顯示起始物消耗完且生成3-胺基-2,6-二氯-N-((二甲胺基)亞甲基)異菸鹼醯胺。在粗質反應混合物中加入1,4-二噁烷(30mL)，繼之添加碳酸銫(15.8g，0.05mol)。所得的反應混合物在100℃下加熱4小時。TLC(40% EtOAc/己烷)和^{1}H NMR顯示反應完成。反應混合物在低壓下濃縮。殘餘物經冰水(15mL)稀釋及以1N HCl酸化(pH=2-3)。所得的固體使用Buchner漏斗過濾及於60℃真空烤箱中乾燥4小時。所得的淡黃色固體經THF (30mL)碾製，在真空下過濾及於60℃真空烤箱中乾燥，得6,8-二氯吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-醇(**14**)的淡黃色固體(3.5g，66%產率)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 12.96(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.99(s, 1H)。LCMS(ESI)m/z 216(M+H)。

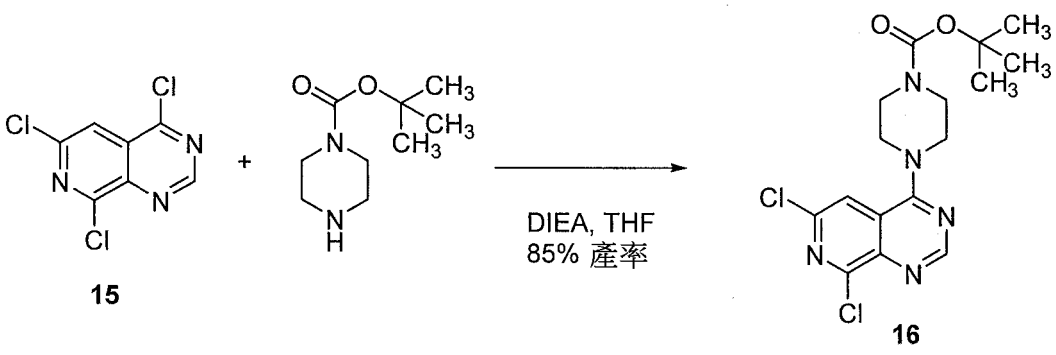
步驟 2：



14 **15**

【0155】在6,8-二氯吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-醇(**14**)(1.0g，4.0mmol)中加入$POCl_3$(13mL)。將混合物置於105℃的油浴中，攪拌一夜後最終得到棕色溶液。LCMS顯示產物為甲醚(LCMS溶劑基質是甲醇)。粗質反應混合物冷卻至室溫及在低壓下移除溶劑。加入甲苯(10mL)及在低壓下移除溶劑。重複反應步驟，得4,6,8-三氯吡啶並[3,4-d]嘧啶(**15**)的黑色固體，立即用於下一個步驟。

步驟 3：



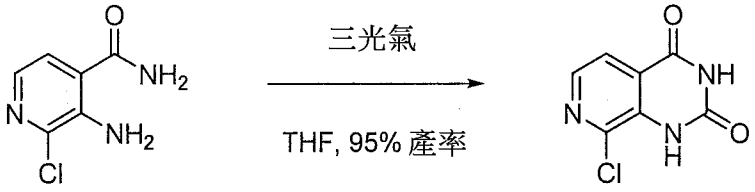
15 **16**

【0156】4,6,8-三氯吡啶並[3,4-d]嘧啶(**15**)(1.1g，4.0mmol)溶於THF(13mL)，依序以哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.6g，8.7mmol)和DIEA(3.5mL，20mmol)處理。所得的棕色溶液在室溫下攪拌一夜。LCMS顯示只有產物。反應混合物物加至200mL H_2O中及以EtOAc(2x150mL)萃取。合併

的有機萃取液經10% NH_4Cl(200mL)和食鹽水沖洗，以$MgSO_4$乾燥，過濾及濃縮，得棕色油狀物。TLC(50% EtOAc/庚烷)R_f 0.7。粗產物溶於DCM並負載於25g矽膠管柱(Biotage)上，以10-50% EtOAc/庚烷洗提。單離出R_f 0.7點的物質，得4-(6,8-二氯吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**16**)的黃色固體(1.3g，85%產率)。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 1.43(s, 9H), 3.54(br.s, 4H), 3.81-3.98(m, 4H), 7.98(s, 1H), 8.74(s, 1H)。LCMS(ESI)m/z 384(M+H)。

4-(2,8-二氯吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(20)之製備

步驟1：

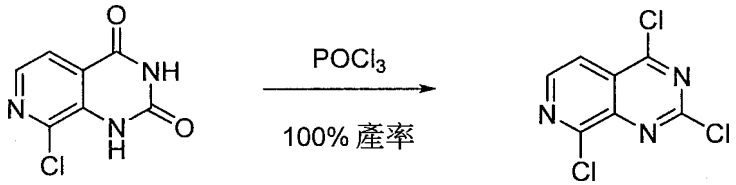


17 **18**

【0157】在內置有磁攪拌子的2 L燒瓶中加入3-胺基-2-氯異菸鹼醯胺(**17**)(50g，292mmol)、THF(1L)和三光氣(43g，146mmol)。將回流冷凝管安置在燒瓶上，反應物在70℃下加熱4小時。形成白色沉澱物。反應混合物冷卻至室溫，及在低壓下移除THF。加入乙酸乙酯(1L)，過濾收集沉澱物，得到濃厚白色固體。濾餅經熱EtOAc(3x1L)沖洗及乾燥，得8-氯吡啶並[3,4-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(**18**)

的白色固體(55g，95%產率)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 11.76(s, 1H), 10.98(s, 1H), 8.19(d, J=5.0Hz, 1H), 7.79(d, J=5.0Hz, 1H)。LCMS(ESI)m/z 198, 200(M+H)。

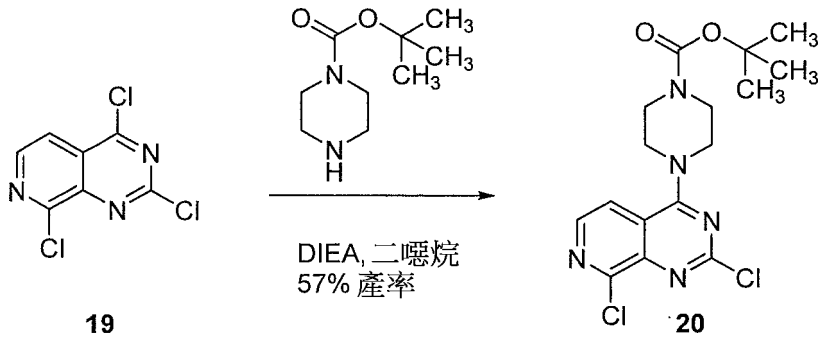
步驟2：



18 **19**

【0158】在內置有磁攪拌子的1L燒瓶中加入8-氯吡啶並[3,4-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(**18**)(45g，228mmol)、二乙基苯基胺(34.1g，228mmol)和$POCl_3$(600mL)。混合物在120℃下加熱16小時。混合物經濃縮，殘餘物經DCM (500mL)稀釋，小心地倒至冰水中。產物經DCM (3x500mL)萃取。合併的有機層經無水硫酸鎂乾燥，過濾及濃縮，得2,4,8-三氯吡啶並[3,4-d]嘧啶(19)(粗質，55g)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$)δ 8.62(d, J=5.6Hz, 1H), 7.97(d, J=5.6Hz, 1H)。LCMS(ESI)m/z 234, 236(M+H)。

步驟3：

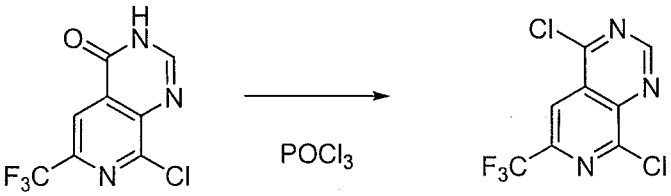


19 **20**

【0159】在內置有磁攪拌子的500mL圓底燒瓶中加入2,4,8-三氯吡啶並[3,4-d]嘧啶(**19**)(粗質，55g，228mmol)、二噁烷(400mL)、DIPEA(58.9g，457mmol)和哌嗪-1-甲酸三級丁酯(38.2g，206mmol)。混合物在80℃下加熱3小時。冷卻至室溫後，反應混合物經過濾，殘餘物經DCM沖洗，得4-(2,8-二氯吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**20**)(50g，57%產率，二步驟)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.32(d, J=5.7Hz, 1H), 7.57(d, J=5.7Hz, 1H), 3.96-3.94(m, 4H), 3.68-3.61(m, 1H), 1.50(s, 9H)。LCMS (ESI) m/z 384, 386(M+H)。

4-[8-氯-6-(三氟甲基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(22)之製備

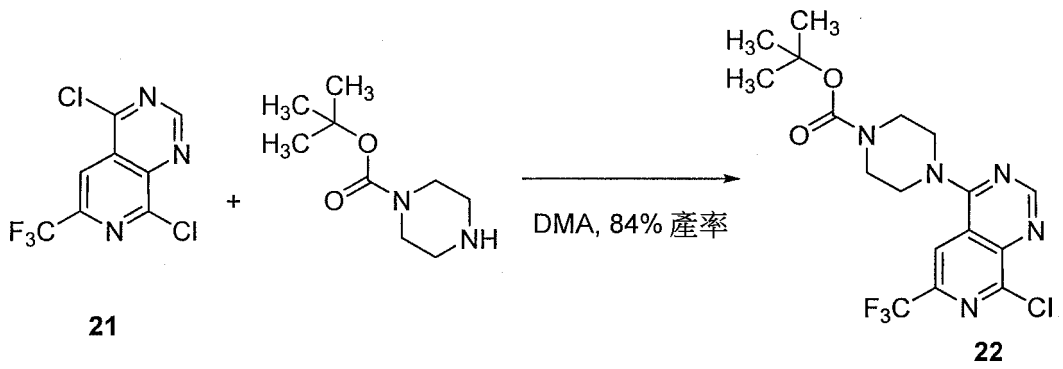
步驟1：



12 **21**

【0160】在8-氯-6-(三氟甲基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮(**12**)(500mg，2mmol)於$POCl_3$(6mL)所形成的混合物中加入N,N-二甲基苯胺(0.5mL)，所得的混合物在110℃下攪拌1小時。TLC顯示8-氯-6-(三氟甲基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮(**12**)消耗完。在低壓下移除$POCl_3$，粗質4,8-二氯-6-(三氟甲基)吡啶並[3,4-d]嘧啶(**21**)用於下一個步驟。

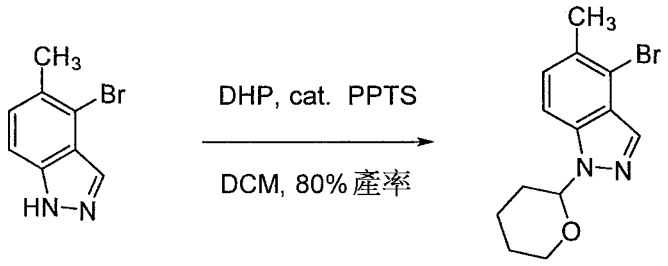
步驟2：



【0161】在室溫下，在4,8-二氯-6-(三氟甲基)吡啶並[3,4-d]嘧啶(**21**)(537mg，2mmol)於DMA(2.5mL)所形成的溶液中加入哌嗪-1-甲酸三級丁酯(933mg，5.0mmol)，所得的混合物在60℃下攪拌1小時。LCMS分析顯示反應完成。粗質反應混合物冷卻至室溫，小心地以飽和$NaHCO_3$水溶液稀釋。水層經EtOAc(3x50mL)萃取，合併的EtOAc層經食鹽水沖洗，以Na_2SO_4乾燥，濃縮，使用矽膠層析純化，以30% EtOAc/石油醚洗提，得4-[8-氯-6-(三氟甲基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**22**)的黃色固體(700mg，84%產率)。^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.94(s, 1H), 7.96(s, 1H), 3.95(m, 4H), 3.67(m, 4H), 1.50(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 418, 420(M+H)。

5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(25)之製備

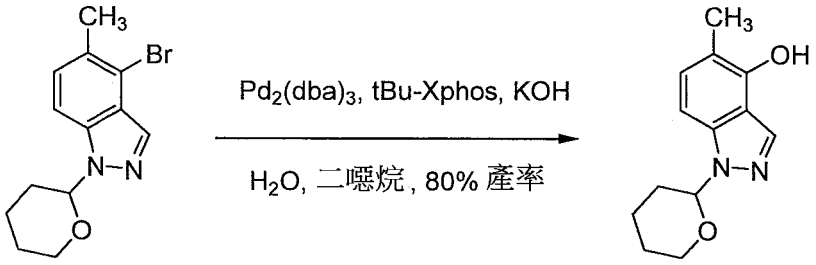
步驟1：



23 **24**

【0162】此反應以二個平行的批次進行。在28℃下，在攪拌之由4-溴-5-甲基-1H-吲唑(**23**)(100g，474mmol)於DCM(1L)所形成的溶液中加入PPTS(12g，47mmol)，接著在28℃下一次加入DHP(120g，1.4mol)。加完後，所得的混合物在30℃下攪拌18小時。TLC(EtOAc/石油醚，1：5)顯示起始物消耗完。合併二個批次以進行純化。在反應混合物中加入H_2O(1.5L)以使反應驟停，分層，水層經DCM(1L)萃取。合併的有機層經H_2O(1L)和食鹽水(1L)沖洗，以Na_2SO_4乾燥及濃縮至乾燥。殘餘物經石油醚(300mL)碾製，得4-溴-5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**24**)的灰白色固體(223g，80%產率)。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6)δ 8.00(s, 1H), 7.68(d, J=8.5Hz, 1H), 7.39(d, J=8.5Hz, 1H), 5.84(dd, J=9.6, 2.5Hz, 1H), 3.87(d, J=12.4Hz, 1H), 3.73(ddd, J=11.5, 7.7, 6.0Hz, 1H), 2.45(s, 3H), 2.43-2.31(m, 1H), 2.09-1.90(m, 2H), 1.83-1.66(m, 1H), 1.57(dt, J=9.3, 3.9Hz, 2H)。LCMS(ESI)m/z 295, 297 (M+H)。

步驟 2：



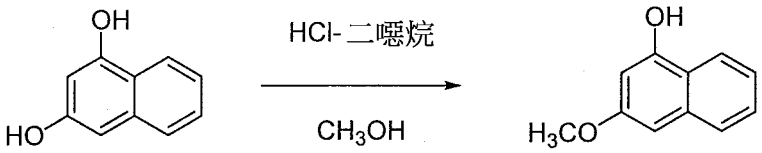
24 **25**

【0163】在29℃下，將KOH(85.5g，1525mmol)於H_2O(450mL)中的溶液加至二噁烷(1.8L)，繼之加入4-溴-5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**24**)(150g，508mmol)、$Pd_2(dba)_3$(18.6g，20.3mmol)和t-Bu-Xphos(17.3g，40.6mmol)。所得的混合物經脫氣和再填入氮氣重複三次。所得的混合物在95℃下加熱18小時。TLC(石油醚/EtOAc=4：1)顯示沒有起始物。反應混合物冷卻至30℃及蒸發至乾燥。殘餘物於MTBE(500mL)和H_2O之間分配。水層經MTBE(500mL)萃取，丟棄合併的有機層。水層經2 N HCl酸化至pH=2~3，及以EtOAc(2x1L)萃取。合併的有機層經H_2O(0.8 L)和食鹽水(1L)沖洗，以Na_2SO_4乾燥及蒸發至乾燥。殘餘物經石油醚(500mL)碾製，得5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(**25**)的灰白色固體(95g，80%產率)。^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.02(s, 1H), 7.13(d, J=8.4Hz, 1H), 7.04(d, J=8.4Hz, 1H), 5.65(dd, J=9.6, 2.6Hz, 1H), 4.11-3.98(m, 1H), 3.73(td, J=11.1, 2.7Hz, 1H), 2.55(dddd, J=13.6, 11.8, 9.8, 4.0Hz, 1H), 2.30(s, 3H), 2.19-2.09(m, 1H), 2.08-1.95(m, 1H), 1.81-1.67(m, 2H), 1.66-1.55(m,

1H)。LCMS(ESI)m/z 233(M+H)。

3-甲氧基萘-1-醇(27)之製備

步驟1：

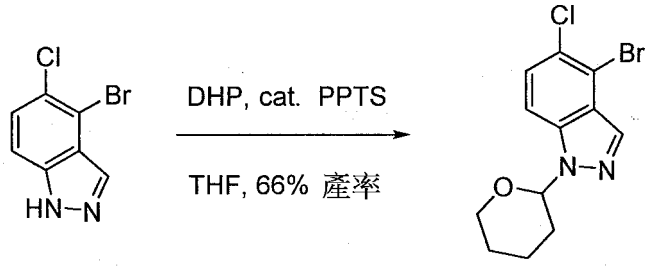


26 **27**

【0164】在萘-1,3-二醇(**26**)(25g，156mmol)於甲醇(200mL)所形成的溶液中加入HCl的二噁烷溶液(100mL，4M HCl)，所得的溶液在20℃下攪拌70小時。LCMS分析顯示反應完成，反應混合物在低壓下濃縮。殘餘物使用矽膠經快速層析純化，以10% EtOAc/庚烷洗提，得3-甲氧基萘-1-醇(**27**)的黃色固體(13g，48%產率)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.06(d, J=8.3Hz, 1H), 7.70(d, J=8.2Hz, 1H), 7.45(ddd, J=8.2, 6.9, 1.2Hz, 1H), 7.33(ddd, J=8.1, 6.9, 1.2Hz, 1H), 6.77(d, J=2.1Hz, 1H), 6.53(d, J=2.2Hz, 1H), 3.90(s, 3H)。LCMS(ESI)m/z 175(M+H)。

5-氯-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(30)之製備

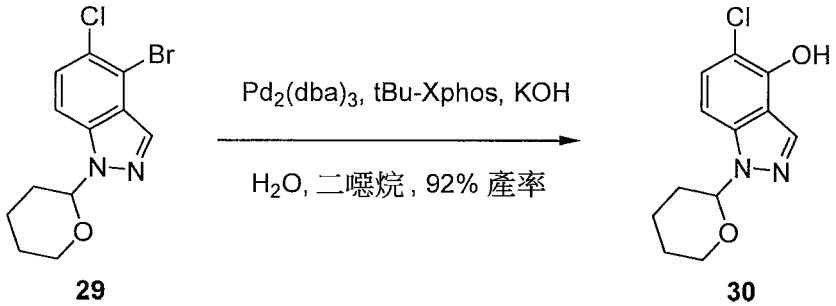
步驟1：



28 **29**

【0165】在4-溴-5-氯-1H-吲唑(**28**)(950mg，4.10mmol)於THF(50mL)所形成的溶液中加入DHP(518mg，6.16mmol)和PPTS(103mg，0.410mmol)。混合物在50℃下攪拌20小時。再加入0.5當量DHP(173mg，2.05mmol)，所得的混合物在50℃下攪拌16小時。LCMS顯示起始物消耗完且形成二個位置異構物。在低壓下移除溶劑。粗產物經矽膠管柱層析純化(20g，10% EtOAc/石油醚)，得4-溴-5-氯-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**29**)的白色固體(850mg，66%產率)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 8.11(s, 1H), 7.84(d, J=8.9Hz, 1H), 7.61(d, J=8.9Hz, 1H), 5.93-5.88(m, 1H), 3.87(d, J=12.2Hz, 1H), 3.77-3.72(m, 1H), 2.37-2.32(m, 1H), 2.01(t, J=14.0Hz, 2H), 1.73(d, J=6.6Hz, 1H), 1.58(t, J=6.4Hz, 2H)。LCMS(ESI)m/z 315, 317(M+H)。

步驟2：

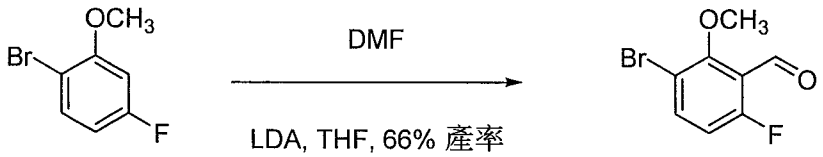


29 **30**

【0166】5-氯-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(**30**)(590mg，92%產率)係依據製備5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(**25**)的步驟製備。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 10.72(s, 1H), 8.23(d, J=0.5Hz, 1H), 7.31(d, J=8.8Hz, 1H), 7.16(dd, J=8.8, 0.8Hz, 1H), 5.76(dd, J=9.7, 2.5Hz, 1H), 3.91-3.83(m, 1H), 3.76-3.69(m, 1H), 2.42-2.29(m, 1H), 2.05-1.99(m, 1H), 1.94(ddd, J=9.7, 6.1, 3.2Hz, 1H), 1.74(ddd, J=12.7, 10.6, 4.0Hz, 1H), 1.61-1.52(m, 2H)。LCMS(ESI)m/z 253, 255(M+H)。

5-乙基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(38)之製備

步驟1：

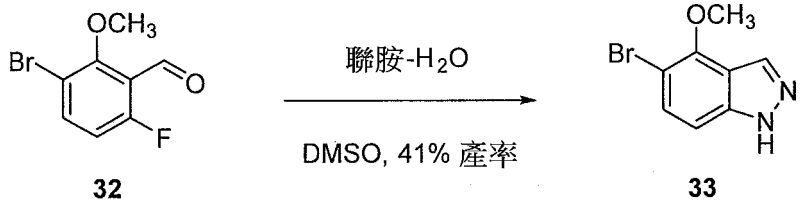


31 **32**

【0167】在-78℃下，在1-溴-4-氟-2-甲氧基苯(**31**)(24g，2.44mmol)於THF(200mL)所形成的溶液中逐滴加入LDA(64.4mL，129mmol，2M)，混合物經攪拌1小時。逐滴加入DMF(10.3g，140mmol)歷時5分鐘，反應混合物在-78℃下繼續攪拌45分鐘。添加HCl(200mL，1M)以使反應驟停，使混合物升溫至20℃，接著以EtOAc(400mL)稀釋。有機層經H_2O(200mL)和食鹽水(200mL)沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。粗產物於矽膠上經管柱層析純化(1：10 EtOAc/石油醚)，得3-溴-6-氟-2-甲氧基苯甲醛(**32**)的黃色

固體(18g，66%產率)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 10.35(s, 1H), 7.75(dd, J=8.8, 4.0Hz, 1H), 6.89(t, J=6.0Hz, 1H), 3.97(s, 3H)。LCMS(ESI)m/z 233, 235 (M+H)。

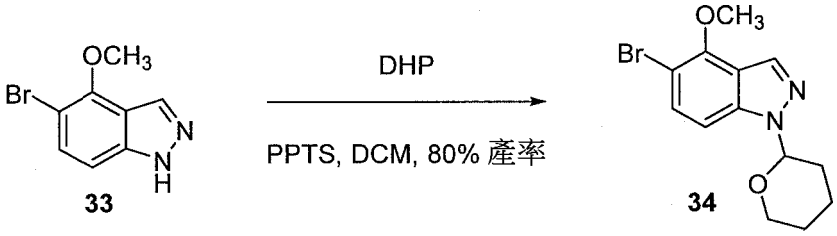
步驟2：



32 **33**

【0168】3-溴-6-氟-2-甲氧基苯甲醛(**32**)(5g，22mmol)和聯胺水合物(7mL)於DMSO(150mL)所形成的混合物在130℃下加熱16小時。LCMS分析顯示大部份是產物。混合物經EtOAc(400mL)稀釋及以H_2O(3x200mL)沖洗。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。粗產物經矽膠層析純化(石油醚/EtOAc=10/3)，得5-溴-4-甲氧基-1H-吲唑(**33**)的黃色固體(2.0g，41%產率)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.23(s, 1H), 7.50(d, J=12.0Hz, 1H), 7.06(d, J=8.0Hz, 1H), 4.25(s, 3H)。LCMS(ESI)m/z 227, 229(M+H)。

步驟3：

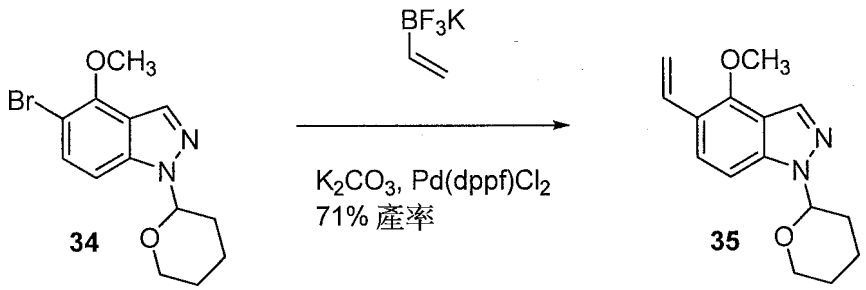


33 **34**

【0169】在5-溴-4-甲氧基-1H-吲唑(**33**)(2g，8.8mmol)

和3,4-二氫-2H-吡喃(1.5g，17.6mmol)於DCM(40mL)所形成的混合物中加入甲苯-4-磺酸吡啶鹽(221mg，0.88mmol)，混合物在40℃下攪拌4小時。混合物經濃縮，殘餘物經矽膠層析純化，以石油醚/EtOAc(10/1)洗提，得5-溴-4-甲氧基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**34**)的黃色油狀物(2.2g，80%產率)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.29(s, 1H), 7.37-7.30(m, 2H), 5.67(dd, J=8.0, 4.0Hz, 1H), 4.17-4.15(m, 1H), 3.82-3.76(m, 1H), 2.29-2.25(m, 1H), 2.20-2.15(m, 1H), 2.08-2.05(m, 1H), 1.78-1.69(m, 3H)。LCMS(ESI)m/z 331, 335(M+Na)。

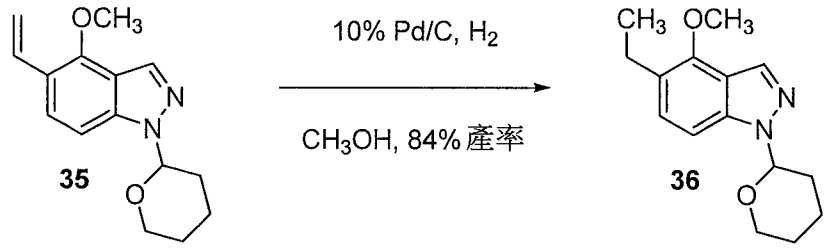
步驟4：



【0170】在5-溴-4-甲氧基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**34**)(2.2g，7.1mmol)、K_2CO_3(1.95g，14.1mmol)和乙烯三氟硼酸鉀(1.4g，11mmol)於DMF(30mL)所形成的混合物中加入$Pd(dppf)Cl_2$(DCM錯合物)(577mg，0.71mmol)，混合物在90℃和氮氣下攪拌16小時。LCMS顯示大部份是產物。混合物經濃縮，殘餘物經矽膠層析純化，以石油醚/EtOAc(1/5)洗提，得5-乙烯基-4-甲氧基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**35**)的黃色固體(1.3g，71%產率)。^{1}H

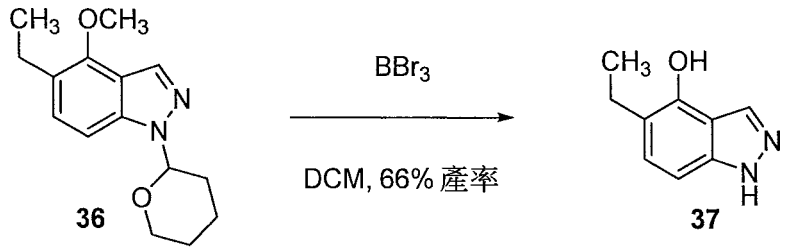
NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.25(d, J=0.7Hz, 1H), 7.49(d, J=8.0Hz, 1H), 7.40(d, J=12.0Hz, 1H), 7.16(dd, J=16.0, 12.0Hz, 1H), 5.70-5.63(m, 2H), 5.22(dd, J=12.0, 1.2Hz, 1H), 4.17-4.12(m, 1H), 3.82-3.75(m, 1H), 2.26-2.14(m, 2H), 2.08-2.03(m, 1H), 1.79-1.66(m, 3H)。LCMS(ESI)m/z 259(M+H)。

步驟5：



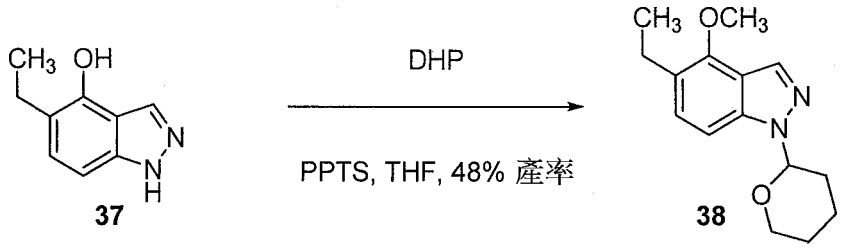
【0171】在5-乙烯基-4-甲氧基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**35**)(1.3g，5.0mmol)於甲醇(40mL)所形成的混合物中加入10% Pd/C(130mg)，混合物在20℃和氫氣氛圍下攪拌4小時。過濾及濃縮後，得5-乙基-4-甲氧基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**36**)的黃色油狀物(1.1g，84%產率)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.20(d, J=0.7Hz, 1H), 7.39(dd, J=8.8, 0.9Hz, 1H), 7.13(d, J=8.0Hz, 1H), 5.66(dd, J=8.0, 4.0Hz, 1H), 4.17-4.12(m, 1H), 3.81-3.73(m, 1H), 2.73-2.67(m, 2H), 2.24-2.21(m, 2H), 2.08-2.03(m, 1H), 1.78-1.67(m, 3H), 1.21(t, J=8.0Hz, 3H)。LCMS(ESI)m/z 261(M+H)。

步驟6：



【0172】在-78℃下，在5-乙基-4-甲氧基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**36**)(1.1g，4.2mmol)於DCM(5mL)所形成的溶液中加入BBr_3(10mL，1M)，混合物在20℃下攪拌4小時。在混合物中加入$NaHCO_3$(飽和，30mL)，水層經DCM(3x30mL)萃取。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。粗產物經矽膠層析純化，以石油醚/EtOAc(2/1)洗提，得5-乙基-1H-吲唑-4-醇(**37**)的黃色油狀物(450mg，66%產率)。^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.11(s, 1H), 7.19(d, J=8.0Hz, 1H), 7.02(d, J=8.0Hz, 1H), 2.76-2.68(m, 2H), 1.26(t, J=8.0Hz, 3H)。LCMS(ESI)m/z 163(M+H)。

步驟7：

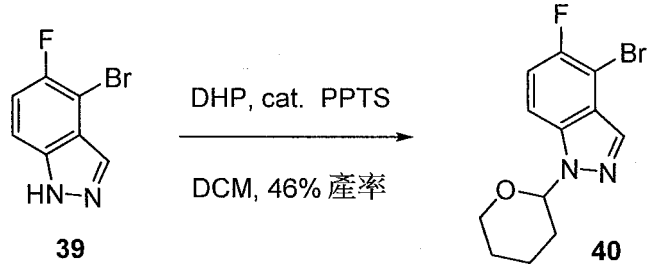


【0173】在5-乙基-1H-吲唑-4-醇(**37**)(440mg，2.7mmol)和DHP(456mg，5.4mmol)於THF(20mL)所形成的混合物中加入PPTS(69mg，0.27mmol)，混合物在70℃下攪拌16小時。混合物經濃縮，殘餘物經矽膠層析純化，以石

油醚/EtOAc(7/3)洗提，得5-乙基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(**38**)的黃色油狀物(320mg，48%產率)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 9.67(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.13(d, J=8.0Hz, 1H), 7.04(d, J=8.0Hz, 1H), 5.70(dd, J=8.0, 4.0Hz, 1H), 3.86-3.85(m, 1H), 3.73-3.66(m, 1H), 2.63(q, J=8.0Hz, 2H), 2.43-2.33(m, 1H), 2.03-2.00(m, 1H), 1.93-1.89(m, 1H), 1.80-1.69(m, 1H), 1.58-1.53(m, 2H), 1.13(t, J=8.0Hz, 3H)。LCMS(ESI)m/z 247(M+H)。

5-氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(41)之製備

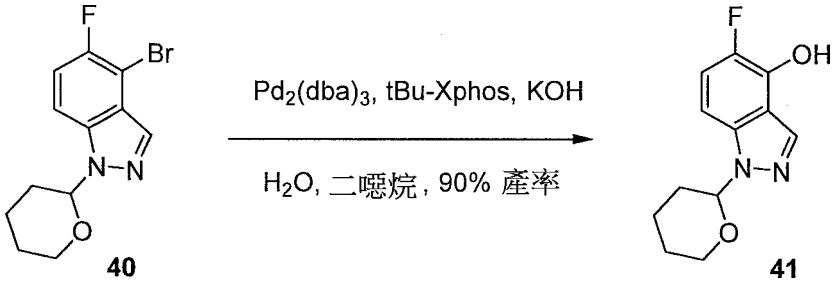
步驟1：



39 **40**

【0174】4-溴-5-氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**40**)(651mg，47%產率)係依據製備4-溴-5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**24**)的步驟製備。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.02(d, J=0.9Hz, 1H), 7.52(ddd, J=9.0, 3.7, 0.9Hz, 1H), 7.20(t, J=8.8Hz, 1H), 5.70(dd, J=9.0, 2.8Hz, 1H), 3.99(ddt, J=11.8, 3.7, 1.6Hz, 1H), 3.74(ddd, J=11.6, 9.7, 3.3Hz, 1H), 2.66-2.38(m, 1H), 2.28-1.97(m, 2H), 1.85-1.61(m, 3H)。

步驟2：

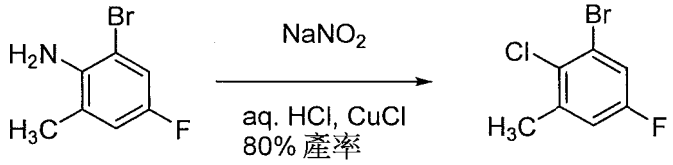


40 41

【0175】5-氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(**41**)(461mg，90%產率)係依據製備5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(**25**)的步驟製備。LCMS(ESI)m/z 267(M+H)。

5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(47)之製備

步驟1：

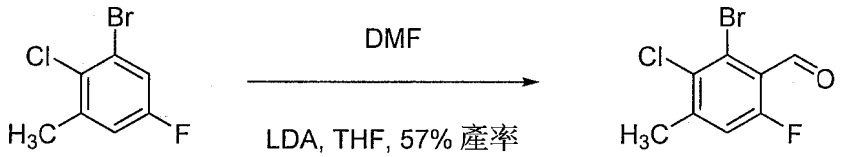


42 43

【0176】2-溴-4-氟-6-甲基苯胺(**42**)(5g，24.5mmol)加至濃HCl(30mL)和H_2O(30mL)的溶液中，在60-70℃下攪拌1小時。粗質反應混合物冷卻至0-5℃，加入$NaNO_2$(2.0g，29mmol)於H_2O(10mL)所形成的溶液，反應混合物經攪拌15分鐘。接著，混合物在70-80℃下加至HCl(50mL)和CuCl(3.6g，36.8mmol)的溶液中歷時30分鐘。粗質反應混合物冷卻至室溫，及以DCM(3x100mL)萃取。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，得1-溴-2-氯-5-氟-3-甲基苯

(**43**)的棕色液體(4.5g，80%產率)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 7.23(dd, J=7.8, 2.9Hz, 1H), 6.97-6.91(m, 1H), 2.43(s, 3H)。LCMS(ESI)m/z 216(M+H)。

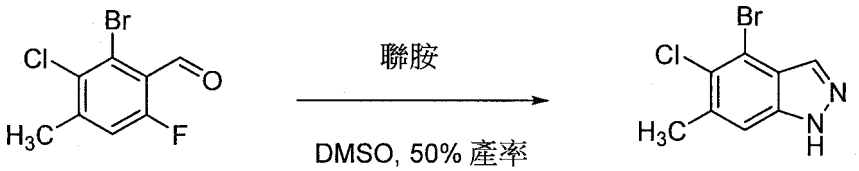
步驟2：



43 **44**

【0177】2-溴-3-氯-6-氟-4-甲基苯甲醛(**44**)(8.3g，57%產率)係依據製備3-溴-6-氟-2-甲氧基苯甲醛(**32**)的步驟製備。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 10.29(s, 1H), 7.09(d, J=10.6Hz, 1H), 2.51(s, 3H)。

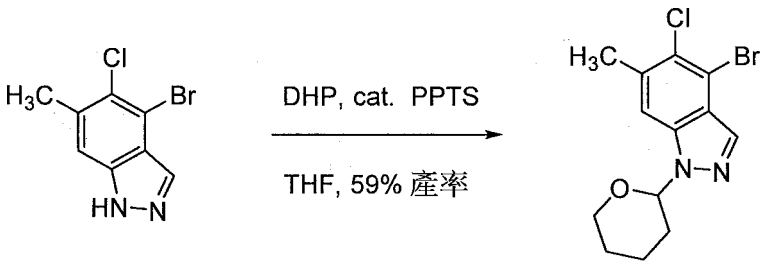
步驟3：



44 **45**

【0178】4-溴-5-氯-6-甲基-1H-吲唑(**45**)(108mg，50%產率)係依據製備5-溴-4-甲氧基-1H-吲唑(**33**)的步驟製備。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.02(s, 1H), 7.33(s, 1H), 2.56(d, J=0.6Hz, 3H)。LCMS(ESI)m/z 245, 247(M+H)。

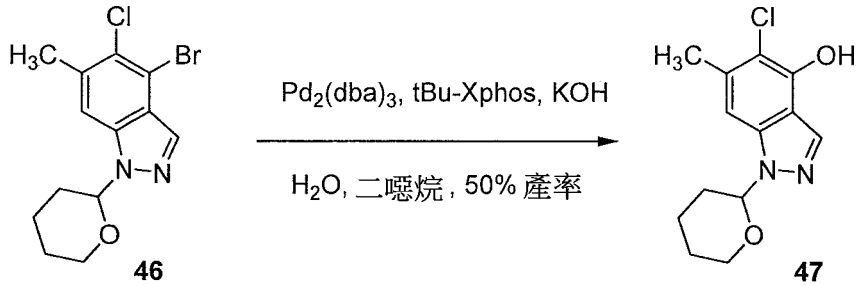
步驟4：



45 46

【0179】4-溴-5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**46**)(2.4g，59%產率)係依據製備4-溴-5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**24**)的步驟製備，其中反應是於THF中在50℃下進行。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 7.94(s, 1H), 7.43(s, 1H), 5.66(dd, J=9.0, 2.6Hz, 1H), 3.99(d, J=11.5Hz, 1H), 3.80-3.64(m, 1H), 2.56(s, 3H), 2.54-2.46(m, 1H), 2.15(dd, J=8.1, 4.4Hz, 1H), 2.11-2.03(m, 1H), 1.79-1.64(m, 3H)。LCMS(ESI)m/z 329, 331(M+H)。

步驟5：



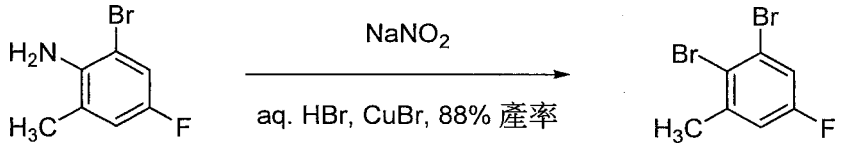
46 47

【0180】5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(**47**)(373mg，50%產率)係依據製備5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(**25**)的步驟製備。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.07(s, 1H), 7.04(s, 1H), 5.64(dd, J=9.3, 2.7Hz, 1H), 4.08-3.96(m, 1H), 3.74(d, J=2.8Hz, 1H), 2.52(d,

J=3.9Hz, 1H), 2.49(d, J=0.5Hz, 3H), 2.19-2.13(m, 1H), 2.09-2.04(m, 1H), 1.76(t, J=9.4Hz, 2H), 1.66(s, 1H)。LCMS(ESI)m/z 267, 269(M+H)。

5-溴-6-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(52)之製備

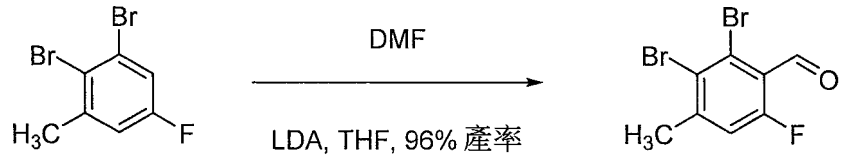
步驟1：



48 **49**

【0181】1,2-二溴-5-氟-3-甲基苯(**49**)(13g，88%產率)係依據製備1-溴-2-氯-5-氟-3-甲基苯(**43**)的步驟製備，惟使用HBr和CuBr以分別取代HCl和CuCl。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 7.60(dd, J=8.2, 2.9Hz, 1H), 7.35(dd, J=9.3, 2.9Hz, 1H), 2.44(s, 3H)。

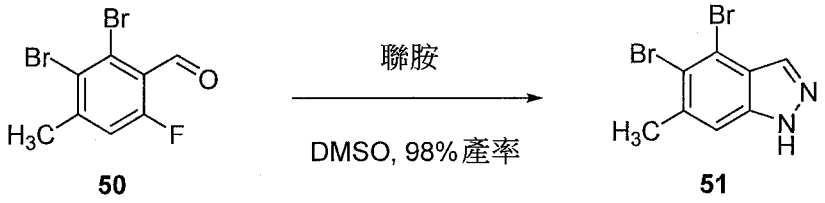
步驟2：



49 **50**

【0182】2,3-二溴-6-氟-4-甲基苯甲醛(**50**)(13.5g，96%產率)係依據製備3-溴-6-氟-2-甲氧基苯甲醛(**32**)的步驟製備。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 10.11(s, 1H), 7.55(d, J=11.3Hz, 1H), 2.52(s, 3H)。

步驟3：



50 **51**

【0183】4,5-二溴-6-甲基-1H-吲唑(**51**)(11.8g，98%產率)係依據製備5-溴-4-甲氧基-1H-吲唑(**33**)的步驟製備。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 12.93(s, 1H), 7.98(d, J=0.7Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 2.55(s, 3H)。LCMS(ESI)m/z 289, 291 (M+H)。

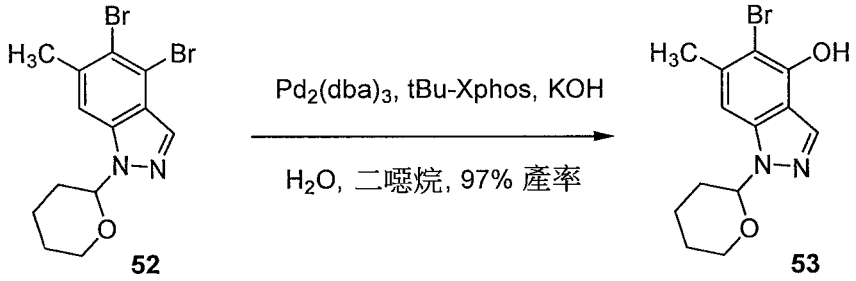
步驟4：



51 **52**

【0184】4,5-二溴-6-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**52**)(8.2g，54%產率)係依據製備4-溴-5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**24**)的步驟製備，惟反應係於二噁烷中在90℃下進行。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 8.02(d, J=1.3Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 5.83(d, J=9.4Hz, 1H), 3.88(d, J=11.3Hz, 1H), 3.78-3.70(m, 1H), 2.58(d, J=0.9Hz, 3H), 2.36(ddd, J=13.2, 10.9, 6.6Hz, 1H), 2.07-1.93(m, 2H), 1.78-1.68(m, 1H), 1.62-1.55(m, 2H)。LCMS(ESI)m/z 372, 374(M+H)。

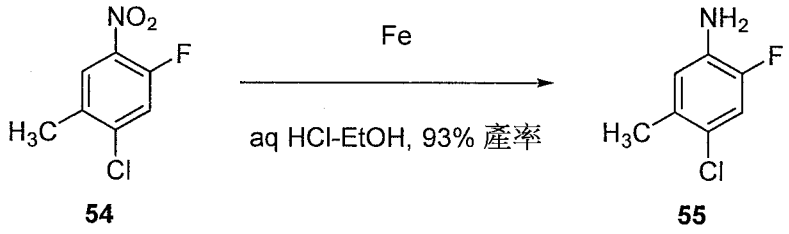
步驟5：



【0185】5-溴-6-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(**53**)(2.2g，33%產率)係依據製備5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(**25**)的步驟製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)δ 10.73(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.17(s, 1H), 5.71(dd, J=9.7, 2.4Hz, 1H), 3.87(d, J=12.3Hz, 1H), 3.75-3.65(m, 1H), 2.44(s, 3H), 2.39-2.32(m, 1H), 2.06-1.98(m, 1H), 1.92(dd, J=13.1, 2.8Hz, 1H), 1.78-1.67(m, 1H), 1.56(dd, J=10.2, 6.5Hz, 2H)。LCMS(ESI)m/z 311, 313(M+H)。

6-氯-5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(61)之製備

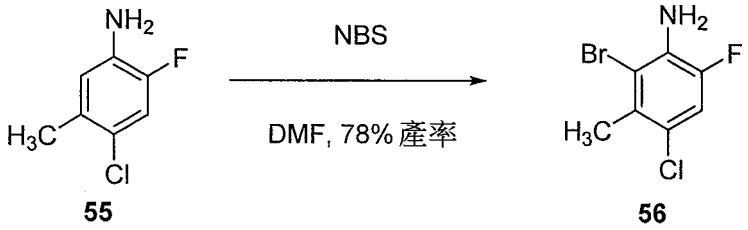
步驟1：



【0186】在1-氯-5-氟-2-甲基-4-硝基苯(**54**)(23.0g，121mmol)於EtOH/H_2O(200mL，1：1)所形成的溶液中加入

12M HCl(10.1mL，121mmol)。混合物在80℃下加熱，緩緩加入Fe(23.7g，425mmol)歷時30分鐘。混合物在相同溫度下攪拌1小時。LCMS顯示起始物消耗完且生成所欲產物。接著，混合物冷卻至25℃，以EtOAc(300mL)稀釋及以飽和$NaHCO_3$水溶液酸化至pH=8~9。混合物經過濾，分層，及水層經EtOAc(2×300mL)萃取。合併的有機層經食鹽水沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及在低壓下濃縮，得4-氯-2-氟-5-甲基苯胺(**55**)的黃色固體(18.0g，93%產率)。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 7.08(d, J=11.1Hz, 1H), 6.69(d, J=9.6Hz, 1H), 5.20(s, 2H), 2.15(s, 3H)。LCMS(ESI)m/z 160, 162(M+H)。

步驟2：

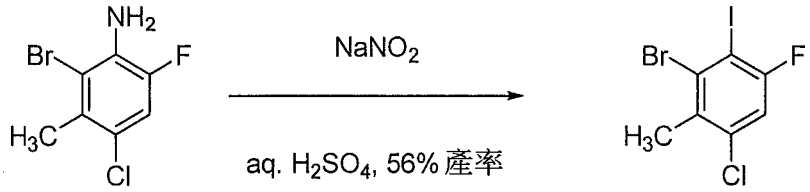


55 **56**

【0187】在0℃下，在4-氯-2-氟-5-甲基苯胺(**55**)(18.7g，117mmol)於DMF(150mL)所形成的溶液中緩緩加入NBS(20.9g，117mmol)。接著混合物升溫至25℃及攪拌1小時。LCMS顯示起始物消耗完且生成所欲產物。在混合物中加入飽和$NaHCO_3$水溶液以使反應驟停及以EtOAc(2×200mL)萃取。合併的有機層經水和食鹽水沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及在低壓下濃縮。殘餘物經矽膠

管柱層析純化(120g，石油醚/EtOAc=98：2)，得2-溴-4-氯-6-氟-3-甲基苯胺(**56**)的黃色固體(22.1g，79%產率)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 7.30(d, J=10.9Hz, 1H), 5.45(s, 2H), 2.36(d, J=1.0Hz, 3H)。LCMS(ESI)m/z 238, 240(M+H)。

步驟3：

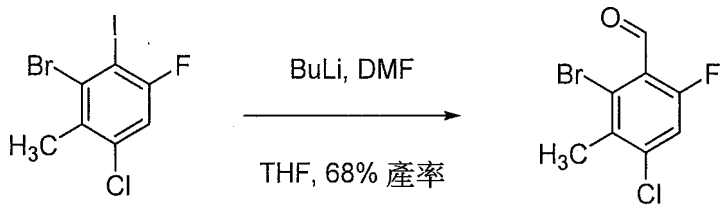


56 **57**

【0188】在濃H_2SO_4(62mL)於H_2O(250mL)所形成的溶液中加入2-溴-4-氯-6-氟-3-甲基苯胺(**56**)(22.1g，93 mmol)，混合物在25℃下攪拌10分鐘及冷卻至5℃。接著，逐滴加入由$NaNO_2$(7.1g，102mmol)於H_2O(20mL)所形成的溶液。所得的混合物在5℃下攪拌20分鐘，及加至由KI(62g，370mmol)於H_2O(50mL)所形成的溶液中，在5℃下攪拌20分鐘及接著升溫至25℃歷時18小時。TLC(石油醚)顯示起始物消耗完。在混合物中加入水(150mL)以使反應驟停及以EtOAc(2x500mL)萃取。合併的有機層經飽和Na_2SO_3水溶液和食鹽水沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及在低壓下濃縮。殘餘物經矽膠管柱層析純化(120g，石油醚)，得3-溴-1-氯-5-氟-4-碘-2-甲基苯(**57**)的淡黃色固體(18g，56%產率)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 7.60(d, J=7.8Hz,

1H), 2.56(d, J=1.1Hz, 3H)。

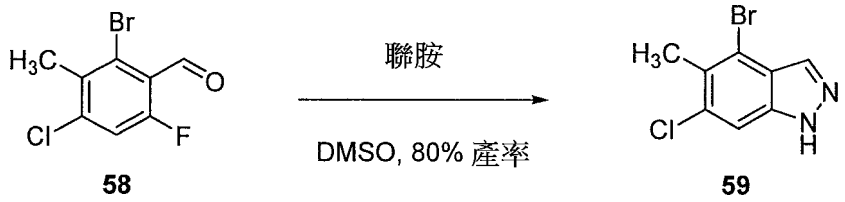
步驟4：



57 **58**

【0189】在-100℃下，在3-溴-1-氯-5-氟-4-碘-2-甲基苯(**57**)(17.5g，50.1mmol)於THF(100mL)所形成的溶液中逐滴加入2.5M BuLi(20mL，50mmol)。混合物在相同溫度下攪拌30分鐘。接著，加入乾燥DMF(4.0g，55mmol)，混合物在-100℃下攪拌20分鐘。TLC(石油醚)顯示大部份的起始物消耗完且生成所欲產物。在粗質反應混合物中加入1N HCl以使反應驟停。水加至混合物中，水層經EtOAc(2x150mL)萃取。合併的有機層經H_2O沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及在低壓下濃縮。粗產物經矽膠管柱層析純化(120g，石油醚/EtOAc=97：3)，得2-溴-4-氯-6-氟-3-甲基苯甲醛(**58**)的黃色固體(8.6g，68%產率)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 10.18(s, 1H), 7.75(d, J=10.4Hz, 1H), 2.52-2.50(m, 3H)。LCMS(ESI)m/z 251, 253(M+H)。

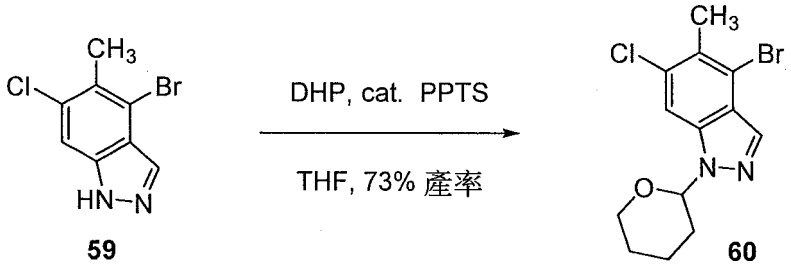
步驟5：



58 59

【0190】4-溴-6-氯-5-甲基-1H-吲唑(**59**)(6.7g，80%產率)係依據製備5-溴-4-甲氧基-1H-吲唑(**33**)的步驟製備，惟反應係在90℃下進行21小時。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 13.43(s, 1H), 8.00(d, J=0.8Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 2.53(s, 3H)。LCMS(ESI)m/z 245, 247(M+H)。

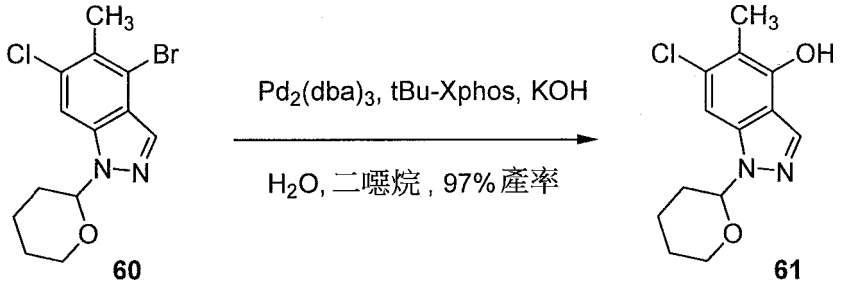
步驟6：



59 60

【0191】4-溴-6-氯-5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**60**)(5.7g，73%產率)係依據製備4-溴-5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**24**)的步驟製備，惟反應係於THF中在80℃下進行。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 8.05(s, 1H), 8.01(s, 1H), 5.88(dd, J=9.6, 2.4Hz, 1H), 3.86(d, J=12.1Hz, 1H), 3.80-3.73(m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.38-2.31(m, 1H), 2.05-1.94(m, 2H), 1.71(dd, J=9.1, 3.3Hz, 1H), 1.57(dt, J=9.1, 4.6Hz, 2H)。LCMS(ESI)m/z 329, 331(M+H)。

步驟7：

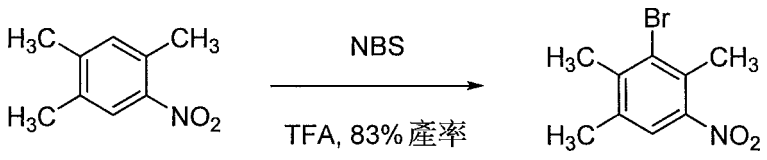


60 61

【0192】6-氯-5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(**61**)(5.2g，97%產率)係依據製備5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(**25**)的步驟製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)δ 10.37(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.31(s, 1H), 5.73(dd, J=9.7, 2.4Hz, 1H), 3.86(d, J=11.2Hz, 1H), 3.76-3.69(m, 1H), 2.34(dd, J=9.1, 3.0Hz, 1H), 2.24(s, 3H), 2.01(dd, J=8.6, 4.4Hz, 1H), 1.91(dd, J=13.1, 2.8Hz, 1H), 1.72(s, 1H), 1.59-1.52(m, 2H)。LCMS(ESI)m/z 267, 269(M+H)。

5,6-二甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(67)之製備

步驟1：

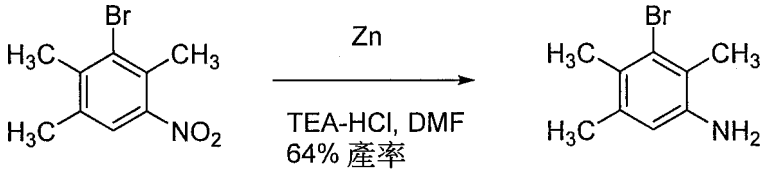


62 63

【0193】在1,2,4-三甲基-5-硝基苯(**62**)(2.0g，12.1 mmol)於三氟乙酸(24mL)所形成的溶液中加入NBS(1.2g，

6.7mmol)和鐵(20mg，0.4mmol)。反應混合物在75℃下加熱3天，冷卻至室溫及接著在低壓下移除溶劑。所得的殘餘物溶於EtOAc及以飽和碳酸氫鈉水溶液沖洗，以硫酸鎂乾燥，過濾，及在低壓下濃縮。粗質殘餘物經矽膠層析純化，以0-5% EtOAc/庚烷洗提，得3-溴-1,2,4-三甲基-5-硝基苯(**63**)的白色固體(1.4g，83%產率)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 7.55(s, 1H), 2.57(s, 3H), 2.47(s, 3H), 2.39(s, 3H)。

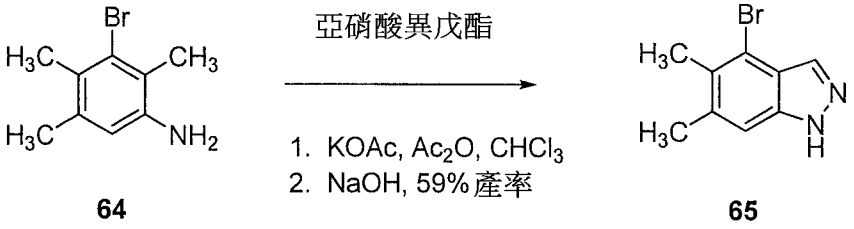
步驟2：



63 **64**

【0194】3-溴-1,2,4-三甲基-5-硝基苯(**63**)(3.0g，12.5mmol)、鋅粉(3.7g，56.1mmol)和三乙胺HCl(9.4g，68.5mmol)於DMF(42mL)所形成的懸浮液在105℃下加熱一夜。反應混合物冷卻至室溫，及以Celite過濾。濾液經EtOAc稀釋，有機層經食鹽水沖洗(二次)，以硫酸鎂乾燥，過濾，及在低壓下濃縮。粗產物經矽膠層析純化(ISCO，24g矽膠)，以EtOAc/庚烷(0-40%)洗提，得3-溴-2,4,5-三甲基苯胺(**64**)的棕色油狀物，靜置後得棕色固體(1.8g，66%產率)。LCMS(ESI)m/z 214，216(M+H)。

步驟3：



64 **65**

【0195】在內置攪拌子的燒瓶中加入3-溴-2,4,5-三甲基苯胺(**64**)(1.8g，8.3mmol)、乙酸鉀(974mg，9.9mmol)和氯仿(36mL)。此混合物在攪拌的情況下冷卻至0℃。在冷卻的混合物中逐滴加入乙酸酐(2.5g，25mmol)歷時2分鐘。反應混合物升溫至25℃並攪拌1小時。此時，反應加熱至60℃。加入亞硝酸異戊酯(1.9g，2.2mL，16mmol)，反應混合物在60℃下攪拌一夜。粗質反應混合物經飽和$NaHCO_3$沖洗。在低壓下移除溶劑，粗產物經矽膠層析純化(ISCO，40g矽膠)，以EtOAc/庚烷(0-30%)洗提，得*N*-乙醯基吲唑的橙色固體(1.5g)。固體溶於THF(8mL)和水(5mL)並冷卻至0℃。接著，加入2 M NaOH(8.3mL)，反應混合物在0℃下攪拌2小時。粗質反應混合物經EtOAc和水稀釋。有機層經食鹽水沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及在低壓下濃縮，及在實驗室真空下乾燥一夜，得4-溴-5,6-二甲基-1H-吲唑(**65**)的棕色固體(1.1g，59%產率)。LCMS(APCI)m/z 225(M+H)。

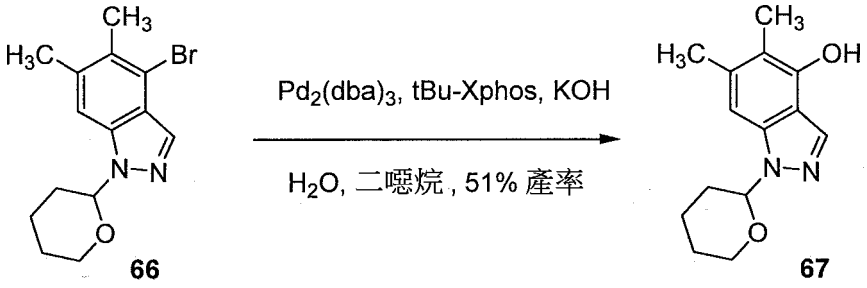
步驟4：



65 66

【0196】4-溴-5,6-二甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**66**)(1.1g，76%產率)係依據製備4-溴-5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**24**)的步驟製備，惟反應係於THF中在50℃下進行。

步驟5：

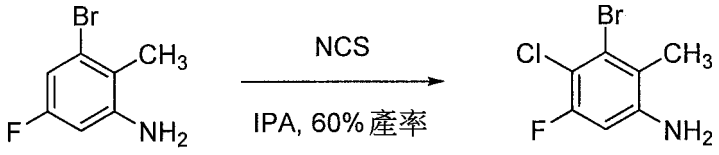


66 67

【0197】5,6-二甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(**67**)(463mg，51%產率)係依據製備5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(**25**)的步驟製備。LCMS(ESI)m/z 247(M+H)。

5-氯-6-氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(72)之製備

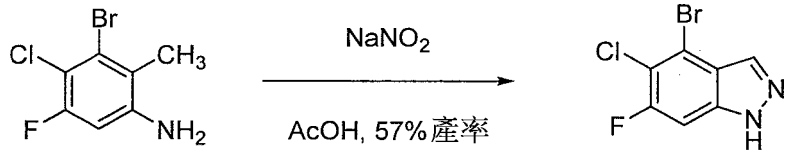
步驟1：



68 69

【0198】在3-溴-5-氟-2-甲基苯胺(**68**)(10g，49mmol)於IPA(70mL)所形成的溶液中加入NCS(7.2g，54mmol)，深色溶液在80℃下攪拌2小時。混合物在低壓下濃縮，粗產物利用ISCO匣(220g)經矽膠管柱層析純化，以EtOAc/庚烷(15：85)洗提，得3-溴-4-氯-5-氟-2-甲基苯胺(**69**)的黃色固體(5.7g，49%產率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 6.62(d,J=11.6Hz,1H),5.66(br.s,2H),2.18(d,J=0.9Hz,3H)。LCMS(ESI)m/z 237。

步驟2：

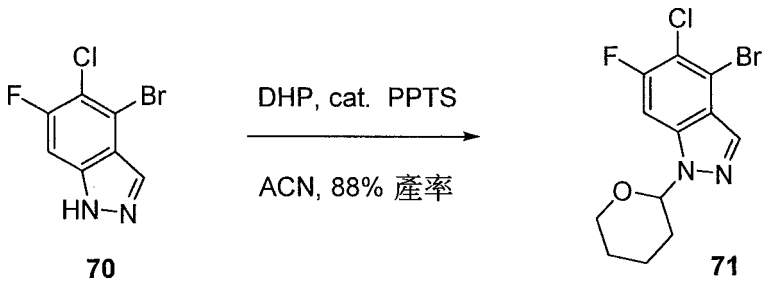


69 70

【0199】在3-溴-4-氯-5-氟-2-甲基苯胺(**69**)(4g，16.8 mmol)於AcOH(20mL)所形成的溶液中加入$NaNO_2$(1.5g，22mmol)。反應混合物在室溫下攪拌7小時。LCMS分析顯示反應完成。混合物在低壓下濃縮，粗產物經矽膠快速層析純化，以EtOAc/石油醚(20：80)洗提，得4-溴-5-氯-6-氟-1H-吲唑(**70**)的黃色固體(2.4g，57%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)ppm 13.68(br.s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.69

(dd, J=0.9, 9.1Hz, 1H)。LCMS(ESI)m/z 249(M+H)。

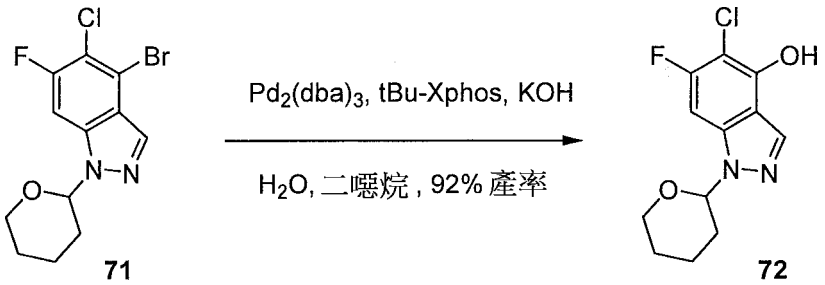
步驟 3：



70 **71**

【0200】4-溴-5-氯-6-氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**71**)(819mg，88%產率)係依據製備4-溴-5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**24**)的步驟製備，惟使用乙腈作為溶劑。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 7.98(d, J=0.6Hz, 1H), 7.40(dd, J=0.9, 8.6Hz, 1H), 5.65(dd, J=2.6, 8.9Hz, 1H), 4.06-3.94(m, 1H), 3.85-3.65(m, 1H), 2.57-2.35(m, 1H), 2.23-1.99(m, 2H), 1.86-1.62(m, 3H)。LCMS(ESI)m/z 333(M+H)。

步驟 4：



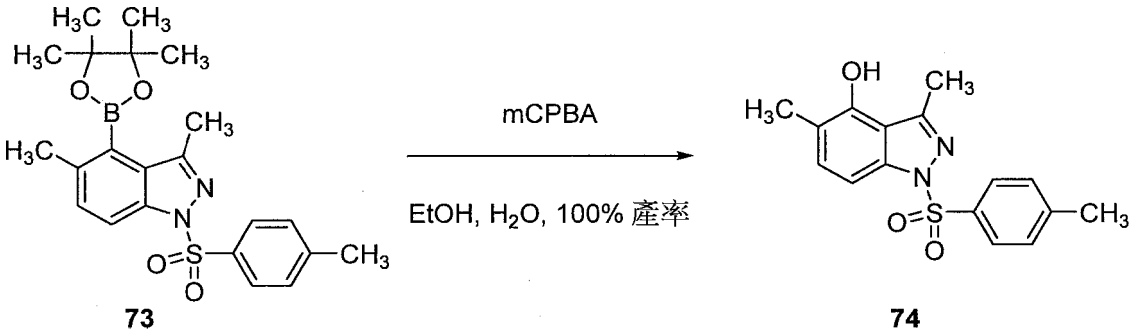
71 **72**

【0201】5-氯-6-氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(**72**)(612mg，92%產率)係依據製備5-甲基-1-(四氫-

2H-吡嘧-2-基)-1H-吲唑-4-醇(**25**)的步驟製備。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.07(s, 1H), 6.99(dd, J=0.7, 8.8Hz, 1H), 5.60(dd, J=2.6, 9.2Hz, 1H), 4.08-3.98(m, 1H), 3.81-3.68(m, 1H), 2.58-2.43(m, 1H), 2.21-2.07(m, 2H), 1.85-1.60(m, 3H)。LCMS(ESI)m/z 187 [M-THP+H]。

3,5-二甲基-1-(四氫-2H-吡嘧-2-基)-1H-吲唑-4-醇(76)之製備

步驟1：

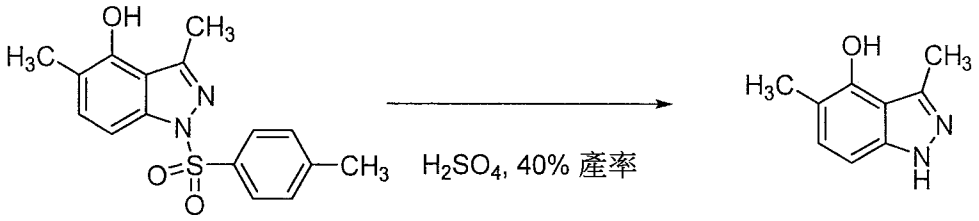


73 **74**

【0202】在3,5-二甲基-1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1H-吲唑(**73**)(450mg，1.1mmol)於EtOH(12mL)所形成的溶液中加入mCPBA(273mg，1.6mmol)和水(6mL)。反應混合物在20℃下攪拌3小時。LCMS分析顯示反應完成。粗質反應混合物經EtOAc(30mL)稀釋，以飽和$NaHCO_3$水溶液和食鹽水沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。粗產物經矽膠層析純化，以0-90% EtOAc/石油醚洗提，得3,5-二甲基-1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-1H-吲唑-4-醇(**74**)的黃色固體(370mg，100%產率)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 9.45(s, 1H),

7.71(d, J=8.4Hz, 2H), 7.41(d, J=8.4Hz, 1H), 7.35(d, J=8.1Hz, 2H), 7.30(d, J=8.4Hz, 1H), 2.53(s, 3H), 2.31(s, 3H), 2.23(s, 3H)。LCMS(ESI)m/z 317(M+H)。

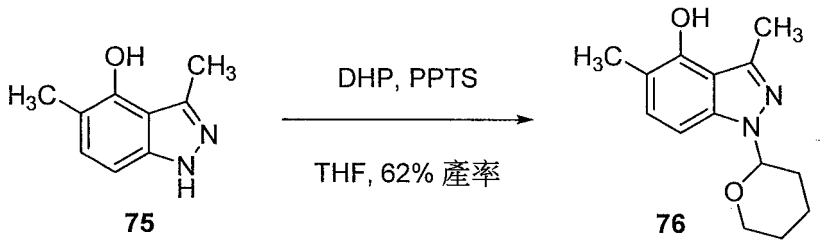
步驟2：



74 **75**

【0203】3,5-二甲基-1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-1H-吲唑-4-醇(74)(400mg，1.3mmol)於H_2SO_4(70%，10mL)所形成的混合物在室溫下攪拌48小時。LCMS分析顯示觀察到所欲的化合物，且仍殘留有一些起始物。粗質反應混合物經冰水稀釋，及以NaOH溶液調整至pH 6。水層經EtOAc(5x30mL)萃取，合併的有機層經水沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。粗產物經矽膠層析純化，以0-55% EtOAc/石油醚洗提，得3,5-二甲基-1H-吲唑-4-醇(**75**)的黃色固體(90mg，40%產率)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 12.23(s, 1H), 8.70(s, 1H), 6.96(s, 1H), 6.77(d, J=8.3Hz, 1H), 2.56(s, 3H), 2.21(s, 3H)。LCMS(ESI)m/z 163(M+H)。

步驟3：

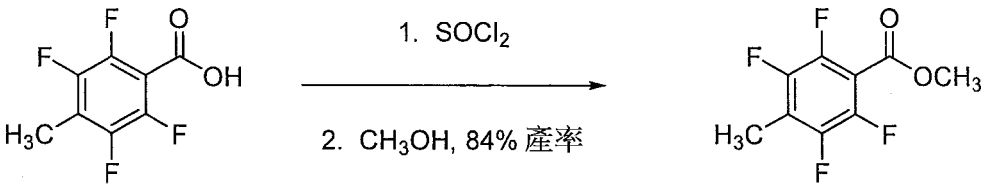


75 76

【0204】3,5-二甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(**76**)(80mg，61%產率)係依據製備4-溴-5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**24**)的步驟製備，惟反應係於THF中在回流的情況下進行。LCMS(ESI)m/z 247(M+H)。

5,7-二氟-6-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(84)之製備

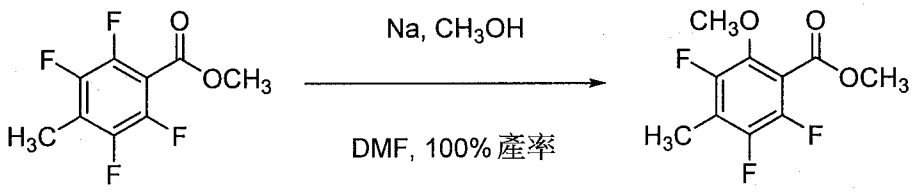
步驟1：



77 78

【0205】2,3,5,6-四氟-4-甲基苯甲酸(**77**)(2.0g，9.6mmol)於$SOCl_2$(10mL)所形成的混合物在回流的情況下攪拌2小時。粗質反應混合物經濃縮及在低壓下移除溶劑。粗產物溶於甲醇(30mL)及反應混合物在室溫下攪拌1小時。粗質反應混合物經濃縮，粗產物經矽膠快速層析純化，以5% EtOAc/石油醚洗提，得2,3,5,6-四氟-4-甲基苯甲酸甲酯(**78**)的無色油狀物(1.8g，84%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$)δ 3.97(s, 3H), 2.32(t, J=2.1Hz, 3H)。

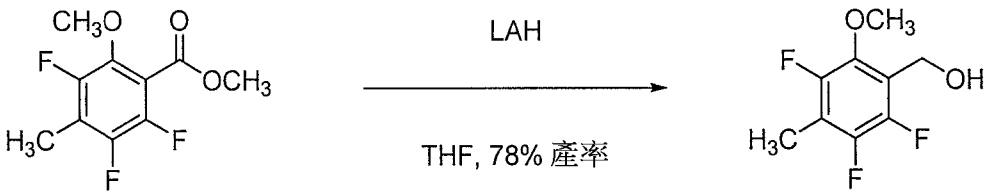
步驟 2：



78 **79**

【0206】在鈉(146mg，6.4mmol)於乾燥甲醇(2mL)所形成的溶液中加入2,3,5,6-四氟-4-甲基苯甲酸甲酯(**78**)(940mg，4.2mmol)和DMF(5mL)。所得的混合物在室溫下攪拌1小時。TLC顯示起始物消耗完。在0℃下在反應混合物中加入1 N HCl以使反應驟停，水層經EtOAc(2x30mL)萃取。合併的有機萃取液經食鹽水沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，得2,3,5-三氟-6-甲氧基-4-甲基苯甲酸甲酯(**79**)的無色油狀物(991mg，100%產率)。^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 3.95(s, 3H), 3.93(d, J=1.4Hz, 3H), 2.26(t, J=2.2Hz, 3H)。LCMS(ESI)m/z 235(M+H)。

步驟 3：

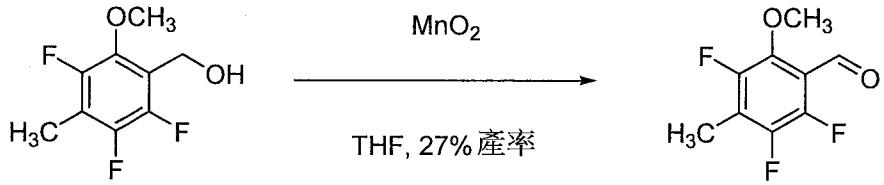


79 **80**

【0207】在-10℃下，在2,3,5-三氟-6-甲氧基-4-甲基苯甲酸甲酯(**79**)(996mg，4.2mmol)於乾燥THF(10mL)所形成的溶液中加入$LiAlH_4$(323mg，8.5mmol)。所得的混合物

在-10℃下攪拌30分鐘。TLC顯示所有的起始物消耗完。在0℃下，在反應混合物中加入1 N HCl以使反應驟停，水層經EtOAc(2x20mL)萃取。合併的EtOAc層經濃縮，粗產物經矽膠快速層析純化，以12% EtOAc/石油醚洗提，得(2,3,5-三氟-6-甲氧基-4-甲基苯基)甲醇(**80**)的白色固體(680mg，78%產率)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 4.75(d, J=1.8Hz, 2H), 3.97(d, J=1.8Hz, 3H), 2.24(t, J=2.2Hz, 3H)。LCMS(ESI)m/z 189(M-OH)。

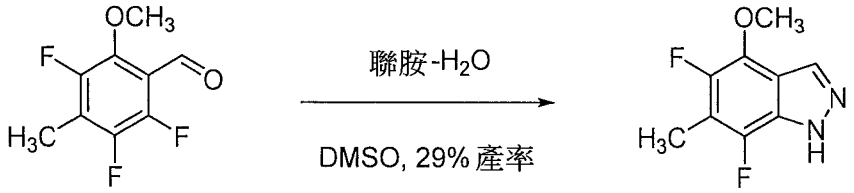
步驟4：



80 **81**

【0208】在(2,3,5-三氟-6-甲氧基-4-甲基苯基)甲醇(**80**)(680mg，3.3mmol)於THF(30mL)所形成的混合物中加入MnO_2(2.9g，33mmol)，所得的混合物在48℃下攪拌一夜。反應混合物經Celite過濾，濾液經濃縮，及使用矽膠快速層析純化，以2% EtOAc/石油醚洗提，得2,3,5-三氟-6-甲氧基-4-甲基苯甲醛(**81**)的白色固體(180mg，27%產率)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 10.31(s, 1H), 4.02(d, J=2.0Hz, 3H), 2.31(t, J=2.3Hz, 3H)。LCMS(ESI)m/z 205 (M+H)。

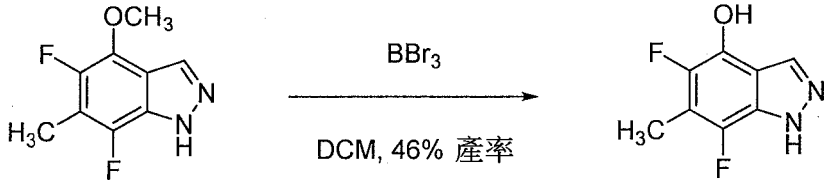
步驟5：



81 **82**

【0209】5,7-二氟-4-甲氧基-6-甲基-1H-吲唑(**82**)(512mg，29%產率)係依據製備5-溴-4-甲氧基-H-吲唑(**33**)的步驟製備。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 13.62(s, 1H), 8.32 (d, J=1.9Hz, 1H), 4.09(s, 3H), 2.27(t, J=2.2Hz, 3H)。LCMS (ESI) m/z 199(M+H)。

步驟6：

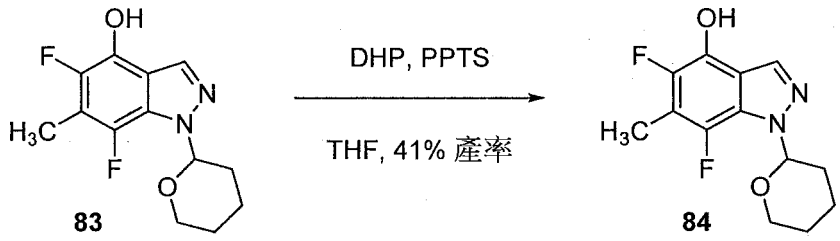


82 **83**

【0210】在-40℃下，在5,7-二氟-4-甲氧基-6-甲基-1H-吲唑(**82**)(650mg，3.3mmol)中加入BBr_3的DCM(5mL)溶液。粗質反應混合物在室溫下攪拌1小時。TLC顯示所有的起始物消耗完。在0℃下在反應混合物中加入飽和$NaHCO_3$水溶液以使反應驟停。水層經EtOAc(3x50mL)萃取，合併的有機層經水(50mL)沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。粗產物經矽膠快速層析純化，以30% EtOAc/石油醚洗提，得5,7-二氟-6-甲基-1H-吲唑-4-醇(**83**)的紅色固體(279mg，46%產率)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 13.40(s,

1H), 10.13(s, 1H), 8.20-8.15(m, 1H), 2.26(t, J=2.1Hz, 3H)。LCMS(ESI)m/z 185(M+H)。

步驟7：



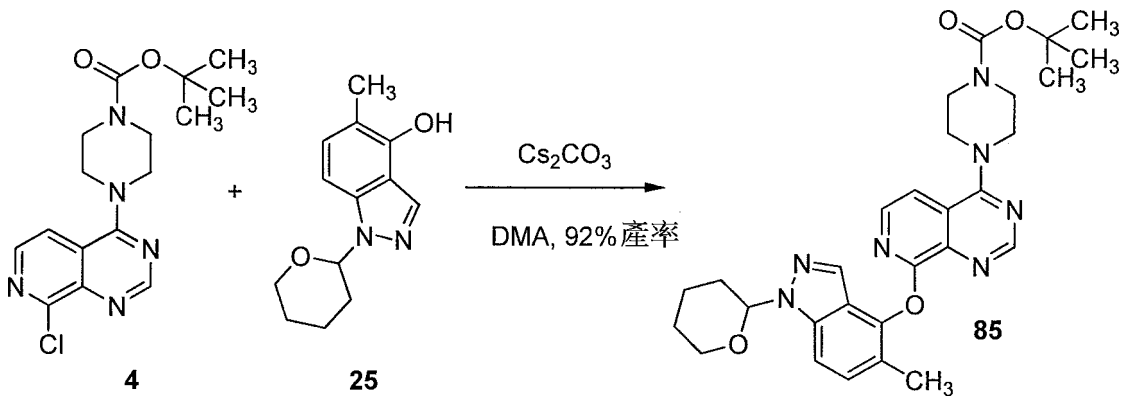
【0211】5,7-二氟-6-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(**84**)(160mg，41%產率)係依據製備4-溴-5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**24**)的步驟製備，惟反應係於THF中在回流的情況下進行。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 10.31(s, 1H), 8.20(d, J=2.0Hz, 1H), 5.75(dd, J=9.8, 1.8Hz, 1H), 3.89(d, J=12.0Hz, 1H), 3.62(ddd, J=11.5, 8.3, 4.6Hz, 1H), 2.38(dt, J=14.4, 6.4Hz, 1H), 2.26(t, J=2.4Hz, 3H), 2.01(m, 2H), 1.71(m, 1H), 1.54(dd, J=11.0, 7.3Hz, 2H)。LCMS(ESI)m/z 291(M+Na)。

實例之製備：

【0212】下列實例係依據方法A製備：

1-(4-{8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(實例-1A)之製備

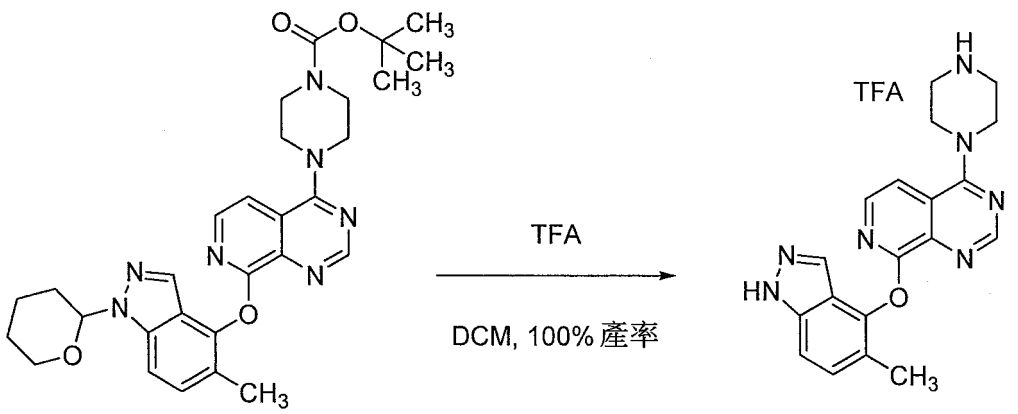
步驟1：



4　　25　　85

【0213】在小瓶中加入5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(**25**)(398mg，1.74mmol)、4-(8-氯吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**4**)(500mg，1.43mmol)、碳酸銫(931mg，2.86mmol)和DMA(3.6mL)。混合物經脫氣，以氮氣沖刷及置於90℃的砂浴中。4.5小時之後，LCMS顯示大部份是產物且沒有芳基氯化物。反應混合物冷卻至室溫，及逐滴添加至水(50mL)中。收集到4-(8-{[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**85**)的白色固體(720mg，92%產率)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 1.37-1.49(m, 9H), 1.53-1.64(m, 2H), 1.68-1.83(m, 1H), 1.88-2.09(m, 2H), 2.17(s, 3H), 2.29-2.44(m, 1H), 3.57(br.s, 4H), 3.69-3.80(m, 1H), 3.80-3.87(m, 4H), 3.89-3.91(m, 1H), 5.83-5.86(m, 1H), 7.38(d, J=8.8Hz, 1H), 7.50-7.61(m, 2H), 7.65(s, 1H), 7.87(d, J=5.9Hz, 1H), 8.82(s, 1H)。LCMS(ESI)m/z 545(M+H)。

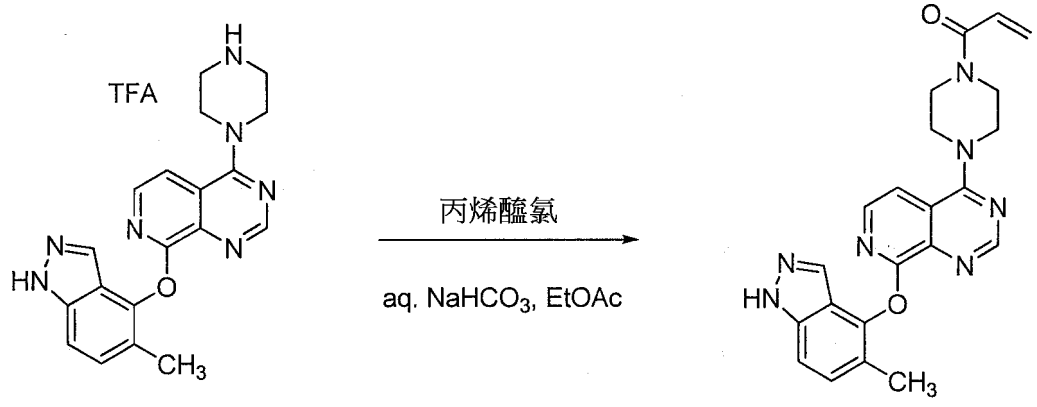
步驟2：



85 **86**

【0214】在4-(8-{[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**85**)(1.1g，2.0mmol)於DCM(10mL)所形成的溶液中加入TFA(2mL)。混合物在室溫下攪拌4小時。LCMS顯示起始物消耗完且生成所欲產物。在低壓下移除溶劑，得8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶(**86**)的棕色油狀物(730mg，100%產率)。LCMS(ESI) m/z 362(M+H)。

步驟3：



86 **實例-1A**

【0215】在攪拌之由8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]-

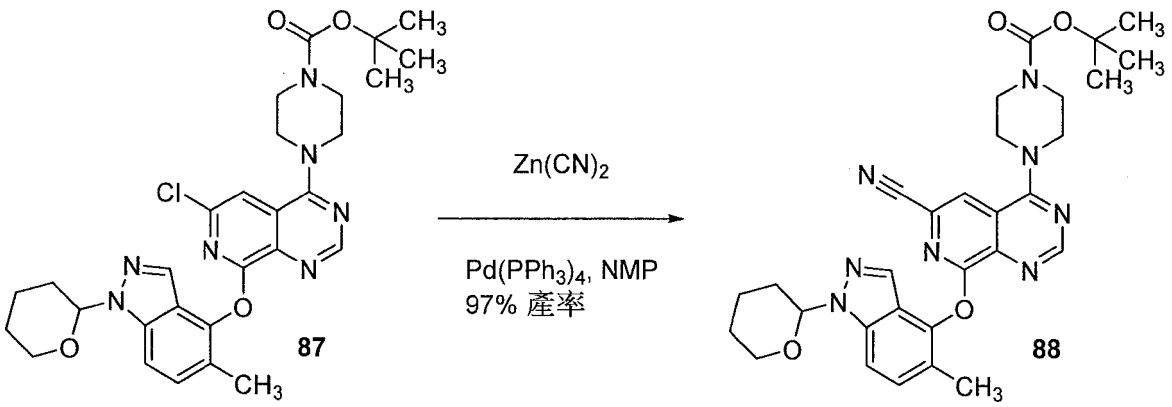
4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶(**86**)(500mg，1.38mmol)於飽和$NaHCO_3$水溶液(50mL)和EtOAc(50mL)所形成的溶液中加入由丙烯醯氯(125mg，1.38mmol)於EtOAc(20mL)所形成的溶液。加完後，混合物在室溫下攪拌30分鐘。LCMS顯示起始物消耗完且生成所欲產物。分離出有機層。水層經EtOAc(2x80mL)萃取。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及在低壓下濃縮。粗產物使用Biotage C18管柱(30g)經矽膠管柱層析純化，以25-40%乙腈/H_2O(0.1% NH_3)梯度在25mL/min下洗提，得1-(4-{8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例-1A**)的黃色固體(202mg，35%產率)。^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.98(s, 1H), 7.96(d, J=5.9Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.34(s, 2H), 7.31(d, J=5.9Hz, 1H), 6.62(dd, J=16.8, 10.5Hz, 1H), 6.39(dd, J=16.8, 1.7Hz, 1H), 5.80(dd, J=10.5, 1.7Hz, 1H), 3.90(s, 4H), 3.80(s, 4H), 2.31(s, 3H)。LCMS(ESI)m/z 416(M+H)。

【0216】下列製備例中所述的中間物依據方法A可得到實例-18A、-19A、-27A、-28A、-32A、和-33A。然而，這些實例由於含有腈而超出前述實例的合成範圍，因此，在此提供其製備例以使內容完整。得到最終實例之後續的化學係類似於方法A的實例，並再加上熟悉此項技術之人士可以明白之最少的添加和變化。

4-(6-氰基-8-{[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-

基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(88)之製備

步驟1：

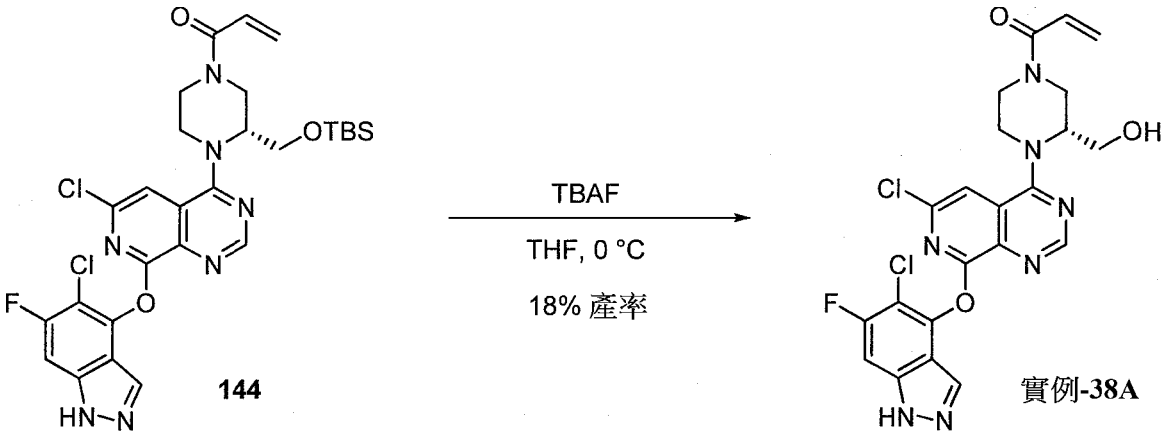


【0217】4-(6-氯-8-{[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**87**)(100mg，0.17mmol，使用方法A製備)、$Zn(CN)_2$(40mg，0.34mmol)、dppf(19mg，0.034mmol)、和$Pd_2(dba)_3$(16mg，0.017mmol)於NMP(10mL)所形成的混合物在氮氣下於微波爐中在150℃下加熱1.5小時。粗質反應混合物的LCMS顯示起始物消耗完且生成所欲產物。冷卻後，加入水(50mL)，水層經EtOAc(3x60mL)萃取。合併的有機層經食鹽水沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及在低壓下濃縮。粗產物使用矽膠(4g)純化，以4%甲醇/DCM洗提，得4-(6-氰基-8-{[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**88**)的黃色固體(95mg，97%產率)。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 8.89(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.63(d, J=8.6Hz, 1H), 7.42(d, J=8.6Hz, 1H), 5.87(dd, J=9.7, 2.0Hz,

1H), 4.01-3.93(m, 4H), 3.89(s, 1H), 3.77(dd, J=12.4, 5.8Hz, 1H), 3.57(m, 4H), 2.42-2.35(m, 1H), 2.16(s, 3H), 2.01(d, J=13.8Hz, 2H), 1.74(d, J=7.5Hz, 1H), 1.59(s, 2H), 1.44(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 571(M+H)。

【0218】下列製備例中所述的中間物依據方法A可得到實例38A。然而，此實例由於去保護步驟而超出前述實例的合成範圍，因此，在此提供其製備例以使內容完整。得到最終實例之後續的化學係類似於方法A的實例，並再加上熟悉此項技術之人士可以明白之最少的添加和變化。

1-[(3R)-4-{6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}-3-(羥基甲基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(實例-38A)之製備



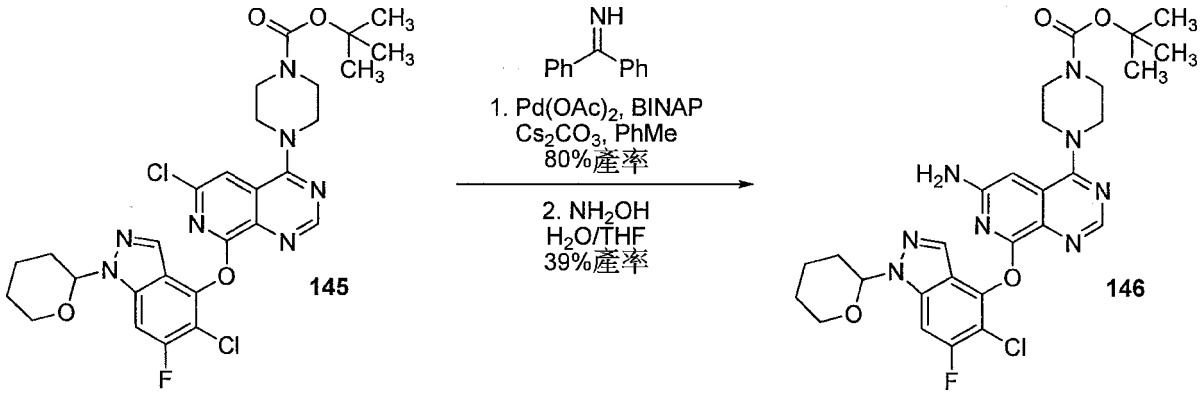
【0219】在0℃下，在1-[(3R)-3-({[三級丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-4-{8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(**144**)(300mg，0.474mmol)於THF(20mL)所形成的溶液中緩緩加入TBAF的溶液(1.0M，於THF中，0.95mL，0.95 mmol)。

加完後，反應混合物在0-5℃下繼續攪拌2h。LCMS分析顯示反應完成。加入飽和$NaHCO_3$水溶液(50mL)。混合物經EtOAc(50mL)萃取。有機層經食鹽水沖洗，以Na_2SO_4乾燥及濃縮。粗質殘餘物經prep-HPLC純化，使用Xbridge 150x19 mm，5μm管柱，以28-33%乙腈/H_2O(0.05% NH_4OH)在20mL/min下洗提，得1-[(3R)-4-{6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}-3-(羥基甲基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(**實例-38A**)(45mg，18%產率)。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 13.62(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.12-7.86(m, 2H), 7.65(dd, J=8.8, 1.1Hz, 1H), 6.82(ddd, J=26.0, 16.5, 10.7Hz, 1H), 6.17(d, J=17.8Hz, 1H), 5.74(dd, J=10.4, 2.3Hz, 1H), 5.12(d, J=31.4Hz, 1H), 4.76(d, J=23.6Hz, 1H), 4.39(t, J=15.8Hz, 1H), 4.30(d, J=13.5Hz, 1H), 4.14(d, J=14.1Hz, 1H), 3.75(ddd, J=11.2, 8.5, 4.9Hz, 1H), 3.67-3.48(m, 2H), 3.12(d, J=14.2Hz, 1H), 2.97(t, J=11.6Hz, 1H)。LCMS(ESI)m/z 518(M+H)。

【0220】下列製備例中所述的中間物依據方法A可得到實例41A。然而，此實例由於涉及胺化反應而超出前述實例的合成範圍，因此，在此提供其製備例以使內容完整。得到最終實例之後續的化學係類似於方法A的實例，並再加上熟悉此項技術之人士可以明白之最少的添加和變化。

4-(6-胺基-8-{[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-

基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(146)之製備



步驟1：

【0221】在4-(6-氯-8-{[5-氯-6-氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**145**)(300mg，0.485mmol)、Cs_2CO_3(484mg，1.46mmol)、(+/-)BINAP(31.5mg，0.0485mmol)、和$Pd(OAc)_2$(5.73mg，0.0243mmol)於甲苯(9.7mL)所形成的混合物中加入二苯甲酮亞胺(237mg，1.31mmol)。所得的棕色溶液經脫氣及以氮氣沖刷(3x)，並置於預熱至100℃的油浴中。粗質反應混合物在100℃下加熱24h。反應混合物經LCMS分析，顯示轉換成產物。粗質反應混合物經EtOAc(20mL)和50%食鹽水稀釋。分層，水層經EtOAc(2x20mL)萃取。合併的有機層經食鹽水沖洗，以$MgSO_4$乾燥，過濾及濃縮。粗產物經層析純化(25g SiO_2，Biotage，10-50% EtOAc/庚烷)，得4-(6-[(二苯基亞甲基)胺基]-8-{[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(295mg，80%產率)。^1H

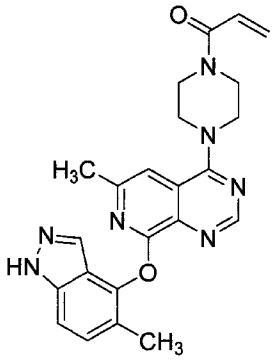
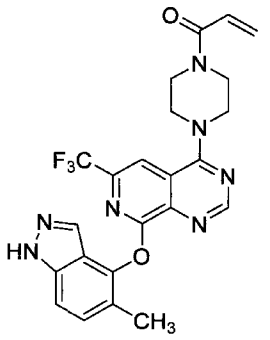
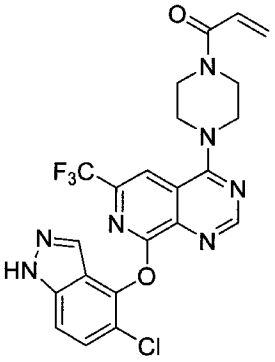
NMR(400MHz, DMSO-d_6) 1.43(s, 9H), 1.58(br.s, 2H), 1.66-1.79(m, 1H), 1.95-2.06(m, 2H), 2.29-2.41(m, 1H), 3.41(s, 8H), 3.72-3.81(m, 1H), 3.88(d, J=11.4Hz, 1H), 5.88(dd, J=9.6, 2.1Hz, 1H), 6.62(s, 1H), 6.99(dd, J=7.7, 1.6Hz, 2H), 7.24-7.35(m, 3H), 7.39-7.47(m, 2H), 7.50-7.61(m, 3H), 7.88(d, J=9.2Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 8.65(s, 1H)。

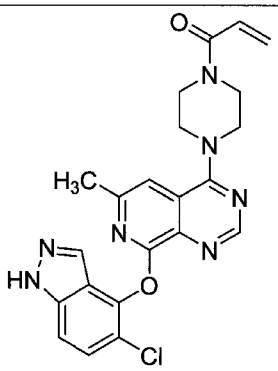
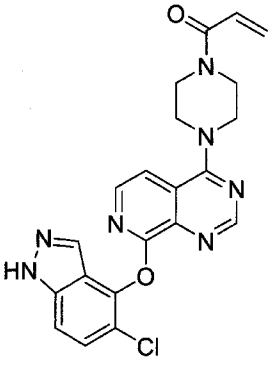
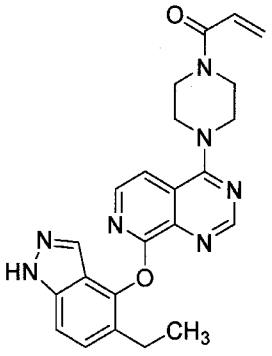
步驟2：

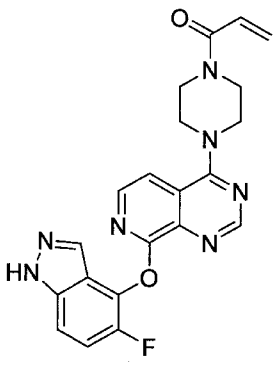
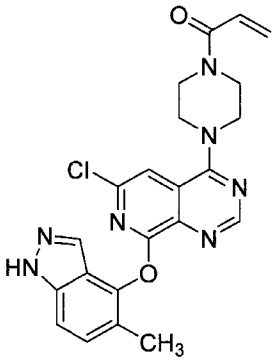
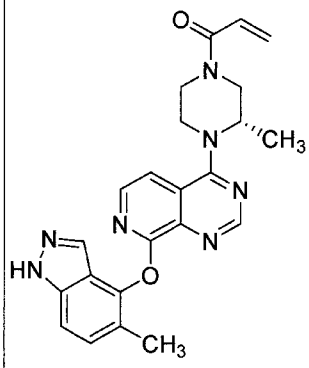
【0222】在4-(6-[(二苯基亞甲基)胺基]-8-{[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(275mg，0.36mmol)於MeOH(1.8mL)和THF(1.8mL)所形成的溶液中加入50% NH_2OH於H_2O所形成的溶液(0.21mL，3.6mmol)。24 h後，反應混合物經LCMS分析，顯示乾淨轉換成產物。粗質反應混合物逐滴加至60mL H_2O中。形成黃色膠狀物。混合物經EtOAc(40mL)稀釋及分層。水層經EtOAc(40mL)萃取，合併的有機層經飽和$NaHCO_3$和食鹽水沖洗，以$MgSO_4$乾燥，過濾及濃縮。粗產物經純化(Biotage，10g SiO_2，5-60% EtOAc/庚烷)，得4-(6-胺基-8-{[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**146**)(84mg，39%產率)的白色固體。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)1.44(s, 9H), 1.58(br.s, 2H), 1.68-1.79(m, 1H), 1.99-2.09(m, 2H), 2.27-2.41(m, 1H), 3.55(br.s, 4H), 3.62(d, J=3.7Hz, 4H), 3.72-3.82(m, 1H), 3.85-3.93(m,

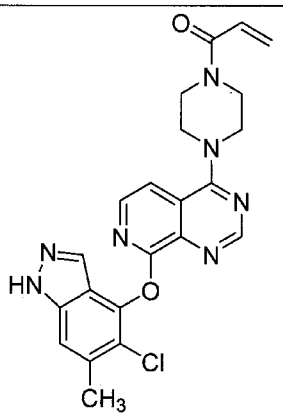
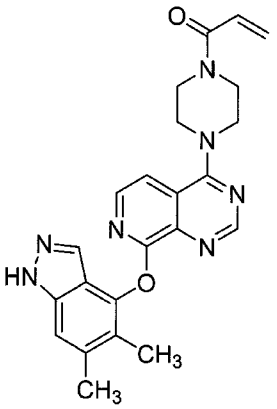
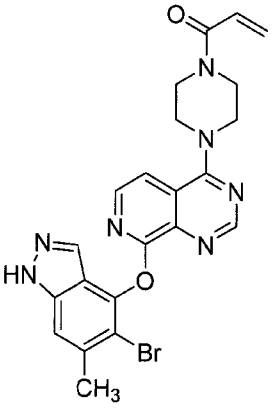
1H), 5.86(dd, J=9.8, 1.9Hz, 1H), 6.11(s, 2H), 6.45(s, 1H), 7.84(d, J=9.3Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 8.44(s, 1H)。

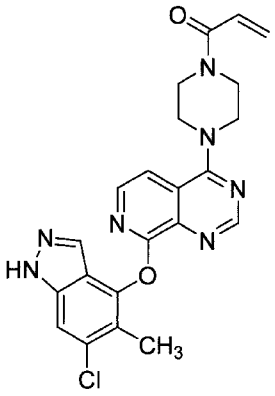
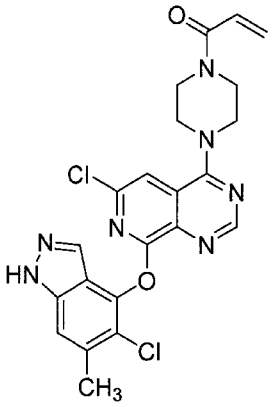
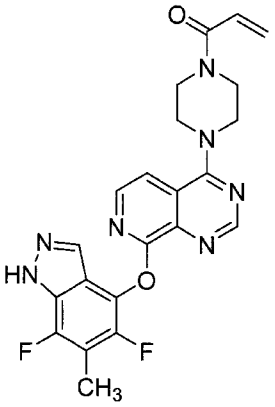
【0223】下表中的實例係根據方法A及用於製備1-(4-{8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例-1A**)、4-(6-氰基-8-{[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(88)、和4-(6-胺基-8-{[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**146**)的步驟製備。下列實例係在對製備**實例-1A**、**88**、和**146**所用的例示步驟進行熟悉此項技術之人士可以明白之非關鍵的變化和取代的情況下進行。

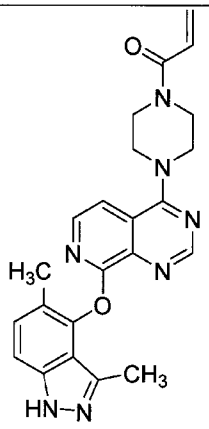
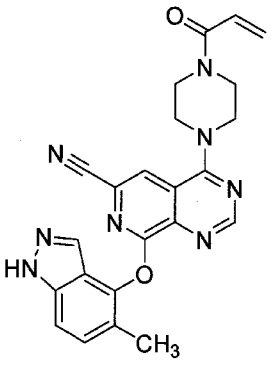
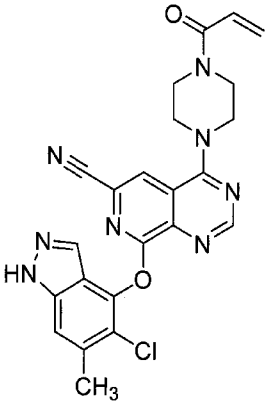
實例	結構式	化合物名稱	LCMS *m/z*	^{1}H NMR
2A		1-(4-{6-甲基-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	430 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.63 (dd, *J* = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 3.87 (m, 8H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).
3A		1-(4-{8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-6-(三氟甲基)吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	484 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.16 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.81 (d, *J* = 31.9 Hz, 4H), 2.19 (s, 3H).
4A		1-(4-{8-[(5-氯-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-6-(三氟甲基)吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	504 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.49 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.70 – 3.90 (m, 4H).

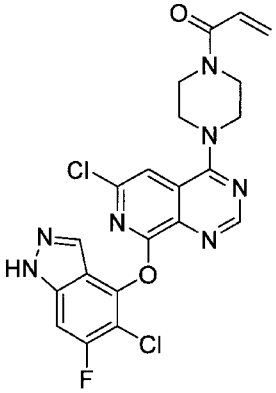
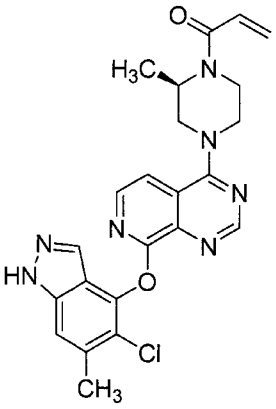
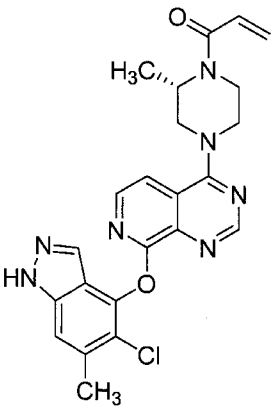
5A		1-(4-{8-[(5-氯-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-6-甲基吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	450 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.43 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.85 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 3.2 Hz, 4H), 3.90 – 3.70 (m, 4H), 2.28 (s, 3H).
6A		1-(4-{8-[(5-氯-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	436 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.45 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.56 – 7.37 (m, 2H), 6.84 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.06 – 3.83 (m, 4H), 3.81 (d, *J* = 26.8 Hz, 4H).
7A		1-(4-{8-[(5-乙基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	430 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.12 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.90 – 3.70 (m, 4H), 2.57 (dd, *J* = 15.1, 7.6 Hz, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

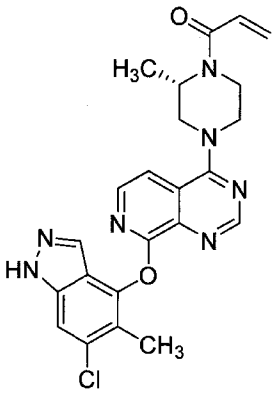
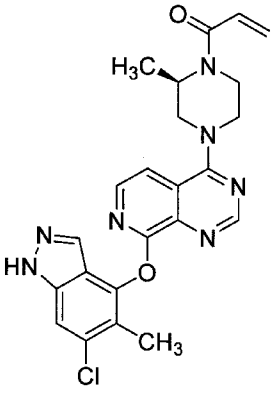
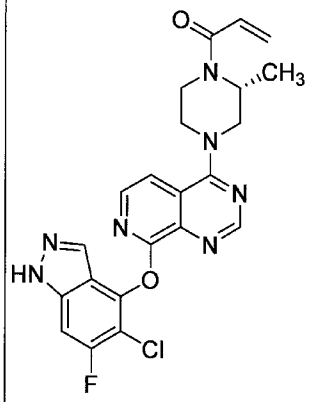
8A		1-(4-{8-[(5-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	420 (M+H)	^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d_6) δ 13.37 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 9.0, 3.3 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.6, 2.3 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.76 (s, 2H).
9A		1-(4-{6-氯-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	450 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.19 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.93 (br. s, 4H), 5.76 (dd, *J* = 16.6, 2.0 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.6, 2.3 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 13.19 (s, 1H).
10A		1-[(3*S*)-3-甲基-4-{8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	430 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.80 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 18.5, 8.4 Hz, 2H), 6.83 (dd, *J* = 36.7, 13.8 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.65 – 4.36 (m, 2H), 4.15 – 4.10 (m, 1H), 3.85 – 3.50 (m, 2H), 3.24 – 3.10 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.44 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

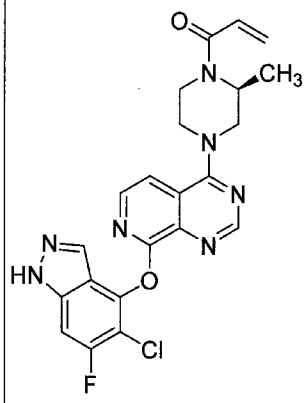
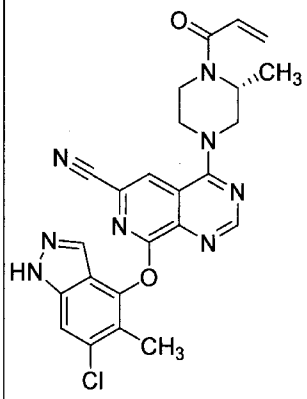
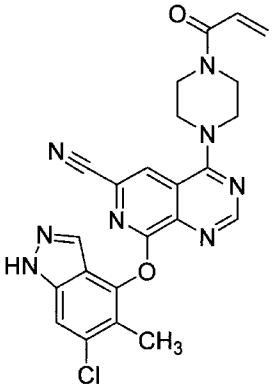
11A		1-(4-{8-[(5-氯-6-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	450 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.80 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J* = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.10 – 4.00 (m, 4H), 3.92 (s, 4H), 2.55 (s, 3H).
12A		1-(4-{8-[(5,6-二甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	430 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ 12.96 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.61 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.84 (dd, *J* = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 3.91 (br. s, 4H), 3.83 (br. s, 2H), 3.77 (br. s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).
13A		1-(4-{8-[(5-溴-6-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	494 / 496 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 13.30 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.87 – 6.81 (m, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.85 – 3.75 (m, 4H), 2.54 (s, 3H).

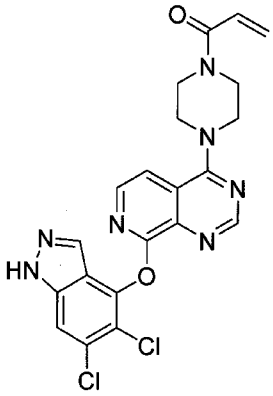
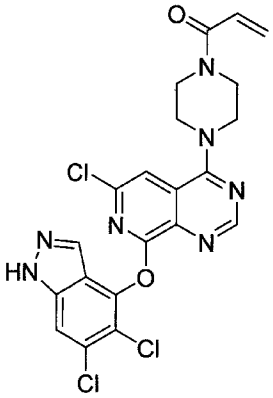
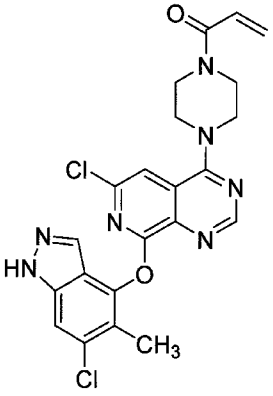
14A		1-(4-{8-[(6-氯-5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	450 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.29 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.85 – 3.75 (m, 4H), 2.19 (s, 3H).
15A		1-(4-{6-氯-8-[(5-氯-6-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	484 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.51 (s, 3H), 3.66 – 3.88 (m, 5H), 3.94 (br. s, 4H), 5.72 (dd, *J* = 10.6, 2.6 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.68 – 8.88 (m, 1H), 13.36 (s, 1H).
16A		1-(4-{8-[(5,7-二氟-6-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	452 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.85 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 3.95 – 3.90 (m, 4H), 3.85 – 3.80 (m, 4H), 2.34 (s, 3H).

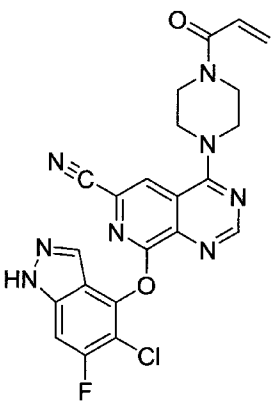
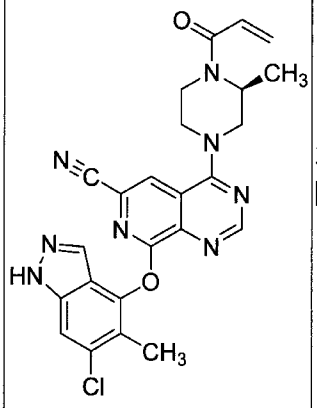
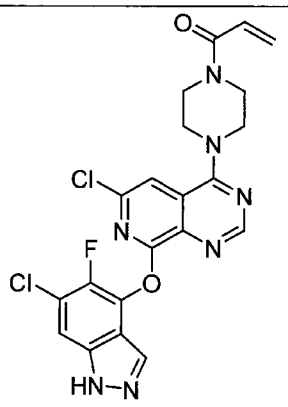
17A		1-(4-{8-[(3,5-二甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	430 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.81 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.81 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 16.8, 1.6 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J* = 10.6, 1.6 Hz, 1H), 4.10 – 4.00 (m, 4H), 3.91 (s, 4H), 2.18 (d, *J* = 14.3 Hz, 6H).
18A		4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈	441 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.21 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 4.05 – 4.00 (m, 4H), 3.85 – 3.80 (m, 4H), 2.19 (s, 3H).
19A		4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-8-[(5-氯-6-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈	475 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.53 (s, 3H), 3.67 – 3.89 (m, 4H), 4.04 (br. s, 4H), 5.75 (dd, *J* = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.91 (s, 1H) 13.37 (s, 1H).

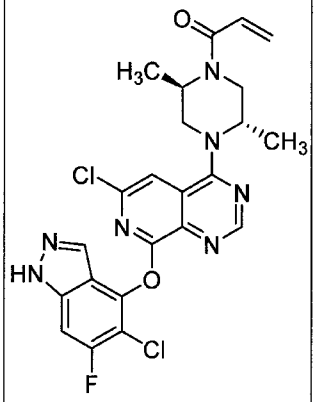
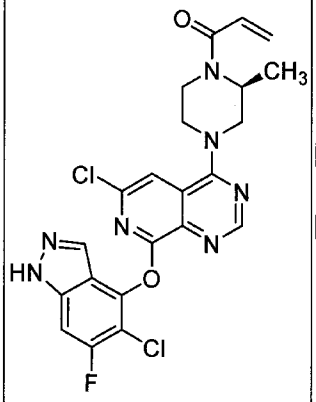
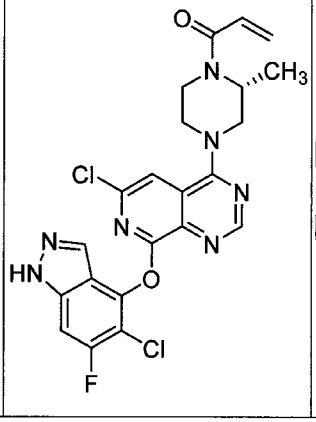
20A		1-(4-{6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	488 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.70 – 3.88 (m, 4H), 3.96 (br. s, 4H), 5.74 (dd, *J* = 10.5, 2.3, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 13.62 (br. s, 1H).
21A		1-[(2*R*)-4-{8-[(5-氯-6-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}-2-甲基哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	464 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.29 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.81 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.69 – 4.52 (m, 1H), 4.35 – 4.25 (m, 1H), 4.25 – 3.98 (m, 2H), 3.75 – 3.69 (m, 1H), 3.59 – 3.41 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).
22A		1-[(2*S*)-4-{8-[(5-氯-6-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}-2-甲基哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	464 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.30 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.75 – 4.49 (m, 1H), 4.37 – 4.29 (m, 1H), 4.23 – 3.99 (m, 2H), 3.77 – 3.71 (m, 1H), 3.59 – 3.43 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

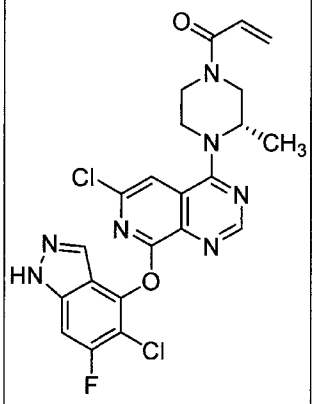
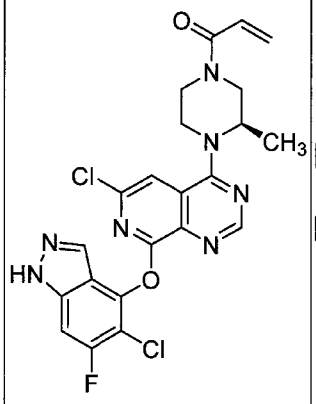
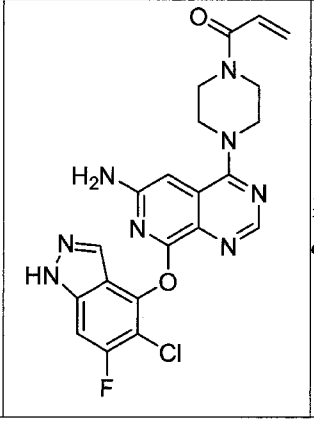
23A		1-[(2*S*)-4-{8-[(6-氯-5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}-2-甲基哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	464 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.28 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.67 (m, 3H), 6.82 (dd, *J* = 16.6, 10.5 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.70 – 4.53 (m, 1H), 4.21 (m, 3H), 3.74 (dd, *J* = 13.4, 3.9 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.24 (br. s, 3H).
24A		1-[(2*R*)-4-{8-[(6-氯-5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}-2-甲基哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	464 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.28 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 13.6, 9.8 Hz, 3H), 6.82 (dd, *J* = 16.6, 10.5 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.70 – 5.53 (m, 1H), 4.21 (m, 3H), 3.74 (dd, *J* = 13.5, 3.9 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.18 (d, *J* = 10.2 Hz, 3H), 1.25 (br. s, 3H).
25A		1-[(2*R*)-4-{8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}-2-甲基哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	468 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 16.6, 10.4 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.78 – 5.70 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.76 – 4.47 (m, 1H), 4.39 – 4.30 (m, 1H), 4.28 – 4.06 (m, 2H), 3.80 – 3.72 (m, 1H), 3.62 – 3.45 (m, 2H), 1.19 (br. s, 3H).

26A		1-[(2S)-4-{8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}-2-甲基哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	468 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.56 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.8, 1H), 6.81 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.73 – 4.47 (m,1H), 4.37 – 4.30 (m, 1H), 4.23 – 3.98 (m, 2H), 3.79 – 3.72 (m, 1H), 3.63 – 3.42 (m, 2H), 1.23 (br. s, 3H).
27A		4-[(3*R*)-4-丙烯醯基-3-甲基哌嗪-1-基]-8-[(6-氯-5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈	489 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.35 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.80 (dd, *J* = 16.6, 10.4 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.65 – 4.53 (m, 1H), 4.44 – 4.35 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.92 (m, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.71 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.23 (br. s, 3H).
28A		4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-8-[(6-氯-5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈	475 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.35 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.87 – 6.80 (m, 1H), 6.19 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 4.02 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).

29A		1-(4-{8-[(5,6-二氯-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	479 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.42 – 7.53 (m, 1H), 6.72 – 6.89 (m, 1H), 6.29 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.76 – 5.87 (m, 1H), 4.11 – 4.23 (m, 4H), 3.92 (br. s, 4H).
30A		1-(4-{6-氯-8-[(5,6-二氯-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	504 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ 8.78 – 8.84 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.8, 2.3 Hz, 1H), 5.68 – 5.80 (m, 1H), 3.95 (br. s, 4H), 3.83 (br. s, 2H), 3.76 (br. s, 2H).
31A		1-(4-{6-氯-8-[(6-氯-5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	484 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 13.34 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 6.9, 3.6 Hz, 4H), 3.80 (dd, *J* = 30.3, 5.2 Hz, 4H), 2.22 (s, 3H).

32A		4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈	470 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.65 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.8, 2.3 Hz, 1H), 5.70 – 5.77 (m, 1H), 3.93 (br. s, 4H), 3.84 (br. s, 2H), 3.77 (br. s, 2H).
33A		4-[(3*S*)-4-丙烯醯基-3-甲基哌嗪-1-基]-8-[(6-氯-5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-6-甲腈	489 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.35 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.80 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 48.7 Hz, 1H), 4.43 – 4.34 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.92 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.85 – 3.51 (m, 3H), 1.23 (s, 3H).
34A		1-(4-{6-氯-8-[(6-氯-5-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	488 (M+H)	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.10 (br. s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.36 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.24 – 5.31 (m, 1H), 3.46 – 3.52 (m, 4H), 3.37 (br. s, 2H), 3.30 (br. s, 2H).

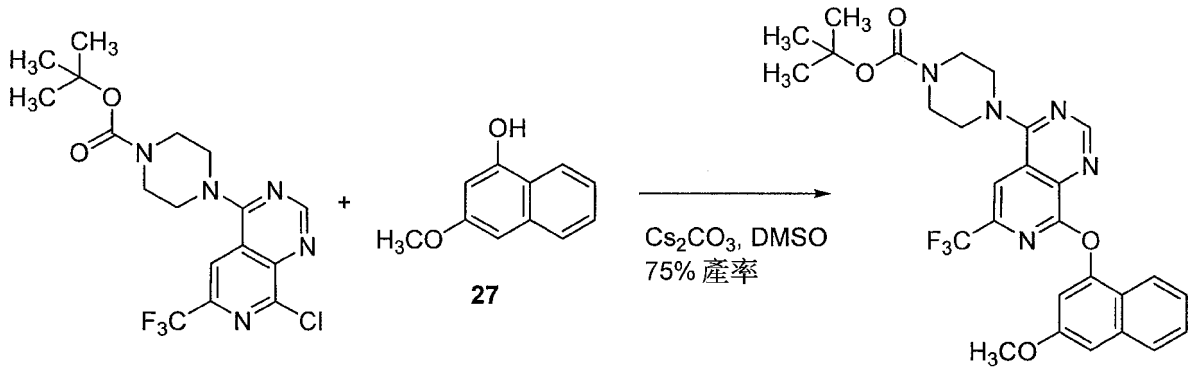
35A		1-[(2*R*,5*S*)-4-{6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}-2,5-二甲基哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	516, 518 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.63 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.9, 1.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 16.6, 13.4, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (ddd, *J* = 10.5, 4.6, 2.4 Hz, 1H), 4.88 – 4.68 (m, 1.5H), 4.45 (s, 0.5H), 4.19 – 4.04 (m, 1.5H), 3.94 – 3.78 (m, 2H), 3.49 (dd, *J* = 13.8, 3.9 Hz, 0.5H), 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.7 Hz, 1.5H), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.5H).
36A		1-[(2*S*)-4-{6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}-2-甲基哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	502, 504 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.62 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.8, 1.1 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 16.6, 10.4 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 60.1 Hz, 1H), 4.42 – 4.28 (m, 1H), 4.24 – 3.93 (m, 2H), 3.87 – 3.47 (m, 3H), 1.23 (s, 3H).
37A		1-[(2*R*)-4-{6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}-2-甲基哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	502, 504 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.64 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.9, 1.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 16.6, 10.5 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 60.2 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.20 – 3.94 (m, 2H), 3.87 – 3.47 (m, 3H), 1.23 (s, 3H).

39A		1-[(3*S*)-4-{6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}-3-甲基哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	502, 504 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.63 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.9, 1.1 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.95 – 6.75 (m, 1H), 6.19 (dd, *J* = 16.5, 5.8 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.93 – 4.72 (m, 1H), 4.46 – 3.92 (m, 3H), 3.76 – 3.37 (m, 2H), 3.27 – 2.95 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H).
40A		1-[(3*R*)-4-{6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}-3-甲基哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	502, 504 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.65 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.85 (td, *J* = 15.5, 10.5 Hz, 1H), 6.20 (dt, *J* = 16.8, 4.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.93 – 4.74 (m, 1H), 4.45 – 4.17 (m, 2H), 4.07 (dd, *J* = 53.1, 13.6 Hz, 1H), 3.81 – 3.38 (m, 2H), 3.27 – 2.99 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 5.0 Hz,).
41A		1-(4-{6-胺基-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	469 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.70 (m, 4H), 3.75 – 3.80 (m, 4H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 6.17 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.86 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 13.50 (br. s, 1H).

【0224】下列製備例中所述的中間物依據方法A可得到實例-1、-2、和-6。然而，此實例由於涉及苯酚的去保護反應而超出前述實例的合成範圍，因此，在此提供其製備例以使內容完整。得到最終實例之後續的化學係類似於方法A的實例，並再加上熟悉此項技術之人士可以明白之最少的添加和變化。

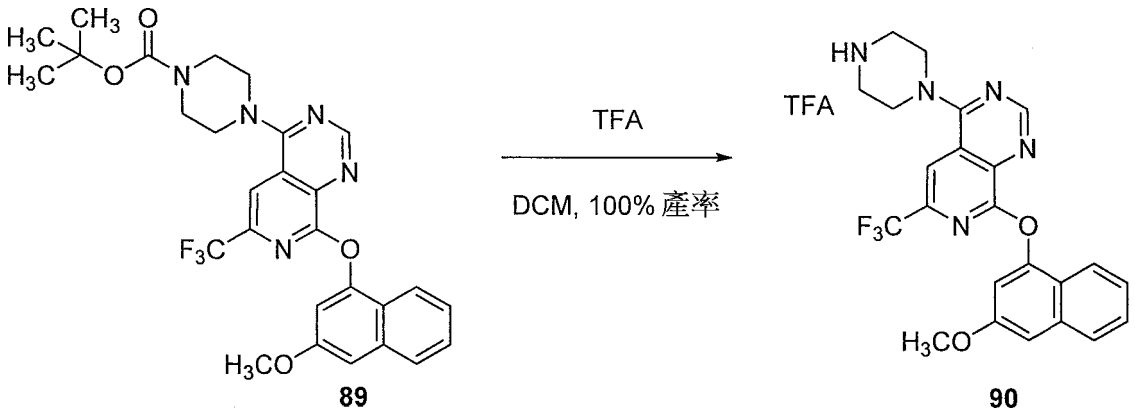
1-(4-{8-[(3-羥基萘-1-基)氧基]-6-(三氟甲基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(實例-1)之製備

步驟1：



【0225】4-{8-[(3-甲氧基萘-1-基)氧基]-6-(三氟甲基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**89**)(400mg，75%產率)係依據製備4-(8-{[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**85**)的步驟製備，惟溶劑替換成DMSO且反應係在60℃下加熱1小時。LCMS ESI m/z 556(M+H)。

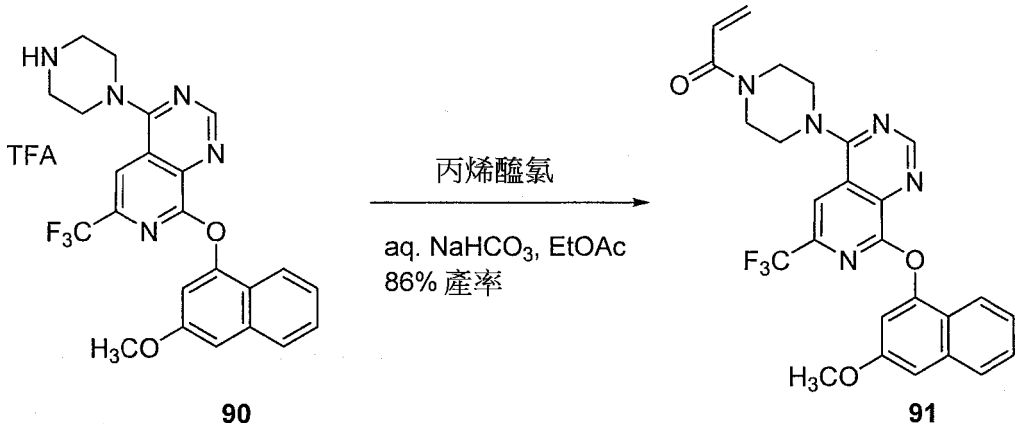
步驟2：



【0226】8-[(3-甲氧基萘-1-基)氧基]-4-(哌嗪-1-基)-6-

(三氟甲基)吡啶並[3,4-d]嘧啶(90)(328mg，100%產率)係依據製備8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶(86)的步驟製備。LCMS ESI m/z 456(M+H)。

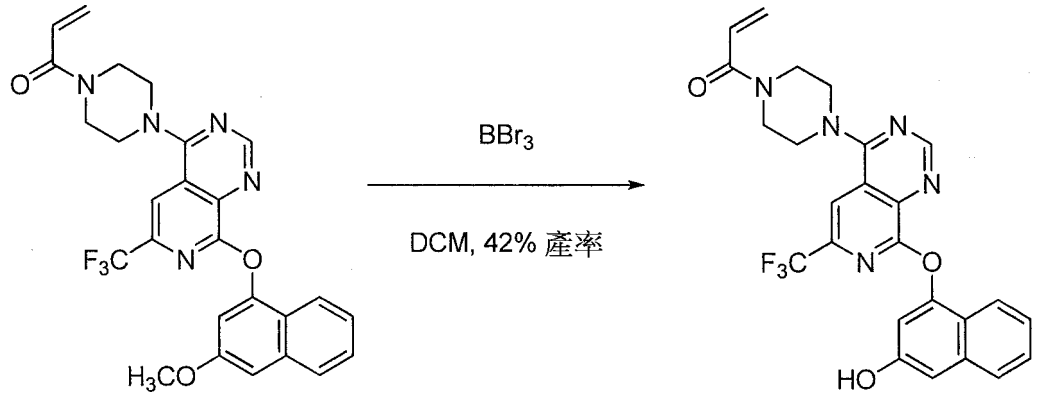
步驟3：



90 **91**

【0227】1-(4-{8-[(3-甲氧基萘-1-基)氧基]-6-(三氟甲基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**91**)(316mg，86%產率)係依據製備1-(4-{8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例-1A**)的步驟製備。產物經矽膠快速層析純化，以3%甲醇/DCM洗提。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 9.06(s, 1H), 7.86(d, J=8.4Hz, 1H), 7.79(d, J=8.2Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.46(t, J=7.4Hz, 1H), 7.29(d, J=7.9Hz, 1H), 7.14(d, J=7.5Hz, 2H), 6.60(dd, J=16.8, 10.5Hz, 1H), 6.42(m, 1H), 5.85(m, 1H), 4.09(s, 4H), 3.96-3.87(m, 7H)。LCMS(ESI)m/z 510(M+H)。

步驟4：

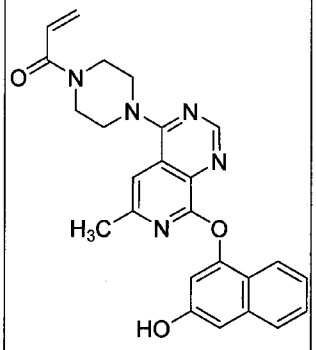
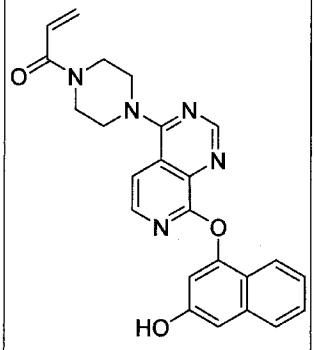


91　　實例-1

【0228】在-60℃下，在BBr_3的DCM(5mL)溶液中加入1-(4-(8-((3-甲氧基萘-1-基)氧基)-6-(三氟甲基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**91**)(100mg，0.20mmol)，所得的混合物在0℃下攪拌1小時。在反應混合物中加入飽和$NaHCO_3$水溶液以使反應驟停，及以EtOAc(2x50mL)萃取。合併的EtOAc層經食鹽水沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。粗質物經prep-HPLC純化，使用Gemini-C18管柱(100x21.2 mm，5 μm)，以40-50%乙腈/H_2O(0.1%甲酸)梯度洗提，得1-(4-{8-[(3-羥基萘-1-基)氧基]-6-(三氟甲基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例-1**)的淡黃色固體(42mg，42%產率)。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6)δ 10.09(s, 1H), 8.91(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.75(dd, J=29.0, 8.3Hz, 2H), 7.44(t, J=7.4Hz, 1H), 7.24(t, J=7.5Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 7.02(d, J=1.9Hz, 1H), 6.83(dd, J=16.7, 10.4Hz, 1H), 6.18(dd, J=16.7, 2.1Hz, 1H), 5.75(dd, J=10.5, 2.0Hz, 1H), 4.03(s, 4H), 3.81(d, J=32.9Hz, 4H)。LCMS(ESI)m/z 496(M+H)。

【0229】**1-(4-{8-[(3-羥基萘-1-基)氧基]-6-甲基吡啶**

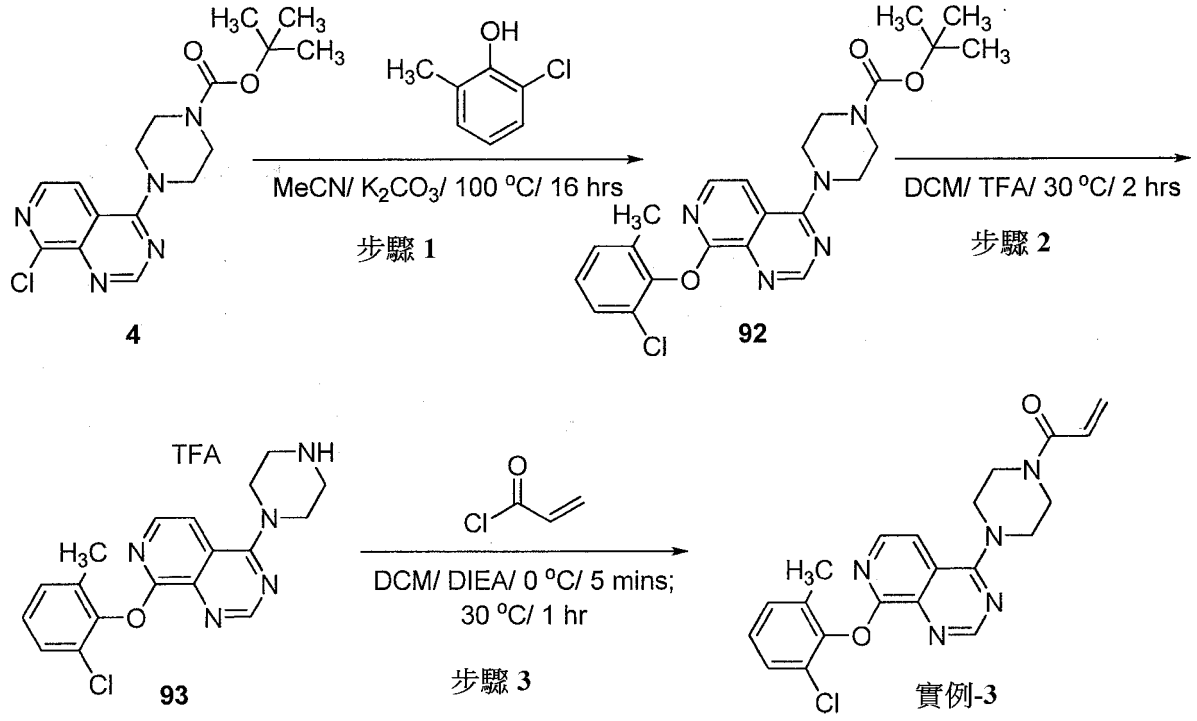
並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(實例-2)係依據製備1-(4-{8-[(3-羥基萘-1-基)氧基]-6-(三氟甲基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(實例-1)的步驟製備。

實例	結構式	化合物名稱	LCMS *m/z*	^{1}H NMR
2		1-(4-{8-[(3-羥基萘-1-基)氧基]-6-甲基吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	442 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 19.9, 8.4 Hz, 2H), 7.43 (dd, *J* = 8.7, 5.3 Hz, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.88 – 3.74 (m, 4H), 2.32 (s, 3H).
6		1-(4-{8-[(3-羥基萘-1-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	428 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 2.7 Hz, 4H), 3.84 – 3.77 (m, 4H).

【0230】下列製備例中所述的中間物依據方法A可得到實例-3。然而，實例-3係以平行資料庫模式(parallel

library format)合成，因此，將其製備法包含在文中以使完整。

1-{4-[8-(2-氯-6-甲基苯氧基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-基}丙-2-烯-1-酮(實例-3)之製備



步驟1：

【0231】4-(8-氯吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**4**)的乙腈溶液(1.0mL，0.15M)加至2-氯-6-甲基酚(180μmol)中，繼之添加K_2CO_3(300μmol)。將反應容器密封並在100℃下加熱16小時。移除溶劑，粗產物(**92**)經prep TLC純化。

步驟2：

【0232】DCM和TFA的溶液(7：1 V/V，1.6mL)加至4-

[8-(2-氯-6-甲基苯氧基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**92**)(100 μmol)中，攪拌反應混合物2小時。在低壓下移除溶劑。

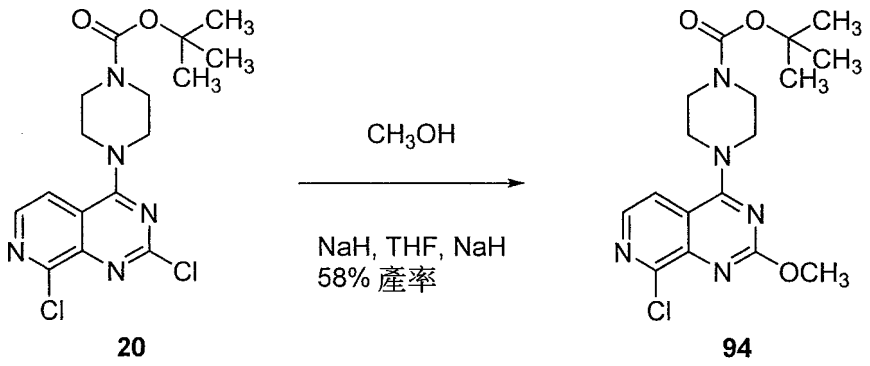
步驟3：

【0233】製備0.1M之丙烯醯氯的DCM溶液，及在0℃下，將1.0mL的溶液加至由8-(2-氯-6-甲基苯氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶(**93**)(100μmol)和DIEA(300μmol)於DCM(1.0mL)所形成的溶液中。反應混合物在30℃下加熱1小時，並以LCMS監視直到反應完成。在低壓下移除溶劑，粗產物經prep-HPLC純化，使用Agela Durashell C18管柱(150x25mm，5μm)，以26-66%乙腈/水(0.05M NH_4OH)梯度在35mL/分鐘下洗提，得1-{4-[8-(2-氯-6-甲基苯氧基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-基}丙-2-烯-1-酮(**實例-3**)。LCMS(ESI)m/z 410(M+H)。

【0234】**下列實例係依據通用方法B製備：**

1-(4-{2-甲氧基-8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(實例-1B)之製備

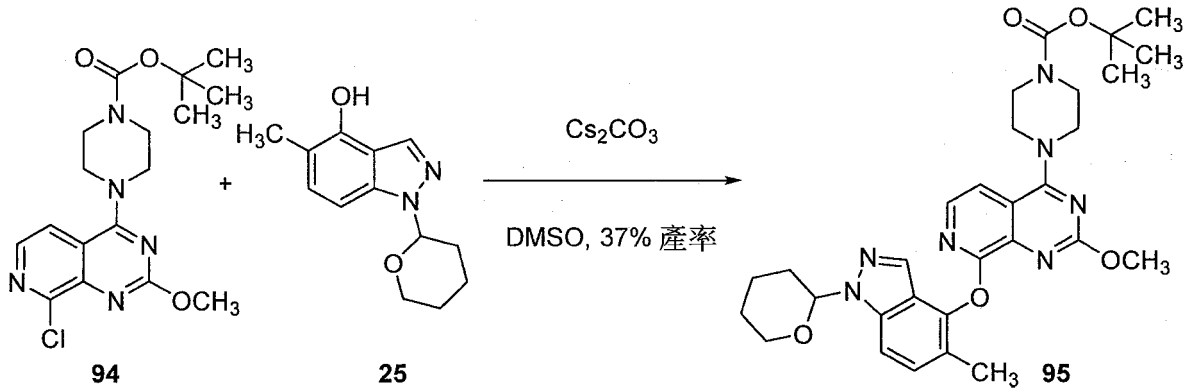
步驟1：



20 94

【0235】在NaH(60%，於油中，48mg，1.2mmol)於THF(6mL)所形成的混合物中加入甲醇(70mg，2.2mmol)。溶液在室溫下攪拌30分鐘，繼之添加4-(2,8-二氯吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**20**)(421mg，1.1mmol)。粗質反應混合物在室溫下攪拌16小時。LCMS顯示~80%之所欲產物。在低壓下移除溶劑，粗產物經EtOAc(5mL)和水(4mL)稀釋。分層，水層經EtOAc(2x8mL)萃取。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。粗產物經prep-TLC純化，以石油醚/EtOAc(2：1)洗提，得4-(8-氯-2-甲氧基吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**94**)的黃色固體(244mg，58%產率)。LCMS(ESI)m/z 380 (M+H)。

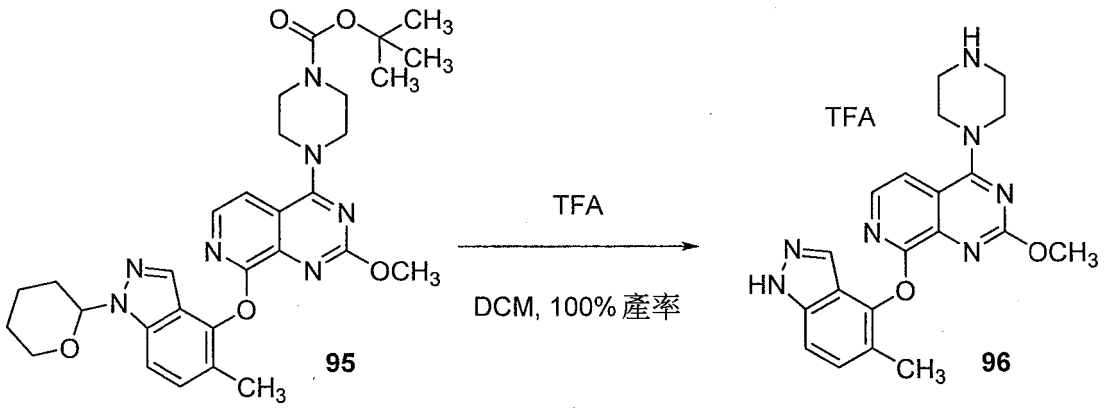
步驟2：



94 25 95

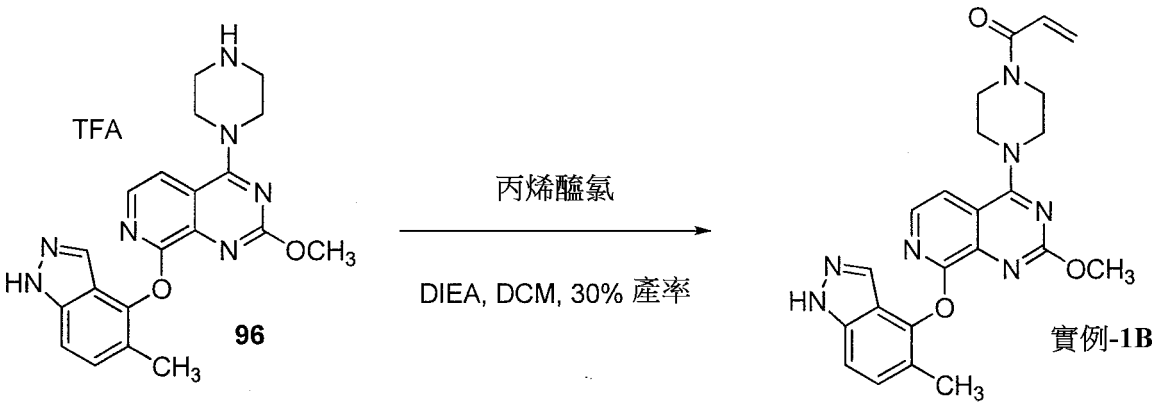
【0236】4-(2-甲氧基-8-{[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**95**)(138mg，37%產率)係依據製備4-(8-{[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**85**)的步驟製備，惟反應係於DMSO中在135℃下進行2小時。LCMS(ESI)m/z 576(M+H)。

步驟3：



【0237】2-甲氧基-8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶(**95**)係依據製備8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶(**86**)的步驟製備。移除溶劑，粗產物用於下一個步驟。LCMS(ESI)m/z 392(M+H)。

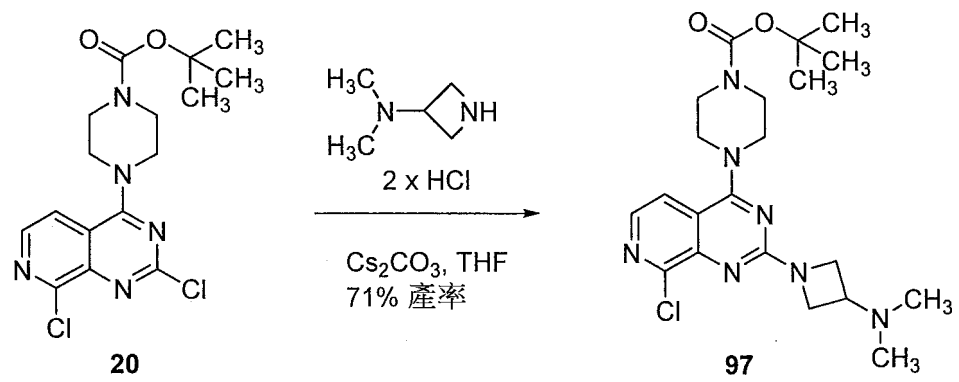
步驟4：



【0238】1-(4-{2-甲氧基-8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例-1B**)(32mg，30%產率)係依據製備1-{4-[8-(2-氯-6-甲基苯氧基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-基}丙-2-烯-1-酮(**實例-3**)的步驟製備。粗產物經prep-HPLC純化，使用YMC-Actus Triart C18管柱(150x30 mm，5 μm)，以30-50%乙腈/水(0.05%氨)洗提。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 13.10(s, 1H), 7.73(d, J=5.8Hz, 1H), 7.49-7.63(m, 2H), 7.24-7.43(m, 2H), 6.84(dd, J=16.7, 10.4Hz, 1H), 6.18(dd, J=16.6, 2.3Hz, 1H), 5.75(dd, J=10.3, 2.3Hz, 1H), 3.98(s, 3H), 3.72-3.94(m, 8H), 2.12-2.25(m, 3H)。LCMS(ESI)m/z 446(M+H)。

1-(4-{2-[3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基]-8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(實例-2B)之製備

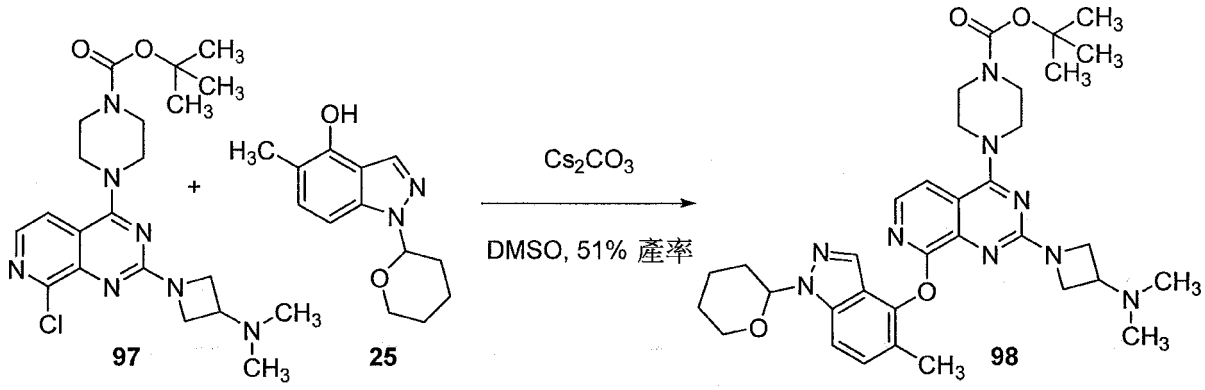
步驟1：



20 97

【0239】4-{8-氯-2-[3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基]吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**97**)(224mg，71%產率)係依據製備4-(8-氯-2-甲氧基吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**94**)的步驟製備，惟將鹼換成Cs_2CO_3。LCMS(ESI)m/z 450(M+H)。

步驟2：

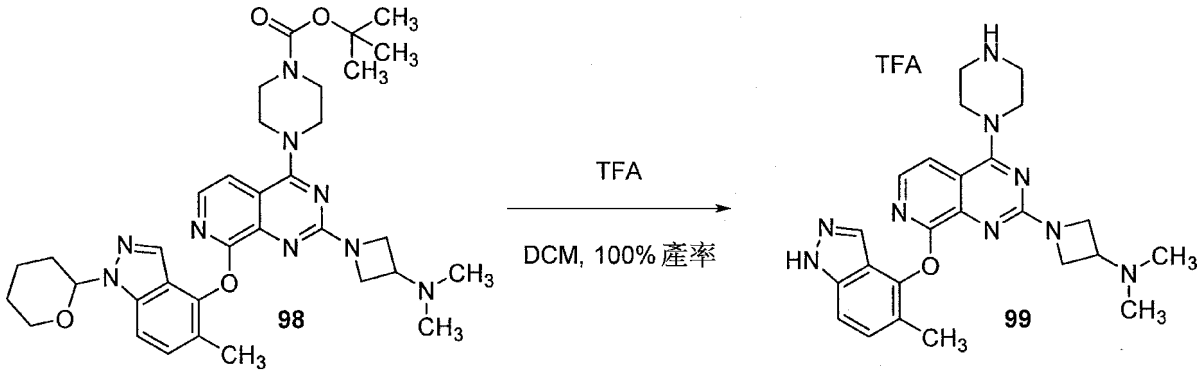


97 25 98

【0240】4-(2-[3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基]-8-{[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**98**)(163mg，51%產率)係依據製備4-(8-{[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**85**)的步驟製備，惟反應係於DMSO中於微波爐

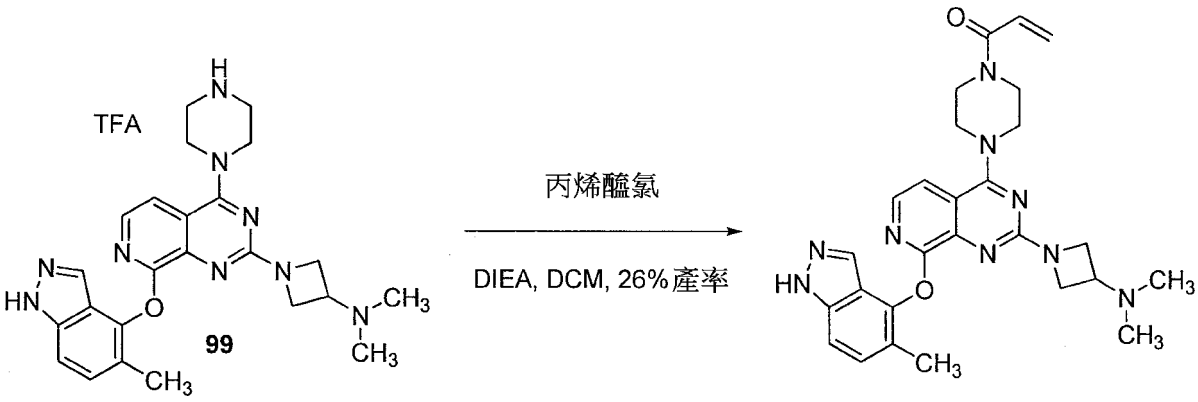
中在135℃下進行2小時。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 7.71(s, 1H), 7.55(d, J=5.8Hz, 1H), 7.33-7.39(m, 1H), 7.27-7.31(m, 1H), 7.09(d, J=5.8Hz, 1H), 5.68(dd, J=9.4, 2.6Hz, 1H), 4.20-4.32(m, 2H), 3.99-4.11(m, 3H), 3.56-3.80(m, 9H), 3.12-3.27(m, 1H), 2.44-2.66(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.23(s, 6H), 2.11-2.19(m, 1H), 2.01-2.10(m, 1H), 1.70-1.80(m, 2H), 1.64-1.69(m, 1H), 1.46-1.54(m, 9H)。LCMS(ESI)m/z 644(M+H)。

步驟3：



【0241】N,N-二甲基-1-{8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-2-基}氮雜環丁烷-3-胺(**99**)係依據製備8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶(**86**)的步驟製備。LCMS(ESI)m/z 460(M+H)。

步驟4：

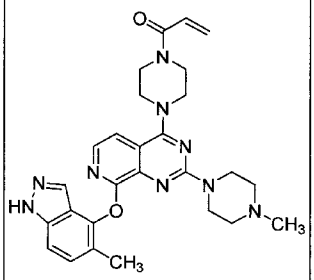
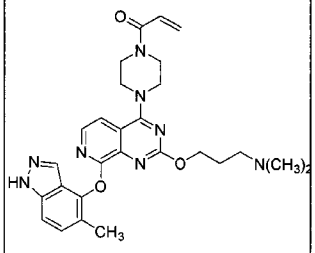
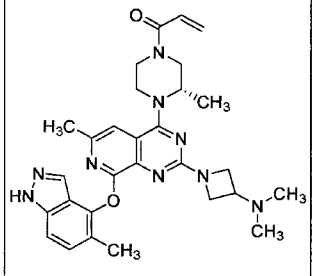


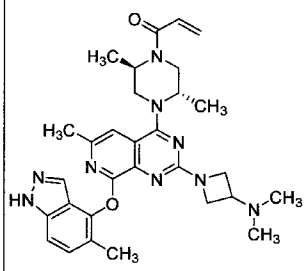
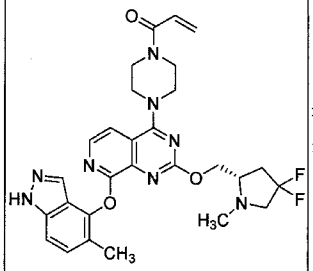
實例-2B

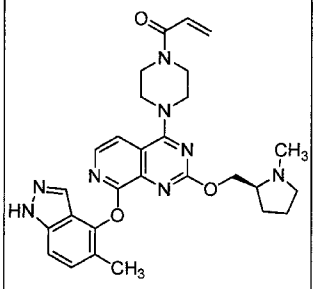
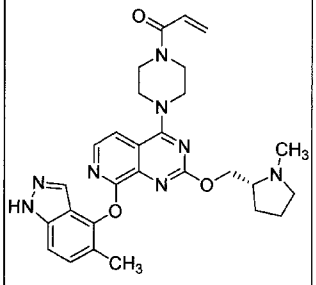
【0242】1-(4-{2-[3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基]-8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例-2B**)(24mg，26%產率)係依據製備1-{4-[8-(2-氯-6-甲基苯氧基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-基}丙-2-烯-1-酮(**實例-3**)的步驟製備。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)δ 13.09(s, 1H), 7.48-7.62(m, 2H), 7.24-7.41(m, 3H), 6.85(dd, J=16.8, 10.5Hz, 1H), 6.17(dd, J=16.7, 2.4Hz, 1H), 5.76(d, J=2.3Hz, 1H), 5.70-5.79(m, 1H), 5.73(d, J=2.3Hz, 1H), 4.14(dd, J=8.9, 7.4Hz, 2H), 3.90(dd, J=9.2, 5.1Hz, 2H), 3.68-3.86(m, 8H), 3.08-3.22(m, 1H), 2.08-2.20(m, 9H)。LCMS(ESI)m/z 514(M+H)。

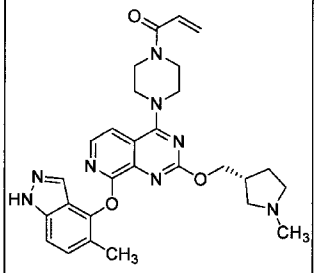
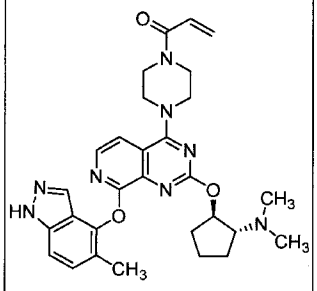
【0243】下表中的實例係使用方法B及用於製備1-(4-{2-甲氧基-8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例-1B，醚**)或1-(4-{2-[3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基]-8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例-2B，胺**)的步驟製備。下列實例係在對製備**實例-1B**或**實例-2B**所用的例示步驟進行熟悉此項技術之人士可以明

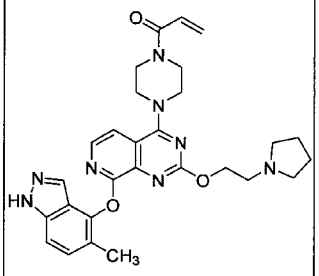
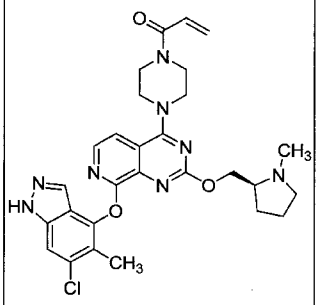
白之非關鍵的變化和取代的情況下進行。

實例	結構式	化合物名稱	LCMS *m/z*	^{1}H NMR
3B		1-(4-{8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	514 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ 13.08 (br. s, 1H), 7.45 – 7.69 (m, 2H), 7.23 – 7.42 (m, 3H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.11 – 6.23 (m, 1H), 5.68 – 5.81 (m, 1H), 3.66 – 3.93 (m, 12H), 3.17 (s, 1H), 2.33 – 2.44 (m, 4H), 2.12 – 2.27 (m, 6H).
4B		1-(4-{2-[3-(二甲胺基)丙氧基]-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	446 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.71 – 7.75 (m, 1H), 7.55 – 7.74 (m, 3H), 7.40 – 7.43 (m, 1H), 6.77 – 6.90 (m, 1H), 6.31 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J* = 10.8, 1.8 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.08 (br. s, 4H), 3.95 (br. s, 4H), 3.00 – 3.16 (m, 2H), 2.66 (br. s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (br. s, 2H).
5B		1-[(3*S*)-4-{2-[3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基]-6-甲基-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}-3-甲基哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	542 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 13.07 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.92 – 6.78 (m, 1H), 6.18 (m, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.00 – 3.95 (m, 4H), 3.60 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.21 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 12H), 1.24 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H).

6B		1-[(2*R*,5*S*)-4-{2-[3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基]-6-甲基-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}-2,5-二甲基哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	556 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.06 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.83 (td, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.76 – 5.70 (m, 1H), 4.68 (d, *J* = 35.3 Hz, 2H), 4.09 (m, 3H), 3.97 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.86 – 3.79 (m, 3H), 3.68 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 11.5, 6.0 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.24 (d, *J* = 4.7 Hz, 6H).
7B		1-[4-(2-{[(2*S*)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	565 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.07 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.175 (dd, J_1= 16 Hz, J_2 = 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, J_1= 12.8 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.59 – 4.35 (m, 2H), 4.01 – 3.88 (m, 4H), 3.87 – 3.69 (m, 4H), 3.41 – 3.35 (m, 1H), 3.10 – 2.88 (m, 1H), 2.72 – 2.61 (m, 1H), 2.61 – 2.53 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.35 – 2.20 (m, 1H), 2.17 (s, 3H).

8B		1-[4-(8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	529 (M+H)	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.10 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.8, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.6, 2.2 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 10.9, 4.7 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 10.9, 6.3 Hz, 1H), 3.95 – 3.85 (m, 4H), 3.86 – 3.75 (m, 4H), 3.01 – 2.92 (m, 1H), 2.69 – 2.60 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.26 – 2.14 (m, 4H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.80 – 1.59 (m, 3H).
9B		1-[4-(8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2*R*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	529 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.10 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 5.75 Hz, 1H), 7.47 – 7.61 (m, 2H), 7.24 – 7.41 (m, 2H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.67 – 5.82 (m, 1H), 4.42 (dd, *J* = 10.8, 4.6 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 3.86 – 3.93 (m, 4H), 3.84 (br. s, 2H), 3.77 (br. s, 2H), 2.94 (dt, *J* = 6.3, 3.3 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 6.2, 4.6 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.10 – 2.25 (m, 4H), 1.89 – 2.02 (m, 1H), 1.57 – 1.74 (m, 3H).

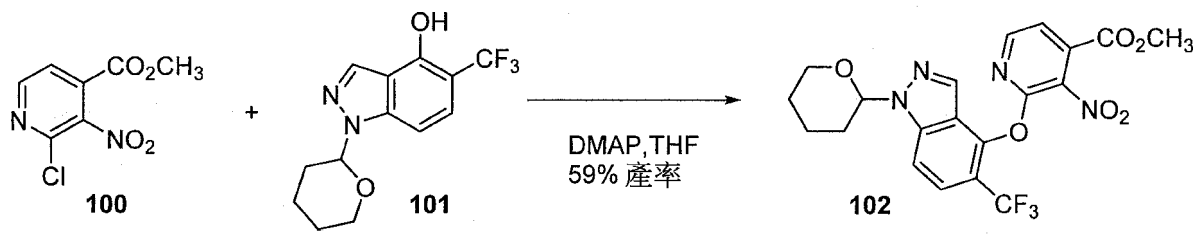
10B		1-[4-(8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*R*)-1-甲基吡咯啶-3-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	529 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.09 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.59 (m, 2H), 7.23 – 7.41 (m, 2H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.6, 2.3 Hz,1H), 5.67 – 5.80 (m, 1H), 4.26 (dd, *J* = 7.0, 2.5 Hz, 2H), 3.80 – 3.91 (m, 6H), 3.76 (br. s, 2H), 2.54 – 2.63 (m, 2H), 2.41 (br. s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.91 – 2.00 (m, 1H), 1.47 – 1.61 (m, 1H).
11B		1-[4-(2-{[(1*R*,2*R*)-2-(二甲胺基)環戊基]氧基}-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	543 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 5.46 (dt, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 4.19 – 4.02 (m, 4H), 4.00 – 3.71 (m, 5H), 2.74 (s, 6H), 2.33 (dd, *J* = 13.9, 7.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.24 – 2.15 (m, 1H), 2.13 – 1.98 (m, 1H), 1.98 – 1.80 (m, 3H).

12B		1-(4-{8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[2-(吡咯啶-1-基)乙氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	529 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.13 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.62 – 7.52 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.68 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.99 – 3.74 (m, 8H), 3.49 (s, 2H), 3.23 (br. s, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.85 (s, 4H).
13B		1-[4-(8-[(6-氯-5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	563 (M+H)	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.27 (s, 1H), 7.72 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 6.81 (ddd, *J* = 14.4, 10.4, 3.6 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 10.9, 4.6 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 10.8, 6.3 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 5.6 Hz, 4H), 3.80 (d, *J* = 40.3 Hz, 4H), 3.00 – 2.88 (m, 1H), 2.64 – 2.57 (m,1H), 2.36 (s, 3H), 2.24 – 2.14 (m, 4H), 1.95 (dt, *J* = 12.0, 7.8 Hz, 1H), 1.75 – 1.59 (m, 3H).

【0244】下列實例係依據通用方法C製備：

3-硝基-2-{[1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑-4-基]氧基}吡啶-4-甲酸甲酯(102)之製備

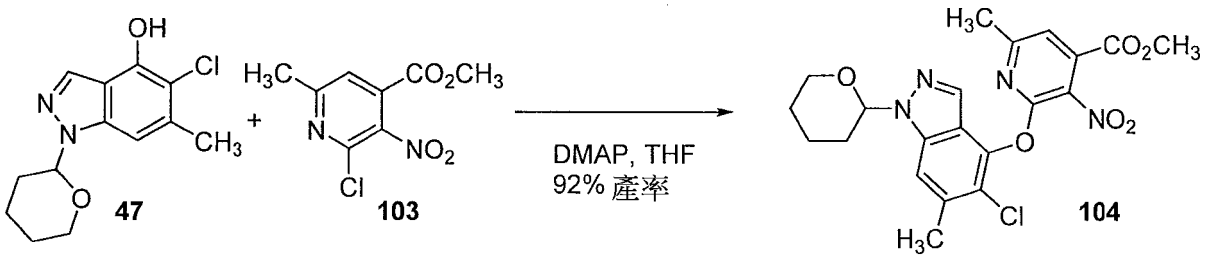
步驟1：



【0245】在內置有攪拌子的100mL加壓容器中加入2-氯-3-硝基吡啶-4-甲酸甲酯(**100**)(605mg，2.8mmol)、1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑-4-醇(**101**) (800mg，2.8mmol)、DMAP(854mg，7.0mmol)和THF(11.2mL)。密封燒瓶並在70℃下加熱。3小時後，以LCMS檢視反應，顯示充份轉換成所欲產物。粗質反應混合物經EtOAc稀釋，有機層經水和食鹽水沖洗，以無水硫酸鎂乾燥，過濾及濃縮。粗產物經10g矽膠(Biotage管柱)純化，以25% EtOAc/庚烷洗提，得3-硝基-2-{[1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-吲唑-4-基]氧基}吡啶-4-甲酸甲酯(**102**)的淡粉紅色固體(764mg，59%產率)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.22(d, J=5.1Hz, 1H), 7.77(d, J=0.8Hz, 1H), 7.67(d, J=8.9Hz, 1H), 7.62(d, J=8.9Hz, 1H), 7.58(d, J=5.1Hz, 1H), 5.76(dd, J=9.0, 2.7Hz, 1H), 4.16-3.88(m, 4H), 3.87-3.64(m, 1H), 2.63-2.33(m, 1H), 2.26-2.04(m, 2H), 1.90-1.66(m, 3H)。

2-{[5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-6-甲基-3-硝基吡啶-4-甲酸甲酯(104)之製備

步驟1：

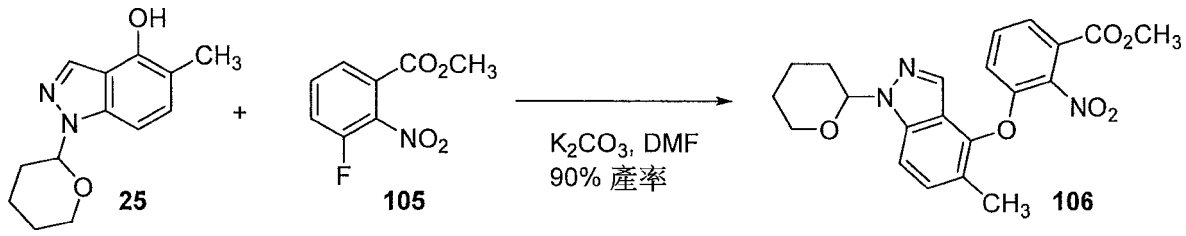


【0246】2-氯-6-甲基-3-硝基吡啶-4-甲酸甲酯(**103**)

(340mg，1.5mmol)、5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(**47**)(393mg，1.47mmol)和DMAP(450mg，3.7mmol)於四氫呋喃(10mL)所形成的混合物在70℃下攪拌一夜。粗質反應混合物經EtOAc稀釋，依序以水和食鹽水沖洗。有機層經硫酸鈉乾燥及濃縮。粗產物經矽膠層析(ISCO，40g匣)純化，以0-100% EtOAc/庚烷洗提，得2-{[5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-6-甲基-3-硝基吡啶-4-甲酸甲酯(**104**)的奶油色固體(627mg，92%產率)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 7.78(d, J=0.6Hz, 1H), 7.42(s, 1H), 7.39-7.32(m, 1H), 5.70(dd, J=2.6, 9.4Hz, 1H), 4.10-4.03(m,1H), 3.97(s, 3H), 3.86-3.71(m, 1H), 2.55(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.21-2.07(m, 2H), 1.85-1.63(m, 4H)。LCMS(ESI)m/z 461(M+H)。

1-(4-{8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(實例-1C)之製備

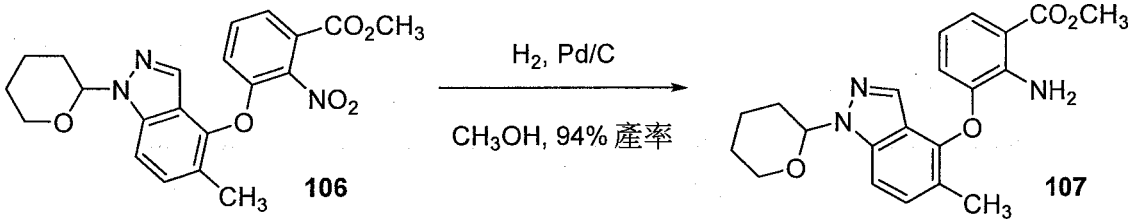
步驟1：



【0247】在3-氟-2-硝基苯甲酸甲酯(**105**)(2g，10 mmol)於DMF(60mL)所形成的溶液中加入5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(**25**)(2.33g，10mmol)和K_2CO_3

(2.78g，20.1mmol)。反應混合物在60℃下攪拌16小時。LCMS分析顯示反應完成。加入水(100mL)，混合物經EtOAc(2x100mL)萃取。合併的有機層經食鹽水沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾和蒸發。粗產物經矽膠層析純化，以石油醚/EtOAc(1/1)洗提，得3-{[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-硝基苯甲酸甲酯(**106**)(3.9g，90%產率)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 7.77-7.64(m, 2H), 7.44(d, J=8.5Hz, 1H), 7.38-7.24(m, 2H), 6.83-6.75(m, 1H), 5.70(dd, J=9.5, 2.5Hz, 1H), 4.04(d, J=11.1Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 3.77(dd, J=14.7, 6.9Hz, 1H), 2.52(td, J=13.3, 3.9Hz, 1H), 2.32-2.24(m, 3H), 2.20-2.04(m, 2H), 1.83-1.61(m, 3H)。LCMS(ESI)m/z 412(M+H)。

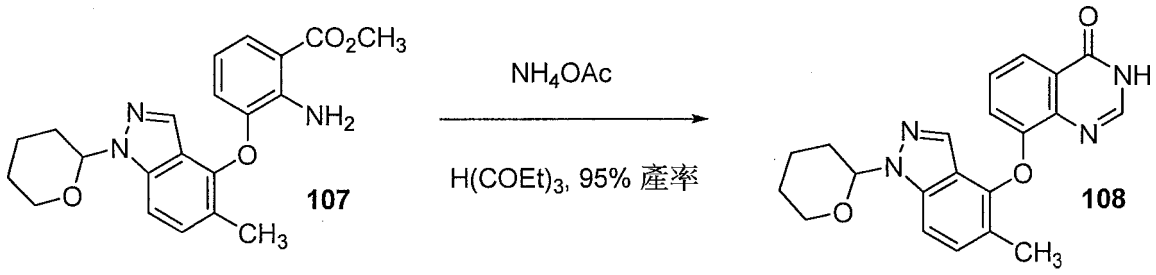
步驟2：



【0248】在氫氣氛圍下，在3-{[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-硝基苯甲酸甲酯(**106**)(4g，9.7mmol)於甲醇(60mL)所形成的溶液中加入10% Pd/C(500mg)。反應混合物在25℃下攪拌16小時。LCMS分析顯示反應完成。過濾粗質反應混合物，濃縮濾液，得8-((5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(**107**)(3.5g，94%產率)。^{1}H NMR(400MHz,

$CDCl_3$)δ 7.64-7.50(m, 2H), 7.35(d, J=8.5Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 6.52(d, J=7.8Hz, 1H), 6.40(t, J=8.0Hz, 1H), 5.68(dd, J=9.4, 2.6Hz, 1H), 4.08-4.00(m, 1H), 3.91(s, 3H), 3.74(td, J=11.0, 2.9Hz, 1H), 2.61-2.47(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.19-2.10(m, 1H), 2.10-2.05(m, 1H), 1.83-1.60(m, 3H)。LCMS(ESI)m/z 382(M+H)。

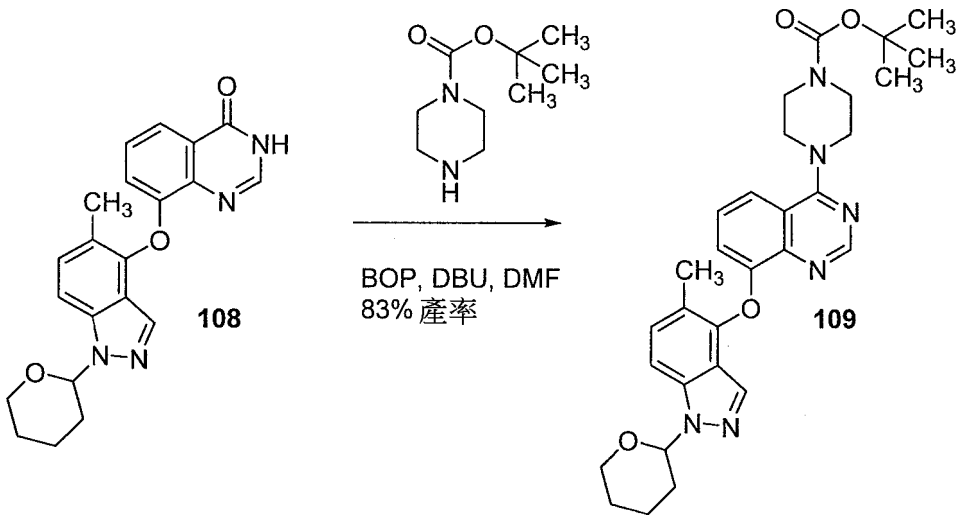
步驟3：



【0249】於密封的管子內，在8-((5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(**107**)(1.5g，3.9mmol)於三乙氧基甲烷(30mL)所形成的溶液中加入NH_4OAc(3.0g，39mmol)。反應混合物在回流情況下加熱並攪拌2天。LCMS分析顯示反應完成。粗質反應混合物經濃縮至乾燥。粗產物經矽膠管柱層析純化，以DCM/甲醇(4/1)洗提，得8-((5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(**108**)(1.4g，95%產率)。^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.40(s, 1H), 7.96(d, J=7.4Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.42(d, J=8.5Hz, 1H), 7.30(dd, J=14.5, 8.3Hz, 2H), 6.83(d, J=8.0Hz, 1H), 5.70(dd, J=9.5, 2.3Hz, 1H), 4.11-4.01(m, 1H), 3.77(dd, J=15.1, 6.7Hz, 1H), 2.61-

2.45(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.11(m, 2H), 1.84-1.57(m, 3H)。LCMS(ESI)m/z 377(M+H)。

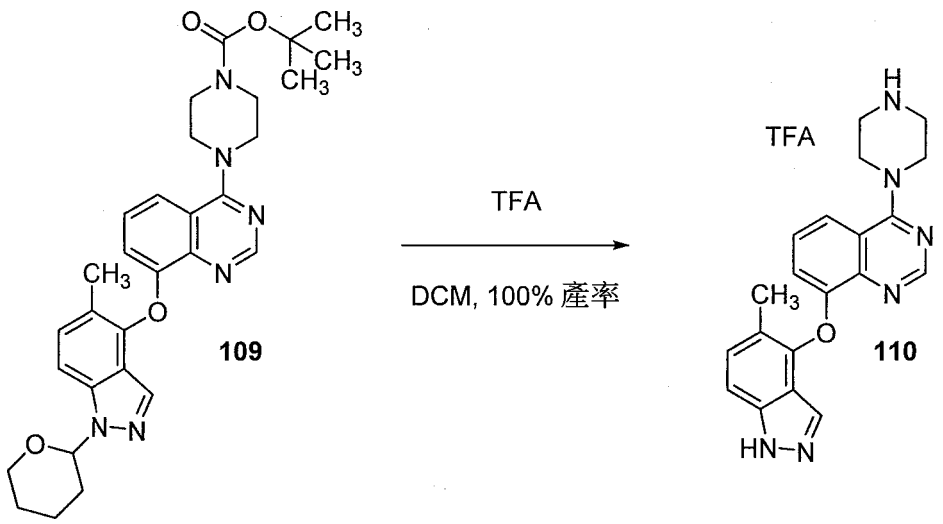
步驟4：



【0250】在8-((5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(**108**)(400mg，1.06mmol)於DMF(30mL)所形成的溶液中加入哌嗪-1-甲酸三級丁酯(396mg，2.1mmol)、DBU(485mg，3.2mmol)和BOP(705mg，1.6mmol)。粗質反應混合物在25℃下攪拌4小時。LCMS分析顯示反應完成。粗質反應混合物經水(50mL)稀釋及以EtOAc(2x50mL)萃取。合併的有機層經食鹽水沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾和蒸發。粗產物經矽膠管柱層析純化，以石油醚/EtOAc(1/1)洗提，得4-(8-((5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**109**)(480mg，83%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$)δ 8.93(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.51(d, J=8.4Hz, 1H), 7.41(d, J=8.5Hz, 1H), 7.32(d, J=8.6Hz, 1H), 7.20(t,

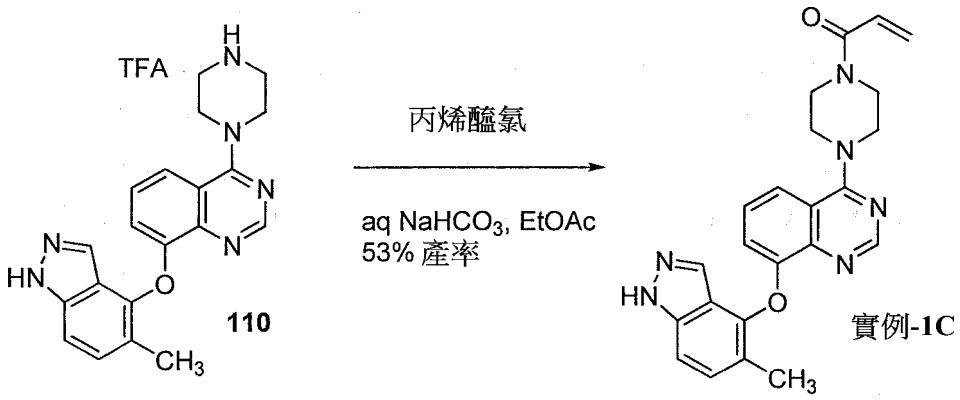
J=8.2Hz, 1H), 6.70(d, J=7.8Hz, 1H), 5.70(dd, J=9.6, 2.4Hz, 1H), 4.07(d, J=10.5Hz, 1H), 3.77(m, 5H), 3.67(m, 4H), 2.63-2.47(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.20-2.06(m, 2H), 1.74(m, 3H), 1.51(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 545(M+H)。

步驟5：



【0251】4-(8-((5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**109**)(480mg，0.88mmol)於25% TFA/DCM(30mL)所形成的溶液在25℃下攪拌3小時。LCMS分析顯示反應完成。粗質反應混合物經濃縮至乾燥，得8-((5-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉(**110**)(390mg，100%產率)。LCMS(ESI)m/z 361(M+H)。

步驟6：

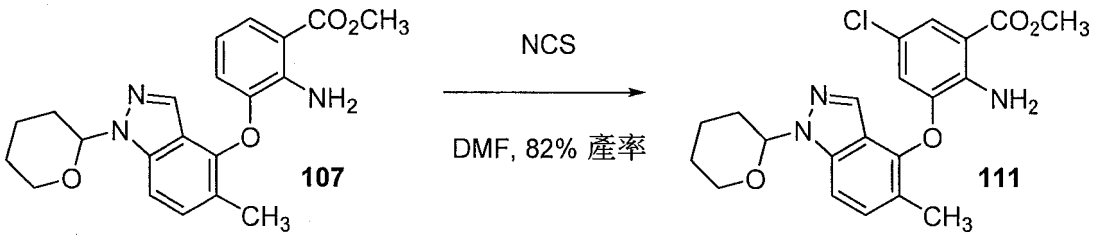


【0252】在8-((5-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基)-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉(**110**)(300mg，0.83mmol)於EtOAc(20mL)所形成的溶液中加入飽和$NaHCO_3$水溶液(20mL)。逐滴加入丙烯醯氯(113mg，1.25mmol)於EtOAc(5mL)所形成的溶液。加完後，反應混合物繼續攪拌30分鐘。LCMS分析顯示反應完成。粗質反應混合物經EtOAc(2x50mL)萃取，合併的有機層經Na_2SO_4乾燥和蒸發。粗產物經矽膠管柱層析純化，以EtOAc/甲醇(9/1)洗提，得1-(4-{8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例-1C**)(184mg，53%產率)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 13.15(s, 1H), 8.72(s, 1H), 7.74(d, J=8.2Hz, 1H), 7.52-7.23(m, 4H), 6.85(dd, J=16.4, 9.7Hz, 2H), 6.17(dd, J=16.7, 2.3Hz, 1H), 5.74(dd, J=10.4, 2.3Hz, 1H), 3.81(d, J=5.4Hz, 8H), 2.25(s, 3H)。LCMS(ESI)m/z 415(M+H)。

【0253】下列製備例中所述的中間物依據方法C得到實例12C。然而，此實例由於鹵化而超出前述實例的合成範圍，因此，在此提供其製備例以使內容完整。得到最終實例之後續的化學係類似於方法C的實例，並再加上熟悉

此項技術之人士可以明白之最少的添加和變化。

2-胺基-5-氯-3-{[1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}苯甲酸甲酯(111)之製備



【0254】在8-((5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(**107**)(300mg，0.79mmol)於DMF(1.5mL)所形成的溶液中加入NCS(110mg，0.83 mmol)。粗質反應混合物在50℃下攪拌3小時。在低壓下移除溶劑，粗產物經乙腈碾製，得白色固體(212mg)。濾液經濃縮及以prep-HPLC純化(使用Xbridge 150x30mm，10 μm管柱)，以58-100%乙腈/H_2O(0.05% NH_4OH)在25mL/min下洗提，另外收集到53mg產物。總共收集到2-胺基-5-氯-3-{[1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}苯甲酸甲酯(**111**)的白色固體(265mg，82%產率)。^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 7.64(s, 1H), 7.56(d, J=2.3Hz, 1H), 7.41(d, J=8.5Hz, 1H), 7.30(d, J=8.8Hz, 1H), 6.43(d, J=2.3Hz, 1H), 6.24(br.s, 2H), 5.71(dd, J=2.6, 9.4Hz, 1H), 4.06(br.d, J=10.0Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 3.82-3.72(m, 1H), 2.62-2.47(m, 1H), 2.28(s, 3H), 2.22-2.06(m, 2H), 1.82-1.64(m, 3H)。LCMS(ESI)m/z 416(M+H)。

【0255】下列製備例中所述的中間物依據方法C可得到實例13C。然而，此實例由於涉及鹵化反應而超出前述實例的合成範圍，因此，在此提供其製備例以使內容完整。得到最終實例之後續的化學係類似於方法C的實例，並再加上熟悉此項技術之人士可以明白之最少的添加和變化。

2-胺基-5-溴-3-{[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}苯甲酸甲酯(112)之製備

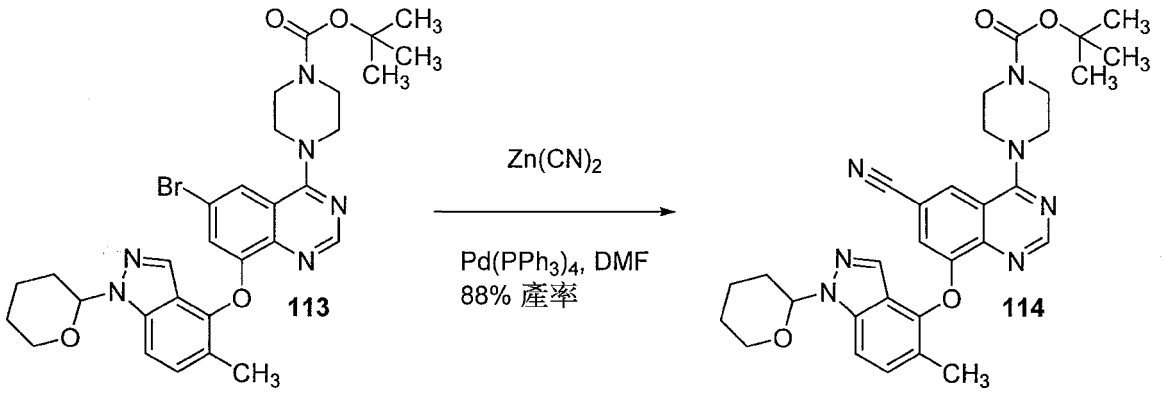


【0256】2-胺基-5-溴-3-{[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}苯甲酸甲酯(**112**)(690mg，95%產率)係依據製備2-胺基-5-氯-3-{[1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}苯甲酸甲酯(**111**)的步驟製備。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 7.71(d, J=2.3Hz, 1H), 7.64(d, J=0.8Hz, 1H), 7.41(d, J=8.5Hz, 1H), 7.30(d, J=8.5Hz, 1H), 6.54(d, J=2.3Hz, 1H), 6.27(br.s, 2H), 5.71(dd, J=2.6, 9.4Hz, 1H), 4.10-4.02(m, 1H), 3.94-3.90(m, 3H), 3.81-3.72(m, 1H), 2.63-2.48(m, 1H), 2.32-2.25(m, 3H), 2.22-2.06(m, 2H), 1.84-1.63(m, 3H)。LCMS(ESI)m/z 460, 462(M+H)。

【0257】下列製備例中所述的中間物依據方法C可得

到實例14C。然而，此實例由於涉及氰化反應而超出前述實例的合成範圍，因此，在此提供其製備例以使內容完整。得到最終實例之後續的化學係類似於方法C的實例，並再加上熟悉此項技術之人士可以明白之最少的添加和變化。

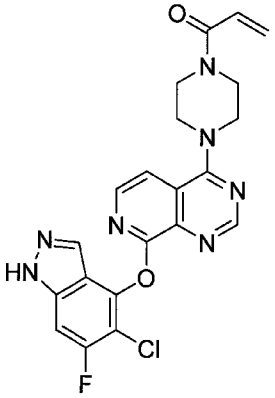
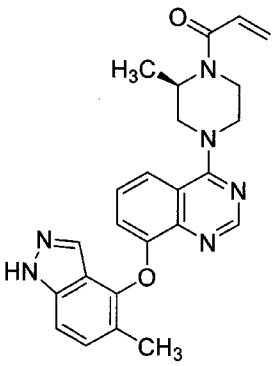
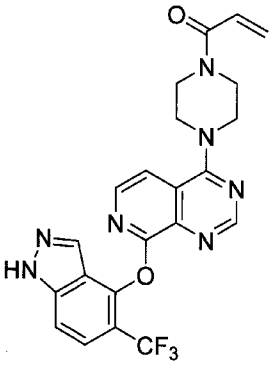
4-(6-氰基-8-{[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(114)之製備

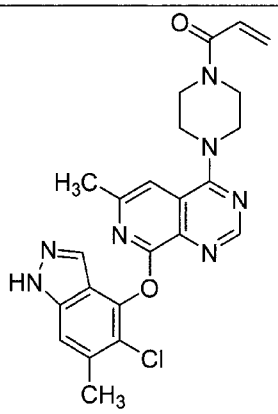
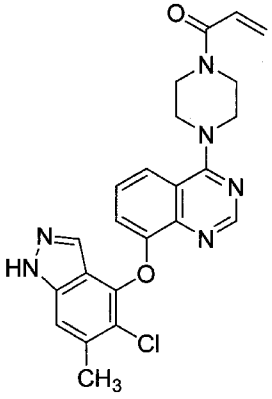
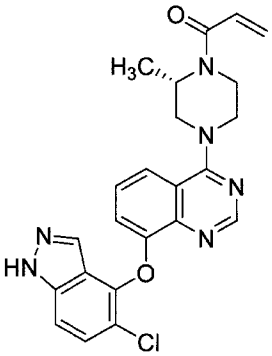
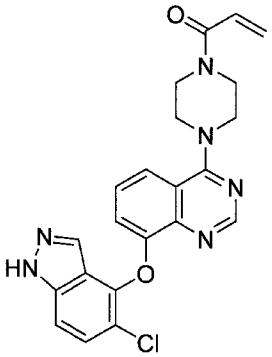


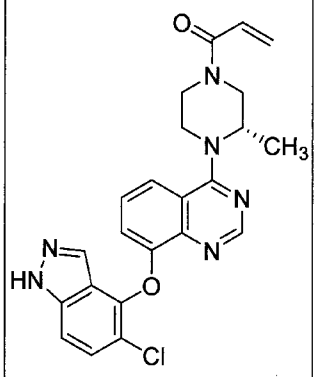
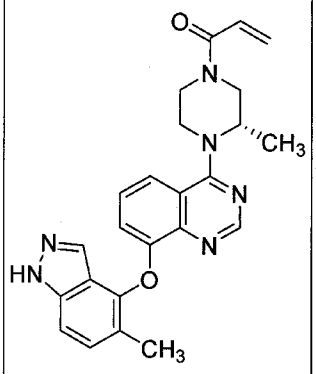
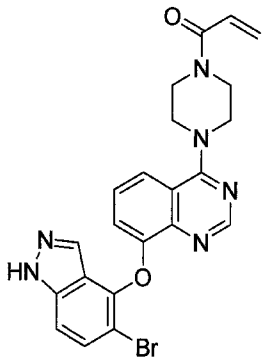
【0258】4-(6-溴-8-{[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**113**，依據方法C製備)(217mg，0.35mmol)、$Zn(CN)_2$(65mg，0.56mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(40mg，0.035mmol)於DMF(6mL)所形成的混合物在氮氣下於微波爐中在120℃下攪拌5小時。LCMS顯示完全轉換成所欲產物。粗質反應混合物冷卻至室溫及以水(20mL)稀釋。水層經EtOAc(3x10mL)萃取，合併的有機層經濃縮，粗產物經矽膠層析純化，以10-50% EtOAc洗提，得4-(6-氰基-8-{[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸

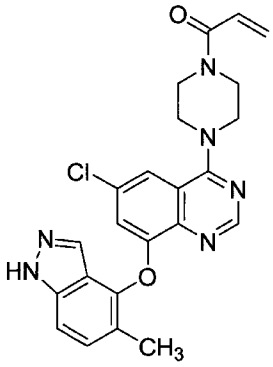
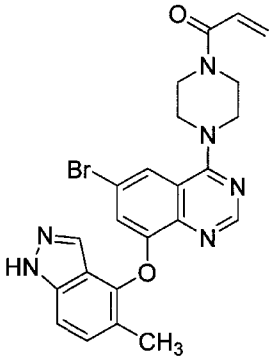
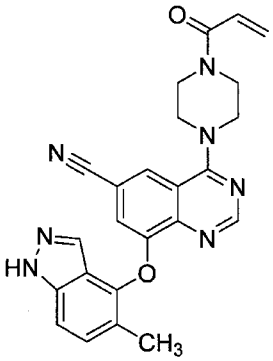
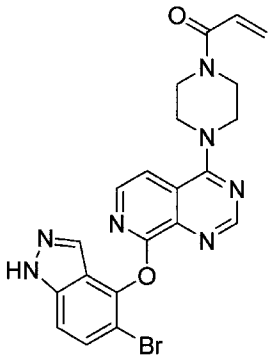
三級丁酯(**114**)的白色固體(214mg，88%產率)。TLC(50% EtOAc/石油醚)R_f 0.4；^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.96(s, 1H), 7.85(d, J=1.5Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.50(d, J=8.5Hz, 1H), 7.36(d, J=8.5Hz, 1H), 6.72(d, J=1.5Hz, 1H), 5.74(dd, J=2.4, 9.4Hz, 1H), 4.09(br.d, J=10.5Hz, 1H), 3.87(br.d, J=5.3Hz, 4H), 3.82-3.75(m, 1H), 3.73-3.64(m, 4H), 2.64-2.48(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.21-2.10(m, 2H), 1.85-1.74(m, 2H), 1.73-1.65(m, 1H), 1.52(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 570(M+H)。

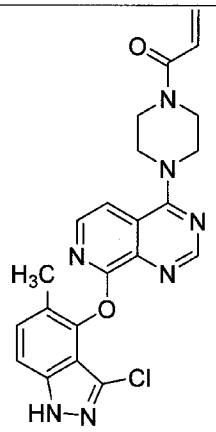
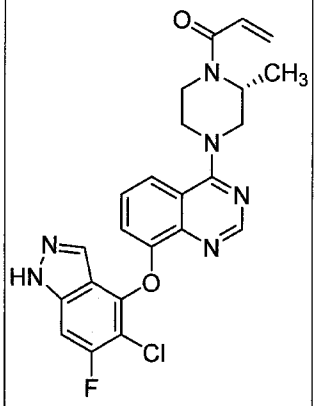
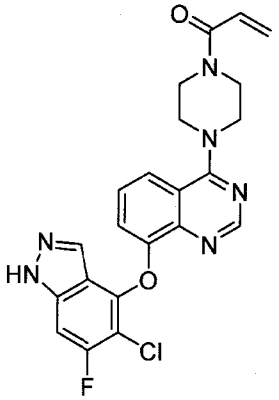
【0259】下列實例係使用方法C及用於製備1-(4-{8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例-1C**)的步驟製備。下列實例係在對製備**實例-1C**所用的例示步驟進行熟悉此項技術之人士可以明白之非關鍵的變化和取代的情況下進行。

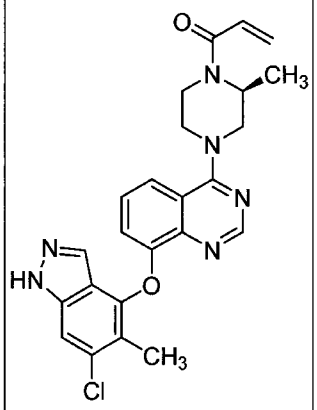
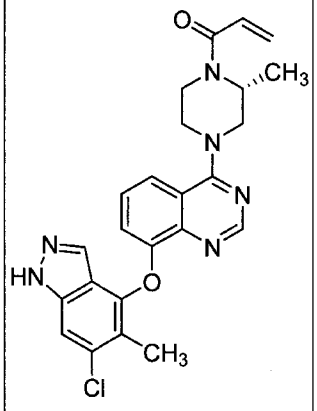
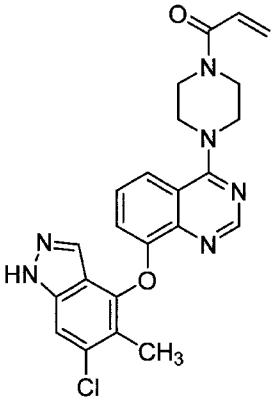
實例	結構式	化合物名稱	LCMS *m/z*	^{1}H NMR
2C		1-(4-{8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	454 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.55 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.9, 0.8 Hz, 1H), 6.83 (dt, *J* = 16.7, 10.7 Hz, 1H), 6.21 – 6.14 (m, 1H), 5.77 – 5.72 (m, 1H), 3.98 – 3.89 (m, 4H), 3.85 – 3.75 (m, 4H).
3C		1-[(2*R*)-2-甲基-4-{8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	429 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.16 (br. s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.43 – 7.26 (m, 4H), 6.93 – 6.77 (m, 2H), 6.17 (br. d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.74 (br. d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.87 – 4.41 (m, 1H), 4.39 – 3.98 (m, 3H), 3.83 – 3.39 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.27 (br. s, 3H).
4C		1-[4-(8-{[5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-4-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	NA	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.62 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.80 – 7.68 (m, 2H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 6.85 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.95 – 3.90 (m, 4H), 3.85 (br. s, 2H), 3.77 (br. s, 2H).

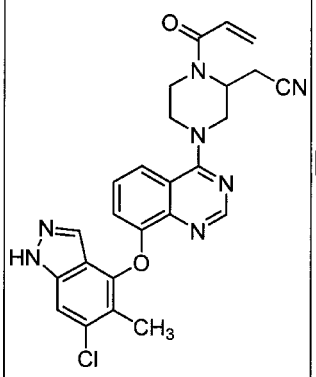
5C		1-(4-{8-[(5-氯-6-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]-6-甲基吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	464 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.14 – 12.89 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (br. s, 2H), 6.90 – 6.63 (m, 1H), 6.15 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.91 (br. s, 4H), 3.81 (br. s, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).
6C		1-(4-{8-[(5-氯-6-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	449 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.25 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 – 7.33 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.09 – 7.03 (m, 1H), 6.85 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.7, 1.9 Hz, 1H), 5.88 – 5.58 (m, 1H), 3.90 – 3.70 (m, 8H), 2.52 (s, 3H).
7C		1-[(2*S*)-4-{8-[(5-氯-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-4-基}-2-甲基哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	449 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.55 – 7.40 (m, 3H), 7.14 (s, 2H), 6.83 – 6.70 (m, 1H), 6.21 – 6.08 (m, 1H), 5.78 – 5.66 (m, 1H), 4.74 – 4.42 (m, 1H), 4.35 – 3.91 (m, 3H), 3.74 – 3.69 (m, 1H), 3.67 – 3.59 (m, 1H), 3.49 – 3.24 (m, 1H), 1.20 (br. s, 3H).
8C		1-(4-{8-[(5-氯-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	435 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.47 – 13.36 (m, 1H), 8.68 – 8.59 (m, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 3H), 7.18 – 7.11 (m, 2H), 6.89 – 6.80 (m, 1H), 6.21 – 6.14 (m, 1H), 5.76 – 5.71 (m, 1H), 3.83 (br. s, 8H).

9C		1-[(3*S*)-4-{8-[(5-氯-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-4-基}-3-甲基哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	449 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.41 (br. s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.85 – 7.71 (m, 1H), 7.56 – 7.39 (m, 3H), 7.22 – 7.09 (m, 2H), 6.95 – 6.77 (m, 1H), 6.24 – 6.09 (m, 1H), 5.79 – 5.69 (m, 1H), 4.79 – 4.63 (m, 1H), 4.49 – 4.22 (m, 1H), 4.18 – 3.92 (m, 2H), 3.66 – 3.40 (m, 2H), 3.24 – 3.02 (m, 1H), 1.28 – 1.22 (m, 3H).
10C		1-[(3*S*)-3-甲基-4-{8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	429 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.15 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.42 – 7.28 (m, 4H), 6.94 – 6.78 (m, 2H), 6.19 (br. dd, *J* = 7.1, 16.5 Hz, 1H), 5.79 – 5.69 (m, 1H), 4.69 (br. s, 1H), 4.46 – 4.23 (m, 1H), 4.17 – 3.95 (m, 2H), 3.66 – 3.44 (m, 2H), 3.23 – 3.01 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.29 – 1.25 (m, 3H).
11C		1-(4-(8-((5-溴-1*H*-吲唑-4-基)氧基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	479 / 481 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.41 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 3.81 (m, 8H).

12C		1-(4-{6-氯-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	449 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.25 (br. s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.46 – 7.31 (m, 2H), 6.83 (br. dd, *J* = 10.3, 16.3 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.17 (br. d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.74 (br. d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.95 – 3.66 (m, 8H), 2.24 (s, 3H).
13C		1-(4-{6-溴-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	493 / 495 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.27 (br. s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 7.38 – 7.34 (m, 1H), 6.89 – 6.75 (m, 2H), 6.17 (dd, *J* = 2.4, 16.7 Hz, 1H), 5.78 – 5.69 (m, 1H), 3.93 – 3.70 (m, 8H), 2.23 (s, 3H).
14C		1-(4-{8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	440 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.24 (br. s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 10.4, 16.7 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 2.4, 16.7 Hz, 1H), 5.79 – 5.70 (m, 1H), 3.95 (br. s, 4H), 3.88 – 3.72 (m, 4H), 2.25 (s, 3H).
15C		1-(4-{8-[(5-溴-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	480 / 482 (M+H)	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.43 (br. s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 10.5, 16.7 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 2.2, 16.7 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 3.92 (br. s, 4H), 3.80 (br. d, *J* = 1.0 Hz, 4H).

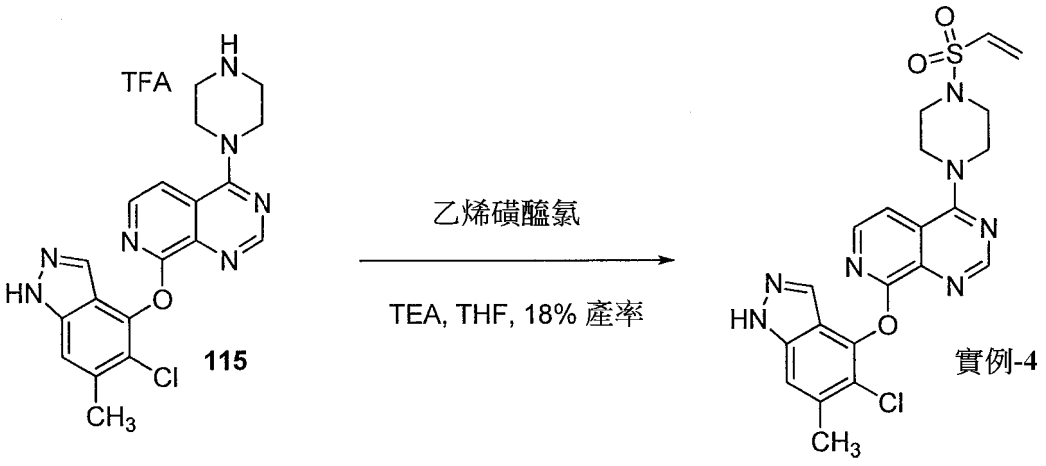
16C		1-(4-{8-[(3-氯-5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	450 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.32 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 6.84 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 4.00 – 3.67 (m, 8H), 2.17 (s, 3H).
17C		1-[(2*R*)-4-{8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-4-基}-2-甲基哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	467 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.41 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 13.4, 8.1 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 16.8, 2.3 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.76 – 4.45 (m, 1H), 4.31 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.21 – 4.01 (m, 2H), 3.64 (dd, *J* = 13.4, 3.9 Hz, 1H), 3.47 – 3.35 (m, 2H), 1.23 (s, 3H).
18C		1-(4-{8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	453 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.42 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.3, 3.5 Hz, 2H), 6.85 (dd, *J* = 21.7, 15.4 Hz, 2H), 6.17 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.84 – 3.78 (m, 8H).

19C		1-[(2*S*)-4-{8-[(5-氯-6-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-4-基}-2-甲基哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	463 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.25 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.72 (dd, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.29 (m, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.12 (m, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.80 – 3.55 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.30 – 1.14 (m, 1H).
20C		1-[(2*R*)-4-{8-[(5-氯-6-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-4-基}-2-甲基哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	463 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.25 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H) 4.79 – 4.44 (m, 1H), 4.29 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 4.18 – 4.03 (m, 2H), 3.84 – 3.54 (m, 2H), 1.24 (s, 3H).
21C		1-(4-{8-[(5-氯-6-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	449 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.25 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 3.82 (m, 8H), 2.32 (s, 3H).

22C		(1-丙烯醯基-4-{8-[(5-氯-6-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-4-基}哌嗪-2-基)乙腈	488 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.26 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.00 – 6.78 (m, 1H), 6.20 (dd, *J* = 16.6, 2.3 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.14 – 4.79 (m, 1H), 4.33 – 4.16 (m, 2H), 3.66 – 2.95 (m, 6H), 2.31 (s, 3H).

【0260】下列製備例中所述的中間物依據方法A可得到實例-4。然而，此實例由於涉及碸的形成而超出前述實例的合成範圍，因此，在此提供其製備例以使內容完整。得到最終實例之後續的化學係類似於方法A的實例，並再加上熟悉此項技術之人士可以明白之最少的添加和變化。

8-[(5-氯-6-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]-4-[4-(乙烯磺醯基)哌嗪-1-基]吡啶並[3,4-d]嘧啶(實例-4)之製備



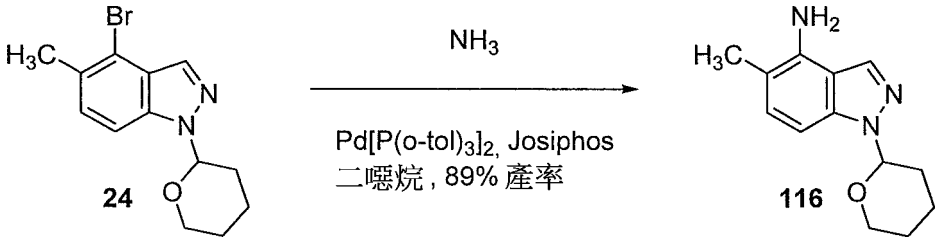
【0261】在0-5℃下，在攪拌之由8-[(5-氯-6-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶

(**115**)(145mg，0.37mmol)於THF(50mL)和Et_3N(432mg，4.27mmol)所形成的溶液中加入由乙烯磺醯氯(46.4mg，0.37mmol)於THF(20mL)所形成的溶液。加完後，混合物在相同溫度下攪拌15分鐘。LCMS分析顯示反應完成。將粗質反應混合物倒至水(60mL)中及以EtOAc(3x50mL)萃取。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥及濃縮，得粗產物。粗產物經pre-HPLC純化(使用Gemini-C18，100 x 21.2 mm，5 μm管柱)，以40-50%乙腈-H_2O(0.05% NH_3)梯度洗提，得8-[(5-氯-6-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]-4-[4-(乙烯磺醯基)哌嗪-1-基]吡啶並[3,4-d]嘧啶(**實例-4**)的白色粉末(32mg，18%產率)。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 13.30(s, 1H), 8.86(s, 1H), 7.91(d, J=5.9Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.56(d, J=5.9Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 6.88(dd, J=16.5, 10.0Hz, 1H), 6.20(dd, J=22.4, 13.3Hz, 2H), 3.95-3.90(m, 4H), 3.30-3.26(m, 4H), 2.51(s, 3H)。LCMS(ESI)m/z 486, 488(M+H)。

【0262】下列製備例中所述的中間物依據與方法A類似的途徑可得到實例-5。然而，此實例由於涉及二芳基胺的生成而超出前述實例的合成範圍，因此，在此提供其製備例以使內容完整。

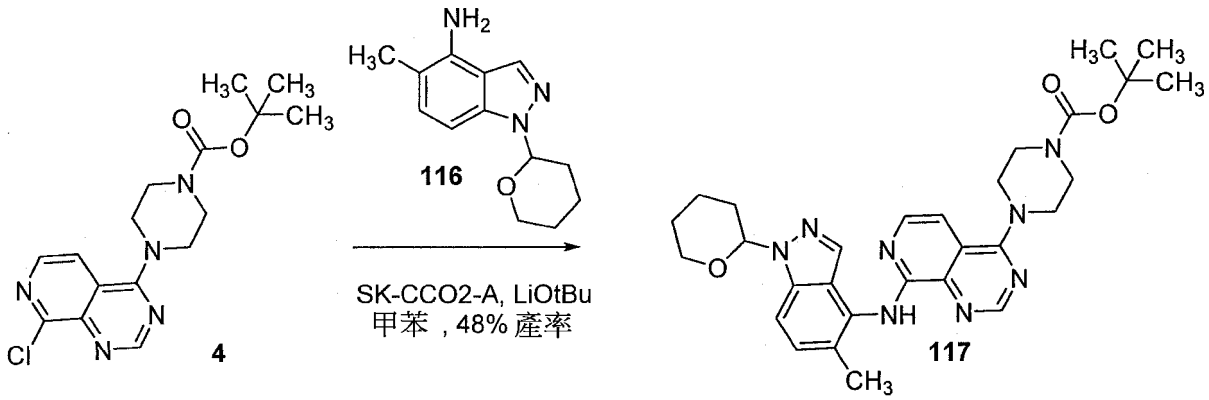
1-(4-{8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)胺基]吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(實例-5)之製備

步驟1：



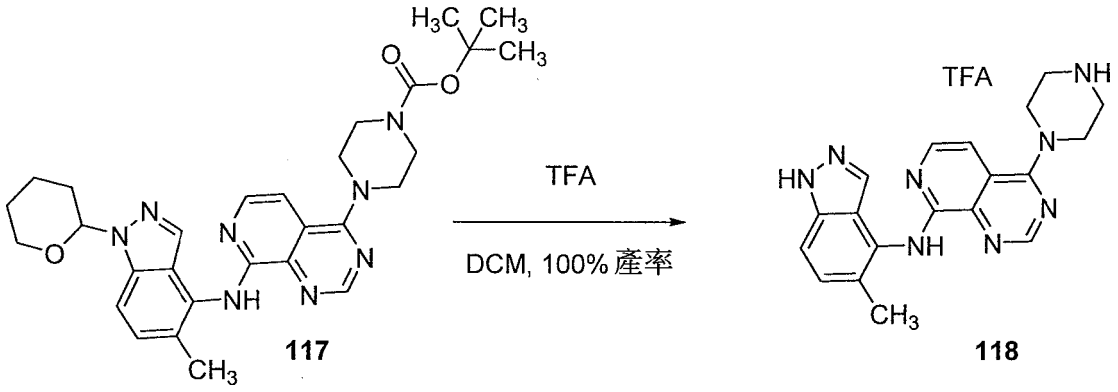
【0263】在氮氣下將包含$Pd[P(o\text{-}tol)_3]_2$(7.3mg)和CyPF-t-Bu(1-二環己膦基-2-二-三級丁基膦基乙基二茂鐵)(5.6mg)之$2.5x10^{-3}$ M的觸媒母液(4.1mL)加至於微波瓶內之NaO-t-Bu(300mg，1.0mmol)的THF溶液(2.0 M)和4-溴-5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**24**)(300mg，1.0mmol)的混合物中。利用氣密式針筒加入氨(10.2mL的0.5 M二噁烷溶液)。將微波瓶以內襯Teflon的蓋子密封並在100℃下保持一夜。粗質反應混合物經EtOAc和水稀釋。水層經EtOAc萃取。合併的有機層經食鹽水沖洗及在低壓下濃縮。粗產物使用矽膠(ISCO，12g管柱)純化，以0-65% EtOAc/庚烷梯度洗提，得5-甲基-1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-胺(**116**)的淡棕色固體(209mg，89%產率)。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 8.14(s, 1H), 6.97(d, J=8.3Hz, 1H), 6.70(d, J=8.3Hz, 1H), 5.62(dd, J=9.7, 2.4Hz, 1H), 5.50(s, 2H), 3.87(d, J=12.2Hz, 1H), 3.68(ddd, J=11.4, 7.7, 6.0Hz, 1H), 2.30-2.45(m, 1H), 2.12(s, 3H), 1.95-2.07(m, 1H), 1.84-1.95(m, 1H), 1.64-1.79(m, 1H), 1.50-1.60(m, 2H)。LCMS(APCI)m/z 232(M+H)。

步驟2：



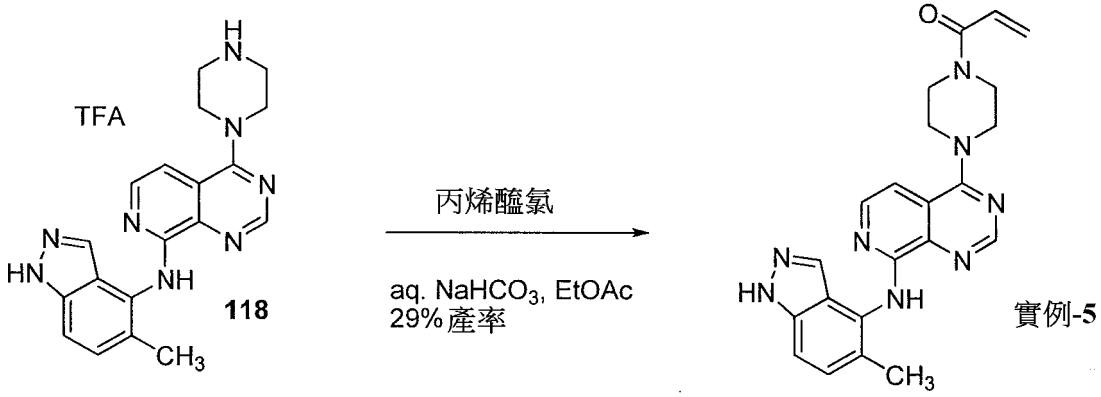
【0264】在氮氣下，在內置有5-甲基-1-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吲唑-4-胺(116)(195mg，0.6mmol)、4-(8-氯吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**4**)(129mg，0.6mmol)和SK-CCO2-A(24mg，0.04mmol，cas 614753-51-4)於甲苯(10mL)所形成的溶液之燒瓶中加入由LiO-tBu(134mg，1.7mmol)於THF(1.0 M)所形成的溶液。棕色溶液經氮氣沖刷三分鐘並在100℃下攪拌18小時及在115℃下繼續攪拌2小時。粗質反應混合物冷卻至室溫及以EtOAc和NH_4Cl水溶液稀釋。水層經EtOAc萃取，合併的有機層在低壓下濃縮。粗產物使用矽膠(ISCO，24g管柱)純化，以5-10%異丙醇/EtOAc梯度洗提，得4-(8-((5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)胺基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**117**)(145mg，48%產率)。LCMS(ESI)m/z 545(M+H)。

步驟3：



【0265】N-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-8-胺(**118**)(97mg，100%產率)係依據製備8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶(**86**)的步驟製備。LCMS(ESI)m/z 361(M+H)。

步驟4：



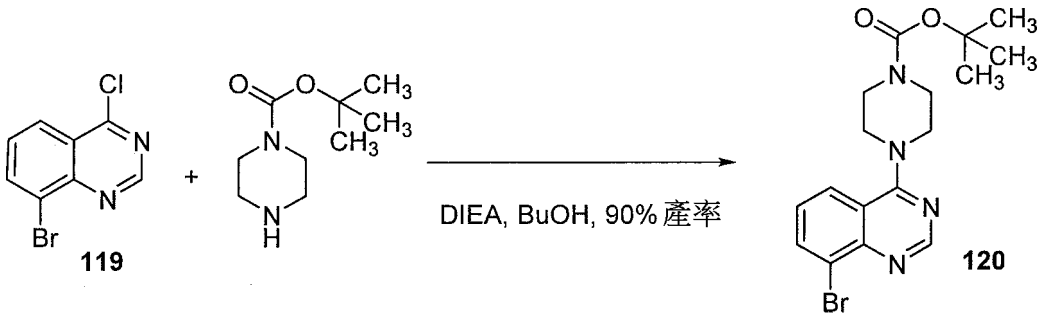
【0266】1-(4-{8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)胺基]吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例-5**)(32mg，29%產率)係依據製備1-(4-{8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例-1A**)的步驟製備。粗產物使用SFC(ZymorSPHER HADP管柱及甲醇)純化。^{1}H NMR(700MHz, DMSO-d_6)δ 12.89(br.s, 1H), 9.16(s, 1H), 8.77(s, 1H), 7.82(d, J=5.9Hz, 1H), 7.70(s, 1H),

7.33(d, J=8.4Hz, 1H), 7.26(d, J=8.4Hz, 1H), 7.05(d, J=5.72Hz, 1H), 6.83(dd, J=16.7, 10.3Hz, 1H), 6.17(dd, J=16.7, 2.2Hz, 1H), 5.71-5.75(m, 1H), 3.86(br.s, 4H), 3.81(br.s, 2H), 3.76(br.s, 2H), 2.28(s, 3H)。LCMS(APCI)m/z 415(M+H)。

【0267】下列實例係依據通用方法D製備：

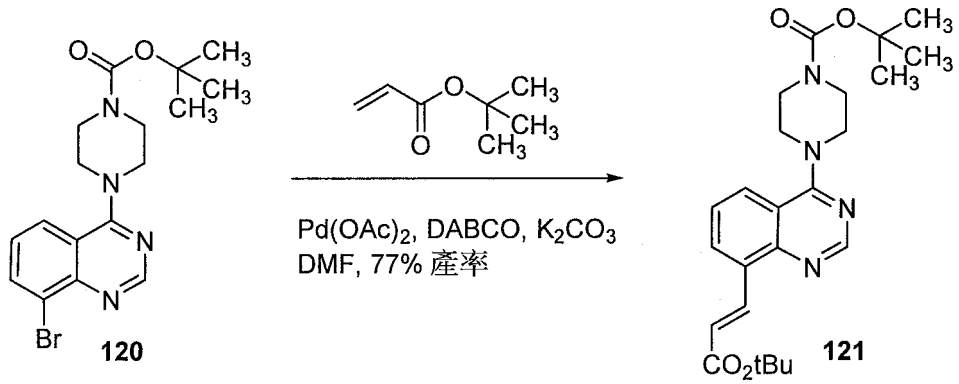
1-(4-{8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)甲基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(實例-1D)之製備

步驟1：



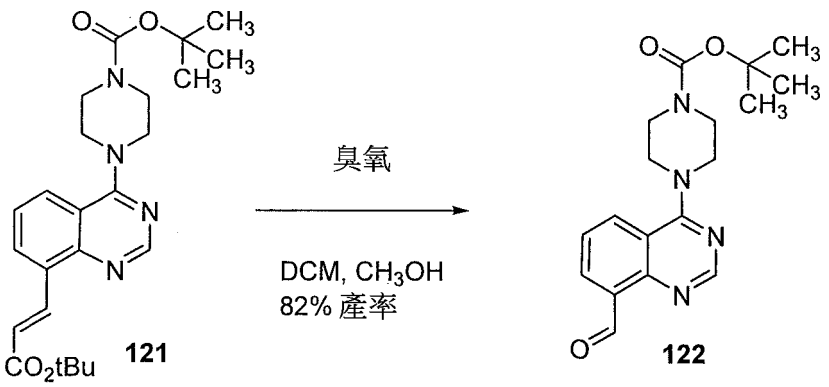
【0268】8-溴-4-氯喹唑啉(**119**)(2g，8mmol)、哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.7g，90mmol)和DIPEA(2.0g，16mmol)於25mL BuOH所形成的混合物在90℃下加熱6小時。在低壓下移除溶劑，及粗產物經矽膠快速層析純化，以0-30% EtOAc/石油醚洗提，得4-(8-溴喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**120**)的白色固體(3.0g，90%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$)δ 8.87(s, 1H), 8.07(d, J=7.5Hz, 1H), 7.84(d, J=8.3Hz, 1H), 7.34(t, J=8.0Hz, 1H), 3.80-3.72(m, 4H), 3.68-3.62(m, 4H), 1.50(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 393, 395 (M+H)。

步驟 2：



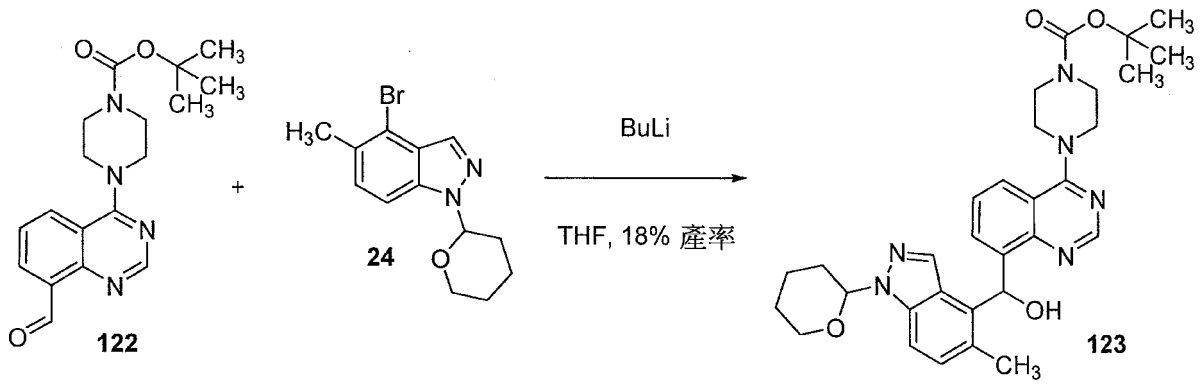
【0269】4-(8-溴喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**120**)(1.0g，2.5mmol)、丙烯酸三級丁酯(489mg，3.81mmol)、$Pd(OAc)_2$(57mg，0.25mmol)、DABCO(57mg，0.51mmol)和K_2CO_3(351mg，2.54mmol)於乾燥DMF(12mL)所形成的混合物在120℃和氮氣氛圍下加熱16小時。LCMS分析顯示反應完成。粗質反應混合物經濃縮及以H_2O(50mL)稀釋。水層經EtOAc(3x40mL)萃取，合併的有機層經H_2O(2 x50mL)和食鹽水(50mL)沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。粗產物經矽膠快速層析純化，以0-35% EtOAc/石油醚洗提，得4-{8-[(1E)-3-三級丁氧基-3-酮基丙-1-烯-1-基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**121**)的灰白色固體(850mg，77%產率)。^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.82(s, 1H), 8.61(d, J=16.2Hz, 1H), 7.98(d, J=7.2Hz, 1H), 7.89(d, J=8.3Hz, 1H), 7.47(t, J=7.9Hz, 1H), 6.68(d, J=16.2Hz, 1H), 3.83-3.71(m, 4H), 3.70-3.58(m, 4H), 1.57(s, 9H), 1.50(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 441(M+H)。

步驟3：



【0270】在-50℃下，在攪拌之由4-{8-[(1E)-3-三級丁氧基-3-酮基丙-1-烯-1-基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**121**)(700mg，1.59mmol)於DCM(35mL)和甲醇(35mL)所形成的溶液中通入臭氧氣泡。約30分鐘後，LCMS追蹤顯示起始物消耗完。在攪拌的情況下將氮氣氣泡通入粗質反應混合物歷時約20分鐘，繼之添加PPh_3(625mg，2.4 mmol)。所得的混合物在室溫下攪拌1小時。粗質反應混合物經濃縮，粗產物經矽膠快速層析純化，以0-40% EtOAc/石油醚洗提，得4-(8-甲醯基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**122**)的白色固體(448mg，82%產率)。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$)δ 11.26(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.35(dd, J=7.3, 1.3Hz, 1H), 8.13(dd, J=8.3, 1.3Hz, 1H), 7.59(t, J=8.0Hz, 1H), 3.91-3.75(m, 4H), 3.73-3.55(m, 4H), 1.50(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 343(M+H)。

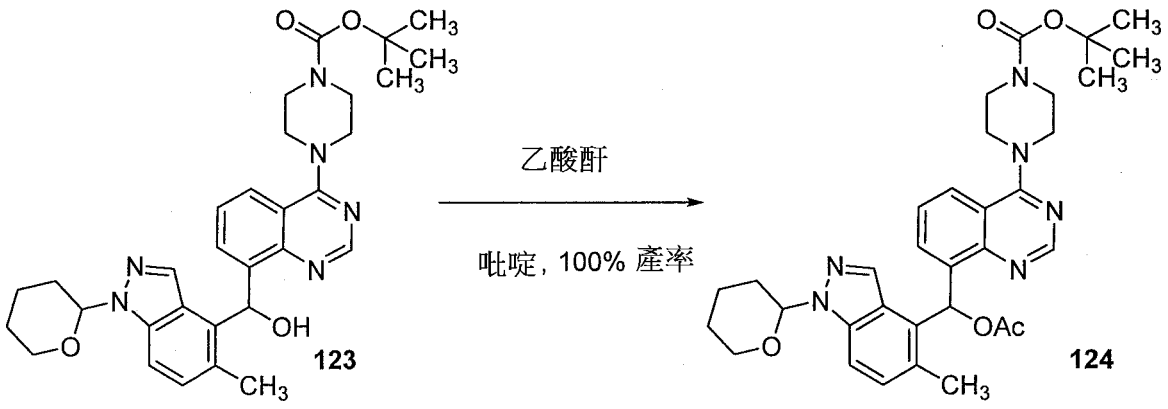
步驟4：



【0271】在-80℃下，在攪拌之由4-溴-5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**24**)(940mg，3.2mmol)於乾燥THF(28mL)所形成的溶液中逐滴加入2.4M BuLi(1.6mL，3.8mmol)。所得的混合物在-80℃下攪拌40分鐘。接著，逐滴加入4-(8-甲醯基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**122**)(436mg，1.27mmol)於乾燥THF(5mL)所形成的溶液。所得的混合物在-80℃下攪拌3小時。LCMS分析顯示約50%的目標化合物生成。在反應混合物中加入NH_4Cl水溶液(20mL)以使反應驟停。分離出有機層，及水層經EtOAc(2x30mL)萃取。合併的有機層經食鹽水(40mL)沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。粗產物經矽膠快速層析純化，以0-60% EtOAc/石油醚洗提，得4-(8-{羥基[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]甲基}喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**123**)的白色固體(330mg，18%產率)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.83(s, 1H), 8.18(d, J=15.0Hz, 1H), 7.76(d, J=8.2Hz, 1H), 7.58-7.45(m, 1H), 7.28(d, J=3.5Hz, 1H), 7.17(t, J=7.6Hz, 1H), 7.04(s, 1H), 6.90-6.75(m, 1H), 6.37(br.s, 1H), 5.80-5.62(m, 1H), 4.17-3.96(m, 2H), 3.90-3.70(m, 5H), 3.69-3.56(m, 4H), 2.66-2.48(m, 1H), 2.34(s,

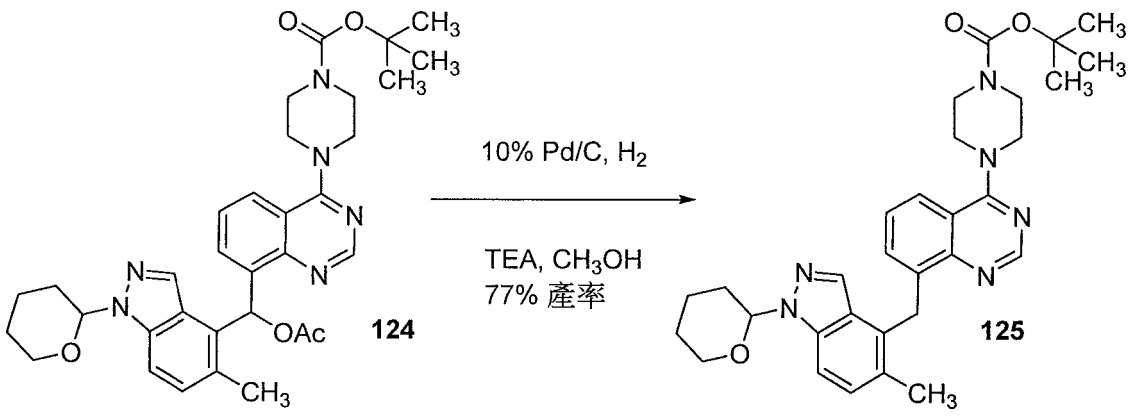
3H), 2.20-2.05(m, 2H), 1.82-1.73(m, 2H), 1.50(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 559(M+H)。

步驟5：



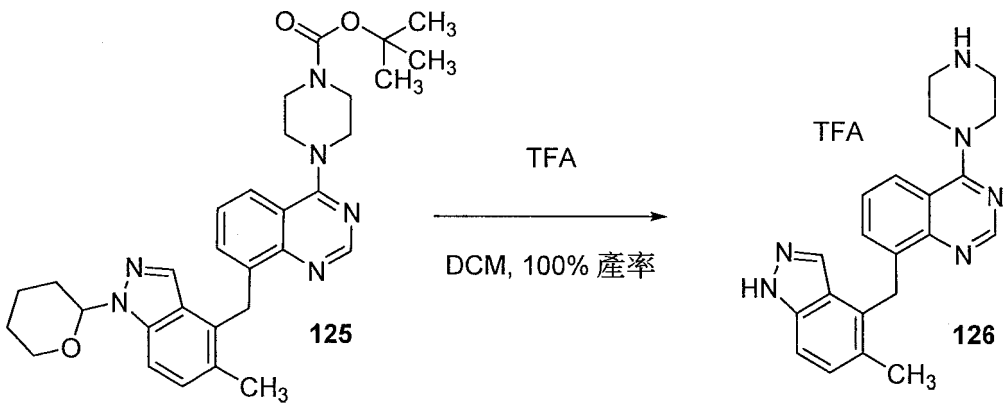
【0272】4-(8-(羥基(5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)甲基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**123**)(120mg，0.22mmol)和Ac_2O(84mg，1.1mmol)於吡啶(8mL)所形成的溶液在80℃下攪拌5小時。LCMS分析顯示反應完成。在低壓下移除溶劑，得4-(8-{(乙醯氧基)[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]甲基}喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**124**)的油狀物(129mg，100%產率)，直接用於下一個步驟無須進一步純化。LCMS(ESI) m/z 601(M+H)。

步驟6：



【0273】4-(8-{(乙醯氧基)[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]甲基}喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**124**)(129mg，0.22mmol)、Et_3N(65mg，0.64mmol)和10% Pd/C(30mg)於甲醇(25mL)所形成的混合物在氫氣氛圍下攪拌5小時。LCMS分析顯示反應完成。過濾粗質反應混合物。濾液經濃縮，粗產物經矽膠快速層析純化，以0-30% EtOAc/石油醚洗提，得4-(8-{[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]甲基}喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**125**)的無色膠狀物(90mg，77%產率)。LCMS(ESI) m/z 543(M+H)。

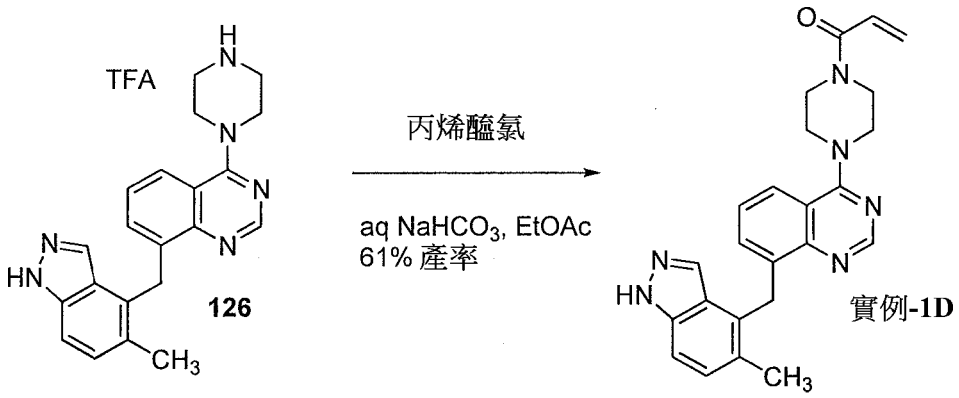
步驟7：



【0274】8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)甲基]-4-(哌嗪-1-

基)喹唑啉(**126**)(59mg，100%產率)係依據製備8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶(**86**)的步驟製備。

步驟8：

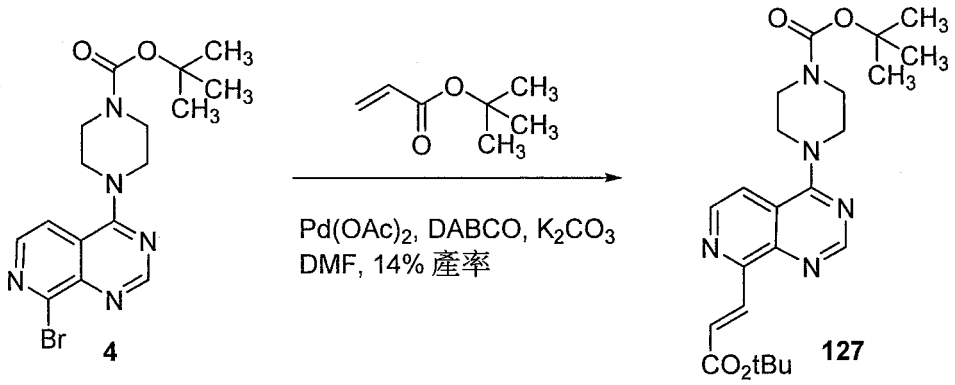


【0275】1-(4-{8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)甲基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例-1D**)(40mg，61%產率)係依據製備1-(4-{8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例-1A**)的步驟製備。粗產物經pre-HPLC純化(使用Gemini-C18，100x21.2 mm，5 μm管柱)，以15-25%乙腈/H_2O(0.1%甲酸)洗提。^{1}H NMR(400MHz, MeOD)δ 8.79(s, 1H), 7.91(d, J=8.3Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.39(s, 1H), 7.31(d, J=8.4Hz, 2H), 7.03(d, J=7.4Hz, 1H), 6.82(dd, J=16.8, 10.7Hz, 1H), 6.26(d, J=16.8Hz, 1H), 5.80(d, J=10.7Hz, 1H), 4.84(s, 2H), 3.89(s, 8H), 2.31(s, 3H)。LCMS(ESI)m/z 413(M+H)。

1-(4-{8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)甲基]吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-

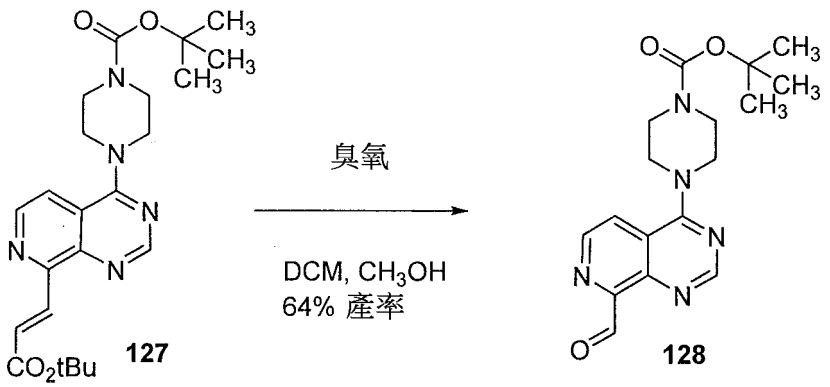
基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(實例-2D)之製備

步驟1：



【0276】4-{8-[(1E)-3-三級丁氧基-3-酮基丙-1-烯-1-基]吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**127**)(880mg，14%產率)係依據製備4-{8-[(1E)-3-三級丁氧基-3-酮基丙-1-烯-1-基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**121**)的步驟製備。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.83(s, 1H), 8.74(d, J=15.8Hz, 1H), 8.60(d, J=5.6Hz, 1H), 7.60(d, J=5.6Hz, 1H), 7.20(d, J=15.8Hz, 1H), 3.84(m, 4H), 3.66(m, 4H), 1.56(s, 9H), 1.50(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 442(M+H)。

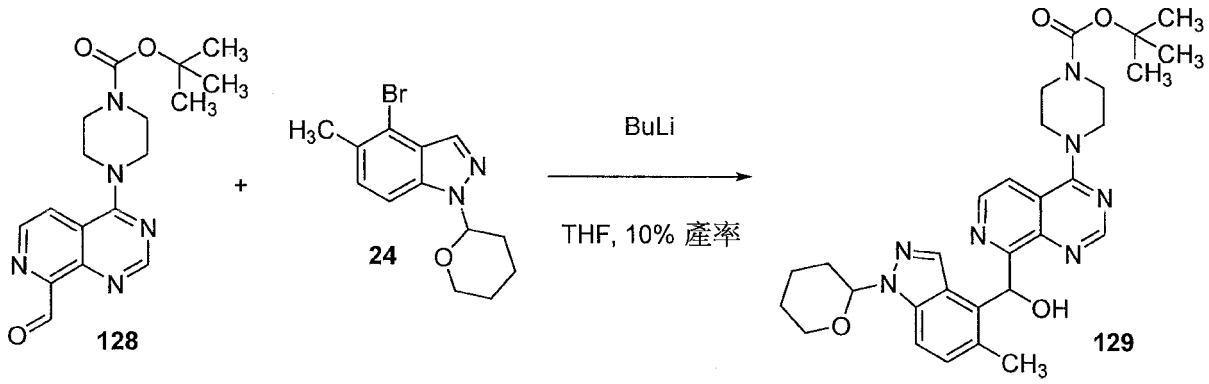
步驟2：



【0277】4-(8-甲醯基吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-

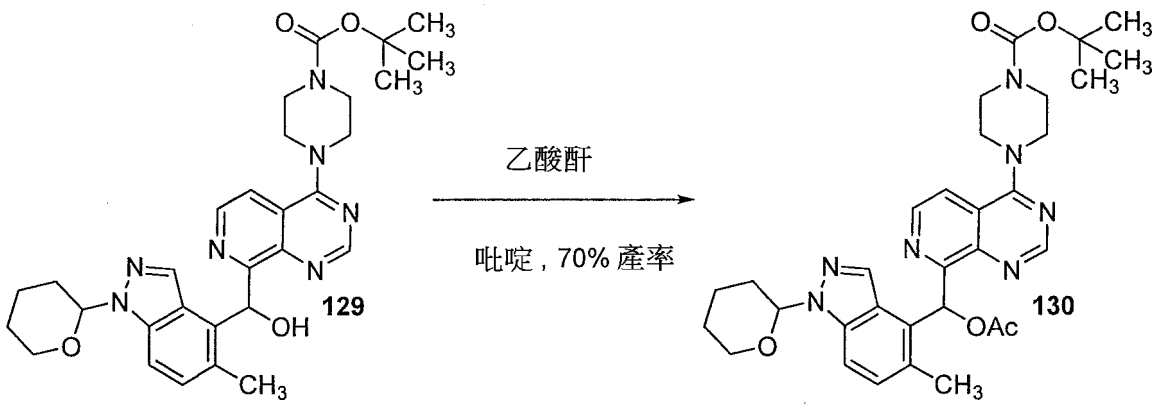
甲酸三級丁酯(**128**)(630mg，64%產率)係依據製備4-(8-甲醯基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**122**)的步驟製備。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 11.05(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.77(d, J=5.5Hz, 1H), 8.19(d, J=5.5Hz, 1H), 3.95(m, 4H), 3.57(m, 4H), 1.44(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 344(M+H)。

步驟3：



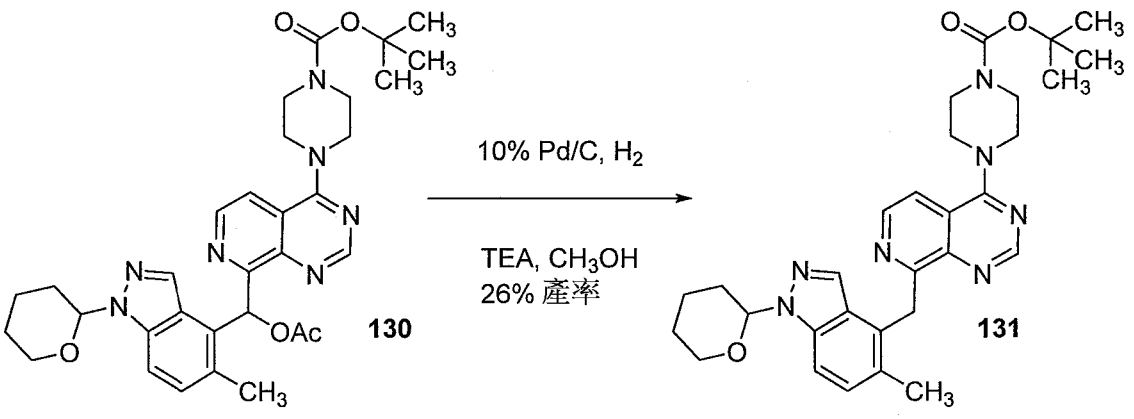
【0278】4-(8-{羥基[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]甲基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**129**)(200mg，10%產率)係依據製備4-(8-{羥基[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]甲基}喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**123**)的步驟製備。LCMS(ESI)m/z 560(M+H)。

步驟4：



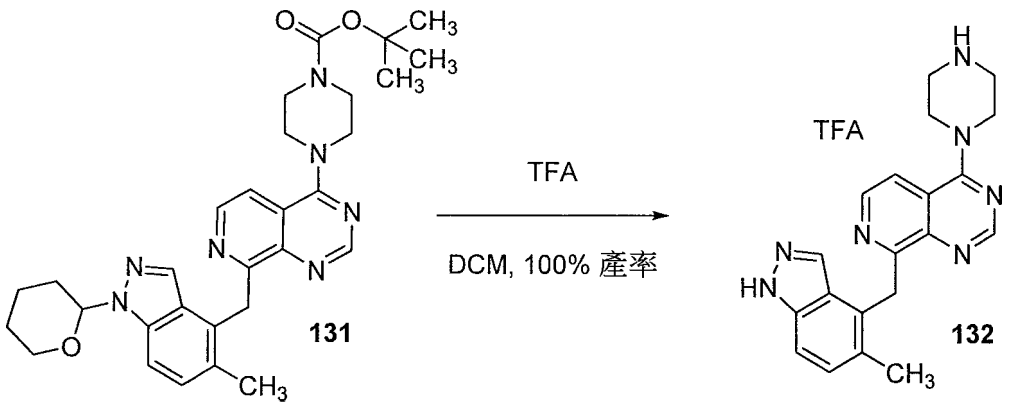
【0279】4-(8-{(乙醯氧基)[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]甲基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**130**)(130mg，70%產率)係依據製備4-(8-{(乙醯氧基)[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]甲基}喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**124**)的步驟製備。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.72(d, J=10.1Hz, 1H), 8.57(m, 1H), 8.45(d, J=6.1Hz, 1H), 8.31(d, J=14.1Hz, 1H), 7.52-7.46(m, 1H), 7.41-7.34(m, 1H), 7.22(d, J=8.6Hz, 1H), 5.60(m, 1H), 3.74(m, 10H), 2.86(d, J=10.3Hz, 3H), 2.60-2.52(m, 1H), 2.21(d, J=6.9Hz, 3H), 2.17-2.13(m, 2H), 1.73-1.64(m, 3H), 1.48(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 602(M+H)。

步驟5：



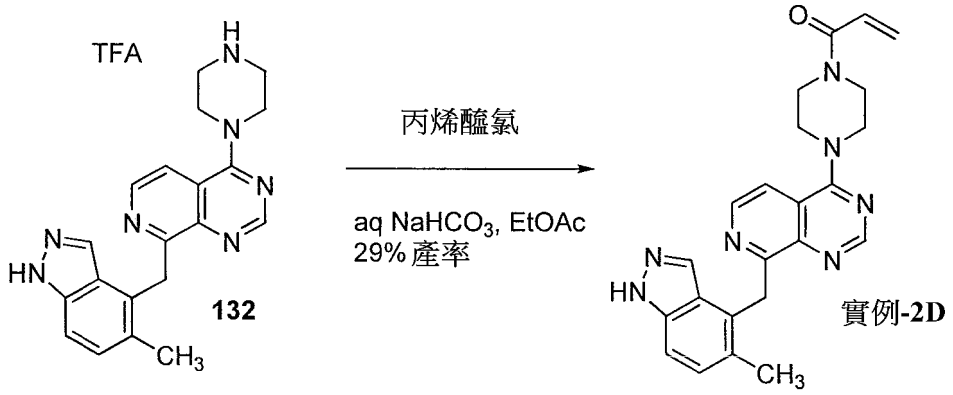
【0280】4-(8-{[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]甲基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**131**)(28mg，26%產率)係依據製備4-(8-{[5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]甲基}喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**125**)的步驟製備。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.87(s, 1H), 8.42(t, J=5.2Hz, 1H), 8.04(d, J=5.3Hz, 1H), 7.45(t, J=5.9Hz, 1H), 7.35(d, J=8.5Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 5.63(dd, J=9.4, 2.2Hz, 1H), 5.10(m, 2H), 4.00-3.98(m, 1H), 3.82(m, 4H), 3.70(m, 5H), 2.60-2.47(m, 4H), 2.13-2.09(m, 1H), 172-1.63(m, 4H), 1.47(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 544(M+H)。

步驟6：



【0281】8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)甲基]-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶(**132**)(19mg，100%產率)係依據製備8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶(**86**)的步驟製備。LCMS(ESI)m/z 360(M+H)。

步驟7：



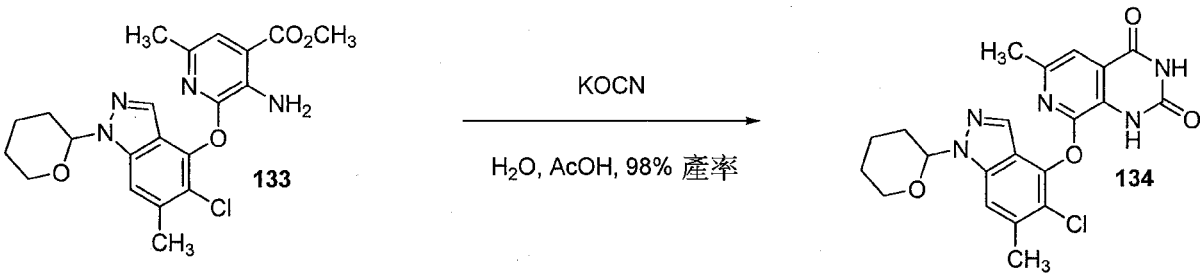
【0282】1-(4-{8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)甲基]吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例-2D**)(6mg，19%產率)係依據製備1-(4-{8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例-1A**)的步驟製備。^{1}H NMR(400MHz, MeOD)δ 8.80(s, 1H), 8.35(d, J=5.8Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.75(dd, J=5.6, 3.1Hz, 1H), 7.28(dd, J=25.2, 8.5Hz, 2H), 6.80(dd, J=16.8, 10.6Hz, 1H), 6.26(dd, J=16.8, 1.8Hz, 1H), 5.79(dd, J=10.6, 1.8Hz, 1H), 5.06(s, 2H), 3.90(m, 8H), 2.46(s, 3H)。LCMS(ESI)m/z 413(M+H)。

【0283】**下列實例係依據通用方法E製備：**

1-(4-{8-[(5-氯-6-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-[3-(二甲胺

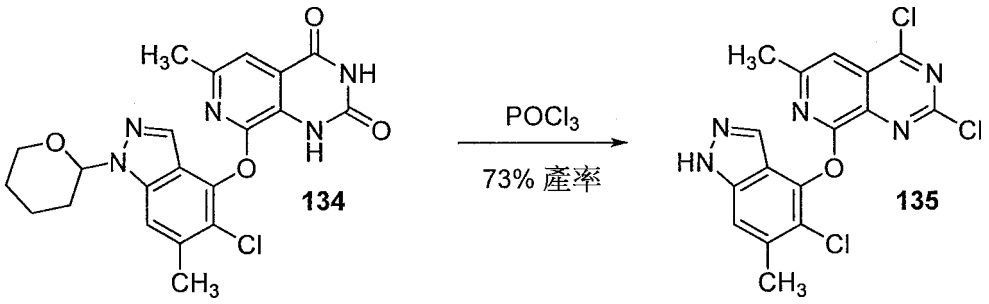
基)氮雜環丁烷-1-基]-6-甲基吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(實例-1E)之製備

步驟1：



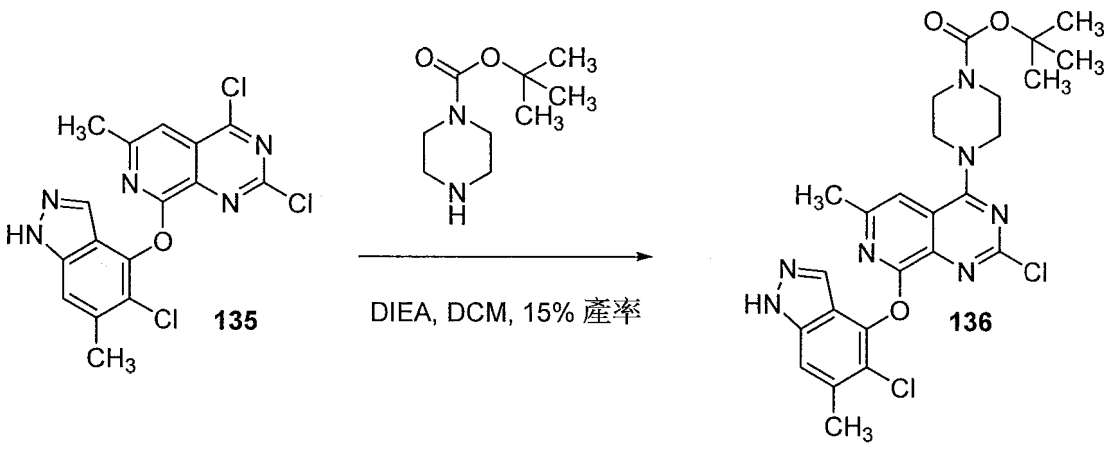
【0284】在80℃下，在3-胺基-2-{[5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-6-甲基吡啶-4-甲酸甲酯(**133**)(424mg，0.98mmol)於AcOH(15mL)所形成的溶液中加入KOCN(904mg，11.1mmol)於水(1mL)所形成的溶液，黃色溶液在80℃下攪拌30分鐘。30分鐘後，LCMS顯示起始物和產物。每30分鐘以11mmol的份量加入固體KOCN直到所有的起始物消耗完。冷卻反應混合物及以水稀釋，得到懸浮液。過濾出固體，以水沖洗及乾燥。固體溶於二乙醚和DCM的混合物中，濃縮及於水中形成淤漿。混合物經過濾及乾燥，得8-{[5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-6-甲基吡啶並[3,4-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(**134**)的奶油色固體(426mg，98%產率)。LCMS(ESI)m/z 442(M+H)。

步驟2：



【0285】8-{[5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-6-甲基吡啶並[3,4-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(**134**)(426mg，0.96mmol)於$POCl_3$(6mL)和二甲基苯胺(0.05mL)所形成的溶液在100℃下攪拌6小時。粗質反應混合物經濃縮及與甲苯共沸蒸餾。冰加至粗產物中，混合物經碳酸氫鈉鹼化。將粗產物萃取至DCM中，以硫酸鈉乾燥及濃縮，得2,4-二氯-8-[(5-氯-6-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]-6-甲基吡啶並[3,4-d]嘧啶(**135**)的棕色泡沫(278mg，73%產率)。LCMS(ESI)m/z 393(M+H)。

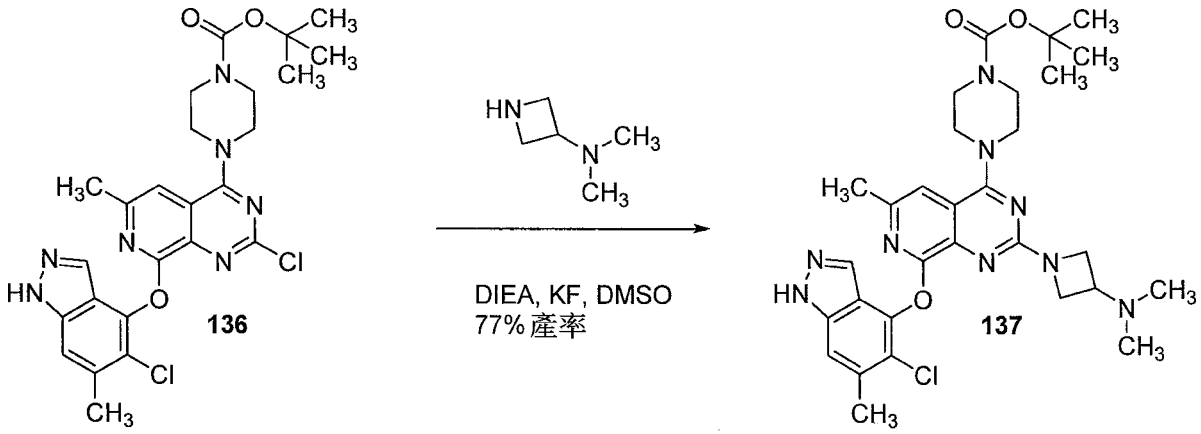
步驟3：



【0286】2,4-二氯-8-[(5-氯-6-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]-6-甲基吡啶並[3,4-d]嘧啶(278mg，0.70mmol)、哌嗪-

1-甲酸三級丁酯(**135**)(157mg，0.84mmol)和二異丙基乙基胺(273mg，2.11mmol)於DCM(10mL)所形成的溶液經攪拌一夜。粗質反應混合物經濃縮，及使用矽膠層析(12g ISCO匣)純化，以EtOAc/庚烷(0-100%)洗提，得4-{2-氯-8-[(5-氯-6-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]-6-甲基吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**136**)的棕色固體(57mg，15%產率)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 7.81(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.11(s, 1H), 3.91(br.s, 4H), 3.75-3.62(m, 4H), 2.53(s, 3H), 2.32(s, 3H), 1.49(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 544(M+H)。

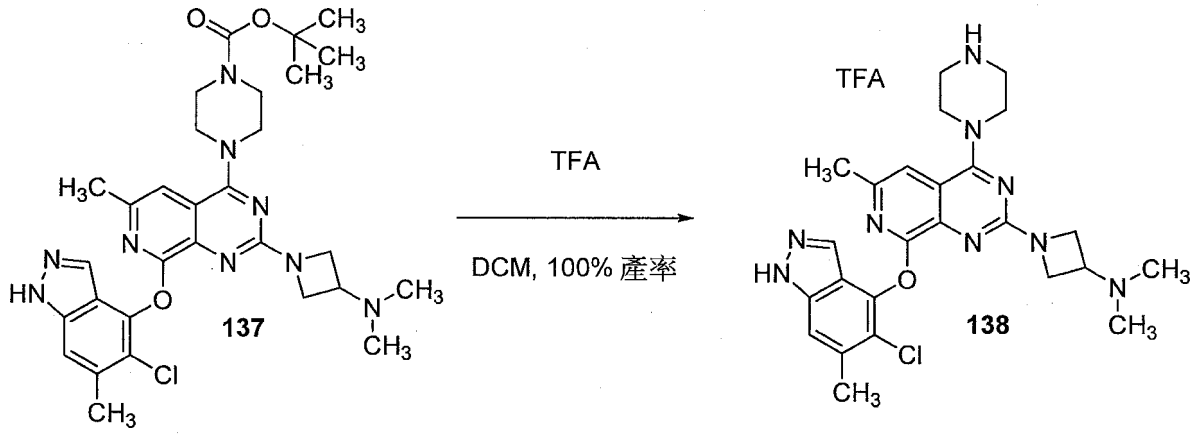
步驟4：



【0287】4-{2-氯-8-[(5-氯-6-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]-6-甲基吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**136**)(57mg，0.10mmol)、N,N-二甲基氮雜環丁烷-3-胺二鹽酸鹽(109mg，0.63mmol)、DIEA(0.13mL，0.73mmol)和KF(12mg，0.21mmol)於DMSO(2mL)所形成的混合物在115℃下攪拌5小時。粗質反應混合物冷卻至室溫，以EtOAc稀釋及以水(2X)和食鹽水沖洗。有機層經硫酸鈉乾燥和濃

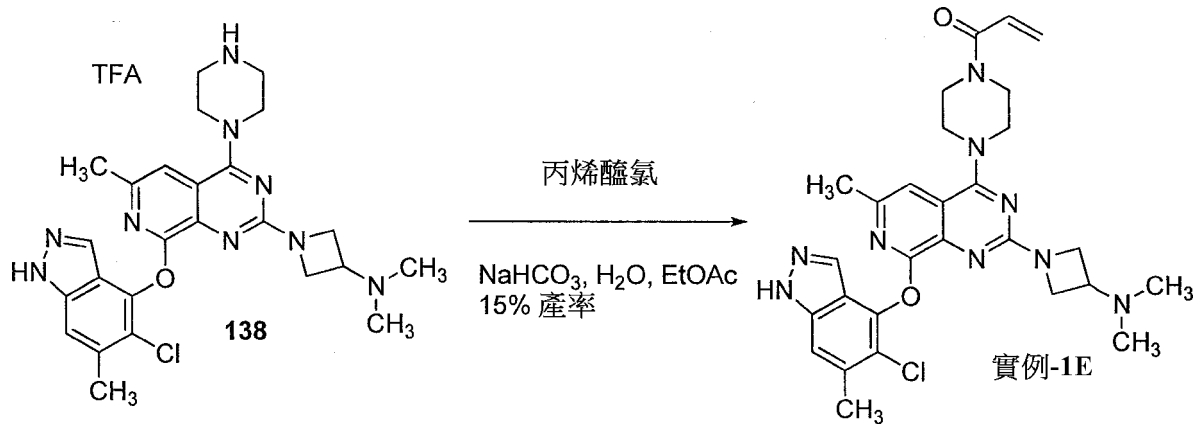
縮，得4-{8-[(5-氯-6-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-[3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基]-6-甲基吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**137**)的棕色泡沫(49mg，77%產率)。LCMS(ESI)m/z 608(M+H)。

步驟5：



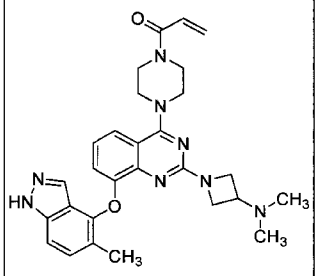
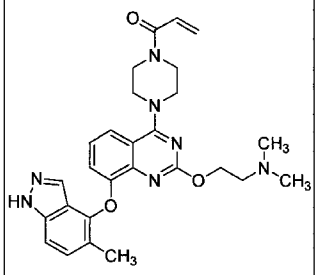
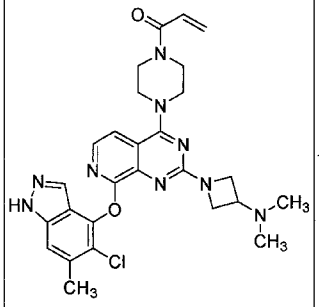
【0288】1-{8-[(5-氯-6-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]-6-甲基-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-2-基}-N,N-二甲基氮雜環丁烷-3-胺(**138**)(87mg，100%產率)係依據製備8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶(**86**)的步驟製備。LCMS(ESI)m/z 508(M+H)。

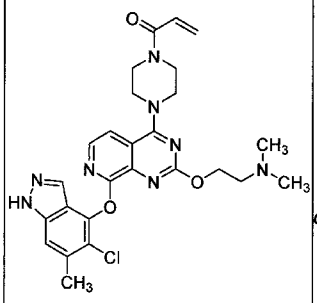
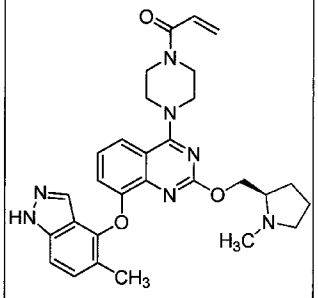
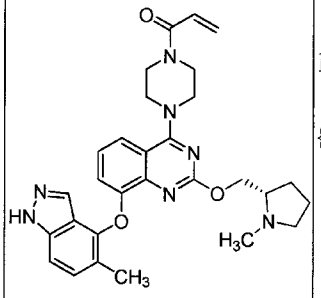
步驟6：

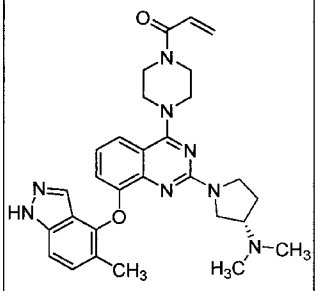
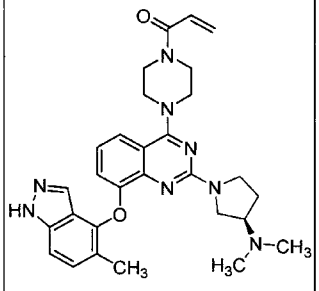
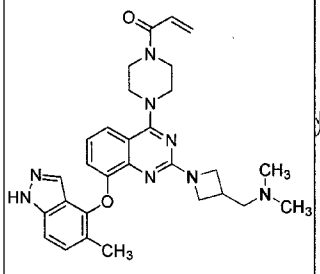


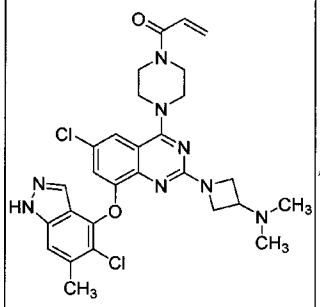
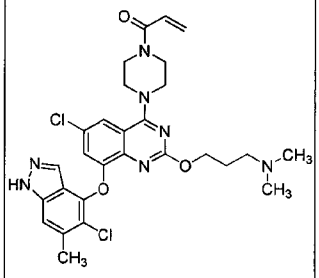
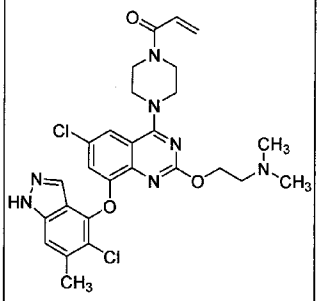
【0289】1-(4-{8-[(5-氯-6-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-[3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基]-6-甲基吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例-1E**)(7mg，15%產率)係依據製備1-(4-{8-[(5-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例-1A**)的步驟製備。LCMS(ESI)m/z 562(M+H)。

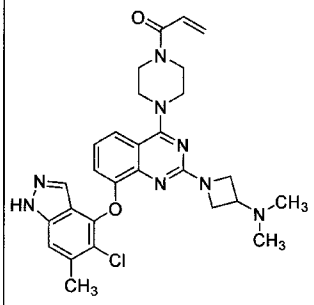
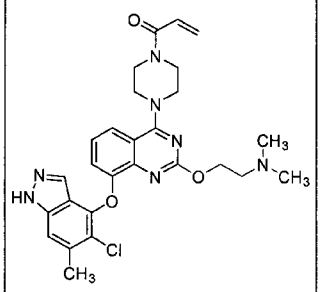
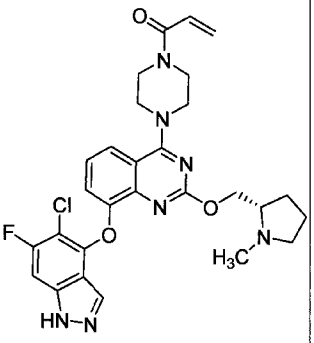
【0290】下表中的實例係使用方法E及用於製備1-(4-{8-[(5-氯-6-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-[3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基]-6-甲基吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例-1E**)的步驟製備。下列實例係在對用於製備**實例-1E**的例示步驟進行熟悉此項技術之人士可以明白之非關鍵的變化或取代的情況下進行。

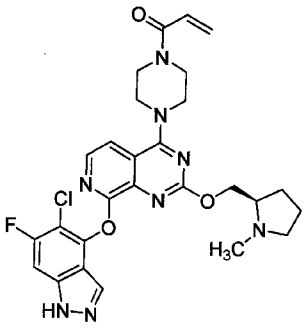
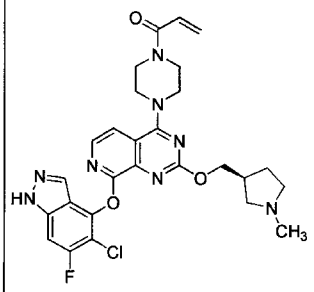
實例	結構式	化合物名稱	LCMS *m/z*	^{1}H NMR
2E		1-(4-{2-[3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基]-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	513 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.04 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 3H), 7.06 – 6.92 (m, 1H), 7.06 – 6.92 (m, 1H), 6.85 (dd, *J* = 10.4, 16.7 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 2.4, 16.7 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 2.3, 10.3 Hz, 1H), 3.97 (br. s, 2H), 3.83 – 3.64 (m, 10H), 3.16 – 3.00 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (br. s, 6H).
3E		1-(4-{2-[2-(二甲胺基)乙氧基]-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	502 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.03 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.31 – 7.16 (m, 4H), 7.07 (s, 1H), 6.84 (dd, *J* =10.5, 16.7 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 2.3, 16.8 Hz, 1H), 5.78 – 5.68 (m, 1H), 4.13 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.86 – 3.70 (m, 8H), 2.43 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.11 (s, 6H).
4E		1-(4-{8-[(5-氯-6-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	548 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.72 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 6.81 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 9.7, 7.2 Hz, 2H), 4.07 (dd, *J* = 9.8, 5.2 Hz, 2H), 3.88 (m, 8H), 2.54 (s, 3H), 2.28 (s, 6H).

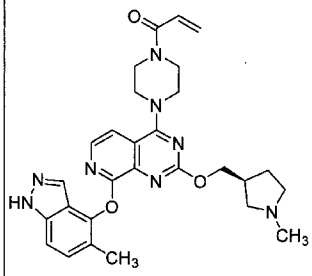
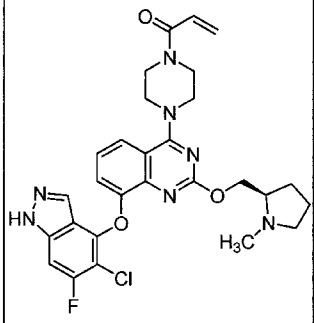
5E		1-(4-{8-[(5-氯-6-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[2-(二甲胺基)乙氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	537 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.27 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 4.46 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.97 – 3.70 (m, 8H), 2.72 – 2.64 (m, 2H), 2.49 (s, 6H), 2.25 (s, 3H).
6E		1-[4-(8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2*R*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	528 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 3H), 7.23 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.89 – 6.80 (m, 1H), 6.33 – 6.25 (m, 1H), 5.85 – 5.79 (m, 1H), 4.39 – 4.29 (m, 2H), 3.98 – 3.88 (m, 8H), 3.11 – 3.04 (m, 1H), 2.76 – 2.67 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.35 – 2.29 (m, 1H), 2.11 – 2.01 (m, 1H), 1.86 – 1.78 (m, 2H), 1.76 – 1.66 (m, 1H).
7E		1-[4-(8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	528 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.25 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.92 – 6.76 (m, 2H), 6.30 (dd, *J* = 2.0, 16.8 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 1.8, 10.5 Hz, 1H), 4.76 (br. d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 6.0, 13.1 Hz, 1H), 4.06 – 3.90 (m, 8H), 3.51 (br. s, 2H), 2.92 (br. s, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.33 – 2.23 (m, 1H), 2.11 – 1.92 (m, 3H).

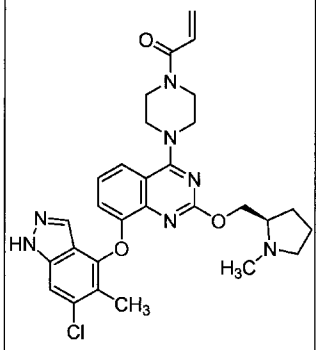
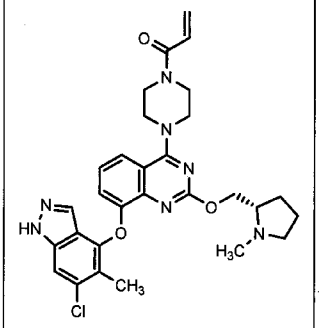
8E		1-(4-{2-[(3*S*)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-基]-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	527 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.60 (dd, *J* = 1.2, 8.3 Hz, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 3H), 7.05 – 6.98 (m, 1H), 6.94 (br. d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 10.6, 16.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 1.9, 16.8 Hz, 1H), 5.87 – 5.73 (m, 1H), 3.94 – 3.73 (m, 1 0H), 3.50 (br. d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.26 (br. s, 1H), 2.84 (br. s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.27 – 2.19 (m, 1H), 1.90 – 1.79 (m, 1H).
9E		1-(4-{2-[(3*R*)-3-(二甲胺基)吡咯啶-1-基]-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	527 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) = 7.60 (dd, *J* = 1.3, 8.3 Hz, 1H), 7.38 – 7.25 (m, 3H), 7.05 – 6.98 (m, 1H), 6.97 – 6.90 (m, 1H), 6.84 (dd, *J* = 10.6, 16.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 2.0, 16.8 Hz, 1H), 5.85 – 5.75 (m, 1H), 3.95 – 3.73 (m, 10H), 3.56 – 3.46 (m, 1H), 3.28 (br. s, 1H), 2.90 (br. s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 2.29 – 2.21 (m, 1H), 1.94 – 1.81 (m, 1H).
10E		1-[4-(2-{3-[(二甲胺基)甲基]氮雜環丁烷-1-基}-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	527 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 6.95 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.87 – 6.78 (m, *J* = 10.8, 16.8 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 1.8, 16.8 Hz, 1H), 5.79 (dd, *J* = 1.9, 10.7 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.92 – 3.82 (m, 6H), 3.81 – 3.74 (m, 4H), 2.99 – 2.86 (m, 1H), 2.66 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 6H).

11E		1-(4-{6-氯-8-[(5-氯-6-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	581 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.60 – 7.56 (m, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 6.87 – 6.79 (m, 1H), 6.78 – 6.76 (m, 1H), 6.30 – 6.22 (m, 1H), 5.82 – 5.76 (m, 1H), 4.24 – 4.16 (m, 2H), 3.99 – 3.92 (m, 2H), 3.90 – 3.84 (m, 4H), 3.82 – 3.74 (m, 4H), 3.38 – 3.34 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.32 (s, 6H).
12E		1-(4-{6-氯-8-[(5-氯-6-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[3-(二甲胺基)丙氧基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	584 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.60 – 8.46 (m, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.84 – 6.77 (m, 1H), 6.33 – 6.25 (m, 1H), 5.86 – 5.78 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.01 – 3.86 (m, 8H), 3.20 – 3.12 (m, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.58 (s, 3H), 2.19 – 2.09 (m, 2H).
13E		1-(4-{6-氯-8-[(5-氯-6-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[2-(二甲胺基)乙氧基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	570 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.79 – 7.71 (m, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.06 – 6.99 (m, 1H), 6.86 – 6.76 (m, 1H), 6.30 – 6.22 (m, 1H), 5.83 – 5.76 (m, 1H), 4.39 – 4.33 (m, 2H), 3.90 (br. d, *J* = 5.3 Hz, 8H), 2.84 – 2.76 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.40 (s, 6H).

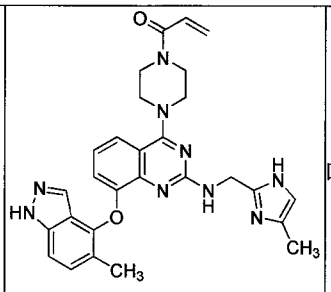
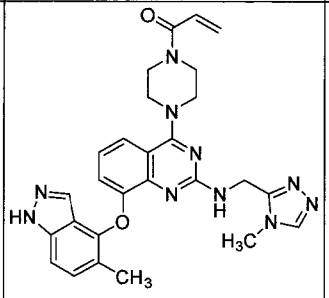
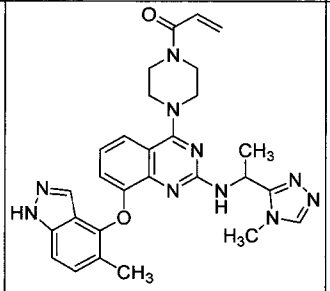
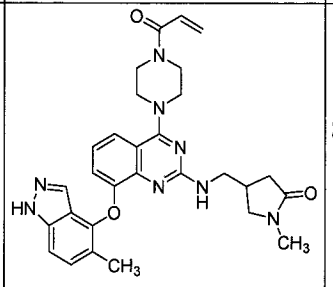
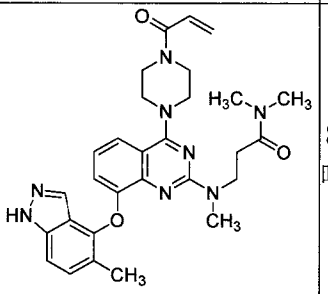
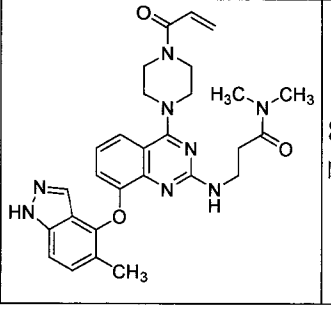
14E		1-(4-{8-[(5-氯-6-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	547 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.65 (dd, *J* = 1.3, 8.3 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 6.95 (dd, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 10.5, 16.9 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 2.0, 16.8 Hz, 1H), 5.84 – 5.77 (m, 1H), 4.21 – 4.13 (m, 2H), 3.93 – 3.86 (m, 6H), 3.81 (br. s, 4H), 3.25 – 3.18 (m, 1H), 2.57 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 2.23 (s, 6H).
15E		1-(4-{8-[(5-氯-6-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[2-(二甲胺基)乙氧基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	536 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.84 (dd, *J* =1.3, 8.2 Hz, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 3H), 7.13 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 10.5, 16.8 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 2.0, 16.8 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J* = 2.0, 10.6 Hz, 1H), 4.26 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 8H), 2.61 – 2.58 (m, 2H), 2.57 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 2.27 (s, 6H).
16E		1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	566 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.16 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.89 – 3.61 (m, 10H), 2.87 (dt, *J* = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 2.27 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.06 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 1.85 – 1.69 (m, 1H), 1.65 – 1.53 (m, 2H), 1.43 – 1.30 (m, 1H).

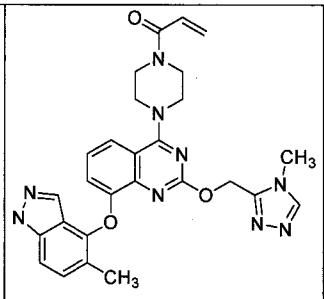
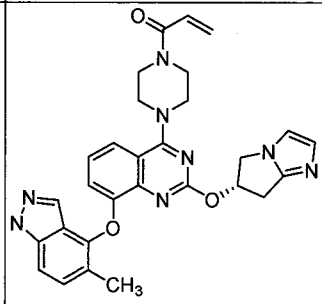
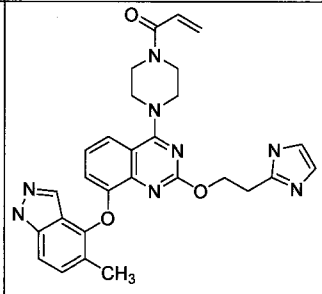
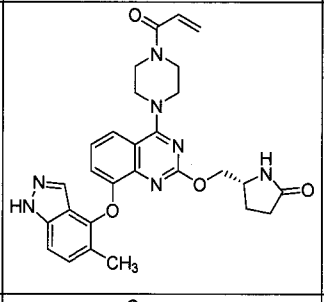
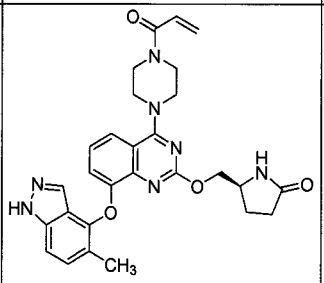
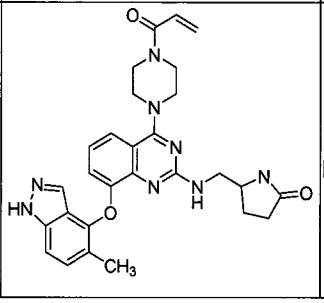
17E		1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2*R*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	566 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.52 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.9, 1.1 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 10.8, 4.7 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 10.8, 6.3 Hz, 1H), 3.97 – 3.71 (m, 8H), 3.02 – 2.88 (m, 1H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.18 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.00 – 1.89 (m, 1H), 1.75 – 1.55 (m, 3H).
18E		1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*S*)-1-甲基吡咯啶-3-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	567 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.54 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.99 – 3.73 (m, 8H), 2.54 (m, 1H), 2.40 – 2.30 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.07 – 1.85 (m, 2H), 1.55 – 1.40 (m, 2H).

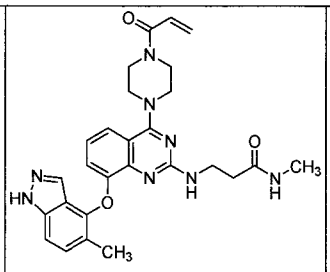
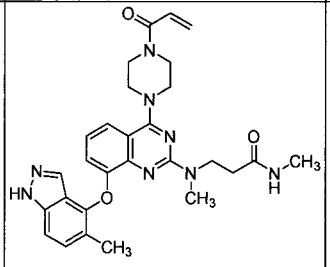
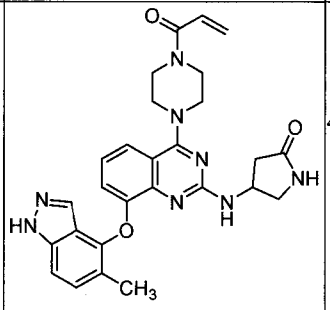
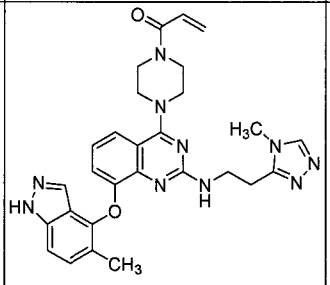
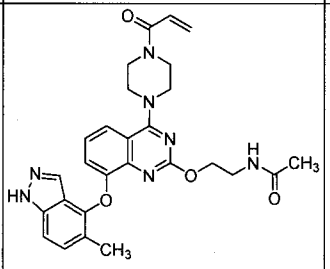
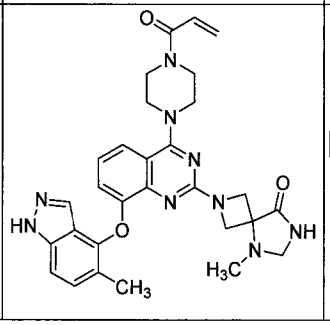
19E		1-[4-(8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*S*)-1-甲基吡咯啶-3-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	529 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.12 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 4.32 – 4.24 (m, 2H), 3.91 – 3.87 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.74 – 2.62 (m, 3H), 2.55 (dd, *J* = 9.3, 5.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.99 (dd, *J* = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 1.63 – 1.53 (m, 1H).
20E		1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2*R*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	566 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.34 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.79 – 7.62 (m, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.82 – 3.74 (m, 9H), 3.69 – 3.59 (m, 1H), 2.87 (dt, *J* = 9.2, 4.5 Hz, 1H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.06 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 1.76 (dq, *J* = 12.2, 8.2 Hz, 1H), 1.59 (pd, *J* = 6.8, 6.0, 4.2 Hz, 2H), 1.35 (dq, *J* = 13.6, 7.0 Hz, 1H).

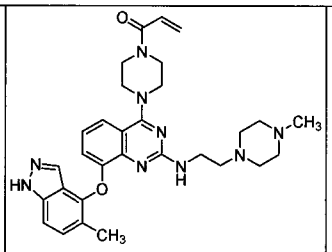
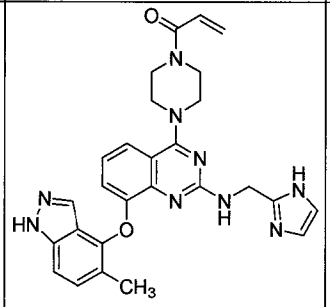
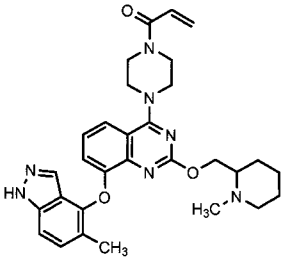
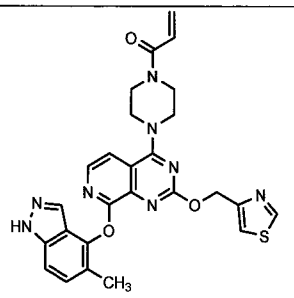
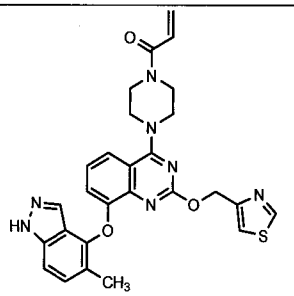
21E		1-[4-(8-[(6-氯-5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2*R*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	562 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.13 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 1H), 3.92 – 3.70 (m, 8H), 2.96 (s, 1H), 2.40 (s, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 1H), 1.91 – 1.77 (m, 1H), 1.70 – 1.60 (m, 2H), 1.55 – 1.43 (m, 1H).
22E		1-[4-(8-[(6-氯-5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	562 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.13 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.99 – 3.89 (m, 1H), 3.87 – 3.69 (m, 8H), 2.91 (dq, *J* = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 2.40 (s, 4H), 2.23 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H), 2.13 (p, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.90 – 1.76 (m, 1H), 1.69 – 1.56 (m, 2H), 1.53 – 1.41 (m, 1H).

【0291】下表中的實例係以平行資料庫模式(parallel library format)使用方法E及用於製備1-(4-{8-[(5-氯-6-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-[3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基]-6-甲基吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例-1E**)的步驟製備。下列實例係在對用於製備**實例-1E**的例示步驟進行熟悉此項技術之人士可以明白之非關鍵的變化或取代的情況下進行。

1F		1-[4-(2-{[(4-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲基]胺基}-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	524 (M+H)
2F		1-[4-(8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基]胺基}喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	525 (M+H)
3F		1-[4-(8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[1-(4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)乙基]胺基}喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	539 (M+H)
4F		4-[({4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-2-基}胺基)甲基]-1-甲基吡咯啶-2-酮	541 (M+H)
5F		N^3-{4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-2-基}-*N*,*N*,N^3-三甲基-β-丙胺醯胺	543 (M+H)
6F		N^3-{4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-2-基}-*N*,*N*-二甲基-β-丙胺醯胺	529 (M+H)

7F		1-(4-{8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[(4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	526 (M+H)
8F		1-(4-{2-[(6*S*)-6,7-二氫-5*H*-吡咯並[1,2-*a*]咪唑-6-氧基]-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	537 (M+H)
9F		1-(4-{2-[2-(1*H*-咪唑-2-基)乙氧基]-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	525 (M+H)
10F		(5*R*)-5-[({4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-2-基}氧基)甲基]吡咯啶-2-酮	528 (M+H)
11F		(5*S*)-5-[({4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-2-基}氧基)甲基]吡咯啶-2-酮	528 (M+H)
12F		5-[({4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-2-基}胺基)甲基]吡咯啶-2-酮	527 (M+H)

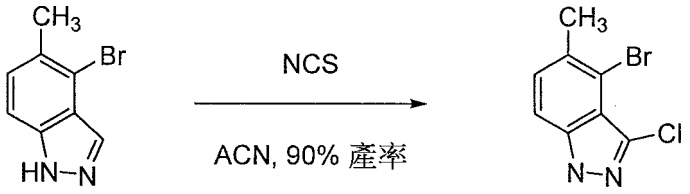
13F		N^3-{4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-2-基}-*N*-甲基-β-丙胺醯胺	515 (M+H)
14F		N^3-{4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-2-基}-*N*,N^3-二甲基-β-丙胺醯胺	529 (M+H)
15F		4-({4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-2-基}胺基)吡咯啶-2-酮	513 (M+H)
16F		1-[4-(8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[2-(4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)乙基]胺基}喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	539 (M+H)
17F		*N*-[2-({4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-2-基}氧基)乙基]乙醯胺	516 (M+H)
18F		2-{4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-2-基}-5-甲基-2,5,7-三氮雜螺[3.4]辛烷-8-酮	554 (M+H)

19F		1-[4-(8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]胺基}喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	556 (M+H)
20F		1-(4-{2-[(1*H*-咪唑-2-基甲基)胺基]-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	510 (M+H)
21F		1-(4-{8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[(1-甲基哌啶-2-基)甲氧基]喹唑啉-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	542 (M+H)
22F		1-(4-{8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	529 (M+H)
23F		1-(4-{8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)喹唑啉-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	528 (M+H

其他中間物之製備：

3-氯-5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(139)之製備

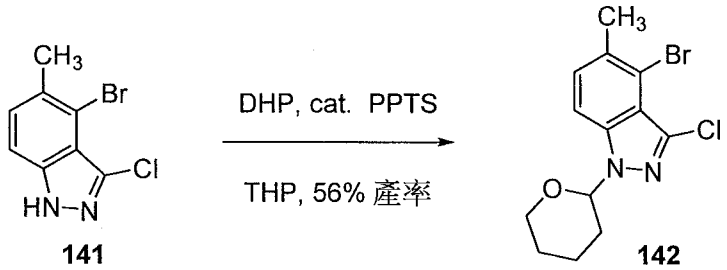
步驟1：



140 **141**

【0292】在4-溴-5-甲基-1H-吲唑(**140**)(3.0g，14.2 mmol)於乙腈(50mL)所形成的溶液中小份量地分批加入NCS(2.1g，15.6mmol)。加完後，反應混合物在65℃下加熱6小時。LCMS顯示只有產物。粗質反應混合物冷卻至室溫，及加入EtOAc(100mL)。有機層經1 N NaOH溶液(20mL)和食鹽水(50mL)沖洗，以硫酸鈉乾燥及在低壓下濃縮，得4-溴-3-氯-5-甲基-1H-吲唑(**141**)(3.3g，90%產率)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 13.56(s, 1H), 7.55(d, J=8.5Hz, 1H), 7.44(d, J=8.5Hz, 1H), 2.57(s, 3H)。LCMS(ESI)m/z 245/247(M+H)。

步驟2：

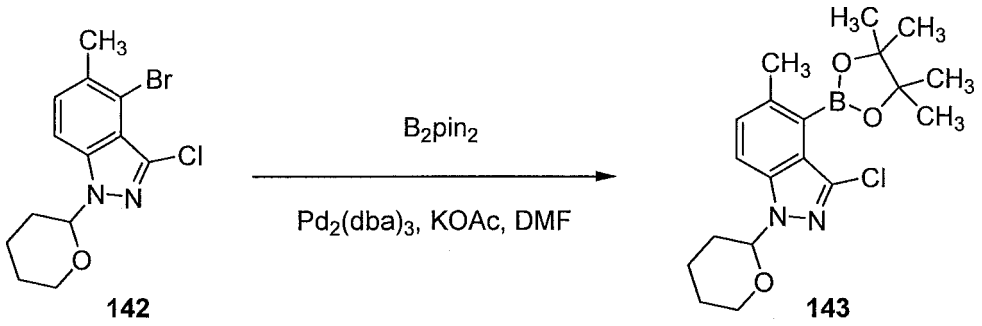


141 **142**

【0293】4-溴-3-氯-5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**142**)(2.5g，56%產率)係依據製備4-溴-5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**24**)的步驟製備。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 7.43(d, J=8.6Hz, 1H), 7.27(d, J=7.3Hz,

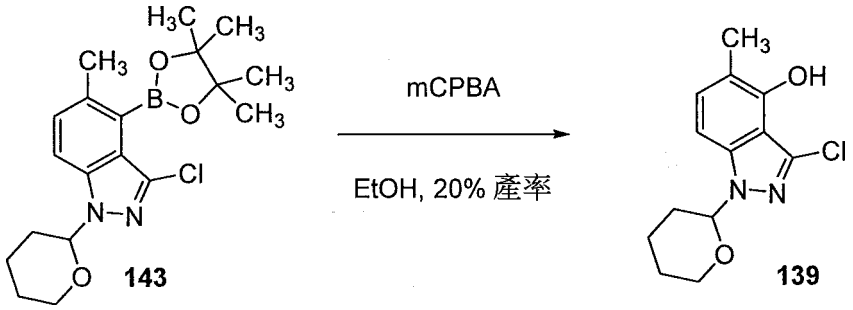
1H), 5.63(dd, J=8.9, 2.9Hz, 1H), 4.01-3.96(m, 1H), 3.77-3.66(m, 1H), 2.56-2.47(m, 1H), 2.19-2.13(m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.81-1.62(m, 3H)。LCMS(ESI)m/z 352/354 (M+Na)。

步驟3：



【0294】在氮氣氛圍下，在攪拌之由4-溴-3-氯-5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**142**)(1.9g，5.8mmol)於DMF(60mL)所形成的溶液中加入4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼雜環戊烷)(2.2g，8.6mmol)、KOAc(1.7g，17.3mmol)和$Pd(dppf)Cl_2$(422mg，0.58mmol)。粗質反應混合物在105℃下攪拌6小時。LCMS分析顯示轉換成產物。冷卻後，加入水(50mL)，混合物經EtOAc(2x50mL)萃取。合併有機層，以食鹽水沖洗，以硫酸鈉乾燥及在低壓下濃縮。粗產物經矽膠層析純化，以EtOAc/石油醚(1/9)洗提，得3-氯-5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1H-吲唑(**143**)(1.3g，60%產率)。LCMS(ESI)m/z 377(M+H)。

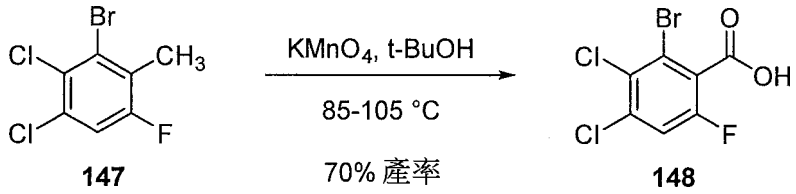
步驟4：



【0295】在3-氯-5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1H-吲唑(**143**)(1.3g，3.4mmol)於EtOH(30mL)所形成的溶液中加入mCPBA(893mg，5.2mmol)和H_2O(15mL)。反應混合物在20℃下攪拌16小時。LCMS顯示大部份是產物。粗質反應混合物經10% $NaHCO_3$水溶液(10mL)稀釋，水層經EtOAc(2x50mL)萃取。合併的有機層經食鹽水沖洗，以硫酸鈉乾燥及在低壓下濃縮。粗產物經矽膠管柱層析純化，以EtOAc/石油醚(1/5)洗提，得3-氯-5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(**139**)(180mg，80%純度，20%產率)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 9.18(s, 1H), 7.18(d, J=8.6Hz, 1H), 7.09(d, J=8.5Hz, 1H), 5.69(dd, J=9.7, 2.5Hz, 1H), 3.92-3.81(m, 1H), 3.76-3.63(m, 1H), 2.35-2.26(m, 1H), 2.25(d, J=9.9Hz, 3H), 2.03-1.96(m, 1H), 1.96-1.88(m, 1H), 1.79-1.65(m, 1H), 1.60-1.49(m, 2H)。LCMS(ESI)m/z 267(M+H)和289(M+Na)。

5,6-二氯-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(163)之製備

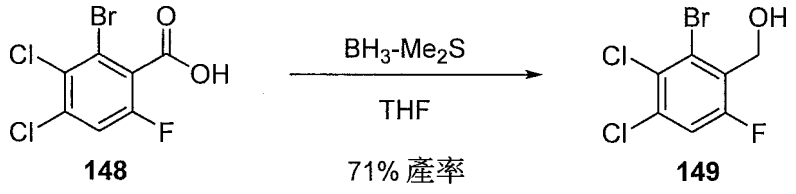
步驟1：



147 **148**

【0296】在80℃下，在3-溴-1,2-二氯-5-氟-4-甲基苯(**147**)(4.7g，18.3mmol)於1：1水-tBuOH(45mL)所形成的混合物中加入$KMnO_4$(8.7g，54.8mmol)。混合物在90℃下加熱一夜。加入額外的4.5g $KMnO_4$及在105℃下攪拌一夜。混合物經EtOH稀釋及以celite墊過濾。濾液在真空下濃縮，得到白色固體，以乙醚/水稀釋。水層使用冷凍乾燥器乾燥，得白色固體(4.9g)。白色固體懸浮於EtOAc/EtOH，過濾去除不溶的物質。濾液得3.7g(70%產率)2-溴-3,4-二氯-6-氟苯甲酸(**148**)的白色固體。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 7.53(d, J=7.8Hz, 1H)。

步驟2：

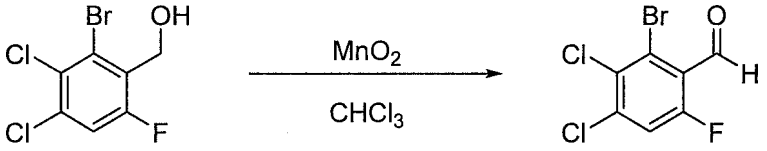


148 **149**

【0297】2-溴-3,4-二氯-6-氟苯甲酸(**148**)(2.2g，7.8mmol)於THF(11mL)所形成的溶液在N_2下冷卻至0℃。混合物經$BH_3.SMe_2$的THF溶液(2.0M，於THF中，112mL，24.1mmol)逐滴處理。觀察到生成氣體。加完後，混合物在0℃下繼續攪拌1.5h，接著在70℃下加熱18hr。粗質反應

混合物經LCMS分析，顯示所欲產物生成。反應混合物於冰浴中冷卻，接著小心地加入EtOH以使反應驟停。混合物經過濾以移除不溶的物質及接著濃縮。殘餘物於EtOAc(130mL)和酸性水(130mL)之間分配。有機層經飽和NH_4Cl水溶液沖洗，以Na_2SO_4乾燥及濃縮，得到灰白色固體，以管柱層析純化(SiO_2，ISCO，0-30% EtOAc/庚烷)，得1.5g的(2-溴-3,4-二氯-6-氟苯基)甲醇(**149**)(71%產率)的灰白色固體。^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 7.29(d, J=8.7Hz, 1H), 4.87(d, J=2.3Hz, 2H)。

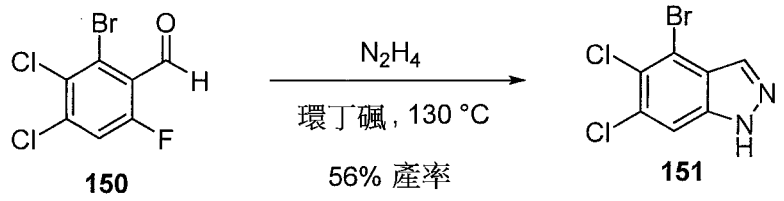
步驟3：



149 68%產率 **150**

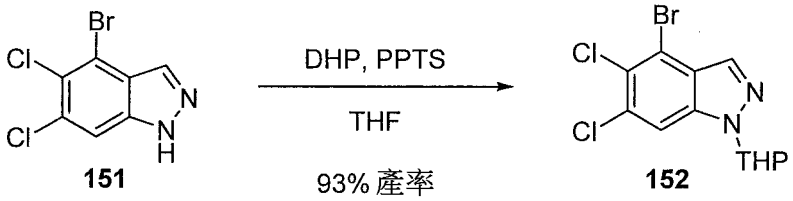
【0298】在(2-溴-3,4-二氯-6-氟苯基)甲醇(**149**)(315 mg，1.15mmol)於$CHCl_3$(12mL)所形成的溶液中分批加入MnO_2(700mg，8.05mmol)。接著混合物在回流的情況下加熱20h。LCMS分析顯示起始物消耗完。混合物經Celite過濾。黑色濾液經濃縮，得粗質殘餘物，以管柱層析純化(SiO_2，ISCO，0-10% EtOAc/庚烷)，得215mg的2-溴-3,4-二氯-6-氟苯甲醛(**150**)(68%產率)的白色固體。^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 10.27(s, 1H), 7.38(d, J=9.7Hz, 1H)。

步驟4：



【0299】在含有2-溴-3,4-二氯-6-氟苯甲醛(**150**)(761mg，2.80mmol)的小瓶中加入無水聯胺(628mg，19.6mmol)和環丁碸(14mL)。溶液加熱至130℃歷時20h。反應混合物冷卻至室溫，接著以EtOAc稀釋。混合物經水(2x)沖洗。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。殘餘物經層析純化(SiO_2，ISCO，5-50% EtOAc/庚烷)，得448mg的4-溴-5,6-二氯-1H-吲唑(**151**)(56%產率)的白色固體。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 13.72(br.s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.95(d, J=0.9Hz, 1H)。LCMS(ESI)m/z 265(M+H)。

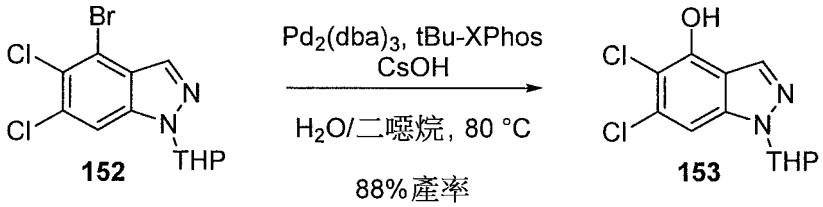
步驟5：



【0300】在4-溴-5,6-二氯-1H-吲唑(**151**)(123mg，0.46mmol)於THF(5mL)所形成的溶液中加入PPTS(8.1mg，0.03mmol)和DHP(156mg，1.85mmol)。反應混合物在50℃下攪拌5h。LCMS分析顯示起始物完全消耗完且轉換成產物。混合物經濃縮，殘餘物於EtOAc和水之間分配。有機層經食鹽水沖洗，濃縮，及以管柱層析純化(SiO_2，ISCO，0-25% EtOAc/庚烷)，得150mg的4-溴-5,6-二氯-1-(四氫-2H-

吡嘧-2-基)-1H-吲唑(**152**)(93%產率)的白色固體。LCMS(ESI)m/z 265(M-THP)。

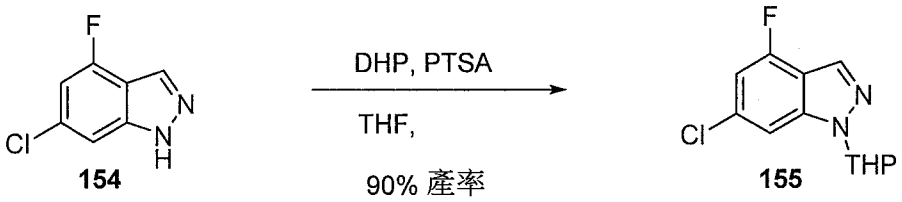
步驟6：



【0301】4-溴-5,6-二氯-1-(四氫-2H-吡嘧-2-基)-1H-吲唑(**152**)(423mg，1.21mmol)和CsOH(543mg，3.63mmol)溶於二噁烷/水，並加至觸媒$Pd_2(dba)_3$(55.3mg)和配體tBu-XPhos(51.3mg)中。反應混合物經N_2氣流脫氣並加熱至80℃歷時2.5h。LCMS分析顯示起始物消耗完且所欲產物生成。反應混合物於EtOAc和NH_4Cl水溶液之間分配。水層經2N HCl調整至微酸性，接著以EtOAc萃取。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥及濃縮。殘餘物經層析純化(SiO_2，ISCO，10-90% EtOAc/庚烷)，得307mg的5,6-二氯-1-(四氫-2H-吡嘧-2-基)-1H-吲唑-4-醇(**153**)(88%產率，~80%純度)的棕色固體，用於下一步驟無須進一步純化。LCMS(ESI)m/z 203(M-THP)。

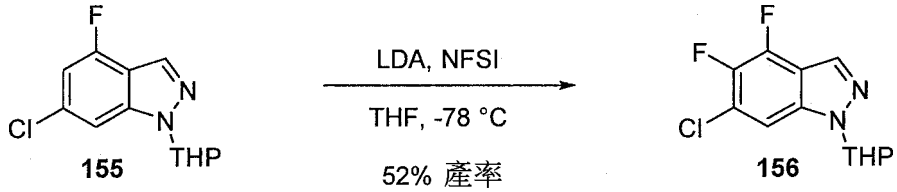
6-氯-5-氟-1-(四氫-2H-吡嘧-2-基)-1H-吲唑-4-醇(157)之製備

步驟1：



【0302】在6-氯-4-氟-1H-吲唑(**154**)(606mg，3.55 mmol)和PTSA單水合物(67.6mg，0.36mmol)於THF所形成的混合物中加入DHP(359mg，0.39mL，4.26mmol)，混合物在回流的情況下攪拌2 h。LCMS分析顯示轉換成所欲產物。混合物經EtOAc稀釋及以水沖洗。有機層經Na_2SO_4乾燥及濃縮。粗質油狀物經層析純化(ISCO，SiO_2，0-100% DCM/庚烷)，得816mg的6-氯-4-氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**155**)(90%產率)的無色油狀物，其緩慢地結晶。LCMS(ESI)m/z 171(M-THP)。

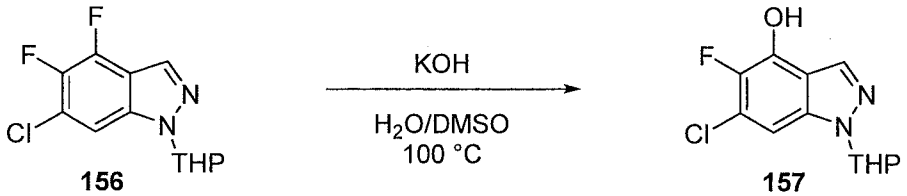
步驟2：



【0303】在-70℃下，LDA的溶液(1.0 M，於THF中，1.5mL，1.5mmol)加至由6-氯-4-氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**155**)(273mg，1.07mmol)於THF(10.7mL)所形成的溶液中。所得的淡黃色反應混合物在相同溫度下攪拌1 h。逐滴加入NFSI(473mg，1.5mmol)於THF(1.5mL)所形成的溶液。LCMS分析顯示所欲產物生成且殘留一些起始物。在混合物中加入飽和NH_4Cl水溶液以使反應驟停，混

合物經EtOAc萃取。有機層經食鹽水沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。粗產物經層析純化(SiO_2，ISCO，0-20% EtOAc/庚烷)，得6-氯-4,5-二氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**156**)(152mg，52%產率)。^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 8.07-8.11(m, 1H), 7.49(dt, J=4.9, 1.2Hz, 1H), 5.66(dd, J=8.9, 2.6Hz, 1H), 3.97-4.02(m, 1H), 3.73-3.79(m, 1H), 2.42-2.52(m, 1H), 2.07-2.17(m, 2H), 1.68-1.79(m, 3H)。LCMS(ESI)m/z 189(M-THP)。

步驟3：

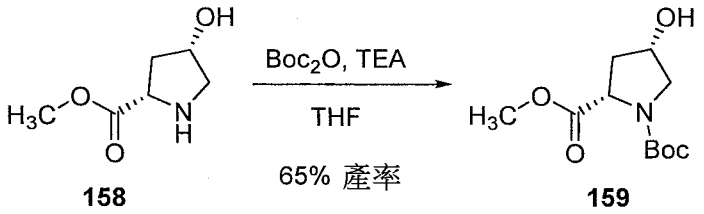


【0304】6-氯-4,5-二氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**156**)(151mg，0.554mmol)、水(40μL，2.22mmol)和KOH(124mg，2.22mmol)於DMSO(1.85mL)所形成的混合物在100℃下攪拌3.5 h。LCMS分析顯示起始物消耗完且所欲產物生成。加入EtOAc和水，及分層。水層經2 N HCl調整至微酸性。水層經EtOAc萃取。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。殘餘物經層析純化(SiO_2，ISCO，5-65% EtOAc/庚烷)，得6-氯-5-氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(**157**)(110mg，73%產率)的白色固體。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 11.06(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.40(d,

J=4.77Hz, 1H), 5.76(dd, J=9.66, 2.45Hz, 1H), 3.79-3.89(m, 1H), 3.67-3.78(m, 1H), 2.26-2.40(m, 1H), 2.01(d, J=5.01Hz, 1H), 1.88-1.96(m, 1H), 1.63-1.77(m, 1H), 1.50-1.60(m, 2H)。LCMS(ESI)m/z 187(M-THP)。

[(2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基]甲醇(161)之製備

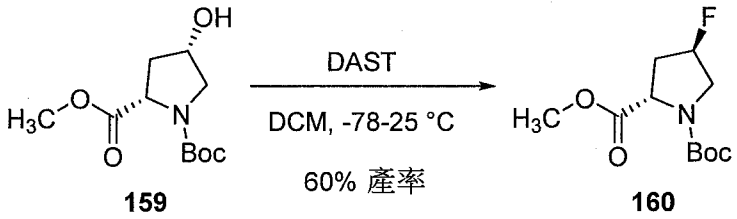
步驟1：



158 159

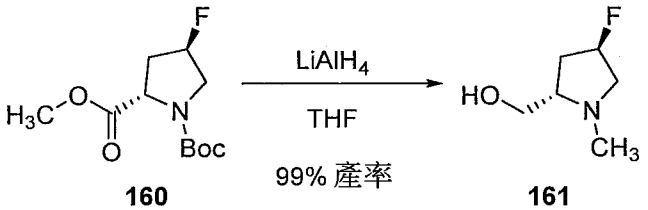
【0305】在0℃下，在(4S)-4-羥基-L-脯胺酸甲酯(**158**)(19g，10mmol)和TEA(17.2g，170mmol)於THF(400mL)所形成的溶液中加入$(Boc)_2O$(31.4g，7.58mmol)歷時0.5h。混合物在室溫下攪拌16h。LCMS分析顯示起始物消耗完。混合物轉移至分液漏斗，以500mL EtOAc稀釋，及以H_2O(3x300mL)沖洗。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，得(2S,4S)-4-羥基吡咯啶-1,2-二甲酸1-三級丁酯2-甲酯(**159**)(21g，65%產率)，用於下一步驟無須進一步純化。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 4.98(dd, J=18.7, 3.5Hz, 1H), 4.21(ddd, J=13.9, 8.9, 4.6Hz, 2H), 3.62(d, J=12.4Hz, 3H), 3.53-3.42(m, 1H), 3.10(dd, J=10.5, 4.3Hz, 1H), 2.40-2.25(m, 1H), 1.82(dt, J=12.8, 4.7Hz, 1H), 1.36(d, J=26.6Hz, 9H)。LCMS(ESI)m/z 190(M-tBu)。

步驟 2：



【0306】在-78℃下，在(2S,4S)-4-羥基吡咯啶-1,2-二甲酸1-三級丁酯2-甲酯(**159**)(16.4g，20mmol)於DCM (400mL)所形成的溶液中加入DAST(32.3g，201mmol)。反應混合物經攪拌1 h，接著升溫至室溫，及繼續攪拌24 h。LCMS分析顯示轉換成所欲產物。在反應混合物中加入飽和$NaHCO_3$水溶液(300mL)以使反應驟停。混合物經EtOAc(3x300mL)萃取。合併的有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。快速層析純化(SiO_2，0-10% EtOAc/石油醚)，得(2S,4R)-4-氟吡咯啶-1,2-二甲酸1-三級丁酯2-甲酯(**160**)(10g，70%產率)的無色油狀物。LCMS(ESI)m/z 192(M-tBu)。

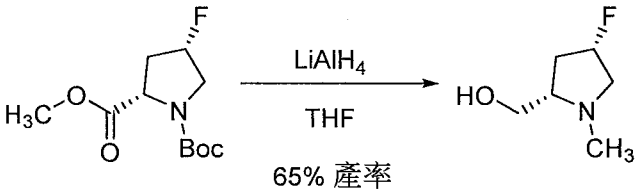
步驟 3：



【0307】在(2S,4R)-4-氟吡咯啶-1,2-二甲酸1-三級丁酯2-甲酯(**160**)(6.92g，28mmol)於THF(100mL)所形成的溶液中加入$LiAlH_4$(3.19mg，84mmol)，混合物在室溫下攪拌

16h。LCMS分析顯示所欲產物生成。混合物經Na_2SO_4•$10H_2O$乾燥並攪拌1h。混合物經過濾及濃縮，得[(2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基]甲醇(**161**)的無色油狀物(3.7g，99%產率)，用於下一步驟無須進一步純化。LCMS(ESI)m/z 134(M+H)。

[(2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基]甲醇(163)之製備

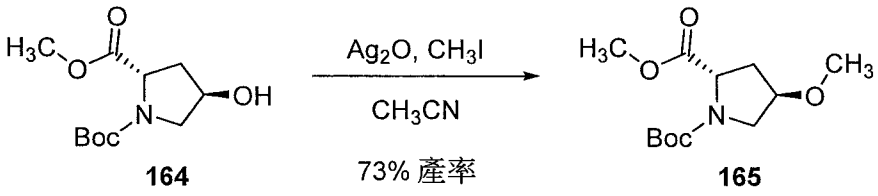


162 **163**

【0308】在20℃和N_2氛圍下，在(2S,4S)-4-氟吡咯啶-1,2-二甲酸1-三級丁酯2-甲酯(**162**)(8.8g，36mmol)於THF(400mL)所形成的溶液中分批加入$LiAlH_4$(4.05g，107mmol)。攪拌2h後，逐滴添加H_2O(4.1mL)和飽和$NaHCO_3$水溶液(8.2mL)以使反應驟停。加入EtOAc(500mL)及過濾混合物。濾液經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。粗質殘餘物經快速層析純化(SiO_2，9：1 DCM/MeOH)，得[(2S,4S)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基]甲醇(**163**)(3.1g，65%產率)。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 5.20-4.98(m, 1H), 4.48(m, 1H), 3.48(m, 1H), 3.38-3.27(m, 1H), 3.10(m, 1H), 2.34-2.27(m, 1H), 2.26(s, 3H), 2.25-2.19(m, 1H), 1.77-1.61(m, 1H)。LCMS(ESI)m/z 134(M+H)。

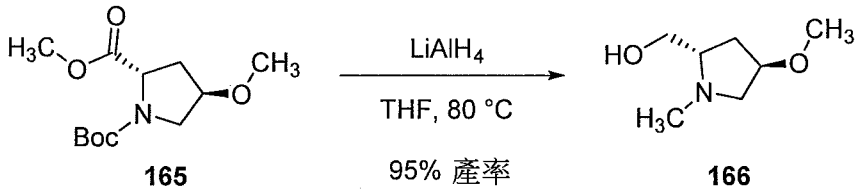
[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-2-基]甲醇(166)之製備

步驟1：



【0309】在(2S,4R)-4-羥基吡咯啶-1,2-二甲酸1-三級丁酯2-甲酯(**164**)(6g，24.5mmol)於CH_3CN(120mL)所形成的溶液中加入Ag_2O(17.0g，73.4mmol)和CH_3I(27.76g，196mmol)。混合物在20℃下攪拌16h。LCMS分析顯示所欲產物生成且殘留一些起始物。加入額外的CH_3I(6.94g，49mmol)，反應混合物在20℃下繼續攪拌16h。LCMS分析顯示起始物消耗完。過濾混合物。濾液經濃縮至乾燥，及以快速層析純化(SiO_2，8：1石油醚/EtOAc)，得(2S,4R)-4-甲氧基吡咯啶-1,2-二甲酸1-三級丁酯2-甲酯(**165**)的無色油狀物(4.6g，73%產率)。LCMS(ESI)m/z 282(M+Na)。

步驟2：

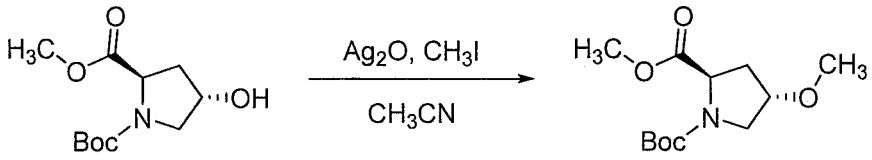


【0310】在(2S,4R)-4-甲氧基吡咯啶-1,2-二甲酸1-三級丁酯2-甲酯(**165**)(1.6g，6.2mmol)於THF(30mL)所形成的溶液中加入$LiAlH_4$(703mg，18.5mmol)，混合物在80℃下

攪拌3h。LCMS分析顯示所欲產物生成。反應混合物冷卻至室溫。加入$Na_2SO_4•10H_2O$，攪拌混合物10分鐘。過濾混合物，得[(2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-2-基]甲醇(**166**)(0.85g，95%產率)的無色油狀物。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 4.38(s, 1H), 3.81-3.74(m, 1H), 3.40(d, J=10.8Hz, 1H), 3.27-3.21(m, 2H), 3.16(s, 3H), 2.38-2.30(m, 1H), 2.25(s, 3H), 2.08(dd, J=9.5, 6.0Hz, 1H), 1.73(m, 2H)。LCMS(ESI)m/z 146(M+H)。

[(2S,4S)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-2-基]甲醇(169)之製備

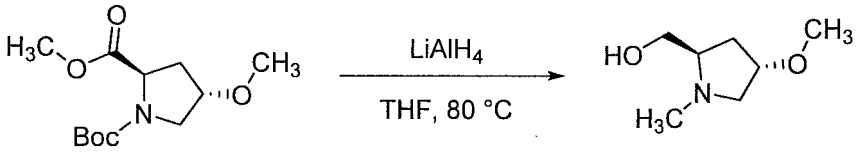
步驟1：



【0311】在(2R,4S)-4-羥基吡咯啶-1,2-二甲酸1-三級丁酯2-甲酯(**167**)(3g，12.23mmol)於CH_3CN(80mL)所形成的溶液中加入Ag_2O(8.5g，36.7mmol)和CH_3I(17.4g，122mmol)，混合物在20℃下攪拌16h。LCMS分析顯示殘留有起始物。加入更多的Ag_2O(4g)和CH_3I(9g)，反應混合物在20℃下繼續攪拌16h。LCMS分析顯示起始物消耗完。混合物經過濾及濃縮至乾燥。殘餘物經快速層析純化(SiO_2，1：1石油醚/EtOAc)，得(2R,4S)-4-甲氧基吡咯啶-1,2-二甲酸1-三級丁酯2-甲酯(**168**)的無色油狀物(2.5g，79%產率)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 4.21(dd, J=9.2,

4.0Hz, 1H), 3.92-3.86(m, 1H), 3.59(d, J=11.5Hz, 3H), 3.48(dd, J=11.4, 5.6Hz, 1H), 3.21(dd, J=11.4, 3.1Hz, 1H), 3.13(t, J=3.8Hz, 3H), 2.33(d, J=14.0Hz, 1H), 1.98(dd, J=13.8, 4.1Hz, 1H), 1.34(d, J=26.9Hz, 9H)。LCMS(ESI)m/z 282(M+Na)。

步驟2：

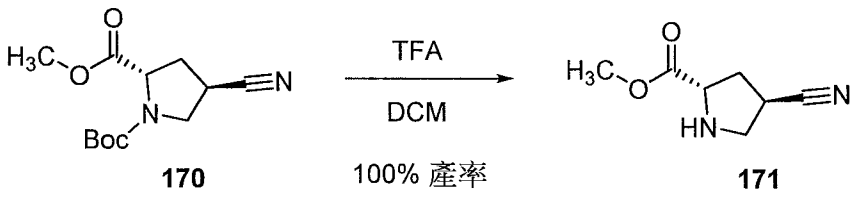


168 169

【0312】在(2R,4S)-4-甲氧基吡咯啶-1,2-二甲酸1-三級丁酯2-甲酯(**168**)(2g，7.71mmol)於THF(80mL)所形成的溶液中加入$LiAlH_4$(879mg，23.1mmol)，混合物在80℃下攪拌3h。LCMS分析顯示轉換成產物。冷卻至20℃後，加入$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$，混合物經攪拌10分鐘。混合物經過濾及濃縮，得[(2R,4S)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-2-基]甲醇(**169**)的無色油狀物(1.1g，79%產率)，用於下一步驟無須進一步純化。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 4.40-4.32(m, 1H), 3.75(dt, J=9.3, 4.7Hz, 1H), 3.44(td, J=6.0, 2.9Hz, 1H), 3.35-3.23(m, 1H), 3.13(s, 3H), 2.98(d, J=10.5Hz, 1H), 2.21(s, 3H), 2.19-2.09(m, 3H), 1.47(dd, J=6.2, 2.4Hz, 1H)。LCMS(ESI)m/z 146(M+H)。

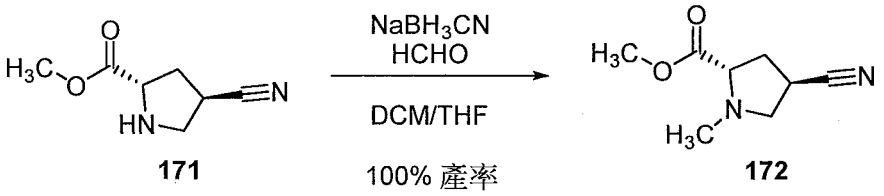
(3R,5S)-5-(羥基甲基)-1-甲基吡咯啶-3-甲腈(173)之製備

步驟1：



【0313】在(2S,4R)-4-氰基吡咯啶-1,2-二甲酸1-三級丁酯2-甲酯(**170**)(2g，7.86mmol)於DCM(10mL)所形成的溶液中加入TFA(5mL)，混合物在20℃下攪拌2h。LCMS分析顯示產物生成。混合物經濃縮，得(4R)-4-氰基-L-脯胺酸甲酯(**171**)的無色油狀物(2.11g，100%產率)。LCMS(ESI) m/z 155(M+H)。

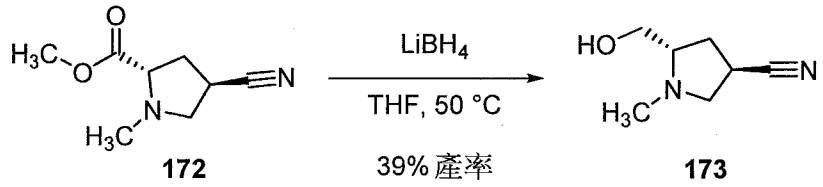
步驟2：



【0314】在(4R)-4-氰基-L-脯胺酸甲酯(**171**)(2.11g，7.86mmol)和HCHO(4mL)於DCM(15mL)和THF(5mL)所形成的混合物中加入$NaBH_3CN$(990mg，15.7mmol)，混合物在25℃下攪拌16h。LCMS分析顯示產物生成。加入H_2O(50mL)，混合物經DCM(3x100mL)萃取。合併的有機層經食鹽水(10mL)沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，得(4R)-4-氰基-1-甲基-L-脯胺酸甲酯(**172**)的黃色油狀物(1.32g，100%產率)。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 3.66(s, 3H), 3.32-3.21(m, 3H), 2.58(t, J=8.0Hz, 1H), 2.34-2.27(m,

5H)。LCMS(ESI)m/z 169(M+H)。

步驟3：

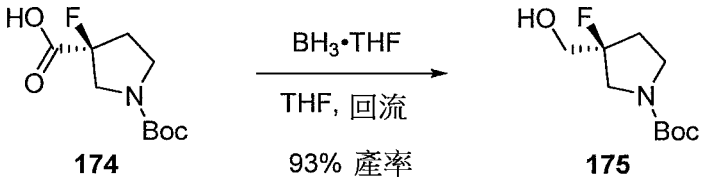


172 **173**

【0315】在(4R)-4-氰基-1-甲基-L-脯胺酸甲酯(**172**)(1.32g，8.56mmol)於THF(20mL)所形成的溶液中加入$LiBH_4$(377mg，17.1mmol)，混合物在50℃下攪拌16h。LCMS分析顯示起始物消耗完和產物生成。加入H_2O(10mL)，所得的混合物經攪拌10分鐘。混合物經EtOAc(3x20mL)萃取。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，得(3R,5S)-5-(羥基甲基)-1-甲基吡咯啶-3-甲腈(**173**)的無色油狀物(472mg，39%產率)，用於下一步驟無須進一步純化。LCMS(ESI)m/z 141(M+H)。

[(3S)-3-氟-1-甲基吡咯啶-3-基]甲醇(177)之製備

步驟1：

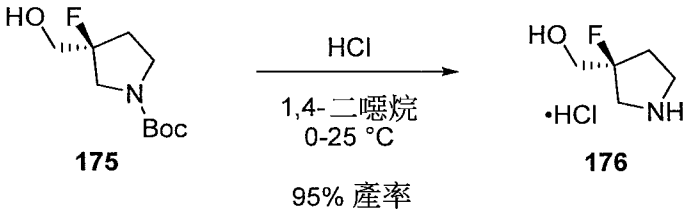


174 **175**

【0316】在N_2氛圍下，(3S)-1-(三級丁氧基羰基)-3-氟吡咯啶-3-甲酸(**174**)(WO2013072813)(1.25g，5.38mmol)於乾燥THF(18mL)所形成的溶液逐滴以BH_3的溶液(1.0M，於

THF中，17.2mL)處理。加完後，混合物在回流的情況下加熱16h。LCMS分析顯示所欲產物生成和起始物完全消耗完。反應混合物冷卻至25℃，逐滴加入MeOH(10mL)。混合物經攪拌2h，冷卻至0℃，接著以0.5M HCl(3mL)處理。溶液經攪拌0.5h。加入飽和$NaHCO_3$水溶液以調整反應混合物至pH>7。混合物經濃縮以移除MeOH。殘餘物經H_2O(30mL)稀釋，接著以EtOAc(3x20mL)萃取。合併的有機層經食鹽水(30mL)沖洗，以Na_2SO_4乾燥及濃縮。粗質殘餘物經快速層析純化(SiO_2，10-70% EtOAc/石油醚)，得(3S)-3-氟-3-(羥基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**175**)(1.1g，93%產率)的無色油狀物。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 5.19(t, J=5.9Hz, 1H), 3.67-3.51(m, 2H), 3.50-3.40(m, 2H), 3.39-3.25(m, 2H), 2.12-1.90(m, 2H), 1.40(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 242(M+Na)。

步驟2：

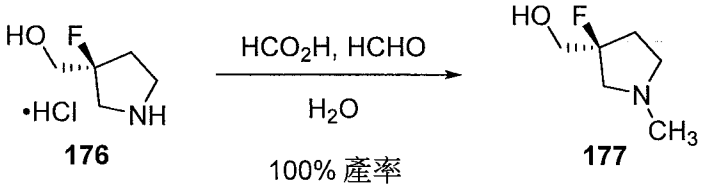


175 95% 產率 **176**

【0317】在0-10℃下，在攪拌之由(3S)-3-氟-3-(羥基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**175**)(1.09g，5.0mmol)於1,4-二噁烷(4mL)所形成的溶液中加入HCl(4M的1,4-二噁烷溶液，8mL)。所得的混合物在25℃下攪拌16h。LCMS分析

顯示起始物消耗完。在低壓下移除溶劑，得(3S)-3-氟-3-(羥基甲基)吡咯啶鹽酸鹽(**176**)(740mg，95%產率)的白色固體。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 9.75(s, 2H), 5.47(s, 1H), 3.78-3.55(m, 2H), 3.47-3.18(m, 4H), 2.21-1.98(m, 2H)。LCMS(ESI)m/z 120(M+H)。

步驟3：

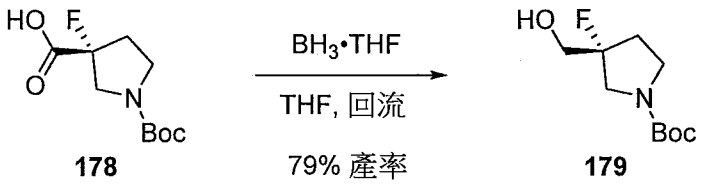


176 100%產率 **177**

【0318】(3S)-3-氟-3-(羥基甲基)吡咯啶鹽酸鹽(**176**)(740mg，4.76mmol)、甲醛水溶液(5mL)、和甲酸(10mL)的混合物於密封管中加熱至100℃歷時48h。LCMS分析顯示起始物完全消耗完及所欲產物生成。反應混合物經濃縮至乾燥。將濃HCl(5mL)加至殘餘物中。所得的混合物經攪拌2h，接著濃縮至乾燥。將H_2O(15mL)加至殘餘物中。混合物小心地以固體K_2CO_3鹼化，接著以EtOAc(3x30mL)萃取。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥及濃縮。粗產物經快速層析純化(SiO_2，0-15% MeOH/DCM)，得[(3S)-3-氟-1-甲基吡咯啶-3-基]甲醇(**177**)(630mg，100%產率)的淡黃色油狀物。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 5.09(s, 1H), 3.52-3.25(m, 2H), 2.67-2.62(m, 1H), 2.62-2.59(m, 1H), 2.58-2.51(m, 1H), 2.41-2.28(m, 1H), 2.22(s, 3H), 1.98-1.73(m, 2H)。LCMS(ESI)m/z 134(M+H)。

[(3R)-3-氟-1-甲基吡咯啶-3-基]甲醇(181)之製備

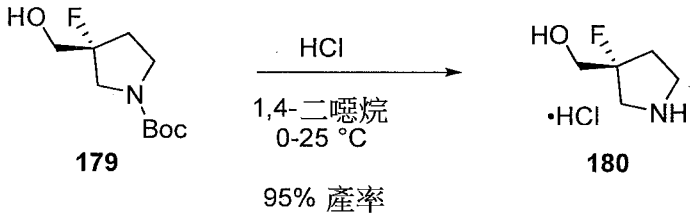
步驟1：



178 **179**

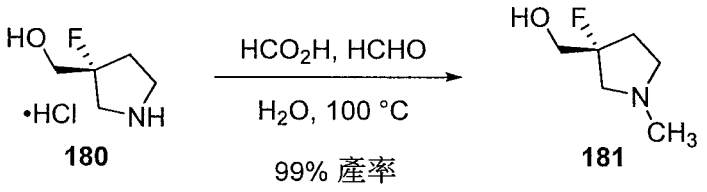
【0319】(3R)-1-(三級丁氧基羰基)-3-氟吡咯啶-3-甲酸(**178**)(WO2013072813)(1.79g，7.65mmol)於乾燥THF(24mL)所形成的溶液在N_2氛圍下逐滴以BH_3的溶液(1.0 M，於THF中，30mL)處理。加完後，混合物在回流的情況下加熱16h。LCMS分析顯示所欲產物生成和起始物完全消耗完。反應混合物冷卻至25℃，逐滴加入MeOH(10mL)。混合物經攪拌2h，冷卻至0℃，接著以0.5 M HCl(3mL)處理。溶液經攪拌0.5h。將飽和$NaHCO_3$水溶液加至反應混合物中以調整至pH>7。混合物經濃縮以移除MeOH。殘餘物經H_2O(30mL)稀釋，接著以EtOAc(3x20mL)萃取。合併的有機層經食鹽水(30mL)沖洗，以Na_2SO_4乾燥及濃縮。粗質殘餘物經快速層析純化(SiO_2，10-70% EtOAc/石油醚)，得(3R)-3-氟-3-(羥基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**179**)(1.33g，79%產率)的無色油狀物。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)δ 5.19(t, J=5.9Hz, 1H), 3.64-3.52(m, 2H), 3.50-3.40(m, 2H), 3.38-3.34(m, 1H), 3.32-3.10(m, 1H), 2.11-1.90(m, 2H), 1.40(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 242(M+Na)。

步驟2：



【0320】在0-10℃下，在攪拌之由(3R)-3-氟-3-(羥基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**179**)(1.33g，6.061mmol)於1,4-二噁烷(5mL)所形成的溶液中加入HCl(4M的1,4-二噁烷溶液，10mL)。所得的混合物在25℃下攪拌16 h。LCMS分析顯示起始物消耗完。在低壓下移除溶劑，得(3R)-3-氟-3-(羥基甲基)吡咯啶鹽酸鹽(**180**)(892mg，95%產率)的白色固體。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 9.63(s, 2H), 5.45(s, 1H), 3.74-3.53(m, 2H), 3.42-3.24(m, 4H), 2.18-1.99(m, 2H)。LCMS(ESI)m/z 120(M+H)。

步驟3：

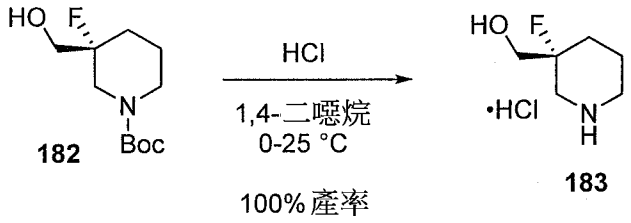


【0321】(3R)-3-氟-3-(羥基甲基)吡咯啶鹽酸鹽(**180**)(892mg，5.73mmol)、甲醛水溶液(5mL)、和甲酸(10mL)的混合物於密封管中加熱至100℃歷時48h。LCMS分析顯示起始物完全消耗完及所欲產物生成。反應混合物經濃縮至乾燥。濃HCl(5mL)加至殘餘物中。所得的混合物經攪拌2h及接著濃縮至乾燥，及H_2O(15mL)加至殘餘物中。混合物

小心地以固體K_2CO_3鹼化，接著以EtOAc(3x30mL)萃取。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥及濃縮。粗產物經快速層析純化(SiO_2，0-15% MeOH/DCM)，得[(3R)-3-氟-1-甲基吡咯啶-3-基]甲醇(**181**)(630mg，100%產率)的淡黃色油狀物。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 5.09(s, 1H), 3.57-3.28 (m, 2H), 2.84-2.52(m, 3H), 2.42-2.30(m, 1H), 2.22(s, 3H), 1.99-1.66(m, 2H)。LCMS(ESI)m/z 134(M+H)。

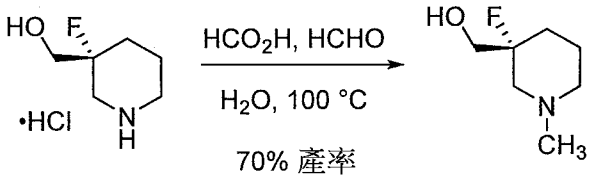
[(3R)-3-氟-1-甲基哌啶-3-基]甲醇(184)之製備

步驟1：



【0322】在攪拌之由(3R)-3-氟-3-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(**182**)(500mg，2.14mmol)於DCM(3mL)所形成的溶液中加入HCl(4M的1,4-二噁烷溶液，3mL)，所得的混合物在25℃下攪拌2h。LCMS分析顯示起始物消耗完。在低壓下移除溶劑，得(3R)-3-氟-3-(羥基甲基)哌啶鹽酸鹽(**183**)(360mg，99%產率)的白色固體。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 8.68(s, 1H), 5.31(s, 1H), 3.59-3.39(m, 3H), 3.19-2.97(m, 2H), 2.82(m, 1H), 1.86-1.55(m, 4H)。LCMS(ESI)m/z 134(M+H)。

步驟2：

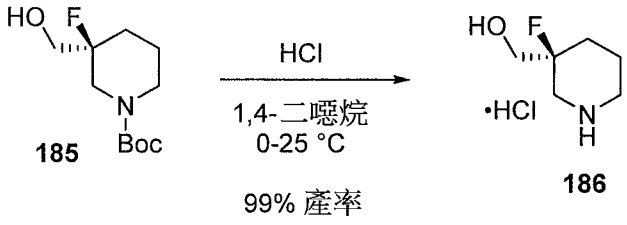


183 **184**

【0323】(3R)-3-氟-3-(羥基甲基)哌啶鹽酸鹽(**183**)(360mg，2.12mmol)、甲醛水溶液(3mL)、和甲酸(6mL)的混合物於密封管中加熱至100℃歷時23h。LCMS分析顯示起始物消耗完。反應混合物經濃縮至乾燥。濃HCl(5mL)加至殘餘物中並攪拌2h，接著混合物經濃縮。在殘餘物中加入H_2O(30mL)。混合物小心地以固體K_2CO_3鹼化，接著以10：1 DCM/MeOH(3x30mL)萃取。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥及濃縮，得[(3R)-3-氟-1-甲基哌啶-3-基]甲醇(**184**)(220mg，70%產率)的淡黃色油狀物。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)δ 4.89(t, J=5.9Hz, 1H), 3.43(m, 2H), 2.47-2.31(m, 2H), 2.23(m, 1H), 2.14(s, 3H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.67-1.44(m, 4H)。LCMS(ESI)m/z 148(M+H)。

[(3S)-3-氟-1-甲基哌啶-3-基]甲醇(187)之製備

步驟1：



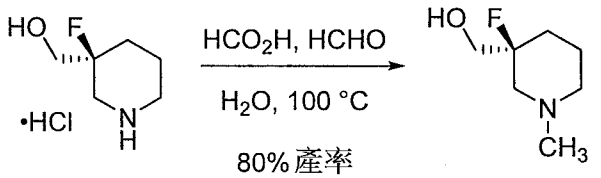
185 **186**

99% 產率

【0324】在攪拌之由(3S)-3-氟-3-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(**185**)(500mg，2.14mmol)於DCM(3mL)所形

成的溶液中加入HCl(4M的1,4-二噁烷溶液，3mL)。所得的混合物在25℃下攪拌2h。LCMS分析顯示起始物消耗完。在低壓下移除溶劑，得(3S)-3-氟-3-(羥基甲基)哌啶鹽酸鹽(**186**)(360mg，99%產率)的白色固體。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 8.61(s, 1H), 5.28(s, 1H), 3.57-3.36(m, 3H), 3.21-2.96(m, 2H), 2.82(m, 1H), 1.86-1.56(m, 4H)。LCMS(ESI)m/z 134(M+H)。

步驟2：



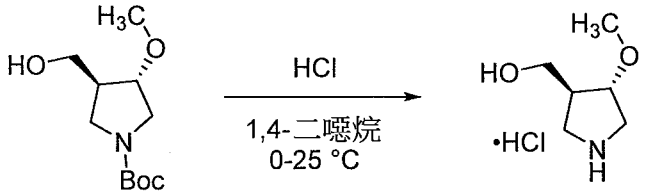
186 **187**

【0325】(3S)-3-氟-3-(羥基甲基)哌啶鹽酸鹽(**186**)(230mg，0.75mmol)、甲醛水溶液(2mL)、和甲酸(4mL)的混合物於密封管中加熱至100℃歷時23小時。LCMS分析顯示起始物消耗完。反應混合物經濃縮至乾燥。濃HCl(5mL)加至殘餘物中並攪拌2 h，接著混合物經濃縮。在殘餘物中加入H_2O(30mL)。混合物小心地以固體K_2CO_3鹼化，接著以10：1 DCM/MeOH(3x30mL)萃取。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥及濃縮，得[(3S)-3-氟-1-甲基哌啶-3-基]甲醇(**187**)(160mg，80%產率)的淡黃色油狀物。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 4.90(t, J=5.9Hz, 1H), 3.44(dt, J=22.9, 6.7Hz, 2H), 2.47-2.31(m, 2H), 2.23(dd, J=22.0, 11.7Hz, 1H), 2.14(s, 3H), 2.10(d, J=10.4Hz, 1H), 1.66-

1.40(m, 4H)。LCMS(ESI)m/z 148(M+H)。

[(3S,4S)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]甲醇(190)之製備

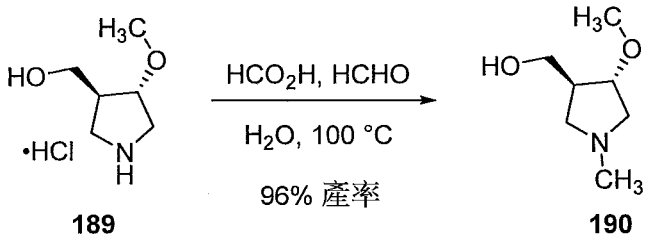
步驟1：



188 189

【0326】在0-10℃下，在攪拌之由(3S,4S)-3-(羥基甲基)-4-甲氧基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**188**)(J. Med. Chem. **2016**, 59, 2005-2024)(1.85g，8.0mmol)於1,4-二噁烷(5mL)所形成的溶液中加入HCl(4M的1,4-二噁烷溶液，10mL)。加完後，混合物在20-25℃下攪拌16h。LCMS分析顯示起始物消耗完。在低壓下移除溶劑，得(3S,4S)-3-(羥基甲基)-4-甲氧基吡咯啶鹽酸鹽(**189**)(1.34g，100%產率)的棕色油狀物，用於下一步驟無須進一步純化。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)δ 9.54(s, 1H), 9.31(s, 1H), 5.50-4.50(br s, 1H), 3.94-3.80(m, 1H), 3.41(s, 1H), 3.39(s, 1H), 3.32-3.06(m, 6H), 3.03-2.92(m, 1H), 2.43-2.29(m, 1H)。LCMS(ESI)m/z 132(M+H)。

步驟2：

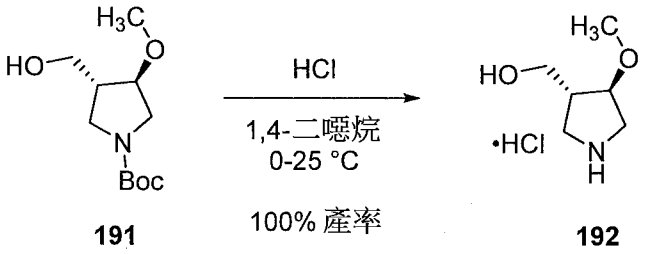


189 190

【0327】(3S,4S)-3-(羥基甲基)-4-甲氧基吡咯啶鹽酸鹽(**189**)(1.34g，8.0mmol)、甲醛水溶液(7mL)、和甲酸(14mL)的混合物於密封管中加熱至100℃歷時4天。LCMS分析顯示起始物消耗完和產物生成。反應混合物冷卻至25℃。在低壓下移除溶劑。濃HCl(10mL)加至殘餘物中，混合物經攪拌2h。混合物經濃縮至乾燥。殘餘物小心地以K_2CO_3水溶液鹼化，接著以DCM(3x50mL)萃取。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，得[(3S,4S)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]甲醇(**190**)(1.12g，96%產率)的棕色油狀物。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 4.64(m, 1H), 3.53-3.47(m, 1H), 3.39-3.34(m, 1H), 3.32-3.28(m, 1H), 3.16(s, 3H), 2.60-2.53(m, 2H), 2.38(dd, J=9.8, 3.7Hz, 1H), 2.16(s, 3H), 2.14-2.10(m, 1H), 2.04(m, 1H)。LCMS(ESI)m/z 146(M+H)。

[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]甲醇(193)之製備

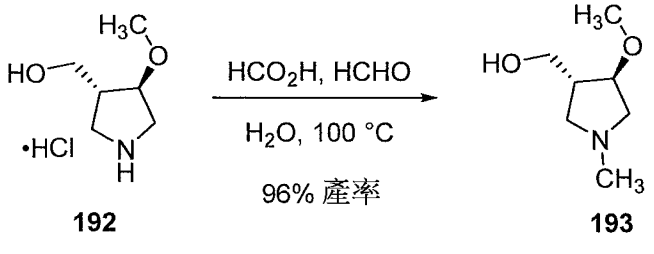
步驟1：



191 192

【0328】在0-10℃下，在攪拌之由(3R,4R)-3-(羥基甲基)-4-甲氧基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**191**)(J. Med. Chem. **2016**, 59, 2005-2024)(1.90g，8.22mmol)於1,4-二噁烷(5mL)所形成的溶液中加入HCl(4M的1,4-二噁烷溶液，10mL)。加完後，混合物在20-25℃下攪拌16h。LCMS分析顯示起始物消耗完。在低壓下移除溶劑，得粗質(3R,4R)-3-(羥基甲基)-4-甲氧基吡咯啶鹽酸鹽(**182**)(1.38g，100%產率)的棕色油狀物，用於下一步驟無須進一步純化。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)δ 9.54(s, 1H), 9.31(s, 1H), 5.70-4.20 (br, s, 1H), 3.94-3.80(m, 1H), 3.41(s, 1H), 3.39(s, 1H), 3.32-3.06(m, 6H), 3.03-2.92(m, 1H), 2.43-2.29(m, 1H)。LCMS(ESI)m/z 132(M+H)。

步驟2：



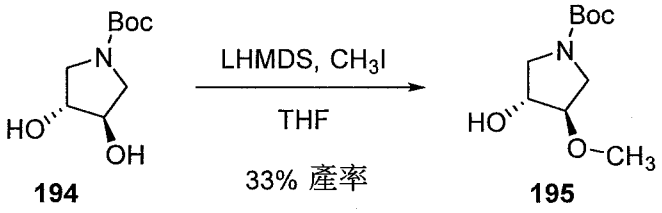
192 193

【0329】(3R,4R)-3-(羥基甲基)-4-甲氧基吡咯啶鹽酸鹽(**192**)(1.38g，8.2mmol)、甲醛水溶液(7mL)、和甲酸

(14mL)的混合物於密封管中加熱至100℃歷時4天。LCMS分析顯示起始物消耗完和產物生成。反應混合物冷卻至25℃。在低壓下移除溶劑。濃HCl(10mL)加至殘餘物中，混合物經攪拌2 h。混合物經濃縮至乾燥。殘餘物小心地以K_2CO_3水溶液鹼化，接著以DCM(3x50mL)萃取。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，得[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]甲醇(**193**)(1.12g，96%產率)的棕色油狀物。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 4.64(m, 1H), 3.51(m, 1H), 3.37(m, 1H), 3.33-3.28(m, 1H), 3.16(s, 3H), 2.60-2.53(m, 1H), 2.38(dd, J=9.8, 3.7Hz, 1H), 2.16(s, 3H), 2.15-2.11(m, 1H), 2.05(m, 1H)。LCMS(ESI)m/z 146(M+H)。

(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-醇(196)之製備

步驟1：

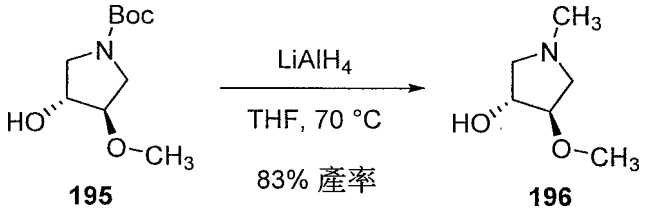


194 195

【0330】在(3R,4R)-3,4-二羥基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**194**)(400mg，1.97mmol)和CH_3I(838mg，5.90mmol)於THF(10mL)所形成的混合物中加入LHMDS(2.95mL，2.95mmol，1.0M THF溶液)，混合物在20℃下攪拌16h。LCMS分析顯示有約50%的所欲產物及30%殘留的起始物以及微量的二甲基副產物。加入H_2O(10mL)，混合物經EtOAc(3x20mL)萃取。合併的有機層經食鹽水(10mL)沖

洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。粗質殘餘物經快速層析純化(SiO_2，1：1石油醚/EtOAc)，得(3R,4R)-3-羥基-4-甲氧基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**195**)的無色油狀物(140mg，33%產率)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 5.19(d, J=3.5Hz, 1H), 4.06(s, 1H), 3.60(s, 1H), 3.35(d, J=4.2Hz, 1H), 3.30-3.21(m, 5H), 3.14(d, J=11.5Hz, 1H), 1.39(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 240(M+Na)。

步驟2：

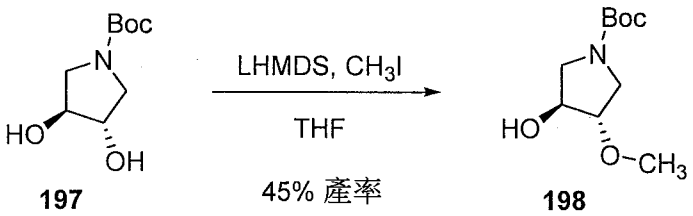


195　　196

【0331】在(3R,4R)-3-羥基-4-甲氧基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**195**)(140mg，0.64mmol)於THF(10mL)所形成的溶液中加入$LiAlH_4$(49mg，1.29mmol)，混合物在70℃下攪拌2h。LCMS分析顯示產物生成。冷卻至20℃後，加入Na_2SO_4•$10H_2O$，攪拌混合物10分鐘。過濾混合物，得(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-醇(**196**)的無色油狀物(70mg，83%產率)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 5.00(d, J=5.1Hz, 1H), 3.96-3.90(m, 1H), 3.53(ddd, J=6.3, 3.9, 2.3Hz, 1H), 3.22(d, J=2.0Hz, 3H), 2.72-2.63(m, 2H), 2.34(dd, J=9.9, 4.0Hz, 1H), 2.21(dd, J=9.5, 4.7Hz, 1H), 2.16(s, 3H)。LCMS(ESI)m/z 132(M+H)。

(3S,4S)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-醇(199)之製備

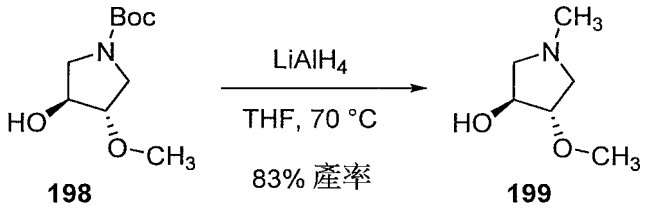
步驟1：



197 198

【0332】在(3S,4S)-3,4-二羥基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**197**)(500mg，2.46mmol)和CH_3I(1.05mg，7.38mmol)於THF(10mL)所形成的混合物中加入LHMDS(3.69mL，3.69mmol，1.0M THF溶液)，混合物在20℃下攪拌16h。LCMS分析顯示有約50%的所欲產物及30%殘留的起始物以及微量的二甲基副產物。加入H_2O(10mL)，混合物經EtOAc(3x20mL)萃取。合併的有機層經食鹽水(10mL)沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。粗質殘餘物經快速層析純化(SiO_2，1：1石油醚/EtOAc)，得(3S,4S)-3-羥基-4-甲氧基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**198**)的無色油狀物(240mg，45%產率)。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 5.19(d, J=3.5Hz, 1H), 4.06(s, 1H), 3.60(s, 1H), 3.35(d, J=4.2Hz, 1H), 3.29-3.22(m, 5H), 3.13(d, J=11.5Hz, 1H), 1.39(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 240(M+Na)。

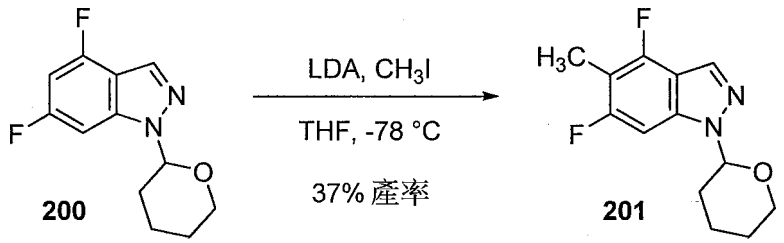
步驟2：



【0333】在(3R,4R)-3-羥基-4-甲氧基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**199**)(240mg，1.10mmol)於THF(10mL)所形成的溶液中加入$LiAlH_4$(84mg，2.21mmol)，混合物在70℃下攪拌16h。LCMS分析顯示產物生成。冷卻至20℃後，加入$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$，攪拌混合物10分鐘。過濾混合物，得(3S,4S)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-醇(**199**)的無色油狀物(120mg，83%產率)。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 5.00(d, J=5.1Hz, 1H), 3.93(d, J=4.4Hz, 1H), 3.57-3.50(m, 1H), 3.24(d, J=13.8Hz, 3H), 2.68(dd, J=16.0, 8.4Hz, 2H), 2.34(dd, J=9.9, 4.0Hz, 1H), 2.21(dd, J=9.4, 4.6Hz, 1H), 2.16(s, 3H)。LCMS(ESI)m/z 132(M+H)。

6-氟-5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(202)之製備

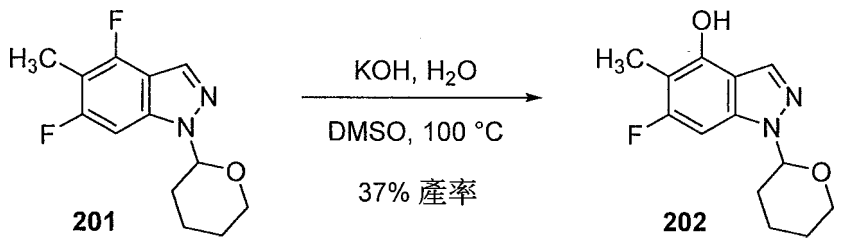
步驟1：



【0334】在-70℃和N_2氛圍下，在二異丙胺(3.18g，

31.5mmol)於THF(100mL)所形成的溶液中逐滴加入n-BuLi(2.5M，10.5mL，26.25mmol)。在相同溫度下攪拌混合物30分鐘，接著在-78℃下逐滴加入4,6-二氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**200**)(5g，21mmol)於THF(3mL)所形成的溶液。0.5h後，加入CH_3I(5.96g，42mmol)。攪拌混合物1h。在混合物中加入飽和NH_4Cl水溶液以使反應驟停，接著以EtOAc(3x200mL)萃取。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。殘餘物經快速層析純化(SiO_2，10：1石油醚/EtOAc)，得4,6-二氟-5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**201**)的白色固體(2g，38%產率)。收集額外的2g混合餾份，其含有30%起始物(200)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)δ 8.19(s, 1H), 7.51(d, J=9.7Hz, 1H), 5.83-5.79(m, 1H), 3.91-3.83(m, 1H), 3.81-3.71(m, 1H), 2.36(tdd, J=13.2, 9.6, 3.8Hz, 1H), 2.22(t, J=1.9Hz, 3H), 2.07-1.92(m, 2H), 1.79-1.67(m, 1H), 1.63-1.53(m, 2H)。LCMS(ESI)m/z 253(M+H)。

步驟2：



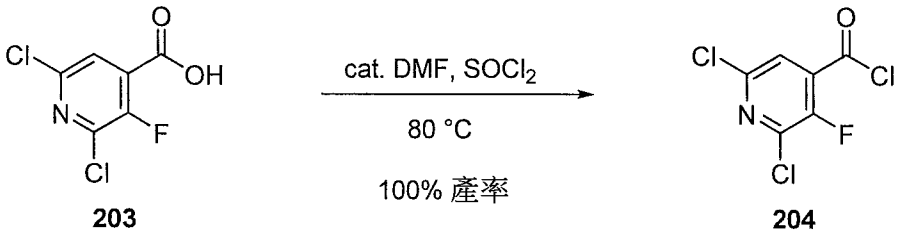
201 202

【0335】在4,6-二氟-5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(**201**)(2g，7.93mmol)於DMSO(24mL)所形成的溶

液中加入KOH(1.78g，31.7mmol)和H_2O(571mg，31.7mmol)。混合物在100℃下攪拌6h。LCMS分析顯示產物生成。在反應混合物中加入H_2O(30mL)以使反應驟停，接著混合物經EtOAc(3x50mL)萃取。合併的有機層經食鹽水(30mL)沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。殘餘物經快速層析純化(SiO_2，2：1石油醚/EtOAc)，得固體，以5：1石油醚/EtOAc碾製，得6-氟-5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(**202**)(730mg，37%產率)的白色固體。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)δ 10.33(s, 1H), 8.16(s, 1H), 6.97(d, J=10.0Hz, 1H), 5.67(dd, J=9.7, 2.5Hz, 1H), 3.91-3.81(m, 1H), 3.77-3.64(m, 1H), 2.44-2.27(m, 1H), 2.10(d, J=2.0Hz, 3H), 2.06-1.97(m, 1H), 1.97-1.87(m, 1H), 1.79-1.64(m, 1H), 1.55(dt, J=9.8, 4.0Hz, 2H)。LCMS(ESI)m/z 251, 253(M+H)。

(3S,4S)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-醇(207)之製備

步驟1：

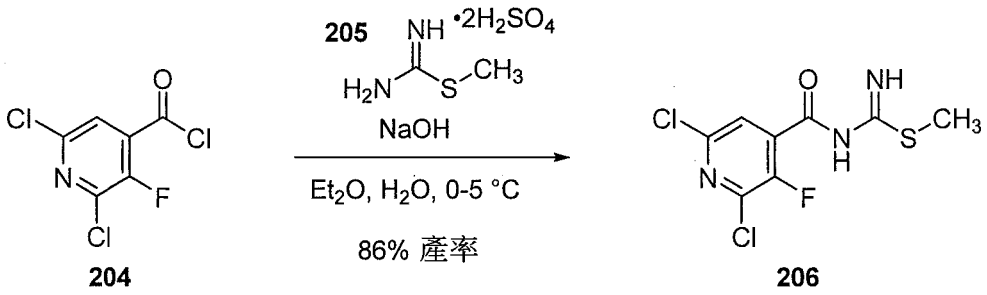


203 **204**

【0336】在攪拌之由2,6-二氯-3-氟吡啶-4-甲酸(**203**)(21.6g，103mmol)於$SOCl_2$(75mL)所形成的混合物中加入三滴DMF。混合物加熱至80℃並在此溫度下攪拌3h。於

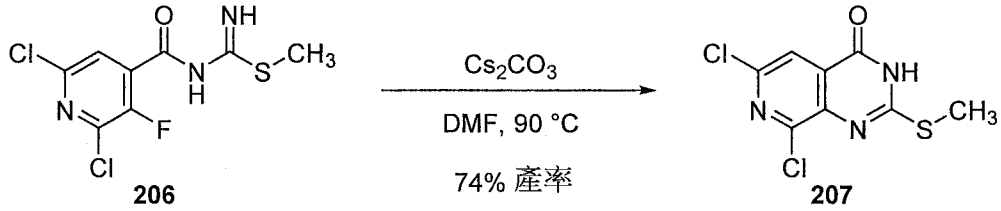
MeOH中的LCMS分析顯示生成甲酯。混合物經濃縮及與甲苯共沸蒸餾，得粗質2,6-二氯-3-氟吡啶-4-甲醯氯(**204**)(23.5g，100%產率)的油狀物，立即進行後續的轉換反應。

步驟2：



【0337】在0℃下，在NaOH(18.5g，463mmol)於H_2O(400mL)所形成的溶液中分批加入2-甲基-2-異硫脲(thiopseudourea)硫酸鹽(51.5g，185mmol)。攪拌混合物10分鐘，接著逐滴加入2,6-二氯-3-氟吡啶-4-甲醯氯(**204**)(23.5g，103mmol)於乾燥Et_2O(300mL)所形成的溶液。加完後，反應混合物在0-5℃下攪拌30分鐘。LCMS分析顯示起始物消耗完且所欲產物生成。使混合物分層。水層經EtOAc(2x300mL)萃取。合併的有機層經H_2O(2x200mL)和食鹽水(200mL)沖洗，以Na_2SO_4乾燥及濃縮，得粗質N-[(2,6-二氯-3-氟吡啶-4-基)醯基]-S-甲基異硫脲(carbamimidothioate methyl ester)(**206**)(25.0g，86%產率)的黃色固體，直接進行後續反應無須純化。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6)δ 9.25(s, 2H), 7.85(d, J=4.2Hz, 1H), 2.46(s, 3H)。LCMS(ESI)m/z 282, 284(M+H)。

步驟3：



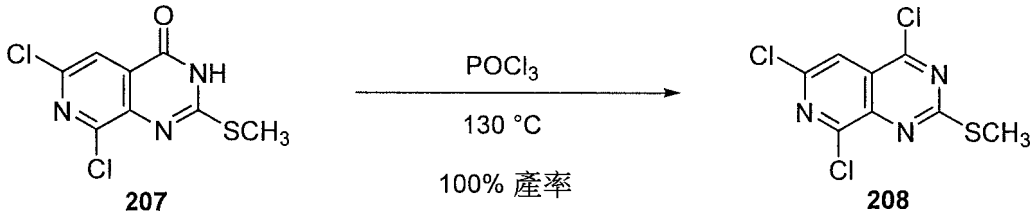
【0338】N-[(2,6-二氯-3-氟吡啶-4-基)醯基]-S-甲基異硫脲(carbamimidothioate methyl ester)(**206**)(28.9g，102 mmol)和Cs_2CO_3(46.7g，143mmol)於乾燥DMF(150mL)所形成的混合物在90℃下攪拌5h。LCMS分析顯示起始物消耗完且所欲產物生成。混合物冷卻至25℃，以H_2O(800mL)稀釋，添加3M HOAc水溶液以酸化至pH<7。過濾收集所得的固體。濾餅經H_2O(3x100mL)沖洗，接著在真空下乾燥。粗產物於EtOAc(60mL)中形成淤漿歷時30分鐘，接著過濾。固體經過濾收集及乾燥，得6,8-二氯-2-(甲硫基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮(**207**)(19.8g，74%產率)的淡黃色固體。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 13.27(s, 1H), 7.94-7.83(m, 1H), 2.62(s, 3H)。LCMS(ESI)m/z 262, 264(M+H)。

實例之製備：

【0339】**下列實例係依據通用方法G製備：**

1-[4-(6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(實例1G)之製備

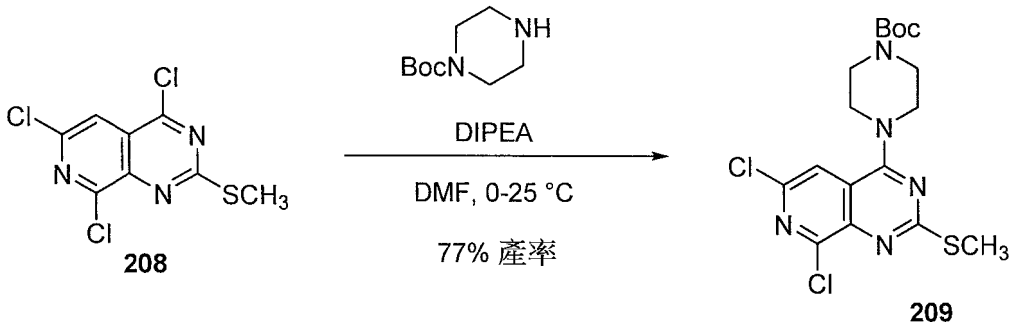
步驟1：



207 208

【0340】6,8-二氯-2-(甲硫基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮(**207**)(10.0g，38mmol)於$POCl_3$(70mL)所形成的混合物加熱至130℃歷時3 h。LCMS分析顯示起始物消耗完。混合物冷卻至25℃及在低壓下移除溶劑，得粗質4,6,8-三氯-2-(甲硫基)吡啶並[3,4-d]嘧啶(**208**)(11.0g，100%產率)的黃色固體，用於下一個步驟無須進一步純化。

步驟2：

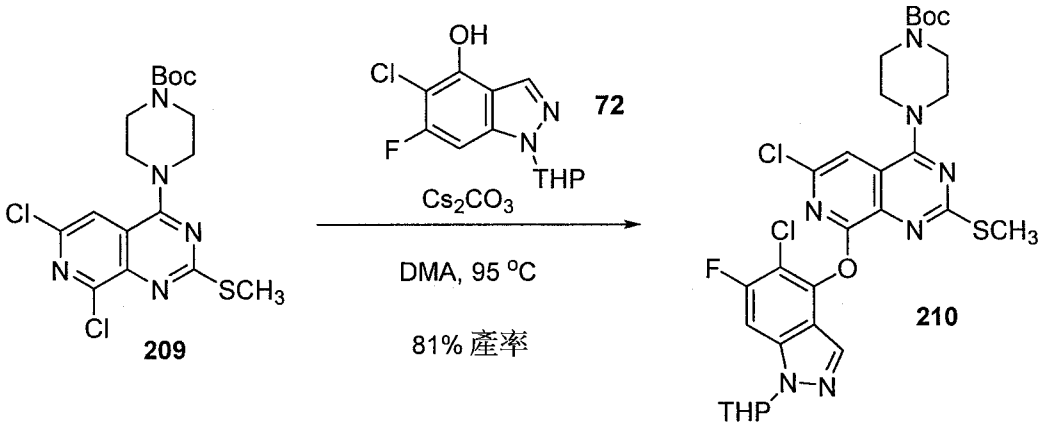


208 209

【0341】在0℃下，在攪拌之由4,6,8-三氯-2-(甲硫基)吡啶並[3,4-d]嘧啶(**208**)(10.7g，38.1mmol)於乾燥DMF(60mL)所形成的懸浮液中加入DIPEA(246mg，1.91 mmol)，繼之加入哌嗪-1-甲酸三級丁酯(8.52g，45.8 mmol)。所得的混合物在20-25℃下攪拌2h。LCMS分析顯示起始物消耗完。混合物經H_2O(500mL)稀釋，攪拌30分鐘，接著過濾。濾餅溶於DCM(500mL)。混合物經H_2O

(2x400mL)和食鹽水(400mL)沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮至乾燥。殘餘物於EtOAc(50mL)中形成淤漿歷時1h，接著冷卻至0℃。固體經過濾收集及在真空下乾燥，得4-[6,8-二氯-2-(甲硫基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**209**)(12.6g，76%產率)的黃色固體。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6)δ 7.90(s, 1H), 3.94-3.81(m, 4H), 3.63-3.45(m, 4H), 2.57(s, 3H), 1.43(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 430, 432(M+H)。

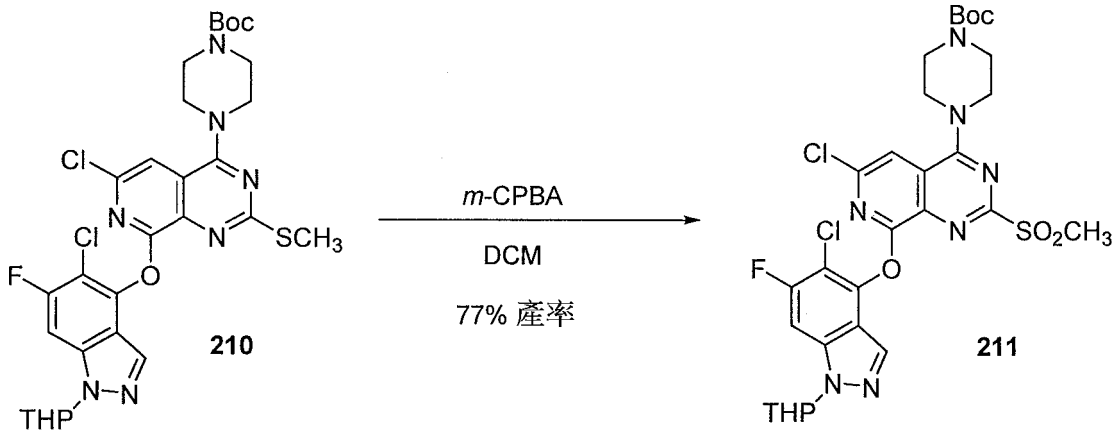
步驟3：



【0342】5-氯-6-氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-醇(**72**)(4.19g，15.5mmol)、4-[6,8-二氯-2-(甲硫基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**209**)(6.99g，16.3mmol)和Cs_2CO_3(7.57g，23.2mmol)於乾燥DMA(50mL)所形成的混合物加熱至95℃歷時16h。LCMS分析顯示起始物消耗完。反應混合物冷卻至25℃，以H_2O(300mL)稀釋及以EtOAc(3x200mL)萃取。合併的有機層經H_2O(2x200mL)和食鹽水(200mL)沖洗，以Na_2SO_4乾燥及濃縮至

乾燥。粗質殘餘物經快速層析純化(SiO_2，0-50% EtOAc/石油醚)，得4-[6-氯-8-{[5-氯-6-氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-(甲硫基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**210**)(8.37g，81%產率)的黃色固體。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 7.99(s, 1H), 7.93(dd, J=9.2, 0.7Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 5.89(dd, J=9.7, 2.2Hz, 1H), 3.97-3.85(m, 5H), 3.83-3.73(m, 1H), 3.65-3.46(m, 4H), 2.53(s, 3H), 2.43-2.28(m, 1H), 2.08-1.98(m, 2H), 1.81-1.66(m, 1H), 1.65-1.53(m, 2H), 1.44(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 664, 666(M+H)。

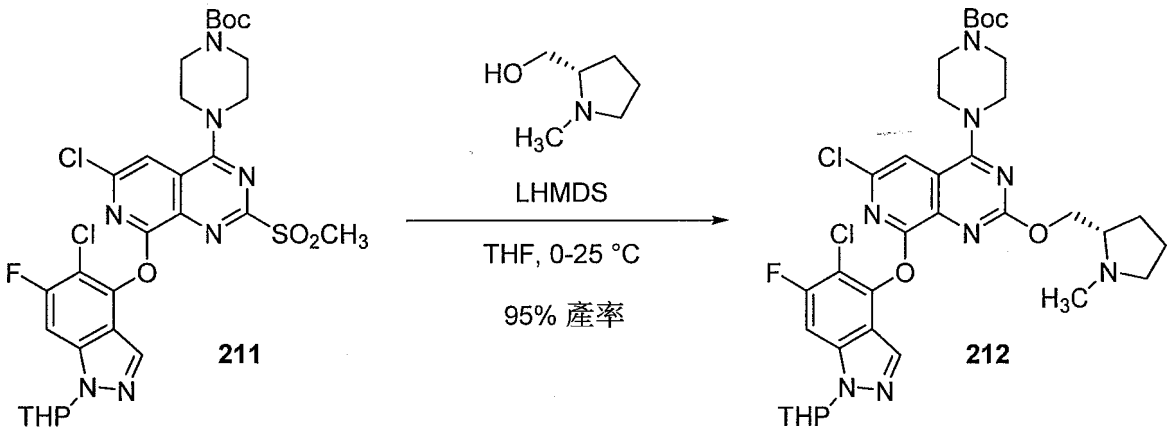
步驟4：



【0343】在25℃下，在攪拌之由4-[6-氯-8-{[5-氯-6-氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-(甲硫基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**210**)(9.33g，14mmol)於DCM(100mL)所形成的溶液中分批加入m-CPBA(7.7mg，37.9mmol)。反應混合物在相同溫度下攪拌5h。LCMS分析顯示反應完成。混合物經DCM(100mL)

稀釋，依序以飽和$NaHCO_3$水溶液(200mL)、Na_2SO_3水溶液(100mL)、和食鹽水(100mL)沖洗。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥及濃縮至乾燥。粗產物經快速層析純化(SiO_2，10-80% EtOAc/石油醚)，得4-[6-氯-8-{[5-氯-6-氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-(甲基磺醯基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**211**)(7.5g，77%產率)的黃色固體。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 8.04(s, 1H), 7.98(d, J=9.2Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 5.91(dd, J=9.7, 2.0Hz, 1H), 4.14-3.98(m, 4H), 3.95-3.86(m, 1H), 3.85-3.74(m, 1H), 3.68-3.50(m, 4H), 3.42(s, 3H), 2.44-2.28(m, 1H), 2.10-1.96(m, 2H), 1.80-1.66(m, 1H), 1.64-1.53(m, 2H), 1.44(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 696, 698(M+H)。

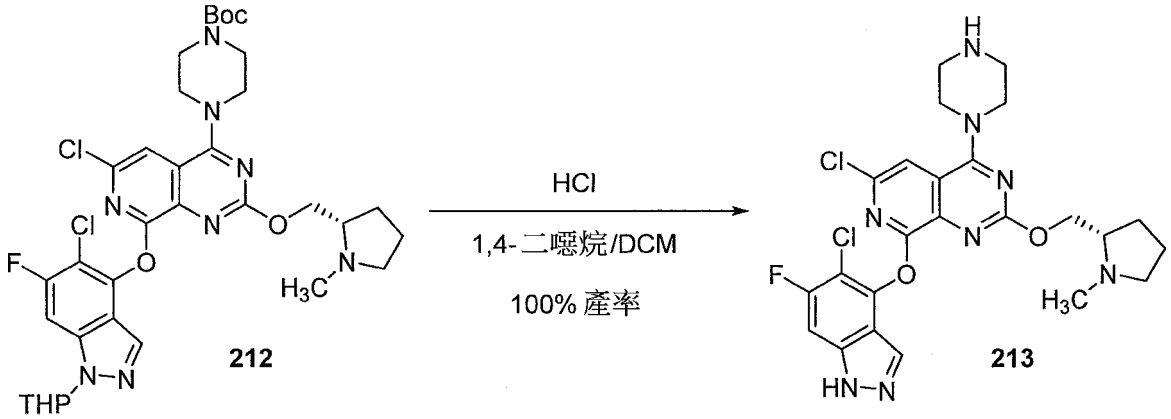
步驟6：



【0344】在0℃下，在4-[6-氯-8-{[5-氯-6-氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-(甲基磺醯基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**211**)(200mg，0.287mmol)和(S)-(1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇(165mg，1.44

mmol)於THF(3mL)所形成的溶液中加入LiHMDS(1.0M THF溶液，0.373mL，0.373mmol)，混合物在室溫下攪拌1h。LCMS分析顯示反應完成。在反應混合物中加入飽和NH_4Cl水溶液以使反應驟停。混合物經EtOAc(3x30mL)萃取。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥及濃縮至乾燥。粗質殘餘物經快速層析純化(SiO_2，0-10% MeOH/DCM)，得4-(6-氯-8-{[5-氯-6-氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-{[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**212**)(200mg，95%產率)的黃色固體。LCMS(ESI)m/z 731，733(M+H)。

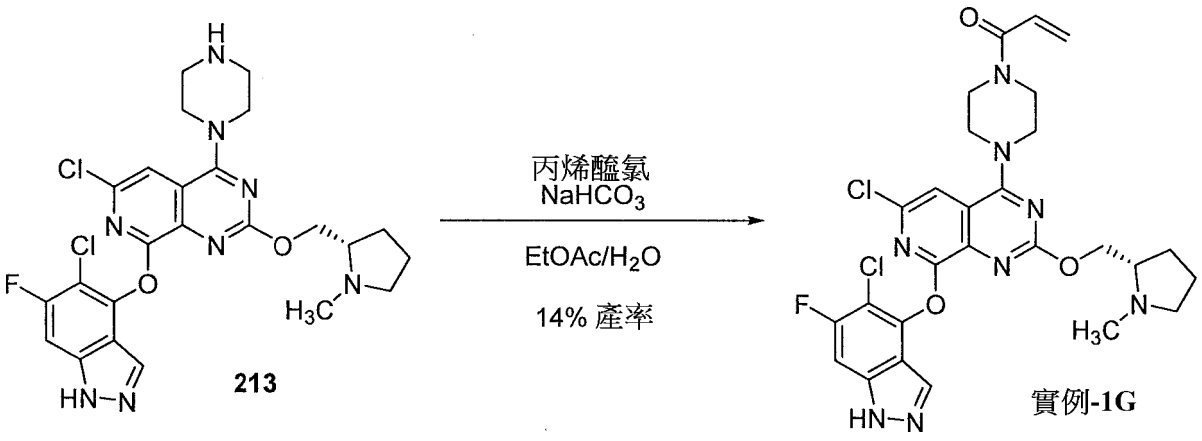
步驟7：



【0345】在4-(6-氯-8-{[5-氯-6-氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-{[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**212**)(200mg，0.237mmol)於DCM(2mL)所形成的混合物中加入HCl的溶液(2mL，4.0M，於1,4-二噁烷中)。所得的混合物在環溫下攪拌4h。LCMS分析顯示起始物完全消耗完。混

合物經濃縮至乾燥，得6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶(**213**)(150mg，100%產率)的黃色固體，用於下一步驟無須進一步純化。LCMS(ESI)m/z 547，549(M+H)。

步驟8：

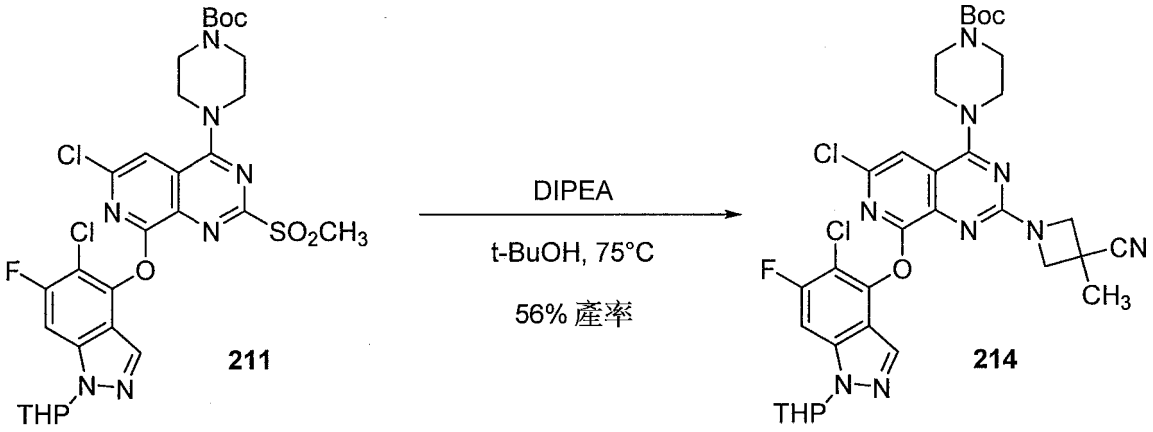


【0346】在6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶(**213**)(150mg，0.274mmol)於EtOAc(20mL)和飽和$NaHCO_3$水溶液(20mL)所形成的溶液中加入丙烯醯氯(37.2mg，0.41mmol)，混合物在室溫下攪拌30分鐘。LCMS分析顯示轉換成產物。混合物經EtOAc(3x20mL)萃取，合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。殘餘物經Prep-HPLC純化(管柱：Gemini-C18；100×21.2mm，5μm；移動相：ACN-H_2O(0.1% FA)；梯度：15-25% ACN；流速：25mL/min)，得6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}-4-(哌嗪-1-基)吡

啶並[3,4-d]嘧啶(**實例-1G**)(23mg，14%產率)的白色固體。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 13.63(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.64(d, J=8.7Hz, 1H), 6.82(dd, J=16.7, 10.4Hz, 1H), 6.18(dd, J=16.7, 2.4Hz, 1H), 5.76(dd, J=10.4, 2.4Hz, 1H), 4.86-4.43(m, 2H), 4.07-3.90(m, 4H), 3.90-3.69(m, 5H), 3.16-3.05(m, 1H), 2.93(s, 3H), 2.58-2.47(m, 1H), 2.24(s, 1H), 2.09-1.78(m, 3H)。LCMS(ESI)m/z 601, 603(M+H)。

1-{4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-d]嘧啶-2-基}-3-甲基氮雜環丁烷-3-甲腈(實例2G)之製備

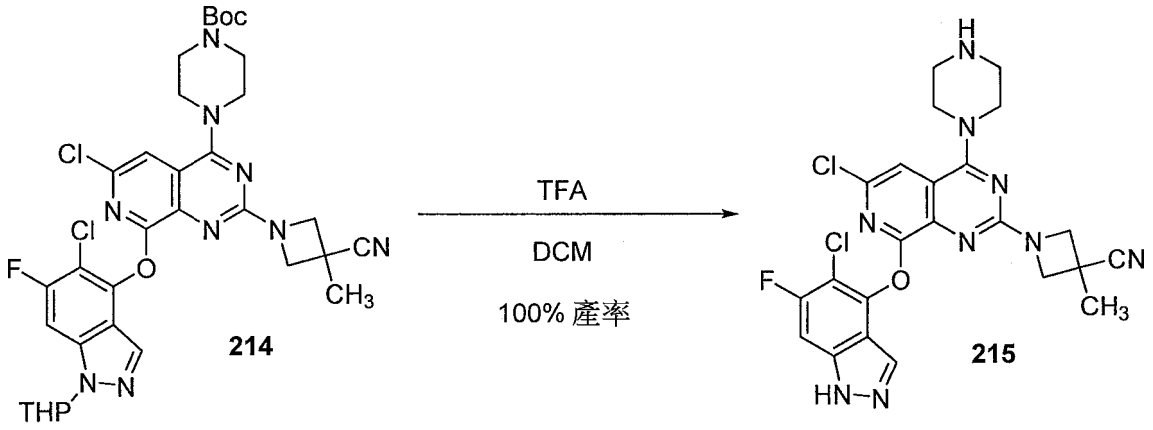
步驟1：



【0347】在密封的20 dram小瓶內，4-[6-氯-8-{[5-氯-6-氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-(甲基磺醯基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**211**)(900mg，1.29mmol)、3-氰基-3-甲基氮雜環丁烷鹽酸鹽(343mg，2.58mmol)、和DIPEA(668mg，5.17mmol，0.900mL)於t-BuOH(12.9mL，c=0.1M)所形成的淤漿加熱至

75℃歷時1 hr。LCMS分析顯示產物生成。在真空下移除溶劑。殘餘物經EtOAc和水稀釋。有機層經食鹽水沖洗及濃縮至乾燥。殘餘物經快速層析純化(ISCO，24g SiO_2，20-60% EtOAc/庚烷)，得4-[6-氯-8-{[5-氯-6-氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-(3-氰基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**214**)(519mg，56%產率)的灰白色固體。LCMS(APCI)m/z 712(M+H)。

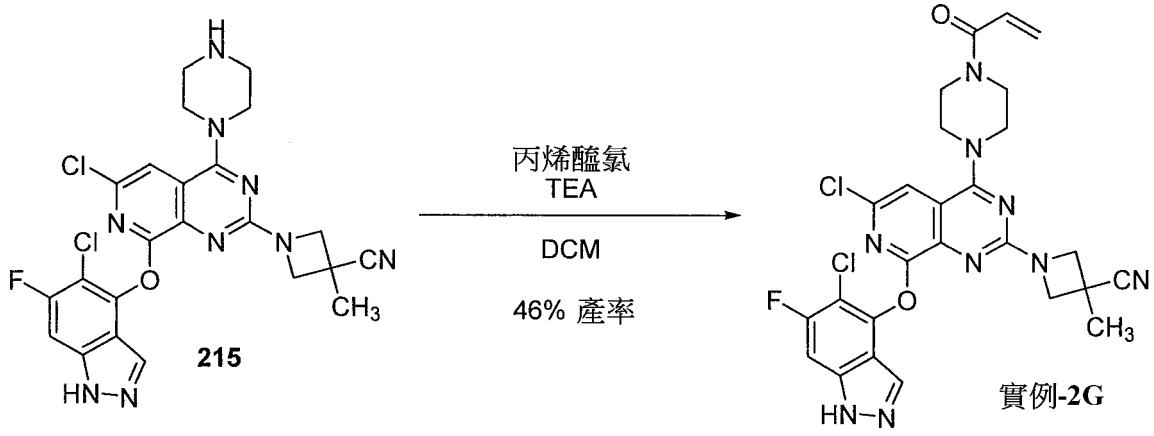
步驟2：



【0348】在4-[6-氯-8-{[5-氯-6-氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-(3-氰基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**214**)(100mg，0.140mmol)於DCM(0.52mL)所形成的溶液中加入TFA(708mg，6.31mmol，0.475mL)，得到棕色溶液，在室溫下攪拌40分鐘。LCMS分析顯示轉換成產物。反應混合物經濃縮至乾燥。所得的固體於MTBE中形成淤漿，接著離心。傾倒出溶劑，固體經乾燥，得1-{6-氯-8-

[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-2-基}-3-甲基氮雜環丁烷-3-甲腈(**215**)(131mg，100%產率)的灰白色固體。LCMS(APCI)m/z 561(M+H)。

步驟3：

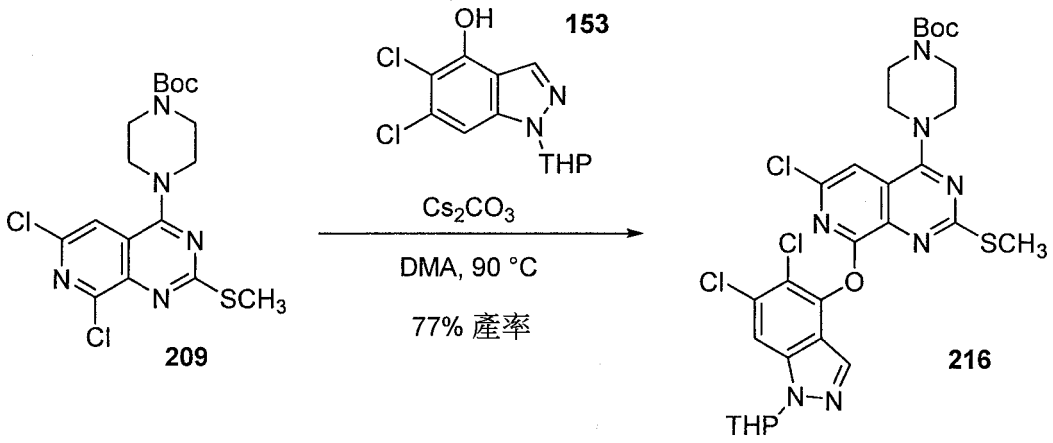


【0349】在-65℃下，在1-{6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-2-基}-3-甲基氮雜環丁烷-3-甲腈(**215**)(74.0mg，0.140mmol)和三乙胺(46.8mg，0.46mmol，64μL)於DCM(1mL)所形成的溶液中加入由丙烯醯氯(12.7mg，0.140mmol，11.4μL)於DCM(0.3mL)所形成的溶液。升溫至-10℃歷時1.5h。LCMS分析顯示轉換成所欲產物且仍殘留有微量的起始物。反應混合物經濃縮至乾燥。殘餘物經逆相製備型HPLC純化，於ISCO ACCQPrep HP-125系統上使用Phenomenex Luna Omega Polar C18管柱(21x250mm，5μm粒徑)，流速35mL/min及25分鐘的30-75% MeCN/水(+1% AcOH)梯度。收集的餾份於冷凍乾燥器上乾燥，得1-{4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]吡啶並

[3,4-d]嘧啶-2-基}-3-甲基氮雜環丁烷-3-甲腈(**實例-2G**)的灰白色棉花狀物(32.1mg，46%產率)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 13.55(br.s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.59(dd, J=8.9, 0.9Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 6.82(dd, J=16.7, 10.45Hz, 1H), 6.17(dd, J=16.7, 2.4Hz, 1H), 5.69-5.77(m, 1H), 4.41(d, J=8.9Hz, 2H), 4.09(d, J=9.0Hz, 2H), 3.79-3.90(m, 5H), 3.75(d, J=5.0Hz, 3H), 1.67(s, 3H)。LCMS(ESI)m/z 582(M+H)。

1-[4-(6-氯-8-[(5,6-二氯-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(實例29G)之製備

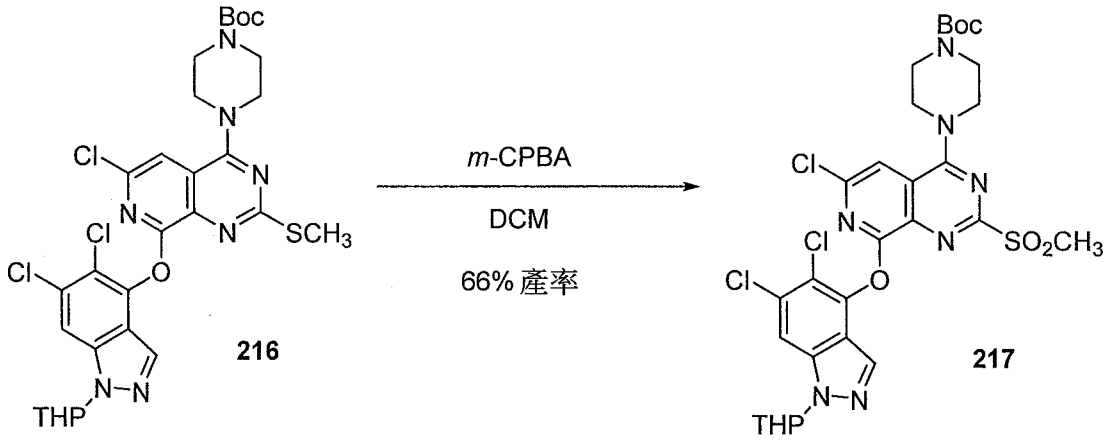
步驟1：



【0350】在小瓶中加入4-[6,8-二氯-2-(甲硫基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**209**)、5,6-二氯-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-醇(153)、Cs_2CO_3(2.18g，6.69 mmol)、和DMA(12.1mL)。混合物經氮氣脫氣，接著在90℃下攪拌一夜。LCMS分析顯示起始物消耗完及產物生成。反應混合物冷卻至室溫，及加入水。過濾收集所得的

沉澱物。濾餅經水充份沖洗，接著在50℃和真空下乾燥一夜，得4-[6-氯-8-{[5,6-二氯-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-(甲硫基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**216**)(2.33g，77%產率)的灰白色固體，直接用於後續步驟無須進一步純化。LCMS(ESI)m/z 680(M+H)。

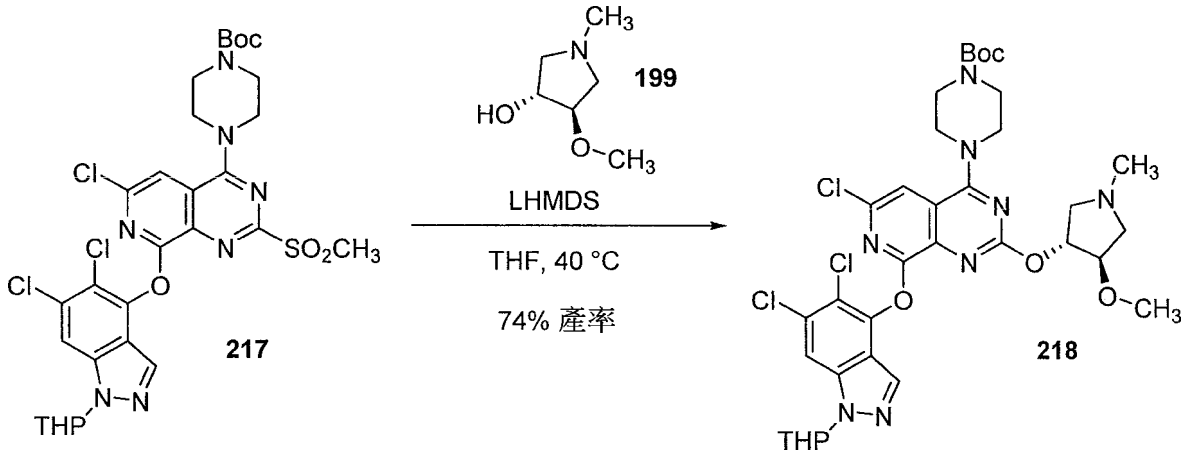
步驟2：



【0351】在4-[6-氯-8-{[5,6-二氯-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-(甲硫基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**216**)(700mg，1.03mmol)於DCM(20.6mL)所形成的溶液中加入m-CPBA(622mg，2.78mmol)。混合物在室溫下攪拌2.5h。LCMS分析顯示起始物消耗完且所欲產物生成。混合物經飽和$NaHCO_3$水溶液沖洗。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。快速層析純化(ISCO，12g SiO_2，40-80% EtOAc/庚烷)，得4-[6-氯-8-{[5,6-二氯-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-(甲磺醯基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**217**)(480mg，66%產率)的灰白色固體。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 8.23(s, 1H),

8.06(s, 1H), 7.82(s, 1H), 5.97(d, J=9.7Hz, 1H), 4.03-4.12(m, 4H), 3.87-3.95(m, 1H), 3.77-3.86(m, 1H), 3.59(br.s, 4H), 3.42(s, 3H), 2.28-2.43(m, 1H), 2.03(d, J=11.0Hz, 2H), 1.66-1.81(m, 1H), 1.54-1.63(m, 2H), 1.44(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 712(M+H)。

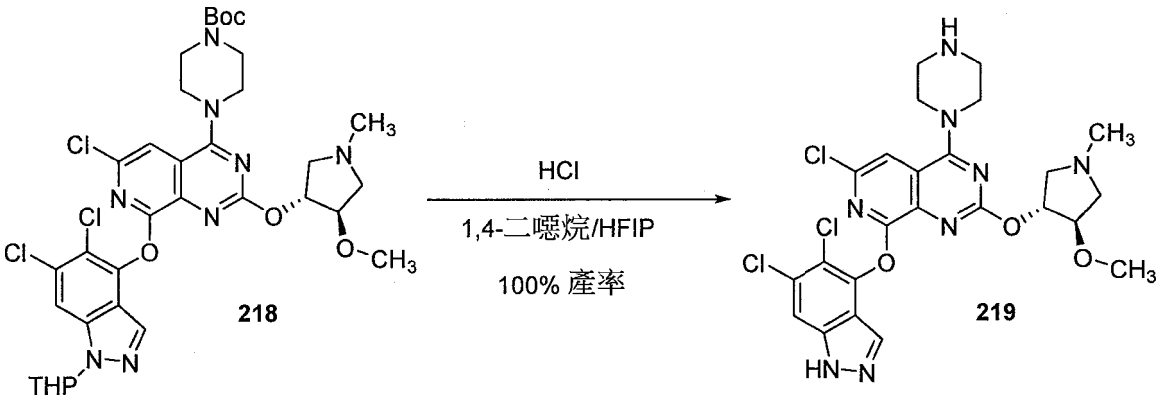
步驟3：



【0352】在4-[6-氯-8-{[5,6-二氯-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-(甲磺醯基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**217**)(1.57g，2.2mmol)和(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-醇(199)(491mg，3.74mmol)於THF所形成的溶液中加入LHMDS(3.74mL，3.74mmol，1.0M THF溶液)。所得的紅色溶液在40℃下攪拌20分鐘。LCMS分析顯示起始物消耗完。反應混合物經EtOAc(40mL)和水(15mL)稀釋。分層。水層經EtOAc(40mL)萃取。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。殘餘物經快速層析純化(ISCO，40g SiO_2，10% EtOH/EtOAc)，得4-(6-氯-8-{[5,6-二氯-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-

甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**218**)(1.24g，72%產率)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 8.18(s, 1H), 7.94(d, J=4.5Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 5.95(dd, J=9.7, 2.1Hz, 1H), 5.18-5.25(m, 1H), 3.93-3.98(m, 1H), 3.88(br.s, 5H), 3.75-3.84(m, 1H), 3.56(br.s, 4H), 3.33(s, 3H), 3.01(dd, J=9.7, 6.5Hz, 1H), 2.78-2.88(m, 1H), 2.59-2.66(m, 1H), 2.25-2.41(m, 2H), 2.22(s, 3H), 2.01(d, J=8.0Hz, 2H), 1.66-1.80(m, 1H), 1.59(d, J=4.0Hz, 2H) 1.44(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 763(M+H)。

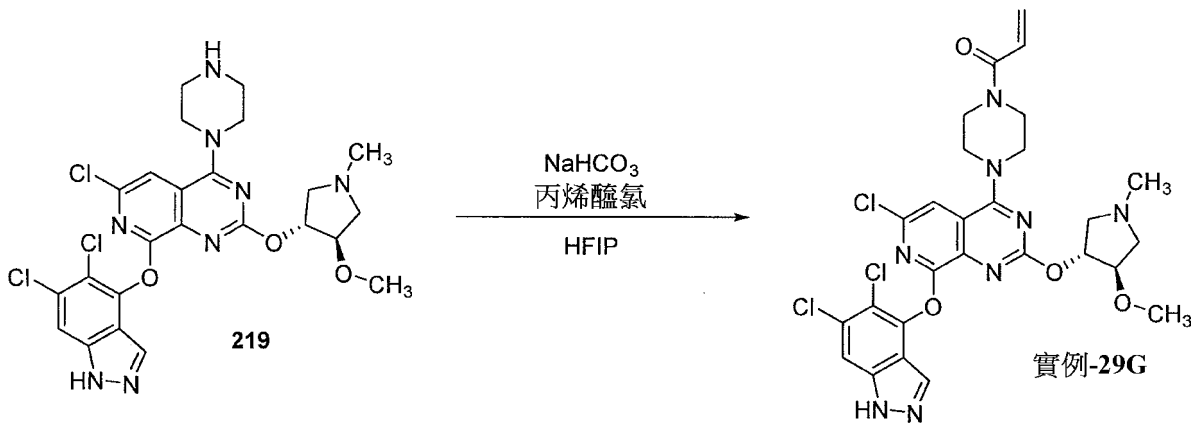
步驟4：



【0353】4-(6-氯-8-{[5,6-二氯-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**218**)於HFIP所形成的溶液以冰浴冷卻至0℃，加入HCl的溶液(0.33mL，1.31mmol，4.0N，於1,4-二噁烷中)。溶液在0℃下繼續攪拌10分鐘，得到橙色溶液，升溫至室溫。1h後，LCMS分析顯示轉換成產物。粗質反應混合物冷卻至0℃。

緩慢添加MTBE(5mL)，得到白色沉澱物。在低壓下移除溶劑。加入額外的MTBE(5mL)，混合物經濃縮，得6-氯-8-[(5,6-二氯-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶(**219**)(90mg，100%產率)的橙色固體，用於下一步驟無須進一步純化。LCMS(ESI)m/z 579(M+H)。

步驟5：

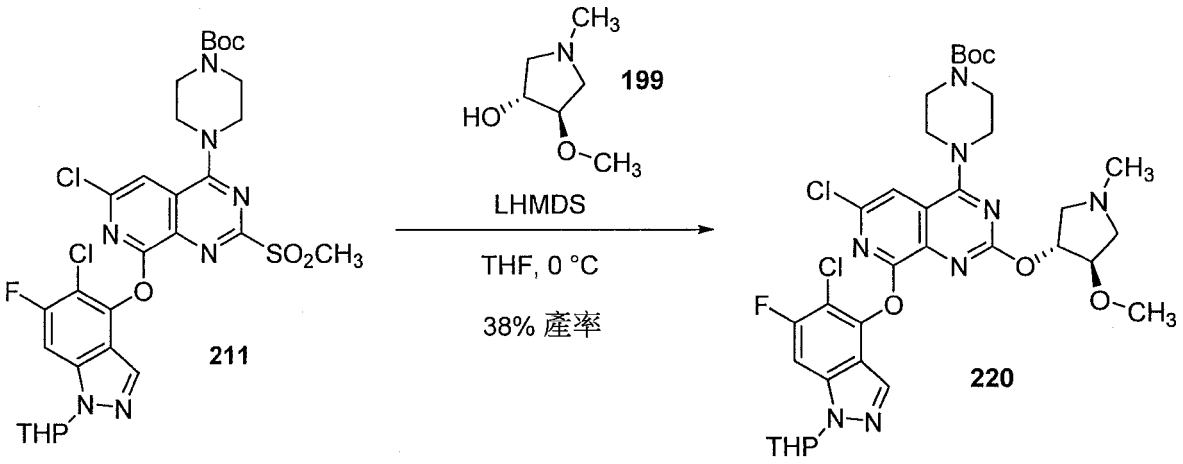


【0354】在6-氯-8-[(5,6-二氯-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶(**219**)(89.6mg，0.13mmol)於HFIP(1.3ml)所形成的淤漿中加入$NaHCO_3$(109mg，1.3mmol)。所得的懸浮液經攪拌15h過夜，得到棕色溶液。加入丙烯醯氯(11μl，0.13mmol)。5分鐘後，LCMS分析顯示轉換成產物。過濾反應混合物以移除不溶物。濾餅經EtOAc沖洗。合併的有機層濃縮至乾燥。殘餘物經快速層析純化(Biotage，10g SiO_2，2-10% MeOH/DCM+0.1% NH_3)，得1-[4-(6-氯-8-[(5,6-二氯-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3R,4R)-4-

甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(**實例-29G**)(37mg，45%產率)的白色固體。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 13.63(br.s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.68(s, 1H), 6.82(dd, J=16.6, 10.4Hz, 1H), 6.18(dd, J=17.1, 1.4Hz, 1H), 5.75(dd, J=10.0, 2.1Hz, 1H), 5.12-5.26(m, 1H), 3.95(br.s, 5H), 3.69-3.87(m, 4H), 3.33(s, 3H), 2.93-3.05(m, 1H), 2.81-2.84(m, 1H), 2.58-2.71(m, 1H), 2.25-2.34(m, 1H), 2.15-2.24(m, 3H)。LCMS(ESI) m/z 633(M+H)。

1-[4-(6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(實例24G)之製備

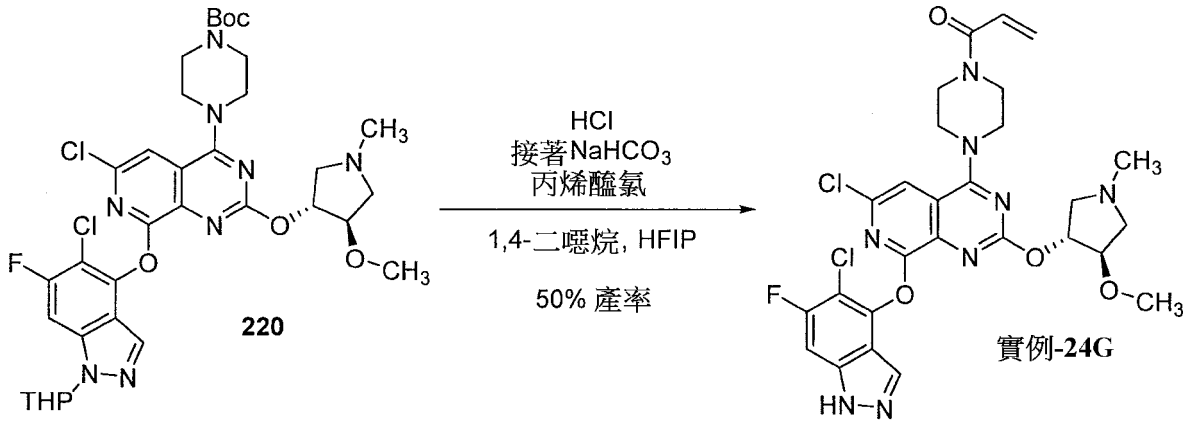
步驟1：



【0355】(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-醇(**199**)(3.2g，24.4mmol)於THF(25mL)所形成的溶液以冰浴冷卻至0℃。逐滴加入LHMDS的溶液(1.0M，於THF中，

24.4mL，24.4mmol)，得到淡黃色溶液。在0℃下30分鐘後，在0℃和氮氣下將溶液逐滴添加至由4-[6-氯-8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-(甲磺醯基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**211**)(12.8g，18.8mmol)於THF(50mL)所形成的溶液中。所得的紅色溶液在相同溫度下攪拌15分鐘。LCMS分析顯示起始物完全消耗完。混合物經EtOAc稀釋，以水和食鹽水沖洗。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。殘餘物經快速層析純化(ISCO，300g SiO_2，100：0：0-95：5：2 DCM：MeOH：TEA)，得4-(6-氯-8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**220**)(6.9g，38%產率)的黃色油狀物，與Et_2O共沸蒸餾，得到灰白色固體。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 7.96-7.87(m, 2H), 7.70-7.57(m, 1H), 5.89(dd, J=2.2, 9.7Hz, 1H), 5.28-5.08(m, 1H), 4.01-3.92(m, 1H), 3.88(t, J=4.8Hz, 5H), 3.82-3.74(m, 1H), 3.61-3.50(m, 4H), 3.33(s, 3H), 3.00(dd, J=6.5, 9.7Hz, 1H), 2.88-2.79(m, 1H), 2.67-2.57(m, 1H), 2.41-2.26(m, 2H), 2.21(s, 3H), 2.10-1.94(m, 2H), 1.81-1.66(m, 1H), 1.64-1.54(m, 2H), 1.44(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 747(M+H)。

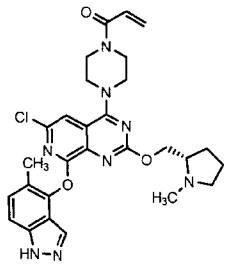
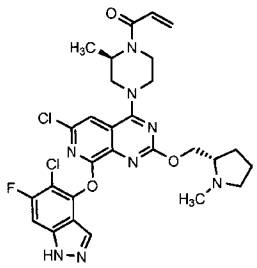
步驟2：

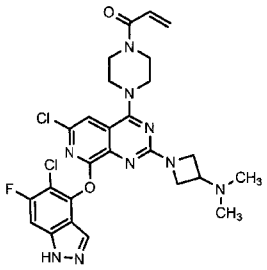
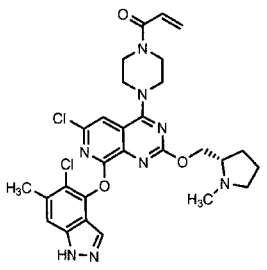
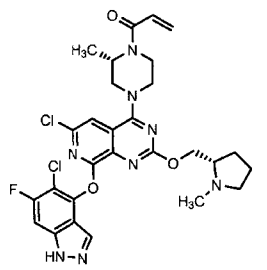


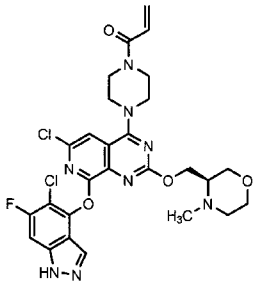
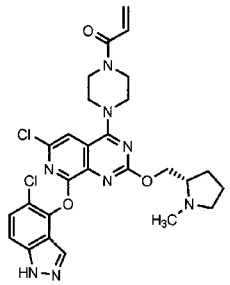
【0356】4-(6-氯-8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**220**)(50mg，0.07mmol)於HFIP(0.7mL)所形成的溶液冷卻至0℃。加入HCl的溶液(4M，於1,4-二噁烷中，0.1mL，0.4mmol)，得到黃色溶液。在0℃下10分鐘後，將橙色溶液升溫至室溫。1 h後，LCMS分析顯示殘留有起始物。加入額外的HCl(4M的1,4-二噁烷溶液，0.05mL)。繼續攪拌30分鐘後，LCMS分析顯示起始物消耗完。加入固體$NaHCO_3$(70.6mg，12mmol)，混合物經攪拌18 h過夜。加入丙烯醯氯(0.006mL，0.07mmol)。5分鐘後，反應混合物經EtOAc(20mL)和水(20mL)稀釋。分層，水層經EtOAc(20mL)萃取。合併的有機層經食鹽水沖洗，以$MgSO_4$乾燥，過濾及濃縮。殘餘物經快速層析純化(Biotage，10g SiO_2，2-10% MeOH/DCM + 0.1% NH_4OH)，得1-[4-(6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(**實例24G**)(20mg，50%產率)的白色固體。

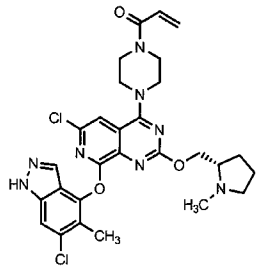
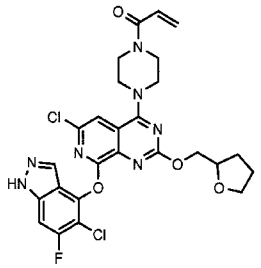
^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 2.17-2.27(m, 3H), 2.27-2.34(m, 1H), 2.63(dd, J=10.6, 2.9Hz, 1H), 2.81-2.86(m, 1H), 2.99-3.03(m, 1H), 3.33(s, 3H), 3.75(br.s, 2H), 3.84(br.s, 2H), 3.95(br.s, 5H), 5.11-5.32(m, 1H), 5.75(dd, J=10.5, 2.5Hz, 1H), 6.18(dd, J=16.7, 2.4Hz, 1H), 6.82(dd, J=16.7, 10.4Hz, 1H), 7.61(d, J=8.9Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.84(s, 1H), 13.59(br.s, 1H)。LCMS(ESI)m/z 617(M+H)。

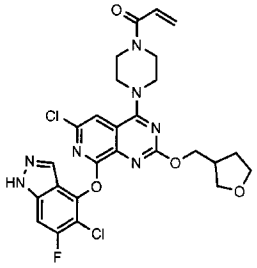
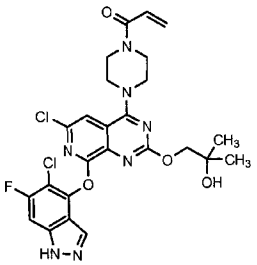
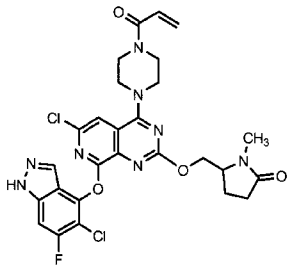
【0357】下表的實例係使用方法G及用於製備6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶(**實例-1G**)、1-{4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-d]嘧啶-2-基}-3-甲基氮雜環丁烷-3-甲腈(**實例-2G**)、1-[4-(6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(**實例-24G**)、和1-[4-(6-氯-8-[(5,6-二氯-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(**實例-29G**)的步驟製備。下列實例係在對用於製備**實例-1G**、**實例-2G**、**實例-24G**、和**實例-29G**的例示步驟進行熟悉此項技術之人士可以明白之非關鍵的變化或取代的情況下進行。

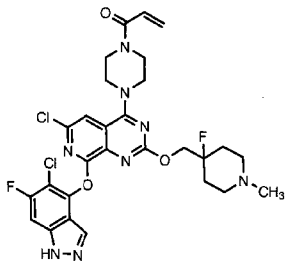
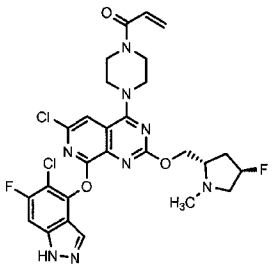
實例	結構式	化合物名稱	LCMS *m/z*	^{1}H NMR
3G		1-[4-(6-氯-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	563 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.18 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 34.0 Hz, 2H), 7.37 (dd, *J* = 31.0, 7.3 Hz, 2H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.2 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.50 – 4.34 (m, 1H), 4.33 – 4.14 (m, 1H), 4.01 – 3.69 (m, 8H), 3.09 – 2.91 (m, 1H), 2.69 – 2.61 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30 – 2.13 (m, 4H), 2.05 – 1.88 (m, 1H), 1.82 – 1.52 (m, 3H)
4G		1-[(2*R*)-4-(6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	615 (M+H)	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 – 7.74 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 1H), 6.73 (dd, *J* = 10.5, 16.7 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.65 – 4.38 (m, 1H), 4.34 – 4.22 (m, 2H), 4.21 – 3.98 (m, 2H), 3.75 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.95 – 2.81 (m, 1H), 2.56 – 2.50 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 3H), 2.36 – 2.24 (m, 3H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 1.99 – 1.83 (m, 1H), 1.73 – 1.51 (m, 3H), 1.18 (br. s, 4H)

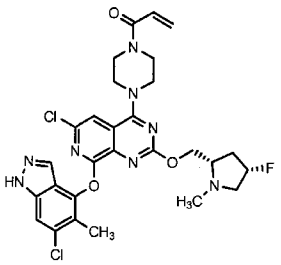
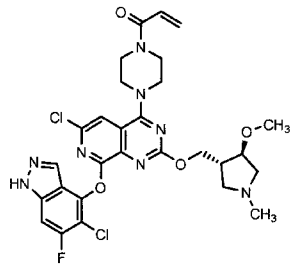
5G		1-(4-{6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	586 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.98 – 3.68 (m, 10H), 3.14 (td, *J* = 12.6, 11.2, 5.2 Hz, 1H), 2.12 (s, 6H).
6G		1-[4-(6-氯-8-[(5-氯-6-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	597 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.36 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.3, 2.5 Hz, 1H), 4.61 – 4.20 (m, 2H), 4.20 – 3.67 (m, 9H), 3.19 – 2.96 (m, 2H), 2.18 – 1.93 (m, 1H), 1.92 – 1.63 (m, 3H). 3 protons obscured by solvent peak,
7G		1-[(2*S*)-4-(6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	615 (M+H)	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.52 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 16.6, 10.4 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.66 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.69 – 3.86 (m, 7H), 3.74 3.85 – 3.64 (m, 2H), 3.60 – 3.49 (m, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.26 – 2.15 (m, 1H), 1.99 – 1.81 (m, 1H), 1.63 (dt, *J* = 26.1, 8.0 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H)

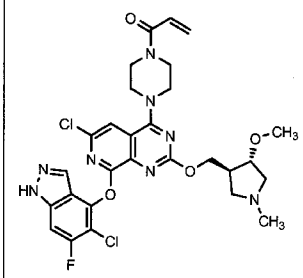
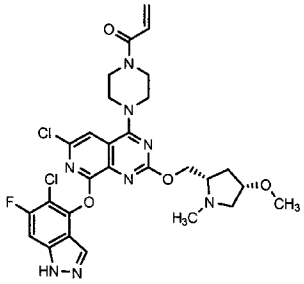
8G		1-[4-(6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*R*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	617 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.60 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 4.39 – 4.30 (m, 1H), 3.95 (s, 4H), 3.84 (s, 5H), 3.75 (s, 1H), 3.69 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.50 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.44 – 3.34 (m, 1H), 2.73 – 2.64 (m, 1H), 2.47 – 2.19 (m, 4H)
9G		1-[4-(6-氯-8-[(5-氯-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	583, 585 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.50 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 6.82 (dd, *J* = 16.6, 10.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 10.8, 4.5 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 10.8, 6.3 Hz, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 4H), 3.87 - 3.72 (m, 4H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.20 – 2.12 (m, 1H), 2.05 – 1.86 (m, 1H), 1.71 - 1.64 (m, 3H)

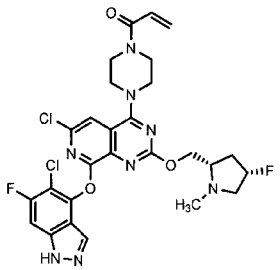
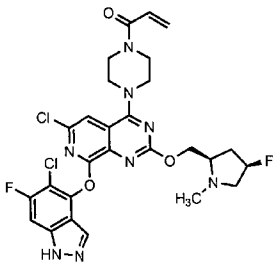
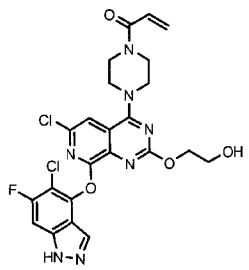
10G		1-[4-(6-氯-8-[(6-氯-5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	597 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.31 (br. s, 1H), 7.57 – 7.75 (m, 2H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.45 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.8, 2.3 Hz, 1H), 5.67 – 5.78 (m, 1H), 4.34 – 4.55 (m, 1H) 4.29 (br. s, 1H), 3.93 (br. s, 3H) 3.84 (br. s, 2H), 3.75 (br. s, 2H), 3.70 (br. s, 1H), 3.06 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.67 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 2.61 (br. s, 1H), 2.54 (br. s, 1H), 2.44 (br. s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.95 – 2.04 (m, 1H), 1.71 (br. s, 3H)
11G		1-(4-{6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-(四氫呋喃-2-基甲氧基)吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	588, 590 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.55 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.9, 1.1 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 4.31 – 4.18 (m, 2H), 4.19 – 4.08 (m, 1H), 3.93 – 3.87 (m, 4H), 3.83 – 3.69 (m, 5H), 3.67 – 3.60 (m, 1H), 2.02 – 1.89 (m, 1H), 1.91 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.51 (m, 1H)

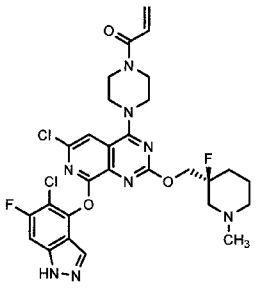
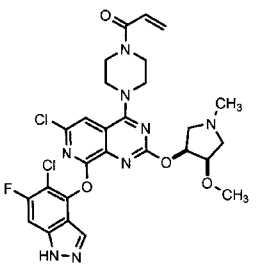
12G		1-(4-{6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-(四氫呋喃-3-基甲氧基)吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	588, 590 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.59 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.9, 1.1 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 10.6, 6.7 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 10.6, 7.9 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 7.0, 3.6 Hz, 4H), 3.88 – 3.72 (m, 6H), 3.65 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 8.7, 5.6 Hz, 1H), 2.74 – 2.61 (m, 1H), 2.12 – 1.94 (m, 1H), 1.74 – 1.59 (m, 1H)
13G		1-(4-{6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	576 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.62 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.6, 10.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 1.7 Hz, 1H), 5.80 – 5.69 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.01 – 3.69 (m, 8H), 1.21 (s, 6H)
14G		5-[({4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-2-基}氧基)甲基]-1-甲基吡咯啶-2-酮	615 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.61 (br. s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.9, 0.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.67 – 5.83 (m, 1H), 4.59 (dd, *J* = 11.7, 4.0 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 11.6, 3.8 Hz, 1H), 3.80 – 4.02 (m, 7H), 3.76 (br. s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.27 – 2.40 (m, 1H), 2.10 – 2.23 (m, 2H), 1.84 – 1.94 (m, 1H)

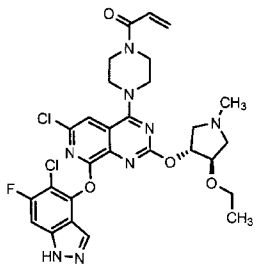
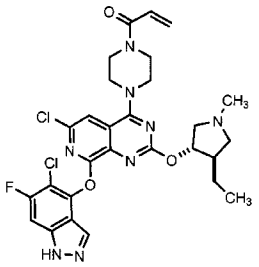
15G		1-(4-{6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	633 (M+H)	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7.41 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.35 (ddd, *J* = 1.0, 10.5, 16.7 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.98 – 3.82 (m, 2H), 3.55 – 3.45 (m, 4H), 3.41 – 3.21 (m, 4H), 2.13 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.76 – 1.63 (m, 5H), 1.47 – 1.39 (m, 2H), 1.38 – 1.23 (m, 2H)
16G		1-[4-(6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	619, 621 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.59 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.9, 1.8 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 55.0 Hz, 1H), 4.45 - 4.25 (m, 2H), 4.01 - 3.90 (m, 4H), 3.87 - 3.70 (m, 4H), 3.51 - 3.38 (m, 1H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.21 – 2.07 (m, 1H), 2.02 – 1.83 (m, 1H)

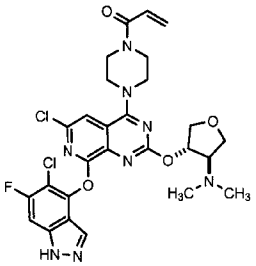
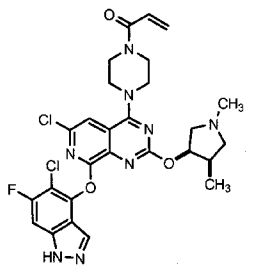
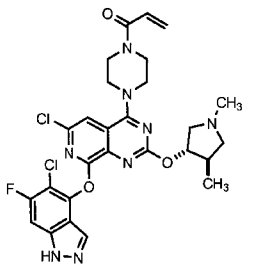
17G		1-[4-(6-氯-8-[(6-氯-5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2*S*,4*S*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	615 (M+H)	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.74 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 5.08 (dddd, *J* = 55.1, 6.0, 3.9, 1.5 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 10.9, 4.8 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 10.8, 6.3 Hz, 1H), 3.93 – 3.83 (m, 5H), 3.77 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.09 (ddd, *J* = 19.1, 11.7, 1.9 Hz, 1H), 2.64 – 2.54 (m, 1H), 2.41 – 2.24 (m, 5H), 2.16 (s, 3H), 1.86 – 1.74 (m, 1H)
18G		1-[4-(6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*R*,4*R*)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	631, 633 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.8, 1.1 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 10.7, 6.4 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 10.7, 8.3 Hz, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.66 (dt, *J* = 6.5, 3.5 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.77 – 2.62 (m, 3H), 2.40 (dd, *J* = 9.8, 3.9 Hz, 1H), 2.35 – 2.28 (m, 1H), 2.20 (s, 3H)

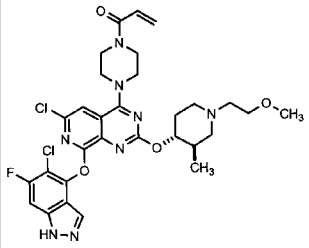
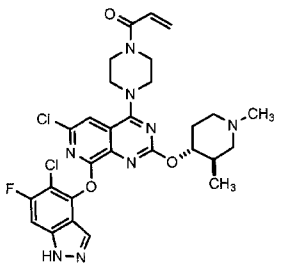
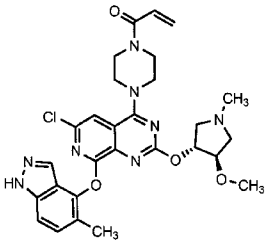
19G		1-[4-(6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	631, 633 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.60 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 10.7, 6.5 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 10.7, 8.3 Hz, 1H), 4.02 – 3.89 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.66 (dt, *J* = 6.6, 3.5 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.76 – 2.60 (m, 3H), 2.40 (dd, *J* = 9.8, 3.9 Hz, 1H), 2.34 – 2.29 (m, 1H), 2.20 (s, 3H)
20G		1-[4-(6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	631, 633 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.61 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 10.9, 5.0 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 10.9, 6.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.08 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.75 – 2.60 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.34 – 2.24 (m, 2H), 1.71 – 1.56 (m, 1H)

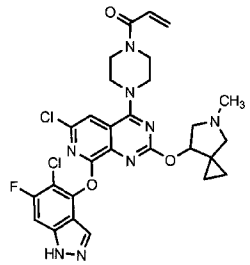
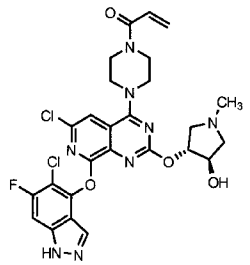
21G		1-[4-(6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2*S*,4*S*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	619 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J* = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 5.24 (dt, *J* = 53.6, 4.7 Hz, 1H), 4.71 – 4.44 (m, 2H), 4.06 (s, 4H), 3.91 (s, 4H), 3.47 (t, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.20 (s, 1H), 2.92 – 2.48 (m, 5H), 2.10 (ddd, *J* = 30.1, 15.2, 6.8 Hz, 1H)
22G		1-[4-(6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2*R*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	619 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.60 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.25 – 5.00 (m, 1H), 4.44 (dd, *J* = 10.9, 4.8 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 10.9, 6.3 Hz, 1H), 3.97 – 3.91 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.76 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.23 – 3.00 (m, 1H), 2.65 (d, *J* = 6.7, 6.1 Hz, 1H), 2.46 – 2.25 (m, 5H), 1.85 (ddd, *J* = 31.9, 14.6, 6.6 Hz, 1H)
23G		1-(4-{6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-(2-羥基乙氧基)吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	548, 550 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.64 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.41 – 4.29 (m, 2H), 3.94 (s, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.79 – 3.65 (m, 4H)

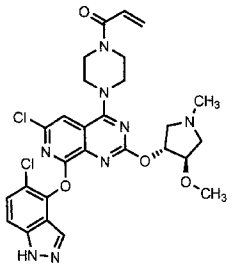
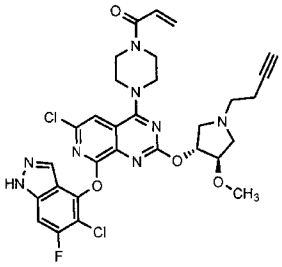
25G		1-[4-(6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*S*)-3-氟-1-甲基哌啶-3-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	633 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.60 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 22.4, 12.2 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 22.4, 12.2 Hz, 1H), 4.00 – 3.93 (m, 4H), 3.80 (d, *J* = 32.7 Hz, 4H), 2.64 – 2.53 (m, 2H), 2.42 – 2.32 (m, 1H), 2.31 – 2.22 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.85 – 1.62 (m, 3H), 1.61 – 1.49 (m, 1H)
26G		*rac*-1-[4-(6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*R*,4*S*)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	617, 619 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.39 (q, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.03 – 3.91 (m, 5H), 3.80 (d, *J* = 34.0 Hz, 4H), 3.17 (s, 3H), 3.07 (dd, *J* = 10.2, 6.2 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 10.3, 5.0 Hz, 1H), 2.49 – 2.46 (m, 1H), 2.27 (s, 3H)

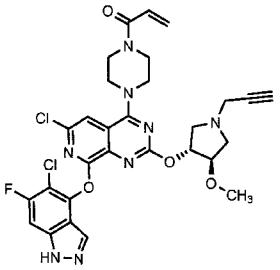
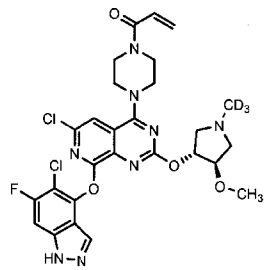
27G		1-[4-(6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*R*,4*R*)-4-乙氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	631, 633 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.62 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.2 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.04 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 4H), 3.80 (d, *J* = 34.6 Hz, 4H), 3.70 (dd, *J* = 9.3, 7.1 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 9.3, 7.0 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 9.5, 6.5 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J* = 10.2, 5.8 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.34 – 2.17 (m, 4H), 1.01 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)
28G		*rac*-1-[4-(6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*S*,4*R*)-4-乙基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	615, 617 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.60 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.2 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.04 – 3.61 (m, 8H), 2.98 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.71 – 2.65 (m, 1H), 2.29 (d, *J* = 29.5 Hz, 3H), 2.15 (s, 1H), 2.00 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 1.77 (d, *J* = 27.1 Hz, 1H), 1.42 – 1.37 (m, 1H), 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)

30G		*rac*-1-[4-(6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*S*,4*R*)-4-(二甲胺基)四氫呋喃-3-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	617, 619 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.59 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 9.0, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.4, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3, 1H), 5.43 – 5.35 (m, 1H), 4.10 – 3.87 (m, 6H), 3.86 – 3.72 (m, 5H), 3.62 – 3.58 (m, 1H), 3.03 – 2.99 (m, 1H), 2.22 (s, 6H)
31G		*rac*-1-[4-(6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*R*,4*R*)-1,4-二甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	601, 603 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.62 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.85 – 6.77 (m, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.2 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 5.39 - 5.35 (m, 1H), 3.95 - 3.75 (m, 8H), 3.21 - 3.17 (m, 1H), 2.83 – 2.78 (m, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 2H), 2.31 – 2.13 (m, 4H), 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)
32G		*rac*-1-[4-(6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3S,4R)-1,4-二甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	601, 603 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.62 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.93 (dd, *J* = 7.8, 3.9 Hz, 1H), 3.92 (br. s, 4H), 3.73 – 3.85 (m, 4H), 2.92 (s, 1H), 2.73 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 2.21 – 2.33 (m, 4H), 1.97 – 1.91 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)

33G		*rac*-1-[4-(6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*R*,4*R*)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基哌啶-4-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	659 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.57 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.6, 10.4 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.93 (s, 8H), 3.43 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.13 – 1.94 (m, 2H), 1.89 – 1.74 (m, 2H), 1.60 – 1.41 (m, 1H), 0.82 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H)
34G		*rac*-1-[4-(6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*R*,4*R*)-1,3-二甲基哌啶-4-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	615 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.61 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 4.47 (td, *J* = 9.8, 4.2 Hz, 1H), 4.00 – 3.73 (m, 8H), 2.70 (dd, *J* = 24.0, 4.4 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.06 – 1.80 (m, 3H), 1.72 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 1.52 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 0.83 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)
35G		1-[4-(6-氯-2-{[(3*R*,4*R*)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	579, 581 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.86 - 6.79 (m, 1H), 6.18 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 5.30 - 5.27 (m, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 5H), 3.84 (br. s, 2H), 3.75 (br. s, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.01 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.89 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.68 - 2.66 (m, 1H), 2.34 - 2.32 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)

36G		1-(4-{6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[(5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-7-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	613, 615 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.74 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.67 – 7.59 (m, 2H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 5.7, 3.3 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 54.7, 18.0 Hz, 8H), 3.14 (dd, *J* = 10.6, 5.8 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J* = 15.2, 5.9 Hz, 2H), 2.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 0.99 – 0.90 (m, 1H), 0.77 (dd, *J* = 10.0, 3.9 Hz, 1H), 0.65 – 0.55 (m, 2H)
37G		1-[4-(6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*R*,4*R*)-4-羥基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	603 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.6, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.6, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.02 - 5.05 (m, 1H), 4.26 (br. s, 1H), 3.96 - 3.98 (m, 4H), 3.72 - 3.90 (m, 4H), 2.83 - 2.99 (m, 2H), 2.67 - 2.68 (m, 1H), 2.17 - 2.28 (m, 5H)

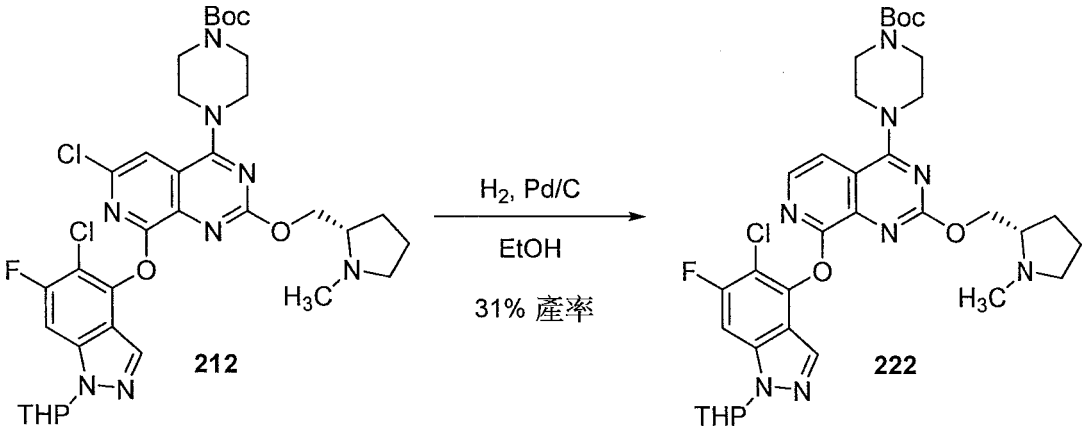
38G		1-[4-(6-氯-8-[(5-氯-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*R*,4*R*)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	601 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.50 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 – 7.42 (m, 2H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.33 – 5.20 (m, 1H), 4.00 – 3.91 (m, 5H), 3.84 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.01 (dd, *J* = 9.9, 6.4 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 10.7, 6.0 Hz, 1H), 2.69 – 2.62 (m, 1H), 2.35 – 2.27 (m, 1H), 2.24 (s, 3H)
39G		1-[4-(2-{[(3*R*,4*R*)-1-(丁-3-炔-1-基)-4-甲氧基吡咯啶-3-基]氧基}-6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	655 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.59 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 3.96 – 3.92 (m, 4H), 3.84 – 3.75 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.14 – 3.07 (m, 1H), 2.95 – 2.90 (m, 1H), 2.79 – 2.71 (m, 2H), 2.58 – 2.53 (m, 2H), 2.41 – 2.38 (m, 1H), 2.33 – 2.29 (m, 2H)

40G		1-[4-(6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-(丙-2-炔-1-基)吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	641 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.63 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.2 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.96 (s, 5H), 3.80 (d, *J* = 33.5 Hz, 4H), 3.39 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.17 (s, 1H), 3.08 (dd, *J* = 9.8, 6.6 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 10.5, 6.1 Hz, 1H), 2.74 – 2.69 (m, 1H), 2.47 – 2.44 (m, 1H)
41G		1-[4-(6-氯-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*R*,4*R*)-4-甲氧基-1-(^{2}H$_3$)甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	620 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.60 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.6, 10.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.1 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.5, 2.1 Hz, 1H), 5.26 – 5.19 (m, 1H), 4.06 – 3.91 (m, 5H), 3.86 – 3.72 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.01 (dd, *J* = 9.5, 6.6 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 10.6, 5.9 Hz, 1H), 2.65 – 2.60 (m, 1H), 2.32 – 2.27 (m, 1H)

【0358】下列實例係依據通用方法H製備：

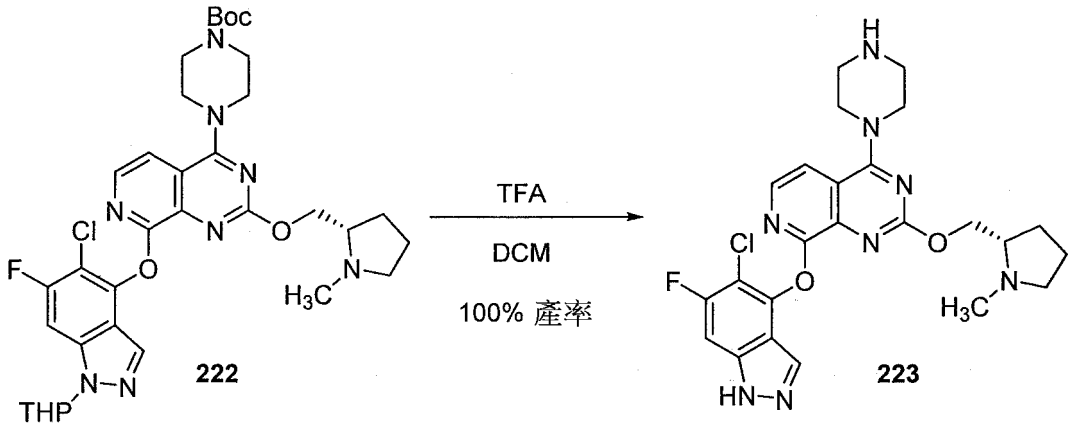
1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(實例-1H)之製備

步驟1：



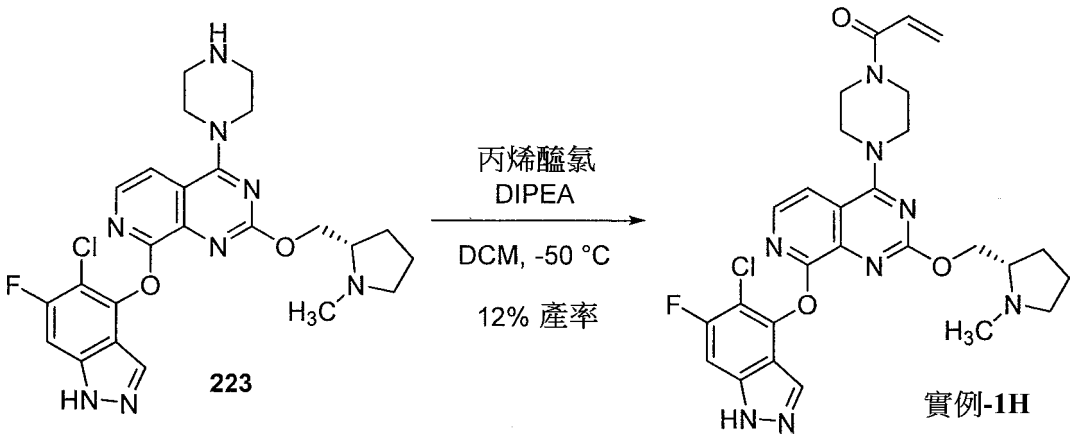
【0359】在4-(6-氯-8-{[5-氯-6-氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-{[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**212**)(437mg，0.597mmol)於EtOH(10mL)所形成的混合物中加入Pd/C(10 wt%負載，100mg)。配備H_2氣球，混合物經攪拌一夜。LCMS分析顯示60%轉換成產物。加入DIPEA(0.21 ml，1.19mmol)，混合物在配備H_2氣球的情況下攪拌一夜。LCMS分析顯示起始物消耗完及產物生成。反應混合物經過濾，接著濃縮至乾燥。粗質殘餘物經快速層析純化(ISCO，40g SiO_2，100：0：0-95：5：2 DCM/MeOH/TEA)，得4-(8-{[5-氯-6-氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-{[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**222**)(130mg，31%產率)的灰白色泡沫。LCMS(ESI)m/z 697(M+H)。

步驟2：



【0360】在4-(8-{[5-氯-6-氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-{[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**222**)(130mg，0.186mmol)於DCM(2.0mL)所形成的溶液中加入TFA(213mg，0.139mL，1.86mmol)。反應混合物經攪拌一夜。LCMS分析顯示所欲產物生成。反應混合物經濃縮至乾燥，得8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶(**223**)(159mg，100%產率)的棕色膠狀物，用於下一步驟無須進一步純化。LCMS(ESI)m/z 513(M+H)。

步驟3：

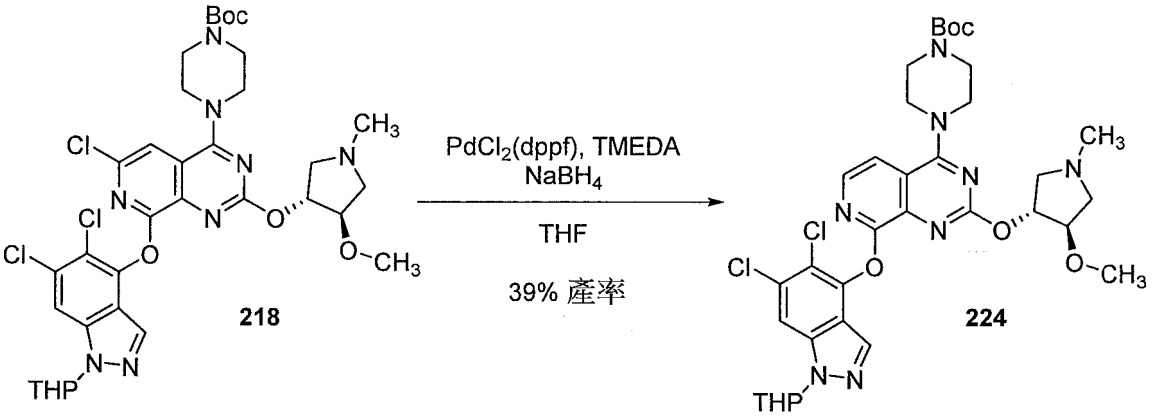


【0361】在8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶(**223**)(236mg，0.265mmol)於DCM(2.0mL)所形成的淤漿中加入DIPEA(192mg，0.258mL，1.48mmol)。混合物冷卻至-50℃，接著逐滴以丙烯醯氯(19.6mg，0.212mmol，20μl)於DCM(0.3mL)所形成的溶液處理。混合物緩緩升溫至室溫。LCMS分析顯示起始物消耗完。混合物經水沖洗。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。利用製備型SFC使用Waters SFC 200 Glacier系統於Princeton HA-Morpholine管柱(150x21.1 mm，5μm粒徑)上進行純化，在35℃下以12-60% MeCN/H_2O洗提，得1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(**實例-1H**)(13.9mg，12%產率)的白色固體。^{1}H NMR 400MHz, DMSO-d_6)δ 7.77-7.74(m, 1H), 7.79-7.69(m, 1H), 7.73-7.68(m, 1H), 7.66-7.60(m, 1H), 7.54(d, J=8.8Hz, 1H), 6.87-6.72(m, 1H), 6.16(td, J=1.9, 16.8Hz, 1H), 5.74(dd, J=2.1, 10.5Hz, 1H), 4.40-4.28(m, 1H), 4.18(dd, J=6.4, 10.7Hz, 1H), 3.96-3.87(m, 4H), 3.86-3.70(m, 4H), 2.93(dd, J=3.6, 9.0Hz, 1H), 2.63-2.55(m, 1H), 2.37-2.29(m, 3H), 2.21-2.11(m, 1H), 2.01-1.86(m, 1H), 1.73-1.57(m, 3H)。LCMS(ESI)m/z 566(M+H)。

1-[4-(8-[(5,6-二氯-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌

嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(實例-19H)之製備

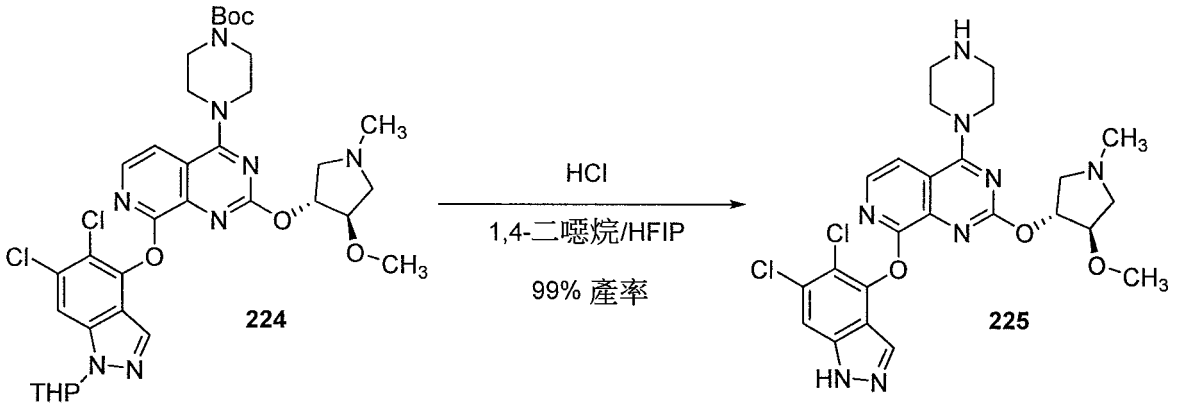
步驟1：



【0362】在氮氣下，在4-(6-氯-8-{[5,6-二氯-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**218**)於THF(7.3mL)所形成的溶液中加入$NaBH_4$(47.1mg，1.25mmol)、$PdCl_2$(dppf)(53.6mg，0.0733mmol)、和TMEDA(0.187mL，1.25mmol)。所得的深紫色溶液在室溫下攪拌33h。LCMS分析顯示起始物消耗完。反應混合物經Celite過濾及濃縮至乾燥。快速層析純化(ISCO，24g SiO_2，15% IPA/EtOAc)，得300mg的物質。此物質經製備型HPLC再純化(ISCO ACCQ Prep HP-125系統，Phenomenex Luna Omega Polar C18，21x250mm，5μm粒徑，35ml/min流速，注射體積1mL)，得4-(8-{[5,6-二氯-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**224**)的白色棉狀物(105mg，39%產率)。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6)δ 8.12(s, 1H), 7.82(d, J=6.48Hz, 1H),

7.76(dd, J=5.8, 1.5Hz, 1H), 7.59-7.63(m, 1H), 5.93(dd, J=9.6, 2.1Hz, 1H), 5.22-5.27(m, 1H), 3.93-3.99(m, 1H), 3.75-3.92(m, 6H), 3.57(br.s, 4H), 3.34(s, 3H), 3.01(dd, J=9.8, 6.6Hz, 1H), 2.81-2.89(m, 1H), 2.58-2.66(m, 1H), 2.27-2.38(m, 2H), 2.23(s, 3H), 1.95-2.07(m, 2H), 1.71(d, J=7.5Hz, 1H), 1.58(br.s, 2H), 1.44(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 729(M+H)。

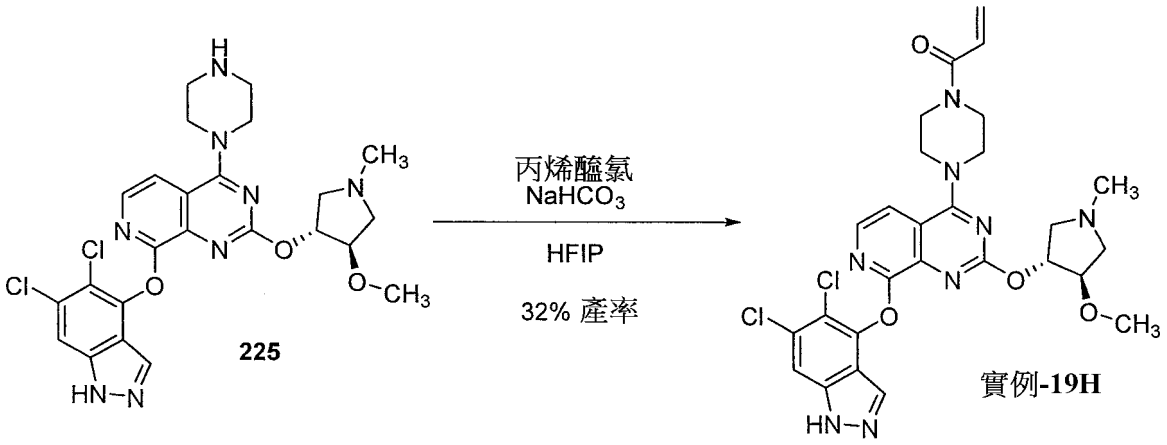
步驟2：



【0363】4-(8-{[5,6-二氯-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**224**)(101mg，0.138mmol)於HFIP(1.48mL)所形成的溶液冷卻至0℃。逐滴加入HCl的溶液(0.346mL，1.38mmol，4.0 M，於1,4-二噁烷中)。混合物在0℃下繼續攪拌10分鐘，接著在室溫下攪拌45分鐘。淡棕色溶液的LCMS分析顯示所欲產物生成。粗質反應混合物冷卻至0℃，緩慢添加MTBE(5mL)，得到白色沉澱物。在低壓下移除溶劑。加入額外的MTBE(5mL)及繼之濃縮，得8-[(5,6-二氯-1H-吲唑-4-基)

氧基]-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶(**225**)(75.3mg，99%產率)的棕色油狀物，用於下一個步驟無須進一步純化。LCMS(ESI)m/z 545(M+H)。

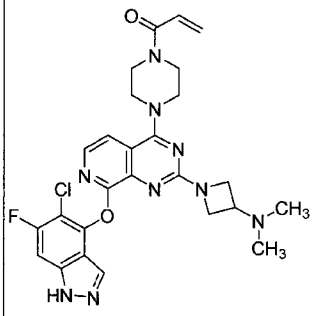
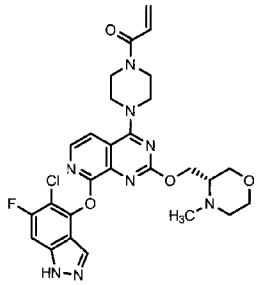
步驟3：

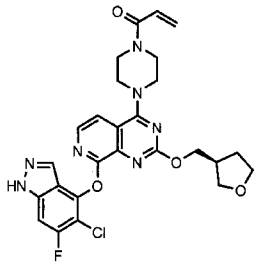
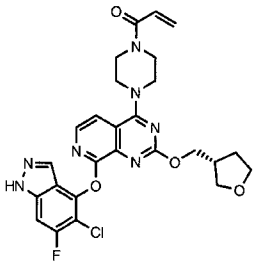


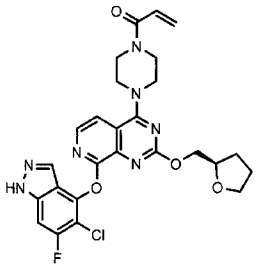
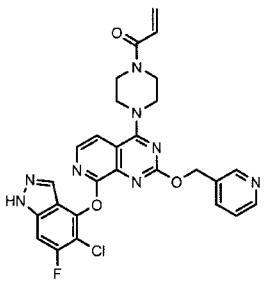
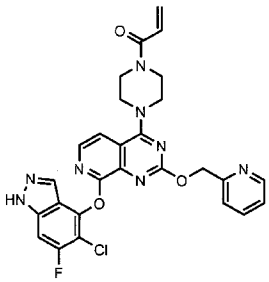
【0364】8-[(5,6-二氯-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶(**225**)(75.3mg，0.138mmol)溶於HFIP(1.38mL)。加入固體$NaHCO_3$(116mg，1.38mmol)，混合物在室溫下攪拌一夜。在棕色淤漿中加入丙烯醯氯(11.2 μL，0.138mmol)。LCMS分析顯示轉換成產物。粗質反應混合物經過濾以移除白色固體。濾餅經EtOAc沖洗，濾液在低壓下濃縮。快速層析純化(ISCO，12g SiO_2，2-10% MeOH/DCM+0.1% NH_3)，得1-[4-(8-[(5,6-二氯-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(**實例-19H**)(26.3mg，32%產率)的白色固體。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ

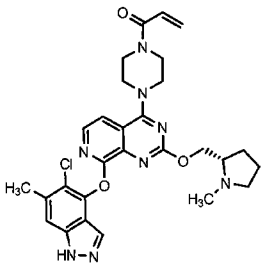
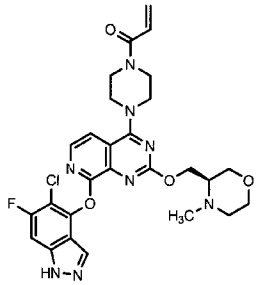
13.57(br.s, 1H), 7.81-7.85(m, 1H), 7.78(d, J=5.8Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.63(d, J=5.9Hz, 1H), 6.83(dd, J=16.6, 10.5Hz, 1H), 6.18(dd, J=16.7, 2.3Hz, 1H), 5.71-5.77(m, 1H), 5.20-5.29(m, 1H), 3.89-3.98(m, 5H), 3.84(br.s, 2H), 3.77(br.s, 2H), 3.35(s, 3H), 3.01(dd, J=9.8, 6.5Hz, 1H), 2.85(dd, J=10.6, 5.9Hz, 1H), 2.63(dd, J=10.5, 2.7Hz, 1H), 2.30(dd, J=9.8, 4.9Hz, 1H), 2.23(s, 3H)。LCMS(ESI)m/z 599 (M+H)。

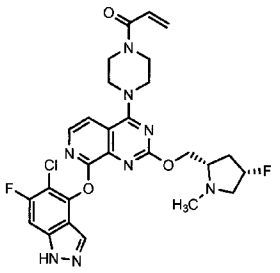
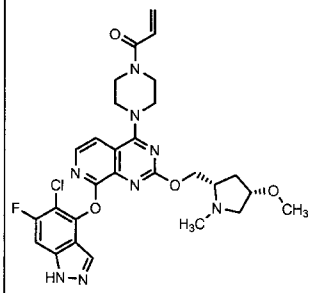
【0365】下表中的實例係使用方法H及用於製備1-(4-{8-[(5-氯-6-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-[3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基]-6-甲基吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例-1H**)和1-[4-(8-[(5,6-二氯-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(**實例-19H**)的步驟製備。下列實例係在對製備**實例-1H**和**實例-19H**所用的例示步驟進行熟悉此項技術之人士可以明白之非關鍵的變化和取代的情況下進行。

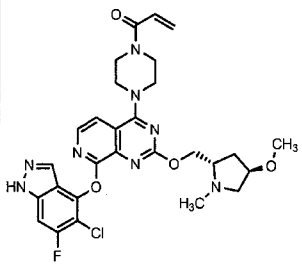
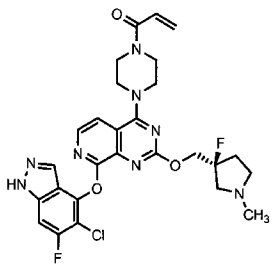
實例	結構式	化合物名稱	LCMS *m/z*	^{1}H NMR
2H		1-(4-{8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	522 (M+H)	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 (br. s, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.45 (dd, *J* = 0.9, 5.7 Hz, 1H), 6.88 – 6.77 (m, 1H), 6.22 – 6.07 (m, 1H), 5.79 – 5.65 (m, 1H), 4.11 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.93 – 3.84 (m, 2H), 3.84 – 3.68 (m, 8H), 3.20 – 3.07 (m, 1H), 2.12 (s, 6H)
3H		1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*S*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	583, 585 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.52 (s, 1H), 7.85 – 7.69 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.93 (s, 4H), 3.80 (d, *J* = 30.4 Hz, 5H), 3.71 – 3.66 (m, 1H), 3.56 – 3.43 (m, 2H), 2.74 – 2.62 (m, 1H), 2.36 – 2.11 (m, 4H)

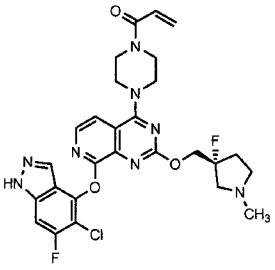
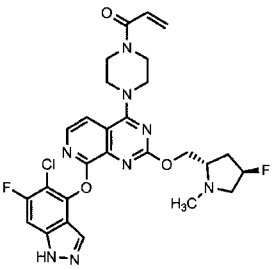
4H		1-(4-{8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[(3*S*)-四氫呋喃-3-基甲氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	554, 556 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.56 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.9, 1.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 10.6, 6.7 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 10.6, 8.0 Hz, 1H), 3.99 – 3.89 (m, 4H), 3.87 – 3.73 (m, 6H), 3.66 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 8.7, 5.6 Hz, 1H), 2.75 – 2.62 (m, 1H), 2.15 – 1.95 (m, 1H), 1.73 – 1.59 (m, 1H)
5H		1-(4-{8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[(3*R*)-四氫呋喃-3-基甲氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	554, 556 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.53 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.9, 1.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 10.6, 6.7 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 10.6, 7.9 Hz, 1H), 3.96 – 3.88 (m, 4H), 3.86 – 3.73 (m, 6H), 3.66 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 2.78 – 2.61 (m, 1H), 2.10 – 1.91 (m, 1H), 1.73 – 1.58 (m, 1H)

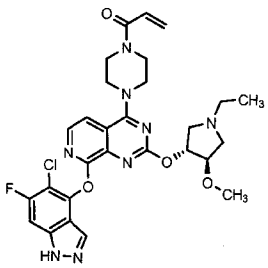
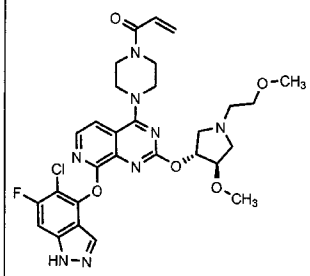
6H		1-(4-{8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[(2*R*)-四氫呋喃-2-基甲氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	554, 556 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.61 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.18 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.99 – 3.88 (m, 4H), 3.88 – 3.73 (m, 5H), 3.72 – 3.63 (m, 1H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.93 – 1.77 (m, 2H), 1.73 – 1.61 (m, 1H)
7H		1-(4-{8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-(吡啶-3-基甲氧基)吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	561, 563 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.59 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.54 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 6.0, 1.8 Hz, 1H), 7.87 – 7.71 (m, 2H), 7.61 (dd, *J* = 20.2, 7.4 Hz, 2H), 7.41 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.93 (dd, *J* = 6.4, 3.5 Hz, 4H), 3.79 (d, *J* = 29.7 Hz, 4H)
8H		1-(4-{8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-(吡啶-2-基甲氧基)吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	561, 563 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.61 (s, 1H), 8.57 (dd, *J* = 4.8, 0.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.87 – 7.72 (m, 3H), 7.64 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 2H), 7.34 (dd, *J* = 7.0, 5.3 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.93 (dd, *J* = 6.6, 3.5 Hz, 4H), 3.77 (d, *J* = 28.8 Hz, 4H)

9H		1-[4-(8-[(5-氯-6-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	563 (M+H)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.27 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 10.8, 4.6 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 10.9, 6.5 Hz, 1H), 3.88 – 3.81 (m, 8H), 2.95 (dd, *J* = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 2.66 – 2.55 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.18 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.82 – 1.56 (m, 3H). 3 protons obscured by solvent peak,
10H		1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*R*)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	583, 585 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.54 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.9, 1.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 11.6, 3.7 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 11.6, 5.5 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 7.0, 3.6 Hz, 4H), 3.89 – 3.74 (m, 5H), 3.68 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.54 – 3.45 (m, 1H), 3.42 – 3.36 (m, 1H), 2.72 – 2.62 (m, 1H), 2.46 – 2.40 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (td, *J* = 11.1, 3.3 Hz, 1H)

11H		1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2*S*,4*S*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	585 (M+H)	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 – 7.72 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.7, 1.1 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J* = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 5.16 (dt, *J* = 54.4, 4.4 Hz, 1H), 4.67 – 4.53 (m, 2H), 4.49 (dd, *J* = 11.1, 5.7 Hz, 1H), 4.11 – 4.00 (m, 4H), 3.97 – 3.89 (m, 4H), 2.97 – 2.78 (m, 1H), 2.60 – 2.55 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.52 – 2.45 (m, 1H), 2.12 – 1.88 (m, 1H)
12H		1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	597, 599 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.54 (s, 1H), 7.82 – 7.69 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.9, 1.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 10.9, 4.9 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 10.9, 6.2 Hz, 1H), 3.97 – 3.88 (m, 4H), 3.89 – 3.65 (m, 5H), 3.16 (s, 3H), 3.05 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.32 – 2.20 (m, 2H), 1.71 – 1.58 (m, 1H)

13H		1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2*S*,4*R*)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	597, 599 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.52 (s, 1H), 7.77 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.9, 1.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 11.1, 4.5 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 10.9, 5.7 Hz, 1H), 4.03 – 3.71 (m, 9H), 3.32 – 3.27 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.78 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.18 (s, 1H), 1.98 – 1.78 (m, 2H)
14H		1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*S*)-3-氟-1-甲基吡咯啶-3-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	585, 587 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.54 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.9, 0.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 4.60 – 4.38 (m, 2H), 4.00-3.89 4 (m, 4H), 3.88-3.68 (m, 4H), 2.84 – 2.66 (m, 3H), 2.47 – 2.39 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.21 – 1.89 (m, 2H)

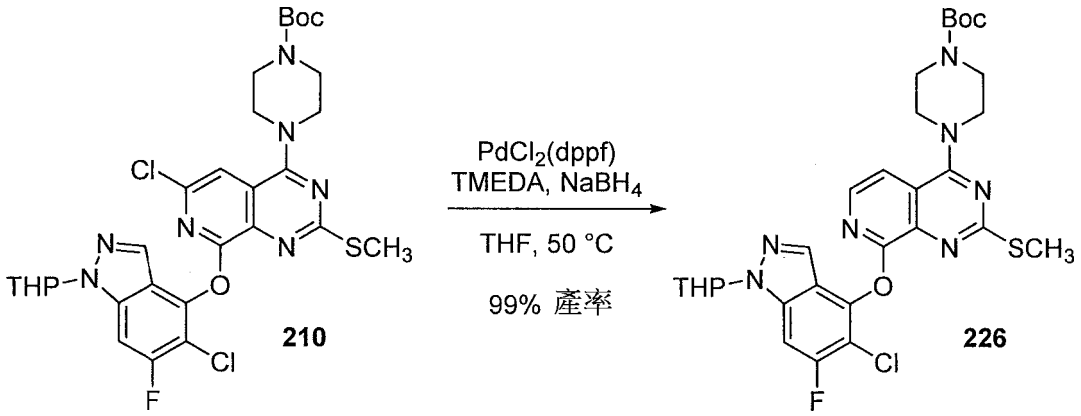
15H		1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*R*)-3-氟-1-甲基吡咯啶-3-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	585, 587 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.51 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.9, 0.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 4.60 – 4.37 (m, 2H), 4.02-3.90 (m, 4H), 3.87-3.71 (m, 4H), 2.85 – 2.68 (m, 3H), 2.46 – 2.40 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.21-1.93 (m, 2H)
16H		1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2*S*,4*R*)-4-氟-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	585, 587 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.52 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.9, 0.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 5.30 - 5.07 (m, 1H), 4.46 - 4.27 (m, 2H), 4.00 - 3.87 (m, 4H), 3.86 - 3.65 (m, 4H), 3.52 - 3.38 (m, 1H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.49 – 2.47 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.23 – 2.06 (m, 1H), 2.04 – 1.82 (m, 1H)

17H		1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*R*,4*R*)-1-乙基-4-甲氧基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	597, 599 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.59 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.3, 2.4 Hz, 1H), 5.25 (dt, *J* = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 3.97 – 3.91 (m, 5H), 3.80 (d, *J* = 30.9 Hz, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.05 (dd, *J* = 9.8, 6.5 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 10.7, 6.1 Hz, 1H), 2.66 (dd, *J* = 10.5, 3.0 Hz, 1H), 2.46 – 2.35 (m, 2H), 2.31 (dd, *J* = 9.9, 4.8 Hz, 1H), 1.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)
18H		1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*R*,4*R*)-4-甲氧基-1-(2-甲氧基乙基)吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	627, 629 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.53 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 3.98 – 3.91 (m, 5H), 3.80 (d, *J* = 30.0 Hz, 4H), 3.40 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.09 (dd, *J* = 10.0, 6.5 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 10.7, 6.1 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 11.9, 9.1 Hz, 1H), 2.56 (td, *J* = 6.0, 2.5 Hz, 2H), 2.38 (dd, *J* = 10.0, 4.8 Hz, 1H)

【0366】下列實例係依據通用方法I製備：

(3R,5S)-5-[({8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-4-[4-(丙-2-烯醯基)哌嗪-1-基]吡啶並[3,4-d]嘧啶-2-基}氧基)甲基]-1-甲基吡咯啶-3-甲腈(實例-1I)之製備

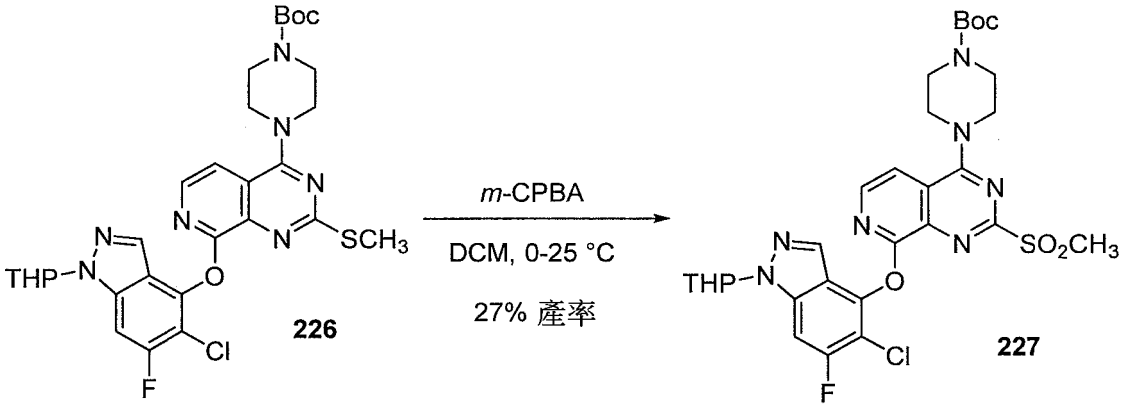
步驟1：



【0367】4-[6-氯-8-{[5-氯-6-氟-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-(甲硫基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**210**)(35.0g，52.8mmol)於乾燥THF(595mL)所形成的混合物經通入氮氣氣泡20分鐘而脫氣。依序加入$Pd(dppf)Cl_2$(3.86g，5.28mmol)、TMEDA (12.0 g，14.8mL，100mmol)、和$NaBH_4$(3.51g，92.4mmol)。混合物於50℃油浴(內部溫度40℃)中攪拌1.2 h。LCMS分析顯示起始物消耗完。反應混合物冷卻至室溫，接著加入600mL食鹽水和595mL EtOAc。分層，合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。粗質殘餘物經快速層析純化(3：5：2 EtOAc/石油醚/DCM)，得4-[8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-(甲硫基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**226**)(34g，100%產率)的淡黃色固體。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 7.88(t, J=4.3Hz, 2H), 7.82(d, J=5.8Hz, 1H), 7.60(d, J=5.9Hz, 1H), 5.88(dd, J=9.7, 2.1Hz, 1H), 3.92-3.73(m, 6H), 3.57(s, 4H), 2.54(s, 3H), 2.34(dt, J=10.3, 6.7Hz, 1H), 2.02(dd, J=13.6, 4.3Hz,

2H), 1.71(dd, J=15.8, 8.7Hz, 1H), 1.59(d, J=3.9Hz, 2H), 1.44(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 630(M+H)。

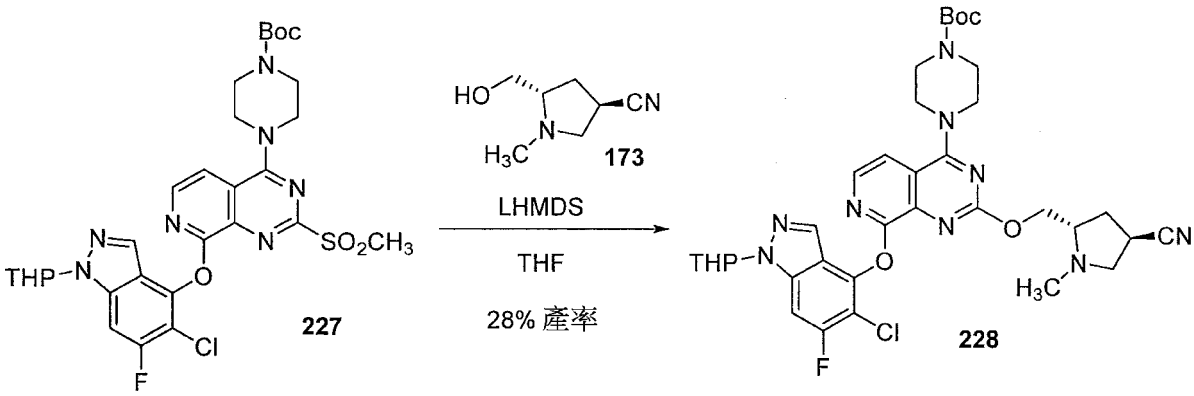
步驟2：



【0368】4-[8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-(甲硫基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**226**)於DCM(30mL)所形成的溶液以冰浴冷卻至0℃。加入m-CPBA(1.92g，8.57mmol)，導致放熱。所得的懸浮液經攪拌一夜。LCMS分析顯示持續有亞碸中間物存在。加入額外的m-CPBA(100mg，4.29mmol)。3 h後，LCMS分析顯示完全轉換成所欲產物。反應混合物經飽和$NaHCO_3$水溶液沖洗。水層經DCM萃取。合併的有機層經食鹽水沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。快速層析純化(ISCO，80g SiO_2，0-100 EtOAc/庚烷)，得4-[8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-(甲磺醯基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**227**)(900mg，48%產率)的白色固體。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 8.06(d, J=5.9Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.91(d, J=9.3Hz, 1H),

7.77(d, J=6.0Hz, 1H), 5.89(dd, J=2.3, 9.6Hz, 1H), 4.10-4.01 (m, 4H), 3.94-3.87(m, 1H), 3.84-3.74(m, 1H), 3.60(br.s, 4H), 3.41(s, 3H), 2.43-2.29(m, 1H), 2.09-1.96(m, 2H), 1.72(br.s, 1H), 1.59(d, J=3.8Hz, 2H), 1.44(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 662(M+H)。

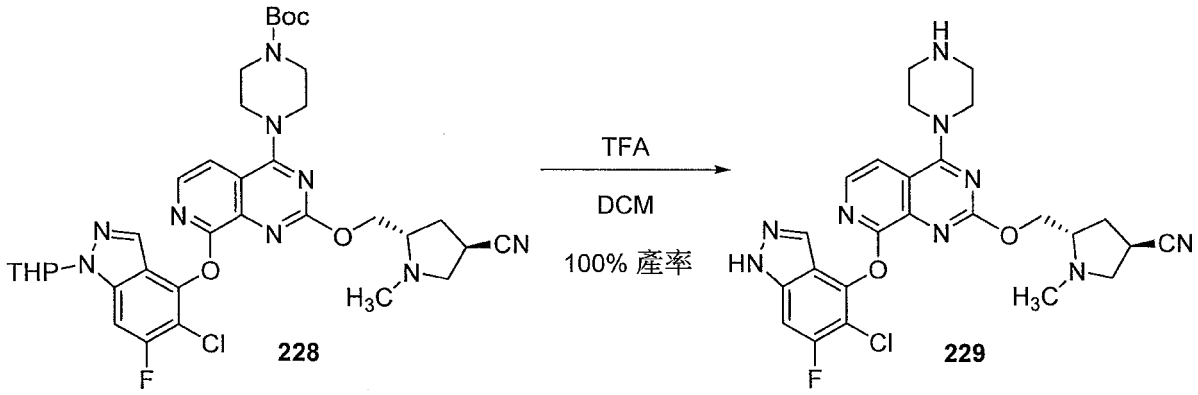
步驟3：



【0369】在4-[8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-(甲磺醯基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**227**)(400mg，0.604mmol)和(3R,5S)-5-(羥基甲基)-1-甲基吡咯啶-3-甲腈(**173**)(169mg，1.21mmol)於THF(10mL)所形成的混合物中加入LHMDS(0.785mL，0.785mmol，1.0 M THF溶液)。混合物在25℃下攪拌16 h。LCMS分析顯示轉換成產物。加入H_2O(5mL)，混合物經EtOAc(3x20mL)萃取。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。殘餘物經快速層析純化(SiO_2，2：3石油醚/EtOAc)，得4-(8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-{[(2S,4R)-4-氰基-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}

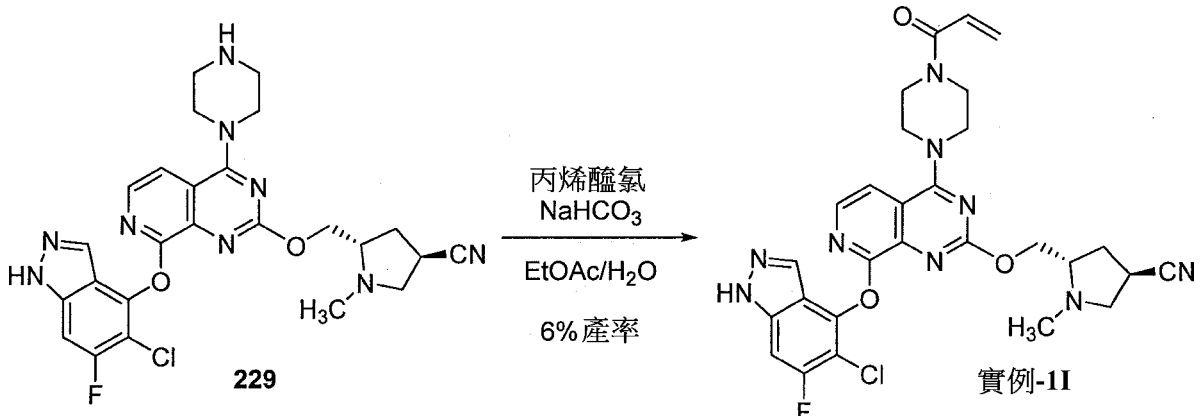
吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**228**)(120mg，28%產率)的黃色油狀物。LCMS(ESI)m/z 722，724(M+H)。

步驟4：



【0370】在4-(8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-{[(2S,4R)-4-氰基-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**228**)(120mg，0.166mmol)於DCM(3mL)所形成的溶液中加入TFA(1.5mL)，混合物在25℃下攪拌2h。混合物經濃縮，得(3R,5S)-5-[({8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-2-基}氧基)甲基]-1-甲基吡咯啶-3-甲腈(**229**)(108mg，100%產率)的黃色油狀物，用於下一個步驟無須純化。LCMS(ESI)m/z 538，540(M+H)。

步驟5：

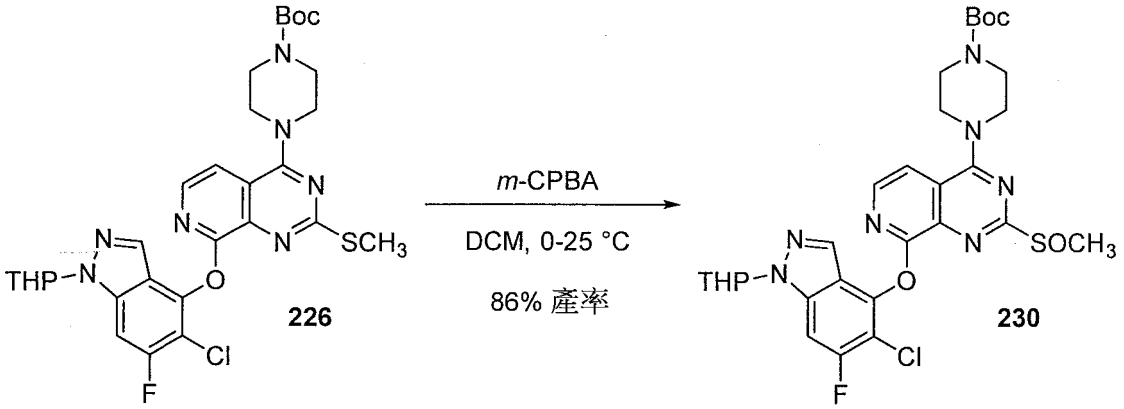


【0371】在(3R,5S)-5-[({8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-2-基}氧基)甲基]-1-甲基吡咯啶-3-甲腈(**229**)(90mg，0.166mmol)於EtOAc(40mL)和飽和$NaHCO_3$水溶液(40mL，sat.)所形成的溶液中加入丙烯醯氯(15mg，0.166mmol)，混合物在20℃下攪拌30分鐘。LCMS分析顯示起始物消耗完。混合物經EtOAc(3x40mL)萃取。合併的有機層經食鹽水(20mL)沖洗，以Na_2SO_4乾燥及濃縮。殘餘物於C-18管柱上經製備型HPLC純化，以$MeCN/H_2O$(+0.05%甲酸)洗提，得(3R,5S)-5-[({8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-4-[4-(丙-2-烯醯基)哌嗪-1-基]吡啶並[3,4-d]嘧啶-2-基}氧基)甲基]-1-甲基吡咯啶-3-甲腈(**實例-1I**)(5.5mg，6%產率)的白色固體。

^1H NMR(400MHz, MeOD)δ 8.52(s, 1H), 7.76(s, 2H), 7.62(d, J=5.8Hz, 1H), 7.39(d, J=8.8Hz, 1H), 6.82(dd, J=16.8, 10.6Hz, 1H), 6.28(d, J=16.7Hz, 1H), 5.81(d, J=12.1Hz, 1H), 4.46(d, J=4.9Hz, 2H), 4.05(s, 4H), 3.92(s, 4H), 3.41-3.36(m, 1H), 3.24(dd, J=17.1, 7.8Hz, 1H), 2.99(s, 1H), 2.58(t, J=9.5Hz, 1H), 2.52(s, 3H), 2.38-2.27(m, 2H)。LCMS(ESI)m/z 592, 594(M+H)。

(3R,5S)-5-[({8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-4-[4-(丙-2-烯醯基)哌嗪-1-基]吡啶並[3,4-d]嘧啶-2-基}氧基)甲基]-1-甲基吡咯啶-3-甲腈(實例-2I)之製備

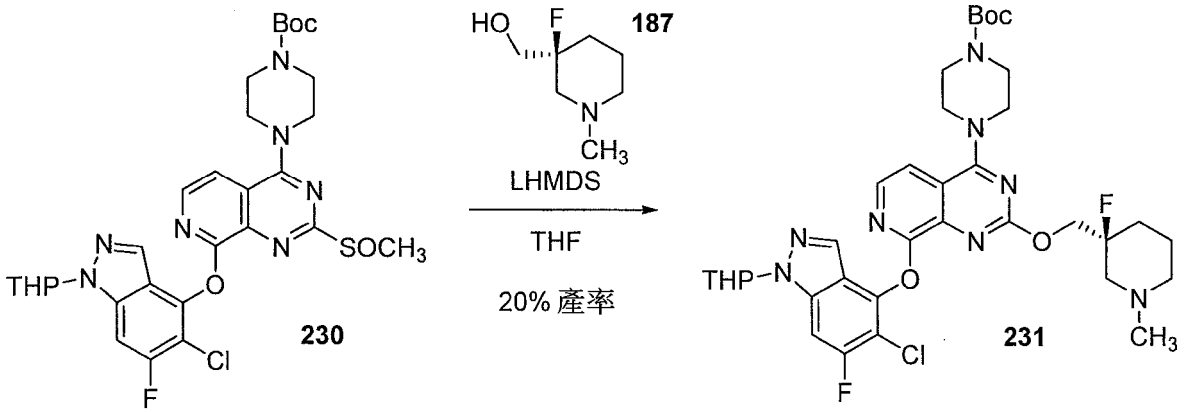
步驟1：



【0372】在5℃下，在攪拌之由4-[8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-(甲硫基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**226**)(10.0g，15.9mmol)於DCM(100mL)所形成的溶液中分批加入m-CPBA(85%純度，9.67g，47.6mmol)。反應混合物在相同溫度下攪拌2 h。LCMS分析顯示所欲產物生成。混合物經DCM(100mL)稀釋，依序以飽和$NaHCO_3$水溶液(100mL)、飽和Na_2SO_3水溶液(100mL)、和食鹽水(100mL)沖洗。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮至乾燥，得4-[8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-(甲烷亞磺醯基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**230**)(9.04g，86%產率)的淡黃色固體，用於下一個步驟無須進一步純化。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 8.00(d, J=5.9Hz, 1H), 7.96-7.89(m, 2H), 7.73(d, J=5.9Hz, 1H), 5.89(dd, J=9.7, 2.2Hz,

1H), 4.00(dd, J=9.0, 4.9Hz, 4H), 3.90(d, J=11.4Hz, 1H), 3.83-3.75(m, 1H), 3.59(s, 4H), 2.95(s, 3H), 2.38(s, 1H), 2.02(s, 2H), 1.80-1.69(m, 1H), 1.59(d, J=3.5Hz, 2H), 1.44(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 646(M+H)。

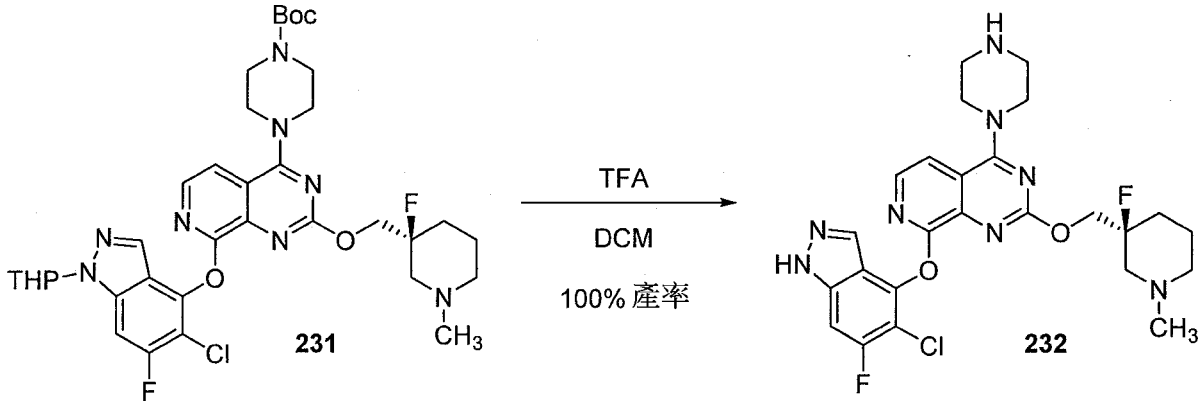
步驟2：



【0373】在攪拌之由[(3S)-3-氟-1-甲基哌啶-3-基]甲醇(**187**)(50mg，0.34mmol)於THF(5mL)所形成的溶液中加入4-[8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-(甲烷亞磺醯基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**230**)(146mg，0.226mmol)和LHMDS(56.8mg，0.340 mmol，1.0 M THF溶液)。所得的混合物在25℃下攪拌1.5小時。LCMS分析顯示起始物消耗完。在反應混合物中加入飽和NH_4Cl水溶液以使反應驟停。粗質反應混合物倒至H_2O(30mL)中及以EtOAc(3x30mL)萃取。合併的有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮至乾燥。粗質殘餘物經逆相快速層析純化，以0-100% MeCN/H_2O(+0.05%FA)洗提，得4-(8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-

{[(3S)-3-氟-1-甲基哌啶-3-基]甲氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**231**)(50mg，20%產率)的白色固體。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 7.87(d, J=9.2Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.78(d, J=5.7Hz, 1H), 7.63(d, J=5.8Hz, 1H), 5.87(d, J=8.8Hz, 1H), 4.56(dd, J=22.6, 12.1Hz, 1H), 4.41(dd, J=22.3, 12.2Hz, 1H), 3.93-3.75(m, 6H), 3.57(m, 4H), 2.57(m, 1H), 2.45(m, 1H), 2.35(m, 2H), 2.24(m, 1H), 2.18(s, 3H), 1.99(m, 2H), 1.71(m, 4H), 1.58(m, 3H), 1.44(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 729, 731(M+H)。

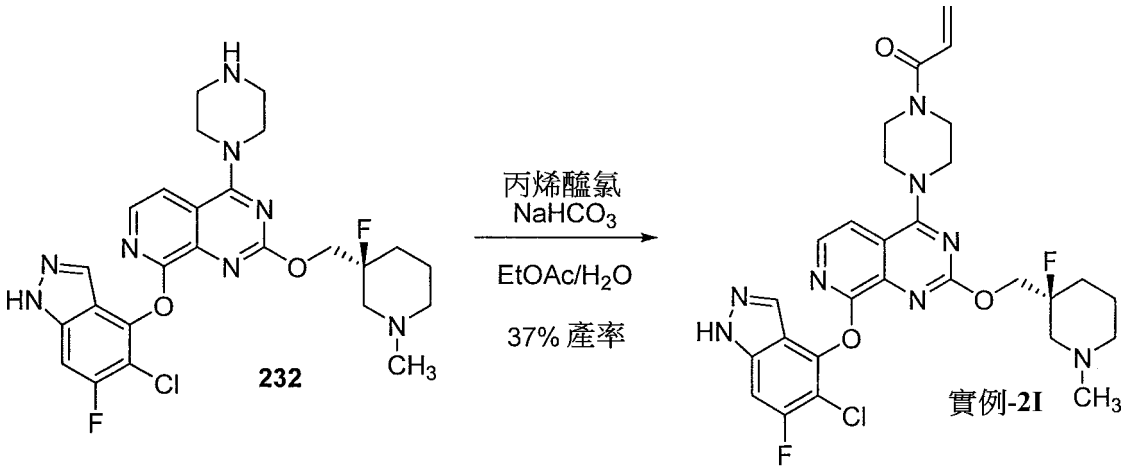
步驟3：



【0374】在攪拌之由4-(8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-{[(3S)-3-氟-1-甲基哌啶-3-基]甲氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**231**)(50mg，0.069mmol)於DCM(3mL)所形成的溶液中加入TFA(1mL)，所得的混合物在25℃下攪拌2 h。LCMS分析顯示完全轉換成產物。在低壓下移除溶劑，得8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3S)-3-氟-1-甲基哌啶-3-基]甲氧

基}-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶(**232**)(37mg，100%產率)的棕色膠狀物。LCMS(ESI)m/z 545，547(M+H)。

步驟4：

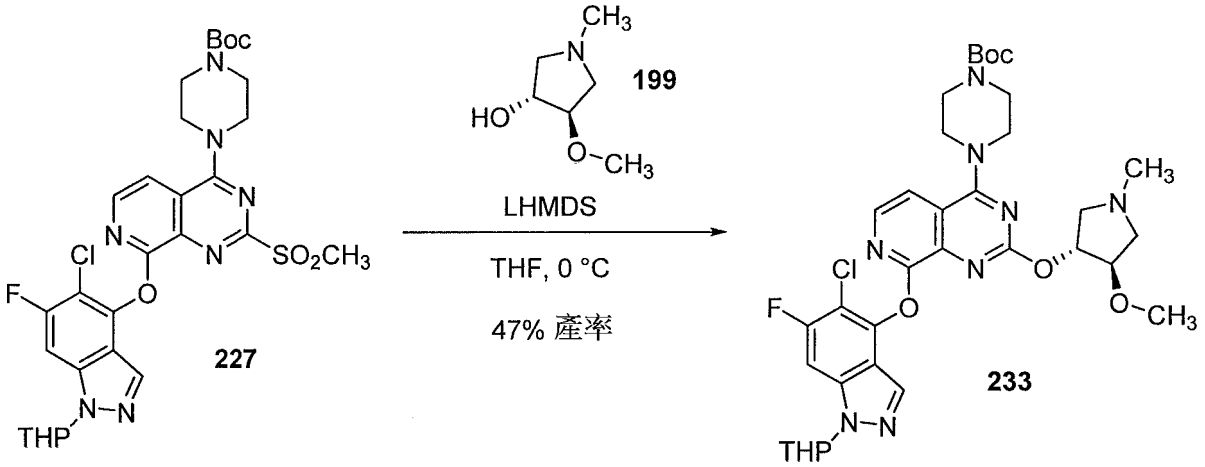


【0375】在25℃下，在8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3S)-3-氟-1-甲基哌啶-3-基]甲氧基}-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶(**232**)(37mg，0.068mmol)於EtOAc(30mL)和飽和$NaHCO_3$水溶液(30mL)所形成的溶液中逐滴加入丙烯醯氯(6.14mg，0.0679mmol)於EtOAc(5mL)所形成的溶液。所得的混合物在25℃下攪拌10分鐘。LCMS分析顯示起始物完全消耗完。在混合物中添加數滴MeOH以使反應驟停。混合物經EtOAc(3x30mL)萃取。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮至乾燥。粗產物於Kromasil-C18管柱(100x21.2mm，5μm粒徑)上經製備型HPLC純化，以20-30% MeCN/H_2O(+0.05% NH_3)洗提，得1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3S)-3-氟-1-甲基哌啶-3-基]甲氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮

(**實例-2I**)(15.2mg，37%產率)的白色固體。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)δ 13.53(s, 1H), 7.80(d, J=5.8Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.65(d, J=5.8Hz, 1H), 7.57(d, J=8.9Hz, 1H), 6.83(dd, J=16.7, 10.4Hz, 1H), 6.18(dd, J=16.7, 2.2Hz, 1H), 5.79-5.71(m, 1H), 4.55(dd, J=22.8, 12.2Hz, 1H), 4.40(dd, J=22.4, 12.2Hz, 1H), 3.93(m, 4H), 3.81(m, 4H), 2.43(m, 1H), 2.33(m, 2H), 2.24(m, 1H), 2.18(s, 3H), 1.62(m, 4H)。LCMS(ESI)m/z 599, 601(M+H)。

1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(實例-10I)之製備

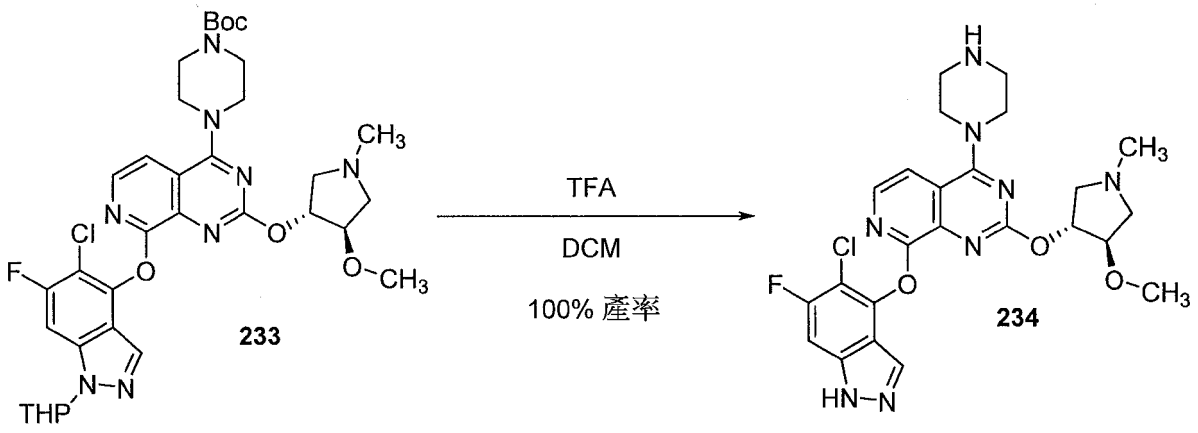
步驟1：



【0376】在4-[8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-(甲磺醯基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**227**)(236mg，0.356mmol)和(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-醇(**199**)(70mg，0.536mmol)的混合物

中加入LHMDS(1.0M THF溶液，0.462mL，0.462mmol)，混合物在25℃下攪拌2h。混合物加至H_2O(5mL)中及以EtOAc(3x20mL)萃取。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。殘餘物經快速層析純化(SiO_2，20：1 DCM/MeOH)，得4-(8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**233**)(120mg，47%產率)的棕色固體。LCMS(ESI)m/z 713，715(M+H)。

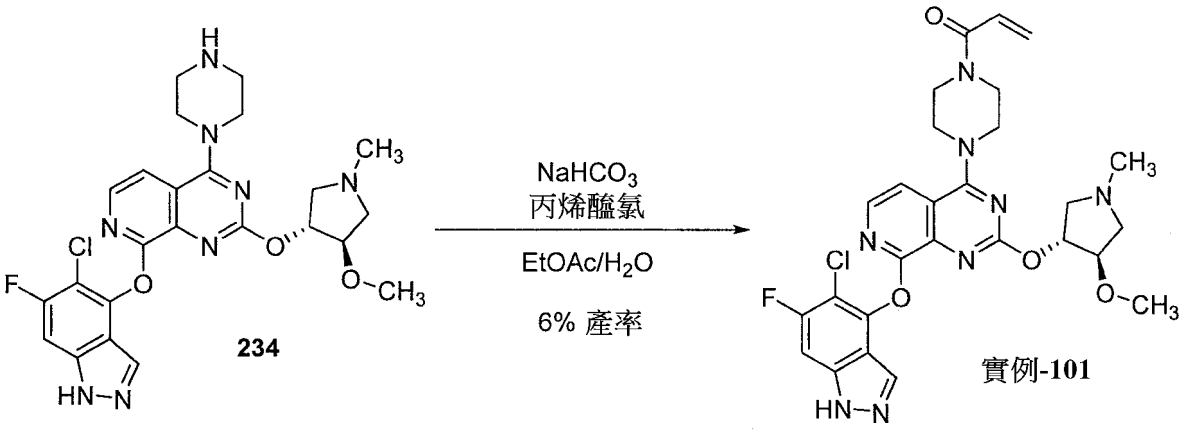
步驟2：



【0377】在4-(8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**233**)(120mg，0.168mmol)於DCM(4mL)所形成的溶液中加入TFA(2mL)。混合物在25℃下攪拌2h。混合物經濃縮至乾燥，得8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶(**234**)(108mg，100%產率)的黃色油狀物，用於下一

個步驟無須進一步純化。LCMS(ESI)m/z 529，531(M+H)。

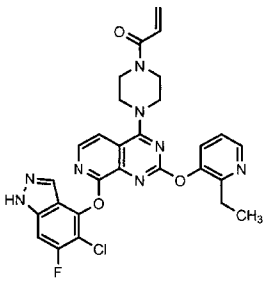
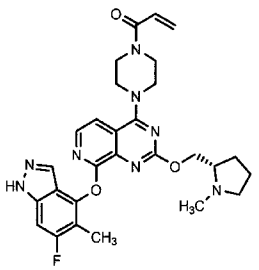
步驟3：

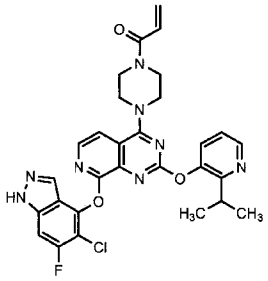
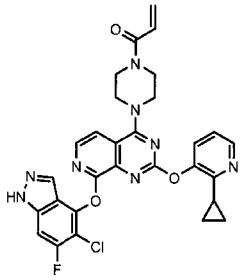
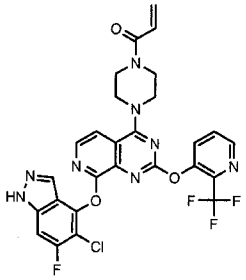


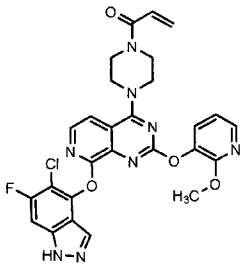
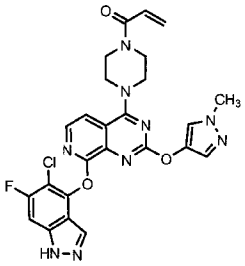
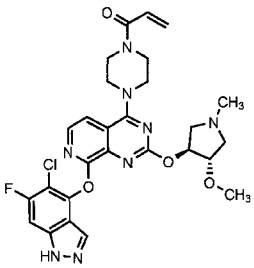
【0378】在8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶(**234**)(89mg，0.15mmol)和飽和$NaHCO_3$水溶液(40mL)的溶液中加入丙烯醯氯(17mg，0.186mmol)。混合物在20℃下攪拌30分鐘。混合物經EtOAc(3x40mL)萃取。合併的有機層經食鹽水(20mL)沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。殘餘物於C18管柱上經製備型HPLC純化，以20-30% MeCN/H_2O(+0.05%甲酸)洗提，得1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(**實例-101**)(6mg，6%產率)的白色固體。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 13.52(br.s, 1 H), 7.79(d, J=5.9Hz, 1 H), 7.71(s, 1 H), 7.64(d, J=5.9Hz, 1 H), 7.55(d, J=8.3Hz, 1 H), 6.83(dd, J=16.7, 10.4Hz, 1 H), 6.18(dd, J=16.8, 2.3Hz, 1 H), 5.75(dd, J=10.3,

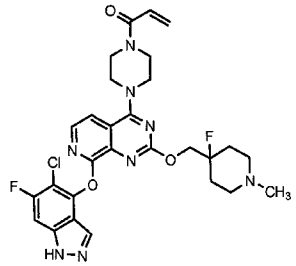
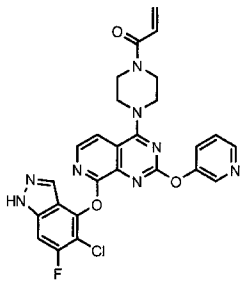
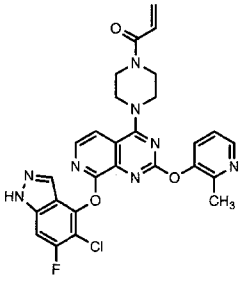
2.2Hz, 1 H), 5.11-5.35(m, 1 H), 3.88-4.01(m, 5 H), 3.70-3.86(m, 4 H), 3.34(s, 3 H), 2.98-3.02(m, 1 H), 2.83-2.87(m, 1 H), 2.62(dd, J=10.8, 2.8Hz, 1 H), 2.28-2.32(m, 1 H), 2.23(s, 3 H)。LCMS(ESI)m/z 583(M+H)。

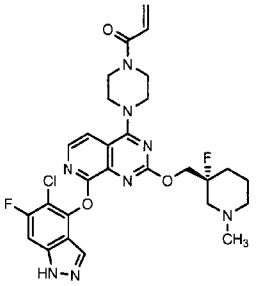
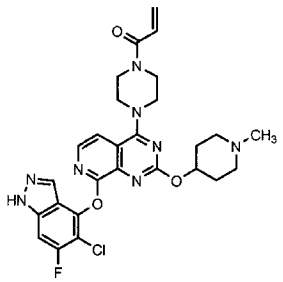
【0379】下表中的實例係使用方法I及用於製備1-(4-{8-[(5-氯-6-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-[3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基]-6-甲基吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例-1I**)、1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3S)-3-氟-1-甲基哌啶-3-基]甲氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(**實例-2I**)、和1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(**實例-10I**)的步驟製備。下列實例係在對製備**實例-1I**和**實例-2I**所用的例示步驟進行熟悉此項技術之人士可以明白之非關鍵的變化和取代的情況下進行。

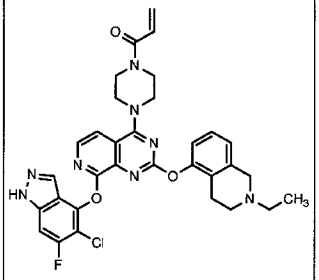
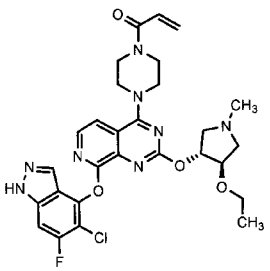
實例	結構式	化合物名稱	LCMS *m/z*	^{1}H NMR
3l		1-(4-{8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[(2-乙基吡啶-3-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	575, 577 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.54 (s, 1H), 8.45 – 8.36 (m, 1H), 7.83 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.77 – 7.60 (m, 3H), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 10.3, 2.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.82 – 3.62 (m, 4H), 2.69 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)
4l		1-[4-(8-[(6-氟-5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	547 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.22 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 2.8 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 10.9, 4.6 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 10.8, 6.3 Hz, 1H), 3.94 – 3.87 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 2.96 (dd, *J* = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 11.1, 5.9 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (dd, *J* = 16.9, 8.6 Hz, 1H), 2.10 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.00 – 1.91 (m, 1H), 1.75 – 1.60 (m, 3H)

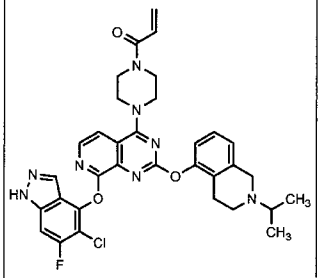
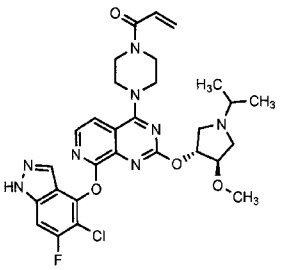
5l		1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[2-(丙-2-基)吡啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	589, 591 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.56 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.86 – 6.78 (m, 1H), 6.16 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.97 – 3.84 (m, 4H), 3.84 – 3.63 (m, 4H), 2.69 – 2.62 (m, 1H),1.18 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)
6l		1-(4-{8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[(2-環丙基吡啶-3-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	587, 589 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.56 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.1, 4.6 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 16.6, 10.5 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.94 – 3.84 (m, 4H), 3.84 – 3.68 (m, 4H), 2.21 – 2.10 (m, 1H), 1.00 – 0.92 (m, 2H), 0.92 – 0.81 (m, 2H)
7l		1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	615 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.56 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.4, 4.5 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 16.6, 10.4 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 4H), 3.75 (m, 4H)

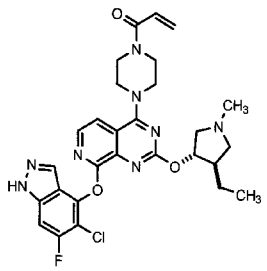
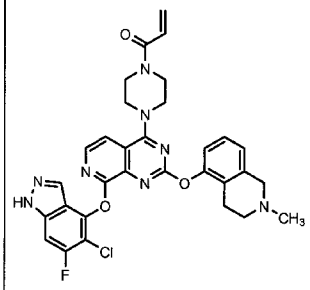
8I		1-(4-{8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[(2-甲氧基吡啶-3-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	577 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.54 (s, 1H), 8.06 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.67 – 7.65 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 7.6, 5.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (m, 4H)
9I		1-(4-{8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	496 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.55 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.65 – 7.64 (m, 2H), 7.58 (dd, *J* = 8.9, 1.1 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.01 – 3.92 (m, 4H), 3.88 – 3.83 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.79 – 3.75 (m, 2H)
11I		1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	583, 585 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.56 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.1 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.5, 2.1 Hz, 1H), 5.27 – 5.22 (m, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 5H), 3.84 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.35 (s, 4H), 3.01 (dd, *J* = 9.7, 6.6 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 10.6, 6.0 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 10.5, 2.2 Hz, 1H), 2.30 (dd, *J* = 9.8, 4.7 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H)

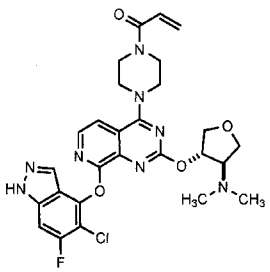
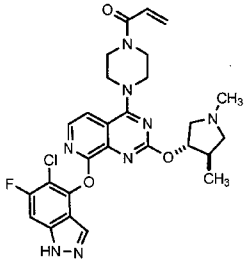
12I		1-(4-{8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	599 (M+H)	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 – 7.78 (m, 1H), 7.75 (br. s, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.85 – 6.76 (m, 1H), 6.17 (dd, *J* = 2.0, 16.7 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 2.1, 10.5 Hz, 1H), 4.48 – 4.27 (m, 2H), 4.01 – 3.88 (m, 4H), 3.88 – 3.69 (m, 4H), 2.60 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.24 – 2.13 (m, 5H), 1.93 – 1.85 (m, 2H),1.85 – 1.70 (m, 2H)
13I		1-(4-{8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-(吡啶-3-氧基)吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	547, 549 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.57 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.46 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 14.3, 3.6 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.7, 2.2 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.5, 2.1 Hz, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 4H), 3.85 – 3.67 (m, 4H)
14I		1-(4-{8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[(2-甲基吡啶-3-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	561, 563 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.57 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 14.8, 7.0 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 6.85 – 6.78 (m, 1H), 6.16 (dd, *J* = 16.7, 2.1 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 10.4, 2.1 Hz, 1H), 3.96 – 3.83 (m, 4H), 3.83 – 3.62 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

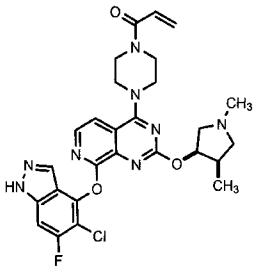
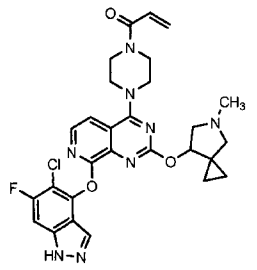
15l		1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*R*)-3-氟-1-甲基哌啶-3-基]甲氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	599, 601 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.54 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.6, 10.5 Hz, 1H), 6.23 – 6.12 (m, 1H), 5.79 – 5.71 (m, 1H), 4.55 (dd, *J* = 22.5, 12.2 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 22.3, 12.3 Hz, 1H), 3.96 – 3.90 (m, 4H), 3.88 – 3.69 (m, 4H), 2.64 – 2.56 (m, 1H), 2.48 – 2.41 (m, 1H), 2.40 – 2.29 (m, 1H), 2.28 – 2.22 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.89 – 1.46 (m, 4H)
16l		1-(4-{8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	567 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.52 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 2H), 7.54 (dd, *J* = 8.9, 1.1 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.02 – 4.83 (m, 1H), 3.95 – 3.87 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 2.64 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 2.24 – 2.11 (m, 5H), 2.04 – 1.89 (m, 3H), 1.77 – 1.58 (m, 2H)

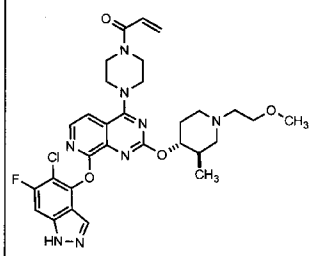
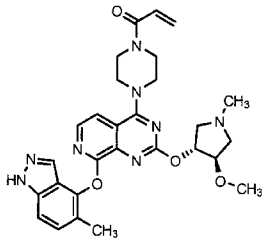
17l		1-(4-{8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[(2-乙基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	629, 631 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.53 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 16.6, 2.4 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.91 – 3.83 (m, 4H), 3.73 (d, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.67 – 2.53 (m, 4H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)
18l		1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*R*,4*R*)-4-乙氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	597, 599 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.53 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.32 – 5.13 (m, 1H), 4.11 – 4.02 (m, 1H), 3.97 – 3.89 (m, 4H), 3.86 – 3.66 (m, 4H), 3.47 (dq, *J* = 9.5, 7.0 Hz, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.02 (dd, *J* = 9.8, 6.4 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 10.6, 2.8 Hz, 1H), 2.43 – 2.11 (m, 4H), 1.02 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)

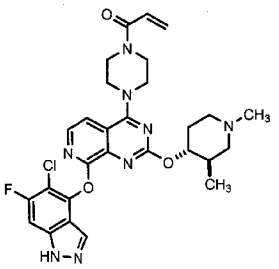
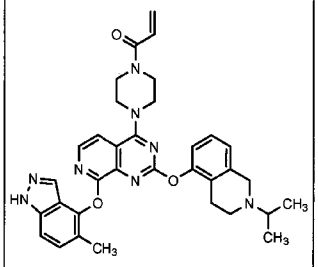
19I		1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[2-(丙-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	643, 645 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.51 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 14.8, 7.8 Hz, 2H), 6.81 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.81 – 3.62 (m, 6H), 2.85 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.73 – 2.57 (m, 4H), 1.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H
20I		1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*R*,4*R*)-4-甲氧基-1-(丙-2-基)吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	611, 613 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.55 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.28 – 5.17 (m, 1H), 3.98 – 3.89 (m, 5H), 3.81 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.10 (dd, *J* = 9.8, 6.5 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 10.7, 6.2 Hz, 1H), 2.74 – 2.62 (m, 1H), 2.40 – 2.30 (m, 2H), 0.99 (dd, *J* = 7.6, 6.3 Hz, 6H)

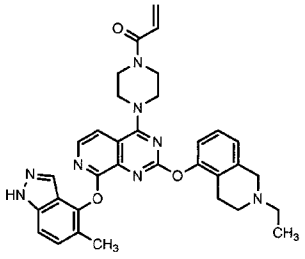
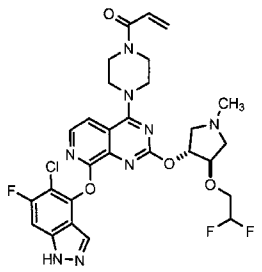
21l		*rac*-1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*S*,4*R*)-4-乙基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	581, 583 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.53 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 5.05 – 4.97 (m, 1H), 3.93 – 3.76 (m, 8H), 2.96 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.77 - 2.72 (m, 1H), 2.70 – 2.65 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.08 – 2.14 (m, 1H), 2.01 – 1.93 (m, 1H), 1.84 – 1.74 (m, 1H), 1.44 – 1.35 (m, 1H), 0.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)
22l		1-(4-{8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[(2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	615 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.47 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 4H), 3.70 (m, 4H), 3.49 (s, 3H), 2.67 – 2.58 (m, 2H), 2.56 – 2.50 (m, 4H)

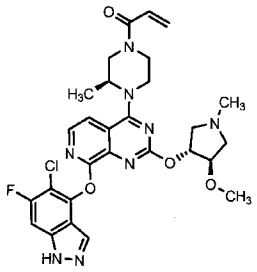
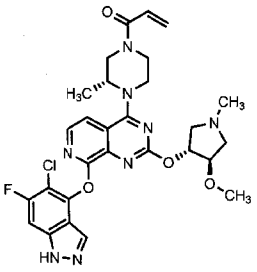
23l		*rac*-1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*S*,4*R*)-4-(二甲胺基)四氫呋喃-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	583, 585 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.52 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 5.8, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 5.8, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.7, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.6, 10.5, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.2, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3, 1H), 5.44 – 5.39 (m, 1H), 4.04 – 3.97 (m, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 4H), 3.87 – 3.75 (m, 5H), 3.63 – 3.57 (m, 1H), 3.04 – 2.98(m, 1H), 2.22 (s, 6H)
24l		*rac*-1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*S*,4*R*)-1,4-二甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	567, 569 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.58 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 4.96 – 4.92 (m, 1H), 3.98 – 3.88 (m, 4H), 3.71 – 3.86 (m, 4H), 2.91 (dd, *J* = 8.8, 7.4 Hz, 1H), 2.77 – 2.69 (m, 2H), 2.19 – 2.31 (m, 4H), 1.94 (dd, *J* = 8.8, 6.9 Hz, 1H), 1.19 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)

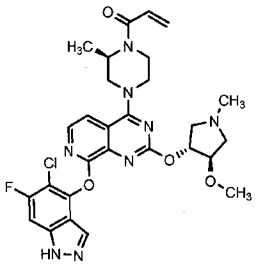
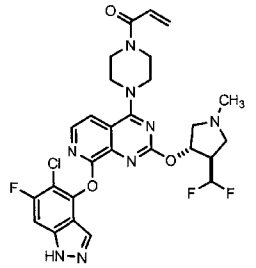
25l		*rac*-1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*S*,4*S*)-1,4-二甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	567, 569 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.61 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 5.44 – 5.29 (m, 1H), 3.98 – 3.88 (m, 4H), 3.81 (d, *J* = 30.3 Hz, 4H), 3.19 (dd, *J* = 10.5, 6.2 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 8.7, 7.0 Hz, 1H), 2.46 – 2.39 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)
26l		1-(4-{8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[(5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-7-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	579, 581 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.59 (s, 1H), 7.78 – 7.69 (m, 2H), 7.64 – 7.54 (m, 2H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 5.17 (dd, *J* = 5.7, 3.3 Hz, 1H), 3.94 – 3.76 (m, 8H), 3.18 (dd, *J* = 10.6, 5.9 Hz, 1H), 2.71 (dd, *J* = 15.6, 5.9 Hz, 2H), 2.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 0.96 (dd, *J* = 8.2, 3.0 Hz, 1H), 0.82 – 0.73 (m, 1H), 0.68 – 0.53 (m, 2H)

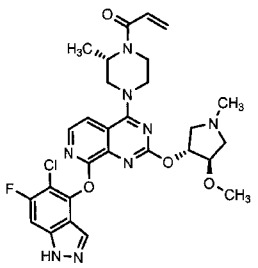
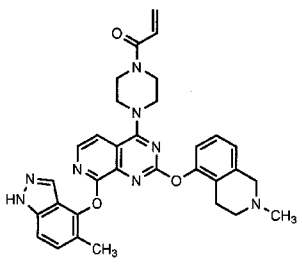
27I		*rac*-1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*R*,4*R*)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基哌啶-4-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	625, 627 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.49 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 5.8, 1H), 7.67 (d, *J* = 5.9, 1H), 7.59 – 7.45 (m, 2H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.5, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.6, 2.4, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.3, 1H), 4.53 – 4.44 (m, 1H), 3.92 – 3.87 (m, 4H), 3.86 – 3.74 (m, 4H), 3.43 (t, *J* = 5.9, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.86 (d, *J* = 7.2, 2H), 2.17 – 1.92 (m, 3H), 1.85 – 1.78 (m, 2H), 1.54 – 1.42 (m, 2H), 0.82 (d, *J* = 5.9, 3H)
28I		1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*S*,4*S*)-1,4-二甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	545 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.11 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.53 (m, 2H), 7.37 - 7.35 (m, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 6.87 - 6.80 (m, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 5.32 – 5.28 (m, 1H), 4.00 – 3.97 (m, 1H), 3.93 – 3.87 (m, 4H), 3.84 (br. s, 2H), 3.76 (br. s, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.03 – 2.99 (m, 1H), 2.93 – 2.89 (m, 1H), 2.68 – 2.64 (m, 1H), 2.34 – 2.31 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)

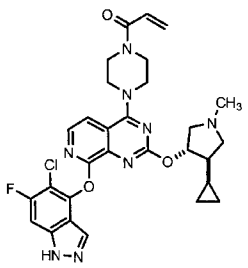
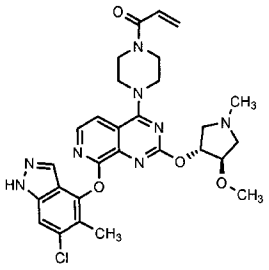
29l		*rac*-1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*R*,4*R*)-1,3-二甲基哌啶-4-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	581 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.51 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 2H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.49 (td, *J* = 9.9, 4.3 Hz, 1H), 3.96 – 3.88 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 2.79 – 2.69 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.98 (dd, *J* = 13.0, 7.9 Hz, 2H), 1.91 – 1.82 (m, 1H), 1.72 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.61 – 1.40 (m, 1H), 0.82 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)
30l		1-[4-(8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[2-(丙-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	605 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.09 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 3.85 - 3.67 (m, 10H), 2.87 – 2.80 (m, 1H), 2.70 – 2.54 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H)

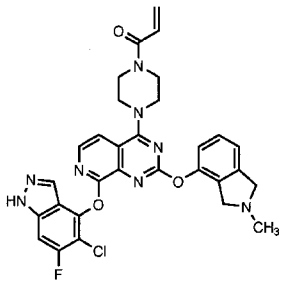
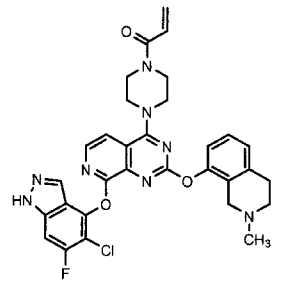
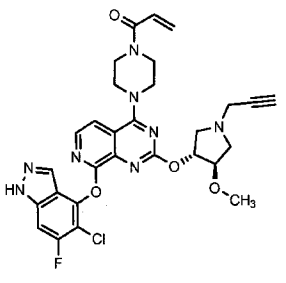
31l		1-(4-{2-[(2-乙基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)氧基]-8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	591 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.10 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.57 – 7.54 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 3.85 – 3.70 (m, 8H), 3.57 (s, 2H), 2.68 – 2.59 (m, 3H), 2.49 - 2.47 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)
32l		*rac*-1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*R*,4*R*)-4-(2,2-二氟乙氧基)-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	633, 635 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.51 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.9, 1.0 Hz, 1H), 6.23 – 6.11 (m, 2H), 5.96 (dt, *J* = 55.0, 3.8 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.31 – 5.24 (m, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 1H), 4.18 – 4.01 (m, 1H), 3.96 – 3.70 (m, 9H), 3.03 (dd, *J* = 10.2, 6.3 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 10.8, 5.9 Hz, 1H), 2.73 – 2.60 (m, 1H), 2.38 (dd, *J* = 9.9, 3.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H)

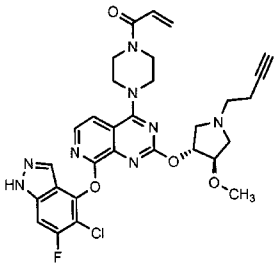
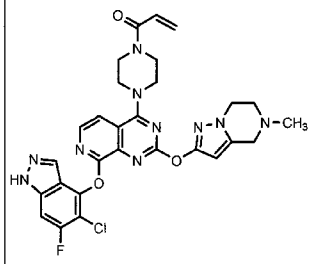
33I		1-[(3*S*)-4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*R*,4*R*)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	597, 599 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.54 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.83 (dd, *J* = 16.3, 10.7 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 5.28 – 5.21 (m, 1H), 4.80 (br. s, 1H), 4.47 – 3.85 (m, 6H), 3.62 – 3.60 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.04 – 3.00 (m, 1H), 2.90 – 2.79 (m, 1H), 2.71 – 2.64 (m, 1H), 2.30 (dd, *J* = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H)
34I		1-[(3*R*)-4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*R*,4*R*)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	597, 599 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.56 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.9, 0.8 Hz, 2H), 6.92 – 6.79 (m, 1H), 6.19 (dd, *J* = 16.7, 6.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 5.27 – 5.20 (m, 1H), 4.78 (br. s, 1H), 4.47 – 3.85 (m, 6H), 3.62 – 3.60 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.04 – 3.00 (m, 1H), 2.87 – 2.83 (m, 1H), 2.66 – 2.63 (m, 1H), 2.30 (dd, *J* = 9.8, 4.7 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H)

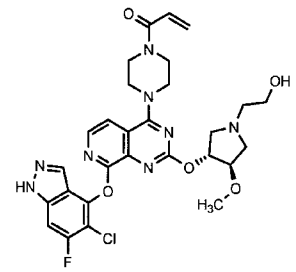
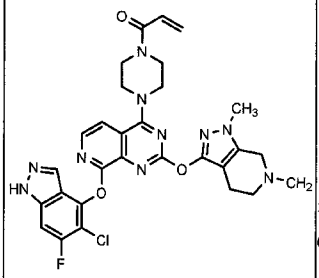
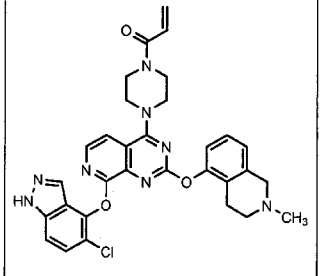
35l		1-[(2*R*)-4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*R*,4*R*)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	597, 599 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.52 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 16.6, 10.4 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 5.29 – 5.24 (m, 1H), 4.71 – 4.46 (m, 2H), 4.34 – 4.29 (m, 1H), 4.17 – 4.10 (m, 1H), 3.98 – 3.92 (m, 1H), 3.80 – 3.74 (m, 1H), 3.60 – 3.46 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.03 (dd, *J* = 9.9, 6.4 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 10.7, 6.0 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.32 (dd, *J* = 9.9, 4.6 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.25 (br. s, 3H)
36l		*rac*-1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*S*,4*R*)-4-(二氟甲基)-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	603, 605 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.58 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.9, 1.0 Hz, 1H), 6.87 – 6.80 (m, 1H), 6.79 (dd, *J* = 114.2, 3.1 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.33 – 5.23 (m, 1H), 3.98 – 3.73 (m, 8H), 2.99 – 2.73 (m, 3H), 2.71 – 2.61 (m, 1H), 2.41 – 2.31 (m, 1H), 2.26 (s, 3H)

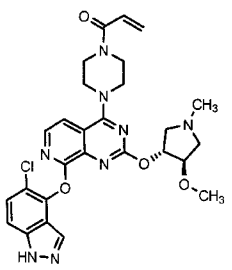
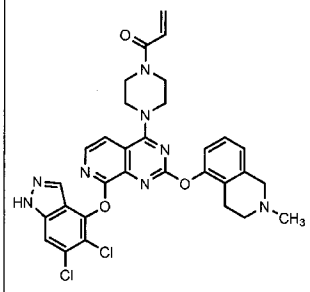
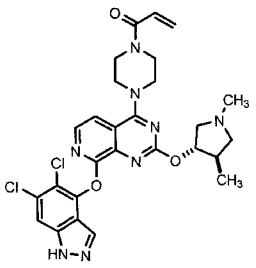
37l		1-[(2*S*)-4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*R*,4*R*)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	597, 599 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) 7.78 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.83 – 6.75 (m, 1H), 6.27 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.60 – 5.56 (m, 1H), 4.51 – 4.43 (m, 1H), 4.33 – 4.27 (m, 1H), 4.26 – 4.20 (m, 1H), 4.15 – 4.01 (m, 1H), 3.89 (dd, *J* = 13.6, 3.9 Hz, 1H), 3.74 – 3.60 (m, 2H), 3.57 – 3.53 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.42 – 3.33 (m, 2H), 3.20 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.06 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.35 (br. s, 3H)
38l		1-(4-{8-[(5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[(2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	577 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.09 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.88 – 3.80 (m, 4H), 3.80 – 3.63 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.67 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)

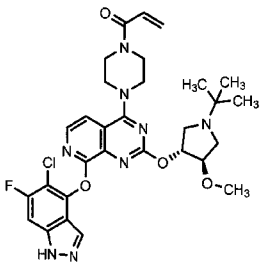
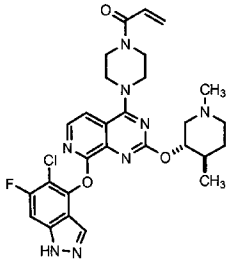
39l		*rac*-1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*S*,4*R*)-4-環丙基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	593 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d 13.54 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 5.20 – 5.15 (m, 1H), 3.91 (br. s, 4H), 3.86 – 3.75 (m, 4H), 2.89 – 2.84 (m, 1H), 2.80 (dd, *J* = 10.6, 6.0 Hz, 1H), 2.68 – 2.65 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.17 – 2.11 (m, 1H), 1.79 – 1.73 (m, 1H), 0.95 – 0.88 (m, 1H), 0.43 – 0.35 (m, 2H), 0.31 – 0.26 (m, 1H), 0.17 (d, *J* = 3.1 Hz,1H)
40l		1-[4-(8-[(6-氯-5-甲基-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*R*,4*R*)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	579 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.24 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 6.87 – 6.80 (m, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 5.31 – 5.28 (m, 1H), 4.01 – 3.97 (m,1H), 3.95 – 3.89 (m, 4H), 3.86 – 3.74 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.04 (dd, *J* = 9.7, 6.5 Hz, 1H), 2.94 – 2.89 (m, 1H), 2.68 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.35 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)

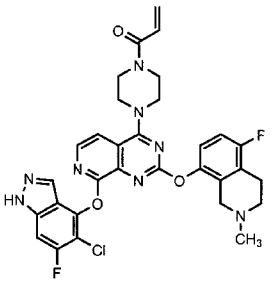
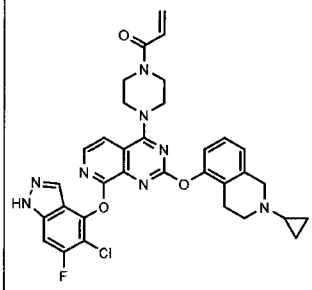
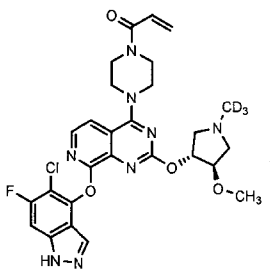
41I		1-(4-{8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[(2-甲基-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	601 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.58 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 3.98 – 3.66 (m, 12H), 2.40 (s, 3H)
42I		1-(4-{8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[(2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	615 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.93 – 3.61 (m, 8H), 3.52 (s, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 2H), 2.58 – 2.53 (m, 2H), 2.33 (s, 3H)
43I		1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*R*,4*R*)-4-甲氧基-1-(丙-2-炔-1-基)吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	607 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.56 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.5, 2.2 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.04 – 3.89 (m, 5H), 3.88 – 3.72 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.17 (s, 1H), 3.11 – 2.99 (m, 2H), 2.73 – 2.66 (m, 1H), 2.48 – 2.44 (m, 1H)

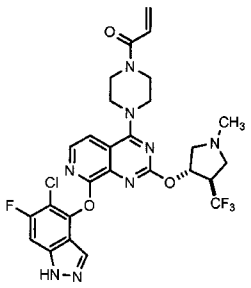
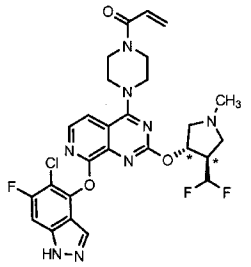
44I		1-[4-(2-{[(3*R*,4*R*)-1-(丁-3-炔-1-基)-4-甲氧基吡咯啶-3-基]氧基}-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	621 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.52 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 4H), 3.84 – 3.76 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.12 – 3.08 (m, 1H), 2.96 – 2.92 (m, 1H), 2.78 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.75 – 2.72 (m, 1H), 2.60 – 2.53 (m, 2H), 2.39 (dd, *J* = 9.8, 4.5 Hz, 1H), 2.34 – 2.28 (m, 2H)
45I		1-(4-{8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[(5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑並[1,5-*a*]吡嗪-2-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	605 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.52 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 6H), 3.86 - 3.75 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.37 (s, 3H)

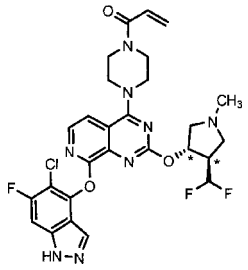
46I		1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*R*,4*R*)-1-(2-羥基乙基)-4-甲氧基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	613 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 16.8, 1.7 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J* = 10.6, 1.7 Hz, 1H), 5.65 – 5.60 (m, 1H), 4.27 – 4.23 (m, 1H), 4.11 – 4.02 (m, 4H), 3.96 – 3.87 (m, 4H), 3.80 – 3.74 (m, 2H), 3.65 – 3.59 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.50 – 3.45 (m, 1H), 3.43 – 3.37 (m, 1H), 3.24 – 3.18 (m, 1H), 3.14 – 3.03 (m, 2H)
47I		1-(4-{8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-[(1,6-二甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑並[3,4-c]吡啶-3-基)氧基]吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	619 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.53 (s, 1H), 7.79 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.6, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.3, 2.4 Hz, 1H), 3.99 – 3.90 (m, 4H), 3.89 – 3.80 (m, 2H), 3.80 – 3.67 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.65 (d, *J* = 16.6 Hz, 2H), 2.40 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H)
48I		1-(4-{8-[(5-氯-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-[(2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)氧基]吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	597 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.53 (s, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 5.8, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.8, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.6, 10.4, 1H), 6.18 (d, *J* = 16.6, 1H), 5.75 (d, *J* = 12.4, 1H), 3.95 (s, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.71 – 2.61 (m, 2H), 2.44 – 2.36 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)

49I		1-[4-(6-氯-8-[(5-氯-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	565 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.43 (s, 1H), 8.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.82 – 7.68 (m, 2H), 7.60 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 6.83 (dd, J = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.24 – 6.10 (m, 1H), 5.82 – 5.69 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.97 – 3.77 (m, 9H), 3.36 (s, 3H), 3.07 – 3.00 (m, 1H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 2.73 – 2.64 (m, 1H), 2.38 – 2.24 (m, 4H)
50I		1-(4-{8-[(5,6-二氯-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[(2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	631 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.58 (s, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 3H), 7.64 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 16.6, 2.1 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.4, 2.1 Hz, 1H), 3.85 (br s, 4H), 3.73 (d, J = 29.1 Hz, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.68 – 2.62 (m, 2H), 2.57 – 2.53 (m, 2H), 2.33 (s, 3H)
51I		*rac*-1-[4-(8-[(5,6-二氯-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*S*,4*R*)-1,4-二甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	583 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.56 (br. s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 2H), 7.62 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.86 – 6.80 (m, 1H), 6.18 (dd, J = 16.7, 2.2 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 4.96 - 4.92 (m, 1H), 3.96 - 3.89 (m, 4H), 3.80 (dd, J = 30.3, 3.6 Hz, 4H), 3.22 – 3.20 (m, 1H), 2.94 - 2.90 (m, 1H), 2.73 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.96 - 1.91 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.1 Hz, 3H)

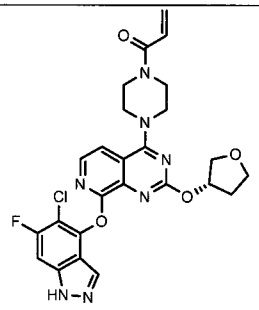
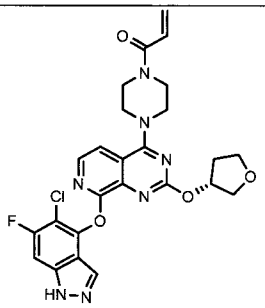
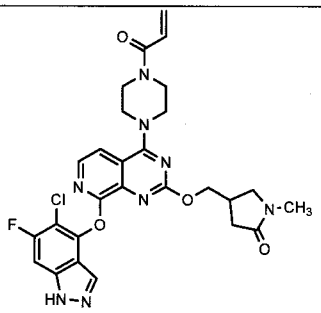
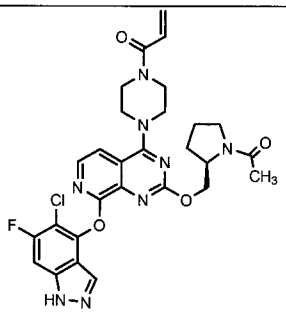
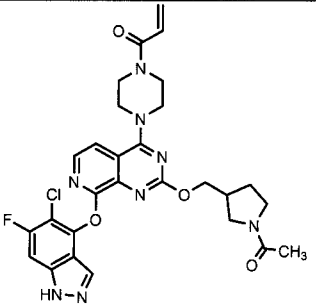
52I		1-[4-(2-{[(3*R*,4*R*)-1-三級丁基-4-甲氧基吡咯啶-3-基]氧基}-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	625 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.52 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.6, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.2 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.06 – 3.67 (m, 8H), 3.35 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.00 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.01-1.23 (m, 9H)
53I		*rac*-1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*S*,4*R*)-1,4-二甲基哌啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	581 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.53 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.1 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.1 Hz, 1H), 4.82 – 4.76 (m, 1H), 3.94 – 3.89 (m, 4H), 3.86 – 3.75 (m, 4H), 3.18 (dd, *J* = 9.9, 4.1 Hz, 1H), 2.69 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 1.81 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 1.74 – 1.69 (m, 1H), 1.64 – 1.56 (m, 1H), 1.38 – 1.29 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

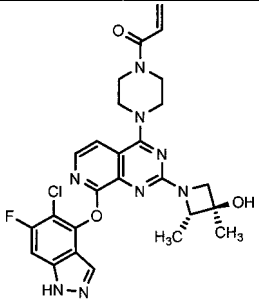
54I		1-(4-{8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[(5-氟-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	633 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.52 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 5.8, 1H), 7.76 – 7.64 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.8, 1H), 7.13 – 6.99 (m, 2H), 6.81 (dd, *J* = 16.6, 10.4, 1H), 6.17 (d, *J* = 16.7, 1H), 5.73 (d, *J* = 11.0, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.75 (d, *J* = 30.8, 4H), 3.36 (s, 2H), 2.79 (t, *J* = 9.9, 2H), 2.58 (t, *J* = 5.3, 2H), 2.29 (s, 3H)
55I		1-(4-{8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[(2-環丙基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	641 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.51 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.06 – 6.95 (m, 2H), 6.81 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 16.7, 2.0 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 10.5, 2.1 Hz, 1H), 3.86 (br.s, 4H), 3.80 - 3.65 (d, 6H), 2.84 - 2.73 (m, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 1.77 (s, 1H), 0.50 - 0.41 (m, 2H), 0.40 - 0.33 (m, 2H)
56I		1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*R*,4*R*)-4-甲氧基-1-(^{2}H$_3$)甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	586 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.53 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.2 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 5.27 – 5.22 (m, 1H), 3.99 – 3.90 (m, 5H), 3.92 – 3.77 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.03 – 2.98 (m, 1H), 2.87 – 2.83 (m 1H), 2.68 – 2.59 (m, 1H), 2.34 – 2.26 (m, 1H)

57I		1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*S*,4*R*)-1-甲基-4-(三氟甲基)吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	621 (M+H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.56 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.2 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.5, 2.2 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 52.4, 18.2 Hz, 8H), 3.04 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 10.5, 6.0 Hz, 1H), 2.73 – 2.65 (m, 1H), 2.47 – 2.43 (m, 1H), 2.25 (s, 3H)
58I	 *表示相對立體化學 (第一個洗提出的鏡像異構物)	1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*S*,4*R*)-*rel*-4-(二氟甲基)-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	603, 605 (M+H)	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.92 – 6.61 (m, 2H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 5.35 – 5.24 (m, 1H), 4.05 – 3.87 (m, 4H), 3.80 (d, *J* = 41.1 Hz, 4H), 2.93 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.89 – 2.76 (m, 2H), 2.66 (dd, *J* = 10.7, 6.0 Hz, 1H), 2.36 (dd, *J* = 9.4, 7.4 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H)

59I	 *表示相對立體化學 (第二個洗提出的鏡像異構物)	1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3*S*,4*R*)-*rel*-4-(二氟甲基)-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	603, 605 (M+H)	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.9, 1.0 Hz, 1H), 6.89 – 6.54 (m, 2H), 6.18 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 5.29 (dd, *J* = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 4H), 3.80 (d, *J* = 42.3 Hz, 4H), 2.93 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.90 – 2.76 (m, 2H), 2.66 (dd, *J* = 10.7, 6.0 Hz, 1H), 2.36 (dd, *J* = 9.4, 7.3 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H)

【0380】下表中的實例係以平行資料庫模式(parallel library format)使用方法I及用於製備1-(4-{8-[(5-氯-6-甲基-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-[3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基]-6-甲基吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**實例-1I**)、1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3S)-3-氟-1-甲基哌啶-3-基]甲氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(**實例-2I**)、和1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(**實例-10I**)的步驟製備。下列實例係在對製備**實例-1I**、**實例-2I**、和**實例-10I**所用的例示步驟進行熟悉此項技術之人士可以明白之非關鍵的變化和取代的情況下進行。

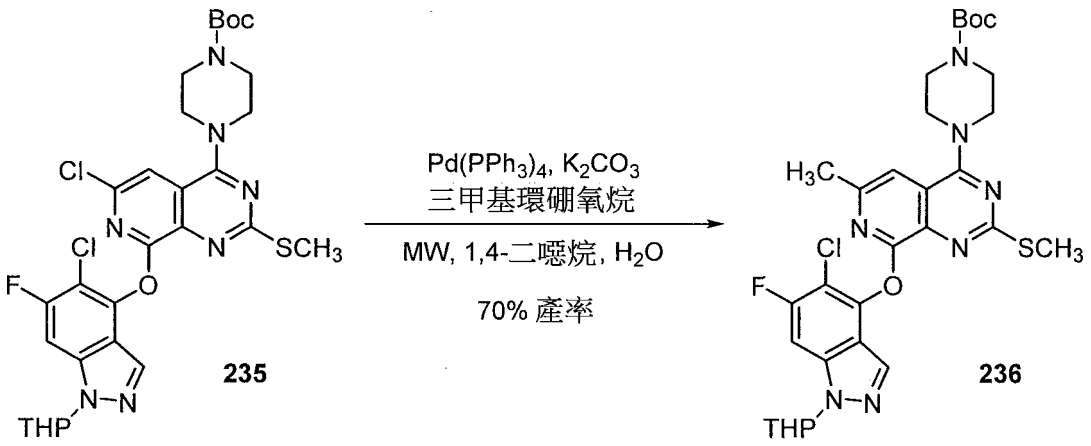
實例	結構式	化合物名稱	LCMS *m/z*
1J		1-(4-{8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[(3*S*)-四氫呋喃-3-氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	540 (M+H)
2J		1-(4-{8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[(3*R*)-四氫呋喃-3-氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	540 (M+H)
3J		4-[({4-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-2-基}氧基)甲基]-1-甲基吡咯啶-2-酮	581 (M+H)
4J		1-[4-(2-{[(2*R*)-1-乙醯基吡咯啶-2-基]甲氧基}-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	595 (M+H)
5J		1-(4-{2-[(1-乙醯基吡咯啶-3-基)甲氧基]-8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	595 (M+H)

6J		1-(4-{8-[(5-氯-6-氟-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-[(2*S*,3*R*)-3-羥基-2,3-二甲基氮雜環丁烷-1-基]吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-基}哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	533 (M+H)

【0381】下列實例係依據通用方法K製備：

1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}-6-甲基吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(實例-1K)之製備

步驟1：

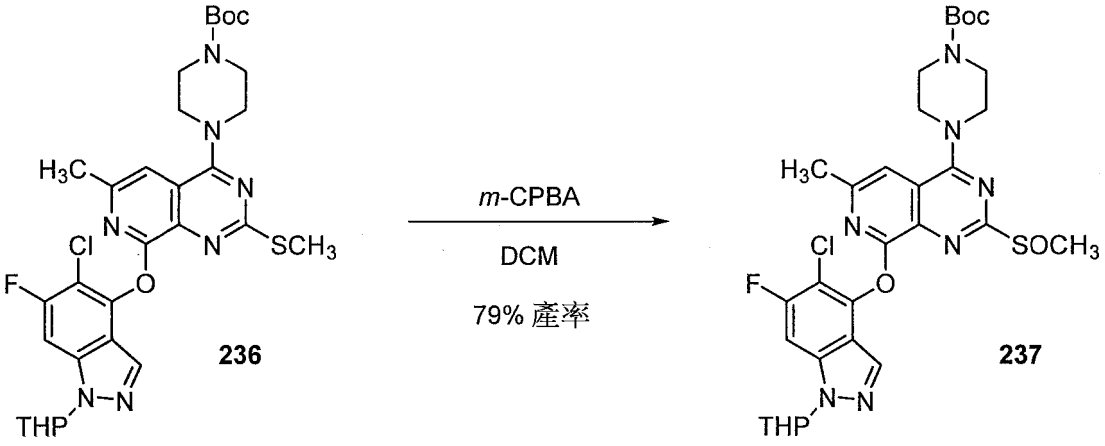


【0382】4-[6-氯-8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-(甲硫基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**235**)(500mg，0.752mmol)、三甲基環硼氧烷(trimethylboroxine)(236mg，1.88mmol)、K_2CO_3(311mg，2.26mmol)、和$Pd(PPh_3)_4$(86.9mg，0.0752mmol)於1,4-二噁烷(10mL)和H_2O(1mL)所形成的混合物經N_2脫氣2分鐘。反應混合物以NW輻射加熱至100℃歷時3h。LCMS分析顯示起始物消耗完且所欲產物生成。反應混合物冷卻至室溫及

濃縮。殘餘物經快速層析純化(SiO_2，0-60% EtOAc/石油醚)，得4-[8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-6-甲基-2-(甲硫基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**236**)(340mg，70%產率)的黃色固體。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 7.85(d, J=9.4Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.43(s, 1H), 5.87(dd, J=9.7, 2.0Hz, 1H), 3.95-3.74(m, 6H), 3.62-3.50(m, 4H), 2.49(s, 3H), 2.42-2.32(m, 1H)2.28(s, 3H), 2.06-1.94(m, 2H), 1.82-1.65(m, 1H), 1.63-1.53(m, 2H), 1.44(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 644, 646(M+H)。

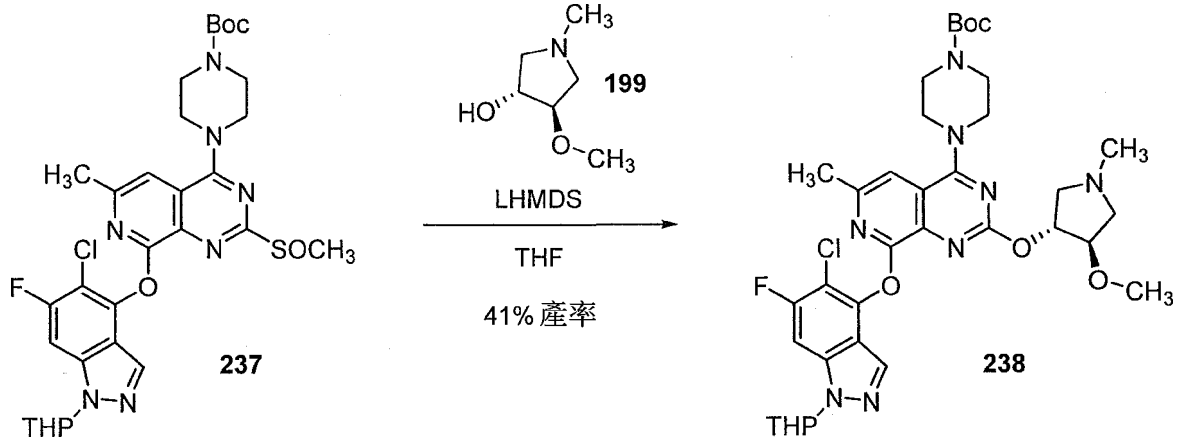
步驟2：



【0383】在攪拌之由4-[8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-6-甲基-2-(甲硫基)吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**236**)(430mg，0.528mmol)於DCM(5mL)所形成的溶液中分批加入m-CPBA(80%，114mg，0.528mmol)。4 h後，LCMS分析顯示起始物消耗完及產物生成。在混合物中加入飽和Na_2SO_3水溶液(10mL)以使反應驟停和以H_2O(20mL)稀釋。使雙層的混合物分

層。水層經DCM(2x20mL)萃取。合併的有機層經飽和$NaHCO_3$水溶液(20mL)和食鹽水沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。殘餘物經快速層析純化(SiO_2，0-100% EtOAc/石油醚)，得4-[8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-(甲烷亞磺醯基)-6-甲基吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**237**)(275mg，79%產率)的黃色油狀物。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 7.94-7.87(m, 2H), 7.56(s, 1H), 5.89(dd, J=9.7, 2.1Hz, 1H), 4.03-3.86(m, 5H), 3.84-3.73(m, 1H), 3.65-3.50(m, 4H), 2.93(s, 3H), 2.43-2.34(m, 1H), 2.32(s, 3H), 2.10-1.95(m, 2H), 1.81-1.66(m, 1H), 1.65-1.53(m, 2H), 1.44(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 660, 662(M+H)。

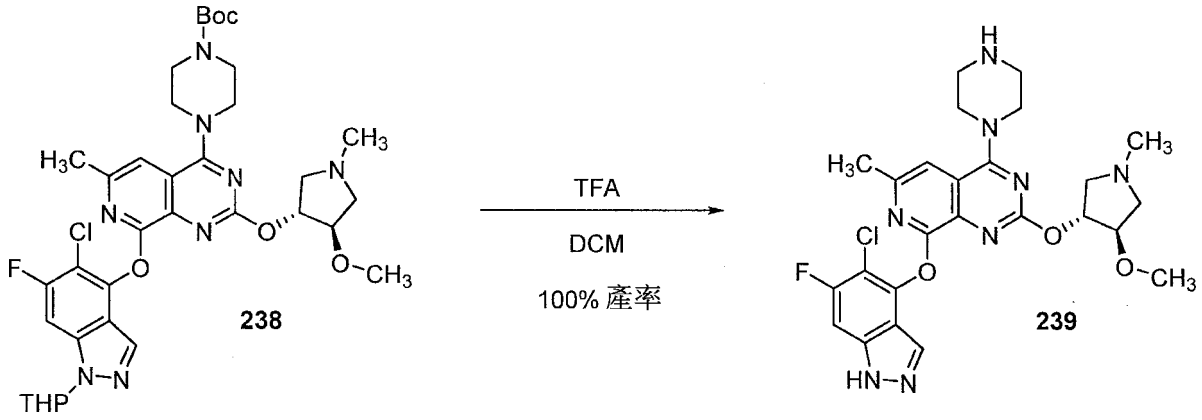
步驟3：



【0384】在室溫下，在攪拌之由4-[8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-(甲烷亞磺醯基)-6-甲基吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**237**)(267mg，0.404mmol)和(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-醇(**199**)(79.6mg，0.607mmol)於乾燥THF(4mL)所形成

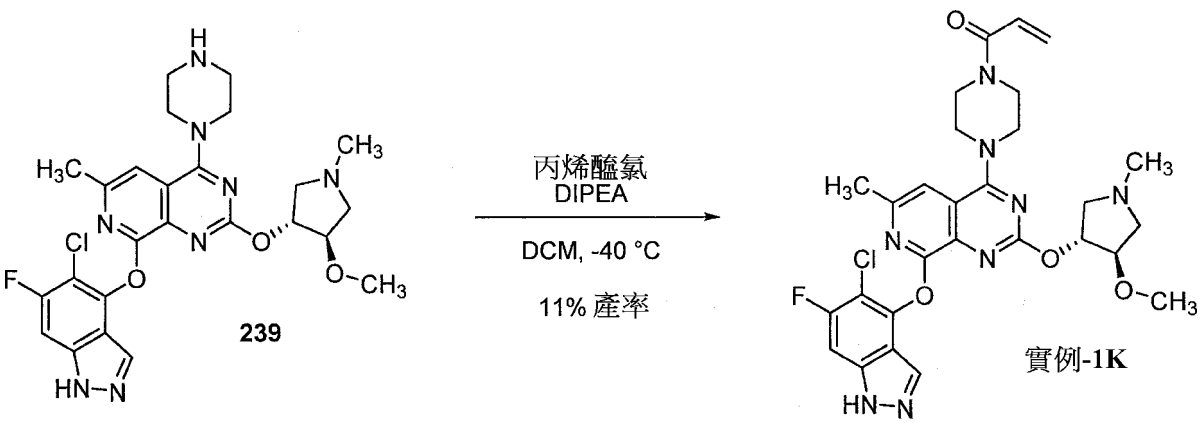
的溶液中逐滴加入LHMDS(1.0M THF溶液，0.607ml，0.607mmol)。所得的混合物在室溫下攪拌3h。LCMS分析顯示起始物消耗完且所欲產物生成。在混合物中加入飽和NH_4Cl水溶液(10mL)以使反應驟停，水層經EtOAc(3x20mL)萃取。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。粗質殘餘物經逆相快速層析純化(0-100% MeCN/H_2O + 0.05%甲酸)，得4-(8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}-6-甲基吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**238**)(120mg，41%產率)的黃色固體。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 7.84(d, J=9.3Hz, 1H), 7.70(d, J=10.2Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 5.92-5.83(m, 1H), 5.15(s, 1H), 3.95-3.70(m, 7H), 3.56(br.s,, 4H), 3.31(s, 3H), 3.05-2.92(m, 1H), 2.84-2.71(m, 1H), 2.60-2.52(m, 1H), 2.39-2.32(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.28-2.24(m, 1H), 2.23-2.17(m, 3H), 2.05-1.95(m, 2H), 1.79-1.66(m, 1H), 1.62-1.54(m, 2H), 1.44(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 727, 729(M+H)。

步驟4：



【0385】在攪拌之由4-(8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}-6-甲基吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**238**)(120mg，0.165mmol)於DCM(4mL)所形成的溶液中加入TFA(2mL)。混合物在室溫下攪拌5h。LCMS分析顯示起始物消耗完。反應混合物經濃縮至乾燥，得8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}-6-甲基-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶(**239**)(89.6mg，100%產率)的棕色油狀物。LCMS(ESI)m/z 543，545(M+H)。

步驟5：



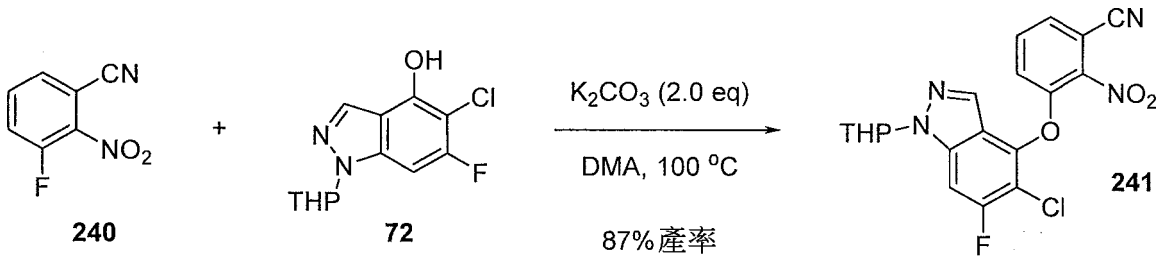
【0386】在攪拌之由8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}-6-甲基-4-(哌嗪-1-基)吡啶並[3,4-d]嘧啶(**239**)(89.6mg，0.165mg)於DCM(4mL)所形成的溶液中加入DIPEA(213mg，1.65mmol)。混合物冷卻至-40℃，及逐滴加入丙烯醯氯(17.9mg，0.198mmol)於DCM(1mL)所形成的溶液。加完後，混合物在相同溫度下繼續攪拌20分鐘。LCMS分析顯示起始物消耗完且所欲產物生成。在混合物中加入飽和$NaHCO_3$水溶液(20mL)以使反應驟停及以DCM(3x10mL)萃取。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。粗質殘餘物經逆相快速層析純化(0-100% MeCN/H_2O + 0.05%甲酸)，得1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}-6-甲基吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(**實例-1K**)(11mg，11%產率)的白色固體。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 13.50(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.53(dd, J=8.9, 1.0Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 6.83(dd, J=16.7, 10.5Hz, 1H), 6.18(dd, J=16.7, 2.4Hz, 1H), 5.75(dd, J=10.4, 2.4Hz, 1H), 5.17(dt, J=5.5, 2.6Hz, 1H), 3.98-3.87(m, 5H), 3.80(d, J=29.2Hz, 4H), 3.32(s, 3H), 3.00(dd, J=9.9, 6.4Hz, 1H), 2.80(dd, J=10.7, 6.0Hz, 1H), 2.58(dd, J=10.6, 3.0Hz, 1H), 2.33-2.25(m, 4H), 2.22(s, 3H)。LCMS(ESI)m/z 597, 599(M+H)。

【0387】下列實例係依據通用方法L製備：

1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3R,4R)-4-甲

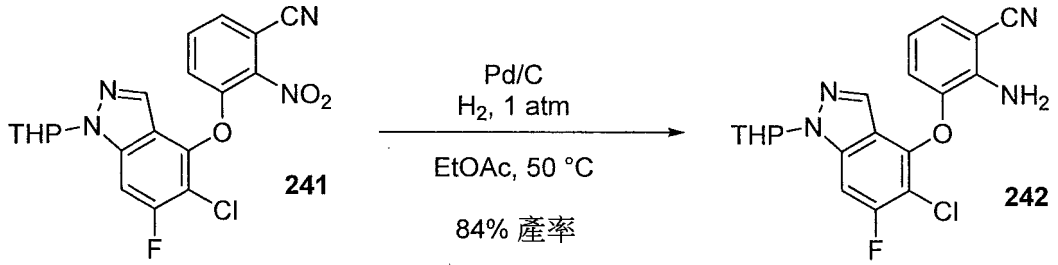
氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(實例-1L)之製備

步驟1：



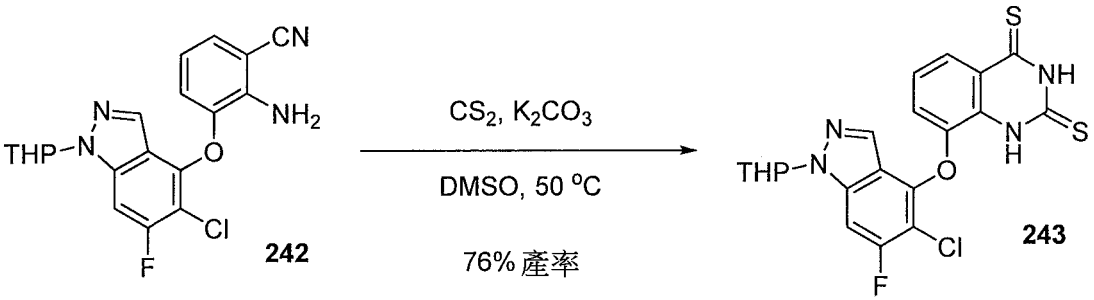
【0388】3-氟-2-硝基苯甲腈(240)(4.0g，24.1mmol)和5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-醇(**72**)(6.5g，24.1mmol)於DMA(20mL)所形成的混合物在100℃和N_2下攪拌1 h。混合物經濃縮，殘餘物經快速層析純化(SiO_2，7：3石油醚/EtOAc)，得3-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-硝基苯甲腈(**241**)(8.7g，87%產率)的黃色固體。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 8.02-7.92(m, 3H), 7.80-7.67(m, 1H), 7.40(dd, J=8.6, 0.8Hz, 1H), 5.89(dd, J=9.6, 2.2Hz, 1H), 3.89(d, J=11.7Hz, 1H), 3.84-3.70(m, 1H), 2.41-2.26(m, 1H), 2.04-1.95(m, 2H), 1.77-1.66(m, 1H), 1.58(t, J=6.2Hz, 2H)。LCMS(ESI)m/z 439, 441(M+Na)。

步驟2：



【0389】在3-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-硝基苯甲腈(**241**)(8.5g，20.4mmol)於EtOAc(200mL)所形成的溶液中加入Pd/C(10 wt%，850mg)，混合物在50℃下攪拌6 h。過濾混合物，及濃縮濾液。殘餘物經快速層析純化(SiO_2，1：1石油醚/EtOAc)，得2-胺基-3-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}苯甲腈的白色固體(**242**)(6.6g，84%產率)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 7.79(d, J=8.9Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.30(dd, J=7.9, 1.2Hz, 1H), 6.82(dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 6.52(t, J=7.9Hz, 1H), 6.22(s, 2H), 5.83(dd, J=9.7, 2.4Hz, 1H), 3.88-3.85(m, 1H), 3.82-3.71(m, 1H), 2.36-2.26(m, 1H), 2.08-1.89(m, 2H), 1.79-1.65(m, 1H), 1.58-1.54(m, 2H)。LCMS(ESI)m/z 409, 411(M+Na)。

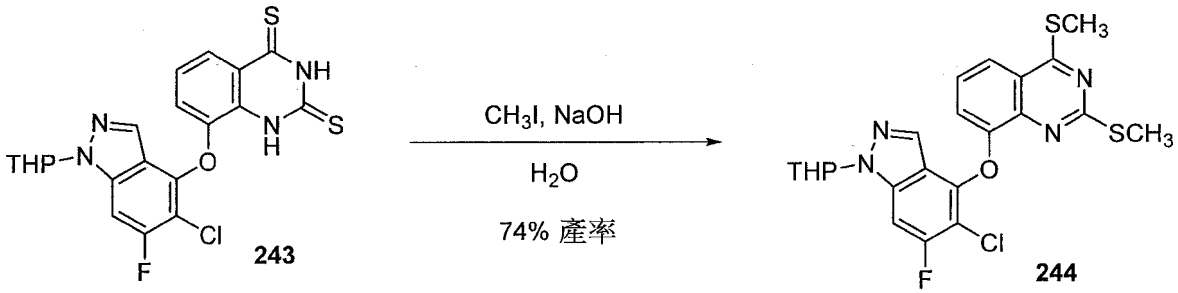
步驟3：



【0390】在2-胺基-3-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}苯甲腈(**242**)(6.6g，17.2mmol)和K_2CO_3(7.1g，51.2mmol)於DMSO(40mL)所形成的混合物中加入CS_2(13g，171mmol)，混合物在50℃下攪拌2 h。混合物倒

至水(300mL)中，在25℃下攪拌30分鐘，接著過濾。濾餅經H_2O(50mL)沖洗及乾燥，得8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}喹唑啉-2,4(1H,3H)-二硫酮(**243**)(6.0g，76%產率)的黃色固體。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 13.80(s, 1H), 13.02(s, 1H), 8.12(dd, J=8.1, 1.3Hz, 1H), 7.84(dd, J=8.6, 4.7Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 7.21-7.14(m, 1H), 7.12-7.07(m, 1H), 5.87-5.86(m, 1H), 3.89-3.86(m, 1H), 3.80-3.72(m, 1H), 2.38-2.26(m, 1H), 2.05-1.91(m, 2H), 1.77-1.65(m, 1H), 1.60-1.54(m, 2H)。LCMS(ESI)m/z 485, 487(M+Na)。

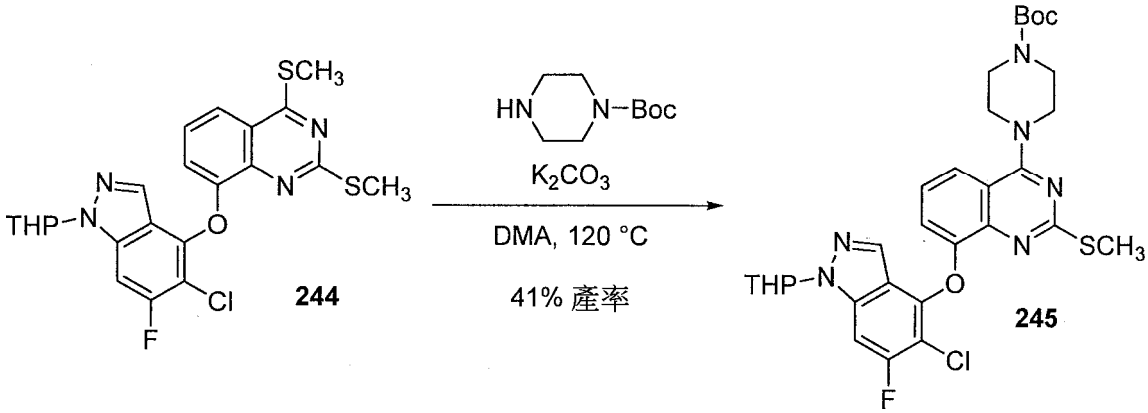
步驟4：



【0391】在8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}喹唑啉-2,4(1H,3H)-二硫酮(**243**)(6.0g，13.0mmol)於NaOH水溶液(15mL，1M)所形成的溶液中加入H_2O(20mL)，混合物在25℃下攪拌10分鐘。加入甲基碘(3.7g，1.6mL，25.9mmol)，混合物在25℃下攪拌1h。形成黃色固體。混合物經乙酸乙酯(3x200mL)萃取。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。殘餘物經快速層析純化(SiO_2，4：1石油醚/EtOAc)，得8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-

2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2,4-二(甲硫基)喹唑啉(**244**)(4.7g，74%產率)的黃色固體。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 7.94(dd, J=8.3, 1.2Hz, 1H), 7.80(dd, J=7.8, 1.2Hz, 1H), 7.70(dd, J=9.3, 0.7Hz, 1H), 7.62(t, J=8.1Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 5.78(dd, J=9.7, 2.5Hz, 1H), 3.85-3.83(m, 1H), 3.77-3.67(m, 1H), 2.64(s, 3H), 2.27-2.18(m, 1H), 2.10(s, 3H), 1.99-1.92(m, 1H), 1.90-1.85(m, 1H), 1.73-1.60(m, 1H), 1.56-1.50(m, 2H)。LCMS(ESI)m/z 491, 493(M+H)。

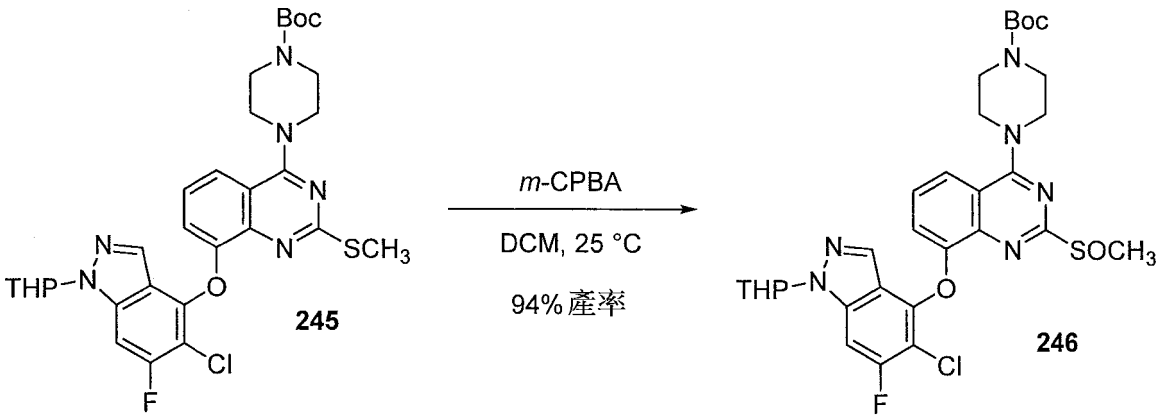
步驟5：



【0392】在8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2,4-二(甲硫基)喹唑啉(**244**)(2.0g，4.1mmol)和哌嗪-1-甲酸三級丁酯(1.5g，8.2mmol)於DMA(15mL)所形成的混合物中加入K_2CO_3(562mg，4.1mmol)，混合物在120℃下攪拌16h。混合物經濃縮，殘餘物經快速層析純化(SiO_2，3：2石油醚/EtOAc)，得4-[8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-(甲硫基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**245**)(1.1g，41%產率)的黃色固體。^{1}H NMR

(400MHz, DMSO-d_6)δ 7.92-7.85(m, 1H), 7.73(dd, J=7.7, 0.9Hz, 1H), 7.64(d, J=8.8Hz, 1H), 7.48(t, J=8.1Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 5.80-5.74(m, 1H), 3.83-3.67(m, 6H), 3.55(br.s, 4H), 2.28-2.16(m, 1H), 2.03-1.92(m, 4H), 1.89-1.85(m, 1H), 1.73-1.60(m, 1H), 1.59-1.49(m, 2H), 1.43(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 629, 631(M+H)。

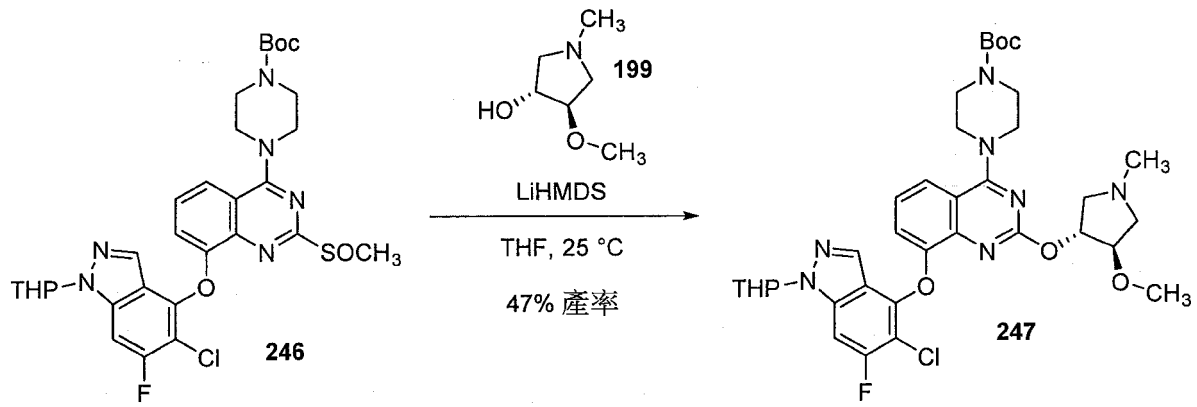
步驟6：



【0393】在4-[8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-(甲硫基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**245**)(1.0g，1.6mmol)於DCM(10mL)所形成的溶液中加入m-CPBA(274mg，1.6mmol)，混合物在20℃下攪拌2h。LCMS分析顯示轉換成所欲產物。混合物經DCM(20mL)稀釋及以飽和Na_2SO_3水溶液(2x20mL)、飽和$NaHCO_3$水溶液(20mL)、和食鹽水(20mL)沖洗。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，得4-[8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-(甲烷亞磺醯基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**246**)(960mg，94%產率)的黃色固體。^{1}H NMR

(400MHz, DMSO-d_6)δ 7.95(d, J=8.4Hz, 1H), 7.78(d, J=9.2Hz, 1H), 7.54(t, J=8.1Hz, 1H), 7.46-7.39(m, 1H), 7.22(d, J=6.3Hz, 1H), 5.82(dd, J=9.7, 2.3Hz, 1H), 3.93-3.84(m, 5H), 3.79-3.69(m, 1H), 3.59(br.s, 4H), 2.68(d, J=5.7Hz, 3H), 2.34-2.26(m, 1H), 2.00-1.89(m, 2H), 1.73-1.66(m, 1H), 1.60-1.52(m, 2H), 1.44(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 645, 647(M+H)。

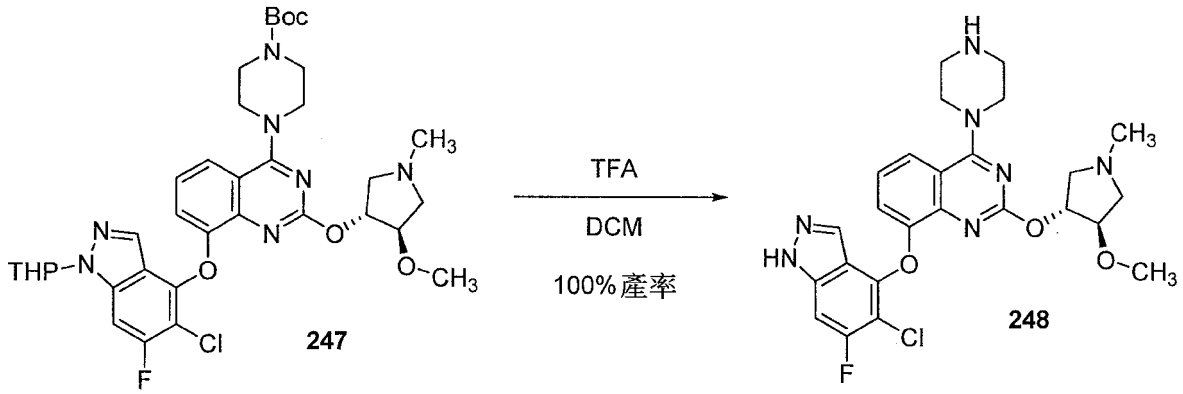
步驟7：



【0394】在4-[8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-(甲烷亞磺醯基)喹唑啉-4-基]哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**246**)(250mg，0.388mmol)和(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-醇(199)(67mg，0.504mmol)於THF(5mL)所形成的混合物中加入LiHMDS(0.5mL，0.5mmol，1M)，混合物在25℃下攪拌1h。混合物經水(2mL)稀釋及濃縮。殘餘物經逆相快速層析純化(C18，40g，50% MeCN/H_2O+0.1%甲酸)，得4-(8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}喹唑

啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**247**)(130mg，47%產率)的白色固體。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 7.95(dd, J=8.1, 3.6Hz, 1H), 7.76(t, J=6.7Hz, 1H), 7.63(dd, J=9.0, 5.8Hz, 1H), 7.45(dd, J=8.1, 2.9Hz, 1H), 6.62(d, J=27.6Hz, 1H), 5.74(dd, J=9.7, 2.1Hz, 1H), 4.52(d, J=2.5Hz, 1H), 3.82-3.71(m, 7H), 3.56-3.50(m, 5H), 3.10(d, J=9.3Hz, 3H), 2.96-2.93(m, 1H), 2.25-2.13(m, 1H), 2.07-2.04(m, 4H), 1.94-1.84(m, 3H), 1.70-1.61(m, 1H), 1.54-1.48(m, 2H), 1.42(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 712, 714(M+H)。

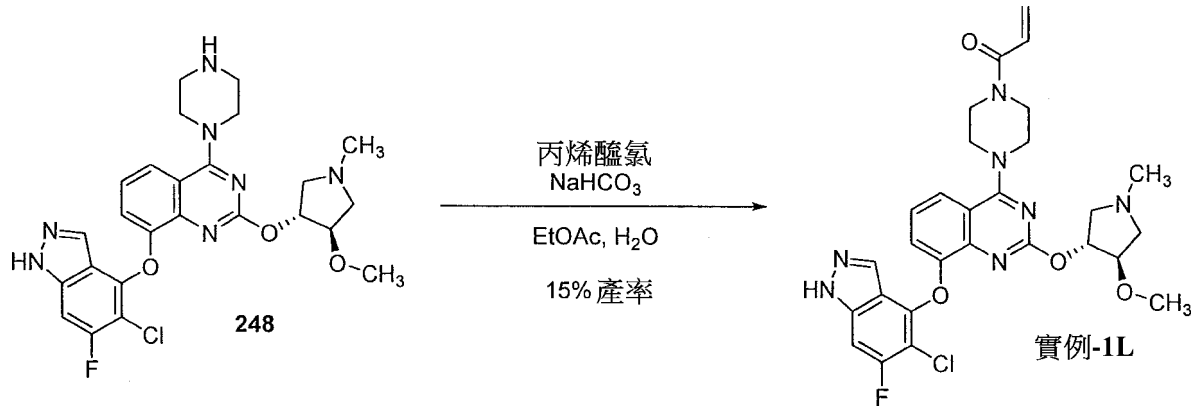
步驟8：



【0395】在4-(8-{[5-氯-6-氟-1-(噁烷-2-基)-1H-吲唑-4-基]氧基}-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}喹唑啉-4-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(**247**)(130mg，0.18mmol)於DCM(4mL)所形成的溶液中加入TFA(2mL)，混合物在25℃下攪拌2h。混合物經濃縮，得8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉(**248**)(117mg，100%產率)

的黃色油狀物，用於下一個步驟無須純化。LCMS(ESI) m/z 528，530(M+H)。

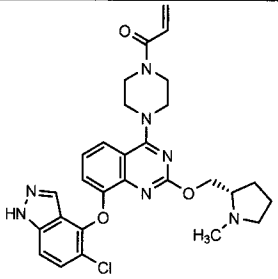
步驟9：



【0396】在8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉(**248**)(117mg，0.18mmol)於EtOAc(40mL)和飽和$NaHCO_3$水溶液(40mL)所形成的溶液中加入丙烯醯氯(33mg，0.36mmol)，混合物在25℃下攪拌30分鐘。混合物經EtOAc(3x40mL)萃取。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。殘餘物經逆相快速層析純化(C18，0-25% MeCN/H_2O+0.1%甲酸)，得1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(**實例-1L**)(16mg，15%產率)的白色固體。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 13.35(s, 1H), 7.97(d, J=8.4Hz, 1H), 7.74(d, J=7.0Hz, 1H), 7.44(t, J=8.1Hz, 1H), 7.31(d, J=8.8Hz, 1H), 6.80(d, J=10.5Hz, 1H), 6.60(s, 1H), 6.17(dd, J=16.7, 2.3Hz, 1H),

5.74(dd, J=10.4, 2.3Hz, 1H), 4.57-4.51(m, 1H), 3.82-3.76(m, 9H), 3.10(s, 3H), 2.93(s, 1H), 2.15(dd, J=10.5, 6.0Hz, 1H), 2.11-2.04(m, 4H), 1.99(d, J=8.8Hz, 1H)。LCMS(ESI)m/z 582, 584(M+H)。

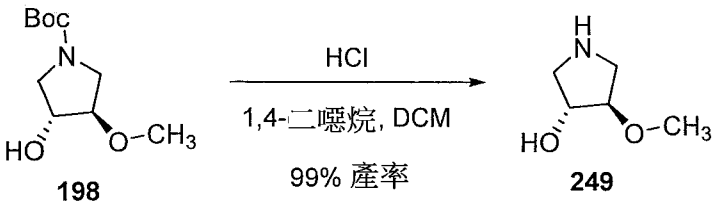
【0397】下表中的實例係使用方法L及用於製備1-[4-(8-[(5-氯-6-氟-1H-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(3R,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-基]氧基}喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮(**實例-1L**)的步驟製備。下列實例係在對製備**實例-1L**所用的例示步驟進行熟悉此項技術之人士可以明白之非關鍵的變化和取代的情況下進行。

實例	結構式	化合物名稱	LCMS *m/z*
2L		1-[4-(8-[(5-氯-1*H*-吲唑-4-基)氧基]-2-{[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基}喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基]丙-2-烯-1-酮	548 (M+H)

其他中間物之製備：

(3R,4R)-1-乙基-4-甲氧基吡咯啶-3-醇(250)之製備

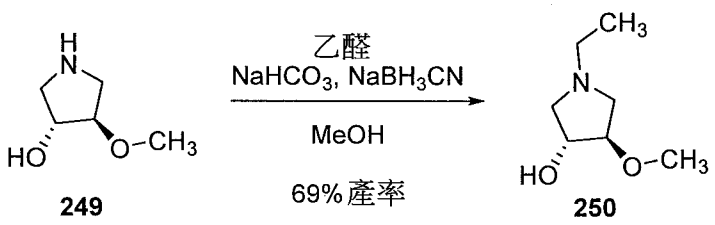
步驟1：



【0398】在(3R,4R)-3-羥基-4-甲氧基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**198**)(1.3g，5.98mmol)於DCM(20mL)所形成的溶液

中加入HCl(10mL，4M的1,4-二噁烷溶液)，混合物在20℃下攪拌2h。LCMS分析顯示轉換成產物。混合物經濃縮至乾燥，得(3R,4R)-4-甲氧基吡咯啶-3-醇鹽酸鹽(**249**)(919mg，100%產率)的白色固體，用於下一步驟無須進一步純化。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 9.59(s, 2H), 5.77(s, 1H), 4.26(d, J=3.0Hz, 1H), 3.82(d, J=3.4Hz, 1H), 3.29(s, 3H), 3.26-3.11(m, 3H), 3.09-3.02(m, 1H)。LCMS(ESI)m/z 118(M+H)。

步驟2：

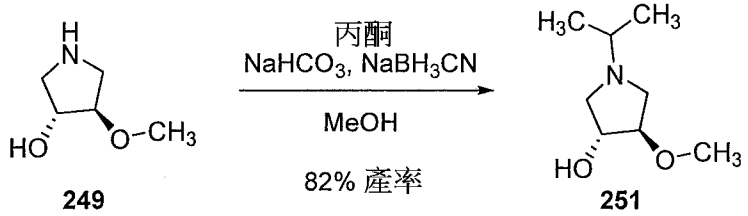


249 **250**

【0399】在0℃下，在(3R,4R)-4-甲氧基吡咯啶-3-醇鹽酸鹽(**249**)(100mg，0.651mmol)於MeOH(1.5mL)所形成的溶液中分批加入乙醛(40% w/w)(0.754mL)和$NaBH_3CN$(115mg，1.82mmol)。混合物在0℃下繼續攪拌5分鐘，接著在20℃下攪拌2h。LCMS分析顯示起始物消耗完及產物生成。在混合物中加入1.0M KOH水溶液以調整混合物至pH=9。混合物經DCM(5x40mL)萃取。合併的有機層經食鹽水(10mL)沖洗，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，得(3R,4R)-1-乙基-4-甲氧基吡咯啶-3-醇(**250**)(68mg，72%產率)的黃色油狀物，用於下一步驟無須進一步純化。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 5.02(d, J=5.0Hz, 1H), 4.00-3.85(m,

1H), 3.54(ddd, J=6.5, 3.9, 2.5Hz, 1H), 3.23(s, 3H), 2.73(ddd, J=11.9, 9.8, 6.4Hz, 2H), 2.45-2.17(m, 4H), 0.98(t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS(ESI)m/z 146(M+H)。

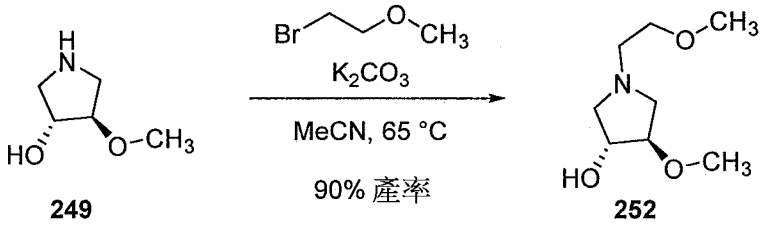
(3R,4R)-4-甲氧基-1-(丙-2-基)吡咯啶-3-醇(251)之製備



【0400】在0℃下，在(3R,4R)-4-甲氧基吡咯啶-3-醇鹽酸鹽(**249**)(100mg，0.651mmol)於MeOH(1.5mL)和丙酮(0.25mL)所形成的溶液中分批加入$NaBH_3CN$(115mg，1.82mmol)。混合物在0℃下續攪拌5分鐘，接著在20℃下攪拌2h。LCMS分析顯示起始物消耗完和產物生成。在混合物中加入1.0M KOH水溶液以調整混合物至pH=9。混合物經DCM(5x40mL)萃取。合併的有機層經食鹽水(10mL)沖洗，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，得(3R,4R)-4-甲氧基-1-(丙-2-基)吡咯啶-3-醇(**251**)(254mg，82%產率)的黃色油狀物，用於下一步驟無須進一步純化。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6)δ 5.02(s, 1H), 3.94(s, 1H), 3.53(dt, J=6.2, 3.2Hz, 1H), 3.23(s, 3H), 2.81(dd, J=15.6, 6.6Hz, 2H), 2.46(s, 1H), 2.33(s, 2H), 0.98(t, J=6.1Hz, 6H)。LCMS(ESI)m/z 160(M+H)。

(3R,4R)-4-甲氧基-1-(2-甲氧基乙基)吡咯啶-3-醇(252)之製

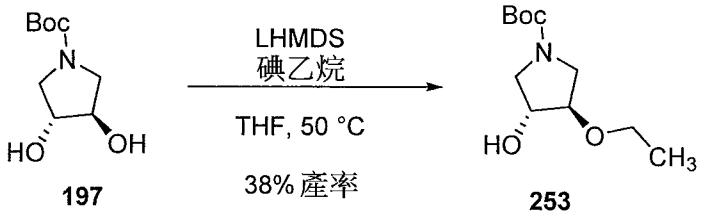
備



【0401】在20℃下，在(3R,4R)-4-甲氧基吡咯啶-3-醇鹽酸鹽(**249**)(100mg，0.651mmol)和1-溴-2-甲氧基乙烷(113mg，0.814mmol)於MeCN(2mL)所形成的溶液中加入K_2CO_3(180mg，1.3mmol)。混合物在65℃下攪拌7h。LCMS分析顯示起始物消耗完和產物生成。在混合物中加入MeCN(10mL)和DCM(10mL)。混合物經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，得(3R,4R)-4-甲氧基-1-(2-甲氧基乙基)吡咯啶-3-醇(**252**)(102mg，90%產率，75%純度)的黃色油狀物，用於下一步驟無須進一步純化。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 4.99(d, J=5.0Hz, 1H), 3.94-3.89(m, 1H), 3.55-3.47(m, 1H), 3.37(t, J=6.0Hz, 2H), 3.28(d, J=2.1Hz, 1H), 3.22(s, 5H), 2.75(ddd, J=13.8, 9.8, 6.5Hz, 2H), 2.53(s, 1H), 2.49-2.39(m, 2H), 2.29(dd, J=9.5, 4.8Hz, 1H)。LCMS(ESI)m/z 176(M+H)。

(3R,4R)-4-乙氧基-1-甲基吡咯啶-3-醇(253)之製備

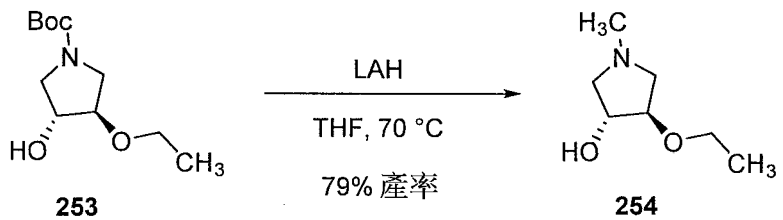
步驟1：



197 253

【0402】在(3R,4R)-3,4-二羥基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**197**)(1g，4.92mmol)和碘乙烷(2.3g，14.8mmol)於THF(30mL)所形成的混合物中加入LHMDS(7.38mL，7.38mmol，1.0M THF溶液)。混合物在25℃下攪拌16h。LCMS分析顯示大部份是起始物。混合物在50℃下攪拌48h。LCMS分析顯示起始物消耗完和產物生成。反應混合物冷卻至室溫。混合物經水沖洗。合併的有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮。粗質殘餘物經快速層析純化(SiO_2，2：3石油醚/EtOAc)，得(3R,4R)-3-乙氧基-4-羥基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**253**)(435mg，38%產率)的無色油狀物。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 5.17(d, J=3.5Hz, 1H), 4.04(s, 1H), 3.69(s, 1H), 3.47(dd, J=7.0, 1.8Hz, 2H), 3.41-3.25(m, 2H), 3.20(d, J=11.8Hz, 1H), 3.13(d, J=11.5Hz, 1H), 1.39(s, 9H), 1.08(t, J=7.0Hz, 3H)。LCMS(ESI)m/z 254(M+Na)。

步驟2：

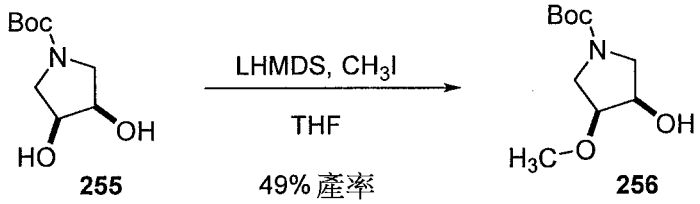


253 254

【0403】在(3R,4R)-3-乙氧基-4-羥基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**253**)(435mg，1.88mmol)於THF(15mL)所形成的溶液中加入LAH(143mg，3.76mmol)，混合物在70℃下攪拌3h。LCMS分析顯示產物生成。混合物冷卻至室溫，接著加入Na_2SO_4•$10H_2O$(2g)。混合物經攪拌30分鐘，接著以Celite過濾。濃縮濾液，得(3R,4R)-4-乙氧基-1-甲基吡咯啶-3-醇(**254**)的無色油狀物(215mg，79%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)δ 4.99(d, J=3.2Hz, 1H), 3.92(d, J=4.0Hz, 1H), 3.63(ddd, J=6.5, 4.1, 2.4Hz, 1H), 3.53-3.35(m, 2H), 2.72-2.62(m, 2H), 2.31(dd, J=9.8, 4.1Hz, 1H), 2.22(dd, J=9.5, 4.6Hz, 1H), 2.16(s, 3H), 1.09(t, J=7.0Hz, 3H)。LCMS(ESI)m/z 146(M+H)。

rac-(3R,4S)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-醇(257)之製備

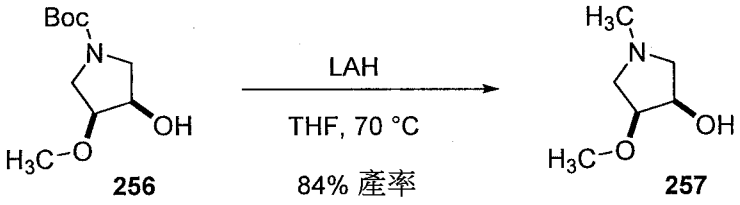
步驟1：



【0404】在rac-(3R,4S)-3,4-二羥基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**255**)(500mg，2.46mmol)和CH_3I(1.05g，7.38mmol)於THF(10mL)所形成的混合物中加入LHMDS(3.69mL，3.69mmol，1M THF溶液)，混合物在20℃下攪拌16h。LCMS分析顯示有~50%產物和~30%殘留的起始物以及微量之二甲基化的副產物。在反應混合物中加入H_2O(10mL)。

混合物經EtOAc(3x20mL)萃取。合併的有機層經食鹽水(10mL)沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。殘餘物經快速層析純化(SiO_2，1：1石油醚/EtOAc)，得rac-(3R,4S)-3-羥基-4-甲氧基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**256**)(260mg，49%產率)的無色油狀物。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 4.14(d, J=4.1Hz, 1H), 3.74-3.65(m, 1H), 3.44-3.32(m, 3H), 3.30(s, 3H), 3.11(ddd, J=12.2, 10.9, 5.2Hz, 2H), 1.38(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 240(M+Na)。

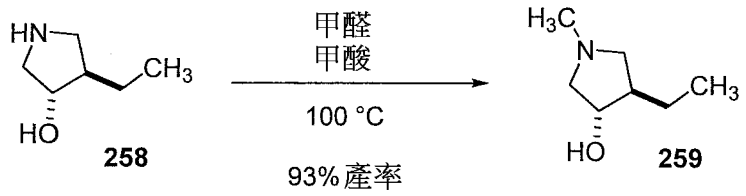
步驟2：



【0405】在25℃下，在攪拌之由rac-3-羥基-4-甲氧基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**256**)(256mg，1.18mmol)於乾燥THF(5mL)所形成的溶液中加入LAH(157mg，4.12mmol)。所得的混合物在70℃下攪拌3h。LCMS分析顯示起始物消耗完及所欲產物生成。混合物冷卻至10℃，接著加入Na_2SO_4•10H_2O(2g)。混合物經攪拌20分鐘，接著以Celite過濾。濃縮濾液，得rac-(3R,4S)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啶-3-醇(**257**)(130mg，84%產率)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 4.41(d, J=6.6Hz, 1H), 4.09-4.00(m, 1H), 3.61(q, J=6.1Hz, 1H), 3.28(s, 3H), 2.83(dt, J=9.5, 6.2Hz, 2H), 2.29(dd, J=9.5, 6.0Hz, 1H), 2.26-2.21(dd, 1H), 2.20(s,

3H)。LC-MS(ESI)m/z 132(M+H)。

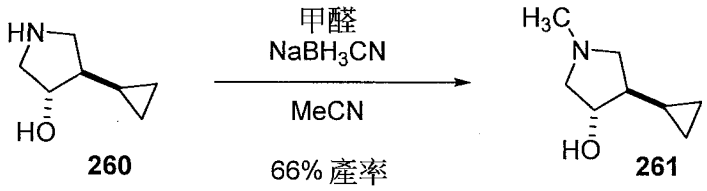
rac-(3S,4R)-4-乙基-1-甲基吡咯啶-3-醇(259)之製備



258 259

【0406】rac-(3S,4R)-4-乙基吡咯啶-3-醇(**258**)(50mg，0.43mmol)(J. Med. Chem. 2010, 53, 6730-6746)、甲醛水溶液(3mL)和甲酸(6mL)的混合物於密封管中在100℃下攪拌60h。LCMS分析顯示起始物消耗完和產物生成。反應混合物經濃縮至乾燥。在殘餘物中加入濃HCl(5mL)。混合物經攪拌2h，接著濃縮至乾燥。在殘餘物中加入H_2O(30mL)，及小心地以固體K_2CO_3鹼化混合物。混合物經10：1 DCM/MeOH(3x30mL)萃取。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，得rac-(3S,4R)-4-乙基-1-甲基吡咯啶-3-醇(**259**)(505mg，93%產率)的淡黃色油狀物。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)δ 4.72(s, 1H), 3.71(d, J=3.1Hz, 1H), 2.71-2.75(m, 1H), 2.50-2.53(m, 1H), 2.36-2.39(m, 1H), 2.17(s, 3H), 1.91-1.98(m, 1H), 1.69-1.75(m, 1H), 1.39-1.49(m, 1H), 1.20-1.34(m, 1H), 0.86(d, J=14.7Hz, 3H)。LCMS(ESI)m/z 130(M+H)。

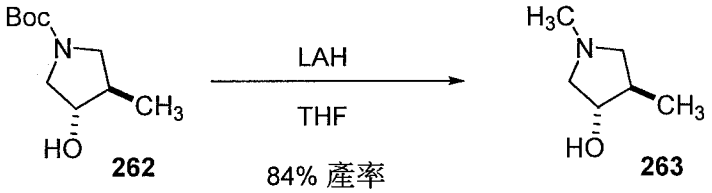
rac-(3S,4R)-4-環丙基-1-甲基吡咯啶-3-醇(261)之製備



260 261

【0407】在10℃下，在攪拌之由rac-(3S,4R)-4-環丙基吡咯啶-3-醇(**260**)(532mg，4.18mmol)(J. Med. Chem. 2010, 53, 6730-6746)於乾燥MeOH(10mL)所形成的溶液中加入甲醛(628mg，20.9mmol)和$NaBH_3CN$(736mg，11.7mmol)。所得的混合物在25℃下攪拌6h。LCMS分析顯示起始物消耗完及所欲產物生成。飽和$NaHCO_3$水溶液(10mL)加至反應混合物中。混合物經DCM(3x15mL)萃取。合併的有機層經食鹽水(15mL)沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，得rac-(3S,4R)-4-環丙基-1-甲基吡咯啶-3-醇(**261**)(591mg，100%產率)，用於下一步驟無須進一步純化。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)δ 4.75(d, J=5.0Hz, 1H), 4.29(d, J=6.4Hz, 1H), 3.90(dd, J=6.2, 4.8Hz, 1H), 2.75-2.68(m, 1H), 2.64(dd, J=9.7, 6.4Hz, 1H), 2.36(dd, J=9.7, 3.8Hz, 1H), 2.26-2.07(m, 4H), 1.35-1.27(m, 1H), 0.78-0.67(m, 1H), 0.38-0.35(m, 1H), 0.23-0.15(m, 1H), 0.05(ddd, J=9.2, 4.9, 1.8Hz, 1H)。LCMS(ESI)m/z 142(M+H)。

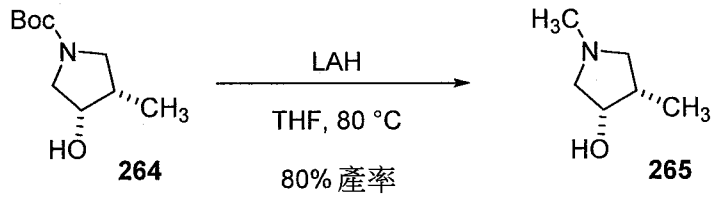
rac-(3S,4R)-1,4-二甲基吡咯啶-3-醇(263)之製備



262 263

【0408】在25℃下，在攪拌之由rac-(3S,4R)-3-羥基-4-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**262**)(469mg，2.33mmol)於乾燥THF(5mL)所形成的溶液中加入LAH(310mg，8.16mmol)。所得的混合物在70℃下攪拌3h。LCMS分析顯示起始物消耗完及產物生成。混合物冷卻至10℃，接著加入Na_2SO_4•$10H_2O$(2g)。混合物經攪拌20分鐘，接著以Celite過濾。濃縮濾液，得rac-(3S,4R)-1,4-二甲基吡咯啶-3-醇(**263**)(225mg，84%產率)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 4.73(d, J=5.0Hz, 1H), 3.64(td, J=9.0, 4.4Hz, 1H), 2.70(t, J=7.7Hz, 1H), 2.56(dd, J=9.5, 6.6Hz, 1H), 2.34(dd, J=9.5, 4.1Hz, 1H), 2.16(s, 3H), 1.96-1.84(m, 2H), 0.97(d, J=6.8Hz, 3H)。LC-MS(ESI)m/z 116(M+H)。

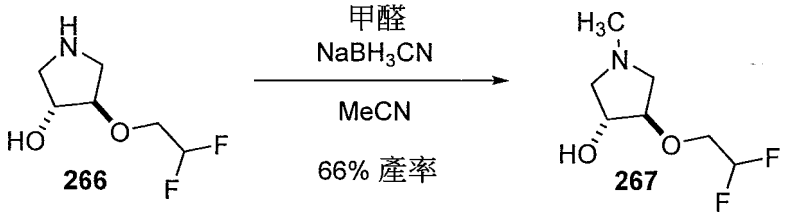
rac-(3S,4S)-1,4-二甲基吡咯啶-3-醇(265)之製備



【0409】在25℃下，在攪拌之由rac-(3S,4S)-3-羥基-4-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**264**)(500mg，2.48mmol)於乾燥THF(8mL)所形成的溶液中加入LAH(236mg，6.21mmol)。所得的混合物在80℃下攪拌2h。LCMS分析顯示起始物消耗完及產物生成。混合物冷卻至10℃，接著加入Na_2SO_4•$10H_2O$(2g)。混合物經攪拌20分鐘，接著以Celite過濾。濃縮濾液，得rac-(3S,4S)-1,4-二甲基吡咯啶-

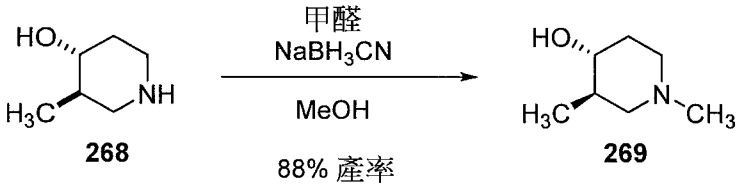
3-醇(**265**)(230mg，80%產率)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 4.46(s, 1H), 3.98-4.08(m, 1H), 2.94-2.98(m, 1H), 2.69(t, J=7.4Hz, 1H), 2.18(s, 3H), 2.11-1.94(m, 3H), 0.88(d, J=6.9Hz, 3H)。LC-MS(ESI)m/z 116(M+H)。

rac-(4R)-4-(2,2-二氟乙氧基)-1-甲基吡咯啶-3-醇(267)之製備



【0410】在0℃下，在rac-(4R)-4-(2,2-二氟乙氧基)吡咯啶-3-醇(**266**)(595mg，3.56mmol)於MeOH(10mL)所形成的溶液中加入甲醛水溶液(2mL)和$NaBH_3CN$(626mg，9.97mmol)。混合物在0℃下繼續攪拌5分鐘及接著在20℃下攪拌1h。LCMS分析顯示起始物消耗完和產物生成。加入H_2O(10mL)及混合物經DCM(3x20mL)萃取。合併的有機層經食鹽水(20mL)沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。殘餘物經快速層析純化(SiO_2，0-10% DCM/MeOH)，得rac-(4R)-4-(2,2-二氟乙氧基)-1-甲基吡咯啶-3-醇(**267**)(425mg，66%產率)的棕色油狀物。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)δ=6.14(dd, J=54.8, 3.6, 1H), 5.71(d, J=3.5, 1H), 4.23(s, 1H), 4.08-3.95(m, 1H), 3.87-3.68(m, 2H), 3.30(dd, J=22.2, 5.0, 2H), 3.15(d, J=12.1, 1H), 2.97(dd, J=11.6, 1.9, 1H), 2.68(s, 3H)。LCMS(ESI)m/z 182(M+H)。

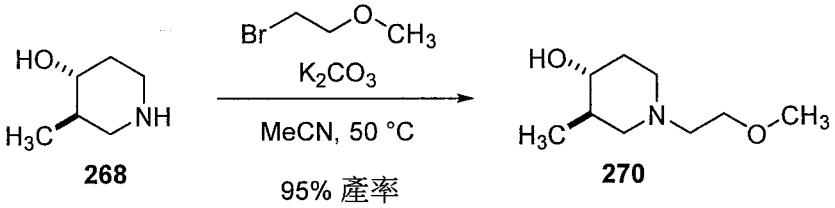
rac-(3R,4R)-1,3-二甲基哌啶-4-醇(269)之製備



268 269

【0411】在0℃下，在rac-(3R,4R)-3-甲基哌啶-4-醇鹽酸鹽(**268**)(200mg，1.32mmol)於MeOH(1.5mL)和乙醛(37-40% w/w)(0.781mL)所形成的溶液中分批加入$NaBH_3CN$(233mg，3.70mmol)。混合物在0℃下繼續攪拌5分鐘及接著在20℃下攪拌2h。LCMS分析顯示起始物消耗完及產物生成。在混合物中加入1.0M KOH水溶液以調整混合物至pH=9。混合物經DCM(5x40mL)萃取。合併的有機層經食鹽水(10mL)沖洗，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，得rac-(3R,4R)-1,3-二甲基哌啶-4-醇(**269**)(150mg，90%產率)的黃色油狀物。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 4.50(d, J=4.9Hz, 1H), 2.98-2.77(m, 1H), 2.77-2.57(m, 2H), 2.09(s, 3H), 1.83(ddd, J=14.3, 8.2, 2.3Hz, 1H), 1.70(ddt, J=12.5, 4.6, 2.9Hz, 1H), 1.52(t, J=10.8Hz, 1H), 1.47-1.31(m, 2H), 0.85(d, J=6.4Hz, 3H)。LCMS(ESI)m/z 130(M+H)。

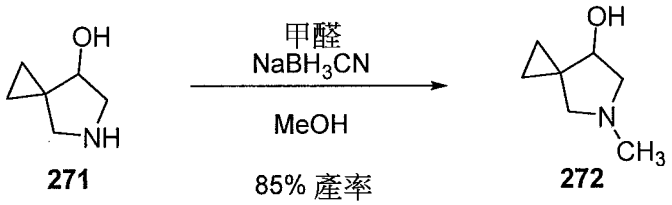
rac-(3R,4R)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基哌啶-4-醇(270)之製備



268 270

【0412】在20℃下，在rac-(3R,4R)-3-甲基哌啶-4-醇鹽酸鹽(**269**)(100mg，0.659mmol)和1-溴-2-甲氧基乙烷(110mg，0.791mmol)於MeCN(2mL)所形成的溶液加入K_2CO_3(164mg，1.19mmol)。混合物接著在50℃下攪拌7h。LCMS分析顯示起始物消耗完及產物生成。混合物冷卻至室溫。加入MeCN(10mL)和DCM(10mL)。混合物經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，得rac-(3R,4R)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基哌啶-4-醇(**270**)(114mg，100%產率)的黃色油狀物，用於下一步驟無須進一步純化。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 4.50(s, 1H), 3.38(t, J=6.0Hz, 2H), 3.38-3.30(m, 1H), 3.20(s, 3H), 2.97-2.47(m, 3H), 2.39(t, J=6.0Hz, 2H), 1.92(td, J=12.0, 2.5Hz, 1H), 1.76-1.65(m, 1H), 1.37(qdd, J=12.3, 8.7, 6.1Hz, 2H), 0.85(d, J=6.5Hz, 3H)。LCMS(ESI)m/z 174(M+H)。

5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-7-醇(272)之製備

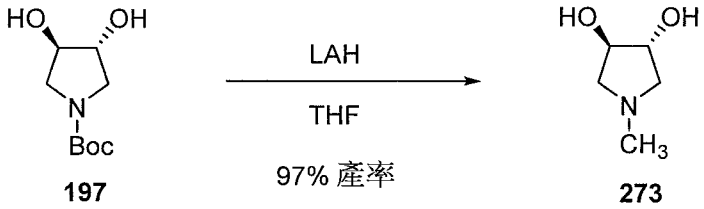


271　　272

【0413】在0℃下，在5-氮雜螺[2.4]庚烷-7-醇(**271**)(200mg，1.77mmol)於MeOH(1.5mL)、乙醛(37-40% w/w)(1.13mL)和乙酸(0.1mL)所形成的溶液中分批加入$NaBH_3CN$(311mg，4.95mmol)。反應混合物在0℃下繼續攪拌5分鐘，接著在20℃下攪拌2h。LCMS分析顯示起始物消

耗完及產物生成。在混合物中加入1.0M KOH水溶液以調整混合物至pH=9。混合物經DCM(5x40mL)萃取。合併的有機層經食鹽水(10mL)沖洗，以無水Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，得5-甲基-5-氮雜螺[2.4]庚烷-7-醇(**272**)(200mg，89%產率)的黃色油狀物，用於下一步驟無須進一步純化。LCMS(ESI)m/z 128(M+H)。

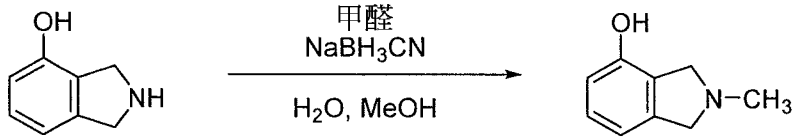
(3R,4R)-1-甲基吡咯啶-3,4-二醇(273)之製備



197 273

【0414】在室溫和N_2下，在(3R,4R)-3,4-二羥基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**197**)(922mg，4.24mmol)的THF溶液(15mL，c=0.28 M)中加入LAH(2.0 M THF溶液，8.5mL，17.0mmol)。觀察到氣體釋出。混合物接著在60℃下攪拌9 h。冷卻至0℃後，加入H_2O(0.65mL)於THF(10mL)所形成的溶液，導致略微放熱和氣體釋出。加入15% NaOH水溶液(0.65mL)和H_2O(1.95mL)。15分鐘後，混合物經Celite過濾。濾餅經THF充份沖洗。濃縮濾液，得(3R,4R)-1-甲基吡咯啶-3,4-二醇(**273**)(481mg，97%產率)的灰白色固體，用於下一步驟無須進一步純化。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 4.78(d, J=4.8Hz, 2H), 3.84-3.77(m, 2H), 2.69(dd, J=5.9, 9.2Hz, 2H), 2.27-2.20(m, 2H), 2.17(s, 3H)。

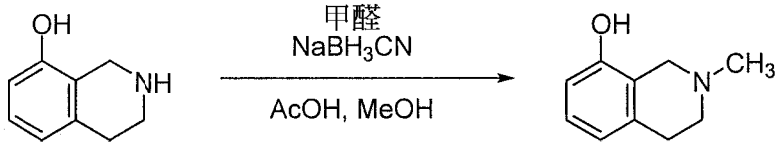
2-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-4-醇(275)之製備



274 98%產率 **275**

【0415】在0℃下，在2,3-二氫-1H-異吲哚-4-醇鹽酸鹽(**274**)(100mg，0.583mmol)於MeOH(5mL)所形成的溶液中加入甲醛水溶液(0.3mL)和$NaBH_3CN$(293mg，4.66mmol)。反應混合物在0℃下繼續攪拌，接著在20℃下攪拌1h。LCMS分析顯示起始物消耗完且所欲產物生成。混合物加至H_2O(10mL)中及以DCM(3x20mL)萃取。合併的有機層經食鹽水(20mL)沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。快速層析純化(SiO_2，0-10% MeOH/DCM)，得2-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-4-醇(**275**)(80mg，98%產率)的白色固體。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 8.37(s, 1H), 6.97(t, J=7.7, 1H), 6.64-6.59(m, 1H), 3.75(d, J=15.6Hz, 4H), 2.46(s, 3H)。LCMS(ESI)m/z 150,151(M+H)。

2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-醇(277)之製備

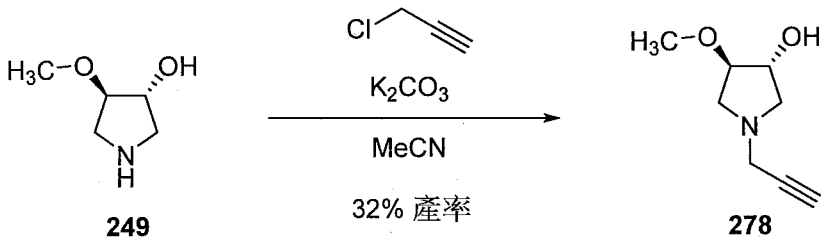


276 87%產率 **277**

【0416】在0℃下，在1,2,3,4-四氫異喹啉-8-醇(**276**)(150mg，1.01mmol)於MeOH(3mL)所形成的溶液中加入甲醛(151mg，5.03mmol)、$NaBH_3CN$(177mg，2.82mmol)和乙

酸(1mL)。混合物在0℃下攪拌5分鐘，接著在20℃下攪拌1h。LCMS分析顯示起始物消耗完及產物生成。將混合物倒至H_2O(5mL)及飽和$NaHCO_3$水溶液(2mL)中，及以DCM(3x20mL)萃取。合併的有機層經食鹽水(5mL)沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮，得2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-醇(**277**)(143mg，87%產率)的黃色固體。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)δ 9.23(s, 1H), 6.90(t, J=7.7Hz, 1H), 6.59(d, J=7.7Hz, 1H), 6.47(dd, J=7.7, 3.2Hz, 1H), 3.38(s, 2H), 2.62-2.57(m, 2H), 2.55(d, J=5.0Hz, 2H), 2.30(s, 3H)。LCMS(ESI)m/z 164(M+H)。

(3R,4R)-4-甲氧基-1-(丙-2-炔-1-基)吡咯啶-3-醇(278)之製備

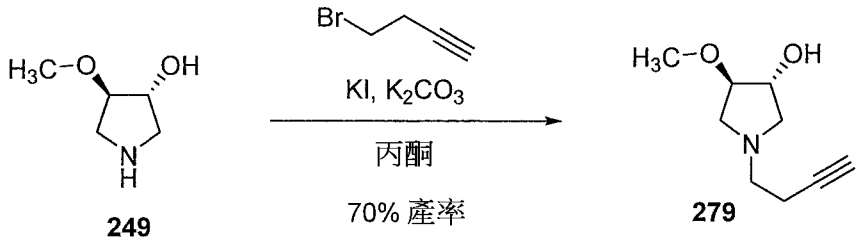


249 **278**

【0417】在攪拌之由(3R,4R)-4-甲氧基吡咯啶-3-醇三氟乙酸鹽(**249**)(200mg，0.23mmol)和K_2CO_3(236mg，1.71mmol)於MeCN(3mL)所形成的溶液中加入3-氯丙-1-炔(127mg，1.71mmol)。所得的混合物經攪拌16 h。LCMS分析顯示起始物消耗完及產物生成。反應混合物經過濾及濃縮至乾燥。殘餘物經快速層析純化(SiO_2，0-8% MeOH/DCM)，得(3R,4R)-4-甲氧基-1-(丙-2-炔-1-基)吡咯

啶-3-醇(**278**)(85mg，32%產率)的黃色油狀物。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 5.05(d, J=5.0Hz, 1H), 3.98-3.90(m, 1H), 3.58-3.51(m, 1H), 3.30(d, J=2.3Hz, 2H), 3.23(s, 3H), 3.13(t, J=2.3Hz, 1H), 2.80(td, J=9.3, 6.7Hz, 2H), 2.45(dd, J=9.8, 3.9Hz, 1H), 2.35(dd, J=9.4, 4.7Hz, 1H)。

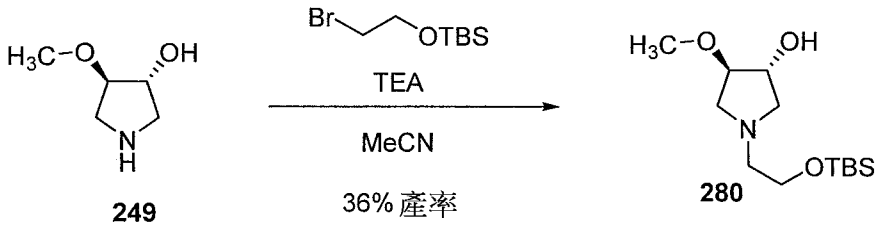
(3R,4R)-1-(丁-3-炔-1-基)-4-甲氧基吡咯啶-3-醇(279)之製備



249　　279

【0418】在(3R,4R)-4-甲氧基吡咯啶-3-醇三氟乙酸鹽(**249**)(550mg，2.38mmol)、KI(790mg，4.76mmol)、和K_2CO_3(1.31g，9.52mmol)於丙酮(15 ml)所形成的混合物中加入4-溴丁-1-炔(475mg，3.57mmol)。混合物在80℃下攪拌5 h。LCMS分析顯示所欲產物生成。反應混合物經過濾及濃縮至乾燥。逆相快速層析純化(40g C18，5% MeCN/H_2O + 0.1%甲酸)，得(3R,4R)-1-(丁-3-炔-1-基)-4-甲氧基吡咯啶-3-醇(**279**)(360mg，70%產率)的無色油狀物。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 3.98-3.94(m, 1H), 3.58-3.52(m, 1H), 3.23(s, 3H), 2.88-2.76(m, 3H), 2.62-2.52(m, 3H), 2.37(dd, J=9.8, 4.5Hz, 1H), 2.30(td, J=7.5, 2.6Hz, 2H)。

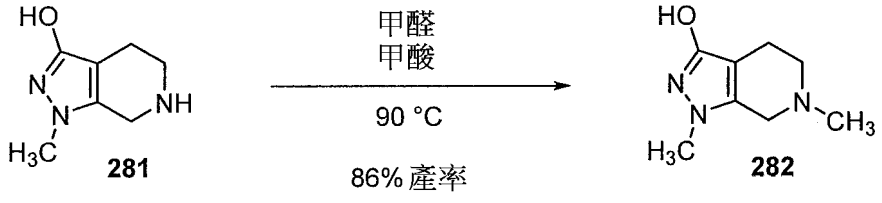
(3R,4R)-1-(2-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧基}乙基)-4-甲氧基吡咯啶-3-醇(280)之製備



249 280

【0419】在(3R,4R)-4-甲氧基吡咯啶-3-醇三氟乙酸鹽(**249**)(196mg，1.67mmol)於MeCN(15mL)所形成的溶液中加入(2-溴乙氧基)(三級丁基)二甲基矽烷(2.0g，8.37mmol)和Et_3N(847mg，8.37mmol)。混合物在70℃下攪拌6h。LCMS分析顯示轉換成所欲的產物。移除溶劑，殘餘物經逆相快速層析純化(40g C18，20-50% MeCN/H_2O + 0.1%甲酸)，得(3R,4R)-1-(2-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧基}乙基)-4-甲氧基吡咯啶-3-醇(**280**)164mg，36%產率)的淡黃色油狀物。^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 4.10-4.06(m, 1H), 3.71(t, J=6.0Hz, 2H), 3.69-3.65(m, 1H), 3.32-3.30(m, 3H), 3.26(dd, J=10.6, 6.3Hz, 1H), 2.83-2.74(m, 2H), 2.64(td, J=6.0, 1.0Hz, 2H), 2.41(dd, J=10.7, 3.9Hz, 1H), 0.83(s, 9H), 0.00(s, 6H)。LCMS(ESI)m/z 276(M+H)。

1,6-二甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑並[3,4-c]吡啶-3-醇(282)之製備

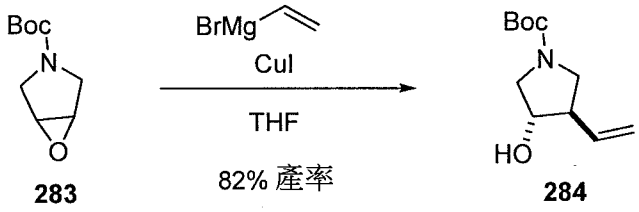


281 282

【0420】1-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑並[3,4-c]吡啶-3-醇氫溴酸鹽(**281**)(Albany Molecular)(130mg，0.555mmol)、甲醛水溶液(1mL)和甲酸(3mL)的混合物於密封管中加熱至90℃歷時19h。LCMS分析顯示起始物消耗完。濃縮反應混合物。加入濃HCl(3mL)。混合物經攪拌2h，接著濃縮混合物。加入H_2O(30mL)，混合物小心地經固體K_2CO_3鹼化。混合物經10：1 DCM/MeOH(3x30mL)萃取。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。粗質殘餘物於Kromasil -C18管柱(100x21.2mm，5μm粒徑)上經製備型HPLC純化，以MeCN/H_2O(+0.1%甲酸)洗提，得1,6-二甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑並[3,4-c]吡啶-3-醇(**282**)(80mg，86%產率)的白色固體。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 3.15(s, 3H), 3.08(s, 2H), 2.99(s, 1H), 2.34(t, J=5.8Hz, 2H), 2.21(s, 3H), 2.13(t, J=5.8Hz, 2H)。LCMS(ESI)m/z 168(M+H)。

rac-(3S,4R)-4-(二氟甲基)-1-甲基吡咯啶-3-醇(290)之製備

步驟1：

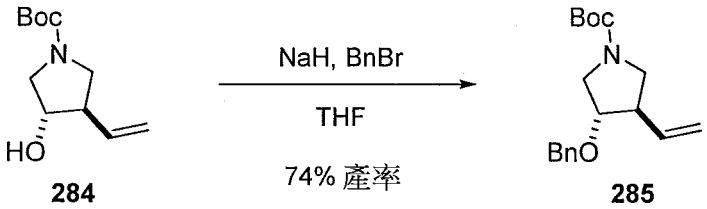


283 **284**

【0421】在-30℃和N_2下，在rac-(1R,5S)-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸三級丁酯(**283**)(7.6g，41mmol)和CuI(1.56g，8.2mmol)於乾燥THF(100 ml)所形成的懸浮液中逐滴加入溴化乙烯基鎂(1.0M THF溶液，82.1mmol，

82.1mL)。3h後，TLC分析(3：1石油醚/EtOAc)顯示起始物消耗完。在反應混合物中加入飽和NH_4Cl水溶液(100mL)以使反應驟停及過濾。使濾液分層，水層經EtOAc(2x100mL)萃取。合併的有機層經食鹽水(100mL)沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。殘餘物經快速層析純化(Biotage，SiO_2，3：1石油醚/EtOAc)，得到黃色油狀物(10g)，以快速層析再純化(Biotage，SiO_2，3：1石油醚/EtOAc)，得rac-(3R,4S)-3-乙烯基-4-羥基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**284**)(7.2g，82%產率)的淡黃色油狀物。^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 5.73(ddd, J=7.9, 10.0, 17.4Hz, 1H), 5.26-5.14(m, 2H), 4.18-4.08(m, 1H), 3.77-3.62(m, 2H), 3.32-3.18(m, 2H), 2.71(td, J=6.8, 13.5Hz, 1H), 1.96(br s, 1H), 1.48(s, 9H)。

步驟2：

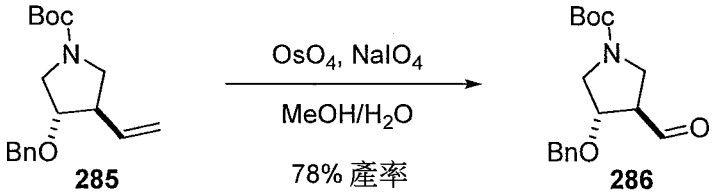


284 **285**

【0422】在0℃下，在rac-(3R,4S)-3-乙烯基-4-羥基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**284**)(7.2g，33.8mmol)於THF(100mL)所形成的溶液中加入NaH(60%，於礦油中，2.7g，67.5mmol)。反應混合物在0℃下攪拌1h，繼之添加BnBr(6.9g，40.5mmol)。加完後，反應混合物升溫至25℃並在此溫度下攪拌16h。TLC分析(4：1石油醚/EtOAc)顯示

起始物消耗完。混合物經H_2O(100mL)稀釋及以EtOAc(2x200mL)萃取。合併的有機層經食鹽水(100mL)沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮至乾燥。殘餘物經快速層析純化(Biotage，SiO_2，10-25% EtOAc/石油醚)，得rac-(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-乙烯基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**285**)(7.55g，74%產率)的黃色油狀物。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$)δ 7.42-7.30(m, 5H), 5.82-5.69(m, 1H), 5.24-5.10(m, 2H), 4.65-4.54(m, 2H), 3.87(br dd, J=5.0, 8.0Hz, 1H), 3.70-3.55(m, 2H), 3.44-3.20(m, 2H), 2.91(quin, J=6.3Hz, 1H), 1.48(s, 9H)。

步驟3：

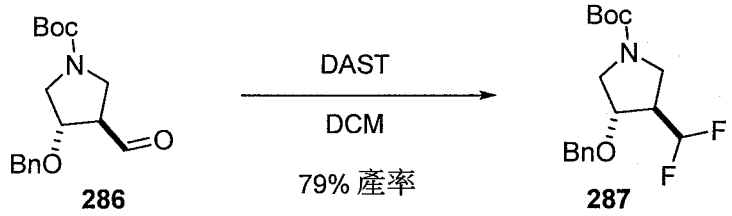


285 **286**

【0423】在0-5℃下，在rac-(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-乙烯基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**285**)和$NaIO_4$(11.7g，54.7mol)於MeOH(90mL)和H_2O(30mL)所形成的溶液中加入OsO_4(63.3mg，0.25mmol)。反應混合物在0-5℃下繼續攪拌2h，接著緩緩升溫至25℃。在25℃下16h後，TLC分析(3：1石油醚/EtOAc)顯示起始物消耗完。過濾反應混合物，濾餅經EtOAc沖洗。濾液於旋轉蒸發器上濃縮以移除MeOH和EtOAc。水溶液經食鹽水(100mL)稀釋及以EtOAc(45mL)萃取。合併的有機層經食鹽水(2x100mL)沖

洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。殘餘物經快速層析純化(SiO_2，3：1-10：1石油醚/EtOAc)，得rac-(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-甲醯基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**286**)(5.9g，78%產率)的淡黃色油狀物。^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 9.68(d, J=1.0Hz, 1H), 7.41-7.28(m, 5H), 4.64-4.49(m, 2H), 4.36(br.s, 1H), 3.85-3.57(m, 2H), 3.56-3.40, (m, 2H), 3.18(br.s, 1H), 1.46(s, 9H)。

步驟4：

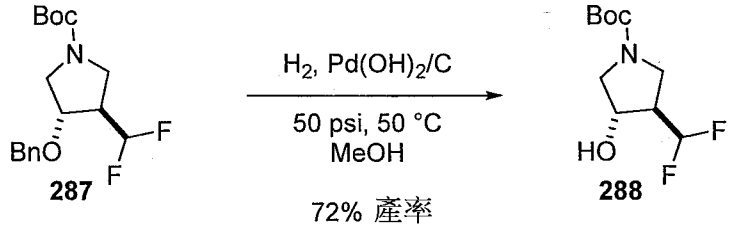


286 **287**

【0424】在rac-(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-甲醯基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**286**)(5.9g，19.3mmol)於DCM(120mL)所形成的溶液中逐滴加入DAST(9.34g，58mmol)且同時維持內部反應溫度低於5℃。加完後，反應混合物在0-5℃下繼續攪拌2h。反應混合物升溫至室溫並攪拌17h。TLC分析(4：1石油醚/EtOAc)顯示起始物消耗完。在反應混合物中加入冰水(40mL)以使反應驟停。分離出有機層，在水層中加入飽和Na_2CO_3水溶液以調整水層至pH~8。含水的混合物經DCM(2x60mL)萃取。合併的有機層經飽和Na_2CO_3水溶液(40mL)和食鹽水(40mL)沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。殘餘物經快速層析純化(Biotage，SiO_2，10-25% EtOAc/石油醚)，得rac-(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-(二氟甲基)

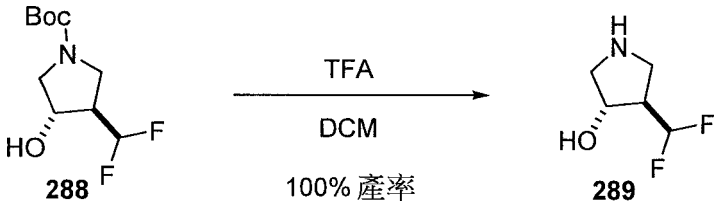
吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**287**)(5.0g，79%產率)的淡黃色油狀物。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 7.40-7.27(m, 5H), 5.80(td, J=56.0, 4.1Hz, 1H), 4.58-4.48(m, 2H), 4.20-4.08(m, 1H), 3.63(br.s, 2H), 3.45(br.s, 2H), 2.73(br dd, J=4.4, 7.9Hz, 1H), 1.50-1.42(m, 9H)。

步驟5：



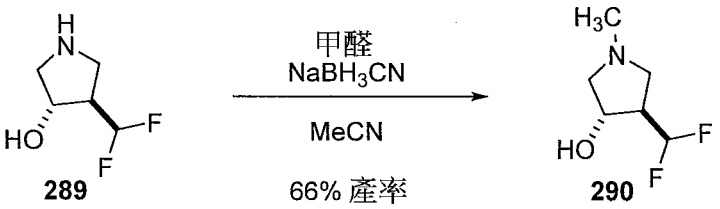
【0425】rac-(3S,4R)-3-(苄氧基)-4-(二氟甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**287**)(4.6g，15mmol)和$Pd(OH)_2/C$(10% wt/wt負載，1.97g)於MeOH(80mL)所形成的混合物在50℃和50psi H_2下攪拌17h。TLC分析(2：1石油醚/EtOAc)顯示起始物消耗完。反應混合物經過濾及濃縮至乾燥。殘餘物經快速層析純化(SiO_2，7：1-4：1石油醚/EtOAc)，得rac-(3R,4S)-3-(二氟甲基)-4-羥基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**288**)(2.4g，72%產率)的淡黃色油狀物。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$)δ 5.79(td, J=56.0, 4.1Hz, 1H), 5.32(s, 1H), 4.48(br.s, 1H), 3.70(br.s, 2H), 3.51-3.27(m, 2H), 2.64(br.s, 1H), 1.52-1.44(m, 9H)。LCMS(ESI)m/z 182(M-tBu)。

步驟6：



【0426】在25℃下，在rac-(3R,4S)-3-(二氟甲基)-4-羥基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**288**)(920mg，3.88mmol)於DCM(10mL)所形成的溶液中加入TFA(4mL)。所得的混合物在25℃下攪拌2h。LMCS分析顯示起始物消耗完且所欲產物生成。反應混合物經濃縮至乾燥，得rac-(3S,4R)-4-(二氟甲基)吡咯啶-3-醇(**289**)(532mg，100%產率)。LCMS(ESI)m/z 138(M+H)。

步驟7：

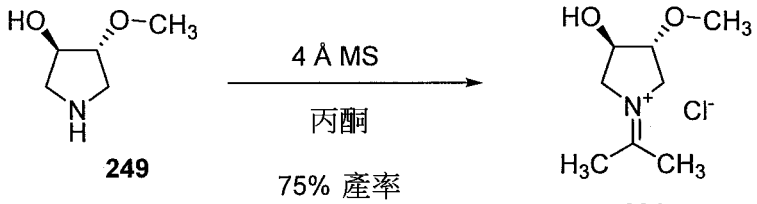


【0427】在10℃下，在rac-(3S,4R)-4-(二氟甲基)吡咯啶-3-醇(**289**)(532mg，3.88mmol)於MeOH(10mL)所形成的溶液中加入甲醛(582mg，19.4mmol)和$NaBH_3CN$(683mg，10.9mmol)。混合物在25℃下攪拌3h。LCMS分析顯示起始物消耗完和產物生成。加入飽和$NaHCO_3$水溶液(10mL)，混合物經DCM(3x15mL)萃取。合併的有機層經食鹽水(15mL)沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。殘餘物經快速層析純化(SiO_2，0-10% DCM/MeOH)，得rac-(4R)-4-(2,2-

二氟乙氧基)-1-甲基吡咯啶-3-醇(**290**)(472mg，81%產率)的黃色油狀物。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 6.07-6.01(m, 1H), 5.13(d, J=5.4Hz, 1H), 4.29(d, J=6.6Hz, 1H), 4.13-4.06(m, 1H), 2.64(dt, J=9.5, 7.3Hz, 2H), 2.37-2.31(m, 2H), 2.19(s, 3H)。LCMS(ESI)m/z 125(M+H)。

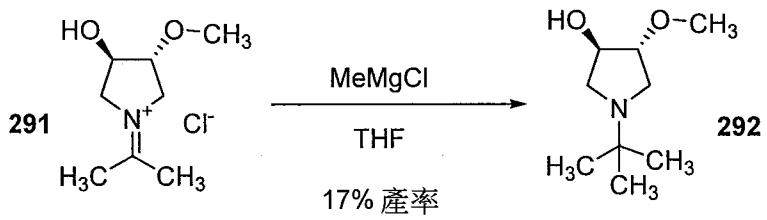
(3R,4R)-1-三級丁基-4-甲氧基吡咯啶-3-醇(292)之製備

步驟1：



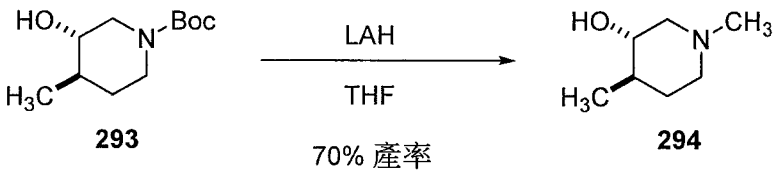
【0428】在(3R,4R)-4-甲氧基吡咯啶-3-醇鹽酸鹽(**249**)(617mg，2.67mmol)於乾燥丙酮(20mL)所形成的溶液中加入4Å分子篩(1.0g)，混合物在25℃下攪拌2h。LCMS分析顯示所欲產物生成。混合物經celite墊過濾及濃縮，得(3R,4R)-3-羥基-4-甲氧基-1-(丙-2-亞基)吡咯啶-1-鎓氯化物(**291**)(700mg，96%產率)的棕色膠狀物。LCMS(ESI)m/z 158(M+H)。

步驟2：



【0429】在-20℃和N_2下，在(3R,4R)-3-羥基-4-甲氧基-1-(丙-2-亞基)吡咯啶-1-鎓氯化物(**291**)(800mg，5.1mmol)於乾燥THF(12mL)所形成的溶液中加入MeMgCl(3.0M THF溶液，11.8mL，35.4mmol)。所得的溶液在18-20℃下攪拌18h。LCMS分析顯示所欲產物生成且殘留有微量的起始物。在反應混合物中加入飽和NH_4Cl水溶液(6mL)以使反應驟停，接著添加飽和Na_2CO_3水溶液以調整至pH~9。混合物經EtOAc(4x50mL)萃取。合併的有機層經食鹽水沖洗，以Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。殘餘物經快速層析純化(Biotage，10-45% MeOH/DCM+0.1% NH_4OH)，得(3R,4R)-1-三級丁基-4-甲氧基吡咯啶-3-醇(**292**)(150mg，17%產率)的黃色油狀物。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 4.32 (br.s, 1H), 3.90-3.92(m, 1H), 3.55(d, J=11.6Hz, 1H), 3.39(s, 3H), 3.36(s, 1H), 3.24(dd, J=11.7, 4.3Hz, 1H), 3.06(d, J=12.6Hz, 1H), 2.08-2.00(m, 1H), 1.47-1.38(m, 9H)。LCMS(ESI)m/z 174(M+H)。

rac-(3S,4R)-1,4-二甲基哌啶-3-醇(294)之製備

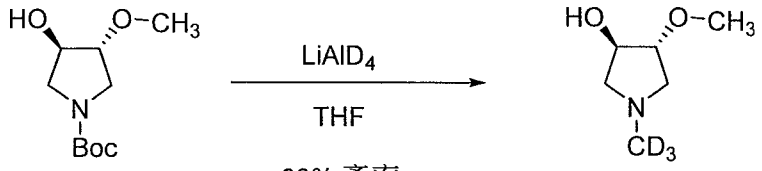


293　　294

【0430】在rac-(3S,4R)-3-羥基-4-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(**293**)(500mg，2.32mmol)於THF(7mL)所形成的溶液中加入LAH(177mg，4.64mmol)。混合物加熱至80℃並在

此溫度下攪拌2h。LCMS分析顯示起始物消耗完且所欲產物生成。反應混合物冷卻至室溫，及以EtOAc(20mL)稀釋。加入Na_2SO_4•$10H_2O$，混合物在25℃下攪拌2h。混合物經過濾，濾餅經EtOAc沖洗。濃縮濾液，得rac-(3S,4R)-1,4-二甲基哌啶-3-醇(**294**)(201mg，70%產率)的無色油狀物。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 4.55(d, J=5.5Hz, 1H), 3.01-2.95(m, 1H), 2.81-2.75(m, 1H), 2.65-2.56(m, 1H), 2.14(d, J=12.8Hz, 3H), 1.72(td, J=11.5, 2.6Hz, 1H), 1.60-1.51(m, 2H), 1.18-1.04(m, 2H), 0.92(d, J=6.1Hz, 3H)。LCMS(ESI)m/z 130(M+H)。

(3R,4R)-4-甲氧基-1-($^2H_3$)甲基吡咯啶-3-醇(295)之製備



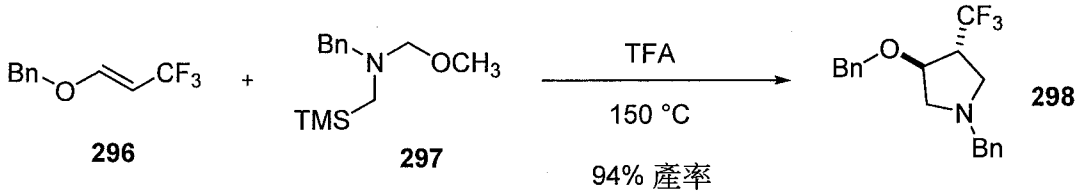
249 **295**

【0431】(3R,4R)-3-羥基-4-甲氧基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**249**)(1.0g，4.6mmol)於THF(15mL)所形成的溶液在攪拌的情況下加熱至70℃，分批加入$LiAlD_4$(386mg，9.2mmol)。混合物在70℃下繼續攪拌30分鐘。LCMS分析顯示起始物消耗完且所欲產物生成。冷卻至室溫後，反應混合物與以200mg(3R,4R)-3-羥基-4-甲氧基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯平行進行的反應混合物合併。在混合物中加入15% NaOH水溶液以使反應驟停及過濾。濾餅經EtOAc沖

洗。合併的濾液經濃縮，得(3R,4R)-4-甲氧基-1-($^2H_3$)甲基吡咯啶-3-醇(**295**)(690mg，93%產率)的無色油狀物。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6)δ 5.00(s, 1H), 3.96-3.90(m, 1H), 3.56-3.50(m, 1H), 3.22(s, 3H), 2.72-2.63(m, 2H), 2.34 (dd, J=9.9, 3.9Hz, 1H), 2.21(dd, J=9.5, 4.7Hz, 1H)。LCMS(ESI)m/z 135(M+H)。

rac-(3S,4R)-1-甲基-4-(三氟甲基)吡咯啶-3-醇(300)之製備

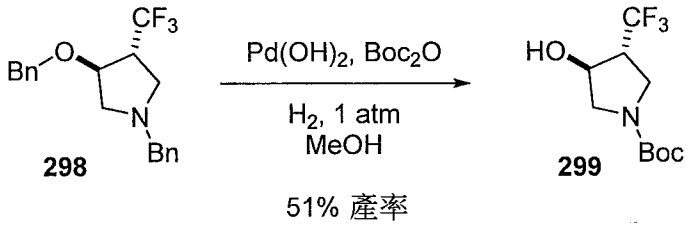
步驟1：



【0432】在配備回流冷凝管的100mL燒瓶內加入({[(1E)-3,3,3-三氟丙-1-烯-1-基]氧基}甲基)苯(**296**)(2.0g，9.9mmol)和N-苄基-1-甲氧基-N-[(三甲基矽基)甲基]甲胺(297)(12.2g，51.4mmol)。混合物加熱至150℃，接著經由回流冷凝管逐滴加入TFA歷時3h。加完後，深色反應混合物在150℃下繼續加熱1h。LCMS分析顯示起始物完全消耗完。反應混合物冷卻至室溫，以快速層析純化(Biotage，10% EtOAc/石油醚)，得rac-(3S,4R)-1-苄基-3-(苄氧基)-4-(三氟甲基)吡咯啶(**298**)(3.1g，93%產率)的無色油狀物。^1H NMR(300MHz, $CDCl_3$)δ 2.49-2.60(m, 1H), 2.70(dd, J=10.0, 6.03Hz, 1H), 2.80(dd, J=10.1, 3.5Hz, 1H), 2.92-3.05 (m, 2H), 3.55-3.73(m, 2H), 4.13-4.25(m, 1H), 4.44-4.62(m,

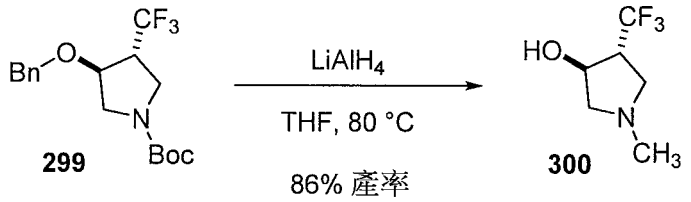
2H), 7.27-7.39(m, 10H)。^{19}F NMR(282MHz, $CDCl_3$)δ-69.42。

步驟2：



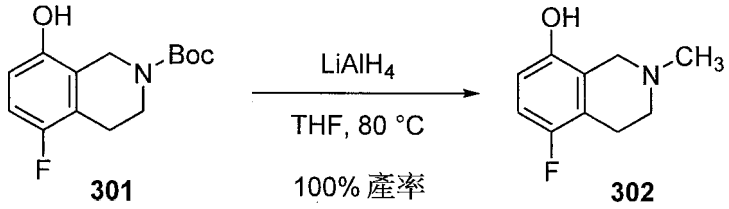
【0433】在rac-(3S,4R)-1-苄基-3-(苄氧基)-4-(三氟甲基)吡咯啶(3.6g，10.7mmol)(**298**)於MeOH(85 ml)所形成的溶液中加入$Pd(OH)_2/C$(2.26g，16.1mmol)和Boc_2O(2.47g，11.3mmol)。混合物在H_2氛圍下攪拌16h。LCMS分析顯示~50%轉換成所欲產物。加入額外批次的$Pd(OH)_2/C$(2.26g，16.1mmol)，混合物在5 atm H_2下攪拌16h。LCMS分析~65%轉換成所欲產物。反應混合物經Celite過濾及濃縮。快速層析純化(ISCO，20-50% EtOAc/石油醚)，得rac-(3S,4R)-3-羥基-4-(三氟甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**299**)(1.6g，58%產率)的無色油狀物，靜置後固化成白色固體。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 4.55(d, J=1.9Hz, 2H), 4.23(s, 1H), 3.82-3.51(m, 4H), 2.98(d, J=4.2Hz, 1H), 1.46(s, 9H)。^{19}F NMR(376MHz, $CDCl_3$)δ-70.24。LCMS(ESI)m/z 246(M-Boc)。

步驟3：



【0434】在20-25℃下，在攪拌之由rac-(3S,4R)-3-羥基-4-(三氟甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(**299**)於THF (10 mL)所形成的溶液中分批加入$LiAlH_4$(149mg，3.92 mmol)(觀察到劇烈氣體釋出及放熱)。加完後，反應混合物在20-25℃下攪拌5分鐘，接著加熱至80℃並在此溫度下攪拌2h。LCMS分析顯示起始物完全消耗完。反應混合物冷卻至室溫。加入$Na_2SO_4•10H_2O$(300mg)，混合物經攪拌10分鐘。過濾混合物，得rac-(3S,4R)-1-甲基-4-(三氟甲基)吡咯啶-3-醇(**300**)(285mg，86%產率)的無色油狀物。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$)δ 4.39(dt, J=5.4, 2.7Hz, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.10(t, J=9.3Hz, 1H), 2.80(dd, J=21.9, 10.4Hz, 2H), 2.54(dd, J=10.2, 5.6Hz, 1H), 2.38(d, J=5.4Hz, 1H), 2.35(s, 3H)。LCMS(ESI)m/z 170(M+H)。

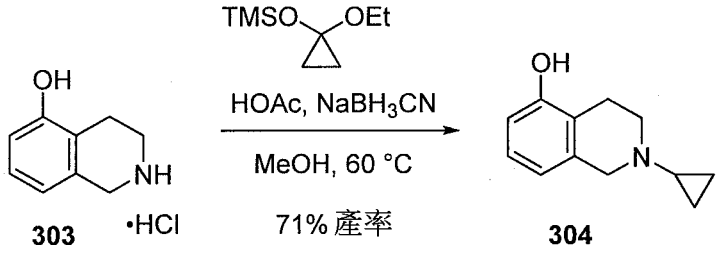
5-氟-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-醇(302)之製備



【0435】在5-氟-8-羥基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸三級丁酯(**301**)(200mg，0.75mmol)(US20170348313)於THF (5mL)所形成的溶液中加入$LiAlH_4$(57mg，1.5mmol)。混合

物在80℃下攪拌2h。LCMS分析顯示起始物消耗完且所欲產物生成。混合物冷卻至室溫，加入Na_2SO_4•$10H_2O$(8g)。混合物經攪拌10分鐘，接著過濾及濃縮至乾燥，得5-氟-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-醇(**302**)(136mg，100%產率)的白色固體。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ 9.30(s, 1H), 6.75(t, J=9.0, 1H), 6.55(dd, J=8.7, 4.6, 1H), 3.29(s, 2H), 2.65(t, J=5.7, 2H), 2.51(t, J=5.9, 2H), 2.32(s, 3H)。LCMS(ESI)m/z 182(M+H)。

2-環丙基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-醇(304)之製備



【0436】在1,2,3,4-四氫異喹啉-5-醇鹽酸鹽(**303**)(186mg，1.0mmol)和[(1-乙氧基環丙基)氧基](三甲基)矽烷(210mg，1.2mmol)於MeOH(8mL)所形成的混合物中加入$NaBH_3CN$(76mg，1.2mmol)和AcOH(73mg，1.2mmol)。混合物在60℃和N_2下攪拌4h。LCMS分析顯示起始物消耗完且產物生成。混合物經濃縮。殘餘物經DCM(80mL)稀釋及以飽和$NaHCO_3$水溶液(2x20mL)和食鹽水(20mL)沖洗。合併的有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾及濃縮。快速層析純化(SiO_2，1/15 DCM/石油醚)，得2-環丙基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-醇(**304**)(200mg，71%產率)的黃色固體。^{1}H NMR

(400MHz, DMSO-d_6)δ 9.20(s, 1H), 6.89(t, J=7.8Hz, 1H), 6.57(d, J=7.9Hz, 1H), 6.49(d, J=7.6Hz, 1H), 3.62(s, 2H), 2.79(t, J=6.0Hz, 2H), 2.55(t, J=6.0Hz, 2H), 1.78-1.67(m, 1H), 0.53-0.43(m, 2H), 0.42-0.33(m, 2H)。LCMS(ESI)m/z 190(M+H)。

生物實例和生化分析方法

質譜反應性分析(MSRA)

【0437】使用MSRA偵測例示化合物與KRAS G12C的共價加合物以證明本發明化合物共價鍵結至KRAS G12C。

【0438】GDP-負載的KRAS(1-169)G12C、C51S、C80L、C118S於蛋白質分析緩衝液(含25mM Hepes pH7.5、200mM NaCl、5%甘油)中稀釋至濃度5 μM，將20 μl蛋白質轉移至96-井分析盤。形成具有比所欲分析濃度高100倍的濃度之初始化合物母液。見K-Ras(G12C) inhibitor allosterically control GTP affinity and effector interactions; Ostrem JM, Peters U, Sos ML, Wells JA, Shokat KM; Nature. 2013, Nov 28; 503(7477):548-51。

【0439】將溶於DMSO的例示化合物加至96-井分析盤中之含有20 μl的5 μM KRAS蛋白質之溶液中稀釋100倍以引發反應。使用Mosquito(TPP Lab tech)液體操作機械手臂將化合物添加至蛋白質溶液。化合物之最終濃度通常是5 μM或10 μM。分析盤置於振盪器上在室溫下振盪1分鐘，密封及在室溫下培育一段指定時間。將5 μl反應混合物加

至10 μl的0.2%甲酸終止溶液中並充份混合。終止時間點通常是1、15、30、和60分鐘。

【0440】使用Waters Acquity H-class UPLC系統/Xevo G2-XS TOF質譜儀收集數據。液相的蛋白質注射至Bruker Microtrap蛋白質管柱TR1/15109/03。使用下列緩衝液以設定LC梯度：緩衝液A：0.2%甲酸/H_2O；B：0.2%甲酸/CAN。使用下列LC梯度洗提出管柱中的蛋白質：0至0.4分鐘，10%B至30%B；0.4分鐘至2.4分鐘，達到90%B，2.5分鐘，達到10%B，3分鐘，達到10%B。在收集到數據後立即使用MaxEnt軟體進行初始的數據分析。

【0441】在收集到數據後立即使用MaxEnt軟體利用標準自動處理功能界定出未經修飾和經修飾的KRAS蛋白質之百分比。最高的譜峰定義為100%，較低的譜峰則以自動處理功能所界定的數值為其百分比值。將GDP-負載KRAS(1-169)G12C、C51S、C80L、C118S之對應於經例示化合物修飾和未經修飾的KRAS之修飾百分比匯出至Xcel數據分析軟體。

【0442】在指定的例示化合物濃度下之經修飾的蛋白質之百分比係使用下列方程式計算：修飾%=修飾譜峰數/(修飾+未修飾的總和)。所得的值定義為修飾百分比(PM)，PM的增加反映出該特定化合物在指定的化合物濃度下在指定的時間點比其他化合物更為優異。

細胞活性分析

【0443】本發明化合物在治療人類癌細胞系時導致GDP結合的Ras之累積。

【0444】細胞環境中之GDP-結合的KRAS G12C之累積係基於當KRAS G12C在活性的GTP結合狀態時只結合至其下游激酶Raf-1(MAP Kinase Kinase Kinase)的原理來測定。在此狀態下，Ras結合至Raf-1激酶的結構域(稱為Ras結合結構域(RBD))。

【0445】MIAPaCa-2細胞於補充有10%胎牛血清和1%青黴素/鏈黴素的RPMI 1640培養基(Gibco 11875)中生長。將細胞以30,000細胞/井的密度植入96-井組織培養盤並使之黏附16-24小時。受測化合物於DMSO中製成10mM母液，並以100% DMSO利用3-倍稀釋流程進行連續稀釋。使用完全生長培養基製備中間的5X濃縮盤，以25µl/井的量加至100µl細胞中以使最終濃度為0.3% DMSO。對各個濃度的例示化合物進行測試並重複二次。陰性控制井是含有10µM的控制抑制劑之細胞，陽性控制井是沒有藥物只有DMSO的細胞。將培養盤於37℃和5% CO_2下培育6小時。下列治療組中，細胞經冰冷的PBS沖洗3次，及以115µl/井量之冰冷的1X細胞分析/裂解緩衝液沖洗。加入含蛋白酶抑制劑的緩衝液(25mM HEPES，pH 7.5，150mM NaCl，1% NP-40，10mM $MgCl_2$，1mM EDTA，2%甘油)。將細胞裂解樣品冰凍於-80℃。

【0446】Raf-1 RBD(LJIC-1988A1)於PBS中稀釋至100 ng/井，以5µl/井點塗至MSD high bind SECTOR分析盤

(L15XB)上。分析盤於軌道振盪器上在室溫下培育1小時。分析盤經PBS/0.05% Tween-20沖洗，加入50μl/井之解凍的細胞裂解液樣品，繼之加入50μl之於PBS/0.05% Tween-20中的1% MSD Blocker A(R93BA)。分析盤於軌道振盪器上培育1小時，以PBS/0.05% Tween-20沖洗。加入25μl/井之於1% MSD Blocker A溶液中稀釋1：3000倍的Anti-pan-Ras抗體(Cell Biolabs 244003)，分析盤於軌道振盪器上培育1小時，以PBS/0.05% Tween-20沖洗。加入25μL/井之於MSD Blocker A溶液中稀釋1：500倍的SULFO-TAG羊抗鼠二級抗體(MSD R32AC)。分析盤於軌道振盪器上培育1小時，以PBS/0.05% Tween-20沖洗。加入150μl/井之於H_2O中稀釋1：3倍的Read Buffer T(MSD R92TC)，將分析盤置於Meso Scale Discovery Sector Imager S600上讀取數據。

【0447】以最大抑制值和DMSO控制值對KRAS訊號進行歸一化，對劑量反應曲線使用4參數擬合法以得到IC50值。IC50降低表示該例示化合物在癌細胞系治療的特定時間點比其他例示化合物產生更高量之GDP-結合的KRAS G12C的累積。

MSRA數據和細胞活性分析數據

實例編號		MSRA (修飾%)				IC_{50} (μM)	
		10 μM 0.50 hr	10 μM 0.25 hr	5.0 μM 0.25 hr	5.0 μM 0.017 hr	MiaPACA*	H358
01	A	11				11.8	
02	A	15				5.25	
03	A	28				2.74	
04	A	40				2.26	
05	A	12				8.41	
06	A	26				6.75	
07	A	16				7.15	
08	A	6				11.1	
09	A	38				1.87	
10	A	10				7.50	
11	A	68	44			0.892	2.56
12	A	38				2.95	
13	A	69	44			0.394	
14	A	67		46		0.545	
15	A	67				0.468	
16	A	7				29.6	
17	A	9				24.1	
18	A	34				6.45	
19	A	33	21			28.0	
20	A	80	73	85		0.255	0.758
21	A	12				10.6	
22	A	10				15.6	
23	A	20				11.6	
24	A	20				4.72	
25	A	17				8.89	
26	A	14				27.6	
27	A	30				13.3	
28	A	61				1.02	

29	A	76	70			0.391	
30	A	67				0.247	
31	A	79				0.171	
32	A	74				0.681	
33	A	34				>30.0	
34	A		47	19		1.29	
35	A		64			4.26	
36	A		31			4.70	
37	A		63			0.622	
38	A		56			0.537	
39	A		74			0.246	
40	A		6			20.9	
41	A		31			3.501	
01	B	12				16.9	
02	B	30				7.84	8.20
03	B	6				27.1	
04	B	21				23.0	
05	B	15				4.03	
06	B	9				>30.0	
07	B		15			6.18	
08	B		44			2.56	
09	B		43			3.10	
10	B		60			13.4	
11	B		21			4.89	
12	B		21			5.45	
13	B		74	19		0.160	
01	C	18				5.92	
02	C	60		12		1.01	
03	C	8	3			24.2	
04	C	21				18.2	
05	C	61				1.29	

06	C	53				1.62	
07	C	15				5.67	
08	C	29				2.98	
09	C	34				2.87	
10	C	27				5.21	
11	C	26					
12	C	34				3.91	
13	C	36				3.74	
14	C	20				27.8	
15	C	12					
16	C	7				22.2	
17	C	24				2.60	
18	C	50		36		1.10	
19	C	18	10			>30.0	
20	C	36				6.10	
21	C	71				0.611	
22	C	75	75			14.0	
01	D	37				6.69	
02	D	12				4.66	
01	E	29				2.41	
02	E	32				6.46	
03	E	40				1.44	
04	E	62	60	71		0.585	
05	E	76	72			0.559	
06	E	75	70	35		0.585	
07	E	82	79	67		0.230	0.501
08	E	25				10.7	
09	E	24				7.40	
10	E	21				2.32	
11	E	68				3.95	
12	E	79				0.835	

13	E	79	75			0.452	
14	E	65				1.01	
15	E	74	59	56		0.510	
16	E		11			0.413	
17	E	83	80	76		0.197	
18	E		80			0.262	
19	E		33			29.8	
20	E		8			1.02	
21	E		65			0.180	
22	E	83	81	83		0.056	
01	F	35				9.34	
02	F	14				>30.0	
03	F	12				>30.0	
04	F	43				7.28	
05	F	22				28.5	
06	F	46				3.24	
07	F	75	74	22		21.2	
08	F	72	58			1.60	
09	F	75	64			3.00	
10	F	65	53			6.07	
11	F	55	34			8.14	
12	F	20				29.1	
13	F	26				17.0	
14	F	12				29.0	
15	F	13				>30.0	
16	F	16				>30.0	
17	F	60	36			4.59	
18	F	23				29.3	
19	F		24			3.70	
20	F		17			2.99	
21	F			61		0.283	

22	F			33		0.535	
23	F		66	55		0.944	
01	G		82			0.040	0.060
02	G		75	73		0.584	
03	G		72			0.155	
04	G		49			0.393	
05	G	82	81	80		0.164	
06	G		82	52	23	0.064	
07	G		77			0.404	
08	G		80			0.148	
09	G		81			0.069	0.123
10	G		53			0.071	
11	G		77			0.102	0.448
12	G		75			0.071	
13	G	80	78	70		0.160	
14	G		79	78		0.401	
15	G			80		0.019	
16	G		14			0.111	
17	G		79			0.054	
18	G	84	81	88	43	0.034	0.087
19	G		60			0.051	0.109
20	G		79		26	0.080	0.152
21	G		80			0.075	
22	G		81			0.072	
23	G			35		0.688	
24	G			84	83	0.004	
25	G				73	0.009	
26	G				35	0.195	
27	G				67	0.029	
28	G				60	0.037	
29	G				82	0.005	

30	G				53	0.026	
31	G				26	0.135	
32	G				44	0.016	
33	G				51	0.052	
34	G				47	0.063	
35	G				75	0.027	
36	G				35	0.109	
37	G				37	0.338	
38	G				75	0.021	
39	G				76	0.014	
40	G				83	0.008	
41	G				83	0.007	
01	H		81	66		0.117	0.191
02	H		53			0.505	
03	H	72		51		0.842	
04	H		73	65		0.465	
05	H		68	54		0.414	
06	H		60	48		0.611	
07	H		77	66		0.285	
08	H			36		0.491	
09	H	83	81	78		0.239	
10	H	68		47		0.965	
11	H		80			0.237	
12	H		67	49		0.691	
13	H		83	65		0.311	
14	H		81	52		0.082	
15	H		54	25		0.461	
16	H			57		0.169	
17	H				69	0.026	
18	H				52	0.070	
19	H				66	0.004	

01	I			44		0.418	
02	I			81		0.049	
03	I			52		0.060	
04	I			55		0.375	
05	I			70		0.074	
06	I			74		0.020	
07	I			46		0.331	
08	I			65		0.265	
09	I			44		0.398	
10	I			82	70	0.022	
11	I			32		0.321	
12	I			78		0.120	
13	I			44		0.777	
14	I			14		0.366	
15	I			81		0.126	
16	I			48		0.582	
17	I				82	0.005	
18	I				35	0.093	
19	I				82	0.003	
20	I				73	0.016	
21	I				42	0.094	
22	I				80	0.003	
23	I				12	0.348	
24	I				20		
25	I				6		
26	I				17		
27	I				15		
28	I				11	1.00	
29	I				16		
30	I				45	0.030	
31	I				31	0.041	

32	I				19	0.168	
33	I				74	0.039	
34	I				52	0.935	
35	I				24	0.155	
36	I				57	0.029	
37	I				16		
38	I				55	0.055	
39	I				31	0.083	
40	I				68	0.020	
41	I				70	0.021	
42	I				73	0.010	
43	I				54	0.019	
44	I				56	0.032	
45	I				7		
46	I				70	0.285	
47	I				14		
48	I				67	0.006	
49	I				34	0.170	
50	I				70	0.008	
51	I				39	0.031	
52	I				81	0.023	
53	I				15	0.059	
54	I				78	0.019	
55	I				60	0.028	
56	I				81	0.040	
57	I				22	0.024	
58	I				58	0.006	
59	I				13	0.123	
01	J			55		0.339	
02	J			26		0.620	
03	J			77		0.855	

04	J			64		0.989	
05	J			81		1.07	
06	J			33		0.638	
01	K				65	0.065	
01	L				51	0.038	
02	L			31		0.146	
01		27				>30.0	
02		19				>30.0	
03		15				>30.0	
04		25				11.7	
05		5				29.3	
06		20				29.7	

*分析極限值是 30.00

201942115

【發明摘要】

【中文發明名稱】

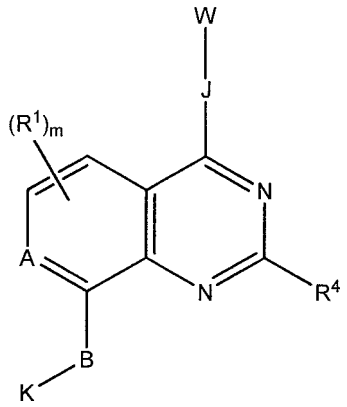
作為抗癌藥之經取代的喹唑啉和吡啶並嘧啶衍生物

【英文發明名稱】

SUBSTITUTED QUINAZOLINE AND PYRIDOPYRIMIDINE DERIVATIVES USEFUL AS ANTICANCER AGENTS

【中文】

一種以下通式所示之化合物，

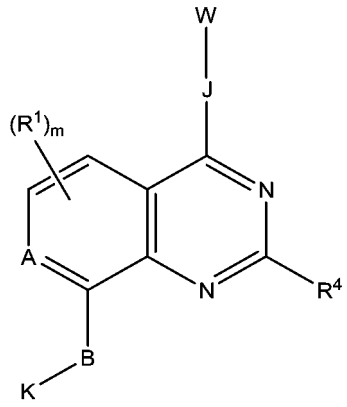


式(I)

這些化合物之製備方法，包含這些化合物的組成物，及這些化合物的用途。

【英文】

Compounds of the general formula:



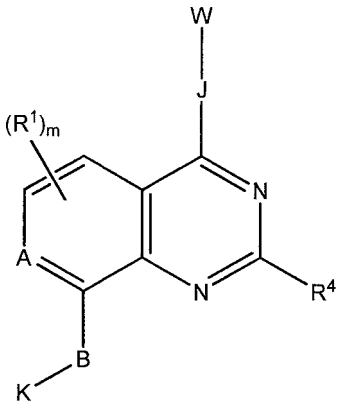
Formula (I)

processes for the preparation of these compounds, compositions containing these compounds, and the uses of these compounds.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】式(I)

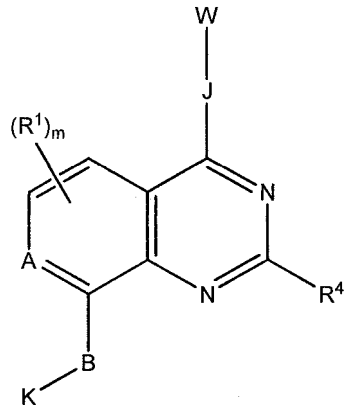


式(I)

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽，



式(I)

其中：

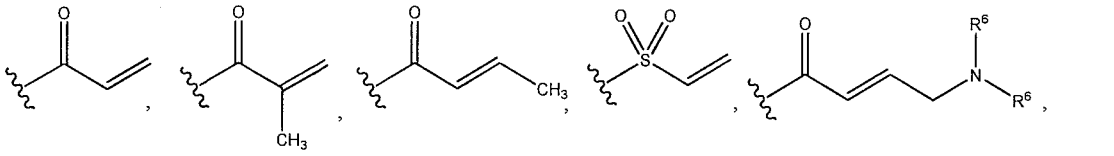
A是-C(H)-或氮；

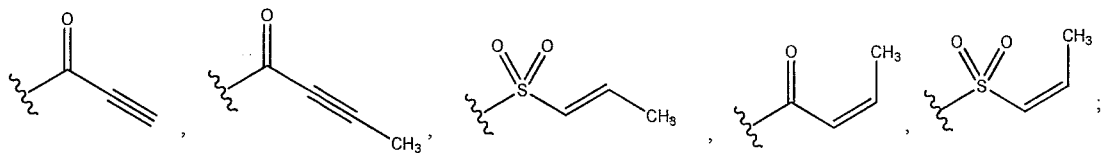
B是氧、硫、NR^6或$C(R^6)_2$；

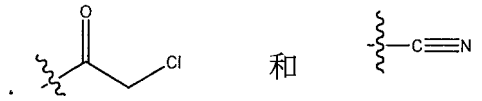
J是具有3-12個環原子的雜環，其中J係任意地經1、2、3、4、5或6個R^2取代；

K是C_6-C_{12}芳基，或K是具有5-12個環原子的雜芳基，其中K係任意地經1、2、3、4、5、6或7個R^3取代；

W係選自由下列所組成的群組：







，

其中W係任意地經1、2或3個R^5取代；

R^1係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷基-羥基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基-C_1-C_6烷氧基、羥基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、氰基和$N(R^6)_2$，或二個R^1任意地結合形成具有3-12個環原子的雜環或C_3-C_6環烷基；

R^2係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、羥基、C_1-C_6烷基-羥基、C_1-C_6烷氧基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、氰基、C_1-C_6烷基-氰基和酮基，或二個R^2任意地結合形成具有3-12個環原子的雜環或C_3-C_6環烷基；

R^3係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、羥基、C_1-C_6烷氧基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、$N(R^6)_2$、酮基和氰基，或二個R^3任意地結合形成具有3-12個環原子的雜環或C_3-C_6環烷基；

R^4是-X-Y-Z，其中：

X不存在或是選自由下列所組成的群組：氧、硫和-NR^6-，

Y不存在或為C_1-C_6伸烷基，及

Z係選自H、-$N(R^6)_2$、-C(O)-$N(R^6)_2$、-OR^6、具有3-12個環原子的雜環、具有5-12個環原子的雜芳基、和C_3-C_6環烷基，

其中R^4係任意地經一或多個R^7取代；

R^5係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、羥基、C_1-C_6烷氧基、鹵素和-$N(R^6)_2$；

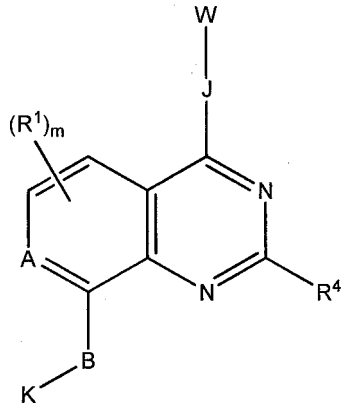
R^6係各自獨立地選自由下列所組成的群組：氫、羥基、C_1-C_6烷氧基和C_1-C_6烷基，或二個R^6任意地結合形成具有3-12個環原子的雜環或C_3-C_6環烷基；

R^7係各自獨立地為$R^{7'}$或C_1-C_6烷基-$R^{7'}$，其中$R^{7'}$係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、羥基、C_1-C_6烷氧基、鹵素、-$N(R^6)_2$、具有3-12個環原子的雜環和酮基；及

m是0、1、2或3。

【第2項】

一種式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽，



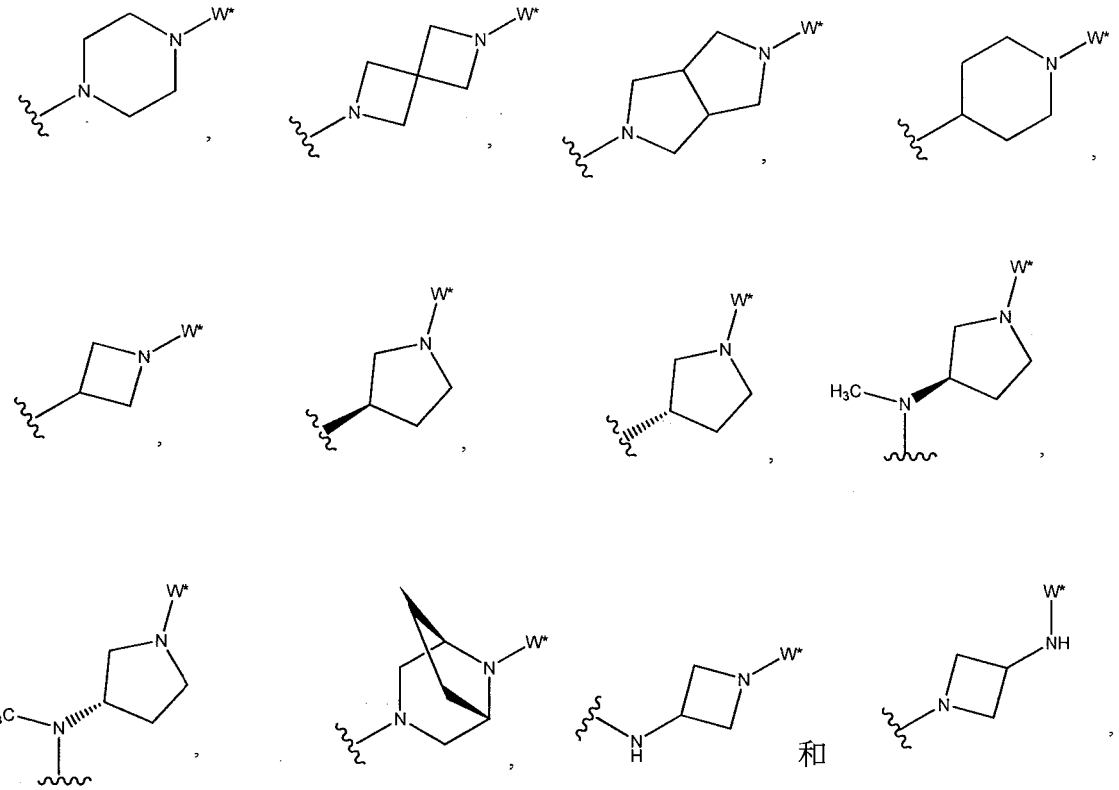
式(I)

其中：

A是-C(H)-或氮；

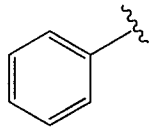
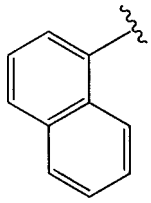
B是氧、硫、NR^6或$C(R^6)_2$；

J係選自由下列所組成的群組：

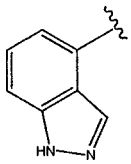
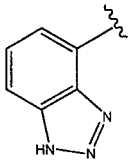
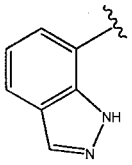
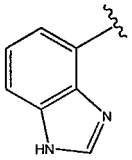
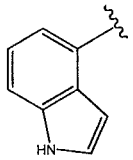


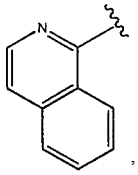
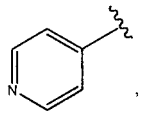
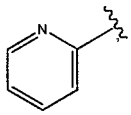
其中W*表示與W的連結點，及其中J係任意地經1、2、3、4、5或6個R^2取代；

K係選自由下列所組成的群組：


和

，或

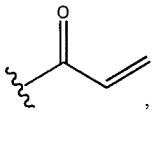
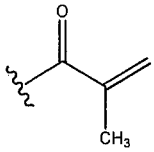
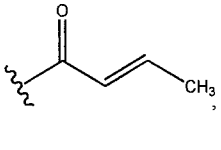
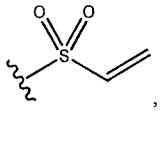
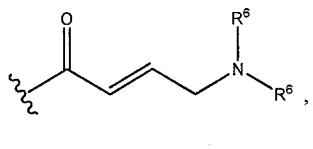
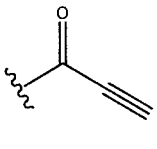
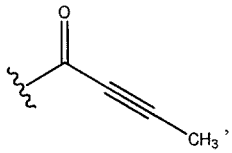
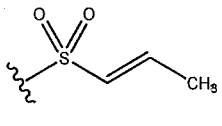
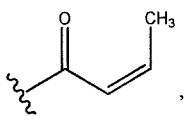
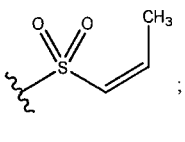
K係選自由下列所組成的群組：

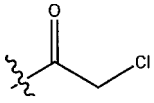
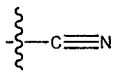

，

，

，

，

，


，

，和

，

其中K係任意地經1、2、3、4、5、6或7個R^3取代；

W係選自由下列所組成的群組：


，

，

，

，

，

，

，

，

，

；


和

，

其中W係任意地經1、2或3個R^5取代；

R^1係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷

基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷基-羥基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基-C_1-C_6烷氧基、羥基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、氰基和$N(R^6)_2$，或二個R^1任意地結合形成具有3-12個環原子的雜環或C_3-C_6環烷基；

R^2係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、羥基、C_1-C_6烷基-羥基、C_1-C_6烷氧基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、氰基、C_1-C_6烷基-氰基和酮基，或二個R^2任意地結合形成具有3-12個環原子的雜環或C_3-C_6環烷基；

R^3係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、羥基、C_1-C_6烷氧基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、$N(R^6)_2$、酮基和氰基，或二個R^3任意地結合形成具有3-12個環原子的雜環或C_3-C_6環烷基；

R^4是-X-Y-Z，其中：

X不存在或是選自由下列所組成的群組：氧、硫和$-NR^6-$，

Y不存在或為C_1-C_6伸烷基，及

Z係選自H、$-N(R^6)_2$、$-C(O)-N(R^6)_2$、$-OR^6$、具有3-12個環原子的雜環、具有5-12個環原子的雜芳基、和C_3-C_6環烷基，

其中R^4係任意地經一或多個R^7取代；

R^5係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、羥基、C_1-C_6烷氧基、鹵素和$-N(R^6)_2$；

R^6係各自獨立地選自由下列所組成的群組：氫、羥

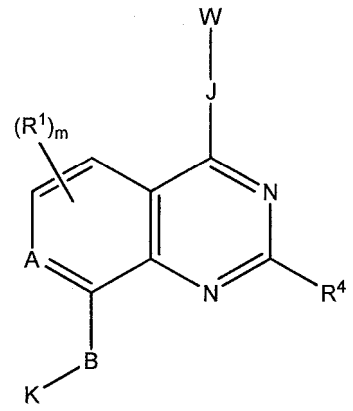
基、C_1-C_6烷氧基和C_1-C_6烷基，或二個R^6任意地結合形成具有3-12個環原子的雜環或C_3-C_6環烷基；

R^7係各自獨立地為$R^{7'}$或C_1-C_6烷基-$R^{7'}$，其中$R^{7'}$係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、羥基、C_1-C_6烷氧基、鹵素、-$N(R^6)_2$、具有3-12個環原子的雜環和酮基；及

m是0、1、2或3。

【第3項】

一種式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽，



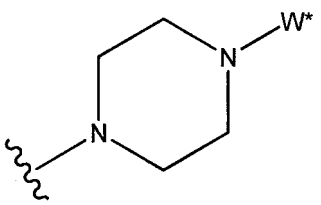
式(I)

其中：

A是-C(H)-或氮；

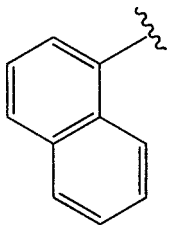
B是氧或$C(R^6)_2$；

J是：



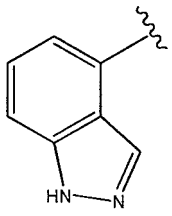
其中W*表示與W的連結點，及其中J係任意地經一個R^2取代；

K是：



，或

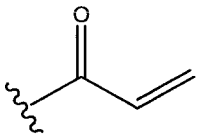
K是：



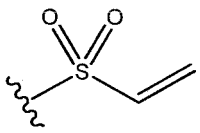
，

其中K係任意地經1或2個R^3取代；

W係選自由下列所組成的群組：



和



；

R^1係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、氰基和$N(R^6)_2$；

R^2是C_1-C_6烷基；

R^3係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、羥基、鹵素、和C_1-C_6鹵烷基；

R^4是-X-Y-Z，其中：

X不存在或為氧，

Y不存在或為C_1-C_6伸烷基，及

Z係選自H、具有3-12個環原子的雜環和C_3-C_6環烷基，

其中R^4係任意地經R^7取代；

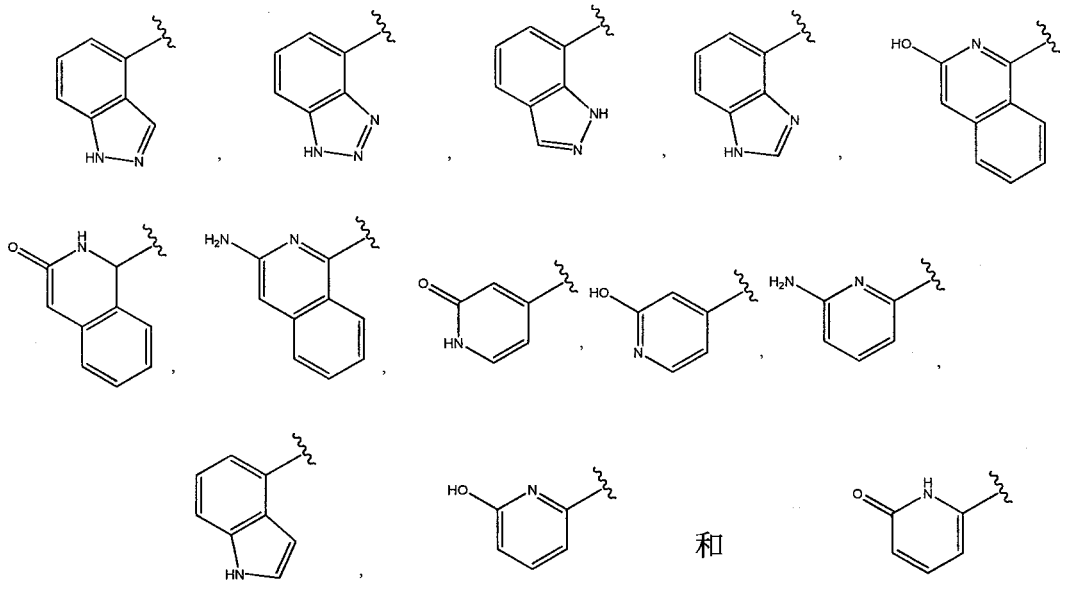
R^6係各自獨立地選自由下列所組成的群組：氫、羥基、C_1-C_6烷氧基和C_1-C_6烷基，或二個R^6任意地結合形成具有3-12個環原子的雜環或C_3-C_6環烷基；

R^7係各自獨立地為$R^{7'}$或C_1-C_6烷基-$R^{7'}$，其中$R^{7'}$係各自獨立地選自由C_1-C_6烷基和-$N(R^6)_2$所組成的群組；及

m是0、1、2或3。

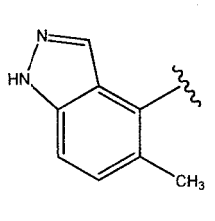
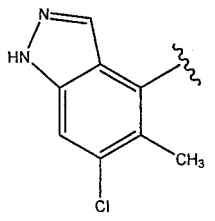
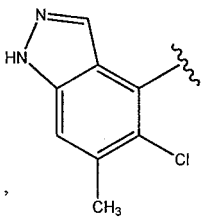
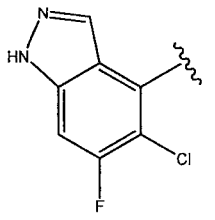
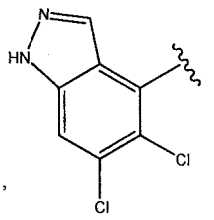
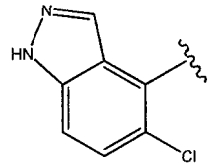
【第4項】

如申請專利範圍第2項之化合物或其鹽，其中K係選自由下列所組成的群組：



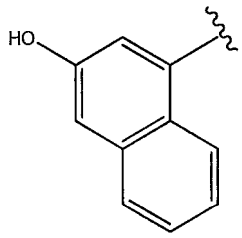
【第5項】

如申請專利範圍第2項之化合物或其鹽，其中K係選自由下列所組成的群組：







和 。

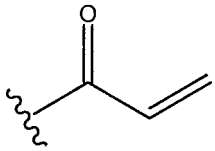
【第6項】

如申請專利範圍第2項之化合物或其鹽，其中K是：


。

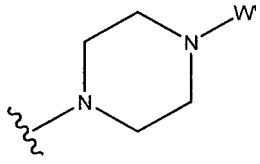
【第7項】

如申請專利範圍第2、4或5項之化合物或其鹽，其中W是：


。

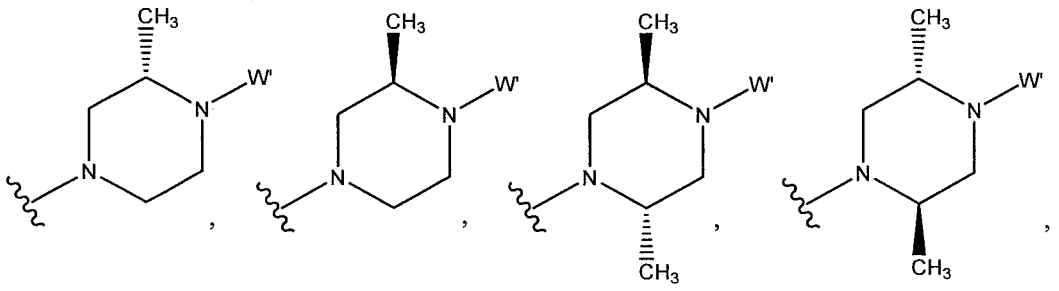
【第8項】

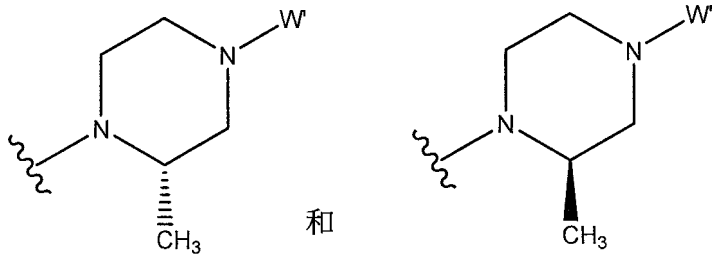
如申請專利範圍第2、4、5或6項之化合物或其鹽，其中J是任意經取代的：


。

【第9項】

如申請專利範圍第2、4、5、6或7項之化合物或其鹽，其中J係選自由下列所組成的群組：



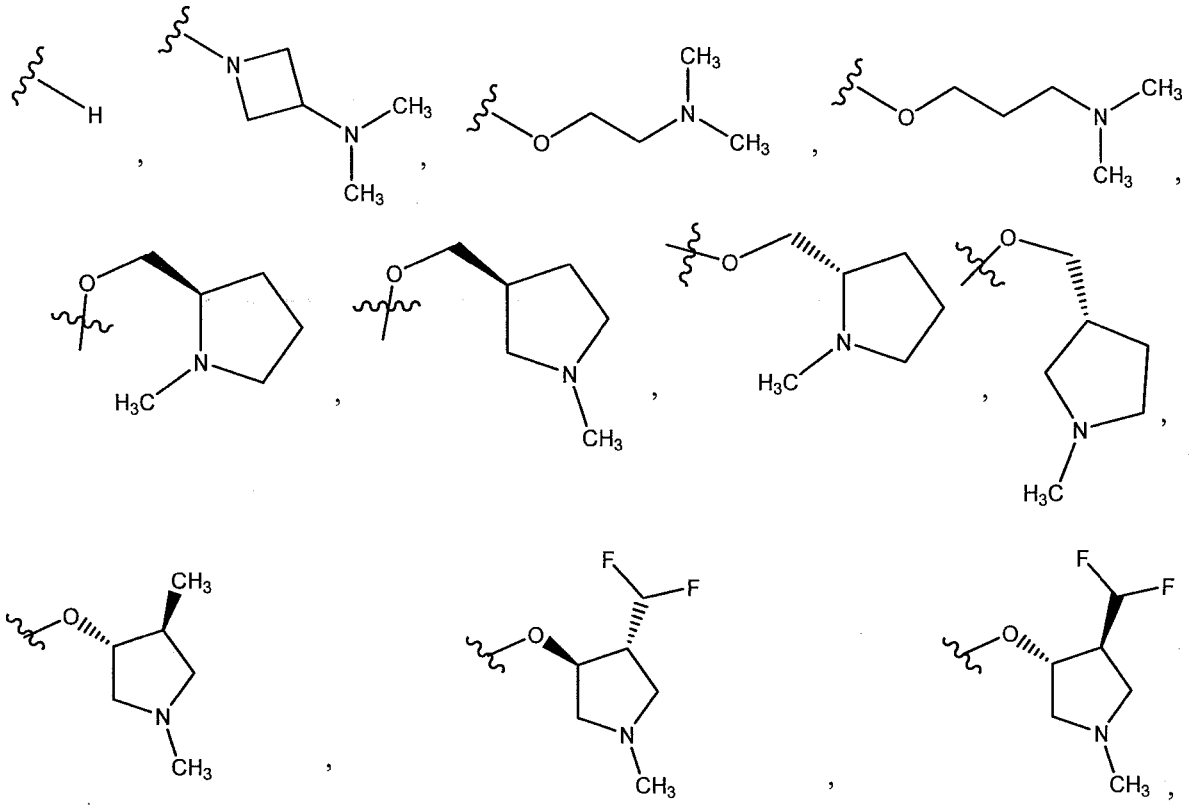


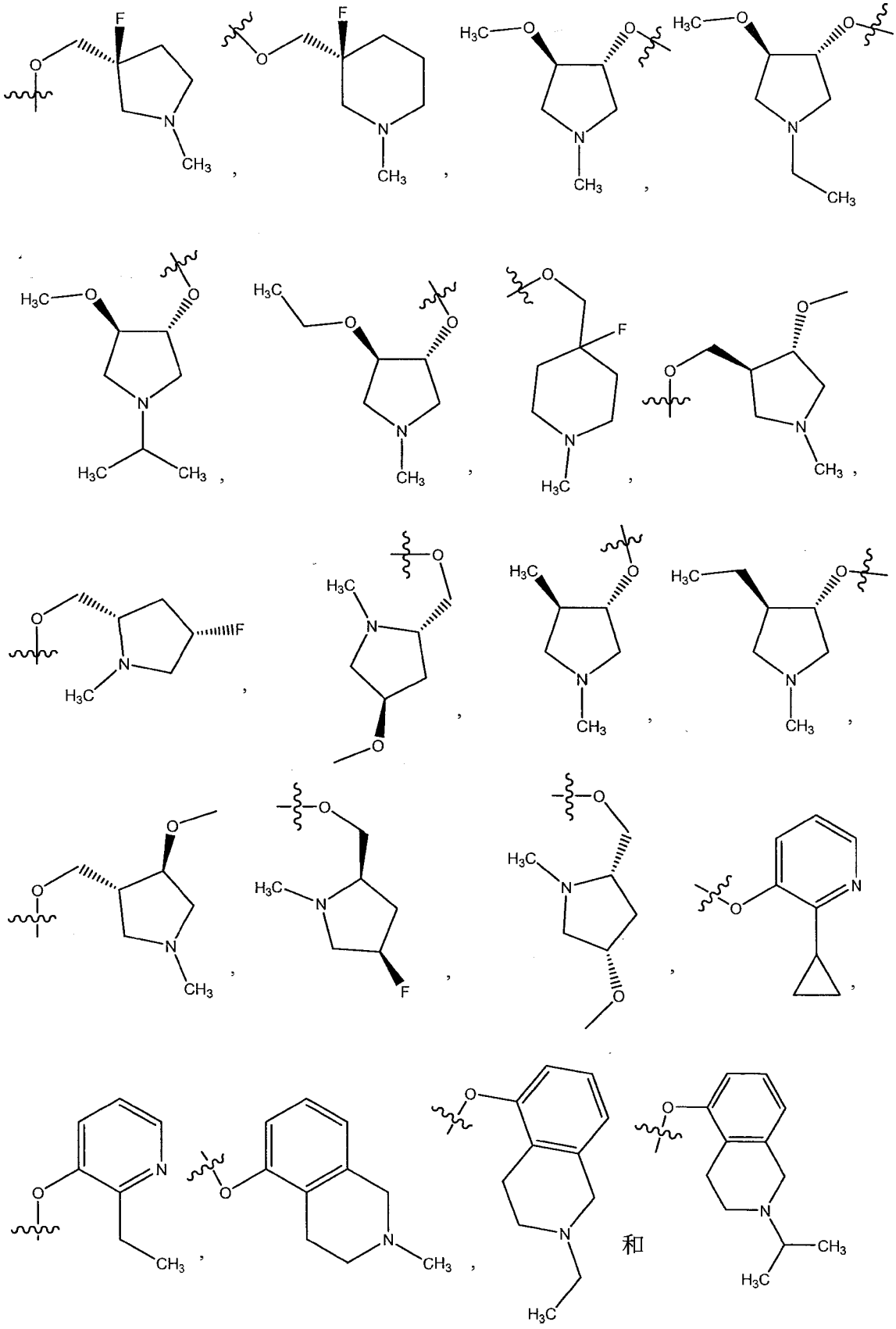
和

。

【第10項】

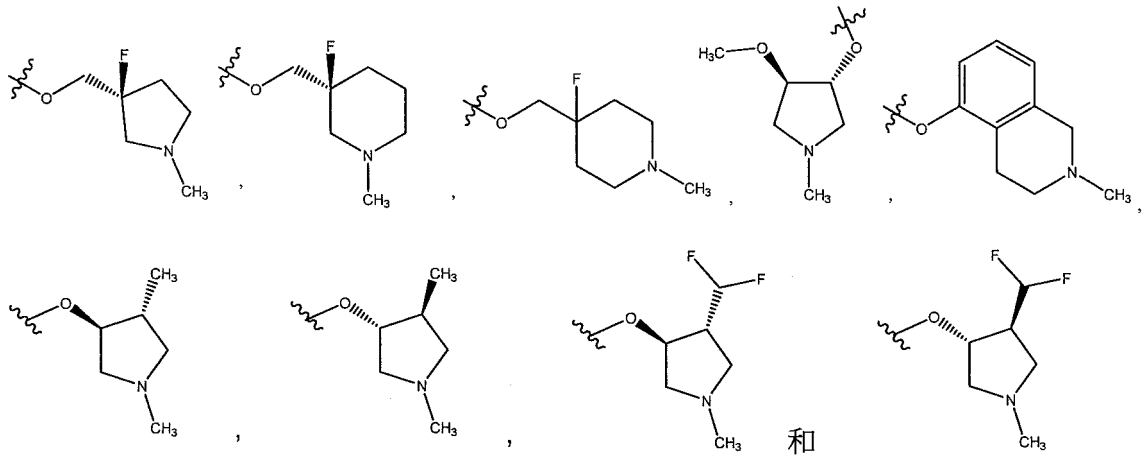
如申請專利範圍第2、4、5、6或7項之化合物或其鹽，其中R^4係選自由下列所組成的群組：





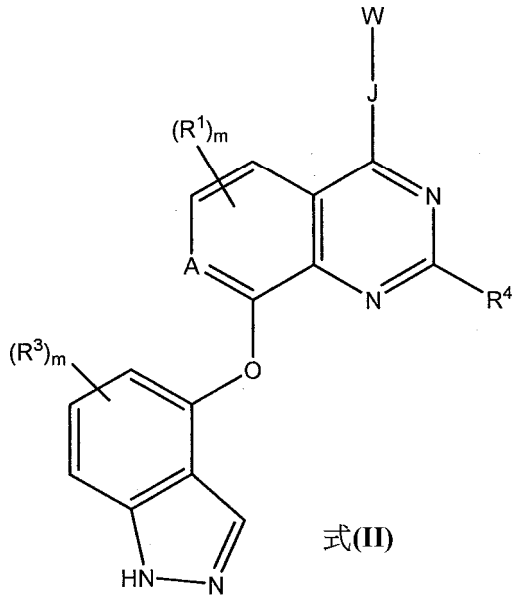
【第11項】

如申請專利範圍第10項之化合物或其鹽，其中R^4係選自由下列所組成的群組：



【第12項】

一種式(II)的化合物或其藥學上可接受的鹽，

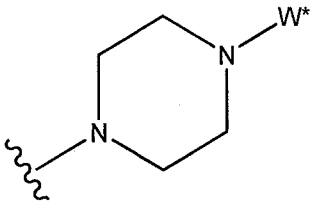


式(II)

其中：

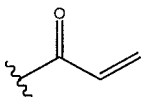
A是-C(H)-或氮；

J是：



其中W*表示與W的連結點，及其中J係任意地經一或多個R^2取代；

W是：



；

R^1係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、氰基和$N(R^6)_2$；

R^2是C_1-C_6烷基；

R^3係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、羥基、鹵素、和C_1-C_6鹵烷基；

R^4是-X-Y-Z，其中：

X不存在或為氧，

Y不存在或為C_1-C_6伸烷基，及

Z係選自H、具有3-12個環原子的雜環和C_3-C_6環烷基，

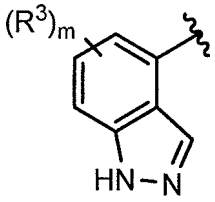
其中R^4係任意地經R^7取代；

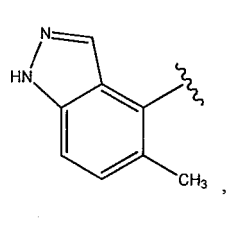
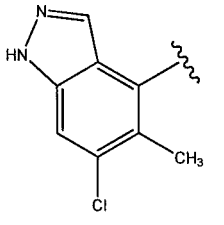
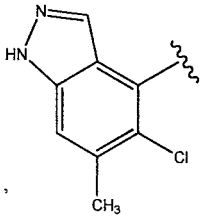
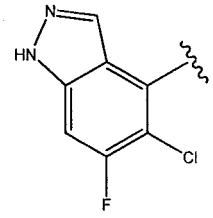
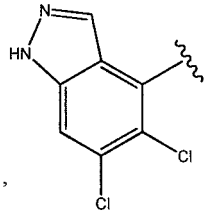
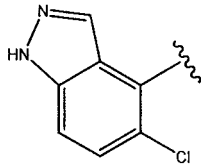
R^6係各自獨立地選自由下列所組成的群組：氫、羥基、C_1-C_6烷氧基和C_1-C_6烷基，或二個R^6任意地結合形成具有3-12個環原子的雜環或C_3-C_6環烷基；

R^7係各自獨立地為$R^{7'}$或C_1-C_6烷基-$R^{7'}$，其中$R^{7'}$係各自獨立地選自由C_1-C_6烷基和-$N(R^6)_2$所組成的群組；及

m各自獨立地為0、1、2或3。

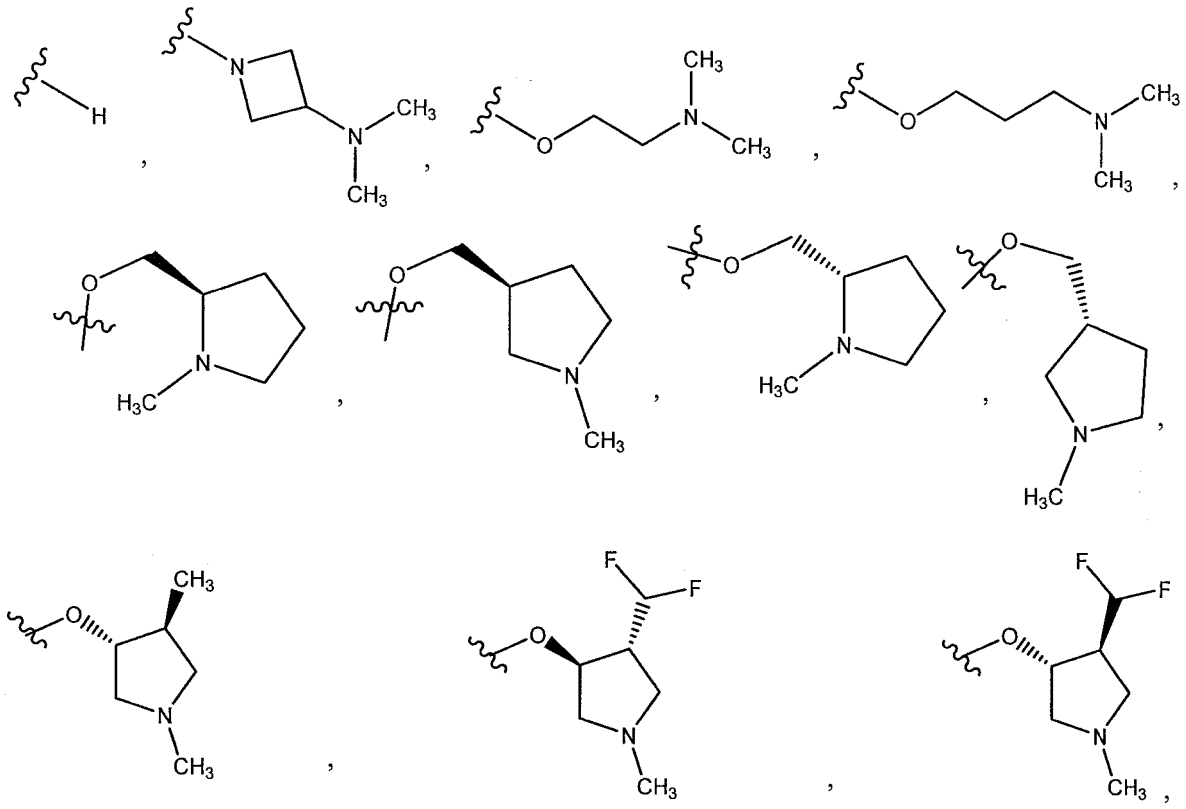
【第13項】

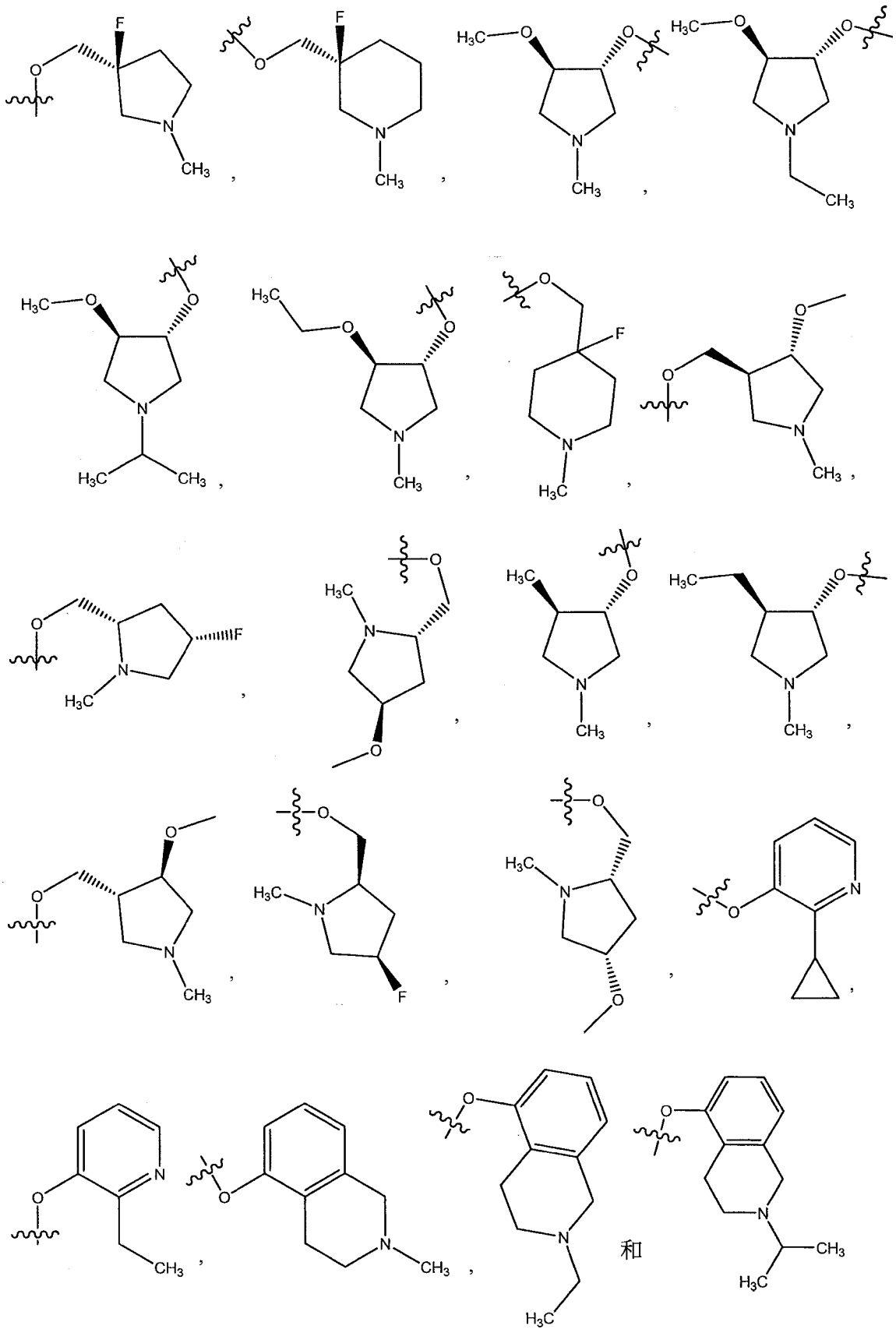
如申請專利範圍第12項之化合物或其鹽，其中  係選自由下列所組成的群組：







和

【第14項】

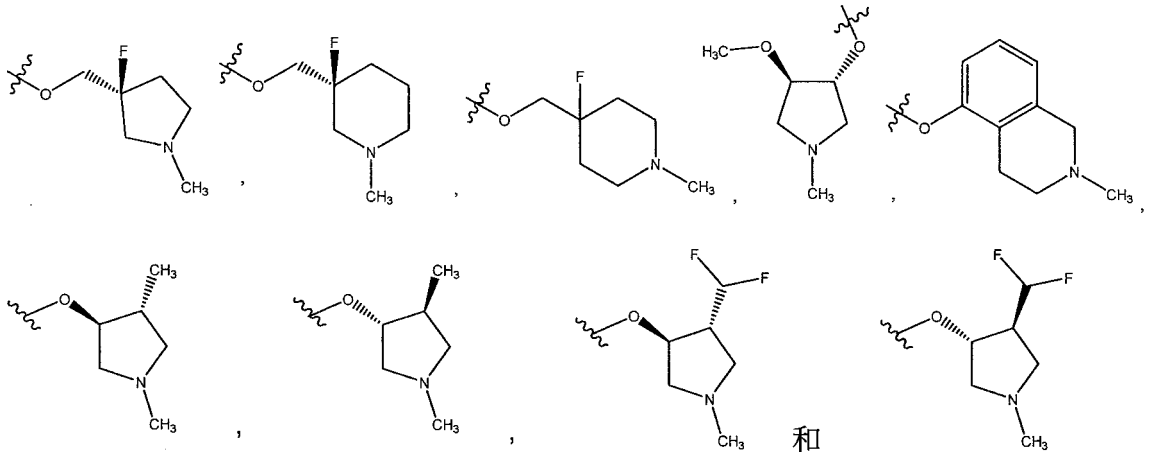
如申請專利範圍第12或13項之化合物或其鹽，其中R^4係選自由下列所組成的群組：





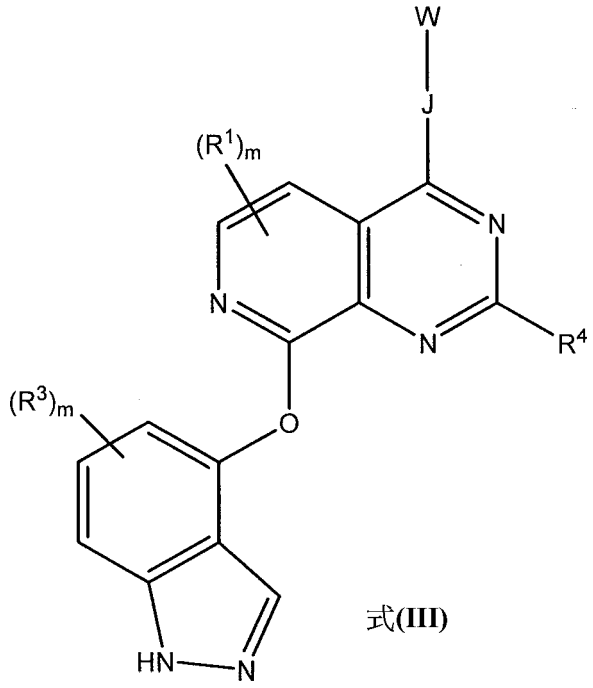
【第15項】

如申請專利範圍第13或14項之化合物或其鹽，其中R^4係選自由下列所組成的群組：



【第16項】

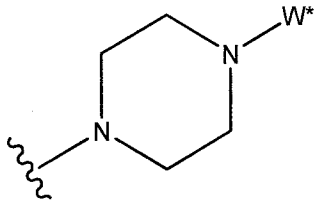
一種式(III)的化合物或其藥學上可接受的鹽，



式(III)

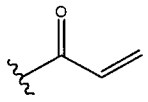
其中：

J是：



其中W*表示與W的連結點，及其中J係任意地經一或多個R^2取代；

W係選自由下列所組成的群組：


；

R^1係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、氰基和$N(R^6)_2$；

R^2是C_1-C_6烷基；

R^3係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、羥基、鹵素、和C_1-C_6鹵烷基；

R^4是-X-Y-Z，其中：

X不存在或為氧，

Y不存在或為C_1-C_6伸烷基，及

Z係選自H、具有3-12個環原子的雜環和C_3-C_6環烷基，

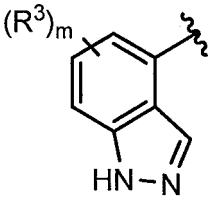
其中R^4係任意地經R^7取代；

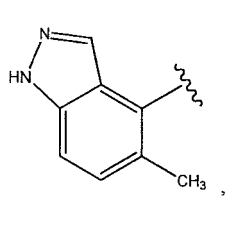
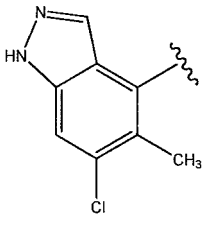
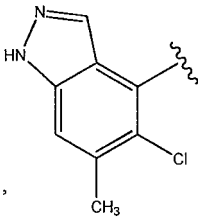
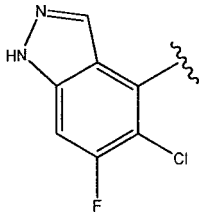
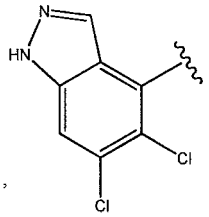
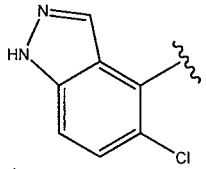
R^6係各自獨立地選自由下列所組成的群組：氫、羥基、C_1-C_6烷氧基和C_1-C_6烷基，或二個R^6任意地結合形成具有3-12個環原子的雜環或C_3-C_6環烷基；

R^7係各自獨立地為$R^{7'}$或C_1-C_6烷基-$R^{7'}$，其中$R^{7'}$係各自獨立地選自由C_1-C_6烷基和-$N(R^6)_2$所組成的群組；及

m各自獨立地為0、1、2或3。

【第17項】

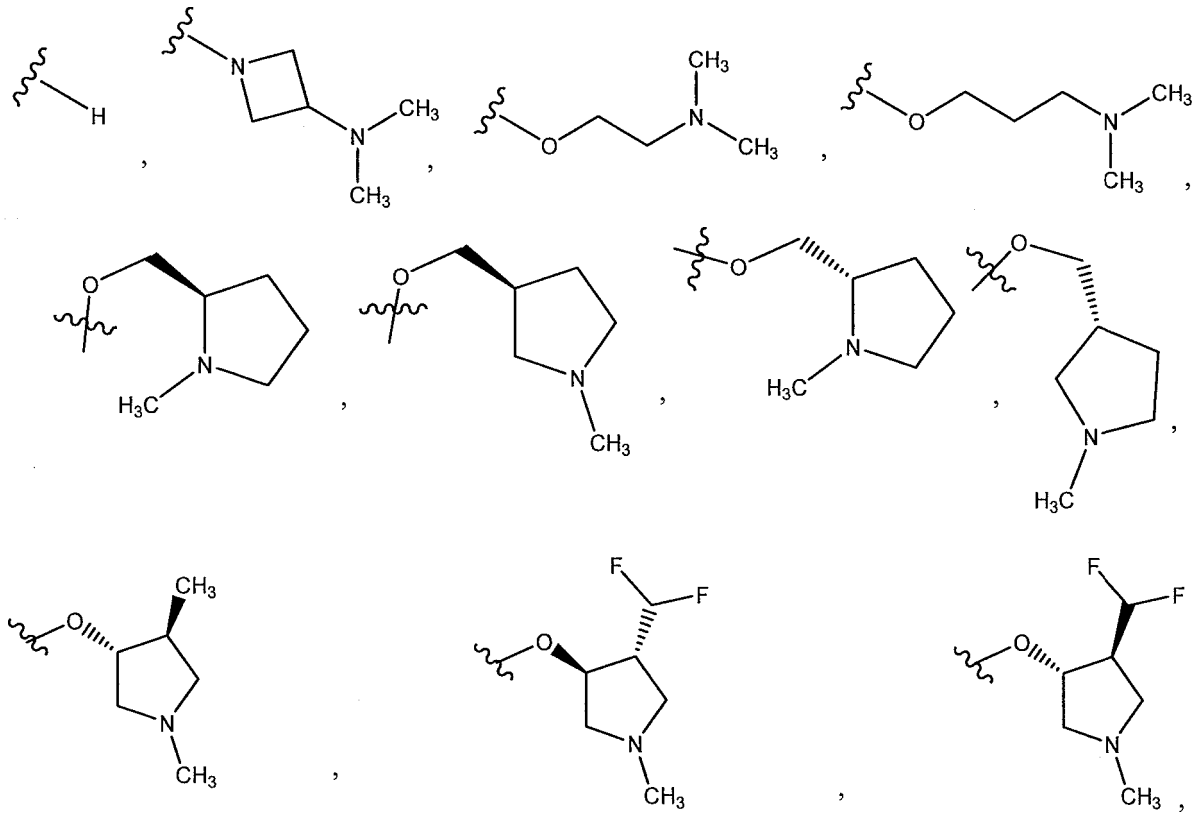
如申請專利範圍第16項之化合物或其鹽，其中  係選自由下列所組成的群組：

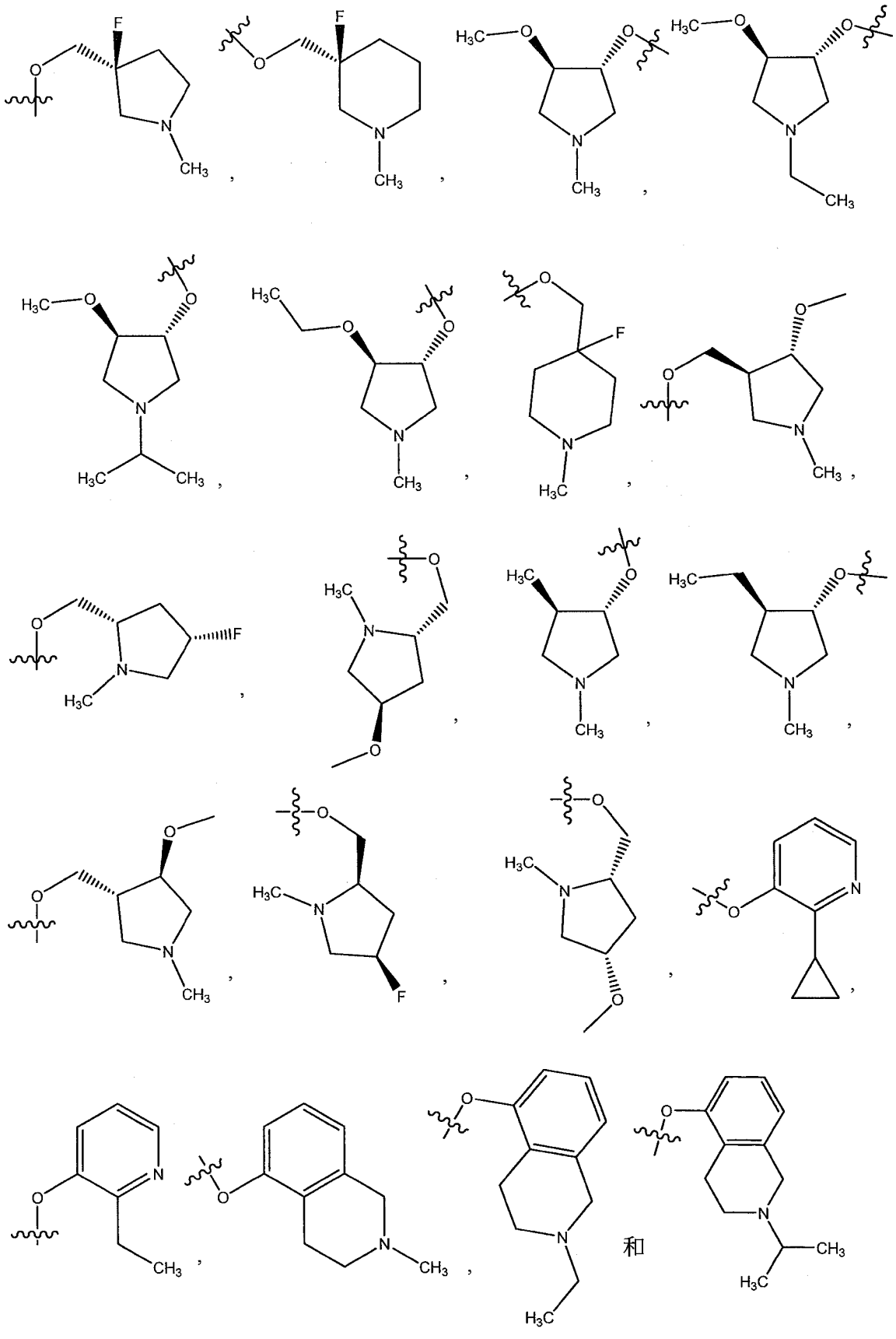






和

。

【第18項】

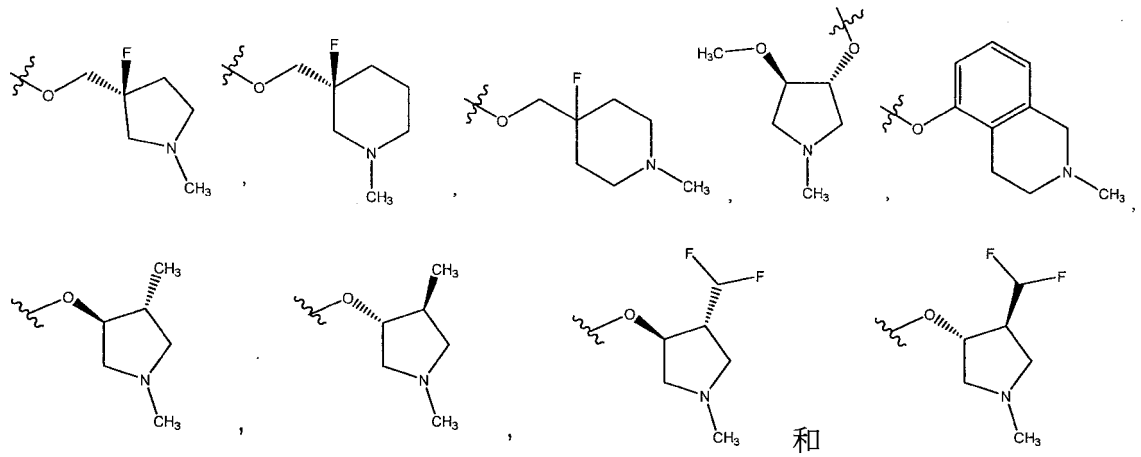
如申請專利範圍第16或17項之化合物或其鹽，其中R^4係選自由下列所組成的群組：





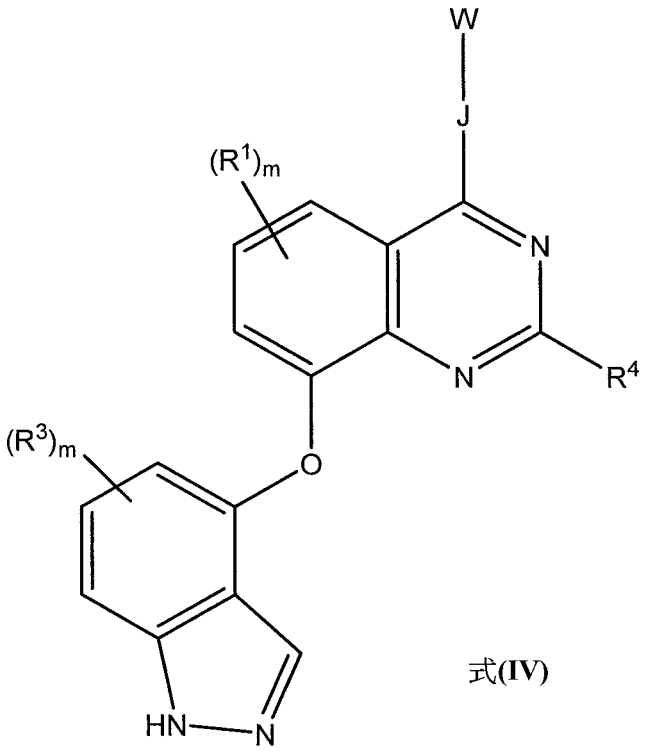
【第19項】

如申請專利範圍第18項之化合物或其鹽，其中R^4係選自由下列所組成的群組：



【第20項】

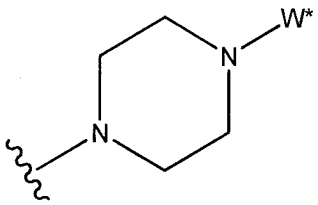
一種式(IV)的化合物或其藥學上可接受的鹽，



式(IV)

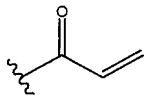
其中：

J是：



其中W*表示與W的連結點，及其中J係任意地經一或多個R^2取代；

W係選自由下列所組成的群組：



；

R^1係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、鹵素、C_1-C_6鹵烷基、氰基和$N(R^6)_2$；

R^2是C_1-C_6烷基；

R^3係各自獨立地選自由下列所組成的群組：C_1-C_6烷基、羥基、鹵素、和C_1-C_6鹵烷基；

R^4是-X-Y-Z，其中：

X不存在或為氧，

Y不存在或為C_1-C_6伸烷基，及

Z係選自H、具有3-12個環原子的雜環和C_3-C_6環烷基，

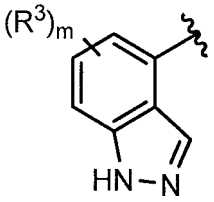
其中R^4係任意地經R^7取代；

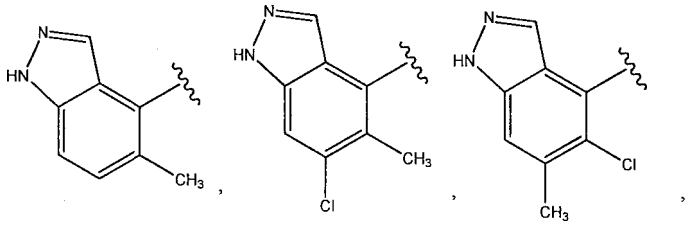
R^6係各自獨立地選自由下列所組成的群組：氫、羥基、C_1-C_6烷氧基和C_1-C_6烷基，或二個R^6任意地結合形成具有3-12個環原子的雜環或C_3-C_6環烷基；

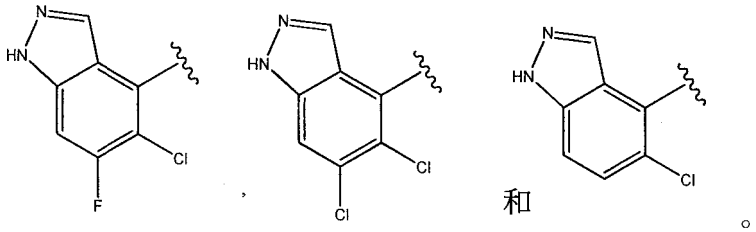
R^7係各自獨立地為$R^{7'}$或C_1-C_6烷基-$R^{7'}$，其中$R^{7'}$係各自獨立地選自由C_1-C_6烷基和-$N(R^6)_2$所組成的群組；及

m各自獨立地為0、1、2或3。

【第21項】

如申請專利範圍第20項之化合物或其鹽，其中  係選自由下列所組成的群組：

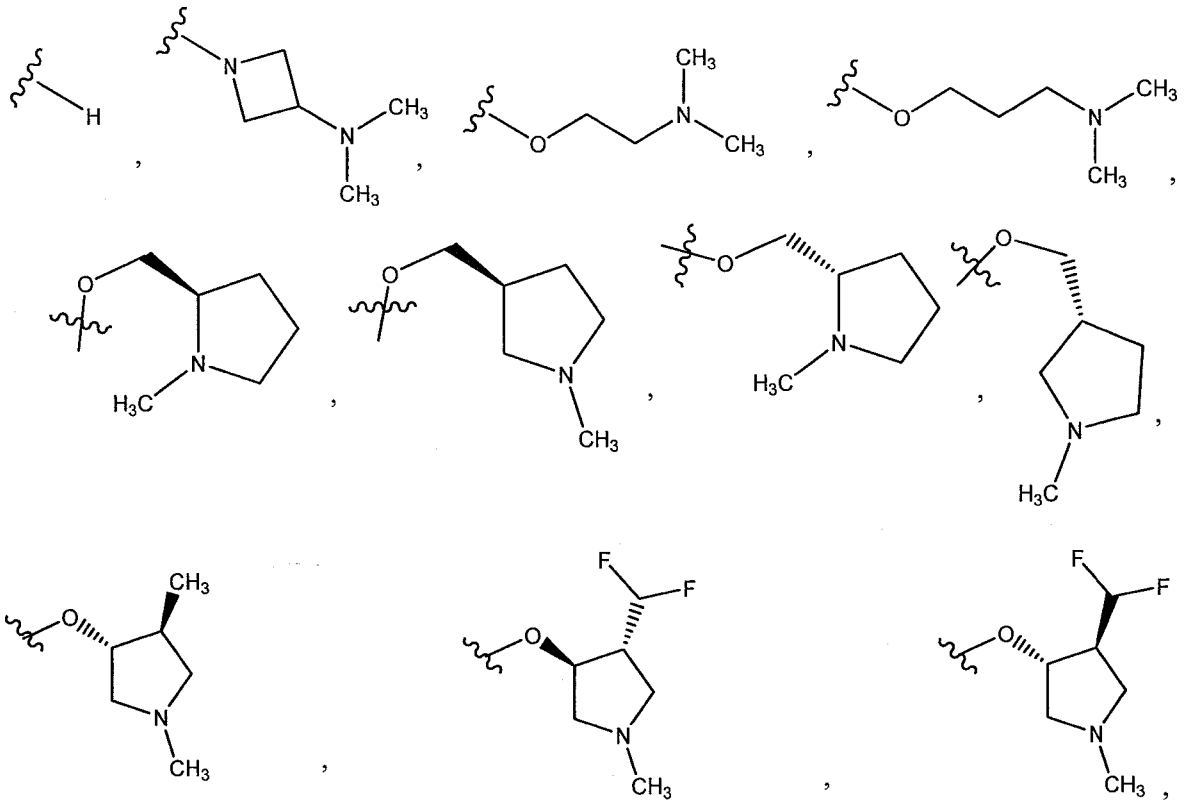


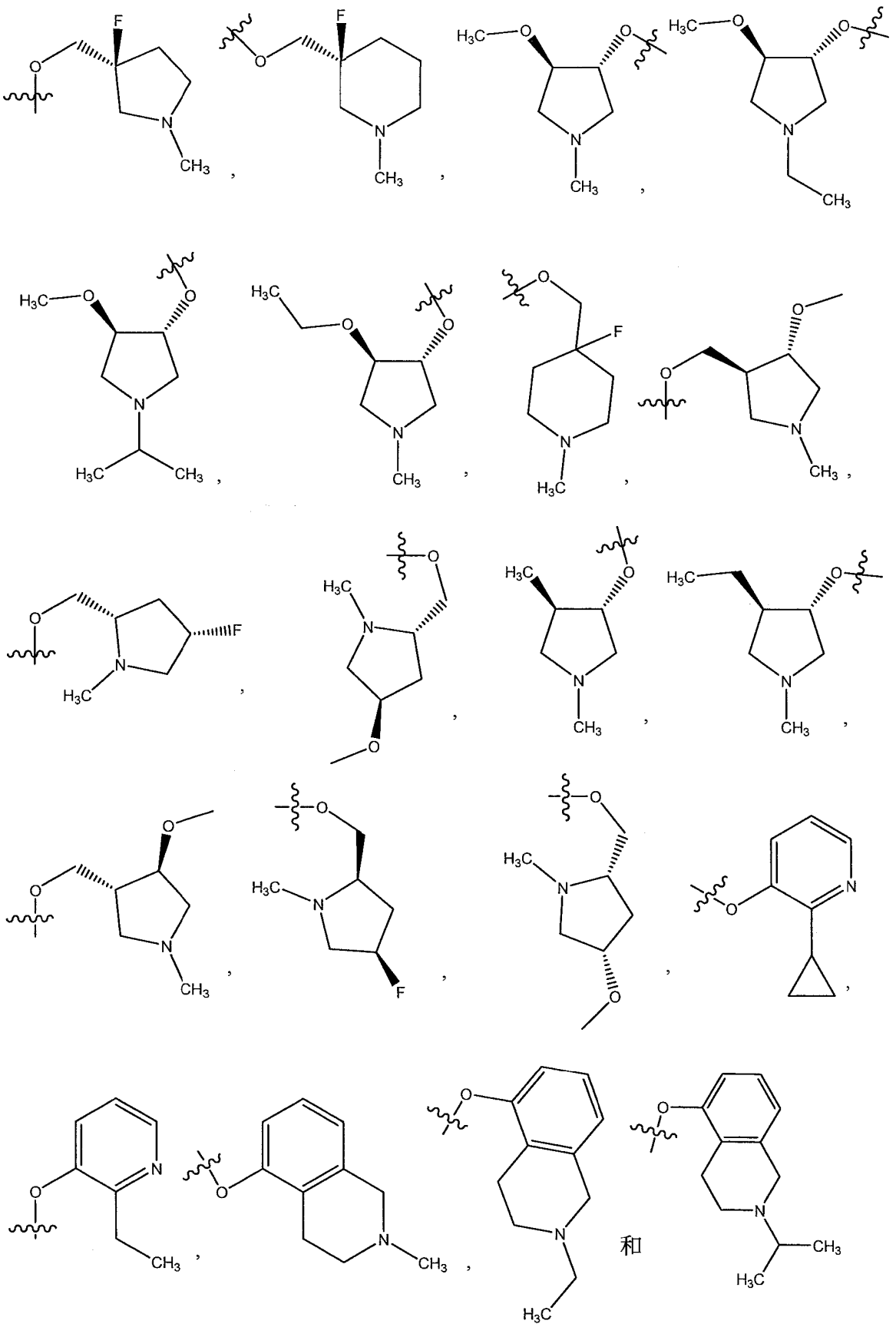


和 。

【第22項】

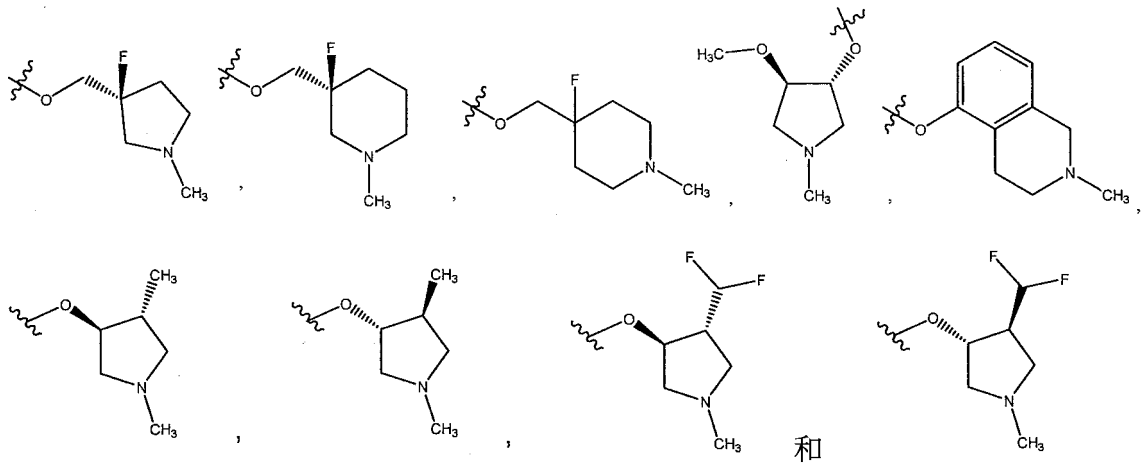
如申請專利範圍第20或21項之化合物或其鹽，其中R^4係選自由下列所組成的群組：





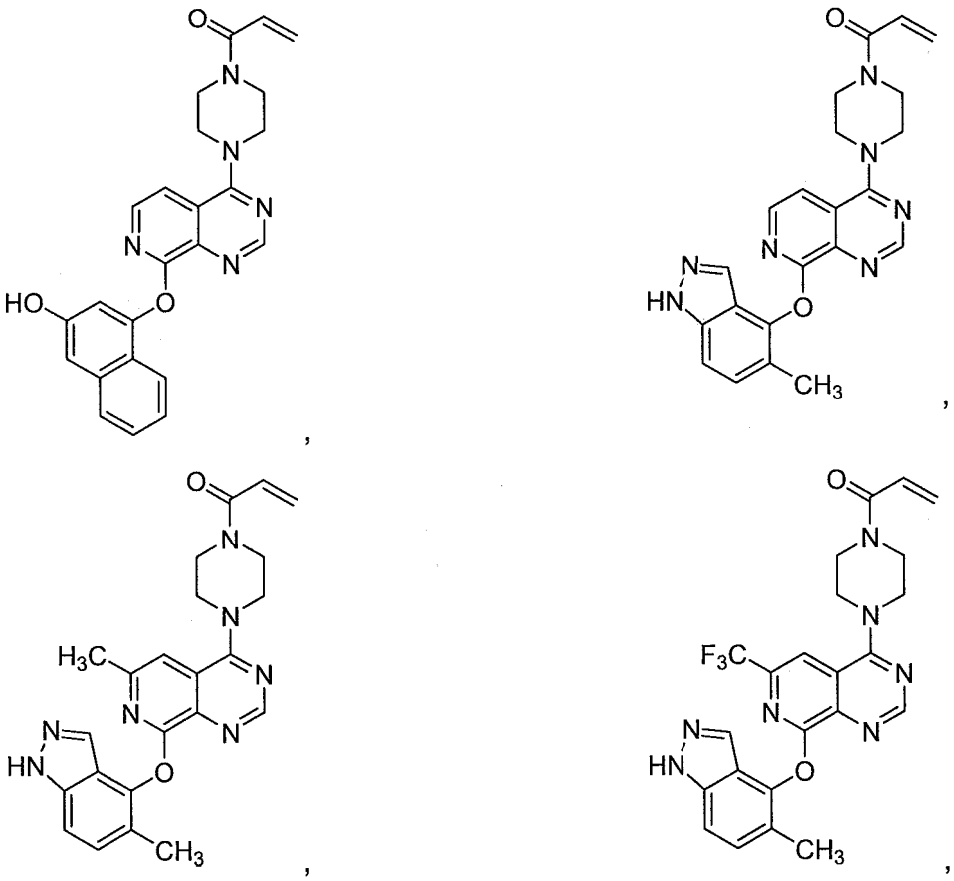
【第23項】

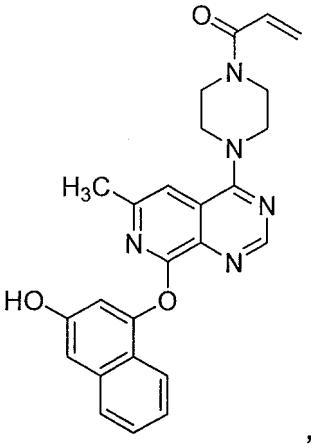
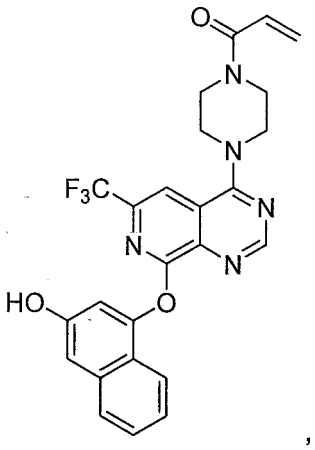
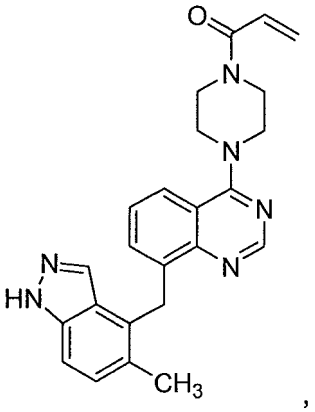
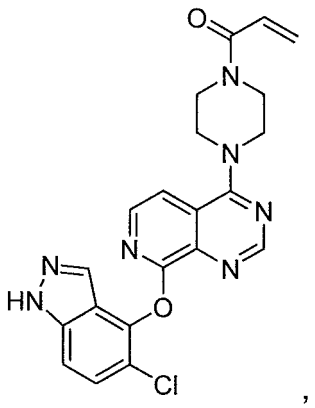
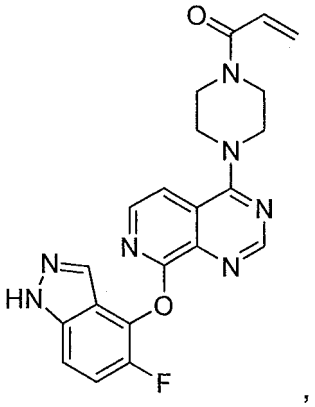
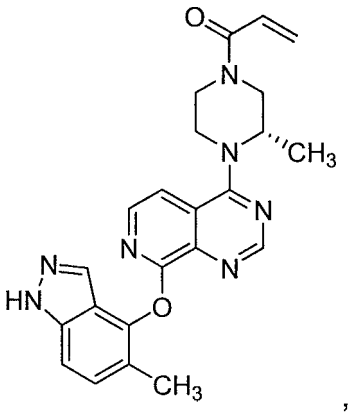
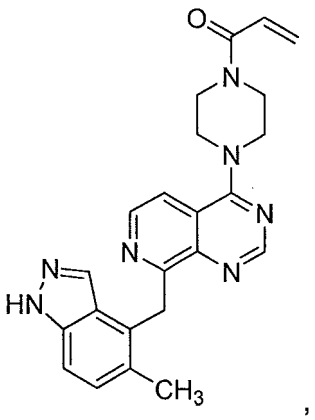
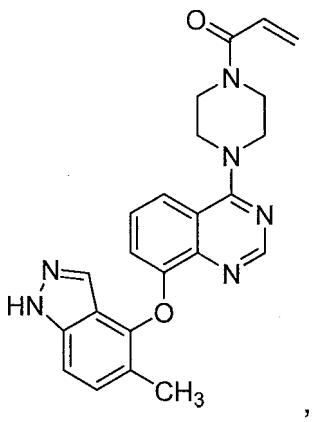
如申請專利範圍第22項之化合物或其鹽，其中R^4係選自由下列所組成的群組：

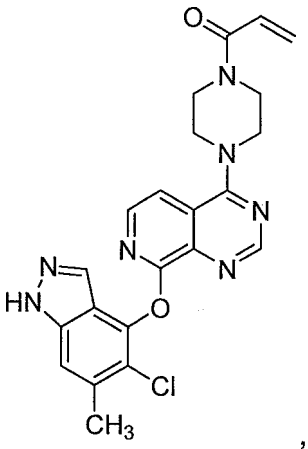


【第24項】

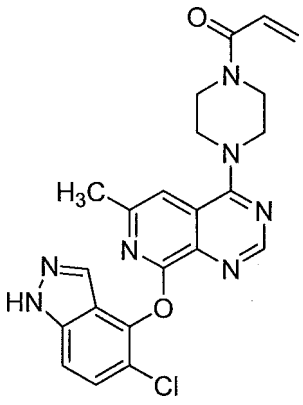
一種化合物或其藥學上可接受的鹽，其係選自由下列所組成的群組：



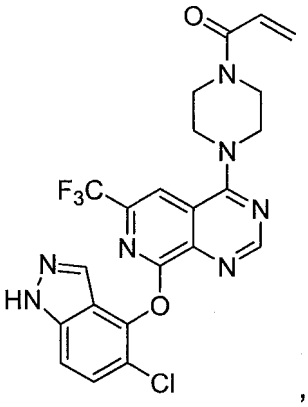

,

,

,

,

,

,

,

,



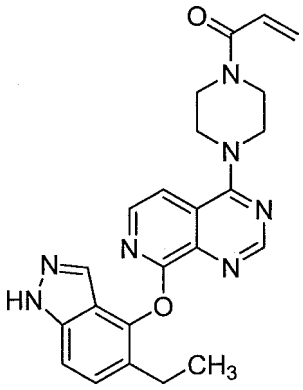
,



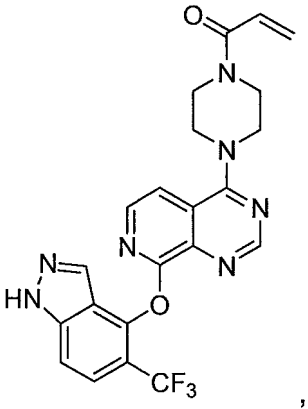
,



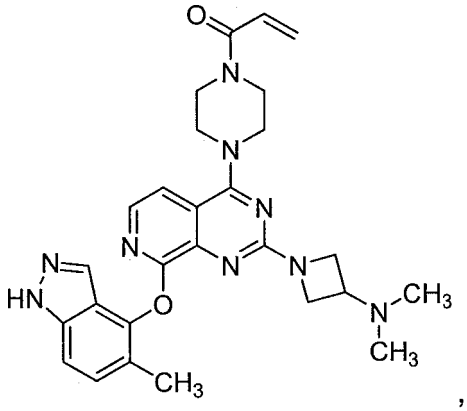
,



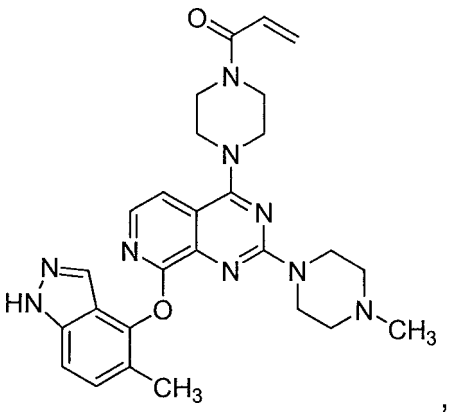
,



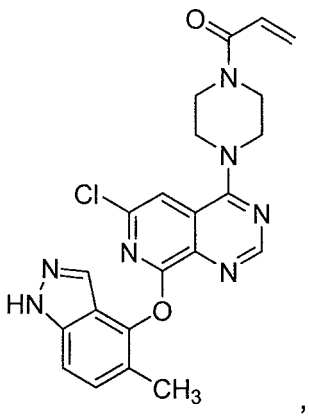
,



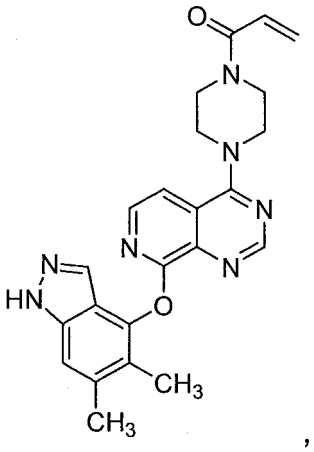
,



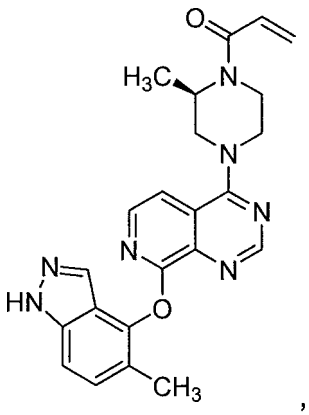
,



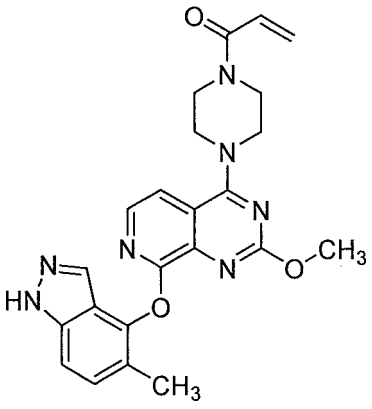
,



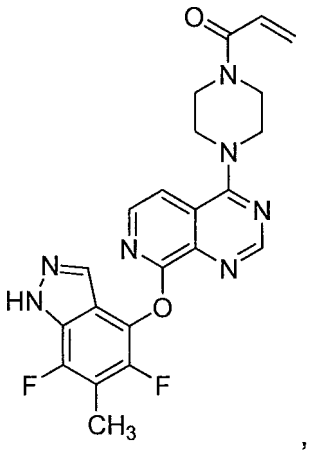
,



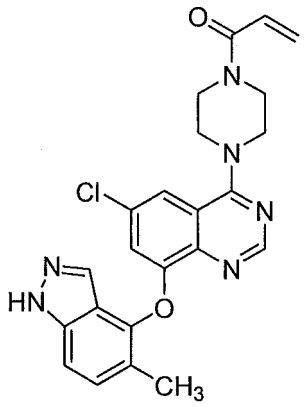
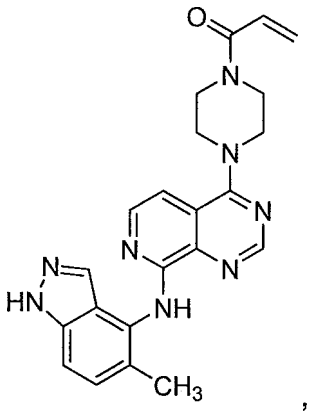
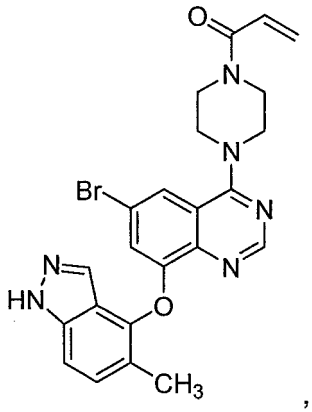
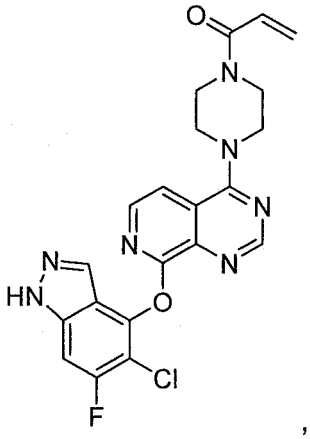
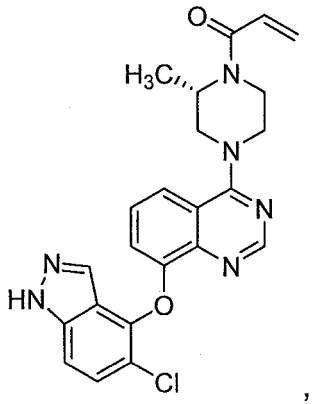
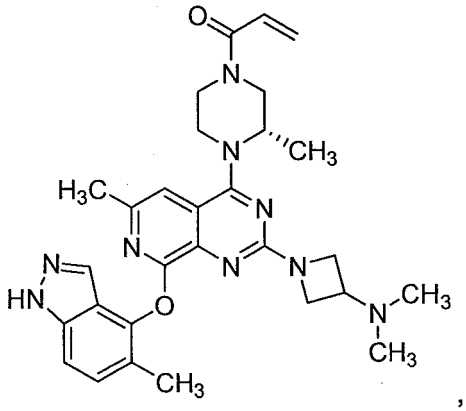
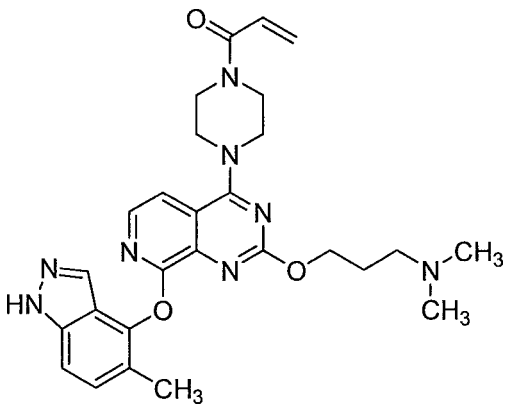
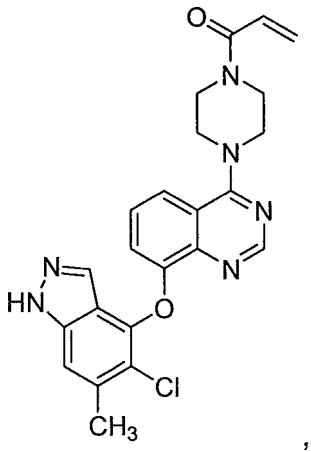
,

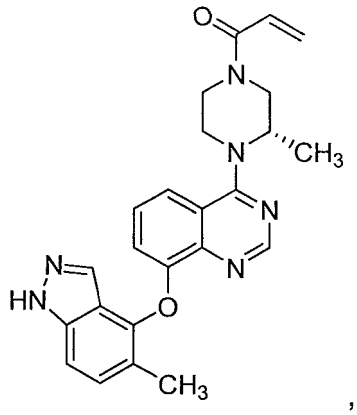


,

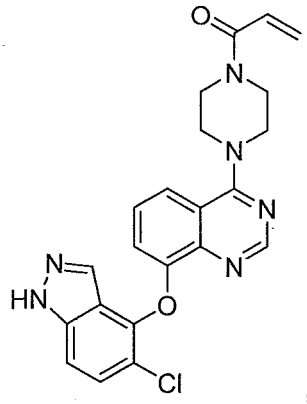


,

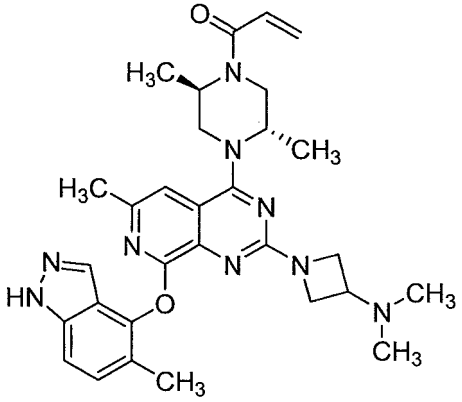

,

,

,

,

,

,

,

,



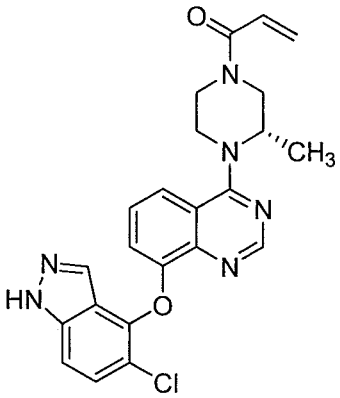
,



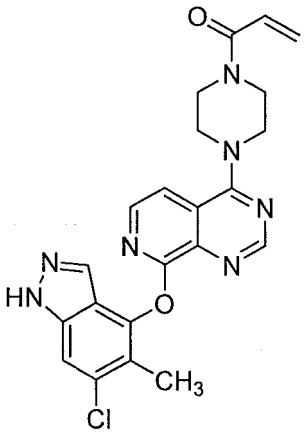
,



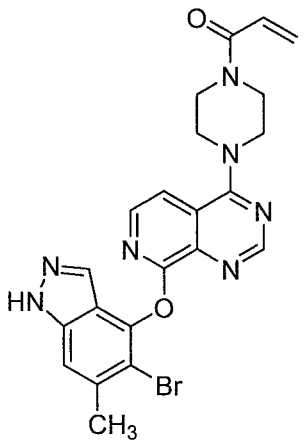
,



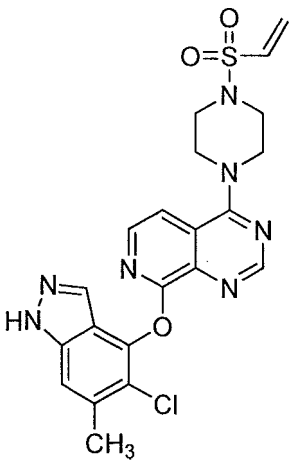
,



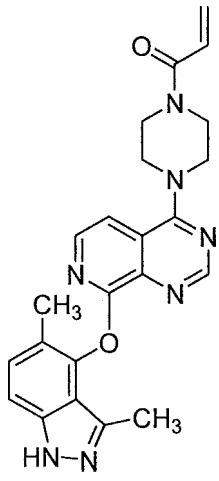
,



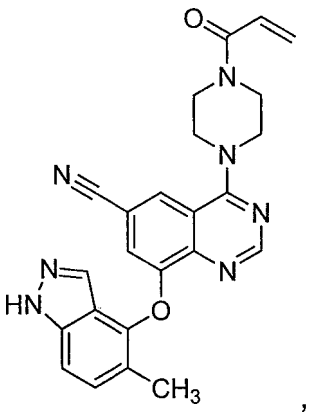
,



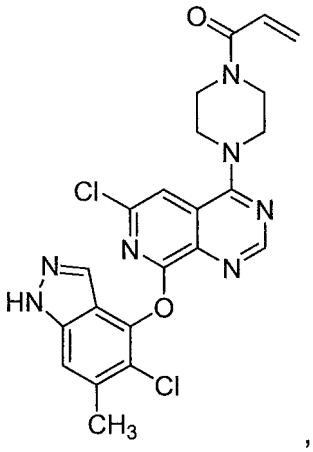
,



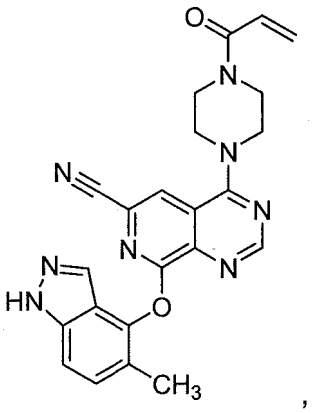
,



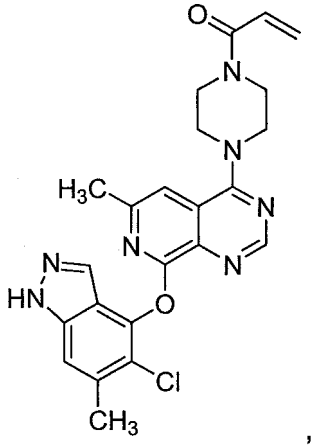
,



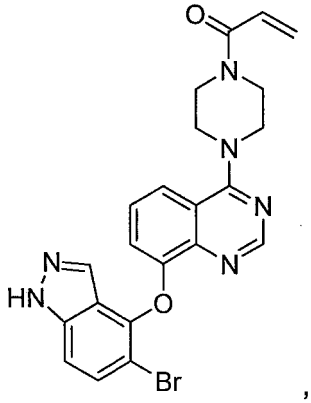
,



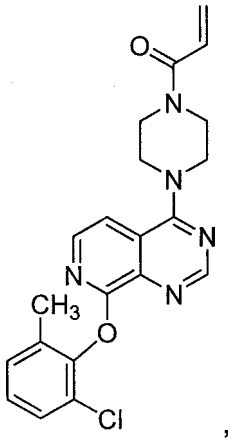
,



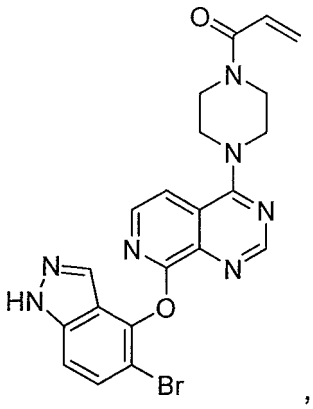
,



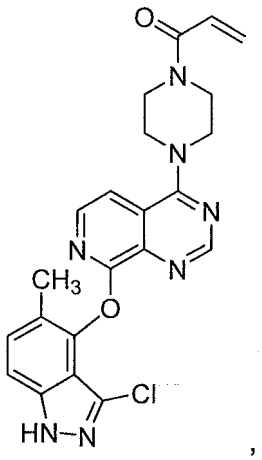
,



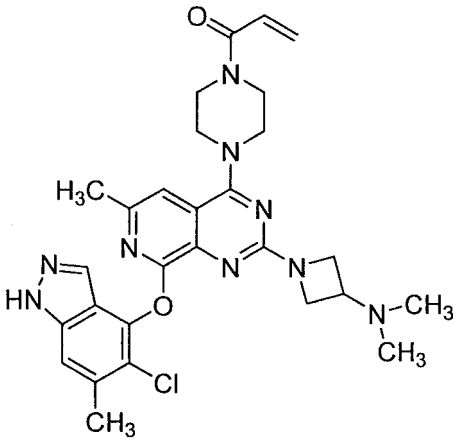
,



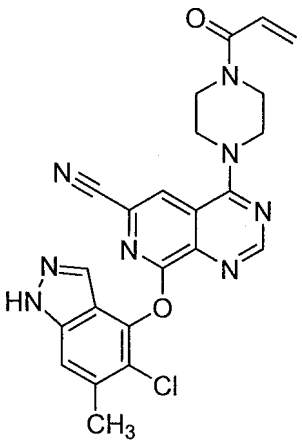
,



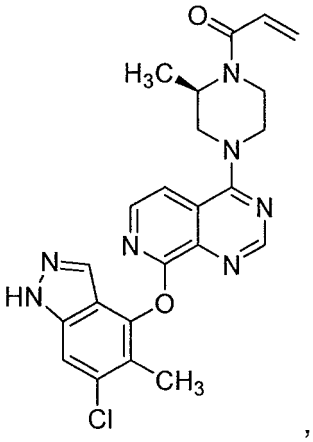
,



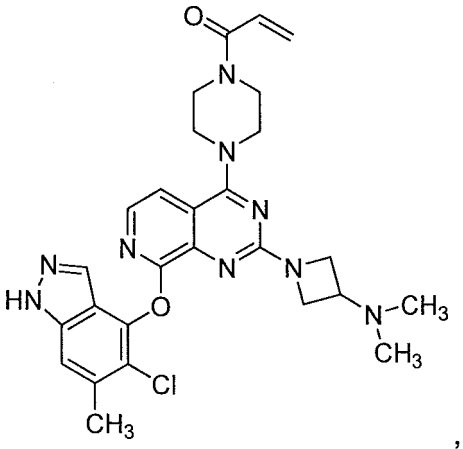
,



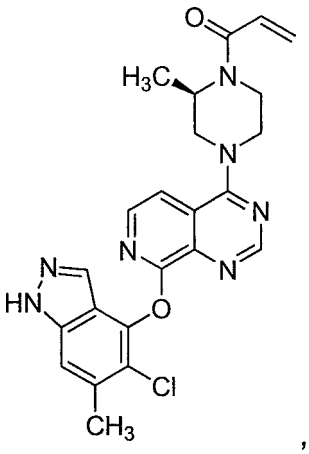
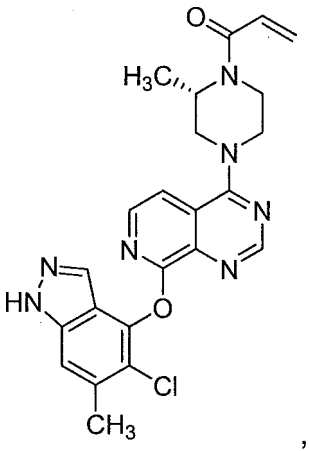
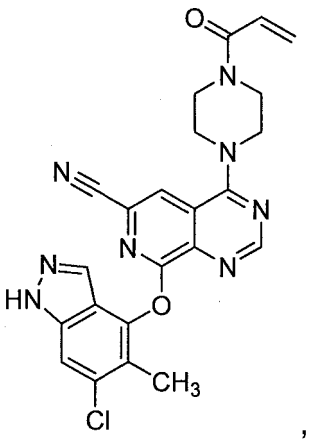
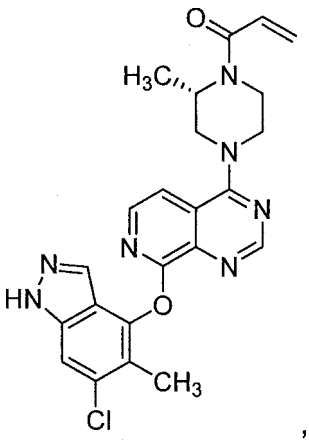
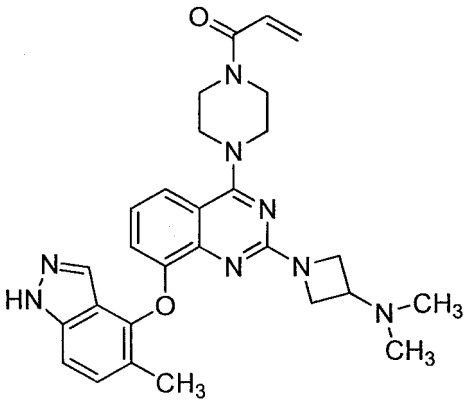
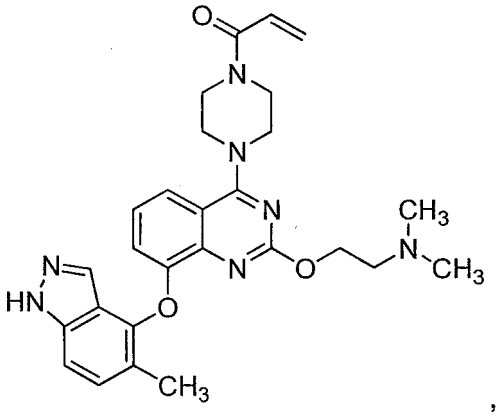
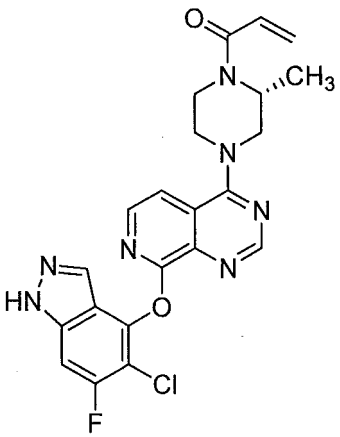
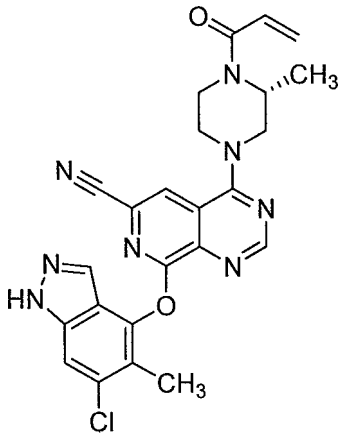
,

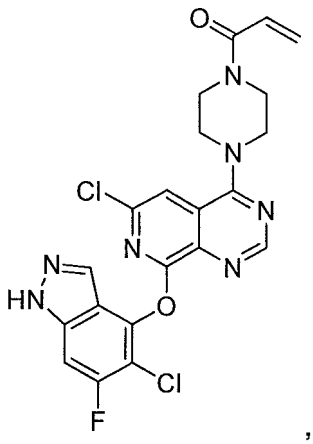
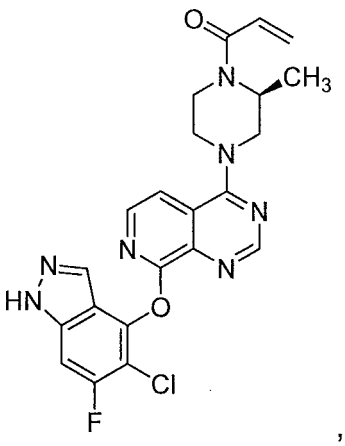
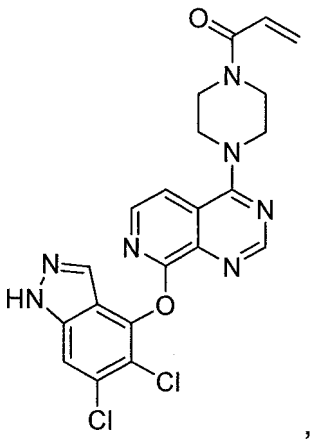
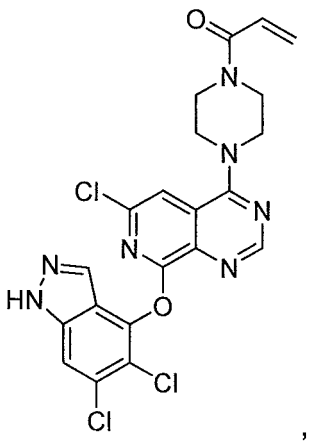
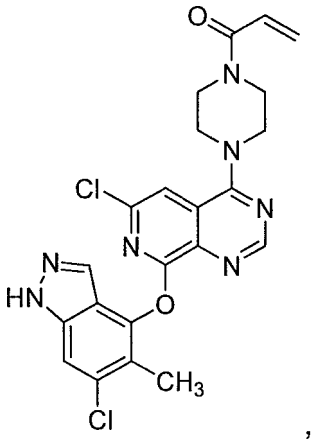
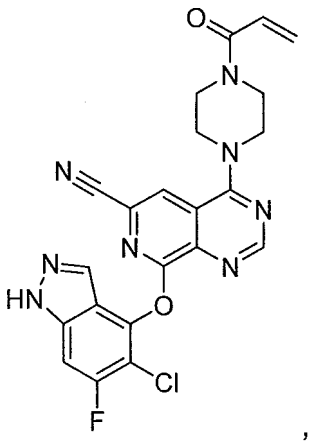


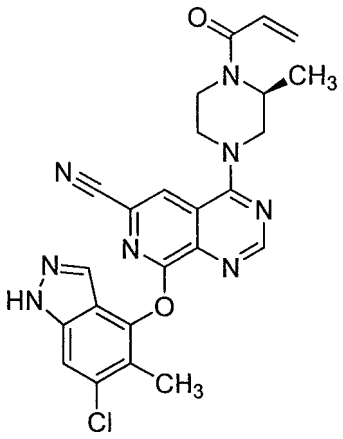
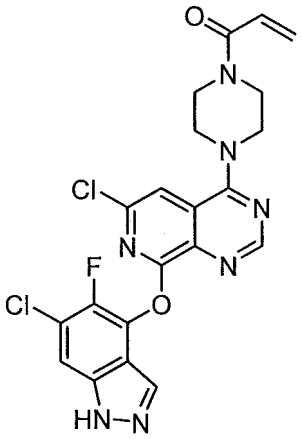
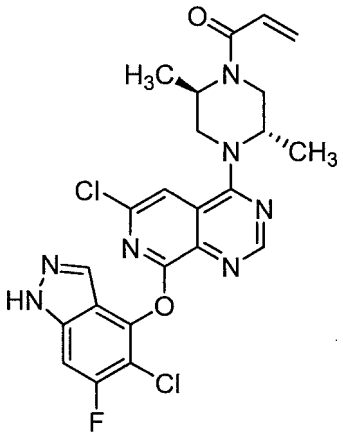
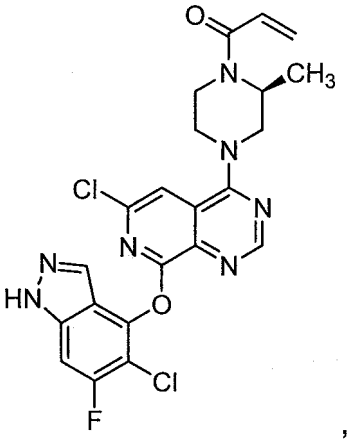
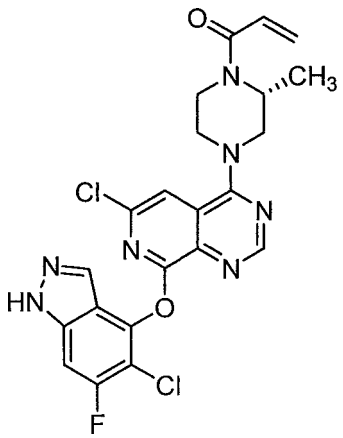
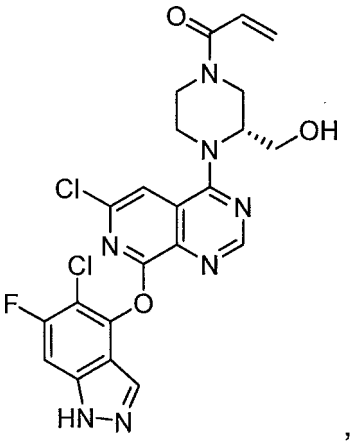
,

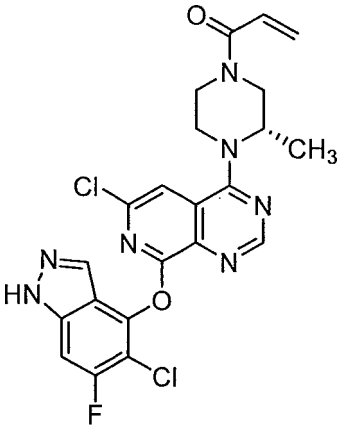


,

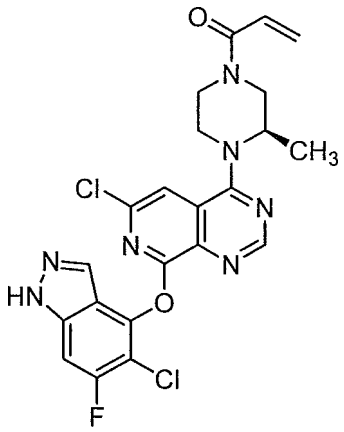

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

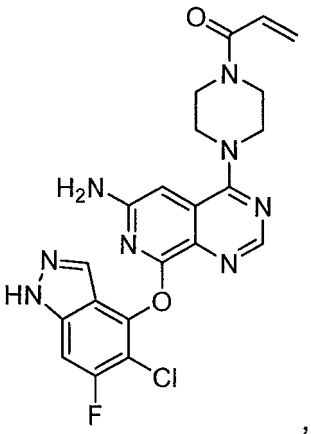

,

,

,

,

,

,



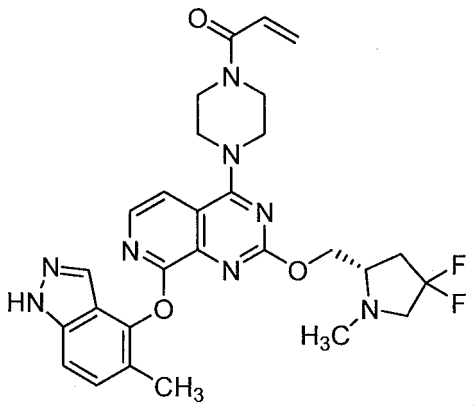
,



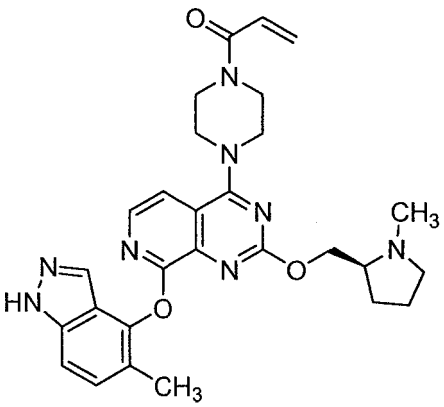
,



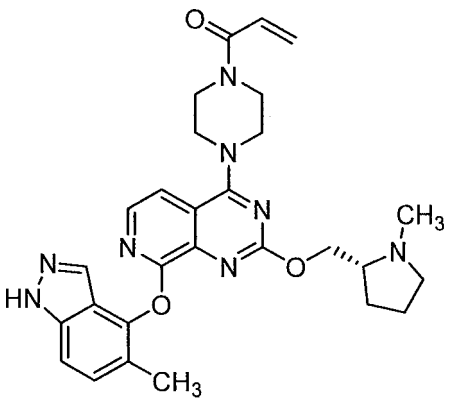
,



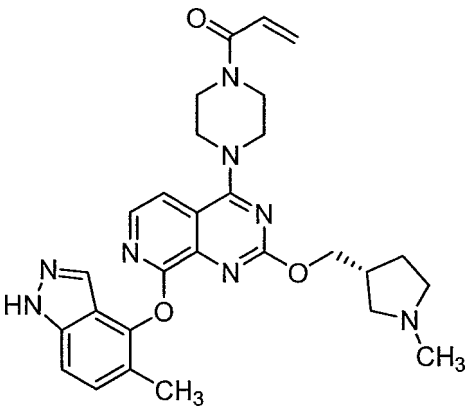
,



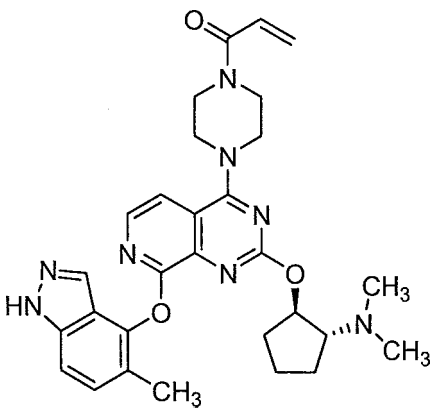
,



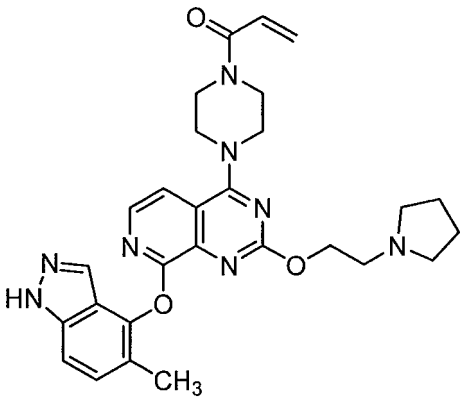
,



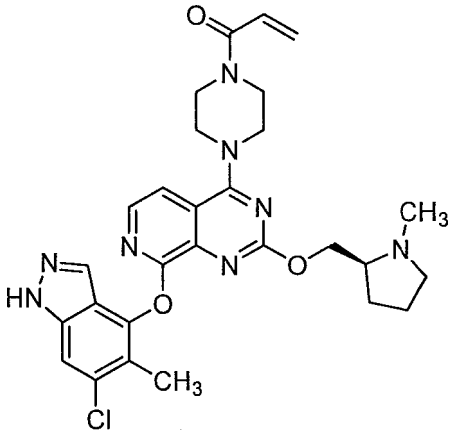
,



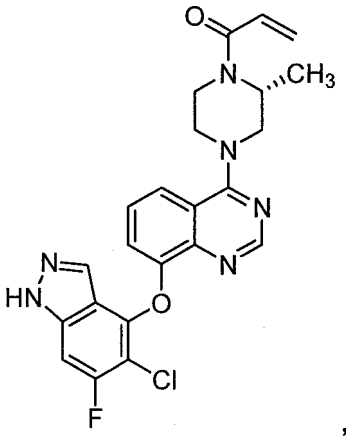
,



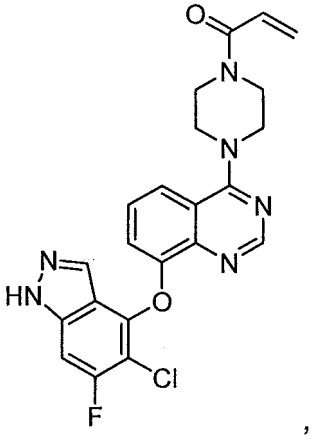
,



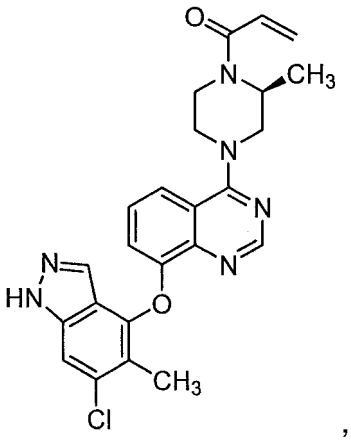
,



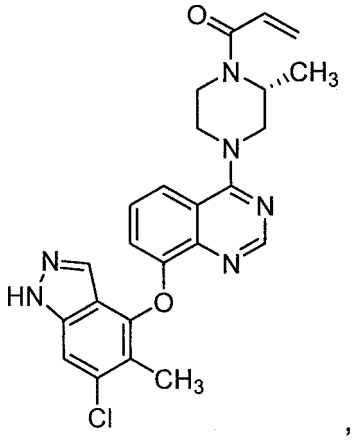
,



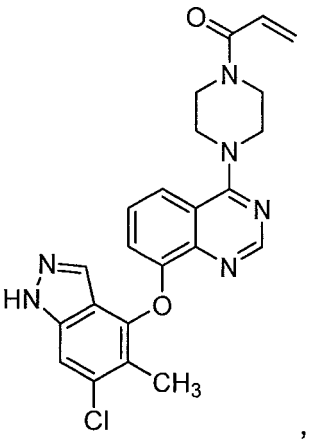
,



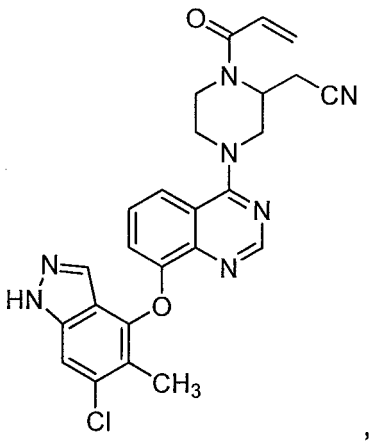
,



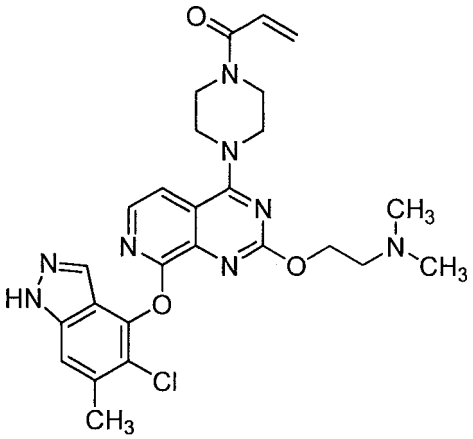
,



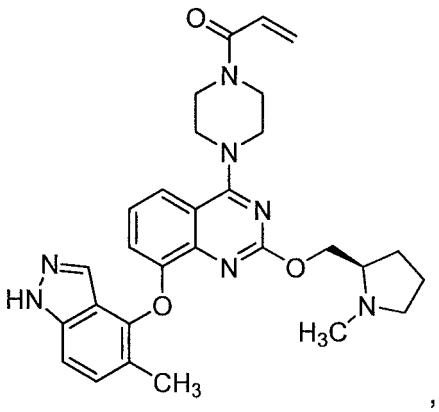
,



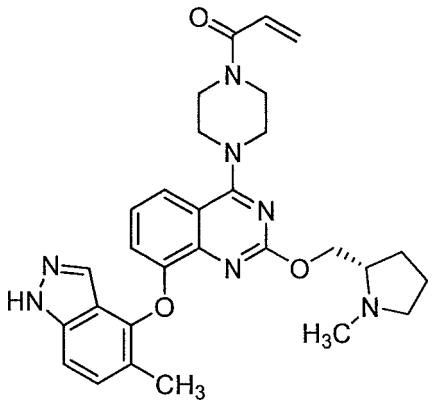
,



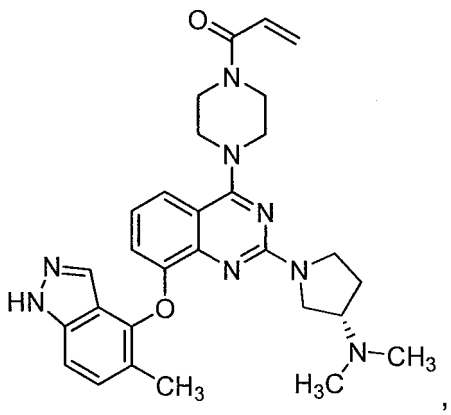
,



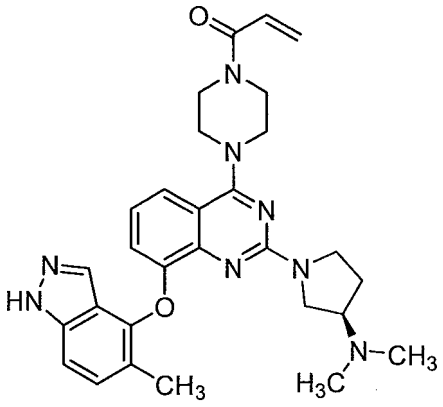
,



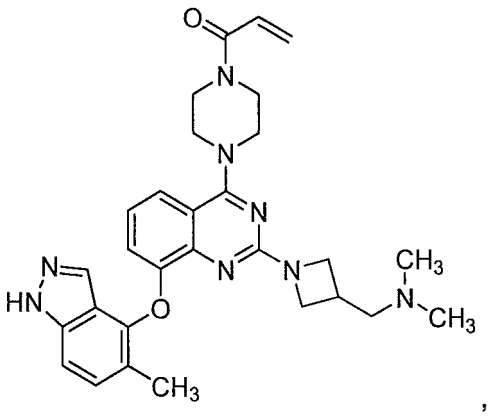
,



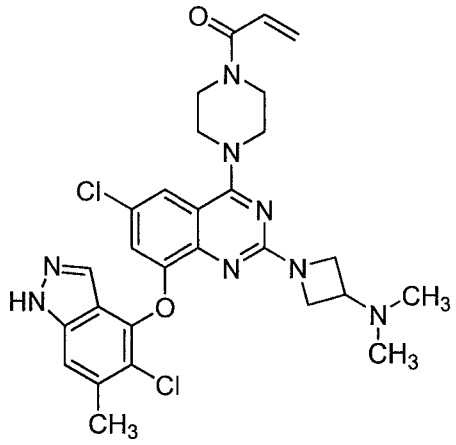
,



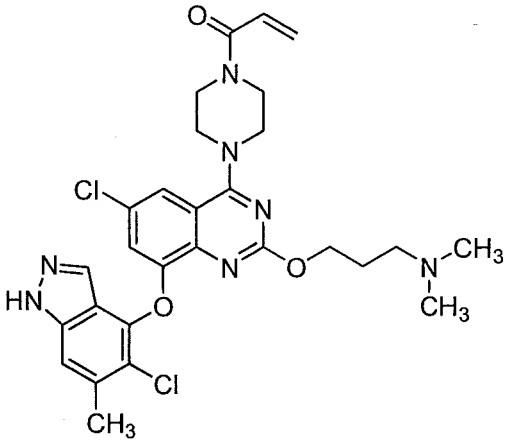
,



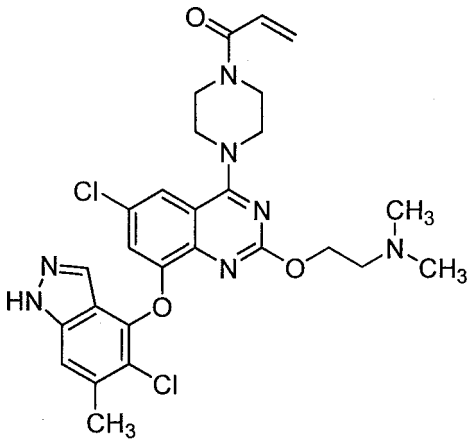
,



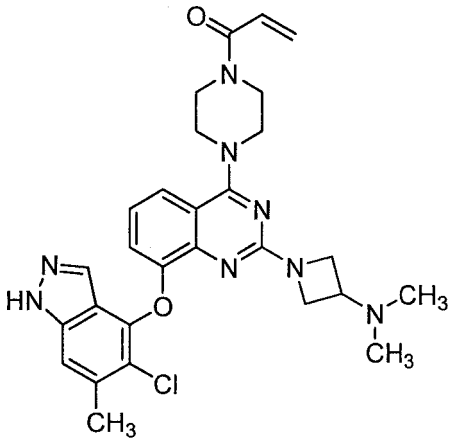
,



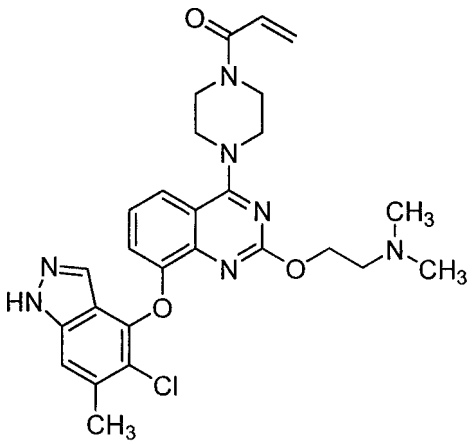
,



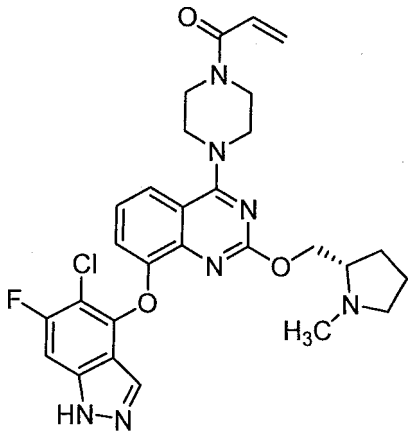
,



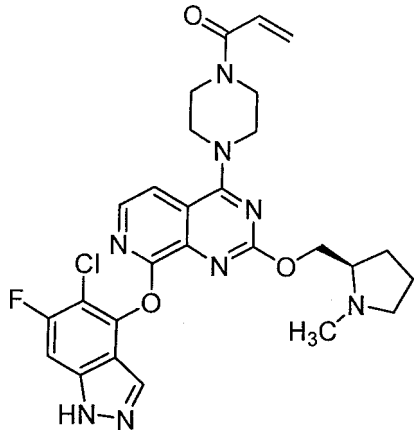
,



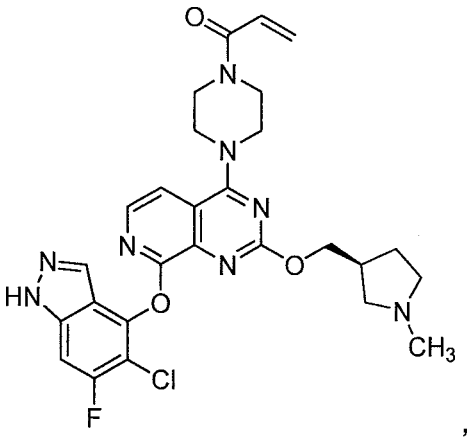
,



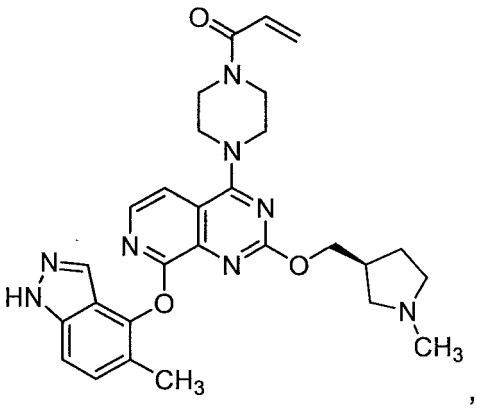
,



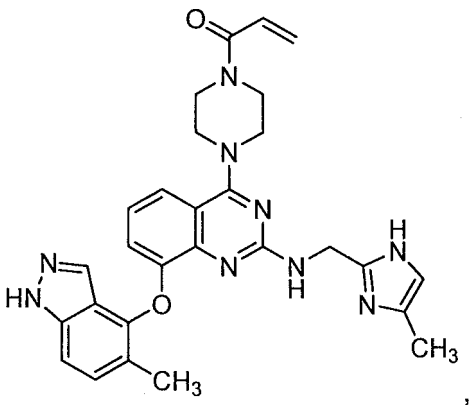
,



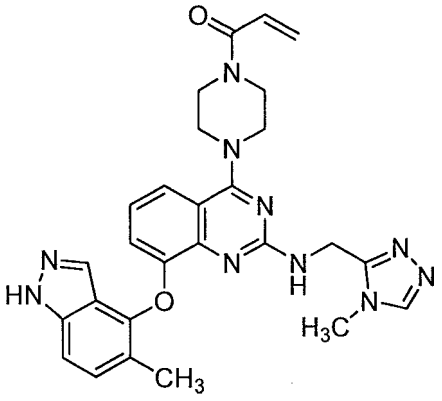
,



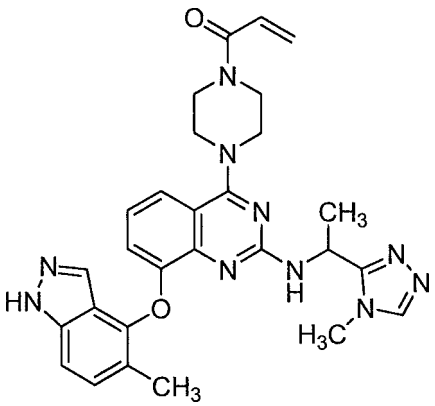
,



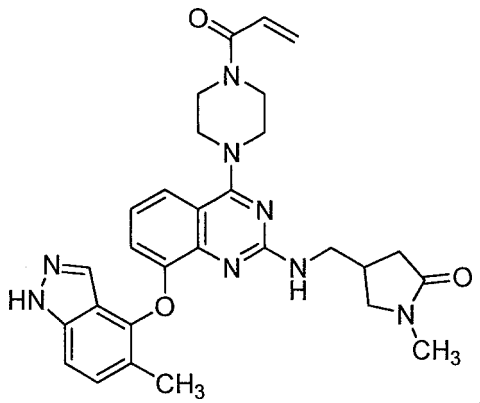
,



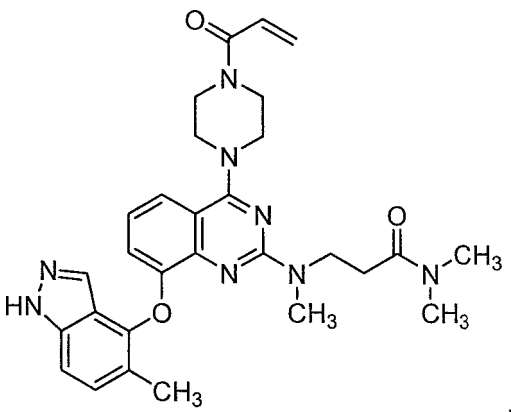
,



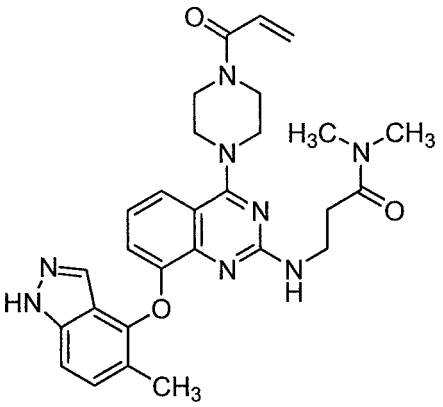
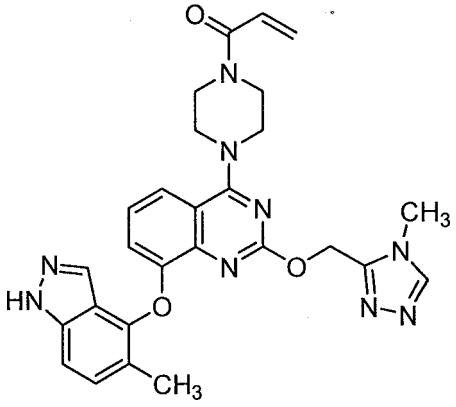
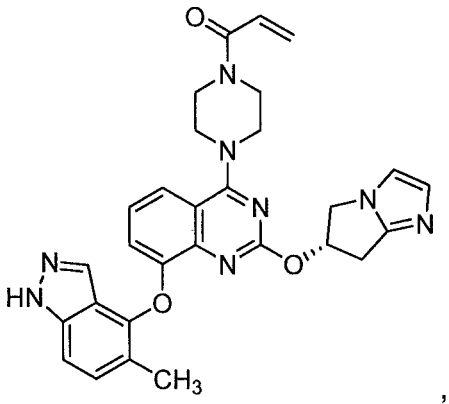
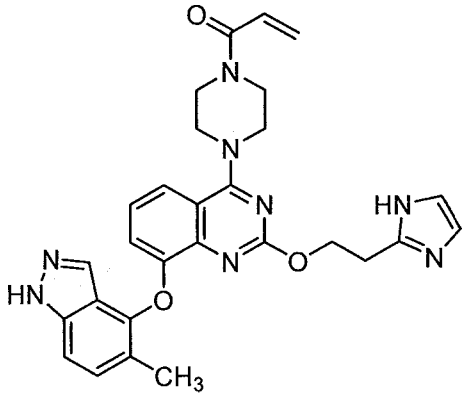
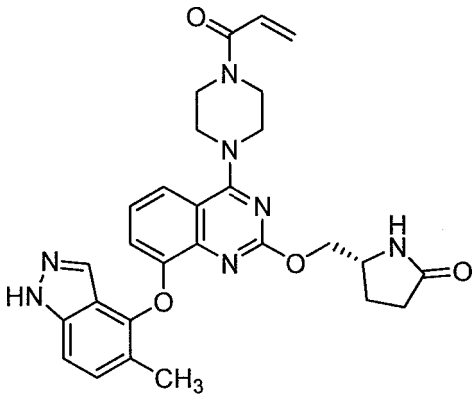
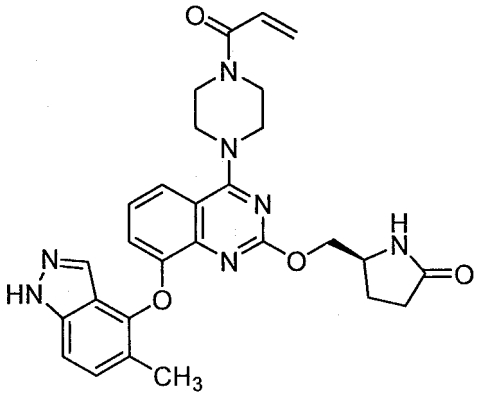
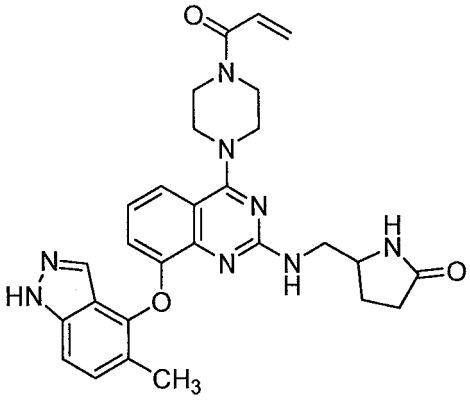
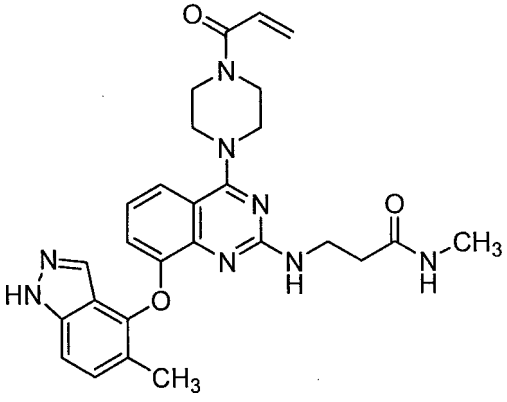
,

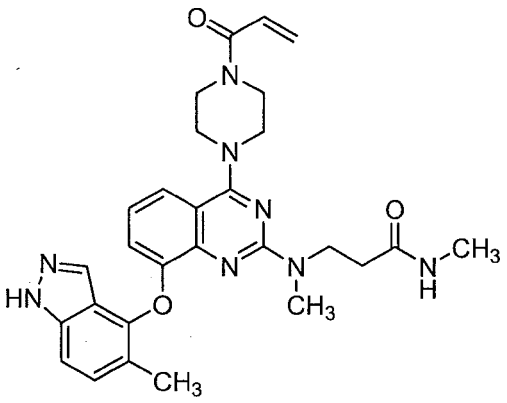


,

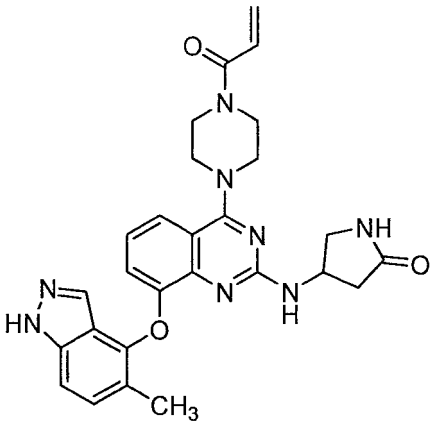


,

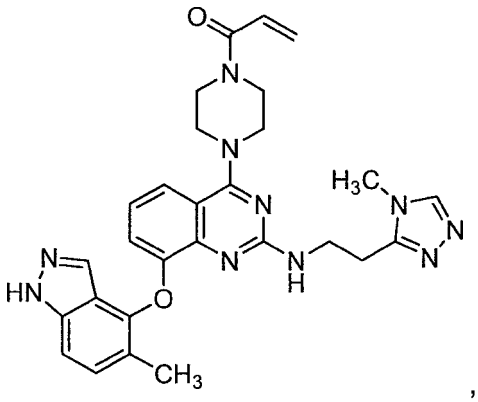

,

,

,

,

,

,

,

,



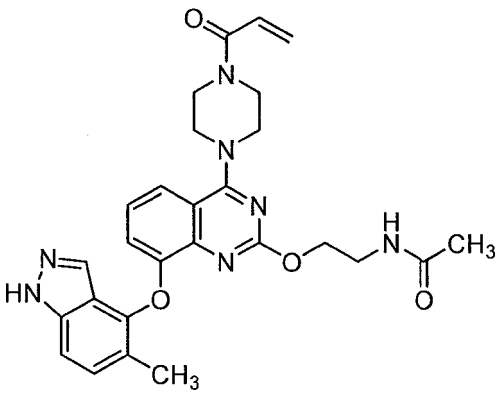
,



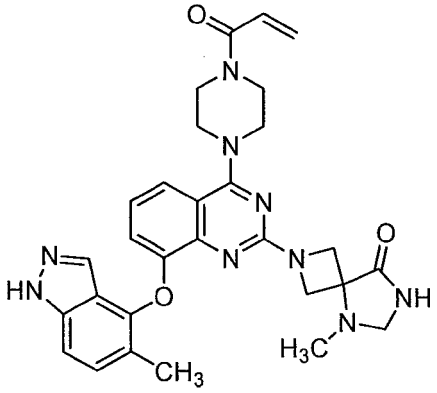
,



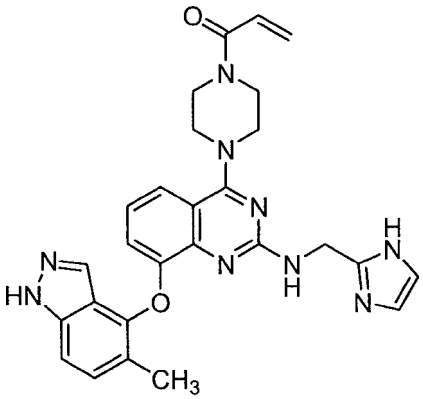
,



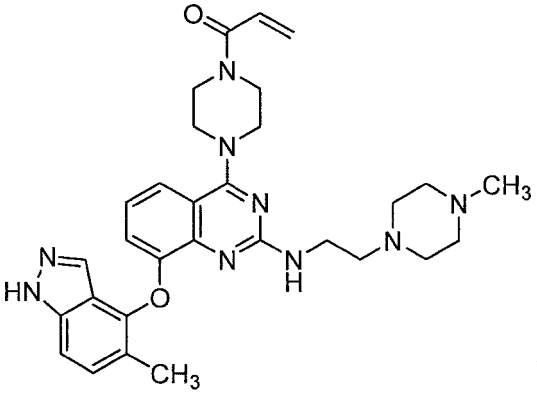
,



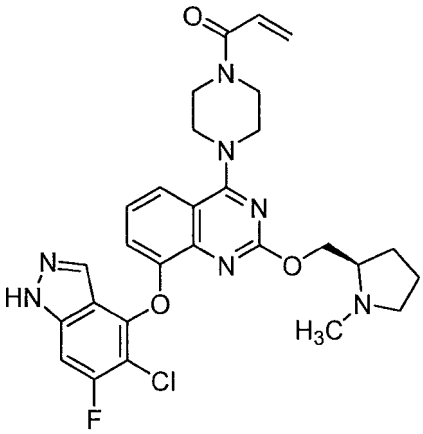
,

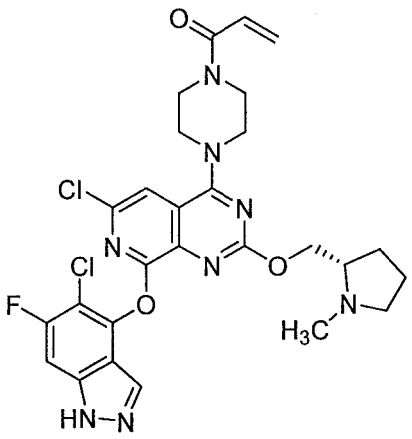


,

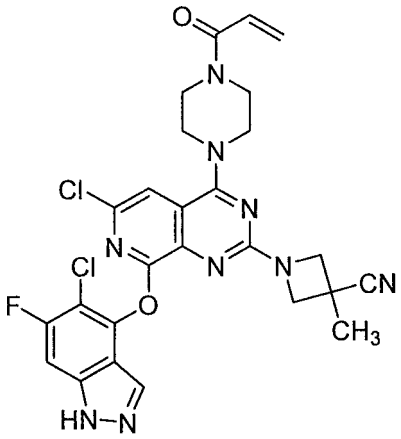


,

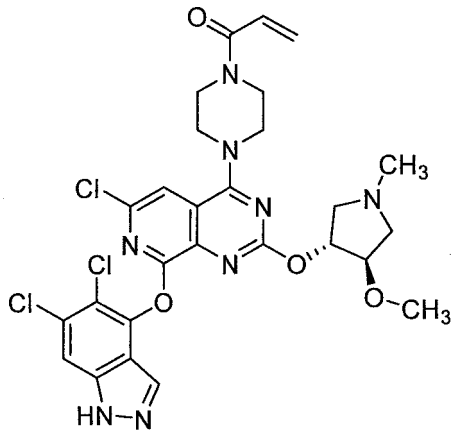




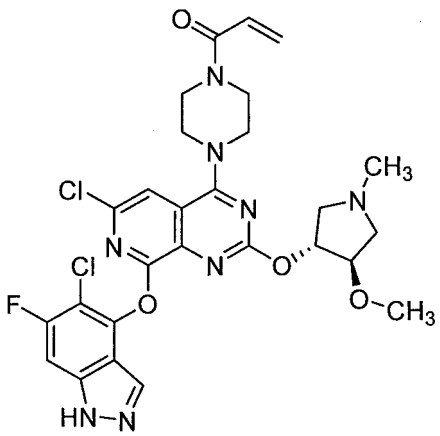
,



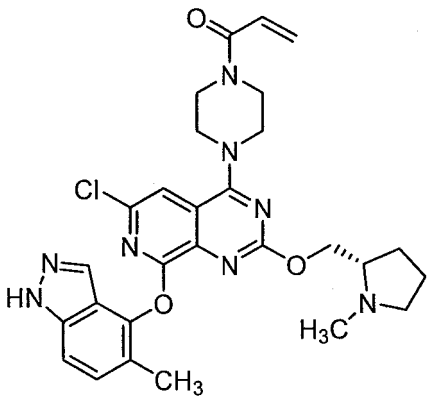
,



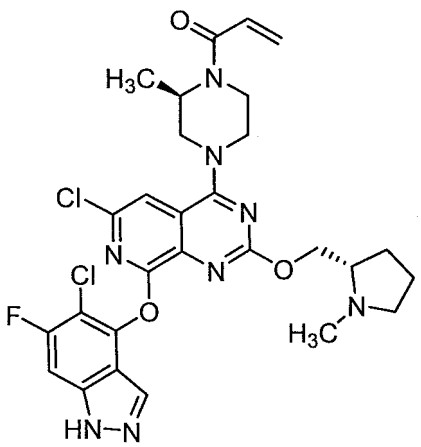
,



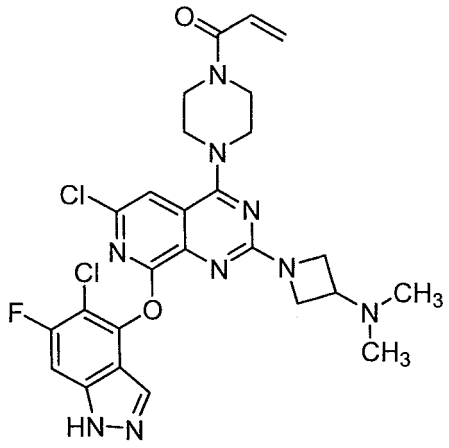
,



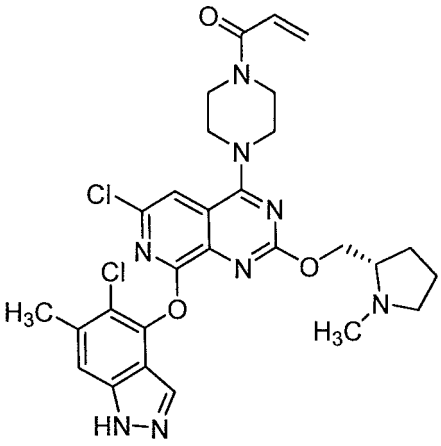
,



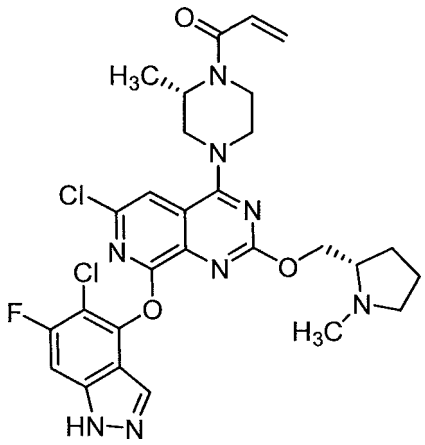
,



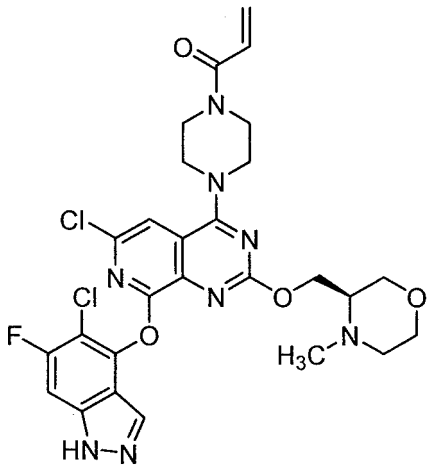
,



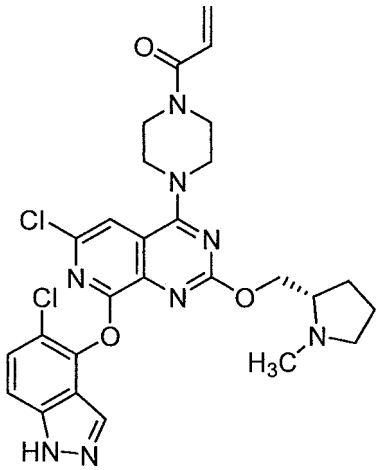
,



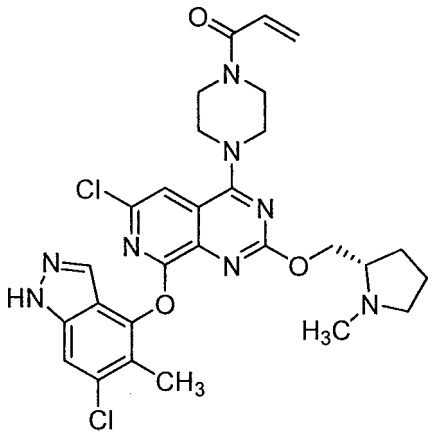
,



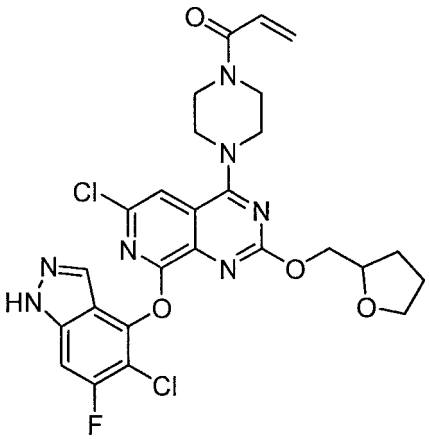
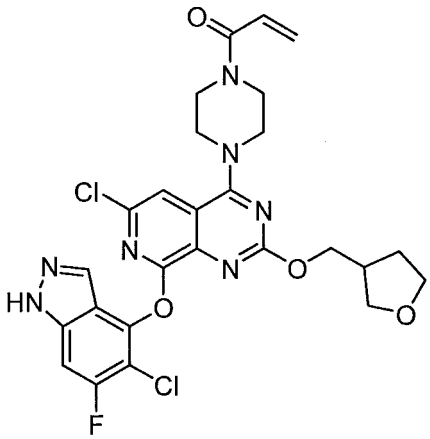
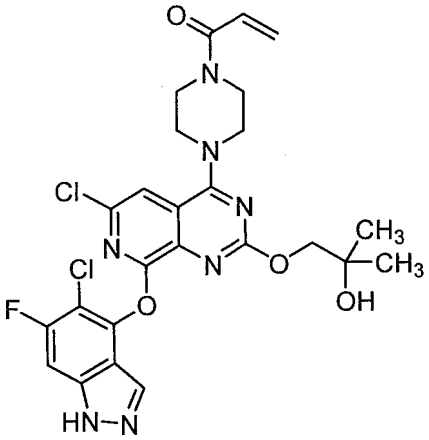
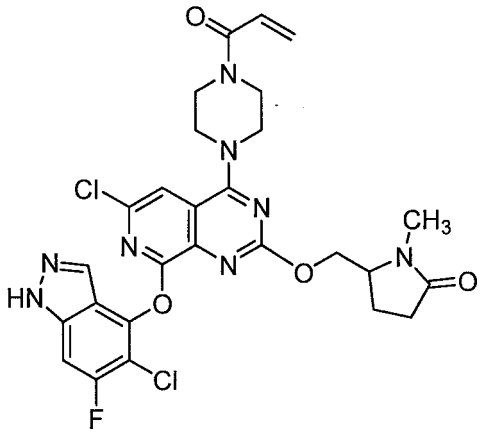
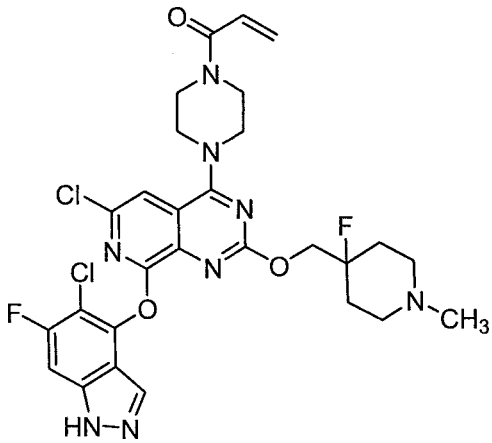
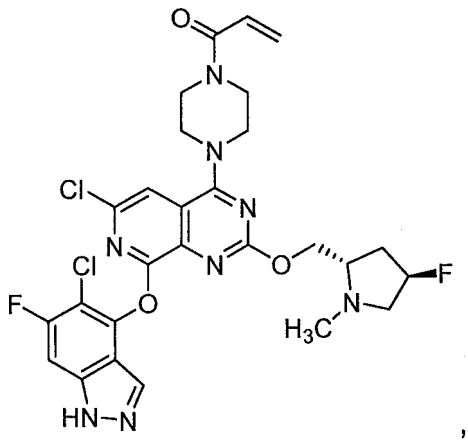
,

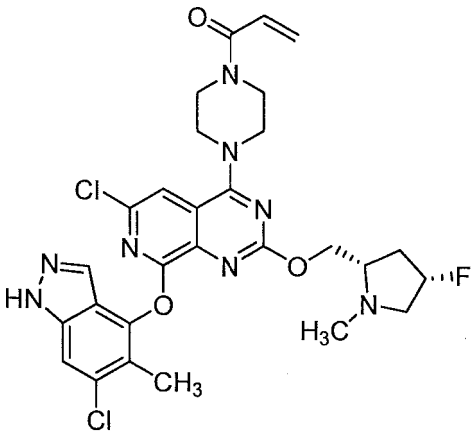


,

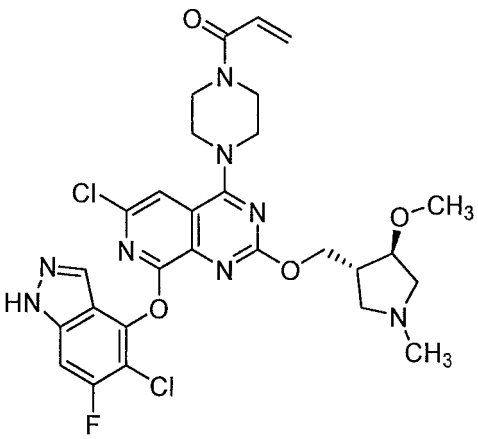


,

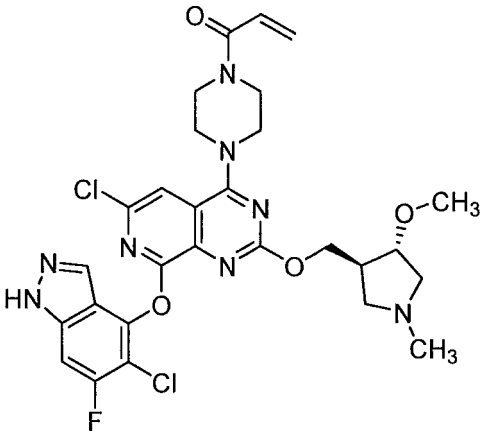

,

,

,

,

,

,



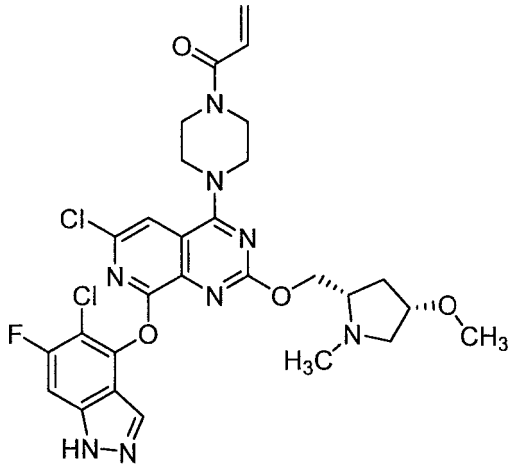
,



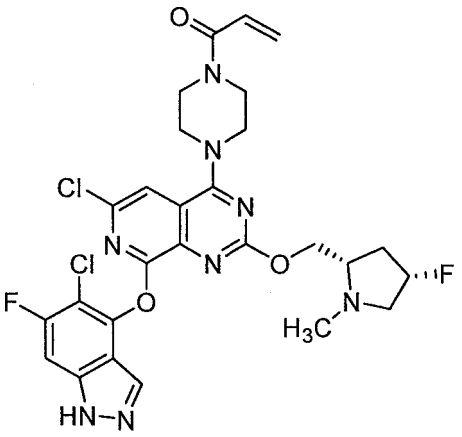
,



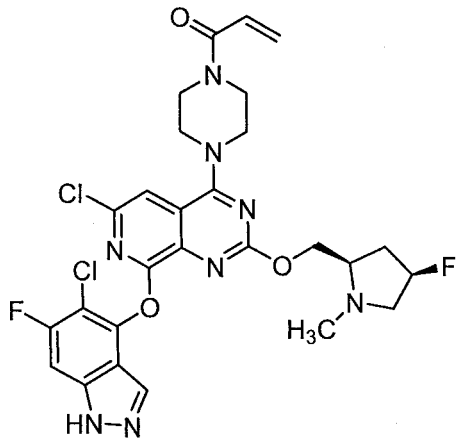
,



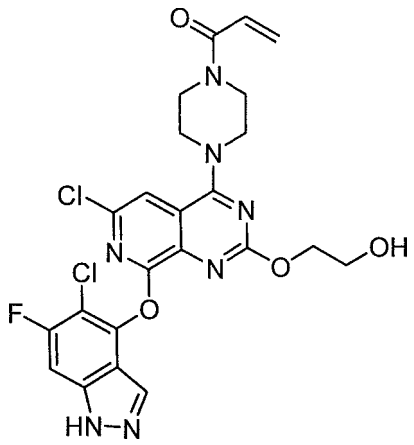
,



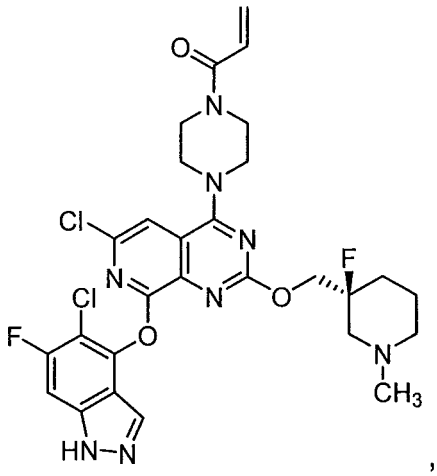
,



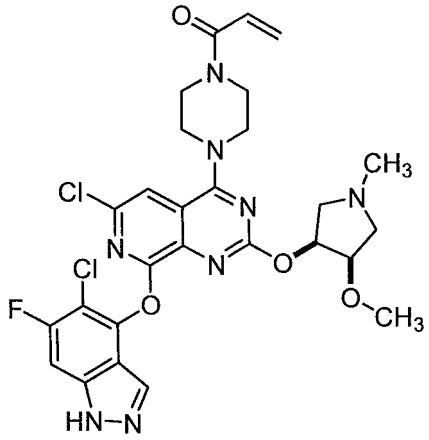
,



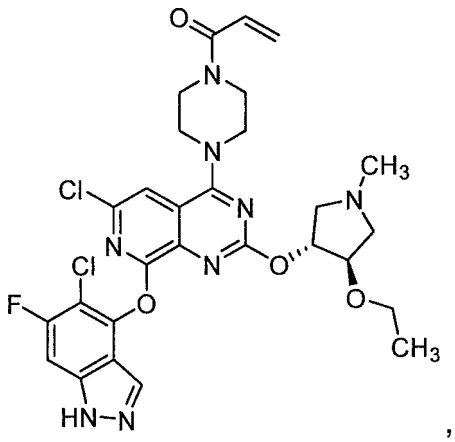
,



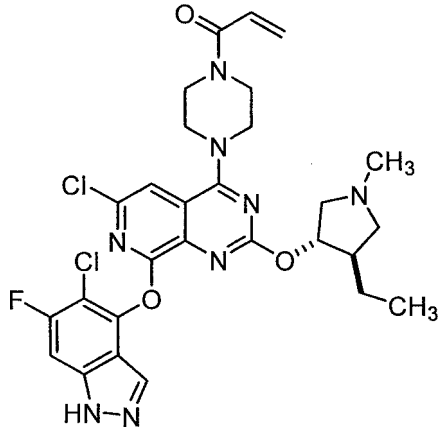
,



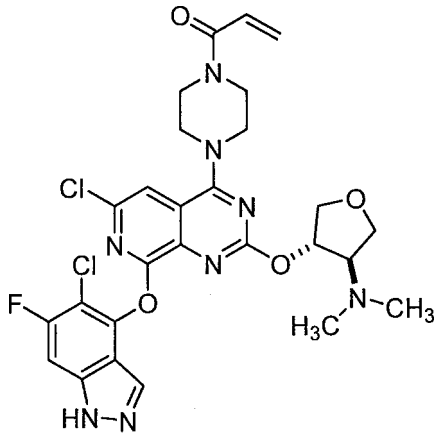
,



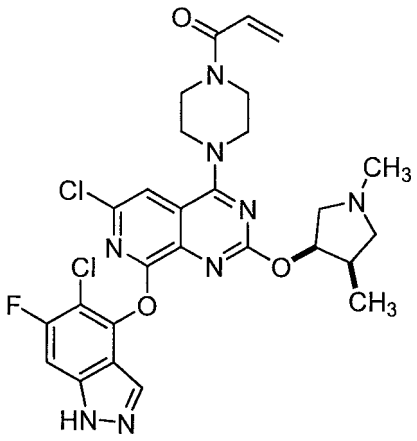
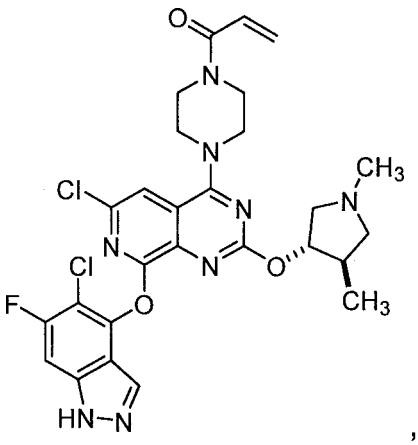
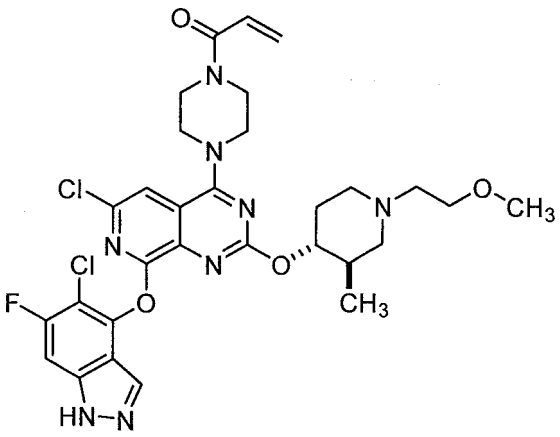
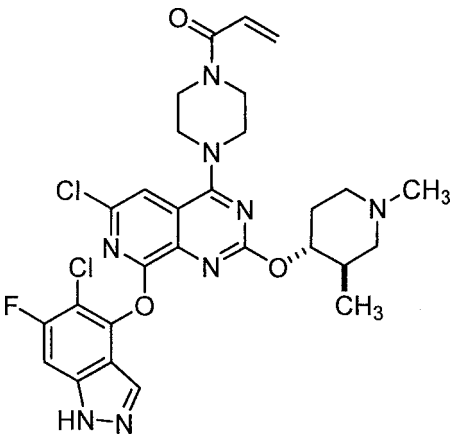
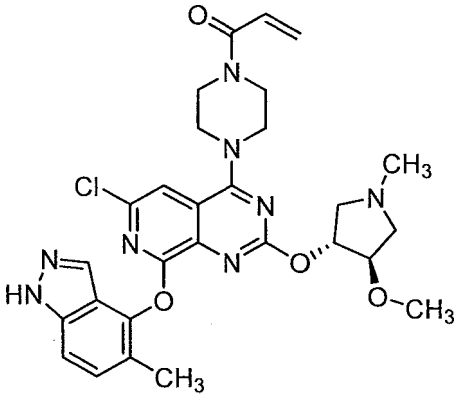
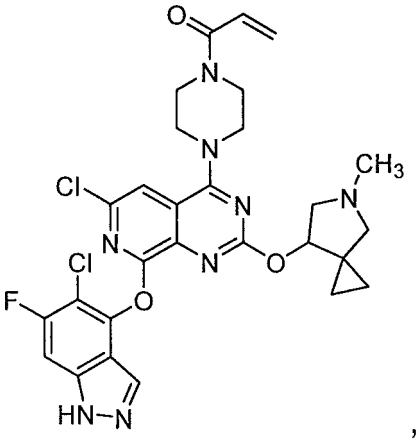
,

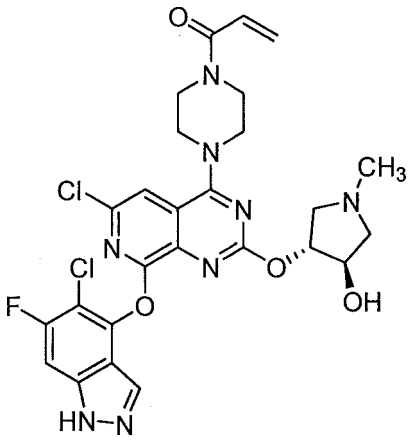
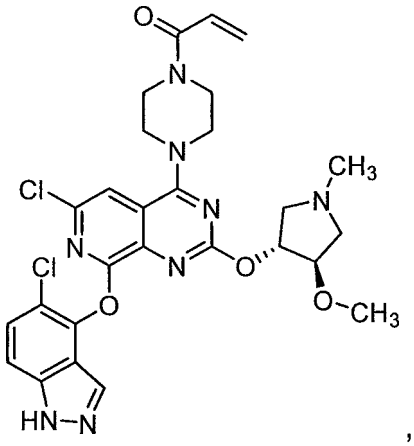
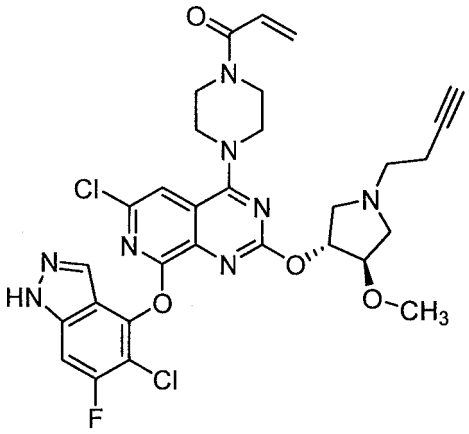
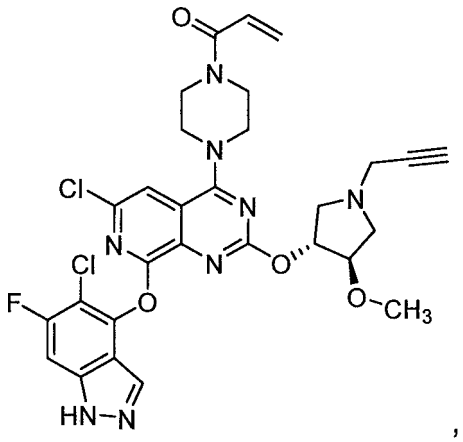
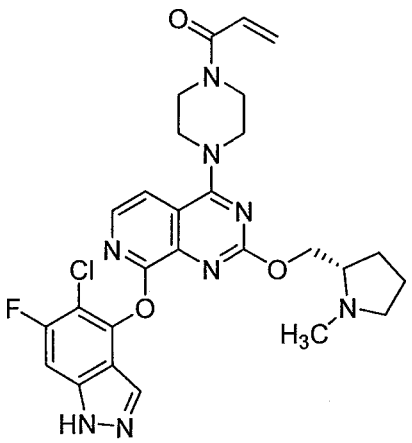
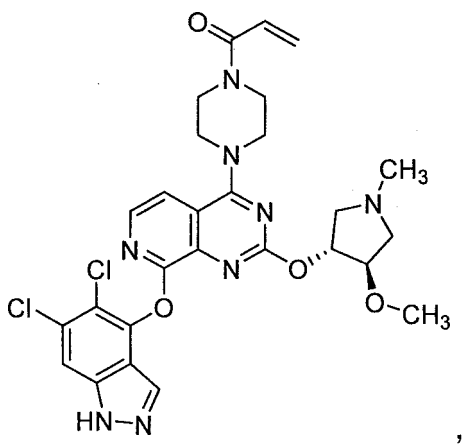


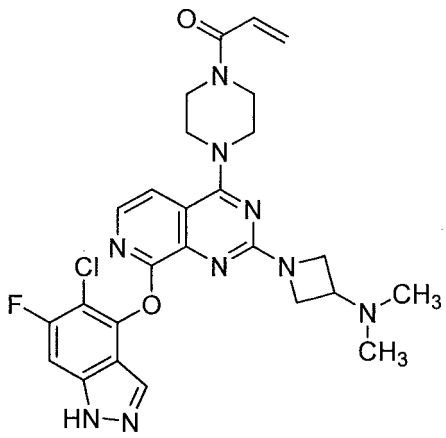
,



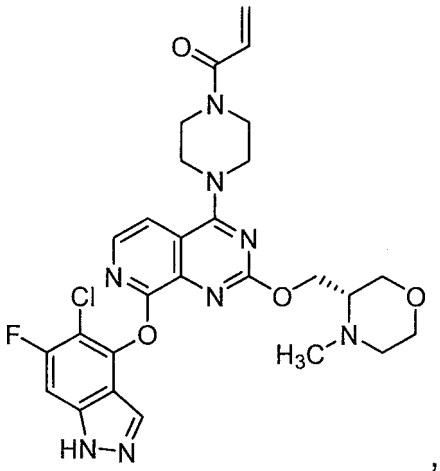
,


,

,

,

,

,

,

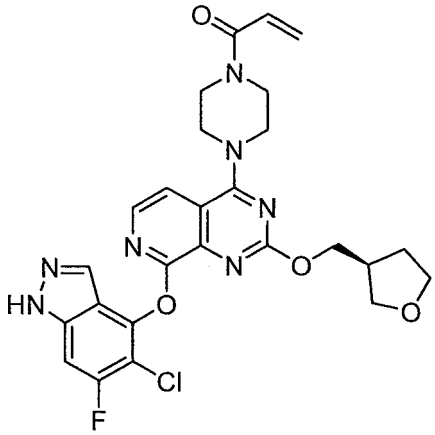

,

,

,

,

,

,



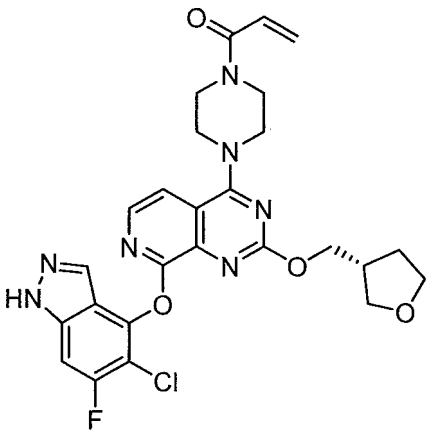
,



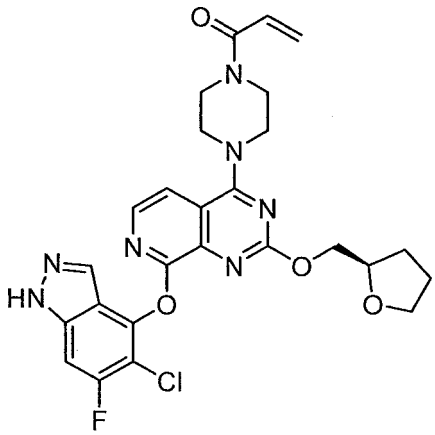
,



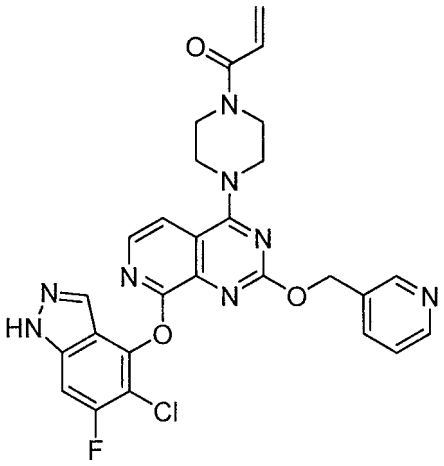
,



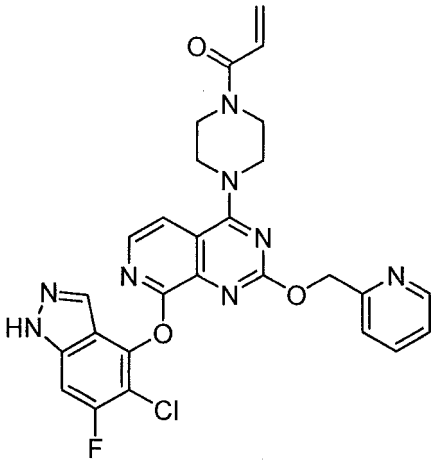
,



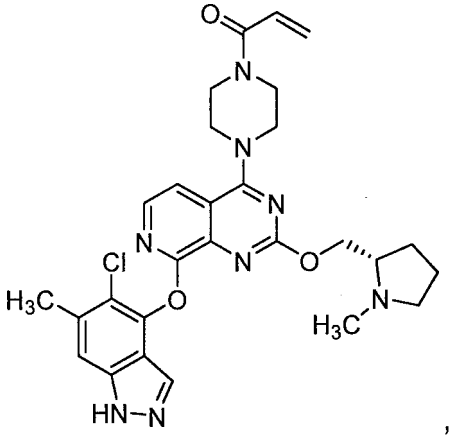
,



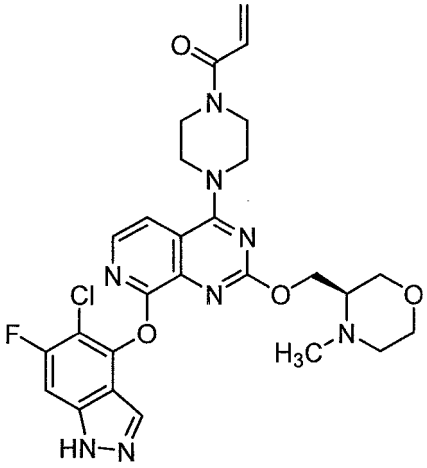
,



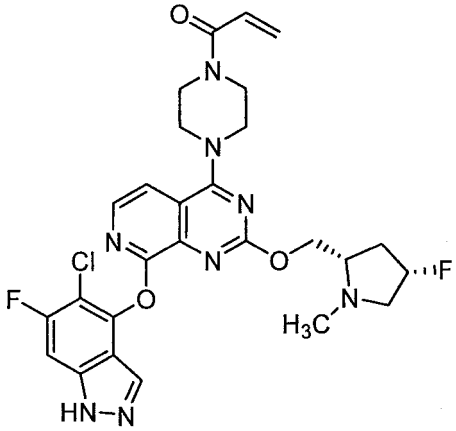
,



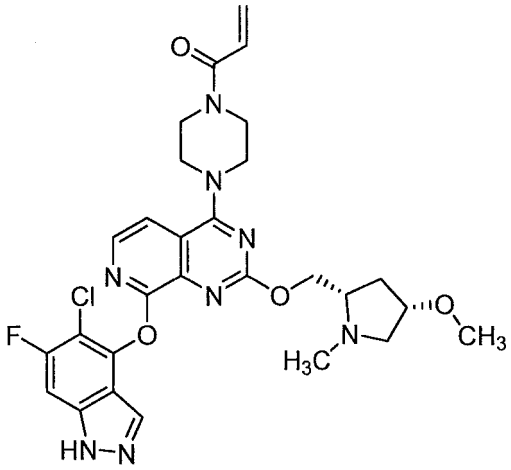
,



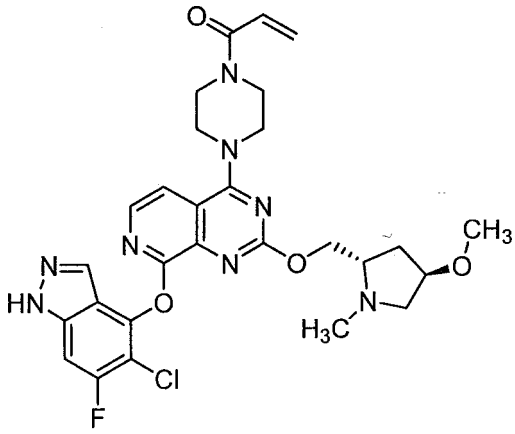
,



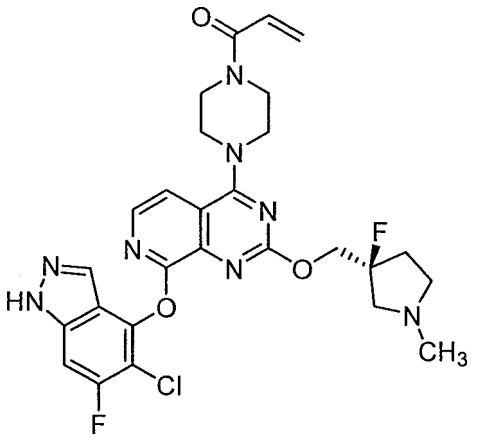
,



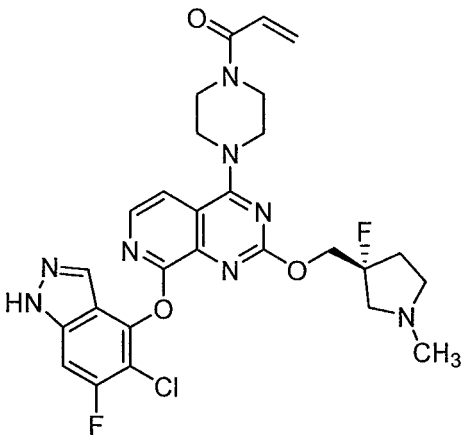
,



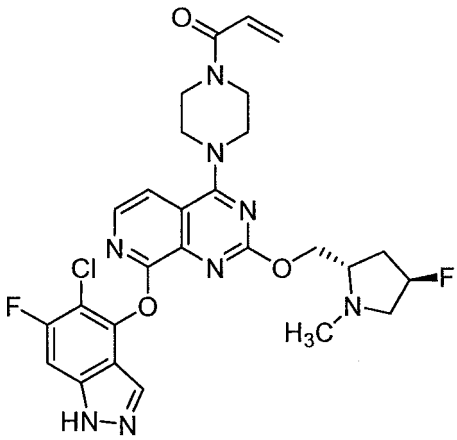
,



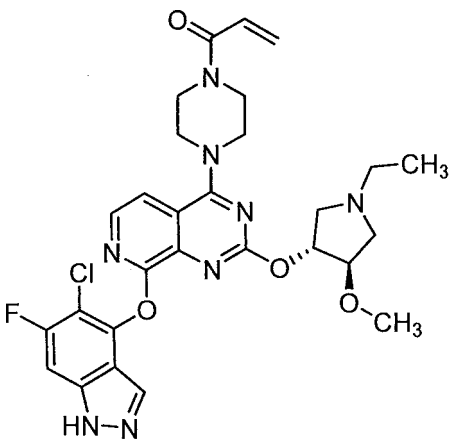
,



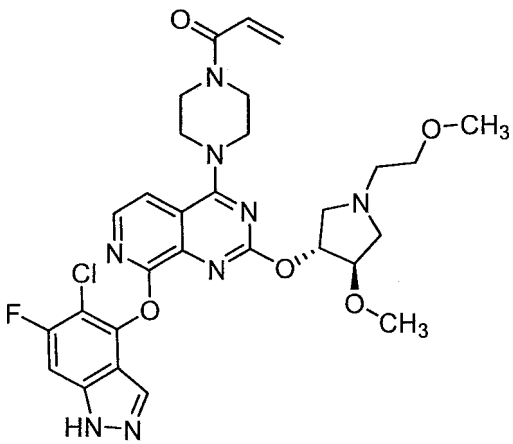
,



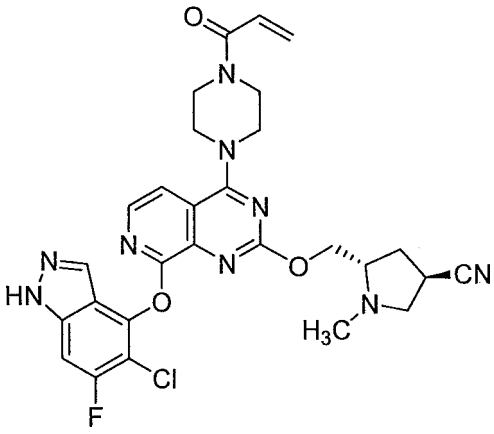
,



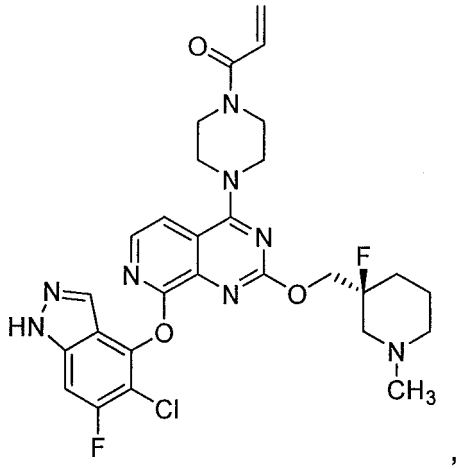
,



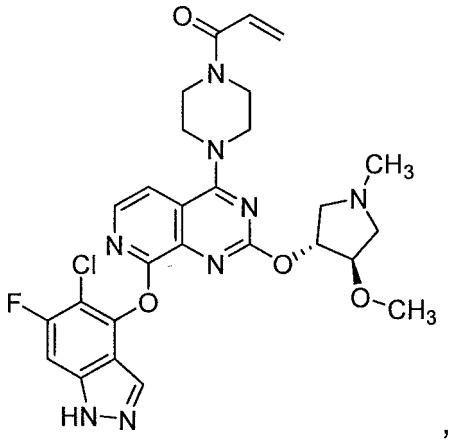
,



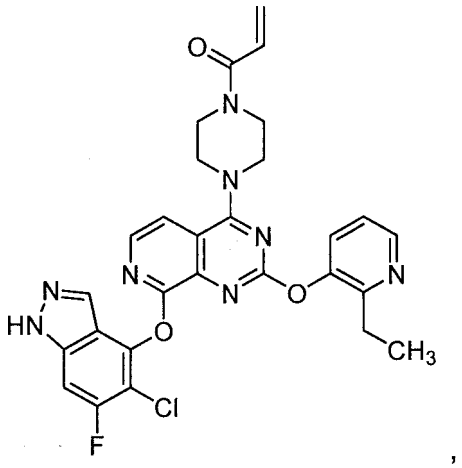
,



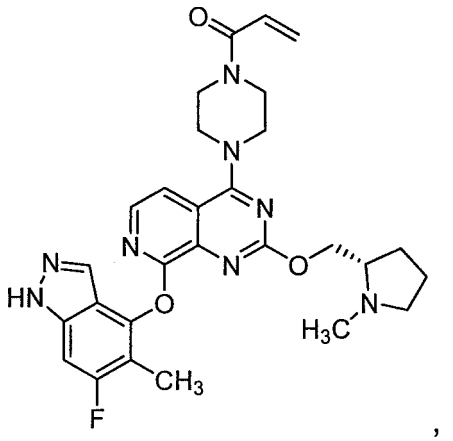
,



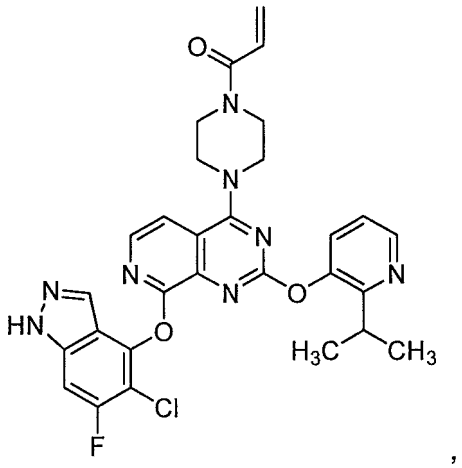
,



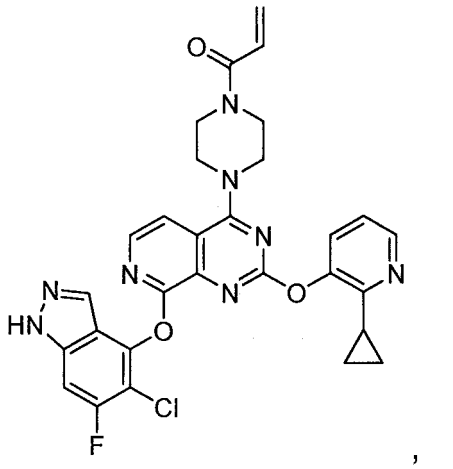
,



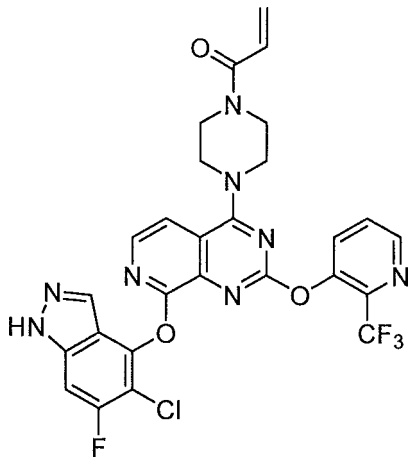
,



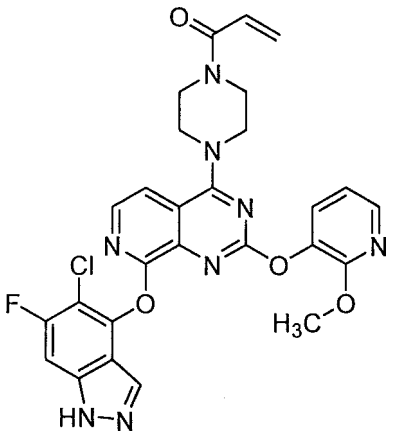
,



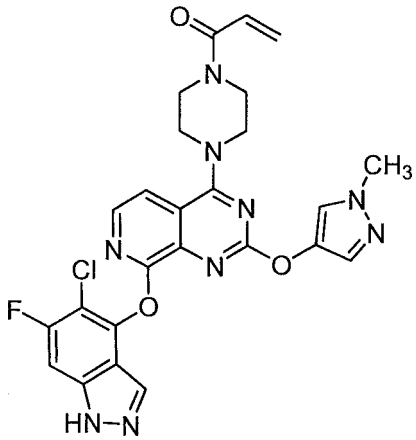
,



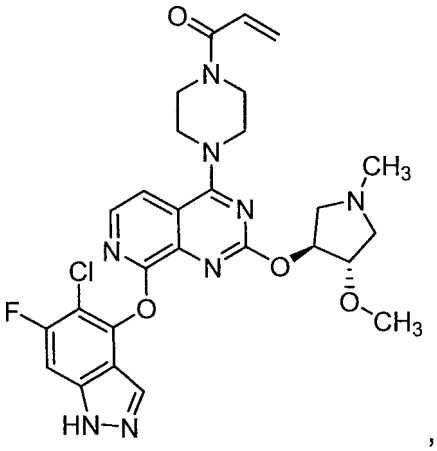
,



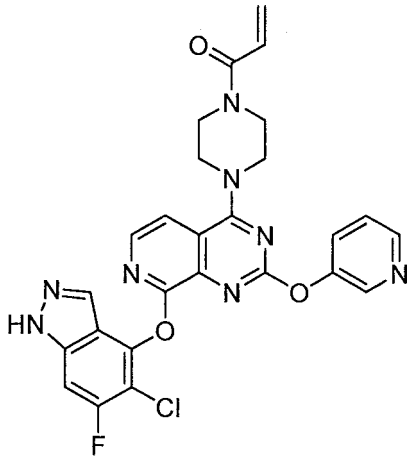
,



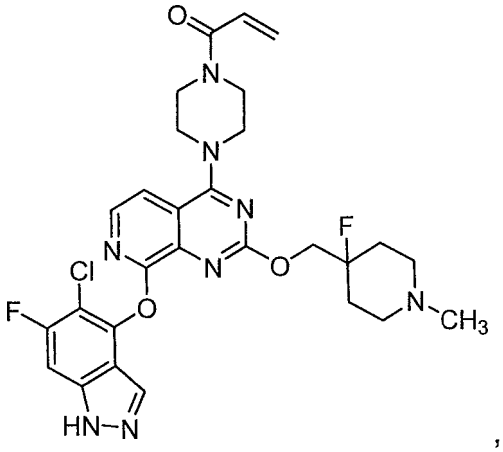
,



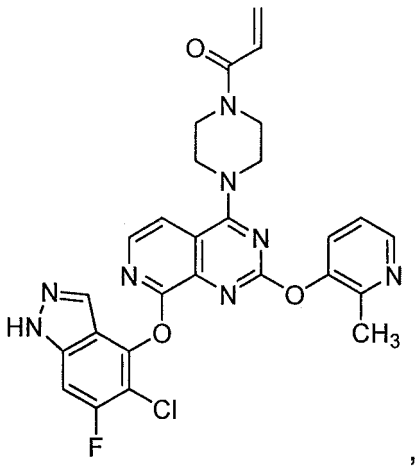
,



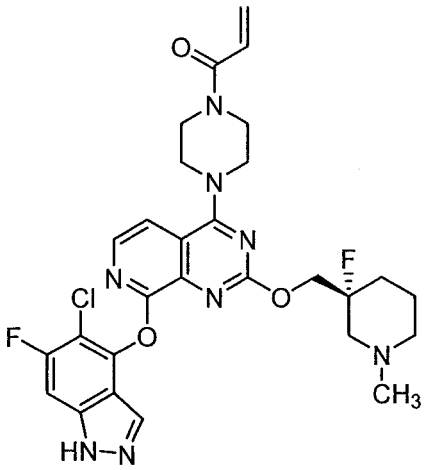
,



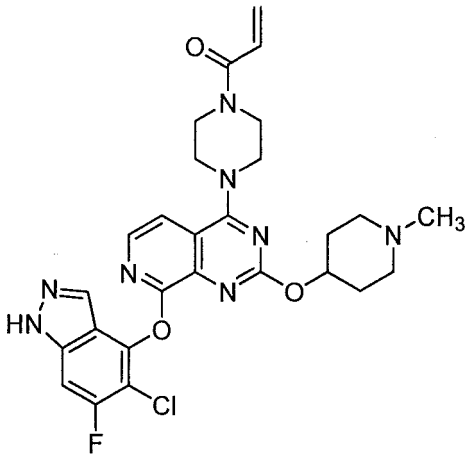
,



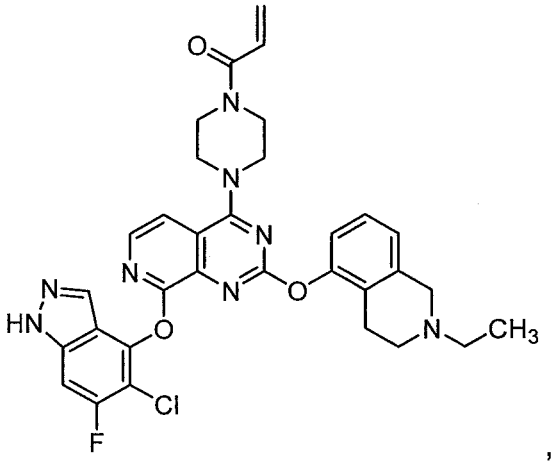
,



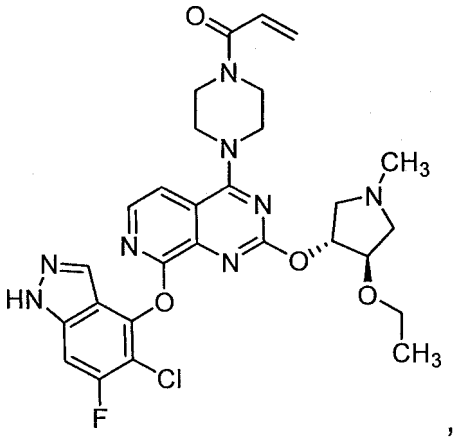
,



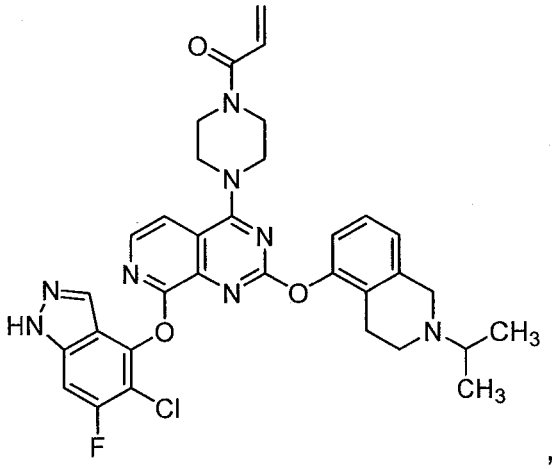
,



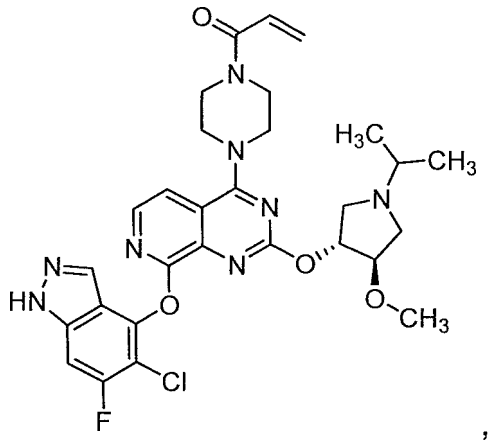
,



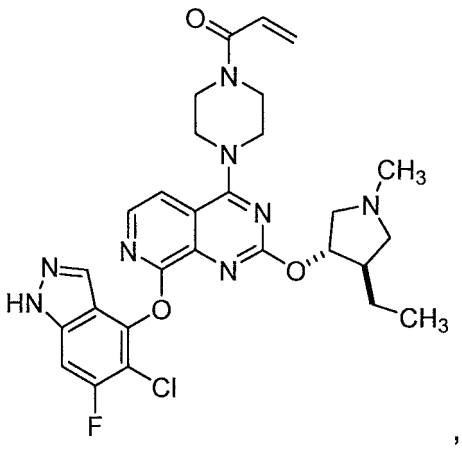
,



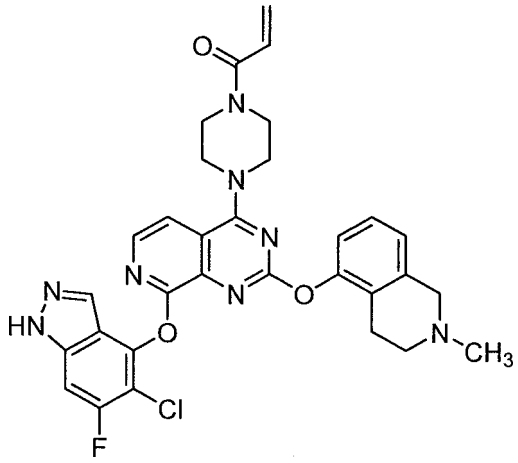
,



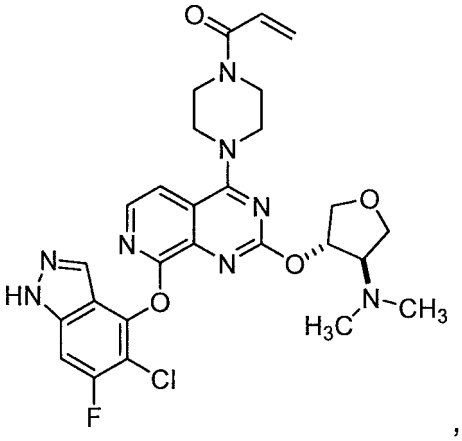
,



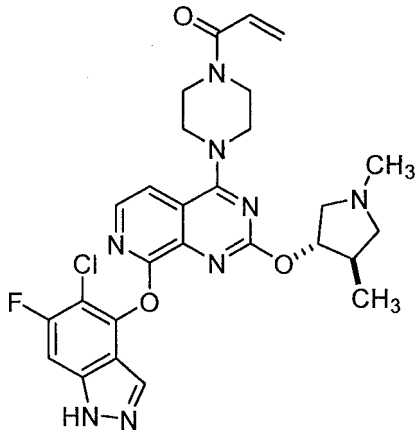
,



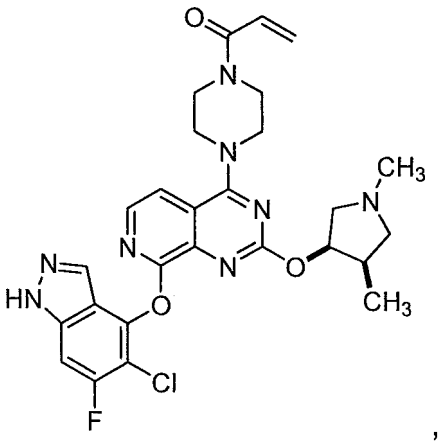
,



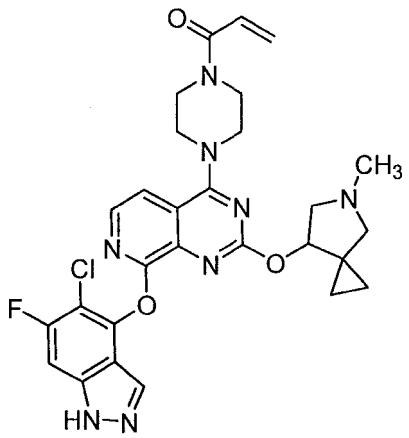
,



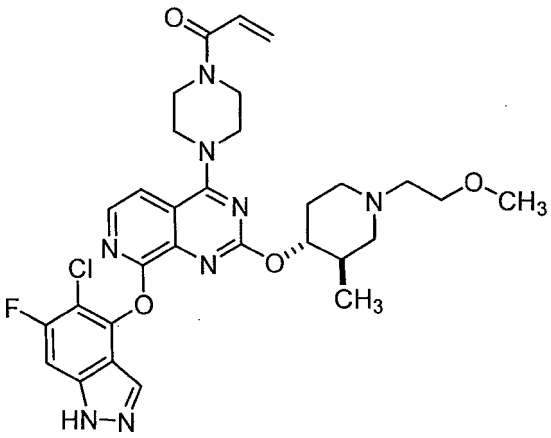
,



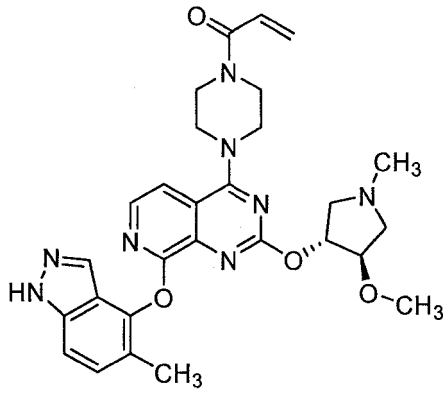
,



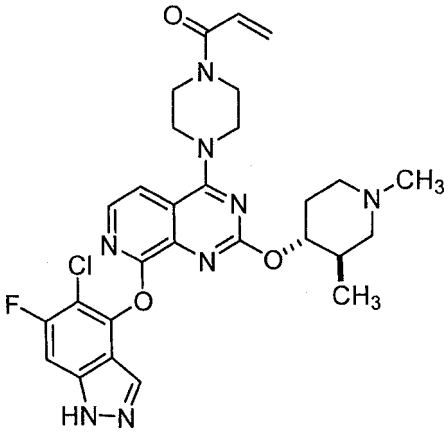
,



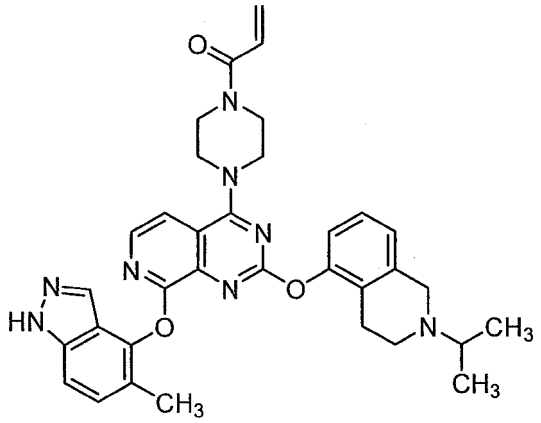
,



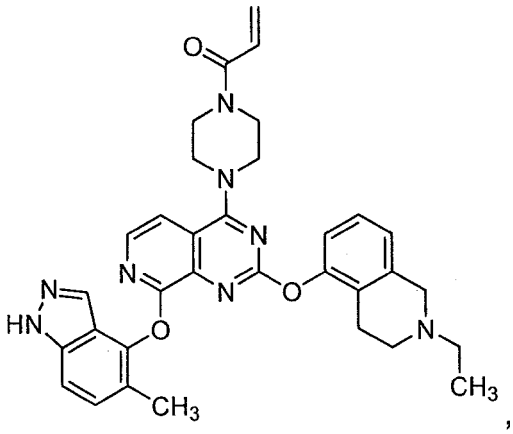
,



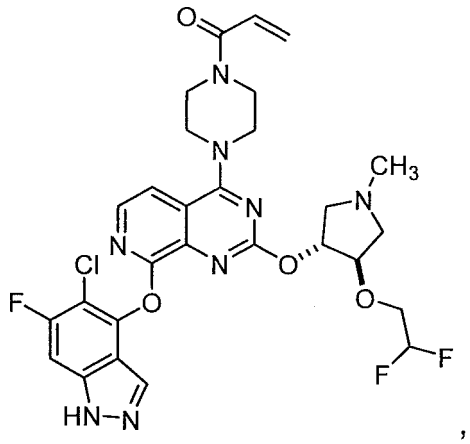
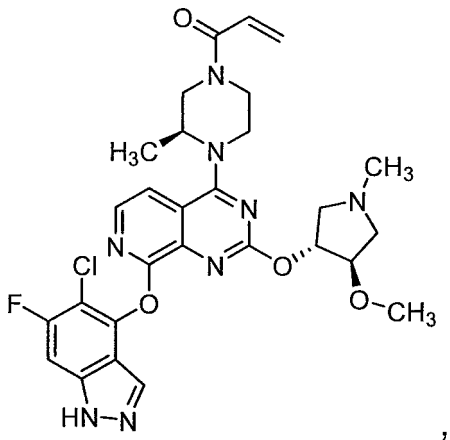
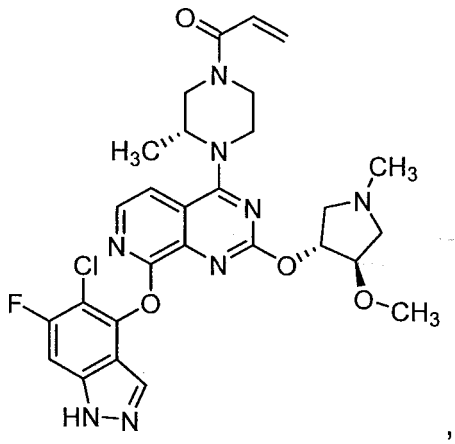
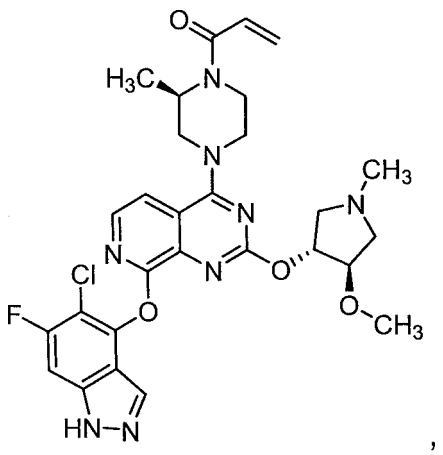
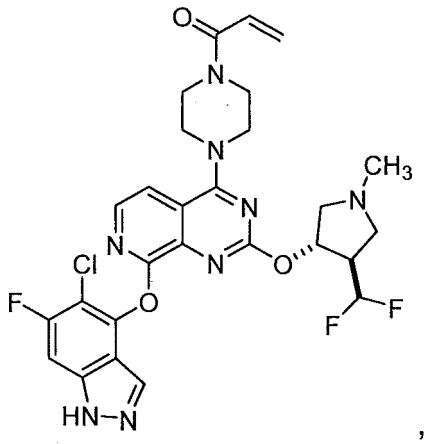
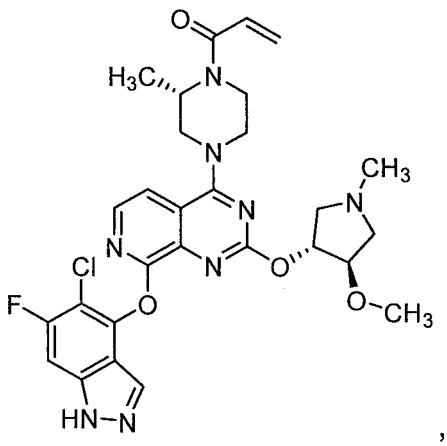
,

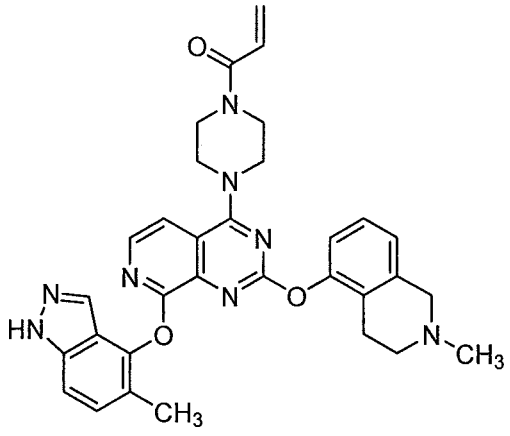


,

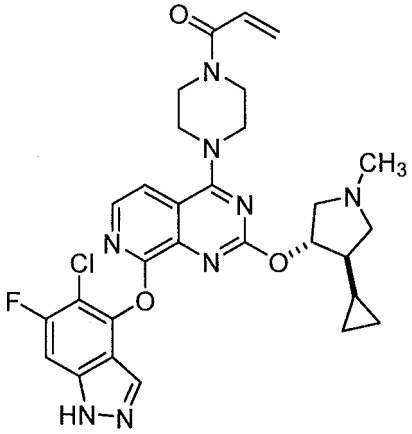


,

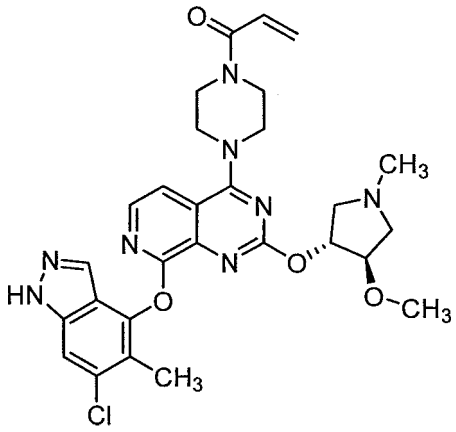

,

,

,

,

,

,



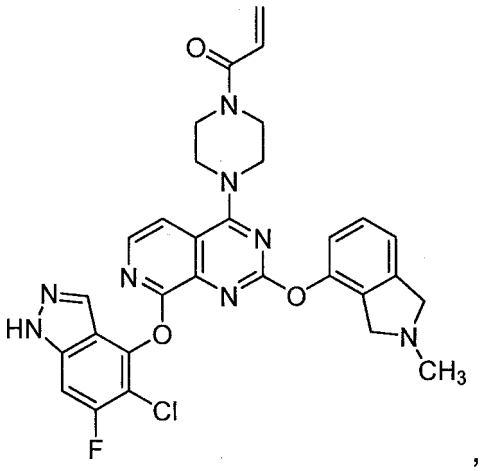
,



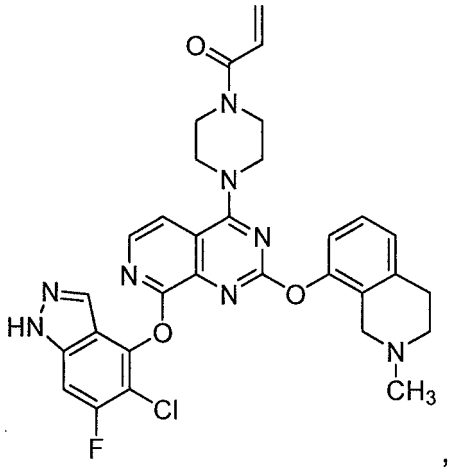
,



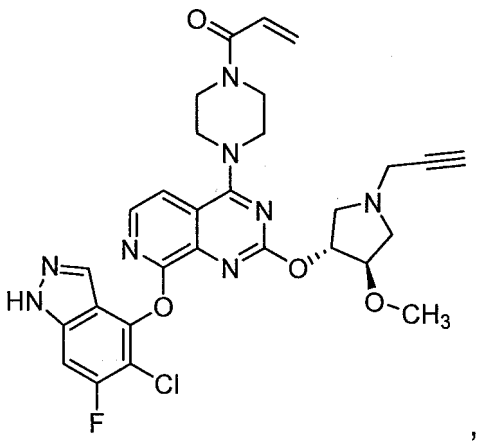
,



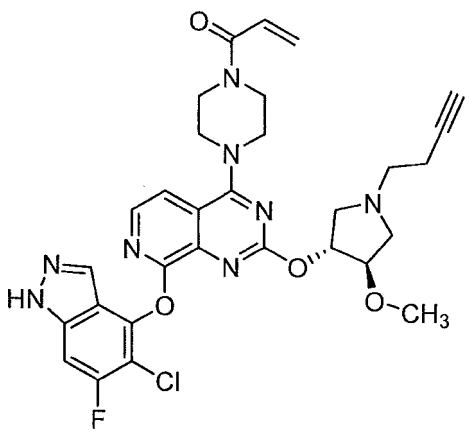
,



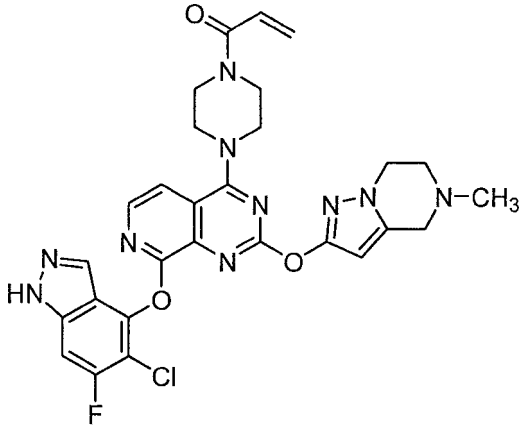
,



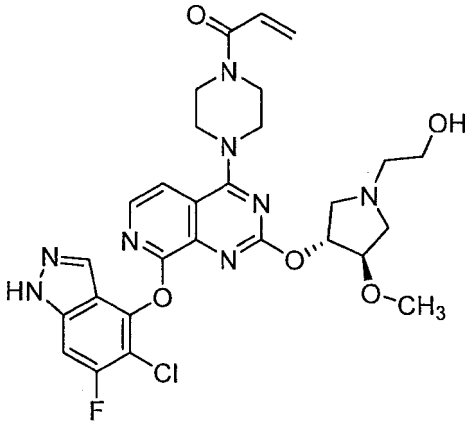
,



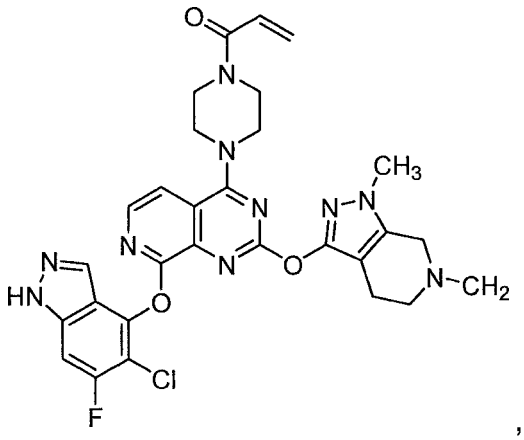
,



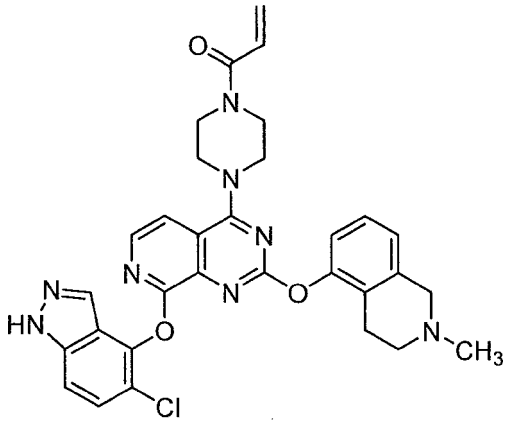
,



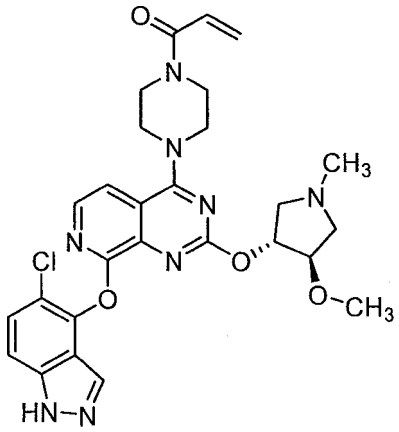
,



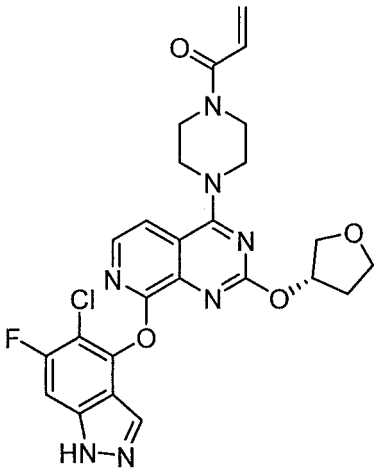
,



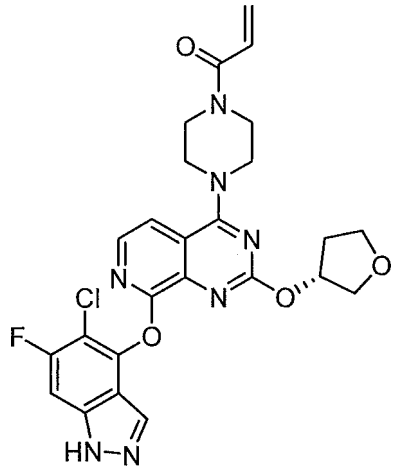
,



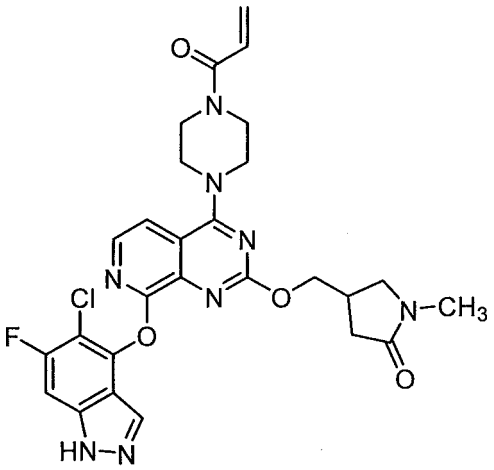
,



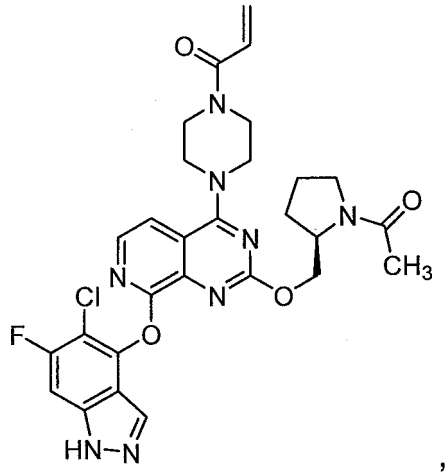
,



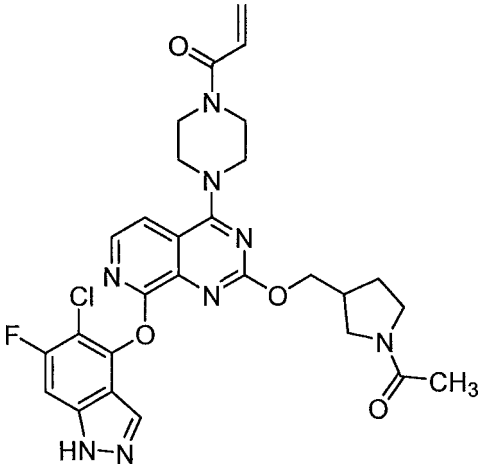
,



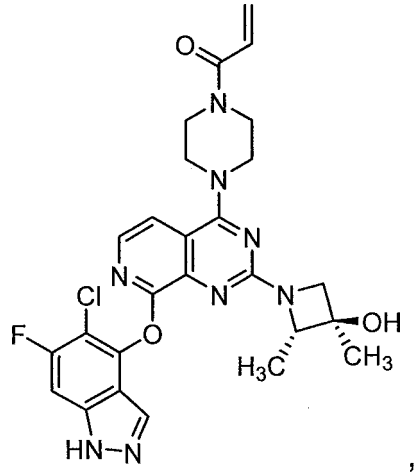
,



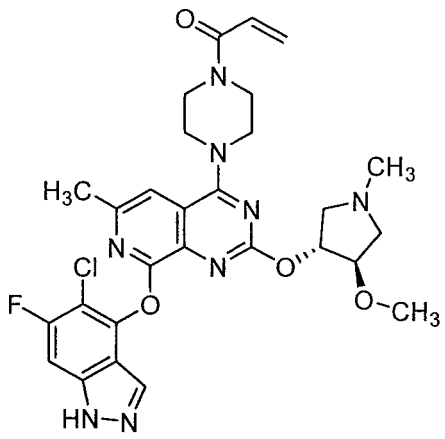
,



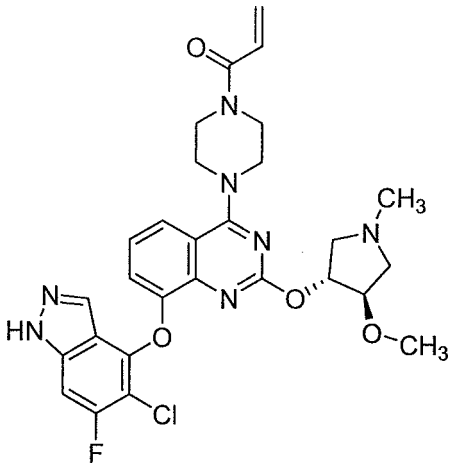
,



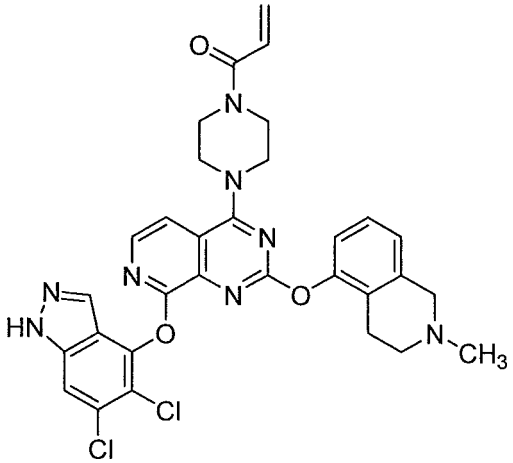
,



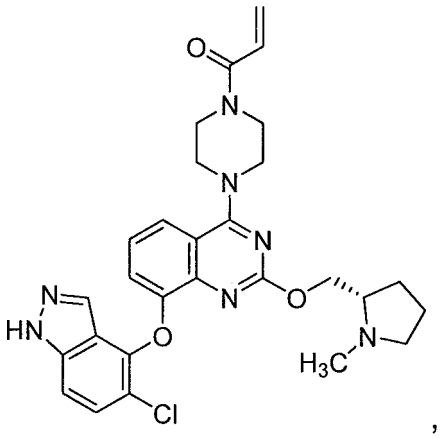
,



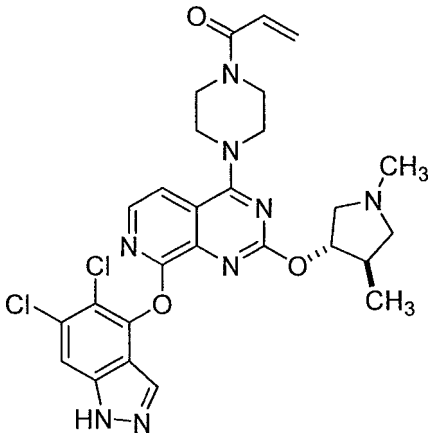
,



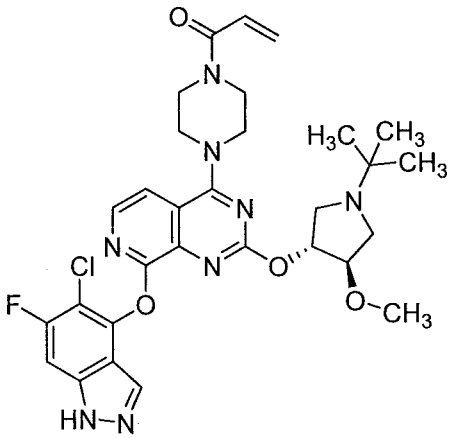
,



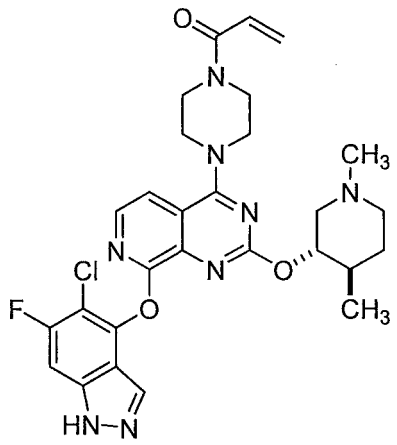
,



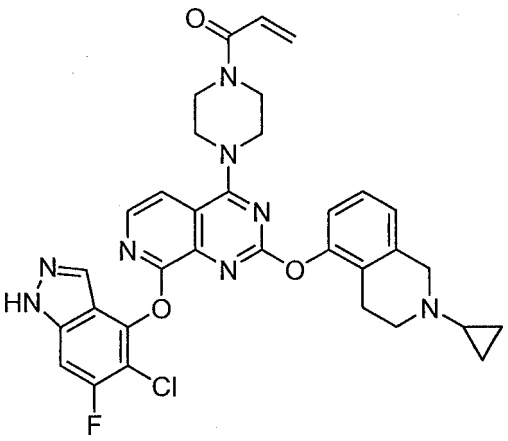
,



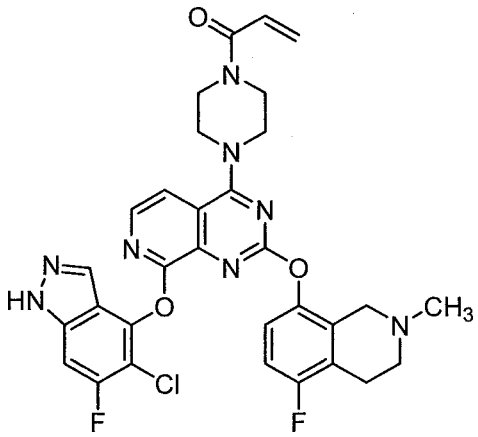
,



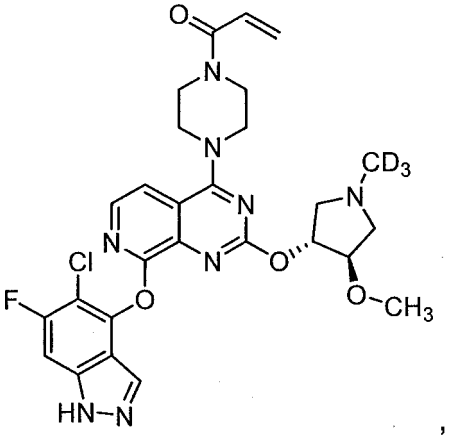
,



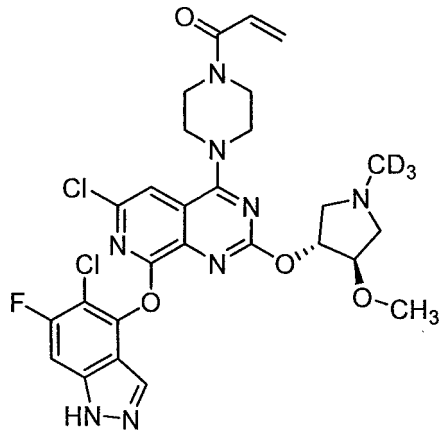
,



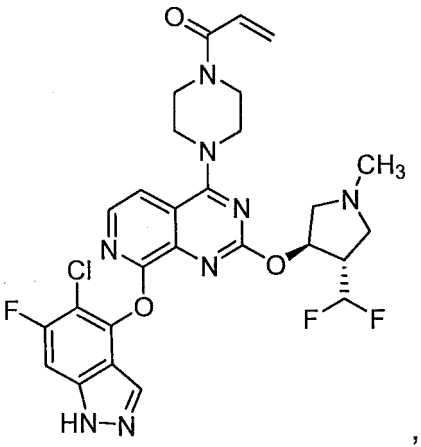
,



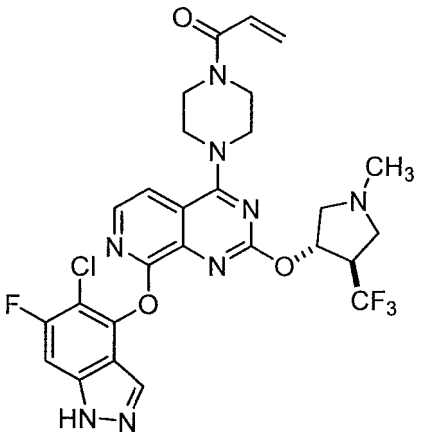
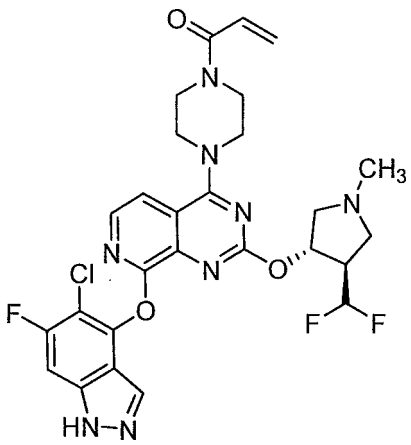
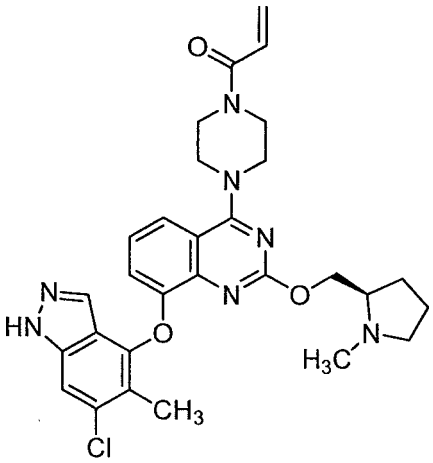
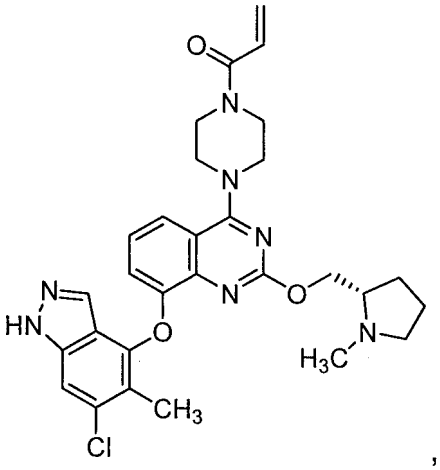
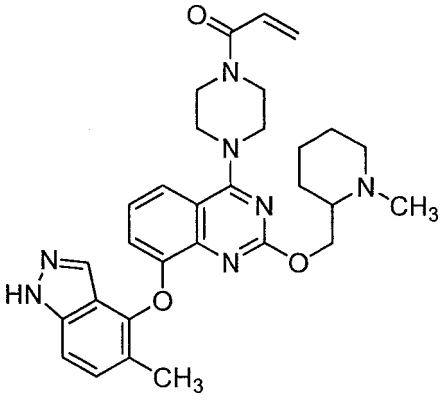
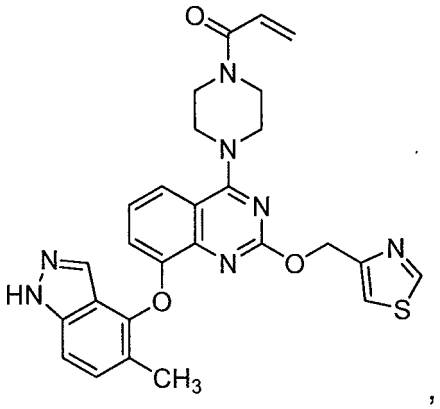
,



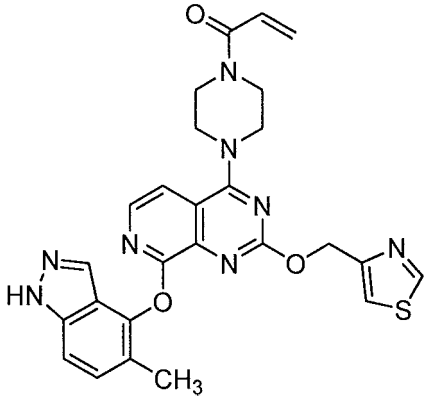
,



,

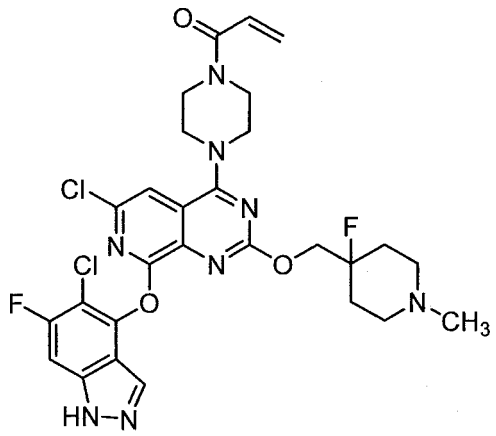

,

,

,

,

,

,

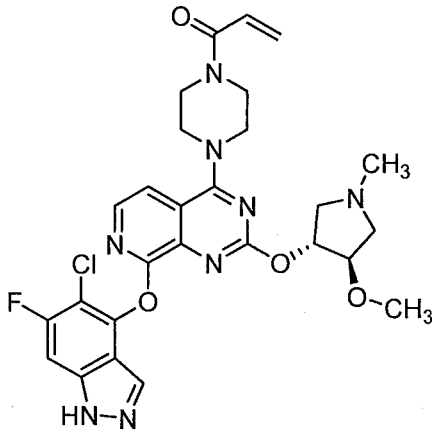
和

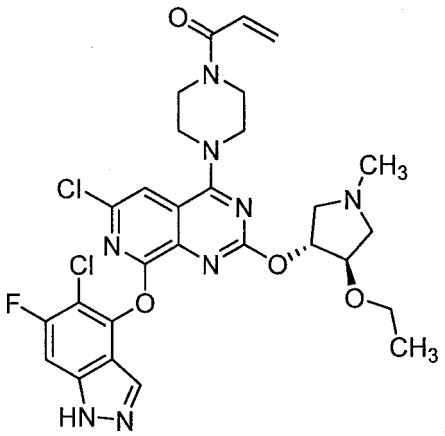

。

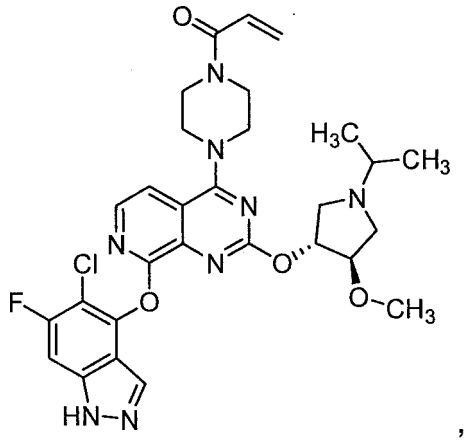
【第25項】

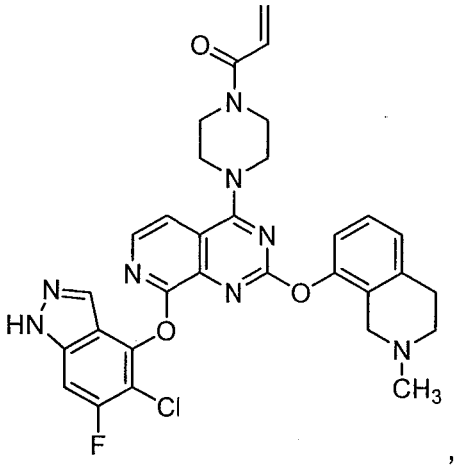
一種化合物或其藥學上可接受的鹽，其係選自由下列所組成的群組：


,

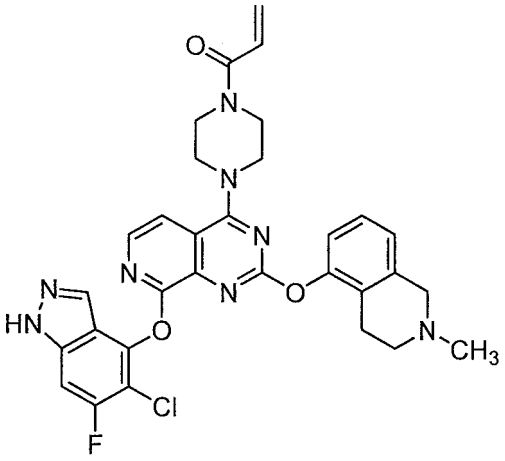

,


,

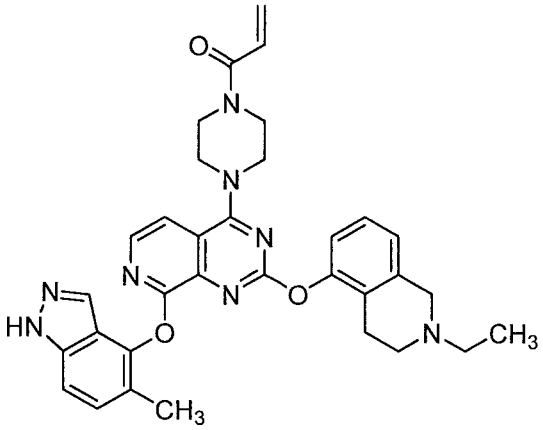

,



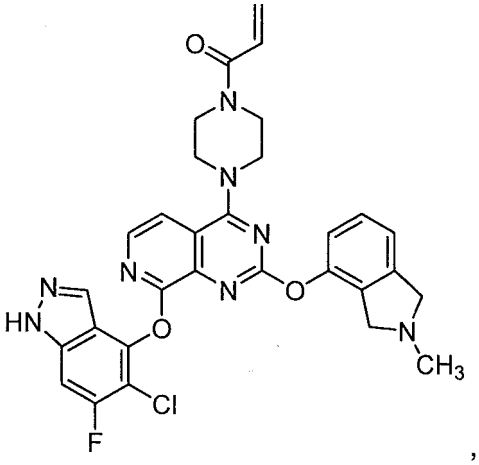
,



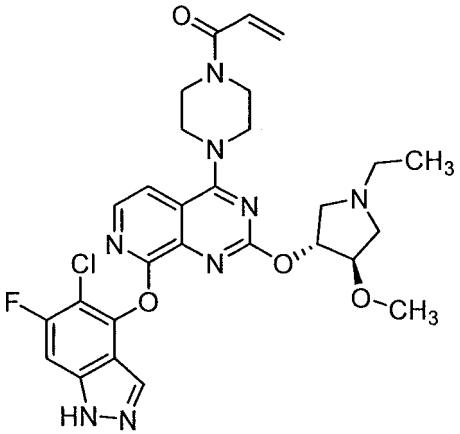
,



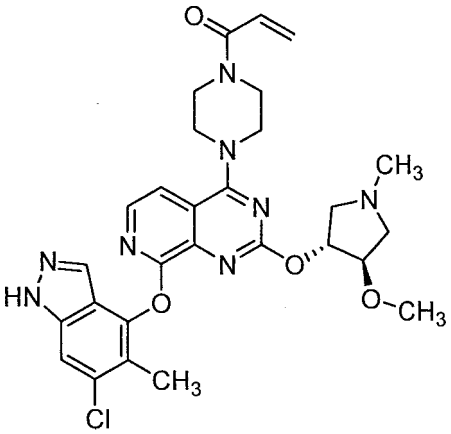
,



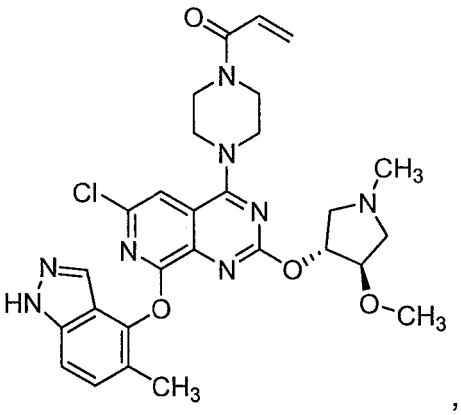
,



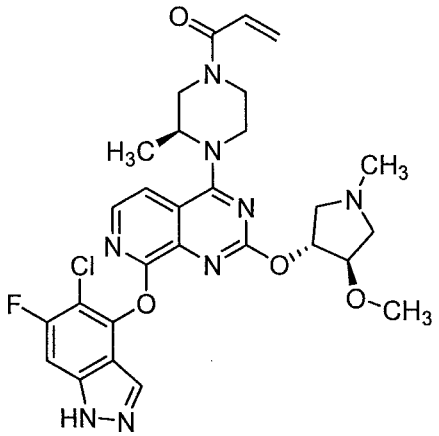
,



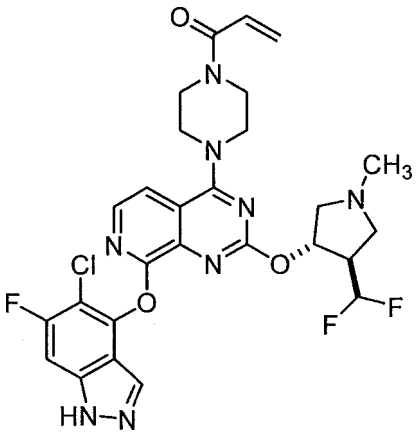
,



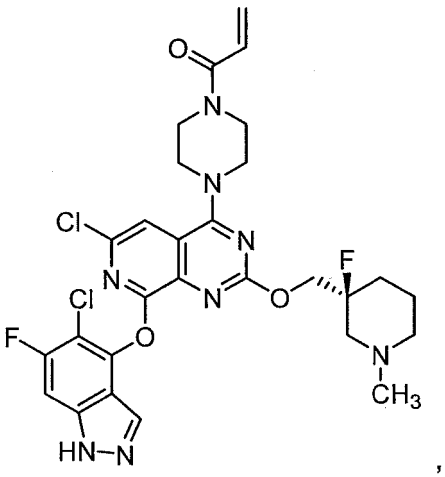
,



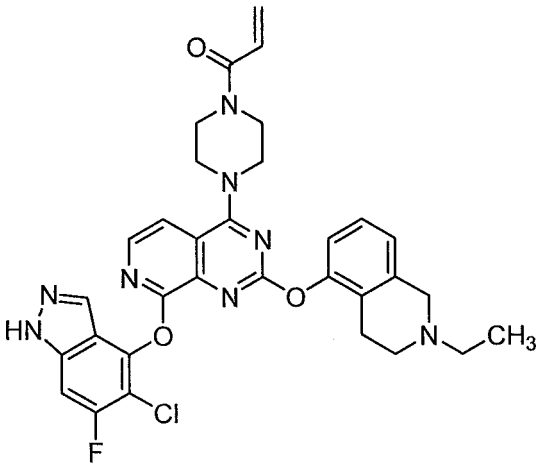
,



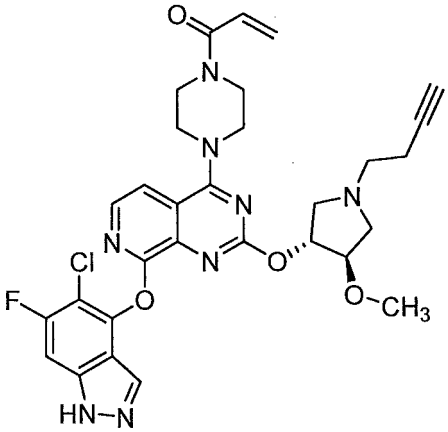
,



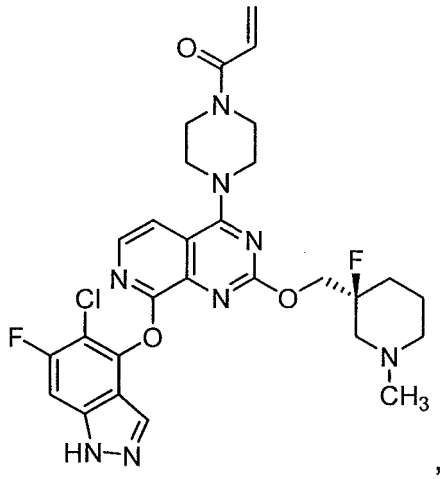
,



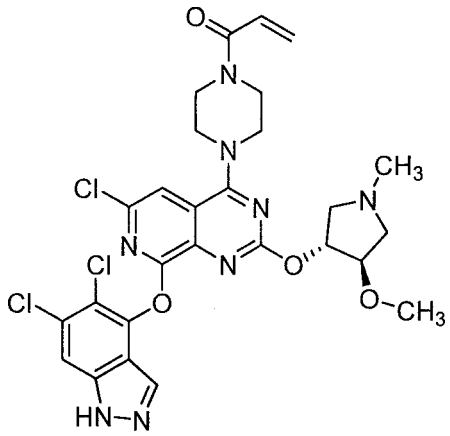
,



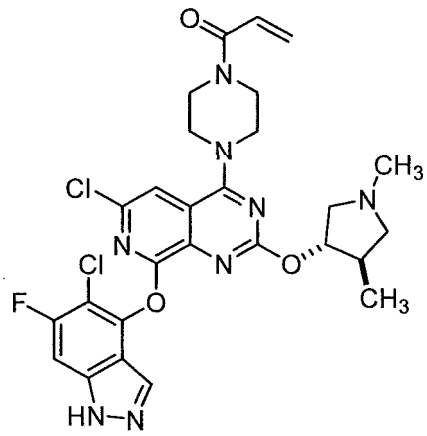
,



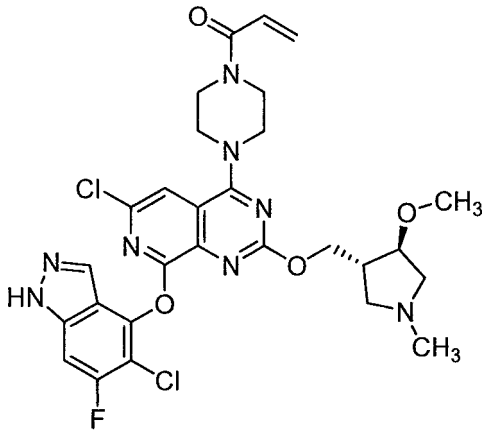
,



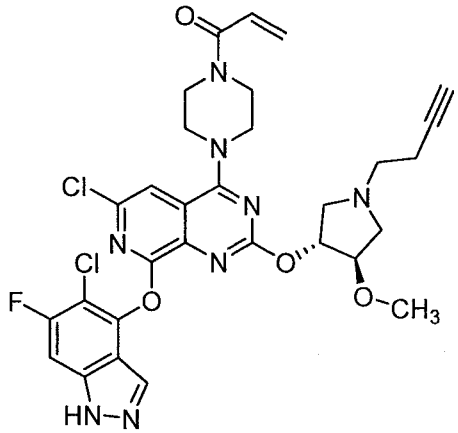
,



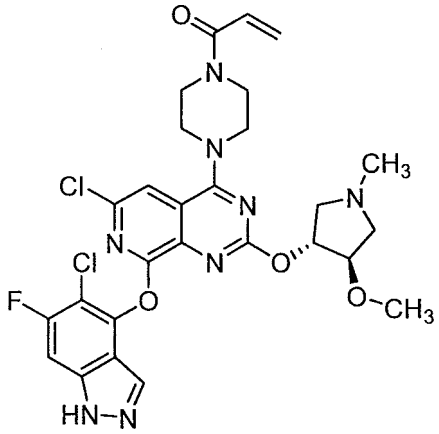
,



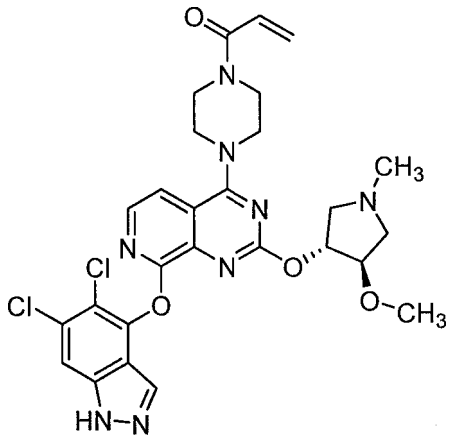
,



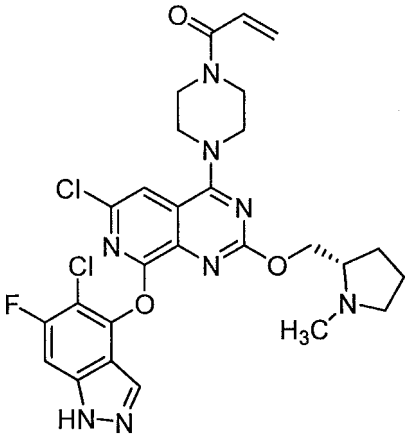
,



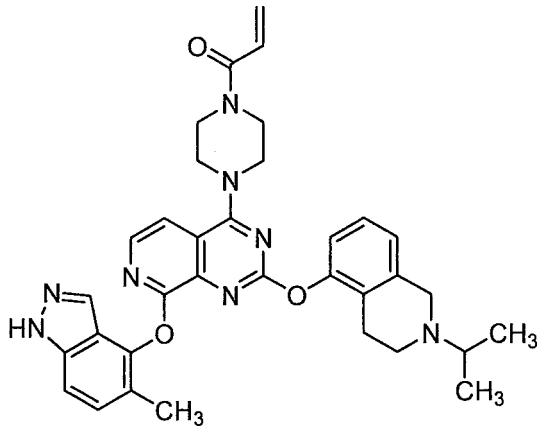
,



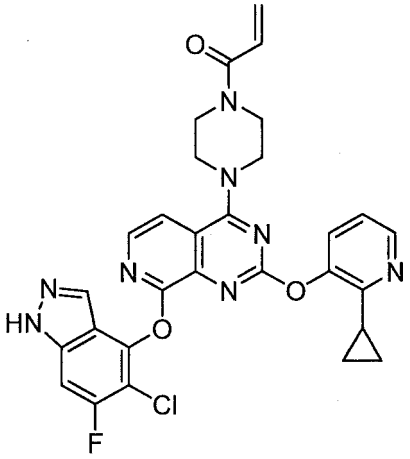
,



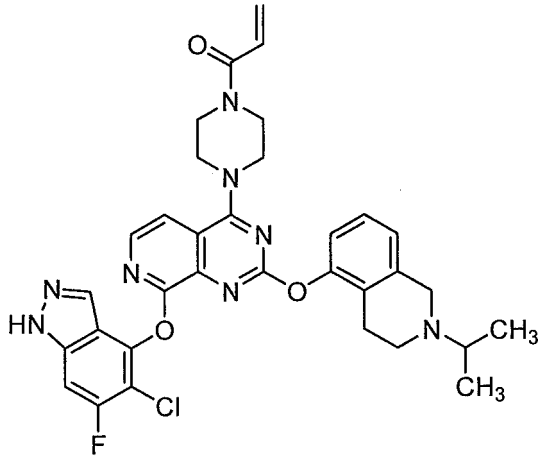
,



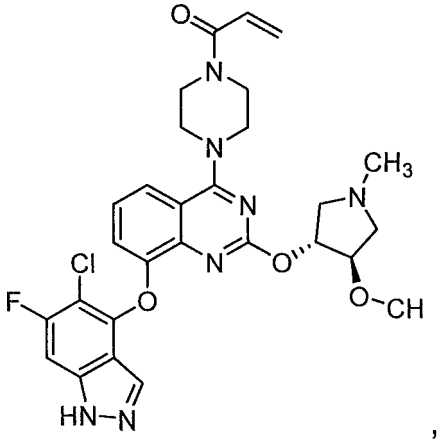
,



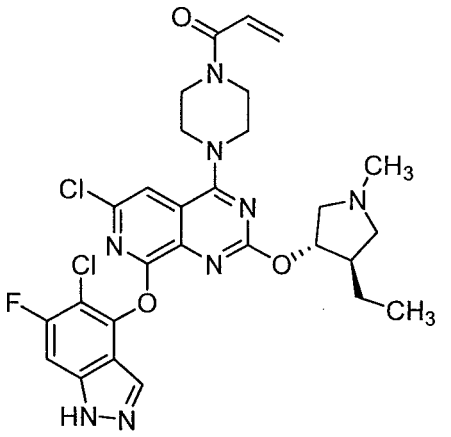
,



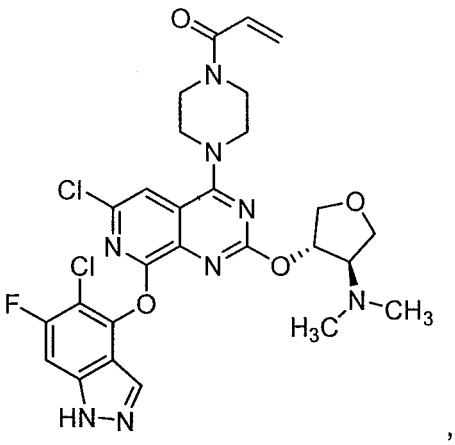
,



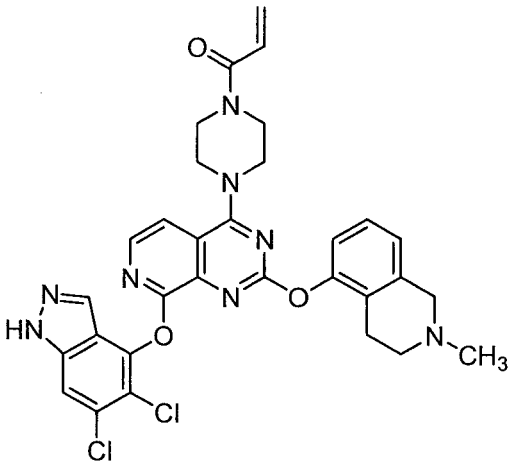
,



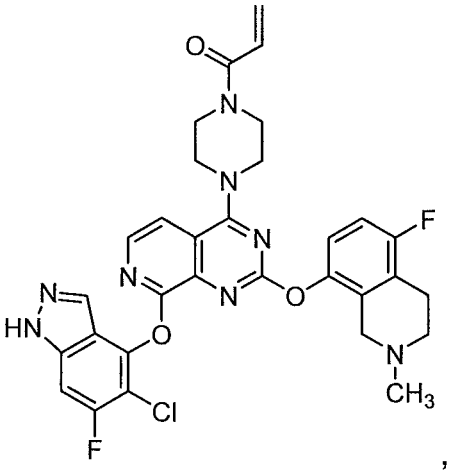
,



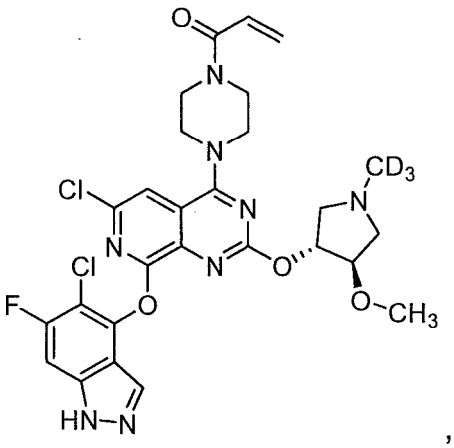
,



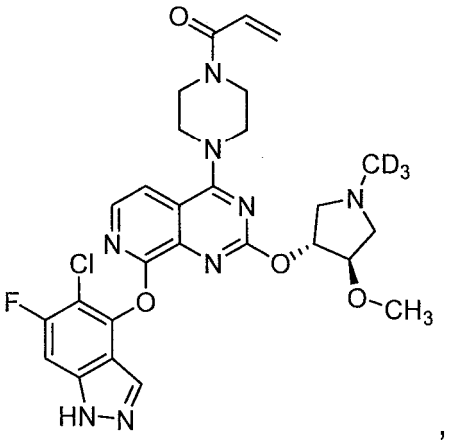
,



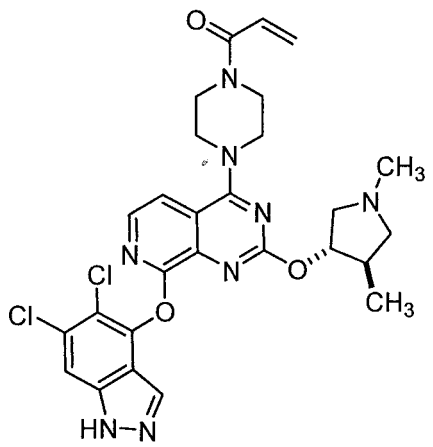
,



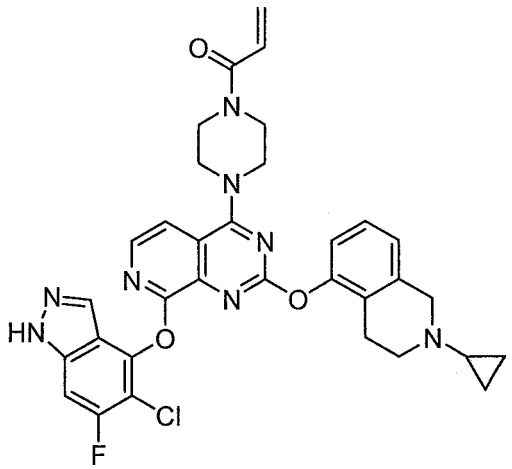
,



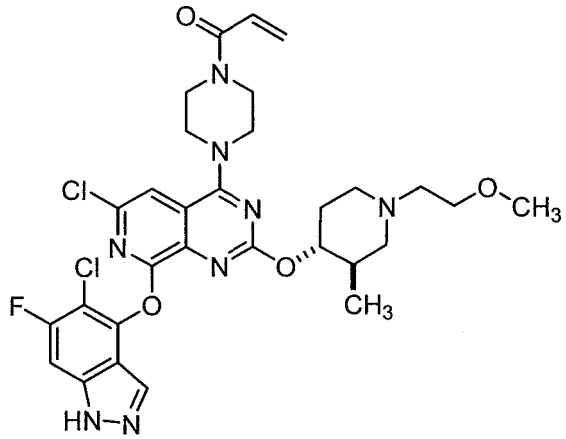
,



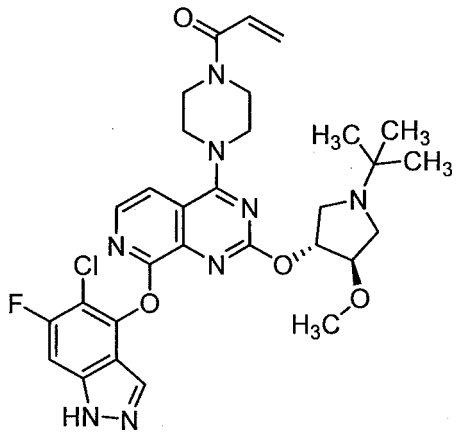
,



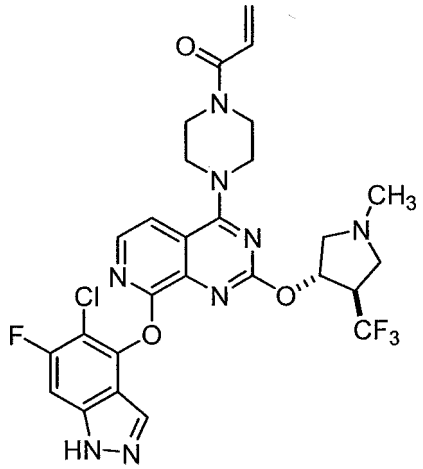
,



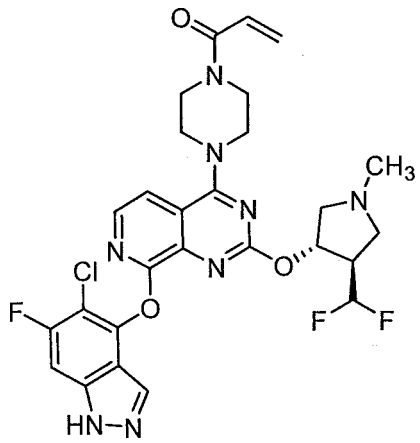
,



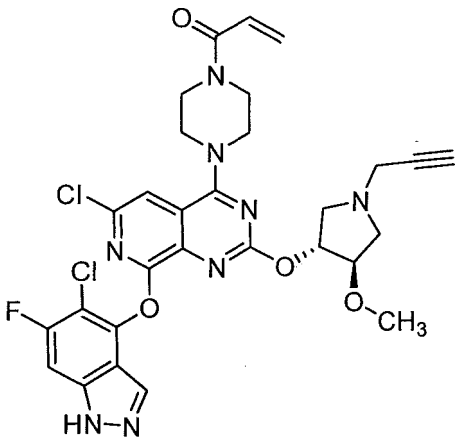
,



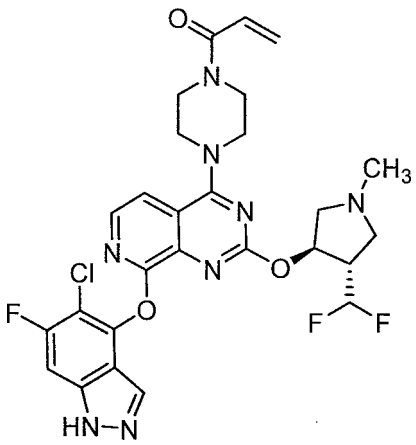
,



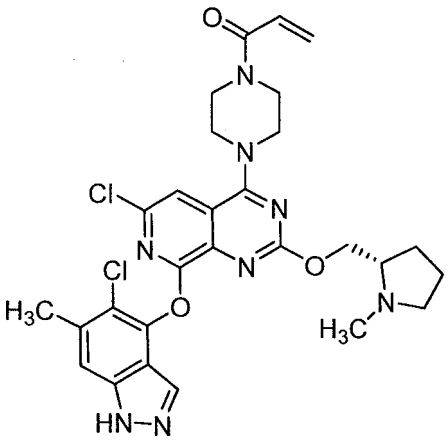
,



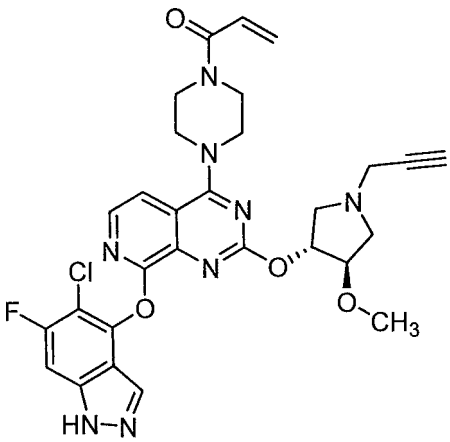
,



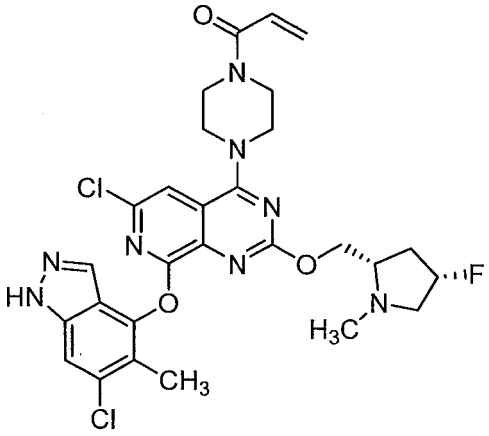
,



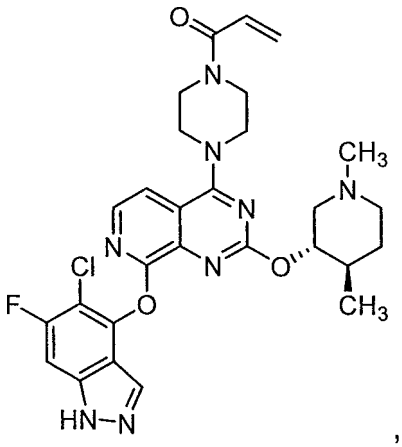
,



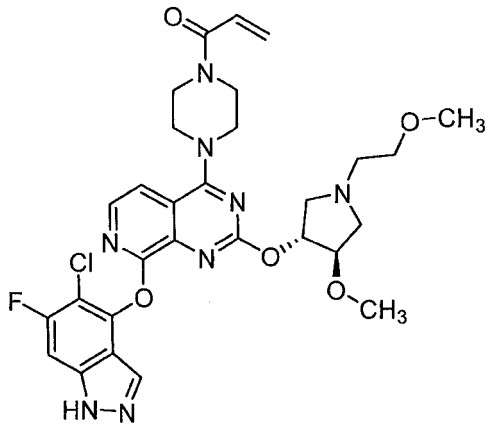
,



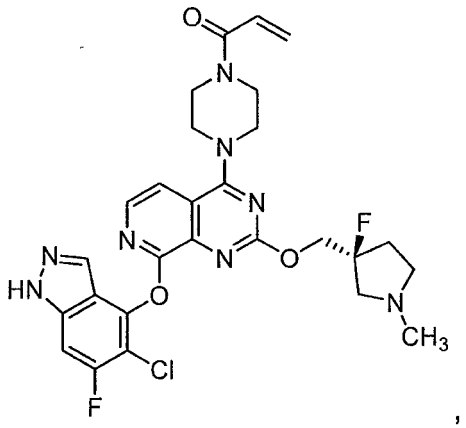
,



,

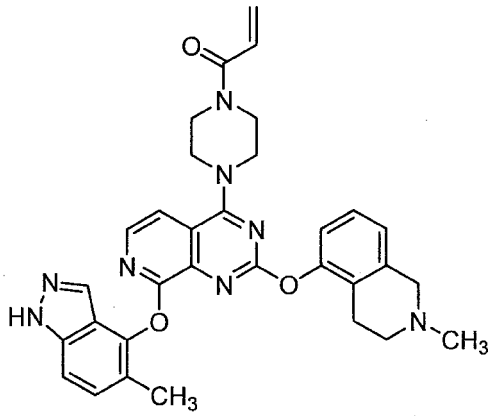


，



，

和



。

【第26項】

如申請專利範圍第1、2、3、12、16、20、24和25項中任一項之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中一或多個氫原子經氘原子取代。

【第27項】

一種藥學組成物，其包括治療有效量之如申請專利範圍第1至26項中任一項之化合物或其藥學上可接受的鹽、及藥學上可接受的賦形劑。

【第28項】

一種抑制細胞中之KRAS活性的方法，其包括令欲抑制KRAS活性的細胞與治療有效量之如申請專利範圍第1至26項中任一項之化合物或其藥學上可接受的鹽、或含有該

化合物或其藥學上可接受的鹽之藥學組成物接觸。

【第29項】

如申請專利範圍第27項之藥學組成物，其係用於治療哺乳動物之不正常細胞生長。

【第30項】

如申請專利範圍第29項之藥學組成物，其中該不正常細胞生長是癌。

【第31項】

如申請專利範圍第30項之藥學組成物，其中該癌是肺癌、骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭或頸癌、皮膚或眼內黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門部位癌、胃癌、結腸癌、乳癌、子宮癌、輸卵管惡性腫瘤、子宮內膜惡性腫瘤、子宮頸惡性腫瘤、陰道惡性腫瘤、外陰惡性腫瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's Disease)、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、輸尿管癌、陰莖癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴細胞白血病、膀胱癌、腎或輸尿管癌、腎細胞惡性腫瘤、腎盂惡性腫瘤、中樞神經系統(CNS)贅生物、原發性中樞神經淋巴瘤、脊髓腫瘤、腦幹膠質細胞瘤、或垂體腺瘤。

【第32項】

如申請專利範圍第30項之藥學組成物，其中該癌是肺癌、結腸癌、胰臟癌、和卵巢癌。

【第33項】

一種如申請專利範圍第1至26項中任一項之化合物或其藥學上可接受的鹽之用於製備供治療哺乳動物的不正常細胞生長的藥物之用途。

【第34項】

如申請專利範圍第33項之用途，其中該不正常細胞生長是癌。

【第35項】

如申請專利範圍第34項之用途，其中該癌是肺癌、骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭或頸癌、皮膚或眼內黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門部位癌、胃癌、結腸癌、乳癌、子宮癌、輸卵管惡性腫瘤、子宮內膜惡性腫瘤、子宮頸惡性腫瘤、陰道惡性腫瘤、外陰惡性腫瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's Disease)、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、輸尿管癌、陰莖癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴細胞白血病、膀胱癌、腎或輸尿管癌、腎細胞惡性腫瘤、腎盂惡性腫瘤、中樞神經系統(CNS)贅生物、原發性中樞神經淋巴瘤、脊髓腫瘤、腦幹膠質細胞瘤、或垂體腺瘤。

【第36項】

如申請專利範圍第34項之用途，其中該癌是肺癌、結腸癌、胰臟癌、和卵巢癌。

【第37項】

如申請專利範圍第30項之藥學組成物，其中該癌是與KRAS突變相關的。

【第38項】

如申請專利範圍第34項之用途，其中該癌是與KRAS突變相關的。

【第39項】

如申請專利範圍第37項之藥學組成物，其中該突變是G12C突變。

【第40項】

如申請專利範圍第38項之用途，其中該突變是G12C突變。