I673272

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I673272 B

(45)公告日： 中華民國 108 (2019) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：107136772 (22)申請日： 中華民國 101 (2012) 年 08 月 31 日

(51)Int. Cl.： *C07D487/04 (2006.01)* *A61K31/5377 (2006.01)*
A61P11/00 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*
A61P37/02 (2006.01)

(30)優先權：2011/09/02 美國 61/530,866
2012/02/03 美國 61/594,882
2012/07/30 美國 61/677,445

(71)申請人：美商英塞特控股公司 (美國) INCYTE HOLDINGS CORPORATION (US)
美國

(72)發明人：李裕隆 LI,YUN-LONG (US)；姚文清 YAO,WENQING (US)；康堡安德魯 P COMBS,ANDREW P. (US)；尤伊艾迪 W YUE,EDDY W. (US)；朱文育 ZHU,WENYU (US)；葛藍約瑟夫 GLENN,JOSEPH (US)；馬德斯奎湯瑪士 P MADUSKUIE,THOMAS P. (US)；梅松 MEI,SONG (CN)；史派爾克斯里查 B SPARKS,RICHARD B. (US)；多提布蘭特 DOUTY,BRENT (US)；何春紅 HE,CHUNHONG (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：
WO 2007/042806A1

審查人員：吳祖漢

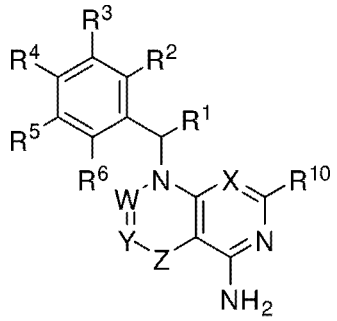
申請專利範圍項數：38 項 圖式數：1 共 412 頁

(54)名稱

作為 PI3K 抑制劑之雜環基胺

(57)摘要

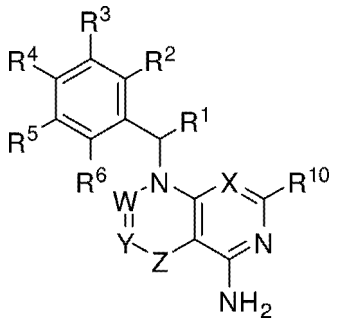
本發明提供式 I 之雜環基胺衍生物：



I

其中變數係在本文中定義，該等衍生物調節磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)之活性且適用於治療與 PI3K 之活性相關之疾病，包括（例如）發炎性病症、免疫基病症、癌症及其他疾病。

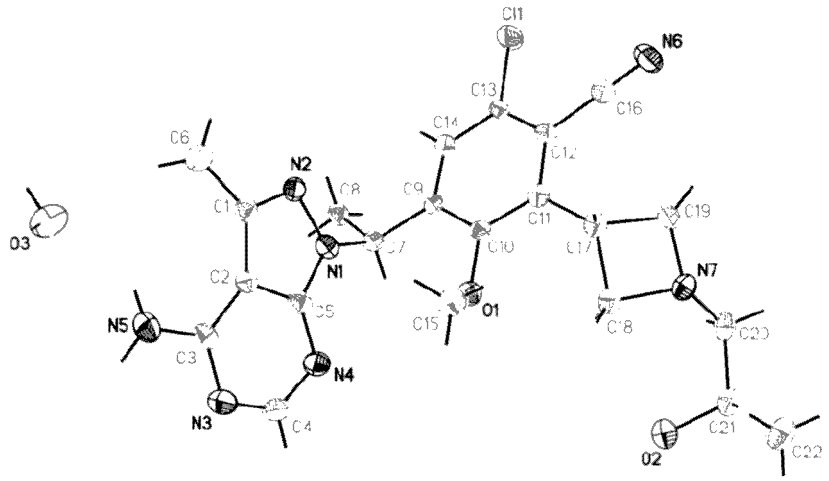
The present invention provides heterocyclylamine derivatives of Formula I:



I

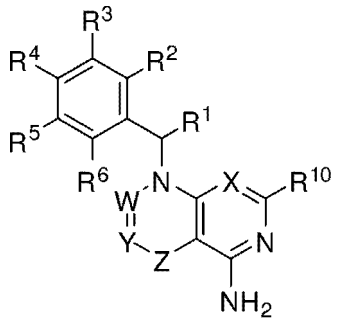
wherein the variables are defined herein, that modulate the activity of phosphoinositide 3-kinases (PI3Ks) and are useful in the treatment of diseases related to the activity of PI3Ks including, for example, inflammatory disorders, immune-based disorders, cancer, and other diseases.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為PI3K抑制劑之雜環基胺

【英文發明名稱】

HETEROCYCLYLAMINES AS PI3K INHIBITORS

【技術領域】

本發明提供調節磷酸肌醇3-激酶(PI3K)之活性且適用於治療與PI3K之活性相關之疾病，例如發炎性病症、免疫基病症、癌症及其他疾病之雜環基胺衍生物，例如吡唑并嘧啶。

【先前技術】

磷酸肌醇3-激酶(PI3K)屬於在肌醇環之D3位置上使磷酸肌醇磷酸化之脂質信號傳導激酶大家族(Cantley, Science, 2002, 296(5573):1655-7)。PI3K根據其結構、調控及受質特異性分成三個類別(類別I、II及III)。包括PI3Kα、PI3Kβ、PI3Kγ及PI3Kδ在內之類別I PI3K為催化磷脂醯肌醇-4,5-雙磷酸(PIP_2)磷酸化，從而產生磷脂醯肌醇-3,4,5-參磷酸(PIP_3)之雙重特異性脂質及蛋白質激酶家族。PIP_3充當控制許多細胞過程，包括生長、存活、黏著及遷移之第二信使。所有四個類別I PI3K同功異型物皆以由催化次單元(p110)及控制其表現、活化及次細胞定位之緊密締合之調控次單元構成的雜二聚體形式存在。PI3Kα、PI3Kβ及PI3Kδ與稱為p85之調控次單元締合且由生長因子及細胞激素經由酪胺酸激酶依賴性機制活化(Jimenez等人, J Biol Chem., 2002, 277(44):41556-62)，而PI3Kγ與兩個調控次單元(p101及p84)締合且其活化由G蛋白偶聯受體之活化驅動(Brock等人, J Cell Biol., 2003, 160(1):89-99)。PI3Kα及PI3Kβ普

遍表現。相反，PI3Kγ及PI3Kδ主要在白血球中表現(Vanhaesebroeck等人, Trends Biochem Sci., 2005, 30(4):194-204)。

PI3K同功異型物之差異性組織分佈有其不同生物功能之原因。遺傳去除PI3Kα或PI3Kβ會導致胚胎致死，表明PI3Kα及PI3Kβ至少在發育期間具有必要且非冗餘之功能(Vanhaesebroeck等人, 2005)。相反，儘管缺乏PI3Kγ及PI3Kδ之小鼠顯示免疫系統改變，但其可存活、可繁殖且具有正常壽命。PI3Kγ缺乏會導致巨噬細胞及嗜中性球朝向發炎位點之募集障礙以及T細胞活化障礙(Sasaki等人, Science, 2000, 287(5455):1040-6)。PI3Kδ突變型小鼠之B細胞信號傳導具有特定缺陷，其導致B細胞發育障礙及抗原刺激後的抗體反應降低(Clayton等人, J Exp Med. 2002, 196(6):753-63；Jou等人, Mol Cell Biol. 2002, 22(24):8580-91；Okkenhaug等人, Science, 2002, 297(5583):1031-4)。

PI3Kγ及PI3Kδ突變型小鼠之表型表明此等酶可能在發炎及其他免疫基疾病中起作用且此在臨床前模型中得到證實。在小鼠類風濕性關節炎(RA)及哮喘模型中，PI3Kγ突變型小鼠基本上免遭疾病影響(Camps等人, Nat Med. 2005, 11(9):936-43；Thomas等人, Eur J Immunol. 2005, 35(4):1283-91)。此外，顯示用PI3Kγ之選擇性抑制劑治療野生型小鼠在MRL-lpr全身性狼瘡腎炎(SLE)模型中減輕腎絲球性腎炎(glomerulonephritis)並延長存活且在RA模型中抑制關節發炎及損傷(Barber等人, Nat Med. 2005, 11(9):933-5；Camps等人, 2005)。類似地，用PI3Kδ之選擇性抑制劑治療之PI3Kδ突變型小鼠與野生型小鼠兩者均顯示在小鼠哮喘模型中具有減弱之過敏性氣道發炎及過度反應(Ali等人, Nature. 2004, 431(7011):1007-11；Lee等人, FASEB J. 2006, 20(3):455-

65)且在RA模型中疾病減弱(Randis等人, Eur. J. Immunol., 2008, 38(5):1215-24)。

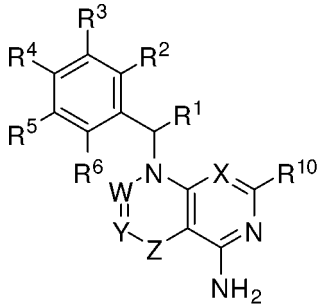
所有四個類別I PI3K同功異型物除在發炎性疾病中之潛在作用之外，其亦可在癌症中起作用。在包括乳癌、前列腺癌、結腸癌及子宮內膜癌之常見癌症中，編碼p110α之基因常常突變(Samuels等人, Science, 2004, 304(5670):554；Samuels等人, Curr Opin Oncol. 2006, 18(1):77-82)。此等突變中之80%由酶之螺旋域或激酶域中之三個胺基酸取代中的一者表示且導致激酶活性顯著上調，從而在細胞培養物及動物模型中導致致癌轉型(Kang等人, Proc Natl Acad Sci U S A. 2005, 102(3):802-7；Bader等人, Proc Natl Acad Sci U S A. 2006, 103(5):1475-9)。在其他PI3K同功異型物中尚未鑒別出此等突變，但有證據表明其可有助於惡性疾病之產生及發展。觀測到PI3Kδ在急性髓母細胞性白血病中一貫過度表現(Sujobert等人, Blood, 2005, 106(3):1063-6)且PI3Kδ之抑制劑可阻止白血病細胞生長(Billottet等人, Oncogene. 2006, 25(50):6648-59)。觀察到PI3Kγ在慢性骨髓性白血病中表現升高(Hickey等人, J Biol Chem. 2006, 281(5):2441-50)。亦已在腦癌、結腸癌及膀胱癌中觀測到PI3Kβ、PI3Kγ及PI3Kδ之表現改變(Benistant等人, Oncogene, 2000, 19(44):5083-90；Mizoguchi 等人, Brain Pathol. 2004, 14(4):372-7；Knobbe 等人, Neuropathol Appl Neurobiol. 2005, 31(5):486-90)。此外，此等同功異型物已全部顯示在細胞培養物中具有致癌性(Kang等人, 2006)。

因此，抑制諸如PI3K之激酶之新穎或改良藥劑持續為開發旨在加強或抑制免疫及發炎路徑之更有效新穎醫藥劑(諸如用於器官移植物之免疫抑制劑)所需，亦需要用於預防及治療自體免疫性疾病(例如多發性硬化

症、類風濕性關節炎、哮喘、第I型糖尿病、發炎性腸病、克羅恩氏病(Crohn's disease)、自體免疫性甲狀腺病症、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、腎炎)、涉及活性過度發炎性反應之疾病(例如濕疹)、過敏、肺病、癌症(例如前列腺癌、乳癌、白血病、多發性骨髓瘤)及由其他治療劑引起之一些免疫反應(例如皮疹或接觸性皮炎或腹瀉)的藥劑。本文所述之化合物、組合物及方法係針對此等需要及其他需要。

【發明內容】

本發明尤其提供式I化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數在下文中定義。

本發明更提供包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑之組合物。

本發明亦提供調節PI3K激酶之活性之方法，其包含使該激酶與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

本發明更提供治療患者之疾病之方法，其中該疾病與PI3K激酶之異常表現或活性相關，該等方法包含向該患者投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明更提供治療患者之免疫基疾病之方法，其包含向該患者投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供治療患者之癌症之方法，其包含向該患者投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明更提供治療患者之肺病之方法，其包含向該患者投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於本文所述之任何方法中。

本發明更提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於製造用於本文所述之任何方法中之藥劑的用途。

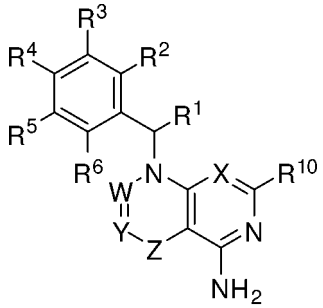
【圖式簡單說明】

第1圖描繪實例269之化合物之晶體結構。

【實施方式】

本申請案主張2011年9月2日申請之美國臨時申請案第61/530,866號、2012年2月3日申請之美國臨時申請案第61/594,882號及2012年7月30日申請之美國臨時申請案第61/677,445號之權益，該等臨時申請案各自以全文引用的方式併入本文中。

本發明尤其提供式I化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X為CR^9或N；

W為CR^7或N；

Y為CR^8、CR^{8a}或N；

Z為單鍵或C(=O)；

其限制條件為-W=Y-Z-為$-CR^7=CR^8$-、$-N=CR^8$-、$-CR^7=CR^{8a}$-C(=O)-、$-N=CR^{8a}$-C(=O)-或CR^7=N-C(=O)-；

R^1為C_{1-3}烷基；

R^2為鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、苯基或5-6員雜芳基；其中該苯基及5-6員雜芳基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自鹵基、OH、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基及C_{1-4}鹵烷氧基之取代基取代；

R^3為Cy、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy、鹵基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、OR^a、SR^a、$C(=O)R^b$、$C(=O)NR^cR^d$、$C(=O)OR^a$、$OC(=O)R^b$、$OC(=O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(=O)R^b$、$NR^cC(=O)OR^b$、$NR^cC(=O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(=O)_2R^b$、$NR^cS(=O)_2NR^cR^d$、$S(=O)_2R^b$或$S(=O)_2NR^cR^d$；其中該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{3a}基團取代；

R^4為H、鹵基、OH、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}鹵烷氧基；

R^5為鹵基、OH、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基或環丙基；

R^6為H、鹵基、OH、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}鹵烷氧基；

R^7為H或C_{1-4}烷基；

R^8為H、鹵基、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、Cy^2、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(=O)R^{b2}$、$C(=O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=O)OR^{a2}$、$OC(=O)R^{b2}$、$OC(=O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$、$NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^e)R^{b2}$、$C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(=O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(=O)R^{b2}$或$S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$；其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之$R^{11}$基團取代；

R^{8a}為H、鹵基、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、Cy^2、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^2、$C(=O)R^{b2}$、$C(=O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=O)OR^{a2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$、$NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(=O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(=O)R^{b2}$或$S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$；其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之$R^{11}$基團取代；

R^9為H、鹵基、OH、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}鹵烷氧基；

R^{10}為H或C_{1-4}烷基；

各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地選自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及Cy；其中該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基各自視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{3b}基團取代；

或R^c及R^d連同其所連接之N原子一起形成4、5、6或7員雜環烷基，其視情況經-OH或C_{1-3}烷基取代；

各R^e獨立地選自H、CN、OH、C_{1-4}烷基及C_{1-4}烷氧基；

各Cy獨立地選自C_{3-7}環烷基、4-10員雜環烷基、苯基、萘基及5-10員雜芳基，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{3b}基團取代；

各R^{3a}獨立地選自鹵基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(=O)R^{b1}$、$C(=O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=O)OR^{a1}$、$OC(=O)R^{b1}$、$OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$、$NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e})R^{b1}$、$C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(=O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(=O)_2R^{b1}$及$S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$；其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基各自視情況經1、2或3個獨立選擇之$R^{11}$基團取代；

各R^{3b}獨立地選自Cy^1、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^1、鹵基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(=O)R^{b1}$、$C(=O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=O)OR^{a1}$、$OC(=O)R^{b1}$、$OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$、$NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e})R^{b1}$、$C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(=O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(=O)R^{b1}$及$S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$；其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基各自視情況經1、2或3個獨立選擇之$R^{11}$基團取代；

各Cy^1獨立地選自C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}及R^{d1}獨立地選自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基；其中該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基各自視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

或R^{c1}及R^{d1}連同其所連接之N原子一起形成4、5、6或7員雜環烷基，

其視情況經-OH或C_{1-3}烷基取代；

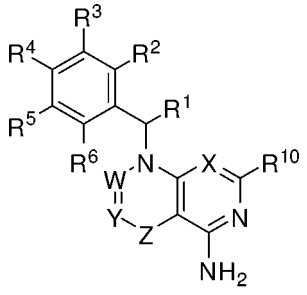
各Cy^2獨立地選自C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}及R^{d2}獨立地選自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基；其中該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基各自視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

或R^{c2}及R^{d2}連同其所連接之N原子一起形成4、5、6或7員雜環烷基，其視情況經-OH或C_{1-3}烷基取代；且

各R^{11}獨立地選自OH、NO_2、CN、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}鹵烷基、氰基-C_{1-3}烷基、HO-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基、硫基、C_{1-3}烷基硫基、C_{1-3}烷基亞磺醯基、C_{1-3}烷基磺醯基、胺甲醯基、C_{1-3}烷基胺甲醯基、二(C_{1-3}烷基)胺甲醯基、羧基、C_{1-3}烷基羰基、C_{1-3}烷氧基羰基、C_{1-3}烷基羰基胺基、C_{1-3}烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C_{1-3}烷基胺基磺醯基、二(C_{1-3}烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、C_{1-3}烷基胺基磺醯基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、C_{1-3}烷基胺基羰基胺基及二(C_{1-3}烷基)胺基羰基胺基。

本發明亦提供式I化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X為CR^9或N；

W為CR^7或N；

Y為CR^8、CR^{8a}或N；

Z為單鍵或C(=O)；

其限制條件為-W=Y-Z-為$-CR^7=CR^8$-、$-N=CR^8$-、$-CR^7=CR^{8a}$-C(=O)-、$-N=CR^{8a}$-C(=O)-或$-CR^7=N$-C(=O)-；

R^1為C_{1-3}烷基；

R^2為鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、苯基或5-6員雜芳基；其中該苯基及5-6員雜芳基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自鹵基、OH、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基及C_{1-4}鹵烷氧基之取代基取代；

R^3為Cy、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy、鹵基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、OR^a、SR^a、$C(=O)R^b$、$C(=O)NR^cR^d$、$C(=O)OR^a$、$OC(=O)R^b$、$OC(=O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(=O)R^b$、$NR^cC(=O)OR^b$、$NR^cC(=O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(=O)_2R^b$、$NR^cS(=O)_2NR^cR^d$、$S(=O)_2R^b$或$S(=O)_2NR^cR^d$；其中該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{3a}基團取代；

R^4為H、鹵基、OH、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}鹵烷氧基；

R^5為鹵基、OH、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基或環丙基；

R^6為H、鹵基、OH、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}鹵烷氧基；

R^7為H或C_{1-4}烷基；

R^8為H、鹵基、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、Cy^2、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(=O)R^{b2}$、$C(=O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=O)OR^{a2}$、$OC(=O)R^{b2}$、$OC(=O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$、$NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^e)R^{b2}$、$C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(=O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(=O)R^{b2}$、$S(=O)_2R^{b2}$或$S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$；其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之$R^{11}$基團取代；

R^{8a}為H、鹵基、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、Cy^2、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^2、$C(=O)R^{b2}$、$C(=O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=O)OR^{a2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$、$NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(=O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(=O)R^{b2}$、$S(=O)_2R^{b2}$或$S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$；其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之$R^{11}$基團取代；

R^9為H、鹵基、OH、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}鹵烷氧基；

R^{10}為H或C_{1-4}烷基；

各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地選自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及Cy；其中該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基各自視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{3b}基團取代；

或R^c及R^d連同其所連接之N原子一起形成4、5、6或7員雜環烷基，其視情況經-OH或C_{1-3}烷基取代；

各R^e獨立地選自H、CN、OH、C_{1-4}烷基及C_{1-4}烷氧基；

各Cy獨立地選自C_{3-7}環烷基、4-10員雜環烷基、苯基、萘基及5-10員雜芳基，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{3b}基團取代；

各R^{3a}獨立地選自鹵基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(=O)R^{b1}$、$C(=O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=O)OR^{a1}$、$OC(=O)R^{b1}$、$OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$、$NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^e)R^{b1}$、$C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(=O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(=O)_2R^{b1}$及$S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$；其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基各自視情況經1、2或3個獨立選擇之$R^{11}$基團取代；

各R^{3b}獨立地選自Cy^1、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^1、鹵基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(=O)R^{b1}$、$C(=O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=O)OR^{a1}$、$OC(=O)R^{b1}$、$OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$、$NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^e)R^{b1}$、$C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(=O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(=O)R^{b1}$、$S(=O)_2R^{b1}$及$S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$；其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基各自視情況經1、2或3個獨立選擇之$R^{11}$基團取代；

各Cy^1獨立地選自C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}及R^{d1}獨立地選自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯

基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基；其中該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基各自視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

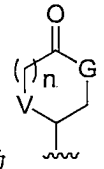
或R^{c1}及R^{d1}連同其所連接之N原子一起形成4、5、6或7員雜環烷基，其視情況經-OH或C_{1-3}烷基取代；

各Cy^2獨立地選自C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基、5-6員雜芳基或9-10員雙環雜芳基，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}及R^{d2}獨立地選自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基；其中該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基各自視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

或R^{c2}及R^{d2}連同其所連接之N原子一起形成4、5、6或7員雜環烷基，其視情況經-OH或C_{1-3}烷基取代；且

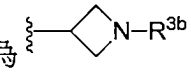
各R^{11}獨立地選自OH、NO_2、CN、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}鹵烷基、氰基-C_{1-3}烷基、HO-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基、硫基、C_{1-3}烷基硫基、C_{1-3}烷基亞磺醯基、C_{1-3}烷基磺醯基、胺甲醯基、C_{1-3}烷基胺甲醯基、二(C_{1-3}烷基)胺甲醯基、羧基、C_{1-3}烷基羰基、C_{1-4}烷氧基羰基、C_{1-3}烷基羰基胺基、C_{1-3}烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C_{1-3}烷基胺基磺醯基、二(C_{1-3}烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、C_{1-3}烷基胺基磺醯基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、C_{1-3}烷基胺基羰基胺基及二(C_{1-3}烷基)胺基羰基胺基。

在任一前述實施例之一實施例中，Cy不為  ，其中：

G為NH，n為1，且V為O；或

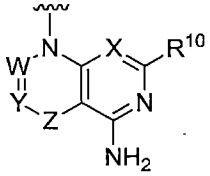
G為NH，n為0，且V為O或CH_2；或

G為O，n為0且V為NH。

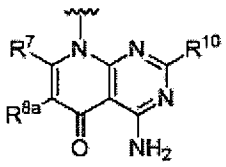
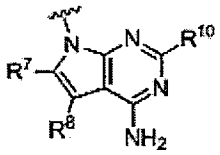
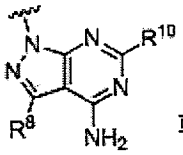
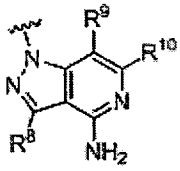
在前述實施例之一實施例中，R^3為  。

在前述實施例之一實施例中，R^3為Cy，其中各Cy獨立地選自氮雜環丁烷環、吡唑環、吡啶環、嘧啶環及苯基環，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R3b基團取代。

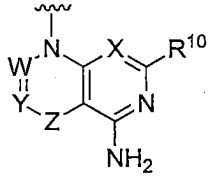
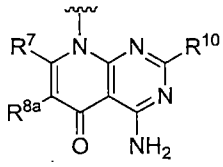
在一些實施例中：



部分為：

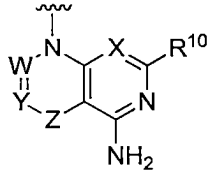
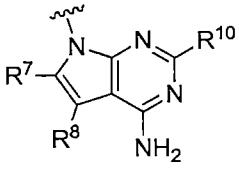



或

。

在一些實施例中：

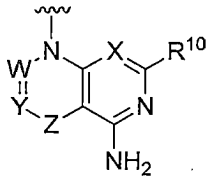
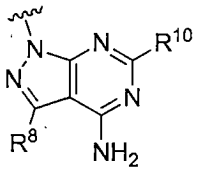
部分為 。

在一些實施例中：

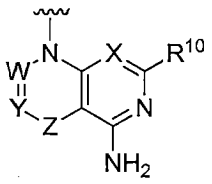
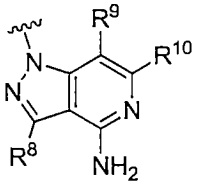



部分為 。

在一些實施例中：


部分為

。

在一些實施例中：


部分為

。

在一些實施例中，R^1為甲基。

在一些實施例中，R^2為C_{1-6}烷基、C_{1-3}烷氧基或苯基；其中該苯基視情況經1、2、3或4個獨立地選自鹵基之取代基取代。

在一些實施例中，各R^a、R^b、R^c及R^d獨立地選自H、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基。

在一些實施例中，R^3為Cy或C(=O)NR^cR^d；其中各R^c及R^d獨立地選自C_{1-6}烷基。

在一些實施例中，R^3為Cy。

在一些實施例中，R^3為C(=O)NR^cR^d；其中各R^c及R^d獨立地選自C_{1-6}烷基。

在一些實施例中，各Cy獨立地選自C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{3b}基團取代。

在一些實施例中，各Cy獨立地選自氮雜環丁烷環、吡唑環、吡啶環、嘧啶環及苯基環，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{3b}基團取代。

在一些實施例中：

各Cy獨立地選自C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基，其各自視情況經1或2個獨立地選自以下之R^{3b}取代：Cy^1、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^1、鹵基、CN、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、$C(=O)R^{b1}$、$C(=O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(=O)R^{b1}$及$S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$；其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

Cy^1為C_{3-6}環烷基或4-7員雜環烷基；

各R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}及R^{d1}獨立地選自H、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基；其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；且

各R^{11}獨立地為OH或C_{1-3}烷氧基。

在一些實施例中：

各Cy獨立地選自氮雜環丁烷環、吡唑環、吡啶環、嘧啶環、苯基環，其各自視情況經一個選自以下之R^{3b}取代：Cy^1、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^1、鹵基、CN、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、$C(=O)R^{b1}$、$C(=O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(=O)R^{b1}$及$S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$；其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

Cy^1為C_{3-6}環烷基或4-7員雜環烷基；

各R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}及R^{d1}獨立地選自H、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基；其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；且

各R^{11}獨立地為OH或C_{1-3}烷氧基。

在一些實施例中：

各Cy獨立地選自C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基，其各自視情況經1或2個獨立地選自以下之R^{3b}取代：Cy^1、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^1、鹵基、CN、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、$C(=O)R^{b1}$、

$C(=O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(=O)R^{b1}$及$S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$；其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

Cy^1為C_{3-6}環烷基或4-7員雜環烷基；

各R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}及R^{d1}獨立地選自H、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基；其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；且

各R^{11}獨立地為OH、CN、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、HO-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基、胺甲醯基、C_{1-3}烷基胺甲醯基或二(C_{1-3}烷基)胺甲醯基。

在一些實施例中：

各Cy獨立地選自氮雜環丁烷環、吡唑環、吡啶環、嘧啶環、苯基環，其各自視情況經一個選自以下之R^{3b}取代：Cy^1、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^1、鹵基、CN、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、$C(=O)R^{b1}$、$C(=O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(=O)R^{b1}$及$S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$；其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

Cy^1為C_{3-6}環烷基或4-7員雜環烷基；

各R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}及R^{d1}獨立地選自H、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基；其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；且

各R^{11}獨立地為OH、CN、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、HO-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基、胺甲醯基、C_{1-3}烷基胺甲醯基或二(C_{1-3}烷基)胺甲醯基。

在一些實施例中，R^4為鹵基、CN或C_{1-4}烷基。

在一些實施例中，R^4為F、Cl、CN或甲基。

在一些實施例中，R^4為F。

在一些實施例中，R^4為Cl。

在一些實施例中，R^4為CN。

在一些實施例中，R^4為甲基。

在一些實施例中，R^5為鹵基或CN。

在一些實施例中，R^5為Cl。

在一些實施例中，R^6為H。

在一些實施例中，R^7為H。

在一些實施例中，R^8為H、鹵基、CN、C_{1-6}烷基或Cy^2；其中Cy^2係選自C_{3-6}環烷基、苯基、5-6員雜芳基及4-7員雜環烷基，其各自視情況經1或2個獨立選擇之R^{11}基團取代。

在一些實施例中，R^8為H、鹵基、CN、C_{1-6}烷基或Cy^2；其中Cy^2係選自C_{3-6}環烷基、苯基、5-6員雜芳基或4-7員雜環烷基，其各自視情況經1個選自以下之R^{11}取代：OH、CN、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、HO-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基、胺甲醯基、C_{1-3}烷基胺甲醯基及二(C_{1-3}烷基)胺甲醯基。

在一些實施例中，R^8為H、鹵基、CN、甲基或Cy^2；其中Cy^2係選自環丙基、苯基、吡唑環、吡啶環或嘧啶環，其各自視情況經1個選自以下之R^{11}取代：OH、CN、氟基、甲基、2-羥乙基、二甲基胺甲醯基、胺基、甲基胺甲醯基及二甲基胺甲醯基。

在一些實施例中，R^8為H、甲基、F、Cl或I。

在一些實施例中，R^8為甲基。

在一些實施例中，R^8為H。

在一些實施例中，R^8為F。

在一些實施例中，R^8為Cl。

在一些實施例中，R^8為I。

在一些實施例中，各R^{11}獨立地為OH、CN、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、HO-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基、胺甲醯基、C_{1-3}烷基胺甲醯基或二(C_{1-3}烷基)胺甲醯基。

在一些實施例中，R^{8a}為H、鹵基、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基或Cy^2。

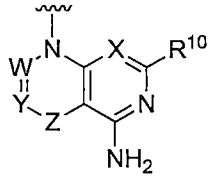
在一些實施例中，R^{8a}為H或鹵基。

在一些實施例中，R^{8a}為H。

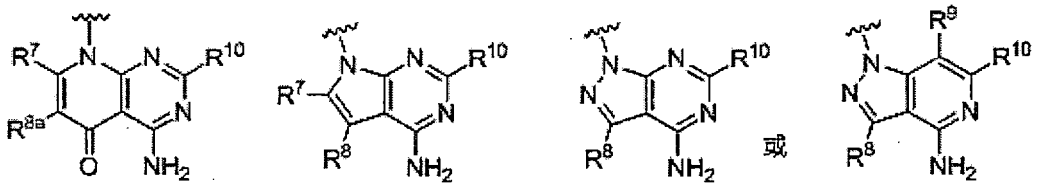
在一些實施例中，R^9為H。

在一些實施例中，R^{10}為H。

在一些實施例中：



部分為：



；

R^1為甲基；

R^2為C_{1-6}烷基、C_{1-3}烷氧基或苯基；其中該苯基視情況經1、2、3或4

個獨立地選自鹵基之取代基取代；

R^3為Cy或C(=O)NR^cR^d；其中各R^c及R^d獨立地選自C_{1-6}烷基；

Cy係選自C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{3b}基團取代；

R^4為鹵基、CN或C_{1-4}烷基；

R^5為鹵基或CN；

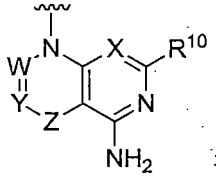
R^6、R^7、R^9及R^{10}各自為H；

R^8為H、鹵基、CN、C_{1-6}烷基或Cy^2；其中Cy^2係選自C_{3-6}環烷基、苯基、5-6員雜芳基及4-7員雜環烷基，其各自視情況經1或2個獨立選擇之R^{11}基團取代；

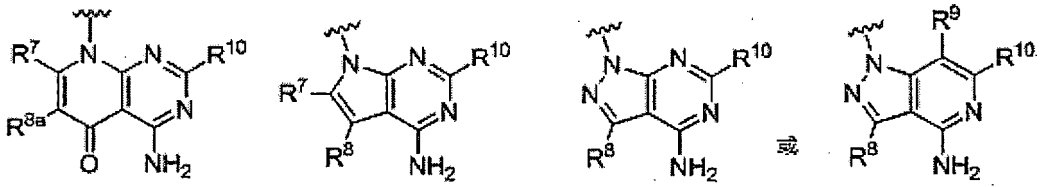
R^{8a}為H或鹵基；且

各R^{11}獨立地為OH、CN、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、HO-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基、胺甲醯基、C_{1-3}烷基胺甲醯基或二(C_{1-3}烷基)胺甲醯基。

在一些實施例中：



部分為：



；

R^1為甲基；

R^2為C_{1-6}烷基、C_{1-3}烷氧基或苯基；其中該苯基視情況經1、2、3或4

個獨立地選自鹵基之取代基取代；

R^3為Cy或C(=O)NR^cR^d；其中各R^c及R^d獨立地選自C_{1-6}烷基；

Cy係選自C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基，其各自視情況經1或2個獨立地選自以下之R^{3b}取代：Cy^1、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^1、鹵基、CN、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C(=O)R^{b1}、C(=O)$NR^{c1}R^{d1}$、S(=O)R^{b1}及$S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$；其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

Cy^1為C_{3-6}環烷基或4-7員雜環烷基；

各R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}及R^{d1}獨立地選自H、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基；其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

R^4為鹵基、CN或C_{1-4}烷基；

R^5為鹵基或CN；

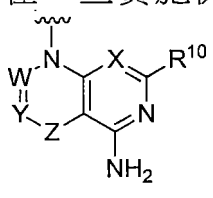
R^6、R^7、R^9及R^{10}各自為H；

R^8為H、鹵基、CN、C_{1-6}烷基或Cy^2；其中Cy^2係選自C_{3-6}環烷基、苯基、5-6員雜芳基及4-7員雜環烷基，其各自視情況經1個R^{11}基團取代；

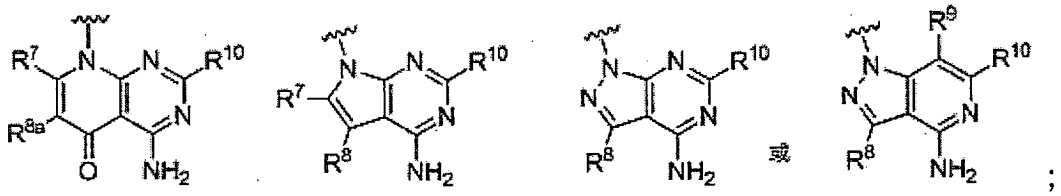
R^{8a}為H或鹵基；且

各R^{11}獨立地為OH、CN、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、HO-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基、胺甲醯基、C_{1-3}烷基胺甲醯基或二(C_{1-3}烷基)胺甲醯基。

在一些實施例中：



部分為：



R^1為甲基；

R^2為C_{1-3}烷氧基；

R^3為Cy；

Cy係選自C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{3b}基團取代；

R^4為鹵基、CN或C_{1-4}烷基；

R^5為鹵基或CN；

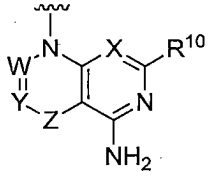
R^6、R^7、R^9及R^{10}各自為H；

R^8為H、鹵基、CN、C_{1-6}烷基或Cy^2；其中Cy^2係選自C_{3-6}環烷基、苯基、5-6員雜芳基及4-7員雜環烷基，其各自視情況經1或2個獨立選擇之R^{11}基團取代；

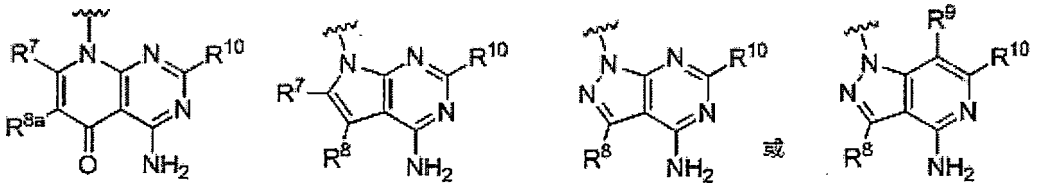
R^{8a}為H或鹵基；且

各R^{11}獨立地為OH、CN、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、HO-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基、胺甲醯基、C_{1-3}烷基胺甲醯基或二(C_{1-3}烷基)胺甲醯基。

在一些實施例中：



部分為：



；

R^1為甲基；

R^2為苯基；其中該苯基視情況經1、2、3或4個獨立地選自鹵基之取代基取代；

R^3為C(=O)NR^cR^d；其中各R^c及R^d獨立地選自C_{1-6}烷基；

Cy係選自C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{3b}基團取代；

R^4為鹵基、CN或C_{1-4}烷基；

R^5為鹵基或CN；

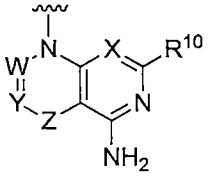
R^6、R^7、R^9及R^{10}各自為H；

R^8為H、鹵基、CN、C_{1-6}烷基或Cy^2；其中Cy^2係選自C_{3-6}環烷基、苯基、5-6員雜芳基及4-7員雜環烷基，其各自視情況經1或2個獨立選擇之R^{11}基團取代；

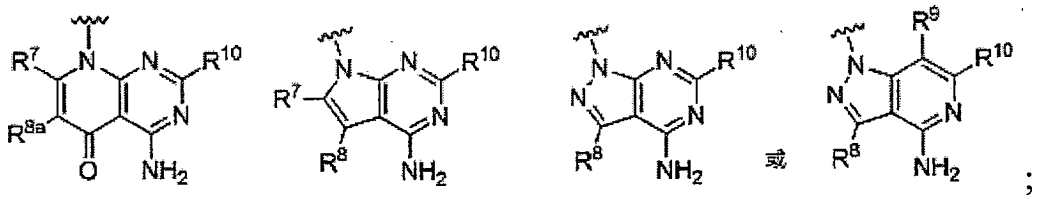
R^{8a}為H或鹵基；且

各R^{11}獨立地為OH、CN、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、HO-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基、胺甲醯基、C_{1-3}烷基胺甲醯基或二(C_{1-3}烷基)胺甲醯基。

在一些實施例中：



部分為：



R^1為甲基；

R^2為C_{1-3}烷氧基；

R^3為Cy；

Cy係選自C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基，其各自視情況經1或2個獨立地選自以下之R^{3b}取代：Cy^1、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^1、鹵基、CN、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、$C(=O)R^{b1}$、$C(=O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(=O)R^{b1}$及$S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$；其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

Cy^1為C_{3-6}環烷基或4-7員雜環烷基；

各R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}及R^{d1}獨立地選自H、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基；其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

R^4為鹵基、CN或C_{1-4}烷基；

R^5為鹵基或CN；

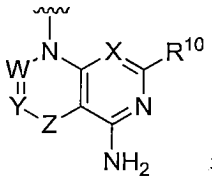
R^6、R^7、R^9及R^{10}各自為H；

R^8為H、鹵基、CN、C_{1-6}烷基或Cy^2；其中Cy^2係選自C_{3-6}環烷基、苯基、5-6員雜芳基及4-7員雜環烷基，其各自視情況經1個R^{11}基團取代；

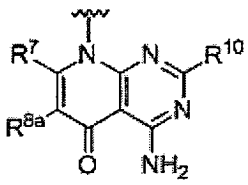
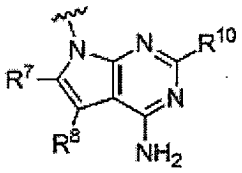
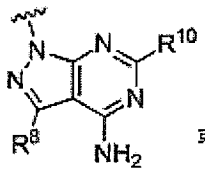
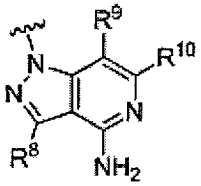
R^{8a}為H或鹵基；且

各R^{11}獨立地為OH、CN、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、HO-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基、胺甲醯基、C_{1-3}烷基胺甲醯基或二(C_{1-3}烷基)胺甲醯基。

在一些實施例中：



部分為：




或

；

R^1為甲基；

R^2為苯基；其中該苯基視情況經1、2、3或4個獨立地選自鹵基之取代基取代；

R^3為$C(=O)NR^cR^d$；其中各R^c及R^d獨立地選自C_{1-6}烷基；

Cy係選自C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基，其各自視情況經1或2個獨立地選自以下之R^{3b}取代：Cy^1、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^1、鹵基、CN、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、$C(=O)R^{b1}$、$C(=O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(=O)R^{b1}$及$S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$；其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

Cy^1為C_{3-6}環烷基或4-7員雜環烷基；

各R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}及R^{d1}獨立地選自H、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基；其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

R^4為鹵基、CN或C_{1-4}烷基；

R^5為鹵基或CN；

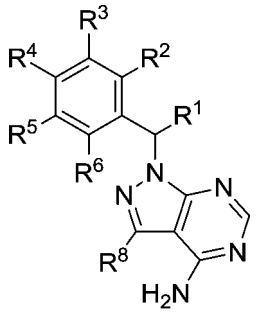
R^6、R^7、R^9及R^{10}各自為H；

R^8為H、鹵基、CN、C_{1-6}烷基或Cy^2；其中Cy^2係選自C_{3-6}環烷基、苯基、5-6員雜芳基及4-7員雜環烷基，其各自視情況經1個R^{11}基團取代；

R^{8a}為H或鹵基；且

各R^{11}獨立地為OH、CN、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、HO-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基、胺甲醯基、C_{1-3}烷基胺甲醯基或二(C_{1-3}烷基)胺甲醯基。

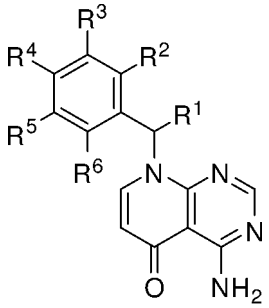
在一些實施例中，化合物為式II化合物：



II

或其醫藥學上可接受之鹽。

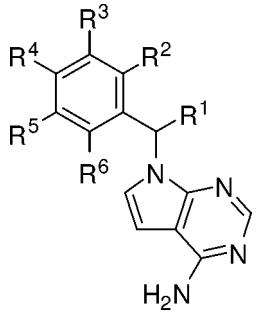
在一些實施例中，化合物為式III化合物：



III

或其醫藥學上可接受之鹽。

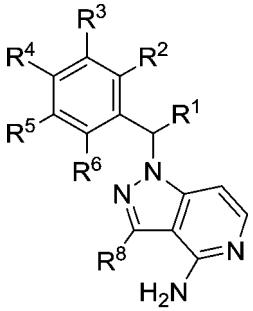
在一些實施例中，化合物為式IV化合物：



IV

或其醫藥學上可接受之鹽。

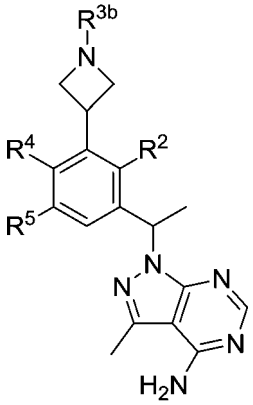
在一些實施例中，化合物為式V化合物：



V

或其醫藥學上可接受之鹽。

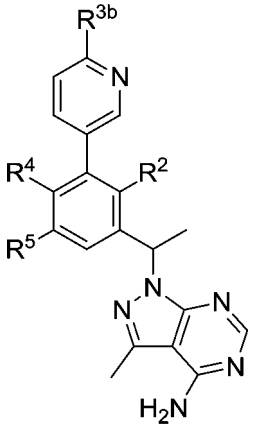
在一些實施例中，化合物為式VIa化合物：



VIa

或其醫藥學上可接受之鹽。

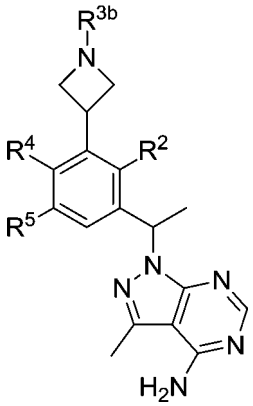
在一些實施例中，化合物為式VIb化合物：



VIb

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施例中，化合物為式VIa化合物：



VIa

或其醫藥學上可接受之鹽；其中：

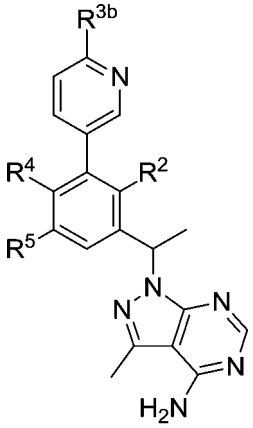
R^2為甲氧基或乙氧基；

R^{3b}為C_{1-6}烷基，視情況經1或2個獨立地選自F、OH及C_{1-3}烷氧基之基團取代；

R^4為F、CN、甲基或乙基；且

R^5為F、Cl、甲基或乙基。

在一些實施例中，化合物為式VIb化合物：



VIb

或其醫藥學上可接受之鹽；其中：

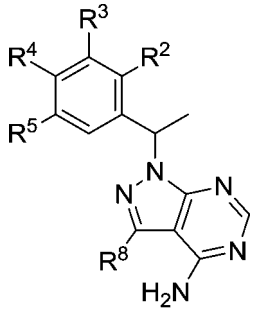
R^2為甲氧基或乙氧基；

R^{3b}為C(=O)$NR^{c1}R^{d1}$；

R^4為F、CN、甲基或乙基；且

R^5為F、Cl、甲基或乙基。

在一些實施例中，化合物為式IIa化合物：



IIa

或其醫藥學上可接受之鹽；其中：

R^2為C_{1-6}烷基、C_{1-3}烷氧基或苯基；其中該苯基視情況經1、2、3或4個獨立地選自鹵基之取代基取代；

R^3為Cy或C(=O)NR^cR^d；其中各R^c及R^d獨立地選自C_{1-6}烷基；

Cy係選自C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基，其各自視情況經1或2個獨立地選自以下之R^{3b}取代：Cy^1、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^1、鹵基、CN、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C(=O)R^{b1}、C(=O)$NR^{c1}R^{d1}$、S(=O)R^{b1}及$S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$；其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

Cy^1為C_{3-6}環烷基或4-7員雜環烷基；

各R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}及R^{d1}獨立地選自H、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基；其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

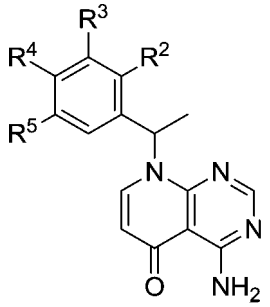
R^4為鹵基、CN或C_{1-4}烷基；

R^5為鹵基或CN；

R^8為H、鹵基、CN、C_{1-6}烷基或Cy^2；其中Cy^2係選自C_{3-6}環烷基、苯基、5-6員雜芳基及4-7員雜環烷基，其各自視情況經1個R^{11}基團取代；且

各R^{11}獨立地為OH、CN、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、HO-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基、胺甲醯基、C_{1-3}烷基胺甲醯基或二(C_{1-3}烷基)胺甲醯基。

在一些實施例中，化合物為IIIa化合物：



IIIa

或其醫藥學上可接受之鹽；其中：

R^2為C_{1-6}烷基、C_{1-3}烷氧基或苯基；其中該苯基視情況經1、2、3或4個獨立地選自鹵基之取代基取代；

R^3為Cy或$C(=O)NR^cR^d$；其中各R^c及R^d獨立地選自C_{1-6}烷基；

Cy係選自C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基，其各自視情況經1或2個獨立地選自以下之R^{3b}取代：Cy^1、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^1、鹵基、CN、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、$C(=O)R^{b1}$、$C(=O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(=O)R^{b1}$及$S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$；其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

Cy^1為C_{3-6}環烷基或4-7員雜環烷基；

各R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}及R^{d1}獨立地選自H、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基；其中該

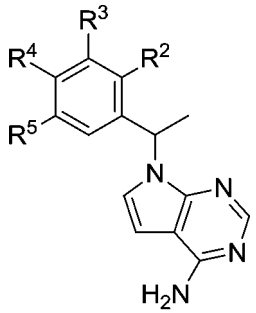
C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

R^4為鹵基、CN或C_{1-4}烷基；

R^5為鹵基或CN；且

各R^{11}獨立地為OH、CN、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、HO-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基、胺甲醯基、C_{1-3}烷基胺甲醯基或二(C_{1-3}烷基)胺甲醯基。

在一些實施例中，化合物為式IVa化合物：



IVa

或其醫藥學上可接受之鹽；其中：

R^2為C_{1-6}烷基、C_{1-3}烷氧基或苯基；其中該苯基視情況經1、2、3或4個獨立地選自鹵基之取代基取代；

R^3為Cy或$C(=O)NR^cR^d$；其中各R^c及R^d獨立地選自C_{1-6}烷基；

Cy係選自C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基，其各自視情況經1或2個獨立地選自以下之R^{3b}取代：Cy^1、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^1、鹵基、CN、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、$C(=O)R^{b1}$、$C(=O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(=O)R^{b1}$及$S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$；其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

Cy^1為C_{3-6}環烷基或4-7員雜環烷基；

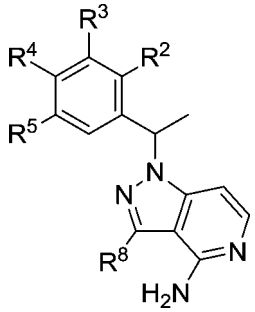
各R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}及R^{d1}獨立地選自H、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基；其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

R^4為鹵基、CN或C_{1-4}烷基；

R^5為鹵基或CN；且

各R^{11}獨立地為OH、CN、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、HO-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基、胺甲醯基、C_{1-3}烷基胺甲醯基或二(C_{1-3}烷基)胺甲醯基。

在一些實施例中，化合物為式Va化合物：



Va

或其醫藥學上可接受之鹽；其中：

R^2為C_{1-6}烷基、C_{1-3}烷氧基或苯基；其中該苯基視情況經1、2、3或4個獨立地選自鹵基之取代基取代；

R^3為Cy或$C(=O)NR^cR^d$；其中各R^c及R^d獨立地選自C_{1-6}烷基；

Cy係選自C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基，其各自視情況經1或2個獨立地選自以下之R^{3b}取代：Cy^1、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^1、鹵基、CN、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、$C(=O)R^{b1}$、$C(=O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(=O)R^{b1}$及$S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$；其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

Cy^1為C_{3-6}環烷基或4-7員雜環烷基；

各R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}及R^{d1}獨立地選自H、C_{1-6}烷基及C_{1-6}鹵烷基；其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

R^4為鹵基、CN或C_{1-4}烷基；

R^5為鹵基或CN；

R^8為H、鹵基、CN、C_{1-6}烷基或Cy^2；其中Cy^2係選自C_{3-6}環烷基、苯基、5-6員雜芳基及4-7員雜環烷基，其各自視情況經1個R^{11}基團取代；且

各R^{11}獨立地為OH、CN、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、HO-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基、胺甲醯基、C_{1-3}烷基胺甲醯基或二(C_{1-3}烷基)胺甲醯基。

在式IIa、IIIa、Iva或Va之以上實施例中，R^2為C_{1-3}烷氧基；且R^3為Cy。

在式IIa、IIIa、Iva或Va之以上實施例中，R^2為苯基；其中該苯基視情況經1、2、3或4個獨立地選自鹵基之取代基取代；且R^3為$C(=O)NR^cR^d$；其中各R^c及R^d獨立地選自C_{1-6}烷基。

在任何以上提及之實施例中，R^2或R^3包含至少一個環狀部分。

在一些實施例中，化合物係選自：

1-{1-[5-氯-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

1-{1-[3-(1-乙醯基氮雜環丁烷-3-基)-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

1-{1-[5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(1-丙醯基氮雜環丁烷-3-基)苯基]乙

基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

1-(1-{5-氯-3-[1-(環丙基甲基)氮雜環丁烷-3-基]-2-甲氧基-4-甲基苯基}乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

1-{1-[5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

1-{1-[5-氯-3-(1-乙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

1-{1-[5-氯-3-(1-異丁基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

1-{1-[3-(1-第二丁基氮雜環丁烷-3-基)-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

1-(1-{5-氯-2-甲氧基-3-[1-(2-甲氧基乙基)氮雜環丁烷-3-基]-4-甲基苯基}乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-N-甲基氮雜環丁烷-1-甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

1-{1-[5-氯-4-氟-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

4-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-*N*-甲基吡啶甲醯胺；

4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*-(2-羥乙基)吡啶-2-甲醯胺；

4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*-(2-羥乙基)-*N*-甲基吡啶-2-甲醯胺；

2-(4-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-1*H*-吡唑-1-基)乙醇；

3'-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5'-氯-3-氟-2'-甲氧基-*N*,*N*,6'-三甲基聯苯-4-甲醯胺；

3'-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5'-氯-3-氟-2'-甲氧基-*N*,6'-二甲基聯苯-4-甲醯胺；

5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-*N*-(2-羥乙基)吡啶甲醯胺；

4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*-(2-羥乙基)-*N*-甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-5-側氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(5*H*)-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

4-胺基-8-(1-{5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-[5-(甲基磺醯基)吡啶-3-基]苯

基}乙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8*H*)-酮；

5-{3-[1-(4-胺基-5-側氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(5*H*)-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}菸鹼甲腈；

4-胺基-8-[1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-吡啶-3-基苯基)乙基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8*H*)-酮；

4-胺基-8-[1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-嘧啶-5-基苯基)乙基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8*H*)-酮；

3'-[1-(4-胺基-5-側氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(5*H*)-基)乙基]-5'-氯-2'-甲氧基-*N*,*N*,6'-三甲基聯苯-3-甲醯胺；

4-胺基-8-{1-[5-氯-3-(5-氟吡啶-3-基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8*H*)-酮；

3'-[1-(4-胺基-5-側氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(5*H*)-基)乙基]-5'-氯-2'-甲氧基-*N*,*N*,6'-三甲基聯苯-3-磺醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-5-側氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(5*H*)-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*-甲基吡啶-2-甲醯胺；

4-胺基-8-{1-[5-氯-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8*H*)-酮；

4-胺基-8-{1-[5-氯-2-乙氧基-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-4-甲基苯基]乙基}吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8*H*)-酮；

5-{3-[1-(4-胺基-5-側氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(5*H*)-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

6-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-4-氯-*N*-乙基-3',5'-二氟-3-甲基聯苯-2-甲醯胺；

4-{3-[1-(4-胺基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

4-{3-[1-(4-胺基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*-(2-羥乙基)吡啶-2-甲醯胺；

4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氰基-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*-(2-羥乙基)-*N*-甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-5-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[5-(甲基磺醯基)吡啶-3-基]苯甲腈；

5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基)-N,N-二甲基吡啶甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-5-側氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(5H)-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

4-(1-(4-胺基-5-側氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(5H)-基)乙基)-6-氯-3-乙氧基-2-(5-(甲基磺醯基)吡啶-3-基)苯甲腈；

5-(3-{1-[4-胺基-3-(3-氟苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-(3-{1-[4-胺基-3-(1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-(3-{1-[4-胺基-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-

基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-(3-{1-[4-胺基-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-(3-{1-[4-胺基-3-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-[3-(1-{4-胺基-3-[1-(2-羥乙基)-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基]-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-3-環丙基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-3-氰基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-(3-{1-[4-胺基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-{4-胺基-1-[1-(5-氯-3-{6-[(二甲基胺基)羰基]吡啶-3-基}-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙基]-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-(3-{1-[4-胺基-3-(5-氰基吡啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-(3-{1-[4-胺基-3-(2-胺基嘧啶-5-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-3-{6-[(甲基胺基)羰基]吡啶-3-基}-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯

胺；

5-{3-[1-(4-胺基-3-吡啶-4-基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-3-吡啶-3-基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-3-{5-[(二甲基胺基)羰基]吡啶-3-基}-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

1-{1-[5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(1-氧雜環丁烷-3-基氮雜環丁烷-3-基)苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

1-(1-{5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-[1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)氮雜環丁烷-3-基]苯基}乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺；及

5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

或任何以上提及者之醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施例中，化合物係選自：

4-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-氯-2-(1-(2-羥丙基)氮雜環丁烷-3-基)-3-甲氧基苯甲腈；

4-((S)-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-氯-2-(1-((S)-2-羥丙基)氮雜環丁烷-3-基)-3-甲氧基苯甲腈；

4-((R)-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-氯-2-

(1-((S)-2-羥丙基)氮雜環丁烷-3-基)-3-甲氧基苯甲腈；

4-((S)-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-氯-2-(1-((R)-2-羥丙基)氮雜環丁烷-3-基)-3-甲氧基苯甲腈；

4-((R)-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-氯-2-(1-((R)-2-羥丙基)氮雜環丁烷-3-基)-3-甲氧基苯甲腈；

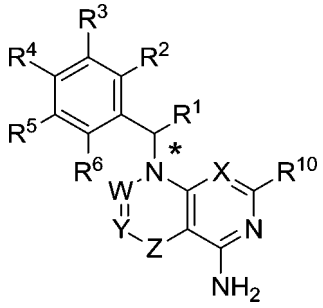
4-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-氯-2-(1-(2-羥乙基)氮雜環丁烷-3-基)-3-甲氧基苯甲腈；

(S)-4-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-氯-2-(1-(2-羥乙基)氮雜環丁烷-3-基)-3-甲氧基苯甲腈；及

(R)-4-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-氯-2-(1-(2-羥乙基)氮雜環丁烷-3-基)-3-甲氧基苯甲腈；

或任何以上提及者之醫藥學上可接受之鹽。

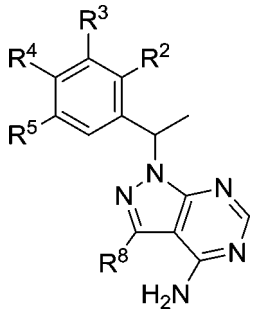
在一些實施例中，式I：



I

中之星號碳為對掌性碳且該化合物或該鹽為(S)-對映異構體。

在一些實施例中，化合物為式IIa化合物：



IIa

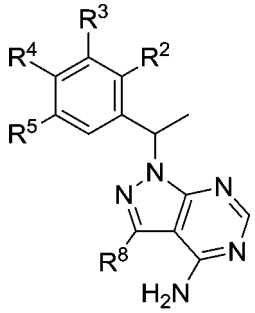
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^2為甲氧基、乙氧基、-$OCHF_2$、甲基、-F或-CHF_2；

R^4為甲基、Cl、F或CN；且

R^5為甲基、Cl、F或CN。

在一些實施例中，化合物為式IIa化合物：



IIa

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

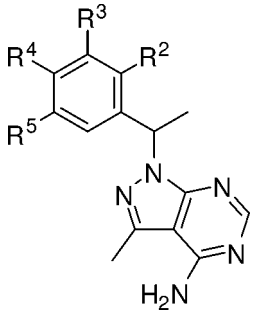
R^2為甲氧基、乙氧基、-$OCHF_2$、甲基、-F或-CHF_2；

R^4為甲基、Cl、F或CN；

R^5為甲基、Cl、F或CN；且

R^8為H、鹵基、CN、甲基或Cy^2；其中該Cy^2係選自環丙基、苯基、吡唑環、吡啶環或嘧啶環，其各自視情況經1個選自以下之R^{11}取代：OH、CN、氟基、甲基、2-羥乙基、二甲基胺甲醯基、胺基、甲基胺甲醯基及二甲基胺甲醯基。

在一些實施例中，化合物為式IIb化合物：



IIb

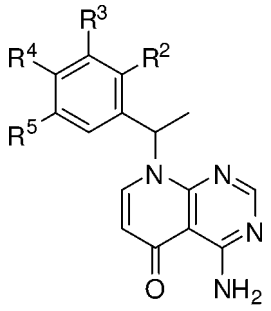
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^2為甲氧基、乙氧基、-$OCHF_2$、甲基、-F或-CHF_2；

R^4為甲基、Cl、F或CN；且

R^5為甲基、Cl、F或CN。

在一些實施例中，化合物為式IIIa化合物：



IIIa

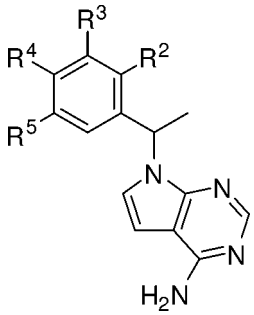
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^2為甲氧基、乙氧基、-$OCHF_2$、甲基、-F或-CHF_2；

R^4為甲基、Cl、F或CN；且

R^5為甲基、Cl、F或CN。

在一些實施例中，化合物為式IVa化合物：



IVa

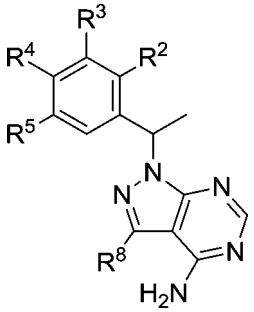
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^2為甲氧基、乙氧基、-$OCHF_2$、甲基、-F或-CHF_2；

R^4為甲基、Cl、F或CN；且

R^5為甲基、Cl、F或CN。

在一些實施例中，化合物為式Va化合物：



Va

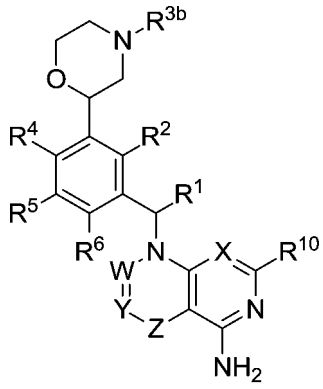
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^2為甲氧基、乙氧基、-$OCHF_2$、甲基、-F或-CHF_2；

R^4為甲基、Cl、F或CN；且

R^5為甲基、Cl、F或CN。

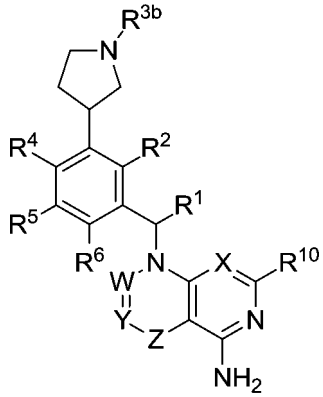
在一些實施例中，化合物為式VIII化合物：



VIII

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施例中，化合物為式IX化合物：

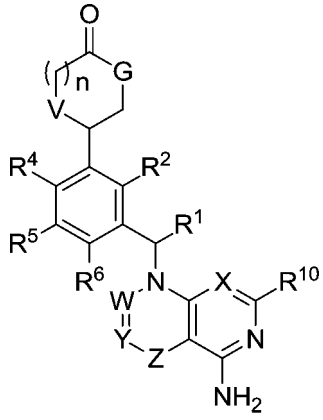


IX

或其醫藥學上可接受之鹽。

應進一步瞭解，為明確起見在各別實施例之上下文中描述的本發明之某些特徵亦可於單一實施例中組合提供。

本申請案更提供一種式VII化合物：



VII

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

G為NH，n為1，且V為O；或

G為NH，n為0，且V為O或CH_2；或

G為O，n為0且V為NH；

X為CR^9或N；

W為CR^7或N；

Y為CR^8、CR^{8a}或N；

Z為單鍵或C(=O)；

其限制條件為-W=Y-Z-為$-CR^7=CR^8$-、$-N=CR^8$-、$-CR^7=CR^{8a}$-C(=O)-、$-N=CR^{8a}$-C(=O)-或$-CR^7=N$-C(=O)-；

R^1為C_{1-3}烷基；

R^2為鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、苯基或5-6員雜芳基；其中該苯基及5-6員雜芳基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自鹵基、OH、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基及C_{1-4}鹵烷氧基之取代基取代；

R^4為H、鹵基、OH、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}鹵烷氧基；

R^5為鹵基、OH、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基或環丙基；

R^6為H、鹵基、OH、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}鹵烷氧基；

R^7為H或C_{1-4}烷基；

R^8為H、鹵基、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵

烷基、Cy^2、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(=O)R^{b2}$、$C(=O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=O)OR^{a2}$、$OC(=O)R^{b2}$、$OC(=O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$、$NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e})R^{b2}$、$C(=NR^{e})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(=O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(=O)R^{b2}$、$S(=O)_2R^{b2}$或$S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$；其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之$R^{11}$基團取代；

R^{8a}為H、鹵基、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、Cy^2、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^2、$C(=O)R^{b2}$、$C(=O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=O)OR^{a2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$、$NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(=O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(=O)R^{b2}$、$S(=O)_2R^{b2}$或$S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$；其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之$R^{11}$基團取代；

R^{9}為H、鹵基、OH、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}鹵烷氧基；

R^{10}為H或C_{1-4}烷基；

各R^{e}獨立地選自H、CN、OH、C_{1-4}烷基及C_{1-4}烷氧基；

各Cy^2獨立地選自C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基、5-6員雜芳基或9-10員雙環雜芳基，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}及R^{d2}獨立地選自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基；其中該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-

6員雜芳基各自視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

或R^{c2}及R^{d2}連同其所連接之N原子一起形成4、5、6或7員雜環烷基，其視情況經-OH或C_{1-3}烷基取代；且

各R^{11}獨立地選自OH、NO_2、CN、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}鹵烷基、氰基-C_{1-3}烷基、HO-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基、硫基、C_{1-3}烷基硫基、C_{1-3}烷基亞磺醯基、C_{1-3}烷基磺醯基、胺甲醯基、C_{1-3}烷基胺甲醯基、二(C_{1-3}烷基)胺甲醯基、羧基、C_{1-3}烷基羰基、C_{1-4}烷氧基羰基、C_{1-3}烷基羰基胺基、C_{1-3}烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C_{1-3}烷基胺基磺醯基、二(C_{1-3}烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、C_{1-3}烷基胺基磺醯基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、C_{1-3}烷基胺基羰基胺基及二(C_{1-3}烷基)胺基羰基胺基。

在一個實施例中，式VII化合物不為實例310-311及323-325之化合物。在另一實施例中，式VII化合物係選自實例310-311及323-325之化合物。

在一些實施例中，R^1為甲基。

在一些實施例中，R^2為C_{1-3}烷氧基。

在一些實施例中，R^4為鹵基、CN或C_{1-4}烷基。

在一些實施例中，R^4為甲基。

在一些實施例中，R^5為鹵基。

在一些實施例中，R^5為氯基或氟基。

在一些實施例中，R^6為H。

在一些實施例中，R^8為C_{1-6}烷基。

在一些實施例中，R^8為甲基。

在一些實施例中，R^{10}為H。

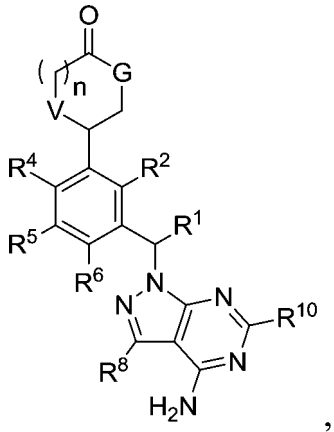
在一些實施例中，G為NH，n為0且V為O。

在一些實施例中，G為NH，n為0且V為CH_2。

在一些實施例中，G為NH，n為1且V為O。

在一些實施例中，G為O，n為0且V為NH。

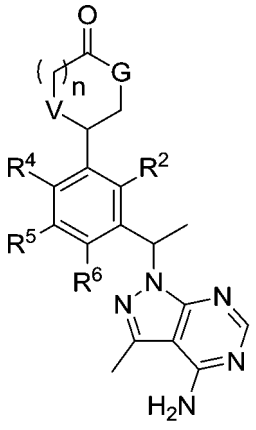
在一些實施例中，化合物為具有式VIIa之化合物：



VIIa

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施例中，化合物為具有式VIIb之化合物：



VIIb

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施例中：

G為NH；

n為0；

V為O；

R^2為C_{1-3}烷氧基；

R^4為鹵基、CN或C_{1-4}烷基；

R^5為鹵基；且

R^6為H。

在一些實施例中：

G為NH；

n為0；

V為CH_2;

R^2為C_{1-3}烷氧基；

R^4為鹵基、CN或C_{1-4}烷基；

R^5為鹵基；且

R^6為H。

在一些實施例中：

G為NH；

n為1；

V為O；

R^2為C_{1-3}烷氧基；

R^4為鹵基、CN或C_{1-4}烷基；

R^5為鹵基；且

R^6為H。

在一些實施例中：

G為O；

n為0；

V為NH；

R^2為C_{1-3}烷氧基；

R^4為鹵基；

R^5為鹵基；且

R^6為H。

在一些實施例中，化合物係選自：

4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}吡咯啶-2-酮；

4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-(2-側氧基-1,3-噁唑啶-5-基)苯甲腈；

6-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}嗎啉-3-酮；

5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-1,3-噁唑啶-2-酮；

4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}吡咯啶-2-酮；

4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-(5-側氧基吡咯啶-3-基)苯甲腈；

4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-*1H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}-1,3-噁唑啶-2-酮；及

5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}-1,3-噁唑啶-2-酮，

或任何以上提及者之其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施例中，化合物係選自：

4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}吡咯啶-2-酮；

(S)-4-(3-((S)-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯啶-2-酮；

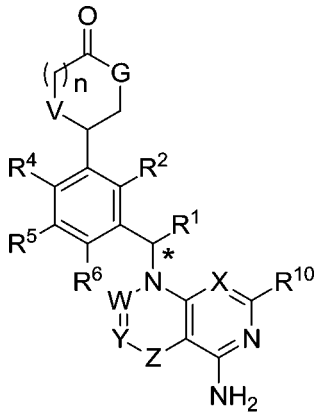
(R)-4-(3-((S)-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯啶-2-酮；

(S)-4-(3-((R)-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯啶-2-酮；及

(R)-4-(3-((R)-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯啶-2-酮；

或任何以上提及者之其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施例中，式VII：



VII

中之星號碳為對掌性碳且該化合物或鹽為(S)-對映異構體。

反之，為簡潔起見在單一實施例之上下文中描述的本發明之各種特徵亦可單獨或以任何適合次組合提供。

在本說明書中之各處，描述二價連接取代基。明確意欲各二價連接取代基包括連接取代基之正向及反向形式兩者。舉例而言，-NR(CR'R'')$_n$-包括-NR(CR'R'')$_n$-與-(CR'R'')$_n$NR-兩者。當結構明確需要連接基團時，針對彼基團列出之馬庫西(Markush)變數應理解為連接基團。

術語「n員」(其中n為整數)通常描述某一部分中之成環原子數，其中成環原子數為n。舉例而言，哌啶基為6員雜環烷基環之一實例，吡唑基為5員雜芳基環之一實例，吡啶基為6員雜芳基環之一實例，且1,2,3,4-四氫-萘為10員環烷基之一實例。

如本文所用，片語「視情況經取代」意謂未經取代或經取代。如本文所用，術語「經取代」意謂氫原子移除且置換為取代基。應瞭解既定原子上之取代受原子價限制。

在整篇定義中，術語「C_{n-m}」指示包括端點之一定範圍，其中n及m為整數且指示碳數目。實例包括C_{1-4}、C_{1-6}及其類似情形。

如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「C_{n-m}烷基」係指可為直鏈或分支鏈之具有n至m個碳原子的飽和烴基團。在一些實施例中，烷基含有1至6個碳原子、1至4個碳原子、1至3個碳原子、或1至2個碳原子。烷基部分之實例包括(但不限於)化學基團，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基；高碳數同系物，諸如2-甲基-1-丁基、正戊基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基及其類似基團。

如本文所用，「C_{n-m}烯基」係指具有一或多個碳-碳雙鍵且具有n至m個碳之烷基。在一些實施例中，烯基部分含有2至6、2至4、或2至3個碳原子。例示性烯基包括(但不限於)乙烯基、正丙烯基、異丙烯基、正丁烯基、第二丁烯基及其類似基團。

如本文所用，「C_{n-m}炔基」係指具有一或多個碳-碳參鍵且具有n至m個碳之烷基。例示性炔基包括(但不限於)乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基及其類似基團。在一些實施例中，炔基部分含有2至6、2至4、或2至3個碳原子。

如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「伸烷基」係指二價烷基連接基團。伸烷基之實例包括(但不限於)乙-1,2-二基、丙-1,3-二基、丙-1,2-二基、丁-1,4-二基、丁-1,3-二基、丁-1,2-二基、2-甲基-丙-1,3-二基及其類似基團。

如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「C_{n-m}烷氧基」係指式-O-烷基之基團，其中烷基具有n至m個碳。例示性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基及異丙氧基)、第三丁氧基及其類似基團。在一些實施例中，烷基具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

如本文所用，術語「C_{n-m}烷基胺基」係指式-NH(烷基)之基團，其中烷基具有n至m個碳原子。在一些實施例中，烷基具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

如本文所用，術語「C_{n-m}烷氧基羰基」係指式-C(O)O-烷基之基團，其中烷基具有n至m個碳原子。在一些實施例中，烷基具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

如本文所用，術語「C_{n-m}烷基羰基」係指式-C(O)-烷基之基團，其中

烷基具有n至m個碳原子。在一些實施例中，烷基具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

如本文所用，術語「C_{n-m}烷基羰基胺基」係指式-NHC(O)-烷基之基團，其中烷基具有n至m個碳原子。在一些實施例中，烷基具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

如本文所用，術語「C_{n-m}烷基磺醯基胺基」係指式-$NHS(O)_2$-烷基之基團，其中烷基具有n至m個碳原子。在一些實施例中，烷基具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

如本文所用，術語「胺基磺醯基」係指式-$S(O)_2NH_2$之基團。

如本文所用，術語「C_{n-m}烷基胺基磺醯基」係指式-$S(O)_2$NH(烷基)之基團，其中烷基具有n至m個碳原子。在一些實施例中，烷基具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

如本文所用，術語「二(C_{n-m}烷基)胺基磺醯基」係指式-$S(O)_2$N(烷基)$_2$之基團，其中各烷基獨立地具有n至m個碳原子。在一些實施例中，各烷基獨立地具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

如本文所用，術語「胺基磺醯基胺基」係指式-$NHS(O)_2NH_2$之基團。

如本文所用，術語「C_{n-m}烷基胺基磺醯基胺基」係指式-$NHS(O)_2$NH(烷基)之基團，其中烷基具有n至m個碳原子。在一些實施例中，烷基具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

如本文所用，術語「二(C_{n-m}烷基)胺基磺醯基胺基」係指式-$NHS(O)_2$N(烷基)$_2$之基團，其中各烷基獨立地具有n至m個碳原子。在一些實施例中，各烷基獨立地具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「胺基羰基胺基」係指式-NHC(O)NH_2之基團。

如本文所用，術語「C_{n-m}烷基胺基羰基胺基」係指式-NHC(O)NH(烷基)之基團，其中烷基具有n至m個碳原子。在一些實施例中，烷基具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

如本文所用，術語「二(C_{n-m}烷基)胺基羰基胺基」係指式-NHC(O)N(烷基)$_2$之基團，其中各烷基獨立地具有n至m個碳原子。在一些實施例中，各烷基獨立地具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

如本文所用，術語「C_{n-m}烷基胺甲醯基」係指式-C(O)-NH(烷基)之基團，其中烷基具有n至m個碳原子。在一些實施例中，烷基具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

如本文所用，術語「硫基」係指式-SH之基團。

如本文所用，術語「C_{n-m}烷基硫基」係指式-S-烷基之基團，其中烷基具有n至m個碳原子。在一些實施例中，烷基具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

如本文所用，術語「C_{n-m}烷基亞磺醯基」係指式-S(O)-烷基之基團，其中烷基具有n至m個碳原子。在一些實施例中，烷基具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

如本文所用，術語「C_{n-m}烷基磺醯基」係指式-$S(O)_2$-烷基之基團，其中烷基具有n至m個碳原子。在一些實施例中，烷基具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

如本文所用，術語「胺基」係指式-NH_2之基團。

如本文所用，術語「胺甲醯基」係指式-C(O)NH_2之基團。

如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「羰基」係指-C(O)-基團。

如本文所用，術語「氰基-C_{1-3}烷基」係指式-(C_{1-3}伸烷基)-CN之基團。

如本文所用，術語「HO-C_{1-3}烷基」係指式-(C_{1-3}伸烷基)-OH之基團。

如本文所用，術語「C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基」係指式-(C_{1-3}伸烷基)-O(C_{1-3}烷基)之基團。

如本文所用，術語「羧基」係指式-C(O)OH之基團。

如本文所用，術語「二(C_{n-m}烷基)胺基」係指式-N(烷基)$_2$之基團，其中兩個烷基各自獨立地具有n至m個碳原子。在一些實施例中，各烷基獨立地具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

如本文所用，術語「二(C_{n-m}烷基)胺甲醯基」係指式-C(O)N(烷基)$_2$之基團，其中兩個烷基各自獨立地具有n至m個碳原子。在一些實施例中，各烷基獨立地具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

如本文所用，「鹵基」係指F、Cl、Br或I。在一些實施例中，鹵基為F或Cl。

如本文所用，「C_{n-m}鹵烷氧基」係指具有n至m個碳原子之式-O-鹵烷基之基團。一例示性鹵烷氧基為OCF_3。在一些實施例中，鹵烷氧基僅經氟化。在一些實施例中，烷基具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「C_{n-m}鹵烷基」係指具有一個鹵素原子至2s+1個可相同或不同之鹵素原子的烷基，其中「s」為烷基中之碳原子數，其中烷基具有n至m個碳原子。在一些實施例中，

鹵烷基僅經氟化。在一些實施例中，烷基具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

如本文所用，「環烷基」係指包括環化烷基及/或烯基之非芳族環烴。環烷基可包括單環或多環(例如具有2、3或4個稠合環)基團及螺環。環烷基可具有3、4、5、6或7個成環碳(C_{3-7})。環烷基之成環碳原子可視情況經側氧基或硫離子基取代。環烷基亦包括亞環烷基。例示性環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、環已二烯基、環庚三烯基、降冰片基(norbornyl)、降蒎烷基(norpinyl)、降蔪烷基(norcarnyl)及其類似基團。在一些實施例中，環烷基為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。環烷基之定義中亦包括一或多個芳族環稠合於環烷基環(亦即具有與環烷基環共用之鍵)之部分，例如環戊烷、環己烷及其類似物之苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳族環之環烷基可經由任何成環原子(包括稠合芳族環之成環原子)連接。

如本文所用，「雜芳基」係指具有至少一個選自硫、氧及氮之雜原子環成員之單環或多環芳族雜環。在一些實施例中，雜芳基環具有1、2、3或4個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基部分中之任何成環N皆可為N-氧化物。在一些實施例中，雜芳基具有5-10個環原子及1、2、3或4個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基具有5-6個環原子及1或2個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基為5員或6員雜芳基環。

5員雜芳基環為具有含5個環原子之環之雜芳基，其中一或多個(例如1、2或3個)環原子獨立地選自N、O及S。例示性5員環雜芳基為噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑

基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基及1,3,4-噁二唑基。

6員雜芳基環為具有含6個環原子之環之雜芳基，其中一或多個(例如1、2或3個)環原子獨立地選自N、O及S。例示性6員環雜芳基為吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基及噠嗪基。

「雙環C_{9-10}雜芳基」為具有9至10個環成員之雙環稠合雜芳基。

如本文所用，「雜環烷基」係指具有一或多個選自O、N或S之成環雜原子之非芳族單環或多環雜環。雜環烷基中包括單環4、5、6及7員雜環烷基。雜環烷基亦可包括螺環。例示性雜環烷基包括吡咯啶-2-酮、1,3-異噁唑啶-2-酮、哌喃基、四氫哌喃、氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基、N-嗎啉基、硫代N-嗎啉基、哌嗪基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、哌啶基、吡咯啶基、異噁唑啶基、異噻唑啶基、吡唑啶基、噁唑啶基、噻唑啶基、咪唑啶基、氮雜環庚烷基、苯并氮呯及其類似基團。雜環烷基之成環碳原子及雜原子可視情況經側氧基或硫離子基(例如C(O)、S(O)、C(S)或$S(O)_2$等)取代。雜環烷基可經由成環碳原子或成環雜原子連接。在一些實施例中，雜環烷基含有0至3個雙鍵。在一些實施例中，雜環烷基含有0至2個雙鍵。雜環烷基之定義中亦包括一或多個芳族環稠合於雜環烷基環(亦即具有與雜環烷基環共用之鍵)之部分，例如哌啶、嗎啉、氮呯等之苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳族環之雜環烷基可經由任何成環原子(包括稠合芳族環之成環原子)連接。在一些實施例中，雜環烷基具有4-10、4-7或4-6個環原子及1或2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子且具有一或多個氧化環成員。

在某些場合，定義或實施例係指特定環(例如氮雜環丁烷環、吡啶環等)。除非另外指示，否則此等環可經由任何環成員連接，其限制條件為不超過原子之原子價。舉例而言，氮雜環丁烷環可在任何環位置處連接，而氮雜環丁烷-3-基環在3-位置處連接。

本文所述之化合物可為不對稱的(例如具有一或多個立體中心)。除非另外指示，否則意指所有立體異構體，諸如對映異構體及非對映異構體。含有經不對稱取代之碳原子之本發明化合物可以光學活性或外消旋形式分離。如何自非光學活性起始物質製備光學活性形式之方法在此項技術中為已知的，諸如藉由解析外消旋混合物或藉由立體選擇性合成。烯烴、C = N雙鍵及其類似物之許多幾何異構體亦可存在於本文所述之化合物中，且所有此等穩定異構體皆涵蓋在本發明中。描述本發明化合物之順式及反式幾何異構體且其可以異構體之混合物形式或以分離異構形式分離。

在一些實施例中，化合物具有*(R)*-組態。在一些實施例中，化合物具有*(S)*-組態。

可藉由此項技術中已知之眾多方法中之任一者對化合物之外消旋混合物進行解析。一例示性方法包括使用為光學活性成鹽有機酸之對掌性解析酸進行分段再結晶。適用於分段再結晶方法之解析劑為例如光學活性酸，諸如D型及L型酒石酸、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、杏仁酸(mandelic acid)、蘋果酸、乳酸或各種光學活性樟腦磺酸，諸如β-樟腦磺酸。適於分段結晶方法之其他解析劑包括α-甲基苯甲基胺之立體異構純形式(例如*S*及*R*形式或非對映異構純形式)、2-苯基甘胺醇、去甲麻黃鹼(norephedrine)、麻黃鹼、N-甲基麻黃鹼、環己基乙胺、1,2-二胺基環己烷及其類似物。

亦可藉由在裝填有光學活性解析劑(例如二硝基苯甲醯基苯基甘胺酸)之管柱上溶離來對外消旋混合物進行解析。適合溶離溶劑組成可由熟習此項技術者確定。

本發明化合物亦包括互變異構形式。互變異構形式由單鍵與相鄰雙鍵交換並伴隨質子遷移而產生。互變異構形式包括質子轉移互變異構體，其為具有相同經驗式及總電荷之異構質子化狀態。例示性質子轉移互變異構體包括酮-烯醇對、醯胺-亞胺酸對、內醯胺-內醯亞胺對、烯胺-亞胺對、及質子可佔據雜環系統之兩個或兩個以上位置之環形式，例如1H-咪唑及3H-咪唑、1H-1,2,4-三唑、2H-1,2,4-三唑及4H-1,2,4-三唑、1H-異吲哚及2H-異吲哚、及1H-吡唑及2H-吡唑。互變異構形式可處於平衡狀態或藉由適當取代而在空間上鎖定為一種形式。

本發明化合物亦可包括中間物或最終化合物中存在之原子之所有同位素。同位素包括原子序數相同但質量數不同之彼等原子。舉例而言，氫之同位素包括氚及氘。

如本文所用之術語「化合物」意欲包括所述結構之所有立體異構體、幾何異構體、互變異構體及同位素。除非另外規定，否則由名稱或結構鑒別為一種特定互變異構形式之本文化合物意欲包括其他互變異構形式。

所有化合物及其醫藥學上可接受之鹽可連同諸如水及溶劑之其他物質一起存在(例如水合物及溶劑合物)或可分離。

在一些實施例中，本發明化合物或其鹽實質上經分離。就「實質上經分離」而言，其意謂化合物自其形成或偵測時所處之環境至少部分或實質上分離。部分分離可包括例如本發明化合物增濃之組合物。實質上分離

可包括含有至少約50重量%、至少約60重量%、至少約70重量%、至少約80重量%、至少約90重量%、至少約95重量%、至少約97重量%或至少約99重量%的本發明化合物或其鹽之組合物。分離化合物及其鹽之方法在此項技術中為常規的。

片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷之範疇內適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理益處/風險比相稱的彼等化合物、物質、組合物及/或劑型。

如本文所用之表述「環境溫度」及「室溫」或「rt」為此項技術中所瞭解，且通常指溫度(例如反應溫度)大致為進行反應所處之空間之溫度，例如約20℃至約30℃之溫度。

本發明亦包括本文所述之化合物的醫藥學上可接受之鹽。如本文所用，「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中母體化合物藉由使現有酸或鹼部分轉化成其鹽形式而經改質。醫藥學上可接受之鹽之實例包括(但不限於)鹼性殘基(諸如胺)之無機酸或有機酸鹽；酸性殘基(諸如羧酸)之鹼鹽或有機鹽；及其類似物。本發明之醫藥學上可接受之鹽包括母體化合物的例如自無毒無機酸或有機酸形成之習知無毒鹽。本發明之醫藥學上可接受之鹽可藉由習知化學方法自含有鹼性或酸性部分之母體化合物合成。一般而言，©此等鹽可藉由使此等化合物之游離酸或鹼形式與化學計算量之適當鹼或酸在水或有機溶劑或兩者之混合物©中反應來製備；一般而言，如醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、異丙醇或丁醇)或乙腈(ACN)之非水性介質較佳。適合鹽之清單見於*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第17版, Mack Publishing Company, Easton,

Pa., 1985, 第1418頁及*Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977)中，其各自以全文引用的方式併入本文中。

合成

本發明化合物(包括其鹽)可使用已知有機合成技術製備且可根據眾多可能之合成途©徑中之任一者來合成。

製備本發明化合物之反應可在可易於由熟習有機合成技術者選擇之適合溶劑中進行。適合溶劑可實質上不與起始物質(反應物)、中間物或產物在進行反應所處之溫度(例如可在溶劑之冷凍溫度至溶劑之沸騰溫度之範圍內的溫度)下反應。既定反應可在一種溶劑或一種以上溶劑之混合物中進行。視特定反應步驟而定，適於特定反應步驟之溶劑可由熟練技術人員選擇。

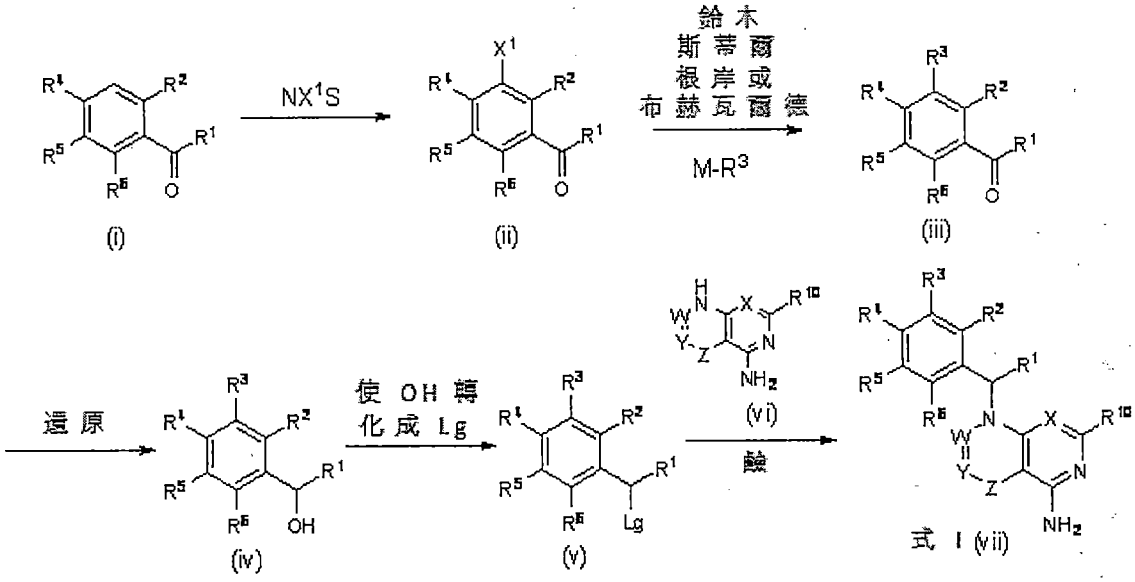
本發明化合物之製備可涉及各種化學基團之保護及脫除保護。保護及脫除保護之需要及適當保護基之選擇可易於由熟習此項技術者確定。保護基之化學可見於例如T. W. Greene及P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, Wiley & Sons, Inc., New York (1999)中，其以全文引用的方式併入本文中。

可根據此項技術中已知之任何適合方法監測反應。舉例而言，產物形成可藉由分光手段，諸如核磁共振光譜法(例如^{1}H或^{13}C)、紅外光譜法、分光光度測定法(例如紫外-可見)、質譜；或藉由層析方法，諸如高效液相層析(HPLC)、液相層析-質譜(LCMS)或薄層層析(TLC)進行監測。化合物可由熟習此項技術者利用多種方法，包括高效液相層析(HPLC)(「*Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization*」Karl F. Blom, Brian Glass, Richard

Sparks, Andrew P. Combs *J. Combi. Chem.* **2004**, 6(6), 874-883，其以全文引用的方式併入本文中)及正相矽石層析進行純化。

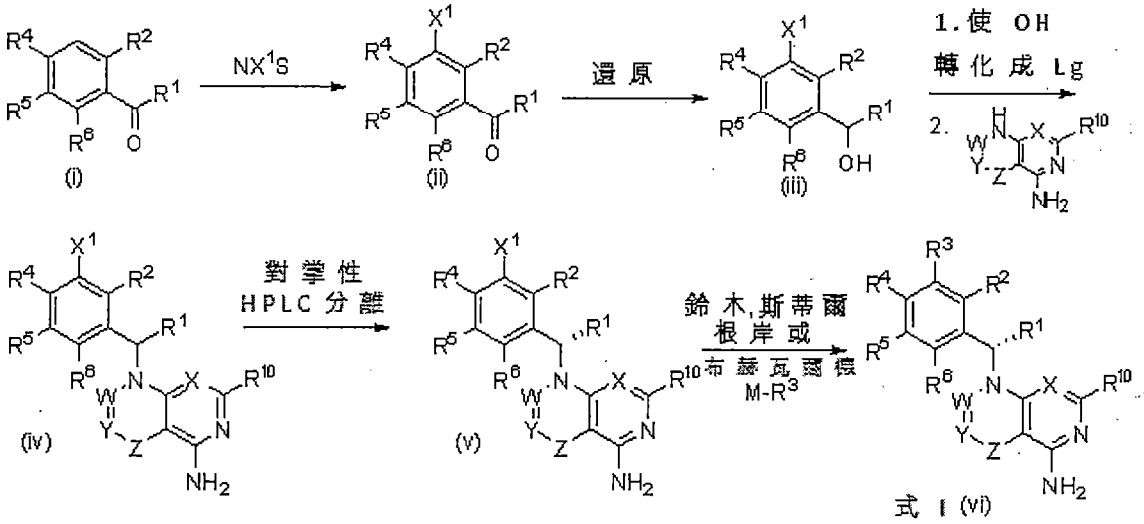
舉例而言，式I化合物可如流程I中所示來形成。化合物(i)可用*N*-氯丁二醯胺、*N*-溴丁二醯胺或*N*-碘丁二醯胺進行鹵化以得到化合物(ii)，其中X^1 = Cl、Br或I。(ii)之鹵基可在標準鈴木(Suzuki)條件或標準斯蒂爾(Stille)條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑及鹼(例如碳酸氫鹽或碳酸鹽鹼)存在下)或標準根岸(Negishi)條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑存在下)下偶合於R^3-M，其中M為酮朋酸、酮朋酸酯或經適當取代之金屬(例如R^3-M為R^3-$B(OH)_2$、R^3-$Sn(Bu)_4$或Zn-R^3)，以得到式(iii)衍生物。或者，R^3-M可為環胺(其中M為H且連接於胺氮)，其與化合物(ii)之偶合係藉由加熱在鹼中或在布赫瓦爾德(Buchwald)條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑及鹼(例如烷氧化物鹼)存在下)下進行以得到酮(iii)。用諸如四氫硼酸鈉之適合試劑還原酮(iii)可提供醇(iv)，其可轉化成攜帶離去基之衍生物(v)(例如Lg為經由與三聚氯化氰反應所得之氯基或經由與甲烷磺酸酐反應所得之甲磺酸酯基)。最終，可使化合物(v)與適當雜環(vi)(例如3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺或4-胺基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-5(8*H*)-酮)在鹼性條件(例如NaH或$CsCO_3$或K_2CO_3)下反應以得到式I化合物(vii)。

流程I



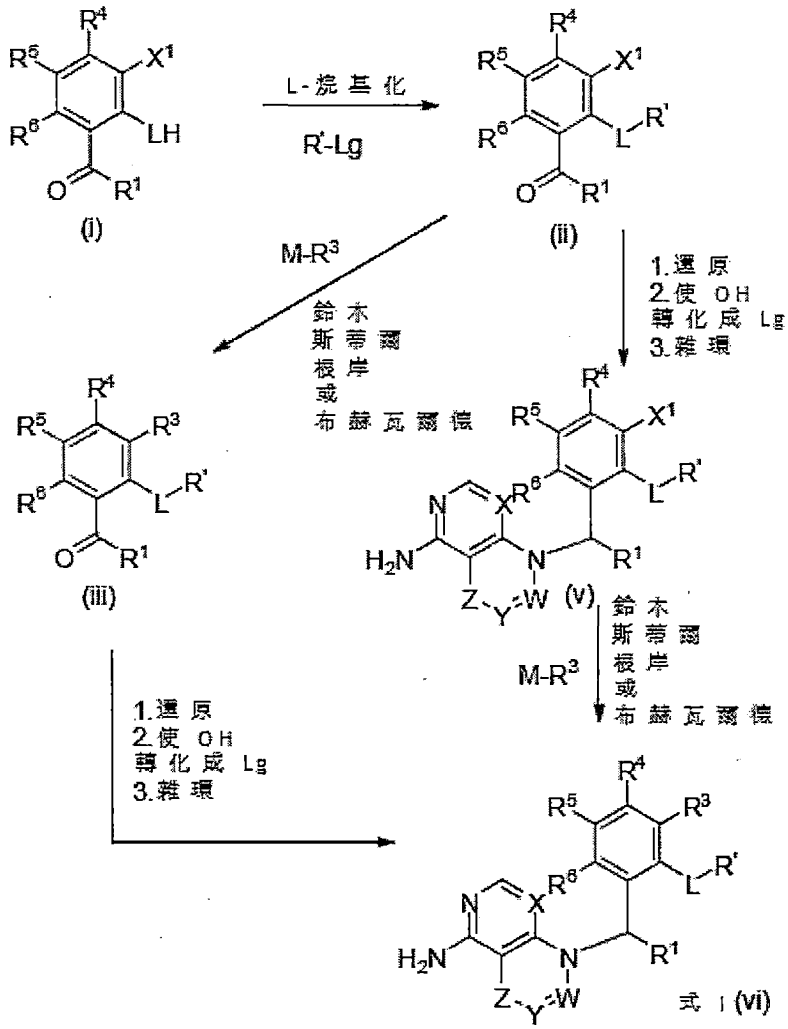
或者，式I化合物亦可如流程II中所示來形成。酮化合物(i)可用*N*-氯丁二醯胺、*N*-溴丁二醯胺或*N*-碘丁二醯胺鹵化以得到化合物(ii)，其中X^1 = Cl、Br或I。酮(ii)可用諸如四氫硼酸鈉之適合試劑還原以得到醇(iii)，其可轉化成攜帶離去基之衍生物(例如Lg為經由與三聚氯化氰反應所得之氯基或經由與甲烷磺酸酐反應所得之甲磺酸酯基)且接著與雜環反應以得到雜環衍生物(iv)。化合物(iv)之對映異構體可藉由對掌性層析分離以得到雜環化合物(v)之單一對映異構體。最終，(v)之鹵基可在標準鈴木條件或標準斯蒂爾條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑及鹼(例如碳酸氫鹽或碳酸鹽鹼)存在下)或標準根岸條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑存在下)下偶合於R^3-M，其中M為酮朋酸、酮朋酸酯或經適當取代之金屬(例如R^3-M為R^3-$B(OH)_2$、R^3-$Sn(Bu)_4$或Zn-R^3)，以得到式I衍生物(vi)。

流程II



可如流程III中所示形成式I化合物，其中L為O、N或S。硫醇、酚或胺(i)可使用光延(Mitsunobu)條件(例如R'OH、DEAD、Ph_3P)或標準烷基化條件(R'-Lg，Lg =離去基)進行烷基化以分別得到硫醚、醚或烷基胺衍生物(ii)。(ii)之鹵基可在標準鈴木條件或標準斯蒂爾條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑及鹼(例如碳酸氫鹽或碳酸鹽鹼)存在下)或標準根岸條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑存在下)下偶合於R^3-M，其中M為酮朋酸、酮朋酸酯或經適當取代之金屬(例如R^3-M為R^3-$B(OH)_2$、R^3-$Sn(Bu)_4$或Zn-R^3)，以得到式(iii)衍生物。或者，R^3-M可為環胺(其中M為H且連接於胺氮)，其與化合物(ii)之偶合係藉由加熱在鹼中或在布赫瓦爾德條件(例如在諸如肆(三苯膦)-鈀(0)之鈀(0)催化劑及鹼(例如烷氧化物鹼)存在下)下進行以得到式(iii)化合物。可使用如流程I及II中所示之類似方法轉化酮(iii)以得到式I化合物(iv)。或者，可使用如流程I及II中所示之類似方法轉化鹵基-酮(ii)以得到鹵基中間物(v)。藉由流程I及II中所述之類似方法進行R^3-M與鹵基中間物(v)之鈴木、斯蒂爾、根岸或布赫瓦爾德偶合亦可得到式I化合物(vi)。

流程III

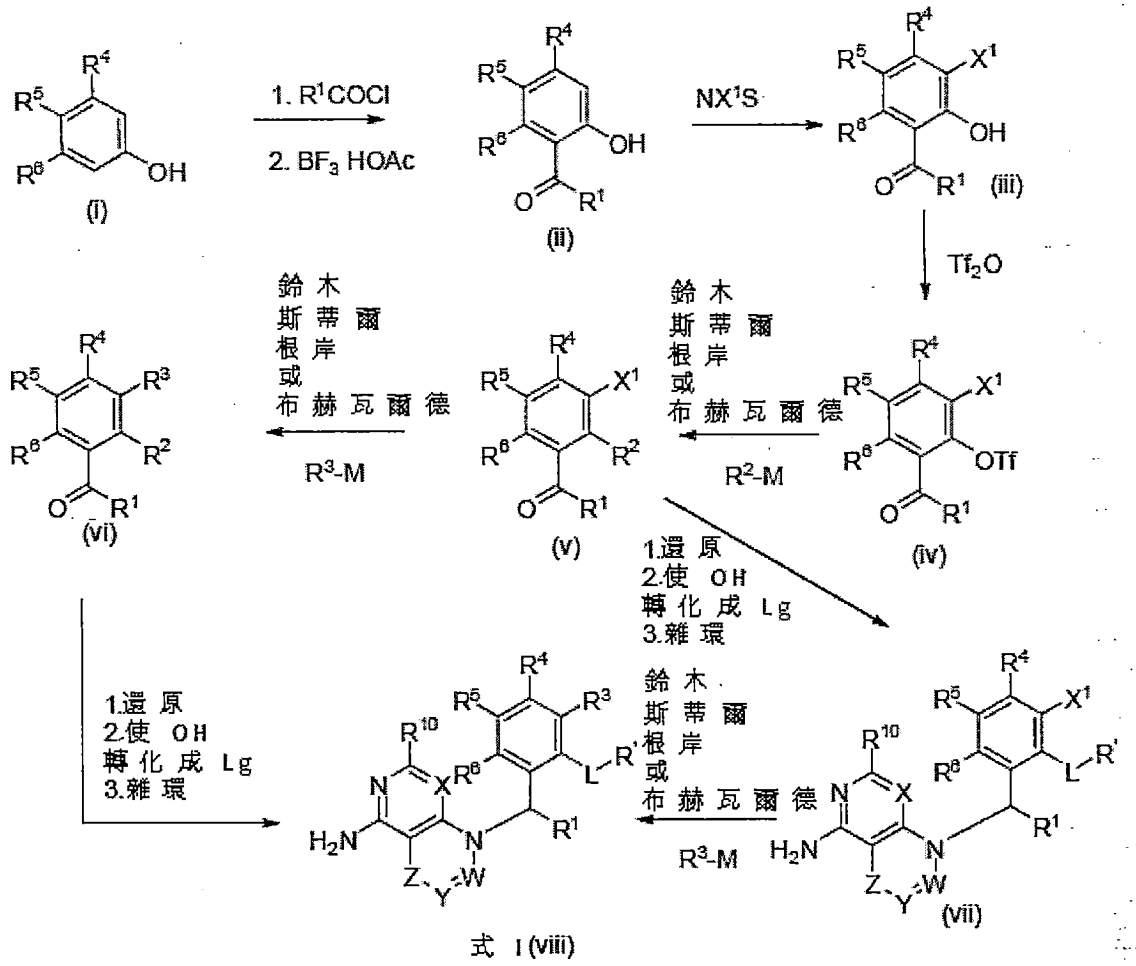


式I化合物可如流程IV中所示來形成。化合物(i)可用適合醯化試劑(例如R^1-COCl)醯化以形成酯，其可在路易斯(Lewis)酸條件(例如BF_3/HOAc錯合物)下重排以得到酮(ii)。使用NX^1S(例如NX^1S = *N*-氯丁二醯胺、*N*-溴丁二醯胺或*N*-碘丁二醯胺)使酮(ii)鹵化可得到化合物(iii)，其中X^1 = Cl、Br或I。酚可使用標準條件(例如Tf_2O)轉化成三氟甲磺酸酯(iv)。(iv)之三氟甲磺酸酯基團可在標準鈴木條件或標準斯蒂爾條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑及鹼(例如碳酸氫鹽或碳酸鹽鹼)存在下)或標準根岸條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑存在下)下偶合於R^3-M，其中M為酮朋酸、酮朋酸酯或經適當取代之金屬(例如R^3-M為

R^3-$B(OH)_2$、R^3-$Sn(Bu)_4$或Zn-R^3)，以得到式(v)衍生物。或者，R^2-M可為環胺(其中M為H且連接於胺氮)，其與化合物(iv)之偶合係藉由加熱在鹼中或在布赫瓦爾德條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑及鹼(例如烷氧化物鹼)存在下)下進行以得到酮(v)。(v)之鹵基可在標準鈴木條件或標準斯蒂爾條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑及鹼(例如碳酸氫鹽或碳酸鹽鹼)存在下)下偶合於R^3-M，其中M為酮朋酸、酮朋酸酯或經適當取代之金屬(例如R^3-M為R^3-$B(OH)_2$、R^3-$Sn(Bu)_4$或Zn-R^3)，以得到式(vi)衍生物。或者，R^3-M可為環胺(其中M為H且連接於胺氮)，其與化合物(iv)之偶合係藉由加熱在鹼中或在布赫瓦爾德條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑及鹼(例如烷氧化物鹼)存在下)下進行以得到酮(vi)。可使用如流程I及II中所示之類似方法轉化酮(vi)以得到式I化合物(viii)。

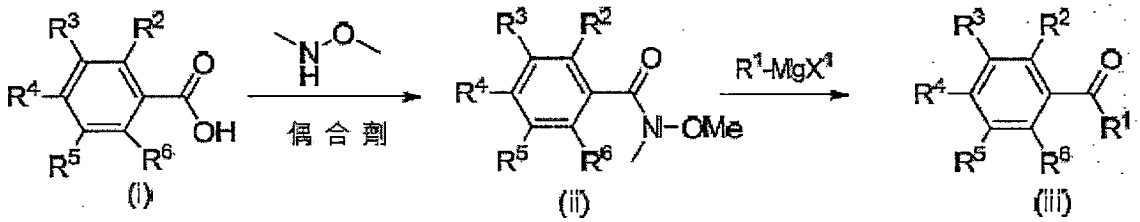
或者，可使用如流程I及II中所示之類似方法轉化鹵基-酮(v)以得到鹵基中間物(vii)。藉由流程I及II中所述之類似方法進行M-R^3與化合物(vii)之鈴木、斯蒂爾、根岸或布赫瓦爾德偶合亦可得到式I化合物(viii)。

流程IV



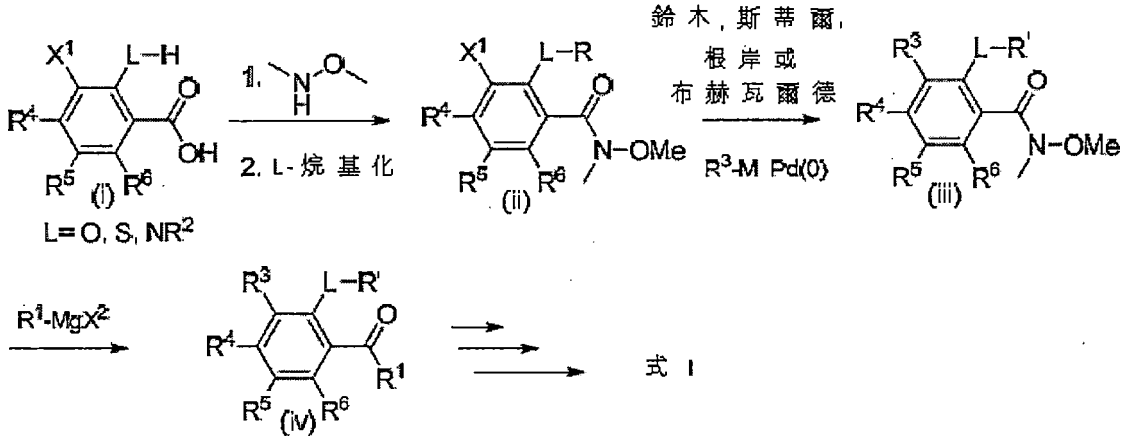
可用於流程I、II及III之過程中之酮可如以下流程V中所示來形成。羧酸(i)可用偶合劑(例如HBTU、HATU或EDC)活化且接著與*N,O*-二甲基羥胺反應以得到*N*-甲氧基-*N*-甲基甲醯胺衍生物(ii)。可接著使醯胺(ii)與式R^1-MgX^1(X^1 =鹵基)之格里納(Grignard)試劑反應以得到酮(iii)。可使用如流程I、II及III中所示之類似方法轉化酮(iii)以得到式I化合物。

流程V



可用於流程I、II及III之過程中之酮亦可如以下流程VI中所示來形成。羧酸(i)可用偶合劑(例如HBTU或HATU)活化且接著與*N,O*-二甲基羥胺反應以得到*N*-甲氧基-*N*-甲基甲醯胺。硫醇、酚或胺可使用光延條件(例如R'OH、DEAD、Ph_3P)或標準烷基化條件(R'-Lg，Lg = 離去基)進行烷基化以分別得到硫醚、醚或烷基胺衍生物(ii)。(ii)(X^1為鹵基)之鹵基可在標準鈴木條件或標準斯蒂爾條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑及鹼(例如碳酸氫鹽或碳酸鹽鹼)存在下)或標準根岸條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑存在下)下偶合於R^3-M，其中M為酮朋酸、酮朋酸酯或經適當取代之金屬(例如R^3-M為R^3-$B(OH)_2$、R^3-$Sn(Bu)_4$或Zn-R^3)，以得到式(iii)衍生物。或者，R^3-M可為環胺(其中M為H且連接於胺氮)，其與化合物(ii)之偶合係藉由加熱在鹼中或在布赫瓦爾德條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑及鹼(例如烷氧化物鹼)存在下)下進行以得到醯胺(iii)。化合物(iii)與式R^1-MgX^2(X^2 =鹵基)之格里納試劑的反應可得到酮(iv)。可使用如流程I、II及III中所示之類似方法轉化酮(iv)以得到式I化合物。

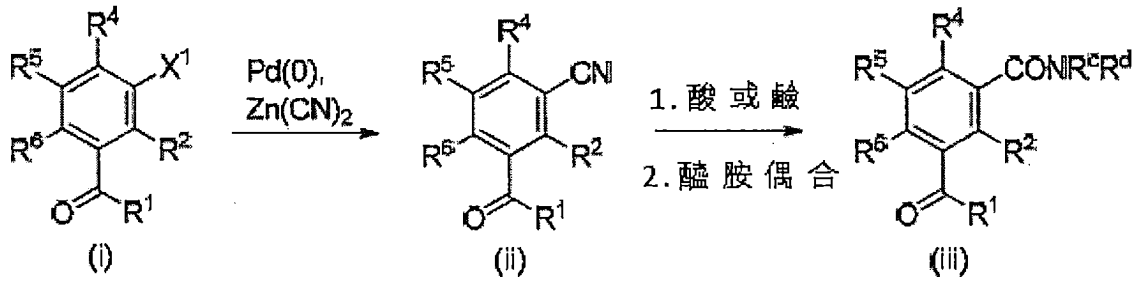
流程VI



可用於流程I-III之過程中之化合物亦可如流程VII中所示來形成。可

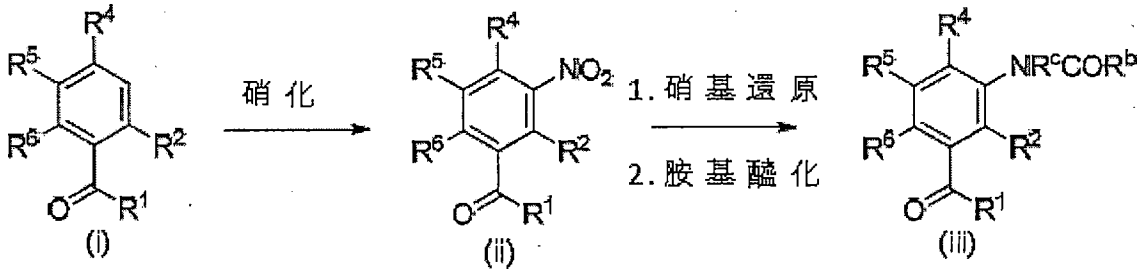
使用標準氰化條件(例如Pd(0)及$Zn(CN)_2$)將鹵基-酮(i)(X^1為鹵基)轉化成氰基-酮(ii)。在酸或鹼條件下水解(ii)之氰基可得到羧酸，其可使用偶合劑(例如HATU、HBTU、EDC)及適當胺(HNR^cR^d)偶合於胺以得到醯胺(iii)。在一些實施例中，R^c及R^d連同其所連接之氮原子一起可視情況環化以形成4-7員雜環烷基(藉此提供R^3為$C(O)R^b$之化合物，其中R^b為4-7員雜環烷基)。可使用如流程I、II及III中所示之類似方法轉化醯胺(iii)之酮以得到式I化合物。

流程VII



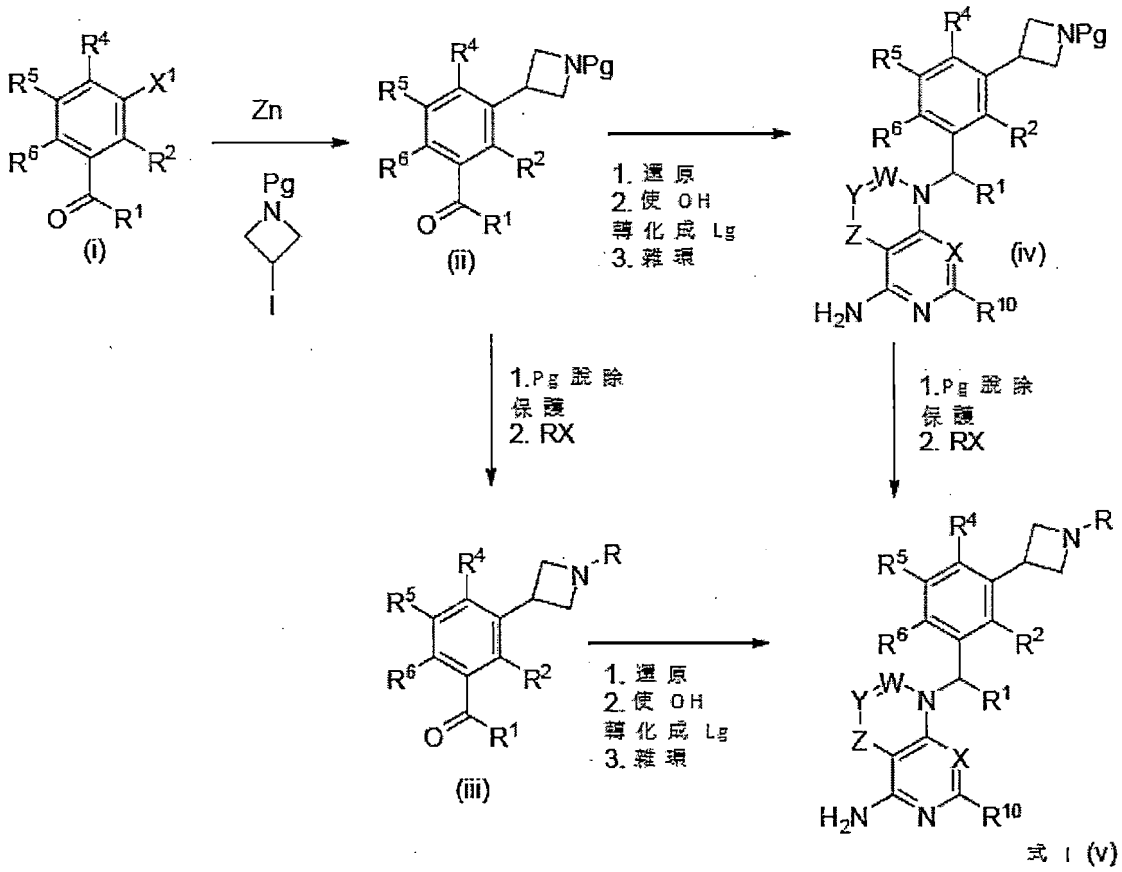
可用於流程I-III之過程中之其他化合物可如流程VIII中所示來形成。可使用標準硝化條件(例如HNO_3)將酮(i)轉化成硝基-酮(ii)。在標準條件(例如Fe、Zn、Pd/C上之H_2)下還原(ii)之硝基可得到胺基化合物，其可用適當醯化劑(例如RC=OCl、ROC=OCl、SO_2Cl、RRNC=O)醯化以得到酮(iii)。可使用如流程I、II及III中所示之類似方法轉化酮(iii)以得到式I化合物。在一些實施例中，R^c及R^d連同其所連接之氮原子一起可視情況環化以形成4-7員雜環烷基(藉此提供R^3為$C(O)R^b$之化合物，其中R^b為4-7員雜環烷基)。

流程VIII



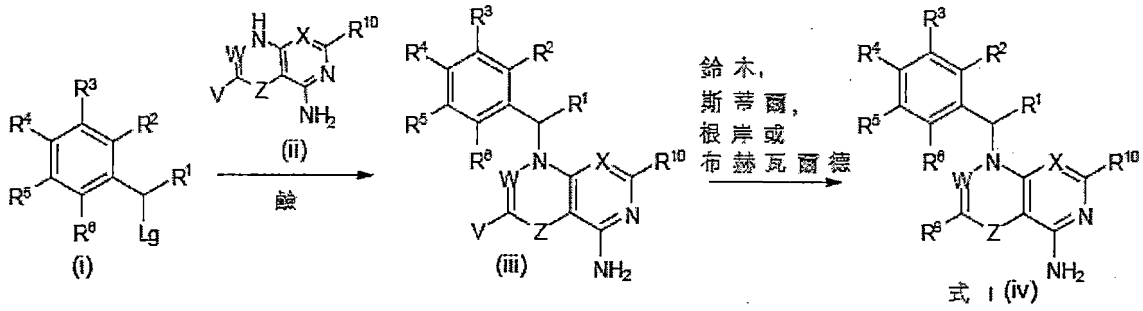
可用於流程I、II及III之過程中之酮亦可如以下流程IX中所示來形成。(i)之鹵基(例如X^1 = I)可在標準克內歇爾(Knochel)/根岸條件(例如在諸如三-(2-呋喃基)膦及參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)之鈀(0)催化劑以及1,2-二溴乙烷及氯三甲基矽烷存在下)下偶合於鋅試劑R^3-Zn(例如3-碘氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯及Zn粉)以得到式(ii)衍生物。氮雜環丁烷(ii)可脫除保護(例如Pg = Boc，使用TFA)且接著在烷基化、醯化或還原性胺化(例如RX(諸如R-Br、RCOCl、R-SO_2Cl、RN=C=O或RCHO)及還原劑)條件下反應以得到酮衍生物(iii)，其可藉由流程I、II及III中所示之類似方法轉化成式I化合物(v)。或者，酮(ii)可用適合試劑($NaBH_4$或科里氏(Corey's)對掌性CBS催化劑以主要得到醇之一種異構體)還原，所得醇可轉化成離去基(例如Lg為經由與三聚氯化氰反應所得之氯基或經由與甲烷磺酸酐反應所得之甲磺酸酯基)且接著使氯基或甲磺酸酯基與適當雜環(例如類似於流程I、II及III中所示之方法)反應以得到式(iv)衍生物。胺上之保護基可在標準條件下移除且接著在烷基化、醯化或還原性胺化條件(例如RX(諸如R-Br、RCOCl、R-SO_2Cl、RN=C=O或RCHO)及還原劑)下反應以得到式I化合物(v)。

流程IX



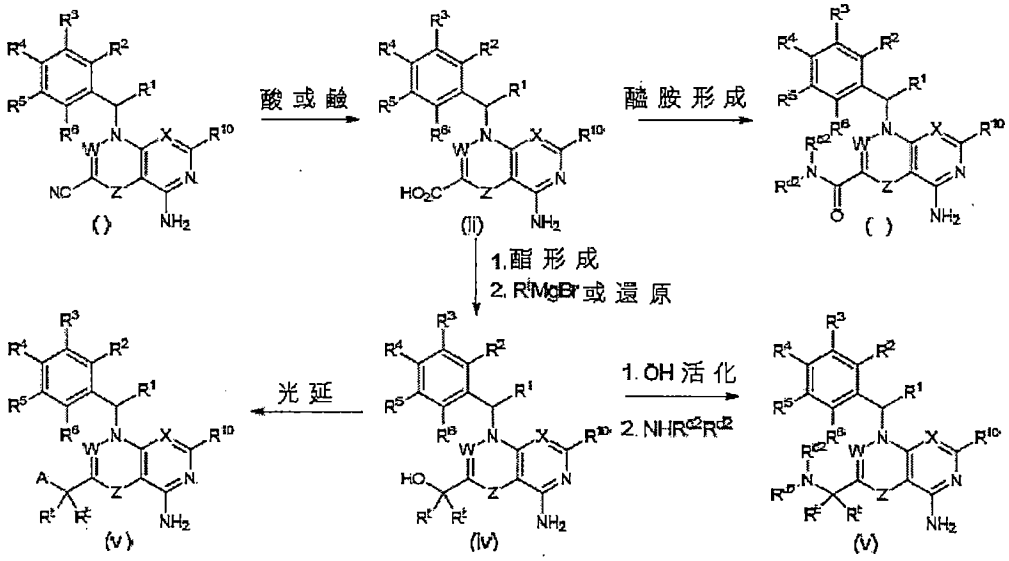
式I化合物亦可如流程X中所示來形成。可使化合物(i)與鹵基取代之雜環(ii)(例如3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺或4-胺基-6-碘吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-5(8*H*)-酮)在鹼性條件(例如NaH或$CsCO_3$或K_2CO_3)下反應以得到化合物(iii)，其中V = Cl、Br或I。(iii)之鹵基可在標準鈴木條件或標準斯蒂爾條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑及鹼(例如碳酸氫鹽或碳酸鹽鹼)存在下)或標準根岸條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑存在下)下偶合於R^3-M，其中M為酮朋酸、酮朋酸酯或經適當取代之金屬(例如R^8-M為R^8-$B(OH)_2$、R^8-$Sn(Bu)_4$或Zn-R^8)，以得到式(iii)衍生物。或者，R^8-M可為環胺(其中M為H且連接於胺氮)，其與化合物(iii)之偶合係藉由加熱在鹼中或在布赫瓦爾德條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑及鹼(例如烷氧化物鹼)存在下)下進行以得到式I化合物(iv)。

流程X



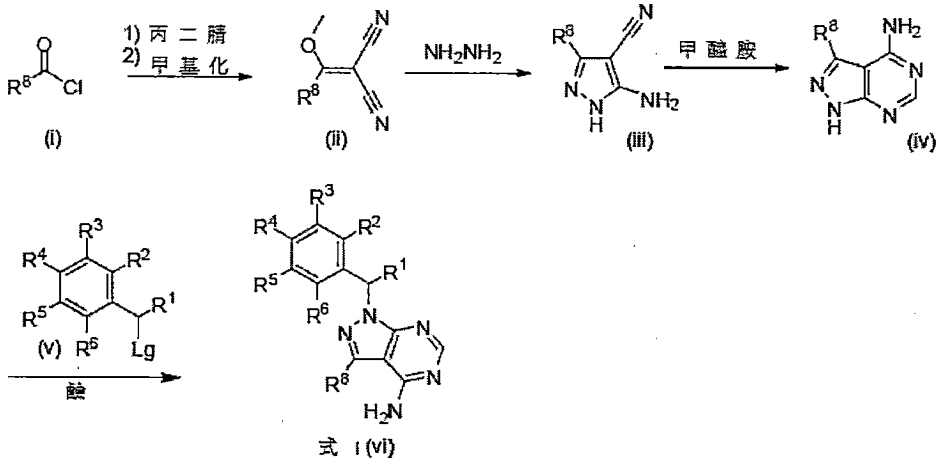
式I化合物亦可如流程XI中所示來形成。氰基衍生物(i)可水解成酸(例如在酸或鹼存在下)以得到相應酸(ii)。可在諸如TEA或DIEA之鹼存在下使用適當偶合劑(例如HATU、HBTU、EDC)使羧酸(ii)偶合於胺(例如$HNR^{c2}R^{d2}$為二甲胺)(iii)以得到醯胺(iii)。羧酸(ii)亦可用適當還原劑(例如LAH或$NaBH_4$)還原成醇(iv)，其中R^t = H，或轉化成酯且與格里納試劑(例如R^tMgBr)或烷基鋰(例如R^tLi)反應以得到二級或三級醇(iv)。醇(iv)可藉由與適合試劑(諸如三聚氯化氰)反應而轉化成離去基(諸如鹵基)來活化，且接著與適當胺(例如$HNR^{c2}R^{d2}$)反應以得到式I化合物(v)。或者，可使醇(iv)在光延條件下(例如在DEAD、三苯膦及化合物A(例如攜帶NH之酚或雜芳基，例如咪唑)存在下)反應以得到式I化合物(vi)。自流程XI中描繪之化合物起始，其他修改對於熟習此項技術者而言將顯而易知(例如醇之酯化等)。

流程XI



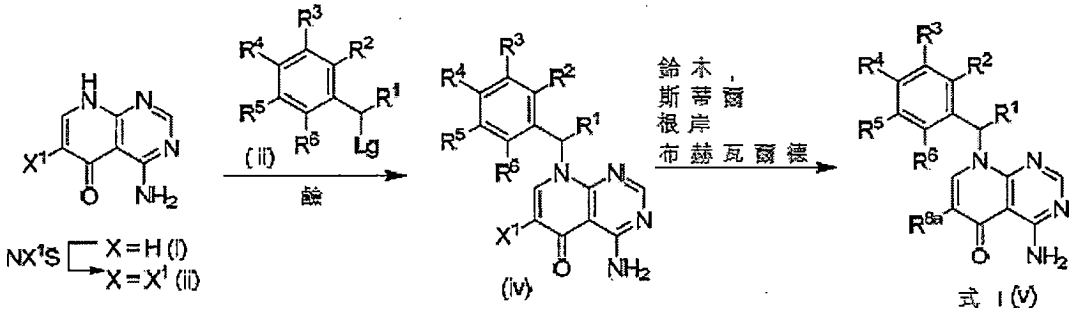
式I化合物可如流程XII中所說明自酸氯化物化合物(i)合成。酸氯化物(i)與丙二腈在諸如氫化鈉之鹼存在下縮合可得到二氰基烯醇中間物，其可用諸如硫酸二甲酯之適當試劑在諸如碳酸氫鈉之適當鹼存在下進行*O*-甲基化以產生烯醇醚(ii)。烯醇醚(ii)與二鹽酸肼在諸如三乙胺之適合鹼存在下反應可得到吡唑化合物(iii)。可接著使吡唑化合物(iii)與甲醯胺反應以得到吡唑并嘧啶(iv)。最終，可使化合物(iv)與攜帶離去基之適當化合物(v)在鹼性條件下反應以得到式I化合物(vi)。

流程XII



式I化合物可自市售4-胺基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-5(8*H*)-酮(i)合成。用諸如*N*-鹵基丁二醯胺(NX^{1}S，其中X^1 = Cl、Br或I)之適合試劑對化合物(i)進行鹵化可得到相應鹵基化合物(ii)。鹵基衍生物(ii)與攜帶離去基之化合物(iii)在適合鹼(例如二異丙基乙胺)存在下反應可得到化合物(iv)。鹵基化合物(iv)可在標準鈴木條件或標準斯蒂爾條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑及鹼(例如碳酸氫鹽或碳酸鹽鹼)存在下)或標準根岸條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑存在下)下偶合於R^{8a}-M，其中M為硼酸、硼酸酯或經適當取代之金屬(例如R^{8a}-M為R^{8a}-B(OH)$_2$、R^{8a}-Sn(Bu)$_4$或Zn-R^{8a})，以得到式(iii)衍生物。或者，R^{8a}-M可為環胺(其中M為H且連接於胺氮)，其與化合物(iii)之偶合係藉由加熱在鹼中或在布赫瓦爾德條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑及鹼(例如烷氧化物鹼)存在下)下進行以得到式I化合物(v)。

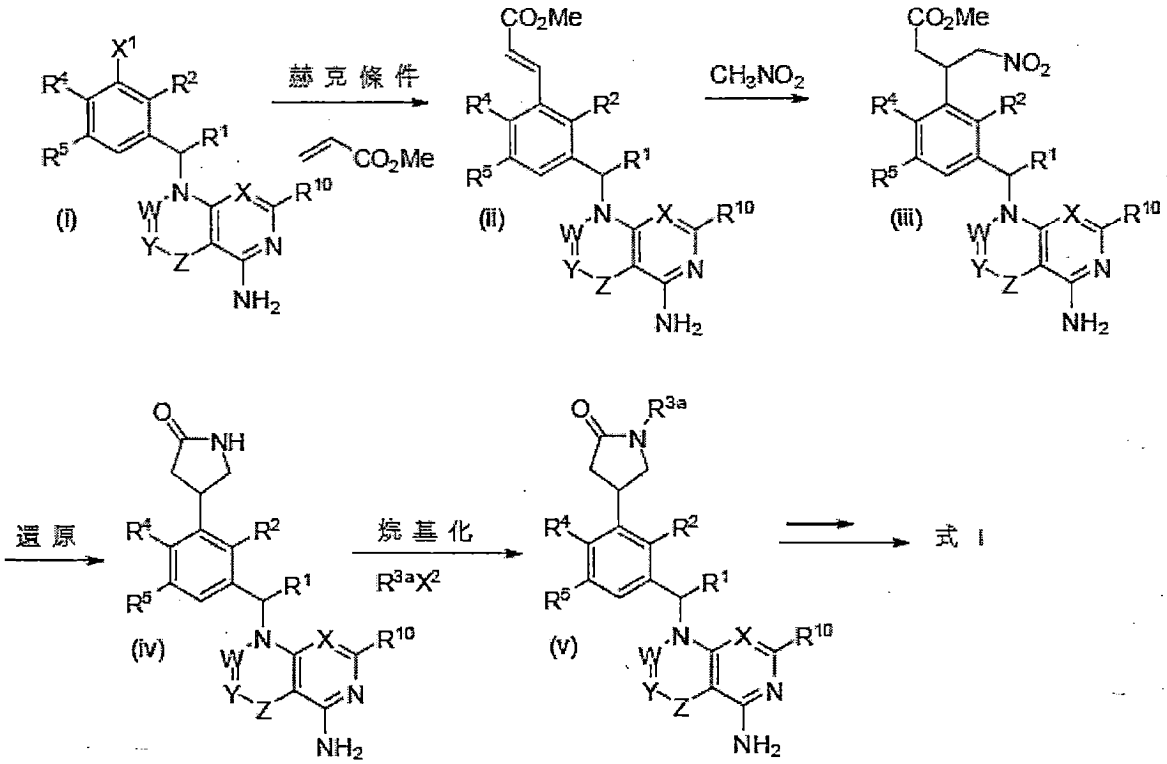
流程XIII



式I化合物亦可如流程XIV中所示來形成。(i)之鹵基X^{1}可在標準赫克(Heck)條件(例如在諸如乙酸鈀之鈀(II)催化劑存在下)下偶合於烯(例如丙烯酸酯或丙烯醯胺)以得到式(ii)烯。烯(ii)與硝基甲烷在DBU存在下反應可得到硝基衍生物(iii)，其可在標準條件(例如$NiCl_2/NaBH_4$)下還原以得到游離胺，其環化以形成內醯胺(iv)。內醯胺可在標準條件(例如R^{3a}-X^2，其中X^2 =鹵基，在諸如TEA或NaH之鹼存在下)下進行烷基化以得到*N*-烷

基-內醯胺(v)。式(v)化合物及由用諸如$LiAlH_4$之適合還原劑還原內醯胺(v)獲得之吡咯啶可使用流程I、II及III中所述之條件轉化成式I化合物。

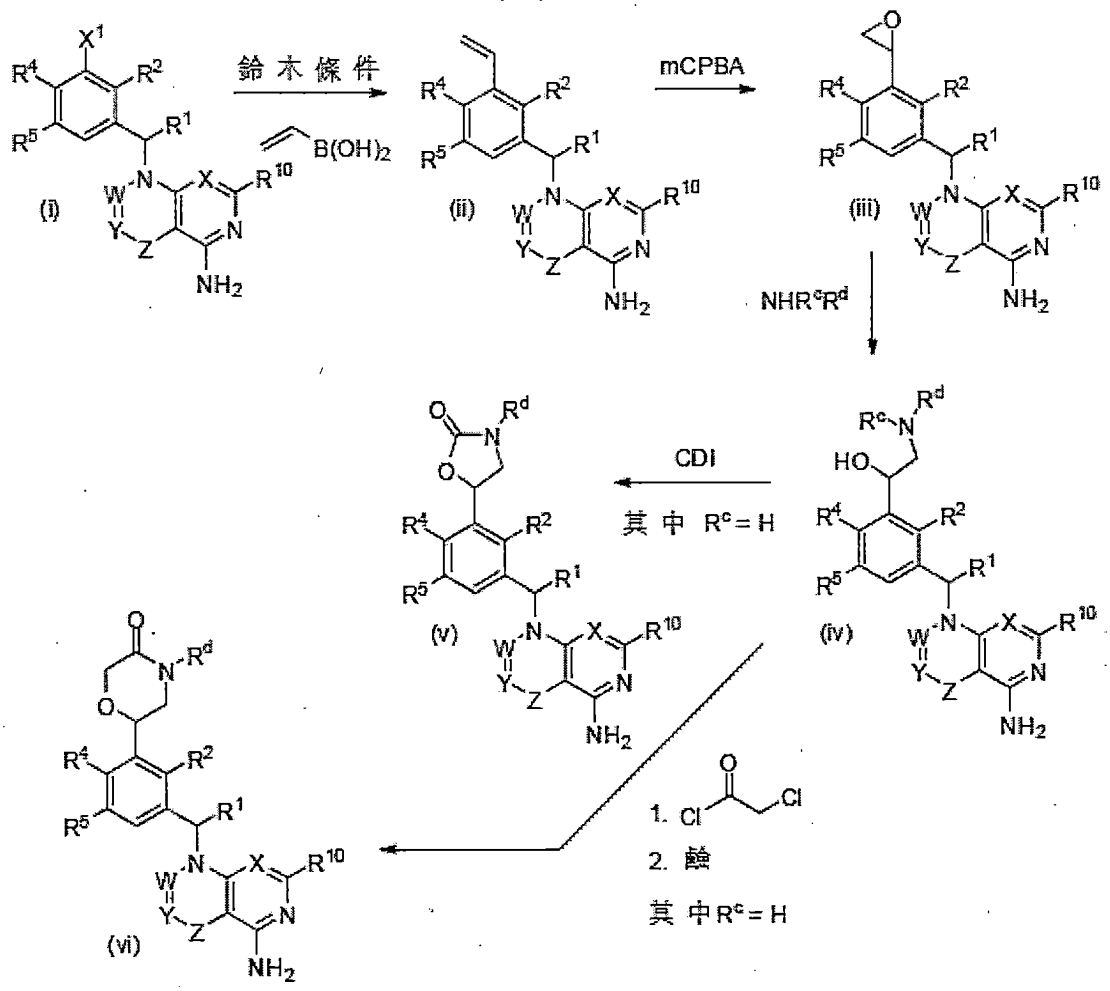
流程XIV



式I化合物亦可如流程XV中所示來形成。(i)之鹵基X^1可在標準鈴木條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑存在下)下偶合於R^3-M，其中M為經適當取代之金屬(例如R^3-M為$R^3B(OH)_2$；用於產生R^3-M之適當非限制性起始物質展示於流程XII中)，以得到式(ii)烯。用*m*CPBA使烯(ii)環氧化可得到環氧化物(iii)，其可與二級胺或一級胺(胺= NHR^cR^d；對於一級胺而言，R^c = H)反應以得到式(iv)胺基化合物。二級胺或三級胺衍生物(iv)可進一步與羰基二咪唑或光氣反應以形成噁唑啶酮(v)或與乙醯基-鹵化物(例如在諸如TEA之鹼存在下氯-乙醯氯)反應以得到*N*-醯基衍生物，其可在用鹼(例如NaH)處理後轉化成嗎啉酮衍生物(vi)。可使用標準條件(例如用THP基團保護之化合物可用諸如TFA或HCl之酸處理)脫除式

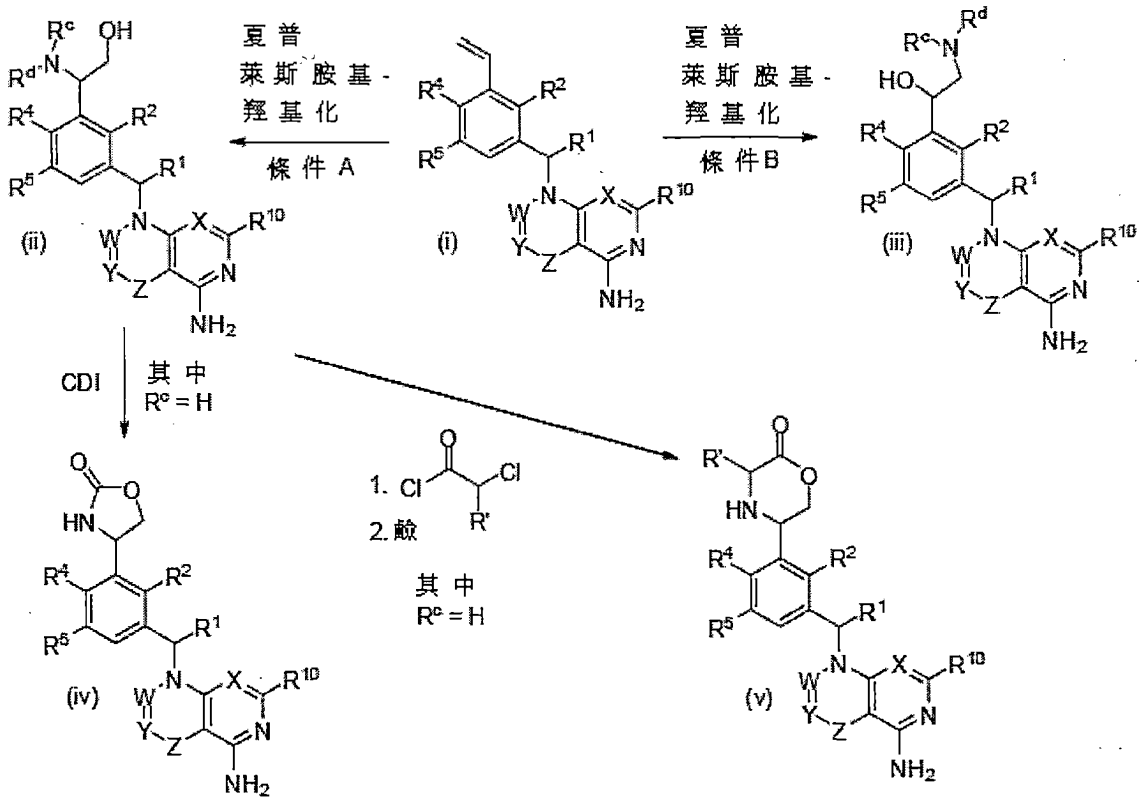
(iv、v及vi)化合物之保護基以得到式I化合物。

流程XV



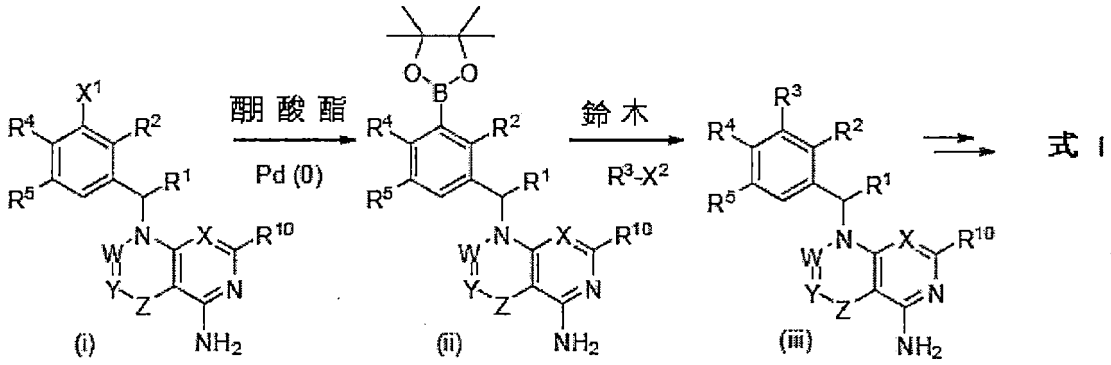
式I化合物亦可如流程XVI中所示來形成。式(i)烯在適合條件(A或B，如*JACS*, 2001, 123(9), 1862-1871及*J. Org. Chem*, 2011, 76, 358-372中所述)下的夏普萊斯(Sharpless)胺基-羥基化可得到胺基-羥基異構體(ii)或(iii)。可使化合物(ii)及(iii)與羰基二咪唑或光氣反應以形成噁唑啶酮(iv)或與乙醯基-鹵化物(例如在諸如TEA之鹼存在下氯-乙醯氯)反應以得到*N*-醯基衍生物，其可在用鹼(例如NaH)處理後轉化成嗎啉酮衍生物(v)。替代性胺基-羥基異構體(iii)可如流程XV中所示轉化成噁唑啶酮及嗎啉酮衍生物。

流程XVI



式I化合物可如流程XVII中所示來合成。(i)之鹵基(例如X^1 = Cl、Br、I)可在標準條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑存在下頻哪醇酮朋酸酯)下轉化成酮朋酸酯(ii)。可使酮朋酸酯(ii)與芳基鹵化物或雜芳基鹵化物(例如R^3-X^2)在鈴木條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑及諸如Na_2CO_3之鹼存在下)下反應以得到式(iii)。可使用流程I、II或III中所述之反應條件使式(iii)轉化成式I。

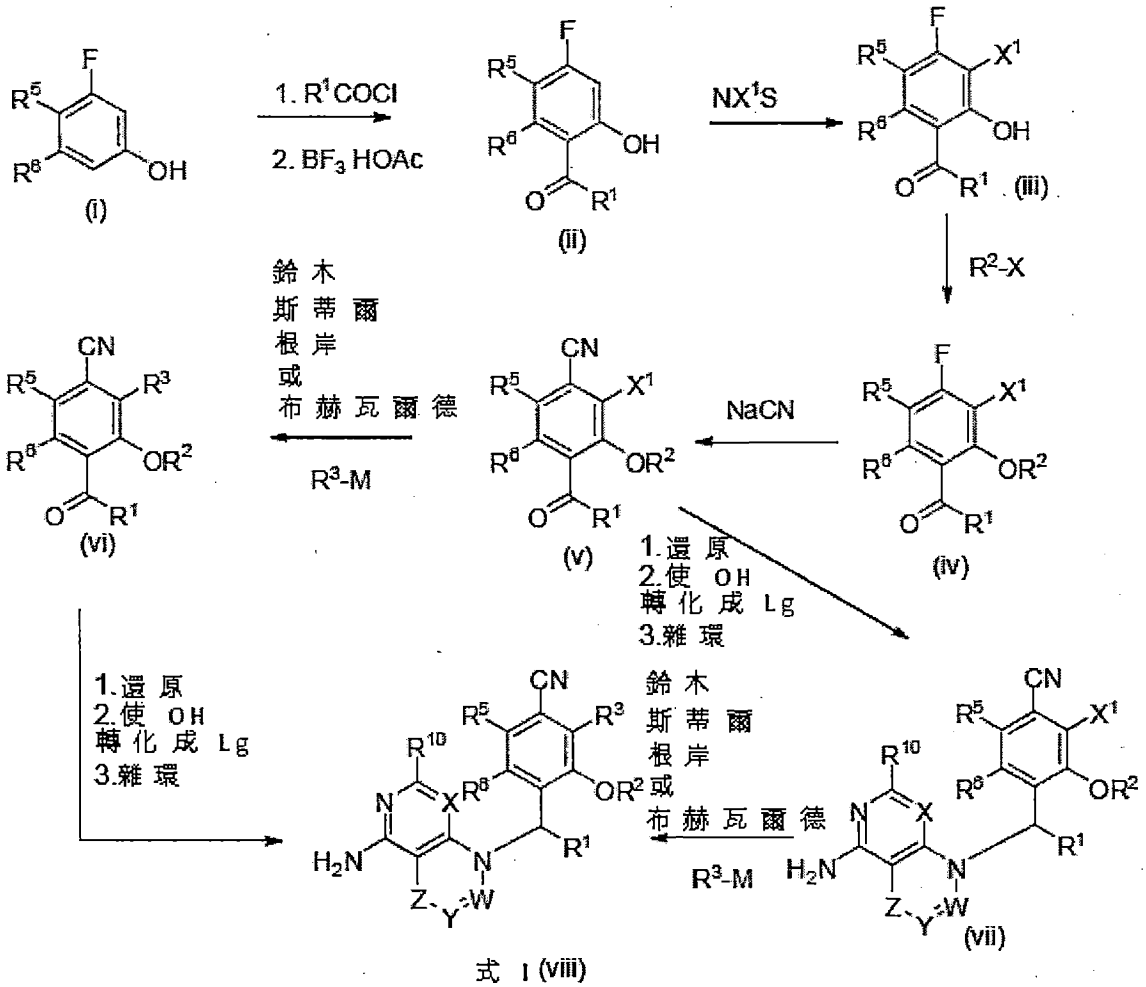
流程XVII



可如流程XVIII中所示形成式I化合物，其中R^4 = F或CN。化合物(i)可用適合醯化試劑(例如R^1-COCl)醯化以形成酯，其可在路易斯酸條件(例如BF_3/HOAc錯合物)下重排以得到酮(ii)。酮(ii)可用*N*-氯丁二醯胺、*N*-溴丁二醯胺或*N*-碘丁二醯胺鹵化以得到酚(iii)，其中X^1 = Cl、Br或I。化合物(iii)可進行烷基化(例如R^2-X及鹼，諸如NaH或Na_2CO_3；或在光延條件下)以得到醚(iv)。可置換(例如用NaCN或KCN置換)(iv)之氟基以得到氰基衍生物(v)。(v)之鹵基可在標準鈴木條件或標準斯蒂爾條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑及鹼(例如碳酸氫鹽或碳酸鹽鹼)存在下)或標準根岸條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑存在下)下偶合於R^3-M，其中M為酮朋酸、酮朋酸酯或經適當取代之金屬(例如R^3-M為R^3-$B(OH)_2$、R^3-$Sn(Bu)_4$或Zn-R^3)，以得到式(vi)衍生物。或者，R^3-M可為環胺(其中M為H且連接於胺氮)，且藉由加熱在鹼中或在布赫瓦爾德條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑及鹼(例如烷氧化物鹼)存在下)下偶合於化合物(v)以得到酮(vi)。用諸如四氫硼酸鈉或科里CBS試劑之適合試劑還原酮(vi)可提供醇，其可轉化成攜帶離去基之衍生物(例如Lg為經由與三聚氯化氰反應所得之氯基或經由與甲烷磺酸酐反應所得之甲磺酸酯基)且接著與適當雜環(例如3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺或4-胺基吡

啶并[2,3-*d*]嘧啶-5(8*H*)-酮)在鹼性條件(例如NaH或$CsCO_3$或K_2CO_3)下反應以得到式I化合物(viii)。或者，可顛倒最後兩步以使得酮(v)可還原以得到醇，其轉化成離去基且首先用雜環置換並接著進行鈴木、斯蒂爾、根岸或布赫瓦爾德偶合以得到式I化合物(viii)。亦可藉由去除流程XVIII中之氰化步驟來使氟基衍生物(iv)轉化成式I化合物。

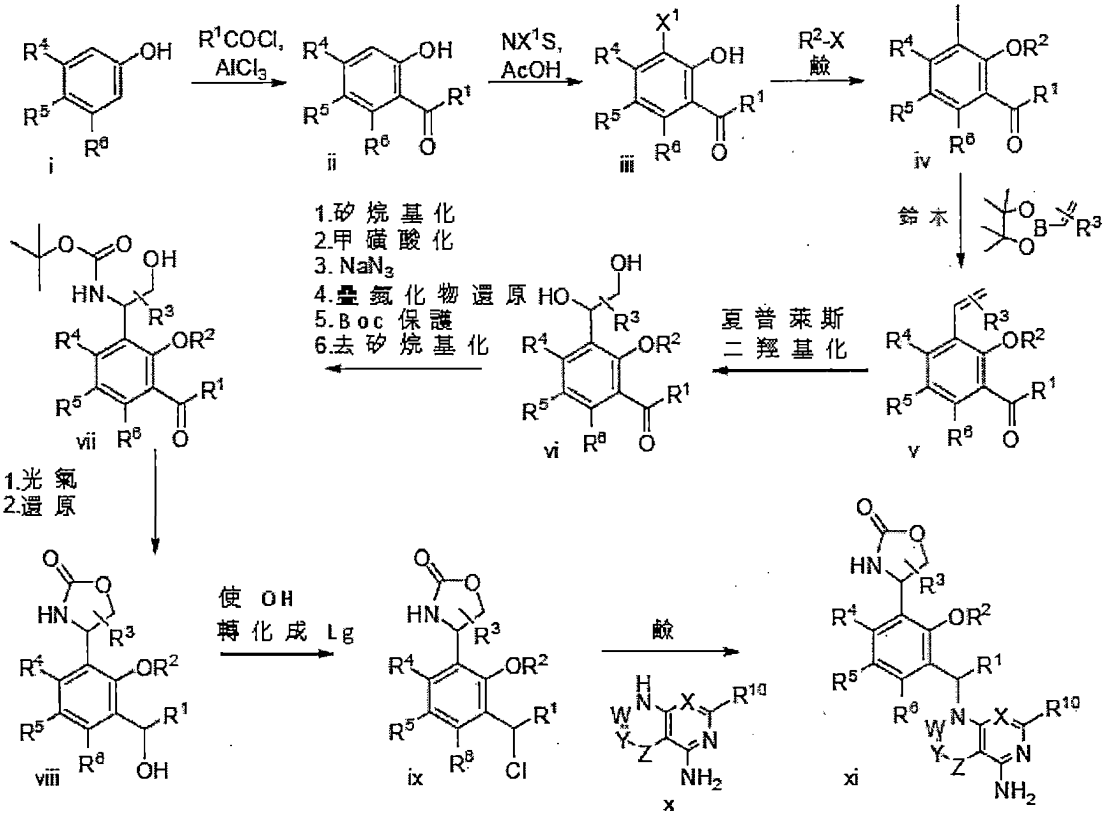
流程XVIII



式I化合物亦可如流程XIX中所示來形成。化合物(i)可用適合醯化試劑(例如R^1-COCl)醯化以形成酯，其可在路易斯酸條件(例如$AlCl_3$或BF_3/HOAc錯合物)下重排以得到酮(ii)。使用NX^1S(例如NX^1S = *N*-氯丁二醯胺、*N*-溴丁二醯胺或*N*-碘丁二醯胺)使酮(ii)鹵化可得到化合物(iii)，其

中X^1 = Cl、Br或I。可使用標準條件(例如無機鹼(諸如K_2CO_3)及烷基鹵化物(諸如Et-I))使酚轉化成醚(iv)。(iv)之鹵基可在標準鈴木條件或標準斯蒂爾條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑及鹼(例如碳酸氫鹽或碳酸鹽鹼)存在下)下偶合於R^3-M，其中M為酮朋酸、酮朋酸酯或經適當取代之金屬(例如R^3-M為R^3-$B(OH)_2$、R^3-$Sn(Bu)_4$或Zn-R^3且R^3為經取代或未經取代之烯烴，諸如乙烯基)，以得到式(v)衍生物。可接著使用夏普萊斯條件使烯二羥基化以得到二醇(vi)。可使用標準夏普萊斯不對稱二羥基化方法達成二級醇之一種對映異構體的增強。二級醇可經由6步過程(例如一級醇之矽烷基保護(例如TBS-Cl及DIEA)、二級醇之甲磺酸化、用NaN_3置換甲磺酸酯、用Ph_3P還原疊氮化物、所得一級胺之Boc保護及接著用TBAF脫除一級醇上之矽烷基保護基)轉化成經N-Boc保護之胺以得到胺基-醇(vii)。可藉由用光氣處理使胺基-醇(vii)轉化成噁唑啶酮且隨後用諸如四氫硼酸鈉或硼氫化鈉之適合試劑還原酮可提供醇(viii)，其可轉化成攜帶離去基之衍生物(ix)(例如Lg為經由與三聚氯化氰反應所得之氯基或經由與甲烷磺酸酐反應所得之甲磺酸酯基)。最終，可使化合物(ix)與適當雜環(x)(例如3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺或4-胺基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-5(8*H*)-酮)在鹼性條件(例如NaH或Cs_2CO_3或K_2CO_3)下反應以得到式I化合物(xi)。

流程XIX



方法

本發明化合物可調節包括例如磷酸肌醇3-激酶(PI3K)在內之各種激酶中之一或多種的活性。術語「調節」欲指能夠增加或降低PI3K家族之一或多個成員之活性。因此，本發明化合物可用於藉由使PI3K與任一或多種本文所述之化合物或組合物接觸來調節該PI3K之方法中。在一些實施例中，本發明化合物可充當一或多種PI3K之抑制劑。在其他實施例中，本發明化合物可用於藉由投與調節量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽來調節需要調節受體之個體的PI3K活性。在一些實施例中，調節為抑制。

鑒於癌細胞生長及存活受多個信號傳導路徑影響，所以本發明適用於治療特徵在於藥物抗性激酶突變體之疾病病況。此外，對活性受其調節

之激酶展現不同偏好性之不同激酶抑制劑可組合使用。此方法可證明藉由靶向多個信號傳導路徑來高效治療疾病病況、降低細胞中出現藥物抗性之可能性、且降低疾病治療劑之毒性。

本發明化合物結合及/或調節(例如抑制)之激酶包括PI3K家族之任何成員。在一些實施例中，PI3K為PI3Kα、PI3Kβ、PI3Kγ或PI3Kδ。在一些實施例中，PI3K為PI3Kγ或PI3Kδ。在一些實施例中，PI3K為PI3Kγ。在一些實施例中，PI3K為PI3Kδ。在一些實施例中，PI3K包括突變。突變可為一個胺基酸被置換成另一胺基酸，或缺失一或多個胺基酸。在此等實施例中，突變可存在於PI3K之激酶域中。

在一些實施例中，使用一種以上本發明化合物來抑制一種激酶(例如PI3Kγ或PI3Kδ)之活性。

在一些實施例中，使用一種以上本發明化合物來抑制一種以上激酶，諸如至少兩種激酶(例如PI3Kγ及PI3Kδ)。

在一些實施例中，一或多種化合物與另一激酶抑制劑組合用於抑制一種激酶(例如PI3Kγ或PI3Kδ)之活性。

在一些實施例中，一或多種化合物與另一激酶抑制劑組合用於抑制一種以上激酶(例如PI3Kγ或PI3Kδ)，諸如至少兩種激酶之活性。

本發明化合物可具有選擇性。就「選擇性」而言，其意謂化合物結合或抑制某一激酶之親和力或效能相較於至少一種其他激酶分別較大。在一些實施例中，本發明化合物為對PI3Kγ或PI3Kδ之選擇性超過對PI3Kα及/或PI3Kβ之選擇性的選擇性抑制劑。在一些實施例中，本發明化合物為PI3Kδ之選擇性抑制劑(例如超過PI3Kα、PI3Kβ及PI3Kγ)。在一些實施例中，本發明化合物為PI3Kγ之選擇性抑制劑(例如超過PI3Kα、PI3Kβ及

PI3Kδ)。在一些實施例中，選擇性可為至少約2倍、5倍、10倍、至少約20倍、至少約50倍、至少約100倍、至少約200倍、至少約500倍或至少約1000倍。選擇性可藉由此項技術中之常規方法進行量測。在一些實施例中，選擇性可在各酶之K_m ATP濃度下測試。在一些實施例中，本發明化合物之選擇性可藉由與特定PI3K激酶活性相關之細胞分析測定。

本發明之另一態樣係關於治療個體(例如患者)之激酶(諸如PI3K)相關性疾病或病症之方法，其係藉由向需要此治療之該個體投與治療有效量或劑量之一或多種本發明化合物或其醫藥組合物來達成。PI3K相關性疾病可包括直接或間接與PI3K之表現或活性相關，包括過度表現及/或活性程度異常之任何疾病、病症或病狀。在一些實施例中，疾病可與Akt(蛋白質激酶B)、雷帕黴素(rapamycin)之哺乳動物目標(mTOR)、或磷酸肌醇依賴性激酶1(PDK1)相關。在一些實施例中，mTOR相關性疾病可為發炎、動脈粥樣硬化、牛皮癬、再狹窄、良性前列腺肥大、骨病症、胰臟炎、血管生成、糖尿病性視網膜病變、動脈粥樣硬化、關節炎、免疫病症、腎病或癌症。PI3K相關性疾病亦可包括可藉由調節PI3K活性進行預防、改善或治癒之任何疾病、病症或病狀。在一些實施例中，疾病之特徵在於PI3K活性異常。在一些實施例中，疾病之特徵在於PI3K突變。在此等實施例中，突變可存在於PI3K之激酶域中。

PI3K相關性疾病之實例包括涉及全身之免疫基疾病，包括例如類風濕性關節炎、過敏、哮喘、腎絲球性腎炎、狼瘡或與以上任一者相關之發炎。

PI3K相關性疾病之其他實例包括癌症，諸如乳癌、前列腺癌、結腸癌、子宮內膜癌、腦癌、膀胱癌、皮膚癌、子宮癌、卵巢癌、肺癌、胰臟

癌、腎癌、胃癌或血液科癌症。

在一些實施例中，血液科癌症為急性髓母細胞性白血病(AML)或慢性骨髓性白血病(CML)或B細胞淋巴瘤。

PI3K相關性疾病之其他實例包括肺病，諸如急性肺損傷(ALI)及成人呼吸窘迫症候群(ARDS)。

PI3K相關性疾病之其他實例包括骨關節炎、再狹窄、動脈粥樣硬化、骨病症、關節炎、糖尿病性視網膜病變、牛皮癬、良性前列腺肥大、發炎、血管生成、胰臟炎、腎病、發炎性腸病、重症肌無力、多發性硬化症或休格連氏症候群(Sjögren's syndrome)及其類似疾病。

如本文所用，術語「接觸」係指使指定部分在活體外系統或活體內系統中集合在一起。舉例而言，使PI3K與本發明化合物「接觸」包括向具有PI3K之個體或患者(諸如人類)投與本發明化合物以及例如將本發明化合物引入含有包含PI3K之細胞或經純化製劑之樣品中。

如本文所用，可互換使用之術語「個體」或「患者」係指任何動物，包括哺乳動物，較佳為小鼠、大鼠、其他齧齒動物、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長類動物，且最佳為人類。

如本文所用，片語「治療有效量」係指活性化合物或醫藥藥劑的引發由研究人員、獸醫、醫生或其他臨床醫師在組織、系統、動物、個體或人類中所尋求之生物或醫學反應之量。在一些實施例中，向患者或個體投與之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的劑量為約1 mg至約2 g、約1 mg至約1000 mg、約1 mg至約500 mg、約1 mg至約100 mg、約1 mg至50 mg、或約50 mg至約500 mg。

如本文所用，術語「治療」係指以下一或多者：(1)預防疾病；例如

預防可能易患疾病、病狀或病症但尚未經歷或顯示疾病之病理學或症狀之個體的疾病、病狀或病症；(2)抑制疾病；例如抑制正經歷或顯示疾病、病狀或病症之病理學或症狀之個體的疾病、病狀或病症(亦即遏制病理學及/或症狀之進一步發展)；及(3)改善疾病；例如改善正經歷或顯示疾病、病狀或病症之病理學或症狀之個體的疾病、病狀或病症(亦即逆轉病理學及/或症狀)，諸如降低疾病之嚴重性。

組合療法

一或多種其他醫藥藥劑，諸如化學治療劑、消炎劑、類固醇、免疫抑制劑以及Bcr-Abl、Flt-3、EGFR、HER2、JAK(例如JAK1或JAK2)、c-MET、VEGFR、PDGFR、cKit、IGF-1R、RAF、FAK、Akt、mTOR、PIM及AKT(例如AKT1、AKT2或AKT3)激酶抑制劑(諸如WO 2006/056399中所述者)或其他藥劑(諸如治療性抗體)可與本發明化合物組合用於治療PI3K相關性疾病、病症或病狀。一或多種其他醫藥藥劑可同時或依序向患者投與。

用於組合療法中之例示性抗體包括(但不限於)曲妥珠單抗(Trastuzumab)(例如抗HER2)、雷珠單抗(Ranibizumab)(例如抗VEGF-A)、貝伐單抗(Bevacizumab)(商品名阿伐斯汀(Avastin)，例如抗VEGF)、帕尼單抗(Panitumumab)(例如抗EGFR)、西妥昔單抗(Cetuximab)(例如抗EGFR)、利妥星(Rituxan)(抗CD20)及針對c-MET之抗體。

一或多種下列藥劑可與本發明化合物組合使用且呈示為非限制性清單：細胞生長抑制劑、順鉑(cisplatin)、小紅莓(doxorubicin)、泰索帝(taxotere)、泰素(taxol)、依託泊苷(etoposide)、伊立替康(irinotecan)、

開普拓(camptostar)、拓撲替康(topotecan)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel)、埃博黴素(epothilones)、他莫昔芬(tamoxifen)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、甲胺蝶呤(methoxtrexate)、替莫唑胺(temozolomide)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、SCH 66336、R115777、L778,123、BMS 214662、易瑞沙(Iressa)、塔西瓦(Tarceva)、針對EGFR之抗體、Gleevec™、甘樂能(intron)、阿糖胞苷(ara-C)、阿黴素(adriamycin)、癌得星(cytoxan)、吉西他濱(gemcitabine)、尿嘧啶氮芥(Uracil mustard)、氮芥(Chlormethine)、異環磷醯胺(Ifosfamide)、美法侖(Melphalan)、苯丁酸氮芥(Chlorambucil)、哌泊溴烷(Pipobroman)、三伸乙基蜜胺(Triethylenemelamine)、三伸乙基硫磷醯胺(Triethylenethiophosphoramine)、白消安(Busulfan)、亞硝脲氮芥(Carmustine)、環己亞硝脲(Lomustine)、鏈脲黴素(Streptozocin)、達卡巴嗪(Dacarbazine)、氟尿苷(Floxuridine)、阿糖胞苷(Cytarabine)、6-巯基嘌呤(6-Mercaptopurine)、6-硫鳥嘌呤(6-Thioguanine)、磷酸氟達拉濱(Fludarabine phosphate)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、亞葉酸(leucovirin)、ELOXATIN™、噴司他丁(Pentostatine)、長春花鹼(Vinblastine)、長春新鹼(Vincristine)、長春地辛(Vindesine)、博萊黴素(Bleomycin)、放線菌素(Dactinomycin)、道諾黴素(Daunorubicin)、小紅莓(Doxorubicin)、表柔比星(Epirubicin)、伊達比星(Idarubicin)、光神黴素(Mithramycin)、去氧柯福黴素(Deoxycoformycin)、絲裂黴素-C(Mitomycin-C)、L-天冬醯胺酶(L-Asparaginase)、替尼泊苷(Teniposide)、17α-乙炔雌二醇(17.alpha.-Ethinylestradiol)、己烯雌酚(Diethylstilbestrol)、睾酮(Testosterone)、潑尼松(Prednisone)、氟羥甲

基睾酮(Fluoxymesterone)、丙酸屈他雄酮(Dromostanolone propionate)、睾內酯(Testolactone)、乙酸甲地孕酮(Megestrolacetate)、甲潑尼龍(Methylprednisolone)、甲基睾酮(Methyltestosterone)、潑尼松龍(Prednisolone)、曲安奈德(Triamcinolone)、氯烯雌酚(Chlorotrianisene)、羥孕酮(Hydroxyprogesterone)、胺魯米特(Aminoglutethimide)、雌氮芥(Estramustine)、乙酸甲羥孕酮(Medroxyprogesteroneacetate)、亮丙瑞林(Leuprolide)、氟他胺(Flutamide)、托瑞米芬(Toremifene)、戈舍瑞林(goserelin)、順鉑(Cisplatin)、卡鉑(Carboplatin)、羥基脲(Hydroxyurea)、安吖啶(Amsacrine)、丙卡巴肼(Procarbazine)、米托坦(Mitotane)、米托蒽醌(Mitoxantrone)、左旋咪唑(Levamisole)、諾維本(Navelbene)、阿那曲唑(Anastrazole)、來曲唑(Letrazole)、卡培他濱(Capecitabine)、雷洛昔芬(Reloxafine)、卓洛昔芬(Droloxafine)、六甲蜜胺(Hexamethylmelamine)、阿伐斯汀(Avastin)、赫賽汀(herceptin)、百克沙(Bexxar)、維爾科德(Velcade)、澤瓦林(Zevalin)、曲森洛(Trisenox)、希羅達(Xeloda)、長春瑞濱(Vinorelbine)、卟吩姆(Porfimer)、愛必妥(Erbitux)、脂質體(Liposomal)、噻替派(Thiotepa)、六甲蜜胺(Altretamine)、美法侖(Melphalan)、曲妥珠單抗(Trastuzumab)、來曲唑(Lerozole)、氟維司群(Fulvestrant)、依西美坦(Exemestane)、氟維司群(Fulvestrant)、異環磷醯胺(Ifosfomide)、利妥昔單抗(Rituximab)、C225、坎帕斯(Campath)、氯法拉賓(Clofarabine)、克拉屈濱(cladribine)、阿非迪黴素(aphidicolon)、利妥星(rituxan)、舒尼替尼(sunitinib)、達沙替尼(dasatinib)、替紮他濱(tezacitabine)、Sml1、氟達

拉濱(fludarabine)、噴司他丁(pentostatin)、曲平(triapine)、代多克斯(didox)、曲米多克斯(trimidox)、阿米多克斯(amidox)、3-AP、MDL-101,731及苯達莫司汀(bendamustine)(曲安達(Treanda))。

例示性化學治療劑包括蛋白酶體抑制劑(例如硼替佐米(bortezomib))、沙利度胺(thalidomide)、雷利米德(revlimid)、及DNA破壞劑，諸如美法侖、小紅莓、環磷醯胺、長春新鹼、依託泊苷、亞硝脲氮芥及其類似物。

例示性類固醇包括皮質類固醇，諸如地塞米松(dexamethasone)或潑尼松。

例示性Bcr-Abl抑制劑包括美國專利第5,521,184號、WO 04/005281及美國第60/578,491號中揭示之屬類及種類之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

例示性適合Flt-3抑制劑包括如WO 03/037347、WO 03/099771及WO 04/046120中揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

例示性適合RAF抑制劑包括如WO 00/09495及WO 05/028444中揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

例示性適合FAK抑制劑包括如WO 04/080980、WO 04/056786、WO 03/024967、WO 01/064655、WO 00/053595及WO 01/014402中揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

例示性適合mTOR抑制劑包括如WO 2011/025889中揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施例中，本發明化合物可與一或多種其他激酶抑制劑(包括伊馬替尼(imatinib))組合使用，特定言之用於治療對伊馬替尼或其他激酶

抑制劑具有抗性之患者。

在一些實施例中，本發明化合物可與化學治療劑組合用於治療癌症(諸如多發性骨髓瘤)，且相較於對單獨化學治療劑之反應，可改良治療反應而不加劇其毒性作用。用於治療多發性骨髓瘤之其他醫藥藥劑之實例例如可包括(但不限於)美法侖、美法侖加潑尼松[MP]、小紅莓、地塞米松及維爾科德(Velcade)(硼替佐米)。用於治療多發性骨髓瘤之其他另外藥劑包括Bcr-Abl、Flt-3、RAF及FAK激酶抑制劑。累加或協同效應為組合本發明PI3K抑制劑與另一藥劑之所要結果。此外，多發性骨髓瘤細胞對諸如地塞米松之藥劑之抗性可在用本發明PI3K抑制劑治療後逆轉。藥劑可與本發明化合物組合於單一或連續劑型中，或藥劑可以單獨劑型同時或依序投與。

在一些實施例中，諸如地塞米松之皮質類固醇與本發明化合物組合投與患者，其中與連續相反，間歇投與地塞米松。

在一些其他實施例中，本發明化合物與其他治療劑之組合可在骨髓移植或幹細胞移植之前、期間及/或之後投與患者。

醫藥調配物及劑型

當用作醫藥劑時，本發明化合物可以醫藥組合物形式投與。此等組合物可以醫藥技術中熟知之方式製備，且視需要局部治療抑或全身性治療及欲治療之區域而定，可藉由多種途徑投與。投藥可為局部(包括經皮、表皮、經眼及投向黏膜，包括鼻內、陰道及直腸傳遞)、經肺(例如藉由吸入或吹入散劑或氣霧劑，包括使用噴霧器；氣管內或鼻內)、經口或非經腸投藥。非經腸投藥包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內或肌肉內注射或輸注；或顱內(例如鞘內或腦室內)投藥。非經腸投藥可呈單一團式劑量形

式，或可例如藉由連續灌注泵達成。用於局部投藥之醫藥組合物及調配物可包括經皮貼片、軟膏劑、洗劑、乳膏劑、凝膠劑、滴劑、栓劑、噴霧劑、液體及散劑。習知醫藥載劑、水性、粉末狀或油性基質、增稠劑及其類似物可為必需或合乎需要的。本發明亦包括含有作為活性成分之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種醫藥學上可接受之載劑(賦形劑)組合的醫藥組合物。在一些實施例中，組合物適於局部投藥。在製備本發明組合物時，活性成分通常與賦形劑混合、由賦形劑稀釋或封閉在該種載體內呈例如膠囊、藥囊、紙或其他容器形式。當賦形劑充當稀釋劑時，其可為充當活性成分之媒劑、載劑或介質之固體、半固體或液體物質。因此，組合物可呈錠劑、丸劑、散劑、口含錠、藥囊、扁囊劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣霧劑(呈固體形式或於液體介質中)、含有例如多達10重量%活性化合物之軟膏劑、軟質及硬質明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌包裝散劑之形式。

在製備調配物時，活性化合物可在與其他成分組合之前進行研磨以提供適當粒度。若活性化合物實質上不可溶，則其可研磨成粒度小於200目。若活性化合物實質上可溶於水，則粒度可藉由研磨調整以使得在調配物中實質上均一分佈，例如約40目。

可使用已知研磨程序(諸如濕磨)來研磨本發明化合物以獲得適於形成錠劑及其他調配物類型之粒度。本發明化合物之細粉狀(奈米顆粒)製劑可藉由此項技術中已知之方法製備，例如參見國際申請案第WO 2002/000196號。

適合賦形劑之一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯膠(gum acacia)、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃蓍膠、明

膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素、水、糖漿及甲基纖維素。調配物可另外包括：潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；濕潤劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑，諸如羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯；甜味劑；及調味劑。本發明之組合物可經調配以在藉由使用此項技術中已知之程序投與患者之後提供活性成分之快速、持續或延遲釋放。

組合物可調配成單位劑型，各劑量含有約5至約1000 mg(1 g)、更通常約100至約500 mg活性成分。術語「單位劑型」係指適合作為用於人類個體及其他哺乳動物之單一劑量之物理個別單元，各單元含有經計算以產生所要治療效果之預定量之活性物質以及適合醫藥賦形劑。

在一些實施例中，本發明組合物含有約5至約50 mg活性成分。一般技術者應瞭解此表示組合物含有約5至約10、約10至約15、約15至約20、約20至約25、約25至約30、約30至約35、約35至約40、約40至約45、或約45至約50 mg活性成分。

在一些實施例中，本發明組合物含有約50至約500 mg活性成分。一般技術者應瞭解此表示組合物含有約50至約100、約100至約150、約150至約200、約200至約250、約250至約300、約350至約400、或約450至約500 mg活性成分。

在一些實施例中，本發明組合物含有約500至約1000 mg活性成分。一般技術者應瞭解此表示組合物含有約500至約550、約550至約600、約600至約650、約650至約700、約700至約750、約750至約800、約800至約850、約850至約900、約900至約950、或約950至約1000 mg活性成分。

本文所述之化合物之類似劑量可用於本發明之方法及用途中。

活性化合物可在廣泛劑量範圍內有效且通常以醫藥有效量投與。然而，應瞭解實際投與之化合物之量將通常由醫師根據相關情形來確定，該等情形包括欲治療之病狀、所選投藥途徑、投與之實際化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重性及其類似情形。

對於製備諸如錠劑之固體組合物，將主要活性成分與醫藥賦形劑混合以形成含有本發明化合物之均質混合物的固體預調配組合物。當稱此等預調配組合物為均質時，活性成分通常均勻分散在整個組合物中以使組合物可易於再分成等效單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。此固體預調配物接著再分成含有例如約0.1至約1000 mg本發明活性成分之上述類型之單位劑型。

本發明之錠劑或丸劑可經包覆或以其他方式混配以提供給予作用延長之優勢之劑型。舉例而言，錠劑或丸劑可包含內部劑量組分及外部劑量組分，後者呈位於前者之上之包膜形式。兩種組分可由用於抵抗胃中之崩解且允許內部組分完整進入十二指腸或延遲釋放之腸溶層分隔開。多種物質可用於此等腸溶層或包衣，此等物質包括多種聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠(shellac)、十六醇及乙酸纖維素之物質之混合物。

本發明之化合物及組合物可併入以用於經口或藉由注射投藥之液體形式包括水溶液、經適當調味之糖漿、水性或油性懸浮液、及經調味之乳液，其含有可食用油(諸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)以及酏劑及類似醫藥媒劑。

用於吸入或吹入之組合物包括於醫藥學上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液、及散劑。液體或固體組合物可含有如上所述之醫藥學上可接受之適合賦形劑。在一些實施例中，組合物藉由經口或

經鼻呼吸途徑投與以達成局部或全身性作用。組合物可藉由使用惰性氣體進行霧化。霧化溶液可直接自霧化裝置呼吸或霧化裝置可連接於面罩(face masks，tent)或間歇式正壓呼吸機。溶液、懸浮液或散劑組合物可經口或經鼻自以適當方式傳遞調配物之裝置投與。

局部調配物可含有一或多種習知載劑。在一些實施例中，軟膏劑可含有水及一或多種選自例如液體石蠟、聚氧乙烯烷基醚、丙二醇、白凡士林(white Vaseline)及其類似物之疏水性載劑。乳膏劑之載劑組成可基於水與甘油及一或多種其他組分(例如單硬脂酸甘油酯、PEG-單硬脂酸甘油酯及十六基硬脂醇)之組合。可使用異丙醇及水，適當時與其他組分(諸如甘油、羥乙基纖維素及其類似物)組合來調配凝膠劑。在一些實施例中，局部調配物含有至少約0.1、至少約0.25、至少約0.5、至少約1、至少約2或至少約5 wt%本發明化合物。局部調配物可適當地包裝於例如100 g之管中，該等管視情況連同有治療所選適應症，例如牛皮癬或其他皮膚病狀之說明書。

投與患者之化合物或組合物之量將視所投與物、投藥目的(諸如預防或治療)、患者狀態、投藥方式及其類似因素而變化。在治療應用中，組合物可以足以治癒或至少部分遏制疾病及其併發症之症狀的量投與已罹患該疾病之患者。有效劑量將取決於所治療之疾病病狀以及主治臨床醫師按照諸如疾病之嚴重性、患者之年齡、體重及一般狀況及其類似因素之因素進行的判斷。

投與患者之組合物可呈上述醫藥組合物形式。此等組合物可藉由習知滅菌技術滅菌，或可經無菌過濾。水溶液可包裝用於按原樣使用或可凍乾，其中凍乾製劑在投藥之前與無菌水性載劑組合。化合物製劑之pH值

通常將介於3與11之間、更佳為5至9且最佳為7至8。應瞭解使用某些上述賦形劑、載劑或穩定劑將導致形成醫藥鹽。

本發明化合物之治療劑量可根據例如治療所欲達成之特定用途、化合物之投與方式、患者之健康及狀況、及處方醫師之判斷而變化。本發明化合物在醫藥組合物中之比例或濃度可視許多因素，包括劑量、化學特徵(例如疏水性)及投藥途徑而變化。舉例而言，本發明化合物可以含有約0.1至約10% w/v化合物之生理緩衝水溶液形式提供以用於非經腸投藥。一些典型劑量範圍為每天每公斤體重約1 μg至約1 g。在一些實施例中，劑量範圍為每天每公斤體重約0.01 mg至約100 mg。劑量可能取決於諸如疾病或病症之類型及進展程度、特定患者之總體健康狀態、所選化合物之相對生物功效、賦形劑之配方、及其投藥途徑之變數。有效劑量可自由活體外或動物模型測試系統獲得之劑量-反應曲線外推而來。

本發明組合物可進一步包括一或多種其他醫藥藥劑，諸如化學治療劑、類固醇、消炎化合物或免疫抑制劑，其實例列於本文中。

經標記化合物及分析方法

本發明之另一態樣係關於本發明之經標記化合物(放射性標記、螢光標記等)，其將不僅適用於成像技術中，而且亦適用於定位及定量組織樣品(包括人類)中之PI3K及藉由抑制經標記化合物之結合來鑒別PI3K配位體的活體外分析與活體內分析兩者中。因此，本發明包括含有此等經標記化合物之PI3K分析。

本發明進一步包括本發明之經同位素標記化合物。「同位素」或「放射性標記」化合物為其中一或多個原子經原子質量或質量數不同於在自然界中通常所見(亦即天然存在)之原子質量或質量數的原子置換或取代的本

發明化合物。可併入本發明化合物中之適合放射性核種包括(但不限於)^{3}H(對於氚而言，亦寫作T)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{18}F、^{35}S、^{36}Cl、^{82}Br、^{75}Br、^{76}Br、^{77}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I及^{131}I。併入本發明放射性標記化合物中之放射性核種將視彼放射性標記化合物之特定應用而定。舉例而言，對於活體外PI3K標記及競爭分析，併有^{3}H、^{14}C、^{82}Br、^{125}I、^{131}I、^{35}S或之化合物將通常最適用。對於放射性成像應用，^{11}C、^{18}F、^{125}I、^{123}I、^{124}I、^{131}I、^{75}Br、^{76}Br或^{77}Br將通常最適用。

應瞭解「放射性標記」或「經標記化合物」為已併有至少一種放射性核種之化合物。在一些實施例中，放射性核種係選自由^{3}H、^{14}C、^{125}I、^{35}S及^{82}Br組成之群。在一些實施例中，本文所述之任何化合物之一或多個H原子各自經氚原子置換。

本發明可進一步包括使放射性同位素併入本發明化合物中之合成方法。使放射性同位素併入有機化合物中之合成方法在此項技術中為熟知的且一般技術者將易於認識到適用於本發明化合物之方法。

在篩檢分析中可使用本發明之經標記化合物來鑒別/評估化合物。舉例而言，可藉由追蹤標記以監測經標記之新近合成或鑒別之化合物(亦即測試化合物)在與PI3K接觸時之濃度變化來評估其結合PI3K的能力。舉例而言，可評估測試化合物(經標記)降低已知會結合PI3K之另一化合物(亦即標準化合物)之結合的能力。因此，測試化合物與標準化合物競爭結合PI3K之能力直接與其結合親和力相關。反之，在一些其他篩檢分析中，標準化合物經標記且測試化合物未標記。因此，監測經標記標準化合物之濃度以評估標準化合物與測試化合物之間的競爭，且因此確定測試化合物之相對結合親和力。

套組

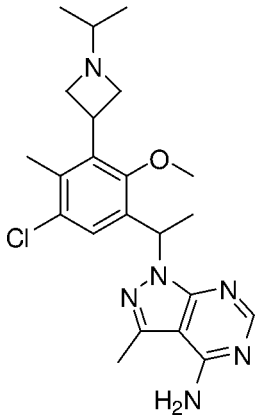
本發明亦包括適用於例如治療或預防PI3K相關性疾病或病症(諸如癌症)之醫藥套組，其包括一或多個含有包含治療有效量之本發明化合物之醫藥組合物的容器。此等套組必要時可進一步包括一或多種各種習知醫藥套組組分，諸如含一或多種醫藥學上可接受之載劑之容器、其他容器等，如對熟習此項技術者而言顯而易見。呈插頁或標籤形式之指示欲投與之組分之量、投藥指導原則、及/或混合組分之指導原則的說明書亦可包括在套組中。

本發明將藉由特定實例之方式更詳細描述。下列實例係出於說明目的而提供，且不欲以任何方式限制本發明。熟習此項技術者將易於認識到可進行改變或修改以產生基本上相同結果之多種非關鍵參數。已根據至少一種本文所述之分析發現實例之化合物為PI3K抑制劑。

實例

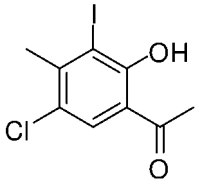
除非另外規定，否則含有一或多個對掌性中心之以下實例化合物係以外消旋物形式或以異構混合物形式獲得。任何以下產物之所指示之鹽化學計量僅意欲指示可能之化學計量，且不應解釋為排除可能以其他化學計量形成鹽。縮寫「h」及「min」分別指小時及分鐘。

實例1. 1-{1-[5-氯-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺雙(三氟乙酸鹽)



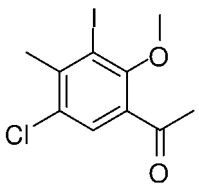
2-TFA

步驟1. 1-(5-氯-2-羥基-3-碘-4-甲基苯基)乙酮



向1-(5-氯-2-羥基-4-甲基苯基)乙酮(來自Oakwood，50.0 g，271 mmol)於乙酸(300 mL)中之攪拌溶液中添加*N*-碘丁二醯亞胺(73.1 g，325 mmol)且在加熱包上歷經3.5小時在60~80℃之間攪拌所得混合物，接著冷卻至室溫並攪拌隔夜。分數份添加水(500 mL)至混合物中，此舉導致形成深色固體。在攪拌10分鐘之後，在另外用水洗滌下過濾固體。在真空下乾燥淺棕色至深棕色固體4小時，接著歷經週末風乾得到81.3 g(97%)所要產物。$C_9H_9ClIO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 310.9；實驗值：311.0。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 13.21 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.63 (s, 3H) ppm。

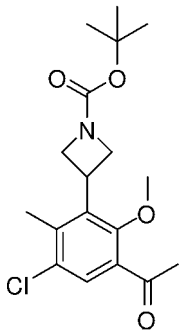
步驟2. 1-(5-氯-3-碘-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙酮



添加碳酸鉀(72.4 g，524 mmol)至1-(5-氯-2-羥基-3-碘-4-甲基苯基)乙酮(81.3 g，262 mmol)及碘代甲烷(19.6 mL，314 mmol)於*N,N*-二甲基

甲醯胺(250 mL)中之混合物中。在室溫下攪拌混合物4小時。添加水(500 mL)且攪拌15分鐘。過濾深色固體且在真空中乾燥得到42.3 g所要產物。濾液用EtOAc(4×)萃取。合併之濾液用水(2×)及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。在真空中乾燥固體再得到37.2 g所要產物。產物不經進一步純化即使用。$C_{10}H_{11}ClIO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 324.9；實驗值：325.0。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.62 (s, 3H) ppm。

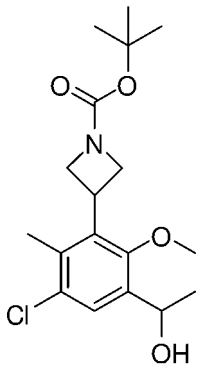
步驟3. 3-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



將鋅(1.71 g，26.2 mmol)懸浮於*N,N*-二甲基甲醯胺(45.0 mL)中且添加1,2-二溴乙烷(210 μL，2.5 mmol)。在60℃下加熱混合物10分鐘且接著冷卻至室溫。添加氯三甲基矽烷(330 μL，2.6 mmol)且在60℃下攪拌10分鐘並冷卻至室溫。接著添加3-碘氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(來自Oakwood，6.25 g，22.1 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(5.0 mL)中之溶液且在室溫下攪拌混合物1小時。依序添加1-(5-氯-3-碘-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙酮(5.00 g，15.4 mmol)、三-(2-呋喃基)膦(358 mg，1.54 mmol)及參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(0.70 g，0.77 mmol)且升溫反應混合物至70℃並攪拌隔夜。冷卻混合物至室溫且於乙酸乙酯(EtOAc)與飽和NH_4Cl溶液之間分配。分離各層且水層進一步用EtOAc(2×)萃取。合併之有機物用水

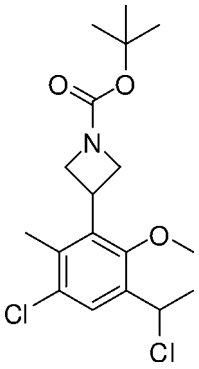
及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，且濃縮。殘餘物在矽膠上用含0-30% EtOAc之己烷溶離純化得到3.0 g(55%)呈橙色固體狀之所要產物。$C_{18}H_{24}ClNO_4Na$之LCMS計算值：$(M+Na)^+$: m/z = 376.1；實驗值：376.0。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52 (s, 1H), 4.32, (m, 2H), 4.16 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.45 (s, 9H) ppm。

步驟4. 3-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



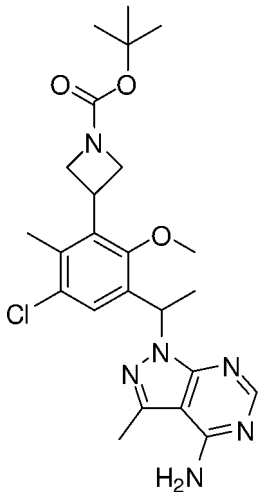
在0℃下向3-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.3 g，3.7 mmol)於甲醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加四氫硼酸鈉(0.167 g，4.41 mmol)。在0~5℃下攪拌混合物1小時。反應用水淬滅且用EtOAc(3×)萃取。合併之萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮得到1.3 g(100%)所要產物。$C_{18}H_{26}ClNO_4Na$之LCMS計算值：$(M+Na)^+$: m/z = 378.2；實驗值：378.1。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37 (s, 1H), 5.10 (q, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.14 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.44 (s, 9H) ppm。

步驟5. 3-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



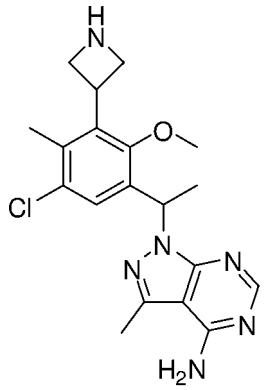
稱量三聚氯化氰(來自Aldrich，1.22 g，6.62 mmol)至燒瓶中且添加*N,N*-二甲基甲醯胺(0.512 mL，6.62 mmol)。在攪拌數分鐘之後，添加3-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.5 g，4.2 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水，且接著用二氯甲烷稀釋。分離各層且有機物用飽和$NaHCO_3$溶液、水、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，並濃縮。所得殘餘物在矽膠上用含0-35% EtOAc之己烷溶離純化得到所要產物(1.36 g，86%)。$C_{13}H_{17}ClNO$之LCMS計算值：$(M\text{-}Cl\text{-}Boc+H)^+$: m/z = 238.1；實驗值：238.1。$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.46 (s, 1H), 5.44, (q, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.18-4.10 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.79 (d, 3H), 1.44 (s, 9H) ppm。

步驟6. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



在室溫下，添加氫化鈉(0.32 g，8.0 mmol)至3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(來自ChemBridge，0.59 g，4.0 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(20 mL)中之懸浮液中。在室溫下攪拌所得混合物25分鐘，在該時間期間懸浮液變成接近澄清溶液。向所得混合物中添加3-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.35 g，3.61 mmol，來自實例1，步驟5)於*N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液。混合物在50℃下攪拌隔夜。在冷卻之後，混合物用水稀釋且用EtOAc(2×)萃取。合併之萃取物用水及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，且濃縮。所得殘餘物在矽膠上用含0-10% MeOH之二氯甲烷溶離純化得到1.03 g(59%)呈黃色膠狀之所要產物。將外消旋產物施加在Phenomenex Lux-纖維素2管柱(21.1×250 mm，5微米粒度)上，用含10%乙醇之己烷以流速18 mL/min溶離，每次注射4 mg，得到兩種對映異構體。第一峰之滯留時間為8.34分鐘且第二峰之滯留時間為10.92分鐘。峰1(463 mg)，$C_{24}H_{32}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 487.2；實驗值：487.1。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.21 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.30, (q, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.17~4.00 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.76 (d, 3H), 1.37 (s, 9H) ppm。

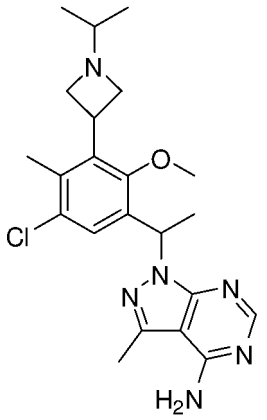
步驟7. 1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽



2-HCl

向3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(318 mg，0.653 mmol)(來自以上之峰1)於二氯甲烷(3.2 mL)中之溶液中添加4.0 M氯化氫之1,4-二噁烷溶液(1.6 mL，6.5 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物75分鐘。蒸發溶劑且在真空中乾燥殘餘物得到0.30 g呈雙HCl鹽形式之所要產物。$C_{19}H_{24}ClN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 387.2；實驗值：387.1。

步驟8. 1-{1-[5-氯-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺雙(三氟乙酸鹽)

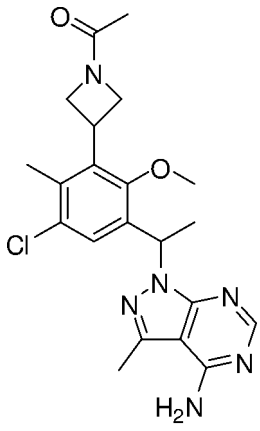


2-TFA

向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(58 mg，0.13 mmol)、丙酮(18.5 μL，0.252 mmol)及三乙胺(54.5 μL，0.391 mmol)於二氯甲烷(1.0 mL)中之混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉之樹脂(108 mg，0.249 mmol)。在

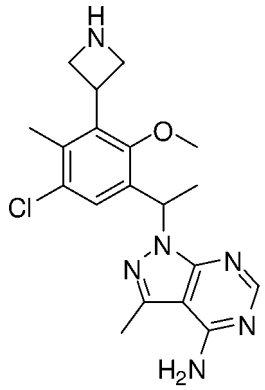
室溫下攪拌所得混合物3小時。過濾混合物且濃縮。粗產物使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到50 mg(60%)呈TFA鹽形式之所要產物。$C_{22}H_{30}ClN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 429.2；實驗值：429.1。產物分離為單一對映異構體。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.47 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.29 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.15 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.06 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.39~3.27 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.75 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.11 (dd, *J* = 6.0, 3.8 Hz, 6H) ppm。

實例2. 1-{1-[3-(1-乙醯基氮雜環丁烷-3-基)-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸鹽



TFA

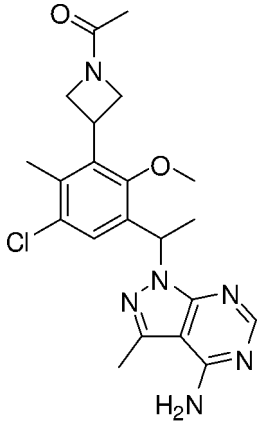
步驟1. 1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽



2-HCl

向外消旋3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸*第三丁*酯(146 mg，0.300 mmol)(來自實例1步驟6之外消旋中間物)於二氯甲烷(1.5 mL)中之溶液中添加4.0 M氯化氫之1,4-二噁烷溶液(0.75 mL，3.0 mmol)。在室溫下攪拌2小時之後，蒸發溶劑且在真空中乾燥所得殘餘物得到138 mg呈HCl鹽形式之所要產物。$C_{19}H_{24}ClN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 387.2；實驗值：387.1。

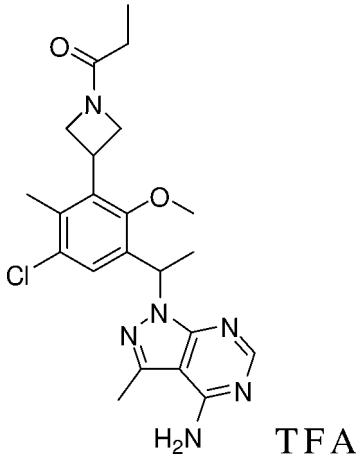
步驟2. 1-{1-[3-(1-乙醯基氮雜環丁烷-3-基)-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸鹽



向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(20.0 mg，0.0435 mmol，來自實例2，步驟1)及三乙胺(30.3 μL，0.217 mmol)於二氯甲烷(0.20 mL)中之混合物中添加乙醯氯(6.18 μL，0.0870 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌隔

夜。蒸發溶劑且粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈TFA鹽形式之所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{21}H_{26}ClN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 429.2；實驗值：429.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.35 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.26 (q, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.28~4.20 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.75~1.71 (m, 6H) ppm。

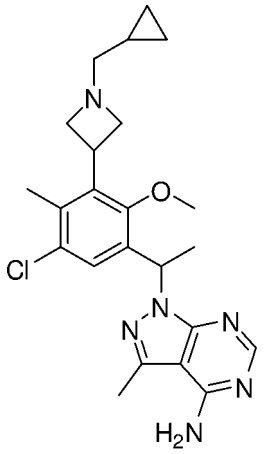
實例3. 1-{1-[5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(1-丙醯基氮雜環丁烷-3-基)苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸鹽



TFA

此化合物係使用與實例2之程序類似之程序，用丙醯氯替代乙醯氯來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{22}H_{28}ClN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 443.2；實驗值：443.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 8.30 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.25 (q, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.27~4.18 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (q, 2H), 1.72 (d, 3H), 0.93 (t, 3H) ppm。

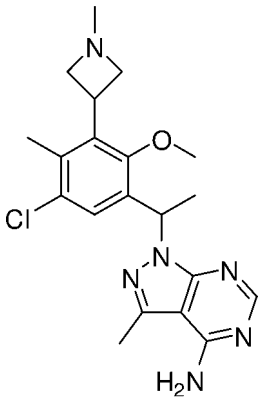
實例4. 1-(1-{5-氯-3-[1-(環丙基甲基)氮雜環丁烷-3-基]-2-甲氧基-4-甲基苯基}乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺雙(三氟乙酸鹽)



2-TFA

此化合物係使用與實例1之程序類似之程序，用來自實例2，步驟1之外消旋1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽及環丙烷甲醛(來自Aldrich)替代丙酮來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{23}H_{30}ClN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 441.2；實驗值：441.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.06 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.96 (q, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.45 (d, 3H), 0.64 (m, 1H), 0.24 (m, 2H), 0.01 (m, 2H) ppm。

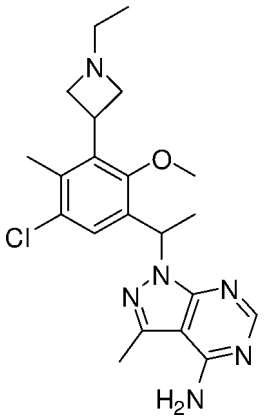
實例5. 1-{1-[5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



此化合物係使用與實例1之程序類似之程序，用來自實例2，步驟1之外消旋1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽及甲醛替代丙酮來製備。粗物質使用

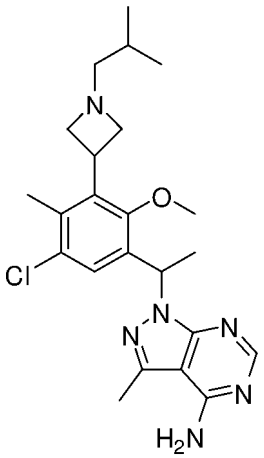
RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{20}H_{26}ClN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 401.2；實驗值：401.2。

實例6. 1-{1-[5-氯-3-(1-乙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



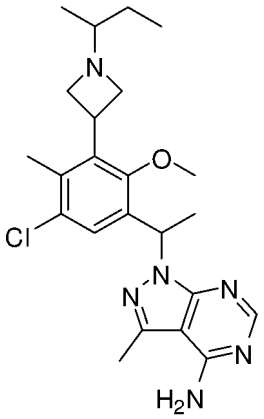
此化合物係使用與實例1之程序類似之程序，用來自實例2，步驟1之外消旋1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽及乙醛替代丙酮來製備。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{21}H_{28}ClN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 415.2；實驗值：415.1。

實例7. 1-{1-[5-氯-3-(1-異丁基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



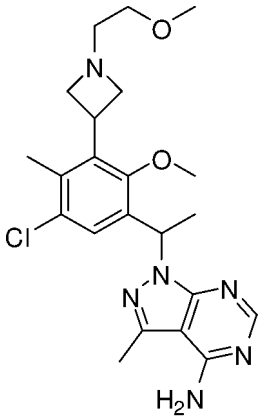
此化合物係使用與實例1之程序類似之程序，用來自實例2，步驟1之外消旋1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽及異丁醛替代丙酮來製備。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{23}H_{32}ClN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 443.2；實驗值：443.1。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.29 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.37 (q, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.05 (t, 1H), 2.86 (t, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.18 (d, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.82 (d, 3H), 1.62 (m, 1H), 0.89 (d, 6H) ppm。

實例8. 1-{1-[3-(1-第二丁基氮雜環丁烷-3-基)-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



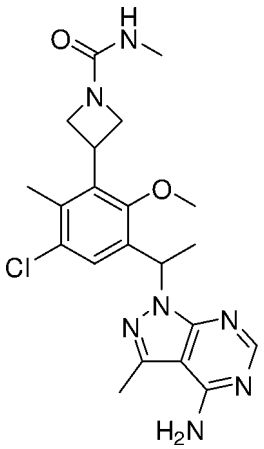
此化合物係使用與實例1之程序類似之程序，用來自實例2，步驟1之外消旋1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽及2-丁酮替代丙酮來製備。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物。產物以非對映異構體之混合物形式分離。$C_{23}H_{32}ClN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 443.2；實驗值：443.1。

實例9. 1-(1-{5-氯-2-甲氧基-3-[1-(2-甲氧基乙基)氮雜環丁烷-3-基]-4-甲基苯基}乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



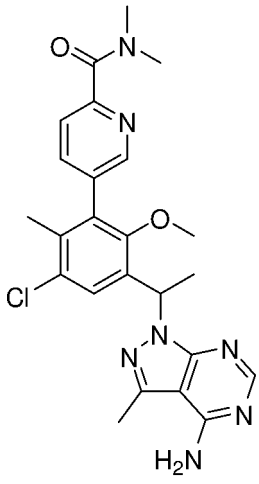
此化合物係使用與實例1之程序類似之程序，用來自實例2，步驟1之外消旋1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽及甲氧基乙醛替代丙酮來製備。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{22}H_{30}ClN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 445.2；實驗值：445.2。

實例10. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-N-甲基氮雜環丁烷-1-甲醯胺



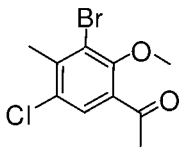
此化合物係使用與實例2之程序類似之程序，用異氰酸甲酯替代乙醯氯來製備。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{21}H_{27}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 444.2；實驗值：444.2。

實例11. 5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)



2-TFA

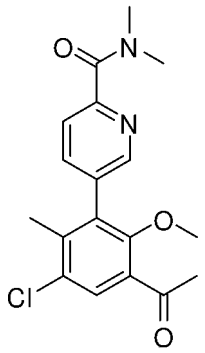
步驟1. 1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙酮



向1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙酮(5.00 g，25.2 mmol，來自Oakwood)於乙酸(100 mL)中之攪拌溶液中添加*N*-溴丁二醯亞胺(4.93 g，

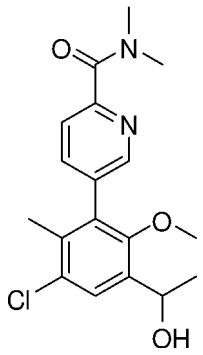
27.7 mmol)且在100℃下加熱所得混合物18小時。在冷卻至環境溫度之後，反應混合物在真空中濃縮，接著用飽和碳酸氫鈉中和，濾出不溶性丁二醯亞胺。濾液用EtOAc萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮至乾燥。殘餘物在矽膠上用含0至50% EtOAc之己烷溶離純化得到所要產物(2.66 g，38%)。$C_{10}H_{11}BrClO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 277.0；實驗值：277.0。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.70 (1H, s), 3.77 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.50 (3H, s) ppm。

步驟2. 5-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺



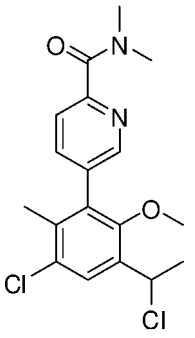
向1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙酮(0.38 g，1.4 mmol)及*N,N*-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶-2-甲醯胺(來自PepTech，0.46 g，1.6 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)中之混合物中添加含碳酸鉀(0.38 g，2.7 mmol)之水(2 mL)。反應混合物用N_2鼓泡。添加肆(三苯膦)鈀(0)(0.095 g，0.082 mmol)且反應在100℃下攪拌隔夜。反應用水稀釋，用EtOAc萃取。合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，濃縮且在矽膠上(用含0-100% EtOAc之己烷溶離)純化得到所要產物。$C_{18}H_{20}ClN_2O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 347.1；實驗值：347.1。

步驟3. 5-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺



向5-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(106 mg，0.306 mmol)於甲醇(2 mL)中之在0℃下冷卻的溶液中添加四氫硼酸鈉(14 mg，0.37 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時，接著用水淬滅，用EtOAc萃取。有機層經$MgSO_4$乾燥且濃縮得到粗醇。$C_{18}H_{22}ClN_2O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 349.1；實驗值：349.1。

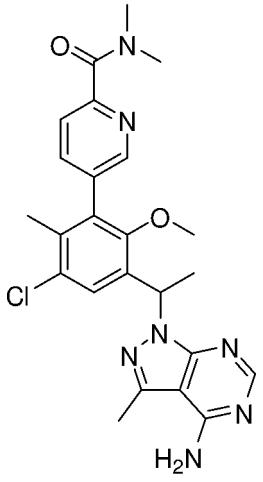
步驟4. 5-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺



在室溫下添加三聚氯化氰(85 mg，0.46 mmol)至*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.036 mL，0.46 mmol)中。在形成白色固體(10分鐘)之後，依次添加二氯甲烷(2 mL)及5-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(115 mg，0.330 mmol，來自實例11，步驟3)。在添加之後，混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水，且接著用二氯甲烷稀釋。有機相用飽和$NaHCO_3$溶液、水及鹽水洗滌，接著經$MgSO_4$乾燥，濃縮。殘餘物在矽膠上(用含0至80% EtOAc之己烷溶離)純化得到所要產物(76 mg，63%)。$C_{18}H_{21}Cl_2N_2O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 367.1；實驗值：

367.0。

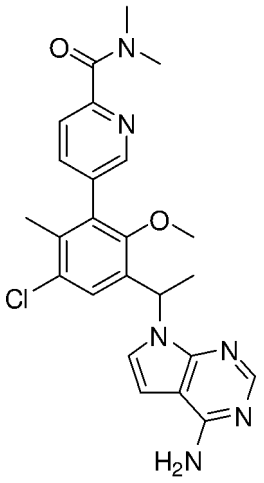
步驟5. 5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)



2-TFA

在0℃下向3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(6.1 mg，0.041 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.4 mL)中之溶液中添加氫化鈉(60%，2.0 mg，0.082 mmol)且在室溫下攪拌混合物10分鐘。向所得混合物中添加5-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(15.0 mg，0.0408 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.2 mL)中之溶液。混合物在室溫下攪拌隔夜。粗混合物經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈雙TFA鹽形式之所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{24}H_{27}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 480.2；實驗值：480.1。

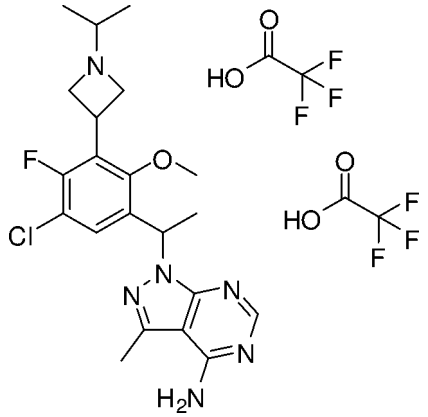
實例12. 5-{3-[1-(4-胺基-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺三氟乙酸鹽



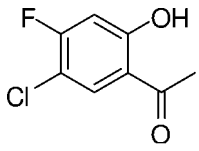
TFA

向7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺硫酸鹽(來自Oakwood，20 mg，0.086 mmol)、碳酸銫(42 mg，0.13 mmol)及碘化鉀(1.4 mg，0.0086 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.91 mL)中之混合物中添加5-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(32 mg，0.086 mmol)且在140℃下攪拌所得混合物1小時。混合物用甲醇稀釋且經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{24}H_{26}ClN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 465.2；實驗值：465.1。

實例13. 1-{1-[5-氯-4-氟-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺雙(三氟乙酸鹽)

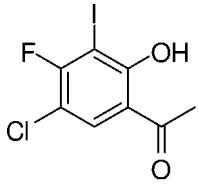


步驟1. 1-(5-氯-4-氟-2-羥基苯基)乙酮



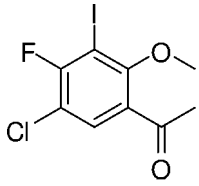
在N_2下在攪拌下向4-氯-3-氟苯酚(來自Aldrich，20 g，100 mmol)中添加乙醯氯(14.1 mL，199 mmol)。所得混合物在室溫下快速變成澄清溶液且其在60℃下加熱2小時。分數份向所得混合物中添加三氯化鋁(25.0 g，187 mmol)且在180℃下加熱反應混合物30分鐘。固體在高溫下緩慢溶解。接著冷卻反應混合物至室溫同時小心渦旋燒瓶以使固體在燒瓶內部形成薄層，且接著在於冰浴中冷卻並攪拌隔夜下用1.0 N HCl(300 mL)緩慢淬滅。黃色沈澱物用水洗滌且在真空下乾燥得到呈黃色固體狀之所要產物(23.8 g)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。

步驟2. 1-(5-氯-4-氟-2-羥基-3-碘苯基)乙酮



1-(5-氯-4-氟-2-羥基苯基)乙酮(23.8 g，126 mmol)於乙酸(100 mL)中之溶液用*N*-碘丁二醯亞胺(34.1 g，151 mmol)處理且在70℃下攪拌2小時。濃縮反應混合物，用EtOAc稀釋且用飽和$NaHCO_3$溶液淬滅直至起泡停止。分離有機層，用水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且汽提得到所要產物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

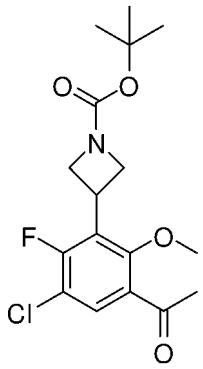
步驟3. 1-(5-氯-4-氟-3-碘-2-甲氧基苯基)乙酮



將1-(5-氯-4-氟-2-羥基-3-碘苯基)乙酮(13 g，41 mmol)溶解於*N,N*-

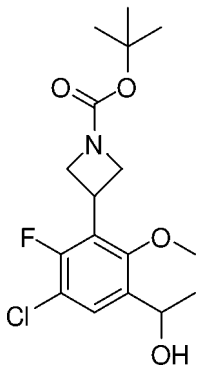
二甲基甲醯胺(41.3 mL)中。依次添加碘代甲烷(3.9 mL，62 mmol)及碳酸鉀(11 g，83 mmol)。在60℃下加熱反應1小時。冷卻混合物至室溫，用乙醚稀釋。分離有機層併合併，用水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，濃縮且在矽膠上(用含0至10% EtOAc之己烷溶離)純化得到所要產物(10 g，70%)。$C_9H_8ClFIO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 328.9；實驗值：328.9。

步驟4. 3-(3-乙醯基-5-氯-6-氟-2-甲氧基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



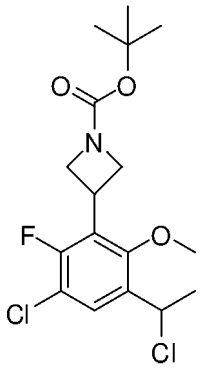
將鋅(0.682 g，10.4 mmol)與1,2-二溴乙烷(0.0598 mL，0.694 mmol)一起懸浮於*N,N*-二甲基甲醯胺(12 mL)中。在70℃下加熱混合物10分鐘且接著冷卻至室溫。逐滴添加氯三甲基矽烷(0.088 mL，0.69 mmol)且持續攪拌1小時。接著添加3-碘氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2.5 g，8.7 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液且在40℃下加熱混合物1小時，隨後添加1-(5-氯-4-氟-3-碘-2-甲氧基苯基)乙酮(3.0 g，9.1 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(0.16 g，0.17 mmol)及三-(2-呋喃基)膦(0.081 g，0.35 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(20 mL)中之混合物。升溫反應混合物至70℃且攪拌隔夜。接著冷卻混合物至室溫且於乙醚與飽和NH_4Cl溶液之間分配。有機層用水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，濃縮且在矽膠上(用含0至25% EtOAc之己烷溶離)純化得到所要產物(0.8 g)。$C_{17}H_{21}ClFNO_4Na$之LCMS計算值：$(M+Na)^+$: m/z = 380.1；實驗值：380.1。

步驟5. 3-[3-氯-2-氟-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



向3-(3-乙醯基-5-氯-6-氟-2-甲氧基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.17 g，0.48 mmol)於甲醇(3 mL)中之在0℃下冷卻的溶液中添加四氫硼酸鈉(0.022 g，0.57 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時，接著用水淬滅，用EtOAc萃取。合併有機層，經$MgSO_4$乾燥且濃縮得到粗醇(0.19 g)。$C_{17}H_{23}ClFNO_4Na$之LCMS計算值：$(M+Na)^+$: m/z = 382.1；實驗值：382.0。

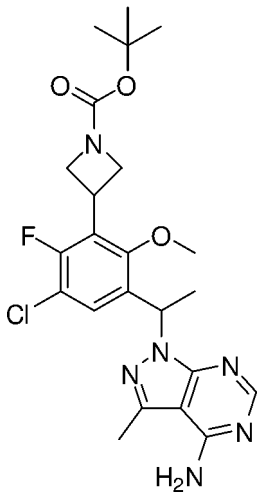
步驟6. 3-[3-氯-5-(1-氯乙基)-2-氟-6-甲氧基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



在室溫下添加三聚氯化氰(140 mg，0.78 mmol)至*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.059 mL，0.77 mmol)中。在形成白色固體(約10分鐘)之後，依次添加二氯甲烷(4 mL)及3-[3-氯-2-氟-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(197 mg，0.547 mmol)。在添加之後，混合物在室溫下攪

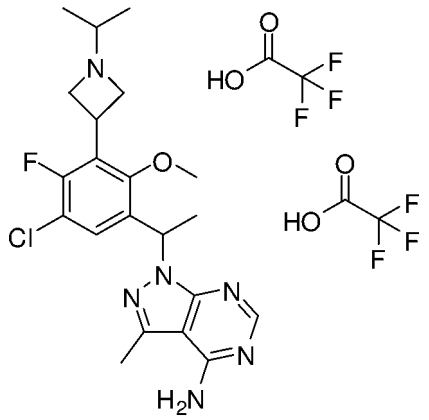
拌隔夜。添加水，且接著用二氯甲烷稀釋。有機相用飽和$NaHCO_3$溶液、水及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，且濃縮。所得殘餘物在矽膠上(用含0至30% EtOAc之己烷溶離)純化得到所要產物(110 mg，53%)。

步驟7. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氟-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



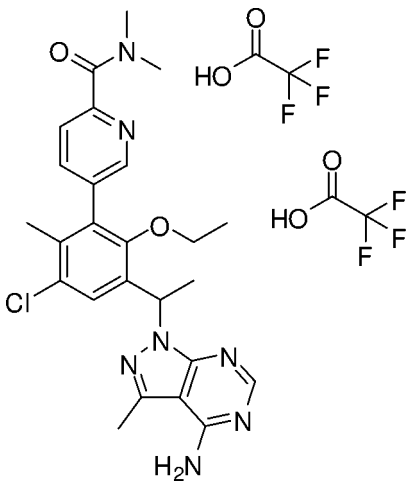
在0℃下向3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(7.9 mg，0.053 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.6 mL)中之溶液中添加氫化鈉(60%，2.5 mg，0.11 mmol)且在室溫下攪拌混合物10分鐘。向混合物中添加3-[3-氯-5-(1-氯乙基)-2-氟-6-甲氧基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(20 mg，0.053 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.3 mL)中之溶液。反應混合物在35℃下攪拌隔夜，接著用水淬滅，用乙醚萃取。合併之有機層經$MgSO_4$乾燥且濃縮得到所要產物，其直接用於下一步驟中。$C_{23}H_{29}ClFN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 491.2；實驗值：491.1。

步驟8. 1-{1-[5-氯-4-氟-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺雙(三氟乙酸鹽)

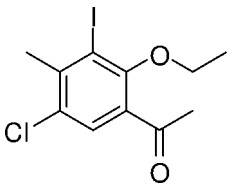


在室溫下，3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氟-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(14 mg，0.028 mmol)於二氯甲烷(0.2 mL)中之混合物用4.0 M氯化氫之二噁烷溶液(0.2 mL，0.8 mmol)處理1小時，且接著移除溶劑得到1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺HCl鹽。向粗HCl鹽於乙腈(0.1 mL)/甲醇(0.1 mL)/四氫呋喃(0.1 mL)中之混合物中依次添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.1 mL，0.6 mmol)及丙酮(0.050 mL，0.68 mmol)。攪拌混合物30分鐘，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.030 g，0.14 mmol)。反應在室溫下攪拌隔夜，接著淬滅且經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈TFA鹽形式之所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{21}H_{27}ClFN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 433.2；實驗值：433.1。

實例14. 5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)

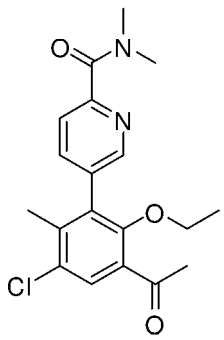


步驟1. 1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙酮



將1-(5-氯-2-羥基-3-碘-4-甲基苯基)乙酮(18.9 g，60.9 mmol)(來自實例1，步驟1)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(60.8 mL)中。依次添加碘乙烷(7.3 mL，91 mmol)及碳酸鉀(17 g，120 mmol)。在60℃下加熱反應1小時。冷卻混合物至室溫，用乙醚稀釋。合併有機層，用水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，濃縮且在矽膠上(用含0-10% EtOAc之己烷溶離)純化得到所要產物(18.9 g，91.7%)。$C_{11}H_{13}ClIO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 339.0；實驗值：339.0。

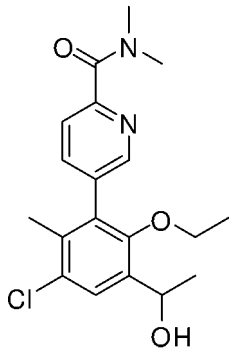
步驟2. 5-(3-乙醯基-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺



向1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙酮(0.69 g，2.0 mmol)及

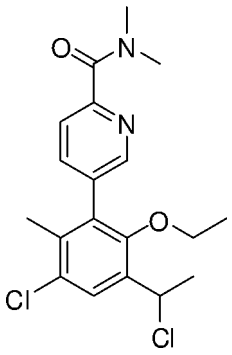
N,N-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶-2-甲醯胺(0.68 g，2.4 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物中添加含碳酸鉀(0.56 g，4.1 mmol)之水(3 mL，200 mmol)。反應用N_2鼓泡。添加肆(三苯膦)鈀(0)(0.24 g，0.20 mmol)且鼓泡N_2。反應在95℃下攪拌隔夜。反應用水稀釋，用EtOAc萃取。合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，濃縮且在矽膠上(用含0至90% EtOAc之己烷溶離)純化得到所要產物(0.6 g，82%)。$C_{19}H_{22}ClN_2O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 361.1；實驗值：361.0。

步驟3. 5-[3-氯-6-乙氧基-5-(1-羥乙基)-2-甲基苯基]-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺



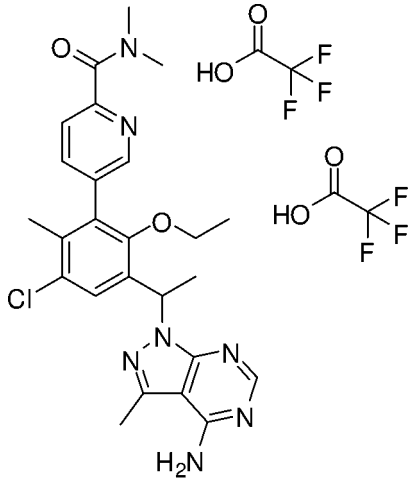
向5-(3-乙醯基-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(0.60 g，1.7 mmol)於甲醇(10 mL)中之在0℃下冷卻的溶液中添加四氫硼酸鈉(0.075 g，2.0 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時，接著用水淬滅，用EtOAc萃取。萃取物經$MgSO_4$乾燥且濃縮得到粗醇(0.6 g)。$C_{19}H_{24}ClN_2O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 363.1；實驗值：363.0。

步驟4. 5-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-乙氧基-2-甲基苯基]-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺



在室溫下添加三聚氯化氰(0.43 g，2.3 mmol)至*N,N*-二甲基甲醯胺(0.18 mL，2.3 mmol)中。在形成白色固體(10分鐘)之後，依次添加二氯甲烷(10 mL)及5-[3-氯-6-乙氧基-5-(1-羥乙基)-2-甲基苯基]-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(0.6 g，2 mmol)。在添加之後，混合物在室溫下攪拌隔夜，接著用二氯甲烷稀釋且用飽和$NaHCO_3$溶液洗滌。有機層經$MgSO_4$乾燥，濃縮。殘餘物在矽膠上(用含0至50% EtOAc之己烷溶離)純化得到所要產物(0.58，90%)。$C_{19}H_{23}Cl_2NO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 381.1；實驗值：381.0。

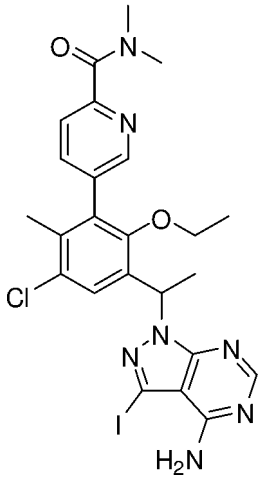
步驟5. 5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)



在0℃下向3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(47 mg，0.31 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液中添加氫化鈉(60%，12.6 mg，0.524 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物10分鐘。向混合物中添加5-[3-氯

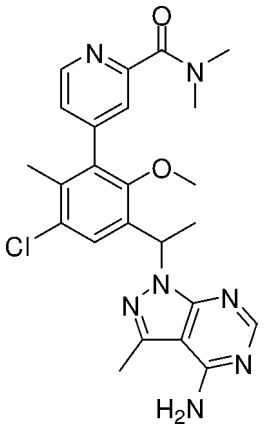
-5-(1-氯乙基)-6-乙氧基-2-甲基苯基]-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(100 mg，0.3 mmol，來自實例14，步驟4)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液。反應在35℃下攪拌隔夜。淬滅反應且施加在RP-HPLC上(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)得到呈雙TFA鹽形式之所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{25}H_{29}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 494.2；實驗值：494.1。

實例15. 5-{3-[1-(4-胺基-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺

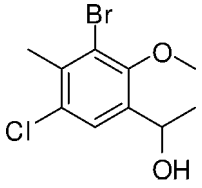


向3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(來自CNH Technologies，120 mg，0.46 mmol)、碳酸銫(200 mg，0.62 mmol)及碘化鉀(7.0 mg，0.042 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之混合物中添加5-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-乙氧基-2-甲基苯基]-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(160 mg，0.42 mmol，來自實例14，步驟4)且在140℃下攪拌混合物1小時。反應混合物用水稀釋，用乙醚萃取。合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，濃縮且在矽膠上(用含0至10% MeOH之二氯甲烷溶離)純化得到所要產物(0.12 g，47%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{24}H_{26}ClIN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 606.1；實驗值：606.0。

實例16. 4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺

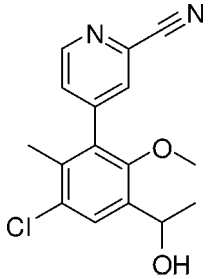


步驟1. 1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙醇



在0℃下添加四氫硼酸鈉(0.31 g，8.1 mmol)至1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙酮(來自實例11，步驟1)(1.5 g，5.4 mmol)於甲醇(25 mL)中之混合物中且在室溫下攪拌所得反應混合物1小時。移除溶劑且所得殘餘物用乙酸乙酯稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析用含0至40% EtOAc之己烷溶離純化(0.30 g，90%)。

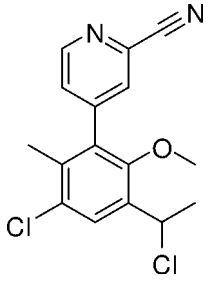
步驟2. 4-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]吡啶-2-甲腈



將1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙醇(0.30 g，1.1 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶-2-甲腈(來自Combi-Blocks，

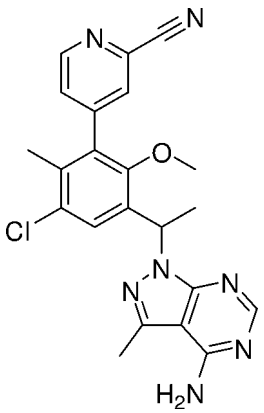
0.27 g，1.2 mmol)、碳酸鈉(230 mg，2.1 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(100 mg，0.13 mmol)於乙腈(8 mL)/水(2 mL)中之混合物脫氣且接著用N_2再填充。在95℃下攪拌反應2小時，接著冷卻且用乙酸乙酯稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。粗產物藉由矽膠層析用含0至40% EtOAc之己烷溶離純化(0.249 g，75%)。$C_{16}H_{16}ClN_2O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 303.1；實驗值：303.0。

步驟3. 4-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]吡啶-2-甲腈



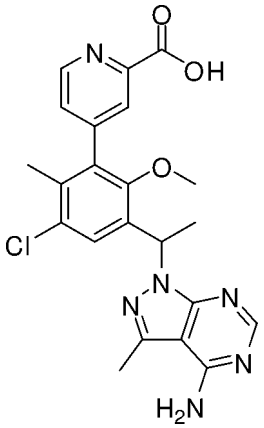
在室溫下攪拌三聚氯化氰(170 mg，0.94 mmol)及*N,N*-二甲基甲醯胺(73 μL，0.94 mmol)之混合物10分鐘且接著添加4-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]吡啶-2-甲腈(190 mg，0.628 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液且反應在室溫下攪拌隔夜。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗產物不經純化即直接用於下一步驟中(121 mg，60%)。$C_{16}H_{15}Cl_2N_2O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 321.0；實驗值：321.0。

步驟4. 4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-甲腈



添加氫化鈉(20 mg，0.50 mmol)至4-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]吡啶-2-甲腈(90 mg，0.28 mmol)、3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(63 mg，0.42 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(4 mL)中之混合物中且反應在30℃下攪拌隔夜。冷卻混合物，用水處理且接著過濾得到所要產物。$C_{22}H_{21}ClN_7O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 434.1；實驗值：434.2。

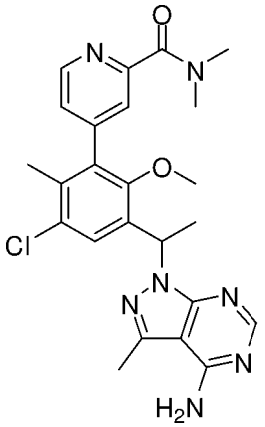
步驟5. 4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-甲酸



添加含氫氧化鈉(1.0 M)之水(0.70 mL，0.70 mmol)至4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-甲腈(0.060 g，0.14 mmol)於乙醇(1.0 mL)中之混合物中且在95℃下加熱所得混合物6小時。此時，添加濃HCl以將pH值調整至約3。移除溶劑且殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。$C_{22}H_{22}ClN_6O_3$之LCMS計

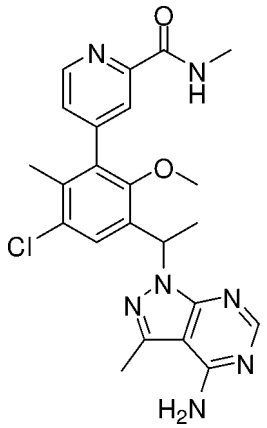
算值：$(M+H)^+$: m/z = 453.1；實驗值：453.2。

步驟6. 4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺



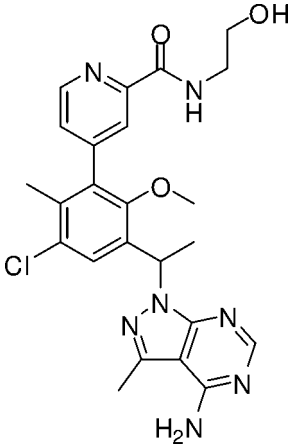
在室溫下添加2.0 M二甲胺之THF溶液(0.14 mL，0.28 mmol)至4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-甲酸(9.6 mg，0.021 mmol)及六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)鏻(10 mg，0.03 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.7 mL)中之溶液中，隨後添加三乙胺(8.8 μL，0.064 mmol)。攪拌反應1小時。粗混合物使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{24}H_{27}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 480.2；實驗值：480.2。

實例17. 4-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-*N*-甲基吡啶甲醯胺



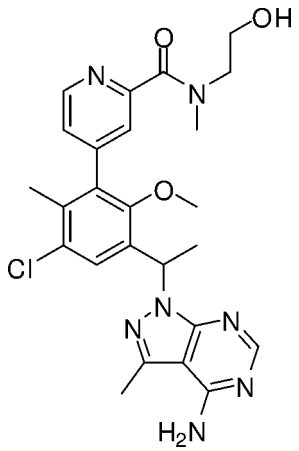
此化合物係使用與實例16，步驟6之程序類似之程序，用2.0 M甲胺之THF溶液替代2.0 M二甲胺之THF溶液來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{23}H_{25}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 466.2；實驗值：466.2。

實例18. 4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*-(2-羥乙基)吡啶-2-甲醯胺



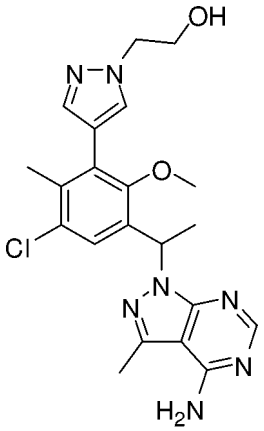
此化合物係使用與實例16，步驟6之程序類似之程序，用乙醇胺替代2.0 M二甲胺之THF溶液來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{24}H_{27}ClN_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 496.2；實驗值：496.2。

實例19. 4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*-(2-羥乙基)-*N*-甲基吡啶-2-甲醯胺

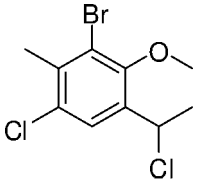


此化合物係使用與實例16，步驟6之程序類似之程序，用2-(甲基胺基)乙醇替代2.0 M二甲胺之THF溶液來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{25}H_{29}ClN_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 510.2；實驗值：510.2。

實例20. 2-(4-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-1*H*-吡唑-1-基)乙醇



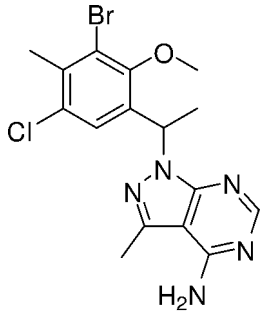
步驟1. 3-溴-1-氯-5-(1-氯乙基)-4-甲氧基-2-甲基苯



在室溫下攪拌三聚氯化氰(1.7 g，9.2 mmol)及*N*,*N*-二甲基甲醯胺(710 μL，9.2 mmol)之混合物10分鐘且接著添加1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙醇(來自實例16，步驟1)(1.72 g，6.15 mmol)於二氯甲烷

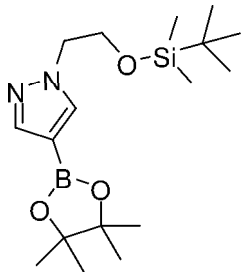
(34 mL)中之溶液且反應在室溫下攪拌隔夜。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析用含0至10% EtOAc之己烷溶離純化(1.01 g，60%)。

步驟2. 1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



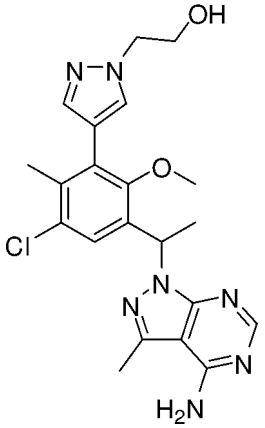
添加氫化鈉(36 mg，0.91 mmol)至3-溴-1-氯-5-(1-氯乙基)-4-甲氧基-2-甲基苯(150 mg，0.503 mmol)、3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(110 mg，0.76 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(8 mL)中之混合物中且反應在30℃下攪拌隔夜。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析用含0至70% EtOAc之CH_2Cl_2溶離純化(103 mg，50%)。$C_{16}H_{18}BrClN_5O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 410.0；實驗值：410。將外消旋產物施加在Phenomenex Lux-纖維素1管柱(21.1×250 mm，5微米粒度)上，用含5%乙醇之己烷在流速18 mL/min下溶離，每次注射約13 mg，得到兩種對映異構體。

步驟3. 1-(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1H-吡唑



在0℃下添加含第三丁醇鉀(1.0 M)之THF(0.60 mL，0.60 mmol)至4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1*H*-吡唑(0.1 g，0.5 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物5分鐘，接著冷卻至0℃且用(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(0.2 mL，0.8 mmol)處理。反應在室溫下攪拌隔夜，接著用乙酸乙酯稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮得到粗產物，其藉由矽膠層析用含0至30% EtOAc之己烷溶離純化。$C_{17}H_{34}BN_2O_3Si$之計算值：$(M+H)^+$: m/z = 353.2；實驗值：353.1。

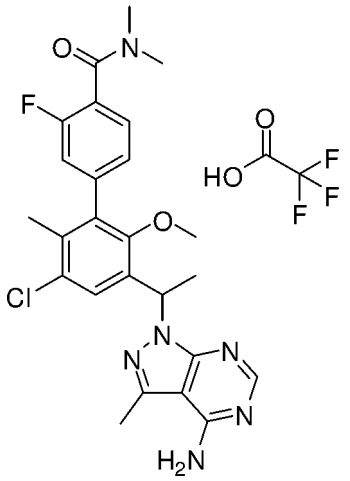
步驟4. 2-(4-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-1H-吡唑-1-基)乙醇



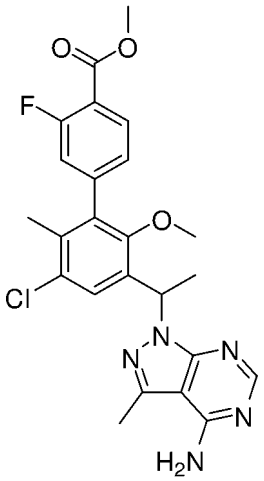
將1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.026 g，0.062 mmol)(對掌性純，來自步驟2之第一峰)、1-(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1*H*-吡唑(0.024 g，0.069 mmol)、碳酸鈉(13 mg，0.12 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物

(1:1)(6.1 mg，0.0075 mmol)於乙腈(0.5 mL)/水(0.1 mL)中之混合物脫氣且接著用N_2再填充。在95℃下攪拌反應混合物2小時，接著用濃HCl(0.1 mL)處理且接著在室溫下攪拌1小時。粗混合物使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化，得到所要產物。產物分離為單一對映異構體。$C_{21}H_{25}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 442.2；實驗值：442.2。

實例21. 3'-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5'-氯-3-氟-2'-甲氧基-*N*,*N*,6'-三甲基聯苯-4-甲醯胺三氟乙酸鹽



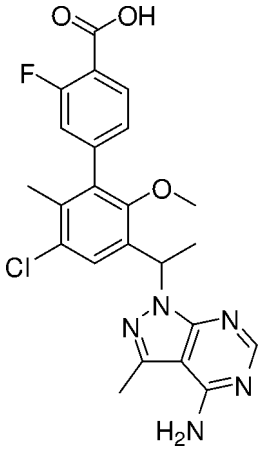
步驟1. 3'-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5'-氯-3-氟-2'-甲氧基-6'-甲基聯苯-4-甲酸甲酯



將1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并

[3,4-d]嘧啶-4-胺(60 mg，0.15 mmol，對掌性純，來自實例20，步驟2之第一峰)、[3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基]酮朋酸(來自Combi-Blocks，0.041 g，0.20 mmol)、碳酸鈉(36 mg，0.34 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(6 mg，0.007 mmol)於乙腈(1.2 mL)/水(0.3 mL)中之混合物抽真空且接著用N_2再填充。在95℃下攪拌反應2小時。接著移除溶劑且粗混合物藉由矽膠層析用含0至70% EtOAc之CH_2Cl_2溶離純化，得到所要產物(54 mg，75%)。$C_{24}H_{24}ClFN_5O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 484.2；實驗值：484.1。

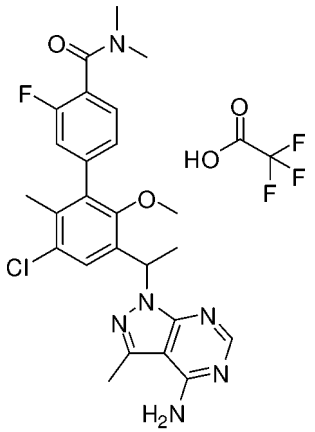
步驟2. 3'-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5'-氯-3-氟-2'-甲氧基-6'-甲基聯苯-4-甲酸



添加氫氧化鋰單水合物(13 mg，0.31 mmol)至以上製備之3'-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5'-氯-3-氟-2'-甲氧基-6'-甲基聯苯-4-甲酸甲酯(0.030 g，0.062 mmol)於甲醇(0.2 mL)/四氫呋喃(0.2 mL)/水(0.09 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應1.5小時，接著用濃HCl(60 μL)處理以將pH值調整至2。移除溶劑得到粗產物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。$C_{23}H_{22}ClFN_5O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 470.1；實驗值：470.2。

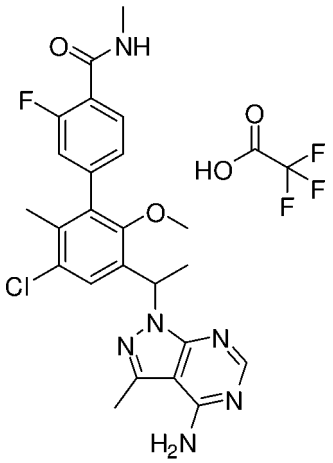
步驟3. 3'-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5'-

氯-3-氟-2'-甲氧基-N,N,6'-三甲基聯苯-4-甲醯胺三氟乙酸鹽



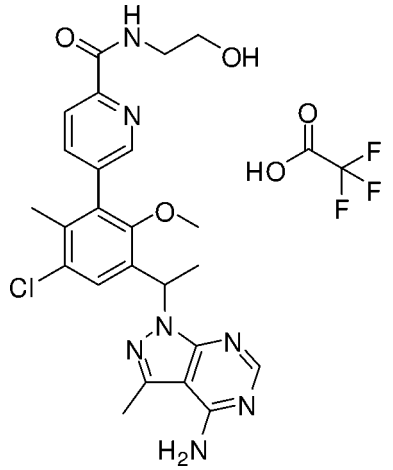
在室溫下添加2.0 M二甲胺之THF溶液(0.1 mL，0.2 mmol)至以上製備之3'-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5'-氯-3-氟-2'-甲氧基-6'-甲基聯苯-4-甲酸(12 mg，0.026 mmol)及六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)鏻(20 mg，0.04 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.7 mL)中之溶液中，隨後添加三乙胺(11 μL，0.077 mmol)。攪拌反應1小時，用水淬滅。將粗混合物施加在RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)上得到呈TFA鹽形式之所要產物。產物分離為單一對映異構體。$C_{25}H_{27}ClFN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 497.2；實驗值：497.2。

實例22. 3'-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5'-氯-3-氟-2'-甲氧基-*N*,6'-二甲基聯苯-4-甲醯胺三氟乙酸鹽

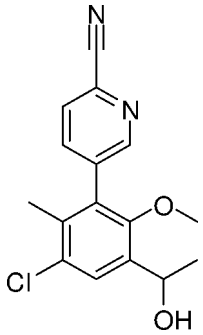


此化合物係使用與實例21，步驟3之程序類似之程序，用2.0 M甲胺之THF溶液替代2.0 M二甲胺之THF溶液來製備。產物分離為單一對映異構體。$C_{24}H_{25}ClFN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 483.2；實驗值：483.2。

實例23. 5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-*N*-(2-羥乙基)吡啶甲醯胺三氟乙酸鹽



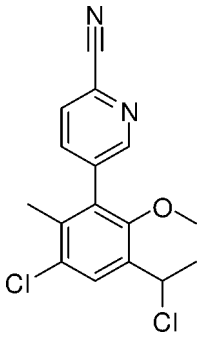
步驟1. 5-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]吡啶-2-甲腈



將1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙醇(0.15 g，0.54 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶-2-甲腈(來自Frontier，0.14 g，0.59 mmol)、碳酸鈉(110 mg，1.1 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(52 mg，0.064 mmol)於乙腈(4 mL)/水(1 mL)中之混合物脫氣且接著用N_2再填充。在95℃下攪拌反應2小時，冷卻，用乙酸乙酯稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，且接著經

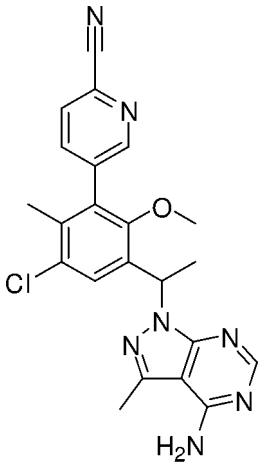
Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。粗產物藉由矽膠層析用含0至40% EtOAc之己烷溶離純化，得到所要產物(114 mg，70%)。$C_{16}H_{16}ClN_2O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 303.1；實驗值：303.0。

步驟2. 5-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]吡啶-2-甲腈



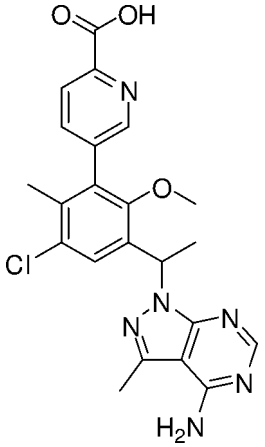
在室溫下攪拌三聚氯化氰(170 mg，0.94 mmol)及*N,N*-二甲基甲醯胺(73 μL，0.94 mmol)之混合物10分鐘且接著添加5-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]吡啶-2-甲腈(190 mg，0.628 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液且反應在室溫下攪拌隔夜。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，接著過濾且濃縮。所得粗產物不經進一步純化即直接用於下一步驟中(110 mg，55%)。$C_{16}H_{15}Cl_2N_2O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 321.0；實驗值：321.0。

步驟3. 5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-甲腈



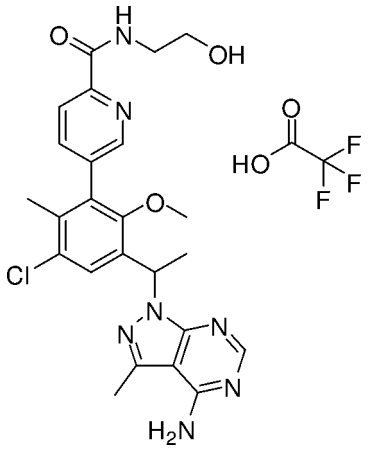
添加氫化鈉(20 mg，0.50 mmol)至5-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]吡啶-2-甲腈(90 mg，0.28 mmol)、3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(63 mg，0.42 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(4 mL)中之混合物中且反應在30℃下攪拌隔夜。混合物用水處理且接著過濾得到所要產物。$C_{22}H_{21}ClN_7O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 434.1；實驗值：434.2。

步驟4. 5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-甲酸



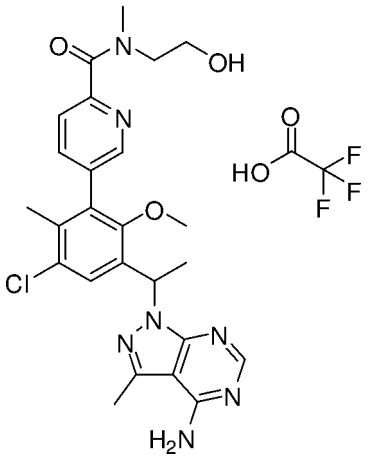
添加含氫氧化鈉(1.0 M)之水(0.70 mL，0.70 mmol)至5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-甲腈(0.060 g，0.14 mmol)於乙醇(1.0 mL)中之混合物中。反應在95℃下加熱6小時，隨後添加濃HCl以將pH值調整至約3。移除溶劑且所得殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。$C_{22}H_{22}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 453.1；實驗值：453.2。

步驟5. 5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-N-(2-羥乙基)吡啶甲醯胺三氟乙酸鹽



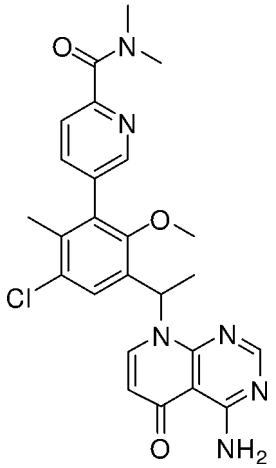
在室溫下添加乙醇胺(15 μL，0.25 mmol)至5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-甲酸(9.6 mg，0.021 mmol)及六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)鏻(10 mg，0.03 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.7 mL)中之溶液中，隨後添加三乙胺(8.8 μL，0.064 mmol)。攪拌反應1小時，且接著用水淬滅。將粗混合物施加在RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)上得到呈TFA鹽形式之所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{24}H_{27}ClN_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 496.2；實驗值：496.2。

實例24. 4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*-(2-羥乙基)-*N*-甲基吡啶-2-甲醯胺三氟乙酸鹽

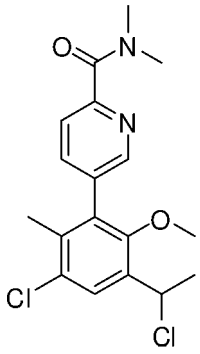


此化合物係使用與實例23之程序類似之程序，用2-(甲基胺基)乙醇替代乙醇胺來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{25}H_{29}ClN_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 510.2；實驗值：510.2。

實例25. 5-{3-[1-(4-胺基-5-側氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(5*H*)-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺

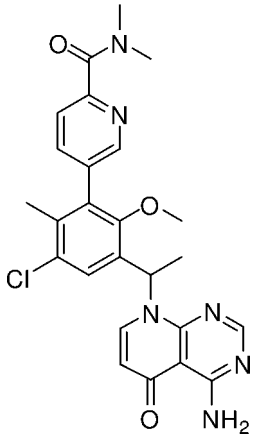


步驟1. 5-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺



在室溫下攪拌三聚氯化氰(來自Aldrich，690 mg，3.7 mmol)及*N*,*N*-二甲基甲醯胺(290 μL，3.7 mmol)之混合物10分鐘且接著添加5-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(869 mg，2.49 mmol)於二氯甲烷(14 mL)中之溶液且反應在室溫下攪拌隔夜。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析用含0至100% EtOAc之己烷溶離純化。

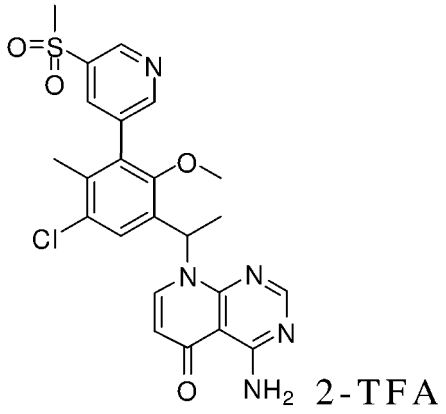
步驟2. 5-{3-[1-(4-胺基-5-側氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(5H)-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺



向4-胺基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8*H*)-酮(來自VWR，4.8 mg，0.030 mmol)、碳酸銫(14 mg，0.044 mmol)及碘化鉀(0.50 mg，0.0030 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.1 mL)中之混合物中添加5-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(11 mg，0.030 mmol)。在140℃下攪拌混合物1小時。將反應混合物施加在RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)上得到所要產物。$C_{25}H_{26}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 493.2；實驗值：493.1。將外消旋產物施加在Phenomenex Lux-纖維素1管柱(21.1×250 mm，5微米粒度)上，用含30%乙醇之己烷在流速18 mL/min下溶離，每次注射4.2 mg，得到兩種分離之對映異構體。此第一分離峰之滯留時間為15.39分鐘且第二峰之滯留時間為22.98。對於第二峰：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.86 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.65~7.58 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 6.84 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 8.0 Hz), 5.95 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.93 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm。

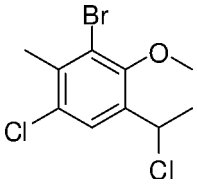
實例26. 4-胺基-8-(1-{5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-[5-(甲基磺醯基)吡啶-

3-基]苯基}乙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8*H*)-酮雙(三氟乙酸鹽)



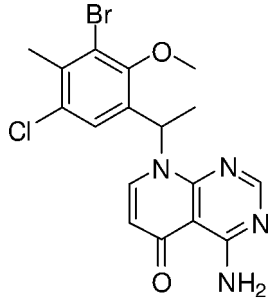
2-TFA

步驟1. 3-溴-1-氯-5-(1-氯乙基)-4-甲氧基-2-甲基苯



在室溫下攪拌三聚氯化氰(1.7 g，9.2 mmol)及*N,N*-二甲基甲醯胺(710 μL，9.2 mmol)之混合物10分鐘且接著添加1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙醇(1.72 g，6.15 mmol)於二氯甲烷(34 mL)中之溶液且反應在室溫下攪拌隔夜。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析用含0至10% EtOAc之己烷溶離純化。

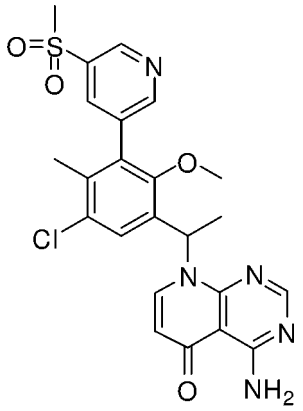
步驟2. 4-胺基-8-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮



向4-胺基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8*H*)-酮(0.80 g，4.9 mmol)、碳酸銫(2.4 g，7.3 mmol)及碘化鉀(82 mg，0.49 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(20

mL)中之混合物中添加3-溴-1-氯-5-(1-氯乙基)-4-甲氧基-2-甲基苯(1.47 g，4.93 mmol)且在140℃下攪拌混合物1小時。混合物用水及乙酸乙酯稀釋。收集沈澱物且乾燥得到所要化合物。$C_{17}H_{17}BrClN_4O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 423.0；實驗值：423.0。

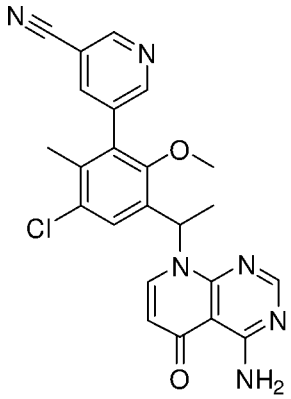
步驟3. 4-胺基-8-(1-{5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-[5-(甲基磺醯基)吡啶-3-基]苯基}乙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮雙(三氟乙酸鹽)



2-TFA

將4-胺基-8-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8*H*)-酮(25 mg，0.059 mmol)、3-(甲基磺醯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶(來自PepTech，18 mg，0.065 mmol)、碳酸鈉(13 mg，0.12 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(5.8 mg，0.0071 mmol)於乙腈(0.5 mL)/水(0.1 mL)中之混合物用N_2脫氣且接著在90℃下攪拌2小時。冷卻粗混合物且藉由RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05%三氟乙酸之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{23}H_{23}ClN_5O_4S$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 500.1；實驗值：500.0。

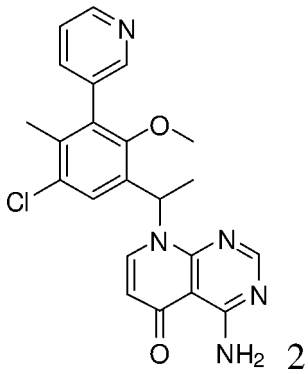
實例27. 5-{3-[1-(4-胺基-5-側氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(5*H*)-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}菸鹼甲腈雙(三氟乙酸鹽)



2-TFA

此化合物係使用與實例26之程序類似之程序，用3-氰基吡啶-5-酮朋酸頻哪醇酯(來自Frontier)替代3-(甲基磺醯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{23}H_{20}ClN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 447.1；實驗值：447.1。

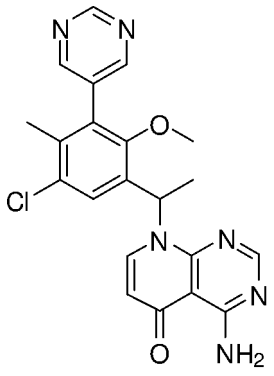
實例28. 4-胺基-8-[1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-吡啶-3-基苯基)乙基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8*H*)-酮雙(三氟乙酸鹽)



2-TFA

此化合物係使用與實例26之程序類似之程序，用吡啶-3-酮朋酸(來自Aldrich)替代3-(甲基磺醯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{22}H_{21}ClN_5O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 422.1；實驗值：422.0。

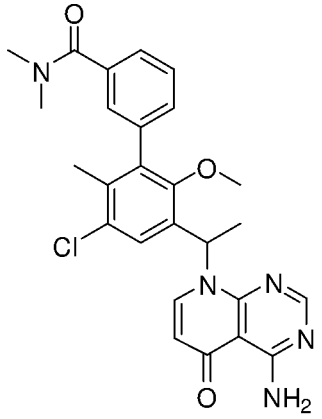
實例29. 4-胺基-8-[1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-嘧啶-5-基苯基)乙基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8*H*)-酮雙(三氟乙酸鹽)



2-TFA

此化合物係使用與實例26之程序類似之程序，用嘧啶-5-酮朋酸(來自Frontier)替代3-(甲基磺醯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{21}H_{20}ClN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 423.1；實驗值：423.0。

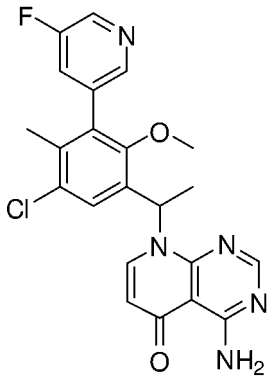
實例30. 3'-[1-(4-胺基-5-側氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(5*H*)-基)乙基]-5'-氯-2'-甲氧基-*N*,*N*,6'-三甲基聯苯-3-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)



2-TFA

此化合物係使用與實例26之程序類似之程序，用3-(*N*,*N*-二甲基胺基羰基)苯酮朋酸(來自Frontier)替代3-(甲基磺醯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{26}H_{27}ClN_5O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 492.2；實驗值：492.1。

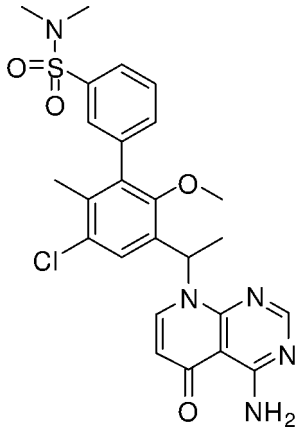
實例31. 4-胺基-8-{1-[5-氯-3-(5-氟吡啶-3-基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8*H*)-酮雙(三氟乙酸鹽)



2-TFA

此化合物係使用與實例26之程序類似之程序，用5-氟吡啶-3-酐朋酸(來自Combi-Blocks)替代3-(甲基磺醯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{22}H_{20}ClFN_5O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 440.1；實驗值：440.0。

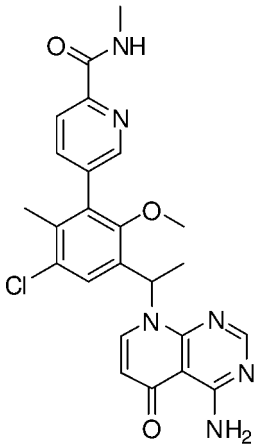
實例32. 3'-[1-(4-胺基-5-側氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(5*H*)-基)乙基]-5'-氯-2'-甲氧基-*N*,*N*,6'-三甲基聯苯-3-磺醯胺雙(三氟乙酸鹽)



2-TFA

此化合物係使用與實例26之程序類似之程序，用*N*,*N*-二甲基3-硼苯磺醯胺(來自Combi-Blocks)替代3-(甲基磺醯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{25}H_{27}ClN_5O_4S$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 528.1；實驗值：528.1。

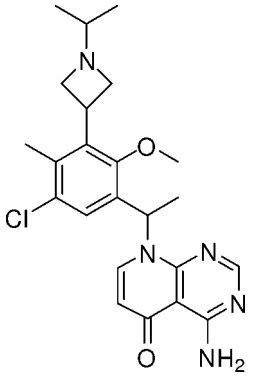
實例33. 5-{3-[1-(4-胺基-5-側氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(5*H*)-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*-甲基吡啶-2-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)



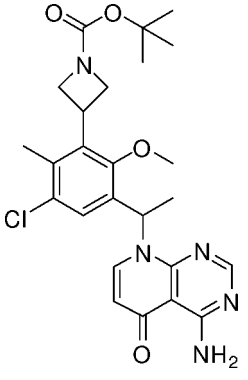
2-TFA

此化合物係使用與實例26之程序類似之程序，用2-(*N*-甲基醯胺基羧基)-5-吡啶酮朋酸頻哪醇酯(來自Frontier)替代3-(甲基磺醯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{24}H_{24}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 479.2；實驗值：479.1。

實例34. 4-胺基-8-{1-[5-氯-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8*H*)-酮

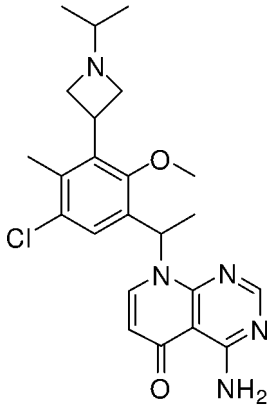


步驟1. 3-{3-[1-(4-胺基-5-側氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(5H)-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



向4-胺基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8*H*)-酮(來自VWR)(8.6 mg，0.053 mmol)、碳酸銫(26 mg，0.080 mmol)及碘化鉀(0.89 mg，0.0053 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.2 mL)中之混合物中添加3-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(20 mg，0.05 mmol，來自實例1，步驟5，外消旋中間物)。在140℃下攪拌混合物1小時，接著冷卻且用水稀釋，用乙醚萃取。有機層經$MgSO_4$乾燥且濃縮得到粗產物，其直接用於下一步驟中。$C_{25}H_{31}ClN_5O_4$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 500.2；實驗值：500.1。

步驟2. 4-胺基-8-{1-[5-氯-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮

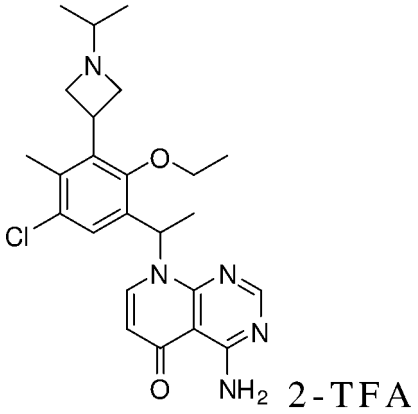


在室溫下，3-{3-[1-(4-胺基-5-側氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(5*H*)-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(27 mg，0.053 mmol)於二氯甲烷(0.25 mL)中之溶液用4.0 M氯化氫之二噁烷溶液(0.13 mL，0.50 mmol)處理1小時，接著汽提至乾燥得到呈HCl鹽形式之4-胺基-8-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8*H*)-酮。

向粗HCl鹽於乙腈(0.2 mL)/甲醇(0.2 mL)/四氫呋喃(0.2 mL)中之混合物中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.046 mL，0.27 mmol)。在室溫下攪拌混

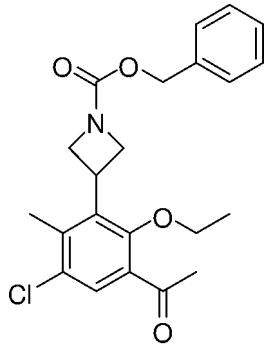
合物直至固體溶解，接著用丙酮(0.032 mL，0.43 mmol)處理。攪拌所得混合物30分鐘，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.034 g，0.16 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4小時，接著淬滅且施加在RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)上得到所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{23}H_{29}ClN_5O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 442.2；實驗值：442.1。

實例35. 4-胺基-8-{1-[5-氯-2-乙氧基-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-4-甲基苯基]乙基}吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8*H*)-酮雙(三氟乙酸鹽)



2-TFA

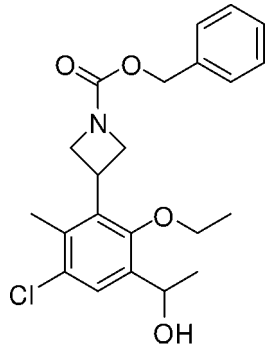
步驟1. 3-(3-乙醯基-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯



將鋅(0.967 g，14.8 mmol)與1,2-二溴乙烷(0.085 mL，0.98 mmol)一起懸浮於*N,N*-二甲基甲醯胺(17 mL)中。在70℃下加熱混合物10分鐘且接著冷卻至室溫。逐滴添加氯三甲基矽烷(0.125 mL，0.984 mmol)且持續攪拌1小時。接著添加3-碘氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯(來自

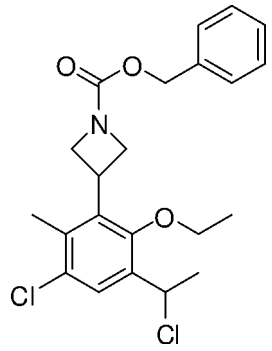
PharmaBlock)(3.9 g，12 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液且在40℃下加熱混合物1小時，隨後添加1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙酮(4.4 g，13 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(0.22 g，0.24 mmol)及三-(2-呋喃基)膦(0.12 g，0.50 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(30 mL)中之混合物。反應混合物升溫至70℃且攪拌隔夜。接著冷卻混合物至室溫且於乙醚與飽和NH_4Cl溶液之間分配。有機層用水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，濃縮且在矽膠上(用含0至20% EtOAc之己烷溶離)純化得到所要產物(3.87 g，78%)。$C_{22}H_{25}ClNO_4$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 402.1；實驗值：402.1。

步驟2. 3-[3-氯-6-乙氧基-5-(1-羥乙基)-2-甲基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯



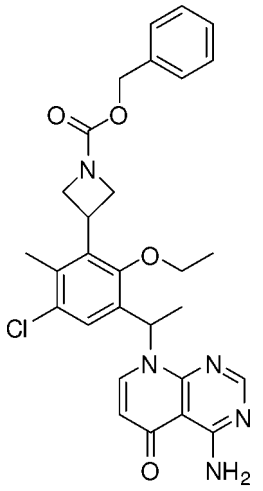
向3-(3-乙醯基-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯(0.35 g，0.87 mmol)於甲醇(5 mL)中之在0℃下冷卻的溶液中添加四氫硼酸鈉(0.040 g，1.0 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時，接著用水稀釋，用EtOAc萃取。有機層經$MgSO_4$乾燥且濃縮得到粗醇(0.31 g，88%)。$C_{22}H_{27}ClNO_4$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 404.2；實驗值：404.0。

步驟3. 3-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-乙氧基-2-甲基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯



在室溫下添加三聚氯化氰(200 mg，1.1 mmol)至*N,N*-二甲基甲醯胺(0.083 mL，1.1 mmol)中。在形成白色固體(約10分鐘)之後，依次添加二氯甲烷(5 mL)及3-[3-氯-6-乙氧基-5-(1-羥乙基)-2-甲基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯(310 mg，0.77 mmol)。在添加之後，所得混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水，且接著用二氯甲烷稀釋。有機相用飽和$NaHCO_3$溶液、水及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，濃縮且在矽膠上(用0至40% EtOAc/己烷溶離)純化得到所要產物(140 mg，43%)。$C_{22}H_{26}Cl_2NO_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 422.1；實驗值：422.0。

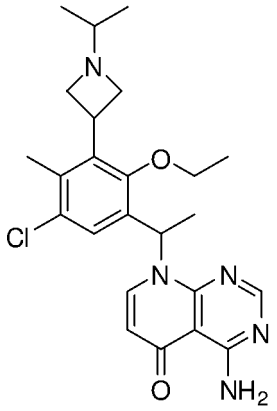
步驟4. 3-{3-[1-(4-胺基-5-側氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(5H)-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯



向4-胺基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8*H*)-酮(11.5 mg，0.0708 mmol)、碳酸銫(34 mg，0.10 mmol)及碘化鉀(1.2 mg，0.0071 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.2 mL)中之混合物中添加3-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-乙氧基-2-甲基

苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯(30 mg，0.07 mmol)。在140℃下攪拌混合物1小時，冷卻且接著用水稀釋，用乙醚萃取。合併之有機層經$MgSO_4$乾燥且濃縮得到粗產物，其直接用於下一步驟中。$C_{29}H_{31}ClN_5O_4$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 548.2；實驗值：548.2。

步驟5. 4-胺基-8-{1-[5-氯-2-乙氧基-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-4-甲基苯基]乙基}吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮雙(三氟乙酸鹽)

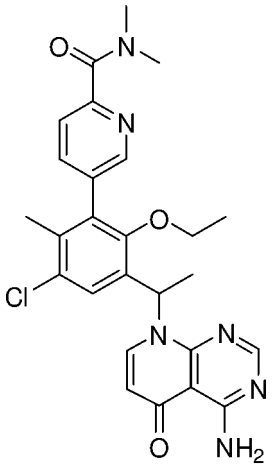


2-TFA

向3-{3-[1-(4-胺基-5-側氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(5*H*)-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯(23 mg，0.042 mmol)及5%鈀/碳(10 mg)於甲醇(1.6 mL)中之混合物中添加0.25 M氯化氫之水溶液(0.42 mL，0.10 mmol)。在室溫下在H_2氣球壓力下氫化懸浮液2小時。在濾出催化劑之後，濾液用飽和$NaHCO_3$溶液中和，用二氯甲烷萃取。合併之有機層經$MgSO_4$乾燥且濃縮得到4-胺基-8-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8*H*)-酮(7 mg，40%)。向粗胺於乙腈(0.1 mL)/甲醇(0.1 mL)/四氫呋喃(0.1 mL)中之混合物中依次添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.02 mL，0.1 mmol)及丙酮(0.03 mL，0.4 mmol)。攪拌混合物30分鐘，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.044 g，0.21 mmol)。在室溫下攪拌反應4小時，接著用水淬滅且經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30

mL/min下溶離)純化得到呈TFA鹽形式之所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{24}H_{31}ClN_5O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 456.2；實驗值：456.1。

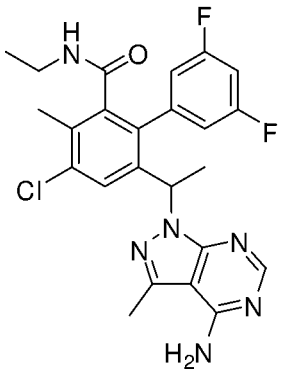
實例36. 5-{3-[1-(4-胺基-5-側氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(5*H*)-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)



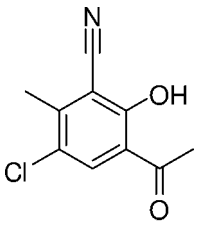
2-TFA

向4-胺基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8*H*)-酮(47 mg，0.29 mmol)、碳酸銫(130 mg，0.39 mmol)及碘化鉀(4.4 mg，0.026 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.8 mL)中之混合物中添加5-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-乙氧基-2-甲基苯基]-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(100 mg，0.3 mmol，來自實例14，步驟4，外消旋中間物)且在140℃下攪拌混合物1小時。所得混合物用MeOH稀釋，過濾且濾液經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈TFA鹽形式之所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{26}H_{28}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 507.2；實驗值：507.1。

實例37. 6-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-4-氯-*N*-乙基-3',5'-二氟-3-甲基聯苯-2-甲醯胺

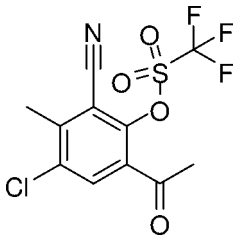


步驟1. 3-乙醯基-5-氯-2-羥基-6-甲基苯甲腈



在200℃下加熱1-(3-溴-5-氯-2-羥基-4-甲基苯基)乙酮(4.85 g，18.4 mmol)及氰化銅(2.47 g，27.6 mmol)於*N*-甲基吡咯啶酮(15 mL)中之混合物1小時。在冷卻至室溫之後，混合物用EtOAc及1 N HCl稀釋。分離各層且水層用EtOAc萃取。合併之有機層依次用水及鹽水洗滌，且經硫酸鎂乾燥，接著在減壓下濃縮至乾燥。殘餘物直接用於下一步驟中(3.7 g，96%)。$C_{10}H_9ClNO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 210.0；實驗值：210.1。

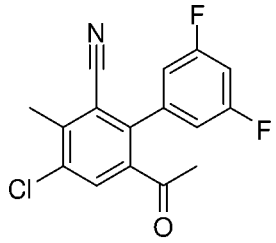
步驟2. 三氟甲烷磺酸6-乙醯基-4-氯-2-氰基-3-甲基苯酯



在-78℃下向3-乙醯基-5-氯-2-羥基-6-甲基苯甲腈(3.70 g，17.6 mmol)於二氯甲烷(70 mL)中之混合物中依次添加三乙胺(7.4 mL，53 mmol)及三氟甲烷磺酸酐(4.4 mL，26 mmol)。使反應逐漸升溫至室溫且在室溫下攪拌30分鐘。在用水淬滅之後，混合物用二氯甲烷萃取。合併之

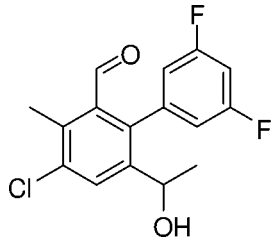
有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且濃縮至乾燥。殘餘物在矽膠上用含0至40% EtOAc之己烷溶離純化得到所要產物(2.54 g，42%)。$C_{11}H_8ClF_3NO_4S$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 342.0；實驗值：342.1。

步驟3. 6-乙醯基-4-氯-3',5'-二氟-3-甲基聯苯-2-甲腈



將三氟甲烷磺酸6-乙醯基-4-氯-2-氰基-3-甲基苯酯(3.07 g，8.98 mmol)及(3,5-二氟苯基)酮朋酸(1.70 g，10.8 mmol)於甲苯(30 mL)/0.8 M碳酸氫鈉之水溶液(30 mL，30 mmol)(此為飽和$NaHCO_3$水溶液)中之雙相溶液用N_2脫氣。添加肆(三苯膦)鈀(0)(0.414 g，0.359 mmol)。混合物用N_2脫氣5分鐘且在80℃下加熱2小時。在冷卻至室溫之後，混合物用EtOAc稀釋。分離各層且水層用更多EtOAc萃取。合併之萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮得到粗製深色固體。將物質溶解於$CHCl_3$中且在矽膠管柱上用含0至20% EtOAc之己烷溶離純化，得到所要產物(2.71 g，99%)。$C_{16}H_{11}ClF_2NO$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 306.0；實驗值：306.1。

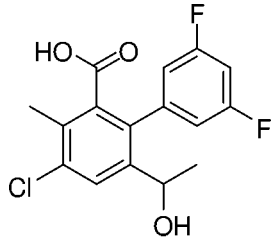
步驟4. 4-氯-3',5'-二氟-6-(1-羥乙基)-3-甲基聯苯-2-甲醛



在-78℃下向6-乙醯基-4-氯-3',5'-二氟-3-甲基聯苯-2-甲腈(2.43 g，

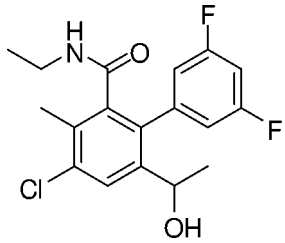
7.95 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之混合物中添加1.0 M氫化二異丁基鋁之己烷溶液(19.9 mL，19.9 mmol)。反應在攪拌下歷經2小時升溫至室溫。緩慢添加5.0 M氯化氫之水溶液(70 mL)，且持續攪拌1小時。所得混合物用EtOAc萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且接著濃縮至乾燥。殘餘物在矽膠上用含0至50% EtOAc之己烷溶離純化，得到所要產物(2.4 g，97%)。$C_{16}H_{12}ClF_2O$之LCMS計算值：$(M\text{-}OH)^+$: m/z = 293.1；實驗值：293.1。

步驟5. 4-氯-3',5'-二氟-6-(1-羥乙基)-3-甲基聯苯-2-甲酸



向4-氯-3',5'-二氟-6-(1-羥乙基)-3-甲基聯苯-2-甲醛(1.00 g，3.22 mmol)於甲醇(40 mL)中之溶液中依次添加1.0 M氫氧化鈉之水溶液(16 mL，16 mmol)及1.0 M氫氧化鈉之水溶液。在室溫下攪拌隔夜之後，用1 N HCl緩慢酸化混合物至pH 5，接著用EtOAc萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，且在減壓下濃縮至乾燥。粗殘餘物直接用於下一步驟中(1.05 g，100%)。

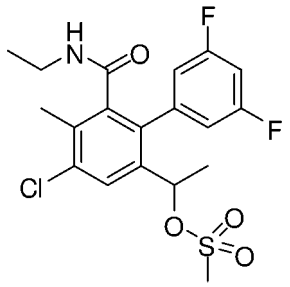
步驟6. 4-氯-N-乙基-3',5'-二氟-6-(1-羥乙基)-3-甲基聯苯-2-甲醯胺



在室溫下攪拌4-氯-3',5'-二氟-6-(1-羥乙基)-3-甲基聯苯-2-甲酸(250 mg，0.76 mmol)、乙胺鹽酸鹽(94 mg，1.1 mmol)及六氟磷酸苯并三唑-

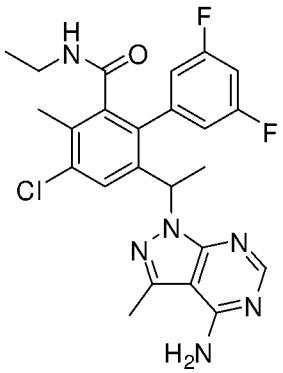
1-基氧基參(二甲基胺基)鏻(0.51 g，1.1 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(4 mL)中之混合物10分鐘。向所得混合物中添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.40 mL，2.3 mmol)。在室溫下攪拌隔夜之後，反應用水淬滅，用EtOAc萃取。合併之有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，且接著濃縮至乾燥。殘餘物在矽膠上用含0至80% EtOAc之己烷溶離純化，得到所要產物(185 mg，68%)。$C_{18}H_{19}ClF_2NO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 354.1；實驗值：354.0。

步驟7. 甲烷磺酸1-{4-氯-6-[(乙基胺基)羰基]-3',5'-二氟-5-甲基聯苯-2-基}乙酯



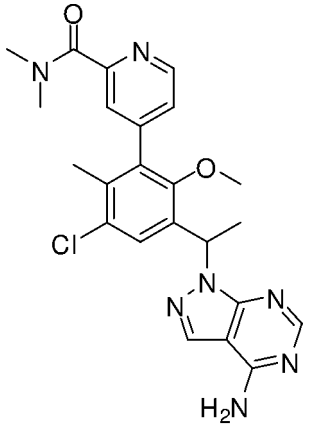
向4-氯-*N*-乙基-3',5'-二氟-6-(1-羥乙基)-3-甲基聯苯-2-甲醯胺(185 mg，0.523 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之混合物中依次添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.18 mL，1.0 mmol)及甲烷磺醯氯(0.061 mL，0.78 mmol)。在室溫下攪拌反應10分鐘，藉由傾於冰水上而淬滅，且用二氯甲烷萃取。合併之有機層用碳酸氫鈉水溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥，且蒸發至乾燥。殘餘物直接用於下一步驟中(0.226 g，100%)。$C_{19}H_{21}ClF_2NO_4S$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 432.1；實驗值：432.1。

步驟8. 6-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-4-氯-N-乙基-3',5'-二氟-3-甲基聯苯-2-甲醯胺

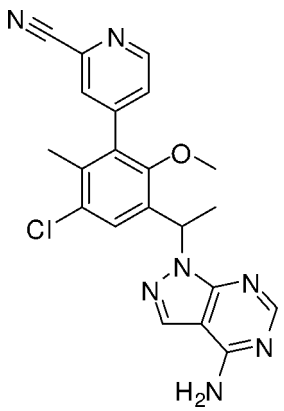


向3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(來自ChemBridge)(26 mg，0.17 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之混合物中添加氫化鈉(14 mg，0.35 mmol)。在室溫下攪拌30分鐘之後，向所得混合物中添加甲烷磺酸1-{4-氯-6-[(乙基胺基)羰基]-3',5'-二氟-5-甲基聯苯-2-基}乙酯(50 mg，0.1 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之混合物。反應在室溫下攪拌隔夜且接著用水淬滅。所得混合物經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{24}H_{24}ClF_2N_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 485.2；實驗值：485.1。

實例38. 4-{3-[1-(4-胺基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺

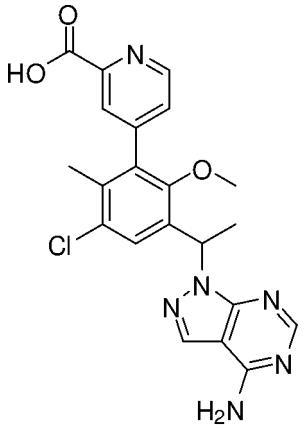


步驟1. 4-{3-[1-(4-胺基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-甲腈



添加氫化鈉(20. mg，0.50 mmol)至4-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]吡啶-2-甲腈(來自實例16，步驟3)(90 mg，0.28 mmol)、4-胺基吡唑并[3,4-d]嘧啶(來自Acros Organics)(57 mg，0.42 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(4 mL)中之混合物中且反應在30℃下攪拌隔夜。混合物用水處理且接著過濾得到所要產物。$C_{21}H_{19}ClN_7O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 420.1；實驗值：420.1。

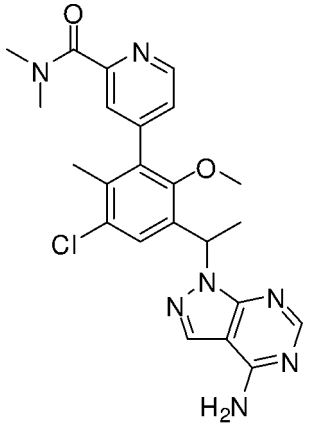
步驟2. 4-{3-[1-(4-胺基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-甲酸



添加1.0 M氫氧化鈉之水溶液(0.3 mL，0.3 mmol)至4-{3-[1-(4-胺基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-甲腈(60 mg，0.14 mmol)於乙醇(0.3 mL)中之混合物中。在95℃下加熱反應混合物6小時，接著用濃HCl處理以將pH值調整至約3。在減壓下移除溶劑且所得殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。$C_{21}H_{20}ClN_6O_3$之計算

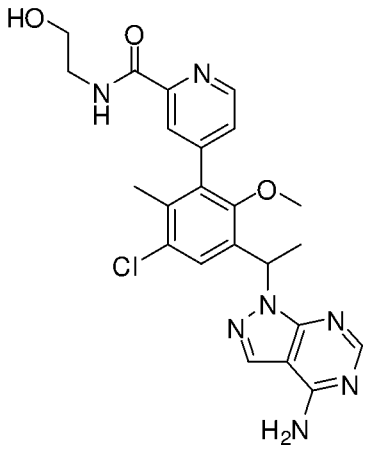
值：$(M+H)^+$: m/z = 439.1；實驗值：439.2。

步驟3. 4-{3-[1-(4-胺基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺



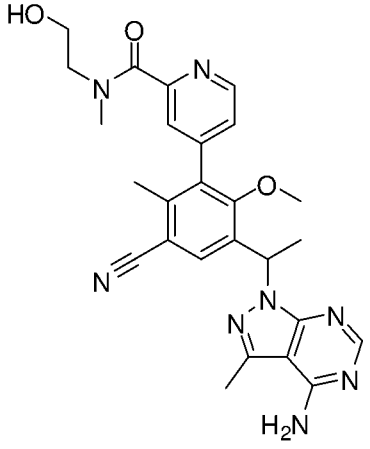
在室溫下添加含二甲胺(2.0 M)之THF(0.14 mL，0.28 mmol)至4-{3-[1-(4-胺基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-甲酸(18.6 mg，0.042 mmol)及六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)鏻(10 mg，0.03 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.7 mL)中之溶液中，隨後添加三乙胺(8.8 μL，0.064 mmol)。攪拌反應1小時，接著用水淬滅。混合物經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{23}H_{25}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 466.2；實驗值：466.2。

實例39. 4-{3-[1-(4-胺基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*-(2-羥乙基)吡啶-2-甲醯胺



在室溫下添加含乙醇胺(2.0 M)之THF(0.14 mL，0.28 mmol)至4-{3-[1-(4-胺基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-甲酸(來自實例38，步驟2)(18.6 mg，0.042 mmol)、六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)鏻(10 mg，0.03 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.7 mL)中之溶液中，隨後添加三乙胺(8.8 μL，0.064 mmol)。攪拌反應1小時，接著用水淬滅。混合物經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{23}H_{25}ClN_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 482.2；實驗值：482.2。

實例40. 4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氰基-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*-(2-羥乙基)-*N*-甲基吡啶-2-甲醯胺

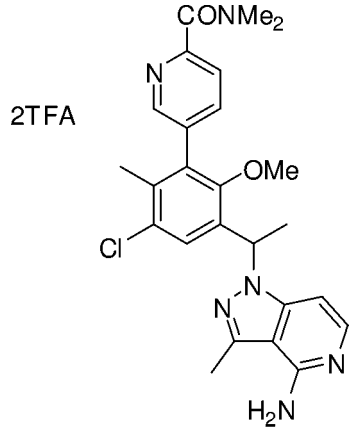


催化劑預先形成：無水二甲基乙醯胺(DMA)在使用之前先用溫和N_2

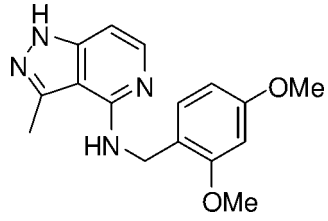
流淨化30分鐘。用10 mL二甲基乙醯胺及26.8 μL濃H_2SO_4製備50 mM H_2SO_4溶液且接著用N_2淨化10分鐘。向配備有磁性攪拌棒及隔膜蓋之8 mL小瓶中添加$Pd(OAc)_2$(22.5 mg，100 μmol)及2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(95.3 mg，200 μmol)。將小瓶抽空且用N_2填充三次，用溫和N_2流淨化10分鐘。添加H_2SO_4(2.0 mL，50 mM於DMA中)，且在油浴中在80℃下攪拌催化劑混合物30分鐘得到均質咖啡色-棕色溶液。

添加以上催化劑(0.05 mL)至4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*-(2-羥乙基)-*N*-甲基吡啶-2-甲醯胺(來自實例19)(4.0 mg，0.0078 mmol)、鋅(0.22 mg，0.0034 mmol)及氯化鋅(0.92 mg，0.0078 mmol)於*N*,*N*-二甲基乙醯胺(0.1 mL)中之混合物中。將混合物脫氣且反應接著在120℃下加熱1.5小時。將粗混合物施加在RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)上得到所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{26}H_{29}N_8O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 501.2；實驗值：501.2。

實例41. 5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)

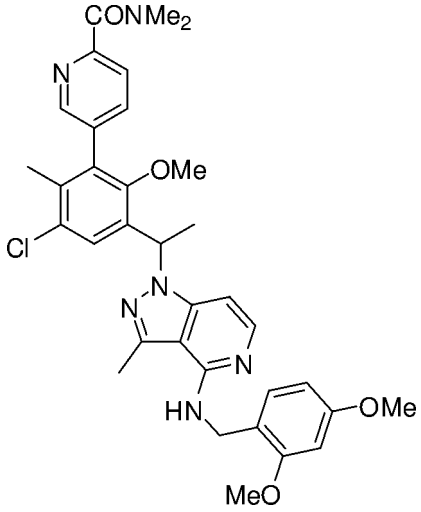


步驟1：N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺



在微波中在150℃下加熱4-氯-3-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶(330 mg，1.9 mmol)及1-(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(0.58 mL，3.9 mmol)於1-丁醇中之溶液40分鐘。經由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物(240 mg，42%)。$C_{16}H_{19}N_4O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 299.1；實驗值：299.2。

步驟2： 5-[3-氯-5-(1-{4-[(2,4-二甲氧基苯甲基)胺基]-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基}乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺



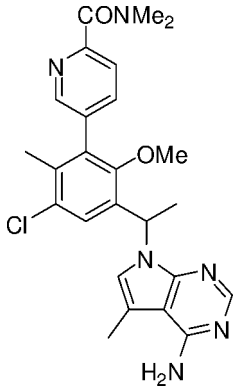
N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-4-胺(110 mg，0.37 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液用氫化鈉(30 mg，0.75 mmol)處理且在20℃下攪拌30分鐘。反應混合物用5-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(130 mg，0.34 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液處理且在50℃下加熱隔夜。反

應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯(2×)萃取。合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮成粗殘餘物。經由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物(110 mg，49%)。$C_{34}H_{38}ClN_6O_4$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 629.3；實驗值：629.1。

步驟3：5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)

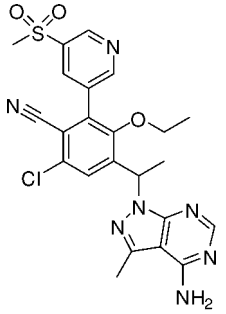
5-[3-氯-5-(1-{4-[(2,4-二甲氧基苯甲基)胺基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基}乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(85 mg，0.14 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液用三氟乙酸(2 mL)處理且在20℃下攪拌3小時並在40℃下攪拌20分鐘。經由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%三氟乙酸之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物(44 mg，46%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{25}H_{28}ClN_6O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 479.2；實驗值：479.0。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12.8 (br s, 0.5 H), 8.50 (br s, 0.5 H), 8.37 (br s, 2 H), 7.91-7.86 (m, 0.5 H), 7.80-7.75 (m, 0.5 H), 7.68-7.58 (m, 3 H), 7.17 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 6.19 (q, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 1.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H)。

實例42. 5-{3-[1-(4-胺基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺

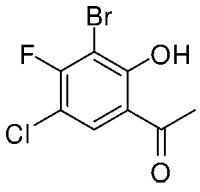


所要化合物係根據實例41，步驟2之程序，使用5-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺[ACES Pharma, 57974]作為起始物質來製備，產率18%。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{25}H_{28}ClN_6O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 479.2；實驗值：479.3。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.46 (br s, 1 H), 8.31 (br s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.87-7.83 (m, 1 H), 7.65-7.61 (m, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 6.24 (q, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 3.08 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 1.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H)。

實例43. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[5-(甲基磺醯基)吡啶-3-基]苯甲腈

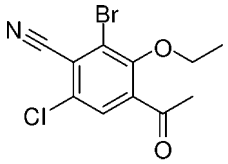


步驟1. 1-(3-溴-5-氯-4-氟-2-羥基苯基)乙酮



添加1-(5-氯-4-氟-2-羥基苯基)乙酮(例如來自實例13，步驟1)(20.0 g，101 mmol，1.00當量)及50%硫酸水溶液(120 mL)至燒瓶中。在水浴中在攪拌下加熱所得混合物至60℃。在8分鐘間隔內分三份(7.0 g + 7.0 g + 7.52 g)添加*N*-溴丁二醯亞胺(21.52 g，120.9 mmol，1.20當量)。在60℃下加熱反應混合物3小時之後，反應完成。反應混合物用水(160 ml)及二氯甲烷(DCM)(300 ml)稀釋，且攪拌混合物0.5小時。分離有機層且水層用二氯甲烷(100 ml)萃取。合併之有機層用1 N HCl(100 ml × 2)、水(100 ml)、鹽水(60 ml)洗滌，且在減壓下濃縮得到呈淺黃色固體狀之粗產物(29.1 g)。將粗產物溶解於HOAc(100 ml)中且接著在攪拌下用水(200 ml)稀釋。在室溫下攪拌所得混合物20分鐘且產物藉由過濾收集並乾燥，得到呈淺黃色固體狀之1-(3-溴-5-氯-4-氟-2-羥基苯基)乙酮(21.8 g，80.9%)。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ 13.18 (s, 1 H,-OH), 7.78 (d, *J* = 7.78 Hz, 1 H), 2.63 (s, 3 H)。

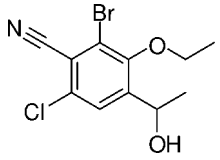
步驟2. 4-乙醯基-2-溴-6-氯-3-乙氧基苯甲腈



將1-(3-溴-5-氯-4-氟-2-羥基苯基)乙酮(2.0 g，7.5 mmol)與氰化鉀(0.58 g，9.0 mmol)一起組合於*N,N*-二甲基甲醯胺(16 mL，210 mmol)中且在油浴中加熱至85℃。在加熱18小時之後，使反應冷卻至室溫且添加碘乙烷(0.90 mL，11 mmol)及碳酸鉀(2.1 g，15 mmol)。加熱反應至65℃且藉由LC/MS監測。在加熱3小時之後，反應完成且使其冷卻至室溫，接著溶解於乙酸乙酯中並用水、鹽水洗滌，且經硫酸鎂乾燥。濃縮所得溶液得到呈棕色油狀之粗產物。產物藉由矽膠急驟管柱層析用己烷:乙酸乙酯

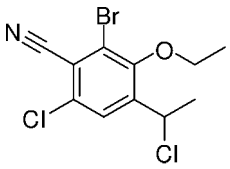
梯度溶離純化得到呈固體殘餘物形式之4-乙醯基-2-溴-6-氯-3-乙氧基苯甲腈(1.15 gm，50%)，$C_{11}H_9BrClNO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 301.9, 303.9；實驗值：(無離子化)。

步驟3. 2-溴-6-氯-3-乙氧基-4-(1-羥乙基)苯甲腈



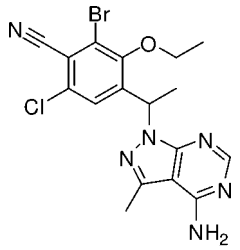
在0℃下添加四氫硼酸鈉(38 mg，0.99 mmol)至4-乙醯基-2-溴-6-氯-3-乙氧基苯甲腈(200 mg，0.7 mmol)於甲醇(5 mL，100 mmol)中之混合物中。在室溫下攪拌反應1小時，濃縮且於水與EtOAc之間分配。合併之有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮得到呈澄清油狀之粗2-溴-6-氯-3-乙氧基-4-(1-羥乙基)苯甲腈(0.15 gm，100%)，$C_{11}H_{11}BrClNO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 303.9, 305.9；實驗值：304.0, 305.9。

步驟4. 2-溴-6-氯-4-(1-氯乙基)-3-乙氧基苯甲腈



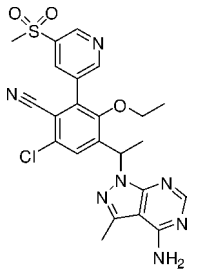
將三聚氯化氰(0.11 g，0.59 mmol)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL，40 mmol)中。在攪拌數分鐘之後，添加2-溴-6-氯-3-乙氧基-4-(1-羥乙基)苯甲腈(150 mg，0.49 mmol)於二氯甲烷(3 mL，50 mmol)中之溶液。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。反應於水與二氯甲烷之間分配。有機層用飽和$NaHCO_3$溶液、水、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，且濃縮。粗產物藉由急驟管柱層析用0-30% EtOAc/己烷之梯度溶離純化得到呈半固體狀之2-溴-6-氯-4-(1-氯乙基)-3-乙氧基苯甲腈(0.12 gm，75%)，$C_{11}H_{10}BrCl_2NO$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 323.9, 320.9；實驗值：(不良離子化)。

步驟5. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-溴-6-氯-3-乙氧基苯甲腈



添加氫化鈉(16 mg，0.41 mmol)至3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(33 mg，0.22 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL，40 mmol)中之混合物中且攪拌10分鐘。添加含2-溴-6-氯-4-(1-氯乙基)-3-乙氧基苯甲腈(60 mg，0.2 mmol)之*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)且反應在50℃下攪拌隔夜。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。產物藉由急驟管柱層析用CH_2Cl_2/MeOH 0-10%溶離純化，得到呈固體狀之4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-溴-6-氯-3-乙氧基苯甲腈(0.05 gm，60%)。$C_{17}H_{16}BrClN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 437.0, 435.0；實驗值：436.9, 434.7。

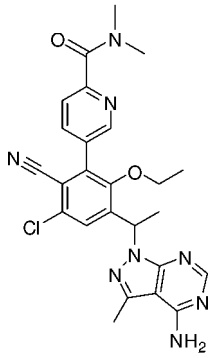
步驟6. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[5-(甲基磺醯基)吡啶-3-基]苯甲腈



向4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-溴-6-氯-3-乙氧基苯甲腈(20 mg，0.04 mmol)及3-(甲基磺醯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶(19 mg，0.069 mmol)於乙腈(2 mL，40 mmol)中之混合物中添加含碳酸鈉(10 mg，0.09 mmol)之水(0.5 mL，30

mmol)。反應以鼓泡氮氣進行脫氣。添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(2 mg，0.002 mmol)且用N_2再脫氣。反應在100℃下加熱2小時。粗產物經製備型LC-MS(乙腈、水、TFA)純化得到呈白色非晶固體狀之所要產物(0.004 g，20%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{23}H_{22}ClN_7O_3S$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 512.1；實驗值：512.2。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)δ 9.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 9.12 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.61 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.36 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.54 (dt, *J* = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.36-3.30 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.81 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

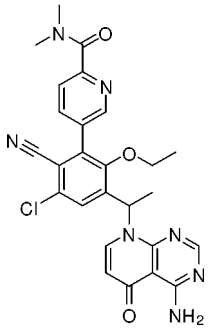
實例44. 5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基)-N,N-二甲基吡啶甲醯胺



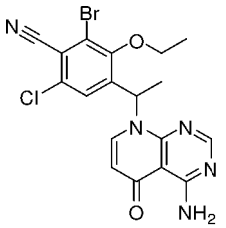
標題化合物係以與實例43，步驟6類似之方式，但使用N,N-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶甲醯胺(Peptech，目錄號BE1622)製備得到粗產物，其經製備型LC-MS(乙腈、水、TFA)純化得到呈白色非晶固體狀之所要產物(0.005 g，22%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{25}H_{25}ClN_8O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 505.1；實驗值：505.1。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.72 (dd, *J* = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 8.14-8.12 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.0, 0.7 Hz,

1H), 6.35 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.61-3.48 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例45. 5-{3-[1-(4-胺基-5-側氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(5H)-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺



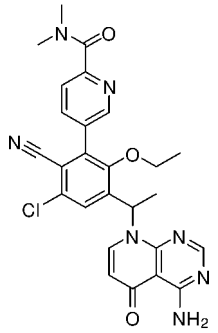
步驟1. 4-[1-(4-胺基-5-側氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(5H)-基)乙基]-2-溴-6-氯-3-乙氧基苯甲腈



添加氫化鈉(16 mg，0.41 mmol)至4-胺基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(36 mg，0.22 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL，40 mmol)中之混合物中且攪拌10分鐘。添加含2-溴-6-氯-4-(1-氯乙基)-3-乙氧基苯甲腈(實例43，步驟4)(60 mg，0.2 mmol)之*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)且反應在50℃下攪拌隔夜。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。產物藉由FCC用CH_2Cl_2/MeOH(0-10%)溶離純化，得到呈固體狀之4-[1-(4-胺基-5-側氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(5H)-基)乙基]-2-溴-6-氯-3-乙氧基苯甲腈(0.04 g，50%)，$C_{18}H_{15}BrClN_5O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z =

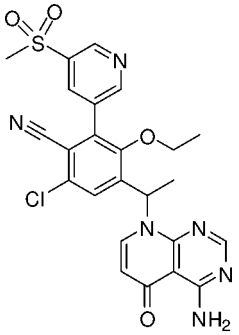
450.0, 448.0；實驗值：450.0, 448.0。

步驟2. 5-{3-[1-(4-胺基-5-側氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(5H)-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺



向4-[1-(4-胺基-5-側氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(5H)-基)乙基]-2-溴-6-氯-3-乙氧基苯甲腈(20 mg，0.04 mmol)及{6-[(二甲基胺基)羰基]吡啶-3-基}酮朋酸(13 mg，0.069 mmol)於乙腈(2 mL，40 mmol)中之混合物中添加含碳酸鈉(10 mg，0.09 mmol)之水(0.5 mL，30 mmol)。反應以鼓泡氮氣進行脫氣。添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(2 mg，0.002 mmol)且用N2再脫氣。反應在100℃下加熱1小時。粗產物經製備型LC-MS(乙腈、水、TFA)純化得到呈白色非晶固體狀之所要產物(0.005 g，20%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{26}H_{24}ClN_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 518.1；實驗值：518.1。

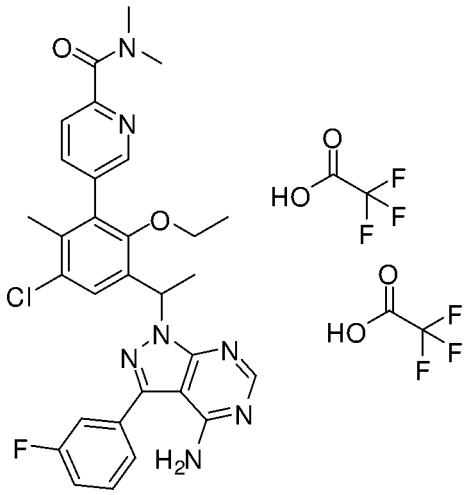
實例46. 4-(1-(4-胺基-5-側氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(5H)-基)乙基)-6-氯-3-乙氧基-2-(5-(甲基磺醯基)吡啶-3-基)苯甲腈



標題化合物係以與實例45，步驟2類似之方式，但使用3-(甲基磺醯

基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶(來自Anisyn Inc.，目錄號CT601515-3)製備得到粗產物，其經製備型LC-MS(乙腈、水、TFA)純化得到呈白色非晶固體狀之所要產物(0.005 g，22%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{24}H_{21}ClN_6O_2S$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 525.1；實驗值：525.2。

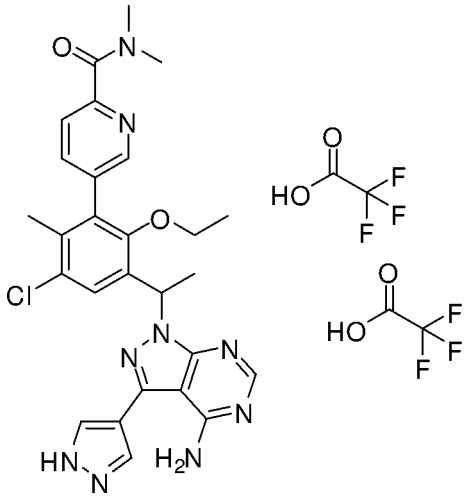
實例47. 5-(3-{1-[4-胺基-3-(3-氟苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)



在N_2下向5-{3-[1-(4-胺基-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(來自實例15)(15 mg，0.025 mmol)、(3-氟苯基)酮朋酸(來自Aldrich)(6.9 mg，0.050 mmol)、碳酸鈉(16 mg，0.15 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.1 mL)/水(74 μL)中之溶液中添加肆(三苯膦)鈀 (0)(2.9 mg，0.0025 mmol)。混合物在100℃下加熱隔夜。在冷卻至室溫之後，過濾混合物且濾液經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05%三氟乙酸之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈雙TFA鹽形式之所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{30}H_{30}ClFN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 574.2；

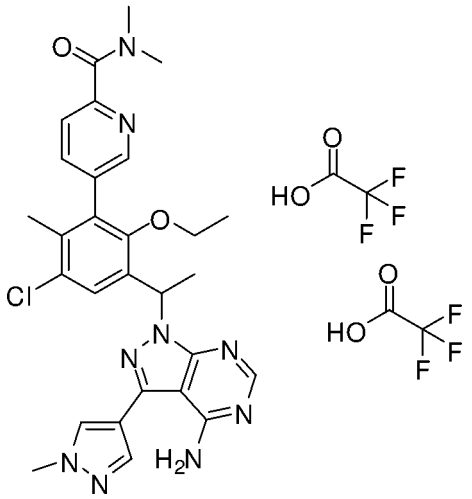
實驗值：574.2。

實例48. 5-(3-{1-[4-胺基-3-(1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)



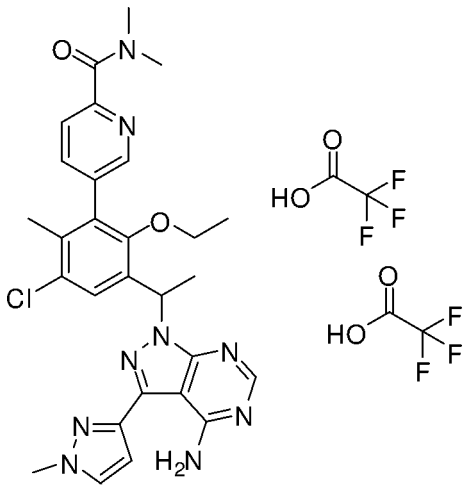
此化合物係根據實例47中所述之程序，使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1*H*-吡唑(來自Aldrich)替代(3-氟苯基)酮朋酸來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{27}H_{29}ClN_9O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 546.2；實驗值：546.2。

實例49. 5-(3-{1-[4-胺基-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)



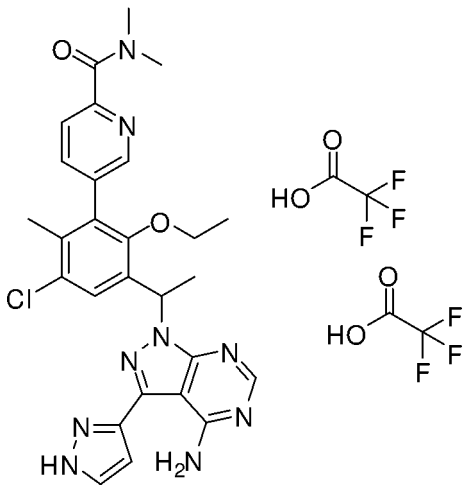
此化合物係根據實例47中所述之程序，使用1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1*H*-吡唑(來自Aldrich)替代(3-氟苯基)酮酸來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{28}H_{31}ClN_9O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 560.2；實驗值：560.2。

實例50. 5-(3-{1-[4-胺基-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)



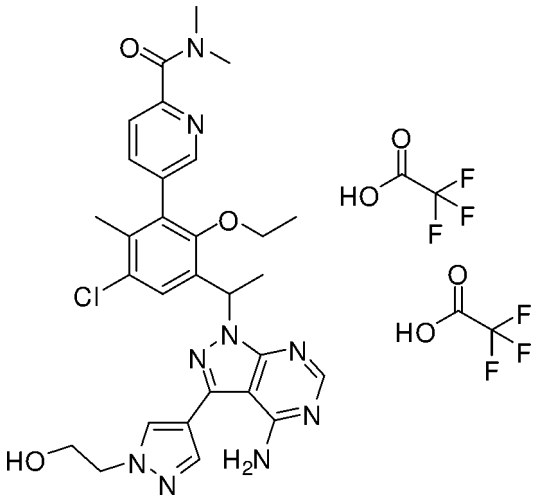
此化合物係根據實例47中所述之程序，使用1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1*H*-吡唑(來自Frontier)替代(3-氟苯基)酮酸來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{28}H_{31}ClN_9O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 560.2；實驗值：560.2。

實例51. 5-(3-{1-[4-胺基-3-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)



此化合物係根據實例47中所述之程序，使用1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1*H*-吡唑(來自Aldrich)替代(3-氟苯基)酮朋酸來製備。粗混合物在室溫下用濃HCl(0.1 mL)處理1小時，隨後純化。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{27}H_{29}ClN_9O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 546.2；實驗值：546.2。

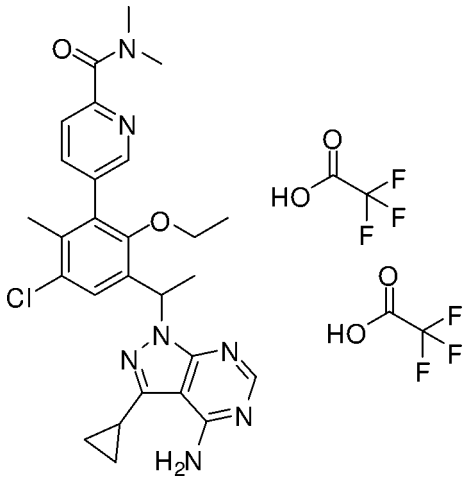
實例52. 5-[3-(1-{4-胺基-3-[1-(2-羥乙基)-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基]-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)



此化合物係根據實例47中所述之程序，使用1-(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1*H*-吡唑(來自實例20，步驟3)替代(3-氟苯基)酮朋酸來製備。粗混合物在室溫下用

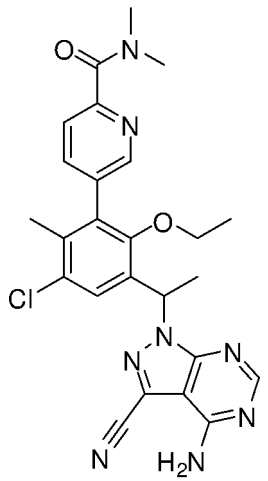
濃HCl(0.1 mL)處理1小時，隨後純化。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{29}H_{33}ClN_9O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 590.2；實驗值：590.2。

實例53. 5-{3-[1-(4-胺基-3-環丙基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)



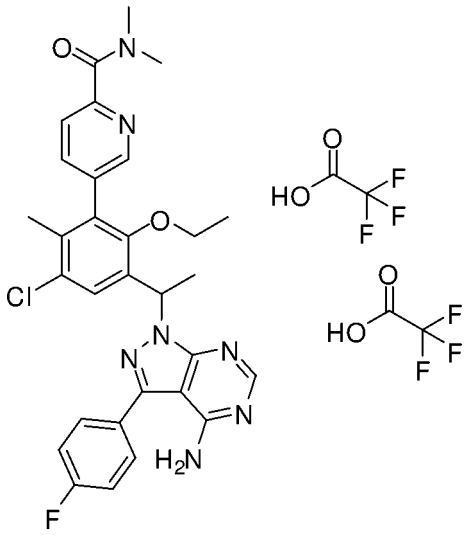
5-{3-[1-(4-胺基-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(11 mg，0.018 mmol，來自實例15之外消旋中間物)、環丙基三氟硼酸鉀(3.2 mg，0.022 mmol)、磷酸鉀(12 mg，0.054 mmol)及肆(三苯膦)鈀(0)(0.42 mg，0.00036 mmol)於甲苯(0.05 mL)/水(0.02 mL)(v/v，3/1)中之混合物在回流下加熱隔夜。混合物用MeOH稀釋，且接著過濾。濾液經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05%三氟乙酸之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈雙TFA鹽形式之所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{27}H_{31}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 520.2；實驗值：520.2。

實例54. 5-{3-[1-(4-胺基-3-氰基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺



5-{3-[1-(4-胺基-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(13 mg，0.021 mmol，來自實例15之外消旋中間物)及氰化銅(12 mg，0.13 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.2 mL)中之混合物在120℃下加熱隔夜。過濾混合物且經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{25}H_{26}ClN_8O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 505.2；實驗值：505.2。

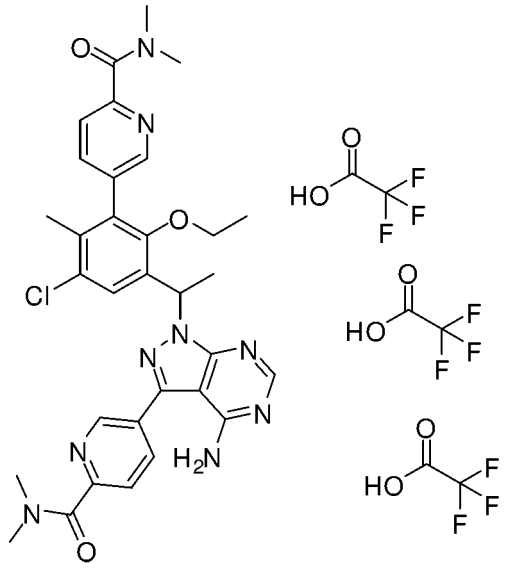
實例55. 5-(3-{1-[4-胺基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)



此化合物係根據實例47中所述之程序，使用4-氟苯基酮朋酸(來自

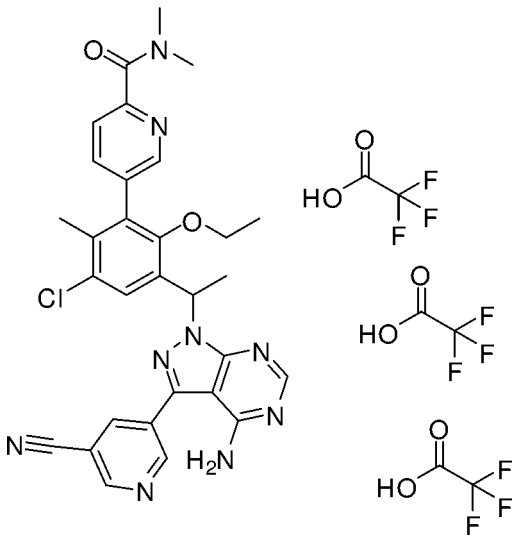
Aldrich)替代(3-氟苯基)酮酸來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{30}H_{30}ClFN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 574.2；實驗值：574.2。

實例56. 5-{4-胺基-1-[1-(5-氯-3-{6-[(二甲基胺基)羰基]吡啶-3-基}-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙基]-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺參(三氟乙酸鹽)



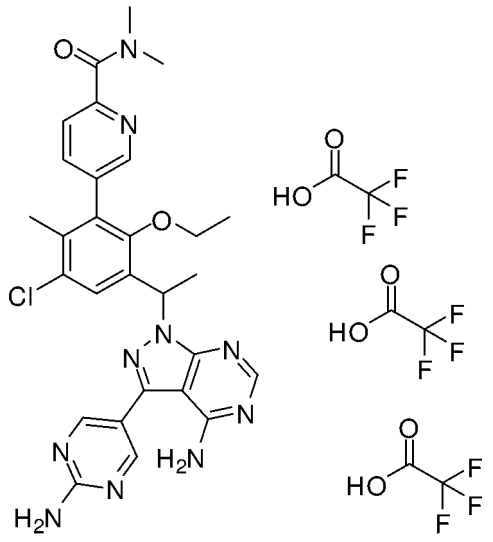
此化合物係根據實例47中所述之程序，使用*N*,*N*-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶-2-甲醯胺(來自PepTech)替代(3-氟苯基)酮酸來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{32}H_{35}ClN_9O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 628.3；實驗值：628.3。

實例57. 5-(3-{1-[4-胺基-3-(5-氰基吡啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺參(三氟乙酸鹽)



此化合物係根據實例47中所述之程序，使用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)菸鹼甲腈(來自Frontier)替代(3-氟苯基)酮朋酸來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{30}H_{29}ClN_9O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 582.2；實驗值：582.2。

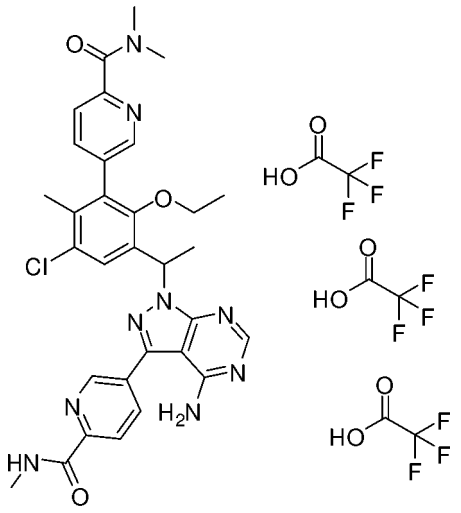
實例58. 5-(3-{1-[4-胺基-3-(2-胺基嘧啶-5-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺參(三氟乙酸鹽)



此化合物係根據實例47中所述之程序，使用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)嘧啶-2-胺替代(3-氟苯基)酮朋酸來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{28}H_{30}ClN_{10}O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 573.2；

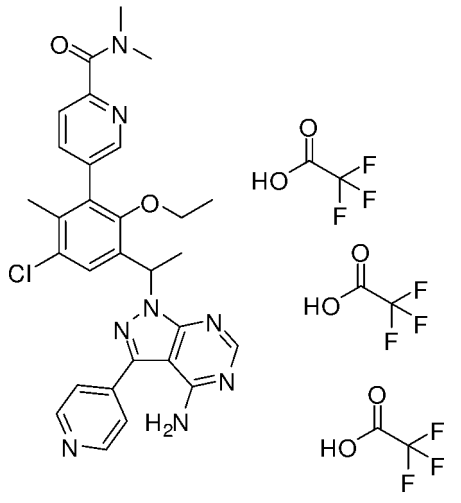
實驗值：573.2。

實例59. 5-{3-[1-(4-胺基-3-{6-[(甲基胺基)羰基]吡啶-3-基}-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺參(三氟乙酸鹽)



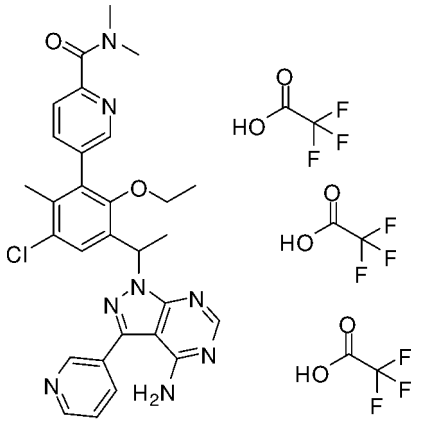
此化合物係根據實例47中所述之程序，使用*N*-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶-2-甲醯胺(來自Frontier)替代(3-氟苯基)酮朋酸來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{31}H_{33}ClN_9O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 614.2；實驗值：614.2。

實例60. 5-{3-[1-(4-胺基-3-吡啶-4-基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺參(三氟乙酸鹽)



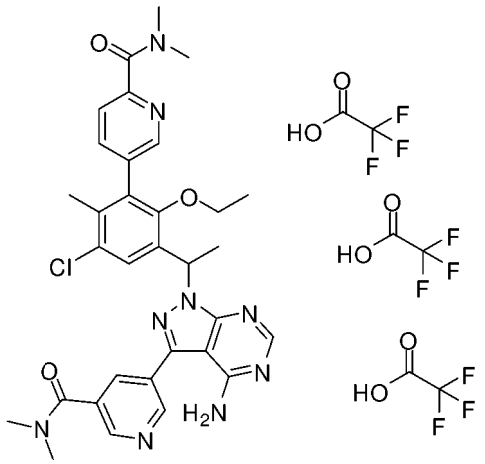
此化合物係根據實例47中所述之程序，使用4-吡啶基酮酸(來自Aldrich)替代(3-氟苯基)酮酸來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{29}H_{30}ClN_8O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 557.2；實驗值：557.2。

實例61. 5-{3-[1-(4-胺基-3-吡啶-3-基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺參(三氟乙酸鹽)



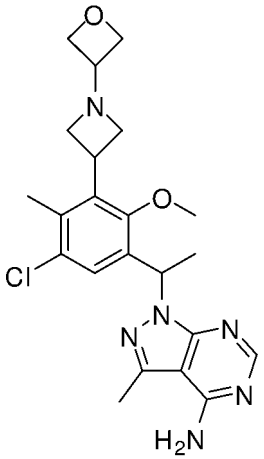
此化合物係根據實例47中所述之程序，使用3-吡啶基酮酸(來自Aldrich)替代(3-氟苯基)酮酸來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{29}H_{30}ClN_8O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 557.2；實驗值：557.2。

實例62. 5-{3-[1-(4-胺基-3-{5-[(二甲基胺基)羰基]吡啶-3-基}-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺參(三氟乙酸鹽)



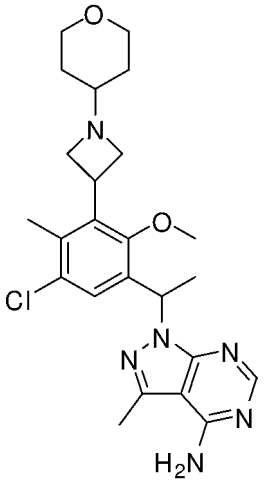
此化合物係根據實例47中所述之程序，使用*N*,*N*-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)菸鹼醯胺(來自PepTech)替代(3-氟苯基)酮酸來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{32}H_{35}ClN_9O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 628.3；實驗值：628.3。

實例63. 1-{1-[5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(1-氧雜環丁烷-3-基氮雜環丁烷-3-基)苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



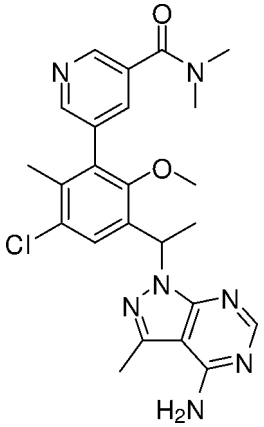
向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(21 mg，0.046 mmol，來自實例2，步驟1之外消旋中間物)、氧雜環丁烷-3-酮(來自Synthonix，3.6 mg，0.050 mmol)及三乙胺(20 μL，0.14 mmol)於二氯甲烷(0.32 mL)中之混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉之樹脂(40 mg，0.091 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。過濾混合物且濃縮並接著藉由RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(2 mg，9.9%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{22}H_{28}ClN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 443.2；實驗值：443.1。

實例64. 1-(1-{5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-[1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)氮雜環丁烷-3-基]苯基}乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(21 mg，0.046 mmol，來自實例2，步驟1之外消旋中間物)、四氫-4*H*-哌喃-4-酮(來自Aldrich，4.6 μL，0.050 mmol)及三乙胺(20 μL，0.14 mmol)於二氯甲烷(0.32 mL)中之混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉之樹脂(40 mg，0.091 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。過濾混合物並濃縮且接著藉由RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{24}H_{32}ClN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 471.2；實驗值：471.2。

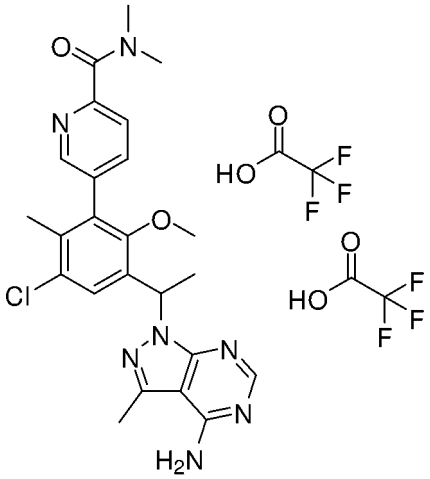
實例65. 5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺



將1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并

[3,4-d]嘧啶-4-胺(25 mg，0.061 mmol)(對掌性純，來自實例20，步驟2之第一峰)、*N,N*-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)菸鹼醯胺(來自PepTech)(25 mg，0.091 mmol)、碳酸鈉(13 mg，0.12 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(9.9 mg，0.012 mmol)於乙腈(0.8 mL)/水(0.3 mL)中之混合物用N_2脫氣且接著在95℃下攪拌2小時。過濾混合物且濾液藉由RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物。產物分離為單一對映異構體。$C_{24}H_{27}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 480.2；實驗值：480.2。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (1H, s), 8.54 (1H, br s), 8.13 (1H, s), 7.82 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.42 (2H, br s), 6.28 (1H, q, *J* = 6.5 Hz), 3.22 (3H, s), 2.95 (6H, m), 2.58 (3H, s), 2.04 (3H, s), 1.77 (3H, *d*, J = 6.5 Hz) ppm。

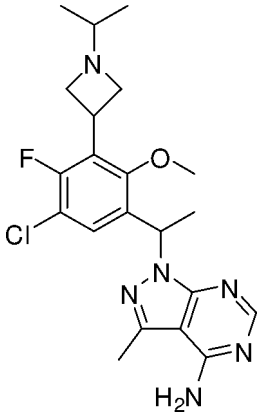
實例66. 5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)



將1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(25 mg，0.061 mmol)(對掌性純，來自實例20，步驟2之第一峰)、*N,N*-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶-2-甲

醯胺(25 mg，0.091 mmol)、碳酸鈉(13 mg，0.12 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(9.9 mg，0.012 mmol)於乙腈(0.8 mL)/水(0.3 mL)中之混合物用N_2脫氣且接著在95℃下攪拌2小時。在冷卻至室溫之後，過濾混合物且濾液經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05%三氟乙酸之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈雙TFA鹽形式之所要產物。產物分離為單一對映異構體。$C_{24}H_{27}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 480.2；實驗值：480.2。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.78 (2H, br s), 8.48 (1H, m), 8.36 (1H, s), 7.86 (1H, br s), 7.65 (1H, br s), 7.58 (1H, s), 6.33 (1H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.19 (3H, s), 3.03 (3H, s), 2.97 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.81 (3H, d, *J* = 7.0 Hz) ppm。

實例67. 1-{1-[5-氯-4-氟-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



步驟1. 1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽

在室溫下在二氯甲烷(17 mL)中用4.0 M氯化氫之二噁烷溶液(8.15 mL，32.6 mmol)處理3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氟-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.6 g，

3.2 mmol，來自實例13，步驟7)2小時。濃縮混合物至乾燥得到所要產物。$C_{18}H_{21}ClFN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 391.1；實驗值：391.1。

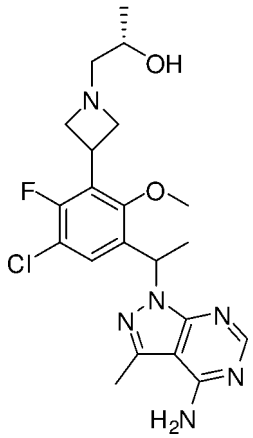
步驟2. 1-{1-[5-氯-4-氟-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(0.90 g，1.9 mmol，實例67，步驟1)、丙酮(1.0 mL，14 mmol)及三乙胺(2.5 mL，18 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉樹脂(2.5 g，5.8 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時，接著過濾，用水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮得到粗產物(870 mg，100%)。$C_{21}H_{27}ClFN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 433.2；實驗值：433.1。

步驟3. 1-{1-[5-氯-4-氟-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺之單一對映異構體

在Phenomenex Lux纖維素-2管柱上分離1-{1-[5-氯-4-氟-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(870 mg，2.0 mmol)之對映異構體，用含10%乙醇之己烷在流速18 mL/min下溶離，且管柱裝載量為每次注射約8 mg，分離兩種對映異構體。第一峰滯留時間10.9分鐘；第二峰滯留時間13.6分鐘。濃縮含有第一峰(110 mg，13%)之溶離份且使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物。產物分離為單一對映異構體。$C_{21}H_{27}ClFN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 433.2；實驗值：433.1。

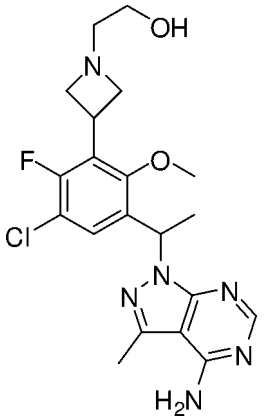
實例68. (2S)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氟-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙-2-醇



向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(15 mg，0.032 mmol，來自實例67，步驟1)及三乙胺(18 μL，0.13 mmol)於乙醇(0.53 mL)中之混合物中添加(*S*)-(-)-甲基環氧乙烷(6.8 μL，0.097 mmol)。在90℃下加熱所得混合物3小時，接著經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物。在Phenomenex Lux纖維素C-4管柱(5 μM，21.2 × 250 mm)上分離對映異構體，用含20%乙醇之己烷在流速18 mL/min下溶離，得到兩種對映異構體。第一峰(2.7 mg，18%)滯留時間8.9分鐘；$C_{21}H_{27}ClFN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 449.2；實驗值：449.1。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 8.11(1H, s), 7.42 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.25 (2H, br s), 6.21 (1H, q, *J* = 7.5 Hz), 4.28 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 3.82 (3H, m), 3.62 (3H, s), 3.55 (1H, m), 3.05 (1H, m), 2.97 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.28 (2H, m), 1.70 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 1.00 (3H, d, *J* = 6.0 Hz) ppm。第二峰滯留時間10.0分鐘。

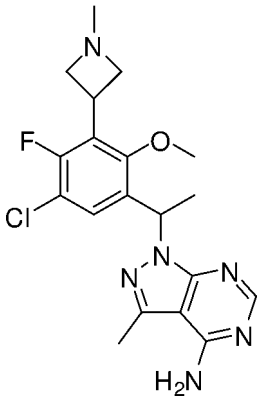
實例71. 2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙

基]-5-氯-6-氟-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-基)乙醇



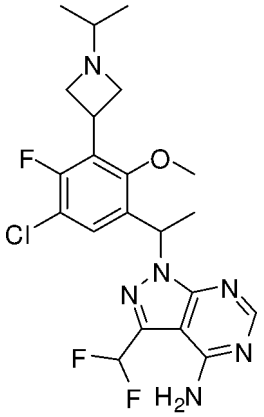
向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(19 mg，0.041 mmol，來自實例67，步驟1之外消旋中間物)及三乙胺(28 μL，0.20 mmol)於甲醇(0.1 mL)/乙腈(0.1 mL)/四氫呋喃(0.1 mL)中之混合物中依次添加{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙醛(39 μL，0.20 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(22 mg，0.10 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物在室溫下用6.0 M氯化氫之水溶液(0.07 mL，0.4 mmol)處理10分鐘且接著經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(2.5 mg，13%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{20}H_{25}ClFN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 435.2；實驗值：435.1。

實例72. 1-{1-[5-氯-4-氟-2-甲氧基-3-(1-氧雜環丁烷-3-基氮雜環丁烷-3-基)苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(19 mg，0.041 mmol，來自實例67，步驟1之外消旋中間物)及三乙胺(28 μL，0.20 mmol)於甲醇(0.1 mL)/乙腈(0.1 mL)/四氫呋喃(0.1 mL)中之混合物中依次添加37%甲醛(15 μL，0.20 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(22 mg，0.10 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(1.2 mg，6.3%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{19}H_{23}ClFN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 405.2；實驗值：405.1。

實例73. 1-{1-[5-氯-4-氟-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基苯基]乙基}-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



步驟1. 3-{3-[1-(4-胺基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氟-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

向3-[3-氯-5-(1-氯乙基)-2-氟-6-甲氧基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.77 g，2.0 mmol，來自實例13，步驟6之外消旋中間物)、3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.58 g，2.2 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(6.9 mL)中之混合物中添加碘化鉀(34 mg，0.20 mmol)及碳酸銫(0.99 g，3.0 mmol)。所得混合物在140℃下加熱並攪拌3小時。在冷卻之後，將澄清溶液加入水及乙酸乙酯(EtOAc)中。固體用水及EtOAc稀釋，且攪拌直至溶解。合併有機層、濃縮且在矽膠上(用含0至100% EtOAc之己烷溶離)純化得到所要產物(0.55 g，45%)。$C_{22}H_{26}ClFIN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 603.1；實驗值：602.9。

步驟2. 3-{3-[1-(4-胺基-3-乙烯基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氟-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在N_2下向3-{3-[1-(4-胺基-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氟-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.55 g，0.91 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼□東(0.281 g，1.82 mmol)、碳酸鈉(0.580 g，5.47 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)/水(2.73 mL)中之溶液中添加肆(三苯膦)-鈀(0)(0.105 g，0.0910 mmol)。混合物在100℃下加熱隔夜。在冷卻至室溫之後，混合物用水稀釋，且用EtOAc萃取。濃縮合併之有機層且在矽膠上(依次用含0至100% EtOAc之己烷及含0至10% MeOH之二氯甲烷溶離)純化得到所要產物(0.34 g，74%)。$C_{24}H_{29}ClFN_6O_3$之LCMS計算值： $(M+H)^+$: m/z = 503.2；實驗值：503.1。

步驟3. 3-(3-{1-[4-胺基-3-(1,2-二羥乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-6-氟-2-甲氧基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

向3-{3-[1-(4-胺基-3-乙烯基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氟-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(340 mg，0.680 mmol)於第三丁醇(5 mL)中之溶液中添加*N*-甲基嗎啉*N*-氧化物(87 mg，0.74 mmol)及水(2.1 mL)。接著向此溶液中添加4%四氧化鋨(0.21 mL，0.034 mmol)。在攪拌3小時之後，再添加一當量*N*-甲基嗎啉*N*-氧化物。反應在室溫下攪拌隔夜。溶液用水稀釋，且用EtOAc萃取。合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮得到粗產物(0.4 g，100%)，其直接用於下一步驟中。$C_{24}H_{31}ClFN_6O_5$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 537.2；實驗值：537.2。

步驟4. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲醯基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氟-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在0℃下向3-(3-{1-[4-胺基-3-(1,2-二羥乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-6-氟-2-甲氧基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.40 g，0.74 mmol)於四氫呋喃(5.6 mL)/水(3.4 mL)中之溶液中添加乙酸(0.011 mL，0.19 mmol)及過碘酸鈉(0.478 g，2.23 mmol)。在攪拌2小時之後，反應混合物用水稀釋，且用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮得到所要產物(0.35 g，92%)，其直接用於下一步驟中。$C_{23}H_{27}ClFN_6O_4$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 505.2；實驗值：505.1。

步驟5. 3-(3-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-6-氟-2-甲氧基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

向3-{3-[1-(4-胺基-3-甲醯基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氟-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.35 g，0.69 mmol)於

二氯甲烷(4 mL)中之在0℃下冷卻的溶液中逐滴添加三氟化二乙基胺基硫(0.23 mL，1.7 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時，接著用二氯甲烷稀釋，用水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，接著濃縮且在矽膠上(用含0至100% EtOAc之己烷溶離)純化得到所要產物(0.21 g，57%)。$C_{23}H_{27}ClF_3N_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 527.2；實驗值：527.2。

步驟6. 1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)乙基]-3-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽

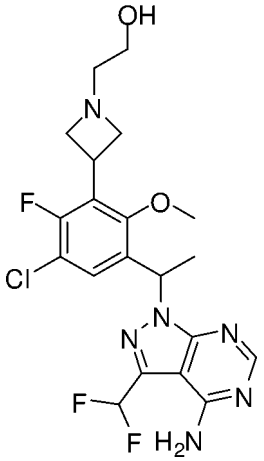
在室溫下在二氯甲烷(4 mL)中用4.0 M氯化氫之二噁烷溶液(1 mL，4 mmol)處理3-(3-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-6-氟-2-甲氧基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.21 g，0.40 mmol)2小時。濃縮混合物得到所要產物(0.177 g，89%)。$C_{18}H_{19}ClF_3N_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 427.1；實驗值：427.1。

步驟7. 1-{1-[5-氯-4-氟-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基苯基]乙基}-3-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)乙基]-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(45 mg，0.090 mmol)、丙酮(37 mg，0.63 mmol)及三乙胺(63 μL，0.45 mmol)於二氯甲烷(0.9 mL)中之混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉樹脂(0.12 g，0.27 mmol)。混合物在室溫下攪拌2小時，接著過濾，濃縮且經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(2.5 mg，6.8%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{21}H_{25}ClF_3N_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 469.2；實驗值：

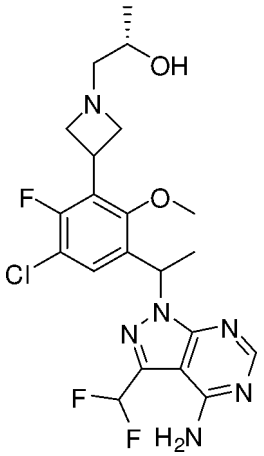
469.2。

實例74. 2-[3-(3-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-6-氟-2-甲氧基苯基)氮雜環丁烷-1-基]乙醇



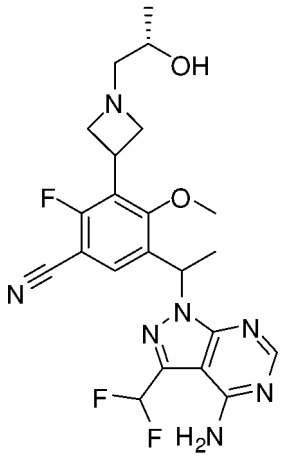
向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)乙基]-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(45 mg，0.090 mmol)、{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙醛(110 mg，0.63 mmol)及三乙胺(63 μL，0.45 mmol)於二氯甲烷(0.9 mL)中之混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉樹脂(0.12 g，0.27 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時，接著過濾。濾液用6.0 M氯化氫之水溶液(0.2 mL，0.9 mmol)處理，且經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(2.5 mg，5.6%)。$C_{20}H_{23}ClF_3N_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 471.1；實驗值：471.2。在Phenomenex Lux纖維素-4管柱上分離外消旋產物，用含20%乙醇之己烷在流速18 mL/min下溶離，且管柱裝載量為每次注射約4 mg，分離兩種對映異構體。第一峰滯留時間13.1分鐘；第二峰滯留時間16.3分鐘。

實例76. (2S)-1-[3-(3-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-6-氟-2-甲氧基苯基)氮雜環丁烷-1-基]丙-2-醇



向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)乙基]-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(51 mg，0.10 mmol，來自實例73，步驟6之外消旋中間物)及三乙胺(57 μL，0.41 mmol)於乙醇(1.7 mL)中之混合物中添加(*S*)-(-)-甲基環氧乙烷(18 μL，0.26 mmol)。所得混合物在90℃下加熱3小時，且經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(2.7 mg，5.3%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{21}H_{25}ClF_3N_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 485.2；實驗值：485.1。

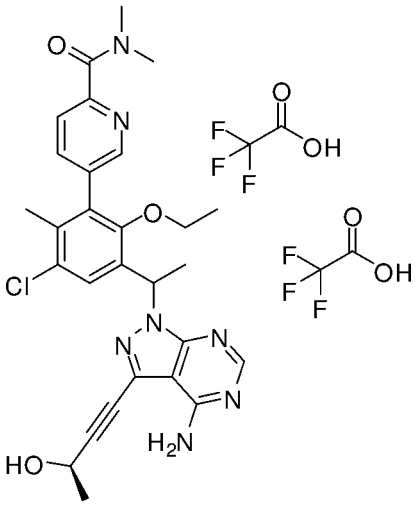
實例77. 5-(1-(4-胺基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2-氟-3-(1-((S)-2-羥丙基)氮雜環丁烷-3-基)-4-甲氧基苯甲腈



向含有(2*S*)-1-[3-(3-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-6-氟-2-甲氧基苯基)氮雜環丁烷-1-基]丙-2-醇(16 mg，

0.032 mmol，來自實例76)之微波小瓶中添加鋅(1.0 mg，0.016 mmol)、雙(三-第三丁基膦)鈀(6.5 mg，0.013 mmol)及*N*-甲基吡咯啶酮(0.20 mL，2.0 mmol)。將混合物用N_2脫氣數分鐘，隨後添加氰化鋅(7.5 mg，0.064 mmol)。所得混合物在130℃下攪拌隔夜且接著冷卻並經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(1.8 mg，11.2%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{22}H_{25}F_3N_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 476.2；實驗值：476.2。

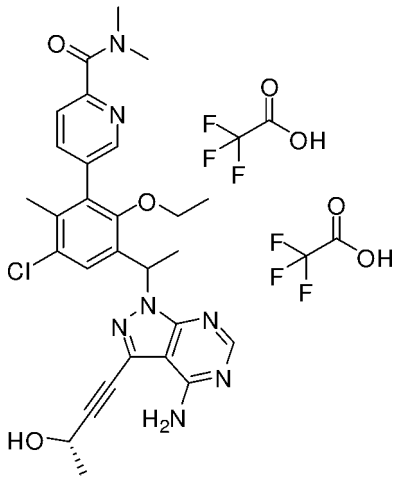
實例79. 5-[3-(1-{4-胺基-3-[(3*R*)-3-羥基丁-1-炔-1-基]-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基}乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基]-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)



在N_2下用(2*R*)-丁-3-炔-2-醇(11.3 mg，0.162 mmol)、三乙胺(4.5 μL，0.032 mmol)及肆-(三苯膦)-鈀(0)(1.9 mg，0.0016 mmol)處理5-{3-[1-(4-胺基-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(9.8 mg，0.016 mmol，來自實例15之外消旋中間物)及碘化銅(I)(0.6 mg，0.003 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.32 mL)中之混合物。在室溫下在N_2下攪拌混合物1小時。接著混合物經RP-

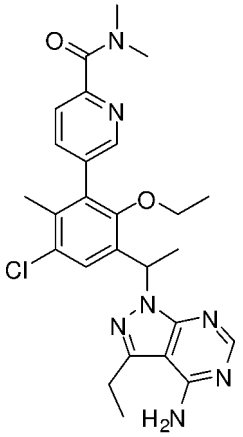
HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈雙TFA鹽形式之所要產物(4.3 mg，44%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{28}H_{31}ClN_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 548.2；實驗值：548.1。

實例80. 5-[3-(1-{4-胺基-3-[(3*S*)-3-羥基丁-1-炔-1-基]-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基}乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基]-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)



此化合物係使用與實例79類似之程序，用(2*S*)-丁-3-炔-2-醇替代(2*R*)-丁-3-炔-2-醇來製備。產物以非對映異構體之混合物形式分離。$C_{28}H_{31}ClN_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 548.2；實驗值：548.1。

實例81. 5-{3-[1-(4-胺基-3-乙基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺



步驟1. 5-{3-[1-(4-胺基-3-乙烯基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺

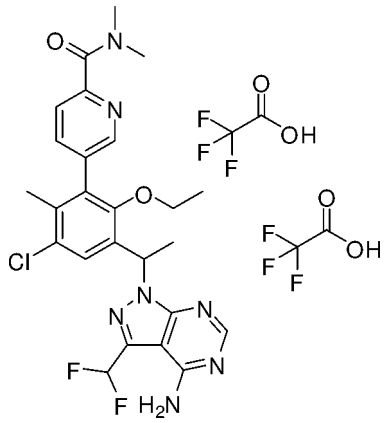
在N_2下向5-{3-[1-(4-胺基-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(130 mg，0.21 mmol，來自實例15之外消旋中間物)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼□東(66 mg，0.43 mmol)、碳酸鈉(136 mg，1.29 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)/水(0.64 mL)中之溶液中添加肆(三苯膦)鈀(0)(25 mg，0.021 mmol)。混合物在100℃下加熱隔夜。在冷卻至室溫之後，混合物用水稀釋，且用二氯甲烷萃取。濃縮有機層且在矽膠上(依次用含0至100% EtOAc之己烷及含0至10% MeOH之二氯甲烷溶離)純化得到所要產物(94 mg，86%)。$C_{26}H_{29}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 506.2；實驗值：506.2。

步驟2. 5-{3-[1-(4-胺基-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺

將5-{3-[1-(4-胺基-3-乙烯基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(14 mg，0.028 mmol)及5%鉑/碳(14 mg)組合於甲醇(1 mL)中，向其中添加0.25 M氯化氫之水溶液(0.28 mL，0.069 mmol)。懸浮液在室溫下在H_2氣球壓力下氫化3小時。過濾懸浮液且濾液經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(3.9 mg，28%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{26}H_{31}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 508.2；實驗值：508.3。

實例82. 5-(3-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]

乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)



步驟1. 5-(3-{1-[4-胺基-3-(1,2-二羥乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺

向5-{3-[1-(4-胺基-3-乙烯基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(80 mg，0.16 mmol，來自實例81，步驟1)於第三丁醇(1 mL)中之溶液中添加*N*-甲基嗎啉*N*-氧化物(20 mg，0.17 mmol)及水(0.50 mL)。接著向此溶液中添加4%四氧化鋨(5.0 μL，0.00079 mmol)。在攪拌3小時之後，再添加一當量*N*-甲基嗎啉*N*-氧化物。反應在室溫下攪拌隔夜。溶液用水稀釋，且用EtOAc萃取。合併之有機層經$MgSO_4$乾燥且過濾，濃縮得到所要產物(0.64 g，95%)。$C_{26}H_{31}ClN_7O_4$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 540.2；實驗值：540.2。

步驟2. 5-{3-[1-(4-胺基-3-甲醯基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺

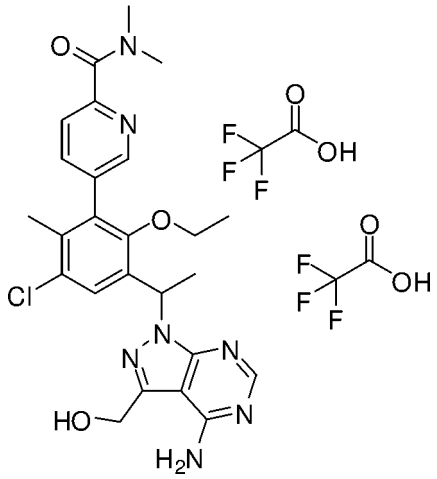
在0℃下向5-(3-{1-[4-胺基-3-(1,2-二羥乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(70 mg，0.13 mmol)於四氫呋喃(0.98 mL)及水(0.59 mL)中之溶液中添加乙酸(1.9 μL，0.034 mmol)及過碘酸鈉(83 mg，0.39 mmol)。在攪拌2小時之

後，反應混合物用水稀釋，且用二氯甲烷萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮得到所要產物(0.059 g，90%)。$C_{25}H_{27}ClN_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 508.2；實驗值：508.1。

步驟3. 5-(3-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)

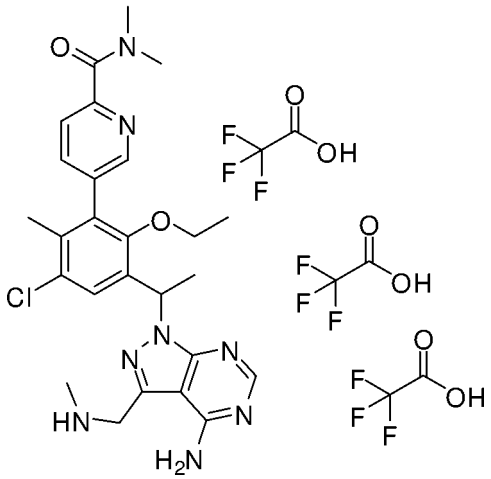
向5-{3-[1-(4-胺基-3-甲醯基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(8.8 mg，0.017 mmol)於二氯甲烷(0.1 mL)中之在0℃下冷卻的溶液中逐滴添加三氟化二乙基胺基硫(5.7 μL，0.043 mmol)。在室溫下攪拌混合物3小時，用MeOH稀釋且經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈雙TFA鹽形式之所要產物(0.7 mg，8%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{25}H_{27}ClF_2N_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 530.2；實驗值：530.0。

實例83. 5-(3-{1-[4-胺基-3-(羥基甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)



在室溫下用含四氫硼酸鈉(0.5 mg，0.01 mmol)之甲醇(0.09 mL)處理5-{3-[1-(4-胺基-3-甲醯基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(5.6 mg，0.011 mmol，來自實例82，步驟2)1小時。混合物經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈雙TFA鹽形式之所要產物(2.5 mg，45%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{25}H_{29}ClN_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 510.2；實驗值：510.0。

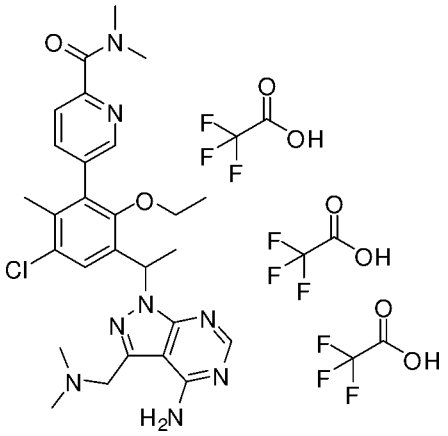
實例84. 5-[3-(1-{4-胺基-3-[(甲基胺基)甲基]-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基}乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基]-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺參(三氟乙酸鹽)



向5-{3-[1-(4-胺基-3-甲醯基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(8.8 mg，0.017 mmol，來自實例82，步驟2)於甲醇(1 mL)中之溶液中添加2.0 M甲胺之THF溶液(43 μL，0.087 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後添加四氫硼酸鈉(1.3 mg，0.035 mmol)。混合物在室溫下攪拌2小時，接著用MeOH稀釋且經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈TFA鹽形式之所要產物(4.2

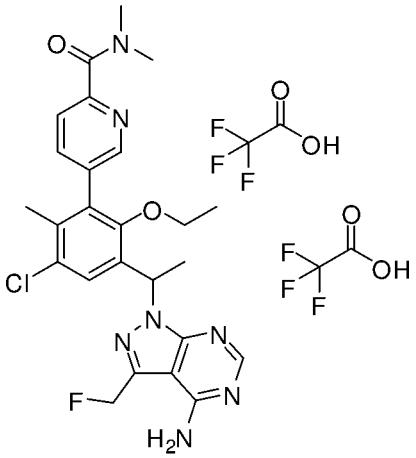
mg，48%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{26}H_{32}ClN_8O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 523.2；實驗值：523.0。

實例85. 5-[3-(1-{4-胺基-3-[(二甲基胺基)甲基]-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基}乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基]-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺參(三氟乙酸鹽)



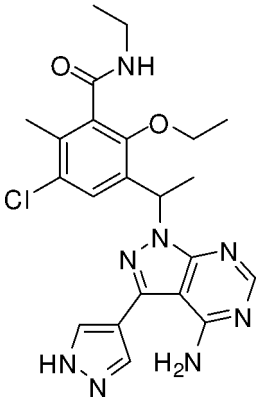
此化合物係使用與實例84類似之程序，用2.0 二甲胺之THF溶液替代2.0 M甲胺之THF溶液來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{27}H_{34}ClN_8O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 537.2；實驗值：537.1。

實例86. 5-(3-{1-[4-胺基-3-(氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)



向5-(3-{1-[4-胺基-3-(羥基甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(22 mg，0.043 mmol，來自實例83)於二氯甲烷(0.1 mL)中之在0℃下冷卻的溶液中緩慢添加2-甲氧基-*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-(三氟-λ(4)-硫基)乙胺(12 μL，0.065 mmol)。混合物在室溫下攪拌4小時，用MeOH稀釋且經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈TFA鹽形式之所要產物(3.9 mg，18%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{25}H_{28}ClFN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 512.2；實驗值：512.0。

實例87. 3-{1-[4-胺基-3-(1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-*N*-乙基-6-甲基苯甲醯胺



步驟1. 1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-乙烯基苯基)乙酮

將1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙酮(1.1 g，3.2 mmol，來自實例14，步驟1)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼□東(0.66 mL，3.9 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(0.26 g，0.32 mmol)及碳酸鉀(1.3 g，9.4 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)/水(5 mL)中之混合物用N_2脫氣且在80℃下加熱隔夜。在冷卻至室溫之後，反應混合物用EtOAc萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾

燥，過濾，濃縮且在矽膠上(用含0至10% EtOAc之己烷溶離)純化得到所要產物(0.64 g，82%)。$C_{13}H_{16}ClO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 239.1；實驗值：239.1。

步驟2. 1-[5-氯-3-(1,2-二羥乙基)-2-乙氧基-4-甲基苯基]乙酮

向1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-乙烯基苯基)乙酮(0.59 g，2.5 mmol)於第三丁醇(20 mL)中之溶液中添加*N*-甲基嗎啉*N*-氧化物(0.318 g，2.72 mmol)及水(7.8 mL)。接著向此溶液中添加4%四氧化鋨(0.078 mL，0.012 mmol)。在3小時之後，再添加一當量*N*-甲基嗎啉*N*-氧化物。再攪拌反應3小時。溶液用水稀釋，用EtOAc萃取。合併之有機層經$MgSO_4$乾燥且濃縮得到所要產物(0.64 g，95%)。$C_{13}H_{17}ClO_4Na$之LCMS計算值：$(M+Na)^+$: m/z = 295.1；實驗值：295.1。

步驟3. 3-乙醯基-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯甲醛

在0℃下向1-[5-氯-3-(1,2-二羥乙基)-2-乙氧基-4-甲基苯基]乙酮(0.64 g，2.3 mmol)於四氫呋喃(18 mL)及水(11 mL)中之溶液中添加乙酸(35 μL，0.61 mmol)及過碘酸鈉(1.50 g，7.04 mmol)。在攪拌30分鐘之後，反應混合物用水稀釋，且用EtOAc萃取。合併之萃取物用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮得到所要產物(0.58 g，100%)。$C_{12}H_{14}ClO_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 241.1；實驗值：241.1。

步驟4. 3-乙醯基-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯甲酸

在冰浴中冷卻3-乙醯基-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯甲醛(0.58 g，2.4 mmol)及磷酸二氫鈉單水合物(116 mg，0.844 mmol)於乙腈(11.8 mL)及水(2.5 mL)中之溶液。依次添加30%過氧化氫(0.98 mL，9.6 mmol)及固體亞氯酸鈉(0.545 g，4.82 mmol)。攪拌混合物1小時。混合物用1 M HCl

溶液稀釋，且用EtOAc萃取。合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮得到所要產物(0.67 g，100%)。$C_{12}H_{13}ClO_4Na$之LCMS計算值：$(M+Na)^+$: m/z = 279.1；實驗值：279.0。

步驟5. 3-乙醯基-5-氯-2-乙氧基-N-乙基-6-甲基苯甲醯胺

向3-乙醯基-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯甲酸(0.26 g，1.0 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中添加六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)鏻(0.67 g，1.5 mmol)。在攪拌10分鐘之後，添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.35 mL，2.0 mmol)及2.0 M乙胺之THF溶液(2.5 mL，5.1 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2小時。反應溶液用水稀釋，且用二氯甲烷萃取。濃縮合併之有機層且在矽膠管柱上(用含0%至50% EtOAc之己烷溶離)純化得到所要產物(0.2 g，70%)。$C_{14}H_{19}ClNO_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 284.1；實驗值：284.1。

步驟6. 3-氯-6-乙氧基-N-乙基-5-(1-羥乙基)-2-甲基苯甲醯胺

在室溫下用含四氫硼酸鈉(0.032 g，0.84 mmol)之甲醇(6 mL)處理3-乙醯基-5-氯-2-乙氧基-*N*-乙基-6-甲基苯甲醯胺(0.2 g，0.7 mmol)1小時。混合物用水稀釋，用二氯甲烷萃取。合併之有機層經$MgSO_4$乾燥且過濾，濃縮得到所要產物。$C_{14}H_{21}ClNO_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 286.1；實驗值：286.1。

步驟7. 3-氯-5-(1-氯乙基)-6-乙氧基-N-乙基-2-甲基苯甲醯胺

在室溫下攪拌三聚氯化氰(0.15 g，0.84 mmol)與*N,N*-二甲基甲醯胺(0.065 mL，0.84 mmol)之混合物10分鐘且接著添加3-氯-6-乙氧基-*N*-乙基-5-(1-羥乙基)-2-甲基苯甲醯胺(0.16 g，0.56 mmol)於二氯甲烷(3.1 mL)中之溶液且反應在室溫下攪拌隔夜。混合物用二氯甲烷稀釋，用水洗

滌，濃縮且在矽膠上(用含0至40% EtOAc之己烷溶離)純化得到所要產物(0.13 g，76%)。$C_{14}H_{20}Cl_2NO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 304.1；實驗值：304.1。

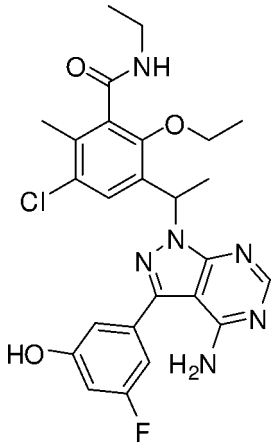
步驟8. 3-[1-(4-胺基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-N-乙基-6-甲基苯甲醯胺

在140℃下加熱3-氯-5-(1-氯乙基)-6-乙氧基-*N*-乙基-2-甲基苯甲醯胺(130 mg，0.43 mmol)、3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(120 mg，0.47 mmol)、碳酸銫(210 mg，0.64 mmol)及碘化鉀(7.1 mg，0.043 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之混合物1小時。混合物用乙醚稀釋，用水洗滌，且濃縮。殘餘物在矽膠上(用含0至100% EtOAc之己烷溶離)純化得到所要產物(0.14 g，62%)。$C_{19}H_{23}ClIN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 529.1；實驗值：528.9。

步驟9. 3-{1-[4-胺基-3-(1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-N-乙基-6-甲基苯甲醯胺

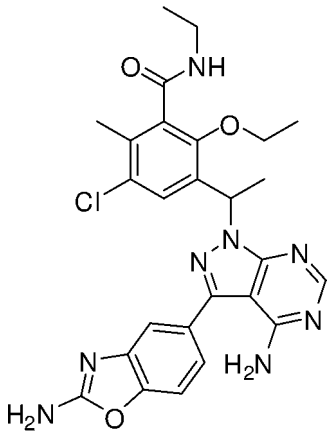
在N_2下向3-[1-(4-胺基-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-*N*-乙基-6-甲基苯甲醯胺(9.0 mg，0.017 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1*H*-吡唑(6.6 mg，0.034 mmol)、碳酸鈉(11 mg，0.10 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.1 mL)/水(51 μL)中之溶液中添加肆(三苯膦)鈀(0)(2.0 mg，0.0017 mmol)。混合物在100℃下加熱隔夜。在冷卻至室溫之後，過濾混合物且經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(0.9 mg，10%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{22}H_{26}ClN_8O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 469.2；實驗值：469.0。

實例88. 3-{1-[4-胺基-3-(3-氟-5-羥基苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-*N*-乙基-6-甲基苯甲醯胺



此化合物係使用與實例87，步驟9(外消旋中間物)類似之程序，用(3-氟-5-羥基苯基)酮酸替代4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1*H*-吡唑來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{25}H_{27}ClFN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 513.2；實驗值：513.0。

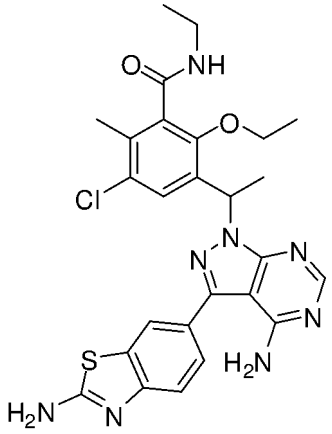
實例89. 3-(1-(4-胺基-3-(2-胺基苯并[d]噁唑-5-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-*N*-乙基-6-甲基苯甲醯胺



此化合物係使用與實例87，步驟9(外消旋中間物)類似之程序，用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1,3-苯并噁唑-2-胺替代4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1*H*-吡唑來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{26}H_{28}ClN_8O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 535.2；實驗值：

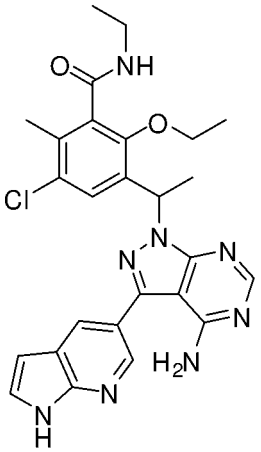
535.0。

實例90. 3-{1-[4-胺基-3-(2-胺基-1,3-苯并噻唑-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-*N*-乙基-6-甲基苯甲醯胺



此化合物係使用與實例87，步驟9(外消旋中間物)類似之程序，用6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺替代4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1*H*-吡唑來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{26}H_{28}ClN_8O_2S$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 551.2；實驗值：551.0。

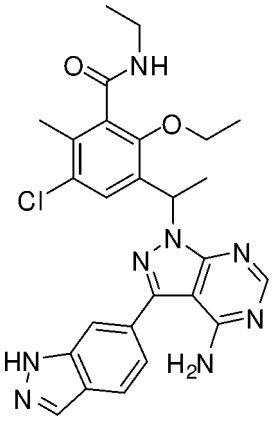
實例91. 3-{1-[4-胺基-3-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-*N*-乙基-6-甲基苯甲醯胺



此化合物係使用與實例87，步驟9(外消旋中間物)類似之程序，用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶替代4-

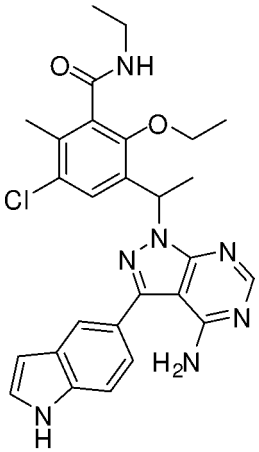
(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1*H*-吡唑來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{26}H_{28}ClN_8O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 519.2；實驗值：519.0。

實例92. 3-{1-[4-胺基-3-(1*H*-吲唑-6-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-*N*-乙基-6-甲基苯甲醯胺



此化合物係使用與實例87，步驟9(外消旋中間物)類似之程序，用6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1*H*-吲唑替代4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1*H*-吡唑來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{26}H_{28}ClN_8O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 519.2；實驗值：519.0。

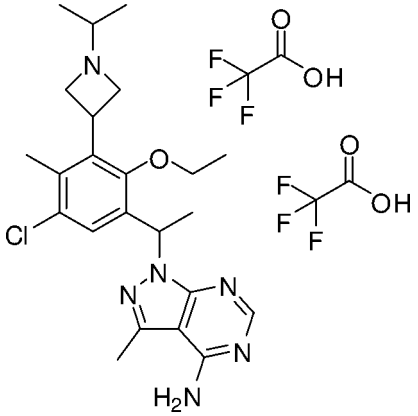
實例93. 3-{1-[4-胺基-3-(1*H*-吲哚-5-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-*N*-乙基-6-甲基苯甲醯胺



此化合物係使用與實例87，步驟9(外消旋中間物)類似之程序，用5-

(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1*H*-吲哚替代4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1*H*-吡唑來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{27}H_{29}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 518.2；實驗值：518.0。

實例94. 1-{1-[5-氯-2-乙氧基-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺雙(三氟乙酸鹽)



步驟1. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯

在140℃下加熱3-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-乙氧基-2-甲基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯(0.375 g，0.888 mmol，來自實例35，步驟3)、3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.16 g，1.1 mmol)、碳酸銫(0.43 g，1.3 mmol)及碘化鉀(15 mg，0.089 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(2.8 mL)中之混合物1小時。混合物用乙醚稀釋，且用水洗滌。濃縮有機層且在矽膠上(用含0至100% EtOAc之己烷溶離)純化得到所要產物(0.24 g，50%)。$C_{28}H_{32}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 535.2；實驗值：535.0。在Phenomenex Lux纖維素C-2管柱(5 μM，21.2 × 250 mm)上分離對映異構體，用含20%乙醇之己烷在流速18 mL/min下溶離，且管柱裝載量為每次注射約4.5 mg，分離兩種對映異構體。第一峰滯留時間: 21.2分鐘；第二峰滯留時間: 24.6分鐘。

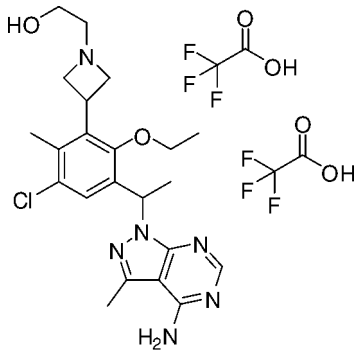
步驟2. 1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

將3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯(170 mg，0.32 mmol，外消旋中間物)及5%鈀(80 mg)組合於甲醇(12 mL)中，向其中添加0.25 M氯化氫之水溶液(3.2 mL，0.79 mmol)。懸浮液在室溫下在H_2氣球壓力下氫化2小時。過濾懸浮液。濾液用飽和$NaHCO_3$溶液中和，且用二氯甲烷萃取。合併之有機層經$MgSO_4$乾燥且過濾，濃縮得到所要產物(117 mg，92%)。$C_{20}H_{26}ClN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 401.2；實驗值：401.1。

步驟3. 1-{1-[5-氯-2-乙氧基-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺雙(三氟乙酸鹽)

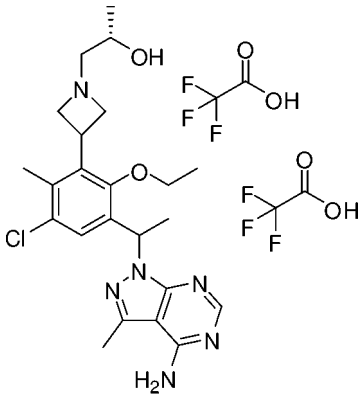
添加丙酮(9.3 μL，0.13 mmol)至含1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(10.2 mg，0.0254 mmol)之甲醇(0.1 mL)/四氫呋喃(0.1 mL)/乙腈(0.1 mL)中且在室溫下攪拌混合物10分鐘，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(16 mg，0.076 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌4小時，且接著經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈TFA鹽形式之所要產物(2.3 mg，22%)。產物分離為單一對映異構體。$C_{23}H_{32}ClN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 443.2；實驗值：443.1。

實例95. 2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)乙醇雙(三氟乙酸鹽)



向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(7.9 mg，0.020 mmol，來自實例94，步驟2之外消旋中間物)於四氫呋喃(0.09 mL)/乙腈(0.09 mL)/甲醇(0.09 mL)中之混合物中添加{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙醛(19 μL，0.098 mmol)且攪拌混合物10分鐘，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(12 mg，0.059 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌4小時，接著用6.0 M氯化氫之水溶液(30 μL，0.2 mmol)處理10分鐘。混合物經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈TFA鹽形式之所要產物(3.2 mg，40%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{22}H_{30}ClN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 445.2；實驗值：445.1。

實例96. (2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙-2-醇雙(三氟乙酸鹽)



步驟1. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯

在Phenomenex Lux纖維素C-2管柱(5 μM，21.2 × 250 mm)上分離來自實例94，步驟1之對映異構體，用含20%乙醇之己烷在流速18 mL/min下溶離，且管柱裝載量為每次注射約4.5 mg，分離兩種對映異構體。第一峰滯留時間: 21.2分鐘；第二峰滯留時間: 24.6分鐘。

步驟2. 1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

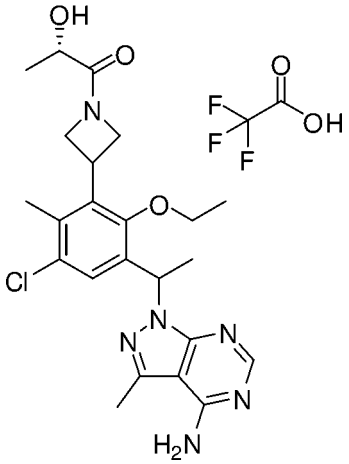
如實例94，步驟2中所述在5%鈀存在下氫化3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯(來自先前步驟之第一峰之對掌性中間物)得到所要對掌性產物。$C_{20}H_{26}ClN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 401.2；實驗值：401.1。

步驟3. (2S)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙-2-醇雙(三氟乙酸鹽)

向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(10 mg，0.02 mmol，來自步驟2之對掌性中間物)及三乙胺(9 μL，0.07 mmol)於異丙醇(0.05 mL)中之混合物中添加(*S*)-(-)-甲基環氧乙烷(4.5 μL，0.064 mmol)。所得混合物在90℃下攪拌隔夜，冷卻且經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈TFA鹽形式之所要產物(3.4 mg，34%)。產物分離為單一非對映異構體。$C_{23}H_{32}ClN_6O_2$之LCMS計算

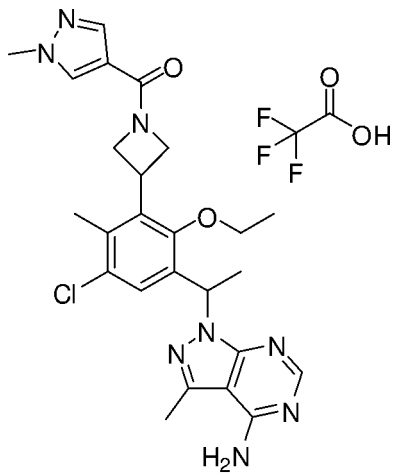
值：$(M+H)^+$: m/z = 459.2；實驗值：459.1。

實例99. (2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-1-側氧基丙-2-醇三氟乙酸鹽



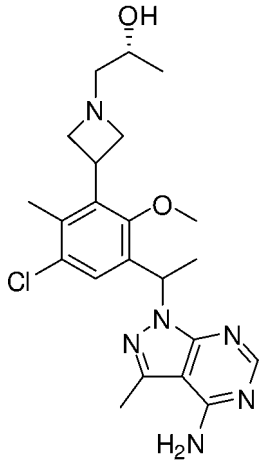
向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(9.8 mg，0.024 mmol，來自實例94，步驟2之外消旋中間物)、六氟磷酸*N,N,N′,N′*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)鎓尿(14 mg，0.037 mmol)及三乙胺(10 μL，0.073 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.15 mL)中之混合物中添加85% (2*S*)-2-羥基丙酸之水溶液(3.2 μL，0.037 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2小時。混合物經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈三氟乙酸(TFA)鹽形式之所要產物(2.9 mg，29%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{23}H_{30}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 473.2；實驗值：473.1。

實例101. 1-[1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-{1-[(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)羰基]氮雜環丁烷-3-基}苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺三氟乙酸鹽



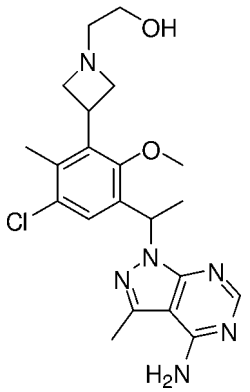
向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(9.6 mg，0.024 mmol，來自實例94，步驟2之外消旋中間物)及三乙胺(10 μL，0.072 mmol)於二氯甲烷(0.2 mL)中之混合物中添加1-甲基-1*H*-吡唑-4-羰基氯(5.2 mg，0.036 mmol)。混合物在室溫下攪拌4小時，且在減壓下蒸發至乾燥。所得殘餘物用MeOH稀釋且經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈TFA鹽形式之所要產物(1.3 mg，13%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{25}H_{30}ClN_8O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 509.2；實驗值：509.1。

實例102. (2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙-2-醇



向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(21 mg，0.046 mmol)(實例1，步驟7，來自峰1之對掌性中間物)及三乙胺(20 μL，0.1 mmol)於異丙醇(0.10 mL)中之混合物中添加(*S*)-(-)-甲基環氧乙烷(3.2 μL，0.046 mmol)。在90℃下攪拌所得混合物。在90分鐘之後，再添加(*S*)-(-)-甲基環氧乙烷(6.4 μL)且在90℃下攪拌隔夜。在冷卻之後，混合物用甲醇稀釋且使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到6 mg(30%)產物。產物分離為單一非對映異構體。$C_{22}H_{30}ClN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 445.2；實驗值：445.2。

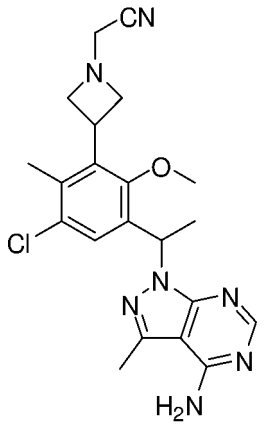
實例104. 2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)乙醇



向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(20 mg，0.04 mmol)(實例1，步驟7，來自峰1之對掌性中間物)、{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙醛(8.3 mg，0.048 mmol)及三乙胺(19 μL，0.14 mmol)於二氯甲烷(0.3 mL)中之混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉樹脂(38 mg，0.087 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。過濾混合物且濃縮。將粗產物溶解於四氫呋喃(1

mL)中且冷卻至0℃。添加1.0 M氟化四正丁基銨之THF溶液(0.44 mL，0.44 mmol)且升溫至室溫。在3小時之後，蒸發溶劑。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到8.1 mg(40%)所要產物。產物分離為單一對映異構體。$C_{21}H_{28}ClN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 431.2；實驗值：431.3。

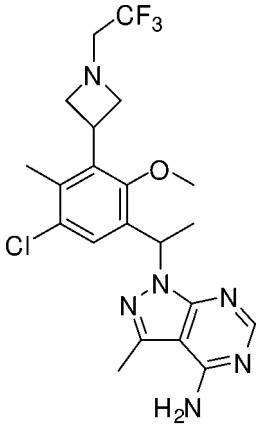
實例105. (3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)乙腈



向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(16 mg，0.035 mmol，來自實例1，步驟7之峰1之對掌性中間物)及三乙胺(14 μL，0.10 mmol)於乙腈(0.7 mL)中之混合物中添加溴乙腈(2.7 μL，0.038 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2.5小時。混合物用乙腈稀釋且藉由使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈TFA鹽形式之所要產物。部分蒸發純溶離份且接著藉由添加1 N NaOH使其呈鹼性。水性混合物用二氯甲烷(2×)萃取。乾燥(MgSO4)萃取物、過濾且濃縮。在真空中乾燥固體得到6.9 mg(46%)所要產物。產物分

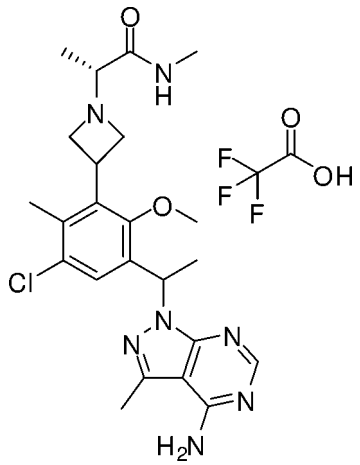
離為單一對映異構體。$C_{21}H_{25}ClN_7O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 426.2；實驗值：426.0。

實例108. 1-(1-{5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-[1-(2,2,2-三氟乙基)氮雜環丁烷-3-基]苯基}乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



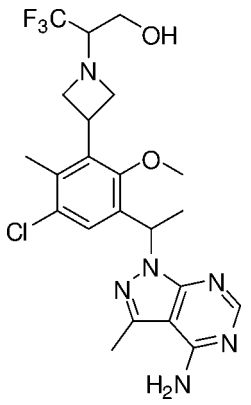
在室溫下歷經週末攪拌1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(15 mg，0.024 mmol，來自實例1，步驟7之第一峰之對掌性中間物)、三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(6.8 mg，0.029 mmol)及三乙胺(12 μL，0.085 mmol)於二氯甲烷(0.3 mL)中之混合物。蒸發溶劑且粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到4.5 mg(39%)所要產物。產物分離為單一對映異構體。$C_{21}H_{25}ClF_3N_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 469.2；實驗值：469.1。

實例110. (2*R*)-2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-*N*-甲基丙醯胺三氟乙酸鹽



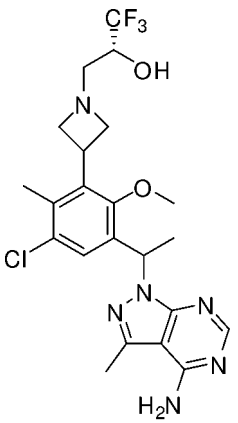
1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(26 mg，0.067 mmol，來自實例1，步驟7之峰1之對掌性中間物)、(2*R*)-2-溴丙酸(7.3 μL，0.081 mmol)及三乙胺(19 μL，0.13 mmol)於乙腈(0.8 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。反應未完成，因此將其加熱至50℃。在4小時之後，蒸發溶劑。向粗殘餘物中添加氯化甲基銨(4.5 mg，0.067 mmol)、*N,N*-二甲基甲醯胺(0.2 mL)、三乙胺(19 μL，0.13 mmol)及六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)鏻(45 mg，0.10 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。添加反應混合物至含有飽和$NaHCO_3$之小瓶中且用EtOAc(2×)萃取。乾燥($MgSO_4$)有機物、過濾且濃縮。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到1.4 mg(3.6%)呈TFA鹽形式之所要產物。產物分離為單一非對映異構體。$C_{23}H_{31}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 472.2；實驗值：472.2。

實例113. 2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-醇



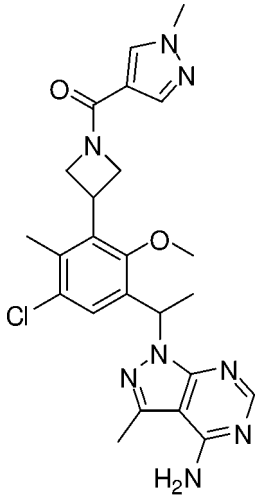
向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(20 mg，0.04 mmol，來自實例1，步驟7之峰1之對掌性中間物)及三乙胺(19 μL，0.13 mmol)於乙腈(0.6 mL)中之混合物中添加2-溴-3,3,3-三氟丙-1-醇(來自Synquest Labs，9.2 mg，0.048 mmol)。添加*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.3 mL)，此舉產生澄清溶液，將其在70℃下攪拌隔夜。混合物用水稀釋且使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到6.6 mg(30%)所要產物。產物以非對映異構體之混合物形式分離。$C_{22}H_{27}ClF_3N_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 499.2；實驗值：499.1。

實例115. (2*R*)-3-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇



在微波中在120℃下加熱1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(20 mg，0.044 mmol，來自實例1，步驟7之峰1之對掌性中間物)、(2*R*)-2-(三氟甲基)環氧乙烷(9.4 μL，0.11 mmol)及三乙胺(18 μL，0.13 mmol)於乙醇(0.3 mL)中之混合物25分鐘。混合物用MeOH稀釋且藉由RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到6.2 mg(28%)所要產物。產物分離為單一對映異構體。$C_{22}H_{27}ClF_3N_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 499.2；實驗值：499.1。

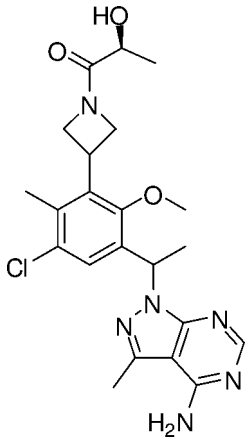
實例117. 1-[1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-{1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)羰基]氮雜環丁烷-3-基}苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(15 mg，0.033 mmol)(來自實例1，步驟7，峰1之對掌性物質)及三乙胺(14 μL，0.098 mmol)於二氯甲烷(0.2 mL)中之混合物中添加1-甲基-1*H*-吡唑-4-羰基氯(來自Maybridge，6.1 mg，0.042 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。蒸發溶劑且粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在

流速30 mL/min下溶離)純化得到7.1 mg(44%)產物。產物分離為單一對映異構體。$C_{24}H_{28}ClN_8O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 495.2；實驗值：495.2。

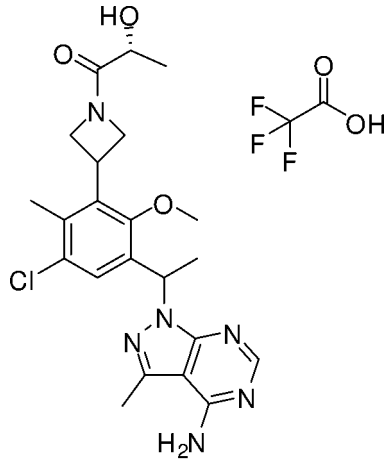
實例118. (2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-1-側氧基丙-2-醇



向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(15 mg，0.033 mmol，來自實例1，步驟7，峰1之對掌性中間物)、(2*S*)-2-羥基丙酸(4.3 μL，0.049 mmol)(L-乳酸，85%水溶液)及三乙胺(14 μL，0.098 mmol)之混合物於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.2 mL)中之混合物中添加六氟磷酸*N*,*N*,*N*′,*N*′-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲(19 mg，0.049 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物用MeOH稀釋且使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到3.0 mg(20%)所要產物。產物分離為單一對映異構體。$C_{22}H_{28}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 459.2；實驗值：459.2。

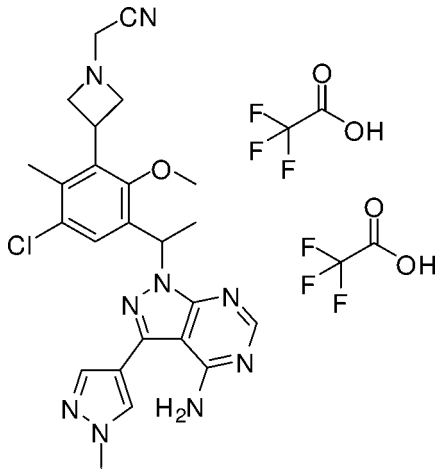
實例121. (2*R*)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-1-側氧基丙-2-醇

三氟乙酸鹽



此化合物係使用與實例118之程序類似之程序(自來自實例1，步驟7，峰1之對掌性物質起始)，用(R)-2-羥基丙酸替代(2S)-2-羥基丙酸(4.3 μL，0.049 mmol)、及六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)鏻替代六氟磷酸*N,N,N′,N′*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲來製備。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈TFA鹽形式之所要產物。產物分離為單一對映異構體。$C_{22}H_{28}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 459.2；實驗值：459.2。

實例125. [3-(3-{1-[4-胺基-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)氮雜環丁烷-1-基]乙腈雙(三氟乙酸鹽)



步驟1. 3-{3-[1-(4-胺基-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

向3-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，2.7 mmol)(來自實例1，步驟5，外消旋中間物)及3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(0.629 g，2.94 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(8 mL)中之混合物中添加碘化鉀(44 mg，0.27 mmol)及碳酸銫(1.30 g，4.01 mmol)。加熱所得混合物至120℃且攪拌4小時。在冷卻之後，添加水且短暫攪拌，隨後過濾固體。所得固體用水洗滌，在矽膠上(用含0-10% MeOH之二氯甲烷溶離)純化得到1.11 g(75%)呈黃色膠狀之所要產物。$C_{23}H_{29}BrClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 551.1；實驗值：551.1。

步驟2. 1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

添加三氟乙酸(1.2 mL，16 mmol)至3-{3-[1-(4-胺基-3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(224 mg，0.407 mmol)於二氯甲烷(2.5 mL)中之溶液中且在室溫下攪拌2小時。混合物用二氯甲烷稀釋且添加1 N NaOH並快速攪拌數分鐘。分離各層且水層用二氯甲烷萃取。乾燥($MgSO_4$)合併之有機物、過濾且濃縮。在真空中乾燥得到163 mg(91%)游離鹼。$C_{18}H_{21}BrClN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 451.1；實驗值：451.0。

步驟3. (3-{3-[1-(4-胺基-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)乙腈

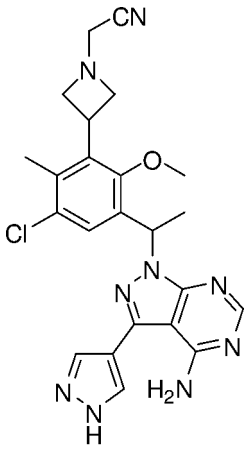
向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-溴-

1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(100 mg，0.2 mmol)及三乙胺(37 μL，0.27 mmol)於乙腈(3 mL)中之混合物中添加溴乙腈(19 μL，0.27 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物。在1小時之後，反應混合物仍然混濁，且並非所有物質皆溶解。添加若干滴DMF，此舉產生澄清溶液。混合物在室溫下攪拌隔夜且接著蒸發大部分溶劑。所得殘餘物在矽膠上(用含0-10% MeOH之二氯甲烷溶離)純化得到29 mg(30%)所要產物。$C_{20}H_{22}BrClN_7O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 490.1；實驗值：490.1。

步驟4. [3-(3-{1-[4-胺基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)氮雜環丁烷-1-基]乙腈雙(三氟乙酸鹽)

向微波小瓶中添加(3-{3-[1-(4-胺基-3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)乙腈(14 mg，0.029 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1*H*-吡唑(12 mg，0.058 mmol)、肆(三苯膦)鈀(0)(3.4 mg，0.0029 mmol)、*N,N*-二甲基甲醯胺(0.15 mL)及2.0 M碳酸鈉之水溶液(73 μL，0.14 mmol)。封蓋小瓶且在100℃下加熱3小時。混合物用二氯甲烷稀釋，過濾且濃縮。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到4.6 mg(22%)呈TFA鹽形式之產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{24}H_{27}ClN_9O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 492.2；實驗值：492.1。

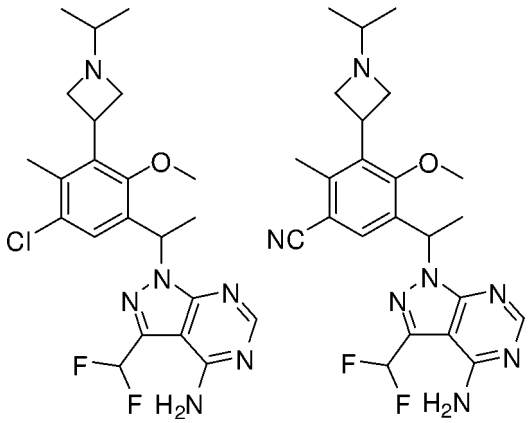
實例126. [3-(3-{1-[4-胺基-3-(1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)氮雜環丁烷-1-基]乙腈



向微波小瓶中稱入1-(1-乙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1*H*-吡唑(16 mg，0.058 mmol)及肆(三苯膦)鈀(0)(3.4 mg，0.0029 mmol)。依次添加(3-{3-[1-(4-胺基-3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)乙腈(14 mg，0.029 mmol，來自實例125，步驟3之外消旋中間物)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.25 mL)中之溶液及2.0 M碳酸鈉之水溶液(73 μL，0.14 mmol)。在120℃下攪拌所得混合物5小時。過濾混合物且濃縮。向粗偶合產物於四氫呋喃(0.3 mL)中之混合物中添加3.0 M鹽酸水溶液(100 μL，0.3 mmol)且在室溫下攪拌2小時。混合物用飽和$NaHCO_3$中和且用二氯甲烷萃取。乾燥($MgSO_4$)有機物、過濾且濃縮。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到1.0 mg(對於2個步驟而言7.2%)所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{23}H_{25}ClN_9O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 478.2；實驗值：478.1。

實例127及128. 1-{1-[5-氯-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 及5-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-3-(1-異丙基氮雜環丁

烷-3-基)-4-甲氧基-2-甲基苯甲腈



步驟1. 3-{3-[1-(4-胺基-3-乙烯基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

向3-{3-[1-(4-胺基-3-溴-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.1 g，2.0 mmol，來自實例125，步驟1之外消旋中間物)於*N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中添加肆(三苯膦)鈀(0)(230 mg，0.20 mmol)及4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼□東(0.68 mL，4.0 mmol)。在N_2下添加2.0 M碳酸鈉之水溶液(5.0 mL，1.0 mmol)且在100℃下加熱混合物3小時，接著在室溫下攪拌隔夜。反應混合物經矽藻土過濾，且用EtOAc洗滌。濾液用水及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。粗物質在矽膠上(用含40-100%乙酸乙酯之己烷溶離)純化得到0.75 g(75%)所要產物。$C_{25}H_{32}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 499.2；實驗值：499.0 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.30 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 1H), 6.99 (dd, *J* = 17.7, 11.3 Hz, 1H), 6.44 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.95 (dd, *J* = 17.7, 1.3 Hz, 1H), 5.83 (br s, 1H), 5.65 (dd, *J* = 11.3, 1.3 Hz, 1H), 4.39-3.96 (m, 4H), 3.63 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 2.99-2.78 (m, 1H), 2.22 (s, 4H), 1.84 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.43

(s, 9H)。

步驟2. 3-(3-{1-[4-胺基-3-(1,2-二羥乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

向3-{3-[1-(4-胺基-3-乙烯基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.87 g，1.7 mmol)於第三丁醇(11 mL)中之懸浮液中添加*N*-甲基嗎啉*N*-氧化物(225 mg，1.92 mmol)、水(5.5 mL)及四氧化鋨(26 mg，0.10 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。依次添加水及EtOAc至反應中。分離各層且水層用EtOAc萃取。合併之有機物用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮得到0.93 g粗產物。$C_{25}H_{34}ClN_6O_5$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 533.2；實驗值：533.2。

步驟3. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲醯基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在0℃下向3-(3-{1-[4-胺基-3-(1,2-二羥乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.93 g，1.7 mmol)於四氫呋喃(13 mL)及水(8 mL)中之溶液中添加乙酸(26 μL，0.45 mmol)及過碘酸鈉(1.12 g，5.23 mmol)。在僅略微升溫下攪拌3小時之後，反應尚未完成，因此將其置放在冰箱中隔夜。添加水至反應中且用二氯甲烷(3×)萃取。合併之萃取物用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。粗物質在矽膠上(用含40-85%乙酸乙酯之己烷溶離)純化得到0.47 g(54%)所要產物。$C_{24}H_{30}ClN_6O_4$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 501.2；實驗值：501.3。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ 10.05 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.55 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.42-

3.95 (m, 6H), 3.67 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.90 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H) ppm。

步驟4. 3-(3-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在0℃下向3-{3-[1-(4-胺基-3-甲醯基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.96 g，1.9 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加三氟化二乙基胺基硫(0.63 mL，4.8 mmol)。在0℃下攪拌混合物數分鐘，接著升溫至室溫且攪拌2.5小時。添加水及二氯甲烷且分離各層。有機層用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。粗物質在矽膠上(用含0-5% MeOH之二氯甲烷溶離)純化得到所要產物。$C_{24}H_{30}ClF_2N_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 523.2；實驗值：523.2。

步驟5. 1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽

向3-(3-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(30 mg，0.057 mmol)於二氯甲烷(0.2 mL)中之混合物中添加4.0 M氯化氫之1,4-二噁烷溶液(0.10 mL，0.40 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物3小時且接著濃縮。在真空中乾燥殘餘物得到27 mg(100%)呈鹽形式之產物。$C_{19}H_{22}ClF_2N_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 423.1；實驗值：423.0。

步驟6. 1-{1-[5-氯-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

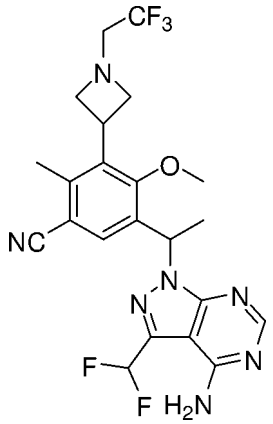
向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-(二

氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(27 mg，0.054 mmol)、丙酮(4.4 μL，0.060 mmol)及三乙胺(23.5 μL，0.169 mmol)於二氯甲烷(0.4 mL)中之混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉樹脂(47 mg，0.11 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2小時。過濾混合物且濃縮並在真空中乾燥得到22 mg粗產物，其將不經純化即使用。$C_{22}H_{28}ClF_2N_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 465.2；實驗值：465.1。

步驟7. 5-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-4-甲氧基-2-甲基苯甲腈

添加0.5 mL預先形成之催化劑(來自實例40)至1-{1-[5-氯-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(22 mg，0.047 mmol)、鋅(1.3 mg，0.021 mmol)及氰化鋅(5.6 mg，0.047 mmol)於*N,N*-二甲基乙醯胺(0.7 mL)中之混合物中。混合物用N_2吹拂且在120℃下加熱隔夜。反應完成約50%且將其終止以便分離兩種化合物。在用二氯甲烷洗滌下過濾反應混合物，且濃縮。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到兩種標題化合物。產物以外消旋混合物形式分離。實例126：產量= 6.6 mg(30%)；$C_{22}H_{28}ClF_2N_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 465.2；實驗值：465.2；實例127：產量= 3.0 mg(14%)；$C_{23}H_{28}F_2N_7O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 456.2；實驗值：456.2。

實例129. 5-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-4-甲氧基-2-甲基-3-[1-(2,2,2-三氟乙基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈



步驟1. 3-(3-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氰基-2-甲氧基-6-甲基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

稱量鋅(11 mg，0.17 mmol)及雙(三-第三丁基膦)鈀(71 mg，0.14 mmol)至微波小瓶中，接著添加3-(3-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(182 mg，0.348 mmol，來自實例127/128，步驟4之外消旋中間物)於*N*-甲基吡咯啶酮(2.0 mL)中之溶液。將混合物用N_2脫氣數分鐘，隨後添加氰化鋅(82 mg，0.70 mmol)。在130℃下攪拌所得混合物3小時。在冷卻之後，混合物經矽藻土墊過濾且濃縮。粗物質在矽膠上用含0-5% MeOH之二氯甲烷溶離純化。產物即刻與NMP一起溶離。合併溶離份且濃縮，接著溶解於EtOAc中且用鹽水(3×)洗滌。乾燥有機物、過濾且濃縮得到0.17 g(96%)所要產物。$C_{25}H_{30}F_2N_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 514.2；實驗值：514.1。

步驟2. 5-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-3-氮雜環丁烷-3-基-4-甲氧基-2-甲基苯甲腈二鹽酸鹽

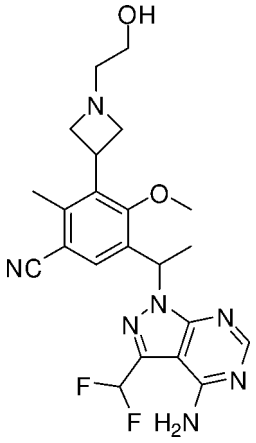
向3-(3-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-5-氰基-2-甲氧基-6-甲基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.20 g，0.39 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加4.0 M氯化氫之1,4-二噁烷溶液

(0.60 mL，2.4 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物3.5小時。蒸發溶劑且在真空中乾燥殘餘物得到0.23 g呈HCl鹽形式之產物。$C_{20}H_{22}F_2N_7O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 414.2；實驗值：414.1。

步驟3. 5-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-4-甲氧基-2-甲基-3-[1-(2,2,2-三氟乙基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈

向5-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-3-氮雜環丁烷-3-基-4-甲氧基-2-甲基苯甲腈二鹽酸鹽(20 mg，0.04 mmol)及三乙胺(20 μL，0.14 mmol)於二氯甲烷(0.3 mL)中之混合物中添加三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(11 mg，0.049 mmol)。在40℃下攪拌所得混合物3小時。蒸發溶劑且粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到3.4 mg(20%)所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{22}H_{23}F_5N_7O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 496.2；實驗值：496.1。

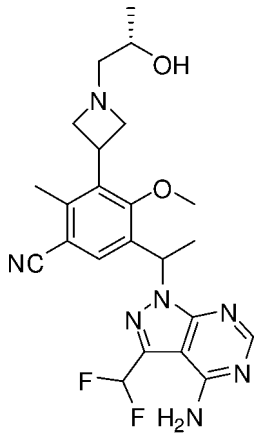
實例130. 5-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-3-[1-(2-羥乙基)氮雜環丁烷-3-基]-4-甲氧基-2-甲基苯甲腈



向5-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-3-氮雜環丁烷-3-基-4-甲氧基-2-甲基苯甲腈二鹽酸鹽(20 mg，0.04 mmol，實例129，步驟2)、{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙醛(9.1 μL，0.048

mmol)及三乙胺(19 μL，0.14 mmol)於二氯甲烷(0.3 mL)中之混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉樹脂(38 mg，0.087 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物3小時。過濾混合物且濃縮。將粗產物溶解於四氫呋喃(1.0 mL)中且添加1.0 M氟化四正丁基銨之THF溶液(0.44 mL，0.44 mmol)並在室溫下攪拌。在1.5小時之後，蒸發溶劑。粗殘餘物使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到4.1 mg(20%)所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{22}H_{26}F_2N_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 458.2；實驗值：458.2。

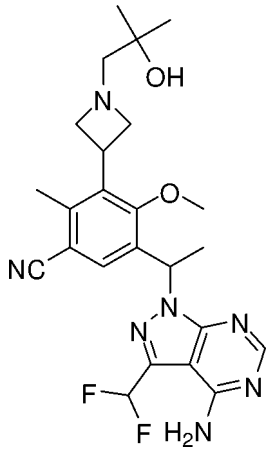
實例131. 5-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-3-{1-[(2*S*)-2-羥丙基]氮雜環丁烷-3-基}-4-甲氧基-2-甲基苯甲腈



向5-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-3-氮雜環丁烷-3-基-4-甲氧基-2-甲基苯甲腈二鹽酸鹽(20 mg，0.04 mmol，來自實例129，步驟2之外消旋中間物)及三乙胺(18 μL，0.13 mmol)於異丙醇(0.1 mL)中之混合物中添加(*S*)-(-)-甲基環氧乙烷(9.1 μL，0.13 mmol)。在90℃下攪拌所得混合物5小時。粗混合物使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到2.5 mg(10%)所要產物。產物以非對映異構體

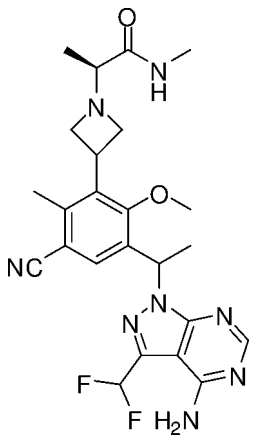
之混合物形式分離。$C_{23}H_{28}F_2N_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 472.2；實驗值：472.2。

實例133. 5-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-3-[1-(2-羥基-2-甲基丙基)氮雜環丁烷-3-基]-4-甲氧基-2-甲基苯甲腈



在微波中在120℃下加熱5-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-3-氮雜環丁烷-3-基-4-甲氧基-2-甲基苯甲腈二鹽酸鹽(21 mg，0.043 mmol，來自實例129，步驟2之外消旋中間物)、2,2-二甲基-環氧乙烷(11 μL，0.13 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(19 μL，0.11 mmol)及乙醇(0.5 mL)之混合物30分鐘。粗混合物用乙腈稀釋且使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到6.1 mg(29%)所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{24}H_{30}F_2N_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 486.2；實驗值：486.2。

實例134. (2*S*)-2-[3-(3-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-5-氰基-2-甲氧基-6-甲基苯基)氮雜環丁烷-1-基]-*N*-甲基丙醯胺



步驟1. (2S)-2-[3-(3-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氰基-2-甲氧基-6-甲基苯基)氮雜環丁烷-1-基]丙酸

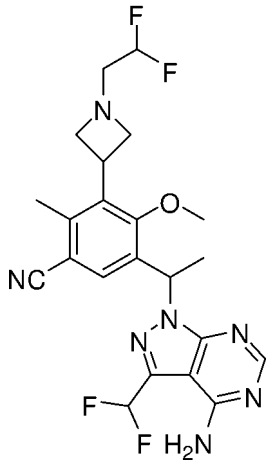
向5-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-3-氮雜環丁烷-3-基-4-甲氧基-2-甲基苯甲腈二鹽酸鹽(30 mg，0.06 mmol，來自實例129，步驟2之外消旋中間物)及(2*S*)-2-氯丙酸甲酯(7.9 μL，0.074 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.35 mL)中之混合物中添加碳酸鉀(26 mg，0.19 mmol)。所得混合物在60℃下攪拌隔夜。在冷卻之後，添加水且用EtOAc(3×)萃取。乾燥($MgSO_4$)合併之萃取物、過濾且濃縮。向粗殘餘物中添加甲醇(0.3 mL)、水(40 μL，2 mmol)及氫氧化鋰單水合物(13 mg，0.31 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2.5小時。濃縮混合物且照原樣用於下一反應。$C_{23}H_{26}F_2N_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 486.2；實驗值：486.2。

步驟2. (2S)-2-[3-(3-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氰基-2-甲氧基-6-甲基苯基)氮雜環丁烷-1-基]-N-甲基丙醯胺

向(2*S*)-2-[3-(3-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-5-氰基-2-甲氧基-6-甲基苯基)氮雜環丁烷-1-基]丙酸(30 mg，0.06 mmol)、氯化甲基銨(6.6 mg，0.098 mmol)及三乙胺(18 μL，0.13

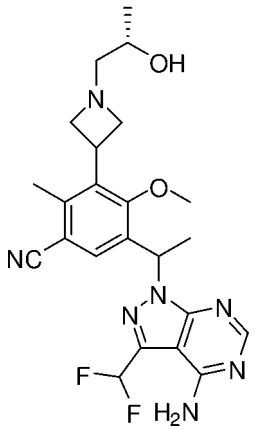
mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.3 mL)中之混合物中添加六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)鏻(43 mg，0.098 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物3小時。混合物用乙腈稀釋，過濾，且使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到4.7 mg(10%，3個步驟)所要產物。產物以非對映異構體之混合物形式分離。$C_{24}H_{29}F_2N_8O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 499.2；實驗值：499.1。

實例136. 5-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-3-[1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁烷-3-基]-4-甲氧基-2-甲基苯甲腈



5-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-3-氮雜環丁烷-3-基-4-甲氧基-2-甲基苯甲腈二鹽酸鹽(21 mg，0.043 mmol，來自實例129，步驟2之外消旋中間物)、2-溴-1,1-二氟乙烷(3.8 μL，0.048 mmol)及三乙胺(18 μL，0.13 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.3 mL)中之混合物在70℃下攪拌隔夜。混合物用甲醇(MeOH)稀釋且使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到3.3 mg(16%)所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{22}H_{24}F_4N_7O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 478.2；實驗值：478.1。

實例137. 5-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-3-{1-[(2*S*)-2-羥丙基]氮雜環丁烷-3-基}-4-甲氧基-2-甲基苯甲腈



步驟1. 3-(3-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氰基-2-甲氧基-6-甲基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

此化合物係使用與實例129，步驟1類似之程序製備，例外之處為產物使用Phenomenex Lux-纖維素1管柱(21.1 × 250 mm，5微米粒度)純化，用含10%乙醇之己烷在流速18 mL/min下溶離，每次注射5 mg，得到兩種對映異構體。對於峰1：滯留時間：1.12分鐘；$C_{25}H_{30}F_2N_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 514.2；實驗值：514.1。峰2滯留時間為2.58分鐘。

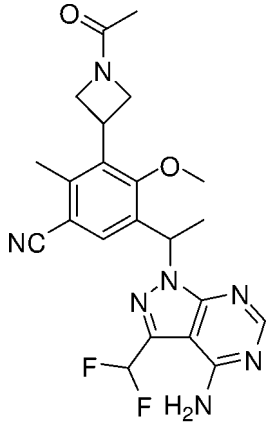
步驟2. 5-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-3-氮雜環丁烷-3-基-4-甲氧基-2-甲基苯甲腈二鹽酸鹽

此化合物係使用與實例128，步驟2類似之程序，用3-(3-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-5-氰基-2-甲氧基-6-甲基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(來自步驟1之峰1)替代3-(3-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氰基-2-甲氧基-6-甲基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯來製備。$C_{20}H_{22}F_2N_7O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 414.2；實驗值：414.1。

步驟3. 5-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-3-{1-[(2S)-2-羥丙基]氮雜環丁烷-3-基}-4-甲氧基-2-甲基苯甲腈

向5-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-3-氮雜環丁烷-3-基-4-甲氧基-2-甲基苯甲腈二鹽酸鹽(25 mg，0.051 mmol)、(2*S*)-2-{[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基}丙醛(18 mg，0.057 mmol)及三乙胺(22 μL，0.15 mmol)於二氯甲烷(0.3 mL)中之混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉樹脂(45 mg，0.10 mmol)。混合物攪拌隔夜，接著過濾且濃縮。向殘餘物中添加四氫呋喃(1.0 mL)及1.0 M氟化四正丁基銨之THF溶液(0.51 mL，0.51 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。蒸發溶劑且粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到1.6 mg(6.6%)所要產物。產物分離為單一非對映異構體。$C_{23}H_{28}F_2N_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 472.2；實驗值：472.2。

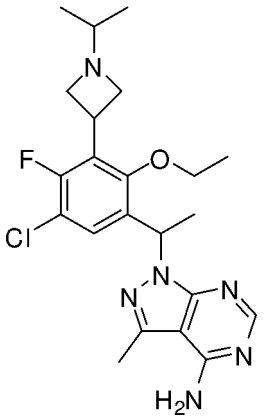
實例138. 3-(1-乙醯基氮雜環丁烷-3-基)-5-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-4-甲氧基-2-甲基苯甲腈



5-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-3-氮雜環丁烷-3-基-4-甲氧基-2-甲基苯甲腈二鹽酸鹽(21 mg，0.043 mmol，來自實例129，步驟2之外消旋中間物)、乙醯氯(3.4 μL，0.048 mmol)及三

乙胺(18 μL，0.13 mmol)於二氯甲烷(0.3 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。蒸發溶劑且粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{22}H_{24}F_2N_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 456.2；實驗值：456.2。

實例139. 1-{1-[5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺之對映異構體



步驟1. 1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-碘苯基)乙酮

此化合物係根據實例13步驟3之程序，使用1-(5-氯-4-氟-2-羥基-3-碘苯基)乙酮及碘乙烷作為起始物質來製備。$C_{10}H_{10}ClFIO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 342.9；實驗值：342.9。

步驟2. 3-(3-乙醯基-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

向配備有磁性攪拌棒及橡膠隔膜之圓底燒瓶裝入氯化鋰(3.9 g，91 mmol)。在140℃下在高真空下加熱燒瓶10分鐘且在冷卻至室溫之後用氮氣回填。添加鋅(6.0 g，91 mmol)且在140℃下在高真空下加熱燒瓶10分鐘並在冷卻至室溫之後用氮氣回填。經由注射器添加四氫呋喃(THF)(38 mL)及1,2-二溴乙烷(233 μL，2.70 mmol)。在60℃下加熱混合物10分鐘

且接著冷卻至室溫。添加氯三甲基矽烷(68 μL，0.54 mmol)及含碘(69 mg，0.27 mmol)之THF(1 mL)且在60℃下攪拌所得混合物10分鐘，接著冷卻至室溫。接著添加3-碘氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(12.17 g，42.99 mmol)於THF(10 mL)中之溶液且在40℃下攪拌混合物1小時並在室溫下攪拌混合物1小時。在高真空下將裝有1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-碘苯基)乙酮(13.0 g，38.0 mmol)、乙酸鈀(170 mg，0.76 mmol)、2'-(二環己基膦基)-*N,N,N',N'*-四甲基聯苯-2,6-二胺(660 mg，1.5 mmol)及甲苯(35 mL)之另一燒瓶抽空且用氮氣回填。冷卻混合物至0℃且經由注射器緩慢添加以上製備之鋅試劑。在添加之後，加熱反應至50℃隔夜。反應溶液於EtOAc與飽和NH_4Cl溶液之間分配。分離各層且水層進一步用EtOAc(2×)萃取。合併之有機物用水、鹽水洗滌，接著經MgSO4乾燥，且濃縮。粗混合物在矽膠管柱上純化得到呈橙色油狀之所要產物(6.3 g，45%)。$C_{18}H_{23}ClFNO_4Na$之LCMS計算值：$(M+Na)^+$: m/z = 394.1；實驗值：394.1。

步驟3. 3-[3-氯-6-乙氧基-2-氟-5-(1-羥乙基)苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

此化合物係根據實例13步驟5之程序，使用3-(3-乙醯基-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯及四氫硼酸鈉作為起始物質來製備。$C_{18}H_{25}ClFNO_4Na$之LCMS計算值：$(M+Na)^+$: m/z = 396.1；實驗值：396.1。

步驟4. 3-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-乙氧基-2-氟苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

此化合物係根據實例13步驟6之程序，使用3-[3-氯-6-乙氧基-2-氟-5-

(1-羥乙基)苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(外消旋)及三聚氯化氰作為起始物質來製備。

步驟5. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

向3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(1.10 g，7.37 mmol)、碳酸銫(3.2 g，10 mmol)及碘化鉀(111 mg，0.670 mmol)於DMF(20 mL)中之混合物中添加3-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-乙氧基-2-氟苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2.63 g，6.70 mmol)且在90℃下攪拌混合物3小時。在真空中移除溶劑。殘餘物用乙酸乙酯及水稀釋。水層用乙酸乙酯萃取兩次。合併之有機層用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠管柱上(用100%乙酸乙酯溶離)純化得到呈泡沫狀之所要產物(2.15 g，63%)。$C_{24}H_{31}ClFN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 505.2；實驗值：505.2。

步驟6. 1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-乙氧基-4-氟苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽

向3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(275 mg，0.544 mmol)於二氯甲烷(2.4 mL)中之溶液中添加4.0 M氯化氫之二噁烷溶液(1.1 mL，4.4 mmol)。在室溫下攪拌反應溶液6小時。在減壓下移除溶劑得到呈白色固體狀之所要產物(250 mg，96%)。$C_{19}H_{23}ClFN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 405.2；實驗值：405.1。

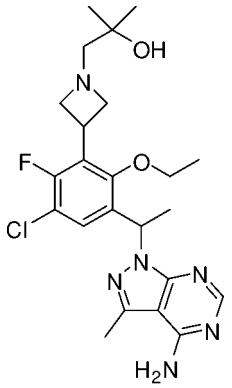
步驟7. 1-{1-[5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-乙氧基-4-氟苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(49 mg，0.10 mmol)、丙酮(8.28 μL，0.113 mmol)及三乙胺(44.3 μL，0.318 mmol)於二氯甲烷(0.67 mL)中之混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉樹脂(89 mg，0.20 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。過濾混合物且濃縮並接著藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到外消旋產物。LCMS：實驗值：m/z = 447.2 $(M+H)^+$。外消旋混合物藉由對掌性HPLC(管柱IA，用5%乙醇/95%己烷在流速18 mL/min下溶離)分離得到兩個峰(異構體1：9.5 mg，21%；異構體2：9.2 mg，20%)。

異構體1(首先溶離，滯留時間：4.4分鐘)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.10 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.21 (m, 1H), 3.70 (m, 5H), 2.91 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.66 (d, 3H), 1.31 (t, 3H), 0.81 (m, 6H) ppm；$C_{22}H_{29}ClFN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 447.2；實驗值：447.2。

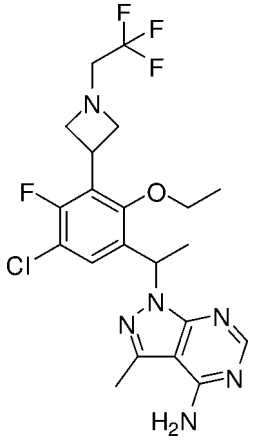
異構體2(其次溶離，滯留時間：19.5分鐘)：$C_{22}H_{29}ClFN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 447.2；實驗值：447.2。

實例140. 1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基丙-2-醇



向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-乙氧基-4-氟苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(20 mg，0.042 mmol，來自實例139，步驟6之外消旋中間物)及三乙胺(18 μL，0.12 mmol)於乙醇(1 mL)中之混合物中添加2,2-二甲基-環氧乙烷(6.98 μL，0.0837 mmol)。在微波反應器中在120℃下加熱所得混合物45分鐘。反應用甲醇稀釋且經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈白色固體狀之所要產物(3.4 mg，17%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{23}H_{31}ClFN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 477.2；實驗值：477.3。

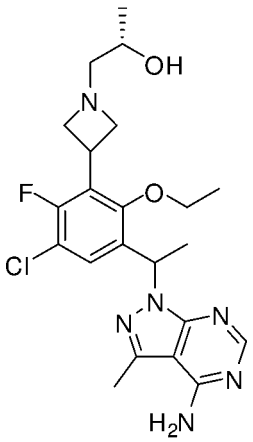
實例141 1-(1-{5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-[1-(2,2,2-三氟乙基)氮雜環丁烷-3-基]苯基}乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-乙氧基-4-氟苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(19 mg，0.040 mmol，來自實例139，步驟6之外消旋中間物)及三乙胺(20 μL，0.14 mmol)於二氯甲烷(0.5 mL)中之混合物中添加三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(11 mg，0.048 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。在減壓下蒸發溶劑且粗混合物經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(3.8 mg，19%)。產物以外消旋混

合物形式分離。$C_{21}H_{24}ClF_4N_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 487.2；實驗值：487.1。

實例149 (2S)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙-2-醇



步驟1. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯之對映異構體

外消旋混合物藉由對掌性HPLC(管柱IA，用5%乙醇/95%己烷在流速18 mL/min下溶離)分離得到兩個峰；異構體1(首先溶離)：滯留時間：16.8分鐘；$C_{24}H_{31}ClFN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 505.2；實驗值：505.2；異構體2(其次溶離)：滯留時間：19.5分鐘；$C_{24}H_{31}ClFN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 505.2；實驗值：505.2。

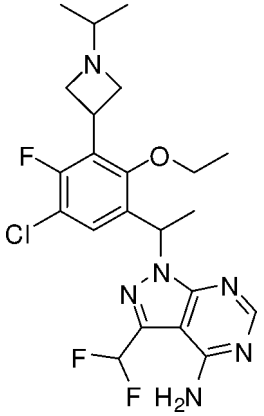
步驟2 1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-乙氧基-4-氟苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽

此化合物係使用與實例139步驟6之程序類似之程序，用3-{3-[(1S)-1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(來自對掌性分離之第一峰)作為起始物質來製備。$C_{19}H_{23}ClFN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 405.2；實驗值：405.1。

步驟3. (2S)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙-2-醇

向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-乙氧基-4-氟苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(46 mg，0.11 mmol)(來自異構體1)及三乙胺(50 μL，0.4 mmol)於異丙醇(0.3 mL)中之混合物中添加(*S*)-(-)-甲基環氧乙烷(16 μL，0.23 mmol)。在90℃下攪拌所得混合物3小時。在冷卻之後，混合物用乙腈稀釋且藉由RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(12 mg，23%)。產物分離為單一非對映異構體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.05 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.15 (m, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.76-3.60 (m, 6H), 2.99 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 1.62 (d, 3H), 1.25 (t, 3H), 0.93 (d, 3H) ppm；$C_{22}H_{29}ClFN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 463.2；實驗值：463.2。

實例150 1-{1-[5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)苯基]乙基}-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



步驟1：3-{3-[1-(4-胺基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

此化合物係使用與實例139步驟5之程序類似之程序，用來自實例139

步驟4之外消旋3-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-乙氧基-2-氟苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯及3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺作為起始物質來製備。$C_{23}H_{28}ClFIN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 617.1；實驗值：617.1。

步驟2 3-{3-[1-(4-胺基-3-乙烯基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

3-{3-[1-(4-胺基-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.32 g，2.14 mmol)、吡啶-三乙烯基環硼氧烷(1:1)(0.51 g，2.1 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(90 mg，0.1 mmol)及碳酸鉀(0.89 g，6.4 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)/水(7 mL)中之混合物在100℃下加熱隔夜。在冷卻至室溫之後，反應混合物用水及乙酸乙酯稀釋。水層用乙酸乙酯萃取。合併之萃取物用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，濃縮且在矽膠管柱上純化得到所要產物(0.71 g，64%)。$C_{25}H_{31}ClFN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 517.2；實驗值：517.2。

步驟3. 3-(3-{1-[4-胺基-3-(1,2-二羥乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

向3-{3-[1-(4-胺基-3-乙烯基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.707 g，1.37 mmol)於第三丁醇(8.6 mL)中之懸浮液中添加*N*-甲基嗎啉*N*-氧化物(176 mg，1.50 mmol)、水(4.3 mL)及四氧化鋨(20 mg，0.080 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。依次添加水及EtOAc至反應中。分離各層且水層用EtOAc萃取。合併之有機物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮得到粗產

物。$C_{25}H_{33}ClFN_6O_5$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 551.2；實驗值：551.2。

步驟4. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲醯基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在0℃下向3-(3-{1-[4-胺基-3-(1,2-二羥乙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.754 g，1.37 mmol)於THF(10 mL)及水(6 mL)中之溶液中添加乙酸(20 μL，0.36 mmol)及過碘酸鈉(0.878 g，4.10 mmol)。在攪拌隔夜之後，添加水至反應中且用二氯甲烷(3×)萃取。合併之萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮得到粗產物。$C_{24}H_{29}ClFN_6O_4$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 519.2；實驗值：519.2。

步驟5. 3-(3-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在0℃下向3-{3-[1-(4-胺基-3-甲醯基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.61 g，1.2 mmol)於二氯甲烷(7 mL)中之溶液中添加三氟化二乙基胺基硫(0.39 mL，2.9 mmol)。在0℃下攪拌混合物數分鐘，接著升溫至室溫且攪拌2.5小時。添加水及二氯甲烷且分離各層。有機物用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。在真空中乾燥黃色膠狀物得到所要產物(0.60 g，94%)。$C_{24}H_{29}ClF_3N_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 541.2；實驗值：541.2。

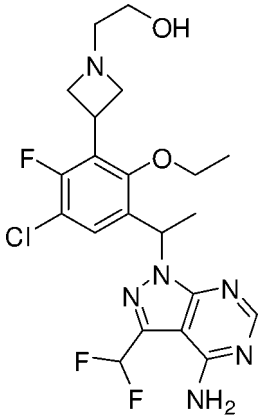
步驟6. 1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-乙氧基-4-氟苯基)乙基]-3-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽

向3-(3-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.64 g，1.2 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加4.0 M氯化氫之二噁烷溶液(2.4 mL，9.5 mmol)。在室溫下攪拌反應溶液6小時。移除溶劑得到呈白色固體狀之所要產物(0.61 g，100%)。$C_{19}H_{21}ClF_3N_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 441.1；實驗值：441.1。

步驟7. 1-{1-[5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)苯基]乙基}-3-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

此化合物係使用與實例1步驟8之程序類似之程序，用1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-乙氧基-4-氟苯基)乙基]-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽及丙酮作為起始物質來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{22}H_{27}ClF_3N_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 483.2；實驗值：483.2。

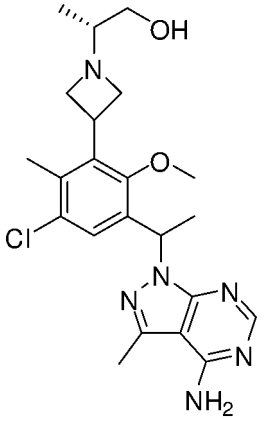
實例152 2-[3-(3-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)氮雜環丁烷-1-基]乙醇



此化合物係使用與實例1步驟8之程序類似之程序，用1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-乙氧基-4-氟苯基)乙基]-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(外消旋)及{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙醛作為

起始物質來製備。在還原性胺化之後，添加氟化四丁基銨以移除第三丁基(二甲基)矽烷基。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{21}H_{25}ClF_3N_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 485.2；實驗值：485.2。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.23 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 6.29 (m, 1H), 3.78-3.67 (m, 4H), 3.53 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 1.68 (d, 3H), 1.22 (m, 3H) ppm。

實例156 (2R)-2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙-1-醇



步驟1. (2S)-2-溴丙酸甲酯

在0℃下添加DMF(28 μL，0.36 mmol)至(2S)-2-溴丙酸(0.552 g，3.61 mmol)及乙二醯氯(0.61 mL，7.2 mmol)於二氯甲烷(4.6 mL)中之混合物中。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空中移除溶劑。將殘餘物溶解於二氯甲烷中且用甲醇(1.5 mL，36 mmol)及吡啶(0.44 mL，5.4 mmol)處理。在室溫下攪拌反應溶液2小時。反應溶液用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮得到所要產物(0.51 g，85%)。

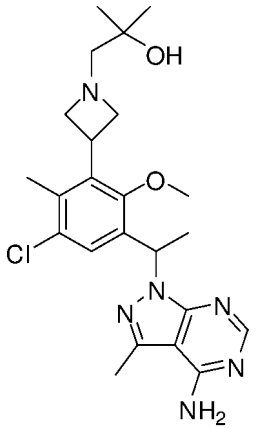
步驟2. (2R)-2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙酸甲酯

向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(20.1 mg，0.0475 mmol，來自實例1，步驟7之對掌性中間物)於乙腈(1 mL)中之溶液中添加三乙胺(23 μL，0.17 mmol)及(2*S*)-2-溴丙酸甲酯(9.5 mg，0.057 mmol)。在室溫下攪拌反應溶液4小時。移除溶劑得到所要產物(6.2 mg，28%)。$C_{23}H_{30}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z =473.2；實驗值：473.3。

步驟3. (2R)-2-(3-{3-[(1S)-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙-1-醇

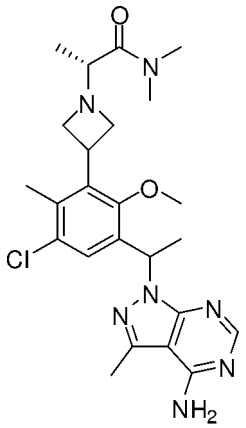
在0℃下用1.0 M氫化二異丁基鋁之甲苯溶液(0.1 mL，0.1 mmol)處理(2*R*)-2-(3-{3-[(1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙酸甲酯(6.2 mg，0.013 mmol)於二氯甲烷(0.5 mL)中之溶液3小時。反應用甲醇淬滅且用製備型RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(0.8 mg，14%)。產物分離為單一非對映異構體。$C_{22}H_{30}ClN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z =445.2；實驗值：445.1。

實例158 1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基丙-2-醇



此化合物係使用與實例140類似之程序，用1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(來自實例1，步驟7之對掌性中間物)及2,2-二甲基-環氧乙烷作為起始物質來製備。產物分離為單一對映異構體。$C_{23}H_{32}ClN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z =459.2；實驗值：459.1。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.04 (s, 1H), 7.23 (bs, 2H), 7.16 (s, 1 H), 6.14 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.85(m, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.94 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.14 (s, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.63 (d, 3H), 0.98 (s, 6H) ppm。

實例159 (2*R*)-2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-*N*,*N*-二甲基丙醯胺



步驟1. (2R)-2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙酸

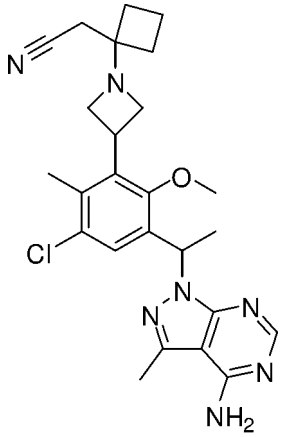
向(2*R*)-2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙酸甲酯(來自實例156步驟2之對掌性中間物)(13 mg，0.027 mmol)於乙腈(0.6 mL)及水(0.2 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(2.4 mg，0.10 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。反應溶液用乙酸乙酯及1 M HCl溶液稀釋。分離有機層且經

Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮得到所要產物(10.2 mg，83%)。$C_{22}H_{28}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 459.2；實驗值：459.1。

步驟2. (2R)-2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-N,N-二甲基丙醯胺

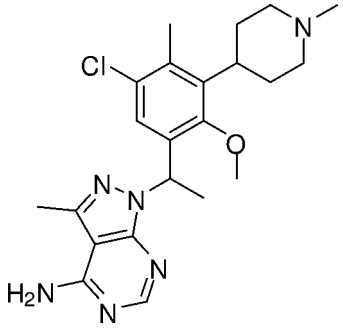
在室溫下向(2*R*)-2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙酸(4 mg，0.009 mmol)及六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)鏻(4 mg，0.009 mmol)於DMF(0.3 mL)中之溶液中添加三乙胺(4 μL，0.03 mmol)及二甲胺鹽酸鹽(0.9 mg，0.01 mmol)。攪拌反應混合物1小時，接著用甲醇稀釋且藉由製備型RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(2.7 mg，63%)。產物分離為單一非對映異構體。$C_{24}H_{33}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 486.2；實驗值：486.1。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.09 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.18 (m, 1H), 3.78 (m, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.0-2.9 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.67 (d, 3H), 0.98 (d, 3H) ppm。

實例161 [1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)環丁基]乙腈



向1-[(1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(10 mg，0.022 mmol，來自實例1，步驟7之對掌性中間物)於乙腈(0.1 mL)中之溶液中依次添加亞環丁基乙腈(4.1 mg，0.044 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(13 μL，0.087 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用乙腈稀釋且藉由製備型RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(4.3 mg，41%)。產物分離為單一對映異構體。$C_{25}H_{31}ClN_7O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 480.2；實驗值：480.0。

實例163 1-{1-[5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



步驟1. 4-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

此化合物係使用與實例139步驟2之程序類似之程序，用1-(5-氯-3-碘-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙酮及4-碘哌啶-1-甲酸第三丁酯作為起始物質來製備。$C_{20}H_{28}ClNO_4Na$之LCMS計算值：$(M+Na)^+$: m/z = 404.1；實驗值：404.1。

步驟2. 4-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

此化合物係根據實例13步驟5之程序，使用4-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯及四氫硼酸鈉作為起始物質來製備。$C_{20}H_{30}ClNO_4Na$之LCMS計算值：$(M+Na)^+$: m/z = 406.1；實驗值：406.1。

步驟3. 4-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

此化合物係根據實例13步驟6之程序，使用4-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(外消旋)及三聚氯化氰作為起始物質來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.44 (s, 1H), 5.46 (m, 1H), 4.23 (bs, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.29 (bs, 1H), 2.78 (bs, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.27-2.09 (m, 2H), 1.78 (d, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm。

步驟4. 4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}哌啶-1-甲酸第三丁酯

此化合物係根據實例139步驟5之程序，使用4-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]哌啶-1-甲酸第三丁酯及3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺作為起始物質來製備。$C_{26}H_{36}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 515.3；實驗值：515.2。

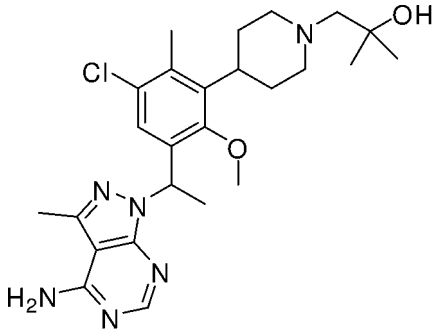
步驟5. 1-[1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-哌啶-4-基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽

此化合物係根據實例139步驟6之程序，使用4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}哌啶-1-甲酸第三丁酯作為起始物質來製備。$C_{21}H_{28}ClN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 415.2；實驗值：415.2。

步驟6. 1-{1-[5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

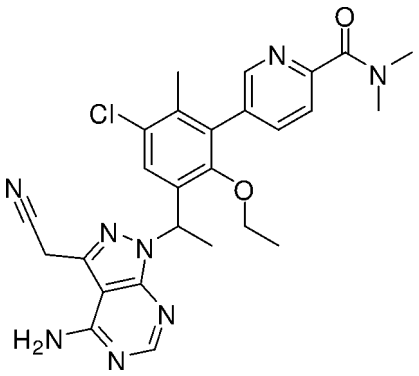
此化合物係根據實例139步驟7之程序，使用1-[1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-哌啶-4-基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽及甲醛作為起始物質來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{22}H_{30}ClN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 429.2；實驗值：429.1。

實例164 1-(4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇



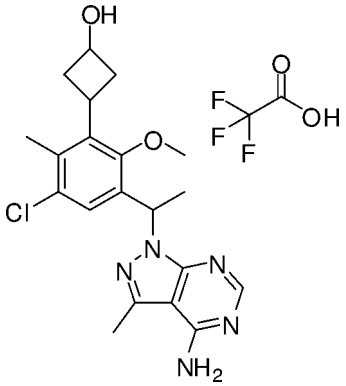
此化合物係使用與實例140之程序類似之程序，用1-[1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-哌啶-4-基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(來自實例163，步驟5之外消旋中間物)及2,2-二甲基-環氧乙烷作為起始物質來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{25}H_{36}ClN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z =487.3；實驗值：487.3。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.05 (s, 1H), , 7.24 (bs, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.16 (m, 1H), 4.01 (bs, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.97 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15-2.04 (m, 6H), 1.63 (d, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.03 (s, 6H) ppm。

實例165 5-(3-{1-[4-胺基-3-(氰基甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺



此化合物係根據實例47中所述之程序，使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)異噁唑(來自Frontier)替代(3-氟苯基)酮朋酸來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{26}H_{28}ClN_8O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 519.2；實驗值：519.2。

實例166 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}環丁醇三氟乙酸鹽



步驟1. 1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-乙烯基苯基)乙酮

將1-(5-氯-3-碘-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙酮(1.0 g，3.2 mmol，來自實例1，步驟2)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼□東(0.66 mL，3.9 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(0.26 g，0.32 mmol)及碳酸鉀(1.3 g，9.4 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(5 mL)中之混合物用N_2脫氣且在80℃下加熱隔夜。在冷卻至室溫之後，反應混合物用水及乙酸乙酯稀釋。有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，濃縮且在矽膠管柱上(用含0至10% EtOAc之己烷溶離)純化得到所要

產物(0.60 g，82%)。$C_{12}H_{14}ClO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z =225.1；實驗值：225.1。

步驟2. 3-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)環丁酮

向1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-乙烯基苯基)乙酮(530 mg，2.4 mmol)於乙醚(10 mL)中之溶液中添加鋅-銅偶(1.8 g，14 mmol)。在40℃下加熱反應混合物且歷經2小時緩慢添加三氯乙醯氯(1.4 mL，13 mmol)及磷醯氯(1.2 mL，13 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(3 mL)中之溶液。在添加之後，反應混合物在回流下攪拌隔夜。反應用飽和$NaHCO_3$溶液淬滅且用乙醚稀釋。有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在室溫下攪拌含殘餘物及鋅(0.31 g，4.7 mmol)之乙酸(10 mL)2小時且接著回流隔夜。再添加一份鋅且再回流4小時。混合物用水稀釋且用乙醚萃取。有機相連續用飽和$NaHCO_3$溶液、水及鹽水洗滌，接著經$MgSO_4$乾燥且濃縮。粗物質用急驟層析(用含0至30%乙酸乙酯之己烷溶離)純化得到所要產物(0.17 g，27%)。$C_{14}H_{16}ClO_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z =267.1；實驗值：267.0。

步驟3. 3-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]環丁醇

此化合物係根據實例13步驟5之程序，使用3-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)環丁酮及四氫硼酸鈉作為起始物質來製備。$C_{14}H_{19}ClO_3Na$之LCMS計算值：$(M+Na)^+$: m/z = 293.1；實驗值：293.1。

步驟4. 3-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]環丁醇

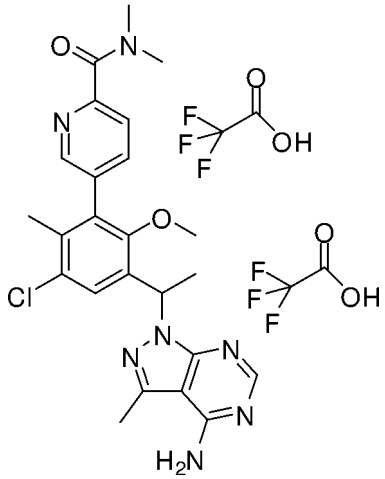
向3-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]環丁醇(170 mg，0.628 mmol)於二甲亞碸(1 mL)中之溶液中添加三聚氯化氰(64 mg，0.34 mmol)。在攪拌隔夜之後，反應混合物用乙醚及水稀釋。水層用乙酸乙酯

萃取一次。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗物質用矽膠管柱純化得到所要產物(39.6 mg，22%)。$C_{14}H_{18}ClO_2$之LCMS計算值：$(M-Cl)^+$: m/z = 253.1；實驗值：253.2。

步驟5. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}環丁醇三氟乙酸鹽

此化合物係根據實例139步驟5之程序，使用3-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]環丁醇及3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺作為起始物質來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{20}H_{25}ClN_5O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 402.2；實驗值：402.2。

實例167. 5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-*N*,*N*-二甲基吡啶甲醯胺雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)



步驟1. 1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙酮

向1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙酮(5.00 g，25.2 mmol，來自Oakwood)於乙酸(100 mL)中之攪拌溶液中添加*N*-溴丁二醯亞胺(4.93 g，27.7 mmol)且在100℃下加熱所得混合物18小時。在冷卻至環境溫度之後，反應混合物在真空中濃縮，接著用飽和碳酸氫鈉中和，濾出不溶性丁二醯亞胺。濾液用EtOAc萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾

燥，且接著在減壓下濃縮至乾燥。殘餘物在矽膠上用含0至50% EtOAc之己烷溶離純化得到所要產物(2.66 g，38%)。$C_{10}H_{11}BrClO_2$ 之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 277.0；實驗值：277.0。^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.70 (1H, s), 3.77 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.50 (3H, s) ppm。

步驟2. 1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙醇

在0℃下添加四氫硼酸鈉(0.31 g，8.1 mmol)至1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙酮(1.5 g，5.4 mmol)於甲醇(25 mL)中之混合物中且在室溫下攪拌所得反應混合物1小時。移除溶劑且所得殘餘物用乙酸乙酯稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析用含0至40% EtOAc之己烷溶離純化，得到所要產物(0.30 g，90%)。

步驟3. 3-溴-1-氯-5-(1-氯乙基)-4-甲氧基-2-甲基苯

在室溫下攪拌三聚氯化氰(1.7 g，9.2 mmol)及*N,N*-二甲基甲醯胺(710 μL，9.2 mmol)之混合物10分鐘且接著添加1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙醇(來自實例16，步驟1)(1.72 g，6.15 mmol)於二氯甲烷(34 mL)中之溶液且反應在室溫下攪拌隔夜。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析用含0至10% EtOAc之己烷溶離純化，得到所要產物(1.01 g，60%)。

步驟4. 1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

在140℃下攪拌3-溴-1-氯-5-(1-氯乙基)-4-甲氧基-2-甲基苯(150 mg，0.503 mmol)、3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(110 mg，0.76

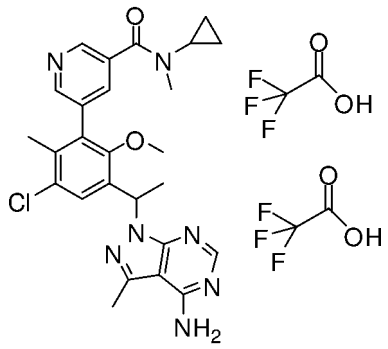
mmol，ACES Pharma產品清單，條目號47024)、碘化鉀(9.0 mg，0.05 mmol)及碳酸銫(330 mg，1.0 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(4 mL)中之混合物1小時。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析用含0至70% EtOAc之CH_2Cl_2溶離純化，得到所要產物(103 mg，50%)。$C_{16}H_{18}BrClN_5O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 410.0；實驗值：410.2。將外消旋產物施加在Phenomenex Lux-纖維素1管柱(21.1×250 mm，5微米粒度)上，用含5%乙醇之己烷在流速18 mL/min下溶離，每次注射約13 mg，得到兩種對映異構體。峰1，滯留時間：12.35分鐘；峰2，滯留時間：14.98分鐘。

步驟5. 5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶甲醯胺雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

將1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(25 mg，0.061 mmol)(來自先前步驟對掌性分離之第一峰)、*N,N*-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶-2-甲醯胺(25 mg，0.091 mmol，來自PepTech公司胺基酸類似物及硼酸叢書，條目號BE1622-1)、碳酸鈉(13 mg，0.12 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀 (II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(9.9 mg，0.012 mmol)於乙腈(0.8 mL)/水(0.3 mL)中之混合物用N_2脫氣且接著在95℃下攪拌2小時。在冷卻至室溫之後，過濾混合物且濾液經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05%三氟乙酸之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈雙TFA鹽形式之所要產物(2.9 mg，6.7%)。產物分離為單一對映異構體。$C_{24}H_{27}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 480.2；實驗值：480.2。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.78 (2H, br s), 8.48 (1H, m), 8.36

(1H, s), 7.86 (1H, br s), 7.65 (1H, br s), 7.58 (1H, s), 6.33 (1H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.19 (3H, s), 3.03 (3H, s), 2.97 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.81 (3H, d, *J* = 7.0 Hz) ppm。

實例174. 5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-*N*-環丙基-*N*-甲基菸鹼醯胺雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)



步驟1. 5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}菸鹼甲腈

將1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(來自實例167，步驟4對掌性分離之第一峰，106 mg，0.25 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)菸鹼甲腈(70. mg，0.31 mmol，來自Combi-Blocks目錄，條目號PN-8893)、碳酸鈉(43 mg，0.41 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(33 mg，0.041 mmol)於乙腈(2 mL)/水(0.6 mL)中之混合物用N_2脫氣且接著在95℃下攪拌2小時。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。產物(95 mg，87%)藉由層析用CH_2Cl_2/MeOH(最大MeOH 5%)溶離純化。$C_{22}H_{21}ClN_7O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 434.2；實驗值：434.2。

步驟2. 5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-

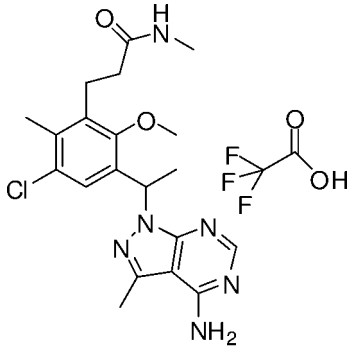
氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)菸鹼酸二鹽酸鹽

添加4.0 M氫氧化鈉之水溶液(0.3 mL，1 mmol)至5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}菸鹼甲腈(0.090 g，0.21 mmol)於乙醇(1.0 mL)中之混合物中且接著在95℃下加熱混合物6小時。此時，添加濃HCl以將PH值調整至約3。移除溶劑且殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。$C_{22}H_{22}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 453.1；實驗值：453.2。

步驟3. 5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-N-環丙基-N-甲基菸鹼醯胺

在室溫下添加*N*-甲基環丙胺鹽酸鹽(4.0 mg，0.04 mmol)至5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)菸鹼酸二鹽酸鹽(9.6 mg，0.021 mmol)及BOP(10 mg，0.03 mmol)於DMF(0.7 mL)中之溶液中，隨後添加三乙胺(13 μL，0.10 mmol)。攪拌反應1小時。產物經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05%三氟乙酸之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈雙TFA鹽形式之所要產物(2.6 mg，17%)。產物分離為單一對映異構體。$C_{26}H_{29}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 506.2；實驗值：506.2。

實例179 3-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-*N*-甲基丙醯胺2,2,2-三氟乙酸鹽



步驟1. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}丙酸第三丁酯

向微波小瓶中添加1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(來自實例167，步驟4對掌性分離之峰1，35 mg，0.085 mmol)、(3-第三丁氧基-3-側氧基丙基)三氟硼酸鉀(30. mg，0.13 mmol，來自Frontier Scientific，條目號P10370)、磷酸鉀(54 mg，0.26 mmol)及肆(三苯膦)鈀(0)(9.8 mg，0.0085 mmol)及甲苯(0.7 mL)/水(0.2 mL)。密封小瓶且用N_2脫氣三次。在110℃下加熱反應20小時。過濾粗物質且產物(20 mg，50%)藉由層析用CH_2Cl_2/MeOH(最大MeOH 6%)溶離純化。$C_{23}H_{31}ClN_5O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 460.2；實驗值：460.3。

步驟2. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}丙酸三氟乙酸鹽

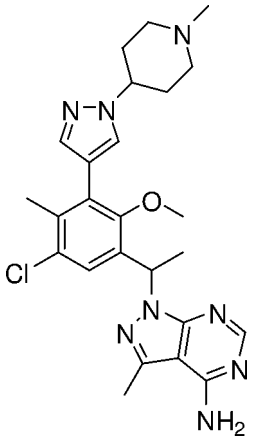
添加TFA(0.3 mL，4 mmol)至3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}丙酸第三丁酯(35 mg，0.076 mmol)於二氯甲烷(0.2 mL)中之溶液中且在室溫下攪拌混合物2小時。移除溶劑且產物不經進一步純化即用於下一步驟中。$C_{19}H_{23}ClN_5O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 404.1；實驗值：404.0。

步驟3. 3-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-N-甲基丙醯胺2,2,2-三氟乙酸鹽

在室溫下添加2.0 M甲胺之THF溶液(30 μL，0.06 mmol)至3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}丙酸(8.9 mg，0.022 mmol)及BOP(10 mg，0.03 mmol)於*N*,*N*-二甲

基甲醯胺(0.7 mL)中之溶液中，隨後添加三乙胺(8.8 μL，0.064 mmol)。攪拌反應1小時。產物經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05%三氟乙酸之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈TFA鹽形式之所要產物(3.2 mg，27%)。產物分離為單一對映異構體。$C_{20}H_{26}ClN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 417.2；實驗值：417.0。

實例181 1-(1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



步驟1. 4-(4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

將1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(來自實例167，步驟4對掌性分離之峰1，42 mg，0.1 mmol)、4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(48 mg，0.13 mmol，來自Combi-Blocks目錄，條目號FM-2957)、碳酸鈉(18 mg，0.17 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(14 mg，0.017 mmol)於乙腈(2 mL)/水(0.4 mL)中之混合物用N_2脫氣且在95℃下攪拌2小時。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。產物藉由層析用CH_2Cl_2/MeOH(最大MeOH 5%)溶離純化。$C_{29}H_{38}ClN_8O_3$之

LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 581.2；實驗值：581.3。

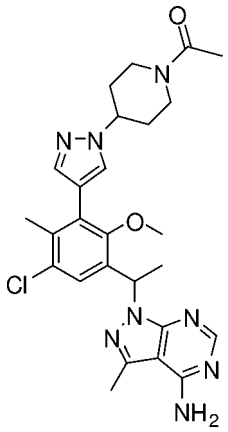
步驟2. 1-(1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

在室溫下添加TFA(0.3 mL，4 mmol)至4-(4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(30 mg，0.052 mmol)於二氯甲烷(0.2 mL)中之溶液中且攪拌混合物1小時。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物。$C_{24}H_{30}ClN_8O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 481.2；實驗值：481.1。

步驟3. 1-(1-{5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-[1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]苯基}乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

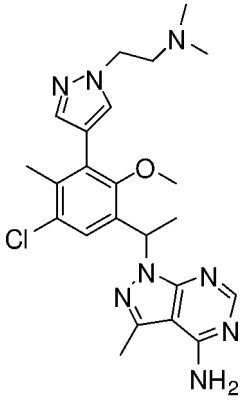
在0℃下添加12.0 M甲醛之水溶液(0.01 mL，0.2 mmol)至1-{-1-[5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(1-哌啶-4-基-1*H*-吡唑-4-基)苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(8.0 mg，0.017 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.012 mL，0.066 mmol)於二氯甲烷(0.2 mL)中之混合物中。攪拌反應混合物10分鐘，此時添加三乙醯氧基硼氫化鈉(5.3 mg，0.025 mmol)且在0℃下攪拌反應1小時。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(2.0 mg，24%)。產物分離為單一對映異構體。$C_{25}H_{32}ClN_8O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 495.2；實驗值：495.0。

實例182. 1-(1-{3-[1-(1-乙醯基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基]-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基}乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



在0℃下添加乙醯氯(2.4 μL，0.033 mmol)至1-{1-[5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(1-哌啶-4-基-1*H*-吡唑-4-基)苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(8.0 mg，0.017 mmol，來自實例181，步驟2之對掌性中間物)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(14 μL，0.083 mmol)於二氯甲烷(0.3 mL)中之溶液中且在室溫下攪拌反應15分鐘。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(1.0 mg，7.8%)。產物分離為單一對映異構體。$C_{26}H_{32}ClN_8O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 523.2；實驗值：523.2。

實例183. 1-[1-(5-氯-3-{1-[2-(二甲基胺基)乙基]-1*H*-吡唑-4-基}-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



步驟1. 1-(2-氯乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1H-吡唑

在75℃下攪拌4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1*H*-吡唑

(0.39 g，2.0 mmol)、1-溴-2-氯乙烷(0.3 mL，3 mmol)及碳酸銫(1.3 g，4.0 mmol)於乙腈(6 mL)中之混合物5小時。混合物用乙酸乙酯稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水，鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮並藉由層析用己烷/EtOAc(最大EtOAc 30%)溶離純化產物(0.45 g，88%)。$C_{11}H_{19}BClN_2O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 257.1；實驗值：257.0。

步驟2. N,N-二甲基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1H-吡唑-1-基]乙胺

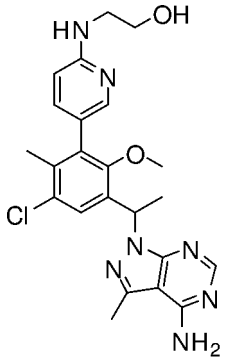
1-(2-氯乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1*H*-吡唑(0.10 g，0.39 mmol)、碘化鈉(58 mg，0.39 mmol)及2.0 M二甲胺之THF溶液(1.0 mL，2.0 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之混合物在80℃下攪拌隔夜。移除溶劑得到所要產物，其用於下一步驟中。$C_{13}H_{25}BN_3O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 266.2；實驗值：266.3。

步驟3. 1-[1-(5-氯-3-{1-[2-(二甲基胺基)乙基]-1H-吡唑-4-基}-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

將1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(來自實例167，步驟4之峰1，10 mg，0.024 mmol)、*N,N*-二甲基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]-乙胺(8.6 mg，0.036 mmol)、碳酸鈉(5.2 mg，0.049 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(4.0 mg，0.0049 mmol)於乙腈(0.5 mL)/水(0.1 mL)中之混合物抽真空且用N_2再填充並在95℃下攪拌2小時。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(3.1

mg，28%)。產物分離為單一對映異構體。$C_{23}H_{30}ClN_8O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 469.2；實驗值：469.2。

實例184. 2-[(5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-基)胺基]乙醇



步驟1. 1-{1-[5-氯-3-(6-氟吡啶-3-基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

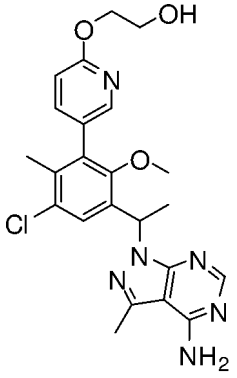
將1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(來自實例167，步驟4之峰1，25.0 mg，0.06 mmol)、2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶(20. mg，0.088 mmol)、碳酸鈉(12 mg，0.12 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(9.5 mg，0.012 mmol)於乙腈(1 mL)/水(0.3 mL)中之混合物用N_2脫氣且在95℃下攪拌2小時。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。產物藉由層析用CH_2Cl_2/MeOH(最大MeOH 5%)溶離純化。$C_{21}H_{21}ClFN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 427；實驗值：427.2。

步驟2. 2-[(5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-基)胺基]乙醇

在130℃下攪拌1-{1-[5-氯-3-(6-氟吡啶-3-基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(10 mg，0.023 mmol)及乙醇胺

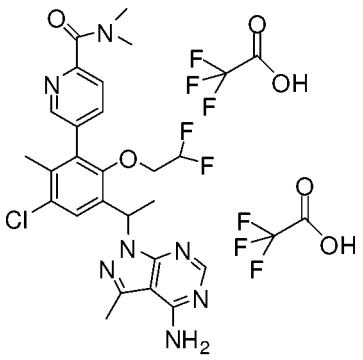
(0.10 mL)於1-丁醇(1 mL)中之混合物5小時。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(1.6 mg，15%)。產物分離為單一對映異構體。$C_{23}H_{27}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 468.2；實驗值：468.2。

實例188. 2-(5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)吡啶-2-基氧基)乙醇



添加氫化鈉(20 mg，0.5 mmol)至1,2-乙烷二醇(0.5 mL，9 mmol)中且在室溫下攪拌混合物10分鐘。此時添加1-{1-[5-氯-3-(6-氟吡啶-3-基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(10 mg，0.023 mmol)且反應接著在110℃下攪拌隔夜。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(1.8 mg，17%)。產物分離為單一對映異構體。$C_{23}H_{26}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 469.2；實驗值：469.1。

實例189. 5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-(2,2-二氟乙氧基)-6-甲基苯基)-*N*,*N*-二甲基吡啶甲醯胺雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)



步驟1. 5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-羥基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶甲醯胺

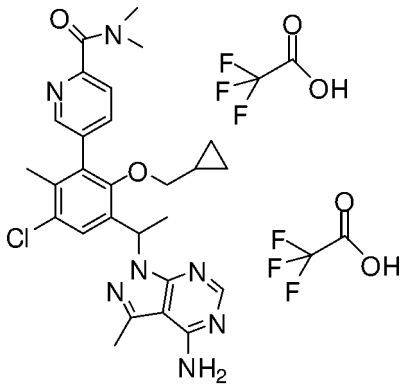
在-78℃下添加1.0 M三溴化硼之CH_2Cl_2溶液(250 μL，0.25 mmol)至5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(實例167，步驟5，(第一峰)60 mg，0.13 mmol)於二氯甲烷(1.2 mL)中之混合物中且接著使反應升溫至室溫。此時，添加濃HCl(0.1 mL)且攪拌混合物4小時。反應藉由添加飽和$NaHCO_3$淬滅。接著用二氯甲烷萃取混合物。合併之萃取物用鹽水洗滌，乾燥且濃縮得到所要粗產物(40 mg，68%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。$C_{23}H_{25}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 466.2；實驗值：466.2。

步驟2. 5-[3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-(2,2-二氟乙氧基)-6-甲基苯基]-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺

在0℃下添加偶氮二甲酸二異丙酯(13 μL，0.064 mmol)至5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-羥基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(15.0 mg，0.0322 mmol)、2,2-二氟乙醇(7.9 mg，0.096 mmol，來自Alfa Aesar，條目號B22201)及三苯膦(17 mg，0.064 mmol)於四氫呋喃(0.5 mL)中之混合物中且接著在室溫下攪拌反應24小時。粗物質經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05%

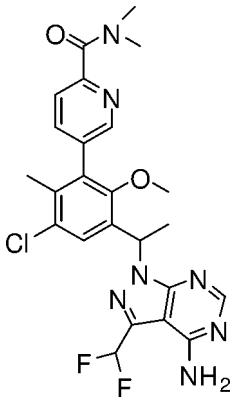
三氟乙酸之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈雙TFA鹽形式之所要產物(1.6 mg，6.6%)。產物分離為單一對映異構體。$C_{25}H_{27}ClF_2N7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 530.2；實驗值：530.2。

實例190. 5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-(環丙基甲氧基)-6-甲基苯基)-*N*,*N*-二甲基吡啶甲醯胺雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)



在0℃下添加偶氮二甲酸二異丙酯(13 μL，0.064 mmol)至5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-羥基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(15 mg，0.032 mmol，來自實例189，步驟1之對掌性中間物)、環丙基甲醇(7.0 mg，0.096 mmol)及三苯膦(17 mg，0.064 mmol)於四氫呋喃(0.5 mL)中之混合物中且接著在室溫下攪拌反應24小時。粗物質經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05%三氟乙酸之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈雙TFA鹽形式之所要產物(2.4 mg，10%)。產物分離為單一對映異構體。$C_{27}H_{31}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 520.2；實驗值：520.3。

實例191. 5-(3-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺



步驟1. 1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

在140℃下攪拌3-溴-1-氯-5-(1-氯乙基)-4-甲氧基-2-甲基苯(0.60 g，2.0 mmol，來自實例167,步驟3)、3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(590 mg，2.2 mmol，來自AnaSpec)、碳酸銫(0.98 g，3.0 mmol)及碘化鉀(30 mg，0.2 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(8 mL)中之混合物1小時。冷卻混合物且接著完全移除溶劑。殘餘物在室溫下與CH_2Cl_2(30 mL)一起攪拌20分鐘且接著過濾。濃縮濾液且產物(0.65 g，63%)藉由層析用CH_2Cl_2/EtOAc(最大EtOAc 60%)溶離純化。$C_{15}H_{15}BrClIN_5O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 521.9；實驗值：521.9。

步驟2. 1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-乙烯基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

添加二氯(雙{二-第三丁基[4-(二甲基胺基)苯基]正膦基})鈀(12 mg，0.017 mmol)至乙烯基酮朋酸MIDA(110 mg，0.6 mmol，來自Aldrich，條目號704415)、1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(0.30 g，0.57 mmol)及碳酸鈉(0.14 g，1.1 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)及水(0.1 mL)中之混合物中且接著將反應用N_2脫氣3次。在95℃下攪拌反應4小時。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和

$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。產物藉由層析用CH_2Cl_2/EtOAc(最大EtOAc 60%)溶離純化。$C_{17}H_{18}BrClN_5O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 422.0；實驗值：422.2。

步驟3. 1-{4-胺基-1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}乙烷-1,2-二醇

向1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-乙烯基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(100 mg，0.236 mmol)於第三丁醇(2 mL)中之溶液中添加*N*-甲基嗎啉*N*-氧化物(30.5 mg，0.260 mmol)及水(0.74 mL)。接著向溶液中添加四氧化鋨水溶液(0.075 mL，4%)。在3小時之後，再添加一當量*N*-甲基嗎啉*N*-氧化物。反應在室溫下攪拌隔夜。溶液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，經$MgSO_4$乾燥且濃縮得到產物，其直接用於下一步驟中。$C_{17}H_{20}BrClN_5O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 456.0；實驗值：456.0。

步驟4. 4-胺基-1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醛

在0℃下向1-{4-胺基-1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基}乙烷-1,2-二醇(0.10 g，0.22 mmol)於四氫呋喃(1.6 mL)/水(1.0 mL)中之溶液中添加乙酸(0.0032 mL，0.057 mmol)及過碘酸鈉(0.140 g，0.657 mmol)。在攪拌2小時之後，反應混合物用水稀釋，用乙酸乙酯萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮得到所要粗產物，其直接用於下一步驟中。$C_{16}H_{16}BrClN_5O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 424.0；實驗值：423.9。

步驟5. 5-{3-[1-(4-胺基-3-甲醯基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙

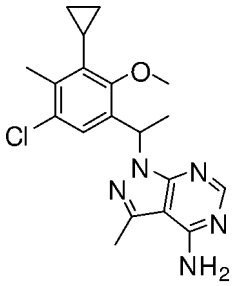
基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺

將4-胺基-1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-甲醛(20 mg，0.047mmol)、{6-[(二甲基胺基)羰基]吡啶-3-基}酮酸(23 mg，0.12 mmol)、碳酸鈉(10 mg，0.094 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(7.7 mg，0.0094 mmol)於乙腈(0.3 mL)/乙醇(0.1 mL)/水(0.1 mL)中之混合物用N_2脫氣且接著在95℃下攪拌3小時。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。產物藉由層析用CH_2Cl_2/MeOH(最大MeOH 6%)溶離純化。$C_{24}H_{25}ClN_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 494.2；實驗值：494.1。

步驟6. 5-(3-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺

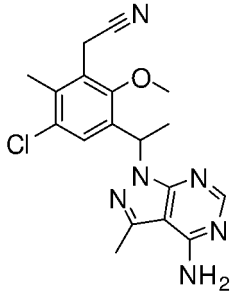
向5-{3-[1-(4-胺基-3-甲醯基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(0.015 g，0.030 mmol)於二氯甲烷(0.5 mL)中之在0℃下冷卻的溶液中逐滴添加三氟化二乙基胺基硫(0.020 mL，0.15 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(1.7 mg，11%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{24}H_{25}ClF_2N_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 516.2；實驗值：516.2。

實例192. 1-[1-(5-氯-3-環丙基-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



向微波小瓶中添加1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(15 mg，0.037 mmol，來自實例167，步驟4之峰1)、環丙基三氟硼酸鉀(8 mg，0.06 mmol，來自Frontier Scientific，條目號C10298)、磷酸鉀(23 mg，0.11 mmol)及肆(三苯膦)鈀(4.2 mg，0.0036 mmol)及接著甲苯(0.3 mL)/水(0.1 mL)。密封小瓶且用N_2脫氣三次。在110℃下加熱反應20小時。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(1.1 mg，8%)。產物分離為單一對映異構體。$C_{19}H_{23}ClN_5O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 372.2；實驗值：372.2。

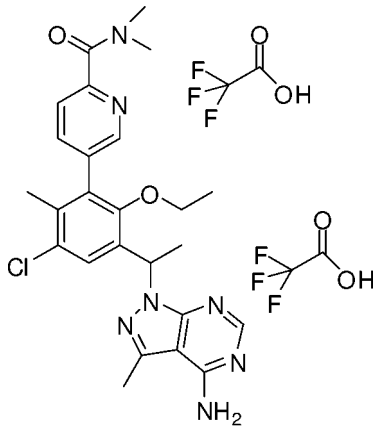
實例194. {3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}乙腈



將1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(30 mg，0.073 mmol)(來自實例167，步驟4之峰1)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)異噁唑(0.018 g，0.095 mmol，來自Combi-Blocks目錄，條目號PN-8875)、氟化鉀(13 mg，0.22 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(12

mg，0.015 mmol)於二甲亞碸(0.8 mL)/水(0.3 mL)中之混合物用N_2脫氣且接著在130℃下攪拌16小時。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(2.4 mg，9%)。產物分離為單一對映異構體。$C_{18}H_{20}ClN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 371.1；實驗值：371.1。

實例195. 5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-*N*,*N*-二甲基吡啶甲醯胺雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)



步驟1. 1-(3-溴-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙酮

向圓底燒瓶中置放含1-(3-溴-5-氯-2-羥基-4-甲基苯基)乙酮(6.0 g，23 mmol)之無水DMF(22.8 mL)。接著依次添加碳酸鉀(6.3 g，46 mmol)及碘乙烷(2.73 mL，34.2 mmol)。在60℃下攪拌所得懸浮液2小時。將混合物傾入100 mL水中且用200 mL乙醚萃取。分離有機層、合併且用水及飽和NaCl溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮得到6.0 g褐色油狀物。$C_{11}H_{13}BrClO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 293.0；實驗值：293.0。

步驟2. 1-(3-溴-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙醇

在0℃下添加四氫硼酸鈉(0.31 g，8.1 mmol)至1-(3-溴-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙酮(1.5 g，5.4 mmol)於甲醇(25 mL)中之混合物中且在

室溫下攪拌所得反應混合物1小時。移除溶劑且所得殘餘物用乙酸乙酯稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析用含0至30% EtOAc之己烷溶離純化(0.30 g，90%)。

步驟3. 3-溴-1-氯-5-(1-氯乙基)-4-乙氧基-2-甲基苯

在室溫下攪拌三聚氯化氰(1.7 g，9.2 mmol)及*N,N*-二甲基甲醯胺(710 μL，9.2 mmol)之混合物10分鐘且接著添加1-(3-溴-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙醇(1.72 g，6.15 mmol)於二氯甲烷(34 mL)中之溶液且反應在室溫下攪拌隔夜。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析用含0至10% EtOAc之己烷溶離純化(1.01 g，60%)。

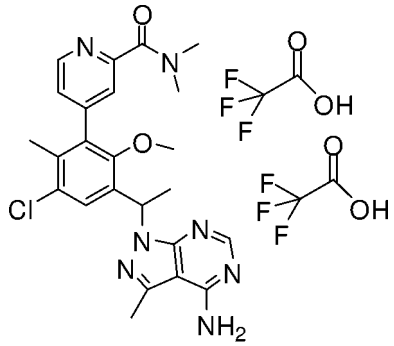
步驟4. 1-(1-(3-溴-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

在140℃下攪拌3-溴-1-氯-5-(1-氯乙基)-4-乙氧基-2-甲基苯(150 mg，0.50 mmol)、3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(110 mg，0.76 mmol)、碘化鉀(9 mg，0.05 mmol)及碳酸銫(330 mg，1.0 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(4 mL)中之混合物1小時。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析用含0至70% EtOAc之CH_2Cl_2溶離純化(103 mg，50%)。$C_{17}H_{20}BrClN_5O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 423.1；實驗值：423.0。將外消旋產物施加於Phenomenex Lux-纖維素1管柱(21.1×250 mm，5微米粒度)上，用含4%乙醇之己烷在流速18 mL/min下溶離，每次注射約13 mg，得到兩種對映異構體。峰1，滯留時間：8.64分鐘；峰2，滯留時間：10.64分鐘。

步驟5. 5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶甲醯胺雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

將1-[1-(3-溴-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(25 mg，0.061 mmol)(來自先前步驟對掌性分離之第一峰)、*N,N*-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶-2-甲醯胺(25 mg，0.09 mmol)、碳酸鈉(13 mg，0.12 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(9.9 mg，0.012 mmol)於乙腈(0.8 mL)/水(0.3 mL)中之混合物用N_2脫氣且接著在95℃下攪拌2小時。在冷卻至室溫之後，過濾混合物且濾液經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05%三氟乙酸之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈雙TFA鹽形式之所要產物(2.3 mg，5%)。產物分離為單一對映異構體。$C_{25}H_{29}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 494.2；實驗值：494.2。

實例200. 4-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-*N,N*-二甲基吡啶甲醯胺雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)



步驟1. 4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-甲腈

將1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(來自實例167，步驟4之峰1，322 mg，0.76 mmol)、4-

(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶-2-甲腈(210 mg，0.91 mmol，來自Combi-Blocks目錄，條目號PN-0143)、碳酸鈉(130 mg，1.2 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(99 mg，0.12 mmol)於乙腈(5 mL)/水(2 mL)中之混合物用N_2脫氣且在95℃下攪拌反應2小時。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。產物(0.28 g，85%)藉由層析用CH_2Cl_2/MeOH(最大MeOH 6%)溶離純化。$C_{22}H_{21}ClN_7O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 434.1；實驗值：434.1。

步驟2. 4-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)吡啶甲酸二鹽酸鹽

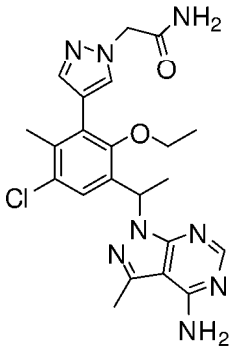
添加1.0 M氫氧化鈉(2.9 mL，2.9 mmol)至4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-甲腈(0.250 g，0.576 mmol)於乙醇(4.0 mL)中之混合物中且在95℃下加熱所得混合物6小時。此時，添加濃HCl以將pH值調整至約3。移除溶劑且殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。$C_{22}H_{22}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 453.1；實驗值：453.2。

步驟3. 4-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶甲醯胺雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

在0℃下添加2.0 M二甲胺之THF溶液(2.0 mL，4.0 mmol)至4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-甲酸(250 mg，0.552 mmol)及六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)鏻(370 mg，0.83 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(4 mL)中之溶液中，隨後添加三乙胺(0.23 mL，1.6 mmol)。攪拌反應1小時。粗混合

物經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05%三氟乙酸之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈雙TFA鹽形式之所要產物。產物分離為單一對映異構體。$C_{24}H_{27}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 480.2；實驗值：480.2。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 8.67 (br s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 6.32 (q, 2 H), 3.20 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 2.62 (s, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 1.80 (d, 3 H) ppm。

實例203. 2-(4-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-1*H*-吡唑-1-基)乙醯胺



步驟1. [4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1H-吡唑-1-基]乙酸第三丁酯

在0℃下添加1.0 M第三丁醇鉀之THF溶液(2.4 mL，2.4 mmol)至4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1*H*-吡唑(0.39 g，2.0 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(6.0 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物5分鐘。在冷卻至0℃之後，向混合物中添加溴乙酸第三丁酯(0.5 mL，3 mmol)。在室溫下攪拌反應2小時，接著用乙酸乙酯稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。產物(0.5 g，81%)藉由層析用己烷/EtOAc(最大EtOAc 30%)溶離純化。$C_{15}H_{26}BN_2O_4$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 309.2；實驗值：309.1。

步驟2. (4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-1H-吡唑-1-基)乙酸第三丁酯

將1-[1-(3-溴-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(70 mg，0.16 mmol)(來自實例195，步驟4之第一峰)、[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]乙酸第三丁酯(65 mg，0.21 mmol)、碳酸鈉(30. mg，0.28 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(23 mg，0.028 mmol)於乙腈(3 mL)/水(0.7 mL)中之混合物用N_2脫氣且接著在95℃下攪拌2小時。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。產物(65 mg，78%)藉由層析用CH_2Cl_2/MeOH(最大MeOH 5%)溶離純化。$C_{26}H_{33}ClN_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 526.2；實驗值：526.3。

步驟3. (4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-1H-吡唑-1-基)乙酸雙三氟乙酸鹽

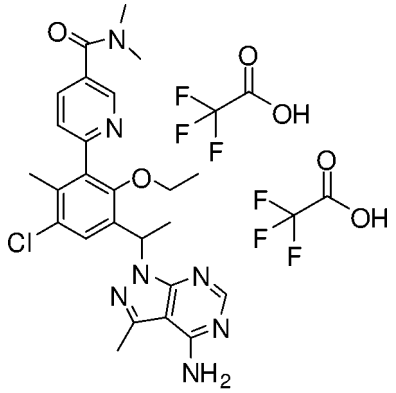
添加三氟乙酸(0.5 mL)至(4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-1*H*-吡唑-1-基)乙酸第三丁酯(0.065 g，0.12 mmol)於二氯甲烷(0.5 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應4小時。移除溶劑得到粗產物，其用於下一步驟中。$C_{22}H_{25}ClN_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 470.2；實驗值：470.1。

步驟4. 2-(4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-1H-吡唑-1-基)乙醯胺

在室溫下添加碳酸銨(20 mg，0.21 mmol)至(4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-1*H*-吡唑-

1-基)乙酸雙三氟乙酸鹽(10 mg，0.021 mmol)及六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)鏻(10 mg，0.03 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.7 mL)中之溶液中，隨後添加三乙胺(8.8 μL，0.064 mmol)。攪拌反應1小時。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(2.5 mg，25%)。產物分離為單一對映異構體。$C_{22}H_{26}ClN_8O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 469.2；實驗值：469.2。

實例208. 6-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺雙(三氟乙酸鹽)



步驟1. 1-{1-[5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

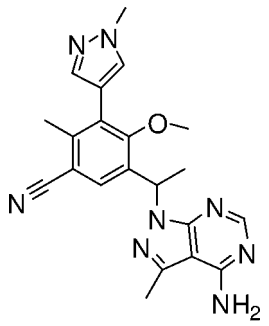
在室溫下將1-[1-(3-溴-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(0.050 g，0.12 mmol，來自實例195，步驟4之峰1)與含乙酸鉀(0.035 g，0.35 mmol)及4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']聯[[1,3,2]二氧硼□東](0.060 g，0.24 mmol)之二甲亞碸(0.44 mL)組合於微波小瓶中。將其用氮氣脫氣且接著添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(0.01 g，0.01 mmol)。在油浴中加熱反應至105℃隔夜。使其冷卻，接著溶解於乙酸乙酯中且用水、鹽水洗滌，經硫

酸鎂乾燥並濃縮。產物(15 mg，20%)藉由層析用CH_2Cl_2/MeOH(最大MeOH 10%)溶離純化。$C_{23}H_{32}BClN_5O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 472.2；實驗值：472.3。

步驟2. 6-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-N,N-二甲基菸鹼醯胺雙(三氟乙酸鹽)

將1-{1-[5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(15 mg，0.032 mmol)、6-氯-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺(12 mg，0.064 mmol)、碳酸鈉(9.0 mg，0.085 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(6.9 mg，0.0085 mmol)於乙腈(0.9 mL)/水(0.2 mL)中之混合物用N_2脫氣且接著在95℃下攪拌隔夜。粗物質使用RP-HPLC((XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05%三氟乙酸之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈TFA鹽形式之所要產物(2 mg，9%)。產物分離為單一對映異構體。$C_{25}H_{29}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 494.2；實驗值：494.2。

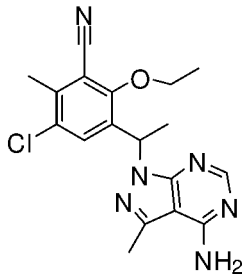
實例209. 5-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-4-甲氧基-2-甲基-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯甲腈



添加預先形成之催化劑(0.05 mL，來自實例40)至1-{1-[5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]

嘧啶-4-胺(7.7 mg，0.019 mmol)、鋅(0.54 mg，0.0082 mmol)及氰化鋅(2.2 mg，0.019 mmol)於*N,N*-二甲基乙醯胺(0.3 mL)中之混合物中。將混合物用氮氣脫氣3次。在120℃下加熱反應1.5小時。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(2.1 mg，27%)。產物分離為單一對映異構體。$C_{21}H_{23}N_8O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 403.2；實驗值：403.2。

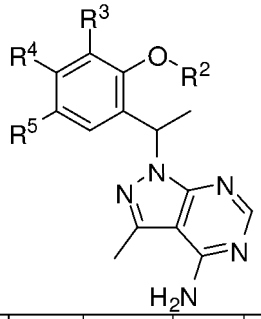
實例211. 3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯甲腈

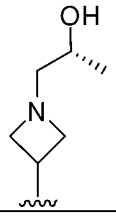
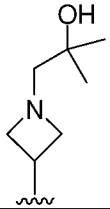
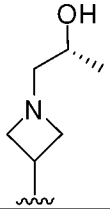
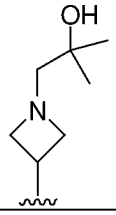


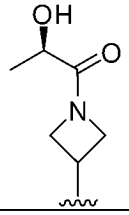
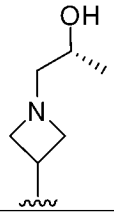
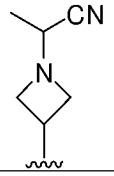
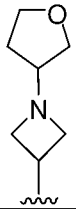
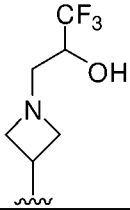
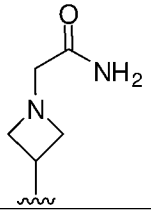
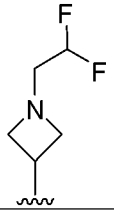
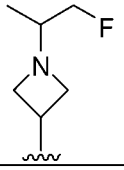
連續添加*N,N,N',N'*-四甲基伸乙二胺(10 μL，0.07 mmol)、氰化鋅(3 mg，0.03 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(0.9 mg，0.001 mmol)及(9,9-二甲基-9*H*-□山□星-4,5-二基)雙(二苯基膦)(2 mg，0.003 mmol)至於微波管中1-[1-(3-溴-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(14 mg，0.033 mmol，來自實例195，步驟4之峰1)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液中。將管密封並脫氣且用N_2再填充三次，且接著在微波照射下在160℃下加熱400秒。冷卻混合物、過濾且粗濾液使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(2.4 mg，20%)。產物分離為單一對映異構體。$C_{18}H_{20}ClN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 371.1；實驗值：371.2。

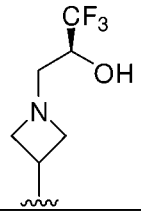
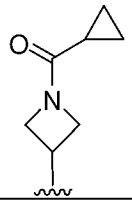
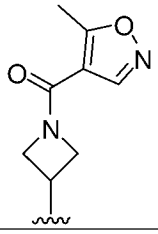
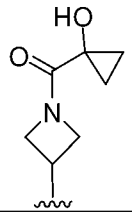
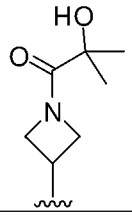
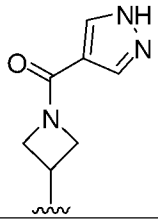
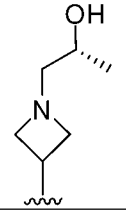
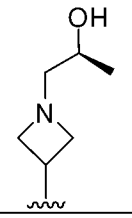
實例69、70、75、78、97、98、100、103、106、107、109、111、112、114、116、119、120、122-124、132、135、142-148、151、153-155、157、160、162、168-173、175-178、180、185-187、193、196-199、201、202、204-207及210之化合物之實驗程序概述於表1及2中。

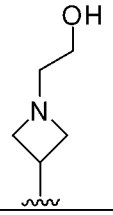
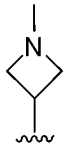
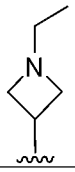
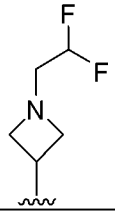
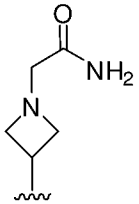
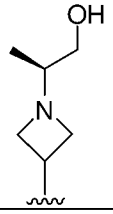
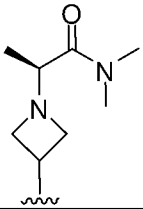
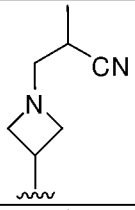
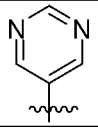
表1

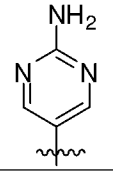
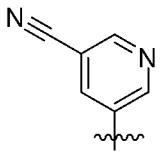
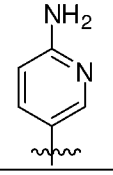
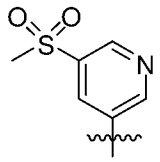
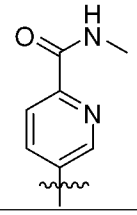
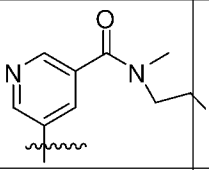
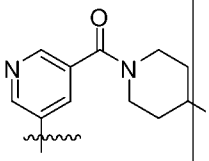
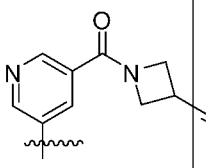
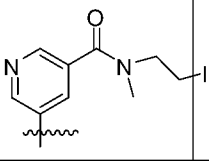
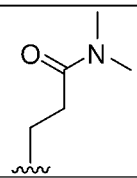


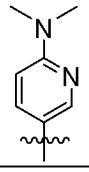
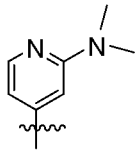
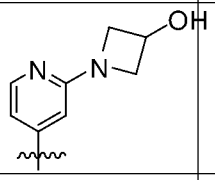
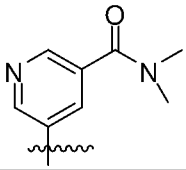
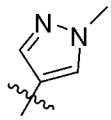
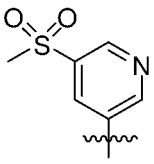
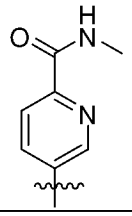
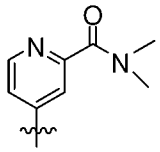
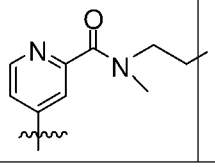
實例編號	名稱	R^2	R^4	R^5	R^3	鹽	程序[1]
69	(2R)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氟-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙-2-醇[2]	Me	F	Cl			68
70	1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氟-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基丙-2-醇[2]	Me	F	Cl			68
97	(2R)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙-2-醇[2]	Et	Me	Cl		22 TFA	96
98	1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基丙-2-醇[3]	Et	Me	Cl		2 TFA	96

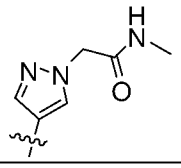
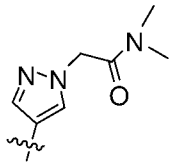
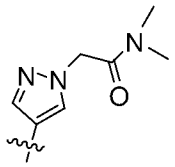
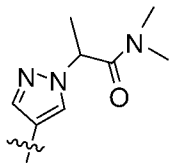
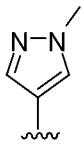
實例編號	名稱	R^2	R^4	R^5	R^3	鹽	程序[1]
100	(2R)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-1-側氧基丙-2-醇[2]	Et	Me	Cl		TFA	99
103	(2R)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙-2-醇[5]	Me	Me	Cl			102
106	2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙腈[4]	Me	Me	Cl			105
107	1-(1-{5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-[1-(四氫呋喃-3-基)氮雜環丁烷-3-基]苯基}乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺[4]	Me	Me	Cl			1
109	3-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇[4]	Me	Me	Cl			102
111	2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)乙醯胺[3]	Me	Me	Cl			105
112	1-(1-{5-氯-3-[1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁烷-3-基]-2-甲氧基-4-甲基苯基}乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺[3]	Me	Me	Cl			105
114	1-(1-{5-氯-3-[1-(2-氟-1-甲基乙基)氮雜環丁烷-3-基]-2-甲氧基-4-甲基苯基}乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺[4]	Me	Me	Cl			1

實例編號	名稱	R^2	R^4	R^5	R^3	鹽	程序[1]
116	(2S)-3-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇[5]	Me	Me	Cl			115
119	1-(1-{5-氯-3-[1-(環丙基羰基)氮雜環丁烷-3-基]-2-甲氧基-4-甲基苯基}乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺[3]	Me	Me	Cl		TFA	117
120	1-[1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-{1-[(5-甲基異噁唑-4-基)羰基]氮雜環丁烷-3-基}苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺[3]	Me	Me	Cl		TFA	117
122	1-[(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)羰基]環丙醇[3]	Me	Me	Cl		TFA	121
123	1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-醇[3]	Me	Me	Cl		TFA	121
124	1-(1-{5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-[1-(1H-吡唑-4-基羰基)氮雜環丁烷-3-基]苯基}乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺[3]	Me	Me	Cl		TFA	121
142	(2R)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙-2-醇[4]	Et	F	Cl			140
143	(2S)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙-2-醇[4]	Et	F	Cl			140

實例編號	名稱	R^2	R^4	R^5	R^3	鹽	程序[1]
144	2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}氮雜環丁烷-1-基)乙醇[2]	Et	F	Cl			139
145	1-{1-[5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺[2]	Et	F	Cl			139
146	1-{1-[5-氯-2-乙氧基-3-(1-乙基氮雜環丁烷-3-基)-4-氟苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺[2]	Et	F	Cl			139
147	1-(1-{5-氯-3-[1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁烷-3-基]-2-乙氧基-4-氟苯基}乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺[2]	Et	F	Cl			141
148	2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}氮雜環丁烷-1-基)乙醯胺[2]	Et	F	Cl			141
157	(2S)-2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙-1-醇[5]	Me	Me	Cl			156
160	(2S)-2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-N,N-二甲基丙醯胺[5]	Me	Me	Cl			159
162	3-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基丙腈[4]	Me	Me	Cl			161
168	1-(1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(嘧啶-5-基)苯基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺[3]	Me	Me	Cl		2TFA	167

實例編號	名稱	R^2	R^4	R^5	R^3	鹽	程序[1]
169	1-(1-(3-(2-胺基嘧啶-5-基)-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺[3]	Me	Me	Cl			167
170	5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)菸鹼甲腈[3]	Me	Me	Cl		2TFA	167
171	1-(1-(3-(6-胺基吡啶-3-基)-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺[3]	Me	Me	Cl			167
172	1-(1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(5-(甲基磺醯基)吡啶-3-基)苯基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺[3]	Me	Me	Cl			167
173	5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-N-甲基吡啶甲醯胺[3]	Me	Me	Cl			167
175	5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-N-(2-羥乙基)-N-甲基菸鹼醯胺[3]	Me	Me	Cl		2TFA	174
176	1-[(5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-3-基)羰基]哌啶-4-醇[3]	Me	Me	Cl		2TFA	174
177	1-[(5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-3-基)羰基]氮雜環丁烷-3-甲腈[3]	Me	Me	Cl		2TFA	174
178	5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-N-(2-胺基乙基)-N-甲基菸鹼醯胺[3]	Me	Me	Cl		3TFA	174
180	3-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基丙醯胺[3]	Me	Me	Cl		TFA	179

實例編號	名稱	R^2	R^4	R^5	R^3	鹽	程序[1]
185	1-(1-(5-氯-3-(6-(二甲基胺基)吡啶-3-基)-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺[3]	Me	Me	Cl		2TFA	184
186	1-(1-(5-氯-3-(2-(二甲基胺基)吡啶-4-基)-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺[3]	Me	Me	Cl			184
187	1-(4-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)吡啶-2-基)氮雜環丁烷-3-醇[3]	Me	Me	Cl			184
193	1-{1-[5-氯-3-(環丙基甲基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺[3]	Me	Me	Cl			192
196	5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基菸鹼醯胺[3]	Et	Me	Cl			195
197	1-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺[3]	Et	Me	Cl			195
198	1-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(5-(甲基磺醯基)吡啶-3-基)苯基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺[3]	Et	Me	Cl			195
199	5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-N-甲基吡啶甲醯胺[3]	Et	Me	Cl			195
201	4-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶甲醯胺[3]	Et	Me	Cl			200
202	4-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-N-(2-羥乙基)-N-甲基吡啶甲醯胺[3]	Et	Me	Cl			200

實例編號	名稱	R^2	R^4	R^5	R^3	鹽	程序[1]
204	2-(4-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙醯胺[3]	Et	Me	Cl			203
205	2-(4-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-1H-吡唑-1-基)-N,N-二甲基乙醯胺[3]	Et	Me	Cl			203
206	2-(4-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-1H-吡唑-1-基)-N,N-二甲基乙醯胺[3]	Me	Me	Cl			203
207	2-(4-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-1H-吡唑-1-基)-N,N-二甲基丙醯胺[4]	Me	Me	Cl			203
210	5-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-4-乙氧基-2-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲腈[3]	Et	Me	CN			209

[1]根據所列化合物之實驗程序合成；

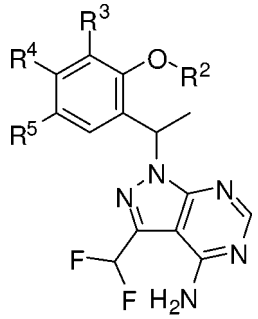
[2]化合物以外消旋混合物形式分離；

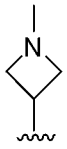
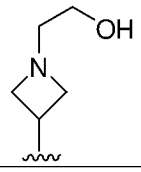
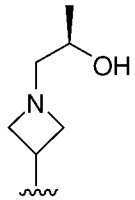
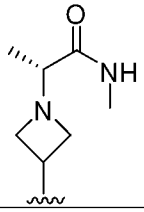
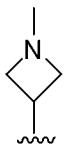
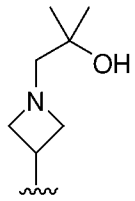
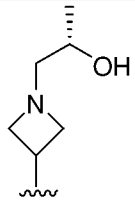
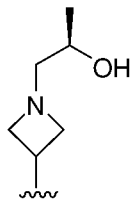
[3]化合物分離為單一對映異構體；

[4]化合物以非對映異構體之混合物形式分離；

[5]化合物分離為單一非對映異構體。

表2



實例編號	名稱	R^2	R^4	R^5	R^3	鹽	程序[1]
75	1-{1-[5-氯-4-氟-2-甲氧基-3-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)苯基]乙基}-3-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺[2]	Me	F	Cl			73
78	5-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-2-氟-3-[1-(2-羥乙基)氮雜環丁烷-3-基]-4-甲氧基苯甲腈[2]	Me	F	CN			77
132	5-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-3-{1-[(2R)-2-羥丙基]氮雜環丁烷-3-基}-4-甲氧基-2-甲基苯甲腈[4]	Me	Me	CN			131
135	(2R)-2-[3-(3-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氰基-2-甲氧基-6-甲基苯基)氮雜環丁烷-1-基]-N-甲基丙醯胺[4]	Me	Me	CN			134
151	1-{1-[5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)苯基]乙基}-3-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺[2]	Et	F	Cl			150
153	1-[3-(3-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)氮雜環丁烷-1-基]-2-甲基丙-2-醇[2]	Et	F	Cl			140
154	(2S)-1-[3-(3-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)氮雜環丁烷-1-基]丙-2-醇[4]	Et	F	Cl			140
155	(2R)-1-[3-(3-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)氮雜環丁烷-1-基]丙-2-醇[4]	Et	F	Cl			140

[1]根據所列化合物之實驗程序合成；

[2]化合物以外消旋混合物形式分離；

[4]化合物以非對映異構體之混合物形式分離。

分析資料

實例69、70、75、78、97、98、100、102-138、142-148、151、153-155、157、160、162、168-173、175-178、180、185-187、193、196-199、201、202、204-207及210之化合物之^{1}H NMR資料(Varian Inova 500光譜儀、Mercury 400光譜儀、或Varian(或Mercury)300光譜儀)及LCMS質譜資料(MS)提供於下表3中。

表3

實例編號	MS $[M+H]^+$	溶劑	MHz	^{1}H NMR光譜
69	449.1	-	-	-
70	463.2	-	-	-
75	441.1	-	-	-
78	462.2	-	-	-
97	459.1	-	-	-
98	473.2	-	-	-
100	473.1	-	-	-
102	445.2	-	-	-
103	445.3	$CDCl_3$	300	δ 8.29 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.37 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.18-3.66 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.27-3.02 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.53-2.21 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.93-1.60 (m, 4H), 1.12 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。
104	431.3	-	-	-
105	426.0	$CDCl_3$	400	δ 8.28 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.05-3.78 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.53-3.38 (m, 3H), 3.25 (dd, *J* = 8.6, 6.0 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.83 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
106	440.2	$CDCl_3$	400	δ 8.29 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.37 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.08-3.76 (m, 3H), 3.67-3.47 (m, 4H), 3.40 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.13 (d, *J* = 4.1 Hz, 3H), 1.83 (dd, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 3H), 1.35 (dd, *J* = 7.1, 2.1 Hz, 3H)。
107	457.1	$CDCl_3$	300	δ 8.29 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.37 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.13-3.70 (m, 6H), 3.70-3.43 (m, 6H), 3.20-2.99 (m, 1H), 2.99-2.77 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.12 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 1.83 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
108	469.1	$CDCl_3$	300	δ 8.28 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.15 (q, *J* = 8.2, 6.9 Hz, 2H), 4.05-3.88 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.40-

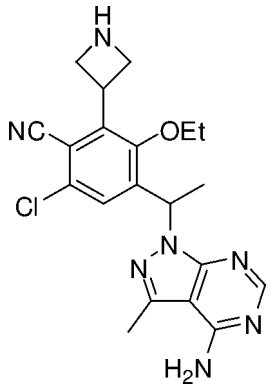
				3.27 (m, 1H), 3.15 (dd, *J* = 9.3, 6.5 Hz, 1H), 2.95 (q, *J* = 9.5 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.84 (dd, *J* = 7.0, 3.4 Hz, 3H)。
109	440.2	$CDCl_3$	400	δ 8.28 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.17-3.99 (m, 2H), 3.98-3.79 (m, 2H), 3.58 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 3.39-3.24 (m, 1H), 3.24-3.11 (m, 1H), 2.74 (dd, *J* = 12.7, 7.9 Hz, 1H), 2.65 (s, 5H), 2.10 (s, 3H), 1.83 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
110	472.2	-	-	-
111	444.1	-	-	-
112	454.1	-	-	-
113	499.1	$CDCl_3$	300	δ 8.29 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.07 (m, 3H), 3.98-3.77 (m, 2H), 3.58 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 3.45-3.26 (m, 1H), 3.25-3.08 (m, 1H), 2.85-2.53 (m, 5H), 2.11 (s, 3H), 1.83 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
114	447.2	$CDCl_3$	300	δ 8.28 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.35 (dd, *J* = 5.2, 2.3 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 4.9, 2.8 Hz, 1H), 4.12-3.95 (m, 2H), 3.88 (dt, *J* = 15.5, 7.9 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.28-3.10 (m, 1H), 3.10-2.93 (m, 1H), 2.75-2.54 (m, 3H), 2.20-2.01 (m, 3H), 1.94-1.69 (m, 5H), 0.97 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H)。
115	499.1	$CDCl_3$	400	δ 8.28 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.37 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.19-4.00 (m, 2H), 3.90 (dd, *J* = 9.7, 5.4 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.13 (dd, *J* = 9.3, 6.7 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 12.8, 7.7 Hz, 1H), 2.65 (s, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.83 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
116	454.1	DMSO-d_6	400	δ 8.04 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.13 (dt, *J* = 19.6, 6.8 Hz, 1H), 3.97-3.71 (m, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.28 (s, 1H), 2.91 (dt, *J* = 29.4, 7.6 Hz, 1H), 2.43 (m, 6H), 2.36 (dd, *J* = 12.3, 8.0 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.63 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
117	495.2	DMSO-d_6	400	δ 8.13 (d, *J* = 18.4 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.61 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.33 (s, 6H), 2.55 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。
118	459.2	-	-	-
119	455.1	-	-	-
120	496.1	-	-	-
121	459.2	-	-	-
122	471.0	-	-	-
123	473.0	-	-	-
124	481.0	-	-	-
125	492.1	-	-	-
126	478.1	-	-	-

127	465.2	$CDCl_3$	300	δ 8.40 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.48 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.16-3.95 (m, 2H), 3.94-3.75 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.18-3.02 (m, 1H), 3.00-2.83 (m, 1H), 2.31-2.18 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.84 (d, *J* = 7.1 Hz, 4H), 0.97 (dd, *J* = 6.2, 3.1 Hz, 6H)。
128	456.2	-	-	-
129	496.1	-	-	-
130	458.2	$CDCl_3$	300	δ 8.39 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.49 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.16-3.97 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.56 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.14 (dd, *J* = 9.5, 6.9 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 9.3, 6.4 Hz, 1H), 2.61-2.49 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.84 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.69 (br s, 1H), 1.48-1.34 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H)。
131	472.2	-	-	δ 8.39 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.15-3.96 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.29-2.89 (m, 2H), 2.49-2.34 (m, 1H), 2.31 (s, 4H), 1.85 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (s, 2H), 1.12 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。
132	472.2	-	-	-
133	486.2	$CDCl_3$	300	δ 8.39 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.49 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.10 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.37-3.21 (m, 1H), 3.20-3.04 (m, 1H), 2.37 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.85 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.70 (br s, 1H), 1.15 (s, 6H)。
134	499.1	-	-	-
135	499.1	$CDCl_3$	400	δ 8.38 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.54-6.38 (m, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.04-3.86 (m, 2H), 3.86-3.70 (m, 1H), 3.64 (d, *J* = 11.0 Hz, 3H), 3.27-2.87 (m, 2H), 2.84 (dd, *J* = 4.9, 3.8 Hz, 3H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 1.84 (dd, *J* = 7.1, 3.8 Hz, 4H), 1.17 (dd, *J* = 6.8, 5.8 Hz, 3H)。
136	478.1	-	-	-
137	472.2	-	-	-
138	456.2	$CDCl_3$	400	δ 8.39 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.49 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.63-4.38 (m, 2H), 4.37-4.03 (m, 2H), 3.74 (d, *J* = 21.2 Hz, 3H), 2.43 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 1.91 (d, *J* = 3.6 Hz, 4H), 1.85 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H)。
142	463.1	-	-	-
143	463.2	-	-	-
144	449.1	-	-	-
145	419.1	DMSO-d_6	300	δ 8.10 (s, 1 H), 7.44 (d 1 H), 7.28 (bs, 2 H), 6.20 (m, 1 H), 3.77 (m, 5 H), 2.95 (m, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 1.67(d, 3 H), 1.30 (t, 3 H) ppm。

146	433.1	DMSO-d_6	300	δ 8.10 (s, 1 H), 7.44 (d 1 H), 7.31 (bs, 2 H), 6.21 (m, 1 H), 3.80-3.63 (m, 5 H), 2.85 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.33 (m, 2 H), 1.67(d, 3 H), 1.31 (t, 3 H), 0.85 (t, 3 H) ppm。
147	469.1	-	-	-
148	462.2	-	-	-
151	455.1	-	-	-
153	513.2	-	-	-
154	499.1	DMSO-d_6	300	δ 8.24 (s, 1H), 7.37 (m 2H), 6.28 (m, 1H), 4.27 (br s, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.68 (d, 3H), 1.20 (t, 3H), 0.93 (d, 3H) ppm。
155	499.2	-	-	-
157	445.1	-	-	-
160	486.2	DMSO-d_6	300	δ 8.09 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.18 (m, 1H), 3.78 (m, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.0-2.9 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.67 (d, 3H), 0.98 (d, 3H) ppm。
162	454.1	-	-	-
168	410.2	-	-	-
169	425.1	-	-	-
170	434.2	-	-	-
171	424.2	-	-	-
172	487.3	-	-	-
173	466.2	-	-	-
175	510.2	-	-	-
176	536.3	-	-	-
177	517.2	-	-	-
178	509.2	-	-	-
180	431.0	-	-	-
185	452.1	-	-	-
186	452.2	-	-	-
187	480.2	-	-	-
193	386.2	-	-	-
196	494.2	-	-	-
197	426.2	-	-	-
198	501.2	-	-	-
199	480.1	-	-	-
201	494.2	-	-	-
202	524.2	-	-	-
204	483.2	-	-	-
205	497.2	-	-	-
206	483.1	-	-	-
207	497.2	-	-	-
210	417.3	-	-	-

實例212. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-

氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-乙氧基苯甲腈



步驟1. 1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-碘苯基)乙酮

所要化合物係根據用以形成外消旋中間物之實例13，步驟3之程序，使用碘乙烷替代碘甲烷作為起始物質來製備，產率90%。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.94 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.48 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。$C_{10}H_{10}ClFIO_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 342.9, 344.9；實驗值：342.9, 344.8。

步驟2. 4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-碘苯甲腈

1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-碘苯基)乙酮(7.3 g，21 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(80 mL)中之溶液用氰化鉀(2.1 g，32 mmol)處理且在40℃下攪拌5小時。反應混合物用乙酸乙酯稀釋且傾入飽和碳酸氫鈉溶液/水(1:1)中。分離有機層，用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮得到粗棕色油狀物。粗物質藉由急驟管柱層析使用含乙酸乙酯之己烷(0%-30%)純化得到呈黃色固體狀之所要產物(6.1 g，81%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.57 (s, 1H), 3.93 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。$C_{11}H_{10}ClINO_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 349.9；實驗值：349.9。

步驟3. 3-(3-乙醯基-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸

第三丁酯

添加鋅(4.60 g，70.3 mmol)及烘乾之矽藻土(870 mg)至燒瓶中且在高真空下用熱風器加熱燒瓶5分鐘並接著用氮氣回填。依次添加*N,N*-二甲基乙醯胺(57 mL)及1,2-二溴乙烷(430 μL，5.0 mmol)且在70℃下加熱混合物10分鐘並接著冷卻至室溫。反應混合物用氯三甲基矽烷(630 μL，5.0 mmol)逐滴處理且在室溫下攪拌1小時。反應混合物用3-碘氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(18 g，62 mmol)於*N,N*-二甲基乙醯胺(28 mL)中之溶液逐滴處理(用水浴保持內部溫度低於40℃)且在40℃下加熱2小時。鋅-碘試劑(經由導管轉移)經塑料過濾器(適當密封以避免氛圍暴露)直接過濾至經氮氣吹拂之清潔乾燥燒瓶中。反應混合物用參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(720 mg，0.79 mmol)及三-(2-呋喃基)膦(370 mg，1.6 mmol)處理且用氮氣脫氣數分鐘。反應混合物用4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-碘苯甲腈(14 g，41 mmol)於*N,N*-二甲基乙醯胺(130 mL)中之溶液(用氮氣脫氣)快速處理且在70℃下加熱2小時。反應混合物傾入飽和氯化銨溶液中且用乙酸乙酯(3 × 300 mL)萃取。合併之有機萃取物用水(4 × 500 mL)及鹽水(1 × 500 mL)洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮得到粗深色油狀物。粗物質藉由急驟管柱層析使用含乙酸乙酯之己烷(5%-45%)純化得到所要產物(14 g，88%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ 7.46 (s, 1H), 4.42-4.20 (m, 5H), 3.80 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。$C_{15}H_{16}ClN_2O_4$之LCMS：($[M-(t\text{-}Bu)+H]+H)^+$: m/z = 323.1；實驗值：323.0。

步驟4. 3-[3-氯-2-氰基-6-乙氧基-5-(1-羥乙基)苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

(3a*S*)-1-甲基-3,3-二苯基四氫-3*H*-吡咯并[1,2-*c*][1,3,2]氧雜氮雜硼雜環戊烯(9.7 g，35 mmol)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液用1.0 M硼烷-THF錯合物之四氫呋喃溶液(42 mL，42 mmol)處理且在20℃下攪拌15分鐘。冷卻反應混合物至-30℃且用3-(3-乙醯基-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(13 g，35 mmol)於四氫呋喃(110 mL)中之溶液緩慢處理。含有起始物質酮之燒瓶再用四氫呋喃(20 mL)沖洗且添加至反應混合物中。歷經30分鐘之時期使反應混合物升溫至0℃且在0℃下攪拌15分鐘。反應混合物在0℃下用水淬滅，傾入飽和碳酸氫鈉溶液中，且用乙酸乙酯萃取。分離水層且用乙酸乙酯萃取。合併之有機層用水及鹽水洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮得到粗深色油狀物。粗物質藉由急驟管柱層析使用含乙酸乙酯之己烷(0%-70%)純化得到呈對映異構體之98:2混合物形式之呈黃色泡沫狀的所要產物(10.4 g，78%)(滯留時間= 7.73分鐘及9.41分鐘；ChiralPak AD-H管柱，4.6×150 mm，5微米粒度，用含5%乙醇之己烷在1 ml/min下溶離)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ 7.56 (s, 1H), 5.15-5.07 (m, 1H), 4.41-4.17 (m, 5H), 3.74 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.12 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 1.49-1.37 (m, 15H)。$C_{15}H_{18}ClN_2O_4$之LCMS：$([M-(t\text{-}Bu)+H]+H)^+$: m/z = 325.1；實驗值：325.1。

步驟5. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在0℃下3-[3-氯-2-氰基-6-乙氧基-5-(1-羥乙基)苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(來自步驟4之對映異構體之98:2混合物)(10 g，27 mmol)於二氯甲烷(260 mL)中之溶液依次用三乙胺(11 mL，82 mmol)及甲烷磺酸酐(7.1 g，41 mmol)處理且在0℃下攪拌15分鐘。反應混合物用二氯甲烷

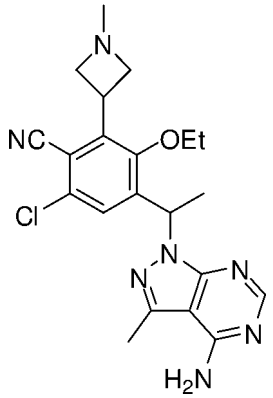
稀釋且用水及鹽水洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮得到粗甲磺酸酯，其不經進一步純化即使用。粗甲磺酸酯中間物於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(140 mL)中之溶液用碳酸銫(13 g，41 mmol)及3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(4.7 g，31 mmol)處理且在60℃下加熱1小時。反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯(3 × 250 mL)萃取。合併之有機層用水及鹽水洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮得到粗油狀物。粗物質藉由急驟管柱層析(100%二氯甲烷至含有3%甲醇之70%乙腈/30%二氯甲烷)純化得到呈對映異構體之95:5混合物形式之呈黃色泡沫狀的所要產物(8.7 g，對於2個步驟而言62%)(RT = 4.29分鐘及6.00分鐘；Phenomenex Lux纖維素C-1管柱，4.6×150 mm，5微米粒度，用含15%乙醇之己烷在1 ml/min下溶離)。此物質藉由對掌性HPLC(Phenomenex Lux纖維素C-1管柱，21.2×250 mm，5微米粒度，用含15%乙醇之己烷在10 ml/min下溶離)分離得到7.0 g所要峰1物質(滯留時間8.20分鐘)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ 8.24 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.48 (br s, 2H), 4.40-4.18 (m, 5H), 4.05-3.93 (m, 1H), 3.81-3.65 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.81 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.48 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H)。$C_{25}H_{31}ClN_7O_3$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 512.2；實驗值：512.3。

步驟6. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-乙氧基苯甲腈

3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(來自步驟5之峰1對映異構體)(2.2 g，4.2 mmol)於二氯甲烷(11 mL)中之溶液用三氟乙酸(11 mL)逐滴處理且在室溫下攪拌30分鐘。濃縮反應混合物得到油狀物，其自乙醇

(2×)再濃縮得到殘餘物。將此物質溶解於最小量之甲醇中，逐滴添加至冰冷飽和碳酸氫鈉溶液(100 ml)中，且用2:1二氯甲烷/異丙醇萃取若干次得到所要產物(1.8 g，定量)，其不經進一步純化即使用。少量所要產物藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物。產物分離為單一對映異構體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.23 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.37-4.26 (m, 1H), 3.91-3.61 (m, 6H), 2.54 (s, 3H), 1.71 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。$C_{20}H_{23}ClN_7O$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 412.2；實驗值：412.1。

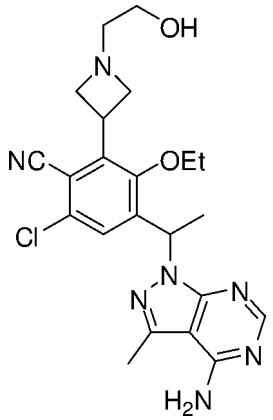
實例213. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)苯甲腈



4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-乙氧基苯甲腈(實例212，步驟6中之對掌性中間物)(0.30 g，0.73 mmol)於甲醇(7.3 mL)中之溶液用甲醛(37%於水中)(0.54 mL，7.3 mmol)處理且其在室溫下攪拌5分鐘。反應混合物用氰基硼氫化鈉(0.092 g，1.5 mmol)處理且在室溫下攪拌2小時。反應混合物用甲醇稀釋且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物(0.16 g，50%)。產物

分離為單一對映異構體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.27-6.18 (m, 1H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 2H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.71 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 6.7 Hz, 3H)。$C_{21}H_{25}ClN_7O$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 426.2；實驗值：426.2。

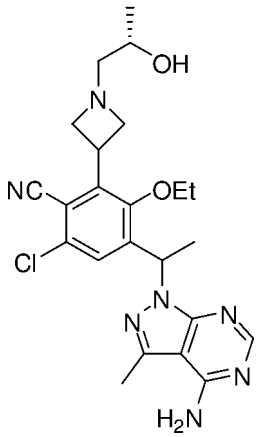
實例219. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[1-(2-羥乙基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈



4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-乙氧基苯甲腈(300 mg，0.74 mmol，來自實例212之對掌性中間物)於四氫呋喃(14 mL)中之溶液依次用三乙胺(260 μL，1.8 mmol)及2-溴乙醇(63 μL，0.89 mmol)逐滴處理且在60℃下攪拌6小時。反應混合物再用2-溴乙醇(26 μL，0.37 mmol)處理且在60℃下再攪拌6小時。反應混合物傾入飽和碳酸氫鈉溶液中且用乙酸乙酯萃取。濃縮有機層且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物(0.15 g，44%)。產物分離為單一對映異構體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 8.19 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.36-6.25 (m, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.19-4.07 (m, 1H), 4.04-3.94 (m, 2H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 1H), 3.20-3.08 (m, 2H), 2.62

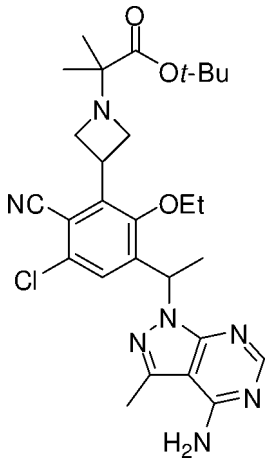
(s, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.40 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H)。$C_{22}H_{27}ClN_7O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 456.2；實驗值：456.1。

實例220. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-{1-[(2*S*)-2-羥丙基]氮雜環丁烷-3-基}苯甲腈



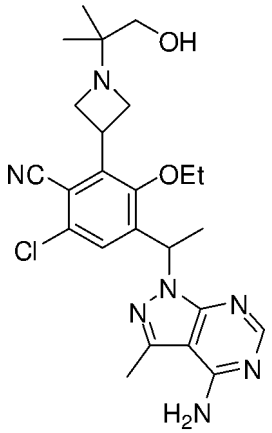
4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-乙氧基苯甲腈(50 mg，0.12 mmol，來自實例212之對掌性中間物)於乙醇(1.7 mL)中之溶液用(*S*)-(-)-甲基環氧乙烷(21 μL，0.30 mmol)處理且在微波中在125℃下加熱15分鐘。反應混合物用甲醇稀釋且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物(27 mg，47%)。產物分離為單一非對映異構體。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.23 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.13-3.99 (m, 1H), 3.97-3.88 (m, 2H), 3.85-3.63 (m, 2H), 3.61-3.51 (m, 1H), 3.15-2.99 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.28 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。$C_{23}H_{29}ClN_7O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 470.2；實驗值：470.2。

實例236. 2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基丙酸第三丁酯



4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-乙氧基苯甲腈(0.38 g，0.92 mmol，來自實例212之對掌性中間物)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(4.6 mL)中之溶液依次用碳酸鉀(0.51 g，3.7 mmol)及2-溴-2-甲基丙酸第三丁酯(0.86 mL，4.6 mmol)處理且在60 ℃下加熱3小時。反應混合物傾入水中且用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮得到粗油狀物。粗物質藉由急驟管柱層析使用含甲醇之二氯甲烷(0%-10%)純化得到所要產物(0.43 g，83%)。產物分離為單一對映異構體。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.10 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.22 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.12-3.97 (m, 1H), 3.88-3.70 (m, 4H), 3.62-3.48 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.33 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.17 (s, 9H), 1.05 (s, 6H)。$C_{28}H_{37}ClN_7O_3$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 554.3；實驗值：554.3。

實例237. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[1-(2-羥基-1,1-二甲基乙基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈



步驟1. 2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基丙酸雙(三氟乙酸鹽)

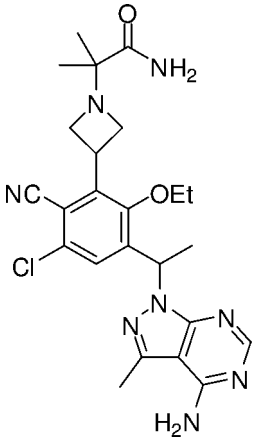
將2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基丙酸第三丁酯(0.36 g，0.65 mmol，來自實例236之對掌性中間物)溶解於三氟乙酸(3.2 mL)/水(0.065 mL)之預混合溶液中且在室溫下攪拌3小時並在50℃下攪拌30分鐘。濃縮反應混合物且自乙腈(2×)再濃縮得到呈膠狀之所要產物。此膠狀物用少量甲基-第三丁基醚處理，渦旋直至形成固體。傾析甲基-第三丁基醚且濃縮殘餘物得到所要產物(0.51 g，109%)，其不經進一步純化即使用。$C_{24}H_{29}ClN_7O_3$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 498.2；實驗值：498.3。

步驟2. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[1-(2-羥基-1,1-二甲基乙基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈

冷卻2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基丙酸雙(三氟乙酸鹽)(0.10 g，0.16 mmol)於四氫呋喃(0.9 mL)中之溶液至-25℃，用4-甲基嗎啉(0.072 mL，0.65 mmol)及氯甲酸異丁酯(0.085 mL，0.65 mmol)處理，且在-15℃下攪拌15分鐘。反應混合物經拋棄式過濾器濾筒過濾至另

一圓底燒瓶中。接著冷卻此溶液至-20℃且逐滴添加四氫硼酸鈉(0.031 g，0.82 mmol)於最小量水中之溶液。反應混合物在-15℃下攪拌30分鐘，傾入水中，且用乙酸乙酯萃取。分離有機層，濃縮，用甲醇稀釋，且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(3.5 mg，4%)。產物分離為單一對映異構體。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.23 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.44-4.35 (m, 1H), 4.04-3.88 (m, 1H), 3.86-3.73 (m, 1H), 3.72-3.57 (m, 3H), 3.12 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.71 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.80 (s, 6H)。$C_{24}H_{31}ClN_7O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 484.2；實驗值：484.2。

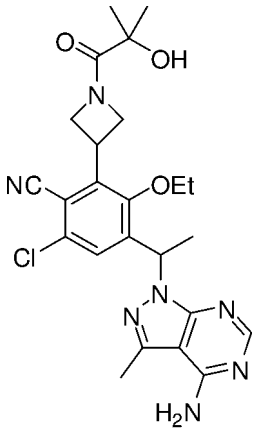
實例239. 2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基丙醯胺



2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基丙酸雙(三氟乙酸鹽)(0.05 g，0.069 mmol，來自實例237，步驟1之對掌性中間物)及2.0 M氨之乙醇溶液(0.17 mL，0.34 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液用三乙胺(0.048 mL，0.35 mmol)及六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)鏻

(0.046 g，0.10 mmol)處理且在室溫下攪拌1小時。反應混合物用幾滴水淬滅，用甲醇稀釋，且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物(25 mg，73%)。產物分離為單一對映異構體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.23 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.09-3.96 (m, 1H), 3.84-3.61 (m, 4H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.32-3.28 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.71 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.02 (s, 6H)。$C_{24}H_{30}ClN_8O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 497.2；實驗值：497.3。

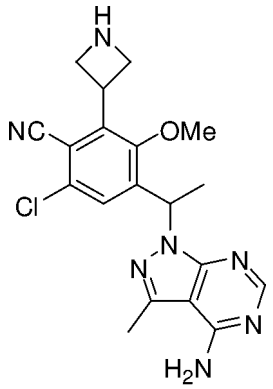
實例247. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈



4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-乙氧基苯甲腈(0.04 g，0.097 mmol，來自實例212之對掌性中間物)及2-羥基-2-甲基-丙酸(0.012 g，0.12 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.54 mL)中之溶液依次用三乙胺(0.034 mL，0.24 mmol)及六氟磷酸*O*-(苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-四甲基脲(0.048 g，0.13 mmol)處理且在室溫下攪拌30分鐘。反應混合物用甲醇及乙腈稀釋且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用甲醇/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速

60 mL/min下溶離)純化得到所要產物(7 mg，14%)。產物分離為單一對映異構體。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.54 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.25 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.88-4.77 (m, 1H), 4.73-4.60 (m, 1H), 4.50-4.35 (m, 1H), 4.29-4.09 (m, 2H), 3.85-3.73 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.37 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (s, 3H)。$C_{24}H_{29}ClN_7O_3$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 498.2；實驗值：498.2。

實例261. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-甲氧基苯甲腈



步驟1. 4-乙醯基-6-氯-2-碘-3-甲氧基苯甲腈

1-(5-氯-4-氟-3-碘-2-甲氧基苯基)乙酮(來自實例13，步驟3之中間物)(18 g，54 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(200 mL)中之溶液用氰化鉀(5.2 g，81 mmol)處理且在40℃下攪拌6小時。反應混合物用乙酸乙酯稀釋且傾入飽和碳酸氫鈉溶液/水(1:1)中。分離有機層，用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮得到粗棕色油狀物。粗物質藉由急驟管柱層析使用含乙酸乙酯之己烷(0%-30%)純化得到呈黃色固體狀之所要產物(11 g，61%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ 7.60 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。$C_{10}H_8ClINO_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 335.9；實驗值：

335.9。

步驟2. 3-(3-乙醯基-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

添加鋅(5.0 g，77 mmol)及烘乾之矽藻土(520 mg)至燒瓶中且在高真空下用熱風器加熱燒瓶5分鐘並接著用氮氣回填。依次添加*N,N*-二甲基乙醯胺(53 mL)及1,2-二溴乙烷(400 μL，4.6 mmol)且在70℃下加熱混合物15分鐘並接著冷卻至室溫。反應混合物用氯三甲基矽烷(580 μL，4.6 mmol)逐滴處理且在室溫下攪拌1小時。反應混合物用3-碘氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(16 g，58 mmol)於*N,N*-二甲基乙醯胺(26 mL)中之溶液逐滴處理(用水浴保持內部溫度低於40℃)且在40℃下加熱2小時。鋅-碘試劑(經由導管轉移)經塑料過濾器(適當密封以避免氛圍暴露)直接過濾至經氮氣吹拂之清潔乾燥燒瓶中。反應混合物用參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(670 mg，0.73 mmol)及三-(2-呋喃基)膦(340 mg，1.5 mmol)處理且用氮氣脫氣數分鐘。反應混合物用4-乙醯基-6-氯-2-碘-3-甲氧基苯甲腈(13 g，39 mmol)於*N,N*-二甲基乙醯胺(120 mL)中之溶液(用氮氣脫氣)快速處理且在70℃下加熱2小時。反應混合物傾入飽和氯化銨溶液中且用乙酸乙酯(3× 300 mL)萃取。合併之有機萃取物用水(4× 500 mL)及鹽水(1× 500 mL)洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮得到粗深色油狀物。粗物質藉由急驟管柱層析使用含乙酸乙酯之己烷(5%-40%)純化得到所要產物(12 g，85%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 7.79 (s, 1H), 4.39-4.29 (m, 1H), 4.28-4.11 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.38 (s, 9H)。

步驟3. 3-[3-氯-2-氰基-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

(3a*S*)-1-甲基-3,3-二苯基四氫-3*H*-吡咯并[1,2-*c*][1,3,2]氧雜氮雜硼雜環戊烯(4.3 g，16 mmol)於四氫呋喃(46 mL)中之溶液用1.0 M硼烷-THF錯合物之四氫呋喃溶液(19 mL，19 mmol)處理且在20℃下攪拌15分鐘。冷卻反應混合物至-30℃且用3-(3-乙醯基-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(5.7 g，16 mmol)於四氫呋喃(49 mL)中之溶液緩慢處理。含有起始物質酮之燒瓶再用四氫呋喃(9 mL)沖洗且添加至反應混合物中。在添加完成之後，反應溫度為-20℃。歷經30分鐘之時期使反應混合物升溫至-5℃。反應混合物在0℃下用水淬滅，傾入飽和碳酸氫鈉溶液中，且用乙酸乙酯萃取。分離水層且用乙酸乙酯萃取。合併之有機層用水及鹽水洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮得到粗深色油狀物。粗物質藉由急驟管柱層析使用含乙酸乙酯之己烷(0%-100%)純化得到呈對映異構體之97:3混合物形式之呈米色泡沫狀的所要產物(5.5 g，97%)(滯留時間=12.19分鐘及13.18分鐘；Phenomenex Lux纖維素C-2管柱，4.6×150 mm，5微米粒度，用含8%乙醇之己烷在1 ml/min下溶離)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 7.62 (s, 1H), 5.48 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 4.43-4.31 (m, 1H), 4.30-4.10 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。$C_{14}H_{16}ClN_2O_4$之LCMS：([M-(*t*-Bu)+H]+H)$^+$: m/z = 311.1；實驗值：311.1。

步驟4. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在0℃下3-[3-氯-2-氰基-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(8.6 g，23 mmol)(來自步驟3之對映異構體之97:3混合物)於二氯甲烷(220 mL)中之溶液依次用三乙胺(8.2 mL，59 mmol)及甲烷磺酸

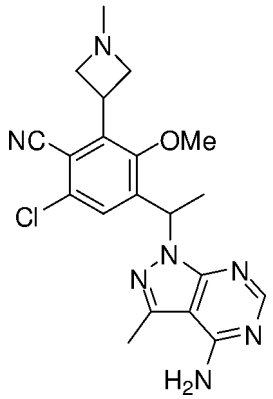
酐(6.1 g，35 mmol)處理且在0℃下攪拌15分鐘。反應混合物用二氯甲烷稀釋且用水及鹽水洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮得到粗甲磺酸酯，其不經進一步純化即使用。冷卻粗甲磺酸酯中間物於*N,N*-二甲基甲醯胺(82 mL)中之溶液至0℃，用氫化鈉(1.2 g，30 mmol)(60%於礦物油中)處理，且在0℃下攪拌30分鐘。歷經10分鐘之時期，反應混合物用3-(3-氯-2-氰基-6-甲氧基-5-{1-[(甲基磺醯基)氧基]乙基}苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(11 g，24 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(170 mL)中之溶液逐滴處理且在0℃下攪拌30分鐘並在50℃下加熱1小時。反應混合物用水及飽和碳酸氫鈉溶液稀釋且用乙酸乙酯(3 × 200 mL)萃取。合併之有機萃取物用水(4× 150 mL)及鹽水洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮得到粗油狀物。粗物質藉由急驟管柱層析(2%甲醇/98%二氯甲烷至7%甲醇/93%二氯甲烷[二氯甲烷含有0.5%三乙胺])純化得到呈對映異構體之9:1混合物形式之所要產物(9.1 g，對於2個步驟而言77%)。此物質藉由對掌性HPLC(滯留時間= 5.81分鐘及8.94分鐘；Chiracel AD-H管柱，20×250 mm，5微米粒度，用含10%乙醇之己烷在18 ml/min下溶離，每次注射10 mg)分離得到6.9 g所要峰1物質。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.25 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.45-4.33 (m, 1H), 4.27-4.13 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.37 (s, 9H)。$C_{20}H_{21}ClN_7O_3$之LCMS：([M-(*t*-Bu)+H]+H)$^+$: m/z = 442.1；實驗值：442.1。

步驟5. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-甲氧基苯甲腈

3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-

氰基-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.7 g，3.3 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液用三氟乙酸(20 mL)處理且在室溫下攪拌20分鐘。濃縮反應混合物得到殘餘物，其用甲醇(50 mL)及飽和碳酸氫鈉溶液(50 mL)稀釋。其水溶液用鹽水(50 mL)稀釋且用二氯甲烷/異丙醇之5:1混合物(5 × 100 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮得到所要產物(1.4 g，97%)。產物分離為單一對映異構體。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.24 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.40-4.26 (m, 1H), 3.90-3.68 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.72 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。$C_{19}H_{21}ClN_7O$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 398.1；實驗值：398.1。

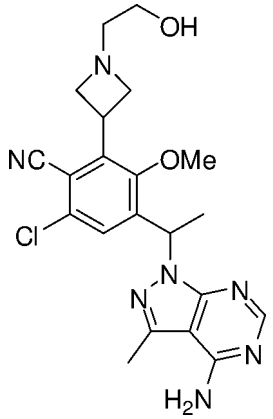
實例262. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-甲氧基-2-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)苯甲腈



4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-甲氧基苯甲腈(來自實例261之對掌性中間物)(50 mg，0.13 mmol)於甲醇(3 mL)中之溶液依次用氰基硼氫化鈉(20 mg，0.31 mmol)及甲醛(37%於水中)(37 μL，0.50 mmol)處理且在室溫下攪拌20分鐘。反應混合物用乙酸(170 μL，2.9 mmol)淬滅，用甲醇稀釋，且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在

流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物(30 mg，58%)。產物分離為單一對映異構體。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (br s, 2H), 6.23 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.10-3.96 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.05-2.94 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.72 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。$C_{20}H_{23}ClN_7O$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 412.2；實驗值：412.1。

實例268. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-[1-(2-羥乙基)氮雜環丁烷-3-基]-3-甲氧基苯甲腈

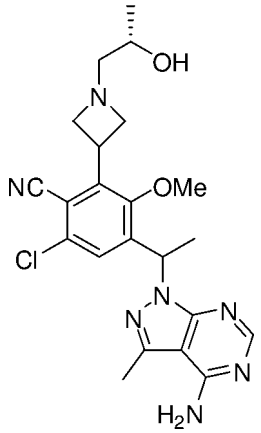


4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-甲氧基苯甲腈(來自實例261之對掌性中間物)(400 mg，1.0 mmol)於四氫呋喃(14 mL)中之溶液用三乙胺(350 μL，2.5 mmol)及2-溴乙醇(85 μL，1.2 mmol)處理且在60℃下攪拌隔夜。濃縮反應混合物，用甲醇稀釋，且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物(0.14 g，31%)。產物分離為單一對映異構體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.24 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.97-3.88 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.38-3.34 (m, 2H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.41 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.72 (d, J

= 7.0 Hz, 3H)。$C_{21}H_{25}ClN_7O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 442.2；實驗值：442.2。

實例268及269之化合物係自實例261中之相同對掌性中間物合成。根據實例269中之晶體結構測定，在乙-1,1-二基之1位上之碳處的立體化學為S。因為實例268之化合物係自與實例269相同之對掌性中間物合成，所以一般技術者將預期在實例268之乙-1,1-二基之1位上的碳亦呈S組態。因此，咸信實例268之化合物為(S)-4-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-氯-2-(1-(2-羥乙基)氮雜環丁烷-3-基)-3-甲氧基苯甲腈。

實例269. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-{1-[(2*S*)-2-羥丙基]氮雜環丁烷-3-基}-3-甲氧基苯甲腈



4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-甲氧基苯甲腈(來自實例261之對掌性中間物)(2.5 g，6.3 mmol)於乙醇(130 mL)中之溶液用(*S*)-(-)-甲基環氧乙烷(1.1 mL，16 mmol)處理且在微波中在120℃下加熱25分鐘。濃縮反應混合物得到殘餘物，其藉由急驟管柱層析使用含甲醇之二氯甲烷(0%-10%；甲醇含有0.5%三乙胺)及藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)進行純化得到所要產物(0.76

g，26%)。產物分離為單一非對映異構體。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.23 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.35 (br s, 1H), 4.14-3.99 (m, 1H), 3.98-3.87 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.13-2.99 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.28 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.75-1.69 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。$C_{22}H_{27}ClN_7O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 456.2；實驗值：456.2。

實例269之化合物之晶體結構測定

C22,H26,N7,O2,CL1+H_2O

晶體資料：C22 H28 Cl F0 N7 O3，自ACN/水，無色，針狀，約0.500 × 0.070 × 0.050 mm，單斜晶，C2，a = 25.941(7)Å，b = 4.9767(13)Å，c = 17.787(5)Å，β= 101.967(4)°，體積=2246.3(10)Å^3，Z = 4，T =-100.℃，式量= 473.96，密度=1.401 g/cm^3，μ(Mo)= 0.21 mm^{-1}

資料收集：Bruker SMART APEX-II CCD系統，MoKalpha輻射，標準聚焦管，陽極功率= 50 kV × 42 mA，晶體至板之距離= 5.0 cm，512 × 512像素/幀，射束中心=(256.13, 253.14)，總幀數= 704，振動/幀= 0.50°，暴露/幀= 120.1秒/幀，SAINT積分，hkl最小/最大=(-27, 34，-6, 6，-23, 11)，輸入shelx之資料= 7578，獨特資料= 5186，2θ範圍=3.20至56.74°，2θ 56.74之完成率= 99.70%，R(int-xl)= 0.0331，應用SADABS校正。

解析及細化：結構使用XS(Shelxtl)解析，使用shelxtl軟體套件細化，藉由F^2全矩陣最小平方細化，散射因子來自Int. Tab. Vol C表4.2.6.8及6.1.1.4，資料數= 5186，約束數= 2，參數數= 313，資料/參數比= 16.57，F^2擬合良度= 1.02，R指數[I>4σ(I)] R1 = 0.0524，wR2 =

0.1033，R指數(所有資料)R1 = 0.0826，wR2 = 0.1162，最大差異峰及穀=0.294及-0.221 e/Å^3，細化flack參數=0.05(8)，除NH2及水氫之外的所有氫原子皆已使用騎式模型(riding model)加以理想化。

結果：不對稱單元含有如第1圖中所示之一個分子及一個水分子，其中熱橢球體接近50%機率度。預期結構得到確認。基於在C21處之已知S組態確定絕對組態。在C7處之組態確定為S。flack參數亦確認組態正確。基於晶體結構，咸信實例269之化合物為4-((S)-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-氯-2-(1-((S)-2-羥丙基)氮雜環丁烷-3-基)-3-甲氧基苯甲腈。晶體結構展示於第1圖中。

表A1. 原子坐標(× 10^4)及等效各向同性位移參數(A^2 × 10^3)。U(eq)定義為正交化Uij張量之跡線之三分之一。

	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	8035(1)	8495(2)	305(1)	36(1)
N(1)	8519(1)	3404(5)	3463(1)	26(1)
O(1)	9561(1)	4043(4)	2906(1)	23(1)
C(12)	9008(1)	8170(6)	1221(2)	21(1)
C(10)	9211(1)	5217(6)	2312(2)	20(1)
O(2)	11255(1)	1950(5)	2364(1)	29(1)
N(4)	9120(1)	528(5)	4287(2)	30(1)
N(7)	10708(1)	7154(5)	1712(1)	24(1)
N(2)	8158(1)	5432(5)	3540(1)	24(1)
C(9)	8688(1)	4321(6)	2173(2)	20(1)
N(3)	9131(1)	1229(5)	5640(2)	30(1)
C(1)	8205(1)	5793(6)	4289(2)	24(1)
C(13)	8494(1)	7215(6)	1069(2)	22(1)
C(21)	11447(1)	3787(7)	1864(2)	27(1)
C(7)	8514(1)	2255(6)	2701(2)	21(1)
C(14)	8337(1)	5294(6)	1539(2)	23(1)
C(16)	9152(1)	10282(7)	751(2)	28(1)
C(11)	9384(1)	7106(6)	1834(2)	20(1)
C(20)	10994(1)	5251(7)	1322(2)	27(1)
C(6)	7877(1)	7848(6)	4574(2)	28(1)
C(4)	9278(1)	68(7)	5045(2)	32(1)
C(17)	9952(1)	8008(6)	1945(2)	23(1)
N(5)	8627(1)	4376(6)	6088(2)	30(1)
C(18)	10398(1)	6006(7)	2253(2)	27(1)
C(19)	10208(1)	8201(7)	1229(2)	27(1)
N(6)	9263(1)	12004(6)	392(2)	39(1)

C(2)	8582(1)	4004(5)	4710(2)	20(1)
C(15)	9743(1)	5706(7)	3568(2)	30(1)
C(8)	7972(1)	1060(6)	2388(2)	26(1)
C(3)	8776(1)	3257(7)	5486(2)	26(1)
C(5)	8770(1)	2522(6)	4155(2)	25(1)
C(22)	11791(1)	2363(8)	1403(2)	42(1)
O(3)	8003(1)	8621(5)	6617(1)	40(1)

表A2. 鍵長[A]及鍵角[度]

Cl(1)-C(13)	1.731(3)
N(1)-C(5)	1.340(4)
N(1)-N(2)	1.403(3)
N(1)-C(7)	1.468(4)
O(1)-C(10)	1.372(3)
O(1)-C(15)	1.437(4)
C(12)-C(13)	1.390(4)
C(12)-C(11)	1.406(4)
C(12)-C(16)	1.438(4)
C(10)-C(9)	1.400(4)
C(10)-C(11)	1.403(4)
O(2)-C(21)	1.434(4)
N(4)-C(5)	1.333(4)
N(4)-C(4)	1.345(4)
N(7)-C(20)	1.463(4)
N(7)-C(18)	1.491(4)
N(7)-C(19)	1.494(4)
N(2)-C(1)	1.325(4)
C(9)-C(14)	1.382(4)
C(9)-C(7)	1.524(4)
N(3)-C(4)	1.329(4)
N(3)-C(3)	1.355(4)
C(1)-C(2)	1.417(4)
C(1)-C(6)	1.485(4)
C(13)-C(14)	1.385(4)
C(21)-C(22)	1.509(4)
C(21)-C(20)	1.540(4)
C(7)-C(8)	1.522(4)
C(16)-N(6)	1.143(4)
C(11)-C(17)	1.513(4)
C(17)-C(18)	1.538(4)
C(17)-C(19)	1.558(4)
N(5)-C(3)	1.334(4)
C(2)-C(5)	1.398(4)
C(2)-C(3)	1.417(4)

C(5)-N(1)-N(2)	110.6(2)
C(5)-N(1)-C(7)	129.0(3)
N(2)-N(1)-C(7)	119.5(2)
C(10)-O(1)-C(15)	116.0(2)
C(13)-C(12)-C(11)	120.4(3)
C(13)-C(12)-C(16)	119.3(2)
C(11)-C(12)-C(16)	120.3(2)
O(1)-C(10)-C(9)	117.6(2)
O(1)-C(10)-C(11)	120.5(2)
C(9)-C(10)-C(11)	121.7(3)
C(5)-N(4)-C(4)	111.0(3)
C(20)-N(7)-C(18)	116.9(2)

C(20)-N(7)-C(19)	114.6(2)
C(18)-N(7)-C(19)	89.10(19)
C(1)-N(2)-N(1)	105.8(2)
C(14)-C(9)-C(10)	118.9(3)
C(14)-C(9)-C(7)	120.7(2)
C(10)-C(9)-C(7)	120.4(2)
C(4)-N(3)-C(3)	117.2(3)
N(2)-C(1)-C(2)	110.8(3)
N(2)-C(1)-C(6)	119.8(3)
C(2)-C(1)-C(6)	129.4(3)
C(14)-C(13)-C(12)	120.5(3)
C(14)-C(13)-Cl(1)	119.3(2)
C(12)-C(13)-Cl(1)	120.2(2)
O(2)-C(21)-C(22)	111.0(3)
O(2)-C(21)-C(20)	111.8(2)
C(22)-C(21)-C(20)	110.1(3)
N(1)-C(7)-C(8)	108.7(2)
N(1)-C(7)-C(9)	111.1(2)
C(8)-C(7)-C(9)	114.1(2)
C(9)-C(14)-C(13)	120.6(3)
N(6)-C(16)-C(12)	178.3(3)
C(10)-C(11)-C(12)	117.7(2)
C(10)-C(11)-C(17)	123.0(3)
C(12)-C(11)-C(17)	119.3(2)
N(7)-C(20)-C(21)	113.9(2)
N(3)-C(4)-N(4)	130.3(3)
C(11)-C(17)-C(18)	119.6(3)
C(11)-C(17)-C(19)	118.7(2)
C(18)-C(17)-C(19)	85.1(2)
N(7)-C(18)-C(17)	89.4(2)
N(7)-C(19)-C(17)	88.5(2)
C(5)-C(2)-C(3)	116.4(2)
C(5)-C(2)-C(1)	105.1(2)
C(3)-C(2)-C(1)	138.3(3)
N(5)-C(3)-N(3)	116.5(3)
N(5)-C(3)-C(2)	124.7(3)
N(3)-C(3)-C(2)	118.8(3)
N(4)-C(5)-N(1)	126.1(3)
N(4)-C(5)-C(2)	126.3(3)
N(1)-C(5)-C(2)	107.6(2)

表A3. 各向異性位移參數(A^2 × 10^3)。各向異性位移因子指數採用形式：-2 π^2 [h^2 a*^2 U11 + ... + 2 h k a* b* U12]

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cl(1)	28(1)	47(1)	29(1)	14(1)	0(1)	2(1)
N(1)	29(1)	25(1)	24(1)	4(1)	8(1)	2(1)
C(12)	24(1)	17(1)	22(1)	2(1)	3(1)	1(1)
C(10)	22(1)	18(1)	19(1)	0(1)	6(1)	8(1)
O(2)	32(1)	29(1)	27(1)	-3(1)	8(1)	-4(1)
N(4)	30(1)	23(1)	36(2)	6(1)	9(1)	4(1)
N(7)	22(1)	26(1)	27(1)	-3(1)	7(1)	-1(1)
N(2)	26(1)	20(1)	29(1)	2(1)	11(1)	1(1)
C(9)	23(1)	18(1)	21(1)	-1(1)	10(1)	6(1)
N(3)	31(1)	31(1)	28(2)	4(1)	2(1)	3(1)

C(1)	26(2)	21(2)	28(2)	1(1)	9(1)	-3(1)
C(13)	25(1)	25(2)	17(1)	6(1)	6(1)	8(1)
C(21)	23(1)	29(2)	32(2)	-2(2)	11(1)	-2(1)
C(7)	25(1)	18(1)	22(2)	0(1)	8(1)	4(1)
C(14)	23(1)	23(2)	25(2)	1(1)	8(1)	1(1)
C(16)	26(2)	31(2)	25(2)	4(1)	5(1)	2(1)
C(11)	22(1)	19(1)	21(1)	-4(1)	7(1)	-2(1)
C(20)	26(2)	30(2)	27(2)	-5(1)	9(1)	-7(1)
C(6)	30(2)	18(2)	39(2)	-2(1)	10(1)	-1(1)
C(4)	26(2)	30(2)	37(2)	5(2)	3(2)	6(1)
C(17)	22(1)	22(2)	25(2)	-3(1)	3(1)	-4(1)
N(5)	36(2)	32(2)	23(2)	0(1)	7(1)	-1(1)
C(18)	26(2)	33(2)	26(2)	1(1)	10(1)	3(1)
C(19)	27(1)	28(2)	25(2)	6(1)	5(1)	-3(1)
N(6)	42(2)	36(2)	39(2)	14(1)	8(1)	-2(1)
C(2)	18(1)	15(1)	25(2)	3(1)	3(1)	-5(1)
C(15)	30(2)	35(2)	22(2)	-8(1)	2(1)	1(1)
C(8)	31(2)	20(1)	29(2)	3(1)	11(1)	-1(1)
C(3)	27(1)	26(2)	26(2)	3(1)	5(1)	-4(1)
C(5)	27(2)	21(2)	26(2)	4(1)	5(1)	-3(1)
C(22)	37(2)	43(2)	48(2)	-7(2)	17(2)	4(2)
O(3)	31(1)	37(1)	52(2)	-4(1)	5(1)	3(1)

表A4. 氫坐標(× 10^4)及各向同性位移參數(A^2 × 10^3)

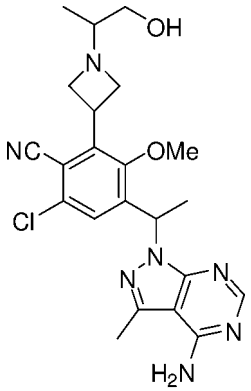
	x	y	z	U(eq)
H(21A)	11662	5142	2184	33
H(7A)	8769	778	2769	25
H(14A)	7993	4654	1427	28
H(20A)	11136	6209	936	32
H(20B)	10747	3924	1059	32
H(6A)	7658	8739	4146	43
H(6B)	8102	9141	4882	43
H(6C)	7660	6994	4880	43
H(4A)	9529	-1277	5173	38
H(17A)	10005	9684	2240	28
H(18A)	10560	6271	2791	33
H(18B)	10299	4141	2151	33
H(19A)	10051	7013	811	32
H(19B)	10235	10021	1045	32
H(15A)	9984	4705	3948	45
H(15B)	9448	6265	3778	45
H(15C)	9918	7259	3420	45
H(8A)	7888	-221	2748	39
H(8B)	7971	182	1907	39
H(8C)	7713	2467	2310	39
H(22C)	12072	1453	1746	62
H(22D)	11937	3652	1104	62
H(22A)	11584	1079	1067	62
H(5)	8394(11)	5640(60)	6006(16)	11(7)
H(5')	8756(12)	3720(80)	6590(20)	43(10)
H(2")	11091(16)	700(100)	2100(30)	66(15)
H(3)	8231(15)	9740(80)	6910(20)	80(17)
H(3')	7658(11)	9010(80)	6510(20)	52(12)

表A5. 扭轉角[度]

C(15)-O(1)-C(10)-C(9)	-109.6(3)
C(15)-O(1)-C(10)-C(11)	74.8(3)
C(5)-N(1)-N(2)-C(1)	1.3(3)
C(7)-N(1)-N(2)-C(1)	171.4(2)
O(1)-C(10)-C(9)-C(14)	-174.4(2)
C(11)-C(10)-C(9)-C(14)	1.1(4)
O(1)-C(10)-C(9)-C(7)	4.1(4)
C(11)-C(10)-C(9)-C(7)	179.6(2)
N(1)-N(2)-C(1)-C(2)	-1.2(3)
N(1)-N(2)-C(1)-C(6)	179.4(2)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	3.0(4)
C(16)-C(12)-C(13)-C(14)	-176.2(3)
C(11)-C(12)-C(13)-Cl(1)	-179.0(2)
C(16)-C(12)-C(13)-Cl(1)	1.7(4)
C(5)-N(1)-C(7)-C(8)	109.1(3)
N(2)-N(1)-C(7)-C(8)	-58.9(3)
C(5)-N(1)-C(7)-C(9)	-124.6(3)
N(2)-N(1)-C(7)-C(9)	67.4(3)
C(14)-C(9)-C(7)-N(1)	-112.9(3)
C(10)-C(9)-C(7)-N(1)	68.6(3)
C(14)-C(9)-C(7)-C(8)	10.4(4)
C(10)-C(9)-C(7)-C(8)	-168.1(3)
C(10)-C(9)-C(14)-C(13)	-2.9(4)
C(7)-C(9)-C(14)-C(13)	178.6(3)
C(12)-C(13)-C(14)-C(9)	0.8(4)
Cl(1)-C(13)-C(14)-C(9)	-177.1(2)
C(13)-C(12)-C(16)-N(6)	98(12)
C(11)-C(12)-C(16)-N(6)	-82(12)
O(1)-C(10)-C(11)-C(12)	178.0(3)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	2.6(4)
O(1)-C(10)-C(11)-C(17)	-1.4(4)
C(9)-C(10)-C(11)-C(17)	-176.8(3)
C(13)-C(12)-C(11)-C(10)	-4.6(4)
C(16)-C(12)-C(11)-C(10)	174.6(3)
C(13)-C(12)-C(11)-C(17)	174.7(3)
C(16)-C(12)-C(11)-C(17)	-6.0(4)
C(18)-N(7)-C(20)-C(21)	-66.6(3)
C(19)-N(7)-C(20)-C(21)	-168.9(2)
O(2)-C(21)-C(20)-N(7)	68.8(3)
C(22)-C(21)-C(20)-N(7)	-167.3(3)
C(3)-N(3)-C(4)-N(4)	-1.9(5)
C(5)-N(4)-C(4)-N(3)	1.5(5)
C(10)-C(11)-C(17)-C(18)	33.6(4)
C(12)-C(11)-C(17)-C(18)	-145.8(3)
C(10)-C(11)-C(17)-C(19)	135.1(3)
C(12)-C(11)-C(17)-C(19)	-44.3(4)
C(20)-N(7)-C(18)-C(17)	-138.9(2)
C(19)-N(7)-C(18)-C(17)	-21.5(2)
C(11)-C(17)-C(18)-N(7)	141.1(2)
C(19)-C(17)-C(18)-N(7)	20.7(2)
C(20)-N(7)-C(19)-C(17)	140.7(2)
C(18)-N(7)-C(19)-C(17)	21.3(2)
C(11)-C(17)-C(19)-N(7)	-141.9(3)
C(18)-C(17)-C(19)-N(7)	-20.7(2)
N(2)-C(1)-C(2)-C(5)	0.6(3)
C(6)-C(1)-C(2)-C(5)	179.9(3)

N(2)-C(1)-C(2)-C(3)	-173.9(3)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	5.4(6)
C(4)-N(3)-C(3)-N(5)	179.0(3)
C(4)-N(3)-C(3)-C(2)	0.4(4)
C(5)-C(2)-C(3)-N(5)	-177.4(3)
C(1)-C(2)-C(3)-N(5)	-3.3(5)
C(5)-C(2)-C(3)-N(3)	1.2(4)
C(1)-C(2)-C(3)-N(3)	175.3(3)
C(4)-N(4)-C(5)-N(1)	-177.0(3)
C(4)-N(4)-C(5)-C(2)	0.4(4)
N(2)-N(1)-C(5)-N(4)	176.9(3)
C(7)-N(1)-C(5)-N(4)	8.0(5)
N(2)-N(1)-C(5)-C(2)	-1.0(3)
C(7)-N(1)-C(5)-C(2)	-169.9(3)
C(3)-C(2)-C(5)-N(4)	-1.7(4)
C(1)-C(2)-C(5)-N(4)	-177.6(3)
C(3)-C(2)-C(5)-N(1)	176.2(2)
C(1)-C(2)-C(5)-N(1)	0.2(3)

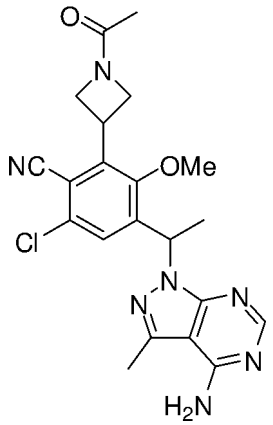
實例272及273. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-[1-(2-羥基-1-甲基乙基)氮雜環丁烷-3-基]-3-甲氧基苯甲腈之非對映異構體



4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-甲氧基苯甲腈(40 mg，0.10 mmol)於甲醇(2 mL)中之溶液依次用氰基硼氫化鈉(16 mg，0.25 mmol)及丙酮醇(28 μL，0.40 mmol)處理且在室溫下攪拌1小時。反應混合物用乙酸(100 μL，1.8 mmol)淬滅，用甲醇稀釋，且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到呈非對映異構體之混合物形式之所要產物。此非對映異構體混合物藉由對掌性HPLC(RT = 3.70分鐘及6.58分鐘；Phenomenex Lux纖維素C-4管柱，21.2×250

mm，5微米粒度，用含20%乙醇之己烷在18 ml/min下溶離，每次注射5 mg)分離得到所要峰1異構體(化合物272)(19 mg，41%)及峰2異構體(化合物273)(23 mg，50%)。峰1：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.24 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.07-3.82 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.31-3.24 (m, 1H), 3.17-3.06 (m, 2H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.72 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。$C_{22}H_{27}ClN_7O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 456.2；實驗值：456.2。峰2：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.24 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.06-3.91 (m, 2H), 3.89-3.79 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.15-3.00 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.72 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。$C_{22}H_{27}ClN_7O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 456.2；實驗值：456.2。

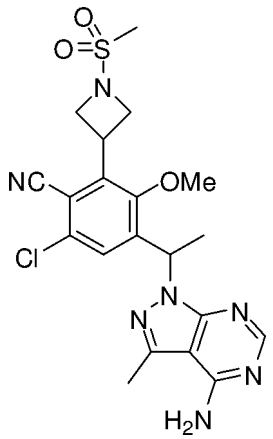
實例281. 2-(1-乙醯基氮雜環丁烷-3-基)-4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-甲氧基苯甲腈



在0℃下4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-甲氧基苯甲腈(來自實例261之對掌性中間物)(60 mg，0.15 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液依次用三乙胺(53 μL，0.38

mmol)及乙醯氯(13 μL，0.18 mmol)處理且在20℃下攪拌隔夜。反應混合物用甲醇稀釋且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物(39 mg，59%)。產物分離為單一對映異構體。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.36 (br s, 2H), 6.26 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.57-4.36 (m, 3H), 4.30-4.21 (m, 1H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.71 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.78-1.71 (m, 6H)。$C_{21}H_{23}ClN_7O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 440.2；實驗值：440.1。

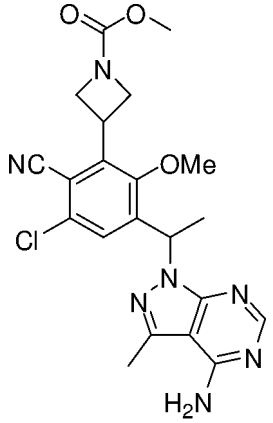
實例285. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-甲氧基-2-[1-(甲基磺醯基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈



4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-甲氧基苯甲腈(來自實例261之對掌性中間物)(40 mg，0.10 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液用三乙胺(35 μL，0.25 mmol)處理，冷卻至0℃，用甲烷磺醯氯(9.3 μL，0.12 mmol)處理且在0℃下攪拌1小時。反應混合物用甲醇稀釋且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物(20 mg，42%)。產物分離為單一對映異構體。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.12 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.25 (q, J = 7.0

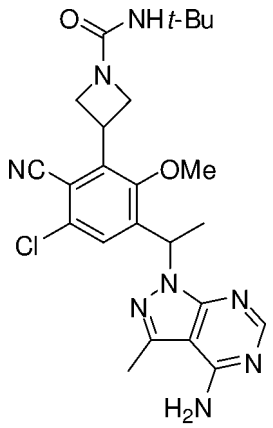
Hz, 1H), 4.54-4.40 (m, 1H), 4.27-4.12 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.74 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。$C_{20}H_{23}ClN_7O_3S$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 476.1；實驗值：476.1。

實例289. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸甲酯



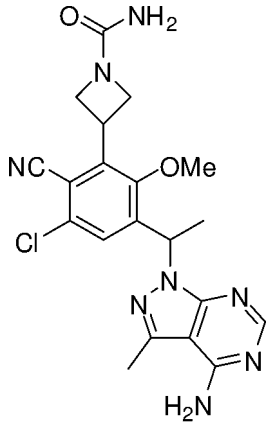
4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-甲氧基苯甲腈(來自實例261之對掌性中間物)(20 mg，0.05 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液依次用三乙胺(20 μL，0.14 mmol)及氯甲酸甲酯(4.7 μL，0.06 mmol)處理且在室溫下攪拌1小時。反應混合物用甲醇稀釋且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物(12 mg，52%)。產物分離為單一對映異構體。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.25 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.53-4.38 (m, 1H), 4.36-4.17 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。$C_{21}H_{23}ClN_7O_3$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 456.2；實驗值：456.1。

實例292. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基}-*N*-(第三丁基)氮雜環丁烷-1-甲醯胺



4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-甲氧基苯甲腈(來自實例261之對掌性中間物)(20 mg，0.05 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液依次用三乙胺(20 μL，0.14 mmol)及2-異氰酸基-2-甲基-丙烷(7.2 μL，0.063 mmol)處理且在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用甲醇稀釋且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物(16 mg，64%)。產物分離為單一對映異構體。$C_{24}H_{30}ClN_8O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 497.2；實驗值：497.2。

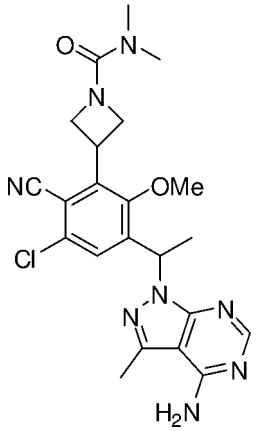
實例293. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲醯胺



在微波中在120℃下加熱3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基}-*N*-(第三丁基)氮雜環丁烷-1-甲醯胺(來自實例292之對掌性中間物)(16 mg，0.032 mmol)於三氟乙酸(2

mL)中之溶液10分鐘。反應混合物用甲醇稀釋且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物(7 mg，50%)。產物分離為單一對映異構體。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.12 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.28 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.70 (br s, 1H), 4.62-4.49 (m, 1H), 4.34-4.20 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78-3.49 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。$C_{20}H_{22}ClN_8O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 441.2；實驗值：441.1。

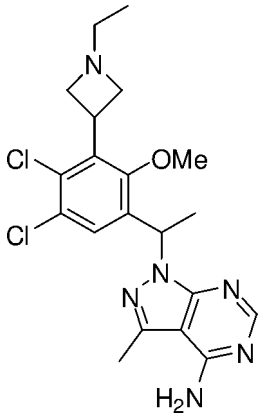
實例296. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基}-*N*,*N*-二甲基氮雜環丁烷-1-甲醯胺



4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-甲氧基苯甲腈(來自實例261之對掌性中間物)(40 mg，0.10 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液依次用三乙胺(40 μL，0.29 mmol)及氯甲酸對硝基苯酯(23 μL，0.13 mmol)處理且在室溫下攪拌1小時。反應混合物用甲醇稀釋且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物，其即刻使用。胺基甲酸對硝基苯酯中間物於四氫呋喃(1 mL)中之溶液依次用三乙胺(15 μL，0.11 mmol)及1.0 M二甲胺之四氫呋喃溶液

(150 μL，0.15 mmol)處理且在密封管中在60℃下加熱2小時。濃縮反應混合物，用甲醇稀釋且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物(13 mg，28%)。產物分離為單一對映異構體。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (br s, 2H), 6.25 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.44-4.23 (m, 3H), 4.22-4.10 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.76 (s, 6H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。$C_{22}H_{26}ClN_8O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 469.2；實驗值：469.1。

實例298. 1-{1-[4,5-二氯-3-(1-乙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



步驟1. 1-(4,5-二氯-2-羥基苯基)乙酮

在60℃下攪拌3,4-二氯苯酚[AK Scientific](30 g，18 mmol)於乙醯氯(19 mL，270 mmol)中之溶液2小時。冷卻反應混合物至20℃，用三氯化鋁(37 g，280 mmol)逐份處理，且在180℃下加熱30分鐘。冷卻反應混合物至20℃且溶液硬化成不容易分裂開之固體塊。冷卻此物質至0℃且用1 M HCl分數份緩慢淬滅。用足夠HCl使物質固體塊緩慢分裂開且此異質混合物在20℃下攪拌隔夜以確保均一性。過濾固體，用大量水洗滌，且在真空下乾燥得到呈褐色固體狀之所要產物(38 g，定量)。

步驟2. 1-(4,5-二氯-2-羥基-3-碘苯基)乙酮

1-(4,5-二氯-2-羥基苯基)乙酮(12 g，59 mmol)於乙酸(70 mL)中之溶液用*N*-碘丁二醯亞胺(16 g，71 mmol)處理且在90℃下攪拌18小時。反應混合物再用*N*-碘丁二醯亞胺(8 g，36 mmol)處理且在90℃下攪拌4小時。濃縮反應混合物，用乙酸乙酯稀釋，且用飽和碳酸氫鈉淬滅直至起泡停止。分離有機層且水層用乙酸乙酯再萃取。乾燥合併之有機層且濃縮得到棕色固體。此物質自甲醇中再結晶得到呈褐色固體狀之所要產物(9.0 g，46%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ 13.36 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 2.65 (s, 3H)。$C_8H_6Cl_2IO_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 330.9, 332.9；實驗值：330.8, 332.9。

步驟3. 1-(4,5-二氯-3-碘-2-甲氧基苯基)乙酮

1-(4,5-二氯-2-羥基-3-碘苯基)乙酮(16 g，47 mmol)及碳酸鉀(17 g，120 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(40 mL)中之溶液用碘代甲烷(6.4 mL，100 mmol)處理且在60℃下攪拌1小時。反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯(2×)萃取。合併之有機層用硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮得到粗固體。粗物質藉由急驟管柱層析使用含乙酸乙酯之己烷(5%-30%)純化得到呈橙色固體狀之所要產物(14 g，84%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ 7.69 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。$C_9H_8Cl_2IO_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 344.9, 346.9；實驗值：344.8, 346.9。

步驟4. 3-(3-乙醯基-5,6-二氯-2-甲氧基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

將鋅(4.5 g，69 mmol)與1,2-二溴乙烷(420 μL，4.9 mmol)一起懸浮於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(54 mL)中。在70℃下加熱混合物10分鐘且接著冷卻

至室溫。逐滴添加氯三甲基矽烷(620 μL，4.9 mmol)且持續攪拌1小時。接著添加3-碘氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(17 g，61 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(30 mL)中之溶液且在40℃下加熱混合物1小時，隨後快速添加1-(4,5-二氯-3-碘-2-甲氧基苯基)乙酮(14 g，41 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(710 mg，0.77 mmol)及三-(2-呋喃基)膦(360 mg，1.6 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(120 mL)中之混合物。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。反應混合物接著於乙酸乙酯與飽和氯化銨溶液之間分配。有機層用水洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮得到粗殘餘物，其藉由急驟管柱層析使用含乙酸乙酯之己烷(0%-25%)純化得到所要產物(12 g，77%)。$C_{17}H_{21}Cl_2NO_4Na$之LCMS：$(M+Na)^+$: m/z = 396.1；實驗值：396.0。

步驟5. 3-[2,3-二氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在0℃下歷經5分鐘用四氫硼酸鈉(1.9 g，51 mmol)逐份處理3-(3-乙醯基-5,6-二氯-2-甲氧基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(9.6 g，26 mmol)於甲醇(240 mL)中之溶液且在0℃下攪拌30分鐘。反應混合物在0℃下用乙酸(7.3 mL，130 mmol)淬滅且用飽和碳酸氫鈉溶液(約50 mL)處理。濃縮反應混合物以移除大部分甲醇(至約60 mL)，傾入飽和碳酸氫鈉溶液(150 ml)中，且用乙酸乙酯(2 × 200 mL)萃取。合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮得到所要產物(9.6 g，定量)，其不經進一步純化即使用。$C_{13}H_{16}Cl_2NO_4$之LCMS：$([M-(t\text{-}Bu)+H]+H)^+$: m/z = 320.0；實驗值：320.0。

步驟6. 3-[2,3-二氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在室溫下添加*N,N*-二甲基甲醯胺(0.92 mL，12 mmol)至固體三聚氯化氰(2.2 g，12 mmol)中(DMF由固體吸收)。混合物靜置10分鐘，用二氯甲烷(60 mL)處理，且攪拌數分鐘以分散固體。反應混合物用3-[2,3-二氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(3.0, 8.0 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液處理且在35-40℃下攪拌2小時。反應混合物再用*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)處理且在35-40℃下攪拌4小時。反應需要在35-40℃下在攪拌下再用*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)處理隔夜以進行至完成。反應混合物用水及二氯甲烷稀釋。分離有機相且用飽和碳酸氫鈉溶液、水及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮成粗殘餘物。粗物質藉由急驟管柱層析使用含乙酸乙酯之己烷(5%-40%)純化得到所要產物(2.8 g，90%)。$C_{13}H_{15}Cl_3NO_3$之LCMS：($[M-(t\text{-}Bu)+H]+H)^+$: m/z = 338.0, 340.0；實驗值：337.9, 339.9。

步驟7. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)乙基]-5,6-二氯-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

3-[2,3-二氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，2.5 mmol)及3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(0.43 g，2.9 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(23 mL)中之溶液用碳酸銫(1.2 g，3.8 mmol)及碘化鉀(42 mg，0.25 mmol)處理且在100℃下加熱10小時。反應混合物用乙酸乙酯(75 mL)及水(75 mL)稀釋。分離水層且用乙酸乙酯(2 × 50 mL)再萃取。合併之有機層用水、飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮成粗殘餘物。粗物質藉由急驟管柱層析使用含甲醇之二氯甲烷(0%-10%)純化得到所要產物(0.97 g，75%)。$C_{23}H_{29}Cl_2N_6O_3$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 507.2, 509.2；實驗值：507.0, 509.0。

步驟8. 1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-4,5-二氯-2-甲氧基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

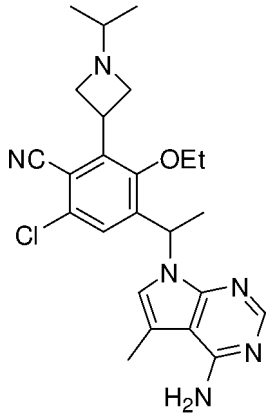
3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)乙基]-5,6-二氯-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.97 g，1.9 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液用三氟乙酸(10 mL)處理且在20℃下攪拌30分鐘。濃縮反應混合物且殘餘物用甲醇(約20 mL)稀釋且用飽和碳酸氫鈉溶液處理(至pH值為約8)。濃縮反應混合物以移除甲醇。油狀物懸浮於水層中，萃取至二氯甲烷/異丙醇之5:1混合物中，經硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮得到所要產物(0.77 g，99%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。$C_{18}H_{21}Cl_2N_6O$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 407.1, 409.1；實驗值：407.0, 409.0。

步驟9. 1-{1-[4,5-二氯-3-(1-乙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-4,5-二氯-2-甲氧基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(40 mg，0.098 mmol)於甲醇(2.6 mL)中之溶液依次用氰基硼氫化鈉(15 mg，0.25 mmol)及乙醛(22 μL，0.39 mmol)處理且在20℃下攪拌20分鐘。反應混合物用乙酸(130 μL，2.3 mmol)淬滅，用甲醇稀釋，且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到呈對映異構體之混合物形式之所要產物。此外消旋混合物藉由對掌性HPLC(RT = 18.6分鐘及22.0分鐘；Phenomenex Lux纖維素C-4管柱，21.2×250 mm，5微米粒度，用含5%乙醇之己烷在18 ml/min下溶離，每次注射2.5 mg)分離得到所要峰1異構體(11 mg，26%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s,

1H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (br s, 2H), 6.21 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.98-3.77 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.35-2.22 (m, 2H), 1.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。$C_{20}H_{25}Cl_2N_6O$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 435.1；實驗值：435.0。

實例307. 4-[1-(4-胺基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)苯甲腈



步驟1. 3-{3-[1-(4-胺基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

所要化合物係根據實例212，步驟5(對掌性中間物)之程序，使用5-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺[ACES Pharma]替代3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺作為起始物質來製備，產率18%。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)δ 8.13 (s, 1H), 6.93 (br s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.40-4.27 (m, 4H), 4.27-4.18 (m, 1H), 4.03-3.92 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.74 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.40 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。$C_{26}H_{32}ClN_6O_3$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 511.2；實驗值：511.2。

步驟2. 4-[1-(4-胺基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-乙氧基苯甲腈

所要化合物係根據實例212，步驟6之程序，使用3-{3-[1-(4-胺基-5-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯替代3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯作為起始物質來製備，產率99%。$C_{21}H_{24}ClN_6O$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 411.2；實驗值：411.1。

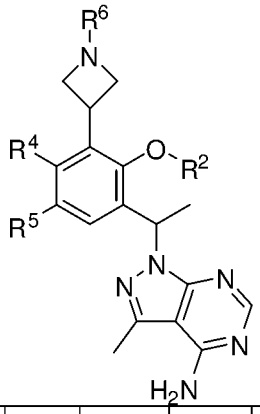
步驟3. 4-[1-(4-胺基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)苯甲腈

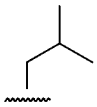
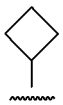
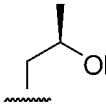
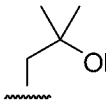
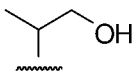
所要化合物係根據實例213之程序，使用4-[1-(4-胺基-5-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-乙氧基苯甲腈替代4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-乙氧基苯甲腈、及丙酮替代甲醛作為起始物質來製備，產率65%。產物分離為單一對映異構體。^{1}H NMR (300 MHz, dmso)δ 7.95 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.04-3.67 (m, 5H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.27-2.12 (m, 1H), 1.69 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.30 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.85 (dd, *J* = 6.1, 1.8 Hz, 6H)。$C_{24}H_{30}ClN_6O$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 453.2；實驗值：453.3。

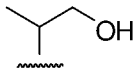
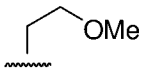
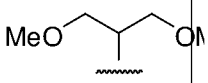
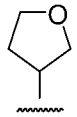
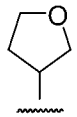
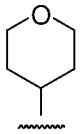
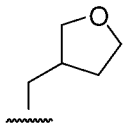
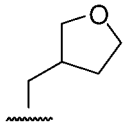
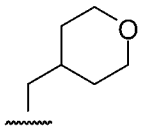
合成之化合物

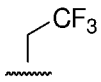
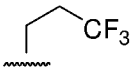
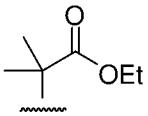
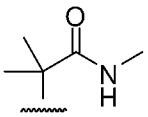
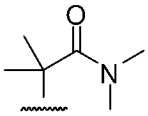
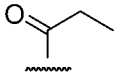
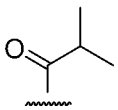
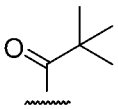
化合物實例214-218、221-235、238、240-246、248-260、263-267、270、271、274-280、282-284、286-288、290、291、294、295、297、299-306、308及309之實驗程序概述於表4及5中。

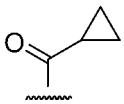
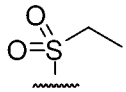
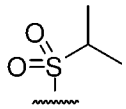
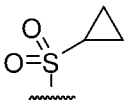
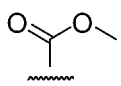
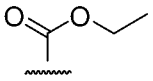
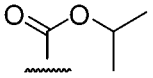
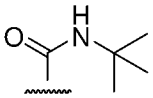
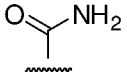
表4

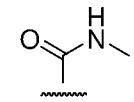
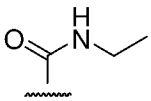
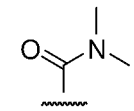
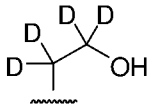
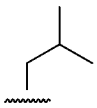
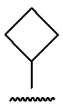
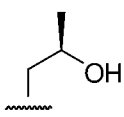


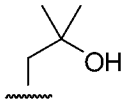
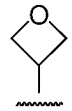
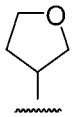
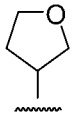
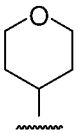
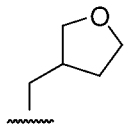
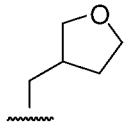
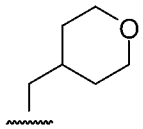
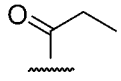
實例編號	名稱	R^2	R^4	R^5	R^6	鹽	程序[1]
214	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-(1-乙基氮雜環丁烷-3-基)苯甲腈[3]	Et	CN	Cl		-	213
215	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)苯甲腈[3]	Et	CN	Cl		-	213
216	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-(1-異丁基氮雜環丁烷-3-基)苯甲腈[3]	Et	CN	Cl		-	213
217	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-[1-(環丙基甲基)氮雜環丁烷-3-基]-3-乙氧基苯甲腈[3]	Et	CN	Cl		-	213
218	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-(1-環丁基氮雜環丁烷-3-基)-3-乙氧基苯甲腈[3]	Et	CN	Cl		-	213
221	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-{1-[(2*R*)-2-羥丙基]氮雜環丁烷-3-基}苯甲腈[5]	Et	CN	Cl		-	220
222	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[1-(2-羥基-2-甲基丙基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈[3]	Et	CN	Cl		-	220
223	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[1-(2-羥基-1-甲基乙基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈(來自峰1)[5]	Et	CN	Cl		-	272/273

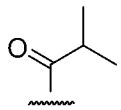
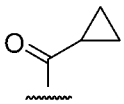
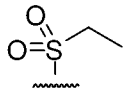
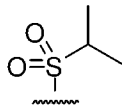
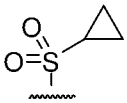
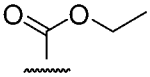
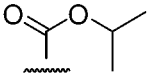
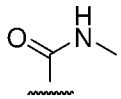
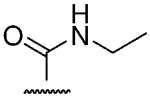
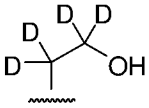
實例編號	名稱	R^2	R^4	R^5	R^6	鹽	程序[1]
224	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[1-(2-羥基-1-甲基乙基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈(來自峰2)[5]	Et	CN	Cl		-	272/273
225	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[1-(2-甲氧基乙基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈[3]	Et	CN	Cl		-	213
226	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-{1-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙基]氮雜環丁烷-3-基}苯甲腈[3]	Et	CN	Cl		-	213
227	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[1-(四氫呋喃-3-基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈(來自峰1)[5]	Et	CN	Cl		-	272/273
228	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[1-(四氫呋喃-3-基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈(來自峰2)[5]	Et	CN	Cl		-	272/273
229	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈[3]	Et	CN	Cl		-	213
230	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[1-(四氫呋喃-3-基甲基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈(來自峰1)[5]	Et	CN	Cl		-	272/273
231	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[1-(四氫呋喃-3-基甲基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈(來自峰2)[5]	Et	CN	Cl		-	272/273
232	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基甲基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈[3]	Et	CN	Cl		-	213

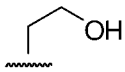
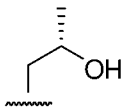
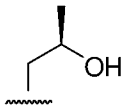
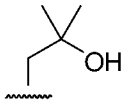
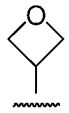
實例編號	名稱	R^2	R^4	R^5	R^6	鹽	程序[1]
233	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈[3]	Et	CN	Cl		-	219
234	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[1-(3,3,3-三氟丙基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈[3]	Et	CN	Cl		-	213
235	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-[1-(氰基甲基)氮雜環丁烷-3-基]-3-乙氧基苯甲腈[3]	Et	CN	Cl		-	219
238	2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基丙酸乙酯[3]	Et	CN	Cl		-	236
240	2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-*N*,2-二甲基丙醯胺[3]	Et	CN	Cl		-	239
241	2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-*N*,*N*,2-三甲基丙醯胺[3]	Et	CN	Cl		-	239
242	2-(1-乙醯基氮雜環丁烷-3-基)-4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基苯甲腈[3]	Et	CN	Cl		-	281
243	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-(1-丙醯基氮雜環丁烷-3-基)苯甲腈[3]	Et	CN	Cl		TFA	281
244	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-(1-異丁醯基氮雜環丁烷-3-基)苯甲腈[3]	Et	CN	Cl		-	281
245	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-[1-(2,2-二甲基丙醯基)氮雜環丁烷-3-基]-3-乙氧基苯甲腈[3]	Et	CN	Cl		-	281

實例編號	名稱	R^2	R^4	R^5	R^6	鹽	程序[1]
246	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-[1-(環丙基羰基)氮雜環丁烷-3-基]-3-乙氧基苯甲腈[3]	Et	CN	Cl		-	281
248	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[1-(甲基磺醯基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈[3]	Et	CN	Cl		-	285
249	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[1-(乙基磺醯基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈[3]	Et	CN	Cl		-	285
250	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[1-(異丙基磺醯基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈[3]	Et	CN	Cl		-	285
251	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-[1-(環丙基磺醯基)氮雜環丁烷-3-基]-3-乙氧基苯甲腈[3]	Et	CN	Cl		TFA	285
252	3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸甲酯[3]	Et	CN	Cl		-	289
253	3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸乙酯[3]	Et	CN	Cl		-	289
254	3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸異丙酯[3]	Et	CN	Cl		-	289
255	3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}-*N*-(第三丁基)氮雜環丁烷-1-甲醯胺[3]	Et	CN	Cl		-	292
256	3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲醯胺[3]	Et	CN	Cl		TFA	293

實例編號	名稱	R^2	R^4	R^5	R^6	鹽	程序[1]
257	3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}-*N*-甲基氮雜環丁烷-1-甲醯胺[3]	Et	CN	Cl		-	292
258	3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}-*N*-乙基氮雜環丁烷-1-甲醯胺[3]	Et	CN	Cl		-	292
259	3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}-*N*,*N*-二甲基氮雜環丁烷-1-甲醯胺[3]	Et	CN	Cl		-	296
260	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[1-(2-羥乙基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈-*d4*[3]	Et	CN	Cl		-	219
263	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-(1-乙基氮雜環丁烷-3-基)-3-甲氧基苯甲腈[3]	Me	CN	Cl		-	262
264	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-3-甲氧基苯甲腈[3]	Me	CN	Cl		-	262
265	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-(1-異丁基氮雜環丁烷-3-基)-3-甲氧基苯甲腈[3]	Me	CN	Cl		-	262
266	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-[1-(環丙基甲基)氮雜環丁烷-3-基]-3-甲氧基苯甲腈[3]	Me	CN	Cl		-	262
267	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-(1-環丁基氮雜環丁烷-3-基)-3-甲氧基苯甲腈[3]	Me	CN	Cl		-	262
270	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-{1-[(2*R*)-2-羥丙基]氮雜環丁烷-3-基}-3-甲氧基苯甲腈[5]	Me	CN	Cl		-	269

實例編號	名稱	R^2	R^4	R^5	R^6	鹽	程序[1]
271	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-[1-(2-羥基-2-甲基丙基)氮雜環丁烷-3-基]-3-甲氧基苯甲腈[3]	Me	CN	Cl		-	269
274	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-甲氧基-2-(1-氧雜環丁烷-3-基氮雜環丁烷-3-基)苯甲腈[3]	Me	CN	Cl		-	262
275	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-甲氧基-2-[1-(四氫呋喃-3-基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈(來自峰1)[5]	Me	CN	Cl		-	272/273
276	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-甲氧基-2-[1-(四氫呋喃-3-基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈(來自峰2)[5]	Me	CN	Cl		-	272/273
277	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-甲氧基-2-[1-(四氫-2H-哌喃-4-基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈[3]	Me	CN	Cl		-	262
278	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-甲氧基-2-[1-(四氫呋喃-3-基甲基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈(來自峰1)[5]	Me	CN	Cl		-	272/273
279	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-甲氧基-2-[1-(四氫呋喃-3-基甲基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈(來自峰2)[5]	Me	CN	Cl		-	272/273
280	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-甲氧基-2-[1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基甲基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈[3]	Me	CN	Cl		-	262
282	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-甲氧基-2-(1-丙醯基氮雜環丁烷-3-基)苯甲腈[3]	Me	CN	Cl		-	281

實例編號	名稱	R^2	R^4	R^5	R^6	鹽	程序[1]
283	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-(1-異丁醯基氮雜環丁烷-3-基)-3-甲氧基苯甲腈[3]	Me	CN	Cl		-	281
284	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-[1-(環丙基羰基)氮雜環丁烷-3-基]-3-甲氧基苯甲腈[3]	Me	CN	Cl		-	281
286	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-[1-(乙基磺醯基)氮雜環丁烷-3-基]-3-甲氧基苯甲腈[3]	Me	CN	Cl		-	285
287	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-[1-(異丙基磺醯基)氮雜環丁烷-3-基]-3-甲氧基苯甲腈[3]	Me	CN	Cl		-	285
288	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-[1-(環丙基磺醯基)氮雜環丁烷-3-基]-3-甲氧基苯甲腈[3]	Me	CN	Cl		-	285
290	3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸乙酯[3]	Me	CN	Cl		-	289
291	3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸異丙酯[3]	Me	CN	Cl		-	289
294	3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基}-*N*-甲基氮雜環丁烷-1-甲醯胺[3]	Me	CN	Cl		-	292
295	3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基}-*N*-乙基氮雜環丁烷-1-甲醯胺[3]	Me	CN	Cl		-	292
297	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-[1-(2-羥乙基)氮雜環丁烷-3-基]-3-甲氧基苯甲腈-*d4*[3]	Me	CN	Cl		-	268

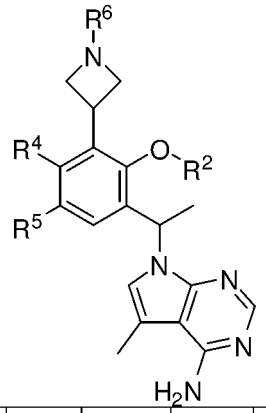
實例編號	名稱	R^2	R^4	R^5	R^6	鹽	程序[1]
299	1-{1-[4,5-二氯-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(峰1)[3]	Me	Cl	Cl		-	298
300	2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5,6-二氯-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-基)乙醇(峰1)[3]	Me	Cl	Cl		-	298及219
301	(2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5,6-二氯-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙-2-醇(峰1)[5]	Me	Cl	Cl		-	298及220
302	(2*R*)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5,6-二氯-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙-2-醇(峰1)[5]	Me	Cl	Cl		-	298及220
303	1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5,6-二氯-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基丙-2-醇(峰2)[3]	Me	Cl	Cl		-	298及220
304	1-{1-[4,5-二氯-2-甲氧基-3-(1-氧雜環丁烷-3-基氮雜環丁烷-3-基)苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(峰1)[3]	Me	Cl	Cl		-	298及213
305	(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5,6-二氯-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-基)乙腈(峰2)[3]	Me	Cl	Cl		-	298及219
306	1-{1-[3-(1-乙醯基氮雜環丁烷-3-基)-4,5-二氯-2-甲氧基苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(峰2)[3]	Me	Cl	Cl		-	298及281

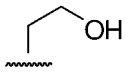
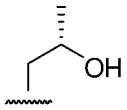
[1]根據所列化合物之實驗程序合成；

[3]化合物分離為單一對映異構體；

[5]化合物分離為單一非對映異構體。

表5



實例編號	名稱	R^2	R^4	R^5	R^6	鹽	程序[1]
308	4-[1-(4-胺基-5-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[1-(2-羥乙基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈[3]	Et	CN	Cl		-	307及219
309	4-[1-(4-胺基-5-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-{1-[(2*S*)-2-羥丙基]氮雜環丁烷-3-基}苯甲腈[5]	Et	CN	Cl		-	220及219

[1]根據所列化合物之實驗程序合成；

[3]化合物分離為單一對映異構體；

[5]化合物分離為單一非對映異構體。

分析資料

實例214-218、221-235、238、240-246、248-260、263-267、270、271、274-280、282-284、286-288、290、291、294、295、297、299、300-306、308及309之化合物之^{1}H NMR資料(Varian Inova 500光譜儀、Mercury 400光譜儀、或Varian(或Mercury)300光譜儀)及LCMS質譜資料(MS)提供於下表6中。

表6

實例編號	MS $[M+H]^+$	溶劑	MHz	^{1}H NMR光譜
214	440.2	DMSO-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.23 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.09-3.98 (m, 1H), 3.93-3.84 (m, 2H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.01-2.89 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.33 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
215	454.3	DMSO-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.23 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.90-3.76 (m, 3H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.05-2.92 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.25-2.14 (m, 1H), 1.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.33 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.90-0.78 (m, 6H)。
216	468.3	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.22 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.09 (br s, 1H), 3.92 (brs, 2H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.01 (br s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.16 (br s, 2H), 1.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.54 (br s, 1H), 1.32 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。
217	466.3	DMSO-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.23 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.12-4.01 (m, 1H), 3.96-3.87 (m, 2H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.74-3.64 (m, 1H), 3.08-2.96 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.20 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.71 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.77-0.66 (m, 1H), 0.40-0.33 (m, 2H), 0.07-0.00 (m, 2H)。
218	466.2	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.22 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.85-3.61 (m, 4H), 3.13-2.92 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.79-1.50 (m, 7H), 1.32 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。
221	470.2	DMSO-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.12-3.98 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.61-3.51 (m, 1H), 3.07 (q, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.28 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.71 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。
222	484.3	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.23 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.16-3.88 (m, 4H), 3.86-3.61 (m, 2H), 3.19-3.04 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 1.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.04 (s, 6H)。
223	470.2	DMSO-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.23 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.44 (br s, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.17-3.07 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.20-2.13 (m, 1H), 1.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.37-1.29 (m, 3H), 0.86-0.78 (m, 3H)。

實例編號	MS [M+H]+	溶劑	MHz	^{1}H NMR光譜
224	470.2	DMSO-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.23 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.43 (br s, 1H), 4.05-3.90 (m, 2H), 3.87-3.75 (m, 2H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.16-3.02 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.71 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.37-1.29 (m, 3H), 0.86-0.79 (m, 3H)。
225	470.2	DMSO-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.23 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.12-4.01 (m, 2H), 3.95-3.84 (m, 2H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.74-3.64 (m, 1H), 3.31-3.26 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.13-3.02 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。
226	514.2	DMSO-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.33 (br s, 2H), 6.23 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 2H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.74-3.64 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 12H), 2.54 (s, 3H), 1.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。
227	482.2	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.33 (br s, 2H), 6.23 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.11-3.97 (m, 1H), 3.94-3.77 (m, 3H), 3.76-3.58 (m, 3H), 3.56-3.43 (m, 2H), 3.10-2.97 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.34 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。
228	482.3	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.36 (br s, 2H), 6.23 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.11-3.97 (m, 1H), 3.93-3.57 (m, 6H), 3.56-3.40 (m, 2H), 3.12-3.04 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.79-1.56 (m, 5H), 1.34 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。
229	496.3	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.23 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.14-3.95 (m, 1H), 3.94-3.63 (m, 6H), 3.29-3.17 (m, 2H), 3.12-2.96 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.23-2.09 (m, 1H), 1.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.33 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.19-1.08 (m, 2H)。
230	496.2	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (br s, 2H), 6.22 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.16-3.99 (m, 1H), 3.98-3.51 (m, 7H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.33 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.21-2.09 (m, 1H), 1.97-1.83 (m, 1H), 1.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.52-1.37 (m, 1H), 1.33 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。
231	496.3	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.22 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.14-4.00 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 2H), 3.84-3.52 (m, 5H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.12-2.96 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.33 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.22-2.09 (m, 1H), 1.99-1.83 (m, 1H), 1.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.53-1.38 (m, 1H), 1.33 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

實例編號	MS $[M+H]^+$	溶劑	MHz	^{1}H NMR光譜
232	510.3	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.22 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.15-4.00 (m, 1H), 3.96-3.84 (m, 2H), 3.83-3.73 (m, 3H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.30-3.18 (m, 2H), 3.08-2.94 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.55 (d, *J* = 11.7 Hz, 3H), 1.32 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.17-1.01 (m, 2H)。
233	494.1	DMSO-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.29 (br s, 2H), 6.23 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.26-4.15 (m, 1H), 4.03-3.94 (m, 2H), 3.86-3.65 (m, 2H), 3.42 (q, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.20 (q, *J* = 10.2 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.71 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.33 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。
234	508.2	DMSO-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.23 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.13-4.02 (m, 1H), 3.98-3.87 (m, 2H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 2H), 2.61-2.51 (m, 5H), 2.38-2.23 (m, 2H), 1.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.33 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。
235	451.1	DMSO-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (br s, 2H), 6.23 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.22-4.11 (m, 1H), 3.91 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.72-3.61 (m, 3H), 3.32-3.21 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.72 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.31 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。
238	526.2	DMSO-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.22 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.09-3.95 (m, 3H), 3.85-3.75 (m, 3H), 3.74-3.64 (m, 1H), 3.53-3.41 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.71 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.10 (s, 6H), 0.95 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
240	511.3	DMSO-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.77 (q, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.23 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.74-3.62 (m, 3H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 1H), 2.57 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.71 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.02 (s, 6H)。
241	511.3	DMSO-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.26 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.12-4.00 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 2H), 3.69-3.62 (m, 2H), 3.48-3.35 (m, 2H), 3.15 (br s, 6H), 2.57 (s, 3H), 1.76 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 1.7 Hz, 6H)。
242	454.2	DMSO-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.33 (br s, 2H), 6.25 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.57-4.35 (m, 3H), 4.28-4.19 (m, 1H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.85-3.74 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.76 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 1.72 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。
243	468.2	DMSO-d_6	300	δ 8.28 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.28 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.58-4.35 (m, 3H), 4.31-4.06 (m, 2H), 3.88-3.70 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.38 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。

實例編號	MS [M+H]+	溶劑	MHz	^{1}H NMR光譜
244	482.3	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.25 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.62-4.36 (m, 3H), 4.30-4.06 (m, 2H), 3.87-3.74 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.46-2.39 (m, 1H), 1.72 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.38 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.01-0.92 (m, 6H)。
245	496.1	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.25 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.70 (br s, 2H), 4.50-4.36 (m, 1H), 4.22 (br s, 2H), 3.86-3.74 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.72 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.38 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.11 (s, 9H)。
246	480.2	DMSO-d_6	300	δ 8.12 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.36 (br s, 2H), 6.25 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.61-4.42 (m, 2H), 4.31-4.10 (m, 2H), 3.87-3.74 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.61-1.48 (m, 1H), 1.38 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.76-0.63 (m, 4H)。
248	490.1	DMSO-d_6	300	δ 8.12 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.24 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.54-4.39 (m, 1H), 4.25-4.11 (m, 4H), 3.88-3.65 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.34 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。
249	504.2	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.23 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.56-4.38 (m, 1H), 4.29-4.10 (m, 4H), 3.88-3.65 (m, 2H), 3.15 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.34 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。
250	518.2	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.23 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.55-4.40 (m, 1H), 4.26-4.10 (m, 4H), 3.88-3.65 (m, 2H), 3.31-3.26 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.34 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。
251	516.2	DMSO-d_6	300	δ 8.27 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.27 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.58-4.42 (m, 1H), 4.31-4.13 (m, 4H), 3.90-3.64 (m, 2H), 2.84-2.69 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.34 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.01-0.96 (m, 2H), 0.93-0.88 (m, 2H)。
252	470.1	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.24 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.52-4.37 (m, 1H), 4.35-4.19 (m, 4H), 3.79 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.72 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。
253	484.2	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.24 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.52-4.37 (m, 1H), 4.35-4.17 (m, 4H), 4.00 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.72 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
254	498.3	DMSO-d_6	300	δ 8.27 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.27 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.80-4.66 (m, 1H), 4.49-4.35 (m, 1H), 4.33-4.14 (m, 4H), 3.87-3.69 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.74 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H)。

實例編號	MS $[M+H]^+$	溶劑	MHz	^{1}H NMR光譜
255	511.3	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (br s, 2H), 6.24 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.35-4.24 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 2H), 4.07-3.94 (m, 2H), 3.83-3.68 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.72 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.36 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.21 (s, 9H)。
256	455.2	DMSO-d_6	400	δ 8.15 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.25 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.96 (br s, 2H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.24-4.16 (m, 2H), 4.15-4.01 (m, 2H), 3.85-3.68 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.36 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。
257	469.2	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.37 (q, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.24 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.43-4.29 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 2H), 4.13-3.99 (m, 2H), 3.85-3.68 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.51 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 1.72 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.36 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。
258	483.2	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.44 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.24 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.43-4.28 (m, 1H), 4.26-4.14 (m, 2H), 4.12-3.98 (m, 2H), 3.86-3.67 (m, 2H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.72 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.36 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
259	483.2	DMSO-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.24 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.42-4.32 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 2H), 4.22-4.12 (m, 2H), 3.85-3.71 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.55 (s, 3H), 1.72 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。
260	460.2	DMSO-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.23 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 2H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.74-3.64 (m, 1H), 3.12-3.01 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.71 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.33 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。
263	426.2	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (br s, 2H), 6.24 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.11-3.97 (m, 1H), 3.95-3.84 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.00-2.88 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.39-2.27 (m, 2H), 1.72 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
264	440.2	DMSO-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.28-6.19 (m, 1H), 4.02-3.92 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.03-2.89 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.24-2.14 (m, 1H), 1.72 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 5.9 Hz, 6H)。
265	454.2	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.23 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.14-4.01 (m, 1H), 3.96-3.84 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.72 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.60-1.45 (m, 1H), 0.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。
266	452.2	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (br s, 2H), 6.24 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.15-4.00 (m, 1H), 3.98-3.87 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.06-2.95 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.28-2.12 (m, 2H), 1.72 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.78-0.64 (m, 1H), 0.42-0.32 (m, 2H), 0.08--0.01 (m, 2H)。

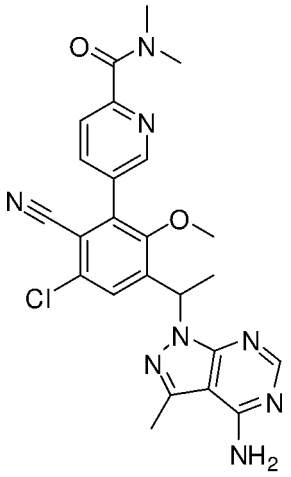
實例編號	MS [M+H]+	溶劑	MHz	^{1}H NMR光譜
267	452.2	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (br s, 2H), 6.23 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.83-3.70 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.10-2.92 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.78-1.50 (m, 7H)。
270	456.2	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.24 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.13-4.00 (m, 1H), 3.99-3.87 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.28 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 1.72 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。
271	470.3	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (br s, 2H), 6.23 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.16-3.91 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.17-3.05 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 1.72 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.04 (s, 6H)。
274	454.1	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.24 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.55-4.48 (m, 2H), 4.37-4.29 (m, 2H), 4.21-4.07 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 2H), 3.69-3.58 (m, 4H), 3.24-3.12 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.72 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
275	468.2	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.11-3.97 (m, 1H), 3.95-3.82 (m, 2H), 3.75-3.58 (m, 6H), 3.56-3.41 (m, 2H), 3.08-2.97 (m, 2H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.72 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.68-1.56 (m, 1H)。
276	468.2	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.24 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.11-3.98 (m, 1H), 3.94-3.83 (m, 2H), 3.74-3.58 (m, 6H), 3.52 (dd, *J* = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 3.11-2.95 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.72 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.67-1.56 (m, 1H)。
277	482.2	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (br s, 2H), 6.24 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.12-3.98 (m, 1H), 3.94-3.83 (m, 2H), 3.83-3.73 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.29-3.18 (m, 2H), 3.09-2.96 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.72 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.24-1.08 (m, 2H)。
278	482.2	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (br s, 2H), 6.23 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.14-3.99 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 2H), 3.75-3.52 (m, 6H), 3.29 (dd, *J* = 8.3, 6.4 Hz, 1H), 3.09-2.95 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.36-2.29 (m, 2H), 2.23-2.07 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.72 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.52-1.37 (m, 1H)。
279	482.2	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (br s, 2H), 6.23 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.14-3.99 (m, 1H), 3.96-3.85 (m, 2H), 3.75-3.51 (m, 6H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.09-2.98 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.23-2.08 (m, 1H), 1.97-1.83 (m, 1H), 1.72 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.54-1.35 (m, 1H)。

實例編號	MS $[M+H]^+$	溶劑	MHz	^{1}H NMR光譜
280	496.2	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (br s, 2H), 6.23 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.14-4.00 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 2H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.29-3.19 (m, 2H), 3.05-2.94 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.72 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.59-1.45 (m, 3H), 1.17-1.01 (m, 2H)。
282	454.1	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.26 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.58-4.37 (m, 3H), 4.31-4.21 (m, 1H), 4.19-4.09 (m, 1H), 3.71 (d, *J* = 3.3 Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.73 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。
283	468.2	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.26 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.64-4.37 (m, 3H), 4.31-4.19 (m, 1H), 4.19-4.08 (m, 1H), 3.72 (d, *J* = 3.9 Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.46-2.39 (m, 1H), 1.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.02-0.92 (m, 6H)。
284	466.2	DMSO-d_6	300	δ 8.12 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.26 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.73-4.62 (m, 1H), 4.61-4.42 (m, 2H), 4.31-4.22 (m, 1H), 4.22-4.11 (m, 1H), 3.73 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.74 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.55 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 0.74-0.64 (m, 4H)。
286	490.1	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.24 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.54-4.40 (m, 1H), 4.25-4.13 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.19-3.10 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.24-1.17 (m, 3H)。
287	504.2	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (br s, 2H), 6.24 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.55-4.40 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.74 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。
288	502.1	DMSO-d_6	300	δ 8.12 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (br s, 2H), 6.25 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.56-4.42 (m, 1H), 4.29-4.17 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.74 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.03-0.95 (m, 2H), 0.93-0.88 (m, 2H)。
290	470.2	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.25 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.52-4.37 (m, 1H), 4.36-4.16 (m, 4H), 4.00 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
291	484.2	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.25 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.81-4.66 (m, 1H), 4.52-4.36 (m, 1H), 4.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 3.70 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H)。
294	455.1	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (br s, 2H), 6.36 (q, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.25 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.44-4.30 (m, 1H), 4.25-4.14 (m, 2H), 4.13-3.99 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.51 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 1.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例編號	MS $[M+H]^+$	溶劑	MHz	^{1}H NMR光譜
295	469.1	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.33 (br s, 2H), 6.44 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.25 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.44-4.30 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 2H), 4.12-3.99 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.03-2.92 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
297	469.1	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (br s, 2H), 6.24 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.14-3.99 (m, 1H), 3.99-3.86 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.72 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
299	449.0	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.21 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.99-3.84 (m, 2H), 3.84-3.69 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 5.9 Hz, 6H)。
300	451.2	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (br s, 2H), 6.21 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.12-3.89 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.28-3.04 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.71 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
301	465.0			-
302	465.0			-
303	479.1	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (br s, 2H), 6.21 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.45-3.83 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.45-2.28 (m, 2H), 1.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.06 (s, 6H)。
304	463.0	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (br s, 2H), 6.21 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.54-4.46 (m, 2H), 4.35-4.27 (m, 2H), 4.01-3.80 (m, 3H), 3.62-3.53 (m, 4H), 3.14-3.06 (m, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
305	446.1	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (br s, 2H), 6.22 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.04-3.84 (m, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.17-3.08 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。
306	449.1	DMSO-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.32 (br s, 2H), 6.22 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.55-4.41 (m, 2H), 4.40-4.29 (m, 1H), 4.26-4.14 (m, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.65 (d, *J* = 3.3 Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.78-1.75 (m, 3H), 1.72 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。
308	455.3	DMSO-d_6	300	δ 7.95 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.13-3.99 (m, 1H), 3.97-3.86 (m, 2H), 3.84-3.67 (m, 2H), 3.13-3.00 (m, 2H), 2.41 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.69 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.30 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

實例編號	MS [M+H]+	溶劑	MHz	^{1}H NMR光譜
309	469.2	DMSO-d_6	300	δ 7.95 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.11 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.15-4.00 (m, 1H), 3.99-3.87 (m, 2H), 3.84-3.67 (m, 2H), 3.63-3.50 (m, 1H), 3.18-2.99 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.69 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

實例313. 5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺



步驟1：5-溴-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺

將5-溴吡啶-2-甲酸(20 g，100 mmol，Frontier Scientific目錄號B1704)於二氯甲烷(30 mL)中攪拌且冷卻至0℃。緩慢添加2.0 M乙二醯氯之二氯甲烷溶液(100 mL)，隨後添加*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.8 mL)。在0℃下攪拌混合物30分鐘且接著在室溫下攪拌隔夜。蒸發混合物，再溶解於二氯甲烷(130 mL)中且緩慢添加至二甲胺鹽酸鹽(9.8 g，120 mmol)及三乙胺(56.1 mL，400 mmol)於二氯甲烷(130 mL)中之冷卻至0℃的混合物中。在室溫下攪拌反應混合物2小時。此混合物用二氯甲烷(200 mL)稀釋且用飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。產物藉由矽膠上之FCC使用含乙酸乙酯之己烷(0-60%)梯度純化得到5-溴-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(22.0 g，100%)。$C_8H_{10}BrN_2O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$:

m/z = 229.0, 231.0；實驗值：228.9, 230.9。

步驟2：{6-[(二甲基胺基)羰基]吡啶-3-基}酚朋酸

將5-溴-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(23 g，98 mmol)、4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']聯[[1,3,2]二氧硼□東](27 g，110 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(Aldrich，目錄號379670)(1:1)(4.8 g，5.9 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(Aldrich，目錄號177261)(3.3 g，5.9 mmol)及乙酸鉀(30 g，300 mmol)於1,4-二噁烷(600 mL)中之混合物用氮氣脫氣且在120℃下加熱16小時。冷卻混合物至室溫且用乙酸乙酯(600 mL)及水(600 mL)稀釋。在真空中濃縮水層得到固體殘餘物。固體溶解於乙腈中且過濾以移除殘餘不溶性鹽。在真空中移除乙腈得到{6-[(二甲基胺基)羰基]吡啶-3-基}酚朋酸(12 g，60%)。$C_8H_{12}BN_2O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 195.1；實驗值：195.1。

步驟3. 4-乙醯基-2-溴-6-氯-3-甲氧基苯甲腈

將1-(3-溴-5-氯-4-氟-2-羥基苯基)乙酮(2.0 g，7.5 mmol，實例43，步驟1)與氰化鉀(0.58 g，9.0 mmol)組合於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(16 mL)中且在油浴中加熱至85℃。在加熱18小時之後，使反應冷卻至室溫且添加碘甲烷(0.90 mL，11 mmol)及碳酸鉀(2.1 g，15 mmol)。加熱反應至65℃且藉由LC/MS監測。在加熱3小時之後，反應完成且使其冷卻至室溫，接著溶解於乙酸乙酯中並用水、鹽水洗滌，且經硫酸鎂乾燥。濃縮所得溶液得到呈深色油狀之粗產物。產物藉由矽膠上之FCC用己烷:乙酸乙酯梯度溶離純化得到呈固體殘餘物形式之4-乙醯基-2-溴-6-氯-3-甲氧基苯甲腈(1.65 g，75%)。$C_{10}H_8BrClNO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 287.9,

289.9；實驗值：288.1, 290.0。

步驟4：5-(3-乙醯基-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基)-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺

添加含碳酸鈉(3.0 g，20 mmol)之水(20 mL)至4-乙醯基-2-溴-6-氯-3-甲氧基苯甲腈(2.5 g，8.7 mmol)及{6-[(二甲基胺基)羰基]吡啶-3-基}酮酸(1.9 g，10. mmol，實例301步驟2)於乙腈(100 mL)中之混合物中。將反應用N_2脫氣且添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(400 mg，0.4 mmol)並將反應混合物用N_2再次脫氣。在100℃下加熱反應4小時且根據LC/MS指示反應完成。使反應冷卻至室溫且於水與EtOAc之間分配。合併之有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮得到粗產物。產物藉由矽膠上之FCC用己烷:乙酸乙酯梯度溶離純化得到呈黃色油狀之5-(3-乙醯基-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基)-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(2.2 g，71%)。$C_{18}H_{17}ClN_3O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 358.1；實驗值：358.1。

步驟5：5-[3-氯-2-氰基-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基苯基]-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺

添加四氫硼酸鈉(320 mg，8.4 mmol)至5-(3-乙醯基-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基)-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(2 g，6 mmol)於甲醇(100 mL)中之在0℃下冷卻的混合物中。在0℃下攪拌反應1小時，用水淬滅且於水與EtOAc之間分配。合併之有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮得到呈澄清油狀之粗5-[3-氯-2-氰基-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基苯基]-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(2.0 g，100%)。$C_{18}H_{19}ClN_3O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 360.1；實驗值：360.1。

步驟6：5-[3-氯-5-(1-氯乙基)-2-氰基-6-甲氧基苯基]-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺

在室溫下逐滴添加亞硫醯氯(800 μL，10 mmol)至5-[3-氯-2-氰基-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基苯基]-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(2 g，6 mmol)、二氯甲烷(100 mL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(100 μL)之溶液中。攪拌反應5小時且根據LC/MS指示反應完成。反應混合物於EtOAc與水之間分配。合併之有機層用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮得到呈油狀之粗5-[3-氯-5-(1-氯乙基)-2-氰基-6-甲氧基苯基]-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(1.8 g，80%)。$C_{18}H_{18}Cl_2N_3O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 378.1；實驗值：378.1。

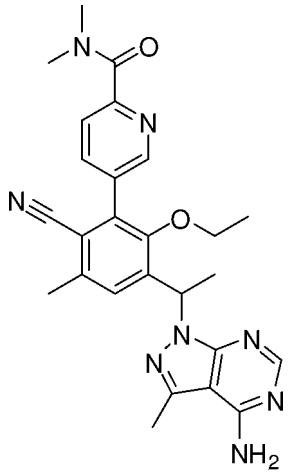
步驟7：5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺

添加碳酸銫(3000 mg，10 mmol)至3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(1100 mg，7.1 mmol)及5-[3-氯-5-(1-氯乙基)-2-氰基-6-甲氧基苯基]-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(1.8 g，4.8 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(50 mL)中之混合物中。在80℃下攪拌反應3小時且使其冷卻至室溫。反應用EtOAc稀釋，用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮得到粗產物。其藉由矽膠上之FCC用(己烷/含10% EtOH之EtOAc，0-100%)梯度溶離純化得到呈淡黃色油狀之標題化合物(2.0 g，80%)。$C_{24}H_{24}ClN_8O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 491.1；實驗值：491.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ 8.74 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.43 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.89 (d, *J* = 7.1 Hz,

3H)。

對映異構體藉由對掌性管柱HPLC分離，使用：Phenomenex Lux-纖維素1管柱，21.1×250 mm，5微米粒度，含15%乙醇之己烷，18 mL/min，每次注射約5 mg，得到下列結果：第一峰滯留時間：2.09分鐘，5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；第二峰滯留時間：3.92分鐘，5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺。

實例314. 5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氰基-2-乙氧基-5-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺



步驟1：4-乙醯基-5-羥基-2-甲基苯甲腈

將1-(4-溴-2-羥基-5-甲基苯基)乙酮(8.5 g，37 mmol，Alfa Aesar目錄號H29125)與氰化鋅(8.7 g，74 mmol)組合於經氮氣脫氣之*N*,*N*-二甲基甲醯胺(75 mL)中且添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(Aldrich目錄號328774)(1.0 g，1.1 mmol)及(9,9-二甲基-9H-□山□星-4,5-二基)雙(二苯基膦)(Aldrich目錄號526460)(1.5 g，2.6 mmol)。將反應用氮氣再次脫氣且加熱至120℃並藉由LC/MS監測。在加熱18小時之後，反應完成，使反應

冷卻至室溫，溶解於乙酸乙酯中且用水(2×)、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮得到呈深琥珀色油狀之粗產物。產物藉由矽膠上之FCC用己烷:乙酸乙酯梯度溶離純化得到呈固體狀之4-乙醯基-5-羥基-2-甲基苯甲腈(6.3 g，98%)。$C_{10}H_{10}NO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 176.1；實驗值：176.2。

步驟2：4-乙醯基-3-羥基-2-碘-6-甲基苯甲腈

將4-乙醯基-5-羥基-2-甲基苯甲腈(6.7 g，38 mmol)溶解於乙酸(80 mL)中且添加*N*-碘丁二醯亞胺(10. g，46 mmol)。在油浴中加熱反應至80℃且藉由LC/MS監測。在加熱4小時之後，反應完成。使其冷卻且在真空中濃縮得到深色油狀物。油狀物溶解於乙酸乙酯中且用水、碳酸氫鈉(3×，直至殘餘物呈略微鹼性)、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮得到呈深色油狀之粗產物。產物藉由矽膠上之FCC用己烷:乙酸乙酯梯度溶離純化得到呈淺黃色固體狀之4-乙醯基-3-羥基-2-碘-6-甲基苯甲腈(7.2 g，62%)。$C_{10}H_9INO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 301.9；實驗值：301.9。

步驟3：4-乙醯基-2-碘-3-乙氧基-6-甲基苯甲腈

將4-乙醯基-3-羥基-2-碘-6-甲基苯甲腈(5.0 g，17 mmol)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(50.0 mL)中且添加碳酸鉀(4.6 g，33 mmol)及碘代乙烷(2.1 mL，33 mmol)。加熱反應至60℃且藉由LC/MS監測。在加熱2小時之後，反應完成。使其冷卻，用乙酸乙酯(300 mL)稀釋且過濾以移除殘餘固體。有機層用水(3×)、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮得到呈深色固體狀之粗產物。產物藉由矽膠上之FCC用己烷:乙酸乙酯梯度溶離純化得到呈淺黃色結晶固體狀之4-乙醯基-3-乙氧基-2-碘-6-甲基苯甲腈(5.0 g，

96%)。$C_{12}H_{13}INO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 329.9；實驗值：330.0。

步驟4：5-(3-乙醯基-6-氰基-2-乙氧基-5-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺

添加含碳酸鈉(3 g，30 mmol)之水(20 mL)至4-乙醯基-3-乙氧基-2-碘-6-甲基苯甲腈(3 g，9 mmol)及{6-[(二甲基胺基)羰基]吡啶-3-基}酮酸(1700 mg，8.8 mmol，實例313，步驟2)於乙腈(100 mL)中之混合物中。混合物用氮氣脫氣且添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(400 mg，0.4 mmol)。反應用氮氣再次脫氣且加熱至100℃維持4小時。使反應冷卻至室溫，用水稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮得到粗產物。產物藉由矽膠上之FCC用(己烷/EtOAc，0-100%)梯度溶離純化得到呈黃色固體狀之5-(3-乙醯基-6-氰基-2-乙氧基-5-甲基苯基)-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺產物(2.3 g，75%)。$C_{20}H_{22}N_3O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 352.1；實驗值：352.2。

步驟5：5-[2-氰基-6-乙氧基-5-(1-羥乙基)-3-甲基苯基]-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺

在0℃下添加四氫硼酸鈉(370 mg，9.8 mmol)至5-(3-乙醯基-6-氰基-2-乙氧基-5-甲基苯基)-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(2.3 g，6.5 mmol)於甲醇(100 mL)中之混合物中。在0℃下攪拌反應1小時。反應於水與EtOAc之間分配。合併之有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮得到呈澄清油狀之粗產物5-[2-氰基-6-乙氧基-5-(1-羥乙基)-3-甲基苯基]-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(2.3 g，99%)。$C_{20}H_{24}N_3O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$:

m/z = 354.1；實驗值：354.2。

步驟6：5-[3-(1-氯乙基)-6-氰基-2-乙氧基-5-甲基苯基]-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺

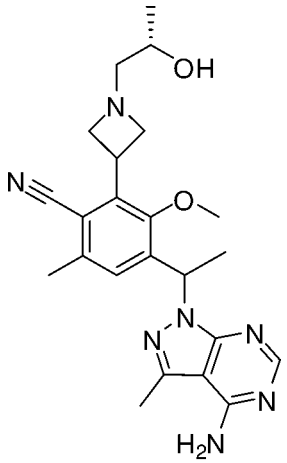
在室溫下逐滴添加亞硫醯氯(900 μL，10 mmol)至5-[2-氰基-6-乙氧基-5-(1-羥乙基)-3-甲基苯基]-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(2.3 g，6.5 mmol)於二氯甲烷(100 mL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(100 μL)中之溶液中。攪拌反應3小時，用二氯甲烷(100 mL)稀釋且用水飽和$NaHCO_3$洗滌。合併之有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮得到粗5-[3-(1-氯乙基)-6-氰基-2-乙氧基-5-甲基苯基]-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(2.2 g，91%)。$C_{20}H_{23}ClN_3O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 372.1；實驗值：372.2。

步驟7：5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氰基-2-乙氧基-5-甲基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺

添加碳酸銫(4000 mg，10 mmol)至3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(1300 mg，8.5 mmol)及5-[3-(1-氯乙基)-6-氰基-2-乙氧基-5-甲基苯基]-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(2.1 g，5.6 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(100 mL)中之混合物中。在80℃下攪拌反應3小時且藉由LC/MS監測。反應混合物用EtOAc稀釋，用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮得到粗產物。產物藉由矽膠上之FCC用(己烷/含10% EtOH之EtOAc，梯度0-100%)梯度溶離純化得到標題化合物(2.1 g，77%)。$C_{26}H_{29}N_8O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 485.2；實驗值：485.2。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)δ 8.70-8.63 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.34 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H),

3.59-3.47 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.79 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。對映異構體藉由對掌性管柱HPLC分離，使用：AD管柱20×25 cm，用己烷；30%乙醇在13 mL/min下溶離，每次注射約5 mg，得到：第一峰滯留時間：1.63分鐘，5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氰基-2-乙氧基-5-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；第二峰滯留時間：4.13分鐘，5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氰基-2-乙氧基-5-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺。

實例315. 4-[-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-{1-[(2S)-2-羥丙基]氮雜環丁烷-3-基}-3-甲氧基-6-甲基苯甲腈



步驟1：4-乙醯基-5-羥基-2-甲基苯甲腈

將1-(4-溴-2-羥基-5-甲基苯基)乙酮(8.5 g，37 mmol，Alfa Aesar目錄號H29125)與氰化鋅(8.7 g，74 mmol)組合於經氮氣脫氣之*N*,*N*-二甲基甲醯胺(75 mL)中且添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(1.0 g，1.1 mmol)及(9,9-二甲基-9H-□山□星-4,5-二基)雙(二苯基膦)(1.5 g，2.6 mmol)。將反應用氮氣再次脫氣且加熱至120℃並藉由LC/MS監測。在加熱18小時之後，反應完成，使反應冷卻至室溫，溶解於乙酸乙酯中且用水(2×)、鹽水

洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮得到呈深琥珀色油狀之粗產物。產物藉由矽膠上之FCC用己烷:乙酸乙酯梯度溶離純化得到呈固體狀之4-乙醯基-5-羥基-2-甲基苯甲腈(6.3 g，98%)。$C_{10}H_{10}NO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 176.1；實驗值：176.2。

步驟2：4-乙醯基-3-羥基-2-碘-6-甲基苯甲腈

將4-乙醯基-5-羥基-2-甲基苯甲腈(6.7 g，38 mmol)溶解於乙酸(80 mL)中且添加*N*-碘丁二醯亞胺(10. g，46 mmol)。在油浴中加熱反應至80℃且藉由LC/MS監測。在加熱4小時之後，反應完成。使其冷卻且在真空中濃縮得到深色油狀物。油狀物溶解於乙酸乙酯中且用水、碳酸氫鈉(3×，直至殘餘物呈略微鹼性)、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮得到呈深色油狀之粗產物。產物藉由矽膠上之FCC用己烷:乙酸乙酯梯度溶離純化得到呈淺黃色固體狀之4-乙醯基-3-羥基-2-碘-6-甲基苯甲腈(7.2 g，62%)。$C_{10}H_9INO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 301.9；實驗值：301.9。

步驟3：4-乙醯基-2-碘-3-甲氧基-6-甲基苯甲腈

將4-乙醯基-3-羥基-2-碘-6-甲基苯甲腈(5.0 g，17 mmol)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(50 mL)中且添加碳酸鉀(4.6 g，33 mmol)及碘代甲烷(2.1 mL，33 mmol)。加熱反應至60℃且藉由LC/MS監測。在加熱2小時之後，反應完成。使其冷卻，用乙酸乙酯(300 mL)稀釋且過濾以移除殘餘固體。有機層用水(3×)、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮得到呈深色固體狀之粗產物。產物藉由矽膠上之FCC用己烷:乙酸乙酯梯度溶離純化得到呈淺黃色結晶固體狀之4-乙醯基-3-甲氧基-2-碘-6-甲基苯甲腈(5.0 g，96%)。$C_{11}H_{11}INO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 315.9；實驗值：

316.0。

步驟4：3-(3-乙醯基-6-氰基-2-甲氧基-5-甲基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

將鋅(1.70 g，26.0 mmol)與矽藻土(烘乾，500 mg)一起在燒瓶中研磨直至固體呈現為均質，在高真空下用熱風器加熱燒瓶5分鐘且接著用氮氣回填。將固體懸浮於*N,N*-二甲基乙醯胺(4.2 mL)中且添加1,2-二溴乙烷(0.13 mL，1.5 mmol)。在70℃下加熱反應混合物30分鐘且接著冷卻至室溫。逐滴添加氯三甲基矽烷(0.16 mL，1.3 mmol)且在室溫下持續攪拌2小時。接著緩慢添加3-碘氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2.70 g，9.52 mmol)於*N,N*-二甲基乙醯胺(4.35 mL)中之溶液且在50℃下加熱所得混合物2小時。使鋅-碘試劑冷卻至室溫且在注射器中溶解並經PTFE過濾器(配有針)直接過濾至參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(0.111 g，0.121 mmol)及三-(2-呋喃基)膦(0.056 g，0.24 mmol)及4-乙醯基-2-碘-3-甲氧基-6-甲基苯甲腈(2.0 g，6.3 mmol)於*N,N*-二甲基乙醯胺(19.6 mL)中之藉由鼓泡N_2而預脫氣的懸浮液中。反應混合物用氮氣再次脫氣且加熱至70℃。在加熱30分鐘之後，根據LC/MS指示反應完成。使其冷卻，溶解於乙酸乙酯中且用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並濃縮得到呈油狀之粗產物。產物藉由矽膠上之FCC用己烷;乙酸乙酯梯度溶離純化得到呈澄清油狀之3-(3-乙醯基-6-氰基-2-甲氧基-5-甲基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯。(1.8 g，82%)。$C_{15}H_{17}N_2O_4$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 289.1；實驗值：289.1。

步驟5：3-[2-氰基-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-3-甲基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

將3-(3-乙醯基-6-氰基-2-甲氧基-5-甲基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三

丁酯(2.2 g，6.4 mmol)溶解於甲醇(20 mL)中且在冰浴中冷卻。逐份添加四氫硼酸鈉(0.26 g，7.0 mmol)且藉由LC/MS監測反應。在攪拌1小時之後，反應完成。其用乙酸乙酯及水稀釋。合併之有機層用水、飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮得到呈黃色泡沫狀之粗3-[2-氰基-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-3-甲基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2.1 g，99%)。$C_{15}H_{19}N_2O_4$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 291.1；實驗值：291.1。

步驟6：3-[3-(1-氯乙基)-6-氰基-2-甲氧基-5-甲基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

3-[2-氰基-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-3-甲基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2.1 g，6.4 mmol)溶解於二氯甲烷(50.0 mL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(0.59 mL)中，在冰浴中冷卻且緩慢添加亞硫醯氯(0.56 mL，7.7 mmol)。在攪拌2小時之後，根據LC/MS指示反應完成，且於乙酸乙酯與水之間分配。合併之有機層用水飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮得到呈油狀之粗3-[3-(1-氯乙基)-6-氰基-2-甲氧基-5-甲基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2.2 g，100%)。$C_{15}H_{18}ClN_2O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 309.1；實驗值：309.1。

步驟7：3-{3-[-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氰基-2-甲氧基-5-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

將3-[3-(1-氯乙基)-6-氰基-2-甲氧基-5-甲基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2.3 g，6.3 mmol)與碳酸銫(4.1 g，13 mmol)及3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(1.4 g，9.4 mmol)一起溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(68 mL)中且在油浴中加熱至80℃。攪拌反應18小時且使其冷卻至室溫。反應

混合物溶解於乙酸乙酯中，過濾，用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮得到粗產物。產物藉由矽膠上之FCC用(己烷: 含10%乙醇之乙酸乙酯)梯度溶離純化得到呈半固體狀之3-{3-[-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氰基-2-甲氧基-5-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.5 g，50%)。$C_{25}H_{32}N_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 478.2；實驗值：478.2。對映異構體藉由對掌性管柱HPLC分離，使用：Phenomenex LUX纖維素管柱，21.1×250 mm，5微米，含15%乙醇之己烷，18 mL/min，每次注射約5 mg，得到：第一峰滯留時間：2.1分鐘，3-{3-[-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氰基-2-甲氧基-5-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯；第二峰滯留時間：3.9分鐘，3-{3-[-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氰基-2-甲氧基-5-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯。

步驟8：4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-3-甲氧基-6-甲基苯甲腈雙(三氟乙酸鹽)

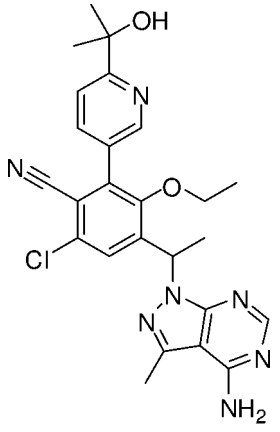
在室溫下將3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氰基-2-甲氧基-5-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.35 g，0.73 mmol)(步驟7，峰1)溶解於二氯甲烷(3.0 mL)及三氟乙酸(1.0 mL)中。在攪拌1小時之後，根據LC/MS指示反應完成。在真空中濃縮反應得到呈黏稠琥珀色油狀之4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-3-甲氧基-6-甲基苯甲腈雙(三氟乙酸鹽)(0.50 g，100%)。$C_{20}H_{24}N_7O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 378.2；實驗值：378.2。

步驟9：4-[-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-

{1-[(2S)-2-羥丙基]氮雜環丁烷-3-基}-3-甲氧基-6-甲基苯甲腈

將4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-3-甲氧基-6-甲基苯甲腈雙(三氟乙酸鹽)(0.074 g，0.10 mmol)溶解於乙醇(3.0 mL)及DIPEA(0.071 mL，0.41 mmol)中且添加(*S*)-(-)-甲基環氧乙烷(0.0071 g，0.12 mmol)。反應於密封管中加熱至90℃且藉由LC/MS監測。在加熱6小時之後，反應不經處理即藉由在C-18管柱上進行製備型HPLC用水：乙腈梯度(pH 10緩衝)溶離純化得到呈白色非晶固體狀之標題化合物(0.018 g，40%)。產物分離為單一對映異構體。$C_{23}H_{30}N_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 436.2；實驗值：436.3。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.09 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.09-3.83 (m, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.58-3.51 (m, 1H), 3.12-2.95 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.71 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

實例316. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[6-(1-羥基-1-甲基乙基)吡啶-3-基]苯甲腈



步驟1. 5-溴-N-甲氧基-N-甲基吡啶-2-甲醯胺

添加*N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽(500 mg，5 mmol)至六氟磷酸*N,N,N',N'*-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲(1400 mg，3.7 mmol)、

N,N-二異丙基乙胺(1000 μL，7 mmol)及5-溴吡啶-2-甲酸(500 mg，2 mmol，Frontier Scientific目錄號B1704)於*N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物中。反應混合物在室溫下攪拌隔夜且根據LC/MS指示反應完成。反應於水與EtOAc之間分配。合併之有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮得到粗產物。產物藉由矽膠上之FCC用己烷: EtOAc(0-30%)梯度溶離純化得到5-溴-*N*-甲氧基-*N*-甲基吡啶-2-甲醯胺澄清油狀物(0.50 g，60%)。$C_8H_{10}BrN_2O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 244.9, 246.9；實驗值：244.9, 246.9。

步驟2. 1-(5-溴吡啶-2-基)乙酮

在0℃下逐滴添加3.0 M氯化甲基鎂之THF溶液(0.5 mL)至5-溴-*N*-甲氧基-*N*-甲基吡啶-2-甲醯胺(200 mg，0.8 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之混合物中。在室溫下攪拌1小時之後，反應用1 N NH_4Cl淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機層用鹽水洗滌且經$MgSO_4$乾燥，濃縮得到粗產物1-(5-溴吡啶-2-基)乙酮(0.15 g，90%)。C_7H_7BrNO之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 199.9, 201.9；實驗值：199.9, 201.9。

步驟3. 2-(5-溴吡啶-2-基)丙-2-醇

在0℃下逐滴添加3.0 M氯化甲基鎂之THF溶液(0.3 mL)至1-(5-溴吡啶-2-基)乙酮(100 mg，0.5 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之混合物中。在室溫下攪拌1小時之後，反應用1 N NH_4Cl淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機層用鹽水洗滌且經$MgSO_4$乾燥，濃縮得到粗2-(5-溴吡啶-2-基)丙-2-醇(0.1 g，100%)。$C_8H_{11}BrNO$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 215.9, 217.9；實驗值：215.8, 217.8。

步驟4. [6-(1-羥基-1-甲基乙基)吡啶-3-基]酮酸

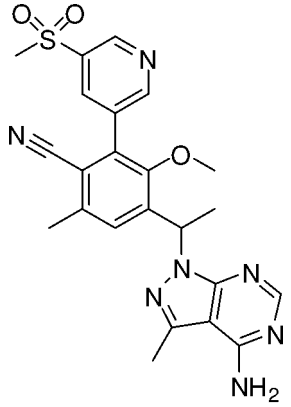
2-(5-溴吡啶-2-基)丙-2-醇(70 mg，0.3 mmol)、4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']聯[[1,3,2]二氧硼□東](90. mg，0.36 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(10 mg，0.01 mmol)及乙酸鉀(100 mg，1 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之混合物在120℃下加熱隔夜。根據LC/MS指示反應完成，在真空中濃縮得到粗[6-(1-羥基-1-甲基乙基)吡啶-3-基]酮朋酸。$C_8H_{13}BNO_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 182.1；實驗值：182.1。

步驟5. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[6-(1-羥基-1-甲基乙基)吡啶-3-基]苯甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

添加含碳酸鈉(10 mg，0.09 mmol)之水(0.5 mL)至4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-溴-6-氯-3-乙氧基苯甲腈(20 mg，0.04 mmol，來自實例43，步驟5之外消旋中間物)及[6-(1-羥基-1-甲基乙基)吡啶-3-基]酮朋酸(12 mg，0.069 mmol，實例306，步驟4)於乙腈(1 mL)中之混合物中。將反應混合物用N_2脫氣且添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(2 mg，0.002 mmol)。反應用N_2再次脫氣且加熱至100℃維持1小時。使反應冷卻至室溫且不經處理即藉由在C-18管柱上進行製備型HPLC用水;乙腈梯度(經TFA緩衝)溶離純化得到呈白色非晶固體狀之標題化合物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{25}H_{27}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 492.1；實驗值：492.1。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)δ 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.36 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.52-3.40 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.59 (s,

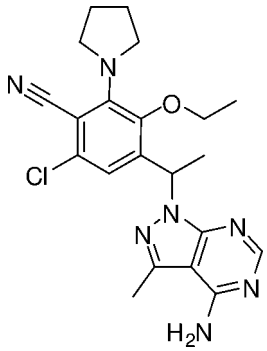
3H), 1.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.48 (d, *J* = 2.3 Hz, 6H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例317. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-3-甲氧基-6-甲基-2-[5-(甲基磺醯基)吡啶-3-基]苯甲腈



使用與實例314類似之程序，但在步驟3中使用碘代甲烷替代碘代乙烷製備4-乙醯基-2-碘-3-甲氧基-6-甲基苯甲腈，且使用3-(甲基磺醯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶替代{6-[(二甲基胺基)羰基]吡啶-3-基}酮朋酸(來自步驟4之外消旋中間物)，製備標題化合物4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-3-甲氧基-6-甲基-2-[5-(甲基磺醯基)吡啶-3-基]苯甲腈。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{23}H_{24}N_7O_3S$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 478.1；實驗值：478.2。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD)δ 9.24 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.56 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.98 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

實例318. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-吡咯啶-1-基苯甲腈



步驟1. 4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-碘苯甲腈

4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-碘苯甲腈係藉由實例43，步驟1及步驟2中所述之類似方法，但使用*N*-碘丁二醯亞胺來製備。$C_{11}H_{10}ClINO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 349.9；實驗值：350.0。

步驟2. 4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-吡咯啶-1-基苯甲腈

將4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-碘苯甲腈(0.20 g，0.57 mmol)與吡咯啶(0.052 mL，0.63 mmol)組合於含碳酸銫(0.19 g，0.57 mmol)之*N,N*-二甲基甲醯胺(2.0 mL)中且在密封管中加熱至120℃。在加熱18小時之後，使反應冷卻，溶解於乙酸乙酯中，用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮得到呈深色油狀之粗產物。產物藉由矽膠上之FCC用己烷:乙酸乙酯梯度溶離純化得到呈油狀之4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-吡咯啶-1-基苯甲腈(0.045 g，27%)。$C_{15}H_{18}ClN_2O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 293.1；實驗值：293.1。

步驟3. 6-氯-3-乙氧基-4-(1-羥乙基)-2-吡咯啶-1-基苯甲腈

將4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-吡咯啶-1-基苯甲腈(0.045 g，0.15 mmol)溶解於甲醇(3 mL)中且在冰浴中冷卻。添加四氫硼酸鈉(0.0058 g，0.15 mmol)且藉由LC/MS監測反應。在攪拌1小時之後，反應溶解於乙酸乙酯中且用水、碳酸氫鈉、鹽水洗滌並經硫酸鎂乾燥得到呈澄清油狀之粗6-氯-3-乙氧基-4-(1-羥乙基)-2-吡咯啶-1-基苯甲腈(0.045 g，100%)。

$C_{15}H_{20}ClN_2O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 295.1；實驗值：295.1。

步驟4. 6-氯-4-(1-氯乙基)-3-乙氧基-2-吡咯啶-1-基苯甲腈

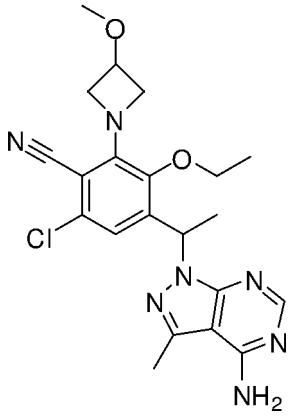
6-氯-3-乙氧基-4-(1-羥乙基)-2-吡咯啶-1-基苯甲腈(0.045 g，0.15 mmol)溶解於二氯甲烷(3.0 mL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(0.002 mL，0.03 mmol)中且在冰浴中冷卻。添加亞硫醯氯(0.017 mL，0.23 mmol)且藉由LC/MS監測反應。在攪拌2小時之後，反應完成。反應接著溶解於乙酸乙酯中，用碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮得到呈黃色油狀之粗6-氯-4-(1-氯乙基)-3-乙氧基-2-吡咯啶-1-基苯甲腈(0.048 g，100%)。$C_{15}H_{19}Cl_2N_2O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 313.1；實驗值：313.1。

步驟5. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-吡咯啶-1-基苯甲腈

將6-氯-4-(1-氯乙基)-3-乙氧基-2-吡咯啶-1-基苯甲腈(0.048 g，0.15 mmol，外消旋混合物)與3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.034 g，0.23 mmol)及碳酸銫(0.10 g，0.31 mmol)組合於*N,N*-二甲基甲醯胺(3.0 mL)中且在油浴中加熱至85℃。在加熱18小時之後，反應完成。粗反應不經處理即藉由在C-18管柱上進行製備型HPLC用水：乙腈梯度(pH 10緩衝)溶離純化得到呈白色非晶固體狀之標題化合物(0.012 g，18%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{21}H_{25}ClN_7O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 426.1；實驗值：426.1。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.71 (dp, *J* = 15.7, 8.1, 7.2 Hz, 4H), 3.49-3.35 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.00-1.76 (m, 4H), 1.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例319. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-

氯-3-乙氧基-2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)苯甲腈



步驟1. 4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)苯甲腈

向4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-碘苯甲腈(50 mg，0.1 mmol，實例318，步驟1)、3-甲氧基氮雜環丁烷鹽酸鹽(21 mg，0.17 mmol，Chem-Impex目錄號20140)及碳酸銫(70. mg，0.21 mmol)於1,4-二噁烷(4 mL)中之混合物中添加(9,9-二甲基-9H-□山□星-4,5-二基)雙(二苯基膦)(40 mg，0.07 mmol)及參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(60 mg，0.07 mmol)。反應混合物用N_2脫氣。在80℃下加熱反應2小時且藉由LC/MS監測。使反應冷卻至室溫，用水稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO4乾燥，過濾且濃縮得到粗產物。產物藉由矽膠上之FCC用(己烷:EtOAc 0-70%)梯度溶離純化得到呈澄清油狀之4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)苯甲腈(0.030 g，70%)。$C_{15}H_{18}ClN_2O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 309.1；實驗值：309.1。

步驟2. 6-氯-3-乙氧基-4-(1-羥乙基)-2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)苯甲腈

將4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)苯甲腈(30 mg，0.1 mmol)溶解於冷卻至0℃之甲醇(5 mL)中且添加四氫硼酸鈉(5.5

mg，0.14 mmol)。在0℃下攪拌反應1小時。反應於EtOAc與水之間分配。合併之有機層用水及飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮得到粗6-氯-3-乙氧基-4-(1-羥乙基)-2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)苯甲腈(0.030 g，100%)。$C_{15}H_{20}ClN_2O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 311.1；實驗值：311.1。

步驟3. 6-氯-4-(1-氯乙基)-3-乙氧基-2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)苯甲腈

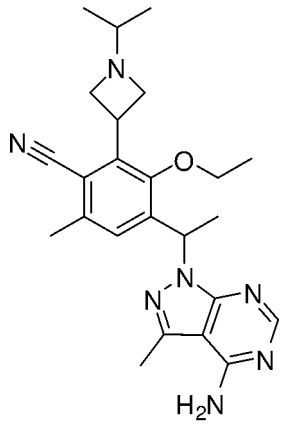
將6-氯-3-乙氧基-4-(1-羥乙基)-2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)苯甲腈(30 mg，0.1 mmol)(外消旋混合物)溶解於二氯甲烷(5 mL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(100 μL，1 mmol)中。在室溫下逐滴添加亞硫醯氯(18 μL，0.24 mmol)且攪拌反應2小時。反應用EtOAc稀釋，用水及飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮得到粗6-氯-4-(1-氯乙基)-3-乙氧基-2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)苯甲腈(0.030 g，100%)。$C_{15}H_{19}Cl_2N_2O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 329.1；實驗值：329.1。

步驟4. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)苯甲腈

添加碳酸銫(50 mg，0.2 mmol)至3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(16 mg，0.10 mmol)及6-氯-4-(1-氯乙基)-3-乙氧基-2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)苯甲腈(30 mg，0.09 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL，40 mmol)中之混合物中且反應在80℃下攪拌隔夜。混合物用EtOAc稀釋，用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮成粗產物。產物藉由在C-18管柱上進行製備型HPLC用水：乙腈梯度(pH 10緩衝)溶離純化得到呈白色非晶固體狀之標題化合物(0.007 g，20%)。產物以外消旋混合物形式分

離。$C_{21}H_{25}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 442.1；實驗值：442.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.18 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.58-4.44 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.13-4.01 (m, 2H), 3.81-3.62 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.69 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

實例320. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-3-乙氧基-2-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-6-甲基苯甲腈



步驟1：4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-3-乙氧基-6-甲基苯甲腈雙(三氟乙酸鹽)

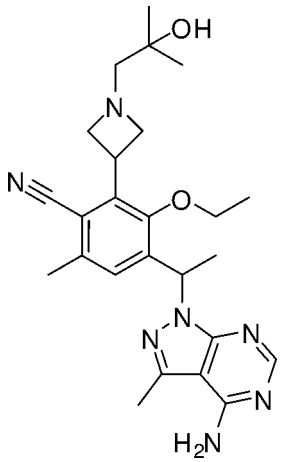
使用實例315中所述之方法，但在步驟3中使用碘代乙烷替代碘代甲烷，製備中間物4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-3-乙氧基-6-甲基苯甲腈雙(三氟乙酸鹽)。$C_{21}H_{26}N_7O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 392.2；實驗值：392.2。

步驟2. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-3-乙氧基-2-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-6-甲基苯甲腈

向4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-3-乙氧基-6-甲基苯甲腈(70 mg，0.2 mmol)於甲醇(50 mL)中之混合物中添加丙酮(0.1 mL，2 mmol)及氰基硼氫化鈉(17 mg，0.27

mmol)。在室溫下攪拌反應1小時，且根據LC/MS指示反應完成。反應用水淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮得到粗產物。產物藉由在C-18管柱上進行製備型HPLC用水：乙腈梯度(pH 10緩衝)溶離純化得到呈白色非晶固體狀之標題化合物(0.030 g，40%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{24}H_{32}N_7O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 434.2；實驗值：434.3。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD)δ 8.17 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.17-3.98 (m, 4H), 3.90-3.71 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.46 (s, 4H), 1.84 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.03 (dd, *J* = 6.2, 1.4 Hz, 6H)。

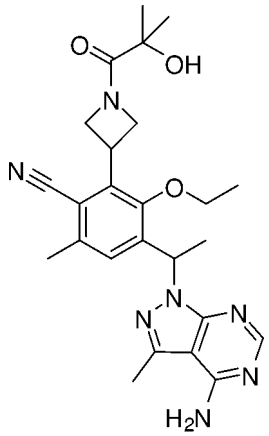
實例321. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-3-乙氧基-2-[1-(2-羥基-2-甲基丙基)氮雜環丁烷-3-基]-6-甲基苯甲腈



在室溫下使4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-3-乙氧基-6-甲基苯甲腈(0.055 g，0.14 mmol，來自實例320，步驟1之對掌性中間物)與四氫呋喃(22 mL)、DIPEA(0.049 mL，0.28 mmol)及2,2-二甲基-環氧乙烷(0.018 mL，0.21 mmol)組合。加熱反應至95℃且攪拌隔夜。使反應冷卻至室溫且不經處理即藉由在C-18管柱上進行製備型HPLC用水:乙腈梯度(pH 10緩衝)溶離純化得到呈白色非晶

固體狀之標題化合物(0.035 g，50%)。產物分離為單一對映異構體。$C_{25}H_{34}N_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 464.3；實驗值：464.3。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.09 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.21 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.00 (m, 4H), 3.81-3.54 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (bs, 2H), 1.70 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.04 (s, 6H)。

實例322. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-3-乙氧基-2-[1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)氮雜環丁烷-3-基]-6-甲基苯甲腈



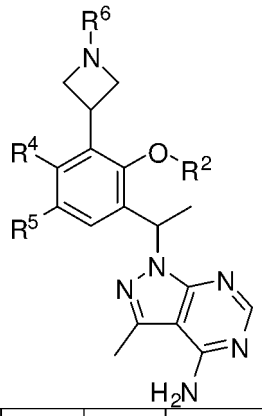
將4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-3-乙氧基-6-甲基苯甲腈(0.075 g，0.10 mmol，來自實例320，步驟1之對掌性中間物)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(3.0 mL)及DIPEA(0.089 mL，0.51 mmol)中且添加2-羥基-2-甲基-丙酸(0.013 g，0.12 mmol)及六氟磷酸*N,N,N',N'*-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲(0.058 g，0.15 mmol)。在室溫下攪拌反應18小時且且根據LC/MS指示反應完成。產物不經處理即藉由在C-18管柱上進行製備型HPLC用水：乙腈梯度(緩衝至pH 10)溶離純化得到呈白色非晶固體狀之標題化合物(0.025 g，51%)。產物分離為單一對映異構體。$C_{25}H_{32}N_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 478.2；實驗值：478.2。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.10 (s, 1H),

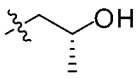
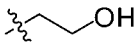
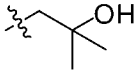
7.29 (s, 1H), 6.24 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.90-4.75 (m, 1H), 4.73-4.58 (m, 1H), 4.39 (p, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.30-4.05 (m, 2H), 3.75 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.72 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.35 (t, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。

合成之化合物

化合物實例326-344之實驗程序概述於表7及8中。

表7



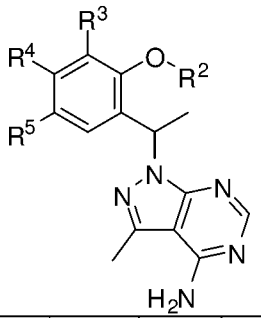
實例編號	名稱	R^2	R^4	R^5	R^6	鹽	程序[1]
326	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-3-乙氧基-2-{1-[(2S)-2-羥丙基]氮雜環丁烷-3-基}-6-甲基苯甲腈[3]	Et	CN	CH_3			321
327	4-[-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-3-乙氧基-2-[1-(2-羥乙基)氮雜環丁烷-3-基]-6-甲基苯甲腈[3]	Et	CN	CH_3			320
328	4-[-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-[1-(2-羥基-2-甲基丙基)氮雜環丁烷-3-基]-3-甲氧基-6-甲基苯甲腈[3]	CH_3	CN	CH_3			315

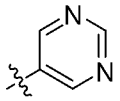
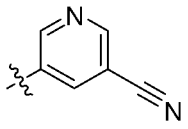
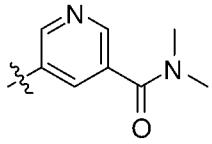
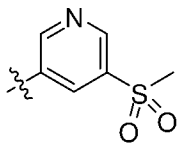
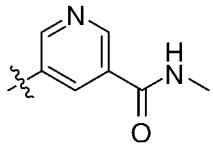
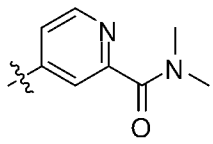
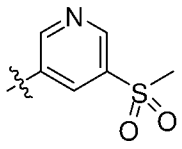
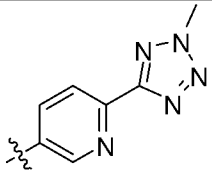
[1]根據所列化合物之實驗程序合成；

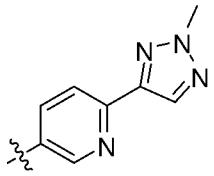
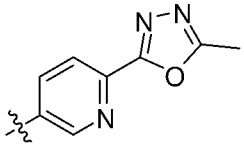
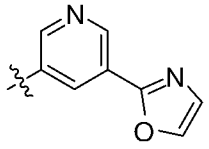
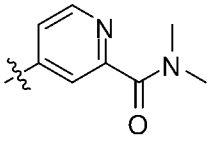
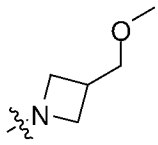
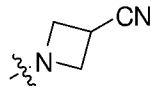
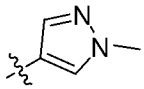
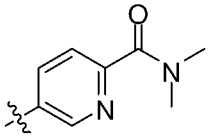
[2]化合物以外消旋混合物形式分離；

[3]化合物分離為單一對映異構體。

表8



實例編號	名稱	R^2	R^4	R^5	R^3	鹽	程序[1]
329	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-嘧啶-5-基苯甲腈[2]	Et	CN	Cl		TFA	43
330	5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}菸鹼甲腈[3]	Et	CN	Cl		TFA	43
331	5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}-N,N-二甲基菸鹼醯胺[3]	Et	CN	Cl			43
332	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-甲氧基-2-[5-(甲基磺醯基)吡啶-3-基]苯甲腈[3]	Me	CN	Cl			313
333	5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺[2]	Et	CN	Cl			43
334	4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺[3]	Et	CN	Cl			43
335	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-3-乙氧基-6-甲基-2-[5-(甲基磺醯基)吡啶-3-基]苯甲腈[3]	Et	CN	CH_3			314
336	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基]苯甲腈[2]	Et	CN	Cl			43

實例編號	名稱	R^2	R^4	R^5	R^3	鹽	程序[1]
337	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[6-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基]苯甲腈[2]	Et	CN	Cl			43
338	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基]苯甲腈[2]	Et	CN	Cl			43
339	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[5-(1,3-噁唑-2-基)吡啶-3-基]苯甲腈[2]	Et	CN	Cl			43
340	4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氰基-2-乙氧基-5-甲基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺[3]	E t	CN	CH 3			314
341	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]苯甲腈[2]	Et	CN	Cl			321
342	1-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}氮雜環丁烷-3-甲腈[2]	Et	CN	Cl			319
343	4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-3-乙氧基-6-甲基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲腈[2]	Et	CN	CH 3			314
344	5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氰基-2-甲氧基-5-甲基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺[3]	Me	CN	CH 3			317

[1]根據所列化合物之實驗程序合成；

[2]化合物以外消旋混合物形式分離；

[3]化合物分離為單一對映異構體。

分析資料

實例326-344之化合物之^{1}H NMR資料(Varian Inova 500光譜儀、

Mercury 400光譜儀、或Varian(或Mercury)300光譜儀)及LCMS質譜資料(MS)提供於表9中。

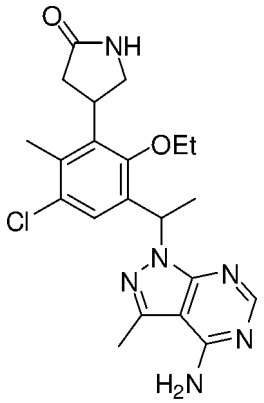
表9

實例編號	MS $[M+H]^+$	溶劑	MHz	^{1}H NMR光譜
329	435.1	DMSO-d_6	500	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.33 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.36 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.56 (td, J = 14.1, 7.0 Hz, 1H), 3.39 (dq, J = 14.1, 6.9 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.81 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。
330	459.1	DMSO-d_6	500	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.18 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.63 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.38 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.56-3.44 (m, 1H), 3.43-3.33 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.83 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。
331	505.2	DMSO-d_6	300	^{1}H NMR (300 MHz, dmso) δ 8.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 6.33 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.79 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。
332	498.1	DMSO-d_6	500	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.58 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.34 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.81 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。
333	491.1	CD_3OD	300	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 6.47 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.64-3.38 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.93 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。
334	505.2	CD_3OD	300	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.80 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.47 (m, J = 7.1 Hz, 1H), 3.69-3.42 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.92 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。
335	492.2	DMSO-d_6	300	^{1}H NMR (300 MHz, dmso) δ 9.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.34 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.57-3.42 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.30-3.19 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.79 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

336	516.1	DMSO-d_6	300	^{1}H NMR (300 MHz, dmso) δ 8.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.35 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 3H), 3.64-3.47 (m, 1H), 3.44-3.33 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.80 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。
337	515.2	DMSO-d_6	400	^{1}H NMR (400 MHz, dmso) δ 8.78 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12-8.08 (m, 2H), 8.04 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.35 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.44 (ddd, J = 57.4, 9.1, 7.0 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.80 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。
338	516.2	CD_3OD	300	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.93 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.49 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.72-3.55 (m, 1H), 3.55-3.40 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.94 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.04 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。
339	501.2	DMSO-d_6	400	^{1}H NMR (400 MHz, dmso) δ 9.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.56 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 6.36 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 9.1, 7.0 Hz, 1H), 3.47-3.33 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.80 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。
340	485.2	CD_3OD	300	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.77 (dd, J = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.46 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.63-3.39 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.92 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.04 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。
341	456.2	DMSO-d_6	500	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.11 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.18 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.08-3.97 (m, 2H), 3.82-3.62 (m, 2H), 3.51 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.69 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。
342	437.1	CD_3OD	300	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.30 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.46 (ddd, J = 8.3, 6.0, 1.9 Hz, 2H), 3.94-3.56 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.78 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。
326	450.3	DMSO-d_6	300	^{1}H NMR (300 MHz, dmso) δ 8.09 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.21 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.41 (bs, 1H), 4.02 (m, J = 20.9 Hz, 3H), 3.81-3.47 (m, 3H), 3.14 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.34 (s, 5H), 1.70 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

343	417.3	CD_3OD	300	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.60-3.41 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.84 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。
327	436.2	DMSO-*d*$_6$	300	^{1}H NMR (300 MHz, dmso) δ 8.09 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.39 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.10-3.81 (m, 3H), 3.69 (dt, *J* = 15.5, 7.8 Hz, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.12-2.97 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.45-2.38 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.31 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。
344	471.2	DMSO-*d*$_6$	300	^{1}H NMR (300 MHz, dmso) δ 8.67 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.32 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.79 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。
328	450.2	DMSO-*d*$_6$	300	^{1}H NMR (300 MHz, dmso) δ 8.08 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.21 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 4.03-3.91 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.15-3.02 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (s, 2H), 1.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.03 (s, 6H)。

實例310及311. 4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}吡咯啶-2-酮之非對映異構體



步驟1. 1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙醇

所要化合物係根據實例212，步驟4之程序(外消旋混合物)，使用1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙酮替代3-(3-乙醯基-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯作為起始物質製備成對映異構體之96:4混合物，產率94%(RT = 3.56分鐘及4.28分鐘；Chiral Technologies

ChiralPak AD-H管柱，20×250 mm，5微米粒度，用含5%乙醇之己烷在1 ml/min下溶離)。$C_{11}H_{13}ClIO$之LCMS：$(M-(OH))^+$: m/z = 323.0；實驗值：322.9。

步驟2. 1-[1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

所要化合物係根據實例212，步驟5之程序，使用1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙醇(來自步驟1之96:4混合物)替代3-[3-氯-2-氰基-6-乙氧基-5-(1-羥乙基)苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯作為起始物質製備成單一對映異構體，產率32%(所要峰1，滯留時間= 3.39分鐘；ChiralPak IA管柱，20×250 mm，5微米粒度，用含3%乙醇之己烷在18 ml/min下溶離)。$C_{17}H_{20}ClIN_5O$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 472.0；實驗值：472.0。

步驟3. (2E)-3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}丙烯酸甲酯

將密封管中的1-[1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(來自步驟2之峰1單一異構體)(0.61 g，1.3 mmol)於乙腈(7.4 mL)中之懸浮液用氮氣脫氣且用三苯膦(0.048 g，0.18 mmol)、丙烯酸甲酯(0.41 mL，4.5 mmol)及乙酸鈀(0.029 g，0.13 mmol)處理，隨後用三乙胺(0.54 mL，3.9 mmol)處理且在100℃下加熱16小時。冷卻反應混合物至室溫，過濾，且固體用乙腈洗滌。濾液濃縮成殘餘物。粗物質藉由急驟管柱層析使用含乙酸乙酯(含有3%甲醇)之己烷(0%-100%)純化得到所要產物(0.40 g，72%)。$C_{21}H_{25}ClN_5O_3$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 430.2；實驗值：430.2。

步驟4. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-

5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-4-硝基丁酸甲酯之非對映異構體

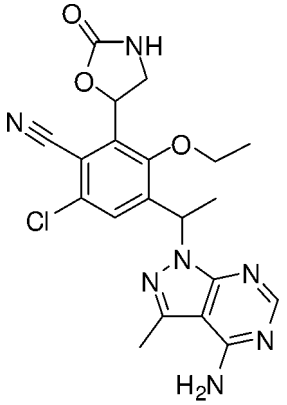
(2*E*)-3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}丙烯酸甲酯(0.40, g，0.93 mmol)於硝基甲烷(6.3 mL)中之溶液用1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(0.14 mL，0.93 mmol)處理且在90℃下攪拌22小時。濃縮反應混合物，用甲醇稀釋，且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用含乙腈之具有0.1%三氟乙酸之水在流速60 mL/min下溶離)純化。濃縮LCMS溶離份以移除乙腈，用固體碳酸氫鈉處理，且萃取至乙酸乙酯中。濃縮乙酸乙酯得到呈非對映異構體之混合物形式之所要產物(0.22 g，48%)。$C_{22}H_{28}ClN_6O_5$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 491.2；實驗值：491.2。

步驟5. 4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}吡咯啶-2-酮之非對映異構體

3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-4-硝基丁酸甲酯(0.089 g，0.18 mmol)於甲醇(1.3 mL)中之溶液用氯化鎳六水合物(0.087 g，0.36 mmol)處理且攪拌5分鐘。冷卻反應混合物至0℃，用四氫硼酸鈉(0.073 g，1.9 mmol)分四份處理，且在室溫下攪拌30分鐘。在60℃下加熱反應混合物1.5小時，冷卻至室溫，用飽和碳酸氫鈉溶液(10 mL)及二氯甲烷(25 mL)稀釋，且經矽藻土過濾。矽藻土用二氯甲烷洗滌且濾液轉移至分液漏斗中。分離有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮成殘餘物。粗殘餘物用甲醇稀釋且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要峰1非對映異構體(16 mg，21%)及峰2非對映異構體(19 mg，24%)。峰1(化合物310)：^{1}H NMR (300

MHz, DMSO-d_6)δ 8.10 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.21 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.38-4.22 (m, 1H), 3.93-3.80 (m, 1H), 3.79-3.67 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.29 (dd, J = 17.5, 8.3 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.70 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。$C_{21}H_{26}ClN_6O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 429.2；實驗值：429.2。峰2(化合物311)：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.20 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.38-4.22 (m, 1H), 3.90-3.68 (m, 2H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.28-3.17 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.32 (dd, J = 17.3, 8.5 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.69 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。$C_{21}H_{26}ClN_6O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 429.2；實驗值：429.2。

實例323. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-(2-側氧基-1,3-噁唑啶-5-基)苯甲腈



步驟1. 4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-乙烯基苯甲腈

4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-碘苯甲腈(1.3 g，3.6 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼□東(740 μL，4.3 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(100 mg，0.20 mmol)及碳酸鉀(1.5 g，11 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)及水(10 mL)中之混合物在80

℃下加熱隔夜。冷卻混合物至室溫且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。使用含乙酸乙酯之己烷(0-20%)在矽膠上純化得到所要化合物，780 mg，87%。$C_{13}H_{13}ClNO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 250.1；實驗值：250.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.78 (s, 1 H), 6.83 (m, 1 H), 6.10 (m, 1 H), 5.83 (m, 1 H), 3.84 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 1.22 (m, 3 H)。

步驟2. [2-(3-乙醯基-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基)-2-羥乙基]胺基甲酸第三丁酯

添加0.2 M四氧化鋨之水溶液(0.5 mL)至[(4-氯苯甲醯基)氧基]胺基甲酸第三丁酯(參考Lawrence Harris, J. Org.Chem, 2011, 76, 358-372)(0.91 g，3.3 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中且攪拌10分鐘。添加4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-乙烯基苯甲腈(0.56 g，2.2 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液至胺基甲酸酯溶液中，隨後添加水(2 mL)且反應在室溫下攪拌3小時。反應用飽和10 M二亞硫酸二鉀水溶液(12 mL)淬滅且攪拌5分鐘。添加水且反應混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物用飽和碳酸氫鈉溶液、鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。使用含乙酸乙酯之己烷(0-100%)在矽膠上純化得到呈外消旋混合物形式之所要化合物，610 mg，72%。$C_{18}H_{24}ClN_2O_5$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 383.1；實驗值：383.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 (s, 1 H), 7.03 (br s, 1 H), 5.68 (br s, 1 H), 3.96 (m, 1 H), 3.69 (m, 1 H), 3.31 (m, 1 H), 3.19 (m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 1.30 (m, 12 H)。

步驟3. 4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-(2-側氧基-1,3-噁唑啶-5-基)苯甲腈

[2-(3-乙醯基-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基)-2-羥乙基]胺基甲酸第三丁酯(290 mg，0.76 mmol)(來自步驟2之外消旋混合物)用4.0 M氯化氫之1,4-二噁烷溶液(6.1 mL)處理15分鐘且蒸發混合物。將殘餘物溶解於四氫呋喃(2.3 mL)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.66 mL，3.8 mmol)中。添加*N,N*-羰基二咪唑(250 mg，1.5 mmol)且反應混合物在70℃下回流隔夜。蒸發反應混合物。使用含乙酸乙酯之己烷(0-100%)在矽膠上純化得到呈外消旋混合物形式之所要化合物，110 mg，47%。$C_{14}H_{14}ClN_2O_4$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 309.1；實驗值：309.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.00 (br s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 5.99 (m, 1 H), 3.89 (m, 1 H), 3.81 (m, 2 H), 3.52 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 1.23 (m, 3 H)。

步驟4. 6-氯-3-乙氧基-4-(1-羥乙基)-2-(2-側氧基-1,3-噁唑啶-5-基)苯甲腈

在0℃下添加四氫硼酸鈉(19 mg，0.50 mmol)至4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-(2-側氧基-1,3-噁唑啶-5-基)苯甲腈(100 mg，0.34 mmol)(來自步驟3之外消旋混合物)於甲醇(1.6 mL，38 mmol)中之混合物中且在室溫下攪拌反應混合物10分鐘並蒸發。殘餘物用乙酸乙酯稀釋，用1 N HCl、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮得到呈四種非對映異構體之混合物形式之所要化合物，58 mg，55%。$C_{14}H_{16}ClN_2O_4$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 311.1；實驗值：311.1。

步驟5. 6-氯-4-(1-氯乙基)-3-乙氧基-2-(2-側氧基-1,3-噁唑啶-5-基)苯甲腈

向6-氯-3-乙氧基-4-(1-羥乙基)-2-(2-側氧基-1,3-噁唑啶-5-基)苯甲腈(58 mg，0.19 mmol)(來自步驟4之四種非對映異構體之混合物)、*N,N*-二

甲基甲醯胺(36 μL)於二氯甲烷(1 mL)中之混合物中添加亞硫醯氯(40. μL，0.56 mmol)且在室溫下攪拌混合物20分鐘。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和碳酸氫鈉、水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮得到呈四種非對映異構體之混合物形式之所要化合物，55 mg，91%。$C_{14}H_{15}Cl_2N_2O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 329.0；實驗值：329.1。

步驟6. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-(2-側氧基-1,3-噁唑啶-5-基)苯甲腈

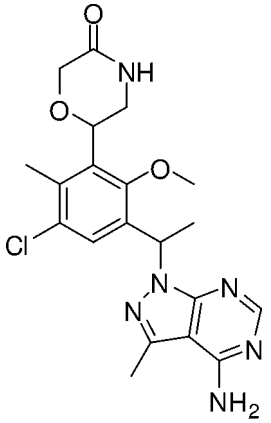
添加碳酸銫(0.11 g，0.34 mmol)至3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(30 mg，0.20 mmol)(來自步驟5之四種非對映異構體之混合物)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.91 mL)中之混合物中且攪拌10分鐘。向混合物中添加含6-氯-4-(1-氯乙基)-3-乙氧基-2-(2-側氧基-1,3-噁唑啶-5-基)苯甲腈(56 mg，0.17 mmol)之*N,N*-二甲基甲醯胺(1.0 mL)且在90℃下攪拌反應1小時。藉由製備型LCMS(pH 10)使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)進行純化得到作為以下之所要化合物：峰1(兩種非對映異構體之外消旋混合物)：$C_{20}H_{21}ClN_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 442.1；實驗值：442.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.17 (s, 1 H), 8.00 (br s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 6.25 (m, 1 H), 5.92 (m, 1 H), 3.90 (m, 3 H), 3.57 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 1.75 (m, 3 H), 1.40 (m, 3 H)；峰2(2種非對映異構體之外消旋混合物)：

$C_{20}H_{21}ClN_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 442.1；實驗值：442.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.12 (s, 1 H), 8.00 (br s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 6.23 (m, 1 H), 5.96 (m, 1 H), 3.85 (m, 3 H), 3.58 (m, 1 H),

2.58 (s, 3 H), 1.75 (m, 3 H), 1.40 (m, 3 H)。

使用含20%乙醇之己烷在Phenomenex Lux纖維素-1(21.2×250 mm，5微米粒度)上對峰2(兩種非對映異構體之外消旋混合物)進行對掌性純化得到峰3及峰4。峰3，滯留時間= 12.22分鐘(單一對映異構體)：$C_{20}H_{21}ClN_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 442.1；實驗值：442.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.12 (s, 1 H), 7.98 (br s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 6.23 (m, 1 H), 5.96 (m, 1 H), 3.85 (m, 3 H), 3.58 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 1.75 (m, 3 H), 1.40 (m, 3 H)。峰4，滯留時間= 16.25分鐘(單一對映異構體)。$C_{20}H_{21}ClN_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 442.1；實驗值：442.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.12 (s, 1 H), 7.98 (br s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 6.23 (m, 1 H), 5.96 (m, 1 H), 3.85 (m, 3 H), 3.58 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 1.75 (m, 3 H), 1.40 (m, 3 H)。

實例324. 6-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}嗎啉-3-酮



步驟1. 1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-乙烯基苯基)乙酮

1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙酮(2.6 g，9.5 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼□東(1.9 mL，11 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(400 mg，0.5

mmol)及碳酸鉀(4.0 g，29 mmol)於1,4-二噁烷(60 mL)及水(30 mL)中之混合物。在80℃下加熱所得混合物3小時。冷卻混合物至室溫且用乙酸乙酯萃取。使用含乙酸乙酯之己烷(0-20%)在矽膠上純化得到所要化合物，2.0 g，94%。$C_{12}H_{14}ClO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 225.1；實驗值：225.1。

步驟2. [2-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-2-羥乙基]胺基甲酸第三丁酯

添加0.2 M四氧化鋨之水溶液(1 mL)至[(4-氯苯甲醯基)氧基]胺基甲酸第三丁酯(2.0 g，7.2 mmol)(參考Lawrence Harris, J. Org.Chem, 2011, 76, 358-372)於乙腈(22 mL)中之溶液中且攪拌10分鐘。添加1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-乙烯基苯基)乙酮(1.1 g，4.8 mmol)於乙腈(22 mL)中之溶液至胺基甲酸酯溶液中，隨後添加水(5 mL)。在室溫下攪拌反應3小時。反應用飽和10 M二亞硫酸二鉀水溶液(25 mL)淬滅且攪拌5分鐘。添加水至反應中且混合物用乙酸乙酯萃取。有機萃取物用飽和碳酸氫鈉溶液、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。使用含乙酸乙酯之己烷(0-100%)在矽膠上純化得到呈外消旋混合物形式之所要化合物，1.2 g，69%。$C_{17}H_{24}ClNO_5Na$之LCMS計算值：$(M+Na)^+$: m/z = 380.1；實驗值：380.1。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.48 (s, 1 H), 6.80 (m, 1 H), 5.50 (br s, 1 H), 5.20 (br s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.32 (m, 1 H), 3.22 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 1.32 (s, 9 H)。

使用含8%乙醇之己烷在流速18 mL/min下在ChiralPak AD-H(20×250 mm，Chiral Technologies，5微米粒度)上進行對掌性純化得到峰1(單一對映異構體)(滯留時間= 9.86分鐘)及峰2(單一對映異構體)(滯留

時間= 11.47分鐘)。

步驟3. N-[2-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-2-羥乙基]-2-氯乙醯胺

[2-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-2-羥乙基]胺基甲酸第三丁酯(170 mg，0.47 mmol)(來自步驟2之峰1)用4.0 M氯化氫之1,4-二噁烷溶液(12 mL)處理15分鐘。蒸發溶劑，添加二氯甲烷(6 mL)及三乙胺(200 μL，1.4 mmol)且冷卻混合物至0℃。緩慢添加氯乙醯氯(45 μL，0.56 mmol)且在0℃下攪拌10分鐘。蒸發溶劑至乾燥。添加水且混合物用乙酸乙酯萃取。合併之萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且濃縮得到呈單一對映異構體形式之粗殘餘物。$C_{14}H_{17}Cl_2NO_4Na$之LCMS計算值：$(M+Na)^+$: m/z = 356.1；實驗值：356.1。

步驟4. 6-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)嗎啉-3-酮

向*N*-[2-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-2-羥乙基]-2-氯乙醯胺(170 mg，0.50 mmol)(來自步驟3之單一對映異構體)於四氫呋喃(4 mL)中之在0℃下冷卻的溶液中添加氫化鈉(於礦物油中之60%分散液；39 mg，1.0 mmol)之混合物且攪拌1小時。反應用水淬滅且用乙酸乙酯萃取。合併之萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且濃縮得到呈單一對映異構體形式之粗殘餘物，61 mg，41%。$C_{14}H_{17}ClNO_4$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 298.1；實驗值：298.1。

步驟5. 6-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]嗎啉-3-酮

在0℃下向6-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)嗎啉-3-酮(27 mg，0.090 mmol)(來自步驟4之單一對映異構體)於甲醇(2 mL)中之溶液中添加四氫硼酸鈉(6.8 mg，0.18 mmol)且攪拌1小時。藉由製備型

LCMS(pH 10)純化得到呈兩種非對映異構體之外消旋混合物形式之所要化合物，20 mg，76%。$C_{14}H_{17}ClNO_3$之LCMS計算值：$(M-OH)^+$: m/z = 282.1；實驗值：282.1。

步驟6. 6-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]嗎啉-3-酮

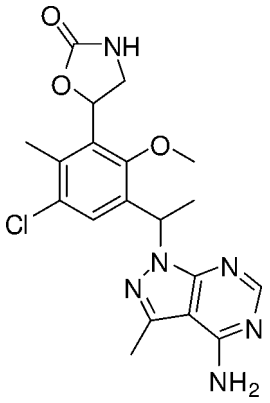
在室溫下攪拌亞硫醯氯(15 μL，0.21 mmol)及*N,N*-二甲基甲醯胺(10.0 μL)之混合物10分鐘。添加6-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]嗎啉-3-酮(19.0 mg，0.0634 mmol)(來自步驟5之兩種非對映異構體之外消旋混合物)於二氯甲烷(1.0 mL)中之溶液且混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和碳酸氫鈉、水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮得到呈兩種非對映異構體之外消旋混合物形式之所要化合物，19 mg，94%。$C_{14}H_{17}ClNO_3$之LCMS計算值：$(M-Cl)^+$: m/z = 282.1；實驗值：282.1。

步驟7. 6-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}嗎啉-3-酮

在140℃下加熱6-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]嗎啉-3-酮(19.0 mg，0.0597 mmol)(來自步驟6之兩種非對映異構體之外消旋混合物)、3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(11 mg，0.072 mmol)、碳酸銫(29 mg，0.090 mmol)及碘化鉀(0.99 mg，0.006 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.19 mL)中之混合物1小時。混合物用乙醚稀釋，用水洗滌，濃縮且藉由製備型LCMS(pH 10)使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)進行純化得到2.5 mg，10%之峰1(單一對映異構體，滯留時間10.15分鐘)：$C_{20}H_{24}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 431.2；實驗值：431.1，及2.7 mg，10%

之峰2(單一對映異構體，滯留時間10.76分鐘)：$C_{20}H_{24}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 431.2；實驗值：431.1。

實例325. 5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-1,3-噁唑啶-2-酮



步驟1. 5-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-1,3-噁唑啶-2-酮

向[2-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-2-羥乙基]胺基甲酸第三丁酯(140 mg，0.40 mmol)(峰1，來自實例324，步驟2之單一對映異構體)於四氫呋喃(2.5 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.35 mL，2.0 mmol)及*N,N*-羰基二咪唑(130 mg，0.80 mmol)。使反應在70℃下回流10分鐘。蒸發反應至乾燥。使用含(0-50%)乙酸乙酯之己烷在矽膠上純化得到呈單一對映異構體形式之所要化合物，78 mg，69%。$C_{13}H_{15}ClNO_4$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 284.1；實驗值：284.1。

步驟2. 5-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]-1,3-噁唑啶-2-酮

在0℃下向5-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-1,3-噁唑啶-2-酮(21 mg，0.072 mmol)(來自步驟1之單一對映異構體)於甲醇(1 mL)中之溶液中添加四氫硼酸鈉(5.5 mg，0.14 mmol)。在0℃下攪拌混合物1小時。其用甲醇稀釋且使用pH 10緩衝液經製備型LCMS純化得到呈兩種非對映異構體之外消旋混合物形式之所要化合物，17 mg，83%。$C_{13}H_{15}ClNO_3$

之LCMS計算值：$(M-OH)^+$: m/z = 268.1；實驗值：268.1。

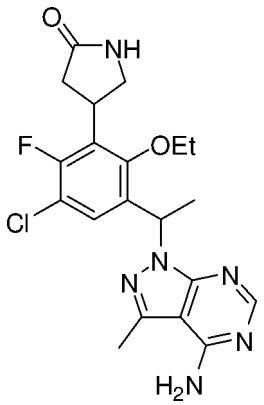
步驟3. 5-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]-1,3-噁唑啶-2-酮

在室溫下攪拌三聚氯化氰(16 mg，0.084 mmol)及*N,N*-二甲基甲醯胺(15 μL)之混合物10分鐘。添加5-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]-1,3-噁唑啶-2-酮(16 mg，0.056 mmol)(來自步驟2之兩種非對映異構體之外消旋混合物)於二氯甲烷(0.3 mL)中之溶液且反應在室溫下攪拌隔夜。添加亞硫醯氯(12 μL，0.17 mmol)且攪拌10分鐘。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和碳酸氫鈉、水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮得到呈兩種非對映異構體之外消旋混合物形式之所要化合物，17 mg，100%。$C_{13}H_{16}Cl_2NO_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 304.0；實驗值：304.1。

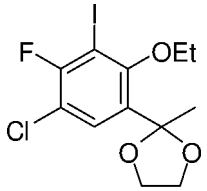
步驟4. 5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-1,3-噁唑啶-2-酮

在140℃下加熱5-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]-1,3-噁唑啶-2-酮(17 mg，0.056 mmol)(來自步驟3之兩種非對映異構體之外消旋混合物)、3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(10 mg，0.067 mmol)、碳酸銫(27 mg，0.084 mmol)及碘化鉀(0.93 mg，0.0056 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.18 mL)中之混合物1小時。混合物用乙醚稀釋，用水洗滌，濃縮且藉由製備型LCMS(pH 10)純化得到呈兩種非對映異構體之外消旋混合物形式之所要化合物，2.2 mg，9%；$C_{19}H_{22}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 417.1；實驗值：417.1。

實例345-348. 4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}吡咯啶-2-酮之非對映異構體

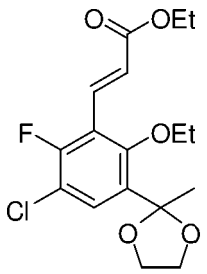


步驟1. 1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙醇



1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-碘苯基)乙酮(20.0 g，58.4 mmol；實例212，步驟1)及1,2-乙烷二醇(6.5 mL，120 mmol)於甲苯(190 mL)中之溶液用對甲苯磺酸單水合物(1.1 g，5.8 mmol)處理。向燒瓶配備填充有篩之迪安-斯達克分水器(Dean-Stark trap)，且回流3小時。冷卻反應混合物且添加至冰冷飽和碳酸氫鈉溶液(250 mL)中並用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮得到粗橙色油狀物。粗物質藉由急驟管柱層析使用含乙酸乙酯之己烷(0%-20%)純化得到所要產物(22 g，99%)。$C_{12}H_{14}ClFIO_3$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 387.0；實驗值：386.9。

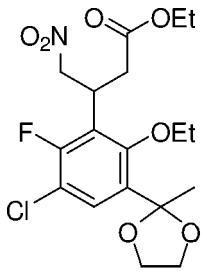
步驟2. (2E)-3-[3-氯-6-乙氧基-2-氟-5-(2-甲基-1,3-二氧戊環-2-基)苯基]丙烯酸乙酯



將2-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-碘苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊環(22 g，58

mmol)(來自步驟1)、(2*E*)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)丙烯酸乙酯(16 mL，70 mmol)及碳酸鉀(24 g，170 mmol)於1,4-二噁烷(230 mL)及水(110 mL)中之混合物用氮氣脫氣10分鐘。反應混合物用[1,1'-雙(二苯基膦基\)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(2.4 g，2.9 mmol)處理，用氮氣再脫氣10分鐘，且在80℃下加熱2小時。反應混合物經矽藻土過濾且用乙酸乙酯(300 mL)洗滌。濾液傾入水(400 mL)中。分離水層且再用乙酸乙酯(300 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮得到粗製棕色固體。粗物質藉由急驟管柱層析使用含乙酸乙酯之己烷(0%-30%)純化得到所要產物(20 g，96%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.74 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 16.5, 0.9 Hz, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.10-3.99 (m, 2H), 3.91 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.87-3.76 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。$C_{17}H_{21}ClFO_5$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 359.1；實驗值：359.1。

步驟3. 3-[3-氯-6-乙氧基-2-氟-5-(2-甲基-1,3-二氧戊環-2-基)苯基]-4-硝基丁酸乙酯



(2*E*)-3-[3-氯-6-乙氧基-2-氟-5-(2-甲基-1,3-二氧戊環-2-基\)苯基]丙烯酸乙酯(10 g，28 mmol)(來自步驟2)於硝基甲烷(100 mL)中之溶液用1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(4.6 mL，31 mmol)處理且在60℃下攪拌15小時。反應混合物傾入水(400 mL)中且用乙酸乙酯(2 × 300 mL)萃取。

專利案號：107136772
原申請案號：106144503
公告本
分割案
I673272

【發明摘要】

【中文發明名稱】

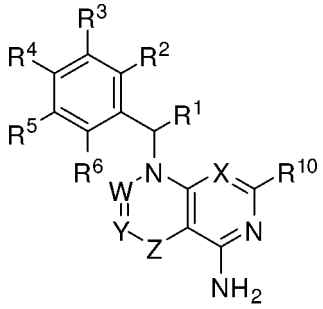
作為PI3K抑制劑之雜環基胺

【英文發明名稱】

HETEROCYCLYLAMINES AS PI3K INHIBITORS

【中文】

本發明提供式I之雜環基胺衍生物：

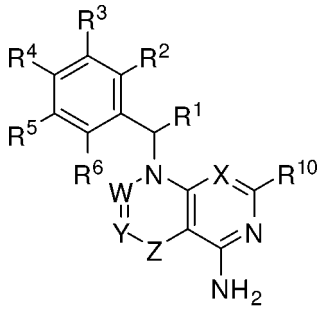


I

其中變數係在本文中定義，該等衍生物調節磷酸肌醇3-激酶(PI3K)之活性且適用於治療與PI3K之活性相關之疾病，包括（例如）發炎性病症、免疫基病症、癌症及其他疾病。

【英文】

The present invention provides heterocyclylamine derivatives of Formula I:



I

wherein the variables are defined herein, that modulate the activity of

phosphoinositide 3-kinases (PI3Ks) and are useful in the treatment of diseases related to the activity of PI3Ks including, for example, inflammatory disorders, immune-based disorders, cancer, and other diseases.

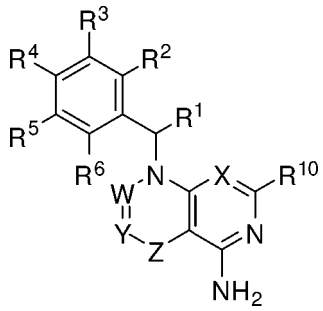
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

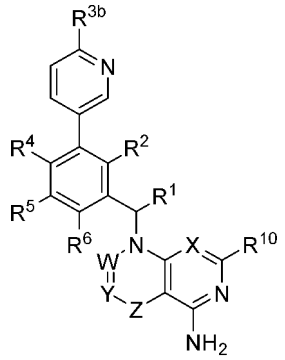


I

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種下式化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



其中：

X為CR^9或N；

W為CR^7或N；

Y為CR^8、CR^{8a}或N；

Z為鍵結或C(=O)；

其限制條件為-W=Y-Z-為$-CR^7=CR^8$-、$-N=CR^8$-、$-CR^7=CR^{8a}$-C(=O)-、$-N=CR^{8a}$-C(=O)-或$-CR^7=N$-C(=O)-；

R^1為C_{1-3}烷基；

R^2為鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}鹵烷氧基、苯基或5-6員雜芳基；其中該苯基及5-6員雜芳基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自鹵基、OH、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基及C_{1-4}鹵烷氧基之取代基取代；

R^4為H、鹵基、OH、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}鹵烷氧基；

R^5為鹵基、OH、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷氧基或環丙基；

R^6為H、鹵基、OH、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}鹵烷氧基；

R^7為H或C_{1-4}烷基；

R^8為H、鹵基、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、Cy^2、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(=O)R^{b2}$、$C(=O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=O)OR^{a2}$、$OC(=O)R^{b2}$、$OC(=O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$、$NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^e)R^{b2}$、$C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(=O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(=O)R^{b2}$、$S(=O)_2R^{b2}$或$S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$；其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之$R^{11}$基團取代；

R^{8a}為H、鹵基、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、Cy^2、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^2、$C(=O)R^{b2}$、$C(=O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=O)OR^{a2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$、$NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(=O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(=O)R^{b2}$、$S(=O)_2R^{b2}$或$S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$；其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之$R^{11}$基團取代；

R^9為H、鹵基、OH、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}鹵烷氧基；

R^{10}為H或C_{1-4}烷基；

各R^e獨立地選自H、CN、OH、C_{1-4}烷基及C_{1-4}烷氧基；

各R^{3b}獨立地選自Cy^1、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^1、鹵基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(=O)R^{b1}$、

$C(=O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=O)OR^{a1}$、$OC(=O)R^{b1}$、$OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$、$NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e})R^{b1}$、$C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(=O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(=O)R^{b1}$、$S(=O)_2R^{b1}$及$S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$；其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基各自視情況經1、2或3個獨立選擇之$R^{11}$基團取代；

各Cy^1獨立地選自C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}及R^{d1}獨立地選自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基；其中該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基各自視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

或R^{c1}及R^{d1}連同其所連接之N原子一起形成4、5、6或7員雜環烷基，其視情況經-OH或C_{1-3}烷基取代；

各Cy^2獨立地選自C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基、5-6員雜芳基或9-10員雙環雜芳基，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{11}基團取代；

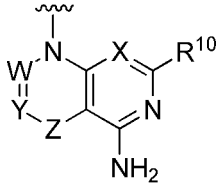
各R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}及R^{d2}獨立地選自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基；其中該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基各自視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

或R^{c2}及R^{d2}連同其所連接之N原子一起形成4、5、6或7員雜環烷基，其視情況經-OH或C_{1-3}烷基取代；且

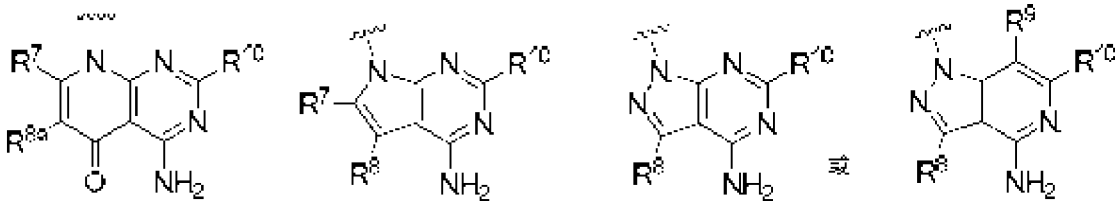
各R^{11}獨立地選自OH、NO_2、CN、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}鹵烷基、氰基-C_{1-3}烷基、HO-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基、硫基、C_{1-3}烷基硫基、C_{1-3}烷基亞磺醯基、C_{1-3}烷基磺醯基、胺甲醯基、C_{1-3}烷基胺甲醯基、二(C_{1-3}烷基)胺甲醯基、羧基、C_{1-3}烷基羰基、C_{1-4}烷氧基羰基、C_{1-3}烷基羰基胺基、C_{1-3}烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C_{1-3}烷基胺基磺醯基、二(C_{1-3}烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、C_{1-3}烷基胺基磺醯基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、C_{1-3}烷基胺基羰基胺基及二(C_{1-3}烷基)胺基羰基胺基。

【第2項】

如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該



部分為：



。

【第3項】

如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為甲基。

【第4項】

如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2為C_{1-3}烷氧基。

【第5項】

如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4為CN或C_{1-4}烷基。

【第6項】

如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5為鹵基。

【第7項】

如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5為Cl。

【第8項】

如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^6為H。

【第9項】

如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^7為H。

【第10項】

如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^8為H、鹵基、CN、C_{1-6}烷基或Cy^2；其中Cy^2係選自C_{3-6}環烷基、苯基、5-6員雜芳基及4-7員雜環烷基，其各自視情況經1或2個獨立選擇之R^{11}基團取代。

【第11項】

如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^8為H、鹵基、CN、C_{1-6}烷基或Cy^2；其中Cy^2係選自C_{3-6}環烷基、苯基、5-6員雜芳基或4-7員雜環烷基，其各自視情況經1個選自以下之R^{11}取代：OH、CN、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、HO-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基、胺甲醯基、C_{1-3}烷基胺甲醯基及二(C_{1-3}烷基)胺甲醯基。

【第12項】

如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^8為H、鹵基、CN、甲基或Cy^2；其中Cy^2係選自環丙基、苯基、吡唑環、吡啶環或嘧啶環，其各自視情況經1個選自以下之R^{11}取代：OH、CN、氟基、甲基、2-羥乙基、二甲基胺甲醯基、胺基、甲基胺甲醯基及二甲基胺甲醯基。

【第13項】

如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{8a}為H、鹵基、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基或Cy^2。

【第14項】

如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{8a}為H或鹵基。

【第15項】

如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^9為H。

【第16項】

如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{10}為H。

【第17項】

如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各R^{11}獨立地為OH、CN、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、HO-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基、胺甲醯基、C_{1-3}烷基胺甲醯基或二(C_{1-3}烷基)胺甲醯基。

【第18項】

如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{3b}係選自由Cy^1、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^1、鹵基、CN、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、$C(=O)R^{b1}$、$C(=O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(=O)R^{b1}$及$S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$組成之群；其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代。

【第19項】

如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{3b}為$C(=O)NR^{c1}R^{d1}$。

【第20項】

如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^2為甲氧基或乙氧基；

R^{3b}為$C(=O)NR^{c1}R^{d1}$；

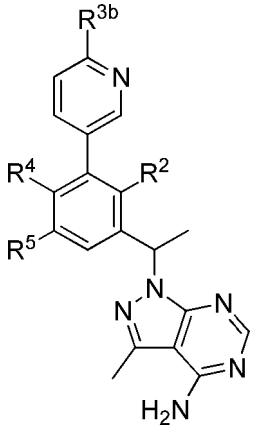
R^4為F、CN、甲基或乙基；且

R^5為F、Cl、甲基或乙基。

【第21項】

如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化

合物為式VIb化合物：



VIb

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第22項】

如申請專利範圍第21項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^2為甲氧基或乙氧基；

R^{3b}為$C(=O)NR^{c1}R^{d1}$；

R^4為F、CN、甲基或乙基；且

R^5為F、Cl、甲基或乙基。

【第23項】

如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自：

5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-3-碘-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-*N*-(2-羥乙基)吡啶甲醯胺；

4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*-(2-羥乙基)-*N*-甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-5-側氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(5*H*)-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-5-側氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(5*H*)-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*-甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-5-側氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(5*H*)-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-5-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基)-N,N-二甲基吡啶甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-5-側氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(5H)-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-(3-{1-[4-胺基-3-(3-氟苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-(3-{1-[4-胺基-3-(1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙

基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-(3-{1-[4-胺基-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-(3-{1-[4-胺基-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-(3-{1-[4-胺基-3-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-[3-(1-{4-胺基-3-[1-(2-羥乙基)-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基]-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-3-環丙基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-3-氰基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-(3-{1-[4-胺基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-{4-胺基-1-[1-(5-氯-3-{6-[(二甲基胺基)羰基]吡啶-3-基}-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙基]-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基}-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-(3-{1-[4-胺基-3-(5-氰基吡啶-3-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-(3-{1-[4-胺基-3-(2-胺基嘧啶-5-基)-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-3-{6-[(甲基胺基)羰基]吡啶-3-基}-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-3-吡啶-4-基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-3-吡啶-3-基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-3-{5-[(二甲基胺基)羰基]吡啶-3-基}-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-[3-(1-{4-胺基-3-[(3R)-3-羥基丁-1-炔-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基]-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-[3-(1-{4-胺基-3-[(3S)-3-羥基丁-1-炔-1-基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基]-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-3-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-(3-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-(3-{1-[4-胺基-3-(羥基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-

5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-[3-(1-{4-胺基-3-[(甲基胺基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基]-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-[3-(1-{4-胺基-3-[(二甲基胺基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基}乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基]-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-(3-{1-[4-胺基-3-(氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶甲醯胺；

2-[(5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-基)胺基]乙醇；

2-(5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)吡啶-2-基氧基)乙醇；

5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-(2,2-二氟乙氧基)-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶甲醯胺；

5-(3-{1-[4-胺基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基}-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶甲醯胺；

4-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶甲醯胺；

1-(1-(3-(6-胺基吡啶-3-基)-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-N-甲基吡啶甲醯胺；

1-(1-(5-氯-3-(6-(二甲基胺基)吡啶-3-基)-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-N-甲基吡啶甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氰基-2-乙氧基-5-甲基苯基}-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[6-(1-羥基-1-甲基乙基)吡啶-3-基]苯甲腈；

4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基]苯甲腈；

4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[6-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基]苯甲腈；

4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基]苯甲腈；

5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氰基-2-乙氧基-5-甲基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-(3-{1-[4-胺基-5-側氧基-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(5H)-基]乙基}-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺；及

5-{3-[1-(4-胺基-6-甲基-5-側氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(5H)-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第24項】

如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其為5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基}-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

【第25項】

如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其為5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氰基-2-乙氧基-5-甲基苯基}-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

【第26項】

一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第1項至第25項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【第27項】

一種如申請專利範圍第1項至第25項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備抑制PI3K激酶之活性之藥物。

【第28項】

如申請專利範圍第27項之用途，其中該PI3K係選自由PI3Kα、PI3Kβ、PI3Kγ及PI3Kδ組成之群。

【第29項】

如申請專利範圍第27項之用途，其中該PI3K包含突變。

【第30項】

如申請專利範圍第27項之用途，其中該化合物為對PI3Kδ之選擇性超過對PI3Kα、PI3Kβ及PI3Kγ中之一或多者之選擇性的選擇性抑制劑。

【第31項】

一種如申請專利範圍第1項至第25項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備治療患者之疾病之藥物，其中該疾病為骨關節炎、再狹窄、動脈粥樣硬化、骨病症、關節炎、糖尿病性視網膜病變、牛皮癬、良性前列腺肥大、發炎、血管生成、胰臟炎、腎病、發炎性腸病、重症肌無力、多發性硬化症或休格連氏症候群(Sjögren's syndrome)。

【第32項】

如申請專利範圍第31項中任一項之用途，其中投與一種以上該等化合物。

【第33項】

如申請專利範圍第32項之用途，其中該化合物與抑制除PI3K激酶以外之激酶之激酶抑制劑組合投與。

【第34項】

一種如申請專利範圍第1項至第25項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備治療患者之免疫基(immune-based)疾病之藥物，其中該免疫基疾病為類風濕性關節炎、過敏、哮喘、腎絲球性腎炎、狼瘡、或與任何以上提及者相關之發炎。

【第35項】

一種如申請專利範圍第1項至第25項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備治療患者之癌症之藥物，其中該癌症為

乳癌、前列腺癌、結腸癌、子宮內膜癌、腦癌、膀胱癌、皮膚癌、子宮癌、卵巢癌、肺癌、胰臟癌、腎癌、胃癌或血液科癌症。

【第36項】

如申請專利範圍第35項之用途，其中該血液科癌症為急性髓母細胞性白血病、慢性骨髓性白血病或B細胞淋巴瘤。

【第37項】

如申請專利範圍第35項之用途，其中該血液科癌症為彌漫性大B細胞淋巴瘤。

【第38項】

一種如申請專利範圍第1項至第25項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備治療患者之肺病之藥物，其中該肺病為急性肺損傷(ALI)或成人呼吸窘迫症候群(ARDS)。