202334138

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202334138 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：111142228 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 11 月 04 日

(51)Int. Cl.： *C07D471/04 (2006.01)* *C07D487/04 (2006.01)*
A61K31/519 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/11/05 美國 63/276,478
2022/06/29 美國 63/356,906
2022/09/02 美國 63/403,565

(71)申請人：美商新領域醫藥公司 (美國) FRONTIER MEDICINES CORPORATION (US)
美國

(72)發明人：帕泰爾 史納赫 PATEL, SNAHEL (US)；田中裕子 TANAKA, HIROKO (JP)；艾爾藍森 丹尼爾 A ERLANSON, DANIEL A. (US)；歌肯 飛利浦 A GERKEN, PHILIP A. (US)；威登 約翰 C WIDEN, JOHN C. (US)；威廉斯 莫妮卡 珍 WILLIAMS, MONIKA JANE (US)；道特珊柯 艾琳娜 DOTSENKO, IRINA (RU)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：119 項 圖式數：0 共 1090 頁

(54)名稱

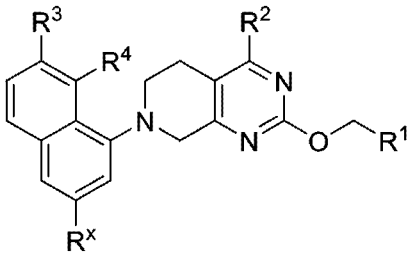
癌症治療方法

(57)摘要

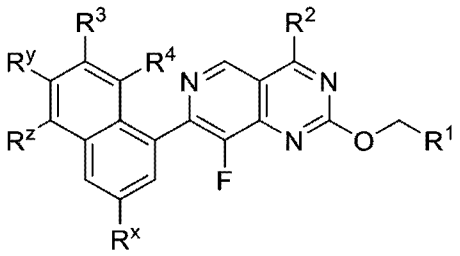
本揭示案提供適用於治療及抑制癌症，例如，適用於治療或抑制由 KRAS G12C 表徵之癌症的化合物及方法。亦提供含有此類化合物之醫藥組合物及用於製備此類化合物之製程。

The present disclosure provides compounds and methods useful in the treatment and suppression of cancer, for example, useful for treating or suppressing cancers characterized by KRAS G12C. Also provided are pharmaceutical compositions containing such compounds and processes for preparing such compounds.

特徵化學式：



(式 I)



(式 II)

【發明摘要】

【中文發明名稱】癌症治療方法

【英文發明名稱】METHODS FOR TREATMENT OF CANCER

【中文】

本揭示案提供適用於治療及抑制癌症，例如，適用於治療或抑制由 KRAS G12C 表徵之癌症的化合物及方法。亦提供含有此類化合物之醫藥組合物及用於製備此類化合物之製程。

【英文】

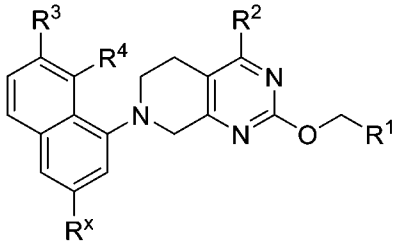
The present disclosure provides compounds and methods useful in the treatment and suppression of cancer, for example, useful for treating or suppressing cancers characterized by KRAS G12C. Also provided are pharmaceutical compositions containing such compounds and processes for preparing such compounds.

【指定代表圖】無

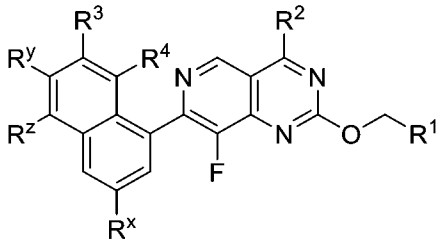
【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(式 I)



(式 II)

【發明說明書】

【中文發明名稱】癌症治療方法

【英文發明名稱】METHODS FOR TREATMENT OF CANCER

【技術領域】

【0001】　本揭示案提供適用於治療或癌症癌症且特別適用於治療或抑制由 KRAS G12C 突變體表徵之癌症的化合物。亦提供含有此類化合物之醫藥調配物、用於製備此類化合物之製程及使用此類化合物治療或抑制癌症之方法。

【先前技術】

【0002】　KRAS 為分子開關。在正常生理條件下，蛋白質結合至「關閉狀態」之二磷酸鳥苷(GDP)。對經由諸如 EGFR 之受體酪胺酸激酶(RTK)的信號傳導作出反應，在由諸如 SOS 之鳥嘌呤核苷酸交換因子(GEF)促進之過程中 GDP 交換為三磷酸鳥苷(GTP)。KRAS 之 GTP 結合形式處於「打開狀態」且與諸如 RAF 及 PI3K 之蛋白質相互作用以促進下游信號傳導，此導致細胞增殖及存活。在由 GAP (GTPase 活化蛋白)促進之過程中，KRAS 可緩慢地使 GTP 水解變回 GDP，由此返回關閉狀態。

【0003】　KRAS 突變在約 30%之所有人類癌症中發現，且在三種最致命形式之癌症中極為普遍：胰臟癌(95%)、結腸直腸癌(45%)及肺癌(35%)。總之，此等癌症單獨在美國每年在超過 200,000 名患者中發生。一個特定突變，在位置 12 處甘胺酸至半胱胺酸取代(G12C)，每年在超過 40,000 名患者中發生。KRAS G12C 突變削弱 GTP 至 GDP 之水解，由此將 KRAS 截留於打開狀態且促進癌細胞增殖。

【0004】　G12C 之半胱胺酸殘基為開發用於此突變體 KRAS 之靶向共價藥物提供一個機會。關於 KRAS G12C 抑制劑 AMG 510 及 MRTX849 之早期臨床試驗結果已顯示關於非小細胞肺癌(NSCLC)之令人鼓舞之結果，但對於結腸直腸癌(CRC)之數據不太令人信服。此外，甚至在患者對初始治療有反應之情況下，仍

有跡象表明反應之持續時間可能受限制且可能快速產生抗性。

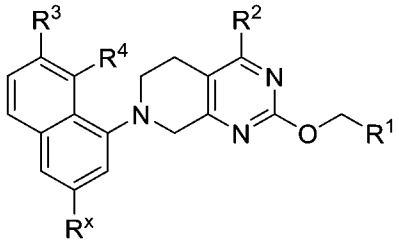
【0005】 KRAS 突變體之大多數抑制劑優先結合至蛋白質之 GDP 結合形式。舉例而言，Amgen KRAS 抑制劑 AMG 510 及 Mirati KRAS 抑制劑 MRTX849 與 KRAS G12C 之 GDP 結合形式反應比與蛋白質之 GTP 結合形式快至少 1000 倍。已觀測之一種抗性形式為使癌細胞增加經由 RTK 之信號傳導，由此增加受當前抑制劑影響較小之 GTP 結合 KRAS 的量。因此，創造可結合至並抑制 KRAS 之 GDP 結合形式及 GTP 結合形式之分子可具有實質性效用。

【0006】 需要適用於治療癌症，諸如由 KRAS G12C 表徵之癌症的化合物。進一步需要適用於治療由 KRAS G12C 表徵之癌症的化合物，其中該等化合物結合至並抑制 KRAS 之非活性 GDP 結合形式及活化 GTP 結合形式。進一步需要適用於治療由 KRAS G12C 表徵之癌症的化合物，其中該化合物改善對 KRAS G12C 之 GTP 結合形式的抑制。

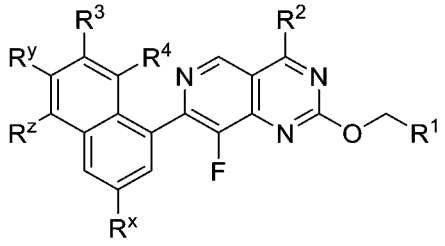
【0007】 式(I)、式(I-1)、式(I-2)、式(II)、式(II-1)及式(II-2)化合物及其醫藥學上可接受之鹽及/或同位素體，包括本文所揭示之其實施例，可用於抑制細胞中之 KRAS G12C 之方法，此係藉由使其中需要抑制 KRAS G12C 活性之細胞與有效抑制 KRAS G12C 活性之量的化合物接觸來達成。抑制可為部分或完全的。在一些實施例中，接觸係在活體外。在一些實施例中，接觸係在活體內。

【發明內容】

【0008】 在第一個態樣中，提供式 I 或式 II 化合物：



(式 I)



(式 II)；

或其鹽；及/或其同位素體；

其中：

R^x 係選自氫、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 烷氧基及 C_1-C_4 鹵烷氧基；

R^y 係選自氫、C_1-C_4 烷基及鹵基；

R^z 係選自氫、C_1-C_4 烷基及鹵基；

R^1 為包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-8 員飽和碳環或雜環基，其中該碳環或雜環基經 0、1、2 或 3 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、螺 C_3-C_4 環烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基及 C_1-C_4 鹵烷氧基之取代基取代；

R^2 係選自由 R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d} 及 R^{2e} 組成之群；

R^3 係選自由氫、鹵基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及 C_2-C_3 炔基組成之群；

R^4 係選自由氫、鹵基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基、C_3-C_7 環烷基、CN 及 C_2-C_3 炔基組成之群；

R^{2a} 為-NR^5R^6；

R^5 係選自由 H、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基及 C_1-C_4 鹵烷氧基組成之群；且

R^6 為-C_1-C_6 伸烷基-$S(O)_2$-CH=CHR^7；或

R^5 及 R^6 與其所連接之氮一起形成包含一個環且包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-7 員飽和雜環基，其中該 4-7 員飽和雜環基經-$(CH_2)_n$-$S(O)_2$-CH=CHR^7 取代；

R^7 係選自由以下組成之群：氫、-C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及-$(CH_2)_m$-NR^8R^9；

R^8 及 R^9 係獨立地選自由-H、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基及 C_1-C_4 鹵烷氧基組成之群；或

R^8 及 R^9 與其所連接之氮原子一起形成包含環原子內之至少一個氮且視情況經鹵基取代的 4-7 員飽和雜環基；

n 為 0 或 1；

m 為 1 或 2；

R^{2b} 為-$NR^{10}R^{11}$；

R^{10} 係選自由 H、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基及 C_1-C_4 鹵烷氧基組成之群；且

R^{11} 係選自由以下組成之群：

-(C_1-C_4 伸烷基)-$N(R^{12})$-CN，及

-$(CH_2)_w$-R^{13}；或

R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之氮一起形成視情況包含第二個氮作為環原子內之僅有額外雜原子的 4-8 員飽和雜環基，其中該 4-8 員飽和雜環基經一個選自由以下組成之群的取代基取代：

-$(CH_2)_x$-$N(R^{14})$-CN，

包含一個環且包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-6 員飽和雜環基，其中該氮經氰基取代，及

氰基，前提條件為當氰基為該取代基時，則由 R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員飽和雜環基包含該第二個氮環原子且該氰基在該第二個環氮處連接至該 4-8 員飽和雜環基；

R^{12} 為氫、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基或 C_1-C_4 鹵烷氧基；

R^{13}為包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-5 員飽和雜環基，其中該氮經氰基取代，且其中該雜環基視情況進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4氰基烷基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代；或

R^{13}為包含一或兩個氮作為環原子內之僅有雜原子的 6 員飽和雜環基，其中該等氮中之一者經氰基取代，且其中該雜環基視情況進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4氰基烷基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子；或

R^{13}為包含一個氮且視情況包含一個選自氮、氧及硫之額外雜原子作為環原子內之僅有雜原子的 7 員飽和雜環基，其中該(等)氮環原子中之一者經氰基取代，且其中該雜環基視情況進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4氰基烷基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子；

R^{14}為氫、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基或 C_1-C_4鹵烷氧基；

w 為 0、1 或 2；

x 為 0 或 1；

R^{2c}為-$NR^{15}R^{16}$；

R^{15}為 H、視情況經 CN 之一個實例取代之 C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基或 C_1-C_4鹵烷氧基；且

R^{16}係選自由以下組成之群：

-(C_1-C_4伸烷基)-$N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$，及

-$(CH_2)_y$-R^{21}；或

R^{15}及 R^{16}與其所連接之氮一起形成視情況包含第二個氮作為環原子內之僅有額外雜原子的 4-8 員飽和雜環基，其中該雜環基經一個選自由以下組成之群的取代基取代：

$-(CH_2)_q-N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$，及

$-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$，前提條件為當$-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$為該取代基時，則由 R^{15}及 R^{16}與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員飽和雜環基包含該第二個氮環原子且該$-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$在該第二個環氮處連接至該雜環基；

R^{17}係選自由氫、$-C_1$-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基及 C_1-C_4鹵烷氧基組成之群；

R^{18}係選自由氫、-COOH、$-C(O)O-C_1$-C_4烷基、$-C(O)O-C_1$-C_4鹵烷基、$-C(O)-C_1$-C_4烷基、$-C(O)-C_1$-C_4鹵烷基、$-C(O)NR^{22}R^{23}$、$-(CH_2)_z-NR^{22}R^{23}$、$-(CH_2)_u-R^{34}$、$-(C_1$-C_2烷基)-(C_1-C_2烷氧基)、$-S(O)_2-C_1$-C_4烷基、$-S(O)_2-C_1$-C_4鹵烷基及 R^{35}組成之群；且

R^{20}係選自由氫、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基及 C_1-C_4鹵烷氧基組成之群；或

R^{18}及 R^{20}與其所連接之碳可一起形成含有一個選自 N、O 及 S 之雜原子的 4-5 員碳環或雜環，其中該碳環或雜環可視情況經甲基、鹵基、羥基、甲氧基或羰基之一個實例取代；

R^{19}係選自由氫、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基及 C_1-C_4鹵烷氧基組成之群；

R^{21}係選自：

包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-5 員飽和雜環基，其中該雜環基之該氮環原子經$-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4

氰基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及鹵基組成之群的取代基取代，或進一步經兩個鹵基取代基取代；

包含一或兩個氮作為環原子內之僅有雜原子的 6 員飽和雜環基，其中該雜環基之该等氮中之一者經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4氰基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，或進一步經兩個鹵基取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子；及

包含一個氮且視情況包含一個選自氮、氧及硫之額外雜原子作為環原子內之僅有雜原子的 7 員飽和雜環基，其中該雜環基之該(等)氮環原子中之一者經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4氰基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，或進一步經兩個鹵基取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子；

R^{22}及 R^{23}係獨立地選自由氫、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基及 C_1-C_4鹵烷氧基組成之群；

R^{34}為經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代的 4-10 員雜環：鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、C_1-C_4羥烷基、CH_2-(C_3-C_6雜環基)及 C_2-C_3炔基；

R^{35}為視情況經 0、1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代的 5-6 員雜芳基：鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羥烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、羥基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、羥基及甲基之取代基取代的

C_3-C_6環烷基；

y為0、1或2；

z為1或2；

q為0或1；

u為0、1或2；

R^{2d}係選自由以下組成之群：

$-NR^{24}R^{25}$，

$-C(O)N(R^{27})$-(C_1-C_4伸烷基)-$C(O)CH=CHR^{26}$，及

-O-(C_1-C_2伸烷基)-$C(O)CH=CHR^{26}$；

R^{24}為H、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基或C_1-C_4鹵烷氧基；且

R^{25}為-(C_1-C_4伸烷基)-$C(O)CH=CHR^{26}$；或

R^{24}及R^{25}與其所連接之氮一起形成包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的4-8員飽和雜環基，其中該雜環基經-(C_0-C_2伸烷基)-$C(O)CH=CHR^{26}$取代，且其中該雜環基進一步視情況經C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基或C_1-C_4鹵烷氧基取代；

R^{26}為氫、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基或C_1-C_4鹵烷氧基；且

R^{27}係選自氫、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基及C_1-C_4鹵烷氧基；

R^{2e}為$-NR^{28}R^{29}$；

R^{28}為H、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基或C_1-C_4鹵烷氧基；且

R^{29}為$-(CH_2)_t$-R^{30}；

R^{30}係選自：

包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的4-5員飽和雜環基，其中該雜環基之該氮環原子經$-C(O)C{\equiv}CR^{31}$取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經1個選自由羥基、CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4氰基烷基、

C_1-C_4 鹵烷氧基及鹵基組成之群的取代基取代；

包含一或兩個氮作為環原子內之僅有雜原子的 6 員飽和雜環基，其中該雜環基之该等氮中之一者經-C(O)C≡CR^{31} 取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子；及

包含一個氮且視情況包含一個選自氮、氧及硫之額外雜原子作為環原子內之僅有雜原子的 7 員飽和雜環基，其中該雜環基之該(等)氮環原子中之一者經-C(O)C≡CR^{31} 取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子；

R^{31} 係選自由-$(CH_2)_v$-$NR^{32}R^{33}$ 及-$(CH_2)_p$-R^{36} 組成之群；

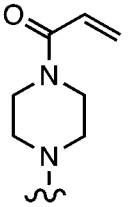
R^{32} 及 R^{33} 係獨立地選自由氫、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基及 C_1-C_4 鹵烷氧基組成之群；

t 為 0、1 或 2；

v 為 1 或 2；

p 為 0、1 或 2；

R^{36} 為經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代的 4-10 員雜環：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_6 胺基烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及 C_2-C_3 炔基；

前提條件為當該化合物具有式 I 時，則 R^{2c} 不為  ；且

另一前提條件為當該化合物具有式 II 時，則 R^{2c} 不為-$NR^{15}R^{16}$，其中 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮一起形成包含第二個氮作為環原子內之僅有額外雜原子的 4-8 員飽和雜環基，其中該第二個氮經-C(O)-$CH=CH_2$ 取代。

【0009】 在一些實施例中，包括前述段落中之實施例中之任一者，化合物係選自由表 1 之化合物及其所有鹽及同位素體組成之群。

【0010】 在另一個態樣中，提供一種醫藥調配物，該醫藥調配物包含如本文所述之化合物，包括但不限於前述段落中所述之化合物，及醫藥學上可接受之載劑，其中當該化合物為鹽時，該鹽為醫藥學上可接受之鹽。

【0011】 在另一個態樣中，提供一種治療或抑制癌症之方法，該方法包括：向有需要之個體投與治療有效量之如本文所述之化合物，包括但不限於前述段落中所述之化合物，或醫藥調配物，包括但不限於前述段落中所述之醫藥調配物，其中當該化合物為鹽時，該鹽為醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：肺癌、結腸直腸癌、胰臟癌、膽管癌、甲狀腺癌、膽囊癌、子宮癌、間皮瘤、子宮頸癌及膀胱癌。在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：多形性神經膠質母細胞瘤、低級別神經膠質瘤、頭頸部鱗狀細胞癌、乳突狀甲狀腺癌、未分化甲狀腺癌、濾泡狀甲狀腺癌、肺腺癌、肺鱗狀細胞癌、侵襲性乳癌、食管癌、胃腺癌、小腸腺癌、結腸腺癌、直腸腺癌、肝細胞癌、膽管癌、膽囊癌、胰臟腺癌、腎透明細胞癌、膀胱尿路上皮癌、前列腺腺癌、卵巢漿液性囊腺癌、子宮體子宮內膜癌、子宮頸鱗狀癌及子宮頸內腺癌、皮膚黑色素瘤、急性淋巴母細胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、漿細胞骨髓瘤、子宮癌肉瘤、間皮瘤、腎上腺皮質癌、腦部低級別神經膠質瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、食管腺癌、腎嫌色細胞癌、腎乳突狀細胞癌、嗜鉻細胞瘤及副神經節結瘤、肉瘤、睪丸生殖細胞腫瘤、胸腺瘤、葡萄膜黑色素瘤、轉移性結腸直腸癌、膀胱癌、腺樣囊性癌、骨髓化生不良、乳癌、

甲狀腺癌、神經膠質瘤、食管/胃癌、小兒威爾姆斯氏瘤(pediatric Wilms' tumor)、小兒急性淋巴樣白血病、慢性淋巴球性白血病、成熟 B 細胞惡性病、小兒神經母細胞瘤及黑色素瘤。在一些實施例中，包括前述實施例中之任一者，該方法係用於治療癌症。在一些實施例中，包括前述實施例中之任一者，該方法係用於抑制癌症。在一些實施例中，包括前述實施例中之任一者，癌症為 KRAS G12C 介導之癌症。在一些實施例中，包括前述實施例中之任一者，個體已經診斷患有 KRAS G12C 介導之癌症。在一些實施例中，該方法進一步包括向個體投與治療有效量之額外化學治療劑。

【0012】　在另一個態樣中，提供如本文所述之化合物(包括但不限於前述實施例中之任一者)作為藥劑之用途。在另一個態樣中，提供如本文所述之化合物(包括但不限於前述實施例中之任一者)用於治療或抑制癌症之用途。在另一個態樣中，提供如本文所述之化合物(包括但不限於前述實施例中之任一者)製造用於治療或抑制癌症之藥劑的用途。在一些實施例中，包括前述實施例中之任一者，該用途係用於治療癌症。在一些實施例中，包括前述實施例中之任一者，該用途係用於抑制癌症。

【0013】　在另一個態樣中，提供如本文所述之化合物，包括但不限於前述實施例中之任一者，其係用於製造用以治療或抑制癌症之藥劑。在另一個態樣中，提供如本文所述之化合物，包括但不限於前述實施例中之任一者，其係用於治療或抑制癌症。在另一個態樣中，提供如本文所述之化合物，包括但不限於前述實施例中之任一者，其係用於製造用以治療或抑制癌症之藥劑。在一些實施例中，包括前述實施例中之任一者，該用途係用於治療癌症。在一些實施例中，包括前述實施例中之任一者，該用途係用於抑制癌症。

【0014】　應了解，本文所述之化合物、組合物、調配物及治療方法之描述包括「包含實施例」、「由實施例組成」及「基本上由實施例組成」。在一些實

施例中，對於本文所述之所有組合物及使用本文所述之組合物之所有方法，組合物可包含所列之組分或步驟，或可「基本上由所列之組分或步驟組成」。當組合物描述為「基本上由所列組分組成」時，組合物含有所列組分，且可含有不會實質上影響所治療之疾患的其他組分，但除明確所列之彼等組分以外不含實質上影響所治療之疾患的任何其他組分；或者，若組合物除所列之彼等以外不含實質上影響所治療之疾患的額外組分，則組合物不含足以實質上影響所治療之疾患之濃度或量的額外組分。當方法描述為「基本上由所列步驟組成」時，方法含有所列步驟，且可含有不會實質上影響所治療之疾患的其他步驟，但方法除明確所列之彼等步驟以外不含實質上影響所治療之疾患的任何其他步驟。作為一個非限制性特定實例，當組合物描述為『基本上由組分組成』時，組合物可另外含有任何量之醫藥學上可接受之載劑、媒劑或稀釋劑及不會實質上影響所治療之疾患的其他此類組分。

【0015】　本揭示案之額外實施例、特徵及優點將自以下詳細描述及經由實施本揭示案顯而易見。

【實施方式】

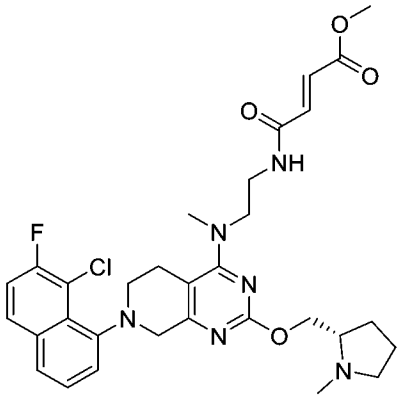
【0016】　本文提供適用於治療癌症之化合物及使用此類化合物用於治療癌症之方法。在一些實施例中，化合物適用於治療由 KRAS G12C 表徵之癌症。在一些實施例中，化合物有利地抑制 KRAS G12C 之非活性 GDP 結合形式及活化 GTP 結合形式。在一些實施例中，化合物有利地改善對 KRAS G12C 之 GTP 結合形式的抑制。

【0017】　除非另有規定，否則本文所用之縮寫具有其在化學及生物技術內之常規含義。

【0018】　應了解，化合物結構(包括可能取代)之描述限於化學上可能之彼等。

【0019】　除非另有指示，否則所有掌性原子之絕對立體化學如所描繪。在表 1

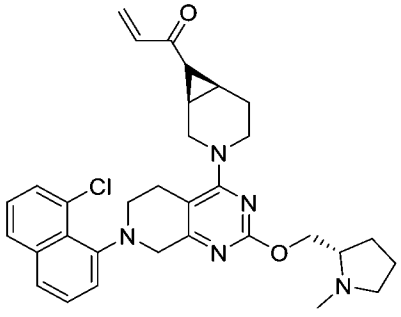
之第一欄中具有(*or*)命名之化合物為單一對映體，其中任意指定絕對立體化學(例如，基於如實例章節中所述之掌性 SFC 溶離)。在表 1 之第一欄中具有(*and*)命名之化合物為對映體混合物，其中相對立體化學如所示。具有其中構型未在所描繪之結構中指示之立體源中心且在表 1 之第一欄中不具有命名之化合物為在彼中心處之對映體混合物。在表 1 之第一欄中不具有命名或標記為(*abs*)之化合物為單一對映體，其中絕對立體化學如所指示。舉例而言，化合物 1 為具有所指示之立體化學的純對映體。



。

【0020】 在一些情況下，表 1 之第一欄含有選自(*abs*)、(*or*)及(*and*)之不同指示符以指代分子之不同立體中心。

【0021】 舉例而言，化合物 43 包括在表 1 之第 1 欄中「(*or*)稠合哌啶(*abs*)吡咯啶」之標註。



。

【0022】 化合物為單一對映體，其中在吡咯啶基處之立體化學為所示之(*S*)，此係因為吡咯啶基自對映純之起始物質製備，且在稠合環丙基處之立體化學為(R,S)或(S,R)，但並非兩者之混合物，且經任意指定。當藉由層析將對映體或非對映體之混合物分離成相應單一對映體或非對映體時，常常任意指定立體化學。

【0023】 熟習此項技術者將能夠使用此項技術中已知之方法，諸如掌性層析、掌性再結晶及類似方法將外消旋化合物分離成各別對映體。提及作為外消旋混合物之化合物意欲亦包括混合物中所含之個別對映體。

【0024】 在本文中提及「約」一個值或參數包括(及描述)針對彼值或參數本身之變化。舉例而言，涉及「約 X」之描述包括「X」之描述。如本文所用且除非另有規定，否則術語「約」及「近似」當結合溫度、組合物或劑型之成分之劑量、量或重量百分比使用時，意指由一般熟習此項技術者公認為提供等效於獲自指定劑量、量或重量百分比之藥理作用的藥理作用之劑量、量或重量百分比。特定而言，術語「約」及「近似」當在此情形中使用時，涵蓋在指定劑量、量或重量百分比之 15%以內、10%以內、5%以內、4%以內、3%以內、2%以內、1%以內或 0.5%以內之劑量、量或重量百分比。

【0025】 除非上下文另有明確指示，否則如本文所用，術語「一個」及「一種」意指一或多個(種)。

【0026】 術語「個體」、「個人」及「患者」意指個別生物體，較佳為脊椎動物，更佳為哺乳動物，最佳為人類。患者之實例包括人類；家畜，諸如乳牛、山羊、綿羊、豬及兔；及伴侶動物，諸如犬、貓及馬。在一些實施例中，個體已鑑定或經診斷患有具有 KRAS G12C 突變之癌症或腫瘤(例如，如使用管制機構核准，例如 FDA 核准之檢定或套組所確定)。

【0027】 用本文所論述之化合物及方法「治療」病症定義為投與本文所論述之化合物中之一或多者，帶有或不帶有額外治療劑，以減輕或消除病症或病症之一或多種症狀，或延遲病症或病症之一或多種症狀的進展，或降低病症或病症之一或多種症狀的嚴重度。

【0028】 用本文所論述之化合物及方法「抑制」病症定義為投與本文所論述之化合物中之一或多者，帶有或不帶有額外治療劑，以抑制病症之臨床表現，

或抑制病症之不良症狀之表現。治療與抑制之間的區別在於治療在個體中表現出病症之不良症狀之後進行，而抑制在個體中表現出病症之不良症狀之前進行。抑制可為部分的、實質上完全的或完全的。在一些實施例中，基因篩選可用於鑑定處於病症風險下之患者。接著可向處於發展病症之臨床症狀之風險下的無症狀患者投與本文所揭示之化合物及方法，以抑制任何不良症狀出現。

【0029】　本文所論述之化合物之「治療用途」定義為使用本文所論述之化合物中之一或多者以治療或抑制如本文所定義之病症。化合物之「治療有效量」為化合物之量，當向個體投與時，該量足以減輕或消除病症或病症之一或多種症狀，或延遲病症或病症之一或多種症狀的進展，或降低病症或病症之一或多種症狀的嚴重度，或抑制病症之臨床表現，或抑制病症之不良症狀之表現。治療有效量可在一或多次投藥中給與。

【0030】　「KRAS G12C 介導之癌症」在本文中與「由 KRAS G12C 表徵之癌症」可互換使用，且指示該癌症包含含有 KRAS G12C 突變體之細胞。

【0031】　儘管本文所述之化合物可呈中性(非鹽)化合物形式出現且可作為中性(非鹽)化合物使用，描述欲包涵本文所述之化合物之所有鹽，以及使用化合物之此類鹽之方法。在一些實施例中，化合物之鹽包含醫藥學上可接受之鹽。

【0032】　化合物之「醫藥學上可接受之鹽」意指對人類及/或動物而言為醫藥學上可接受的，且在投與後保持母體化合物之至少一些所需药理活性的鹽。此類鹽包括：(a)酸加成鹽，與以下無機酸形成：諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及類似酸；或與以下有機酸形成：諸如甲酸、乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、葡糖庚酸、4,4'-亞甲基雙(3-羥基-2-

烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、三級丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸及類似酸；或(b)當存在於母體化合物中之酸性質子由金屬離子，例如鹼金屬粒子、鹼土金屬離子或鋁離子置換時形成之鹽；或與以下有機鹼之配位體：諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、緩血酸胺、*N*-甲基葡糖胺及類似物。關於適合醫藥學上可接受之鹽的額外資訊可見於 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 17 版, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985 中，該文獻以全文引用之方式併入本文中。

【0033】 當化學上相關時，本文中包括化合物之所有立體異構體，包括非對映體及對映體。亦包括任何比率之可能立體異構體之混合物，包括但不限於外消旋混合物。除非在結構中明確指示立體化學，否則結構欲包涵所描繪之化合物之所有可能立體異構體。若明確指示分子之一個部分或多個部分而非分子之另一個部分或多個部分的立體化學，則結構欲包涵其中未明確指示立體化學之該或該等部分之所有可能立體異構體。

【0034】 「同位素體」在本文中係指同位素組成不同於其「天然」同位素組成之化合物。「同位素組成」係指對於給定原子所存在之各同位素之量，且「天然同位素組成」係指給定原子之天然存在之同位素組成或豐度。含有其天然同位素組成之原子在本文中亦可稱作「非富集」原子。除非另有指定，否則本文所敘述之化合物之原子意欲代表彼原子之任何穩定同位素。舉例而言，除非另有規定，否則當一個位置特別指定為「H」或「氫」時，該位置應理解為具有處於其天然同位素組成之氫。本文中化合物之描述亦包括本文中所有化合物之所有同位素體，在一些實施例中為部分氘化或全氘化類似物。「同位素富集」亦可指含有至少一個如下原子之化合物：該至少一個原子具有不同於彼原子之天然同位素組成的同位素組成。「同位素富集」係指在分子中之給定原子處併入特定同位素替代彼原子之天然同位素豐度的百分比。舉例而言，在給定位置處

1%之氘富集意指給定樣品中 1%之分子在指定位置處含有氘。因為天然存在之氘分佈為約 0.0156%，所以在使用非富集之起始物質合成之化合物中之任何位置處之氘富集為約 0.0156%。本文所提供之化合物之同位素富集可使用一般熟習此項技術者已知之常規分析方法確定，包括質譜法及核磁共振光譜法。

【0035】 「烷基」意指具有指定碳數之直鏈、支鏈、環狀或其組合之飽和單價烴基。舉例而言，C_1-C_4 烷基包括例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、丁基、環丙基、環丁基及類似基團。

【0036】 「伸烷基」意指具有指定碳數之直鏈、支鏈、環狀或其組合之飽和二價烴基。舉例而言，C_1-C_4 伸烷基包括例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、1-甲基伸丙基、2-甲基伸丙基、伸丁基及類似基團。「C_0 伸烷基」意指一鍵。舉例而言，C_0-C_2 伸烷基包括一鍵、亞甲基、伸乙基及類似基團。

【0037】 「炔基」意指具有指定碳數及至少一個碳碳參鍵之直鏈或支鏈單價烴基。舉例而言，C_2-C_4 炔烴包括例如乙炔基、丙炔基、2-丙炔基、丁炔基及類似基團。

【0038】 「烷氧基」意指-OR^o 基團，其中 R^o 為如上文所定義之烷基，或-$R^{o'}OR^{o''}$基團，其中 $R^{o'}$為伸烷基且 $R^{o''}$為如上文所定義之烷基，其中烷氧基中烷基碳之規定數目等於 $R^{o'}$及 $R^{o''}$中之總碳數。舉例而言，C_1-C_4烷氧基指示例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、三級丁氧基、環丙氧基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、丙氧基甲基、異丙氧基甲基及類似基團。在一些實施例中，烷氧基為-OR^o基團。在一些實施例中，烷氧基為-$R^{o'}OR^{o''}$基團。在一些實施例中，當氮經烷氧基取代時，烷氧基不經由氧或緊鄰烷氧基中之氧的碳連接至氮。舉例而言，經烷氧基取代之氮不為 N-OR^o或 N-CH_2-O-$R^{o''}$。

【0039】 「烷氧基烷氧基」意指-OR^r基團，其中 R^r為如上文所定義之烷氧基，前提條件為 R^r之連接點不為氧原子，或-$R^{r'}OR^{r''}$基團，其中 R^r為伸烷基且 $R^{r''}$為

如上文所定義之烷氧基，前提條件為 $R^{r''}$之連接點不為氧原子，其中烷氧基烷氧基中烷基碳之規定數目等於 $R^{r'}$及 $R^{r''}$中之總碳數。舉例而言，C_1-C_6烷氧基烷氧基指示例如-OCH_2OCH_3、-$OCH_2CH_2OCH_3$、-$OCH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2OCH_2OCH_3$、-$CH_2OCH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_3$、-$CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_3$及類似基團。在一些實施例中，烷氧基烷氧基為-$OR^r$基團。在一些實施例中，烷氧基烷氧基為-$R^{r'}OR^{r''}$基團。在一些實施例中，當氮經烷氧基烷氧基取代時，烷氧基烷氧基不經由氧或緊鄰烷氧基烷氧基中之氧的碳連接至氮。舉例而言，經烷氧基烷氧基取代之氮不為 N-OR^r或 N-CH_2-O-$R^{r''}$。

【0040】　「胺基烷基」意指-NHR^n基團，其中 R^n為如上文所定義之烷基，或-$NR^nR^{n'}$基團，其中 R^n及 $R^{n'}$為如上文所定義之烷基，或-$R^{n''}NH_2$基團，其中 $R^{n''}$為如上文所定義之伸烷基，或-$R^{n''}NHR^n$基團，其中 $R^{n''}$為如上文所定義之伸烷基且 R^n為如上文所定義之烷基，或-$R^{n''}NR^nR^{n'}$基團，其中 $R^{n''}$為如上文所定義之伸烷基且 R^n及 $R^{n'}$為如上文所定義之烷基，其中胺基烷基中烷基碳之規定數目等於 R^n、$R^{n'}$及 $R^{n''}$ (在適用情況下)中之總碳數。舉例而言，C_1-C_6胺基烷基指示例如 -$NHCH_3$、-$NHCH_2CH_3$、-$NHCH_2(CH_3)_2$、-$N(CH_3)_2$、-$N(CH_3)CH_2CH_3$、-$N(CH_2CH_3)_2$、-CH_2NH_2、-$CH_2CH_2NH_2$、-CH_2NHCH_3、-$CH_2N(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2NHCH_3$、-$CH_2CH_2N(CH_3)_2$及類似基團。在一些實施例中，胺基烷基為-NHR^n基團。在一些實施例中，胺基烷基為-$NR^nR^{n'}$基團。在一些實施例中，胺基烷基為-$R^{n''}NH_2$基團。在一些實施例中，胺基烷基為-$R^{n''}NHR^n$基團。在一些實施例中，胺基烷基為-R"$NR^nR^{n'}$基團。在一些實施例中，當氧經胺基烷基取代時，胺基烷基不經由氮或緊鄰胺基烷基中之氮的碳連接至氧。舉例而言，經胺基烷基取代之氧不為 O-NR^n或 O-CH_2-NHR^n。

【0041】　「環烷基」意指具有規定數目之碳原子的單環飽和單價烴基。舉例而言，C_3-C_6環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

【0042】 「氰基烷基」意指如上文所定義之烷基，其經氰基(-CN)取代。氰基烷基亦可稱作烷基腈。

【0043】 「鹵基」意指氟、氯、溴或碘。在一些實施例中，鹵基為氟或氯。

【0044】 「鹵烷基」意指如上文所定義之烷基，其經一或多個鹵素原子，例如一至五個鹵素原子，諸如氟或氯取代，包括經不同鹵素取代之彼等，例如，$-CH_2Cl$、$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2CF_3$、$-CF_2CF_3$、$-CF(CH_3)_2$及類似基團。當烷基僅經氟取代時，其在本申請案中可稱作氟烷基。

【0045】 「鹵烷氧基」意指$-OR^a$基團，其中R^a為如上文所定義之鹵烷基，或$-R^bOR^c$基團，其中R^b及R^c為如上文所定義之烷基或鹵烷基，其中鹵烷氧基中烷基碳之規定數目等於R^b及R^c中之總碳數。鹵原子可存在於R^b或R^c或兩者中，前提條件為R^b及R^c中之至少一者包含鹵原子。舉例而言，C_1-C_4鹵烷氧基指示例如$-OCF_3$、$-OCHF_2$、$-CH_2OCF_3$、$-CH_2CH(F)CH_2OCH_3$、$-CH_2CH(F)CH_2OCHF_2$及類似基團。在一些實施例中，鹵烷氧基為$-OR^a$基團。在一些實施例中，鹵烷氧基為$-R^bOR^c$基團。當鹵烷氧基中之所有鹵原子為氟時，其在本申請案中可稱作氟烷氧基。在一些實施例中，當氮經鹵烷氧基取代時，鹵烷氧基不經由氧或緊鄰鹵烷氧基中之氧的碳連接至氮。舉例而言，經鹵烷氧基取代之氮不為$N\text{-}OR^a$或$N\text{-}C(H)_n(X)_{2-n}\text{-}O\text{-}R^c$。

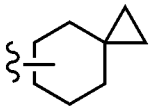
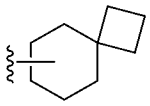
【0046】 「羥烷基」意指如上文所定義之烷基，其經一或多個羥基(-OH)基團，例如一至三個羥基取代，例如，$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2OH$、$-C(OH)(CH_3)_2$、$-CH(OH)CH_3$及類似基團。

【0047】 除非另有規定，否則「雜環基」意指包含3-12個環原子之飽和或部分不飽和環基，其中 1-4 個環原子為獨立地選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，其餘環為 C。硫基可呈-S-或$-S(O)_2$-形式存在。除非另有規定，否則雜環基包括單環以及多環系統，包括稠環、橋環及螺環系統。在一些實施例中，雜環

基為單環。在一些實施例中，雜環基包含兩個稠環。在一些實施例中，雜環基包含兩個螺環。在一些實施例中，雜環基包含橋環系統。

【0048】　除非另有規定，否則「碳環基」意指包含 3-12 個環原子之飽和或部分不飽和環基，其中環原子為 C。除非另有規定，否則碳環基包括單環以及多環系統，包括稠環、橋環及螺環系統。在一些實施例中，碳環基為單環。在一些實施例中，碳環基包含兩個稠環。在一些實施例中，碳環基包含兩個螺環。在一些實施例中，碳環基包含橋環系統。

【0049】　除非另有規定，否則「雜芳基」意指 5 至 10 個環原子之單價單環或雙環芳族基團，其中一或多個(在一些實施例中，一個、兩個或三個)環原子為獨立地選自 N、O 或 S 之雜原子，其餘環原子為碳。代表性實例包括但不限於吡咯基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、呋喃基、吲哚基、異吲哚基、噁唑基、異噁唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噠嗪基、三唑基、四唑基及類似基團。

【0050】　「螺」環烷基指示環烷基經螺鍵聯連接至化合物之其餘部分。「螺」環烷基取代基具有兩個連接至經取代之部分之同一碳的連接點，從而形成螺連接。舉例而言，經「螺 C_3-C_4 環烷基」基團取代之環己基指示：  或  。

【0051】　如本文所用，「需要治療」意指患者在診斷出疾病後由醫師或其他照護者治療，或確定患者處於發展疾病之風險下。在一些實施例中，患者已診斷出患有 KRAS G12C 介導之癌症。在一些實施例中，患者已確定為處於發展 KRAS G12C 介導之癌症的風險下。

【0052】　「投藥」、「投與」及類似術語，當應用於例如患者、細胞、組織、器官或生物流體時，係指例如式(I)、式(I-1)、式(I-2)、式(II)、式(II-1)或式(II-2)

化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或同位素體、包含其之醫藥組合物、或診斷劑與個體、細胞、組織、器官或生物流體接觸。在細胞之情形中，投藥包括試劑與細胞接觸(例如，活體外或離體)，以及試劑與流體接觸，其中該流體係與細胞接觸。

【0053】 「視情況存在」或「視情況」意指隨後描述之事件或情況可能但無需發生，且描述包括事件或情況發生之實例及不發生之實例。

【0054】 「醫藥學上可接受之載劑或賦形劑」意指適用於製備醫藥組合物之載劑或賦形劑，其一般為安全、無毒的且在生物學上及其他方面均合乎需要，且包括對於獸醫學用途以及人類醫藥用途而言可接受之載劑或賦形劑。如本說明書及申請專利範圍中所用，「醫藥學上可接受之載劑/賦形劑」包括一種及多於一種此類賦形劑。

【0055】 如本文所用，術語「疾病」欲與術語「病症」、「症候群」及「疾患」(如在醫學疾患中)一般為同義的且可互換使用，此係因為該等術語全部反映人體或動物體或其一個部分之異常狀況，該異常狀況損害正常功能，典型地由區別性徵象及症狀表現，且導致人類或動物具有降低之壽命或生活品質。

【0056】 術語「組合療法」意指投與兩種或更多種治療劑以治療本揭示案中所述之疾病或病症。此種投藥涵蓋以實質上同時之方式共同投與此等治療劑，諸如在具有固定比率之活性成分之單個膠囊或錠劑中或在多個針對各活性成分之獨立膠囊或錠劑中。另外，此種投藥亦涵蓋以順序方式使用各類型之治療劑。在任一種情況下，治療方案將提供藥物組合在治療本文所述之疾患或病症中之有益作用。

癌症治療方法

【0057】 式(I)、式(I-1)、式(I-2)、式(II)、式(II-1)及式(II-2)化合物及其醫藥學上可接受之鹽及/或同位素體，包括本文所揭示之其實施例，適用於治療癌症，

包括但不限於各種類型之癌症，包括例如肺癌、結腸直腸癌、胰臟癌、膽管癌、甲狀腺癌、膽囊癌、子宮癌、間皮瘤、子宮頸癌及膀胱癌。更特別地，可由式(I)、式(I-1)、式(I-2)、式(II)、式(II-1)及式(II-2)化合物及其醫藥學上可接受之鹽及/或同位素體(包括本文所揭示之其實施例)治療之癌症包括但不限於以下癌症：諸如多形性神經膠質母細胞瘤、低級別神經膠質瘤、頭頸部鱗狀細胞癌、乳突狀甲狀腺癌、未分化甲狀腺癌、濾泡狀甲狀腺癌、肺腺癌、肺鱗狀細胞癌、侵襲性乳癌、食管癌、胃腺癌、小腸腺癌、結腸腺癌、直腸腺癌、肝細胞癌、膽管癌、膽囊癌、胰臟腺癌、腎透明細胞癌、膀胱尿路上皮癌、前列腺腺癌、卵巢漿液性囊腺癌、子宮體子宮內膜癌、子宮頸鱗狀癌及子宮頸內腺癌、皮膚黑色素瘤、急性淋巴母細胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、漿細胞骨髓瘤、子宮癌肉瘤、間皮瘤、腎上腺皮質癌、腦部低級別神經膠質瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、食管腺癌、腎嫌色細胞癌、腎乳突狀細胞癌、嗜鉻細胞瘤及副神經節結瘤、肉瘤、睪丸生殖細胞腫瘤、胸腺瘤、葡萄膜黑色素瘤、轉移性結腸直腸癌、膀胱癌、腺樣囊性癌、骨髓化生不良、乳癌、甲狀腺癌、神經膠質瘤、食管/胃癌、小兒威爾姆斯氏瘤、小兒急性淋巴樣白血病、慢性淋巴球性白血病、成熟 B 細胞惡性病、小兒神經母細胞瘤及黑色素瘤。在一些實施例中，包括前述實施例中之任一者，癌症為 KRAS G12C 介導之癌症。在一些實施例中，包括前述實施例中之任一者，個體已經診斷患有 KRAS G12C 介導之癌症。在一些實施例中，包括前述實施例中之任一者，個體已確定為處於發展 KRAS G12C 介導之癌症的風險下。

【0058】　在一些實施例中，包括前述實施例中之任一者，個體及/或癌症對於 KRAS 抑制劑(例如，G12C KRAS 抑制劑)治療為抗性的或難治的。

測試

【0059】　式(I)、式(I-1)、式(I-2)、式(II)、式(II-1)及式(II-2)化合物及其醫藥學

上可接受之鹽及/或同位素體，包括本文所揭示之其實施例，可藉由例如以下實例中所述之方法或藉由已知及一般接受之細胞及/或動物模型來測試。

【0060】 式(I)、式(I-1)、式(I-2)、式(II)、式(II-1)及式(II-2)化合物及其醫藥學上可接受之鹽及/或同位素體抑制 KRAS G12C 之 GTP 結合形式之活性的能力可使用諸如以下實例 308 及 309 中所述之活體外檢定之方法來測試。實例 308 描述對於各種化合物確定負載有 GTP 類似物 GMPPNP 之 KRAS G12C 與作為 Ras 結合結構域(RBD)之 cRaf 之結合的半最大抑制(IC_{50})。實例 309 描述對於各種化合物確定負載有 GTP 類似物 GMPPNP 之 KRAS G12C 與作為 Ras 結合結構域(RBD)之 PI3Kα 之結合的半最大抑制(IC_{50})。實例 310 描述測試化合物抑制 MCF10A G12C/A59G 突變體中之細胞活力的能力，該突變體消除 GTPase 活性，由此阻止 GTP 水解成 GDP。

醫藥組合物

【0061】 一般而言，本揭示案之式(I)、式(I-1)、式(I-2)、式(II)、式(II-1)及式(II-2)化合物及其醫藥學上可接受之鹽及/或同位素體(在本文中亦可稱作「化合物」或「本揭示案之化合物」)將藉由對於提供類似效用之劑可接受之投藥模式中之任一者以治療有效量投與。本揭示案之化合物之治療有效量可在每天每公斤患者體重約 0.01 至約 500 mg 之範圍內，其可按單次或多次劑量投與。在一些實施例中，適合之劑量水準可為每天約 0.1 至約 250 mg/kg；或每天約 0.5 至約 100 mg/kg。適合之劑量水準可為每天約 0.01 至約 250 mg/kg、每天約 0.05 至約 100 mg/kg、或每天約 0.1 至約 50 mg/kg。在此範圍內，劑量可為每天約 0.05 至約 0.5、約 0.5 至約 5、或約 5 至約 50 mg/kg。對於經口投與，組合物可依錠劑之形式提供，該等錠劑含有約 1.0 至約 1000 毫克之活性成分，特別為約 1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900 及 1000 毫克之活性成分。本揭示案之化合物(亦即，活性成分)之實際

量將取決於眾多因素，諸如待治療之疾病之嚴重度、患者之年齡及相對健康狀況、所利用之化合物之效力、投藥途徑及形式，及其他因素。

【0062】　一般而言，本揭示案之化合物將作為醫藥組合物藉由以下途徑中之任一者投與：經口、全身(例如，經皮、鼻內或由栓劑)或非經腸(例如，肌肉內、靜脈內或皮下)投藥。較佳投藥方式為使用便利之日劑量方案經口，該方案可根據罹病程度作調整。組合物可採用錠劑、丸劑、膠囊、半固體、粉末、持續釋放調配物、溶液、懸浮液、酏劑、氣霧劑或任何其他適當組合物之形式。

【0063】　調配物之選擇取決於各種因素，諸如藥物投與之模式(例如，對於經口投與，呈錠劑、丸劑或膠囊形式之調配物為較佳的，包括腸溶包衣或延遲釋放錠劑、丸劑或膠囊)及原料藥之生物可用性。

【0064】　組合物一般包含本揭示案之化合物與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的組合。可接受之賦形劑為無毒的，幫助投藥，且不會不利地影響本揭示案之化合物之治療效益。此種賦形劑可為任何固體、液體、半固體，或在氣霧劑組合物之情況下為熟習此項技術者一般可用之氣態賦形劑。

【0065】　固體醫藥賦形劑包括澱粉、纖維素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、大米、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、氯化鈉、脫脂乳粉及類似物。液體及半固體賦形劑可選自甘油、丙二醇、水、乙醇及各種油，包括石油、動物、植物或合成來源之彼等，例如，花生油、大豆油、礦物油、芝麻油等。較佳液體載劑(尤其對於可注射溶液)包括水、鹽水、右旋糖水溶液及二醇。

【0066】　化合物可經調配用於藉由注射非經腸投與，例如，藉由彈丸注射或連續輸注。用於注射之調配物可呈現為單位劑型，例如，於安瓿中或多劑量容器中，其中添加防腐劑。組合物可採用諸如油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液之形式，且可含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。調配物可

在單位劑量或多劑量容器，例如密封安瓿及小瓶中呈現，且可呈粉末形式或在冷凍乾燥(凍乾)條件下儲存，僅需要在臨用前添加無菌液體載劑，例如，鹽水或無菌無熱原水。即時注射溶液及懸浮液可自先前所述種類之無菌粉末、顆粒及錠劑製備。

【0067】　用於非經腸投與之調配物包括活性化合物之水性及非水性(油性)無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及促使調配物與預期接受者之血液等張之溶質；及水性及非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑及增稠劑。適合之親脂性溶劑或媒劑包括脂肪油，諸如芝麻油，或合成脂肪酸酯，諸如油酸乙酯或三酸甘油酯，或脂質體。水性注射懸浮液可含有增加懸浮液黏度之物質，諸如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇或葡聚糖。視情況，懸浮液亦可含有適合之穩定劑或增加化合物之溶解度以允許製備高度濃縮溶液之劑。

【0068】　除先前所述之調配物以外，化合物亦可調配成積存製劑。此類長效調配物可藉由植入(例如，皮下或肌肉內)或藉由肌肉內注射投與。因此，舉例而言，化合物可與適合之聚合或疏水材料(例如，作為可接受之油中之乳液)或離子交換樹脂一起調配，或作為微溶性衍生物，例如作為微溶性鹽來調配。

【0069】　對於經頰或舌下投與，組合物可採用以常規方式調配之錠劑、口含錠、軟錠或膠囊之形式。此類組合物可包含調味基劑，諸如蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍膠中之活性成分。

【0070】　化合物亦可調配於直腸組合物中，諸如栓劑或保留灌腸劑，例如，含有常規栓劑基劑，諸如可可脂、聚乙二醇或其他甘油酯。

【0071】　本揭示案之某些化合物可局部投與，其係藉由非全身投藥。此包括將化合物外部施用至表皮或頰腔及將此類化合物滴注至耳、眼及鼻中，以使得化合物不會顯著進入血流。相比之下，全身投藥係指經口、靜脈內、腹膜內及肌肉內投藥。

【0072】 適合於局部投與之調配物包括適合於經皮膚穿透至發炎部位之液體或半液體製劑，諸如凝膠、搽劑、洗劑、乳膏、軟膏或糊劑，及適合於向眼、耳或鼻投與之滴劑。用於局部投與之活性成分可占調配物之例如 0.001%至 10% w/w (以重量計)。在某些實施例中，活性成分可占至多 10% w/w。在其他實施例中，其可占小於 5% w/w。在某些實施例中，活性成分可占 2% w/w 至 5% w/w。在其他實施例中，其可占調配物之 0.1%至 1% w/w。

【0073】 對於藉由吸入投與，化合物可便利地自吹入器、噴霧器加壓包或遞送氣霧劑噴霧之其他便利方式遞送。加壓包可包含適合之推進劑，諸如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合氣體。在加壓氣霧劑之情況下，劑量單位可藉由提供閥門以遞送計量之量來確定。或者，對於藉由吸入或吹入投與，根據本揭示案之化合物可採用乾粉組合物之形式，例如，化合物與適合之粉末基劑(諸如乳糖或澱粉)之粉末混合物。粉末組合物可呈現為單位劑型，例如，膠囊、藥筒、明膠，或可藉助於吸入器或吹入器自其投與粉末之泡罩包裝。其他適合之醫藥賦形劑及其調配物描述於 Remington's Pharmaceutical Sciences, E. W. Martin 編 (Mack Publishing Company, 第 20 版, 2000)中。

【0074】 調配物中化合物之水準可在熟習此項技術者所採用之完整範圍內變化。典型地，以重量百分比(重量%)計，調配物將含有基於總調配物約 0.01-99.99 重量%之本揭示案之化合物，其餘為一或多種適合之醫藥賦形劑。舉例而言，化合物以約 1-80 重量%之水準存在。

組合及組合療法

【0075】 本揭示案之化合物可與一或多種其他藥物組合用於治療本揭示案之化合物或其他藥物可在其中具有效用之疾病或疾患。此種(此類)其他藥物可與本揭示案之化合物同時或依序投與。當本揭示案之化合物與一或多種其他藥物同

時使用時，預期含有此類其他藥物及本揭示案之化合物的單位劑型中之醫藥組合物。然而，組合療法亦可包括按不同重疊時程投與本揭示案之化合物及一或多種其他藥物之療法。亦預期當與一或多種其他活性成分組合使用時，本揭示案之化合物及其他活性成分可按比各自單獨使用時更低之劑量使用。

【0076】　因此，本揭示案之醫藥組合物亦包括除本揭示案之化合物以外含有一或多種其他藥物之彼等。

【0077】　上述組合包括本揭示案之化合物不僅與一種其他藥物，而且與兩種或更多種其他活性藥物之組合。同樣地，本揭示案之化合物可與本揭示案之化合物所適用之疾病或疾患之預防、治療、控制、改善或風險降低中所用之其他藥物組合使用。此類其他藥物可與本揭示案之化合物同時或依序投與。當本揭示案之化合物與一或多種其他藥物同時使用時，可使用除本揭示案之化合物以外含有此類其他藥物之醫藥組合物。因此，本揭示案之醫藥組合物亦包括除本揭示案之化合物以外亦含有一或多種其他活性成分之彼等。本揭示案之化合物與第二活性成分之重量比可變化且將取決於各成分之有效劑量。一般而言，將使用各者之治療有效劑量。

【0078】　在有需要之個體罹患癌症或有罹患癌症之風險的情況下，該個體可用本揭示案之化合物與一或多種其他抗癌劑之任何組合進行治療。

【0079】　在一些實施例中，本揭示案之化合物與 CDK 4/6 抑制劑組合使用。適合用於所提供之組合物及方法之 CDK 4/6 抑制劑的實例包括但不限於阿貝西利(abemaciclib) (N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(4-氟-1-異丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-胺)；呱柏西利(palbociclib) (6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮)及瑞博西利(ribociclib) (7-環戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲醯胺)，而 CDK 4/6 抑制劑曲拉西利(trilaciclib) (2'-((5-(哌嗪

-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7',8'-二氫-6'H-螺[環己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮)處於後期臨床試驗。另一種適用於本文中之方法的 CDK 4/6 抑制劑為 CDK 2/4/6 抑制劑 PF-06873600 (6-(二氟甲基)-8-[(1R,2R)-2-羥基-2-甲基環戊基]-2-[[1-(甲基磺醯基)-4-哌啶基]胺基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮)。

【0080】 在另一個實施例中，本揭示案之化合物與 Raf 家族激酶抑制劑組合使用。適合用於所提供之組合物及方法之 Raf 家族激酶抑制劑的實例包括但不限於恩考芬尼(encorafenib) (LGX818)：(S)-(1-((4-(3-(5-氯-2-氟-3-(甲基磺醯胺基)苯基)-1-異丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸甲酯；PLX-8394：N-(3-(5-(2-環丙基嘧啶-5-基)-3a,7a-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟苯基)-3-氟吡咯啶-1-磺醯胺；Raf-709：N-(2-甲基-5'-嗎啉代-6'-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)-[3,3'-聯吡啶]-5-基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺；LXH254：N-(3-(2-(2-羥基乙氧基)-6-嗎啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)異菸鹼醯胺；索拉非尼(Sorafenib)：4-(4-(3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯氧基)-N-甲基吡啶甲醯胺；LY 3009120：1-(3,3-二甲基丁基)-3-(2-氟-4-甲基-5-(7-甲基-2-(甲基胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)脲；利菲拉非尼(Lifirafenib) (BGB-283)：5-(((1R,1aS,6bS)-1-(6-(三氟-甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1a,6b-二氫-1H-環丙烯并[b]苯并呋喃-5-基)甲基)-3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮；Tak-632：N-(7-氰基-6-(4-氟-3-(2-(3-(三氟甲基)-苯基)乙醯胺基)苯氧基)苯并[d]噻唑-2-基)環丙烷甲醯胺；CEP-32496：1-(3-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)苯基)-3-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)異噁唑-3-基)脲；CCT196969：1-(3-(三級丁基)-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(2-氟-4-((3-側氧基-3,4-二氫吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基)氧基)苯基)脲；及R05126766：N-[3-氟-4-[[4-甲基-2-側氧基-7-(2-嘧啶基氧基)-2H-1-苯并哌喃-3-基]甲基]-2-吡啶基]-N'-甲基硫醯胺。

【0081】 在另一個實施例中，本揭示案之化合物與 Src 家族激酶組合使用。

適合用於所提供之組合物及方法之 Src 家族激酶抑制劑的實例包括但不限於達沙替尼(Dasatinib) (N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)胺基)噻唑-5-甲醯胺)；普納替尼(Ponatinib) (3-(咪唑并[1,2-b]噠嗪-3-基乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺)；凡德他尼(Vandetanib) (N-(4-溴-2-氟苯基)-6-甲氧基-7-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)喹唑啉-4-胺)；博舒替尼(Bosutinib) (4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)胺基)-6-甲氧基-7-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)-丙氧基)喹啉-3-甲腈)；塞卡替尼(Saracatinib) (N-(5-氯苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)-7-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-5-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)喹唑啉-4-胺)；KX2-391 (N-苯甲基-2-(5-(4-(2-嗎啉代乙氧基)苯基)吡啶-2-基)乙醯胺)；SU6656 ((Z)-N,N-二甲基-2-側氧基-3-((4,5,6,7-四氫-1H-吲哚-2-基)亞甲基)吲哚啉-5-磺醯胺)；PP1 (1-(三級丁基)-3-(對甲苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺)；WH-4-023 ((2,4-二甲氧基苯基)(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)胺基甲酸 2,6-二甲基苯酯)；及 KX-01 (N-苯甲基-2-(5-(4-(2-嗎啉代乙氧基)苯基)吡啶-2-基)乙醯胺)。在一個實施例中，Src 抑制劑為達沙替尼。在一個實施例中，Src 抑制劑為塞卡替尼。在一個實施例中，Src 抑制劑為普納替尼。在一個實施例中，Src 抑制劑為凡德他尼。在一個實施例中，Src 抑制劑為 KX-01。

【0082】 在另一個實施例中，本揭示案之化合物與 SHP-2 抑制劑組合使用，該抑制劑包括但不限於 SHP-099 (6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-胺二鹽酸鹽)、RMC-4550 (3(3S,4S)-(4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-6-(2,3-二氯苯基)吡嗪-2-基)甲醇)、RMC-4360 (Revolution Medicines)、TN0155 (Novartis)、BBP-398 (BridgeBio)及 ERAS-601 (Erasca)。

【0083】 在另一個實施例中，本揭示案之化合物與 mTOR 抑制劑組合使用。適合用於所提供之組合物及方法之 mTOR 抑制劑的實例包括但不限於依維莫司(Everolimus)、雷帕黴素(Rapamycin)、佐他莫司(Zotarolimus) (ABT-578)、地磷莫

司(ridaforolimus) (Deforolimus；MK-8669)、沙帕色替(Sapanisertib) (INK128；5-(4-胺基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苯并[d]噁唑-2-胺)、Torin-1；1-(4-(4-丙醯基哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)環己基)-9-(喹啉-3-基)苯并[h][1,6]萘啶-2(1H)-酮、達克利司(dactolisib) (BEZ235)；2-甲基-2-(4-(3-甲基-2-側氧基-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)苯基)丙腈、布帕尼西(buparlisib) (5-(2,6-二嗎啉-4-基嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺)；GDC-0941 (匹替司貝(pictilisib))；4-[2-(1H-吲唑-4-基)-6-[(4-甲基磺醯基哌嗪-1-基)甲基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]嗎啉)；GDC-0349 ((S)-1-乙基-3-(4-(4-(3-甲基嗎啉代)-7-(氧雜環丁烷-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)脲)、VS-5584 (SB2343) (5-(8-甲基-2-嗎啉-4-基-9-丙-2-基嘌呤-6-基)嘧啶-2-胺)及維妥色替(vistusertib) (AZD-2014；3-(2,4-雙((S)-3-甲基嗎啉代)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-甲基苯甲醯胺)。

【0084】　在另一個實施例中，本揭示案之化合物與泛 ErbB 家族抑制劑組合使用。在一個實施例中，KRAS 及泛 ErbB 家族抑制劑為所提供之組合物及方法中之僅有活性劑。在一個實施例中，泛 ErbB 家族抑制劑為不可逆抑制劑。適合用於所提供之組合物及方法之不可逆泛 ErbB 家族抑制劑的實例包括但不限於阿法替尼(Afatinib)；達克替尼(Dacomitinib)；卡奈替尼(Canertinib)；波奇替尼(Poziotinib)、AV 412 (N-4-([3-(氯-4-氟苯基)胺基]-7-[3-甲基-3-(4-甲基-1-哌嗪-1-丁炔-1-基]-6-喹唑啉基]-2-丙烯醯胺)；PF 6274484 N-4-([3-(氯-4-氟苯基)胺基]-7-甲氧基-6-喹唑啉基]-2-丙烯醯胺)及 HKI 357 N-(2(E)-N-[[4-[[3-氯-4-[(氟苯基)甲氧基]苯基]胺基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基]-4-(二甲基胺基)-2-丁醯胺)。在另一個實施例中，泛 ErbB 家族抑制劑為可逆抑制劑。適合用於所提供之組合物及方法之可逆泛 ErbB 家族抑制劑的實例包括但不限於埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、沙匹替尼(sapitinib)；瓦利替尼(varlitinib)；TAK-285 (N-[2-[4-[3-氯-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基胺基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]乙基]-3-羥基-3-

甲基丁醯胺)；AEE788 (S)-(6-(4-((4-乙基哌嗪-1-基甲基)苯基]-N-(1-苯基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺)；他羅替尼(tarloxotinib) 3-[N-[4-(3-溴-4-氯苯基胺基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]胺甲醯基]-N,N-二甲基-N-(1-甲基-4-硝基-1H-咪唑-5-基甲基)-2(E)-丙烯-1-溴化銨)；BMS 599626 ((3S)-3-嗎啉基甲基-[4-[[1-[(3-氟苯基)甲基]-1H-吲唑-5-基]胺基]-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基]胺基甲酸酯二鹽酸鹽)；及 GW 583340 (N-[3-氯-4-(3-氟苯甲氧基)苯基]-6-[2-[2-(甲基磺醯基)乙基胺基甲基]噻唑-4-基]喹唑啉-4-胺二鹽酸鹽)。

【0085】 在一個實施例中，泛 ErbB 家族抑制劑為 EGFR 抑制劑與 HER2 抑制劑之組合，其中 EGFR 抑制劑及 HER2 抑制劑為以下中之兩者之組合：AG 1478 (N-(3-氯苯基)-6,7-二甲氧基喹唑啉-4-胺鹽酸鹽)；AG 555 ((E)-2-氰基-3-(3,4-二羥基苯基)-N-(3-苯基丙基)-2-丙烯醯胺)；AG 556 ((E)-2-氰基-3-(3,4-二羥基苯基)-N-(4-苯基丁基)-2-丙烯醯胺；AG 825 (E-3-[3-苯并噻唑-2-基硫烷基甲基)-4-羥基-5-甲氧基苯基]-2-氰基-2-丙烯醯胺)；CP 724714 (2-甲氧基-N-[(2E)-3-[4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)苯基胺基]喹唑啉-6-基]-2-丙烯-1-基]乙醯胺；BIBU 1361 (N-(3-氯-4-氟苯基)-6-[4-(二乙基胺基甲基)-哌啶-1-基]嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽)；BIBU 1382 (N^8-(3-氯-4-氟苯基)-N^2-(1-甲基-4-哌啶基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽)；JNJ 28871063 (5E-4-胺基-6-[4-(苯甲氧基)-3-氯苯基胺基]-嘧啶-5-甲醛 N-[2-(4-嗎啉基)乙基]肟鹽酸鹽)；PD 153035 (4-(3-溴苯基胺基)-6,7-二甲氧基喹唑啉鹽酸鹽)；及 PD 158780 (N^4-(3-溴苯基)-N^6-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺)。

【0086】 在一個實施例中，泛 ErbB 家族抑制劑為抗 EGFR 抗體、抗 HER2 抗體或抗 EGFR 抗體與抗 HER2 抗體之組合。靶向 EGFR 及/或 HER2 之抗體，包括單株抗體、抗體結合物及雙特異性抗體為熟知的，且若干抗體商業上可用於研究及人類臨床用途。適合用於所提供之組合物及方法之抗 EGFR 抗體的實例

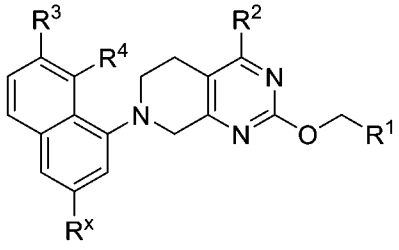
包括耐昔妥珠單抗(necitumumab)、帕尼單抗(panitumumab)及西妥昔單抗(cetuximab)。適合用於所提供之組合物及方法之抗 HER2 抗體的實例包括帕妥珠單抗(pertuzumab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)及恩美曲妥珠單抗(trastuzumab emtansine)。

【0087】 在一些實施例中，本揭示案之化合物與免疫檢查點抑制劑組合使用。適合用於所提供之組合物及方法之免疫檢查點抑制劑的實例包括但不限於 PD-1、PD-L1、CTLA-4 及 LAG-3 抑制劑，諸如派姆單抗(Pembrolizumab) (Keytruda®)、納武單抗(Nivolumab) (Opdivo®)、西米普利單抗(Cemiplimab) (Libtayo®)、阿替利珠單抗(Atezolizumab) (Tecentriq®)、阿維魯單抗(Avelumab) (Bavencio®)、德瓦魯單抗(Durvalumab) (ImfinziTM)、伊匹單抗(Ipilimumab) (Yervoy®)、瑞拉利單抗(Relatlimab)、奧普杜拉格(Opdualag)及多塔利單抗(Dostarlimab) (Jemperli)。

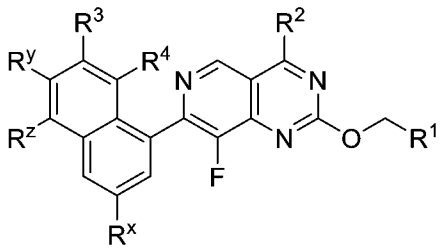
【0088】 化合物、其醫藥學上可接受之鹽及包含此類化合物及鹽之醫藥組合物亦可與其他抗腫瘤化合物(例如化學療法)共同投與，或與作為手術前或手術後之佐劑的其他治療(諸如放射線或手術干預)組合使用。

所選實施例

【0089】 實施例 1. 一種式 I 或式 II 化合物：



(式 I)



(式 II)

或其鹽；及/或其同位素體；

其中：

R^x係選自氫、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4烷氧基及C_1-C_4鹵烷氧基；

R^y係選自氫、C_1-C_4烷基及鹵基；

R^z係選自氫、C_1-C_4烷基及鹵基；

R^1為包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的4-8員飽和碳環或雜環基，其中該碳環或雜環基經0、1、2或3個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、螺C_3-C_4環烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基及C_1-C_4鹵烷氧基之取代基取代；

R^2係選自由R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}及R^{2e}組成之群；

R^3係選自由氫、鹵基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及C_2-C_3炔基組成之群；

R^4係選自由氫、鹵基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、C_3-C_7環烷基、CN及C_2-C_3炔基組成之群；

R^{2a}為$-NR^5R^6$；

R^5係選自由H、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基及C_1-C_4鹵烷氧基組成之群；且

R^6為$-C_1$-C_6伸烷基$-S(O)_2-CH=CHR^7$；或

R^5及R^6與其所連接之氮一起形成包含一個環且包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的4-7員飽和雜環基，其中該4-7員飽和雜環基經$-(CH_2)_n-S(O)_2-CH=CHR^7$取代；

R^7係選自由以下組成之群：氫、$-C_1$-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及$-(CH_2)_m-NR^8R^9$；

R^8及R^9係獨立地選自由-H、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基及C_1-C_4鹵烷氧基組成之群；或

R^8 及 R^9 與其所連接之氮原子一起形成包含環原子內之至少一個氮且視情況經鹵基取代的 4-7 員飽和雜環基；

n 為 0 或 1；

m 為 1 或 2；

R^{2b} 為-$NR^{10}R^{11}$；

R^{10} 係選自由 H、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基及 C_1-C_4 鹵烷氧基組成之群；且

R^{11} 係選自由以下組成之群：

-(C_1-C_4 伸烷基)-N(R^{12})-CN，及

-$(CH_2)_w$-R^{13}；或

R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之氮一起形成視情況包含第二個氮作為環原子內之僅有額外雜原子的 4-8 員飽和雜環基，其中該 4-8 員飽和雜環基經一個選自由以下組成之群的取代基取代：

-$(CH_2)_x$-N(R^{14})-CN，

包含一個環且包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-6 員飽和雜環基，其中該氮經氰基取代，及

氰基，前提條件為當氰基為該取代基時，則由 R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員飽和雜環基包含該第二個氮環原子且該氰基在該第二個環氮處連接至該 4-8 員飽和雜環基；

R^{12} 為氫、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基或 C_1-C_4 鹵烷氧基；

R^{13} 為包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-5 員飽和雜環基，其中該氮經氰基取代，且其中該雜環基視情況進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代；或

R^{13} 為包含一或兩個氮作為環原子內之僅有雜原子的 6 員飽和雜環基，其中該等氮中之一者經氰基取代，且其中該雜環基視情況進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子；或

R^{13} 為包含一個氮且視情況包含一個選自氮、氧及硫之額外雜原子作為環原子內之僅有雜原子的 7 員飽和雜環基，其中該(等)氮環原子中之一者經氰基取代，且其中該雜環基視情況進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子；

R^{14} 為氫、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基或 C_1-C_4 鹵烷氧基；

w 為 0、1 或 2；

x 為 0 或 1；

R^{2c} 為-$NR^{15}R^{16}$；

R^{15} 為 H、視情況經 CN 之一個實例取代之 C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基或 C_1-C_4 鹵烷氧基；且

R^{16} 係選自由以下組成之群：

-(C_1-C_4 伸烷基)-$N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$，及

-$(CH_2)_y$-R^{21}；或

R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮一起形成視情況包含第二個氮作為環原子內之僅有額外雜原子的 4-8 員飽和雜環基，其中該雜環基經一個選自由以下組成之群的取代基取代：

-$(CH_2)_q$-$N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$，及

-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}，前提條件為當-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18} 為該取代基時，則由 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員飽和雜環基包含該第二個氮環原子且該-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18} 在該第二個環氮處連接至該雜環基；

R^{17} 係選自由氫、-C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基及 C_1-C_4 鹵烷氧基組成之群；

R^{18} 係選自由氫、-COOH、-C(O)O-C_1-C_4 烷基、-C(O)O-C_1-C_4 鹵烷基、-C(O)-C_1-C_4 烷基、-C(O)-C_1-C_4 鹵烷基、-C(O)$NR^{22}R^{23}$、-$(CH_2)_z$-$NR^{22}R^{23}$、-$(CH_2)_u$-R^{34}、-(C_1-C_2 烷基)-(C_1-C_2 烷氧基)、-$S(O)_2$-C_1-C_4 烷基、-$S(O)_2$-C_1-C_4 鹵烷基及 R^{35} 組成之群；且

R^{20} 係選自由氫、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基及 C_1-C_4 鹵烷氧基組成之群；或

R^{18} 及 R^{20} 與其所連接之碳可一起形成含有一個選自 N、O 及 S 之雜原子的 4-5 員碳環或雜環，其中該碳環或雜環可視情況經甲基、鹵基、羥基、甲氧基或羰基之一個實例取代；

R^{19} 係選自由氫、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基及 C_1-C_4 鹵烷氧基組成之群；

R^{21} 係選自：

包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-5 員飽和雜環基，其中該雜環基之該氮環原子經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18} 取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及鹵基組成之群的取代基取代，或進一步經兩個鹵基取代基取代；

包含一或兩個氮作為環原子內之僅有雜原子的 6 員飽和雜環基，其中該雜環基之该等氮中之一者經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18} 取代，且其中該雜環基未經進一步取

代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，或進一步經兩個鹵基取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子；及

包含一個氮且視情況包含一個選自氮、氧及硫之額外雜原子作為環原子內之僅有雜原子的 7 員飽和雜環基，其中該雜環基之該(等)氮環原子中之一者經 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$ 取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，或進一步經兩個鹵基取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子；

R^{22} 及 R^{23} 係獨立地選自由氫、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基及 C_1-C_4 鹵烷氧基組成之群；

R^{34} 為經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代的 4-10 員雜環：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_6 胺基烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基、C_1-C_4 羥烷基、CH_2-(C_3-C_6 雜環基)及 C_2-C_3 炔基；

R^{35} 為視情況經 0、1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代的 5-6 員雜芳基：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 羥烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、羥基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、羥基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 環烷基；

y 為 0、1 或 2；

z 為 1 或 2；

q 為 0 或 1；

u 為 0、1 或 2；

R^{2d} 係選自由以下組成之群：

$-NR^{24}R^{25}$，

$-C(O)N(R^{27})-(C_1-C_4$ 伸烷基$)-C(O)CH=CHR^{26}$，及

$-O-(C_1-C_2$ 伸烷基$)-C(O)CH=CHR^{26}$；

R^{24} 為 H、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基或 C_1-C_4 鹵烷氧基；且

R^{25} 為$-(C_1-C_4$ 伸烷基$)-C(O)CH=CHR^{26}$；或

R^{24} 及 R^{25} 與其所連接之氮一起形成包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-8 員飽和雜環基，其中該雜環基經$-(C_0-C_2$ 伸烷基$)-C(O)CH=CHR^{26}$ 取代，且其中該雜環基進一步視情況經 C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基或 C_1-C_4 鹵烷氧基取代；

R^{26} 為氫、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基或 C_1-C_4 鹵烷氧基；且

R^{27} 係選自氫、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基及 C_1-C_4 鹵烷氧基；

R^{2e} 為$-NR^{28}R^{29}$；

R^{28} 為 H、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基或 C_1-C_4 鹵烷氧基；且

R^{29} 為$-(CH_2)_t-R^{30}$；

R^{30} 係選自：

包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-5 員飽和雜環基，其中該雜環基之該氮環原子經$-C(O)C\equiv CR^{31}$ 取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及鹵基組成之群的取代基取代；

包含一或兩個氮作為環原子內之僅有雜原子的 6 員飽和雜環基，其中該雜環基之该等氮中之一者經$-C(O)C\equiv CR^{31}$ 取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4

氰基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子；及

包含一個氮且視情況包含一個選自氮、氧及硫之額外雜原子作為環原子內之僅有雜原子的 7 員飽和雜環基，其中該雜環基之該(等)氮環原子中之一者經-C(O)C≡CR^{31}取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4氰基烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子；

R^{31}係選自由-$(CH_2)_v$-$NR^{32}R^{33}$及-$(CH_2)_p$-R^{36}組成之群；

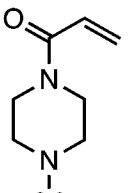
R^{32}及 R^{33}係獨立地選自由氫、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基及 C_1-C_4鹵烷氧基組成之群；

t 為 0、1 或 2；

v 為 1 或 2；

p 為 0、1 或 2；

R^{36}為經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代的 4-10 員雜環：鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及 C_2-C_3炔基；

前提條件為當該化合物具有式 I 時，則 R^{2c}不為  ；且

另一前提條件為當該化合物具有式 II 時，則 R^{2c}不為-$NR^{15}R^{16}$，其中 R^{15}及 R^{16}與其所連接之氮一起形成包含第二個氮作為環原子內之僅有額外雜原子的 4-8 員飽和雜環基，其中該第二個氮經-C(O)-CH=CH_2取代。

【0090】　實施例 2.　如實施例 1 之化合物，其中該化合物為式 I 化合物或其

鹽。

【0091】 實施例 3. 如實施例 1 之化合物，其中該化合物為式 II 化合物或其鹽。

【0092】 實施例 4. 如實施例 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^y 係選自氫及鹵基。

【0093】 實施例 5. 如實施例 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^y 係選自氫、Me、F 及 Cl。

【0094】 實施例 6. 如實施例 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^y 係選自氫、F 及 Cl。

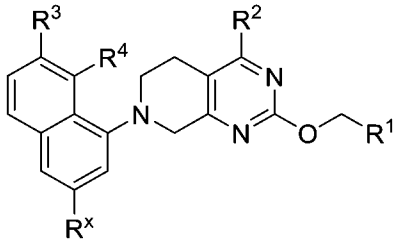
【0095】 實施例 7. 如實施例 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^y 為 H。

【0096】 實施例 8. 如實施例 1 至 7 中任一項之化合物，其中 R^z 係選自氫、Me、F 及 Cl。

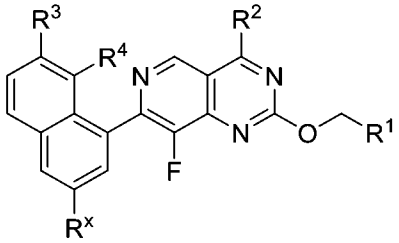
【0097】 實施例 9. 如實施例 1 至 7 中任一項之化合物，其中 R^z 係選自氫、Me 及 F。

【0098】 實施例 10. 如實施例 1 至 7 中任一項之化合物，其中 R^z 為氫。

【0099】 實施例 11. 一種式 I-1 或式 II-1 化合物：



(式 I-1)



(式 II-1)；

或其鹽；及/或其同位素體；

其中：

R^x係選自氫、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4烷氧基及C_1-C_4鹵烷氧基；

R^1為包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的4-8員飽和碳環或雜環基，其中該碳環或雜環基經0、1、2或3個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、螺C_3-C_4環烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基及C_1-C_4鹵烷氧基之取代基取代；

R^2係選自由R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}及R^{2e}組成之群；

R^3係選自由氫、鹵基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及C_2-C_3炔基組成之群；

R^4係選自由氫、鹵基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及C_2-C_3炔基組成之群；

R^{2a}為-NR^5R^6；

R^5係選自由H、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基及C_1-C_4鹵烷氧基組成之群；且

R^6為-C_1-C_6伸烷基-$S(O)_2$-$CH=CHR^7$；或

R^5及R^6與其所連接之氮一起形成包含一個環且包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的4-7員飽和雜環基，其中該4-7員飽和雜環基經-$(CH_2)_n$-$S(O)_2$-$CH=CHR^7$取代；

R^7係選自由以下組成之群：氫、-C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及-$(CH_2)_m$-NR^8R^9；

R^8及R^9係獨立地選自由-H、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基及C_1-C_4鹵烷氧基組成之群；或

R^8及R^9與其所連接之氮原子一起形成包含環原子內之至少一個氮且視情況經鹵基取代的4-7員飽和雜環基；

n為0或1；

m 為 1 或 2；

R^{2b} 為-$NR^{10}R^{11}$；

R^{10} 係選自由 H、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基及 C_1-C_4 鹵烷氧基組成之群；且

R^{11} 係選自由以下組成之群：

-(C_1-C_4 伸烷基)-N(R^{12})-CN，及

-$(CH_2)_w$-R^{13}；或

R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之氮一起形成視情況包含第二個氮作為環原子內之僅有額外雜原子的 4-8 員飽和雜環基，其中該 4-8 員飽和雜環基經一個選自由以下組成之群的取代基取代：

-$(CH_2)_x$-N(R^{14})-CN，

包含一個環且包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-6 員飽和雜環基，其中該氮經氰基取代，及

氰基，前提條件為當氰基為該取代基時，則由 R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員飽和雜環基包含該第二個氮環原子且該氰基在該第二個環氮處連接至該 4-8 員飽和雜環基；

R^{12} 為氫、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基或 C_1-C_4 鹵烷氧基；

R^{13} 為包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-5 員飽和雜環基，其中該氮經氰基取代，且其中該雜環基視情況進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代；或

R^{13} 為包含一或兩個氮作為環原子內之僅有雜原子的 6 員飽和雜環基，其中該等氮中之一者經氰基取代，且其中該雜環基視情況進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基或鹵

基組成之群的取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子；或

R^{13}為包含一個氮且視情況包含一個選自氮、氧及硫之額外雜原子作為環原子內之僅有雜原子的 7 員飽和雜環基，其中該(等)氮環原子中之一者經氰基取代，且其中該雜環基視情況進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4氰基烷基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子；

R^{14}為氫、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基或 C_1-C_4鹵烷氧基；

w 為 0、1 或 2；

x 為 0 或 1；

R^{2c}為-$NR^{15}R^{16}$；

R^{15}為 H、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基或 C_1-C_4鹵烷氧基；且

R^{16}係選自由以下組成之群：

-(C_1-C_4伸烷基)-$N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$，及

-$(CH_2)_y$-R^{21}；或

R^{15}及 R^{16}與其所連接之氮一起形成視情況包含第二個氮作為環原子內之僅有額外雜原子的 4-8 員飽和雜環基，其中該雜環基經一個選自由以下組成之群的取代基取代：

-$(CH_2)_q$-$N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$，及

-$C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$，前提條件為當-$C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$為該取代基時，則由 R^{15}及 R^{16}與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員飽和雜環基包含該第二個氮環原子且該-$C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$在該第二個環氮處連接至該雜環基；

R^{17}係選自由氫、-C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基及 C_1-C_4鹵烷氧基組成

之群；

R^{18}係選自由氫、-COOH、-C(O)O-C_1-C_4烷基、-C(O)O-C_1-C_4鹵烷基、-C(O)-C_1-C_4烷基、-C(O)-C_1-C_4鹵烷基、-C(O)$NR^{22}R^{23}$、-$(CH_2)_z$-$NR^{22}R^{23}$、-$(CH_2)_u$-R^{34}、-(C_1-C_2烷基)-(C_1-C_2烷氧基)、-$S(O)_2$-C_1-C_4烷基、-$S(O)_2$-C_1-C_4鹵烷基及R^{35}組成之群；

R^{19}係選自由氫、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基及C_1-C_4鹵烷氧基組成之群；

R^{20}係選自由氫、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基及C_1-C_4鹵烷氧基組成之群；

R^{21}係選自：

包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的4-5員飽和雜環基，其中該雜環基之該氮環原子經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經1個選自由羥基、CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4氰基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及鹵基組成之群的取代基取代；

包含一或兩個氮作為環原子內之僅有雜原子的6員飽和雜環基，其中該雜環基之该等氮中之一者經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經1個選自由羥基、CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4氰基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子；及

包含一個氮且視情況包含一個選自氮、氧及硫之額外雜原子作為環原子內之僅有雜原子的7員飽和雜環基，其中該雜環基之該(等)氮環原子中之一者經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經1個選自由羥基、CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4氰基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子；

R^{22}及 R^{23}係獨立地選自由氫、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基及 C_1-C_4鹵烷氧基組成之群；

R^{34}為經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代的 4-10 員雜環：鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及 C_2-C_3炔基；

R^{35}為視情況經 0、1 或 2 個獨立地選自以下之取代基取代的 5-6 員雜芳基：鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羥烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6環烷基；

y 為 0、1 或 2；

z 為 1 或 2；

q 為 0 或 1；

u 為 0、1 或 2；

R^{2d}係選自由以下組成之群：

$-NR^{24}R^{25}$，

$-C(O)N(R^{27})$-(C_1-C_4伸烷基)-$C(O)CH=CHR^{26}$，及

-O-(C_1-C_2伸烷基)-$C(O)CH=CHR^{26}$；

R^{24}為 H、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基或 C_1-C_4鹵烷氧基；且

R^{25}為-(C_1-C_4伸烷基)-$C(O)CH=CHR^{26}$；或

R^{24}及R^{25}與其所連接之氮一起形成包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-8 員飽和雜環基，其中該雜環基經-(C_0-C_2伸烷基)-$C(O)CH=CHR^{26}$取代，且其中該雜環基進一步視情況經 C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基或 C_1-C_4鹵烷氧基取代；

R^{26}為氫、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基或 C_1-C_4鹵烷氧基；且

R^{27}係選自氫、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基及C_1-C_4鹵烷氧基；

R^{2e}為-$NR^{28}R^{29}$；

R^{28}為 H、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基或C_1-C_4鹵烷氧基；且

R^{29}為-$(CH_2)_t$-R^{30}；

R^{30}係選自：

包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-5 員飽和雜環基，其中該雜環基之該氮環原子經-C(O)C≡CR^{31}取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4氰基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及鹵基組成之群的取代基取代；

包含一或兩個氮作為環原子內之僅有雜原子的 6 員飽和雜環基，其中該雜環基之该等氮中之一者經-C(O)C≡CR^{31}取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4氰基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子；及

包含一個氮且視情況包含一個選自氮、氧及硫之額外雜原子作為環原子內之僅有雜原子的 7 員飽和雜環基，其中該雜環基之該(等)氮環原子中之一者經-C(O)C≡CR^{31}取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4氰基烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子；

R^{31}係選自由-$(CH_2)_v$-$NR^{32}R^{33}$及-$(CH_2)_p$-R^{36}組成之群；

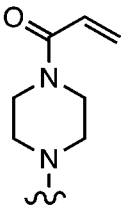
R^{32}及 R^{33}係獨立地選自由氫、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基及 C_1-C_4鹵烷氧基組成之群；

t 為 0、1 或 2；

v 為 1 或 2；

p 為 0、1 或 2；

R^{36} 為經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代的 4-10 員雜環：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_6 胺基烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及 C_2-C_3 炔基；

前提條件為當該化合物具有式 I-1 時，則 R^{2c} 不為  ；且

另一前提條件為當該化合物具有式 II-1 時，則 R^{2c} 不為-$NR^{15}R^{16}$，其中 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮一起形成包含第二個氮作為環原子內之僅有額外雜原子的 4-8 員飽和雜環基，其中該第二個氮經-C(O)-CH=CH_2 取代。

【0100】 實施例 12. 如實施例 11 之化合物，其中該化合物為式 I-1 化合物或其鹽。

【0101】 實施例 13. 如實施例 11 之化合物，其中該化合物為式 II-1 化合物或其鹽。

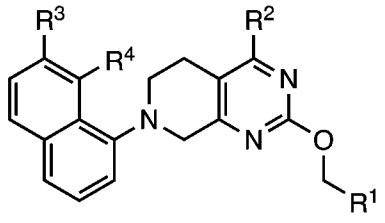
【0102】 實施例 14. 如實施例 11 至 13 中任一項之化合物，其中 R^x 係選自氫、羥基及 C_1-C_4 鹵烷氧基。

【0103】 實施例 15. 如實施例 11 至 13 中任一項之化合物，其中 R^x 係選自氫、羥基及-$OCHF_2$。

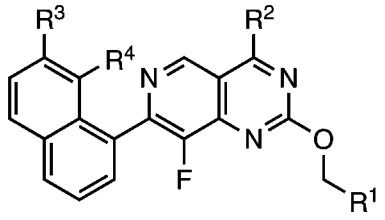
【0104】 實施例 16. 如實施例 11 至 13 中任一項之化合物，其中 R^x 係選自氫及羥基。

【0105】 實施例 17. 如實施例 11 至 13 中任一項之化合物，其中 R^x 為氫。

【0106】 實施例 18. 一種式 I-2 或式 II-2 化合物：



(式 I-2)



(式 II-2)；或其鹽；及/或其同位素體；其中：

R^1 為包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-8 員飽和碳環或雜環基，視情況經一或多個獨立地選自 C_1-C_4 烷基、螺 C_3-C_4 環烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基及 C_1-C_4 鹵烷氧基之取代基取代；

R^2 係選自由 R^{2a}、R^{2b}、R^{2c} 及 R^{2d} 組成之群；

R^3 係選自由氫、鹵基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及 C_1-C_3 炔基組成之群；

R^4 係選自由氫、鹵基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及 C_1-C_3 炔基組成之群；

R^{2a} 為-NR^5R^6；

R^5 係選自由 H、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基及 C_1-C_4 鹵烷氧基組成之群；且

R^6 為-C_1-C_6 伸烷基-$S(O)_2$-$CH=CHR^7$；或

R^5 及 R^6 與其所連接之氮一起形成包含一個環且包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-7 員飽和雜環基，其中該 4-7 員飽和雜環基經-$(CH_2)_n$-$S(O)_2$-$CH=CHR^7$ 取代；

R^7 係選自由以下組成之群：氫、-C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及-$(CH_2)_m$-NR^8R^9；

R^8 及 R^9 係獨立地選自由-H、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基及 C_1-C_4 鹵

烷氧基組成之群；或

R^8及R^9與其所連接之氮原子一起形成包含環原子內之至少一個氮且視情況經鹵基取代的 4-7 員飽和雜環基；

n 為 0 或 1；

m 為 1 或 2；

R^{2b}為-$NR^{10}R^{11}$；

R^{10}係選自由 H、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基及 C_1-C_4鹵烷氧基組成之群；且

R^{11}係選自由以下組成之群：

-(C_1-C_4伸烷基)-N(R^{12})-CN，及

-$(CH_2)_w$-R^{13}；或

R^{10}及 R^{11}與其所連接之氮一起形成視情況包含第二個氮作為環原子內之僅有額外雜原子的 4-8 員飽和雜環基，其中該 4-8 員飽和雜環基經一個選自由以下組成之群的取代基取代：

-$(CH_2)_x$-N(R^{14})-CN，

包含一個環且包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-6 員飽和雜環基，其中該氮經氰基取代，及

氰基，前提條件為當氰基為該取代基時，則由 R^{10}及 R^{11}與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員飽和雜環基包含該第二個氮環原子且該氰基在該第二個環氮處連接至該 4-8 員飽和雜環基；

R^{12}為氫、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基或 C_1-C_4鹵烷氧基；

R^{13}為包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-5 員飽和雜環基，其中該氮經氰基取代，且其中該雜環基視情況進一步經 C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基或鹵基取代；或

R^{13} 為包含一或兩個氮作為環原子內之僅有雜原子的 6 員飽和雜環基，其中該等氮中之一者經氰基取代，且其中該雜環基視情況進一步經 C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基或鹵基取代；或

R^{13} 為包含一個氮且視情況包含一個選自氮、氧及硫之額外雜原子作為環原子內之僅有雜原子的 7 員飽和雜環基，其中該(等)氮環原子中之一者經氰基取代，且其中該雜環基視情況進一步經 C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基或鹵基取代；

R^{14} 為氫、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基或 C_1-C_4 鹵烷氧基；

w 為 0、1 或 2；

x 為 0 或 1；

R^{2c} 為-$NR^{15}R^{16}$；

R^{15} 為 H、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基或 C_1-C_4 鹵烷氧基；且

R^{16} 係選自由以下組成之群：

-(C_1-C_4 伸烷基)-$N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$，及

-$(CH_2)_y$-R^{21}，其中 R^{21} 為包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-7 員飽和雜環基，其中該氮環原子經-$C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$ 取代，且其中該雜環基視情況進一步經一個選自由 C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及鹵基組成之群的取代基取代；或

R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮一起形成視情況包含第二個氮作為環原子內之僅有額外雜原子的 4-8 員飽和雜環基，其中該雜環基經一個選自由以下組成之群的取代基取代：

-$(CH_2)_q$-$N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$，及

-$C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$，前提條件為當-$C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$ 為該取代基時，則由 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員飽和雜環基包含該第二個氮環

原子且該-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}在該第二個環氮處連接至該雜環基；

R^{17}係選自由氫、-C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基及 C_1-C_4鹵烷氧基組成之群；

R^{18}係選自由以下組成之群：氫、-COOH、-C(O)O-C_1-C_4烷基、-C(O)O-C_1-C_4鹵烷基、-C(O)-C_1-C_4烷基、-C(O)-C_1-C_4鹵烷基、-C(O)$NR^{22}R^{23}$、-$(CH_2)_z$-$NR^{22}R^{23}$、-(C_1-C_2烷基)-(C_1-C_2烷氧基)、-S(O)$_2$-C_1-C_4烷基、-S(O)$_2$-C_1-C_4鹵烷基，及視情況經 C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基或 C_1-C_4鹵烷氧基取代之 5-6 員雜芳基；

R^{19}係選自由氫、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基及 C_1-C_4鹵烷氧基組成之群；

R^{20}係選自由氫、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基及 C_1-C_4鹵烷氧基組成之群；

R^{22}及 R^{23}係獨立地選自由氫、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基及 C_1-C_4鹵烷氧基組成之群；

y 為 0、1 或 2；

z 為 1 或 2；

q 為 0 或 1；

R^{2d}係選自由以下組成之群：

-$NR^{24}R^{25}$，

-C(O)N(R^{27})-(C_1-C_4伸烷基)-C(O)CH=CHR^{26}，及

-O-(C_1-C_2伸烷基)-C(O)CH=CHR^{26}；

R^{24}為 H、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基或 C_1-C_4鹵烷氧基；且

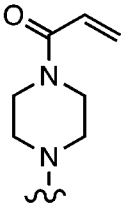
R^{25}為-(C_1-C_4伸烷基)-C(O)CH=CHR^{26}；或

R^{24}及R^{25}與其所連接之氮一起形成包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的4-8

員飽和雜環基，其中該雜環基經-(C_0-C_2伸烷基)-C(O)CH=CHR^{26}取代，且其中該雜環基進一步視情況經 C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基或 C_1-C_4鹵烷氧基取代；

R^{26}為氫、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基或 C_1-C_4鹵烷氧基；且

R^{27}係選自氫、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基及 C_1-C_4鹵烷氧基；

前提條件為當該化合物具有式 I-2 時，則 R^{2c}不為  ；且

另一前提條件為當該化合物具有式 II-2 時，則 R^{2c}不為-$NR^{15}R^{16}$，其中 R^{15}及 R^{16}與其所連接之氮一起形成包含第二個氮作為環原子內之僅有額外雜原子的 4-8 員飽和雜環基，其中該第二個氮經-C(O)-CH=CH_2取代。

【0107】 實施例 19. 如實施例 18 之化合物，其中該化合物為式 I-2 化合物或其鹽。

【0108】 實施例 20. 如實施例 18 之化合物，其中該化合物為式 II-2 化合物或其鹽。

【0109】 實施例 21. 如實施例 1 至 20 中任一項之化合物，其中 R^1之該 4-8 員飽和雜環或碳環基包含雜環基。

【0110】 實施例 22. 如實施例 1 至 20 中任一項之化合物，其中 R^1之該 4-8 員飽和雜環或碳環基包含碳環基。

【0111】 實施例 23. 如實施例 1 至 20 中任一項之化合物，其中 R^1之該 4-8 員飽和雜環或碳環基包含一個環。

【0112】 實施例 24. 如實施例 1 至 20 中任一項之化合物，其中 R^1之該 4-8 員飽和雜環或碳環基包含兩個環。

【0113】 實施例 25. 如實施例 1 至 20 中任一項之化合物，其中 R^1之該 4-8

員飽和雜環或碳環基未經取代。

【0114】 實施例 26. 如實施例 1 至 20 中任一項之化合物，其中 R^1 之該 4-8 員飽和雜環或碳環基經一個 C_1-C_4 烷基取代。

【0115】 實施例 27. 如實施例 1 至 20 中任一項之化合物，其中 R^1 為包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-8 員飽和單環碳環或單環雜環基，其中該碳環或雜環基經 0、1、2 或 3 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、螺 C_3-C_4 環烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基及 C_1-C_4 鹵烷氧基之取代基取代。

【0116】 實施例 28. 如實施例 1 至 20 中任一項之化合物，其中 R^1 為包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-8 員飽和雙環碳環或雙環雜環基，其中該碳環或雜環基經 0、1、2 或 3 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、螺 C_3-C_4 環烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基及 C_1-C_4 鹵烷氧基之取代基取代。

【0117】 實施例 29. 如實施例 1 至 28 中任一項之化合物，其中 R^1 為包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-8 員飽和雜環基，其中該雜環基經 0、1、2 或 3 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、螺 C_3-C_4 環烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基及 C_1-C_4 鹵烷氧基之取代基取代。

【0118】 實施例 30. 如實施例 1 至 28 中任一項之化合物，其中 R^1 為經 0、1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代的 4-8 員飽和碳環基：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、螺 C_3-C_4 環烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基及 C_1-C_4 鹵烷氧基。

【0119】 實施例 31. 如實施例 1 至 30 中任一項之化合物，其中 R^1 為未經取代之包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-8 員飽和碳環或雜環基。

【0120】 實施例 32. 如實施例 1 至 30 中任一項之化合物，其中 R^1 之該碳環或雜環基未經取代，或經一個鹵基、羥基或 C_1-C_4 烷基取代。

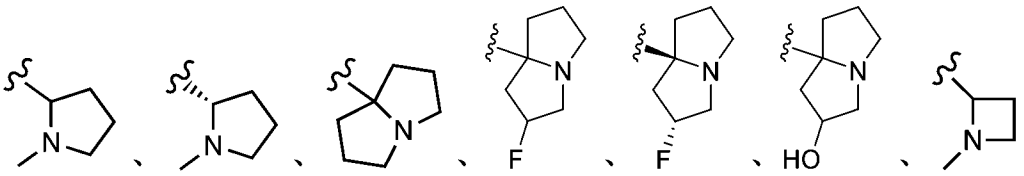
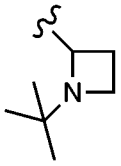
【0121】 實施例 33. 如實施例 1 至 30 中任一項之化合物，其中 R^1 之該碳環或雜環基未經取代，或經一個鹵基或羥基取代。

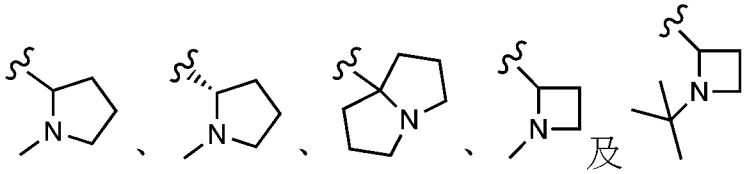
【0122】 實施例 34. 如實施例 1 至 30 中任一項之化合物，其中 R^1 之該碳環或雜環基未經取代，或經一個氟取代。

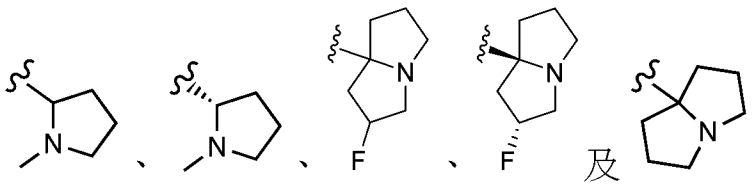
【0123】 實施例 35. 如實施例 1 至 30 中任一項之化合物，其中 R^1 之該碳環或雜環基未經取代，或經一個氟或羥基取代。

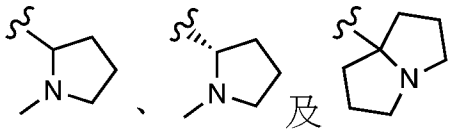
【0124】 實施例 36. 如實施例 1 至 30 中任一項之化合物，其中 R^1 之該碳環或雜環基經一個氟取代。

【0125】 實施例 37. 如實施例 1 至 30 中任一項之化合物，其中 R^1 之該碳環或雜環基經一個 C_1-C_4 烷基取代。

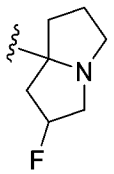
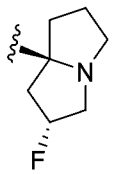
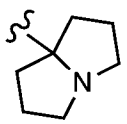
【0126】 實施例 38. 如實施例 1 至 37 中任一項之化合物，其中 R^1 係選自由以下組成之群：  及  。

【0127】 實施例 39. 如實施例 1 至 37 中任一項之化合物，其中 R^1 係選自由以下組成之群：  。

【0128】 實施例 40. 如實施例 1 至 37 中任一項之化合物，其中 R^1 係選自由以下組成之群：  。

【0129】 實施例 41. 如實施例 1 至 37 中任一項之化合物，其中 R^1 係選自由以下組成之群：  。

【0130】 實施例 42. 如實施例 1 至 37 中任一項之化合物，其中 R^1 係選自由

以下組成之群：  、  及  。

【0131】 實施例 43. 如實施例 1 至 41 中任一項之化合物，其中 R^3 及 R^4 係選自由以下組成之群：氫、甲基、乙基、乙炔基、氟及氯。

【0132】 實施例 44. 如實施例 1 至 42 中任一項之化合物，其中 R^3 及 R^4 係選自由以下組成之群：氫、氟及氯。

【0133】 實施例 45. 如實施例 1 至 41 中任一項之化合物，其中 R^3 係選自由以下組成之群：氫及氟。

【0134】 實施例 46. 如實施例 1 至 41 中任一項之化合物，其中 R^3 為氫。

【0135】 實施例 47. 如實施例 1 至 41 中任一項之化合物，其中 R^3 為氟。

【0136】 實施例 48. 如實施例 1 至 47 中任一項之化合物，其中 R^4 係選自由以下組成之群：氫、甲基、乙基、乙炔基、丙炔基、二氟甲基、CN、環丙基、氟及氯。

【0137】 實施例 49. 如實施例 1 至 47 中任一項之化合物，其中 R^4 係選自由以下組成之群：氫、甲基、乙基、乙炔基、氟及氯。

【0138】 實施例 50. 如實施例 1 至 47 中任一項之化合物，其中 R^4 係選自由以下組成之群：氫、氟及氯。

【0139】 實施例 51. 如實施例 1 至 47 中任一項之化合物，其中 R^4 為丙炔基。

【0140】 實施例 52. 如實施例 1 至 47 中任一項之化合物，其中 R^4 為 CN。

【0141】 實施例 53. 如實施例 1 至 47 中任一項之化合物，其中 R^4 為環丙基。

【0142】 實施例 54. 如實施例 1 至 47 中任一項之化合物，其中 R^4 為二氟甲基。

【0143】 實施例 55. 如實施例 1 至 47 中任一項之化合物，其中 R^4 為氯。

【0144】 實施例 56. 如實施例 1 至 47 中任一項之化合物，其中 R^4 為氟。

【0145】 實施例 57. 如實施例 1 至 47 中任一項之化合物，其中 R^4 為甲基。

【0146】 實施例 58. 如實施例 1 至 47 中任一項之化合物，其中 R^4 為乙基。

【0147】 實施例 59. 如實施例 1 至 47 中任一項之化合物，其中 R^4 為乙炔基。

【0148】 實施例 60. 如實施例 1 至 47 中任一項之化合物，其中 R^4 為氫。

【0149】 實施例 61. 如實施例 1 至 60 中任一項之化合物，其中 R^2 係選自由 R^{2a}、R^{2b}、R^{2c} 及 R^{2e} 組成之群。

【0150】 實施例 62. 如實施例 1 至 60 中任一項之化合物，其中 R^2 係選自由 R^{2a}、R^{2b} 及 R^{2c} 組成之群。

【0151】 實施例 63. 如實施例 1 至 60 中任一項之化合物，其中 R^2 係選自由 R^{2c} 及 R^{2e} 組成之群。

【0152】 實施例 64. 如實施例 1 至 60 中任一項之化合物，其中 R^2 係選自由 R^{2a} 及 R^{2b} 組成之群。

【0153】 實施例 65. 如實施例 1 至 60 中任一項之化合物，其中 R^2 為 R^{2a}。

【0154】 實施例 66. 如實施例 1 至 62、64 及 65 中任一項之化合物，其中 R^5 為甲基或乙基。

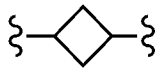
【0155】 實施例 67. 如實施例 1 至 62、64 及 65 中任一項之化合物，其中 R^5 為甲基。

【0156】 實施例 68. 如實施例 1 至 62 及 64 至 67 中任一項之化合物，其中 R^6 為-C_1-C_6 伸烷基-$S(O)_2$-$CH=CHR^7$。

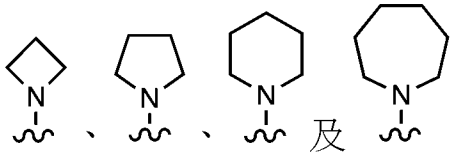
【0157】 實施例 69. 如實施例 1 至 62 及 64 至 68 中任一項之化合物，其中 R^6 之該 C_1-C_6 伸烷基為直鏈。

【0158】 實施例 70. 如實施例 1 至 62 及 64 至 68 中任一項之化合物，其中 R^6 之該 C_1-C_6 伸烷基為環狀。

【0159】 實施例 71. 如實施例 1 至 62 及 64 至 68 中任一項之化合物，其中 R^6 之該 C_1-C_6 伸烷基為 C_1-C_4 伸烷基。

【0160】 實施例 72. 如實施例 1 至 62 及 64 至 68 中任一項之化合物，其中 R^6 之該 C_1-C_6 伸烷基係選自由以下組成之群：$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4-$及  。

【0161】 實施例 73. 如實施例 1 至 62、64 及 65 中任一項之化合物，其中 R^5 及 R^6 與其所連接之氮一起形成包含一個環且包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-7 員飽和雜環基，其中該 4-7 員飽和雜環基經$-(CH_2)_n-S(O)_2-CH=CHR^7$ 取代。

【0162】 實施例 74. 如實施例 73 之化合物，其中 R^5 及 R^6 與其所連接之氮一起形成選自由以下組成之群的 4-7 員飽和雜環基：  ，其經$-(CH_2)_n-S(O)_2-CH=CHR^7$ 取代。

【0163】 實施例 75. 如實施例 1 至 62 及 64 至 74 中任一項之化合物，其中 n 為 0。

【0164】 實施例 76. 如實施例 1 至 62 及 64 至 74 中任一項之化合物，其中 n 為 1。

【0165】 實施例 77. 如實施例 1 至 62 及 64 至 76 中任一項之化合物，其中 R^7 為氫。

【0166】 實施例 78. 如實施例 1 至 62 及 64 至 76 中任一項之化合物，其中 R^7 為-C_1-C_4 烷基。

【0167】 實施例 79. 如實施例 1 至 62 及 64 至 76 中任一項之化合物，其中 R^7 為$-(CH_2)_m-NR^8R^9$。

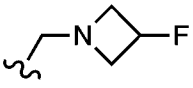
【0168】 實施例 80. 如實施例 1 至 62 及 64 至 79 中任一項之化合物，其中

R^8及R^9獨立地為-C_1-C_2烷基。

【0169】 實施例 81. 如實施例 1 至 62 及 64 至 79 中任一項之化合物，其中R^8及R^9與其所連接之氮原子一起形成包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子且視情況經鹵基取代的 4-7 員飽和雜環基。

【0170】 實施例 82. 如實施例 1 至 62 及 64 至 79 中任一項之化合物，其中R^8及R^9與其所連接之氮原子一起形成包含兩個環之 5-7 員飽和雜環基，其中該等環原子包括一或兩個氮作為環原子內之僅有雜原子，且其視情況經鹵基取代。

【0171】 實施例 83. 如實施例 81 或 82 之化合物，其中由R^8及R^9與其所連接之氮原子一起形成之該飽和雜環基經-F 取代。

【0172】 實施例 84. 如實施例 1 至 62 及 64 至 76 中任一項之化合物，其中R^7係選自由以下組成之群：氫、甲基、乙基、-$CH_2N(CH_3)_2$、-$CH_2N(CH_2CH_3)_2$及  。

【0173】 實施例 85. 如實施例 1 至 60 中任一項之化合物，其中R^2為R^{2b}。

【0174】 實施例 86. 如實施例 1 至 62、64 及 66 至 85 中任一項之化合物，其中R^{10}為甲基或乙基。

【0175】 實施例 87. 如實施例 1 至 62、64 及 66 至 85 中任一項之化合物，其中R^{10}為甲基。

【0176】 實施例 88. 如實施例 1 至 62、64 及 66 至 87 中任一項之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_4伸烷基)-N(R^{12})-CN。

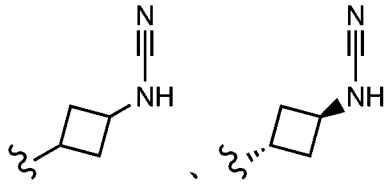
【0177】 實施例 89. 如實施例 1 至 62、64 及 66 至 87 中任一項之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_2伸烷基)-N(R^{12})-CN。

【0178】 實施例 90. 如實施例 1 至 62、64 及 66 至 87 中任一項之化合物，其中R^{11}為-(C_3-C_4伸烷基)-N(R^{12})-CN，其中該C_3-C_4伸烷基為環狀。

【0179】 實施例 91. 如實施例 1 至 62、64 及 66 至 90 中任一項之化合物，其

中 R^{12} 為氫。

【0180】 實施例 92. 如實施例 1 至 62、64 及 66 至 90 中任一項之化合物，其中 R^{12} 為甲基。

【0181】 實施例 93. 如實施例 1 至 63 及 66 至 87 中任一項之化合物，其中 R^{11} 係選自由以下組成之群：  、及-$CH_2CH_2N(CH_3)CN$。

【0182】 實施例 94. 如實施例 1 至 62、64 及 66 至 87 中任一項之化合物，其中 R^{11} 為-$(CH_2)_w$-R^{13}。

【0183】 實施例 95. 如實施例 94 之化合物，其中 w 為 0 或 1。

【0184】 實施例 96. 如實施例 1 至 62、64、66 至 87、94 及 95 中任一項之化合物，其中 R^{13} 為包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-7 員飽和雜環基，其中該氮經氰基取代，且其中該雜環基視情況進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代。

【0185】 實施例 97. 如實施例 1 至 62、64、66 至 87、94 及 95 中任一項之化合物，其中 R^{13} 為包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-7 員飽和雜環基，其中該氮經氰基取代，且其中該雜環基視情況進一步經 C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基或鹵基取代。

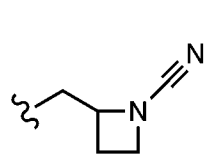
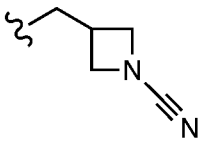
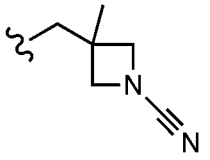
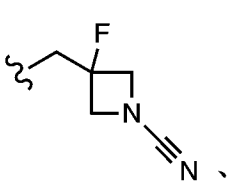
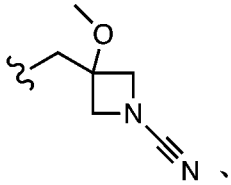
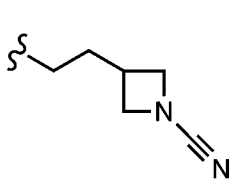
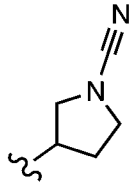
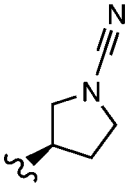
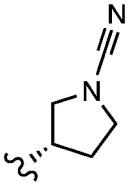
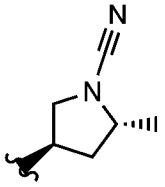
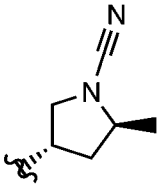
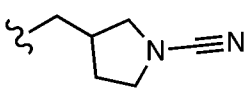
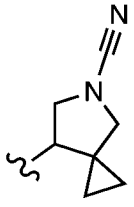
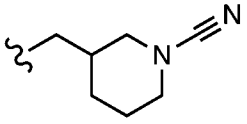
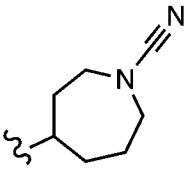
【0186】 實施例 98. 如實施例 1 至 62、64、66 至 87 及 94 至 97 中任一項之化合物，其中 R^{13} 之該雜環基未進一步經羥基、CN、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基或鹵基取代。

【0187】 實施例 99. 如實施例 1 至 62、64、66 至 87 及 94 至 97 中任一項之化合物，其中 R^{13} 之該雜環基未進一步經 C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基或鹵基取代。

【0188】 實施例 100.如實施例 1 至 62、64、66 至 87 及 94 至 97 中任一項之化合物，其中 R^{13} 之該雜環基進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代。

【0189】 實施例 101.如實施例 1 至 62、64、66 至 87 及 94 至 97 中任一項之化合物，其中 R^{13} 之該雜環基進一步經 1 個選自由 C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代。

【0190】 實施例 102.如實施例 1 至 62、64、66 至 87 及 94 至 97 中任一項之化合物，其中 R^{13} 之該雜環基進一步經 1 個選自由甲基、甲氧基或氟組成之群的取代基取代。

【0191】 實施例 103.如實施例 1 至 62、64 及 66 至 87 中任一項之化合物，其中 R^{11} 係選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  及  。

【0192】 實施例 104.如實施例 1 至 62、64 及 66 至 85 中任一項之化合物，其中 R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之氮一起形成視情況包含第二個氮作為環原子內之僅有額外雜原子的 4-8 員飽和雜環基，其中該 4-8 員飽和雜環基經一個選自由以下組成之群的取代基取代：

$-(CH_2)_x-N(R^{14})-CN$；

包含一個環且包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-6 員飽和雜環基，其中

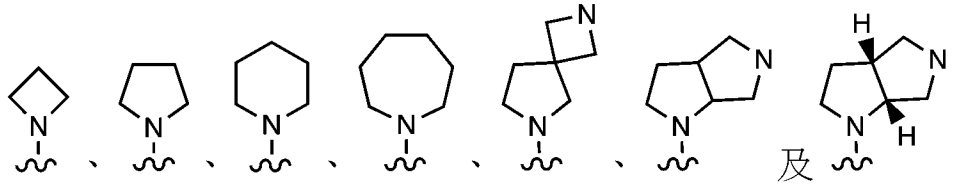
該氮經氰基取代；及

氰基，前提條件為當氰基為該取代基時，則由 R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員飽和雜環基包含該第二個氮環原子且該氰基在該第二個環氮處連接至該 4-8 員飽和雜環基。

【0193】 實施例 105. 如實施例 1 至 62、64、66 至 85 及 104 中任一項之化合物，其中由 R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員飽和雜環基為 4-7 員飽和雜環基。

【0194】 實施例 106. 如實施例 1 至 62、64、66 至 85 及 104 中任一項之化合物，其中由 R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員飽和雜環基包含環原子內之單個氮。

【0195】 實施例 107. 如實施例 1 至 62、64、66 至 85 及 104 中任一項之化合物，其中由 R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員飽和雜環基包含環原子內之兩個氮。

【0196】 實施例 108. 如實施例 1 至 62、64、66 至 85 及 104 中任一項之化合物，其中由 R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員飽和雜環基係選自由以下組成之群：  ，其經一個選自由以下組成之群的取代基取代：

$-(CH_2)_x-N(R^{14})-CN$；

包含一個環且包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-6 員飽和雜環基，其中該氮經氰基取代；及

氰基，前提條件為當氰基為該取代基時，則由 R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員飽和雜環基包含該第二個氮環原子且該氰基在該第二個環氮處連

接至該 4-8 員飽和雜環基。

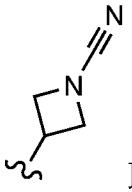
【0197】 實施例 109. 如實施例 1 至 62、64、66 至 85 及 104 至 108 中任一項之化合物，其中由 R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員飽和雜環基經 $-(CH_2)_x-N(R^{14})-CN$ 取代。

【0198】 實施例 110. 如實施例 109 之化合物，其中 R^{14} 為氫或甲基。

【0199】 實施例 111. 如實施例 109 之化合物，其中該 $-(CH_2)_x-N(R^{14})-CN$ 基團係選自由以下組成之群：$-CH_2NHCN$、$-CH_2N(CH_3)CN$、-NHCN 及 $-N(CH_3)CN$。

【0200】 實施例 112. 如實施例 1 至 62、64、66 至 85 及 104 至 108 中任一項之化合物，其中由 R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員飽和雜環基經包含一個環且包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-6 員飽和雜環基取代，其中該氮經氰基取代。

【0201】 實施例 113. 如實施例 1 至 62、64、66 至 85 及 104 至 108 中任一項之化合物，其中由 R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員飽和雜環基經



取代。

【0202】 實施例 114. 如實施例 1 至 62、64、66 至 85、104、105、107 及 108 中任一項之化合物，其中由 R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員飽和雜環基經氰基取代。

【0203】 實施例 115. 如實施例 1 至 60 中任一項之化合物，其中 R^2 為 R^{2c}。

【0204】 實施例 116. 如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 115 中任一項之化合物，其中 R^{2c} 為 $-NR^{15}R^{16}$，其中：

【0205】 R^{15} 為 H、視情況經 CN 之一個實例取代之 C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基或 C_1-C_4 鹵烷氧基；且

【0206】 R^{16} 係選自由以下組成之群：-(C_1-C_4 伸烷基)-N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18} 及-$(CH_2)_y$-R^{21}。

【0207】 實施例 117.如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 115 中任一項之化合物，其中 R^{2c} 為-$NR^{15}R^{16}$，其中：

【0208】 R^{15} 為 H、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基或 C_1-C_4 鹵烷氧基；且

【0209】 R^{16} 係選自由以下組成之群：-(C_1-C_4 伸烷基)-N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18} 及-$(CH_2)_y$-R^{21}。

【0210】 實施例 118.如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 117 中任一項之化合物，其中 R^{15} 係選自由 C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 鹵烷基及 C_1-C_4 烷氧基組成之群。

【0211】 實施例 119.如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 117 中任一項之化合物，其中 R^{15} 係選自由 C_1-C_4 烷基及 C_1-C_4 烷氧基組成之群。

【0212】 實施例 120.如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 117 中任一項之化合物，其中 R^{15} 係選自由 H、甲基、乙基、-CH_2-環丙基、-CH_2CH_2CN、-CH_2CHF_2 及-$CH_2CH_2OCH_3$ 組成之群。

【0213】 實施例 121.如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 117 中任一項之化合物，其中 R^{15} 係選自由甲基、乙基、-CH_2CHF_2 及-$CH_2CH_2OCH_3$ 組成之群。

【0214】 實施例 122.如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 117 中任一項之化合物，其中 R^{15} 係選自由甲基、乙基及-$CH_2CH_2OCH_3$ 組成之群。

【0215】 實施例 123.如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 117 中任一項之化合物，其中 R^{15} 為甲基或乙基。

【0216】 實施例 124.如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 117 中任一項之化合物，其中 R^{15} 為甲基。

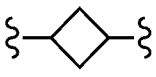
【0217】 實施例 125.如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 124 中任一項之化合

物，其中 R^{16} 為-(C_1-C_4 伸烷基)-N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}。

【0218】 實施例 126.如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 125 中任一項之化合物，其中 R^{16} 之該 C_1-C_4 伸烷基為直鏈。

【0219】 實施例 127.如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 125 中任一項之化合物，其中 R^{16} 之該 C_1-C_4 伸烷基為支鏈。

【0220】 實施例 128.如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 125 中任一項之化合物，其中 R^{16} 之該 C_1-C_4 伸烷基為環狀。

【0221】 實施例 129.如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 125 中任一項之化合物，其中 R^{16} 之該 C_1-C_4 伸烷基係選自由-CH_2CH_2-、-$CH_2CH_2CH_2$-、-$CH_2CH(CH_3)$-、-$CH(CH_3)CH_2$-、  及  組成之群。

【0222】 實施例 130.如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 125 中任一項之化合物，其中 R^{16} 之該 C_1-C_4 伸烷基為-CH_2CH_2-。

【0223】 實施例 131.如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 130 中任一項之化合物，其中 R^{17} 係選自由氫及甲基組成之群。

【0224】 實施例 132.如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 131 中任一項之化合物，其中 R^{17} 為氫。

【0225】 實施例 133.如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 124 中任一項之化合物，其中 R^{16} 為-$(CH_2)_y$-R^{21}。

【0226】 實施例 134.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 124 及 133 中任一項之化合物，其中 y 為 0 或 1。

【0227】 實施例 135.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 124 及 133 中任一項之化合物，其中 y 為 0。

【0228】 實施例 136.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 124 及 133 中任一項之化合物，其中 y 為 1。

【0229】 實施例 137.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 124 及 133 至 136 中任一項之化合物，其中 R^{21} 之該 4-7 員飽和雜環基包含一個環。

【0230】 實施例 138.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 124 及 133 至 136 中任一項之化合物，其中 R^{21} 之該 4-7 員飽和雜環基包含 4-6 個環原子。

【0231】 實施例 139.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 124 及 133 至 136 中任一項之化合物，其中 R^{21} 係選自：

【0232】 包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-5 員飽和單環雜環基，其中該氮環原子經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18} 取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及鹵基組成之群的取代基取代，或進一步經兩個鹵基取代基取代；

【0233】 包含一或兩個氮作為環原子內之僅有雜原子的 6 員飽和單環雜環基，其中该等氮中之一者經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18} 取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，或進一步經兩個鹵基取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子；及

【0234】 包含一個氮且視情況包含一個選自氮、氧及硫之額外雜原子作為環原子內之僅有雜原子的 7 員飽和單環雜環基，其中該(等)氮環原子中之一者經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18} 取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，或進一步經兩個鹵基取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子。

【0235】 實施例 140.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 124 及 133 至 136 中任一項之化合物，其中 R^{21} 係選自：

包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-5 員飽和單環雜環基，其中該氮環原子經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18} 取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及鹵基組成之群的取代基取代；

包含一或兩個氮作為環原子內之僅有雜原子的 6 員飽和單環雜環基，其中該等氮中之一者經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18} 取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子；及

包含一個氮且視情況包含一個選自氮、氧及硫之額外雜原子作為環原子內之僅有雜原子的 7 員飽和單環雜環基，其中該(等)氮環原子中之一者經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18} 取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子。

【0236】 實施例 141.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 124 及 133 至 136 中任一項之化合物，其中 R^{21} 係選自：

包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-5 員單環飽和雜環基，其中該雜環基之該氮環原子經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18} 取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及鹵基組成之群的取代基取代，或進一步經兩個鹵基取代基取代；

包含一或兩個氮作為環原子內之僅有雜原子的 6 員單環飽和雜環基，其中該雜環基之該等氮中之一者經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，或進一步經兩個鹵基取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子；

包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 7 員飽和雙環螺環雜環基，其中該氮環原子經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，或進一步經兩個鹵基取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子。

【0237】　實施例 142. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 124 及 133 至 136 中任一項之化合物，其中 R^{21} 係選自：

包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-5 員單環飽和雜環基，其中該雜環基之該氮環原子經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及鹵基組成之群的取代基取代；

包含一或兩個氮作為環原子內之僅有雜原子的 6 員單環飽和雜環基，其中該雜環基之該等氮中之一者經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子；

包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 7 員飽和雙環螺環雜環基，其中該氮

環原子經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4氰基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子。

【0238】 實施例 143. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 124 及 133 至 136 中任一項之化合物，其中 R^{21} 為包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-5 員單環飽和雜環基，其中該雜環基之該氮環原子經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4氰基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及鹵基組成之群的取代基取代，或進一步經兩個鹵基取代基取代。

【0239】 實施例 144. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 124 及 133 至 136 中任一項之化合物，其中 R^{21} 為包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-5 員單環飽和雜環基，其中該雜環基之該氮環原子經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4氰基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及鹵基組成之群的取代基取代。

【0240】 實施例 145. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 124 及 133 至 144 中任一項之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基未經進一步取代。

【0241】 實施例 146. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 124 及 133 至 144 中任一項之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4氰基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及鹵基組成之群的取代基取代，或進一步經兩個鹵基取代基取代。

【0242】 實施例 147. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 124 及 133 至 144 中任一項之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4烷

基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4氰基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及鹵基組成之群的取代基取代。

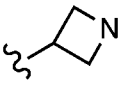
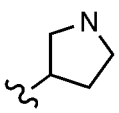
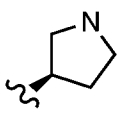
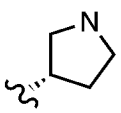
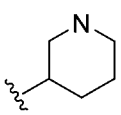
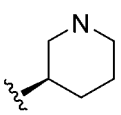
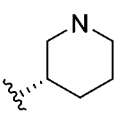
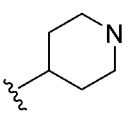
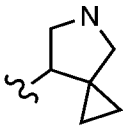
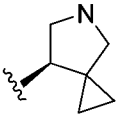
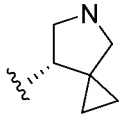
【0243】　實施例 148.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 124 及 133 至 144 中任一項之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基進一步經 1 個選自由 C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及鹵基組成之群的取代基取代。

【0244】　實施例 149.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 124 及 133 至 144 中任一項之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4氰基烷基及鹵基組成之群的取代基取代。

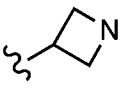
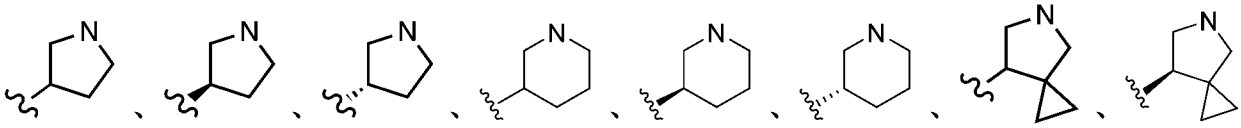
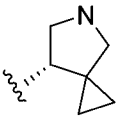
【0245】　實施例 150.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 124 及 133 至 144 中任一項之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基進一步經 1 個選自由羥基、CN、Me、$-CH_2CN$及 F 組成之群的取代基取代。

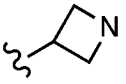
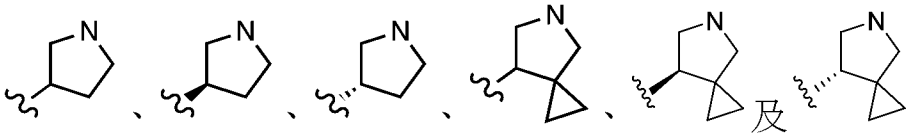
【0246】　實施例 151.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 124 及 133 至 144 中任一項之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基進一步經兩個鹵基取代基取代。

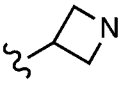
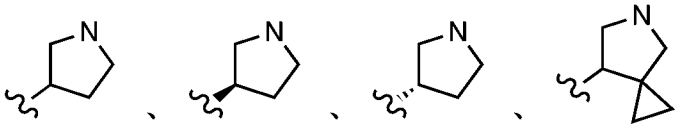
【0247】　實施例 152.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 124 及 133 至 144 中任一項之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基進一步經 1 個選自由 Me 及 F 組成之群的取代基取代。

【0248】　實施例 153.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 124 及 133 至 136 中任一項之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基係選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  及  ，其中該雜環基之該環氮經$-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$取代，且該雜環基未經進一步取代，或經一個選自羥基、CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4氰基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及鹵基之取代基取代，或經兩個

鹵基取代。

【0249】 實施例 154.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 124 及 133 至 136 中任一項之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基係選自由以下組成之群：  、  及  ，其中該雜環基之該環氮經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18} 取代，且該雜環基未經進一步取代，或經一個選自羥基、CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4氰基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及鹵基之取代基取代。

【0250】 實施例 155.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 124 及 133 至 136 中任一項之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基係選自由以下組成之群：  、  ，其中該雜環基之該環氮經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}取代，且該雜環基未經進一步取代，或經一個選自羥基、CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4氰基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及鹵基之取代基取代。

【0251】 實施例 156.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 124 及 133 至 136 中任一項之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基係選自由以下組成之群：  、  ，其中該雜環基之該環氮經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}取代，且該雜環基未經進一步取代，或經一個選自羥基、CN、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4氰基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及鹵基之取代基取代。

【0252】 實施例 157.如實施例 153 至 156 中任一項之化合物，其中 R^{21} 之該雜

環基未經進一步取代。

【0253】 實施例 158. 如實施例 153 至 156 中任一項之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 氰基烷基及鹵基組成之群的取代基取代，或進一步經兩個鹵基取代。

【0254】 實施例 159. 如實施例 153 至 156 中任一項之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 氰基烷基及鹵基組成之群的取代基取代。

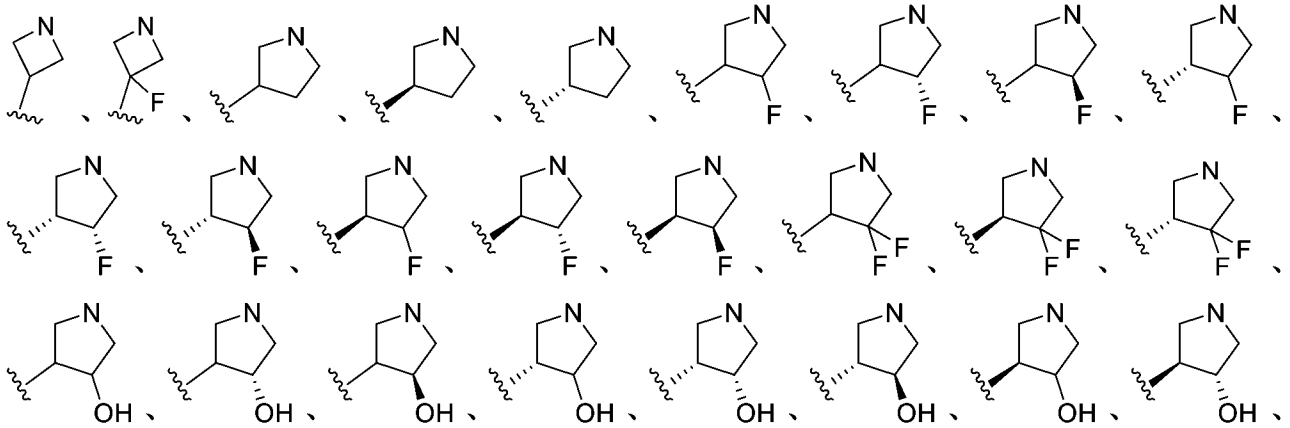
【0255】 實施例 160. 如實施例 153 至 156 中任一項之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基進一步經 1 個選自由 C_1-C_4 烷基或鹵基組成之群的取代基取代。

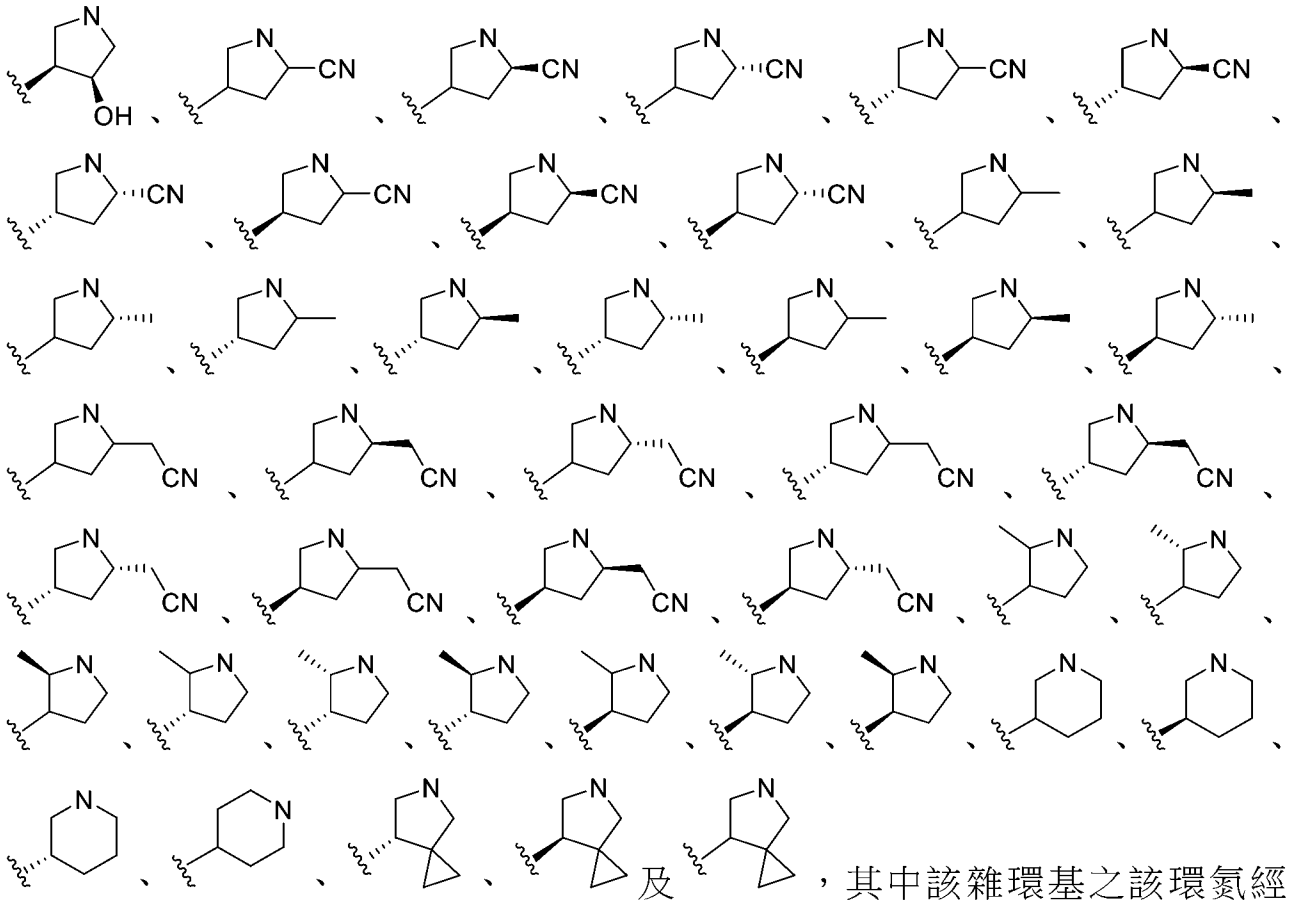
【0256】 實施例 161. 如實施例 153 至 156 中任一項之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基進一步經 1 個選自由羥基、CN、Me、$-CH_2CN$ 及 F 組成之群的取代基取代。

【0257】 實施例 162. 如實施例 153 至 156 中任一項之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基進一步經 1 個選自由 Me 及 F 組成之群的取代基取代，或進一步經兩個氟取代。

【0258】 實施例 163. 如實施例 153 至 156 中任一項之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基進一步經 1 個選自由 Me 及 F 組成之群的取代基取代。

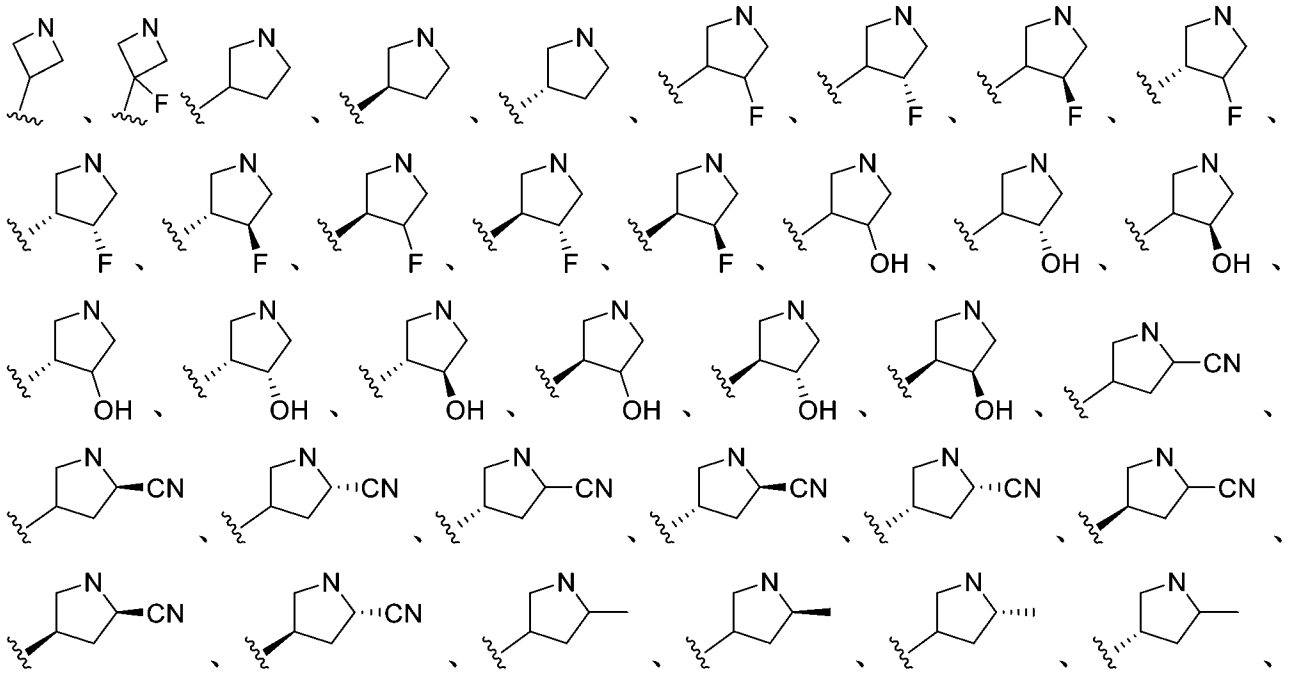
【0259】 實施例 164. 如實施例 153 之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基係選自由以下組成之群：

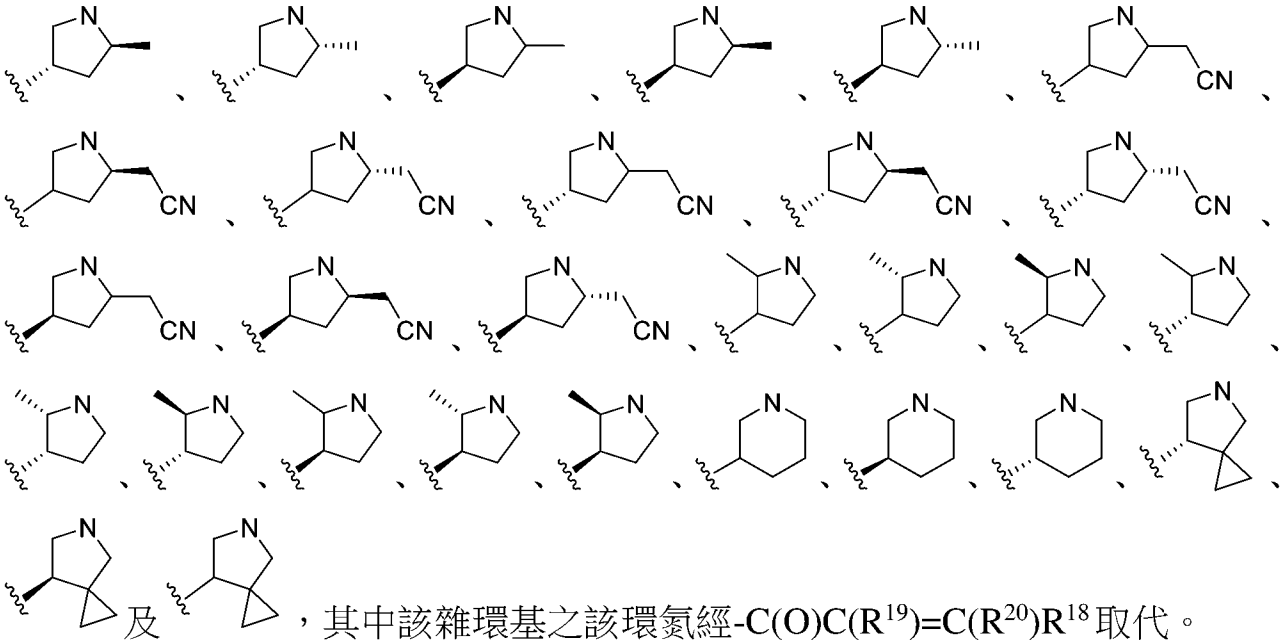




-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}取代。

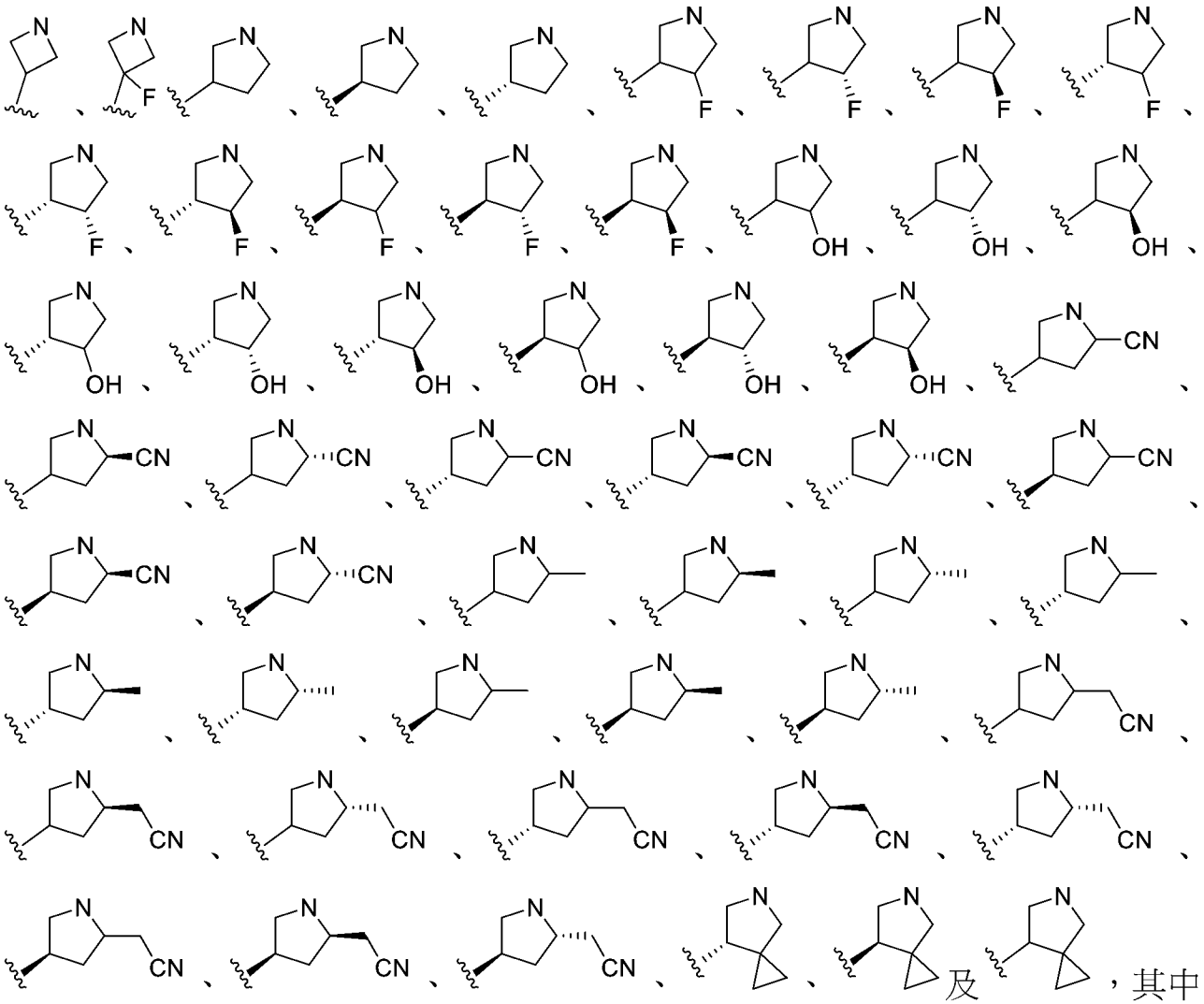
【0260】 實施例 165.如實施例 153 或 154 之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基係選自由以下組成之群：





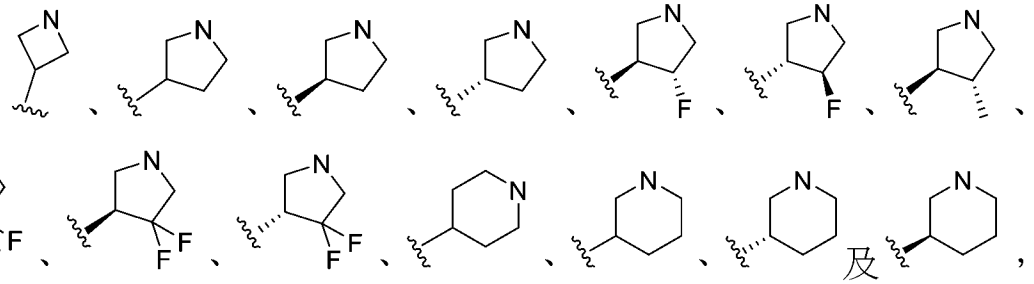
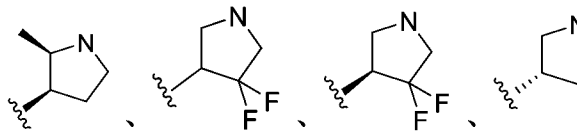
及 ，其中該雜環基之該環氮經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}取代。

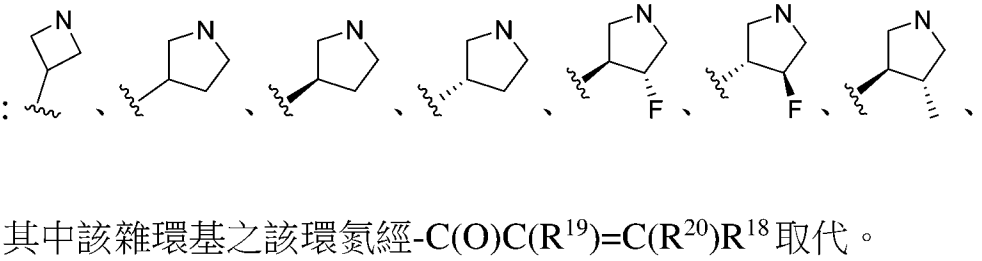
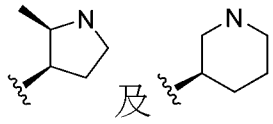
【0261】 實施例 166. 如實施例 153 至 155 中任一項之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基係選自由以下組成之群：

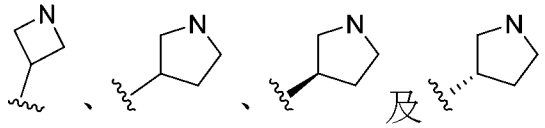


及 ，其中

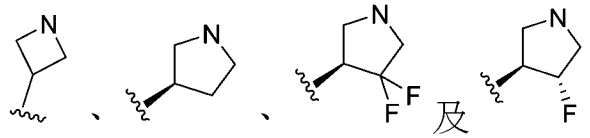
該雜環基之該環氮經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}取代。

【0262】 實施例 167.如實施例 153 之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基係選自由以下組成之群：  及  ，其中該雜環基之該環氮經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}取代。

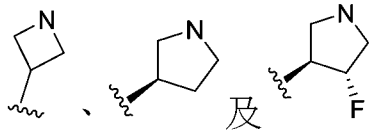
【0263】 實施例 168.如實施例 153 或 154 之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基係選自由以下組成之群：  及  ，其中該雜環基之該環氮經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}取代。

【0264】 實施例 169.如實施例 153 至 156 中任一項之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基係選自由以下組成之群：  及，其中該雜環基之該環氮經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}取代。

【0265】 實施例 170.如實施例 153 之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基係選自由以下組成之群：

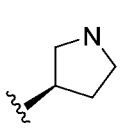
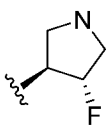
【0266】  ，其中該雜環基之該環氮經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}取代。

【0267】 實施例 171.如實施例 153 至 156 中任一項之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基係選自由以下組成之群：

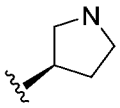
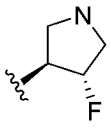
 ，其中該雜環基之該環氮經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}取代。

【0268】 實施例 172.如實施例 153 之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基係選自由

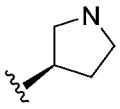
以下組成之群：

【0269】  、  及  ，其中該雜環基之該環氮經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}取代。

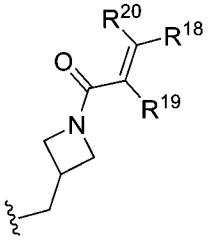
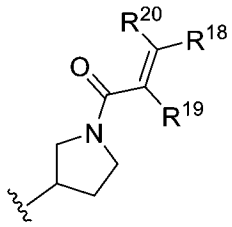
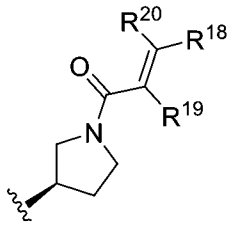
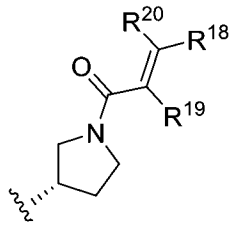
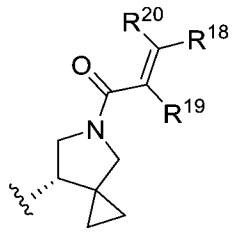
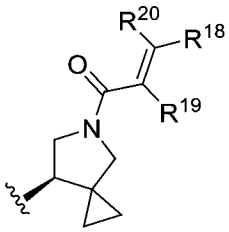
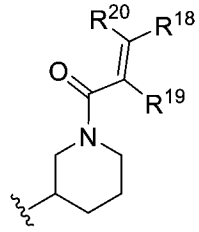
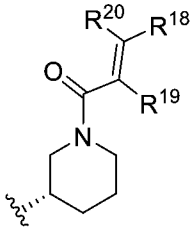
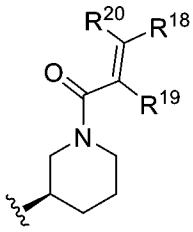
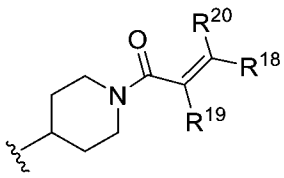
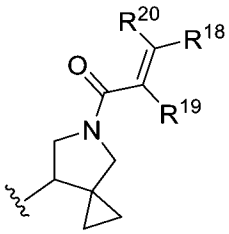
【0270】 實施例 173. 如實施例 153 至 156t 中任一項之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基係選自由以下組成之群：

 及  ，其中該雜環基之該環氮經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}取代。

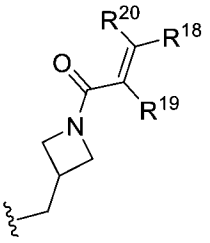
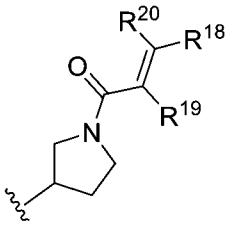
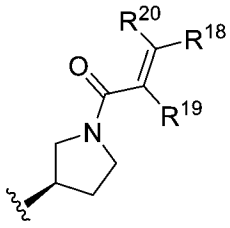
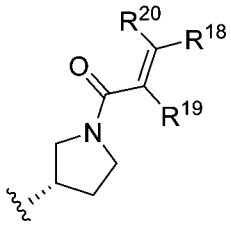
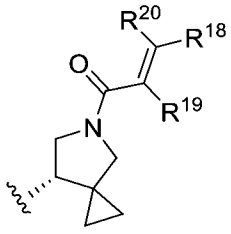
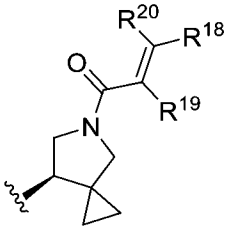
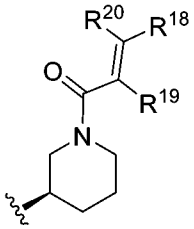
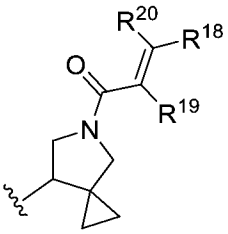
【0271】 實施例 174. 如實施例 153 至 156 中任一項之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基為

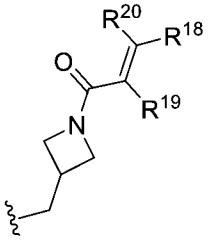
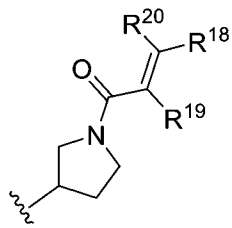
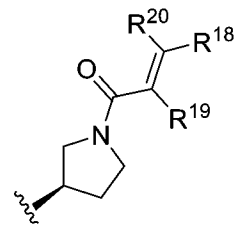
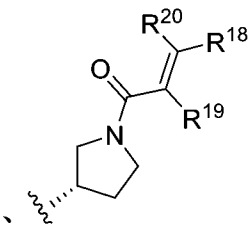
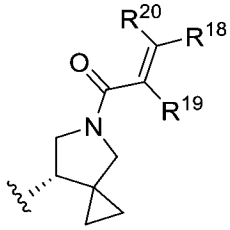
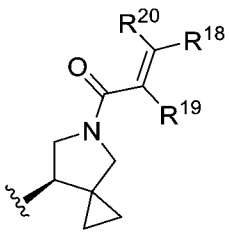
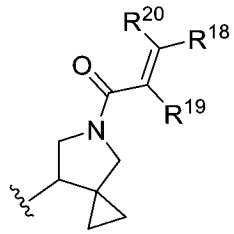
 ，其中該雜環基之該環氮經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}取代。

【0272】 實施例 175. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 124 及 133 至 136 中任一項之化合物，其中 R^{16} 係選自由以下組成之群：

 、  、  、  、  、  、  、  、  、  及  ，其中該等氮雜環丁烷、吡咯啶、哌啶及 5-氮雜螺[2.4]庚烷基團未經進一步取代，或經一個選自羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4

鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及鹵基之取代基取代，或經兩個鹵基取代。

【0273】 實施例 176. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 124 及 133 至 136 中任一項之化合物，其中 R^{16} 係選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  、  及  ，其中該等氮雜環丁烷、吡咯啶、哌啶及 5-氮雜螺[2.4]庚烷基團未經進一步取代，或經一個選自羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及鹵基之取代基取代。

【0274】 實施例 177. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 124 及 133 至 136 中任一項之化合物，其中 R^{16} 係選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  及  ，其中該等氮雜環丁烷、吡咯啶及 5-氮雜螺[2.4]庚烷基團未經進一步取代，或經一個選自羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、

C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及鹵基之取代基取代。

【0275】 實施例 178. 如實施例 175 至 177 中任一項之化合物，其中該等氮雜環丁烷、吡咯啶、哌啶及 5-氮雜螺[2.4]庚烷基團未經進一步取代。

【0276】 實施例 179. 如實施例 177 之化合物，其中該等氮雜環丁烷、吡咯啶及 5-氮雜螺[2.4]庚烷基團未經進一步取代。

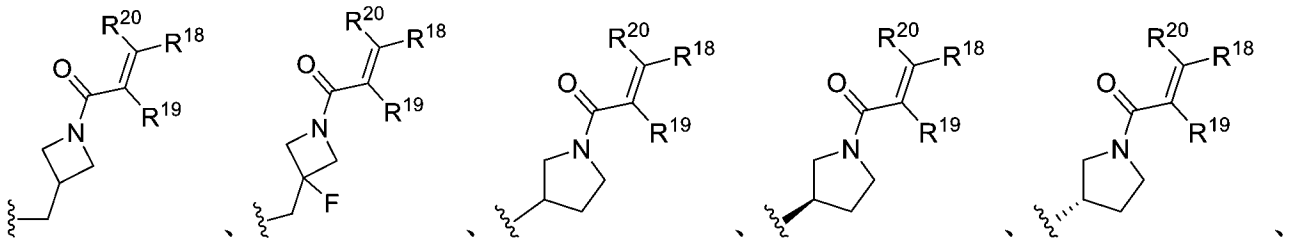
【0277】 實施例 180. 如實施例 175 之化合物，其中該等氮雜環丁烷、吡咯啶及 5-氮雜螺[2.4]庚烷基團進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 氰基烷基及鹵基組成之群的取代基取代，或經兩個鹵基取代。

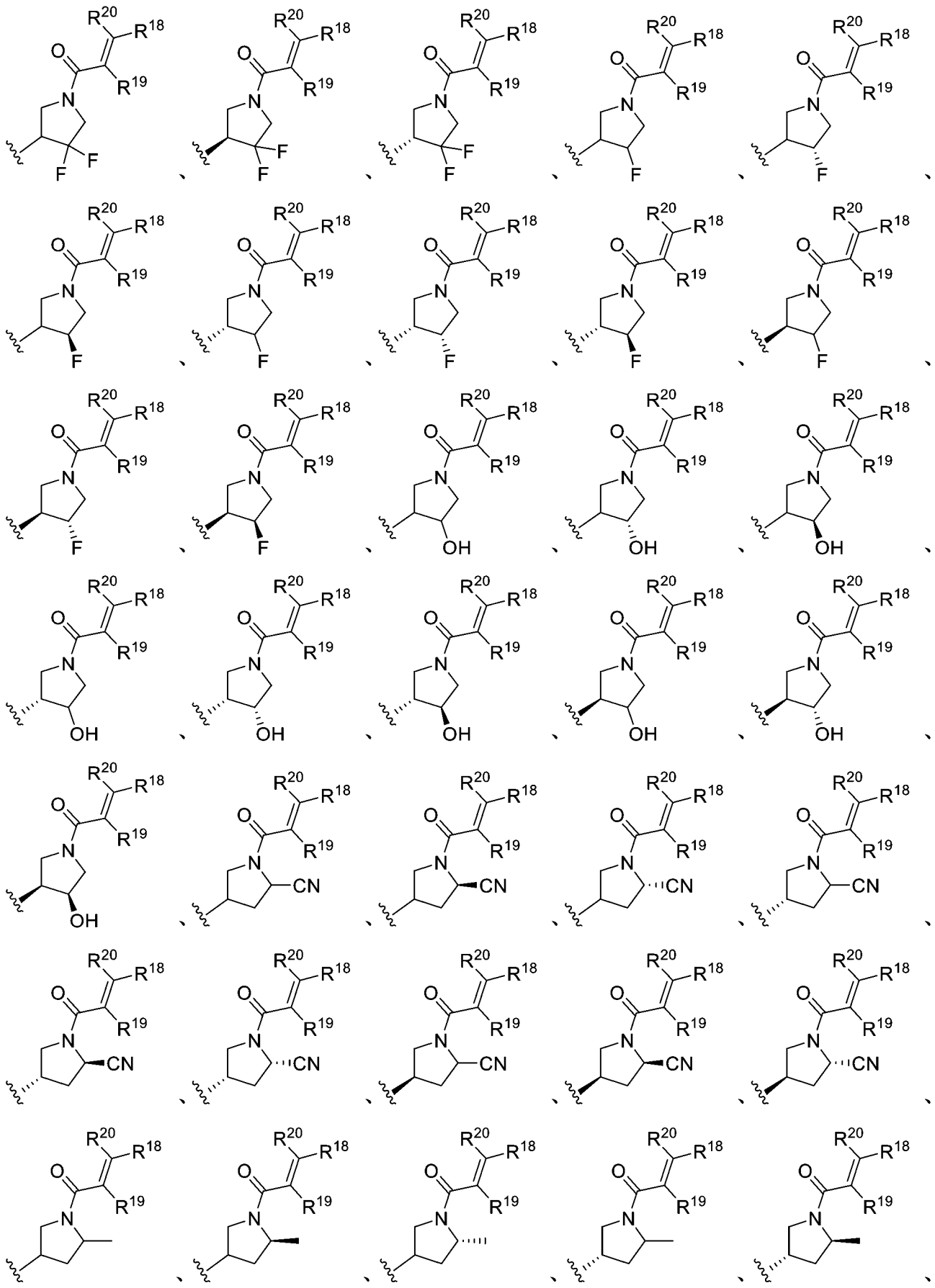
【0278】 實施例 181. 如實施例 175 至 177 中任一項之化合物，其中該等氮雜環丁烷、吡咯啶及 5-氮雜螺[2.4]庚烷基團進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 氰基烷基及鹵基組成之群的取代基取代。

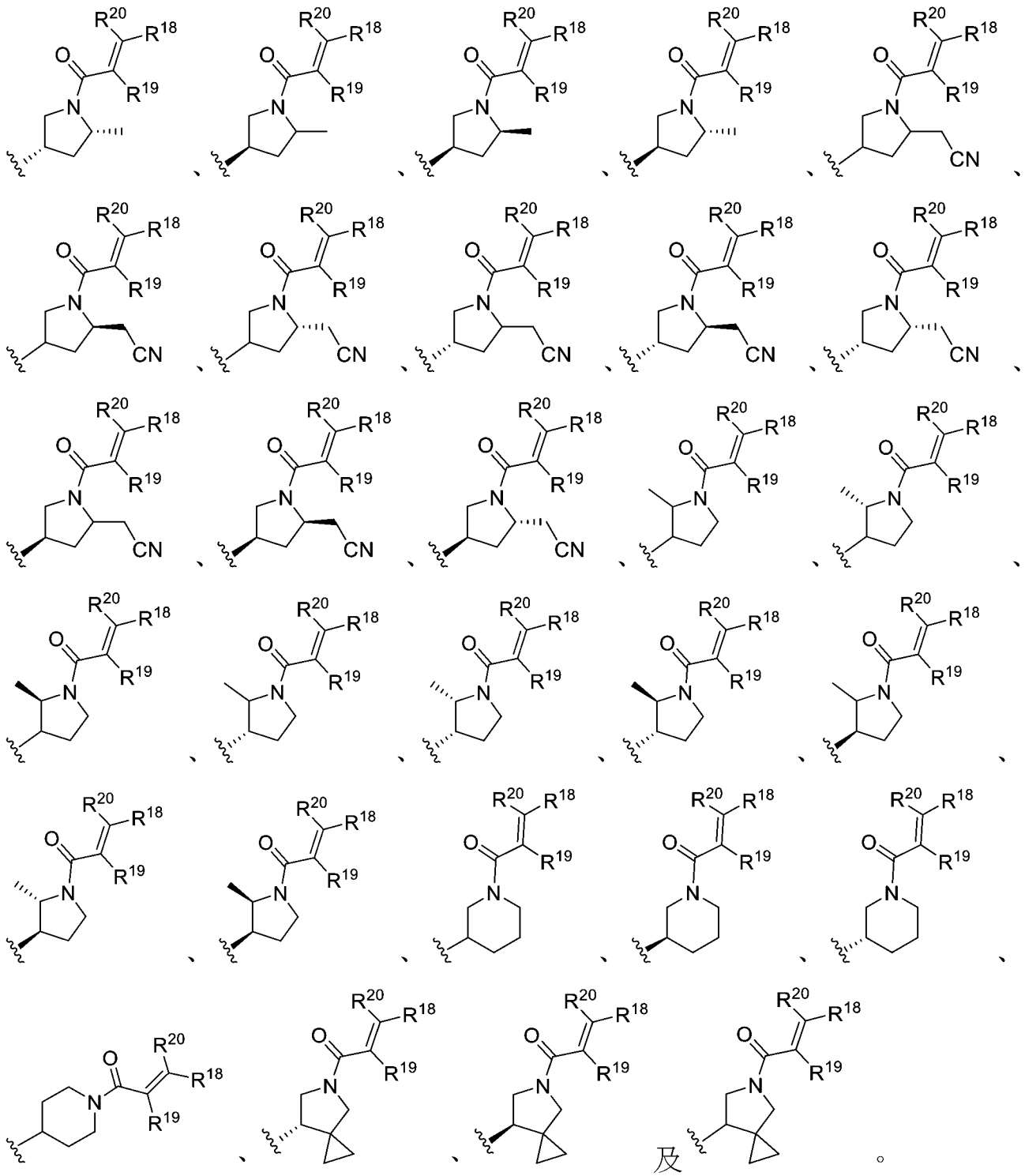
【0279】 實施例 182. 如實施例 175 之化合物，其中該等氮雜環丁烷、吡咯啶及 5-氮雜螺[2.4]庚烷基團進一步經 1 個選自由羥基、CN、Me、$-CH_2CN$ 及 F 組成之群的取代基取代，或經兩個氟取代。

【0280】 實施例 183. 如實施例 175 至 177 中任一項之化合物，其中該等氮雜環丁烷、吡咯啶及 5-氮雜螺[2.4]庚烷基團進一步經 1 個選自由羥基、CN、Me、$-CH_2CN$ 及 F 組成之群的取代基取代。

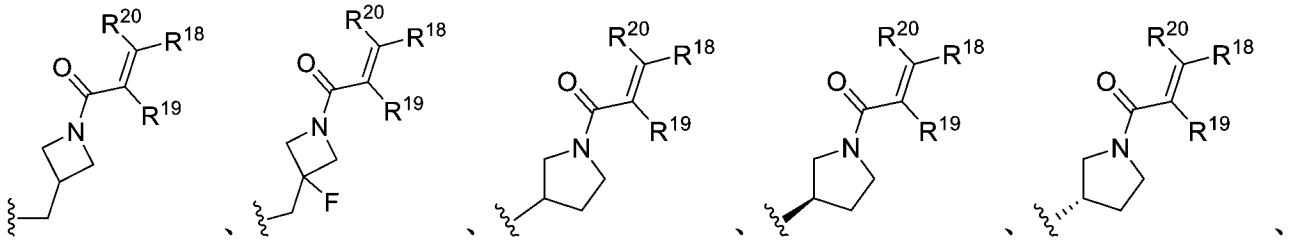
【0281】 實施例 184. 如實施例 175 之化合物，其中 R^{16} 係選自由以下組成之群：

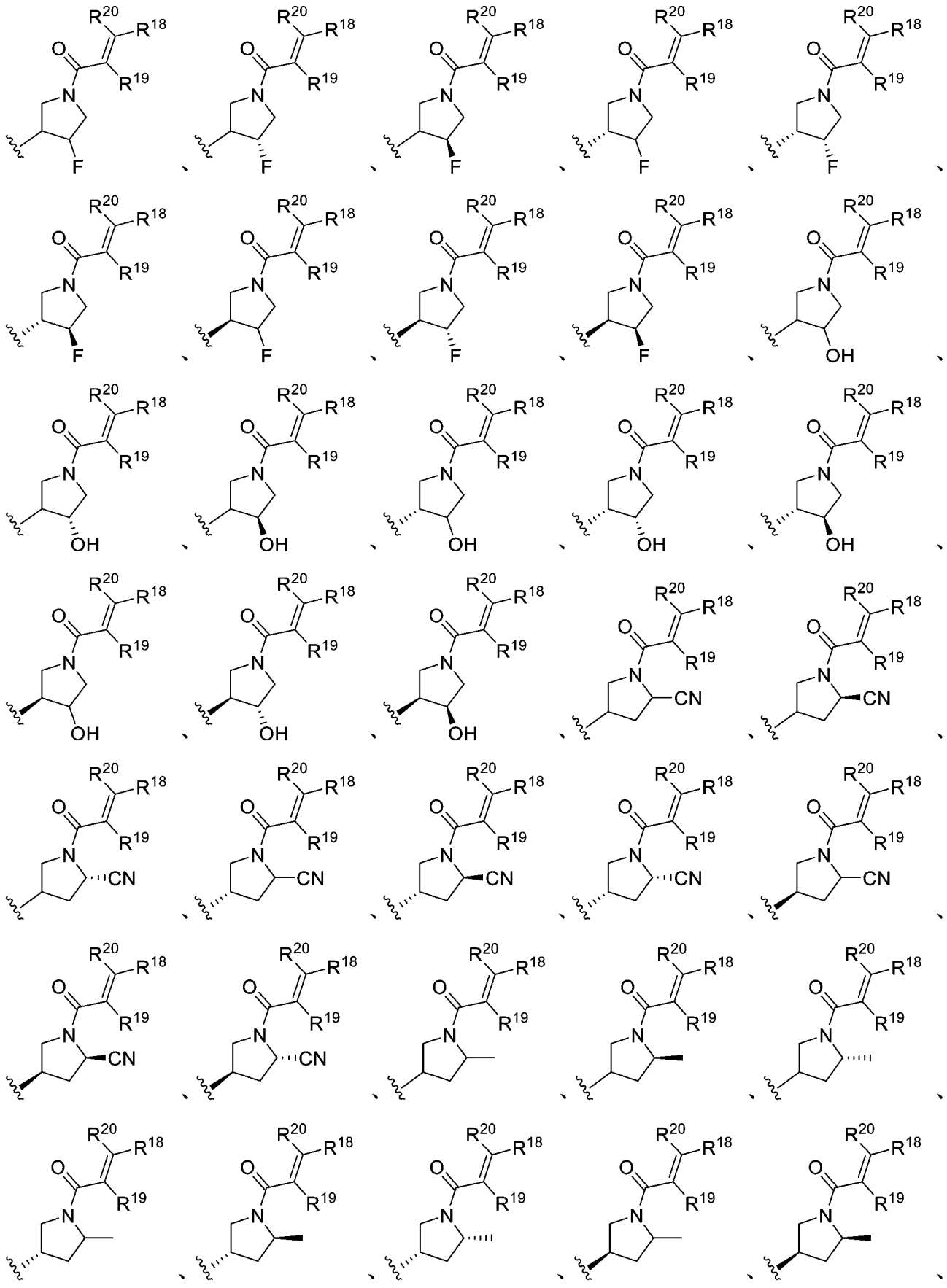


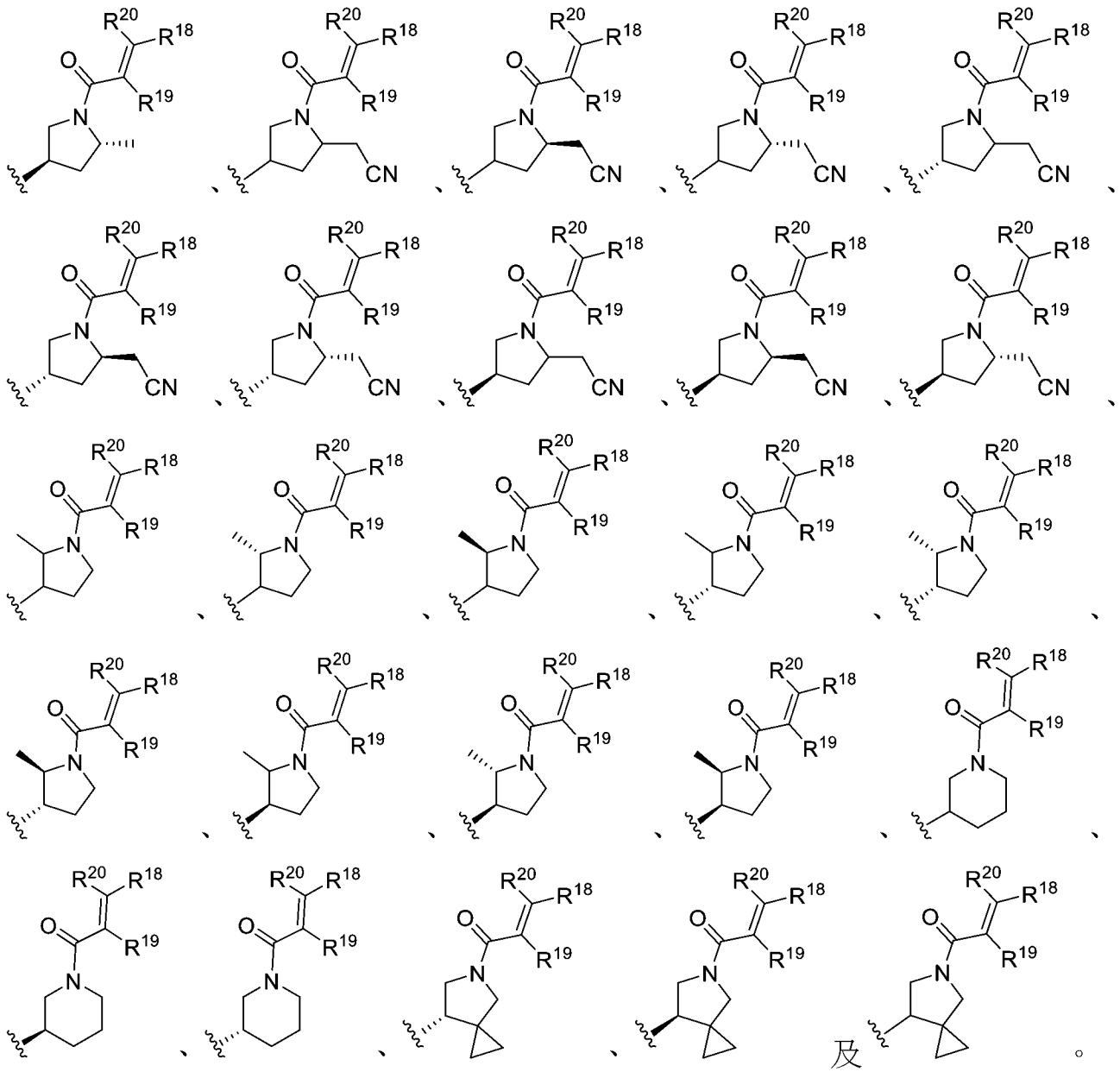




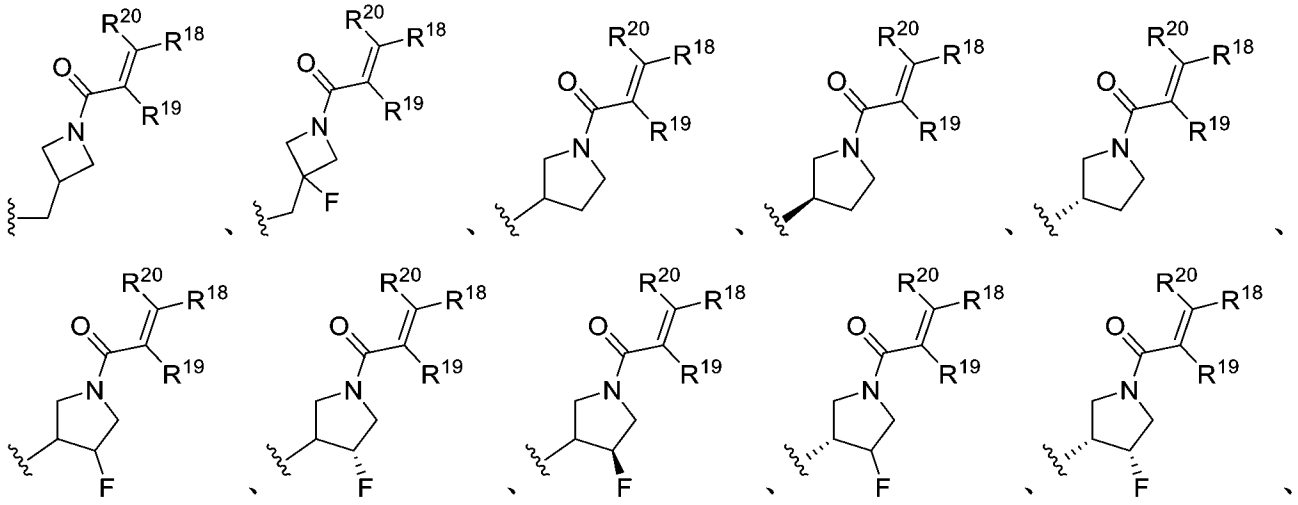
【0282】 實施例 185. 如實施例 175 至 176e 中任一項之化合物，其中 R^{16} 係選自由以下組成之群：

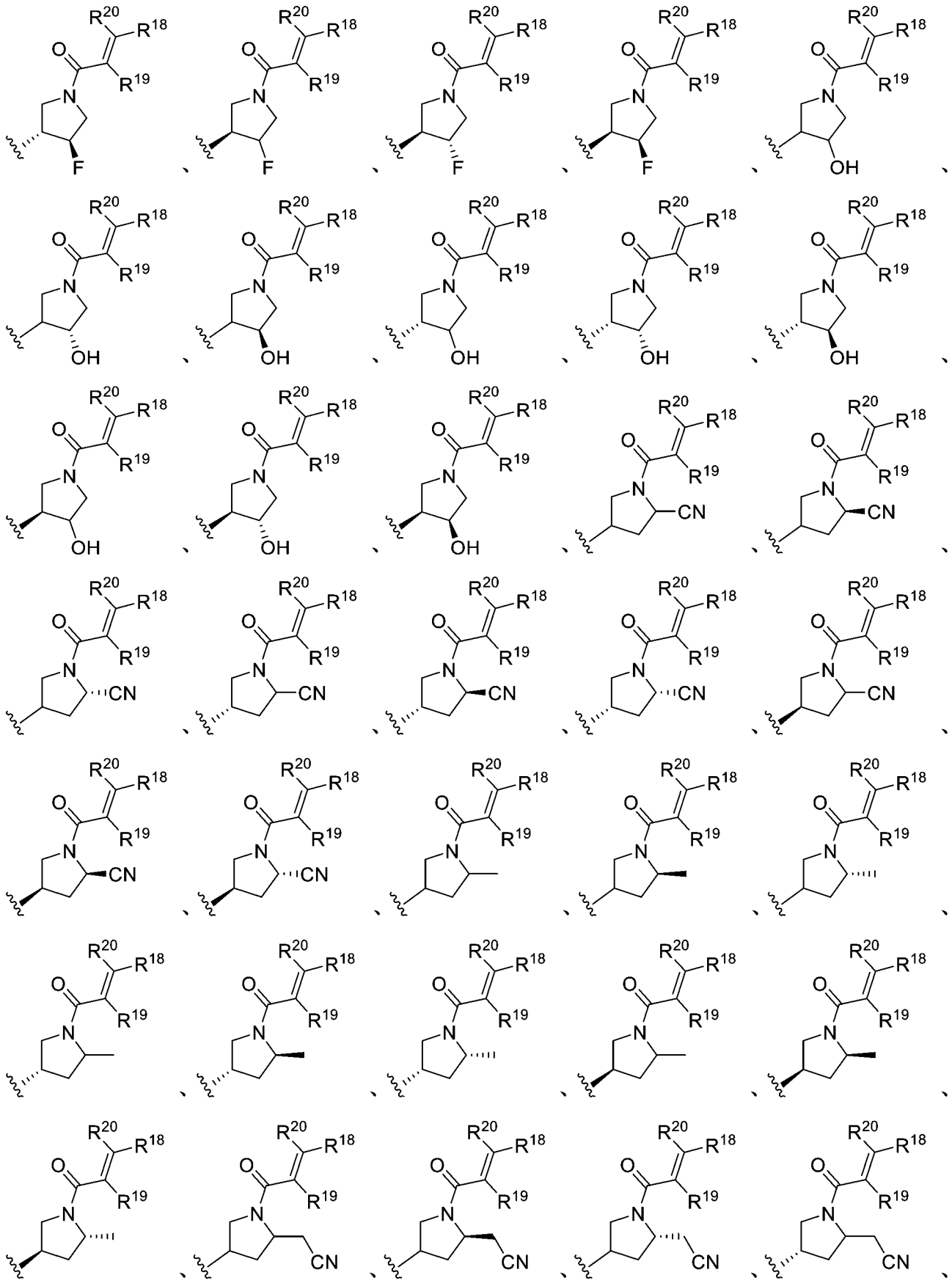


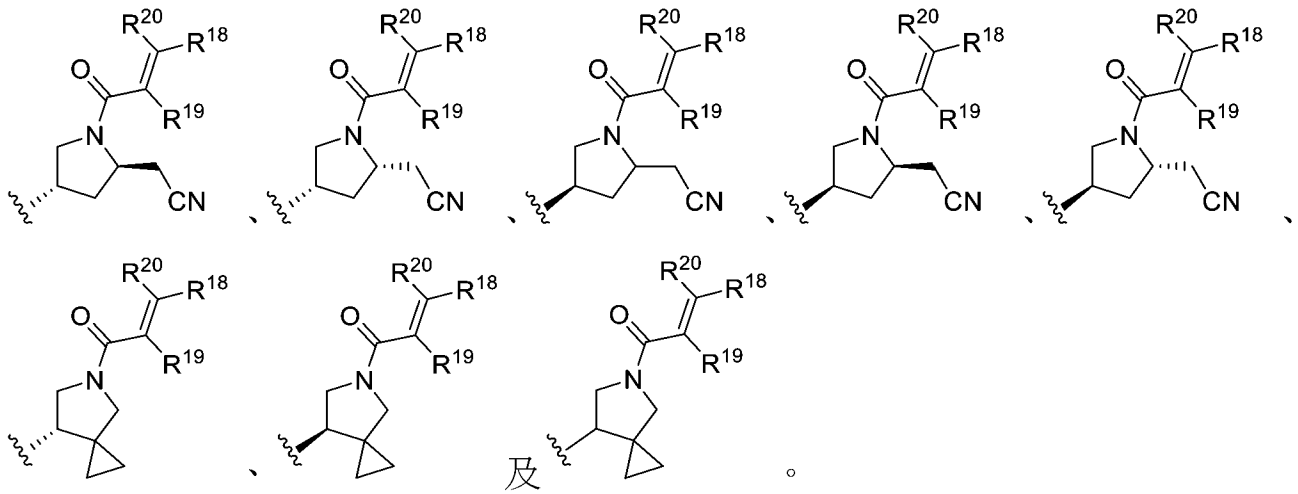




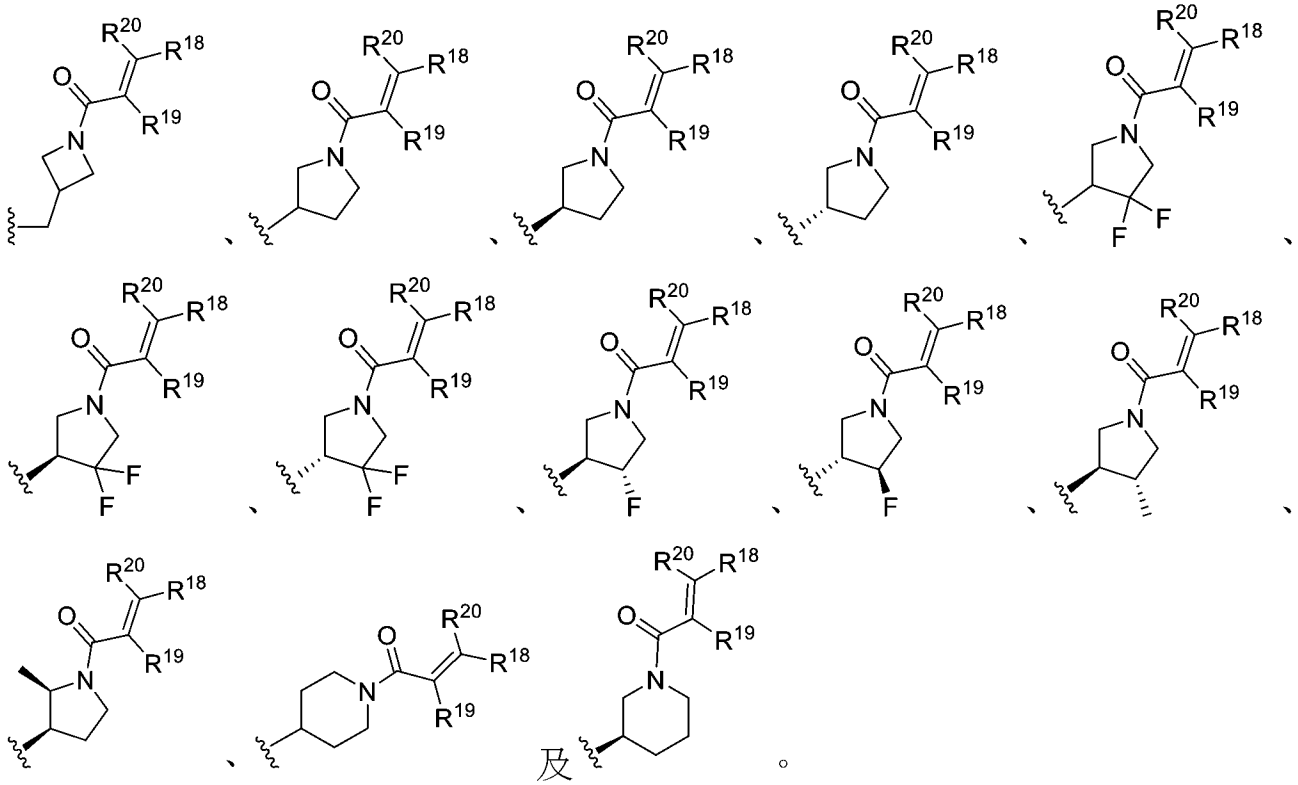
【0283】 實施例 186. 如實施例 175 至 177 中任一項之化合物，其中 R^{16} 係選自由以下組成之群：



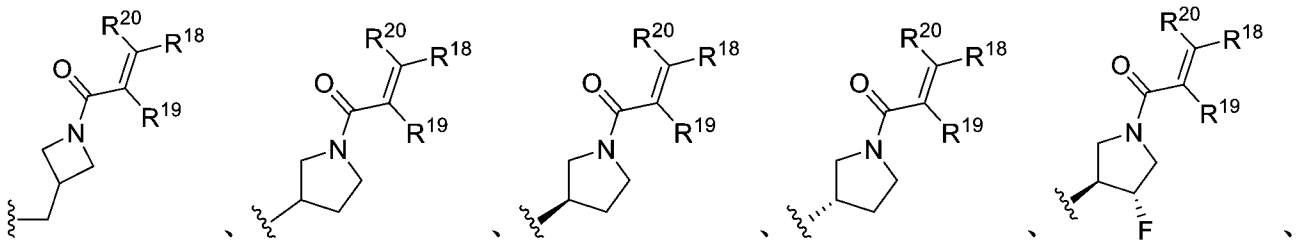


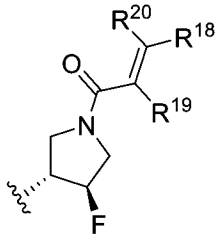
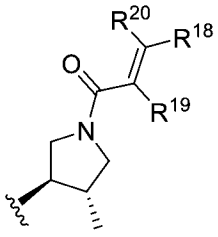
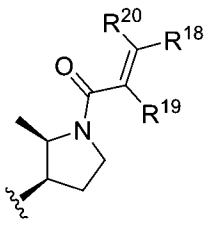
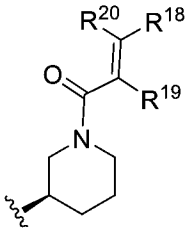


【0284】 實施例 187.如實施例 175 之化合物，其中 R^{16} 係選自由以下組成之群：

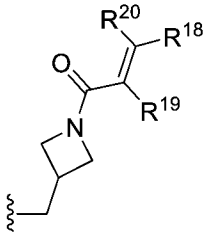
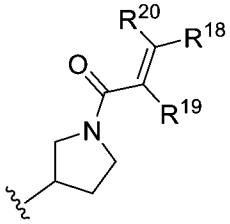
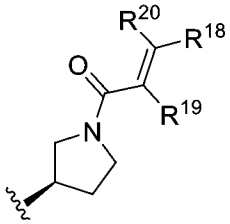
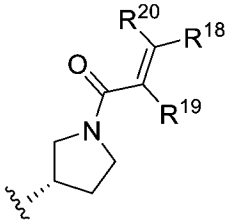


【0285】 實施例 188.如實施例 175 或 176 之化合物，其中 R^{16} 係選自由以下組成之群：

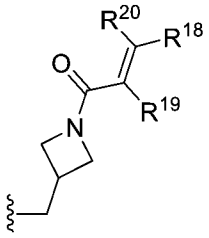
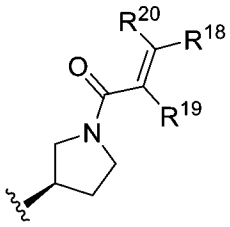
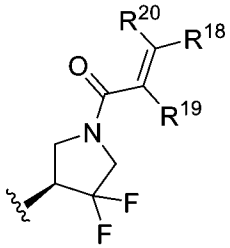
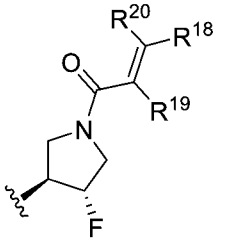


 、  、  及  。

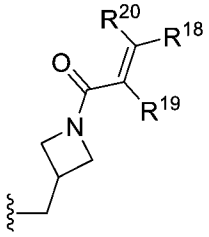
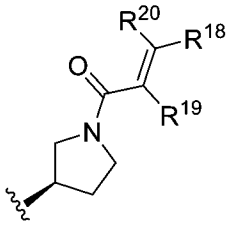
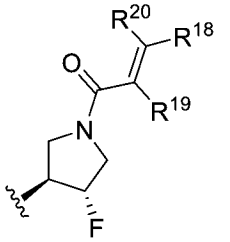
【0286】　實施例 189.如實施例 175 至 177 中任一項之化合物，其中 R^{16} 係選自由以下組成之群：

 、  、  及  。

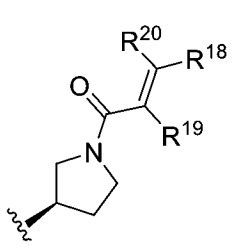
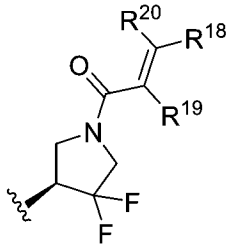
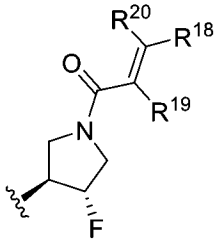
【0287】　實施例 190.如實施例 175 之化合物，其中 R^{16} 係選自由以下組成之群：

 、  、  及  。

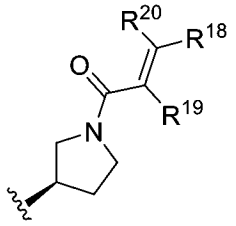
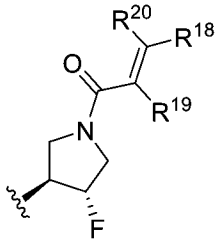
【0288】　實施例 191.如實施例 175 至 177 中任一項之化合物，其中 R^{16} 係選自由以下組成之群：

 、  及  。

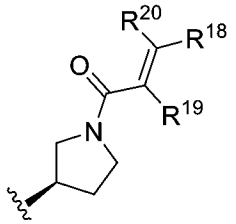
【0289】　實施例 192.如實施例 175 之化合物，其中 R^{16} 係選自由以下組成之群：


、 
及 
。

【0290】　實施例 193. 如實施例 175 至 177 中任一項之化合物，其中 R^{16} 係選自由以下組成之群：


及 
。

【0291】　實施例 194. 如實施例 175 至 177 中任一項之化合物，其中 R^{16} 為：


。

【0292】　實施例 195. 如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 115 中任一項之化合物，其中 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮一起形成視情況包含第二個氮作為環原子內之僅有額外雜原子的 4-8 員飽和雜環基，其中該雜環基經一個選自由以下組成之群的取代基取代：

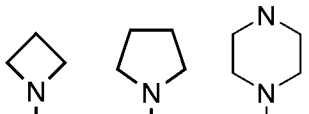
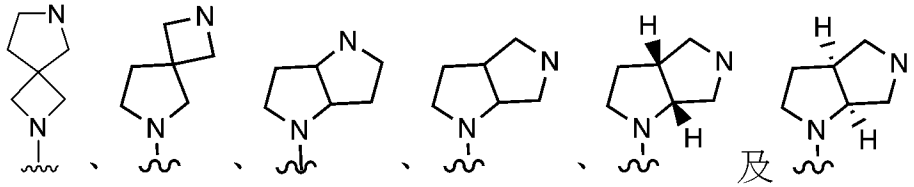
$-(CH_2)_q-N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$，及

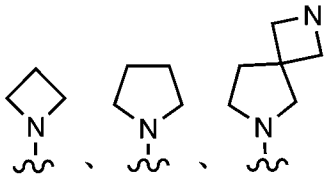
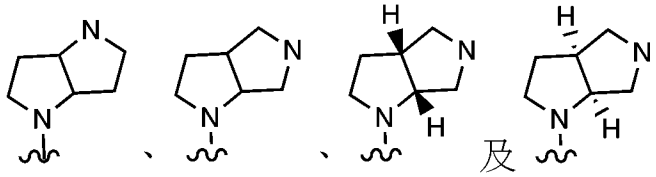
$-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$，前提條件為當 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$ 為該取代基時，則由 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員飽和雜環基包含該第二個氮環原子且該 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$ 在該第二個環氮處連接至該雜環基。

【0293】　實施例 196. 如實施例 195 之化合物，其中 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員飽和雜環基包含一個環。

【0294】　實施例 197. 如實施例 195 之化合物，其中 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮

一起形成之該 4-8 員飽和雜環基包含兩個環。

【0295】　實施例 198.如實施例 195 之化合物，其中 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員飽和雜環基係選自由以下組成之群：  、  及。

【0296】　實施例 199.如實施例 195 之化合物，其中 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員飽和雜環基係選自由以下組成之群：  、  及。

【0297】　實施例 200.如實施例 195 至 199 中任一項之化合物，其中 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員飽和雜環基經 $-(CH_2)_q-N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$ 取代。

【0298】　實施例 201.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 115 及 118 至 200 中任一項之化合物，其中 q 為 0。

【0299】　實施例 202.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 115 及 118 至 201 中任一項之化合物，其中 R^{17} 係選自由氫及 C_1-C_4 烷基組成之群。

【0300】　實施例 203.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 115 及 118 至 201 中任一項之化合物，其中 R^{17} 係選自由氫及甲基組成之群。

【0301】　實施例 204.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 115 及 118 至 201 中任一項之化合物，其中 R^{17} 為氫。

【0302】　實施例 205.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 115 及 118 至 198 中

任一項之化合物，其中 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員飽和雜環基經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18} 取代。

【0303】 實施例 206. 如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 205 中任一項之化合物，其中 R^{19} 為氫。

【0304】 實施例 207. 如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 206 中任一項之化合物，其中 R^{20} 係選自由氫及甲基組成之群。

【0305】 實施例 208. 如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 206 中任一項之化合物，其中 R^{20} 為氫。

【0306】 實施例 209. 如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 206 中任一項之化合物，其中 R^{18} 及 R^{20} 與 R^{18} 及 R^{20} 所連接之碳可一起形成含有一個選自 N、O 及 S 之雜原子的 4-5 員碳環或雜環，其中該碳環或雜環可視情況經甲基、鹵基、羥基、甲氧基或羰基之一個實例取代。

【0307】 實施例 210. 如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 206 中任一項之化合物，其中 R^{18} 及 R^{20} 與其所連接之碳一起形成環丁基或氮雜環丁烷環，其中該環丁基及該氮雜環丁烷可視情況經甲基之一個實例取代。

【0308】 實施例 211. 如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 208 中任一項之化合物，其中 R^{18} 係選自由氫、-COOH、-C(O)O-C_1-C_4 烷基、-C(O)-C_1-C_4 烷基、-C(O)N$R^{22}R^{23}$、-$(CH_2)_z$-N$R^{22}R^{23}$、-$(CH_2)_u$-R^{34}、-(C_1-C_2 烷基)-(C_1-C_2 烷氧基)、-$S(O)_2$-C_1-C_4烷基及 R^{35} 組成之群。

【0309】 實施例 212. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 中任一項之化合物，其中 R^{22} 及 R^{23} 係獨立地選自甲基、乙基及甲氧基乙基。

【0310】 實施例 213. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 中任一項之化合物，其中 R^{22} 及 R^{23} 係獨立地選自甲基及乙基。

【0311】 實施例 214. 如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 208 中任一項之化合

物，其中 R^{18} 係選自由以下組成之群：氫、-COOH、-C(O)O-C_1-C_4 烷基、-C(O)-C_1-C_4 烷基、-C(O)$NR^{22}R^{23}$、-$(CH_2)_z$-$NR^{22}R^{23}$、-(C_1-C_2 烷基)-(C_1-C_2 烷氧基)、-$S(O)_2$-C_1-C_4 烷基，及視情況經 C_1-C_4 烷基取代之 5-6 員雜芳基；且其中 N^{22} 及 N^{23} 係獨立地選自甲基及乙基。

【0312】 實施例 215. 如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 208 中任一項之化合物，其中 R^{18} 係選自由 H、-$(CH_2)_u$-R^{34} 及 R^{35} 組成之群。

【0313】 實施例 216. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 214 中任一項之化合物，其中 u 為 0 或 1。

【0314】 實施例 217. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 214 中任一項之化合物，其中 u 為 0。

【0315】 實施例 218. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 214 中任一項之化合物，其中 u 為 1。

【0316】 實施例 219. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 214 中任一項之化合物，其中 u 為 2。

【0317】 實施例 220. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 214 中任一項之化合物，其中 R^{18} 係選自 H、-R^{34}、-CH_2-R^{34} 及-R^{35}。

【0318】 實施例 221. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 214 中任一項之化合物，其中 R^{18} 係選自-R^{34}、-CH_2-R^{34} 及-R^{35}。

【0319】 實施例 222. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 221 中任一項之化合物，其中 R^{34} 為含有氮原子及 0、1 或 2 個獨立地選自氧及硫(包括二氧化硫)之額外雜原子的 4-7 員單環雜環，其中該單環雜環經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_6 胺基烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基、C_1-C_4 羥烷基、CH_2-(C_3-C_6 雜環基)及 C_2-C_3 炔基之取代基取代。

【0320】 實施例 223.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 221 中任一項之化合物，其中 R^{34} 為含有氮原子及 0、1 或 2 個獨立地選自氧及硫(包括二氧化硫)之額外雜原子的 4-7 員單環雜環，其中該單環雜環經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_6 胺基烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及 C_2-C_3 炔基之取代基取代。

【0321】 實施例 224.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 223 中任一項之化合物，其中 R^{34} 之該單環雜環經甲基、乙基、異丙基、甲氧基乙基、羥乙基或 CH_2-氧雜環丁烷基之 0 或 1 個實例取代。

【0322】 實施例 225.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 223 中任一項之化合物，其中 R^{34} 之該單環雜環經甲基之 0 或 1 個實例取代。

【0323】 實施例 226.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 223 中任一項之化合物，其中 R^{34} 係選自經甲基、乙基、異丙基、甲氧基乙基、羥乙基或 CH_2-氧雜環丁烷基之 0 或 1 個實例取代之氮雜環丁烷基、吡咯啶基、四氫呋喃基及嗎啉基。

【0324】 實施例 227.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 223 中任一項之化合物，其中 R^{34} 係選自經甲基、乙基、異丙基、甲氧基乙基、羥乙基或-CH_2-氧雜環丁烷基之 0 或 1 個實例取代之氮雜環丁烷基、吡咯啶基及嗎啉基。

【0325】 實施例 228.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 223 中任一項之化合物，其中 R^{34} 係選自經甲基之 0 或 1 個實例取代之氮雜環丁烷基、吡咯啶基及嗎啉基。

【0326】 實施例 229.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 223 中一項之化合物，其中 R^{34} 為經甲基、乙基、異丙基、甲氧基乙基、羥乙基或 CH_2-氧雜環丁烷基之 0 或 1 個實例取代之氮雜環丁烷基。

【0327】 實施例 230.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 223 中

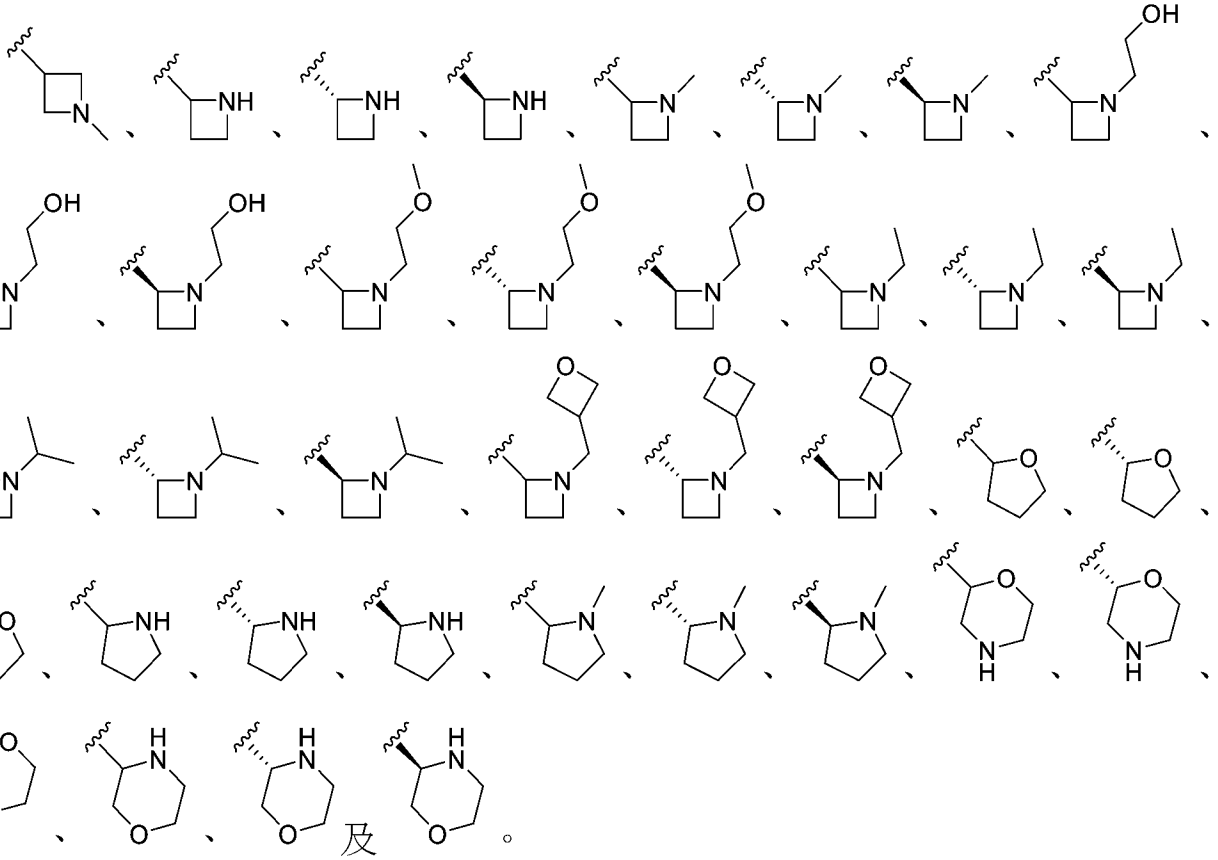
一項之化合物，其中 R^{34} 為經甲基之 0 或 1 個實例取代之氮雜環丁烷基。

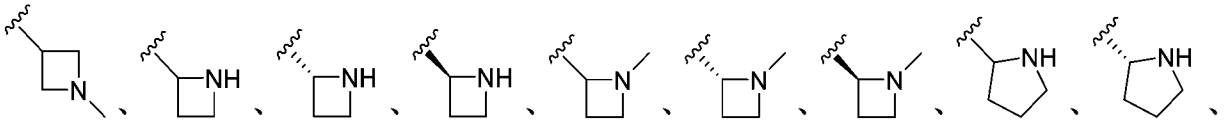
【0328】　實施例 231. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 223 中任一項之化合物，其中 R^{34} 為經甲基之 0 或 1 個實例取代之吡咯啶基。

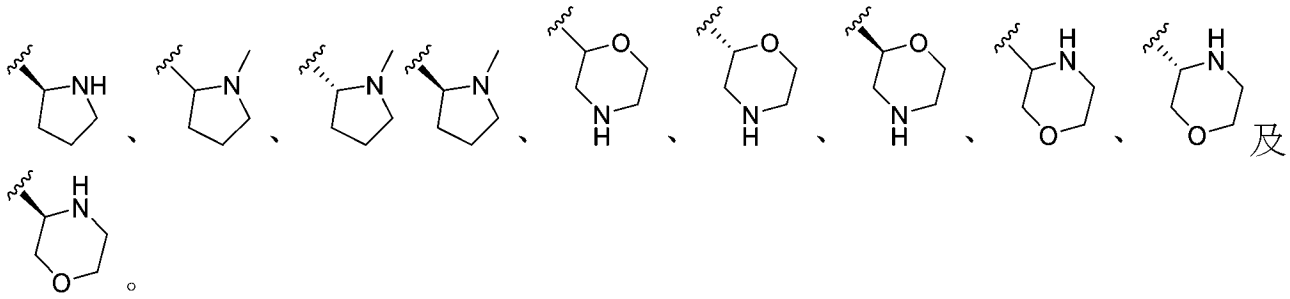
【0329】　實施例 232. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 223 中任一項之化合物，其中 R^{34} 為未經取代之嗎啉基。

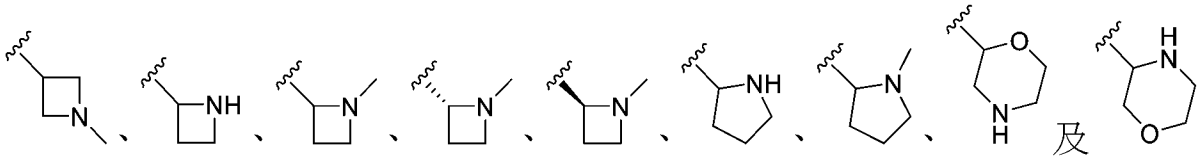
【0330】　實施例 233. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 223 中任一項之化合物，其中 R^{34} 為經甲基之 0 或 1 個實例取代之嗎啉基。

【0331】　實施例 234. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 233 中任一項之化合物，其中 R^{34} 之連接點為碳原子。

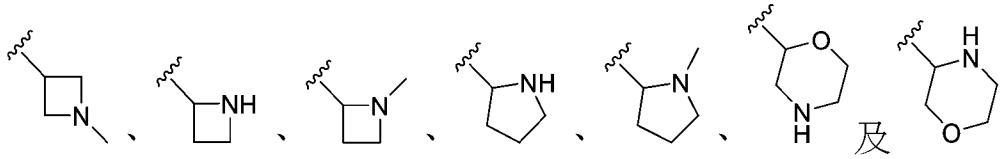
【0332】　實施例 235. 如實施例 234 之化合物，其中 R^{34} 係選自由以下組成之群：  及。

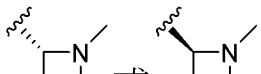
【0333】　實施例 236. 如實施例 234 之化合物，其中 R^{34} 係選自由以下組成之群： 



【0334】 實施例 237.如實施例 234 之化合物，其中 R^{34} 係選自由以下組成之群：  。

【0335】 實施例 238.如實施例 234 之化合物，其中 R^{34} 係選自由以下組成之群：



【0336】 實施例 239.如實施例 234 之化合物，其中 R^{34} 為  或 。

【0337】 實施例 240.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 221 中任一項之化合物，其中 R^{34} 為含有氮原子及 0、1 或 2 個獨立地選自氧及硫(包括二氧化硫)之額外雜原子的 4-10 員雜環，其中該 4-10 員雜環經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_6 胺基烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及 C_2-C_3 炔基之取代基取代。

【0338】 實施例 241.如實施例 240 之化合物，其中 R^{34} 為含有氮原子及 0、1 或 2 個獨立地選自氧及硫(包括二氧化硫)之額外雜原子的 4-10 員雜環，其係選自由以下組成之群：4-8 員單環雜環、6-10 員稠合雙環雜環、6-10 員橋聯雜環及 6-10 員螺雜環，各自經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_6 胺基烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及 C_2-C_3 炔基之取代基取代。

【0339】　實施例 242.如實施例 240 之化合物，其中 R^{34} 為經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代的 4-8 員單環雜環：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_6 胺基烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及 C_2-C_3 炔基。

【0340】　實施例 243.如實施例 240 之化合物，其中 R^{34} 為經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代的 6-10 員稠合雙環雜環：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_6 胺基烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及 C_2-C_3 炔基。

【0341】　實施例 244.如實施例 240 之化合物，其中 R^{34} 為經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代的 6-10 員橋聯雜環：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_6 胺基烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及 C_2-C_3 炔基。

【0342】　實施例 245.如實施例 240 之化合物，其中 R^{34} 為經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代的 6-10 員螺雜環：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_6 胺基烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及 C_2-C_3 炔基。

【0343】　實施例 246.如實施例 240 至 245 中任一項之化合物，其中 R^{34} 係選自氮雜環丁烷、吡咯啶、2-氮雜雙環[2.1.1]己烷、嗎啉、2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚烷、1,4-氧雜氮雜環庚烷、2-氧雜-6-氮雜金剛烷、5-氧雜-8-氮雜螺[2.6]壬烷、2-氧雜-6-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、6-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、3-氧雜-6-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、6-氧雜-2-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷、3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、3-氧雜-7-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、3,9-二氧雜-7-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛烷、7-氧雜-2-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、9-氧雜-3-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、6-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.2]壬烷、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷、3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚烷、6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷、硫代嗎啉、硫代嗎啉 1,1-二氧化物、1,4-硫雜氮雜環庚烷、1,4-

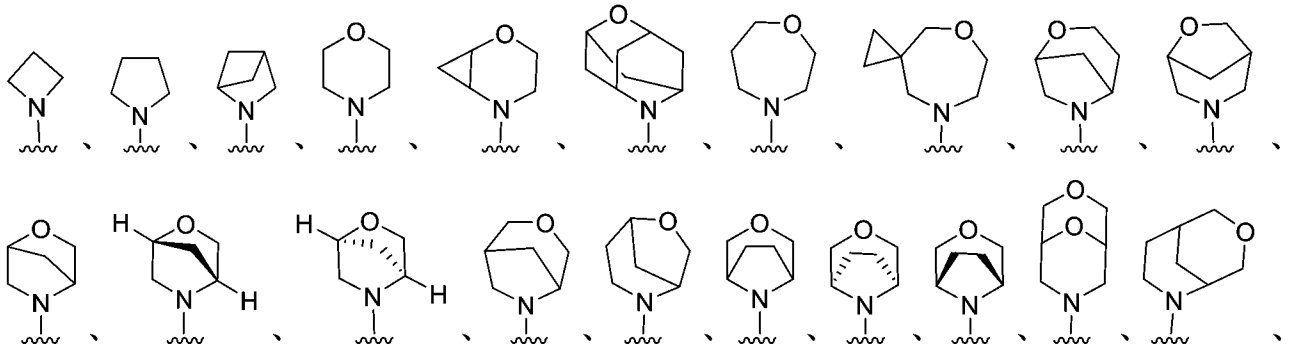
硫雜氮雜環庚烷 1,1-二氧化物、3-硫雜-6-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、3-硫雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷 3,3-二氧化物、3-硫雜-7-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、3-硫雜-6-氮雜雙環[3.2.1]辛烷 3,3-二氧化物、3-硫雜-7-氮雜雙環[3.3.1]壬烷 3,3-二氧化物、2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷、2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷 2,2-二氧化物、2-硫雜-6-氮雜螺[3.4]辛烷 2,2-二氧化物、2-硫雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷 2,2-二氧化物、2-硫雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷及六氫-1H-噻吩并[3,4-c]吡咯 2,2-二氧化物，各自經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及 C_2-C_3炔基之取代基取代。

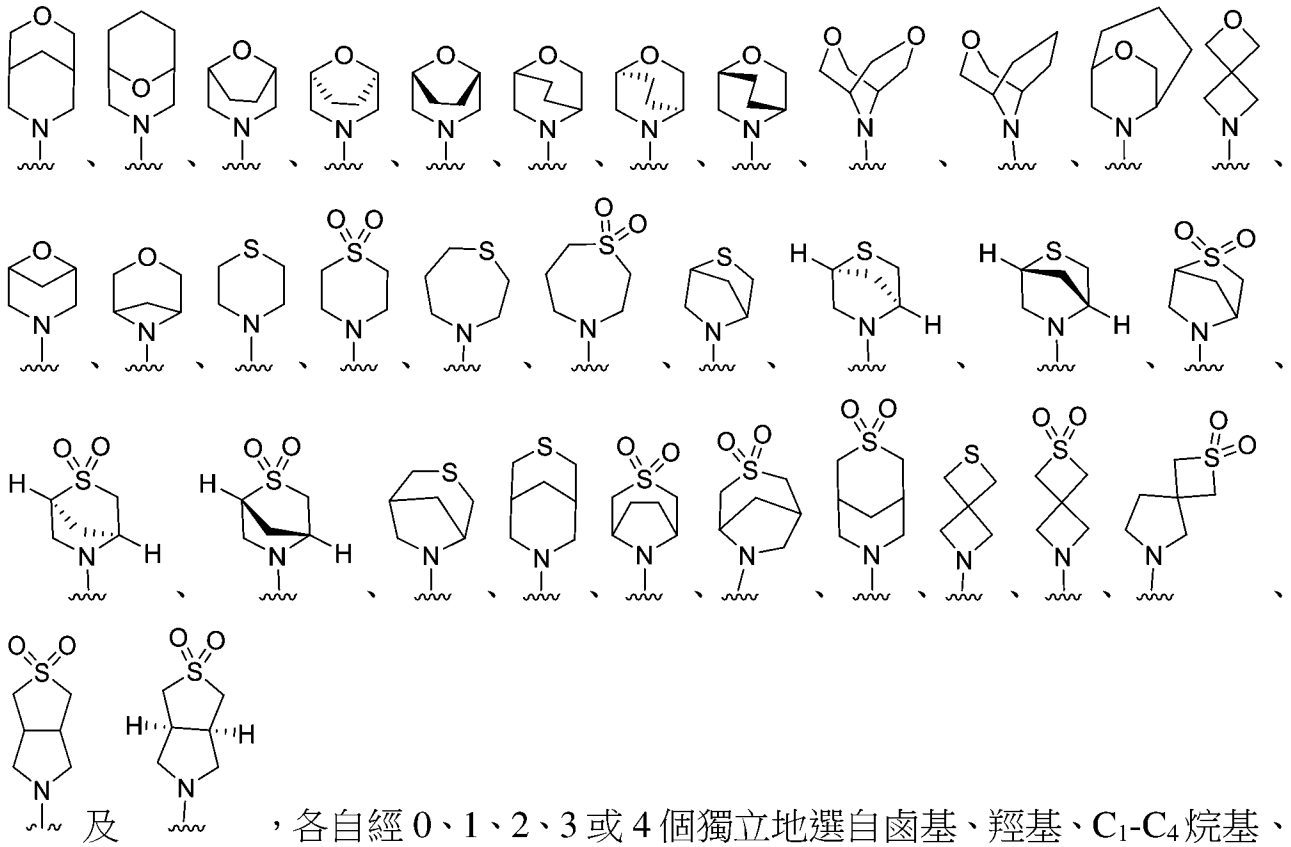
【0344】 實施例 247.如實施例 246 之化合物，其中 R^{34} 為經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代的吡咯啶：鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及 C_2-C_3炔基。

【0345】 實施例 248.如實施例 246 之化合物，其中 R^{34} 為經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代的嗎啉：鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及 C_2-C_3炔基。

【0346】 實施例 249.如實施例 240 至 248 中任一項之化合物，其中 R^{34} 之連接點為該雜環之該氮原子。

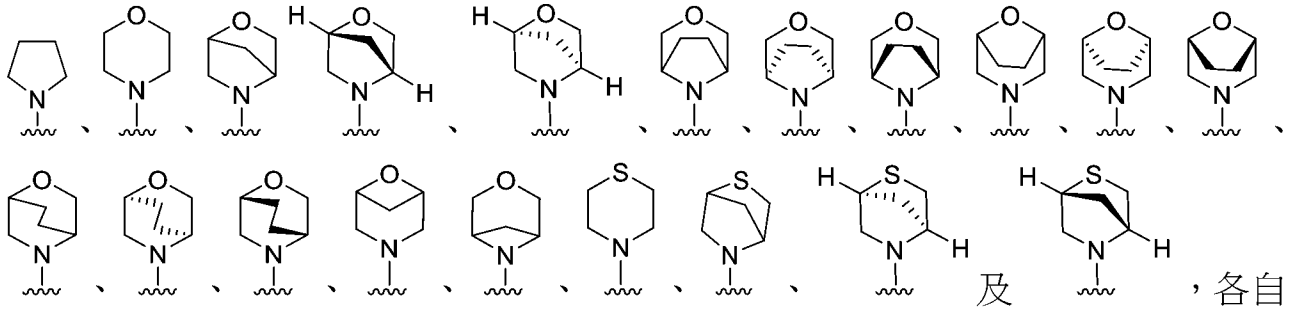
【0347】 實施例 250.如實施例 249 之化合物，其中 R^{34} 係選自由以下組成之群：





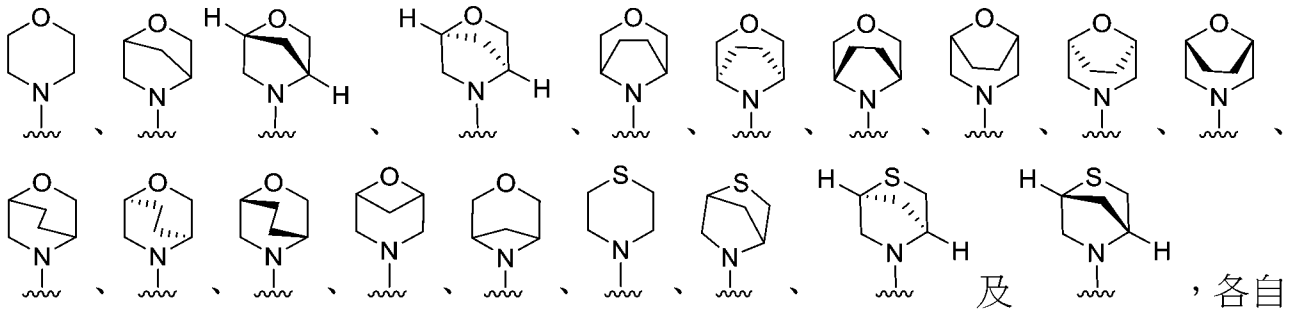
及 ，各自經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及 C_2-C_3炔基之取代基取代。

【0348】 實施例 251. 如實施例 249 之化合物，其中 R^{34} 係選自由以下組成之群：



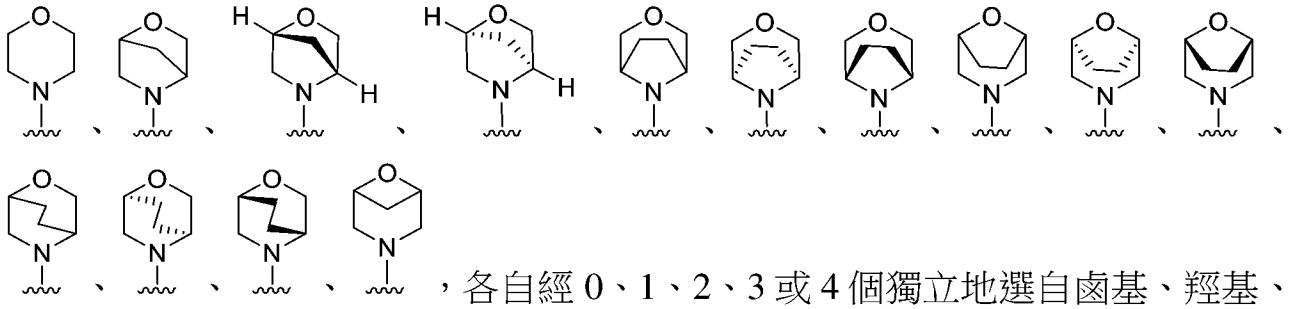
及 ，各自經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及 C_2-C_3炔基之取代基取代。

【0349】 實施例 252. 如實施例 249 之化合物，其中 R^{34} 係選自由以下組成之群：



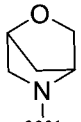
經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及 C_2-C_3炔基之取代基取代。

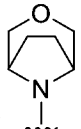
【0350】 實施例 253. 如實施例 249 之化合物，其中 R^{34} 係選自由以下組成之群：



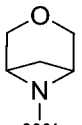
，各自經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及 C_2-C_3炔基之取代基取代。

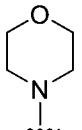
【0351】 實施例 254. 如實施例 250 之化合物，其中 R^{34} 為經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代的  ：鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及 C_2-C_3炔基。

【0352】 實施例 255. 如實施例 250 之化合物，其中 R^{34} 為經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代的  ：鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及 C_2-C_3炔基。

【0353】 實施例 256. 如實施例 250 之化合物，其中 R^{34} 為經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代的  ：鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_6胺基

烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及C_2-C_3炔基。

【0354】 實施例257.如實施例250之化合物，其中R^{34}為經0、1、2、3或4個獨立地選自以下之取代基取代的  ：鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及C_2-C_3炔基。

【0355】 實施例258.如實施例250之化合物，其中R^{34}為經0、1、2、3或4個獨立地選自以下之取代基取代的  ：鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及C_2-C_3炔基。

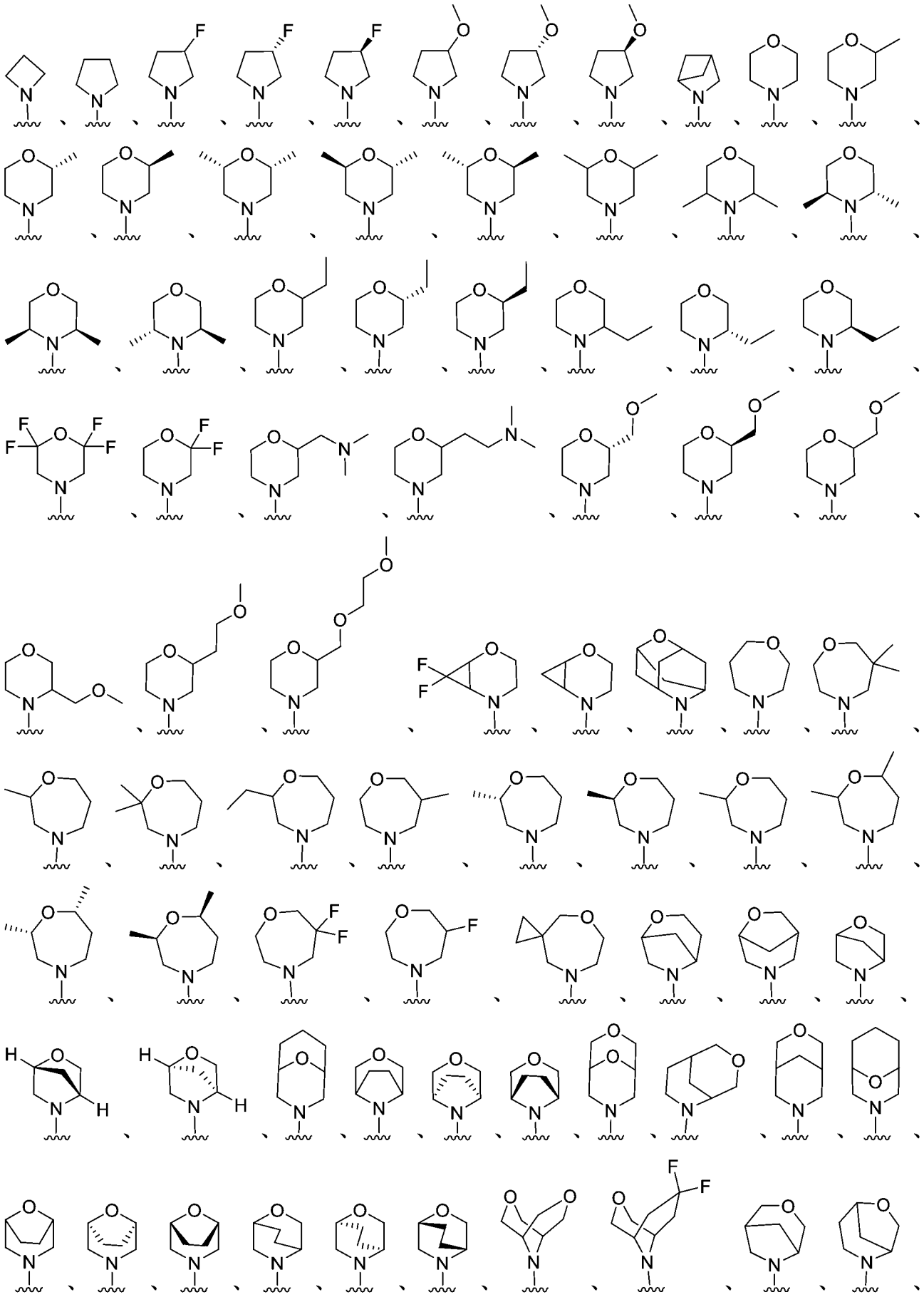
【0356】 實施例259.如實施例240至258中任一項之化合物，其中R^{34}之該4-10員雜環經0、1、2、3或4個獨立地選自氟、甲基、乙基、羥基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2N(CH_3)_2$及$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$之取代基取代。

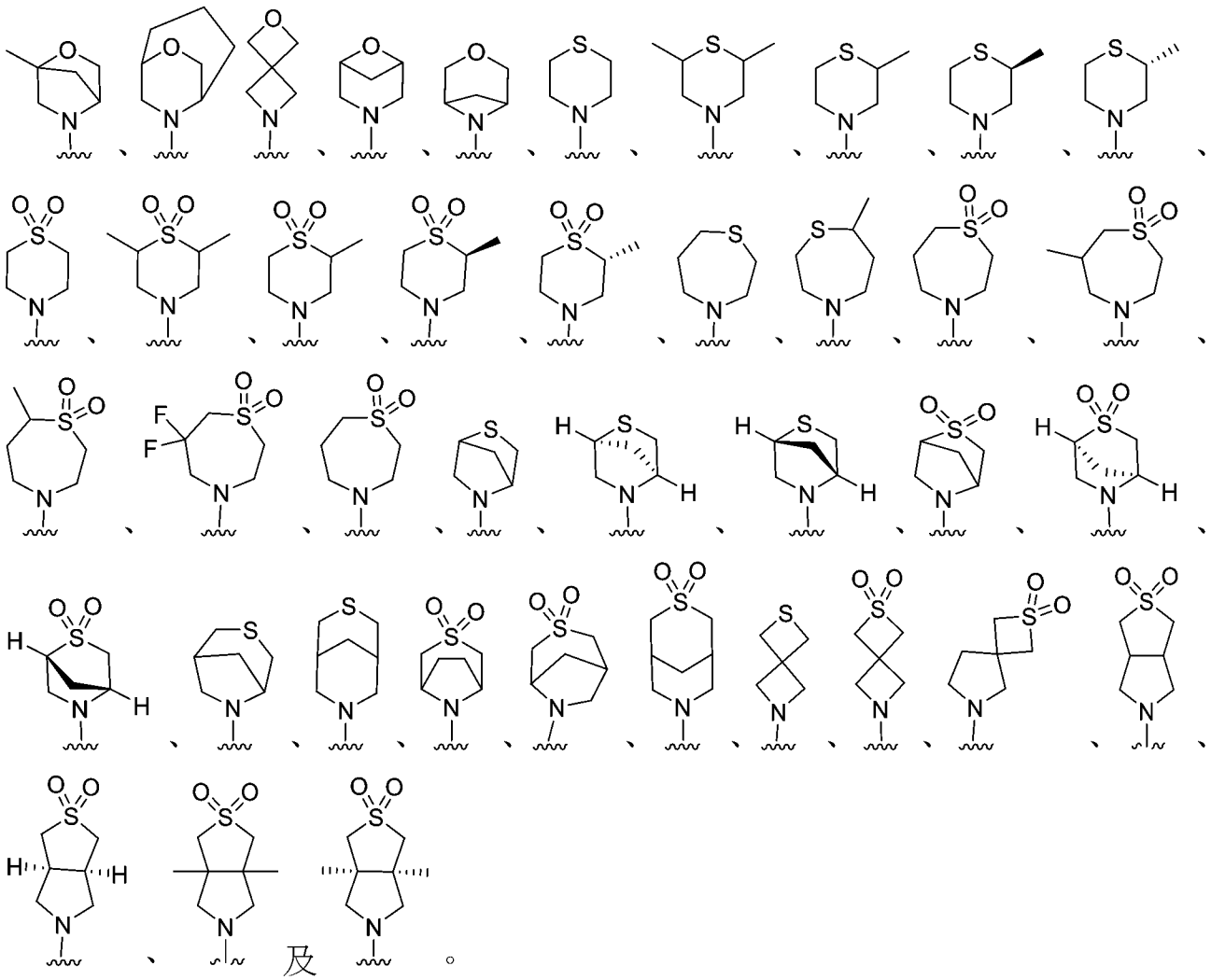
【0357】 實施例260.如實施例240至258中任一項之化合物，其中R^{34}之該4-10員雜環經0、1或2個獨立地選自氟、甲基、乙基、羥基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、CH_2OCH_3、$CH_2CH_2OCH_3$、$CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$、$CH_2N(CH_3)_2$及$CH_2CH_2N(CH_3)_2$之取代基取代。

【0358】 實施例261.如實施例240至258中任一項之化合物，其中R^{34}之該4-10員雜環經0、1或2個獨立地選自氟及甲基之取代基取代。

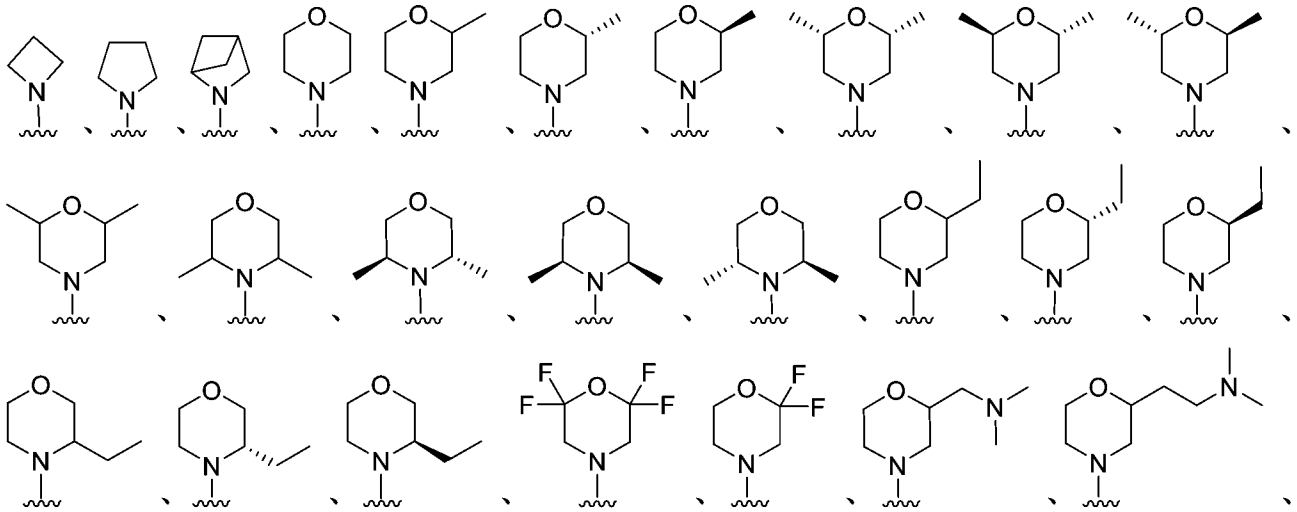
【0359】 實施例262.如實施例240至258中任一項之化合物，其中R^{34}之該4-10員雜環未經取代。

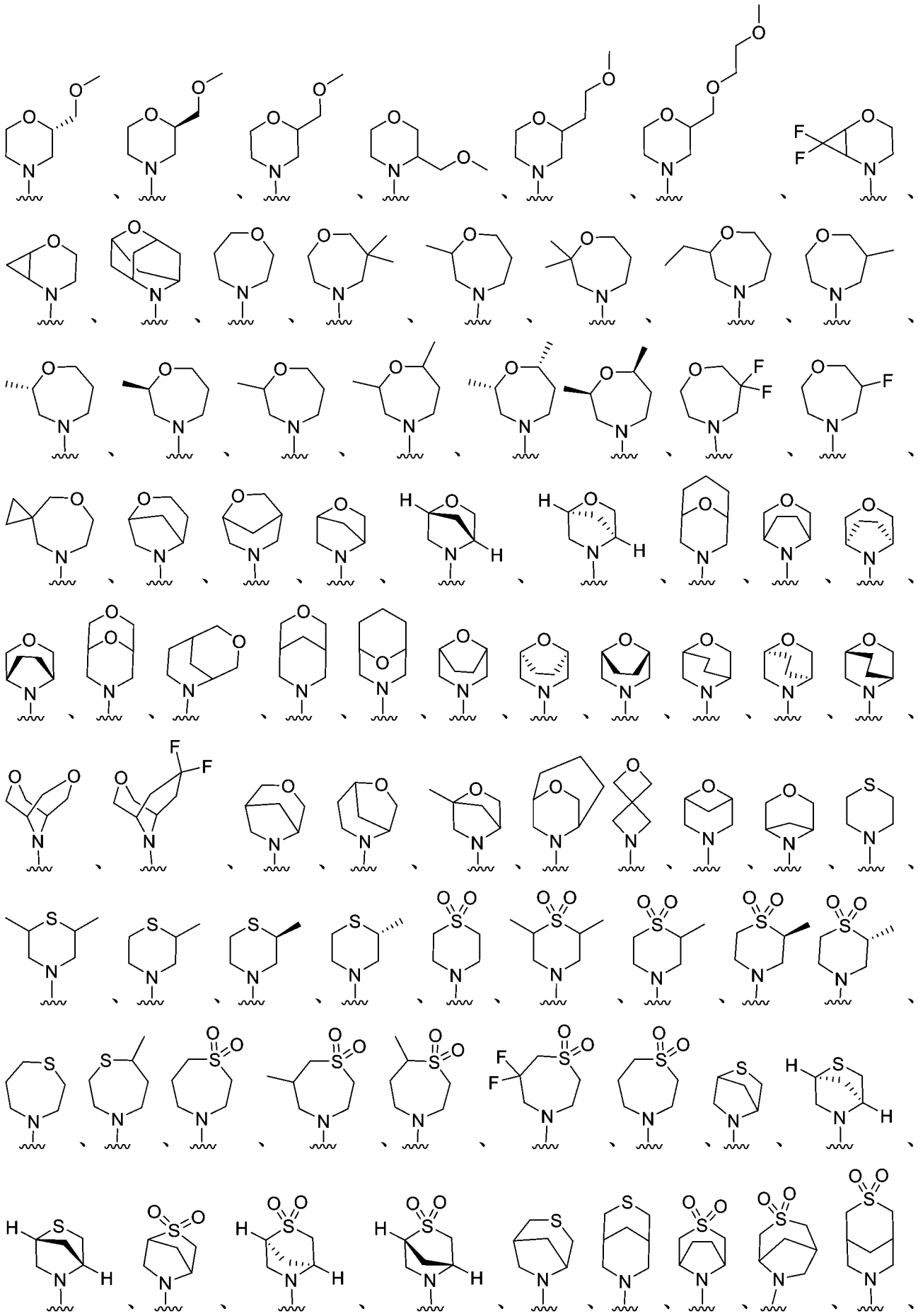
【0360】 實施例263.如實施例240至250中任一項之化合物，其中R^{34}係選自由以下組成之群：

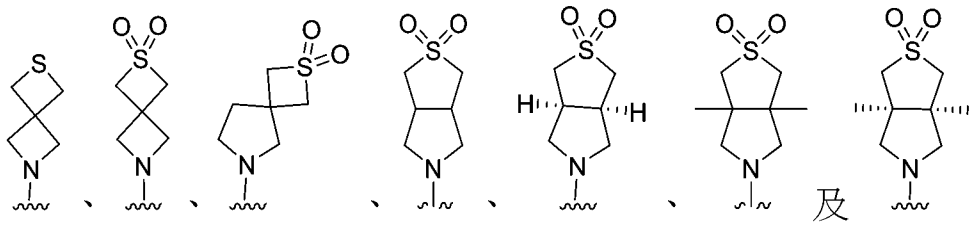




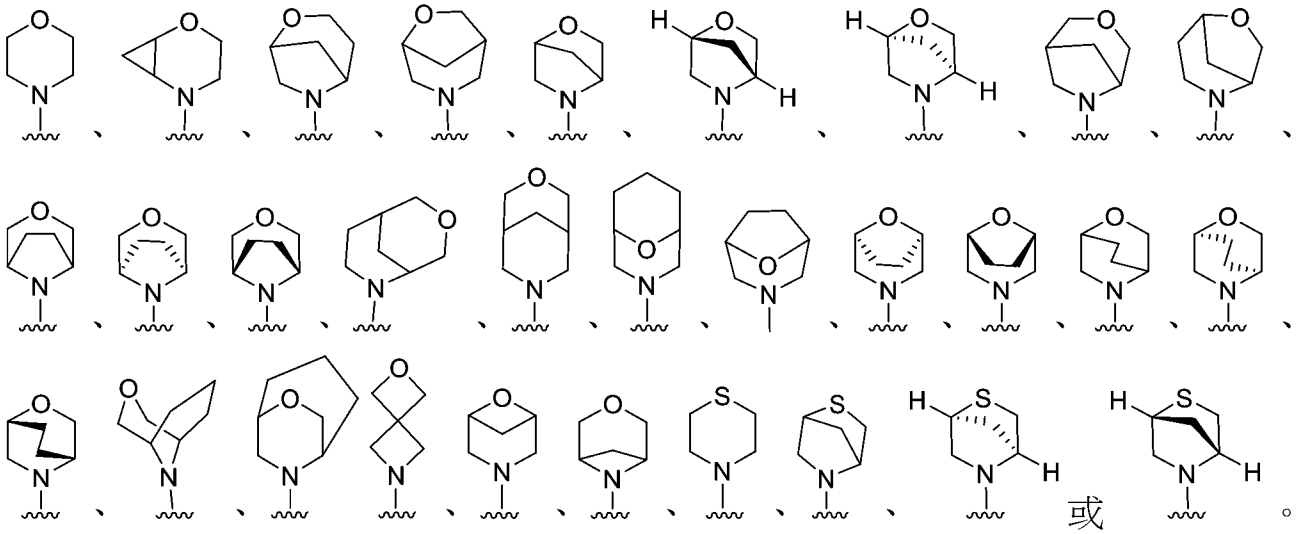
【0361】 實施例 264. 如實施例 240 至 250 中任一項之化合物，其中 R^{34} 係選自由以下組成之群：



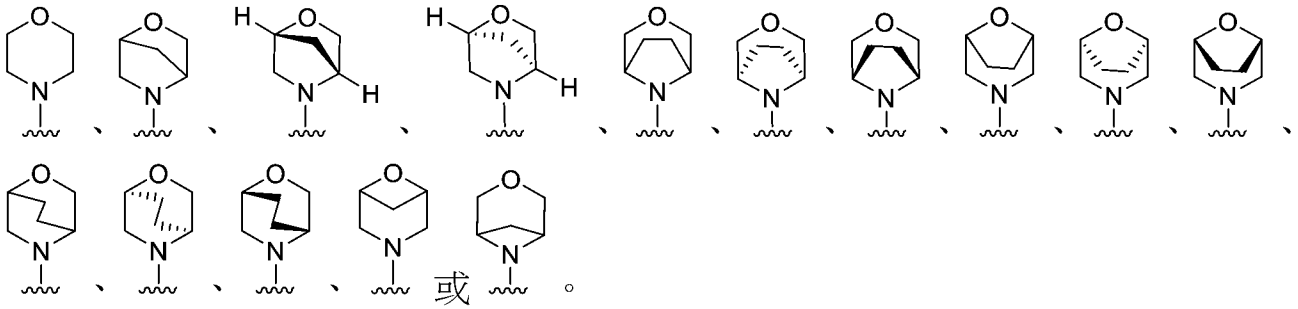


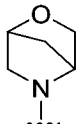

及。

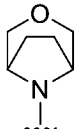
【0362】 實施例 265.如實施例 240 至 250 中任一項之化合物，其中 R^{34} 為未經取代之以下基團：

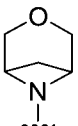

或。

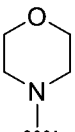
【0363】 實施例 266.如實施例 240 至 250 中任一項之化合物，其中 R^{34} 為未經取代之以下基團：


或。

【0364】 實施例 267.如實施例 240 至 250 中任一項之化合物，其中 R^{34} 為未經取代之  。

【0365】 實施例 268.如實施例 240 至 250 中任一項之化合物，其中 R^{34} 為未經取代之  。

【0366】　實施例 269.如實施例 240 至 250 中任一項之化合物，其中 R^{34} 為未經取代之  。

【0367】　實施例 270.如實施例 240 至 250 中任一項之化合物，其中 R^{34} 為未經取代之  。

【0368】　實施例 271.如實施例 240 至 270 中任一項之化合物，其中 u 為 1。

【0369】　實施例 272.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 為含有至少一個氮原子之 5-6 員雜芳基，其中該雜芳基經 0、1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 羥烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、羥基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、羥基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 環烷基。

【0370】　實施例 273.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 為含有至少一個氮原子之 5-6 員雜芳基，其中該雜芳基經 0、1 或 2 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 羥烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 環烷基。

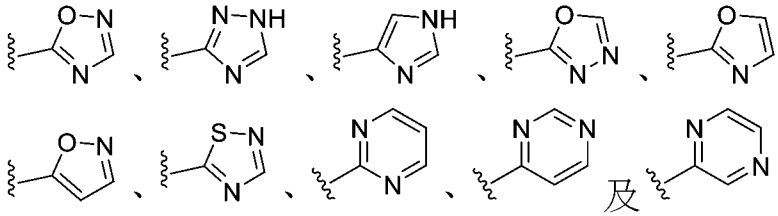
【0371】　實施例 274.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 係選自由以下組成之群：嘧啶基、吡嗪基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1H-1,2,4-三唑基、咪唑基、4H-1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基及異噁唑基，各自經 0、1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 羥烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4

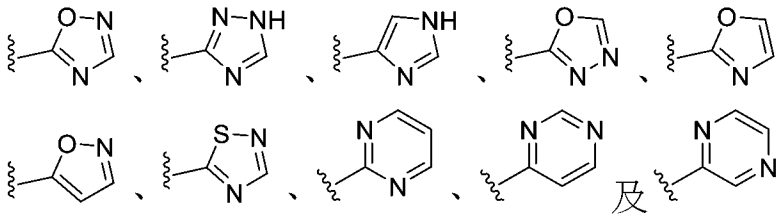
鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、羥基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、羥基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 環烷基。

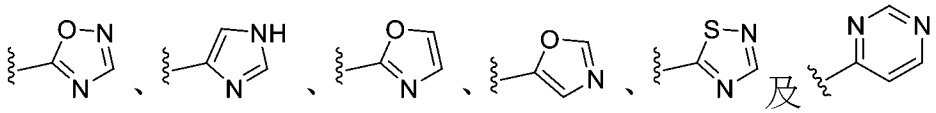
【0372】 實施例 275. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 係選自由以下組成之群：嘧啶基、吡嗪基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1H-1,2,4-三唑基、咪唑基、4H-1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基及異噁唑基，各自經 0、1 或 2 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 羥烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 環烷基。

【0373】 實施例 276. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 係選自由以下組成之群：嘧啶基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、咪唑基及 1,2,4-噻二唑基，各自經 0、1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 羥烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、羥基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、羥基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 環烷基。

【0374】 實施例 277. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 係選自由以下組成之群：嘧啶基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、咪唑基及 1,2,4-噻二唑基，各自經 0、1 或 2 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 羥烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 環烷基。

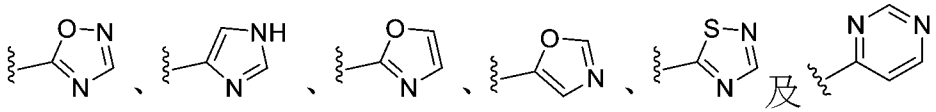
【0375】 實施例 278.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 係選自由以下組成之群：  ，各自經 0、1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 羥烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、羥基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、羥基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 環烷基。

【0376】 實施例 279.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 係選自由以下組成之群：  ，各自經 0、1 或 2 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 羥烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 環烷基。

【0377】 實施例 280.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 係選自由以下組成之群：  ，各自經 0、1 或 2 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 羥烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、羥基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、

羥基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 環烷基。

【0378】 實施例 281. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 係選自由以下組成之群：



，各自經 0、1 或 2 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 羥烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 環烷基。

【0379】 實施例 282. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 為經 0、1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代的 6 員雜芳基：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 羥烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 環烷基。

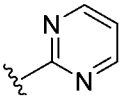
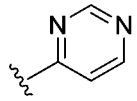
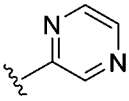
【0380】 實施例 283. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 為經 0、1 或 2 個獨立地選自以下之取代基取代的 6 員雜芳基：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 羥烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 環烷基。

【0381】 實施例 284. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 為經 0、1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代的嘧啶基或噠嗪基：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 羥烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4

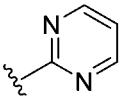
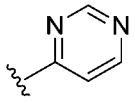
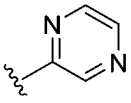
鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的C_3-C_6雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的C_3-C_6環烷基。

【0382】　實施例285.如實施例1至63、66至84、86至208及211至271中任一項之化合物，其中R^{35}為經0、1或2個獨立地選自以下之取代基取代的嘧啶基或噠嗪基：鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羥烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的C_3-C_6雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的C_3-C_6環烷基。

【0383】　實施例286.如實施例1至63、66至84、86至208及211至271中任一項之化合物，其中R^{35}係選自由以下組成之群：

經0、1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代的  、  及  ：鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羥烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的C_3-C_6環烷基。

【0384】　實施例287.如實施例1至63、66至84、86至208及211至271中任一項之化合物，其中R^{35}係選自由以下組成之群：

經0、1或2個獨立地選自以下之取代基取代的  、  及  ：鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羥烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的C_3-C_6環烷基。

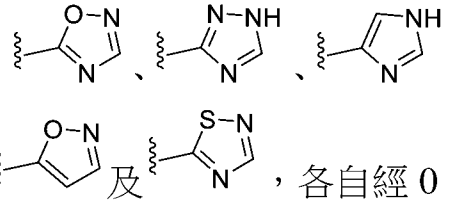
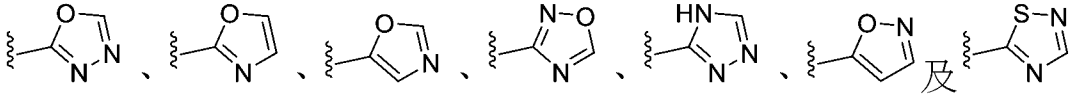
實施例288.如實施例1至63、66至84、86至208及211至271中任一項之化合物，其中R^{35}為含有至少一個氮原子之5員雜芳基，其中該雜芳基經0、1或2

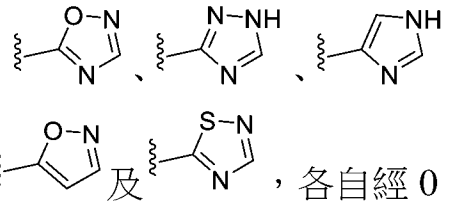
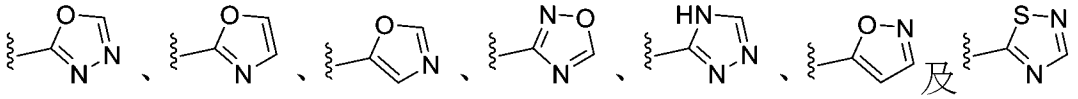
個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羥烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、羥基及甲基之取代基取代的C_3-C_6雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、羥基及甲基之取代基取代的C_3-C_6環烷基。

【0385】　實施例289.如實施例1至63、66至84、86至208及211至271中任一項之化合物，其中R^{35}為含有至少一個氮原子之5員雜芳基，其中該雜芳基經0、1或2個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羥烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的C_3-C_6雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的C_3-C_6環烷基。

【0386】　實施例290.如實施例1至63、66至84、86至208及211至271中任一項之化合物，其中 R^{35}係選自由以下組成之群：噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1H-1,2,4-三唑基、咪唑基、4H-1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基及異噁唑基，各自經0、1或2個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羥烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、羥基及甲基之取代基取代的C_3-C_6雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、羥基及甲基之取代基取代的C_3-C_6環烷基。

【0387】　實施例291.如實施例1至63、66至84、86至208及211至271中任一項之化合物，其中 R^{35}係選自由以下組成之群：噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1H-1,2,4-三唑基、咪唑基、4H-1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基及異噁唑基，各自經0、1或2個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4羥烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的C_3-C_6雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的C_3-C_6環烷基。

【0388】　實施例 292.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 係選自由以下組成之群：  、  及，各自經 0、1 或 2 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 羥烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、羥基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、羥基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 環烷基。

【0389】　實施例 293.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 係選自由以下組成之群：  、  及，各自經 0、1 或 2 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 羥烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 環烷基。

【0390】　實施例 294.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 293 中任一項之化合物，其中 R^{35} 之該雜芳基經 0 或 1 個選自以下之取代基取代：C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 羥烷基、C_1-C_4 鹵烷基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、羥基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、羥基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 環烷基。

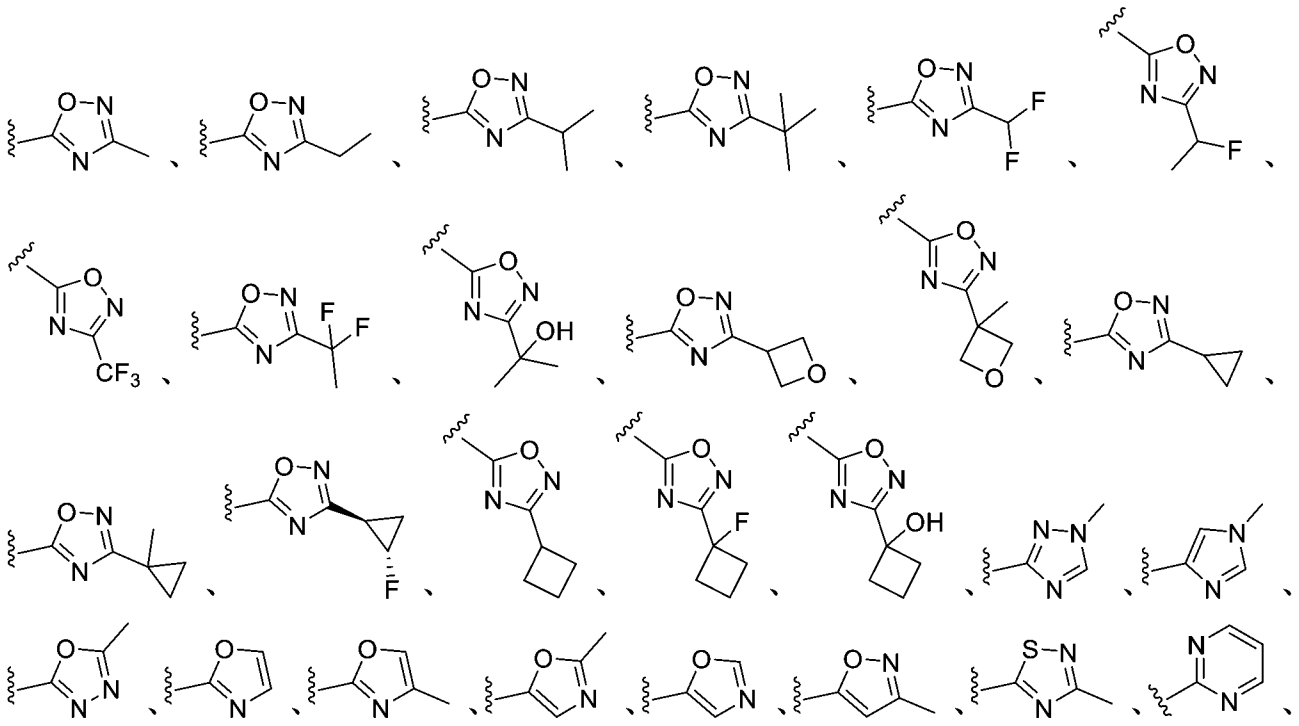
【0391】　實施例 295.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 293 中任一項之化合物，其中 R^{35} 之該雜芳基經 0 或 1 個選自以下之取代基取代：C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 羥烷基、C_1-C_4 鹵烷基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代

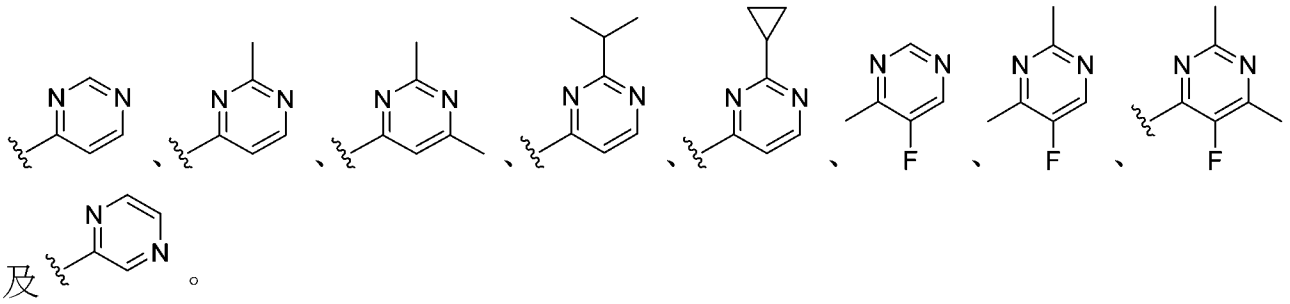
基取代的 C_3-C_6 環烷基。

【0392】 實施例 296. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 293 中任一項之化合物，其中 R^{35} 之該雜芳基經 0 或 1 個選自以下之取代基取代：氟、甲基、乙基、異丙基、三級丁基、二氟甲基、1-氟乙基、1,1-二氟乙基、-C(OH)$(CH_3)_2$、氧雜環丁烷-3-基、3-甲基氧雜環丁烷-3-基、環丁基、1-氟環丁基、1-羥基環丁基、環丙基、1-甲基環丙基及 2-氟環丙基。

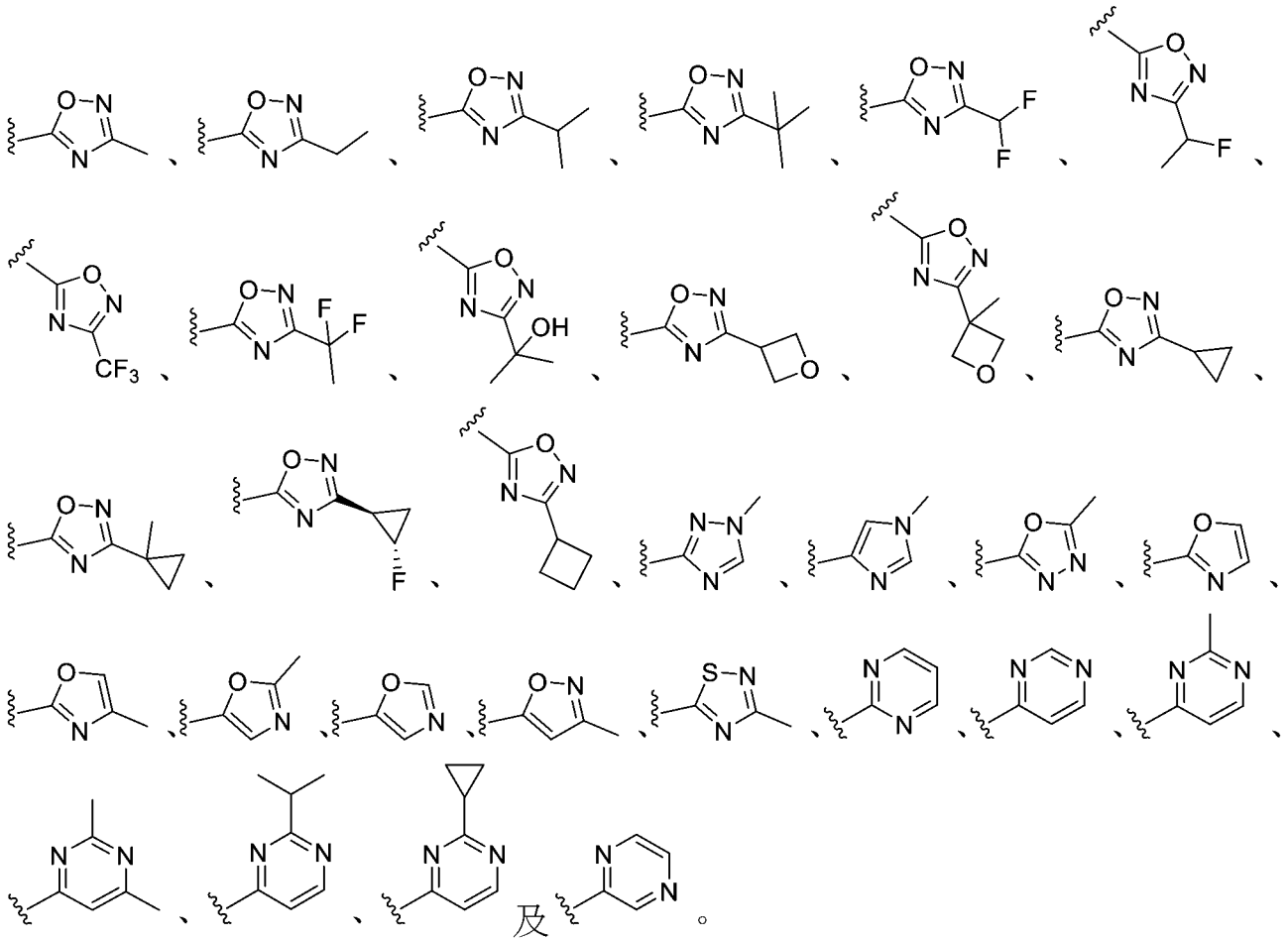
【0393】 實施例 297. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 293 中任一項之化合物，其中 R^{35} 之該雜芳基經 0 或 1 個選自以下之取代基取代：甲基、乙基、異丙基、三級丁基、二氟甲基、1-氟乙基、1,1-二氟乙基、-C(OH)$(CH_3)_2$、氧雜環丁烷-3-基、3-甲基氧雜環丁烷-3-基、環丁基、環丙基、1-甲基環丙基及 2-氟環丙基。

【0394】 實施例 298. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 係選自由以下組成之群：

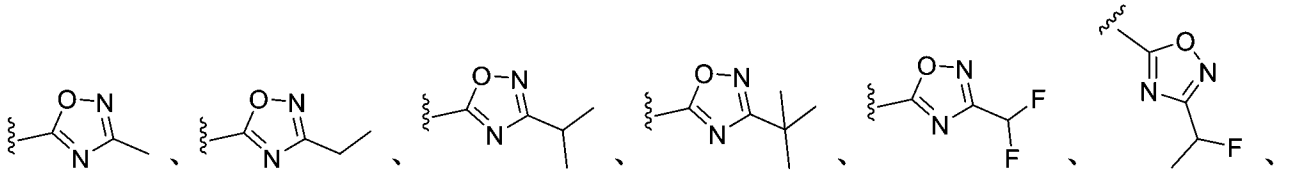


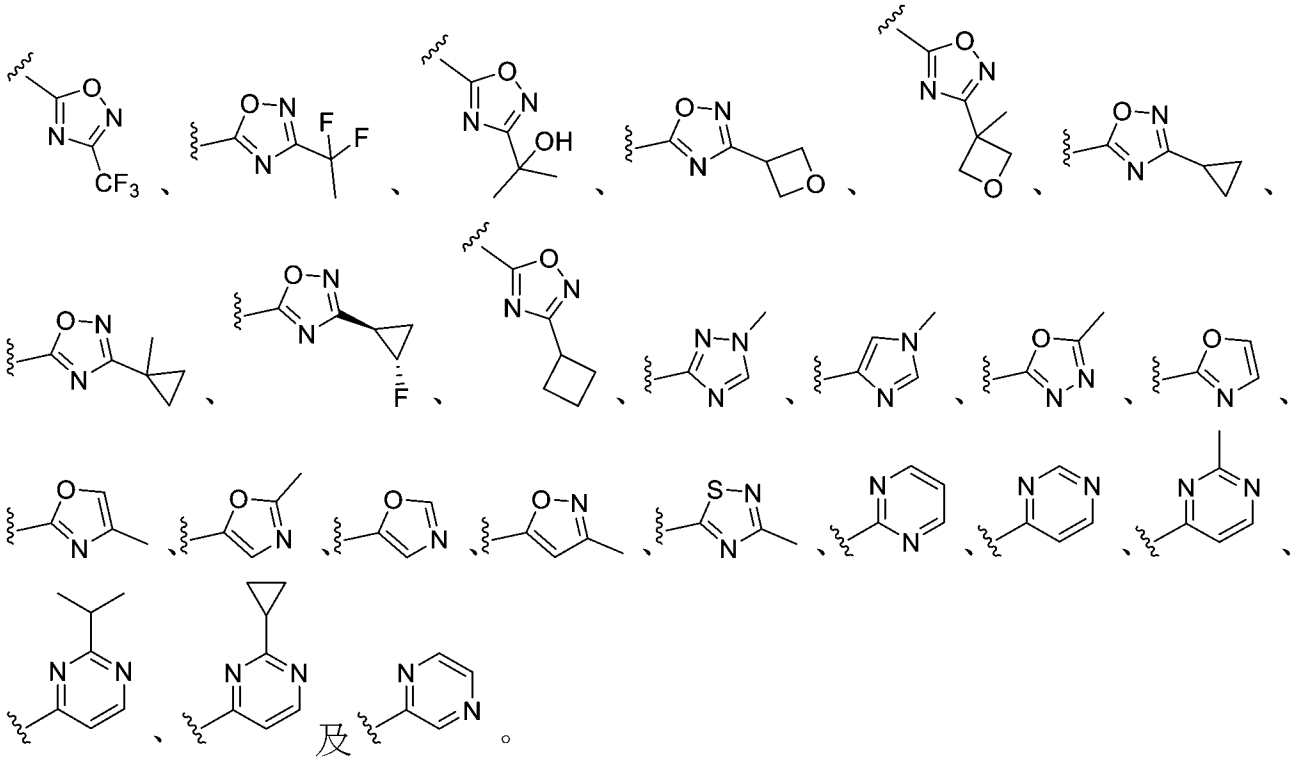


【0395】 實施例 299.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 係選自由以下組成之群：

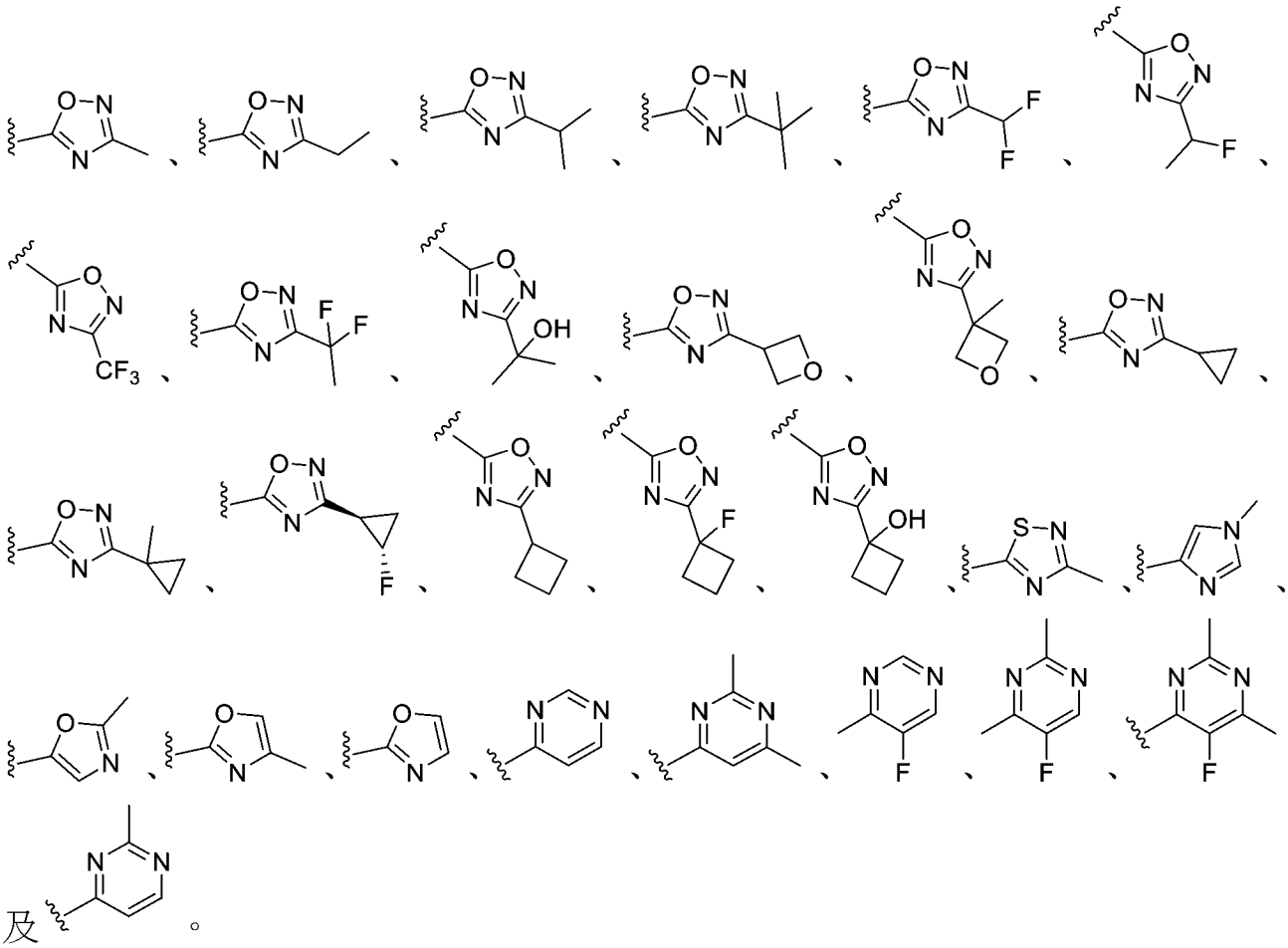


【0396】 實施例 300.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 係選自由以下組成之群：

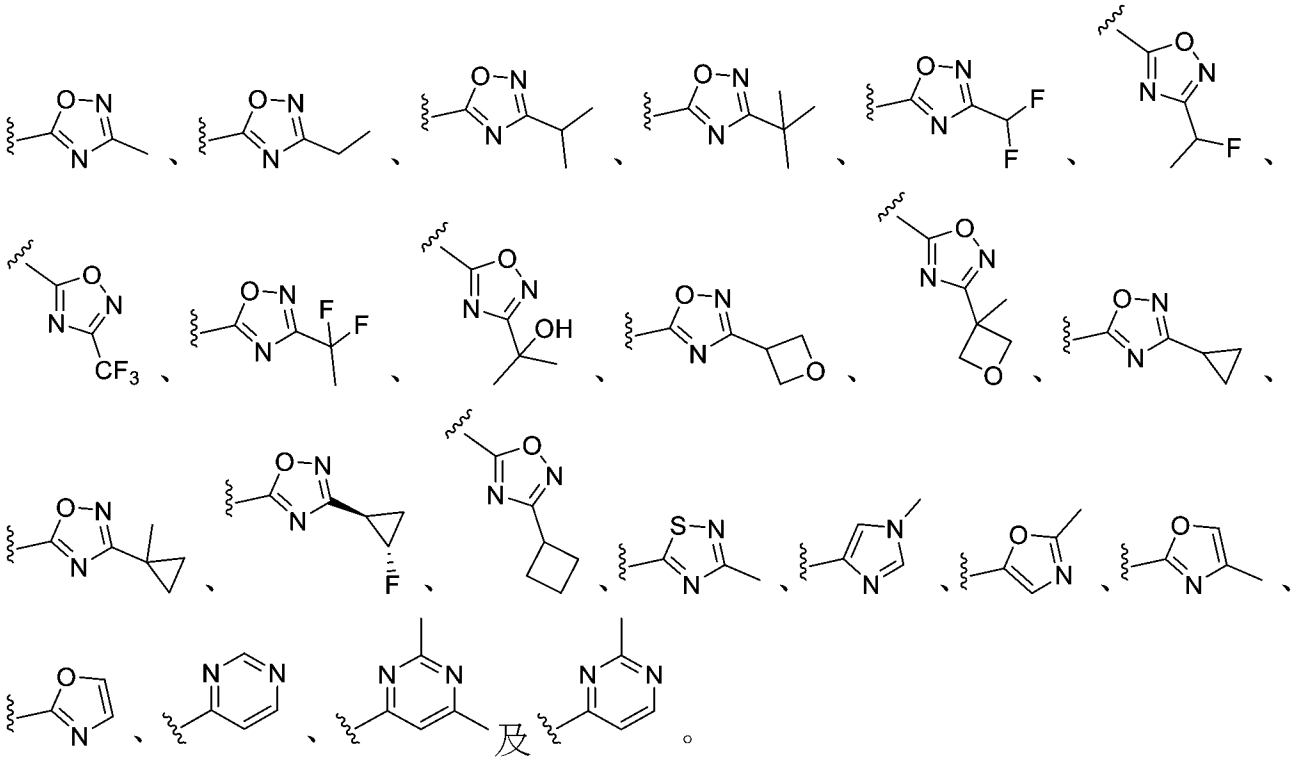




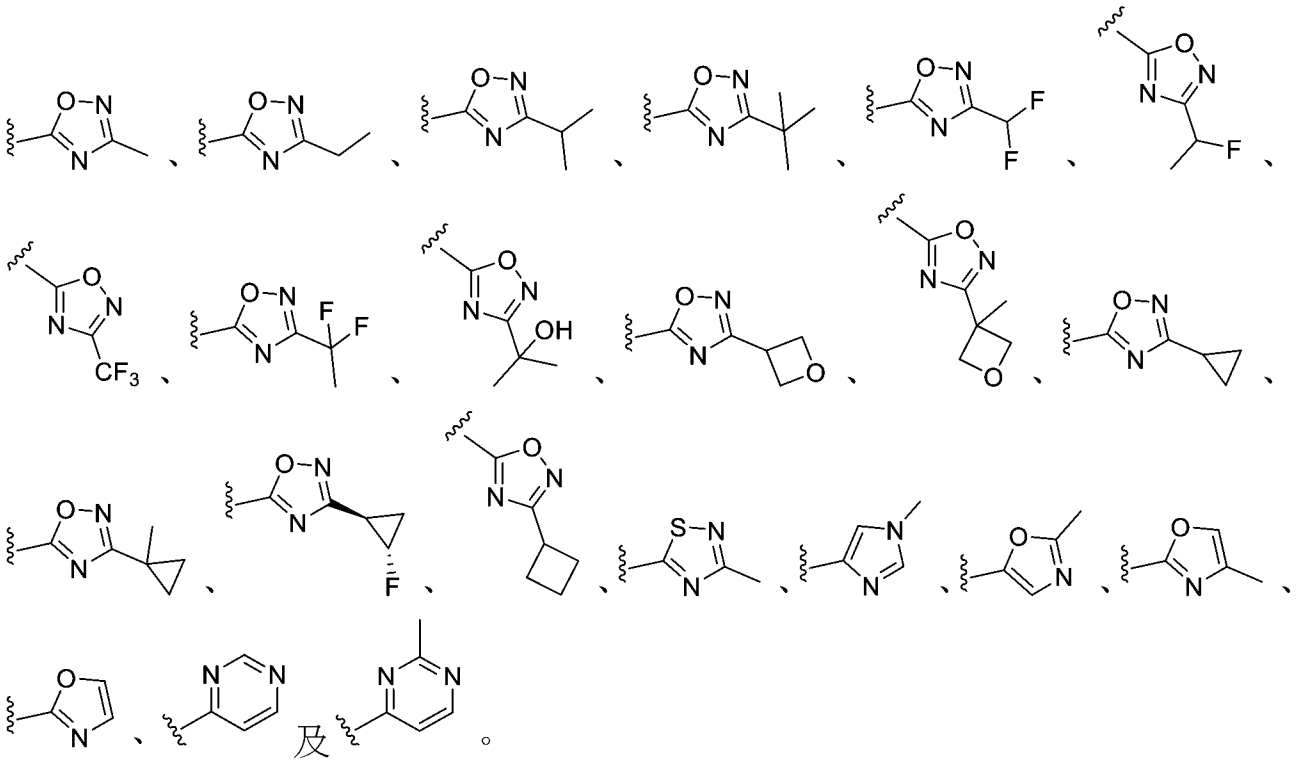
【0397】　實施例 301.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 係選自由以下組成之群：



【0398】 實施例 302.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 係選自由以下組成之群：



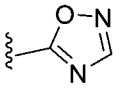
【0399】 實施例 303.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 係選自由以下組成之群：

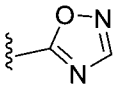


【0400】 實施例 304.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中

任一項之化合物，其中 R^{35} 為經 1 個選自以下之取代基取代的 1,2,4-噁二唑基：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 羥烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、羥基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、羥基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 環烷基。

【0401】　實施例 305. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 為經 1 個選自以下之取代基取代的 1,2,4-噁二唑基：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 羥烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 環烷基。

【0402】　實施例 306. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 為經 1 個選自以下之取代基取代的  ：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 羥烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、羥基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、羥基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 環烷基。

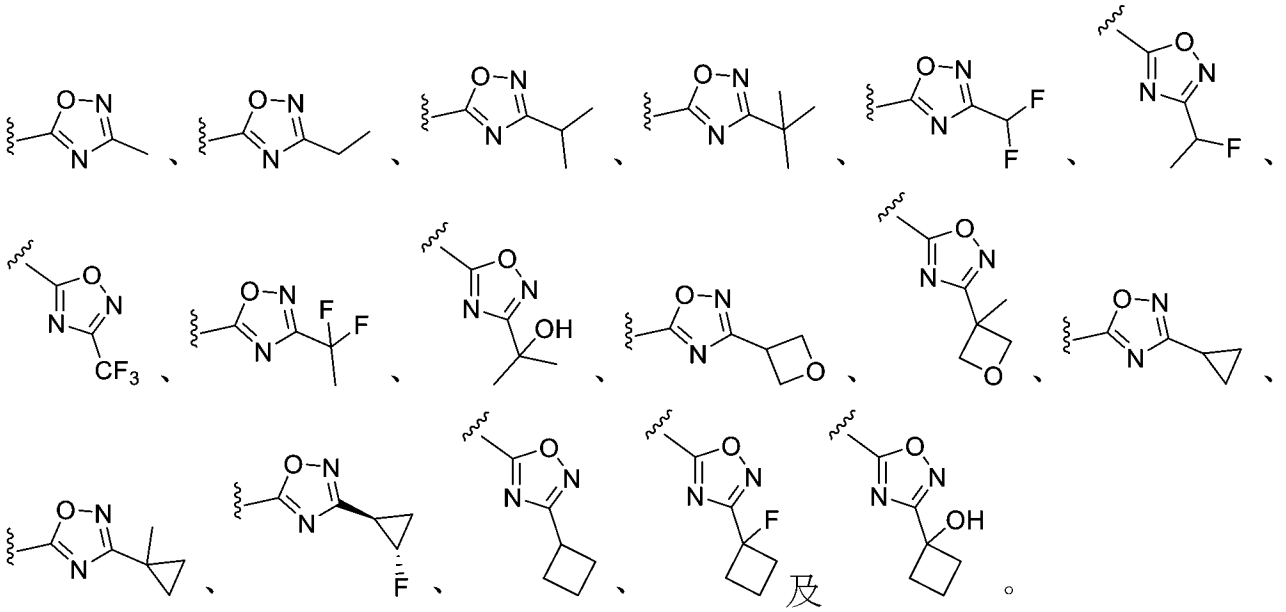
【0403】　實施例 307. 如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 為經 1 個選自以下之取代基取代的  ：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 羥烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 環烷基。

【0404】　實施例 308. 如實施例 304 或 306 之化合物，其中該噁二唑基經一個選自以下之取代基取代：甲基、乙基、異丙基、三級丁基、二氟甲基、1-氟乙基、

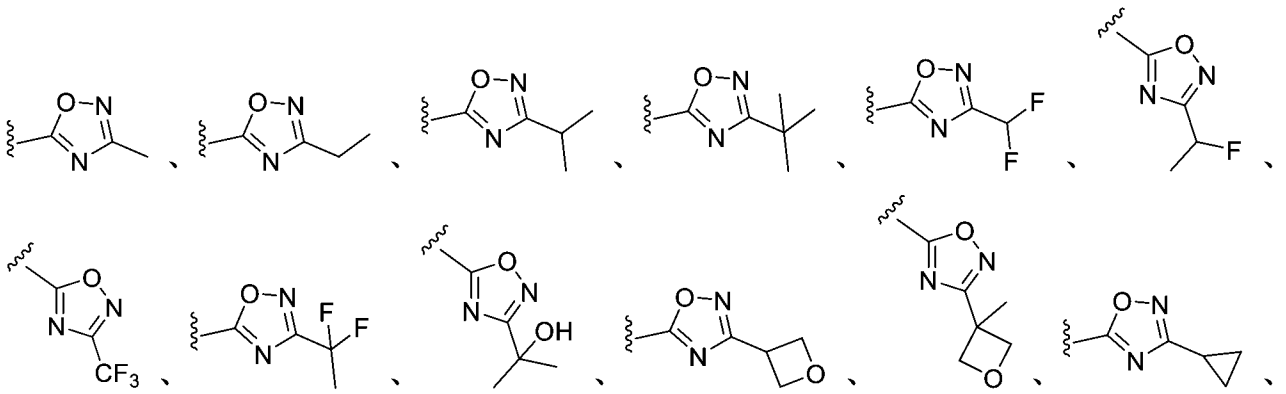
1,1-二氟乙基、-C(OH)(CH_3)$_2$、氧雜環丁烷-3-基、3-甲基氧雜環丁烷-3-基、環丁基、1-氟環丁基、1-羥基-環丁基、環丙基、1-甲基環丙基及 2-氟環丙基。

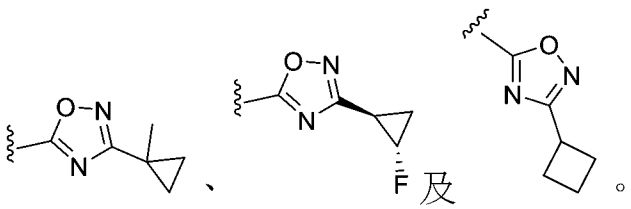
【0405】 實施例 309.如實施例 304 至 307 中任一項之化合物，其中該噁二唑基經一個選自以下之取代基取代：甲基、乙基、異丙基、三級丁基、二氟甲基、1-氟乙基、1,1-二氟乙基、-C(OH)(CH_3)$_2$、氧雜環丁烷-3-基、3-甲基氧雜環丁烷-3-基、環丁基、環丙基、1-甲基環丙基及 2-氟環丙基。

【0406】 實施例 310.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 係選自由以下組成之群：


、及。

【0407】 實施例 311.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 係選自由以下組成之群：

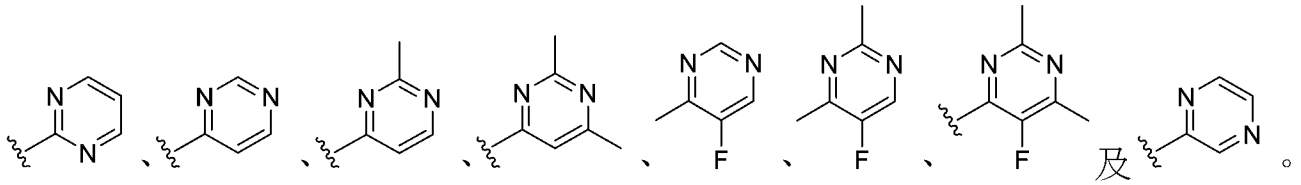




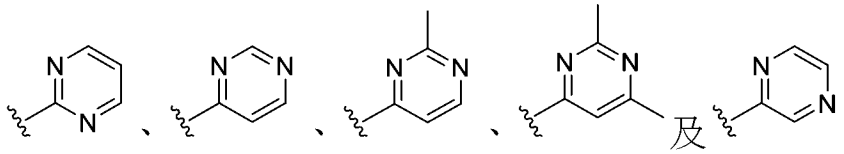
【0408】　實施例 312.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 為經 1 或 2 個獨立地選自甲基及氟之取代基取代的嘧啶基或噠嗪基。

【0409】　實施例 313.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 為經甲基之 0 或 1 個實例取代之嘧啶基或噠嗪基。

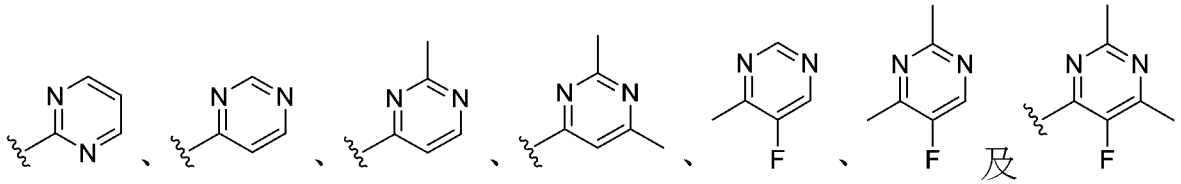
【0410】　實施例 314.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 係選自：



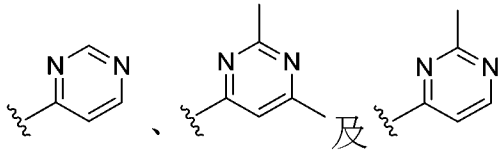
【0411】　實施例 315.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 係選自：



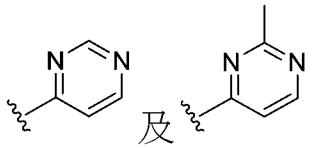
【0412】　實施例 316.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 係選自：



【0413】　實施例 317.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 係選自：



【0414】 實施例 318.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{35} 係選自：


及

。

【0415】 實施例 319.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 318 中任一項之化合物，其中 R^{35} 之連接點在碳原子上。

【0416】 實施例 320.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{18} 為-$(CH_2)_uR^{34}$。

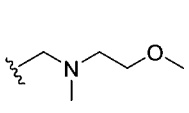
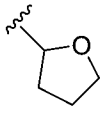
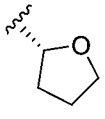
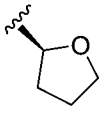
【0417】 實施例 321.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 271 中任一項之化合物，其中 R^{18} 為-CH_2-R^{34}。

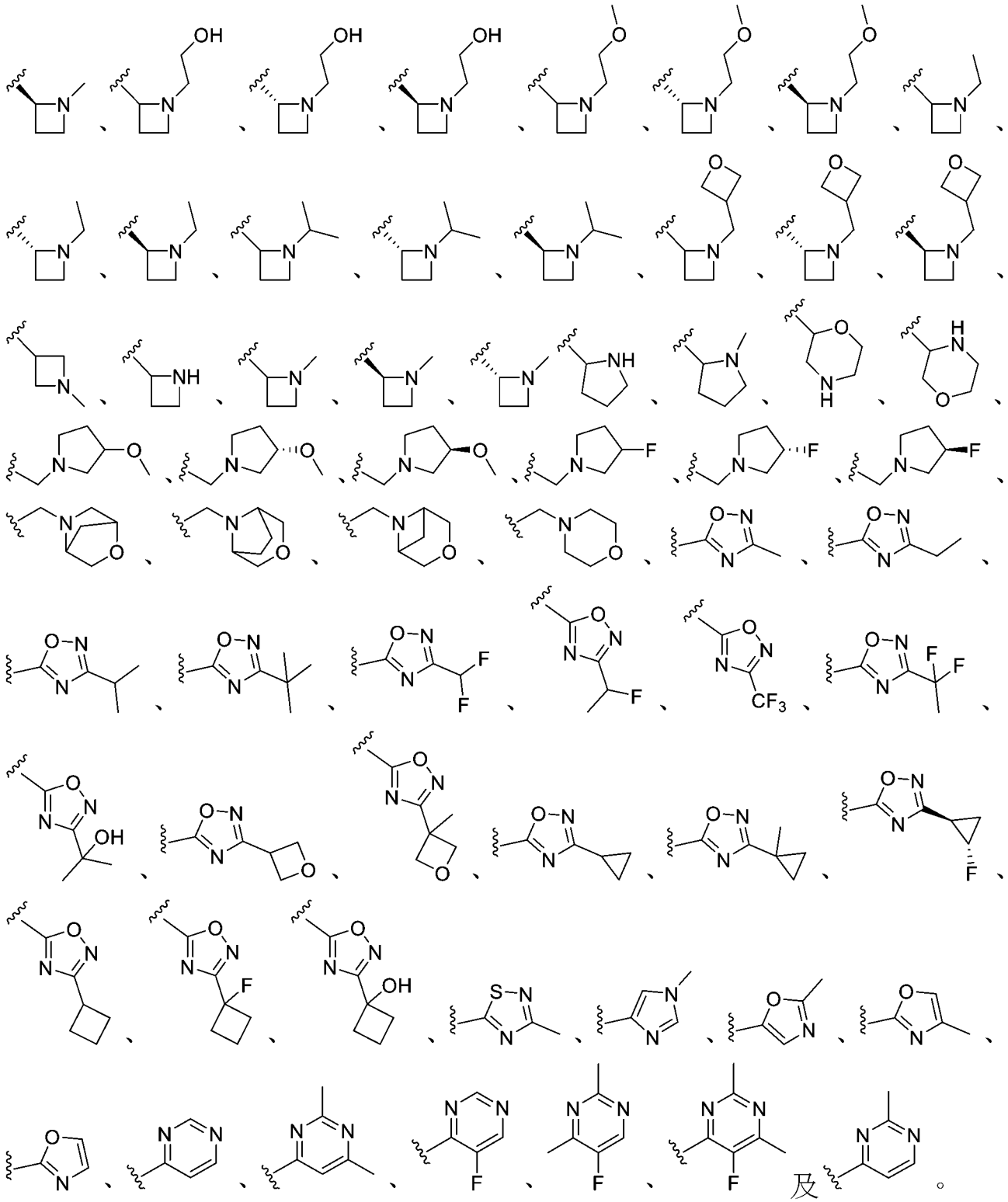
【0418】 實施例 322.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 211 至 270 中任一項之化合物，其中 R^{18} 為 R^{34}。

【0419】 實施例 323.如實施例 1 至 63、66 至 84、86 至 208 及 272 至 318 中任一項之化合物，其中 R^{18} 為 R^{35}。

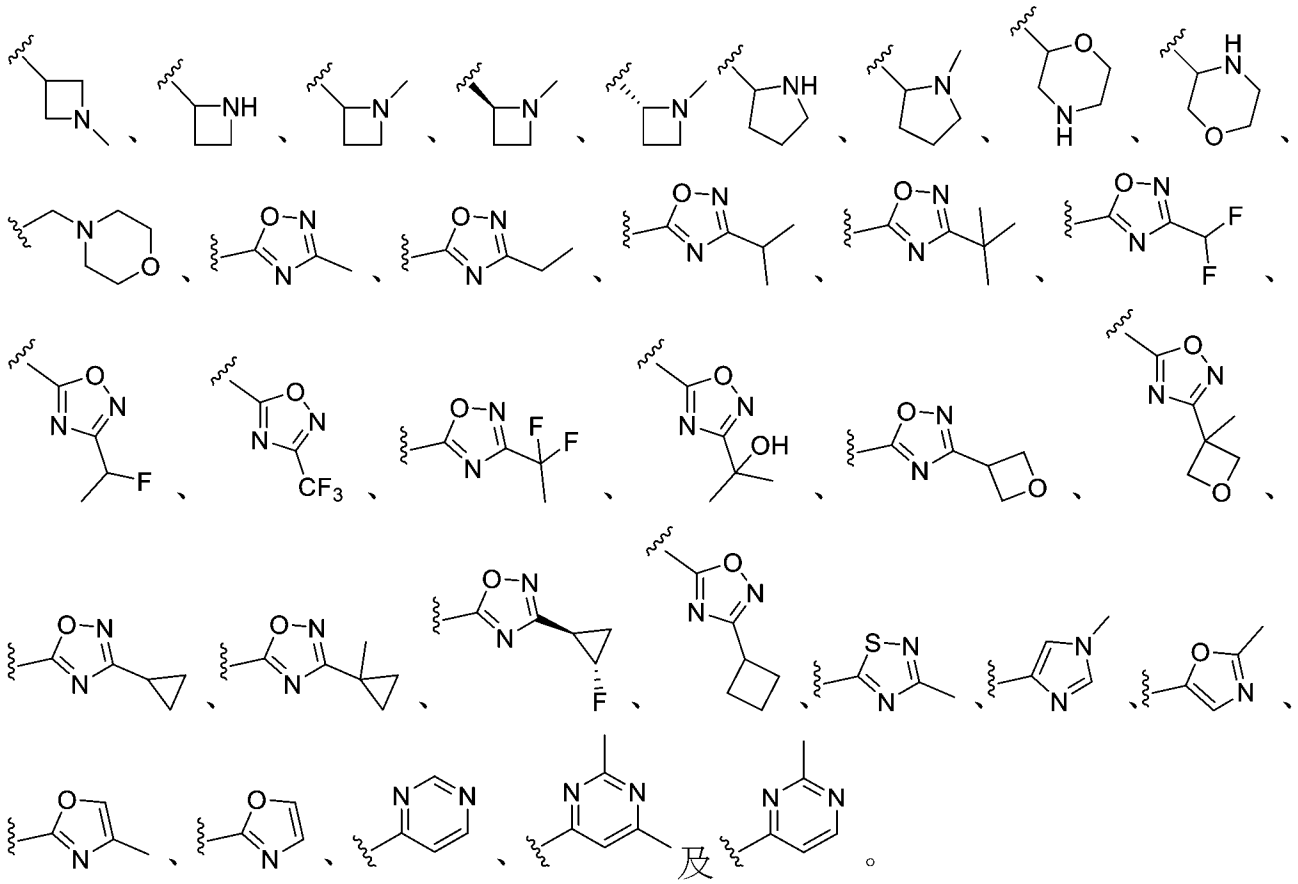
【0420】 實施例 324.如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 208 中任一項之化合物，其中 R^{18} 為 H。

【0421】 實施例 325.如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 208 中任一項之化合物，其中 R^{18} 不為 H。

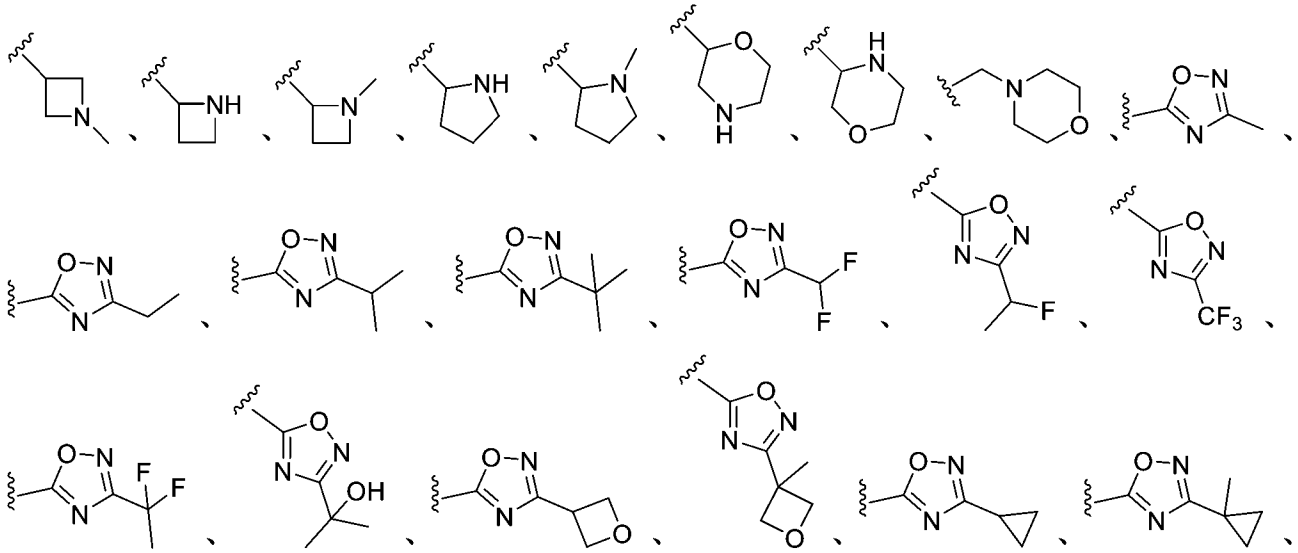
【0422】 實施例 326.如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 208 中任一項之化合物，其中 R^{18} 係選自由以下組成之群：氫、-COOH、-C(O)OCH_3、-C(O)OCH_2CH_3、-C(O)$OCH(CH_3)_2$、-C(O)$N(CH_3)_2$、-C(O)-環丙基、-CH_2OCH_3、-$CH_2N(CH_3)_2$、-$S(O)_2CH_3$、-$S(O)_2CH_2CH_3$、-$S(O)_2$-環丙基、  、  、  、  、

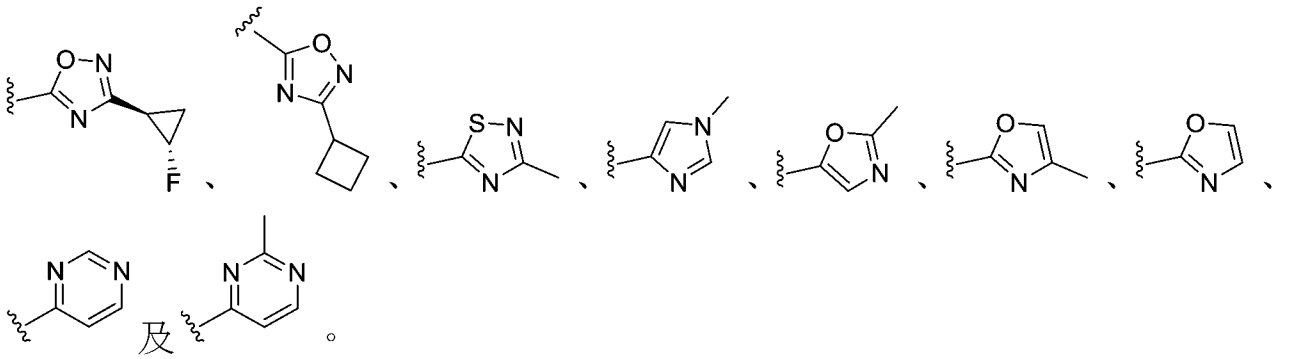


【0423】 實施例 327.如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 208 中任一項之化合物，其中 R^{18} 係選自由以下組成之群：氫、-COOH、$-C(O)OCH_3$、$-C(O)OCH_2CH_3$、$-C(O)OCH(CH_3)_2$、$-C(O)N(CH_3)_2$、-C(O)-環丙基、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2N(CH_3)_2$、$-S(O)_2CH_3$、$-S(O)_2CH_2CH_3$、$-S(O)_2$-環丙基、



【0424】　實施例 328.如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 208 中任一項之化合物，其中 R^{18} 係選自由以下組成之群：氫、-COOH、-C(O)OCH_3、-C(O)OCH_2CH_3、-C(O)$OCH(CH_3)_2$、-C(O)$N(CH_3)_2$、-C(O)-環丙基、-CH_2OCH_3、-$CH_2N(CH_3)_2$、-$S(O)_2CH_3$、-$S(O)_2CH_2CH_3$、-$S(O)_2$-環丙基、





【0425】 實施例 329.如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 208 中任一項之化合物，其中 R^{18} 係選自由氫、-COOH、$-C(O)OCH_3$、$-C(O)OCH_2CH_3$、$-C(O)OCH(CH_3)_2$、$-C(O)N(CH_3)_2$、-C(O)-環丙基、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2N(CH_3)_2$、$-S(O)_2CH_3$、$-S(O)_2CH_2CH_3$、$-S(O)_2$-環丙基、噁唑基及 4-甲基噁唑基組成之群。

【0426】 實施例 330.如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 208 中任一項之化合物，其中 R^{18} 不為氫。

【0427】 實施例 331.如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 208 中任一項之化合物，其中 R^{18} 為$-C(O)OCH_3$。

【0428】 實施例 332.如實施例 1 至 63、66 至 84 及 86 至 331 中任一項之化合物，其中該化合物之該$-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$部分中之雙鍵呈 *E* 構型。

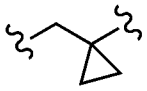
【0429】 實施例 333.如實施例 1 至 60 中任一項之化合物，其中 R^2 為 R^{2d}。

【0430】 實施例 334.如實施例 1 至 60、66 至 84、86 至 114 及 116 至 333 中任一項之化合物，其中 R^{2d} 為$-NR^{24}R^{25}$。

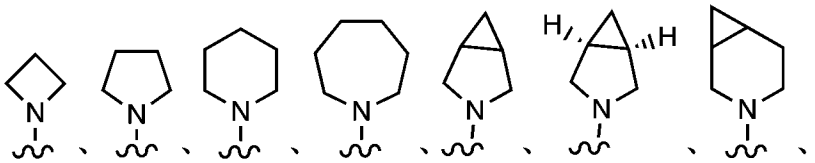
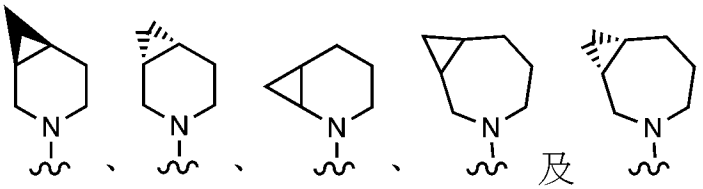
【0431】 實施例 335.如實施例 1 至 60、66 至 84、86 至 114 及 116 至 334 中任一項之化合物，其中 R^{24} 為甲基或乙基。

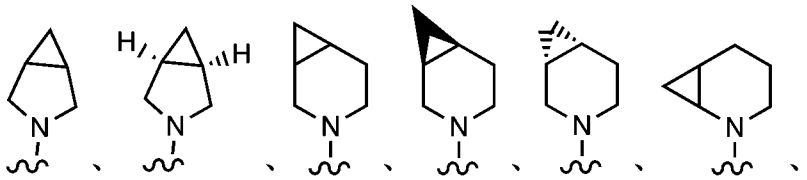
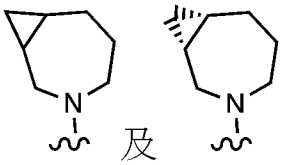
【0432】 實施例 336.如實施例 1 至 60、66 至 84、86 至 114 及 116 至 334 中任一項之化合物，其中 R^{24} 為甲基。

【0433】 實施例 337.如實施例 1 至 60、66 至 84、86 至 114 及 116 至 336 中任一項之化合物，其中 R^{25} 為$-(C_1$-C_4 伸烷基$)-C(O)CH=CHR^{26}$。

【0434】 實施例 338.如實施例 1 至 60、66 至 84、86 至 114 及 116 至 337 中任一項之化合物，其中 R^{25} 之該 C_1-C_4 伸烷基係選自由-CH_2-、-CH_2CH_2-、-$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_4$-、-$CH_2CH(CH_3)$-及  組成之群。

【0435】 實施例 339.如實施例 1 至 60、66 至 84、86 至 114 及 116 至 334 中任一項之化合物，其中 R^{24} 及 R^{25} 與其所連接之氮一起形成包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-8 員飽和雜環基，其中該 4-8 員飽和雜環基經-(C_0-C_2 伸烷基)-C(O)CH=CHR^{26} 取代，且其中該 4-8 員飽和雜環基進一步視情況經 C_1-C_4 烷基取代。

【0436】 實施例 340.如實施例 1 至 60、66 至 84、86 至 114、116 至 334 及 339 中任一項之化合物，其中 R^{24} 及 R^{25} 與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員飽和雜環基係選自由以下組成之群：  、  及。

【0437】 實施例 341.如實施例 1 至 60、66 至 84、86 至 114、116 至 334 及 339 中任一項之化合物，其中 R^{24} 及 R^{25} 與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員飽和雜環基係選自由以下組成之群：  、  及。

【0438】 實施例 342.如實施例 1 至 60、66 至 84、86 至 114、116 至 334 及 339 至 341 中任一項之化合物，其中 R^{24} 及 R^{25} 與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員

飽和雜環基未經 C_1-C_4 烷基取代。

【0439】 實施例 343. 如實施例 1 至 60、66 至 84、86 至 114、116 至 334 及 339 至 341 中任一項之化合物，其中 R^{24} 及 R^{25} 與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員飽和雜環基經甲基取代。

【0440】 實施例 344. 如實施例 1 至 60、66 至 84、86 至 114、116 至 334 及 339 至 343 中任一項之化合物，其中該-(C_0-C_2 伸烷基)-C(O)CH=CHR^{26} 基團之該 C_0-C_2 伸烷基係選自一鍵及亞甲基。

【0441】 實施例 345. 如實施例 1 至 60、66 至 84、86 至 114、116 至 334 及 339 至 343 中任一項之化合物，其中該-(C_0-C_2 伸烷基)-C(O)CH=CHR^{26} 基團之該 C_0-C_2 伸烷基為一鍵。

【0442】 實施例 346. 如實施例 1 至 60、66 至 84、86 至 114 及 116 至 333 中任一項之化合物，其中 R^{2d} 為-C(O)N(R^{27})-(C_1-C_4 伸烷基)-C(O)CH=CHR^{26}。

【0443】 實施例 347. 如實施例 1 至 60、66 至 84、86 至 114、116 至 333 及 335 至 346 中任一項之化合物，其中 R^{27} 為氫。

【0444】 實施例 348. 如實施例 1 至 60、66 至 84、86 至 114、116 至 333 及 335 至 347 中任一項之化合物，其中該-C(O)N(R^{27})-(C_1-C_4 伸烷基)-C(O)CH=CHR^{26} 基團之該 C_1-C_4 伸烷基為亞甲基。

【0445】 實施例 349. 如實施例 1 至 60、66 至 84、86 至 114 及 116 至 333 中任一項之化合物，其中 R^{2d} 為-O-(C_1-C_4 伸烷基)-C(O)CH=CHR^{26}。

【0446】 實施例 350. 如實施例 1 至 60、66 至 84、86 至 114、116 至 333、335 至 345 及 347 至 349 中任一項之化合物，其中該-O-(C_1-C_4 伸烷基)-C(O)CH=CHR^{26} 基團之該 C_1-C_4 伸烷基為亞甲基。

【0447】 實施例 351. 如實施例 1 至 60、66 至 84、86 至 114、116 至 333、335 至 345 及 347 至 350 中任一項之化合物，其中 R^{26} 為氫或甲基。

【0448】 實施例 352.如實施例 1 至 60、66 至 84、86 至 114、116 至 333、335 至 345 及 347 至 350 中任一項之化合物，其中 R^{26} 為氫。

【0449】 實施例 353.如實施例 1 至 60、66 至 84、86 至 114、116 至 333、335 至 345 及 347 至 350 中任一項之化合物，其中 R^{26} 為甲基。

【0450】 實施例 354.如實施例 1 至 60 中任一項之化合物，其中 R^2 為 R^{2e}。

【0451】 實施例 355.如實施例 1 至 61、63、66 至 84、86 至 114、116 至 332 及 334 至 354 中任一項之化合物，其中 R^{28} 係選自由 C_1-C_4 烷基及 C_1-C_4 烷氧基組成之群。

【0452】 實施例 356.如實施例 1 至 61、63、66 至 84、86 至 114、116 至 332 及 334 至 354 中任一項之化合物，其中 R^{28} 係選自由甲基、乙基及-$CH_2CH_2OCH_3$ 組成之群。

【0453】 實施例 357.如實施例 1 至 61、63、66 至 84、86 至 114、116 至 332 及 334 至 354 中任一項之化合物，其中 R^{28} 為甲基或乙基。

【0454】 實施例 358.如實施例 1 至 61、63、66 至 84、86 至 114、116 至 332 及 334 至 354 中任一項之化合物，其中 R^{28} 為甲基。

【0455】 實施例 359.如實施例 1 至 61、63、66 至 84、86 至 114、116 至 332 及 334 至 358 中任一項之化合物，其中 t 為 0 或 1。

【0456】 實施例 360.如實施例 1 至 61、63、66 至 84、86 至 114、116 至 332 及 334 至 358 中任一項之化合物，其中 t 為 1。

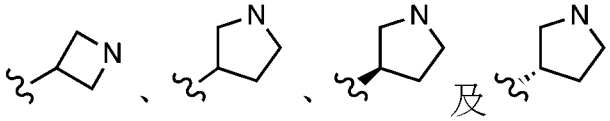
【0457】 實施例 361.如實施例 1 至 61、63、66 至 84、86 至 114、116 至 332 及 334 至 358 中任一項之化合物，其中 t 為 0。

【0458】 實施例 362.如實施例 1 至 61、63、66 至 84、86 至 114、116 至 332 及 334 至 361 中任一項之化合物，其中 R^{30} 為包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-5 員單環飽和雜環基，其中該雜環基之該氮環原子經-C(O)C≡CR^{31} 取

代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及鹵基組成之群的取代基取代。

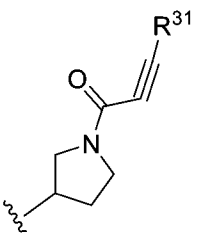
【0459】　實施例 363. 如實施例 1 至 61、63、66 至 84、86 至 114、116 至 332 及 334 至 362 中任一項之化合物，其中 R^{30} 之該雜環基未經進一步取代。

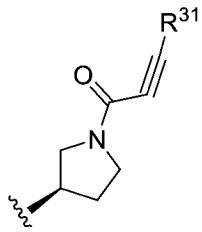
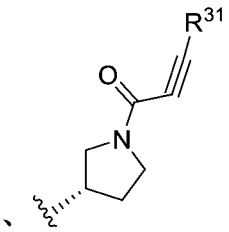
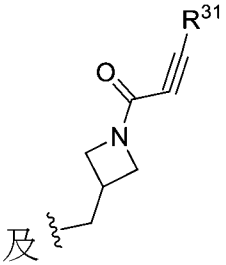
【0460】　實施例 364. 如實施例 1 至 61、63、66 至 84、86 至 114、116 至 332 及 334 至 362 中任一項之化合物，其中 R^{30} 之該雜環基進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及鹵基組成之群的取代基取代。

【0461】　實施例 365. 如實施例 1 至 61、63、66 至 84、86 至 114、116 至 332 及 334 至 362 中任一項之化合物，其中 R^{30} 之該雜環基係選自由以下組成之群：  ，其中該雜環基之該環氮經-C(O)C≡CR^{31} 取代，且該雜環基未經進一步取代，或經一個選自羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及鹵基之取代基取代。

【0462】　實施例 366. 如實施例 365 之化合物，其中 R^{30} 之該雜環基未經進一步取代。

【0463】　實施例 367. 如實施例 365 之化合物，其中 R^{30} 之該雜環基進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 氰基烷基及鹵基組成之群的取代基取代。

【0464】　實施例 368. 如實施例 1 至 61、63、66 至 84、86 至 114、116 至 332 及 334 至 367 中任一項之化合物，其中 R^{29} 係選自由以下組成之群：  、


、 
及 
，其中該等氮雜環丁烷及吡咯啶基團未經進一步取代，或經一個選自羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及鹵基之取代基取代。

【0465】 實施例 369. 如實施例 368 之化合物，其中該等氮雜環丁烷及吡咯啶基團未經進一步取代。

【0466】 實施例 370. 如實施例 368 之化合物，其中該等氮雜環丁烷及吡咯啶基團進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 氰基烷基及鹵基組成之群的取代基取代。

【0467】 實施例 371. 如實施例 1 至 61、63、66 至 84、86 至 114、116 至 332 及 334 至 370 中任一項之化合物，其中 v 為 1。

【0468】 實施例 372. 如實施例 1 至 61、63、66 至 84、86 至 114、116 至 332 及 334 至 370 中任一項之化合物，其中 v 為 2。

【0469】 實施例 373. 如實施例 1 至 61、63、66 至 84、86 至 114、116 至 332 及 334 至 372 中任一項之化合物，其中 p 為 0 或 1。

【0470】 實施例 374. 如實施例 1 至 61、63、66 至 84、86 至 114、116 至 332 及 334 至 372 中任一項之化合物，其中 p 為 0。

【0471】 實施例 375. 如實施例 1 至 61、63、66 至 84、86 至 114、116 至 332 及 334 至 372 中任一項之化合物，其中 p 為 1。

【0472】 實施例 376. 如實施例 1 至 61、63、66 至 84、86 至 114、116 至 332、334 至 370 及 373 至 375 中任一項之化合物，其中 R^{31} 係選自由 $-CH_2-NR^{32}R^{33}$ 及 $-(CH_2)_p-R^{36}$ 組成之群。

【0473】 實施例 377.如實施例 1 至 61、63、66 至 84、86 至 114、116 至 332 及 334 至 376 中任一項之化合物，其中 R^{32} 及 R^{33} 係獨立地選自甲基及乙基。

【0474】 實施例 378.如實施例 1 至 61、63、66 至 84、86 至 114、116 至 332 及 334 至 370 及 373 至 375 中任一項之化合物，其中 R^{31} 為-$(CH_2)_p$-R^{36}。

【0475】 實施例 379.如實施例 1 至 61、63、66 至 84、86 至 114、116 至 332、334 至 370 及 377 中任一項之化合物，其中 R^{31} 為-CH_2-$NR^{32}R^{33}$。

【0476】 實施例 380.如實施例 1 至 61、63、66 至 84、86 至 114、116 至 332 及 334 至 378 中任一項之化合物，其中 R^{36} 為含有氮原子且視情況含有氧原子作為僅有雜原子之 4-7 員單環雜環，其中該單環雜環經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_6 胺基烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及 C_2-C_3 炔基之取代基取代。

【0477】 實施例 381.如實施例 1 至 61、63、63、66 至 84、86 至 114、116 至 332 及 334 至 378 中任一項之化合物，其中 R^{36} 為含有氮原子作為僅有雜原子之 4-7 員單環雜環，其中該單環雜環經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_6 胺基烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及 C_2-C_3 炔基之取代基取代。

【0478】 實施例 382.如實施例 380 或 381 之化合物，其中 R^{36} 之該單環雜環經 0、1 或 2 個獨立地選自甲基及羥基之取代基取代。

【0479】 實施例 383.如實施例 380 或 381 之化合物，其中 R^{36} 之該單環雜環經甲基之 0、1 或 2 個實例取代。

【0480】 實施例 384.如實施例 380 或 381 之化合物，其中 R^{36} 之該單環雜環經 0 或 1 個獨立地選自甲基及羥基之取代基取代。

【0481】 實施例 385.如實施例 380 或 381 之化合物，其中 R^{36} 之該單環雜環經甲基之 0 或 1 個實例取代。

【0482】　實施例 386.如實施例 384 之化合物，其中 R^{36} 係選自經 0、1 或 2 個獨立地選自甲基及羥基之取代基取代的氮雜環丁烷基、吡咯啶基及嗎啉基。

【0483】　實施例 387.如實施例 385 之化合物，其中 R^{36} 係選自經甲基之 0 或 1 個實例取代之氮雜環丁烷基、吡咯啶基及嗎啉基。

【0484】　實施例 388.如實施例 384 之化合物，其中 R^{36} 為經 0、1 或 2 個獨立地選自甲基及羥基之取代基取代的氮雜環丁烷基。

【0485】　實施例 389.如實施例 385 之化合物，其中 R^{36} 為經甲基之 0 或 1 個實例取代之氮雜環丁烷基。

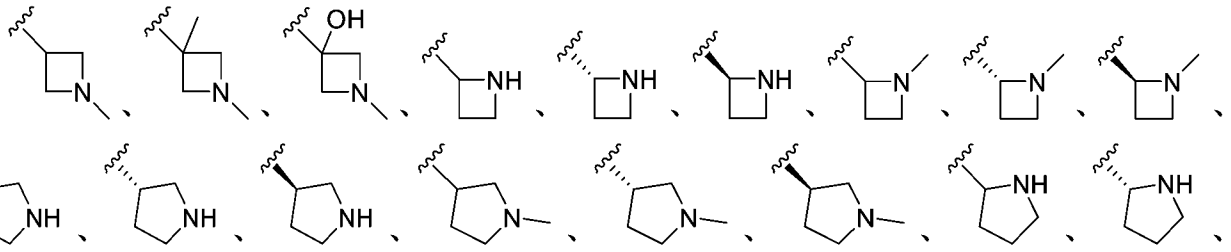
【0486】　實施例 390.如實施例 384 之化合物，其中 R^{36} 為經 0、1 或 2 個獨立地選自甲基及羥基之取代基取代的吡咯啶基。

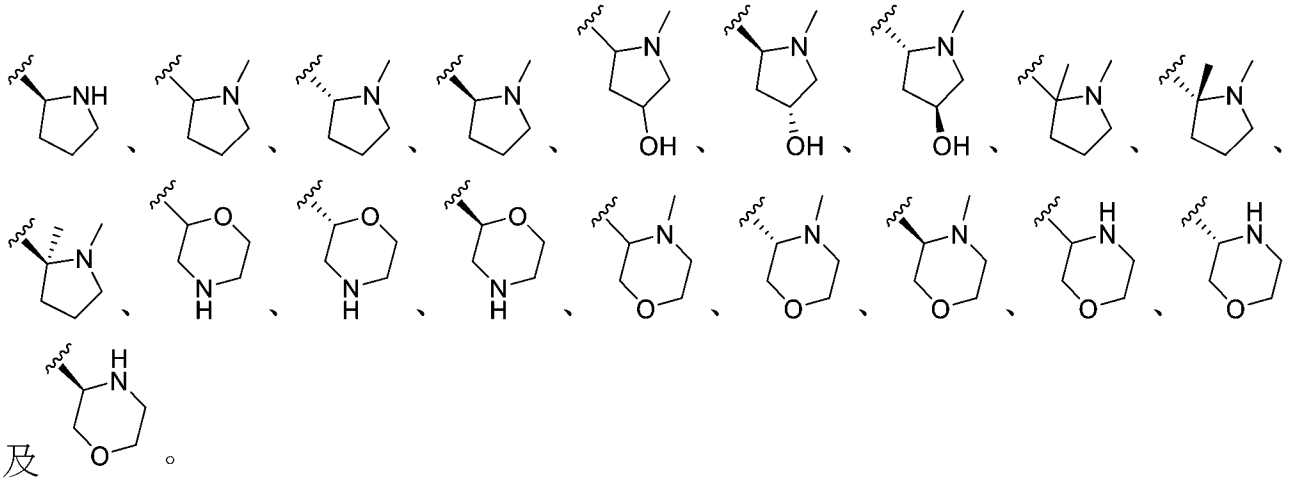
【0487】　實施例 391.如實施例 385 之化合物，其中 R^{36} 為經甲基之 1 或 2 個實例取代之吡咯啶基。

【0488】　實施例 392.如實施例 385 之化合物，其中 R^{36} 為經甲基之 0 或 1 個實例取代之吡咯啶基。

【0489】　實施例 393.如實施例 385 之化合物，其中 R^{36} 為經甲基之 0 或 1 個實例取代之嗎啉基。

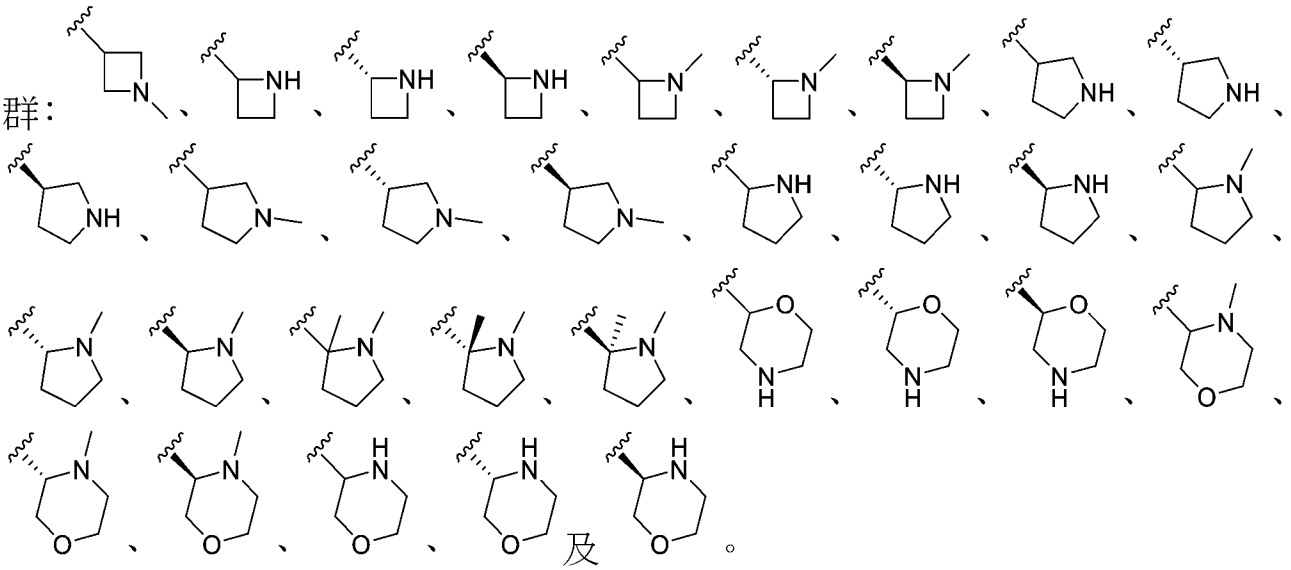
【0490】　實施例 394.如實施例 1 至 61、63、66 至 84、86 至 114、116 至 332、334 至 378 及 380 至 393 中任一項之化合物，其中 R^{36} 之連接點為碳原子。

【0491】　實施例 395.如實施例 394 之化合物，其中 R^{36} 係選自由以下組成之群： 



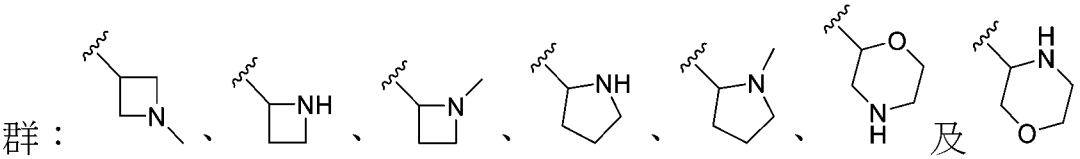
及 。

【0492】 實施例 396.如實施例 394 之化合物，其中 R^{36} 係選自由以下組成之群：



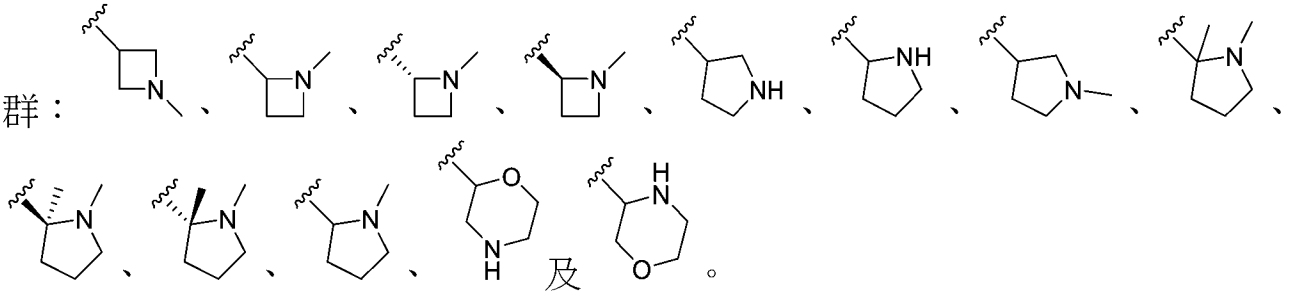
及 。

【0493】 實施例 397.如實施例 394 之化合物，其中 R^{36} 係選自由以下組成之群：



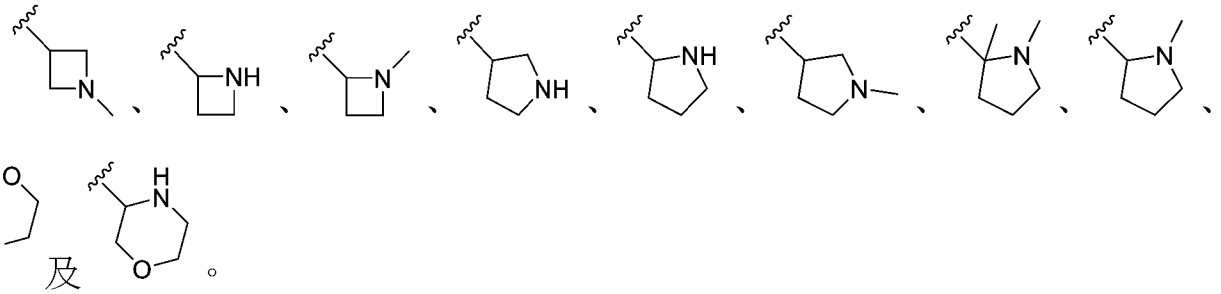
及 。

【0494】 實施例 398.如實施例 394 之化合物，其中 R^{36} 係選自由以下組成之群：



及 。

【0495】 實施例 399.如實施例 394 之化合物，其中 R^{36} 係選自由以下組成之

群：  。

【0496】　實施例 400.如實施例 380 至 399 中任一項之化合物，其中 p 為 0。

【0497】　實施例 401.如實施例 1 至 61、63、66 至 84、86 至 114、116 至 332 及 334 至 378 中任一項之化合物，其中 R^{36} 為含有氮原子及 0、1 或 2 個選自氧及硫(包括二氧化硫)之額外雜原子的 4-10 員雜環，其中該 4-10 員雜環經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_6 胺基烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及 C_2-C_3 炔基之取代基取代。

【0498】　實施例 402.如實施例 401 之化合物，其中 R^{36} 為含有氮原子及 0、1 或 2 個選自氧及硫(包括二氧化硫)之額外雜原子的 4-10 員雜環，其係選自由以下組成之群：4-8 員單環雜環、6-10 員稠合雙環雜環、6-10 員橋聯雜環及 6-10 員螺雜環，各自經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_6 胺基烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及 C_2-C_3 炔基之取代基取代。

【0499】　實施例 403.如實施例 401 之化合物，其中 R^{36} 為經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代的 4-8 員單環雜環：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_6 胺基烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及 C_2-C_3 炔基。

【0500】　實施例 404.如實施例 401 之化合物，其中 R^{36} 為經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代的 6-10 員稠合雙環雜環：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_6 胺基烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及 C_2-C_3 炔基。

【0501】　實施例 405.如實施例 401 之化合物，其中 R^{36} 為經 0、1、2、3 或 4

個獨立地選自以下之取代基取代的 6-10 員橋聯雜環：鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及 C_2-C_3炔基。

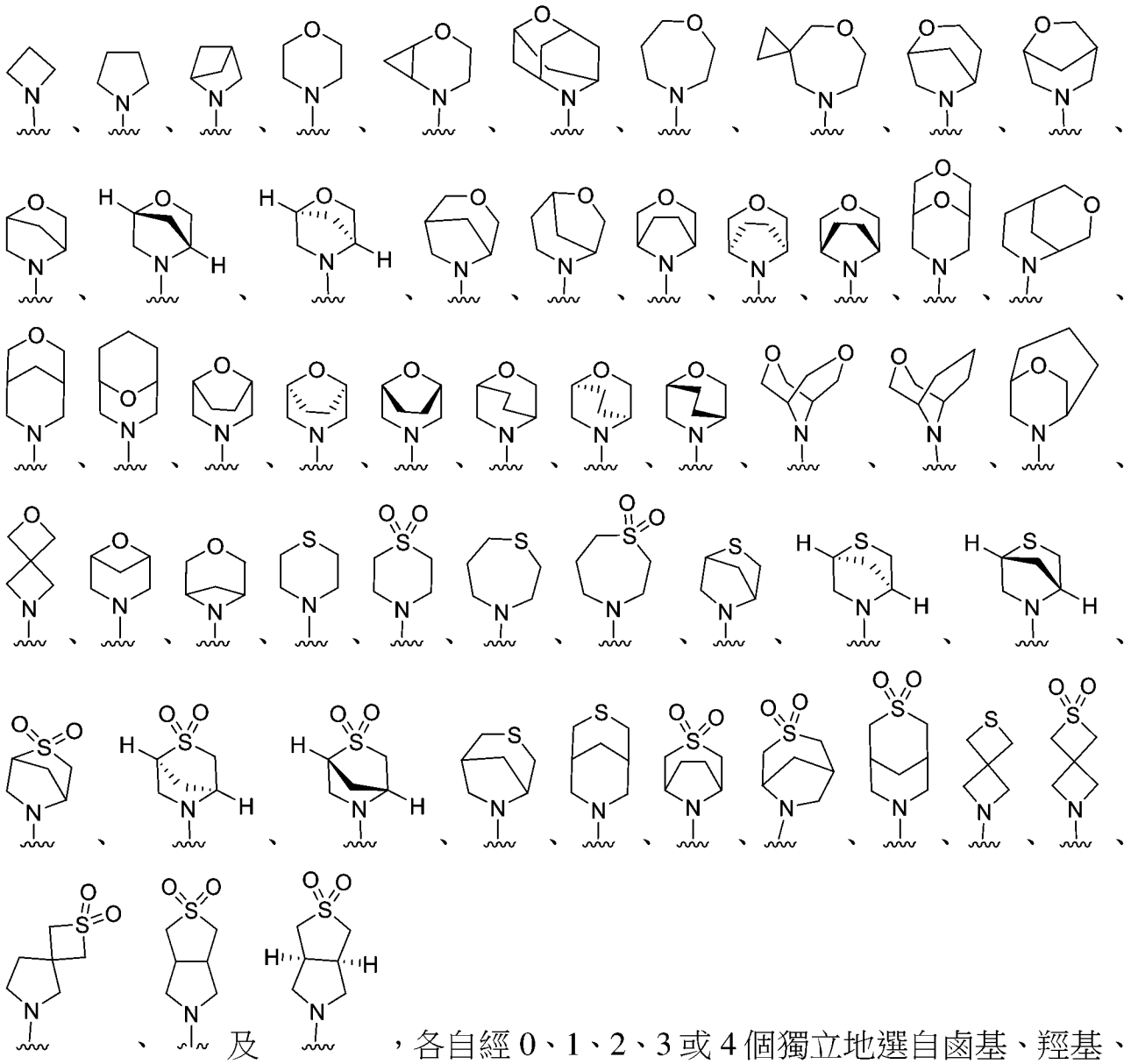
【0502】　實施例 406.如實施例 401 之化合物，其中 R^{36}為經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代的 6-10 員螺雜環：鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及 C_2-C_3炔基。

【0503】　實施例 407.如實施例 401 至 406 中任一項之化合物，其中 R^{36}係選自氮雜環丁烷、吡咯啶、2-氮雜雙環[2.1.1]己烷、嗎啉、2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚烷、1,4-氧雜氮雜環庚烷、2-氧雜-6-氮雜金剛烷、5-氧雜-8-氮雜螺[2.6]壬烷、2-氧雜-6-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、6-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、3-氧雜-6-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、6-氧雜-2-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷、3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、3-氧雜-7-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、3,9-二氧雜-7-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛烷、7-氧雜-2-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、9-氧雜-3-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、6-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.2]壬烷、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷、3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚烷、6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷、硫代嗎啉、硫代嗎啉 1,1-二氧化物、1,4-硫雜氮雜環庚烷、1,4-硫雜氮雜環庚烷 1,1-二氧化物、3-硫雜-6-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、3-硫雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷 3,3-二氧化物、3-硫雜-7-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、3-硫雜-6-氮雜雙環[3.2.1]辛烷 3,3-二氧化物、3-硫雜-7-氮雜雙環[3.3.1]壬烷 3,3-二氧化物、2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷、2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷 2,2-二氧化物、2-硫雜-6-氮雜螺[3.4]辛烷 2,2-二氧化物、2-硫雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷 2,2-二氧化物、2-硫雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷及六氫-1H-噻吩并[3,4-c]吡咯 2,2-二氧化物，各自經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及 C_2-C_3炔基之取代基取代。

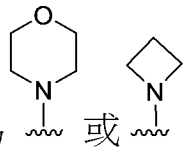
【0504】　實施例 408.如實施例 407 之化合物，其中 R^{36} 為經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代的嗎啉：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_6 胺基烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及 C_2-C_3 炔基。

【0505】　實施例 409.如實施例 401 至 408 中任一項之化合物，其中 R^{36} 之連接點為該雜環之該氮原子。

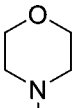
【0506】　實施例 410.如實施例 409 之化合物，其中該 R^{36} 係選自由以下組成之群：



，各自經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_6 胺基烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及 C_2-C_3 炔基之取代基取代。

【0507】　實施例 411.如實施例 410 之化合物，其中 R^{36} 為  或 ，各自經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及 C_2-C_3炔基之取代基取代。

【0508】　實施例 412.如實施例 410 之化合物，其中 R^{36} 為經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代的  ：鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及 C_2-C_3炔基。

【0509】　實施例 413.如實施例 410 之化合物，其中 R^{36} 為經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代的  ：鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及 C_2-C_3炔基。

【0510】　實施例 414.如實施例 401 至 413 中任一項之化合物，其中 R^{36} 之該 4-10 員雜環經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自氟、甲基、乙基、羥基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2N(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$之取代基取代。

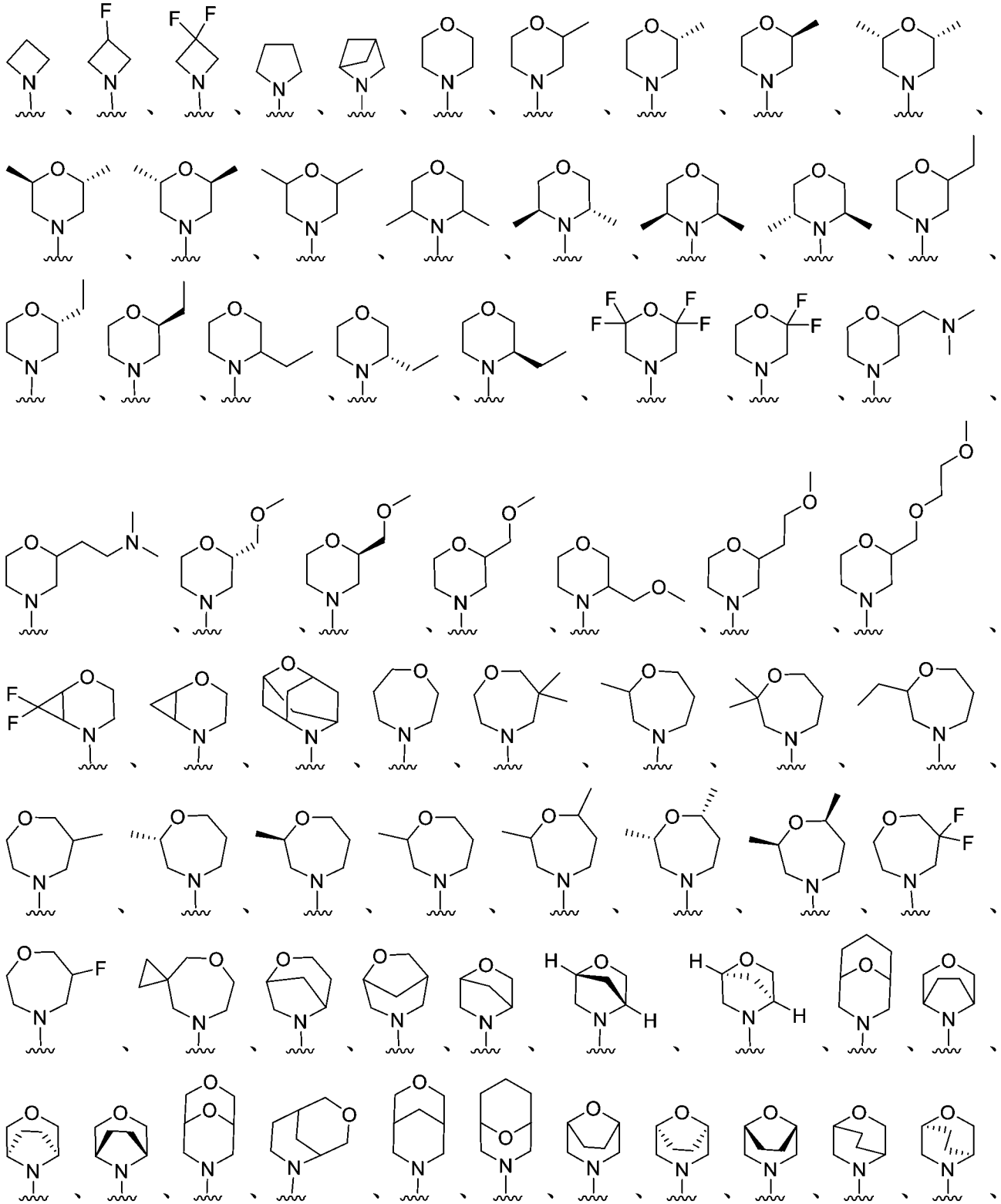
【0511】　實施例 415.如實施例 401 至 413 中任一項之化合物，其中 R^{36} 之該 4-10 員雜環經 0、1 或 2 個獨立地選自氟、甲基、乙基、羥基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2N(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$之取代基取代。

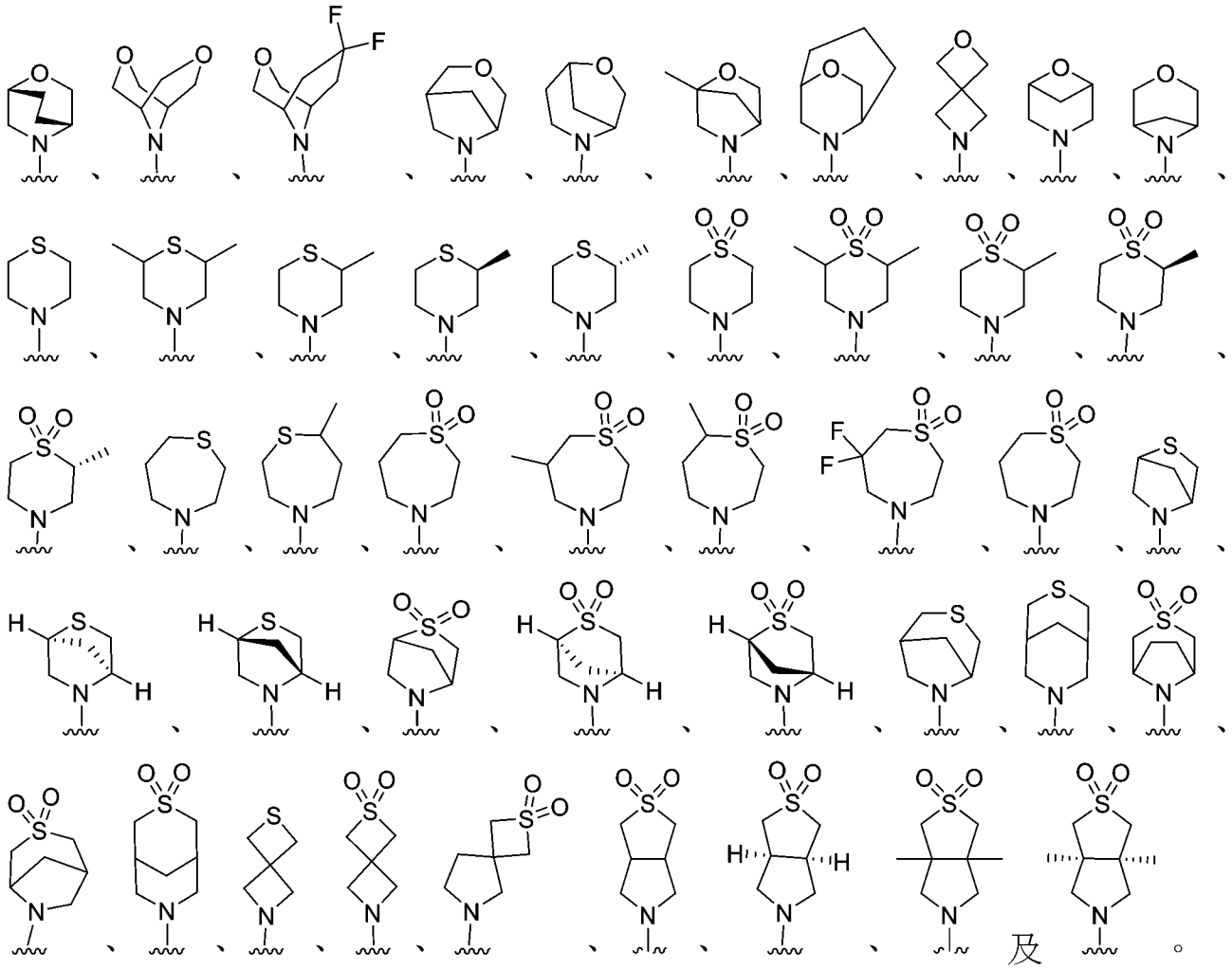
【0512】　實施例 416.如實施例 401 至 413 中任一項之化合物，其中 R^{36} 之該 4-10 員雜環經 0、1 或 2 個獨立地選自氟及甲基之取代基取代。

【0513】　實施例 417.如實施例 401 至 413 中任一項之化合物，其中 R^{36} 之該 4-10 員雜環經氟之 0、1 或 2 個實例取代。

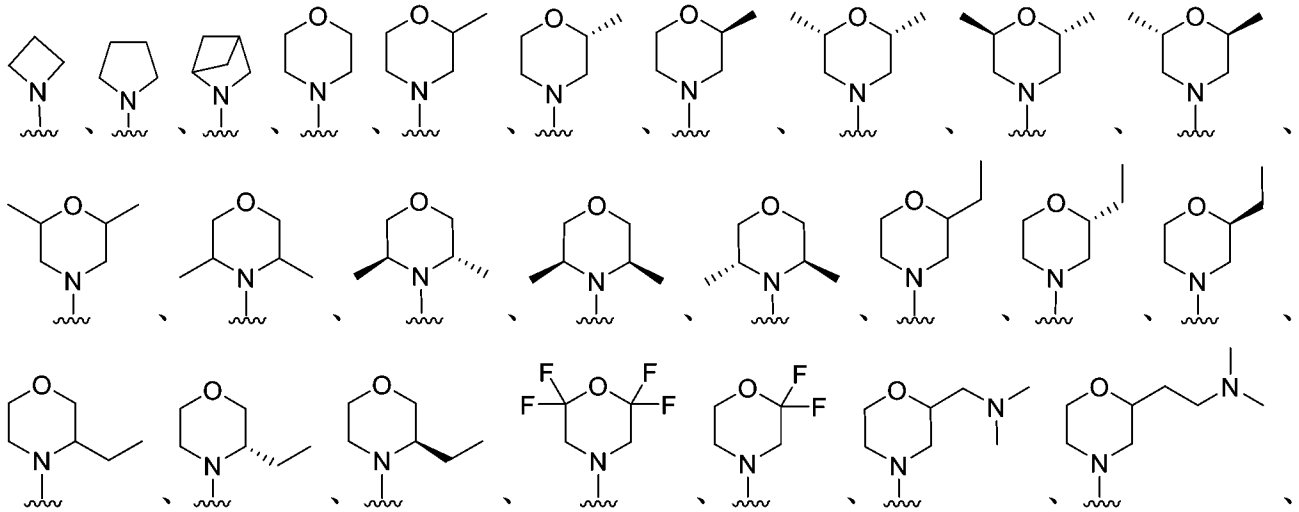
【0514】　實施例 418.如實施例 401 至 413 中任一項之化合物，其中 R^{36} 之該 4-10 員雜環未經取代。

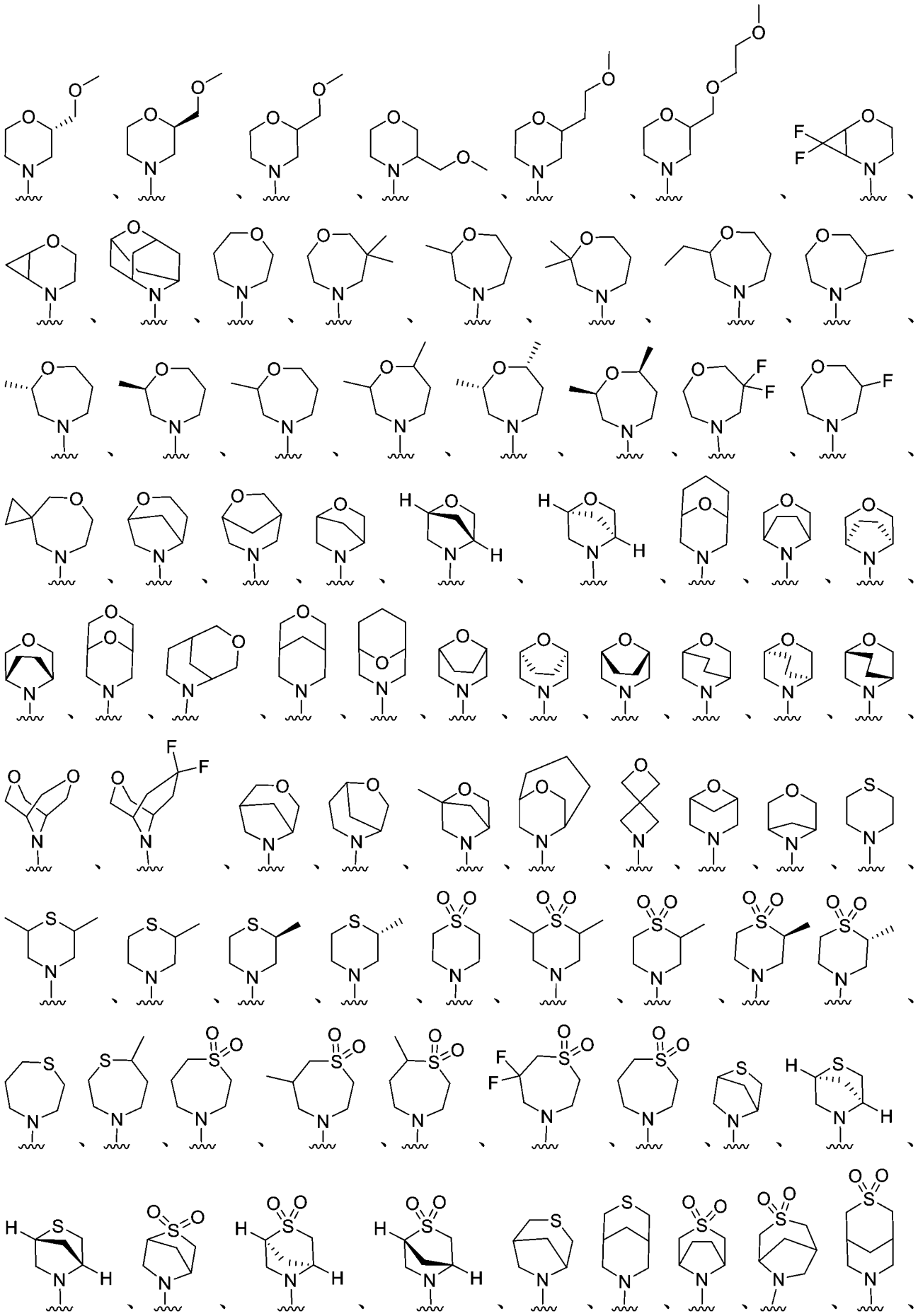
【0515】　實施例 419.如實施例 401 至 410 中任一項之化合物，其中 R^{36} 係選自由以下組成之群：

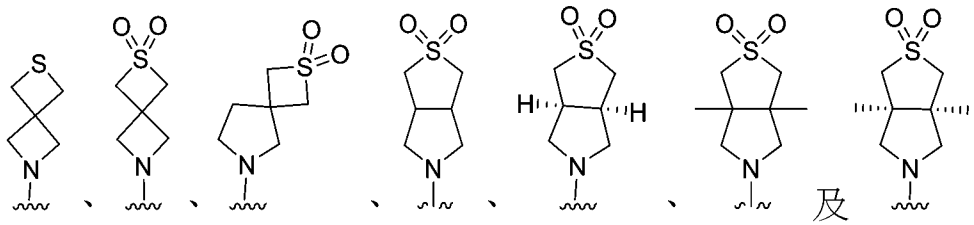




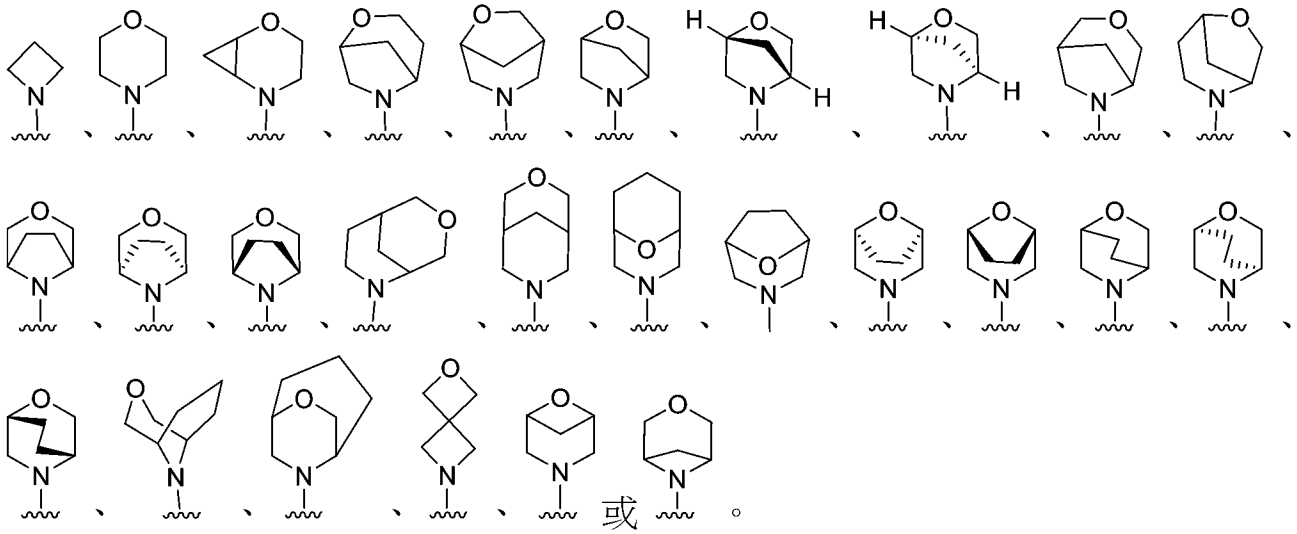
【0516】 實施例 420. 如實施例 401 至 410 中任一項之化合物，其中 R^{36} 係選自由以下組成之群：



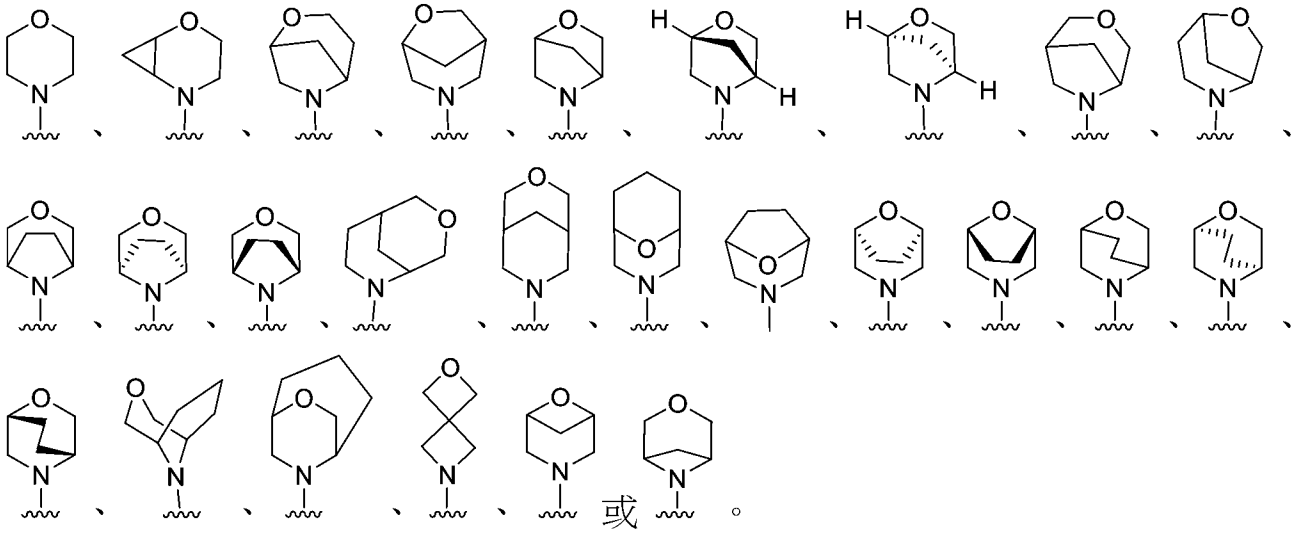



及。

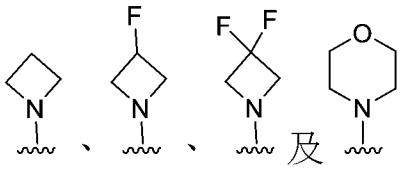
【0517】 實施例 421.如實施例 401 至 410 中任一項之化合物，其中 R^{36} 為未經取代之以下基團：

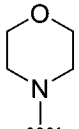
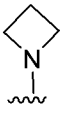

或。

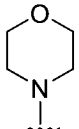
【0518】 實施例 422.如實施例 401 至 410 中任一項之化合物，其中 R^{36} 為未經取代之以下基團：


或。

【0519】 實施例 423.如實施例 401 至 410 中任一項之化合物，其中 R^{36} 係選自由以下組成之群：

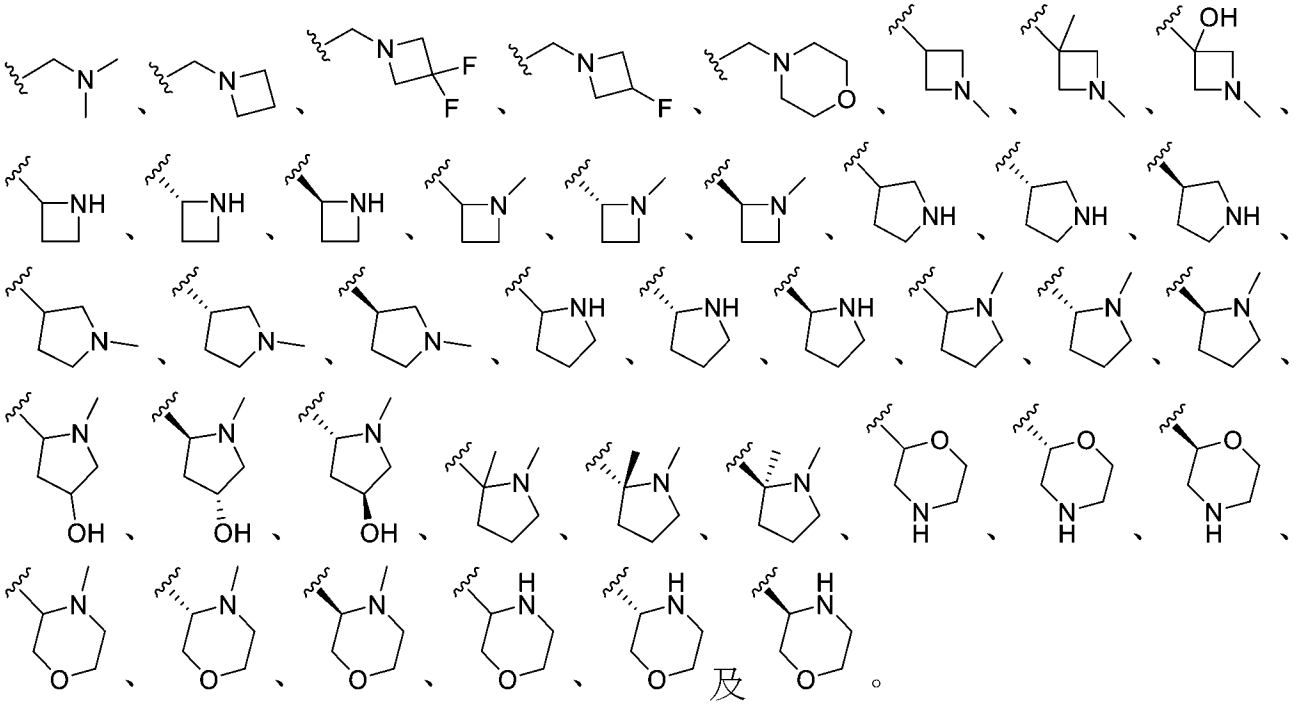

、
、
及
。

【0520】　實施例 424.如實施例 401 至 410 中任一項之化合物，其中 R^{36} 為未經  取代之  或未經取代之  。

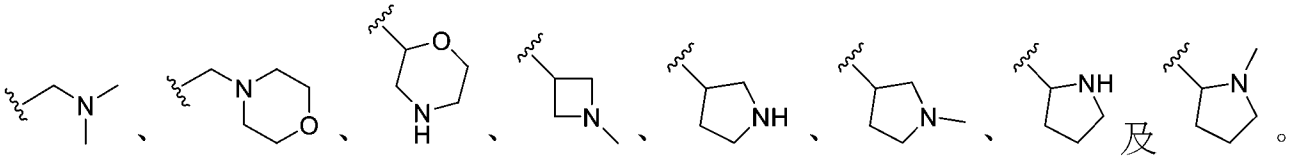
【0521】　實施例 425.如實施例 401 至 410 中任一項之化合物，其中 R^{36} 為未經  取代之  。

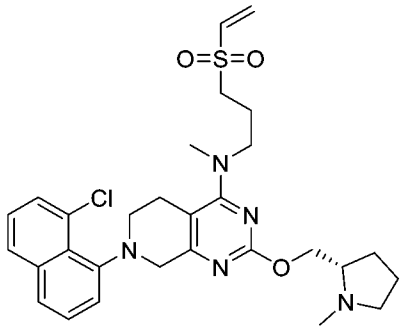
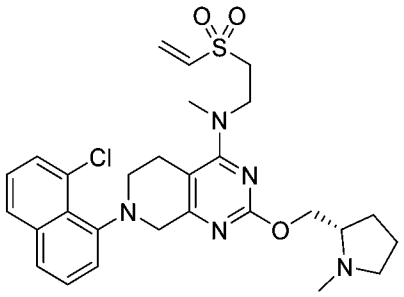
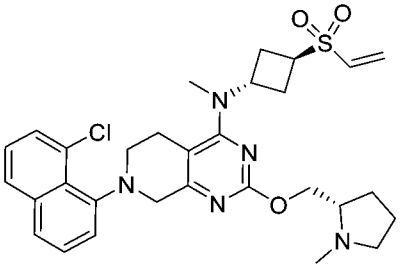
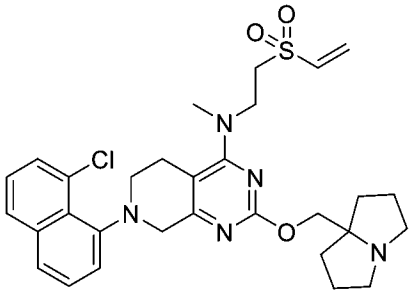
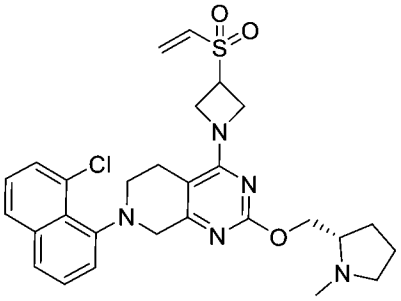
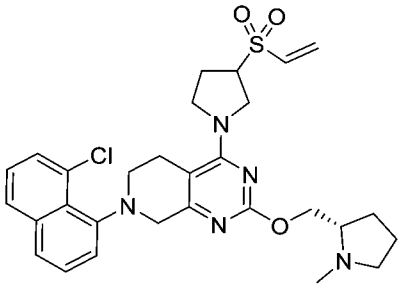
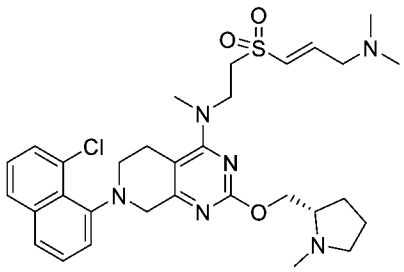
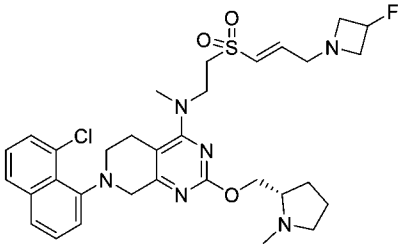
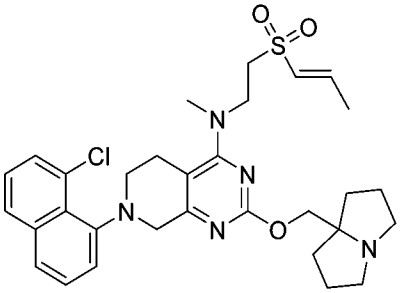
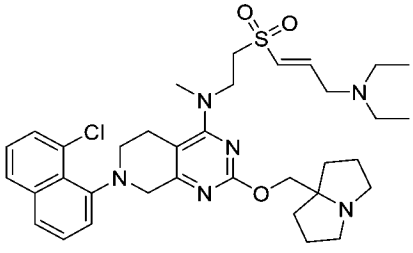
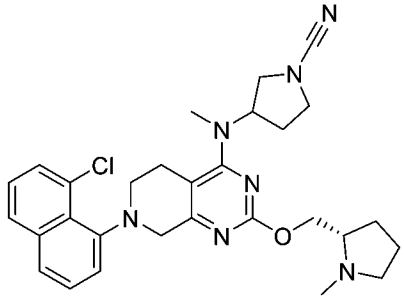
【0522】　實施例 426.如實施例 401 至 425 中任一項之化合物，其中 p 為 1。

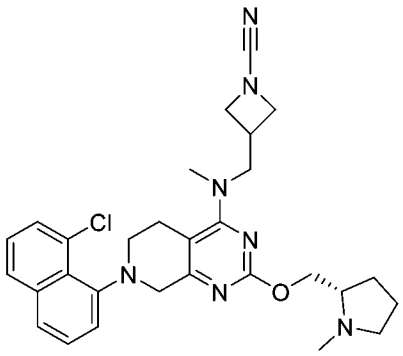
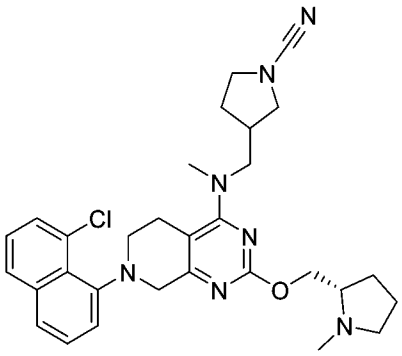
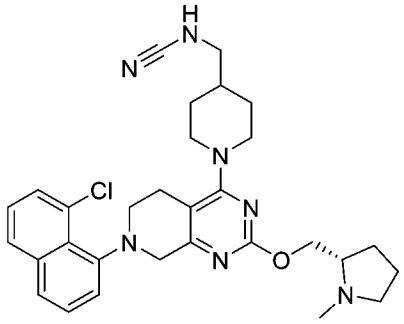
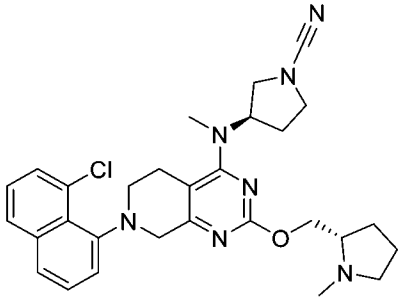
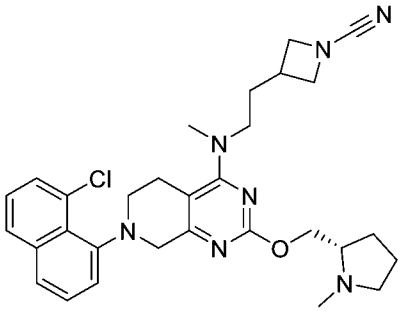
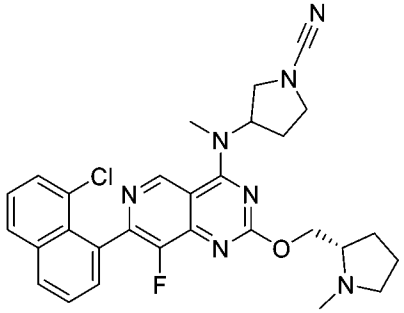
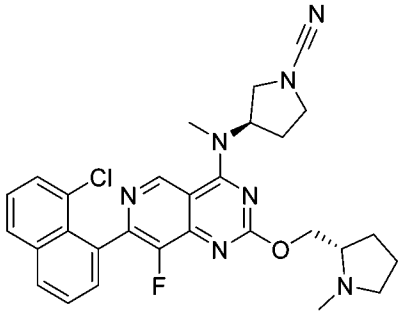
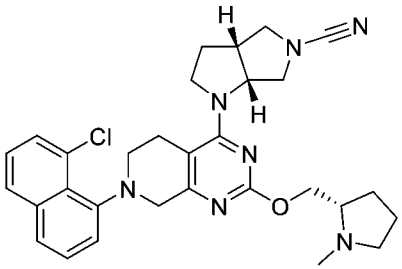
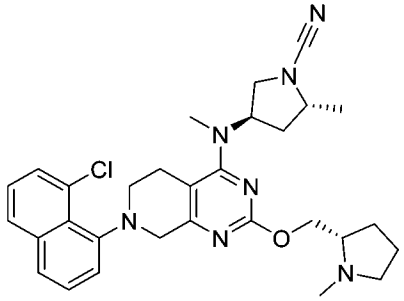
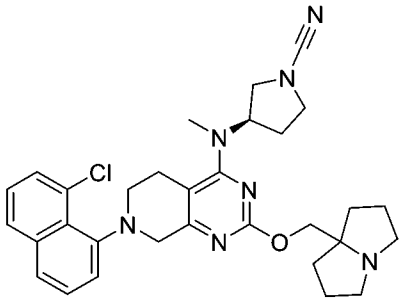
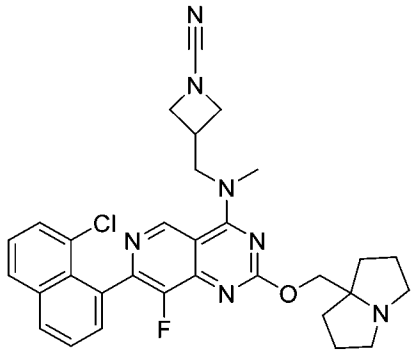
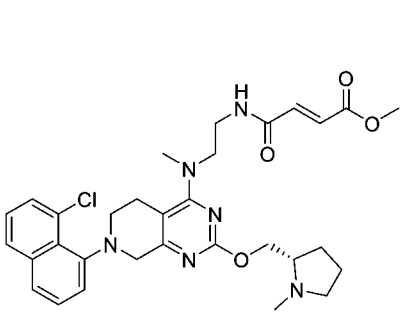
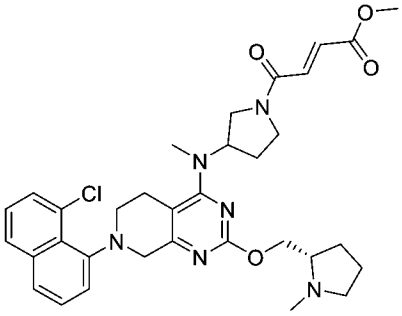
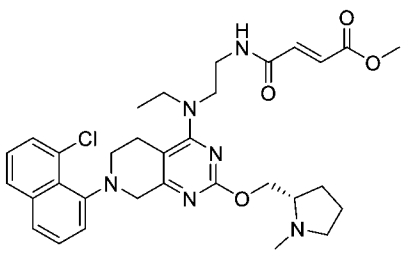
【0523】　實施例 427.如實施例 1 至 61、63、66 至 84、86 至 114、116 至 332 及 334 至 370 中任一項之化合物，其中 R^{31} 係選自由以下組成之群：

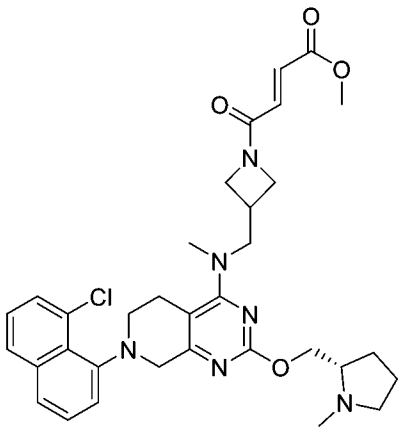
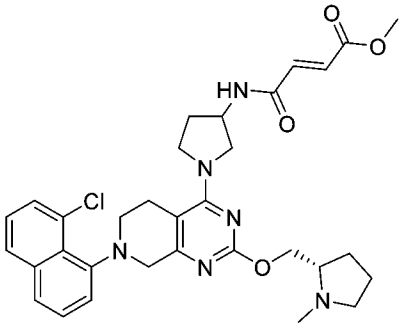
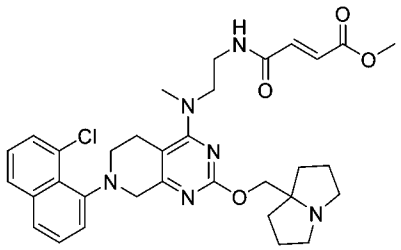
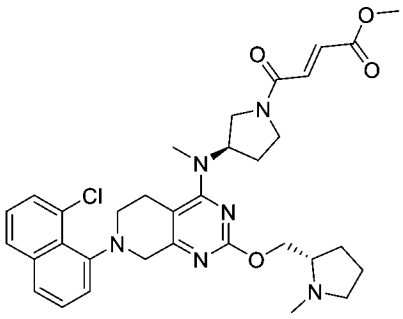
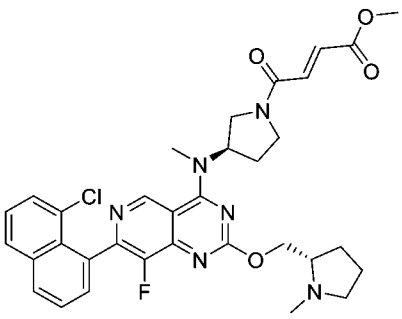
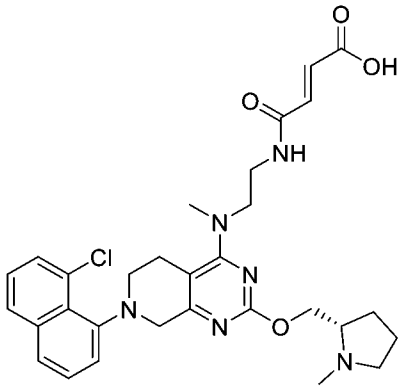
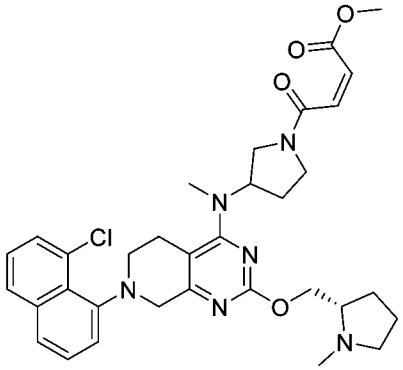
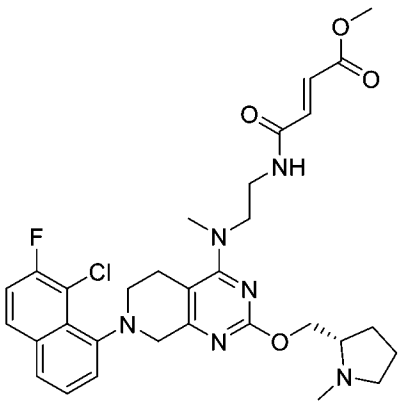
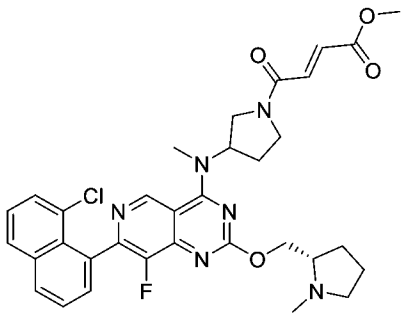
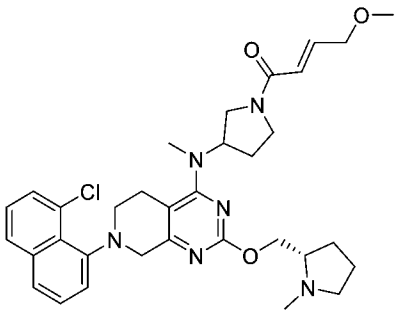
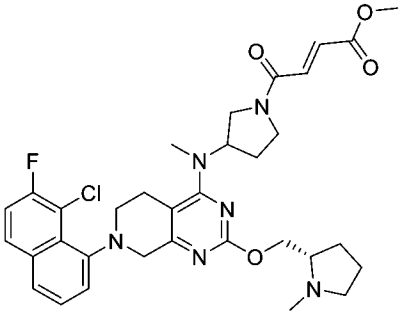
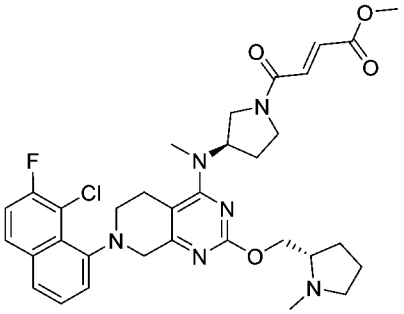


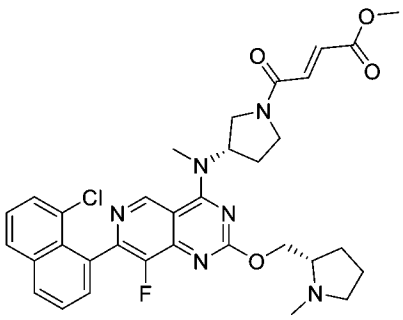
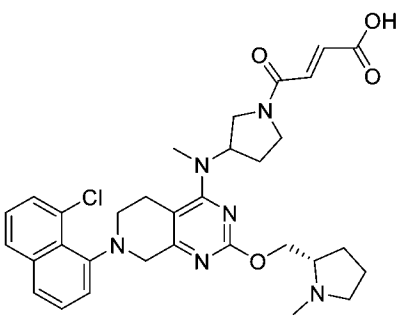
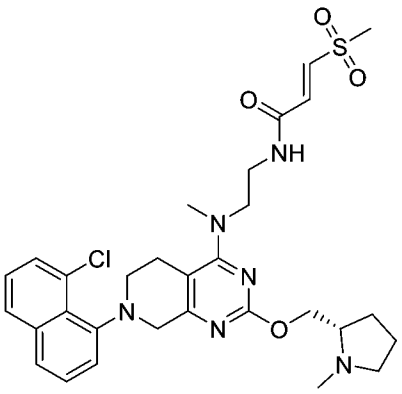
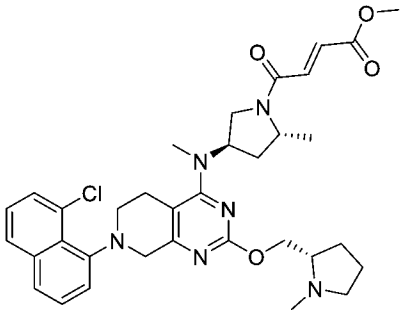
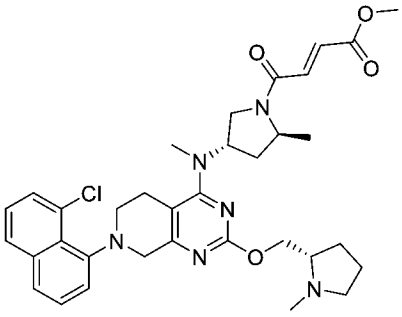
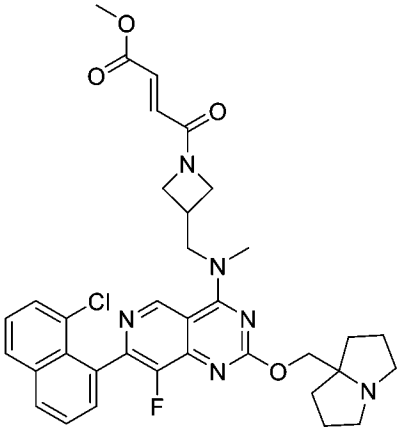
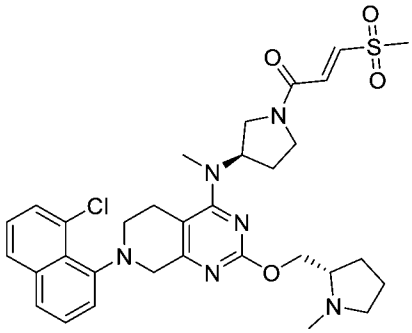
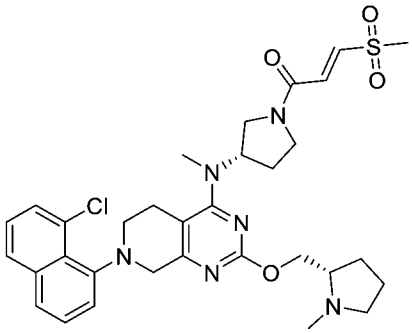
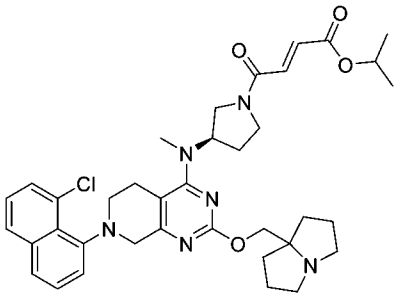
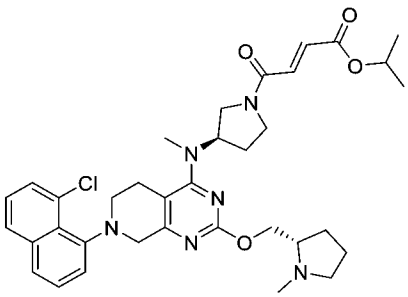
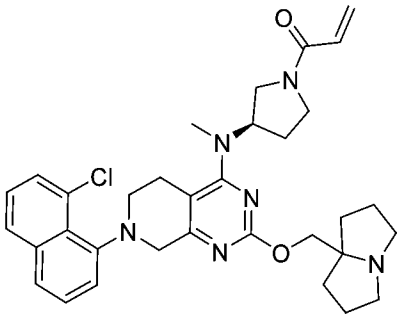
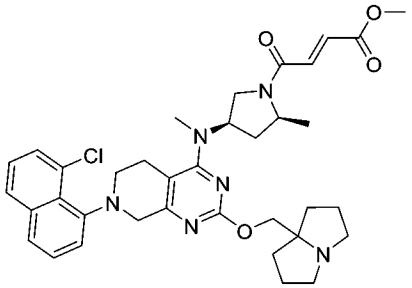
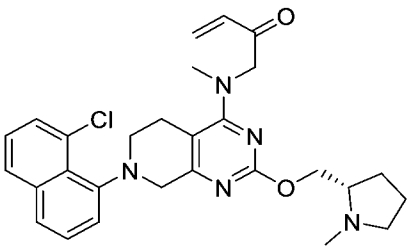
【0524】　實施例 428.如實施例 1 至 61、63、66 至 84、86 至 114、116 至 332 及 334 至 370 中任一項之化合物，其中 R^{31} 係選自由以下組成之群：

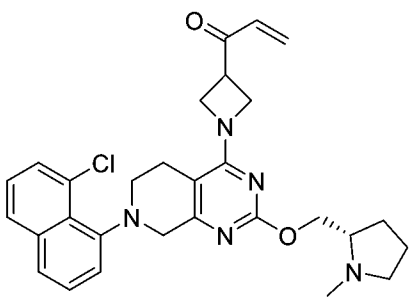
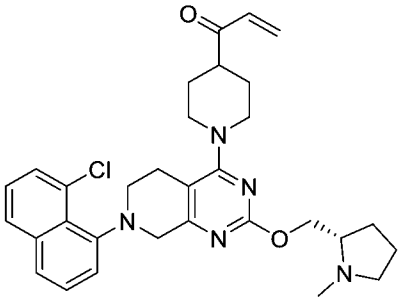
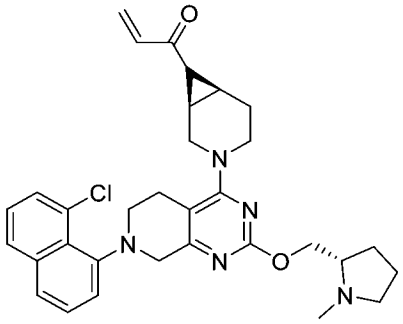
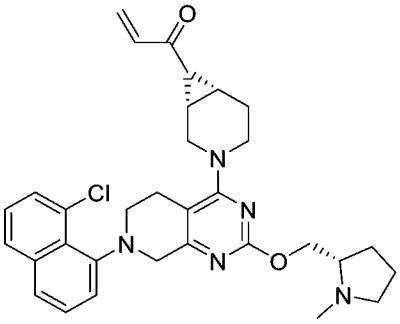
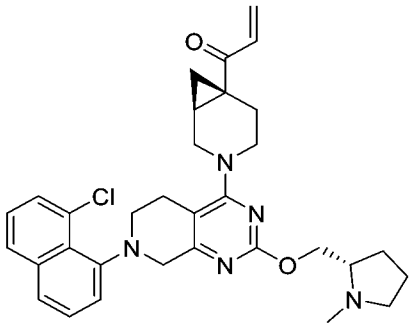
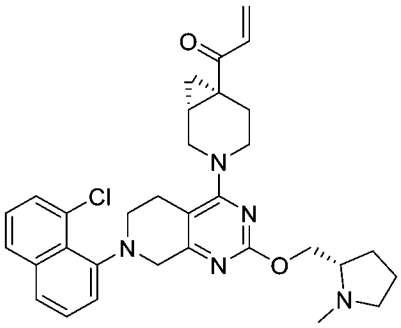
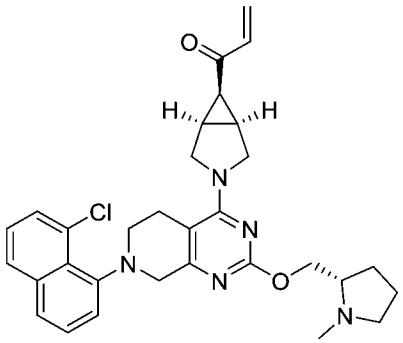
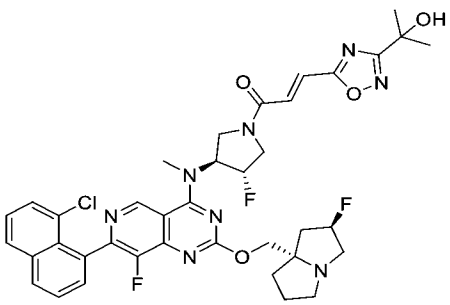
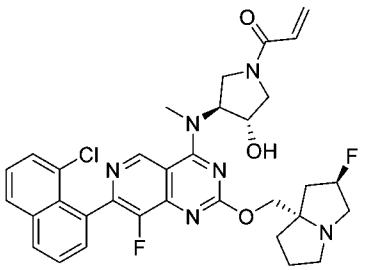
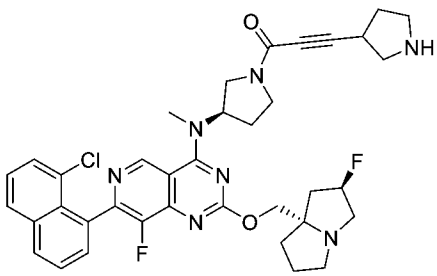


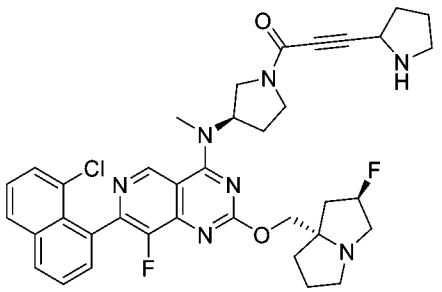
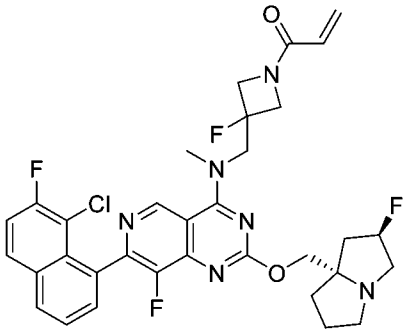
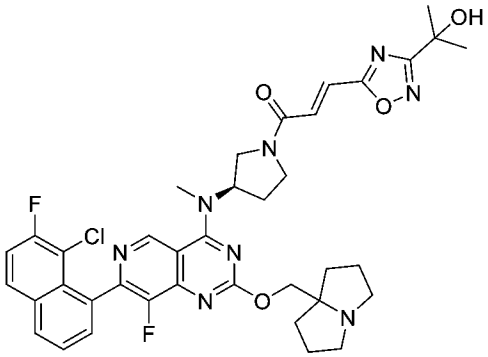
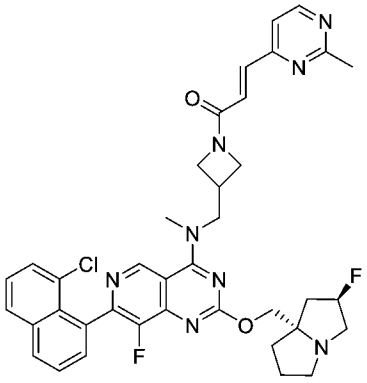
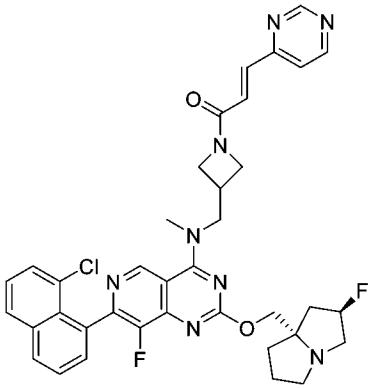
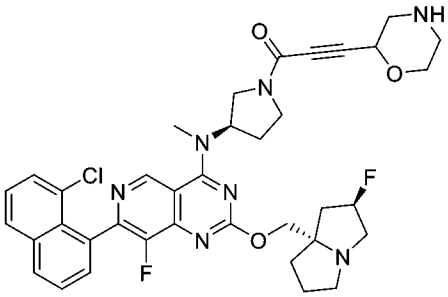
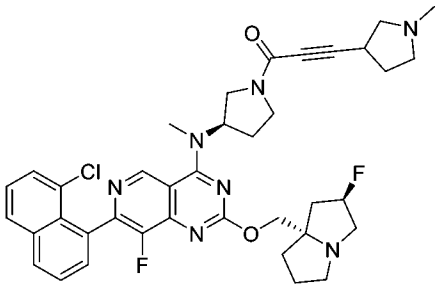
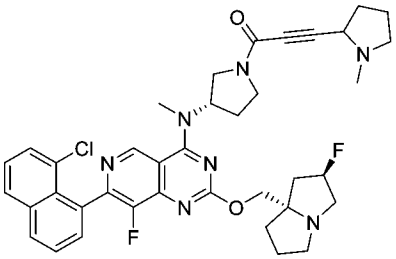
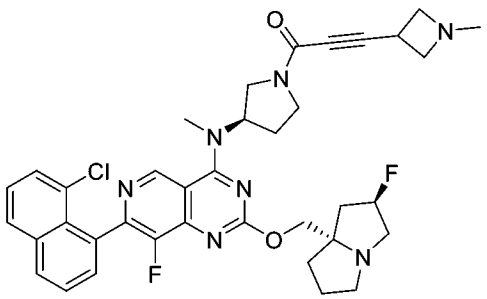
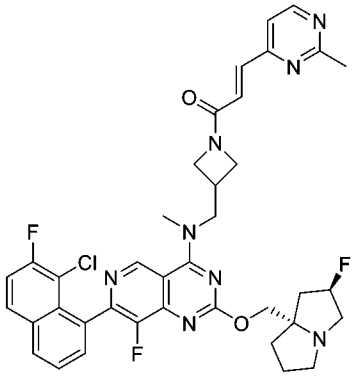
【0525】　實施例 429. 如實施例 1、11 及 18 中任一項之化合物，該化合物係選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、

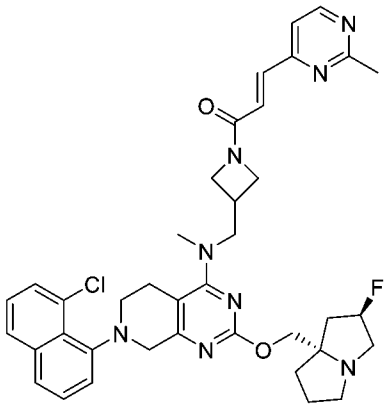
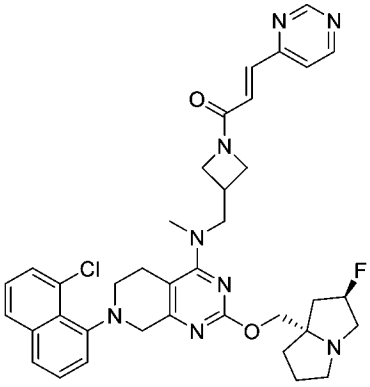
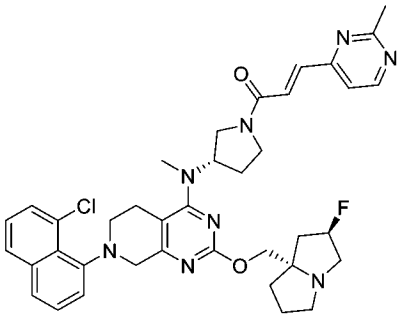
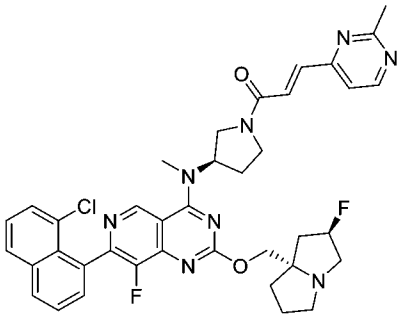
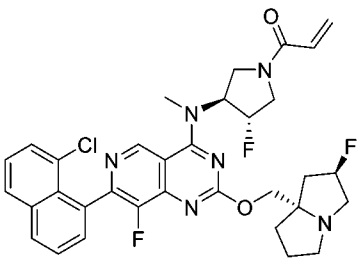
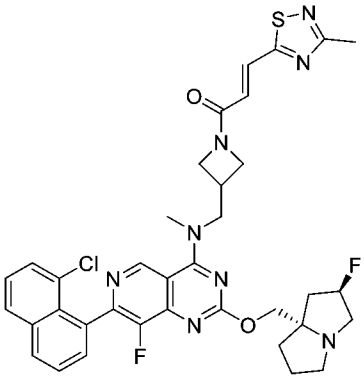
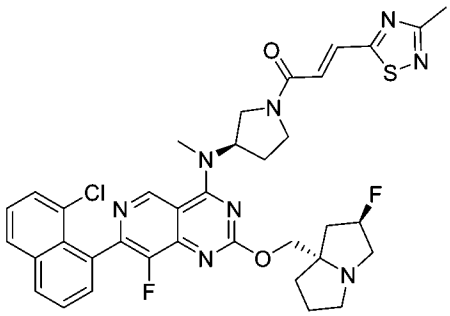
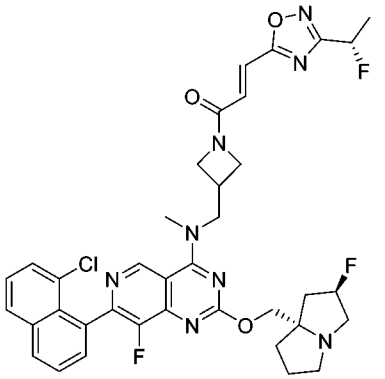
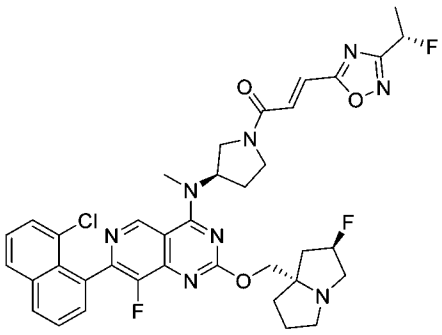
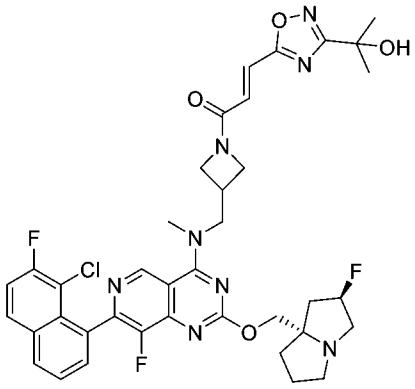

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

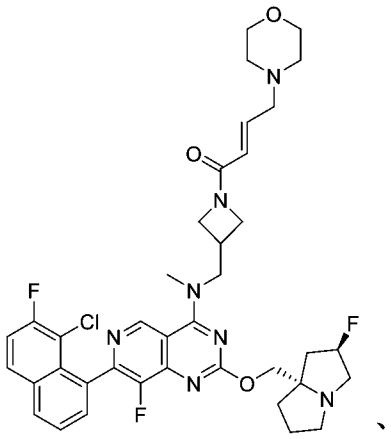
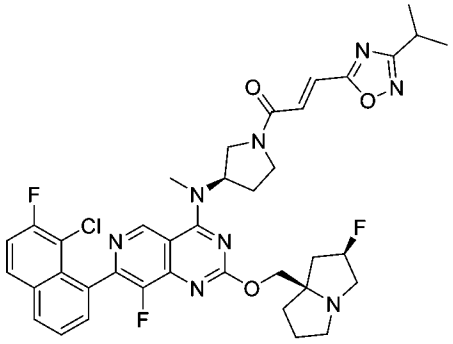
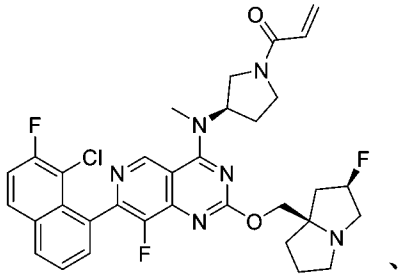
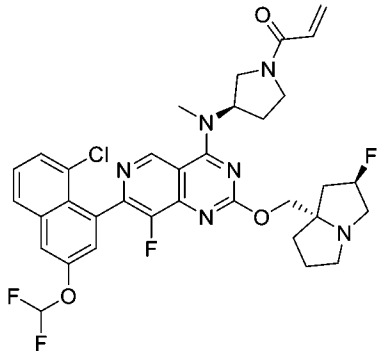
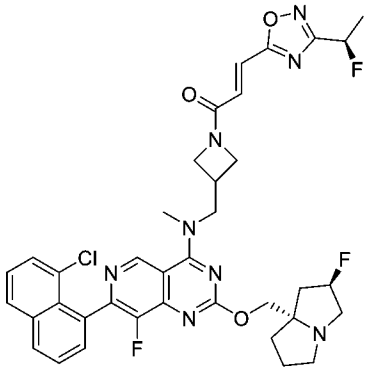
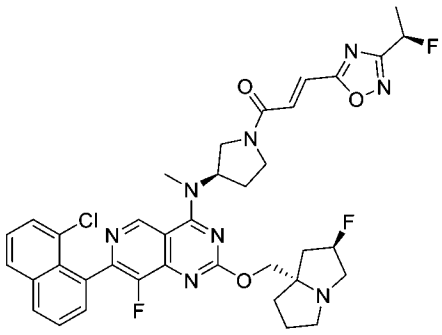
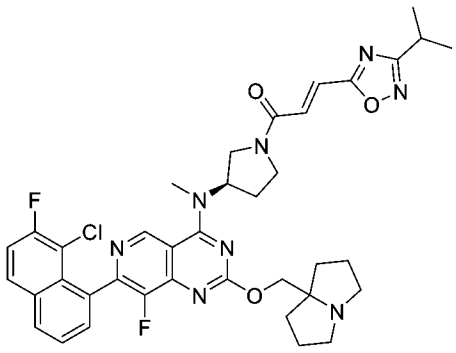
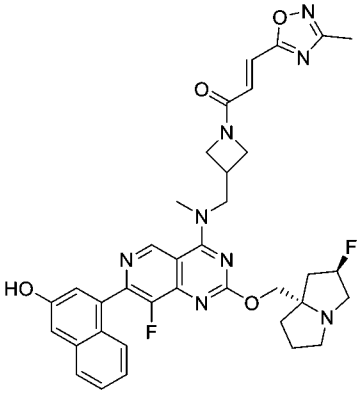
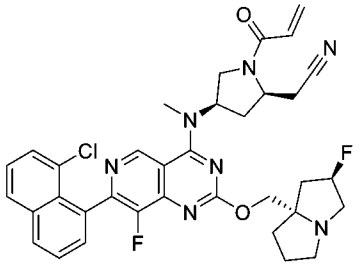
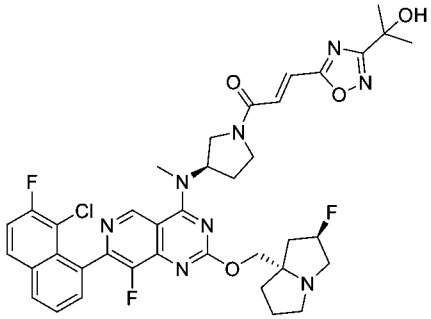
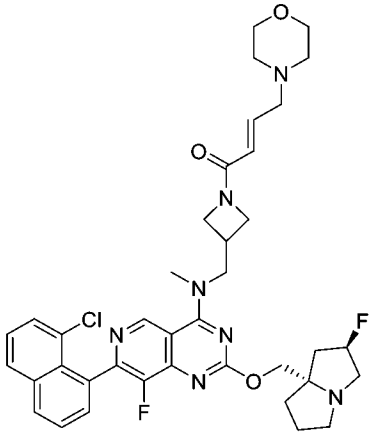
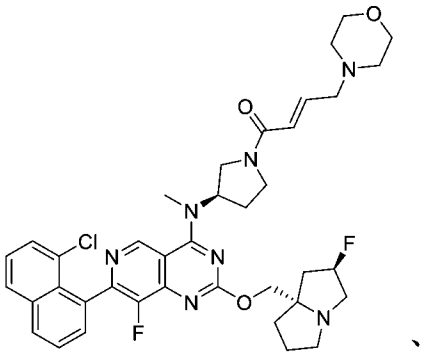

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

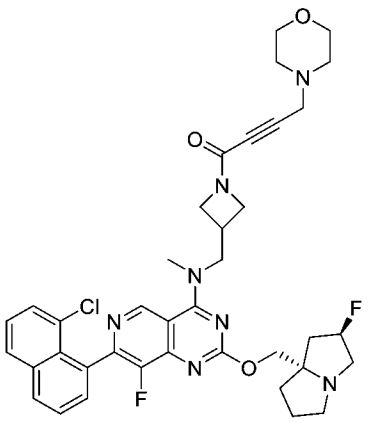
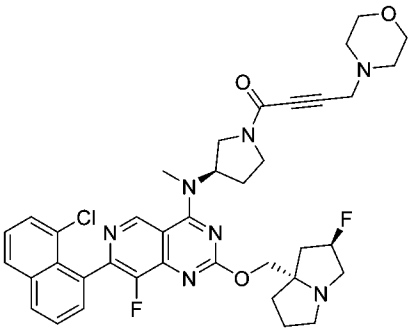
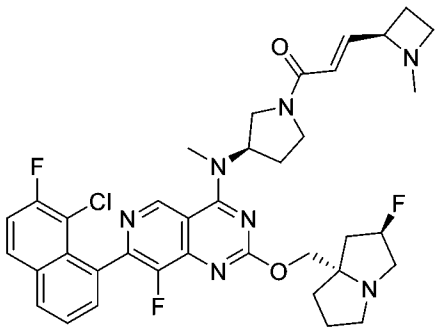
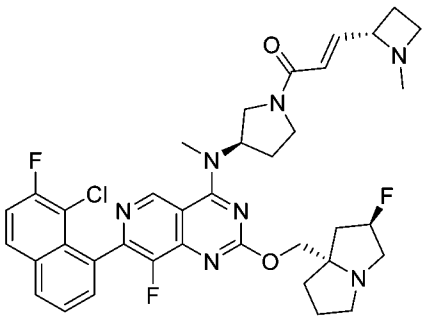
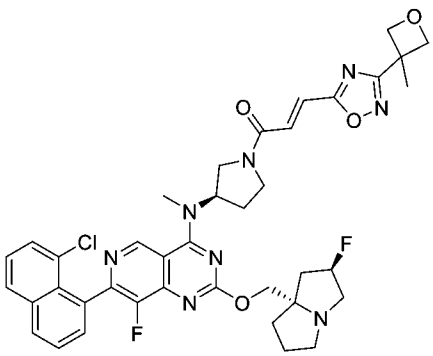
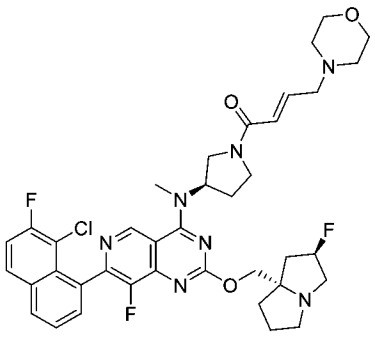
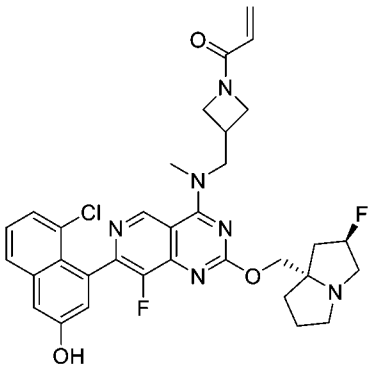
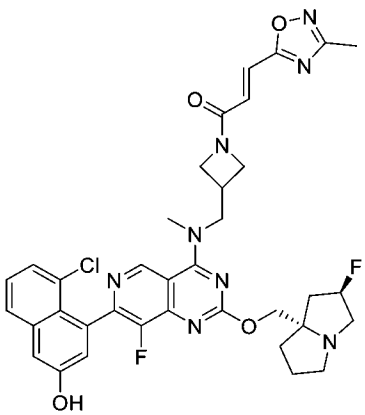
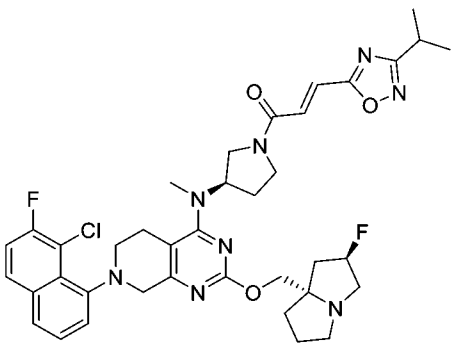
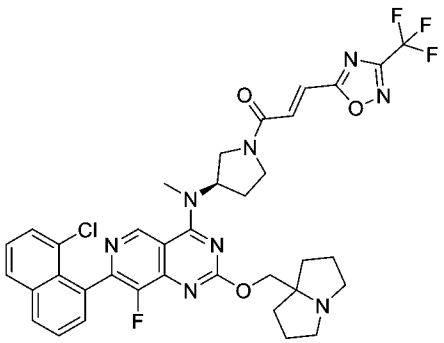
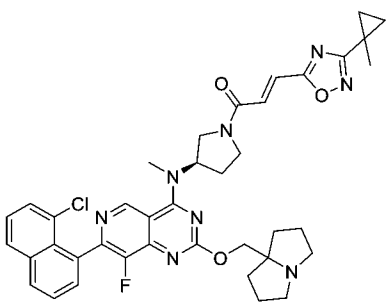

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

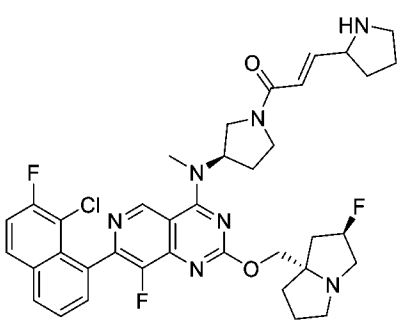
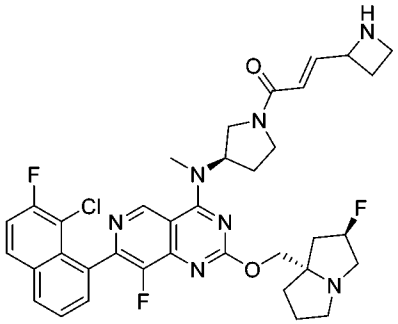
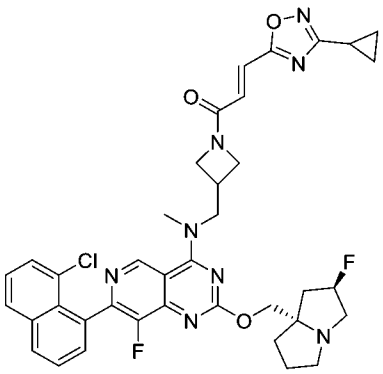
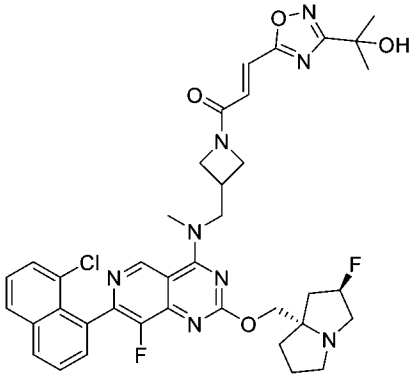
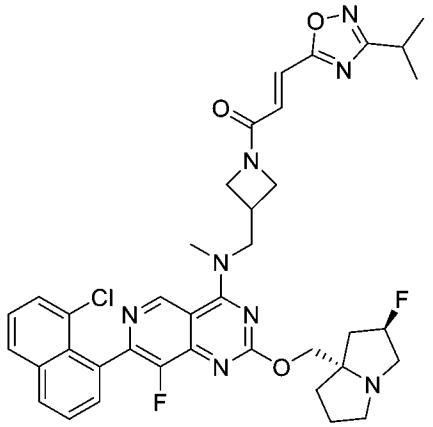
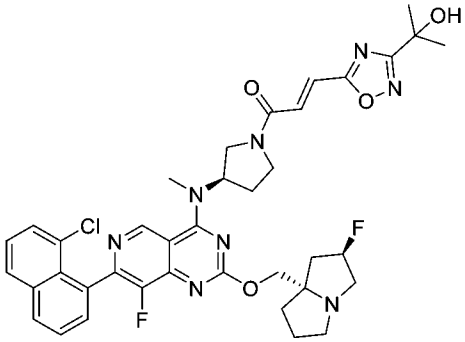
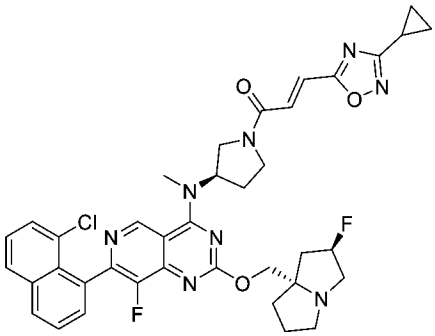
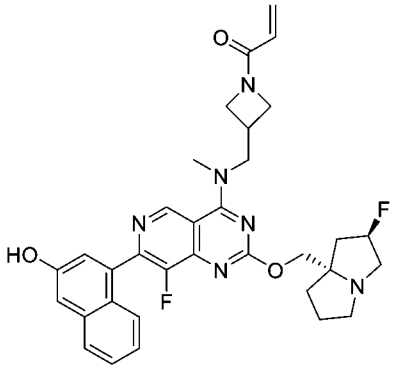
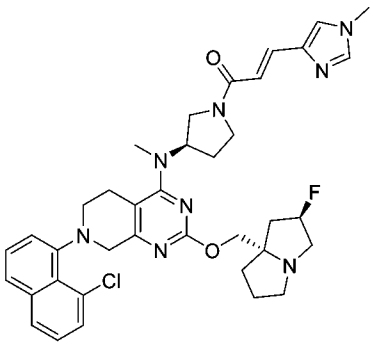
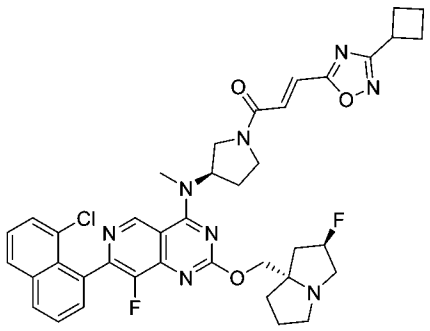
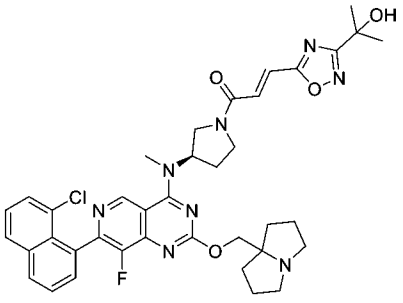
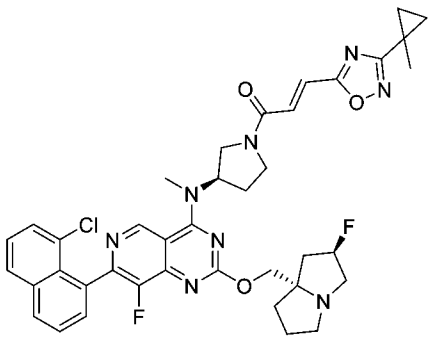

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

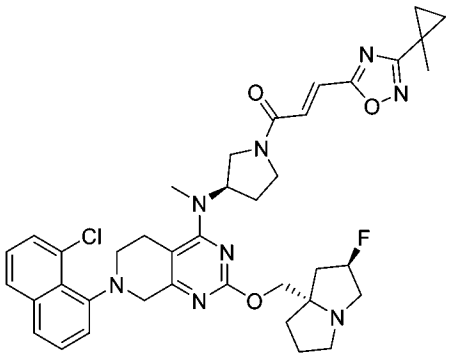
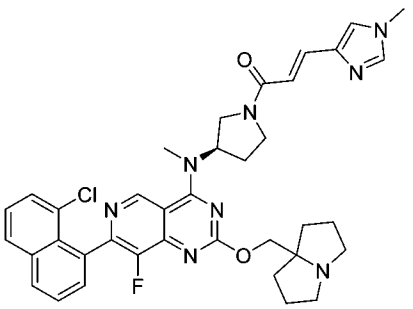
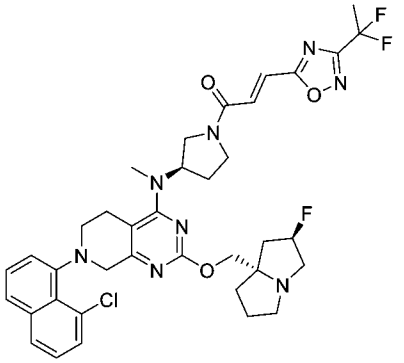
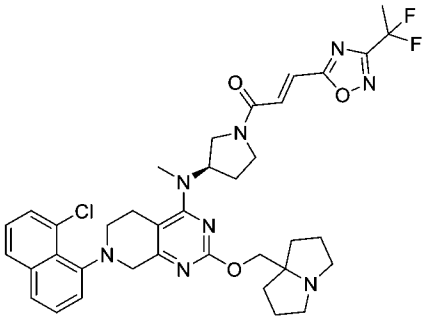
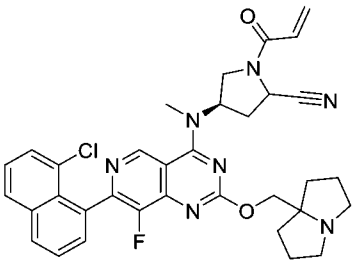
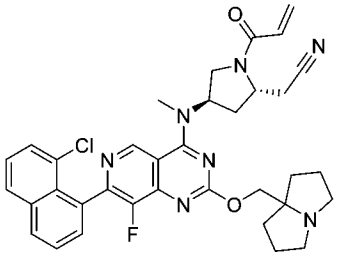
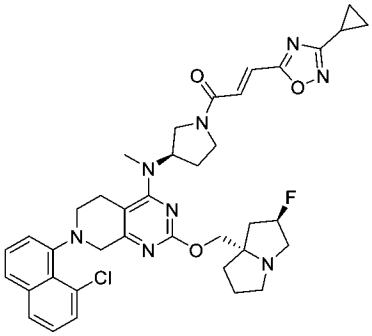
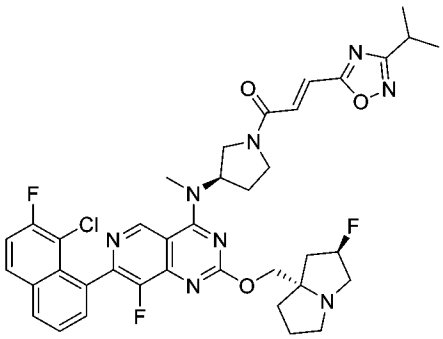
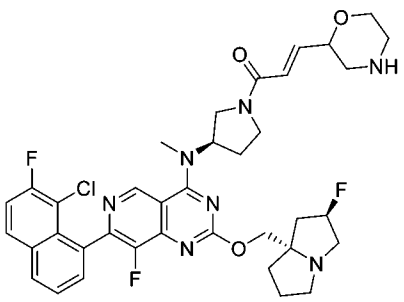
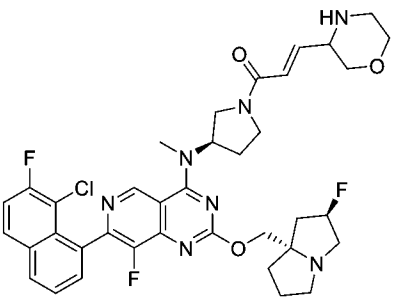
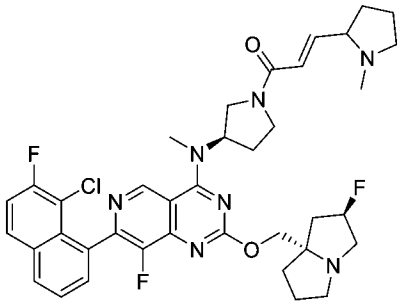
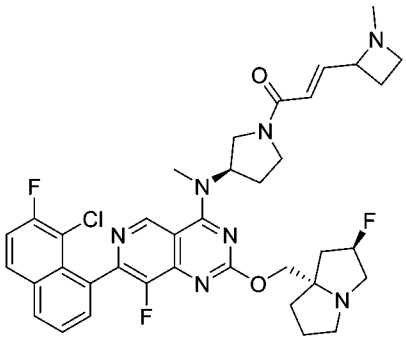
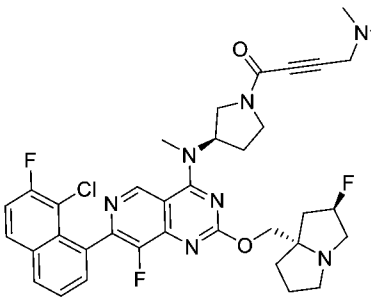
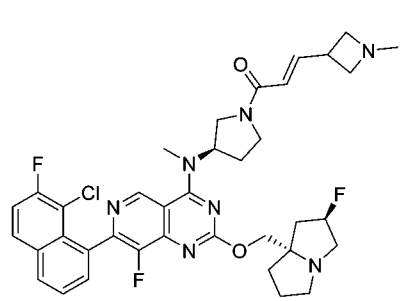

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

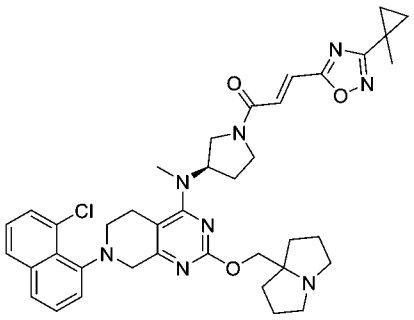
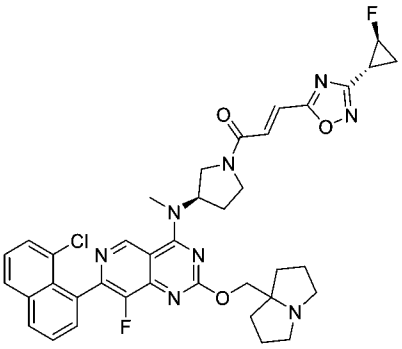
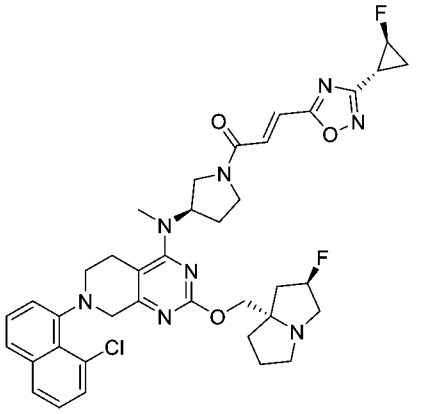
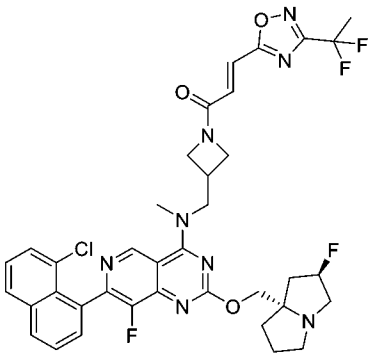
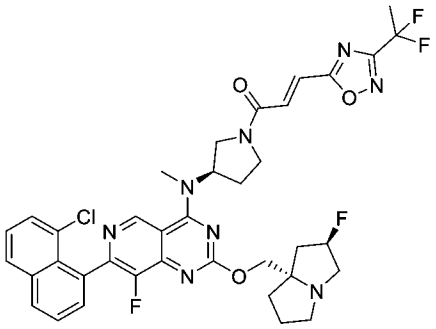
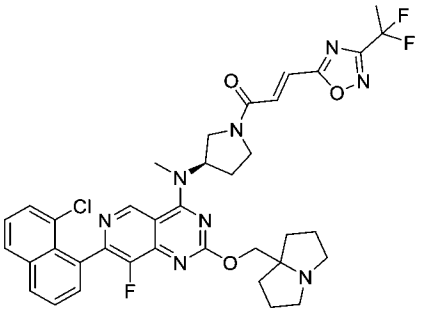
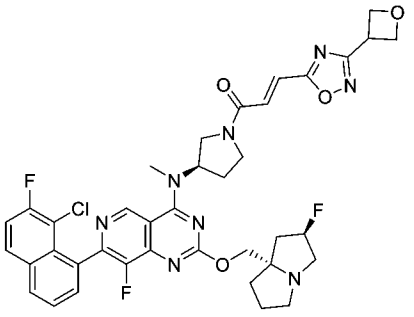
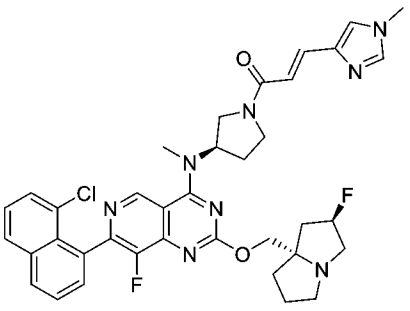
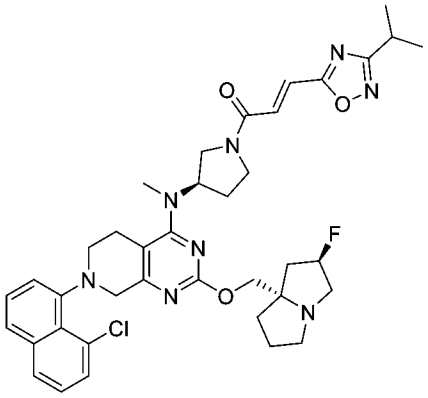
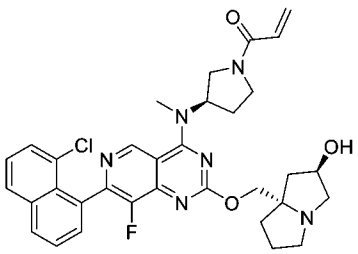
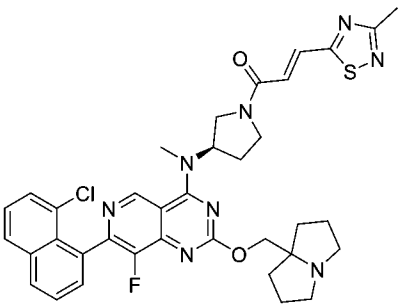

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

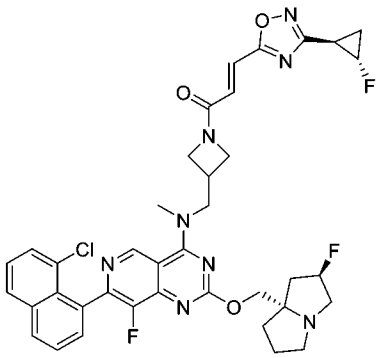
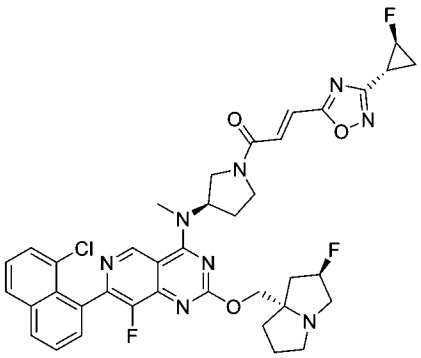
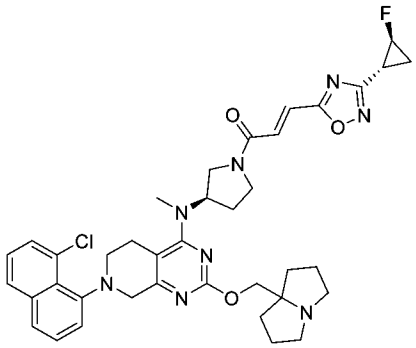
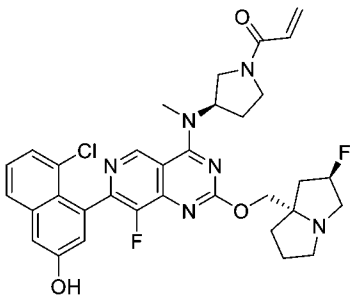
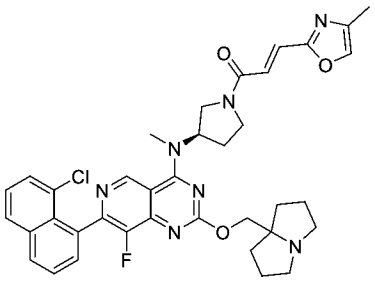
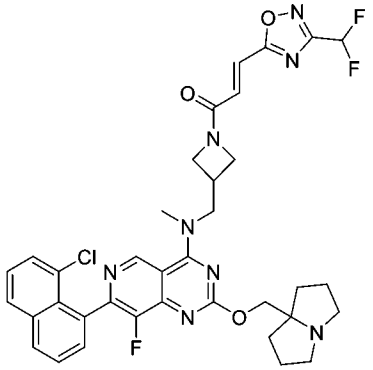
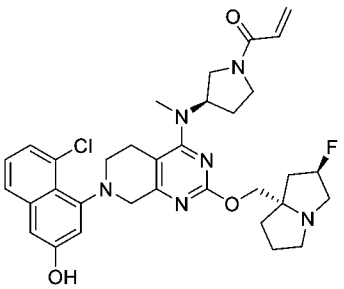
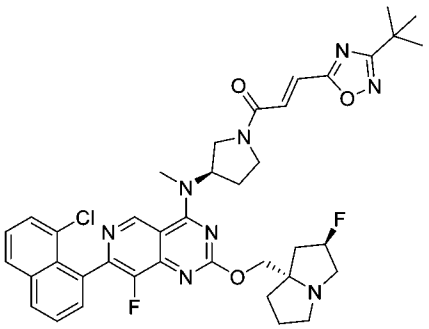
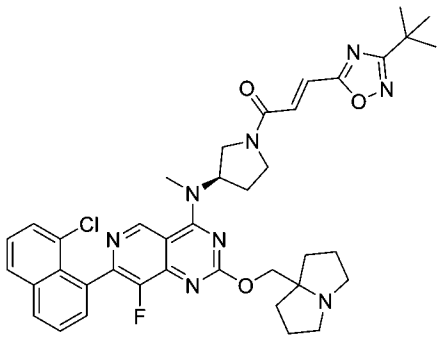
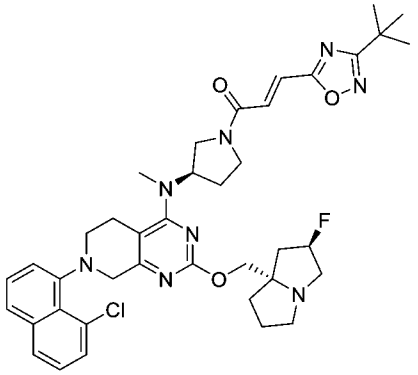
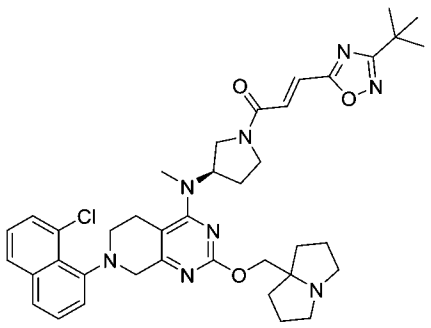
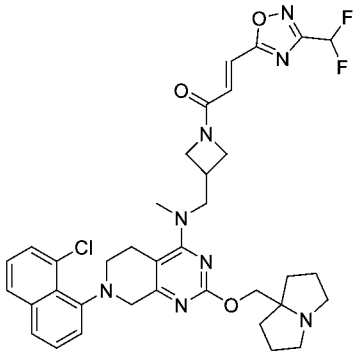
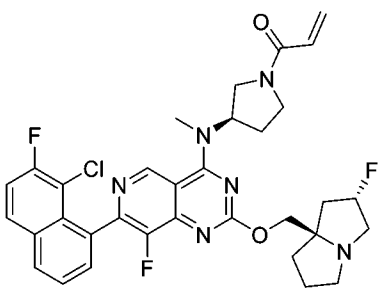

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

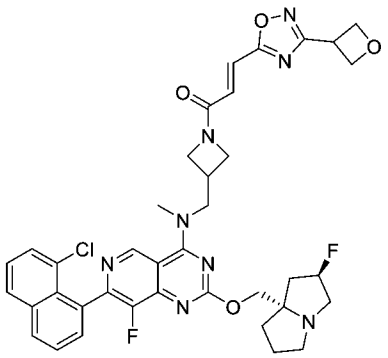
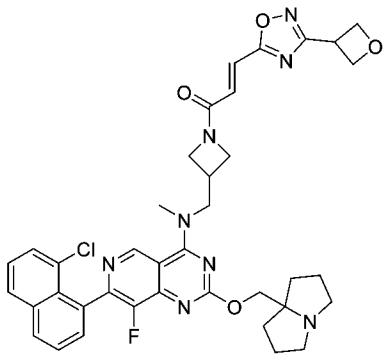
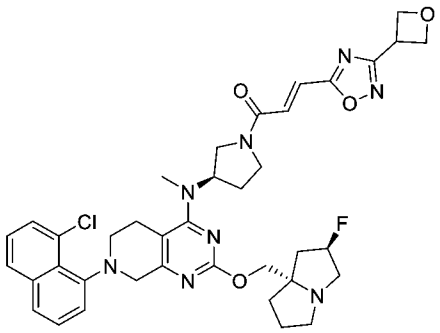
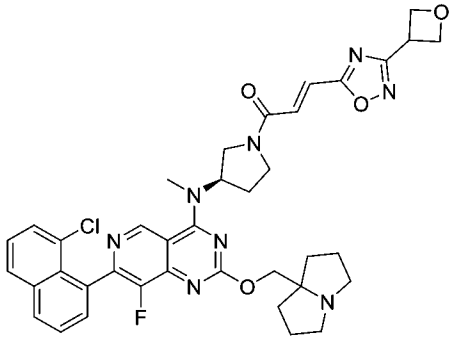
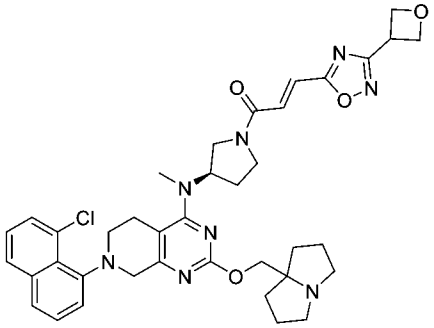
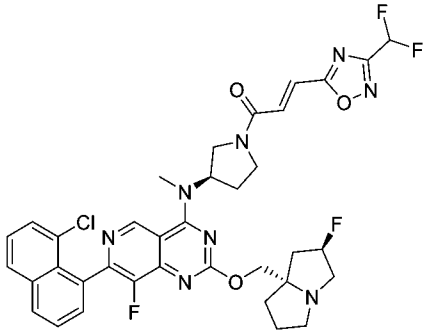
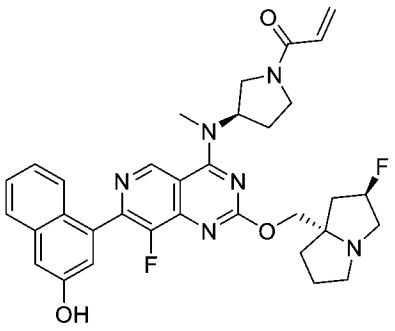
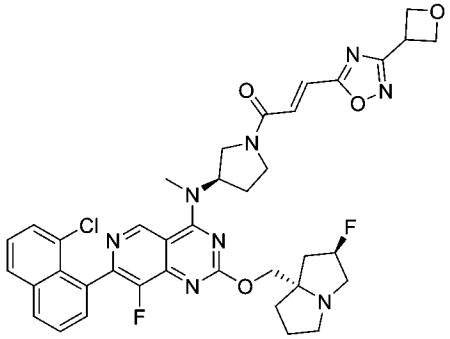
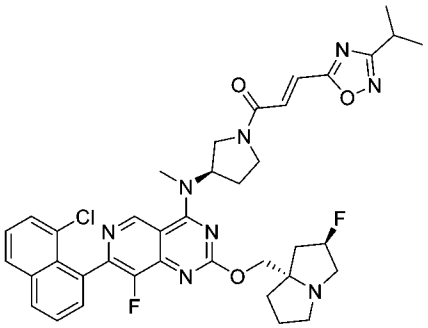
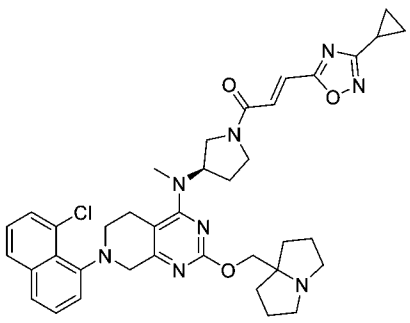
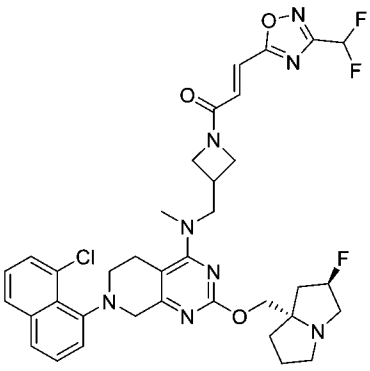
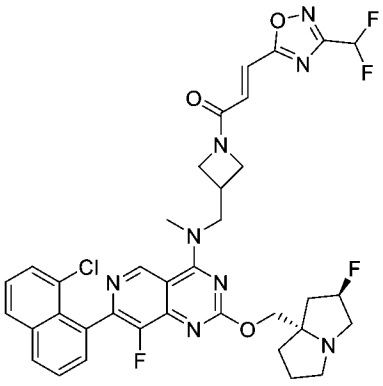

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

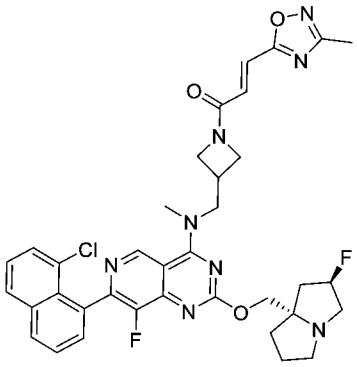
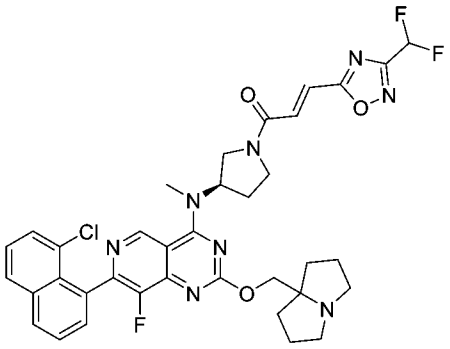
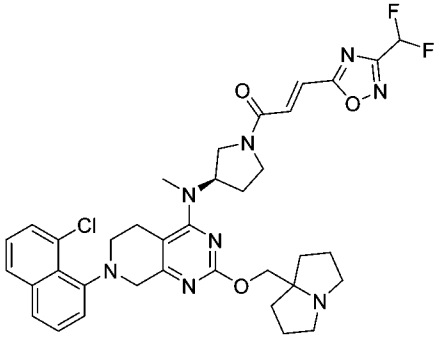
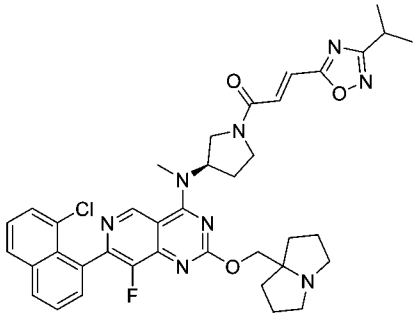
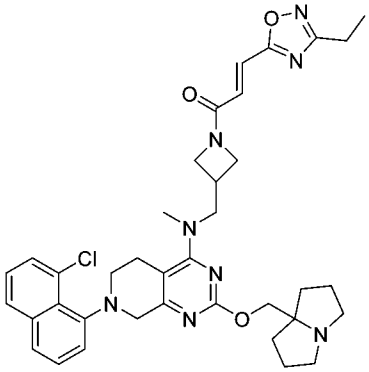
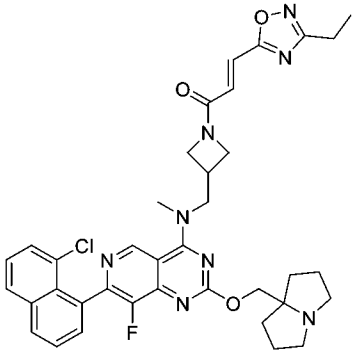
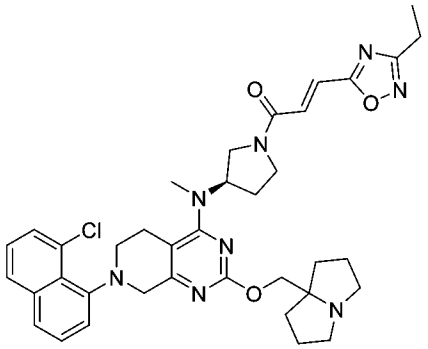
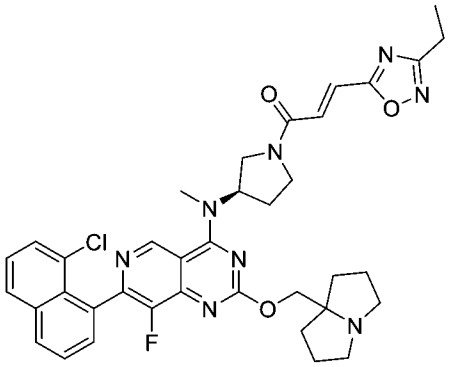
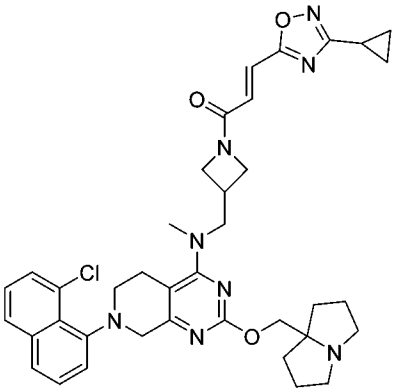
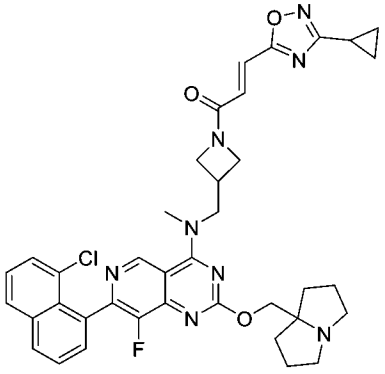
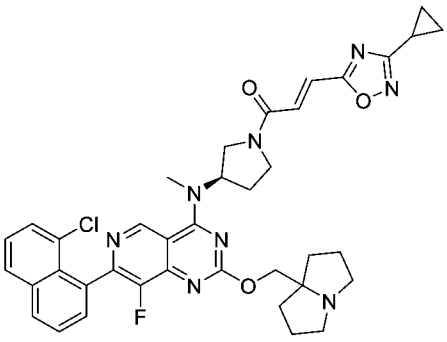

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

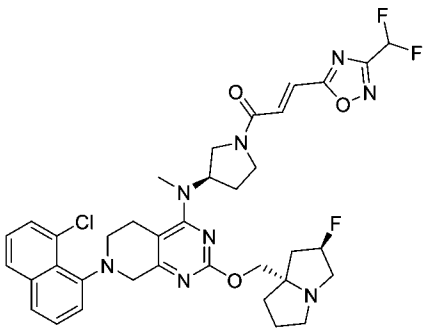
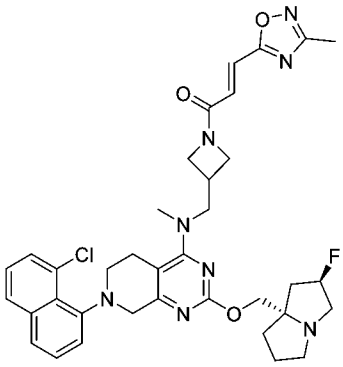
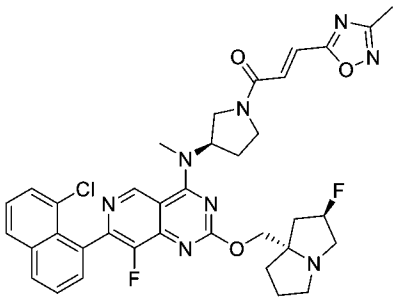
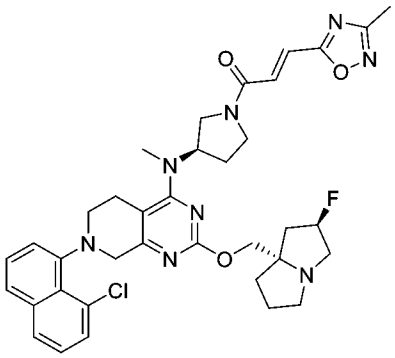
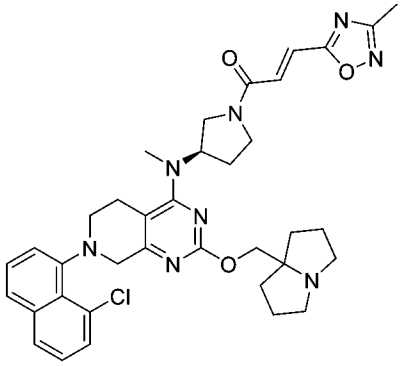
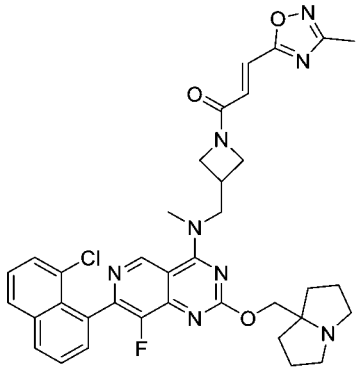
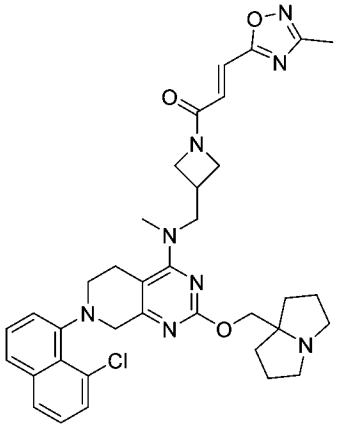
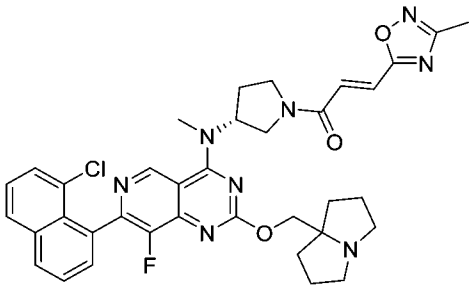
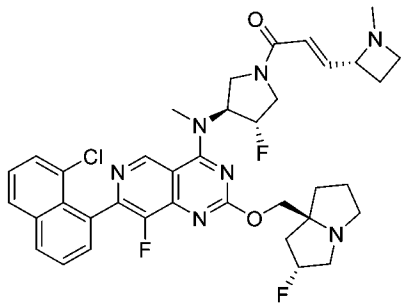
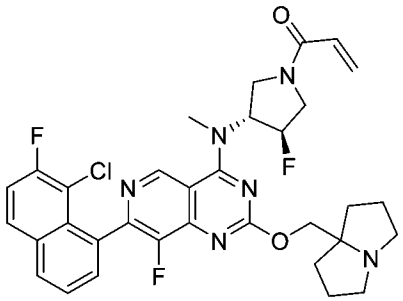
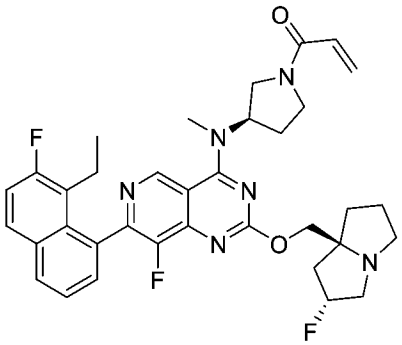
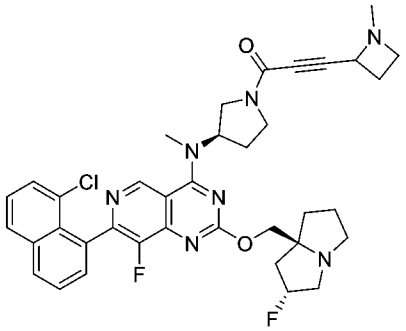
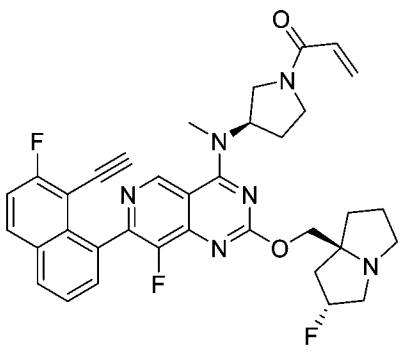
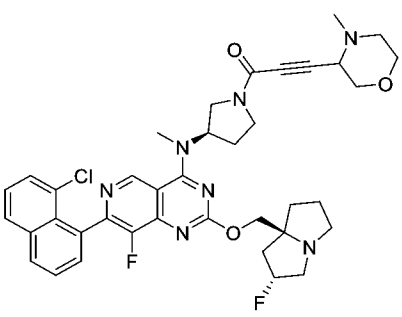
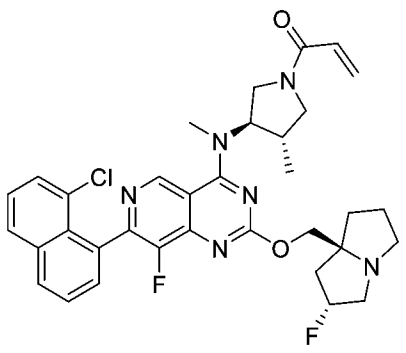

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

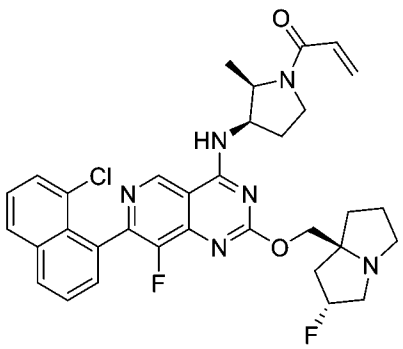
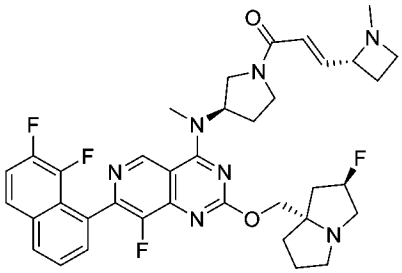
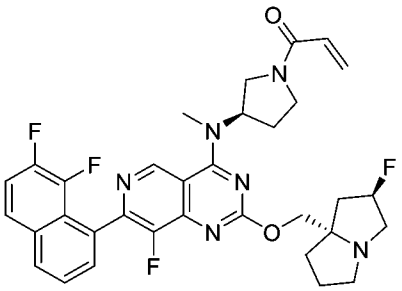
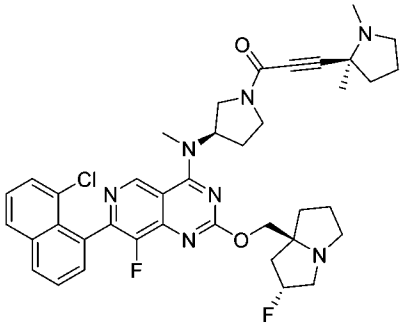
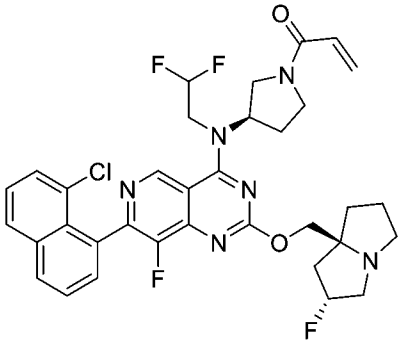
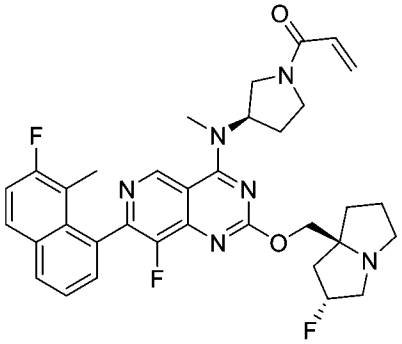
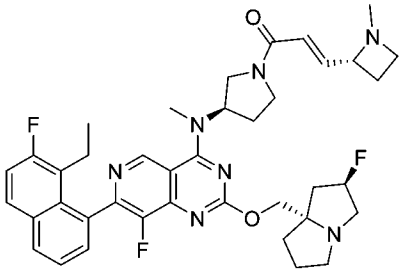
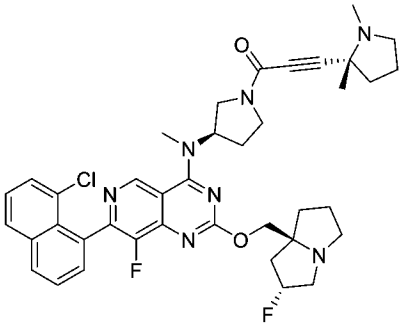
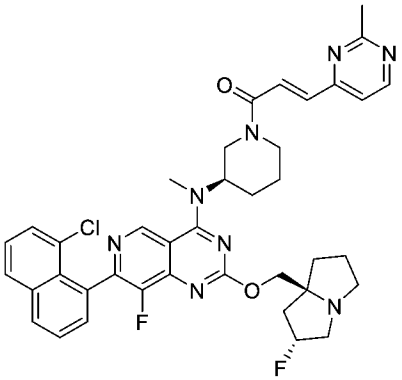
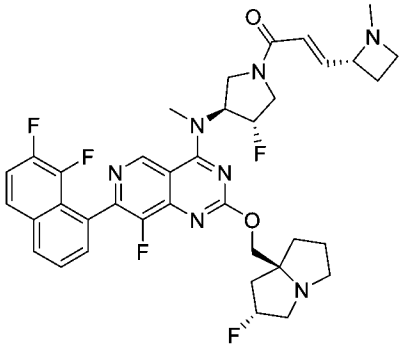
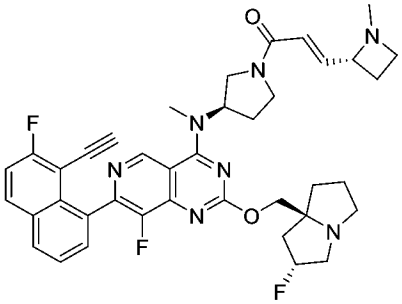
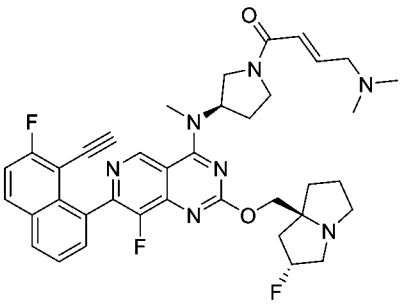
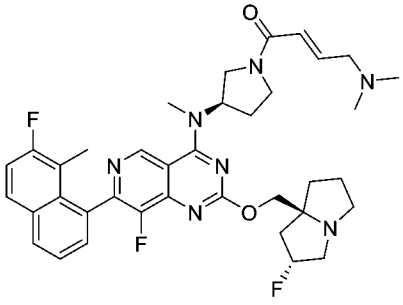
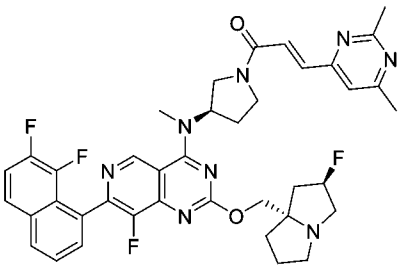
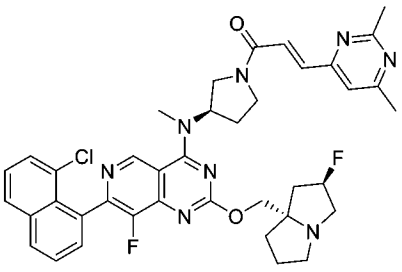

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

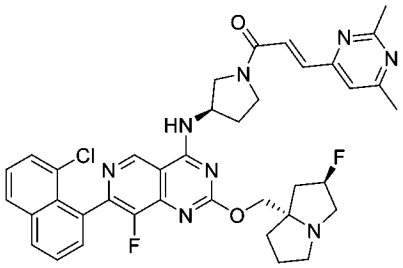
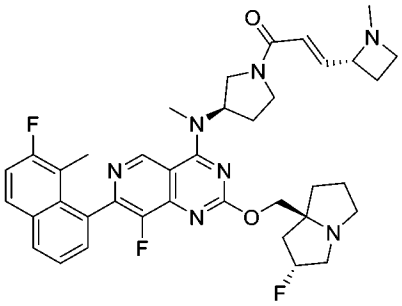
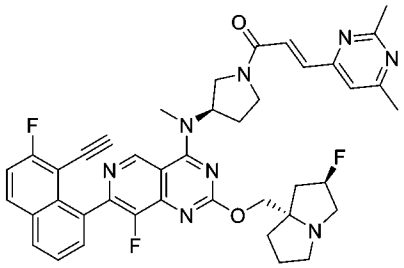
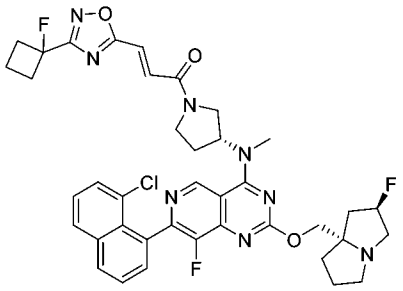
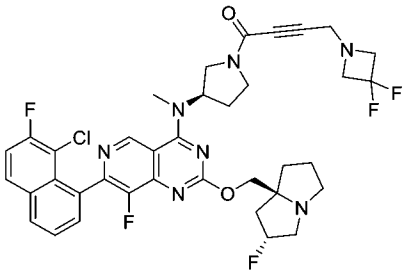
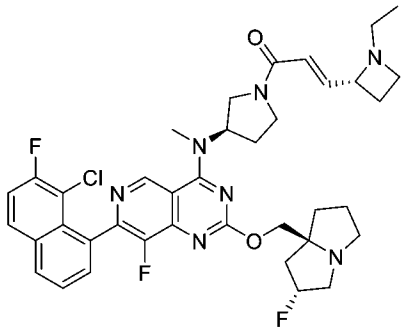
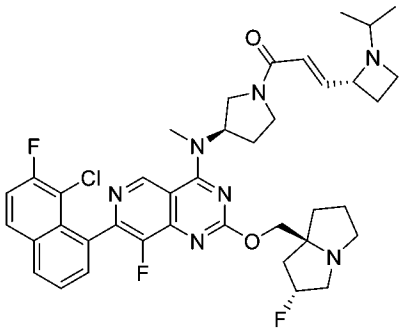
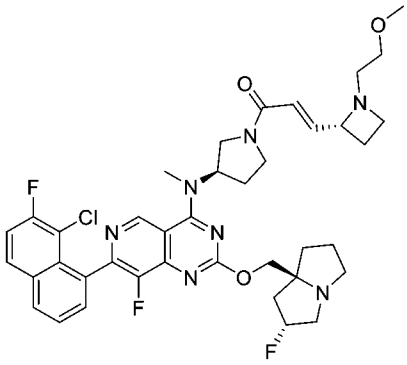
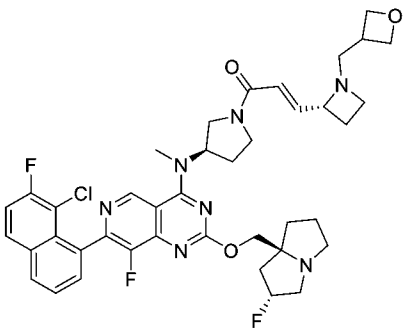
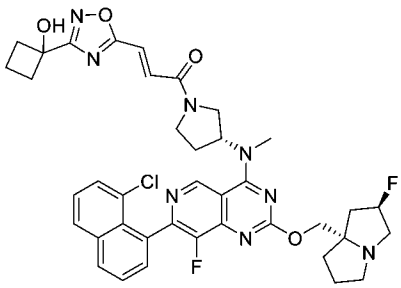
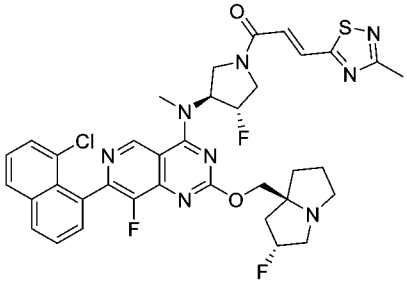
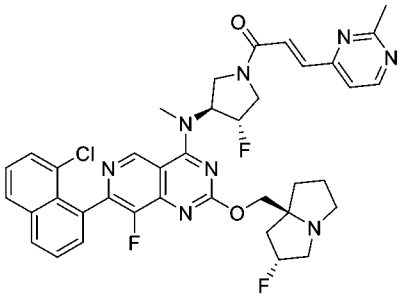

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

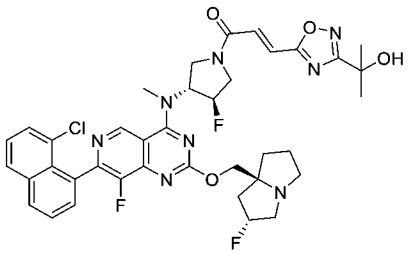
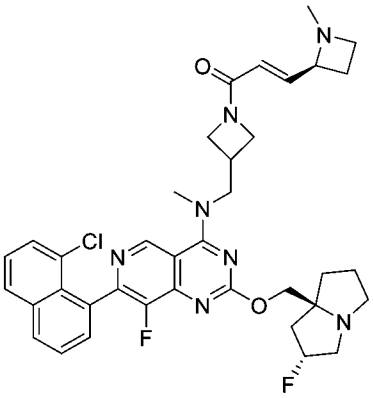
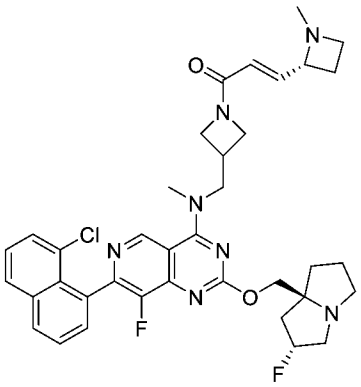
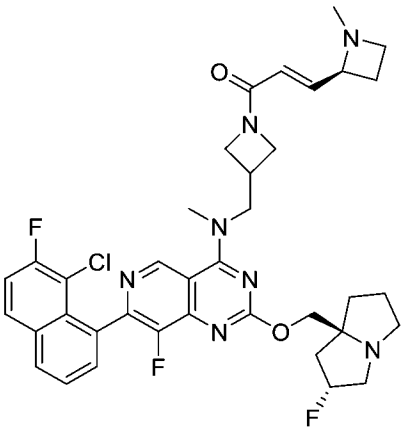
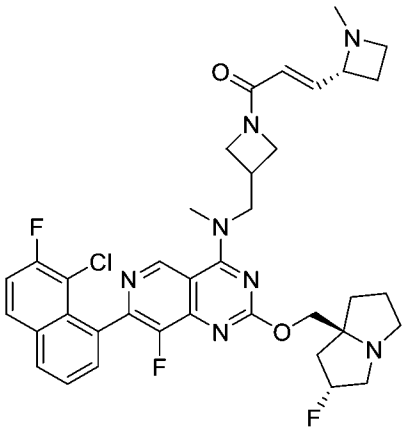
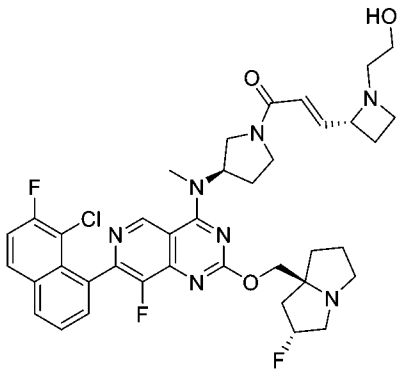
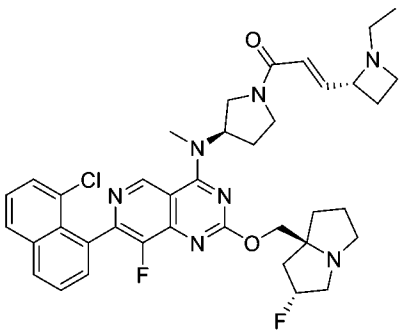
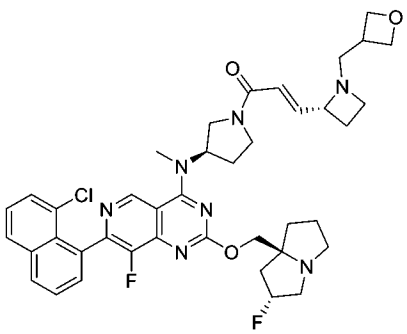
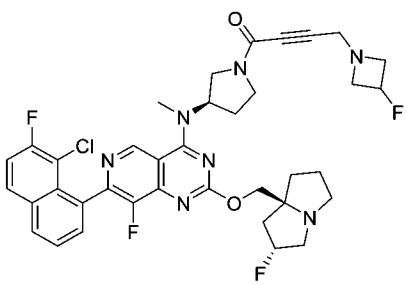
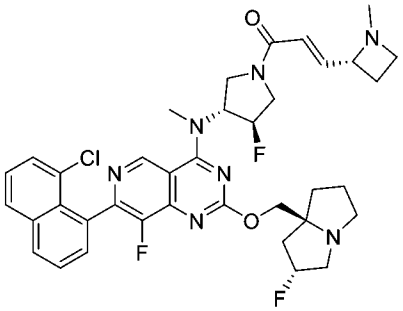
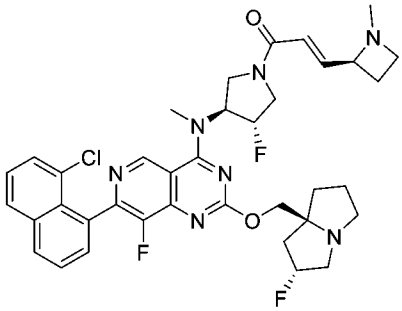
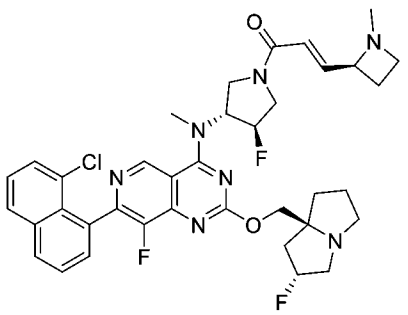
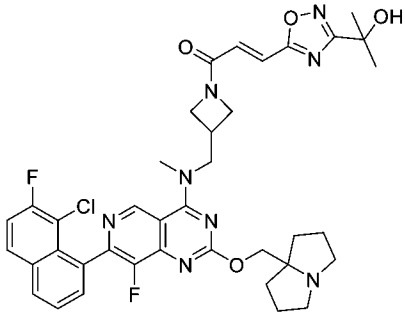
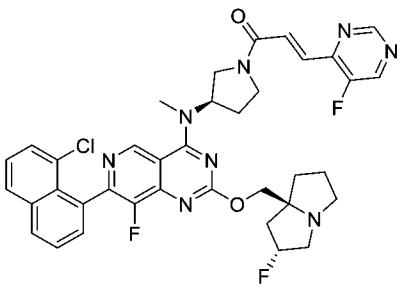

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

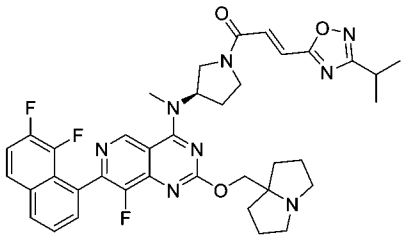
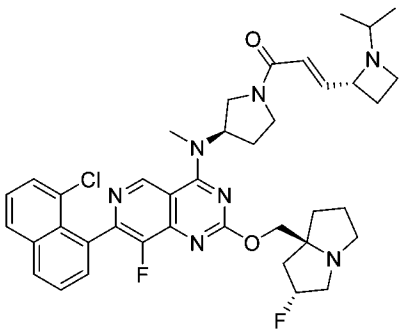
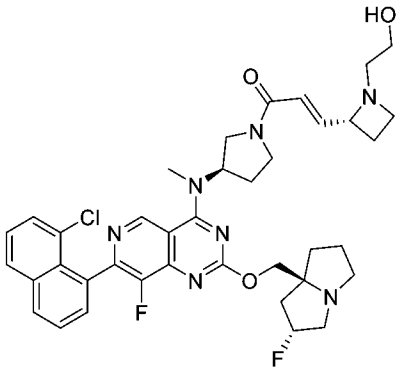
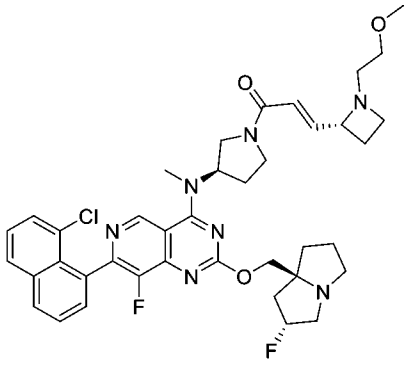
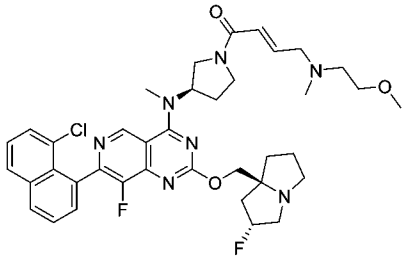
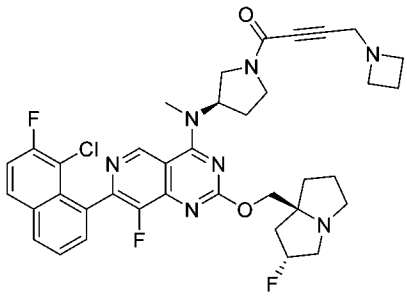
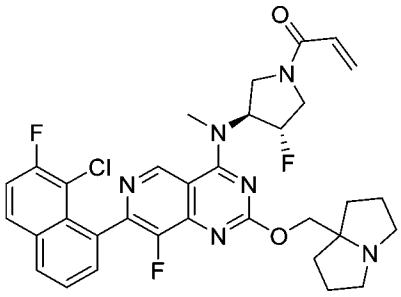
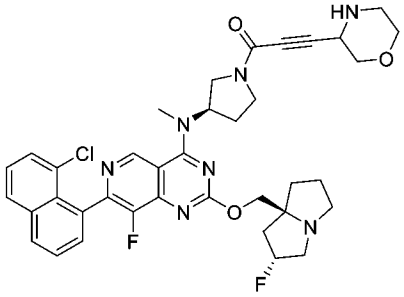
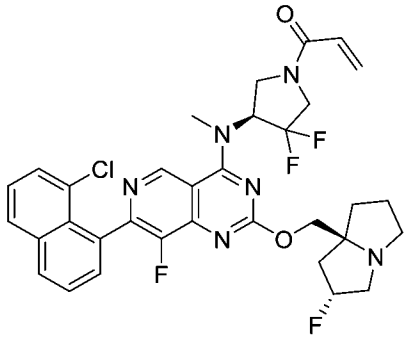
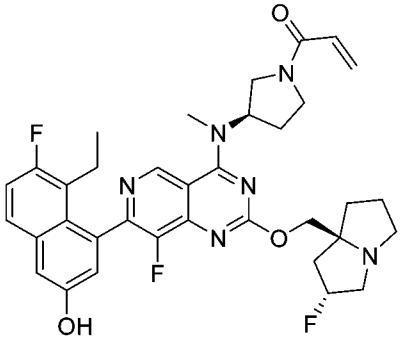
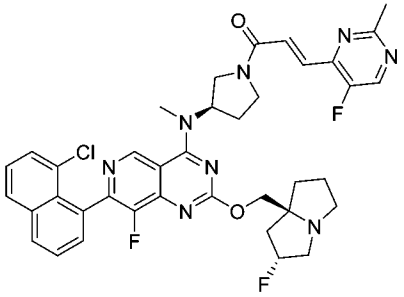
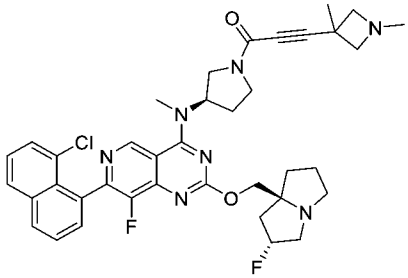
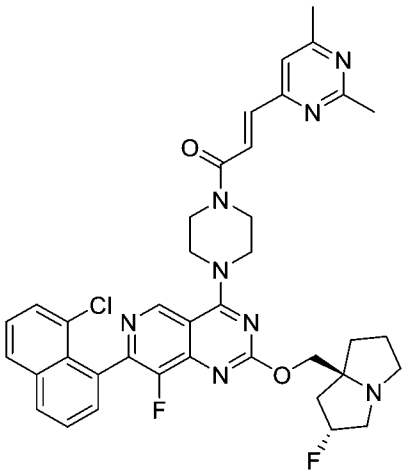

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

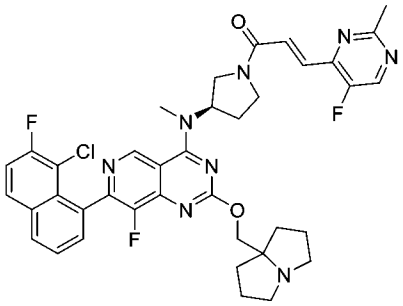
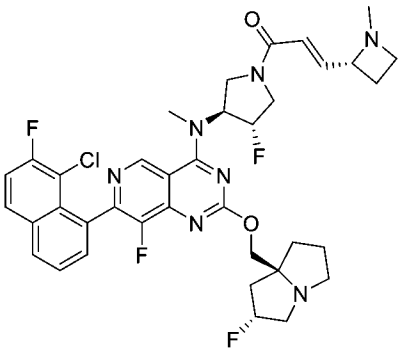
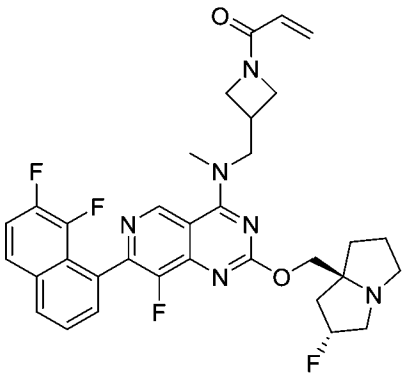
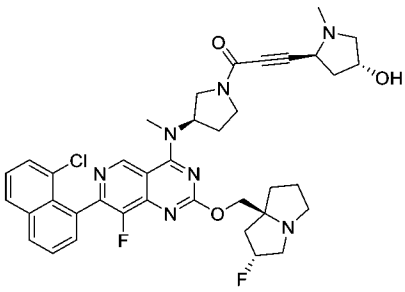
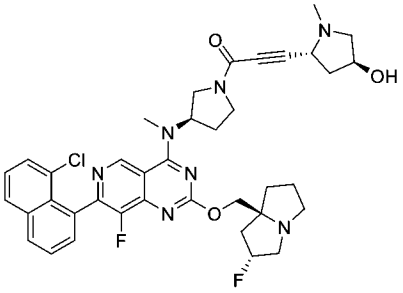
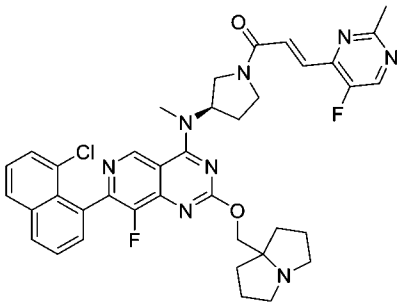
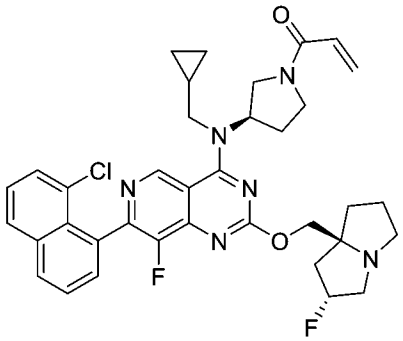
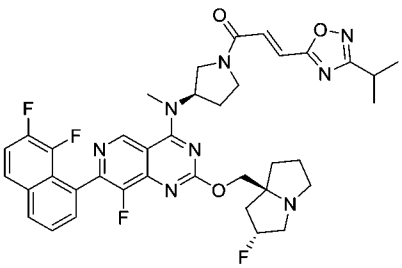
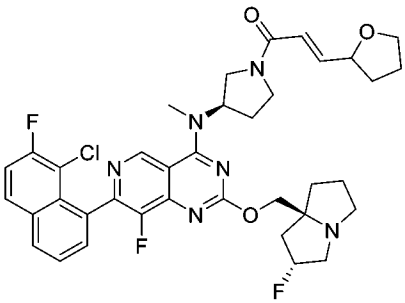
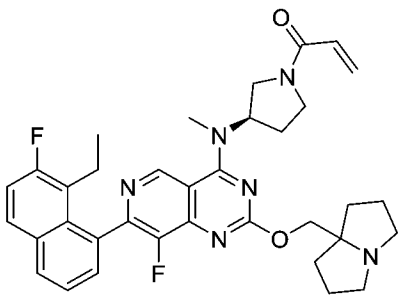
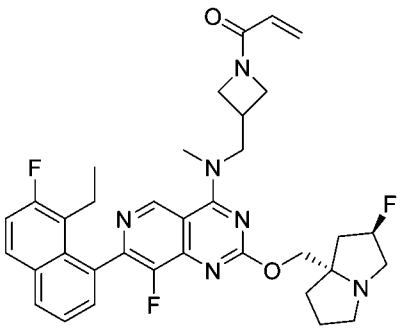
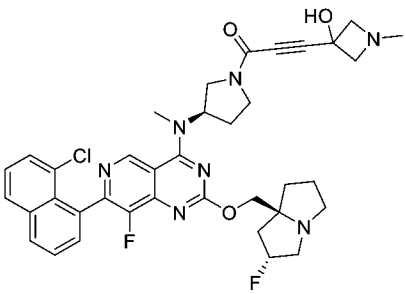
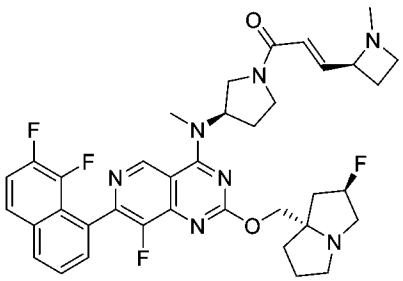
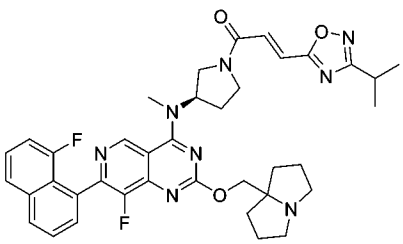
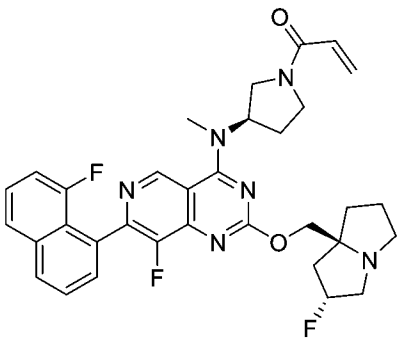

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

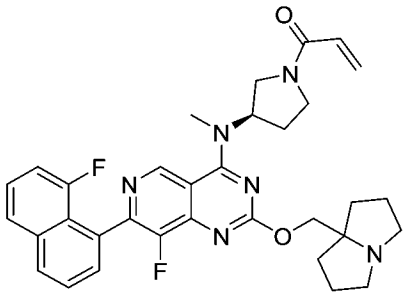
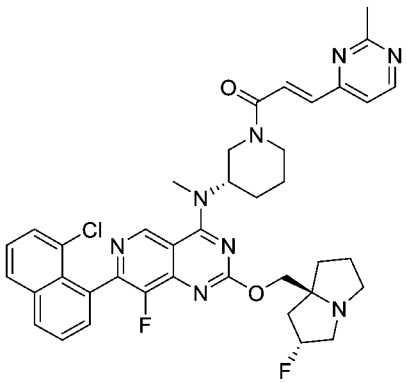
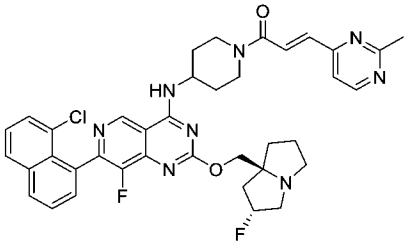
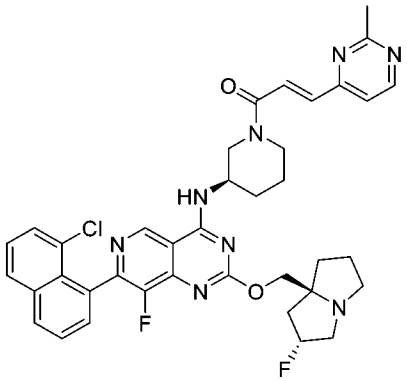
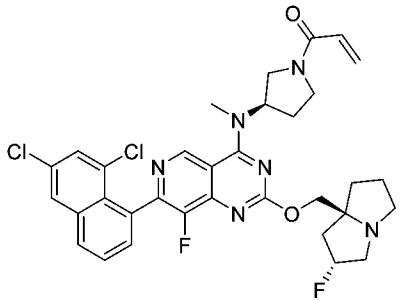
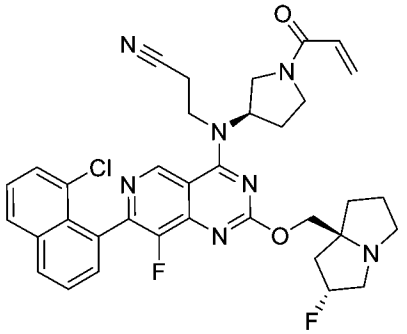
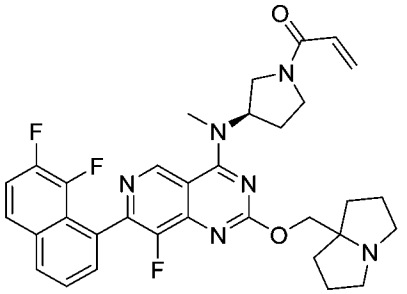
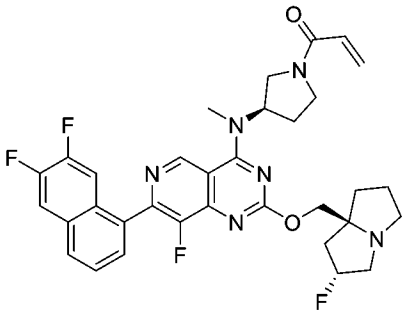
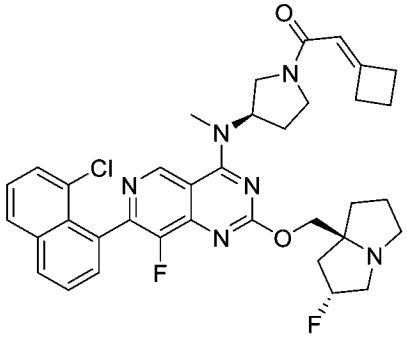
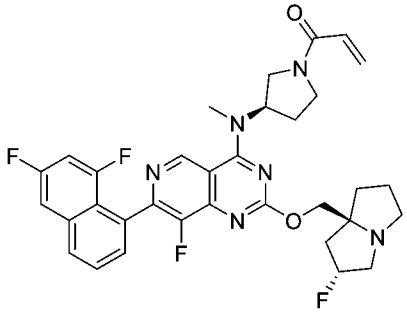
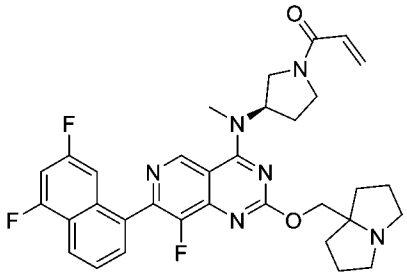
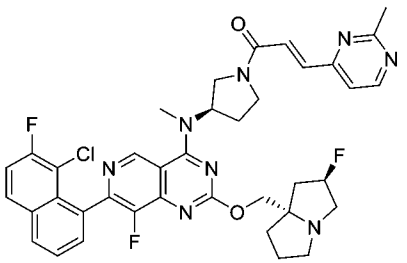
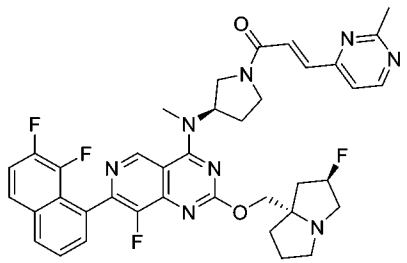

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

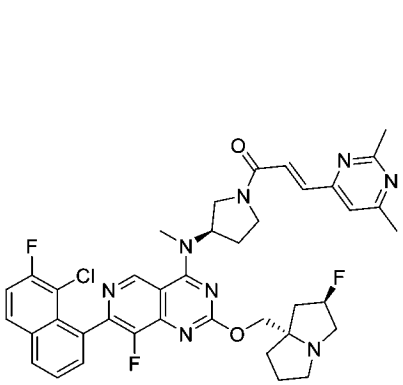
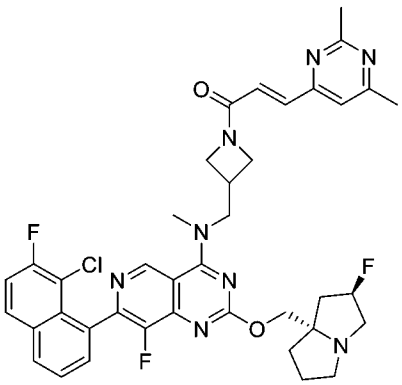
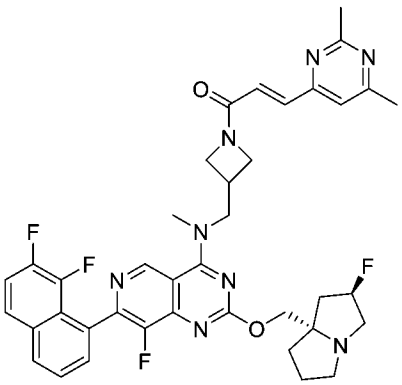
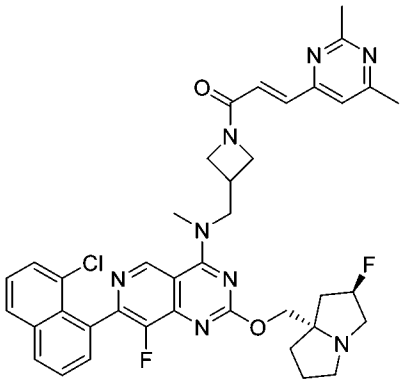
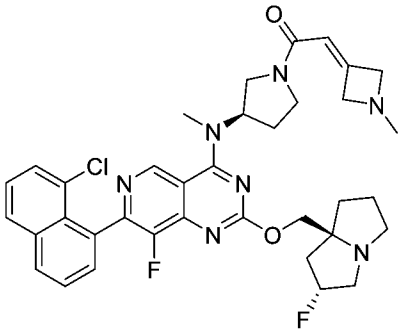
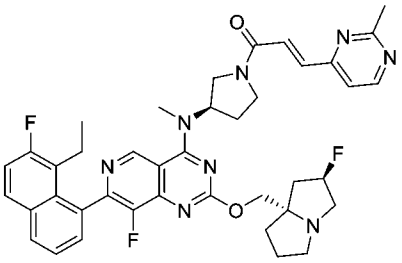
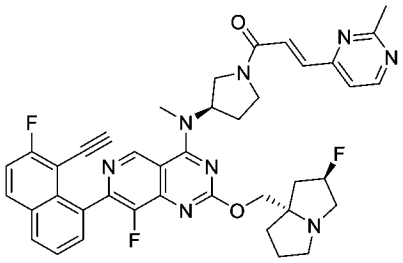
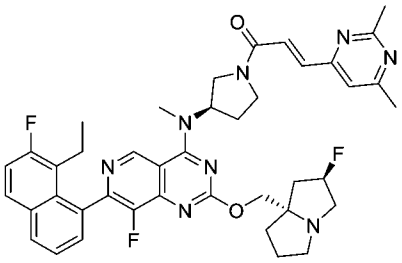
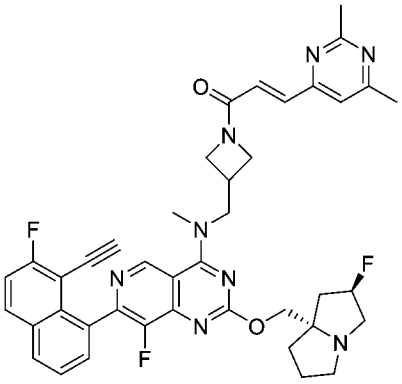
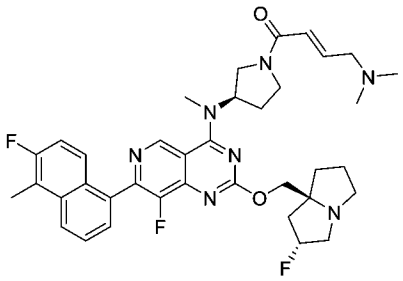
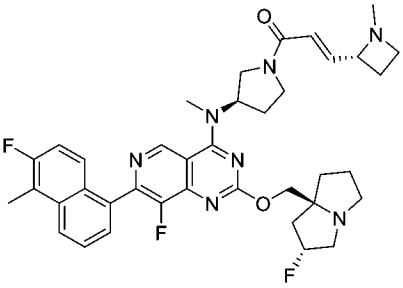
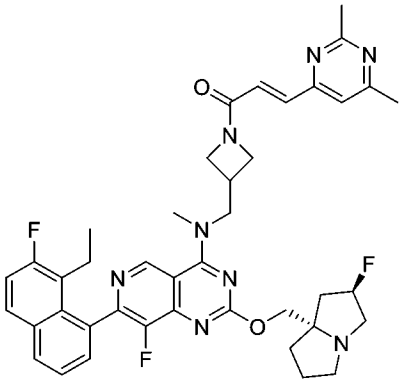

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

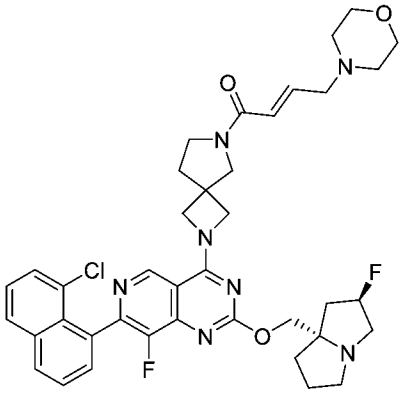
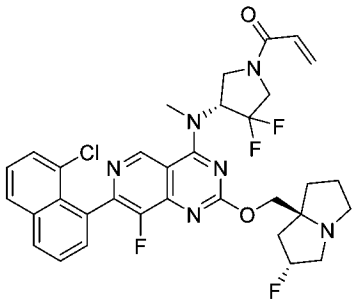
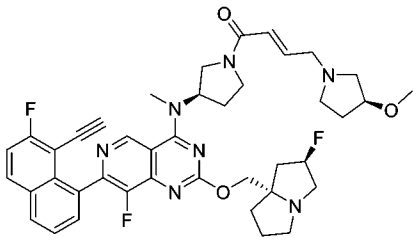
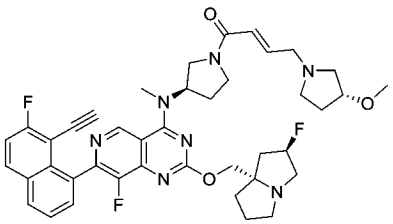
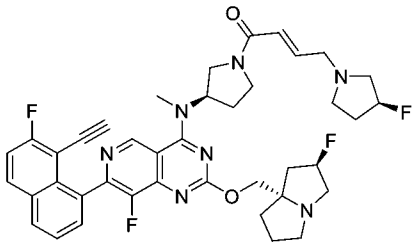
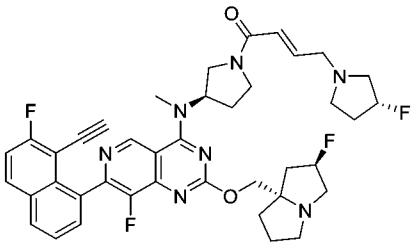
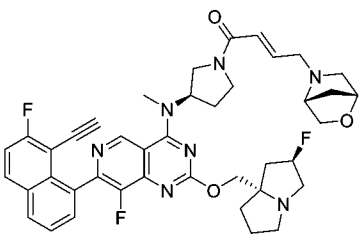
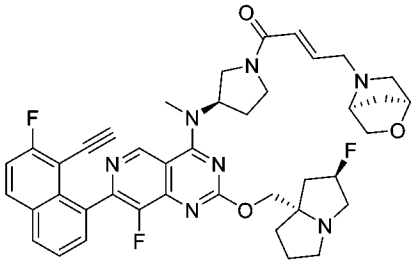
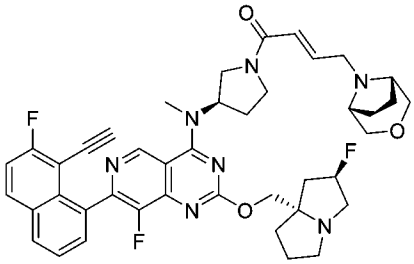
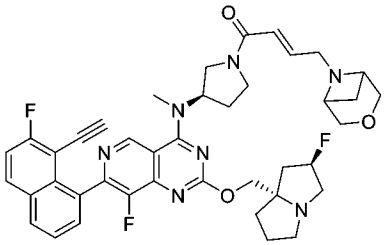
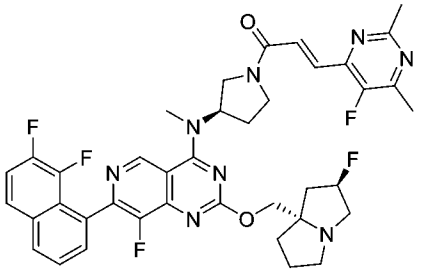
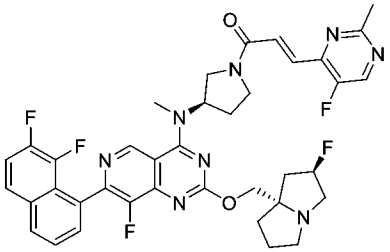
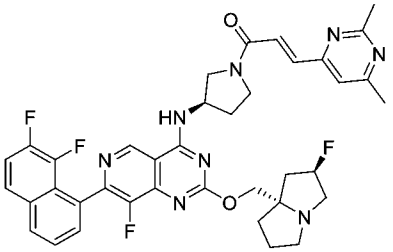
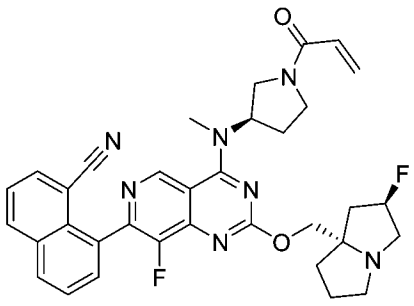
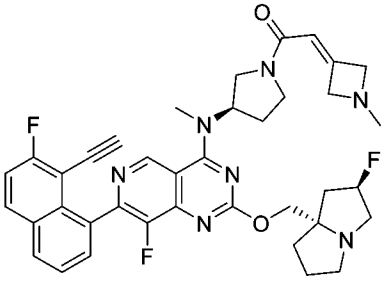
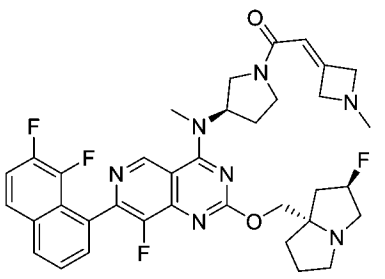

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

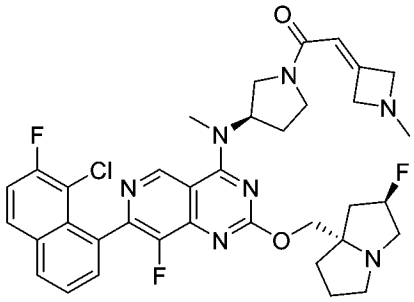
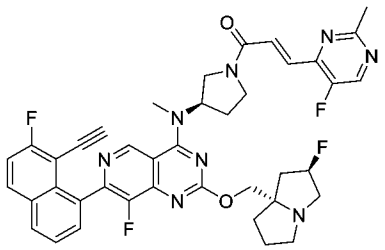
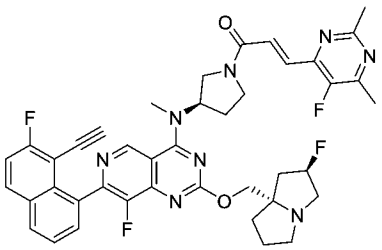
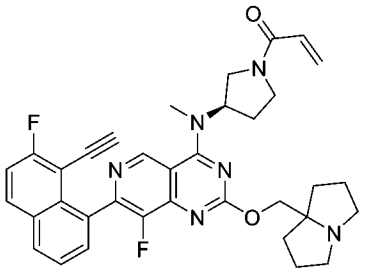
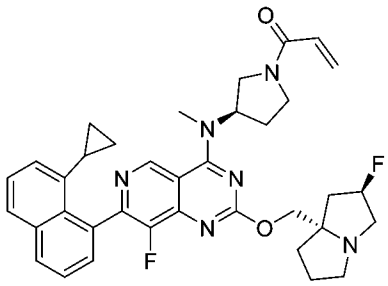
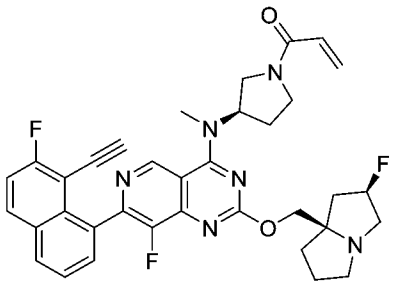
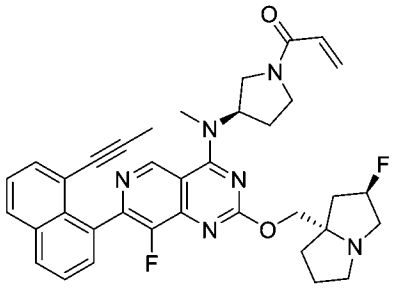
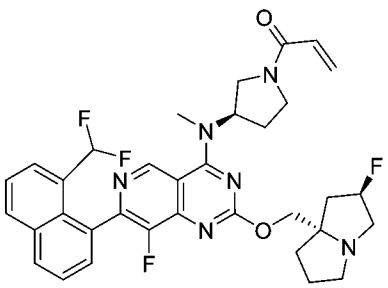

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

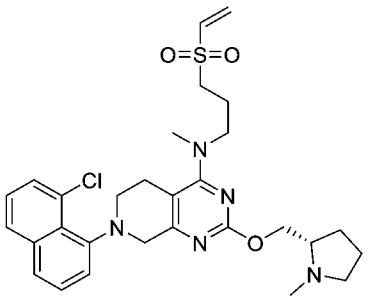
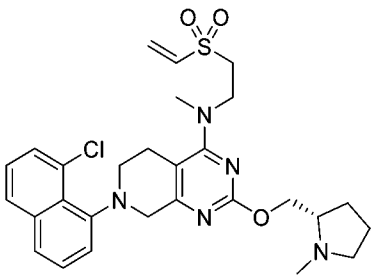
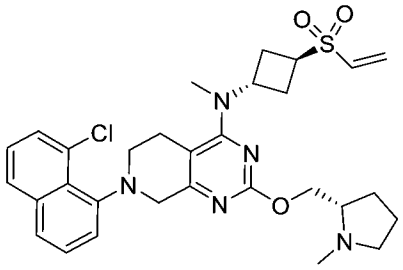
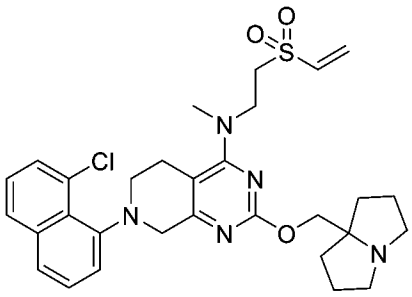
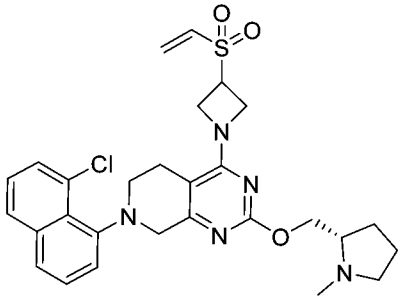
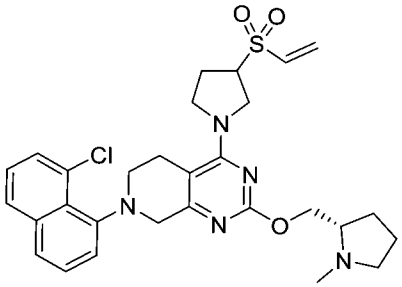
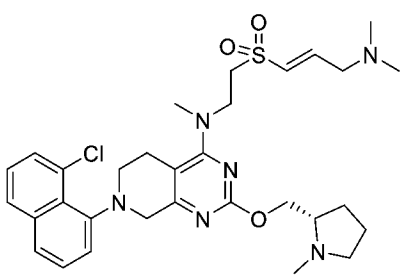

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

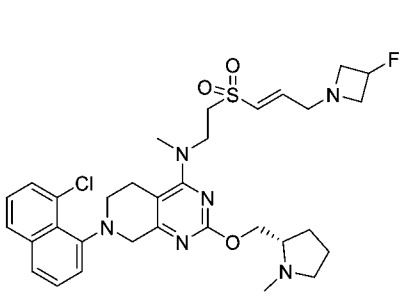
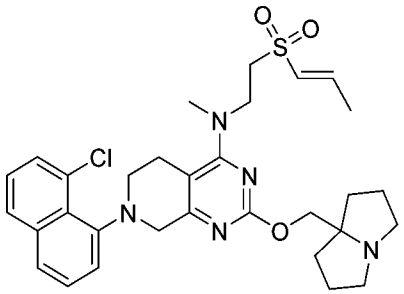
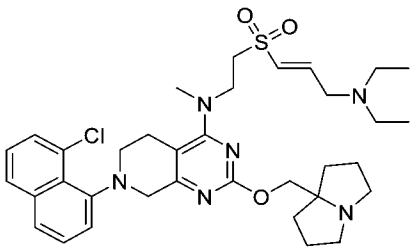
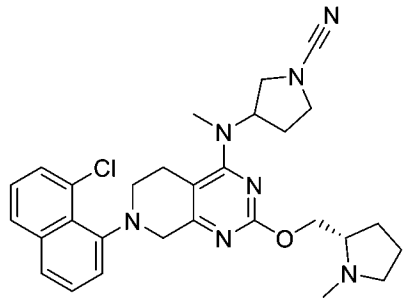
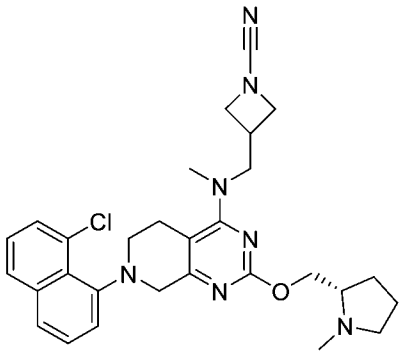
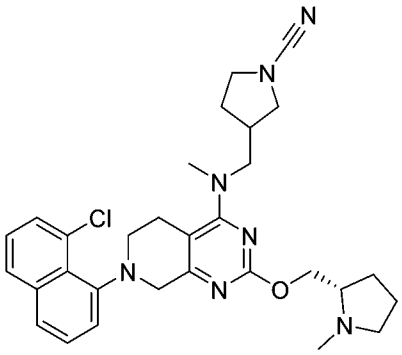
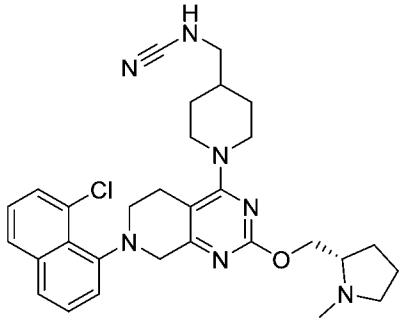
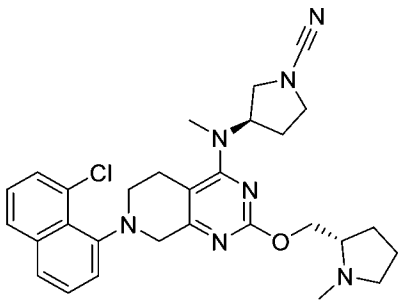
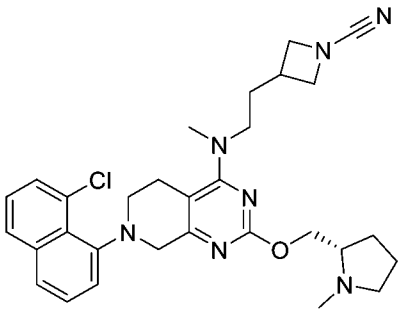
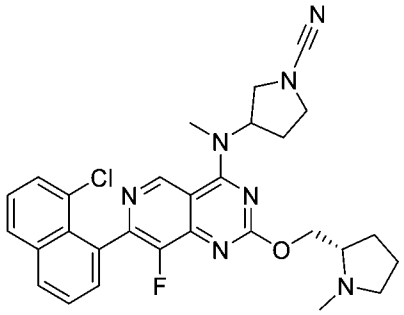
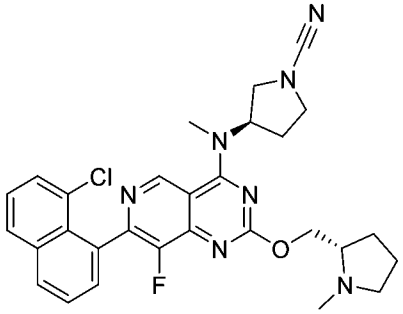
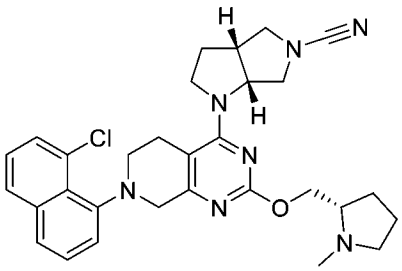
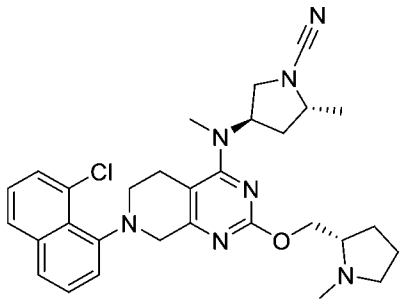

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

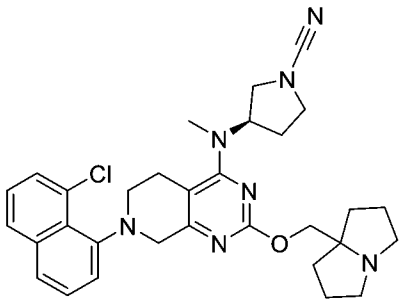
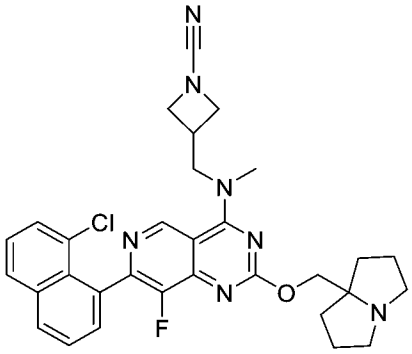
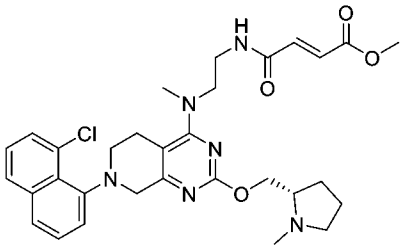
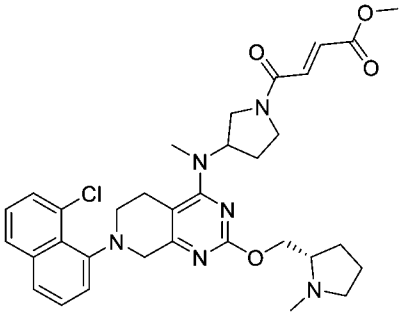
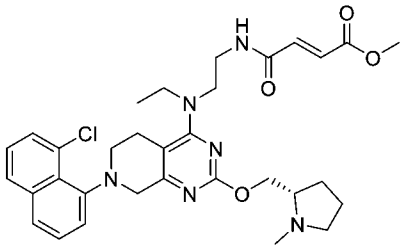
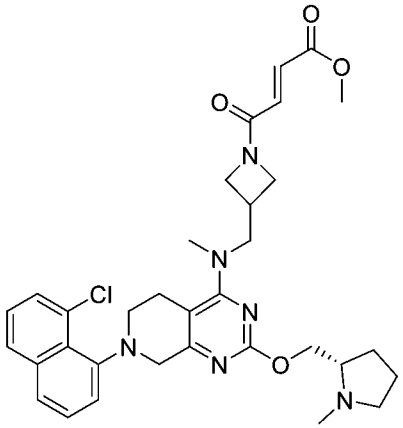
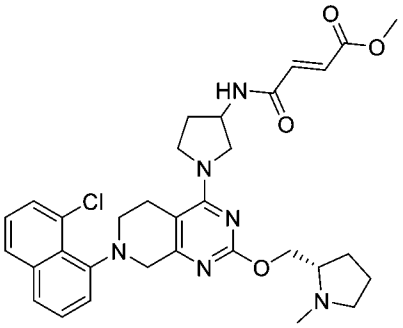
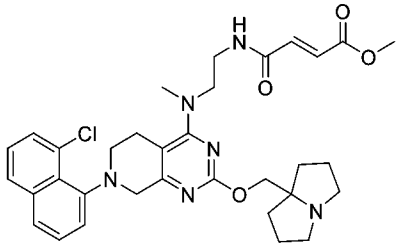
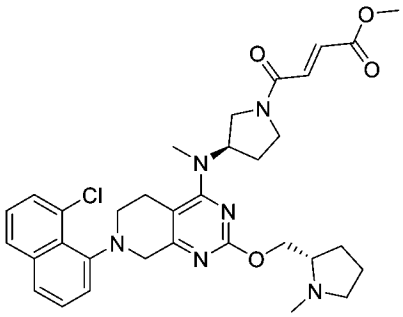
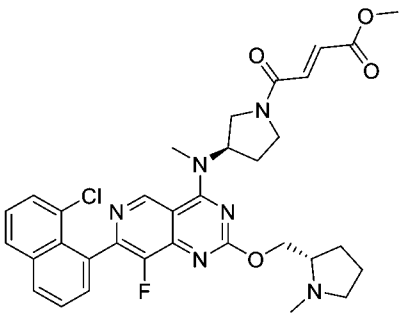
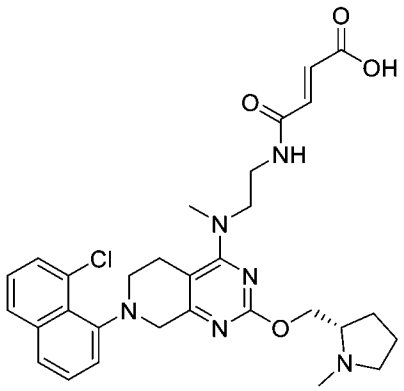

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

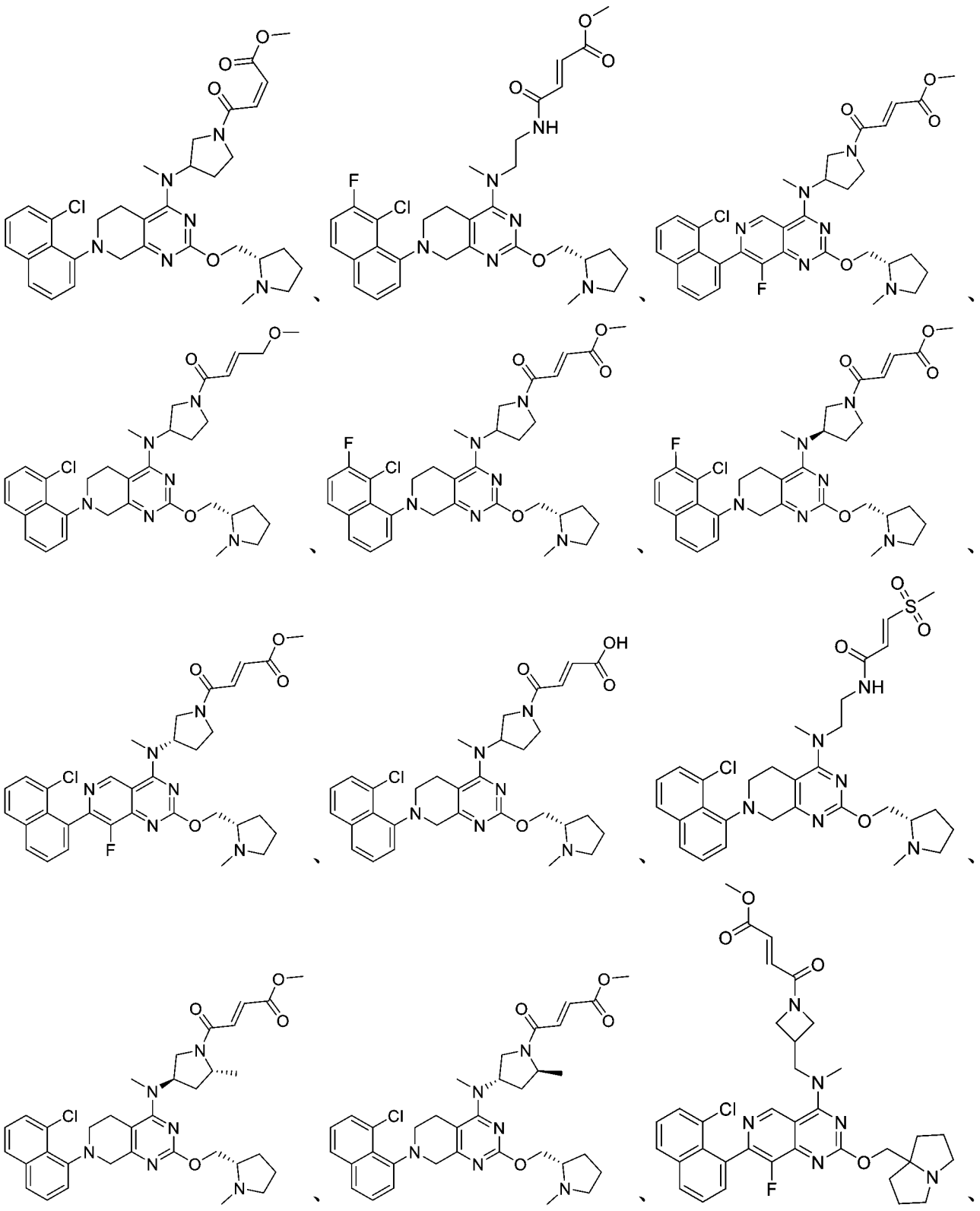

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

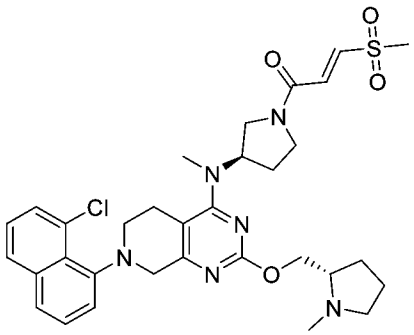
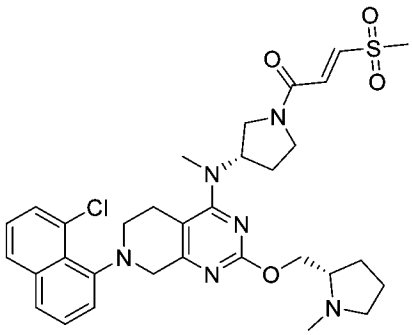
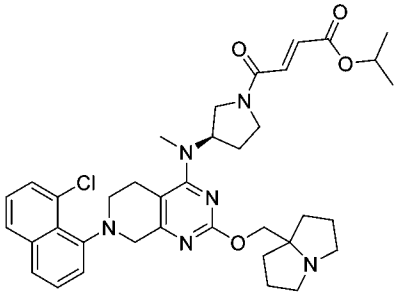
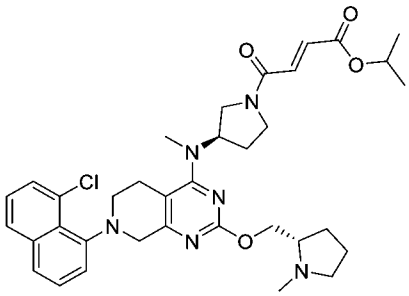
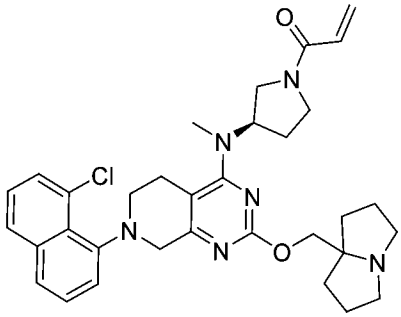
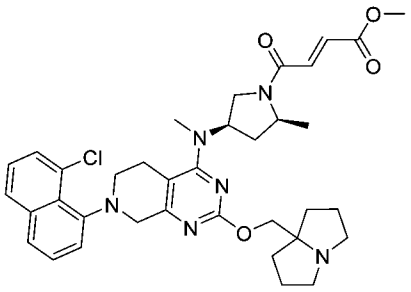
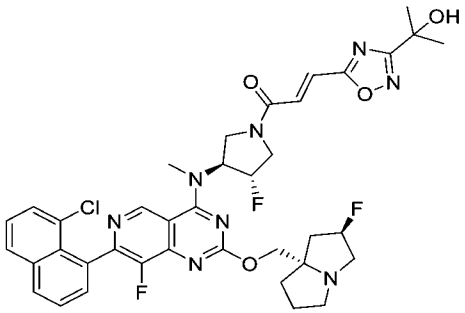
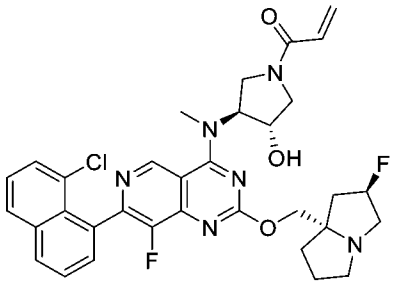
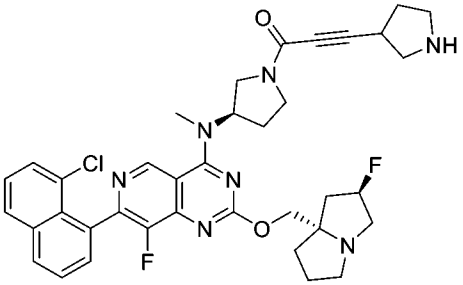
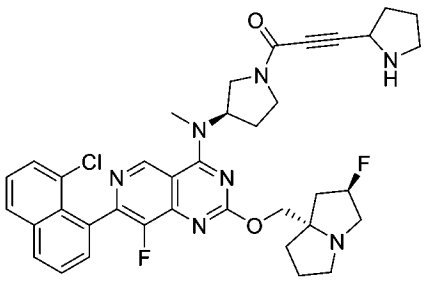
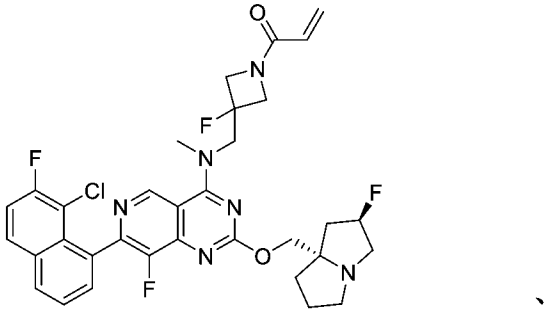
 、  、  、  、  、  、  、  ，及其所有鹽及同位素體。

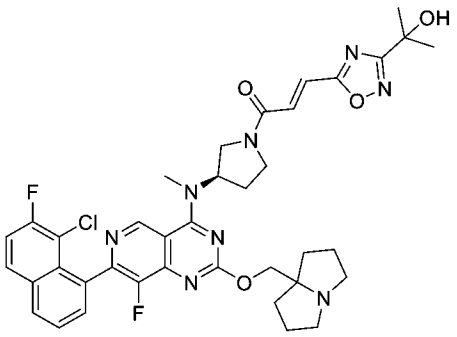
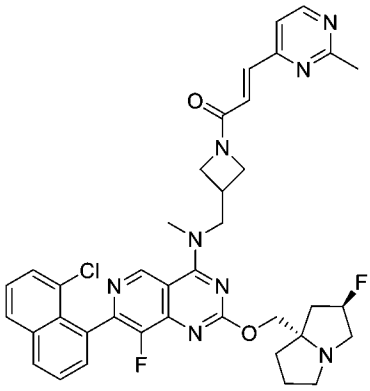
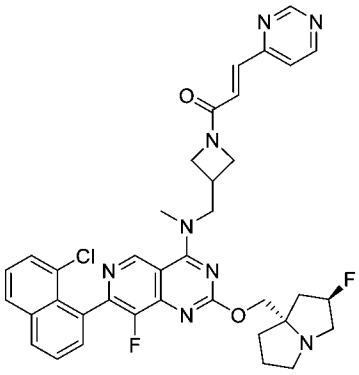
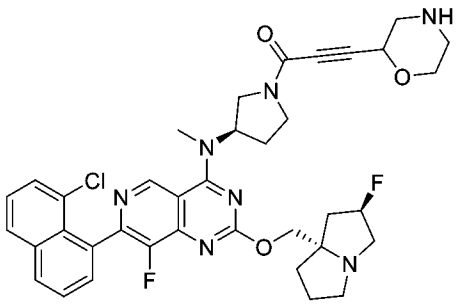
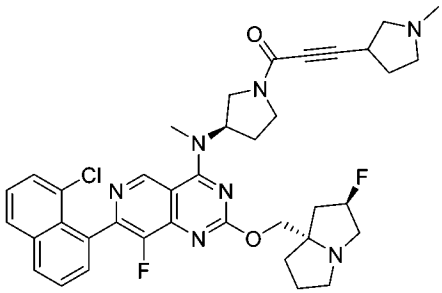
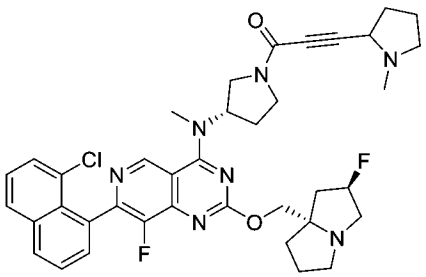
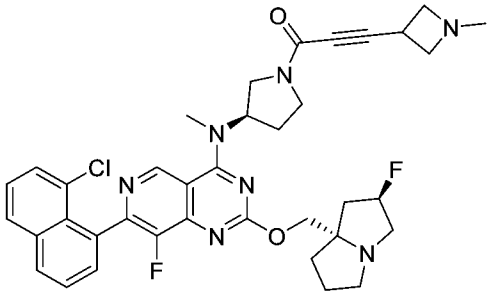
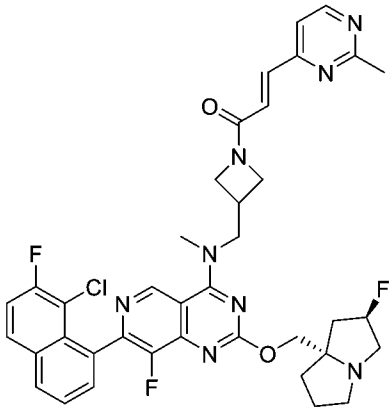
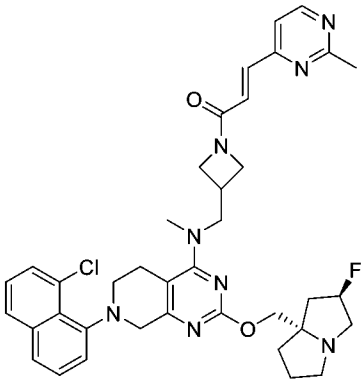
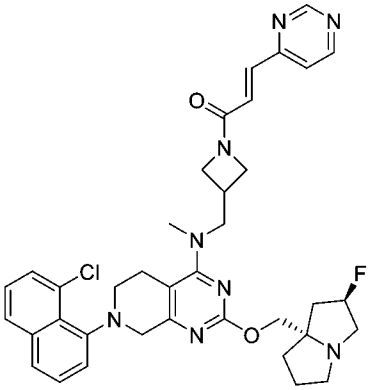
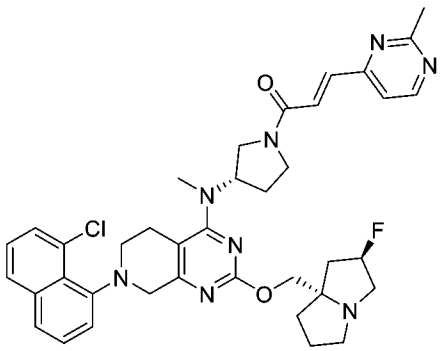
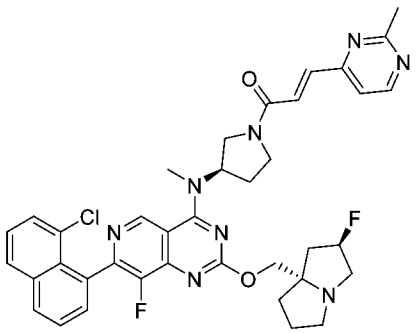
【0526】 實施例 430.如實施例 1、11 及 18 中任一項之化合物，該化合物係選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  、  、

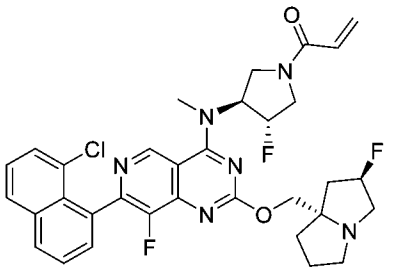
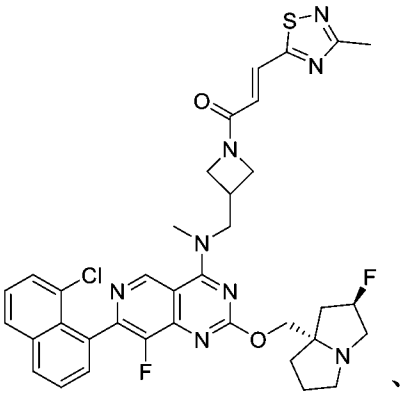
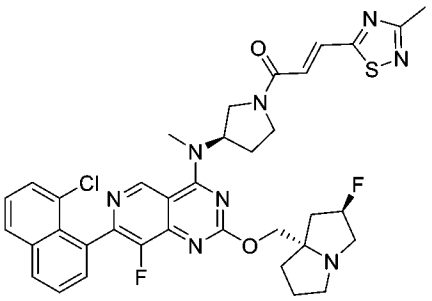
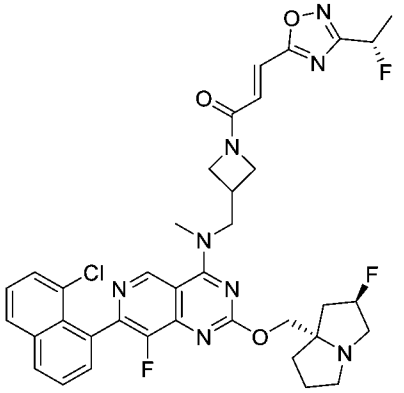
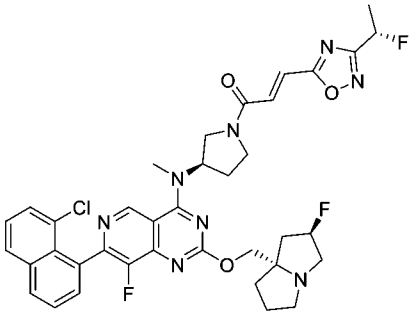
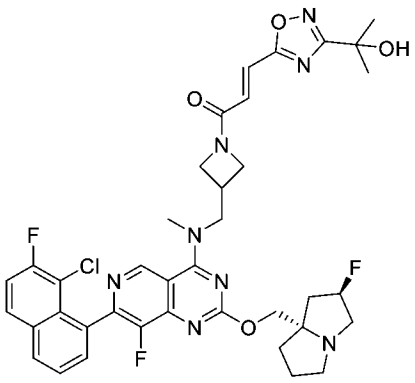
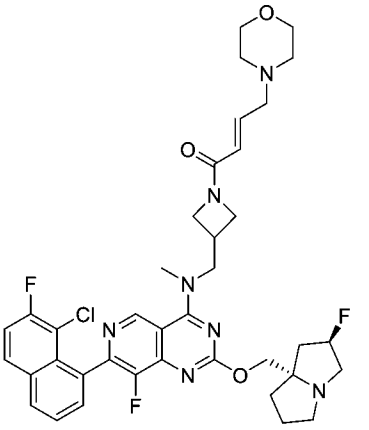
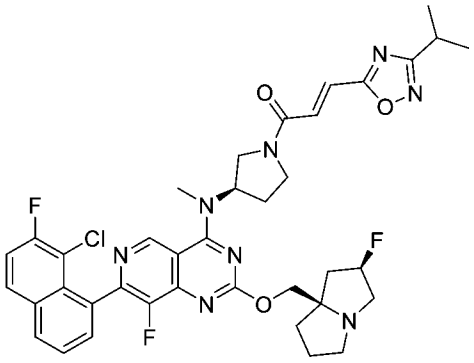
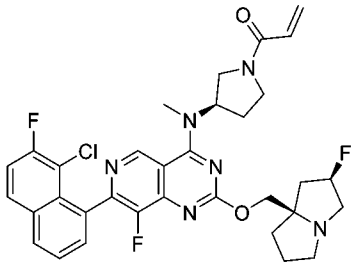
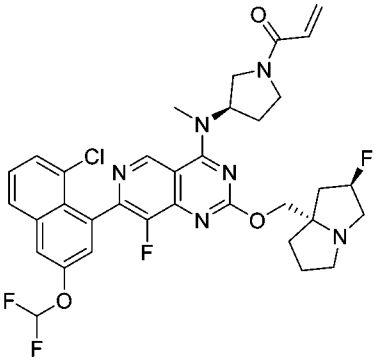

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

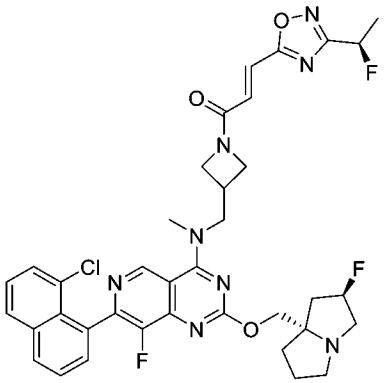
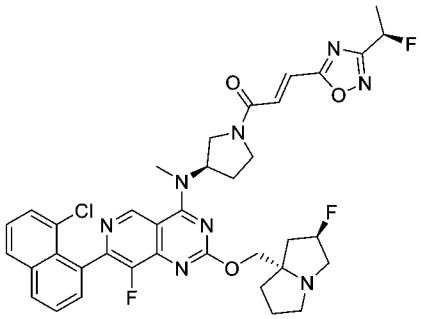
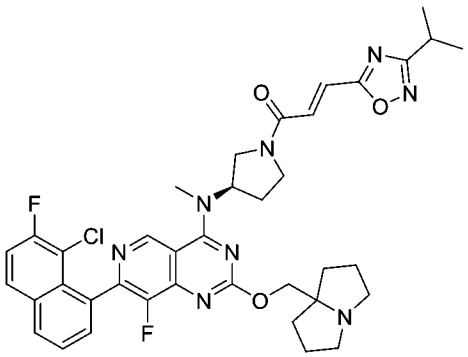
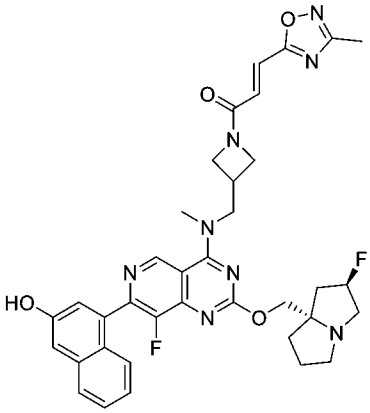
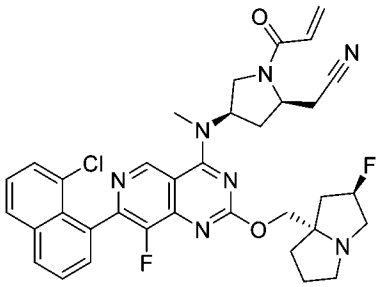
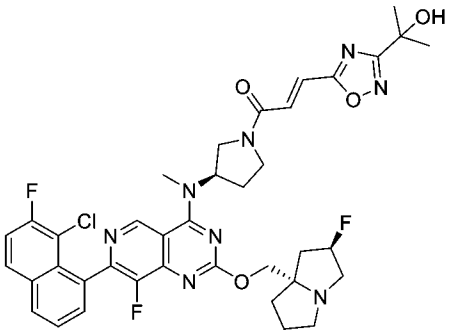
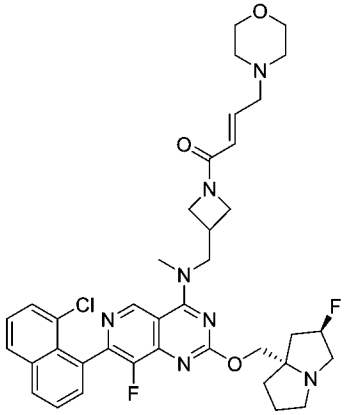
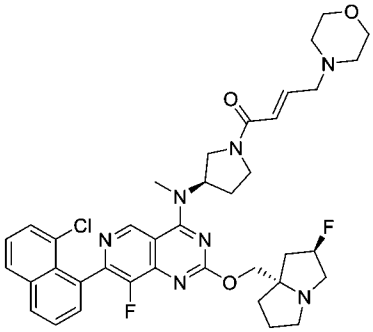
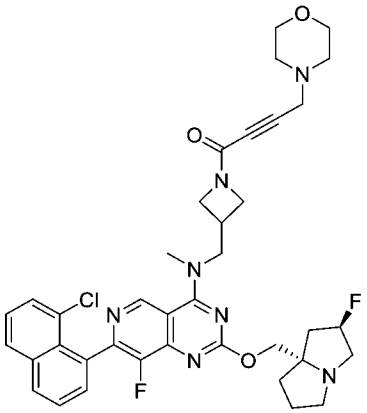
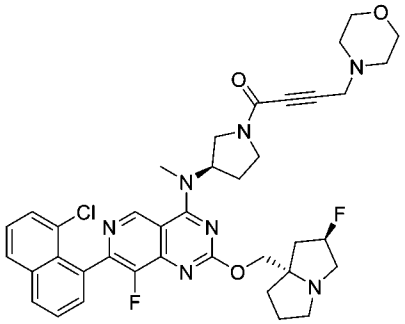

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

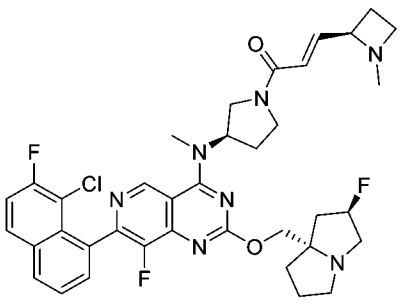
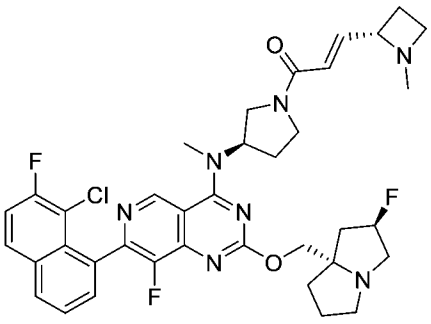
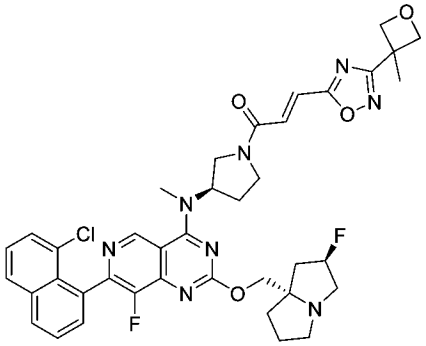
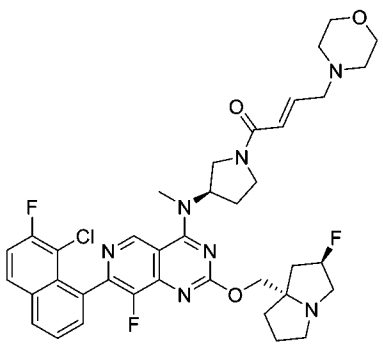
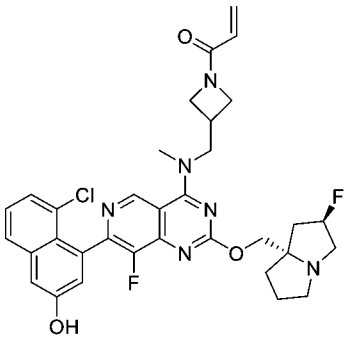
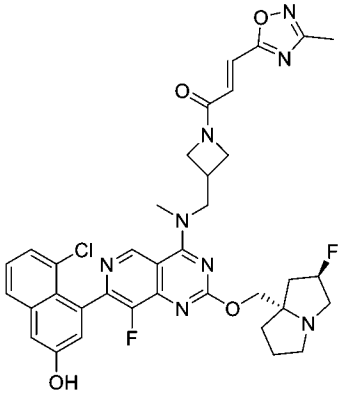
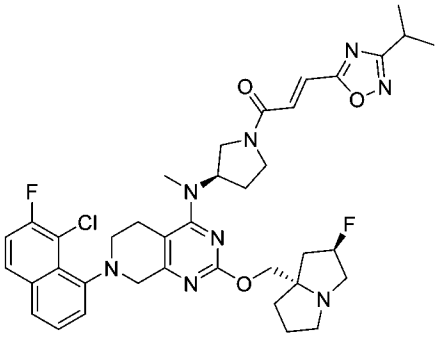
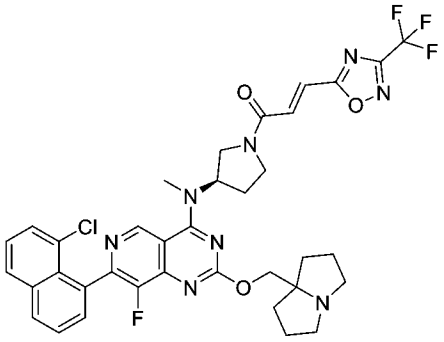
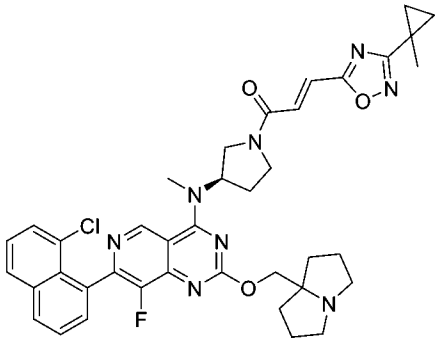
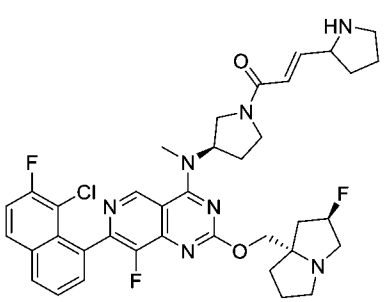
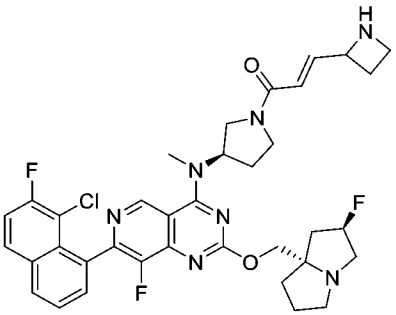
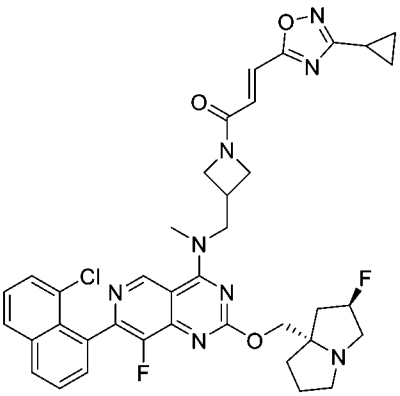


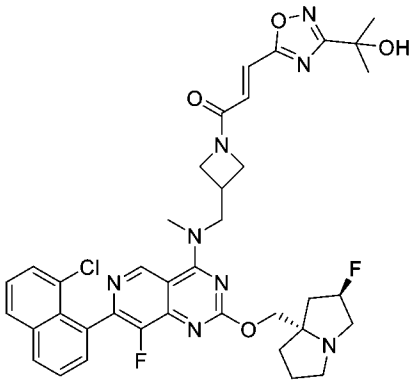
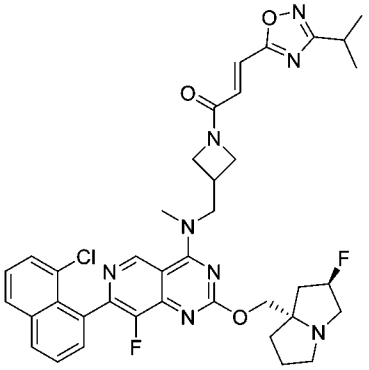
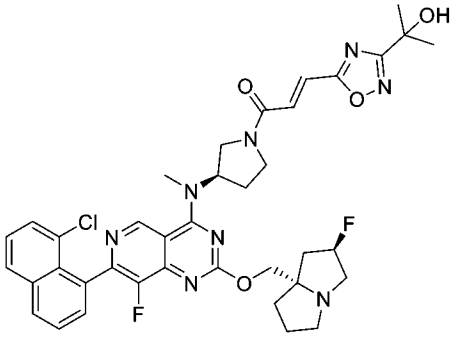
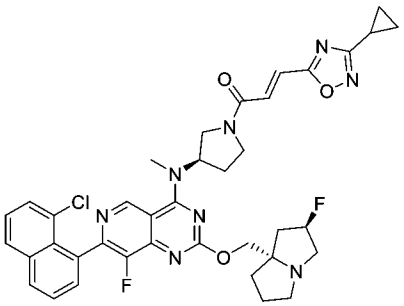
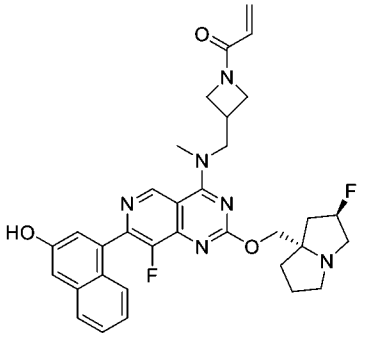
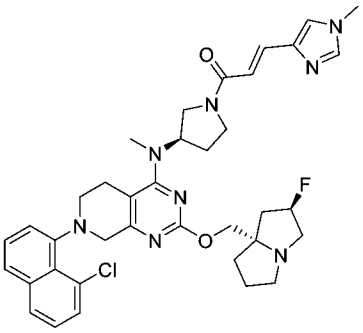
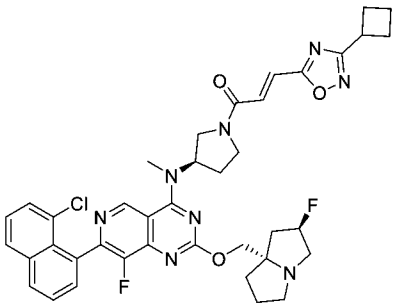
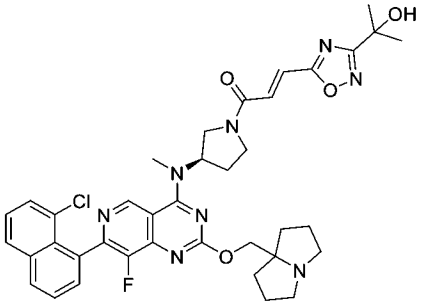
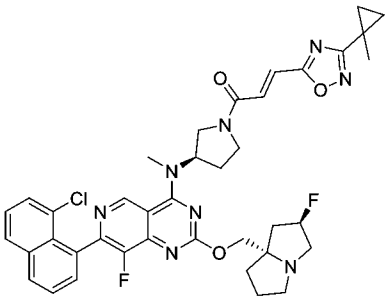
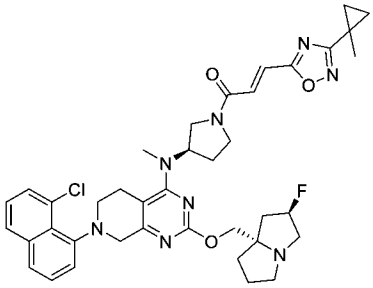
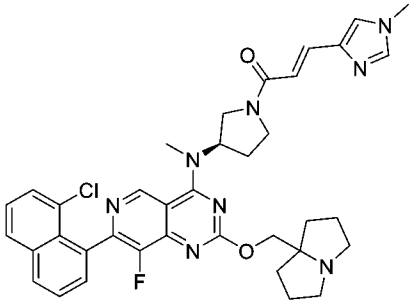
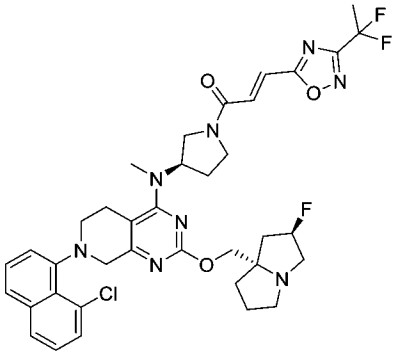

、

、

、

、



、


、


、

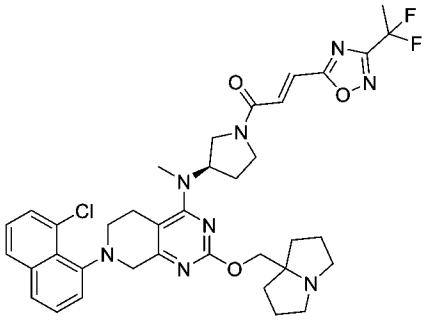
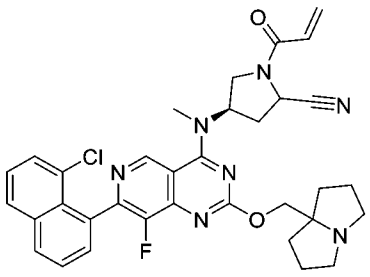
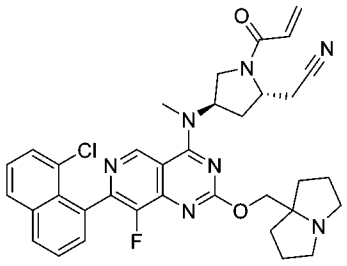
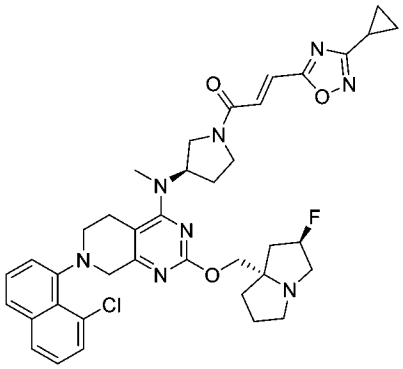
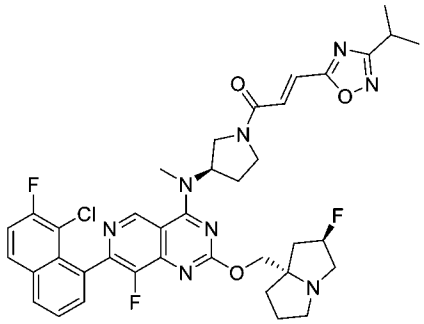
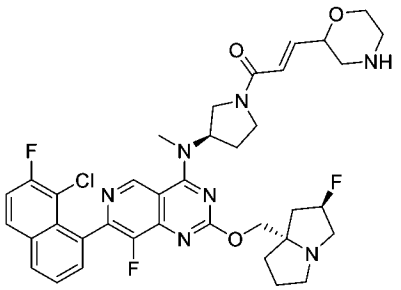
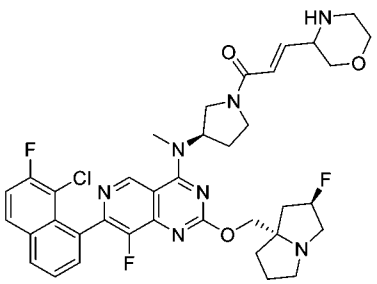
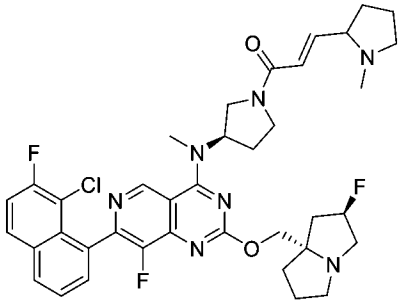
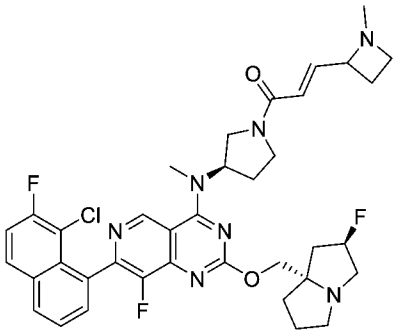
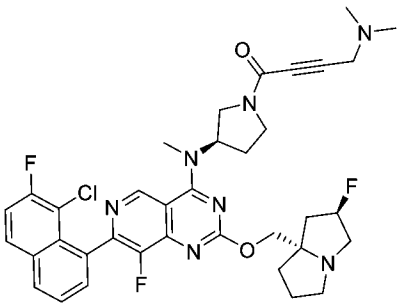
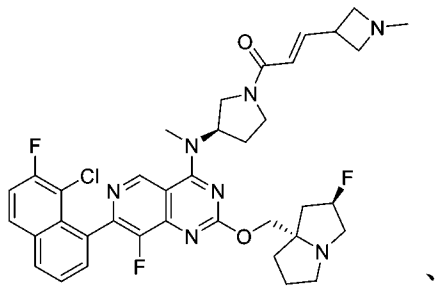
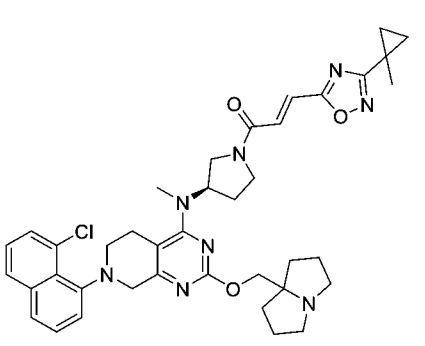
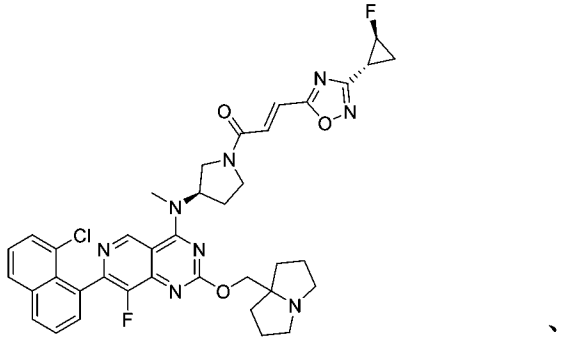

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

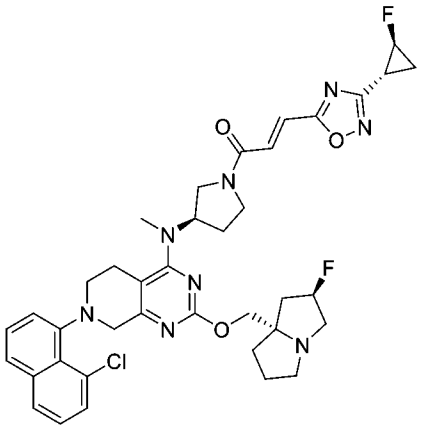
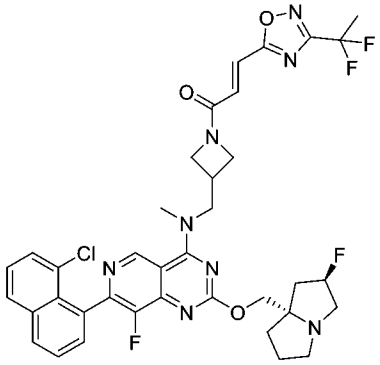
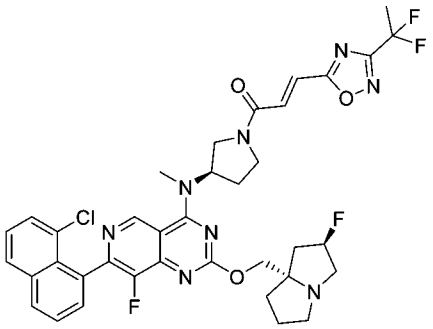
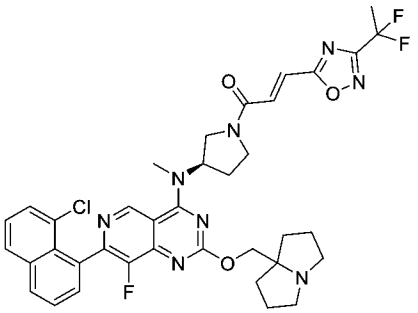
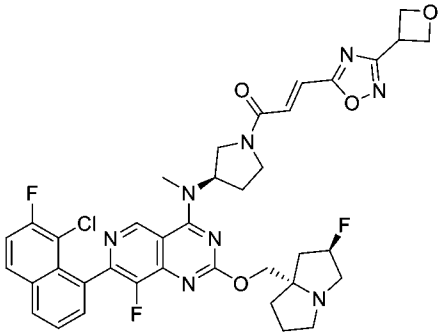
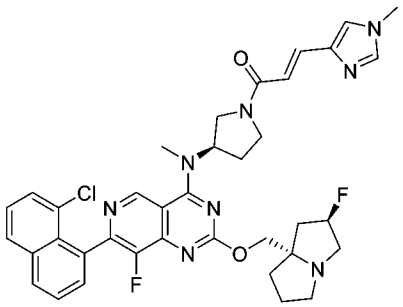
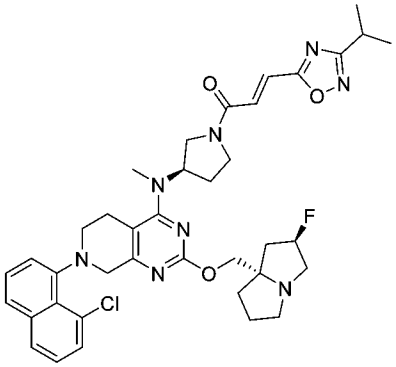
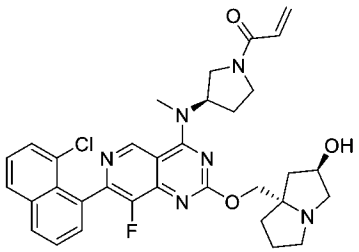
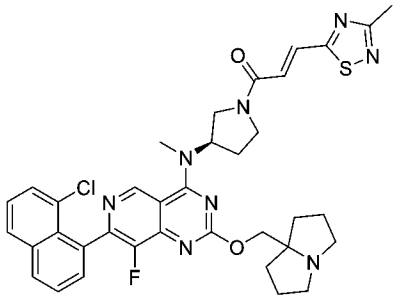
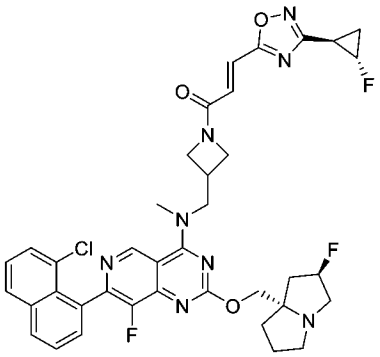
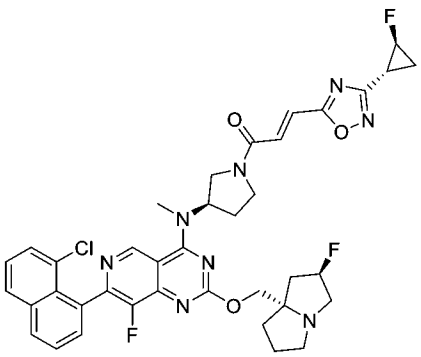

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

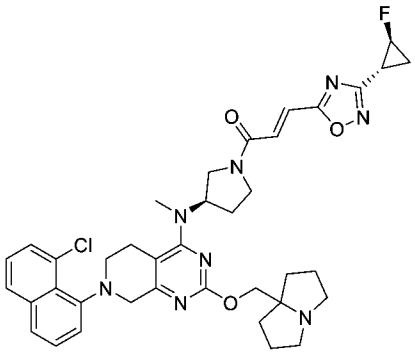
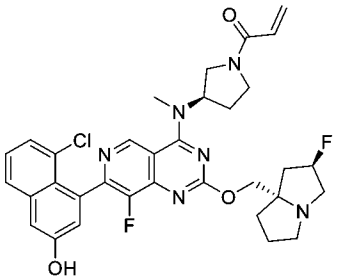
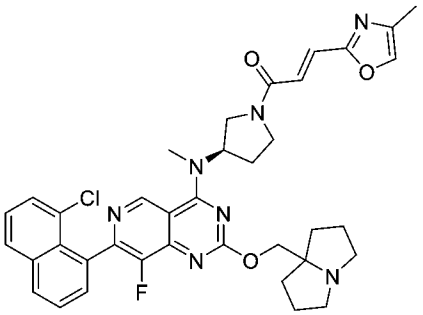
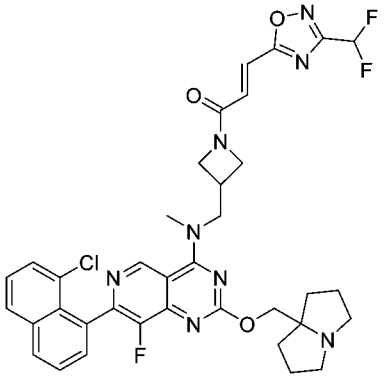
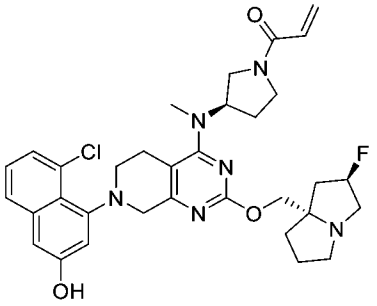
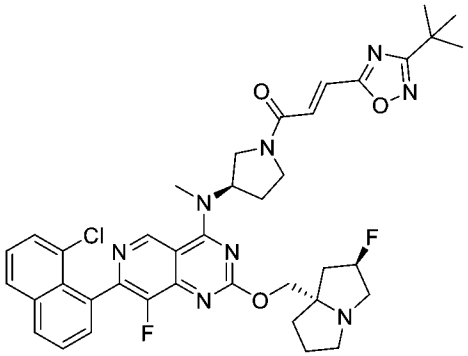
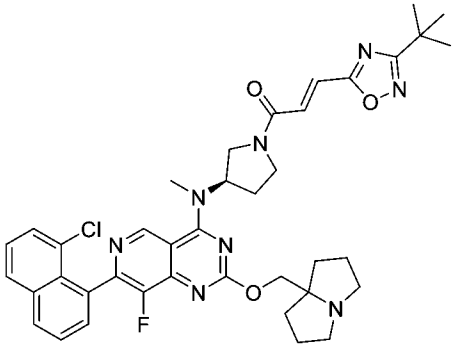
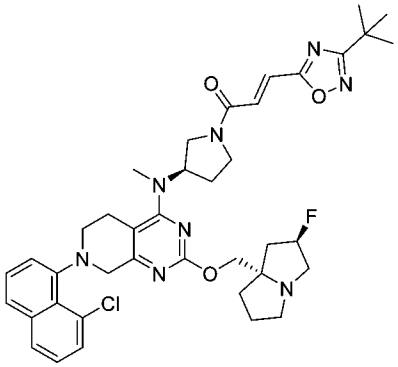
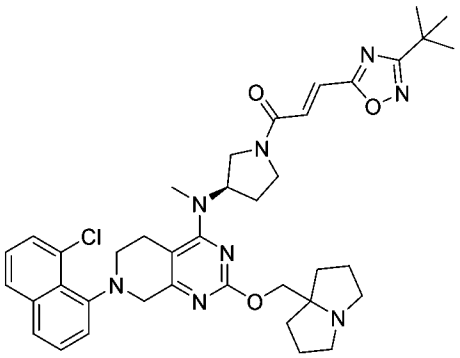
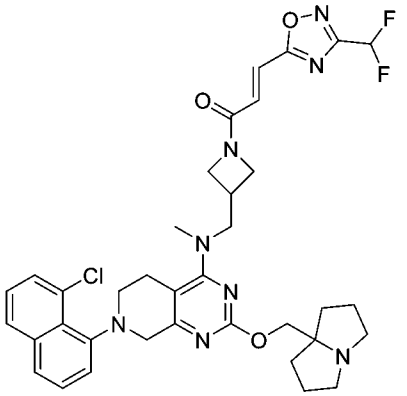
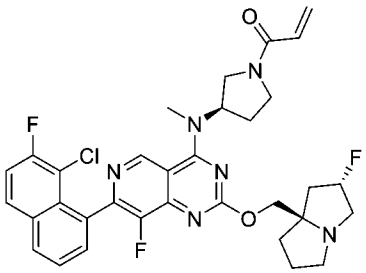
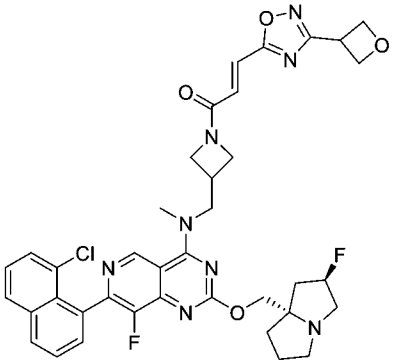

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

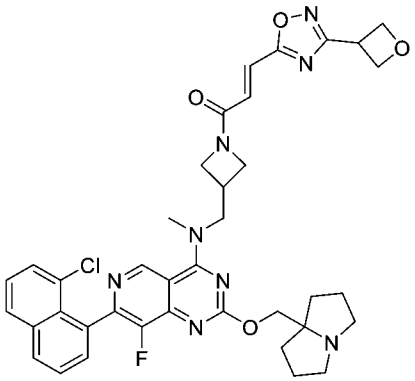
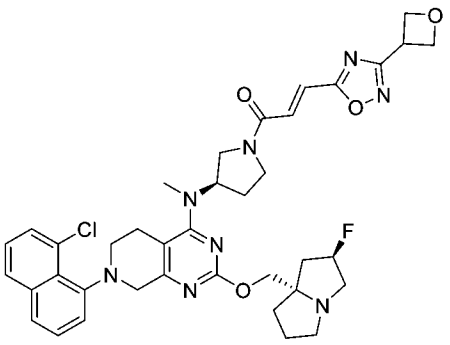
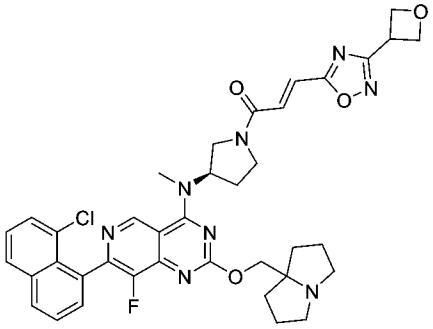
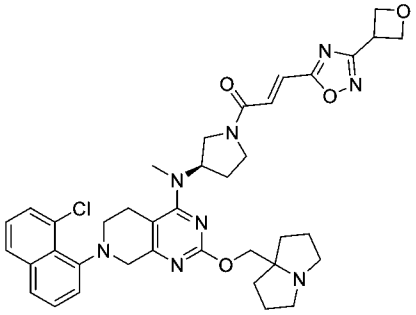
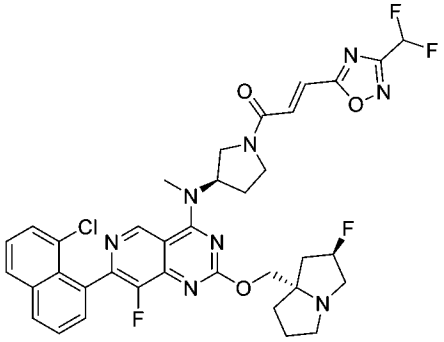
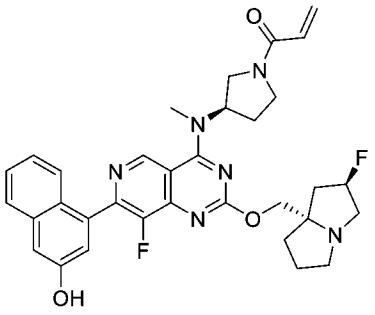
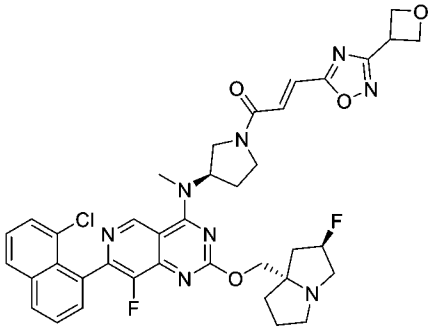
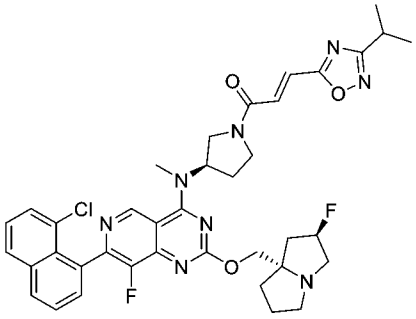
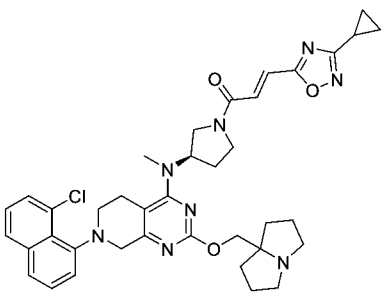
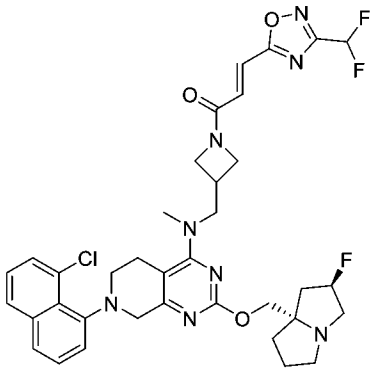
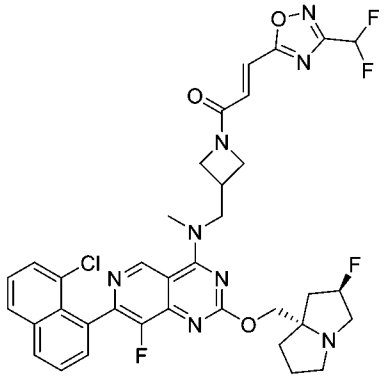

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

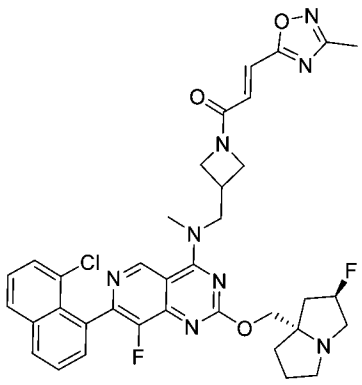
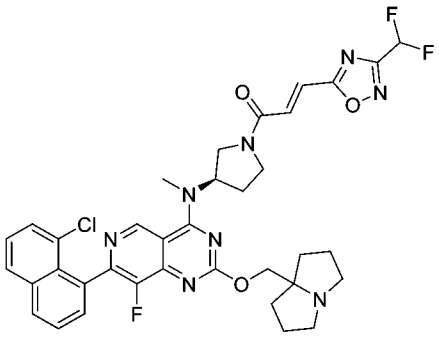
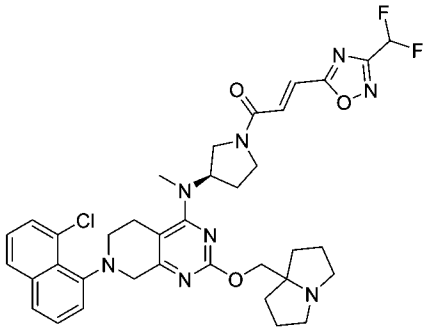
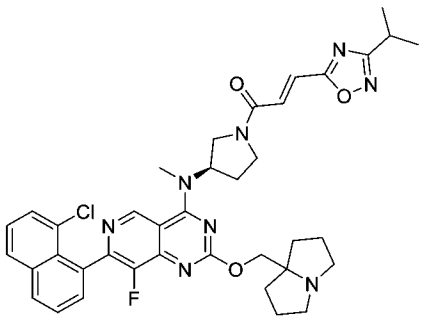
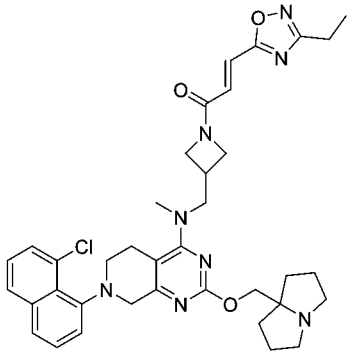
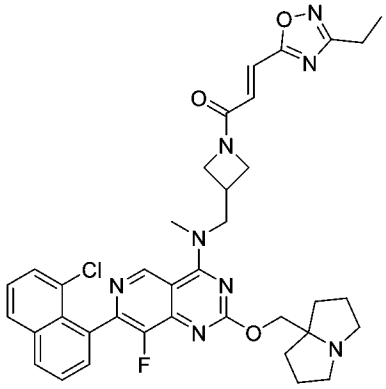
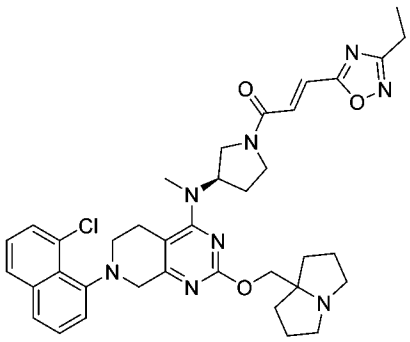
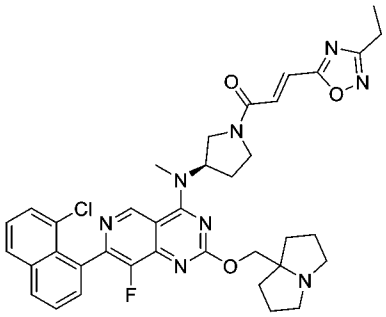
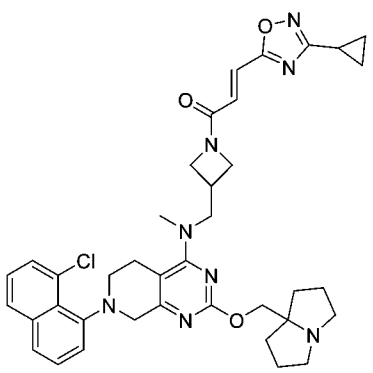
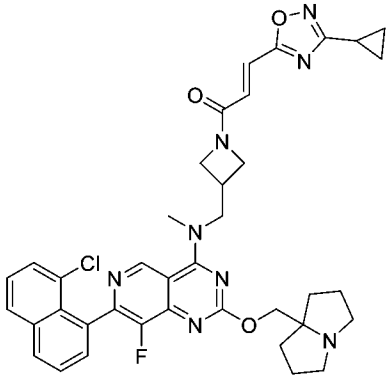
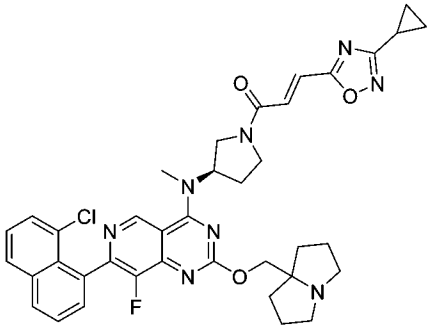
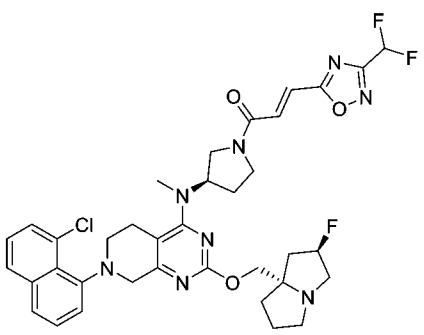
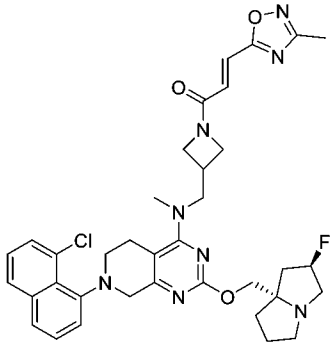
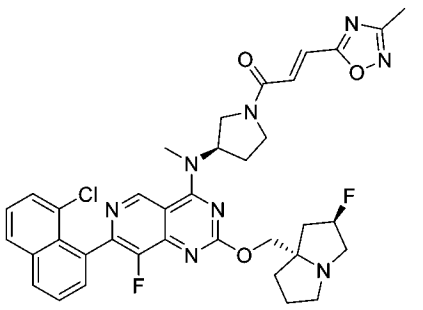

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

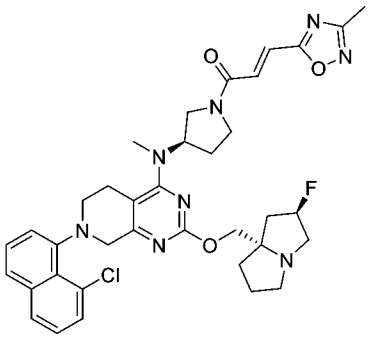
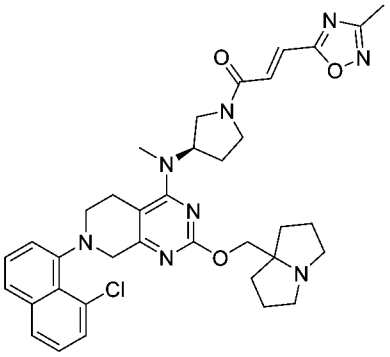
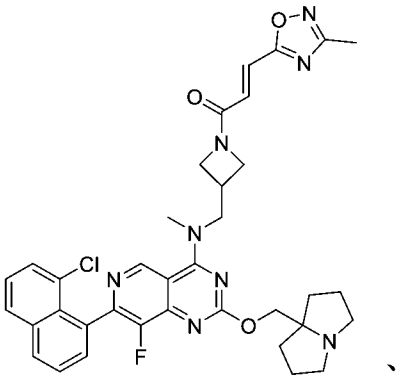
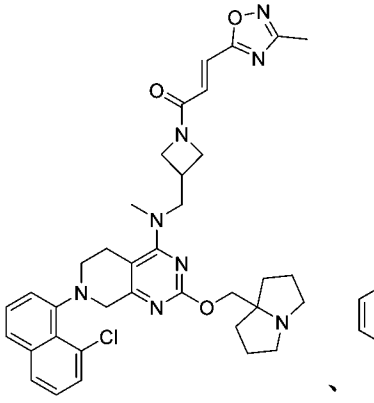
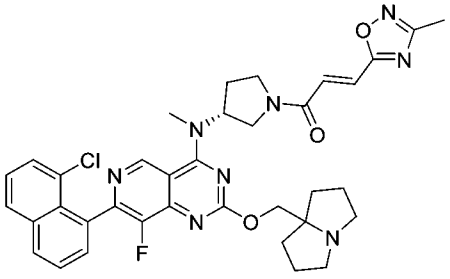
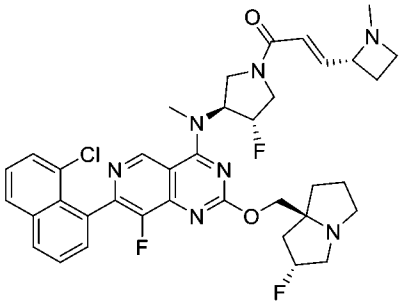
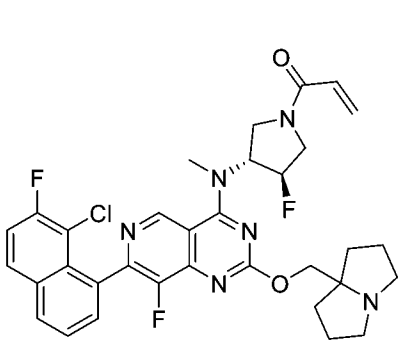
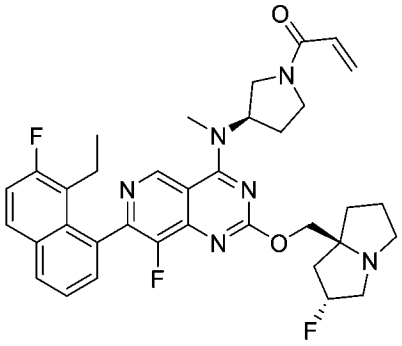
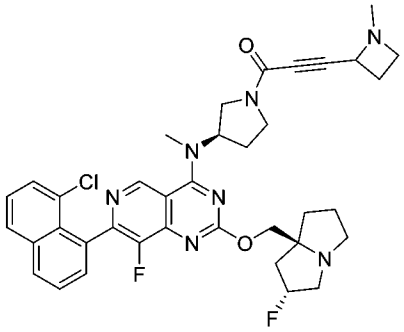
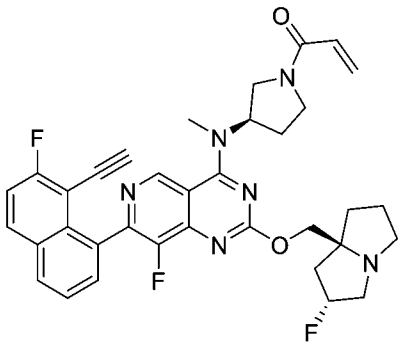
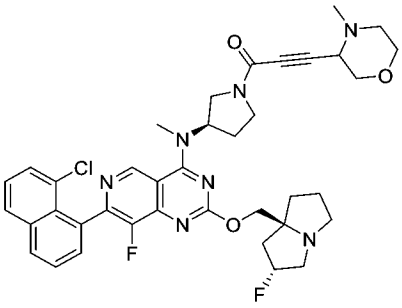
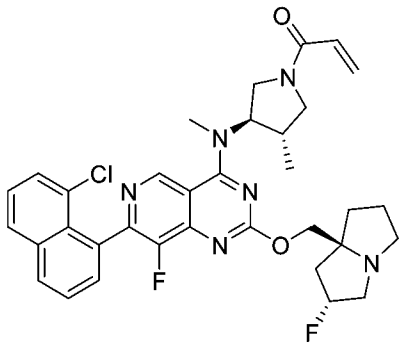
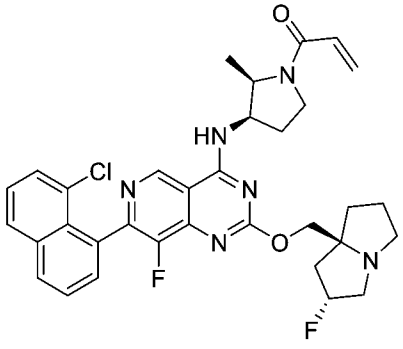
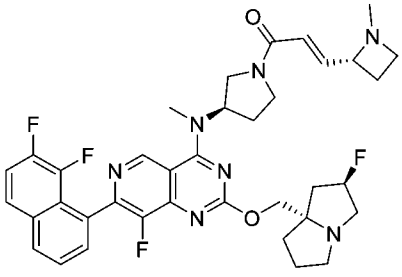
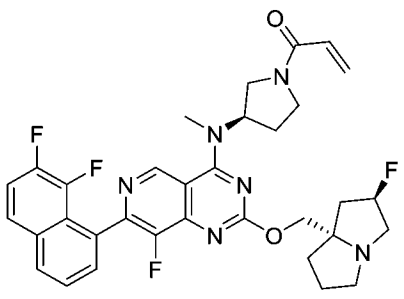

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

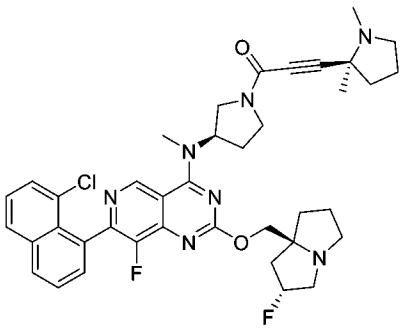
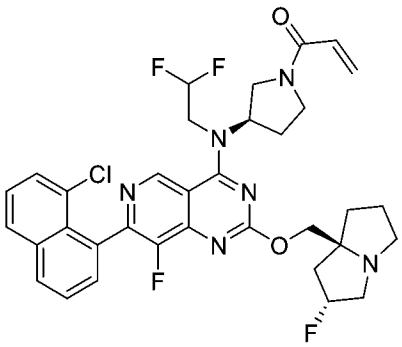
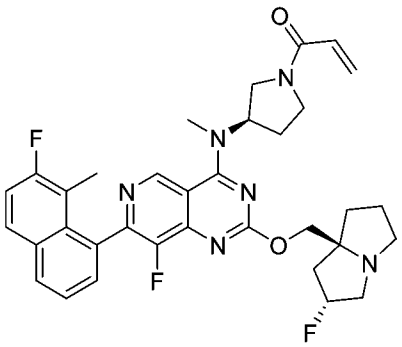
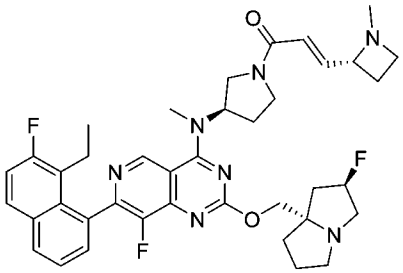
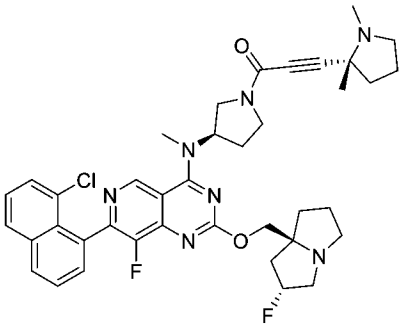
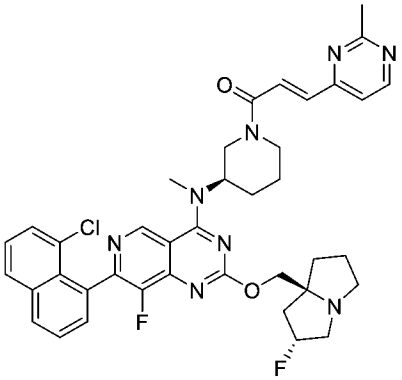
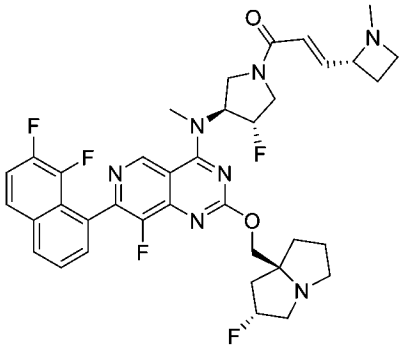
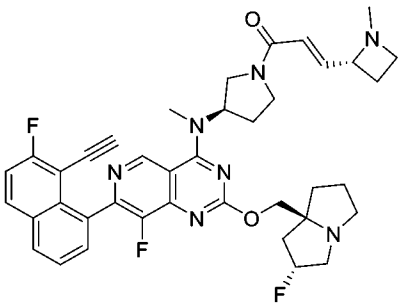
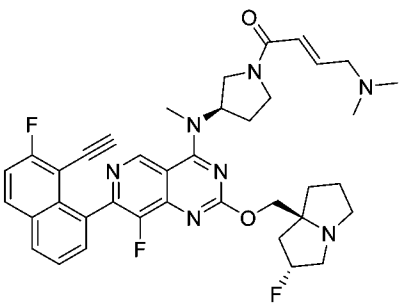
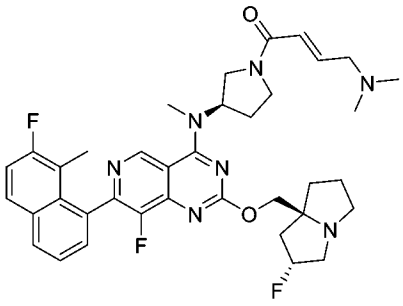
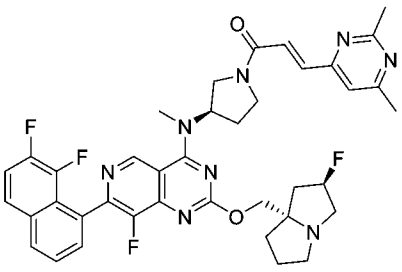
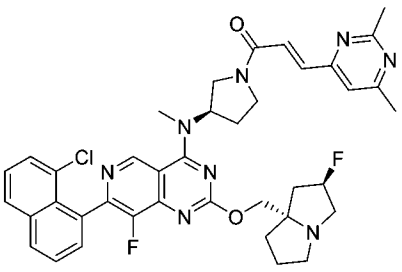
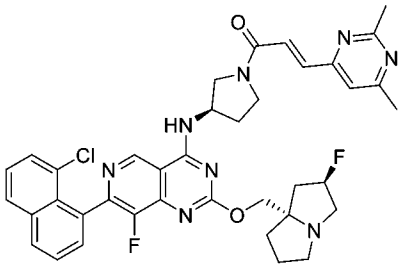
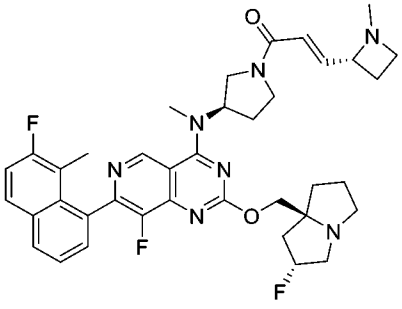
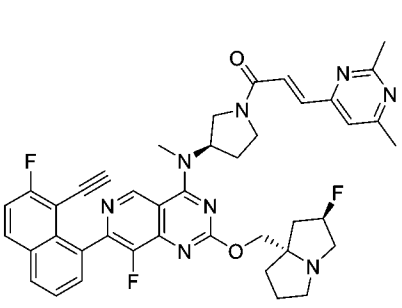

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

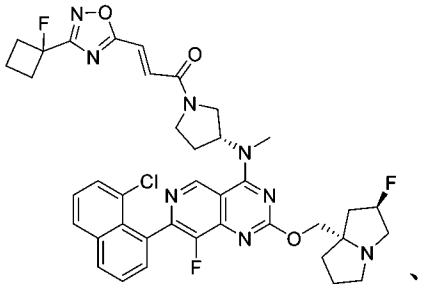
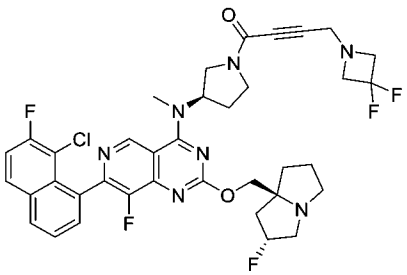
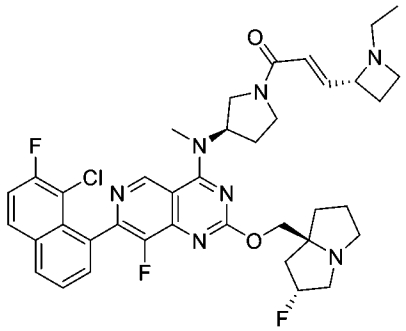
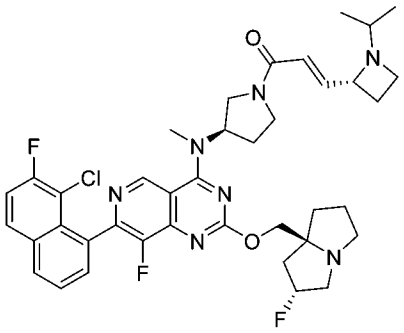
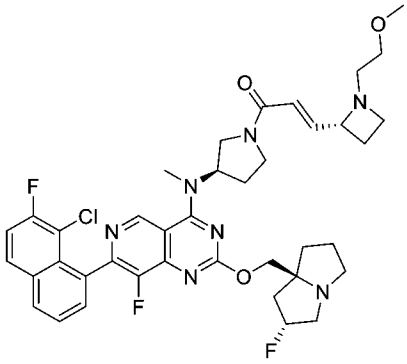
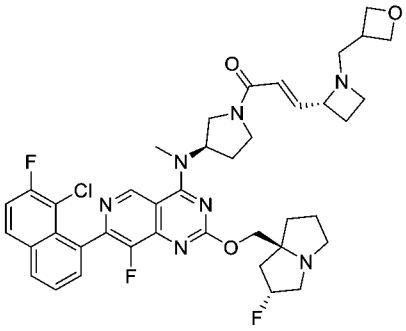
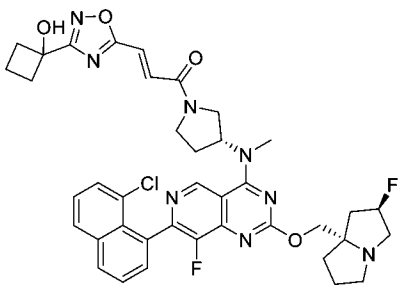
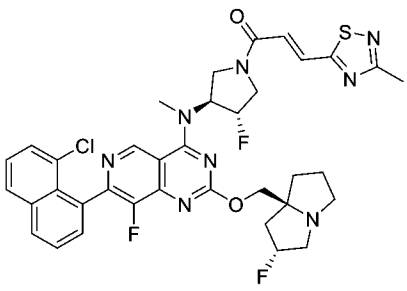
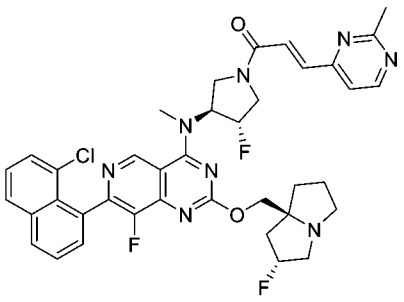
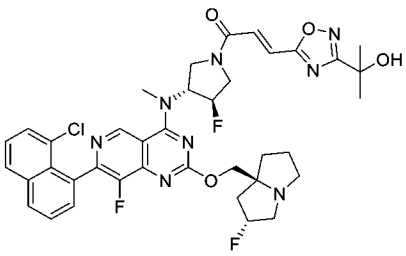
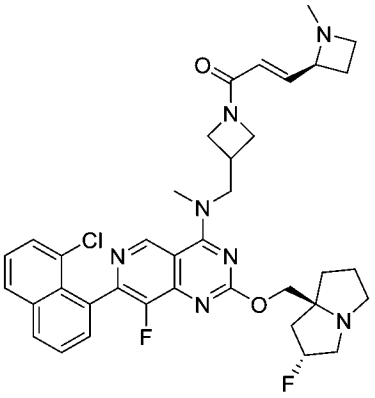
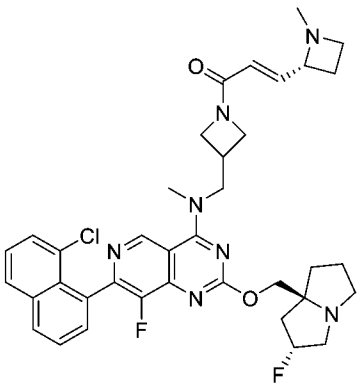

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

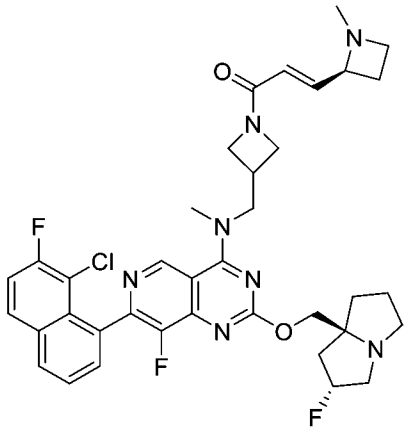
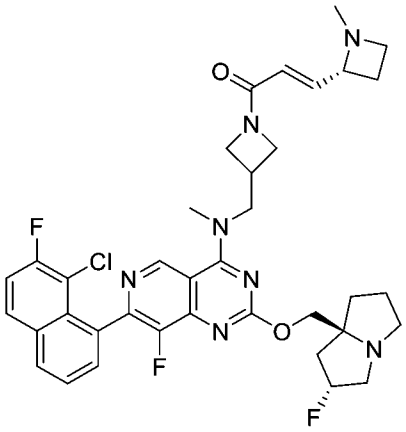
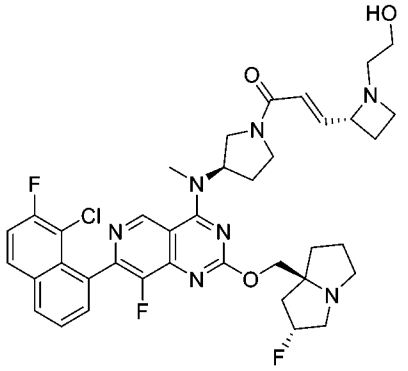
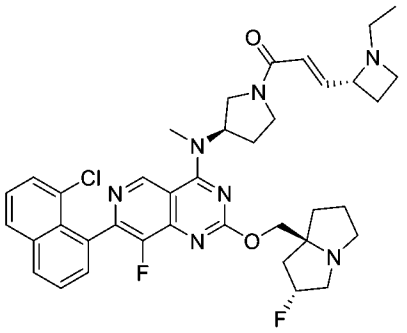
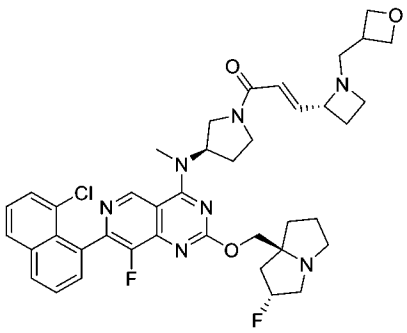
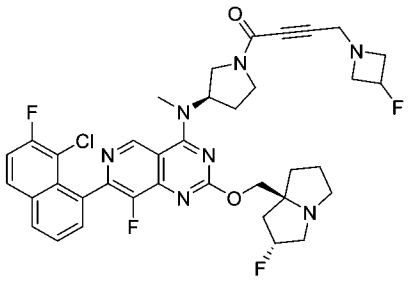
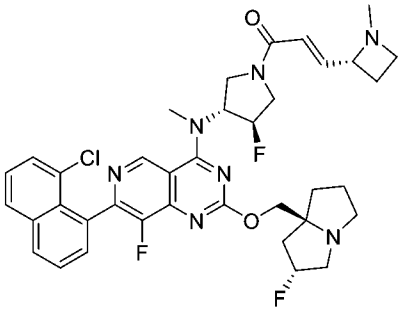
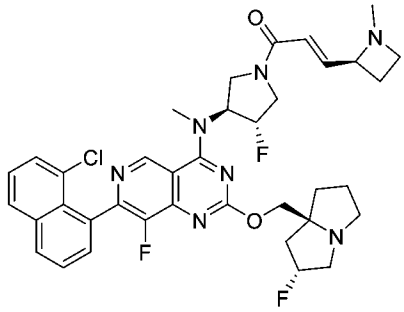
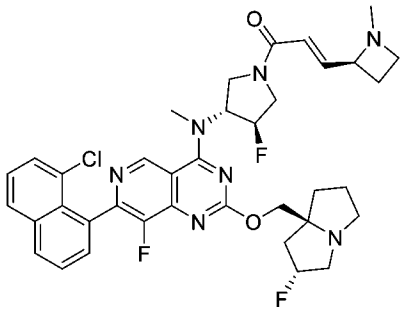
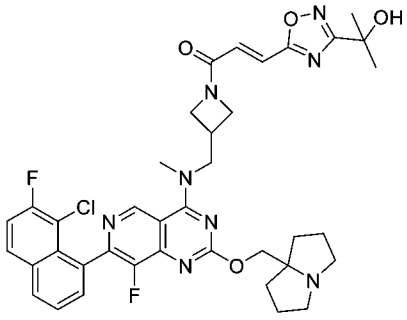
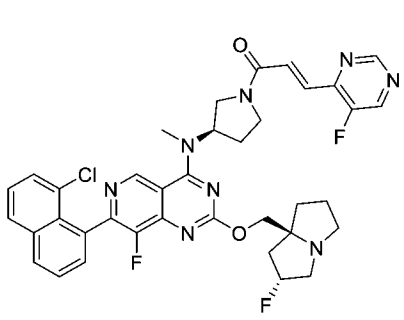
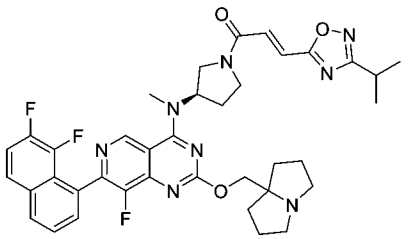
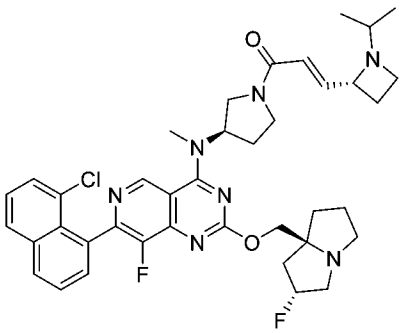
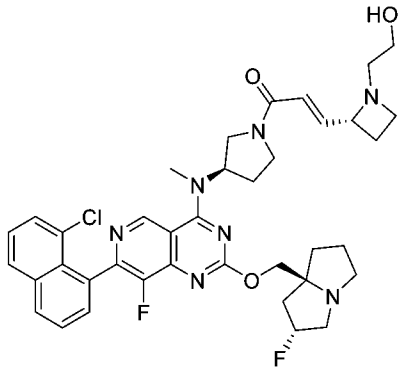

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

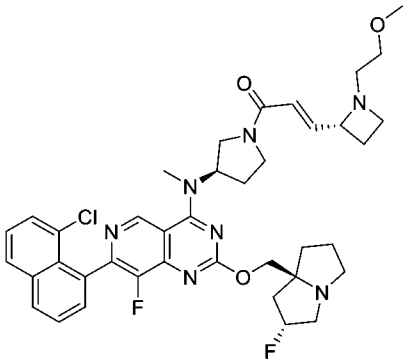
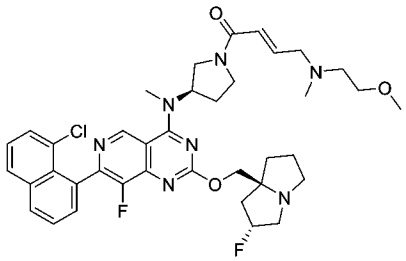
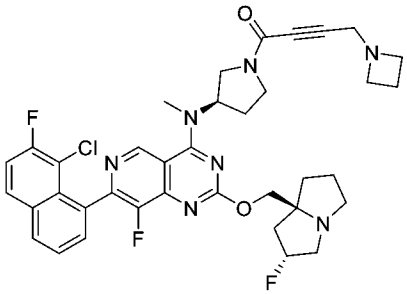
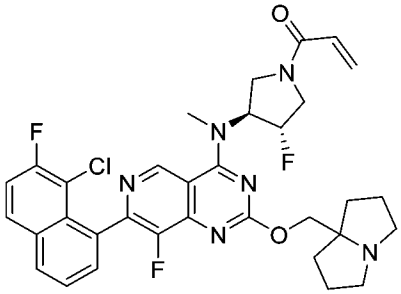
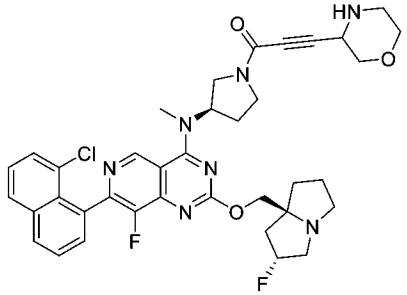
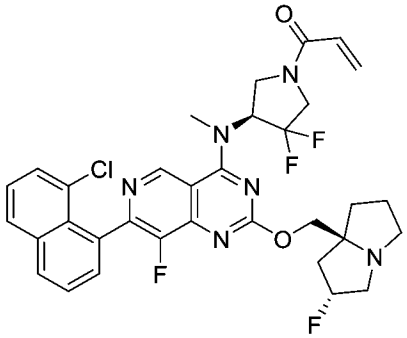
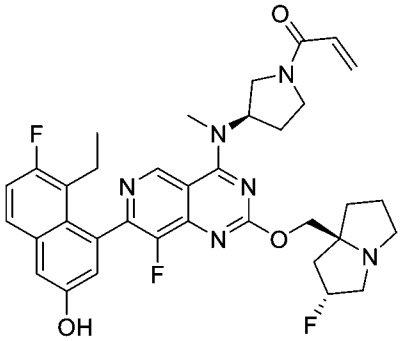
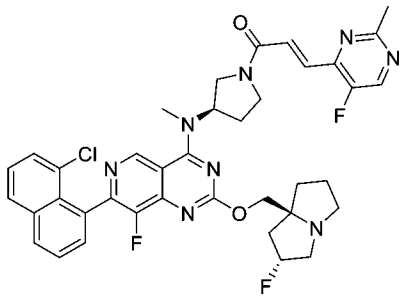
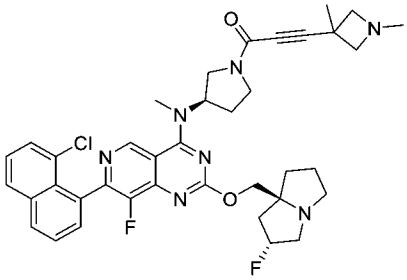
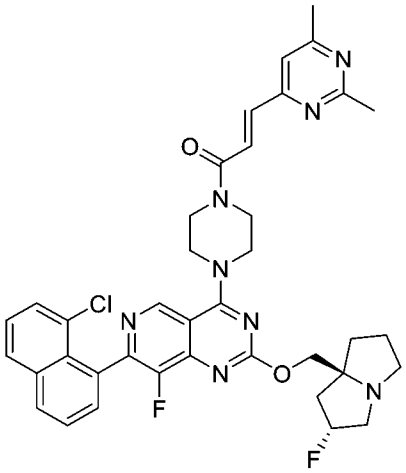
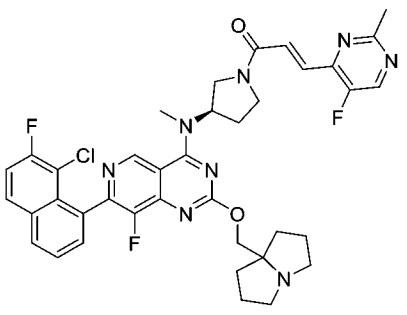
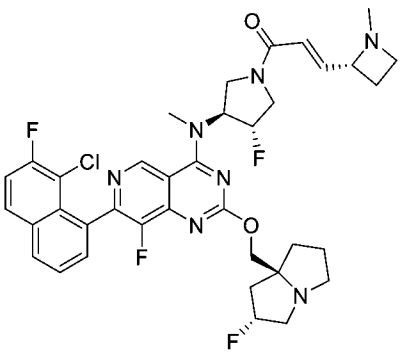
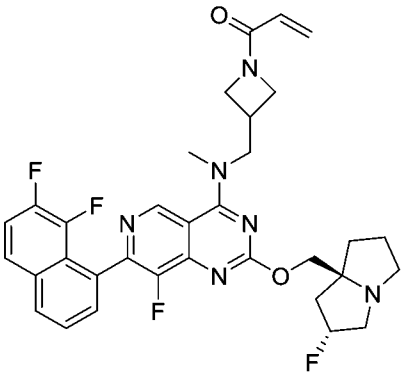

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

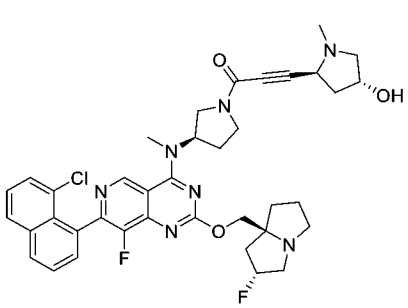
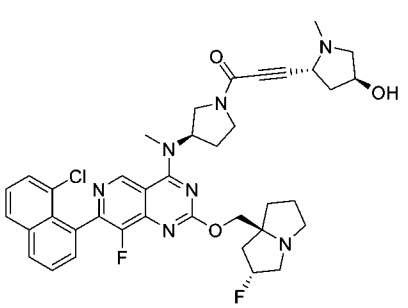
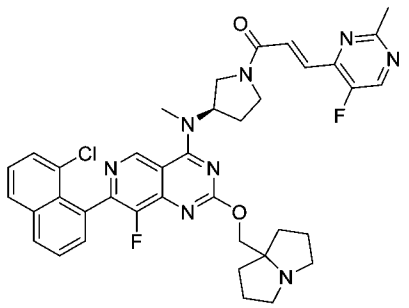
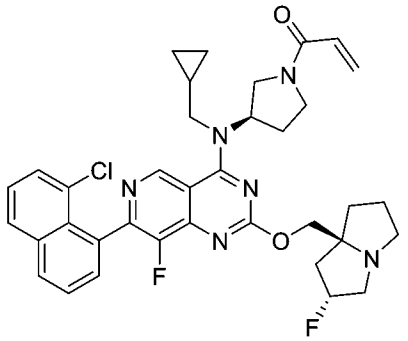
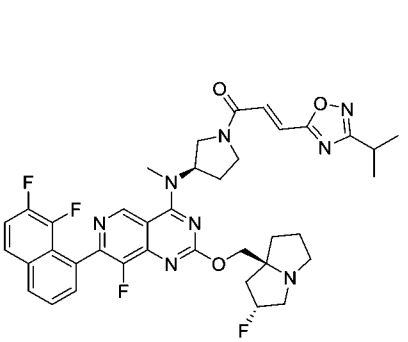
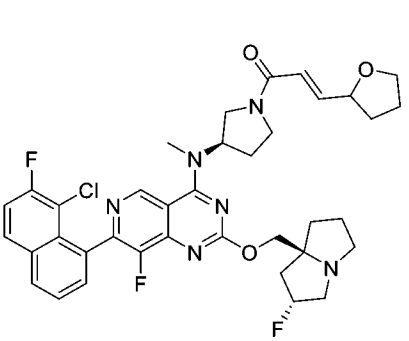
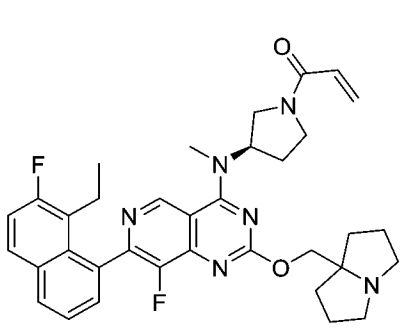
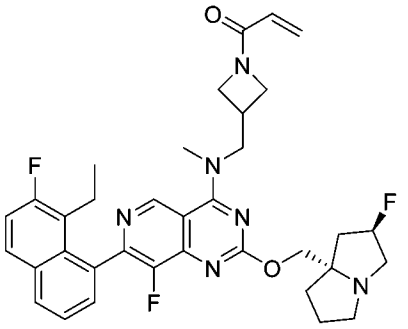
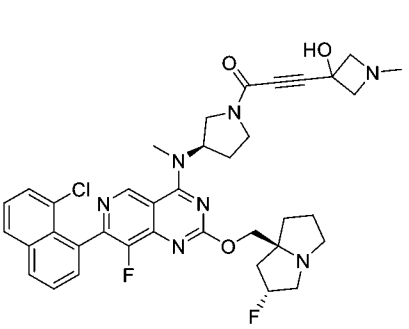
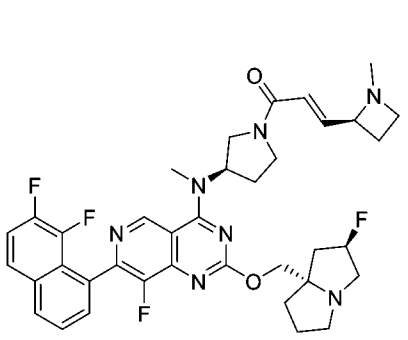
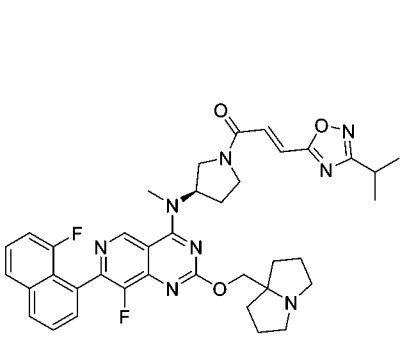
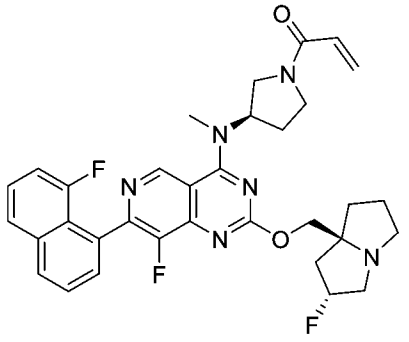
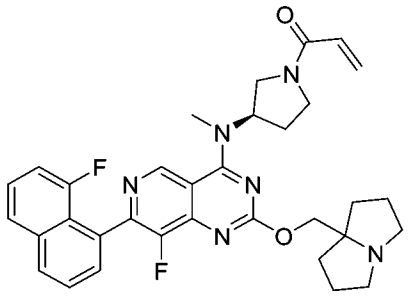
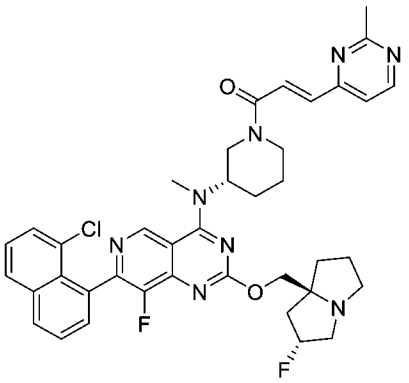

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

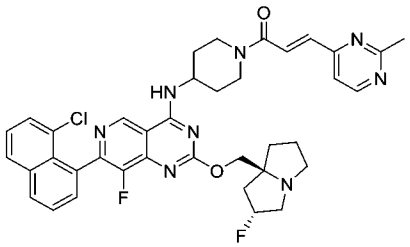
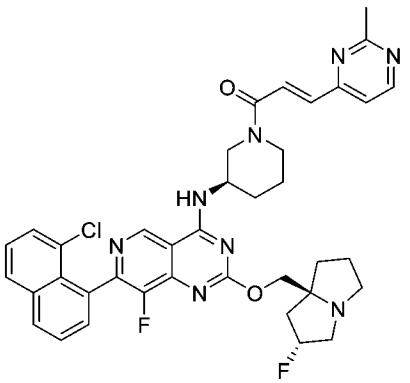
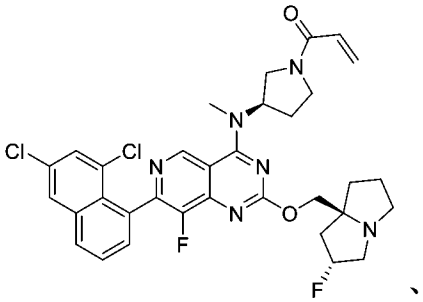
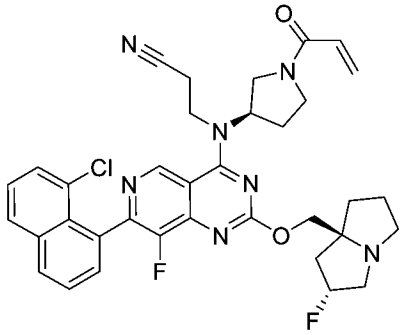
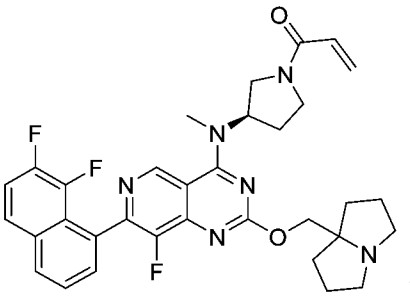
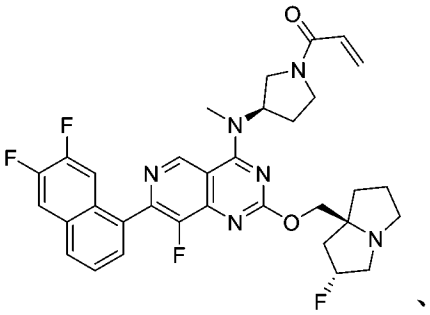
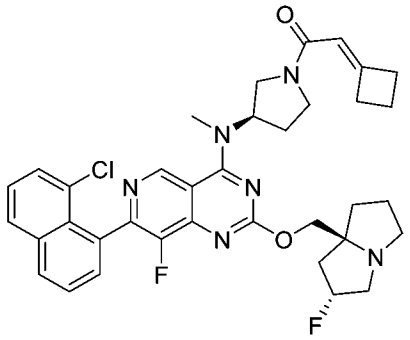
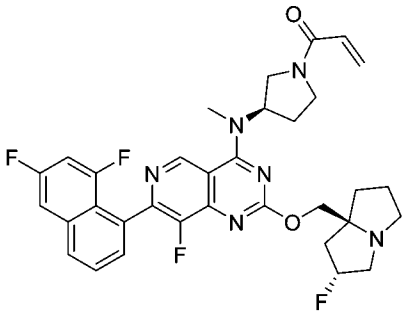
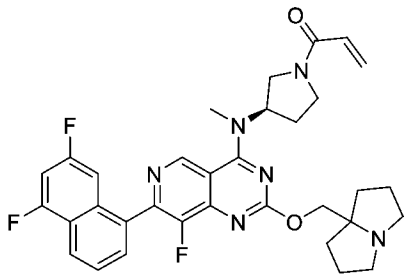
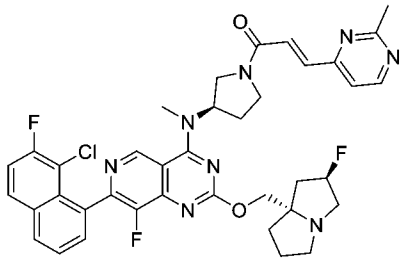
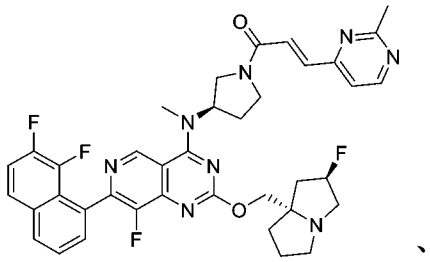
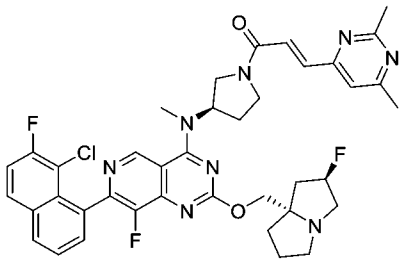
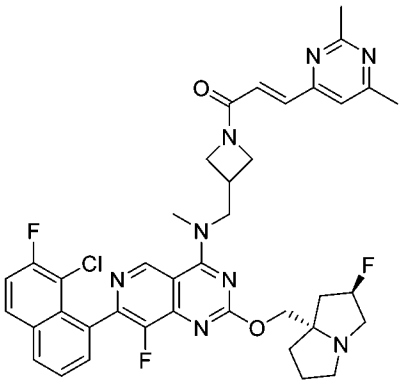
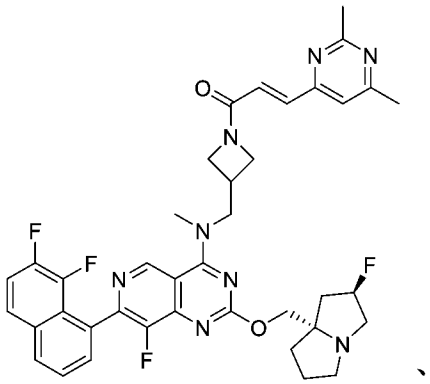

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

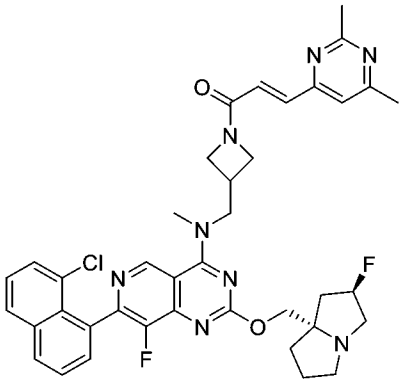
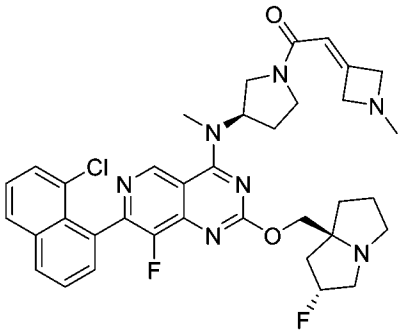
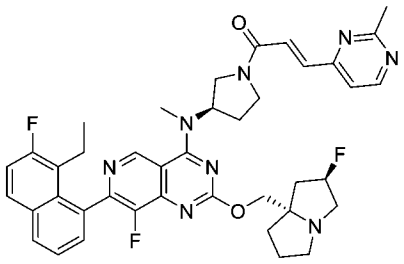
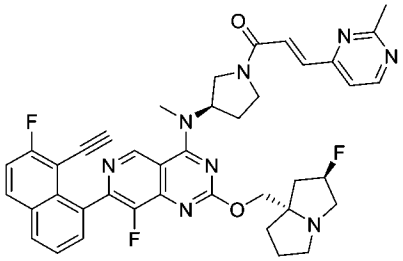
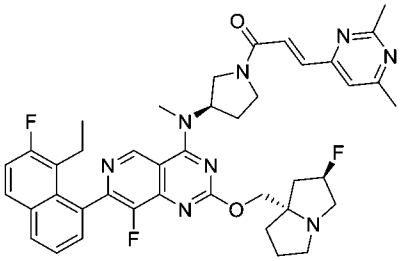
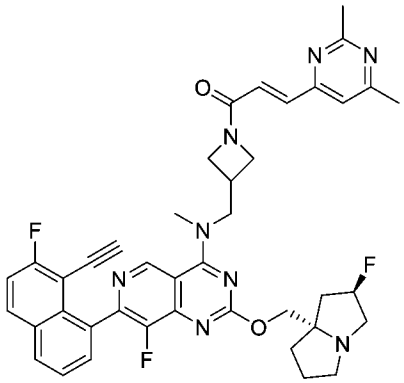
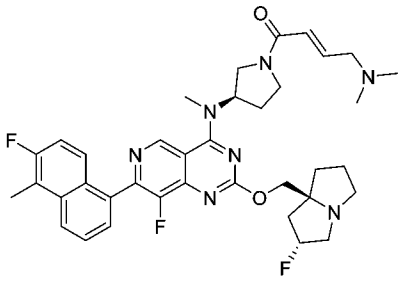
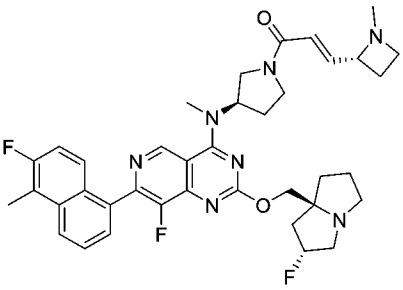
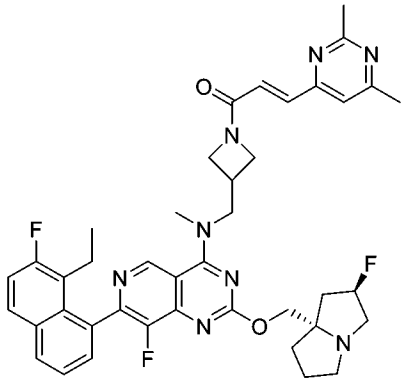
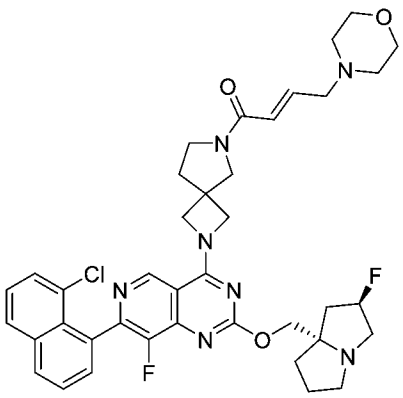
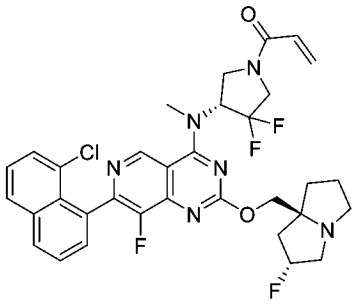
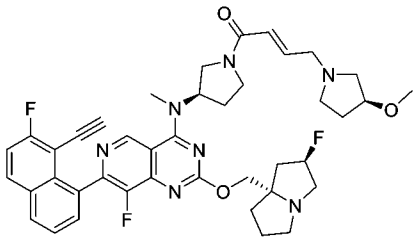
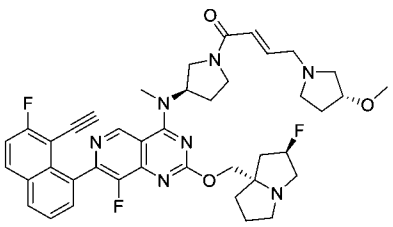
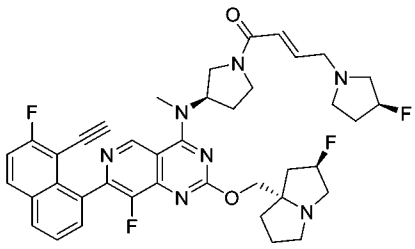

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

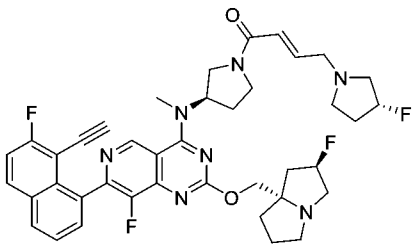
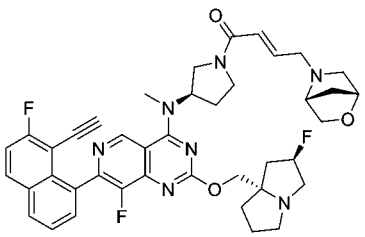
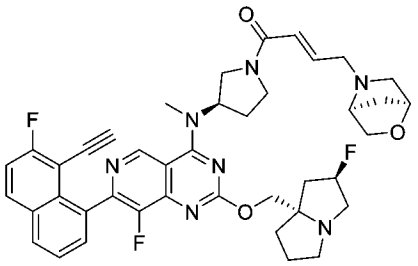
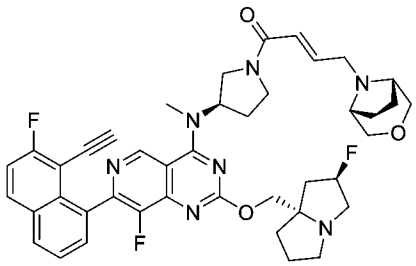
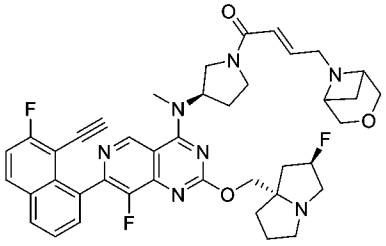
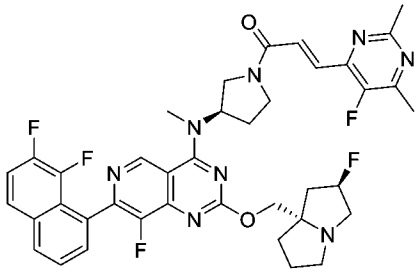
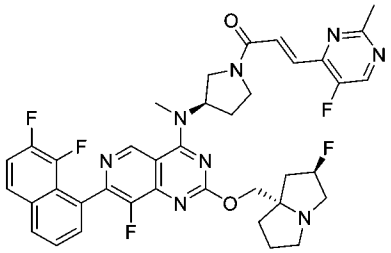
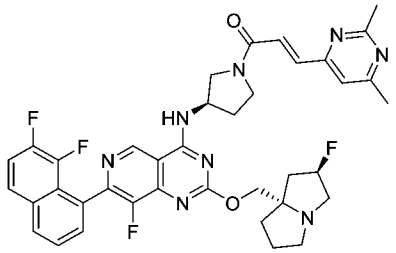
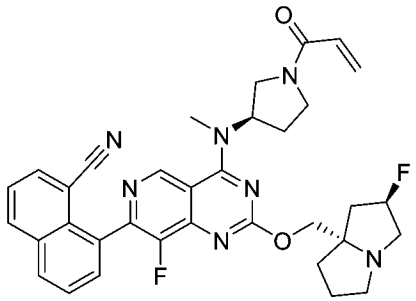
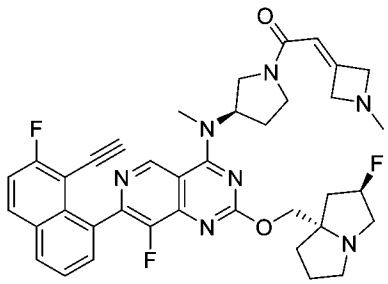
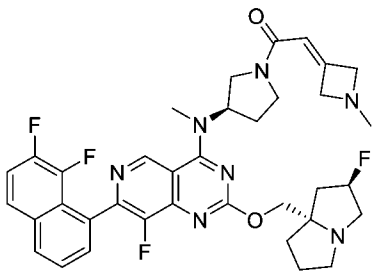
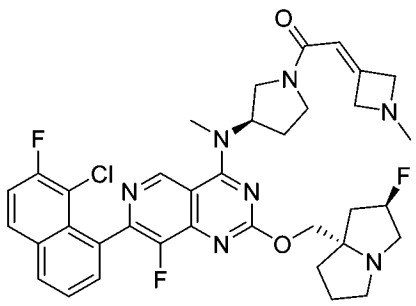

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

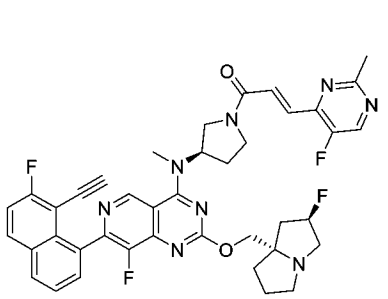
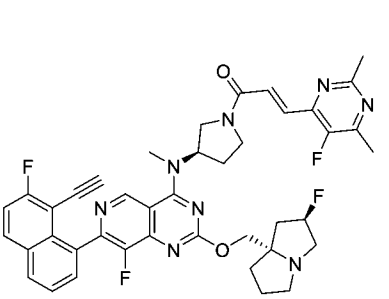
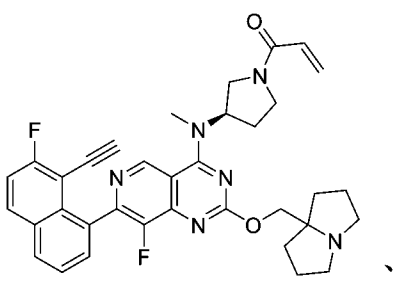
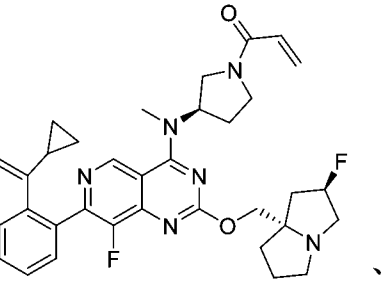
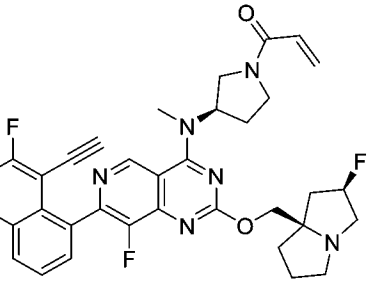
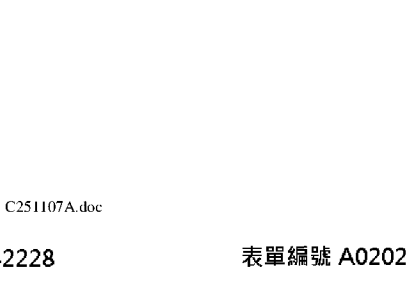
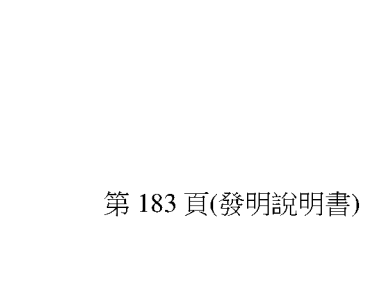
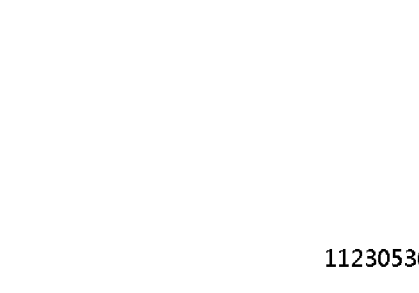

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

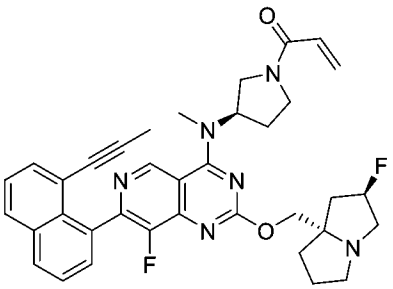
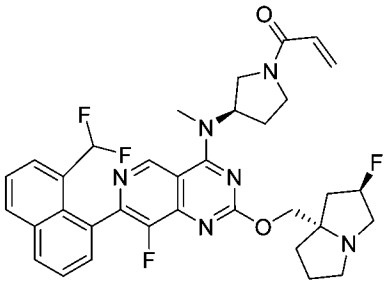

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

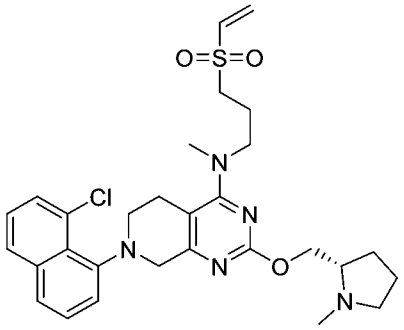
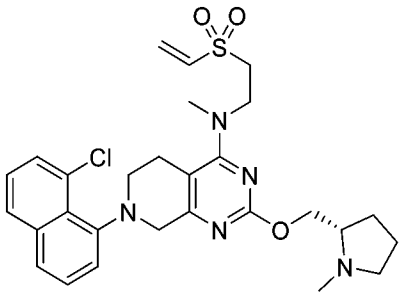
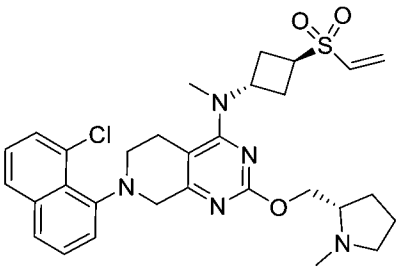
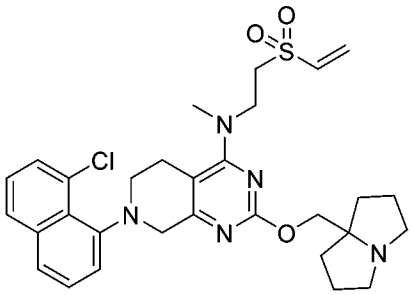
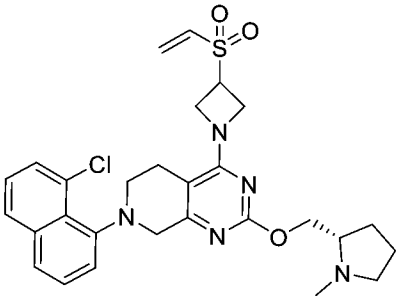
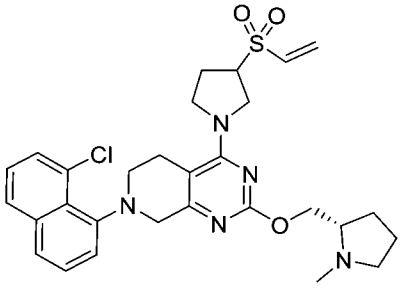
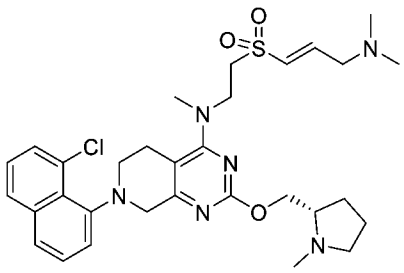
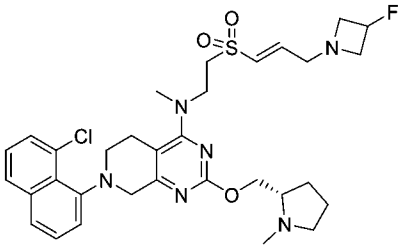
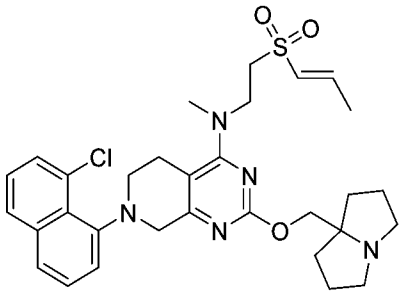
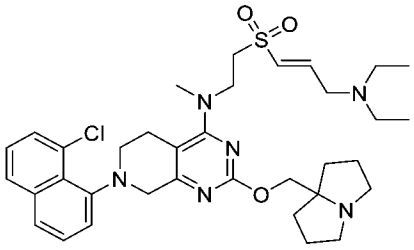

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

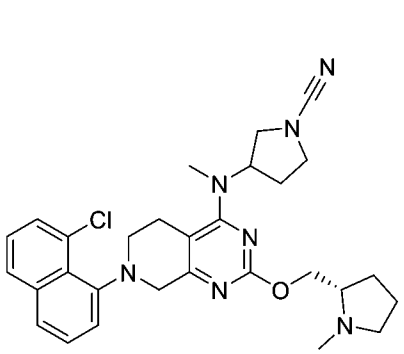
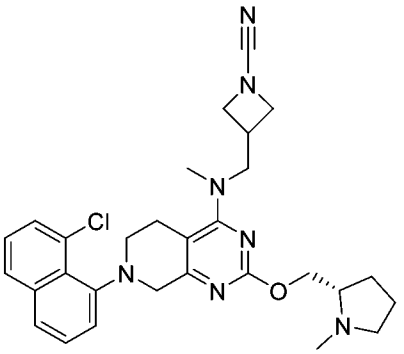
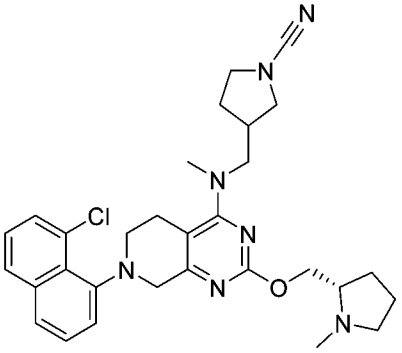
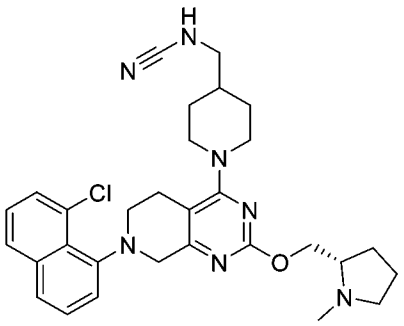
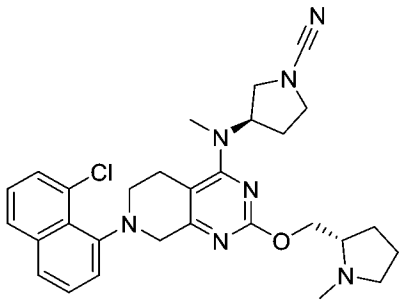
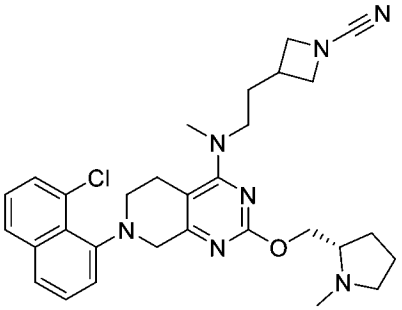
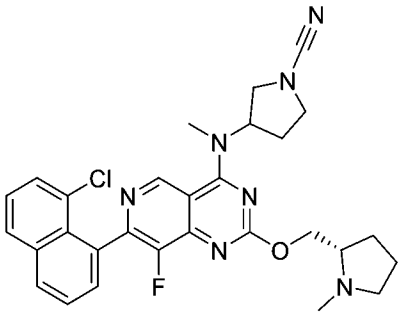
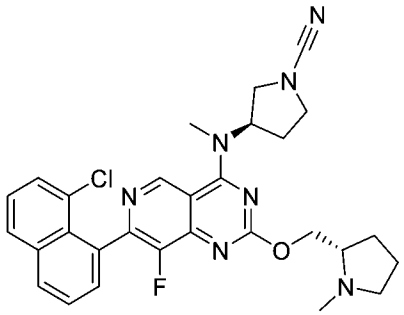
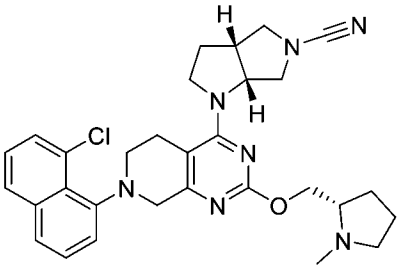
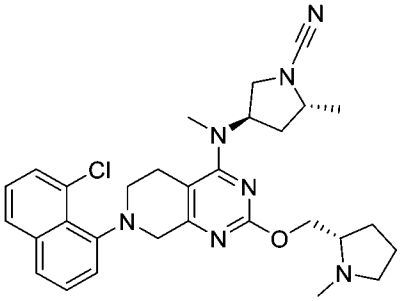
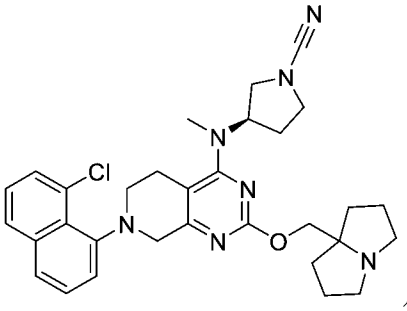
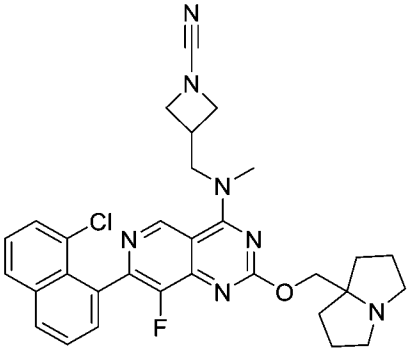

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

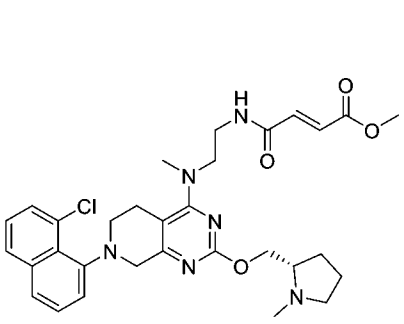
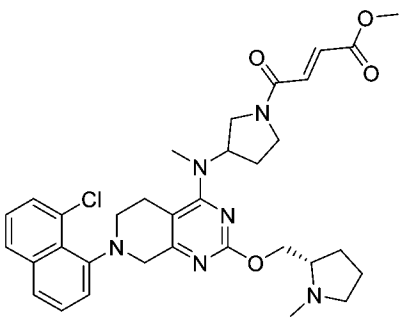
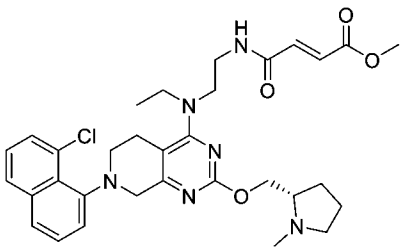
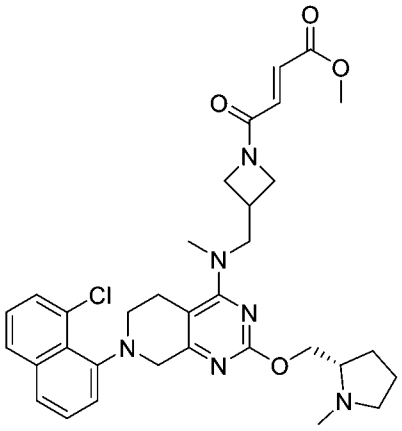
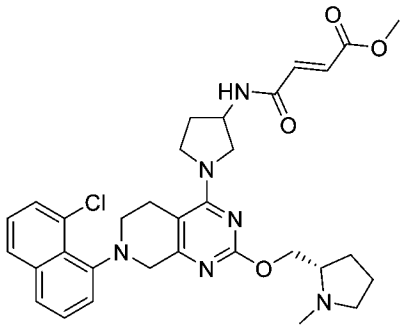
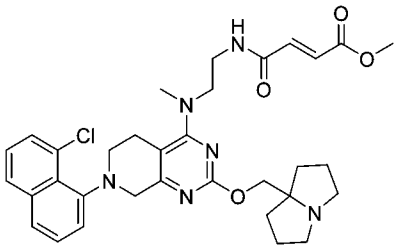
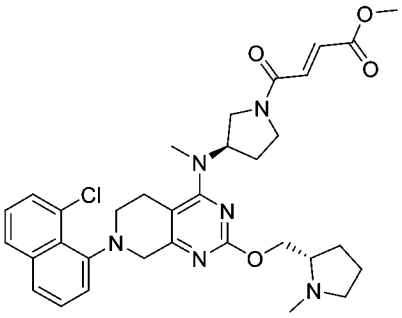
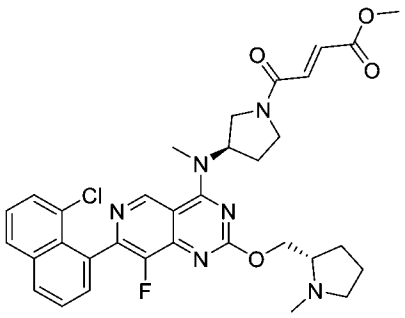
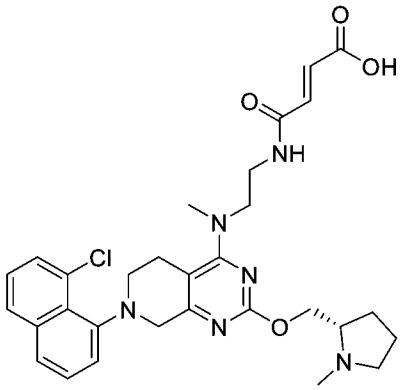
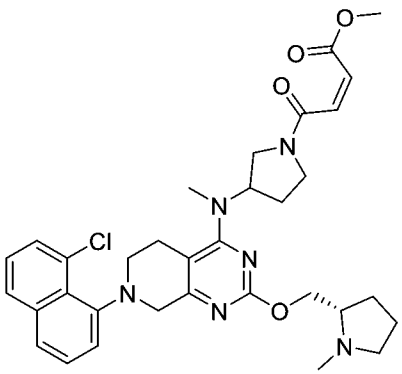
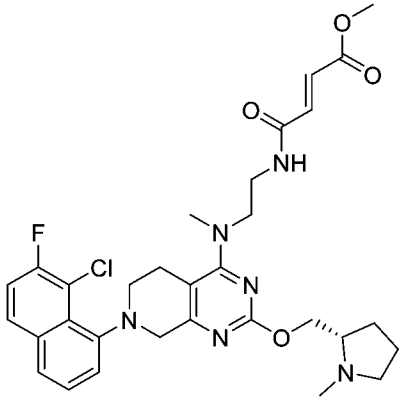
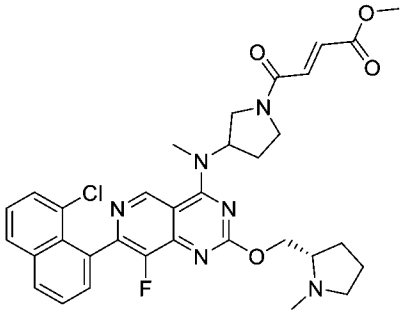
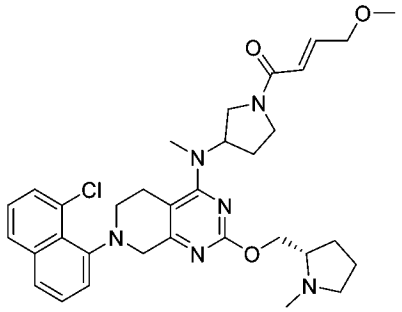
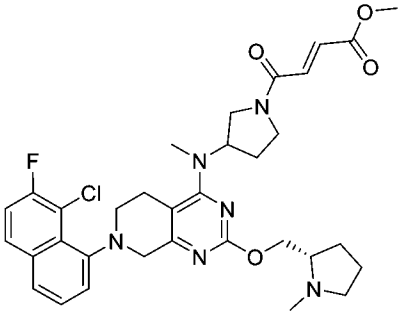
、

、

、

、

、

、

、

、

、

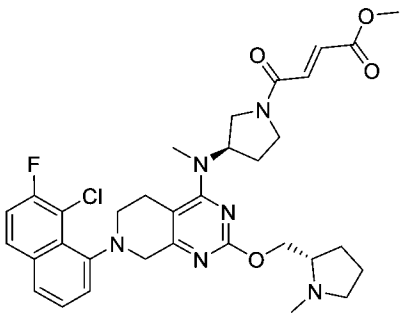
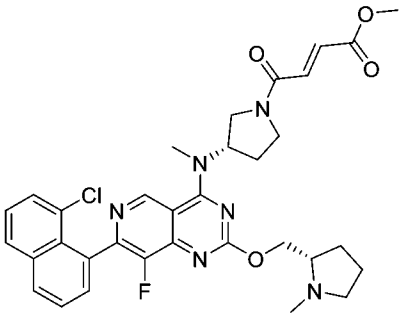
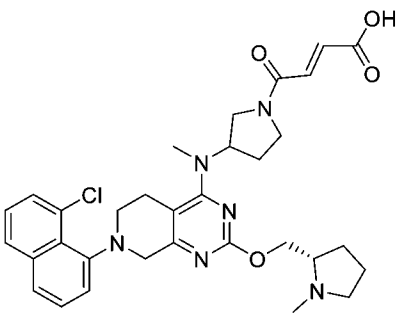
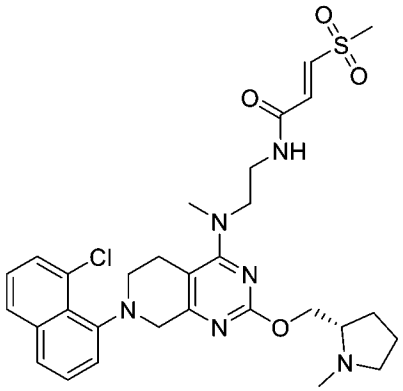
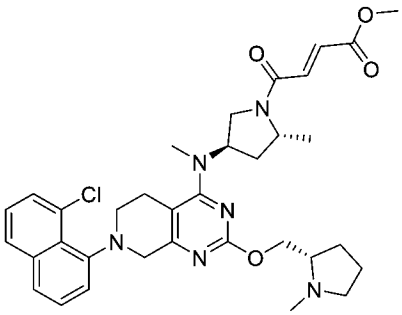
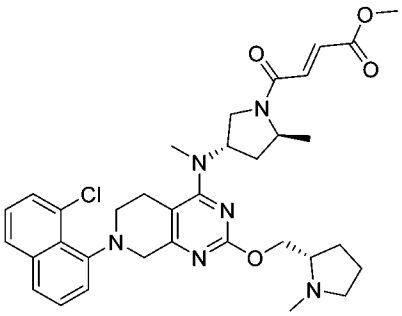
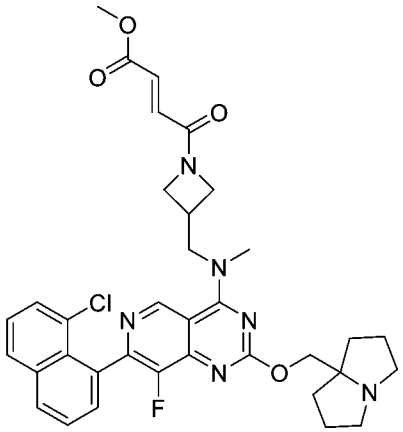
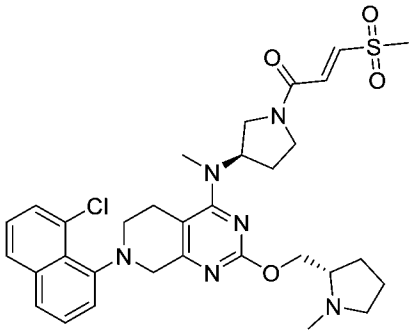
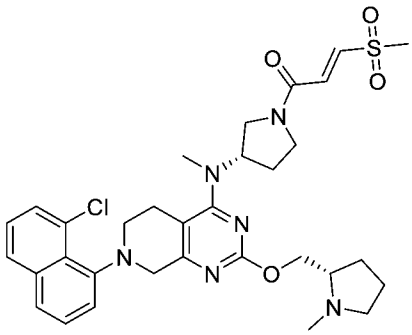
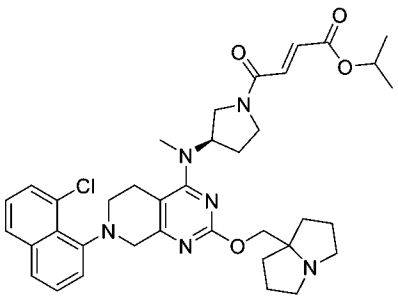
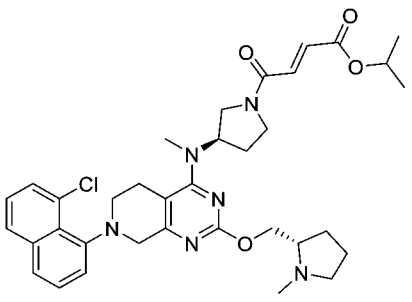
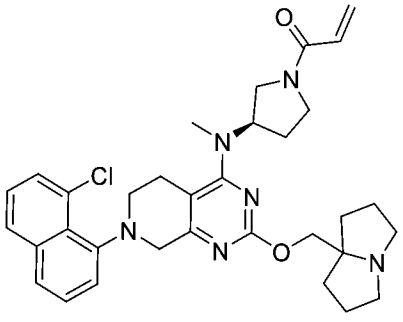

、

，及其所有鹽及同位素體。

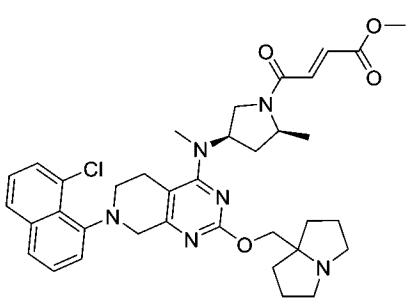
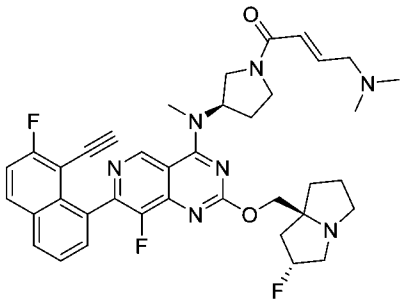
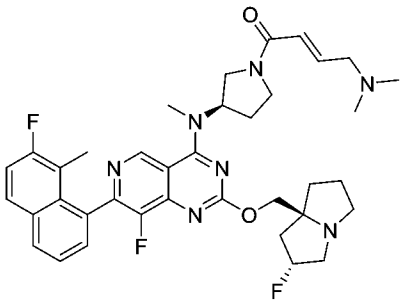
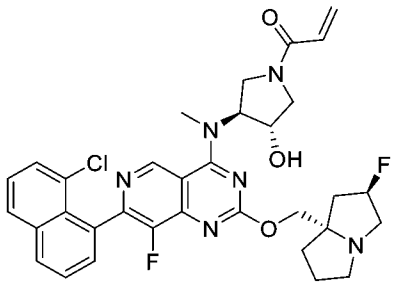
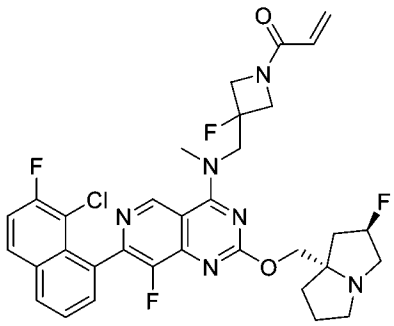
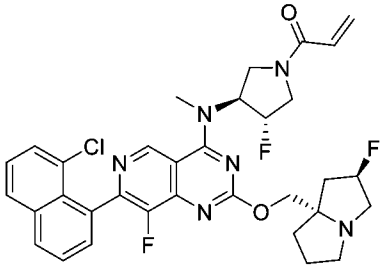
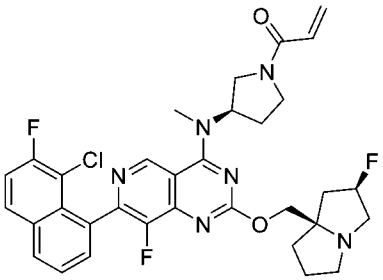
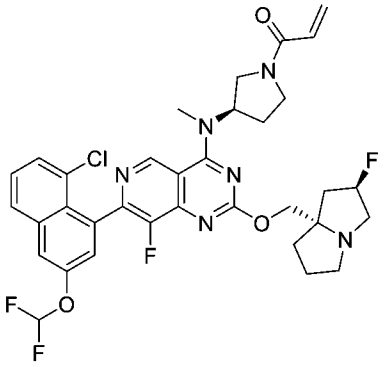
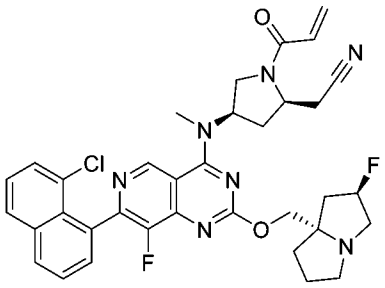
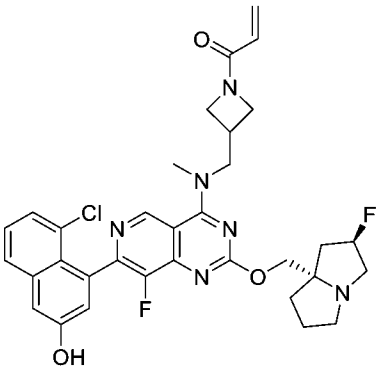
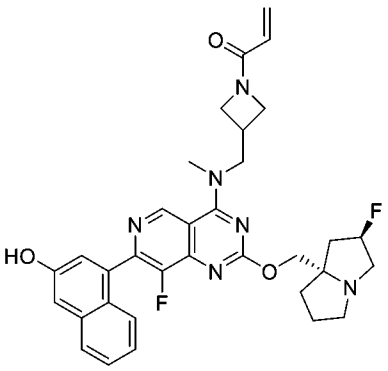
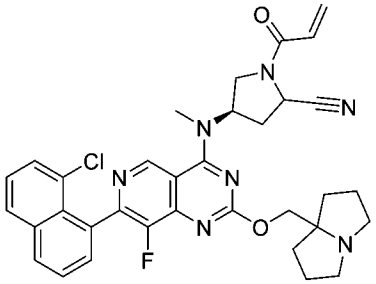
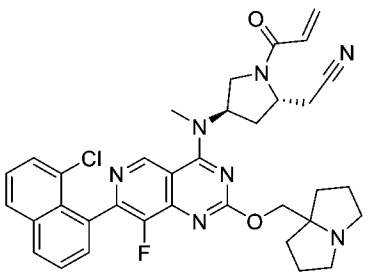
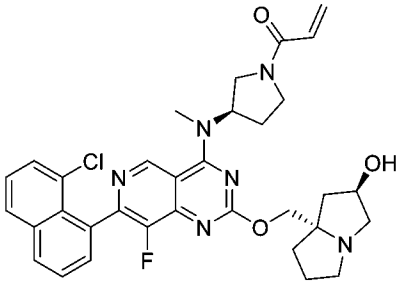
【0527】　實施例 431.如實施例 1、11 及 18 中任一項之化合物，該化合物係選自由以下組成之群：

、

、

、

、

、

、

、

、

及

，及其所有鹽及同位素體。

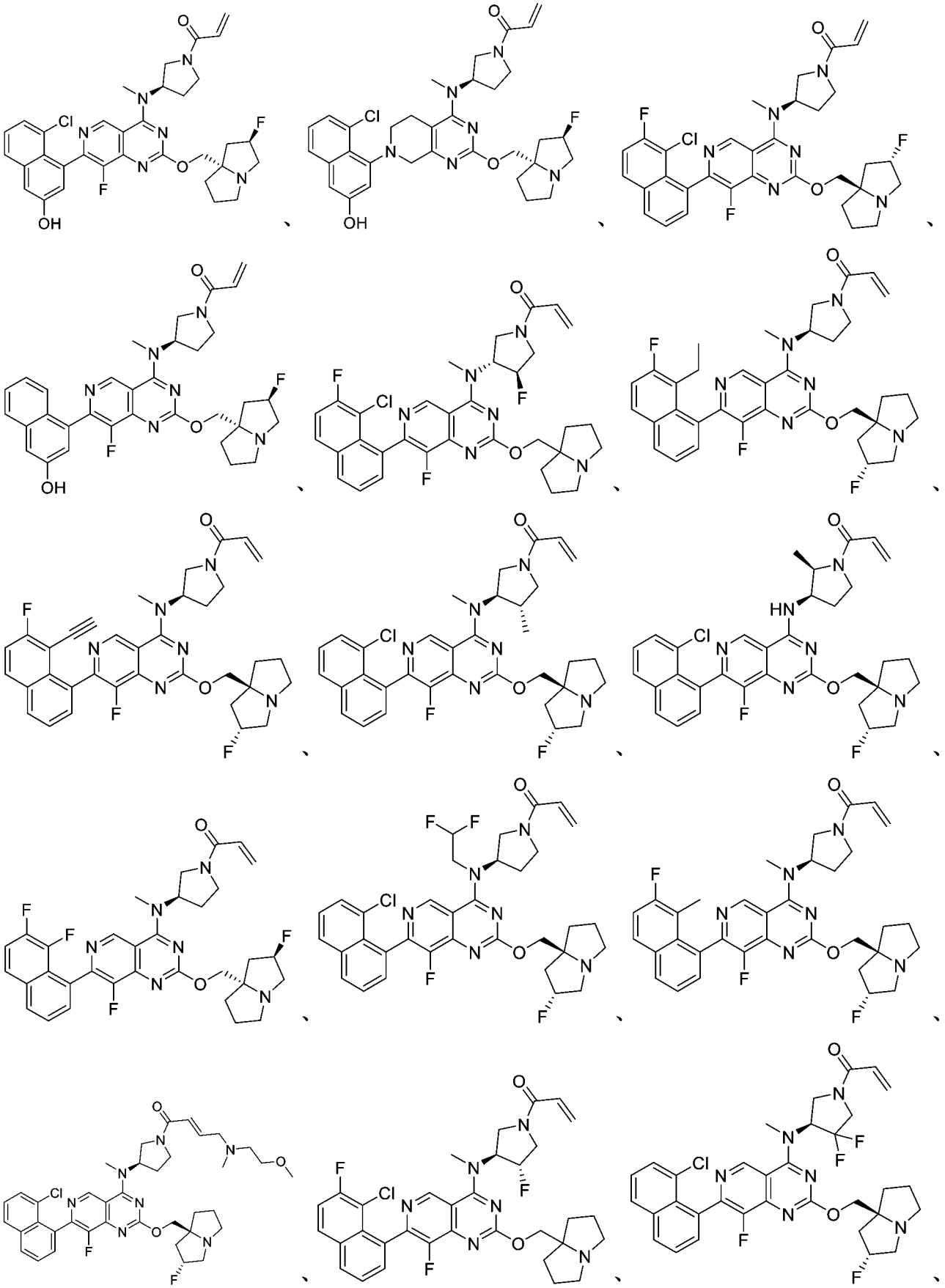
【0528】　實施例 432.如實施例 1、11 及 18 中任一項之化合物，該化合物係選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  及  ，及其所有鹽及同位素體。

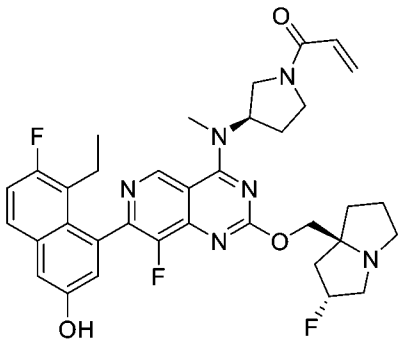
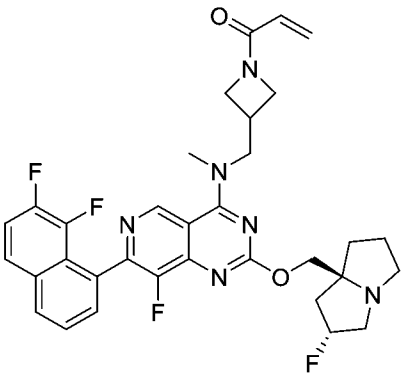
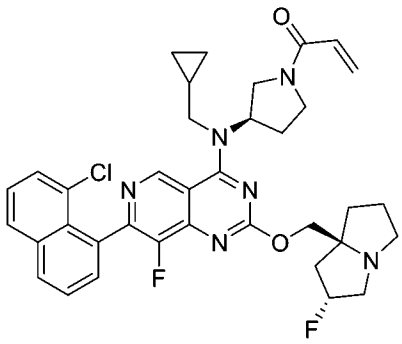
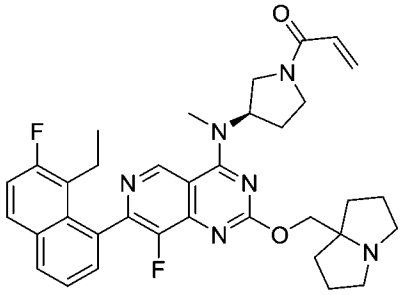
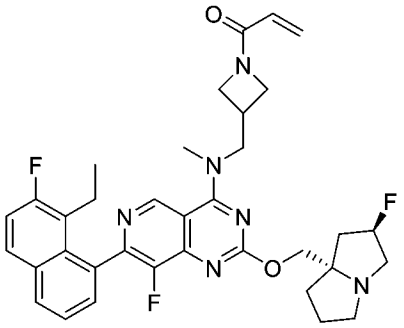
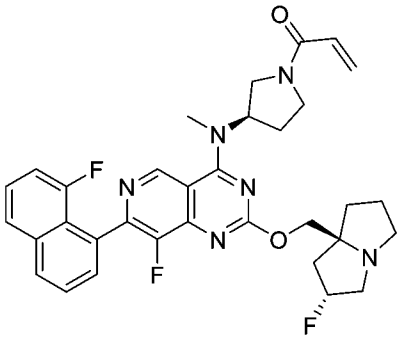
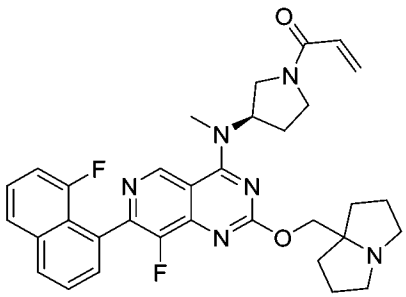
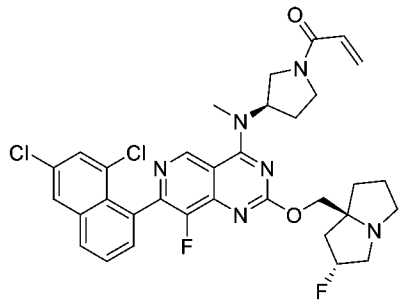
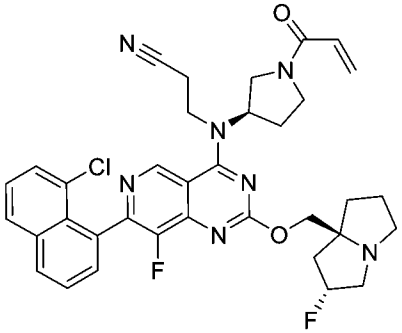
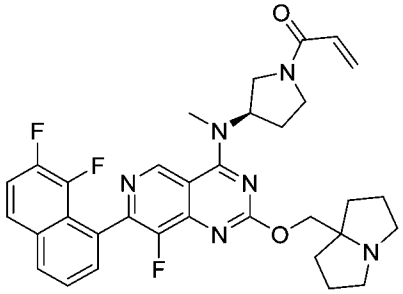
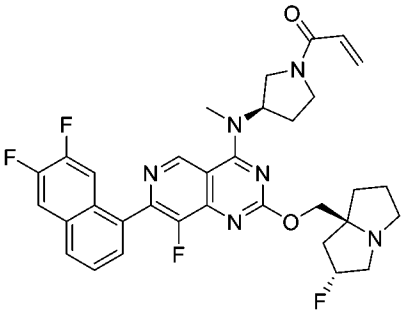
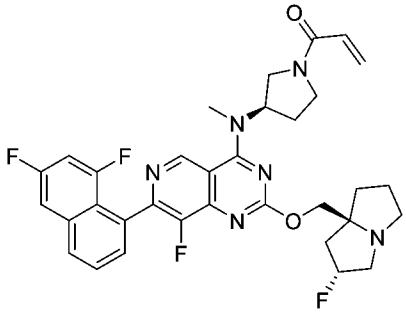
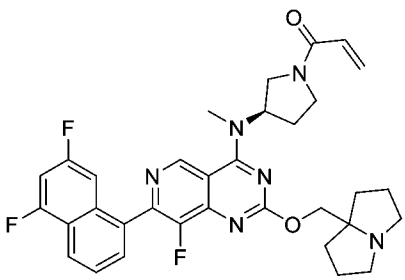
【0529】　實施例 433.如實施例 1、11 及 18e 中任一項之化合物，該化合物係

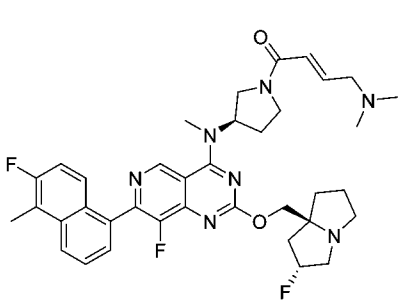
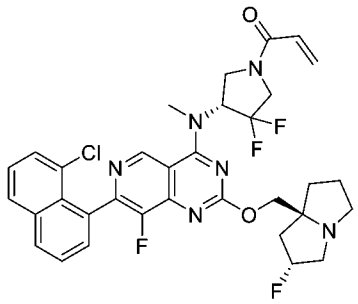
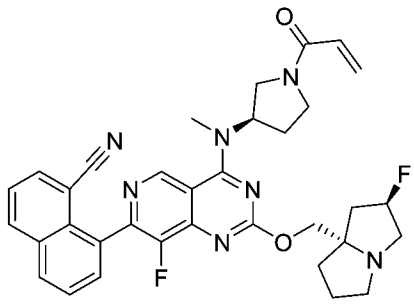
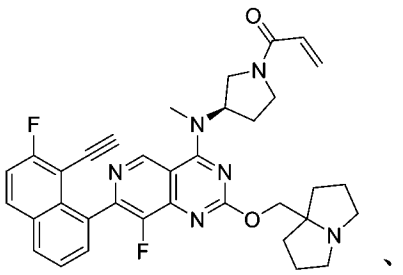
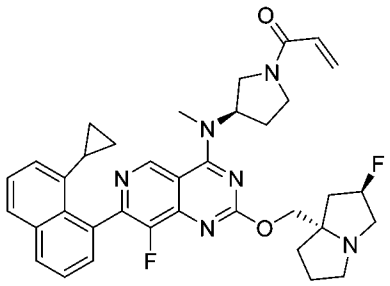
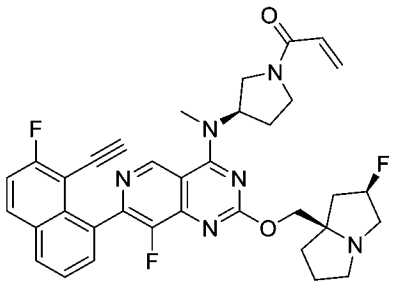
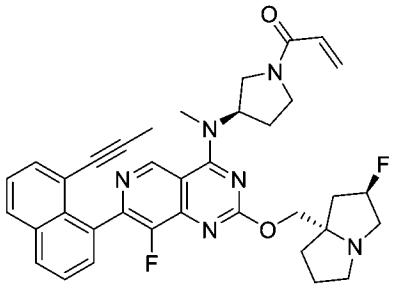
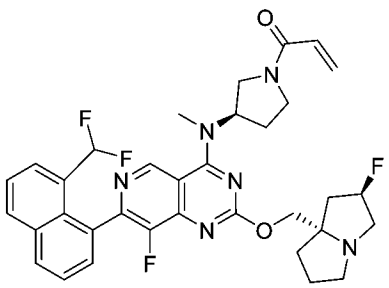
選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、、、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

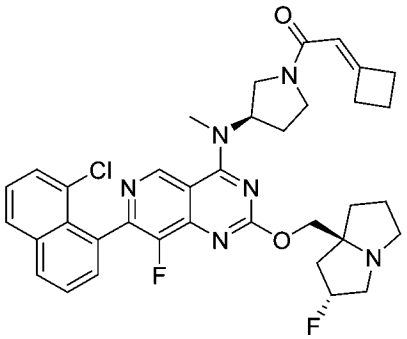
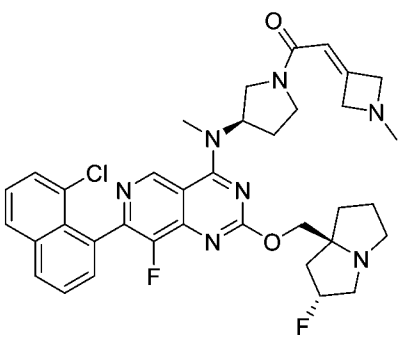
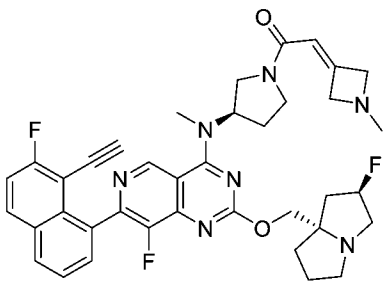
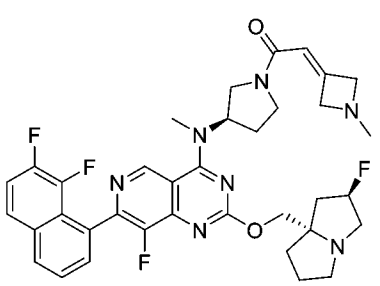
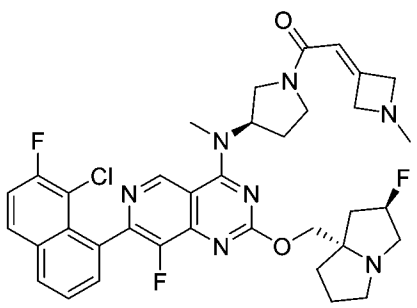

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、



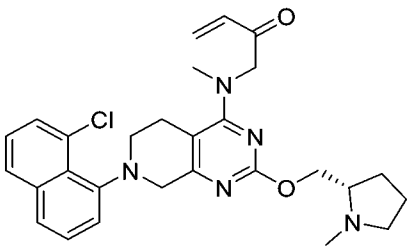
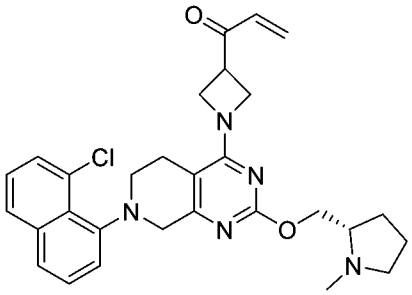
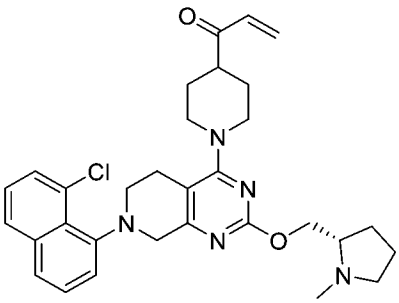
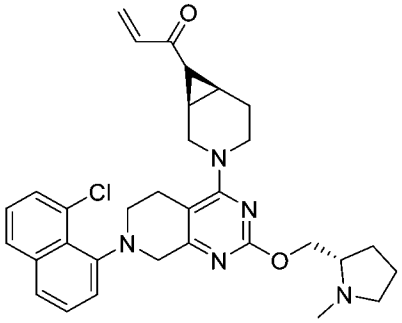
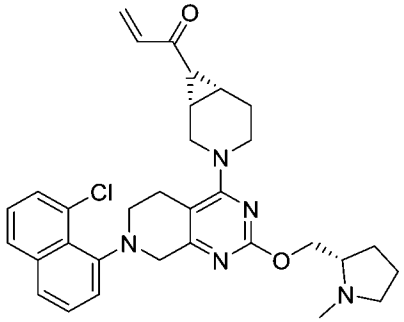
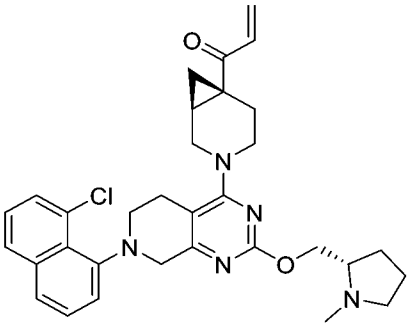
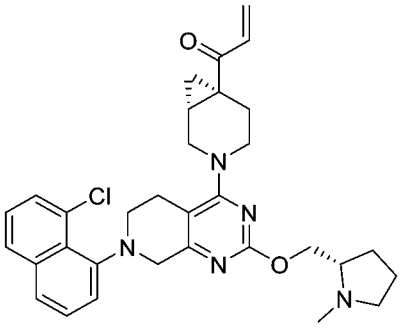
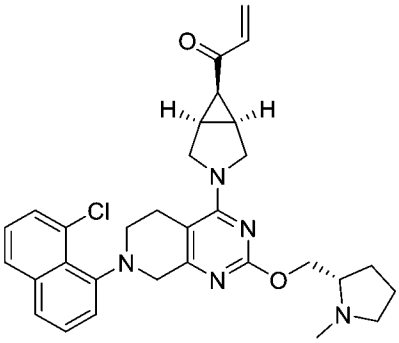

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、 
、 
、 
、 
、 
、 
及 
，及其所有鹽及同位素體。

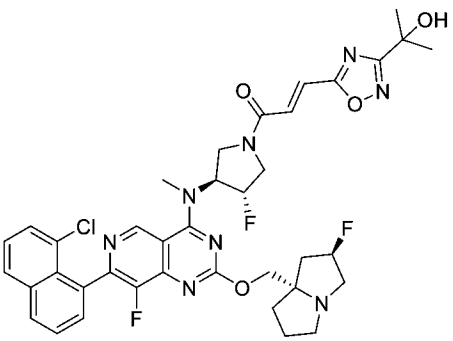
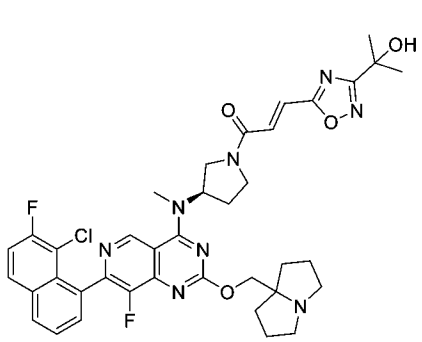
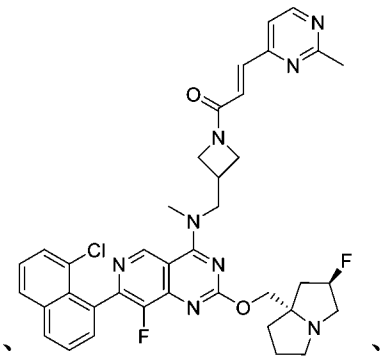
【0530】　實施例 434. 如實施例 1、11 及 18 中任一項之化合物，該化合物係選自由以下組成之群：

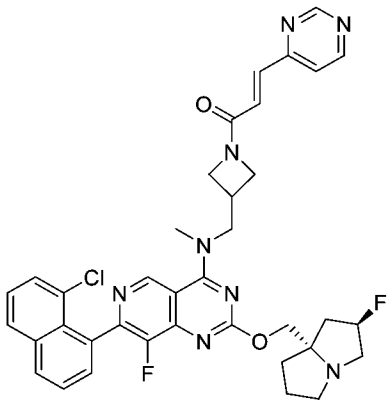
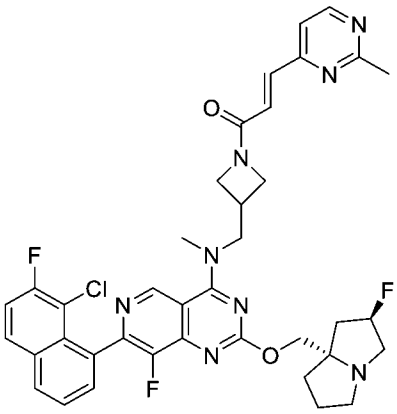
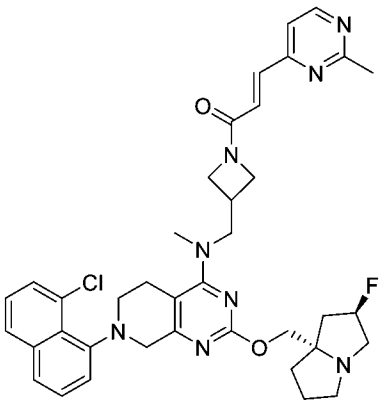
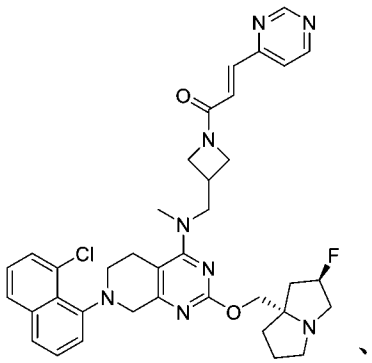
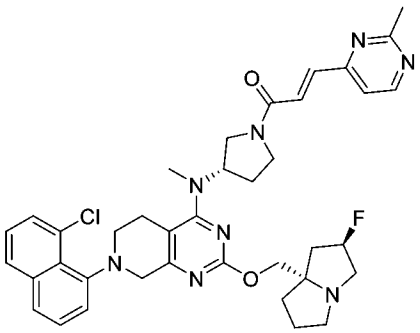
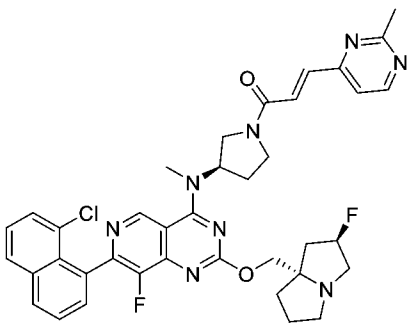
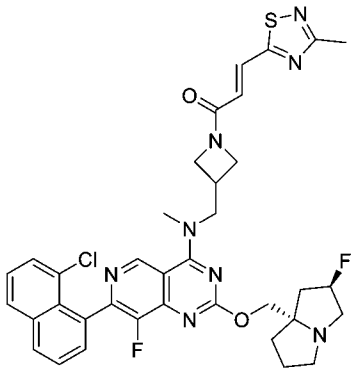
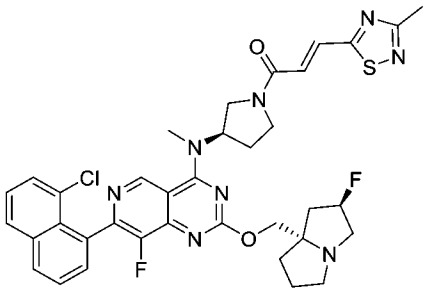
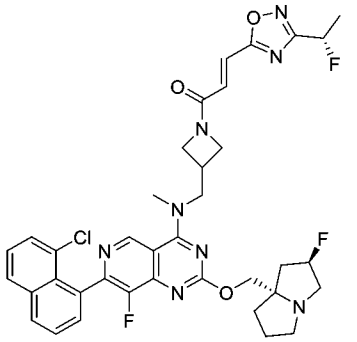
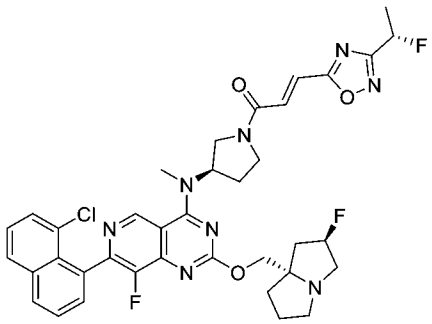
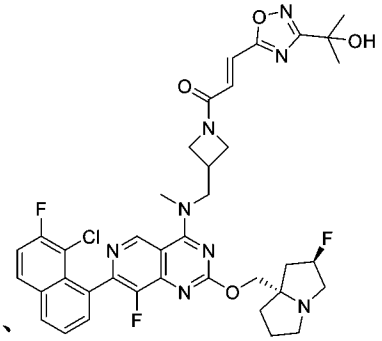
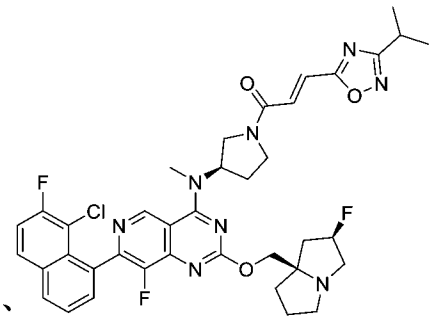
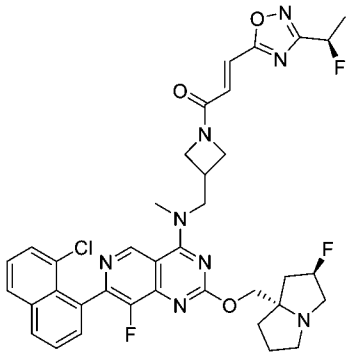
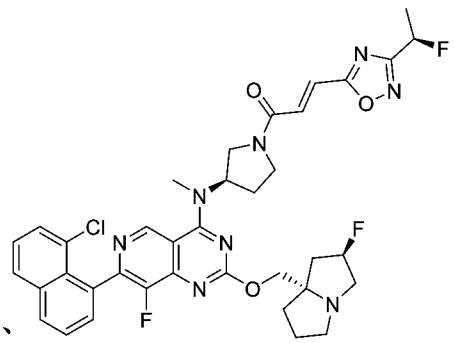
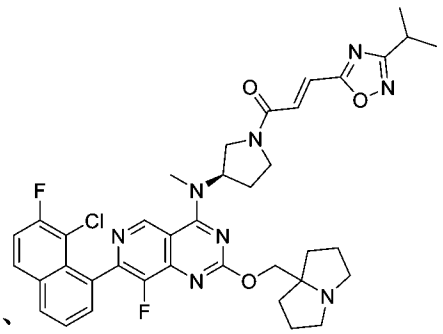
【0531】 
、 
、 
、 
及 
，及其所有鹽及同位素體。

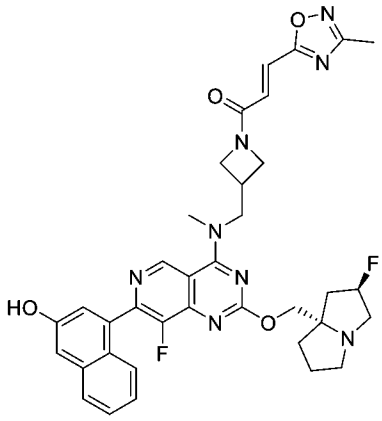
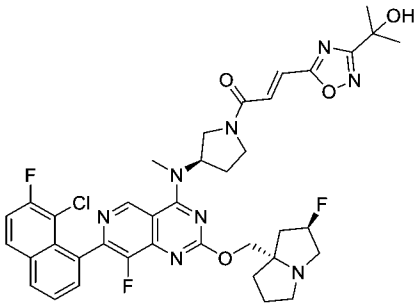
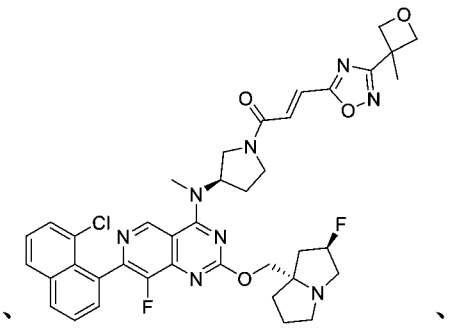
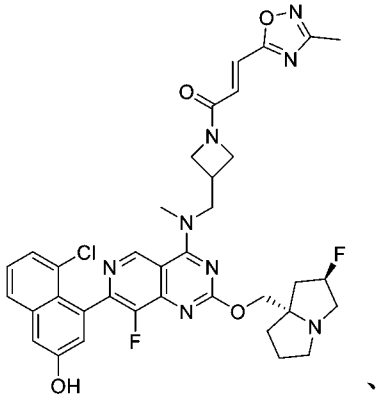
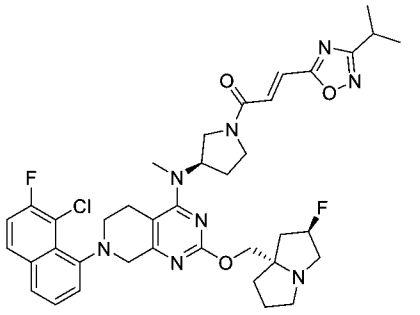
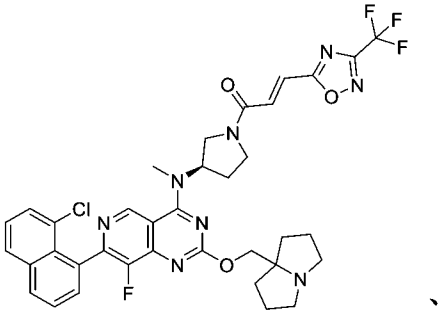
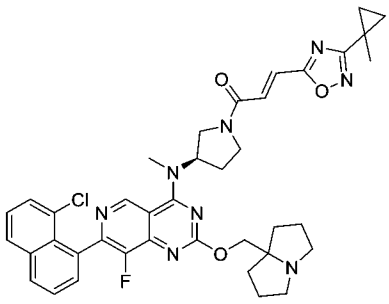
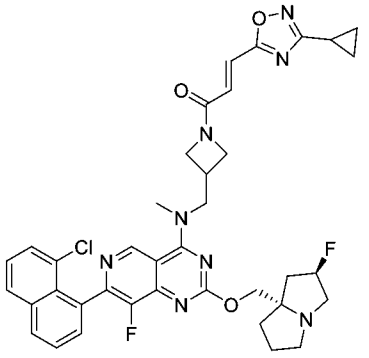
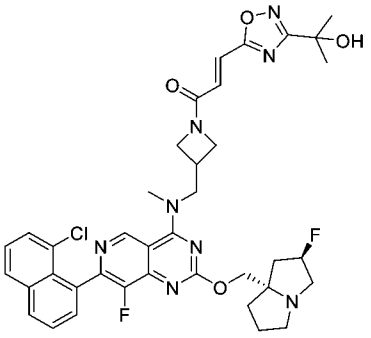
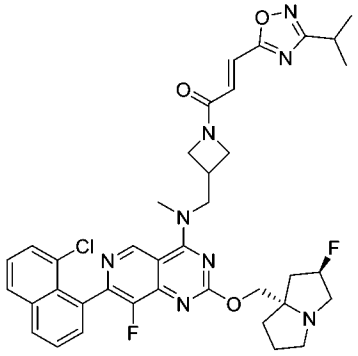
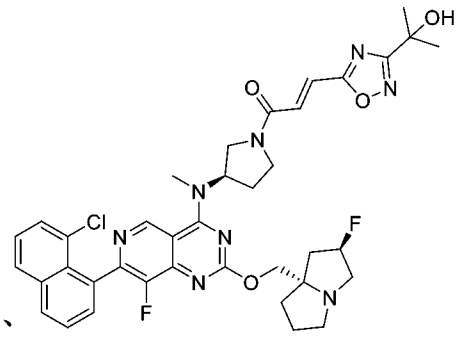
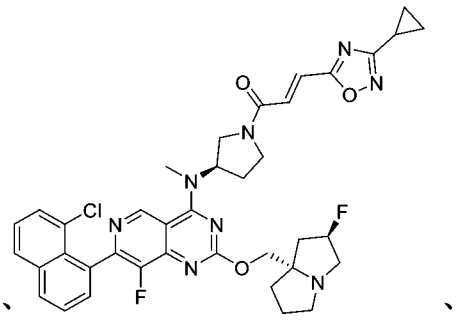
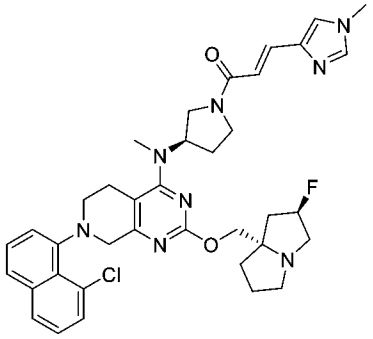
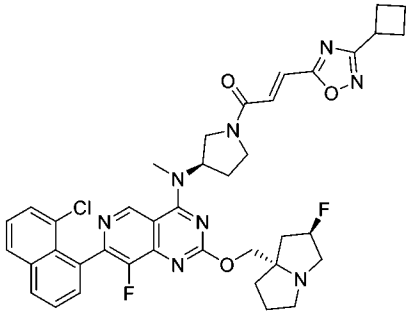
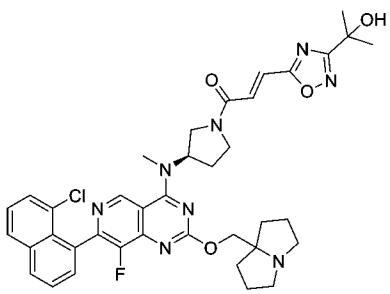
【0532】　實施例 435. 如實施例 1、11 及 18 中任一項之化合物，該化合物係選

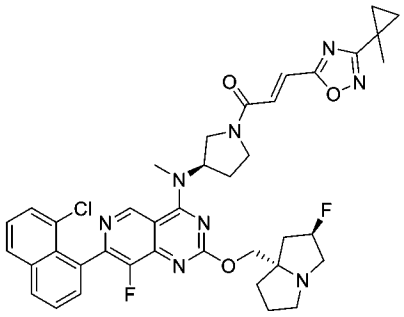
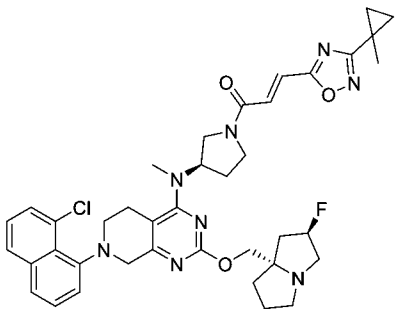
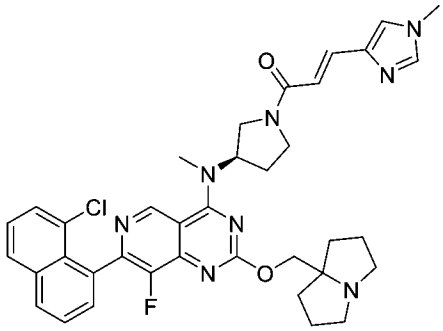
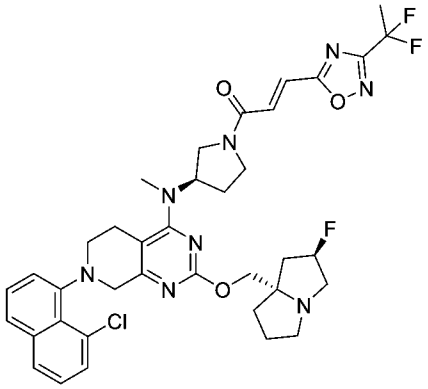
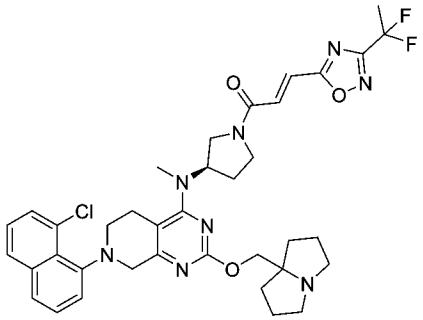
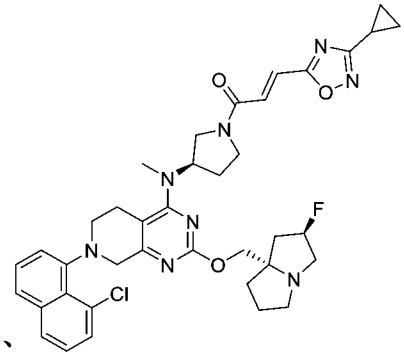
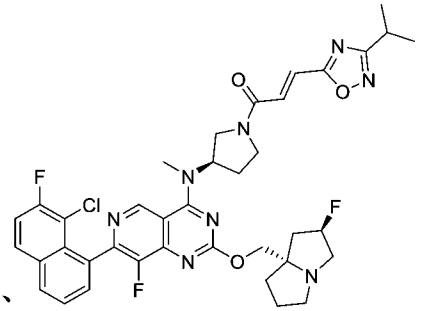
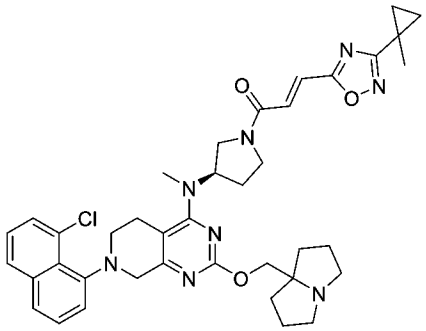
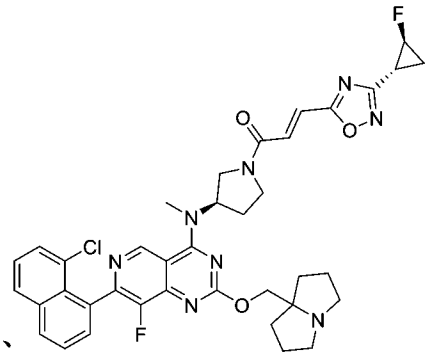
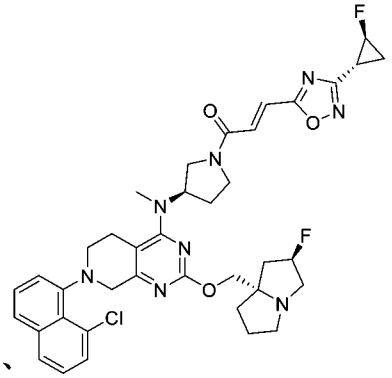
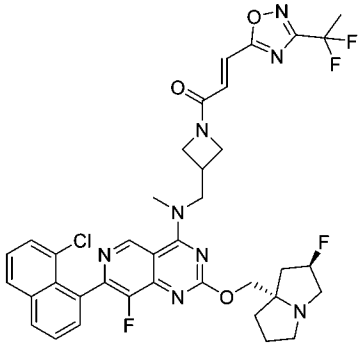
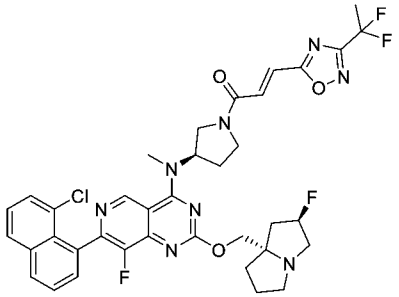
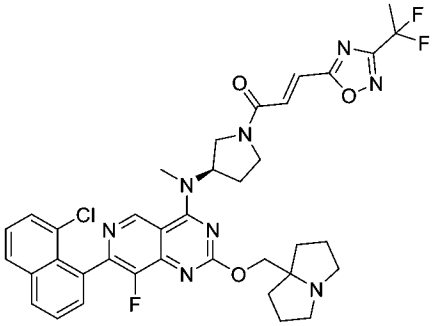
自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  、  及  ，及其所有鹽及同位素體。

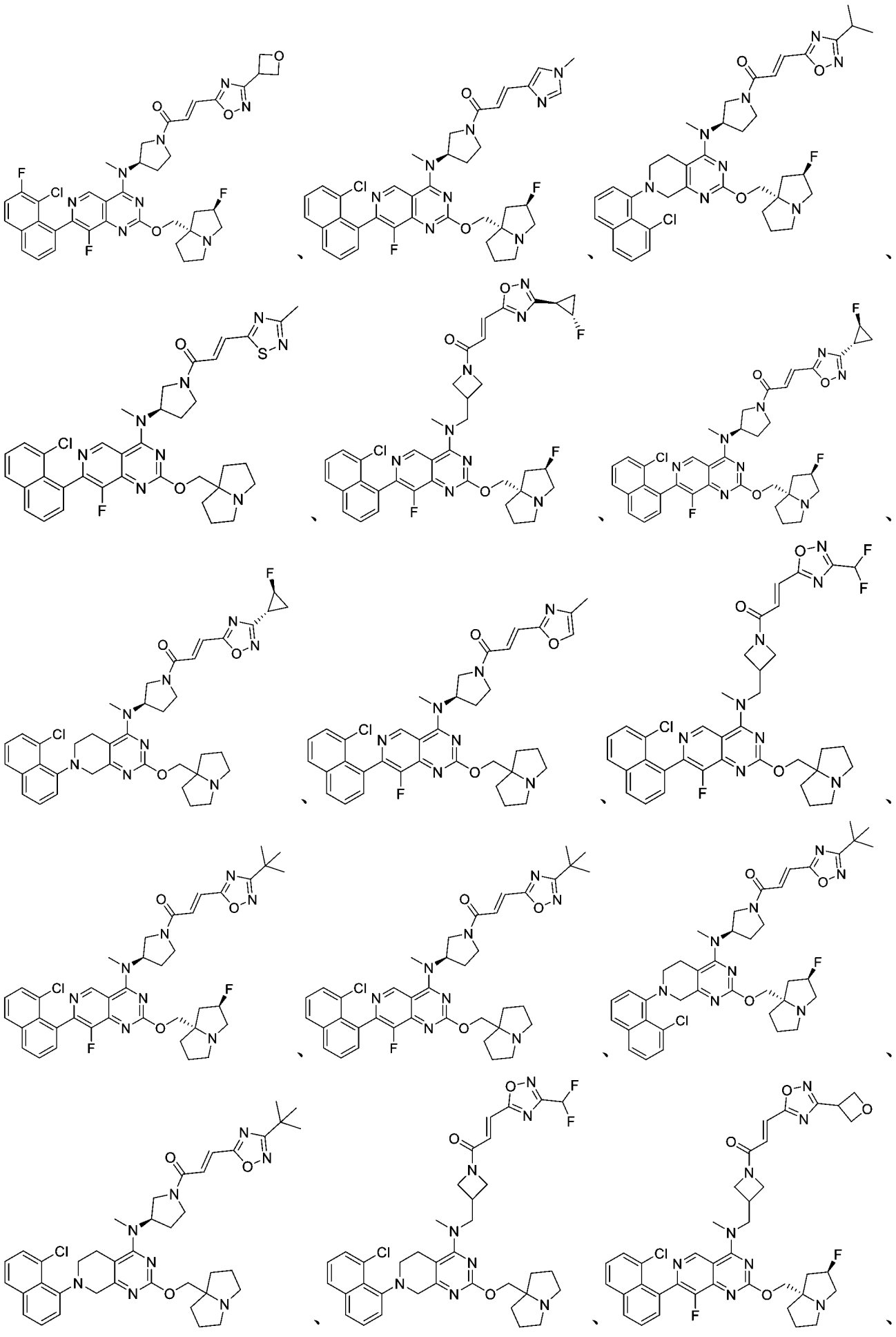
【0533】　實施例 436. 如實施例 1、11 及 18 中任一項之化合物，該化合物係選自由以下組成之群：

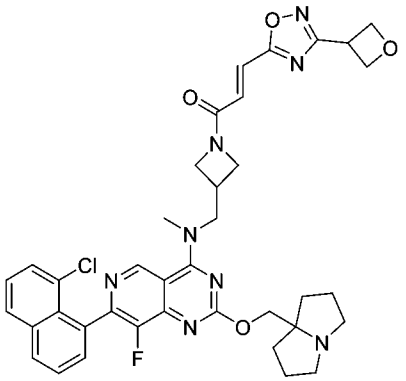
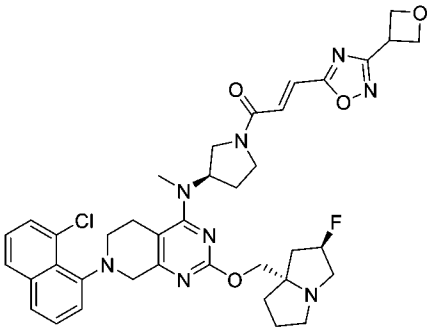
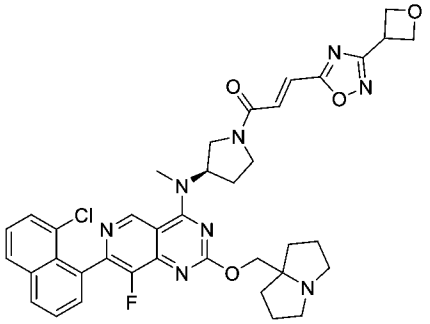
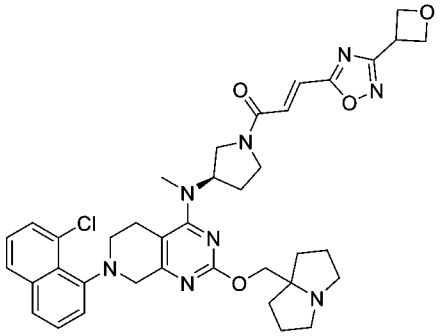
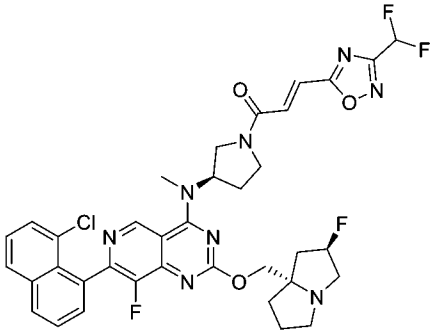
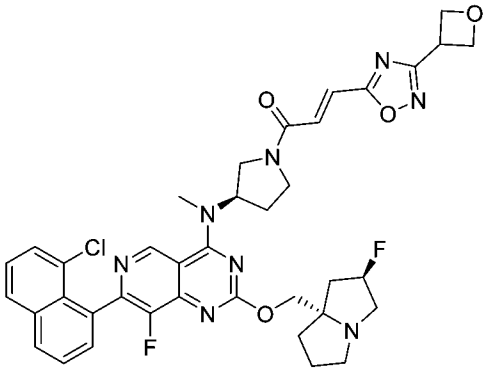
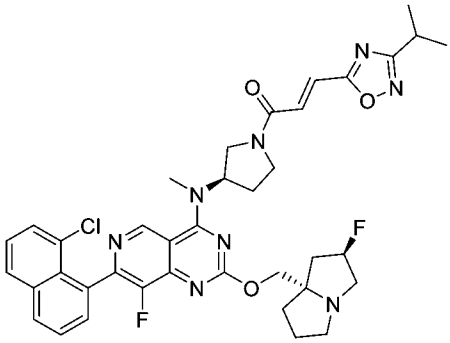
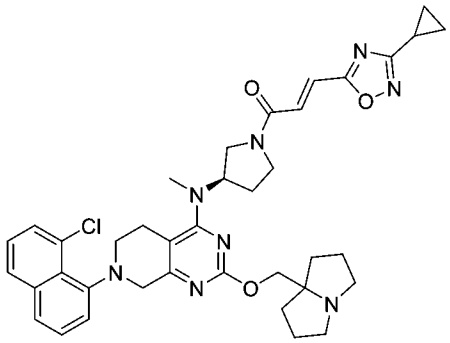
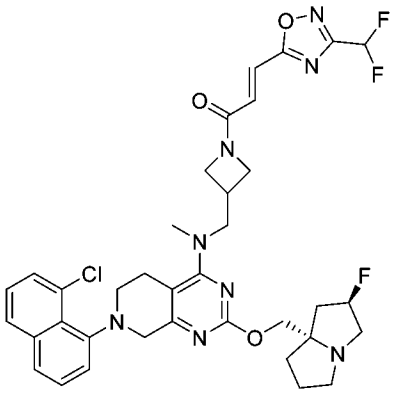
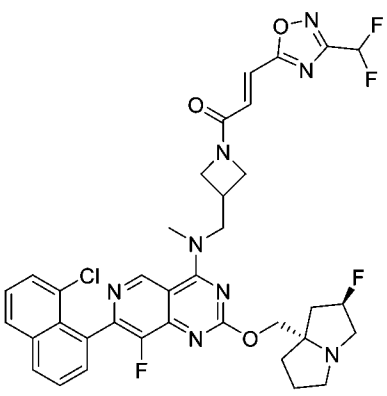
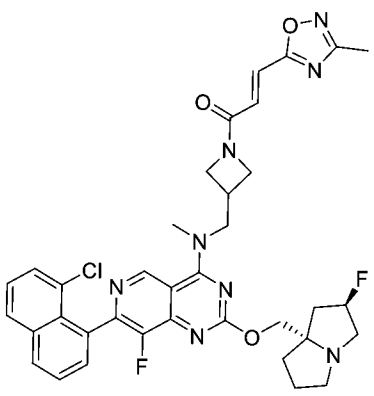
 、  、  、

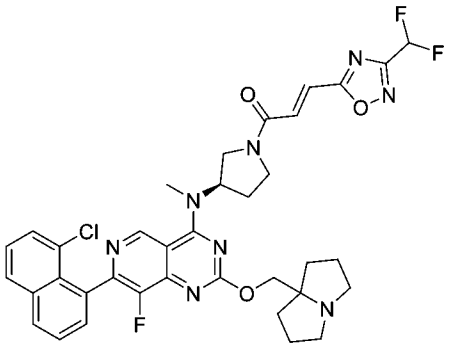
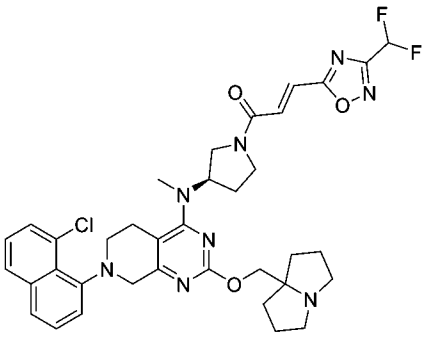
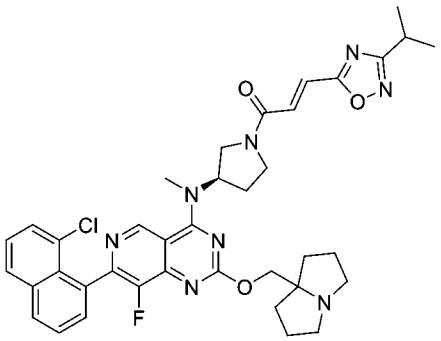
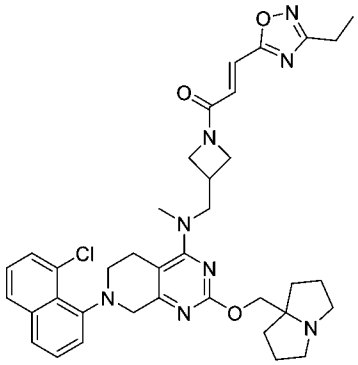
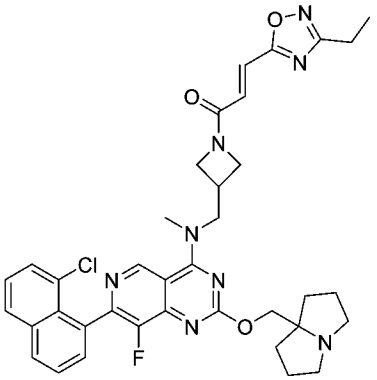
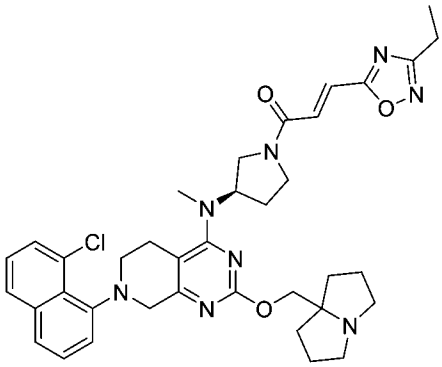
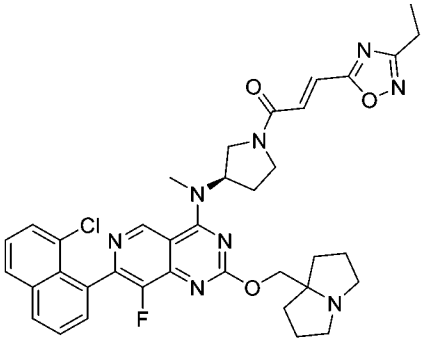
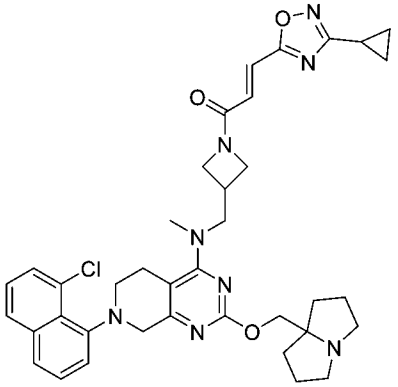
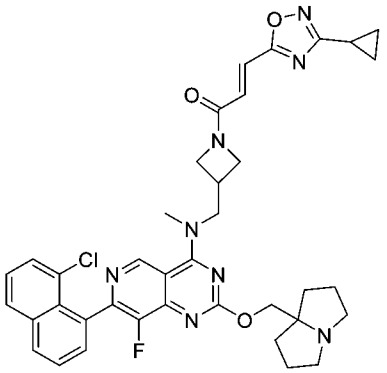
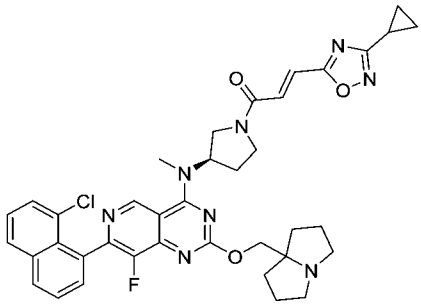

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

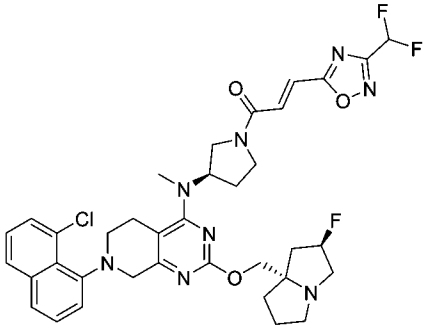
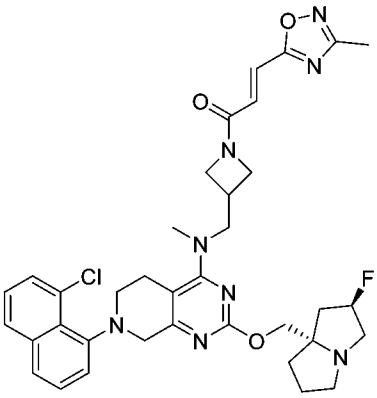
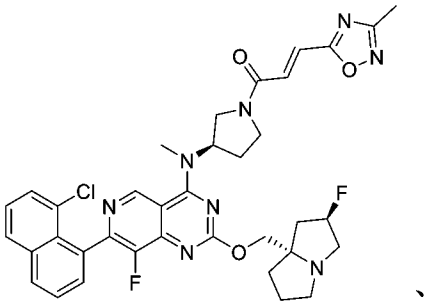
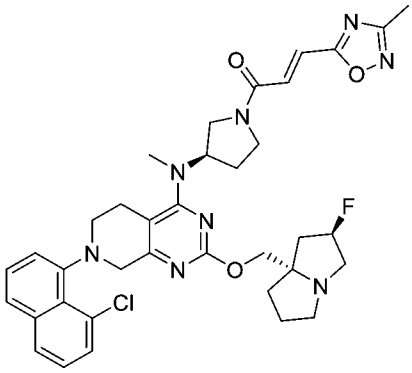
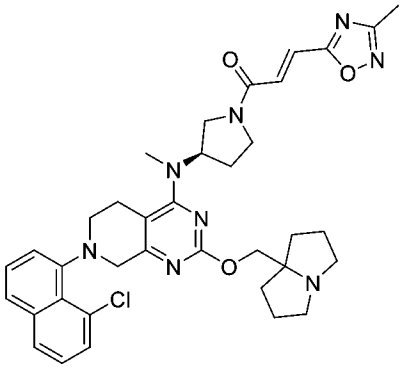
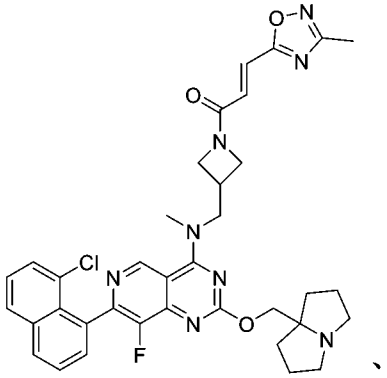
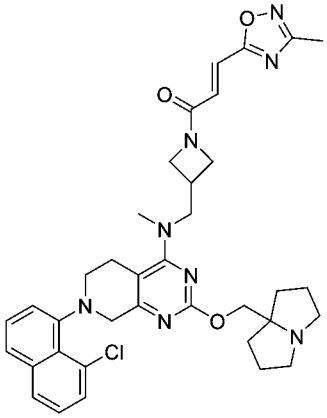
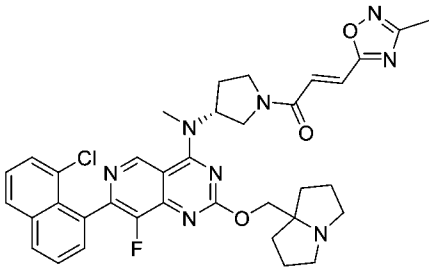
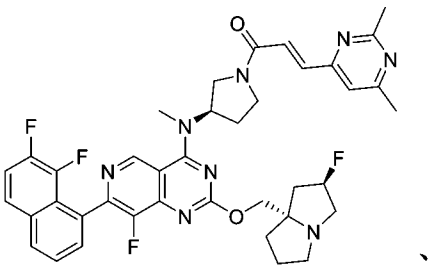
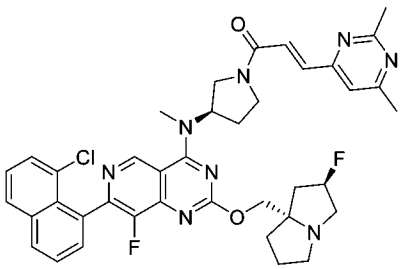
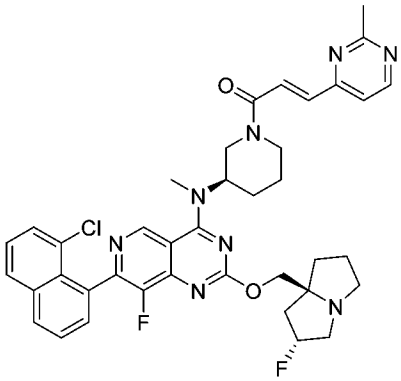
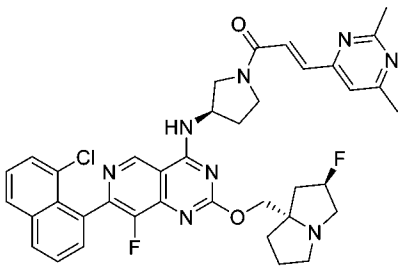
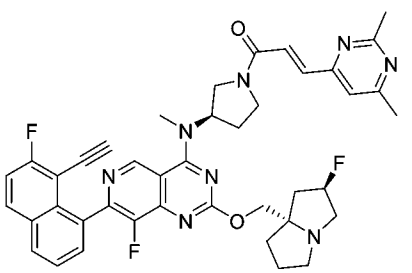
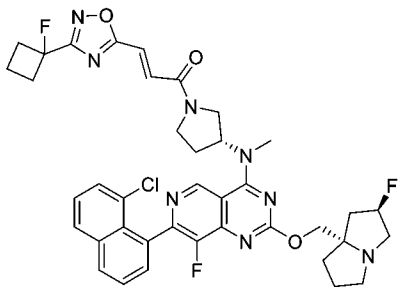
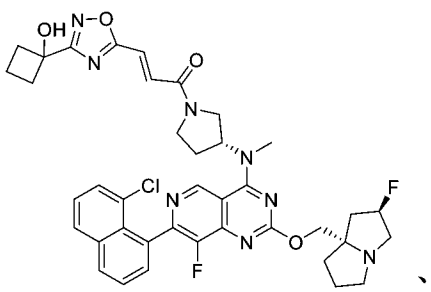

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

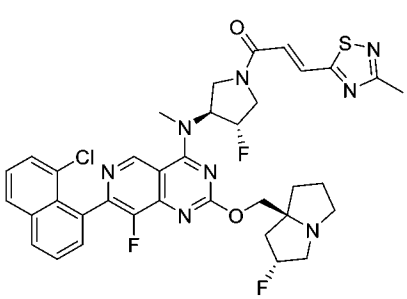
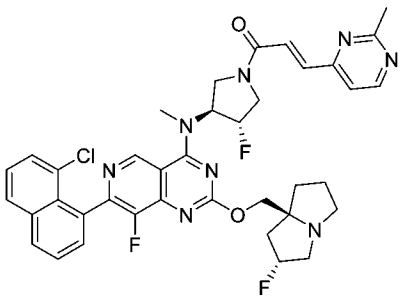
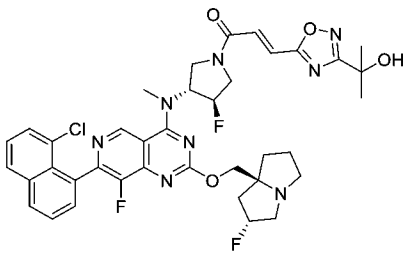
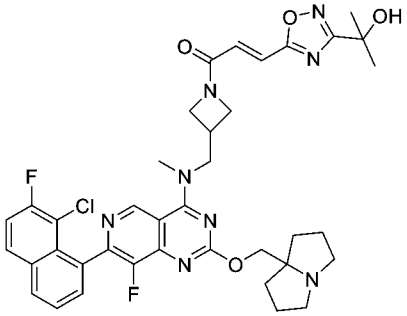
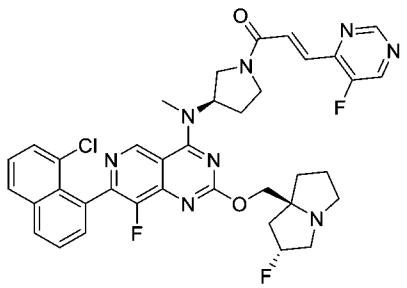
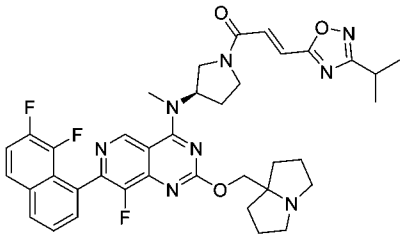
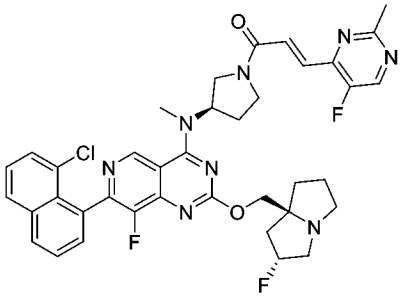
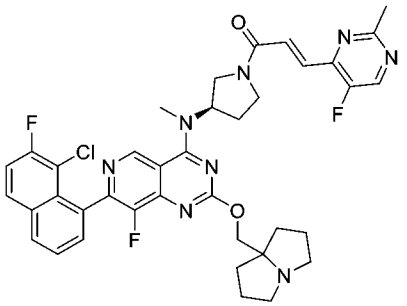
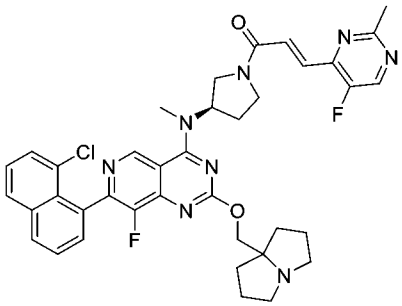
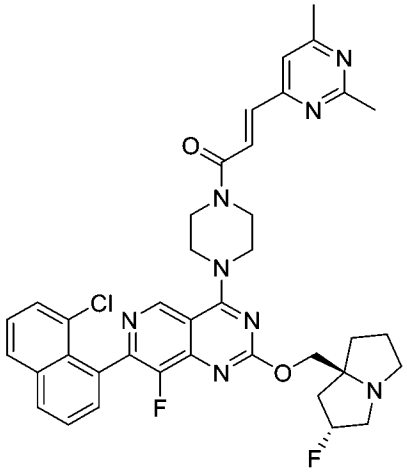
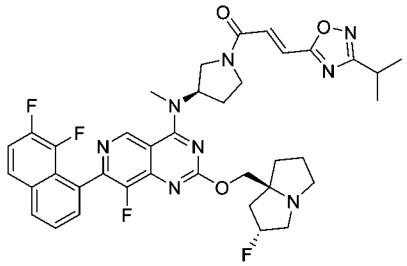
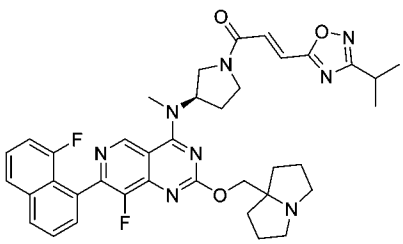
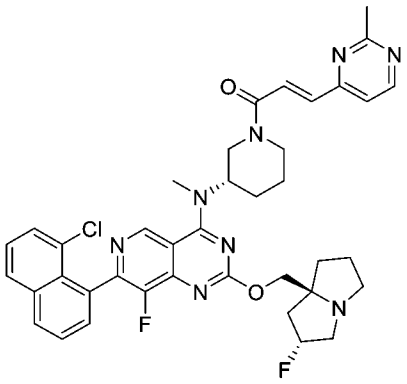
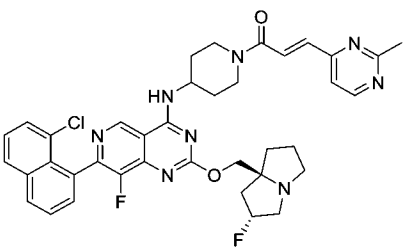
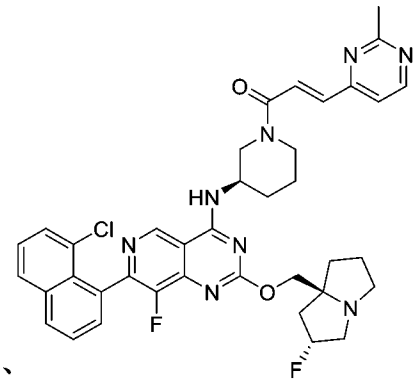

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

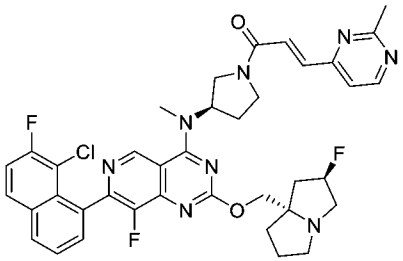
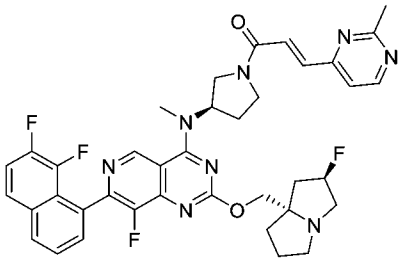
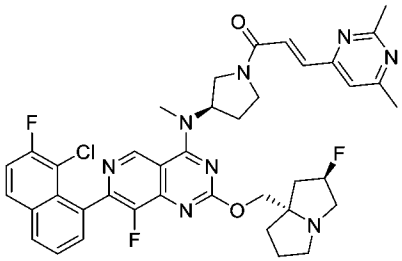
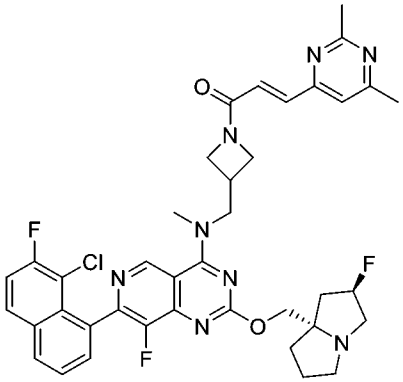
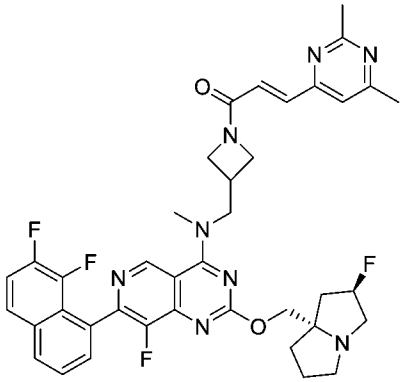
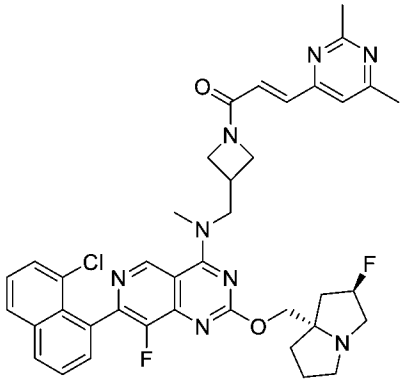
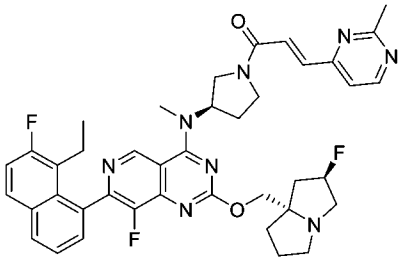
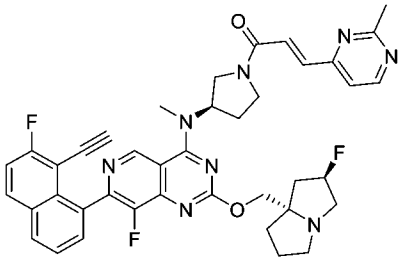
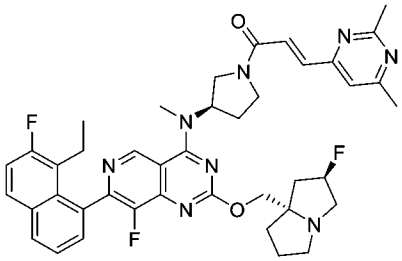
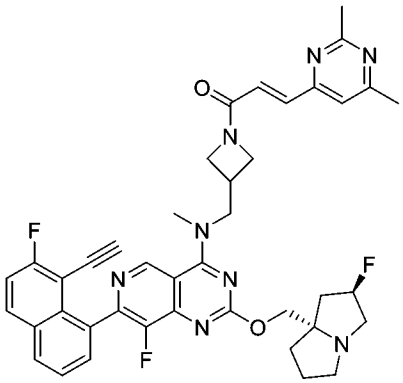
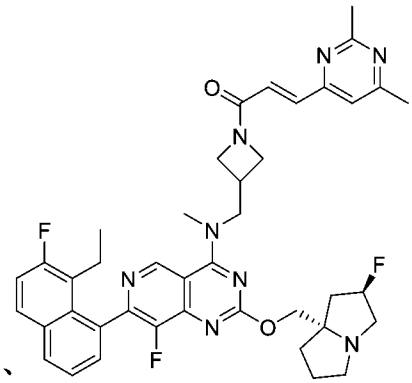
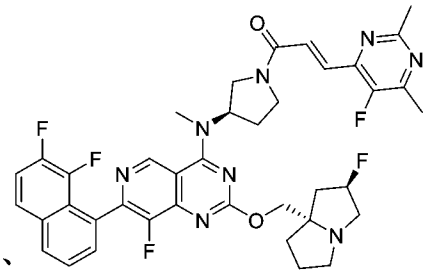
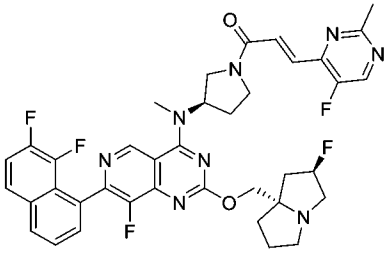
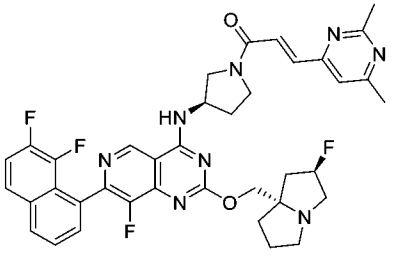
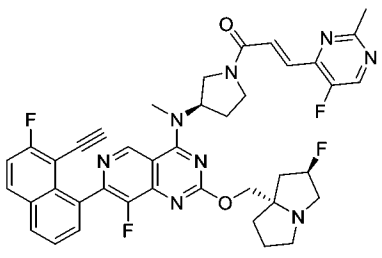
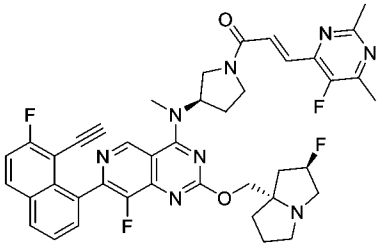



、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

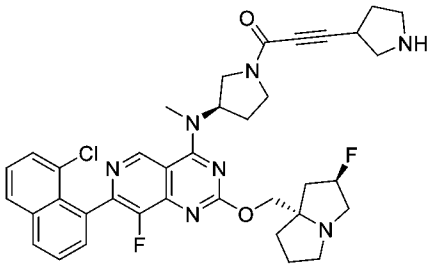
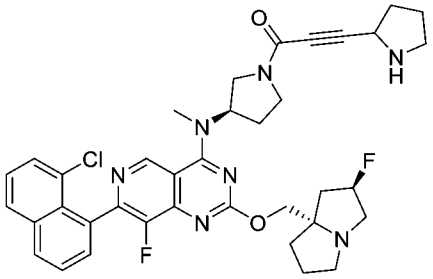
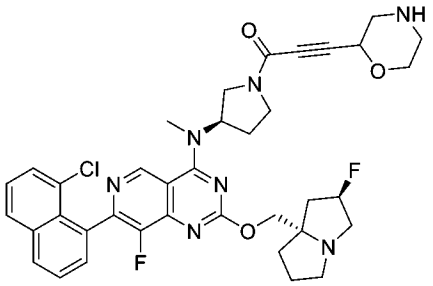
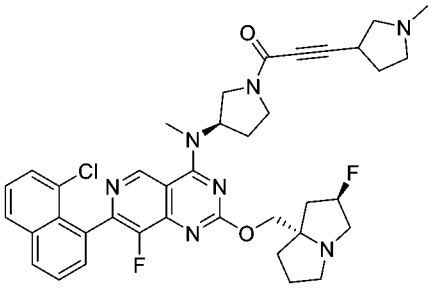
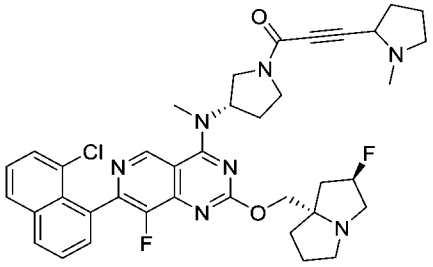
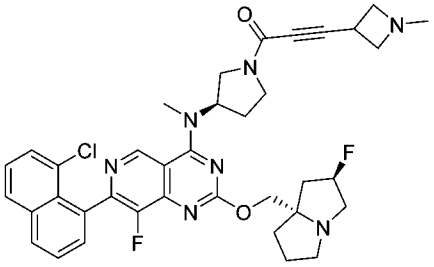
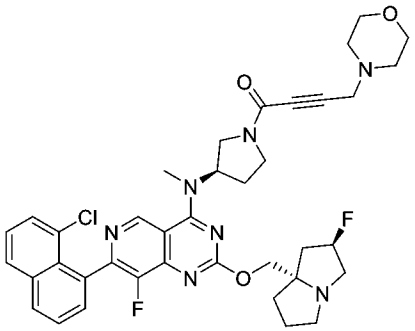
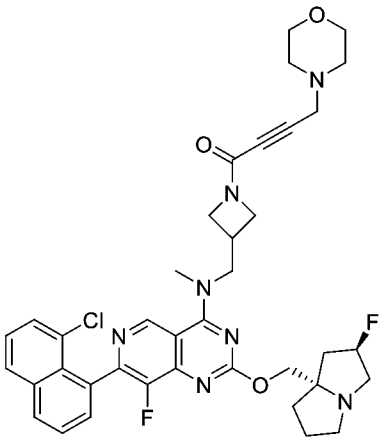
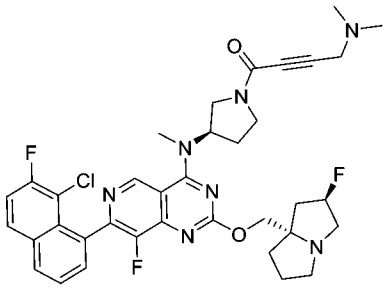
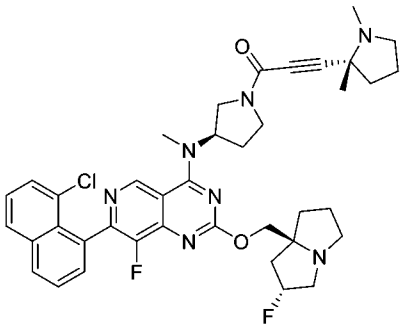
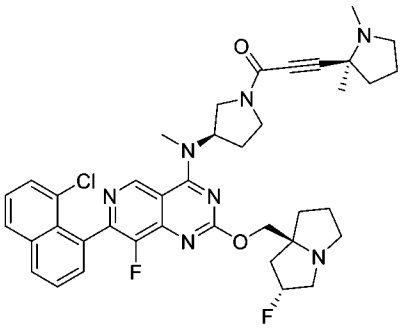
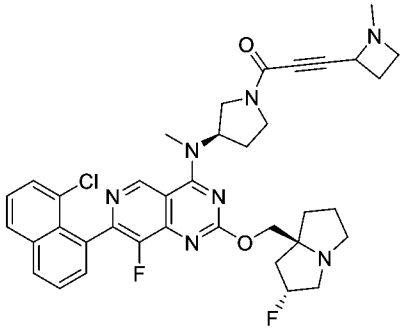

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

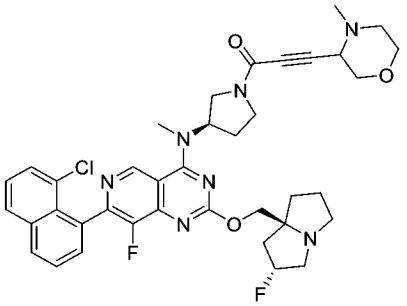
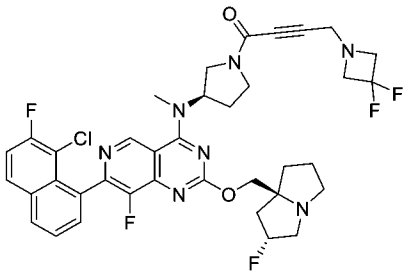
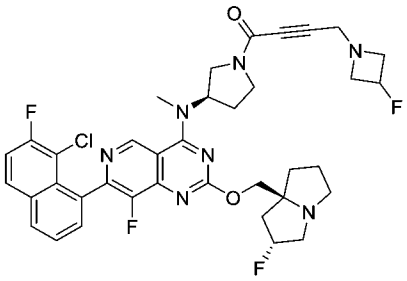
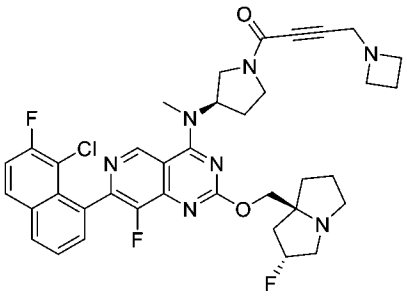
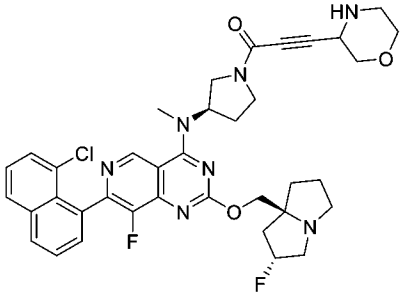
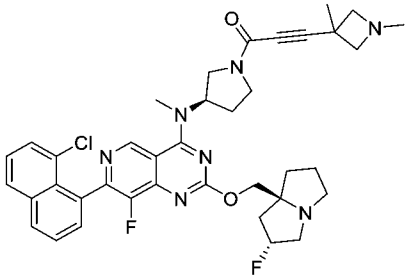
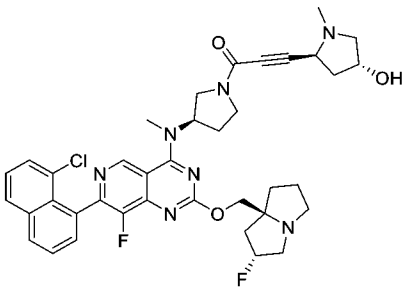
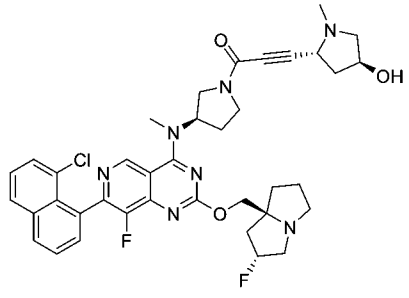
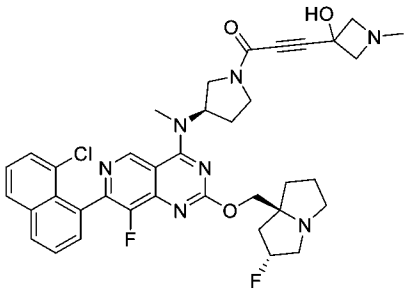

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  及 

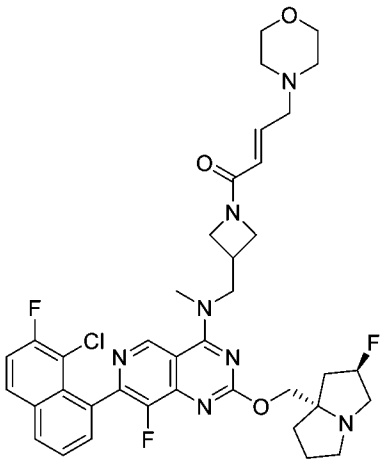
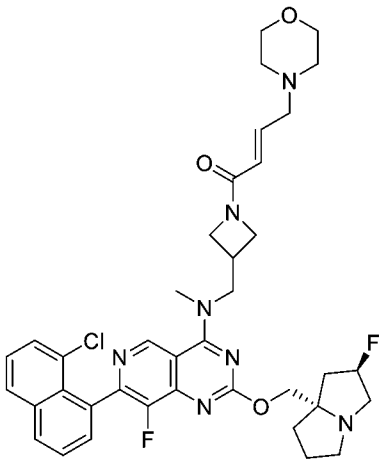
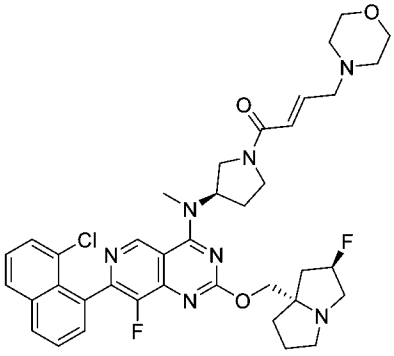
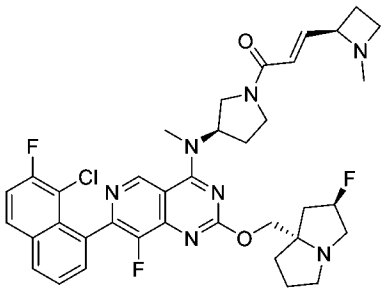
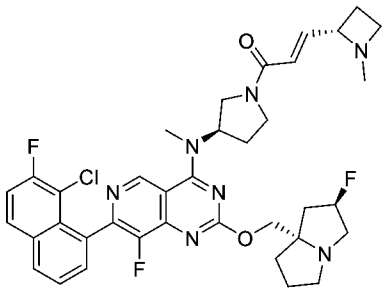
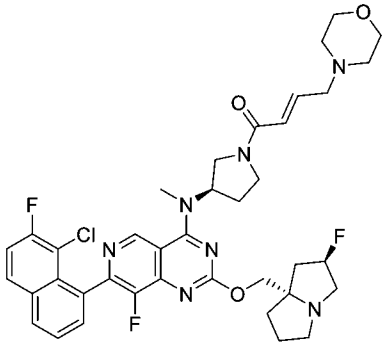
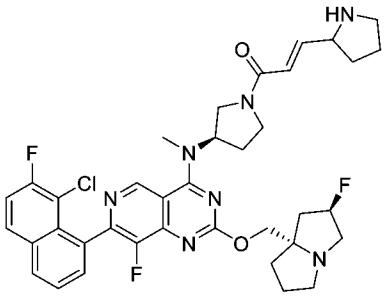
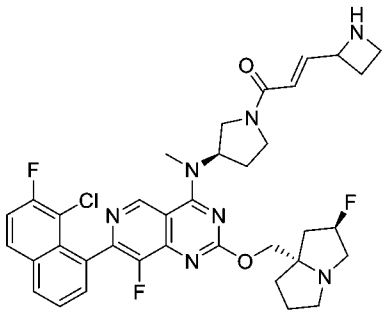
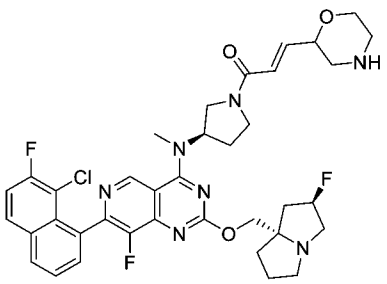
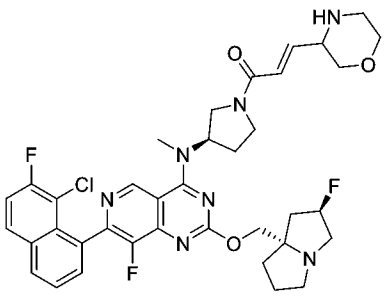
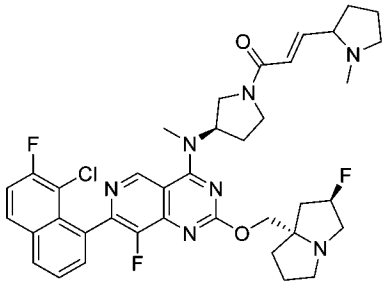
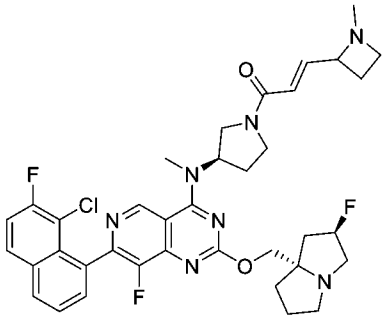
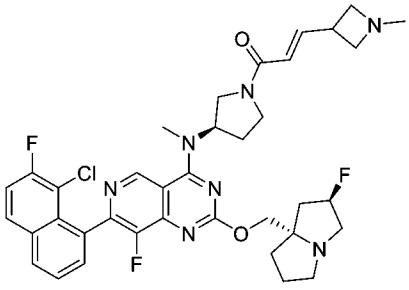
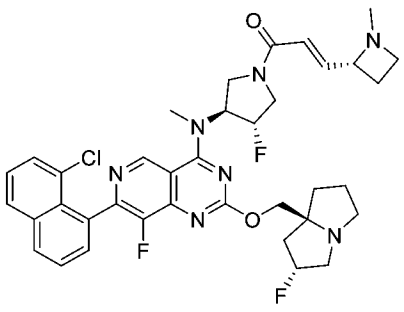
及其所有鹽及同位素體。

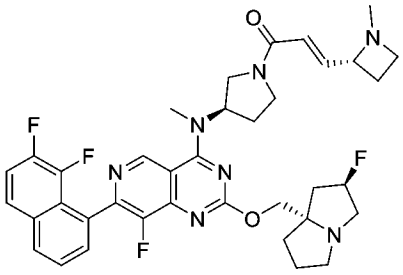
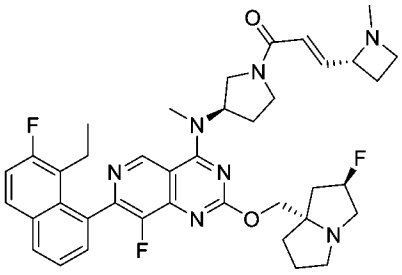
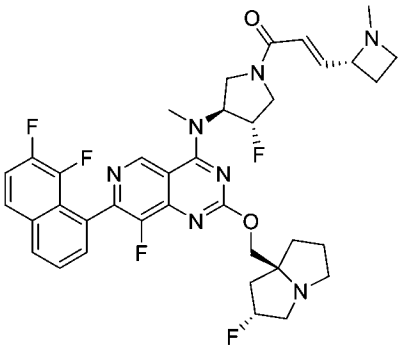
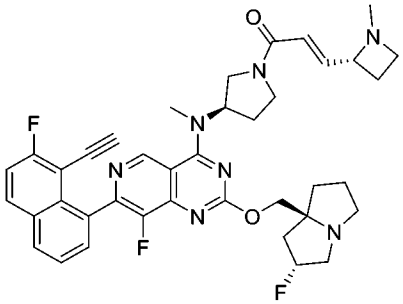
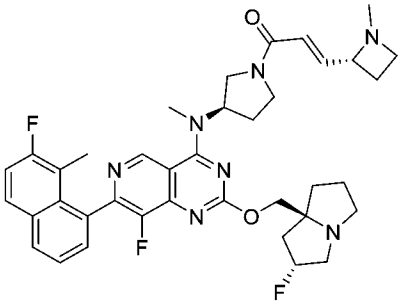
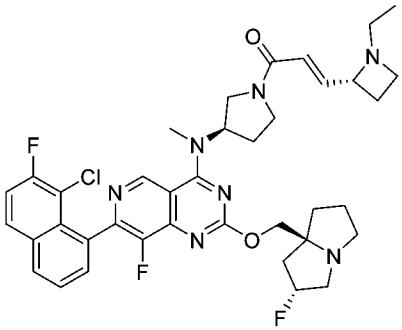
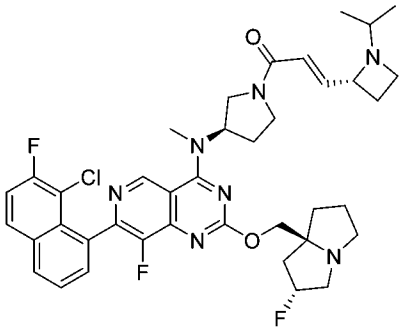
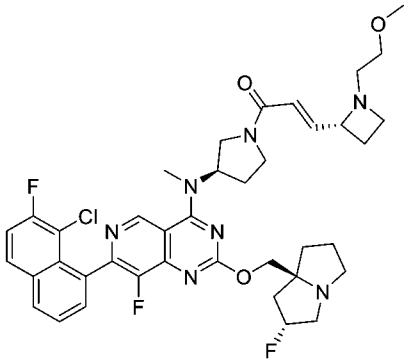
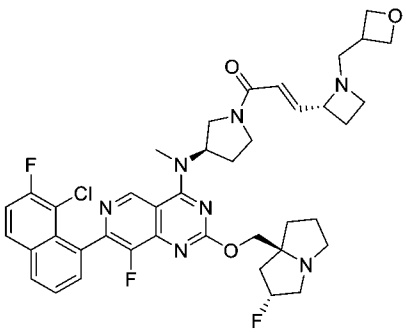
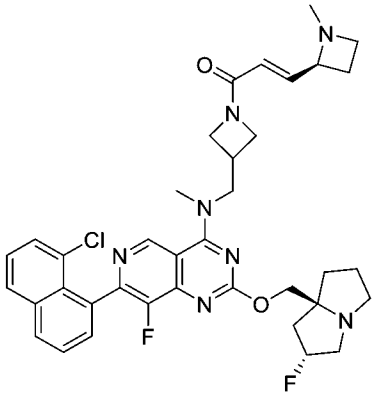
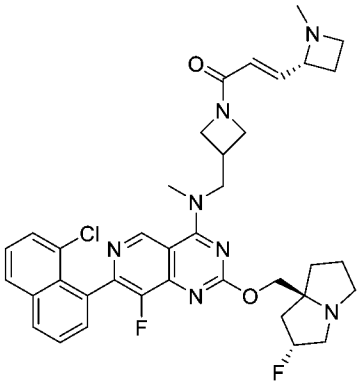
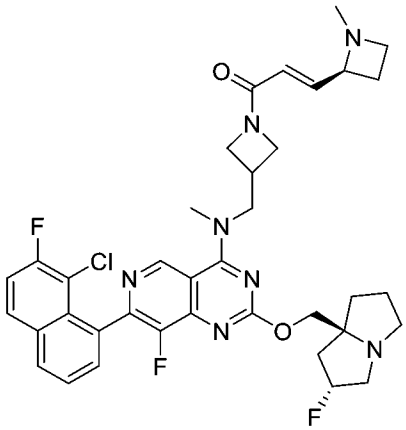
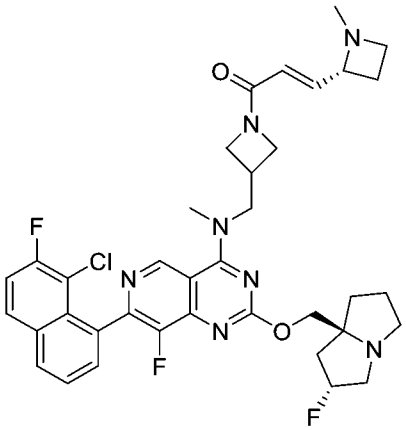
【0534】 實施例 437.如實施例 1 或 11 之化合物，該化合物係選自：

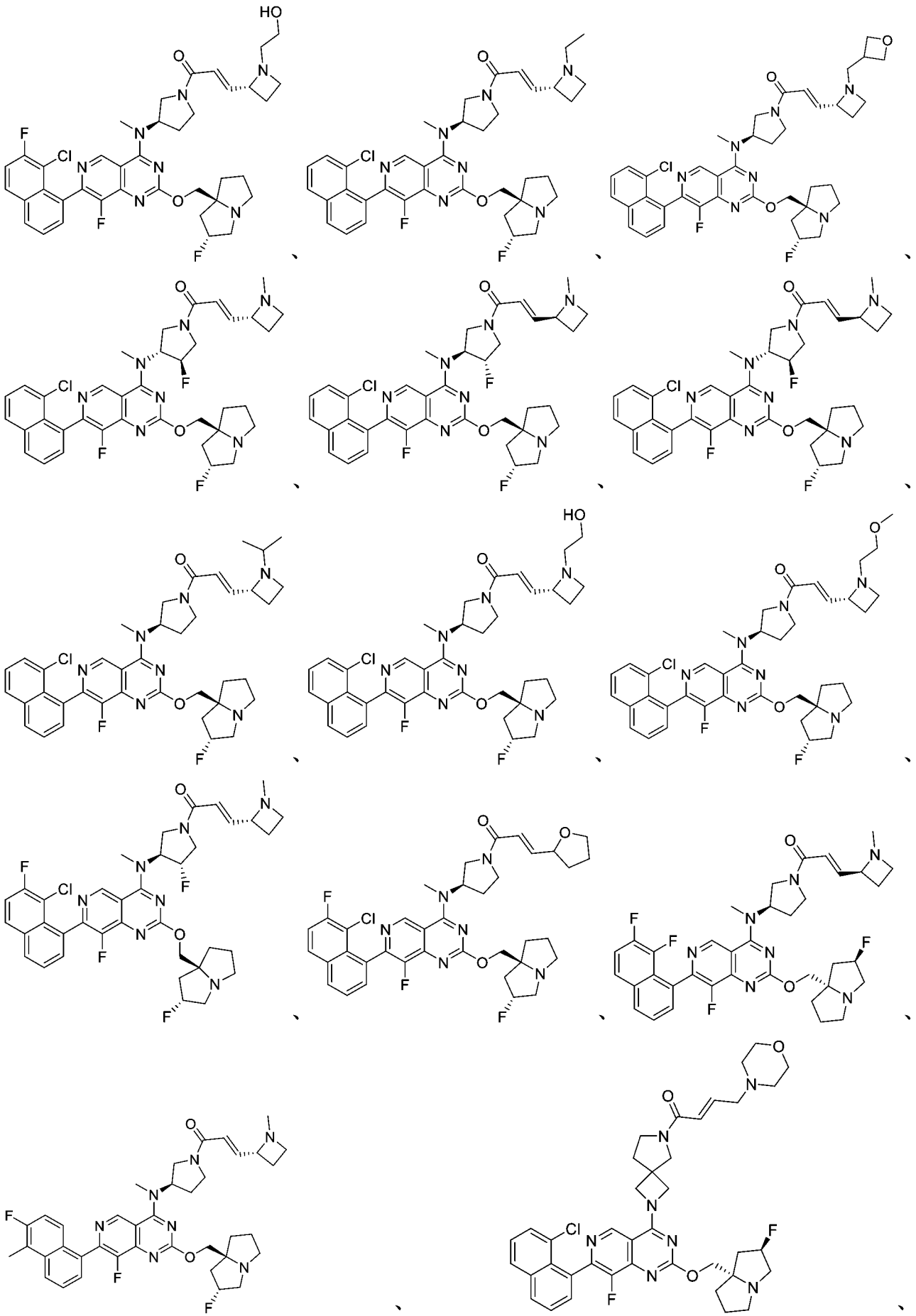

、

、

、

、

、

、

、

、

；

、

、

、

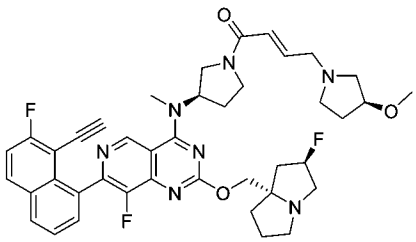
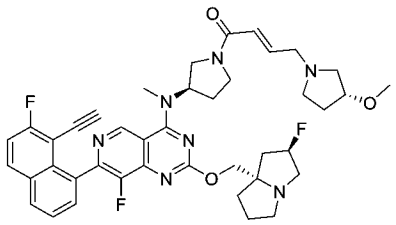
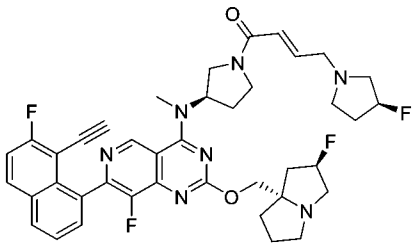
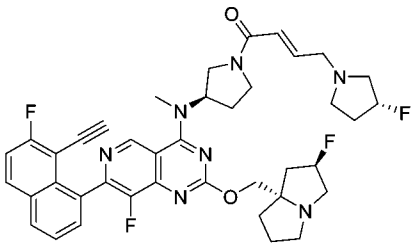
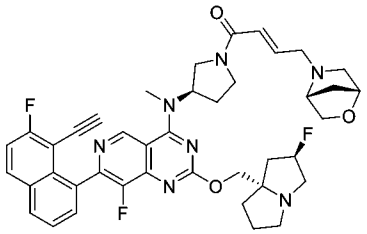
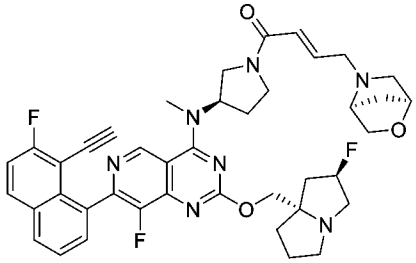
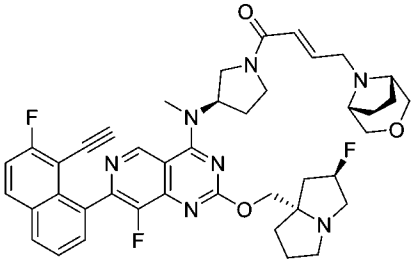
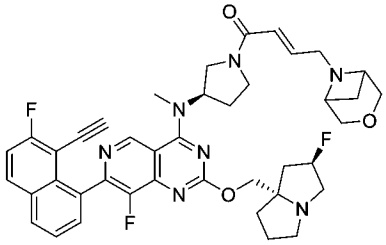
 、  、  、  、  、  、  、  、及  ，及其所有鹽及同位素體。

【0535】 實施例 438.如實施例 1、11 及 18 中任一項之化合物，該化合物係選自：

 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、及  、


、

、

、


、

、

、

、


、

、

、

、



 、  、  、  、  、  、  及  ，及其所有鹽及同位素體。

【0536】 實施例 439.如實施例 1 至 438 中任一項之化合物，其中該化合物不為鹽。

【0537】 實施例 440.如實施例 1 至 438 中任一項之化合物，其中該化合物為鹽。

【0538】 實施例 441.如實施例 440 之化合物，其中該鹽為甲酸鹽。

【0539】 實施例 442.如實施例 440 之化合物，其中該鹽為三氟乙酸鹽。

【0540】 實施例 443.如實施例 440 之化合物，其中該鹽為醫藥學上可接受之鹽。

【0541】 實施例 444.一種醫藥調配物，該醫藥調配物包含如實施例 1 至 440 中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑，其中當該化合物為鹽時，該鹽為醫藥學上可接受之鹽。

【0542】　實施例 445.一種治療或抑制癌症之方法，該方法包括：向有需要之個體投與治療有效量之如實施例 1 至 440 中任一項之化合物，其中當該化合物為鹽時，該鹽為醫藥學上可接受之鹽，或如實施例 444 之醫藥調配物。

【0543】　實施例 446.如實施例 445 之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：肺癌、結腸直腸癌、胰臟癌、膽管癌、甲狀腺癌、膽囊癌、子宮癌、間皮瘤、子宮頸癌及膀胱癌。

【0544】　實施例 447.如實施例 445 之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：多形性神經膠質母細胞瘤、低級別神經膠質瘤、頭頸部鱗狀細胞癌、乳突狀甲狀腺癌、未分化甲狀腺癌、濾泡狀甲狀腺癌、肺腺癌、肺鱗狀細胞癌、侵襲性乳癌、食管癌、胃腺癌、小腸腺癌、結腸腺癌、直腸腺癌、肝細胞癌、膽管癌、膽囊癌、胰臟腺癌、腎透明細胞癌、膀胱尿路上皮癌、前列腺腺癌、卵巢漿液性囊腺癌、子宮體子宮內膜癌、子宮頸鱗狀癌及子宮頸內腺癌、皮膚黑色素瘤、急性淋巴母細胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、漿細胞骨髓瘤、子宮癌肉瘤、間皮瘤、腎上腺皮質癌、腦部低級別神經膠質瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、食管腺癌、腎嫌色細胞癌、腎乳突狀細胞癌、嗜鉻細胞瘤及副神經節結瘤、肉瘤、睪丸生殖細胞腫瘤、胸腺瘤、葡萄膜黑色素瘤、轉移性結腸直腸癌、膀胱癌、腺樣囊性癌、骨髓化生不良、乳癌、甲狀腺癌、神經膠質瘤、食管/胃癌、小兒威爾姆斯氏瘤、小兒急性淋巴樣白血病、慢性淋巴球性白血病、成熟 B 細胞惡性病、小兒神經母細胞瘤及黑色素瘤。

【0545】　實施例 448.如實施例 445 至 447 中任一項之方法，其中該癌症為 KRAS G12C 介導之癌症。

【0546】　實施例 449.如實施例 445 至 447 中任一項之方法，其中該個體已經診斷患有 KRAS G12C 介導之癌症。

【0547】　實施例 450.如實施例 445 至 449 中任一項之方法，其中該方法進一

步包括向該個體投與治療有效量之額外化學治療劑。

【0548】　實施例 451. 如實施例 1 至 440 中任一項之化合物或如實施例 444 之醫藥調配物，其係用作藥劑。

【0549】　實施例 452. 如實施例 1 至 440 中任一項之化合物或如實施例 444 之醫藥調配物，其係用於治療或抑制癌症，其中當該化合物為鹽時，該鹽為醫藥學上可接受之鹽。

【0550】　實施例 453. 如實施例 452 之供使用之化合物或醫藥組合物，其中該癌症係選自由以下組成之群：肺癌、結腸直腸癌、胰臟癌、膽管癌、甲狀腺癌、膽囊癌、子宮癌、間皮瘤、子宮頸癌及膀胱癌。

【0551】　實施例 454. 如實施例 452 之供使用之化合物或醫藥組合物，其中該癌症係選自由以下組成之群：多形性神經膠質母細胞瘤、低級別神經膠質瘤、頭頸部鱗狀細胞癌、乳突狀甲狀腺癌、未分化甲狀腺癌、濾泡狀甲狀腺癌、肺腺癌、肺鱗狀細胞癌、侵襲性乳癌、食管癌、胃腺癌、小腸腺癌、結腸腺癌、直腸腺癌、肝細胞癌、膽管癌、膽囊癌、胰臟腺癌、腎透明細胞癌、膀胱尿路上皮癌、前列腺腺癌、卵巢漿液性囊腺癌、子宮體子宮內膜癌、子宮頸鱗狀癌及子宮頸內腺癌、皮膚黑色素瘤、急性淋巴母細胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、漿細胞骨髓瘤、子宮癌肉瘤、間皮瘤、腎上腺皮質癌、腦部低級別神經膠質瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、食管腺癌、腎嫌色細胞癌、腎乳突狀細胞癌、嗜鉻細胞瘤及副神經節結瘤、肉瘤、睪丸生殖細胞腫瘤、胸腺瘤、葡萄膜黑色素瘤、轉移性結腸直腸癌、膀胱癌、腺樣囊性癌、骨髓化生不良、乳癌、甲狀腺癌、神經膠質瘤、食管/胃癌、小兒威爾姆斯氏瘤、小兒急性淋巴樣白血病、慢性淋巴球性白血病、成熟 B 細胞惡性病、小兒神經母細胞瘤及黑色素瘤。

【0552】　實施例 455. 如實施例 452 至 454 中任一項之供使用之化合物或醫藥

組合物，其中該癌症為 KRAS G12C 介導之癌症。

【0553】　實施例 456. 如實施例 452 至 454 中任一項之供使用之化合物或醫藥組合物，其中該個體已經診斷患有 KRAS G12C 介導之癌症。

【0554】　實施例 457. 如實施例 452 至 456 中任一項之供使用之化合物或醫藥組合物，其中該化合物或醫藥組合物係經組態以與治療有效量之額外化學治療劑一起投與。

【0555】　實施例 458. 如實施例 452 至 457 中任一項之供使用之化合物或醫藥組合物，其中該化合物或醫藥組合物係經組態以按治療有效量投與。

【0556】　實施例 459. 如實施例 1 至 440 中任一項之化合物或如實施例 444 之醫藥調配物，其係用於製造用以治療或抑制癌症之藥劑，其中當該化合物為鹽時，該鹽為醫藥學上可接受之鹽。

【0557】　實施例 460. 如實施例 459 之供使用之化合物或醫藥組合物，其中該癌症係選自由以下組成之群：肺癌、結腸直腸癌、胰臟癌、膽管癌、甲狀腺癌、膽囊癌、子宮癌、間皮瘤、子宮頸癌及膀胱癌。

【0558】　實施例 461. 如實施例 459 之供使用之化合物或醫藥組合物，其中該癌症係選自由以下組成之群：多形性神經膠質母細胞瘤、低級別神經膠質瘤、頭頸部鱗狀細胞癌、乳突狀甲狀腺癌、未分化甲狀腺癌、濾泡狀甲狀腺癌、肺腺癌、肺鱗狀細胞癌、侵襲性乳癌、食管癌、胃腺癌、小腸腺癌、結腸腺癌、直腸腺癌、肝細胞癌、膽管癌、膽囊癌、胰臟腺癌、腎透明細胞癌、膀胱尿路上皮癌、前列腺腺癌、卵巢漿液性囊腺癌、子宮體子宮內膜癌、子宮頸鱗狀癌及子宮頸內腺癌、皮膚黑色素瘤、急性淋巴母細胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、漿細胞骨髓瘤、子宮癌肉瘤、間皮瘤、腎上腺皮質癌、腦部低級別神經膠質瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、食管腺癌、腎嫌色細胞癌、腎乳突狀細胞癌、嗜鉻細胞瘤及副神經節結瘤、肉瘤、睪丸生殖細胞腫瘤、胸腺

瘤、葡萄膜黑色素瘤、轉移性結腸直腸癌、膀胱癌、腺樣囊性癌、骨髓化生不良、乳癌、甲狀腺癌、神經膠質瘤、食管/胃癌、小兒威爾姆斯氏瘤、小兒急性淋巴樣白血病、慢性淋巴球性白血病、成熟 B 細胞惡性病、小兒神經母細胞瘤及黑色素瘤。

【0559】 實施例 462. 如實施例 459 至 461 中任一項之供使用之化合物或醫藥組合物，其中該癌症為 KRAS G12C 介導之癌症。

【0560】 實施例 463. 如實施例 459 至 461 中任一項之供使用之化合物或醫藥組合物，其中該個體已經診斷患有 KRAS G12C 介導之癌症。

【0561】 實施例 464. 如實施例 459 至 463 中任一項之供使用之化合物或醫藥組合物，其中該化合物或醫藥組合物係經組態以與治療有效量之額外化學治療劑一起投與。

【0562】 實施例 465. 如實施例 459 至 464 中任一項之供使用之化合物或醫藥組合物，其中該藥劑包含治療有效量之該化合物或組合物。

【0563】 實施例 466. 一種如實施例 1 至 440 中任一項之化合物或如實施例 444 之醫藥調配物之用途，其係用於製造用以治療或抑制癌症之藥劑，其中當該化合物為鹽時，該鹽為醫藥學上可接受之鹽。

【0564】 實施例 467. 如實施例 466 之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：肺癌、結腸直腸癌、胰臟癌、膽管癌、甲狀腺癌、膽囊癌、子宮癌、間皮瘤、子宮頸癌及膀胱癌。

【0565】 實施例 468. 如實施例 466 之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：多形性神經膠質母細胞瘤、低級別神經膠質瘤、頭頸部鱗狀細胞癌、乳突狀甲狀腺癌、未分化甲狀腺癌、濾泡狀甲狀腺癌、肺腺癌、肺鱗狀細胞癌、侵襲性乳癌、食管癌、胃腺癌、小腸腺癌、結腸腺癌、直腸腺癌、肝細胞癌、膽管癌、膽囊癌、胰臟腺癌、腎透明細胞癌、膀胱尿路上皮癌、前列腺腺癌、卵

巢漿液性囊腺癌、子宮體子宮內膜癌、子宮頸鱗狀癌及子宮頸內腺癌、皮膚黑色素瘤、急性淋巴母細胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、漿細胞骨髓瘤、子宮癌肉瘤、間皮瘤、腎上腺皮質癌、腦部低級別神經膠質瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、食管腺癌、腎嫌色細胞癌、腎乳突狀細胞癌、嗜鉻細胞瘤及副神經節結瘤、肉瘤、睪丸生殖細胞腫瘤、胸腺瘤、葡萄膜黑色素瘤、轉移性結腸直腸癌、膀胱癌、腺樣囊性癌、骨髓化生不良、乳癌、甲狀腺癌、神經膠質瘤、食管/胃癌、小兒威爾姆斯氏瘤、小兒急性淋巴樣白血病、慢性淋巴球性白血病、成熟 B 細胞惡性病、小兒神經母細胞瘤及黑色素瘤。

【0566】 實施例 469. 如實施例 466 至 468 中任一項之用途，其中該癌症為 KRAS G12C 介導之癌症。

【0567】 實施例 470. 如實施例 466 至 468 中任一項之用途，其中該個體已經診斷患有 KRAS G12C 介導之癌症。

【0568】 實施例 471. 如實施例 466 至 470 中任一項之用途，其中該化合物或醫藥組合物係經組態以與治療有效量之額外化學治療劑一起投與。

【0569】 實施例 472. 如實施例 466 至 471 中任一項之用途，其中該藥劑包含治療有效量之該化合物或醫藥組合物。

【0570】 實施例 473. 一種如實施例 1 至 440 中任一項之化合物或如實施例 444 之醫藥調配物之用途，其係用於治療或抑制癌症，其中當該化合物為鹽時，該鹽為醫藥學上可接受之鹽。

【0571】 實施例 474. 如實施例 473 之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：肺癌、結腸直腸癌、胰臟癌、膽管癌、甲狀腺癌、膽囊癌、子宮癌、間皮瘤、子宮頸癌及膀胱癌。

【0572】 實施例 475. 如實施例 473 之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：多形性神經膠質母細胞瘤、低級別神經膠質瘤、頭頸部鱗狀細胞癌、乳突

狀甲狀腺癌、未分化甲狀腺癌、濾泡狀甲狀腺癌、肺腺癌、肺鱗狀細胞癌、侵襲性乳癌、食管癌、胃腺癌、小腸腺癌、結腸腺癌、直腸腺癌、肝細胞癌、膽管癌、膽囊癌、胰臟腺癌、腎透明細胞癌、膀胱尿路上皮癌、前列腺腺癌、卵巢漿液性囊腺癌、子宮體子宮內膜癌、子宮頸鱗狀癌及子宮頸內腺癌、皮膚黑色素瘤、急性淋巴母細胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、漿細胞骨髓瘤、子宮癌肉瘤、間皮瘤、腎上腺皮質癌、腦部低級別神經膠質瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、食管腺癌、腎嫌色細胞癌、腎乳突狀細胞癌、嗜鉻細胞瘤及副神經節結瘤、肉瘤、睪丸生殖細胞腫瘤、胸腺瘤、葡萄膜黑色素瘤、轉移性結腸直腸癌、膀胱癌、腺樣囊性癌、骨髓化生不良、乳癌、甲狀腺癌、神經膠質瘤、食管/胃癌、小兒威爾姆斯氏瘤、小兒急性淋巴樣白血病、慢性淋巴球性白血病、成熟 B 細胞惡性病、小兒神經母細胞瘤及黑色素瘤。

【0573】 實施例 476. 如實施例 473 至 475 中任一項之用途，其中該癌症為 KRAS G12C 介導之癌症。

【0574】 實施例 477. 如實施例 473 至 475 中任一項之用途，其中該個體已經診斷患有 KRAS G12C 介導之癌症。

【0575】 實施例 478. 如實施例 473 至 477 中任一項之用途，其中該化合物或醫藥組合物係經組態以與治療有效量之額外化學治療劑一起投與。

【0576】 實施例 479. 如實施例 473 至 478 中任一項之用途，其中用途涉及治療有效量之該化合物或組合物。

一般合成方法

【0577】 本揭示案之化合物可鑒於下文所示之實例中之揭示內容而製得。

【0578】 用於製備此等化合物之起始物質及試劑可獲自商業供應商，諸如 MilliporeSigma.、Bachem.等，或藉由熟習此項技術者已知之方法，遵循參考文獻中所闡述之程序來製備，諸如 Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,

第 1-17 卷 (John Wiley and Sons, 1991)；Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 第 1-5 卷及增刊 (Elsevier Science Publishers, 1989)；Organic Reactions, 第 1-40 卷 (John Wiley and Sons, 1991)；March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 第 4 版)；及 Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)。此等流程僅說明可合成本揭示案之化合物之一些方法，且可對此等流程作出各種修改且將為閱讀本揭示案之熟習此項技術者所想到。反應之起始物質及中間物及最終產物可在必要時使用常規技術分離及純化，包括但不限於過濾、蒸餾、結晶、層析及類似技術。此類物質可使用常規方式表徵，包括物理常數及光譜數據。

【0579】 除非有相反規定，否則本文所述之反應在大氣壓下在約-78°C至約 150°C，諸如約 0°C至約 125°C之溫度範圍內且進一步諸如在約室溫(或周圍溫度)，例如約 20°C下發生。

實例

【0580】 給出式(I)、式(I-1)、式(I-2)、式(II)、式(II-1)及式(II-2)化合物及其醫藥學上可接受之鹽的以下製備以使熟習此項技術者能夠更清楚地理解及實施本揭示案。該等製備不應視為限制本揭示案之範疇，而僅為本揭示案之說明及代表。

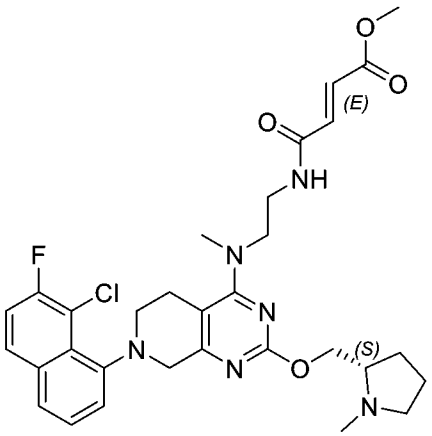
【0581】 在本章節中使用以下縮寫：

ACN	乙腈
br	寬
Boc	三級丁氧基羰基
d	二重峰
dd	雙二重峰
ddd	雙重雙二重峰
dt	雙三重峰
DCM	二氯甲烷
ESI+	電噴霧電離
FA	甲酸

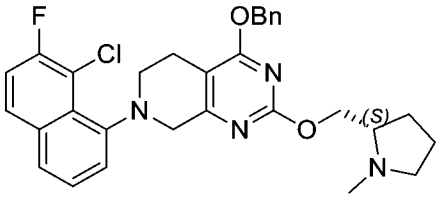
g	公克
h	小時
HPLC	高效液相層析
Hz	赫茲
J	偶合常數
LCMS	液相層析-質譜法
m	多重峰
M	莫耳濃度
mg	毫克
MHz	百萬赫茲
mL	毫升
mmol	毫莫耳
m/z	質量/電荷比
min	分鐘
NMR	核磁共振
OTf	三氟甲烷磺酸酯
ppm	百萬分率
quin	五重峰
Rt	滯留時間
s	單峰
SFC	超臨界流體層析
t	三重峰
td	三雙重峰
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
uL	微升
umol	微莫耳

【0582】　除非另有規定，否則所有試劑皆獲自商業供應商且未經進一步純化即使用。

合成實例

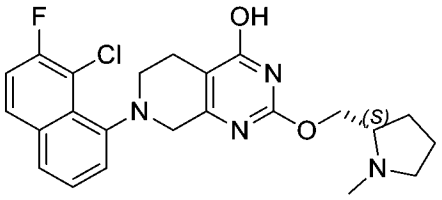


實例 1 (方法 1-A)：(*S*,*E*)-4-((2-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)乙基)胺基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯



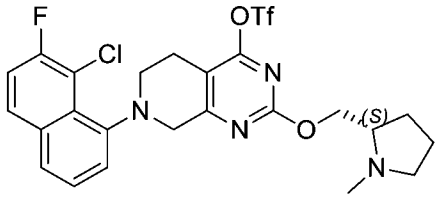
步驟 1：(*S*)-4-(苯甲氧基)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶

【0583】 向 4-苯甲氧基-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶(400 mg，1.13 mmol)於甲苯(5 mL)中之溶液中添加三氟甲烷磺酸(8-氯-7-氟-1-萘基)酯(445.09 mg，1.35 mmol)、2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯苯(105.32 mg，225.70 μmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (103.34 mg，112.85 μmol)及碳酸銫(1.47 g，4.51 mmol)。在 100°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物，且在真空中濃縮濾液。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 250*50mm*10 μm；移動相：(水(0.1%TFA)-ACN；B%：45%-75%，10 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(*S*)-4-(苯甲氧基)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶(260 mg，36%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.765 分鐘，m/z = 532.2 [M + H]+。



步驟 2 :(*S*)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-醇

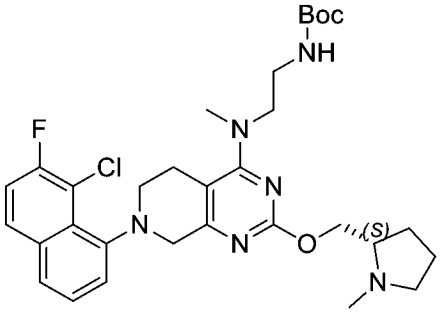
【0584】 在 60°C下將(*S*)-4-(苯甲氧基)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶(250 mg，386.36 μmol，三氟乙酸鹽)於三氟乙酸(1 mL)中之混合物攪拌 1 小時。在真空中濃縮反應混合物。在 0°C下用飽和碳酸鈉溶液(3 mL)淬滅殘餘物且用二氯甲烷(3 x 15 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之(*S*)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-醇(200 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.644 分鐘，m/z = 422.2 [M + H]+。



步驟 3：三氟甲烷磺酸(*S*)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基酯

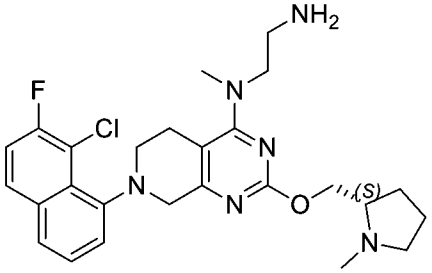
【0585】 在 0°C下向(*S*)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-醇(190 mg，341.15 μmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加三乙胺(138.08 mg，1.36 mmol)及三氟甲基磺醯基三氟甲烷磺酸酯(240.63 mg，852.88 μmol)。在 25°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 1 小時。用水(5 mL)淬滅反應混合物且用二氯甲烷(3 x 10 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之三氟甲烷磺酸(*S*)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基酯(200

mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.762 分鐘，m/z = 574.1 [M + H]+。



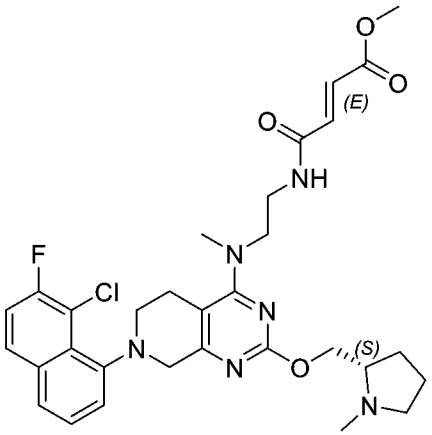
步驟 4：(*S*)-(2-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯

【0586】 在 0°C下向三氟甲烷磺酸(*S*)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基酯(100 mg，173.92 μmol)於 *N*,*N*-二甲基甲醛(1 mL)中之溶液中添加 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(89.91 mg，695.68 μmol)及 *N*-[2-(甲基胺基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(45.46 mg，260.88 μmol)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物，且在真空中濃縮濾液。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：(水(TFA)-ACN；B%：15%-45%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(*S*)-(2-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(100 mg，81%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 1.585 分鐘，m/z = 598.3 [M + H]+。



步驟 5：(*S*)-*N*^{1}-(7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-*N*^{1}-甲基乙烷-1,2-二胺

【0587】 在 25℃下將(*S*)-(2-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(90 mg，126.20 μmol，三氟乙酸鹽)於含 4.0 M 鹽酸之乙酸乙酯(1 mL)中之混合物攪拌 1 小時。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之(*S*)-N^1-(7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-N^1-甲基乙烷-1,2-二胺(50 mg，粗物質，鹽酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.585 分鐘，m/z = 498.3 [M + H]+。

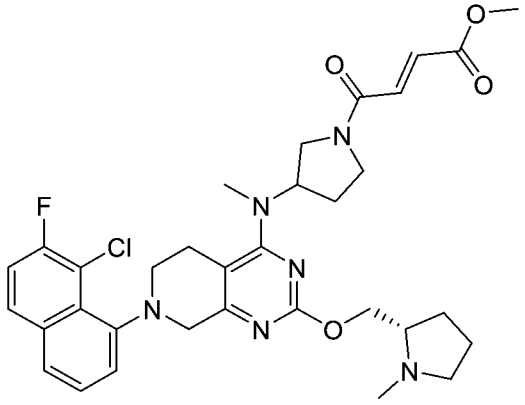


步驟 6：(*S*,E)-4-((2-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)乙基)胺基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯

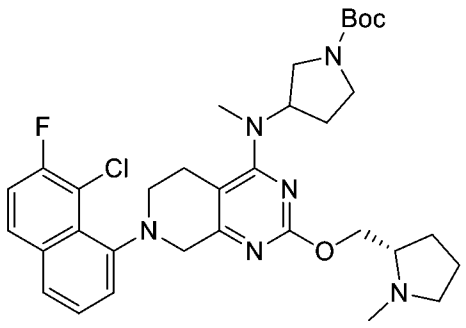
【0588】 在 0℃下向(*S*)-N^1-(7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-N^1-甲基乙烷-1,2-二胺(40 mg，80.16 μmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液中添加(*E*)-4-甲氧基-4-側氧基丁-2-烯酸(5.21 mg，40.08 μmol)、*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(20.72 mg，160.31 μmol)及 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷-2,4,6-三氧化物(38.26 mg，60.12 μmol，50%，於乙酸乙酯中)。在 25℃下於氮氣氛圍下攪拌混合物 0.5 小時。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm；移動相：(水(NH_4HCO_3)-ACN；B%：40%-70%，8 分鐘)純化，得到呈黃色油狀之(*S*,*E*)-4-((2-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫

吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)乙基)胺基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯(4.13 mg，17%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.92 (dd, *J* = 5.8, 9.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.39 (m, 3H), 7.38 - 7.25 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 4H), 3.66 - 3.49 (m, 4H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.15 - 3.01 (m, 2H), 2.69 (br d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.63 (br s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.32 - 2.28 (m, 1H), 2.02 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 1.83 - 1.66 (m, 3H)。LCMS Rt = 3.162 分鐘，m/z = 610.3 [M + H]+。

【0589】　LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.162 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 610.3。



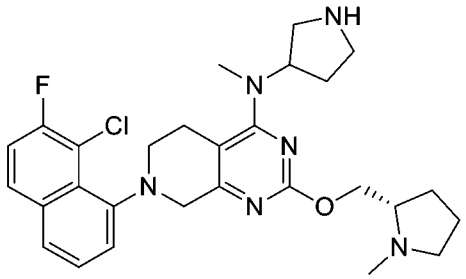
實例 2 (方法 1-A13)：(*E*)-4-(3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯



步驟 1：3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫

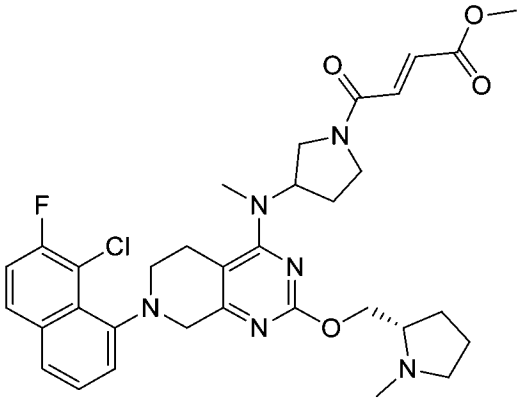
吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0590】　以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 4** 類似之方式，用 3-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯替代 *N*-[2-(甲基胺基)乙基]胺基甲酸三級丁酯來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：(水(TFA)-ACN；B%：15%-45%，8 分鐘)純化粗物質，得到呈白色固體狀之 3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(14 mg，11 三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.721 分鐘，m/z = 624.3 [M + H]+。



步驟 2：7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-*N*-甲基-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-*N*-(吡咯啶-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺

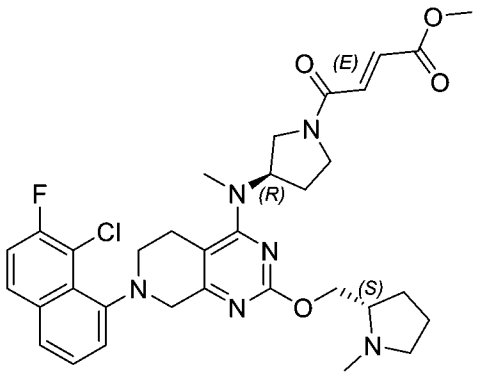
【0591】　以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 5** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。將混合物在真空中濃縮至乾，得到呈白色固體狀之 7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-*N*-甲基-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-*N*-(吡咯啶-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(12 mg，粗物質，鹽酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.603 分鐘，m/z = 524.3 [M + H]+。



步驟 3：(*E*)-4-(3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯

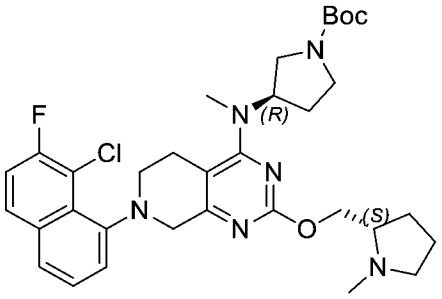
【0592】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 6** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：(水(FA)-ACN；B%：1%-35%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀之(*E*)-4-(3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯(1.9 mg，12%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.89 (dd, *J* = 8.94, 5.84 Hz, 1 H) 7.69 (br d, J = 8.11 Hz, 1 H), 7.49 (td, *J* = 7.60, 3.04 Hz, 1 H), 7.44 - 7.36 (m, 2 H), 7.31 - 7.20 (m, 1 H), 6.73 - 6.65 (m, 1 H), 4.90 - 4.75 (m, 1 H), 4.49 - 4.40 (m, 1 H), 4.38 - 4.28 (m, 1 H), 4.22 (br d, *J* = 17.29 Hz, 1 H), 3.96 - 3.84 (m, 1 H), 3.78 - 3.70 (m, 5 H), 3.66 - 3.58 (m, 1 H), 3.56 - 3.43 (m, 2 H), 3.41 - 3.34 (m, 1 H), 3.18 - 3.04 (m, 3 H), 3.00 - 2.96 (m, 3 H), 2.64 - 2.57 (m, 5 H), 2.13 - 2.06 (m, 2 H), 1.87 - 1.81 (m, 1 H), 1.79 - 1.69 (m, 1 H), 1.64 - 1.40 (m, 2 H)。LCMS Rt = 2.196 分鐘，m/z = 636.3 $[M + H]^+$。

【0593】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.196 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 636.3。



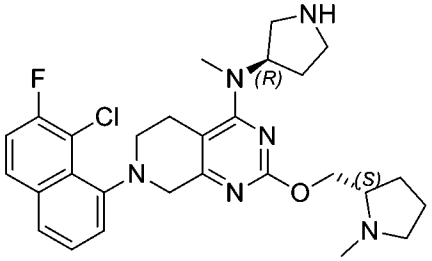
實例 3 (方法 1-A14)：(*E*)-4-((*R*)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-側氧

基丁-2-烯酸甲酯



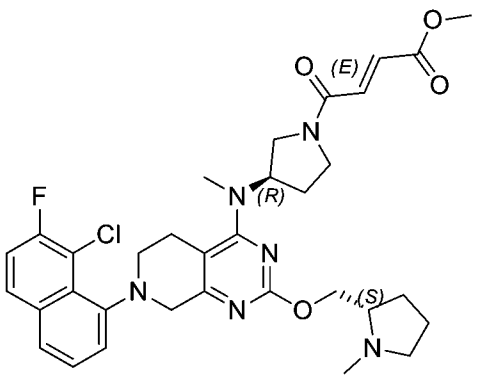
步驟 1：(*R*)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0594】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 4** 類似之方式，用(*R*)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯替代 *N*-[2-(甲基胺基)乙基]胺基甲酸三級丁酯來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：(水(TFA)-ACN；B%：15%-50%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之(*R*)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(20 mg，16%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.727 分鐘，m/z = 624.3 [M + H]+。



步驟 2：7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-*N*-甲基-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-*N*-((*R*)-吡咯啶-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺

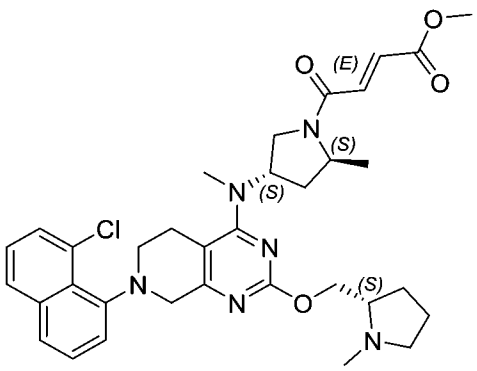
【0595】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 5** 類似之方式來進行 Boc 反應之去保護。將混合物在真空中濃縮至乾，得到呈白色固體狀之 7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-*N*-甲基-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-*N*-((*R*)-吡咯啶-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(17 mg，粗物質，鹽酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.700 分鐘，m/z = 524.3 [M + H]+。



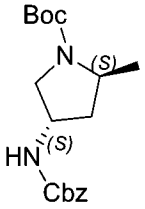
步驟 3：(*E*)-4-((*R*)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯

【0596】 以與**實例 1 (方法 1-A，步驟 6)**類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：(水(FA)-ACN；B%：5%-40%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*E*)-4-((*R*)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯(5 mg，23.38%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (dd, *J* = 5.9, 9.0 Hz, 1H), 7.81 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.55 (br d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 1H), 7.37 - 7.22 (m, 1H), 6.88 - 6.56 (m, 1H), 5.00 - 4.65 (m, 1H), 4.40 - 4.03 (m, 3H), 3.98 - 3.87 (m, 1H), 3.86 - 3.60 (m, 9H), 3.19 - 3.04 (m, 3H), 3.03 - 2.94 (m, 3H), 2.65 - 2.54 (m, 5H), 2.28 - 1.94 (m, 2H), 1.88- 1.34 (m, 4H)。LCMS Rt = 2.179 分鐘，m/z = 636.3 [M + H]+。

【0597】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.179 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 636.3。

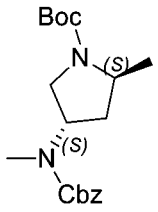


實例 4 (方法 1-A19)：(*E*)-4-((2*S*,4*S*)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-2-甲基吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯



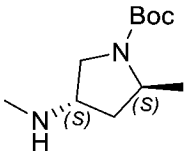
步驟 1：(2*S*,4*S*)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0598】 在 0°C下向(2*S*,4*S*)-4-胺基-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(500 mg，2.50 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(2 M，3.75 mL)及氯甲酸苯甲酯(426.48 mg，2.50 mmol)，接著在 20°C下攪拌混合物 2 小時。用水(10 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 5 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-15%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈黃色油狀之(2*S*,4*S*)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(600 mg，71.8%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.56-7.55 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.09 - 4.05 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.44 - 3.39 (m, 1H), 3.17-3.12 (m, 1H), 2.01-1.92 (m. 1H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.20-1.16 (m, 3H)。



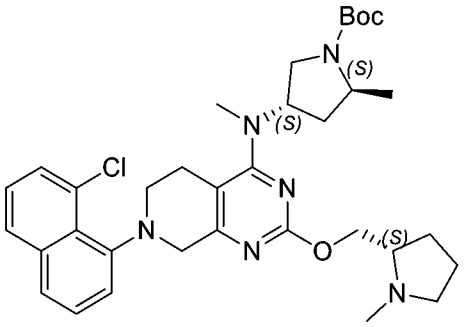
步驟 2：(2*S*, 4*S*)-4-(((苯甲氧基)羰基)(甲基)胺基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0599】 在 0°C下向(2*S*,4*S*)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(600 mg，1.79 mmol)於 *N*,*N*-二甲基甲醛(7 mL)中之溶液中添加氫化鈉(143.52 mg，3.59 mmol，60%)且在 0°C下攪拌 0.5 小時。將碘甲烷(382.00 mg，2.69 mmol)添加至上述溶液中且在 25°C下攪拌 2 小時。用水(20 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-15%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈黃色膠狀之(2*S*,4*S*)-4-(((苯甲氧基)羰基)(甲基)胺基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(500 mg，80%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.40 - 7.35 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.76 - 4.72 (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H) 3.43 - 3.39 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.25-2.18 (m. 1H), 1.70-1.67 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.20-1.16 (m, 3H)。



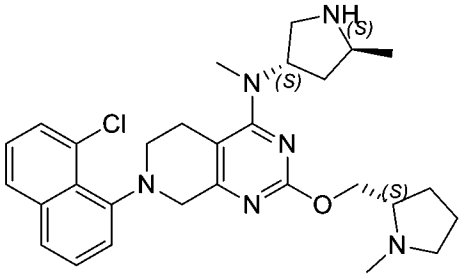
步驟 3：(2*S*, 4*S*)-2-甲基-4-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0600】 向(2*S*,4*S*)-4-(((苯甲氧基)羰基)(甲基)胺基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(500 mg，1.43 mmol)於乙酸乙酯(6 mL)中之溶液中添加 10%鈀/碳(10 mg，10%純度)。接著將混合物脫氣且用氫氣吹掃 3 次，且在 25°C下於氫氣下攪拌 12 小時。過濾混合物且在真空中濃縮濾液，得到呈無色油狀之(2*S*,4*S*)-2-甲基-4-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(280 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.250 分鐘，m/z = 241.2 [M + H]+。



步驟 4：(2*S*,4*S*)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

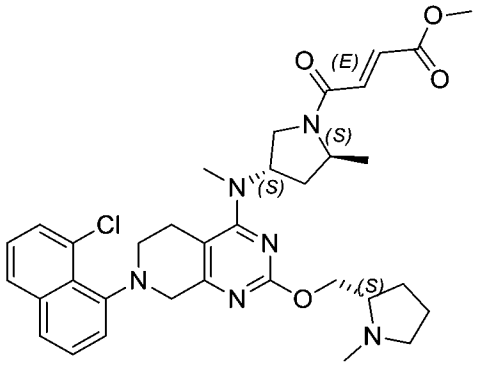
【0601】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 4** 類似之方式，用三氟甲烷磺酸(*S*)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基酯替代三氟甲烷磺酸(*S*)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基酯來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (Phenomenex Luna 80*30mm*3μm 管柱；10%-50%乙腈/含 1% TFA 之水，8 分鐘梯度)純化粗產物，得到呈黃色膠狀之(2*S*,4*S*)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(160 mg，31%)。LCMS Rt = 0.726 分鐘，m/z = 620.3 [M + H]+。



步驟 5：7-(8-氯萘-1-基)-*N*-甲基-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-*N*-((3*S*,5*S*)-5-甲基吡咯啶-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺

【0602】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 5** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。將混合物在真空中濃縮至乾，得到呈黃色膠狀之 7-(8-氯萘-1-基)-*N*-甲基-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-*N*-((3*S*,5*S*)-5-甲基吡咯啶-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(140 mg，粗物質，鹽酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

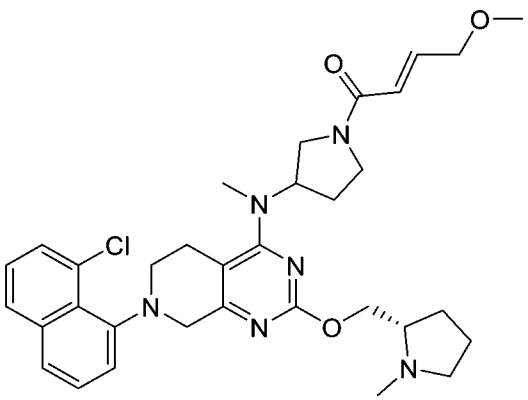
LCMS Rt = 0.477 分鐘，m/z = 520.3 [M + H]+。



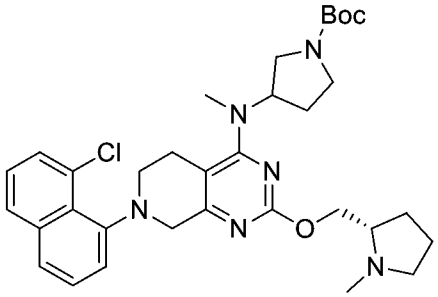
步驟 6：(*E*)-4-((*2S*,4*S*)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-2-甲基吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯

【0603】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 6** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm；移動相：(水(碳酸氫銨)-ACN；B%：50%-80%，10 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀之(*E*)-4-((*2S*,4*S*)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-2-甲基吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯(14.35 mg，23%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 6.80 - 6.66 (m, 1H), 5.09 - 4.97 (m, 1H), 4.47 - 4.31 (m, 2H), 4.26 (br d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 4H), 3.68 - 3.50 (m, 2H), 3.32 - 3.16 (m, 1H), 3.15 - 3.00 (m, 2H), 2.98 - 2.93 (m, 3H), 2.69 - 2.58 (m, 2H), 2.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H) 2.37 - 2.29 (m, 2H), 2.01 (br d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.88 - 1.67 (m, 4H), 1.36 - 1.22 (m, 3H)。LCMS Rt = 3.707 分鐘，m/z = 632.3 [M + H]+。

【0604】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 10 mM 碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.707 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 632.3。

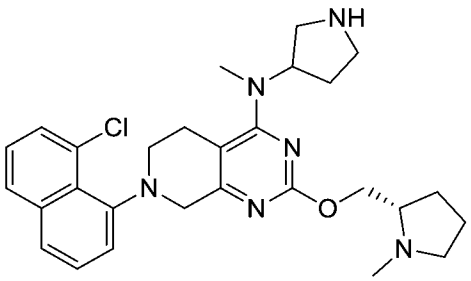


實例 5 (方法 1-A12)：(*E*)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-甲氧基丁-2-烯-1-酮



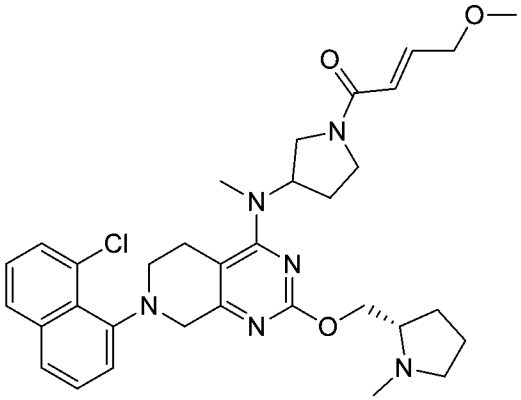
步驟 1：3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0605】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 4** 類似之方式，用三氟甲烷磺酸(*S*)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基酯替代三氟甲烷磺酸(*S*)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基酯且用 3-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯替代(2-(甲基胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯來進行取代反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈黃色固體狀之 3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(500 mg，37%)。LCMS Rt = 0.720 分鐘，m/z = 606.31 $[M + H]^+$。



步驟 2 :7-(8-氯-1-萘基)-*N*-甲基-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-*N*-吡咯啶-3-基-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺

【0606】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 5** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。將反應混合物在真空中濃縮至乾，得到呈紅色固體狀之 7-(8-氯-1-萘基)-*N*-甲基-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-*N*-吡咯啶-3-基-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(160 mg，粗物質，鹽酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.520 分鐘，m/z = 506.26 $[M + H]^+$。

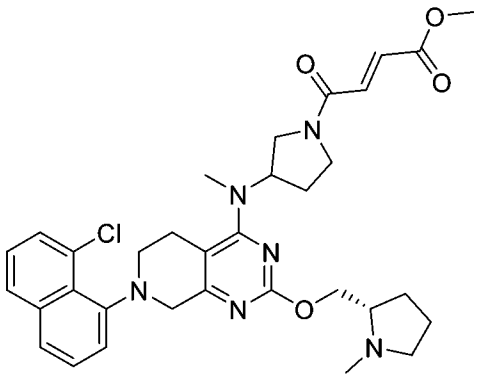


步驟 3：(*E*)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-甲氧基丁-2-烯-1-酮

【0607】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 6** 類似之方式，用(*E*)-4-甲氧基丁-2-烯酸替代(*E*)-4-甲氧基-4-側氧基丁-2-烯酸來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10μm；移動相：(水(NH_4HCO_3)-ACN；B%：40%-70%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈黃色油狀之(*E*)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-甲氧基丁-2-烯-1-酮(2.23 mg，4%)：

^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ ppm 7.80 - 7.75 (m, 1 H), 7.63 - 7.57 (m, 1 H), 7.50 - 7.38 (m, 2 H), 7.35 - 7.29 (m, 1 H), 7.27 - 7.22 (m, 1 H), 6.75 - 6.63 (m, 1 H), 6.37 - 6.24 (m, 1 H), 4.81 - 4.61 (m, 1 H), 4.28 - 4.11 (m, 2 H), 4.08 - 3.94 (m, 3 H), 3.86 - 3.57 (m, 3 H), 3.52 - 3.40 (m, 2 H), 3.35 - 3.24 (m, 4 H), 3.08 - 2.93 (m, 1 H), 2.96 - 2.86 (m, 4 H), 2.57 - 2.46 (m, 2 H), 2.32 - 2.27 (m, 3 H), 2.20 - 2.15 (m, 2 H), 2.08 - 1.97 (m, 2 H), 1.94 - 1.88 (m, 1 H), 1.71 - 1.53 (m, 3 H)。LCMS Rt = 3.206 分鐘，m/z = 604.3 [M + H]+。

【0608】　LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.206 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 604.3。

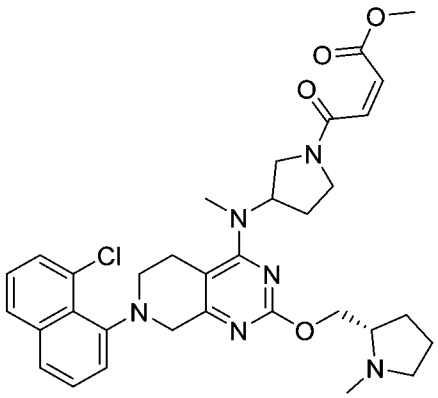


實例 6 (方法 1-A2)：(*E*)-4-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯

【0609】　以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 6** 類似之方式，用 7-(8-氯-1-萘基)-*N*-甲基-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-*N*-吡咯啶-3-基-6,8-二氫-*5H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(如**實例 5 步驟 2** 製備)替代(*S*)-N^1-(7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-N^1-甲基乙烷-1,2-二胺來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：(水(0.1% TFA)-ACN；B%：25%-55%，8 分鐘)純化混合物，得到呈黃色油狀之(*E*)-4-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫

吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯(9.68 mg，12%，三氟乙酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.22 (m, 2H), 6.74 - 6.68 (m, 1H), 5.15 - 5.01 (m, 1H), 4.75 - 4.59 (m, 2H), 4.34 (br d, *J* = 17.8 Hz, 2H), 3.98 - 3.84 (m, 2H), 3.76 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 3.73 - 3.52 (m, 4H), 3.48 - 3.26 (m, 2H), 3.19 - 3.04 (m, 5H), 2.92 (br s, 3H), 2.71 (br d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 2.39 - 2.17 (m, 3H), 2.16 - 1.98 (m, 3H) LCMS Rt = 2.162 分鐘，m/z = 618.3 [M + H]+。

【0610】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.162 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 618.3。

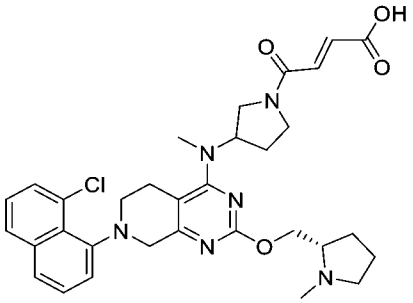


實例 7 (方法 1-A10)：(*Z*)-4-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯

【0611】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 6** 類似之方式，用(*Z*)-4-甲氧基-4-側氧基丁-2-烯酸替代(*E*)-4-甲氧基-4-側氧基丁-2-烯酸，自 7-(8-氯-1-萘基)-*N*-甲基-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-*N*-吡咯啶-3-基-6,8-二氫-*5H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(如**實例 5 步驟 2** 製備)來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：(水(FA)-ACN；B%：1%-40%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(*Z*)-4-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-

基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯(4.87 mg，7%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ ppm 8.29 (s, 1 H), 7.87 (d, *J* = 8.00 Hz, 1 H), 7.70 (br d, *J* = 8.25 Hz, 1 H), 7.63 - 7.48 (m, 2 H), 7.46 - 7.38 (m, 1 H), 7.37 - 7.27 (m, 1 H), 6.73 - 6.47 (m, 1 H), 6.20-5.97 (m, 1 H), 4.90 - 4.73 (m, 1 H), 4.52 - 4.40 (m, 1 H), 4.26 (br d, *J* = 17.39 Hz, 2 H), 3.98 - 3.82 (m, 1 H), 3.80 - 3.67 (m, 5 H), 3.66 - 3.49 (m, 2 H), 3.47 - 3.17 (m, 5 H), 3.16 - 3.03 (m, 3 H), 3.02 - 2.94 (m, 3 H), 2.87 (br d, *J* = 3.63 Hz, 2 H), 2.05 - 2.24 (m, 3 H), 1.88 (br s, 2 H), 1.42 - 1.64 (m, 1 H)。LCMS Rt = 2.054 分鐘，m/z = 618.3 [M + H]+。

【0612】　LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.054 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 618.3。

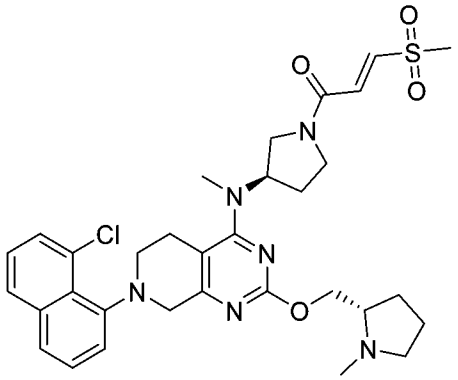


實例 8 (方法 1-A16)：(*E*)-4-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸

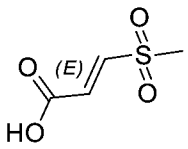
【0613】　以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 6** 類似之方式，用反丁烯二酸替代(*E*)-4-甲氧基-4-側氧基丁-2-烯酸，自 7-(8-氯-1-萘基)-*N*-甲基-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-*N*-吡咯啶-3-基-6,8-二氫-*5H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(如**實例 5 步驟 2** 製備)來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：(水(FA)-ACN；B%：5%-45%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之(*E*)-4-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸(45 mg，34%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.93 (d, *J* =

8.19 Hz, 1 H), 7.71 - 7.83 (m, 1 H), 7.51 - 7.63 (m, 2 H), 7.46-7.42 (m, 1 H), 7.30 - 7.43 (m, 1 H), 7.22-7.18 (m, 1 H), 6.64-6.60 (m, 1 H), 4.68 - 4.95 (m, 1 H), 4.25 - 4.39 (m, 2 H), 4.11 - 4.24 (m, 3 H), 4.07-4.04 (m, 1 H), 3.83 - 3.98 (m, 3 H), 3.72 - 3.80 (m, 3 H), 3.04 - 3.13 (m, 2 H), 2.93 - 3.03 (m, 4 H), 2.82 - 2.93 (m, 1 H), 2.59 (br s, 2 H), 2.12 - 2.23 (m, 1 H), 1.95 - 2.05 (m, 1 H), 1.58 - 1.84 (m, 3 H), 1.42 - 1.56 (m, 1 H)。LCMS Rt = 2.591 分鐘，m/z = 604.2 [M + H]+。

【0614】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.591 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 604.2。



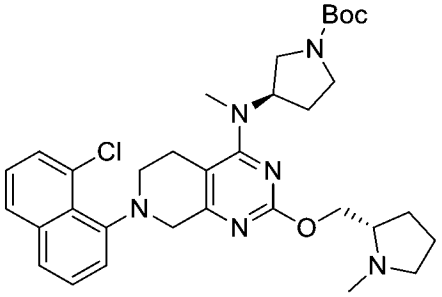
實例 9 (方法 1-A21)：(*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(甲基磺醯基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：(*E*)-3-甲基磺醯基丙-2-烯酸

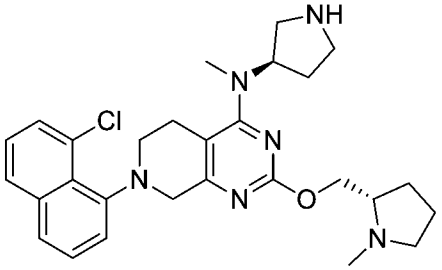
【0615】 在 80°C下將 2,3-二溴丙酸(19.54 g，84.28 mmol)及乙烷亞磺酸鈉(11.72 g，126.43 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醛(30 mL)中之混合物攪拌 12 小時。將反應混合物在真空中濃縮至乾。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 250*50mm*10μm；移動相：(水(TFA)-ACN；B%：1%-20%，10 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈黃色油狀之(*E*)-3-甲基磺醯基丙-2-烯酸(8 g，63%)：^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.65-7.61 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 6.64-6.60 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 3.17 (s, 3H)。



步驟 2：(*R*)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

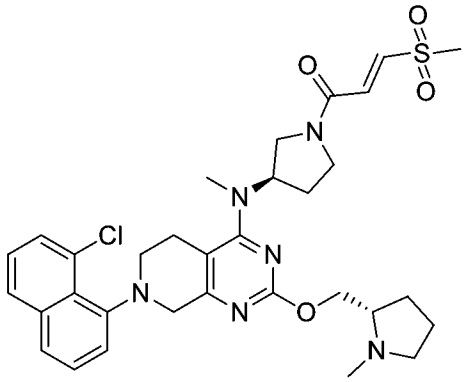
【0616】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 4** 類似之方式，用(*R*)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯替代 *N*-[2-(甲基胺基)乙基]胺基甲酸三級丁酯來進行三氟甲烷磺酸(*S*)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基酯之取代反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-50%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈棕色膠狀之(*R*)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(270 mg，32%)。LCMS Rt = 0.942 分鐘，m/z = 606.3 [M + H]+。



步驟 3：7-(8-氯-1-萘基)-*N*-甲基-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-N-[(3*R*)-吡咯啶-3-基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺

【0617】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 5** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈棕色膠狀之 7-(8-氯-1-萘基)-*N*-甲基-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-*N*-[(3*R*)-吡咯啶-3-基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(240 mg，粗物質，鹽酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt =

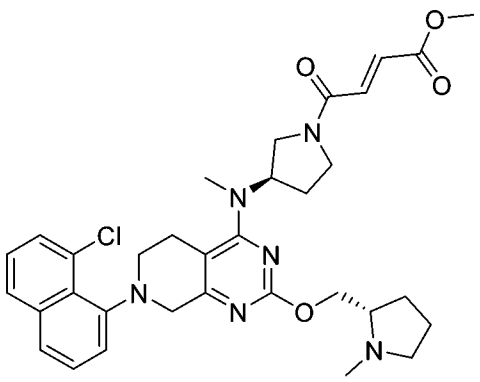
0.453 分鐘，m/z = 506.3 [M + H]+。



步驟 4：(*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(甲基磺醯基)丙-2-烯-1-酮

【0618】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 6** 類似之方式，用(*E*)-3-甲基磺醯基丙-2-烯酸替代(*E*)-4-甲氧基-4-側氧基丁-2-烯酸來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm；移動相：(水(NH_4HCO_3)-ACN；B%：35%-55%，8 分鐘)純化混合物，得到呈黃色固體狀之(*E*)-1-((*R*)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(甲基磺醯基)丙-2-烯-1-酮(6.29 mg，10%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.22 - 7.11 (m, 1H), 4.92 - 4.71 (m, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 4.19 - 4.06 (m, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.66 - 3.58 (m, 1H), 3.57 - 3.49 (m, 1H), 3.48 - 3.36 (m, 1H), 3.28 - 3.04 (m, 3H), 3.03 - 3.00 (m, 3H), 2.99 - 2.94 (m, 3H), 2.72 - 2.56 (m, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 4H), 2.11 - 1.98 (m, 2H), 1.86 - 1.55 (m, 4H)。LCMS Rt = 3.449 分鐘，m/z = 638.2 [M + H]+。

【0619】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.449 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 638.2。

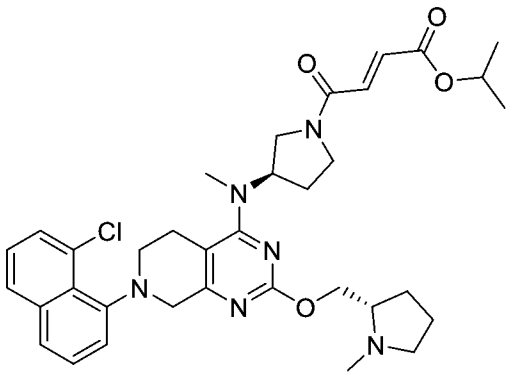


實例 10 (方法 1-A7)：(*E*)-4-((*R*)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯

【0620】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 6** 類似之方式，用 7-(8-氯萘-1-基)-*N*-甲基-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-*N*-((*R*)-吡咯啶-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(根據**實例 9 步驟 3** 製備)替代(*S*)-N^1-(7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-N^1-甲基乙烷-1,2-二胺來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3um；移動相：(水(FA)-ACN；B%：5%-40%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(*E*)-4-((*R*)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯(16.03 mg，30%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ ppm 7.84 (d, *J* = 8.13 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J* = 8.13 Hz, 1 H), 7.57 - 7.45 (m, 2 H,) 7.42 - 7.36 (m, 1 H), 7.34 - 7.27 (m, 1 H), 7.26 - 7.18 (m, 1 H), 6.74 - 6.62 (m, 1 H), 4.92 - 4.67 (m, 1 H), 4.41 - 4.29 (m, 1 H), 4.25 - 4.13 (m, 2 H), 3.96 - 3.79 (m, 1 H), 3.77 - 3.66 (m, 5 H), 3.63 - 3.32 (m, 3 H), 3.31 - 3.19 (m, 1 H), 3.18 - 3.01 (m, 3 H), 2.98 - 2.94 (m, 3 H), 2.79-2.74 (m, 1 H), 2.61-2.57 (m, 1 H), 2.39 - 2.29 (m, 3 H), 2.09 - 2.22 (m, 2 H), 1.50 - 1.86 (m, 4 H)。LCMS Rt = 2.114 分鐘，m/z = 618.3 [M + H]+。

【0621】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.114

分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 618.3。

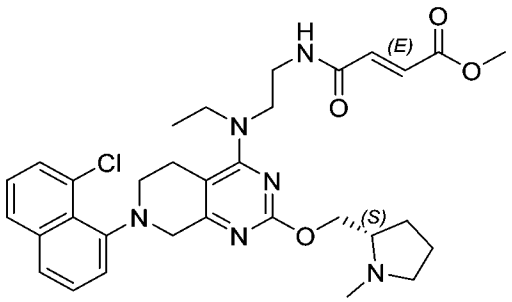


實例 11 (方法 1-A24)：(*E*)-4-((*R*)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸異丙酯

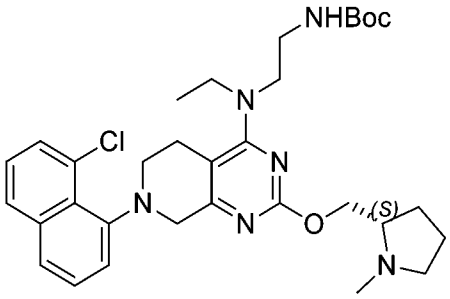
【0622】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 6** 類似之方式，用 7-(8-氯萘-1-基)-*N*-甲基-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-*N*-((*R*)-吡咯啶-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(根據**實例 9 步驟 3** 製備)替代(*S*)-N^1-(7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-N^1-甲基乙烷-1,2-二胺且用(*E*)-4-異丙氧基-4-側氧基丁-2-烯酸替代(*E*)-4-甲氧基-4-側氧基丁-2-烯酸來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (Phenomenex C18 75*30mm*3um 管柱；60%-90%乙腈/含碳酸氫銨溶液之水，8 分鐘梯度)純化反應混合物，得到呈黃色固體狀之 (*E*)-4-((*R*)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸異丙酯(12.14 mg，13%)：^{1}H NMR (400MHz, 乙腈-d3) δ 7.85 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.68 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.50 (dt, *J* = 2.8, 7.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.32 (br t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.15 (m, 1H), 6.69 - 6.59 (m, 1H), 5.13 - 4.99 (m, 1H), 4.89 - 4.71 (m, 1H), 4.34 - 4.19 (m, 2H), 4.08 (td, *J* = 5.7, 10.8 Hz, 1H), 3.97 - 3.81 (m, 1H), 3.80 - 3.49 (m, 4H), 3.48 - 3.33 (m, 1H), 3.31 - 3.04 (m, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 4H), 2.66 - 2.47 (m, 2H), 2.34 (br d, *J* = 4.1 Hz, 3H), 2.26 - 2.17 (m, 4H) 1.74

- 1.59 (m, 3H), 1.27 (dt, *J* = 2.0, 4.1 Hz, 6H)。LCMS Rt = 3.519 分鐘，m/z = 646.3 [M + H]+。

【0623】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.519 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 646.3。

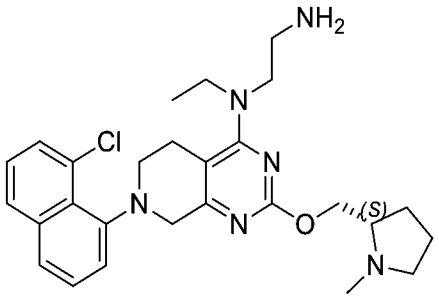


實例 12 (方法 1-A3)：(*S*,*E*)-4-((2-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(乙基)胺基)乙基)胺基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯



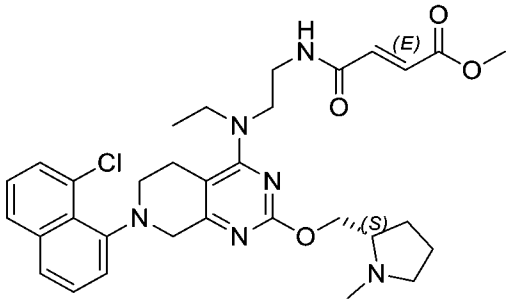
步驟 1：(*S*)-(2-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(乙基)胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯

【0624】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 4** 類似之方式，用(2-(乙基胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯替代 *N*-[2-(甲基胺基)乙基]胺基甲酸三級丁酯來進行三氟甲烷磺酸(*S*)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基酯之取代反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-80%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈白色固體狀之(*S*)-(2-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(乙基)胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(300 mg，47%)。LCMS Rt = 0.701 分鐘，m/z = 594.3 [M + H]+。



步驟 2：*N′*-[7-(8-氯-1-萘基)-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基]-*N′*-乙基-乙烷-1,2-二胺

【0625】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 5** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。將所得混合物在真空中濃縮至乾，得到呈棕色固體狀之 *N′*-[7-(8-氯-1-萘基)-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基]-*N′*-乙基-乙烷-1,2-二胺(200 mg，80%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 1.125 分鐘，m/z = 494.3 [M + H]+。

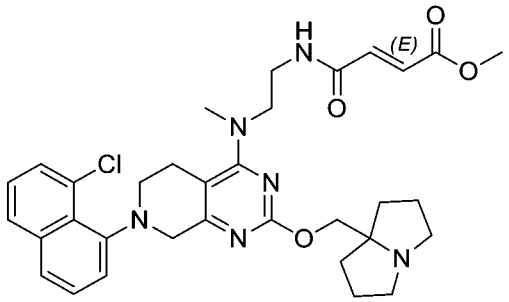


步驟 3：(*S*,*E*)-4-((2-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(乙基)胺基)乙基)胺基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯

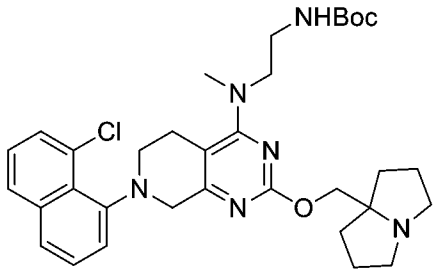
【0626】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 6** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：45%-75%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(*S*,*E*)-4-((2-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(乙基)胺基)乙基)胺基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯(31.13 mg，24%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.95-7.65 (m, 1H), 7.63-7.21 (m, 5H), 7.01-6.81 (m, 1H), 6.75-6.52 (m, 1H), 4.47-4.05(m, 2H), 3.92-3.75 (m, 3H), 3.65-3.45

(m, 3H), 3.30-2.95 (m, 4H), 2.75-2.55 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 4H), 2.30-2.10 (m, 6H), 1.75-1.55 (m, 4H), 1.15-1.05 (m, 3H)。LCMS Rt = 3.292 分鐘，m/z = 606.3 [M + H]+。

【0627】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.292 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 606.3。

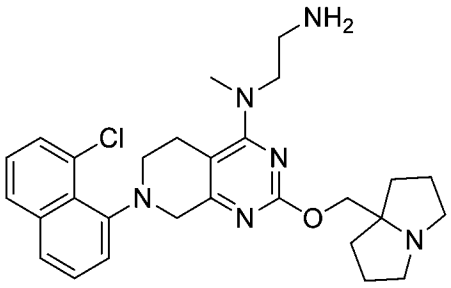


實例 13 (方法 1-A6)：(*E*)-4-((2-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)乙基)胺基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯



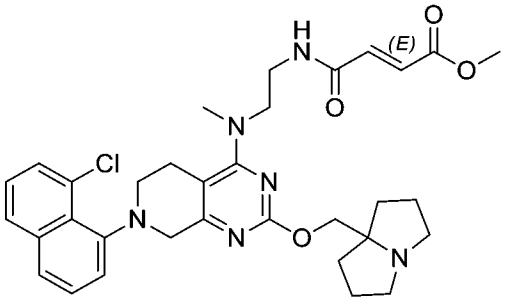
步驟 1：(2-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯

【0628】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 4** 類似之方式，用三氟甲烷磺酸 7-(8-氯萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基酯替代三氟甲烷磺酸(S)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基酯來進行取代反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%甲醇/二氯甲烷)純化粗產物，得到呈棕色油狀之(2-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(580 mg，90%)。LCMS Rt = 1.740 分鐘，m/z = 606.3 [M + H]+。



步驟 2：*N*^{1}-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-*N*^{1}-甲基乙烷-1,2-二胺

【0629】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 5** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。將所得混合物在真空中濃縮至乾且藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 250*50mm*10 μm；移動相：(水(TFA)-ACN；B%：15%-45%，10 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之 *N*^{1}-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-*N*^{1}-甲基乙烷-1,2-二胺(160 mg，27%，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.599 分鐘，m/z = 506.2 [M + H]+。

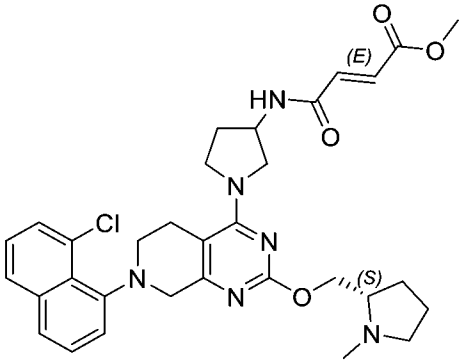


步驟 3：(*E*)-4-((2-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)乙基)胺基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯

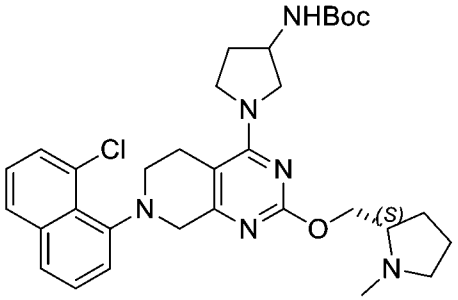
【0630】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 6** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈淡黃色固體狀之(*E*)-4-((2-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫

吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)乙基)胺基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯(38 mg，23%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.87 (dd, *J* = 8.2, 0.89 Hz, 1 H), 7.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.49 - 7.60 (m, 2 H), 7.40 - 7.45 (m, 1 H), 7.38 (br s, 1 H), 7.33 (dd, *J* = 7.6, 0.95 Hz, 1 H), 6.86 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H), 6.63 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H), 4.21 (d, 1 H), 3.96 - 4.01 (m, 2 H), 3.78 - 3.86 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.75-3.71 (d, 1 H), 3.49 - 3.64 (m, 4 H), 3.20 - 3.30 (m, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 3.03 - 3.12 (m, 1 H), 2.95 - 3.02 (m, 2 H), 2.58 - 2.72 (m, 3 H), 1.72 - 1.95 (m, 6 H), 1.56 - 1.68 (m, 2 H)。LCMS Rt = 2.774 分鐘，m/z = 618.3 [M + H]+。

【0631】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.774 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 618.3。

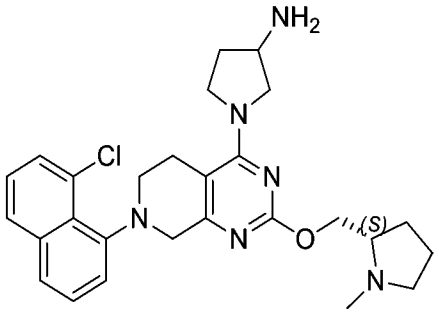


實例 14 (方法 1-A5)：(*E*)-4-((1-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)吡咯啶-3-基)胺基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯



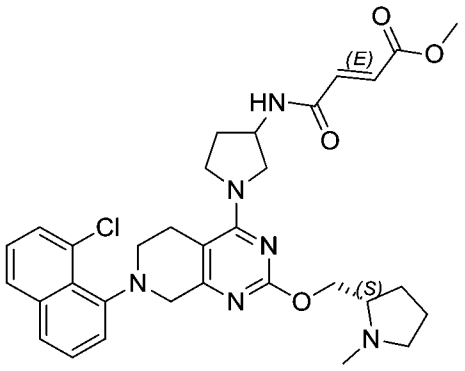
步驟 1：*N*-[1-[7-(8-氯-1-萘基)-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基]吡咯啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯

【0632】　以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 4** 類似之方式，用三氟甲烷磺酸(*S*)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基酯替代三氟甲烷磺酸(*S*)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基酯且用吡咯啶-3-基胺基甲酸三級丁酯替代 *N*-[2-(甲基胺基)乙基]胺基甲酸三級丁酯來進行取代反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-10%甲醇/二氯甲烷)純化粗產物，得到呈棕色固體狀之 *N*-[1-[7-(8-氯-1-萘基)-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基]吡咯啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯(210 mg，37%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.667 分鐘，m/z = 592.2 [M + H]+。



步驟 2 :1-[7-(8-氯-1-萘基)-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基]吡咯啶-3-胺

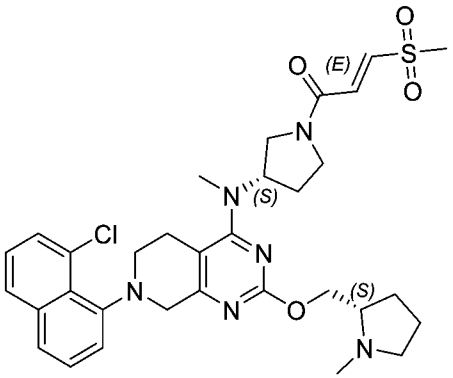
【0633】　以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 6** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。在真空中濃縮所得混合物，得到呈棕色固體狀之 1-[7-(8-氯-1-萘基)-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基]吡咯啶-3-胺(80 mg，粗物質，鹽酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.556 分鐘，m/z = 492.2 [M + H]+。



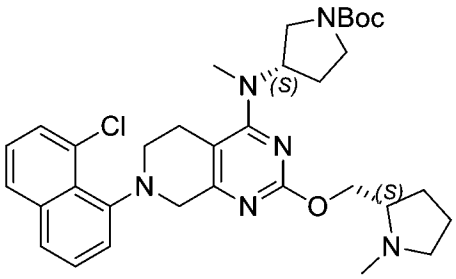
步驟 3：(*E*)-4-((1-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)吡咯啶-3-基)胺基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯

【0634】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 6** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm；移動相：(水(10mM NH_4HCO_3)-ACN；B%：30%-60%，8 分鐘)純化，得到呈白色固體狀之(*E*)-4-((1-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)吡咯啶-3-基)胺基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯(9.37 mg，10%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 3.8, 7.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 2H), 7.42 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 1H), 6.73 - 6.62 (m, 1H), 4.54 - 4.41 (m, 1H), 4.29 (dd, *J* = 5.0, 10.9 Hz, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 2H), 4.00 - 3.76 (m, 3H), 3.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.71 - 3.64 (m, 2H), 3.58 - 3.46 (m, 1H), 3.39 - 3.20 (m, 1H), 3.13 - 2.96 (m, 2H), 2.88 - 2.76 (m, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 4H), 1.78 - 1.57 (m, 3H)。LCMS Rt = 3.143 分鐘，m/z = 604.3 [M + H]+。

【0635】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.143 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 604.3。

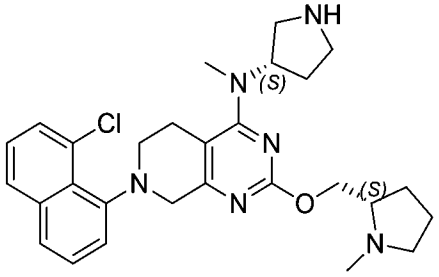


實例 15 (方法 1-A22)：(*E*)-1-((*S*)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(甲基磺醯基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1 :(*S*)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

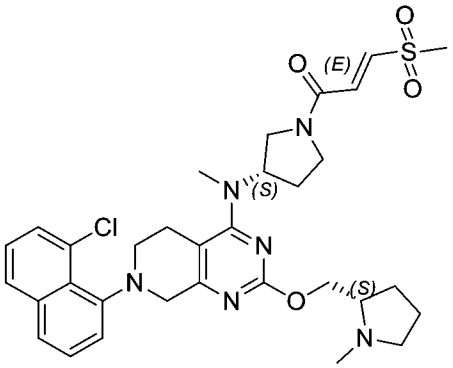
【0636】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 4** 類似之方式，用(*S*)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯替代 *N*-[2-(甲基胺基)乙基]胺基甲酸三級丁酯來進行取代反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-30%甲醇/二氯甲烷)純化所得殘餘物，得到呈棕色油狀之(*S*)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(200 mg，37%)。LCMS Rt = 0.953 分鐘，m/z = 606.3 [M + H]+。



步驟 2：7-(8-氯-1-萘基)-*N*-甲基-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-N-[(3*S*)-吡

咯啶-3-基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺

【0637】　以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 5** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。將所得混合物在真空中濃縮至乾，得到呈棕色油狀之 7-(8-氯-1-萘基)-*N*-甲基-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-*N*-[(3*S*)-吡咯啶-3-基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(100 mg，56%，鹽酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.896 分鐘，m/z = 506.4 [M + H]+。

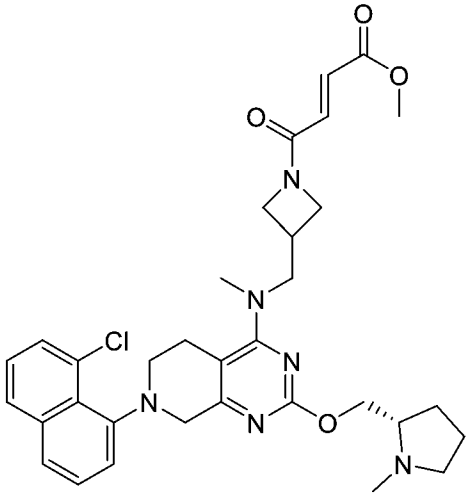


步驟 3：(*E*)-1-((*S*)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(甲基磺醯基)丙-2-烯-1-酮

【0638】　以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 6** 類似之方式，用(*E*)-3-(甲基磺醯基)丙烯酸替代(*E*)-4-甲氧基-4-側氧基丁-2-烯酸來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (中性條件，管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm；移動相：(水(NH_4HCO_3)-ACN；B%：50%-80%，10 分鐘)純化粗產物，得到呈棕色固體狀之(*E*)-1-((*S*)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(甲基磺醯基)丙-2-烯-1-酮(2.43 mg，1.89%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.90 (d, *J* = 8.11 Hz, 1 H), 7.76 - 7.71 (m, 1 H), 7.61 (dd, *J* = 7.39, 0.83 Hz, 1 H), 7.55 (td, *J* = 7.81, 4.29 Hz, 1 H), 7.46 (d, *J* = 7.75 Hz, 1 H), 7.43 - 7.35 (m, 2 H), 7.24 - 7.17 (m, 1 H), 4.98 - 4.78 (m, 1 H), 4.44 (br s, 1 H), 4.36 - 4.23 (m, 2 H), 4.16 - 3.59 (m, 5 H), 3.58 - 3.41 (m, 2 H), 1.91 - 1.74 (m,

3 H), 3.40 - 3.10 (m, 4 H), 3.09 - 3.05 (m, 3 H), 3.04 - 3.00 (m, 3 H), 2.64 (br s, 1 H), 2.57 (br s, 3 H), 2.25 - 2.05 (m, 3 H) LCMS Rt = 2.056 分鐘，m/z = 638.2 [M + H]+。

【0639】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.056 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 638.2。

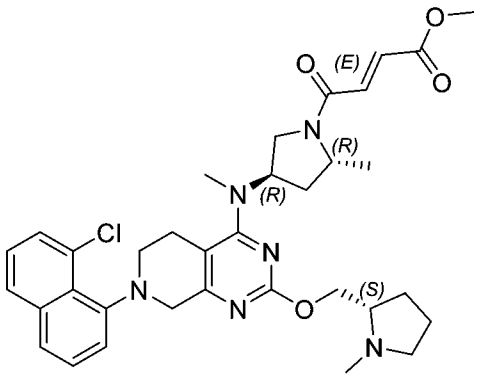


實例 16 (方法 1-A4)：(*S,E*)-4-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯

【0640】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 6** 類似之方式，用(*S*)-*N*-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-7-(8-氯萘-1-基)-*N*-甲基-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺替代(*S*)-N^1-(7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-N^1-甲基乙烷-1,2-二胺來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：(水(FA)-ACN；B%：5%-35%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈淡黃色固體狀之(*S,E*)-4-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯(7.43 mg，4%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.90 - 7.79 (m, 1H), 7.67 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.46 (m, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.02 - 6.90 (m, 1H), 6.69 - 6.59 (m, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 2H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 4.14 - 3.95

(m, 4H), 3.82 - 3.75 (m, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 4H), 3.64 - 3.48 (m, 2H), 3.29 - 3.14 (m, 2H), 3.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.09 - 3.01 (m, 2H), 3.00 - 2.93 (m, 1H), 2.63 (br d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.13 - 2.08 (m, 1H), 1.79 - 1.60 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.101 分鐘，m/z = 618.3 [M + H]+。

【0641】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.101 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 618.3。

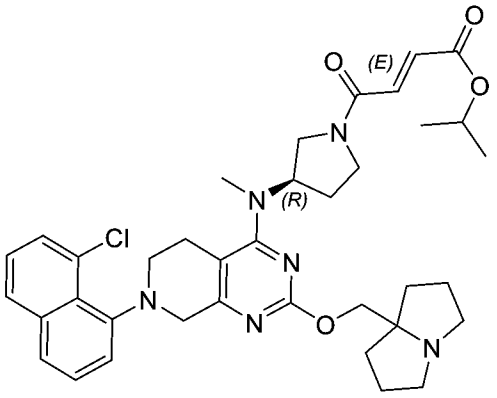


實例 17 (方法 1-A18)：(*E*)-4-((*2R*,4*R*)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-2-甲基吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯

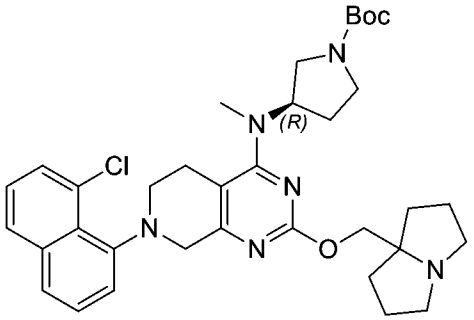
【0642】 以與**實例 4** 中所述類似之方式，用(2*R*,4*R*)-4-胺基-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯替代(2*S*,4*S*)-4-胺基-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯來製備 7-(8-氯萘-1-基)-*N*-甲基-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-*N*-((3*R*,5*R*)-5-甲基吡咯啶-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺。以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 6** 類似之方式，用 7-(8-氯萘-1-基)-*N*-甲基-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-*N*-((3*R*,5*R*)-5-甲基吡咯啶-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺替代(*S*)-N^1-(7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-N^1-甲基乙烷-1,2-二胺來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm；移動相：(水(NH_4HCO_3)-ACN；B%：50%-80%，10分鐘))純化粗產物，得到呈白色固體狀之(*E*)-4-((2*R*,4*R*)-4-((7-(8-氯萘-1-

基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-2-甲基吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯(10.49 mg，18.47%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.85 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 1H), 6.77 - 6.64 (m, 1H), 5.10 - 4.91 (m, 1H), 4.45 - 4.27 (m, 2H), 4.26 - 4.08 (m, 2H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 4H), 3.64 - 3.49 (m, 2H), 3.26 - 3.02 (m, 3H), 2.97 - 2.93 (m, 3H), 2.73 - 2.56 (m, 2H), 2.45 - 2.39 (m, 3H), 2.33 - 2.25 (m, 2H), 2.02 - 1.99 (m, 1H), 1.87 - 1.64 (m, 4H), 1.32 - 1.18 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.172 分鐘，m/z = 632.3 [M + H]+。

【0643】　LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.172 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 632.3。



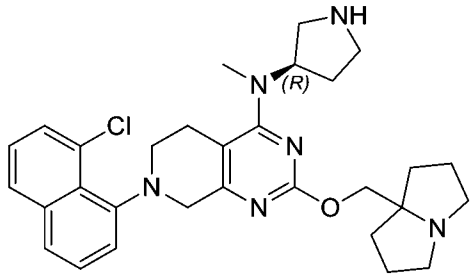
實例 18 (方法 1-A23)：(*R*,*E*)-4-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸異丙酯



步驟 1：(*R*)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-

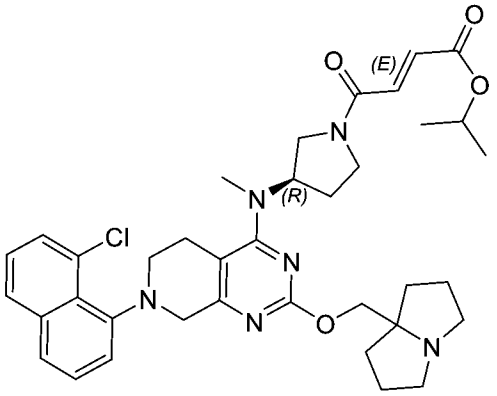
四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0644】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 4** 類似之方式，用(*R*)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯替代 *N*-[2-(甲基胺基)乙基]胺基甲酸三級丁酯來進行取代反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，10-100%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈黃色油狀之(*R*)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(900 mg，44.31%)。LCMS Rt = 0.707 分鐘，m/z = 632.3 [M + H]+。



步驟 2：(*R*)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1*H*-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-*N*-甲基-*N*-(吡咯啶-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺

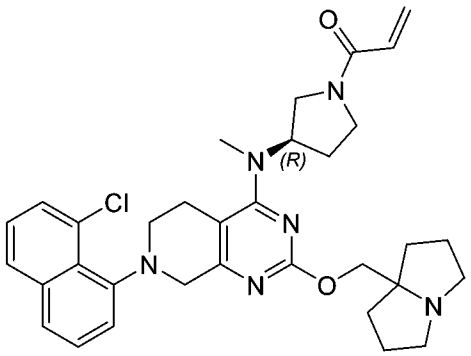
【0645】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 5** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相 HPLC (Phenomenex luna C18 250*50mm*10 μm；移動相：(水(TFA)-ACN；B%：20%-50%，10 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀之(*R*)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-*1H*-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-*N*-甲基-*N*-(吡咯啶-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(200 mg，21.74%，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.721 分鐘，m/z = 532.3 $[M + H]^+$。



步驟 3：(*R*,*E*)-4-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸異丙酯

【0646】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 6** 類似之方式，用(*E*)-4-異丙氧基-4-側氧基丁-2-烯酸替代(*E*)-4-甲氧基-4-側氧基丁-2-烯酸來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：(水(FA)-ACN]；B%：15%-50%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(*R*,*E*)-4-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸異丙酯(12.89 mg，37%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.90 - 7.86 (m, 1 H), 7.71 (dd, *J* = 8.07, 1.22 Hz, 1 H), 7.60 - 7.50 (m, 2 H), 7.46 - 7.40 (m, 1 H), 7.35 (t, *J* = 7.15 Hz, 1 H), 7.32 - 7.25 (m, 1 H), 6.73 - 6.63 (m, 1 H), 5.15 -4.96 (m, 1 H), 4.92 -4.75 (m, 1 H), 4.31 - 4.23 (m, 1 H), 4.15 - 4.07 (m, 2 H), 4.00 - 3.84 (m, 1 H), 3.81 - 3.73 (m, 1 H), 3.71 - 3.59 (m, 1 H), 3.58 -3.51 (m, 1 H), 3.50 - 3.39 (m, 1 H), 3.33 - 3.18 (m, 1 H), 3.17 - 3.08 (m, 3 H), 3.02 - 2.97 (m, 3 H), 2.71 -2.61 (m, 4 H), 2.32 - 2.10 (m, 2 H), 2.04 - 1.99 (m, 2 H), 1.94 - 1.83 (m, 4 H), 1.74 - 1.64 (m, 2 H), 1.33 - 1.28 (m, 6 H)。LCMS Rt = 2.274 分鐘，m/z = 672.3 $[M + H]^+$。

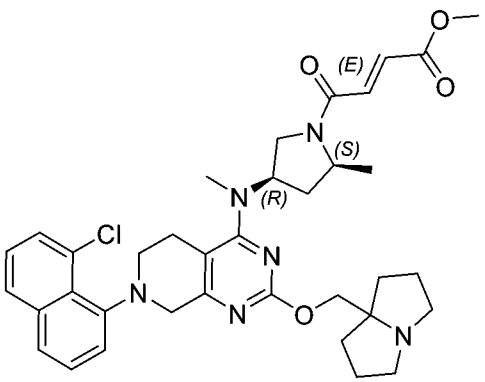
【0647】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.274 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 672.3。



實例 19 (方法 1-A25)：(*R*)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【0648】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 6** 類似之方式，用(*R*)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-*1H*-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-*N*-甲基-*N*-(吡咯啶-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(**實例 18 步驟 2**)替代(*S*)-N^1-(7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-N^1-甲基乙烷-1,2-二胺且用丙烯酸替代(*E*)-4-甲氧基-4-側氧基丁-2-烯酸來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10μm；移動相：(水(NH_4HCO_3)-ACN；B%：35%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*R*)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(66.75 mg，34%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 6.65 - 6.50 (m, 1H), 6.28 - 6.18 (m, 1H), 5.71 - 5.62 (m, 1H), 4.91 - 4.73 (m, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 4.09 - 4.03 (m, 2H), 3.96 - 3.67 (m, 3H), 3.66 - 3.50 (m, 2H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 3.34 - 3.22 (m, 1H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 3.13 - 3.04 (m, 2H), 3.01 - 2.98 (m, 3H), 2.70 - 2.59 (m, 3H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 1.94 - 1.73 (m, 6H), 1.70 - 1.59 (m, 2H)。LCMS Rt = 3.112 分鐘，m/z = 586.3 [M + H]$^+$。

【0649】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.112 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 586.3。



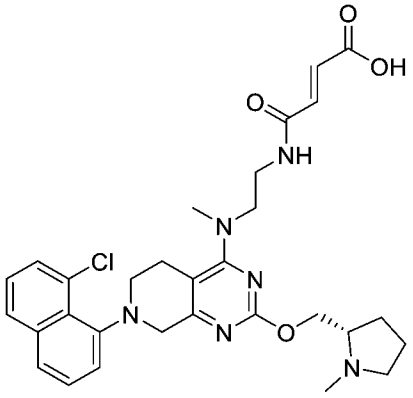
實例 20 (方法 1-A26)：(*E*)-4-((2*S*,4*R*)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-2-甲基吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯

【0650】 以與**實例 4** 中所述類似之方式，用(2*S*,4*R*)-4-胺基-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯替代(2*S*,4*S*)-4-胺基-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯且用三氟甲烷磺酸 7-(8-氯萘-1-基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基酯替代三氟甲烷磺酸(*S*)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基酯來製備 7-(8-氯萘-1-基)-*N*-甲基-*N*-((3*R*,5*S*)-5-甲基吡咯啶-3-基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺。

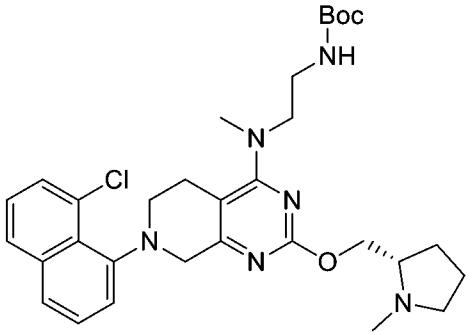
【0651】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 6** 類似之方式，用 7-(8-氯萘-1-基)-*N*-甲基-*N*-((3*R*,5*S*)-5-甲基吡咯啶-3-基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺替代(*S*)-N^1-(7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-N^1-甲基乙烷-1,2-二胺來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：(水(FA)-ACN；B%：10%-40%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(*E*)-4-((2*S*,4*R*)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-2-甲基吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯(14.85 mg，4%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz,

1H), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 6.73 - 6.62 (m, 1H), 4.67 - 4.50 (m, 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 3H), 3.76 - 3.74 (m, 3H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.31 - 3.05 (m, 5H), 2.99 - 2.96 (m, 3H), 2.69 (br d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.59 (br d, *J* = 15.3 Hz, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 7H), 1.71 - 1.61 (m, 3H), 1.36 (br d, *J* = 5.7 Hz, 3H)。LCMS Rt = 2.292 分鐘，m/z = 658.3 $[M + H]^+$。

【0652】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.292 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 658.3。



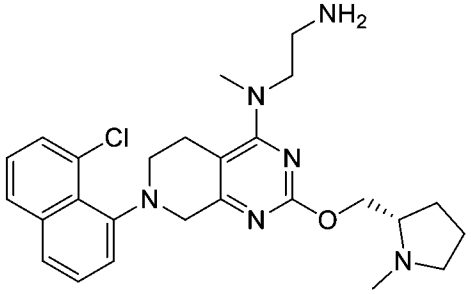
實例 21 (方法 1-A9)：(*S*,*E*)-4-((2-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)乙基)胺基)-4-側氧基丁-2-烯酸



步驟 1：(*S*)-(2-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯

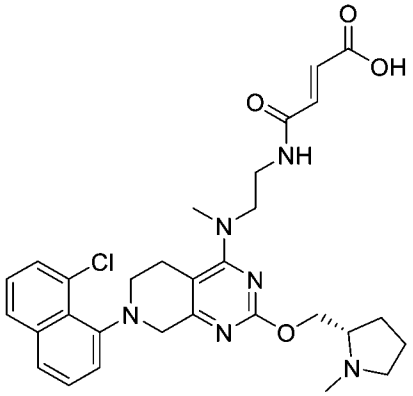
【0653】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 4** 類似之方式來進行取代反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈棕色固體

狀之(*S*)-(2-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(4 g，87.19%)。LCMS Rt = 0.841 分鐘，m/z = 580.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：*N*'-[7-(8-氯-1-萘基)-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基]-*N*'-甲基-乙烷-1,2-二胺

【0654】　以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 5** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。將反應混合物在真空中濃縮至乾，得到呈棕色固體狀之 *N*'-[7-(8-氯-1-萘基)-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基]-*N*'-甲基-乙烷-1,2-二胺(4 g，粗物質，鹽酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.671 分鐘，m/z = 481.4 $[M + H]^+$。

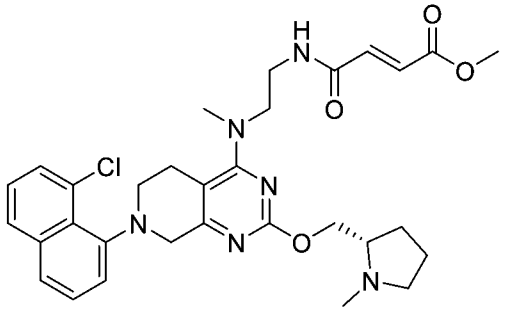


步驟 3：(*S*,*E*)-4-((2-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)乙基)胺基)-4-側氧基丁-2-烯酸

【0655】　以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 6** 類似之方式，用反丁烯二酸替代(*E*)-4-甲氧基-4-側氧基丁-2-烯酸來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm；移動相：(水(NH_4HCO_3)-ACN；B%：

30%-60%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(*S,E*)-4-((2-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)乙基)胺基)-4-側氧基丁-2-烯酸(9.43 mg，7.53%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 11.17 (br s, 1H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 1.1, 7.4 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 5.99 (dd, *J* = 10.3, 13.4 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J* = 8.4, 13.5 Hz, 1H), 4.79 - 4.58 (m, 1H), 4.56 - 4.39 (m, 1H), 4.20-4.12 (m, 2H), 3.69 - 3.59 (m, 3H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 3.19 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.92 - 2.91 (m, 1H), 3.09 - 2.90 (m, 3H), 2.87 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 3H)。LCMS Rt = 1.929 分鐘，m/z = 578.2 $[M + H]^+$。

【0656】　LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 1.929 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 578.2

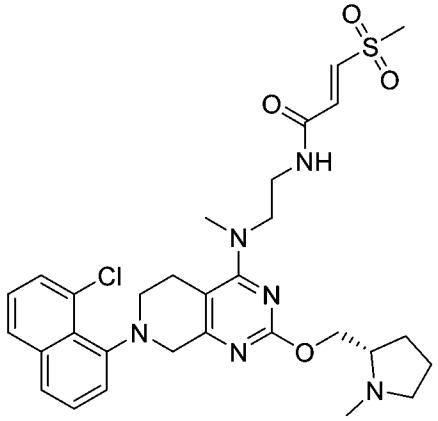


實例 22 (方法 1-A1)：(*S,E*)-4-((2-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)乙基)胺基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯

【0657】　以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 6** 類似之方式，以 *N*'-[7-(8-氯-1-萘基)-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基]-*N*'-甲基-乙烷-1,2-二胺(**實例 21 步驟 2**)起始來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：(水(0.1%TFA)-ACN；B%：15%-40%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(*S,E*)-4-((2-((7-(8-氯萘-1-

基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)乙基)胺基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯(17.63 mg，13.89%，三氟乙酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ ppm 10.78 - 10.49 (m, 1 H), 7.90 (d, *J* = 7.38 Hz, 1 H), 7.76 (d, *J* = 8.13 Hz, 1 H), 7.64 - 7.48 (m, 2 H), 7.48 - 7.34 (m, 2 H), 6.92 (d, *J* = 15.51 Hz, 1 H), 6.67 (d, *J* = 15.51 Hz, 1 H), 4.90 - 4.62 (m, 2 H), 4.30 (br d, *J* = 18.01 Hz, 1 H), 4.01 - 3.68 (m, 8 H), 3.67 - 3.47 (m, 3 H), 3.44 - 3.24 (m, 4 H), 3.18 - 3.04 (m, 2 H), 2.95 (s, 3 H), 2.88 - 2.76 (m, 1 H), 2.39 - 2.28 (m, 1 H), 2.20 - 2.08 (m, 3 H)。LCMS Rt = 2.048 分鐘，m/z = 592.3 $[M + H]^+$。

【0658】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.048 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 592.3

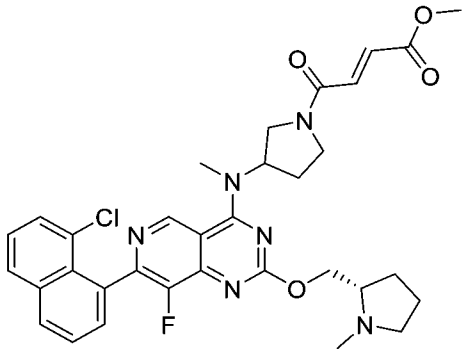


實例 23 (方法 1-A17)：(*S*,*E*)-*N*-(2-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)乙基)-3-(甲基磺醯基)丙烯醯胺

【0659】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 6** 類似之方式，以 *N*'-[7-(8-氯-1-萘基)-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基]-*N*'-甲基-乙烷-1,2-二胺(**實例 21 步驟 2**)起始且用(*E*)-3-(甲基磺醯基)丙烯酸替代(*E*)-4-甲氧基-4-側氧基丁-2-烯酸來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm；移動相：(水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：40%-70%，10 分

鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(*S,E*)-*N*-(2-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)乙基)-3-(甲基磺醯基)丙烯醯胺(57.05 mg，6.02%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 1.5, 15.0 Hz, 1H), 4.28 - 4.26(m, 1H), 4.19 (br d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 6.3, 10.8 Hz, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.73 - 3.67 (m, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 4H), 3.23 - 3.12 (m, 5H), 3.09 - 3.03 (m, 1H), 3.01 -2.98 (m, 4H), 2.65 (br d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.24 (br s, 1H), 1.77 - 1.63 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.795 分鐘，m/z = 612.2 [M + H]+。

【0660】　LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.795 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 612.2

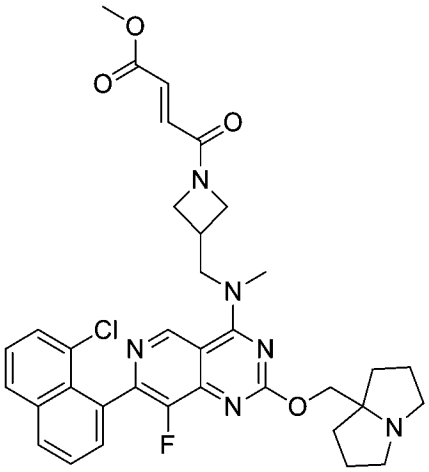


實例 24 (方法 1-A11)：(*E*)-4-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯

【0661】　以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 6** 類似之方式，用 7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-*N*-甲基-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-*N*-(吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-胺替代(*S*)-*N*^{1}-(7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-*N*^{1}-甲基乙烷-1,2-二胺來進行醯胺偶合反應。藉由逆相

HPLC (管柱：Phenomenex C18 80*40mm*3μm；移動相：(水(NH_4HCO_3)-ACN；B%：30%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*E*)-4-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯(8.24 mg，12%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.26 - 9.20 (m, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 1H), 5.53 - 5.35 (m, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 4.20 - 3.88 (m, 2H), 3.80 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.08 - 3.00 (m, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.38 - 2.24 (m, 3H), 2.15 (br s, 1H), 2.06 - 2.01 (m, 1H), 1.89 - 1.66 (m, 4H)。LCMS Rt = 2.109 分鐘，m/z = 632.2 [M + H]+。

【0662】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 10 mM 碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.109 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 632.2。

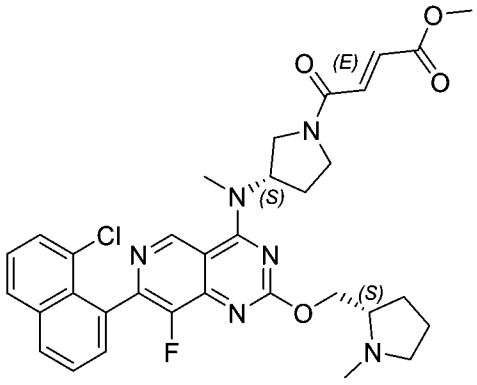


實例 25 (方法 1-A20)：(*E*)-4-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯

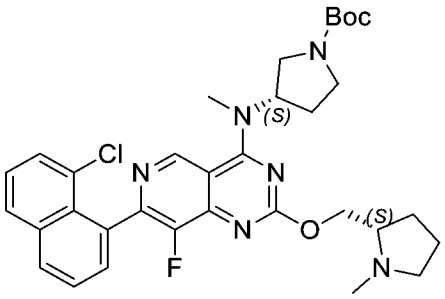
【0663】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 6** 類似之方式，用 *N*-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-*N*-甲基-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-胺替代(*S*)-*N*^{1}-(7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧

基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-N^1-甲基乙烷-1,2-二胺來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm；移動相：(水(NH_4HCO_3)-ACN；B%：30%-60%，10 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(*E*)-4-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯(10.81 mg，22.29%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) 9.22 (s, 1H), 8.12 (dd, *J* = 1.1, 8.1 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 6.99 (dd, *J* = 1.2, 15.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 2H), 4.17 - 4.08 (m, 4H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.60 - 3.56 (m, 3H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 3.02 - 2.94 (m, 2H), 2.63 - 2.57 (m, 2H), 1.92 - 1.91 (m, 1H), 1.89 - 1.73 (m, 6H), 1.65 - 1.58 (m, 2H)。LCMS Rt = 2.058 分鐘，m/z = 658.3 $[M + H]^+$。

【0664】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.058 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 658.3

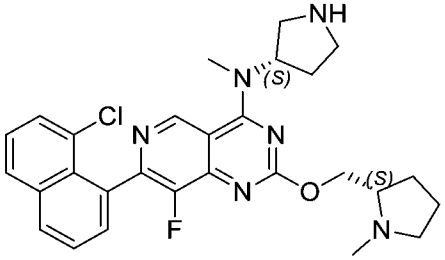


實例 26 (方法 1-A15)：(*E*)-4-((*S*)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯



步驟 1：(*S*)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

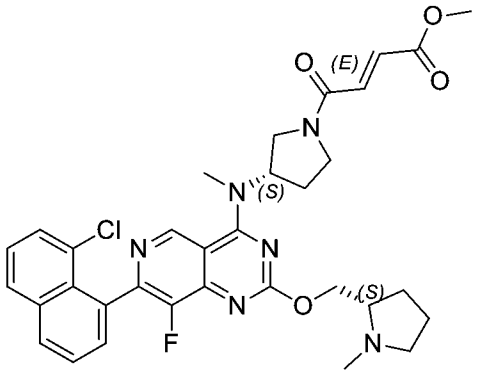
【0665】 以與**實例 28 (方法 2-C)步驟 4** 類似之方式，用(*S*)-4-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶替代 4-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶且用(*S*)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯替代 3-(甲基胺基甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯來進行取代反應。藉由急驟管柱(ISCO 20 g 二氧化矽，0-40%二氯甲烷/甲醇，經 20 分鐘之梯度)純化粗產物，得到呈橙色油狀之(*S*)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(150 mg，60%)。LCMS Rt = 0.808 分鐘，m/z = 620.2 [M + H]+。



步驟 2：7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-*N*-甲基-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-*N*-[(3*S*)-吡咯啶-3-基]吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-胺

【0666】 以與**實例 28 (方法 2-C)步驟 5** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。將反應混合物在真空中濃縮至乾且藉由逆相 HPLC (Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：15%-45%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈淡黃色油狀之 7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-*N*-甲基-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-*N*-[(3*S*)-吡咯啶-3-基]吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-胺(60 mg，70%)。LCMS Rt =

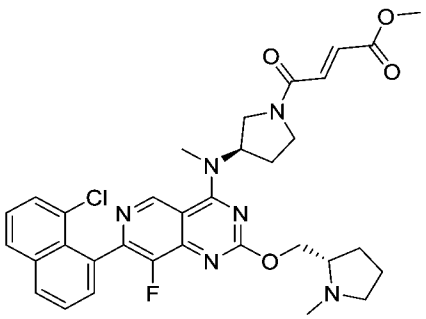
0.551 分鐘，m/z = 520.2 [M + H]+。



步驟 3：(*E*)-4-((*S*)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯

【0667】　以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 6** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-60%，10 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀之(*E*)-4-((*S*)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯(11.29 mg，30%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 8.82 (s, 1 H), 7.82 - 7.80 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.71 - 7.69 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 1H), 6.44 - 6.39 (m, 1H), 5.09 - 5.01 (m, 1 H), 4.17 - 4.14 (m, 1H), 4.13 - 3.95 (m, 1H), 3.82 - 3.50 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.45 - 3.32 (m, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.71 - 2.68 (m, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.01-1.95 (m, 3H), 1.59 - 1.52 (m, 1H), 1.45 - 1.37 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.889 分鐘，m/z = 632.2 [M + H]$^+$。

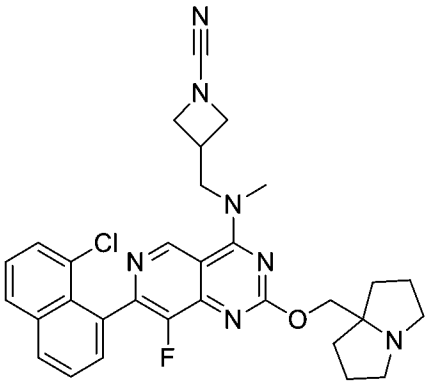
【0668】　LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.889 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 632.2。



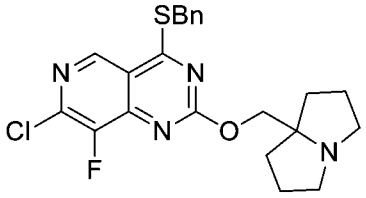
實例 27 (方法 1-A8)：(*E*)-4-((*R*)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯

【0669】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 6** 類似之方式，用 7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-*N*-甲基-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-*N*-((*R*)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-胺替代(*S*)-N^1-(7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-N^1-甲基乙烷-1,2-二胺來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化混合物，得到呈黃色固體狀之(*E*)-4-((*R*)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-側氧基丁-2-烯酸甲酯(9.02 mg，11%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.23 - 9.14 (m, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 6.76 - 6.66 (m, 1H), 5.56 - 5.24 (m, 1H), 4.55 - 4.41 (m, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 1H), 4.16 - 3.80 (m, 2H), 3.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 3.63 - 3.46 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 3H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.71 - 2.59 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.34 - 2.23 (m, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.82 - 1.64 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.897 分鐘，m/z = 632.2 [M + H]+。

【0670】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.897 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 632.2。

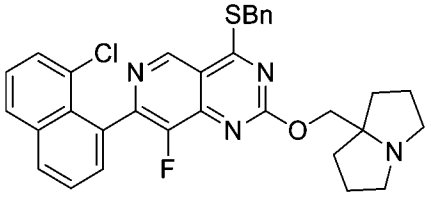


實例 28 (方法 2-C)：3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲腈



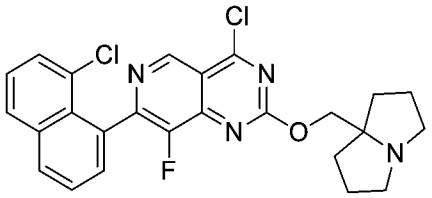
步驟 1：4-(苯甲硫基)-7-氯-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶

【0671】 向 4-苯甲基硫烷基-2,7-二氯-8-氟-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶(10 g，29.39 mmol)於二噁烷(300 mL)中之溶液中添加 *N*,*N*-二異丙基乙胺(11.40 g，88.18 mmol)及 1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲醇(8.30 g，58.79 mmol)。在 80°C下攪拌混合物 1 小時。用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2 x 300 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮。用石油醚:乙酸乙酯之(10:1)混合物(300 mL)稀釋粗殘餘物且過濾所得沈澱物，得到呈白色固體狀之 4-(苯甲硫基)-7-氯-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶(7.7 g，58.87%)。LCMS Rt = 0.740 分鐘，m/z = 444.1 [M + H]+。



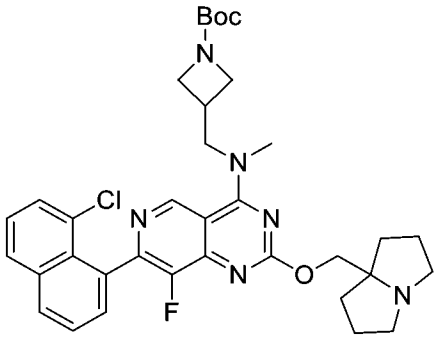
步驟 2：4-(苯甲硫基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶

【0672】 在 60°C下於氮氣氛圍下將 4-(苯甲硫基)-7-氯-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶(3.9 g，8.76 mmol)、(8-氯-1-萘基)硼酸(3.62 g，17.53 mmol)、磷酸鉀(5.58 g，26.29 mmol)、[2-(2-胺基苯基)苯基]-氯-鈀:二環己基-[3-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]磷烷(689.63 mg，876.50 μmol)於水(20 mL)及二噁烷(40 mL)中之混合物攪拌 1 小時。用水(40 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2 x 90 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，80%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈黃色固體狀之 4-(苯甲硫基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶(4.5 g，44.95%)。LCMS Rt = 2.825 分鐘，m/z = 570.2 [M + H]+。



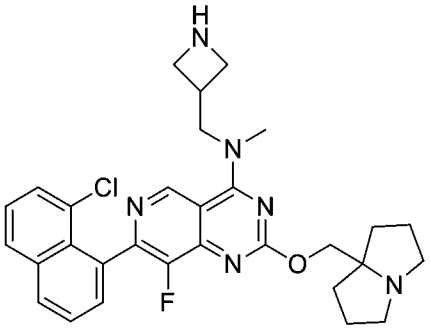
步驟 3：4-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶

【0673】 向 4-(苯甲硫基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶(100 mg，175.10 μmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中添加水(3.15 mg，175.10 μmol)、乙酸(10.52 mg，175.10 μmol)及 1,3-二氯-5,5-二甲基-咪唑啶-2,4-二酮(93.14 mg，472.77 μmol)，接著在 0°C下攪拌混合物 1 小時。用飽和亞硫酸鈉(30 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(2 x 30 mL)萃取水層。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之 4-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶(80 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.738 分鐘，m/z = 482.1 [M + H]+。



步驟 4：3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

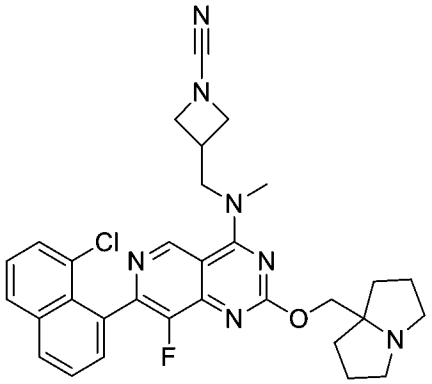
【0674】 在 0°C下向 3-(甲基胺基甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(155.38 mg，775.81 μmol)於 *N,N*-二甲基甲醛(1 mL)中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺(200.54 mg，1.55 mmol)及 4-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶(250 mg，517.21 μmol)，接著在 25°C下攪拌混合物 1 小時。用水(10 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 250*50mm*10 μm；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：25%-55%，10 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈橙色固體狀之 3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(180 mg，38.86%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.610 分鐘 m/z = 646.3 [M + H]+。



步驟 5：*N*-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-*N*-甲基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-胺

【0675】 向 3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶

并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(100 mg，154.52 μmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(770.00 mg，6.75 mmol)，接著在 20°C下攪拌混合物 1 小時。用飽和碳酸鈉溶液(5 mL)稀釋反應混合物且用二氯甲烷(2 x 20 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈棕色膠狀之 *N*-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-*N*-甲基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-胺(100 mg，97.90%)。LCMS Rt = 0.582 分鐘，m/z = 546.2 [M + H]+。

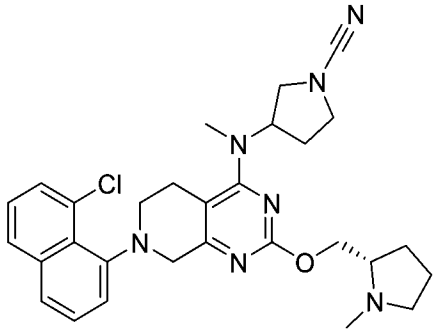


步驟 6：3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲腈

【0676】 向 *N*-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-*N*-甲基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-胺(50 mg，75.63 μmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺(29.32 mg，226.90 μmol)及氰化溴(5.61 mg，52.94 μmol)，接著在 0°C下攪拌混合物 30 分鐘。用飽和碳酸鈉(5 mL)淬滅反應混合物且用二氯甲烷(2 x 10 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：[水(FA)-ACN]；B%：1%-30%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之 3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲腈(10.13 mg，23.05%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.23 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 1H), 8.01 (d, J =

8.1 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.61 (ddd, J = 1.1, 2.8, 7.3 Hz, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 2H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 4.14 - 4.09 (m, 3H), 3.57 - 3.54 (m, 3H), 3.35 - 3.30 (m, 2H), 3.23 (br d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.83 (td, J = 6.5, 10.9 Hz, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 2.00 - 1.95 (m, 4H), 1.86 - 1.78 (m, 2H)。LCMS Rt = 2.112 分鐘，m/z = 571.2 [M + H]+。

【0677】　LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.112 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 571.2。

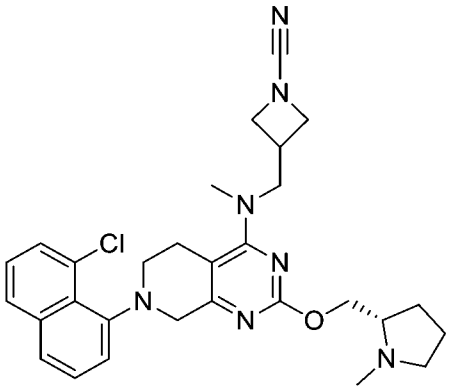


實例 29 (方法 2-C1)：3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲腈

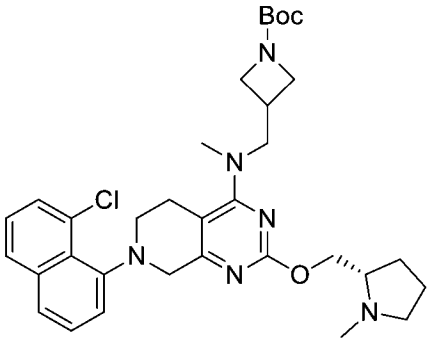
【0678】　以與**實例 28 (方法 2-C)步驟 6** 類似之方式，用 7-(8-氯萘-1-基)-*N*-甲基-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-*N*-(吡咯啶-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(參見**實例 5 步驟 2**)替代 *N*-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-*N*-甲基-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-胺來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3μm；移動相：[水(0.2% FA)-ACN]；B%：1%-40%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀之 3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲腈(2.87 mg，3.68%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.52 (dt, J = 3.6, 7.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (br t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.84 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.22 (br s, 1H), 4.18 (br d, J = 4.9 Hz,

1H), 3.82 - 3.63 (m, 2H), 3.61 - 3.51 (m, 2H), 3.47 - 3.36 (m, 2H), 3.26 - 3.13 (m, 1H), 3.12 - 3.03 (m, 2H), 2.97 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.73 - 2.69 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.25 - 1.98 (m, 3H), 1.84 - 1.64 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.153 分鐘，m/z = 531.3 $[M + H]^+$。

【0679】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.153 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 531.3。



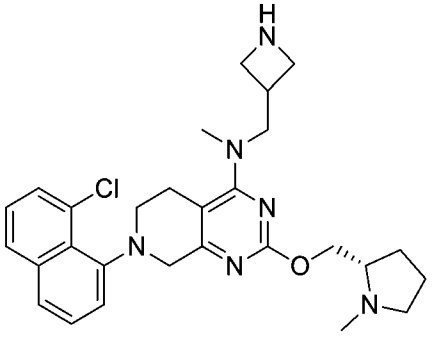
實例 30 (方法 2-C2)：(*S*)-3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲腈



步驟 1：(*S*)-3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

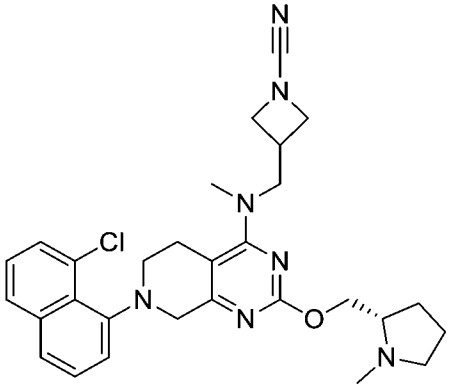
【0680】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 4** 類似之方式，以三氟甲烷磺酸(*S*)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基酯起始且用 3-((甲基胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯替代 *N*-(2-(甲基胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯來進行取代反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，10%甲醇/二氯甲烷)純化粗產物，得到呈黃色油狀之(*S*)-3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲

基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(90 mg，55.04%)。LCMS Rt = 0.691 分鐘，m/z = 606.3 [M + H]+。



步驟 2：*N*-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-7-(8-氯-1-萘基)-*N*-甲基-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺

【0681】　以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 5** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。在真空中濃縮粗產物，得到呈黃色油狀之 *N*-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-7-(8-氯-1-萘基)-*N*-甲基-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(80 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.667 分鐘，m/z = 506.3 $[M + H]^+$。

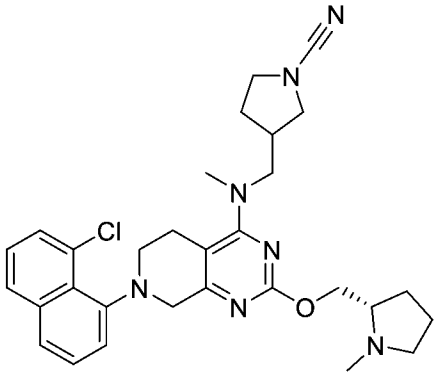


步驟 3：(*S*)-3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲腈

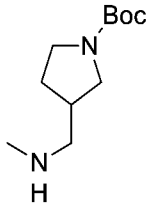
【0682】　以與**實例 28 (方法 2-C)步驟 6** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3μm；移動相：(水(0.2% FA)-ACN；B%：1%-40%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀之(*S*)-3-(((7-(8-

氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲腈(15.06 mg，18.01%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400MHz, 乙腈-d3) δ 7.86 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.32 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 4.29 - 4.12 (m, 4H), 4.03 - 3.93 (m, 2H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.71 (br d, J=17.2 Hz, 1H), 3.60 (td, J=6.8, 13.9 Hz, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.63 (br d, J=15.0 Hz, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 3H), 2.47 (q, J=8.8 Hz, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.96 (td, J=2.5, 4.9 Hz, 1H), 1.90 - 1.68 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.063 分鐘，m/z = 531.3 $[M + H]^+$。

【0683】　LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.063 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 531.3。



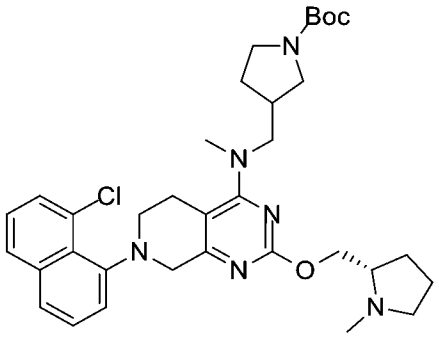
實例 31 (方法 2-C3)：3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-1-甲腈



步驟 1：3-(甲基胺基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

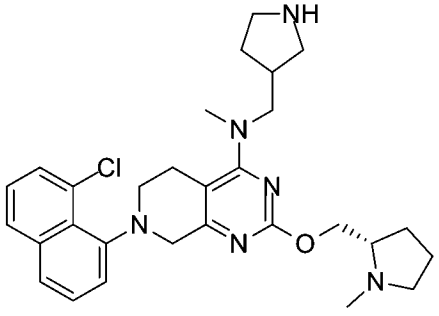
【0684】　在 0°C下向 3-甲醯基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(500 mg，2.51 mmol)及甲胺(779.36 mg，7.53 mmol，30%，於乙醇中)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加乙

酸(150.70 mg，2.51 mmol)及氰基硼氫化鈉(394.25 mg，6.27 mmol)，接著在 30℃下攪拌混合物 1 小時。用水(10 mL)淬滅反應混合物且用二氯甲烷(3 x 30 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之 3-(甲基胺基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(180 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.737 分鐘，m/z = 214.2 [M + H]+。



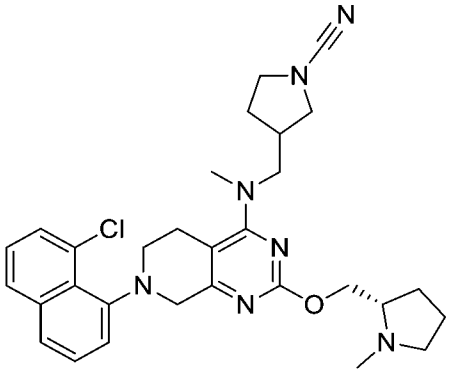
步驟 2：3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0685】　以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 4** 類似之方式，以三氟甲烷磺酸(*S*)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基酯起始且用 3-(甲基胺基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯替代 *N*-(2-(甲基胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯來進行取代反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，90%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈黃色油狀之 3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(75 mg，44.83%)。LCMS Rt = 0.703 分鐘，m/z = 620.3 $[M + H]^+$。



步驟 3：7-(8-氯萘-1-基)-*N*-甲基-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-*N*-(吡咯啶-3-基甲基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺

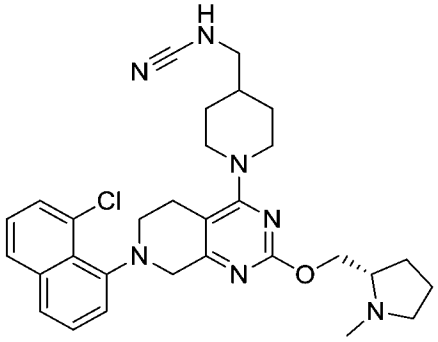
【0686】　以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 5** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。在真空中濃縮混合物，得到呈黃色油狀之 7-(8-氯萘-1-基)-*N*-甲基-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-*N*-(吡咯啶-3-基甲基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(50 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.664 分鐘，m/z = 520.3 $[M + H]^+$。



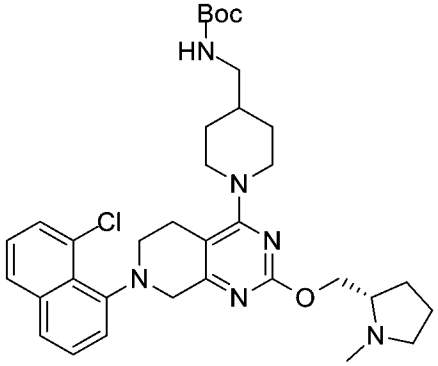
步驟 4：3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-1-甲腈

【0687】　以與**實例 28 (方法 2-C)步驟 6** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3μm；移動相：(水(0.2% FA)-ACN；B%：5%-40%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀之 3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)吡咯啶-1-甲腈(2.3 mg，4.82%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400MHz, 乙腈-d3) δ 7.89 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.54 (dt, J=2.4, 7.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.36 (dd, J=2.6, 7.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 4.24 (br d, J=17.5 Hz, 1H), 4.14 (dd, J=5.9, 11.1 Hz, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.75 (dd, J=4.0, 17.4 Hz, 1H), 3.56 (br d, J=10.8 Hz, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 3.21 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.14 - 3.08 (m, 1H), 3.08 - 3.01 (m, 1H), 2.76 - 2.59 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.25 (br s, 1H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 1.83 - 1.60 (m, 5H)。LCMS Rt = 2.085 分鐘，m/z = 545.3 $[M + H]^+$。

【0688】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.085 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 545.3。

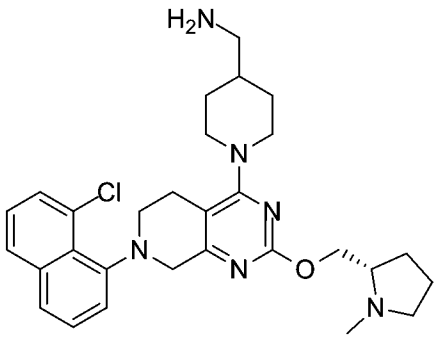


實例 32 (方法 2-C4)：(*S*)-*N*-((1-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-4-基)甲基)氰醯胺



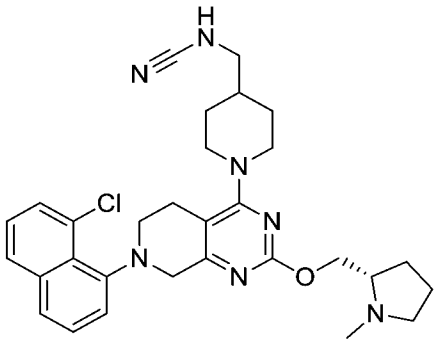
步驟 1：(*S*)-((1-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-4-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯

【0689】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 4** 類似之方式，以三氟甲烷磺酸(*S*)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基酯起始且用(哌啶-4-基甲基)胺基甲酸三級丁酯替代(2-(甲基胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯來進行取代反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，90%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈棕色油狀之(*S*)-((1-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-4-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(150 mg，27.53%)。LCMS Rt = 0.895 分鐘，m/z = 620.3 [M + H]+。



步驟 2：(*S*)-(1-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-4-基)甲胺

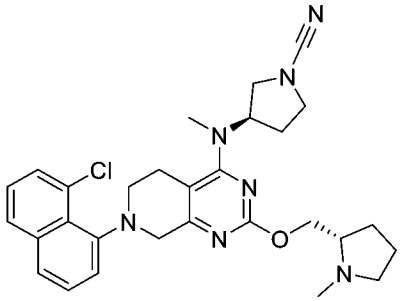
【0690】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 5** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。在真空中濃縮混合物，得到呈黃色油狀之(*S*)-(1-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-4-基)甲胺(288 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.695 分鐘，m/z = 520.3 $[M + H]^+$。



【0691】 **步驟 3：(*S*)-*N*-((1-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基)甲基)氰醯胺** 以與**實例 28 (方法 2-C)步驟 6** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3μm；移動相：(水(0.2% FA)-ACN；B%：1%-40%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀之(*S*)-*N*-((1-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-4-基)甲基)氰醯胺(5.5 mg，5.99%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.75 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H),

7.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.94 - 4.52 (m, 2H), 4.45 - 4.25 (m, 2H), 4.18 - 4.03 (m, 3H), 3.83 (dd, *J* = 10.8, 17.5 Hz, 2H), 3.56 - 3.38 (m, 3H), 3.20 - 2.96 (m, 6H), 2.86 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 3H), 2.64 (s, 1H), 2.49 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.19 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.67 - 1.23 (m, 2H)。LCMS Rt = 3.265 分鐘，m/z = 545.3 $[M + H]^+$。

【0692】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.265 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 545.3。

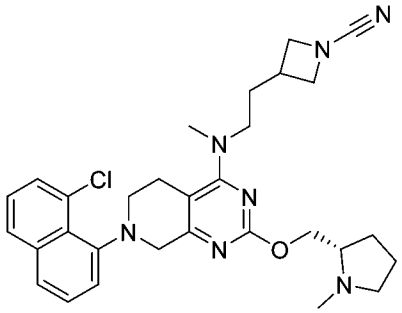


實例 33 (方法 2-C5)：(*R*)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲腈

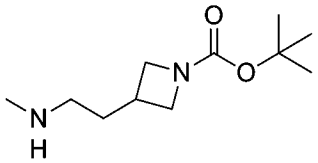
【0693】 以與**實例 28 (方法 2-C)步驟 6** 類似之方式，以 7-(8-氯-1-萘基)-*N*-甲基-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-*N*-[(3*R*)-吡咯啶-3-基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(參見**實例 9 步驟 3**)起始來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm；移動相：(水(NH_4HCO_3) - ACN；B%：40%-70%，10 分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之(*R*)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲腈(20 mg，30.96%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.2, 7.5 Hz, 1H), 7.51 (dt, J = 3.3, 7.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 4.89 - 4.78 (m, 1H), 4.33 - 4.19 (m, 2H), 4.11 (dd, J = 6.2, 10.8 Hz, 1H), 3.81 - 3.65 (m, 2H), 3.63 - 3.52 (m, 2H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 3.30 - 3.17 (m, 1H), 3.16 - 3.05 (m, 1H), 2.99 - 2.96 (m, 2H), 2.96 (s,

1H), 2.64 - 2.48 (m, 2H), 2.42 - 2.30 (m, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 1.85 - 1.55 (m, 4H)。LCMS Rt = 3.310 分鐘，m/z = 531.3 [M + H]$^+$。

【0694】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.310 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 531.3

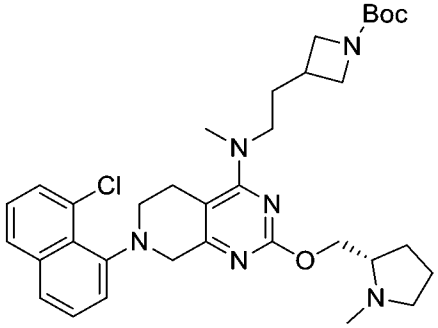


實例 34 (方法 2-C6)：(*S*)-3-(2-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲腈



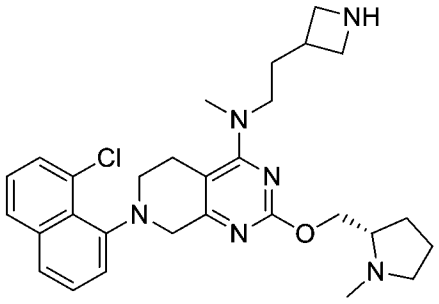
步驟 1：3-[2-(甲基胺基)乙基]氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

【0695】 在 0°C下向 3-(2-側氧基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(100 mg，501.89 μmol)於甲醇(1 mL)中之溶液中添加甲胺(779.36 mg，7.53 mmol，30%，於乙醇中)及氰基硼氫化鈉(94.62 mg，1.51 mmol)，接著在 20°C下攪拌混合物 1 小時。用水(5 mL)稀釋反應混合物且用二氯甲烷(2 x 10 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈無色油狀之 3-[2-(甲基胺基)乙基]氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(100 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。



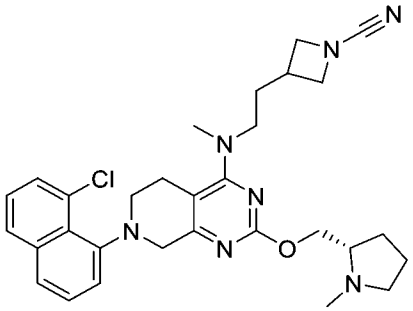
步驟 2：(*S*)-3-(2-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

【0696】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 4** 類似之方式，用 3-(2-(甲基胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯替代(2-(甲基胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 250*50mm*10 μm；移動相：(水(0.1%TFA)-ACN；B%：25%-55%，10 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(*S*)-3-(2-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(30 mg，15.92%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.908 分鐘，m/z = 620.3 [M + H]+。



步驟 3：(*S*)-*N*-(2-(氮雜環丁烷-3-基)乙基)-7-(8-氯萘-1-基)-*N*-甲基-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺

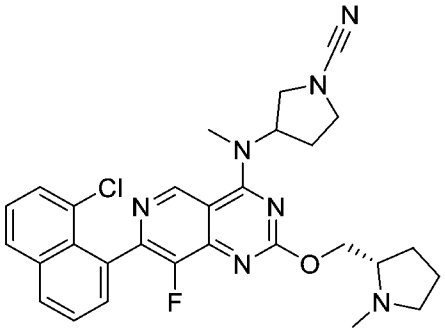
【0697】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 5** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。濃縮粗產物，得到呈黃色油狀之(*S*)-*N*-(2-(氮雜環丁烷-3-基)乙基)-7-(8-氯萘-1-基)-*N*-甲基-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(25 mg，96.47%，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.569 分鐘，m/z = 520.3 [M + H]+。



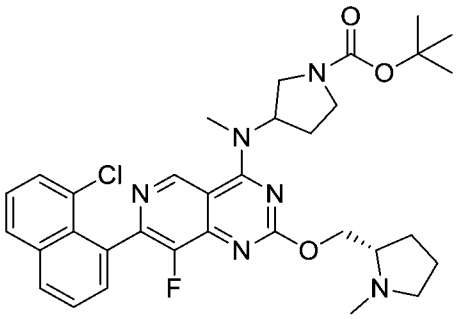
步驟 4：(*S*)-3-(2-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲腈

【0698】 以與**實例 28 (方法 2-C)步驟 6** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：(水(0.2% FA)-ACN；B%：10%-40%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀之(*S*)-3-(2-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲腈(4.71 mg，22.73%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.83 (d, J=8.11 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=8.11 Hz, 1 H), 7.52 - 7.56 (m, 1 H), 7.48 (t, J=7.78 Hz, 1 H), 7.34 - 7.42 (m, 1 H), 7.30 (d, J=7.45 Hz, 1 H), 4.37 (dd, J=11.51, 6.03 Hz, 1 H), 4.26 (dt, J=11.35, 4.52 Hz, 1 H), 4.08 - 4.22 (m, 3 H), 3.78 - 3.84 (m, 2 H), 3.69 (d, J=17.32 Hz, 1 H), 3.43 - 3.56 (m, 2 H), 3.31 - 3.41 (m, 1 H) 3.12 - 3.27 (m, 3 H), 3.08 (s, 4 H), 2.94 - 3.02 (m, 1 H), 2.62 - 2.73 (m, 3 H), 2.55 - 2.60 (m, 3 H), 2.46 - 2.54 (m, 1 H), 2.02 - 2.13 (m, 1 H), 1.80 - 1.87 (m, 2 H), 1.68 - 1.78 (m, 1 H)。LCMS Rt = 2.067 分鐘，m/z = 545.3 [M + H]+。

【0699】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.067 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 545.3

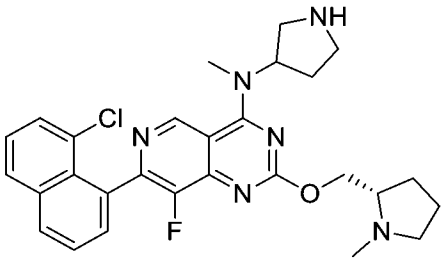


實例 35 (方法 2-C7)：3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲腈



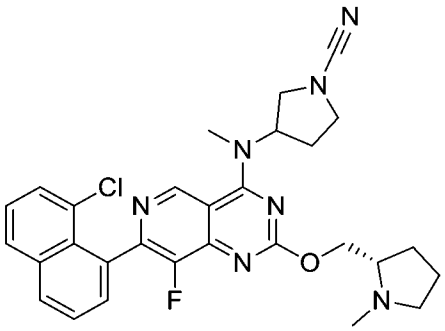
步驟 1 :3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0700】 以與**實例 28 (方法 2-C)步驟 4** 類似之方式，用(*S*)-4-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶替代 4-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 250*50mm*10μm；移動相：(水(NH_4HCO_3)-ACN；B%：45%-65%，10 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀之 3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(150 mg ，47.81%) 。LCMS Rt = 2.603 分鐘，m/z = 620.3 $[M + H]^+$。



步驟 2 :7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-*N*-甲基-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-*N*-吡咯啶-3-基-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-胺

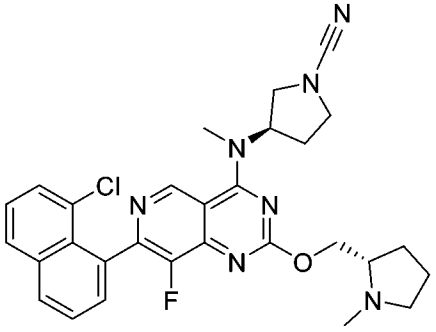
【0701】 以與**實例 28 (方法 2-C)步驟 5** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。在真空中濃縮混合物，得到呈黃色油狀之 7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-*N*-甲基-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-*N*-吡咯啶-3-基-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-胺(120 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.561 分鐘，m/z = 520.2 $[M + H]^+$。



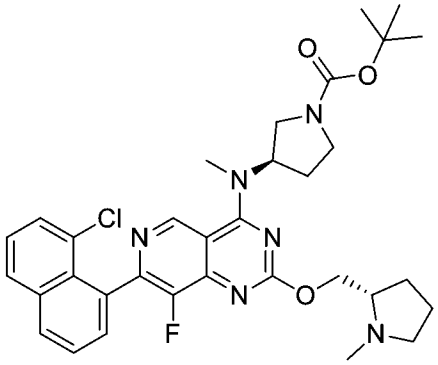
步驟 3 :3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲腈

【0702】 以與**實例 28 (方法 2-C)步驟 6** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10μm；移動相：(水(NH_4HCO_3)-ACN；B%：30%-60%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之 3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲腈(1.35 mg，4.31%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.24 - 9.19 (m, 1H), 8.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.65 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 5.49 - 5.38 (m, 1H), 4.53 - 4.46 (m, 1H), 4.35 (br dd, J = 6.3, 10.9 Hz, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.46 (s, 4H), 2.07 - 2.01 (m, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 4H)。LCMS Rt = 2.057 分鐘，m/z = 545.2 [M + H]$^+$。

【0703】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.057 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 545.2。

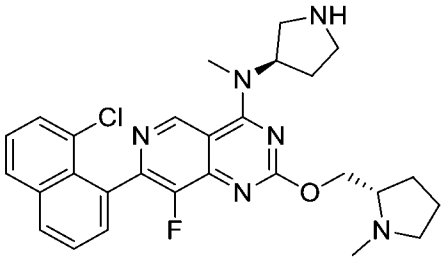


實例 36 (方法 2-C8)：(*R*)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲腈



步驟 1：(*R*)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

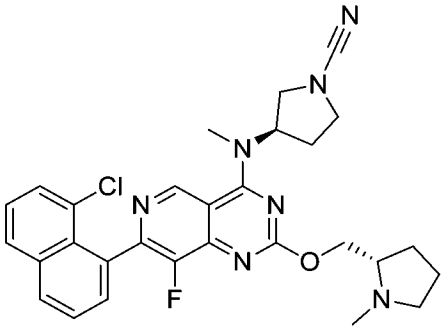
【0704】 以與**實例 28 (方法 2-C)步驟 4** 類似之方式，用(*S*)-4-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶替代 4-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶且用(*R*)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯替代 3-((甲基胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯來進行取代反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-9%甲醇/二氯甲烷)純化粗產物，得到呈橙色膠狀之(*R*)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(930 mg，32.94%)。LCMS Rt = 0.702 分鐘，m/z = 620.2 $[M + H]^+$。



步驟 2：7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-*N*-甲基-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-*N*-[(3*R*)-吡咯啶-3-基]吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-胺

【0705】 以與**實例 28 (方法 2-C)步驟 5** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 250*50mm*10 μm；移動相：(水

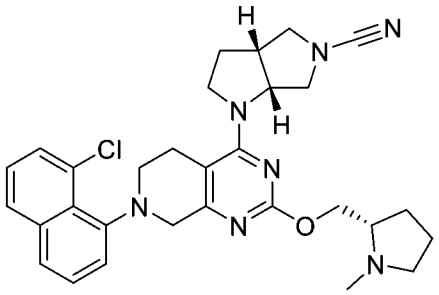
(TFA)-ACN；B%：20%-50%，10 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之 7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-*N*-甲基-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-*N*-[(3*R*)-吡咯啶-3-基]吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-胺(160 mg，40.72%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.574 分鐘，m/z = 520.2 $[M + H]^+$。



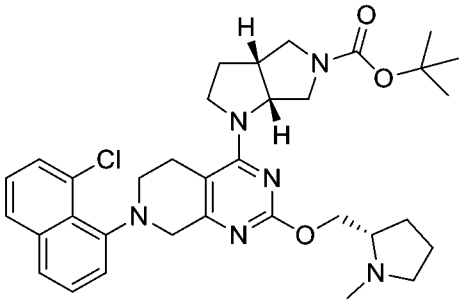
步驟 3：(*R*)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲腈

【0706】 以與**實例 28 (方法 2-C)步驟 6** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：(水(FA)-ACN；B%：5%-45%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈淡黃色固體狀之(*R*)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲腈(83.22 mg，58.80%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.24 - 9.19 (m, 1H), 8.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.65 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 5.49 - 5.38 (m, 1H), 4.53 - 4.46 (m, 1H), 4.35 (br dd, J = 6.3, 10.9 Hz, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.46 (s, 4H), 2.07 - 2.01 (m, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 4H)。LCMS Rt = 2.071 分鐘，m/z = 545.2 [M + H]+。

【0707】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.071 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 545.2。

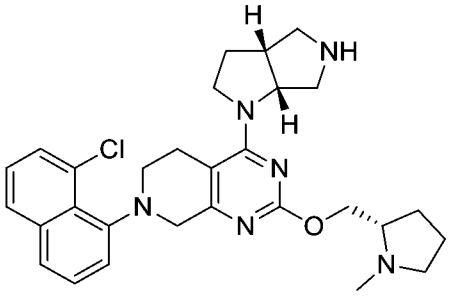


實例 37 (方法 2-C9)：(3a*R*,6a*R*)-1-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-甲腈



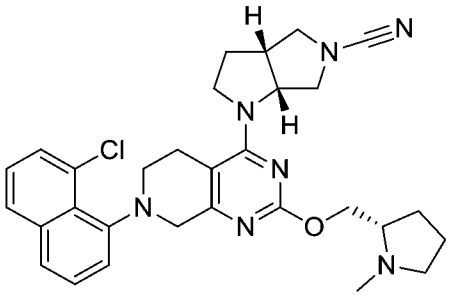
步驟 1：(3a*R*,6a*R*)-1-[7-(8-氯-1-萘基)-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基]-2,3,3a,4,6,6a-六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5-甲酸三級丁酯

【0708】　以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 4** 類似之方式，以三氟甲烷磺酸(*S*)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基酯起始且用(3a*R*,6a*R*)-六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-甲酸三級丁酯替代(2-(甲基胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯來進行取代反應。用水(2 mL)淬滅反應混合物，接著過濾，得到呈棕色固體狀之(3a*R*,6a*R*)-1-[7-(8-氯-1-萘基)-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基]-2,3,3a,4,6,6a-六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5-甲酸三級丁酯(140 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.591 分鐘，m/z = 618.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：4-[(3a*R*,6a*R*)-3,3a,4,5,6,6a-六氫-2*H*-吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1-基]-7-(8-氯-1-萘基)-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-d]嘧啶

【0709】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 5** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。在真空中濃縮混合物，得到呈棕色油狀之 4-[(3a*R*,6a*R*)-3,3a,4,5,6,6a-六氫-2*H*-吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1-基]-7-(8-氯-1-萘基)-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶(150 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.582 分鐘，m/z = 518.2 $[M + H]^+$。

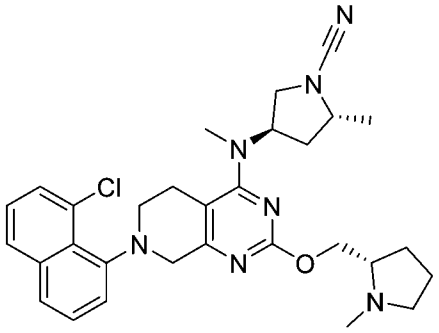


步驟 3：(3a*R*,6a*R*)-1-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-甲腈

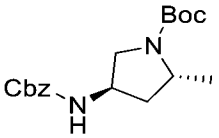
【0710】 以與**實例 28 (方法 2-C) 步驟 6** 類似之方式，用 4-[(3a*R*,6a*R*)-3,3a,4,5,6,6a-六氫-2*H*-吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1-基]-7-(8-氯-1-萘基)-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶替代 *N*-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-*N*-甲基-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-胺來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：(水(FA)-ACN；B%：5%-35%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之(3a*R*,6a*R*)-1-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-甲腈(4.32 mg，6.01%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.89 - 7.80 (m, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.23 (m, 2H), 4.85 - 4.64 (m, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.25 - 4.11 (m, 2H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 3.91 - 3.78 (m,

2H), 3.71 - 3.54 (m, 3H), 3.44 (dd, J = 1.5, 10.8 Hz, 1H), 3.39 - 3.27 (m, 2H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 3.03 (dt, J = 7.7, 11.2 Hz, 1H), 2.84 - 2.76 (m, 2H), 2.49 - 2.45 (m, 3H), 2.39 (dq, J = 5.1, 8.7 Hz, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.90 - 1.65 (m, 4H)。LCMS Rt = 3.264 分鐘，m/z = 543.3 $[M + H]^+$。

【0711】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.264 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 543.3。



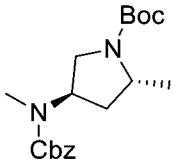
實例 38 (方法 2-C10)：(2*R*,4*R*)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-2-甲基吡咯啶-1-甲腈



步驟 1：(2*R*,4*R*)-4-(苯甲氧基羰基胺基)-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

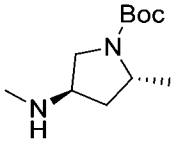
【0712】 在 0°C下向(2*R*,4*R*)-4-胺基-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(500 mg，2.50 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加氯甲酸苯甲酯(425.89 mg，2.50 mmol)及氫氧化鈉(2 M，3.74 mL)，接著在 20°C下攪拌混合物 2 小時。用水(10 mL)稀釋反應混合物且用二氯甲烷(2 x 20 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，30%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之(2*R*,4*R*)-4-(苯甲氧基羰基胺基)-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(640 mg，76.66%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.40 - 7.32 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.83 - 4.72 (m, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 3.94 (br d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.64 (br dd, *J* = 6.4, 11.2 Hz, 1H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 2.03 - 1.82 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.23

(d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。



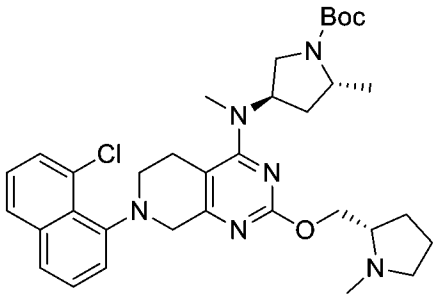
步驟 2：(2*R*,4*R*)-4-[苯甲氧基羰基(甲基)胺基]-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0713】 向(2*R*,4*R*)-4-(苯甲氧基羰基胺基)-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(590 mg，1.76 mmol)於 *N*,*N*-二甲基甲醛(10 mL)中之溶液中添加氫化鈉(141.13 mg，3.53 mmol)且在 0°C下攪拌混合物 0.5 小時，繼而添加甲基碘(375.63 mg，2.65 mmol)。在 20°C下攪拌混合物 2 小時。用水(10 mL)稀釋反應混合物且用二氯甲烷(2 x 20 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，30%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈黃色油狀之(*2R*,4*R*)-4-[苯甲氧基羰基(甲基)胺基]-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(360 mg，54.46%)。



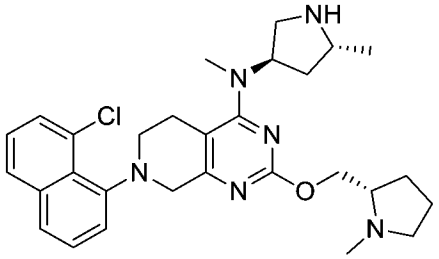
步驟 3：(2*R*,4*R*)-2-甲基-4-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0714】 向(2*R*,4*R*)-4-[苯甲氧基羰基(甲基)胺基]-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(320 mg，918.39 μmol)於乙酸乙酯(10 mL)中之溶液中添加鈀/碳(300 mg，918.39 μmol，10%純度)。將反應混合物用氫氣脫氣三次且在 20°C下於氫氣氛圍下攪拌 2 小時。過濾反應混合物且在真空中濃縮有機層，得到呈黃色膠狀之(2*R*,4*R*)-2-甲基-4-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(190 mg，粗物質)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.04 - 3.90 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 6.1, 10.8 Hz, 1H), 3.34 - 3.08 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.88 - 1.77 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.20 (br d, J = 6.0 Hz, 3H)。



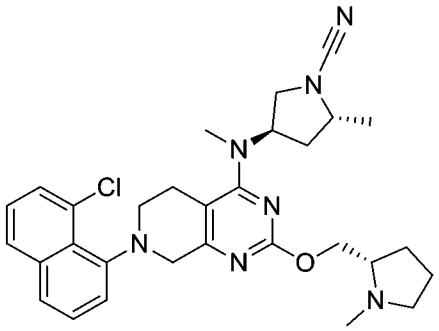
步驟 4：(2*R*,4*R*)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0715】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 4** 類似之方式，用(2*R*,4*R*)-2-甲基-4-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯替代(2-(甲基胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：(水(TFA)-ACN；B%：15%-55%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(2*R*,4*R*)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(180 mg，38.20%)。LCMS Rt = 1.826 分鐘，m/z = 620.3 $[M + H]^+$。



步驟 5：7-(8-氯-1-萘基)-*N*-甲基-*N*-[(3*R*,5*R*)-5-甲基吡咯啶-3-基]-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺

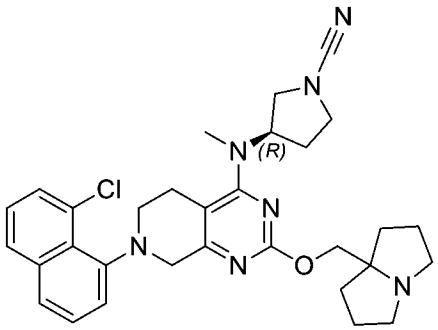
【0716】 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 5** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。濃縮混合物，得到呈黃色膠狀之 7-(8-氯-1-萘基)-*N*-甲基-*N*-[(3*R*,5*R*)-5-甲基吡咯啶-3-基]-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(165 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.490 分鐘，m/z = 520.3 $[M + H]^+$。



步驟 6：(2*R*,4*R*)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-2-甲基吡咯啶-1-甲腈

【0717】 以與**實例 28 (方法 2-C)步驟 6** 類似之方式，用 7-(8-氯萘-1-基)-*N*-甲基-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-*N*-((3*R*,5*R*)-5-甲基吡咯啶-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺替代 *N*-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-*N*-甲基-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-胺來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：(水(FA)-ACN；B%：10%-40%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀之(2*R*,4*R*)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-2-甲基吡咯啶-1-甲腈(11.38 mg，22.09%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 1.2, 7.5 Hz, 1H), 7.50 (dt, J = 2.4, 7.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 4.86 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.36 - 4.10 (m, 3H), 3.95 - 3.86 (m, 2H), 3.78 - 3.65 (m, 2H), 3.57 - 3.49 (m, 1H), 3.43 (td, J = 7.2, 9.9 Hz, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 1H), 3.14 - 3.06 (m, 1H), 3.05 - 2.99 (m, 1H), 2.95 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.44 - 2.37 (m, 3H), 2.30 (br dd, J = 5.9, 7.8 Hz, 1H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.87 - 1.58 (m, 4H), 1.29 (dd, J = 4.6, 6.3 Hz, 3H)；LCMS Rt = 2.161 分鐘 m/z = 545.3 [M + H]+。

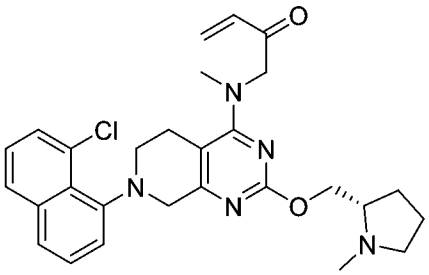
【0718】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.161 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 545.3。



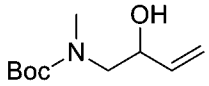
實例 39 (方法 2-C11)：(*R*)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲腈

【0719】 以與**實例 28 (方法 2-C)步驟 6** 類似之方式，用(*R*)-7-(8-氯萘-1-基)-*N*-甲基-*N*-(吡咯啶-3-基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(參見**實例 18 步驟 2**)替代 *N*-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-*N*-甲基-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-胺來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：(水(FA)-ACN；B%：5%-45%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀之(*R*)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲腈(9 mg，7.35%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400MHz, 乙腈-d3) δ 7.87 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=1.2, 7.5 Hz, 1H), 7.52 (dt, J=3.5, 7.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 4.95 - 4.77 (m, 1H), 4.25 (dd, J=3.7, 17.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.64 - 3.52 (m, 2H), 3.49 - 3.34 (m, 2H), 3.32 - 3.16 (m, 1H), 3.16 - 3.03 (m, 3H), 2.98 (d, J=4.6 Hz, 3H), 2.68 (td, J=6.7, 10.2 Hz, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.22 - 2.06 (m, 3H), 1.93 - 1.75 (m, 5H), 1.73 - 1.61 (m, 2H)。LCMS Rt = 2.172 分鐘，m/z = 557.3 $[M + H]^+$。

【0720】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.172 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 557.3。

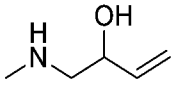


實例 40（方法 1-E）：(*S*)-1-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)丁-3-烯-2-酮



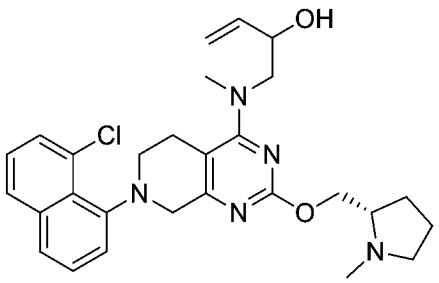
步驟 1：(2-羥基丁-3-烯-1-基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯

【0721】 在 5°C下向 *N*-甲基-*N*-(2-側氧基乙基)胺基甲酸三級丁酯(10 g，57.73 mmol)於四氫呋喃(400 mL)中之溶液中添加溴(乙烯基)鎂(1 M，230.93 mL)。在 25°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 2 小時。在 0°C下用飽和氯化銨溶液(400 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀之(2-羥基丁-3-烯-1-基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(12.4 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 5.78 (ddd, J = 5.8, 10.7, 16.9 Hz, 1H), 5.35 - 5.02 (m, 2H), 4.27 (br d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.35 (br d, J = 14.8 Hz, 3H), 2.95 - 2.77 (m, 3H), 1.40 (s, 9H)。



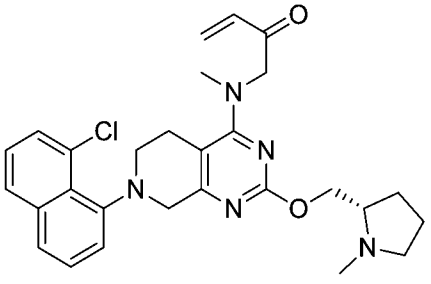
步驟 2：1-(甲基胺基)丁-3-烯-2-醇

【0722】 在 25°C下將(2-羥基丁-3-烯-1-基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(1 g，4.97 mmol)於鹽酸/乙酸乙酯(4M，20 mL)中之混合物攪拌 1 小時。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 1-(甲基胺基)丁-3-烯-2-醇(700 mg，粗物質，鹽酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.155 分鐘，m/z = 101.08 [M + H]+。



步驟 3：1-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)丁-3-烯-2-醇

【0723】 在 0°C下向 1-(甲基胺基)丁-3-烯-2-醇(617.65 mg，4.49 mmol，鹽酸鹽)於 *N,N*-二甲基甲醛(3 mL)中之溶液中添加三乙胺(272.51 mg，2.69 mmol)及三氟甲烷磺酸[7-(8-氯-1-萘基)-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基]酯(500 mg，897.69 μmol)。在 0°C下攪拌反應物 1 小時。用水(20 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%甲醇/二氯甲烷)純化所得殘餘物，得到呈棕色固體狀之 1-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)丁-3-烯-2-醇(200 mg，43.85%)。LCMS Rt = 2.387 分鐘，m/z = 507.24 [M + H]+。

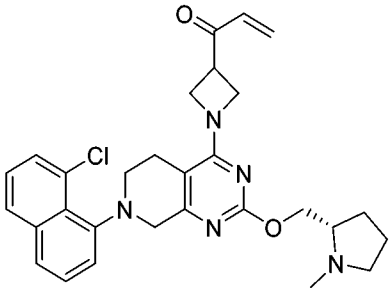


步驟 4：(*S*)-1-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)丁-3-烯-2-酮

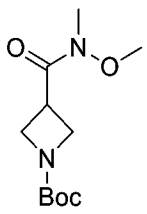
【0724】 向 1-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)丁-3-烯-2-醇(200 mg，393.66 μmol)於二甲亞砜(2 mL)及二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加 1-羥基-1,2-苯并碘雜噁唑-3(1*H*)-酮-1-氧化物(275.58 mg，984.15 μmol)。在 20°C下攪拌混合物 1 小時。在真空中

濃縮反應混合物且藉由逆相 HPLC（管柱：Phenomenex Gemini-NX 80*40mm*3μm；移動相：水(10mM NH_4HCO_3)-ACN；B%：40%-70%，8 分鐘)純化，得到呈黃色固體狀之(*S*)-1-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)丁-3-烯-2-酮(32.73 mg，15.79%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.87 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.56 - 6.48 (m, 1H), 6.38 - 6.31 (m, 1H), 5.91 (d, J=10.8 Hz, 1H), 4.67 - 4.61 (m, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 4.01 (dd, J=6.1, 10.7 Hz, 1H), 3.72 (d, J=17.2 Hz, 1H), 3.53 (br s, 1H), 3.33 - 3.22 (m, 4H), 3.14 - 3.07 (m, 1H), 3.03 - 2.98 (m, 1H), 2.72 (br d, J=15.7 Hz, 1H), 2.58 - 2.51 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 1.79 (br s, 1H), 1.74 - 1.69 (m, 2H), 1.63 - 1.56 (m, 1H)。LCMS Rt = 3.260 分鐘，m/z = 505.22 [M + H]+。

【0725】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.260 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 505.22。

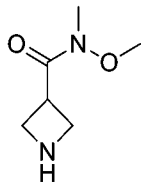


實例 41 (方法 3-E)：(*S*)-1-(1-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)氮雜環丁烷-3-基)丙-2-烯-1-酮



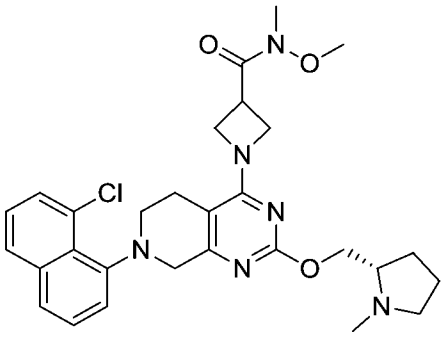
步驟 1：3-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

【0726】 向 *N*-甲氧基甲胺鹽酸鹽(581.75 mg，5.96 mmol)於二氯甲烷(25 mL)中之溶液中添加 4-甲基嗎啉(1.01 g，9.94 mmol)、1-(三級丁氧基羰基)氮雜環丁烷-3-甲酸(1 g，4.97 mmol)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺(1.43 g，7.46 mmol)及 1-羥基苯并三唑(1.01 g，7.46 mmol)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。用水(20 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈無色油狀之 3-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(1.16 g，95.54%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.10 - 4.03 (m, 2H), 4.01 - 3.94 (m, 2H), 3.63 - 3.50 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)。LCMS Rt = 1.322 分鐘，m/z = 244.14 [M + H]+。



步驟 2：*N*-甲氧基-*N*-甲基氮雜環丁烷-3-甲醯胺

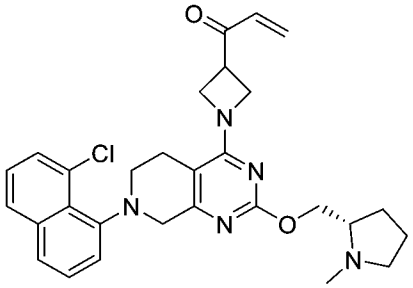
【0727】 在 25°C下將 3-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(300 mg，1.23 mmol)於二氯甲烷(1.5 mL)及三氟乙酸(0.5 mL)中之混合物攪拌 1 小時。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 *N*-甲氧基-*N*-甲基氮雜環丁烷-3-甲醯胺(700 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.123 分鐘，m/z = 144.09 [M + H]+。



步驟 3：(*S*)-1-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并

[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-*N*-甲氧基-*N*-甲基氮雜環丁烷-3-甲醯胺

【0728】 在 0°C下向 *N*-甲氧基-*N*-甲基氮雜環丁烷-3-甲醯胺(278.13 mg，1.08 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醛(5 mL)中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺(278.45 mg，2.15 mmol)及三氟甲烷磺酸(*S*)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基酯(300 mg，538.62 μmol)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。用水(20 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%甲醇/二氯甲烷)純化所得殘餘物，得到呈棕色固體狀之(*S*)-1-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-*N*-甲氧基-*N*-甲基氮雜環丁烷-3-甲醯胺(150 mg，50.54%)。LCMS Rt = 0.510 分鐘，m/z = 550.25 [M + H]+。

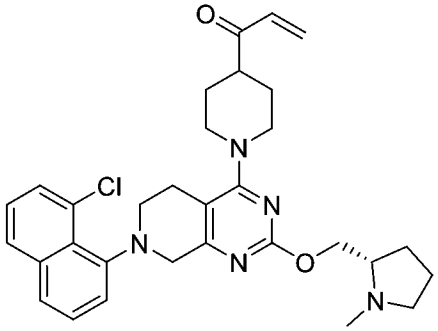


步驟 4：(*S*)-1-(1-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)氮雜環丁烷-3-基)丙-2-烯-1-酮

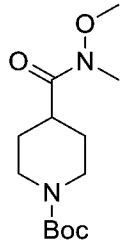
【0729】 在-78°C下於氮氣氛圍下向(*S*)-1-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-*N*-甲氧基-*N*-甲基氮雜環丁烷-3-甲醯胺(50 mg，90.73 μmol)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液中添加溴(乙烯基)鎂(1 M，362.92 uL)。在 0°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 1 小時。在 0°C下用飽和氯化銨溶液(2 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 3 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：水(0.1% TFA)-ACN；B%：15%-45%，8 分鐘)純化所

得殘餘物，得到呈白色固體狀之(*S*)-1-(1-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)氮雜環丁烷-3-基)丙-2-烯-1-酮(17.95 mg，30.98%，三氟乙酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.51 (m, 2H), 7.49 - 7.32 (m, 2H), 6.51 - 6.35 (m, 1H), 6.33 - 6.19 (m, 1H), 6.09 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.77 - 4.63 (m, 3H), 4.62 - 4.53 (m, 2H), 4.30 - 4.05 (m, 2H), 3.92 - 3.67 (m, 3H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 3H), 2.95 (br d, J = 3.4 Hz, 3H), 2.76 (br d, J = 14.3 Hz, 2H), 2.40 - 2.00 (m, 4H)。LCMS Rt = 2.069 分鐘，m/z = 517.22 [M + H]+。

【0730】　LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.069 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 517.22。



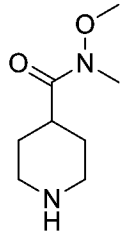
實例 42 (方法 3-E1)：(*S*)-1-(1-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-4-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：4-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

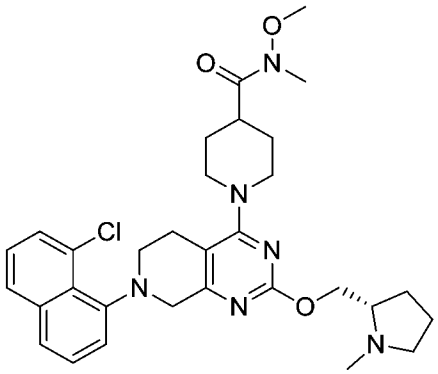
【0731】　以與**實例 41 (實例 41 (方法 3-E))步驟 1** 類似之方式，用 1-三級丁氧基羰基哌啶-4-甲酸替代 1-(三級丁氧基羰基)氮雜環丁烷-3-甲酸來形成醯胺。在真空中濃縮粗產物，得到呈棕色油狀之 4-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.4 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中：^{1}H NMR (400 MHz,

二甲亞砜-d6) δ 3.9-4.0 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.7-2.9 (m, 3H), 1.63 (br d, 2H, J=11.3 Hz), 1.4-1.4 (m, 9H), 1.35 (br d, 2H, J=3.9 Hz)。LCMS Rt = 0.659 分鐘，m/z = 272.2 [M + H]+。



步驟 2：*N*-甲氧基-*N*-甲基哌啶-4-甲醯胺

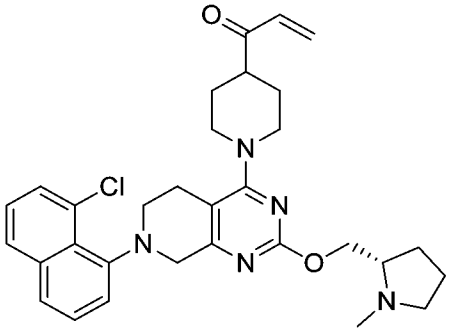
【0732】　以與**實例 41 (方法 3-E)步驟 2** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護，將反應混合物在真空中濃縮至乾，得到呈白色固體狀之 *N*-甲氧基-*N*-甲基哌啶-4-甲醯胺(650 mg，粗物質，鹽酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d6) δ 3.68 (s, 3H), 3.23 (br d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.01 - 2.86 (m, 3H), 1.87 - 1.68 (m, 4H)。



步驟 3：(*S*)-1-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-*N*-甲氧基-*N*-甲基哌啶-4-甲醯胺

【0733】　以與**實例 41 (方法 3-E)步驟 3** 類似之方式來進行取代反應，藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：[水(0.1% TFA)-ACN]；B%：15%-55%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(*S*)-1-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-*N*-甲氧基-*N*-甲基哌啶-4-甲醯胺(38 mg，10.49%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.544 分鐘，

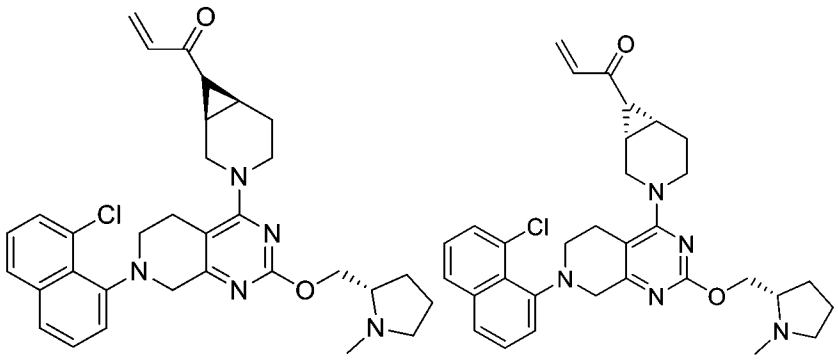
m/z = 578.3 [M + H]+。



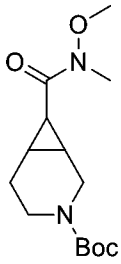
步驟 4：(*S*)-1-(1-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

【0734】 以與**實例 41 (方法 3-E)步驟 4** 類似之方式來進行格林納反應(Grignard reaction)。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：(水(0.1% TFA)-ACN；B%：25%-55%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(*S*)-1-(1-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(8.87 mg，5.43%，三氟乙酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.86 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.57 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 7.51 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=3.1, 7.3 Hz, 1H), 6.55 - 6.45 (m, 1H), 6.34 - 6.26 (m, 1H), 5.86 (d, J=10.6 Hz, 1H), 4.71 - 4.60 (m, 2H), 4.45 - 4.29 (m, 3H), 3.81 (br d, J=17.8 Hz, 1H), 3.69 (br d, J=5.1 Hz, 2H), 3.52 (br d, J=11.1 Hz, 1H), 3.34 - 3.19 (m, 7H), 2.91 (s, 3H), 2.59 (br d, J=14.3 Hz, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.14 - 1.96 (m, 4H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 1.60 (q, J=11.8 Hz, 1H)。LCMS Rt = 2.213 分鐘，m/z = 545.3 [M + H]+。

【0735】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.213 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 545.3

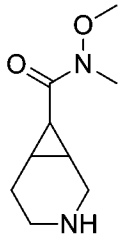


實例 43 (方法 3-E2) :1-((1*R*,6*S*,7*R*)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[4.1.0]庚-7-基)丙-2-烯-1-酮及 1-((1*S*,6*R*,7*S*)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[4.1.0]庚-7-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：7-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-3-甲酸三級丁酯

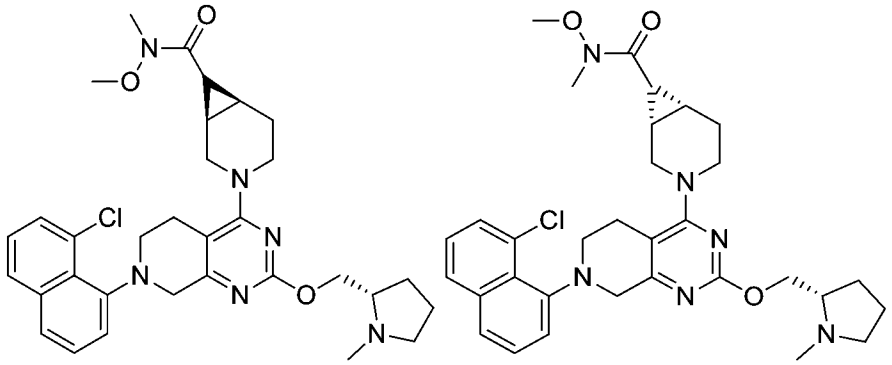
【0736】 以與**實例 41 (方法 3-E)步驟 1** 類似之方式，用 3-三級丁氧基羰基-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-7-甲酸替代 1-(三級丁氧基羰基)氮雜環丁烷-3-甲酸來形成醯胺。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到 7-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-3-甲酸三級丁酯(700 mg，99.00%)。LCMS Rt = 1.701 分鐘，m/z = 284.1 [M + H]+。



步驟 2：*N*-甲氧基-*N*-甲基-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-7-甲醯胺

【0737】 以與**實例 41 (方法 3-E)步驟 2** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護，將反應混合物在真空中濃縮至乾，得到呈無色油狀之 *N*-甲氧基-*N*-甲基-3-氮雜雙

環[4.1.0]庚烷-7-甲醯胺(700 mg，粗物質，鹽酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.185 分鐘，m/z = 184.1 [M + H]+。



步驟 3：(1*R*,6*S*,7*R*)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-*N*-甲氧基-*N*-甲基-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-7-甲醯胺及(1*S*,6*R*,7*S*)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-*N*-甲氧基-*N*-甲基-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-7-甲醯胺

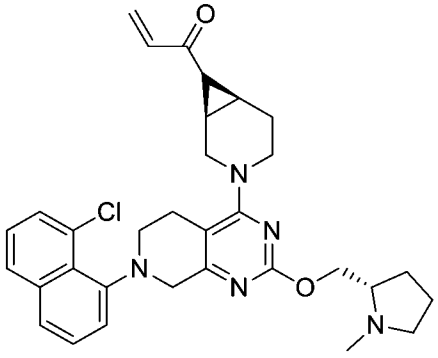
【0738】 以與**實例 41 (方法 3-E)步驟 3** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 250*50mm*10 μm；移動相：(水(0.1% TFA)-ACN；B%：20%-50%，10 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之 3-[7-(8-氯-1-萘基)-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-*5H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基]-*N*-甲氧基-*N*-甲基-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-7-甲醯胺(250 mg，50%，三氟乙酸鹽)。藉由超臨界流體層析(SFC)進一步純化外消旋物質，得到任意指定之以下物質：

【0739】 呈黃色固體狀之(1*R*,6*S*,7*R*)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-*N*-甲氧基-*N*-甲基-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-7-甲醯胺(峰 1，滯留時間 = 2.900 分鐘) (75 mg，14.06%)。LCMS Rt = 0.644 分鐘，m/z = 590.3 [M + H]+。

【0740】 呈黃色固體狀之(1*S*,6*R*,7*S*)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-*N*-甲氧基-*N*-甲基-3-氮雜雙環

[4.1.0]庚烷-7-甲醯胺(峰 2，滯留時間 = 4.561 分鐘) (100 mg，18.75%)。LCMS Rt = 0.644 分鐘，m/z = 590.3 [M + H]+。

【0741】 SFC (管柱：Phenomenex-Cellulose-2 (250mm*30mm，10μm)；移動相：[0.1% NH_3H_2O/MeOH]；B%：50%-50%，8 分鐘)。

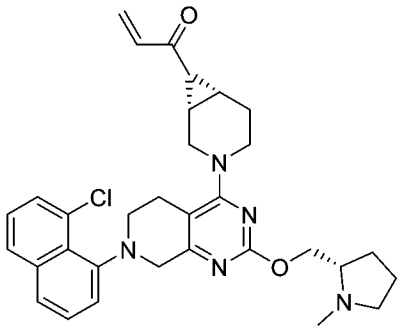


步驟 4：1-((1*R*,6*S*,7*R*)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[4.1.0]庚-7-基)丙-2-烯-1-酮

【0742】 以與**實例 41 (方法 3-E)步驟 4** 類似之方式來進行格林納反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：(水(0.2% FA)-ACN；B%：5%-45%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之 1-((1*R*,6*S*,7*R*)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[4.1.0]庚-7-基)丙-2-烯-1-酮(5.24 mg，16.27%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.93 - 7.82 (m, 1H), 7.71 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 2H), 6.55 - 6.44 (m, 1H), 6.34 - 6.18 (m, 1H), 5.91 - 5.80 (m, 1H), 4.35 - 4.21 (m, 2H), 4.19 - 4.06 (m, 2H), 3.85 - 3.66 (m, 2H), 3.62 - 3.49 (m, 2H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 3.11 (dt, J=2.8, 10.9 Hz, 1H), 3.06 - 3.01 (m, 1H), 2.91 (ddd, J=6.4, 9.8, 13.6 Hz, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.48 (br t, J=4.2 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 - 2.22 (m, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 2H), 2.02 - 1.99 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 2H)。LCMS Rt = 2.204 分鐘，m/z = 557.3 [M + H]+。

【0743】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.204

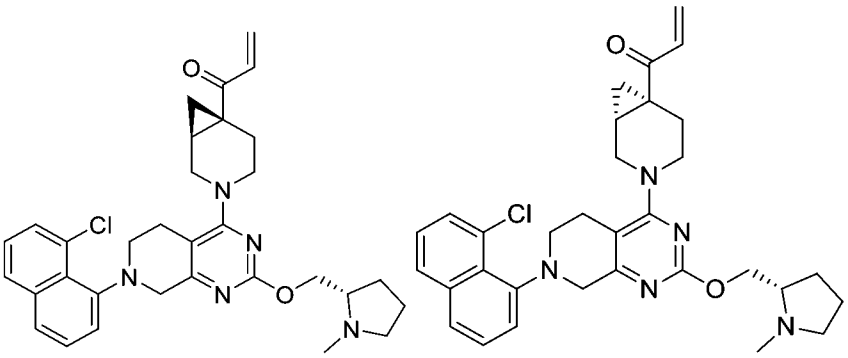
分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 557.3。



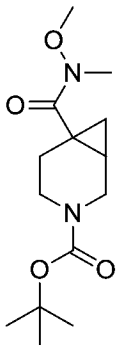
步驟 4：1-((1*S*,6*R*,7*S*)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[4.1.0]庚-7-基)丙-2-烯-1-酮

【0744】 以與**實例 41 (方法 3-E)步驟 4** 類似之方式來進行格林納反應。藉由逆相 HPLC（管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：(水(0.2% FA)-ACN；B%：5%-45%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之1-((1*S*,6*R*,7*S*)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[4.1.0]庚-7-基)丙-2-烯-1-酮(3.64 mg，11.34%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.89 (br d, J=8.19 Hz, 1 H), 7.68 - 7.75 (m, 1 H), 7.48 - 7.62 (m, 2 H), 7.30 - 7.47 (m, 2 H), 6.43 - 6.56 (m, 1 H), 6.19 - 6.37 (m, 1 H), 5.81 - 5.93 (m, 1 H), 4.22 - 4.40 (m, 2 H), 4.08 - 4.20 (m, 2 H), 3.67 - 3.88 (m, 2 H), 3.49 - 3.64 (m, 2 H), 3.18 - 3.31 (m, 1 H), 3.08 - 3.17 (m, 1 H), 3.06 (br d, J=5.99 Hz, 1 H), 2.92 (ddd, J=13.78, 9.99, 5.93 Hz, 1 H), 2.60 - 2.71 (m, 2 H), 2.52 - 2.59 (m, 1 H), 2.44 - 2.51 (m, 3 H), 2.25 - 2.34 (m, 2 H), 2.02 - 2.16 (m, 2 H), 1.83 - 1.96 (m, 2 H), 1.65 - 1.83 (m, 3 H)。LCMS Rt = 2.202 分鐘，m/z = 557.3 $[M + H]^+$。

【0745】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.202 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 557.3。

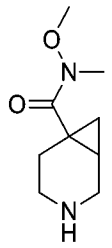


實例 44 (方法 3-E3)：1-((1*S*,6*R*)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[4.1.0]庚-6-基)丙-2-烯-1-酮及 1-((1*R*,6*S*)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[4.1.0]庚-6-基)丙-2-烯-1-酮



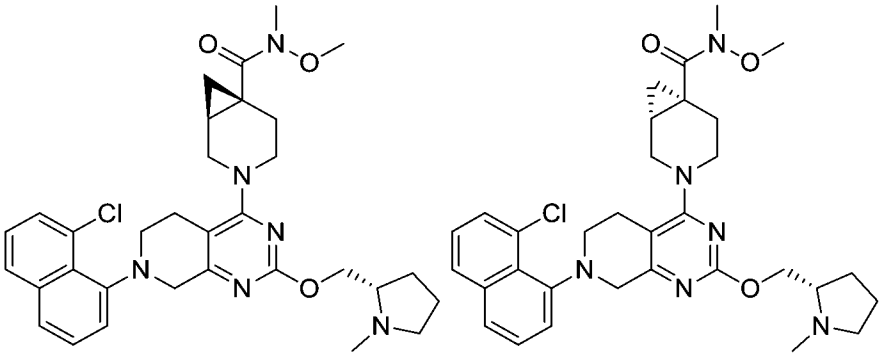
步驟 1：6-[甲氧基(甲基)胺甲醯基]-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-3-甲酸三級丁酯

【0746】 以與**實例 41 (方法 3-E)步驟 1** 類似之方式，用 3-(三級丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-6-甲酸替代 1-(三級丁氧基羰基)氮雜環丁烷-3-甲酸來形成醯胺。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈無色油狀之 6-[甲氧基(甲基)胺甲醯基]-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-3-甲酸三級丁酯(1.1 g，94.28%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.72 (s, 3H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.22 - 3.17 (m, 3H), 3.00 - 2.85 (m, 3H), 2.09 - 1.84 (m, 2H), 1.51 - 1.42 (m, 10H), 1.31 - 1.11 (m, 1H), 0.53 (dd, J = 5.3, 6.1 Hz, 1H)。LCMS Rt = 0.194 分鐘，m/z = 284.2 [M + H]+。



步驟 2：*N*-甲氧基-*N*-甲基-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-6-甲醯胺

【0747】 以與**實例 41 (方法 3-E)步驟 2** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。將反應混合物在真空中濃縮至乾，得到呈白色固體狀之 *N*-甲氧基-*N*-甲基-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-6-甲醯胺(700 mg，粗物質，鹽酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.175 分鐘，m/z = 184.1 [M + H]+。



步驟 3：(1*S*,6*R*)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-*N*-甲氧基-*N*-甲基-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-6-甲醯胺及(1*R*,6*S*)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-*N*-甲氧基-*N*-甲基-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-6-甲醯胺

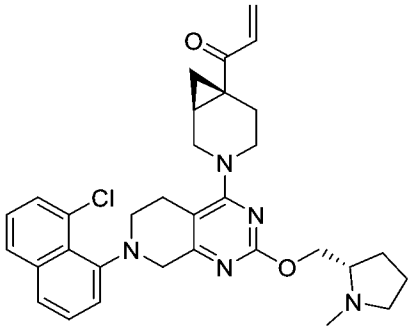
【0748】 以與**實例 41 (方法 3-E)步驟 3** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Kromasil C18 (250*50mm*10 μm)；移動相：(水(10mM NH_4HCO_3)-ACN；B%：50%-80%，10 分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之 3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-*N*-甲氧基-*N*-甲基-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-6-甲醯胺(400 mg，85.33%)。藉由 SFC 進一步純化外消旋物質，得到任意指定之以下物質：

【0749】 呈黃色固體狀之(1*S*,6*R*)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-

基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-*N*-甲氧基-N-甲基-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-6-甲醯胺(峰 1，滯留時間 = 3.054 分鐘) (50 mg，10.67%)。LCMS Rt = 0.965 分鐘，m/z = 590.28 [M + H]+。

【0750】 呈黃色固體狀之(*1R*,6*S*)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-N-甲氧基-N-甲基-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-6-甲醯胺(峰 2，滯留時間 = 4.201 分鐘) (50 mg，10.67%)。LCMS Rt = 0.965 分鐘，m/z = 590.28 [M + H]+。

【0751】 SFC (管柱：Phenomenex-Cellulose-2 (250mm*30mm，10μm)；移動相：([0.1% NH_3H_2O/MeOH]；B%：60%-60%，11 分鐘)。

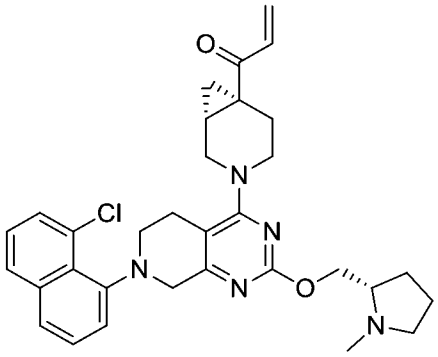


步驟 4：1-((1*S*,6*R*)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[4.1.0]庚-6-基)丙-2-烯-1-酮

【0752】 以與**實例 41 (方法 3-E)步驟 4** 類似之方式來進行格林納反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：(水(0.2% FA)-ACN；B%：15%-55%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之 1-((1*S*,6*R*)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[4.1.0]庚-6-基)丙-2-烯-1-酮(2 mg，9.69%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.89 (br d, J = 8.19 Hz, 1 H), 7.68 - 7.74 (m, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 1 H), 7.40 - 7.46 (m, 1 H), 7.28 - 7.39 (m, 1 H), 6.51 - 6.62 (m, 1 H), 6.24 - 6.32 (m, 1 H), 5.67 - 5.74 (m, 1 H), 4.28 - 4.36 (m, 1 H), 4.21 - 4.28 (m, 1 H), 4.08 - 4.16 (m, 1 H), 3.71 - 3.85 (m, 2 H), 3.60 - 3.69 (m, 1 H),

3.46 - 3.59 (m, 2 H), 3.39 (s, 1 H), 3.32 - 3.45 (m, 1 H), 3.18 - 3.29 (m, 1 H), 3.01 - 3.17 (m, 2 H), 2.86 - 2.96 (m, 1 H), 2.75 - 2.84 (m, 1 H), 2.49 - 2.65 (m, 2 H), 2.42 (d, J=3.79 Hz, 2 H), 2.00 - 2.07 (m, 2 H), 1.63 - 1.91 (m, 5 H), 1.50 (td, J=8.80, 4.89 Hz, 1 H), 0.99 - 1.20 (m, 1 H)。LCMS Rt = 2.198 分鐘，m/z = 557.3 $[M + H]^+$。

【0753】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.198 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 557.3。

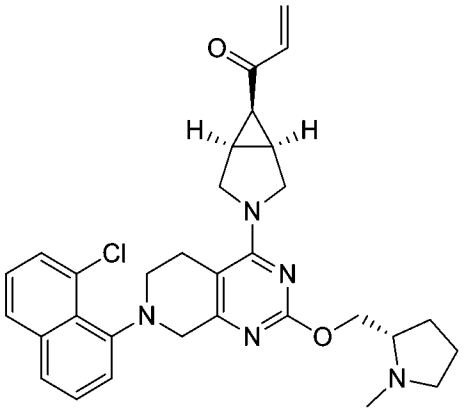


步驟 4：1-((1*R*,6*S*)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[4.1.0]庚-6-基)丙-2-烯-1-酮

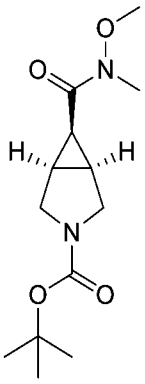
【0754】 以與**實例 41 (方法 3-E)步驟 4** 類似之方式來進行格林納反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：(水(0.2% FA)-ACN；B%：15%-45%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之 1-((1*R*,6*S*)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[4.1.0]庚-6-基)丙-2-烯-1-酮(5 mg，19.08%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.87 (d, J=8.13 Hz, 1 H), 7.70 (t, J=6.69 Hz, 1 H), 7.47 - 7.60 (m, 2 H), 7.39 - 7.45 (m, 1 H), 7.28 - 7.38 (m, 1 H), 6.51 - 6.61 (m, 1 H), 6.22 - 6.32 (m, 1 H), 5.66 - 5.73 (m, 1 H), 4.32 - 4.39 (m, 1 H), 4.20 - 4.30 (m, 1 H), 4.17 (dd, J=10.94, 5.94 Hz, 1 H), 3.91 - 4.12 (m, 1 H), 3.69 - 3.83 (m, 2 H), 3.60 - 3.67 (m, 1 H), 3.48 - 3.57 (m, 1 H), 3.03 - 3.28 (m, 4 H), 2.91 (ddd, J=13.41, 10.98, 4.88 Hz, 1 H), 2.67 - 2.83 (m, 2 H), 2.56 (br d, J=14.63 Hz, 1 H), 2.46 (d, J=1.75 Hz, 3 H), 2.32

- 2.38 (m, 2 H), 1.99 - 2.06 (m, 2 H), 1.68 - 1.87 (m, 3 H), 1.49 (td, J=8.91, 4.82 Hz, 1 H), 1.00 - 1.18 (m, 1 H)。LCMS Rt = 2.207 分鐘，m/z = 557.26 [M + H]+。

【0755】　LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.207 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 557.26。



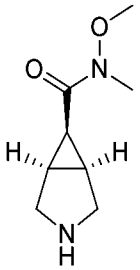
實例 45 (方法 3-E4) ：1-((1*R*,5*S*,6*R*)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-6-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：(*1R*,*5S*,*6S*)-6-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸三級丁酯

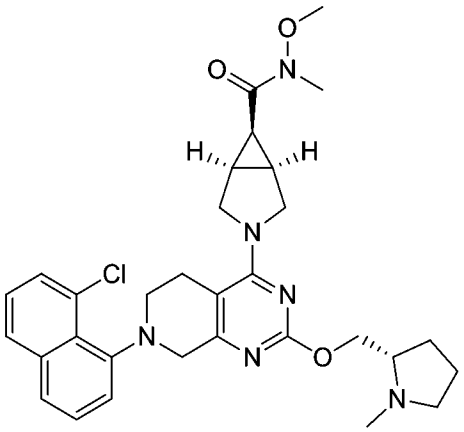
【0756】　以與**實例 41 (方法 3-E)步驟 1** 類似之方式，用(1*S*,5*R*)-3-三級丁氧基羰基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸替代 1-(三級丁氧基羰基)氮雜環丁烷-3-甲酸來形成醯胺。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈黃色油狀之(1*R*,5*S*,6*S*)-6-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸三級丁酯(4.7 g，98.78%)：^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 3.64 (br s, 3H),

3.33 (br s, 2H), 3.14 - 3.01 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.89 - 1.74 (m, 3H), 1.35 (s, 9H)。LCMS Rt = 0.481 分鐘，m/z = 270.16 [M + H]+。



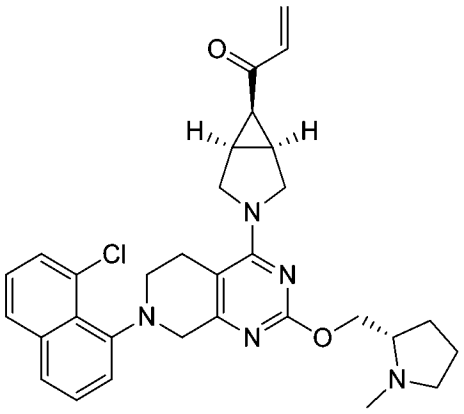
步驟 2：(1*R*,5*S*,6*S*)-*N*-甲氧基-*N*-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲醯胺

【0757】　以與**實例 41 (方法 3-E)步驟 2** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈棕色固體狀之(1*R*,5*S*,6*S*)-*N*-甲氧基-*N*-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲醯胺(400 mg，粗物質，鹽酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.107 分鐘，m/z = 170.11 [M + H]+。



步驟 3：(1*R*,5*S*,6*S*)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-*N*-甲氧基-*N*-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲醯胺

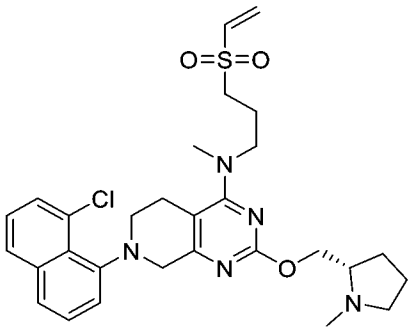
【0758】　以與**實例 41 (方法 3-E)步驟 3** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 250*50mm*10μm；移動相：(水(NH_4HCO_3)-ACN；B%：30%-70%，10 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(1*R*,5*S*,6*S*)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-*N*-甲氧基-*N*-甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲醯胺(300 mg，75.00%)。LCMS Rt = 0.900 分鐘，m/z = 576.26 [M + H]+。



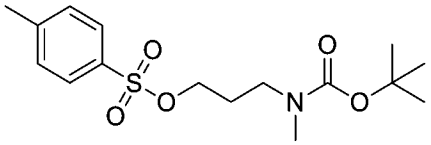
步驟 4：1-((*1R*,5*S*,6*R*)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-6-基)丙-2-烯-1-酮

【0759】 以與**實例 41 (方法 3-E)步驟 4** 類似之方式來進行格林納反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：[水(FA)-ACN]；B%：1%-35%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈黃色油狀之 1-((*1R*,5*S*,6*R*)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-6-基)丙-2-烯-1-酮(2.52 mg，99.55%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 8.34 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 0.7, 8.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.0, 7.4 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.32 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.37 - 6.32 (m, 2H), 5.94 (dd, J = 4.3, 7.6 Hz, 1H), 4.33 - 4.26 (m, 2H), 4.15 - 4.09 (m, 2H), 4.02 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 4.0, 11.4 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 4.0, 11.3 Hz, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 3.23 (ddd, J = 5.6, 9.9, 15.3 Hz, 1H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 2.77 - 2.65 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.18 - 2.13 (m, 2H), 2.09 - 2.05 (m, 1H), 2.04 - 1.99 (m, 1H), 1.84 (br s, 4H)。LCMS Rt = 2.066 分鐘，m/z = 543.24 [M + H]+。

【0760】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.066 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 543.24。

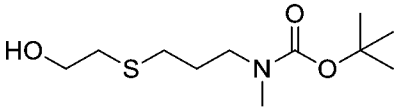


實例 46 (方法 4-V)：(*S*)-7-(8-氯萘-1-基)-*N*-甲基-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-*N*-(3-(乙烯基磺醯基)丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



步驟 1：4-甲基苯磺酸 3-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙酯

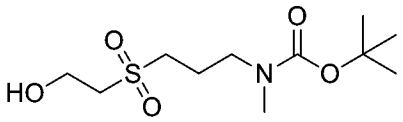
【0761】 在 0°C下向 *N*-(3-羥丙基)-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯(2 g，10.57 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中添加三乙胺(2.14 g，21.14 mmol)、*N*,*N*-二甲基吡啶-4-胺(64.55 mg，528.40 μmol)、及 4-甲基苯-1-磺醯氯(2.01 g，10.57 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液。在 30°C下攪拌反應混合物 2 小時。用 0.5 M 鹽酸(300 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮至乾，得到呈黃色油狀之 4-甲基苯磺酸 3-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙酯(3.1 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.652 分鐘，m/z = 343.2 [M + H]+。



步驟 2：(3-((2-羥乙基)硫基)丙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯

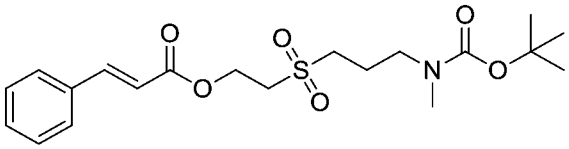
【0762】 向 4-甲基苯磺酸 3-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙酯(2.63 g，7.65 mmol)於甲苯(26 mL)中之溶液中添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(1.75 g，11.47 mmol)及 2-硫烷基乙醇(896.00 mg，11.47 mmol)。在 30°C下攪拌混合物 12 小時。用水(30 ml)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。用鹽水(20 mL)

洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮至乾。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈無色油狀之(3-((2-羥乙基)硫基)丙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(1.5 g，78.68%)。LCMS Rt = 0.581 分鐘，m/z = 249.1 [M + H]+。



步驟 3：(3-((2-羥乙基)磺醯基)丙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯

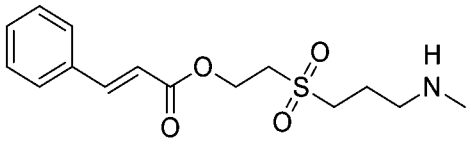
【0763】 向(3-((2-羥乙基)硫基)丙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(1.5 g，6.02 mmol)於甲醇(30 mL)及四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加過氧單硫酸鉀(14.79 g，24.06 mmol)於水(30 mL)中之溶液。在 30°C下攪拌混合物 2 小時。在 0°C下用飽和亞硫酸鈉溶液(200 mL)淬滅反應混合物且在真空中濃縮以移除甲醇及四氫呋喃，接著用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。用鹽水(2 x 50 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮，得到呈無色油狀之(3-((2-羥乙基)磺醯基)丙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(1.6 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.12 - 4.04 (m, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 3.23 - 3.17 (m, 2H), 3.15 - 3.07 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。



步驟 4：肉桂酸 2-((3-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙基)磺醯基)乙酯

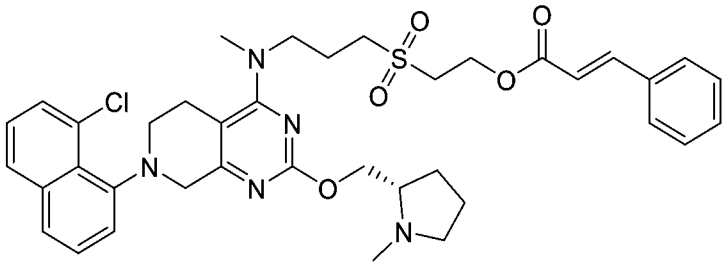
【0764】 向(3-((2-羥乙基)磺醯基)丙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(1.6 g，5.69 mmol)、(*E*)-3-苯基丙-2-烯酸(842.51 mg，5.69 mmol)及 *N*,*N*-二甲基吡啶-4-胺(69.47 mg，568.65 μmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中添加 *N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N*-乙基碳二亞胺(1.31 g，6.82 mmol)。在 30°C下攪拌混合物 12 小時。在真空中濃縮反應混合物且藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化

粗產物，得到呈黃色固體狀之肉桂酸 2-((3-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙基)磺醯基)乙酯(2.2 g，94.01%)。LCMS Rt = 0.800 分鐘，m/z = 411.2 [M + H]+。



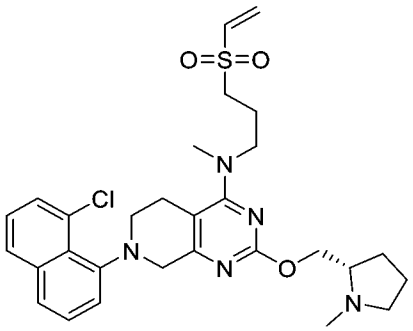
步驟 5：肉桂酸 2-((3-(甲基胺基)丙基)磺醯基)乙酯

【0765】　在25℃下將肉桂酸2-((3-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙基)磺醯基)乙酯(2.2 g，5.35 mmol)於含 4.0 M 氯化氫之乙酸乙酯(20 mL)中之溶液攪拌 10 分鐘。在真空中濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之肉桂酸 2-((3-(甲基胺基)丙基)磺醯基)乙酯(1.66 g，粗物質，鹽酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.731 分鐘，m/z = 311.1 [M + H]+。



步驟 6：肉桂酸(*S*)-2-((3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)丙基)磺醯基)乙酯

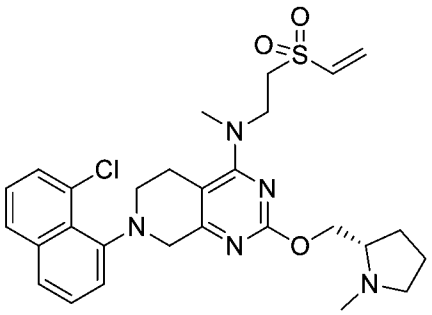
【0766】　以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 4** 類似之方式，用肉桂酸 2-((3-(甲基胺基)丙基)磺醯基)乙酯替代(2-(甲基胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 150*30mm*5μm；移動相：(水(0.1% TFA)-ACN；B%：20%-50%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之肉桂酸(*S*)-2-((3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)丙基)磺醯基)乙酯(240 mg，71.1%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 1.679 分鐘，m/z = 717.3 [M + H]+。



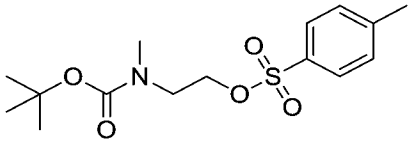
步驟 7：(*S*)-7-(8-氯萘-1-基)-*N*-甲基-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-*N*-(3-(乙烯基磺醯基)丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺

【0767】 向肉桂酸(*S*)-2-((3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)丙基)磺醯基)乙酯(150 mg，180.22 μmol，三氟乙酸鹽)於丙酮(1 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加碳酸氫鈉(22.71 mg，270.33 μmol)。在 50°C下攪拌混合物 12 小時。過濾反應混合物且將濾液在真空中濃縮至乾。藉由逆相 HPLC（管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：([水(0.1% TFA)-ACN]；B%：10%-35%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*S*)-7-(8-氯萘-1-基)-*N*-甲基-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-*N*-(3-(乙烯基磺醯基)丙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(31.2 mg，24.35%，三氟乙酸鹽)：^{1}H NMR (400MHz, 乙腈-d3) δ 7.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.50 (m, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 6.82 (ddd, J=1.7, 10.0, 16.6 Hz, 1H), 6.36 (d, J=16.5 Hz, 1H), 6.24 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.77 - 4.59 (m, 2H), 4.31 (br d, J=17.6 Hz, 1H), 3.90 - 3.70 (m, 5H), 3.56 (br dd, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 3.32 (d, J=3.3 Hz, 4H), 3.16 - 3.05 (m, 4H), 2.94 (d, J=2.1 Hz, 3H), 2.81 (br d, J=14.9 Hz, 1H), 2.40 - 2.19 (m, 2H), 2.17 - 2.00 (m, 4H)。LCMS Rt = 2.066 分鐘，m/z = 569.2 [M + H]+。

【0768】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.066 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 569.2。

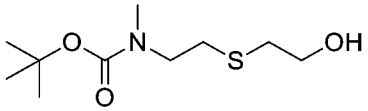


實例 47 (方法 4-V1)：(*S*)-7-(8-氯萘-1-基)-*N*-甲基-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-*N*-(2-(乙烯基磺醯基)乙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



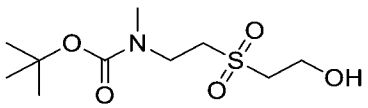
步驟 1：4-甲基苯磺酸 2-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙酯

【0769】 以與**實例 46 (方法 4-V)步驟 1** 類似之方式，用(2-羥乙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯替代(3-羥丙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯來進行醯化。在真空中濃縮粗產物，得到呈黃色油狀之 4-甲基苯磺酸 2-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙酯(6 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中：^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.71 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.28 (br d, J=8.0 Hz, 2H), 4.12 - 3.99 (m, 3H), 3.39 (br d, J=4.8 Hz, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.37 - 1.26 (m, 9H)。LCMS Rt = 0.646 分鐘，m/z = 329.1 [M + H]+。



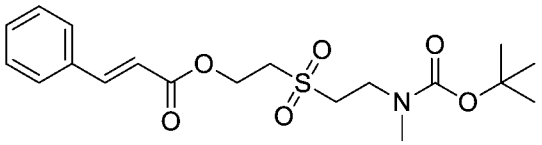
步驟 2：(2-((2-羥乙基)硫基)乙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯

【0770】 以與**實例 46 (方法 4-V)步驟 2** 類似之方式來進行取代反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，10-50%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈黃色油狀之(2-((2-羥乙基)硫基)乙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(1.7 g，39.66%)：^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 3.68 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.33 (br d, J=5.0 Hz, 2H), 2.81 (br s, 3H), 2.69 (br t, J=5.6 Hz, 2H), 2.61 (br d, J=6.5 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H)。LCMS Rt = 0.598 分鐘，m/z = 235.1 [M + H]+。



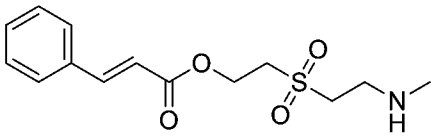
步驟 3：(2-((2-羥乙基)磺醯基)乙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯

【0771】　以與**實例 46 (方法 4-V)步驟 3** 類似之方式來進行環氧化。在真空中濃縮粗產物，得到呈無色油狀之(2-((2-羥乙基)磺醯基)乙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(1.7 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中：^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.19 - 4.10 (m, 2H), 3.71 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.39 (br s, 2H), 3.28 (br s, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)。LCMS Rt = 1.860 分鐘，m/z = 267.1 [M + H]+。



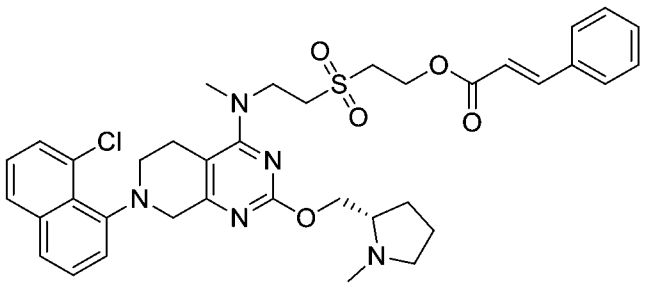
步驟 4：肉桂酸 2-((2-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙基)磺醯基)乙酯

【0772】　以與**實例 46 (方法 4-V)步驟 4** 類似之方式來進行酯偶合反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，10-50%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈無色油狀之肉桂酸 2-((2-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙基)磺醯基)乙酯(2.1 g，83.08%)。LCMS Rt = 0.657 分鐘，m/z = 397.2 [M + H]+。



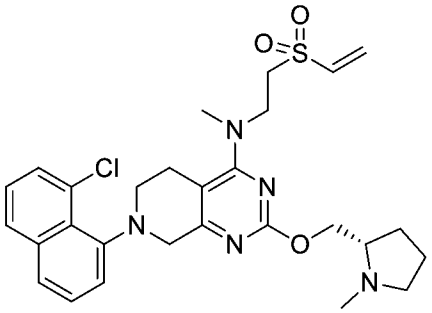
步驟 5：肉桂酸 2-((2-(甲基胺基)乙基)磺醯基)乙酯

【0773】　以與**實例 46 (方法 4-V)步驟 5** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。在真空中濃縮混合物，得到呈白色固體狀之肉桂酸 2-((2-(甲基胺基)乙基)磺醯基)乙酯(1.6 g，粗物質，鹽酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.423 分鐘，m/z = 297.1 [M + H]+。



步驟 6：肉桂酸(*S*)-2-((2-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)乙基)磺醯基)乙酯

【0774】 以與**實例 46 (方法 4-V)步驟 6** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 250*50mm*10 μm；移動相：(水(0.1% TFA)-ACN；B%：20%-50%，10 分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之肉桂酸(*S*)-2-((2-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)乙基)磺醯基)乙酯(700 mg，47.65%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.927 分鐘，m/z = 703.3 [M + H]+。

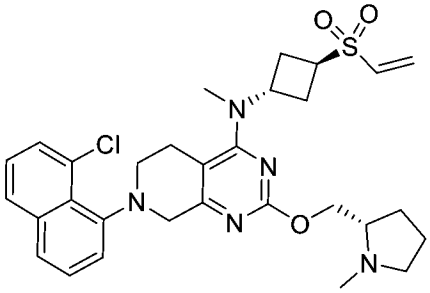


步驟 7：(*S*)-7-(8-氯萘-1-基)-*N*-甲基-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-*N*-(2-(乙烯基磺醯基)乙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺

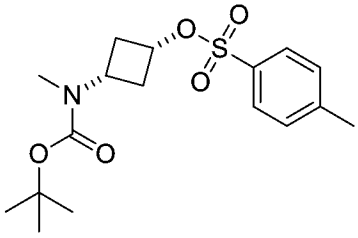
【0775】 以與**實例 46 (方法 4-V)步驟 7** 類似之方式來進行消除反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：(水(0.2% FA)-ACN；B%：10%-45%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(*S*)-7-(8-氯萘-1-基)-*N*-甲基-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-*N*-(2-(乙烯基磺醯基)乙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(112 mg，39.37%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 8.36 (s, 1H), 7.87 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.41

(br t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (br d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 3.9, 10.0, 16.4 Hz, 1H), 6.34 (br d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.20 (br d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.45 (td, J = 5.8, 11.5 Hz, 1H), 4.31 (br dd, J = 2.7, 10.9 Hz, 1H), 4.22 (br d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 2H), 3.73 (br d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.29 (br d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 3H), 3.13 - 2.99 (m, 3H), 2.72 - 2.51 (m, 5H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.92 - 1.71 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.117 分鐘，m/z = 555.2 [M + H]+。

【0776】　LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.117 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 555.2。



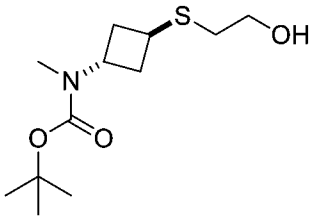
實例 48 (方法 5-V)：7-(8-氯萘-1-基)-*N*-甲基-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-*N*-((1*r*,3*S*)-3-(乙烯基磺醯基)環丁基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



步驟 1：4-甲基苯磺酸順-3-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)環丁酯

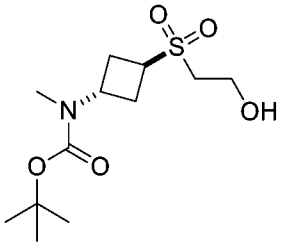
【0777】　以與**實例 46 (方法 4-V)步驟 1** 類似之方式，用(順-3-羥基環丁基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯替代(3-羥丙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯來進行醯化。在真空中濃縮粗產物，得到呈黃色油狀之 4-甲基苯磺酸順-3-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)環丁酯(1.7 g，89%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中：^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.86 - 7.76 (m, 2H), 7.38 (d, J=8.1 Hz, 2H), 4.52 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.59 - 2.51 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.34 - 2.23 (m, 2H), 1.45 (s,

9H)。LCMS Rt = 0.820 分鐘，m/z = 355.2 [M + H]+。



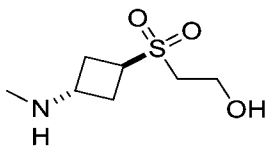
步驟 2：反-*N*-[3-(2-羥乙基硫烷基)環丁基]-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯

【0778】　以與**實例 46 (方法 4-V)步驟 2** 類似之方式來進行取代反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-10%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈無色油狀之反-*N*-[3-(2-羥乙基硫烷基)環丁基]-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯(1.1 g，93%)：^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.76 (br s, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 3H), 3.40 - 3.31 (m, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.71 - 2.67 (m, 2H), 2.58 - 2.54 (m, 2H), 2.18 - 2.11 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。LCMS Rt = 1.486 分鐘，m/z = 261.1 [M + H]+。



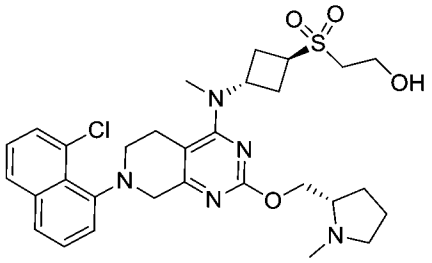
步驟 3：反-*N*-[3-(2-羥乙基磺醯基)環丁基]-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯

【0779】　以與**實例 46 (方法 4-V)步驟 3** 類似之方式來進行環氧化。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈無色油狀之反-*N*-[3-(2-羥乙基磺醯基)環丁基]-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯(400 mg，59.40%)：^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.52 (quin, J=8.6 Hz, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 3H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.13 - 3.09 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.72 - 2.68 (m, 3H), 2.32 (br s, 1H), 1.39 (s, 9H)。LCMS Rt = 0.580 分鐘，m/z = 293.1 [M + H]+。



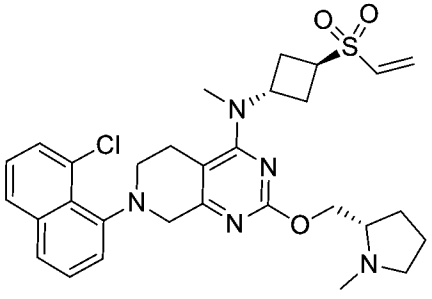
步驟 4：反-2-[3-(甲基胺基)環丁基]磺醯基乙醇

【0780】　以與**實例 46 (方法 4-V)步驟 5** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。在真空中濃縮混合物，得到呈白色固體狀之反-2-[3-(甲基胺基)環丁基]磺醯基乙醇(50 mg，98%，鹽酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.180 分鐘，m/z = 193.1 [M + H]+。



步驟 5：2-((反-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)環丁基)磺醯基)乙醇

【0781】　以與**實例 46 (方法 4-V)步驟 6** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 250*50mm*10 μm；移動相：(水(0.1% TFA)-ACN；B%：20%-50%，10 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀之 2-((反-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)環丁基)磺醯基)乙醇(250 mg，43.33%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.615 分鐘，m/z = 599.2 [M + H]+。

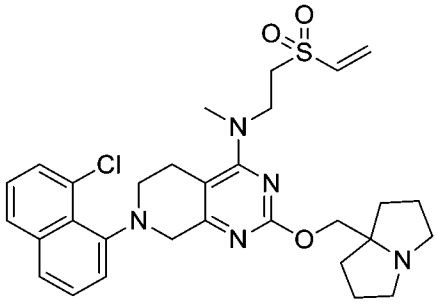


步驟 6：7-(8-氯萘-1-基)-*N*-甲基-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-*N*-((1*r*,3*S*)-3-(乙烯基磺醯基)環丁基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺

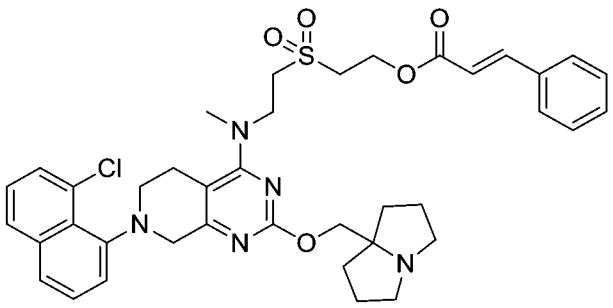
【0782】　在0°C下向2-((反-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)環丁基)磺醯基)乙醇(100 mg，140.02 μmol，三氟乙酸鹽)於二氯甲烷(2 mL)及三乙胺(70.84 mg，700.1 μmol)

中之溶液中添加甲烷磺醯氯(80.20 mg，700.1 μmol)。在 0°C下攪拌混合物 2 小時。在 0°C下用飽和水(0.5 ml)淬滅反應混合物且用 DCM (3 x 4 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：(水(0.2% FA)-ACN；B%：22%-52%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 7-(8-氯萘-1-基)-*N*-甲基-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-*N*-((*1r*,3*S*)-3-(乙烯基磺醯基)環丁基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(27.45 mg，29.01%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400MHz, 乙腈-d3) δ 7.88 (dd, J=1.0, 8.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 2H), 7.46 - 7.33 (m, 2H), 6.78 (dd, J=10.0, 16.6 Hz, 1H), 6.39 (d, J=16.6 Hz, 1H), 6.25 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.69 (quin, J=8.3 Hz, 1H), 4.37 (td, J=5.8, 11.4 Hz, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 2H), 3.75 (d, J=17.4 Hz, 1H), 3.65 (tt, J=4.3, 8.8 Hz, 1H), 3.56 (br d, J=11.3 Hz, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 2H), 3.16 - 3.02 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.72 - 2.69 (m, 2H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 1H)。LCMS Rt = 2.149 分鐘，m/z = 581.2 [M + H]+。

【0783】　LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.149 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 581.2

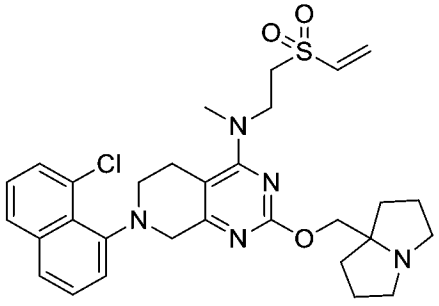


實例 49 (方法 4-V2)：7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1*H*-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-*N*-甲基-*N*-(2-(乙烯基磺醯基)乙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



步驟 1 :肉桂酸 2-((2-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1*H*-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)乙基)磺醯基)乙酯

【0784】 以與**實例 46 (方法 4-V)步驟 6** 類似之方式，用三氟甲烷磺酸 7-(8-氯萘-1-基)-2-((四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基酯替代三氟甲烷磺酸(*S*)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基酯且用肉桂酸 2-((2-(甲基胺基)乙基)磺醯基)乙酯(參見**實例 47 步驟 5**)替代肉桂酸 2-((3-(甲基胺基)丙基)磺醯基)乙酯來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 150*30mm*5μm；移動相：(水(TFA)-ACN；B%：15%-55%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之肉桂酸 2-((2-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1*H*-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)乙基)磺醯基)乙酯(65 mg，20.76%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 1.792 分鐘，m/z = 729.3 [M + H]+。

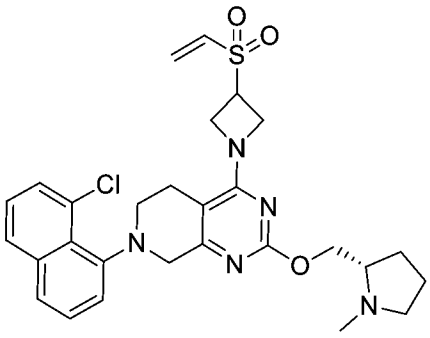


步驟 2：7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1*H*-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-*N*-甲基-*N*-(2-(乙烯基磺醯基)乙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺

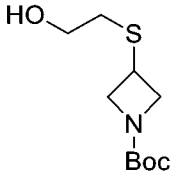
【0785】 以與**實例 46 (方法 4-V)步驟 7** 類似之方式來進行消除反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：[水(FA)-ACN]；B%：

15%-45%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之 7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1*H*-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-*N*-甲基-*N*-(2-(乙烯基磺醯基)乙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(5 mg，17.20%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400MHz, 乙腈-d3) δ 7.89 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.54 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.35 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.84 (m, 1H), 6.37 (d, J=16.6 Hz, 1H), 6.22 (d, J=9.9 Hz, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 2H), 4.24 (br d, J=17.1 Hz, 1H), 4.05 - 3.82 (m, 2H), 3.75 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 3.50 - 3.35 (m, 3H), 3.33 - 3.17 (m, 4H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 3.02 - 2.84 (m, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 2.06 - 1.99 (m, 4H), 1.87 (br dd, J=6.5, 12.7 Hz, 2H)。LCMS Rt = 2.135 分鐘，m/z = 581.2 [M + H]+。

【0786】　LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.135 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 581.2。



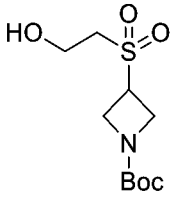
實例 50 (方法 5-V1)：(*S*)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(3-(乙烯基磺醯基)氮雜環丁烷-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶



步驟 1：3-((2-羥乙基)硫基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

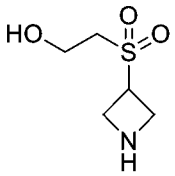
【0787】　以與**實例 48 (方法 5-V)步驟 2** 類似之方式，用 3-碘氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯替代 4-甲基苯磺酸 3-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙酯來進行取代

反應。在真空中濃縮粗產物，得到呈無色油狀之 3-((2-羥乙基)硫基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(2.8 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.27-4.23 (m, 2H), 3.80-3.75 (m, 2H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。



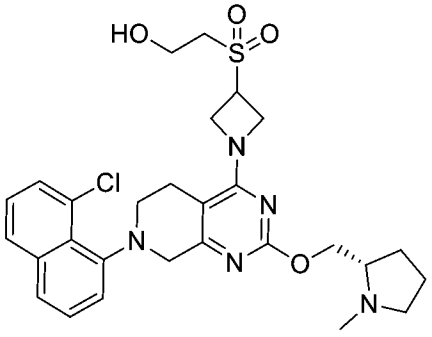
步驟 2：3-((2-羥乙基)磺醯基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

【0788】　以與**實例 48 (方法 5-V)步驟 3** 類似之方式來進行環氧化。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-10%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈無色油狀之 3-((2-羥乙基)磺醯基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(250 mg，19.79%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.31-4.29 (m, 2H), 4.17-4.09 (m, 4H), 3.20-3.18 (m, 2H), 2.51-2.48 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)。



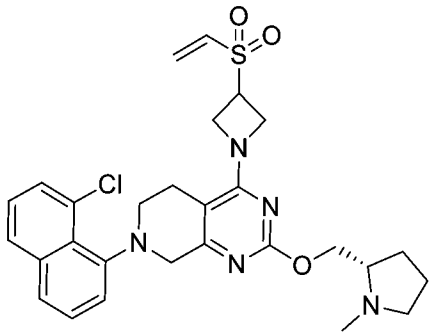
步驟 3：2-(氮雜環丁烷-3-基磺醯基)乙醇

【0789】　以與**實例 48 (方法 5-V)步驟 4** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈無色油狀之 2-(氮雜環丁烷-3-基磺醯基)乙醇(120 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.450 分鐘，m/z = 165.1 [M + H]+。



步驟 4：(*S*)-2-((1-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)氮雜環丁烷-3-基)磺醯基)乙醇

【0790】 以與**實例 48 (方法 5-V)步驟 5** 類似之方式來進行取代反應。在真空中濃縮粗產物，得到呈淡黃色油狀之(*S*)-2-((1-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)氮雜環丁烷-3-基)磺醯基)乙醇(120 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.680 分鐘，m/z = 571.2 [M + H]+。

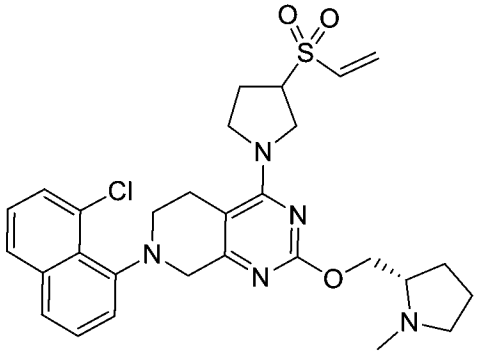


步驟 5：(*S*)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(3-(乙烯基磺醯基)氮雜環丁烷-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶

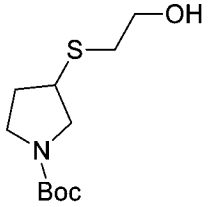
【0791】 以與**實例 48 (方法 5-V)步驟 6** 類似之方式來進行消除反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm；移動相：(水(NH_4HCO_3)-ACN；B%：45%-75%，10 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(*S*)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(3-(乙烯基磺醯基)氮雜環丁烷-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶(11.7 mg，11.52%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.85 - 7.83 (d, J = 8.4, 1H), 7.68 - 7.66 (m, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 6.47-6.43 (d, J = 16.4, 1H), 6.32-6.29 (d, J = 10, 1H), 4.55 - 4.51 (m, 2H), 4.49 - 4.45 (m, 1H), 4.37 - 4.34 (m, 1H), 4.25 - 4.21 (m, 1H), 4.12-4.07 (m, 3H), 3.73 - 3.69 (m, 1H), 3.51 - 3.47 (m, 1H), 3.11 - 3.08 (m, 2H), 2.95 - 2.91 (m, 1H),2.55-2.45 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.27 - 2.25 (m, 1H),1.71-1.67 (m, 4H)。LCMS Rt = 3.115 分鐘，m/z =

553.2 [M + H]+。

【0792】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.115 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 553.2。

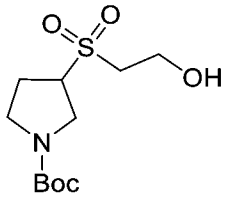


實例 51 (方法 5-V2)：7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(3-(乙烯基磺醯基)吡咯啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶



步驟 1：3-((2-羥乙基)硫基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

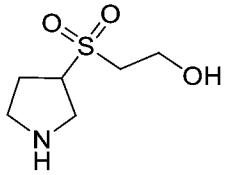
【0793】 以與**實例 48 (方法 5-V)步驟 2** 類似之方式，用 3-碘吡咯啶-1-甲酸三級丁酯替代 4-甲基苯磺酸 3-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙酯來進行取代反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈無色油狀之 3-((2-羥乙基)硫基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(500 mg，60.06%)。LCMS Rt = 0.720 分鐘，m/z = 247.1 [M + H]+。



步驟 2：3-((2-羥乙基)磺醯基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

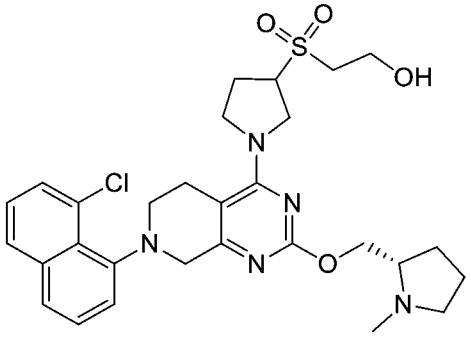
【0794】 以與**實例 48 (方法 5-V)步驟 3** 類似之方式來進行環氧化。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈無色油狀

之 3-((2-羥乙基)磺醯基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(500 mg，49.19%)。LCMS Rt = 0.620 分鐘，m/z = 279.1 [M + H]+。



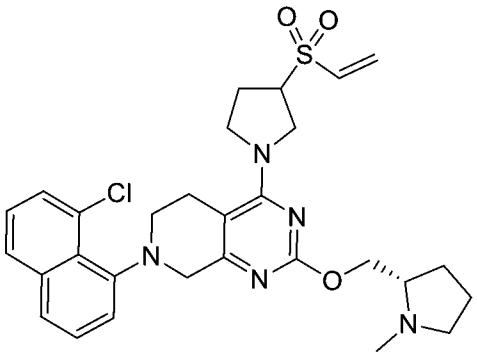
步驟 3：2-(吡咯啶-3-基磺醯基)乙醇

【0795】　以與**實例 48 (方法 5-V)步驟 4** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之 2-(吡咯啶-3-基磺醯基)乙醇(400 mg，粗物質，鹽酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中：^{1}H NMR (400 MHz, 氧化氘) δ 4.52 (br t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 2H), 3.85 - 3.68 (m, 4H), 3.45 - 3.40 (m, 1H), 2.54 - 2.49 (m, 2H)。



步驟 4：2-((1-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)吡咯啶-3-基)磺醯基)乙醇

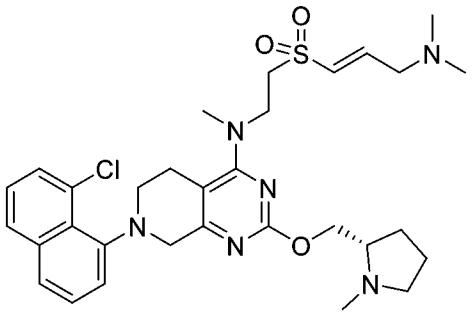
【0796】　以與**實例 48 (方法 5-V)步驟 5** 類似之方式來進行取代。在真空中濃縮粗產物，得到呈黃色膠狀之 2-((1-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)吡咯啶-3-基)磺醯基)乙醇(180 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 1.310 分鐘，m/z = 585.2 [M + H]$^+$。



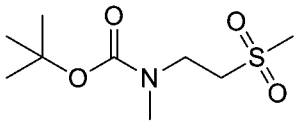
步驟 5：7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(3-(乙烯基磺醯基)吡咯啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶

【0797】 以與**實例 48 (方法 5-V)步驟 6** 類似之方式來進行消除反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 150*30mm*5μm；移動相：(水(FA)-ACN；B%：13%-43%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈棕色膠狀之 7-(8-氯萘-1-基)-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-(3-(乙烯基磺醯基)吡咯啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶(60 mg，30.61%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 8.23 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 1.1, 8.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 1.2, 7.3 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.31 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 6.2, 10.0, 16.5 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 3.9, 16.6 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 2.7, 10.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 2H), 4.02 - 3.68 (m, 6H), 3.57 - 3.49 (m, 1H), 3.33 - 3.25 (m, 1H), 3.17 - 3.05 (m, 2H), 2.78 (br s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.40 - 2.28 (m, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.80 - 1.74 (m, 2H)。LCMS Rt = 2.082 分鐘，m/z = 567.2 [M + H]+。

【0798】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.082 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 567.2。

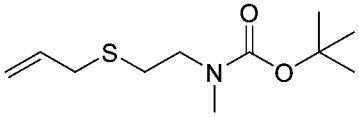


實例 52 (方法 6-V)：(*S*,*E*)-7-(8-氯萘-1-基)-*N*-(2-((3-(二甲基胺基)丙-1-烯-1-基)磺醯基)乙基)-*N*-甲基-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



步驟 1：*N*-甲基-*N*-(2-甲基磺醯基乙基)胺基甲酸三級丁酯

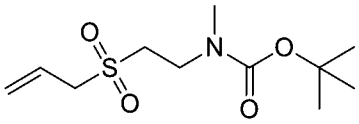
【0799】 在 0°C下向 *N*-(2-羥乙基)-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯(20 g，114.14 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中添加三乙胺(23.10 g，228.28 mmol)及甲基磺醯基甲烷磺酸酯(39.77 g，228.28 mmol)。在 0°C下攪拌混合物 1 小時。用飽和碳酸氫鈉溶液(100 mL)淬滅反應混合物且用二氯甲烷(3 x 50 ml)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈棕色油狀之 *N*-甲基-*N*-(2-甲基磺醯基乙基)胺基甲酸三級丁酯(22.2 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。



步驟 2：(2-(烯丙硫基)乙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯

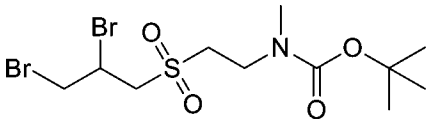
【0800】 向 *N*-甲基-*N*-(2-甲基磺醯基乙基)胺基甲酸三級丁酯(22.2 g，93.42 mmol)於甲苯(100 mL)中之溶液中添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(42.67 g，280.26 mmol)及丙-2-烯-1-硫醇(7.62 g，102.76 mmol)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。用水(100 mL)淬滅反應混合物且用二氯甲烷(3 x 50 ml)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100% 乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈黑色油狀之(2-(烯丙硫基)乙基)(甲基)

胺基甲酸三級丁酯(16 g，74.03%)。LCMS Rt = 0.715 分鐘，m/z = 231.1 [M + H]+。



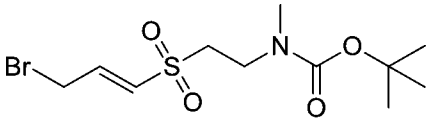
步驟 3：*N*-(2-烯丙基磺醯基乙基)-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯

【0801】 在-10°C下向(2-(烯丙硫基)乙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(11 g，47.55 mmol)於水(10 mL)及乙腈(10 mL)中之溶液中添加 Oxone® (64.71 g，105.25 mmol)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黑色油狀之 *N*-(2-烯丙基磺醯基乙基)-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯(10 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.671 分鐘，m/z = 263.1 [M + H]+。



步驟 4：*N*-[2-(2,3-二溴丙基磺醯基)乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯

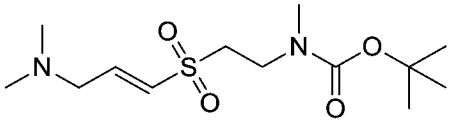
【0802】 在 0°C下向 *N*-(2-烯丙基磺醯基乙基)-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯(2 g，7.59 mmol)於三氯甲烷(20 mL)中之溶液中添加溴(1.82 g，11.39 mmol)。在 0°C下攪拌混合物 0.5 小時。在真空中濃縮混合物，得到呈黃色油狀之 *N*-[2-(2,3-二溴丙基磺醯基)乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯(3 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.729 分鐘，m/z = 321.0/323.0 [M + H]+。



步驟 5：*N*-[2-[(*E*)-3-溴丙-1-烯基]磺醯基乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯

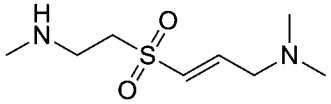
【0803】 向 *N*-[2-(2,3-二溴丙基磺醯基)乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯(3 g，7.09 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加三乙胺(1.43 g，14.18 mmol)。在 0°C下攪拌混合物 1 小時。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用二氯甲烷(2 x 20 mL)萃取。用鹽水(15 mL)洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之 *N*-[2-[(*E*)-3-溴丙-1-烯基]磺醯基乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯(1.8

g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.699 分鐘，m/z = 341.0/343.0 [M + H]+。



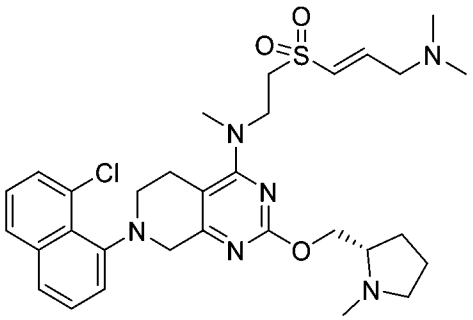
步驟 6：*N*-[2-[(*E*)-3-(二甲基胺基)丙-1-烯基]磺醯基乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯

【0804】 向 *N*-[2-[(*E*)-3-溴丙-1-烯基]磺醯基乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯(2.5 g，7.30 mmol)及 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(1.89 g，14.61 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中添加 *N*-甲基甲胺(1.65 g，14.61 mmol，40%純度)。在 0°C下攪拌混合物 2 小時。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之 *N*-[2-[(*E*)-3-(二甲基胺基)丙-1-烯基]磺醯基乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯(2 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.01 - 6.82 (m, 1H), 6.53 (br d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.66 - 3.59 (m, 2H), 3.37-3.32 (m, 2H), 3.18 - 3.13 (m, 2H), 2.92 - 2.89 (m, 3H), 2.28 (s, 6H), 1.46 (s, 9H)。LCMS Rt = 0.483 分鐘，m/z = 306.2 [M + H]+。



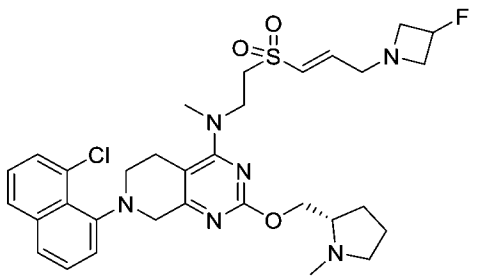
步驟 7：(*E*)-*N*,*N*-二甲基-3-[2-(甲基胺基)乙基磺醯基]丙-2-烯-1-胺

【0805】 向 *N*-[2-[(*E*)-3-(二甲基胺基)丙-1-烯基]磺醯基乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯(500 mg，1.63 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(1 mL，13.51 mmol)。在 25°C下攪拌混合物 0.5 小時。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(*E*)-*N*,*N*-二甲基-3-[2-(甲基胺基)乙基磺醯基]丙-2-烯-1-胺(400 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.184 分鐘，m/z = 206.1 [M + H]+。

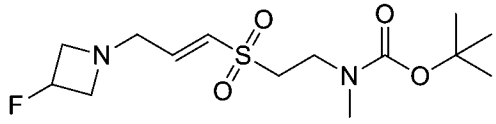


【0806】 **步驟 8：(*S,E*)-7-(8-氯萘-1-基)-*N*-(2-((3-(二甲基胺基)丙-1-烯-1-基)磺醯基)乙基)-*N*-甲基-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺** 以與**實例 1 (方法 1-A)步驟 4** 類似之方式，用(*E*)-*N,N*-二甲基-3-((2-(甲基胺基)乙基)磺醯基)丙-2-烯-1-胺替代(2-(甲基胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯且用三氟甲烷磺酸(*S*)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基酯替代三氟甲烷磺酸(*S*)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基酯來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 200*40mm*10μm；移動相：(水(FA) - 乙腈；B%：1%-30%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀之(*S,E*)-7-(8-氯萘-1-基)-*N*-(2-((3-(二甲基胺基)丙-1-烯-1-基)磺醯基)乙基)-N-甲基-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(54.59 mg，10.56%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 8.26 (br s, 1H), 7.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.79 (td, J = 5.5, 15.2 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 1.4, 15.3 Hz, 1H), 4.42 (br dd, J = 5.5, 11.3 Hz, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.20 (br d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.94 - 3.79 (m, 2H), 3.72 (br d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.60 - 3.36 (m, 4H), 3.34 - 3.19 (m, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.14 - 3.03 (m, 3H), 2.57 (br s, 5H), 2.22 (s, 5H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 1.91 - 1.73 (m, 3H)。LCMS Rt = 1.926 分鐘，m/z = 612.3 [M + H]+。

【0807】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 1.926 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 612.3。

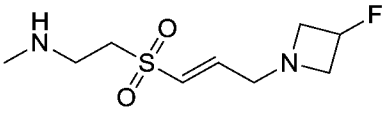


實例 53 (方法 6-V1)：7-(8-氯-1-萘基)-*N*-[2-[(*E*)-3-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)丙-1-烯基]磺醯基乙基]-*N*-甲基-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



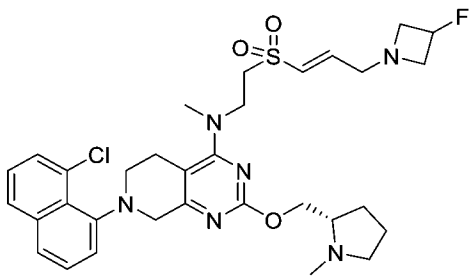
步驟 1：*N*-[2-[(*E*)-3-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)丙-1-烯基]磺醯基乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯

【0808】 以與**實例 52 (方法 6-V)步驟 6** 類似之方式，用 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽替代 *N*-甲基甲胺來進行取代反應。在真空中濃縮粗產物，得到呈無色膠狀之 *N*-[2-[(*E*)-3-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)丙-1-烯基]磺醯基乙基]-*N*-甲基-胺基甲酸三級丁酯(200 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.788 分鐘，m/z = 336.2 [M + H]+。



步驟 2：2-[(*E*)-3-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)丙-1-烯基]磺醯基-*N*-甲基-乙胺

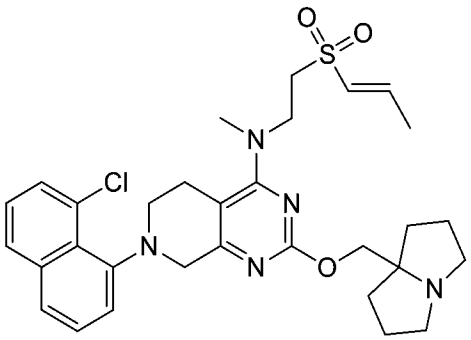
【0809】 以與**實例 52 (方法 6-V)步驟 7** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈淡黃色膠狀之 2-[(*E*)-3-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)丙-1-烯基]磺醯基-*N*-甲基-乙胺(200 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.529 分鐘，m/z = 236.1 [M + H]+。



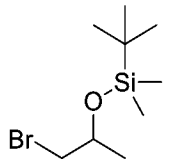
步驟 3：7-(8-氯-1-萘基)-*N*-[2-[(*E*)-3-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)丙-1-烯基]磺醯基乙基]-*N*-甲基-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺

【0810】 以與**實例 52 (方法 6-V)步驟 8** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm；移動相：[水(碳酸氫鈉)-乙腈]；B%：55%-75%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀之 7-(8-氯-1-萘基)-*N*-[2-[(*E*)-3-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)丙-1-烯基]磺醯基乙基]-*N*-甲基-2-[[(2*S*)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲氧基]-6,8-二氫-5*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(7.26 mg，13.31%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.89 - 7.80 (m, 1 H), 7.68 (d, J=8.00 Hz, 1 H), 7.58 - 7.45 (m, 2 H), 7.43 - 7.36 (m, 1 H), 7.35 - 7.29 (m, 1 H), 6.79 - 6.66 (m, 1 H), 6.59 - 6.46 (m, 1 H), 5.25 - 4.95 (m, 1 H), 4.43 - 4.31 (m, 1 H), 4.26 - 4.11 (m, 2 H), 3.92 (ddt, J=14.15, 8.74, 5.44, 5.44 Hz, 1 H), 3.84 - 3.75 (m, 1 H), 3.74 - 3.67 (m, 1 H), 3.66 - 3.56 (m, 2 H), 3.55 - 3.43 (m, 2 H), 3.37 (dt, J=8.57, 5.35 Hz, 1 H), 3.31 (br dd, J=4.32, 1.81 Hz, 1 H), 3.24 - 3.16 (m, 3 H), 3.15 - 3.12 (m, 2 H), 3.11 - 3.01 (m, 2 H), 2.79 - 2.60 (m, 3 H), 2.48 - 2.41 (m, 3 H), 2.40 - 2.25 (m, 2 H), 2.06 - 1.99 (m, 1 H), 1.84 - 1.63 (m, 3 H)。LCMS Rt = 3.527 分鐘，m/z = 642.3 [M + H]+。

【0811】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.527 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 642.3。

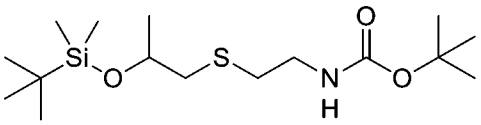


實例 54 (方法 5-V3)：(*E*)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1*H*-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-*N*-甲基-*N*-(2-(丙-1-烯-1-基磺醯基)乙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



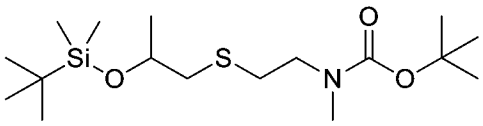
步驟 1：((1-溴丙-2-基)氧基)(三級丁基)二甲基矽烷

【0812】 向 1-溴丙-2-醇(7 g，50.36 mmol)於二氯甲烷(60 mL)中之溶液中添加三級丁基氯二甲基矽烷(9.11 g，60.44 mmol)及咪唑(4.11 g，60.44 mmol)。在 20°C 下攪拌混合物 12 小時。在真空中濃縮反應混合物，得到呈無色油狀之((1-溴丙-2-基)氧基)(三級丁基)二甲基矽烷(12.75 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。



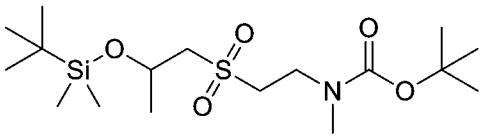
步驟 2：(2-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)硫基)乙基)胺基甲酸三級丁酯

【0813】 以與**實例 46 (方法 4-V)步驟 2** 類似之方式，用((1-溴丙-2-基)氧基)(三級丁基)二甲基矽烷替代 4-甲基苯磺酸 3-((三級丁氧基羰基)(甲基)胺基)丙酯來進行取代反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈白色固體狀之(2-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)硫基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(12 g，68.2%)：^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.92 (br s, 1H), 3.91 (q, J=5.9 Hz, 1H), 3.29 (br s, 2H), 2.65 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.61 - 2.46 (m, 1H), 1.72 - 1.53 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.20 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (d, J=5.0 Hz, 6H)。



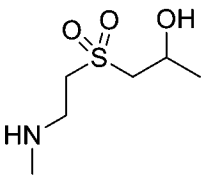
步驟 3：(2-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)硫基)乙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯

【0814】 在 0°C下向(2-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)硫基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(3 g，8.58 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醛(20 mL)中之溶液中添加碘甲烷(3.65 g，25.74 mmol)及氫化鈉(1.03 g，25.74 mmol，60%純度)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。在 0°C下用飽和氯化銨(20 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，5-80%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈黃色油狀之(2-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)硫基)乙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(2 g，64.1%)：^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 2.80 (s, 3H), 2.73 (br s, 1H), 2.57 (br d, J=6.1 Hz, 2H), 2.54 - 2.41 (m, 2H), 1.69 - 1.50 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.13 (br d, J=6.0 Hz, 3H), 0.81 (s, 9H)、-0.01 (br d, J=5.3 Hz, 6H)。



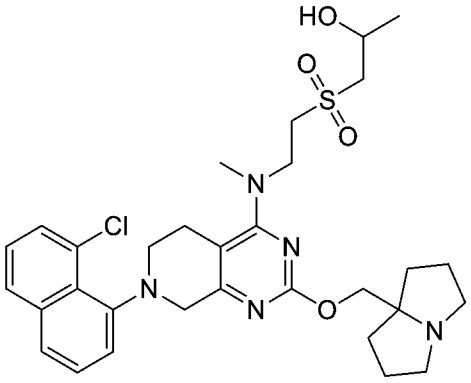
步驟 4：(2-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)磺醯基)乙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯

【0815】 以與**實例 48 (方法 5-V)步驟 3** 類似之方式來進行環氧化。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(2-((2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙基)磺醯基)乙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(1.2 g，55.15%)：^{1}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.39 - 4.30 (m, 1H), 3.56 (br t, J=6.5 Hz, 2H), 3.15 (br s, 2H), 2.87 - 2.81 (m, 2H), 2.80 - 2.74 (m, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.18 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.77 (s, 9H), 0.04 -0.05 (m, 6H)。



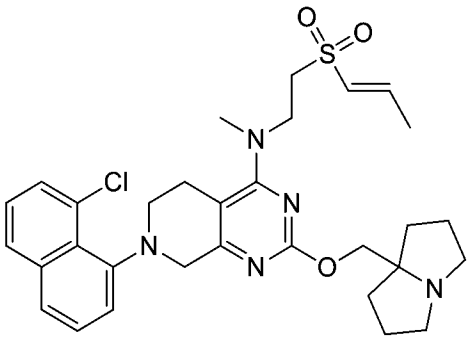
步驟 5：1-((2-(甲基胺基)乙基)磺醯基)丙-2-醇

【0816】　以與**實例 48 (方法 5-V)步驟 4** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。將反應混合物在真空中濃縮至乾，得到呈黃色油狀之 1-((2-(甲基胺基)乙基)磺醯基)丙-2-醇(180 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.175 分鐘，m/z = 181.1 [M + H]+。



步驟 6 :1-((2-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1*H*-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)乙基)磺醯基)丙-2-醇

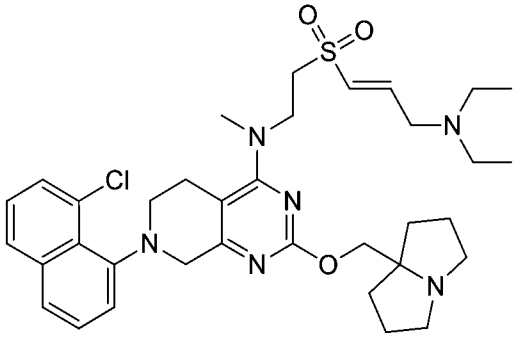
【0817】　以與**實例 48 (方法 5-V)步驟 5** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 150*30mm*5μm；移動相：(水(三氟乙酸)-乙腈；B%：25%-65%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀之 1-((2-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1*H*-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)乙基)磺醯基)丙-2-醇(50 mg，20.02%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 2.136 分鐘，m/z = 613.3 [M + H]+。



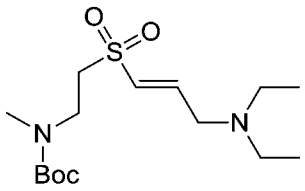
步驟 7：(*E*)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1*H*-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-*N*-甲基-*N*-(2-(丙-1-烯-1-基磺醯基)乙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺

【0818】 以與**實例 48 (方法 5-V)步驟 6** 類似之方式來進行消除。首先藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3μm；移動相：(水(甲酸) - 乙腈；B%：10%-40%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀之(*E*)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1*H*-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-*N*-甲基-*N*-(2-(丙-1-烯-1-基磺醯基)乙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(8.93 mg，18.72%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400MHz, 乙腈-d3) δ 8.35 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.35 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.92 - 6.80 (m, 1H), 6.48 (dd, J=1.6, 15.0 Hz, 1H), 4.23 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.17 - 4.13 (m, 2H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.75 (d, J=17.4 Hz, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 3.26 - 3.22 (m, 1H), 3.18 - 3.17 (m, 3H), 3.13 - 3.08 (m, 1H), 2.80 - 2.74 (m, 2H), 2.68 (br d, J=15.3 Hz, 2H), 2.42 (br s, 1H), 2.06 - 2.01 (m, 2H), 1.96 - 1.93 (m, 3H), 1.93 (d, J=1.6 Hz, 2H), 1.91 - 1.85 (m, 2H), 1.78 - 1.71 (m, 2H)。LCMS Rt = 2.144 分鐘，m/z = 595.2 [M + H]+。

【0819】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.144 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 595.2。

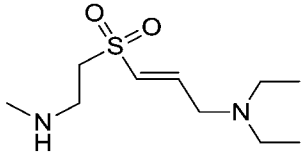


實例 55 (方法 6-V2)：(*E*)-7-(8-氯萘-1-基)-*N*-(2-((3-(二乙基胺基)丙-1-烯-1-基)磺醯基)乙基)-2-((六氫-1*H*-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-*N*-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



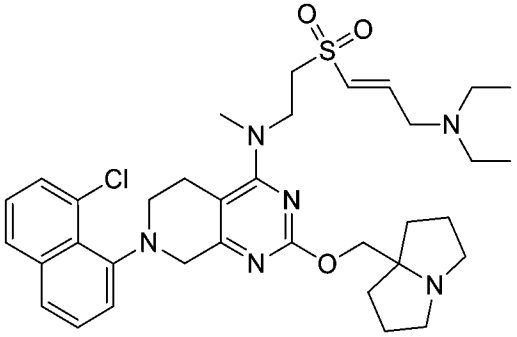
步驟 1：(*E*)-(2-((3-(二乙基胺基)丙-1-烯-1-基)磺醯基)乙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯

【0820】　以與**實例 52 (方法 6-V)步驟 6** 類似之方式，用 N-乙基乙胺替代 N-甲基甲胺來進行取代。在真空中濃縮粗產物，得到呈黃色膠狀之(*E*)-(2-((3-(二乙基胺基)丙-1-烯-1-基)磺醯基)乙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(100 mg，粗物質)。LCMS Rt = 0.833 分鐘，m/z = 334.2 [M + H]+。



步驟 2：(*E*)-*N*,*N*-二乙基-3-((2-(甲基胺基)乙基)磺醯基)丙-2-烯-1-胺

【0821】　以與**實例 52 (方法 6-V)步驟 7** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。將混合物在真空中濃縮至乾，得到呈棕色膠狀之(*E*)-*N*,*N*-二乙基-3-[2-(甲基胺基)乙基磺醯基]丙-2-烯-1-胺(100 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.581 分鐘，m/z = 234.1 [M + H]+。

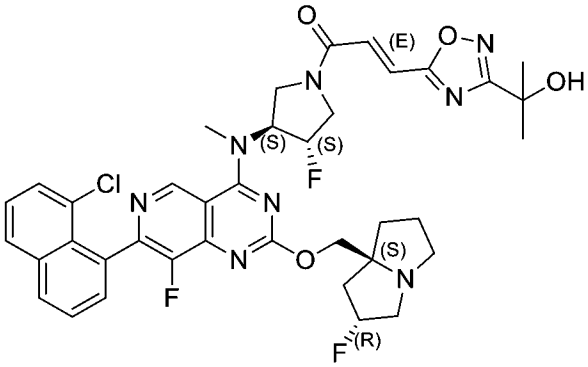


步驟 3：(*E*)-7-(8-氯萘-1-基)-*N*-(2-((3-(二乙基胺基)丙-1-烯-1-基)磺醯基)乙基)-2-((六氫-1*H*-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-*N*-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺

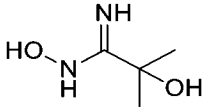
【0822】　以與**實例 52 (方法 6-V)步驟 8** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆

相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm；移動相：(水(碳酸氫銨)-乙腈]；B%：40%-70%，10 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀之(*E*)-7-(8-氯萘-1-基)-*N*-(2-((3-(二乙基胺基)丙-1-烯-1-基)磺醯基)乙基)-2-((六氫-1*H*-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-*N*-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(8.64 mg，13.8%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.82 (td, J = 5.3, 15.1 Hz, 1H), 6.66 - 6.56 (m, 1H), 4.20 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.79 (ddd, J = 5.7, 8.7, 14.2 Hz, 1H), 3.71 (br d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.54 - 3.43 (m, 2H), 3.40 - 3.31 (m, 1H), 3.27 - 3.15 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 3.08 - 3.04 (m, 1H), 3.00 - 2.93 (m, 2H), 2.65 - 2.58 (m, 2H), 2.51 - 2.43 (m, 4H), 1.87 - 1.72 (m, 6H), 1.59 (td, J = 7.2, 12.1 Hz, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。LCMS Rt = 2.964 分鐘，m/z = 666.3 [M + H]+。

【0823】　LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.964 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 666.3。



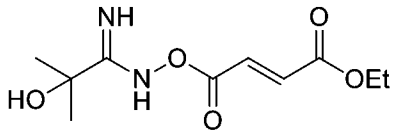
實例 56 (方法 1)：(E)-1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：N,2-二羥基-2-甲基丙脒

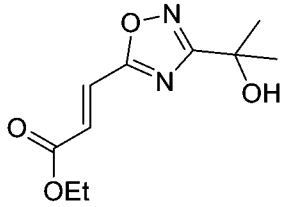
【0824】　以與**方法#1 步驟 1** 類似之方式來形成羥基脒。藉由管柱層析(矽膠，

100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之 N,2-二羥基-2-甲基丙脒(2.2 g，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.351 分鐘，m/z = 118.1 $[M + H]^+$。



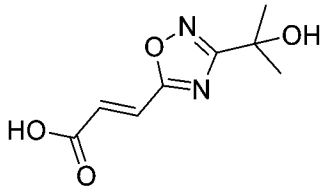
步驟 3：(E)-4-((2-羥基-2-甲基丙脒基)氧基)-4-側氧基丁-2-烯酸乙酯

【0825】　以與**方法#1 步驟 2** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之(E)-4-((2-羥基-2-甲基丙脒基)氧基)-4-側氧基丁-2-烯酸乙酯(2.2 g，49.89%)。LCMS Rt = 0.552 分鐘，m/z = 244.1 $[M + H]^+$。



步驟 4：(E)-3-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯

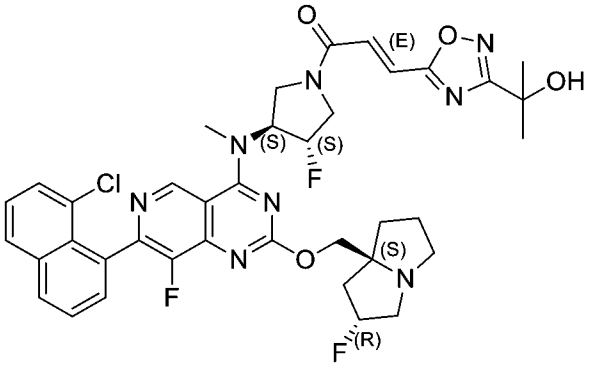
【0826】　以與**方法#1 步驟 3** 類似之方式來進行環化反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之(E)-3-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯(350 mg，40%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.41 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.31 - 4.17 (m, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 6H), 1.34 - 1.23 (m, 3H)。LCMS Rt = 0.590 分鐘，m/z = 226.1 $[M + H]^+$。



步驟 5：(E)-3-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸

【0827】　以與**方法#1 步驟 4** 類似之方式來進行水解反應。在真空中濃縮粗產

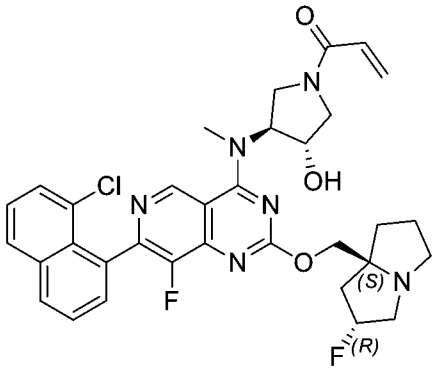
物，得到呈白色固體狀之(E)-3-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸(180 mg，55.94%)。LCMS Rt = 0.467 分鐘，m/z = 198.1 $[M + H]^+$。



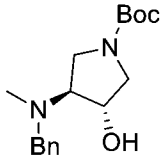
步驟 6：(E)-1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【0828】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化粗物質，得到呈黃色固體狀之(E)-1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(25.3 mg，22.65%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.27 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 1.1, 8.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 5.80 - 5.54 (m, 1H), 5.41 - 5.13 (m, 2H), 4.52 - 4.33 (m, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 3H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.96 - 3.80 (m, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 3H), 3.23 - 3.05 (m, 3H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 3H), 1.93 - 1.80 (m, 3H), 1.61 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。LCMS Rt = 2.418 分鐘，m/z = 762.3 [M + H]+。

【0829】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.418 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 762.3。

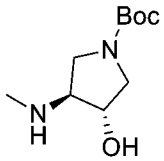


實例 57 (方法 6)：1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-羥基吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



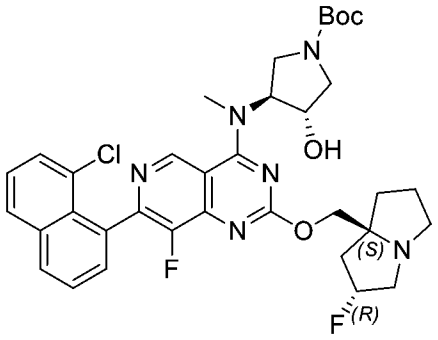
步驟 1：(3S,4S)-3-(苯甲基(甲基)胺基)-4-羥基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0830】 以與**方法#6 步驟 1** 類似之方式來進行還原胺化。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(3S,4S)-3-(苯甲基(甲基)胺基)-4-羥基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.2 g，76.43%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) 7.42 - 7.21 (m, 5H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 3.84 - 3.60 (m, 4H), 3.46 - 3.06 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)。



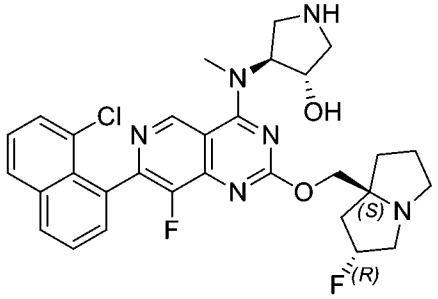
步驟 2：(3S,4S)-3-羥基-4-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0831】 以與**方法#6 步驟 6** 類似之方式來進行 Bn 基團之去保護。將混合物在真空中濃縮至乾，得到呈無色油狀之(3S,4S)-3-羥基-4-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.4 g，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。



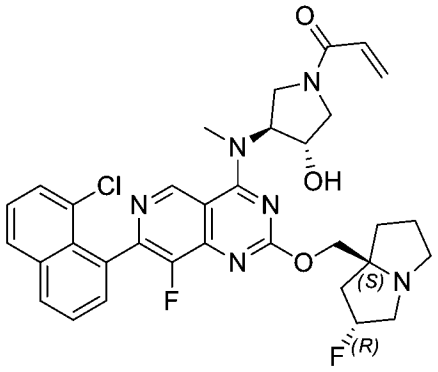
步驟 3：(3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-羥基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0832】 以與**方法#1 步驟 8** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 250*50mm*10 um；移動相：[水(三氟乙酸)-乙腈]；B%：20%-50%，10 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-羥基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(170 mg，26.80%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt =1.479 分鐘，m/z = 680.3 $[M + H]^+$。



步驟 4：(3S,4S)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-3-醇

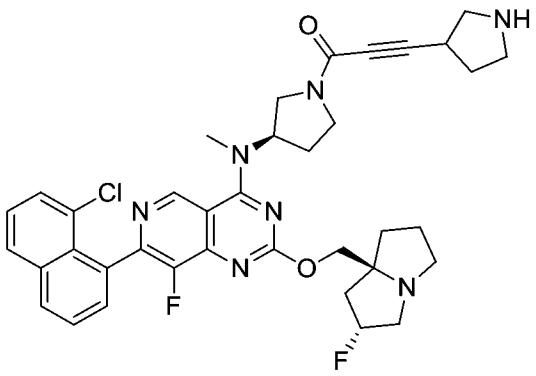
【0833】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行去 Boc 保護反應。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(3S,4S)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-3-醇(10 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.573 分鐘，m/z = 580.2 $[M + H]^+$。



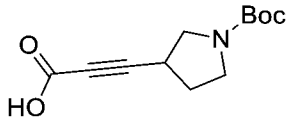
步驟 5：1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-羥基吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【0834】 以與**方法#6 步驟 13** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-羥基吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(15.02 mg，19.66%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.28 (dd, *J* = 2.5, 11.8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.58 (m, 3H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 6.61 - 6.52 (m, 1H), 6.26 (br d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.73 - 5.68 (m, 1H), 5.35 (br s, 1H), 4.73 - 4.64 (m, 1H), 4.26 - 4.22 (m, 1H), 4.19 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 4.02 - 4.01 (m, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 1H), 3.76 - 3.51 (m, 1H), 3.46 - 3.42 (m, 3H), 3.29 - 3.12 (m, 3H), 3.10 (s, 1H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.24 - 2.18 (m, 1H), 2.15 - 2.12 (m, 1H), 2.07 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.783 分鐘，m/z = 634.2 $[M + H]^+$。

【0835】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.783 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 634.2。

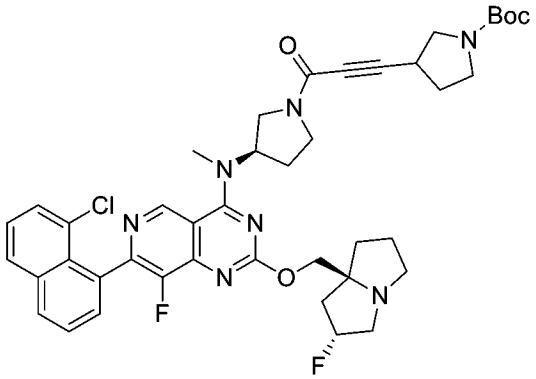


實例 58 (方法 7)：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(吡咯啶-3-基)丙-2-炔-1-酮



步驟 1：3-(1-(三級丁氧基羰基)吡咯啶-3-基)丙炔酸

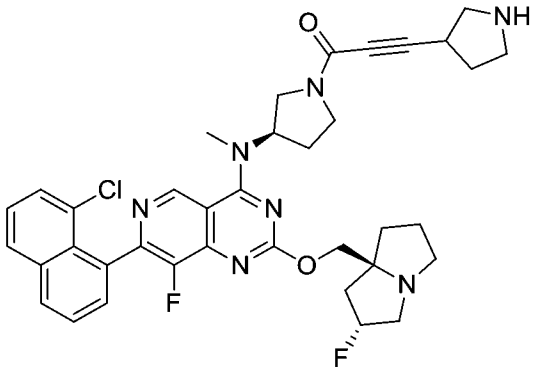
【0836】 以與**方法#7 步驟 1** 類似之方式來進行羰基化反應。在真空中濃縮混合物，得到呈黃色油狀之 3-(1-(三級丁氧基羰基)吡咯啶-3-基)丙炔酸(430 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。



步驟 2：3-(3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-炔-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0837】 以與**方法#7 步驟 2** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3um；移動相：[水(三氟乙酸)-乙腈]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化粗物質，得到呈白色固體狀之 3-(3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-

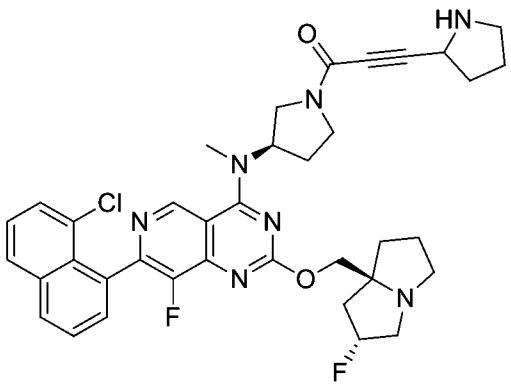
基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-炔-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(130 mg，29.73%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.768 分鐘，m/z = 785.3 $[M + H]^+$。



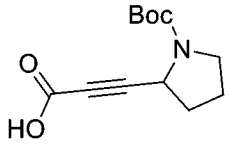
步驟 3：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(吡咯啶-3-基)丙-2-炔-1-酮

【0838】 以與**方法#7 步驟 3** 類似之方式來進行去 Boc 保護反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um；移動相：[水(甲酸)-乙腈]；B%：1%-35%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(吡咯啶-3-基)丙-2-炔-1-酮(8.51 mg，8.72%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.24 (br d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.38 - 8.02 (m, 3H), 7.78 - 7.53 (m, 4H), 5.39 - 5.19 (m, 2H), 4.21 - 4.04 (m, 4H), 3.95 - 3.77 (m, 2H), 3.73 - 3.60 (m, 2H), 3.48 - 3.38 (m, 4H), 3.32 - 3.23 (m, 1H), 3.10 (br d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.02 (br s, 1H), 2.84 (br d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.32 (br s, 2H), 2.17 - 1.99 (m, 4H), 1.89 - 1.72 (m, 4H)。LCMS Rt = 1.945 分鐘，m/z = 685.3 $[M + H]^+$。

【0839】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 1.945 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 685.3。

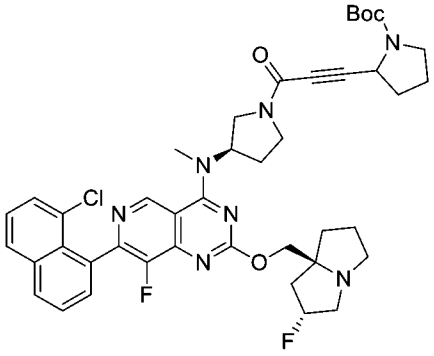


實例 59 (方法 7)：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(吡咯啶-2-基)丙-2-炔-1-酮



步驟 1：3-(1-(三級丁氧基羰基)吡咯啶-2-基)丙炔酸

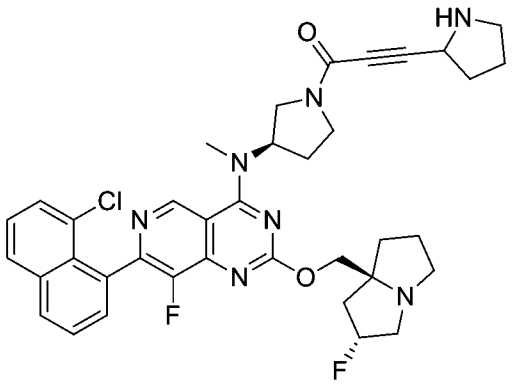
【0840】　根據**方法#7 步驟 1** 製備。在-78℃下於氮氣下向 2-乙炔基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(100 mg，512.14 umol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加正丁基鋰(2.5 M，102.43 uL)。在-78℃下攪拌混合物 0.5 小時，接著添加二氧化碳。在-78℃下攪拌混合物 1 小時。在 0℃下用飽和氯化銨(5 mL)淬滅反應混合物，接著添加硫酸氫鉀(5 mL)，且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之 3-(1-(三級丁氧基羰基)吡咯啶-2-基)丙炔酸(110 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。



步驟 2：2-(3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-炔-1-

基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0841】　根據**方法#7 步驟 2** 製備。以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。用水(10 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之 2-(3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-炔-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(200 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.708 分鐘，m/z = 785.3 $[M + H]^+$。

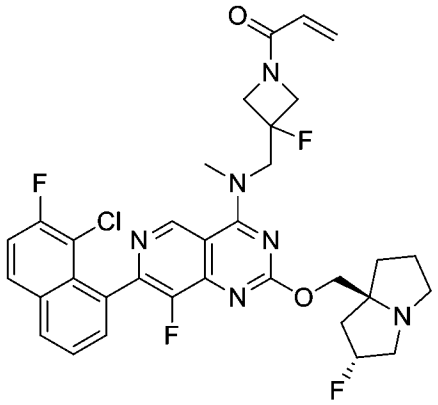


步驟 3：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(吡咯啶-2-基)丙-2-炔-1-酮

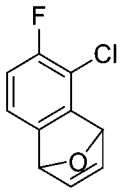
【0842】　根據**方法#7 步驟 3** 製備。以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um；移動相：[水(甲酸)-乙腈]；B%：1%-35%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(吡咯啶-2-基)丙-2-炔-1-酮(14.08 mg，14.77%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.22 (dd, *J* = 2.1, 7.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.61 (m, 3H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 5.49 - 5.25 (m, 2H), 4.38 - 4.24 (m, 2H), 4.18 - 4.05 (m,

1H), 4.02 - 3.86 (m, 1H), 3.82 - 3.62 (m, 2H), 3.54 - 3.38 (m, 5H), 3.36 - 3.16 (m, 3H), 3.09 - 3.03 (m, 1H), 3.00 - 2.92 (m, 1H), 2.43 - 2.26 (m, 4H), 2.24 - 2.07 (m, 3H), 2.06 - 2.01 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 3H), 1.84 - 1.76 (m, 1H)。LCMS Rt = 1.942 分鐘，m/z = 685.3 $[M + H]^+$。

【0843】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%甲酸，經 6 分鐘)滯留時間 1.942 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 685.3。

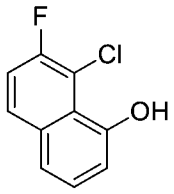


實例 60 (方法 1) 1-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-3-氟氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮



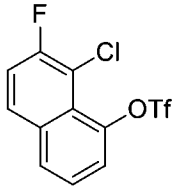
步驟 1：5-氯-6-氟-1,4-二氫-1,4-環氧基萘

【0844】 在-40°C下於氮氣氛圍下向 1-溴-3-氯-2,4-二氟-苯(30 g，131.91 mmol)及呋喃(17.96 g，263.81 mmol)於甲苯(500 mL)中之溶液中添加正丁基鋰(2.5 M，63.32 mL)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在 0°C下用飽和氯化銨溶液(600 mL)逐滴淬滅混合物，用乙酸乙酯(3 x 200 ml)萃取。在真空中濃縮有機層，得到呈棕色油狀之 5-氯-6-氟-1,4-二氫-1,4-環氧基萘(28 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。



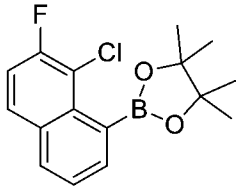
步驟 2：8-氯-7-氟萘-1-醇

【0845】 向 5-氯-6-氟-1,4-二氫-1,4-環氧基萘(28.00 g，142.42 mmol)於乙醇(100 mL)中之溶液中添加氯化氫(142.42 mL)。在 80°C下攪拌混合物 6 小時。在 0°C下用飽和碳酸氫鈉溶液(500 mL)逐滴淬滅混合物，用乙酸乙酯(3 x 500 mL)萃取。在真空中濃縮有機層且藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-5%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 8-氯-7-氟萘-1-醇(10 g，35.71%)。LCMS Rt = 0.565 分鐘，m/z = 196.0 $[M + H]^+$。



步驟 3：三氟甲烷磺酸 8-氯-7-氟萘-1-基酯

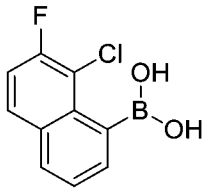
【0846】 在 20°C下將 8-氯-7-氟萘-1-醇(9 g，45.78 mmol)、N-乙基-N,N-二異丙胺(35.50 g，274.66 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之混合物攪拌 10 分鐘。接著在-10°C下將三氟甲基磺酸酐(16.79 g，59.51 mmol)逐滴添加至混合物中。在-10°C下於氮氣氛圍下攪拌所得混合物 20 分鐘，接著用水(100 mL)稀釋且用二氯甲烷(3 x 100 mL)萃取。在真空中濃縮有機層且藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-5%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之三氟甲烷磺酸 8-氯-7-氟萘-1-基酯(14 g，93.05%)。LCMS Rt = 0.734 分鐘，m/z = 328.0 $[M + H]^+$。



步驟 4：2-(8-氯-7-氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷

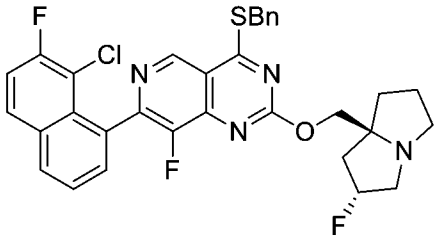
【0847】 在 80°C下於氮氣氛圍下將三氟甲烷磺酸 8-氯-7-氟萘-1-基酯(20 g，

60.85 mmol)、雙(頻哪醇)二硼烷(30.91 g，121.70 mmol)、(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯化鈀(II) (4.45 g，6.09 mmol)、乙酸鉀(29.86 g，304.26 mmol)於 N,N-二甲基-甲醯胺(400 mL)中之混合物攪拌 12 小時。用水(400 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 400 mL)萃取。在真空中濃縮有機層且藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-5%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 2-(8-氯-7-氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(18 g，96.49%)。LCMS Rt = 0.847 分鐘，m/z = 306.1 $[M + H]^+$。



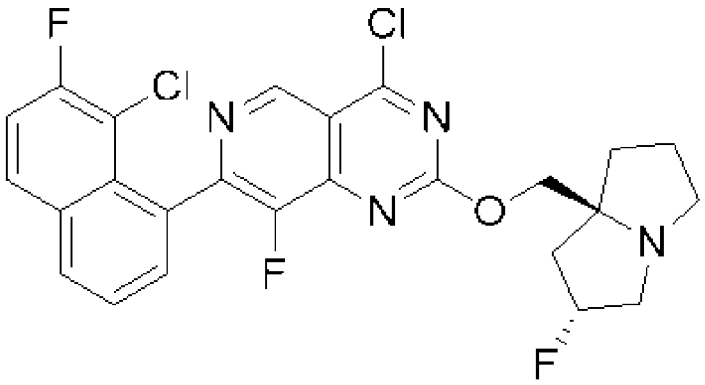
步驟 5：(8-氯-7-氟萘-1-基)硼酸

【0848】　向 2-(8-氯-7-氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(18 g，58.71 mmol)於乙腈(200 mL)及水(60 mL)中之溶液中添加乙酸銨(18.10 g，234.86 mmol)及過碘酸鈉(50.23 g，234.86 mmol)。在 70°C下攪拌混合物 12 小時。用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2 x 200 mL)萃取。在真空中濃縮有機層。藉由逆相 HPLC (管柱：管柱：Phenomenex luna C18 (250*70mm，10 um)；移動相：[水(三氟乙酸)-乙腈]；B%：15%-45%，25 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(8-氯-7-氟萘-1-基)硼酸(4.9 g，37.18%)。LCMS Rt = 0.694 分鐘，m/z = 224.0 $[M + H]^+$。



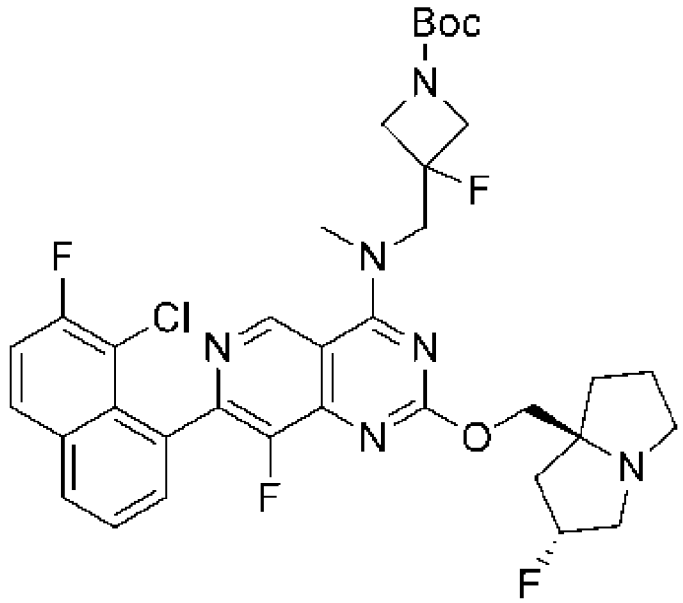
步驟 6：4-(苯甲硫基)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0849】　以與**方法#1 步驟 6** 類似之方式來進行鈴木反應(Suzuki reaction)。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，2%-100%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈黃色油狀之 4-(苯甲硫基)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(2.7 g，62.39%)。LCMS Rt = 0.655 分鐘，m/z = 606.2 $[M + H]^+$。



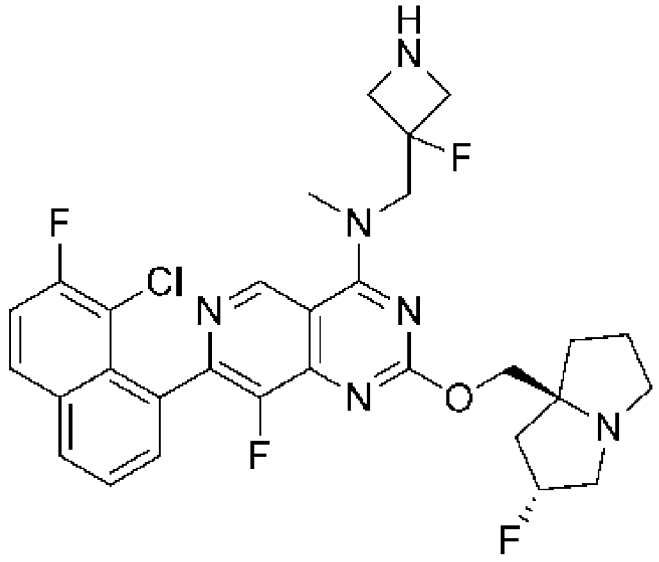
步驟 7：4-氯-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0850】　以與**方法#1 步驟 7** 類似之方式來進行氯化反應。呈黃色液體狀之粗產物 4-氯-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(200 mg，粗物質)未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.716 分鐘，m/z = 518.1 $[M + H]^+$。



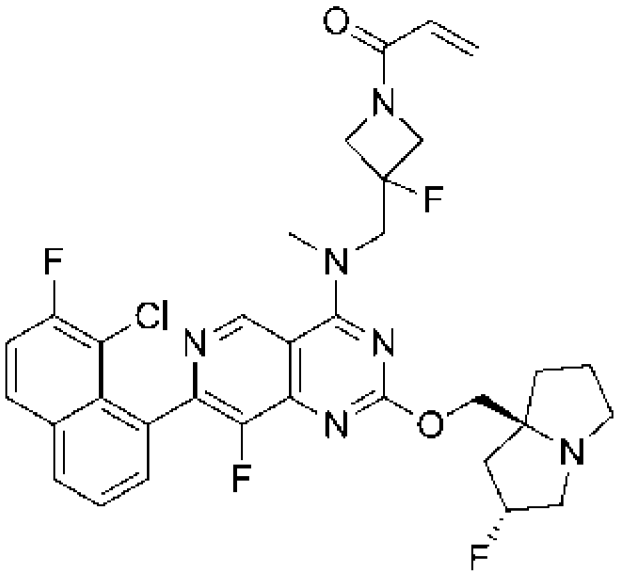
步驟 8：3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-3-氟氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

【0851】 以與**方法#1 步驟 8** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3um；移動相：[水(三氟乙酸)-乙腈]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-3-氟氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(110 mg，35.04%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.941 分鐘，m/z = 700.3 $[M + H]^+$。



步驟 9 :7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-N-((3-氟氮雜環丁烷-3-基)甲基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

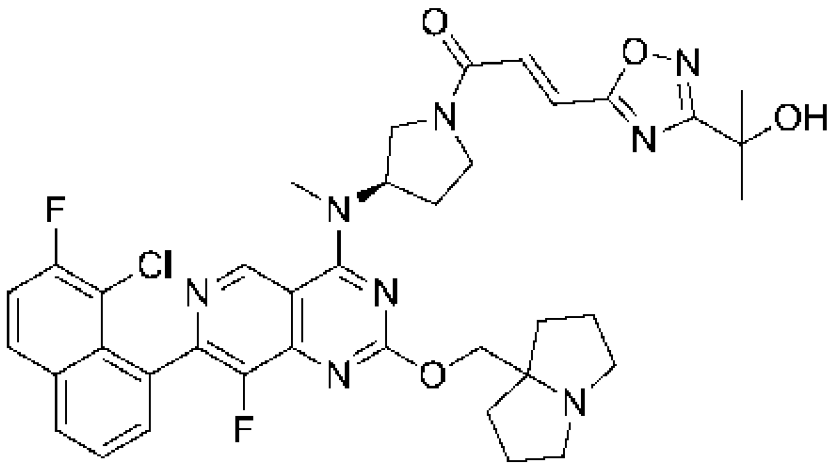
【0852】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行去 Boc 保護反應。在真空中濃縮混合物，得到呈黃色油狀之 7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-N-((3-氟氮雜環丁烷-3-基)甲基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(110 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.600 分鐘，m/z = 600.2 $[M + H]^+$。



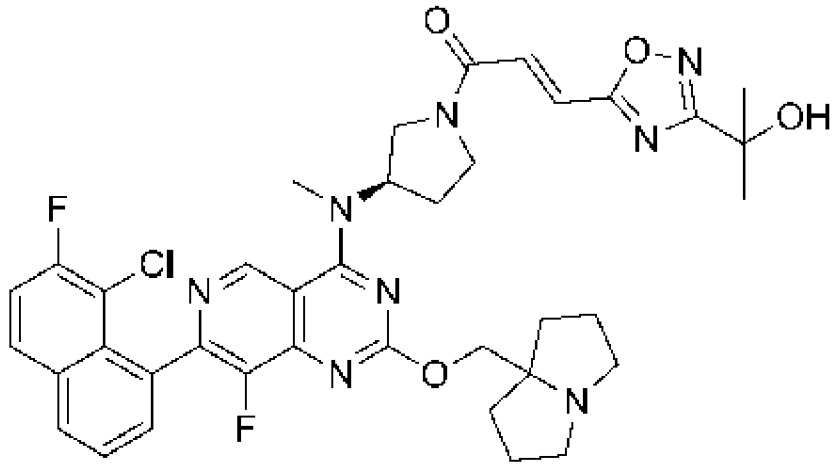
步驟 10：1-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-3-氟氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮

【0853】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之1-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)-3-氟氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(29.89 mg，31.08%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.32 (s, 1H), 8.17 - 8.12 (m, 1H), 8.08 (dd, *J* = 5.6, 9.1 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.53 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.34 - 6.17 (m, 2H), 5.68 (dd, *J* = 2.4, 9.9 Hz, 1H), 5.35 - 5.15 (m, 1H), 4.63 - 4.49 (m, 3H), 4.40 - 4.26 (m, 2H), 4.20 - 4.03 (m, 3H), 3.69 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 3.16 - 3.10 (m, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 2H), 2.08 (br s, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.85 (dt, *J* = 3.8, 9.8 Hz, 2H)。LCMS Rt = 2.999 分鐘，m/z = 654.2 $[M + H]^+$。

【0854】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間2.999 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 654.2。



實例 61 (方法 1)：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

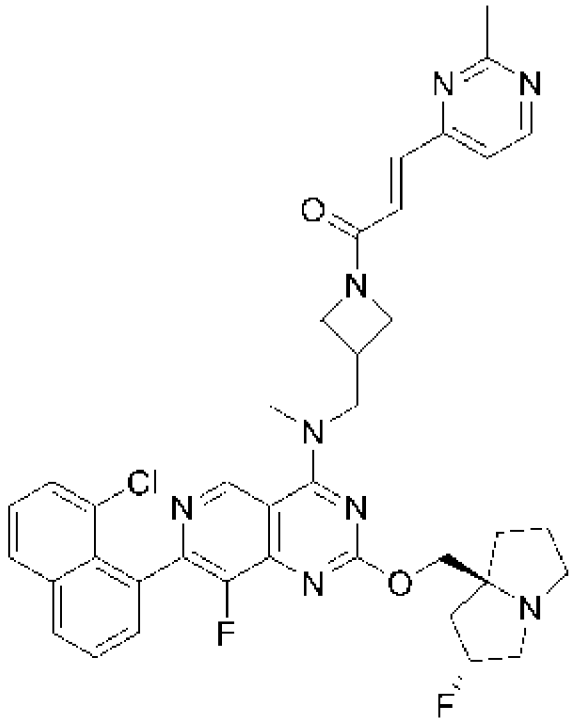


步驟 1 :(R,E)-1-(3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

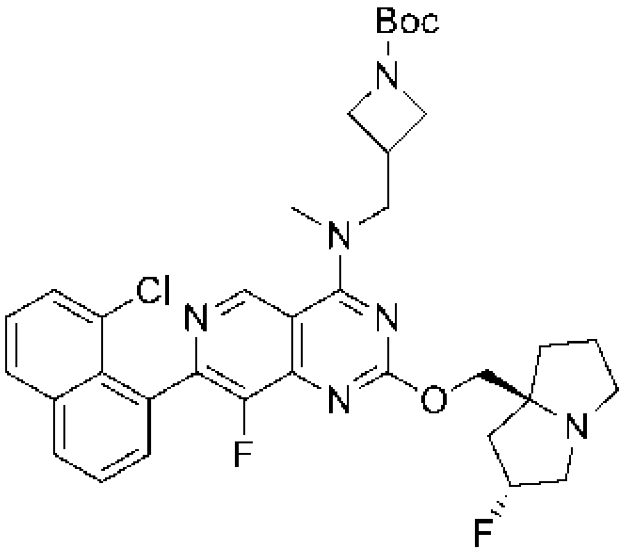
【0855】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化粗物質，得到呈黃色油狀之(R,E)-1-(3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑

-5-基)丙-2-烯-1-酮(6.83 mg，5.66%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.24 (s, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 1H), 8.11 (dd, J = 5.7, 9.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 5.50 - 5.36 (m, 1H), 4.29 - 4.24 (m, 2H), 4.06 (br dd, J = 4.3, 12.1 Hz, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.09 (br dd, J = 5.6, 10.0 Hz, 2H), 2.73 - 2.65 (m, 2H), 2.40 (br d, J = 2.9 Hz, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 4H), 1.88 (td, J = 5.7, 11.5 Hz, 4H), 1.75 - 1.67 (m, 2H), 1.61 (d, J = 8.8 Hz, 6H)。LCMS Rt = 2.589 分鐘，m/z = 744.3 $[M + H]^+$。

【0856】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.589 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 744.3。

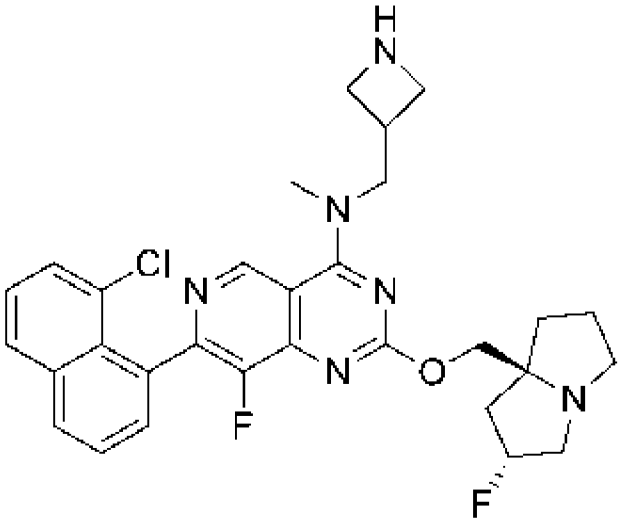


實例 62 (方法 8)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

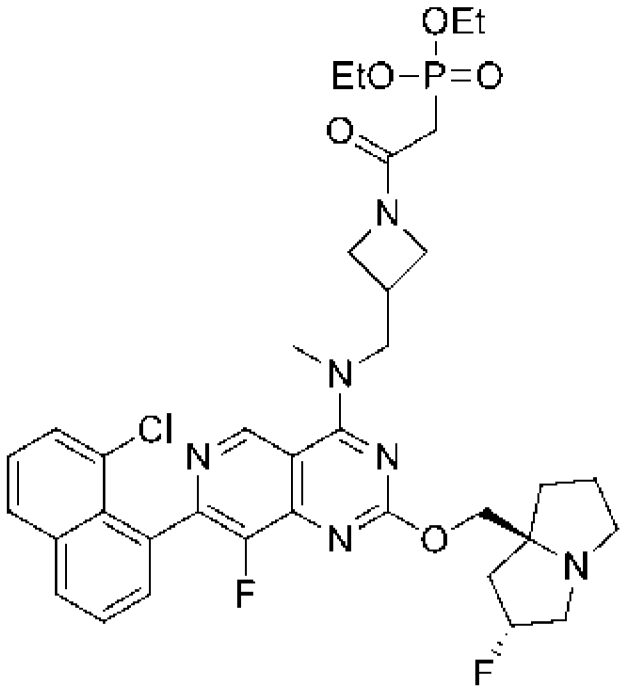
【0857】 以與**方法#1 步驟 8** 類似之方式來進行取代反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，10%-30%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈棕色油狀之3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(1 g，60.18%)。LCMS Rt = 0.796 分鐘，m/z = 664.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：N-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

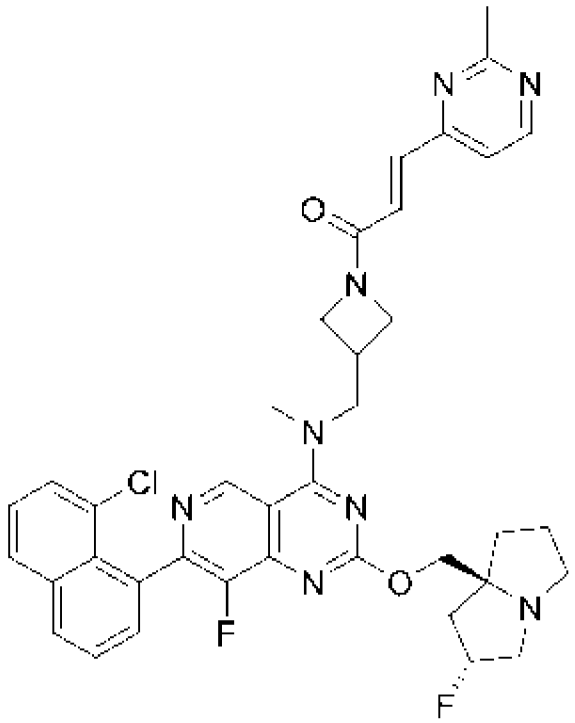
【0858】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行去 Boc 保護反應。在真空中濃

縮反應混合物，得到 N-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(151 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.497 分鐘，m/z = 564.2 $[M + H]^+$。



步驟 3：(2-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-2-側氧基乙基)膦酸二乙酯

【0859】 以與**方法#8 步驟 3** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化粗物質，得到呈白色固體狀之(2-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-2-側氧基乙基)膦酸二乙酯(37 mg，22.39%)。LCMS Rt = 0.762 分鐘，m/z = 742.3 $[M + H]^+$。

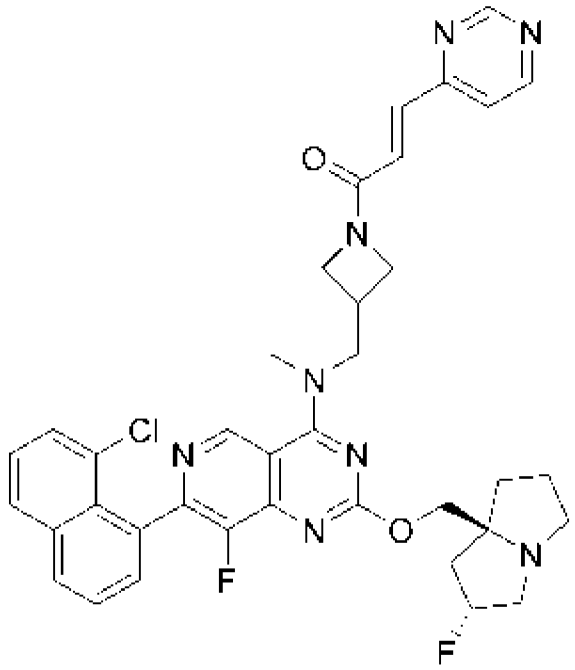


步驟 4：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

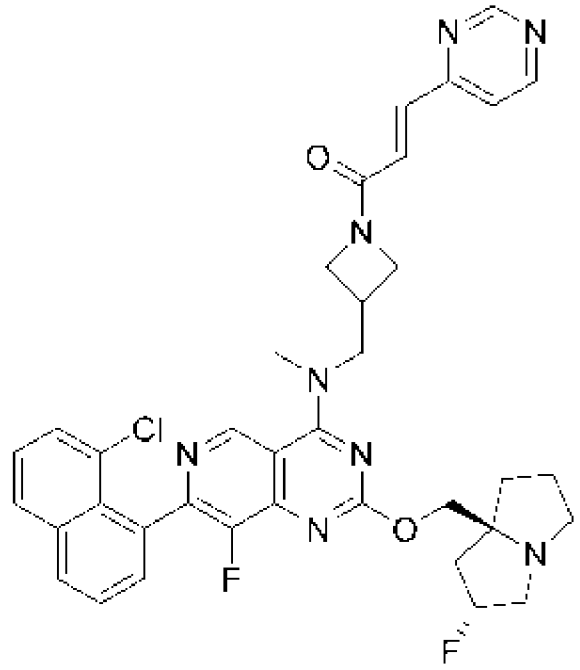
【0860】 以與**方法#8 步驟 4** 類似之方式來進行霍納爾-沃茲沃思-埃蒙斯反應(Horner-Wadsworth-Emmons reaction)。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：25%-65%，8分鐘)純化粗物質，得到呈白色非晶形固體狀之(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(17.47 mg，48.88%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.24 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.31 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 5.31 - 5.11 (m, 1H), 4.46 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 2H), 4.20 - 4.06 (m, 4H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.62 - 3.55 (m, 3H), 3.29 - 3.18 (m, 1H), 3.14 - 3.00 (m, 3H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.67 - 2.62 (m, 3H), 2.10 - 1.98 (m, 3H), 1.87 - 1.77 (m, 3H)。LCMS Rt

= 0.963 分鐘，m/z = 710.3 $[M + H]^+$。

【0861】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 0.963 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 710.3。



實例 63 (方法 8)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

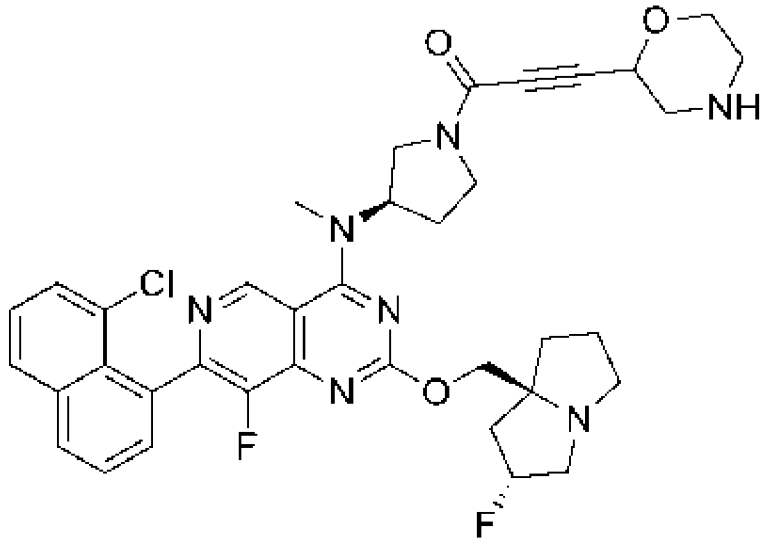


步驟 1：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪

-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

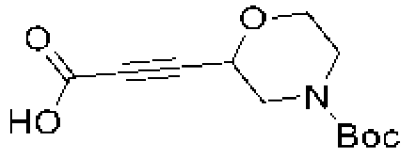
【0862】 以與**方法#8 步驟 4** 類似之方式來進行霍納爾-沃茲沃思-埃蒙斯反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化粗物質，得到呈淡黃色非晶形固體狀之(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(26.4 mg，17.02%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.24 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.80 - 8.75 (m, 1H), 8.12 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 1H), 5.32 - 5.12 (m, 1H), 4.47 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 4.23 - 4.03 (m, 4H), 3.97 - 3.86 (m, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 3H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 3.13 - 3.02 (m, 3H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.11 - 1.98 (m, 3H), 1.90 - 1.73 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.833 分鐘，m/z = 696.3 $[M + H]^+$。

【0863】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.833 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 696.3。



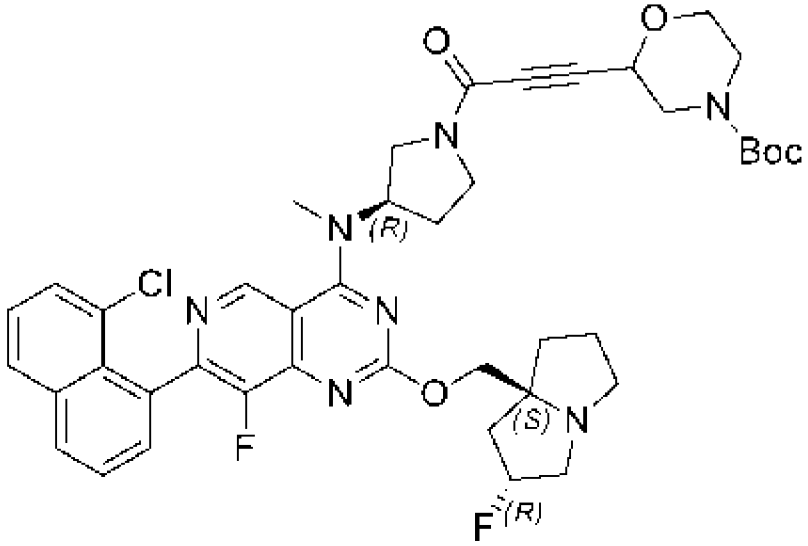
實例 64 (方法 7)：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯

嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(嗎啉-2-基)丙-2-炔-1-酮



步驟 1：3-(4-(三級丁氧基羰基)嗎啉-2-基)丙炔酸

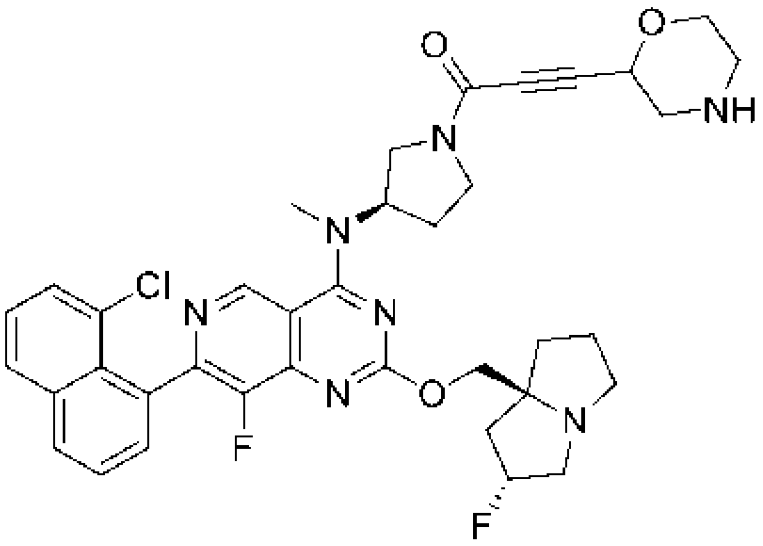
【0864】 以與**方法#7 步驟 1** 類似之方式來進行羰基化反應。在真空中濃縮混合物，得到呈黃色油狀之 3-(4-(三級丁氧基羰基)嗎啉-2-基)丙炔酸(80 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。



步驟 2：2-(3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-炔-1-基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯

【0865】 以與**方法#7 步驟 2** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3um；移動相：[水(三氟乙酸)-乙腈]；B%：20%-50%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 2-(3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-炔-1-基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯(30

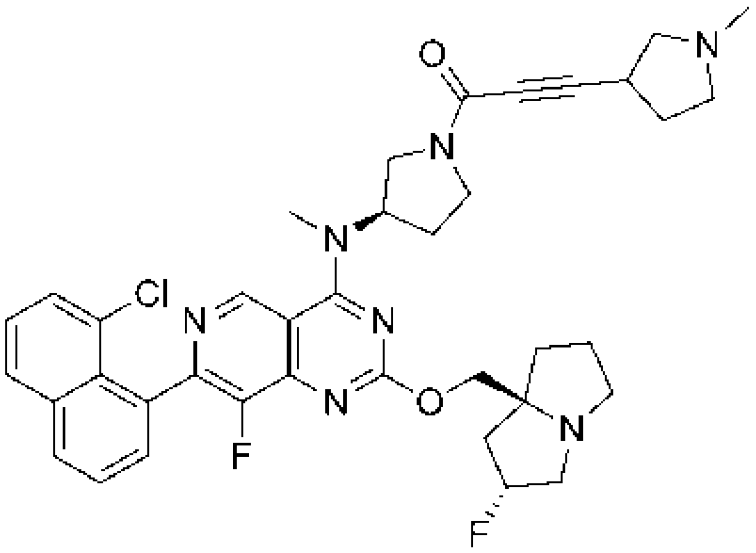
mg，14.53%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 1.717 分鐘，m/z = 801.3 $[M + H]^+$。



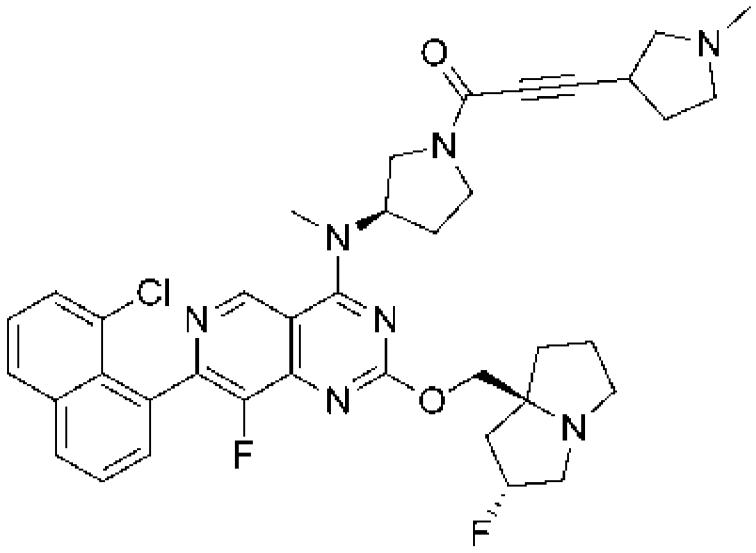
步驟 3：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(嗎啉-2-基)丙-2-炔-1-酮

【0866】 以與**方法#7 步驟 3** 類似之方式來進行去 Boc 保護反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(嗎啉-2-基)丙-2-炔-1-酮(3.47 mg，11.70%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.22 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 5.53 - 5.14 (m, 2H), 4.57 - 4.40 (m, 1H), 4.26 - 4.14 (m, 2H), 4.05 - 3.67 (m, 4H), 3.60 - 3.49 (m, 2H), 3.48 - 3.43 (m, 3H), 3.25 - 3.16 (m, 2H), 3.13 - 3.01 (m, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.82 - 2.75 (m, 2H), 2.44 - 2.30 (m, 3H), 2.17 - 2.04 (m, 3H), 1.93 - 1.85 (m, 2H)。LCMS Rt = 0.961 分鐘，m/z = 701.3 $[M + H]^+$。

【0867】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 0.961 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 701.3



實例 65 (方法 7)：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(1-甲基吡咯啶-3-基)丙-2-炔-1-酮



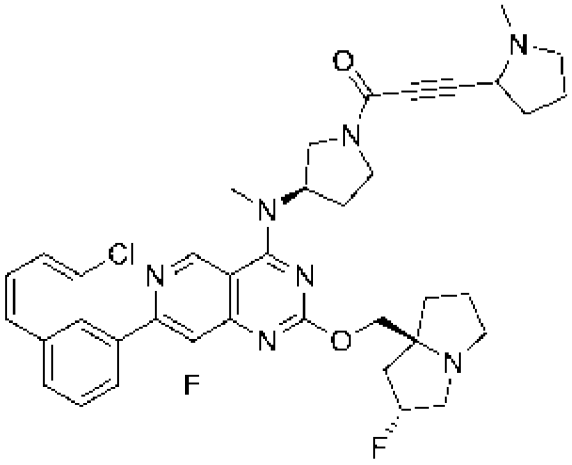
步驟 1：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(1-甲基吡咯啶-3-基)丙-2-炔-1-酮

【0868】 如實例 58 製備起始物質。

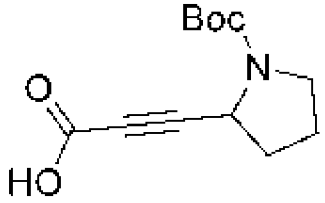
【0869】 以與**方法#7 步驟 4** 類似之方式來進行還原胺化反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 1-((R)-3-((7-(8-

氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(1-甲基吡咯啶-3-基)丙-2-炔-1-酮(16.99 mg，24.27%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.25 - 9.18 (m, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 5.45 - 5.16 (m, 2H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 4.19 - 4.12 (m, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 1H), 3.79 - 3.63 (m, 2H), 3.48 (br s, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 4H), 3.19 - 3.13 (m, 2H), 3.10 (s, 1H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.60 - 2.45 (m, 3H), 2.40 - 2.34 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 4H), 2.13 (br s, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 3H)。LCMS Rt = 0.865 分鐘，m/z = 699.3 $[M + H]^+$。

【0870】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.014 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 699.3。

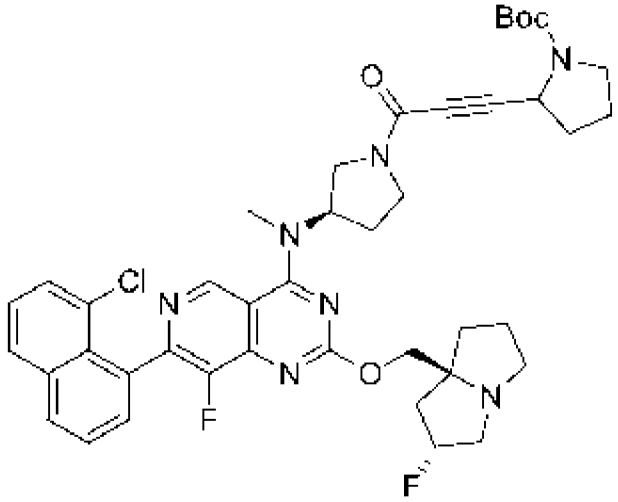


實例 66 (方法 7-主方法)：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(1-甲基吡咯啶-2-基)丙-2-炔-1-酮



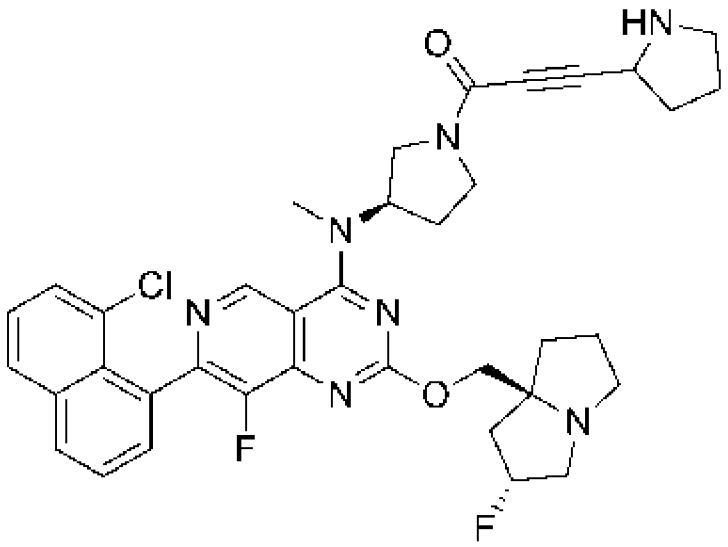
步驟 1：3-(1-(三級丁氧基羰基)吡咯啶-2-基)丙炔酸

【0871】 在-78℃下於氮氣下向 2-乙炔基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(100 mg，512.14 umol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加正丁基鋰(2.5 M，102.43 uL)。在-78℃下攪拌混合物 0.5 小時，接著添加二氧化碳。在-78℃下攪拌混合物 1 小時。在 0℃下用飽和氯化銨(5 mL)淬滅反應混合物，接著添加硫酸氫鉀(5 mL)，且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之 3-(1-(三級丁氧基羰基)吡咯啶-2-基)丙炔酸(110 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。



步驟 2：2-(3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-炔-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

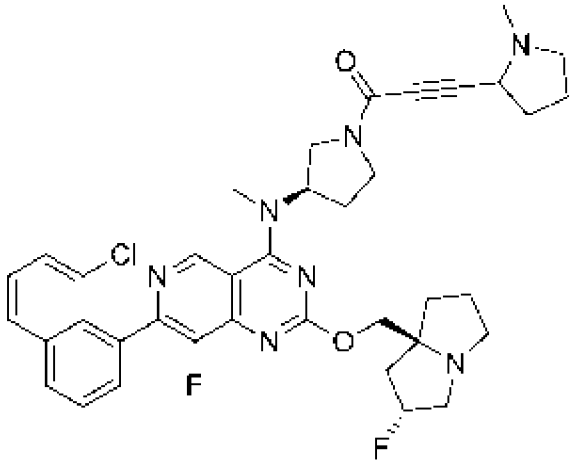
【0872】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。用水(10 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之 2-(3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-炔-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(200 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.708 分鐘，m/z = 785.3 $[M + H]^+$。



步驟 3：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(吡咯啶-2-基)丙-2-炔-1-酮

【0873】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um；移動相：[水(甲酸)-乙腈]；B%：1%-35%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(吡咯啶-2-基)丙-2-炔-1-酮(14.08 mg，14.77%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.22 (dd, *J* = 2.1, 7.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.61 (m, 3H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 5.49 - 5.25 (m, 2H), 4.38 - 4.24 (m, 2H), 4.18 - 4.05 (m, 1H), 4.02 - 3.86 (m, 1H), 3.82 - 3.62 (m, 2H), 3.54 - 3.38 (m, 5H), 3.36 - 3.16 (m, 3H), 3.09 - 3.03 (m, 1H), 3.00 - 2.92 (m, 1H), 2.43 - 2.26 (m, 4H), 2.24 - 2.07 (m, 3H), 2.06 - 2.01 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 3H), 1.84 - 1.76 (m, 1H)。LCMS Rt = 1.942 分鐘，m/z = 685.3 $[M + H]^+$。

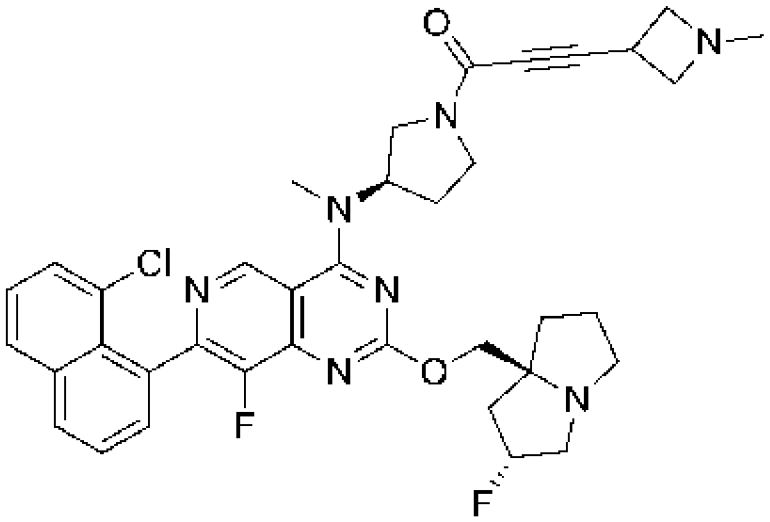
【0874】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%甲酸，經 6 分鐘)滯留時間 1.942 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 685.3。



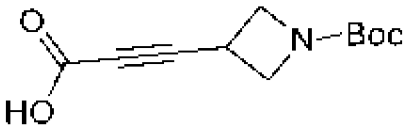
步驟 4：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(1-甲基吡咯啶-2-基)丙-2-炔-1-酮

【0875】 以與**方法#6 步驟 1** 類似之方式來進行還原胺化。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：10%-70%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(1-甲基吡咯啶-2-基)丙-2-炔-1-酮(10.78 mg，20.21%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.28 - 9.13 (m, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.78 - 7.61 (m, 3H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 5.46 - 5.17 (m, 2H), 4.30 - 4.06 (m, 3H), 4.04 - 3.87 (m, 1H), 3.84 - 3.65 (m, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.47 - 3.43 (m, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.29 - 3.12 (m, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.85 - 2.71 (m, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 1H), 2.43 - 2.35 (m, 4H), 2.26 - 2.18 (m, 2H), 2.13 (br s, 2H), 2.09 - 2.05 (m, 1H), 1.94 - 1.76 (m, 5H)。LCMS Rt = 3.054 分鐘，m/z = 699.3 [M + H]+。

【0876】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.054 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 699.3。

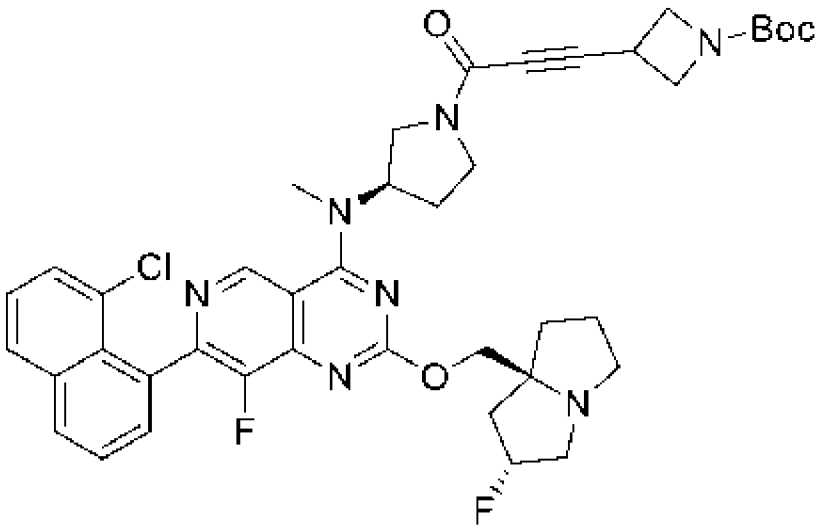


實例 67 (方法 7)：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)丙-2-炔-1-酮



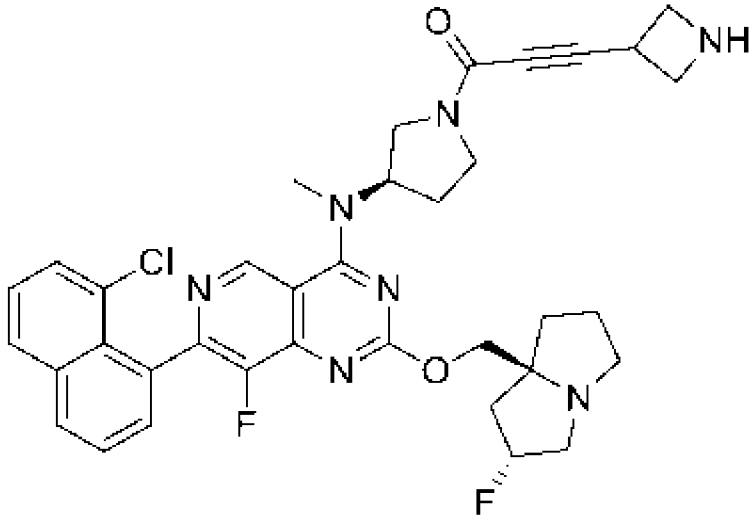
步驟 1：3-(1-(三級丁氧基羰基)氮雜環丁烷-3-基)丙炔酸

【0877】　以與**方法#7 步驟 1** 類似之方式來進行羰基化反應。在 0°C下用飽和氯化銨水溶液(5 mL)淬滅反應混合物，接著添加硫酸氫鉀(10 mL)以調節 PH < 3 且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。在真空中濃縮合併之有機層，得到呈黃色油狀之 3-(1-(三級丁氧基羰基)氮雜環丁烷-3-基)丙炔酸(280 mg，45.06%)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.842 分鐘，m/z = 225.1 $[M + H]^+$。



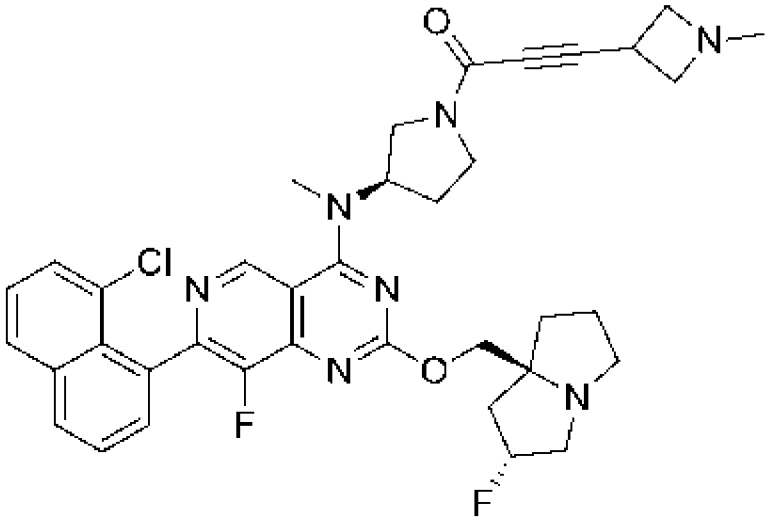
步驟 2：3-(3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-炔-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

【0878】 以與**方法#7 步驟 2** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。用水(20 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機相，過濾且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之 3-(3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-炔-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(300 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.495 分鐘，m/z = 771.3 $[M + H]^+$。



步驟 3：3-(氮雜環丁烷-3-基)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-炔-1-酮

【0879】 以與**方法#7 步驟 3** 類似之方式來進行去 Boc 保護反應。在真空中濃縮混合物。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 250*50mm*10 um；移動相：[水(三氟乙酸)-乙腈]；B%：20%-50%，10 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(氮雜環丁烷-3-基)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-炔-1-酮(90 mg，34.47%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.589 分鐘，m/z = 671.3 [M + H]$^+$。

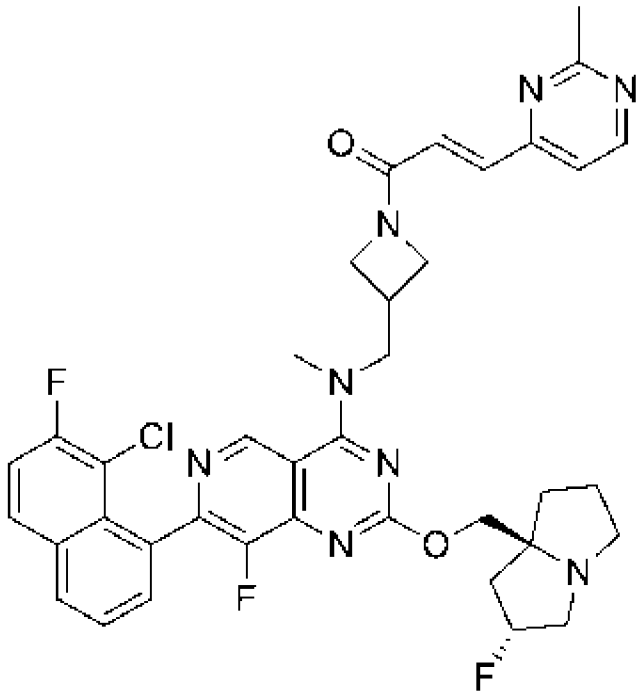


步驟 4：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)丙-2-炔-1-酮

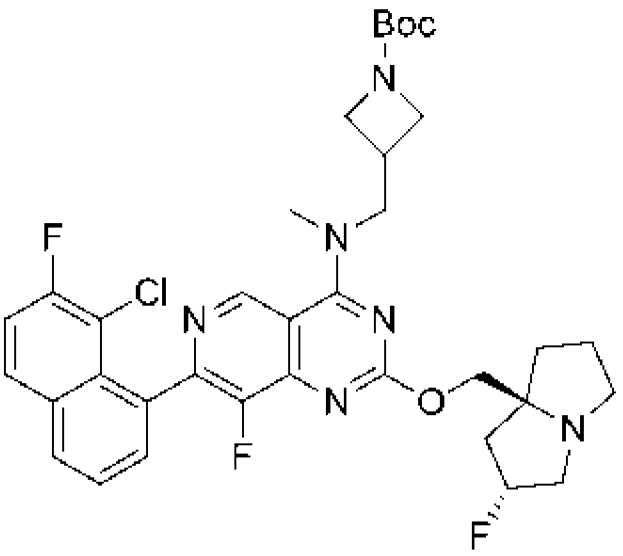
【0880】 以與**方法#7 步驟 4** 類似之方式來進行還原胺化反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：20%-60%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色非晶形固體狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)

吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)丙-2-炔-1-酮(15.05 mg，21.11%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.28 - 9.13 (m, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.78 - 7.61 (m, 3H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 5.46 - 5.17 (m, 2H), 4.30 - 4.06 (m, 3H), 4.04 - 3.87 (m, 1H), 3.84 - 3.65 (m, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.47 - 3.43 (m, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.29 - 3.12 (m, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.85 - 2.71 (m, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 1H), 2.43 - 2.35 (m, 4H), 2.26 - 2.18 (m, 2H), 2.13 (br s, 2H), 2.09 - 2.05 (m, 1H), 1.94 - 1.76 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.916 分鐘，m/z = 685.3 $[M + H]^+$。

【0881】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.916 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 685.3。

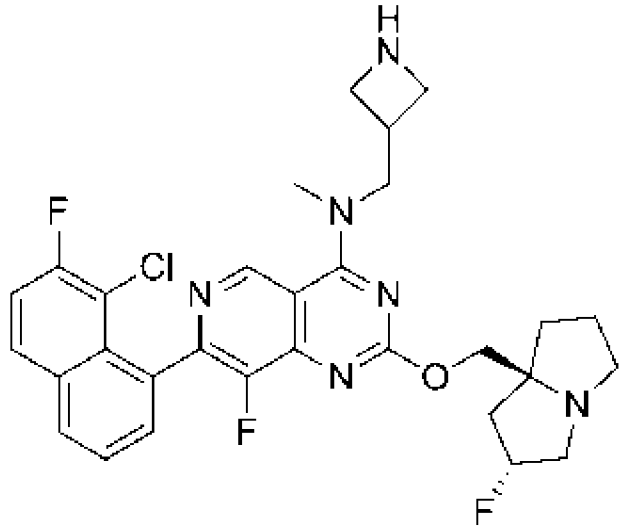


實例 68 (方法 8)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮



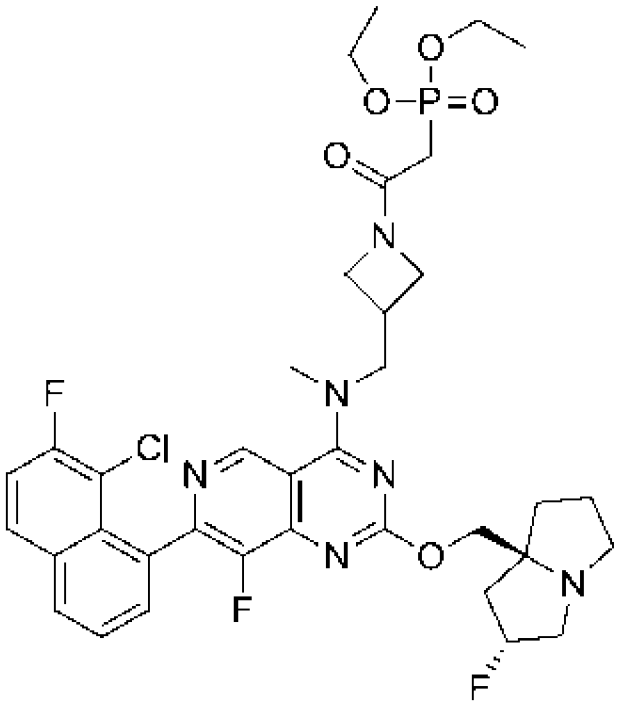
步驟 1：3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

【0882】 以與**方法#1 步驟 8** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 250*50mm*10 um；移動相：[水(三氟乙酸)-乙腈]；B%：30%-60%，10 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(340 mg，25.85%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.719 分鐘，m/z = 682.3 $[M + H]^+$。



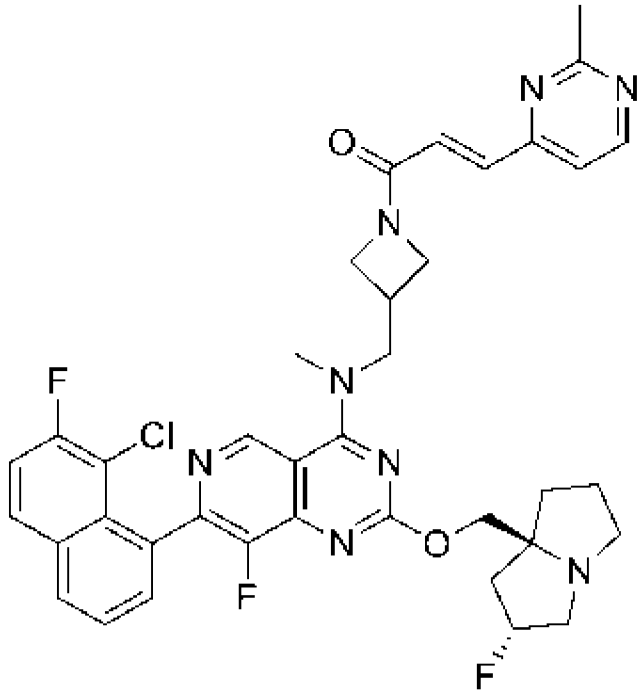
步驟 2：N-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【0883】　以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 N-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(190 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.533 分鐘，m/z = 582.2 $[M + H]^+$。



步驟 3：(2-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-2-側氧基乙基)膦酸二乙酯

【0884】　以與**方法#8 步驟 3** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(2-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-2-側氧基乙基)膦酸二乙酯(190 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.548 分鐘，m/z =760.3 $[M + H]^+$。

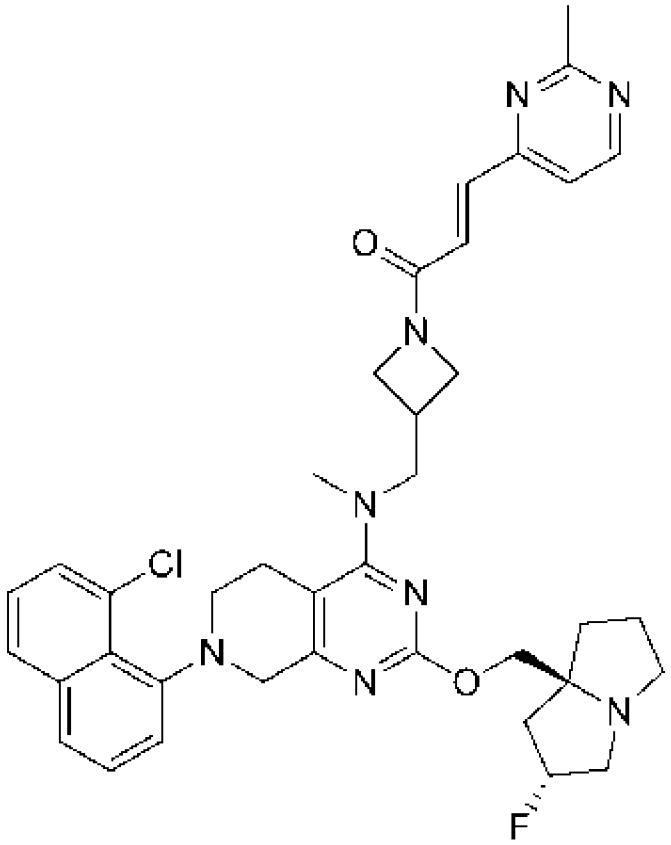


步驟 4：(E)-1-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

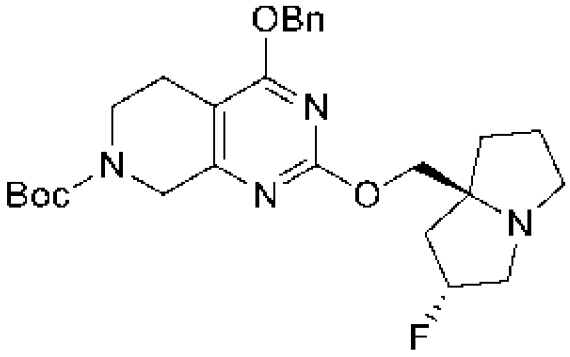
【0885】 以與**方法#8 步驟 4** 類似之方式來進行霍納爾-沃茲沃思-埃蒙斯反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um；移動相：[水(甲酸)-乙腈]；B%：10%-40%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(E)-1-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(6.64 mg，3.43%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.29 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.20 - 8.16 (m, 1H), 8.11 (dd, *J* = 5.7, 9.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.56 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 5.40 - 5.16 (m, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 2H), 4.23 - 4.17 (m, 3H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 3.21 - 3.17 (m, 1H), 3.12 (br s, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.17 - 2.12 (m, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 1.94 - 1.79 (m, 4H)。LCMS Rt = 2.159

分鐘，m/z = 728.3 $[M + H]^+$。

【0886】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.159 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 728.3。

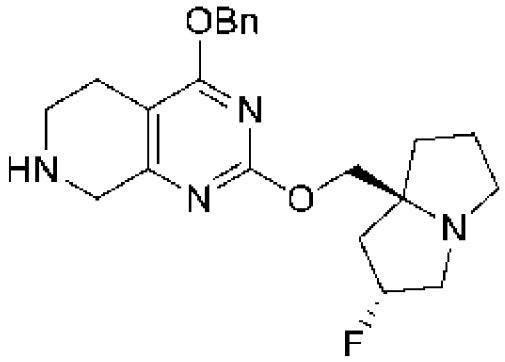


實例 69 (方法 9-主方法)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮



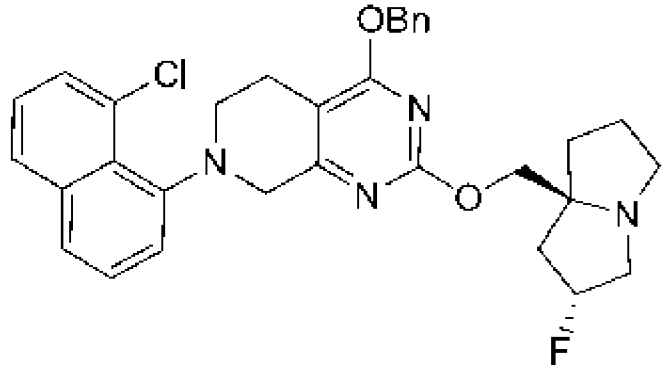
步驟 1：4-(苯甲氧基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸三級丁酯

【0887】 以與**方法#4 步驟 4** 類似之方式來進行取代反應。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 4-(苯甲氧基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸三級丁酯(143 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.592 分鐘，m/z = 498.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：4-(苯甲氧基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶

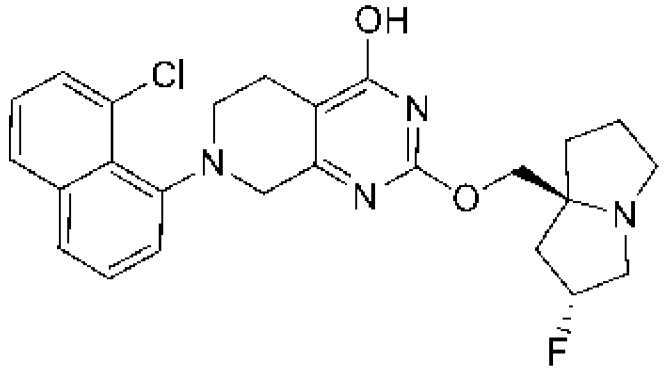
【0888】 以與**方法#4 步驟 5** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 4-(苯甲氧基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶(75 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.414 分鐘，m/z = 398.2 $[M + H]^+$。



步驟 3：4-(苯甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶

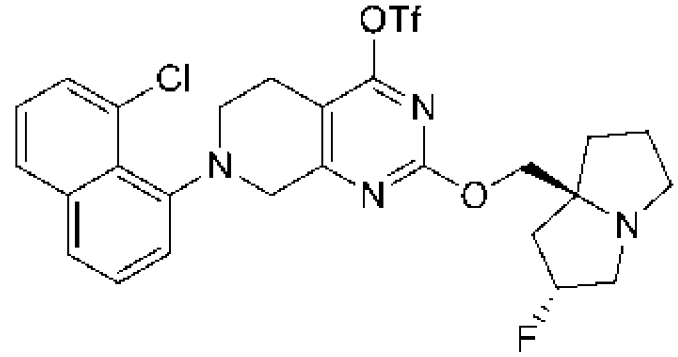
【0889】 以與**方法#4 步驟 6** 類似之方式來進行布赫瓦爾德反應(Buchwald reaction)。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產

物，得到呈棕色油狀之 4-(苯甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶(36 g，73.31%)。LCMS Rt = 0.669 分鐘，m/z = 558.2 $[M + H]^+$。



步驟 4：7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇

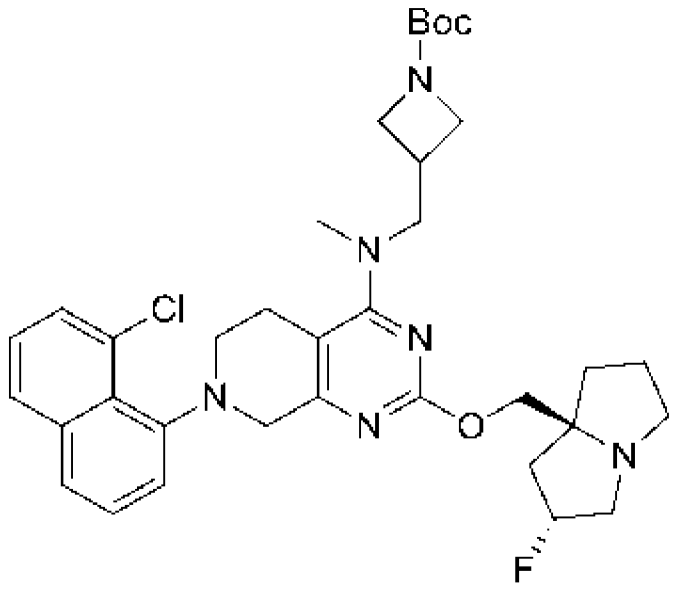
【0890】 以與**方法#4 步驟 7** 類似之方式來進行 Bn 之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀之 7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(44 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.561 分鐘，m/z = 468.2 $[M + H]^+$。



步驟 5：三氟甲烷磺酸 7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基酯

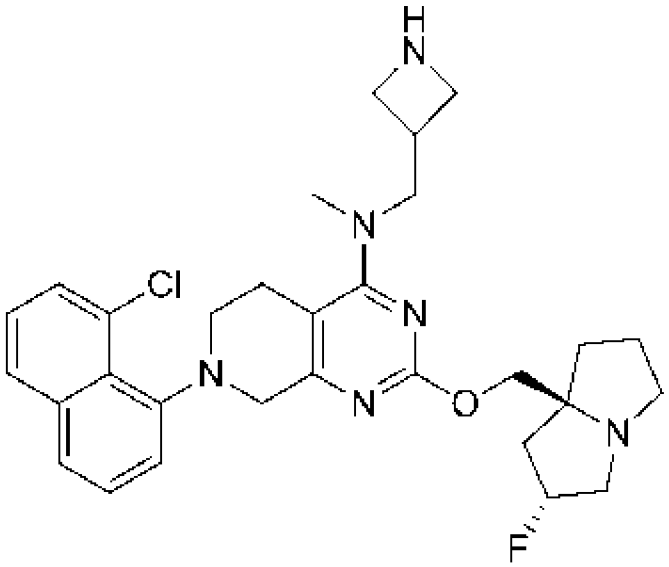
【0891】 以與**方法#4 步驟 8** 類似之方式來進行磺醯化反應。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黑色油狀之三氟甲烷磺酸 7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基酯(7 g，粗物

質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 1.748 分鐘，m/z = 600.1 $[M + H]^+$。



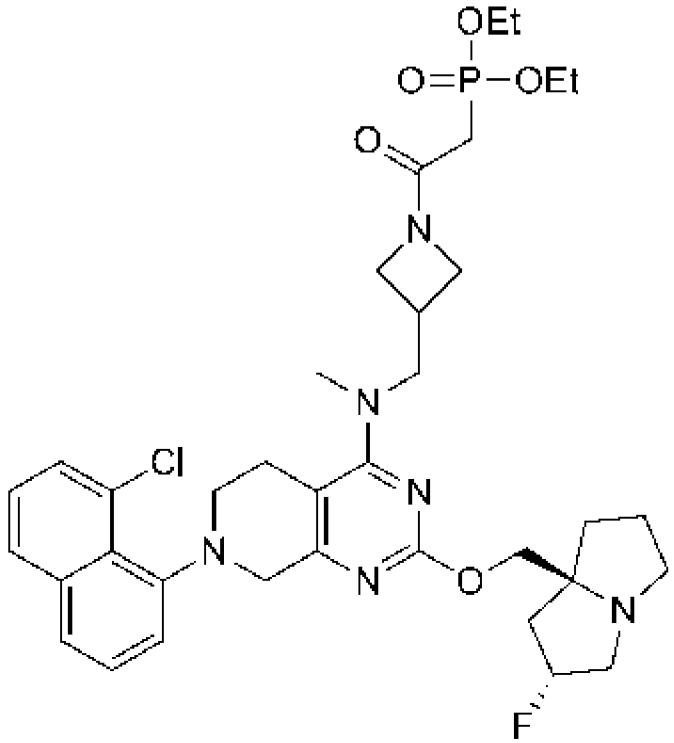
步驟 6：3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

【0892】 以與**方法#4 步驟 9** 類似之方式來進行取代反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈黃色油狀之(R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.5 g，65.92%)。LCMS Rt = 1.595 分鐘，m/z = 650.3 $[M + H]^+$。



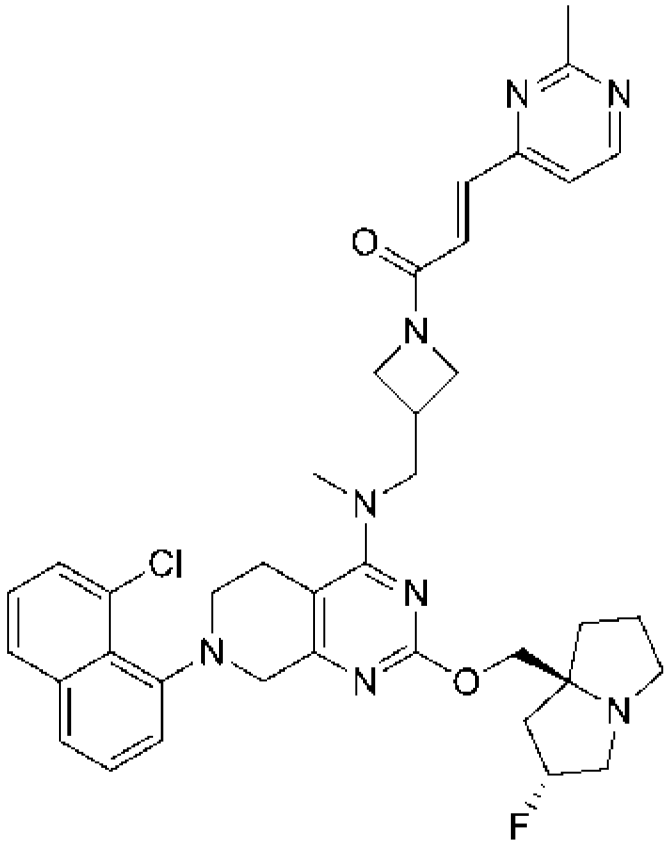
步驟 7：N-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【0893】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 N-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.5 g，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.600 分鐘，m/z = 550.3 $[M + H]^+$。



步驟 8：(2-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-2-側氧基乙基)膦酸二乙酯

【0894】 以與**方法#8 步驟 3** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 250*50mm*10 um；移動相：[水(三氟乙酸)-乙腈]；B%：20%-50%，10 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(2-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-2-側氧基乙基)膦酸二乙酯(300 mg，45.60%)。LCMS Rt = 1.476 分鐘，m/z = 728.3 $[M + H]^+$。

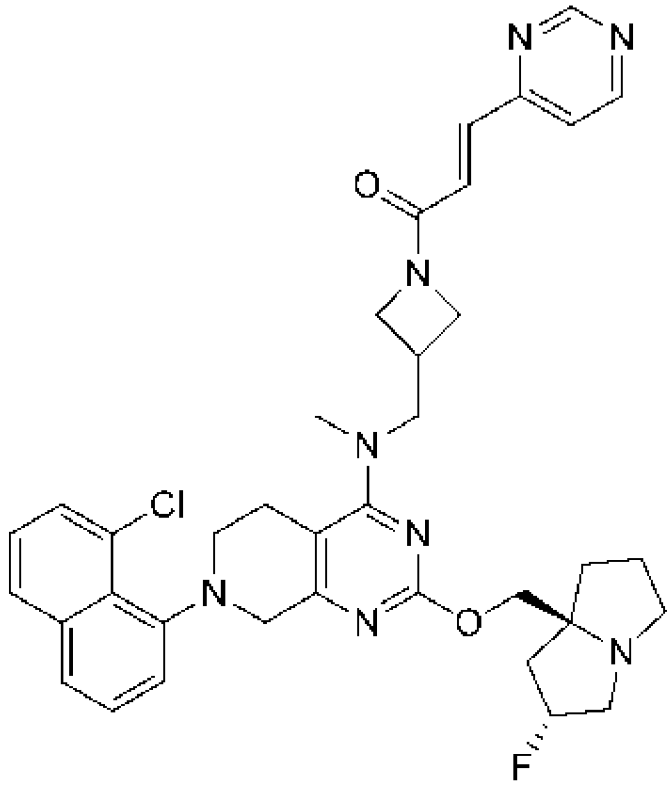


步驟 9：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

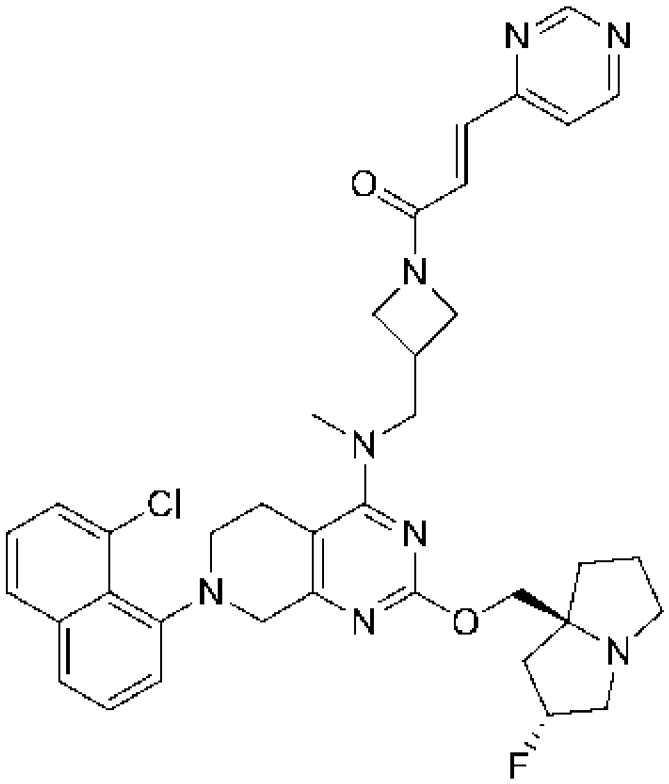
【0895】 以與**方法#8 步驟 4** 類似之方式來進行霍納爾-沃茲沃思-埃蒙斯反

應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(碳酸氫銨)-乙腈]；B%：45%-75%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀之(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(52.22 mg，53.83%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 8.69 (dd, J = 1.4, 5.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 2.3, 8.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 10.8, 15.4 Hz, 1H), 5.36 - 5.11 (m, 1H), 4.47 - 4.34 (m, 1H), 4.31 - 4.15 (m, 2H), 4.15 - 3.81 (m, 5H), 3.77 - 3.66 (m, 2H), 3.65 - 3.48 (m, 2H), 3.33 - 3.18 (m, 1H), 3.15 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 3.13 - 3.10 (m, 2H), 3.07 (br d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.05 (br s, 1H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.69 - 2.66 (m, 3H), 2.18 - 2.11 (m, 2H), 2.06 (br s, 1H), 2.00 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.92 - 1.74 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.996 分鐘，m/z = 696.3 [M + H]+。

【0896】　LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.996 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 696.3。



實例 70 (方法 9)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮



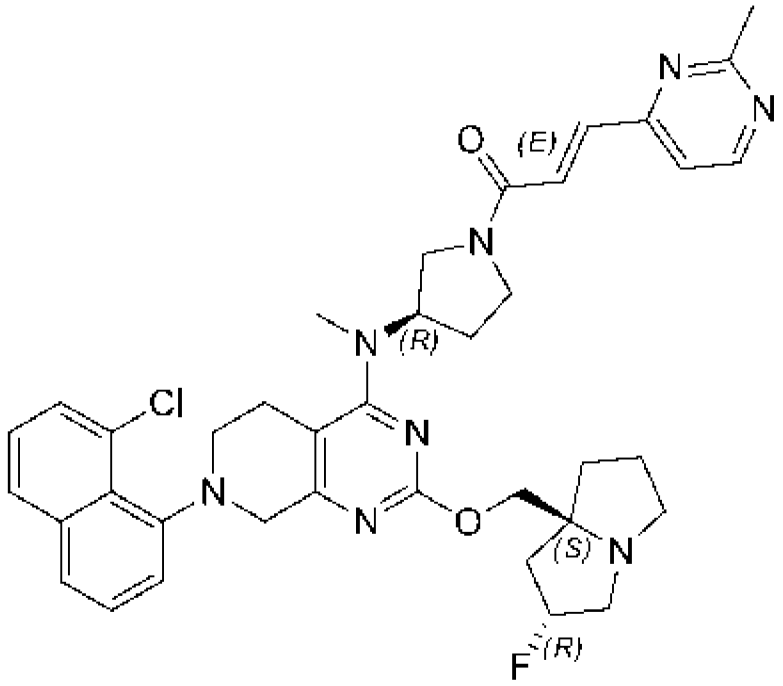
步驟 1：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

【0897】 以與**方法#9 步驟 9** 類似之方式來進行霍納爾-沃茲沃思-埃蒙斯反應。

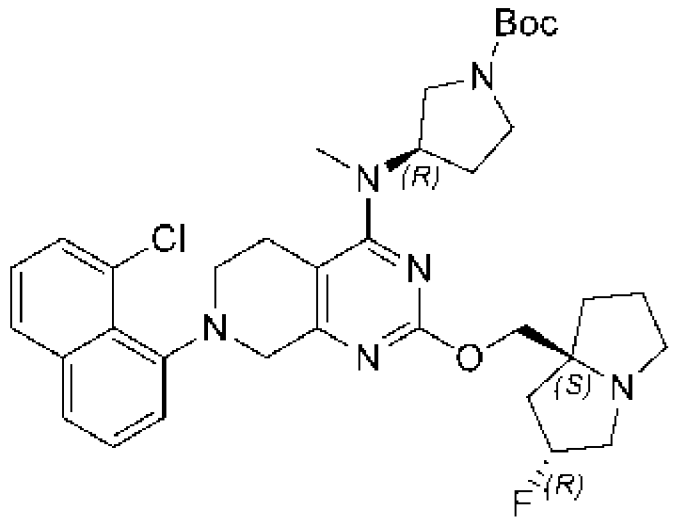
【0898】 藉由逆相 HPLC（管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(碳酸氫銨)-乙腈]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(32.03 mg，34.06%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.22 - 9.12 (m, 1H), 8.80 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 3H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 1H),

7.26 (dd, J = 10.6, 15.4 Hz, 1H), 5.37 - 5.10 (m, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 1H), 4.31 - 4.16 (m, 2H), 4.14 - 3.81 (m, 5H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 3.66 - 3.50 (m, 2H), 3.31 - 3.20 (m, 1H), 3.15 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 3.13 (br d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.07 - 3.02 (m, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.67 (br d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.15 - 2.09 (m, 2H), 2.07 (br s, 1H), 2.02 (br d, J = 3.3 Hz, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 3H)。LCMS Rt = 3.138 分鐘，m/z = 682.3 [M + H]+。

【0899】　LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.138 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 682.3。

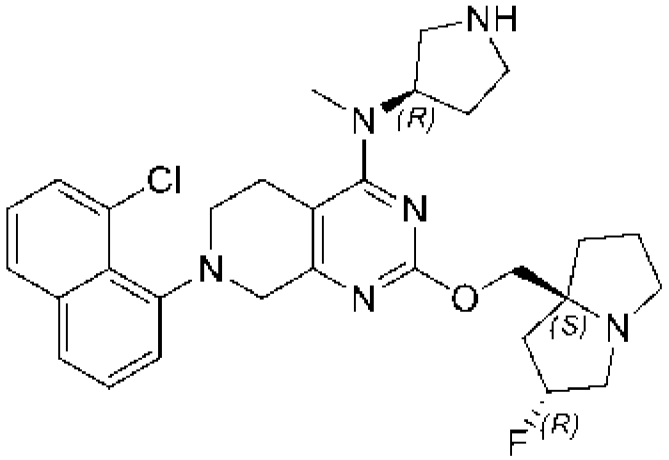


實例 71 (方法 9)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：(R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

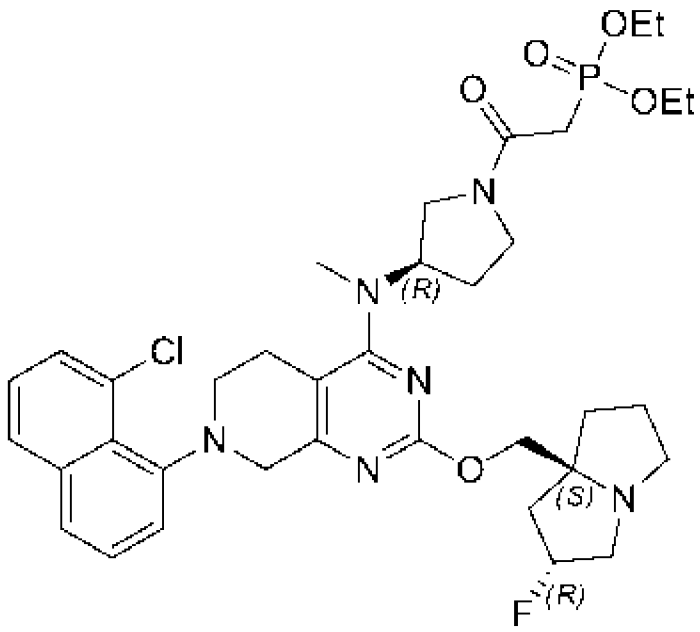
【0900】　以與**方法#4 步驟 9** 類似之方式來進行取代反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈黃色油狀之(R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.81 g，60.04%)。LCMS Rt = 1.652 分鐘，m/z = 650.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

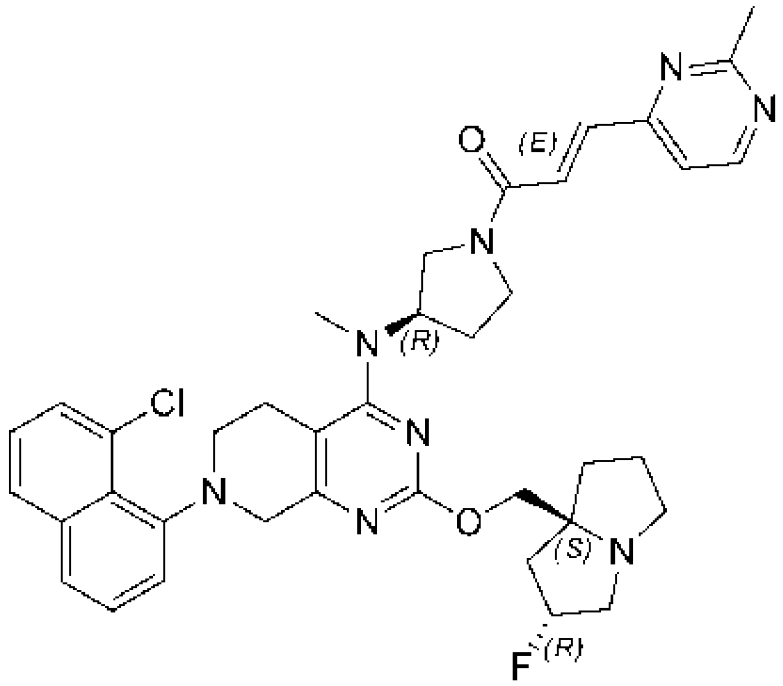
【0901】　以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯

嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺(1.9 g，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.509 分鐘，m/z = 550.3 $[M + H]^+$。



步驟 3：(2-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基)膦酸二乙酯

【0902】　以與**方法#9 步驟 8** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈黃色油狀之(2-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基)膦酸二乙酯(1.9 g，96.28%)。LCMS Rt = 0.628 分鐘，m/z = 728.3 $[M + H]^+$。

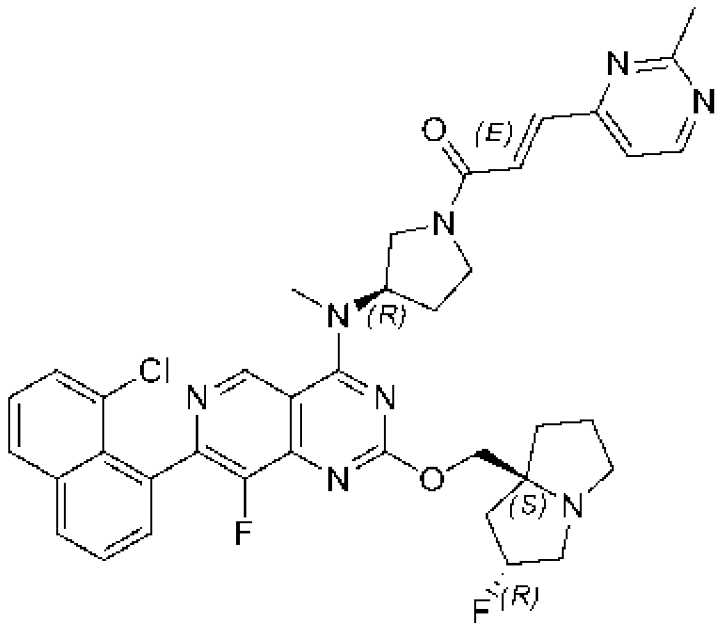


步驟 4：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

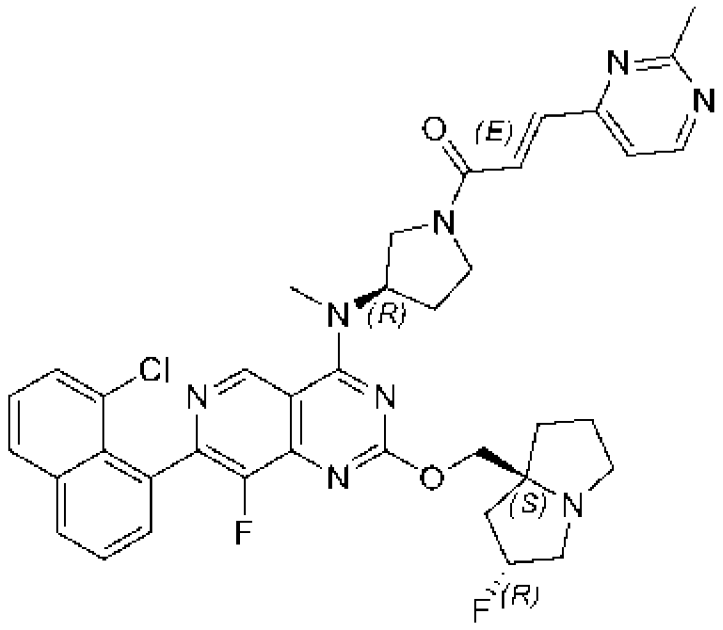
【0903】 以與**方法#9 步驟 9** 類似之方式來進行霍納爾-沃茲沃思-埃蒙斯反應。藉由逆相製備型 HPLC（管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：45%-75%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(8.22 mg，5.59%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 8.73 - 8.66 (m, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.38 (m, 5H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 5.38 - 5.11 (m, 1H), 4.93 - 4.73 (m, 1H), 4.31 - 4.15 (m, 1H), 4.11 - 3.91 (m, 3H), 3.87 - 3.62 (m, 3H), 3.60 - 3.40 (m, 2H), 3.24 - 2.97 (m, 8H), 2.94 - 2.79 (m, 1H), 2.71 - 2.59 (m, 4H), 2.18 - 2.11 (m, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.93 - 1.67 (m, 4H)。LCMS Rt = 3.238 分鐘，m/z = 696.3 $[M + H]^+$。

【0904】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 3.238

分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 696.3。



實例 72 (方法 8)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

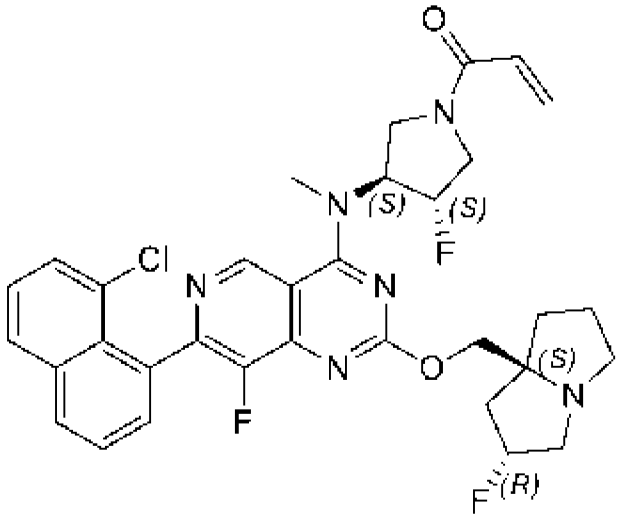


步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

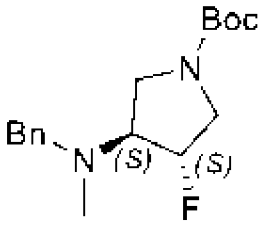
【0905】 以與**方法#8 步驟 4** 類似之方式來進行霍納爾-沃茲沃思-埃蒙斯反

應。藉由逆相 HPLC (管柱：管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化粗物質，得到呈棕色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(20.43 mg，42.47%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.32 - 9.14 (m, 1H), 8.79 - 8.63 (m, 1H), 8.25 - 7.95 (m, 2H), 7.81 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.58 - 7.44 (m, 3H), 7.36 (br dd, *J* = 4.8, 9.1 Hz, 1H), 5.52 - 5.09 (m, 2H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 1H), 4.09 - 3.98 (m, 1H), 3.96 - 3.73 (m, 2H), 3.70 - 3.54 (m, 1H), 3.52 - 3.40 (m, 3H), 3.24 - 3.00 (m, 3H), 2.96 - 2.80 (m, 1H), 2.75 - 2.62 (m, 3H), 2.50 - 2.31 (m, 2H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 1.86 (br s, 4H)。LCMS Rt = 2.922 分鐘，m/z = 710.3 $[M + H]^+$。

【0906】　LCMS (5%至 95%乙腈/水 +0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.922 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 710.3。

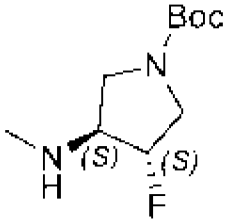


實例 73 (方法 6)：1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



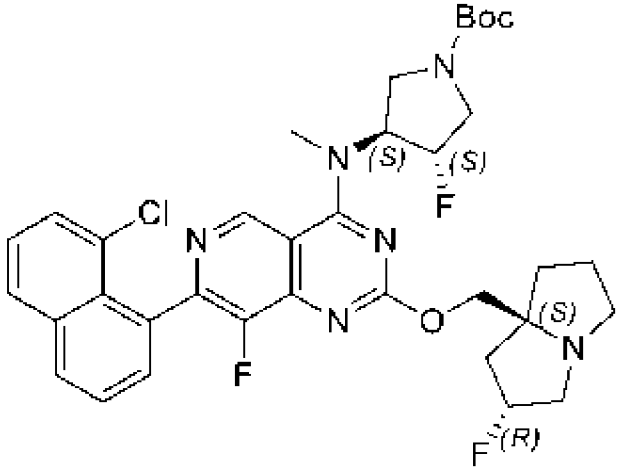
步驟 1：(3S,4S)-3-(苯甲基(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0907】 以與**方法#6 步驟 1** 類似之方式來進行還原胺化。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-10%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(3S,4S)-3-(苯甲基(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.5 g，66.3%)。LCMS Rt = 0.613 分鐘，m/z = 308.2 $[M + H]^+$。



步驟 2：(3S,4S)-3-氟-4-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

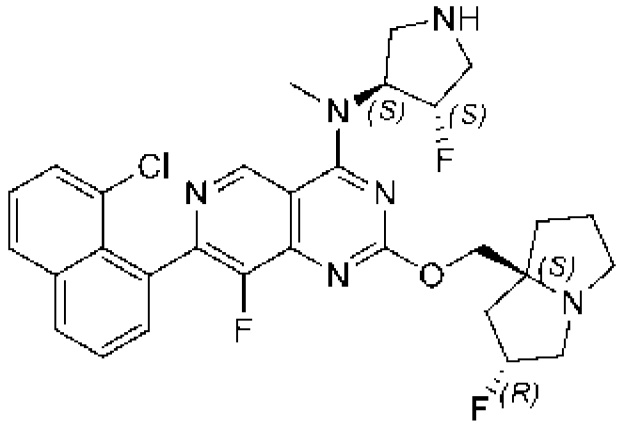
【0908】 以與**方法#6 步驟 6** 類似之方式來進行 Bn 基團之去保護。在真空中濃縮混合物，得到呈白色油狀之(3S,4S)-3-氟-4-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(550 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。



步驟 3：(3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

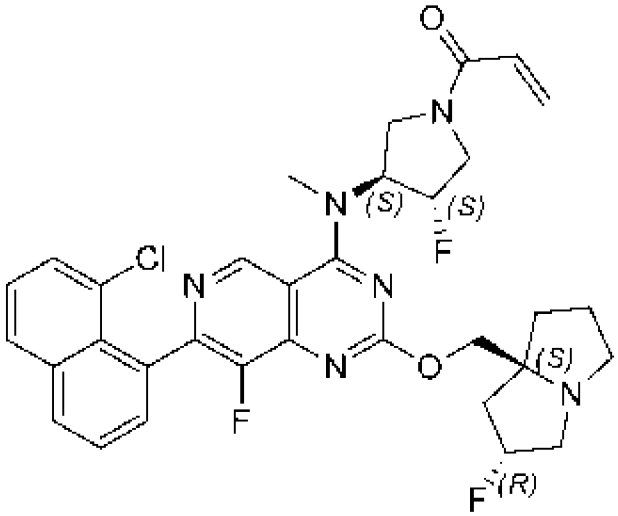
【0909】 以與**方法#1 步驟 8** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管

柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3um；移動相：[水(三氟乙酸)-乙腈]；B%：10%-40%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(25 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 1.770 分鐘，m/z = 682.3 $[M + H]^+$。



步驟 4：7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-((3S,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【0910】　以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行去 Boc 保護反應。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之 7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-((3S,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(22.45 mg，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.876 分鐘，m/z = 582.2 $[M + H]^+$。

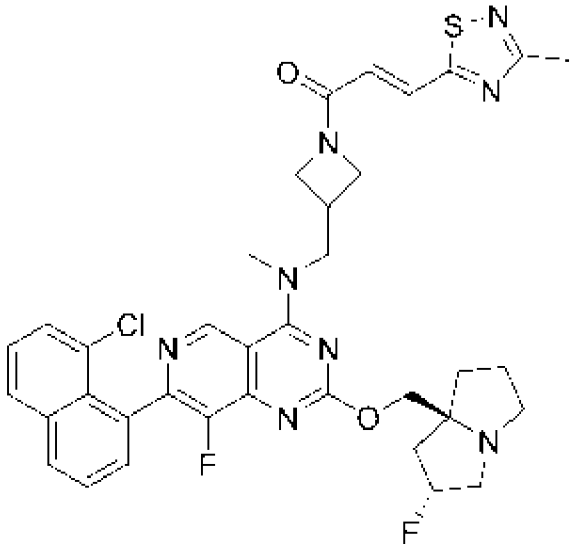


步驟 5：1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-

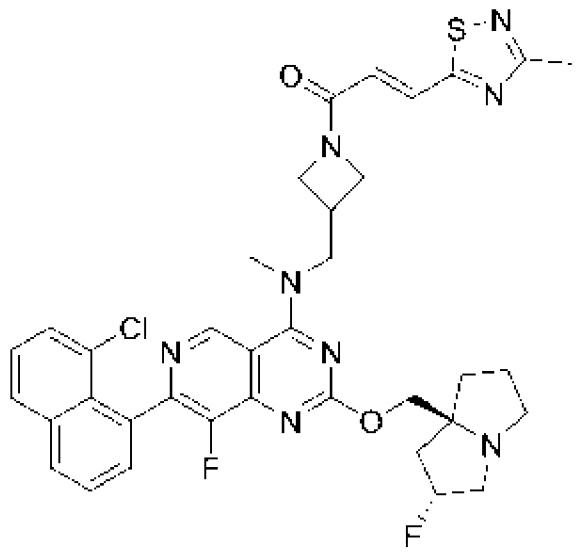
基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【0911】 以與**方法#6 步驟 13** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：40%-70%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(5.3 mg，20.00%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.36 - 9.20 (m, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 6.60 (dd, J = 10.4, 16.8 Hz, 1H), 6.30 (br d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.75 (ddd, J = 1.9, 5.2, 10.3 Hz, 1H), 5.70 - 5.49 (m, 1H), 5.42 - 5.18 (m, 2H), 4.41 - 4.07 (m, 4H), 3.99 - 3.72 (m, 2H), 3.52 (dd, J = 3.9, 5.3 Hz, 3H), 3.29 - 3.06 (m, 3H), 3.06 - 2.87 (m, 1H), 2.22 - 2.05 (m, 4H), 1.93 - 1.82 (m, 2H)。LCMS Rt = 1.012 分鐘，m/z = 636.2 $[M + H]^+$。

【0912】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間1.012 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 636.2。



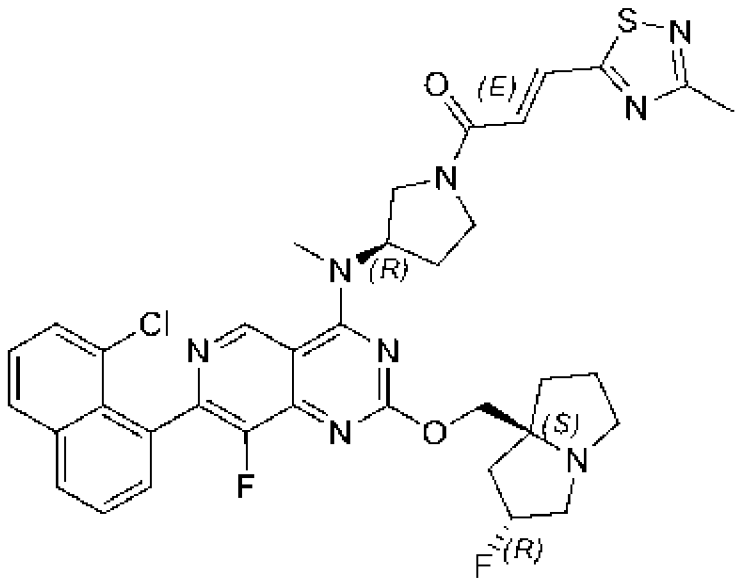
實例 74 (方法 8)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



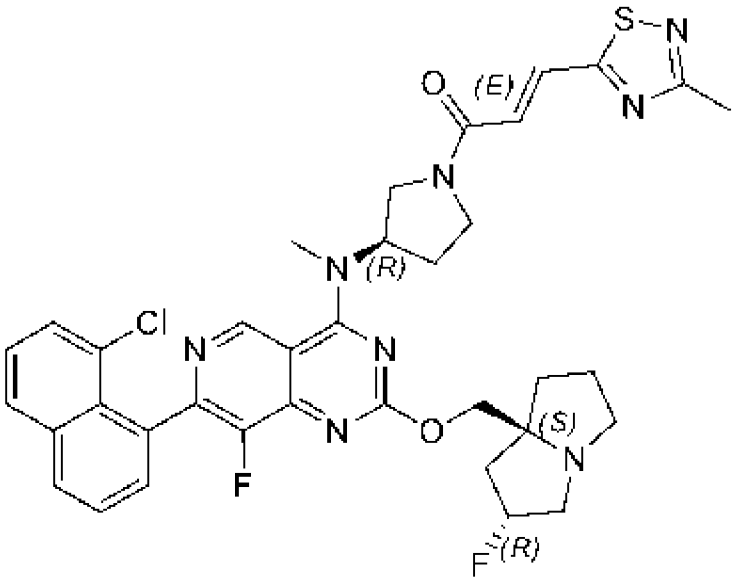
步驟 1：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【0913】 以與**方法#8 步驟 4** 類似之方式來進行霍納爾-沃茲沃思-埃蒙斯反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(E)-1-[3-[[[7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-甲基-胺基]甲基]氮雜環丁烷-1-基]-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(26.37 mg，34.16%)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.17 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 6.63 - 6.50 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.27 - 6.17 (m, 1H), 5.71 - 5.61 (m, 1H), 5.42 - 5.22 (m, 2H), 4.36 - 4.25 (m, 2H), 3.92 (dd, *J* = 8.1, 12.8 Hz, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 3.62 (br s, 1H), 3.57 - 3.42 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.36 (br s, 1H), 3.34 - 3.16 (m, 2H), 2.99 (br d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.40 - 2.25 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (br s, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 3H), 1.93 - 1.85 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.203 分鐘，m/z = 716.2 $[M + H]^+$。

【0914】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.203 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 716.2。



實例 75 (方法 8)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

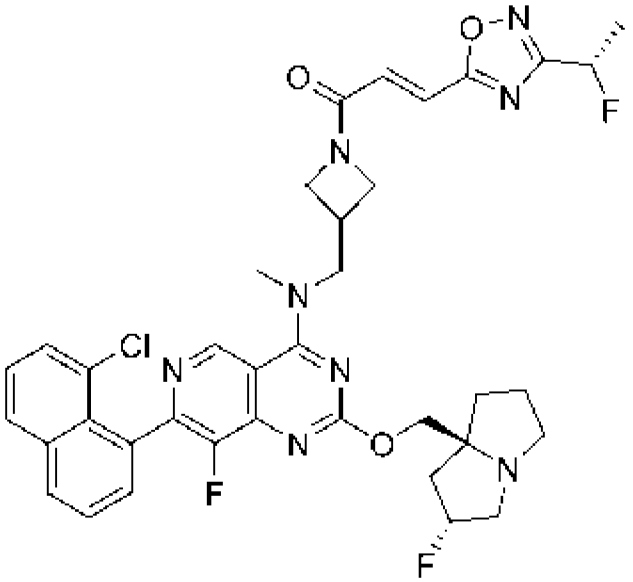


步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

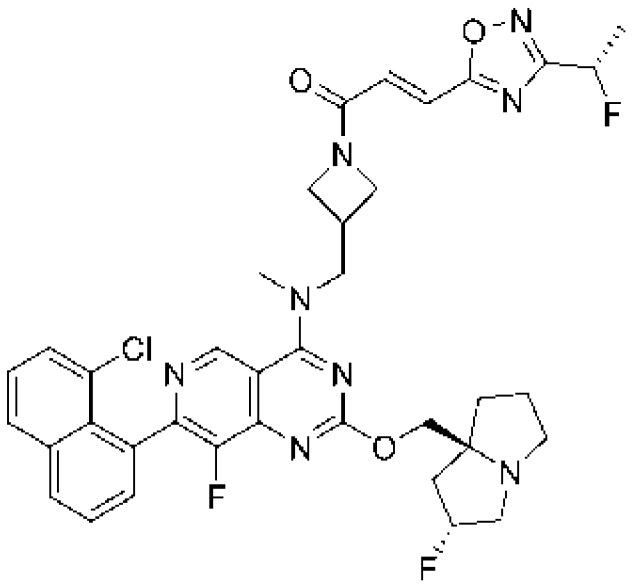
【0915】 以與**方法#8 步驟 4** 類似之方式來進行霍納爾-沃茲沃思-埃蒙斯反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化粗物質，得到呈白色

固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(30.39 mg，39.36%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.34 - 9.08 (m, 1H), 8.23 - 7.97 (m, 2H), 7.84 - 7.68 (m, 2H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.41 - 7.20 (m, 1H), 5.54 - 5.06 (m, 2H), 4.29 - 4.14 (m, 2H), 4.14 - 3.85 (m, 2H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 3.70 - 3.49 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.23 - 3.03 (m, 3H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.65 (d, *J* = 12.1 Hz, 3H), 2.43 (br d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.34 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.23 - 2.17 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 1.95 - 1.78 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.222 分鐘，m/z = 716.2 $[M + H]^+$。

【0916】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.222 分鐘，ESI+實驗值[M+H] =716.2。



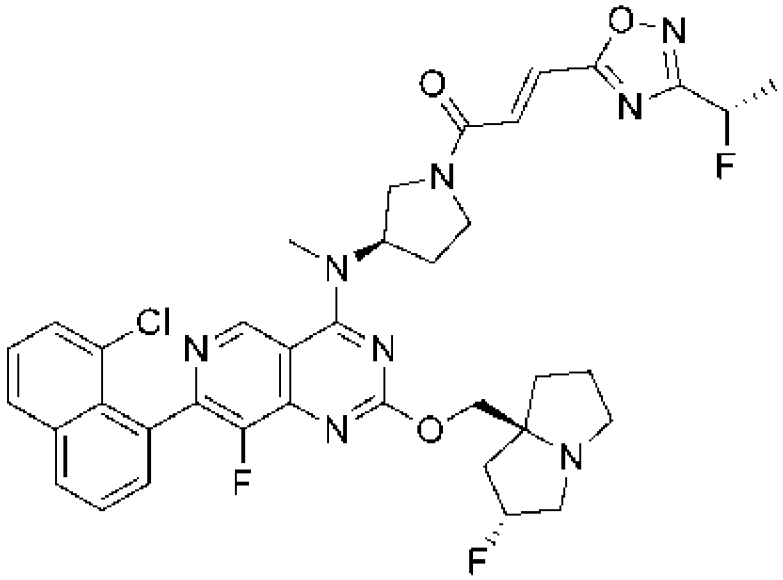
實例 76 (方法 1)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-((S)-1-氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



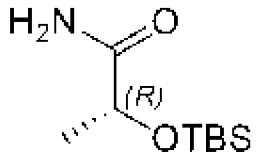
步驟 1：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-((S)-1-氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【0917】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(E)-1-[3-[[[7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-甲基-胺基]甲基]氮雜環丁烷-1-基]-3-[3-[(1S)-1-氟乙基]-1,2,4-噁二唑-5-基]丙-2-烯-1-酮(22.7 mg，20.45%)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.28 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.64 (br d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 5.94 - 5.76 (m, 1H), 5.40 - 5.19 (m, 1H), 4.55 - 4.47 (m, 1H), 4.31 (br s, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 3H), 4.17 (br d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.32 - 3.27 (m, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 2H), 3.18 - 3.13 (m, 1H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 2.27 - 2.22 (m, 2H), 2.09 (br d, J = 9.1 Hz, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 3H), 1.79 - 1.71 (m, 3H)。LCMS Rt = 3.116 分鐘，m/z = 732.3 $[M + H]^+$。

【0918】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.116 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 732.3。

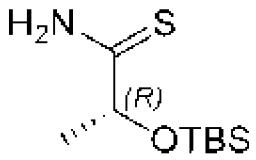


實例 77 (方法 5-主方法)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-((S)-1-氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



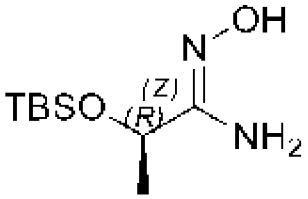
步驟 1：(R)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙醯胺

【0919】 向(2R)-2-羥基丙醯胺(10 g，112.24 mmol)於 N,N-二甲基甲醛(250 mL)中之溶液中添加吡啶(35.51 g，448.97 mmol)及三級丁基-氯-二甲基-矽烷(33.83 g，224.48 mmol)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。用水(200 mL)淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮至乾。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，5-50%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(2R)-2-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基丙醯胺(16 g，70.1%)。LCMS Rt = 0.624 分鐘，m/z = 203.1 $[M + H]^+$。



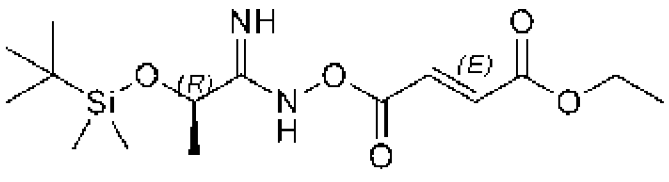
步驟 2：(R)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙烷硫醯胺

【0920】 向(2R)-2-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基丙醯胺(14.00 g，68.85 mmol)於 2-甲基氧雜環戊烷(200 mL)中之溶液中添加勞森氏試劑(lawesson's reagent)(13.92 g，34.42 mmol)及碳酸鈉(8.03 g，75.73 mmol)。在 80°C下攪拌混合物 1 小時。用水(200 mL)淬滅反應混合物，且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮至乾，得到呈無色油狀之(R)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙烷硫醯胺(16 g，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.700 分鐘，m/z = 219.1 $[M + H]^+$。



步驟 3：(R,Z)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-N'-羥基丙脒

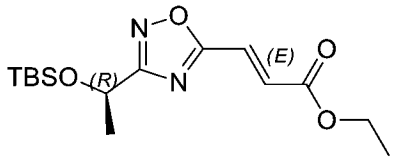
【0921】 向(R)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙烷硫醯胺(16 g，72.92 mmol)於乙醇(100 mL)及水(50 mL)中之溶液中添加三乙胺(22.14 g，218.76 mmol)、羥胺鹽酸鹽(10.13 g，145.84 mmol)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。用水(200 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮至乾，得到呈白色固體狀之(R,Z)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-N'-羥基丙脒(16 g，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.473 分鐘，m/z = 218.2 $[M + H]^+$。



步驟 4：(R,E)-6-亞胺基-2,2,3,3,5-五甲基-9-側氧基-4,8-二氧雜-7-氮雜-3-矽雜癸

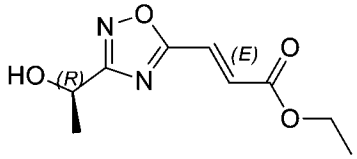
-10-烯-12-酸乙酯

【0922】 以與**方法#1 步驟 2** 類似之方式來進行偶合反應，將混合物在真空中濃縮至乾，得到呈黃色油狀之(R,E)-6-亞胺基-2,2,3,3,5-五甲基-9-側氧基-4,8-二氧雜-7-氮雜-3-矽雜癸-10-烯-12-酸乙酯(19 g，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.728 分鐘，m/z = 344.2 $[M + H]^+$。



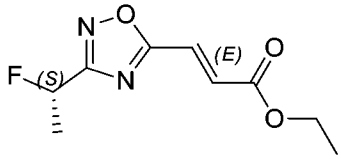
步驟 5：(R,E)-3-(3-(1-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯

【0923】 以與**方法#1 步驟 3** 類似之方式來進行環化反應，藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-10%乙酸乙酯/石油醚)純化混合物，得到呈黃色油狀之(R,E)-3-(3-(1-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯(9 g，52.76%)。LCMS Rt = 1.208 分鐘，m/z = 326.2 $[M + H]^+$。



步驟 6：(R,E)-3-(3-(1-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯

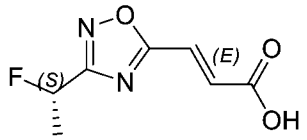
【0924】 以與**方法#2 步驟 10** 類似之方式來進行 TBS 基團之去保護，在真空中濃縮混合物，得到呈黃色油狀之(R,E)-3-(3-(1-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯(3.8 g，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.470 分鐘，m/z = 212.1 $[M + H]^+$。



步驟 7：(S,E)-3-(3-(1-氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯

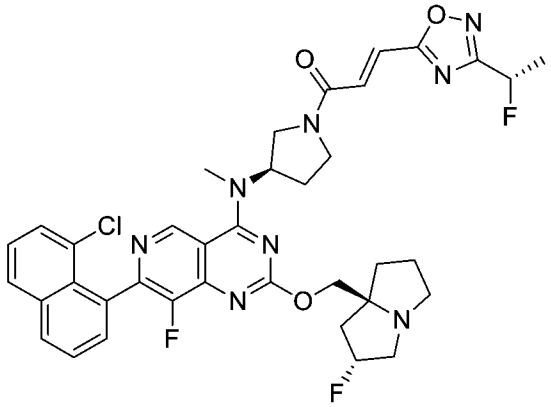
【0925】 在-78°C下於氮氣氛圍下向(E)-3-[3-[(1R)-1-羥乙基]-1,2,4-噁二唑-5-

基]丙-2-烯酸乙酯(1 g，4.71 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中添加三氟化二乙基胺基硫(1.14 g，7.07 mmol)。在 25℃下攪拌混合物 12 小時。用水(50 mL)淬滅反應混合物，用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮至乾，得到呈黃色油狀之(S,E)-3-(3-(1-氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯(950 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.584 分鐘，m/z = 214.1 $[M + H]^+$。



步驟 8：(S,E)-3-(3-(1-氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸

【0926】　以與**方法#1 步驟 4** 類似之方式來進行水解反應，將混合物在真空中濃縮至乾，得到呈白色固體狀之(S,E)-3-(3-(1-氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸(600 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.163 分鐘，m/z = 186.0 $[M + H]^+$。

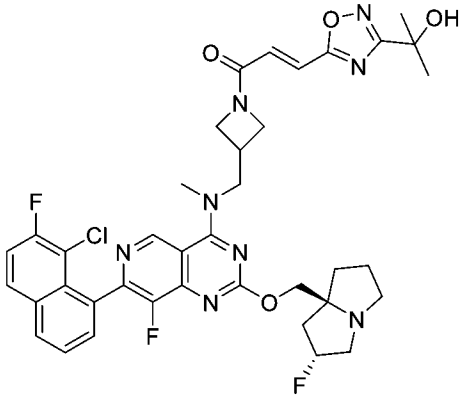


步驟 9：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-((S)-1-氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

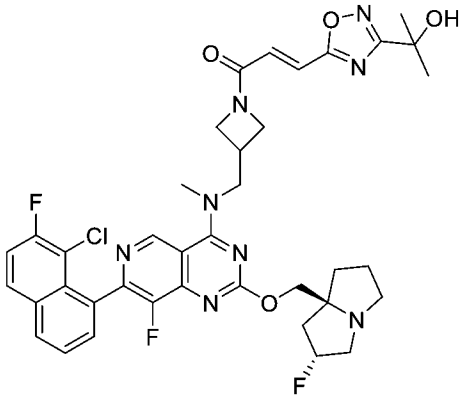
【0927】　以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之

(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-((S)-1-氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(14.91 mg，13.53%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.24 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 5.99 - 5.74 (m, 1H), 5.57 - 5.21 (m, 2H), 4.41 - 4.07 (m, 3H), 4.06 - 3.89 (m, 1H), 3.85 - 3.53 (m, 2H), 3.51 - 3.47 (m, 3H), 3.46 - 3.07 (m, 3H), 3.07 - 2.92 (m, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 2H), 2.36 - 2.27 (m, 2H), 2.26 - 2.22 (m, 2H), 2.13 (br s, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 4H)。LCMS Rt = 3.156 分鐘，m/z = 732.3 $[M + H]^+$。

【0928】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.156 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 732.3。



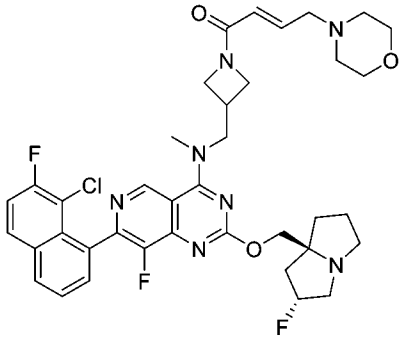
實例 78 (方法 1)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



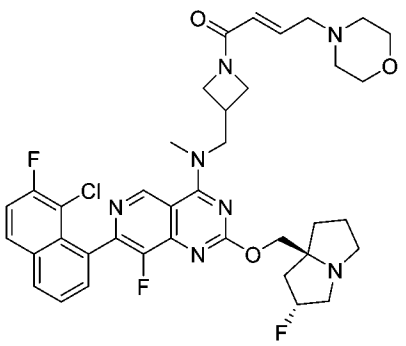
步驟 1：(E)-1-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【0929】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH4HCO3)-乙腈]；B%：25%-65%，8 分鐘)純化粗物質，得到呈黃色固體狀之(E)-1-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(11.22 mg，18.88%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.27 (s, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 8.11 - 8.06 (m, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 2H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 1H), 5.35 - 5.18 (m, 1H), 4.50 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.27 - 4.12 (m, 5H), 3.97 (dt, J = 6.0, 9.7 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 3.16 - 3.06 (m, 3H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 2.20 - 2.01 (m, 5H), 1.90 - 1.85 (m, 2H), 1.59 (s, 6H)。LCMS Rt = 0.992 分鐘，m/z = 762.3 $[M + H]^+$。

【0930】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 0.992 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 762.3。



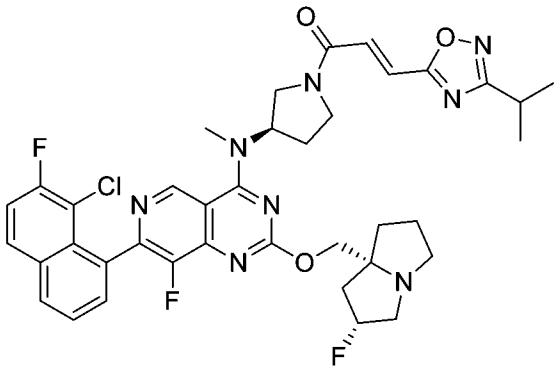
實例 79 (方法 8)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-4-嗎啉代丁-2-烯-1-酮



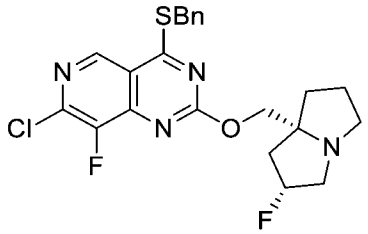
步驟 1：(E)-1-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-4-嗎啉代丁-2-烯-1-酮

【0931】 以與**方法#8 步驟 4** 類似之方式來進行霍納爾-沃茲沃思-埃蒙斯反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：25%-65%，8 分鐘)純化粗物質，得到呈白色固體狀之(E)-1-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-4-嗎啉代丁-2-烯-1-酮(4.92 mg，24.06%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.23 (s, 1H), 8.13 (dd, *J* = 2.8, 6.8 Hz, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.64 (td, *J* = 6.2, 15.4 Hz, 1H), 6.10 (br d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 5.35 - 5.18 (m, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.21 - 4.05 (m, 6H), 3.83 (br dd, *J* = 8.8, 14.8 Hz, 1H), 3.62 - 3.59 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.21 - 3.14 (m, 3H), 3.11 - 3.05 (m, 3H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.38 (br d, *J* = 4.0 Hz, 4H), 2.10 (br s, 2H), 2.04 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.87 (br dd, *J* = 6.4, 11.3 Hz, 3H), 1.79 - 1.74 (m, 1H)。LCMS Rt =2.828 分鐘，m/z = 735.3 $[M + H]^+$。

【0932】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.828 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 735.3。

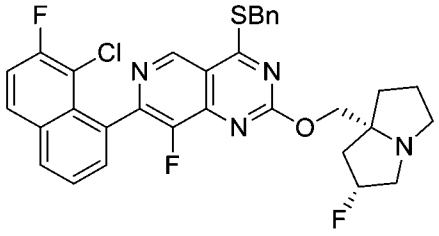


實例 80 (方法 1)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：4-(苯甲硫基)-7-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

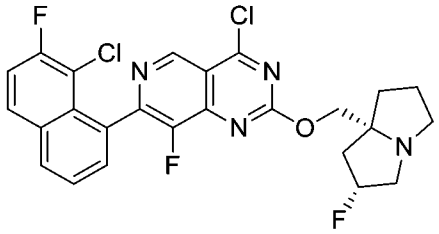
【0933】　以與**方法#1 步驟 5** 類似之方式來進行取代反應。用水(20 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈棕色油狀之 4-(苯甲硫基)-7-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(3.4 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.572 分鐘，m/z = 462.1 $[M + H]^+$。



步驟 2：4-(苯甲硫基)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

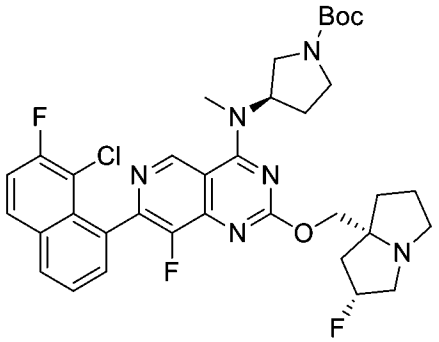
【0934】　以與**方法#1 步驟 6** 類似之方式來進行鈴木反應。藉由管柱層析(矽

膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之 4-(苯甲硫基)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(1.2 g，26.91%)。LCMS Rt = 0.640 分鐘，m/z = 606.2 $[M + H]^+$。



步驟 3：4-氯-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

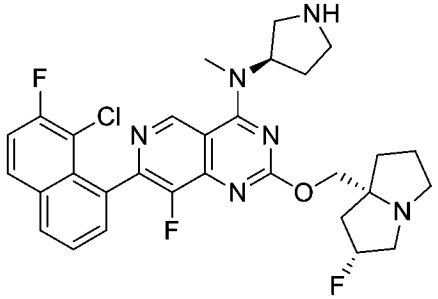
【0935】　以與**方法#1 步驟 7** 類似之方式來進行氯化反應。將反應混合物在真空中濃縮至乾，得到呈黃色油狀之 4-氯-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(684 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.574 分鐘，m/z = 518.1 $[M + H]^+$。



步驟 4：(R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

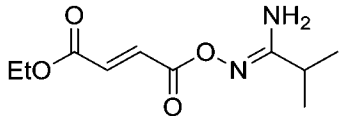
【0936】　以與**方法#1 步驟 8** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 250*50mm*10 um；移動相：[水(三氟乙酸)-乙腈]；B%：30%-60%，10 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(270 mg，21.49%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt

= 0.618 分鐘，m/z = 682.3 $[M + H]^+$。



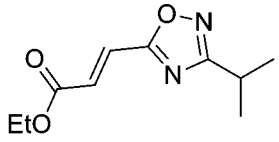
步驟 5：7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【0937】　以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀之 7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(200 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.469 分鐘，m/z = 582.2 $[M + H]^+$。



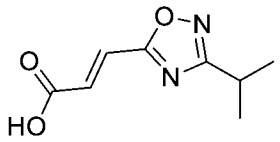
步驟 6：(E)-4-(((Z)-(1-胺基-2-甲基亞丙基)胺基)氧基)-4-側氧基丁-2-烯酸乙酯

【0938】　以與**方法#1 步驟 2** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。在真空中濃縮混合物，得到(E)-4-(((Z)-(1-胺基-2-甲基亞丙基)胺基)氧基)-4-側氧基丁-2-烯酸乙酯(15 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.545 分鐘，m/z = 228.1 $[M + H]^+$。



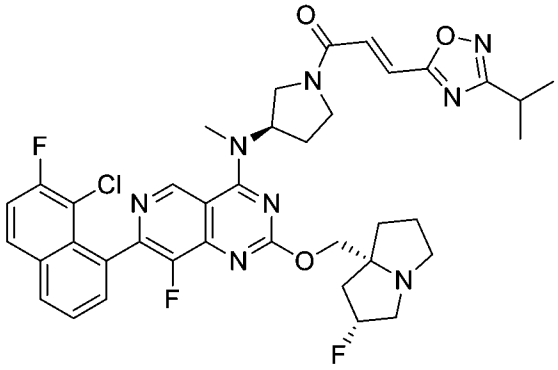
步驟 7：(E)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯

【0939】　以與**方法#1 步驟 3** 類似之方式來進行環化反應。在真空中濃縮混合物，得到(E)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯(15 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.740 分鐘，m/z = 210.1 $[M + H]^+$。



步驟 8：(E)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸

【0940】 以與**方法#1 步驟 4** 類似之方式來進行水解反應。在真空中濃縮混合物，得到呈白色固體狀之(E)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸(8 g，92.32%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 11.85 - 11.36 (m, 1H), 7.53 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.10 (s, 1H), 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。

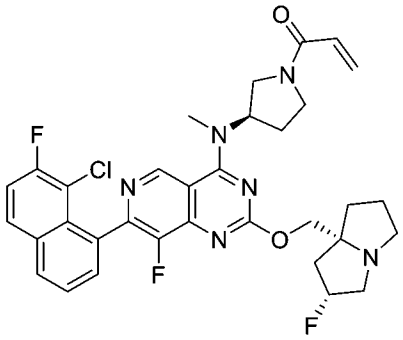


步驟 9：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

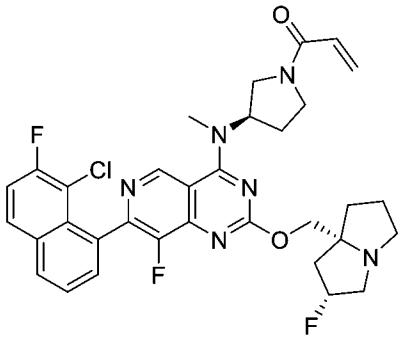
【0941】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：40%-70%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(37.32 mg，34.00%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.25 - 9.19 (m, 1H), 8.18 - 8.06 (m, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 2H), 5.52 - 5.22 (m, 2H), 4.32 - 4.19 (m, 2H), 4.10 - 3.97 (m, 1H), 3.96 - 3.74 (m, 2H), 3.70 - 3.52 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.40 - 3.25 (m, 1H), 3.19 - 3.08 (m,

1H), 3.06 - 2.99 (m, 1H), 2.95 - 2.78 (m, 1H), 2.63 (br dd, *J* = 5.9, 10.4 Hz, 1H), 2.48 - 2.33 (m, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 3H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.35 (dd, *J* = 7.0, 8.8 Hz, 6H)。LCMS Rt = 2.353 分鐘，m/z = 746.3 $[M + H]^+$。

【0942】　LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.353 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 746.3。



實例 81 (方法 1) :1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

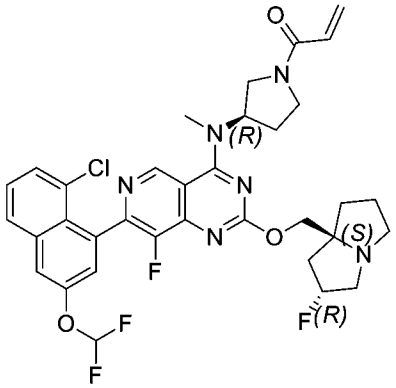


步驟 1：1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

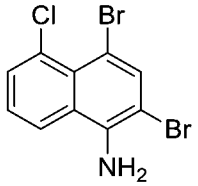
【0943】　以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化粗物質，得到呈白色固體狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶

并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(27.41 mg，28.51%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.22 - 9.04 (m, 1H), 8.13 - 7.96 (m, 2H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.60 - 6.42 (m, 1H), 6.23 - 6.11 (m, 1H), 5.68 - 5.56 (m, 1H), 5.39 - 5.16 (m, 2H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 4.06 - 3.72 (m, 2H), 3.65 - 3.40 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.32 - 3.20 (m, 1H), 2.94 (td, *J* = 6.1, 10.5 Hz, 1H), 2.87 - 2.72 (m, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.37 - 2.19 (m, 3H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 3H), 1.69 - 1.61 (m, 1H)。LCMS Rt =2.128 分鐘，m/z = 636.2 $[M + H]^+$。

【0944】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.128 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 636.2。



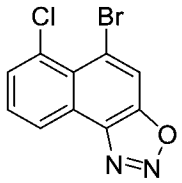
實例 82 (方法 3-主方法)：1-((R)-3-((7-(8-氯-3-(二氟甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：2,4-二溴-5-氯萘-1-胺

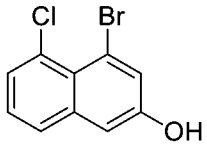
【0945】 在 0°C下向 5-氯萘-1-胺(20 g，112.59 mmol)於氯仿(250 mL)中之溶液中添加溴(53.98 g，337.78 mmol，17.41 mL)。在 50°C下攪拌混合物 12 小時。用飽和碳酸氫鈉(500 mL)淬滅反應混合物且用二氯甲烷(3 x 300 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。用三級丁基甲基醚(50 mL)稀釋粗殘餘物

且過濾所得沈澱物，得到呈棕色固體狀之 2,4-二溴-5-氯萘-1-胺(40 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.829 分鐘，m/z = 334.9 $[M + H]^+$。



步驟 2：5-溴-6-氯萘并[1,2-d][1,2,3]噁二唑

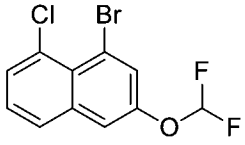
【0946】　在 0°C下向 2,4-二溴-5-氯-萘-1-胺(26 g，77.51 mmol)於乙酸(300 mL)中之溶液中添加丙酸鈉(30 mL)及亞硝酸鈉(8.02 g，116.27 mmol)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。用水(200 mL)淬滅反應混合物且用二氯甲烷(3 x 100 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。用三級丁基甲基醚(50 mL)稀釋粗殘餘物且過濾所得沈澱物，得到呈棕色固體狀之 5-溴-6-氯萘并[1,2-d][1,2,3]噁二唑(14 g，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.86 - 7.48 (m, 3H), 7.31 - 7.25 (m, 1H)。LCMS Rt = 0.707 分鐘，m/z = 283.9 $[M + H]^+$。



步驟 3：4-溴-5-氯萘-2-醇

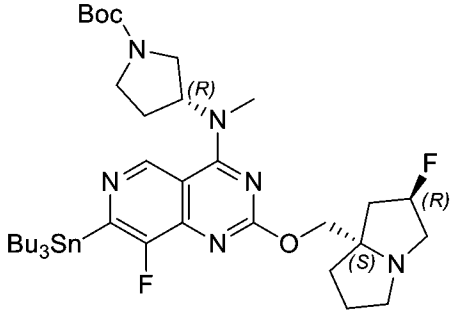
【0947】　在 0°C下向 5-溴-6-氯萘并[1,2-d][1,2,3]噁二唑(12 g，42.33 mmol)於乙醇(80 mL)及四氫呋喃(80 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(2.67 g，70.58 mmol)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。用鹽酸(1M，50 mL)淬滅混合物且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈黑色油狀之 4-溴-5-氯萘-2-醇(2.7 g，24.77%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 1.2, 7.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.17 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.24 (br s, 1H)。

LCMS Rt = 0.792 分鐘，m/z = 257.9 $[M + H]^+$。



步驟 4：1-溴-8-氯-3-(二氟甲氧基)萘

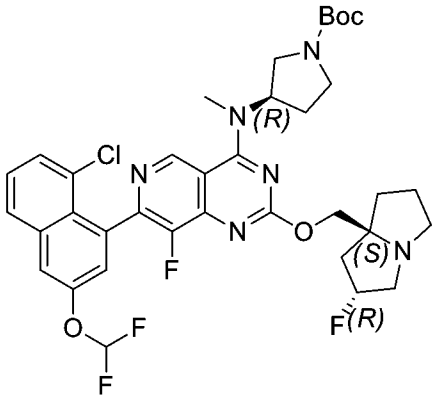
【0948】 向 4-溴-5-氯-萘-2-醇(500 mg，1.94 mmol)於 N,N-二甲基甲醛(10 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(322.03 mg，2.33 mmol)及 2-氯-2,2-二氟-乙酸乙酯(369.38 mg，2.33 mmol)。用水(2 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 5 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之 1-溴-8-氯-3-(二氟甲氧基)萘(600 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。



步驟 5：(R)-3-((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(三丁基錫烷基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

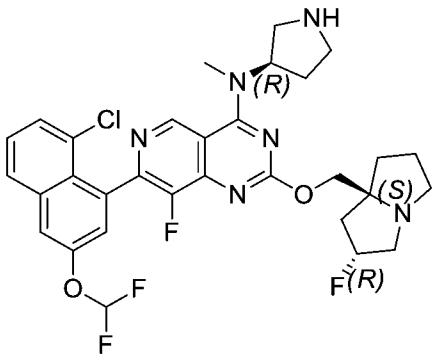
【0949】 將三丁基(三丁基錫烷基)錫烷(4.73 g，8.16 mmol)、(R)-3-((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(57.22 mg，204.05 umol)、氯化鋰(432.48 mg，10.20 mmol)及(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮;鈀(373.70 mg，408.10 umol)於二噁烷(200 mL)中之混合物脫氣且用氮氣吹掃 3 次，接著在 110°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 12 小時。在真空中濃縮反應混合物。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，2%-100% 乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈黃色油狀之(R)-3-((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(三丁基錫烷基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3.3 g，74%)。LCMS Rt = 0.757 分

鐘，m/z = 794.4 $[M + H]^+$。



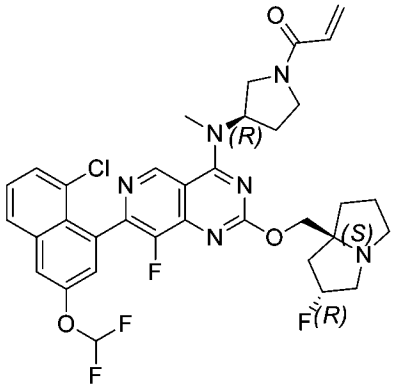
步驟 6：(R)-3-((7-(8-氯-3-(二氟甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0950】 將(R)-3-((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(三丁基錫烷基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(400 mg，504.02 umol)、1-溴-8-氯-3-(二氟甲氧基)萘(309.99 mg，1.01 mmol)及鈀;三-三級丁基磷烷(128.79 mg，252.01 umol)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣且用氮氣吹掃 3 次，接著在 100°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 12 小時。將反應混合物在真空中濃縮至乾 藉由逆相HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 250*50mm*10 um；移動相：[水(三氟乙酸)-乙腈]；B%：30%-60%，10 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈黃色固體狀之(R)-3-((7-(8-氯-3-(二氟甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(100 mg，23.47%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.947 分鐘，m/z = 730.3 $[M + H]^+$。



步驟 7：7-(8-氯-3-(二氟甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【0951】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行去 Boc 保護反應。將反應混合物在真空中濃縮至乾，得到呈黃色油狀之 7-(8-氯-3-(二氟甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(50 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.582 分鐘，m/z = 630.2 $[M + H]^+$。

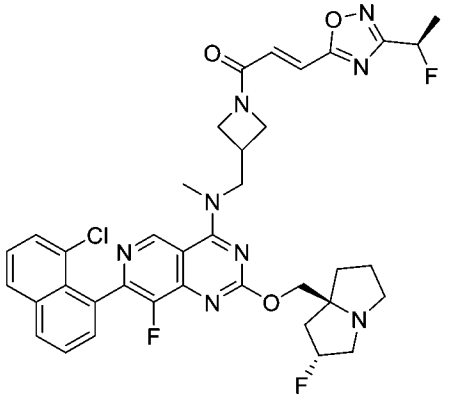


步驟 8：1-((R)-3-((7-(8-氯-3-(二氟甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

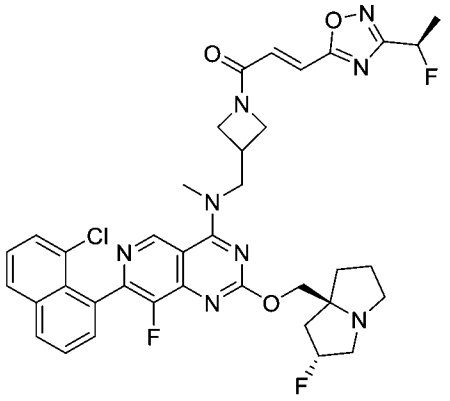
【0952】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：40%-70%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色非晶形固體狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯-3-(二氟甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-

吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(7.93 mg，16.73%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.21 (s, 1H), 8.01 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.00 (t, J = 73.7 Hz, 1H), 6.69 - 6.52 (m, 1H), 6.26 (br d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.69 (br t, J = 8.3 Hz, 1H), 5.45 - 5.18 (m, 2H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 1H), 4.03 (br dd, J = 8.4, 48.0 Hz, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 1H), 3.71 - 3.62 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.22 - 3.12 (m, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.31 (br dd, J = 8.3, 14.5 Hz, 1H), 2.12 (br s, 1H), 2.07 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 4H)。LCMS Rt = 3.069 分鐘，m/z = 684.2 $[M + H]^+$。

【0953】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.069 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 684.2。



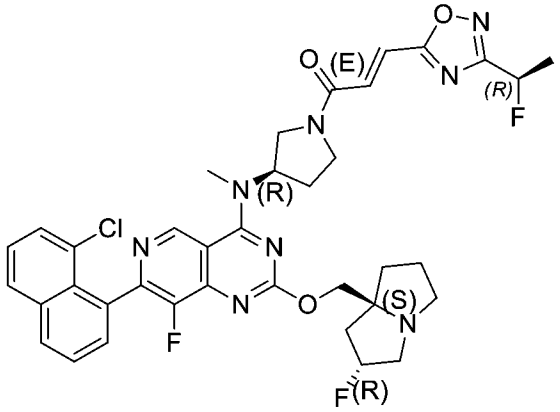
實例 83 (方法 1)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-((R)-1-氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



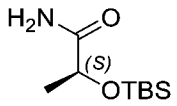
步驟 1：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-((R)-1-氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【0954】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(E)-1-[3-[[[7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-甲基-胺基]甲基]氮雜環丁烷-1-基]-3-[3-[(1R)-1-氟乙基]-1,2,4-噁二唑-5-基]丙-2-烯-1-酮(29.28 mg，26.30%)。LCMS Rt = 3.119 分鐘，m/z = 732.3 $[M + H]^+$。

【0955】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.119 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 732.3。



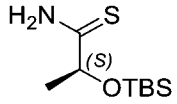
實例 84 (方法 5)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-((R)-1-氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：(S)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙醯胺

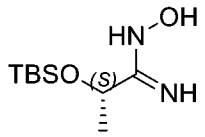
【0956】 以與**方法#5 步驟 1** 類似之方式來進行 TBS 保護反應。藉由管柱層析

(矽膠，100-200 目，7-20%乙酸乙酯/石油醚)純化混合物，得到呈棕色油狀之(S)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙醯胺(7.6 g，73.99%)。LCMS Rt = 0.626 分鐘，m/z = 203.1 $[M + H]^+$。



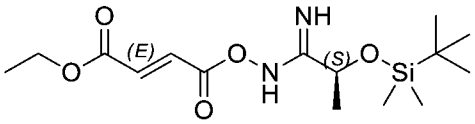
步驟 2：(S)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙烷硫醯胺

【0957】　以與**方法#5 步驟 2** 類似之方式來形成硫醯胺。將混合物在真空中濃縮至乾，得到呈黃色油狀之(S)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)丙烷硫醯胺(7.9 g，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.691 分鐘，m/z = 219.1 $[M + H]^+$。



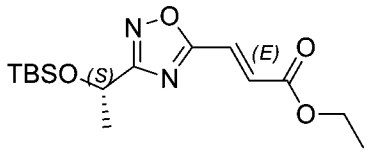
步驟 3：(S)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-N-羥基丙脒

【0958】　以與**方法#5 步驟 3** 類似之方式來形成羥基脒。將混合物在真空中濃縮至乾，得到呈灰色油狀之(S)-2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-N-羥基丙脒(6.4 g，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.604 分鐘，m/z = 218.2 $[M + H]^+$。



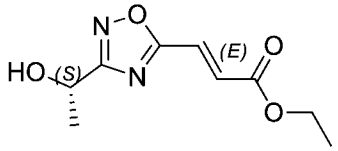
步驟 4：(S,E)-6-亞胺基-2,2,3,3,5-五甲基-9-側氧基-4,8-二氧雜-7-氮雜-3-矽雜癸-10-烯-12-酸乙酯

【0959】　以與**方法#5 步驟 4** 類似之方式來進行偶合反應。將混合物在真空中濃縮至乾，得到呈棕色油狀之(S,E)-6-亞胺基-2,2,3,3,5-五甲基-9-側氧基-4,8-二氧雜-7-氮雜-3-矽雜癸-10-烯-12-酸乙酯(10.6 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.732 分鐘，m/z = 344.2 $[M + H]^+$。



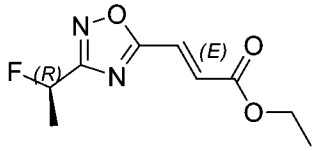
步驟 5：(S,E)-3-(3-(1-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯

【0960】 以與**方法#5 步驟 5** 類似之方式來進行環化反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，2-5%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(S,E)-3-(3-(1-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯(3.4 g，34.17%)。LCMS Rt = 0.817 分鐘，m/z = 326.2 $[M + H]^+$。



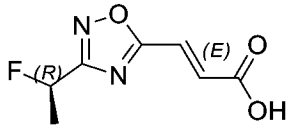
步驟 6：(S,E)-3-(3-(1-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯

【0961】 以與**方法#5 步驟 6** 類似之方式來進行 TBS 基團之去保護。將混合物在真空中濃縮至乾，得到呈棕色油狀之(S,E)-3-(3-(1-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯(1.8 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.467 分鐘，m/z = 212.1 $[M + H]^+$。



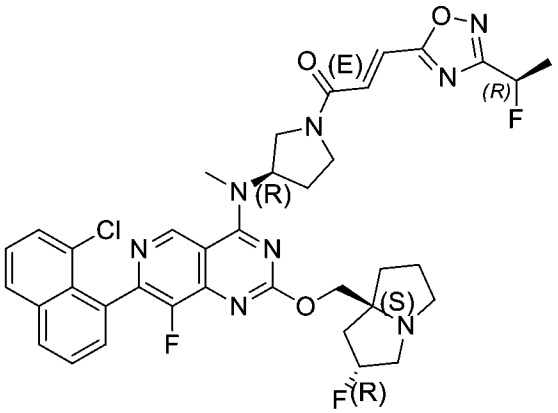
步驟 7：(R,E)-3-(3-(1-氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯

【0962】 以與**方法#5 步驟 7** 類似之方式來進行取代以引入 F。在真空中濃縮混合物，得到呈棕色油狀之(R,E)-3-(3-(1-氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯(1.08 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.588 分鐘，m/z = 214.1 $[M + H]^+$。



步驟 8：(R,E)-3-(3-(1-氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸

【0963】 以與**方法#5 步驟 8** 類似之方式來進行水解反應。在真空中濃縮混合物，得到呈白色固體狀之(R,E)-3-(3-(1-氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸(700 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 11.62 - 11.01 (m, 1H), 7.55 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.87 - 5.53 (m, 1H), 1.85 - 1.60 (m, 3H)。

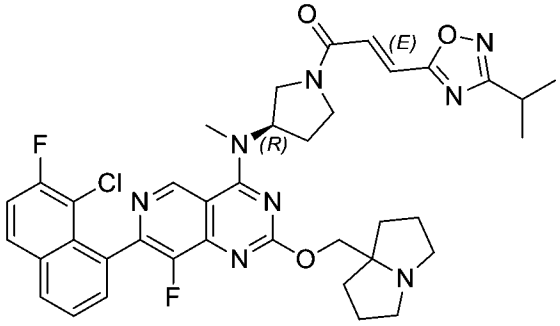


步驟 9：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-((R)-1-氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

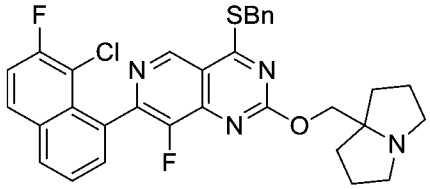
【0964】 以與**方法#5 步驟 9** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-((R)-1-氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(12.57 mg，11.43%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.22 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 1H), 7.64 (br d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.97 - 5.73 (m, 1H), 5.50 - 5.17 (m, 2H), 4.31 - 4.11 (m, 3H), 4.10 - 3.98 (m, 1H), 3.97 - 3.74 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.25 - 3.03 (m, 3H), 3.01 - 2.88 (m, 1H), 2.48 - 2.32 (m, 2H),

2.23 (br d, J = 4.5 Hz, 2H), 2.14 (br d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.10 (br s, 1H), 1.85 - 1.63 (m, 4H)。LCMS Rt = 3.165 分鐘，m/z = 732.3 $[M + H]^+$。

【0965】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.165 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 732.3。

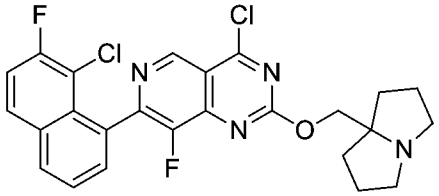


實例 85 (方法 1)：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



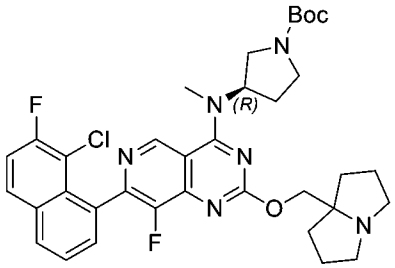
步驟 1：4-(苯甲硫基)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0966】 以與**方法#1 步驟 6** 類似之方式來進行鈴木反應。用水(20 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層，在真空中濃縮且藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之 4-(苯甲硫基)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(1 g，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.759 分鐘，m/z = 588.2 $[M + H]^+$。



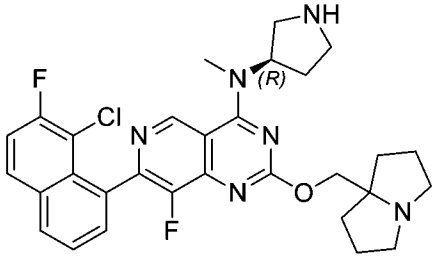
步驟 2 :4-氯-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0967】 以與**方法#1 步驟 7** 類似之方式來進行氯化反應。將混合物在真空中濃縮至乾，得到呈黃色油狀之 4-氯-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(510 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.678 分鐘，m/z = 500.1 $[M + H]^+$。



步驟 3：(R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

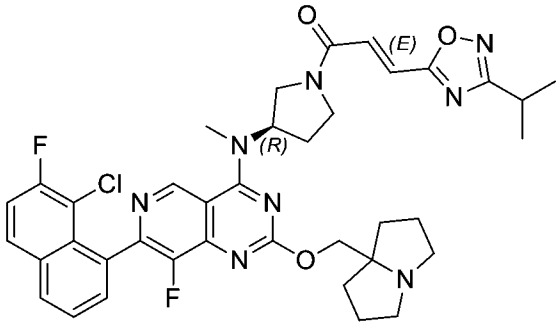
【0968】 以與**方法#1 步驟 8** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：C18-1 150*30mm*5um；移動相：[水(甲酸)-乙腈]；B%：15%-60%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之(R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(30 mg，8.87%，甲酸鹽)。LCMS Rt = 1.734 分鐘，m/z = 664.3 $[M + H]^+$。



步驟 4 :(R)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-(吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【0969】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行去 Boc 保護反應。將混合物在真空中濃縮至乾，得到呈黃色固體狀之(R)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((六氫

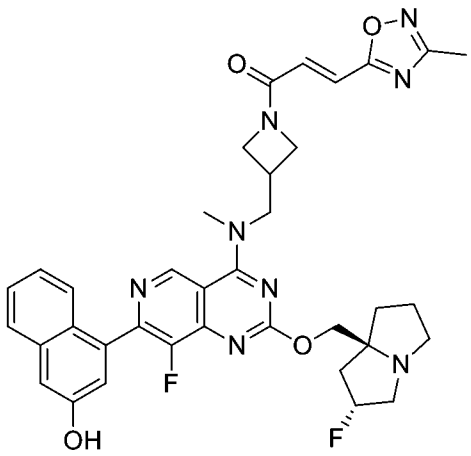
-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-(吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(25 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.633 分鐘，m/z = 564.2 $[M + H]^+$。



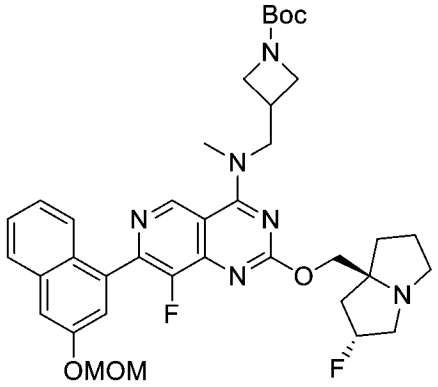
步驟 5：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【0970】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um；移動相：[水(甲酸)-乙腈]；B%：10%-40%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色非晶形固體狀之(R,E)-1-(3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(4.93 mg，15.28%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.25 - 9.19 (m, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 1H), 8.10 (dd, J = 5.7, 9.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 2H), 5.50 - 5.36 (m, 1H), 4.33 - 4.14 (m, 3H), 4.11 - 4.00 (m, 1H), 3.98 - 3.74 (m, 2H), 3.70 - 3.52 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.21 - 3.09 (m, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 2H), 2.52 - 2.41 (m, 1H), 2.41 - 2.32 (m, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 4H), 1.71 - 1.61 (m, 2H), 1.36 (dd, J = 7.0, 9.2 Hz, 6H)。LCMS Rt = 2.993 分鐘，m/z = 728.3 $[M + H]^+$。

【0971】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%甲酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.993 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 728.3。

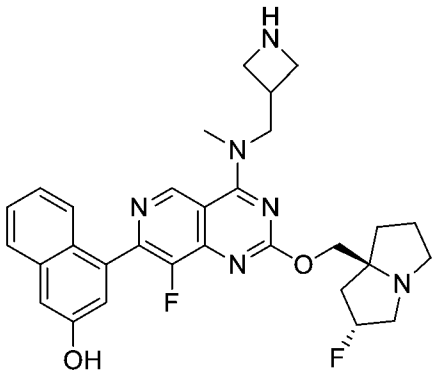


實例 86 (方法 2)：(E)-1-(3-(((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



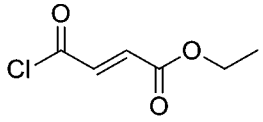
步驟 3：3-(((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

【0972】 以與**方法#2 步驟 5** 類似之方式來進行鈴木反應。藉由逆相 HPLC (管柱：C18-1 150*30mm*5um；移動相：[水(三氟乙酸)-乙腈]；B%：30%-75%，8分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(110 mg，25.65%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.916 分鐘，m/z = 690.3 $[M + H]^+$。



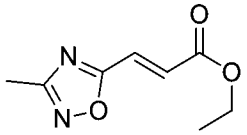
步驟 4：4-(4-((氮雜環丁烷-3-基甲基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0973】 以與**方法#2 步驟 6** 類似之方式來進行去 Boc 及 MOM 保護反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3um；移動相：[水(三氟乙酸)-乙腈]；B%：5%-35%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 4-(4-((氮雜環丁烷-3-基甲基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇(70 mg，73.19%產率，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.728 分鐘，m/z = 546.3 $[M + H]^+$。



步驟 5：(E)-4-氯-4-側氧基丁-2-烯酸乙酯

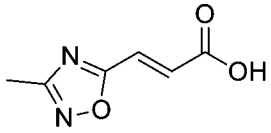
【0974】 在 20°C下將(E)-4-乙氧基-4-側氧基-丁-2-烯酸(13 g，90.20 mmol)、乙二醯二氯(12.59 g，99.22 mmol)及 N,N-二甲基甲醛(659.27 mg，9.02 mmol)於二氯甲烷(80 mL)中之混合物攪拌 0.5 小時。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(E)-4-氯-4-側氧基丁-2-烯酸乙酯(14 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。



步驟 6：(E)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯

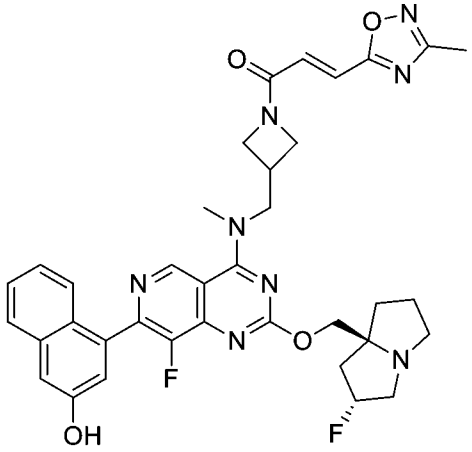
【0975】 以與**方法#1 步驟 3** 類似之方式來進行環化反應。在真空中濃縮粗產

物且藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-10%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈棕色油狀之(E)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯(4.9 g，85%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.46 - 7.34, (m, 1 H), 6.98 - 6.88 (m, 1 H), 4.24 (q, J=7.13 Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 1.32 - 1.26 (m, 3 H)。LCMS Rt = 0.383 分鐘，m/z = 182.1 $[M + H]^+$。



步驟 7：(E)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸

【0976】　以與**方法#1 步驟 4** 類似之方式來進行水解反應。在真空中濃縮粗產物，得到呈無色油狀之(E)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸(860 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.34 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H)。LCMS Rt = 0.200 分鐘，m/z = 154.0 $[M + H]^+$。

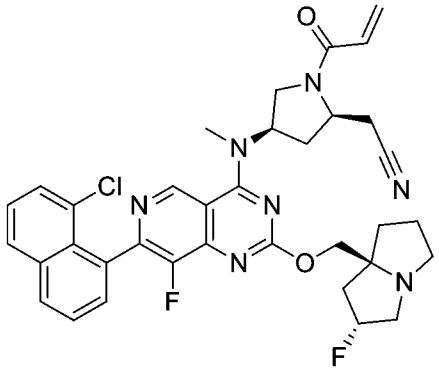


步驟 8：(E)-1-(3-(((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

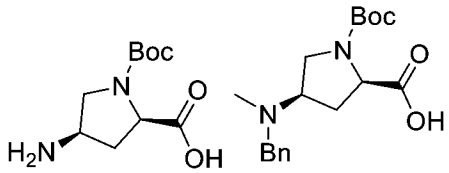
【0977】　以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之

(E)-1-(3-(((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(4.14 mg，15.18%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.35 (s, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.63 (br d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 4H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 5.40 - 5.19 (m, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 4.34 - 4.30 (m, 1H), 4.27 (br d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.24 - 4.19 (m, 3H), 4.18 - 4.14 (m, 1H), 3.97 (dd, *J* = 5.8, 10.6 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.27 - 3.19 (m, 3H), 3.17 - 3.12 (m, 1H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 2.42 - 2.39 (m, 3H), 2.30 - 2.25 (m, 2H), 2.09 (br dd, *J* = 2.3, 6.8 Hz, 2H), 1.80 (dt, *J* = 1.9, 4.7 Hz, 2H)。LCMS Rt = 2.776 分鐘，m/z = 682.3 $[M + H]^+$。

【0978】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.776 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 682.3。



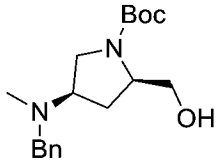
實例 87 (方法 6)：2-((2R,4R)-1-丙烯醯基-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-2-基)乙腈



步驟 1：(2R,4R)-4-(苯甲基(甲基)胺基)-1-(三級丁氧基羰基)吡咯啶-2-甲酸

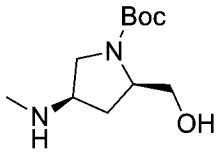
【0979】 以與**方法#6 步驟 1** 類似之方式來進行還原胺化。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之

(2R,4R)-4-(苯甲基(甲基)胺基)-1-(三級丁氧基羰基)吡咯啶-2-甲酸。LCMS Rt = 0.533 分鐘，m/z = 230.1 $[M + H]^+$。



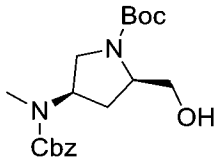
步驟 2：(2R,4R)-4-(苯甲基(甲基)胺基)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0980】 以與**方法#6 步驟 2** 類似之方式來進行還原反應。在 0°C下用十水合硫酸鈉(1 g)淬滅混合物，且經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮，得到呈無色油狀之(2R,4R)-4-(苯甲基(甲基)胺基)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3 g，84.62%)。LCMS Rt = 0.443 分鐘，m/z = 320.2 $[M + H]^+$。



步驟 3：(2R,4R)-2-(羥甲基)-4-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

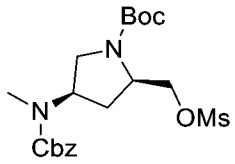
【0981】 以與**方法#6 步驟 6** 類似之方式來進行 Bn 基團之去保護，將混合物在真空中濃縮至乾，得到呈黃色油狀之(2R,4R)-2-(羥甲基)-4-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.9 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。



步驟 4：(2R,4R)-4-(((苯甲氧基)羰基)(甲基)胺基)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

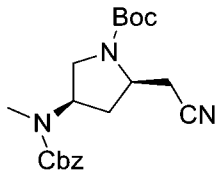
【0982】 向(2R,4R)-2-(羥甲基)-4-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.4 g，10.42 mmol)於四氫呋喃(20 mL)及水(20 mL)中之溶液中添加碳酸鈉(3.31 g，31.26 mmol)及氯甲酸苯甲酯(3.56 g，20.84 mmol)。在 20°C下攪拌混合物 12 小時。用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取反應混合物。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮至乾。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，10-50%

乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(2R,4R)-4-(((苯甲氧基)羰基)(甲基)胺基)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.4 g，36.86%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.33 - 7.23 (m, 5H), 5.16 - 5.02 (m, 2H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.73 - 3.60 (m, 2H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 3.40 - 3.29 (m, 2H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.62 - 1.58 (m, 1H), 1.42 - 1.33 (m, 9H)。LCMS Rt = 0.636 分鐘，m/z = 364.2 $[M + H]^+$。



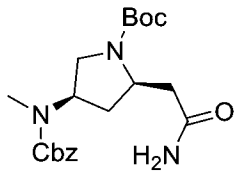
步驟 5：(2R,4R)-4-(((苯甲氧基)羰基)(甲基)胺基)-2-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0983】 以與**方法#6 步驟 3**類似之方式來進行甲磺醯化反應，在真空中濃縮混合物，得到呈黃色油狀之(2R,4R)-4-(((苯甲氧基)羰基)(甲基)胺基)-2-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2 g，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.781 分鐘，m/z = 442.2 $[M + H]^+$。



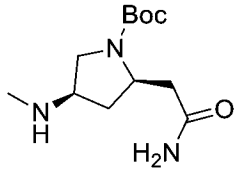
步驟 6：(2R,4R)-4-(((苯甲氧基)羰基)(甲基)胺基)-2-(氰基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0984】 以與**方法#6 步驟 4**類似之方式來進行取代以引入腈基，在真空中濃縮混合物，得到呈黃色油狀之(2R,4R)-4-(((苯甲氧基)羰基)(甲基)胺基)-2-(氰基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.4 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。



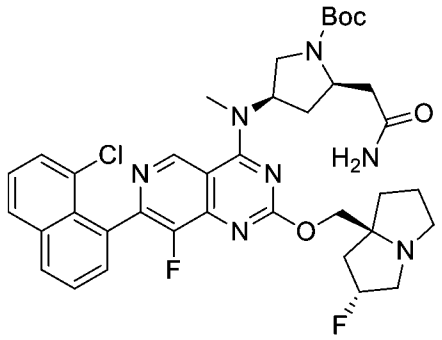
步驟 7：(2R,4R)-2-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-(((苯甲氧基)羰基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0985】 以與**方法#6 步驟 5** 類似之方式來進行腈基之水解，藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 (250*70mm，10 um)；移動相：[水(三氟乙酸)-乙腈]；B%：26%-56%，20 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(2R,4R)-2-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-(((苯甲氧基)羰基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(950 mg，64.73%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.37 - 7.22 (m, 5H), 6.31 - 5.94 (m, 2H), 5.13 - 4.95 (m, 2H), 4.65 - 4.47 (m, 1H), 4.02 - 3.89 (m, 1H), 3.73 - 3.56 (m, 1H), 3.11 - 3.00 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.61 (br s, 2H), 2.30 - 2.06 (m, 2H), 1.46 - 1.32 (m, 9H)。LCMS Rt = 0.610 分鐘，m/z = 391.2 $[M + H]^+$。



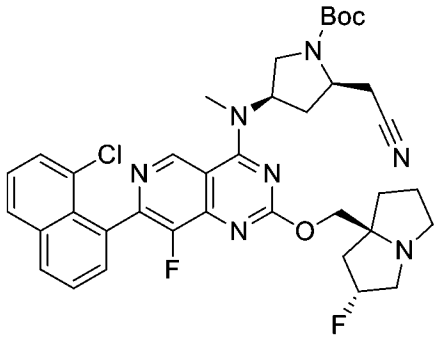
步驟 8：(2R,4R)-2-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0986】 以與**方法#6 步驟 6** 類似之方式來進行 Cbz 基團之去保護，將混合物在真空中濃縮至乾，得到呈無色油狀之(2R,4R)-2-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(310 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。



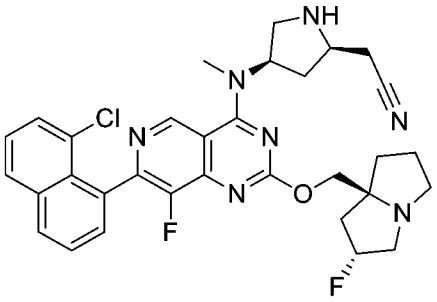
步驟 9：(2R,4R)-2-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0987】 以與**方法#1 步驟 8** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：C18-1 150*30mm*5um；移動相：[水(三氟乙酸)-乙腈]；B%：5%-50%，8分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(2R,4R)-2-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(70 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.579 分鐘，m/z = 721.3 $[M + H]^+$。



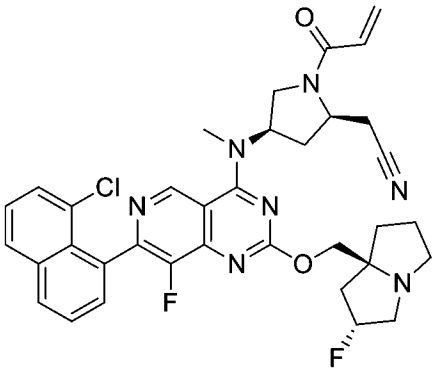
步驟 10：(2R,4R)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-2-(氰基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【0988】 以與**方法#6 步驟 11** 類似之方式來進行脫水反應。在真空中濃縮混合物，得到呈黃色油狀之(2R,4R)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-2-(氰基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(68 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.618 分鐘，m/z = 703.3 $[M + H]^+$。



步驟 11：2-((2R,4R)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-2-基)乙腈

【0989】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行去 Boc 保護反應。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 2-((2R,4R)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-2-基)乙腈(58 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.475 分鐘，m/z = 603.2 $[M + H]^+$。

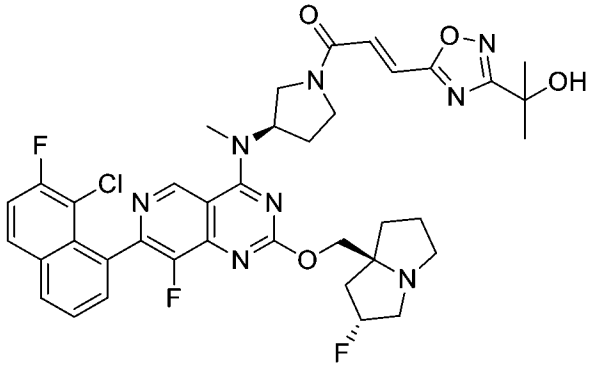


步驟 12：2-((2R,4R)-1-丙烯醯基-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-2-基)乙腈

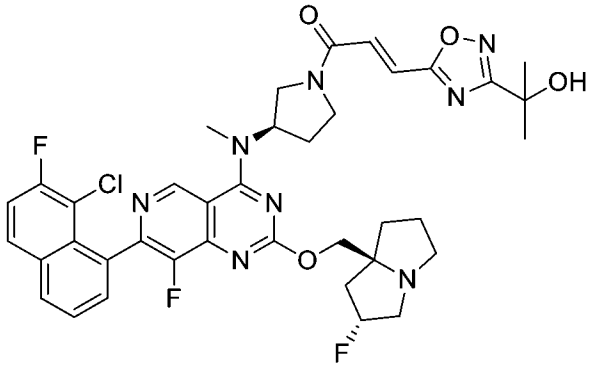
【0990】 以與**方法#6 步驟 13** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色非晶形固體狀之 2-((2R,4R)-1-丙烯醯基-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-2-基)

乙腈(9.07 mg，13.83%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.27 - 9.17 (m, 1H), 8.23 - 8.12 (m, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 6.67 - 6.55 (m, 1H), 6.36 - 6.27 (m, 1H), 5.80 - 5.73 (m, 1H), 5.39 - 5.19 (m, 2H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 4.25 - 4.21 (m, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 1H), 3.81 - 3.66 (m, 1H), 3.55 - 3.44 (m, 3H), 3.32 - 3.21 (m, 1H), 3.19 - 3.14 (m, 2H), 3.10 - 3.07 (m, 1H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.31 - 2.20 (m, 4H), 2.15 - 2.12 (m, 1H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.93 - 1.86 (m, 2H)。LCMS Rt = 2.786 分鐘，m/z = 657.2 $[M + H]^+$。

【0991】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.786 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 657.2。



實例 88 (方法 1)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

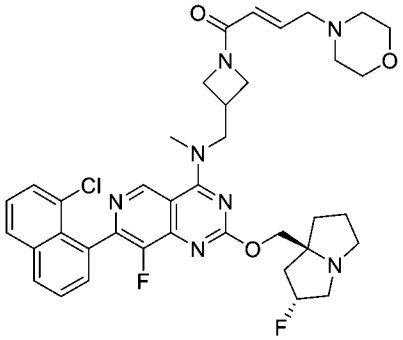


步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(2-

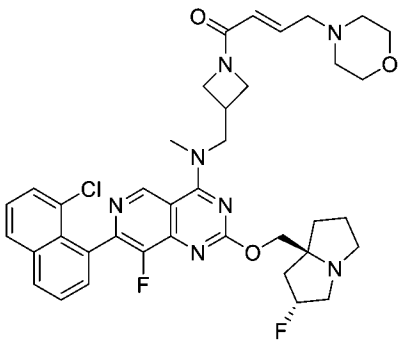
羥基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【0992】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(6.69 mg，6.09%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.23 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 1H), 8.10 (dd, *J* = 5.7, 9.1 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.58 - 7.38 (m, 3H), 5.45 - 5.19 (m, 2H), 4.28 - 4.23 (m, 1H), 4.21 - 4.16 (m, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.87 - 3.75 (m, 1H), 3.70 - 3.52 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.21 - 3.14 (m, 2H), 3.10 (br d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.50 - 2.35 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 4H), 1.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 6H)。LCMS Rt = 2.974 分鐘，m/z = 762.3 $[M + H]^+$。

【0993】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間2.974 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 762.3。



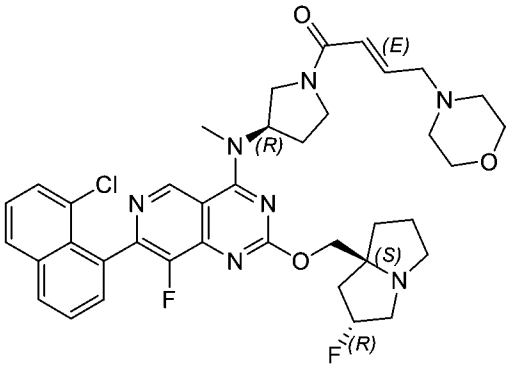
實例 89 (方法 8)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-4-嗎啉代丁-2-烯-1-酮



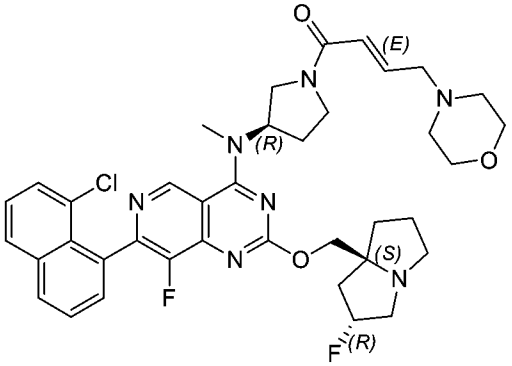
步驟 1：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-4-嗎啉代丁-2-烯-1-酮

【0994】 以與**方法#8 步驟 4** 類似之方式來進行霍納爾-沃茲沃思-埃蒙斯反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um；移動相：[水(甲酸)-乙腈]；B%：10%-40%，8 分鐘)純化粗物質，得到呈棕色固體狀之(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-4-嗎啉代丁-2-烯-1-酮(24.21 mg，25.80%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.27 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15 (dd, *J* = 1.0, 8.1 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 6.67 (td, *J* = 6.2, 15.4 Hz, 1H), 6.14 (br d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 5.45 - 5.27 (m, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 3H), 4.19 (br d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 2H), 3.95 - 3.81 (m, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.41 (br s, 1H), 3.33 - 3.25 (m, 1H), 3.20 (br dd, *J* = 6.3, 13.5 Hz, 1H), 3.12 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.08 - 2.96 (m, 1H), 2.44 - 2.34 (m, 4H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 2.16 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.05 - 1.87 (m, 4H)。LCMS Rt =1.903 分鐘，m/z = 717.3 $[M + H]^+$。

【0995】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 1.903 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 717.3。



實例 90 (方法 8)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-嗎啉代丁-2-烯-1-酮

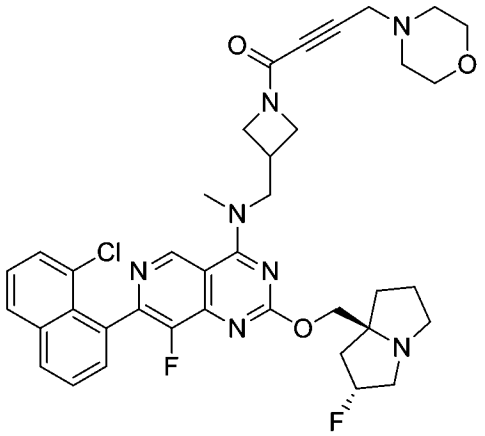


步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-嗎啉代丁-2-烯-1-酮

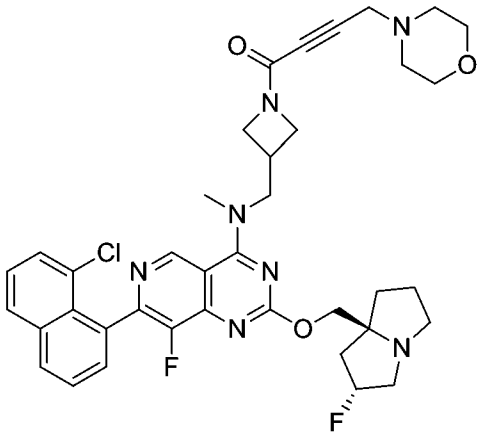
【0996】 以與**方法#8 步驟 4** 類似之方式來進行霍納爾-沃茲沃思-埃蒙斯反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um；移動相：[水(甲酸)-乙腈]；B%：10%-40%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-嗎啉代丁-2-烯-1-酮(24.21 mg，25.80%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.18 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 6.76 - 6.66 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.45 - 5.16 (m, 2H), 4.23 - 4.16

(m, 1H), 4.14 - 3.99 (m, 2H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.86 - 3.70 (m, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 4H), 3.58 - 3.48 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.30 - 3.06 (m, 4H), 3.05 (s, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.40 (br s, 4H), 2.36 - 2.23 (m, 2H), 2.17 (br s, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.86 (br dd, *J* = 9.6, 19.3 Hz, 2H)。LCMS Rt =2.679 分鐘，m/z = 717.3 $[M + H]^+$。

【0997】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%甲酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.679 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 717.3。



實例 91 (方法 1)：1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-4-嗎啉代丁-2-炔-1-酮

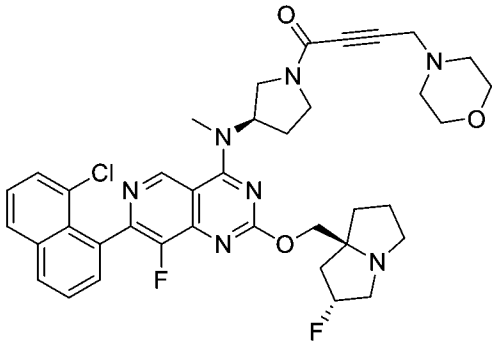


步驟 1：1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-4-嗎啉代丁-2-炔-1-酮

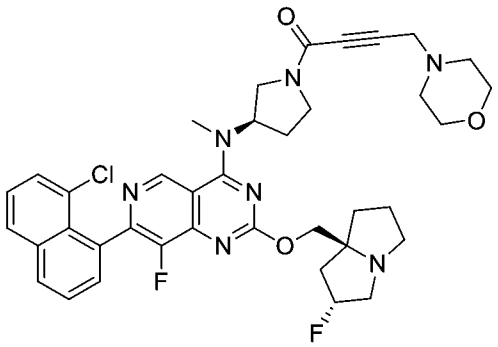
【0998】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相

HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-4-嗎啉代丁-2-炔-1-酮(33.47 mg，9.99%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.26 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 5.38 - 5.19 (m, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 2H), 4.21 - 4.15 (m, 2H), 4.13 - 4.02 (m, 3H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.68 (br d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.64 (br d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.61 - 3.59 (m, 3H), 3.47 (s, 1H), 3.31 - 3.21 (m, 2H), 3.19 - 3.14 (m, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 2.54 - 2.47 (m, 4H), 2.14 - 2.12 (m, 2H), 2.06 (br s, 2H), 1.92 - 1.87 (m, 2H), 1.83 - 1.78 (m, 1H)。LCMS Rt = 2.847 分鐘，m/z = 715.3 $[M + H]^+$。

【0999】　LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間2.847 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 715.3。



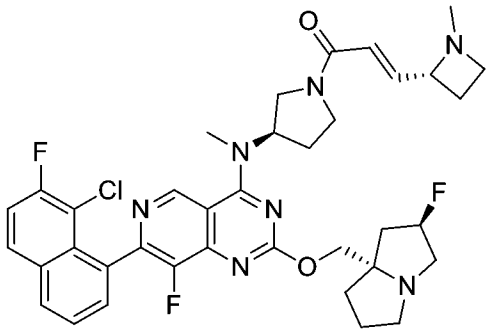
實例 92 (方法 1)：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-嗎啉代丁-2-炔-1-酮



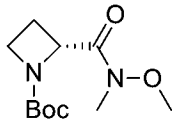
步驟 1：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-嗎啉代丁-2-炔-1-酮

【1000】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-嗎啉代丁-2-炔-1-酮(3.74 mg，3.55%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.22 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.64 (br d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 5.45 - 5.21 (m, 2H), 4.29 - 4.09 (m, 3H), 4.08 - 3.79 (m, 2H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.70 - 3.66 (m, 2H), 3.65 - 3.59 (m, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.48 - 3.44 (m, 3H), 3.23 - 3.14 (m, 2H), 3.11 (br s, 1H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.55 (td, *J* = 4.7, 15.5 Hz, 4H), 2.43 - 2.34 (m, 2H), 2.11 - 2.06 (m, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.897 分鐘，m/z = 715.3 $[M + H]^+$。

【1001】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.897 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 715.3

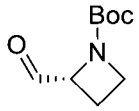


實例 93 (方法 8)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮



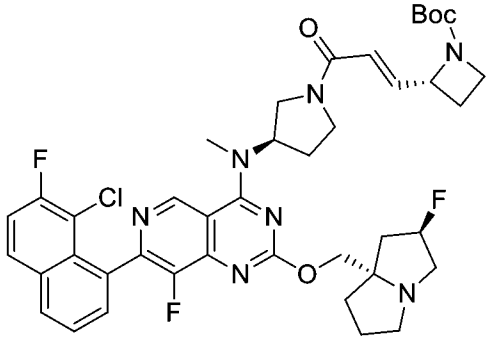
步驟 1：(2R)-2-[甲氧基(甲基)胺甲醯基]氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

【1002】　以與**方法#8 步驟 1** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-20%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈無色油狀之(2R)-2-[甲氧基(甲基)胺甲醯基]氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(10 g，86.71%)。LCMS Rt = 0.501 分鐘，m/z = 244.1 $[M + H]^+$。



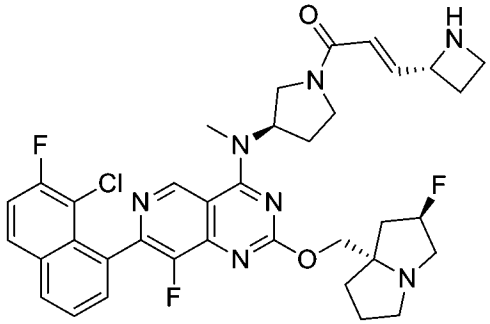
步驟 2：(2R)-2-甲醯基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

【1003】　以與**方法#8 步驟 2** 類似之方式來進行還原反應。在真空中濃縮混合物，得到呈無色油狀之(2R)-2-甲醯基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(100 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。



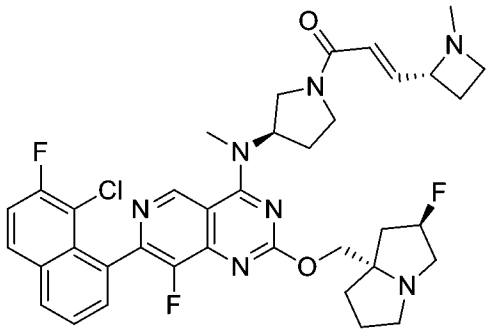
步驟 3：(R)-2-((E)-3-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

【1004】 以與**方法#8 步驟 3** 類似之方式來進行霍納爾-沃茲沃思-埃蒙斯反應，在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(R)-2-((E)-3-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(200 mg，粗物質)。LCMS Rt = 0.611 分鐘，m/z = 791.3 $[M + H]^+$。



步驟 4：(E)-3-((R)-氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

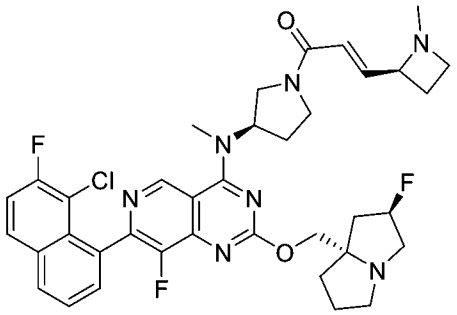
【1005】 以與**方法#1** 步驟 **9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(E)-3-((R)-氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(130 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.758 分鐘，m/z = 691.3 $[M + H]^+$。



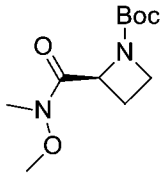
步驟 5：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮

【1006】 以與**方法#8 步驟 6** 類似之方式來進行還原胺化反應。藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：25%-55%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮(5.45 mg，4.62%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 3.4, 6.2 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 5.8, 9.1 Hz, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.54 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 5.7, 15.1 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 11.3, 14.6 Hz, 1H), 5.46 - 5.19 (m, 2H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 4.19 - 4.04 (m, 2H), 4.02 - 3.77 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.47 - 3.43 (m, 3H), 3.34 - 3.27 (m, 1H), 3.22 - 3.11 (m, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.26 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 2.20 (br d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.13 (br s, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 1.95 - 1.81 (m, 4H)。LCMS Rt = 2.938 分鐘，m/z = 705.3 $[M + H]^+$。

【1007】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.938 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 705.3。

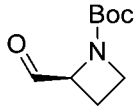


實例 94 (方法 8-主方法)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：(2S)-2-[甲氧基(甲基)胺甲醯基]氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

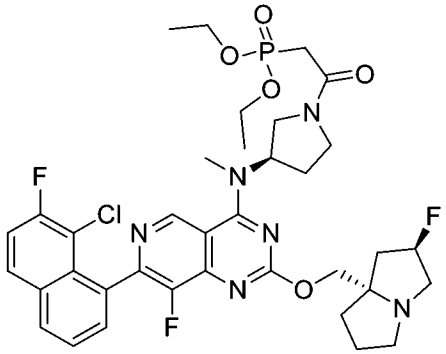
【1008】 在 0℃下向(2S)-1-三級丁氧基羰基氮雜環丁烷-2-甲酸(2 g，9.94 mmol)及 N-甲氧基甲胺;鹽酸鹽(1.16 g，11.93 mmol)於 N,N-二甲基甲醛(20 mL)中之溶液中添加 4-甲基嗎啉(1.21 g，11.93 mmol)、1-羥基苯并三唑(1.61 g，11.93 mmol)及 3-(乙基亞胺基亞甲基胺基)-N,N-二甲基-丙-1-胺;鹽酸鹽(2.29 g，11.93 mmol)。在 20℃下攪拌混合物 12 小時。用水(10 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮，藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-35%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈無色油狀之(2S)-2-[甲氧基(甲基)胺甲醯基]氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(2.1 g，85.62%)。



步驟 2：(2S)-2-甲醯基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

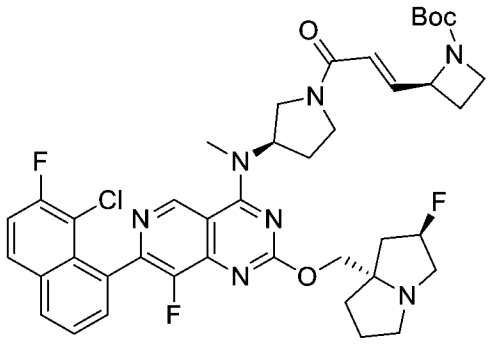
【1009】 在 0℃下向(2S)-2-[甲氧基(甲基)胺甲醯基]氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(100 mg，409.36 umol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液中添加二異丁基鋁烷(1 M，818.71 uL)。在 20℃下於氮氣下攪拌混合物 0.5 小時。用水(10 mL)淬滅反應混合

物且用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之(2S)-2-甲醯基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(75 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。



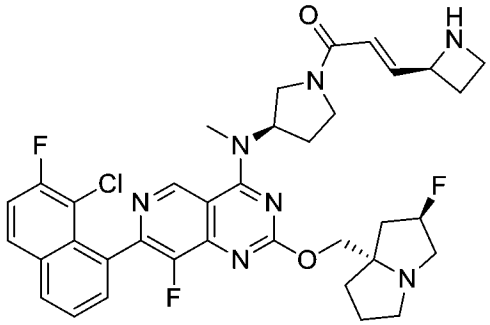
步驟 3：(2-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基)膦酸二乙酯

【1010】 向 7-(8-氯-7-氟-1-萘基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]-N-甲基-N-[(3R)-吡咯啶-3-基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(1.8 g，2.58 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(1.33 g，10.33 mmol)、2-二乙氧基磷醯基乙酸(1.01 g，5.16 mmol)及 2,4,6-三丙基-1,3,5,2λ5,4λ5,6λ5-三氧雜三膦烷 2,4,6-三氧化物(3.29 g，5.16 mmol)。在 0°C下攪拌混合物 1 小時。在真空中濃縮反應混合物。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 (250*70mm，10 um)；移動相：[水(三氟乙酸)-乙腈]；B%：22%-52%，20 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈黃色固體狀之(2-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基)膦酸二乙酯(1.2 g，53.10%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.794 分鐘，m/z = 760.3 $[M + H]^+$。



步驟 4：(S)-2-((E)-3-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

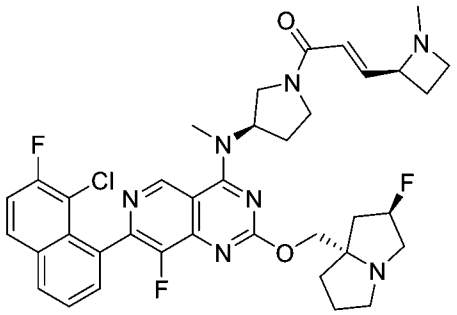
【1011】 向 1-[(3R)-3-[[7-(8-氯-7-氟-1-萘基)-8-氟-2-[[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲氧基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-甲基-胺基]吡咯啶-1-基]-2-二乙氧基磷醯基-乙酮(120 mg，157.65 umol)於乙腈(2 mL)中之溶液中添加氯化鋰(13.37 mg，315.30 umol)及 N,N-二異丙基乙胺(61.13 mg，472.96 umol)、(2S)-2-甲醯基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(87.60 mg，472.96 umol)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時，用水(10 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀之(S)-2-((E)-3-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(134 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.613 分鐘，m/z = 791.3 $[M + H]^+$。



步驟 5：(E)-3-((S)-氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟

-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1012】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(E)-3-((S)-氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(110 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.590 分鐘，m/z = 691.3 $[M + H]^+$。

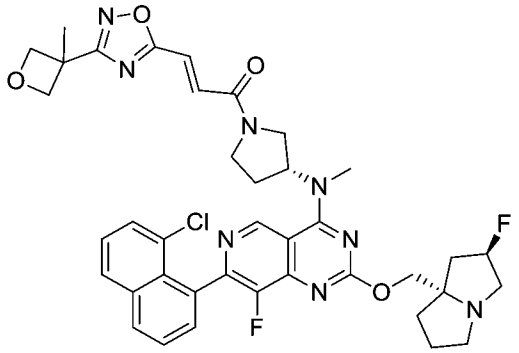


步驟 6：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮

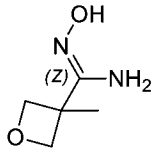
【1013】 以與**方法#7 步驟 4** 類似之方式來進行還原胺化。藉由製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：25%-55%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮(12.63 mg，12.57%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.18 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 8.05 (dd, *J* = 5.8, 9.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.76 (ddd, *J* = 2.4, 5.6, 15.1 Hz, 1H), 6.41 - 6.32 (m, 1H), 5.42 - 5.15 (m, 2H), 4.22 - 4.16 (m, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 4.05 (br d, *J* = 8.1

Hz, 1H), 3.98 - 3.75 (m, 2H), 3.69 - 3.59 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.44 - 3.40 (m, 3H), 3.32 - 3.22 (m, 1H), 3.16 - 3.09 (m, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.40 - 2.33 (m, 1H), 2.32 - 2.26 (m, 1H), 2.23 (d, *J* = 9.6 Hz, 3H), 2.19 - 2.10 (m, 2H), 2.09 (br d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.04 (br s, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 4H)。LCMS Rt = 2.951 分鐘，m/z = 705.3 $[M + H]^+$。

【1014】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.951 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 705.3。



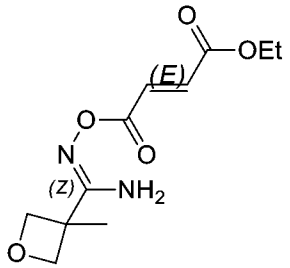
實例 95 (方法 1-主方法)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：(Z)-N'-羥基-3-甲基氧雜環丁烷-3-甲脒

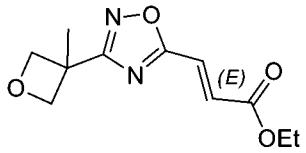
【1015】 向 3-甲基氧雜環丁烷-3-甲腈(1 g，10.30 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加羥胺鹽酸鹽(1.07 g，15.45 mmol)及碳酸鉀(2.85 g，20.59 mmol)，在 80°C 下攪拌混合物 2 小時。將混合物在真空中濃縮至乾。用水(5 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(2 x 10 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之(Z)-N'-羥基-3-甲基氧雜環丁烷-3-甲脒(510 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d6) δ 9.64 - 9.45

(m, 1H), 8.30 - 8.09 (m, 2H), 4.80 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.63 - 1.57 (m, 3H)。



步驟 2：(E)-4-(((Z)-(胺基(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)亞甲基)胺基)氧基)-4-側氧基丁-2-烯酸乙酯

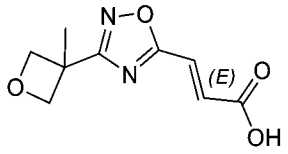
【1016】 在 0°C下向反丁烯二酸 2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯乙酯(891.44 mg，3.70 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.18 g，8.53 mmol)及(Z)-N'-羥基-3-甲基氧雜環丁烷-3-甲脒(370 mg，2.84 mmol)，在 25°C下攪拌混合物 3 小時。用水(10 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈淡黃色油狀之(E)-4-(((Z)-(胺基(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)亞甲基)胺基)氧基)-4-側氧基丁-2-烯酸乙酯(330 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.629 分鐘，m/z = 256.1 $[M + H]^+$。



步驟 3：(E)-3-(3-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯

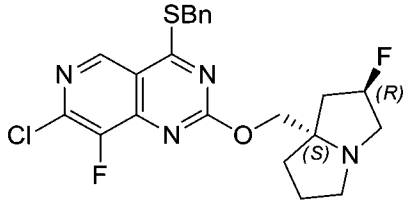
【1017】 向(E)-4-(((Z)-(胺基(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)亞甲基)胺基)氧基)-4-側氧基丁-2-烯酸乙酯(330 mg，1.29 mmol)於甲苯(3 mL)中之溶液中添加吡啶(152.80 mg，1.93 mmol)，在 110°C下攪拌混合物 12 小時。用水(5 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(2 x 10 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈棕色油狀之(E)-3-(3-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯(250 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt =

0.758 分鐘，m/z = 238.1 $[M + H]^+$。



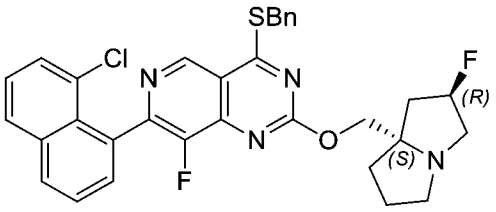
步驟 4：(E)-3-(3-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸

【1018】 在 0°C下向(E)-3-(3-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯(100 mg，419.75 umol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(2 M，419.75 uL)，在 0°C下攪拌混合物 0.5 小時。在 0°C下用飽和檸檬酸淬滅混合物以調節 pH = 4。用水(3 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 5 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之(E)-3-[3-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]丙-2-烯酸(160 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。



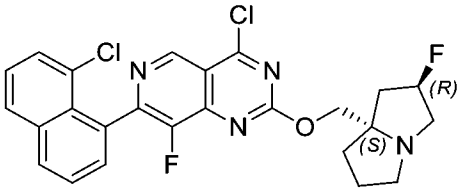
步驟 5：4-(苯甲硫基)-7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【1019】 向 4-苯甲基硫烷基-2,7-二氯-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶(30 g，88.18 mmol)於二噁烷(500 mL)中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(34.19 g，264.55 mmol，46.08 mL)及((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(21.06 g，132.27 mmol)。在 80°C下攪拌混合物 1 小時。用水(200 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。用石油醚:乙酸乙酯之(10:1)混合物(110 mL)稀釋粗殘餘物且過濾所得沈澱物，得到呈棕色固體狀之 4-(苯甲硫基)-7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(25 g，61%)。LCMS Rt = 0.577 分鐘，m/z = 462.1 $[M + H]^+$。



步驟 6：4-(苯甲硫基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

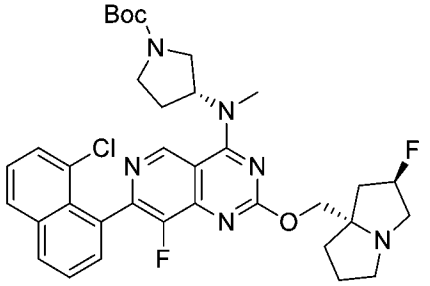
【1020】 將 4-(苯甲硫基)-7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(21 g，45.36 mmol)、(8-氯-1-萘基)硼酸(18.73 g，90.72 mmol)、[2-(2-胺基苯基)苯基]-氯-鈀;二環己基-[3-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]磷烷(3.57 g，4.54 mmol)及磷酸鉀(28.89 g，136.09 mmol)於二噁烷(300 mL)及水(100 mL)中之混合物脫氣且用氮氣吹掃 3 次。接著在 60°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 1 小時。用水(100 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，20%-100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-(苯甲硫基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(14 g，52.39%)。LCMS Rt = 0.616 分鐘，m/z = 588.2 $[M + H]^+$。



步驟 7：4-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

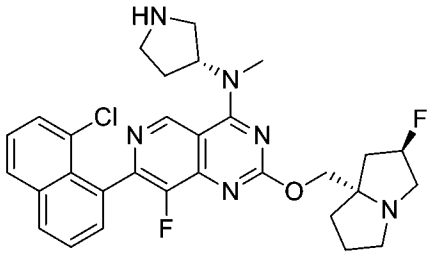
【1021】 向 4-(苯甲硫基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(0.3 g，509.25 umol)於乙腈(2 mL)中之溶液中添加水(917.68 ug，50.93 umol)及乙酸(3.06 mg，50.93 umol)。在 0°C下將 1,3-二氯-5,5-二甲基-咪唑啶-2,4-二酮(301.00 mg，1.53 mmol)於乙腈(1 mL)中之溶液添加至上述溶液中，接著在 0°C下攪拌 1 小時。用飽和亞硫酸鈉(5 mL)淬滅反應混

合物且用乙酸乙酯(2 x 10 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之 4-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(255 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.568 分鐘，m/z = 500.1 $[M + H]^+$。



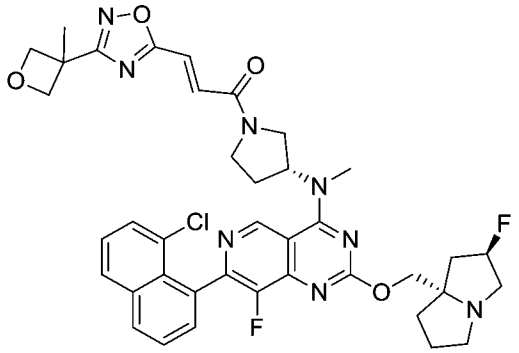
步驟 8：(R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1022】 向 4-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(1.5 g，2.99 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(1.16 g，8.98 mmol)及(3R)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.50 g，7.48 mmol)。在-20°C下攪拌混合物 1 小時。用水(20 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，20-50%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(920 mg，46.23%)。LCMS Rt = 0.651 分鐘，m/z = 664.3 $[M + H]^+$



步驟 9 :7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【1023】 在 25°C下將(R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(70 mg，105.24 umol)於含鹽酸之乙酸乙酯(4 M，1 mL)中之混合物攪拌 1 小時。將混合物在真空中濃縮至乾，得到呈黃色油狀之 7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(63 mg，粗物質，鹽酸鹽)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.647 分鐘，m/z = 564.2 $[M + H]^+$。

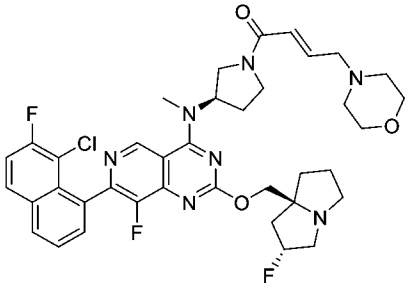


步驟 10：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

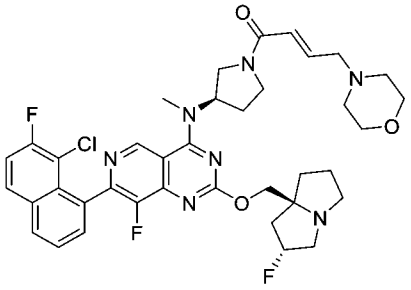
【1024】 在 0°C下向 7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(63 mg，104.74 umol，鹽酸鹽)於 N,N-二甲基甲醛(1 mL)中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(67.68 mg，523.68 umol)、(E)-3-[3-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]丙-2-烯酸(33.02 mg，157.10 umol)及 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三膦烷 2,4,6-三氧化物(99.97 mg，157.10 umol)，在 25°C下攪拌混合物 1 小時。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色非晶形固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟

-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(6.99 mg，8.81%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.20 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.55 - 7.37 (m, 3H), 5.47 - 5.16 (m, 2H), 4.98 - 4.88 (m, 2H), 4.57 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 4.10 - 3.71 (m, 3H), 3.68 - 3.50 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.27 - 3.06 (m, 3H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.49 - 2.20 (m, 4H), 1.88 (br s, 3H), 1.76 (d, J = 7.5 Hz, 4H)。LCMS Rt = 2.873 分鐘，m/z = 756.3 $[M + H]^+$。

【1025】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.873 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 756.3。



實例 96 (方法 8)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-嗎啉代丁-2-烯-1-酮

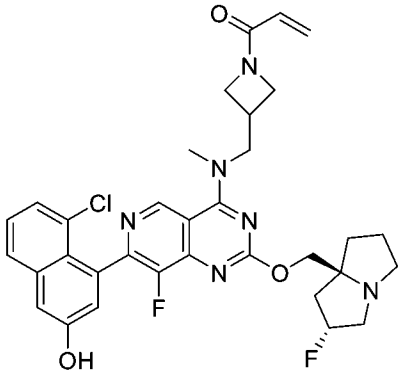


步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-嗎啉代丁-2-烯-1-酮

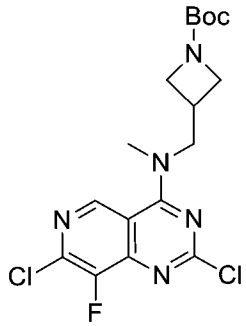
【1026】 以與**方法#8 步驟 4** 類似之方式來進行霍納爾-沃茲沃思-埃蒙斯反

應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-嗎啉代丁-2-烯-1-酮(32.88 mg，38.64%)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.24 - 9.20 (m, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 1H), 8.09 (dd, J = 5.7, 9.1 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.55 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.80 - 6.71 (m, 1H), 6.48 - 6.38 (m, 1H), 5.44 - 5.18 (m, 2H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 4.10 - 3.93 (m, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 5H), 3.62 - 3.48 (m, 1H), 3.46 - 3.44 (m, 3H), 3.19 - 3.11 (m, 4H), 3.08 (s, 1H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 2.43 (br d, J = 1.9 Hz, 4H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.22 - 2.18 (m, 1H), 2.13 (br d, J = 2.5 Hz, 2H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 3H)。LCMS Rt = 1.879 分鐘，m/z = 735.3 $[M + H]^+$。

【1027】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 1.879 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 735.3。

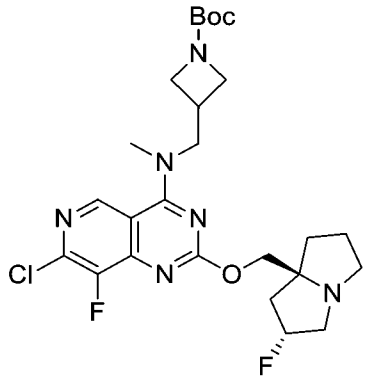


實例 97 (方法 3)：1-(3-(((7-(8-氯-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：3-[[(2,7-二氯-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-甲基-胺基]甲基]氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

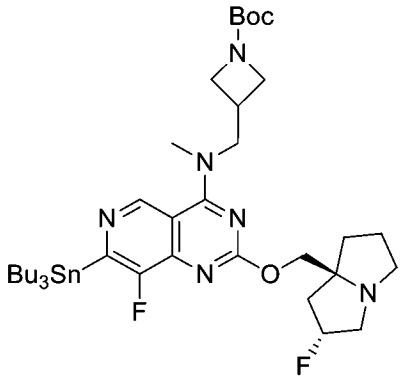
【1028】　以與**方法#2 步驟 3** 類似之方式來進行取代反應。在真空中濃縮混合物，得到呈棕色固體狀之 3-[[(2,7-二氯-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-甲基-胺基]甲基]氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(7 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.826 分鐘，m/z = 415.1 $[M + H]^+$。



步驟 2：3-(((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

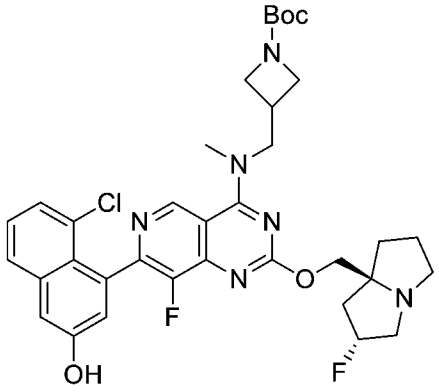
【1029】　以與**方法#2 步驟 4** 類似之方式來進行取代反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，80-100%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之 3-(((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(2 g，44.12%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.87 (s, 1H), 5.41 - 5.18 (m, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 2H), 4.08 (q, *J* = 8.3 Hz, 4H), 3.81 - 3.74 (m, 2H), 3.53 - 3.48 (m, 3H), 3.35 - 3.17 (m, 3H), 3.09 - 2.95 (m, 2H), 2.29 - 2.08 (m, 3H), 2.00 - 1.84 (m, 3H), 1.45 (s, 9H)。LCMS Rt = 0.645 分鐘，

m/z = 538.2 $[M + H]^+$。



步驟 3 3-(((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(三丁基錫烷基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

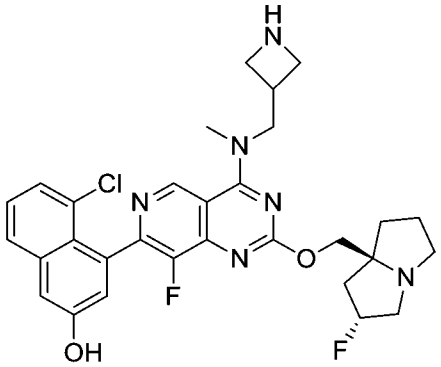
【1030】 以與**方法#3 步驟 5** 類似之方式來形成錫試劑。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，80-100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(三丁基錫烷基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(2.5 g，84.90%)。LCMS Rt = 2.437 分鐘，m/z = 794.4 $[M + H]^+$。



步驟 4：3-(((7-(8-氯-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

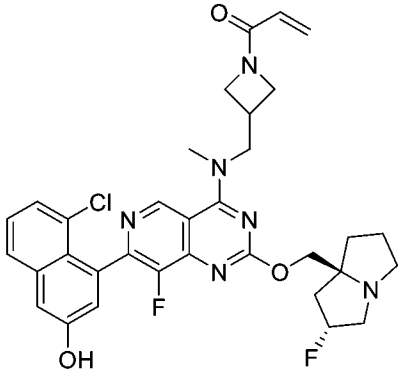
【1031】 以與**方法#3 步驟 6** 類似之方式來進行施蒂勒反應(Stille reaction)。在 100°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 3 小時。用水(50 mL)淬滅混合物，用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。在真空中濃縮有機層且藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex

luna C18 250*50mm*10 um；移動相：[水(三氟乙酸)-乙腈]；B%：20%-50%，10分鐘)純化，得到呈黃色固體狀之 3-(((7-(8-氯-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(400 mg，72%)。LCMS Rt = 0.686 分鐘，m/z = 680.3 $[M+H]^+$。



步驟 5：4-(4-((氮雜環丁烷-3-基甲基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯萘-2-醇

【1032】 以與**方法#3 步驟 7** 類似之方式來進行去 Boc 保護反應。在真空中濃縮反應混合物，得到 4-(4-((氮雜環丁烷-3-基甲基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯萘-2-醇(200 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.549 分鐘，m/z = 580.2 $[M+H]^+$。

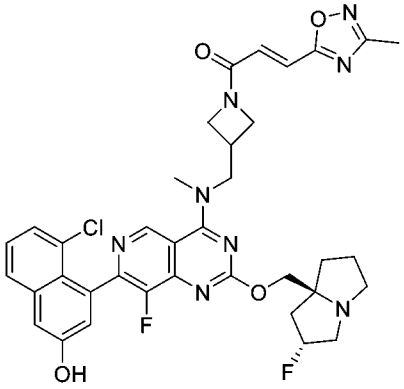


步驟 6：1-(3-(((7-(8-氯-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)

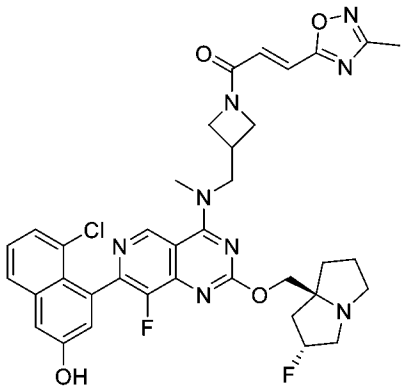
丙-2-烯-1-酮

【1033】 以與**方法#3 步驟 8**類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：20%-50%，8 分鐘)純化粗物質，得到呈白色非晶形固體狀之 1-(3-(((7-(8-氯-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 (9.71 mg，8.22%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.21 (s, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 3H), 7.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.34 - 6.24 (m, 1H), 6.19 - 6.12 (m, 1H), 5.62 (dd, *J* = 1.5, 9.9 Hz, 1H), 5.35 - 5.16 (m, 1H), 4.34 (br t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.21 - 4.07 (m, 6H), 3.85 (br d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.23 - 3.03 (m, 5H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 3H), 1.86 (br d, *J* = 3.0 Hz, 3H)。LCMS Rt = 0.948 分鐘，m/z = 634.2 $[M + H]^+$。

【1034】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 0.948 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 634.2。



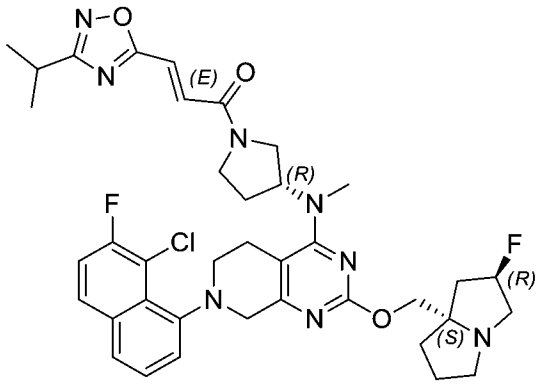
實例 98 (方法 3)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



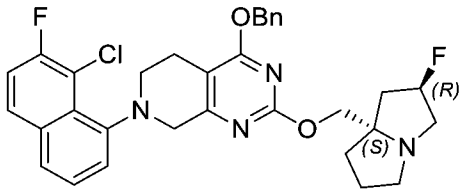
步驟 1：(E)-1-(3-(((7-(8-氯-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【1035】 以與**方法#3 步驟 8** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um；移動相：[水(甲酸)-乙腈]；B%：20%-60%，8 分鐘)純化粗物質，得到呈白色非晶形固體狀之(E)-1-(3-(((7-(8-氯-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(4.27 mg，5.91%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.22 (s, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.59 - 7.31 (m, 4H), 7.29 - 7.12 (m, 2H), 5.35 - 5.11 (m, 1H), 4.46 (br t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.33 - 3.95 (m, 6H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.12 (br s, 3H), 3.04 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.41 - 2.35 (m, 3H), 2.02 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 1.92 - 1.72 (m, 4H)。LCMS Rt =2.823 分鐘，m/z =716.2 $[M + H]^+$。

【1036】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.823 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 716.2

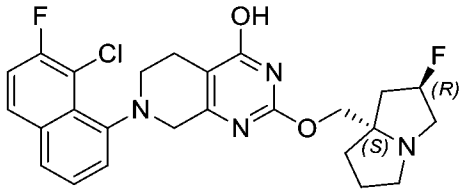


實例 99 (方法 4)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：4-(苯甲氧基)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶

【1037】　以與**方法#4 步驟 6** 類似之方式來進行布赫瓦爾德反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，80-100%乙酸乙酯/石油醚)純化混合物，得到呈黃色油狀之 4-(苯甲氧基)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶(530 mg，21.96%)。LCMS Rt = 1.007 分鐘，m/z = 576.2 $[M + H]^+$。

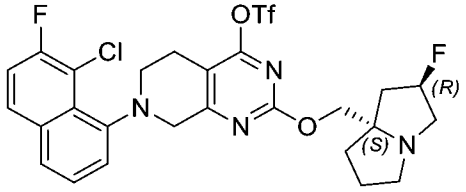


步驟 2：7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇

【1038】　以與**方法#4 步驟 7** 類似之方式來進行氫化反應。

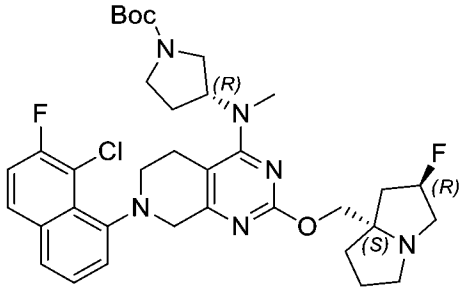
【1039】　過濾反應混合物且在真空中濃縮濾液，得到呈黃色油狀之 7-(8-氯-7-

氟萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(340 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.776 分鐘，m/z =486.2 $[M + H]^+$。



步驟 3 :三氟甲烷磺酸 7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基酯

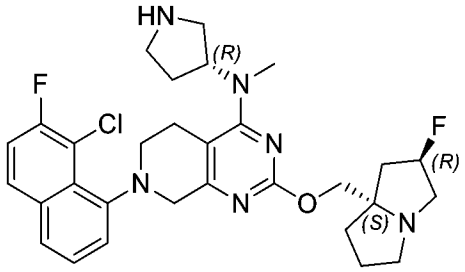
【1040】 以與**方法#4 步驟 8** 類似之方式來進行磺醯化反應。用水(20 mL)稀釋混合物且用二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之三氟甲烷磺酸 7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基酯(400 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.925 分鐘，m/z = 618.1 $[M + H]^+$。



步驟 4：(R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

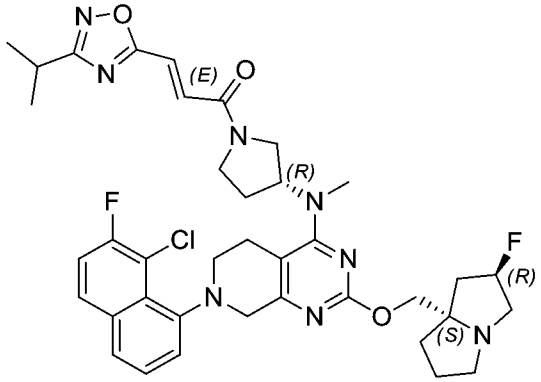
【1041】 以與**方法#4 步驟 9** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3um；移動相：[水(三氟乙酸)-乙腈]；B%：30%-65%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈紅色油狀之(R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(160 mg，36.15%，三氟乙酸鹽)。

LCMS Rt = 0.784 分鐘，m/z = 668.3 $[M + H]^+$。



步驟 5 :7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【1042】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 反應之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺(80 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.585 分鐘，m/z = 568.3 $[M + H]^+$。

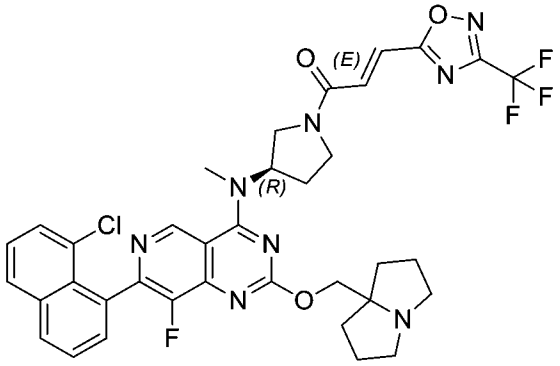


步驟 6 :(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

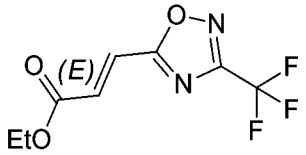
【1043】 以與**方法#4 步驟 11** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-異丙基

-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(23.48 mg，22.71%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.72 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.32 (m, 5H), 5.35 - 5.13 (m, 1H), 4.91 - 4.75 (m, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 4.20 - 4.05 (m, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.90 - 3.78 (m, 1H), 3.77 - 3.63 (m, 2H), 3.58 - 3.41 (m, 2H), 3.34 - 3.22 (m, 1H), 3.20 - 3.08 (m, 4H), 3.07 - 3.03 (m, 1H), 3.02 (s, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.43 - 2.22 (m, 2H), 2.10 - 2.05 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 2H), 1.94 - 1.75 (m, 3H), 1.42 - 1.28 (m, 6H)。LCMS Rt = 3.572 分鐘，m/z = 732.3 $[M + H]^+$。

【1044】　LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 3.572 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 732.3。



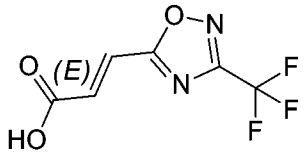
實例 100 (方法 2)：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：(E)-3-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯

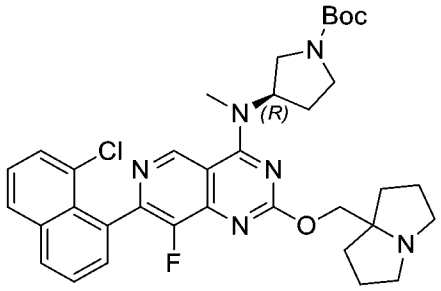
【1045】　以與**方法#1 步驟 3** 類似之方式來進行環化反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，50-100%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈黃色油狀之(E)-3-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯(700 mg，37.96%)：^{1}H NMR

(400 MHz, 氯仿-d) δ 7.46 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。



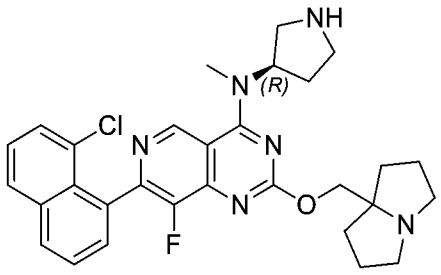
步驟 2：(E)-3-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸

【1046】　以與**方法#1 步驟 4** 類似之方式來進行水解反應。用鹽酸(1M，1 mL)淬滅反應混合物且將 pH 調節至 2，接著用二氯甲烷(3 x 10 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之(E)-3-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸(500 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.449 分鐘，m/z = 208.0 $[M + H]^+$。



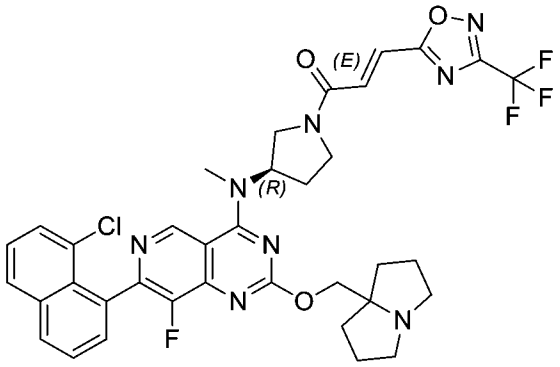
步驟 3：(R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1047】　以與**方法#2 步驟 5** 類似之方式來進行鈴木反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，80-100%甲醇/二氯甲烷)純化粗物質，得到呈黃色油狀之(R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(840 mg，46.21%)。LCMS Rt = 0.725 分鐘，m/z = 646.3 $[M + H]^+$。



步驟 4：(R)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-(吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【1048】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 反應之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈棕色固體狀之(R)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-(吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(90 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.568 分鐘，m/z = 546.2 $[M + H]^+$。



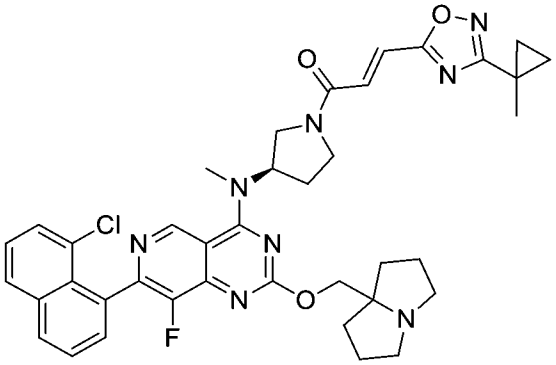
步驟 5：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【1049】 以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH4HCO3)-乙腈]；B%：45%-75%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色非晶形固體狀之(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(46.25 mg，40.47%)：1H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.24 - 9.17 (m, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 1H), 7.73 - 7.57 (m, 4H), 7.57 - 7.43 (m, 2H), 5.51 - 5.30 (m, 1H), 4.36 - 4.18 (m, 2H), 4.09 - 3.97 (m, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.66 - 3.51 (m, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 3H), 3.24 - 3.10 (m, 2H),

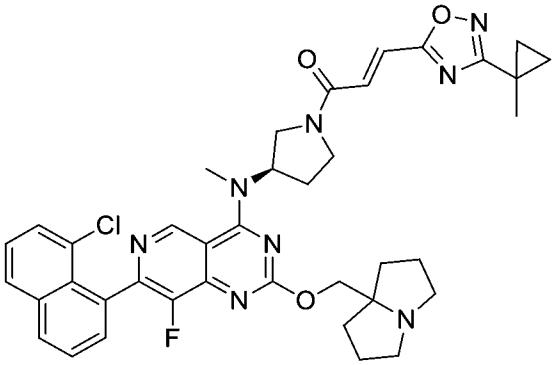
2.83 - 2.68 (m, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.34 (br dd, J = 8.4, 15.6 Hz, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 3H), 1.92 - 1.84 (m, 3H), 1.80 - 1.67 (m, 2H)。LCMS Rt = 3.103 分鐘，m/z = 736.2 [M + H]+。

【1050】　LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)

滯留時間 3.103 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 736.2。



實例 101 (方法 2)：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

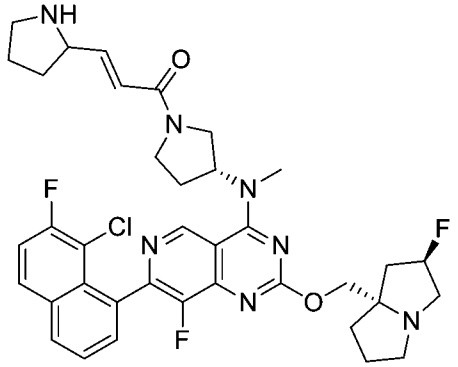


步驟 1：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

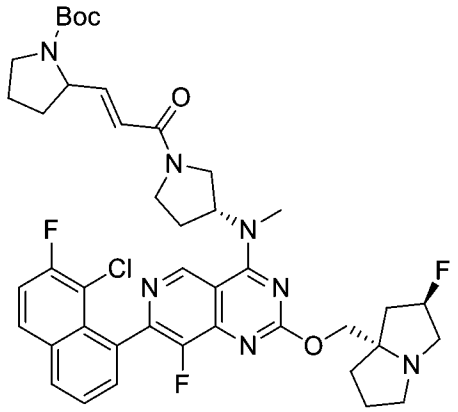
【1051】　以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相製備型 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um；移動相：[水(甲酸)-乙腈]；B%：10%-40%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺

基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(11.87 mg，10.40%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.23 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 5.43 (td, *J* = 7.7, 15.0 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.28 - 4.15 (m, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.69 - 3.54 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.28 - 3.20 (m, 2H), 2.81 - 2.72 (m, 2H), 2.48 - 2.31 (m, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 4H), 1.84 - 1.73 (m, 2H), 1.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.25 - 1.16 (m, 2H), 0.98 - 0.89 (m, 2H)。LCMS Rt = 2.330 分鐘，m/z = 722.3 $[M + H]^+$。

【1052】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%甲酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.330 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 722.3

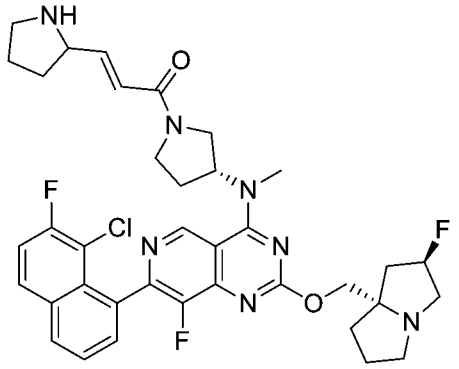


實例 102 (方法 8)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(吡咯啶-2-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：2-((E)-3-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1053】 以與**方法#8 步驟 4** 類似之方式來進行霍納爾-沃茲沃思-埃蒙斯反應。在真空中濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之 2-((E)-3-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(130 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.617 分鐘，m/z = 805.3 $[M + H]^+$。

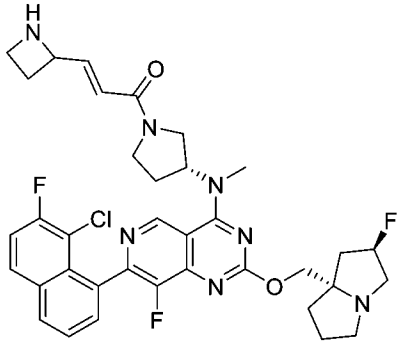


步驟 2：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(吡咯啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

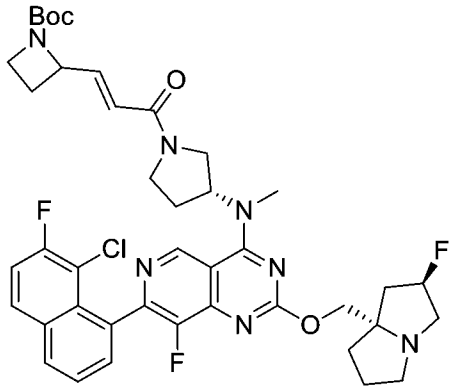
【1054】 以與**方法#8 步驟 5** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um；移動相：[水(甲酸)-乙腈]；B%：10%-40%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(吡咯啶-2-基)丙-2-烯-1-酮(19.06 mg，32.23%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.26 - 9.15 (m, 1H), 8.50 - 8.27 (m, 1H), 8.14 (br d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.07 (br dd, J = 5.7, 8.9 Hz, 1H), 7.73 - 7.62 (m,

2H), 7.53 (br t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.90 - 6.77 (m, 1H), 6.64 - 6.53 (m, 1H), 5.46 - 5.21 (m, 2H), 4.38 - 4.21 (m, 2H), 4.19 - 4.06 (m, 1H), 4.04 - 3.76 (m, 2H), 3.67 - 3.51 (m, 2H), 3.48 - 3.40 (m, 4H), 3.35 - 3.17 (m, 4H), 3.10 - 2.92 (m, 1H), 2.43 - 2.25 (m, 4H), 2.23 - 2.00 (m, 5H), 1.95 - 1.71 (m, 3H)。LCMS Rt = 1.974 分鐘，m/z = 705.3 $[M + H]^+$。

【1055】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 1.974 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 705.3。



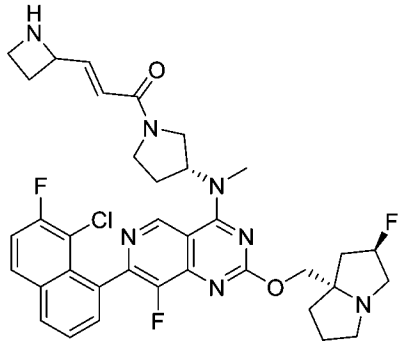
實例 103 (方法 8)：(E)-3-(氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：2-((E)-3-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

【1056】 以與**方法#8 步驟 4** 類似之方式來進行霍納爾-沃茲沃思-埃蒙斯反應。在真空下濃縮合併之有機層，得到呈黃色油狀之 2-((E)-3-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧

啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(100 mg，粗物質)。LCMS Rt = 0.858 分鐘，m/z = 791.3 $[M + H]^+$。

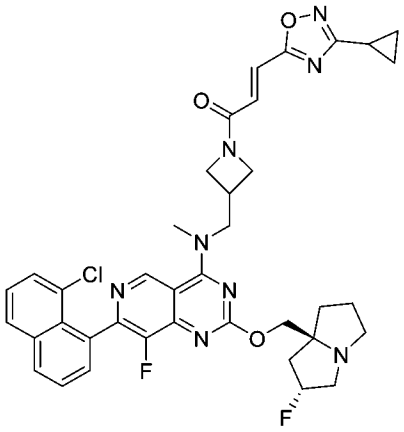


步驟 2：(E)-3-(氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

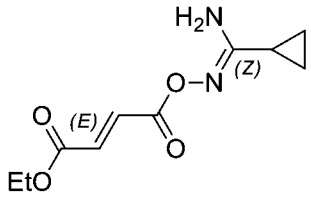
【1057】 以與**方法#8 步驟 5** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色非晶形固體狀之 (E)-3-(氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(10.72 mg，24.54%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.20 (s, 1H), 8.18 - 8.03 (m, 2H), 7.76 - 7.62 (m, 2H), 7.53 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.90 (ddd, J = 2.9, 5.4, 15.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 10.3, 14.9 Hz, 1H), 5.47 - 5.18 (m, 2H), 4.49 (quin, J = 6.9 Hz, 1H), 4.26 - 4.10 (m, 2H), 4.08 - 3.77 (m, 2H), 3.74 - 3.47 (m, 3H), 3.46 - 3.42 (m, 3H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.48 - 2.34 (m, 2H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 2.19 (br d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.11 (br d, J = 3.0 Hz, 2H), 1.91 - 1.84 (m, 2H)。LCMS Rt = 2.767 分鐘，m/z = 691.3 $[M + H]^+$。

【1058】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間

2.767 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 691.3。



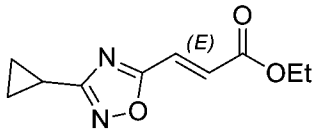
實例 104 (方法 1)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：(E)-4-(((Z)-(胺基(環丙基)亞甲基)胺基)氧基)-4-側氧基丁-2-烯酸乙酯

【1059】　以與**方法#1 步驟 2** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。

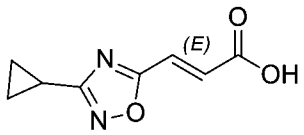
【1060】　在真空中濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀之(E)-4-(((Z)-(胺基(環丙基)亞甲基)胺基)氧基)-4-側氧基丁-2-烯酸乙酯(9 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.539 分鐘，m/z = 226.1 $[M + H]^+$。



步驟 2：(E)-3-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯

【1061】　以與**方法#1 步驟 3** 類似之方式來進行環化反應。

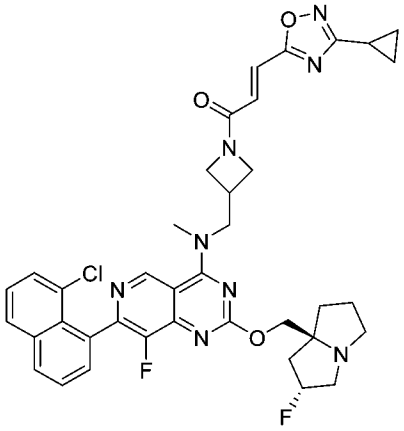
【1062】　藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，20%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈黃色油狀之(E)-3-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯(5.6 g，67.61%)。LCMS Rt = 0.709 分鐘，m/z = 208.1 $[M + H]^+$。



步驟 3：(E)-3-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸

【1063】 以與**方法#1 步驟 4** 類似之方式來進行水解反應。

【1064】 在真空中濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之(E)-3-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯酸(1.5 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.51 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.19 - 2.14 (m, 1H), 1.14 - 1.04 (m, 4H)。

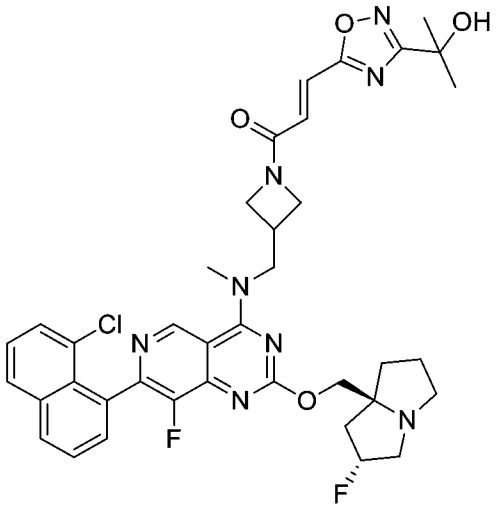


步驟 4：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

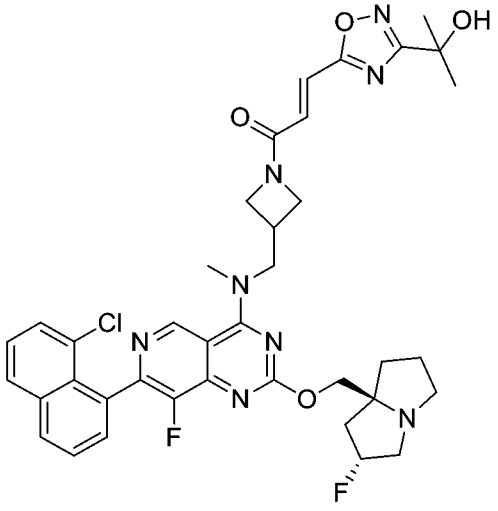
【1065】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化粗物質，得到呈黃色固體狀之(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(32.23 mg，14.80%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.27 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.64 (br d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m,

1H), 5.36 - 5.18 (m, 1H), 4.48 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.11 (m, 6H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 3.15 (br s, 1H), 3.11 - 3.07 (m, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.14 - 2.11 (m, 3H), 2.08 - 2.04 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 3H), 1.33 - 1.19 (m, 1H), 1.11 (dd, J = 2.8, 8.3 Hz, 2H), 1.01 - 0.97 (m, 2H)。LCMS Rt =3.139 分鐘，m/z =726.3 $[M + H]^+$。

【1066】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.139 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 726.3



實例 105 (方法 1)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

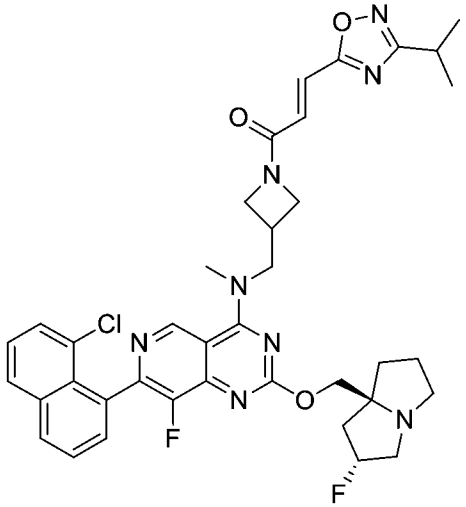


步驟 1：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪

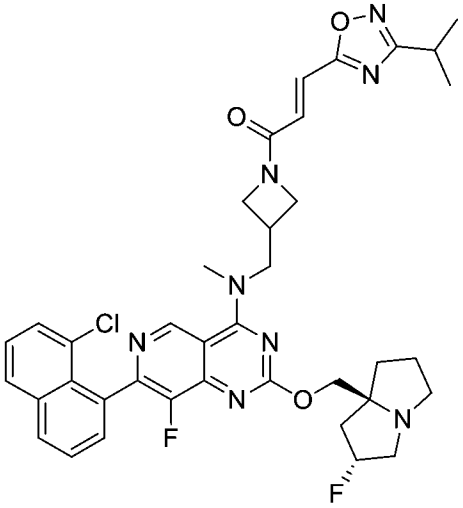
-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【1067】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：30%-55%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色非晶形固體狀之(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(33.47 mg，9.99%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.24 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.61 (br d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 5.34 - 5.14 (m, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.32 - 4.21 (m, 2H), 4.20 - 4.16 (m, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 2H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.29 - 3.18 (m, 1H), 3.17 - 3.04 (m, 3H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.13 - 2.10 (m, 2H), 2.08 (br s, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.84 (br d, J = 3.3 Hz, 2H), 1.57 (s, 6H)。LCMS Rt = 2.905 分鐘，m/z = 744.3 [M + H]$^+$。

【1068】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.905 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 744.3。



實例 106 (方法 1)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

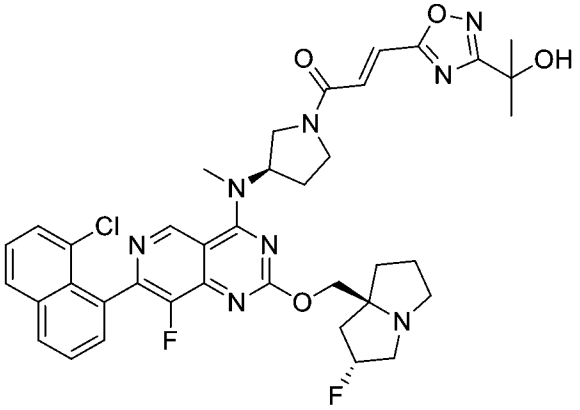


步驟 1：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

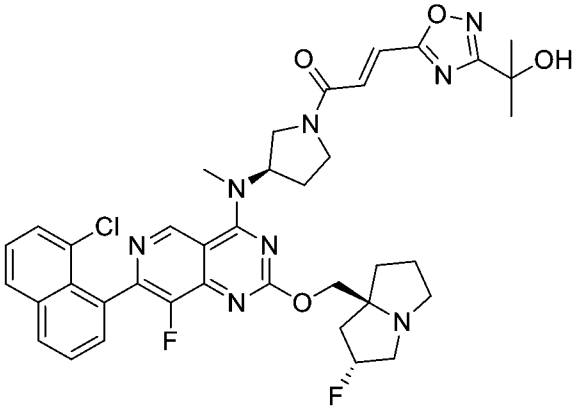
【1069】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(43.24 mg，19.89%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.28 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.65 (br d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.35 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 5.37 - 5.19 (m, 1H), 4.51 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.34 - 4.15 (m, 6H), 4.01 - 3.94 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 3.16 (br d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.09 (br s, 1H), 2.95 - 2.89 (m, 1H), 2.15 (br d, J = 2.3 Hz, 1H), 2.11 (br s, 1H), 2.07 (br d, J = 1.6 Hz,

1H), 2.05 (br dd, J = 1.9, 4.8 Hz, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 3H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。LCMS Rt = 3.208 分鐘，m/z = 728.3 $[M + H]^+$。

【1070】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.208 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 728.3。



實例 107 (方法 1)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

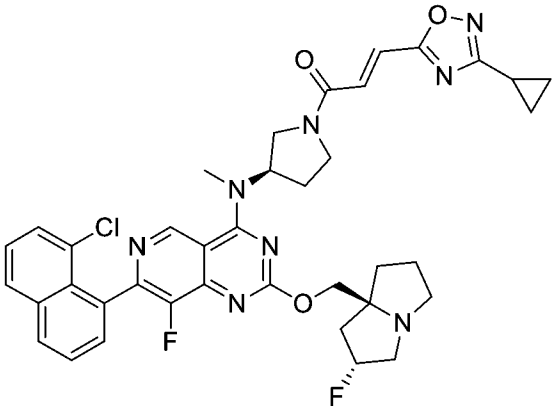


步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

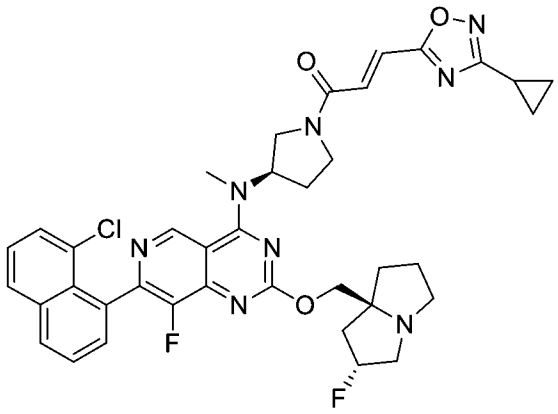
【1071】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化粗物質，得到呈黃色非晶形固

體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(15.78 mg，14.98%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.19 (t, J= 1.8 Hz, 1H), 8.12 (dd, J= 1.0, 8.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.35 (m, 3H), 5.46 - 5.15 (m, 2H), 4.23 - 4.11 (m, 2H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.88 - 3.76 (m, 1H), 3.67 - 3.48 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.14 - 3.05 (m, 2H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 4H), 1.92 - 1.74 (m, 4H), 1.58 (d, J = 7.6 Hz, 6H)。LCMS Rt = 2.799 分鐘，m/z = 744.3 $[M + H]^+$。

【1072】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.799 分鐘。ESI+實驗值[M+H] = 744.3。



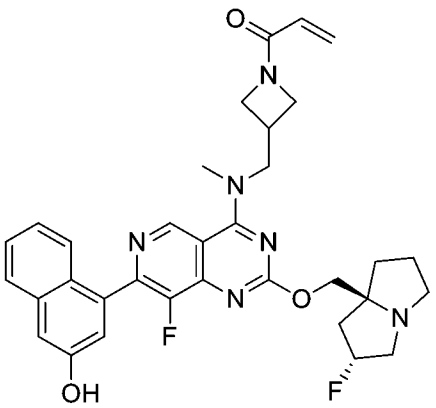
實例 108 (方法 1)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



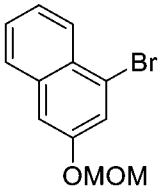
步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【1073】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：40%-70%，8 分鐘)純化粗物質，得到呈黃色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(47.77 mg，45.73%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.22 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 5.48 - 5.36 (m, 1H), 5.35 - 5.16 (m, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 4.09 - 3.98 (m, 1H), 3.97 - 3.82 (m, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 3.70 - 3.50 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.22 - 3.06 (m, 3H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.47 - 2.32 (m, 2H), 2.15 - 2.00 (m, 4H), 1.93 - 1.79 (m, 3H), 1.15 - 1.07 (m, 2H), 1.04 - 0.93 (m, 2H)。LCMS Rt = 2.241 分鐘，m/z = 726.3 $[M + H]^+$。

【1074】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.241 分鐘。ESI+實驗值[M+H] = 726.3。

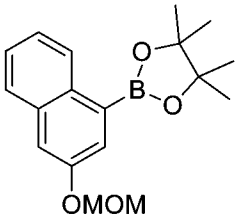


實例 109 (方法 2) :1-(3-(((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮



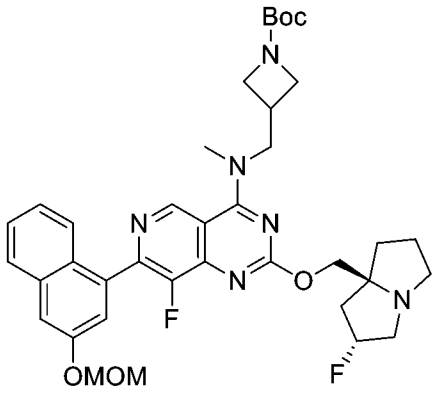
步驟 1：1-溴-3-(甲氧基甲氧基)萘

【1075】　以與**方法#2 步驟 1** 類似之方式來進行 MOM 保護，藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-5%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈紅色油狀之 1-溴-3-(甲氧基甲氧基)萘(9 g，93.95%)。LCMS Rt = 0.913 分鐘，m/z = 266.0 $[M + H]^+$。



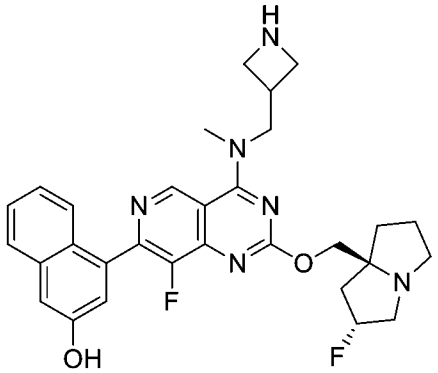
步驟 2：2-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷

【1076】　以與**方法#2 步驟 2** 類似之方式來形成硼酸酯，藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex C18 250*100mm 10u；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：65%-95%，20 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 2-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(5 g，85.02%)。LCMS Rt = 0.929 分鐘，m/z = 314.2 $[M + H]^+$。



步驟 3：3-(((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

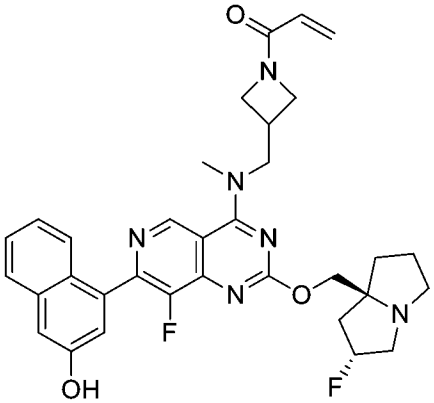
【1077】　以與**方法#2 步驟 5** 類似之方式來進行鈴木反應。藉由逆相 HPLC (管柱：C18-1 150*30mm*5um；移動相：[水(三氟乙酸)-乙腈]；B%：20%-65%，8分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(320 mg，42.86%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.717 分鐘，m/z = 690.3 $[M + H]^+$。



步驟 4：4-(4-((氮雜環丁烷-3-基甲基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【1078】　以與**方法#2 步驟 6** 類似之方式來進行去 Boc 及 MOM 保護反應。在真空中濃縮混合物，得到呈黃色油狀之 4-(4-((氮雜環丁烷-3-基甲基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-

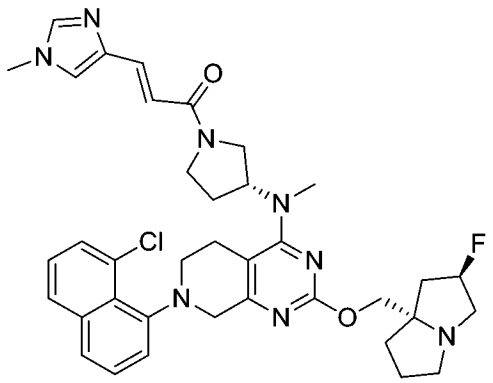
基)萘-2-醇(80 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.529 分鐘，m/z = 546.3 $[M + H]^+$。



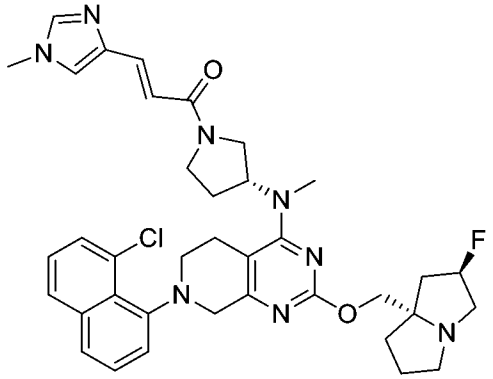
步驟 5：1-(3-(((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1079】 以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：20%-50%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 1-(3-(((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(10.32 mg，12.59%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.34 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 6.39 - 6.24 (m, 1H), 6.23 - 6.11 (m, 1H), 5.66 (dd, J = 2.4, 10.0 Hz, 1H), 5.43 - 5.16 (m, 1H), 4.37 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.26 - 4.08 (m, 6H), 3.89 (br dd, J = 5.8, 9.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.27 - 3.14 (m, 4H), 2.28 - 2.20 (m, 3H), 1.89 - 1.76 (m, 4H)。LCMS Rt = 2.669 分鐘，m/z = 600.3 $[M + H]^+$。

【1080】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.669 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 600.3。



實例 110 (方法 9)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)丙-2-烯-1-酮

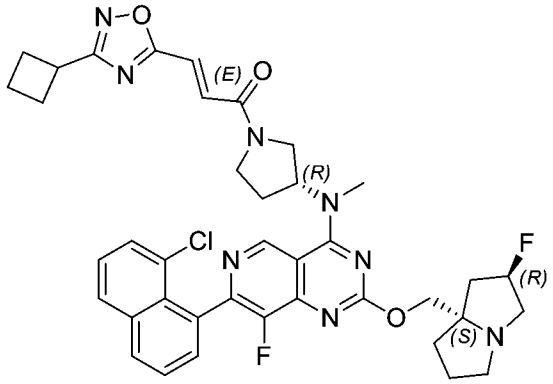


步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)丙-2-烯-1-酮

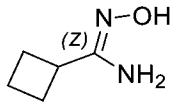
【1081】 以與**方法#9 步驟 9** 類似之方式來進行霍納爾-沃茲沃思-埃蒙斯反應。藉由逆相製備型 HPLC（管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：40%-70%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)丙-2-烯-1-酮(23.62 mg，22.52%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.52 (dt, J = 3.8, 7.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 3H), 7.34 (t, J = 6.8 Hz, 1H),

7.23 (br s, 1H), 6.92 - 6.80 (m, 1H), 5.37 - 5.11 (m, 1H), 4.90 - 4.68 (m, 1H), 4.25 (br d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 2H), 3.89 - 3.70 (m, 2H), 3.67 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.47 - 3.35 (m, 1H), 3.32 - 3.17 (m, 1H), 3.16 - 3.03 (m, 4H), 3.02 - 2.94 (m, 3H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.62 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 3H), 1.92 - 1.76 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.033 分鐘，m/z = 684.3 $[M + H]^+$。

【1082】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.033 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 684.3。

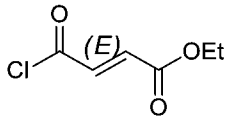


實例 111 (方法 1)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-環丁基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



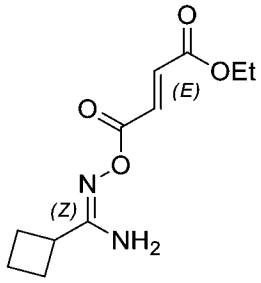
步驟 1：(Z)-N'-羥基環丁烷甲脒

【1083】 以與**方法#1 步驟 1** 類似之方式來形成羥基脒。將反應混合物在真空中濃縮至乾，得到呈白色油狀之(Z)-N-羥基環丁烷甲脒(5.8 g，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d6) δ 8.93 - 8.69 (m, 1H), 5.36 - 5.06 (m, 2H), 2.96 - 2.80 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.76 (m, 1H) 1.76 - 1.65 (m, 1H)。



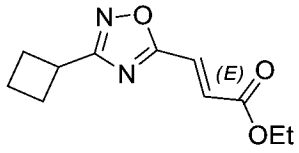
步驟 2：(E)-4-氯-4-側氧基丁-2-烯酸乙酯

【1084】　在 0°C下於氮氣氛圍下向(E)-4-乙氧基-4-側氧基-丁-2-烯酸(9.5 g，65.92 mmol)及二甲基甲醛(481.80 mg，6.59 mmol)於二氯甲烷(90 mL)中之混合物中添加乙二醯二氯(10.04 g，79.10 mmol)。在 0°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 30 分鐘。將反應混合物在真空中濃縮至乾，得到呈黃色油狀之(E)-4-氯-4-側氧基丁-2-烯酸乙酯(10 g，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。



步驟 3：(E)-4-(((Z)-(胺基(環丁基)亞甲基)胺基)氧基)-4-側氧基丁-2-烯酸乙酯

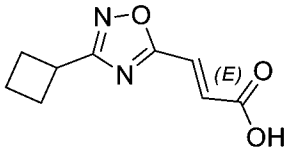
【1085】　向(Z)-N-羥基環丁烷甲脒(5.8 g，50.81 mmol)及碳酸鉀(10.53 g，76.22 mmol)於二噁烷(50 mL)中之混合物中添加(E)-4-氯-4-側氧基丁-2-烯酸乙酯(9.91 g，60.97 mmol)。將混合物脫氣且用氮氣吹掃 3 次。在 20°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 30 分鐘。將反應混合物在真空中濃縮至乾，得到呈白色固體狀之(E)-4-(((Z)-(胺基(環丁基)亞甲基)胺基)氧基)-4-側氧基丁-2-烯酸乙酯(11.9 g，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.425 分鐘，m/z = 240.1 $[M + H]^+$。



步驟 4：(E)-3-(3-環丁基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯

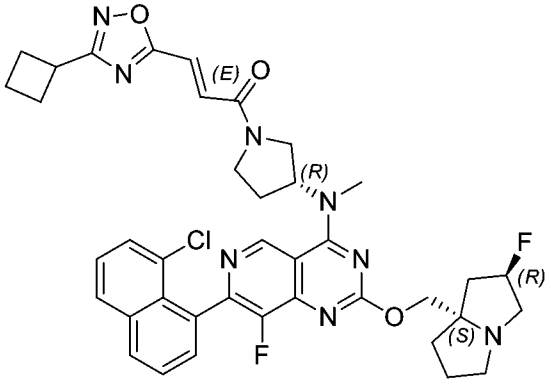
【1086】　以與**方法#1 步驟 3** 類似之方式來進行環化反應。用水(20 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃

縮，得到呈棕色固體狀之(E)-3-(3-環丁基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯(5.3 g，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.583 分鐘，m/z = 222.1 $[M + H]^+$。



步驟 5：(E)-3-(3-環丁基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸

【1087】　以與**方法#1 步驟 4** 類似之方式來進行水解反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 200*40mm*10um；移動相：[水(甲酸)-乙腈]；B%：24%-54%，10 分鐘)純化粗物質，得到呈白色固體狀之(E)-3-(3-環丁基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸(240 mg，5.18%)。LCMS Rt = 0.237 分鐘，m/z = 194.1 $[M + H]^+$。

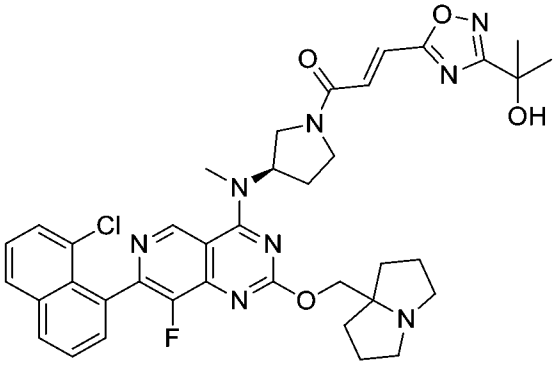


步驟 6：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-環丁基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

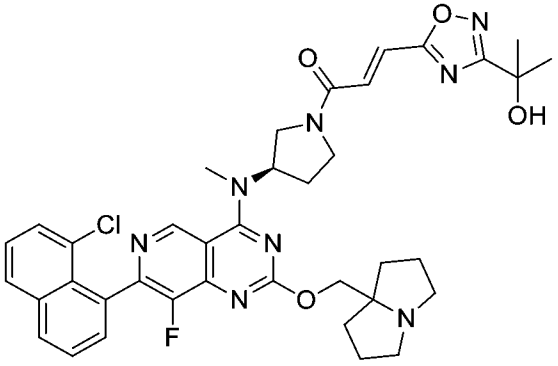
【1088】　以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：50%-80%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色非晶形固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-環丁基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(23.48 mg，16.71%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.22 (t, J = 1.9

Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 0.9, 8.2 Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 2H), 5.49 - 5.17 (m, 2H), 4.30 - 4.10 (m, 3H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 3.95 - 3.78 (m, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.67 - 3.50 (m, 1H), 3.49 - 3.43 (m, 3H), 3.20 - 3.04 (m, 3H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.49 - 2.32 (m, 6H), 2.26 - 2.19 (m, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 4H), 1.93 - 1.81 (m, 3H)。LCMS Rt = 3.298 分鐘，m/z = 740.3 $[M + H]^+$。

【1089】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.298 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 740.3。



實例 112 (方法 2)：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

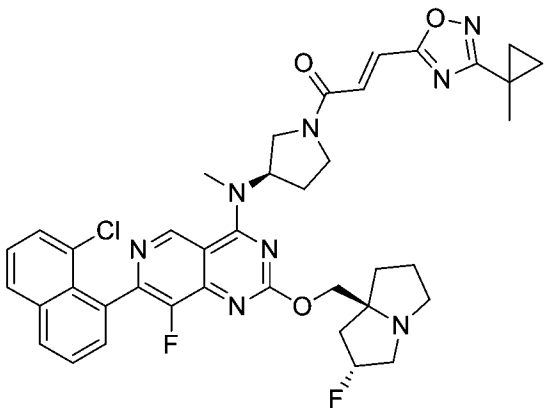


步驟 1：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

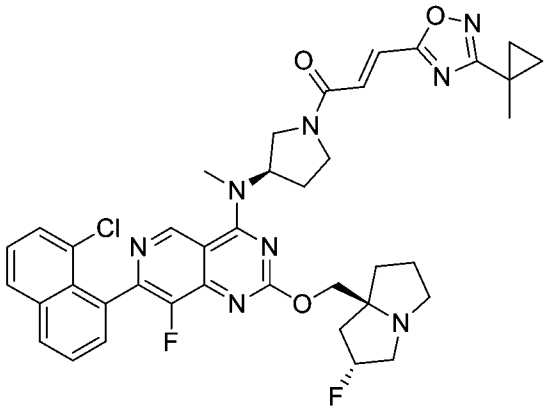
【1090】 以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相製備

型 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色非晶形固體狀之(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(20.59 mg，18.00%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.22 - 9.15 (m, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 5.52 - 5.27 (m, 1H), 4.26 - 4.11 (m, 3H), 4.07 - 3.95 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 3.68 - 3.55 (m, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 3H), 3.02 - 2.91 (m, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.48 - 2.29 (m, 2H), 2.19 - 2.02 (m, 2H), 1.89 - 1.71 (m, 4H), 1.68 - 1.52 (m, 8H)。LCMS Rt = 2.699 分鐘，m/z = 726.3 $[M + H]^+$。

【1091】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.699 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 726.3。



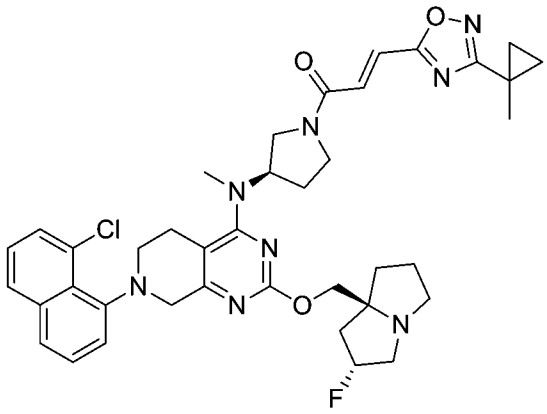
實例 113 (方法 1)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



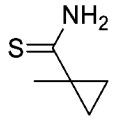
步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【1092】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：45%-75%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(54.34 mg，39.53%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.21 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.47 - 7.27 (m, 2H), 5.50 - 5.16 (m, 2H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 4.01 (br d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.94 - 3.67 (m, 2H), 3.66 - 3.49 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.23 - 3.04 (m, 3H), 2.99 - 2.82 (m, 1H), 2.43 (br d, J = 6.1 Hz, 1H), 2.41 - 2.27 (m, 2H), 2.27 - 2.15 (m, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 2H), 1.85 (br s, 1H), 1.51 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 1.27 - 1.14 (m, 2H), 1.02 - 0.88 (m, 2H)。LCMS Rt = 3.306 分鐘，m/z = 740.3 [M + H]$^+$。

【1093】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.306 分鐘。ESI+實驗值[M+H] = 740.3。

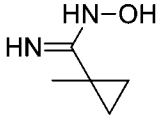


實例 114 (方法 4)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



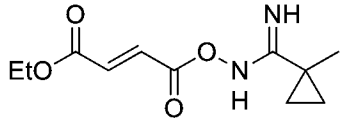
步驟 1：1-甲基環丙烷甲硫醯胺

【1094】　以與**方法#5 步驟 2** 類似之方式來形成硫醯胺。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，50%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之 1-甲基環丙烷甲硫醯胺(1.8 g，77.45%)：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d6) δ 9.43 (br s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 1.36 - 1.29 (m, 5H), 0.74 (q, J = 3.6 Hz, 2H)。



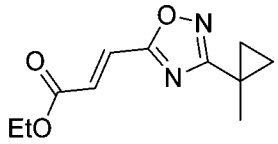
步驟 2：N-羥基-1-甲基環丙烷甲脒

【1095】　以與**方法#5 步驟 3** 類似之方式來形成羥基脒。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，40%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈黃色膠狀之 N-羥基-1-甲基-環丙烷甲脒(1.53 g，85.78%)：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d6) δ 8.98 - 8.81 (m, 1H), 5.29 - 5.09 (m, 2H), 1.23 - 1.12 (m, 3H), 0.81 (br d, J = 8.2 Hz, 2H), 0.50 - 0.34 (m, 2H)。



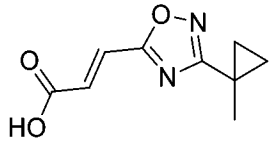
步驟 3：(E)-4-((1-甲基環丙烷甲脒基)氧基)-4-側氧基丁-2-烯酸乙酯

【1096】　以與**方法#1 步驟 2** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，30%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈白色固體狀之(E)-4-((1-甲基環丙烷甲脒基)氧基)-4-側氧基丁-2-烯酸乙酯(1.85 g，57.45%)。LCMS Rt = 0.630 分鐘，m/z = 240.1 $[M + H]^+$。



步驟 4：(E)-3-(3-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯

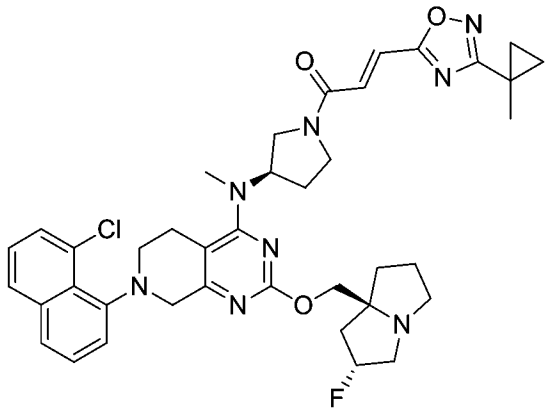
【1097】　以與**方法#1 步驟 3** 類似之方式來進行環化反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，20%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈黃色膠狀之(E)-3-(3-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯(1.2 g，70.12%)。LCMS Rt = 0.820 分鐘，m/z = 222.1 $[M + H]^+$。



步驟 5：(E)-3-(3-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸

【1098】　以與**方法#1 步驟 4** 類似之方式來進行水解反應。

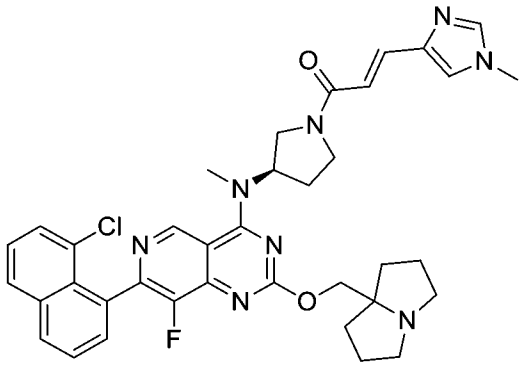
【1099】　在真空中濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之(E)-3-(3-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸(800 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.638 分鐘，m/z = 194.1 $[M + H]^+$。



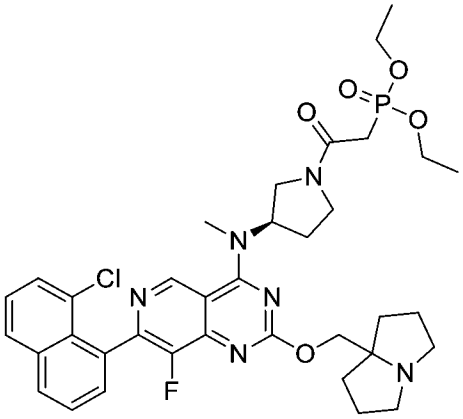
步驟 6：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【1100】 以與**方法#4 步驟 11** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相製備型 HPLC（管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：60%-90%，10 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(29.72 mg，25.02%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.53 (br d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 3H), 5.35 - 5.13 (m, 1H), 4.92 - 4.73 (m, 1H), 4.32 - 4.21 (m, 1H), 4.19 - 4.05 (m, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 3.95 (br d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 1H), 3.62 (br d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.34 - 3.17 (m, 1H), 3.06 (br dd, J = 3.9, 11.6 Hz, 4H), 3.03 - 2.97 (m, 3H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.63 (br d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.42 - 2.19 (m, 3H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.93 - 1.76 (m, 3H), 1.51 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 1.23 - 1.17 (m, 2H), 0.97 - 0.91 (m, 2H)。LCMS Rt = 3.500 分鐘，m/z = 726.3 $[M + H]^+$。

【1101】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 3.500 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 726.3。

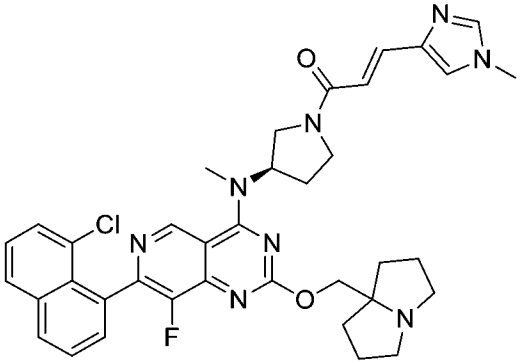


實例 115 (方法 8)：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：(R)-(2-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基)膦酸二乙酯

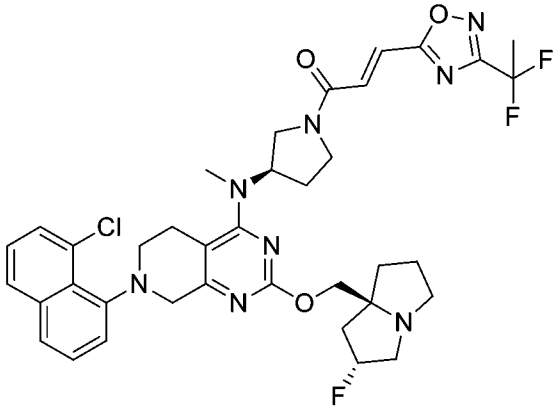
【1102】 以與**方法#8 步驟 3** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3um；移動相：[水(三氟乙酸)-乙腈]；B%：20%-55%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀之(R)-(2-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基)膦酸二乙酯(90 mg，96.99%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 1.755 分鐘，m/z = 724.3 $[M + H]^+$。



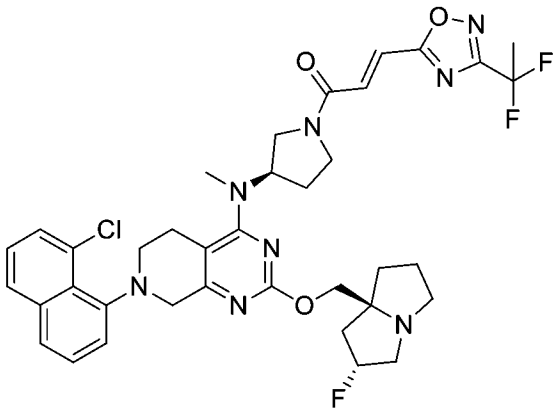
步驟 2：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)丙-2-烯-1-酮

【1103】 以與**方法#8 步驟 4** 類似之方式來進行霍納爾-沃茲沃思-埃蒙斯反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：25%-55%，10 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀之(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)丙-2-烯-1-酮(42.71 mg，65.23%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.18 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 1.1, 8.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.21 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 9.6, 15.1 Hz, 1H), 5.48 - 5.28 (m, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 2H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 3.65 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 3.61 - 3.45 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.92 - 1.71 (m, 5H), 1.66 - 1.56 (m, 2H)。LCMS Rt = 2.438 分鐘，m/z = 680.3 $[M + H]^+$。

【1104】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.438 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 680.3。



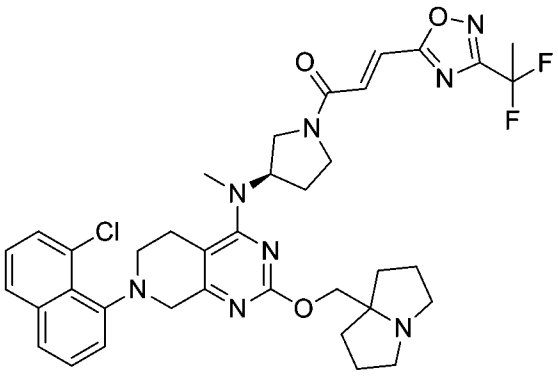
實例 116 (方法 4)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(1,1-二氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



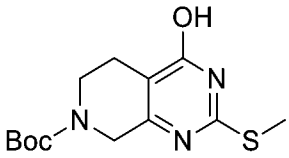
步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(1,1-二氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【1105】 以與**方法#4 步驟 11** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH4HCO3)-乙腈]；B%：55%-90%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(1,1-二氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(39.75 mg，38.45%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.32 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.35 - 5.13 (m, 1H), 4.92 - 4.72 (m, 1H), 4.28 - 4.14 (m, 1H), 4.11 - 3.91 (m, 3H), 3.89 - 3.75 (m, 1H), 3.74 - 3.62 (m, 2H), 3.57 - 3.39 (m, 2H), 3.30 - 3.12 (m, 3H), 3.11 - 3.03 (m, 2H), 3.01 - 2.96 (m, 3H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.60 (br d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.14 (m, 2H), 2.13 - 2.10 (m, 2H), 2.09 - 2.04 (m, 2H), 2.04 - 1.99 (m, 1H), 1.92 - 1.77 (m, 3H)。LCMS Rt = 3.399 分鐘，m/z = 736.3 $[M + H]^+$。

【1106】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 3.399 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 736.3。

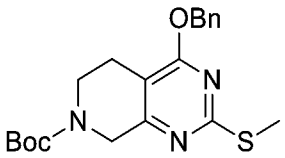


實例 117 (方法 4-主方法)：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)--(3-(1,1-二氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



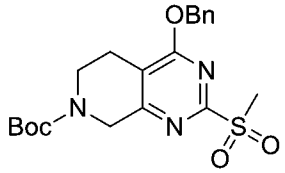
步驟 1：4-羥基-2-(甲硫基)-5,6-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸三級丁酯

【1107】 向 3-側氧基哌啶-1,4-二甲酸 1-三級丁酯 4-乙酯(100 g，368.58 mmol)於甲醇(1.5 L)中之溶液中添加甲醇鈉(99.55 g，1.84 mol)及 2-甲基異硫脲(124.88 g，667.02 mmol，硫酸鹽)。在 25°C下攪拌反應混合物 16 小時，接著用 2.0 M 鹽酸淬滅且在真空中濃縮至乾以移除甲醇。用水(1 L)稀釋水層且過濾所得沈澱物且用乙醇(200 mL)洗滌，得到呈白色固體狀之 4-羥基-2-(甲硫基)-5,6-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸三級丁酯(184 g，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.56 (br s, 2H), 4.36 - 4.27 (m, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 2H), 2.59 - 2.55 (m, 3H), 1.49 (s, 9H)。LCMS Rt = 0.553 分鐘，m/z = 297.1 [M + H]+。



步驟 2：4-(苯甲氧基)-2-(甲硫基)-5,6-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸三級丁酯

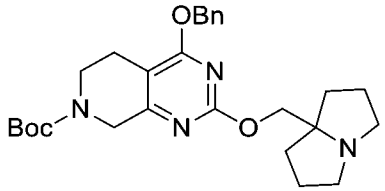
【1108】 在 0°C下向 4-羥基-2-(甲硫基)-5,6-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸三級丁酯(92 g，309.38 mmol)於甲苯(1.2 L)中之溶液中添加銀氧基羰氧基銀(93.84 g，340.31 mmol)及(溴甲基)苯(63.50 g，371.25 mmol)。在 110°C下攪拌反應混合物 8 小時。用水(1 L)稀釋所得黏性物質且用乙酸乙酯(3 x 1 L)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。用石油醚:乙酸乙酯之(10:1)混合物(1 L)稀釋粗殘餘物且過濾所得沈澱物，得到呈白色固體狀之 4-(苯甲氧基)-2-(甲硫基)-5,6-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸三級丁酯(93 g，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.44 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 3H), 5.46 (s, 2H), 4.48 (br s, 2H), 3.64 (br t, J=5.6 Hz, 2H), 2.65 (br s, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。LCMS Rt = 0.769 分鐘，m/z = 387.2 [M + H]+。



步驟 3：4-(苯甲氧基)-2-(甲基磺醯基)-5,6-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸三級丁酯

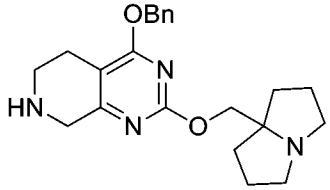
【1109】 向 4-(苯甲氧基)-2-(甲硫基)-5,6-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸三級丁酯(75 g，193.55 mmol)於二氯甲烷(1 L)中之溶液中添加 3-氯過氧苯甲酸甲酯(110.02 g，541.94 mmol，85%純度)。在 0°C下攪拌混合物 3 小時。用飽和亞硫酸鈉溶液(1 L)淬滅反應混合物，且用乙酸乙酯(3 x 1 L)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。用石油醚:乙酸乙酯之(10:1)混合物(1 L)稀釋粗物質，過濾所得沈澱物且用石油醚:乙酸乙酯之(10:1)混合物(500 mL)洗滌，得到呈白色固體狀之 4-(苯甲氧基)-2-(甲基磺醯基)-5,6-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸三級丁酯(75 g，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 3H), 5.54 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.70 (br t, J=5.7 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.78 (br s, 2H), 1.49 (s, 9H)。LCMS Rt = 0.675

分鐘，m/z = 419.2 [M + H]+。



步驟 4：4-(苯甲氧基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸三級丁酯

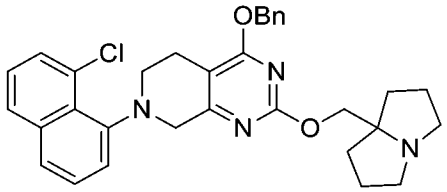
【1110】 向冷卻至-10°C之(六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(30 g，212.45 mmol)於甲苯(300 mL)中之溶液中添加三級丁醇鈉(15.31 g，159.34 mmol)，且在-10°C下添加 4-(苯甲氧基)-2-(甲基磺醯基)-5,6-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸三級丁酯(44.56 g，106.23 mmol)於甲苯(500 mL)中之溶液，且在-10°C下再攪拌反應混合物 10 分鐘。在 0°C下用飽和氯化銨溶液(1 L)淬滅反應混合物，且用乙酸乙酯(3 x 1 L)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀之 4-(苯甲氧基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸三級丁酯(54.33 g，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.09 - 7.05 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 3.53 (br s, 2H), 2.99 (td, J=5.4, 10.4 Hz, 2H), 2.52 (br dd, J=3.1, 6.2 Hz, 3H), 2.25 (s, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 4H), 1.54 (td, J=7.6, 12.7 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H)。LCMS Rt = 0.586 分鐘，m/z = 480.3 [M + H]+。



步驟 5：4-(苯甲氧基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶

【1111】 在 25°C下將 4-苯甲氧基-2-(1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基甲氧基)-6,8-

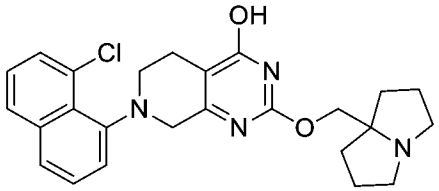
二氫-5H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-甲酸三級丁酯(54 g，112.36 mmol)於鹽酸/乙酸乙酯(4M，600 mL)中之混合物攪拌 0.5 小時。在真空中濃縮反應混合物。在 0°C下用飽和碳酸鈉溶液(300 mL)稀釋粗殘餘物，且用二氯甲烷:異丙醇之 10:1 混合物(3 x 300mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮，得到呈棕色油狀之 4-(苯甲氧基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶(40 g，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.44 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 3H), 5.43 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.14 - 3.05 (m, 4H), 2.66 - 2.53 (m, 4H), 2.00 - 1.55 (m, 8H)。LCMS Rt = 0.413 分鐘，m/z = 380.2 [M + H]+。



步驟 6：4-(苯甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶

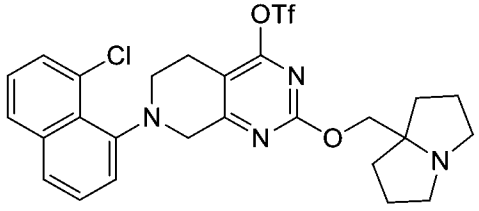
【1112】　將 4-(苯甲氧基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶(38.78 g，101.92 mmol)、1-溴-8-氯萘(44.31 g，183.46 mmol)、(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮;鈀(9.33 g，10.19 mmol)、二環己基-[2-(2,6-二異丙氧基苯基)苯基]磷烷(9.51 g，20.38 mmol)及碳酸銫(132.83 g，407.69 mmol)於甲苯(500 mL)中之混合物脫氣且用氮氣吹掃 3 次，接著在 100°C下於氮氣氛圍下攪拌反應混合物 12 小時。在真空中濃縮反應混合物。用水(1 L)稀釋粗物質且用乙酸乙酯(3 x 1 L)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈棕色油狀之 4-(苯甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶(42.55 g，77.15%)。LCMS Rt = 0.670 分鐘，

m/z = 540.2 [M + H]+。



步驟 7：7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇

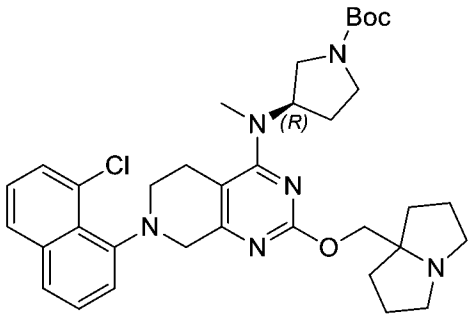
【1113】 在60℃下將4-(苯甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶(41 g，75.77 mmol)於三氟乙酸(500 mL)中之混合物攪拌 0.5 小時。在真空中濃縮反應混合物。在 0℃下用飽和碳酸鈉溶液(300 mL)淬滅粗物質，且用二氯甲烷(3 x 150 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈棕色固體狀之 7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(45 g，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.62 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=0.9, 7.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 7.10 (br d, J=7.1 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 2H), 3.68 - 3.52 (m, 3H), 3.48 - 3.36 (m, 1H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.90 - 2.69 (m, 3H), 2.14 - 1.67 (m, 10H)。LCMS Rt = 0.557 分鐘，m/z = 450.2 [M + H]+。



步驟 8 :三氟甲烷磺酸 7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基酯

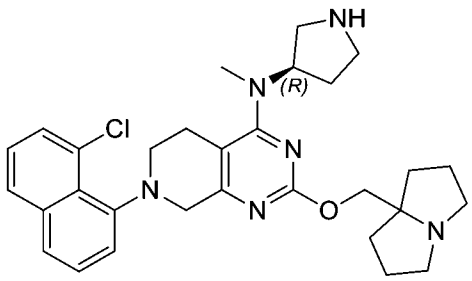
【1114】 在 0℃下於氮氣氛圍下向 7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(1 g，2.22 mmol)及三乙胺(1.35 g，13.30 mmol)於二氯甲烷(450 mL)中之溶液中添加含三氟甲基磺醯基三氟甲烷磺

酸酯(1.56 g，5.54 mmol)之二氯甲烷(50 mL)。在 25°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 1 小時。用水(40 mL)淬滅反應混合物且用二氯甲烷(3 x 100 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到三氟甲烷磺酸 7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基酯(1.2 g，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.788 分鐘，m/z = 582.1 [M + H]+。



步驟 9：(R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

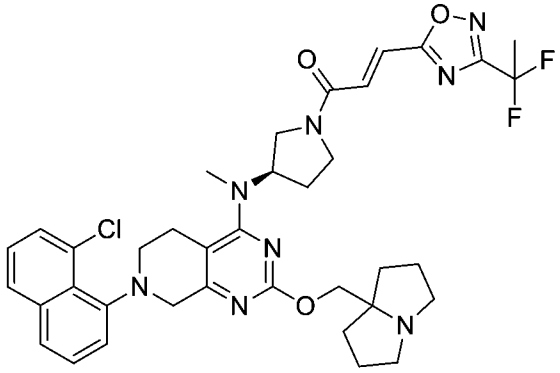
【1115】 在 0°C下向三氟甲烷磺酸 7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基酯(2.59 g，4.44 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(2.87 g，22.21 mmol)於 N,N-二甲基甲醛(5 mL)中之溶液中添加(3R)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.78 g，8.88 mmol)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。通過添加水(20 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，10-100%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈黃色油狀之(R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2 g，71.10%)。LCMS Rt = 1.659 分鐘，m/z = 632.3 [M + H]+。



步驟 10：(R)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-(吡咯啶-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【1116】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。

【1117】 在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相 HPLC (Phenomenex Luna 80*30mm*3um；移動相：[水(三氟乙酸)-乙腈]；B%：5%-45%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之(R)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-(吡咯啶-3-基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺(220 mg，35.88%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.722 分鐘，m/z = 532.3 $[M + H]^+$。

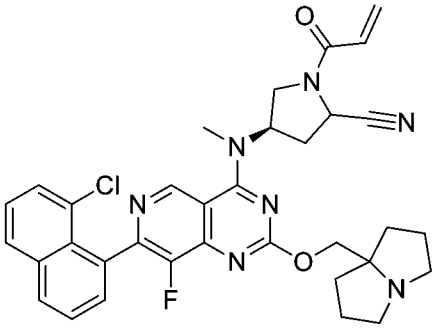


步驟 11：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)--(3-(1,1-二氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

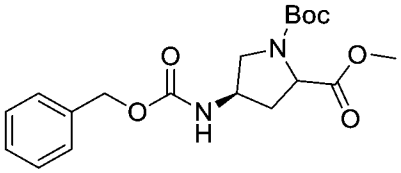
【1118】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(碳酸氫銨)-乙腈]；B%：40%-70%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(1,1-二氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-

基)丙-2-烯-1-酮(31.95 mg，26.92%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 3H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 4.94 - 4.76 (m, 1H), 4.34 - 4.14 (m, 1H), 4.09 - 3.93 (m, 3H), 3.92 - 3.65 (m, 3H), 3.60 - 3.41 (m, 2H), 3.36 - 3.06 (m, 2H), 3.05 - 2.91 (m, 5H), 2.68 - 2.55 (m, 3H), 2.22 - 2.15 (m, 2H), 2.14 - 2.06 (m, 3H), 1.96 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.73 (m, 4H), 1.68 - 1.56 (m, 2H)。LCMS Rt = 2.361 分鐘，m/z = 718.3 [M + H]+。

【1119】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.361 分鐘，ESI+實驗值[M+H] =718.3。



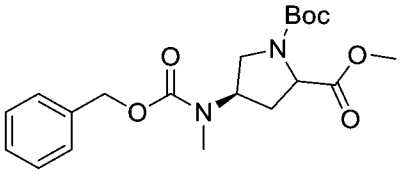
實例 118 (方法 6)：(4R)-1-丙烯醯基-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-2-甲腈



步驟 1：(4R)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)吡咯啶-1,2-二甲酸 1-三級丁酯 2-甲酯

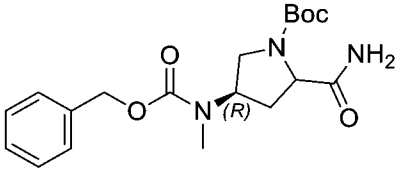
【1120】 在 0°C下向(4R)-4-胺基吡咯啶-1,2-二甲酸 1-三級丁酯 2-甲酯(9.6 g，39.30 mmol)於四氫呋喃(90 mL)及水(30 mL)中之溶液中添加碳酸鈉(83.30 g，785.97 mmol)及氯甲酸苯甲酯(8.04 g，47.16 mmol)。在 20°C下攪拌混合物 1 小時。在 0°C下用飽和氯化銨(70 mL)淬滅反應混合物且用二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(4R)-4-(((苯甲氧基)羰

基)胺基)吡咯啶-1,2-二甲酸 1-三級丁酯 2-甲酯(13 g，87.42%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.34 - 7.21 (m, 5H), 5.09 - 4.96 (m, 2H), 4.37 - 4.15 (m, 2H), 3.80 - 3.62 (m, 4H), 3.52 - 3.15 (m, 1H), 2.34 (br s, 1H), 2.28 - 2.04 (m, 1H), 1.96 - 1.78 (m, 1H), 1.36 (br d, *J* = 17.8 Hz, 9H)。LCMS Rt = 0.589 分鐘，m/z = 378.2 $[M + H]^+$。



步驟 2：(4R)-4-(((苯甲氧基)羰基)(甲基)胺基)吡咯啶-1,2-二甲酸 1-三級丁酯 2-甲酯

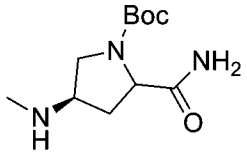
【1121】　在 0℃下向(4R)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)吡咯啶-1,2-二甲酸 1-三級丁酯 2-甲酯(13 g，34.35 mmol)於 N,N-二甲基甲醛(100 mL)中之溶液中添加甲基碘(24.38 g，171.77 mmol)及氫化鈉(2.75 g，68.71 mmol，60%純度)，接著在 25℃下攪拌 1 小時。在 0℃下用飽和氯化銨(100 mL)淬滅反應混合物且用二氯甲烷(3 x 100 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(4R)-4-(((苯甲氧基)羰基)(甲基)胺基)吡咯啶-1,2-二甲酸 1-三級丁酯 2-甲酯(10 g，74.17%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.34 - 7.22 (m, 5H), 5.15 - 5.00 (m, 2H), 4.95 - 4.58 (m, 1H), 4.40 - 4.07 (m, 1H), 3.71 - 3.64 (m, 3H), 3.37 - 3.19 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.42 - 2.15 (m, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.40 - 1.32 (m, 9H)。LCMS Rt = 0.607 分鐘，m/z = 392.2 $[M + H]^+$。



步驟 3：(4R)-4-(((苯甲氧基)羰基)(甲基)胺基)-2-胺甲醯基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

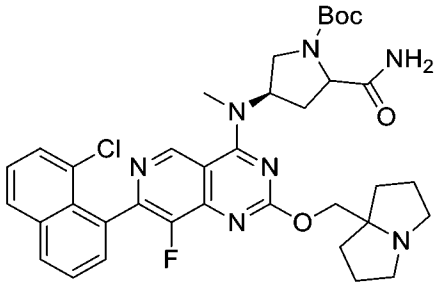
【1122】　在 50℃下將(4R)-4-(((苯甲氧基)羰基)(甲基)胺基)吡咯啶-1,2-二甲酸

1-三級丁酯 2-甲酯(8 g，20.39 mmol)於氫氧化銨(80 mL)中之混合物攪拌 12 小時。過濾反應混合物且在真空中濃縮濾液。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(4R)-4-(((苯甲氧基)羰基)(甲基)胺基)-2-胺甲醯基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.0 g，25.99%)。LCMS Rt = 0.510 分鐘，m/z = 377.2 $[M + H]^+$。



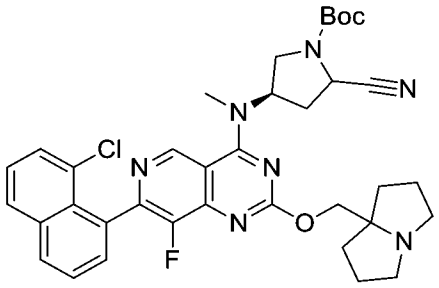
步驟 4：(4R)-2-胺甲醯基-4-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1123】 以與**方法#6 步驟 6** 類似之方式來進行 Cbz 基團之去保護。在真空中濃縮混合物，得到呈棕色油狀之(4R)-2-胺甲醯基-4-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.0 g，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.117 分鐘，m/z = 243.2 $[M + H]^+$。



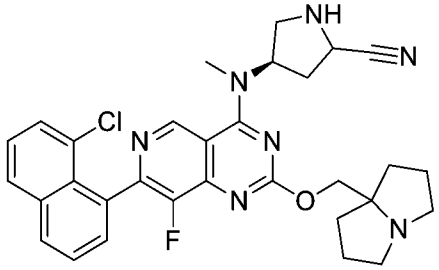
步驟 5：(4R)-2-胺甲醯基-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1124】 以與**方法#1 步驟 8** 類似之方式來進行取代反應，藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 250*50mm*10 um；移動相：[水(三氟乙酸)-乙腈]；B%：20%-50%，10 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(4R)-2-胺甲醯基-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(310 mg，46.58%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.806 分鐘，m/z = 689.3 $[M + H]^+$。



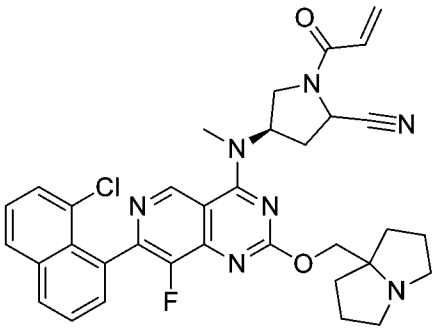
步驟 6：(4R)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-2-氰基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1125】　以與**方法#6 步驟 11** 類似之方式來進行脫水反應，在真空中濃縮混合物，得到呈黃色油狀之(4R)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-2-氰基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(80 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 2.254 分鐘，m/z = 671.3 $[M + H]^+$。



步驟 7：(4R)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-2-甲腈

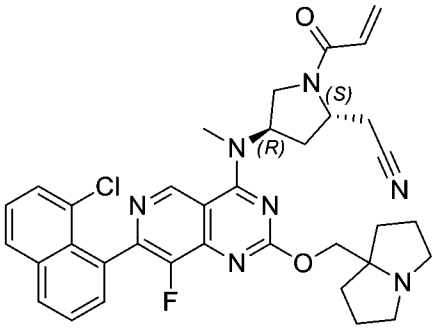
【1126】　以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀之(4R)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-2-甲腈(70 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.748 分鐘，m/z = 571.2 $[M + H]^+$。



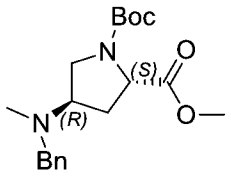
步驟 8：(4R)-1-丙烯醯基-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-2-甲腈

【1127】 以與**方法#6 步驟 13** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：25%-65%，8 分鐘)純化粗產物，得到黃色非晶形固體(5.15 mg，6.33%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 3H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 6.64 - 6.48 (m, 1H), 6.44 - 6.29 (m, 1H), 5.85 - 5.56 (m, 1H), 5.38 - 4.71 (m, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 3H), 3.92 - 3.69 (m, 1H), 3.50 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.02 - 2.91 (m, 2H), 2.67 - 2.56 (m, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.88 - 1.71 (m, 5H), 1.68 - 1.59 (m, 2H)。LCMS Rt = 2.743 分鐘，m/z = 625.2 $[M + H]^+$。

【1128】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.743 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 625.2。

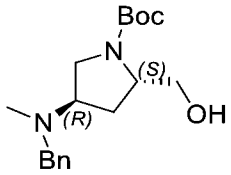


實例 119 (方法 6-主方法)：2-((2S,4R)-1-丙烯醯基-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-2-基)乙腈



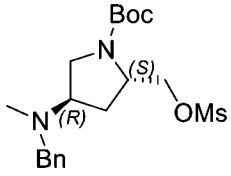
步驟 1：(2S,4R)-4-(苯甲基(甲基)胺基)吡咯啶-1,2-二甲酸 1-三級丁酯 2-甲酯

【1129】 向(2S,4R)-4-胺基吡咯啶-1,2-二甲酸 1-三級丁酯 2-甲酯(10 g，40.94 mmol)於甲醇(500 mL)中之溶液中添加乙酸(245.83 mg，4.09 mmol)、氰基硼氫化鈉(7.72 g，40.94 mmol)及苯甲醛(4.34 g，40.94 mmol)，在 0°C下攪拌反應物 2 小時，接著將甲醛(6.64 g，81.87 mmol，37%純度)添加至混合物中，接著在 0°C下攪拌混合物 1 小時。在 0°C下用飽和碳酸氫鈉(30 mL)淬滅反應混合物且用二氯甲烷(3 x 30 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮且藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-5%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之(2S,4R)-4-(苯甲基(甲基)胺基)吡咯啶-1,2-二甲酸 1-三級丁酯 2-甲酯(10 g，70.11%)。LCMS Rt = 0.452 分鐘，m/z = 348.2 $[M + H]^+$。



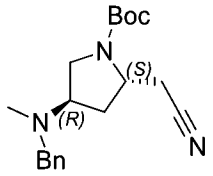
步驟 2：(2S,4R)-4-(苯甲基(甲基)胺基)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1130】 向(2S,4R)-4-(苯甲基(甲基)胺基)吡咯啶-1,2-二甲酸 1-三級丁酯 2-甲酯(10 g，28.70 mmol)於四氫呋喃(500 mL)中之溶液中添加氫化鋰鋁(2.18 g，57.40 mmol)，在 0°C下攪拌反應物 1 小時。在 0°C下用十水合硫酸鈉(1 g)淬滅混合物，且經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之(2S,4R)-4-(苯甲基(甲基)胺基)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(9.5 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.959 分鐘，m/z = 320.2 $[M + H]^+$。



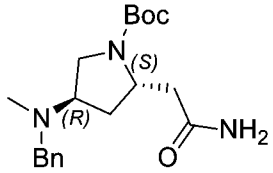
步驟 3：(2S,4R)-4-(苯甲基(甲基)胺基)-2-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1131】 向(2S,4R)-4-(苯甲基(甲基)胺基)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(9.2 g，28.71 mmol)於二氯甲烷(200 mL)中之溶液中添加三乙胺(5.81 g，57.42 mmol)及甲基磺醯基甲烷磺酸酯(15.00 g，86.14 mmol)，在 0°C下攪拌反應物 1 小時。在 0°C下用水(2 mL)稀釋混合物且用二氯甲烷(3 x 10 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之(2S,4R)-4-(苯甲基(甲基)胺基)-2-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(8 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 1.099 分鐘，m/z = 398.2 $[M + H]^+$。



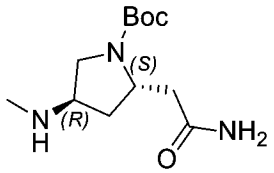
步驟 4：(2S,4R)-4-(苯甲基(甲基)胺基)-2-(氰基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1132】 向(2S,4R)-4-(苯甲基(甲基)胺基)-2-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(16 g，40.15 mmol)於二甲亞砜(100 mL)中之溶液中添加氰化鉀(18.26 g，280.42 mmol)。在 60°C下攪拌反應物 12 小時。在 0°C下用水(50 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之(2S,4R)-4-(苯甲基(甲基)胺基)-2-(氰基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(8 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.553 分鐘，m/z = 329.2 $[M + H]^+$。



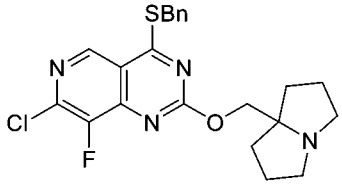
步驟 5：(2S,4R)-2-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-(苯甲基(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1133】 向(2S,4R)-4-(苯甲基(甲基)胺基)-2-(氰基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(8 g，24.28 mmol)於二甲亞砜(100 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(10.07 g，72.85 mmol)及過氧化氫(34.86 g，307.46 mmol)，在 60°C下攪拌反應物 12 小時。在 0°C下用飽和亞硫酸鈉(100 mL)淬滅反應混合物且用二氯甲烷(3 x 100 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮且藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex luna c18 250mm*100mm*10um；移動相：[水(三氟乙酸)-乙腈]；B%：5%-35%，20 分鐘)純化，得到呈黃色固體狀之(2S,4R)-2-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-(苯甲基(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(5 g，44.62%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.577 分鐘，m/z = 347.2 $[M + H]^+$。



步驟 6：(2S,4R)-2-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

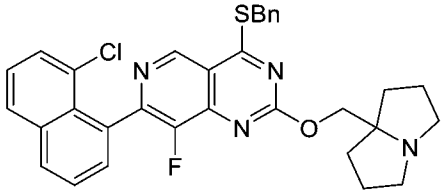
【1134】 向(2S,4R)-2-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-(苯甲基(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.3 g，4.98 mmol，三氟乙酸鹽)於甲醇(50 mL)中之溶液中添加鈀/碳(50 mg，10%純度)且在 25°C下於氫氣氛圍下攪拌混合物 1 小時。過濾反應混合物且在真空中濃縮濾液，得到呈黃色油狀之(2S,4R)-2-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.06 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.880 分鐘，m/z = 257.2 $[M + H]^+$。



步驟 7：4-(苯甲硫基)-7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

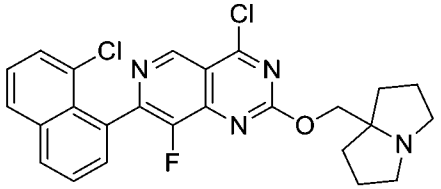
【1135】 以與**方法#1 步驟 5** 類似之方式來進行取代反應。藉由管柱層析(矽

膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-(苯甲硫基)-7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(10 g，47.79%)。LCMS Rt = 0.694 分鐘，m/z = 444.1 $[M + H]^+$。



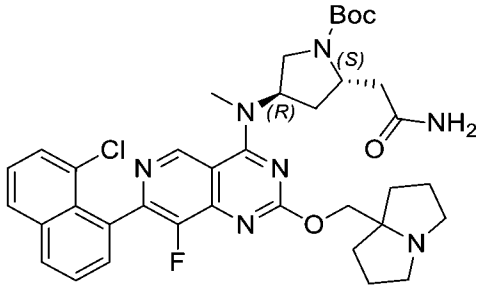
步驟 8：4-(苯甲硫基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【1136】 以與**方法#1 步驟 6** 類似之方式來進行鈴木反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，10-50%乙酸乙酯/石油醚)純化混合物，得到呈黃色固體狀之 4-(苯甲硫基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(4.5 g，80.45%)。LCMS Rt = 0.818 分鐘，m/z = 570.2 $[M + H]^+$。



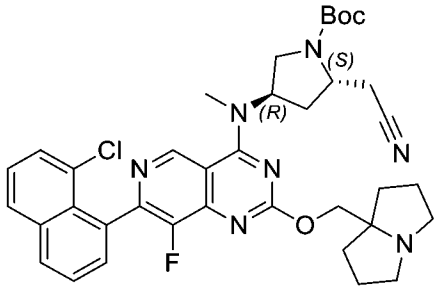
步驟 9：4-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【1137】 以與**方法#1 步驟 7** 類似之方式來進行氯化反應，經硫酸鈉乾燥混合物，得到呈黃色液體狀之 4-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(400 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.837 分鐘，m/z = 482.1 $[M + H]^+$。



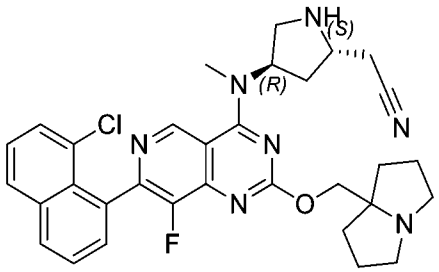
步驟 10：(2S,4R)-2-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1138】 以與**方法#1 步驟 8** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：C18-1 150*30mm*5um；移動相：[水(三氟乙酸)-乙腈]；B%：5%-50%，8分鐘)純化混合物，得到呈黃色固體狀之(2S,4R)-2-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(80 mg，9.45%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.579 分鐘，m/z = 703.3 $[M + H]^+$。



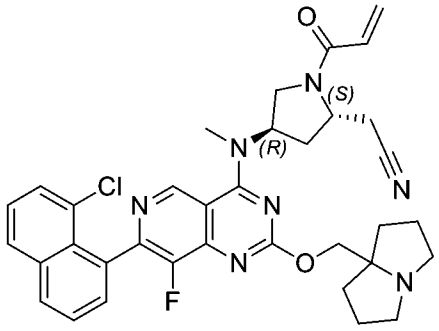
步驟 11：(2S,4R)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-2-(氰基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1139】 向(2S,4R)-2-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(70 mg，99.40 umol)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 Py (7.86 mg，99.40 umol)、三氟乙酸 A (104.38 mg，497.00 umol)。在 0°C下攪拌混合物 1 小時。在真空中濃縮混合物，得到呈棕色固體狀之(2S,4R)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-2-(氰基甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(70 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.776 分鐘，m/z = 685.3 $[M + H]^+$。



步驟 12：2-((2S,4R)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-2-基)乙腈

【1140】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。在 0°C下用飽和碳酸鈉(3 mL)淬滅反應混合物且用二氯甲烷(3 x 5 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之 2-((2S,4R)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-2-基)乙腈(60 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.665 分鐘，m/z = 585.2 $[M + H]^+$。



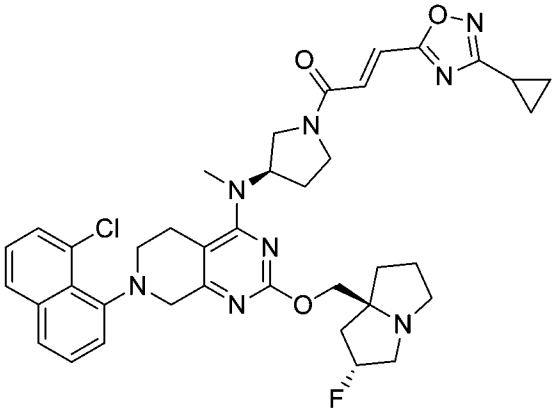
步驟 13：2-((2S,4R)-1-丙烯醯基-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-2-基)乙腈

【1141】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：25%-55%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色非晶形固體狀之 2-((2S,4R)-1-丙烯醯基-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-2-基)乙腈(8.16 mg，12.45%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.20 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 1.1, 8.1 Hz,

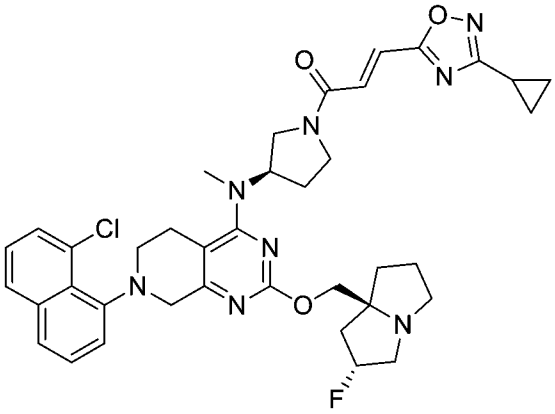
1H), 8.04 (dd, J = 0.9, 8.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 6.61 (dd, J = 10.4, 16.5 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 2.0, 16.8 Hz, 1H), 5.81 - 5.64 (m, 2H), 4.56 (br t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 3H), 3.79 (ddd, J = 7.8, 10.6, 15.3 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.07 - 2.99 (m, 2H), 2.91 (br d, J = 3.4 Hz, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 3H), 2.41 - 2.31 (m, 2H), 2.02 - 1.98 (m, 2H), 1.85 (br dd, J = 5.9, 11.6 Hz, 4H), 1.71 - 1.61 (m, 2H)。LCMS Rt = 2.710 分鐘，m/z = 639.3 $[M + H]^+$。

【1142】　LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)

滯留時間 2.710 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 639.3。



實例 120 (方法 4)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

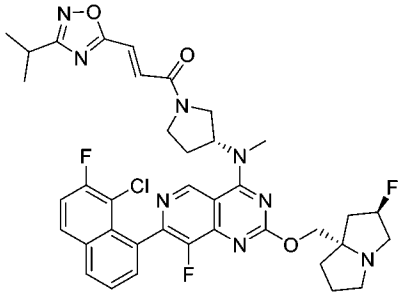


步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-環丙

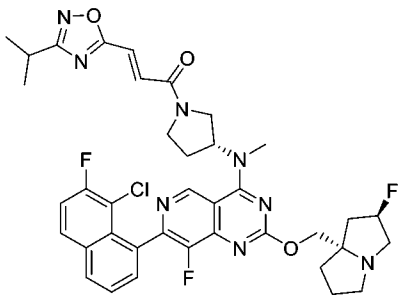
基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【1143】 以與**方法#4 步驟 11** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH4HCO3)-乙腈]；B%：45%-75%，8 分鐘)純化粗物質，得到呈黃色油狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(14.87 mg，17.50%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ = 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.40 (dt, J = 4.3, 7.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 5.24 - 5.00 (m, 1H), 4.80 - 4.60 (m, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 1H), 3.95 - 3.75 (m, 3H), 3.74 - 3.29 (m, 5H), 3.23 - 2.91 (m, 5H), 2.88 - 2.84 (m, 3H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.54 - 2.45 (m, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 2H), 2.00 - 1.86 (m, 4H), 1.79 - 1.65 (m, 3H), 1.03 - 0.95 (m, 2H), 0.91 - 0.82 (m, 2H)。LCMS Rt = 2.432 分鐘，m/z = 712.3 $[M + H]^+$。

【1144】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.432 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 712.3。



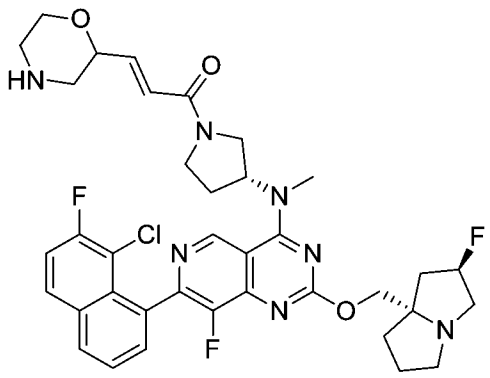
實例 121 (方法 1)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



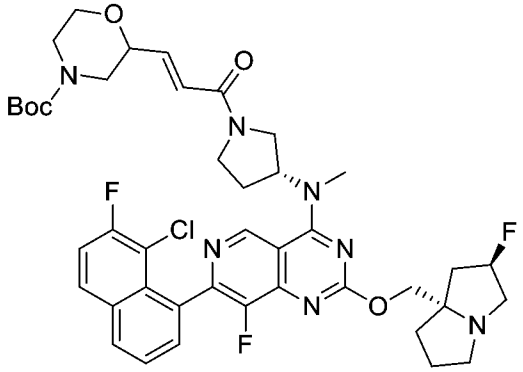
步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【1145】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：40%-70%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(22.78 mg，19.75%)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.28 - 9.13 (m, 1H), 8.17 - 8.01 (m, 2H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.32 (m, 2H), 5.48 - 5.14 (m, 2H), 4.24 - 4.18 (m, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.82 - 3.69 (m, 1H), 3.67 - 3.49 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.19 - 2.98 (m, 4H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.50 - 2.26 (m, 2H), 2.18 - 2.03 (m, 3H), 1.91 - 1.75 (m, 3H), 1.32 (dd, J = 7.0, 8.6 Hz, 6H)。LCMS Rt = 3.281 分鐘，m/z = 746.3 $[M + H]^+$。

【1146】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.281 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 746.3。

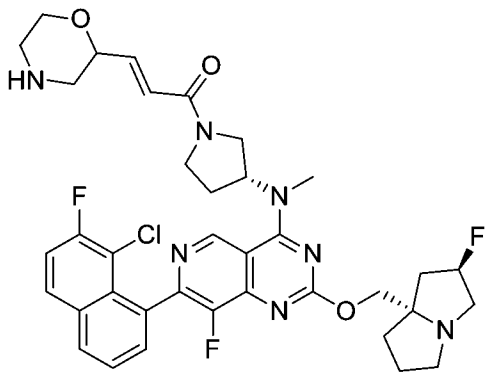


實例 122 (方法 8)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：2-((E)-3-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯

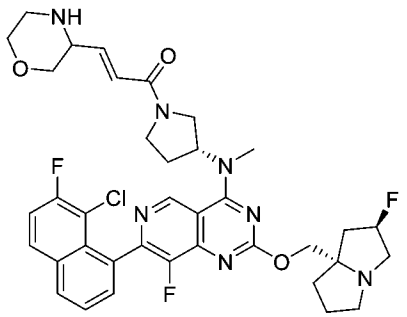
【1147】　以與**方法#8 步驟 4** 類似之方式來進行霍納爾-沃茲沃思-埃蒙斯反應。在真空中濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之 2-((E)-3-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯(40 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.724 分鐘，m/z = 821.3 $[M + H]^+$。



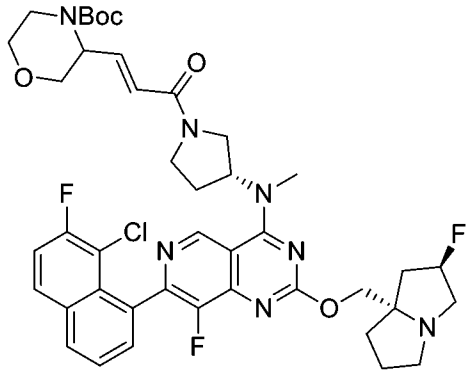
步驟 2：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【1148】 以與**方法#8 步驟 5** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um；移動相：[水(甲酸)-乙腈]；B%：10%-40%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(7.5 mg，19.96%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.22 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 8.09 (dd, J = 5.8, 9.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.54 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.74 - 6.67 (m, 1H), 6.49 - 6.40 (m, 1H), 5.40 (br s, 1H), 5.37 - 5.24 (m, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 2H), 4.24 - 4.01 (m, 2H), 4.00 - 3.79 (m, 3H), 3.72 - 3.51 (m, 3H), 3.45 (br s, 3H), 3.33 (br d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.00 (br s, 2H), 2.93 - 2.73 (m, 3H), 2.71 - 2.42 (m, 2H), 2.42 - 2.05 (m, 6H)。LCMS Rt = 1.881 分鐘，m/z = 721.3 $[M + H]^+$。

【1149】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 1.881 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 721.3。

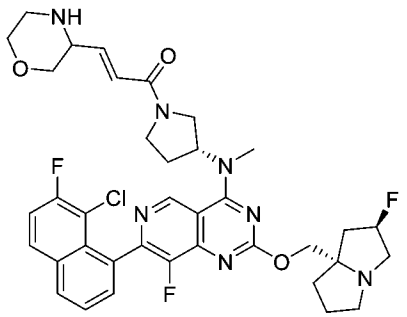


實例 123 (方法 8)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(嗎啉-3-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：3-((E)-3-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯

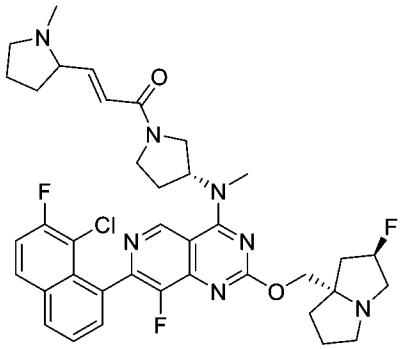
【1150】 以與**方法#8 步驟 4** 類似之方式來進行霍納爾-沃茲沃思-埃蒙斯反應。在真空下濃縮合併之有機層，得到呈黃色油狀之 3-((E)-3-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯 (100 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.602 分鐘，m/z = 821.3 $[M + H]^+$。



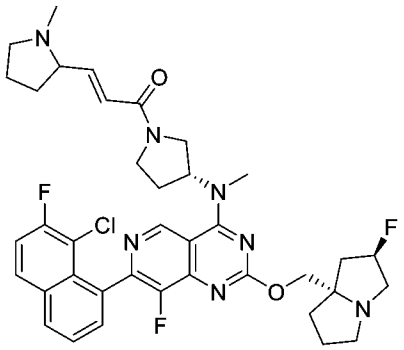
步驟 2：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(嗎啉-3-基)丙-2-烯-1-酮

【1151】 以與**方法#5 步驟 5** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um；移動相：[水(甲酸)-乙腈]；B%：10%-40%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(嗎啉-3-基)丙-2-烯-1-酮(16.01 mg，13.01%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.25 - 9.18 (m, 1H), 8.28 (br s, 1H), 8.18 - 8.05 (m, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.54 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.72 - 6.62 (m, 1H), 6.58 - 6.32 (m, 1H), 5.49 - 5.27 (m, 2H), 4.48 - 4.29 (m, 2H), 4.20 - 4.08 (m, 1H), 4.06 - 3.73 (m, 4H), 3.52 (br d, J = 8.8 Hz, 7H), 3.37 - 3.14 (m, 3H), 3.13 - 2.85 (m, 3H), 2.49 - 2.13 (m, 6H), 2.11 - 2.00 (m, 2H)。LCMS Rt = 1.966 分鐘，m/z = 721.3 [M + H]$^+$。

【1152】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 1.966 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 721.3。



實例 124 (方法 7)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(1-甲基吡咯啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

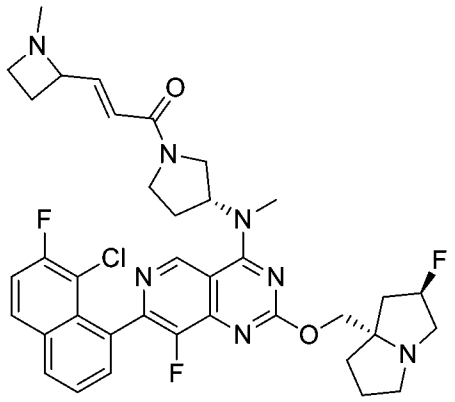


步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(1-甲基吡咯啶-2-基)丙-2-烯-1-酮

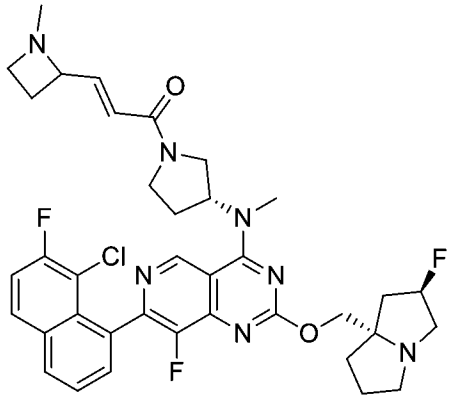
【1153】 以與**方法#7 步驟 4** 類似之方式來進行還原胺化反應。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um；移動相：[水(甲酸)-乙腈]；B%：10%-40%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(1-甲基吡咯啶-2-基)丙-2-烯-1-酮(19.24 mg，31.44%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.23 (s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.17 (dd, J = 3.6, 5.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 5.7, 9.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.56 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.3, 15.2 Hz, 1H), 6.52 - 6.35 (m, 1H), 5.47 - 5.23 (m, 2H), 4.38 - 4.21 (m, 2H), 4.18 - 3.80 (m, 2H), 3.73 - 3.57 (m, 1H), 3.52 - 3.41 (m,

4H), 3.37 - 3.16 (m, 4H), 3.10 - 2.93 (m, 2H), 2.56 (s, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 4H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 2.24 - 2.06 (m, 3H), 1.96 - 1.70 (m, 5H)。LCMS Rt = 1.976 分鐘，m/z = 719.3 $[M + H]^+$。

【1154】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 1.976 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 719.3。



實例 125 (方法 8)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮



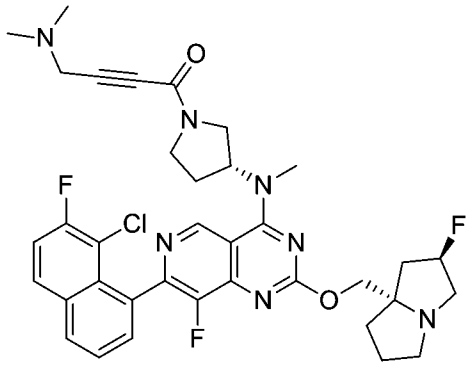
步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮

【1155】 以與**方法#8 步驟 6** 類似之方式來進行還原胺化反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之

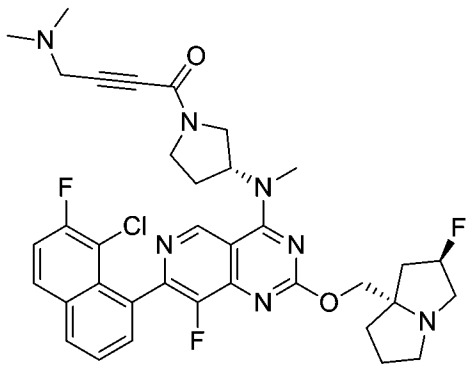
(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮(30.75 mg，17.18%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.21 (br d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 1H), 8.10 (dd, J = 5.6, 9.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 2H), 7.55 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 5.6, 15.1 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 12.3, 14.4 Hz, 1H), 5.47 - 5.19 (m, 2H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 1H), 4.02 - 3.80 (m, 2H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.46 (br d, J = 3.1 Hz, 3H), 3.36 - 3.28 (m, 1H), 3.19 - 3.13 (m, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.48 - 2.33 (m, 2H), 2.26 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 2.13 (br s, 3H), 2.09 - 2.06 (m, 1H), 1.90 (br dd, J = 7.9, 17.4 Hz, 4H)。LCMS Rt = 2.971 分鐘，m/z = 705.3 $[M + H]^+$。

【1156】　LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)

滯留時間 2.971 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 705.3。



實例 126 (方法 1)：1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-炔-1-酮

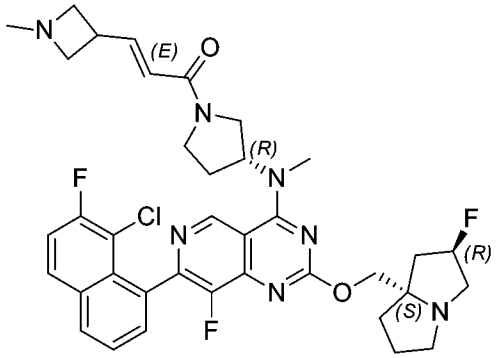


步驟 1：1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-炔-1-酮

【1157】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-炔-1-酮(18.72 mg，10.37%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.20 (dd, J = 1.6, 4.5 Hz, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 1H), 8.08 (dd, J = 5.7, 9.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.53 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.46 - 5.17 (m, 2H), 4.24 - 4.18 (m, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 4.05 - 3.86 (m, 1H), 3.80 - 3.66 (m, 2H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 3.46 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.20 - 3.09 (m, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.28 - 2.22 (m, 3H), 2.18 (br s, 2H), 2.11 (br d, J = 2.9 Hz, 1H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 1.90 - 1.83 (m, 2H)。LCMS Rt = 2.948 分鐘，m/z = 691.3 $[M + H]^+$。

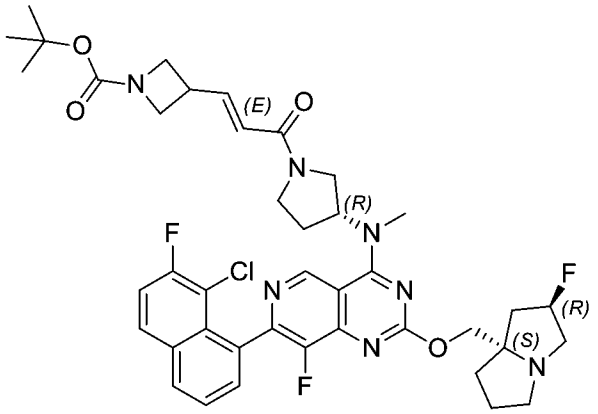
【1158】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)

滯留時間 2.948 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 691.3。



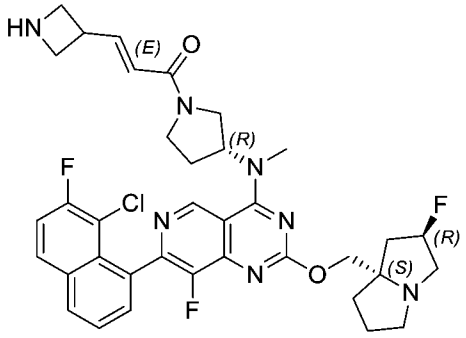
實例 127 (方法 8)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-

基)-3-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：3-((E)-3-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

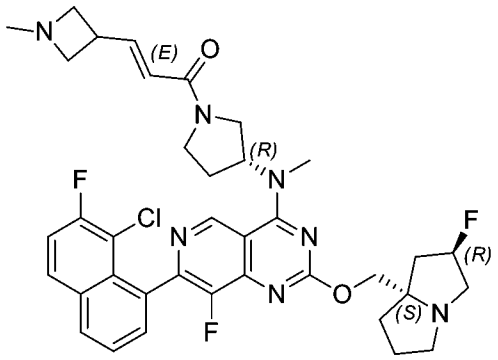
【1159】 以與**方法#8 步驟 4** 類似之方式來進行霍納爾-沃茲沃思-埃蒙斯反應。在真空下濃縮合併之有機層，得到呈黃色油狀之 3-((E)-3-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(200 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.600 分鐘，m/z = 791.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：(E)-3-(氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1160】 以與**方法#8 步驟 5** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空下

濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(E)-3-(氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(150 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.662 分鐘，m/z = 691.3 $[M + H]^+$。

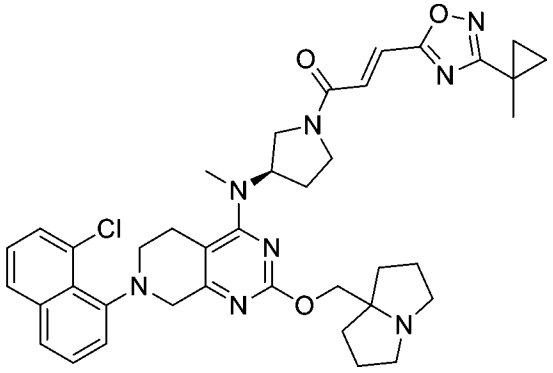


步驟 3：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)丙-2-烯-1-酮

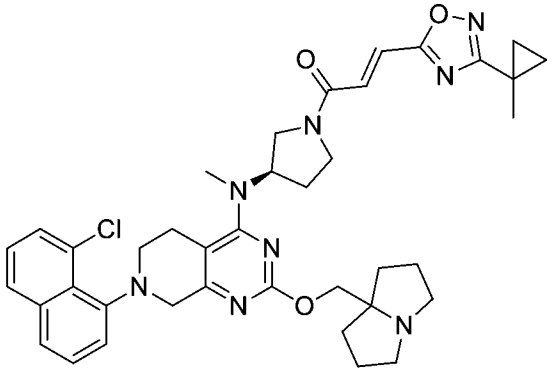
【1161】　以與**方法#8 步驟 6**類似之方式來進行還原胺化反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)丙-2-烯-1-酮(30.75 mg，17.18%)。^{1}HNMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.21 (s, 1H), 8.21 - 8.04 (m, 2H), 7.78 - 7.64 (m, 2H), 7.54 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 - 6.88 (m, 1H), 6.39 - 6.16 (m, 1H), 5.48 - 5.16 (m, 2H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.91 - 3.77 (m, 1H), 3.69 - 3.52 (m, 2H), 3.49 - 3.39 (m, 6H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 3.18 - 3.12 (m, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.99 - 2.88 (m, 3H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 2.31 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 2.12 (br d, J = 2.6 Hz, 1H), 2.09 - 2.05 (m, 1H), 1.88 (br dd, J = 7.3, 10.8 Hz, 2H)。LCMS Rt = 1.874 分鐘，m/z

= 705.3 $[M + H]^+$。

【1162】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 1.874 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 705.3。



實例 128 (方法 4)：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

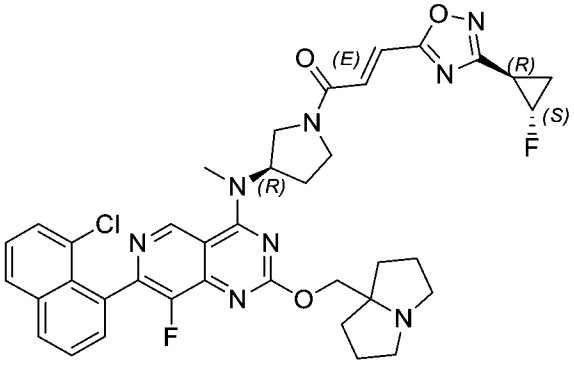


步驟 1：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

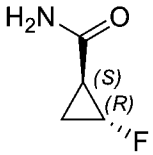
【1163】 以與**方法#4 步驟 11** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(碳酸氫銨)-乙腈]；B%：60%-95%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀之(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-

基)丙-2-烯-1-酮(5.17 mg，4.28%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (dt, J = 3.9, 7.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 4.88 - 4.74 (m, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 4.16 - 3.89 (m, 3H), 3.87 - 3.59 (m, 3H), 3.57 - 3.40 (m, 2H), 3.15 - 3.02 (m, 3H), 3.01 - 2.95 (m, 3H), 2.73 - 2.56 (m, 4H), 1.96 (br s, 2H), 1.92 - 1.75 (m, 6H), 1.71 - 1.60 (m, 2H), 1.49 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 1.20 - 1.14 (m, 2H), 0.94 - 0.89 (m, 2H)。LCMS Rt = 3.436 分鐘，m/z = 708.3 [M + H]+。

【1164】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.436 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 708.3。



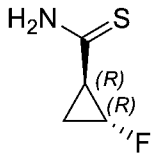
實例 129 (方法 2)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-((1R,2S)-2-氟環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：(1S,2R)-2-氟環丙烷甲醯胺

【1165】 以與**方法#5 步驟 1** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，90-100%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之(1S,2R)-2-氟環丙烷甲醯胺(6.5 g，65.62%)：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 4.85 - 4.60 (m, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 1H), 1.47 - 1.31 (m, 1H), 1.23 (qd, J = 6.5, 12.8 Hz,

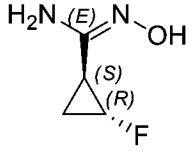
1H)。



步驟 2：(1R,2R)-2-氟環丙烷甲硫醯胺

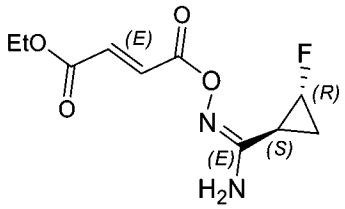
【1166】 以與**方法#5 步驟 2** 類似之方式來形成硫醯胺。

【1167】 藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-20%乙酸乙酯/石油醚)純化粗殘餘物，得到呈白色固體狀之(1R,2R)-2-氟環丙烷甲硫醯胺(3 g，86.52%)：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 4.88 (ddd, J = 1.5, 3.4, 6.1 Hz, 0.5H), 4.72 (ddd, J = 1.4, 3.5, 6.0 Hz, 0.5H), 2.53 - 2.39 (m, 1H), 1.64 - 1.56 (m, 1H), 1.56 - 1.43 (m, 1H)。



步驟 3：(1S,2R,E)-2-氟-N'-羥基環丙烷甲脒

【1168】 以與**方法#5 步驟 3** 類似之方式來形成羥基脒，藉由急驟管柱(矽膠，100-200 目，0-20%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到呈黃色膠狀之(1S,2R,E)-2-氟-N'-羥基環丙烷甲脒(2.6 g，87.44%)：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 4.84 - 4.63 (m, 1H), 1.91 (dddd, J = 1.9, 7.3, 11.3, 18.5 Hz, 1H), 1.36 - 1.23 (m, 1H), 1.14 (qd, J = 6.9, 11.2 Hz, 1H)。

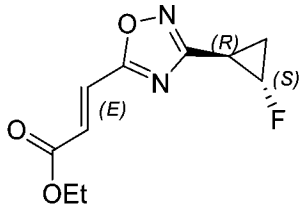


步驟 4：(E)-4-(((E)-(胺基((1S,2R)-2-氟環丙基)亞甲基)胺基)氧基)-4-側氧基丁-2-烯酸乙酯

【1169】 以與**方法#5 步驟 4** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。

【1170】 藉由急驟管柱(矽膠，100-200 目，0-20%乙酸乙酯/石油醚)純化粗產

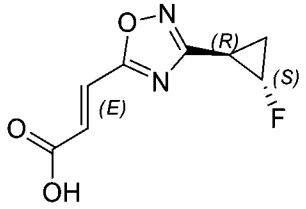
物，得到呈黃色油狀之(E)-4-(((E)-(胺基((1S,2R)-2-氟環丙基)亞甲基)胺基)氧基)-4-側氧基丁-2-烯酸乙酯(3.6 g，69.64%)：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.00 - 6.85 (m, 2H), 4.93 (ddd, J = 2.0, 3.2, 6.2 Hz, 0.5H), 4.77 (ddd, J = 2.1, 3.3, 6.1 Hz, 0.5H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 1.34 - 1.30 (m, 3H), 1.30 - 1.22 (m, 1H)。



步驟 5：(E)-3-(3-((1R,2S)-2-氟環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯

【1171】　以與**方法#5 步驟 5** 類似之方式來進行環化反應。

【1172】　藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，30-50%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈黃色油狀之(E)-3-(3-((1R,2S)-2-氟環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯(1.5 g，80.97%)：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.44 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.08 - 4.88 (m, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.71 - 2.55 (m, 1H), 1.79 - 1.62 (m, 1H), 1.44 - 1.36 (m, 1H), 1.36 - 1.32 (m, 3H)。LCMS Rt = 0.768 分鐘，m/z = 226.1 $[M + H]^+$。

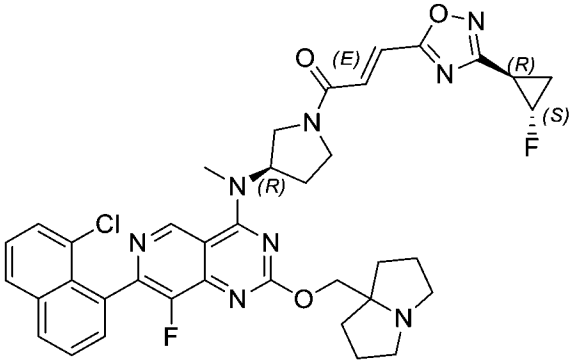


步驟 6：(E)-3-(3-((1R,2S)-2-氟環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸

【1173】　以與**方法#5 步驟 8** 類似之方式來進行水解反應。

【1174】　用鹽酸(1M，20 mL)淬滅反應混合物且將 pH 調節至 2，接著用二氯甲烷(3 x 20 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之(E)-3-(3-((1R,2S)-2-氟環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸(1.2 g，91.33%)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d)

δ 7.52 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.08 - 4.81 (m, 1H), 2.63 (dddd, J = 1.9, 7.0, 11.1, 17.0 Hz, 1H), 1.77 - 1.62 (m, 1H), 1.41 (qd, J = 6.8, 12.1 Hz, 1H)。LCMS Rt = 0.572 分鐘，m/z = 198.0 $[M + H]^+$。

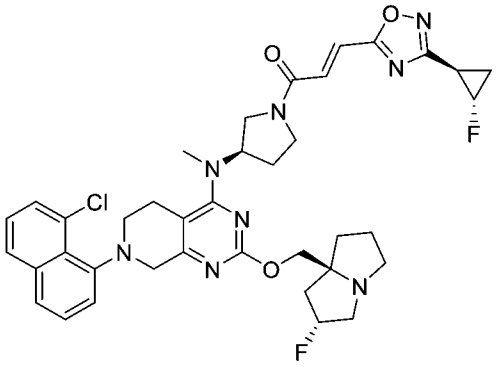


步驟 7：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-((1R,2S)-2-氟環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

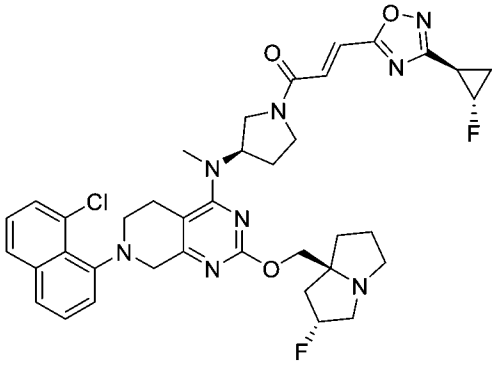
【1175】　以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：35%-65%，10 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-((1R,2S)-2-氟環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(8.97 mg，7.72%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.21 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 1H), 7.37 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.49 - 5.32 (m, 1H), 5.10 - 4.85 (m, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.96 - 3.72 (m, 2H), 3.69 - 3.51 (m, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 3H), 3.32 - 3.04 (m, 1H), 2.98 (dt, J = 3.5, 9.4 Hz, 2H), 2.69 - 2.55 (m, 3H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 2H), 1.74 (br dd, J = 3.7, 7.3 Hz, 5H), 1.69 - 1.59 (m, 2H), 1.44 - 1.31 (m, 1H)。LCMS Rt = 2.359 分鐘，m/z = 726.3 $[M + H]^+$。

【1176】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經6分鐘)

滯留時間2.359分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 726.3。



實例130 (方法4)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-((1R,2S)-2-氟環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

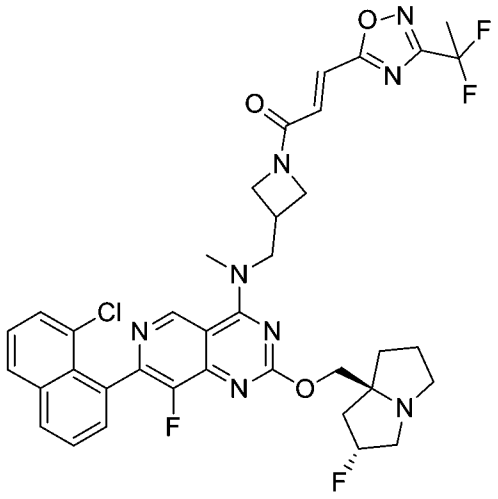


步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-((1R,2S)-2-氟環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

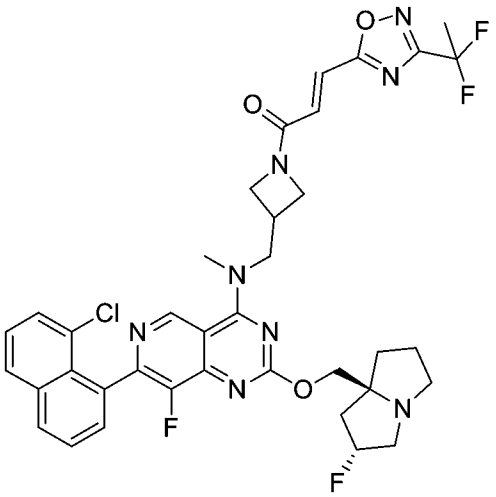
【1177】 以與**方法#4 步驟 11**類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH4HCO3)-乙腈]；B%：50%-80%，10分鐘)純化粗物質，得到呈黃色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-((1R,2S)-2-氟環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(32.58 mg，32.72%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H),

7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 5.38 - 5.13 (m, 1H), 5.12 - 4.89 (m, 1H), 4.88 - 4.72 (m, 1H), 4.34 - 4.22 (m, 1H), 4.19 - 4.05 (m, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 3.96 - 3.91 (m, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 1H), 3.77 - 3.61 (m, 2H), 3.59 - 3.41 (m, 2H), 3.19 (br s, 1H), 3.16 - 3.07 (m, 3H), 3.07 - 3.03 (m, 1H), 3.02 - 2.98 (m, 3H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.37 - 2.19 (m, 2H), 2.14 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.92 - 1.69 (m, 4H), 1.42 - 1.32 (m, 1H)。LCMS Rt =2.455 分鐘，m/z = 730.3 $[M + H]^+$。

【1178】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.455 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 730.3。



實例 131 (方法 1)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(1,1-二氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

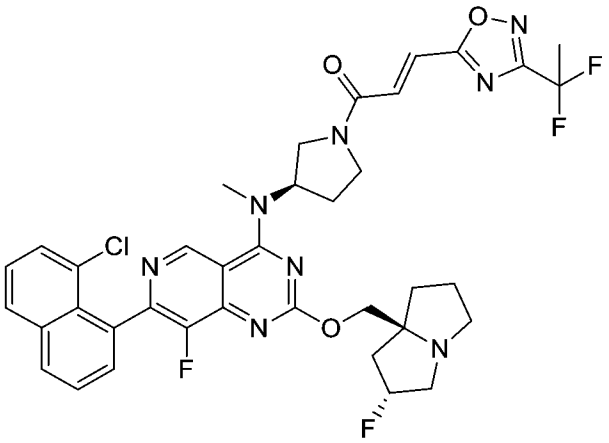


步驟 1：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(1,1-二氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

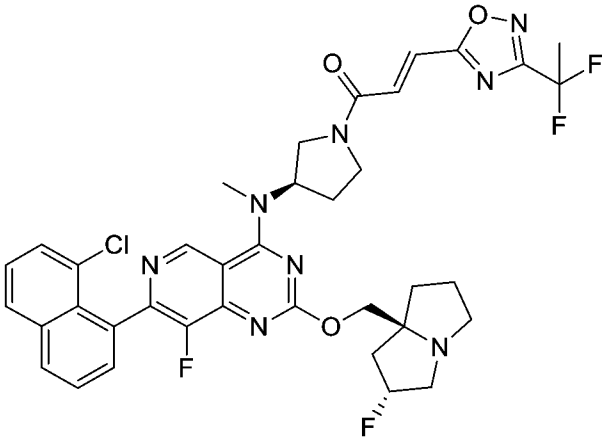
【1179】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：40%-70%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(1,1-二氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(10.4 mg，6.28%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.28 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.65 (br d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 5.39 - 5.19 (m, 1H), 4.53 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 4H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.32 - 3.08 (m, 5H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.17 (br s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (s, 2H), 1.92 - 1.86 (m, 2H)。LCMS Rt = 2.284 分鐘，m/z = 750.3 $[M + H]^+$。

【1180】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)

滯留時間 2.284 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 750.3。



實例 132 (方法 1)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(1,1-二氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

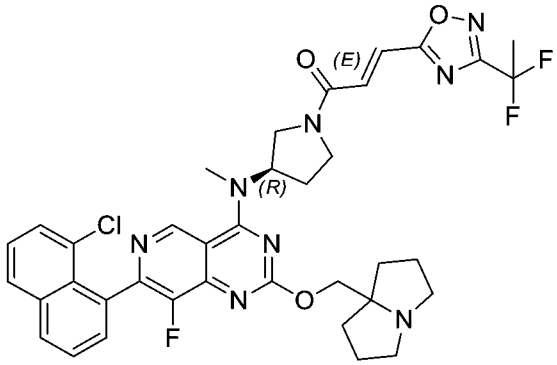


步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(1,1-二氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

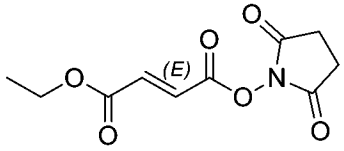
【1181】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：40%-70%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色非晶形固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(1,1-二氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(10.07 mg，15.89%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.12 (t, J= 1.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, J= 1.1, 8.1 Hz, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 1H), 7.63 -

7.59 (m, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 5.38 - 5.27 (m, 1H), 5.26 - 5.09 (m, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.60 - 3.42 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.13 - 2.96 (m, 3H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.39 - 2.22 (m, 2H), 2.16 - 2.06 (m, 3H), 2.01 - 1.92 (m, 3H), 1.83 - 1.66 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.305 分鐘，m/z = 750.3 [M + H]+。

【1182】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.305 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 750.3



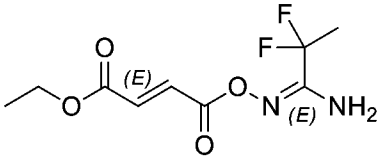
實例 133 (方法 1)：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(1,1-二氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：(E)-4-(((E)-(1-胺基-2,2-二氟亞丙基)胺基)氧基)-4-側氧基丁-2-烯酸乙酯

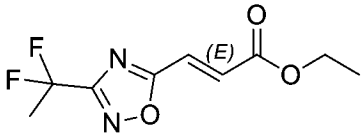
【1183】 在 0°C下向(E)-4-乙氧基-4-側氧基-丁-2-烯酸(5 g，34.69 mmol)、1-羥基吡咯啶-2,5-二酮(12 g，104.27 mmol)於乙腈(100 mL)中之溶液中添加 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺(13.30 g，69.38 mmol)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。用水(50 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之(E)-4-(((E)-(1-胺基-2,2-二氟亞

丙基)胺基)氧基)-4-側氧基丁-2-烯酸乙酯(16.8 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。



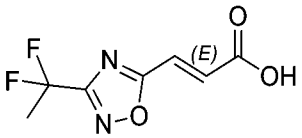
步驟 2：(E)-4-(((E)-(1-胺基-2,2-二氟亞丙基)胺基)氧基)-4-側氧基丁-2-烯酸乙酯

【1184】 在 0°C下向 2,2-二氟-N'-羥基-丙脒(2.4 g，19.34 mmol)於二噁烷(100 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(8.02 g，58.02 mmol)及(E)-丁-2-烯二酸 O4-(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)酯 O1-乙酯(6.06 g，25.14 mmol)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。用水(20 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈棕色油狀之(E)-4-(((E)-(1-胺基-2,2-二氟亞丙基)胺基)氧基)-4-側氧基丁-2-烯酸乙酯(3.6 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.510 分鐘，m/z = 250.1 $[M + H]^+$。



步驟 3：(E)-3-[3-(1,1-二氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]丙-2-烯酸乙酯

【1185】 以與**方法#1 步驟 3** 類似之方式來進行環化反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(E)-3-[3-(1,1-二氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]丙-2-烯酸乙酯(1.1 g，32.04%)。LCMS Rt = 0.633 分鐘，m/z = 232.1 $[M + H]^+$。

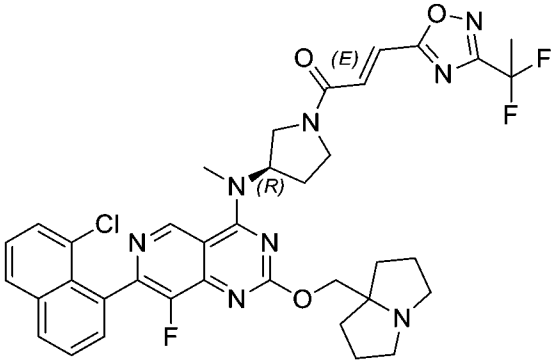


步驟 4：(E)-3-[3-(1,1-二氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]丙-2-烯酸

【1186】 以與**方法#1 步驟 4** 類似之方式來進行水解反應。

【1187】 用鹽酸(1M，20 mL)淬滅反應混合物且將 pH 調節至 2，接著用二氯

甲烷(3 x 20 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之(E)-3-[3-(1,1-二氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]丙-2-烯酸(1 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.545 分鐘，m/z = 204.0 $[M + H]^+$。

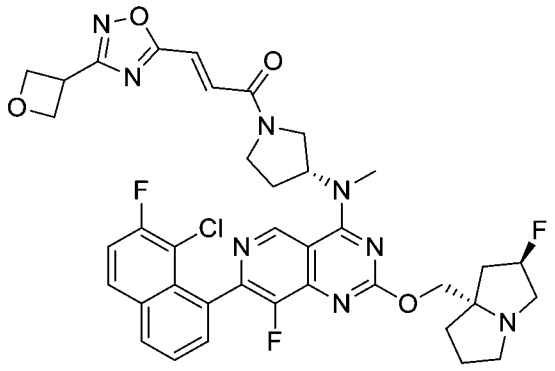


步驟 5：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(1,1-二氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

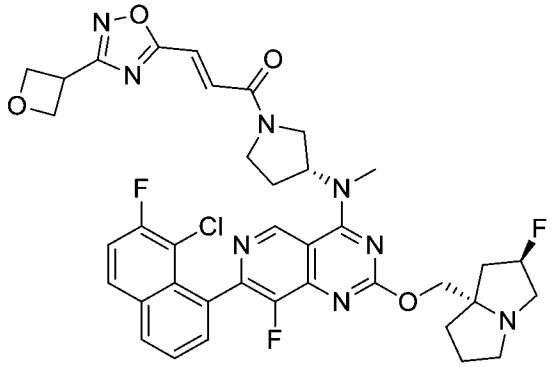
【1188】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um；移動相：[水(甲酸)-乙腈]；B%：20%-50%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(1,1-二氟乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(2.24 mg，1.90%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.22 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.64 (br d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 5.52 - 5.36 (m, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 2H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.95 - 3.76 (m, 2H), 3.71 - 3.53 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.11 - 2.98 (m, 2H), 2.74 - 2.61 (m, 2H), 2.48 - 2.37 (m, 2H), 2.12 (dt, J = 8.1, 19.2 Hz, 4H), 1.93 - 1.78 (m, 5H), 1.75 - 1.64 (m, 2H)。LCMS Rt = 2.354 分鐘，m/z = 732.3 $[M + H]^+$。

【1189】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)

滯留時間 2.354 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 732.3。



實例 134 (方法 1)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

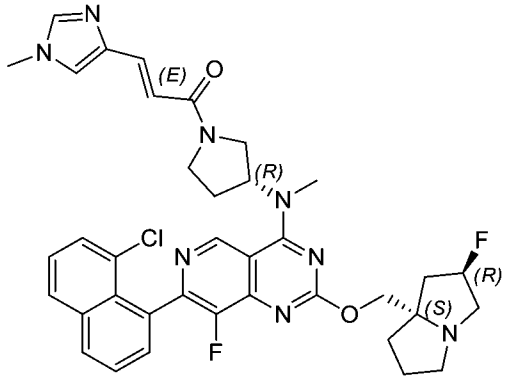
【1190】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(32.88 mg，27.31%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.22 (s, 1H), 8.20 - 8.05 (m, 2H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 5.48 - 5.16 (m, 2H), 5.00 (dt, J = 6.1, 8.4 Hz, 2H), 4.88 - 4.80 (m, 2H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 4.07 - 3.99 (m,

1H), 3.95 - 3.76 (m, 2H), 3.71 - 3.52 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.41 (br s, 1H), 3.22 - 3.03 (m, 3H), 2.90 (quin, J = 7.1 Hz, 1H), 2.51 - 2.31 (m, 2H), 2.12 (br s, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.183 分鐘，m/z = 760.3 $[M + H]^+$。

【1191】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)

滯留時間 2.183 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 760.3。

實例 135 (方法 8)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)丙-2-烯-1-酮

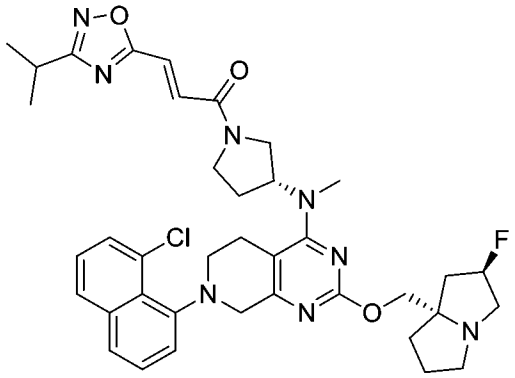


步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)丙-2-烯-1-酮

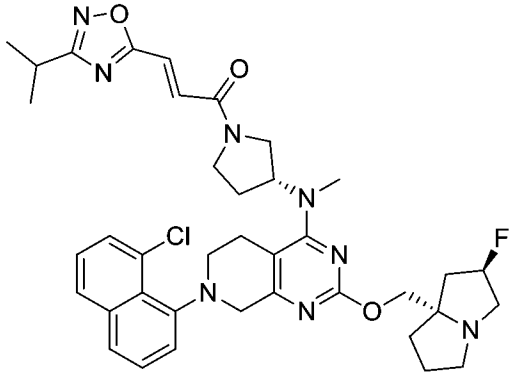
【1192】 以與**方法#8 步驟 4** 類似之方式來進行霍納爾-沃茲沃思-埃蒙斯反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：40%-70%，8 分鐘)純化粗物質，得到呈黃色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)丙-2-烯-1-酮(23.62 mg，22.52%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.22 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 1.1, 8.1 Hz, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.24 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.90 (dd, J =

9.2, 15.1 Hz, 1H), 5.48 - 5.18 (m, 2H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 3.90 - 3.70 (m, 2H), 3.68 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 3.63 - 3.50 (m, 1H), 3.46 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 3.19 (br d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.12 (br s, 1H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 2H), 2.15 (br s, 1H), 2.09 (br d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.810 分鐘，m/z = 698.3 $[M + H]^+$。

【1193】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.810 分鐘，ESI+實驗值[M+H] =698.3。



實例 136 (方法 4)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

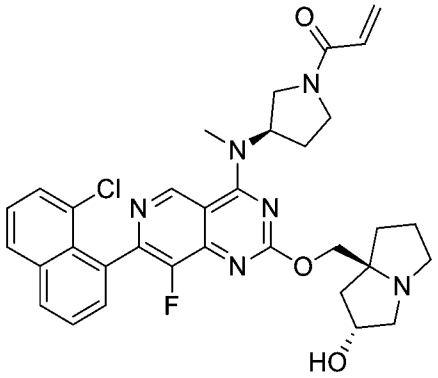


步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

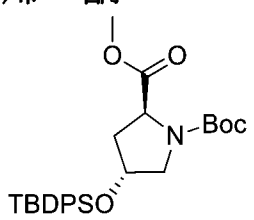
【1194】 以與**方法#4 步驟 11** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相

HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH4HCO3)-乙腈]；B%：55%-85%，8 分鐘)純化反應混合物，得到呈黃色油狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(28.97 mg，32.39%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.55 (dd, J = 1.1, 7.4 Hz, 1H), 7.50 (dt, J = 4.1, 7.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 4H), 5.35 - 5.09 (m, 1H), 4.86 - 4.73 (m, 1H), 4.28 - 4.15 (m, 1H), 4.07 - 3.89 (m, 3H), 3.86 - 3.75 (m, 1H), 3.74 - 3.59 (m, 2H), 3.57 - 3.38 (m, 2H), 3.31 - 3.15 (m, 1H), 3.14 - 3.01 (m, 5H), 3.00 - 2.95 (m, 3H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.29 - 2.16 (m, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 3H), 1.86 - 1.74 (m, 3H), 1.34 - 1.30 (m, 6H)。LCMS Rt = 3.448 分鐘，m/z = 714.3 $[M + H]^+$。

【1195】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.448 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 714.3。

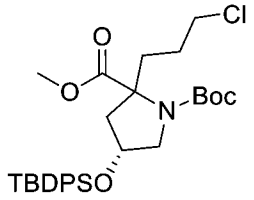


實例 137 (方法 1)：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-羥基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



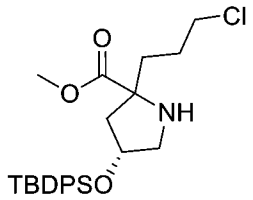
步驟 1：(2S,4R)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)吡咯啶-1,2-二甲酸 1-三級丁酯 2-甲酯

【1196】 在 0°C下向(2S,4R)-4-羥基吡咯啶-1,2-二甲酸 O1-三級丁酯 O2-甲酯(10 g，40.77 mmol)於 N,N-二甲基甲醯(100 mL)中之溶液中添加咪唑(8.33 g，122.31 mmol)及三級丁基氯二苯基矽烷(33.62 g，122.31 mmol)。在 25°C下攪拌混合物 3 小時。用水(500 mL)稀釋反應混合物且用二氯甲烷(2 x 200 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，10%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之(2S,4R)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)吡咯啶-1,2-二甲酸 1-三級丁酯 2-甲酯(13.25 g，67.19%)。LCMS Rt = 0.961 分鐘，m/z = 483.2 $[M + H]^+$。



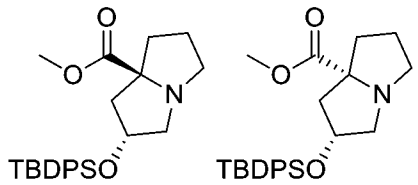
步驟 2：(4R)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-(3-氯丙基)吡咯啶-1,2-二甲酸 1-三級丁酯 2-甲酯

【1197】 在-78°C下向(2S,4R)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)吡咯啶-1,2-二甲酸 1-三級丁酯 2-甲酯(12.2 g，25.22 mmol)於四氫呋喃(200 mL)中之溶液中添加二異丙基胺基鋰(2 M，13.87 mL)持續 2 小時，繼而在-78°C下添加 1-氯-3-碘-丙烷(10.31 g，50.45 mmol)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。用飽和碳酸氫鈉(50 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取水層。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，10%二氯甲烷/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈黃色油狀之(4R)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-(3-氯丙基)吡咯啶-1,2-二甲酸 1-三級丁酯 2-甲酯(10 g，70.77%)。LCMS Rt = 0.995 分鐘，m/z = 559.3 $[M + H]^+$。



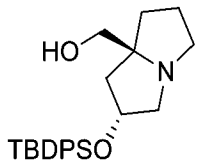
步驟 3：(4R)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-(3-氯丙基)吡咯啶-2-甲酸甲酯

【1198】 向(4R)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-(3-氯丙基)吡咯啶-1,2-二甲酸 1-三級丁酯 2-甲酯(9.5 g，16.96 mmol)於二氯甲烷(150 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(77.00 g，675.32 mmol)。在 25°C下攪拌混合物 0.5 小時。在真空中濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀之(4R)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-(3-氯丙基)吡咯啶-2-甲酸甲酯(9.7 g，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.647 分鐘，m/z = 459.2 $[M + H]^+$。



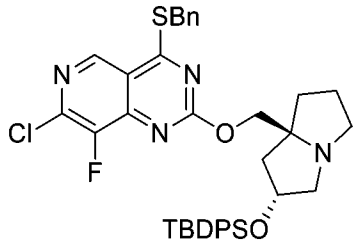
步驟 4：(2R,7aS)-2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)六氫-1H-吡咯嗪-7a-甲酸甲酯及(2R,7aR)-2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)六氫-1H-吡咯嗪-7a-甲酸甲酯

【1199】 向(4R)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-(3-氯丙基)吡咯啶-2-甲酸甲酯(9.7 g，16.90 mmol，三氟乙酸鹽)於甲醇(150 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(7.01 g，50.69 mmol)及碘化鉀(280.48 mg，1.69 mmol)。在 35°C下攪拌混合物 1.5 小時。用水(30 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。偵測到兩種非對映異構體且藉由逆相 HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 250*100mm#10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：70%-100%，20 分鐘)純化粗產物，得到呈白色油狀之(2R,7aS)-2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)六氫-1H-吡咯嗪-7a-甲酸甲酯(2 g，32.51%)及呈白色油狀之(2R,7aR)-2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)六氫-1H-吡咯嗪-7a-甲酸甲酯(1.2 g，19.81%)。LCMS Rt = 3.095 分鐘，m/z = 423.2 $[M + H]^+$。



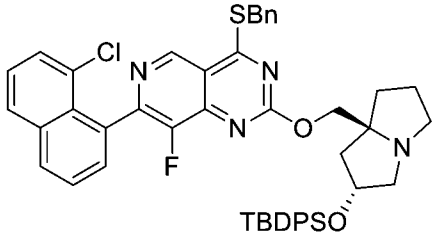
步驟 5：((2R,7aS)-2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇

【1200】 在 0°C下向(2R,7aS)-2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)六氫-1H-吡咯嗪-7a-甲酸甲酯(2 g，4.72 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加氫化鋰鋁(358.34 mg，9.44 mmol)。在 0°C下攪拌混合物 1 小時。用十水合硫酸鈉淬滅反應混合物。過濾混合物且在真空中濃縮濾液，得到呈黃色油狀之((2R,7aS)-2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(1.8 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.734 分鐘，m/z = 395.2 $[M + H]^+$。



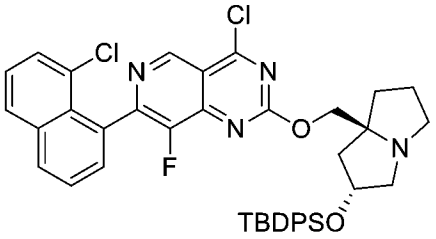
步驟 6：4-(苯甲硫基)-2-(((2R,7aS)-2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶

【1201】 以與**方法#1 步驟 5** 類似之方式來進行取代反應。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈棕色油狀之 4-(苯甲硫基)-2-(((2R,7aS)-2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(2.6 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.739 分鐘，m/z = 698.2 $[M + H]^+$。



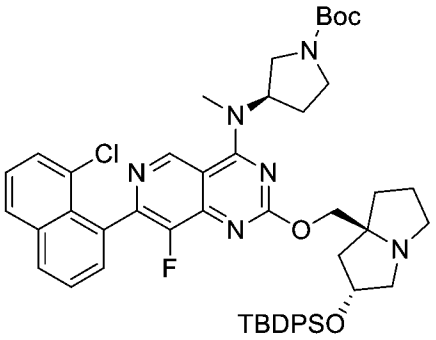
步驟 7：4-(苯甲硫基)-2-(((2R,7aS)-2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶

【1202】 以與**方法#1 步驟 6** 類似之方式來進行鈴木反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，50%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈棕色油狀之 4-(苯甲硫基)-2-(((2R,7aS)-2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(1 g，32.58%)。LCMS Rt = 0.782 分鐘，m/z = 824.3 $[M + H]^+$。



步驟 8：2-(((2R,7aS)-2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶

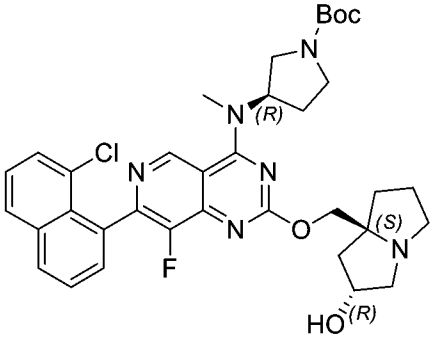
【1203】 以與**方法#1 步驟 7** 類似之方式來進行氯化反應。在真空中濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀之 2-(((2R,7aS)-2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(400 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.982 分鐘，m/z = 736.2 $[M + H]^+$。



步驟 9：(R)-3-((2-(((2R,7aS)-2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

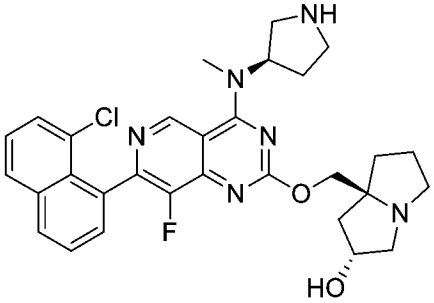
【1204】 以與**方法#1 步驟 8** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3um；移動相：[水(三氟乙酸)-乙腈]；B%：

45%-85%，8分鐘）純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之(R)-3-((2-(((2R,7aS)-2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(120 mg，21.38%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.872 分鐘，m/z = 900.4 $[M + H]^+$。



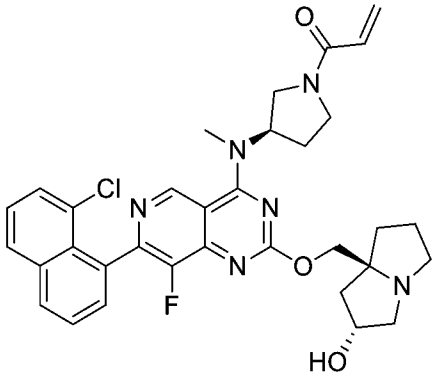
步驟 10：(R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-羥基六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1205】 在 25℃下將(R)-3-((2-(((2R,7aS)-2-((三級丁基二苯基矽基)氧基)六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(100 mg，98.46 umol，三氟乙酸鹽)、N,N-二乙基乙胺;三氫氟酸鹽(158.73 mg，984.64 umol)於四氫呋喃(5 mL)中之混合物攪拌 12 小時。在真空中濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀之(R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-羥基六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(65 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.704 分鐘，m/z = 662.3 $[M + H]^+$。



步驟 11：(2R,7aS)-7a-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-4-(甲基((R)-吡咯啶-3-基)胺基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡咯嗪-2-醇

【1206】　以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀之(2R,7aS)-7a-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-4-(甲基((R)-吡咯啶-3-基)胺基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡咯嗪-2-醇(66 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.549 分鐘，m/z = 562.2 $[M + H]^+$。

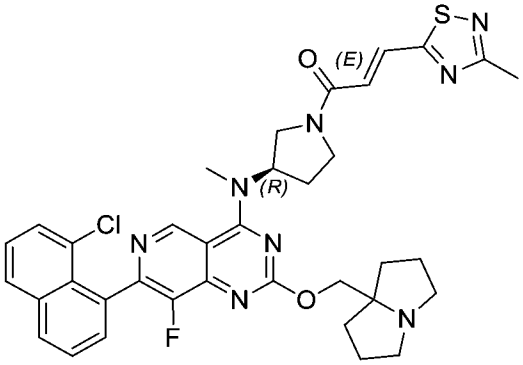


步驟 12：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-羥基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

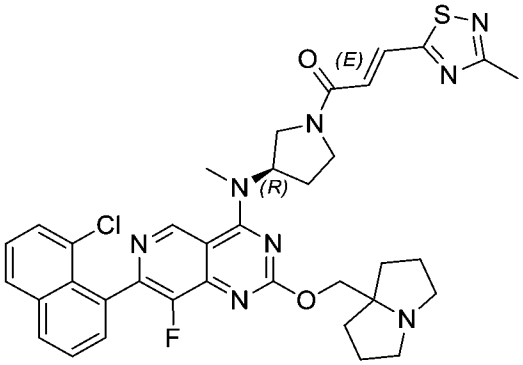
【1207】　以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：20%-50%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-羥基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(12.33 mg，22.55%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.21 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 6.68 - 6.53 (m, 1H), 6.26 (td, J = 2.9, 16.8 Hz, 1H), 5.76 - 5.65 (m, 1H), 5.47 - 5.30 (m, 1H), 4.58 - 4.37 (m, 1H), 4.19 (br d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.15 - 3.97 (m, 1H), 3.87 (br s, 1H), 3.78 - 3.63 (m, 1H), 3.63 - 3.50 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.22 (br dd, J = 4.9, 10.3 Hz, 1H), 3.15 - 3.04 (m, 1H), 3.00 - 2.85 (m, 1H), 2.65 (br dd, J = 5.8, 10.1 Hz, 2H), 2.42

(br s, 2H), 2.26 (br dd, J = 6.0, 13.0 Hz, 3H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.72 (dd, J = 6.3, 12.9 Hz, 1H)。LCMS Rt = 2.554 分鐘，m/z = 616.2 $[M + H]^+$。

【1208】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.554 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 616.2。



實例 138 (方法 9)：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

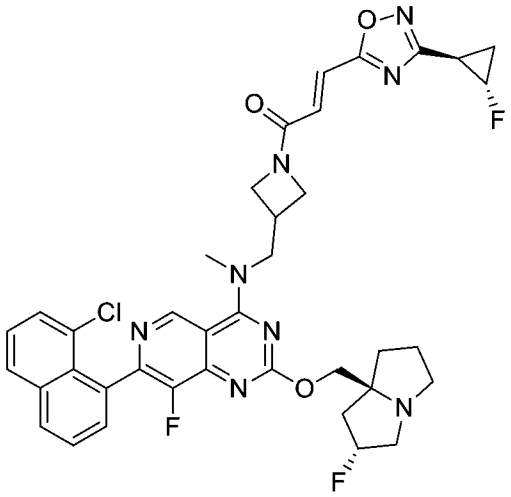


步驟 1：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

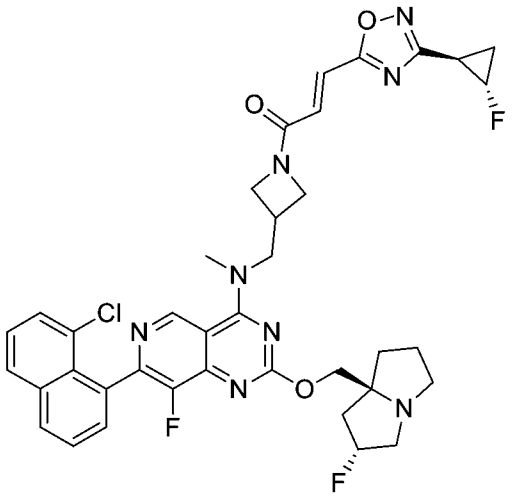
【1209】 以與**方法#9 步驟 9** 類似之方式來進行霍納爾-沃茲沃思-埃蒙斯反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：35%-70%，8 分鐘)純化反應混合物，得到呈黃色非晶形固體狀之(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-甲基

-1,2,4-噻二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(18.54 mg，25.61%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.24 - 9.19 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 1.0, 8.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 0.8, 8.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 2H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 1H), 5.50 - 5.29 (m, 1H), 4.28 - 4.14 (m, 3H), 4.10 - 3.98 (m, 1H), 3.91 - 3.77 (m, 1H), 3.70 - 3.52 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.03 - 2.93 (m, 2H), 2.66 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 2.61 (br s, 1H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.00 - 1.99 (m, 1H), 1.96 - 1.92 (m, 2H), 1.88 - 1.78 (m, 4H), 1.69 - 1.60 (m, 2H)。LCMS Rt = 2.741 分鐘，m/z = 698.2 $[M + H]^+$。

【1210】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.741 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 698.2。



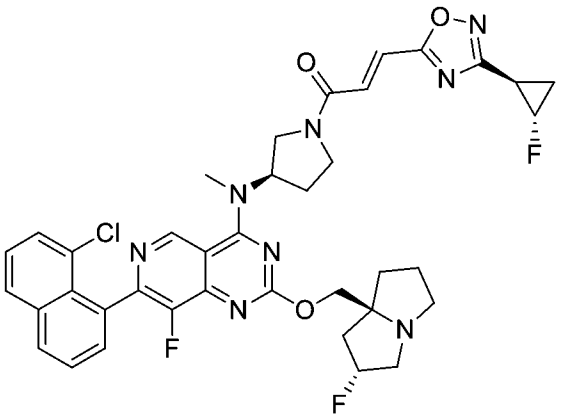
實例 139 (方法 1)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-((1R,2S)-2-氟環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



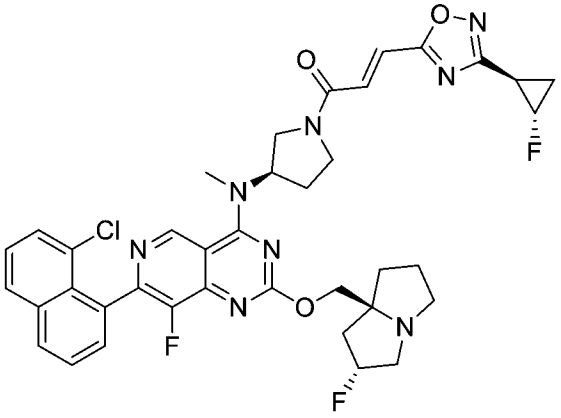
步驟 1：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-((1R,2S)-2-氟環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【1211】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：45%-75%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色非晶形固體狀之(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-((1R,2S)-2-氟環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(37.78 mg，24.60%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.24 (s, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 5.34 - 5.14 (m, 1H), 5.07 - 4.83 (m, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 4.34 - 4.03 (m, 6H), 3.99 - 3.86 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.22 (br dd, J = 6.6, 11.8 Hz, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 3.06 - 3.00 (m, 1H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.70 - 2.55 (m, 1H), 2.12 - 1.97 (m, 3H), 1.91 - 1.77 (m, 3H), 1.76 - 1.61 (m, 1H), 1.39 - 1.29 (m, 1H)。LCMS Rt = 3.150 分鐘，m/z = 744.3 $[M + H]^+$。

【1212】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.150 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 744.3。



實例 140 (方法 1)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-((1R,2S)-2-氟環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

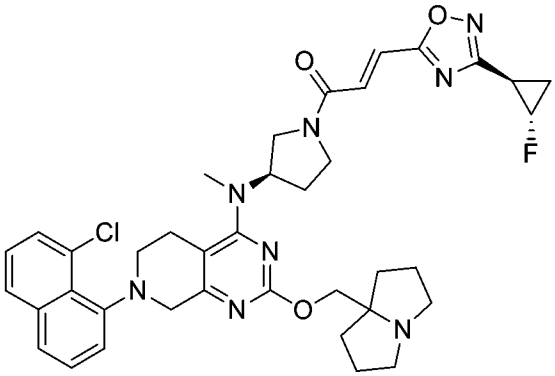


步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-((1R,2S)-2-氟環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

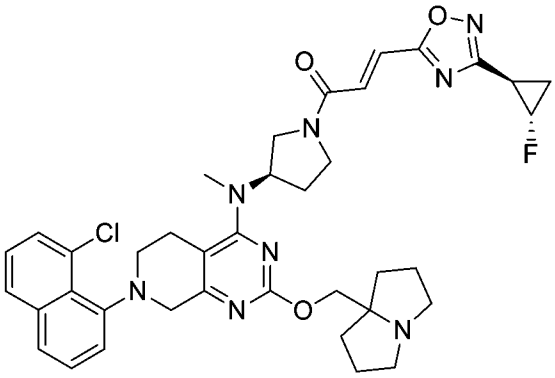
【1213】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：45%-75%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-((1R,2S)-2-氟環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(32.73 mg，35.19%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.19 (t, J= 1.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73 -

7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 5.49 - 5.17 (m, 2H), 5.08 - 4.85 (m, 1H), 4.22 (br d, J = 1.9 Hz, 2H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 3.93 - 3.67 (m, 2H), 3.63 - 3.51 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.04 (br s, 2H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 2.11 - 1.98 (m, 3H), 1.93 - 1.63 (m, 5H), 1.40 - 1.28 (m, 1H)。LCMS Rt = 2.271 分鐘，m/z = 744.3 $[M + H]^+$。

【1214】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.271 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 744.3



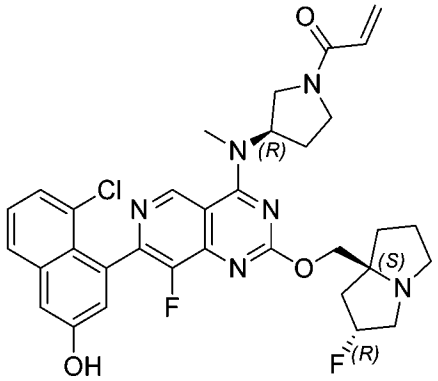
實例 141 (方法 4)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-((1R,2S)-2-氟環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



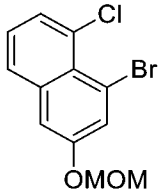
步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-((1R,2S)-2-氟環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【1215】 以與**方法#4 步驟 11** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(碳酸氫銨)-乙腈]；B%：45%-75%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-((1R,2S)-2-氟環丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(5.26 mg，4.67%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 5.08 - 4.85 (m, 1H), 4.85 - 4.70 (m, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 1H), 4.05 - 3.93 (m, 2H), 3.92 - 3.60 (m, 3H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 1H), 3.32 - 3.16 (m, 1H), 3.15 - 3.08 (m, 1H), 3.06 - 2.85 (m, 5H), 2.73 - 2.49 (m, 4H), 2.32 - 2.16 (m, 3H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.85 - 1.64 (m, 5H), 1.63 - 1.51 (m, 2H), 1.40 - 1.28 (m, 1H)。LCMS Rt = 3.142 分鐘，m/z = 712.3 [M + H]+。

【1216】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.142 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 712.3。

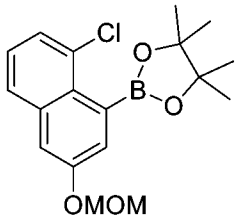


實例 142 (方法 2)：1-((R)-3-((7-(8-氯-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



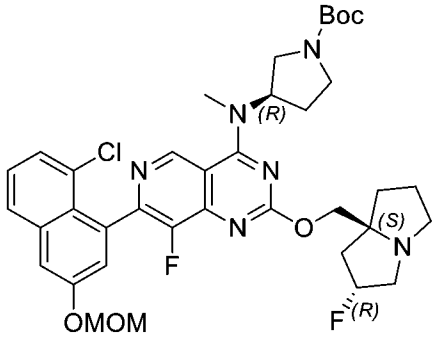
步驟 1：1-溴-8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘

【1217】　以與**方法#2 步驟 1** 類似之方式來進行 MOM 保護反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-10%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 1-溴-8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘(2.8 g，62.92%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.44 (s, 3H)。LCMS Rt = 0.953 分鐘，m/z = 302.0 $[M + H]^+$。



步驟 2：2-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷

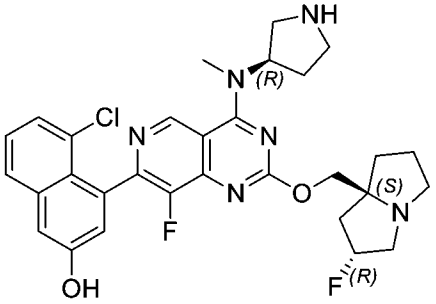
【1218】　以與**方法#2 步驟 2** 類似之方式來形成硼酸酯。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-10%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈綠色油狀之 2-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(1.5 g，46.34%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.55 - 3.53 (m, 3H), 1.50 - 1.46 (m, 12H)。LCMS Rt = 0.758 分鐘，m/z = 348.1 $[M + H]^+$。



步驟 3：(R)-3-((7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

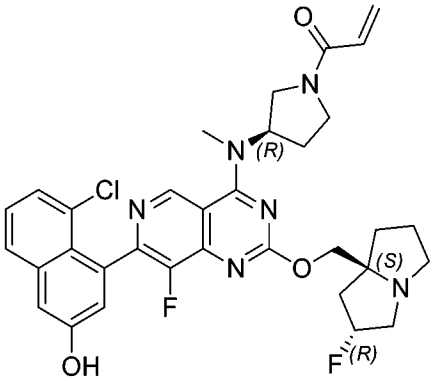
【1219】　以與**方法#2 步驟 5** 類似之方式來進行鈴木反應。藉由逆相 HPLC (管

柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3um；移動相：[水(三氟乙酸)-乙腈]；B%：20%-50%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(R)-3-((7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(24 mg，7.14%)。LCMS Rt = 1.808 分鐘，m/z = 724.3 $[M + H]^+$。



步驟 4：5-氯-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(甲基((R)-吡咯啶-3-基)胺基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

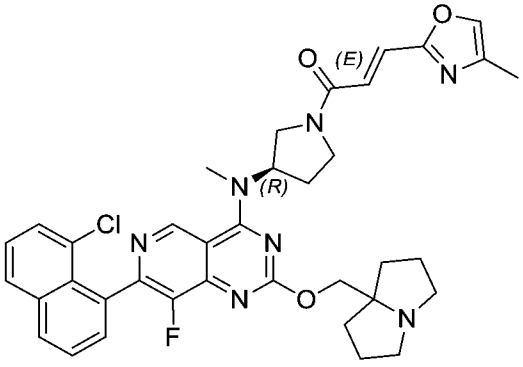
【1220】　以與**方法#2 步驟 6** 類似之方式來進行去 Boc 及 MOM 保護反應。將反應混合物在真空中濃縮至乾，得到呈棕色油狀之 5-氯-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(甲基((R)-吡咯啶-3-基)胺基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇(20 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。



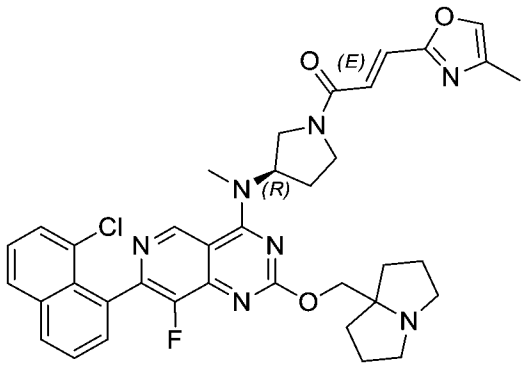
步驟 5：1-((R)-3-((7-(8-氯-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1221】 以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色非晶形固體狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(2.30 mg，10.43%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.18 (s, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 3H), 7.27 - 7.15 (m, 1H), 6.67 - 6.48 (m, 1H), 6.32 - 6.16 (m, 1H), 5.67 (ddd, J = 2.3, 6.7, 10.3 Hz, 1H), 5.42 - 5.16 (m, 2H), 4.30 - 4.17 (m, 2H), 4.14 - 4.02 (m, 1H), 3.99 - 3.75 (m, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.22 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.17 - 3.13 (m, 1H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.42 - 2.36 (m, 2H), 2.29 (br dd, J = 5.4, 7.9 Hz, 3H), 1.91 - 1.70 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.760 分鐘，m/z = 634.2 [M + H]$^+$。

【1222】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.760 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 634.2。



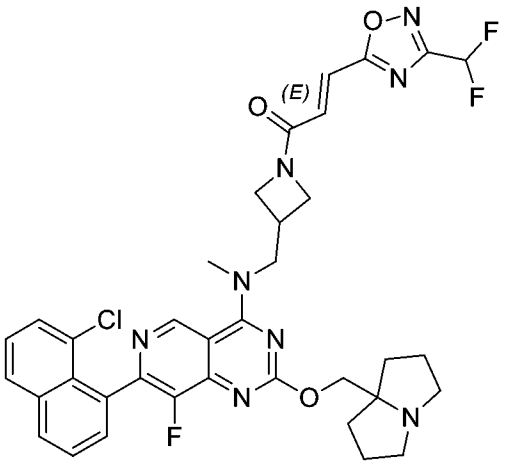
實例 143 (方法 9)：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(4-甲基噁唑-2-基)丙-2-烯-1-酮



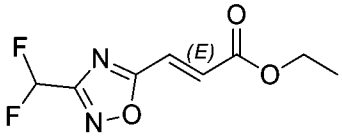
步驟 1：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(4-甲基噁唑-2-基)丙-2-烯-1-酮

【1223】 以與**方法#9 步驟 9** 類似之方式來進行霍納爾-沃茲沃思-埃蒙斯反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：25%-55%，8 分鐘)純化反應混合物，得到呈白色固體狀之(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(4-甲基噁唑-2-基)丙-2-烯-1-酮(27.68 mg，37.08%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.28 - 9.15 (m, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 3H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 7.21 - 7.09 (m, 1H), 5.48 - 5.31 (m, 1H), 4.21 - 4.16 (m, 2H), 4.09 - 3.96 (m, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.68 - 3.50 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.04 - 2.92 (m, 2H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.37 - 2.31 (m, 1H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.18 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 2.14 (br s, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 4H), 1.68 - 1.60 (m, 2H)。LCMS Rt = 2.198 分鐘，m/z = 681.3 $[M + H]^+$。

【1224】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.198 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 681.3。

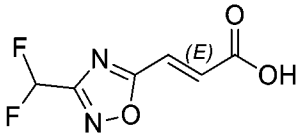


實例 144 (方法 1)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



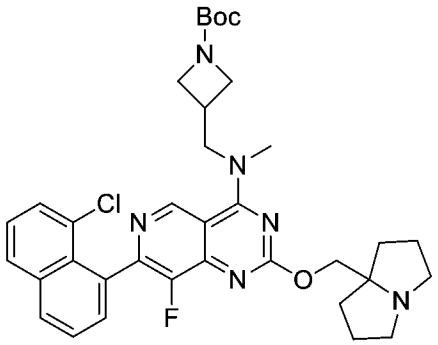
步驟 1：(E)-3-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯

【1225】　以與**方法#1 步驟 3** 類似之方式來進行環化反應。在真空中濃縮粗產物且藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-10%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之(E)-3-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯(2.2 g，55.50%)。LCMS Rt = 0.730 分鐘，m/z = 218.1 [M + H]+。



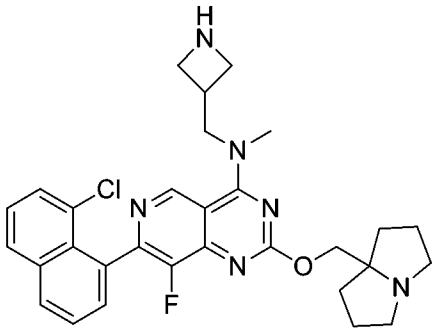
步驟 2：(E)-3-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸

【1226】　以與**方法#1 步驟 4** 類似之方式來進行水解反應。用鹽酸(1M，20 mL)淬滅反應混合物且將 pH 調節至 2，接著用二氯甲烷(3 x 20 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色固體狀之(E)-3-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸(870 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.344 分鐘，m/z = 190.0 $[M + H]^+$。



步驟 3：3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

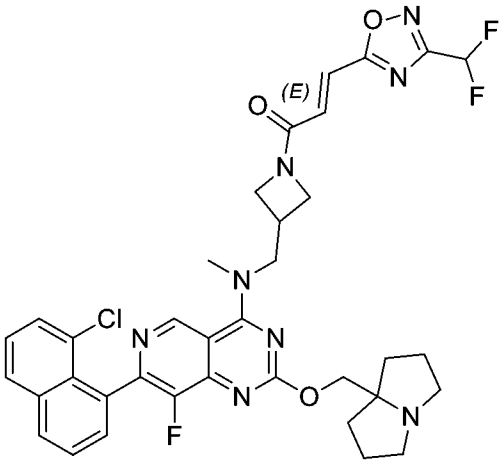
【1227】 以與**方法#1 步驟 8** 類似之方式來進行取代反應。用水(10 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2 x 10 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空下濃縮。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：40%-70%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈橙色固體狀之 3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(140 mg，20.08%)。LCMS Rt = 0.736 分鐘，m/z = 646.3 [M + H]+。



步驟 5：N-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【1228】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 反應之去保護。用飽和碳酸鈉溶液(5 mL)稀釋反應混合物且用二氯甲烷(2 x 20 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈棕色膠狀之 N-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-

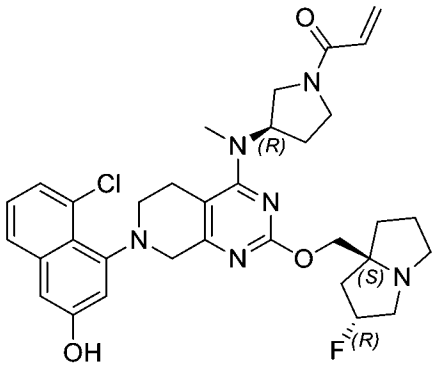
胺(59 mg，粗物質)。LCMS Rt = 0.629 分鐘，m/z = 546.2 $[M + H]^+$。



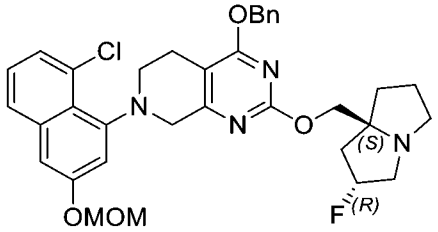
步驟 6：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【1229】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um；移動相：[水(甲酸)-乙腈]；B%：15%-45%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀之(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(6.94 mg，10.15%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.25 - 9.20 (m, 1H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 2H), 7.14 - 6.84 (m, 1H), 4.54 - 4.47 (m, 1H), 4.33 (br d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.24 - 4.12 (m, 3H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.62 - 3.54 (m, 3H), 3.31 - 3.18 (m, 3H), 2.83 - 2.72 (m, 3H), 2.15 - 2.00 (m, 4H), 1.91 (br s, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 2H)。LCMS Rt = 2.337 分鐘，m/z = 718.2 $[M + H]^+$。

【1230】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.337 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 718.2。

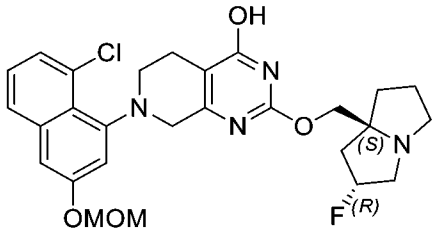


實例 145 (方法 4)：1-((R)-3-((7-(8-氯-3-羥基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：4-(苯甲氧基)-7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶

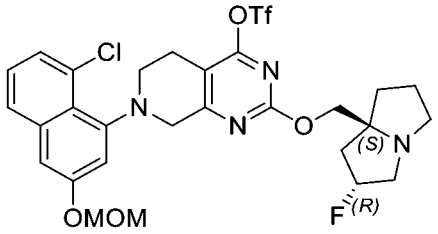
【1231】 以與**方法#4 步驟 6** 類似之方式來進行布赫瓦爾德反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之 4-(苯甲氧基)-7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶(1.26 g，60.07%)。LCMS Rt = 0.876 分鐘，m/z = 618.2 $[M + H]^+$。



步驟 2：7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇

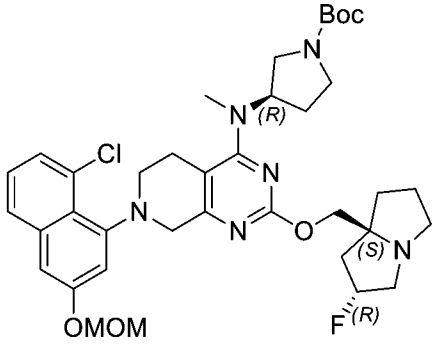
【1232】 以與**方法#4 步驟 7** 類似之方式來進行氫化反應。過濾反應混合物且

在真空中濃縮濾液，得到呈棕色固體狀之 7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(700 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.735 分鐘，m/z = 528.2 $[M + H]^+$。



步驟 3：三氟甲烷磺酸 7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基酯

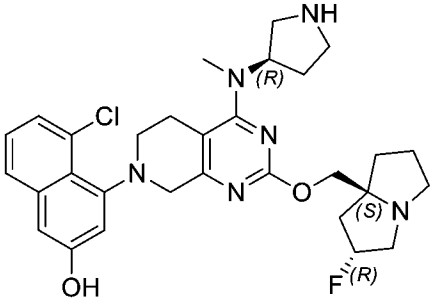
【1233】 以與**方法#4 步驟 8** 類似之方式來進行磺醯化反應。用飽和碳酸氫鈉(300 mL)淬滅反應混合物且用二氯甲烷(3 x 100 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈棕色油狀之三氟甲烷磺酸 7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基酯(660 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.857 分鐘，m/z = 660.1 $[M + H]^+$。



步驟 4：(R)-3-((7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

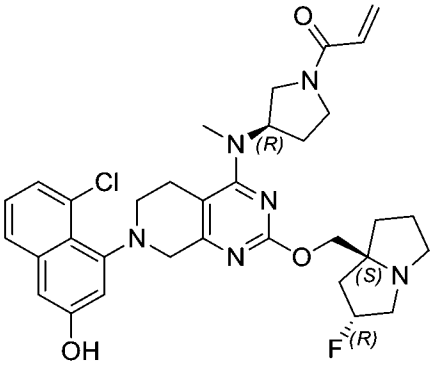
【1234】 以與**方法#4 步驟 9** 類似之方式來進行取代反應，藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%甲醇/二氯甲烷)純化粗產物，得到呈棕色油狀之

(R)-3-((7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(420 mg，59.14%)。LCMS Rt = 0.816 分鐘，m/z = 710.3 $[M + H]^+$。



步驟 5：5-氯-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(甲基((R)-吡咯啶-3-基)胺基)-5,6-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-醇

【1235】 以與**方法#2 步驟 6** 類似之方式來進行 Boc 及 MOM 基團之去保護。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之 5-氯-4-(2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(甲基((R)-吡咯啶-3-基)胺基)-5,6-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)萘-2-醇(20 mg，16.72%)。LCMS Rt = 0.652，m/z = 566.3 $[M + H]^+$。

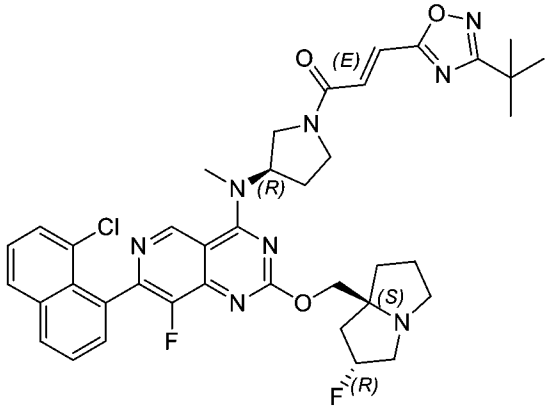


步驟 6：1-((R)-3-((7-(8-氯-3-羥基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

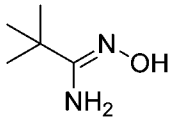
【1236】 以與**方法#4 步驟 11** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相

HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：25%-55%，10 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯-3-羥基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(1.78 mg，7.76%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 2H), 7.03 - 6.88 (m, 2H), 6.66 - 6.49 (m, 1H), 6.31 - 6.16 (m, 1H), 5.73 - 5.60 (m, 1H), 5.38 - 5.16 (m, 1H), 4.90 - 4.69 (m, 1H), 4.24 (br d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.13 - 3.98 (m, 2H), 3.96 - 3.64 (m, 3H), 3.63 - 3.48 (m, 2H), 3.47 - 3.34 (m, 1H), 3.32 - 3.16 (m, 3H), 3.16 - 3.01 (m, 3H), 3.00 - 2.89 (m, 4H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.13 (br d, J = 7.0 Hz, 3H), 2.09 - 2.03 (m, 2H), 1.82 (br s, 3H)。LCMS Rt = 2.113 分鐘，m/z = 620.3 $[M + H]^+$。

【1237】　LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.113 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 620.3。



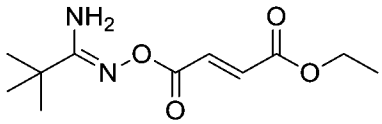
實例 146 (方法 1)：(E)-3-(3-(三級丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：(Z)-N'-羥基新戊脒

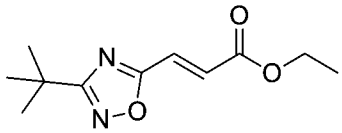
【1238】　以與**方法#1 步驟 1** 類似之方式來形成羥基脒。藉由管柱層析(矽膠，

100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈藍色固體狀之(Z)-N'-羥基新戊脒(3.54 g，25%)：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d6) δ 8.91 - 8.76 (m, 1H), 5.27 - 5.13 (m, 2H), 1.08 (s, 9H)。



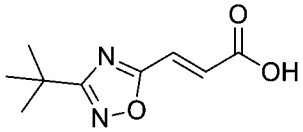
步驟 3：(E)-4-(((Z)-(1-胺基-2,2-二甲基亞丙基)胺基)氧基)-4-側氧基丁-2-烯酸乙酯

【1239】 以與**方法#1 步驟 2** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化反應混合物，得到呈白色固體狀之(E)-4-(((Z)-(1-胺基-2,2-二甲基亞丙基)胺基)氧基)-4-側氧基丁-2-烯酸乙酯(1.14 g，56%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.06 - 6.87 (m, 2H), 4.88 - 4.71 (m, 2H), 4.35 - 4.18 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.30 - 1.26 (m, 9H)。LCMS Rt = 0.636 分鐘，m/z = 242.1 $[M + H]^+$。



步驟 4：(E)-3-(3-(三級丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯

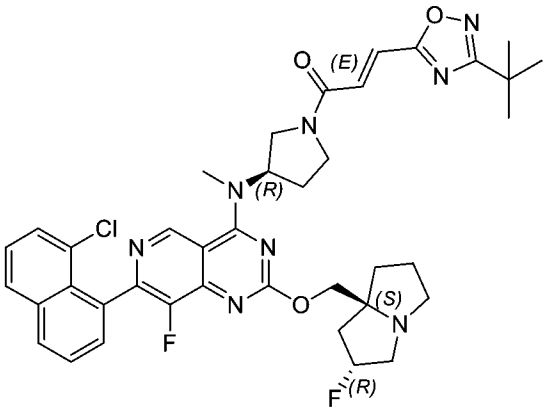
【1240】 以與**方法#1 步驟 3** 類似之方式來進行環化反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化粗物質，得到呈無色油狀之(E)-3-(3-(三級丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯(730 mg，68%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.05 - 6.93 (m, 1H), 4.37 - 4.22 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.37 - 1.32 (m, 3H)。LCMS Rt = 0.907 分鐘，m/z = 224.1 $[M + H]^+$。



步驟 5：(E)-3-(3-(三級丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸

【1241】 以與**方法#1 步驟 4** 類似之方式來進行水解反應。

【1242】 在 0℃下用鹽酸(6 M，10 mL)淬滅反應混合物以調節 pH = 2 且用乙酸乙酯(2 x 30 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之(E)-3-(3-(三級丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸(330 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.08 - 6.98 (m, 1H), 1.44 - 1.39 (m, 9H)。LCMS Rt = 0.455 分鐘，m/z = 196.1 $[M + H]^+$。

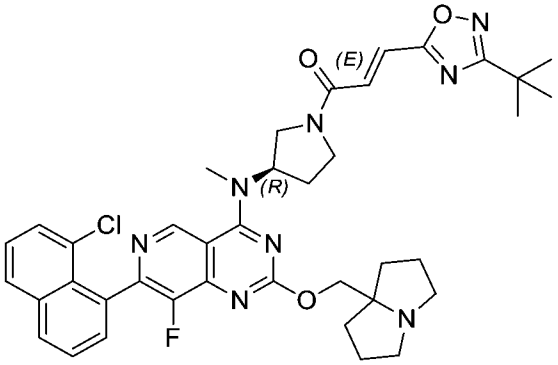


步驟 6：(E)-3-(3-(三級丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

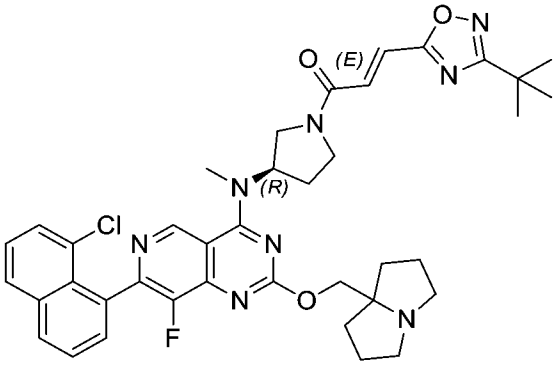
【1243】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：40%-75%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(E)-3-(3-(三級丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(19.4 mg，22.04%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.28 - 9.10 (m, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 5.50 - 5.17 (m, 2H), 4.30 - 4.10 (m, 3H), 4.03 (br s, 1H), 3.94 - 3.61 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.24 - 3.05 (m, 3H), 2.91 (br s, 1H), 2.36 (br d, J = 6.1 Hz, 3H), 2.13 (br s, 3H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.39 (d,

J = 7.9 Hz, 9H)。LCMS Rt = 2.401 分鐘，m/z = 742.3 $[M + H]^+$。

【1244】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.401 分鐘。ESI+實驗值[M+H] = 742.3。



實例 147 (方法 2)：(R,E)-3-(3-(三級丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

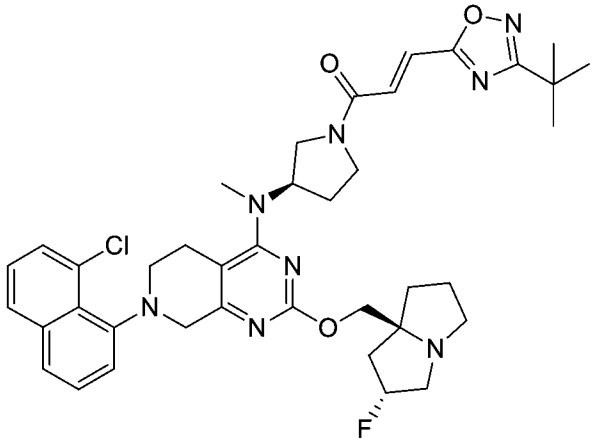


步驟 1：(R,E)-3-(3-(三級丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

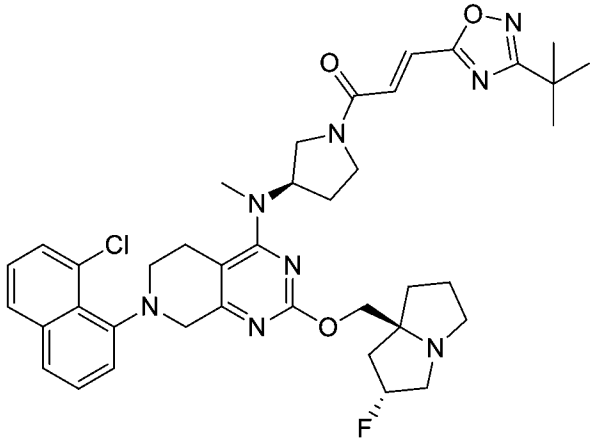
【1245】 以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：40%-70%，8 分鐘)純化粗物質，得到呈黃色非晶形固體狀之 (R,E)-3-(3-(三級丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(11.98 mg，12.76%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.22 (t, J = 1.9 Hz, 1H),

8.15 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.48 - 7.29 (m, 2H), 5.51 - 5.31 (m, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 2H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 3.97 - 3.84 (m, 1H), 3.83 - 3.75 (m, 1H), 3.69 - 3.52 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.03 - 2.93 (m, 2H), 2.67 - 2.56 (m, 2H), 2.46 (dt, J = 6.0, 7.8 Hz, 1H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 1.93 (br s, 1H), 1.90 - 1.76 (m, 5H), 1.69 - 1.59 (m, 2H), 1.40 (d, J = 8.0 Hz, 9H)。LCMS Rt = 2.358 分鐘，m/z = 724.3 $[M + H]^+$。

【1246】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.358 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 724.3。



實例 148 (方法 4)：(E)-3-(3-(三級丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

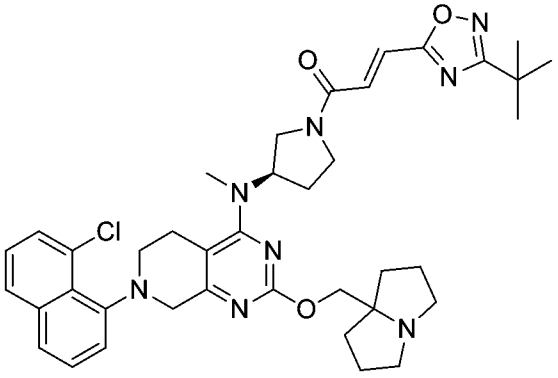


步驟 1：(E)-3-(3-(三級丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]

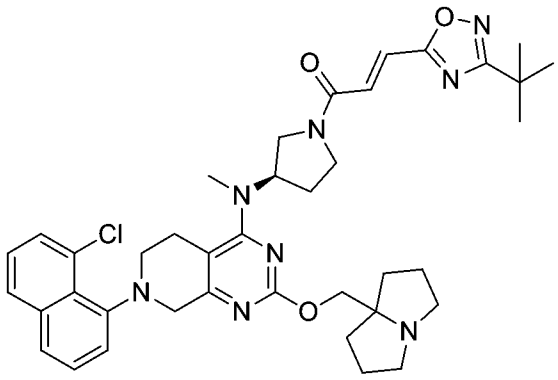
嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1247】 以與**方法#4 步驟 11** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(碳酸氫銨)-乙腈]；B%：50%-85%，10 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀之(E)-3-(3-(三級丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(48.81 mg，49.16%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.67 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.41 - 7.28 (m, 4H), 5.32 - 5.09 (m, 1H), 4.90 - 4.71 (m, 1H), 4.25 - 4.09 (m, 1H), 4.06 - 3.85 (m, 3H), 3.84 - 3.60 (m, 3H), 3.56 - 3.37 (m, 2H), 3.31 - 3.17 (m, 1H), 3.15 - 2.99 (m, 4H), 2.98 - 2.93 (m, 3H), 2.92 - 2.78 (m, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.12 - 1.96 (m, 5H), 1.90 - 1.71 (m, 3H), 1.39 - 1.31 (m, 9H)。LCMS Rt = 3.572 分鐘，m/z = 728.3 [M + H]+。

【1248】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.572 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 728.3。



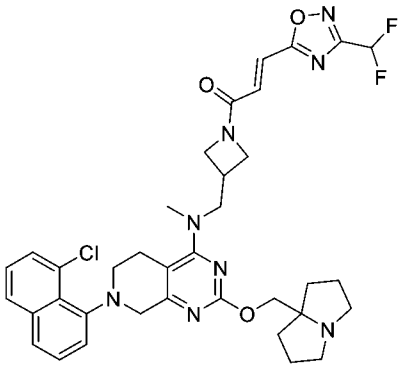
實例 149 (方法 4)：(R,E)-3-(3-(三級丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



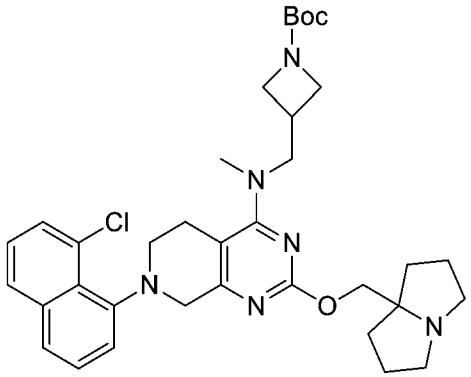
步驟 1：(R,E)-3-(3-(三級丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1249】 以與**方法#4 步驟 11** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(碳酸氫銨)-乙腈]；B%：50%-80%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(R,E)-3-(3-(三級丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(21.33 mg，23.55%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.68 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 4.95 - 4.66 (m, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 1H), 4.18 - 3.77 (m, 4H), 3.76 - 3.60 (m, 2H), 3.57 - 3.38 (m, 2H), 3.16 (br s, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 3.05 - 2.85 (m, 5H), 2.66 - 2.51 (m, 3H), 2.43 - 2.26 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.85 - 1.71 (m, 4H), 1.59 (br dd, J = 6.9, 12.3 Hz, 2H), 1.41 - 1.30 (m, 9H) 。LCMS Rt = 3.512 分鐘，m/z = 710.4 [M + H]+。

【1250】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.512 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 710.4。



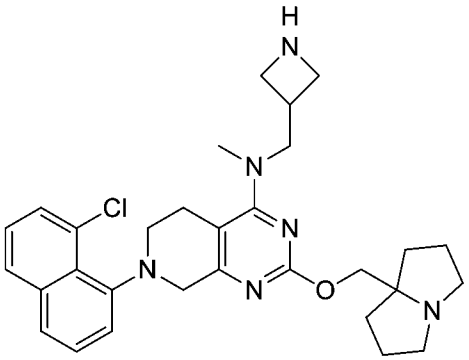
實例 150 (方法 4)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

【1251】 以與**方法#4 步驟 9** 類似之方式來進行取代反應。

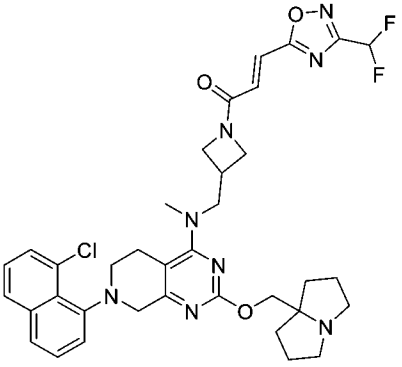
【1252】 在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[(水(碳酸氫銨)-乙腈]；B%：55%-85%，8 分鐘)純化，得到呈棕色油狀之 3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(150 mg，33.55%)。LCMS Rt = 0.884 分鐘，m/z = 632.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：N-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【1253】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。

【1254】 在真空中濃縮混合物，得到呈橙色油狀之 N-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺(143 mg 粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.628 分鐘，m/z = 532.3 $[M + H]^+$。

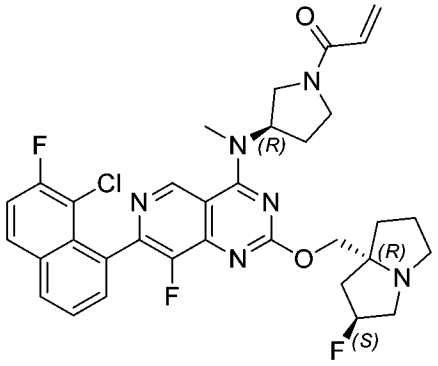


步驟 3：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

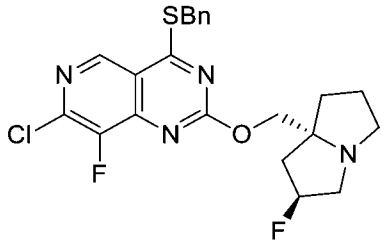
【1255】 以與**方法#4 步驟 11** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um；移動相：[水(甲酸鹽)-乙腈]；B%：30%-70%，8 分鐘)純化，得到呈黃色油狀之(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁

二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(7.7 mg，4.85%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.20 (m, 2H), 7.13 - 6.80 (m, 1H), 4.49 - 4.35 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 3H), 4.11 - 3.95 (m, 2H), 3.91 - 3.78 (m, 1H), 3.75 - 3.61 (m, 2H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.29 - 3.18 (m, 3H), 3.13 - 3.00 (m, 5H), 2.79 - 2.72 (m, 2H), 2.64 (br d, J = 15.1 Hz, 2H), 2.00 (br dd, J = 6.5, 12.1 Hz, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 4H), 1.77 - 1.68 (m, 2H)。LCMS Rt = 2.367 分鐘，m/z = 704.3 $[M + H]^+$。

【1256】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.367 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 704.3。



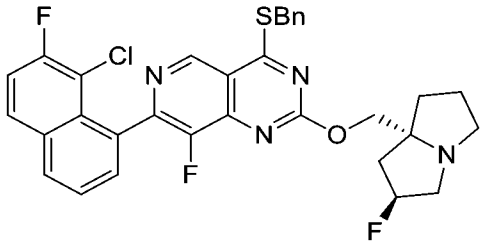
實例 151 (方法 1)：1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：4-(苯甲硫基)-7-氯-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

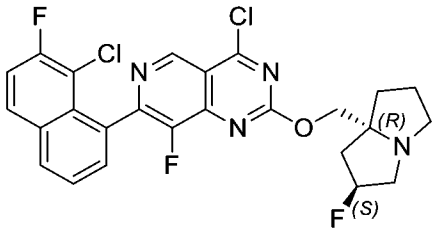
【1257】 向 4-(苯甲硫基)-2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(2 g，5.88 mmol)及((2S,7aR)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(1.40 g，8.82 mmol)於二噁烷(3 mL)中

之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(2.28 g，17.64 mmol)。在 80°C下攪拌混合物 1 小時。用水(20 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色固體狀之 4-(苯甲硫基)-7-氯-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(2.3 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.98 - 8.89 (m, 1H), 7.48 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 3H), 5.45 - 5.33 (m, 1H), 5.29 - 5.20 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.38 - 3.20 (m, 4H), 3.06 - 3.00 (m, 1H), 2.30 - 2.12 (m, 3H), 2.05 - 1.96 (m, 3H)。LCMS Rt = 0.577 分鐘，m/z = 462.1 $[M + H]^+$。



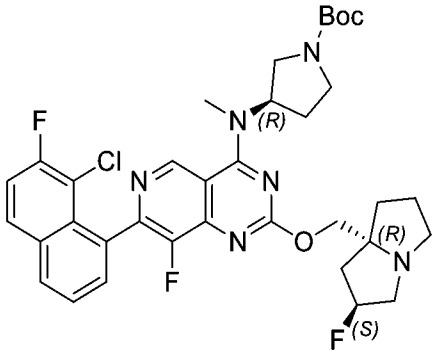
步驟 2：4-(苯甲硫基)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【1258】 向 4-(苯甲硫基)-7-氯-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(700.00 mg，1.51 mmol)於二噁烷(13 mL)及水(4 mL)中之溶液中添加(8-氯-7-氟-1-萘基)硼酸(441.15 mg，1.97 mmol)、磷酸鉀(962.90 mg，4.54 mmol)及甲烷磺酸(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (118.97 mg，151.21 umol)，接著將混合物加熱至 60°C且於氮氣氛圍下攪拌 2 小時。用水(20 mL)稀釋混合物，用二氯甲烷(2 x 20 mL)萃取。將合併之有機層在真空中濃縮至乾且藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-12%甲醇/二氯甲烷)純化，得到呈黃色油狀之 4-(苯甲硫基)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(700 mg，76.26%)。LCMS Rt = 0.859 分鐘，m/z = 606.2 $[M + H]^+$。



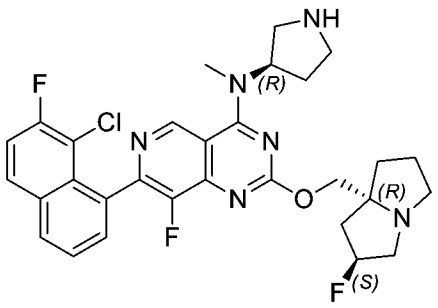
步驟 3：4-氯-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【1259】　以與**方法#1 步驟 7** 類似之方式來進行氯化反應。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 4-氯-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(320 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.573 分鐘，m/z = 518.1 $[M + H]^+$。



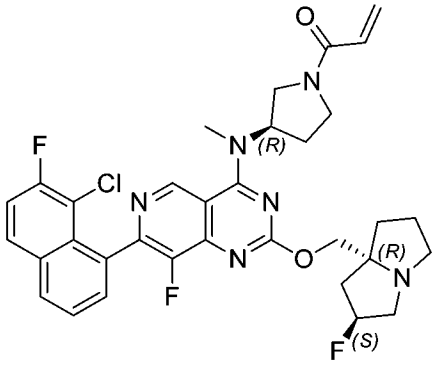
步驟 4：(R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1260】　以與**方法#1步驟 8**類似之方式來進行取代反應。在 0°C下用水(30 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之(R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(510 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.625 分鐘，m/z = 683.2 $[M + H]^+$。



步驟 5：7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【1261】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(500 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.564 分鐘，m/z = 582.2 $[M + H]^+$。

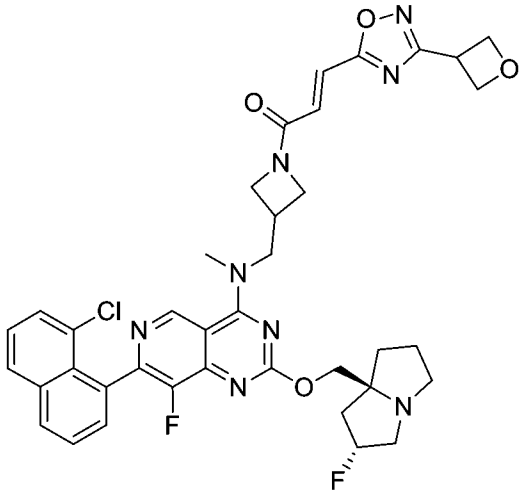


步驟 6：1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

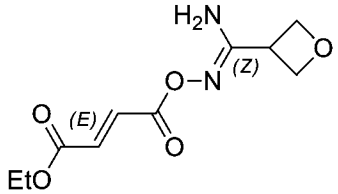
【1262】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。用水(2 mL)稀釋反應混合物且用二氯甲烷(2 x 2 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由逆相 HPLC（管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(24.46 mg，5.00%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ

9.32 - 9.11 (m, 1H), 8.22 - 7.99 (m, 2H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.55 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.71 - 6.52 (m, 1H), 6.34 - 6.19 (m, 1H), 5.70 (ddd, J = 2.2, 6.1, 10.3 Hz, 1H), 5.44 - 5.34 (m, 1H), 4.29 - 4.13 (m, 2H), 4.12 - 3.93 (m, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 1H), 3.77 - 3.53 (m, 2H), 3.52 - 3.42 (m, 4H), 3.23 - 3.07 (m, 3H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.47 - 2.22 (m, 4H), 2.11 - 2.06 (m, 1H), 1.94 - 1.79 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.108 分鐘，m/z = 636.2 [M + H]$^+$。

【1263】　LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.108 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 636.2。



實例 152 (方法 1)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

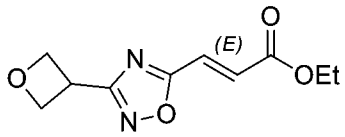


步驟 1：(E)-4-(((Z)-(胺基(氧雜環丁烷-3-基)亞甲基)胺基)氧基)-4-側氧基丁-2-烯酸乙酯

【1264】　以與**方法#1 步驟 2** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。

【1265】　在真空中濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀之(E)-4-(((Z)-(胺基(氧雜

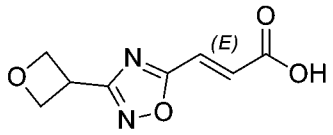
環丁烷-3-基)亞甲基)胺基)氧基)-4-側氧基丁-2-烯酸乙酯(1.1 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.430 分鐘，m/z = 242.1 $[M + H]^+$。



步驟 2：(E)-3-(3-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯

【1266】　以與**方法#1 步驟 3** 類似之方式來進行環化反應。

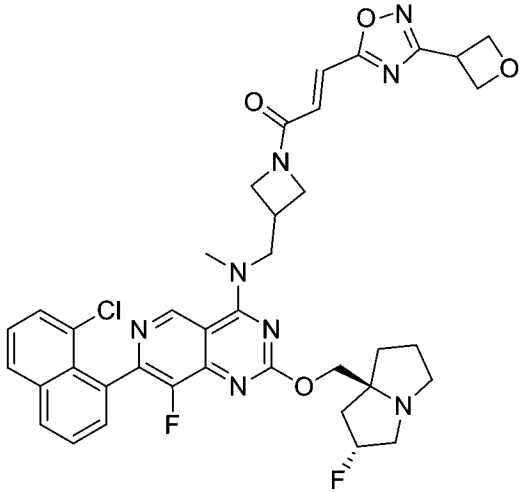
【1267】　藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，20%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈黃色油狀之(E)-3-(3-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯(1.1 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.671 分鐘，m/z = 224.1 $[M + H]^+$。



步驟 3：(E)-3-(3-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸

【1268】　以與**方法#1 步驟 4** 類似之方式來進行水解反應。

【1269】　在真空中濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之(E)-3-(3-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸(570 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.221 分鐘，m/z = 196.1 $[M + H]^+$。

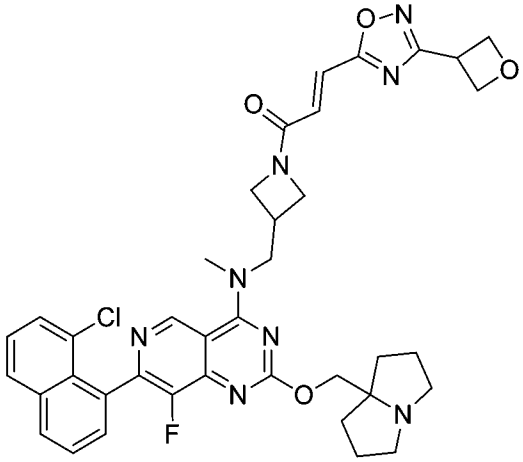


步驟 4：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪

-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

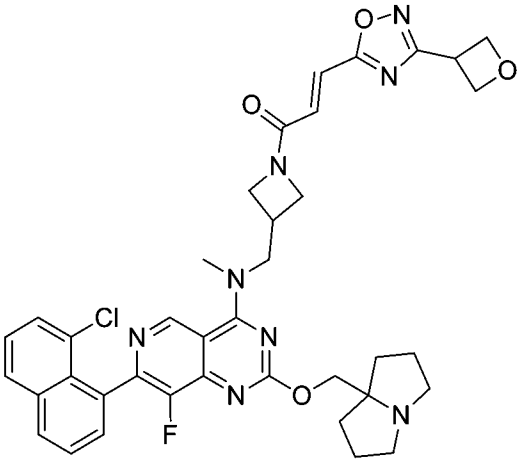
【1270】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um；移動相：[管柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um；移動相：[水(甲酸)-乙腈]；B%：10%-50%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(7.09 mg，5.00%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.31 - 9.22 (m, 1H), 8.23 - 8.13 (m, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.42 - 7.21 (m, 2H), 5.42 - 5.19 (m, 1H), 4.99 (dd, J = 6.0, 8.4 Hz, 2H), 4.82 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.55 - 4.40 (m, 2H), 4.28 (br d, J = 11.5 Hz, 2H), 4.25 - 4.22 (m, 1H), 4.21 - 4.17 (m, 2H), 3.98 (dt, J = 5.8, 9.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.29 - 3.16 (m, 4H), 2.97 - 2.93 (m, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 2.19 - 2.14 (m, 1H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 1.96 - 1.78 (m, 4H)。LCMS Rt = 2.131 分鐘，m/z = 742.3 $[M + H]^+$。

【1271】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.131 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 742.3。



實例 153 (方法 2)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-

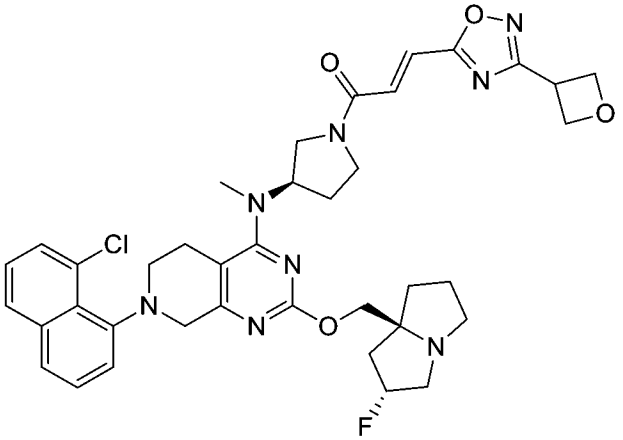
基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



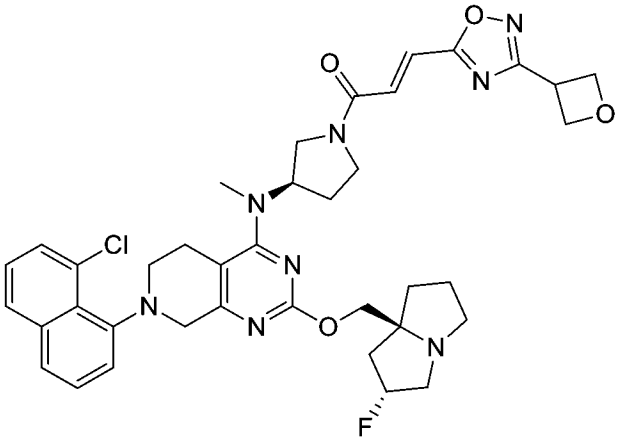
步驟 1：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【1272】 以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化反應混合物，得到呈白色固體狀之(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(1.77 mg，1.08%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.26 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.59 (br d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 4.99 (dd, J = 6.1, 8.4 Hz, 2H), 4.82 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.54 - 4.42 (m, 1H), 4.42 (br s, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 4.22 - 4.09 (m, 4H), 3.96 (dt, J = 6.1, 9.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.32 - 3.19 (m, 1H), 3.02 - 2.92 (m, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 1.95 - 1.90 (m, 1H), 1.95 - 1.73 (m, 5H), 1.70 - 1.58 (m, 1H), 1.71 - 1.58 (m, 1H)。LCMS Rt = 2.682 分鐘，m/z = 724.3 $[M + H]^+$。

【1273】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.682 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 724.3。



實例 154 (方法 4)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

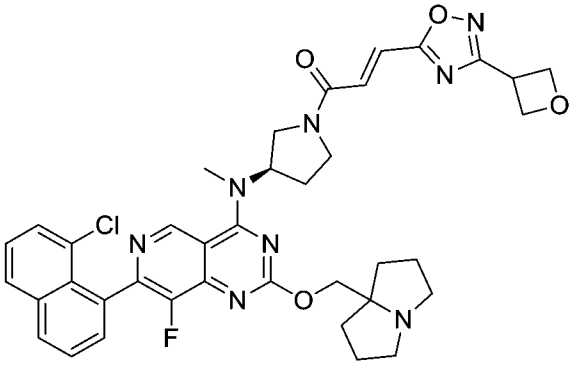


步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

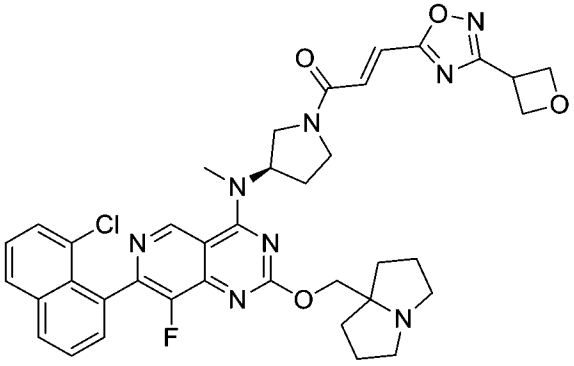
【1274】 以與**方法#4 步驟 11** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(碳酸氫銨)-乙腈]；B%：45%-75%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之 (E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(氧雜環丁

烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(13.28 mg，9.99%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 3H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 5.36 - 5.14 (m, 1H), 5.04 - 4.95 (m, 2H), 4.91 - 4.74 (m, 3H), 4.53 - 4.41 (m, 1H), 4.31 - 4.15 (m, 1H), 4.11 - 3.91 (m, 3H), 3.90 - 3.64 (m, 3H), 3.59 - 3.40 (m, 2H), 3.33 - 3.21 (m, 1H), 3.16 - 3.04 (m, 4H), 3.02 - 2.97 (m, 3H), 2.95 - 2.81 (m, 1H), 2.62 (br d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.23 - 2.19 (m, 1H), 2.18 - 2.14 (m, 1H), 2.08 (br s, 2H), 1.94 - 1.72 (m, 3H)。LCMS Rt =3.298 分鐘，m/z = 728.3 [M + H]+。

【1275】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.298 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 728.3。



實例 155 (方法 1)：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

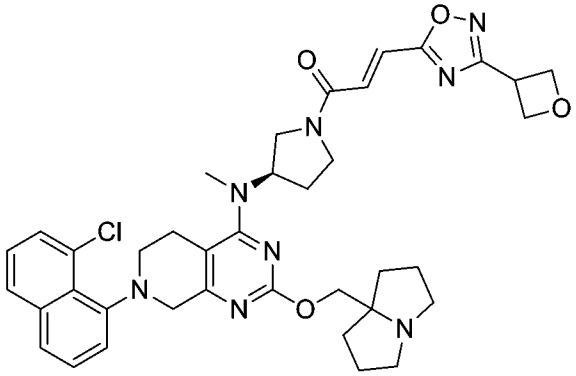


步驟 1：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-

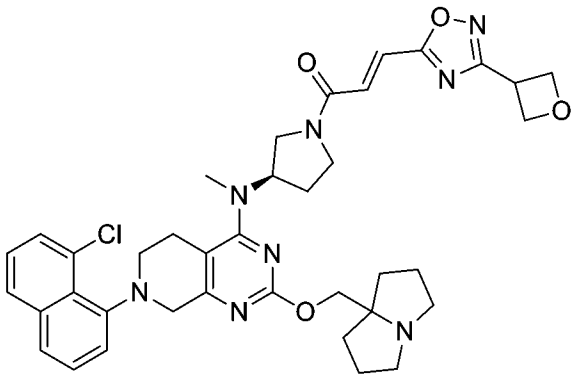
噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【1276】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：25%-55%，8 分鐘)純化反應混合物，得到呈黃色固體狀之(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(19.46 mg，13.44%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.22 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 1.1, 8.1 Hz, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 5.50 - 5.34 (m, 1H), 5.00 (dt, J = 6.0, 8.3 Hz, 2H), 4.83 (td, J = 6.3, 10.4 Hz, 2H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 2H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.97 - 3.74 (m, 2H), 3.70 - 3.52 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.99 (qd, J = 5.1, 10.3 Hz, 2H), 2.66 - 2.56 (m, 2H), 2.50 - 2.29 (m, 3H), 1.92 - 1.74 (m, 5H), 1.65 (br dd, J = 4.8, 7.4 Hz, 2H)。LCMS Rt = 2.122 分鐘，m/z = 724.3 $[M + H]^+$。

【1277】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.122 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 724.3。



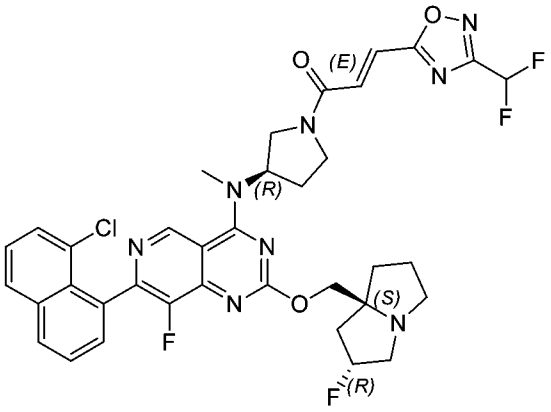
實例 156 (方法 4)：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



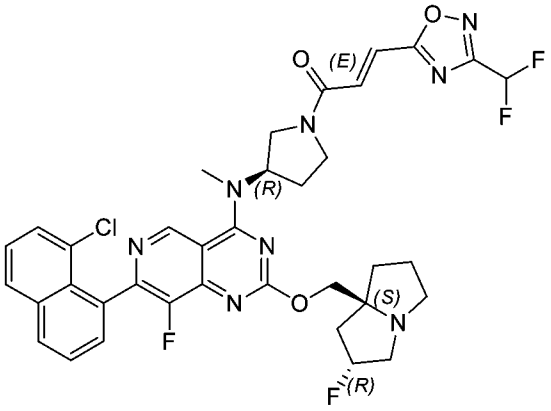
步驟 1：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【1278】 以與**方法#4 步驟 11** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(碳酸氫銨)-乙腈]；B%：45%-75%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(14.23 mg，7.11%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.89 - 7.84 (m, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.58 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 5.02 - 4.96 (m, 2H), 4.89 - 4.78 (m, 3H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 4.27 (br dd, J = 4.3, 17.3 Hz, 1H), 4.09 - 3.94 (m, 3H), 3.90 - 3.78 (m, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 3.59 - 3.42 (m, 2H), 3.34 - 3.18 (m, 1H), 3.16 - 3.05 (m, 2H), 3.03 (br s, 4H), 2.69 - 2.58 (m, 3H), 2.32 - 2.11 (m, 3H), 1.95 - 1.92 (m, 1H), 1.90 - 1.76 (m, 4H), 1.65 (dtd, J = 3.4, 7.8, 11.6 Hz, 2H)。LCMS Rt = 3.036 分鐘，m/z = 710.3 [M + H]+。

【1279】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.036 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 710.3。



實例 157 (方法 1)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

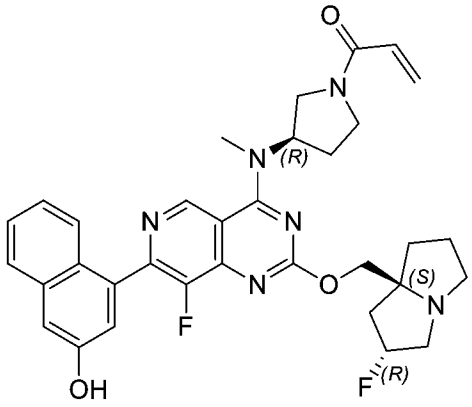


步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

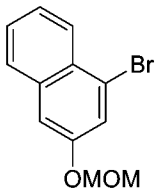
【1280】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：50%-80%，10 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 (E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(12.93 mg，18.02%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.20 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 1.1, 8.1 Hz, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m,

1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.35 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.34 - 5.15 (m, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 2H), 4.08 - 3.96 (m, 1H), 3.94 - 3.72 (m, 2H), 3.68 - 3.50 (m, 1H), 3.47 - 3.42 (m, 3H), 3.25 - 3.04 (m, 3H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.20 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.07 (br s, 2H), 1.92 - 1.79 (m, 3H)。LCMS Rt = 3.015 分鐘，m/z = 736.2 $[M + H]^+$。

【1281】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.015 分鐘。ESI+實驗值[M+H] = 736.2。



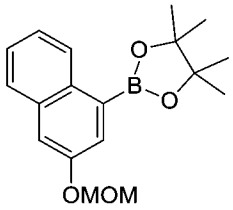
實例 158 (方法 2-主方法)：1-((R)-3-((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：1-溴-3-(甲氧基甲氧基)萘

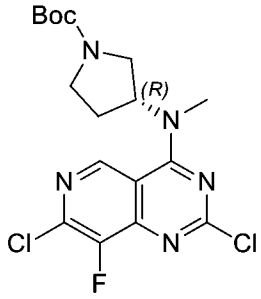
【1282】 在 0°C下向 4-溴萘-2-醇(8 g，35.86 mmol)及 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(23.18 g，179.32 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中添加氯(甲氧基)甲烷(7.51 g，93.28 mmol)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在 0°C下用飽和碳酸氫鈉(20 mL)淬滅反應混合物且用二氯甲烷(3 x 20 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在

真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈紅色油狀之 1-溴-3-(甲氧基甲氧基)萘(9 g，93.95%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.08 - 8.01 (m, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.41 (s, 3H)。LCMS Rt = 0.895 分鐘，m/z = 266.0 $[M + H]^+$。



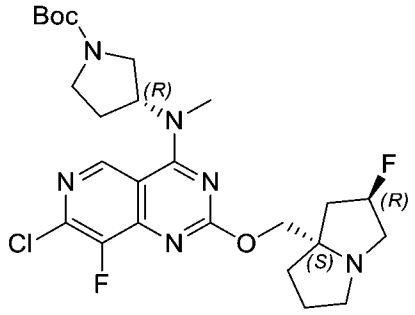
步驟 2：2-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷

【1283】 將 1-溴-3-(甲氧基甲氧基)萘(5 g，18.72 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(4.75 g，18.72 mmol)、[1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (1.37 g，1.87 mmol)及乙酸鉀(3.67 g，37.44 mmol)於二噁烷(300 mL)中之混合物脫氣且用氮氣吹掃 3 次，且在 100°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 12 小時。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex C18 250*100mm 10u；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：65%-95%，20 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 2-[3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(5 g，85.02%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.62 - 8.55 (m, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.33 (tt, *J* = 5.3, 7.2 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.33 (s, 12H)。LCMS Rt = 0.929 分鐘，m/z = 314.2 $[M + H]^+$。



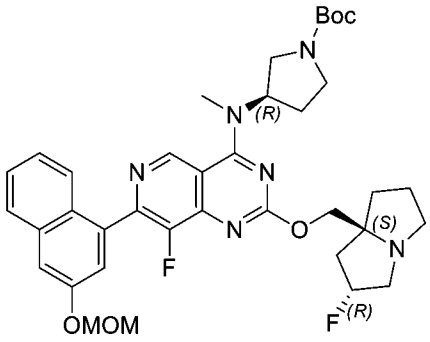
步驟 3：(3R)-3-[(2,7-二氯-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-甲基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1284】 在 0℃下向 2,4,7-三氯-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶(7 g，27.73 mmol)於 N,N-二甲基甲醛(15 mL)中之溶液中添加(3R)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(4.44 g，22.18 mmol)及 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(10.75 g，83.18 mmol)，且在 25℃下於氮氣氛圍下攪拌混合物 12 小時。用水(50 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈棕色固體狀之(3R)-3-[(2,7-二氯-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-甲基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(13 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.869 分鐘，m/z = 416.1 $[M + H]^+$。



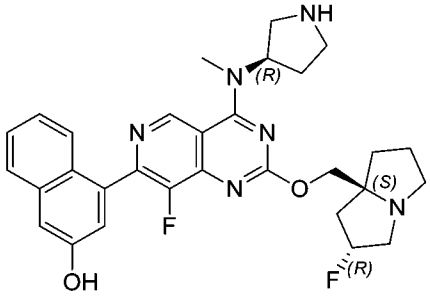
步驟 4：(R)-3-((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1285】 向(3R)-3-[(2,7-二氯-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-甲基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(5.9 g，14.17 mmol)於二噁烷(70 mL)中之溶液中添加[(2R,8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]甲醇(6.77 g，42.52 mmol)及 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(7.33 g，56.69 mmol)。接著在 100℃下於氮氣氛圍下攪拌混合物 12 小時。在真空中濃縮反應混合物。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，30-50%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(R)-3-((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(5.7 g，74%)。LCMS Rt = 0.655 分鐘，m/z = 539.1 $[M + H]^+$。



步驟 5：(R)-3-((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

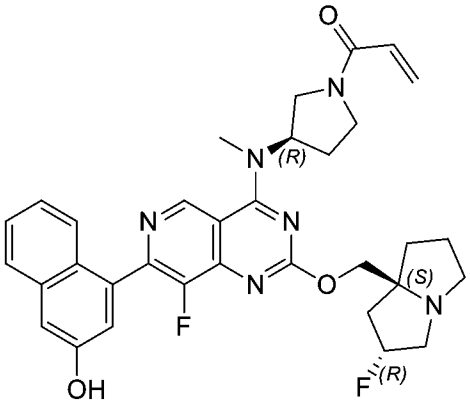
【1286】 將(R)-3-((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(590 mg，1.09 mmol)、2-[3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(684.92 mg，2.18 mmol)、磷酸鉀(694.12 mg，3.27 mmol)及[2-(2-胺基苯基)苯基]-氯-鈀;二環己基-[3-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]磷烷(85.76 mg，109.00 umol)於二噁烷(10 mL)及水(3 mL)中之混合物脫氣且用氮氣吹掃 3 次，接著在 60°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 1 小時。用水(20 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 250*50mm*10 um；移動相：[水(三氟乙酸)-乙腈]；B%：30%-60%，10 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈黃色固體狀之(R)-3-((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(230 mg，31%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 2.241 分鐘，m/z = 690.3 $[M + H]^+$。



步驟 6：4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(甲基((R)-吡

咯啶-3-基)胺基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【1287】 在 25℃下將(R)-3-((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(49 mg，70.93 umol)於二氯甲烷(0.5 mL)及三氟乙酸(0.5 mL)中之混合物攪拌 0.5 小時。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-4-(甲基((R)-吡咯啶-3-基)胺基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇(50 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.435 分鐘，m/z = 546.3 $[M + H]^+$。

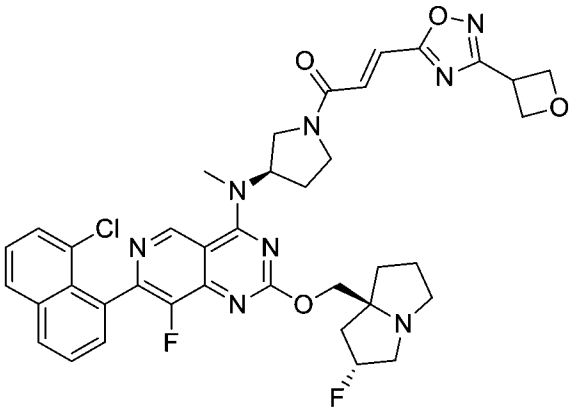


步驟 7：1-((R)-3-((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

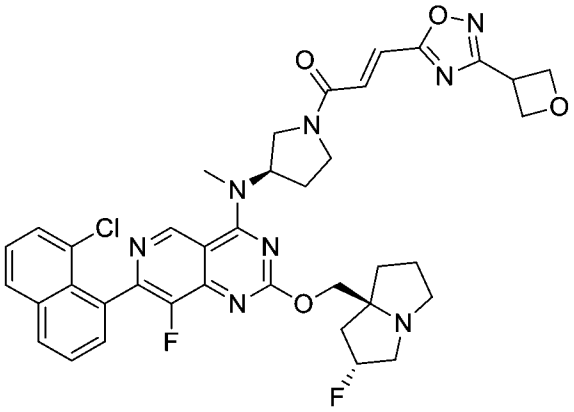
【1288】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um；移動相：[水(甲酸)-乙腈]；B%：10%-40%，8 分鐘)純化，得到呈黃色油狀之 1-((R)-3-((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(3.34 mg，6%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.50 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.88 (br d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 6.85 (dt, *J* = 10.4, 16.4 Hz, 1H), 6.55 - 6.45 (m, 1H), 5.95 (ddd, *J* = 2.3, 7.3, 10.1 Hz, 1H), 5.67 - 5.57 (m, 1H), 5.48 (br s, 1H), 4.56 - 4.40 (m, 2H), 4.36 - 4.18 (m, 1H), 4.17

- 4.02 (m, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.82 - 3.81 (m, 1H), 3.81 (dd, *J* = 7.6, 12.8 Hz, 1H), 3.74 (br s, 3H), 3.53 - 3.41 (m, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.57 - 2.46 (m, 2H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 2H)。LCMS Rt = 2.711 分鐘，m/z = 600.3 $[M + H]^+$。

【1289】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.711 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 600.3。



實例 159 (方法 1)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

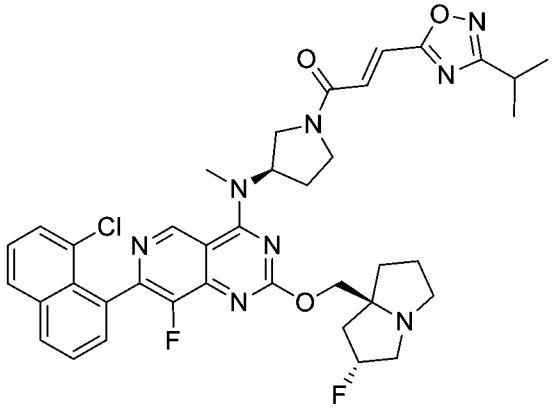


步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

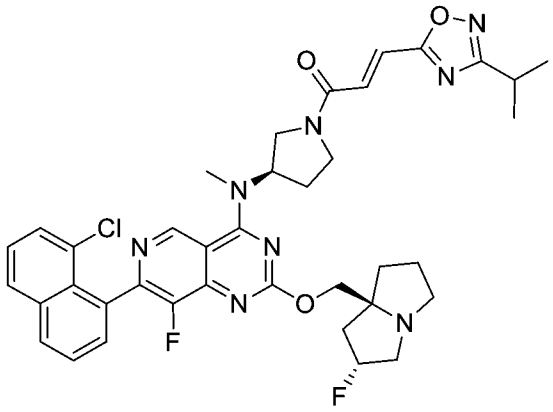
【1290】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相

HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：25%-75%，10 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(25.43 mg，19.36%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.25 - 9.19 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 1.0, 8.1 Hz, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.59 - 7.40 (m, 3H), 5.39 - 5.18 (m, 1H), 5.00 (dt, J = 6.1, 8.2 Hz, 2H), 4.89 - 4.77 (m, 2H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 3.97 - 3.74 (m, 2H), 3.71 - 3.52 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.20 - 3.06 (m, 3H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 2.26 - 2.22 (m, 2H), 2.13 (br s, 1H), 2.10 - 2.05 (m, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.159 分鐘，m/z = 742.3 $[M + H]^+$。

【1291】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.159 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 742.3



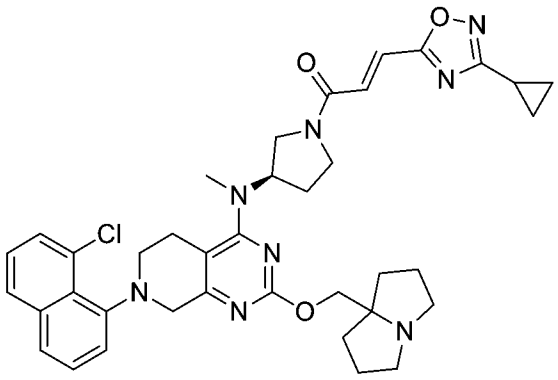
實例 160 (方法 1)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



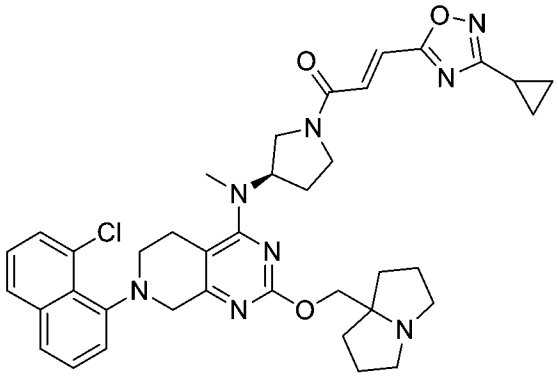
步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【1292】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：45%-75%，8 分鐘)純化粗物質，得到呈黃色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(40.11 mg，11.07%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.25 - 9.19 (m, 1H), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 5.49 - 5.37 (m, 1H), 5.35 (br d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.25 - 4.20 (m, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.69 - 3.51 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.21 - 3.10 (m, 3H), 3.08 (br d, J = 2.9 Hz, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.51 - 2.40 (m, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.24 (br d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.12 (br s, 1H), 2.07 (br d, J = 5.4 Hz, 1H), 1.92 - 1.77 (m, 3H), 1.38 - 1.27 (m, 6H)。LCMS Rt = 2.285 分鐘，m/z = 728.3 $[M + H]^+$。

【1293】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.285 分鐘。ESI+實驗值[M+H] = 728.3。



實例 161 (方法 4)：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

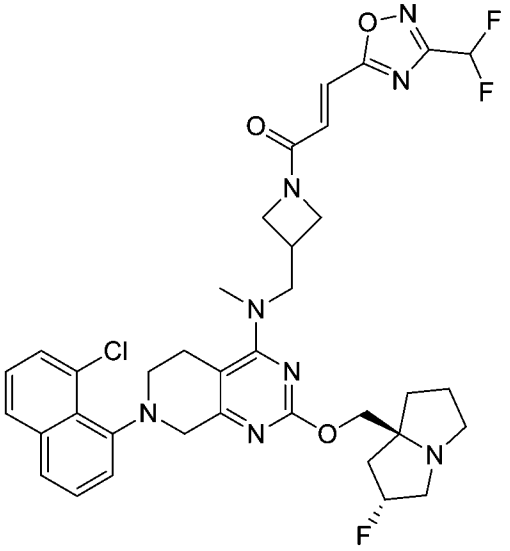


步驟 1：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

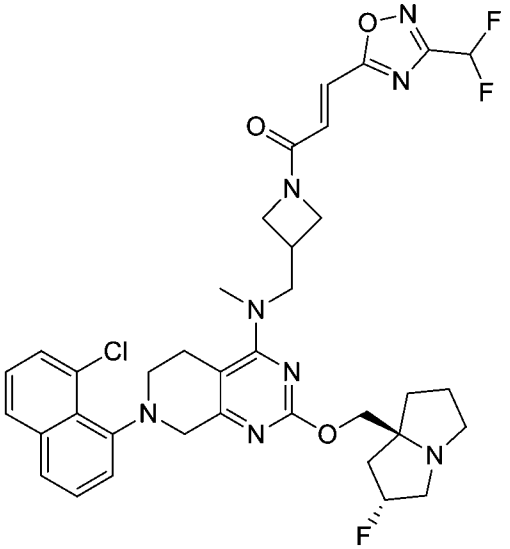
【1294】 以與**方法#4 步驟 11** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(碳酸氫銨)-乙腈]；B%：40%-70%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之 (R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(51.9 mg，15.73%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.91 - 7.82 (m, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 4.92 - 4.73 (m, 1H), 4.30 - 4.14 (m, 1H), 4.08 - 3.88 (m, 3H), 3.87 - 3.64 (m, 3H),

3.61 - 3.40 (m, 2H), 3.34 - 3.06 (m, 3H), 3.04 - 2.92 (m, 5H), 2.68 - 2.56 (m, 3H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 2.13 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 1.93 (br d, J = 5.9 Hz, 1H), 1.87 - 1.73 (m, 4H), 1.69 - 1.57 (m, 2H), 1.14 - 1.07 (m, 2H), 1.04 - 0.95 (m, 2H)。LCMS Rt = 3.268 分鐘，m/z = 694.3 [M + H]+。

【1295】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.268 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 694.3。



實例 162 (方法 4)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

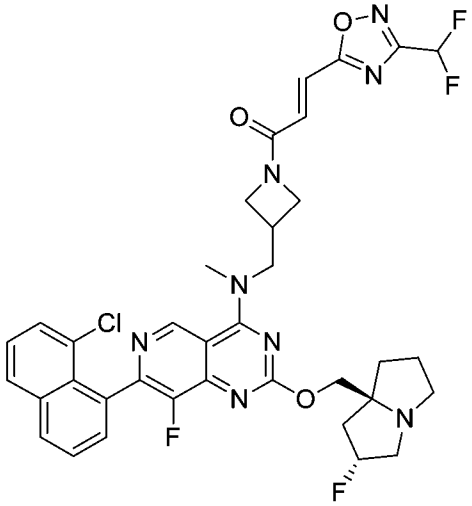


步驟 1：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧

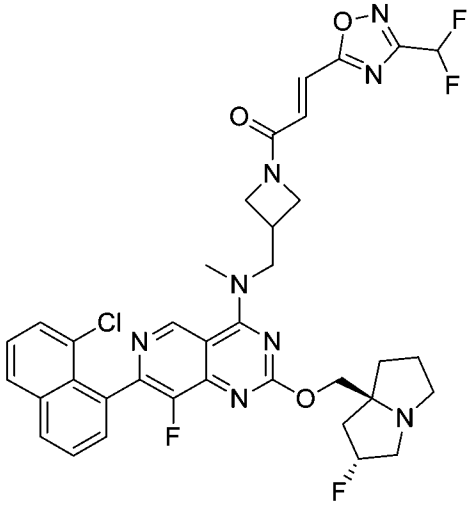
基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【1296】 以與**方法#4 步驟 11** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(碳酸氫銨)-乙腈]；B%：55%-90%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(10.21 mg，5.84%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 2H), 7.16 - 6.88 (m, 1H), 5.35 - 5.14 (m, 1H), 4.42 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 4.22 (br d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 4.09 - 4.04 (m, 1H), 4.03 - 3.98 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.89 - 3.84 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.61 - 3.46 (m, 2H), 3.23 (br d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.16 - 3.01 (m, 8H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.66 (br d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 3H), 1.92 - 1.76 (m, 3H)。LCMS Rt =3.440 分鐘，m/z = 722.3 [M + H]+。

【1297】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間3.440 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 722.3。



實例 163 (方法 1)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

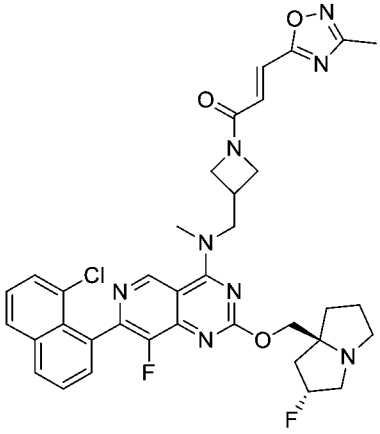


步驟 1：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

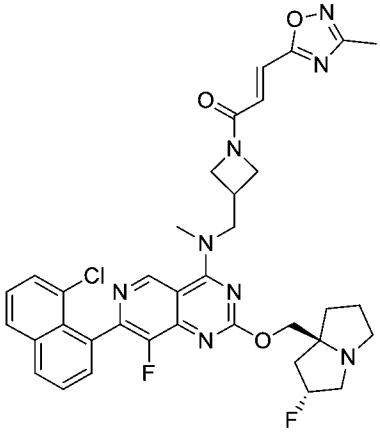
【1298】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um；移動相：[水(甲酸)-乙腈]；B%：10%-40%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(5.06 mg，7.33%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.28 (s, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 5.44 - 5.18 (m, 1H), 4.58 - 4.48 (m, 1H), 4.36 - 4.31 (m, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 4H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 3.64 - 3.60 (m, 3H), 3.31 - 3.19 (m, 3H), 3.19 - 3.15 (m, 1H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.08 (br d, J = 9.5 Hz, 3H), 1.95 - 1.82 (m, 3H), 1.31 - 1.31 (m, 1H)。LCMS Rt = 2.344

分鐘，m/z = 736.2 $[M + H]^+$。

【1299】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.344 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 736.2。



實例 164 (方法 1)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

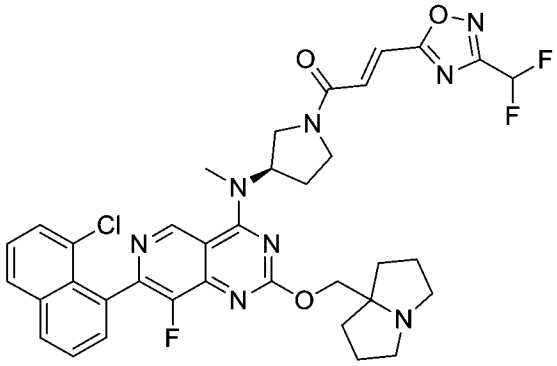


步驟 1：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

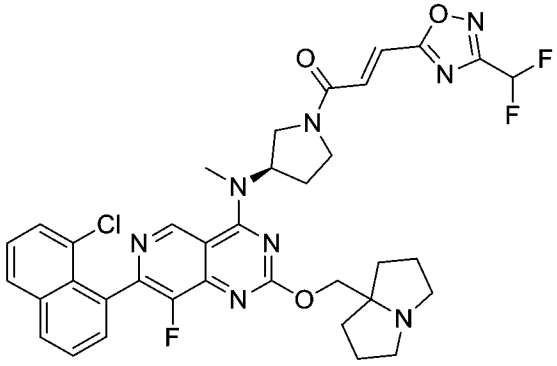
【1300】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(甲酸)-乙腈]；B%：10%-40%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并

[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(5.06 mg，7.33%，甲酸鹽)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.28 - 9.21 (m, 1H), 8.20 - 8.07 (m, 1H), 8.05 - 7.95 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 5.35 - 5.14 (m, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 4H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.26 - 3.20 (m, 1H), 3.17 (br d, 2H), 3.04 (br s, 1H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.40 - 2.36 (m, 3H), 2.10 - 1.99 (m, 3H), 1.86 - 1.75 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.212 分鐘，m/z = 700.3 $[M + H]^+$。

【1301】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.212 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 700.3。



實例 165 (方法 2)：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

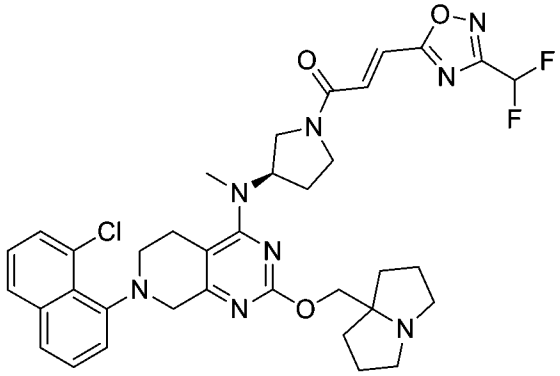


步驟 1：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑

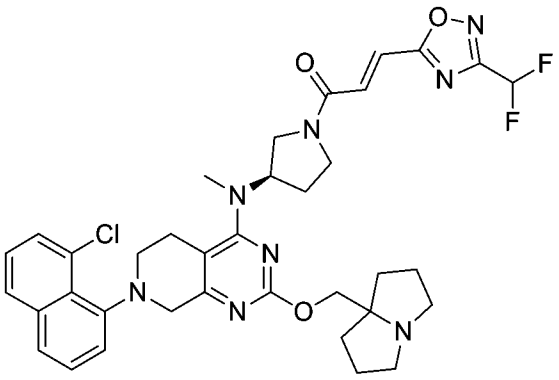
-5-基)丙-2-烯-1-酮

【1302】 以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：30%-65%，8 分鐘)純化反應混合物，得到呈黃色非晶形固體狀之 (R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(20.76 mg，17.20%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.13 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.09 - 6.78 (m, 1H), 5.42 - 5.26 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.87 - 3.67 (m, 2H), 3.58 - 3.46 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.01 - 2.92 (m, 2H), 2.62 - 2.55 (m, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 5H), 1.65 - 1.53 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.364 分鐘，m/z = 718.2 $[M + H]^+$。

【1303】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.364 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 718.2。



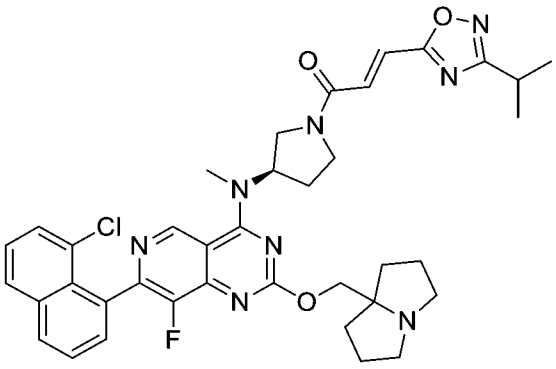
實例 166 (方法 4)：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



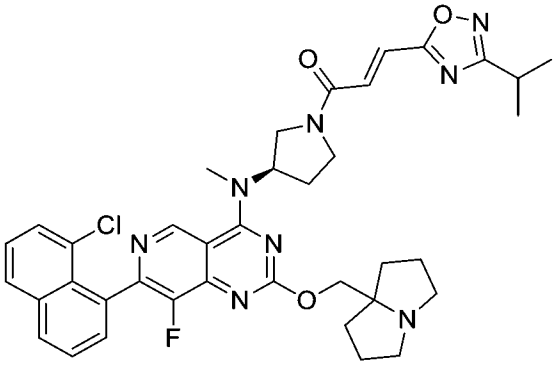
步驟 1：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【1304】 以與**方法#4 步驟 11** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(碳酸氫銨)-乙腈]；B%：55%-90%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(51.9 mg，15.73%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.73 (m, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.34 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.17 - 6.88 (m, 1H), 4.94 - 4.71 (m, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 1H), 4.06 - 3.88 (m, 3H), 3.86 - 3.61 (m, 3H), 3.58 - 3.43 (m, 2H), 3.32 - 3.17 (m, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 3.04 - 2.90 (m, 5H), 2.66 - 2.54 (m, 3H), 2.33 - 2.09 (m, 3H), 1.92 (br d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.88 - 1.73 (m, 4H), 1.67 - 1.55 (m, 2H)。LCMS Rt = 3.110 分鐘，m/z = 704.3 [M + H]+。

【1305】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.110 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 704.3。



實例 167 (方法 2)：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

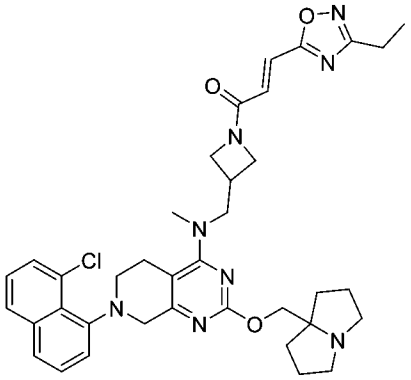


步驟 1：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

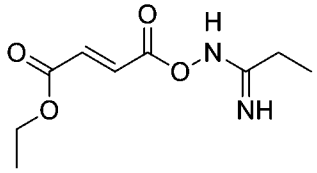
【1306】 以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化反應混合物，得到呈黃色非晶形固體狀之(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(372.29 mg，48.40%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.22 - 9.16 (m, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 2H), 5.50 - 5.29 (m, 1H), 4.31 - 4.15 (m, 2H), 4.07 - 3.95 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 3.68 - 3.47 (m, 1H), 3.46

- 3.41 (m, 3H), 3.20 - 3.01 (m, 3H), 2.74 - 2.62 (m, 2H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.86 (tt, J = 6.6, 12.9 Hz, 4H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.32 (dd, J = 7.0, 8.9 Hz, 6H)。LCMS Rt = 3.000 分鐘，m/z = 710.3 $[M + H]^+$。

【1307】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.000 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 710.3。



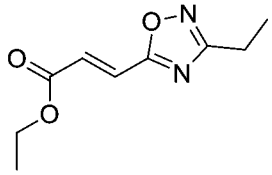
實例 168 (方法 4)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：(E)-4-側氧基-4-(丙脒基氧基)丁-2-烯酸乙酯

【1308】 以與**方法#1 步驟 2** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。

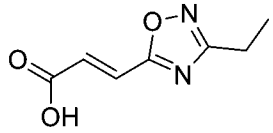
【1309】 在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(E)-4-側氧基-4-(丙脒基氧基)丁-2-烯酸乙酯(7.3g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.508 分鐘，m/z = 214.1 [M + H]+。



步驟 2：(E)-3-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯

【1310】 以與**方法#1 步驟 3** 類似之方式來進行環化反應。

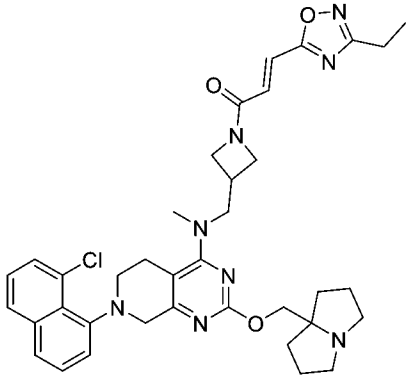
【1311】 在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(E)-3-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯(5g，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.595 分鐘，m/z = 196.1 [M + H]+。



步驟 4：(E)-3-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸

【1312】 以與**方法#1 步驟 4** 類似之方式來進行水解反應。

【1313】 在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(E)-3-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸(4g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.435 分鐘，m/z = 168.1 [M + H]+。



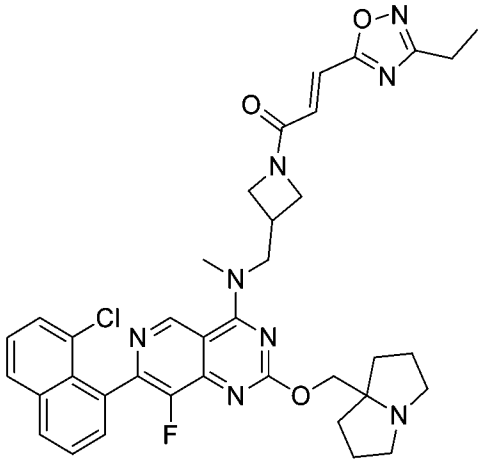
步驟 5：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【1314】 以與**方法#4 步驟 11** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。

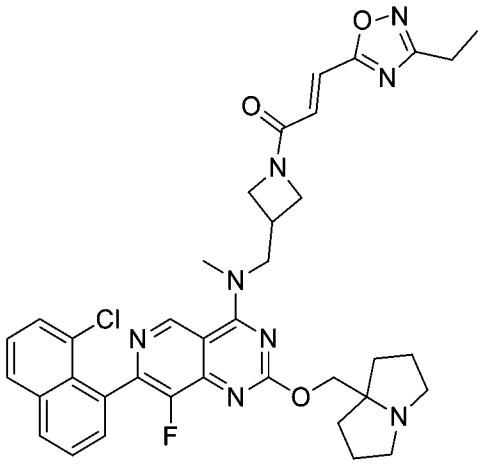
【1315】 在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(碳酸氫銨)-乙腈]；B%：40%-70%，8 分鐘)純化，得到呈黃色固體狀之(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(7.5 mg，6.45%)：^{1}H NMR (400

MHz, 乙腈-d3) δ 7.89 - 7.80 (m, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.39 (dt, J = 3.8, 7.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 2H), 7.17 - 7.07 (m, 1H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 4.24 - 4.00 (m, 4H), 3.98 - 3.90 (m, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.75 - 3.62 (m, 2H), 3.61 - 3.46 (m, 2H), 3.29 - 3.13 (m, 2H), 3.12 - 3.08 (m, 3H), 2.97 (br s, 2H), 2.80 - 2.72 (m, 2H), 2.66 - 2.54 (m, 3H), 1.89 - 1.71 (m, 6H), 1.62 - 1.53 (m, 2H), 1.32 - 1.25 (m, 3H)。LCMS Rt = 1.059 分鐘，m/z = 682.3 $[M + H]^+$。

【1316】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 1.059 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 682.3。



實例 169 (方法 2)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

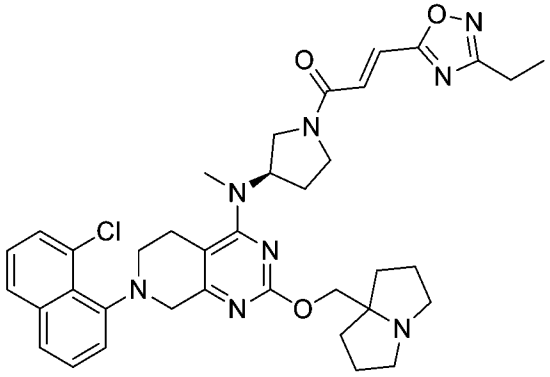


步驟 1：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)

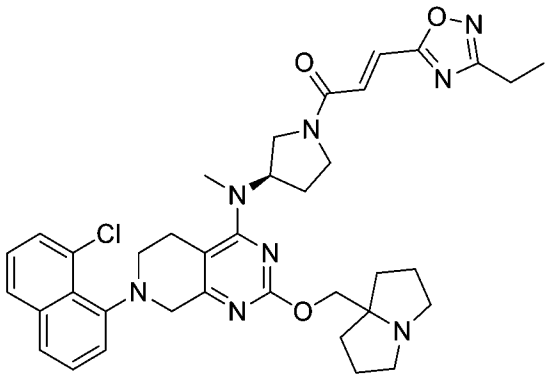
吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【1317】 以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化反應混合物，得到呈白色非晶形固體狀之 (E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(7.45 mg，6.17%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.26 - 9.21 (m, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.34 - 4.20 (m, 2H), 4.18 - 4.08 (m, 4H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 2.98 - 2.91 (m, 2H), 2.76 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 2H), 1.90 (br d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.86 - 1.73 (m, 5H), 1.64 - 1.57 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。LCMS Rt = 2.686 分鐘，m/z = 696.3 $[M + H]^+$。

【1318】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.686 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 696.3。



實例 170 (方法 4)：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



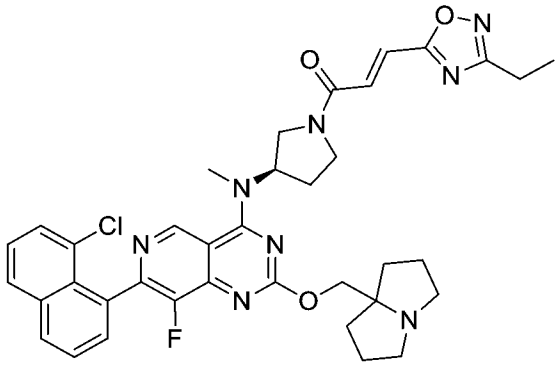
步驟 1：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【1319】 以與**方法#4 步驟 11** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相 HPLC（管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(碳酸氫銨)-乙腈]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化，得到呈黃色油狀之(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(15.56 mg，23.79%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.91 - 7.79 (m, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.35 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 3.99 - 3.77 (m, 3H), 3.76 - 3.57 (m, 3H), 3.55 - 3.34 (m, 2H), 3.31 - 3.16 (m, 2H), 3.16 - 3.01 (m, 2H), 2.83 - 2.70 (m, 3H), 2.51 (br s, 3H), 2.30 - 2.29 (m, 1H), 2.28 (br s, 1H), 2.26 - 2.08 (m, 4H), 2.01 (br d, J = 2.5 Hz, 1H), 1.89 - 1.50 (m, 6H), 1.32 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。LCMS Rt = 3.204 分鐘，m/z = 682.3 $[M + H]^+$。

【1320】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.204 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 682.3。

實例 171 (方法 2)：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-乙基-1,2,4-噁

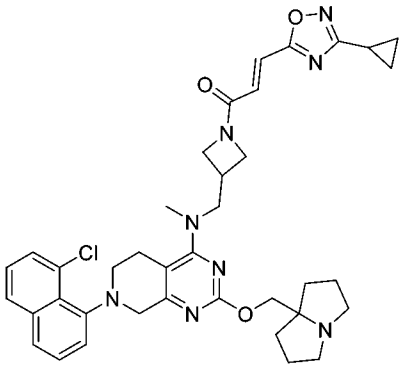
二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



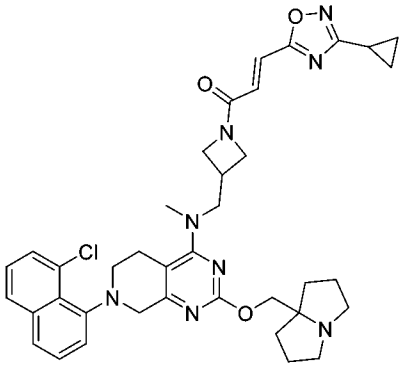
步驟 1：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【1321】 以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化反應混合物，得到呈黃色油狀之 (R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(18.13 mg，17.19%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.20 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 2H), 5.51 - 5.29 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 4.02 (br dd, *J* = 8.7, 12.3 Hz, 1H), 3.90 - 3.76 (m, 1H), 3.54 (br s, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.03 - 2.91 (m, 2H), 2.79 (qd, *J* = 7.6, 10.9 Hz, 2H), 2.60 (qd, *J* = 6.8, 9.8 Hz, 2H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.33 (br s, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 3H), 1.89 - 1.74 (m, 4H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 1.32 (td, *J* = 7.5, 10.1 Hz, 3H)。LCMS Rt = 2.227 分鐘，m/z = 696.3 $[M + H]^+$。

【1322】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.227 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 696.3。



實例 172 (方法 4)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

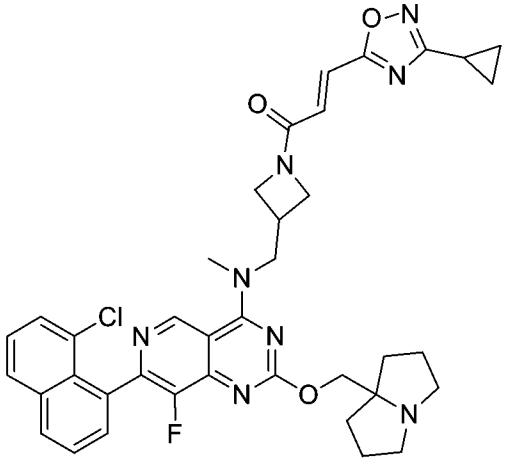


步驟 1：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

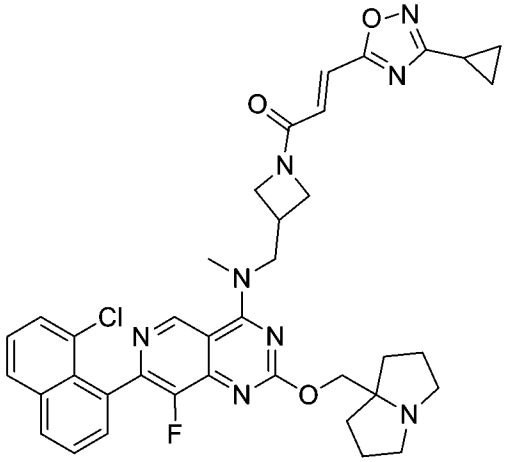
【1323】 以與**方法#4 步驟 11** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相 HPLC (Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(碳酸氫銨)-乙腈]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化，得到呈黃色固體狀之(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(15.54 mg，15.26%)：1H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.39 (dt, J = 3.1, 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 4.13 (br d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.11 - 4.00 (m, 2H), 3.99 - 3.87 (m, 3H), 3.84 - 3.63 (m,

3H), 3.60 - 3.48 (m, 2H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 3.12 - 3.09 (m, 3H), 3.09 - 3.04 (m, 1H), 2.96 - 2.88 (m, 2H), 2.65 (br s, 3H), 1.91 - 1.85 (m, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 4H), 1.60 - 1.53 (m, 2H), 1.11 - 1.05 (m, 2H), 0.97 - 0.90 (m, 2H) LCMS Rt = 2.204 分鐘，m/z = 694.3 [M + H]+。

【1324】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.204 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 694.3。



實例 173 (方法 2)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

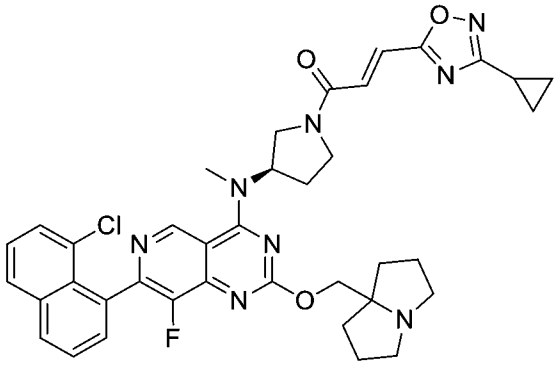


步驟 1：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【1325】 以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：30%-60%，10 分鐘)純化反應混合物，得到呈白色固體狀之 (E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(50.12 mg，25.96%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.32 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.70 (br d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.26 - 7.10 (m, 1H), 4.59 - 4.49 (m, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 2H), 4.28 - 4.14 (m, 4H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.31 (br s, 1H), 3.15 - 3.04 (m, 2H), 2.77 - 2.66 (m, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 6H), 1.77 - 1.67 (m, 3H), 1.19 - 1.15 (m, 2H), 1.06 - 1.02 (m, 2H)。LCMS Rt = 2.747 分鐘，m/z = 708.3 [M + H]$^+$。

【1326】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.747 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 708.3。

實例 174 (方法 2)：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

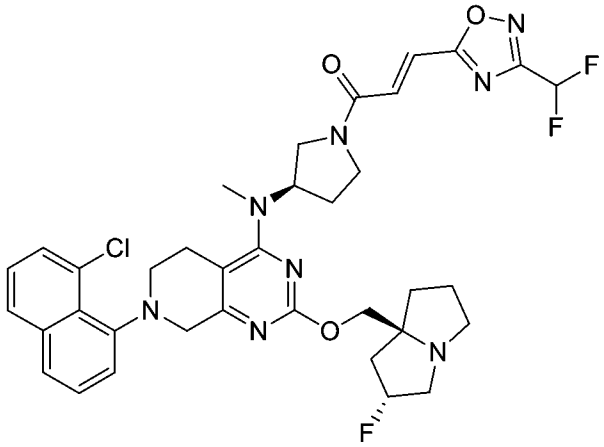


步驟 1：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)

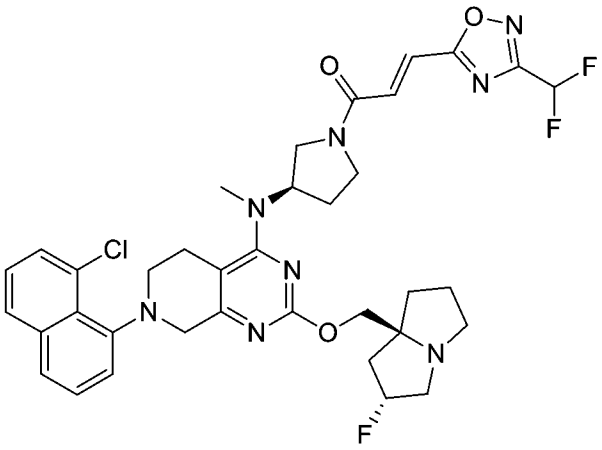
丙-2-烯-1-酮

【1327】 以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化反應混合物，得到呈黃色非晶形固體狀之 (R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(28 mg，20.77%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.26 - 9.21 (m, 1H), 8.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 5.53 - 5.34 (m, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 2H), 4.13 - 3.99 (m, 1H), 3.98 - 3.73 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.09 - 2.96 (m, 2H), 2.71 - 2.61 (m, 2H), 2.51 - 2.42 (m, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 3H), 1.93 - 1.78 (m, 5H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.16 - 1.10 (m, 1H), 1.16 - 1.08 (m, 1H), 1.05 - 0.97 (m, 2H)。LCMS Rt = 2.257 分鐘，m/z = 708.3 $[M + H]^+$。

【1328】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.257 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 708.3。



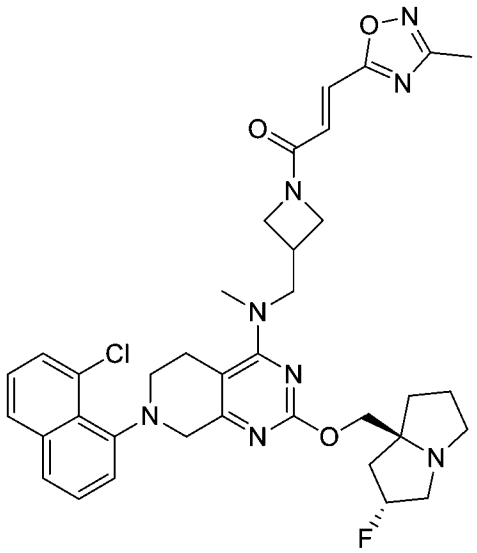
實例 175 (方法 4)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



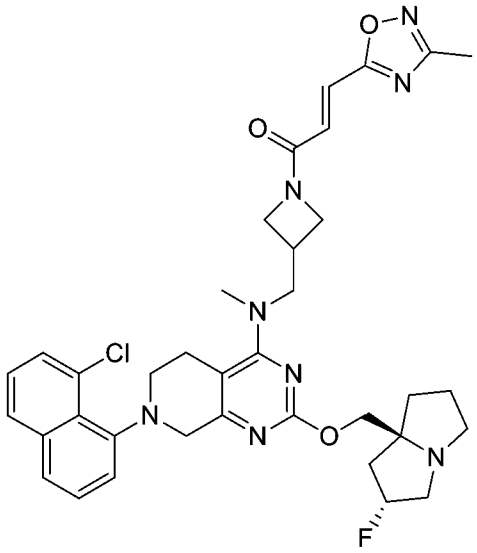
步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【1329】 以與**方法#4 步驟 11** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(碳酸氫銨)-乙腈]；B%：50%-80%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(二氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(5.63 mg，10.36%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.72 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.34 (m, 6H), 7.20 - 6.89 (m, 1H), 5.42 - 5.15 (m, 1H), 4.99 - 4.73 (m, 1H), 4.28 (br dd, J = 5.1, 17.3 Hz, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 2H), 3.90 - 3.79 (m, 1H), 3.77 - 3.65 (m, 2H), 3.62 - 3.44 (m, 2H), 3.29 - 3.10 (m, 5H), 3.02 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.64 (br d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.22 - 2.16 (m, 3H), 2.07 (br d, J = 4.8 Hz, 2H), 1.96 - 1.79 (m, 3H)。LCMS Rt =3.328 分鐘，m/z = 722.3 [M + H]+。

【1330】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.328 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 722.3。



實例 176 (方法 4)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

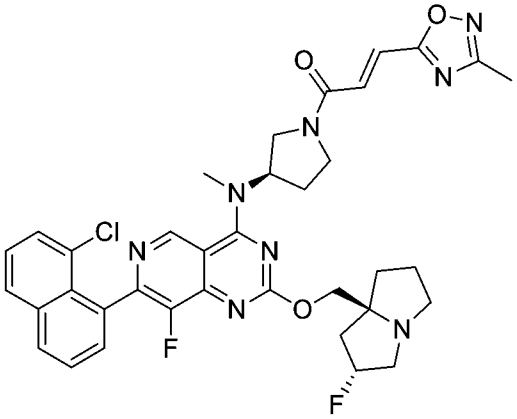


步驟 1：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

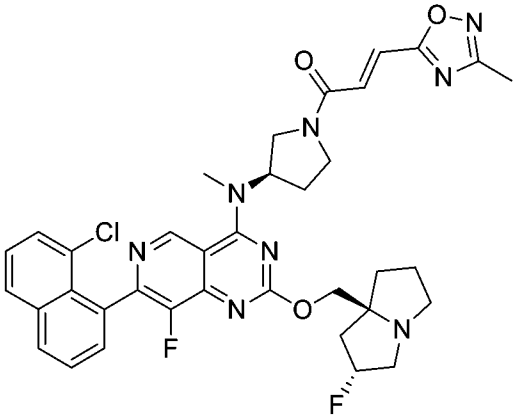
【1331】 以與**方法#4 步驟 11** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(碳酸氫銨)-乙腈]；B%：50%-85%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之 (E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧

基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(18.11 mg，11.56%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.41 (dt, J = 2.9, 7.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 5.35 - 5.14 (m, 1H), 4.40 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 4.15 - 3.99 (m, 3H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.86 (dd, J = 6.5, 11.1 Hz, 1H), 3.78 - 3.48 (m, 4H), 3.31 - 3.19 (m, 1H), 3.16 - 2.98 (m, 8H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.65 (br d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.14 (br s, 1H), 2.07 (br s, 2H), 1.93 - 1.75 (m, 3H)。LCMS Rt =3.324 分鐘，m/z = 686.3 [M + H]+。

【1332】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.324 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 686.3。



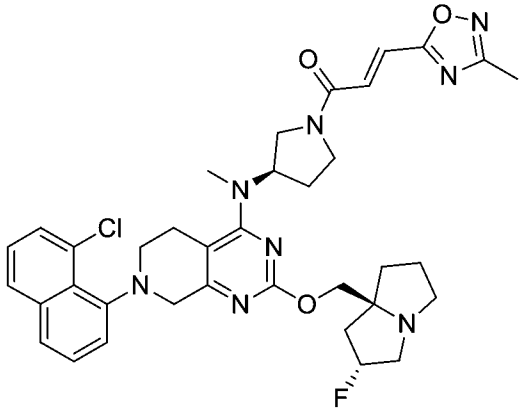
實例 177 (方法 1)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

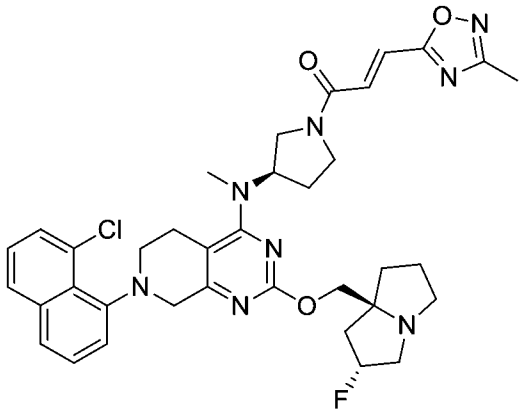
【1333】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：40%-70%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色非晶形固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(10.07 mg，15.89%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.21 - 9.16 (m, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.44 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 5.45 - 5.15 (m, 2H), 4.24 - 4.15 (m, 3H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 2H), 3.92 - 3.71 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.13 - 3.02 (m, 3H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.38 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 2.33 - 2.29 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 3H), 1.89 - 1.79 (m, 3H)。LCMS Rt = 3.047 分鐘，m/z = 700.3 $[M + H]^+$。

【1334】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.047 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 700.3。



實例 178 (方法 4)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-

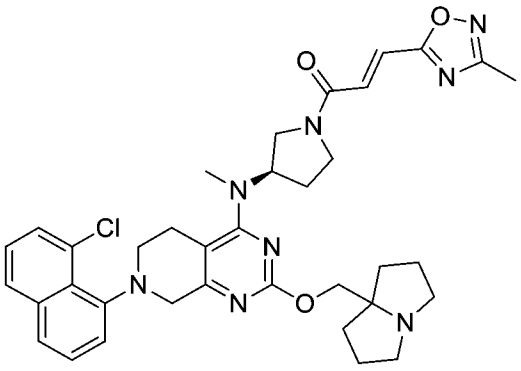
基)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



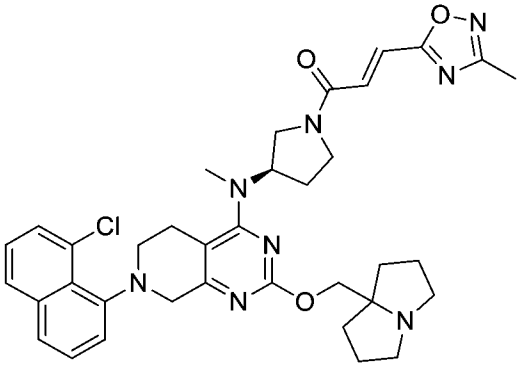
步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【1335】 以與**方法#4 步驟 11** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相 HPLC（管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(碳酸氫銨)-乙腈]；B%：50%-85%，8 分鐘)純化，得到呈白色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(17.87 mg，12.03%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.87 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.30 (m, 4H), 5.36 - 5.14 (m, 1H), 4.92 - 4.74 (m, 1H), 4.30 - 4.13 (m, 1H), 4.10 - 3.90 (m, 3H), 3.87 - 3.76 (m, 1H), 3.75 - 3.62 (m, 2H), 3.60 - 3.39 (m, 2H), 3.35 - 3.20 (m, 1H), 3.16 - 3.04 (m, 4H), 2.99 (br d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.62 (br d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.41 (br d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.15 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.08 (br s, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 3H), 1.93 - 1.74 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.318 分鐘，m/z = 686.3 [M + H]+。

【1336】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.318 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 686.3。



實例 179 (方法 4)：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

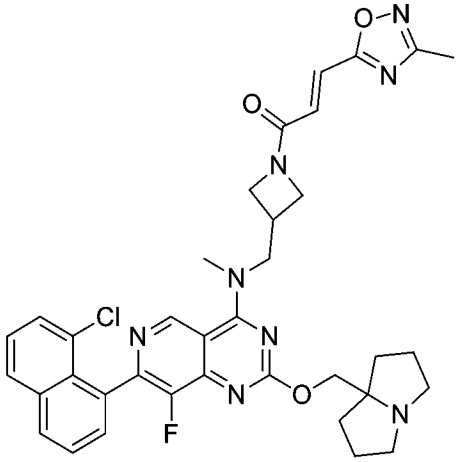


步驟 1：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

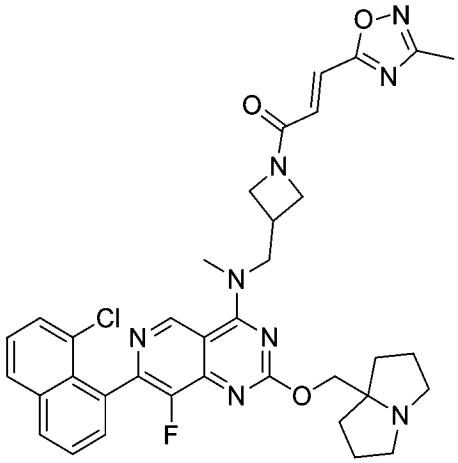
【1337】 以與**方法#4 步驟 11** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相 HPLC（管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(碳酸氫銨)-乙腈]；B%：60%-90%，8 分鐘)純化，得到呈白色固體狀之(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(17.87 mg，12.03%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.66 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.36 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 4.89 - 4.73 (m, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 4.07 - 3.85 (m, 4H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 3.71 - 3.59

(m, 2H), 3.55 - 3.42 (m, 2H), 3.23 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.11 - 3.05 (m, 1H), 2.98 - 2.95 (m, 3H), 2.91 (br d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 3H), 2.38 - 2.35 (m, 3H), 1.90 - 1.84 (m, 2H), 1.84 - 1.66 (m, 5H), 1.66 - 1.47 (m, 3H) LCMS Rt = 2.336 分鐘，m/z = 668.3 [M + H]+。

【1338】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.336 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 668.3



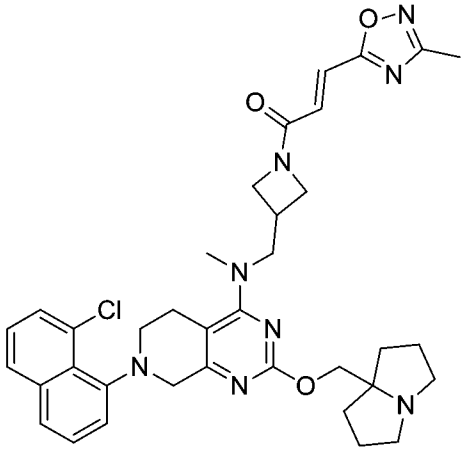
實例 180 (方法 2)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



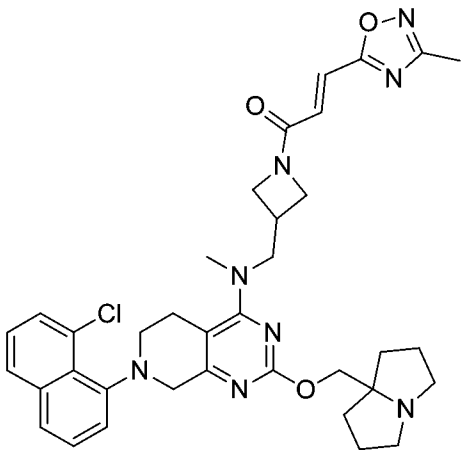
步驟 1：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【1339】 以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：C18-1 150*30mm*5um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：35%-65%，10 分鐘)純化反應混合物，得到呈淡黃色非晶形固體狀之(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(12.75 mg，11.22%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.23 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 0.9, 8.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.35 - 4.19 (m, 2H), 4.17 - 4.07 (m, 4H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.60 - 3.55 (m, 3H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 3.01 - 2.94 (m, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 2H), 2.40 - 2.34 (m, 3H), 1.97 - 1.96 (m, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 4H), 1.66 - 1.58 (m, 2H)。LCMS Rt = 2.541 分鐘，m/z = 682.3 $[M + H]^+$。

【1340】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.541 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 682.3。



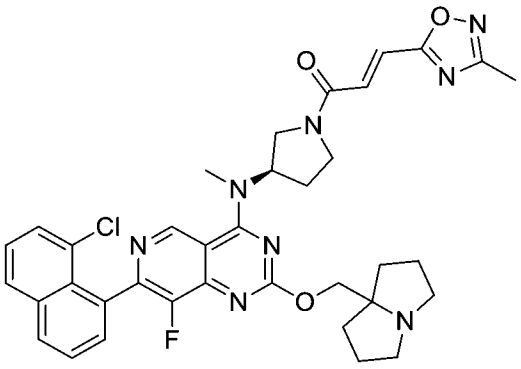
實例 181 (方法 4)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



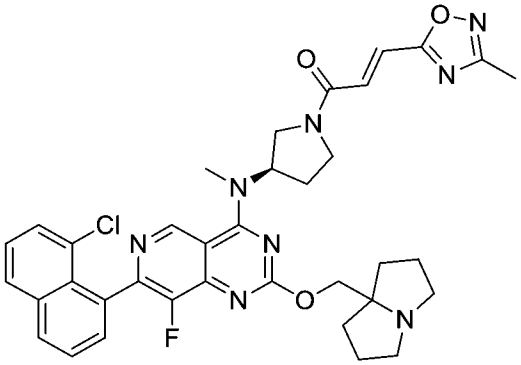
步驟 1：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【1341】 以與**方法#4 步驟 11** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相 HPLC（管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(碳酸氫銨]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化，得到呈黃色固體狀之(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(19.84 mg，21.32%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.26 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 4.38 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 4.17 - 3.95 (m, 3H), 3.88 (m, 2H), 3.85 - 3.55 (m, 3H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 3.27 - 3.16 (m, 1H), 3.16 - 3.01 (m, 5H), 2.96 - 2.88 (m, 2H), 2.68 - 2.50 (m, 3H), 2.41 - 2.32 (m, 3H), 1.91 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.67 (m, 4H), 1.61 - 1.51 (m, 2H) LCMS Rt = 2.945 分鐘，m/z = 668.3 [M + H]+。

【1342】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.945 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 668.3



實例 182 (方法 2)：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

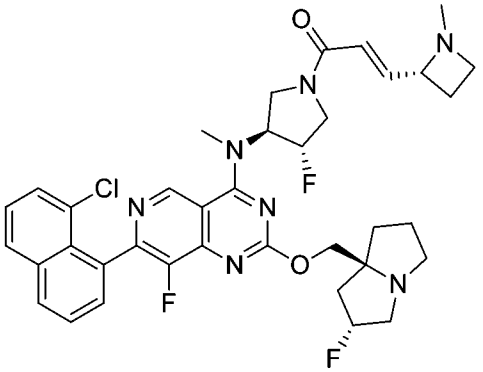


步驟 1：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

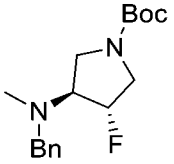
【1343】 以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化反應混合物，得到呈淡黃色非晶形固體狀之 (R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(27.19 mg，20.84%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.19 - 9.15 (m, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 5.47 - 5.28 (m, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 4.06 - 3.96 (m, 1H), 3.93 - 3.70 (m, 2H), 3.65 - 3.48 (m, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 3H),

3.02 - 2.91 (m, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 5H), 1.99 - 1.95 (m, 1H), 1.91 - 1.73 (m, 5H), 1.67 - 1.57 (m, 2H)。LCMS Rt = 2.177 分鐘，m/z = 682.3 $[M + H]^+$。

【1344】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.177 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 682.3。

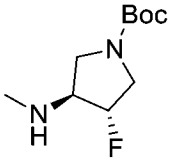


實例 183 (方法 11)：(E)-1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：(3S,4S)-3-(苯甲基(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

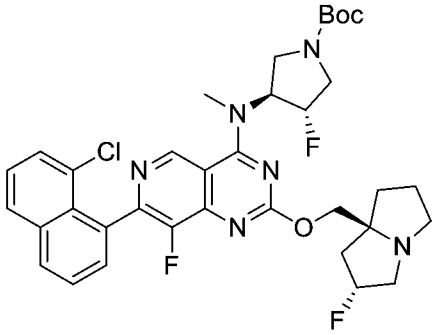
【1345】 以與**方法#6 步驟 1** 類似之方式來進行還原胺化，藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，20-50%乙酸乙酯/石油醚)純化粗殘餘物，得到呈黃色油狀之(3S,4S)-3-(苯甲基(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.01 g，66.56%)。LCMS Rt = 0.617 分鐘，m/z = 308.2 $[M + H]^+$。



步驟 2：(3S,4S)-3-氟-4-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

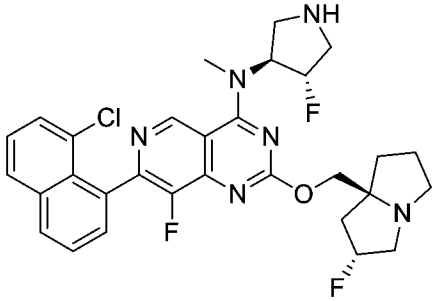
【1346】 以與**方法#6 步驟 6** 類似之方式來進行苯甲基之去保護。過濾混合物且在真空中濃縮濾液，得到呈黃色油狀之(3S,4S)-3-氟-4-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲

酸三級丁酯(6.3 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.525 分鐘，m/z = 218.1 $[M + H]^+$。



步驟 3：(3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

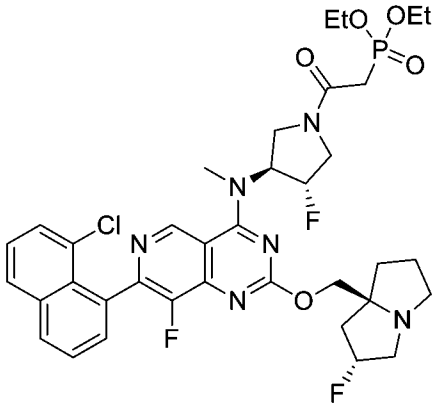
【1347】 以與**方法#1 步驟 8** 類似之方式來進行取代反應。藉由製備型 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 (250*70mm，15 um)；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：33%-63%，22 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(270 mg，77.70%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.770 分鐘，m/z = 682.3 $[M + H]^+$。



步驟 4：7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-((3S,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

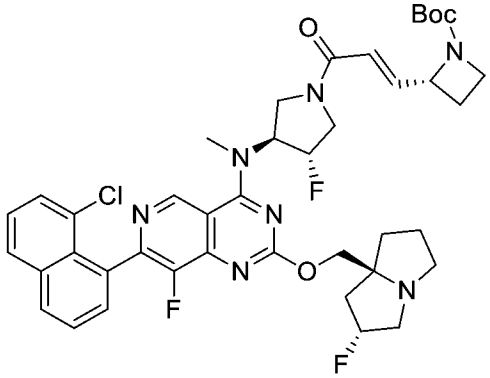
【1348】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-((3S,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(255 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)且未經任何進一步純化即用於下一步驟

中。LCMS Rt = 0.617 分鐘，m/z = 582.2 $[M + H]^+$。



步驟 5：(2-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基)膦酸二乙酯

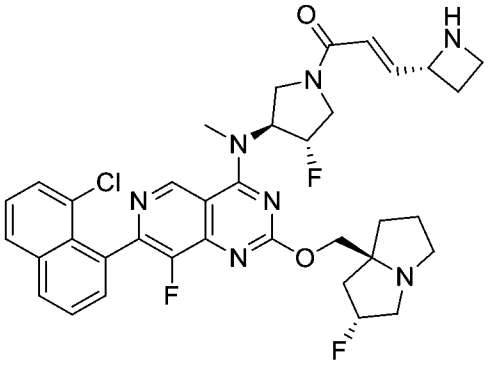
【1349】　以與**方法#8 步驟 3** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由製備型HPLC (管柱：C18-1 150*30mm*5um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：15%-60%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(2-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基)膦酸二乙酯(180 mg，54.07%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.696 分鐘，m/z = 760.3 $[M + H]^+$。



步驟 6：(R)-2-((E)-3-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

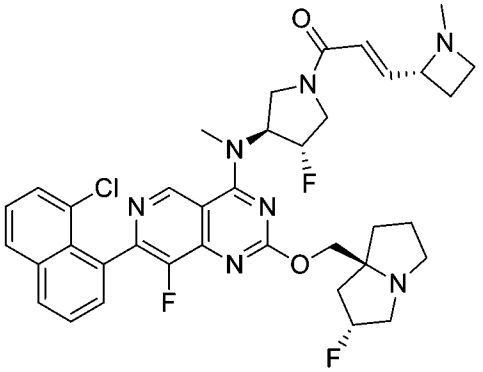
【1350】　以與**方法#8 步驟 4** 類似之方式來進行霍納爾-沃茲沃思-埃蒙斯反

應。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(R)-2-((E)-3-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(110 mg，粗物質)且未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.751 分鐘，m/z = 791.3 $[M + H]^+$。



步驟 7：(E)-3-((R)-氮雜環丁烷-2-基)-1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1351】　以與**方法#11 步驟 12** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(E)-3-((R)-氮雜環丁烷-2-基)-1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(100 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)且未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.625 分鐘，m/z = 691.3 $[M + H]^+$。



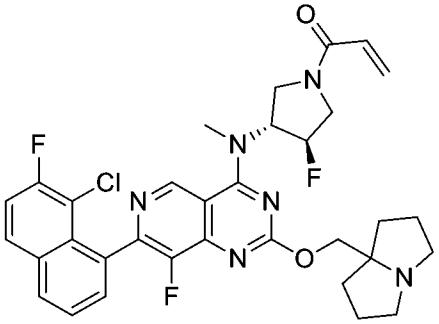
步驟 8：(E)-1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪

-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮

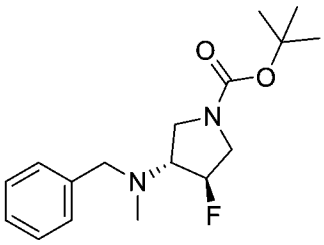
【1352】 以與**方法#11 步驟 13** 類似之方式來進行還原胺化。

【1353】 藉由製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(E)-1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮(7.82 mg，6.99%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.21 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 6.85 - 6.75 (m, 1H), 6.37 (br dd, J = 4.1, 15.0 Hz, 1H), 5.69 - 5.47 (m, 1H), 5.34 - 5.16 (m, 2H), 4.20 - 4.06 (m, 3H), 3.96 - 3.62 (m, 3H), 3.49 (br d, J = 5.4 Hz, 3H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 3.12 (br s, 2H), 3.05 (br s, 1H), 2.93 - 2.75 (m, 3H), 2.24 (br d, J = 9.3 Hz, 4H), 2.10 - 2.00 (m, 3H), 1.90 - 1.82 (m, 4H)。LCMS Rt = 2.823 分鐘，m/z = 705.3 $[M + H]^+$。

【1354】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.823 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 705.3。

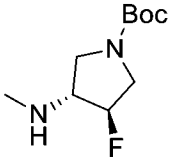


實例 184 (方法 1)：1-((3R,4R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



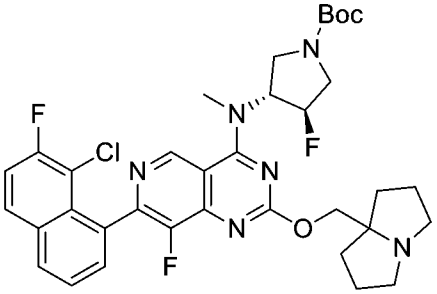
步驟 1：(3R,4R)-3-(苯甲基(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1355】 以與**方法#6 步驟 1** 類似之方式來進行還原胺化。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(3R,4R)-3-(苯甲基(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(15 g，99.34%)。LCMS Rt = 0.627 分鐘，m/z = 308.2 $[M + H]^+$。



步驟 2：(3R,4R)-3-氟-4-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

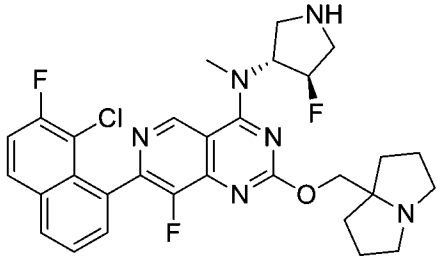
【1356】 以與**方法#6 步驟 6** 類似之方式來進行苯甲基之去保護。在真空中濃縮混合物，得到呈無色油狀之(3R,4R)-3-氟-4-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(12 g，粗物質)且未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.525 分鐘，m/z = 218.1 $[M + H]^+$。



步驟 3：(3R,4R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

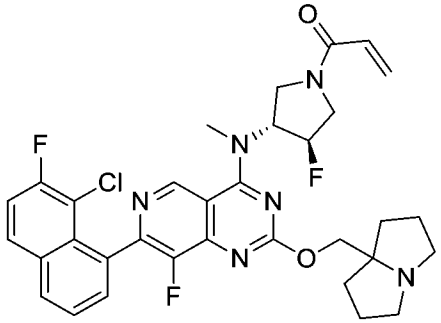
【1357】 以與**方法#1 步驟 8** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 250*50mm*10 um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：25%-55%，10 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(3R,4R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘

-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(90 mg，10.88%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.771 分鐘，m/z = 682.3 $[M + H]^+$。



步驟 4：7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-N-((3R,4R)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【1358】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行去 Boc 保護反應。將混合物在真空中濃縮至乾，得到呈黃色油狀之 7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-N-((3R,4R)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(80 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)且未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.764 分鐘，m/z = 582.2 $[M + H]^+$。

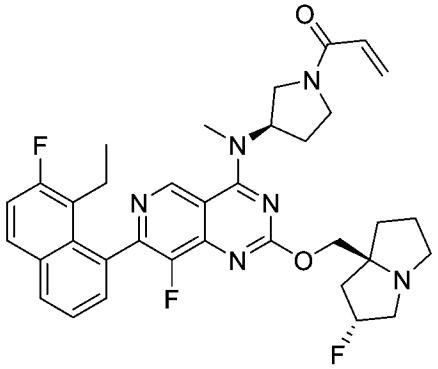


步驟 5：1-((3R,4R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

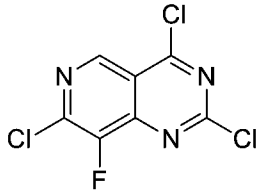
【1359】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um；移動相：[水(FA)-乙腈]；B%：10%-40%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色非晶形固體狀之 1-((3R,4R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶

并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(4.94 mg，5.75%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.32 (s，1H), 8.36 (s, 1H), 8.18 - 8.23 (m, 1H), 8.14 (dd, J = 9.1, 5.7 Hz, 1H), 7.71 - 7.78 (m, 2H), 7.59 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.66 (dt, J = 16.8 Hz, J = 10.0 Hz, 1H), 6.30 - 6.39 (m, 1H), 5.76 - 5.81 (m, 1H), 5.62 (dt, J = 6.9, 3.4 Hz, 1H), 5.26 - 5.45 (m, 1H), 4.42 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.31 - 4.40 (m, 1H), 4.13 - 4.23 (m, 1H), 3.78 - 4.04 (m, 2H), 3.58 (t, J = 5.3 Hz, 3H), 3.30 (br dd, J = 9.6, 6.7 Hz, 2H), 2.79 - 2.87 (m, 2H), 2.12 (br dd, J = 12.6, 6.1 Hz, 2H), 2.01 - 2.07 (m, 2H), 1.91 - 1.98 (m, 2H), 1.79 - 1.89 (m, 2H)。LCMS Rt = 2.722 分鐘，m/z = 636.2 $[M + H]^+$。

【1360】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.722 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 636.2。



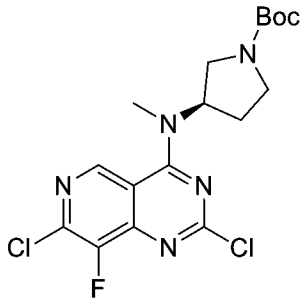
實例 185 (方法 1)：1-((R)-3-((7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶

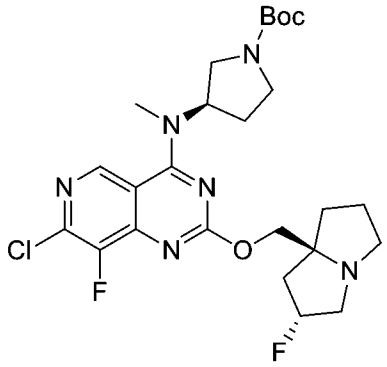
【1361】 在 0°C下於氮氣氛圍下向 7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二醇(100 g，464 mmol)及三氯磷酸鹽(500 mL)於無水甲苯(600 mL)中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(148 g，1.15 mol)。在 110°C下攪拌混合物 12 小時。用水(5 L)稀釋

混合物且用乙酸乙酯(3 x 2 L)萃取。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(117 g，粗物質)且未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.725 分鐘，m/z = 251.9 $[M + H]^+$。



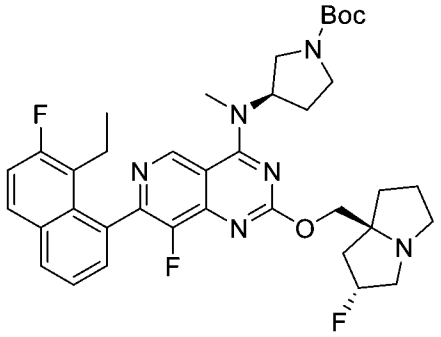
步驟 2：(R)-3-((2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1362】 在 0°C下於氮氣氛圍下向 2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(177 g，701 mmol)於四氫呋喃(2400 mL)及 N,N-二異丙基乙胺(119 g，927 mmol)中之溶液中添加(R)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(79 g，394 mmol)。在 0°C下攪拌混合物 0.5 小時。用水(5 L)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 2 L)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。用三級丁基甲基醚(400 mL)稀釋粗殘餘物且過濾所得沈澱物，得到呈淺黃色固體狀之(R)-3-((2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(120 g，62.18%)且未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.798 分鐘，m/z = 416.1 $[M + H]^+$。



步驟 3：(R)-3-((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

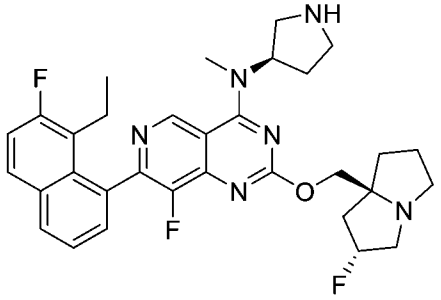
【1363】 向((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(38.24 g，240.22 mmol)及 4A MS (25 g)於二噁烷(1000 mL)中之溶液中添加(R)-3-((2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(50 g，120.11 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(46.57 g，360.34 mmol)且在 100°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 24 小時。過濾混合物且將濾餅用石油醚:乙酸乙酯之混合物(14 L，2.5:1)稀釋兩次。過濾所得沈澱物且在真空中濃縮至乾，得到呈白色固體狀之(R)-3-((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(160 g，粗物質)且未經任何進一步純化即用於下一步驟中：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.87 (s, 1H), 5.39 - 5.29 (m, 1H), 5.21 (br s, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 11.2, 8.0 Hz, 1H), 3.66 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.32-3.22 (m, 2H), 3.17 (br s, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 2.34 - 2.08 (m, 5H), 2.04 - 1.78 (m, 3 H), 1.49 (s, 9H)。LCMS Rt = 0.545 分鐘，m/z = 539.2 $[M + H]^+$。



步驟 4：(R)-3-((7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

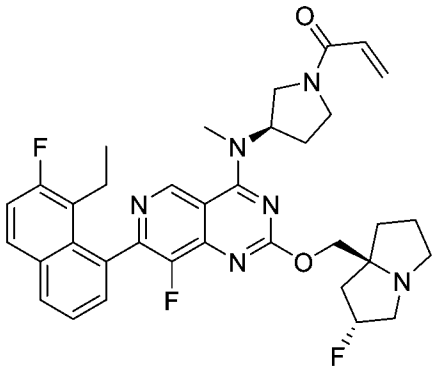
【1364】 將(R)-3-((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2 g，3.71 mmol)、2-(8-乙基-7-氟-1-萘基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(1.67 g，5.57 mmol)、磷酸鉀(2.36 g，11.13 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (583.88 mg，742.09 umol)於二噁烷(150 mL)及

水(50 mL)中之混合物脫氣且用氮氣吹掃 3 次，且在 60°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 12 小時。用水(30 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 90 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由逆相 HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 250*70mm#10um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：25%-55%，20 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之(R)-3-((7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1 g，34.08%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 1.596 分鐘，m/z = 677.3 $[M + H]^+$。



步驟 5：7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【1365】 在 25°C下將(R)-3-((7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(235 mg，297.17 umol，三氟乙酸鹽)於含 4M 鹽酸之乙酸乙酯(10 mL)中之溶液攪拌 0.5 小時。將反應混合物在真空中濃縮至乾，得到呈黃色固體狀之 7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(200 mg，粗物質，鹽酸鹽)且未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.537 分鐘，m/z = 577.3 $[M + H]^+$。

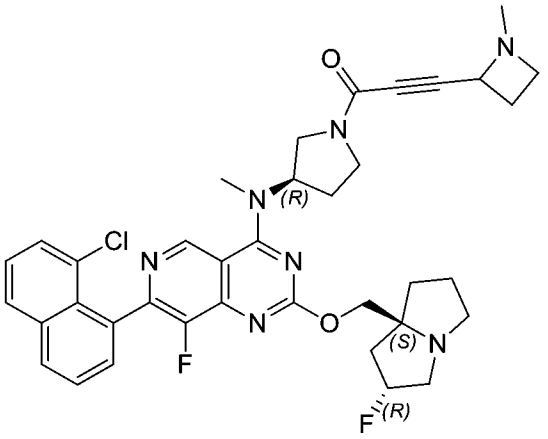


步驟 6：1-((R)-3-((7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

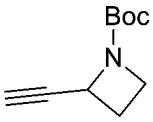
【1366】 在 0℃下向 7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(200 mg，326.20 umol，鹽酸鹽)及 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(210.79 mg，1.63 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加丙烯酸(47.01 mg，652.41 umol)及 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三膦烷-2,4,6-三氧化物(415.17 mg，652.41 umol，50%純度) (於乙酸乙酯中)。在 25℃下攪拌混合物 1 小時。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化，得到呈黃色非晶形固體狀之 1-((R)-3-((7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(83.75 mg，40.46%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.19 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 6.1, 9.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.38 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.66 - 6.52 (m, 1H), 6.24 (td, J = 2.5, 16.8 Hz, 1H), 5.67 (ddd, J = 2.2, 5.9, 10.3 Hz, 1H), 5.45 - 5.13 (m, 2H), 4.24 - 4.18 (m, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 1H), 4.10 - 3.77 (m, 2H), 3.66 (br d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.56 - 2.43 (m, 1H), 2.42 - 2.34 (m, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 2H), 2.20 - 2.16

(m, 1H), 2.10 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 3H), 0.80 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。LCMS Rt = 3.095 分鐘，m/z = 631.3 $[M + H]^+$。

【1367】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.095 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 631.3。

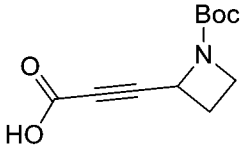


實例 186 (方法 7)：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-炔-1-酮



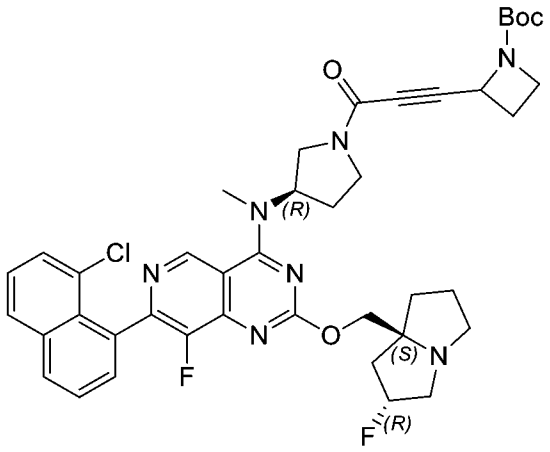
步驟 1：2-乙炔基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

【1368】 向 2-甲醯基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(400 mg，2.16 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加 1-重氮基-1-二甲氧基磷醯基-丙-2-酮(622.32 mg，3.24 mmol)及碳酸鉀(596.94 mg，4.32 mmol)且在 20°C下攪拌反應物 12 小時。在真空中濃縮反應混合物且藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，10-15%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之 2-乙炔基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(280 mg，71.54%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.76 - 4.67 (m, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 2.55 - 2.45 (m, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。



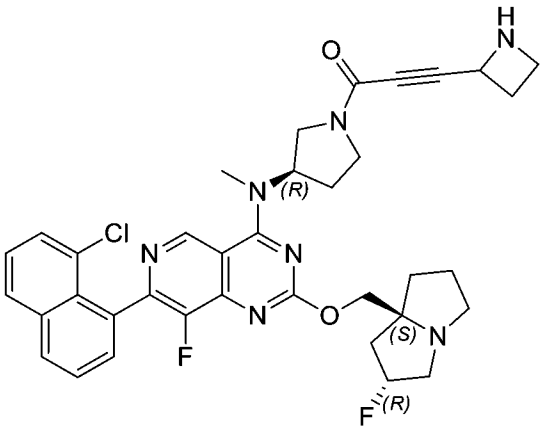
步驟 2：3-(1-(三級丁氧基羰基)氮雜環丁烷-2-基)丙炔酸

【1369】 在-70℃下向 2-乙炔基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(50 mg，275.89 umol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液中逐滴添加丁基鋰(2.5 M，143.46 uL)，攪拌 1 小時，隨後添加乾冰(12.14 mg，275.89 umol)。在 20℃下攪拌混合物 1 小時。用飽和氯化銨(1 mL)淬滅混合物且在真空中濃縮至乾。用甲醇濕磨粗物質並過濾，得到濾液。將濾液在真空中濃縮至乾，得到呈棕色油狀之 3-(1-(三級丁氧基羰基)氮雜環丁烷-2-基)丙炔酸(75 mg，粗物質)且未經任何進一步純化即用於下一步驟中。



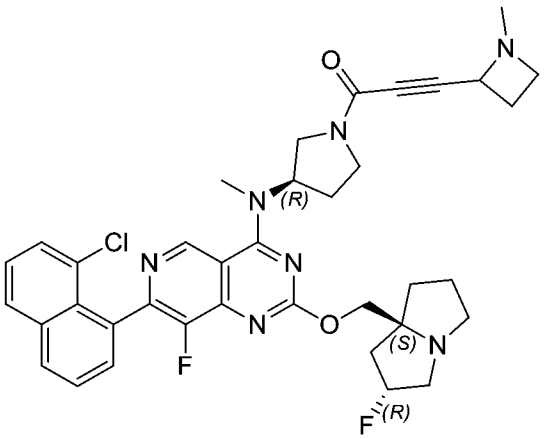
步驟 3：2-(3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-炔-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

【1370】 以與**方法#7 步驟 2** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。在真空中濃縮反應混合物且藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-10%甲醇/二氯甲烷)純化，得到呈黃色油狀之 2-(3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-炔-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(140 mg，95.96%)。LCMS Rt = 0.677 分鐘，m/z = 771.3 $[M + H]^+$。



步驟 4：3-(氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-炔-1-酮

【1371】 以與**方法#7 步驟 3** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。將混合物在真空中濃縮至乾，得到呈黃色固體狀之 3-(氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-炔-1-酮(100 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.531 分鐘，m/z = 671.3 $[M + H]^+$。

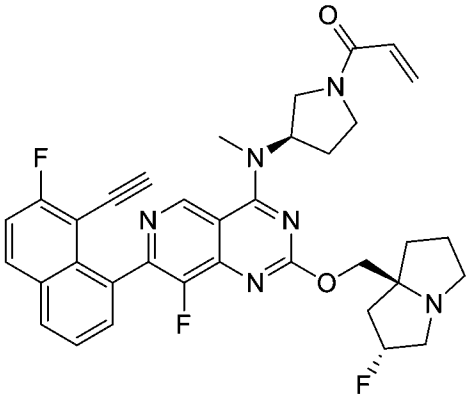


步驟 6：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-炔-1-酮

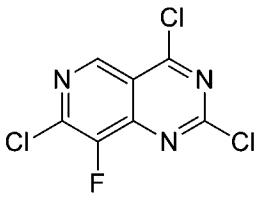
【1372】 以與**方法#7 步驟 4** 類似之方式來進行還原胺化。將混合物在真空中

濃縮至乾且藉由逆相 HPLC（管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：25%-65%，8 分鐘)純化，得到呈黃色非晶形固體狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-炔-1-酮(12.47 mg，12.22%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.21 - 9.14 (m, 1H), 8.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 5.43 - 5.15 (m, 2H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 4.02 - 3.62 (m, 4H), 3.51 - 3.40 (m, 4H), 3.27 (tdd, J = 3.9, 7.7, 11.2 Hz, 1H), 3.15 - 3.04 (m, 3H), 2.95 - 2.83 (m, 2H), 2.39 - 2.31 (m, 2H), 2.27 (d, J = 13.5 Hz, 3H), 2.22 - 2.17 (m, 2H), 2.10 (br d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.90 - 1.79 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.966 分鐘，m/z = 685.3 $[M + H]^+$。

【1373】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.966 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 685.3。

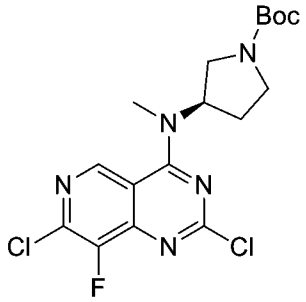


實例 187 (方法 1)：1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



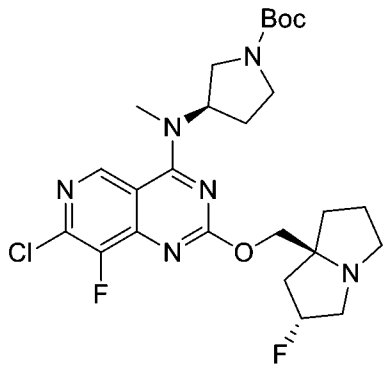
步驟 1：2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶

【1374】 在 0°C下於氮氣氛圍下向 7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二醇(100 g，464 mmol)及三氯磷酸鹽(500 mL)於無水甲苯(600 mL)中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(148 g，1.15 mol)。在 110°C下攪拌混合物 12 小時。用水(5 L)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 2 L)萃取。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(117 g，粗物質)且未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.725 分鐘，m/z = 251.9 $[M + H]^+$。



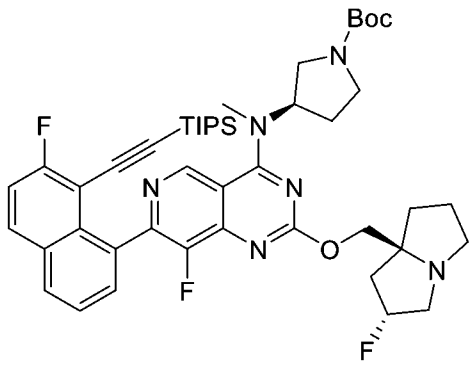
步驟 2：(R)-3-((2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1375】 在 0°C下於氮氣氛圍下向 2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(177 g，701 mmol)於四氫呋喃(2400 mL)及 N,N-二異丙基乙胺(119 g，927 mmol)中之溶液中添加(R)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(79 g，394 mmol)。在 0°C下攪拌混合物 0.5 小時。用水(5 L)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 2 L)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。用三級丁基甲基醚(400 mL)稀釋粗殘餘物且過濾所得沈澱物，得到呈淺黃色固體狀之(R)-3-((2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(120 g，62.18%)。LCMS Rt = 0.798 分鐘，m/z = 416.1 $[M + H]^+$。



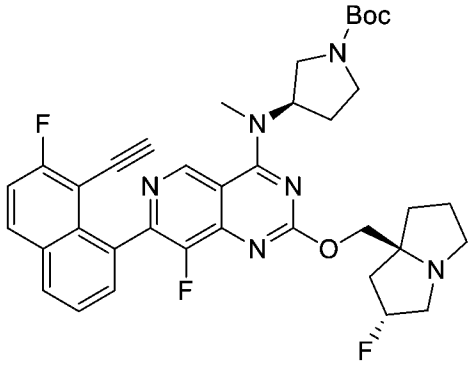
步驟 3：(R)-3-((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1376】 向((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(38.24 g，240.22 mmol)及 4A MS (25 g)於二噁烷(1000 mL)中之溶液中添加(R)-3-((2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(50 g，120.11 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(46.57 g，360.34 mmol)且在 100℃下於氮氣氛圍下攪拌混合物 24 小時。過濾混合物且將濾餅用石油醚:乙酸乙酯之混合物(14 L，2.5:1)稀釋兩次。過濾所得沈澱物且在真空中濃縮至乾，得到呈白色固體狀之(R)-3-((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(160 g，粗物質)且未經任何進一步純化即用於下一步驟中：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.87 (s, 1H), 5.39 - 5.29 (m, 1H), 5.21 (br s, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 11.2, 8.0 Hz, 1H), 3.66 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.32-3.22 (m, 2H), 3.17 (br s, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 2.34 - 2.08 (m, 5H), 2.04 - 1.78 (m, 3 H), 1.49 (s, 9H)。LCMS Rt = 0.545 分鐘，m/z = 539.2 $[M + H]^+$。



步驟 4：(R)-3-((8-氟-7-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

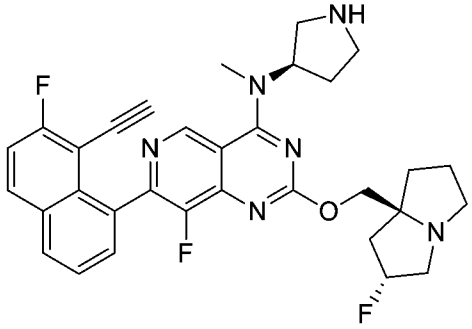
【1377】 向(R)-3-((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(21.34 g，39.59 mmol)於二噁烷(500 mL)及水(100 mL)中之溶液中添加[2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1-萘基]乙炔基-三異丙基-矽烷(18.81 g，41.57 mmol)、磷酸鉀(25.21 g，118.77 mmol)及[2-(2-胺基苯基)苯基]-氯-鈀;雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷(2.65 g，3.96 mmol)，將所得混合物加熱至 90°C且於氮氣氛圍下攪拌 12 小時。將混合物傾倒至水(200 mL)中且在減壓下濃縮以移除二噁烷，用水(500 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%四氫呋喃/石油醚)純化殘餘物。將產物溶解於乙酸乙酯(220 mL)中，繼而添加 2-矽基乙硫醇(10 g，108.42 mmol)，接著在 75°C下攪拌混合物 12 小時以移除殘餘 Pd。過濾反應混合物且將濾餅在真空中濃縮至乾，得到呈黃色固體狀之(R)-3-((8-氟-7-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(25 g，76.16%)。LCMS Rt = 0.872 分鐘，m/z = 829.4 $[M + H]^+$。



步驟 5：(R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪

-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

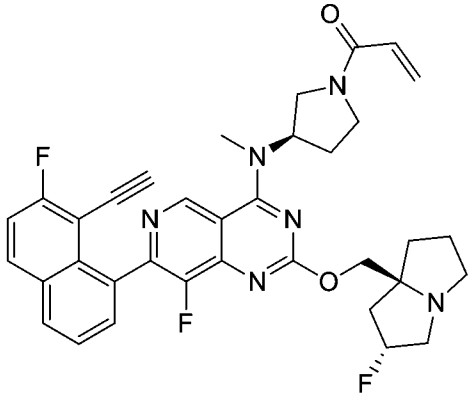
【1378】 向(R)-3-((8-氟-7-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(7 g，8.44 mmol)於乙腈(120 mL)中之溶液中添加氟化銫(7.70 g，50.66 mmol)，在25°C下攪拌混合物12小時。向反應混合物中添加水(200 ml)且在減壓下濃縮以移除乙腈，進一步用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。將殘餘物用石油醚:乙酸乙酯之混合物(180 mL，5:1)稀釋兩次。過濾所得沈澱物且在真空中濃縮至乾，得到呈黃色固體狀之(R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(4.5 g，79.23%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.12 (s, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.59 (br d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.41 - 5.33 (m, 1H), 5.22 (br s, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 4.25 - 4.20 (m, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.74 - 3.63 (m, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 5H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 3.21 - 3.16 (m, 1H), 3.03 - 2.95 (m, 1H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 2.29 (br s, 1H), 2.26 - 2.19 (m, 2H), 2.14 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.95 (dt, J = 5.0, 11.3 Hz, 4H), 1.50 (s, 9H)。LCMS Rt = 0.673 分鐘，m/z = 673.3 $[M + H]^+$。



步驟 6：7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【1379】 在25°C下將(R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟

六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(5 g，7.43 mmol)於鹽酸/二噁烷(4M，80 mL)中之混合物攪拌 1 小時。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之 7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(4.8 g，粗物質，2 鹽酸鹽)且未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.558 分鐘，m/z = 573.3 $[M + H]^+$。

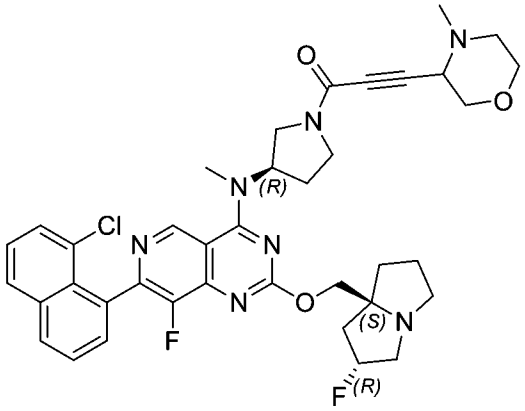


步驟 7：1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

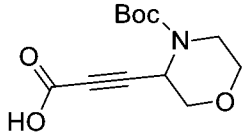
【1380】 在 0°C 下於氮氣氛圍下向 7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(50 g，77.45 mmol，雙鹽酸鹽)於四氫呋喃(1.5 L)及水(0.3 L)中之溶液中添加碳酸氫鈉(50.26 g，619.63 mmol)及丙-2-烯醯氯(14.02 g，154.91 mmol)。在 0°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 0.5 小時。用水(1.5 L)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 1 L)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。將殘餘物於乙酸乙酯:石油醚之混合物(1:1，1 L)中濕磨隔夜並過濾。乾燥濾餅且於乙酸乙酯:乙醇之混合物(8:1，600 mL)中濕磨，接著過濾。乾燥濾餅，接著在 60°C下溶解於乙酸乙酯:乙醇(5:1，500 mL)中，繼而添加石油醚(500 mL)以形成過飽和溶液並過濾。將濾液冷卻降溫且緩慢添加石油醚(500 mL)。過濾所得沈澱物，得到呈淺黃色固體狀之 1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六

氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(26 g，53.57%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.17 - 9.14 (m, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 2H), 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.45 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.59 (dt, J = 10.4, 16.0 Hz, 1H), 6.24 (td, J = 2.5, 16.8 Hz, 1H), 5.67 (ddd, J = 2.4, 5.2, 10.2 Hz, 1H), 5.42 - 5.30 (m, 1H), 5.19 (br s, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 1H), 4.09 - 3.79 (m, 2H), 3.74 - 3.45 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.43 - 2.25 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 3H), 1.91 - 1.78 (m, 3H)。LCMS Rt = 3.787 分鐘，m/z = 627.3 $[M + H]^+$。

【1381】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.787 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 627.3。



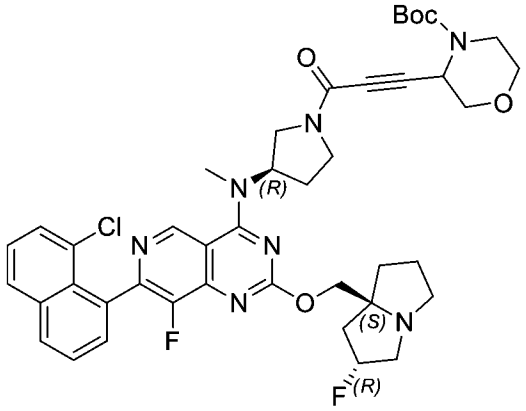
實例 188 (方法 7)：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(4-甲基嗎啉-3-基)丙-2-炔-1-酮



步驟 1：3-(4-(三級丁氧基羰基)嗎啉-3-基)丙炔酸

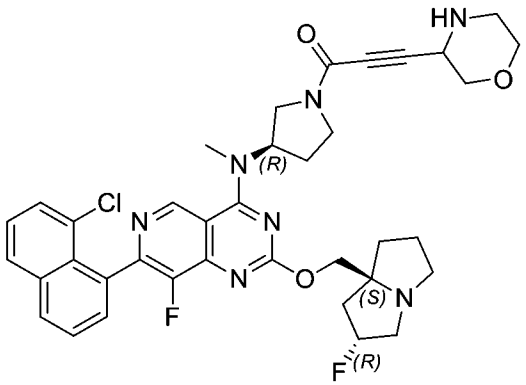
【1382】 以與**方法#7 步驟 1** 類似之方式來進行羰基化反應。將水層在真空中濃縮至乾，得到呈無色油狀之 3-(4-(三級丁氧基羰基)嗎啉-3-基)丙炔酸(90 mg，粗物質)且未經進一步純化即用於下一步驟中：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.99

- 4.64 (m, 1H), 4.00 - 3.79 (m, 2H), 3.74 - 3.51 (m, 2H), 3.30 - 3.15 (m, 2H), 1.50 - 1.31 (m, 9H)。



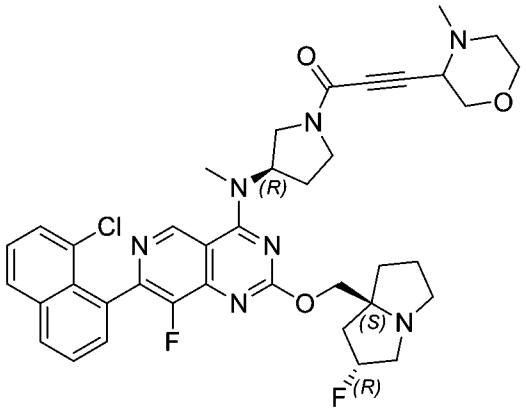
步驟 2：3-(3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-炔-1-基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯

【1383】　以與**方法#7 步驟 2** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。將反應混合物在真空中濃縮至乾，得到呈黃色油狀之 3-(3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-炔-1-基)嗎啉-4-甲酸三級丁酯(140 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.661 分鐘，m/z = 801.3 $[M + H]^+$。



步驟 4：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(嗎啉-3-基)丙-2-炔-1-酮

【1384】 以與**方法#7 步驟 3** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。將混合物在真空中濃縮至乾，得到呈黃色油狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(嗎啉-3-基)丙-2-炔-1-酮(100 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)且未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.547 分鐘，m/z = 701.3 $[M+H]^+$。

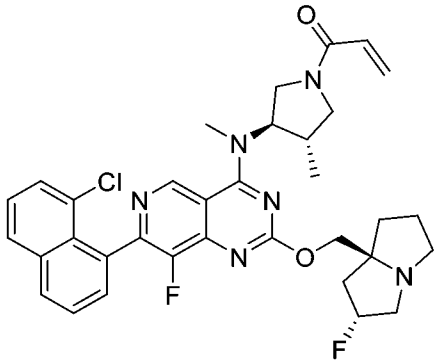


步驟 5：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(4-甲基嗎啉-3-基)丙-2-炔-1-酮

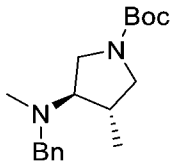
【1385】 以與**方法#7 步驟 4** 類似之方式來進行還原胺化。將混合物在真空中濃縮至乾且藉由逆相 HPLC（管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：25%-65%，8 分鐘)純化，得到呈淡黃色非晶形固體狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(4-甲基嗎啉-3-基)丙-2-炔-1-酮(19.50 mg，22.94%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.22 - 9.14 (m, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 5.42 - 5.17 (m, 2H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 4.02 - 3.86 (m, 1H), 3.77 - 3.60 (m, 5H), 3.50 - 3.39 (m, 5H), 3.17 - 3.03 (m, 3H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.68 - 2.56 (m, 1H), 2.37 - 2.30 (m, 5H), 2.13 - 1.96 (m, 4H),

1.92 - 1.75 (m, 4H)。LCMS Rt = 2.916 分鐘，m/z = 715.3 $[M + H]^+$。

【1386】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.916 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 715.3。

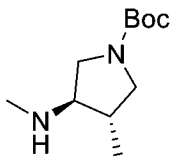


實例 189 (方法 1) :1-((3R,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-甲基吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



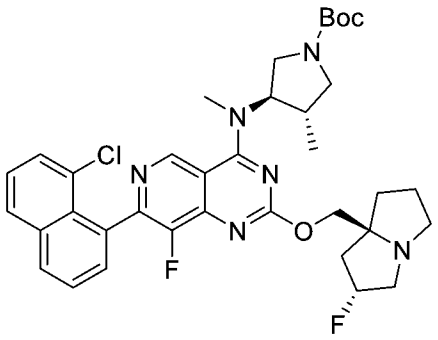
步驟 1：(3R,4S)-3-(苯甲基(甲基)胺基)-4-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1387】 以與**方法#6 步驟 1** 類似之方式來進行還原胺化。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-10%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(3R,4S)-3-(苯甲基(甲基)胺基)-4-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.9 g，86.21%)。LCMS Rt = 0.613 分鐘，m/z = 304.2 $[M + H]^+$。



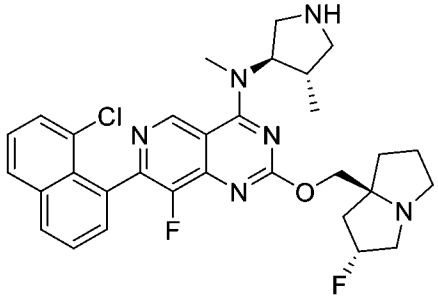
步驟 2：(3S,4R)-3-甲基-4-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1388】 以與**方法#6 步驟 6** 類似之方式來進行苯甲基之去保護。過濾混合物且在真空中濃縮，得到呈無色油狀之(3S,4R)-3-甲基-4-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.1 g，粗物質)且未經任何進一步純化即用於下一步驟中。



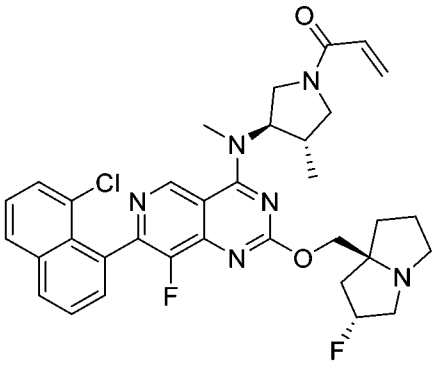
步驟 3：(3R,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1389】 以與**方法#1 步驟 8** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 250*50mm*10 um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：30%-70%，10 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(3R,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(140 mg，22.12%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.782 分鐘，m/z = 678.3 $[M + H]^+$。



步驟 4：7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-((3R,4S)-4-甲基吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

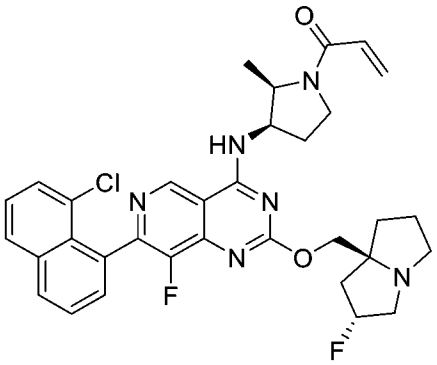
【1390】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行去 Boc 保護反應。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-((3R,4S)-4-甲基吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(90 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)且未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.632 分鐘，m/z = 578.2 $[M + H]^+$。



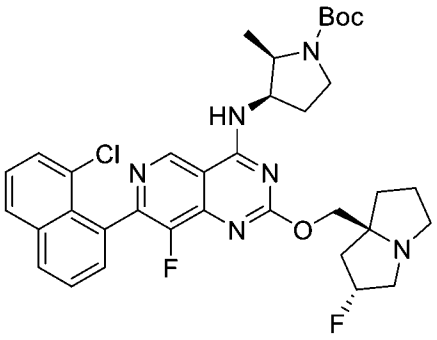
步驟 5：1-((3R,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-甲基吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1391】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：40%-60%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之1-((3R,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-甲基吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(35.99 mg，43.78%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.28 - 9.25 (m, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 2H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 6.60 (td, J = 10.7, 16.8 Hz, 1H), 6.32 - 6.20 (m, 1H), 5.75 - 5.65 (m, 1H), 5.36 - 5.18 (m, 1H), 5.06 - 4.92 (m, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 4.19 - 4.14 (m, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.70 - 3.51 (m, 1H), 3.48 - 3.43 (m, 3H), 3.28 (dt, J = 1.7, 10.0 Hz, 1H), 3.17 (br d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.81 - 2.63 (m, 1H), 2.20 - 2.15 (m, 1H), 2.16 (br s, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 2H), 1.93 - 1.80 (m, 3H), 1.18 - 1.09 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.206 分鐘，m/z = 632.3 $[M + H]^+$。

【1392】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間2.206 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 632.3。

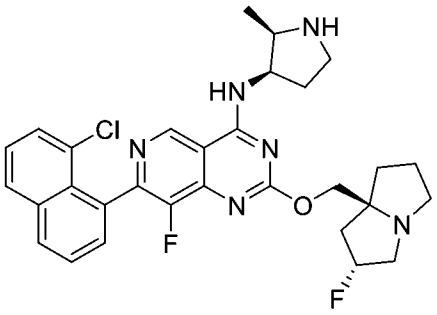


實例 190 (方法 1) :1-((2R,3R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



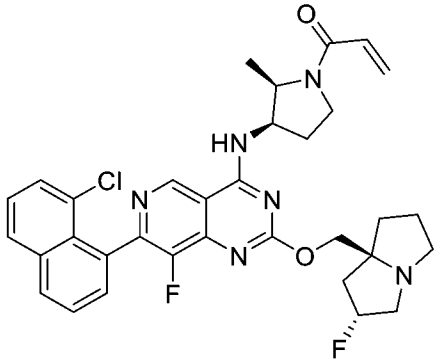
步驟 1：(2R,3R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1393】 以與**方法#1 步驟 8** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex C18 80*30mm*3um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：25%-55%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(2R,3R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(80 mg，30.15%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.763 分鐘，m/z = 664.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-((2R,3R)-2-甲基吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【1394】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行去 Boc 保護反應。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之 7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-((2R,3R)-2-甲基吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(50 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.618 分鐘，m/z = 564.2 $[M + H]^+$。

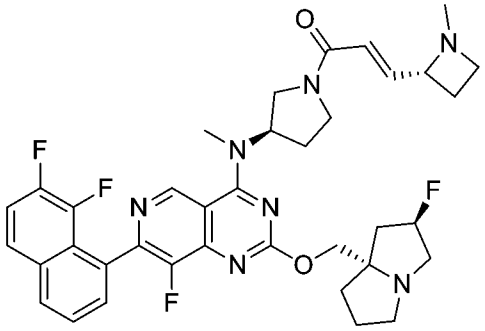


步驟 3：1-((2R,3R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

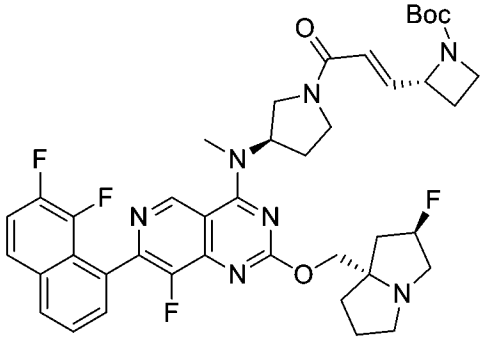
【1395】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC（管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：40%-70%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 1-((2R,3R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(5.02 mg，9.05%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.08 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.54 (br d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 1H), 6.59 - 6.47 (m, 1H), 6.20 (br dd, J = 7.3, 16.6 Hz, 1H), 5.64 - 5.57 (m, 1H), 5.29 - 5.09 (m, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 1H),

4.10 - 4.01 (m, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.08 (br d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 2H), 2.07 - 1.96 (m, 3H), 1.85 - 1.75 (m, 3H), 1.07 - 0.98 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.945 分鐘，m/z = 618.2 $[M + H]^+$。

【1396】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.945 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 618.2。



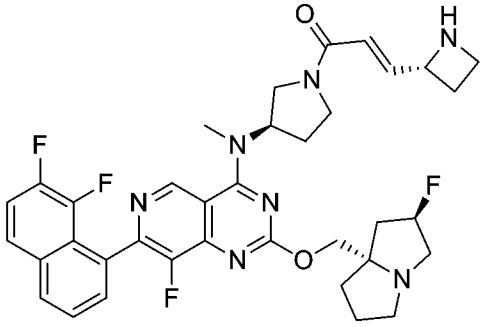
實例 191 (方法 11)：(E)-1-((R)-3-((7-(7, 8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：(R)-2-((E)-3-((R)-3-((7-(7, 8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

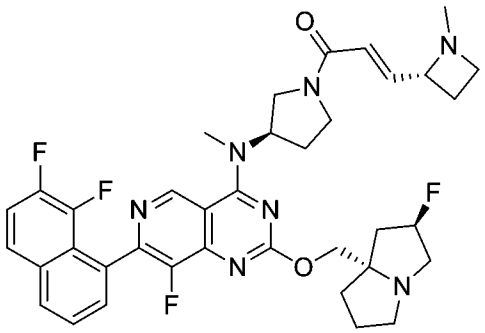
【1397】 以與**方法#11 步驟 11** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-10%甲醇/二氯甲烷)純化所得殘餘物，得到呈黃色膠狀之(R)-2-((E)-3-((R)-3-((7-(7, 8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基

丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(530 mg，58.12%)。LCMS Rt = 0.691 分鐘，m/z = 775.4 $[M + H]^+$。



步驟 2：(E)-3-((R)-氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((7-(7, 8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1398】 以與**方法#11 步驟 12** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(E)-3-((R)-氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((7-(7, 8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(530 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)且未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.515 分鐘，m/z = 675.3 $[M + H]^+$。

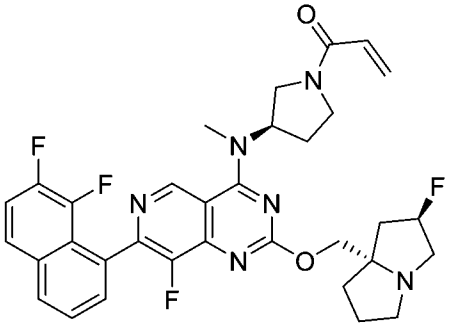


步驟 3：(E)-1-((R)-3-((7-(7, 8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮

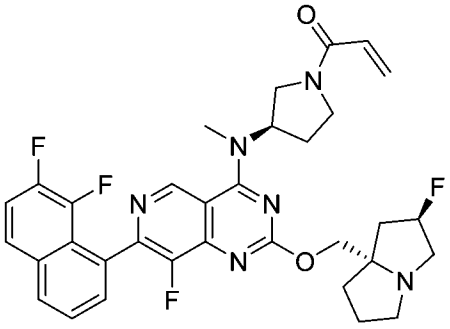
【1399】 以與**方法#11 步驟 13** 類似之方式來進行還原胺化。藉由製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水

(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(7, 8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮(101.33 mg，21.89%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.17 (s, 1H), 7.97 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 1.9, 4.5, 6.7 Hz, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.06 - 6.93 (m, 1H), 6.37 (br dd, J = 12.4, 14.6 Hz, 1H), 5.53 - 5.40 (m, 1H), 5.38 - 5.19 (m, 1H), 4.34 - 3.95 (m, 4H), 3.74 - 3.56 (m, 3H), 3.49 - 3.39 (m, 4H), 3.36 - 3.17 (m, 3H), 3.07 - 2.83 (m, 2H), 2.54 - 2.41 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 5H), 2.26 - 2.14 (m, 3H), 2.05 - 1.90 (m, 4H)。LCMS Rt = 2.705 分鐘，m/z = 689.3 $[M + H]^+$。

【1400】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.705 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 689.3。



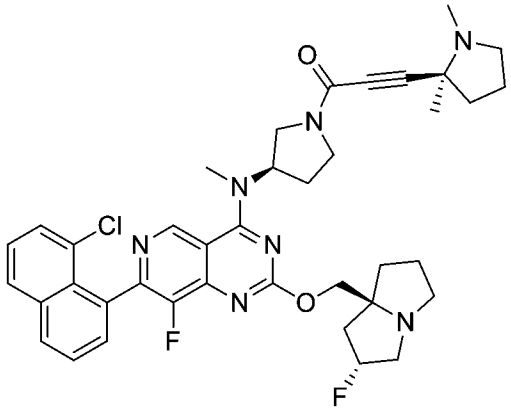
實例 192 (方法 1) :1-((R)-3-((7-(7, 8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



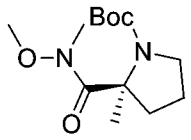
步驟 1：1-((R)-3-((7-(7, 8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1401】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色非晶形固體狀之 1-((R)-3-((7-(7, 8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (158.81 mg，15.36%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.21 - 9.13 (m, 1H), 7.97 (br dd, J = 1.3, 7.8 Hz, 1H), 7.72 (br d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 6.55 - 6.41 (m, 2H), 5.81 - 5.69 (m, 1H), 5.50 - 5.19 (m, 2H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.24 - 3.87 (m, 3H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 3.46 (dd, J = 3.6, 7.8 Hz, 3H), 3.33 - 3.22 (m, 2H), 3.18 (br s, 1H), 2.99 (br dd, J = 5.4, 8.9 Hz, 1H), 2.28 (br d, J = 6.4 Hz, 5H), 1.99 - 1.86 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.926 分鐘，m/z = 620.3 $[M + H]^+$。

【1402】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.926 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 620.3。

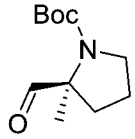


實例 193 (方法 7)：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((S)-1,2-二甲基吡咯啶-2-基)丙-2-炔-1-酮



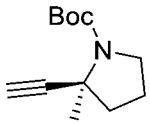
步驟 1：(S)-2-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1403】　向(2S)-1-三級丁氧基羰基-2-甲基-吡咯啶-2-甲酸(8 g，34.89 mmol)於 N,N-二甲基甲醯(100 mL)中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(13.53 g，104.68 mmol)、2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎓六氟磷酸鹽(19.90 g，52.34 mmol)及 N-甲氧基甲胺鹽酸鹽(6.81 g，69.79 mmol)。在 50°C下攪拌混合物 12 小時。用水(100 mL)稀釋殘餘物且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-30%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(S)-2-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(7.6 g，79.98%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.56 - 3.52 (m, 3H), 3.34 - 3.23 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.35 (br d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 2H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.38 - 1.33 (m, 9H)。LCMS Rt = 0.712 分鐘，m/z = 272.2 $[M + H]^+$。



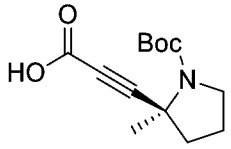
步驟 2：(S)-2-甲醯基-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1404】　向(S)-2-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3 g，11.02 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液中添加含二異丁基鋁烷之四氫呋喃(1 M，22.03 mL)，在-78°C下攪拌混合物 1 小時。在 0°C下用飽和氯化銨(30 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之(S)-2-甲醯基-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2 g，粗物質)且未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.756 分鐘，m/z = 213.1 $[M + H]^+$。



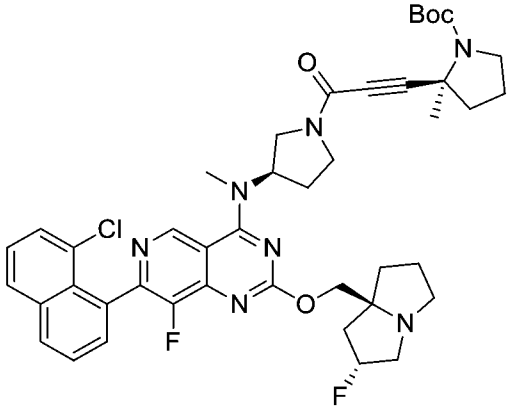
步驟 3：(S)-2-乙炔基-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1405】　在 0℃下向(S)-2-甲醯基-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2 g，9.38 mmol)於甲醇(2 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(2.59 g，18.76 mmol)及 1-重氮基-1-二甲氧基磷醯基-丙-2-酮(2.16 g，11.25 mmol)。在 25℃下攪拌混合物 12 小時。用水(2 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-10%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色油狀之(S)-2-乙炔基-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.1 g，56.05%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.55 - 3.41 (m, 1H), 3.37 - 3.25 (m, 1H), 2.21 (br s, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.54 (br s, 3H), 1.42 (s, 9H)。LCMS Rt = 0.805 分鐘，m/z = 209.1 $[M+H]^+$。



步驟 4：(S)-3-(1-(三級丁氧基羰基)-2-甲基吡咯啶-2-基)丙炔酸

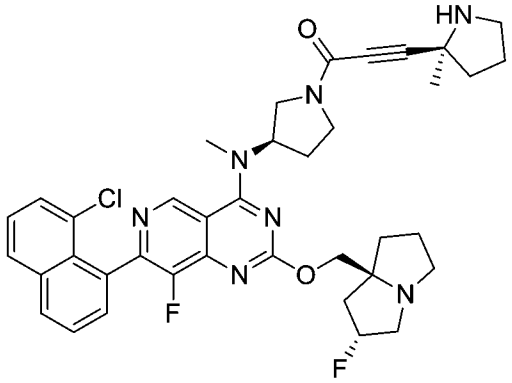
【1406】　以與**方法#7 步驟 1** 類似之方式來進行羰基化反應。在真空中濃縮混合物，得到呈黃色油狀之(S)-3-(1-(三級丁氧基羰基)-2-甲基吡咯啶-2-基)丙炔酸(300 mg，粗物質)且未經任何進一步純化即用於下一步驟中。



步驟 5：(S)-2-(3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪

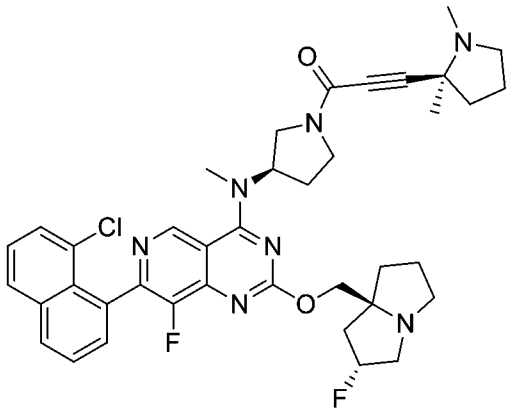
-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-炔-1-基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1407】 以與**方法#7 步驟 2**類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：25%-55%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(S)-2-(3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-炔-1-基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(20 mg，6.18%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 1.690 分鐘，m/z =799.3 $[M + H]^+$。



步驟 6：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((S)-2-甲基吡咯啶-2-基)丙-2-炔-1-酮

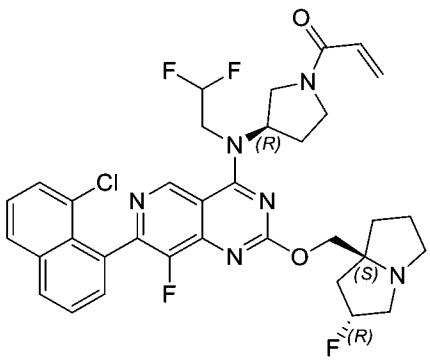
【1408】 以與**方法#7 步驟 3**類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((S)-2-甲基吡咯啶-2-基)丙-2-炔-1-酮(20 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)且未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.634 分鐘，m/z = 699.3 $[M + H]^+$。



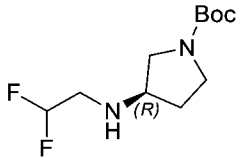
步驟 7：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((S)-1,2-二甲基吡咯啶-2-基)丙-2-炔-1-酮

【1409】 以與**方法#7 步驟 4** 類似之方式來進行還原胺化。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((S)-1,2-二甲基吡咯啶-2-基)丙-2-炔-1-酮(2.7 mg，15.36%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.27 - 9.17 (m, 1H), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 5.46 - 5.20 (m, 2H), 4.27 - 4.10 (m, 3H), 4.01 - 3.87 (m, 1H), 3.83 - 3.65 (m, 2H), 3.50 - 3.38 (m, 4H), 3.18 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.11 (s, 1H), 3.06 - 2.89 (m, 2H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 3H), 2.32 (s, 2H), 2.28 (s, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 3H), 1.86 - 1.69 (m, 4H), 1.40 (d, J = 11.1 Hz, 3H)。LCMS Rt = 3.074 分鐘，m/z = 713.3 $[M + H]^+$。

【1410】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.074 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 713.3。

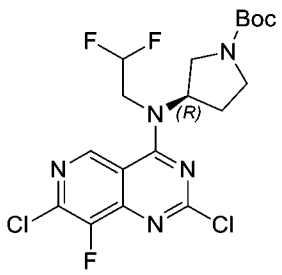


實例 194 (方法 2)：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(2,2-二氟乙基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



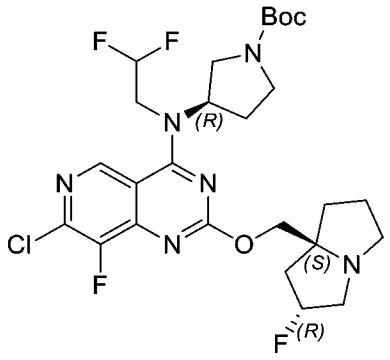
步驟 1：(3R)-3-(2,2-二氟乙基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1411】 向(3R)-3-胺基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1 g，5.37 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(902.10 mg，6.98 mmol)及三氟甲烷磺酸 2,2-二氟乙酯(1.15 g，5.37 mmol)，在 20°C下攪拌混合物 12 小時。用水(10 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，70-100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色油狀之(3R)-3-(2,2-二氟乙基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.2 g，80.37%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 5.77 (tt, *J* = 4.3, 56.4 Hz, 1H), 3.54 - 3.35 (m, 2H), 3.30 (br d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.11 - 2.97 (m, 1H), 2.91 (dt, *J* = 4.1, 15.0 Hz, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.65 (br d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H)。LCMS Rt = 0.575 分鐘，m/z = 250.2 $[M + H]^+$。



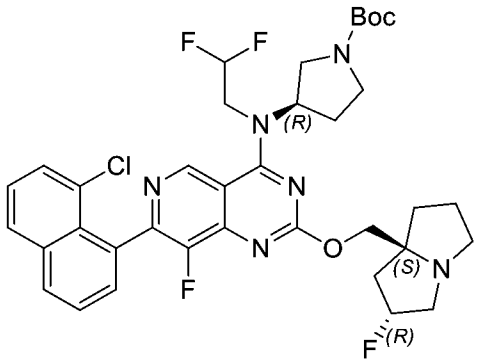
步驟 2：(3R)-3-[(2,7-二氯-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-(2,2-二氟乙基)胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1412】　以與**方法#2 步驟 3** 類似之方式來進行取代反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-50%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(3R)-3-[(2,7-二氯-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-(2,2-二氟乙基)胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.5 g，54.76%)。LCMS Rt = 0.819 分鐘，m/z = 465.1 $[M + H]^+$。



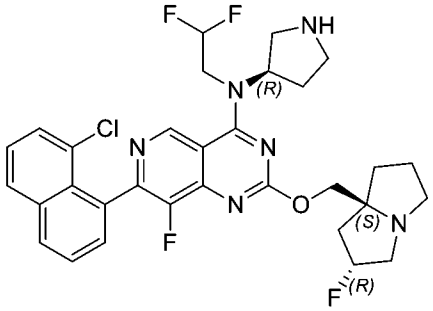
步驟 3：(R)-3-((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(2,2-二氟乙基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1413】　以與**方法#2 步驟 4** 類似之方式來進行取代反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-80%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(R)-3-((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(2,2-二氟乙基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.5 g，58.26%)。LCMS Rt = 0.764 分鐘，m/z = 588.2 $[M + H]^+$。



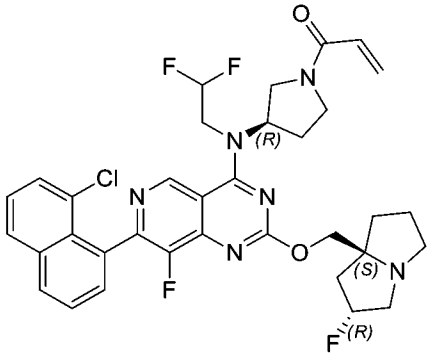
步驟 4：(R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(2,2-二氟乙基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1414】　以與**方法#2 步驟 5** 類似之方式來進行鈴木反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，50-100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之(R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(2,2-二氟乙基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(270 mg，27.42%)。LCMS Rt = 0.717 分鐘，m/z = 714.3 $[M + H]^+$。



步驟 5：7-(8-氯萘-1-基)-N-(2,2-二氟乙基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

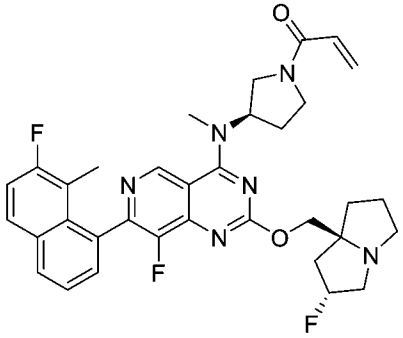
【1415】　以與**方法#2 步驟 6** 類似之方式來進行 Boc 反應之去保護。將殘餘物在真空中濃縮至乾，得到呈棕色油狀之 7-(8-氯萘-1-基)-N-(2,2-二氟乙基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(100 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)且未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.536 分鐘，m/z = 614.2 $[M + H]^+$。



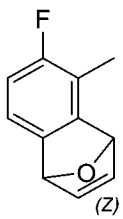
步驟 6：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(2,2-二氟乙基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1416】 以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈黃色油狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(2,2-二氟乙基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(7.13 mg，7.62%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.16 - 9.06 (m, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 6.62 - 6.48 (m, 1H), 6.40 - 6.05 (m, 2H), 5.70 - 5.61 (m, 1H), 5.36 - 5.06 (m, 2H), 4.26 - 4.10 (m, 4H), 4.07 - 3.67 (m, 3H), 3.64 - 3.52 (m, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.18 (br d, J = 4.1 Hz, 2H), 2.12 - 2.00 (m, 3H), 1.91 - 1.81 (m, 3H)。LCMS Rt = 3.115 分鐘，m/z = 668.2 $[M + H]^+$。

【1417】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.115 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 668.2。

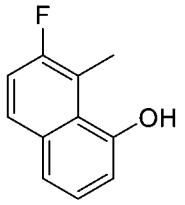


實例 195 (方法 10-主方法) :1-((R)-3-((8-氟-7-(7-氟-8-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



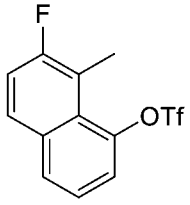
步驟 1：4-氟-3-甲基-11-氧雜三環[6.2.1.02,7]十一碳-2,4,6,9-四烯

【1418】 將 1-溴-2,4-二氟-3-甲基-苯(20 g，96.61 mmol)、呋喃(13.15 g，193.22 mmol)於甲苯(300 mL)中之混合物脫氣且用氮氣吹掃 3 次，隨後在-20℃下添加正丁基鋰(2.5 M，46.37 mL)，在 20℃下於氮氣氛圍下攪拌混合物 12 小時。用飽和氯化銨(900 mL)淬滅反應混合物且用二氯甲烷(3 x 500 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-10%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-氟-3-甲基-11-氧雜三環[6.2.1.02,7]十一碳-2,4,6,9-四烯(30 g，58.75%)。LCMS Rt = 0.676 分鐘，m/z = 176.1 $[M + H]^+$。



步驟 2：7-氟-8-甲基-萘-1-醇

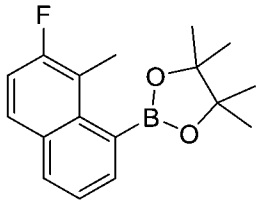
【1419】 向 4-氟-3-甲基-11-氧雜三環[6.2.1.02,7]十一碳-2,4,6,9-四烯(30 g，170.27 mmol)於乙醇(300 mL)中之溶液中添加氯化氫(12 M，170.27 mL)。在 80℃下攪拌混合物 2 小時。在真空中濃縮反應混合物。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-10%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈紅色固體狀之 7-氟-8-甲基-萘-1-醇(16.2 g，54.00%)。LCMS Rt = 0.732 分鐘，m/z = 176.1 $[M + H]^+$。



步驟 3：三氟甲烷磺酸(7-氟-8-甲基-1-萘基)酯

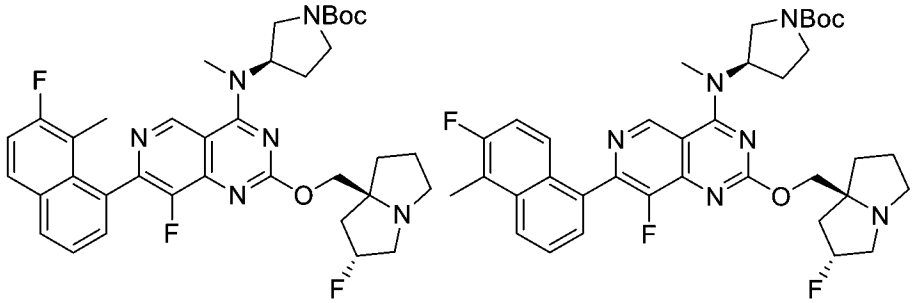
【1420】 向 7-氟-8-甲基-萘-1-醇(5 g，28.38 mmol)於 DCM (50 mL)中之混合物中添加 N,N-二異丙基乙胺(22.01 g，170.27 mmol)及三氟甲烷磺酸酐(10.41 g，36.89 mmol)，在 0℃下於 N_2 氛圍下攪拌混合物 0.5 小時。用飽和碳酸氫鈉(50 mL)淬滅反應混合物且用二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-10%乙酸乙酯/石油醚)純化殘

餘物，得到呈黃色油狀之三氟甲烷磺酸(7-氟-8-甲基-1-萘基)酯(8 g，91.45%)。LCMS Rt = 0.951 分鐘，m/z = 308.0 $[M + H]^+$。



步驟 4：2-(7-氟-8-甲基-1-萘基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷

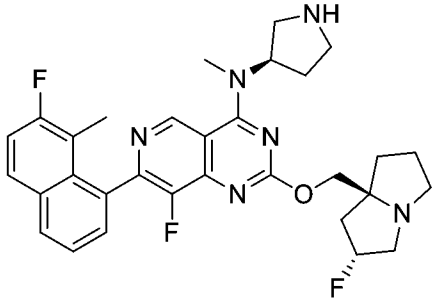
【1421】 將三氟甲烷磺酸(7-氟-8-甲基-1-萘基)酯(25 g，81.10 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(41.19 g，162.21 mmol)、乙酸鉀(39.80 g，405.52 mmol)及[1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (5.93 g，8.11 mmol)於二噁烷(400 mL)中之混合物脫氣且用氮氣吹掃 3 次，且在 80°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 12 小時。用水(500 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 500 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-10%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 2-(7-氟-8-甲基-1-萘基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(23 g，99.11%)。LCMS Rt = 0.962 分鐘，m/z = 286.2 $[M + H]^+$。



步驟 5：(R)-3-((8-氟-7-(7-氟-8-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯及(R)-3-((8-氟-7-(6-氟-5-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

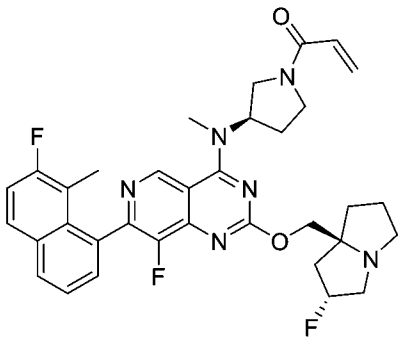
【1422】 將(3R)-3-[[7-氯-8-氟-2-[[(2R, 8S)-2-氟-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯嗪-8-基]

甲氧基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-甲基-胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.5 g，2.78 mmol)、2-(7-氟-8-甲基-1-萘基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(2.39 g，8.35 mmol)、磷酸鉀(1.77 g，8.35 mmol)及[2-(2-胺基苯基)苯基]-氯-鈀;雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷(372.14 mg，556.57 umol)於二噁烷(30 mL)及水(10 mL)中之混合物脫氣且用氮氣吹掃 3 次，且在 100℃下於氮氣氛圍下攪拌混合物 12 小時。用水(10 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之(R)-3-((8-氟-7-(7-氟-8-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯及(R)-3-((8-氟-7-(6-氟-5-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.8 g，97.60%)。LCMS Rt = 0.790 分鐘，m/z = 662.3 $[M + H]^+$。



步驟 6：8-氟-7-(7-氟-8-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

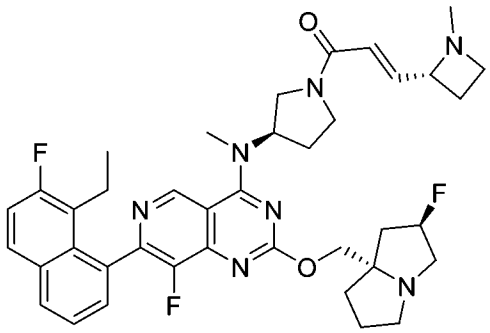
【1423】　以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀之 8-氟-7-(7-氟-8-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(306 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其按原樣用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.510 分鐘，m/z = 562.3 $[M + H]^+$。



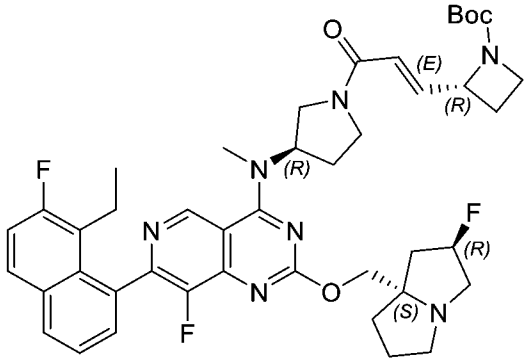
步驟 7：1-((R)-3-((8-氟-7-(7-氟-8-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1424】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相 HPLC (中性條件，管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化，得到呈黃色固體狀之 1-((R)-3-((8-氟-7-(7-氟-8-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(58.14 mg，20.09%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.18 (s, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 1H), 7.81 (br t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 6.58 - 6.42 (m, 2H), 5.83 - 5.70 (m, 1H), 5.45 (quin, J = 7.8 Hz, 1H), 5.39 - 5.19 (m, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 4.19 - 3.87 (m, 2H), 3.77 - 3.66 (m, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 3H), 3.33 - 3.15 (m, 3H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.56 - 2.33 (m, 2H), 2.33 - 2.24 (m, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 1.96 (br s, 2H), 1.90 - 1.64 (m, 3H)。LCMS Rt = 3.028 分鐘，m/z = 616.3 $[M + H]^+$。

【1425】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.028 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 616.3。

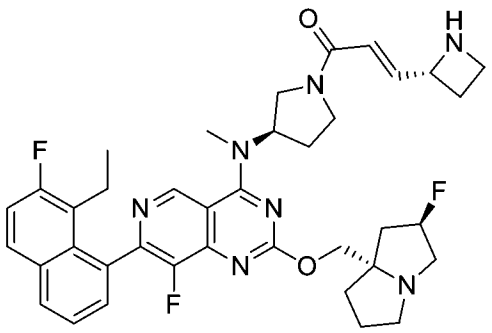


實例 196 (方法 11)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮



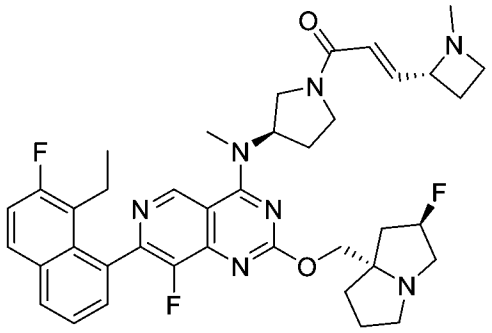
步驟 1：(R)-2-((E)-3-((R)-3-((7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

【1426】 以與**方法#11 步驟 11** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 250*50mm*10 um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：20%-50%，10分鐘)純化所得殘餘物，得到呈黃色固體狀之(R)-2-((E)-3-((R)-3-((7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(220 mg，49.96%，三氟乙酸鹽)且未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.613 分鐘，m/z = 785.4 $[M + H]^+$。



步驟 2：(E)-3-((R)-氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1427】 以與**方法#11 步驟 12** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(E)-3-((R)-氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(160 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)且未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.548 分鐘，m/z = 685.3 $[M + H]^+$。

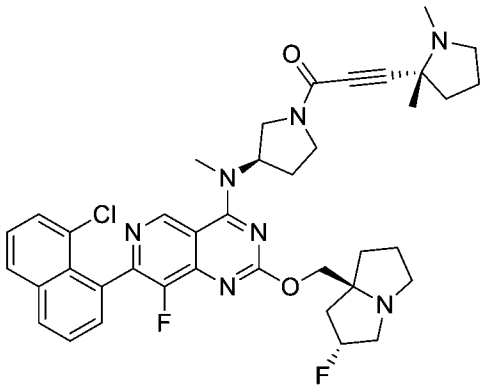


步驟 3：(E)-1-((R)-3-((7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮

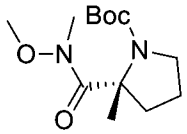
【1428】 以與**方法#11 步驟 13** 類似之方式來進行還原胺化。藉由製備型 HPLC(管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪

-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮(53.91 mg，36.54%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.18 (br s, 1H), 8.04 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.44 (m, 2H), 7.37 (br t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.76 (br dd, J = 5.3, 15.1 Hz, 1H), 6.37 (br dd, J = 11.1, 14.3 Hz, 1H), 5.47 - 5.14 (m, 2H), 4.25 - 4.17 (m, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 4.09 - 3.90 (m, 1H), 3.89 - 3.75 (m, 1H), 3.64 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.27 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 3.18 - 3.07 (m, 2H), 3.05 (br s, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.79 (quin, J = 7.6 Hz, 1H), 2.54 - 2.42 (m, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 2.27 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.24 (br s, 3H), 2.20 - 2.08 (m, 4H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.86 (br dd, J = 9.0, 17.5 Hz, 4H), 0.80 (br t, J = 7.1 Hz, 3H)。LCMS Rt = 2.903 分鐘，m/z = 699.4 [M + H]$^+$。

【1429】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.903 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 699.4。

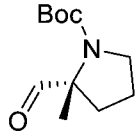


實例 197 (方法 7)：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1,2-二甲基吡咯啶-2-基)丙-2-炔-1-酮



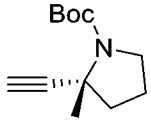
步驟 1：(R)-2-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1430】 向(2R)-1-三級丁氧基羰基-2-甲基-吡咯啶-2-甲酸(5 g，21.81 mmol)於N,N-二甲基甲醛(30 mL)中之溶液中添加 2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎓六氟磷酸鹽(12.44 g，32.71 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(14.09 g，109.04 mmol)及 N-甲氧基甲胺鹽酸鹽(4.25 g，43.62 mmol)，在 50°C下攪拌混合物 12 小時。用水(20 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-30%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(R)-2-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(5.2 g，87.55%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.66 - 3.62 (m, 3H), 3.42 - 3.31 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.50 - 2.25 (m, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.57 - 1.52 (m, 3H), 1.48 - 1.44 (m, 9H)。LCMS Rt = 0.712 分鐘，m/z = 272.2 $[M + H]^+$。



步驟 2：(R)-2-甲醯基-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

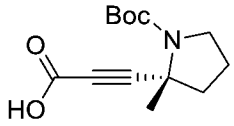
【1431】 將(2R)-2-[甲氧基(甲基)胺甲醯基]-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2 g，7.34 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之混合物脫氣且用氮氣吹掃 3 次，添加含二異丁基鋁烷之四氫呋喃(1 M，14.69 mL)且在-78°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 0.5 小時。在 0°C下用飽和氯化銨(30 mL)淬滅反應混合物，且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈白色油狀之(R)-2-甲醯基-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.6 g，粗物質)且未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.756 分鐘，m/z = 213.1 $[M + H]^+$



步驟 3：(R)-2-乙炔基-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

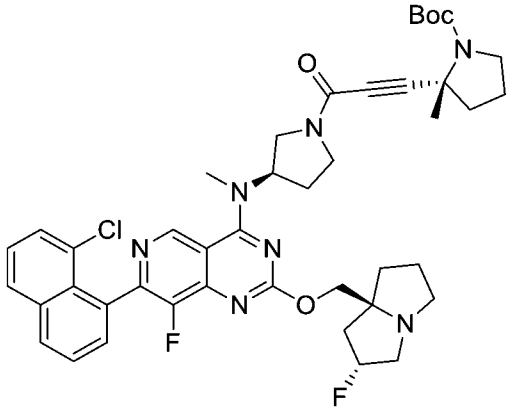
【1432】 向(2R)-2-甲醯基-2-甲基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.5 g，11.72 mmol)、

1-重氮基-1-二甲氧基磷醯基-丙-2-酮(3.38 g，17.58 mmol)於甲醇(40 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(4.86 g，35.17 mmol)，在 25℃下攪拌混合物 2 小時。用水(30 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-15%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色油狀之(R)-2-乙炔基-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.7 g，69.30%)。LCMS Rt = 0.805 分鐘，m/z = 209.1 $[M + H]^+$



步驟 4：(R)-3-(1-(三級丁氧基羰基)-2-甲基吡咯啶-2-基)丙炔酸

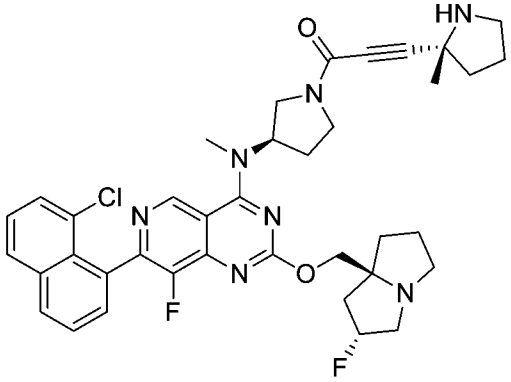
【1433】 以與**方法#7 步驟 1** 類似之方式來進行羰基化反應。用水(10 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈白色油狀之(R)-3-(1-(三級丁氧基羰基)-2-甲基吡咯啶-2-基)丙炔酸(330 mg，粗物質)且未經純化即用於下一反應中。



步驟 5：(R)-2-(3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-炔-1-基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

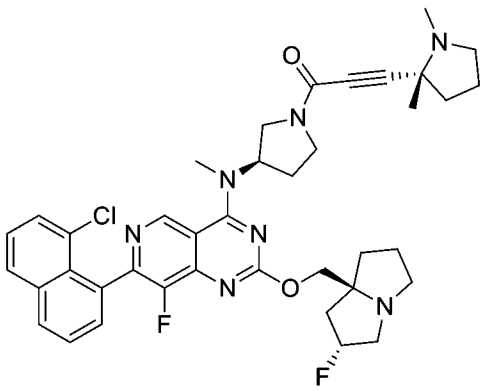
【1434】 以與**方法#7 步驟 2** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 100*40mm*3 um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：20%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(R)-2-(3-((R)-3-((7-(8-氯萘

-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-炔-1-基)-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(110 mg，25.89)。LCMS Rt = 1.690 分鐘，m/z = 799.3 $[M + H]^+$。



步驟 6：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-2-甲基吡咯啶-2-基)丙-2-炔-1-酮

【1435】 以與**方法#7 步驟 3** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-2-甲基吡咯啶-2-基)丙-2-炔-1-酮(70 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)且未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.634 分鐘，m/z = 699.3 $[M + H]^+$。

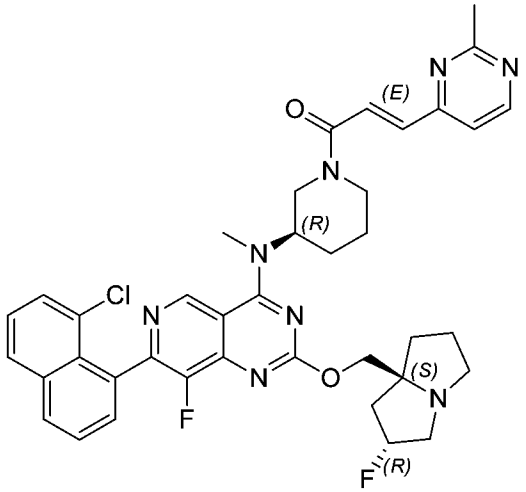


步驟 7：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1,2-二甲基吡咯

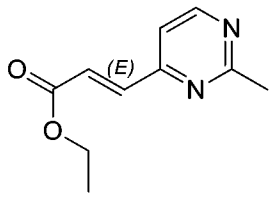
啶-2-基)丙-2-炔-1-酮

【1436】 以與**方法#7 步驟 4** 類似之方式來進行還原胺化。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色非晶形固體狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1,2-二甲基吡咯啶-2-基)丙-2-炔-1-酮(23.65 mg，31.64%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.22 - 9.15 (m, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 5.43 - 5.34 (m, 1H), 5.33 - 5.15 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 1H), 3.79 - 3.62 (m, 2H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 3H), 3.19 - 3.09 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 3.04 - 2.84 (m, 2H), 2.50 - 2.31 (m, 3H), 2.29 (s, 2H), 2.25 - 2.19 (m, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 4H), 1.91 - 1.82 (m, 3H), 1.81 - 1.71 (m, 3H), 1.36 (d, J = 11.5 Hz, 3H)。LCMS Rt = 3.073 分鐘，m/z = 713.3 $[M + H]^+$。

【1437】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.073 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 713.3。

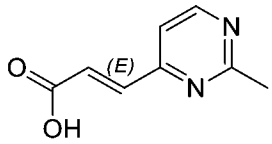


實例 198 (方法 1)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮



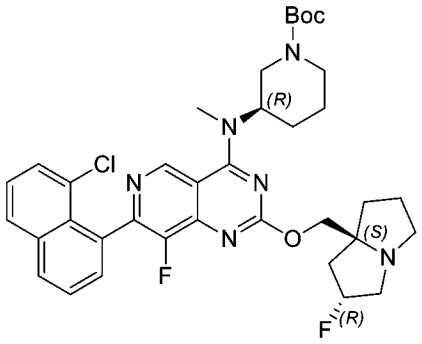
步驟 1：(E)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙烯酸乙酯

【1438】　向 4-氯-2-甲基-嘧啶(4.9 g，38.11 mmol)於二噁烷(30 mL)及水(10 mL)中之溶液中添加 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)丙酸乙酯(13.04 g，57.17 mmol)、磷酸鉀(24.27 g，114.34 mmol)及[2-(2-胺基苯基)苯基]-氯-鈀;二環己基-[3-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]磷烷(3.00 g，3.81 mmol)，將混合物脫氣且用氮氣吹掃三次，隨後在 100°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 2 小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2 x 30 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-20%乙酸乙酯/石油醚)純化所得殘餘物，得到呈橙色膠狀之(E)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙烯酸乙酯(11 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.522 分鐘，m/z = 192.1 $[M + H]^+$。



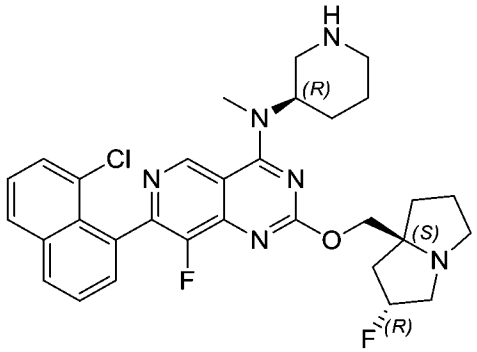
步驟 2：(E)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙烯酸

【1439】　向(E)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯酸乙酯(10 g，52.03 mmol)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(2 M，52.03 mL)，在 30°C下攪拌混合物 12 小時。用乙酸乙酯(2 x 80 mL)萃取混合物，在 0°C下藉由逐滴添加 1M 鹽酸將水相酸化至 pH = 2，藉由過濾收集固體，用水(3 x 10 mL)沖洗且在真空中濃縮至乾，得到呈白色固體狀之(E)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙烯酸(3.76 g，44.03%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.79 - 8.73 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.06 - 6.96 (m, 1H), 2.63 (s, 3H)。LCMS Rt = 0.243 分鐘，m/z = 164.1 $[M + H]^+$。



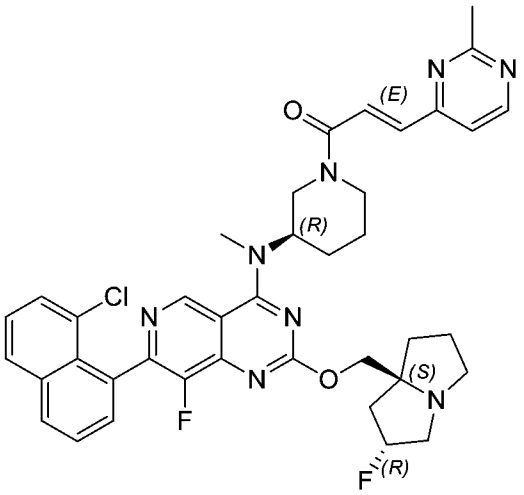
步驟 3：(R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1440】　以與**方法#1 步驟 8** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC ((管柱：Phenomenex C18 80*30mm*3um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：20%-50%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(70 mg，14.75%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 1.506 分鐘，m/z = 678.3 $[M + H]^+$。



步驟 4 :7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-哌啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

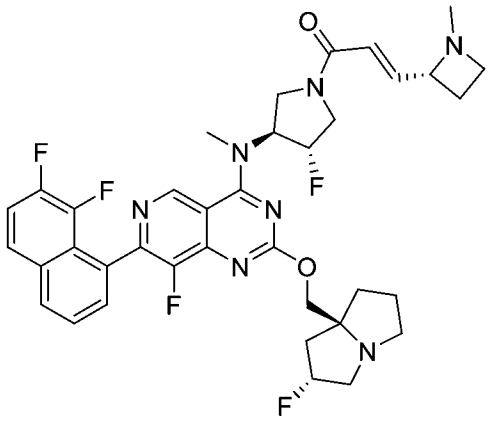
【1441】　以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行去 Boc 保護反應。將混合物在真空中濃縮至乾，得到呈黃色油狀之 7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-哌啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(30 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)且未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.664 分鐘，m/z = 578.2 $[M + H]^+$。



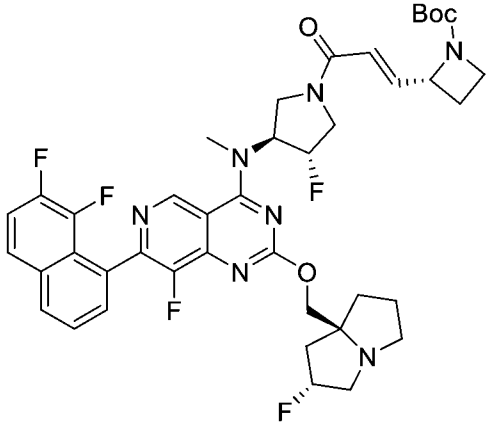
步驟 5：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

【1442】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(9 mg，28.02%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.29 - 9.18 (m, 1H), 8.72 - 8.60 (m, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 2H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.44 (br d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.35 (br d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.39 - 5.01 (m, 1H), 4.99 - 4.79 (m, 1H), 4.76 - 4.57 (m, 1H), 4.44 - 4.26 (m, 1H), 4.24 - 4.05 (m, 2H), 3.54 - 3.44 (m, 3H), 3.26 - 3.11 (m, 2H), 3.10 - 2.75 (m, 4H), 2.73 - 2.59 (m, 3H), 2.13 (br dd, *J* = 2.6, 4.9 Hz, 2H), 2.09 (br s, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 3H), 1.80 (td, *J* = 2.4, 4.9 Hz, 1H), 1.77 - 1.63 (m, 2H)。LCMS Rt = 2.979 分鐘，m/z = 724.3 $[M + H]^+$。

【1443】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.979 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 724.3。

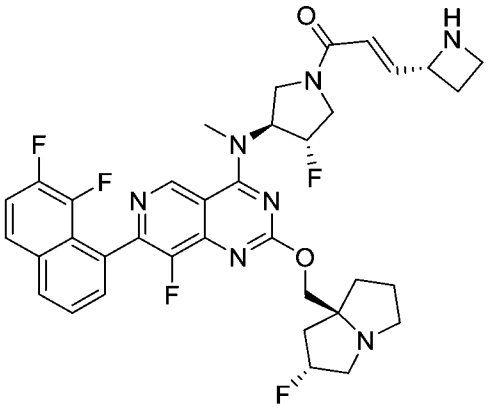


實例 199 (方法 11)：(E)-1-((3S,4S)-3-((7-(7, 8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮



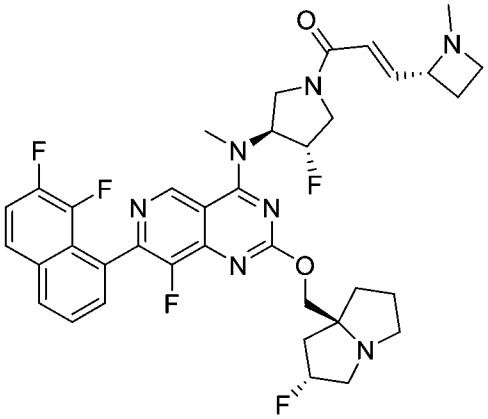
步驟 1：(R)-2-((E)-3-((3S,4S)-3-((7-(7, 8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

【1444】　以與**方法#11 步驟 11** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。用水(5 mL)稀釋反應混合物且用二氯甲烷(3 x 5 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之(R)-2-((E)-3-((3S,4S)-3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(80 mg，粗物質)且未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.722 分鐘，m/z = 693.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：(E)-3-((R)-氮雜環丁烷-2-基)-1-((3S,4S)-3-((7-(7, 8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1445】 以與**方法#11 步驟 12** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(E)-3-((R)-氮雜環丁烷-2-基)-1-((3S,4S)-3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(80 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)且未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.639 分鐘，m/z = 693.3 $[M + H]^+$。

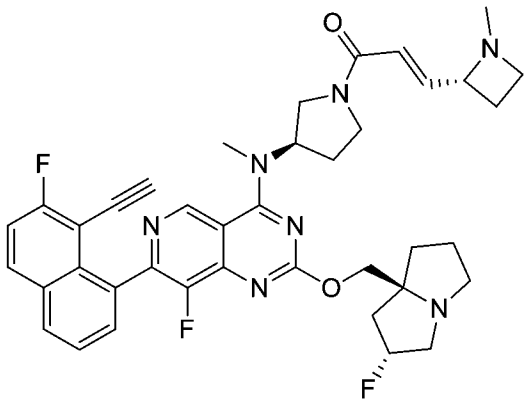


步驟 3：(E)-1-((3S,4S)-3-((7-(7, 8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮

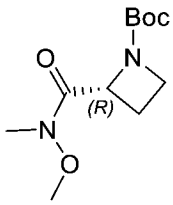
【1446】 以與**方法#11 步驟 13** 類似之方式來進行還原胺化。藉由製備型 HPLC

(管柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um；移動相：[水(FA)-ACN]；B%：1%-35%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(E)-1-((3S,4S)-3-((7-(7, 8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮(2 mg，2.40%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.28 (s, 1H), 8.11 (br d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.59 - 7.49 (m, 1H), 6.91 - 6.74 (m, 1H), 6.41 (br dd, J = 7.8, 15.1 Hz, 1H), 5.74 - 5.51 (m, 1H), 5.40 - 5.14 (m, 2H), 4.30 - 4.17 (m, 3H), 4.16 - 4.04 (m, 1H), 3.97 - 3.77 (m, 2H), 3.73 (br dd, J = 6.4, 12.8 Hz, 1H), 3.52 (br s, 3H), 3.39 (br s, 1H), 3.26 - 3.08 (m, 3H), 2.99 - 2.86 (m, 2H), 2.20 (br d, J = 7.3 Hz, 3H), 2.15 (br dd, J = 6.5, 10.6 Hz, 2H), 2.11 - 1.98 (m, 3H), 1.88 (br d, J = 8.0 Hz, 3H)。LCMS Rt = 2.012 分鐘，m/z = 707.3 $[M + H]^+$。

【1447】　LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 2.012 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 707.3。

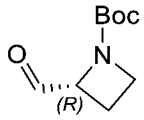


實例 200（方法 11-主方法）：(E)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮



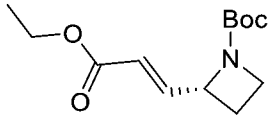
步驟 1：(R)-2-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

【1448】　向 N-甲氧基甲胺(4.85 g，49.70 mmol，鹽酸鹽)於 N,N-二甲基甲醛(50 mL)中之溶液中添加(2R)-1-三級丁氧基羰基氮雜環丁烷-2-甲酸(5 g，24.85 mmol)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺(9.53 g，49.70 mmol)、1-羥基苯并三唑(6.72 g，49.70 mmol)及 4-甲基嗎啉(7.54 g，74.55 mmol)，接著在 20°C下攪拌混合物 2 小時。用水(20 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，60-80%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(R)-2-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(5 g，82.37%)。LCMS Rt = 0.568 分鐘，m/z = 244.1 $[M + H]^+$。



步驟 2：(R)-2-甲醯基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

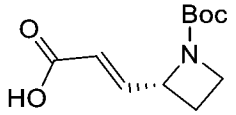
【1449】　在-65°C下向(R)-2-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(5 g，20.47 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液中添加含氫化二異丁基鋁之甲苯(1 M，40.94 mL)，接著在-65°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 1 小時。在 0°C下用飽和氯化銨(20 mL)淬滅反應物且用乙酸乙酯(2 x 30 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈無色油狀之(R)-2-甲醯基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(3 g，79.13%)且未經進一步純化即用於下一步驟中。



步驟 3：(R,E)-2-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

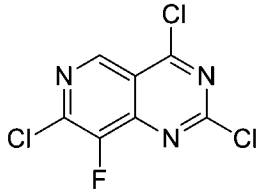
【1450】　向 2-二乙氧基磷醯基乙酸乙酯(3.63 g，16.20 mmol)於乙腈(30 mL)中之溶液中添加(2R)-2-甲醯基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(3 g，16.20 mmol)、氯化鋰(2.06 g，48.59 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(6.28 g，48.59 mmol)且在 20°C下攪

拌混合物 2 小時。用水(20 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，40-60%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色膠狀之(R,E)-2-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(2.3 g，55.62%)。LCMS Rt = 0.768 分鐘，m/z = 255.2 $[M + H]^+$。



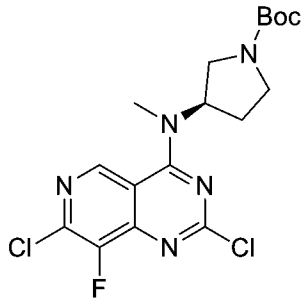
步驟 4：(R,E)-3-(1-(三級丁氧基羰基)氮雜環丁烷-2-基)丙烯酸

【1451】 向(R,E)-2-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(500 mg，1.96 mmol)於二噁烷(3 mL)及水(3 mL)中之溶液中添加水合鋰(123.27 mg，2.94 mmol)，接著在 20°C下攪拌混合物 1 小時。在 0°C下用 1M HCl (6 mL)淬滅反應混合物，接著用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之(R,E)-3-(1-(三級丁氧基羰基)氮雜環丁烷-2-基)丙烯酸(340 mg，76.39%)。LCMS Rt = 0.567 分鐘，m/z = 227.1 $[M + H]^+$。



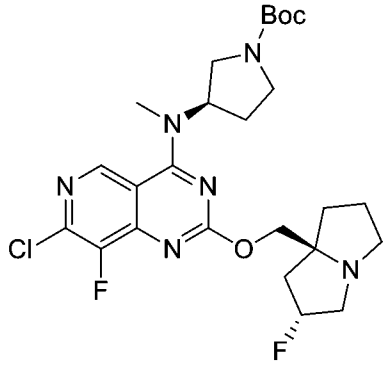
步驟 5：2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶

【1452】 在 0°C下於氮氣氛圍下向 7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二醇(100 g，464 mmol)及三氯磷酸鹽(500 mL)於無水甲苯(600 mL)中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(148 g，1.15 mol)。在 110°C下攪拌混合物 12 小時。用水(5 L)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 2 L)萃取。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(117 g，粗物質)且未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.725 分鐘，m/z = 251.9 $[M + H]^+$。



步驟 6：(R)-3-((2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

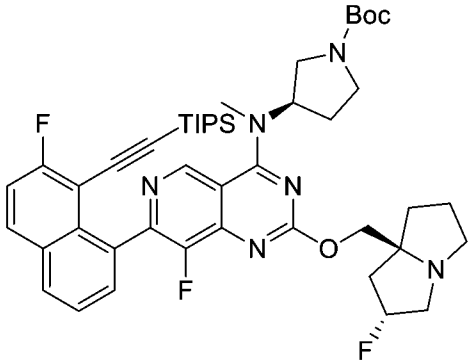
【1453】 在 0°C下於氮氣氛圍下向 2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(177 g，701 mmol)於四氫呋喃(2400 mL)及 N,N-二異丙基乙胺(119 g，927 mmol)中之溶液中添加(R)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(79 g，394 mmol)。在 0°C下攪拌混合物 0.5 小時。用水(5 L)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 2 L)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。用三級丁基甲基醚(400 mL)稀釋粗殘餘物且過濾所得沈澱物，得到呈淺黃色固體狀之(R)-3-((2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(120 g，62.18%)。LCMS Rt = 0.798 分鐘，m/z = 416.1 $[M + H]^+$。



步驟 7：(R)-3-((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1454】 向((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(38.24 g，240.22 mmol)及 4A MS (25 g)於二噁烷(1000 mL)中之溶液中添加(R)-3-((2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(50 g，120.11 mmol)及 N,N-

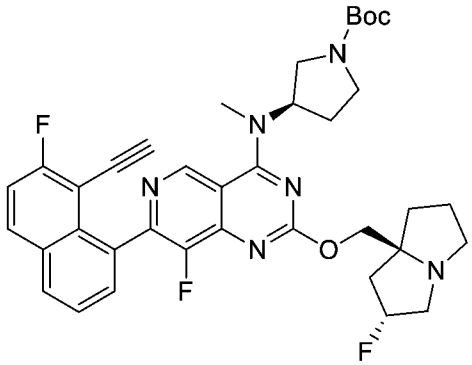
二異丙基乙胺(46.57 g，360.34 mmol)，接著在 100°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 24 小時。過濾混合物且將濾餅用石油醚:乙酸乙酯之混合物(14 L，2.5:1)稀釋兩次。過濾所得沈澱物且在真空中濃縮至乾，得到呈白色固體狀之(R)-3-((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(160 g，粗物質)且未經任何進一步純化即用於下一步驟中：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.87 (s, 1H), 5.39 - 5.29 (m, 1H), 5.21 (br s, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 11.2, 8.0 Hz, 1H), 3.66 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.32-3.22 (m, 2H), 3.17 (br s, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 2.34 - 2.08 (m, 5H), 2.04 - 1.78 (m, 3 H), 1.49 (s, 9H)。LCMS Rt = 0.545 分鐘，m/z = 539.2 $[M + H]^+$。



步驟 8：(R)-3-((8-氟-7-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1455】　向(R)-3-((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(21.34 g，39.59 mmol)於二噁烷(500 mL)及水(100 mL)中之溶液中添加 2-[2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1-萘基]乙炔基-三異丙基-矽烷(18.81 g，41.57 mmol)、磷酸鉀(25.21 g，118.77 mmol)及[2-(2-胺基苯基)苯基]-氯-鈀;雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷(2.65 g，3.96 mmol)，接著將混合物加熱至 90°C且於氮氣氛圍下攪拌 12 小

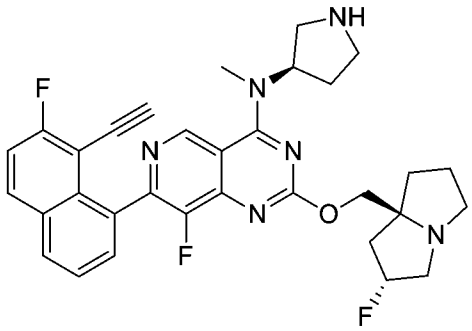
時。將混合物傾倒至水(200 mL)中且在減壓下濃縮以移除二噁烷，用水(500 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%四氫呋喃/石油醚)純化殘餘物。將產物溶解於乙酸乙酯(220 mL)中，繼而添加 2-矽基乙硫醇(10 g，108.42 mmol)且在 75℃下攪拌混合物 12 小時以移除殘餘 Pd。過濾反應混合物且將濾餅在真空中濃縮至乾，得到呈黃色固體狀之(R)-3-((8-氟-7-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(25 g，76.16%)。LCMS Rt = 0.872 分鐘，m/z = 829.4 $[M + H]^+$。



步驟 9：(R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

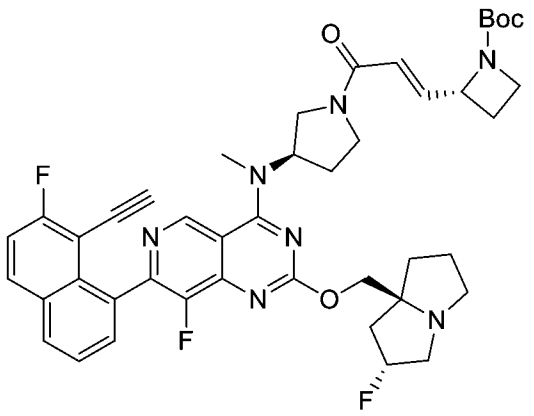
【1456】 向 (R)-3-((8-氟-7-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(7 g，8.44 mmol)於乙腈(120 mL)中之溶液中添加氟化銫(7.70 g，50.66 mmol)且在 25℃下攪拌混合物 12 小時。向反應混合物中添加水(200 ml)且在減壓下濃縮以移除乙腈，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。將殘餘物用石油醚:乙酸乙酯之混合物(180 mL，5:1)稀釋兩次。過濾所得沈澱物且在真空中濃縮至乾，得到呈黃色固體狀之(R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟

六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(4.5 g，79.23%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.12 (s, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.59 (br d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.41 - 5.33 (m, 1.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 4.25 - 4.20 (m, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.74 - 3.63 (m, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 5H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 3.21 - 3.16 (m, 1H), 3.03 - 2.95 (m, 1H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 2.29 (br s, 1H), 2.26 - 2.19 (m, 2H), 2.14 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.95 (dt, J = 5.0, 11.3 Hz, 4H), 1.50 (s, 9H)。LCMS Rt = 0.673 分鐘，m/z = 673.3 $[M + H]^+$。



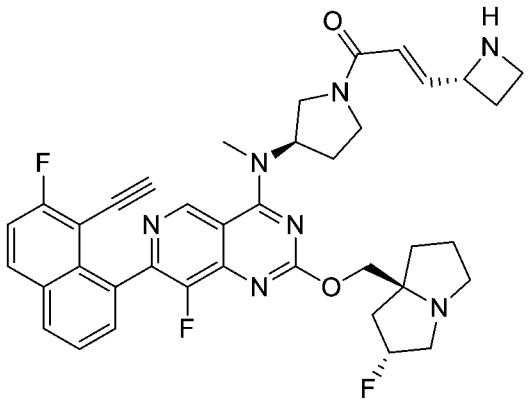
步驟 10：7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【1457】　在 25℃下將(R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(5 g，7.43 mmol)於鹽酸/二噁烷(4M，80 mL)中之混合物攪拌 1 小時。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之 7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(4.8 g，粗物質，2 鹽酸鹽)且未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.558 分鐘，m/z = 573.3 $[M + H]^+$。



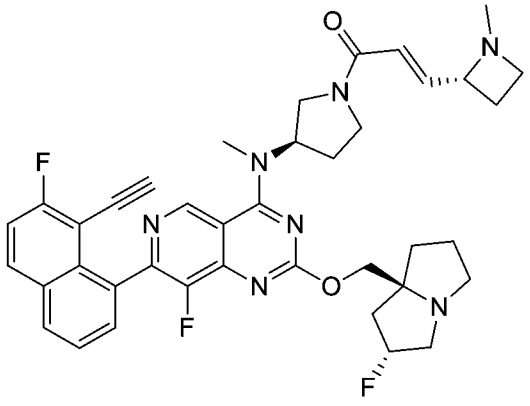
步驟 11：(R)-2-((E)-3-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

【1458】 向(R,E)-3-(1-(三級丁氧基羰基)氮雜環丁烷-2-基)丙烯酸(388.04 mg，1.71 mmol)於二氯甲烷(8 mL)中之溶液中添加 7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(800 mg，1.31 mmol，二鹽酸鹽)、N,N-二異丙基乙胺(509.25 mg，3.94 mmol)及 2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷(V)酸鹽(749.12 mg，1.97 mmol)且在 20°C下攪拌混合物 1 小時。用水(15 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-20%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之(R)-2-((E)-3-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(830 mg，80.82%)。LCMS Rt = 0.719 分鐘，m/z = 782.4 $[M + H]^+$



步驟 12：(E)-3-((R)-氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1459】 在 25°C 下將 (R)-2-((E)-3-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(500 mg，639.50 umol)於二氯甲烷(3 mL)及三氟乙酸(1 mL)中之混合物攪拌 1 小時。在真空中濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀之 (E)-3-((R)-氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(500 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)且未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.523 分鐘，m/z = 682.3 $[M + H]^+$。

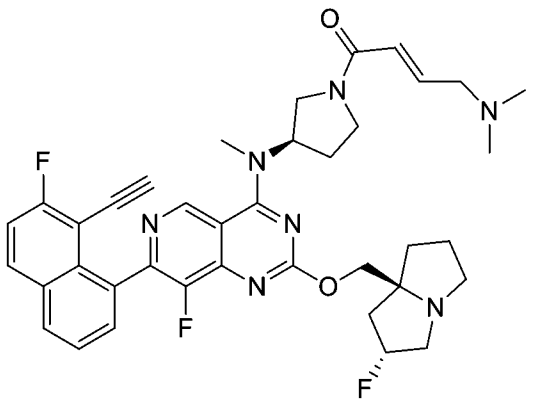


步驟 13：(E)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-

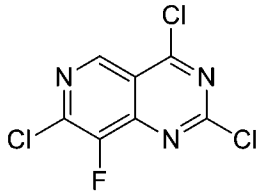
甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮

【1460】 在 0°C下向甲醛(152.97 mg，1.88 mmol，85%純度)於甲醇(4 mL)中之溶液中添加乙酸(3.77 mg，62.83 umol)及(E)-3-((R)-氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(500 mg，628.32 umol，三氟乙酸)。在 20°C下攪拌混合物 0.5 小時。將氰基硼氫化鈉(118.45 mg，1.88 mmol)添加至反應混合物中且在 20°C下攪拌 2 小時。藉由逆相 HPLC (管柱：C18-6 100*30mm*5um；移動相：[水(FA)-ACN]；B%：5%-40%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮(104.2 mg，23.41%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.16 (br s, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 2H), 7.81 - 7.55 (m, 2H), 7.35 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.06 - 6.94 (m, 1H), 6.73 - 6.46 (m, 1H), 5.54 - 5.32 (m, 2H), 5.17 - 4.80 (m, 4H), 4.72 - 4.60 (m, 1H), 4.54 - 4.41 (m, 1H), 4.38 - 4.22 (m, 1H), 4.17 - 4.04 (m, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.86 - 3.69 (m, 3H), 3.63 - 3.42 (m, 5H), 3.39 - 3.11 (m, 2H), 3.07 - 2.90 (m, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 3H), 2.44 - 2.29 (m, 4H), 2.17 (br dd, J = 3.9, 12.4 Hz, 3H)。LCMS Rt = 1.953 分鐘，m/z = 696.3 [M + H]$^+$。

【1461】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 1.953 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 696.3

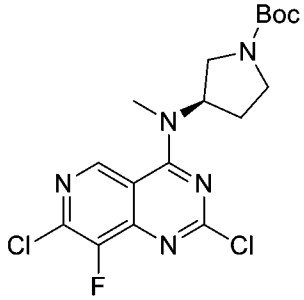


實例 201 (方法 1)：(E)-4-(二甲基胺基)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮



步驟 1：2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶

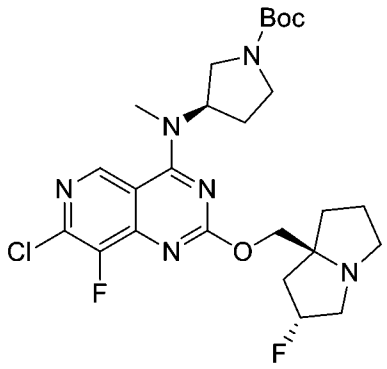
【1462】 在 0°C下於氮氣氛圍下向 7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二醇(100 g，464 mmol)及三氯磷酸鹽(500 mL)於無水甲苯(600 mL)中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(148 g，1.15 mol)。在 110°C下攪拌混合物 12 小時。用水(5 L)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 2 L)萃取。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(117 g，粗物質)且未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.725 分鐘，m/z = 251.9 $[M + H]^+$。



步驟 2：(R)-3-((2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1463】 在 0°C下於氮氣氛圍下向 2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(177 g，

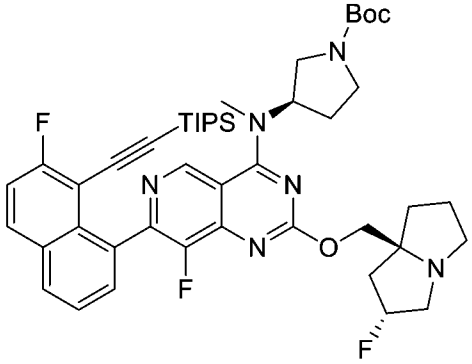
701 mmol)於四氫呋喃(2400 mL)及 N,N-二異丙基乙胺(119 g，927 mmol)中之溶液中添加(R)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(79 g，394 mmol)。在 0°C下攪拌混合物 0.5 小時。用水(5 L)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 2 L)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。用三級丁基甲基醚(400 mL)稀釋粗殘餘物且過濾所得沈澱物，得到呈淺黃色固體狀之(R)-3-((2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(120 g，62.18%)且未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.798 分鐘，m/z = 416.1 $[M + H]^+$。



步驟 3：(R)-3-((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1464】 向((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲醇(38.24 g，240.22 mmol)及 4A MS (25 g)於二噁烷(1000 mL)中之溶液中添加(R)-3-((2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(50 g，120.11 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(46.57 g，360.34 mmol)且在 100°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 24 小時。過濾混合物且將濾餅用石油醚:乙酸乙酯之混合物(14 L，2.5:1)稀釋兩次。過濾所得沈澱物且在真空中濃縮至乾，得到呈白色固體狀之(R)-3-((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(160 g，粗物質)且未經任何進一步純化即用於下一步驟中：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.87 (s, 1H), 5.39 - 5.29 (m, 1H), 5.21 (br s, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 11.2, 8.0 Hz, 1H), 3.66 (br

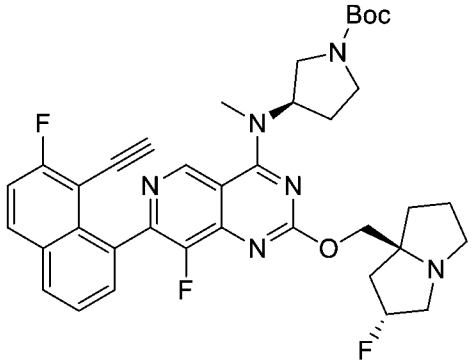
d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.32-3.22 (m, 2H), 3.17 (br s, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 2.34 - 2.08 (m, 5H), 2.04 - 1.78 (m, 3 H), 1.49 (s, 9H)。LCMS Rt = 0.545 分鐘，m/z = 539.2 $[M + H]^+$。



步驟 4：(R)-3-((8-氟-7-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1465】 向(R)-3-((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(21.34 g，39.59 mmol)於二噁烷(500 mL)及水(100 mL)中之溶液中添加 2-[2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1-萘基]乙炔基-三異丙基-矽烷(18.81 g，41.57 mmol)、磷酸鉀(25.21 g，118.77 mmol)及[2-(2-胺基苯基)苯基]-氯-鈀;雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷(2.65 g，3.96 mmol)，接著將混合物加熱至 90°C且於氮氣氛圍下攪拌 12 小時。將混合物傾倒至水(200 mL)中且在減壓下濃縮以移除二噁烷，用水(500 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%四氫呋喃/石油醚)純化殘餘物。將產物溶解於乙酸乙酯(220 mL)中，繼而添加 2-矽基乙硫醇(10 g，108.42 mmol)且在 75°C下攪拌混合物 12 小時以移除殘餘 Pd。過濾反應混合物且將濾餅在真空中濃縮至乾，得到呈黃色固體狀之(R)-3-((8-氟-7-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

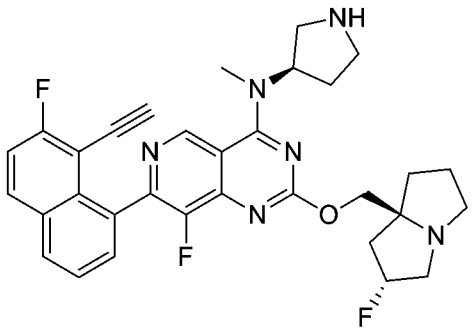
-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(25 g，76.16%)。LCMS Rt = 0.872 分鐘，m/z = 829.4 $[M + H]^+$。



步驟 5：(R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

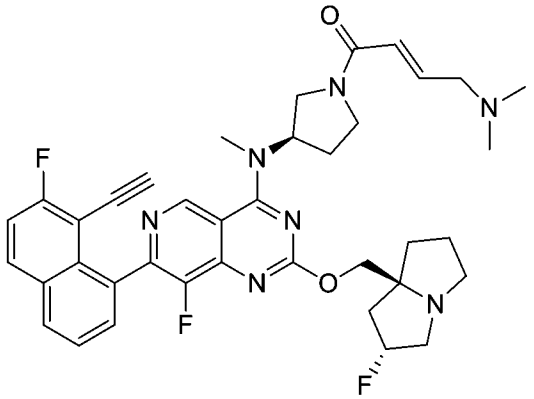
【1466】 向 (R)-3-((8-氟-7-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(7 g，8.44 mmol)於乙腈(120 mL)中之溶液中添加氟化銫(7.70 g，50.66 mmol)且在 25°C下攪拌混合物 12 小時。向反應混合物中添加水(200 ml)且在減壓下濃縮以移除乙腈，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。將殘餘物用石油醚:乙酸乙酯之混合物(180 mL，5:1)稀釋兩次。過濾所得沈澱物且在真空中濃縮至乾，得到呈黃色固體狀之(R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(4.5 g，79.23%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.12 (s, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.59 (br d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.41 - 5.33 (m, 1.5H), 5.22 (br s, 0.5H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 4.25 - 4.20 (m, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.74 - 3.63 (m, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 5H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 3.21 - 3.16 (m, 1H), 3.03 - 2.95 (m, 1H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 2.29 (br s, 1H), 2.26 - 2.19 (m, 2H), 2.14 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.95 (dt, J = 5.0, 11.3 Hz, 4H), 1.50 (s, 9H)。LCMS Rt = 0.673 分鐘，m/z = 673.3

$[M + H]^+$。



步驟 6：7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【1467】 在 25℃下將(R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(5 g，7.43 mmol)於鹽酸/二噁烷(4M，80 mL)中之混合物攪拌 1 小時。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之 7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(4.8 g，粗物質，2 鹽酸鹽)且未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.558 分鐘，m/z = 573.3 $[M + H]^+$。

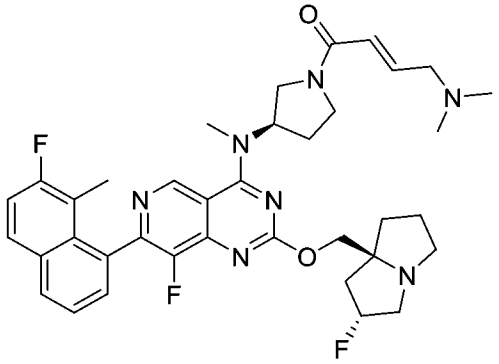


步驟 7：(E)-4-(二甲基胺基)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮

【1468】 向(E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酸鹽酸鹽(21.69 mg，130.98 umol)及7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧

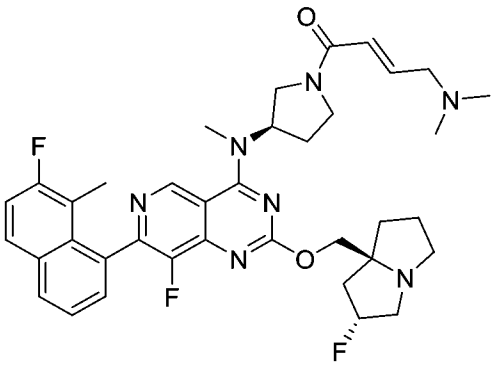
基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(50 mg，87.32 umol，鹽酸鹽)於 N,N-二甲基甲醛(1 mL)中之溶液中添加 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三膦烷 2,4,6-三氧化物(111.13 mg，174.64 umol，50%純度)及 N,N-二異丙基乙胺(33.86 mg，261.95 umol)。在 20℃下攪拌混合物 1 小時。用水(10 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um；移動相：[水(FA)-ACN]；B%：1%-35%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(E)-4-(二甲基胺基)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮(9.08 mg，15.21%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.15 (s, 1H), 8.05 - 7.91 (m, 2H), 7.71 - 7.51 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 7.03 - 6.87 (m, 1H), 6.67 - 6.40 (m, 1H), 5.50 - 5.26 (m, 2H), 4.55 - 4.36 (m, 2H), 4.33 - 4.16 (m, 1H), 4.11 - 3.97 (m, 2H), 3.90 (br d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 3.49 - 3.44 (m, 3H), 3.38 - 3.25 (m, 2H), 3.11 - 3.02 (m, 1H), 2.90 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.56 - 2.43 (m, 6H), 2.42 - 2.18 (m, 5H), 2.13 - 1.99 (m, 3H)。LCMS Rt = 1.985 分鐘，m/z = 684.3 $[M + H]^+$。

【1469】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%三氟乙酸，經 6 分鐘)滯留時間 1.985 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 684.3



實例 202 (方法 1)：(E)-4-(二甲基胺基)-1-((R)-3-((8-氟-7-(7-氟-8-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-

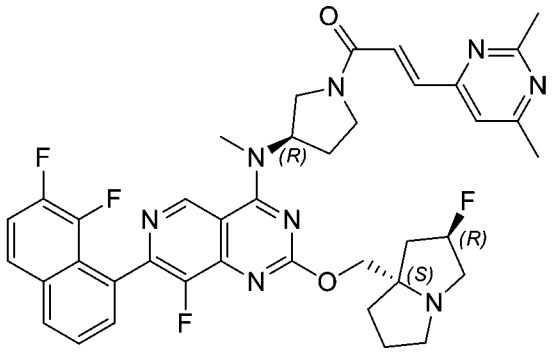
基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮



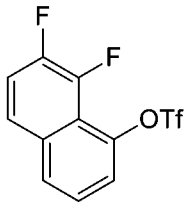
步驟 1：(E)-4-(二甲基胺基)-1-((R)-3-((8-氟-7-(7-氟-8-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮

【1470】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC（管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-60%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(E)-4-(二甲基胺基)-1-((R)-3-((8-氟-7-(7-氟-8-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮(26.07 mg，31.63%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 2.0, 7.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 6.0, 8.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.38 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.74 (dtd, J = 2.4, 6.2, 15.1 Hz, 1H), 6.44 - 6.31 (m, 1H), 5.43 - 5.16 (m, 2H), 4.24 - 4.17 (m, 1H), 4.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.97 - 3.76 (m, 2H), 3.70 - 3.47 (m, 2H), 3.45 - 3.40 (m, 3H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 3.08 - 3.01 (m, 3H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.42 - 2.34 (m, 1H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.19 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 2.12 - 2.08 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.92 - 1.89 (m, 1H), 1.87 (br d, J = 2.1 Hz, 4H), 1.85 - 1.79 (m, 1H)。LCMS Rt = 2.053 分鐘，m/z = 673.3 [M + H]+。

【1471】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.053 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 673.3。

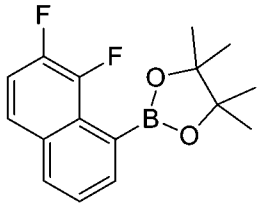


實例 203 (方法 1)：(E)-1-((R)-3-((7-(7, 8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：三氟甲烷磺酸(7, 8-二氟-1-萘基)酯

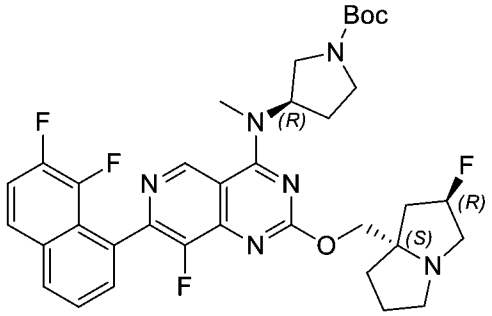
【1472】 向 7, 8-二氟萘-1-醇(1 g，5.55 mmol)於二氯甲烷(200 mL)中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(4.30 g，33.31 mmol)。在 25℃下攪拌混合物 5 分鐘。接著在-40℃下將三氟甲烷磺酸酐(2.04 g，7.22 mmol)逐滴添加至混合物中且在-40℃下於氮氣氛圍下攪拌混合物 55 分鐘。在真空中濃縮反應混合物且藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0%-10%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之三氟甲烷磺酸(7, 8-二氟-1-萘基)酯(1.1 g，63.47%)且按原樣用於下一步驟中。



步驟 2：2-(7, 8-二氟-1-萘基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷

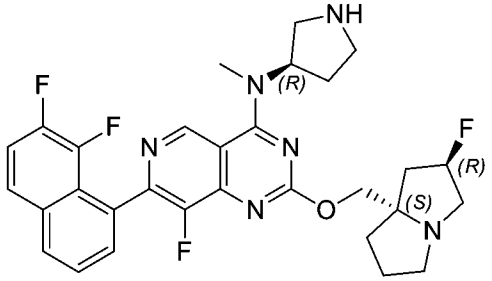
【1473】 將三氟甲烷磺酸(7, 8-二氟-1-萘基)酯(1.1 g，38.44 mmol)、[1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (281 mg，3.84 mmol)、乙酸鉀(1.88 g，192.18 mmol)及 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1,3,2-二氧硼雜

環戊烷(1.95 g，76.87 mmol)於二噁烷(15 mL)中之混合物脫氣且用氮氣吹掃 3 次，且在 80°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 12 小時。用水(20 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-10%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 2-(7, 8-二氟-1-萘基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(1.35 g，92.82%)且按原樣用於下一步驟中。



步驟 3：(R)-3-((7-(7, 8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

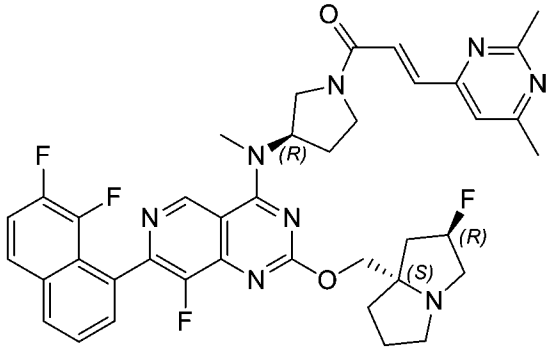
【1474】 以與**方法#2 步驟 5** 類似之方式來進行鈴木反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，10%-50%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(R)-3-((7-(7, 8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(550 mg，88.93%)。LCMS Rt = 0.767 分鐘，m/z = 666.3 $[M + H]^+$。



步驟 4：7-(7, 8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【1475】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行去 Boc 反應。將混合物在真空

中濃縮至乾，得到呈黃色膠狀之 7-(7, 8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(100 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)且未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.617 分鐘，m/z = 566.2 $[M + H]^+$。



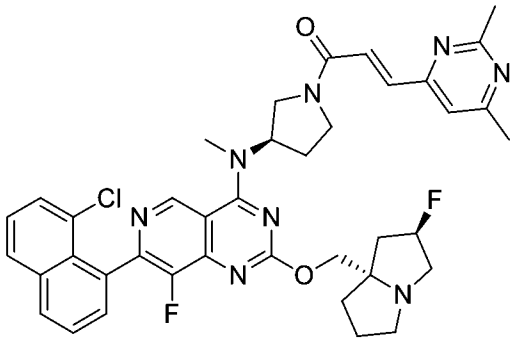
步驟 5：(E)-1-((R)-3-((7-(7, 8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

【1476】　以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相 HPLC（管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈淡黃色非晶形固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(7, 8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(15.08 mg，14.09%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.27 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 1H), 7.73 (br d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.50 - 5.17 (m, 2H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 3.97 - 3.76 (m, 2H), 3.71 - 3.55 (m, 1H), 3.49 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 3.22 - 3.16 (m, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.65 (d, *J* = 11.5 Hz, 3H), 2.49 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 2.42 - 2.28 (m, 2H), 2.16 - 2.06 (m, 3H), 1.95 - 1.79 (m, 3H)。LCMS Rt

= 2.943 分鐘，m/z = 726.3 $[M + H]^+$。

【1477】 LCMS (35至65%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經8分鐘)滯留時間2.943分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 726.3。

實例 204 (方法 1)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

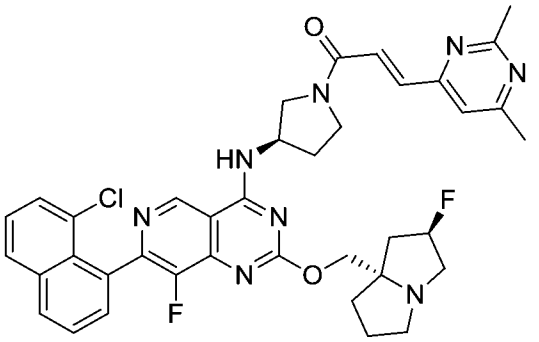


步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

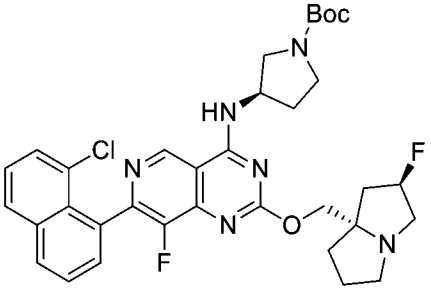
【1478】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈黃色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(23.92 mg，22.34%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.20 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.45 - 5.15 (m, 2H), 4.23 - 4.19 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 1H), 3.94 - 3.70 (m, 2H), 3.66 - 3.50 (m, 1H), 3.48 - 3.43 (m, 3H), 3.17 - 3.04 (m, 3H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.60 (d, *J* = 11.5 Hz, 3H), 2.45 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 2.36 - 2.29 (m, 1H),

2.19 (br s, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.951 分鐘，m/z = 724.3 $[M + H]^+$。

【1479】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.951 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 724.3。

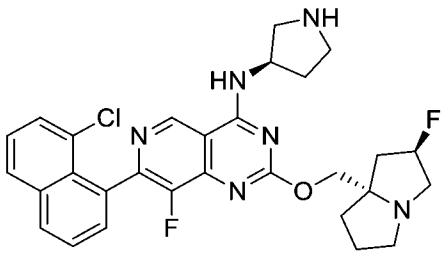


實例 205 (方法 1)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮



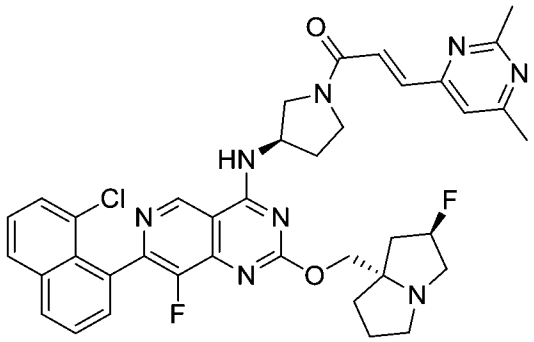
步驟 1：(R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1480】 以與**方法#1 步驟 8** 類似之方式來進行取代反應。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：15%-55%，8 分鐘)純化，得到呈白色固體狀之(R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(160 mg，39.55%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.601 分鐘，m/z = 650.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【1481】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀之 7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(70 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.620 分鐘，m/z = 550.2 $[M + H]^+$。

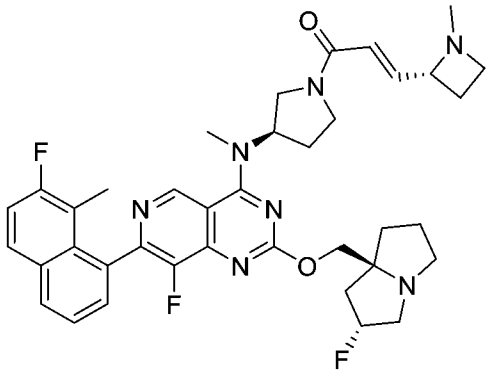


步驟 3：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

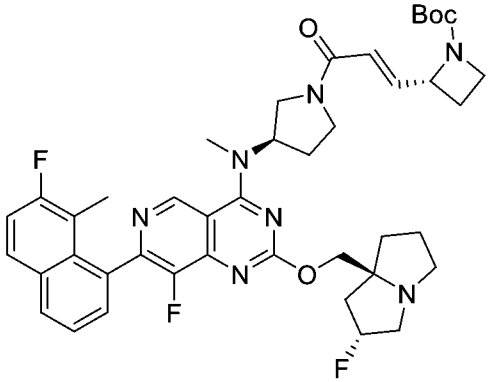
【1482】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(19.32 mg，25.81%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.12 (br s, 1H), 8.18 -

7.94 (m, 2H), 7.73 - 7.55 (m, 3H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.42 - 5.13 (m, 1H), 5.01 - 4.81 (m, 1H), 4.29 - 4.06 (m, 3H), 3.99 - 3.59 (m, 4H), 3.25 - 3.00 (m, 3H), 2.98 - 2.78 (m, 1H), 2.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.43 (br d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.36 - 2.22 (m, 2H), 2.10 (br s, 3H), 1.91 - 1.73 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.913 分鐘，m/z = 710.3 $[M + H]^+$。

【1483】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.913 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 710.3。



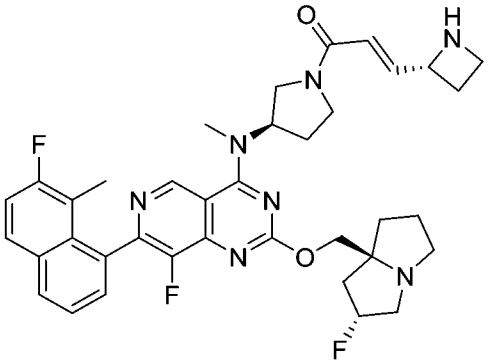
實例 206 (方法 11)：(E)-1-((R)-3-((8-氟-7-(7-氟-8-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：(R)-2-((E)-3-((R)-3-((8-氟-7-(7-氟-8-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

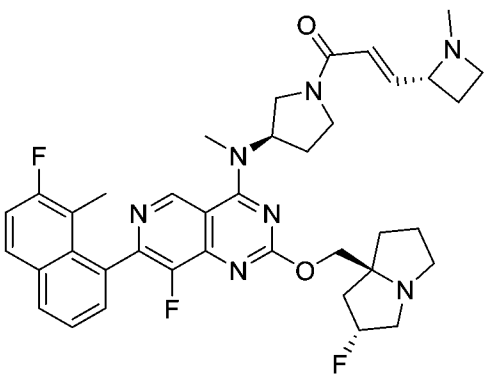
【1484】 以與**方法#11 步驟 11** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。用水(10 mL)

稀釋反應混合物且用二氯甲烷(3 x 10 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之(R)-2-((E)-3-((R)-3-((8-氟-7-(7-氟-8-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(440 mg，粗物質)且未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.734 分鐘，m/z = 771.4 $[M + H]^+$。



步驟 2：(E)-3-((R)-氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((8-氟-7-(7-氟-8-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

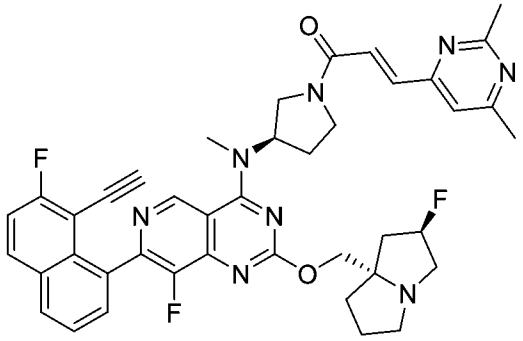
【1485】　以與**方法#11 步驟 12** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀之(E)-3-((R)-氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((8-氟-7-(7-氟-8-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(100 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)且未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 1.176 分鐘，m/z = 671.3 $[M + H]^+$。



步驟 3：(E)-1-((R)-3-((8-氟-7-(7-氟-8-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮

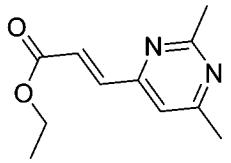
【1486】 以與**方法#11 步驟 13** 類似之方式來進行還原胺化。藉由製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(E)-1-((R)-3-((8-氟-7-(7-氟-8-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮(5.66 mg，5.02%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.25 - 9.16 (m, 1H), 8.05 (dd, *J* = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 6.1, 8.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.49 (m, 2H), 7.38 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 5.7, 15.1 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.49 - 5.15 (m, 2H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 4.16 - 4.03 (m, 2H), 3.99 - 3.75 (m, 2H), 3.70 - 3.60 (m, 1H), 3.59 - 3.49 (m, 2H), 3.45 - 3.39 (m, 4H), 3.33 - 3.23 (m, 1H), 3.14 (br d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.93 - 2.76 (m, 3H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 2.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 2.10 - 2.03 (m, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.27 (s, 2H)。LCMS Rt = 2.000 分鐘，m/z = 685.3 $[M + H]^+$。

【1487】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.000 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 685.3。



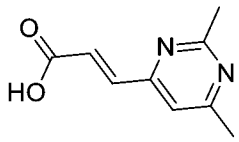
實例 207 (方法 1)：(E)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：(E)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙烯酸乙酯

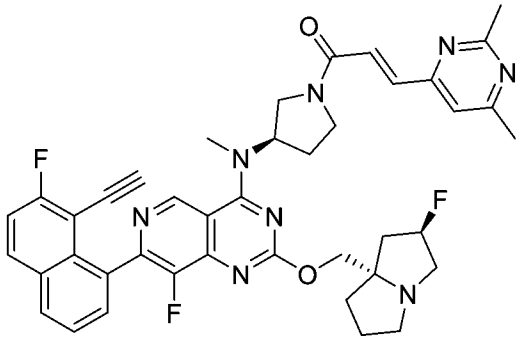
【1488】 將 4-氯-2,6-二甲基-嘧啶(4 g，28.05 mmol)、(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯(7.61 g，33.66 mmol)、磷酸鉀(17.86 g，84.16 mmol)及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (2.21 g，2.81 mmol)於二噁烷(60 mL)及水(20 mL)中之混合物脫氣且用氮氣吹掃 3 次，且在 100°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 2 小時。用水(30 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(E)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯酸乙酯(5 g，86.42%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.52 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.27 (d, J = 1.4 Hz, 3H)。LCMS Rt = 0.564 分鐘，m/z = 206.1 $[M + H]^+$。



步驟 2：(E)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙烯酸

【1489】 向(E)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯酸乙酯(5 g，24.24 mmol)於四氫呋喃(80 mL)、甲醇(80 mL)及水(80 mL)中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(1.53 g，36.37 mmol)。在 30°C下攪拌混合物 12 小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除四氫呋喃及甲醇，接著用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。在 0°C下用 1M 鹽酸將水相調節至 pH = 2，隨後用乙酸乙酯(3 x 120 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。用石油醚:乙酸乙酯之(5:1)混合物(20 mL)稀釋粗殘餘物且過濾所

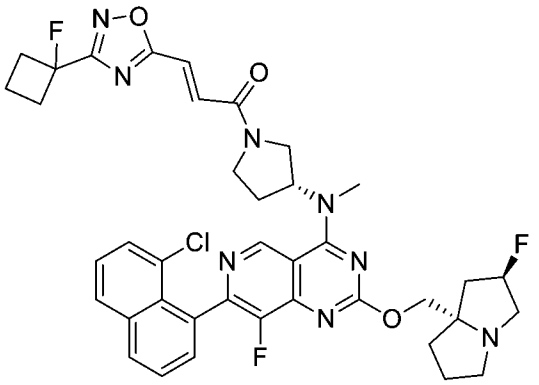
得沈澱物，得到呈黃色固體狀之(E)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯酸(3 g，粗物質)且未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.349 分鐘，m/z = 178.1 [M + H]$^+$。



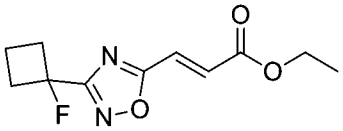
步驟 3：(E)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1490】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(E)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(28.26 mg，26.48%)：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d6) δ 9.25 - 9.18 (m, 1H), 8.28 - 8.20 (m, 2H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.63 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 5.45 - 5.16 (m, 2H), 4.26 - 4.13 (m, 2H), 4.13 - 4.03 (m, 2H), 4.02 - 3.77 (m, 2H), 3.67 - 3.50 (m, 1H), 3.47 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 3.15 - 2.99 (m, 3H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 3H), 2.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.44 - 2.27 (m, 2H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.152 分鐘，m/z = 732.3 [M + H]$^+$。

【1491】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.152 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 732.3。

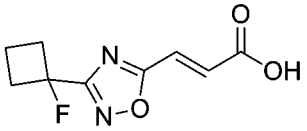


實例 208 (方法 1)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(1-氟環丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



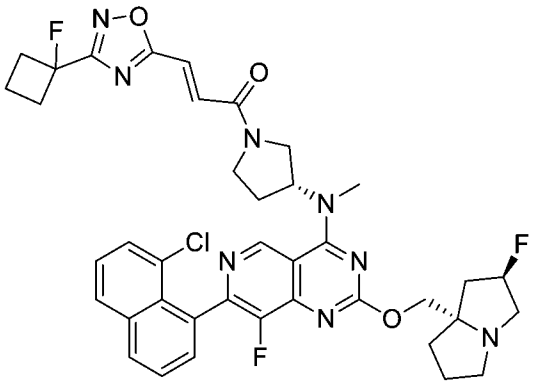
步驟 1：(E)-3-(3-(1-氟環丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯

【1492】　以與**方法#5 步驟 7** 類似之方式來進行取代反應。在真空中濃縮混合物，得到呈黃色油狀之(E)-3-(3-(1-氟環丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯(135 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.798 分鐘，m/z = 240.1 $[M + H]^+$。



步驟 2：(E)-3-(3-(1-氟環丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸

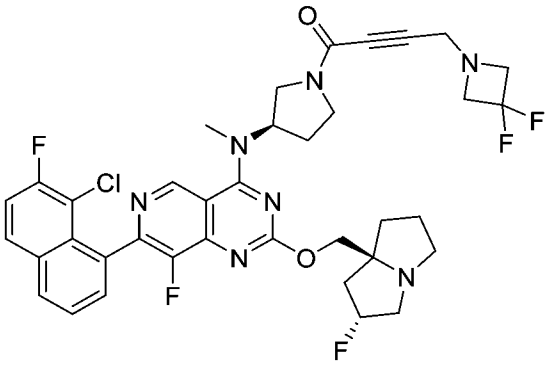
【1493】　以與**方法#1 步驟 4** 類似之方式來進行水解反應。在真空中濃縮混合物，得到呈黃色固體狀之(E)-3-(3-(1-氟環丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸(145 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.639 分鐘，m/z = 212.1 $[M + H]^+$。



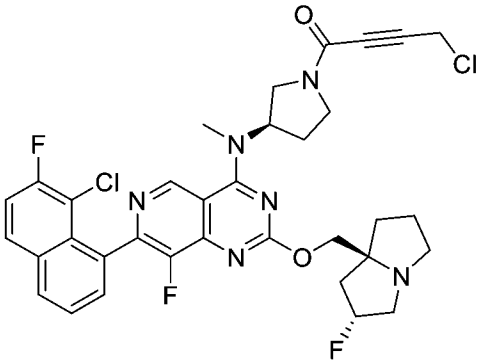
步驟 3：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(1-氟環丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【1494】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：40%-70%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(1-氟環丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(12.45 mg，19.91%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.23 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 7.46 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 5.50 - 5.21 (m, 2H), 4.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 2H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 3.92 - 3.76 (m, 1H), 3.70 - 3.52 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.25 - 3.14 (m, 2H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 2.52 - 2.41 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 2H), 2.25 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 3H), 1.95 - 1.84 (m, 3H), 1.43 - 1.34 (m, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 2H)。

【1495】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.063 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 758.3。

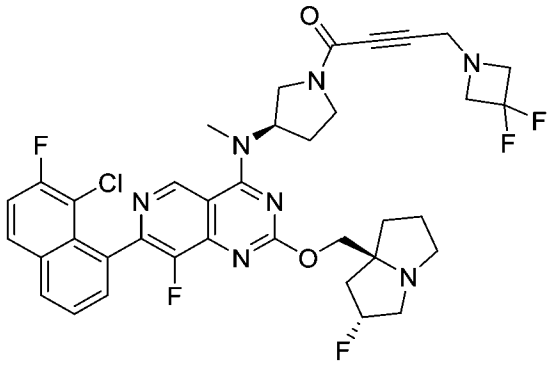


實例 209 (方法 13)：1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)丁-2-炔-1-酮



步驟 1 :4-氯-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-炔-1-酮

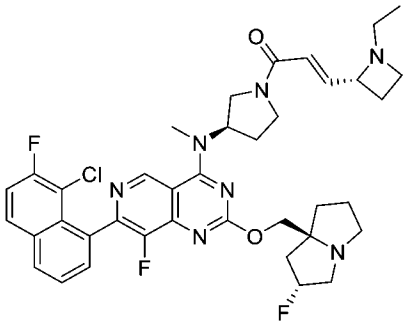
【1496】 以與**方法#13 步驟 1** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (中性條件，管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：45%-75%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之4-氯-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-炔-1-酮(15 mg，29.98%)。LCMS Rt = 0.681 分鐘，m/z = 682.2 $[M + H]^+$。



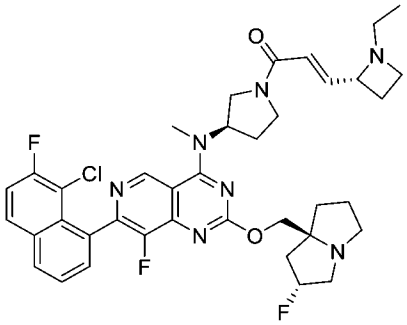
步驟 2：1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)丁-2-炔-1-酮

【1497】 以與**方法#13 步驟 2** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (中性條件；管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：40%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)丁-2-炔-1-酮(2 mg，4.47%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.26 - 9.10 (m, 1H), 8.16 (dd, J = 2.9, 6.4 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 5.8, 9.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.55 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.44 - 5.21 (m, 2H), 4.87 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.46 - 4.29 (m, 1H), 4.26 - 4.12 (m, 3H), 4.05 - 3.88 (m, 1H), 3.78 - 3.62 (m, 5H), 3.54 - 3.41 (m, 4H), 3.23 - 3.06 (m, 3H), 2.98 - 2.83 (m, 1H), 2.48 - 2.28 (m, 3H), 2.13 - 2.05 (m, 3H), 1.92 - 1.86 (m, 2H)。

【1498】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 3.063 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 739.3。



實例 210 (方法 8)：**(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-乙基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮**

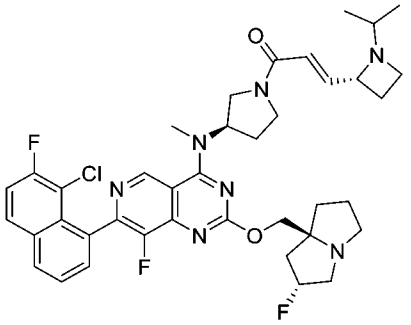


步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-乙基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮

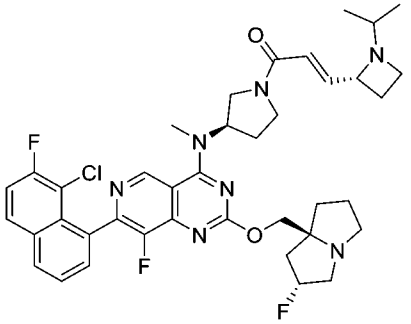
【1499】　以與**方法#8 步驟 6** 類似之方式來進行還原胺化。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：25%-70%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-乙基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮(23.18 mg，23.44%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.31 - 9.13 (m, 1H), 8.25 - 8.04 (m, 2H), 7.82 - 7.64 (m, 2H), 7.56 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 5.9, 15.2 Hz, 1H), 6.49 - 6.34 (m, 1H), 5.53 - 5.14 (m, 2H), 4.29 - 4.05 (m, 3H), 4.04 - 3.77 (m, 1H), 3.74 - 3.56 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.38 - 3.28 (m, 1H), 3.21 - 3.07 (m, 3H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 2.46 - 2.28 (m, 2H), 2.25 - 2.04 (m,

6H), 1.96 - 1.80 (m, 4H), 1.04 - 0.85 (m, 3H)。

【1500】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經6分鐘)；滯留時間2.994分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 719.3。



實例 211 (方法 8)：**(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-異丙基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮**

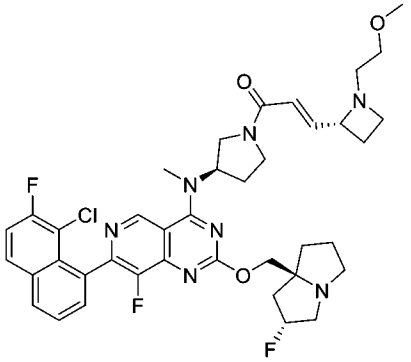


步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-異丙基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮

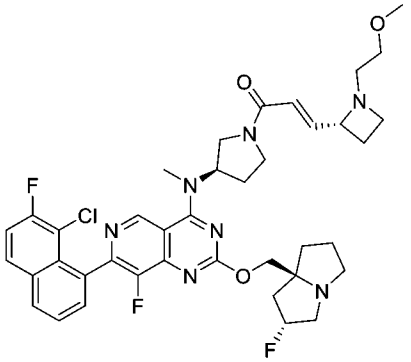
【1501】 以與**方法#8 步驟 6**類似之方式來進行還原胺化。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-60%，8分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-異丙基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮(24.7 mg，13.20%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.24 - 9.17 (m, 1H), 8.16 (dd, J = 3.3, 6.4 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 5.8, 9.0 Hz, 1H),

7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.55 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 6.4, 15.1 Hz, 1H), 6.48 - 6.39 (m, 1H), 5.45 - 5.19 (m, 2H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 4.19 - 4.00 (m, 2H), 3.99 - 3.88 (m, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 1H), 3.76 - 3.63 (m, 2H), 3.62 - 3.49 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 3.16 (br d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 2H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.21 (br s, 1H), 2.13 (br s, 2H), 2.10 - 2.05 (m, 1H), 1.92 - 1.85 (m, 3H), 0.96 - 0.84 (m, 6H)。

【1502】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 3.071 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 733.3。



實例 212 (方法 8)：**(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-(2-甲氧基乙基)氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮**

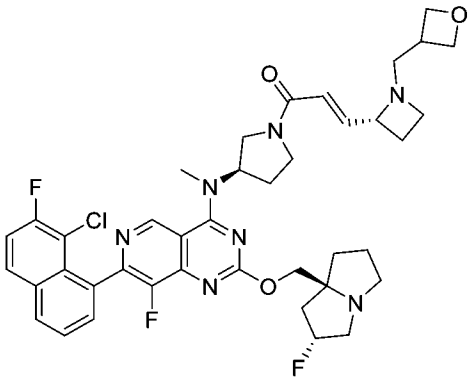


步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-(2-甲氧基乙基)氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮

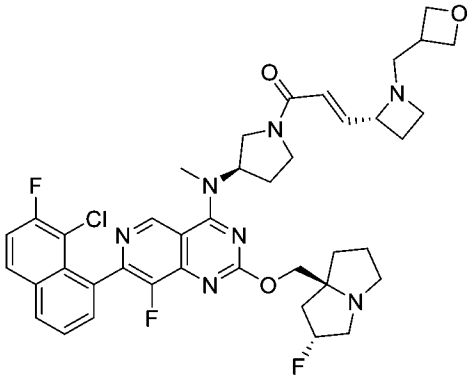
【1503】 以與**方法#8 步驟 6** 類似之方式來進行還原胺化。藉由逆相 HPLC (管

柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-(2-甲氧基乙基)氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮(14.63 mg，10.09%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.21 (br d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (br dd, J = 6.3 Hz, J = 3.1 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 9.1 Hz, J = 5.7 Hz, 1H), 7.67 - 7.74 (m, 2H), 7.55 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.74 - 6.86 (m, 1H), 6.38 - 6.52 (m, 1H), 5.19 - 5.44 (m, 2H), 4.20 - 4.27 (m, 1H), 4.10 - 4.18 (m, 2H), 3.79 - 4.00 (m, 2H), 3.66 - 3.73 (m, 1H), 3.50 - 3.65 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.31 - 3.39 (m, 2H), 3.26 (d, J = 19.5 Hz, 2H), 3.12 - 3.19 (m, 2H), 2.98 - 3.10 (m, 2H), 2.87 - 2.95 (m, 2H), 2.50 - 2.69 (m, 2H), 2.31 - 2.42 (m, 2H), 2.19 - 2.25 (m, 2H), 2.13 (br s, 1H), 2.06 - 2.10 (m, 1H), 1.85 - 1.94 (m, 4H)。

【1504】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.951 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 749.3。



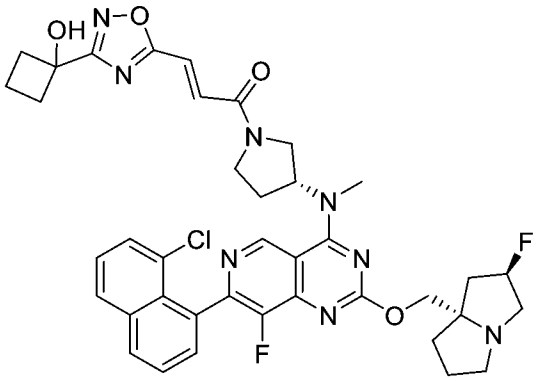
實例 213 (方法 8)：**(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-(氧雜環丁烷-3-基甲基)氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮**



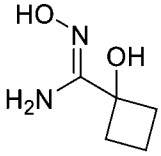
步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-(氧雜環丁烷-3-基甲基)氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮

【1505】 以與**方法#8 步驟 6** 類似之方式來進行還原胺化。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色非晶形固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-(2-甲氧基乙基)氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮(40.63 mg，23.51%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.29 - 9.14 (m, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 8.09 (dd, J = 5.8, 9.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.54 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 5.7, 15.1 Hz, 1H), 6.46 - 6.34 (m, 1H), 5.46 - 5.18 (m, 2H), 4.70 - 4.60 (m, 2H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 4.19 - 4.04 (m, 2H), 4.02 - 3.78 (m, 2H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.51 (br s, 1H), 3.48 - 3.44 (m, 3H), 3.33 - 3.24 (m, 1H), 3.20 - 3.13 (m, 2H), 3.09 (s, 1H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 2H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 3H), 2.13 (br s, 1H), 2.10 - 2.06 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 4H)。

【1506】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.889 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 761.3。

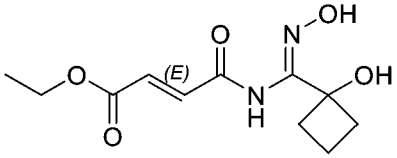


實例 214 (方法 1)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(1-羥基環丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



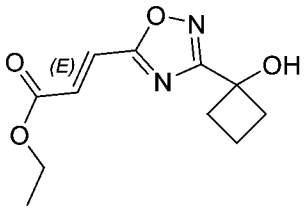
步驟 1：N',1-二羥基環丁烷甲脒

【1507】　以與**方法#1 步驟 1** 類似之方式來形成羥基脒。在真空中濃縮混合物，得到呈棕色油狀之 N',1-二羥基環丁烷甲脒(1.5 g，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.254 分鐘，m/z = 130.1 $[M + H]^+$。



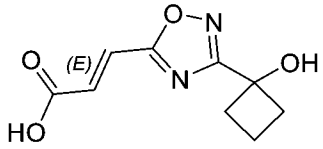
步驟 2：(E)-4-[[(E)-N-羥基-C-(1-羥基環丁基)碳亞胺基]胺基]-4-側氧基-丁-2-烯酸乙酯

【1508】　以與**方法#1 步驟 2** 類似之方式來進行偶合反應。在真空中濃縮混合物，得到呈棕色油狀之(E)-4-[[(E)-N-羥基-C-(1-羥基環丁基)碳亞胺基]胺基]-4-側氧基-丁-2-烯酸乙酯(1.6 g，58.04%)。LCMS Rt = 0.627 分鐘，m/z = 256.1 $[M + H]^+$。



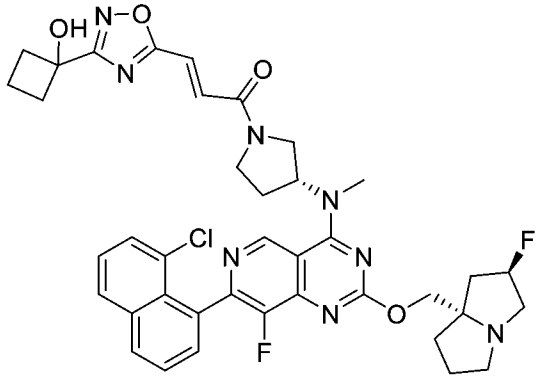
步驟 3：(E)-3-(3-(1-羥基環丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯

【1509】 以與**方法#1 步驟 3** 類似之方式來進行環化反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-10%乙酸乙酯/石油醚)純化混合物，得到呈黃色油狀之(E)-3-(3-(1-羥基環丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烯酸乙酯(600 mg，64.54%)。LCMS Rt = 0.691 分鐘，m/z = 238.1 $[M + H]^+$。



步驟 4：(E)-3-[3-(1-羥基環丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基]丙-2-烯酸

【1510】 以與**方法#1 步驟 4** 類似之方式來進行水解反應。在真空中濃縮混合物，得到呈白色固體狀之(E)-3-[3-(1-羥基環丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基]丙-2-烯酸(150 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.540 分鐘，m/z = 210.1 $[M + H]^+$。

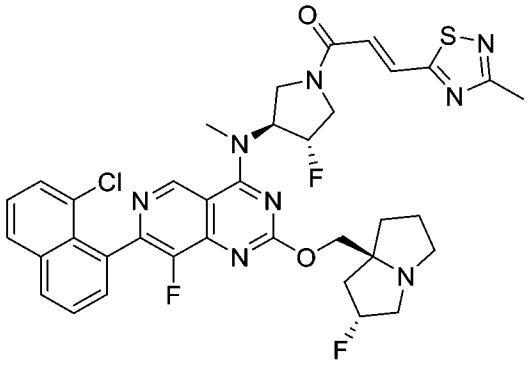


步驟 5：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(1-羥基環丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

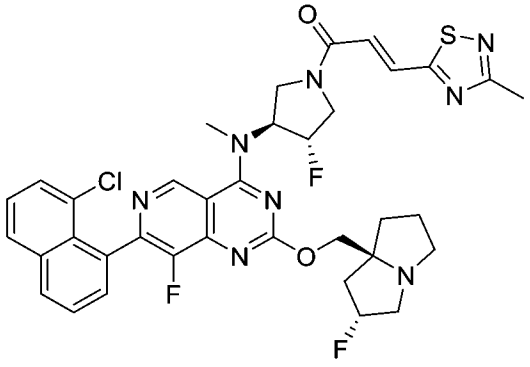
【1511】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)

甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-(1-羥基環丁基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(10.26 mg，3.66%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.19 (s, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 8.01 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.36 (m, 3H), 5.47 - 5.36 (m, 1H), 5.34 - 5.14 (m, 1H), 4.25 - 4.10 (m, 3H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.91 - 3.72 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.18 - 3.11 (m, 1H), 3.09 - 3.03 (m, 1H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 2.34 (br d, J = 7.8 Hz, 4H), 2.12 - 1.96 (m, 4H), 1.89 - 1.71 (m, 4H)。

【1512】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經6分鐘)；滯留時間3.011分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 756.3。



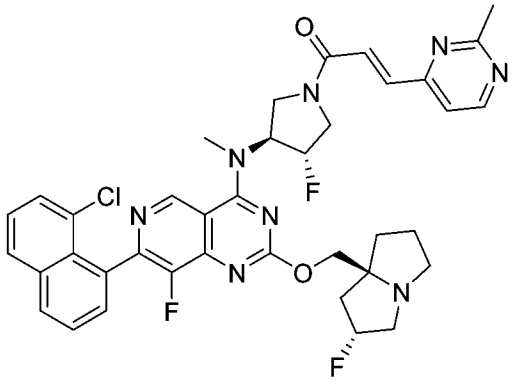
實例 215 (方法 8)：**(E)-1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮**



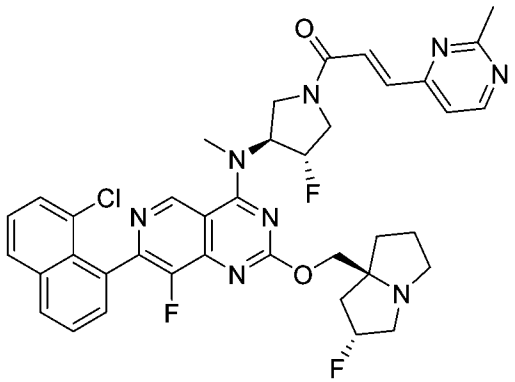
步驟 1：**(E)-1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮**

【1513】 以與**方法#8 步驟 4**類似之方式來進行HWE反應。藉由逆相HPLC (中性條件，管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-80%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色非晶形固體狀之(E)-1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(14.76 mg，18.06%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.24 (s, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 1H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 5.4, 15.3 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.31 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 5.75 - 5.51 (m, 1H), 5.39 - 5.12 (m, 2H), 4.49 - 4.32 (m, 1H), 4.24 - 4.08 (m, 3H), 4.06 - 3.94 (m, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 1H), 3.60 - 3.46 (m, 3H), 3.17 - 3.03 (m, 3H), 2.93 - 2.80 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 3H), 2.19 - 2.15 (m, 1H), 2.08 (br dd, J = 3.6, 6.9 Hz, 1H), 2.02 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.91 - 1.76 (m, 3H)。

【1514】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.958 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 734.2。



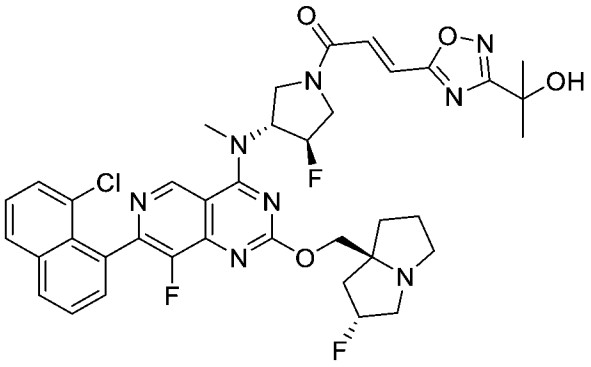
實例 216 (方法 1)：**(E)-1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮**



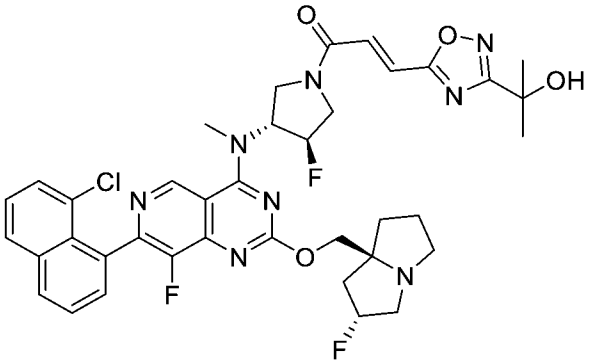
步驟 1：(E)-1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

【1515】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-70%，8 分鐘)純化粗殘餘物，得到呈黃色非晶形固體狀之(E)-1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(10.26 mg，11.83%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.25 (s, 1H), 8.72 - 8.66 (m, 1H), 8.12 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.57 - 7.46 (m, 3H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 5.78 - 5.53 (m, 1H), 5.37 - 5.13 (m, 2H), 4.51 - 4.34 (m, 1H), 4.23 - 4.09 (m, 3H), 4.06 - 3.80 (m, 2H), 3.54 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 3.16 - 3.01 (m, 3H), 2.92 - 2.79 (m, 1H), 2.66 (d, J = 10.6 Hz, 3H), 2.10 - 1.99 (m, 3H), 1.90 - 1.76 (m, 3H)。

【1516】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.803 分鐘。ESI+實驗值[M+H] = 728.3。



實例 217 (方法 1)：(E)-1-((3R,4R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

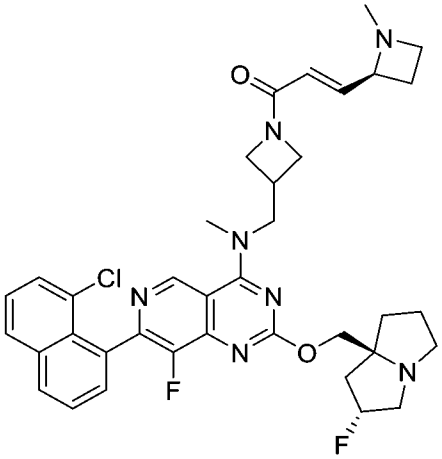


步驟 1：(E)-1-((3R,4R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

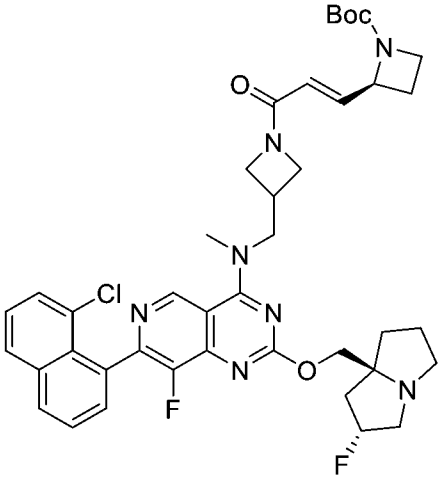
【1517】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC（管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：45%-75%，8 分鐘)純化粗殘餘物，得到呈黃色非晶形固體狀之(E)-1-((3R,4R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(17.69 mg，39.83%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.28 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 5.82 - 5.53 (m, 1H), 5.47 - 5.07 (m, 2H), 4.59 - 4.33 (m, 1H), 4.31 - 4.13 (m, 3H),

4.10 - 3.97 (m, 1H), 3.94 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 1H), 3.56 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 3.29 - 3.07 (m, 3H), 3.03 - 2.85 (m, 1H), 2.26 - 2.18 (m, 2H), 2.12 (br d, J = 2.1 Hz, 2H), 1.90 (br d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。

【1518】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.247 分鐘。ESI+實驗值[M+H] = 762.3。



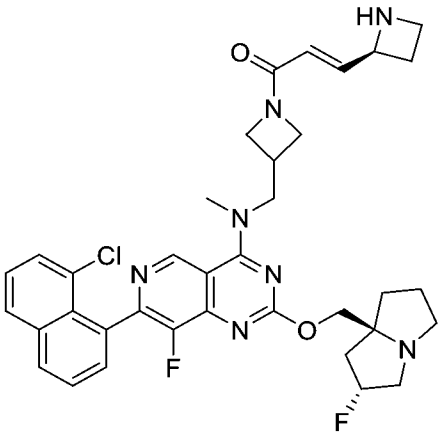
實例 218 (方法 8)：**(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-((S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮**



步驟 1：**(S)-2-((E)-3-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯**

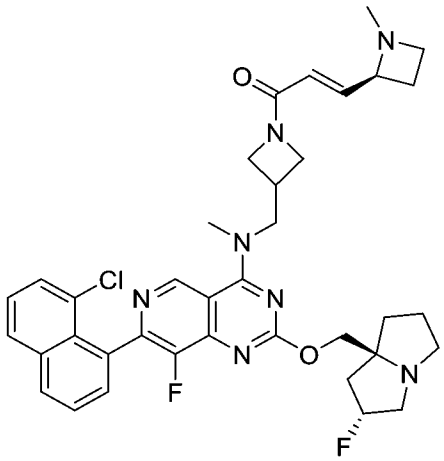
【1519】 以與**方法#8 步驟 4** 類似之方式來進行 HWE 反應。用水(5 mL)稀釋反

應混合物且用乙酸乙酯(3 x 5 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之(S)-2-((E)-3-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(52 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.753 分鐘，m/z = 773.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：(E)-3-((S)-氮雜環丁烷-2-基)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮

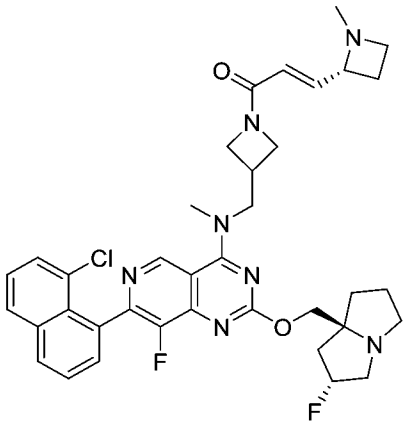
【1520】　以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(E)-3-((S)-氮雜環丁烷-2-基)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(60 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.617 分鐘，m/z = 673.3 $[M + H]^+$。



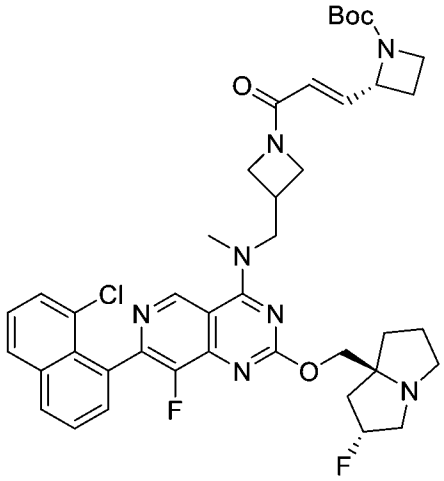
步驟 3：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-((S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮

【1521】 以與**方法#8 步驟 6** 類似之方式來進行還原胺化。藉由製備型 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um；移動相：[水(FA)-ACN]；B%：10%-40%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-((S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮(4.29 mg，7.00%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.26 (s, 1H), 8.27 (br s, 1H), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 6.74 (dd, J = 6.0, 15.3 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 5.45 - 5.22 (m, 1H), 4.36 (br t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.20 (br s, 2H), 4.18 - 4.08 (m, 3H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.71 (br d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.40 (br t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.30 - 3.19 (m, 3H), 3.16 (br d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.00 - 2.91 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 2H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 4H)。

【1522】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)；滯留時間 2.873 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 687.3。



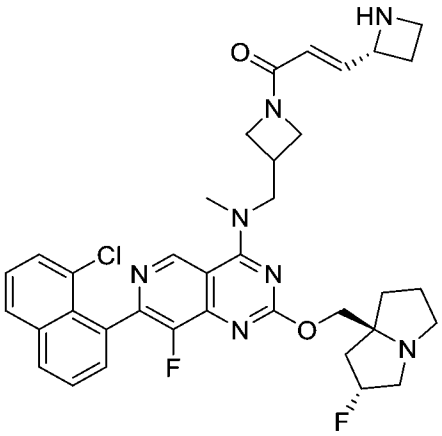
實例 219 (方法 8)：**(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮**



步驟 1：**(R)-2-((E)-3-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯**

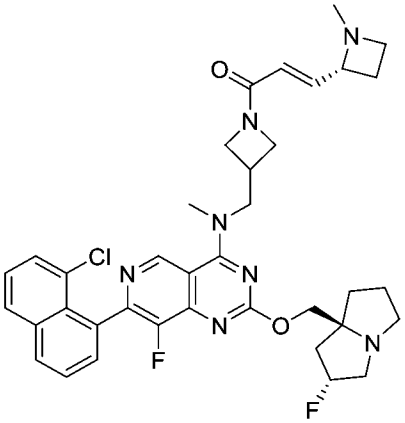
【1523】　以與**方法#8 步驟 4** 類似之方式來進行 HWE 反應。用水(5 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 5 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之(R)-2-((E)-3-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(50 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.729 分鐘，m/z =

773.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：(E)-3-((R)-氮雜環丁烷-2-基)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮

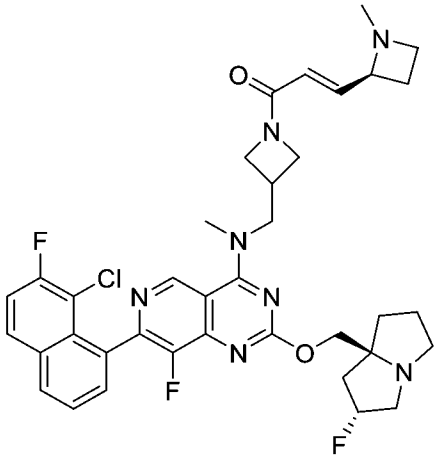
【1524】　以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(E)-3-((R)-氮雜環丁烷-2-基)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(50 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.752 分鐘，m/z = 673.3 $[M + H]^+$。



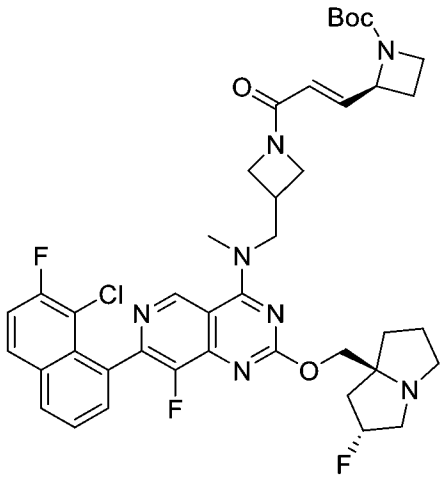
步驟 3：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮

【1525】 以與**方法#8 步驟 6** 類似之方式來進行還原胺化。藉由製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色非晶形固體狀之(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮(6.21 mg，12.11%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.23 - 9.08 (m, 1H), 8.06 (dd, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 0.9, 8.1 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 6.62 (ddd, J = 1.7, 5.6, 15.2 Hz, 1H), 6.01 (br d, J = 15.4 Hz, 1H), 5.32 - 5.08 (m, 1H), 4.26 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 2H), 4.07 - 3.98 (m, 3H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.53 - 3.48 (m, 3H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 3.24 - 3.17 (m, 1H), 3.15 - 3.03 (m, 3H), 2.99 (br s, 1H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.10 (br d, J = 3.0 Hz, 2H), 2.03 (br s, 2H), 2.00 - 1.95 (m, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 4H)。

【1526】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.860 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 687.3。

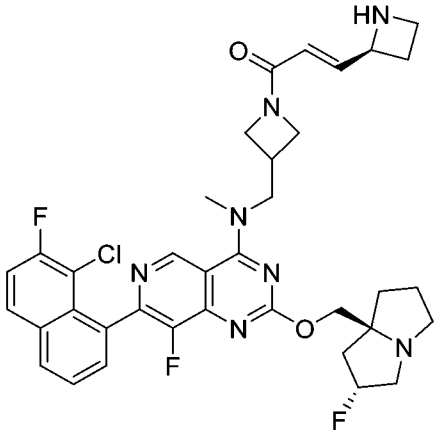


實例 220 (方法 **8**)：**(E)-1-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-((S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮**



步驟 1：(S)-2-((E)-3-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

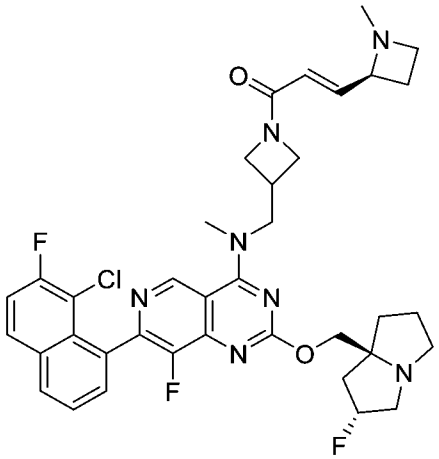
【1527】 以與**方法#8 步驟 4** 類似之方式來進行 HWE 反應。用水(5 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 5 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之 (S)-2-((E)-3-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(52 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.735 分鐘，m/z = 791.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：(E)-3-((S)-氮雜環丁烷-2-基)-1-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-

基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1528】　以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(E)-3-((S)-氮雜環丁烷-2-基)-1-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(50 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.616 分鐘，m/z = 691.3 $[M + H]^+$。

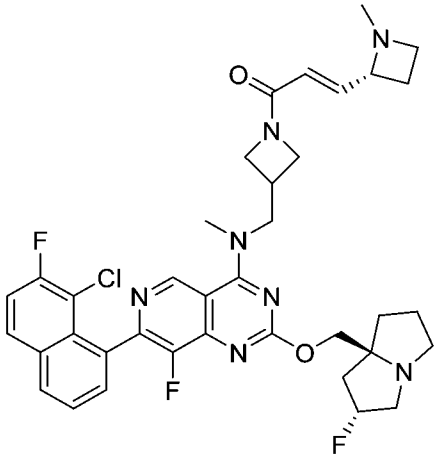


步驟 3：(E)-1-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-((S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮

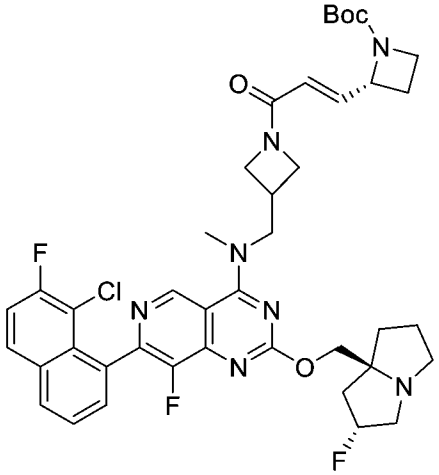
【1529】　以與**方法#8 步驟 6** 類似之方式來進行還原胺化。藉由製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-70%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之(E)-1-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-((S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮(7.65 mg，14.95%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.33 - 9.18 (m, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 1H), 8.09 (dd, J = 5.7, 9.1 Hz, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.54 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 5.8, 15.3 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 15.3

Hz, 1H), 5.40 - 5.16 (m, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 4.22 - 4.09 (m, 5H), 3.92 - 3.79 (m, 1H), 3.63 - 3.56 (m, 3H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 3.24 - 3.11 (m, 3H), 3.08 (s, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.85 - 2.70 (m, 1H), 2.26 - 2.21 (m, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 4H), 2.06 (br s, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 4H)。

【1530】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經6分鐘)；滯留時間2.891分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 705.3。

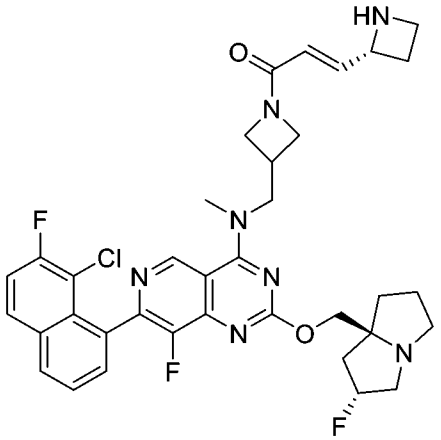


實例 221 (方法 8)：**(E)-1-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮**



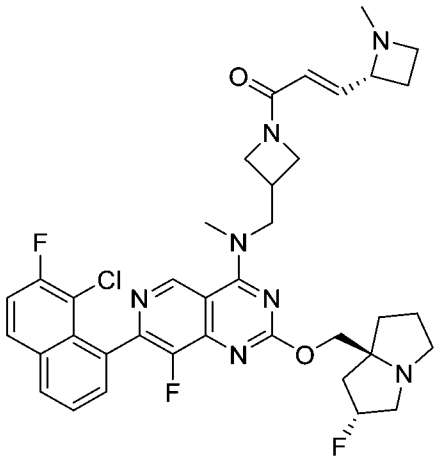
步驟 1：**(R)-2-((E)-3-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯**

【1531】 以與**方法#8 步驟 4** 類似之方式來進行 HWE 反應。用水(5 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 5 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之(R)-2-((E)-3-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(50 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.705 分鐘，m/z = 791.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：(E)-3-((R)-氮雜環丁烷-2-基)-1-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮

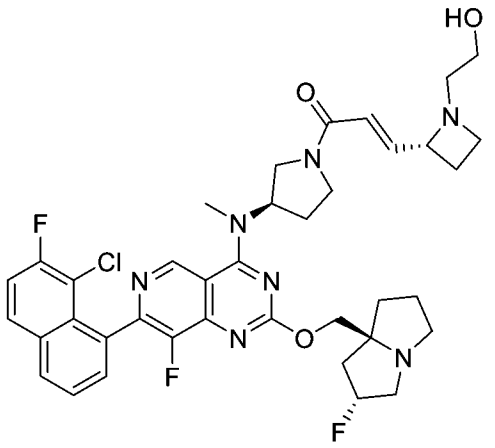
【1532】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(E)-3-((R)-氮雜環丁烷-2-基)-1-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(50 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.761 分鐘，m/z = 691.3 $[M + H]^+$。



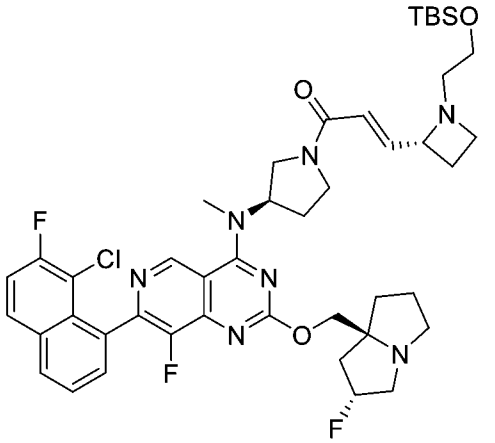
步驟 3：(E)-1-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮

【1533】 以與**方法#8 步驟 6** 類似之方式來進行還原胺化。藉由製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(E)-1-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮(10.15 mg，28.97%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.31 - 9.19 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 3.0, 6.6 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 5.8, 9.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.54 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.76 - 6.66 (m, 1H), 6.10 (br d, J = 15.1 Hz, 1H), 5.38 - 5.19 (m, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 4.22 - 4.09 (m, 5H), 3.91 - 3.79 (m, 1H), 3.62 - 3.56 (m, 3H), 3.55 - 3.46 (m, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 3H), 3.11 - 3.06 (m, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (br d, J = 2.5 Hz, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 3H), 2.08 - 2.04 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 4H)。

【1534】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.881 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 705.3。



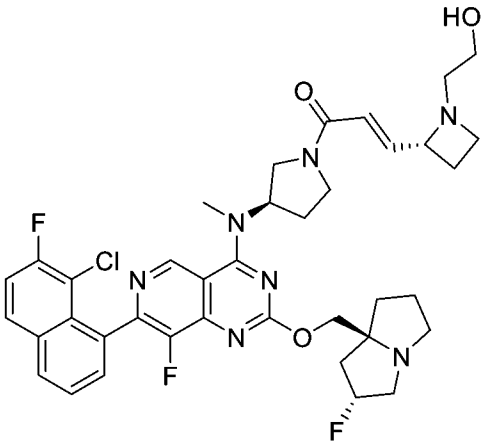
實例 222 (方法 8)：**(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-(2-羥乙基)氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮**



步驟 1：(E)-3-((R)-1-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1535】　以與**方法#8 步驟 6** 類似之方式來進行還原胺化反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：15%-45%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(E)-3-((R)-1-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(26 mg，27.38%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.729

分鐘，m/z = 849.4 $[M + H]^+$。

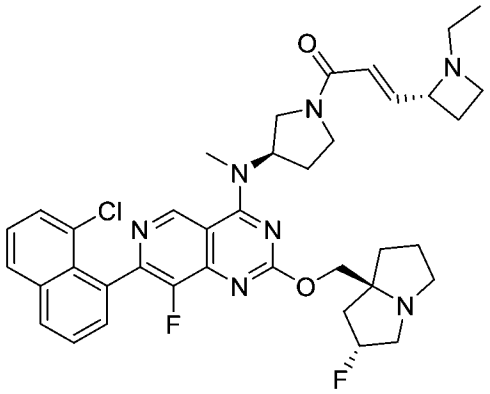


步驟 2：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-(2-羥乙基)氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮

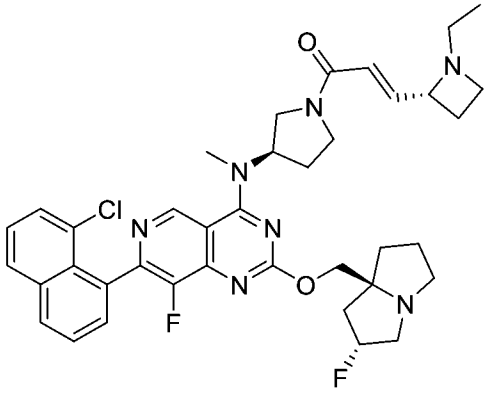
【1536】 向(E)-3-((R)-1-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(15 mg，17.64 μmol，三氟乙酸鹽)於 THF (1 mL)中之溶液中添加 N,N-二乙基乙胺三氫氟酸鹽(28.43 mg，176.37 umol)。在 25℃下攪拌混合物 12 小時。在真空中濃縮反應混合物，且藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um；移動相：[水(FA)-ACN]；B%：1%-35%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-(2-羥乙基)氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮(3.43 mg，26.42%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.11 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 3.5, 6.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 5.7, 9.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.44 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.83 - 6.71 (m, 1H), 6.51 - 6.37 (m, 1H), 5.39 - 5.04 (m, 2H), 4.30 - 3.94 (m, 4H), 3.91 - 3.67 (m, 2H), 3.62 - 3.48 (m, 3H), 3.43 (br t, J = 5.1 Hz, 3H), 3.20 - 3.07 (m, 4H), 3.01

- 2.82 (m, 2H), 2.77 - 2.57 (m, 2H), 2.39 - 1.98 (m, 8H), 1.89 (br s, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 1H)。

【1537】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經6分鐘)；滯留時間1.931分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 735.3。



實例223 (方法8)：**(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-乙基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮**

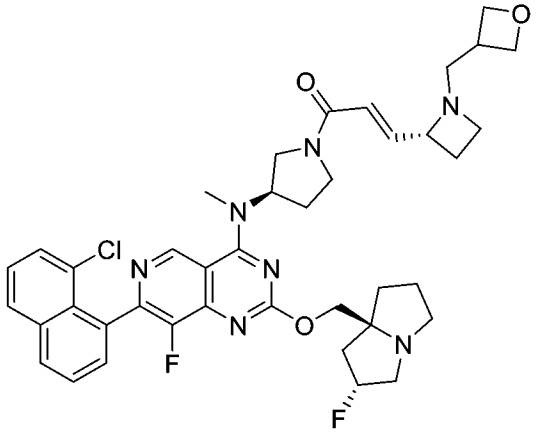


步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-乙基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮

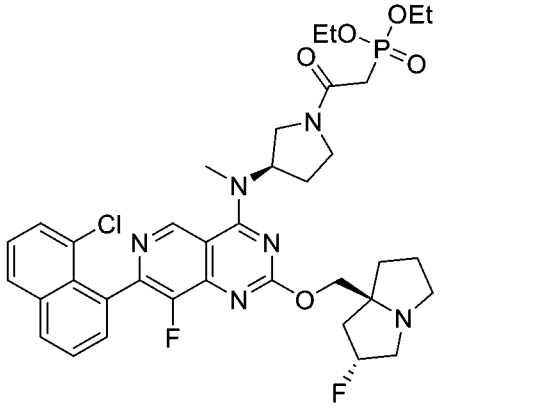
【1538】 以與**方法#8 步驟6**類似之方式來進行還原胺化反應。藉由逆相HPLC(管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-65%，8分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)

甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-乙基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮(15.53 mg，23.63%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.22 - 9.12 (m, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 6.79 (dd, J = 5.8, 15.1 Hz, 1H), 6.45 - 6.34 (m, 1H), 5.43 - 5.15 (m, 2H), 4.24 - 4.09 (m, 2H), 3.90 - 3.77 (m, 1H), 3.68 - 3.54 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.32 - 3.23 (m, 1H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.82 - 2.67 (m, 1H), 2.61 - 2.45 (m, 1H), 2.44 - 2.23 (m, 3H), 2.39 - 2.00 (m, 6H), 1.92 - 1.79 (m, 4H), 1.11 - 0.88 (m, 3H)。

【1539】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經6分鐘)；滯留時間2.993分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 701.3。

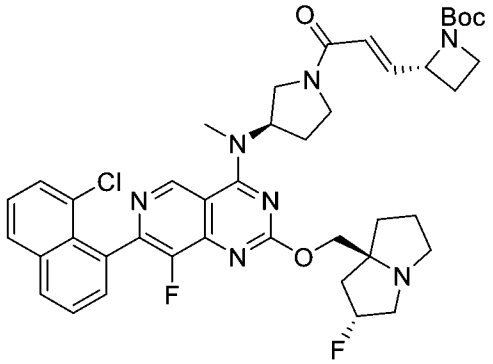


實例224 (方法8)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-(氧雜環丁烷-3-基甲基)氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮



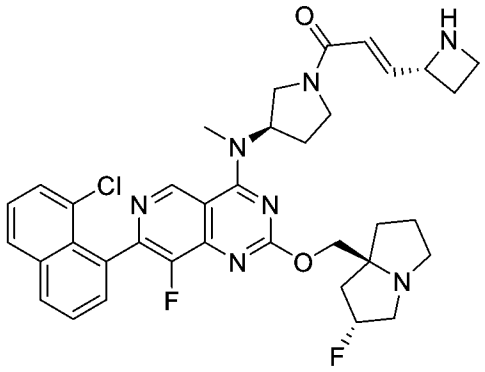
步驟 1：(2-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基)膦酸二乙酯

【1540】 以與**方法#8 步驟 3** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，6-7%甲醇/二氯甲烷)純化粗產物，得到呈橙色膠狀之(2-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基)膦酸二乙酯(700 mg，72.96%)。LCMS Rt = 0.715 分鐘，m/z = 742.3 $[M + H]^+$。



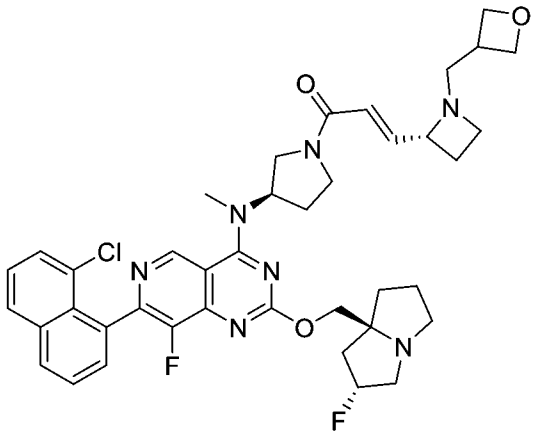
步驟 2：(R)-2-((E)-3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

【1541】 以與**方法#8 步驟 4** 類似之方式來進行 HWE 反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，50-60%四氫呋喃/石油醚)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(R)-2-((E)-3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(470 mg，63.80%)。LCMS Rt = 0.782 分鐘，m/z = 773.3 $[M + H]^+$。



步驟 3：(E)-3-((R)-氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1542】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈淡黃色固體狀之(E)-3-((R)-氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(162 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.638 分鐘，m/z = 673.3 $[M + H]^+$。

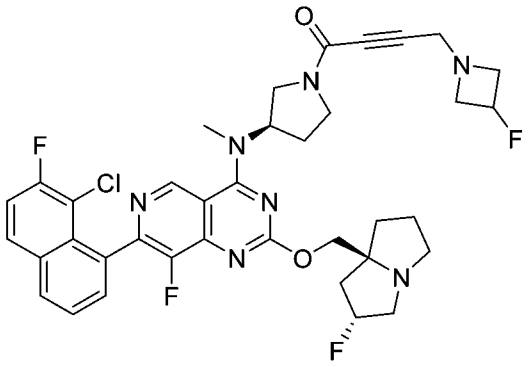


步驟 4：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-(氧雜環丁烷-3-基甲基)氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮

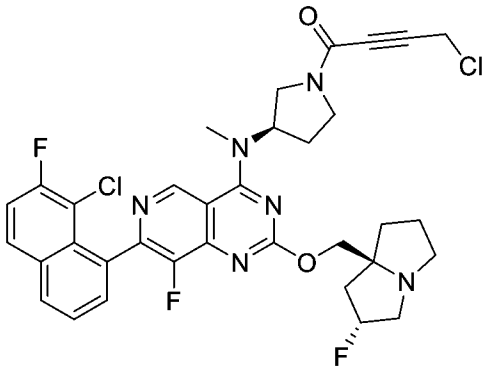
【1543】 以與**方法#8 步驟 6** 類似之方式來進行還原胺化反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水

(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色非晶形固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-(氧雜環丁烷-3-基甲基)氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮(10.51 mg，13.39%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.21 - 9.15 (m, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 5.7, 15.1 Hz, 1H), 6.42 - 6.31 (m, 1H), 5.43 - 5.15 (m, 2H), 4.68 - 4.56 (m, 2H), 4.32 - 4.17 (m, 3H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 4.06 - 3.76 (m, 2H), 3.72 - 3.61 (m, 2H), 3.54 (ddd, J = 7.4, 12.6, 17.2 Hz, 1H), 3.44 - 3.41 (m, 3H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 3.17 - 3.10 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.98 (br dd, J = 7.4, 14.6 Hz, 1H), 2.87 - 2.74 (m, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.43 - 2.26 (m, 2H), 2.21 - 2.07 (m, 7H), 1.89 - 1.84 (m, 2H)。

【1544】　LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.883 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 743.3。

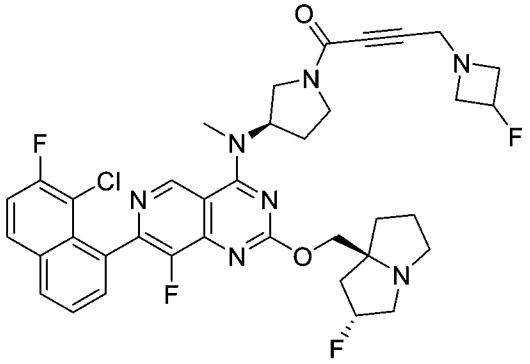


實例 225 (方法 **13**-主方法)：**1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)丁-2-炔-1-酮**



步驟 1 :4-氯-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-炔-1-酮

【1545】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (TFA 條件；管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：15%-45%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 4-氯-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-炔-1-酮(130 mg，43.32%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 1.578 分鐘，m/z = 682.2 $[M + H]^+$。

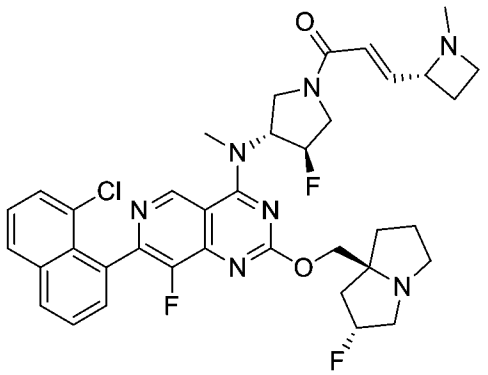


步驟 2：1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)丁-2-炔-1-酮

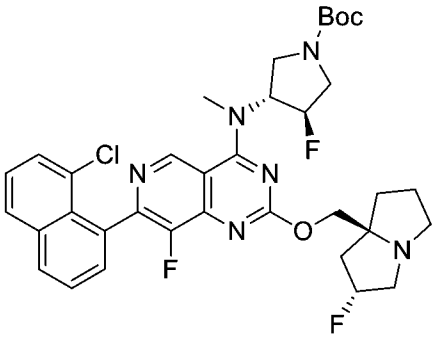
【1546】 向 4-氯-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-炔-1-酮(50 mg，73.15 umol)及 3-氟氮雜環丁烷;鹽酸鹽(16.32 mg，146.30 μmol)於 N,N-二甲基甲醛(1 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(30.33 mg，219.44 μmol)。在

50°C下攪拌混合物 0.5 小時。過濾反應混合物，且在真空中濃縮濾液。藉由逆相 HPLC (中性條件；管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：25%-45%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)丁-2-炔-1-酮(4.83 mg，8.67%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.22 (s, 1H), 8.17 (br dd, J = 3.4, 6.1 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 5.8, 9.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.56 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.53 - 5.00 (m, 3H), 4.28 - 4.11 (m, 3H), 4.10 - 3.89 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 3.54 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.50 - 3.44 (m, 4H), 3.44 - 3.31 (m, 2H), 3.24 - 3.06 (m, 3H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.47 - 2.30 (m, 2H), 2.18 - 2.04 (m, 3H), 1.95 - 1.81 (m, 3H)。

【1547】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.960 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 721.3。

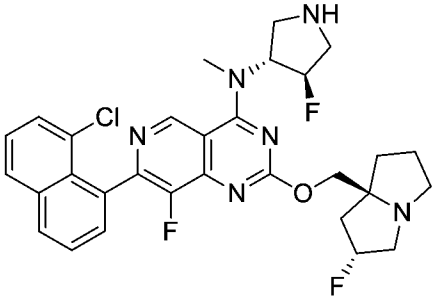


實例 226 (方法 8)：(E)-1-((3R,4R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮



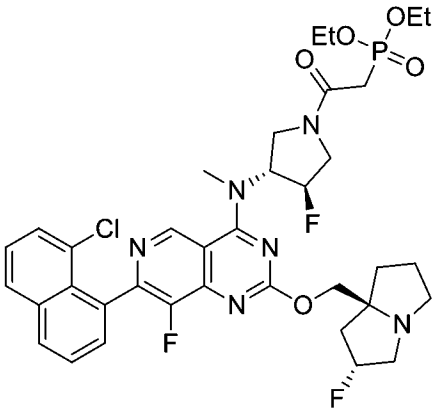
步驟 1：(3R,4R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1548】 以與**方法#1 步驟 8** 類似之方式來進行取代反應。藉由製備型 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 (250*70mm，15 um)；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：25%-65%，24 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(3R,4R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(600 mg，13.98%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.764 分鐘，m/z = 682.3 $[M + H]^+$。



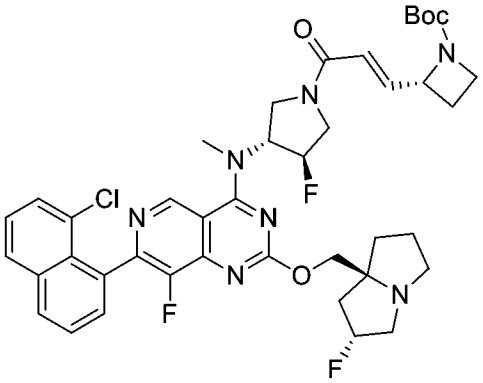
步驟 2：7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-((3R,4R)-4-氟吡咯啶-3-基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【1549】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-((3R,4R)-4-氟吡咯啶-3-基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(550 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.605 分鐘，m/z = 582.2 $[M + H]^+$。



步驟 3：(2-((3R,4R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基)膦酸二乙酯

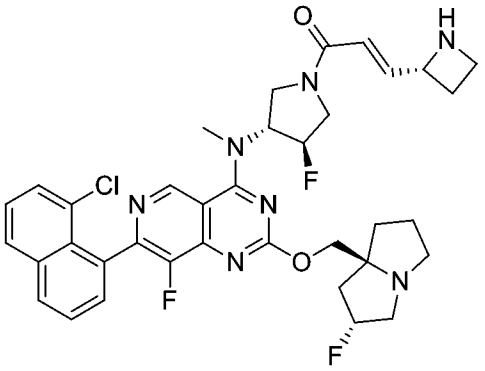
【1550】 以與**方法#8 步驟 3** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：10%-45%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(2-((3R,4R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基)膦酸二乙酯(120 mg，47.79%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.702 分鐘，m/z = 760.3 $[M + H]^+$。



步驟 4：(R)-2-((E)-3-((3R,4R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

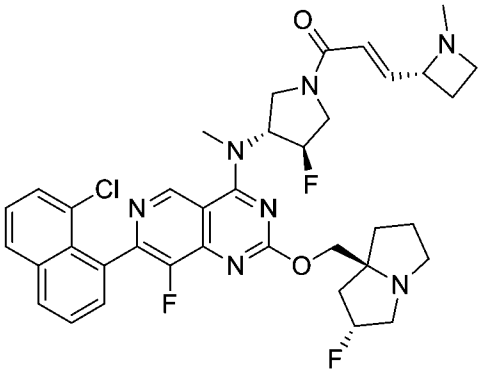
【1551】 以與**方法#8 步驟 4** 類似之方式來進行 HWE 反應。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(R)-2-((E)-3-((3R,4R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟

-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(60 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.755 分鐘，m/z = 791.3 $[M + H]^+$。



步驟 5：(E)-3-((R)-氮雜環丁烷-2-基)-1-((3R,4R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1552】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(E)-3-((R)-氮雜環丁烷-2-基)-1-((3R,4R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(60 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.623 分鐘，m/z = 691.3 $[M + H]^+$。



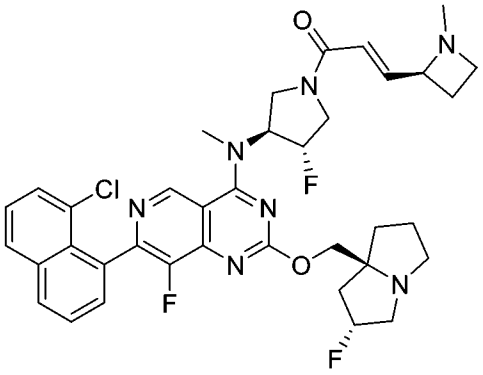
步驟 6：(E)-1-((3R,4R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-

基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮

【1553】 以與**方法#8 步驟 6** 類似之方式來進行還原胺化。

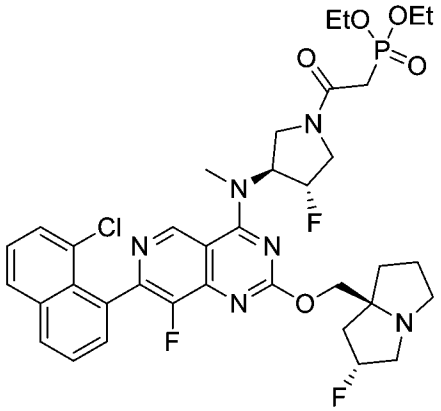
【1554】 藉由製備型 HPLC（管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 (E)-1-((3R,4R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮(7.72 mg，13.76%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.27 (s, 1H), 8.15 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.05 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.75 (m, 1H), 7.61 - 7.67 (m, 2H), 7.51 - 7.57 (m, 1H), 6.83 (dd, J = 15.1 Hz, J = 5.6 Hz, 1H), 6.35 - 6.46 (m, 1H), 5.55 - 5.69 (m, 1H), 5.19 - 5.38 (m, 2H), 4.14 - 4.25 (m, 3H), 3.76 - 3.96 (m, 3H), 3.53 (br d, J = 4.0 Hz, 3H), 3.31 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.14 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.07 (br s, 1H), 2.80 - 2.96 (m, 3H), 2.28 (s, 2H), 2.26 (s, 1H), 2.19 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.08 - 2.16 (m, 3H), 2.06 (br s, 1H), 1.89 (br dd, J = 10.6 Hz, J = 6.6 Hz, 2H)。LCMS Rt = 2.961 分鐘，m/z = 705.3 $[M + H]^+$。

【1555】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)滯留時間 2.961 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 705.3。



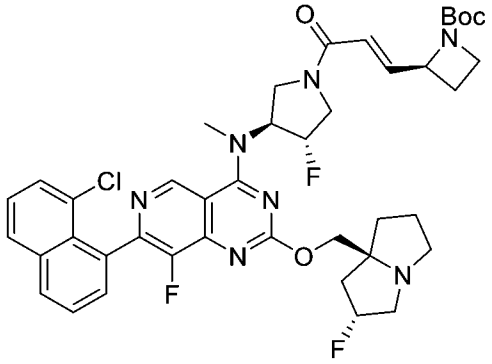
實例 227 (方法 8)：(E)-1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶

-1-基)-3-((S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：(2-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基)膦酸二乙酯

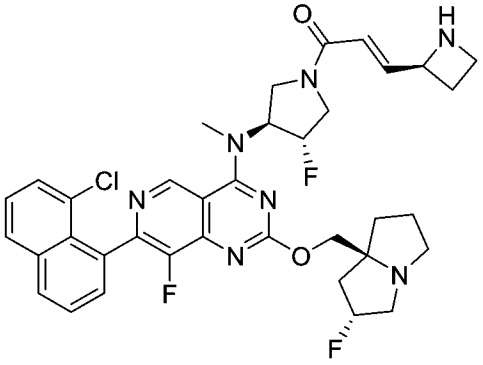
【1556】　以與**方法#8 步驟 3** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由製備型 HPLC (管柱：C18 150*30mm*5um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：15%-60%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(2-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基)膦酸二乙酯(180 mg，54.07%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.696 分鐘，m/z = 760.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：(S)-2-((E)-3-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

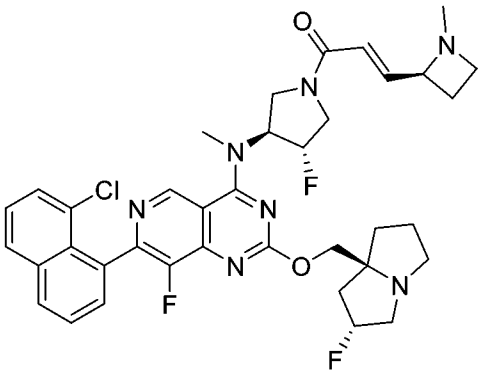
【1557】　以與**方法#8 步驟 4** 類似之方式來進行 HWE 反應。在真空中濃縮反

應混合物，得到呈黃色油狀之(S)-2-((E)-3-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(83 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.711 分鐘，m/z = 791.3 $[M + H]^+$。



步驟 3：(E)-3-((S)-氮雜環丁烷-2-基)-1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1558】　以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之(E)-3-((S)-氮雜環丁烷-2-基)-1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(84 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.625 分鐘，m/z = 691.3 $[M + H]^+$。



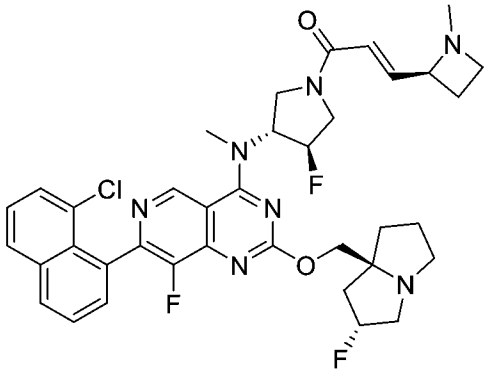
步驟 4：(E)-1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪

-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-((S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮

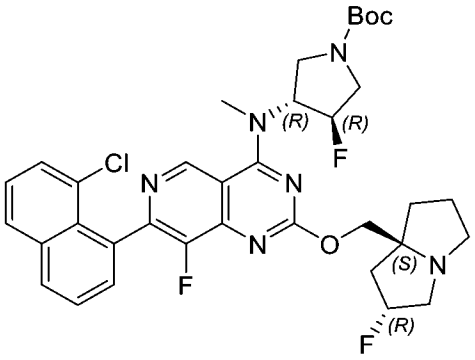
【1559】 以與**方法#8 步驟 6** 類似之方式來進行還原胺化。

【1560】 藉由製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-70%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(E)-1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-((S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮(3.99 mg，5.22%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.30 (s, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 1H), 8.08 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 6.86 (br dd, J = 5.4, 15.2 Hz, 1H), 6.43 (br dd, J = 5.7, 15.5 Hz, 1H), 5.80 - 5.53 (m, 1H), 5.47 - 5.17 (m, 2H), 4.26 - 4.14 (m, 3H), 4.03 - 3.75 (m, 3H), 3.61 - 3.53 (m, 3H), 3.39 - 3.29 (m, 1H), 3.26 - 3.15 (m, 2H), 3.13 - 3.06 (m, 1H), 2.98 - 2.78 (m, 3H), 2.30 (br s, 3H), 2.21 - 2.04 (m, 5H), 1.96 - 1.81 (m, 3H)。

【1561】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.967 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 705.3。

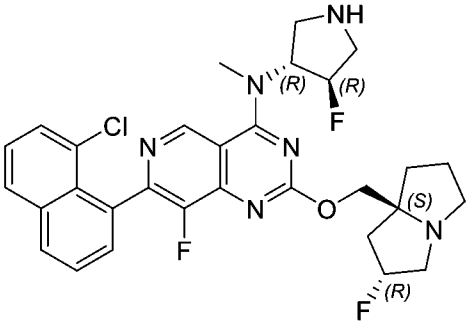


實例 228 (方法 8)：(E)-1-((3R,4R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-((S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：(3R,4R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

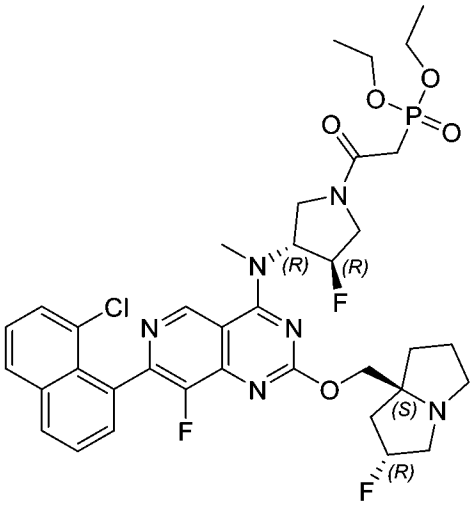
【1562】　以與**方法#1 步驟 8** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 (250*70mm，15 um)；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：25%-65%，24 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(3R,4R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(600 mg，13.98%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.769 分鐘，m/z = 682.3 $[M + H]^+$。



步驟 2 :7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-N-((3R,4R)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

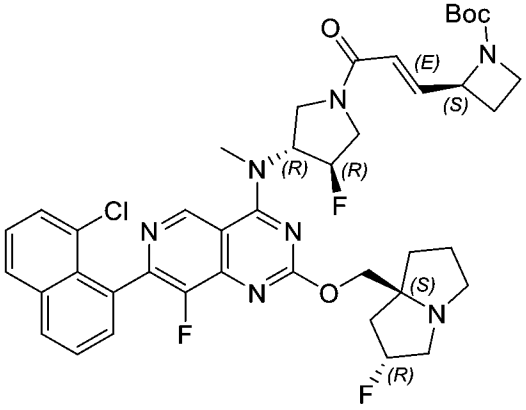
【1563】　以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之 7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-N-((3R,4R)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(550 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt =

0.605 分鐘，m/z = 582.2 $[M + H]^+$。



步驟 3：(2-((3R,4R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基)膦酸二乙酯

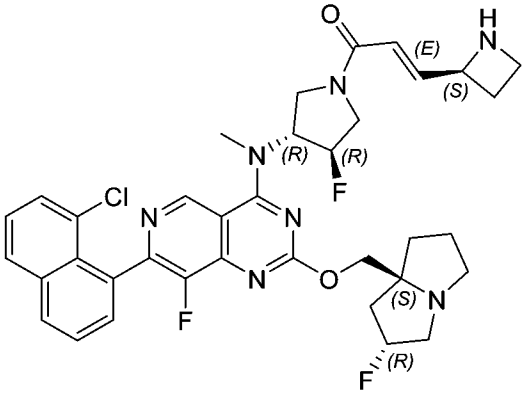
【1564】　以與**方法#8 步驟 3** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：10%-45%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀之(2-((3R,4R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基)膦酸二乙酯(120 mg，47.79%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.706 分鐘，m/z = 760.3 $[M + H]^+$。



步驟 4：(S)-2-((E)-3-((3R,4R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-

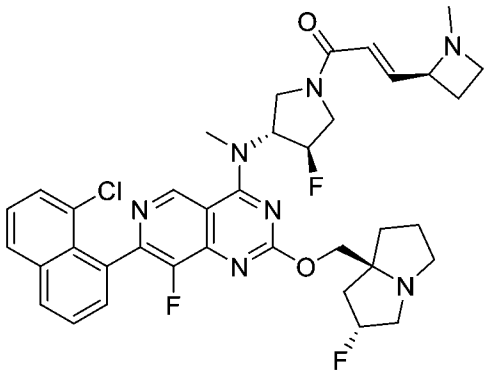
基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

【1565】　以與**方法#8 步驟 4** 類似之方式來進行 HWE 反應。在真空中濃縮合併之有機層，得到呈棕色油狀之(S)-2-((E)-3-((3R,4R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(50 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.753 分鐘，m/z = 791.3 $[M + H]^+$。



步驟 5：(E)-1-((3R,4R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-((S)-氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮

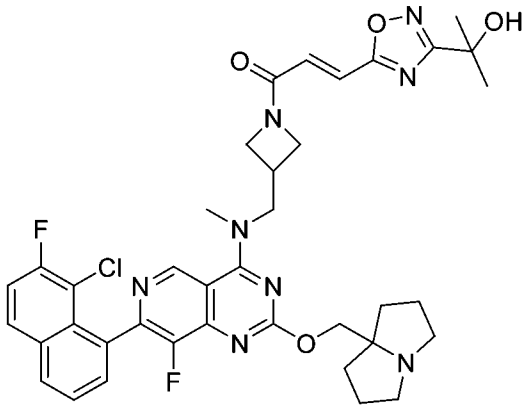
【1566】　以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮粗產物，得到呈棕色油狀之(E)-1-((3R,4R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-((S)-氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮(43 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.625 分鐘，m/z = 691.3 $[M + H]^+$。



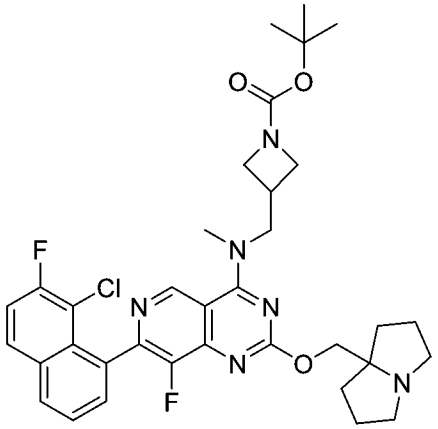
步驟 6：(E)-1-((3R,4R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-((S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮

【1567】 以與**方法#8 步驟 6** 類似之方式來進行還原胺化。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(E)-1-((3R,4R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-((S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮(4.73 mg，12.52%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.27 (s, 1H), 8.23 - 7.98 (m, 2H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 6.84 (dd, J = 5.7, 15.1 Hz, 1H), 6.51 - 6.28 (m, 1H), 5.79 - 5.50 (m, 1H), 5.43 - 5.12 (m, 2H), 4.32 - 4.08 (m, 4H), 3.94 - 3.71 (m, 2H), 3.53 (br d, J = 5.3 Hz, 3H), 3.40 - 3.24 (m, 1H), 3.15 (br d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.07 (br s, 1H), 3.04 - 2.73 (m, 3H), 2.30 - 2.23 (m, 4H), 2.12 (br s, 3H), 2.07 (br s, 2H), 1.88 (br d, J = 8.1 Hz, 2H)。LCMS Rt = 2.853 分鐘，m/z = 705.3 $[M + H]^+$。

【1568】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.853 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 705.3。

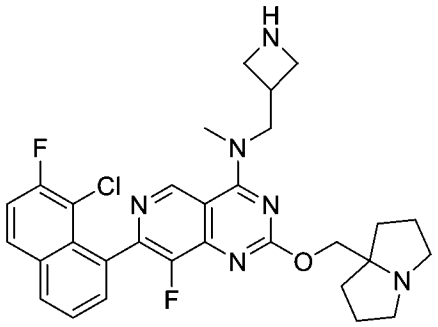


實例 229 (方法 2)：**(E)-1-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮**



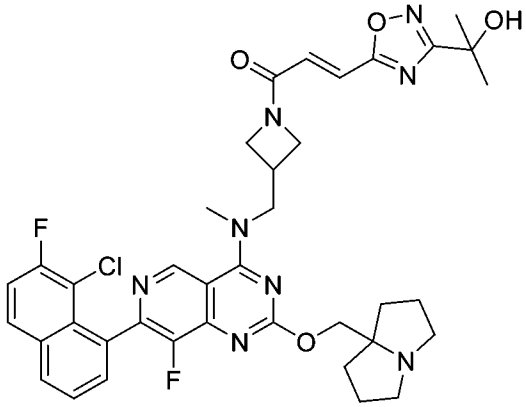
步驟 1：3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

【1569】 以與**方法#2 步驟 5** 類似之方式來進行鈴木反應。藉由逆相製備型HPLC（管柱：Waters Xbridge BEH C18 250*50mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：40%-70%，10 分鐘)純化粗殘餘物，得到呈白色固體狀之 3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(100 mg，15.67%)。LCMS Rt = 2.101 分鐘，m/z = 664.3 $[M + H]^+$。



步驟 2 :N-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-N-甲基-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【1570】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之 N-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-N-甲基-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(80 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.606 分鐘，m/z = 564.2 $[M + H]^+$。

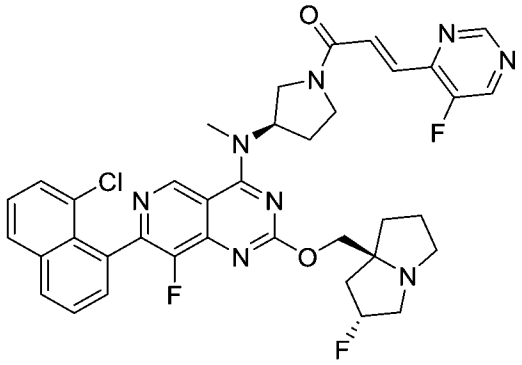


步驟 3：(E)-1-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(2-羥基丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

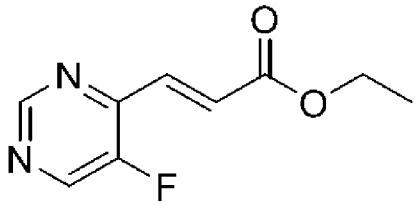
【1571】 以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：25%-45%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之(E)-1-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(3-(2-羥基丙-2-

基)-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(13.82 mg，13.10%，三氟乙酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.24 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 3.3, 6.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 5.8, 9.0 Hz, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.51 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 4.50-4.44 (m, 1H), 4.33-4.23 (m, 2H), 4.23-4.13 (m, 4H), 3.93 (td, J = 5.7, 9.4 Hz, 1H), 3.60-3.57 (m, 3H), 3.27-3.21 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 2H), 2.64 (dt, J = 6.7, 10.1 Hz, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.83 (dq, J = 6.6, 13.5 Hz, 4H), 1.69-1.62 (m, 2H), 1.57 (s, 6H)。

【1572】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經6分鐘)；滯留時間2.567分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 744.3。



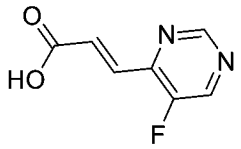
實例230 (方法2)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(5-氟嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮



步驟1：(E)-3-(5-氟嘧啶-4-基)丙烯酸乙酯

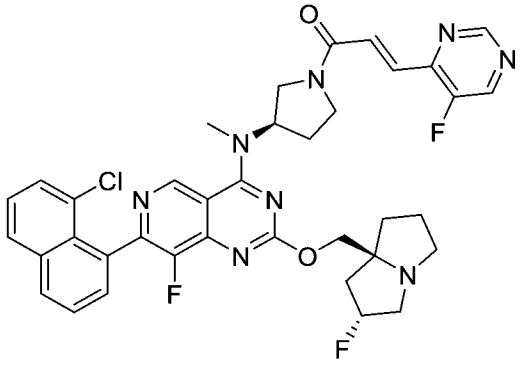
【1573】 將4-氯-5-氟-嘧啶(500 mg，3.77 mmol)、(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯(1.28 g，5.66 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (296.85 mg，377.29 μmol)

及磷酸鉀(2.40 g，11.32 mmol)於二噁烷(8 mL)及水(2 mL)中之混合物脫氣且用氮氣吹掃 3 次。在 100°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 2 小時。用水(20 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈棕色油狀之(E)-3-(5-氟嘧啶-4-基)丙烯酸乙酯(1.4 g，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.707 分鐘，m/z = 196.1 $[M + H]^+$。



步驟 2：(E)-3-(5-氟嘧啶-4-基)丙烯酸

【1574】　以與**方法#1 步驟 4** 類似之方式來進行水解反應。在真空中濃縮粗產物，得到呈棕色油狀之(E)-3-(5-氟嘧啶-4-基)丙烯酸(250 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.460 分鐘，m/z = 168.0 $[M + H]^+$。

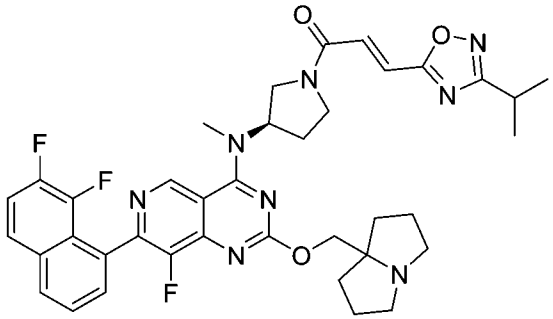


步驟 3：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(5-氟嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

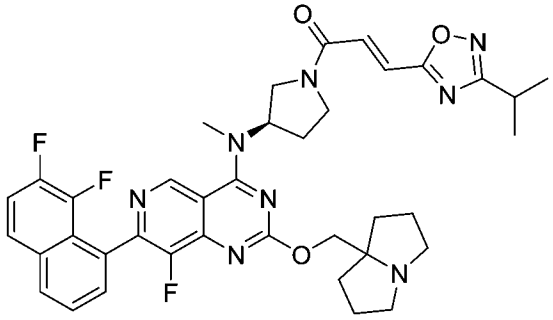
【1575】　以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：40%-60%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈棕色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(5-氟嘧啶-4-基)丙-2-

烯-1-酮(18.39 mg，11.01%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.28 - 9.20 (m, 1H), 9.01 (dd, J = 2.8, 12.6 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 2.3, 5.4 Hz, 1H), 8.20 - 7.99 (m, 2H), 7.73 - 7.69 (m, 2H), 7.69 - 7.62 (m, 3H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 5.50 - 5.16 (m, 2H), 4.32 - 4.14 (m, 3H), 4.11 - 4.00 (m, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 1H), 3.82 (br dd, J = 2.9, 8.4 Hz, 1H), 3.50 - 3.45 (m, 3H), 3.26 - 3.10 (m, 3H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 2.51 - 2.32 (m, 3H), 2.18 - 2.13 (m, 3H), 1.90 (br s, 2H)。

【1576】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經6分鐘)；滯留時間2.968分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 714.2。



實例 231 (方法 2)：**(R,E)-1-(3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮**

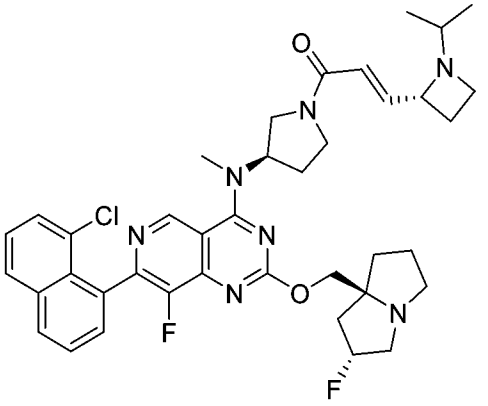


步驟 1：(R,E)-1-(3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

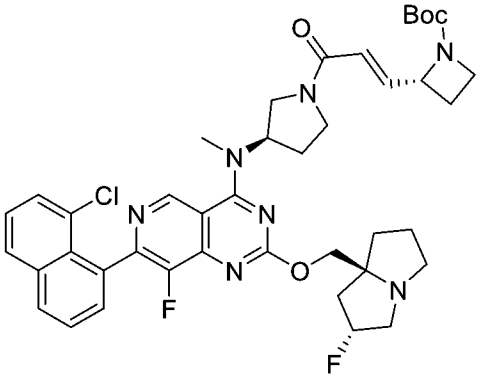
【1577】 以與**方法#2 步驟 7**類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水

(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：40%-70%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之(R,E)-1-(3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(31.9 mg，36.11%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.21 (s, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 1H), 7.94 - 7.84 (m, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.57 - 7.31 (m, 3H), 5.51 - 5.27 (m, 1H), 4.27 - 4.05 (m, 3H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 1H), 3.67 - 3.48 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 3.01 - 2.90 (m, 2H), 2.63 - 2.51 (m, 2H), 2.47 - 2.09 (m, 4H), 1.86 - 1.75 (m, 4H), 1.66 - 1.58 (m, 2H), 1.31 (dd, J = 7.0, 8.7 Hz, 6H)。

【1578】　LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.911 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 712.3。



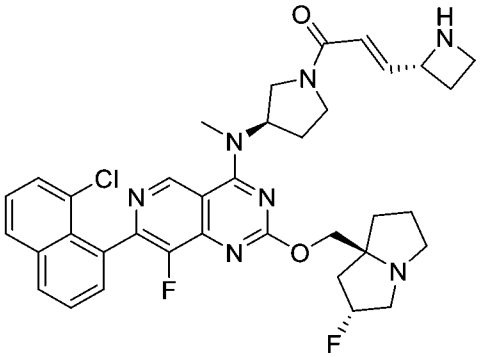
實例 232 (方法 8)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-異丙基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：(R)-2-((E)-3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡

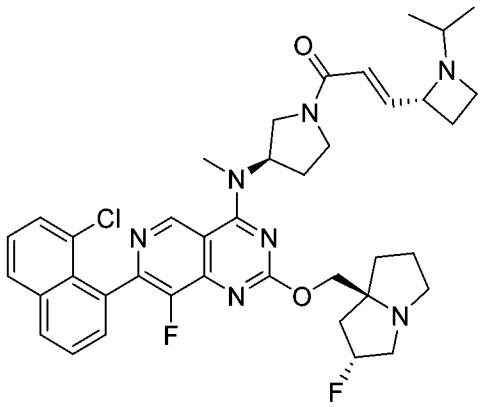
咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

【1579】 以與**方法#8 步驟 4** 類似之方式來進行 HWE 反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-10%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(R)-2-((E)-3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(470 mg，63.80%)。LCMS Rt = 0.779 分鐘，m/z = 773.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：(E)-3-((R)-氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

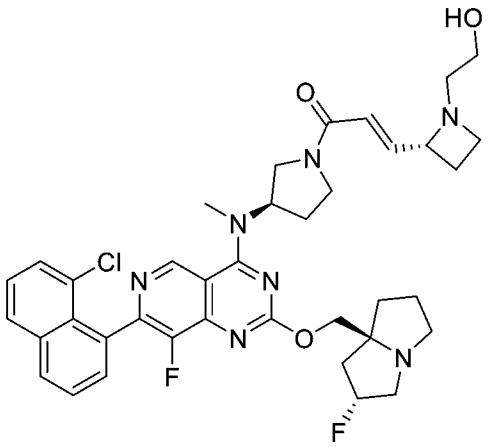
【1580】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(E)-3-((R)-氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(162 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.618 分鐘，m/z = 673.3 $[M + H]^+$。



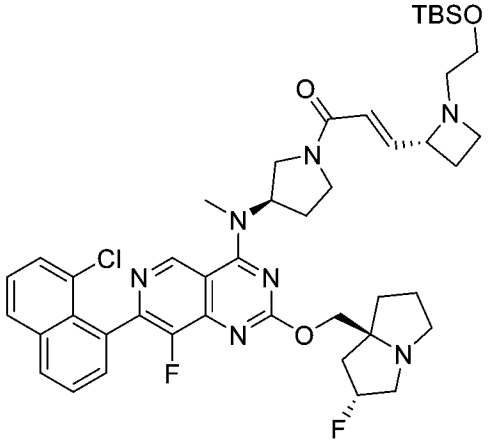
步驟 3：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-異丙基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮

【1581】 以與**方法#8 步驟 6** 類似之方式來進行還原胺化。藉由製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：40%-70%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色非晶形固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-異丙基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮(8.02 mg，10.40%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.24 - 9.14 (m, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.78 (m, 1H), 6.47 - 6.36 (m, 1H), 5.40 - 5.18 (m, 2H), 4.24 - 4.08 (m, 2H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.96 - 3.77 (m, 2H), 3.75 - 3.61 (m, 2H), 3.59 - 3.47 (m, 1H), 3.44 - 3.40 (m, 3H), 3.33 - 3.24 (m, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 3.06 (br s, 1H), 2.92 - 2.76 (m, 2H), 2.45 - 2.22 (m, 4H), 2.11 - 2.05 (m, 3H), 1.86 (br s, 3H), 0.92 - 0.84 (m, 6H)。

【1582】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 3.050 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 715.3。

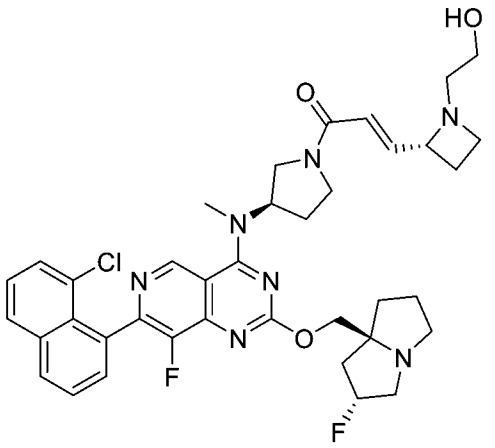


實例 233 (方法 8)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-(2-羥乙基)氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：(E)-3-((R)-1-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1583】　以與**方法#8 步驟 6** 類似之方式來進行還原胺化。在真空中濃縮混合物，得到呈淡黃色膠狀之(E)-3-((R)-1-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(70 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 1.141 分鐘，m/z = 831.4 $[M + H]^+$。

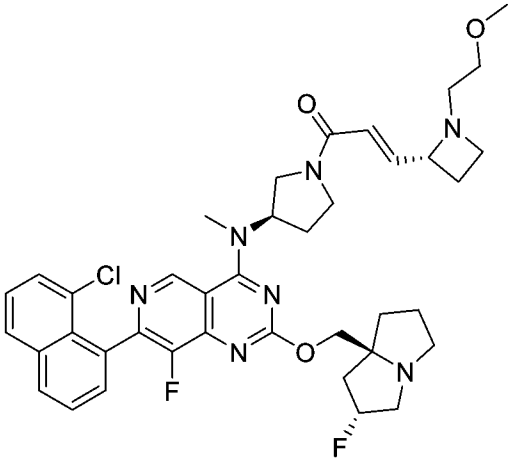


步驟 2：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-(2-羥乙基)氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮

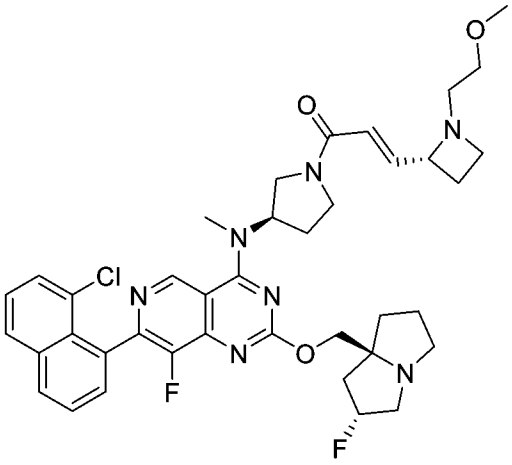
【1584】 向(E)-3-((R)-1-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(70 mg，84.08 μmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液中添加 N,N-二乙基乙胺三氫氟酸鹽(135.55 mg，137.06 μL)。在 20°C下攪拌混合物 12 小時。在真空中濃縮反應混合物，且藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：40%-70%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈淡黃色非晶形固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-(2-羥乙基)氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮(2.9 mg，4.66%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.23 - 9.12 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 6.81 (td, J = 6.1, 15.1 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 4.9, 15.1 Hz, 1H), 5.41 - 5.18 (m, 2H), 4.28 - 4.07 (m, 2H), 3.97 - 3.76 (m, 2H), 3.73 - 3.51 (m, 2H), 3.50 - 3.44 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.25 - 3.09 (m, 3H), 3.03 - 2.89 (m, 2H), 2.73 - 2.60 (m, 2H), 2.52 (br d, J = 5.5 Hz, 3H), 2.33 - 2.21 (m, 4H), 2.18

- 1.96 (m, 4H), 1.91 - 1.79 (m, 2H)。

【1585】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經6分鐘)；滯留時間2.639分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 717.3。



實例 234 (方法 8)：**(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-(2-甲氧基乙基)氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮**

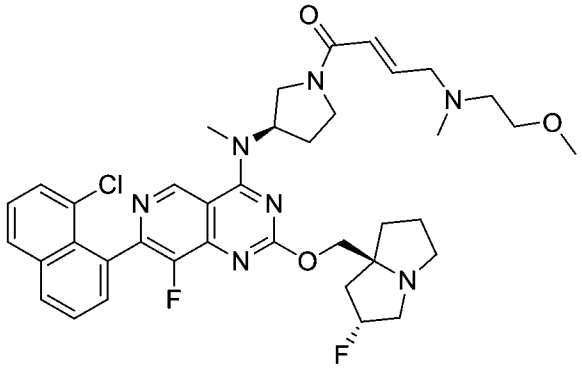


步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-(2-甲氧基乙基)氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮

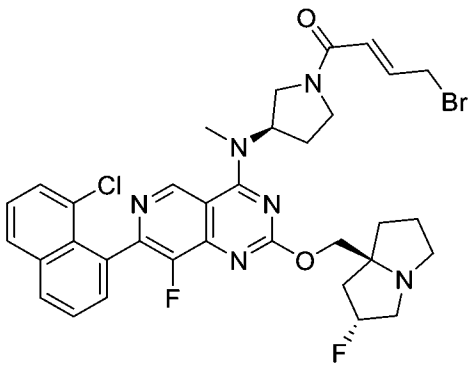
【1586】 以與**方法#8 步驟 6**類似之方式來進行還原胺化。藉由製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：40%-70%，8分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色非晶形固

體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-(2-甲氧基乙基)氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮(8.68 mg，9.20%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 6.78 (dd, J = 5.6, 15.1 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 10.7, 14.6 Hz, 1H), 5.42 - 5.16 (m, 2H), 4.23 - 4.17 (m, 1H), 4.16 - 4.03 (m, 2H), 3.99 - 3.76 (m, 2H), 3.72 - 3.62 (m, 2H), 3.61 - 3.46 (m, 1H), 3.43 - 3.41 (m, 3H), 3.35 - 3.28 (m, 3H), 3.26 (s, 1H), 3.21 (s, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 2H), 2.68 - 2.48 (m, 2H), 2.41 - 2.27 (m, 2H), 2.18 (br d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.10 (br d, J = 2.5 Hz, 1H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 4H)。

【1587】　LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經6分鐘)；滯留時間2.940分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 731.3。

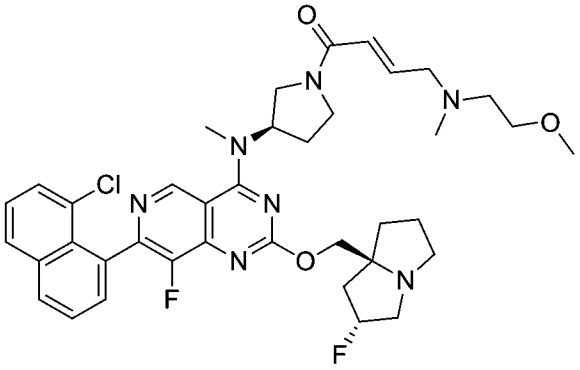


實例 235 (方法 12-主方法)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮



步驟 1：(E)-4-溴-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮

【1588】 向 7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(150 mg，220.89 umol，三氟乙酸)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(28.55 mg，220.89 μmol)及(E)-4-溴丁-2-烯醯氯(81.04 mg，441.78 μmol)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。過濾混合物，且濾液(黃色溶液)未經任何純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.705 分鐘，m/z = 710.2 $[M + H]^+$。

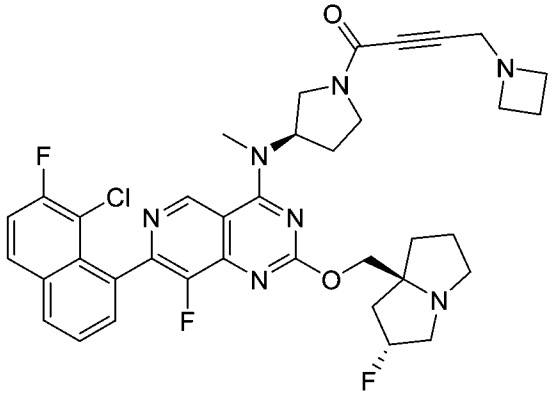


步驟 2：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮

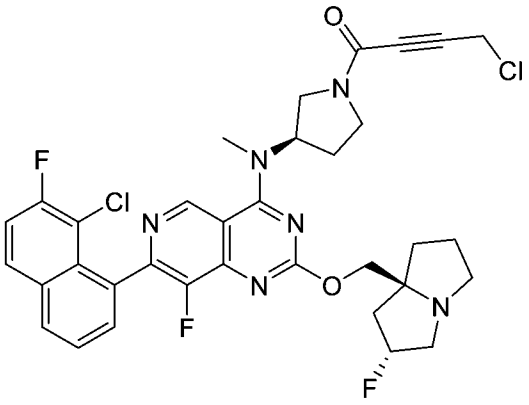
【1589】 向(E)-4-溴-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮(假定 150 mg，210.67 μmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(81.68 mg，632.00 μmol)及 2-甲氧基-N-甲基-乙胺(56.33 mg，632.00 μmol)。在 50°C下攪拌混合物 1 小時。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-70%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟

-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮(30.6 mg，19.83%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.26 - 9.16 (m, 1H), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.61 (m, 3H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 6.84 - 6.69 (m, 1H), 6.45 (dd, J = 9.9, 15.1 Hz, 1H), 5.49 - 5.18 (m, 2H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 4.11 - 3.94 (m, 1H), 3.93 - 3.78 (m, 1H), 3.72 - 3.51 (m, 2H), 3.49 - 3.47 (m, 1H), 3.46 - 3.45 (m, 3H), 3.30 (d, J = 15.5 Hz, 3H), 3.20 (br t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.17 - 3.15 (m, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.56 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.27 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.23 - 2.18 (m, 2H), 2.14 - 2.11 (m, 2H), 2.10 - 2.05 (m, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 3H)。

【1590】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經6分鐘)；滯留時間2.920分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 719.3。

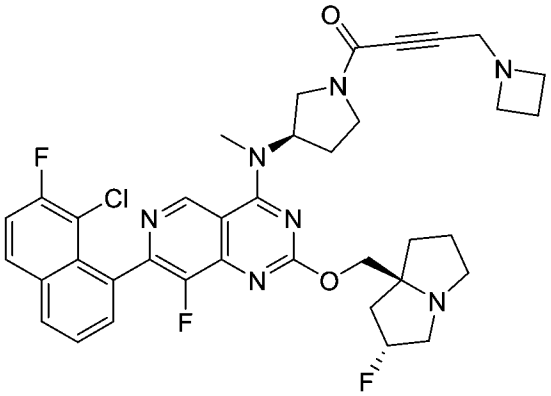


實例 236 (方法 13)：4-(氮雜環丁烷-1-基)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-炔-1-酮



步驟 1 :4-氯-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-炔-1-酮

【1591】 以與**方法#13 步驟 1** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：15%-45%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 4-氯-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-炔-1-酮(130 mg，43.32%)。LCMS Rt = 0.681 分鐘，m/z = 682.2 $[M + H]^+$。

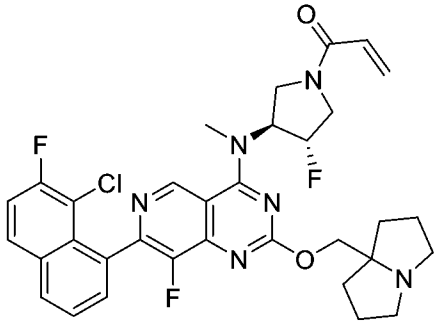


步驟 2 :4-(氮雜環丁烷-1-基)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-炔-1-酮

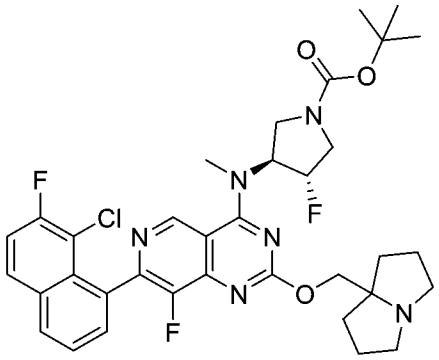
【1592】 以與**方法#13 步驟 2** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-50%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-(氮

雜環丁烷-1-基)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-炔-1-酮(3.87 mg，9.07%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.31 - 9.18 (m, 1H), 8.17 (br dd, J = 3.1, 6.1 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 5.7, 9.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.56 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.48 - 5.20 (m, 2H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 1H), 4.07 - 3.88 (m, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 3.58 - 3.44 (m, 4H), 3.40 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.29 (td, J = 7.1, 14.5 Hz, 4H), 3.20 - 3.01 (m, 4H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 2H), 2.15 - 2.00 (m, 5H), 1.93 - 1.81 (m, 3H)。

【1593】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經6分鐘)；滯留時間2.948分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 703.3。

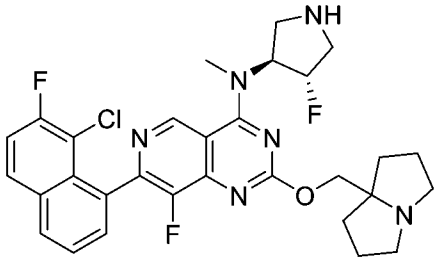


實例 237 (方法 1)：**1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**



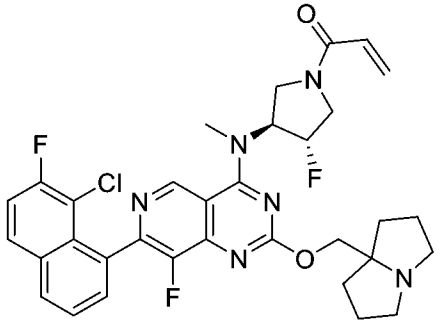
步驟 1：(3S,4S)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1594】 以與**方法#1 步驟 8** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 250*50mm*10 um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：25%-55%，10 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之(3S,4S)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(110 mg，35.25%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.729 分鐘，m/z = 682.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-N-((3S,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-N-甲基-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【1595】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-N-((3S,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-N-甲基-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(100 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.622 分鐘，m/z = 582.2 $[M + H]^+$。

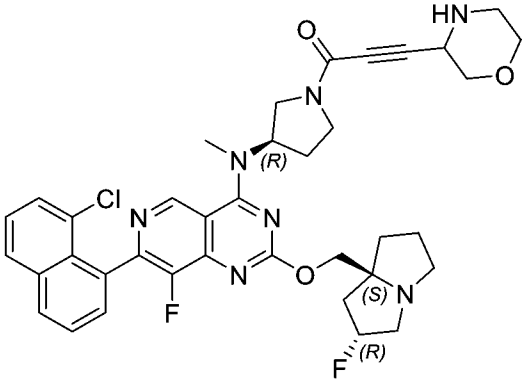


步驟 3：1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

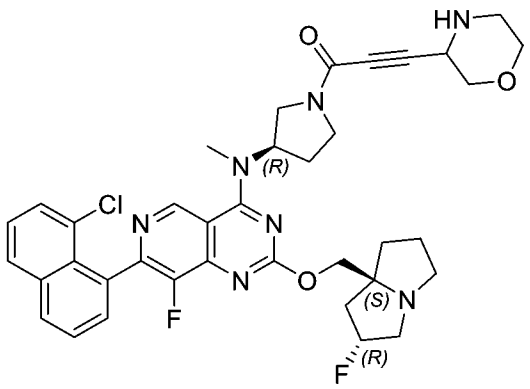
【1596】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相

HPLC（管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-55%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之 1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(28.31 mg，27.37%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.24 (s, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 1H), 8.06 (dd, J = 5.7, 9.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 2H), 7.52 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.63 - 6.51 (m, 1H), 6.27 (br d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.72 (td, J = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 5.67 - 5.48 (m, 1H), 5.44 - 5.20 (m, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 4.19 - 4.14 (m, 2H), 4.13 - 3.98 (m, 1H), 3.95 - 3.82 (m, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.49 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 3.02 - 2.92 (m, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 1.93 - 1.70 (m, 6H), 1.67 - 1.52 (m, 2H)。

【1597】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.545 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 636.2。



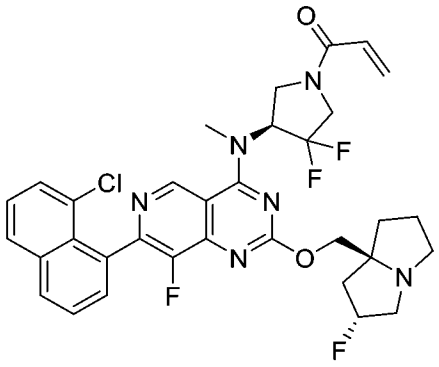
實例 238 (方法 7)：**1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(嗎啉-3-基)丙-2-炔-1-酮**



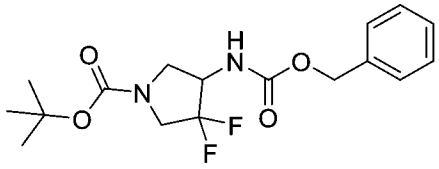
步驟 1：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(嗎啉-3-基)丙-2-炔-1-酮

【1598】 以與**方法#7 步驟 3** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相 HPLC（管柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um；移動相：[水(FA)-ACN]；B%：1%-30%，8 分鐘)純化，得到呈黃色非晶形固體狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(嗎啉-3-基)丙-2-炔-1-酮(2.09 mg，14.73%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.22 - 9.15 (m, 1H), 8.12 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 5.42 - 5.17 (m, 2H), 4.26 - 4.09 (m, 3H), 4.01 - 3.87 (m, 1H), 3.84 - 3.66 (m, 4H), 3.63 - 3.54 (m, 3H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.44 - 3.41 (m, 3H), 3.18 (br d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.10 (s, 1H), 3.04 - 2.88 (m, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.27 - 2.03 (m, 5H), 1.91 - 1.75 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.646 分鐘，m/z = 701.3 [M + H]$^+$。

【1599】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%甲酸，經 6 分鐘)；滯留時間 2.646 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 701.3。

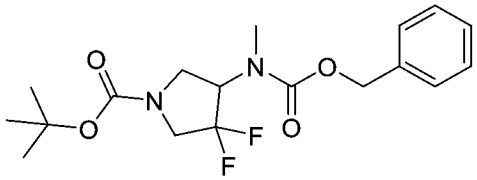


實例 239 (方法 1)：1-((S)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-3,3-二氟吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3,3-二氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

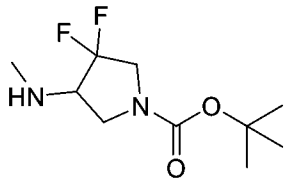
【1600】 在 0°C下向 4-胺基-3,3-二氟-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(5 g，22.50 mmol)於二噁烷(30 mL)及水(30 mL)中之溶液中添加碳酸鈉(2.86 g，27.00 mmol)及氯甲酸苯甲酯(4.61 g，27.00 mmol)。在 25°C下攪拌混合物 1 小時。用水(20 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之 4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3,3-二氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(9 g，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.838 分鐘，m/z = 356.2 $[M + H]^+$。



步驟 2：4-(((苯甲氧基)羰基)(甲基)胺基)-3,3-二氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

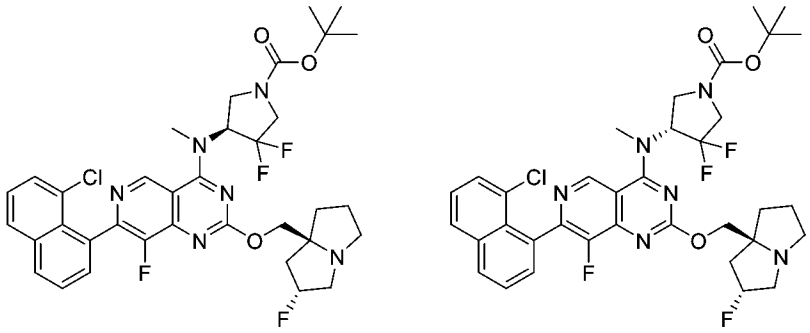
【1601】 向 4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3,3-二氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(9 g，25.26 mmol)於 N,N-二甲基甲醛(50 mL)中之溶液中添加氫化鈉(3.03 g，75.77 mmol，60%純度)及碘甲烷(5.38 g，37.88 mmol)。在 0°C下攪拌混合物 1 小時。

用水(20 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之 4-(((苯甲氧基)羰基)(甲基)胺基)-3,3-二氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(3.7 g，39.55%)。LCMS Rt = 0.885 分鐘，m/z = 370.2 [M + H]$^+$。



步驟 3：3,3-二氟-4-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1602】 以與**方法#6 步驟 6** 類似之方式來進行 Cbz 基團之去保護。將混合物在真空中濃縮至乾，得到呈黃色油狀之 3,3-二氟-4-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.8 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.502 分鐘，m/z = 236.1 [M + H]$^+$。



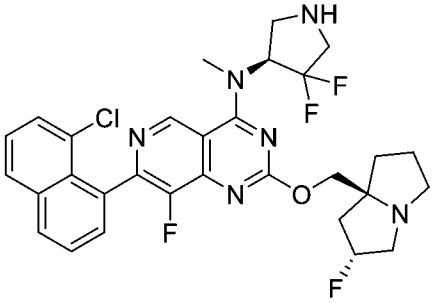
步驟 4：(S)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-3,3-二氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯及(R)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-3,3-二氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1603】 以與**方法#1 步驟 8** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 250*50mm*10um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：35%-55%，10 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈黃色油狀之 4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-

氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-3,3-二氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(200 mg，72.36%，三氟乙酸鹽)。藉由 SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm，10um)；移動相：[50% CO_2，50% 0.1% NH_3H_2O/EtOH]，11 分鐘)進一步純化外消旋物質，得到：

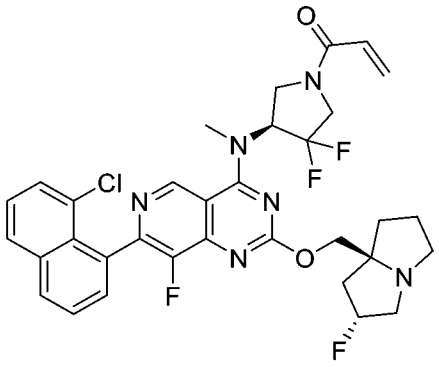
1603.1 呈黃色油狀之(S)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-3,3-二氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(峰 1，滯留時間 = 1.544 分鐘) (100 mg，36.18%)。LCMS Rt = 1.660 分鐘，m/z = 700.3 $[M + H]^+$；基於生物數據來假定絕對立體化學。

1603.2 呈黃色油狀之(R)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-3,3-二氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(峰 2，滯留時間 = 1.753 分鐘) (50 mg，18.09%)。LCMS Rt = 1.660 分鐘，m/z = 700.3 $[M + H]^+$；基於生物數據來假定絕對立體化學。



步驟 5：7-(8-氯萘-1-基)-N-((S)-4,4-二氟吡咯啶-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

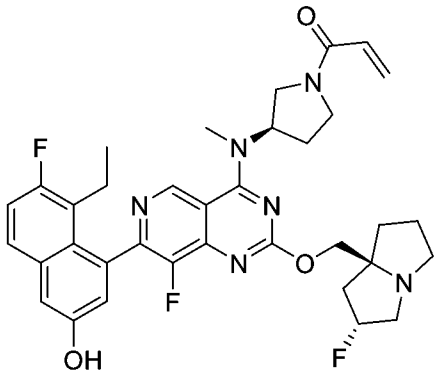
【1604】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀之 7-(8-氯萘-1-基)-N-((S)-4,4-二氟吡咯啶-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(80 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.765 分鐘，m/z = 600.2 $[M + H]^+$。



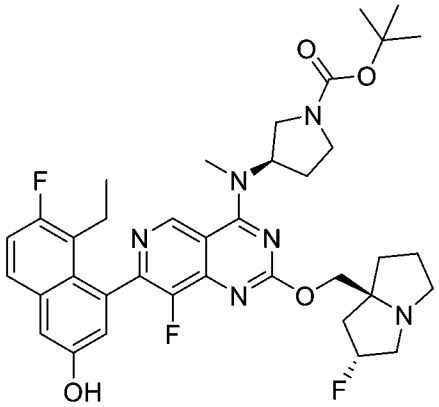
步驟 6 :1-((S)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-3,3-二氟吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1605】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：45%-65%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之 1-((S)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-3,3-二氟吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (11.42 mg，15.56%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.32 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 0.9, 8.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 6.68 - 6.48 (m, 1H), 6.33 (dd, J = 2.1, 16.8 Hz, 1H), 5.90 - 5.69 (m, 2H), 5.40 - 5.18 (m, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 4.22 (br d, J = 4.6 Hz, 2H), 4.20 - 3.94 (m, 3H), 3.59 (br d, J = 3.8 Hz, 3H), 3.26 - 3.08 (m, 3H), 2.92 (br d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.20 (br s, 1H), 2.13 (br s, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.95 - 1.81 (m, 3H)。

【1606】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 3.111 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 654.2。

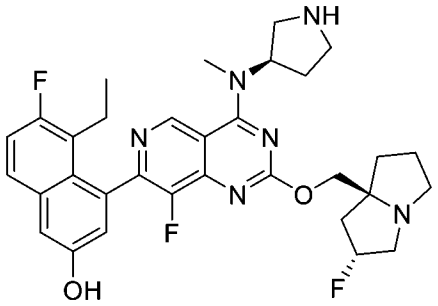


實例 240 (方法 2)：**1-((R)-3-((7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**



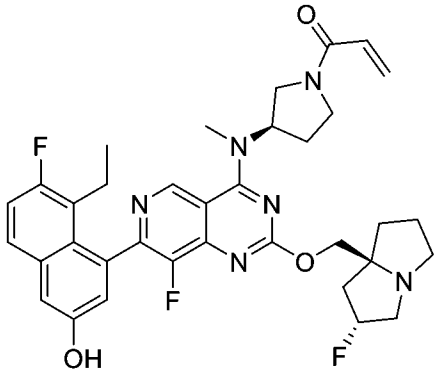
步驟 1：(R)-3-((7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1607】　以與**方法#2 步驟 5** 類似之方式來進行鈴木反應。藉由逆相製備型 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：15%-45%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之(R)-3-((7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(123 mg，25.97%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 1.583 分鐘，m/z = 692.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲基((R)-吡咯啶-3-基)胺基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【1608】 以與**方法#2 步驟 6** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之 5-乙基-6-氟-4-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲基((R)-吡咯啶-3-基)胺基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇(60 mg，粗物質，鹽酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.429 分鐘，m/z = 592.3 $[M + H]^+$。

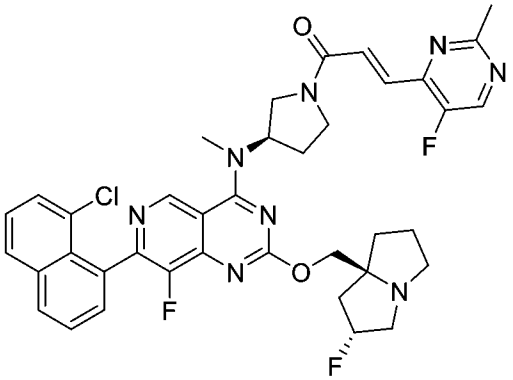


步驟 3 :1-((R)-3-((7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

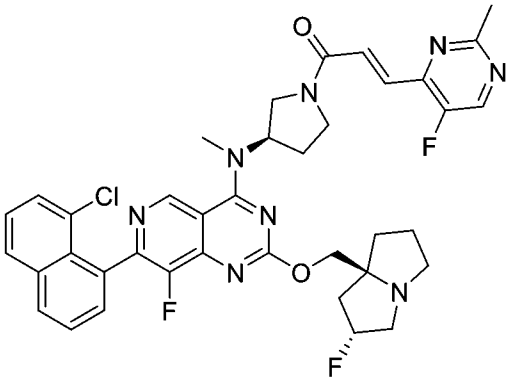
【1609】 以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相製備型 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：15%-45%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之 1-((R)-3-((7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(30.28 mg，

44.25%，三氟乙酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.30 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 5.9, 9.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 2.4, 5.4 Hz, 1H), 6.70 - 6.55 (m, 1H), 6.31 - 6.23 (m, 1H), 5.77 - 5.65 (m, 1H), 5.61 - 5.37 (m, 2H), 4.74 - 4.45 (m, 4H), 4.16 - 3.82 (m, 4H), 3.78 - 3.55 (m, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.40 - 3.27 (m, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.46 - 2.33 (m, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 3H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【1610】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經6分鐘)；滯留時間2.114分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 646.3。



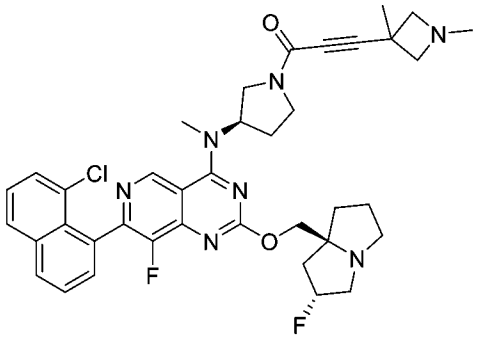
實例 241 (方法 8)：**(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮**



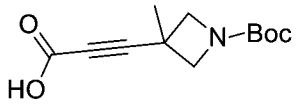
步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

【1611】 以與**方法#8 步驟 4**類似之方式來進行HWE反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化粗殘餘物，得到呈黃色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(19.24 mg，19.30%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.27 - 9.12 (m, 1H), 8.62 - 8.50 (m, 1H), 8.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 5.44 - 5.10 (m, 2H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 4.07 - 3.96 (m, 1H), 3.92 - 3.77 (m, 1H), 3.77 - 3.63 (m, 1H), 3.62 - 3.47 (m, 1H), 3.46 - 3.39 (m, 3H), 3.19 - 3.13 (m, 1H), 3.12 - 3.02 (m, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.66 (d, J = 19.9 Hz, 3H), 2.45 - 2.31 (m, 2H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 1.93 - 1.79 (m, 3H)。

【1612】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.197 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 728.3。

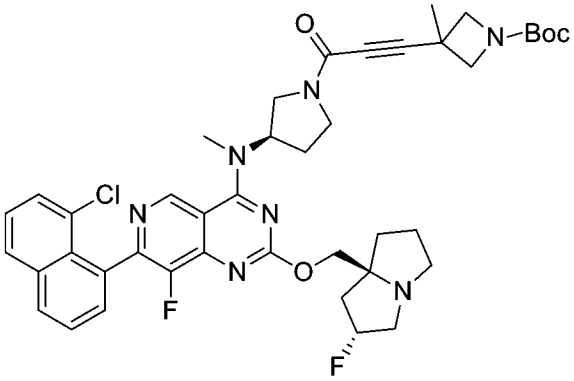


實例 242 (方法 7)：**1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(1,3-二甲基氮雜環丁烷-3-基)丙-2-炔-1-酮**



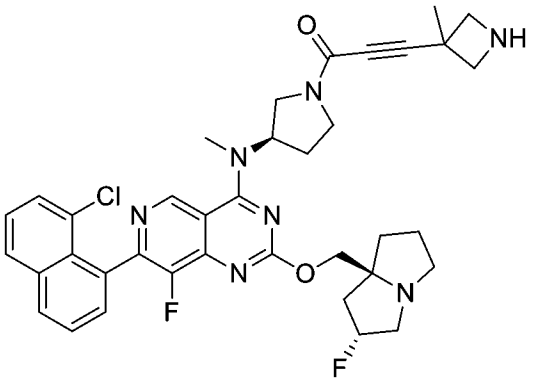
步驟 1：3-(1-三級丁氧基羰基-3-甲基-氮雜環丁烷-3-基)丙-2-炔酸

【1613】　以與**方法#7 步驟 1** 類似之方式來進行羰基化反應。在真空中濃縮水層，得到呈白色固體狀之 3-(1-三級丁氧基羰基-3-甲基-氮雜環丁烷-3-基)丙-2-炔酸(320 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。



步驟 2：3-(3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-炔-1-基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

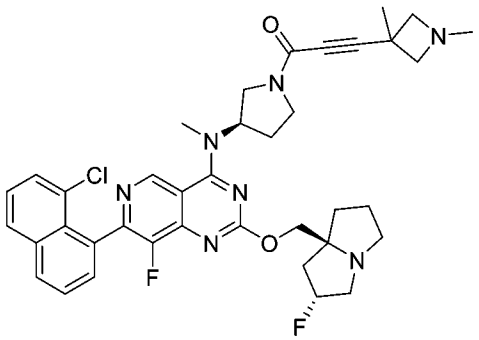
【1614】　以與**方法#7 步驟 2** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-10%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-炔-1-基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(400 mg，96.69%)。LCMS Rt = 2.564 分鐘，m/z = 785.3 $[M + H]^+$。



步驟 3：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-甲基氮雜環丁烷

-3-基)丙-2-炔-1-酮

【1615】　以與**方法#7 步驟 3** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮混合物，得到呈黃色固體狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-甲基氮雜環丁烷-3-基)丙-2-炔-1-酮(150 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 2.937 分鐘，m/z = 685.3 $[M + H]^+$。

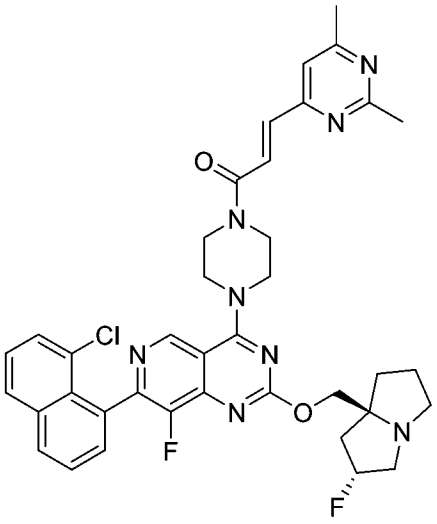


步驟 4：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(1,3-二甲基氮雜環丁烷-3-基)丙-2-炔-1-酮

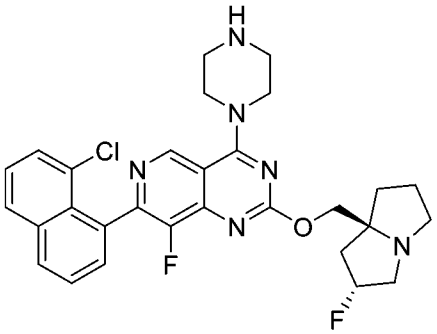
【1616】　以與**方法#7 步驟 4** 類似之方式來進行還原胺化。在真空中濃縮混合物且藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：25%-65%，8 分鐘)純化，得到呈黃色非晶形固體狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(1,3-二甲基氮雜環丁烷-3-基)丙-2-炔-1-酮(20.25 mg，21.66%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.23 - 9.12 (m, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 5.44 - 5.15 (m, 2H), 4.21 - 4.10 (m, 2H), 4.00 - 3.83 (m, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 4H), 3.26 (dd, J = 6.9, 11.4 Hz, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 4H), 3.06 (s, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 2.23 (d, J =

12.6 Hz, 2H), 2.10 (br d, J = 2.5 Hz, 4H), 1.92 - 1.75 (m, 4H), 1.52 (d, J = 10.3 Hz, 3H)。

【1617】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經6分鐘)；滯留時間2.987分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 699.3。



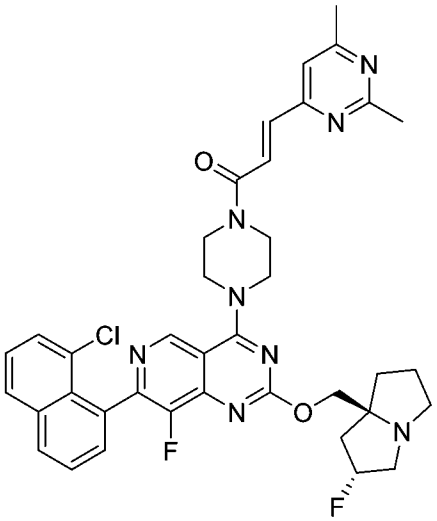
實例 243 (方法 1)：**(E)-1-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮**



步驟 1：7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【1618】 以與**方法#1 步驟 8**類似之方式來進行取代反應。藉由逆相HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 100*40mm*3 um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：1%-45%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之 7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(哌嗪-1-基)吡啶并[4,3-d]

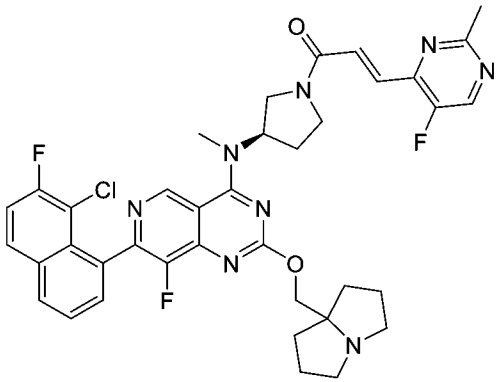
嘧啶(300 mg，37.69%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.295 分鐘，m/z = 550.2 $[M + H]^+$。



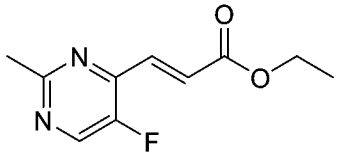
步驟 2：(E)-1-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

【1619】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈黃色非晶形固體狀之(E)-1-(4-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(30.00 mg，18.43%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.10 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 1.3, 8.1 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 1.1, 8.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.58 (m, 4H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.41 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.36 - 5.17 (m, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 4.15 - 4.02 (m, 5H), 3.93 (br s, 4H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.21 - 2.17 (m, 1H), 2.11 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 3H)。

【1620】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.133 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 710.3。

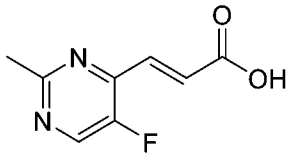


實例 244 (方法 1)：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：(E)-3-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)丙烯酸乙酯

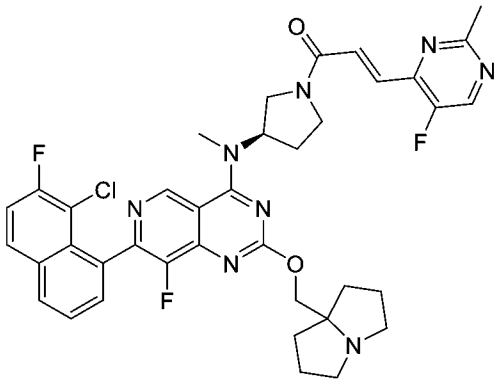
【1621】 將 4-氯-5-氟-2-甲基-嘧啶(1 g，6.82 mmol)、(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯(2.31 g，10.24 mmol)、[2-(2-胺基苯基)苯基]-氯-鈀二環已基-[3-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]磷烷(536.88 mg，682.36 μmol)及磷酸鉀(4.35 g，20.47 mmol)於二噁烷(30 mL)及水(10 mL)中之混合物脫氣且用氮氣吹掃 3 次。在 80°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 1.5 小時。用水(20 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(E)-3-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)丙烯酸乙酯(1.1 g，31.45%)。LCMS Rt = 0.753 分鐘，m/z = 210.1 $[M + H]^+$。



步驟 2：(E)-3-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)丙烯酸

【1622】 以與**方法#1 步驟 4** 類似之方式來進行水解反應。在真空中濃縮粗產

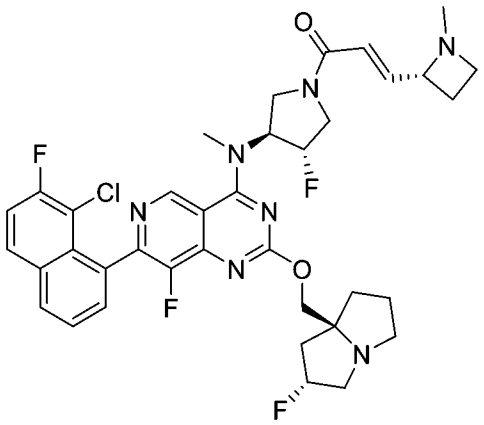
物，得到呈棕色固體狀之(E)-3-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)丙烯酸(140 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.557 分鐘，m/z = 182.1 $[M+H]^+$。



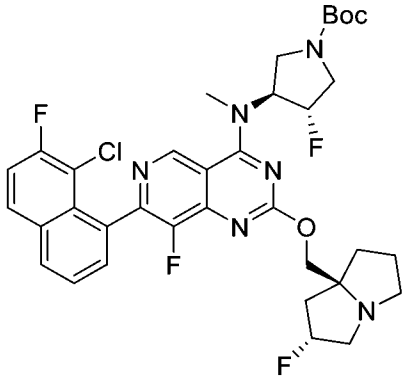
步驟 3：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

【1623】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：25%-55%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈棕色固體狀之(R,E)-1-(3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(25.37 mg，19.66%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.09 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 1.8, 3.8 Hz, 1H), 7.92 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.71 (m, 2H), 7.64 - 7.44 (m, 3H), 7.32 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.66 - 5.32 (m, 1H), 4.41 - 4.15 (m, 2H), 4.13 - 3.91 (m, 2H), 3.88 - 3.62 (m, 2H), 3.46 - 3.36 (m, 3H), 2.70 - 2.61 (m, 4H), 2.17 - 2.01 (m, 2H), 1.98 - 1.77 (m, 5H), 1.33 - 1.07 (m, 3H), 0.86 - 0.67 (m, 3H)。

【1624】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.262 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 728.3。

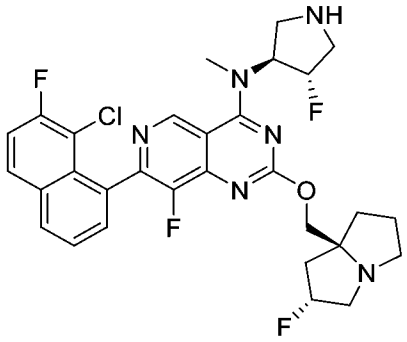


實例 245 (方法 **11**)：**(E)-1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮**



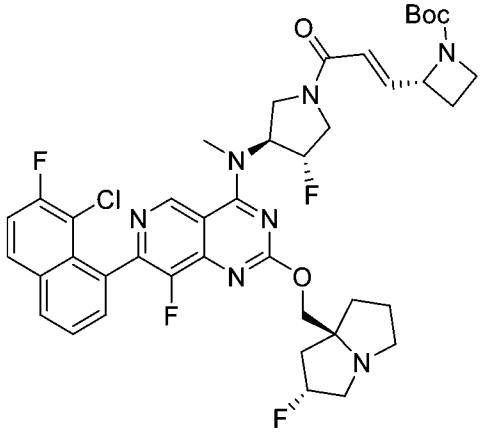
步驟 1：(3S,4S)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1625】　以與**方法#1 步驟 8** 類似之方式來進行取代反應。藉由製備型 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 250*50mm*10 um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：15%-55%，10 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(3S,4S)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(232 mg，18.48%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 1.473 分鐘，m/z = 700.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-N-((3S,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

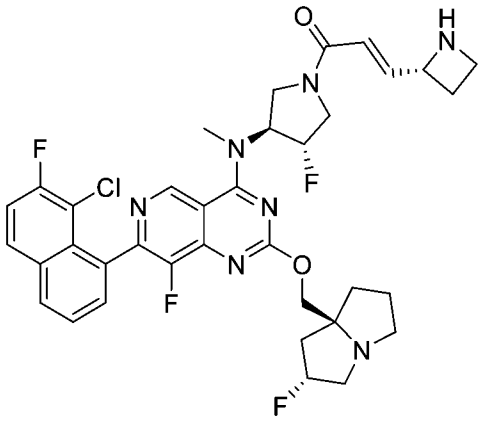
【1626】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-N-((3S,4S)-4-氟吡咯啶-3-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(200 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.482 分鐘，m/z = 600.2 $[M + H]^+$。



步驟 3：(R)-2-((E)-3-((3S,4S)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

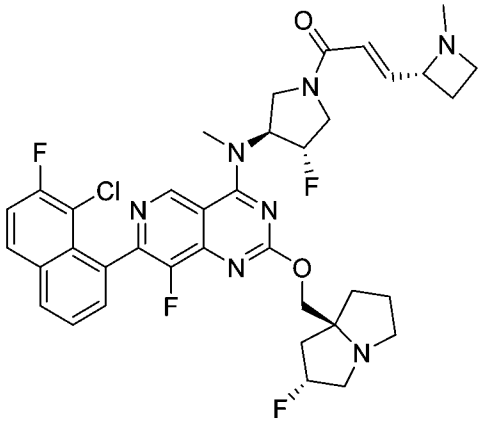
【1627】 以與**方法#11 步驟 11** 類似之方式來進行偶合反應。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(R)-2-((E)-3-((3S,4S)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

(200 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.664 分鐘，m/z = 810.3 $[M + H]^+$。



步驟 4：(E)-3-((R)-氮雜環丁烷-2-基)-1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1628】 以與**方法#11 步驟 12** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(E)-3-((R)-氮雜環丁烷-2-基)-1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(200 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.488 分鐘，m/z = 710.3 $[M + H]^+$。



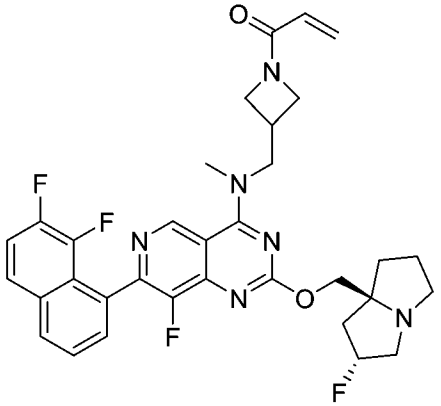
步驟 5：(E)-1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-

基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮

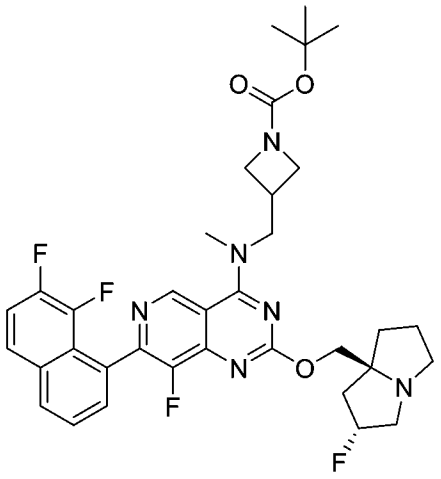
【1629】 以與**方法#11 步驟 13** 類似之方式來進行還原胺化。

【1630】 藉由製備型 HPLC（管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(E)-1-((3S,4S)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮(4.7 mg，2.63%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.23 (s, 1H), 8.06 - 7.94 (m, 1H), 7.94 - 7.84 (m, 1H), 7.69 - 7.53 (m, 2H), 7.40 (br t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.10 - 6.92 (m, 1H), 6.63 - 6.41 (m, 1H), 5.75 - 5.32 (m, 2H), 5.25 - 5.02 (m, 1H), 4.69 - 4.55 (m, 1H), 4.52 - 4.20 (m, 3H), 4.04 - 3.34 (m, 10H), 3.28 - 3.05 (m, 2H), 2.54 (br d, J = 19.8 Hz, 3H), 2.48 - 2.24 (m, 5H), 2.21 - 2.06 (m, 3H)。

【1631】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 1.969 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 723.3

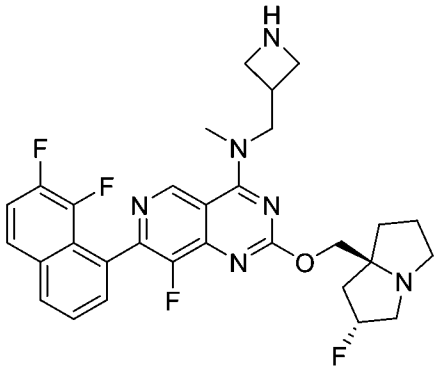


實例 246 (方法 2)：1-(3-(((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：3-(((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

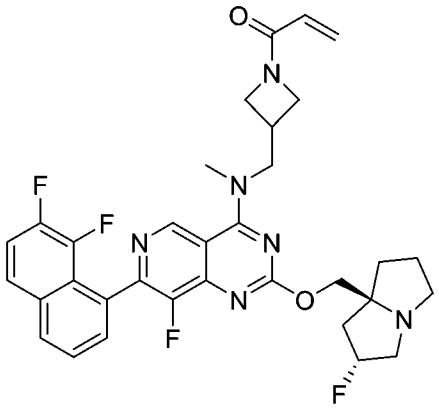
【1632】 以與**方法#2 步驟 5** 類似之方式來進行鈴木反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之3-(((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(300 mg，58.14%)。LCMS Rt = 0.691 分鐘，m/z = 666.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：N-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【1633】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 N-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基吡啶并

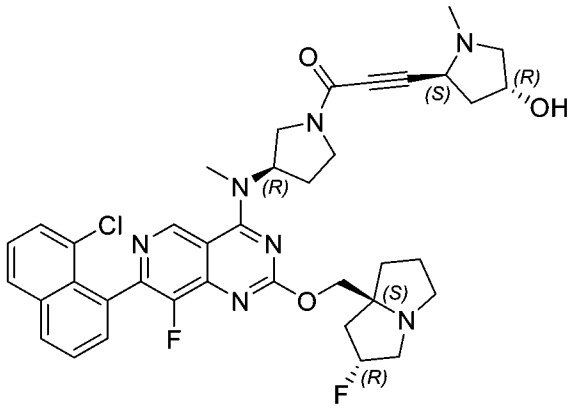
[4,3-d]嘧啶-4-胺(100 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.502 分鐘，m/z = 566.2 $[M + H]^+$。



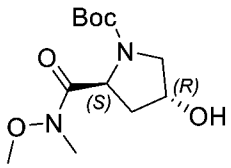
步驟 3：1-(3-(((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1634】 以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色非晶形固體狀之 1-(3-(((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(30.19 mg，34.45%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.18 (s, 1H), 7.97 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (br dd, J = 4.8, 8.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 6.41 - 6.33 (m, 1H), 6.25 - 6.16 (m, 1H), 5.70 (br d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.35 (br s, 1H), 4.40 - 4.16 (m, 6H), 4.04 - 3.92 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.29 - 3.14 (m, 4H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 2.29 - 2.11 (m, 3H), 2.00 - 1.85 (m, 3H)。

【1635】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.871 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 620.3。

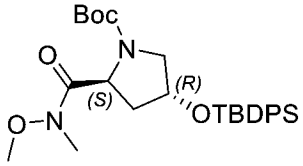


實例 247 (方法 7)：**1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((2S,4R)-4-羥基-1-甲基吡咯啶-2-基)丙-2-炔-1-酮**



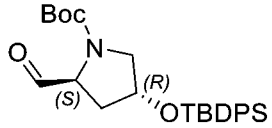
步驟 1：(2S,4R)-4-羥基-2-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1636】 在 0°C下向(2S,4R)-1-三級丁氧基羰基-4-羥基-吡咯啶-2-甲酸(10 g，43.24 mmol)於二氯甲烷(250 mL)中之溶液中添加 N-甲氧基甲胺(5.28 g，86.49 mmol)、4-甲基嗎啉(8.75 g，86.49 mmol)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺(16.58 g，86.49 mmol)及 1-羥基苯并三唑(11.69 g，86.49 mmol)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。用水(250 mL)淬滅反應混合物且用二氯甲烷(3 x 200 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈無色油狀之(2S,4R)-4-羥基-2-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(12 g，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.461 分鐘，m/z = 274.2 $[M + H]^+$。



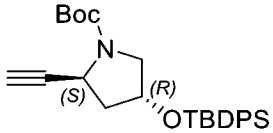
步驟 2：(2S,4R)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1637】 向(2S,4R)-4-羥基-2-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(11 g，40.10 mmol)於二氯甲烷(200 mL)中之溶液中添加三級丁基-氯-二苯基-矽烷(33.07 g，120.30 mmol，30.90 mL)及咪唑(8.19 g，120.30 mmol)。在 0°C下攪拌混合物 12 小時。在真空中濃縮反應混合物。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，20-50%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(2S,4R)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(18 g，76.2%)。LCMS Rt = 1.037 分鐘，m/z = 512.3 $[M + H]^+$。



步驟 3：(2S,4R)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-甲醯基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

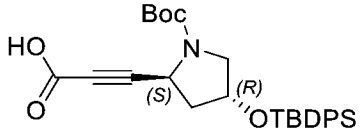
【1638】 向(2S,4R)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(5 g，9.75 mmol)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液中添加氫化二異丁基鋁(1M，19.50 mL)。在-75°C下攪拌混合物 1 小時。在 0°C下用飽和氯化銨(30 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之(2S,4R)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-甲醯基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(4 g，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 1.038 分鐘，m/z = 453.2 $[M + H]^+$。



步驟 4：(2S,4R)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-乙炔基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

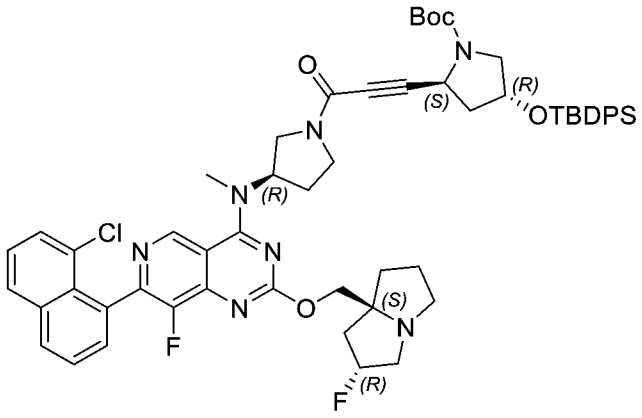
【1639】 在 0°C下向(2S,4R)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-甲醯基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(4 g，8.82 mmol)於甲醇(100 mL)中之溶液中添加 1-重氮基-1-二甲氧基磷醯基-丙-2-酮(5.08 g，26.45 mmol)及碳酸鉀(3.66 g，26.45 mmol)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)

萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200目，10-20%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(2S,4R)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-乙炔基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.1 g，43.7%)。LCMS Rt = 1.072 分鐘，m/z = 449.2 $[M + H]^+$。



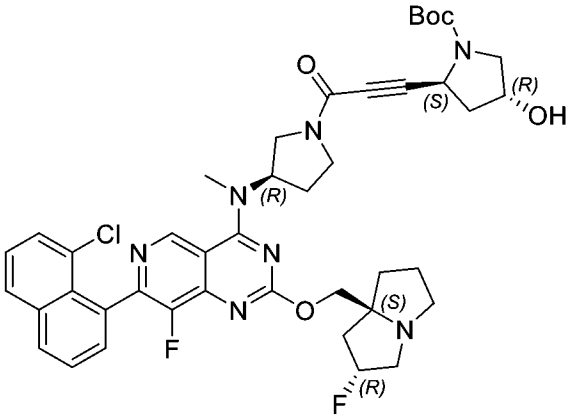
步驟 5：3-((2S,4R)-1-(三級丁氧基羰基)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)吡咯啶-2-基)丙炔酸

【1640】 向(2S,4R)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-乙炔基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(600 mg，1.33 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加正丁基鋰(2.5M，1.60 mL)及固態二氧化碳。在-78°C下攪拌混合物 1 小時。在 0°C下用飽和氯化銨(30 mL)淬滅反應混合物，接著用硫酸氫鉀調節 pH= 2。用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取混合物。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之3-((2S,4R)-1-(三級丁氧基羰基)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)吡咯啶-2-基)丙炔酸(350 mg，粗物質)，其未經純化即用於下一反應中。LCMS Rt = 0.967 分鐘，m/z = 493.2 $[M + H]^+$。



步驟 6：(2S,4R)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-(3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-炔-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

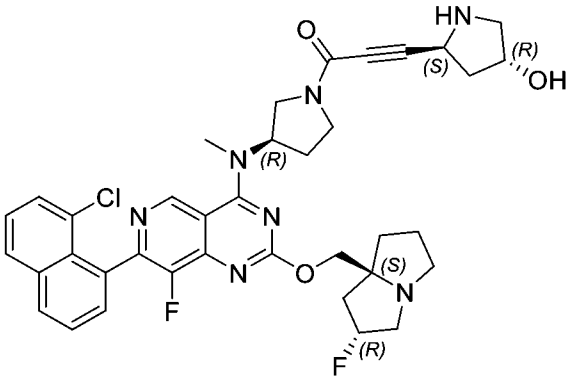
【1641】 以與**方法#7 步驟 2**類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：65%-95%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(2S,4R)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-(3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-炔-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(60 mg，32.56%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.970 分鐘，m/z = 1039.4 $[M + H]^+$。



步驟 7：(2S,4R)-2-(3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-炔-1-基)-4-羥基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

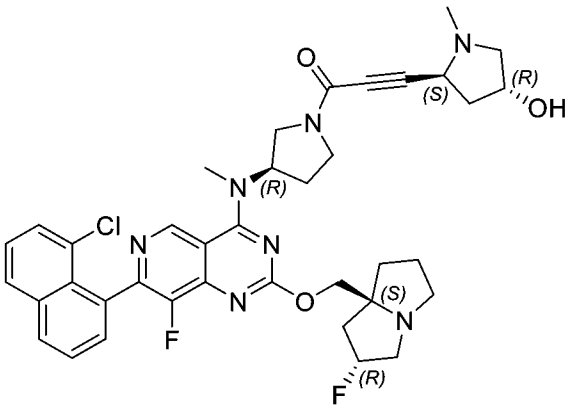
【1642】 向(2S,4R)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-(3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-炔-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(60 mg，51.96 μmol，三氟乙酸)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液中添加 N,N-二乙基乙胺三氫氟酸鹽(83.76 mg，519.60 μmol)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(2S,4R)-2-(3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-炔-1-基)-4-羥基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(40

mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.754 分鐘，m/z = 801.3 $[M + H]^+$。



步驟 8：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((2S,4R)-4-羥基吡咯啶-2-基)丙-2-炔-1-酮

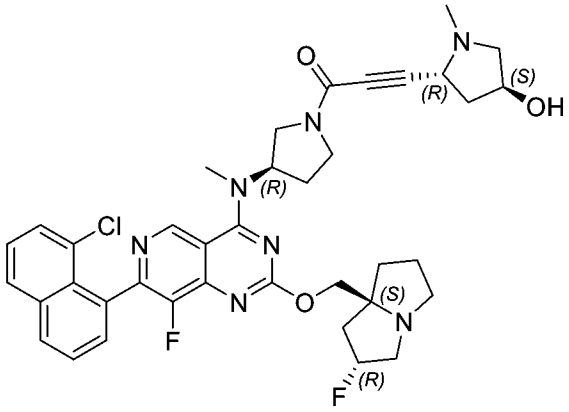
【1643】　以與**方法#7 步驟 3** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：1%-40%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((2S,4R)-4-羥基吡咯啶-2-基)丙-2-炔-1-酮(20 mg，49.15%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.601 分鐘，m/z = 701.3 $[M + H]^+$。



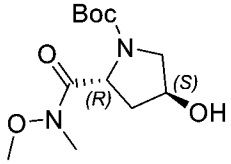
步驟 9：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((2S,4R)-4-羥基-1-甲基吡咯啶-2-基)丙-2-炔-1-酮

【1644】 以與**方法#7 步驟 4** 類似之方式來進行還原胺化反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-50%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((2S,4R)-4-羥基-1-甲基吡咯啶-2-基)丙-2-炔-1-酮(7.85 mg，88.74%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.12 - 9.02 (m, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 2.8, 8.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 3H), 7.35 (dt, J = 3.2, 7.8 Hz, 1H), 5.41 - 5.14 (m, 2H), 4.44 - 4.37 (m, 1H), 4.32 - 4.10 (m, 3H), 3.98 - 3.78 (m, 2H), 3.70 - 3.51 (m, 3H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 3H), 3.25 - 3.10 (m, 3H), 3.04 - 2.90 (m, 2H), 2.52 - 2.43 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.36 - 2.28 (m, 2H), 2.26 - 2.17 (m, 3H), 2.13 - 1.94 (m, 4H)。

【1645】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 1.936 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 715.3。

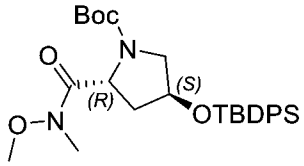


實例 248 (方法 7)：**1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((2R,4S)-4-羥基-1-甲基吡咯啶-2-基)丙-2-炔-1-酮**



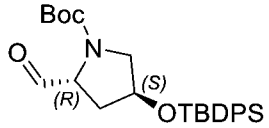
步驟 1：(2R,4S)-4-羥基-2-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1646】 向(2R,4S)-1-(三級丁氧基羰基)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸(9 g，38.92 mmol)及 N-甲氧基甲胺鹽酸鹽(7.59 g，77.84 mmol)於二氯甲烷(90 mL)中之溶液中添加 4-甲基嗎啉(15.75 g，155.68 mmol)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺(14.92 g，77.84 mmol)及 1-羥基苯并三唑(7.89 g，58.38 mmol)。在 25℃下攪拌混合物 12 小時。用水(200 mL)稀釋混合物且用二氯甲烷(3 x 200 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，50-50%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(2R,4S)-4-羥基-2-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(8 g，74.93%)。LCMS Rt = 0.487 分鐘，m/z = 274.2 $[M + H]^+$。



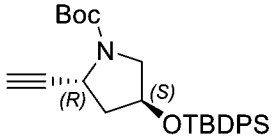
步驟 2：(2R,4S)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1647】 在 0℃下向(2R,4S)-4-羥基-2-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(8 g，29.16 mmol)於二氯甲烷(80 mL)中之溶液中添加咪唑(9.93 g，145.82 mmol)及三級丁基-氯-二苯基-矽烷(16.03 g，58.33 mmol)。在 25℃下攪拌混合物 1 小時。用水(200 mL)稀釋混合物且用二氯甲烷(3 x 200 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，20-50%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色油狀之(2R,4S)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(13 g，86.94%)。LCMS Rt = 0.996 分鐘，m/z = 512.3 $[M + H]^+$。



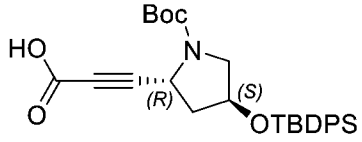
步驟 3：(2R,4S)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-甲醯基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1648】　向(2R,4S)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1 g，1.95 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加氫化二異丁基鋁(1 M，5.85 mL)。在 0°C下攪拌混合物 1 小時。用飽和氯化銨(20 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之(2R,4S)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-甲醯基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1 g，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 1.046 分鐘，m/z = 453.2 $[M + H]^+$。



步驟 4：(2R,4S)-4-[三級丁基(二苯基)矽基]氧基-2-乙炔基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

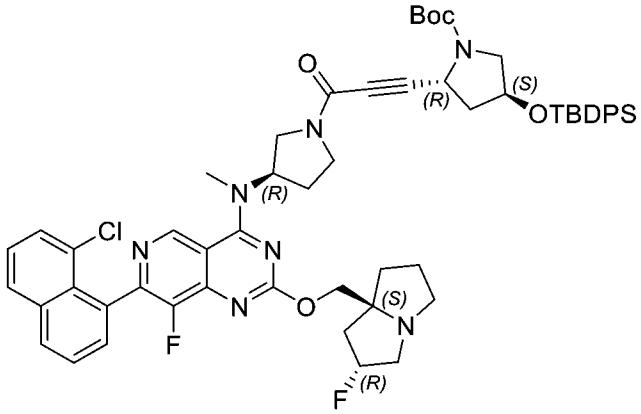
【1649】　在 0°C下向(2R,4S)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-甲醯基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1 g，2.20 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(609.31 mg，4.41 mmol)及 1-重氮基-1-二甲氧基磷醯基-丙-2-酮(635.22 mg，3.31 mmol)。在 25°C下攪拌混合物 2 小時。用水(20 mL)稀釋混合物且用二氯甲烷(3 x 20 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，10-20%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈白色油狀之(2R,4S)-4-[三級丁基(二苯基)矽基]氧基-2-乙炔基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(500 mg，50.44%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.61 - 7.52 (m, 4H), 7.43 - 7.27 (m, 6H), 4.62 - 4.41 (m, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 3.41 - 3.17 (m, 2H), 2.21 - 2.06 (m, 2H), 1.92 (br d, J = 4.5 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H), 0.97 (s, 9H)。LCMS Rt = 0.937 分鐘，m/z = 449.2 $[M + H]^+$。



步驟 5：3-((2R,4S)-1-(三級丁氧基羰基)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)吡咯啶-2-

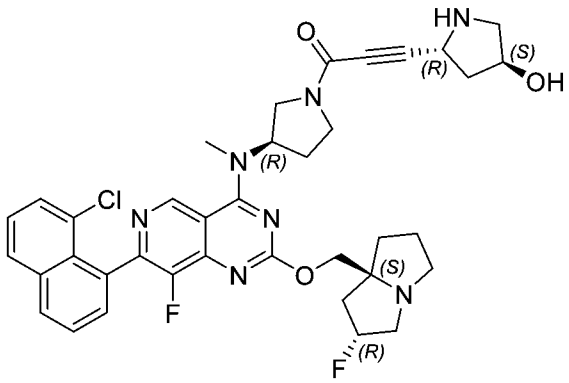
基)丙炔酸

【1650】 向(2R,4S)-4-[三級丁基(二苯基)矽基]氧基-2-乙炔基-吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(300 mg，667.18 umol)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液中添加固態二氧化碳及正丁基鋰(2.5M，533.74 uL)。在-78°C下攪拌混合物 2 小時。在 0°C下用飽和氯化銨(10 mL)及硫酸氫鉀(10 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之3-((2R,4S)-1-(三級丁氧基羰基)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)吡咯啶-2-基)丙炔酸(300 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.985 分鐘，m/z = 493.2 $[M + H]^+$。



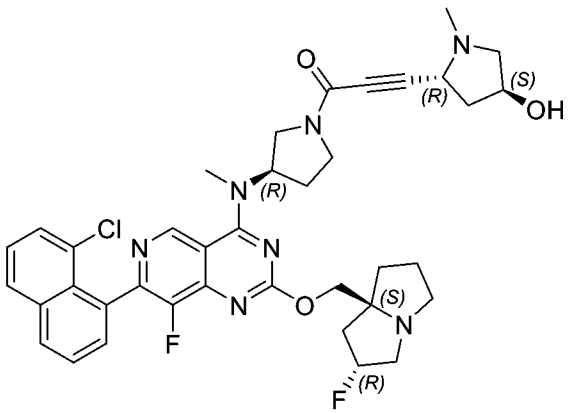
步驟 6：(2R,4S)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-(3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-炔-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1651】 以與**方法#7 步驟 2**類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：40%-70%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(2R,4S)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-(3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-炔-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(35 mg，17.15%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.969 分鐘，m/z = 1039.4 $[M + H]^+$。



步驟 7：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((2R,4S)-4-羥基吡咯啶-2-基)丙-2-炔-1-酮

【1652】 在 60℃ 下將 (2R,4S)-4-((三級丁基二苯基矽基)氧基)-2-(3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-炔-1-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(30 mg，25.98 umol，三氟乙酸鹽)於三氟乙酸(1 mL)中之混合物攪拌 2 小時。在真空中濃縮混合物，得到呈黃色固體狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((2R,4S)-4-羥基吡咯啶-2-基)丙-2-炔-1-酮(30 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.544 分鐘，m/z = 701.3 $[M + H]^+$。

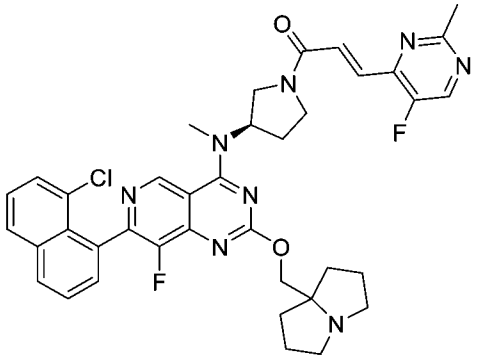


步驟 8：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((2R,4S)-4-羥基-1-甲

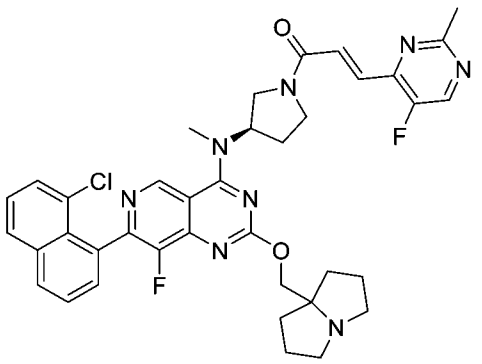
基吡咯啶-2-基)丙-2-炔-1-酮

【1653】 以與**方法#7 步驟 4**類似之方式來進行還原胺化反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：25%-55%，8 分鐘)純化殘餘物，得到 1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((2R,4S)-4-羥基-1-甲基吡咯啶-2-基)丙-2-炔-1-酮：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.20 (dd, J = 1.4, 3.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 5.45 - 5.24 (m, 2H), 4.54 - 4.49 (m, 1H), 4.36 - 4.32 (m, 2H), 4.22 - 3.86 (m, 2H), 3.78 - 3.64 (m, 2H), 3.61 - 3.57 (m, 1H), 3.47 - 3.43 (m, 3H), 3.36 (br d, J = 14.4 Hz, 2H), 3.29 (br dd, J = 2.9, 7.1 Hz, 1H), 3.19 (br s, 2H), 3.07 - 3.01 (m, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.68 (s, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 3H), 1.64 - 1.53 (m, 2H), 1.48 - 1.41 (m, 2H), 1.34 (dd, J = 6.5, 11.5 Hz, 1H), 1.27 (s, 1H), 0.96 (s, 1H)。

【1654】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.789 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 715.3。



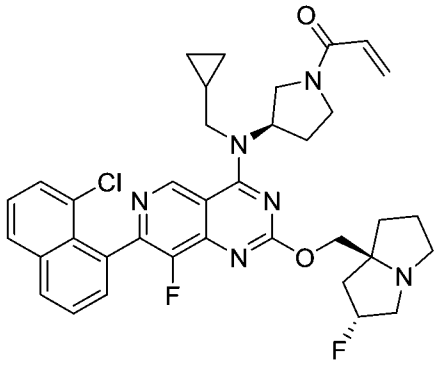
實例 249 (方法 2)：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮



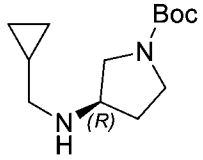
步驟 1：(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

【1655】 以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(R,E)-1-(3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(8.56 mg，7.30%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 1.8, 3.8 Hz, 1H), 8.01 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.93 - 7.80 (m, 2H), 7.70 - 7.50 (m, 4H), 7.48 - 7.36 (m, 1H), 5.65 - 5.46 (m, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 2H), 4.22 - 4.02 (m, 2H), 3.77 (dt, J = 7.8, 12.9 Hz, 2H), 3.53 - 3.46 (m, 3H), 3.26 - 3.01 (m, 2H), 2.74 (d, J = 10.5 Hz, 3H), 2.45 - 2.29 (m, 2H), 1.90 (br s, 10H)。

【1656】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.793 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 710.3。

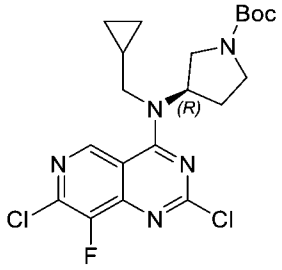


實例 250 (方法 2)：**1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(環丙基甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**



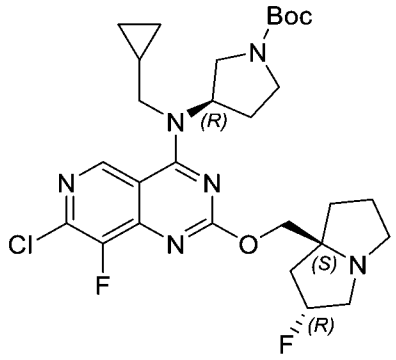
步驟 1：(R)-3-((環丙基甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1657】　向(3R)-3-胺基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1 g，5.37 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加環丙烷甲醛(376.32 mg，5.37 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(1.71 g，8.05 mmol)及乙酸(64.49 mg，1.07 mmol)。在 25°C下攪拌混合物 12 小時。用水(10 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，5-7%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(R)-3-((環丙基甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(600 mg，46.50%)。



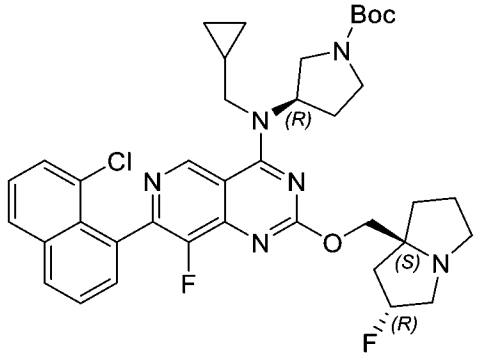
步驟 2：(R)-3-((環丙基甲基)(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1658】　以與**方法#2 步驟 3** 類似之方式來進行取代反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，10-30%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(R)-3-((環丙基甲基)(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.5 g，27.66%)。LCMS Rt = 0.533 分鐘，m/z = 455.1 $[M + H]^+$。



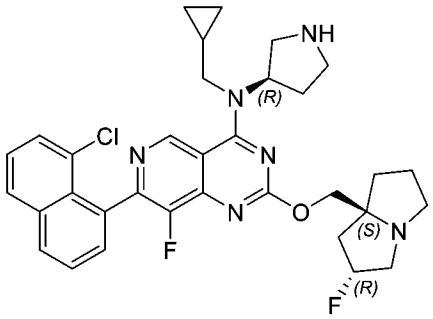
步驟 3：(R)-3-((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(環丙基甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1659】 以與**方法#2 步驟 4** 類似之方式來進行取代反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，50-80%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(R)-3-((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(環丙基甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(450 mg，70.92%)。LCMS Rt = 0.789 分鐘，m/z = 578.3 $[M + H]^+$。



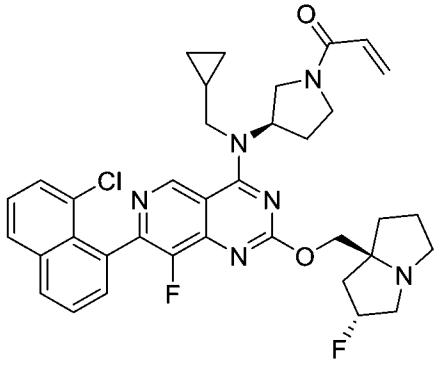
步驟 4：(R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(環丙基甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1660】 以與**方法#2 步驟 5** 類似之方式來進行鈴木反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，90-100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(環丙基甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(300 mg，61.58%)。LCMS Rt = 0.742 分鐘，m/z = 704.3 $[M + H]^+$。



步驟 5：7-(8-氯萘-1-基)-N-(環丙基甲基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【1661】 以與**方法#2 步驟 6** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮殘餘物，得到呈棕色油狀之 7-(8-氯萘-1-基)-N-(環丙基甲基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(100 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.591 分鐘，m/z = 604.2 $[M + H]^+$。



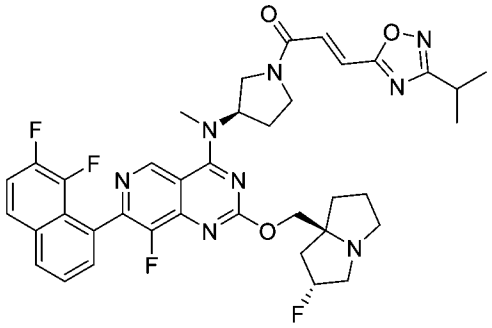
步驟 6：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(環丙基甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1662】 以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。

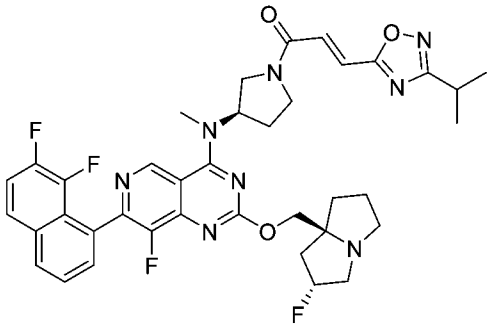
【1663】 藉由逆相 HPLC（管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：40%-80%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(環丙基甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(16.98 mg，18.13%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.29 - 9.14 (m,

1H), 8.01 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.89 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.50 (m, 3H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 6.54 - 6.36 (m, 2H), 5.79 - 5.66 (m, 1H), 5.43 - 5.16 (m, 1H), 5.15 - 4.99 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.05 - 3.86 (m, 1H), 3.55 (br s, 4H), 3.36 - 3.10 (m, 3H), 3.06 - 2.90 (m, 1H), 2.54 - 2.35 (m, 2H), 2.32 - 2.08 (m, 3H), 2.03 - 1.81 (m, 3H), 1.24 - 1.17 (m, 1H), 0.76 - 0.64 (m, 2H), 0.36 - 0.21 (m, 2H)。

【1664】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 3.010 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 658.3



實例 251 (方法 2)：**(E)-1-((R)-3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮**

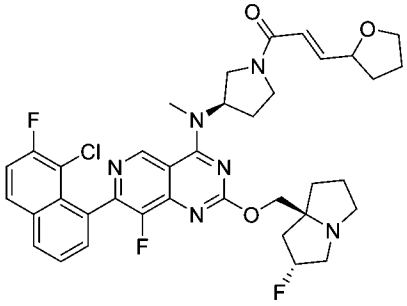


步驟 1：**(E)-1-((R)-3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮**

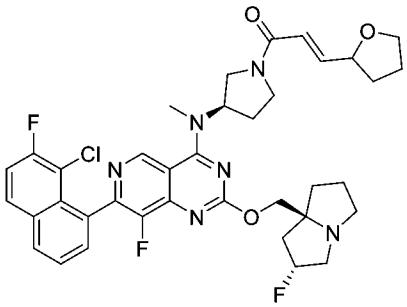
【1665】 以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：40%-70%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之

(E)-1-((R)-3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(77.96 mg，38.47%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 7.89 (ddd, J = 1.6, 5.1, 9.2 Hz, 1H), 7.68 (br d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 2H), 5.47 - 5.13 (m, 2H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 4.06 - 3.96 (m, 1H), 3.94 - 3.71 (m, 2H), 3.68 - 3.46 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.18 - 3.04 (m, 4H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.46 - 2.30 (m, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.85 (br dd, J = 4.6, 7.6 Hz, 2H), 1.32 (dd, J = 7.1, 7.7 Hz, 6H)。

【1666】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經6分鐘)；滯留時間3.092分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 730.3。



實例 252 (方法 8)：**(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(四氫呋喃-2-基)丙-2-烯-1-酮**

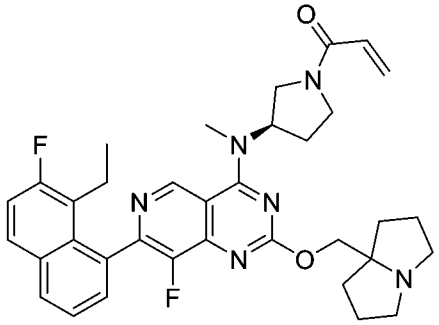


步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(四氫

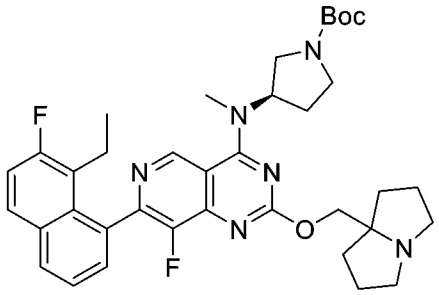
呋喃-2-基)丙-2-烯-1-酮

【1667】 以與**方法#8 步驟 4**類似之方式來進行HWE反應。藉由逆相HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 100*40mm*3 um；移動相：[水(FA)-ACN]；B%：1%-50%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(四氫呋喃-2-基)丙-2-烯-1-酮(1 mg，1.00%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 1H), 8.10 (dd, J = 5.7, 9.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.55 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 5.3, 15.1 Hz, 1H), 6.48 - 6.34 (m, 1H), 5.45 - 5.20 (m, 2H), 4.50 (br t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.28 - 4.22 (m, 1H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.88 (br s, 2H), 3.83 - 3.77 (m, 2H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.12 - 2.07 (m, 4H), 1.92 - 1.84 (m, 6H), 1.80 (td, J = 2.5, 5.0 Hz, 2H)。

【1668】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)；滯留時間 2.228 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 706.3。

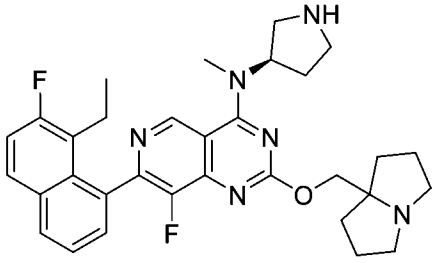


實例 253 (方法 2)：(R)-1-(3-((7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



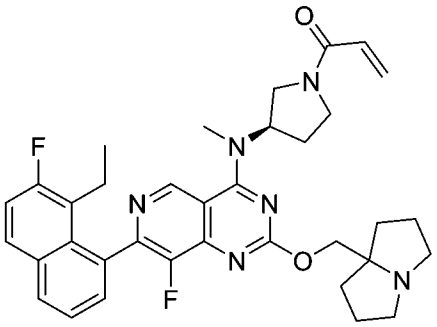
步驟 1：(R)-3-((7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1669】 以與**方法#2 步驟 5** 類似之方式來進行鈴木反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 250*50mm*10 um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：20%-50%，10 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(R)-3-((7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(350 mg，55.36%)。LCMS Rt = 1.742 分鐘，m/z = 658.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：(R)-7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-N-甲基-N-(吡咯啶-3-基)-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

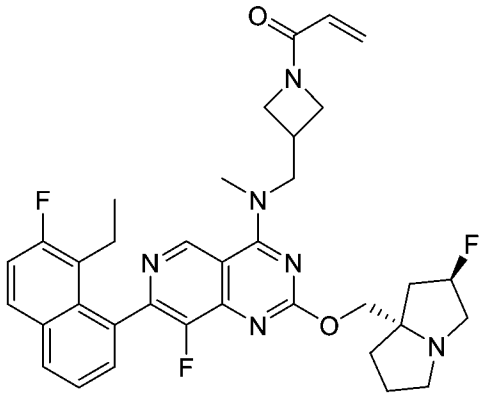
【1670】 以與**方法#2 步驟 6** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之(R)-7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-N-甲基-N-(吡咯啶-3-基)-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(200 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.541 分鐘，m/z = 558.3 $[M + H]^+$。



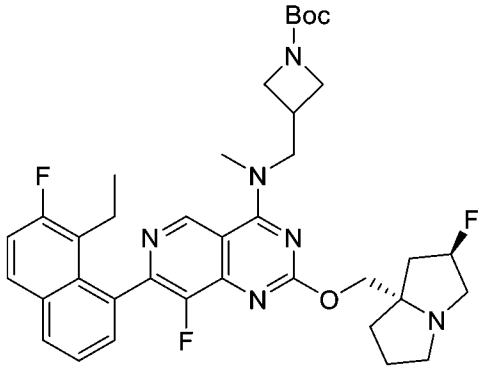
步驟 3：(R)-1-(3-((7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1671】 以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH4HCO3)-ACN]；B%：25%-55%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈淡黃色非晶形固體狀之(R)-1-(3-((7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(60.44 mg，89.84%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.19 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 1.1, 8.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 6.1, 9.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.38 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.65 - 6.52 (m, 1H), 6.24 (td, J = 2.5, 16.9 Hz, 1H), 5.67 (ddd, J = 2.2, 6.2, 10.3 Hz, 1H), 5.46 - 5.31 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.10 - 3.92 (m, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 1H), 3.68 - 3.54 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.01 - 2.92 (m, 2H), 2.59 (td, J = 6.8, 10.0 Hz, 2H), 2.53 - 2.45 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.31 - 2.27 (m, 1H), 2.10 (br d, J = 2.5 Hz, 2H), 1.99 - 1.95 (m, 1H), 1.91 (br s, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 4H), 1.67 - 1.57 (m, 2H), 0.81 (br t, J = 7.4 Hz, 3H)。

【1672】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.873 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 612.3。

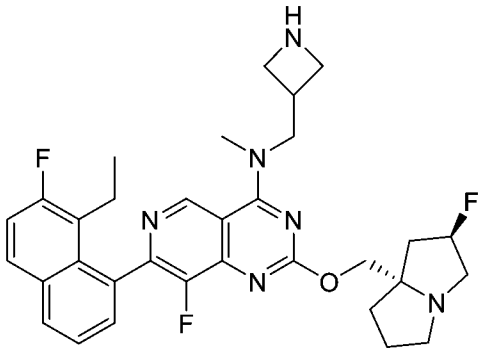


實例 254 (方法 2) :**1-(3-(((7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮**



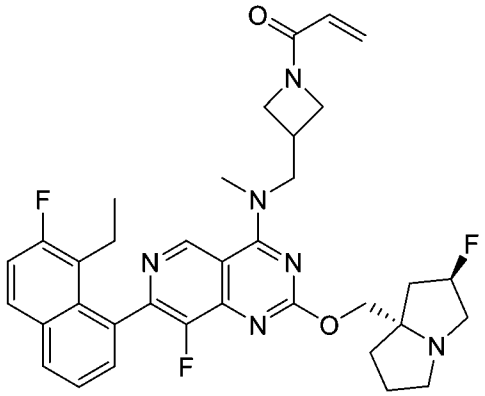
步驟 1：3-(((7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

【1673】　以與**方法#2 步驟 5** 類似之方式來進行鈴木反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 250*50mm*10 um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：25%-55%，10 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 3-(((7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(300 mg，40.90%)。LCMS Rt = 1.495 分鐘，m/z = 676.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：N-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【1674】　以與**方法#2 步驟 6** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮混合物，得到 N-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(150 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.564 分鐘，m/z = 576.3 $[M + H]^+$。

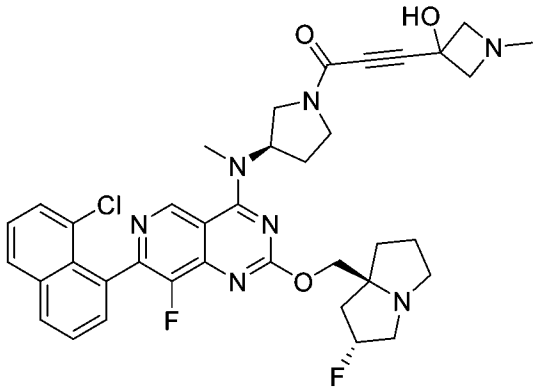


步驟 3 :1-(3-(((7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮

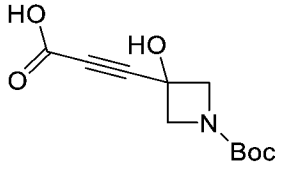
【1675】　以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色非晶形固體狀之 1-(3-(((7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-

基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(34.89 mg，27.26%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.23 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 1.3, 8.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 6.1, 9.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.38 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.33 - 6.24 (m, 1H), 6.21 - 6.12 (m, 1H), 5.64 (dd, J = 2.3, 10.1 Hz, 1H), 5.35 - 5.16 (m, 1H), 4.35 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.26 - 4.06 (m, 6H), 3.86 (dt, J = 5.6, 9.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 3.17 - 3.10 (m, 2H), 3.10 - 3.04 (m, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.55 - 2.43 (m, 1H), 2.34 - 2.28 (m, 1H), 2.20 - 2.15 (m, 1H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 3H), 0.81 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

【1676】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經6分鐘)；滯留時間3.058分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 630.3。

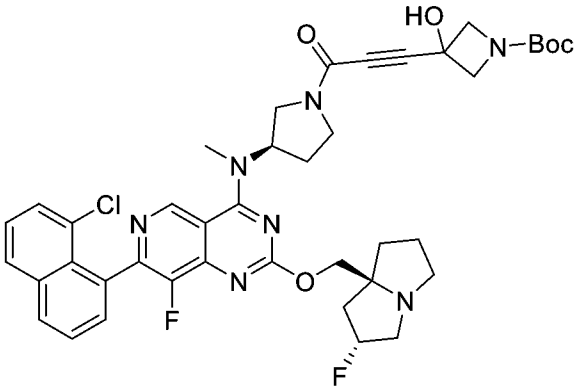


實例 255 (方法 7)：**1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-羥基-1-甲基氮雜環丁烷-3-基)丙-2-炔-1-酮**



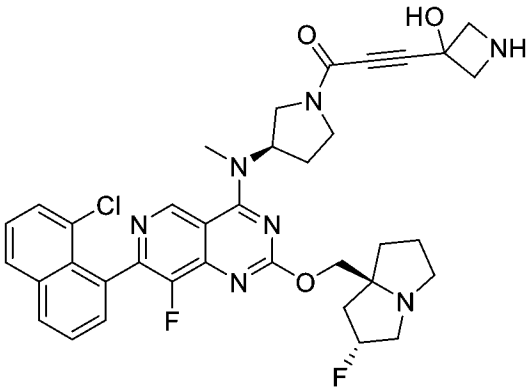
步驟 1：3-(1-三級丁氧基羰基-3-羥基-氮雜環丁烷-3-基)丙-2-炔酸

【1677】 以與**方法#7 步驟 1**類似之方式來進行羰基化反應。在真空中濃縮水層，得到3-(1-三級丁氧基羰基-3-羥基-氮雜環丁烷-3-基)丙-2-炔酸(373 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。



步驟 2：3-(3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-炔-1-基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

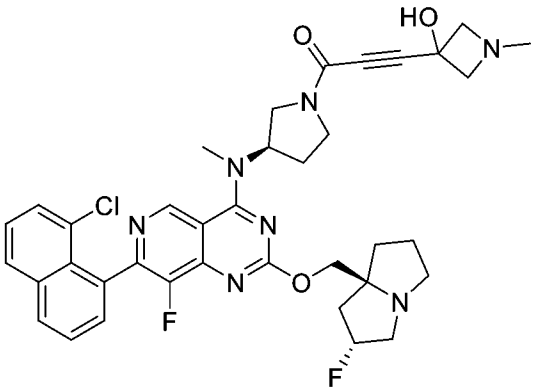
【1678】 以與**方法#7 步驟 2** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，80-100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 3-(3-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-炔-1-基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(56 mg，50%)。LCMS Rt = 0.734 分鐘，m/z = 787.3 $[M + H]^+$。



步驟 3：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-羥基氮雜環丁烷-3-基)丙-2-炔-1-酮

【1679】 以與**方法#7 步驟 3** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮混合物，得到呈黃色油狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-

氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-羥基氮雜環丁烷-3-基)丙-2-炔-1-酮(65 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.530 分鐘，m/z = 687.3 $[M + H]^+$。

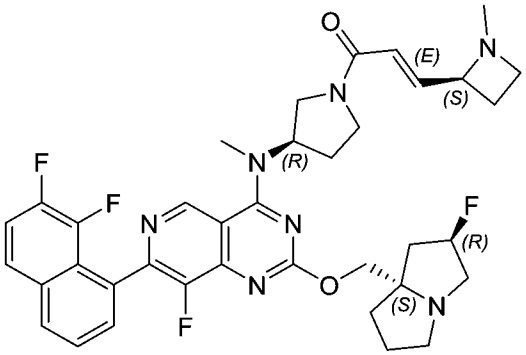


步驟 4：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-羥基-1-甲基氮雜環丁烷-3-基)丙-2-炔-1-酮

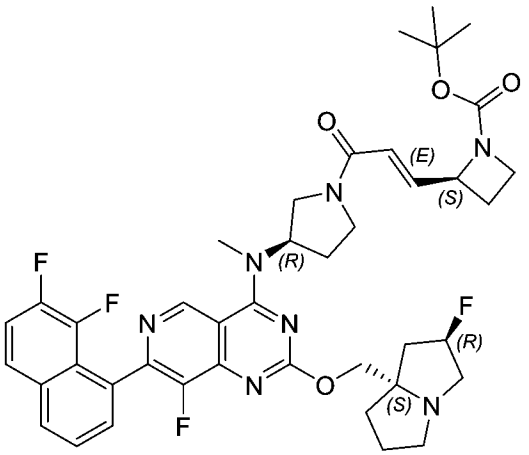
【1680】 以與**方法#7 步驟 4** 類似之方式來進行還原胺化。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：20%-50%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈淡黃色非晶形固體狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-羥基-1-甲基氮雜環丁烷-3-基)丙-2-炔-1-酮(14.69 mg，27.72%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.19 - 9.12 (m, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.49 (m, 3H), 7.49 - 7.38 (m, 1H), 5.51 - 5.33 (m, 1H), 5.31 - 5.08 (m, 1H), 4.56 - 4.41 (m, 1H), 4.40 - 4.14 (m, 2H), 4.13 - 3.98 (m, 1H), 3.90 - 3.73 (m, 1H), 3.69 (br t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 2H), 3.53 - 3.48 (m, 3H), 3.45 (s, 1H), 3.38 - 3.19 (m, 3H), 3.12 - 2.92 (m, 1H), 2.43 - 2.38 (m, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 2.07 - 1.75 (m, 6H)。

【1681】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間

2.635 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 701.3。

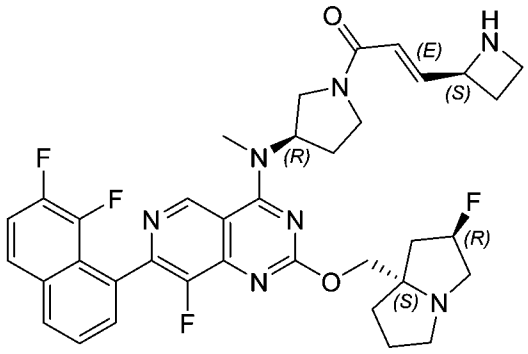


實例 256 (方法 11)：(E)-1-((R)-3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮



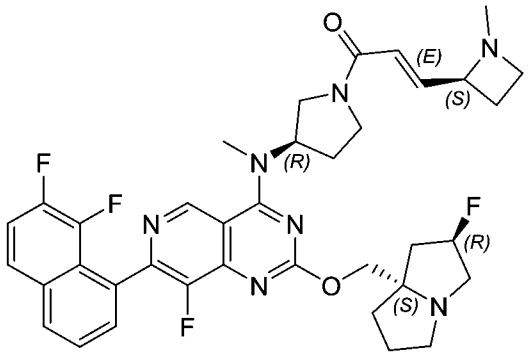
步驟 1：(S)-2-((E)-3-((R)-3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

【1682】 以與**方法#11 步驟 11** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。在真空中濃縮粗產物，得到呈黃色油狀之(S)-2-((E)-3-((R)-3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(400 mg，粗物質)。LCMS Rt = 0.682 分鐘，m/z = 775.4 $[M + H]^+$。



步驟 2：(E)-3-((S)-氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1683】 以與**方法#11 步驟 12** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮粗產物，得到呈黃色油狀之(E)-3-((S)-氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(400 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.541 分鐘，m/z = 675.3 $[M + H]^+$。

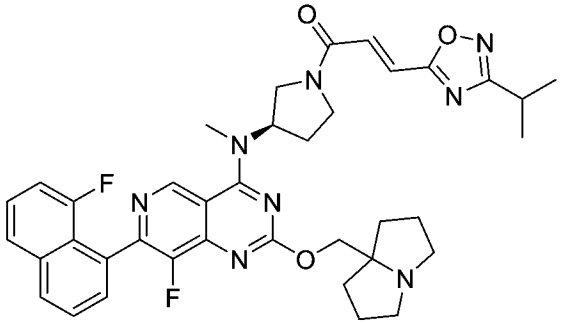


步驟 3：(E)-1-((R)-3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮

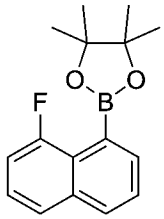
【1684】 以與**方法#11 步驟 13** 類似之方式來進行還原胺化。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 250*50mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-50%，10 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-

基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((S)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮(37.05 mg，10.53%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.25 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 8.18 - 8.09 (m, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 1H), 7.71 (br d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.60 - 7.51 (m, 1H), 6.87 - 6.72 (m, 1H), 6.49 - 6.35 (m, 1H), 5.46 - 5.19 (m, 2H), 4.29 - 4.15 (m, 2H), 4.12 - 3.81 (m, 2H), 3.79 - 3.53 (m, 3H), 3.46 (d, *J* = 5.4 Hz, 4H), 3.38 - 3.28 (m, 1H), 3.20 - 3.16 (m, 1H), 3.14 - 3.08 (m, 1H), 2.98 - 2.79 (m, 2H), 2.49 - 2.35 (m, 1H), 2.34 - 2.26 (m, 4H), 2.12 - 2.07 (m, 2H), 1.91 - 1.83 (m, 4H), 1.80 (td, *J* = 2.5, 5.0 Hz, 2H)。

【1685】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經6分鐘)；滯留時間2.935分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 689.3。



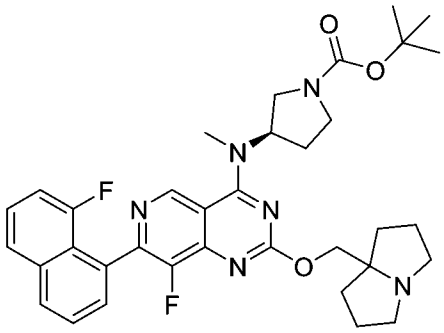
實例 257 (方法 2)：(R,E)-1-(3-((8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：2-(8-氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷

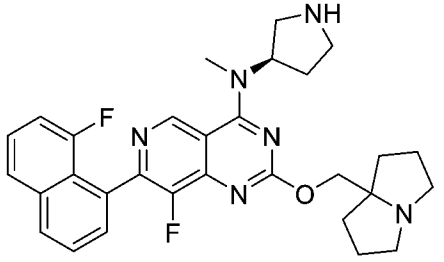
【1686】 在氮氣氛圍下向1-溴-8-氟-萘(1 g，4.44 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液中添加正丁基鋰(2.5 M，2.67 mL)。在-78℃下攪拌反應物0.5小時。添加2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(2.48 g，13.33 mmol)於四氫呋喃

(10 mL)中之混合物，且在-78℃下攪拌混合物 0.5 小時。在 0℃下用飽和碳酸氫鈉(30 mL)淬滅反應混合物且用二氯甲烷(3 x 100 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之 2-(8-氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(1.2 g，99.25%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 6.9, 8.2 Hz, 1H), 7.31 (dt, J = 5.4, 7.9 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 0.8, 7.7, 11.4 Hz, 1H), 1.37 (s, 12H)。



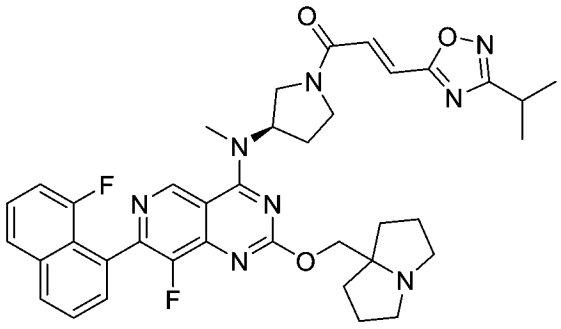
步驟 2：(R)-3-((8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1687】　以與**方法#2 步驟 5** 類似之方式來進行鈴木反應。藉由逆相製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 250*50mm*10 um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：20%-50%，10 分鐘)純化粗殘餘物，得到呈黃色固體狀之(R)-3-((8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(560 mg，78.36%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 1.400 分鐘，m/z = 630.3 $[M + H]^+$。



步驟 3：(R)-8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-N-甲基-N-(吡咯啶-3-基)-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

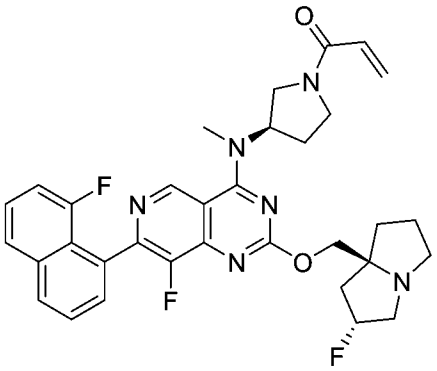
【1688】　以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(R)-8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-N-甲基-N-(吡咯啶-3-基)-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(160 mg，粗物質，鹽酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.497 分鐘，m/z = 530.3 $[M + H]^+$。



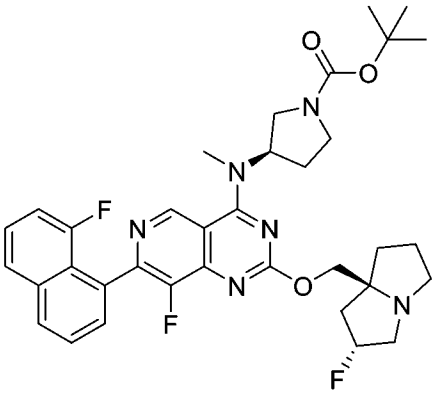
步驟 4：(R,E)-1-(3-((8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮

【1689】　以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色非晶形固體狀之(R,E)-1-(3-((8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙-2-烯-1-酮(92.8 mg，48.89%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.23 (s, 1H), 8.13 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.56 (dt, *J* = 5.0, 7.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.33 (m, 2H), 7.24 (dd, *J* = 7.7, 13.2 Hz, 1H), 5.50 - 5.32 (m, 1H), 4.27 - 4.07 (m, 3H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 3.90 (spt, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.68 - 3.48 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.21 - 3.08 (m, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 2H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 4H), 1.69 - 1.58 (m, 2H), 1.34 (dd, *J* = 7.0, 8.8 Hz, 6H)。

【1690】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經6分鐘)；滯留時間2.980分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 694.3。

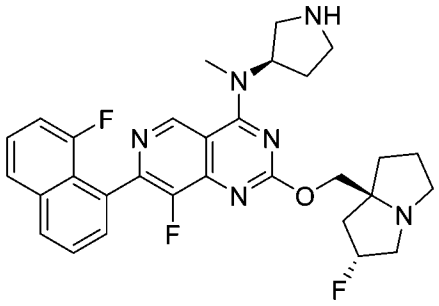


實例 258 (方法 2)：**1-((R)-3-((8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**



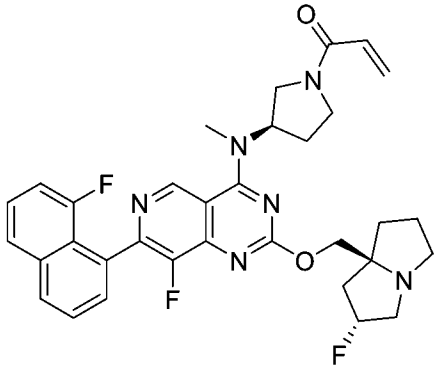
步驟 1：(R)-3-((8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1691】 以與**方法#2 步驟 5** 類似之方式來進行鈴木反應。藉由逆相製備型HPLC (管柱：Phenomenex C18 80*30mm*3um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：15%-45%，8分鐘)純化粗殘餘物，得到呈白色固體狀之(R)-3-((8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(150 mg，53.00%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 1.431分鐘，m/z = 648.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【1692】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(60 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.634 分鐘，m/z = 548.3 $[M + H]^+$。

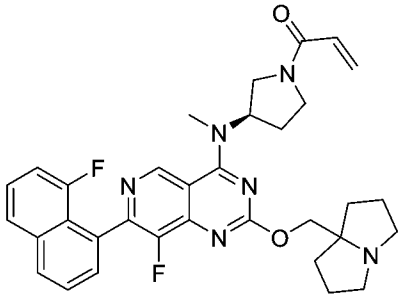


步驟 3：1-((R)-3-((8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

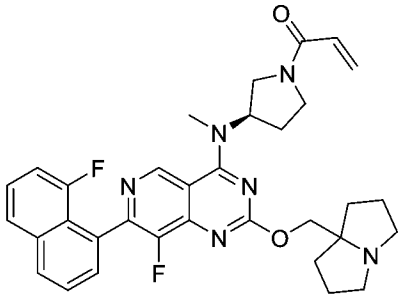
【1693】 以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色非晶形固體狀之 1-((R)-3-((8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(25.2

mg，46.18%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.22 (s, 1H), 8.12 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.56 (dt, *J* = 5.1, 8.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 7.2, 13.2 Hz, 1H), 6.68 - 6.52 (m, 1H), 6.31 - 6.21 (m, 1H), 5.74 - 5.65 (m, 1H), 5.45 - 5.18 (m, 2H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 4.11 - 3.94 (m, 1H), 3.94 - 3.79 (m, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 3.62 - 3.45 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.22 - 3.12 (m, 2H), 3.12 - 3.06 (m, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.20 (br d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.12 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.95 - 1.90 (m, 1H), 1.89 - 1.80 (m, 2H)。

【1694】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經6分鐘)；滯留時間2.891分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 602.3。



實例 259 (方法 2)：**(R)-1-(3-((8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

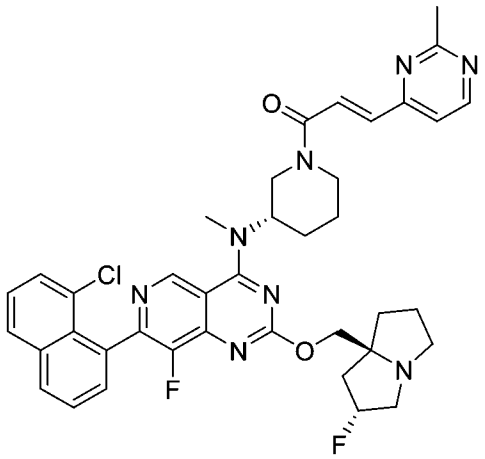


步驟 1：(R)-1-(3-((8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

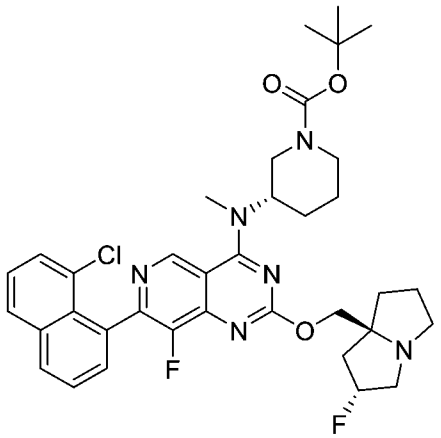
【1695】 以與**方法#2 步驟 7**類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水

(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：25%-55%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色非晶形固體狀之(R)-1-(3-((8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(4.3 mg，7.86%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.26 - 9.20 (m, 1H), 8.14 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.65 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.57 (dt, *J* = 5.0, 7.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 7.6, 13.3 Hz, 1H), 6.68 - 6.53 (m, 1H), 6.33 - 6.20 (m, 1H), 5.70 (ddd, *J* = 2.2, 6.4, 10.3 Hz, 1H), 5.50 - 5.28 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.14 - 3.95 (m, 1H), 3.94 - 3.80 (m, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 1H), 3.63 - 3.48 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.05 - 2.97 (m, 2H), 2.64 (td, *J* = 6.7, 9.9 Hz, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 2.02 - 1.99 (m, 2H), 1.91 - 1.87 (m, 1H), 1.87 - 1.83 (m, 2H), 1.82 - 1.78 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 2H)。

【1696】　LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.627 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 584.3。

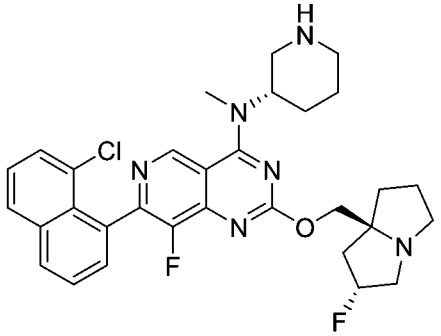


實例 260 (方法 1)：**(E)-1-((S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮**



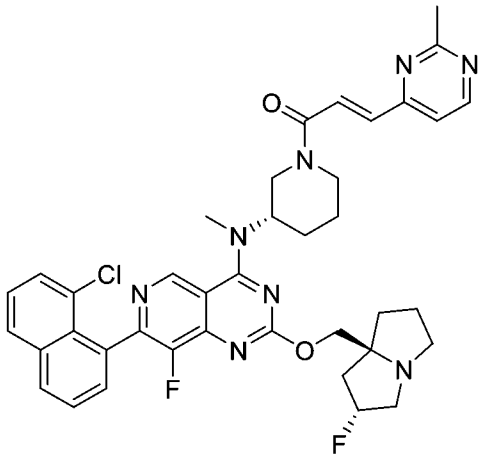
步驟 1：(S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1697】 以與**方法#1 步驟 8** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：15%-45%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之(S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(90 mg，26.05%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.729 分鐘，m/z = 678.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-((S)-哌啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

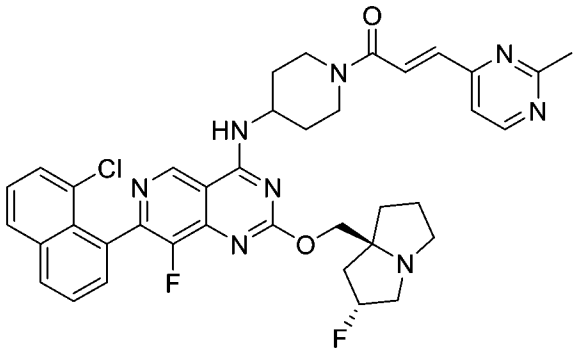
【1698】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到棕色油狀物(91 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.588 分鐘，m/z = 578.2 $[M + H]^+$。



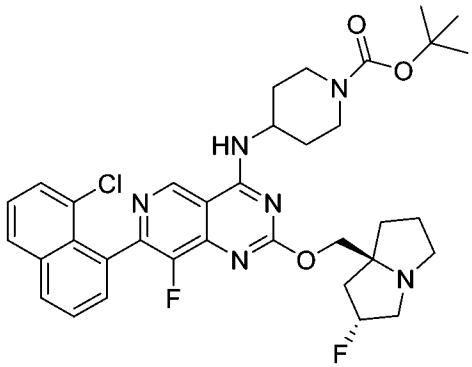
步驟 3：(E)-1-((S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

【1699】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC（管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：32%-62%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之(E)-1-((S)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(11.51 mg，11.84%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.19 - 9.10 (m, 1H), 8.63 - 8.51 (m, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73 - 7.59 (m, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 5.32 - 5.01 (m, 1H), 4.99 - 4.69 (m, 1H), 4.66 - 4.45 (m, 1H), 4.35 - 4.18 (m, 1H), 4.17 - 4.05 (m, 2H), 4.02 - 3.83 (m, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 3H), 3.13 - 3.00 (m, 2H), 2.95 - 2.81 (m, 2H), 2.76 - 2.63 (m, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 3H), 2.11 - 1.93 (m, 5H), 1.80 (br s, 3H), 1.70 - 1.53 (m, 2H)。

【1700】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經6分鐘)；滯留時間2.976分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 724.3。

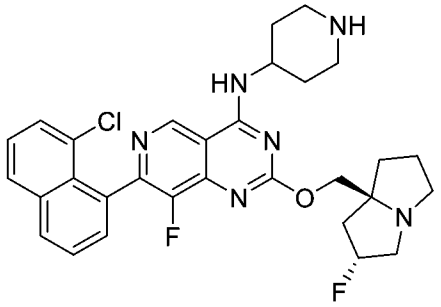


實例 261 (方法 **1**)：**(E)-1-(4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮**



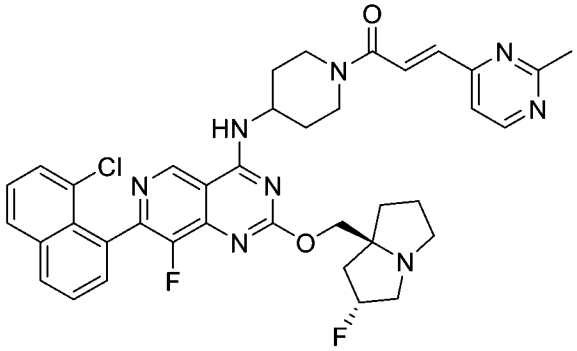
步驟 1：4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1701】　以與**方法#1 步驟 8** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 100*40mm*3 um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：20%-65%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之 4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(100 mg，29.56%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.764 分鐘，m/z = 664.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-(哌啶-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【1702】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀之 7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-(哌啶-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(100 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.626 分鐘，m/z = 564.2 $[M + H]^+$。

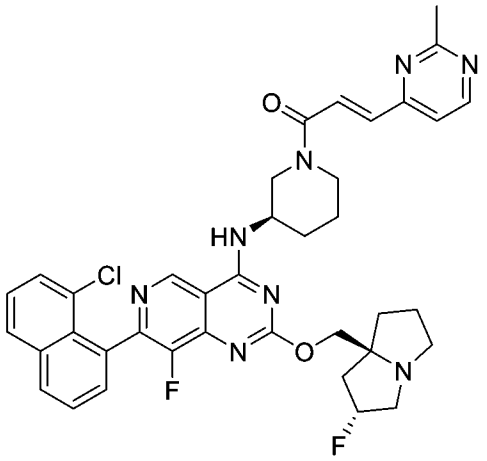


步驟 3：(E)-1-(4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

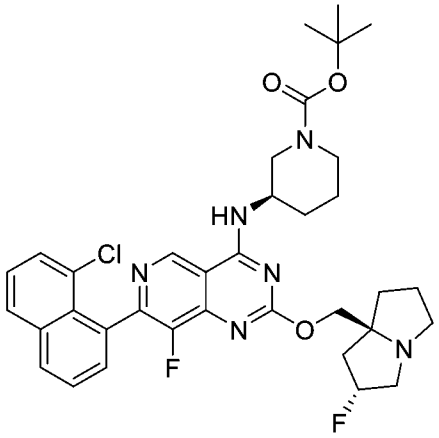
【1703】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC（管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：40%-60%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之(E)-1-(4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(16.86 mg，16.10%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.10 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 2H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.43 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.30 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.40 - 5.17 (m, 1H), 4.70 - 4.50 (m, 2H), 4.30 - 4.11 (m,

3H), 3.38 (br t, J = 13.1 Hz, 1H), 3.24 - 3.08 (m, 3H), 3.04 - 2.89 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.24 - 2.05 (m, 6H), 1.87 (br s, 2H), 1.78 - 1.61 (m, 2H)。

【1704】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.932 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 710.3。



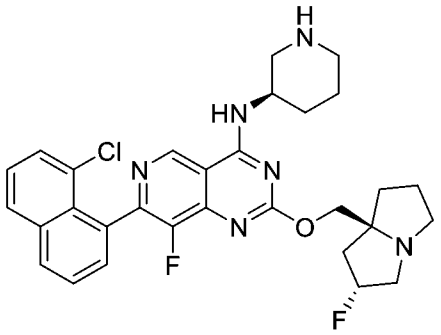
實例 262 (方法 1)：**(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮**



步驟 1：(R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

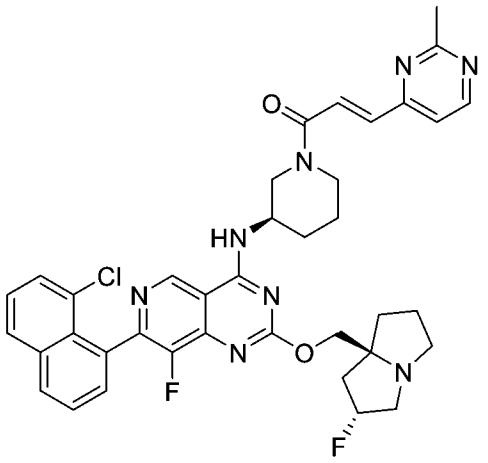
【1705】 以與**方法#1 步驟 8** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 250*50mm*10 um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：30%-70%，10 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之(R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

-4-基)胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(80 mg，17.16%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.773 分鐘，m/z = 664.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-((R)-哌啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【1706】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-((R)-哌啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(80 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.514 分鐘，m/z = 564.2 $[M + H]^+$。



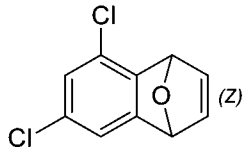
步驟 3：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

【1707】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水

(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之 (E)-1-((R)-3-((7-(8- 氯萘 -1- 基)-8- 氟 -2-(((2R,7aS)-2- 氟四氫 -1H- 吡咯嗪 -7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(26.08 mg，31.13%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.15 - 8.97 (m, 1H), 8.76 - 8.52 (m, 1H), 8.20 - 7.96 (m, 2H), 7.76 - 7.64 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.24 (m, 2H), 7.23 - 7.05 (m, 1H), 5.37 - 5.10 (m, 1H), 4.70 - 4.23 (m, 2H), 4.18 - 4.06 (m, 2H), 4.00 - 3.87 (m, 1H), 3.77 - 3.62 (m, 1H), 3.49 - 3.27 (m, 1H), 3.18 - 3.00 (m, 3H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 3H), 2.24 - 2.01 (m, 4H), 1.93 - 1.62 (m, 6H)。

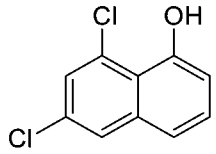
【1708】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.902 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 710.3。

實例 263 (方法 2) :1-((R)-3-((7-(6,8-二氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



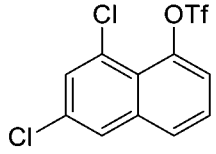
步驟 1：5,7-二氯-1,4-二氫-1,4-環氧基萘

【1709】 在-15℃下向 1-溴-3,5-二氯-2-氟-苯(10 g，41.00 mmol)及呋喃(5.58 g，82.00 mmol)於甲苯(100 mL)中之溶液中添加正丁基鋰(2.5 M，19.68 mL)。在 25℃下攪拌混合物 12 小時。用飽和氯化銨(100 mL)淬滅反應混合物且用石油醚(3 x 50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之 5,7-二氯-1,4-二氫-1,4-環氧基萘(10 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。



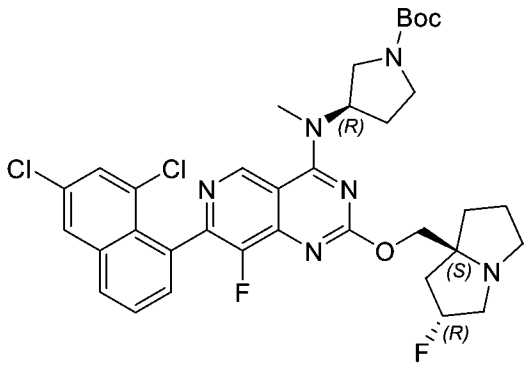
步驟 2：6,8-二氯萘-1-醇

【1710】 向 5,7-二氯-1,4-二氫-1,4-環氧基萘(10 g，46.94 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加鹽酸(12 M，46.94 mL)，且在 80°C下攪拌混合物 6 小時。在真空中濃縮反應混合物。將殘餘物懸浮於水中，且藉由添加飽和碳酸氫鈉(500 mL)將 pH 調節至 7。用三級丁基甲基醚(3 x 100 mL)萃取混合物。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-2%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6,8-二氯萘-1-醇(2.8 g，28.00%)：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d6) δ 10.34 (s, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 6.99 - 6.92 (m, 1H)。



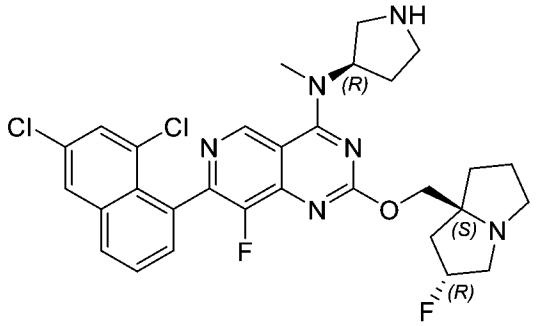
步驟 3：三氟甲烷磺酸 6,8-二氯萘-1-基酯

【1711】 在-40°C下向 6,8-二氯萘-1-醇(500 mg，2.35 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(1.21 g，9.39 mmol)及 4Å MS (50 mg)。在-40°C下攪拌混合物 10 分鐘。添加三氟甲烷磺酸酐(993.17 mg，3.52 mmol)，且在-40°C下攪拌混合物 30 分鐘。用水(5 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-5%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之三氟甲烷磺酸 6,8-二氯萘-1-基酯(350 mg，43.21%)。



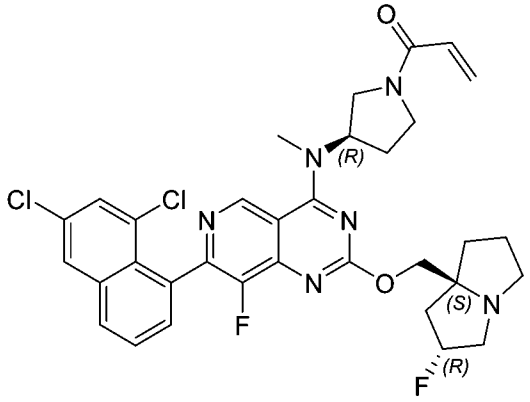
步驟 4：(R)-3-((7-(6,8-二氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1712】 向(R)-3-((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(三丁基錫烷基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(140 mg，176.41 umol)於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加三氟甲烷磺酸 6,8-二氯萘-1-基酯(73.06 mg，211.69 umol)及鈀三-三級丁基磷烷(18.03 mg，35.28 umol)。在 90°C 下於氮氣下攪拌混合物 12 小時。用水(2 mL)稀釋反應混合物且用二氯甲烷(3 x 2 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：25%-55%，8分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(R)-3-((7-(6,8-二氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(15 mg，10.45%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.716 分鐘，m/z = 698.2 $[M + H]^+$。



步驟 5：7-(6,8-二氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【1713】　以與**方法#2 步驟 6** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮殘餘物，得到呈黃色固體狀之 7-(6,8-二氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(10 mg，粗物質，鹽酸鹽)。LCMS Rt = 0.510 分鐘，m/z = 598.2 $[M + H]^+$。

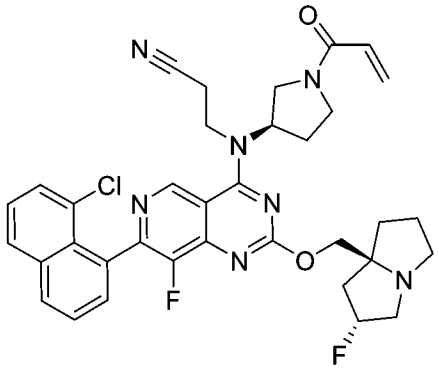


步驟 6：1-((R)-3-((7-(6,8-二氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

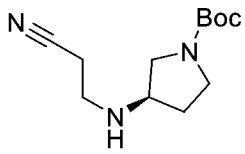
【1714】　以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC(管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-75%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈黃色油狀之 1-((R)-3-((7-(6,8-二氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(2.82 mg，13.72%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.53 - 6.40 (m, 2H), 5.80 - 5.72 (m, 1H), 5.50 - 5.39 (m, 1H), 5.38 - 5.19 (m, 1H), 4.37 - 4.21 (m, 2H), 4.20 - 4.04 (m, 1H), 3.99 (br dd, J = 9.4, 11.8 Hz, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.64 - 3.53 (m, 1H), 3.51 - 3.43 (m, 3H), 3.34 - 3.22 (m, 2H), 3.18 (br s, 1H), 3.05 - 2.93 (m, 1H), 2.54 - 2.26 (m, 3H), 2.25 - 2.09 (m, 2H), 2.03 - 1.83 (m, 3H)。

【1715】　LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間

2.996 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 652.2。

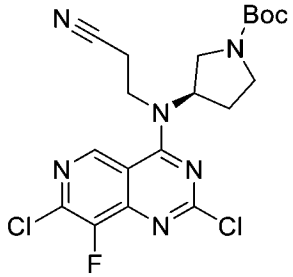


實例 264（方法 2）：3-(((R)-1-丙烯醯基吡咯啶-3-基)(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)丙腈



步驟 1：(R)-3-((2-氰基乙基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1716】 向丙-2-烯腈(427.35 mg，8.05 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中逐滴添加(3R)-3-胺基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1 g，5.37 mmol)。在 60°C下將攪拌混合物 1 小時。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(R)-3-((2-氰基乙基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.1 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

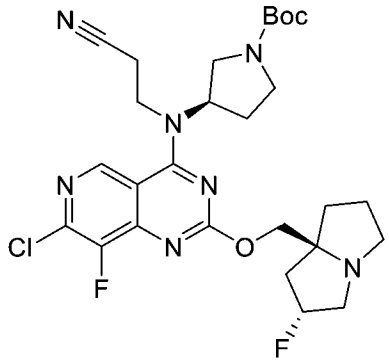


步驟 2：(3R)-3-[(2,7-二氯-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-(2-異氰基乙基)胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1717】 以與**方法#2 步驟 3** 類似之方式來進行取代反應。

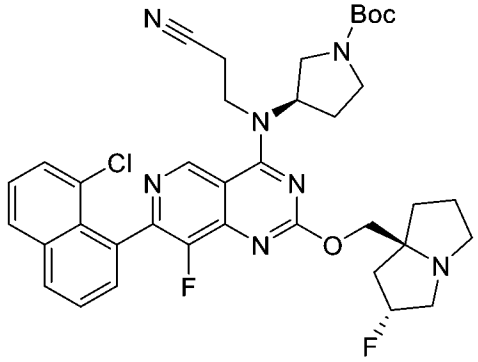
【1718】 用三級丁基甲基醚(30 mL)稀釋粗殘餘物，且過濾所得沈澱物，得到呈黃色固體狀之(3R)-3-[(2,7-二氯-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-(2-異氰基乙基)

胺基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.5 g，83.17%)。LCMS Rt = 0.774 分鐘，m/z = 454.1 $[M + H]^+$。



步驟 3：(R)-3-((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(2-氰基乙基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

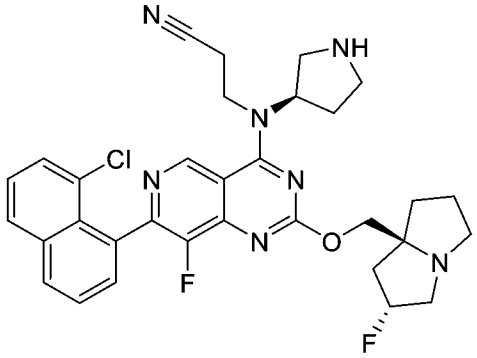
【1719】 以與**方法#2 步驟 4** 類似之方式來進行取代反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，3-10%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(R)-3-((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(2-氰基乙基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.5 g，81.48%)。LCMS Rt = 0.570 分鐘，m/z = 577.2 $[M + H]^+$。



步驟 4：(R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(2-氰基乙基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

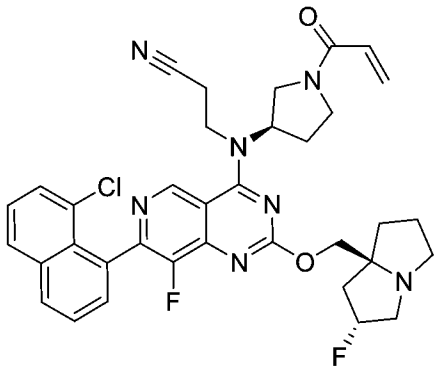
【1720】 以與**方法#2 步驟 5** 類似之方式來進行鈴木反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，50-100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之(R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(2-氰基乙基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(70 mg，

8.21%)。LCMS Rt = 2.142 分鐘，m/z = 703.3 $[M + H]^+$。



步驟 5 :3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)((R)-吡咯啶-3-基)胺基)丙腈

【1721】　以與**方法#2 步驟 6** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮殘餘物，得到呈棕色油狀之 3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)((R)-吡咯啶-3-基)胺基)丙腈(70 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.467 分鐘，m/z = 603.2 $[M + H]^+$。

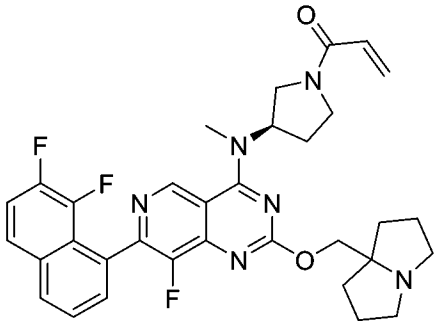


步驟 6：3-(((R)-1-丙烯醯基吡咯啶-3-基)(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)丙腈

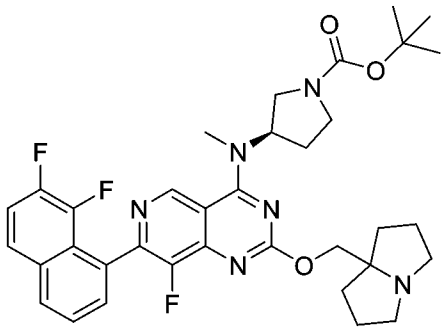
【1722】　以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC(管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之 3-(((R)-1-丙烯醯基吡咯啶-3-基)(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)丙腈(25.23 mg，39.16%)：^1H

NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.11 - 9.04 (m, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 3H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 6.44 (br d, J = 4.4 Hz, 2H), 5.81 - 5.69 (m, 1H), 5.40 - 5.20 (m, 1H), 5.17 (br s, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.26 (br d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.20 - 4.02 (m, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 2H), 3.87 - 3.71 (m, 1H), 3.71- 3.44 (m, 2H), 3.33 - 3.22 (m, 2H), 3.18 (br s, 1H), 3.13 - 2.94 (m, 2H), 2.91 - 2.70 (m, 1H), 2.68 - 2.52 (m, 1H), 2.37 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.26 (br s, 1H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 2.00 - 1.85 (m, 3H)。

【1723】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.954 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 657.3。



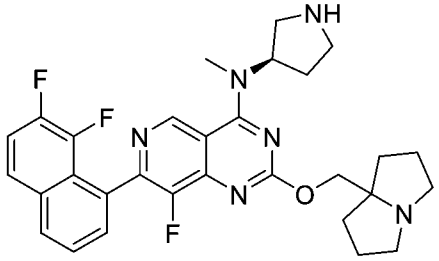
實例 265 (方法 **2**)：**(R)-1-(3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**



步驟 1：(R)-3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

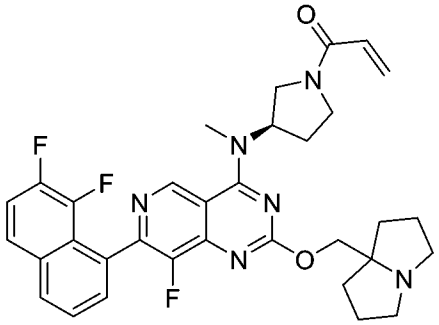
【1724】 以與**方法#2 步驟 5** 類似之方式來進行鈴木反應。藉由逆相製備型 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：

20%-50%，8 分鐘)純化粗殘餘物，得到呈黑色固體狀之(R)-3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(150 mg，60.24%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 1.574 分鐘，m/z = 648.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：(R)-7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-N-甲基-N-(吡咯啶-3-基)-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【1725】　以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(R)-7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-N-甲基-N-(吡咯啶-3-基)-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(100 mg，粗物質，鹽酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.481 分鐘，m/z = 548.3 $[M + H]^+$。

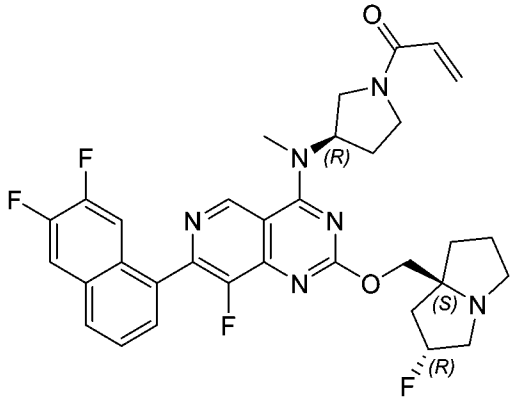


步驟 3：(R)-1-(3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

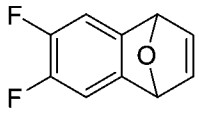
【1726】　以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：25%-55%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色非晶形固

體狀之(R)-1-(3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(16.07 mg，15.19%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.16 (s, 1H), 7.97 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 2H), 7.40 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 6.56 - 6.39 (m, 2H), 5.80 - 5.70 (m, 1H), 5.56 - 5.39 (m, 1H), 4.26 (br s, 2H), 4.19 - 4.04 (m, 1H), 4.03 - 3.84 (m, 1H), 3.70 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.59 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.46 (br s, 3H), 3.13 (br s, 2H), 2.73 - 2.60 (m, 2H), 2.53 - 2.24 (m, 2H), 2.09 (br dd, J = 5.9, 11.6 Hz, 2H), 1.89 (br d, J = 5.6 Hz, 4H), 1.73 - 1.68 (m, 2H)。

【1727】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.472 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 602.3。



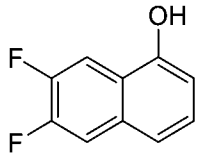
實例 266 (方法 2)：1-((R)-3-((7-(6,7-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：6,7-二氟-1,4-二氫-1,4-環氧基萘

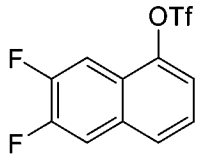
【1728】 在-40°C下向 1-溴-2,4,5-三氟-苯(5 g，23.70 mmol)於甲苯(50 mL)中之溶液中添加呋喃(3.23 g，47.40 mmol)。添加正丁基鋰(2.5 M，12.32 mL)，且在 25°C下於氮氣下攪拌混合物 12 小時。用飽和氯化銨(50 mL)淬滅反應混合物且用

石油醚 (3 x 50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之 6,7-二氟-1,4-二氫-1,4-環氧基萘(5 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。



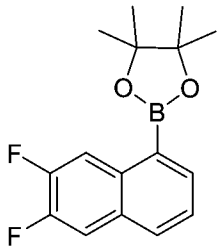
步驟 2：6,7-二氟萘-1-醇

【1729】 向 6,7-二氟-1,4-二氫-1,4-環氧基萘(5 g，27.75 mmol)於乙醇(50 mL)中之溶液中添加鹽酸(12 M，27.75 mL)，且在 80°C下攪拌混合物 6 小時。在真空中濃縮反應混合物。將殘餘物懸浮於水中，且用飽和碳酸氫鈉(500 mL)將 pH 調節至 7。用三級丁基甲基醚(3 x 50 mL)萃取混合物。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-2%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6,7-二氟萘-1-醇(2.2 g，44.00%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.40 (s, 1H), 7.97 - 7.82 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 6.89 (dd, J = 3.1, 5.4 Hz, 1H)。



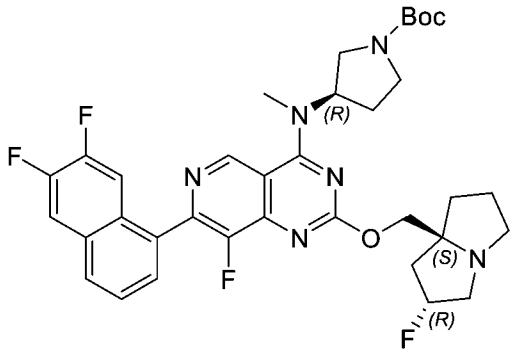
步驟 3：三氟甲烷磺酸 6,7-二氟萘-1-基酯

【1730】 向 6,7-二氟萘-1-醇(800 mg，4.44 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中添加 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(2.30 g，17.76 mmol)及 4Å MS (50 mg)。在-40°C下攪拌混合物 10 分鐘，且添加三氟甲烷磺酸酐(1.88 g，6.66 mmol)。在-40°C下攪拌混合物 30 分鐘。用水(5 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-5%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之三氟甲烷磺酸 6,7-二氟萘-1-基酯(800 mg，57.70%)。



步驟 4：2-(6,7-二氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷

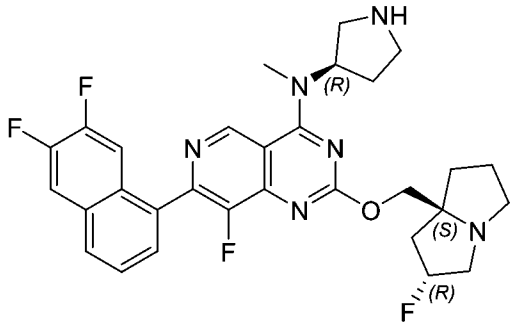
【1731】 向三氟甲烷磺酸 6,7-二氟萘-1-基酯(800 mg，2.56 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(976.02 mg，3.84 mmol)、[2-(2-胺基苯基)苯基]-氯-鈀二環己基-[3-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]磷烷(187.49 mg，256.24 umol)及乙酸鉀(754.41 mg，7.69 mmol)。在 100°C下攪拌混合物 12 小時。用水(10 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-2%乙酸乙酯/石油醚)純化剩餘殘餘物，得到呈黃色固體狀之 2-(6,7-二氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(600 mg，80.71%)：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d6) δ 8.52 (dd, J = 8.5, 13.3 Hz, 1H), 8.13 - 7.96 (m, 3H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 1.37 (s, 12H)。



步驟 5：(R)-3-((7-(6,7-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

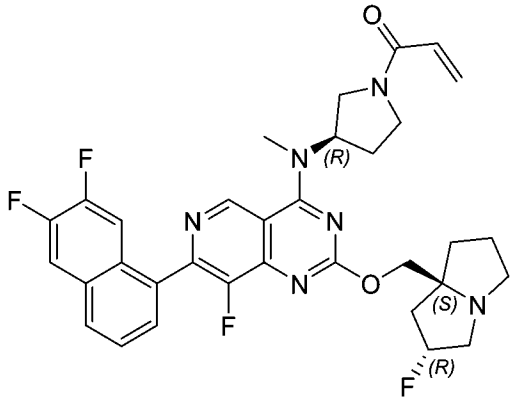
【1732】 以與**方法#2 步驟 5** 類似之方式來進行鈴木反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，50-60%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(R)-3-((7-(6,7-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲

氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(150 mg，80.85%)。LCMS Rt = 0.672 分鐘，m/z = 666.3 $[M + H]^+$。



步驟 6：7-(6,7-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【1733】 以與**方法#2 步驟 6** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮殘餘物，得到呈黃色固體狀之 7-(6,7-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(100 mg，粗物質，鹽酸鹽)。LCMS Rt = 0.566 分鐘，m/z = 566.2 $[M + H]^+$。

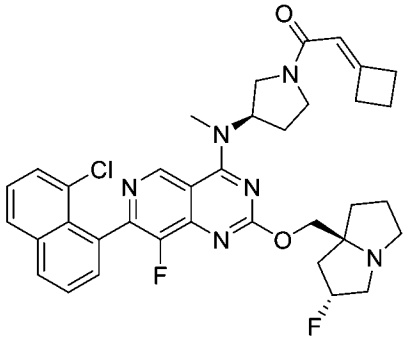


步驟 7：1-((R)-3-((7-(6,7-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

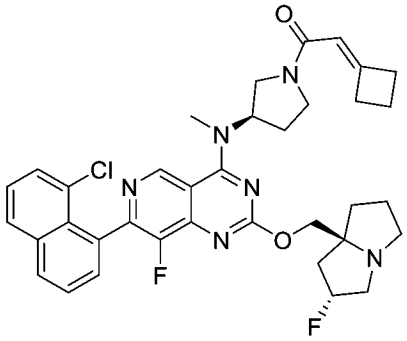
【1734】 以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC(管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之 1-((R)-3-((7-(6,7-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪

-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(15.78 mg，15.52%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.24 (s, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 3H), 6.54 (s, 2H), 5.80 - 5.71 (m, 1H), 5.51 - 5.39 (m, 1H), 5.38 - 5.19 (m, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.27 - 4.05 (m, 2H), 4.04 - 3.87 (m, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.47 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 3.17 (br s, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 2.52 - 2.13 (m, 5H), 2.00 - 1.85 (m, 3H)。

【1735】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經6分鐘)；滯留時間2.797分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 620.3。



實例 267 (方法 1)：**1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-2-亞環丁基乙-1-酮**

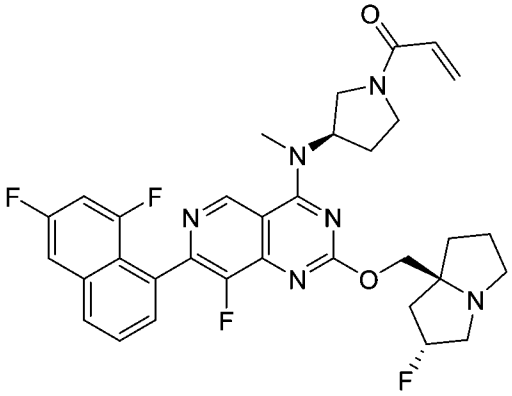


步驟 1：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-2-亞環丁基乙-1-酮

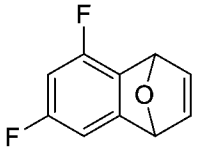
【1736】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相

HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-2-亞環丁基乙-1-酮(24.3 mg，24.76%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.23 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 5.95 (br d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.61 - 5.22 (m, 2H), 4.36 - 4.21 (m, 2H), 4.09 - 3.89 (m, 1H), 3.80 (br dd, J = 4.6, 12.0 Hz, 1H), 3.67 - 3.50 (m, 2H), 3.49 - 3.43 (m, 3H), 3.38 - 3.29 (m, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 3.18 - 3.11 (m, 2H), 3.10 - 2.93 (m, 2H), 2.92 - 2.83 (m, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 2H), 2.31 (br d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 6H)。

【1737】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間3.156 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 658.3。



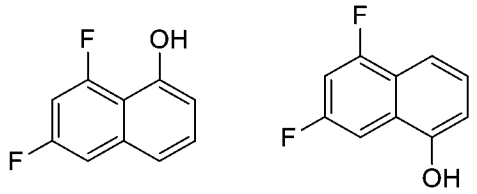
實例 268 (方法 2) :1-((R)-3-((7-(6,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：3,5-二氟-11-氧雜三環[6.2.1.02,7]十一碳-2,4,6,9-四烯

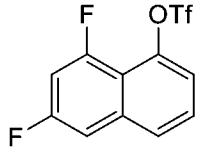
【1738】 在-40°C下於氮氣氛圍下向 1-溴-2,3,5-三氟-苯(5 g，23.70 mmol)及呋

喃(3.23 g，47.40 mmol)於甲苯(100 mL)中之溶液中添加正丁基鋰(2.5 M，11.38 mL)。在 0°C下用飽和氯化銨(100 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈棕色油狀之 3,5-二氟-11-氧雜三環[6.2.1.02,7]十一碳-2,4,6,9-四烯(8.5 g，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。



步驟 2：6,8-二氟萘-1-醇及 5,7-二氟萘-1-醇

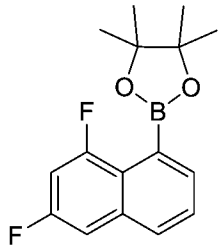
【1739】 向 3,5-二氟-11-氧雜三環[6.2.1.02,7]十一碳-2,4,6,9-四烯(4.2 g，23.31 mmol)於乙醇(40 mL)中之溶液中添加鹽酸(12 M，23.31 mL)。在 80°C下攪拌混合物 6 小時。用水(20 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-10%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 6,8-二氟萘-1-醇(1.8 g，21.43%)及呈黃色固體狀之 5,7-二氟萘-1-醇(2.4 g，28.57%)。



步驟 3：三氟甲烷磺酸(6,8-二氟-1-萘基)酯

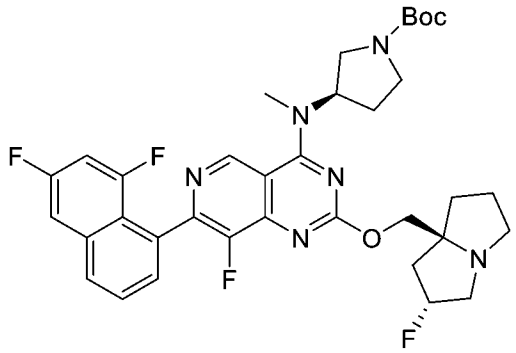
【1740】 向 6,8-二氟萘-1-醇(1.6 g，8.88 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之混合物中添加 N,N-二異丙基乙胺(6.89 g，53.29 mmol)及三氟甲烷磺酸酐(3.26 g，11.55 mmol)，在 0°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 0.5 小時。用飽和碳酸氫鈉(20 mL)淬滅反應混合物且用二氯甲烷(3 x 30 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-10%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之三氟甲烷磺酸(6,8-二氟-1-萘基)酯(1.8 g，64.91%)。LCMS

Rt = 0.713 分鐘，m/z = 312.0 $[M + H]^+$。



步驟 4：2-(6,8-二氟-1-萘基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷

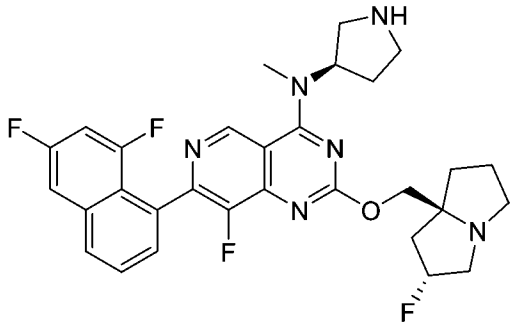
【1741】　將三氟甲烷磺酸(6,8-二氟-1-萘基)酯(500 mg，1.60 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(427.01mg，1.68 mmol)、乙酸鉀(471.52 mg，4.80 mmol)及[1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (117.18 mg，160.15 mmol)於 N,N-二甲基甲醛(5mL)中之混合物脫氣且用氮氣吹掃 3 次。在 80°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 12 小時。用水(10 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-10%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 2-(6,8-二氟-1-萘基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(140 mg，30.13%)：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d6) δ 8.06 - 8.00 (m, 1H), 7.75 - 7.57 (m, 3H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 1.36 (s, 12H)。LCMS Rt = 0.726 分鐘，m/z = 290.1 $[M + H]^+$。



步驟 5：(R)-3-((7-(6,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

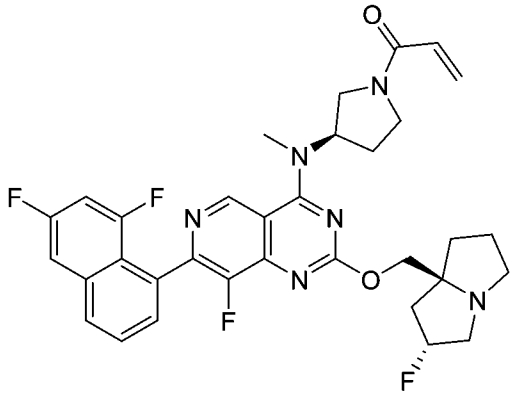
【1742】　以與**方法#2 步驟 5** 類似之方式來進行鈴木反應。藉由逆相 HPLC (管

柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：15%-50%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(R)-3-((7-(6,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(140 mg，60.03%)。LCMS Rt = 0.797 分鐘，m/z = 666.3 $[M + H]^+$。



步驟 6：7-(6,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【1743】　以與**方法#2 步驟 6** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮混合物，得到呈棕色油狀之 7-(6,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(130 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.617 分鐘，m/z = 566.2 $[M + H]^+$。

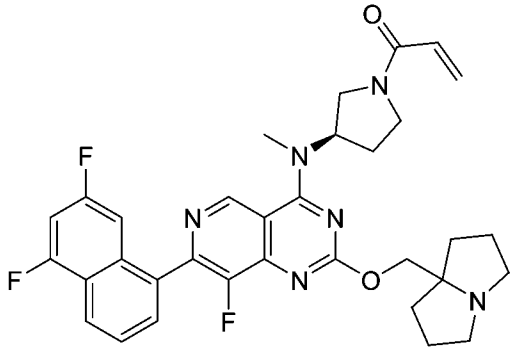


步驟 7 :1-((R)-3-((7-(6,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

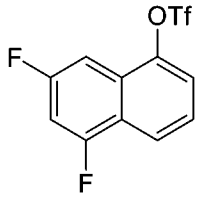
【1744】　以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC

(管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：40%-70%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之1-((R)-3-((7-(6,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(38.58 mg，37.49%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.15 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.01 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 6.60 - 6.45 (m, 1H), 6.26 - 6.18 (m, 1H), 5.69 - 5.61 (m, 1H), 5.15 (br s, 2H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 4.12 - 4.07 (m, 1H), 4.06 - 3.87 (m, 1H), 3.86 - 3.74 (m, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.57 - 3.37 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.17 - 3.08 (m, 2H), 3.07 - 3.03 (m, 1H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 2.08 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.89 - 1.78 (m, 3H)。

【1745】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經6分鐘)；滯留時間3.883分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 620.3



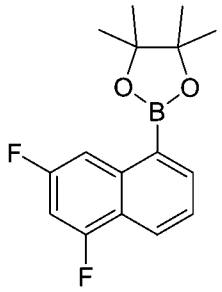
實例 269 (方法 2)：(R)-1-(3-((7-(5,7-二氟萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：三氟甲烷磺酸(5,7-二氟-1-萘基)酯

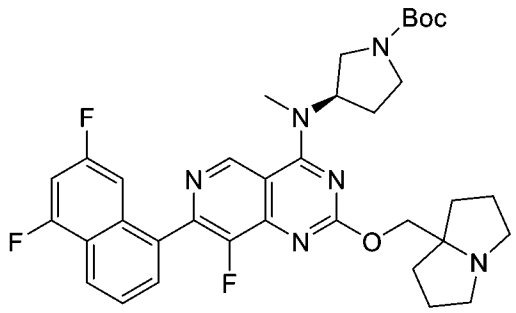
【1746】 向5,7-二氟萘-1-醇(2.2 g，12.21 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之混合

物中添加 N,N-二異丙基乙胺(6.31 g，48.85 mmol)及三氟甲烷磺酸酐(4.48 g，15.88 mmol)，且在 0°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 0.5 小時。用飽和碳酸氫鈉(20 mL)淬滅反應混合物且用二氯甲烷(3 x 30 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-10%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之三氟甲烷磺酸(5,7-二氟-1-萘基)酯(2.2 g，57.70%)。LCMS Rt = 0.720 分鐘，m/z = 312.0 $[M + H]^+$。



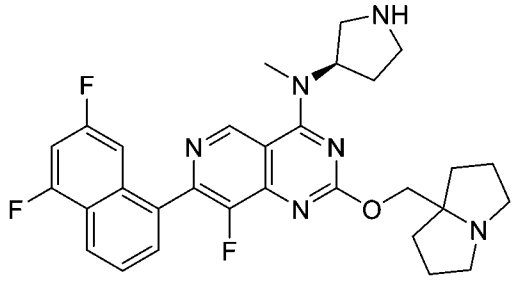
步驟 2：2-(5,7-二氟-1-萘基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷

【1747】　將三氟甲烷磺酸(5,7-二氟-1-萘基)酯(2 g，6.41 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(2.44 g，9.61 mmol)、乙酸鉀(1.89 g，19.22 mmol)及[1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)(468.72 mg，640.59 μmol)於 N,N-二甲基甲醯(20 mL)中之混合物脫氣且用氮氣吹掃 3 次。在 80°C下於氮氣氛圍下攪拌混合物 12 小時。用水(50 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-10%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 2-(5,7-二氟-1-萘基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(1.18 g，63.49%)：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d6) δ 8.25 - 8.16 (m, 2H), 8.10 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.1, 8.3 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 2.4, 9.0, 11.0 Hz, 1H), 1.41 - 1.35 (m, 12H)。



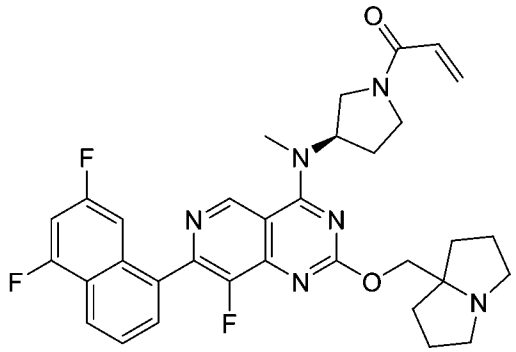
步驟 3：(R)-3-((7-(5,7-二氟萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1748】　以與**方法#2 步驟 5** 類似之方式來進行鈴木反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 100*40mm*3um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：35%-80%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(R)-3-((7-(5,7-二氟萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(200 mg，27.32%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.787 分鐘，m/z = 648.3 $[M + H]^+$。



步驟 4：(R)-7-(5,7-二氟萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-(吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

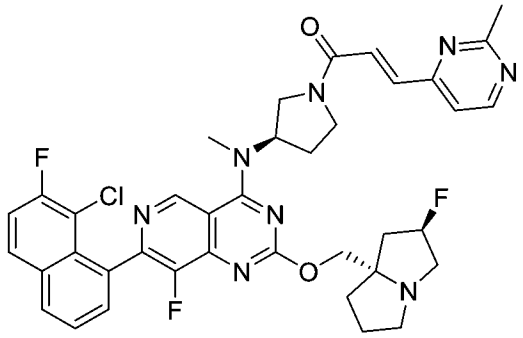
【1749】　以與**方法#2 步驟 6** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮殘餘物，得到呈棕色油狀之(R)-7-(5,7-二氟萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-(吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(100 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.643 分鐘，m/z = 548.3 $[M + H]^+$。



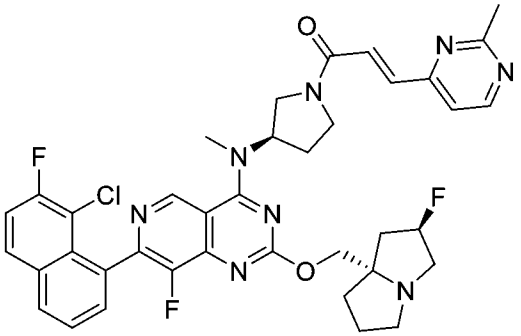
步驟 5：(R)-1-(3-((7-(5,7-二氟萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1750】 以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-乙腈]；B%：50%-80%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之 (R)-1-(3-((7-(5,7-二氟萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(16.64 mg，15.00%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.26 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 1H), 7.36 (br d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 1H), 6.58 (ddd, J = 10.4, 13.7, 16.7 Hz, 1H), 6.24 (td, J = 2.7, 16.8 Hz, 1H), 5.73 - 5.60 (m, 1H), 5.47 - 5.28 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.11 - 3.92 (m, 1H), 3.91 - 3.77 (m, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.60 - 3.40 (m, 4H), 3.02 - 2.93 (m, 2H), 2.60 (td, J = 6.8, 9.9 Hz, 2H), 2.43 - 2.27 (m, 2H), 1.99 - 1.96 (m, 1H), 1.93 (br s, 1H), 1.90 - 1.73 (m, 4H), 1.68 - 1.59 (m, 2H)。

【1751】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.141 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 602.3。



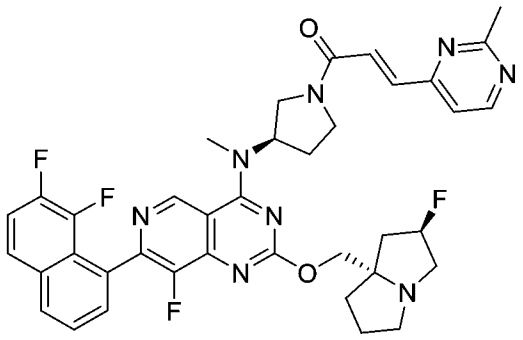
實例 270 (方法 2)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮



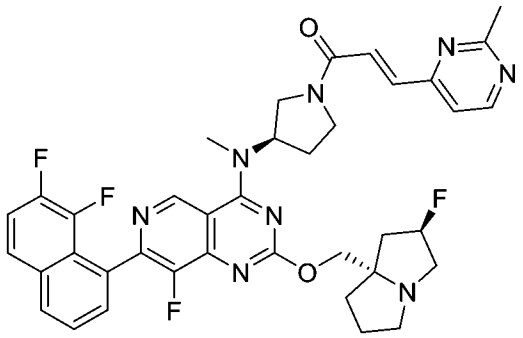
步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

【1752】 以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相製備型 HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um；移動相：[水(FA)-ACN]；B%：1%-30%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(7.97 mg，7.17%，甲酸鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.30 - 9.18 (m, 1H), 8.68 (dd, J = 5.1, 7.9 Hz, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.16 - 8.04 (m, 2H), 7.78 - 7.61 (m, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.39 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 5.49 - 5.26 (m, 2H), 4.46 - 4.17 (m, 3H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.78 (br s, 2H), 3.47 (d, J = 2.5 Hz, 4H), 3.41 - 3.23 (m, 2H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 3H), 2.52 - 2.33 (m, 3H), 2.32 - 2.12 (m, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 2H)。

【1753】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%甲酸，經 6 分鐘)；滯留時間 2.179 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 728.3。



實例 271 (方法 2)：**(E)-1-((R)-3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮**

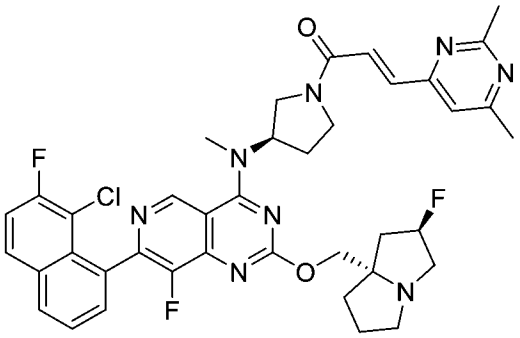


步驟 1：**(E)-1-((R)-3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮**

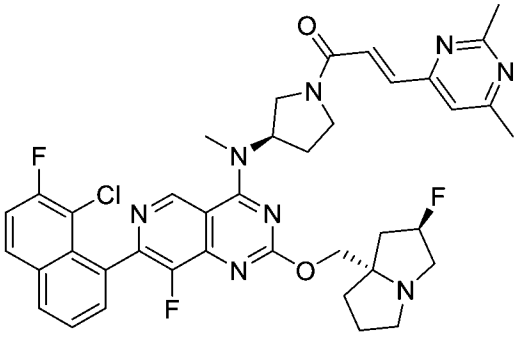
【1754】 以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：25%-55%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色非晶形固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(10.05 mg，10.26%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.23 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.68 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.58 - 7.41 (m, 3H), 7.34 (dd, J = 5.2, 6.7 Hz, 1H), 5.48 - 5.11 (m, 2H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 4.08 - 3.96 (m, 1H), 3.91 - 3.73 (m, 2H), 3.67

- 3.50 (m, 1H), 3.45 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 3.19 - 3.01 (m, 3H), 2.81 (s, 1H), 2.69 - 2.61 (m, 3H), 2.48 - 2.26 (m, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 3H), 1.87 - 1.78 (m, 3H)。

【1755】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經6分鐘)；滯留時間2.690分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 712.3。



實例 272 (方法 2)：**(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮**

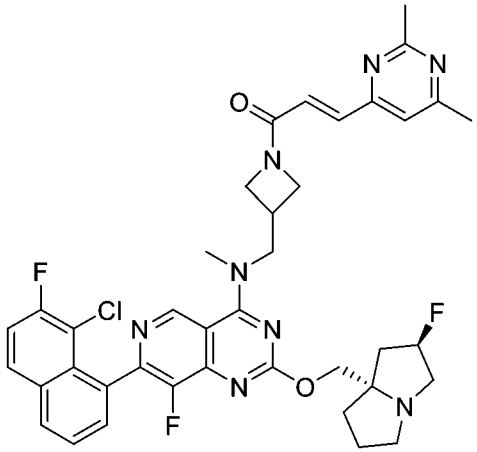


步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

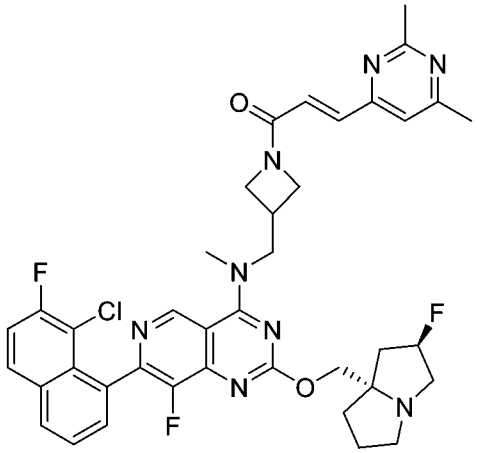
【1756】 以與**方法#2 步驟 7**類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-60%，8分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2,6-二甲

基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(7.97 mg，7.17%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.21 - 9.16 (m, 1H), 8.14 - 8.03 (m, 2H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 5.45 - 5.09 (m, 2H), 4.27 - 4.11 (m, 2H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 3.86 (ddd, J = 4.3, 7.6, 12.2 Hz, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.67 - 3.51 (m, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 3H), 3.19 - 3.00 (m, 3H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.60 (d, J = 14.4 Hz, 3H), 2.47 - 2.41 (m, 3H), 2.39 - 2.26 (m, 2H), 2.16 - 2.00 (m, 3H), 1.91 - 1.77 (m, 3H)。

【1757】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.964 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 742.3。



實例 273 (方法 2)：(E)-1-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

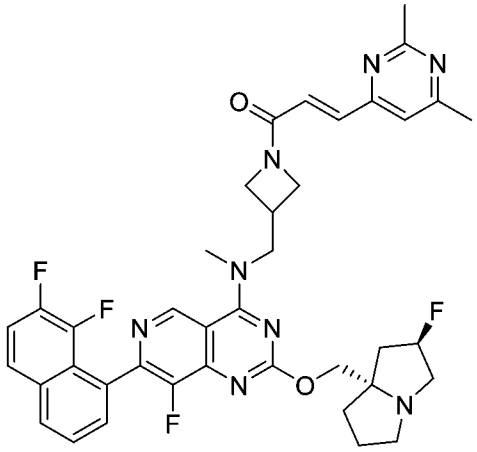


步驟 1：(E)-1-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪

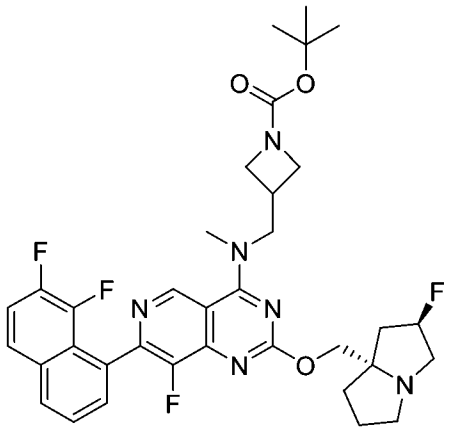
-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

【1758】 以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之(E)-1-(3-(((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(29.28 mg，16.68%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.24 (s, 1H), 8.18 - 8.01 (m, 2H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.51 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 5.32 - 5.06 (m, 1H), 4.46 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 2H), 4.20 - 4.12 (m, 3H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 3H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 3.02 (br s, 1H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.11 (br s, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 3H), 1.88 - 1.75 (m, 3H)。

【1759】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.909 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 742.3。

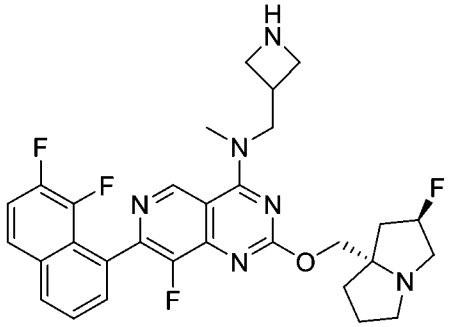


實例 274 (方法 2) :**(E)-1-(3-(((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮**



步驟 1：3-(((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

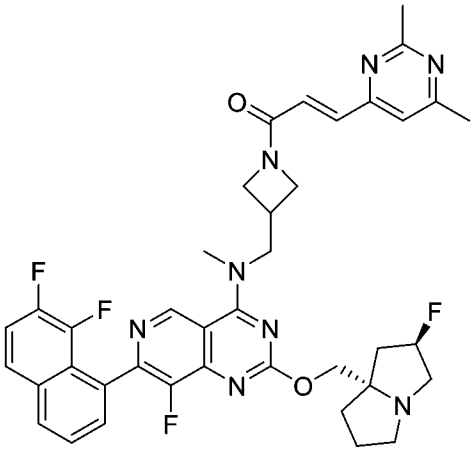
【1760】 以與**方法#2 步驟 5** 類似之方式來進行鈴木反應。藉由逆相製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 100*40mm*3 um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：35%-80%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀之 3-(((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(190 mg，45.18%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 1.869 分鐘，m/z = 666.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：N-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【1761】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 N-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基吡啶并

[4,3-d]嘧啶-4-胺(90 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.617 分鐘，m/z = 566.2 $[M + H]^+$。

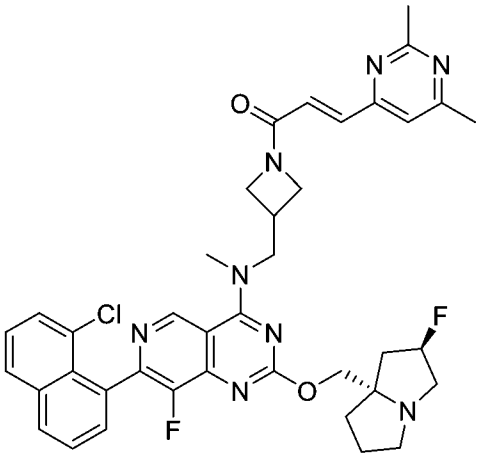


步驟 3：(E)-1-(3-(((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

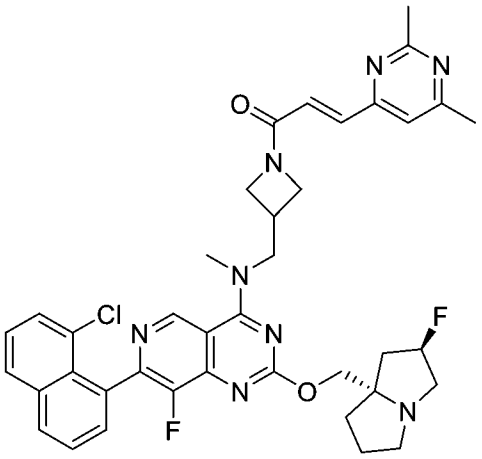
【1762】 以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色非晶形固體狀之(E)-1-(3-(((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(13.37 mg，12.73%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.32 - 9.21 (m, 1H), 8.17 - 8.02 (m, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 5.30 - 5.10 (m, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 4.21 - 4.07 (m, 3H), 3.97 - 3.85 (m, 1H), 3.77 - 3.64 (m, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.14 - 3.05 (m, 2H), 3.04 - 2.98 (m, 2H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 3H), 2.47 - 2.40 (m, 3H), 2.38 (s, 1H), 2.10 - 1.97 (m, 3H), 1.88 - 1.66 (m, 3H)。

【1763】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間

2.886 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 726.3。



實例 275 (方法 **1**)：**(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮**

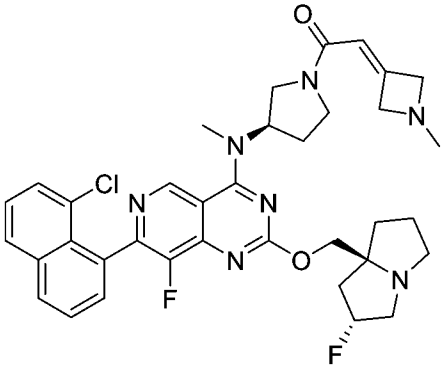


步驟 1：(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

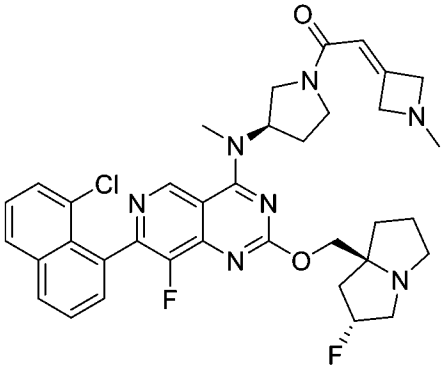
【1764】　以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化殘餘物，得到(E)-1-(3-(((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-

酮：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.24 (s, 1H), 8.19 - 8.06 (m, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 5.33 - 5.06 (m, 1H), 4.45 (br t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.33 - 4.21 (m, 2H), 4.20 - 4.04 (m, 4H), 3.91 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 3.10 (br d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.06 - 3.01 (m, 1H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 3H), 1.87 - 1.76 (m, 3H)。

【1765】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%三氟乙酸，經 6 分鐘)；滯留時間 2.872 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 724.3。



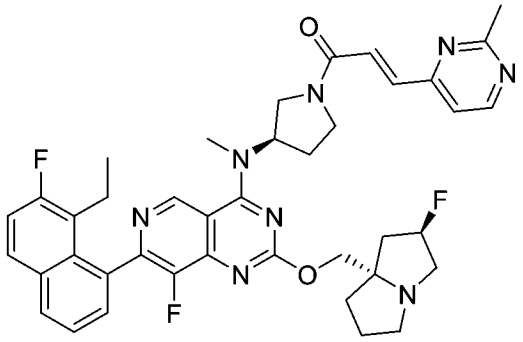
實例 276 (方法 8)：**1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-2-(1-甲基氮雜環丁烷-3-亞基)乙-1-酮**



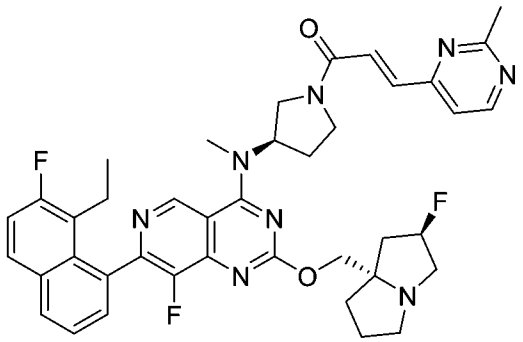
步驟 1：1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-2-(1-甲基氮雜環丁烷-3-亞基)乙-1-酮

【1766】 以與**方法#8 步驟 4**類似之方式來進行HWE反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-50%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之1-((R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-2-(1-甲基氮雜環丁烷-3-亞基)乙-1-酮(8.35 mg，20.32%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 6.07 - 5.97 (m, 1H), 5.43 - 5.18 (m, 2H), 4.26 - 4.11 (m, 4H), 4.07 - 3.89 (m, 3H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 3.68 - 3.47 (m, 2H), 3.47 - 3.37 (m, 3H), 3.16 (br d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.41 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.38 - 2.24 (m, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 3H), 1.94 - 1.83 (m, 3H)。

【1767】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)；滯留時間1.918 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 673.3。



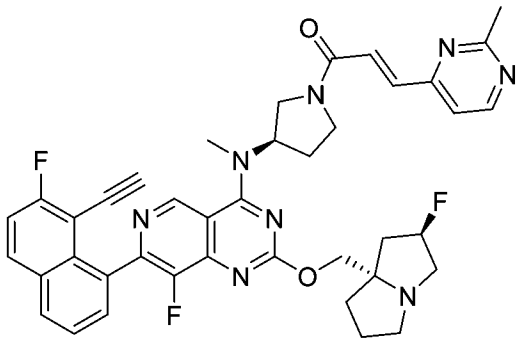
實例 277 (方法 1)：**(E)-1-((R)-3-((7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮**



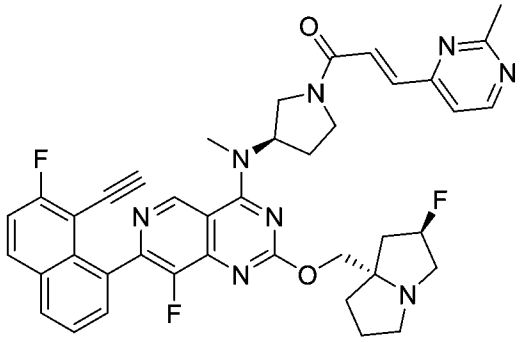
步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

【1768】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：40%-70%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈灰色非晶形固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(39.04 mg，36.26%)：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d6) δ 9.24 - 9.19 (m, 1H), 8.74 - 8.66 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 6.1, 9.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.52 - 7.42 (m, 3H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 5.40 - 5.07 (m, 2H), 4.19 - 3.98 (m, 3H), 3.95 - 3.69 (m, 2H), 3.59 - 3.43 (m, 1H), 3.42 - 3.38 (m, 3H), 3.06 - 2.91 (m, 3H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 2.58 (d, J = 13.0 Hz, 3H), 2.42 - 2.31 (m, 2H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 1.89 (m, 3H), 1.80 - 1.65 (m, 3H), 0.75 - 0.67 (m, 3H)。

【1769】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.275 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 722.3。



實例 278 (方法 2)：**(E)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮**

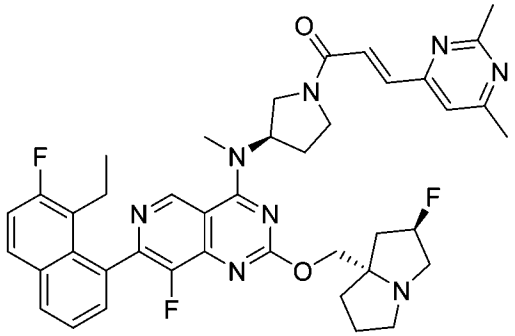


步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

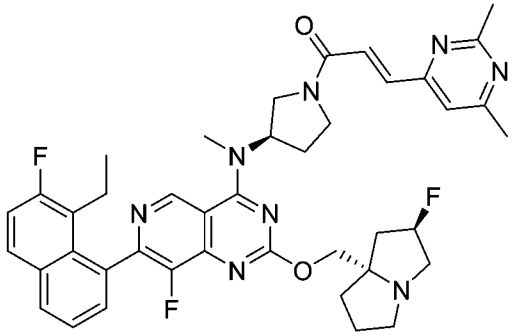
【1770】　以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色非晶形固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(24.5 mg，23.41%)：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d6) δ 9.22 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 8.82 - 8.75 (m, 1H), 8.29 - 8.19 (m, 2H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 5.45 - 5.16 (m, 2H), 4.27 - 4.13 (m, 2H), 4.12 - 4.01 (m, 2H), 4.00 - 3.76 (m, 2H), 3.68 - 3.51 (m, 1H), 3.47 (d, J

= 2.8 Hz, 3H), 3.15 - 2.98 (m, 3H), 2.88 - 2.76 (m, 1H), 2.66 (d, J = 12.7 Hz, 3H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.33 (br t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 2.10 - 1.97 (m, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 3H)。LCMS Rt = 2.160 分鐘，m/z = 718.3 $[M + H]^+$。

【1771】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.160 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 718.3。



實例 279 (方法 1)：(E)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-1-((R)-3-((7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

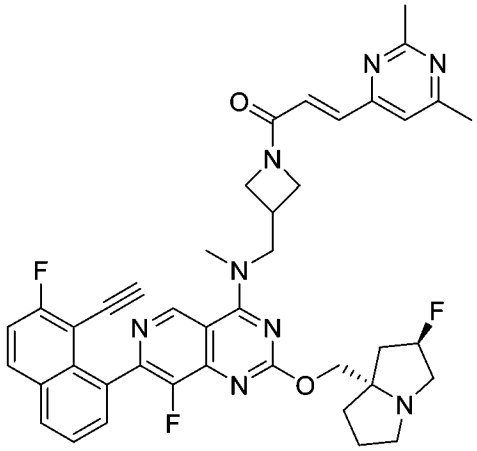


步驟 1：(E)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-1-((R)-3-((7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

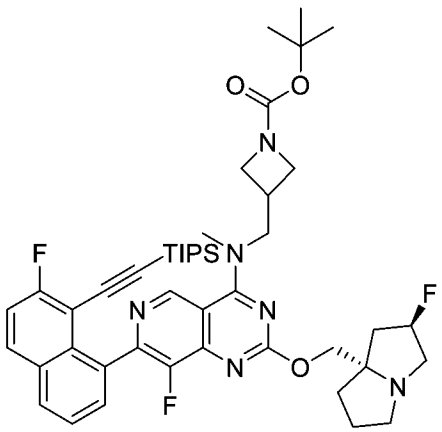
【1772】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：40%-70%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色非晶形固體狀之(E)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-1-((R)-3-((7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟

-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(25.23 mg，22.34%)：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d6) δ 9.31 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 6.1, 9.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.50 (m, 5H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 5.49 - 5.14 (m, 2H), 4.30 - 4.06 (m, 3H), 4.04 - 3.79 (m, 2H), 3.67 - 3.53 (m, 1H), 3.51 (br d, J = 3.3 Hz, 3H), 3.20 - 2.97 (m, 4H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.62 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 2H), 2.49 - 2.40 (m, 3H), 2.38 - 2.22 (m, 2H), 2.21 - 1.97 (m, 3H), 1.92 - 1.73 (m, 3H), 0.84 - 0.77 (m, 3H) LCMS Rt = 2.274 分鐘，m/z = 736.4 [M + H]+。

【1773】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.274 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 736.4。

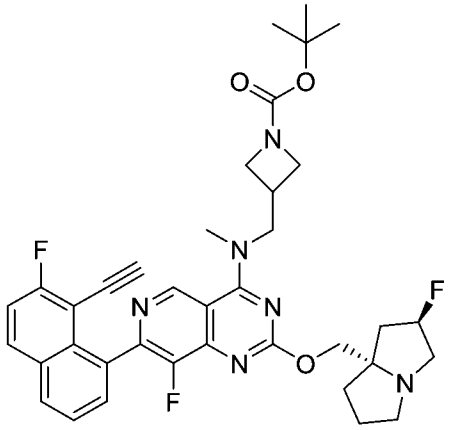


實例 280 (方法 14-主方法)：(E)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-1-(3-(((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：3-(((8-氟-7-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

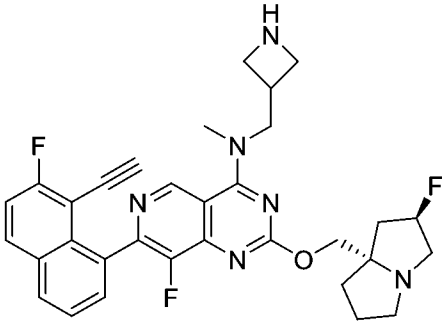
【1774】 以與**方法#2 步驟 5** 類似之方式來進行鈴木反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之 3-(((8-氟-7-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(100 mg，43.34%)。LCMS Rt = 0.977 分鐘，m/z = 828.4 $[M + H]^+$。



步驟 2：3-(((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

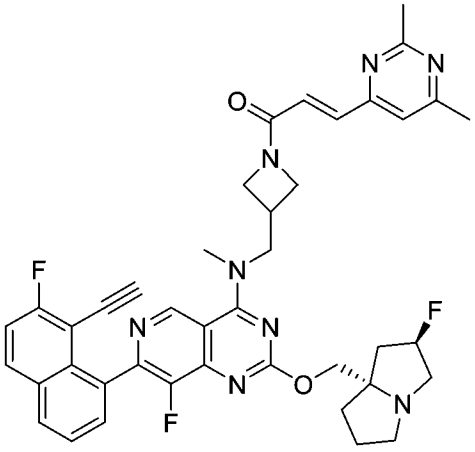
【1775】 向 3-(((8-氟-7-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(95 mg，114.59 μmol)於 N,N-二甲基甲醛(1 mL)中之溶液中添加氟化銫(87.03 mg，572.93 μmol)，且在 20°C下攪拌混合物 1 小時。用水(10 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之 3-(((7-(8-乙炔基-7-氟

萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(150 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.707 分鐘，m/z = 672.3 $[M + H]^+$。



步驟 3：N-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

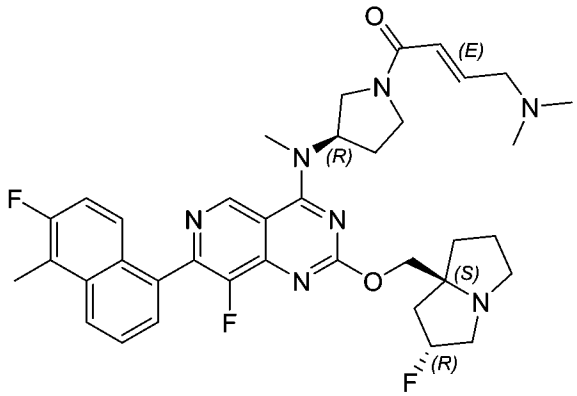
【1776】　以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈棕色膠狀之 N-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(80 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.536 分鐘，m/z = 572.3 $[M + H]^+$。



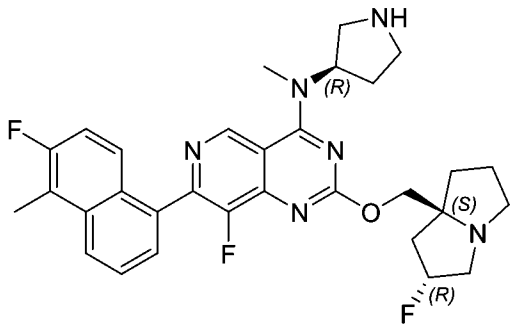
步驟 4：(E)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-1-(3-(((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1777】 以與**方法#2 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：40%-60%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色非晶形固體狀之(E)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-1-(3-(((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(7.23 mg，8.31%)：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d6) δ 9.27 - 9.16 (m, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 2H), 7.72 - 7.52 (m, 4H), 7.38 - 7.13 (m, 2H), 5.33 - 5.16 (m, 1H), 4.56 - 4.40 (m, 1H), 4.33 - 4.02 (m, 5H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.49 - 3.32 (m, 1H), 3.31 - 3.14 (m, 3H), 3.01 - 2.92 (m, 2H), 2.89 - 2.76 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.22 - 1.96 (m, 3H), 1.89 - 1.70 (m, 3H)。

【1778】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.640 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 732.3。

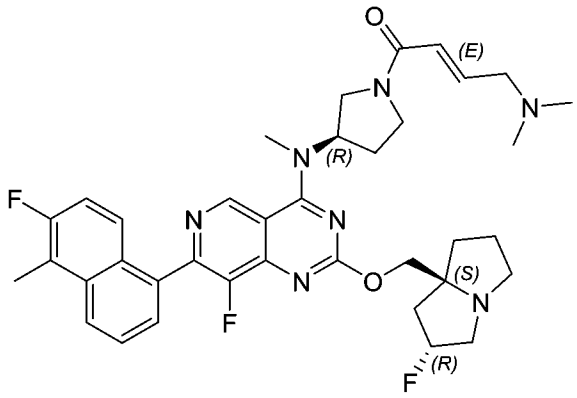


實例 281 (方法 10)：(E)-4-(二甲基胺基)-1-((R)-3-((8-氟-7-(6-氟-5-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮



步驟 1：8-氟-7-(6-氟-5-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【1779】 以與**方法#10 步驟 6** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 8-氟-7-(6-氟-5-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(153 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.520 分鐘，m/z = 562.3 $[M + H]^+$。

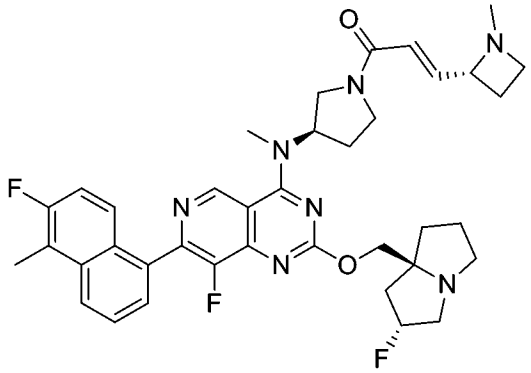


步驟 2：(E)-4-(二甲基胺基)-1-((R)-3-((8-氟-7-(6-氟-5-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮

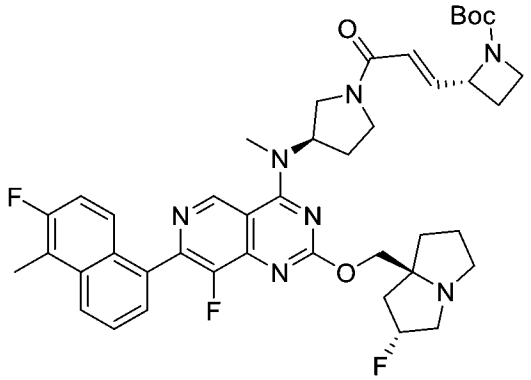
【1780】 以與**方法#10 步驟 7** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (中性條件，管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(E)-4-(二甲基胺基)-1-((R)-3-((8-氟-7-(6-氟-5-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶

-1-基)丁-2-烯-1-酮(19.14 mg，12.17%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 1H), 6.77 (dtd, J = 2.4, 6.2, 15.1 Hz, 1H), 6.47 - 6.36 (m, 1H), 5.47 - 5.19 (m, 2H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 4.14 - 3.93 (m, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 1H), 3.72 - 3.54 (m, 2H), 3.46 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 3.17 (br dd, J = 2.1, 7.3 Hz, 2H), 3.11 - 3.06 (m, 3H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.66 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.36 - 2.31 (m, 1H), 2.23 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 2.20 (br s, 1H), 2.13 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.08 (br s, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 3H)。

【1781】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經6分鐘)；滯留時間2.853分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 673.3。



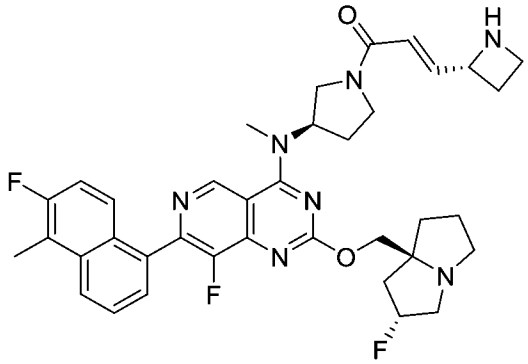
實例 282 (方法 8)：**(E)-1-((R)-3-((8-氟-7-(6-氟-5-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮**



步驟 1：(R)-2-((E)-3-((R)-3-((8-氟-7-(6-氟-5-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫

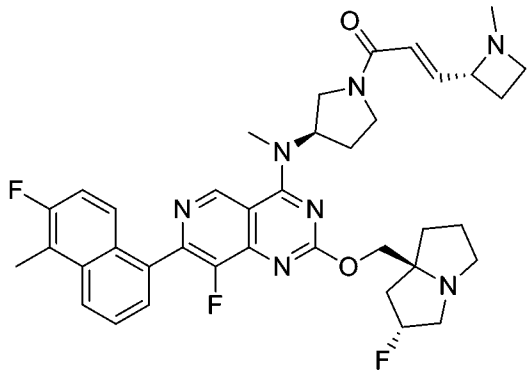
-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯

【1782】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(R)-2-((E)-3-((R)-3-((8-氟-7-(6-氟-5-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(440 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.734 分鐘，m/z = 771.4 $[M + H]^+$。



步驟 2：(E)-3-((R)-氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((8-氟-7-(6-氟-5-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

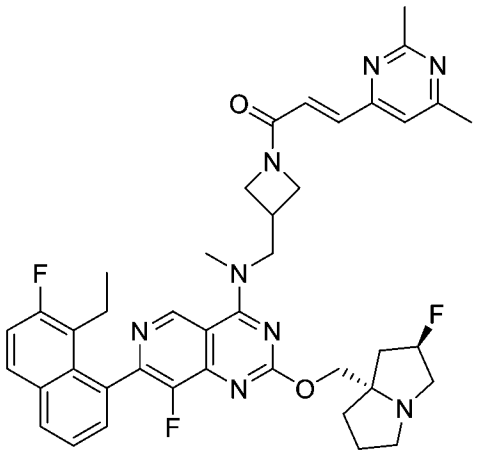
【1783】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀之(E)-3-((R)-氮雜環丁烷-2-基)-1-((R)-3-((8-氟-7-(6-氟-5-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(100 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 1.229 分鐘，m/z = 671.3 $[M + H]^+$。



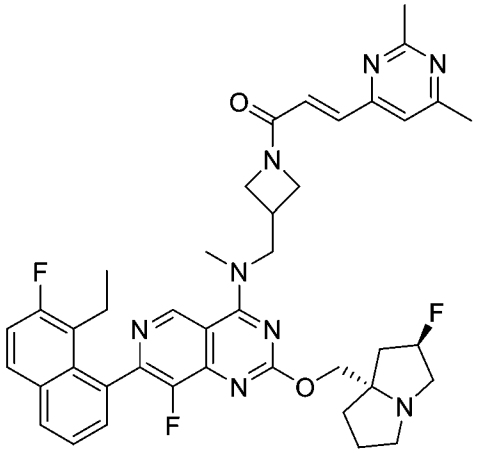
步驟 3：(E)-1-((R)-3-((8-氟-7-(6-氟-5-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮

【1784】 以與**方法#8 步驟 6** 類似之方式來進行還原胺化。藉由製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(E)-1-((R)-3-((8-氟-7-(6-氟-5-甲基萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-((R)-1-甲基氮雜環丁烷-2-基)丙-2-烯-1-酮(3.75 mg，3.38%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.29 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.29 - 8.18 (m, 1H), 7.83 - 7.69 (m, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 6.79 (dd, J = 5.8, 15.1 Hz, 1H), 6.46 - 6.35 (m, 1H), 5.45 - 5.20 (m, 2H), 4.31 - 4.07 (m, 3H), 4.02 - 3.75 (m, 2H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 2H), 3.46 (d, J = 1.9 Hz, 4H), 3.34 - 3.27 (m, 1H), 3.19 - 3.14 (m, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.97 - 2.77 (m, 3H), 2.67 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 2.29 - 2.24 (m, 3H), 1.91 - 1.85 (m, 3H), 1.36 - 1.25 (m, 2H)。

【1785】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%三氟乙酸，經 6 分鐘)；滯留時間 2.063 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 685.3。



實例 283 (方法 1)：**(E)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-1-(3-(((7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮**

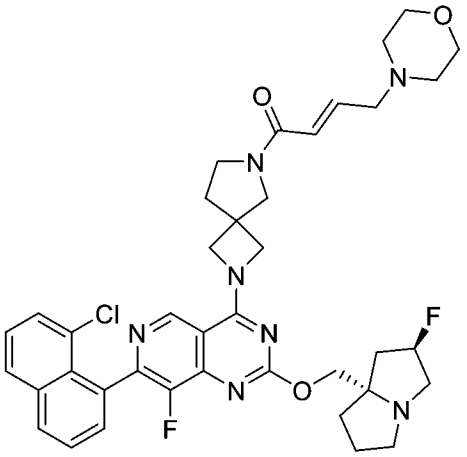


步驟 1：(E)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-1-(3-(((7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮

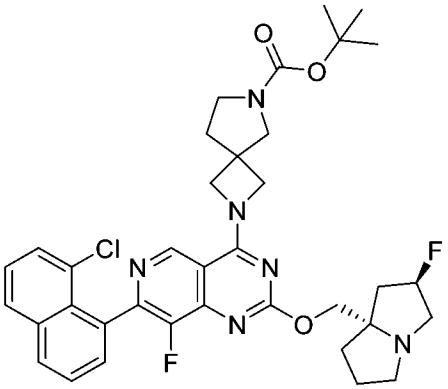
【1786】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相 HPLC（管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：25%-55%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈灰色非晶形固體狀之(E)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-1-(3-(((7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(36.28 mg，

55.09%)：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d6) δ 9.30 (s, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 1H), 7.58 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 5.31 - 5.14 (m, 1H), 4.48 (br t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 2H), 4.12 - 4.02 (m, 2H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 3.06 (br d, J = 14.5 Hz, 2H), 2.99 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.60 - 2.57 (m, 3H), 2.45 - 2.42 (m, 3H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.15 - 1.94 (m, 4H), 1.86 - 1.66 (m, 4H), 0.80 - 0.74 (m, 3H)。

【1787】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 3.051 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 736.4。



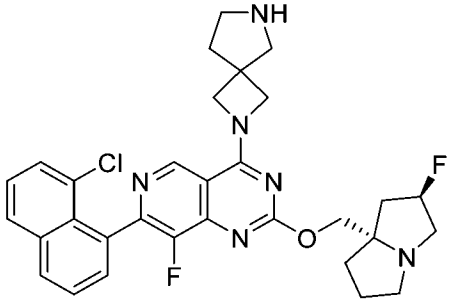
實例 284 (方法 1)：**(E)-1-(2-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-4-嗎啉代丁-2-烯-1-酮**



步驟 1：2-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲

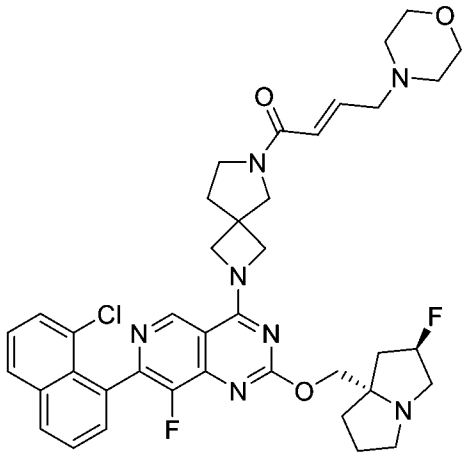
氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯

【1788】　以與**方法#1 步驟 8** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈棕色固體狀之 2-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸三級丁酯(80 mg，15.83%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.789 分鐘，m/z = 676.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

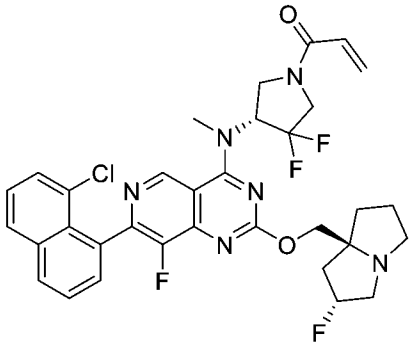
【1789】　以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(70 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.525 分鐘，m/z = 576.2 $[M + H]^+$。



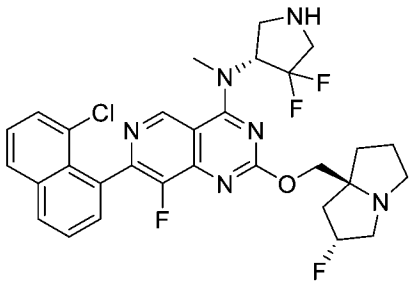
步驟 3：(E)-1-(2-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-4-嗎啉代丁-2-烯-1-酮

【1790】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-70%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之(E)-1-(2-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)-4-嗎啉代丁-2-烯-1-酮(7.46 mg，9.83%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 8.91 (s, 1H), 8.11 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.01 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 6.68 (br s, 1H), 6.42 - 6.31 (m, 1H), 5.36 - 5.13 (m, 1H), 4.68 (br d, J = 5.6 Hz, 4H), 4.22 - 4.02 (m, 2H), 3.92 - 3.70 (m, 2H), 3.67 - 3.59 (m, 5H), 3.53 (br t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.19 - 3.02 (m, 5H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.40 (br s, 4H), 2.35 - 2.23 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 3H), 1.90 - 1.73 (m, 3H)。

【1791】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 1.865 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 729.3。

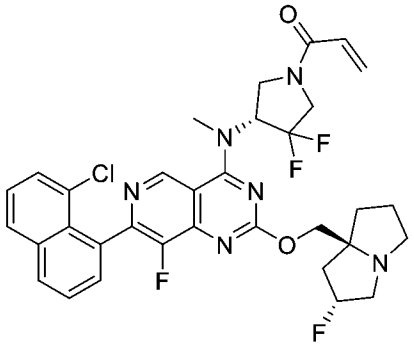


實例 285 (方法 1)：1-((R)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-3,3-二氟吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：7-(8-氯萘-1-基)-N-((R)-4,4-二氟吡咯啶-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【1792】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀之 7-(8-氯萘-1-基)-N-((R)-4,4-二氟吡咯啶-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(80 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.765 分鐘，m/z = 600.2 $[M + H]^+$。

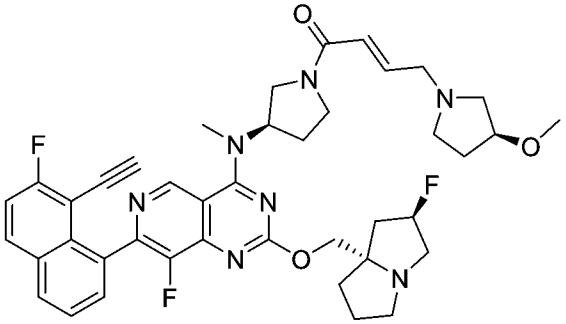


步驟 2：1-((R)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-3,3-二氟吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

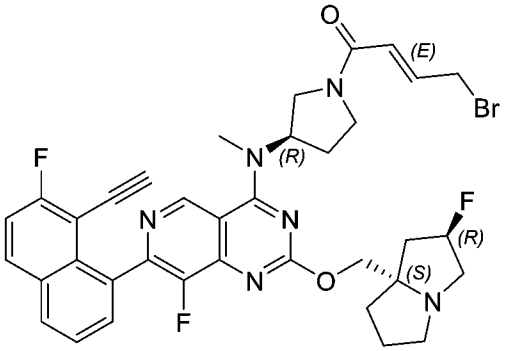
【1793】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈淡黃色非晶形固體狀之 1-((R)-4-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)-3,3-二氟吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(14.54 mg，31.62%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.32 (d, J = 2.9 Hz,

1H), 8.18 - 8.14 (m, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 6.67 - 6.47 (m, 1H), 6.33 (dd, J = 2.1, 16.8 Hz, 1H), 5.91 - 5.70 (m, 2H), 5.38 - 5.16 (m, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 2H), 4.18 - 3.96 (m, 3H), 3.60 (br s, 3H), 3.19 - 3.12 (m, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 2.15 - 2.10 (m, 2H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 3H)。

【1794】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 3.107 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 654.2。



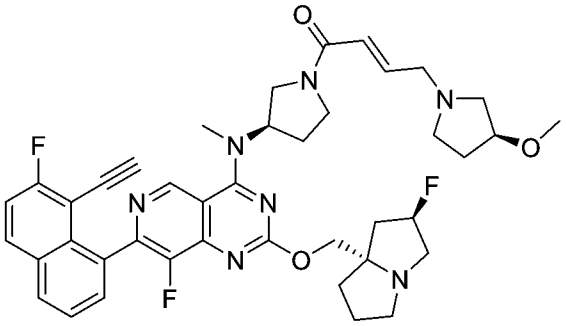
實例 286 (方法 12)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-((S)-3-甲氧基吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮



步驟 1：(E)-4-溴-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮

【1795】 以與**方法#12 步驟 1** 類似之方式來進行偶合反應。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈棕色油狀之(E)-4-溴-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-

氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮(850 mg，粗物質)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.786 分鐘，m/z = 718.2 $[M + H]^+$。

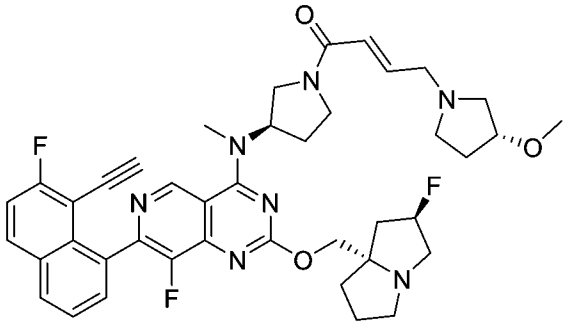


步驟 2：(E)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-((S)-3-甲氧基吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮

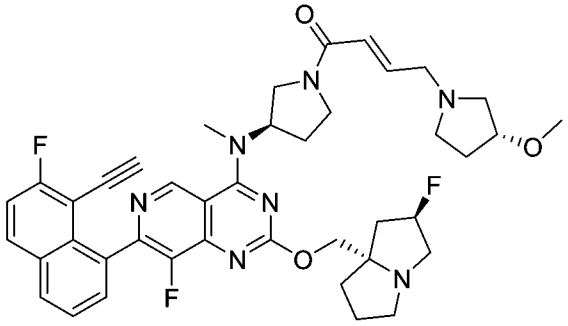
【1796】 以與**方法#12 步驟 2** 類似之方式來進行取代反應。將反應混合物在真空中濃縮至乾且藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化，得到呈黃色非晶形固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-((S)-3-甲氧基吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮(8.63 mg，8.14%)：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d6) δ 9.19 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 8.26 - 8.19 (m, 2H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.61 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.74 - 6.63 (m, 1H), 6.49 - 6.36 (m, 1H), 5.37 - 5.20 (m, 2H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 2H), 3.92 - 3.84 (m, 2H), 3.77 - 3.60 (m, 2H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 3.43 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 3.23 - 3.19 (m, 2H), 3.18 - 3.15 (m, 3H), 3.12 - 3.00 (m, 3H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 2H), 2.38 - 2.24 (m, 2H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.87 - 1.64 (m, 4H)。

【1797】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間

2.933 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 739.4。



實例 287 (方法 12)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-((R)-3-甲氧基吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮

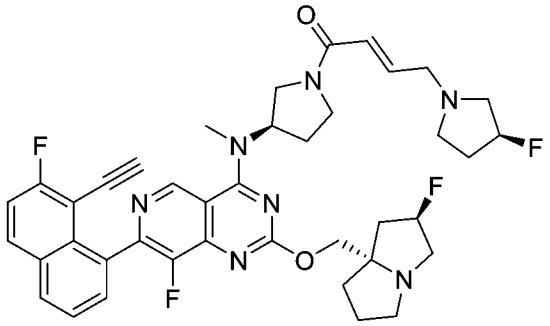


步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-((R)-3-甲氧基吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮

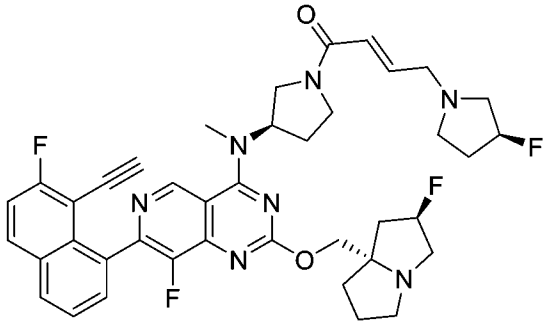
【1798】 以與**方法#12 步驟 2** 類似之方式來進行取代反應。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相 HPLC（管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化，得到呈黃色油狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-((R)-3-甲氧基吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮(7 mg，6.46%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.19 - 9.15 (m, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 2H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.47 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.84 - 6.74 (m, 1H), 6.46 - 6.36 (m, 1H), 5.43 - 5.19 (m, 2H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 4.16 - 4.11 (m, 1H), 4.04 - 3.82 (m, 3H), 3.73 - 3.52 (m, 2H), 3.45 (s,

3H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 3.26 - 3.23 (m, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.18 - 3.13 (m, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.72 - 2.63 (m, 2H), 2.57 (td, J = 3.7, 10.2 Hz, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 3H), 2.19 (br d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.12 (br d, J = 2.6 Hz, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 3H), 1.78 - 1.67 (m, 1H)。

【1799】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經6分鐘)；滯留時間2.929分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 739.4。



實例 288 (方法 12)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-((S)-3-氟吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮

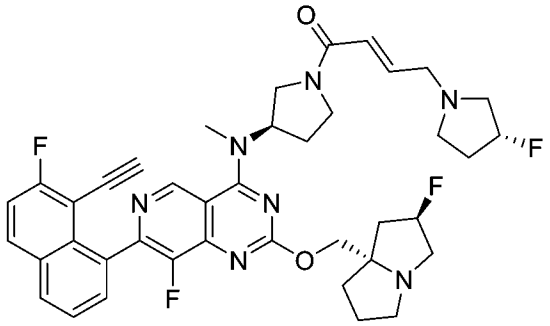


步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-((S)-3-氟吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮

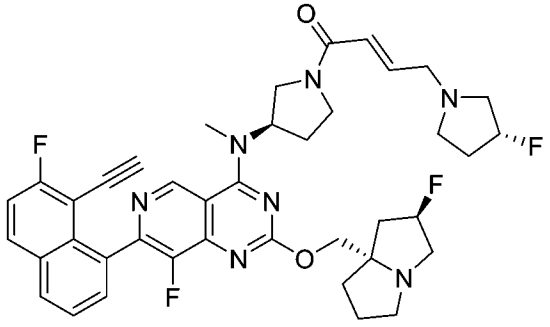
【1800】 以與**方法#12 步驟 2**類似之方式來進行取代反應。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-65%，8分鐘)純化，得到呈黃色非晶形固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟

-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-((S)-3-氟吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮(8.82 mg，8.70%)：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d6) δ 9.19 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 8.27 - 8.18 (m, 2H), 7.75 - 7.64 (m, 2H), 7.61 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.79 - 6.66 (m, 1H), 6.50 - 6.39 (m, 1H), 5.38 - 5.24 (m, 2H), 5.23 - 5.10 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 2H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 3.79 - 3.58 (m, 2H), 3.57 - 3.45 (m, 1H), 3.43 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 3.39 (br s, 1H), 3.28 - 3.23 (m, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.87 - 2.76 (m, 3H), 2.71 - 2.55 (m, 1H), 2.35 (td, J = 7.5, 14.9 Hz, 2H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.88 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 3H)。

【1801】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經6分鐘)；滯留時間2.966分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 727.3。



實例 289 (方法 12)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮

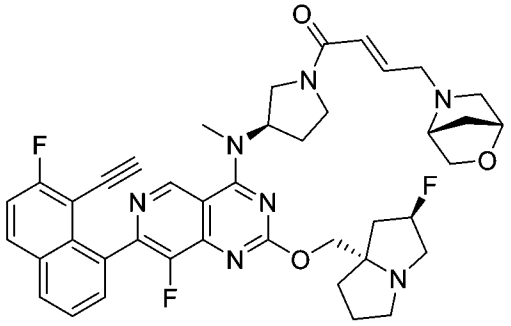


步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-

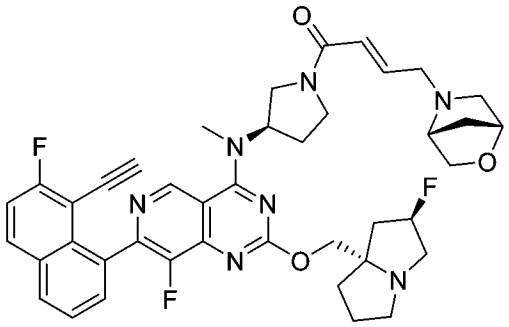
基)-4-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮

【1802】 以與**方法#12 步驟 2** 類似之方式來進行取代反應。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相 HPLC（管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化，得到呈黃色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-4-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮(7 mg，6.86%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.21 - 9.13 (m, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 2H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.47 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.85 - 6.75 (m, 1H), 6.50 - 6.37 (m, 1H), 5.44 - 5.09 (m, 3H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 1H), 4.11 - 3.82 (m, 2H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.32 - 3.27 (m, 2H), 3.20 - 3.14 (m, 2H), 3.13 - 3.08 (m, 1H), 2.96 - 2.83 (m, 3H), 2.75 - 2.59 (m, 1H), 2.40 (br dd, J = 7.9, 15.0 Hz, 2H), 2.29 (br s, 1H), 2.20 (br d, J = 1.0 Hz, 2H), 2.17 - 2.11 (m, 2H), 2.04 (br s, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 3H)。

【1803】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.963 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 727.3。



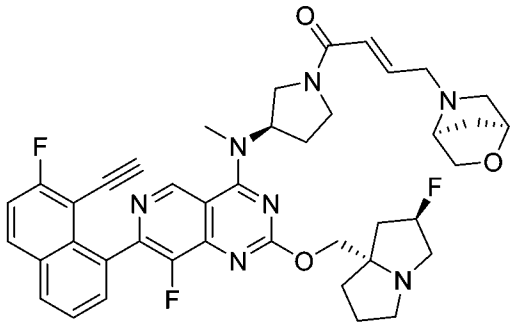
實例 290（方法 12）：(E)-4-((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮



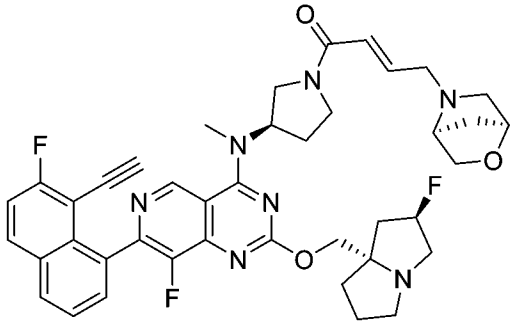
步驟 1：(E)-4-((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮

【1804】 以與**方法#12 步驟 2** 類似之方式來進行取代反應。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相 HPLC（管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化，得到呈黃色非晶形固體狀之(E)-4-((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮(9.72 mg，9.26%)：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d6) δ 9.19 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 8.27 - 8.18 (m, 2H), 7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.61 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.73 - 6.62 (m, 1H), 6.48 - 6.37 (m, 1H), 5.37 - 5.20 (m, 2H), 4.34 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 2H), 3.95 - 3.81 (m, 2H), 3.77 - 3.60 (m, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 3H), 3.43 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 3.39 (br d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.33 - 3.25 (m, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 3.05 - 3.00 (m, 1H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 2H), 2.18 - 2.12 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.78 - 1.72 (m, 2H), 1.61 - 1.55 (m, 1H)。

【1805】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.821 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 737.3。



實例 291（方法 12）：(E)-4-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮

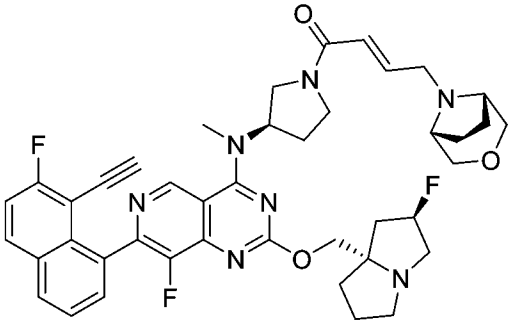


步驟 1：(E)-4-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮

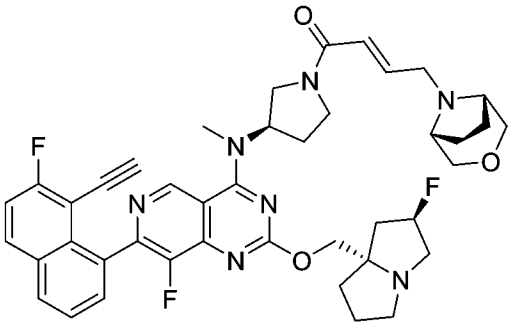
【1806】 以與**方法#12 步驟 2** 類似之方式來進行取代反應。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相 HPLC（管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH4HCO3)-ACN]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化，得到呈黃色固體狀之(E)-4-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮(8 mg，7.80%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.17 (dd, J = 2.6, 4.1 Hz, 1H), 8.18 - 8.09 (m, 2H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.47 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.81 - 6.71 (m, 1H), 6.48 - 6.38 (m, 1H), 5.44 - 5.18 (m, 2H), 4.34 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 4.16

- 4.12 (m, 1H), 4.09 - 3.81 (m, 3H), 3.74 - 3.47 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.39 (dt, J = 1.6, 6.6 Hz, 1H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 3.19 - 3.13 (m, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.53 (br dd, J = 6.6, 9.6 Hz, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 1H), 2.38 - 2.25 (m, 2H), 2.19 - 2.15 (m, 1H), 2.12 (br d, J = 2.5 Hz, 1H), 2.09 - 2.04 (m, 1H), 1.94 - 1.77 (m, 4H), 1.70 - 1.62 (m, 1H)。

【1807】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經6分鐘)；滯留時間2.816分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 737.3。



實例 292（方法 12）：(E)-4-((1R,5S)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮

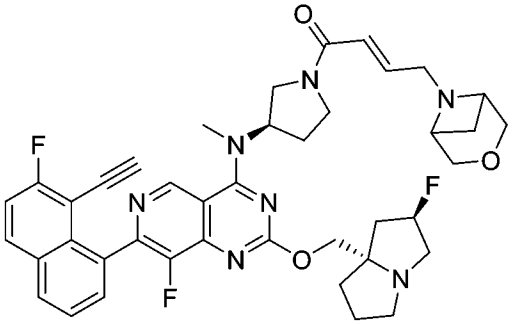


步驟 1：(E)-4-((1R,5S)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮

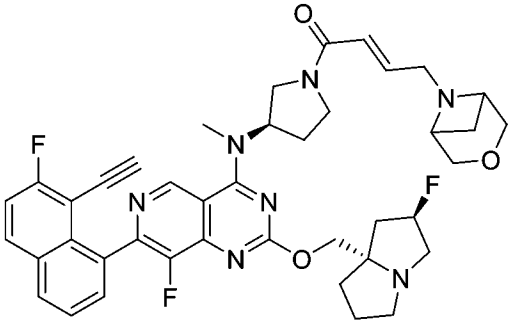
【1808】 以與**方法#12 步驟 2**類似之方式來進行取代反應。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相 HPLC（管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18

150*40mm*10um；移動相：[水(NH4HCO3)-ACN]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色非晶形固體狀之(E)-4-((1R,5S)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮(7.88 mg，7.54%)：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d6) δ 9.19 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 8.27 - 8.18 (m, 2H), 7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.61 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.71 - 6.63 (m, 1H), 6.53 - 6.42 (m, 1H), 5.37 - 5.19 (m, 2H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 2H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 3.77 - 3.61 (m, 2H), 3.59 - 3.49 (m, 3H), 3.43 (br d, J = 4.4 Hz, 4H), 3.15 - 2.98 (m, 8H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.18 - 2.12 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.88 - 1.82 (m, 3H), 1.81 - 1.76 (m, 2H), 1.75 - 1.70 (m, 2H)。

【1809】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.928 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 751.4。



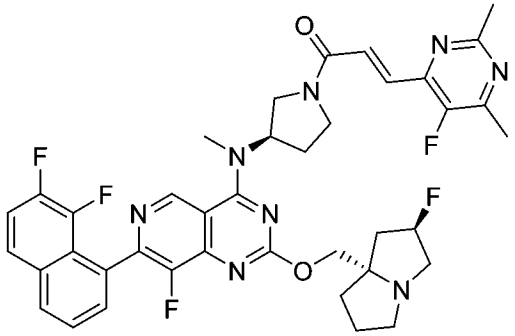
實例 293 (方法 12)：(E)-4-(3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮



步驟 1：(E)-4-(3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮

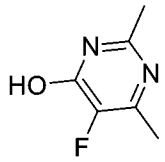
【1810】 以與**方法#12 步驟 2** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH4HCO3)-ACN]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈黃色固體狀之(E)-4-(3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮(7 mg，6.83%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.17 (dd, J = 2.4, 4.8 Hz, 1H), 8.18 - 8.06 (m, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.47 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.78 (td, J = 5.3, 15.2 Hz, 1H), 6.51 - 6.38 (m, 1H), 5.44 - 5.18 (m, 2H), 4.23 - 4.11 (m, 4H), 4.09 - 3.78 (m, 2H), 3.70 - 3.66 (m, 2H), 3.65 - 3.59 (m, 1H), 3.56 - 3.47 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 2H), 2.19 (br d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 3H), 1.84 - 1.78 (m, 1H)。

【1811】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.833 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 737.3。



實例 294 (方法 1)：(E)-1-((R)-3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-

基)-3-(5-氟-2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮



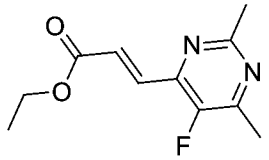
步驟 1：5-氟-2,6-二甲基嘧啶-4-醇

【1812】　向乙脒鹽酸鹽(702.06 mg，7.43 mmol)於甲醇(15 mL)中之溶液中添加甲醇鈉(2.70 mL)及 2-氟-3-側氧基-丁酸乙酯(1 g，6.75 mmol)。在 80℃下攪拌混合物 12 小時。用水(10 mL)稀釋反應混合物且用二氯甲烷(2 x 10 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈黃色固體狀之 5-氟-2,6-二甲基嘧啶-4-醇(850 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.433 分鐘，m/z = 142.1 $[M + H]^+$。



步驟 2：4-氯-5-氟-2,6-二甲基嘧啶

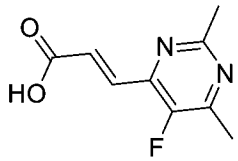
【1813】　向 5-氟-2,6-二甲基-嘧啶-4-醇(800 mg，5.63 mmol)於氧氯化磷(10 mL)中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(3.64 g，28.14 mmol)。在 80℃下攪拌混合物 1 小時。用飽和碳酸氫鈉(30 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈棕色油狀之 4-氯-5-氟-2,6-二甲基嘧啶(2.5 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.543 分鐘，m/z = 160.0 $[M + H]^+$。



步驟 3：(E)-3-(5-氟-2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙烯酸乙酯

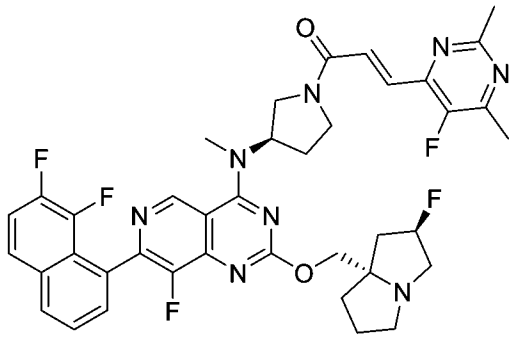
【1814】　將 4-氯-5-氟-2,6-二甲基-嘧啶(1 g，6.23 mmol)、(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯(1.41 g，6.23 mmol)、[2-(胺基-κN)[1,1-

聯苯]-2-基-κC]氯[二環己基[2,4,6-參(1-甲基乙基)[1,1-聯苯]-2-基]膦]鈀(489.98 mg，622.76 umol)及磷酸鉀(3.97 g，18.68 mmol)於二噁烷(10 mL)及水(5 mL)中之混合物脫氣且用氮氣吹掃 3 次。在 100℃下於氮氣氛圍下攪拌混合物 2 小時。用水(30 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮，得到呈棕色油狀之(E)-3-(5-氟-2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙烯酸乙酯(2.4 g，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.679 分鐘，m/z = 224.1 $[M + H]^+$。



步驟 4：(E)-3-(5-氟-2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙烯酸

【1815】　以與**方法#1 步驟 4** 類似之方式來進行水解反應。在真空中濃縮粗產物，得到呈黃色固體狀之(E)-3-(5-氟-2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙烯酸(50 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.433 分鐘，m/z = 196.1 $[M + H]^+$。

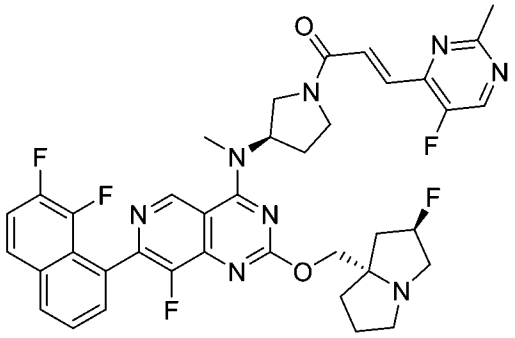


步驟 5：(E)-1-((R)-3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(5-氟-2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

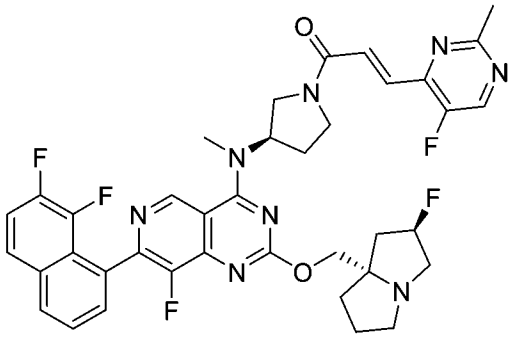
【1816】　以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC（管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：40%-70%，8 分鐘)純化粗殘餘物，得到呈黃色油狀之

(E)-1-((R)-3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(5-氟-2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(3.16 mg，14.14%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.42 - 9.17 (m, 1H), 8.25 - 8.07 (m, 1H), 7.92 (br dd, J = 4.3, 8.6 Hz, 1H), 7.72 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.66 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 5.51 - 5.21 (m, 2H), 4.35 - 4.18 (m, 2H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.95 - 3.74 (m, 2H), 3.71 - 3.60 (m, 1H), 3.48 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 3.32 - 3.06 (m, 3H), 3.03 - 2.90 (m, 1H), 2.62 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 2.49 (br dd, J = 2.8, 4.0 Hz, 3H), 2.14 - 2.02 (m, 4H), 1.95 - 1.72 (m, 4H)。

【1817】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經6分鐘)；滯留時間3.076分鐘。ESI+實驗值[M+H] = 744.3。



實例 295 (方法 1)：(E)-1-((R)-3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

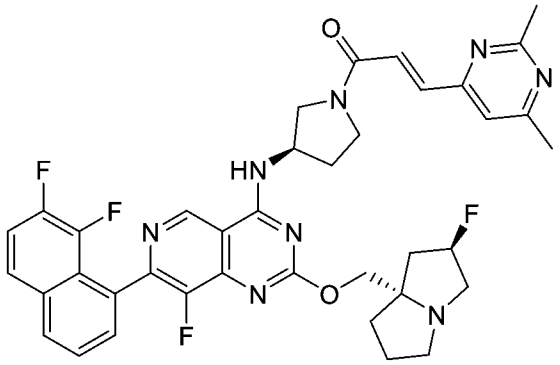


步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪

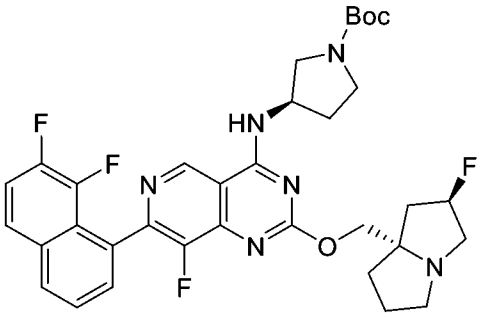
-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

【1818】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(29.25 mg，27.16%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.24 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 2.2, 6.6 Hz, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 1H), 7.96 - 7.85 (m, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 2H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.55 (dt, J = 7.8, 9.6 Hz, 1H), 5.48 - 5.15 (m, 2H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.96 - 3.74 (m, 2H), 3.71 - 3.51 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.21 - 3.05 (m, 3H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.68 (d, J = 14.6 Hz, 3H), 2.51 - 2.41 (m, 1H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 3H), 1.88 (br d, J = 14.9 Hz, 3H)。

【1819】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 3.042 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 730.3。

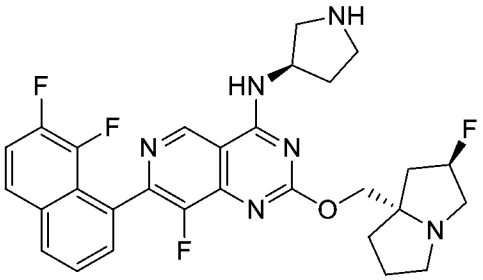


實例 296 (方法 1)：(E)-1-((R)-3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮



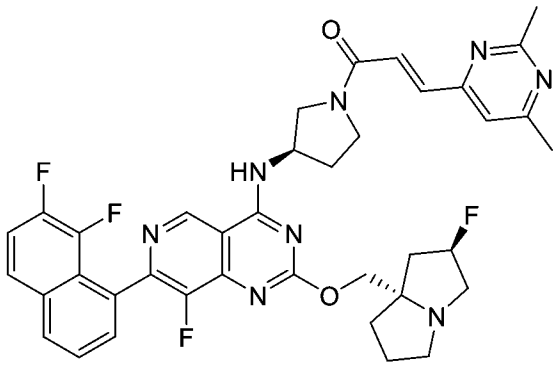
步驟 1：(R)-3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1820】 以與**方法#1 步驟 8** 類似之方式來進行取代反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：45%-65%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之(R)-3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(97 mg，43.89%)。LCMS Rt = 0.717 分鐘，m/z = 652.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

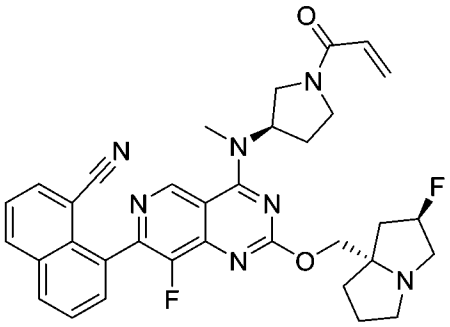
【1821】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(60 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.518 分鐘，m/z = 552.2 $[M + H]^+$。



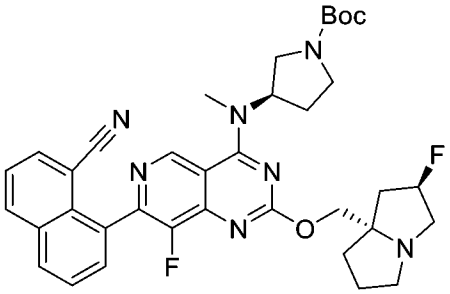
步驟 3：(E)-1-((R)-3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

【1822】 以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：45%-65%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(97 mg，43.89%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.15 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 1H), 7.91 (ddd, *J* = 1.6, 5.1, 9.2 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.39 (br s, 4H), 7.24 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.37 - 5.20 (m, 1H), 5.03 - 4.90 (m, 1H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 4.19 - 4.15 (m, 1H), 4.03 - 3.62 (m, 4H), 3.22 - 3.12 (m, 2H), 3.11 - 3.07 (m, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.46 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 3H), 1.94 - 1.81 (m, 3H)。

【1823】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.915 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 712.3。

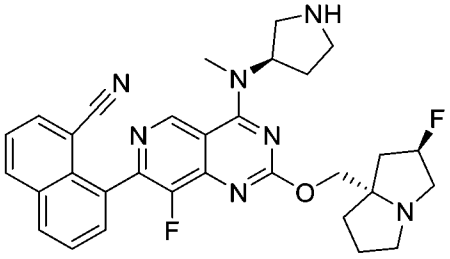


實例 297（方法 3）：8-(4-(((R)-1-丙烯醯基吡咯啶-3-基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-萘甲腈



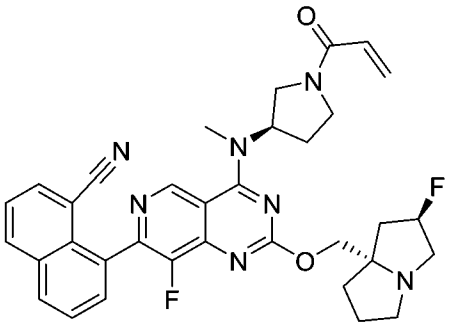
步驟 1：(R)-3-((7-(8-氰基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1824】 以與**方法#3 步驟 6** 類似之方式來進行施蒂勒反應。在真空中濃縮混合物且藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 100*40mm*3 um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：30%-72%，8 分鐘)純化，得到呈黃色固體狀之(R)-3-((7-(8-氰基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(100 mg，60.51%，三氟乙酸)。LCMS Rt = 1.601 分鐘，m/z = 655.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：8-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲基((R)-吡咯啶-3-基)胺基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-萘甲腈

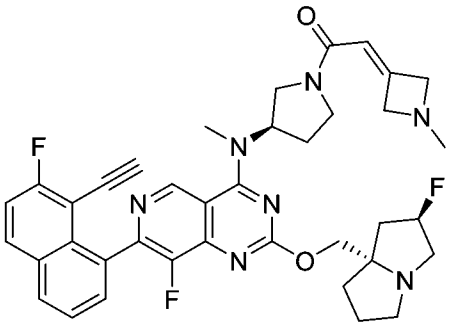
【1825】　以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀之 8-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(甲基((R)-吡咯啶-3-基)胺基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-萘甲腈(90 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.438n，m/z = 555.3 $[M + H]^+$。



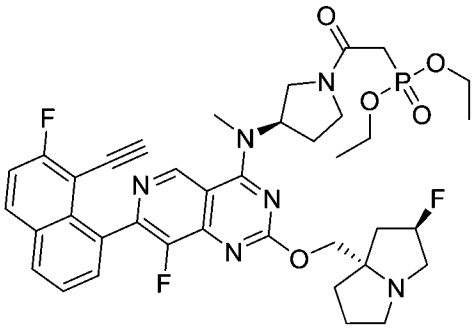
步驟 3：8-(4-(((R)-1-丙烯醯基吡咯啶-3-基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-萘甲腈

【1826】　以與**方法#3 步驟 8** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由製備型 HPLC（管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：25%-55%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈黃色非晶形固體狀之 8-(4-(((R)-1-丙烯醯基吡咯啶-3-基)(甲基)胺基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-萘甲腈(16.68 mg，20.36%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.23 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.23 - 8.16 (m, 1H), 8.02 (dd, J = 1.1, 7.2 Hz, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 7.4, 8.1 Hz, 1H), 6.58 (ddd, J = 10.3, 15.4, 16.7 Hz, 1H), 6.26 - 6.20 (m, 1H), 5.67 (ddd, J = 2.3, 6.4, 10.3 Hz, 1H), 5.45 - 5.34 (m, 1H), 5.33 - 5.17 (m, 1H), 4.24 - 4.19 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 3.99 - 3.77 (m, 2H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.43 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 2.22 - 2.19 (m, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.91 - 1.73 (m, 3H)。

【1827】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經6分鐘)；滯留時間2.770分鐘。ESI+實驗值[M+H] = 609.3。

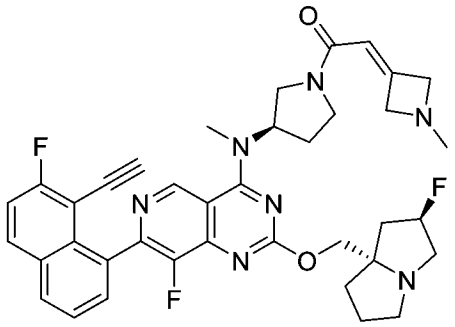


實例 298 (方法 8)：1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-2-(1-甲基氮雜環丁烷-3-亞基)乙-1-酮



步驟 1：(2-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基)膦酸二乙酯

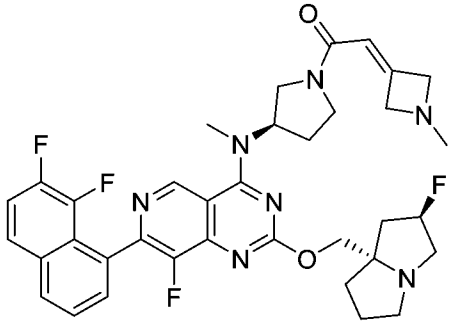
【1828】 以與**方法#8 步驟 3**類似之方式來進行醯胺偶合反應。在真空中濃縮反應混合物且藉由管柱層析(矽膠，100-200目，0-100%甲醇/二氯甲烷)純化，得到呈棕色油狀之(2-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙基)膦酸二乙酯(150 mg，68.60%)。LCMS Rt = 1.487分鐘，m/z = 750.3 $[M + H]^+$。



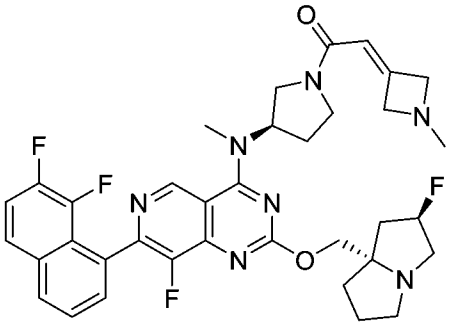
步驟 2：1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-2-(1-甲基氮雜環丁烷-3-亞基)乙-1-酮

【1829】 以與**方法#8 步驟 4**類似之方式來進行 HWE 反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：25%-55%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈黃色非晶形固體狀之 1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-2-(1-甲基氮雜環丁烷-3-亞基)乙-1-酮(17.92 mg，18.25%)：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞砜-d6) δ 9.20 - 9.13 (m, 1H), 8.25 - 8.17 (m, 2H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.60 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.09 - 6.01 (m, 1H), 5.37 - 5.19 (m, 2H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 3H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.92 - 3.74 (m, 3H), 3.71 - 3.44 (m, 6H), 3.08 (br d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.04 - 2.99 (m, 1H), 2.86 - 2.78 (m, 1H), 2.37 - 2.30 (m, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 1H), 2.13 (br s, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.67 (m, 2H)。

【1830】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.880 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 681.3。



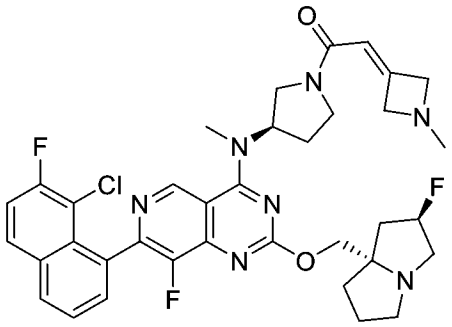
實例 299 (方法 8) :1-((R)-3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-2-(1-甲基氮雜環丁烷-3-亞基)乙-1-酮



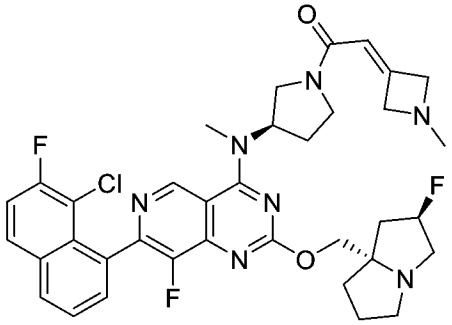
步驟 1：1-((R)-3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-2-(1-甲基氮雜環丁烷-3-亞基)乙-1-酮

【1831】 以與**方法#8 步驟 4**類似之方式來進行HWE反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：25%-55%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈黃色固體狀之 1-((R)-3-((7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-2-(1-甲基氮雜環丁烷-3-亞基)乙-1-酮(8.15 mg，7.42%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.20 - 9.12 (m, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 5.88 (br d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.49 - 5.38 (m, 1H), 5.37 - 5.18 (m, 1H), 4.47 - 4.25 (m, 3H), 4.24 - 4.17 (m, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 2H), 3.98 - 3.78 (m, 1H), 3.73 - 3.60 (m, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 3H), 3.32 - 3.15 (m, 3H), 3.05 - 2.91 (m, 1H), 2.58 - 2.43 (m, 3H), 2.40 - 2.10 (m, 5H), 2.05 - 1.84 (m, 4H)。

【1832】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.902 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 675.3。



實例 300 (方法 8)：1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-2-(1-甲基氮雜環丁烷-3-亞基)乙-1-酮

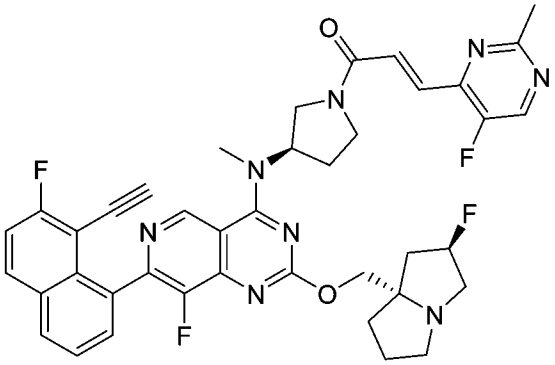


步驟 1：1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-2-(1-甲基氮雜環丁烷-3-亞基)乙-1-酮

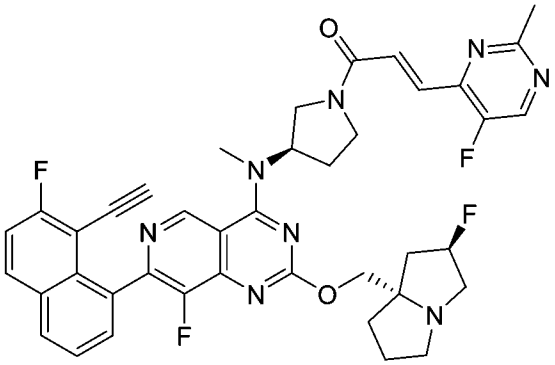
【1833】 以與**方法#8 步驟 4**類似之方式來進行HWE反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之 1-((R)-3-((7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-2-(1-甲基氮雜環丁烷-3-亞基)乙-1-酮(16.59 mg，13.81%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 - 8.06 (m, 2H), 7.78 - 7.63 (m, 2H), 7.54 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.08 - 5.94 (m, 1H), 5.44 - 5.17 (m, 2H), 4.26 - 4.11 (m, 4H), 4.09 - 3.87 (m, 3H), 3.85 - 3.74 (m, 1H), 3.68 - 3.48 (m, 2H), 3.44 (br d, J = 4.1 Hz, 3H), 3.19 - 3.04 (m, 3H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.43 - 2.36 (m, 3H), 2.36 - 2.24 (m, 2H), 2.17 - 2.02 (m, 3H), 1.94

- 1.82 (m, 3H)。

【1834】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經6分鐘)；滯留時間1.970分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 691.3。



實例 301 (方法 14)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

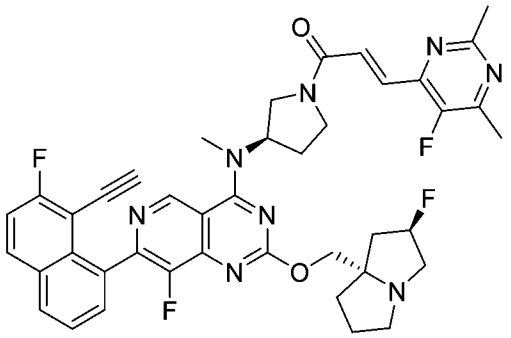


步驟 1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

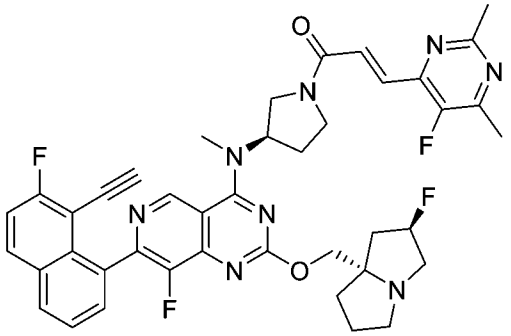
【1835】 以與**方法#14 步驟 4** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：40%-65%，8分鐘)純化粗產物，得到呈黃色非晶形固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(17.13 mg，26.49%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ

9.26 - 9.17 (m, 1H), 8.68 - 8.57 (m, 1H), 8.22 - 8.09 (m, 2H), 7.74 - 7.58 (m, 4H), 7.52 - 7.42 (m, 1H), 5.51 - 5.17 (m, 2H), 4.24 (br d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.97 - 3.69 (m, 2H), 3.67 - 3.53 (m, 1H), 3.48 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 3.19 - 3.06 (m, 3H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.73 - 2.65 (m, 3H), 2.53 - 2.45 (m, 1H), 2.41 - 2.34 (m, 1H), 2.13 (br d, J = 3.3 Hz, 3H), 1.92 - 1.78 (m, 3H)。

【1836】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經6分鐘)；滯留時間2.999分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 736.3。



實例302 (方法14)：(E)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(5-氟-2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

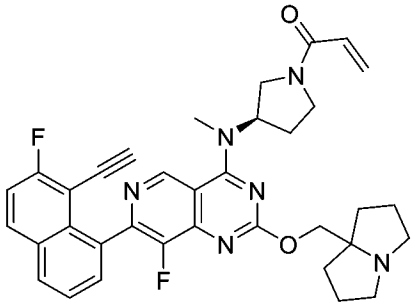


步驟1：(E)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(5-氟-2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮

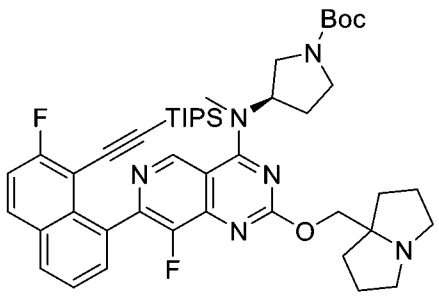
【1837】 以與**方法#14 步驟 4**類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水

(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：40%-70%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈白色非晶形固體狀之(E)-1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)-3-(5-氟-2,6-二甲基嘧啶-4-基)丙-2-烯-1-酮(16.23 mg，9.70%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.22 - 9.17 (m, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 2H), 7.72 - 7.65 (m, 3H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.54 - 5.17 (m, 2H), 4.32 - 4.19 (m, 2H), 4.18 - 4.00 (m, 2H), 3.98 - 3.67 (m, 2H), 3.65 - 3.52 (m, 1H), 3.48 (d, *J* = 3.4 Hz, 3H), 3.33 - 3.25 (m, 1H), 3.17 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.11 - 3.06 (m, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.65 - 2.59 (m, 3H), 2.48 (dd, *J* = 2.6, 4.6 Hz, 3H), 2.16 - 2.01 (m, 4H), 1.94 - 1.77 (m, 4H)。

【1838】　LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 3.045 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 750.3。



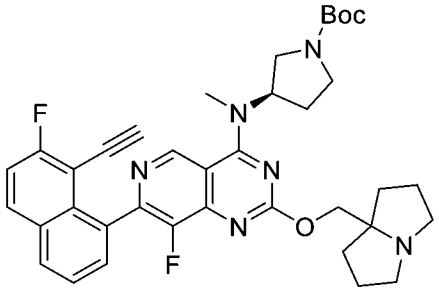
實例 303 (方法 14)：(R)-1-(3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：(R)-3-((8-氟-7-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級

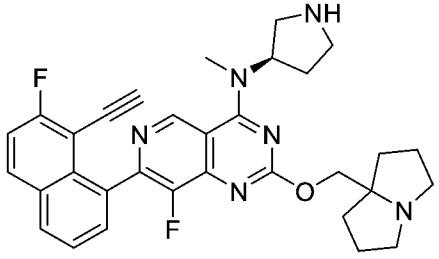
丁酯

【1839】　以與**方法#14 步驟 1** 類似之方式來進行鈴木反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(R)-3-((8-氟-7-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(340 mg，87.36%)。LCMS Rt = 0.873 分鐘，m/z = 810.5 $[M + H]^+$。



步驟 2：(R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

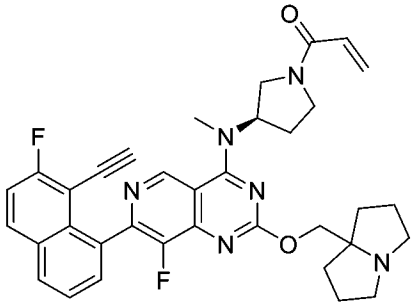
【1840】　以與**方法#14 步驟 2** 類似之方式來進行 TIPS 基團之去保護。在真空中濃縮殘餘物，得到呈黃色固體狀之(R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(140 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.648 分鐘，m/z = 654.3 $[M + H]^+$。



步驟 3：(R)-7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-N-甲基-N-(吡咯啶-3-基)-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【1841】　以與**方法#14 步驟 3** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(R)-7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-N-甲基

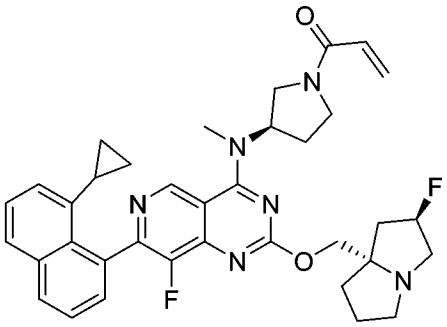
-N-(吡咯啶-3-基)-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(122.55 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.475 分鐘，m/z = 554.3 $[M + H]^+$。



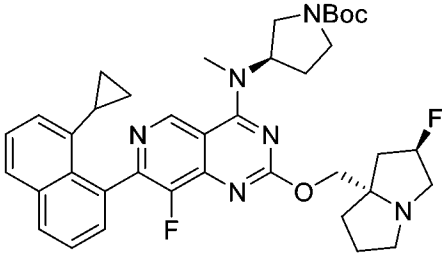
步驟 4：(R)-1-(3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1842】 以與**方法#14 步驟 4** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：30%-60%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色非晶形固體狀之(R)-1-(3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(8.11 mg，7.27%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.25 - 9.10 (m, 1H), 8.23 - 8.07 (m, 2H), 7.76 - 7.64 (m, 2H), 7.47 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.62 (ddd, J = 10.3, 14.1, 16.8 Hz, 1H), 6.26 (td, J = 2.4, 16.9 Hz, 1H), 5.70 (ddd, J = 2.2, 5.7, 10.3 Hz, 1H), 5.51 - 5.30 (m, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.17 - 3.82 (m, 2H), 3.79 - 3.49 (m, 2H), 3.48 - 3.41 (m, 3H), 3.34 - 3.25 (m, 1H), 3.08 - 2.94 (m, 2H), 2.71 - 2.59 (m, 2H), 2.50 - 2.37 (m, 1H), 2.14 (br dd, J = 2.6, 4.9 Hz, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 2H), 1.92 - 1.77 (m, 5H), 1.72 - 1.62 (m, 2H)。

【1843】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.711 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 608.3。



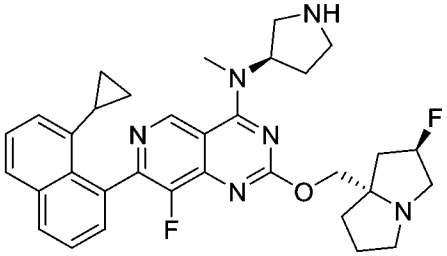
實例 304 (方法 1) :1-((R)-3-((7-(8-環丙基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：(R)-3-((7-(8-環丙基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

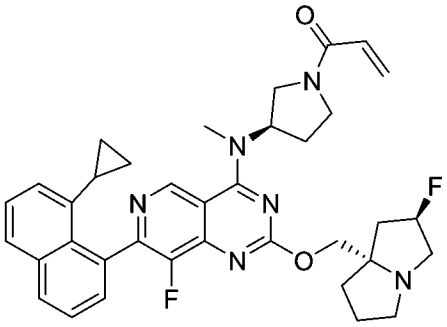
【1844】 將(R)-3-((7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(90 mg，135.30 umol)、環丙基硼酸(58.11 mg，676.52 umol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (39.60 mg，54.12 umol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (21.29 mg，27.06 umol)及碳酸銫(132.25 mg，405.91 umol)於二噁烷(1.5 mL)及水(0.5 mL)中之混合物脫氣且用氮氣吹掃 3 次。在 100°C 下於氮氣氛圍下攪拌混合物 1 小時。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex C18 80*30mm*3um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化剩餘殘餘物，得到呈黃色固體狀之(R)-3-((7-(8-環丙基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(32 mg，

35.26%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 1.850 分鐘，m/z = 670.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：7-(8-環丙基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【1845】　以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈淡黃色油狀之 7-(8-環丙基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(25.52 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.539 分鐘，m/z = 570.3 $[M + H]^+$。

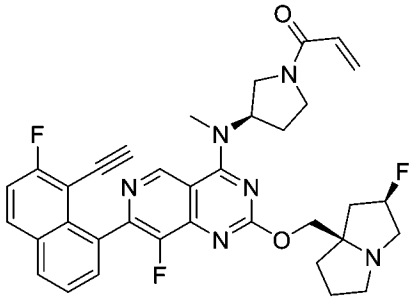


步驟 3：1-((R)-3-((7-(8-環丙基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

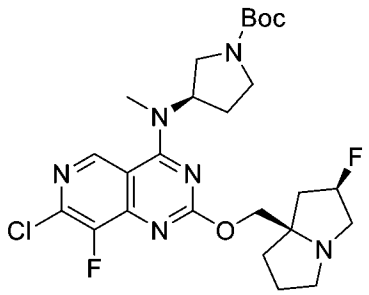
【1846】　以與**方法#1 步驟 10** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相 HPLC（管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之 1-((R)-3-((7-(8-環丙基萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲

基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(4.67 mg，18.95%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 6.66 - 6.32 (m, 1H), 6.16 (td, J = 2.6, 16.9 Hz, 1H), 5.59 (ddd, J = 2.3, 6.0, 10.3 Hz, 1H), 5.39 - 4.99 (m, 2H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.93 - 3.69 (m, 2H), 3.65 - 3.53 (m, 1H), 3.52 - 3.36 (m, 1H), 3.34 - 3.26 (m, 3H), 3.09 - 2.96 (m, 3H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.24 - 2.17 (m, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 3H), 1.80 - 1.75 (m, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 1H), 1.27 - 1.13 (m, 1H), 0.64 - 0.35 (m, 1H), 0.34 - 0.15 (m, 2H), 0.06 - 0.11 (m, 1H)。

【1847】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經6分鐘)；滯留時間3.114分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 624.3。

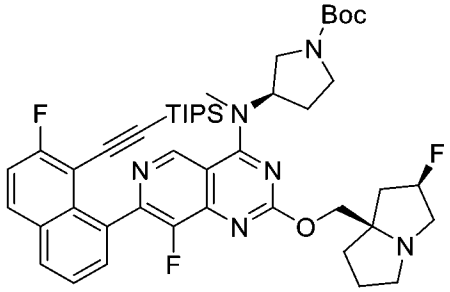


實例 305 (方法 14)：1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



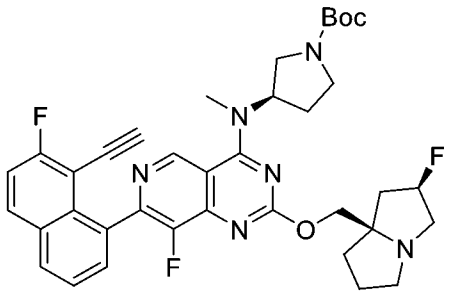
步驟 1：(R)-3-((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

【1848】 以與**方法#2 步驟 4** 類似之方式來進行取代反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，70-100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黑色油狀之(R)-3-((7-氯-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(500 mg，77.23%)。LCMS Rt = 0.615 分鐘，m/z = 539.2 $[M + H]^+$。



步驟 2：(R)-3-((8-氟-7-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aR)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

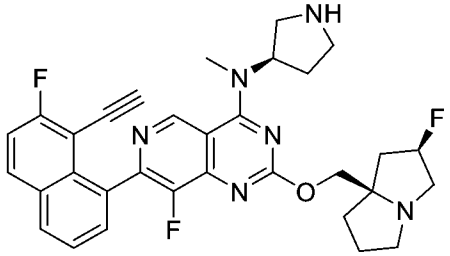
【1849】 以與**方法#14 步驟 1** 類似之方式來進行鈴木反應。藉由管柱層析(矽膠，100-200 目，0-8%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(R)-3-((8-氟-7-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aR)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(120 mg，9.10%)。LCMS Rt = 0.930 分鐘，m/z = 829.4 $[M + H]^+$。



步驟 3：(R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

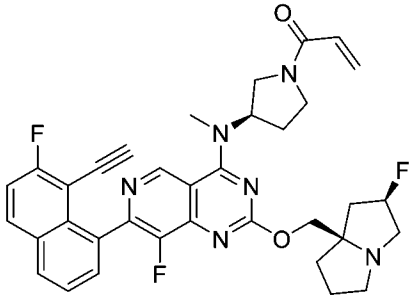
【1850】 以與**方法#14 步驟 2** 類似之方式來進行 TIPS 基團之去保護。藉由管

柱層析(矽膠，100-200 目，0-10%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(60 mg，67.22%)。LCMS Rt = 0.673 分鐘，m/z = 673.3 $[M + H]^+$。



步驟 4 :7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【1851】 以與**方法#14 步驟 3** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(45 mg，粗物質，鹽酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.544 分鐘，m/z = 573.3 $[M + H]^+$。

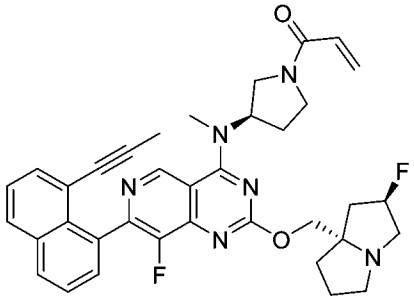


步驟 5 :1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

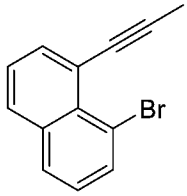
【1852】 以與**方法#14 步驟 4** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：25%-65%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈淡黃色固體狀

之 1-((R)-3-((7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aR)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(11.35 mg，22.51%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.19 - 9.12 (m, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 2H), 7.67 - 7.52 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 6.57 - 6.39 (m, 2H), 5.79 - 5.69 (m, 1H), 5.56 - 5.27 (m, 2H), 4.64 - 4.42 (m, 2H), 4.30 - 3.95 (m, 2H), 3.93 - 3.72 (m, 2H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 3.48 (br d, J = 4.4 Hz, 3H), 3.32 - 2.84 (m, 3H), 2.83 - 2.53 (m, 2H), 2.52 - 2.20 (m, 3H), 2.11 - 1.75 (m, 4H)。

【1853】 LCMS (5%至95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經6分鐘)；滯留時間2.837分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 627.3。



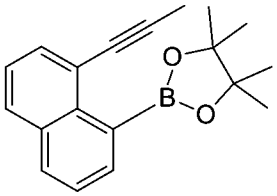
實例306 (方法15)：1-((R)-3-((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(丙-1-炔-1-基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



步驟1：1-溴-8-(丙-1-炔-1-基)萘

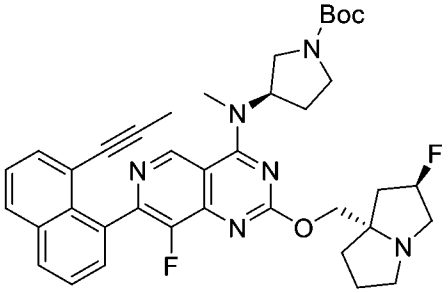
【1854】 將1,8-二溴萘(5 g，17.48 mmol)、丁-2-炔酸(1.76 g，20.98 mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II) (613.63 mg，874.24 umol)、1,4-雙(二苯基膦基)丁烷(745.67 mg，1.75 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(7.99 g，52.45 mmol)於DMSO (100 mL)中之混合物脫氣且用氮氣吹掃3次。在100℃下於氮氣氛圍下攪拌混合物1小時。用水(80 mL)稀釋混合物且用甲基三級丁基醚(3 x 80 mL)萃

取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(矽膠，100-200目，0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 1-溴-8-(丙-1-炔-1-基)萘(4.2 g，98.00%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 2.13 (s, 3H)。



步驟 2：4,4,5,5-四甲基-2-(8-(丙-1-炔-1-基)萘-1-基)-1,3,2-二氧硼雜環戊烷

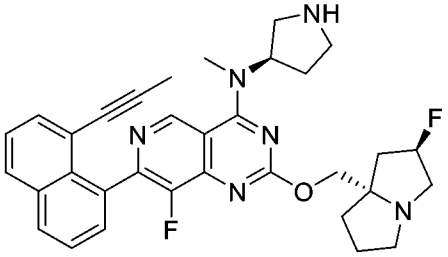
【1855】 向 1-溴-8-丙-1-炔基-萘(500 mg，2.04 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加正丁基鋰(2.5 M，917.94 uL，於正己烷中)及 2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(379.53 mg，2.04 mmol)。在-78°C下攪拌混合物 1 小時。在 0°C下用飽和氯化銨(30 mL)淬滅反應混合物且用二氯甲烷(3 x 30 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：45%-75%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈白色固體狀之 4,4,5,5-四甲基-2-(8-(丙-1-炔-1-基)萘-1-基)-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(140 mg，23.49%)：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.84 (dd, J = 1.1, 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 6.9, 8.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.45 (s, 12H)。



步驟 3：(R)-3-((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(丙-1-炔-1-基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲

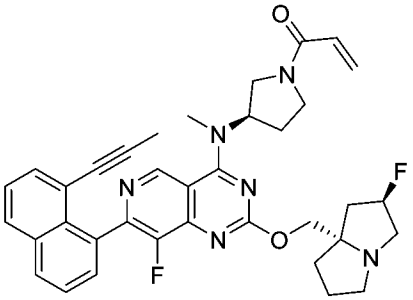
酸三級丁酯

【1856】　以與**方法#14 步驟 1** 類似之方式來進行鈴木反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：45%-75%，8 分鐘)純化所得殘餘物，得到呈棕色固體狀之(R)-3-((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(丙-1-炔-1-基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(106 mg，60.78%)。LCMS Rt = 0.665 分鐘，m/z = 668.3 $[M + H]^+$。



步驟 4：8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-7-(8-(丙-1-炔-1-基)萘-1-基)-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

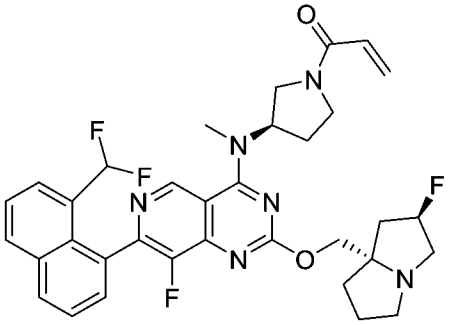
【1857】　以與**方法#14 步驟 3** 類似之方式來進行 Boc 基團之去保護。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-N-甲基-7-(8-(丙-1-炔-1-基)萘-1-基)-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(87 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.520 分鐘，m/z = 568.3 $[M + H]^+$。



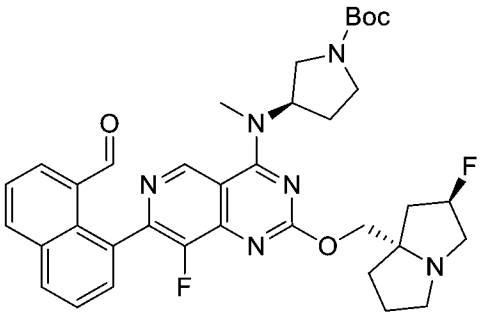
步驟 5：1-((R)-3-((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(丙-1-炔-1-基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1858】 以與**方法#14 步驟 4** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：35%-65%，8 分鐘)純化粗產物，得到呈黃色油狀之 1-((R)-3-((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(丙-1-炔-1-基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (45.13 mg，57.53%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 9.24 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 0.9, 8.1 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 6.65 - 6.52 (m, 1H), 6.23 (td, *J* = 2.7, 16.8 Hz, 1H), 5.71 - 5.63 (m, 1H), 5.43 - 5.16 (m, 2H), 4.24 - 4.18 (m, 1H), 4.16 - 4.12 (m, 1H), 4.11 - 3.93 (m, 1H), 3.92 - 3.77 (m, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.18 - 3.07 (m, 2H), 3.05 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.42 - 2.18 (m, 3H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.92 - 1.78 (m, 3H), 1.27 (dd, *J* = 4.1, 11.7 Hz, 3H)。

【1859】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.03%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 3.899 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 622.3。

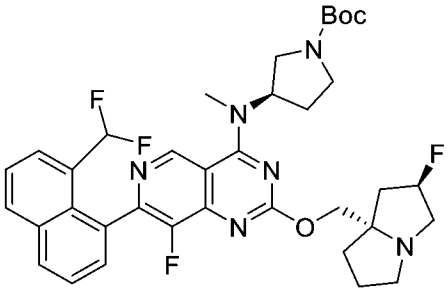


實例 307 (方法 3) :1-((R)-3-((7-(8-(二氟甲基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



步驟 1：(R)-3-((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(8-甲醯基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

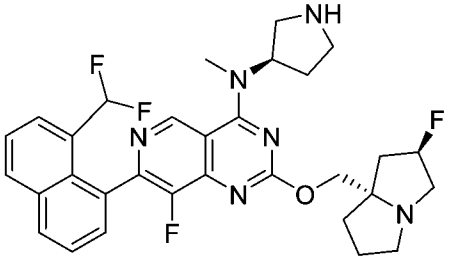
【1860】 以與**方法#3 步驟 6** 類似之方式來進行施蒂勒反應。在真空中濃縮有機層且藉由逆相 HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：45%-75%，8 分鐘)純化，得到呈棕色固體狀之(R)-3-((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(8-甲醯基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(50 mg，28.72%)。LCMS Rt = 0.686 分鐘，m/z = 658.3 $[M + H]^+$。



步驟 2：(R)-3-((7-(8-(二氟甲基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

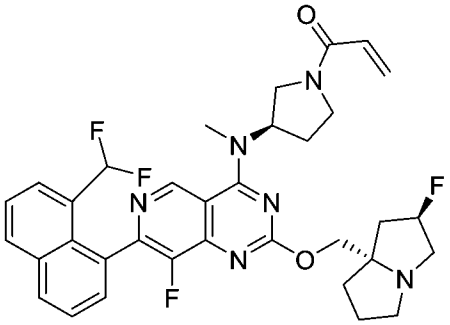
【1861】 在 25℃下於氮氣氛圍下將(R)-3-((8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-7-(8-甲醯基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(20 mg，30.36 umol)於氫化三氟化(二乙基胺基)硫(24.47 mg，151.81 umol)中之混合物攪拌 12 小時。用水(2 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3 x 2 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex Luna 80*30mm*3um；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：30%-60%，8

分鐘)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(R)-3-((7-(8-(二氟甲基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(10 mg，40.00%，三氟乙酸鹽)。LCMS Rt = 0.749 分鐘，m/z = 680.3[M + H]$^+$。



步驟 3：7-(8-(二氟甲基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

【1862】 以與**方法#1 步驟 9** 類似之方式來移除 Boc 基團。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之 7-(8-(二氟甲基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)-N-甲基-N-((R)-吡咯啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(10 mg，粗物質，三氟乙酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS Rt = 0.530 分鐘，m/z = 580.2 [M + H]$^+$。



步驟 4：1-((R)-3-((7-(8-(二氟甲基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

【1863】 以與**方法#3 步驟 8** 類似之方式來進行醯胺偶合反應。藉由逆相 HPLC (管柱：Phenomenex C18 75*30mm*3um；移動相：[水(NH_4HCO_3)-ACN]；B%：25%-80%，8 分鐘)純化粗殘餘物，得到呈白色非晶形固體狀之 1-((R)-3-((7-(8-(二

氟甲基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(1.11 mg，11.90%)：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 8.96 (s, 1H), 8.02 - 7.86 (m, 3H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 6.47 (ddd, J = 10.2, 16.8, 20.4 Hz, 1H), 6.13 (td, J = 2.8, 16.8 Hz, 1H), 5.66 - 5.47 (m, 1H), 5.38 - 4.91 (m, 2H), 4.21 - 4.07 (m, 2H), 4.05 - 3.57 (m, 3H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 3.44 - 3.29 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.19 - 3.13 (m, 1H), 3.06 (br s, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.31 - 2.15 (m, 4H), 1.99 (br d, J = 1.0 Hz, 2H), 1.82 - 1.67 (m, 2H)。

【1864】 LCMS (5%至 95%乙腈/水 + 0.1%碳酸氫銨，經 6 分鐘)；滯留時間 2.256 分鐘，ESI+實驗值[M+H] = 634.3。

生物實例

實例 308：KRAS^{G12C}及 cRAF 結合之抑制

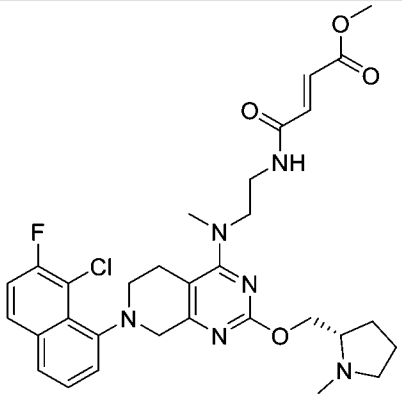
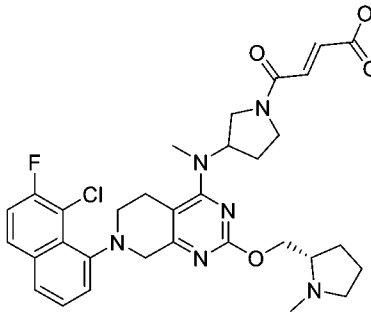
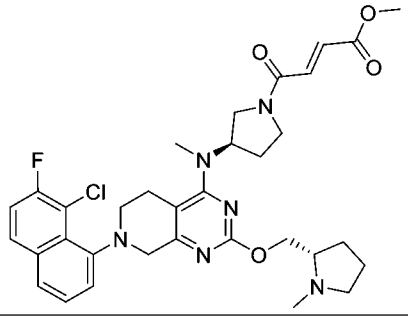
【1865】 AlphaScreen 技術用於確定 KRAS G12C (以 Cys-輕(C51S、C80L 及 C118S)形式存在，包含胺基酸 1-169 之截短形式)及 cRAF 相互作用之化合物抑制的 IC_{50}。將化合物稀釋於 100% DMSO 中且將各種化合物濃度以每孔 200 nl 點漬於低容量白色 384 孔板上。當 Ras 結合結構域(胺基酸 50-131，RBD)經 GST 標記時，KRAS G12C 含有生物素-AviTag 及 cRaf。KRAS G12C 預加載有 GTP 類似物鳥苷 5'-[β,γ-亞胺基]三磷酸(GMPPNP)。將 KRAS G12C 稀釋於 25 mM Hepes (pH 7.4)、150 mM NaCl、5 mM $MgCl_2$、0.01% TritonX-100 及 10 μM GMPPNP 中，且以每孔 10 ul 添加至化合物點漬之板中，使得 DMSO 濃度為 2%。將板培育 19-20 小時。接著以每孔 10 ul 添加稀釋於 25 mM Hepes (pH 7.4)、150 mM NaCl、5 mM $MgCl_2$、0.01% TritonX-100 及 2% DMSO 中之 RBD 與 AlphaScreen 抗生蛋白鏈菌素供體及麩胱甘肽受體珠粒之混合物且培育 60-90 分鐘，隨後在 680 nm 下激發供體珠粒之後讀取樣品在 570 nm 下之發射。在室溫下進行所有培

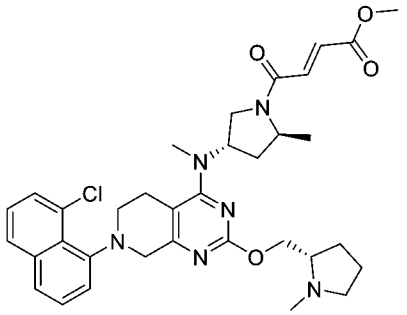
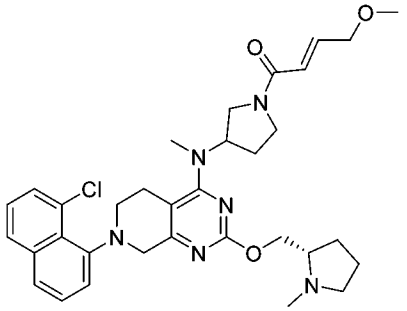
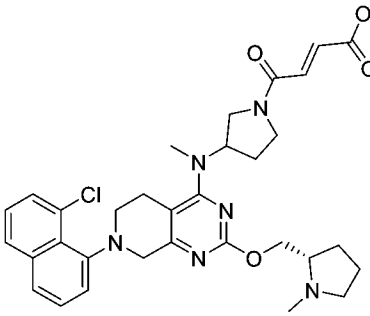
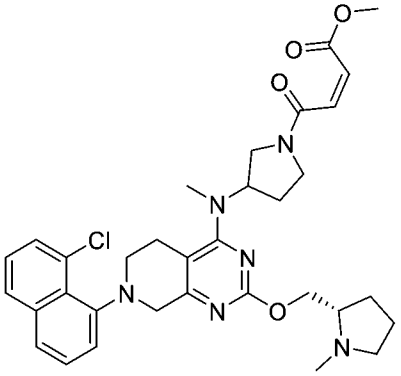
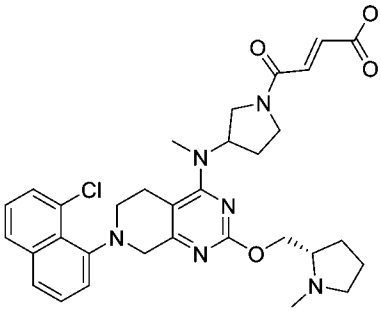
育。對於 10 點劑量反應曲線以 1:3 滴定，最終最高化合物濃度為 50 μM。最終檢定條件為 0.5 nM KRAS G12C、0.75 nM RBD 及 5 ug/ml AlphaScreen 供體及受體珠粒中之每一者。使用[抑制劑]對比反應(4 參數)之非線性回歸擬合來確定 IC_{50}。

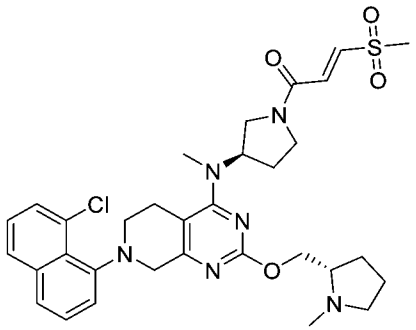
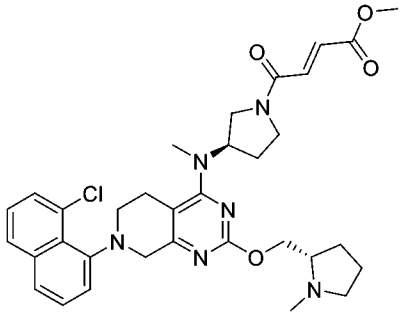
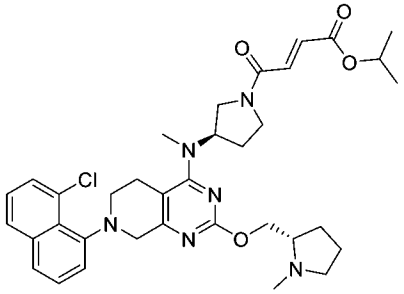
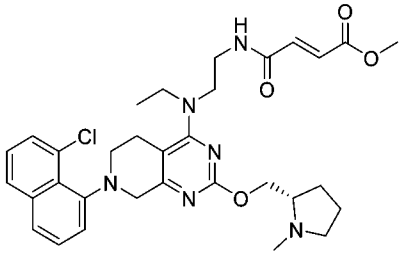
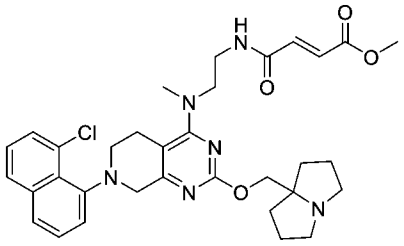
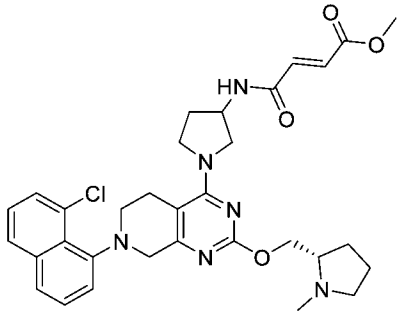
【1866】　亦設置計數器檢定以排除 AlphaScreen 技術本身之抑制劑。如上文所述，將僅含緩衝液之化合物板培育 19-20 小時。如上文所述添加 AlphaScreen 珠粒，例外為用生物素-AviTag-GST 替代 RBD。如上文所述讀取及分析樣品。

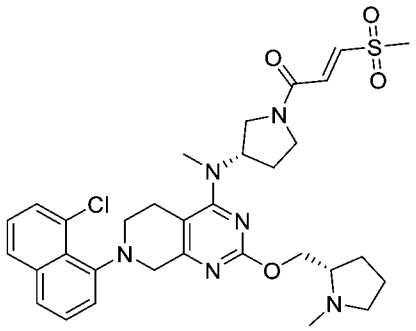
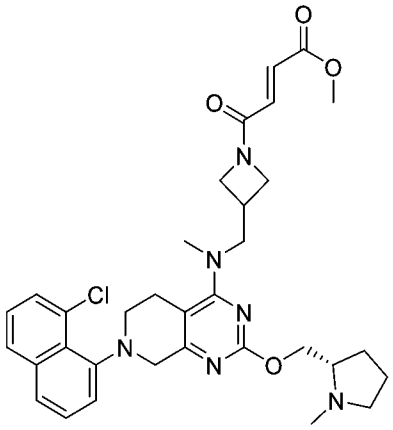
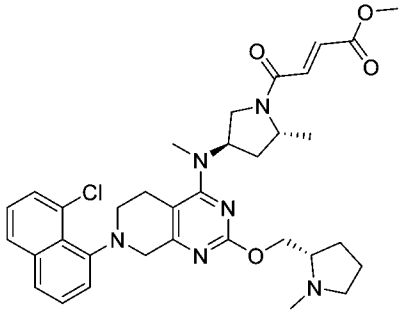
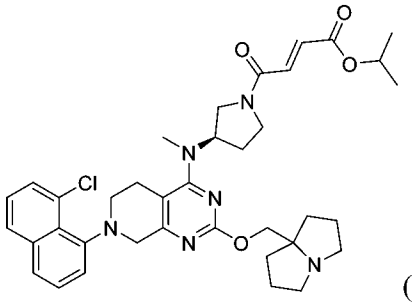
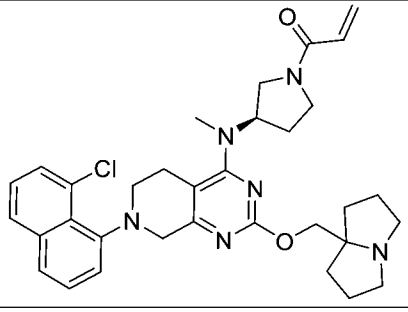
【1867】　化合物之結果示於表 1 中。

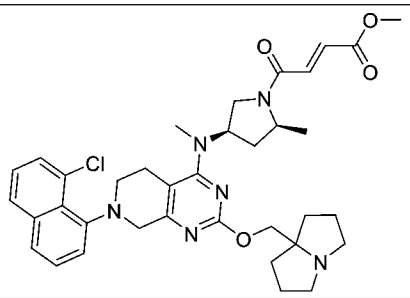
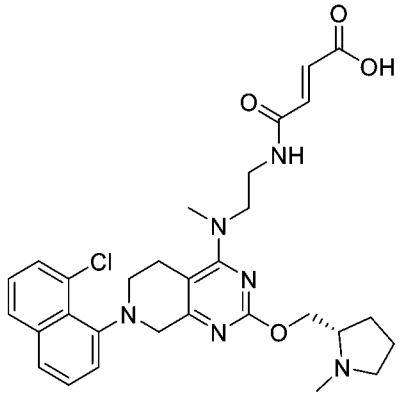
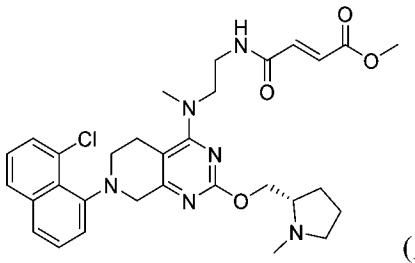
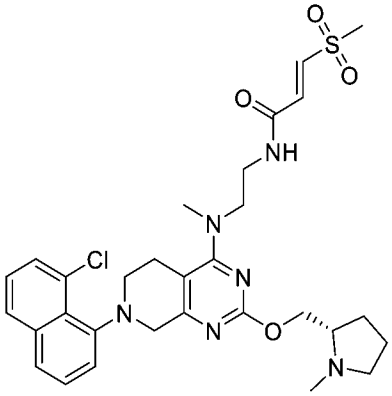
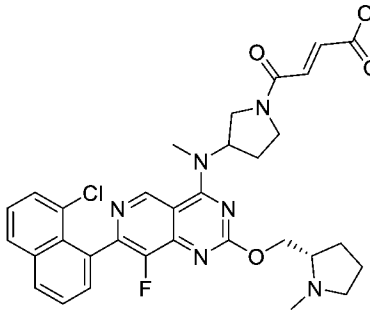
表 1. KRAS G12C 及 cRAF 結合之抑制(IC_{50})

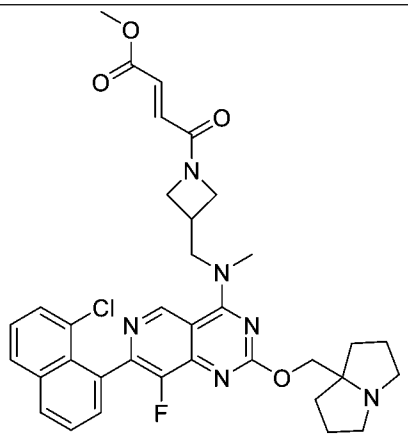
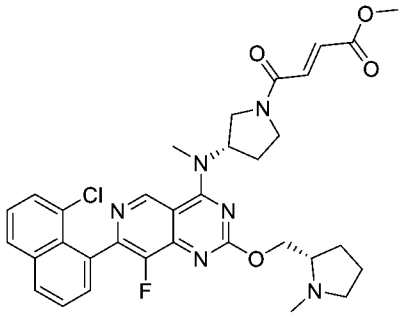
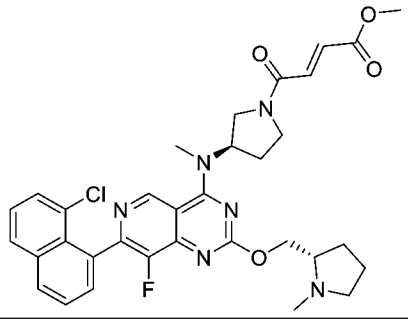
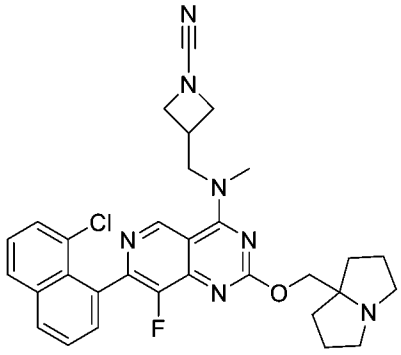
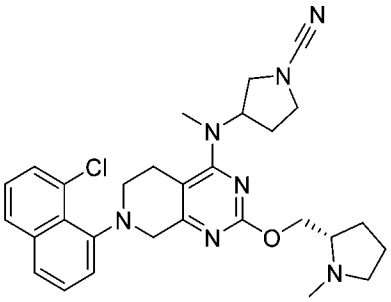
合成實例	結構	IC_{50}
1		+++
2	 (甲酸鹽)	+++
3		+++

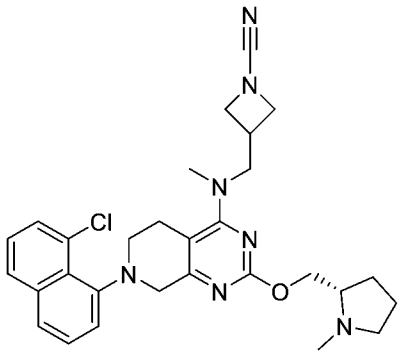
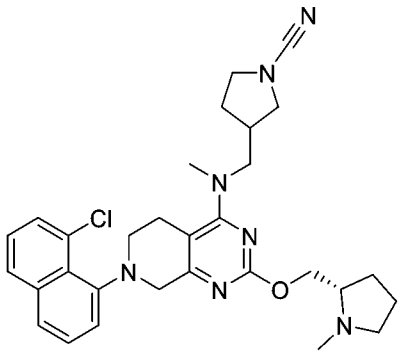
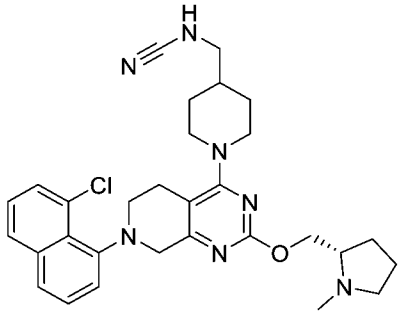
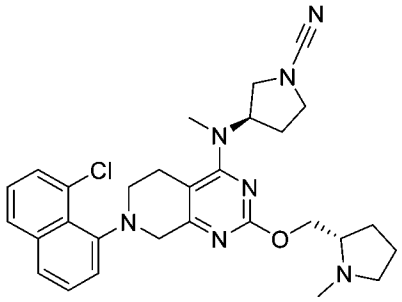
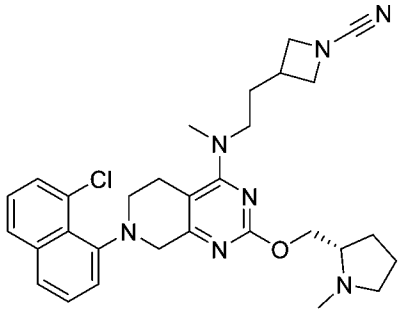
4		+
5		+
6	 (三氟乙酸鹽)	+++
7	 (甲酸鹽)	+
8	 (甲酸鹽)	++

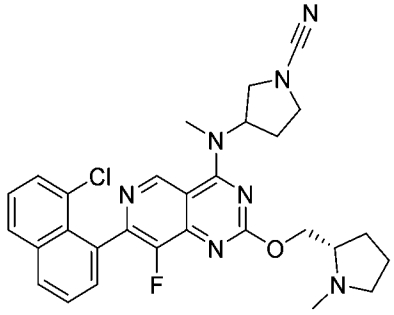
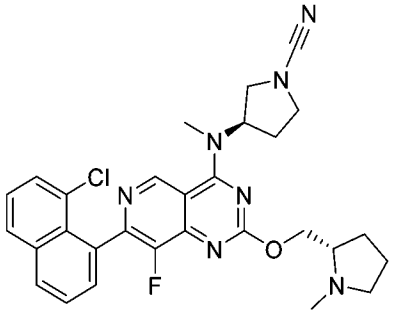
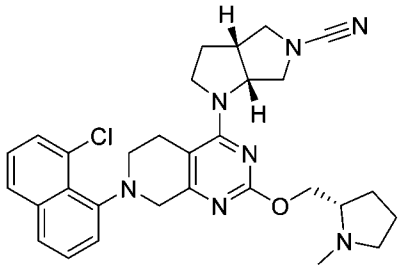
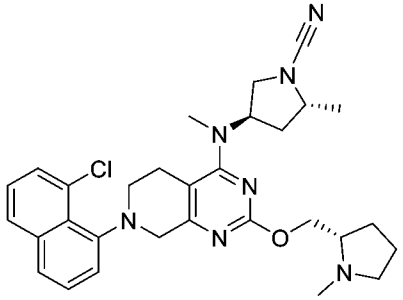
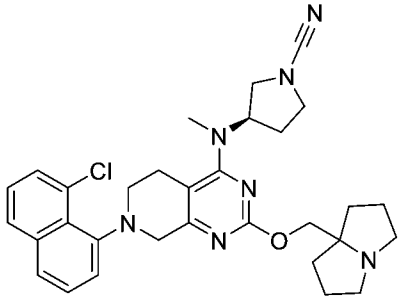
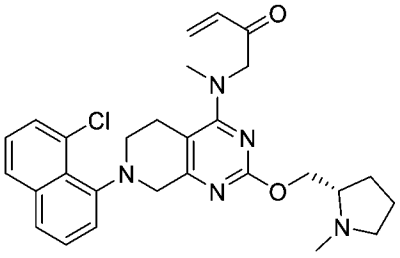
9		++++
10	 (甲酸鹽)	+++
11		+++
12		+
13		+++
14		+

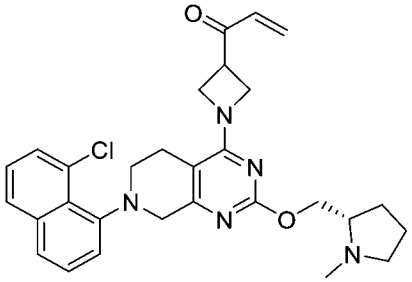
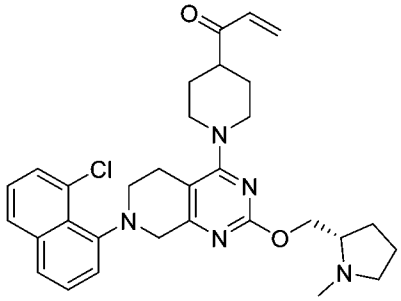
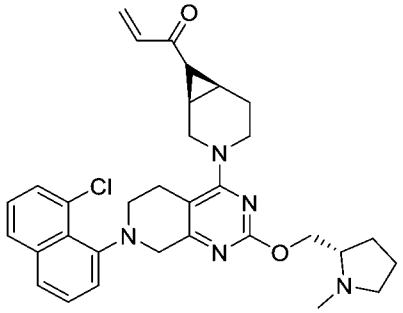
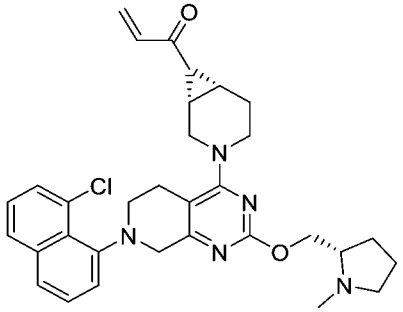
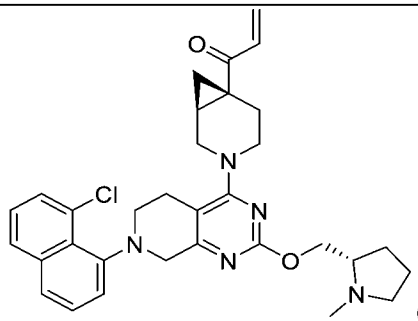
15		++++
16	 (甲酸鹽)	+++
17		+++
18	 (甲酸鹽)	++++
19		+++

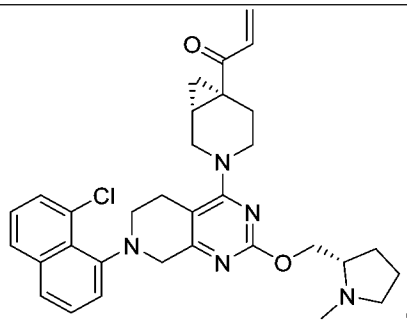
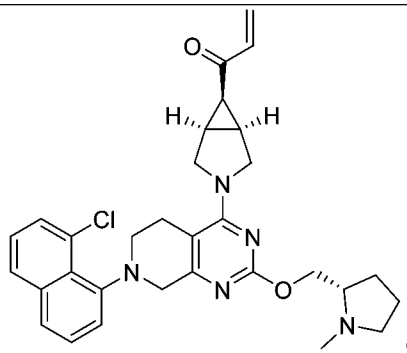
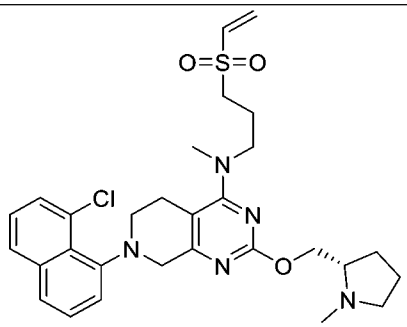
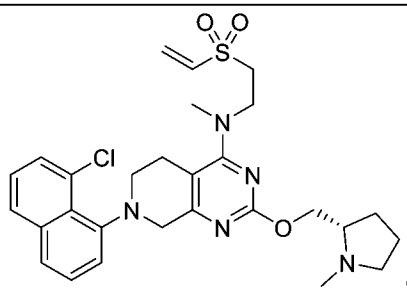
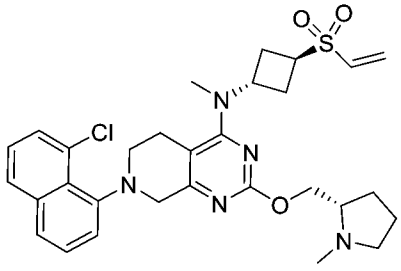
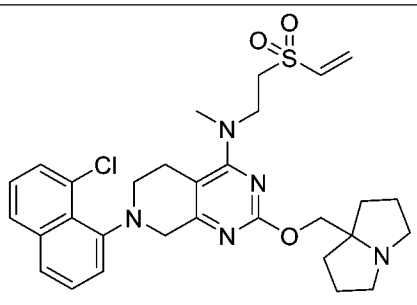
20		+++
21		+
22	 (三氟乙酸鹽)	++
23		+++
24		++++

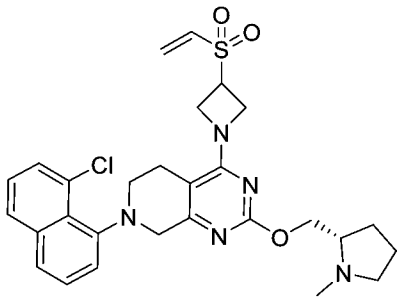
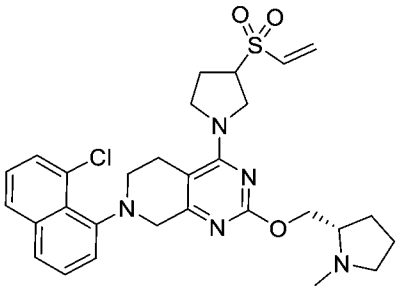
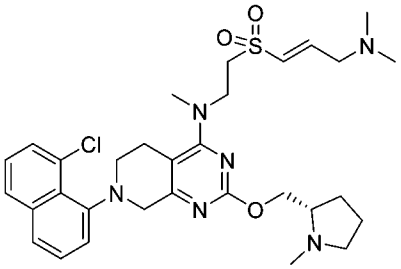
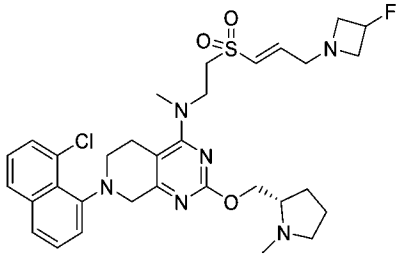
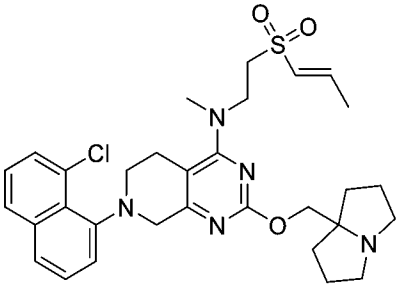
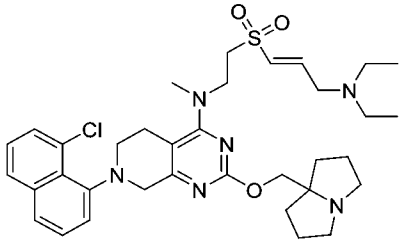
25		++++
26		+
27		++++
28	 (甲酸鹽)	+++
29	 (甲酸鹽)	++

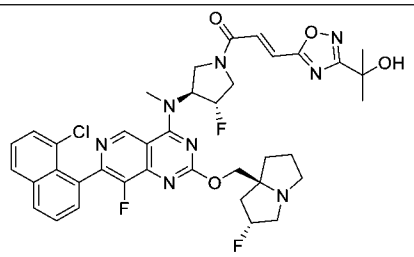
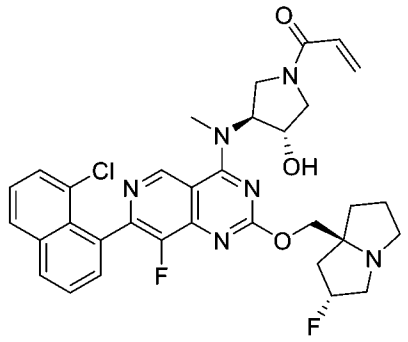
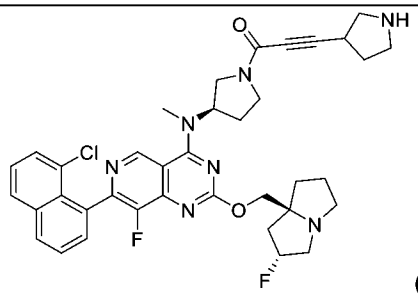
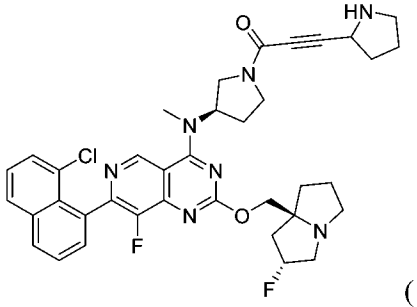
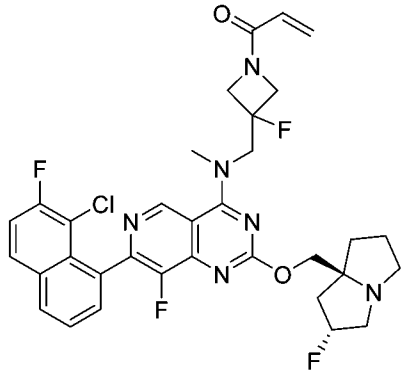
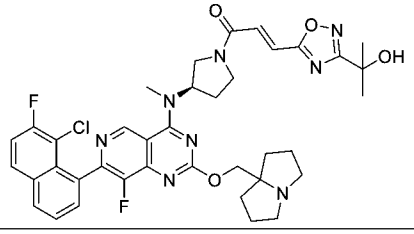
30	 (甲酸鹽)	+
31	 (甲酸鹽)	+
32	 (甲酸鹽)	+
33		++
34	 (甲酸鹽)	++

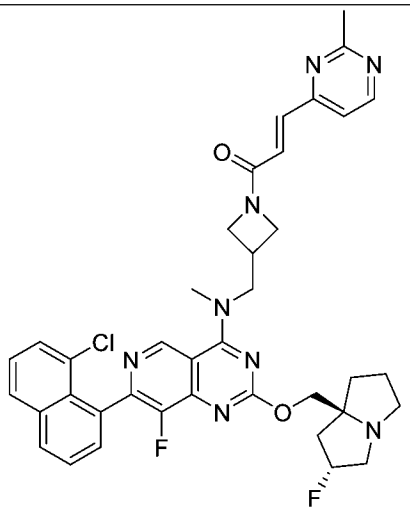
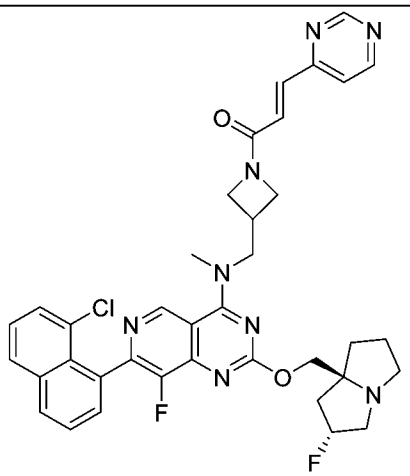
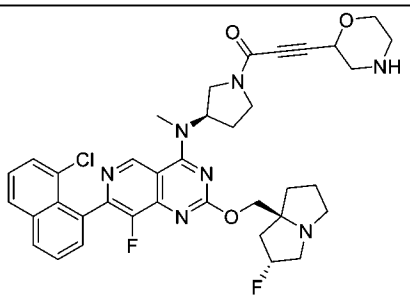
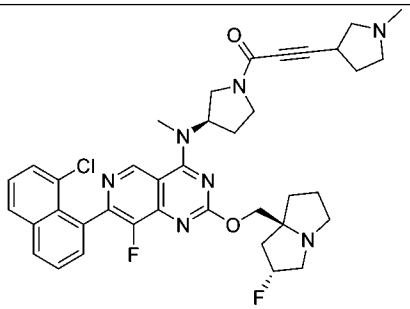
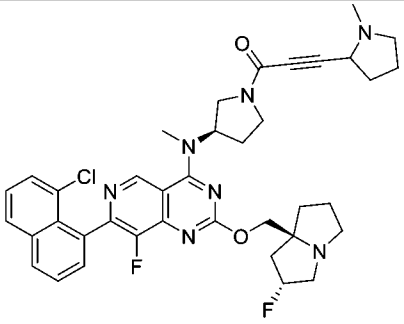
35		+++
36	 (甲酸鹽)	+++
37 在八氫吡咯并吡咯處(*and*)在吡咯啶處(*abs*)	 (甲酸鹽)	++
38	 (甲酸鹽)	+
39	 (甲酸鹽)	++
40		+++

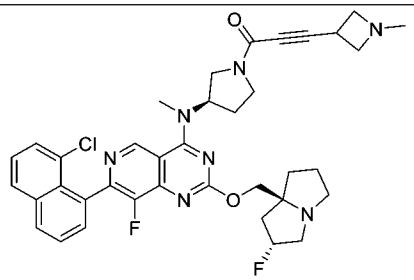
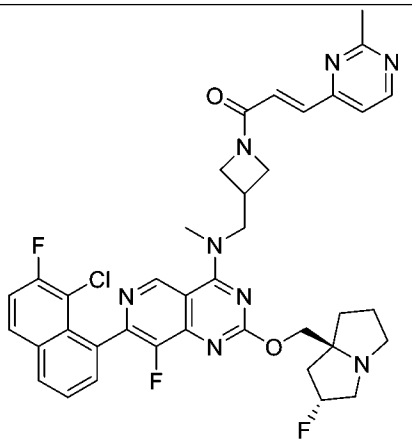
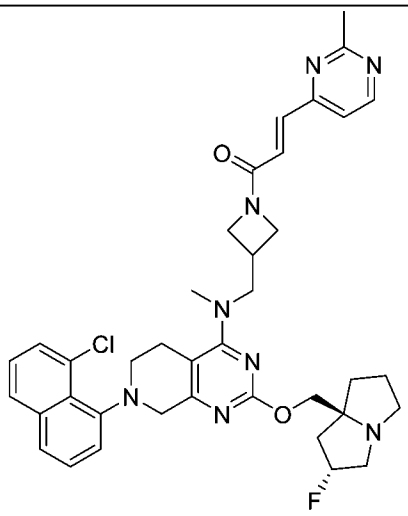
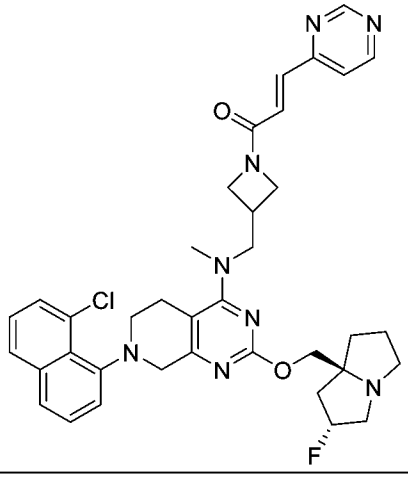
41	 (三氟乙酸鹽)	+++
42	 (三氟乙酸鹽)	+++
43 在稠合哌啶處 (*or*) 在吡咯啶處 (*abs*)	 (甲酸鹽)	+++
43 在稠合哌啶處 (*or*) 在吡咯啶處 (*abs*)	 (甲酸鹽)	++
44 在稠合哌啶處 (*or*) 在吡咯啶處 (*abs*)	 (甲酸鹽)	++++

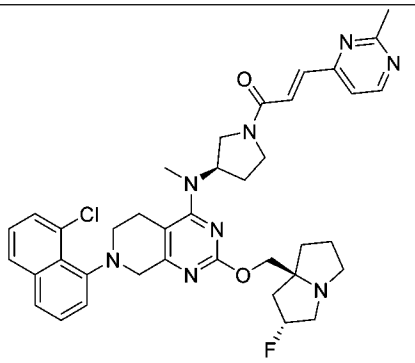
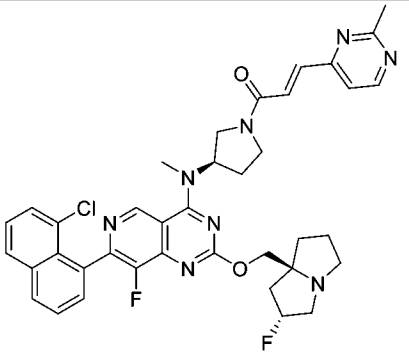
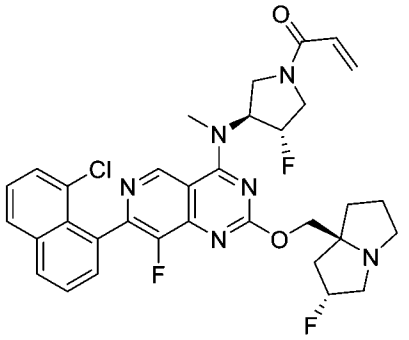
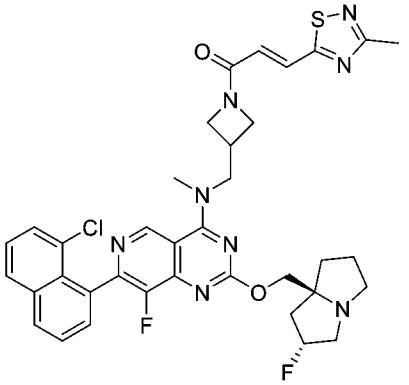
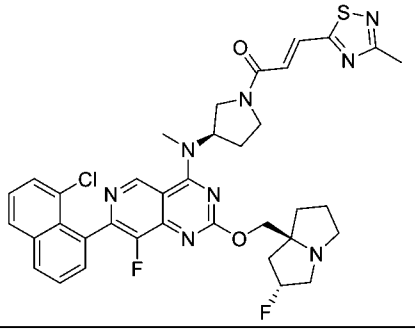
44 在稠合哌啶處 (*or*) 在吡咯啶處 (*abs*)	 (甲酸鹽)	+++
45	 (甲酸鹽)	+++
46	 (三氟乙酸鹽)	+
47	 (甲酸鹽)	+++
48	 (甲酸鹽)	++
49	 (甲酸鹽)	++++

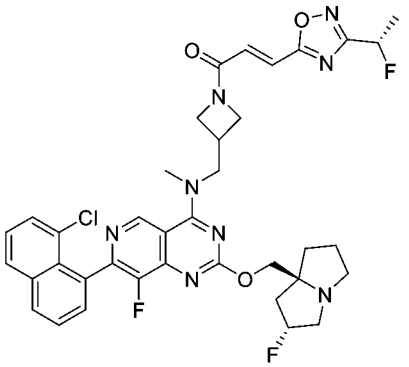
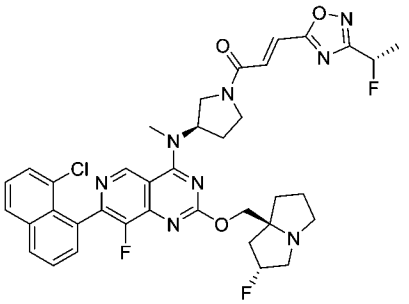
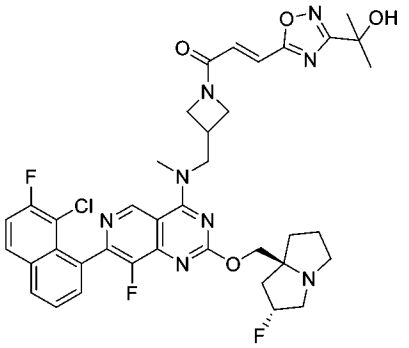
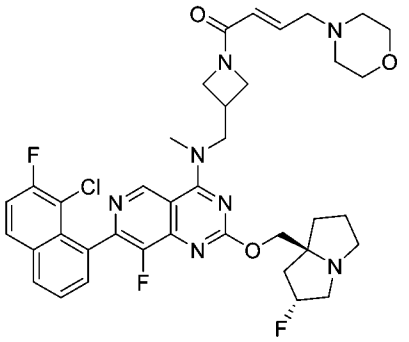
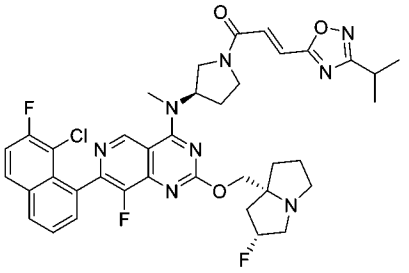
50		+
51	 (甲酸鹽)	+
52	 (甲酸鹽)	+++
53		++
54	 (甲酸鹽)	++
55		++++

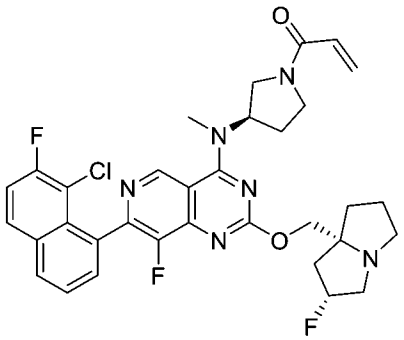
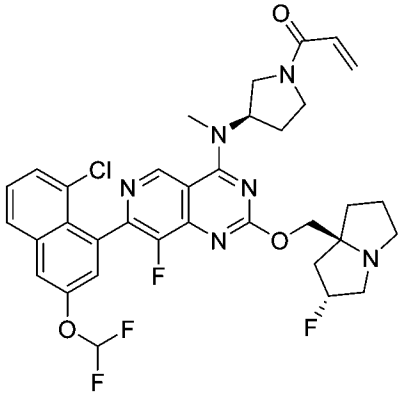
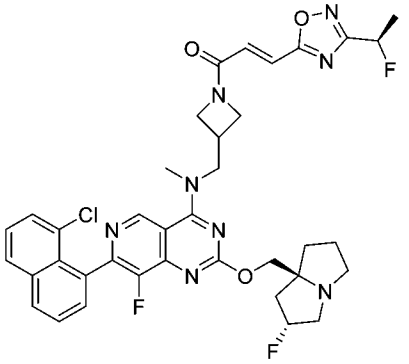
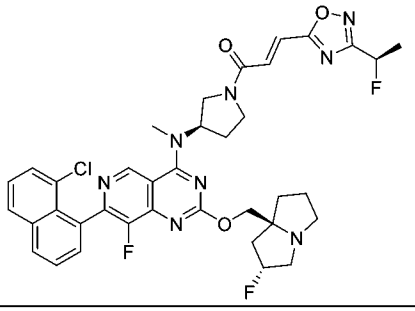
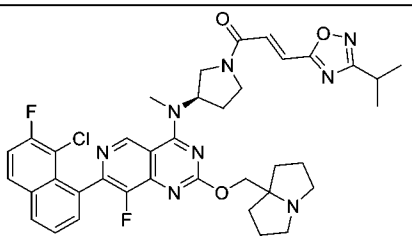
56		+++
57		++
58	 (甲酸鹽)	+++
59	 (甲酸鹽)	++++
60		++
61		+++

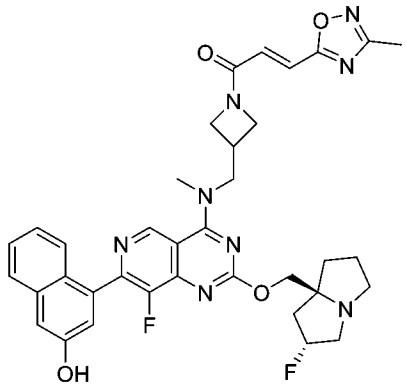
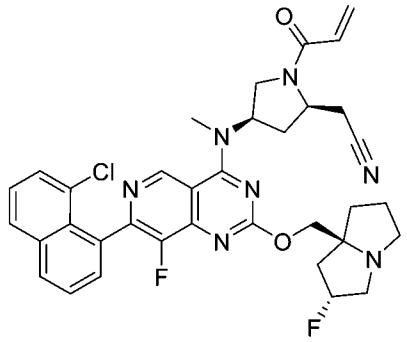
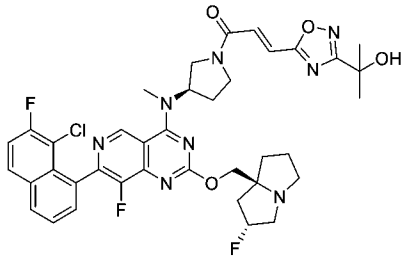
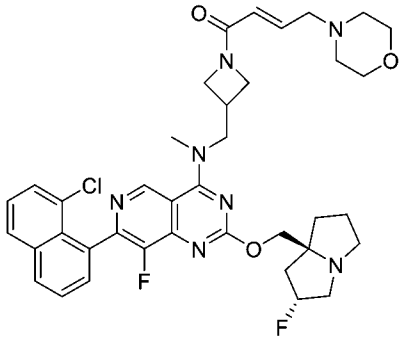
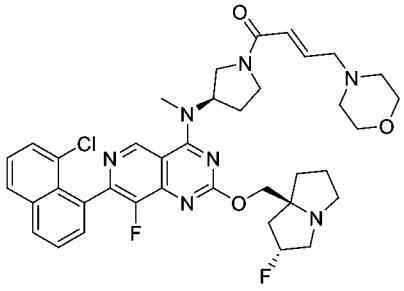
62		+++
63		+++
64		++++
65		+++
66		+++

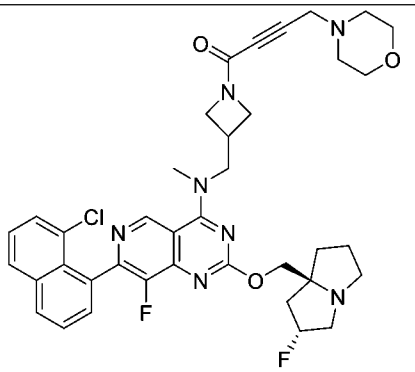
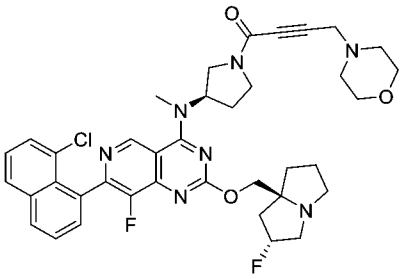
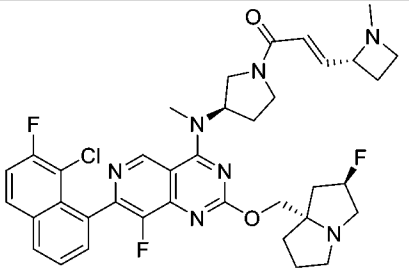
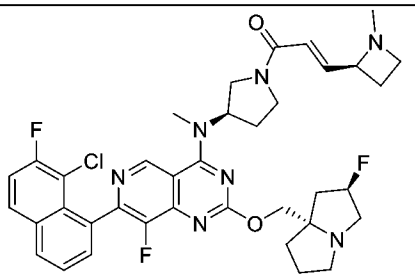
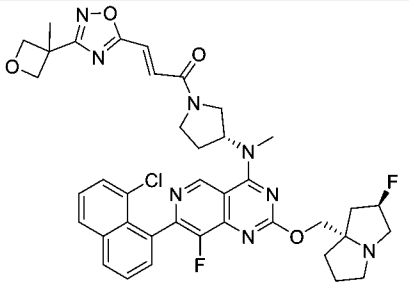
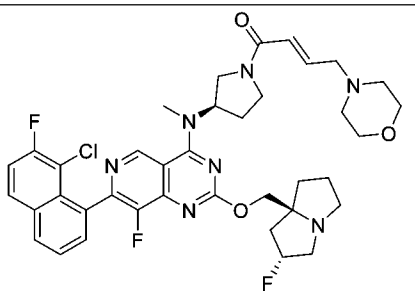
67		+++
68	 (甲酸鹽)	+++
69		++
70		+++

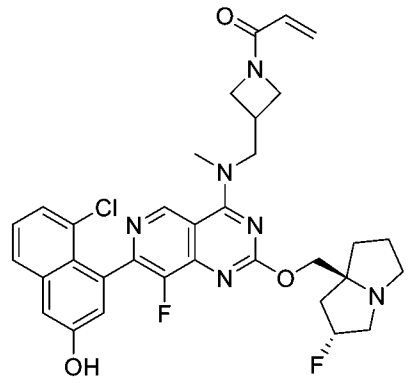
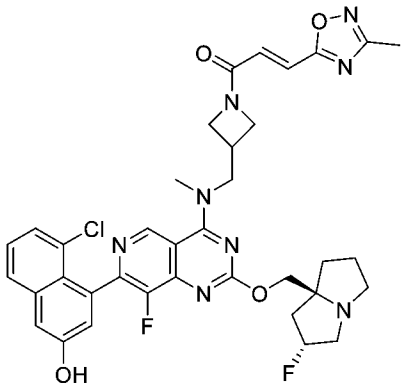
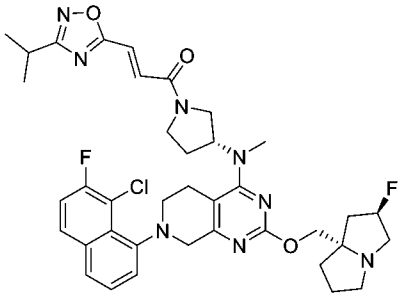
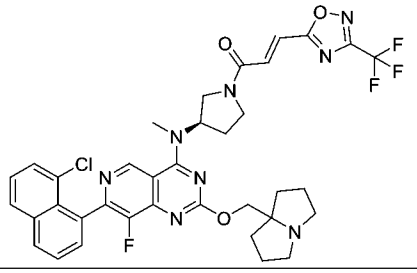
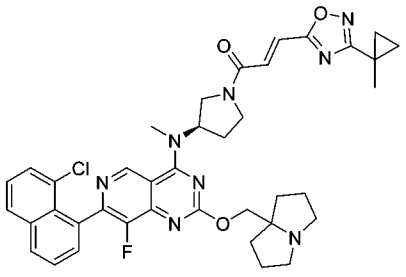
71		+
72		++
73		+++
74		++
75		+++

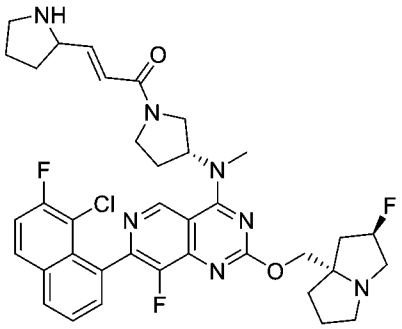
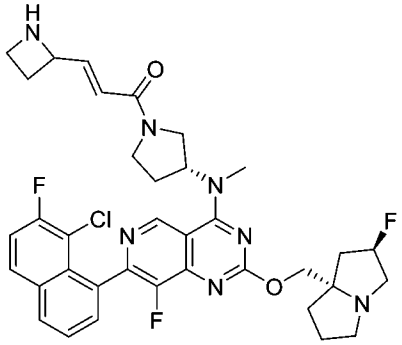
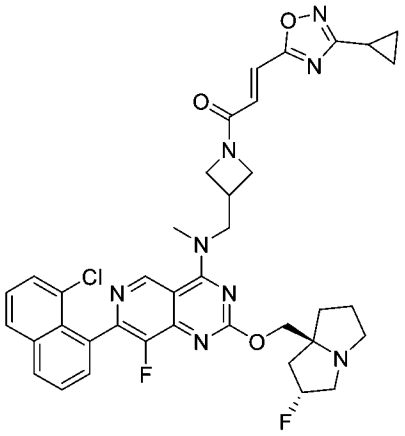
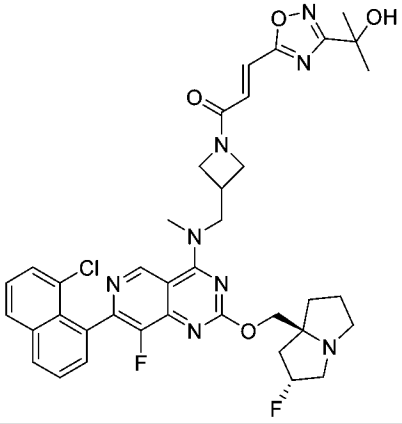
76		++++
77		++++
78		++++
79		+++
80		+++

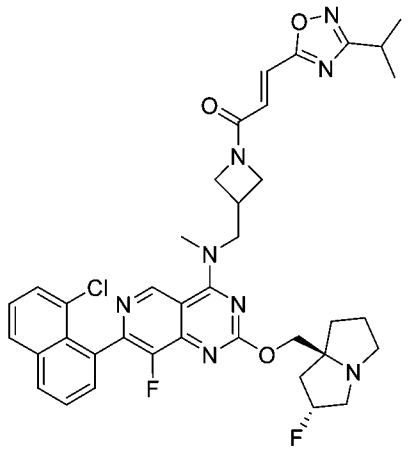
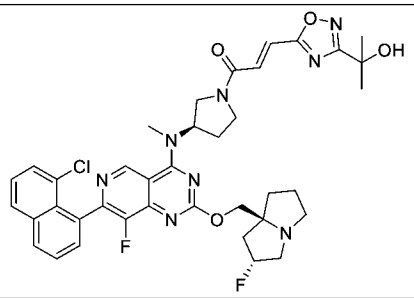
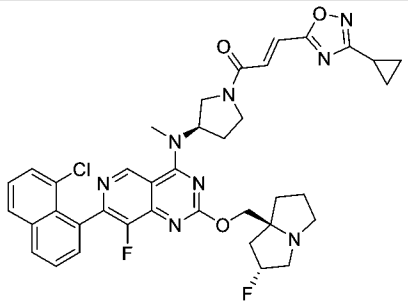
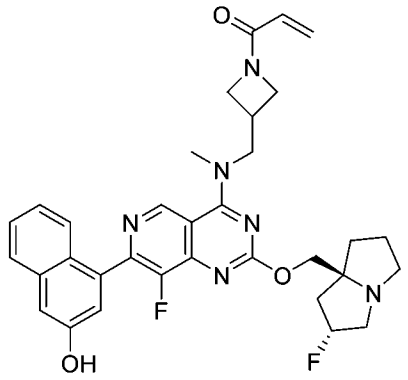
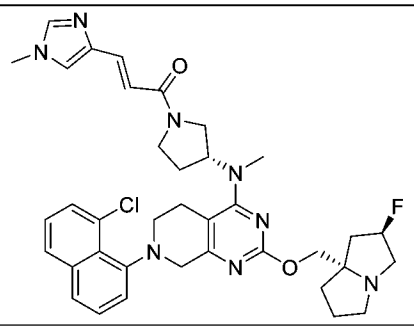
81		+++
82		+
83		++++
84		++++
85	 (甲酸鹽)	++++

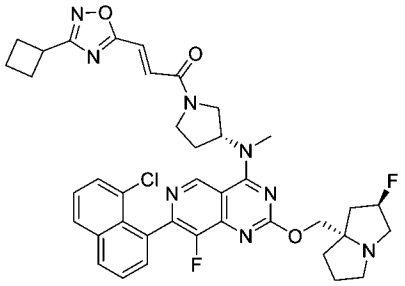
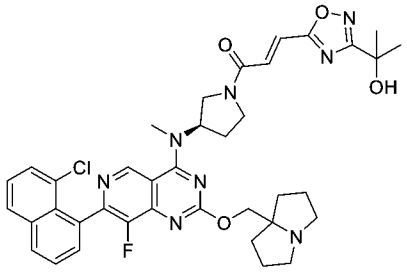
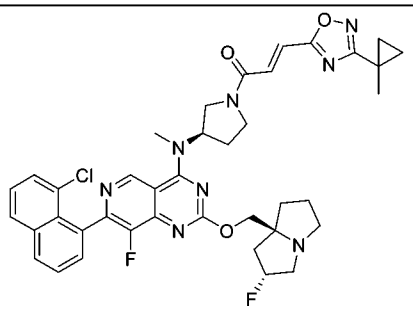
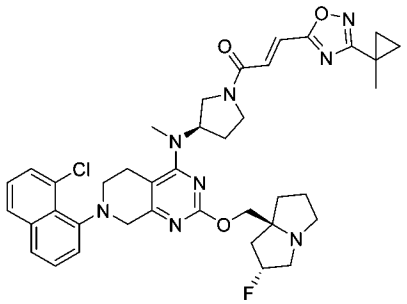
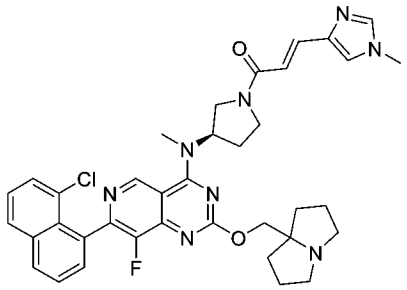
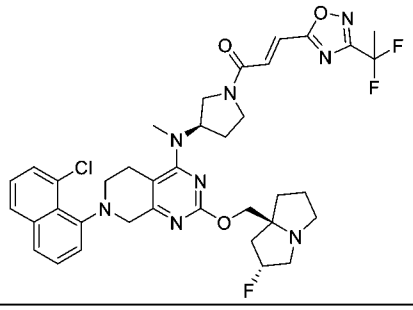
86		++++
87		++
88		++++
89	 (甲酸鹽)	+++
90	 (甲酸鹽)	+++

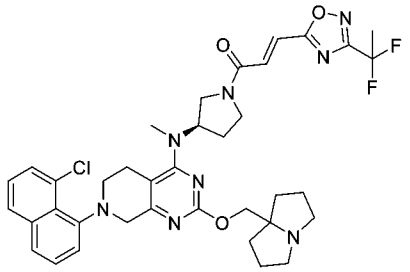
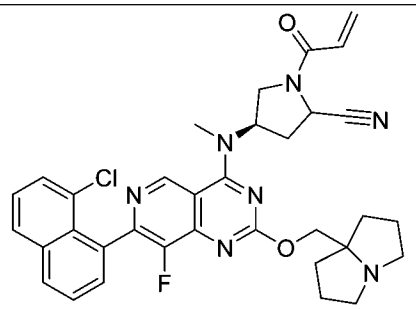
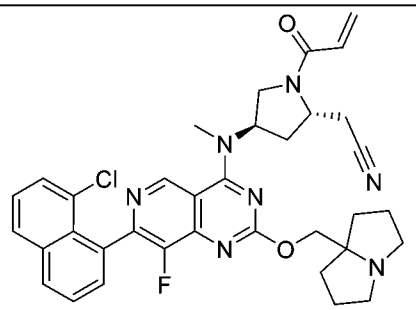
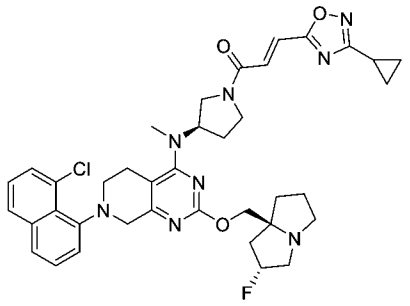
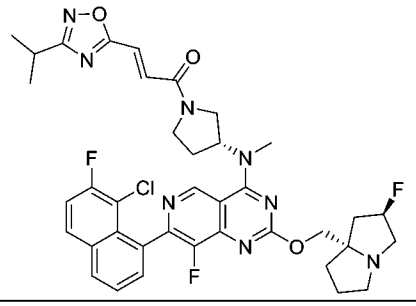
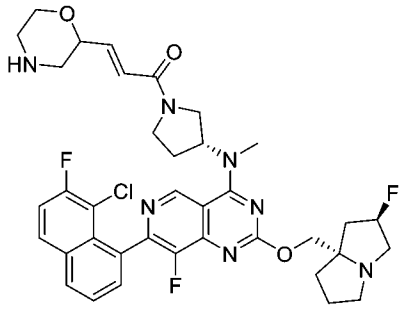
91		++
92		+
93		+++
94		+++
95		++++
96		++

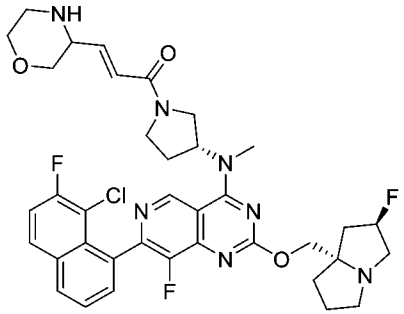
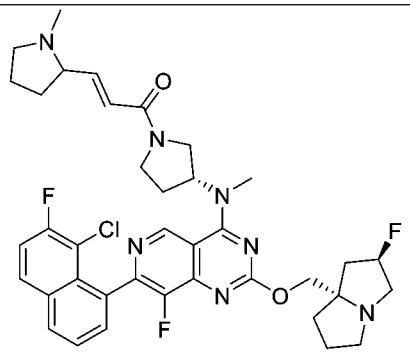
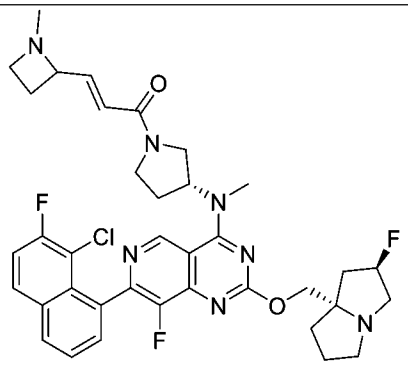
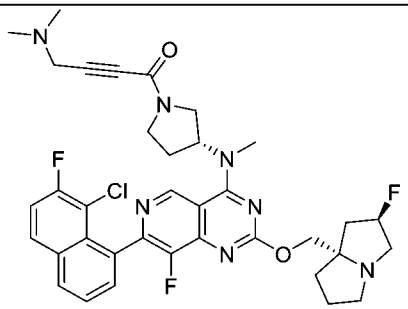
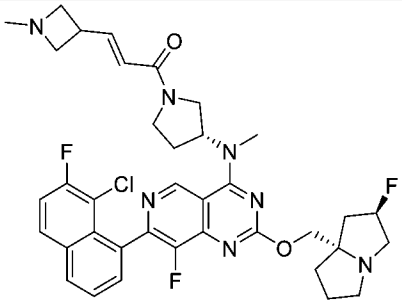
97		++++
98	 (甲酸鹽)	++++
99		+++
100		++++
101	 (甲酸鹽)	++++

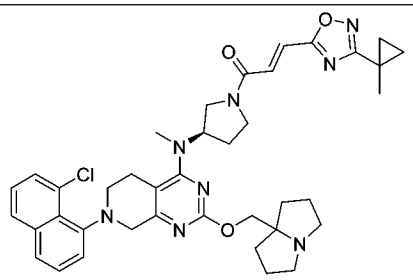
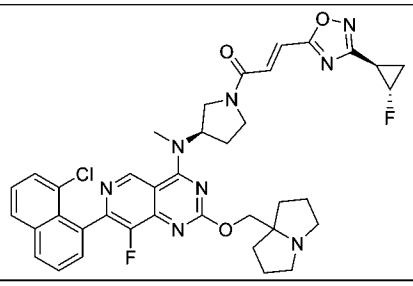
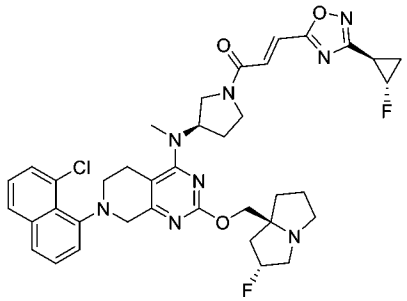
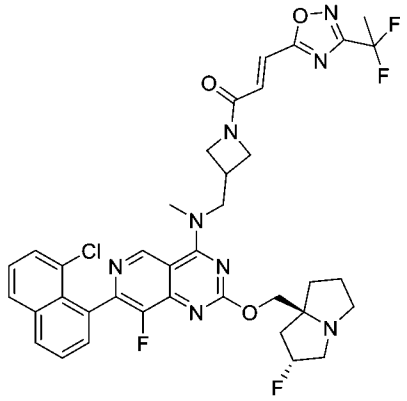
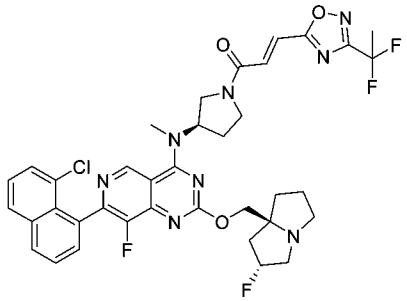
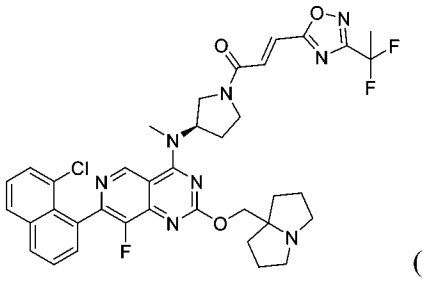
102	 (甲酸鹽)	+++
103		+++
104		++
105		++++

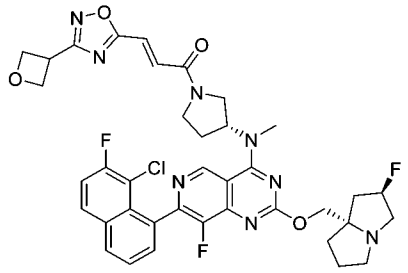
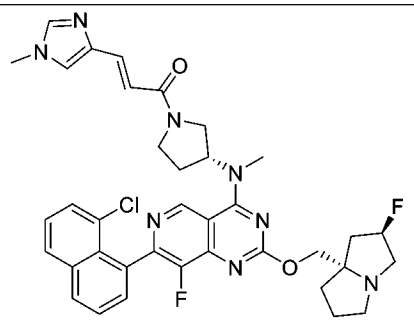
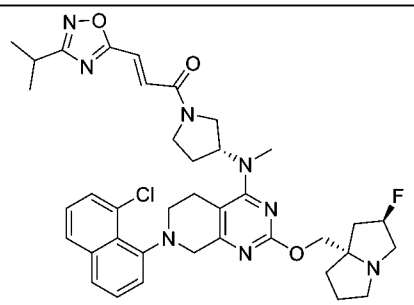
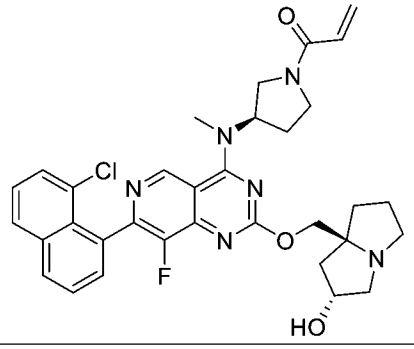
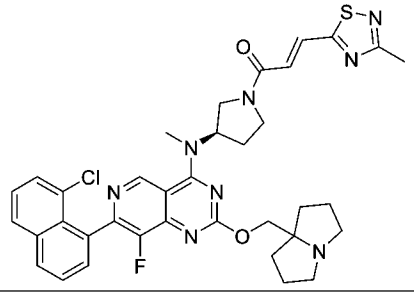
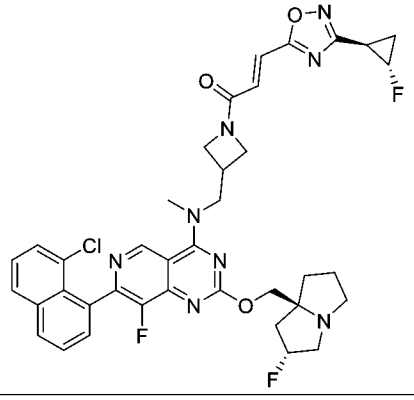
106		+++
107		++++
108		++++
109		+++
110		+

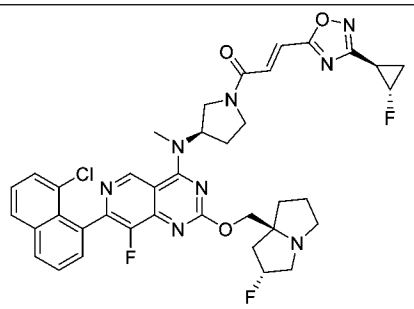
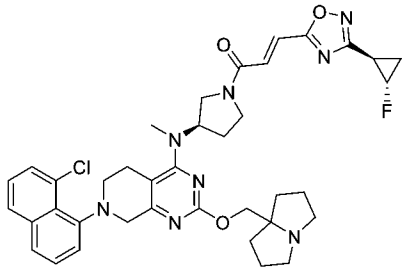
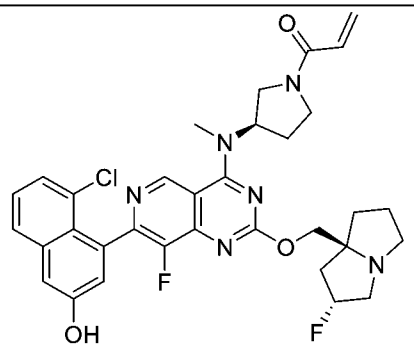
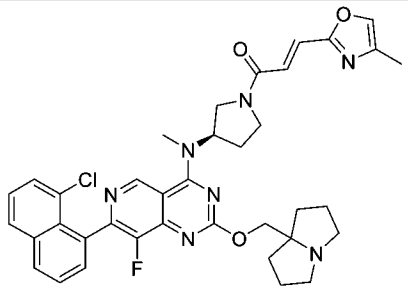
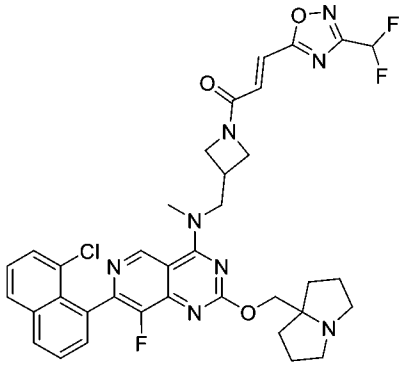
111		+++
112		++++
113		+++
114		+++
115		+
116		++++

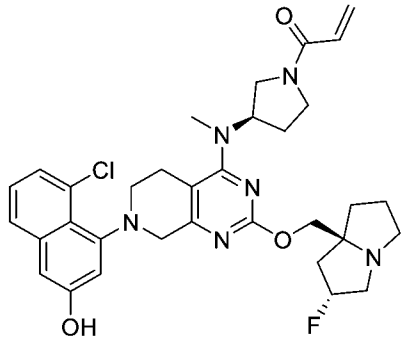
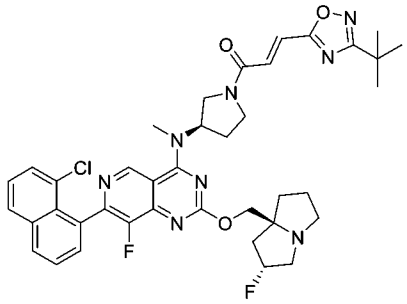
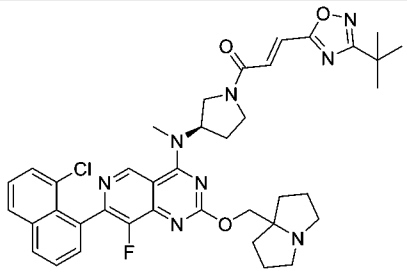
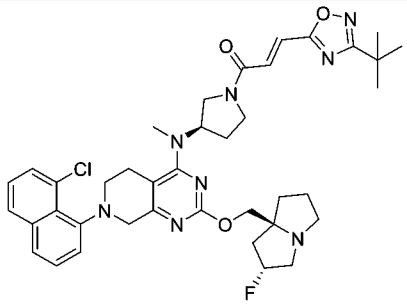
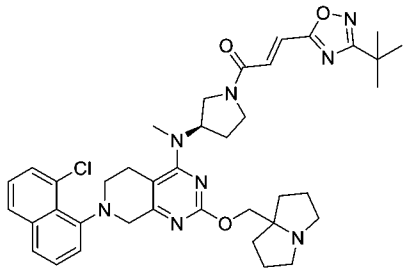
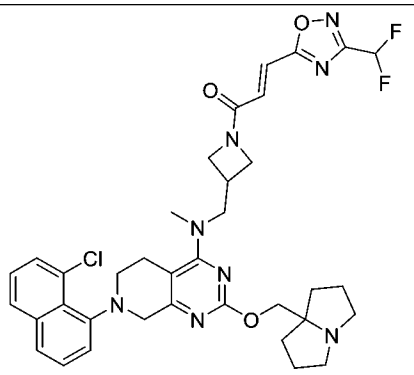
117		++++
118		+++
119		++
120		+++
121		++++
122	 (甲酸鹽)	++

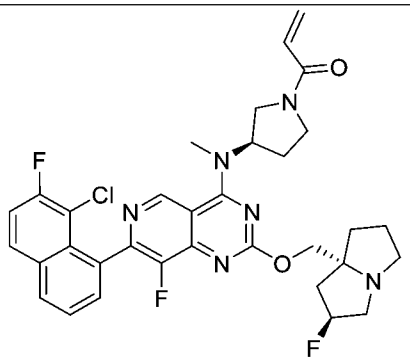
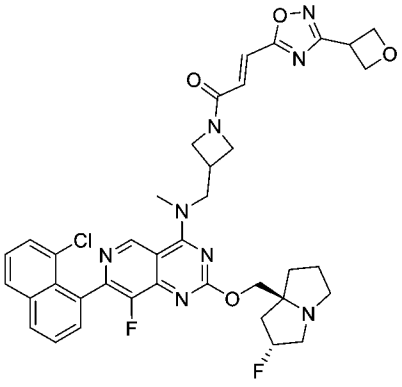
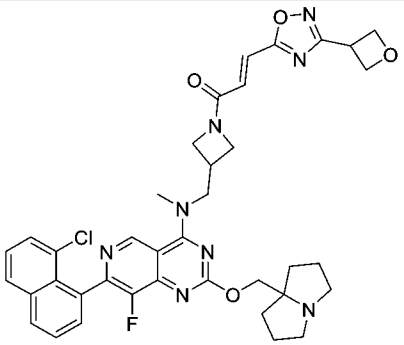
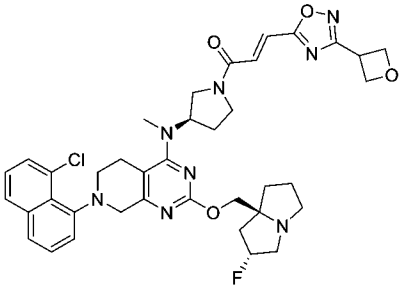
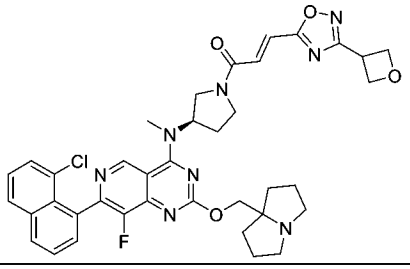
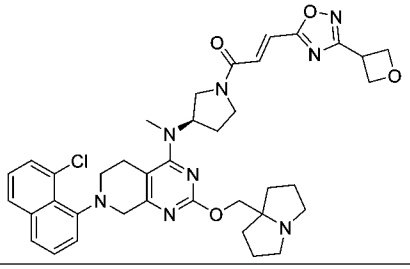
123	 (甲酸鹽)	++
124	 (甲酸鹽)	+++
125		++++
126		++++
127		++

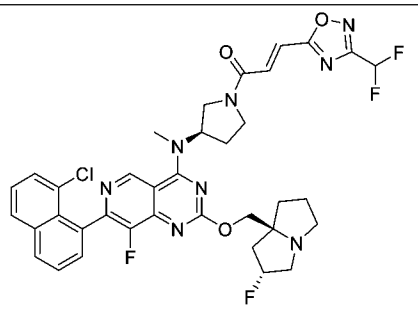
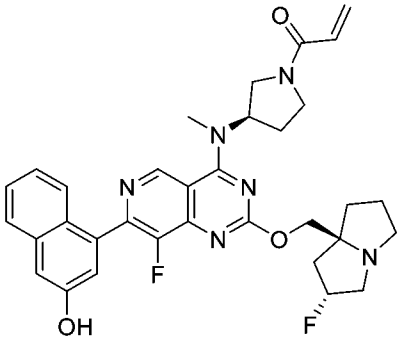
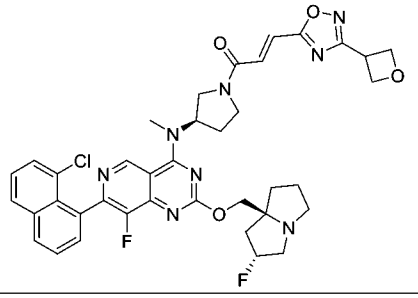
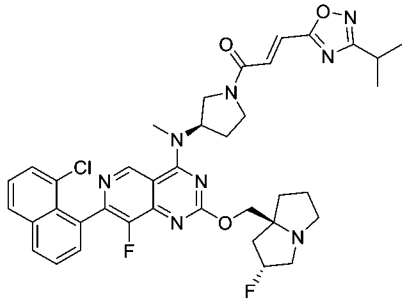
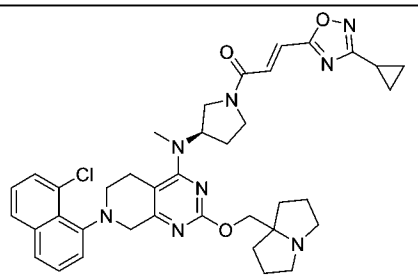
128		++
129		+++
130		+++
131		++++
132		++++
133	 (甲酸鹽)	++++

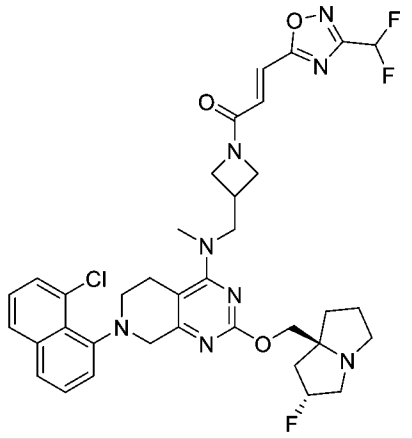
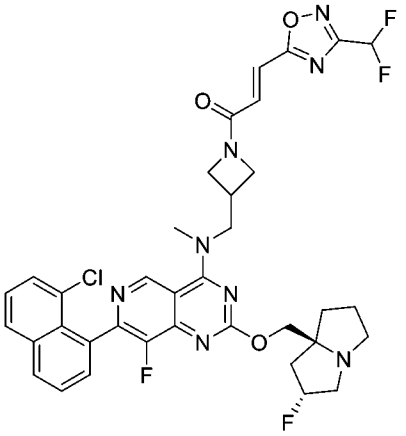
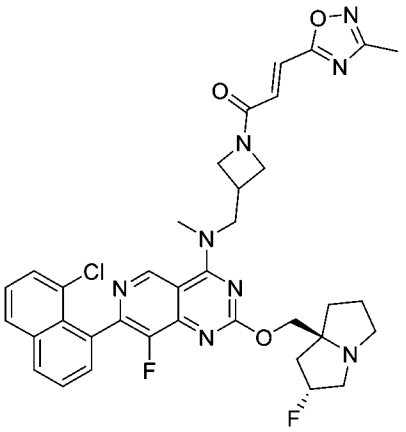
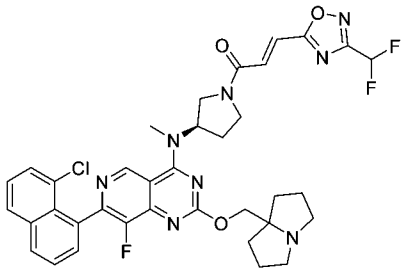
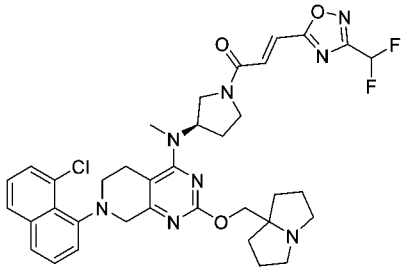
134		++++
135		++
136		+++
137		+++
138		+++
139		+++

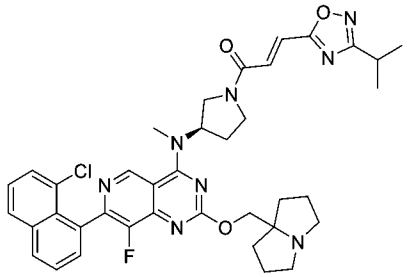
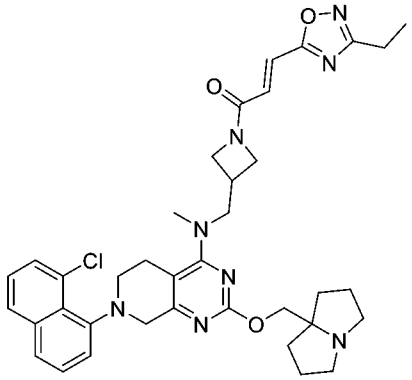
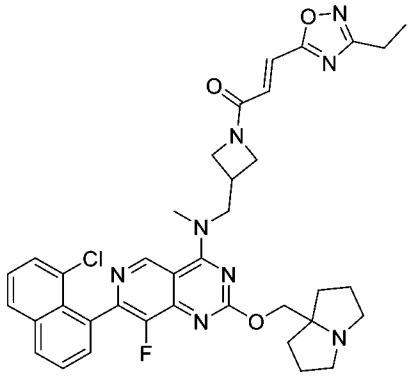
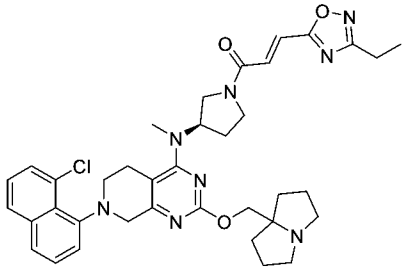
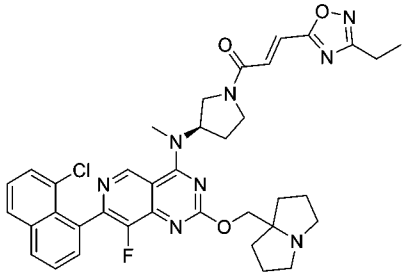
140		+++
141		+++
142		++++
143		++
144	 (甲酸鹽)	++++

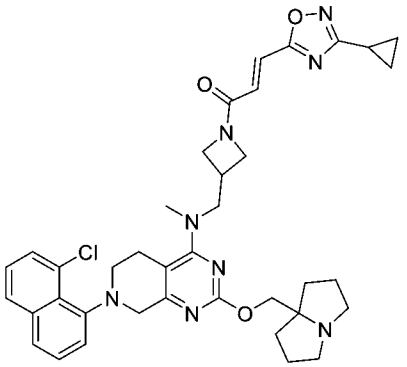
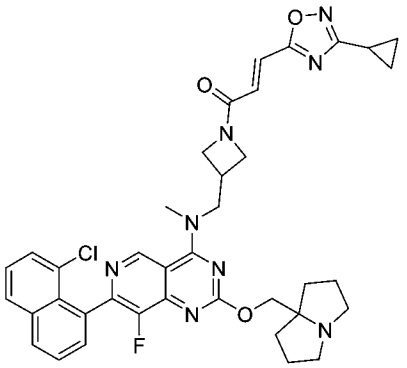
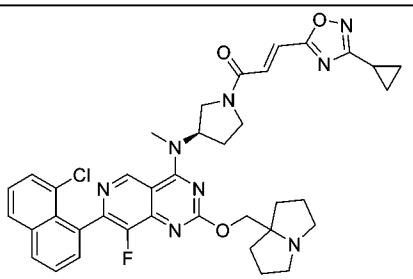
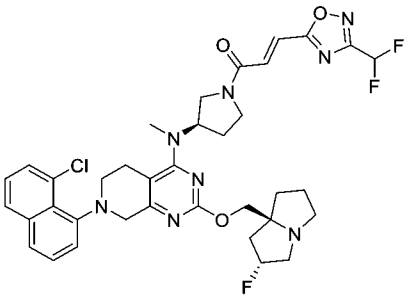
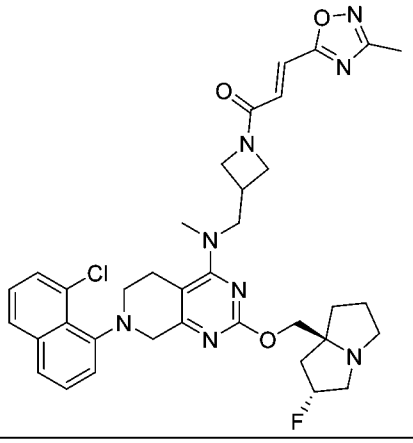
145		++++
146		+++
147		+++
148		++
149		+++
150	 (甲酸鹽)	++++

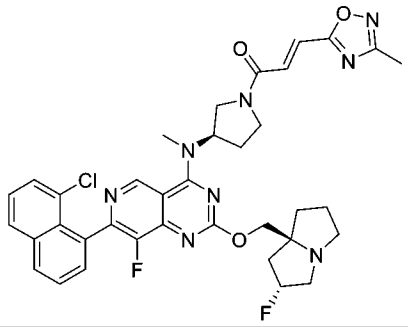
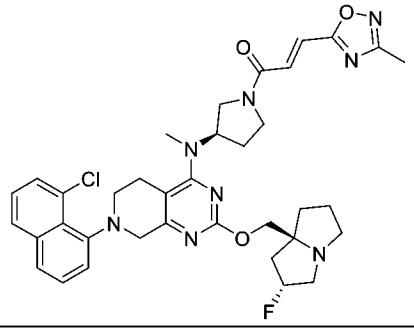
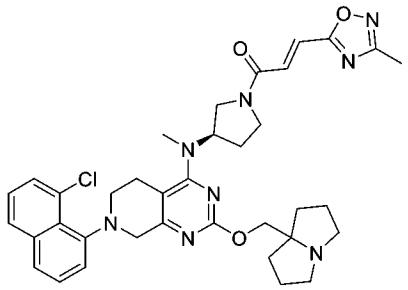
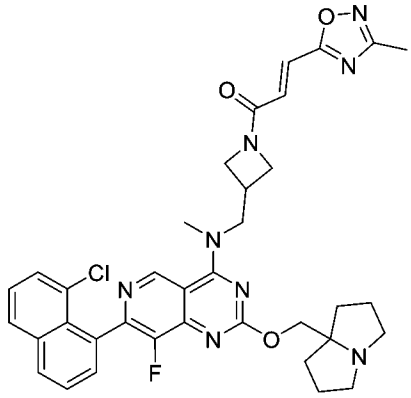
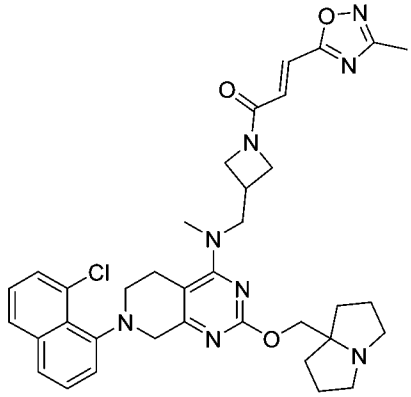
151		+
152	 (甲酸鹽)	++++
153		+++
154		++++
155		++++
156		+++

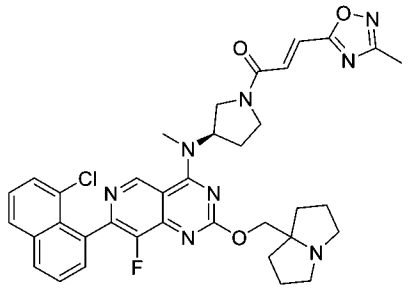
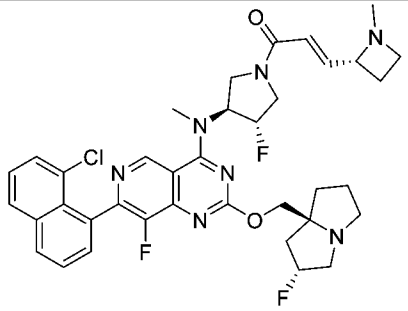
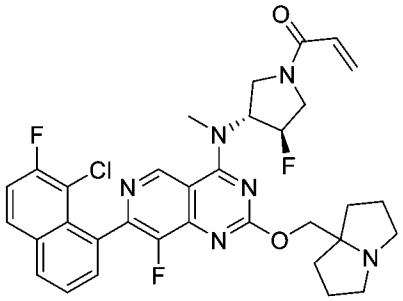
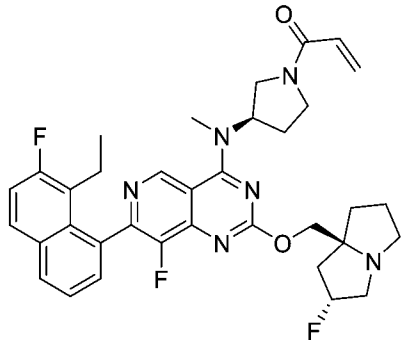
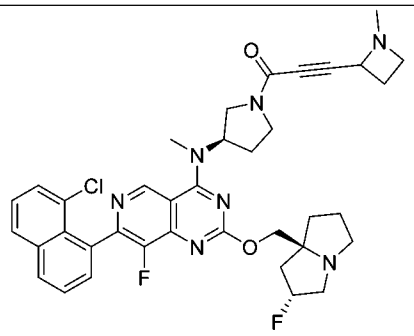
157		++++
158	 (甲酸鹽)	++++
159		++++
160		++++
161		+++

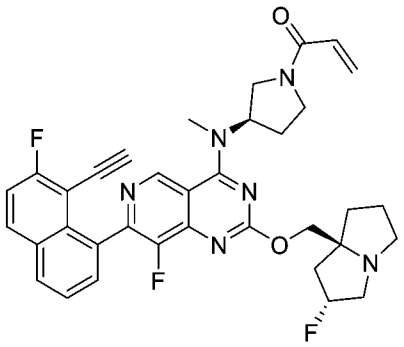
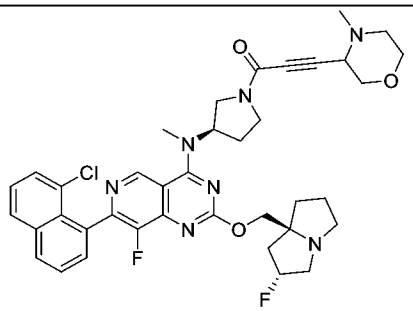
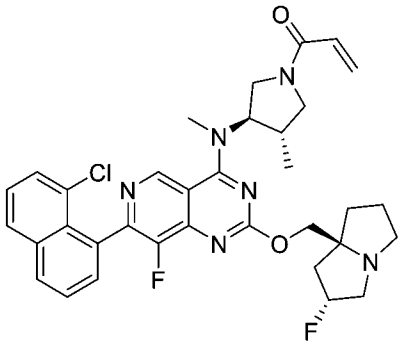
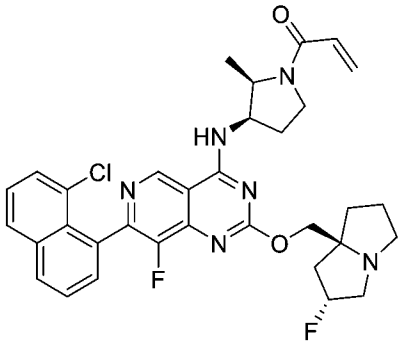
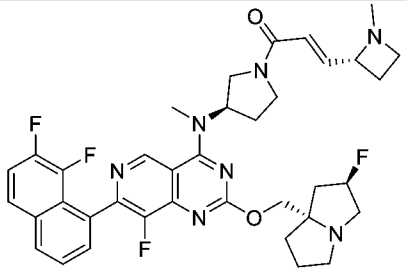
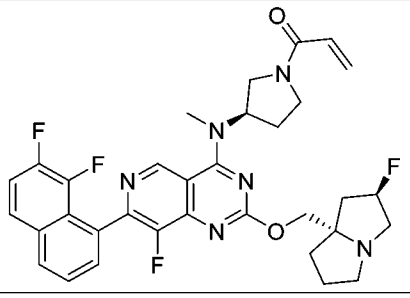
162		++++
163	 (甲酸鹽)	++++
164	 (甲酸鹽)	+++
165		++++
166		+++

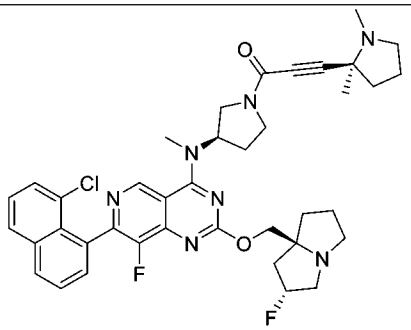
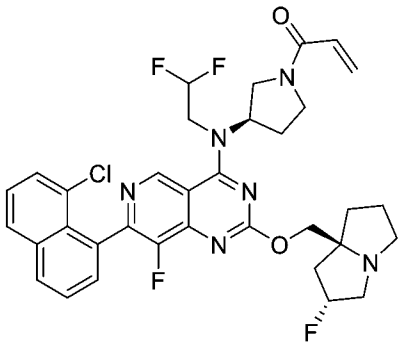
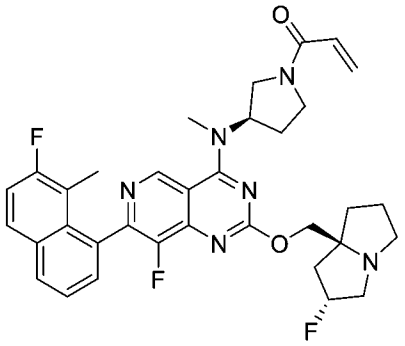
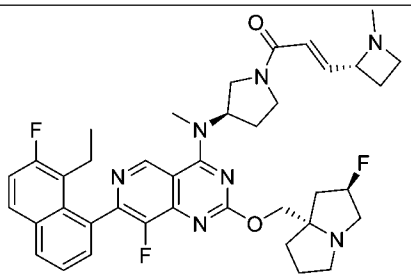
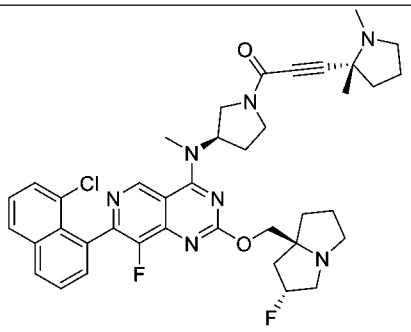
167		++++
168		+++
169		+++
170		+++
171		+++

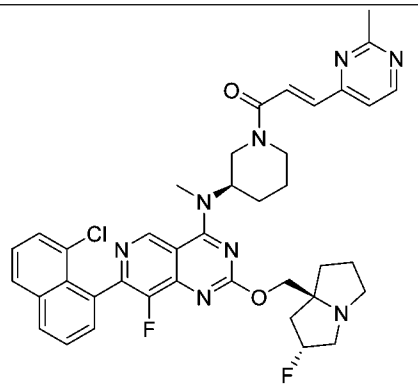
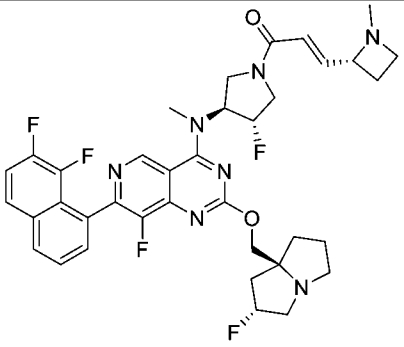
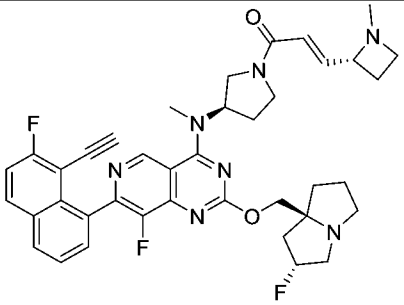
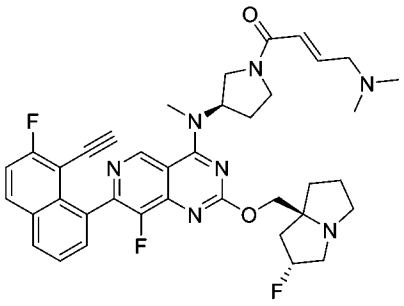
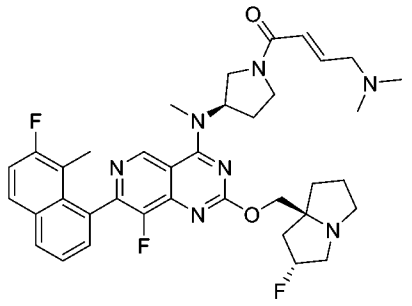
172		+++
173		+++
174		++++
175		++++
176		++++

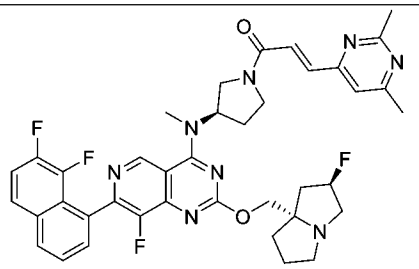
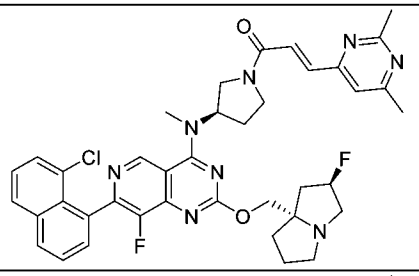
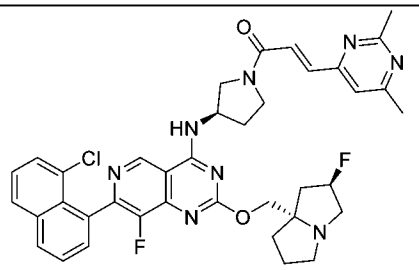
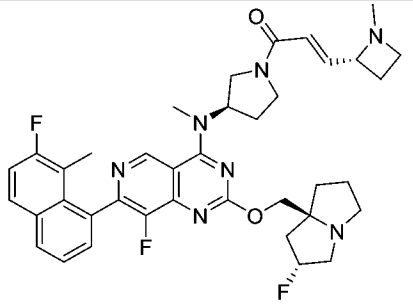
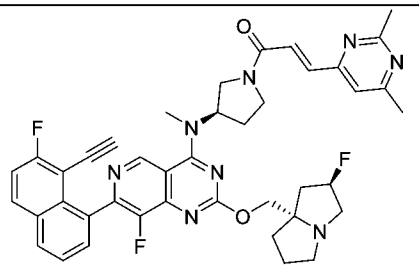
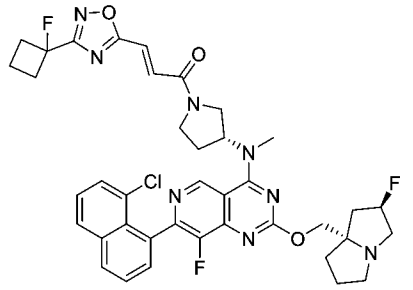
177		+++
178		++++
179		+++
180		+++
181		+++

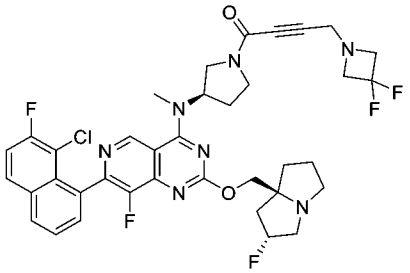
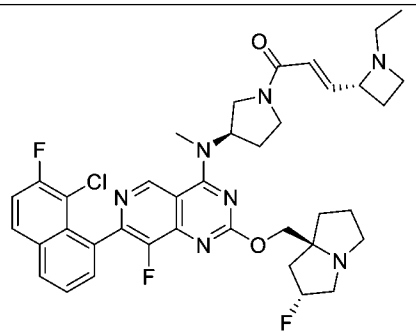
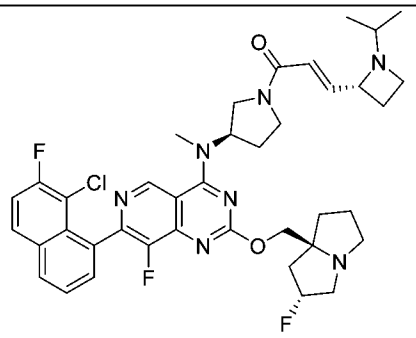
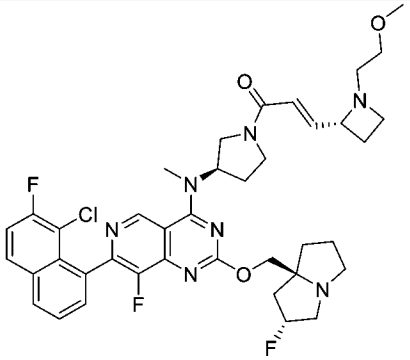
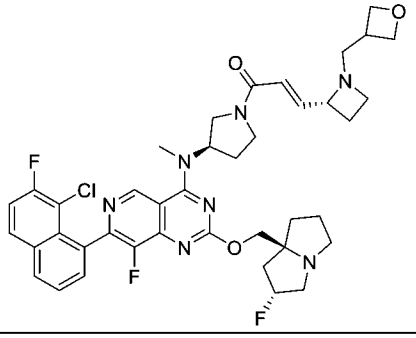
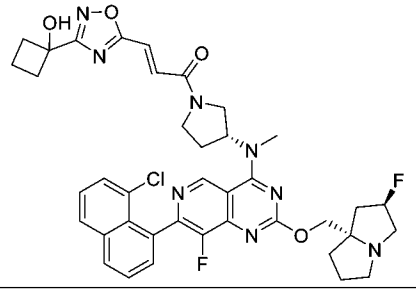
182		++++
183		++++
184	 甲酸鹽	+++
185		++
186		++++

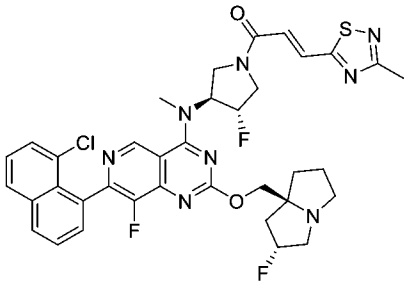
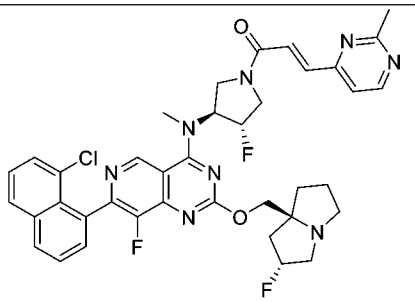
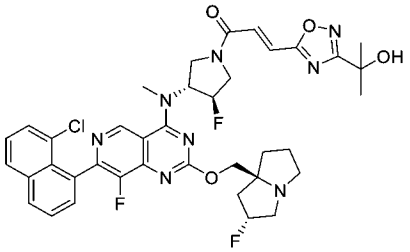
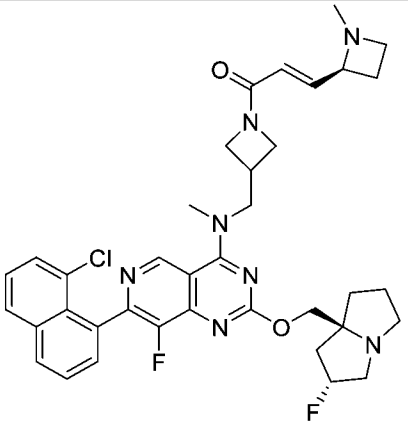
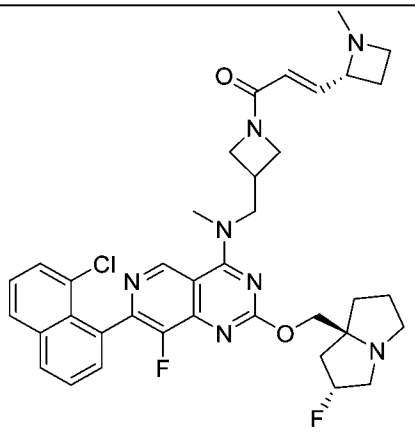
187		++++
188		++
189		++
190		++
191		++++
192		+++

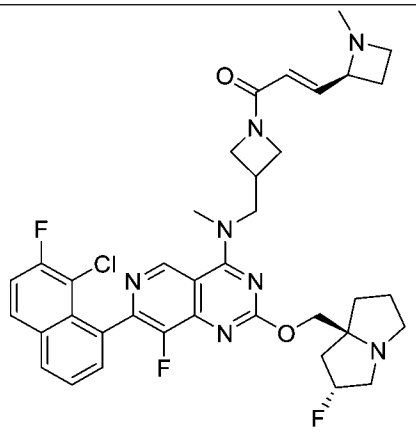
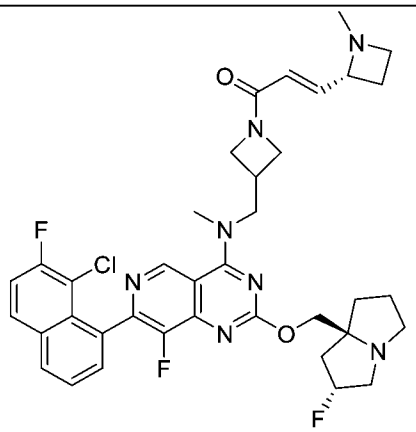
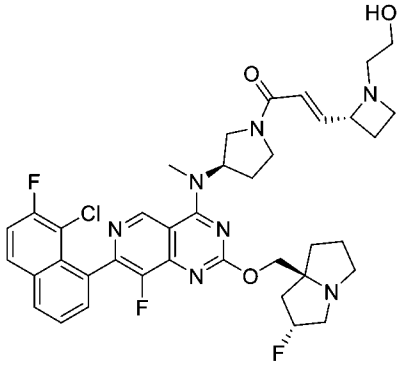
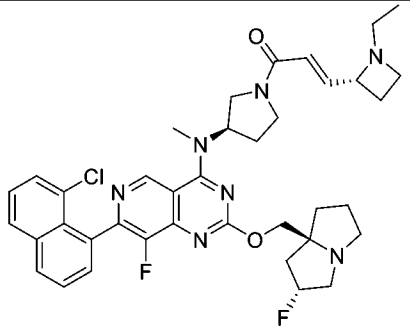
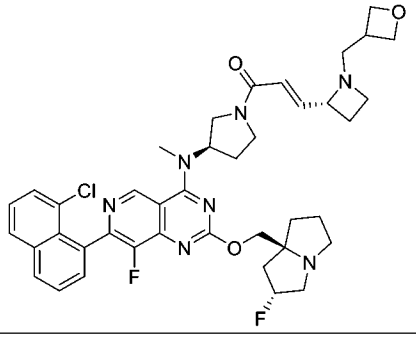
193		+++
194		+++
195		+++
196		+++
197		+++

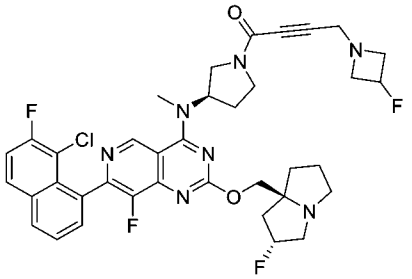
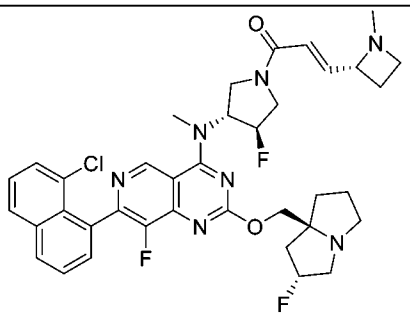
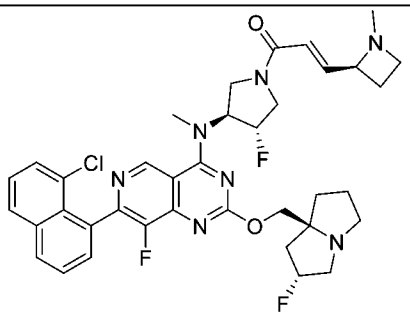
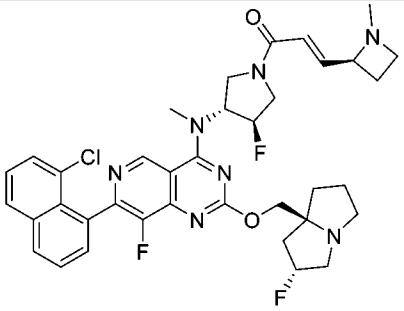
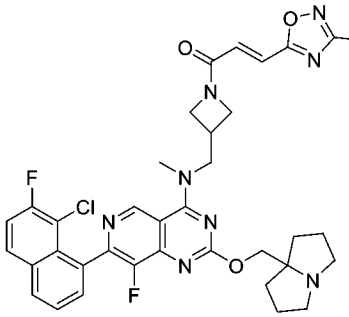
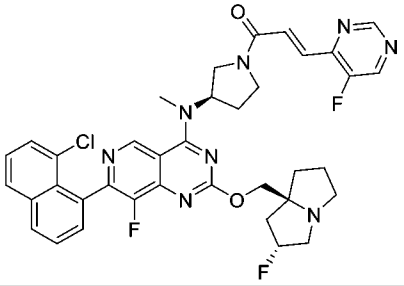
198		+
199	 甲酸鹽	++++
200	 甲酸鹽	++++
201	 甲酸鹽	++++
202		+++

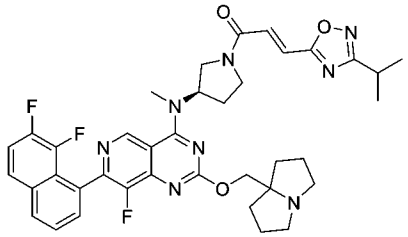
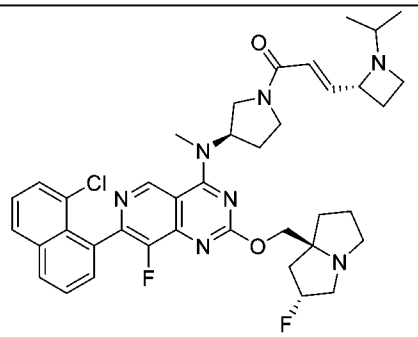
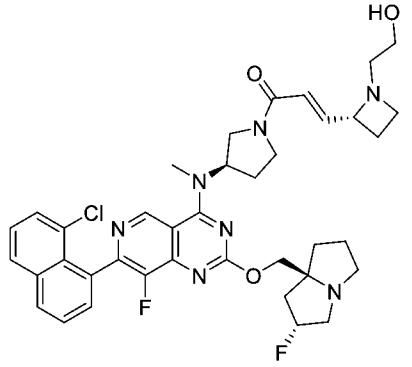
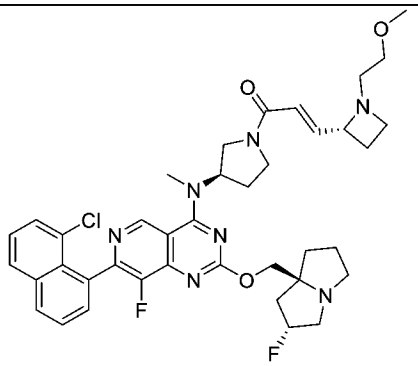
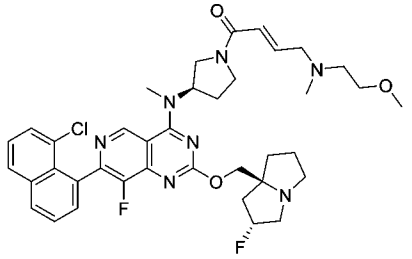
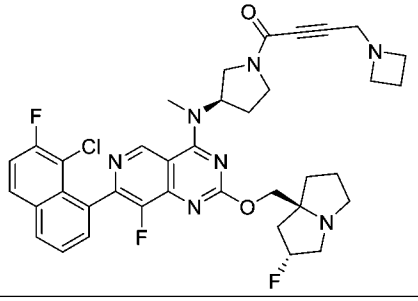
203		+++
204		++
205		++
206		+++
207		+++
208		++++

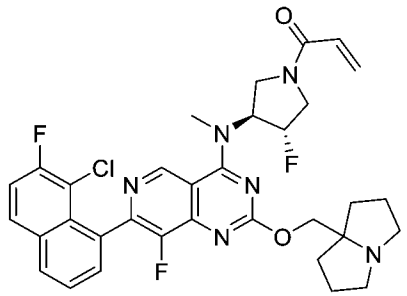
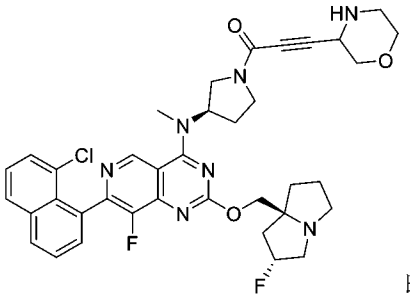
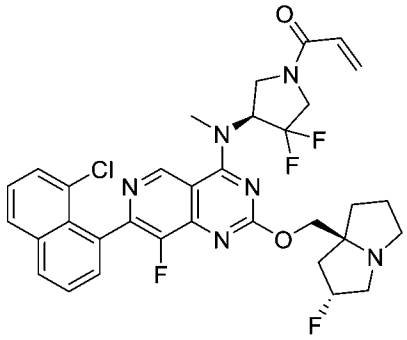
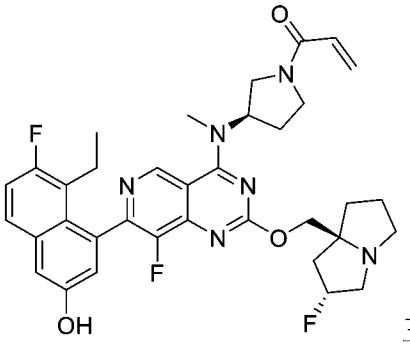
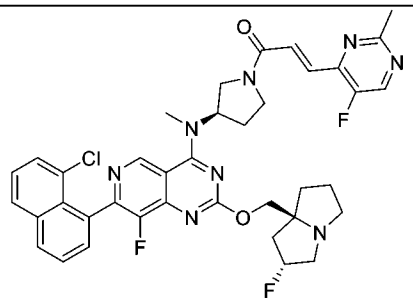
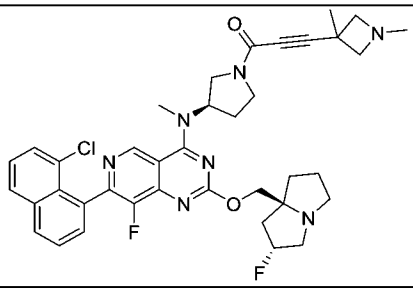
209		+++
210		++++
211		+++
212		+++
213		+++
214		++++

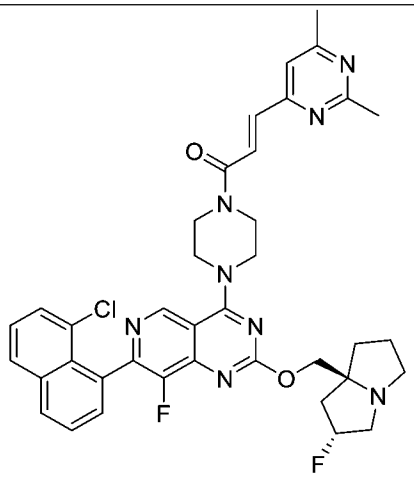
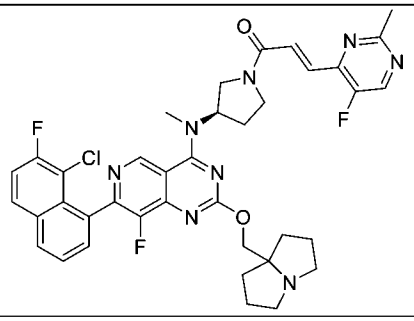
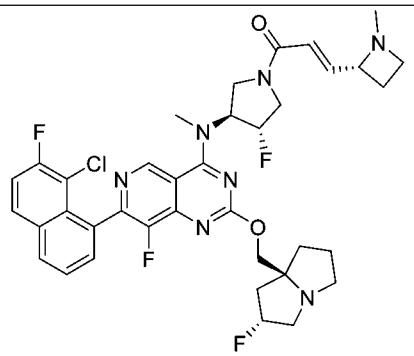
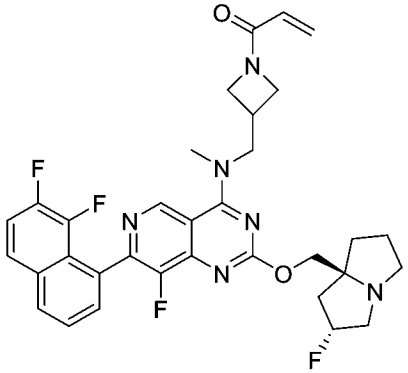
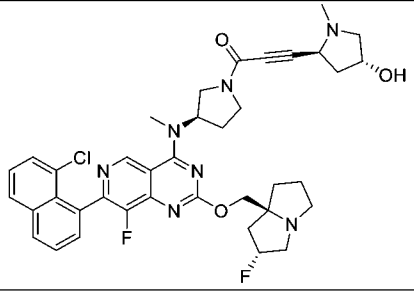
215		++
216		++
217		+
218	 甲酸鹽	+++
219		+++

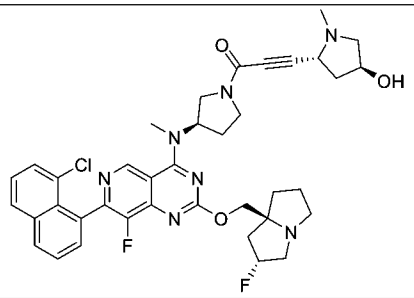
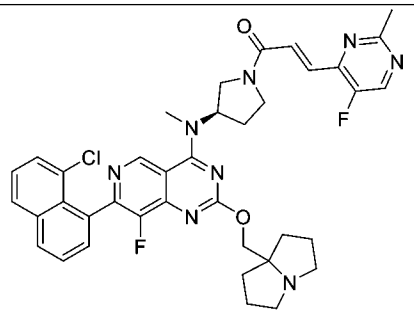
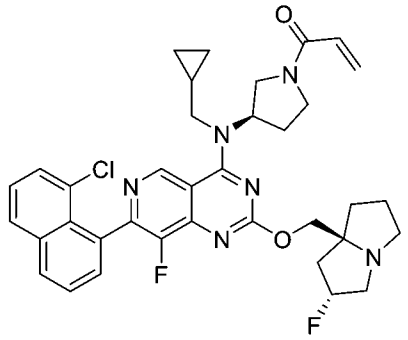
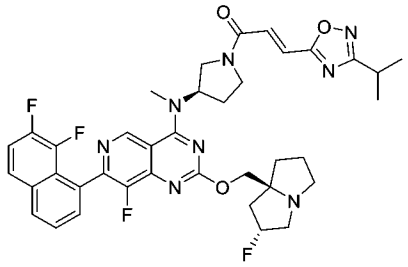
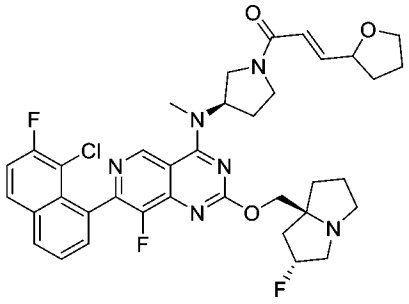
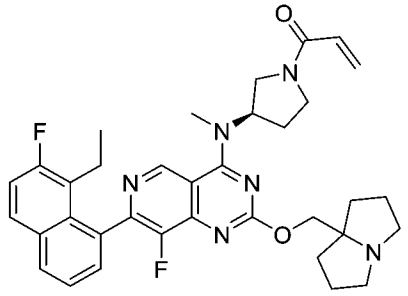
220		++++
221		++++
222	 甲酸鹽	++++
223		+++
224		+++

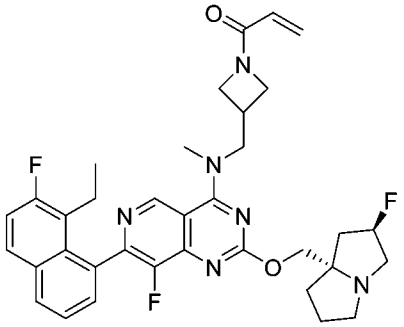
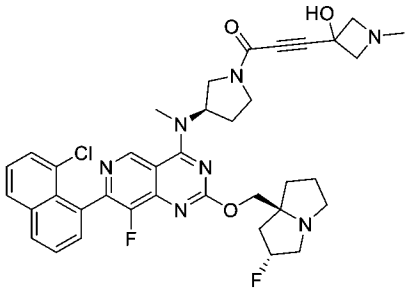
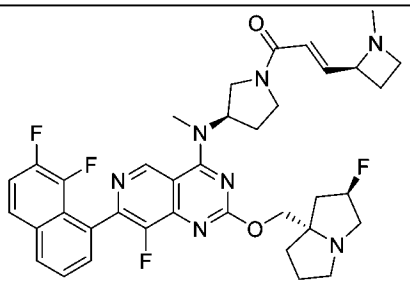
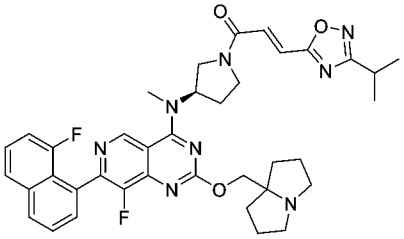
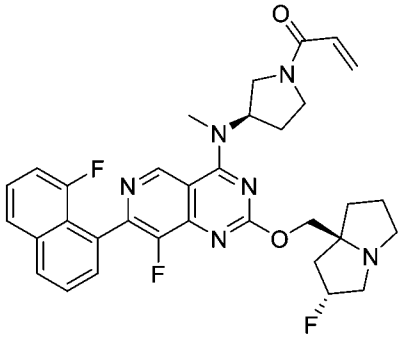
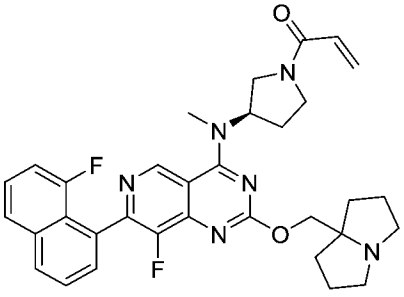
225		+++
226		++
227		+++
228		++
229	 三氟乙酸鹽	++++
230		+++

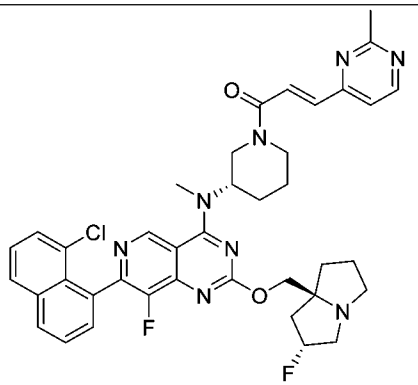
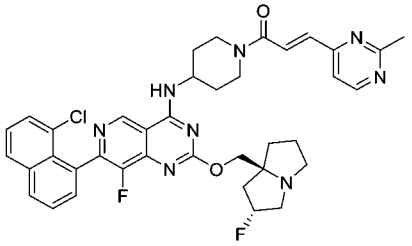
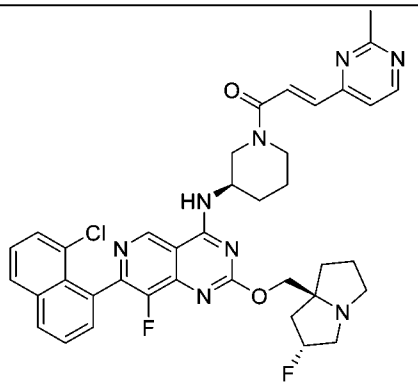
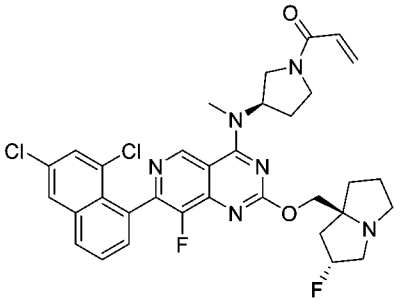
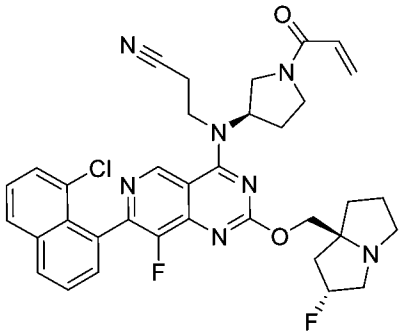
231		++++
232		+++
233		+++
234		+++
235		++++
236		++++

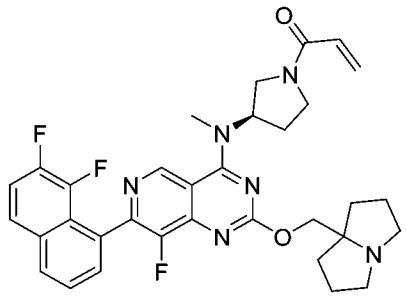
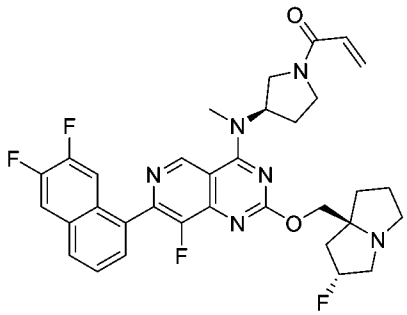
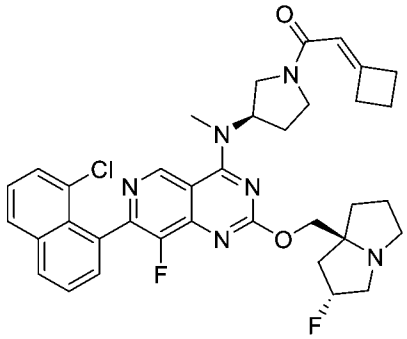
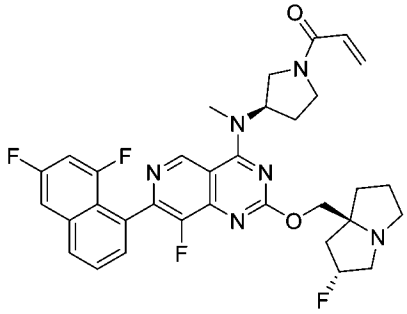
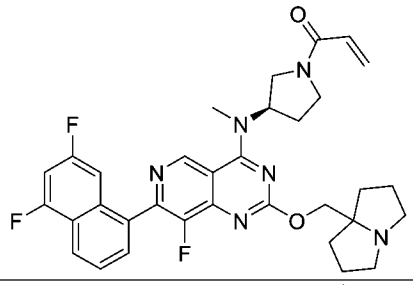
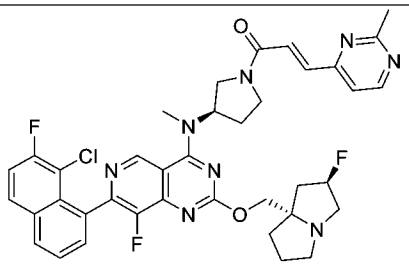
237		+++
238	 甲酸鹽	+++
239		+++
240	 三氟乙酸鹽	++++
241		++
242		++++

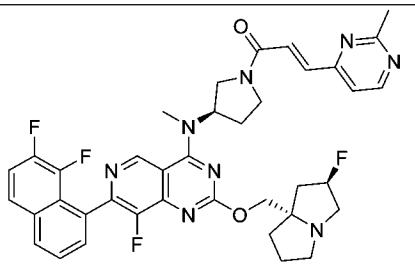
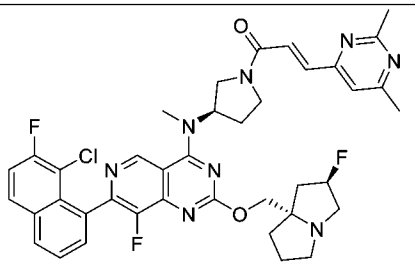
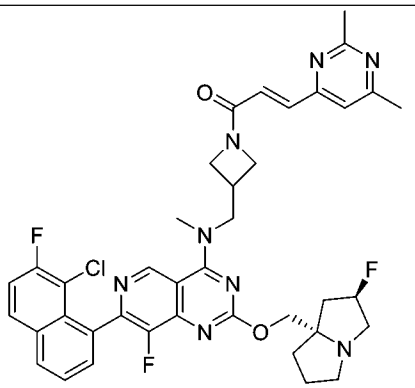
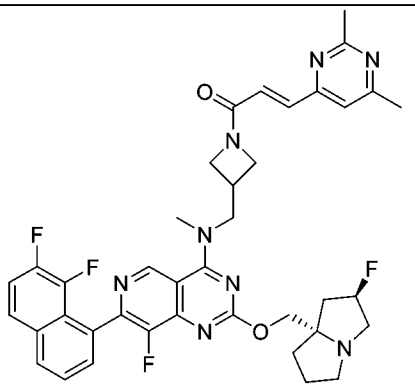
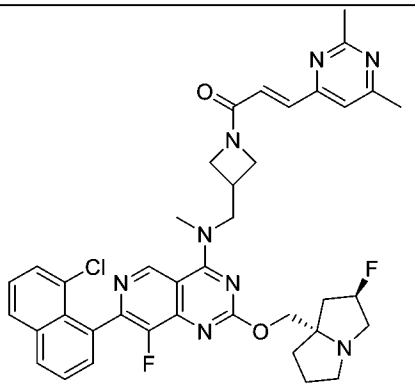
243		++
244		++
245		++++
246		+++
247		++++

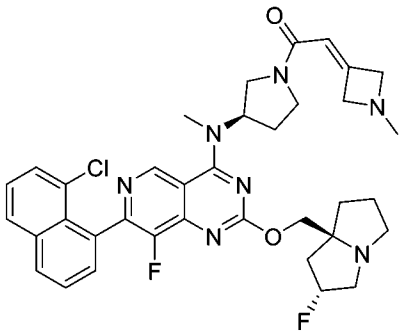
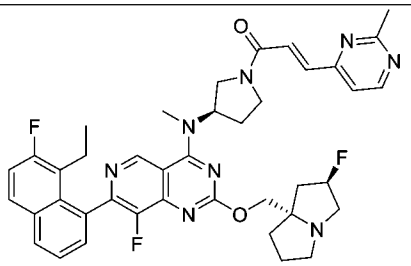
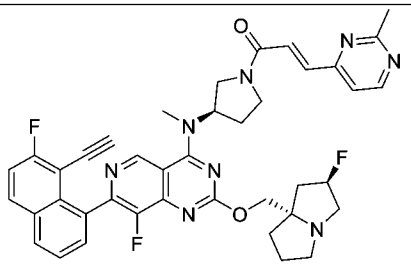
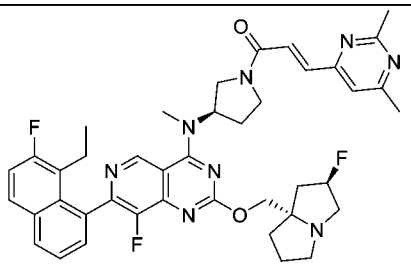
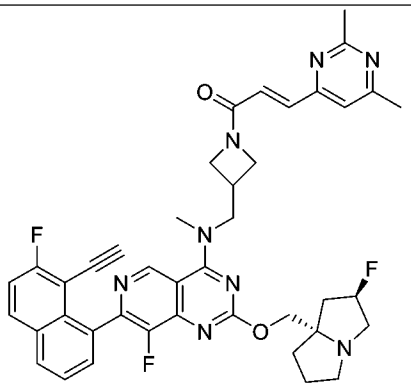
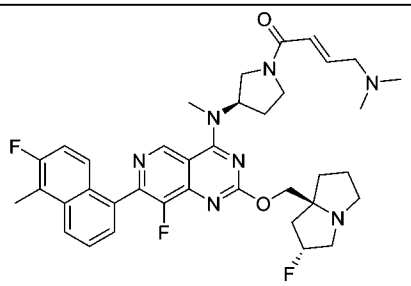
248		+++
249		+++
250		++
251		++++
252	 甲酸鹽	++
253		++

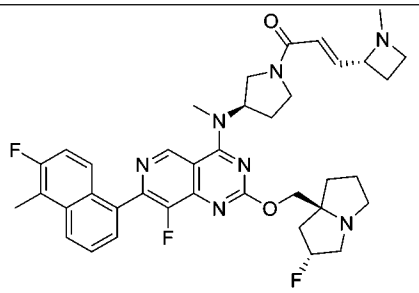
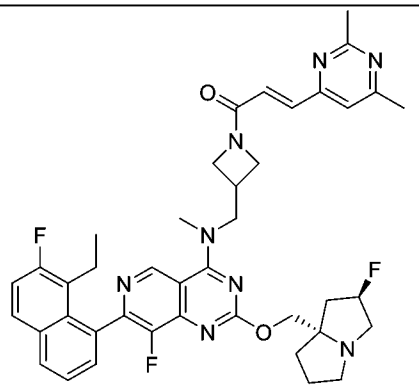
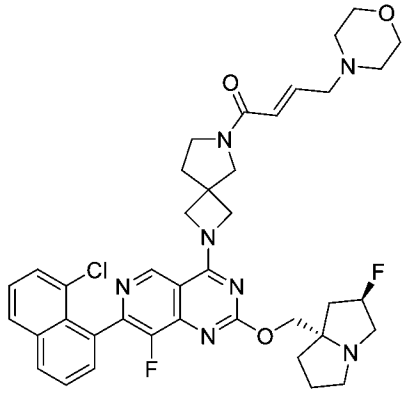
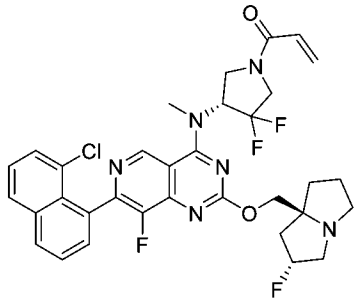
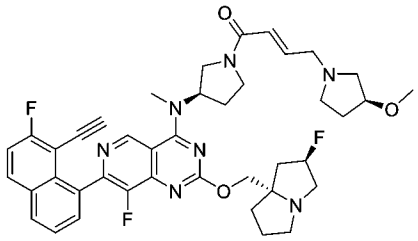
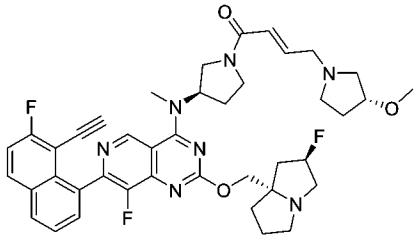
254		+++
255		++++
256		+++
257		++++
258		+++
259		++

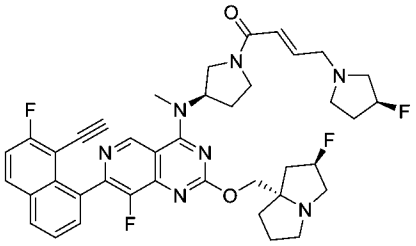
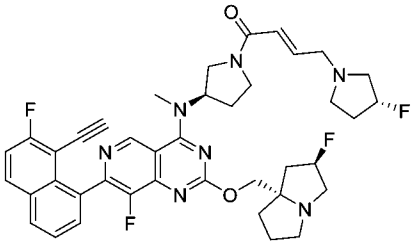
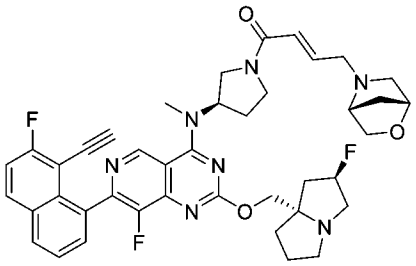
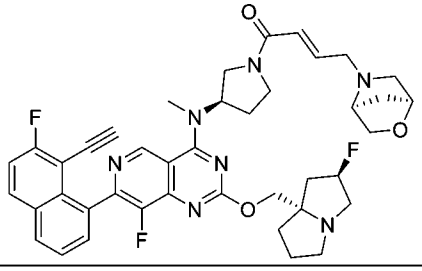
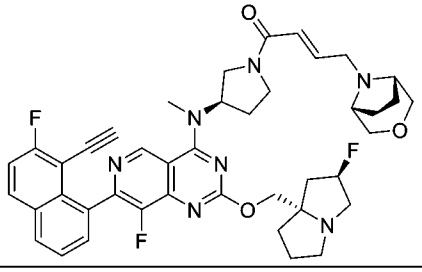
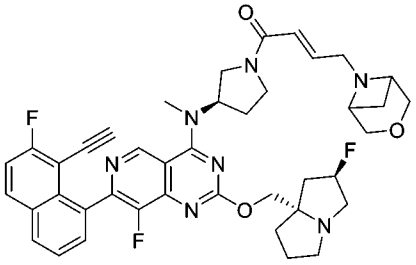
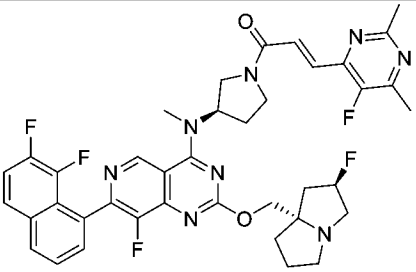
260		++
261		+
262		++
263		+
264		++

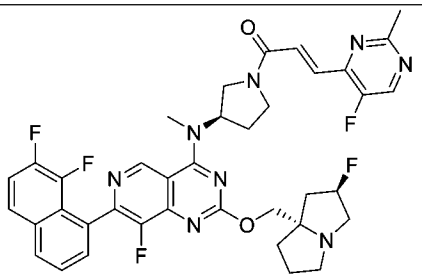
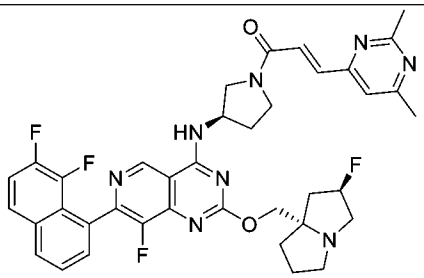
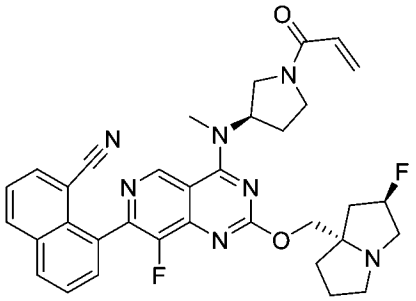
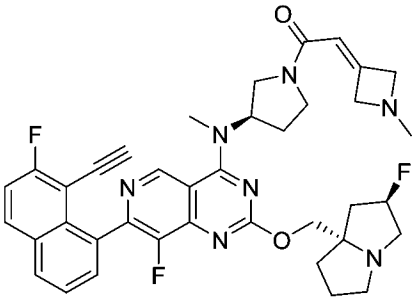
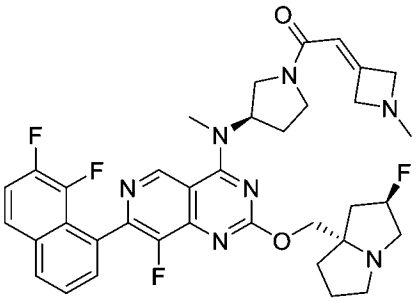
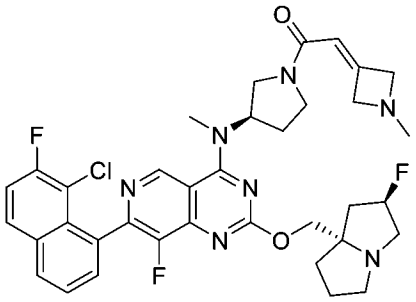
265		+++
266		++
267		++
268		++
269		++
270	 甲酸鹽	+++

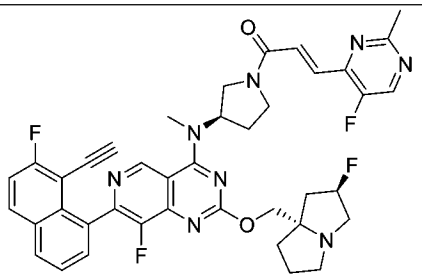
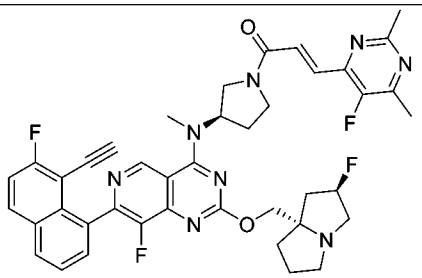
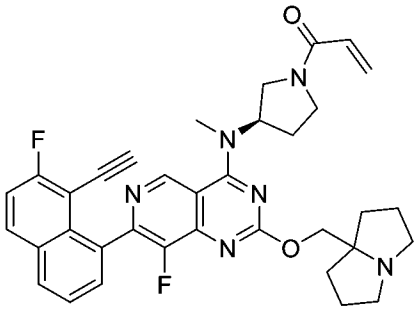
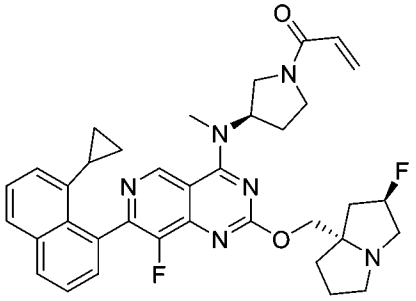
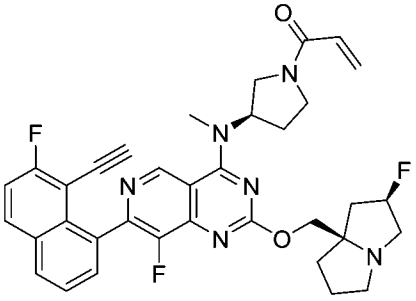
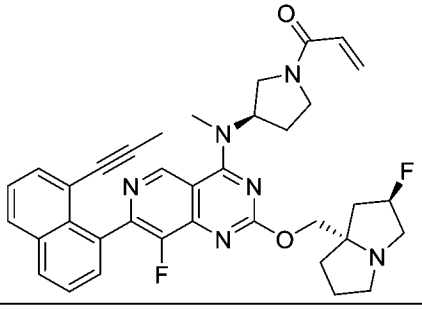
271		+++
272		+++
273		++
274		+++
275		++

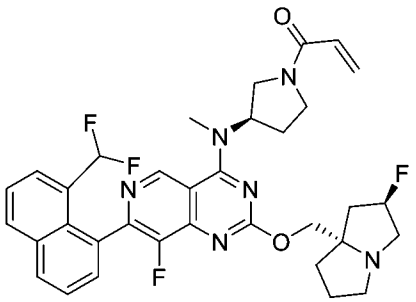
276		+++
277		++
278		+++
279		++
280		+++
281		++

282		++
283		++
284		
285		+
286		+++
287		+++

288		+++
289		+++
290		++++
291		++++
292		++++
293		++++
294		++

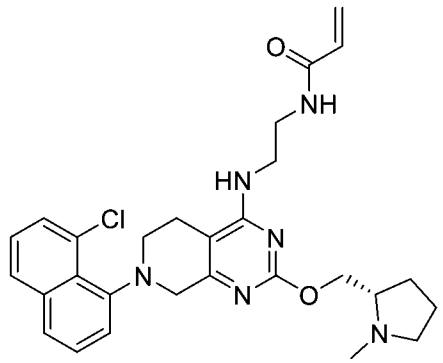
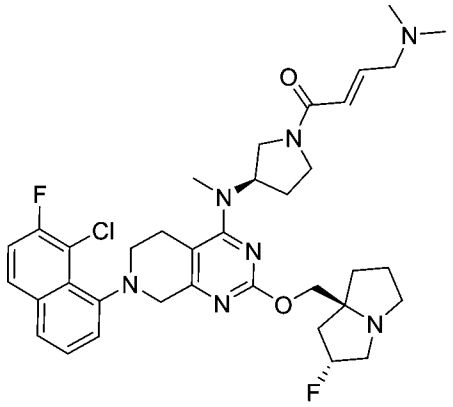
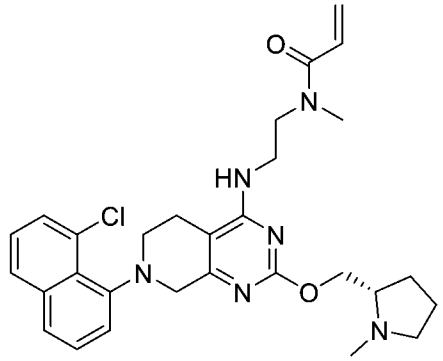
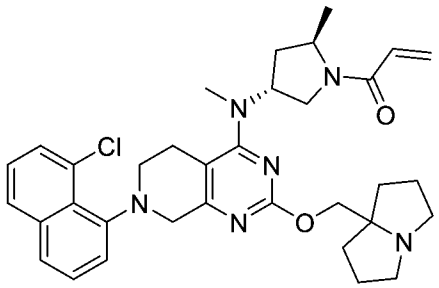
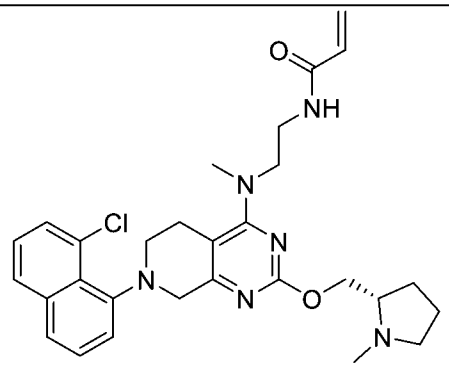
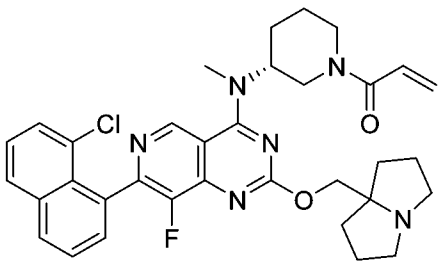
295		+++
296		+++
297		++
298		++++
299		++++
300		+++

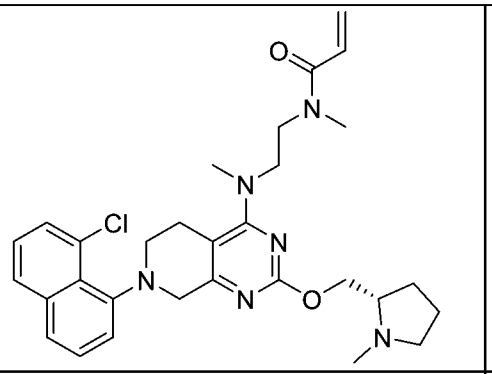
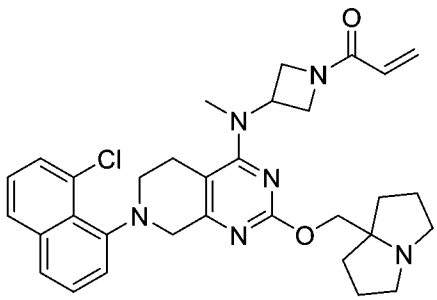
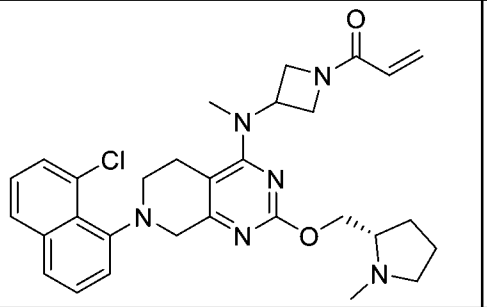
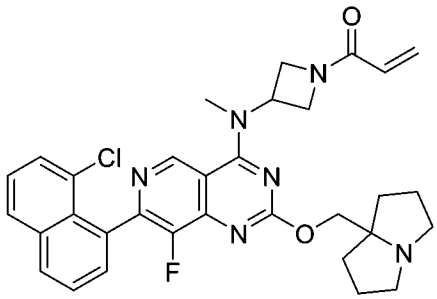
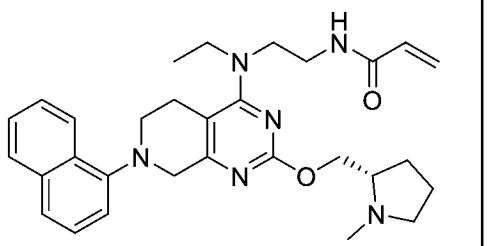
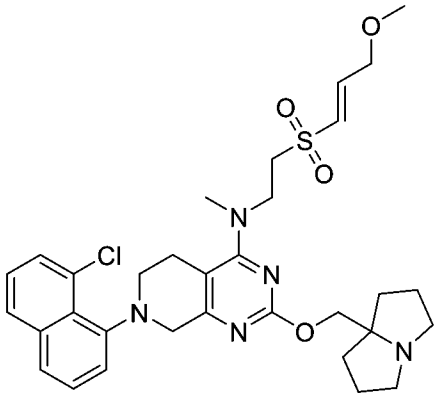
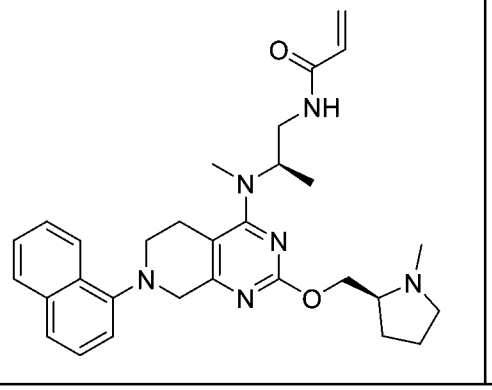
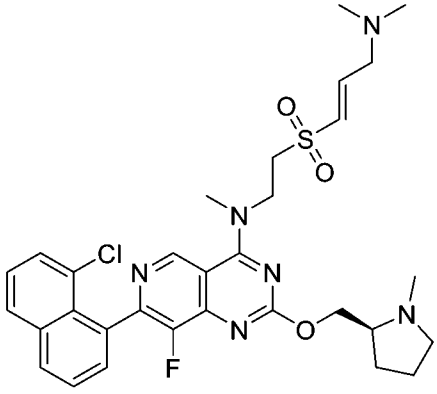
301		+++
302		+++
303		++++
304		+
305		+++
306		+

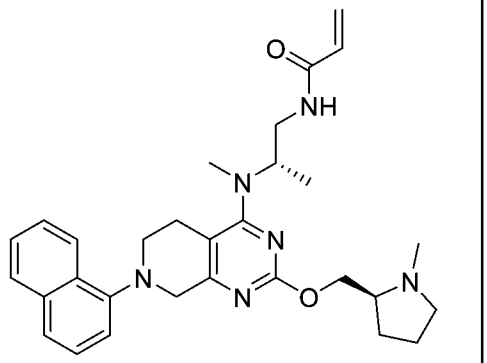
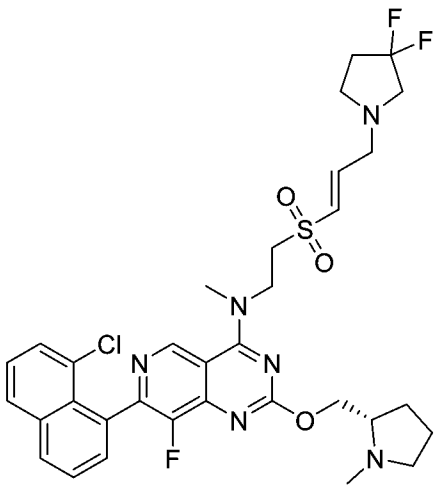
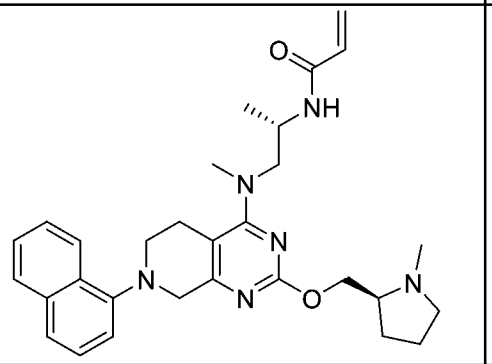
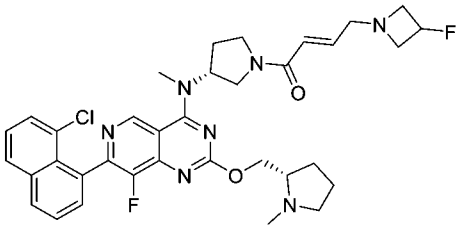
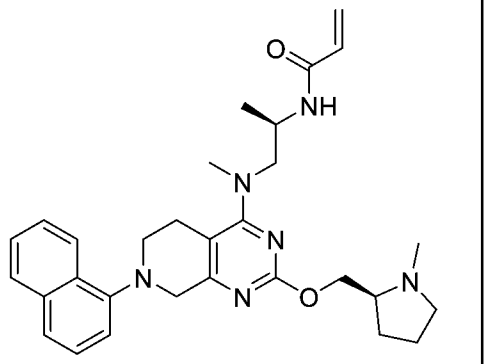
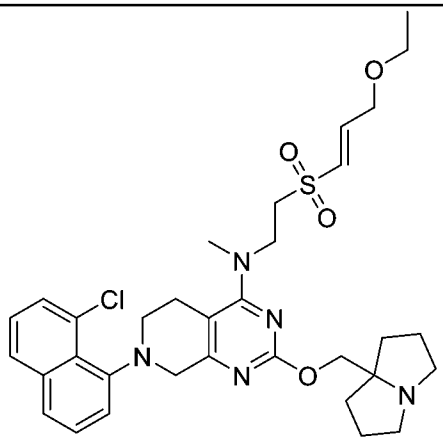
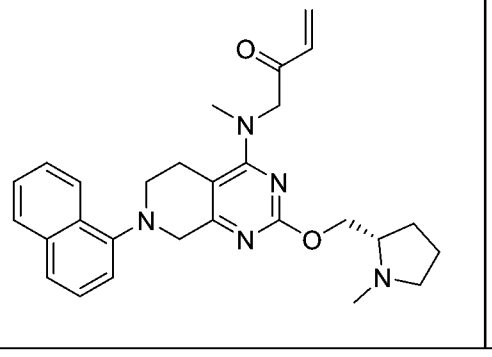
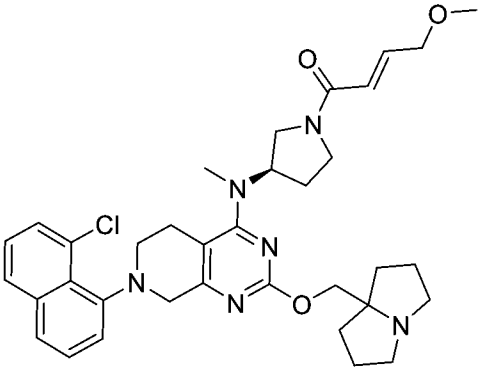
307		+

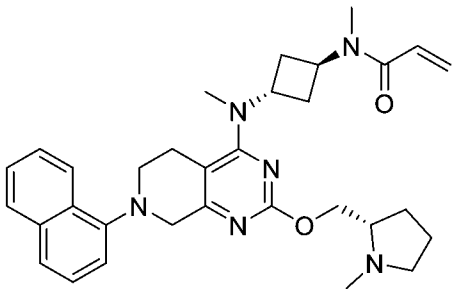
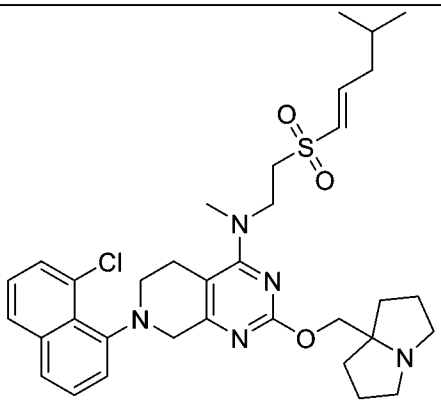
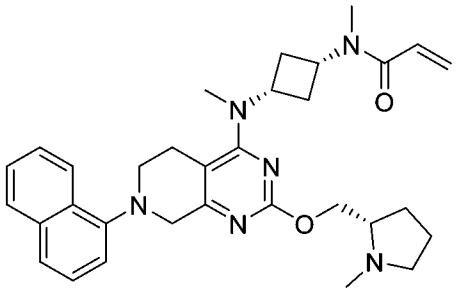
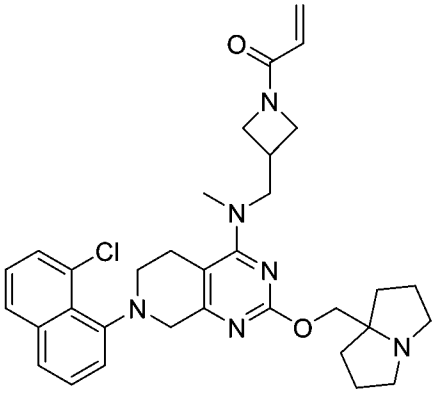
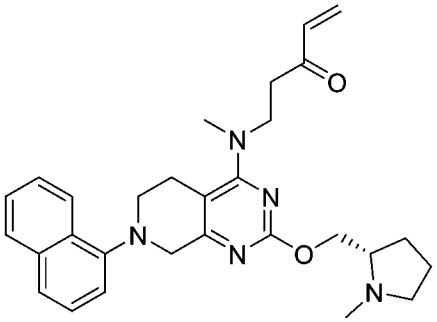
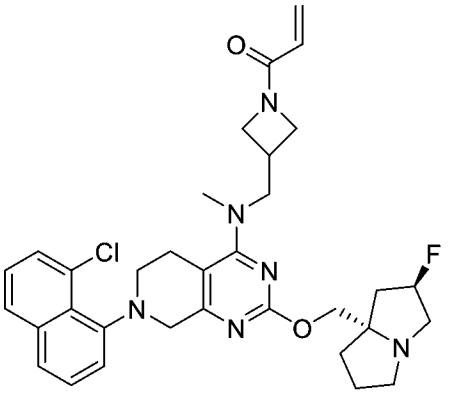
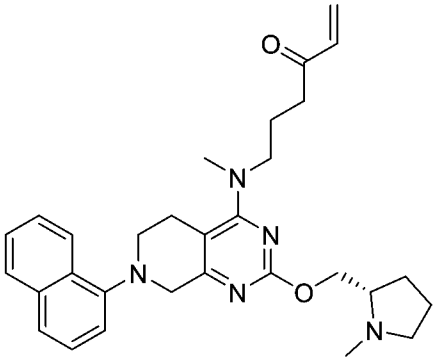
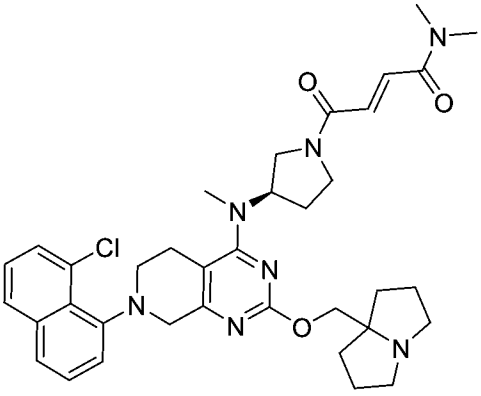
* ++++為小於 10 nM，+++為 10 至小於 100 nM，++為 100 至小於 500 nM，+為大於或等於 500 nM

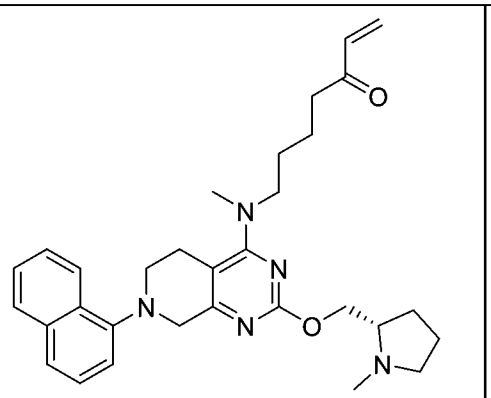
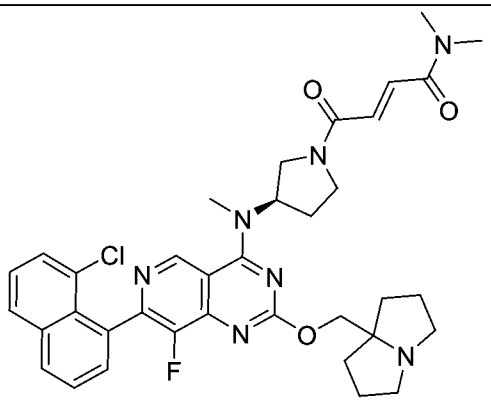
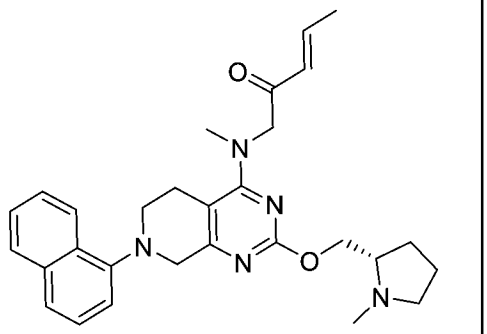
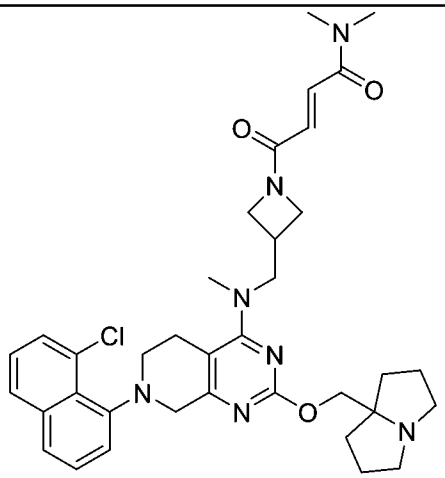
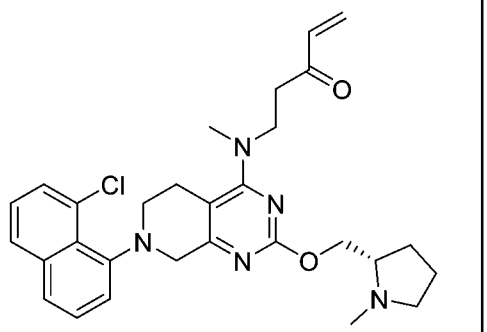
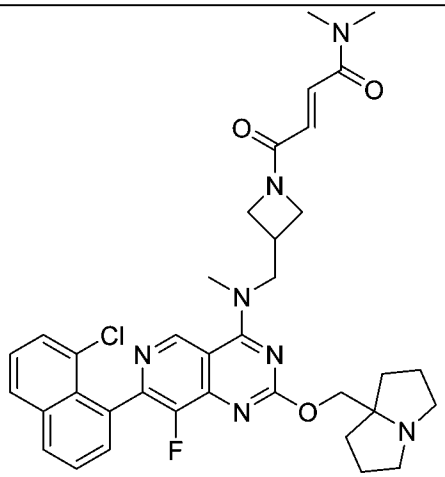
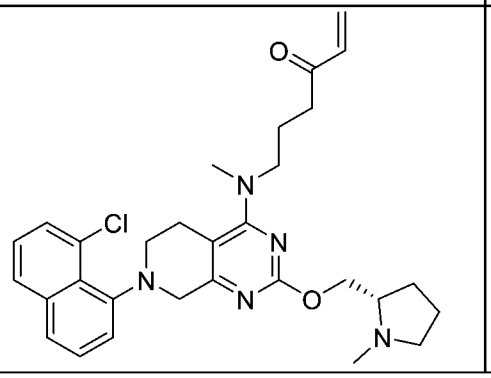
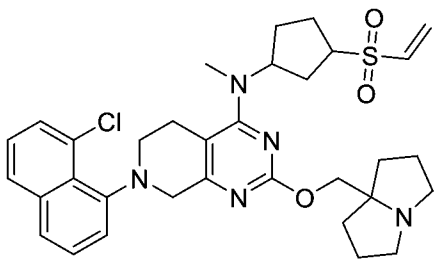
表 1a. 額外示例性化合物 - $KRAS^{G12C}$ 及 cRAF 結合之抑制

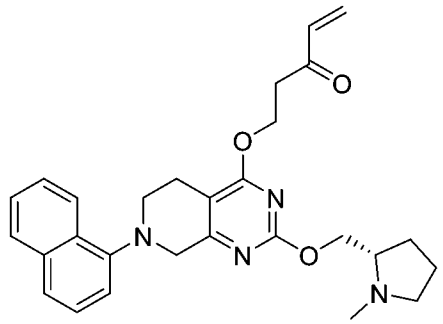
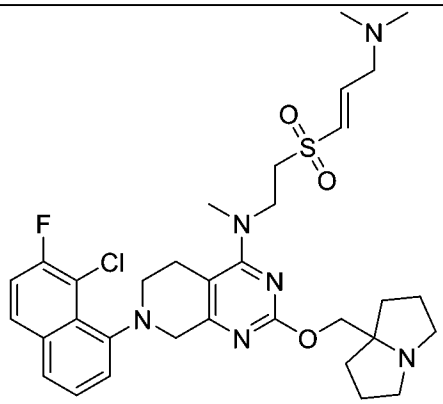
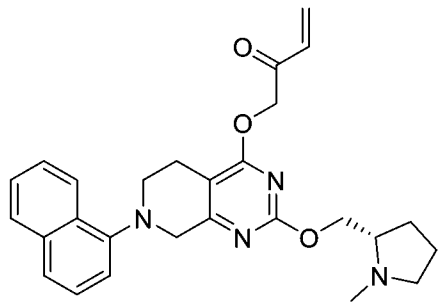
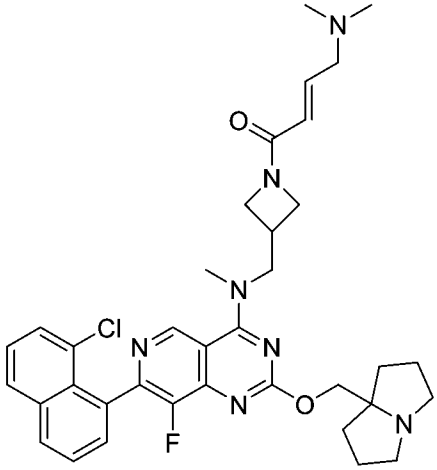
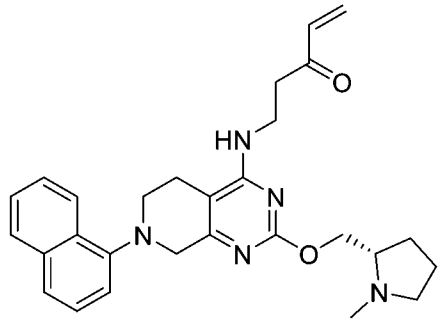
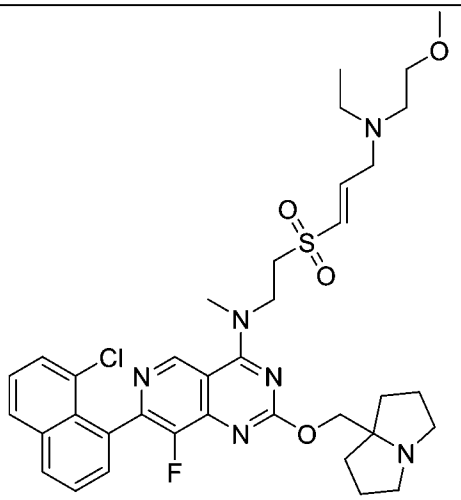
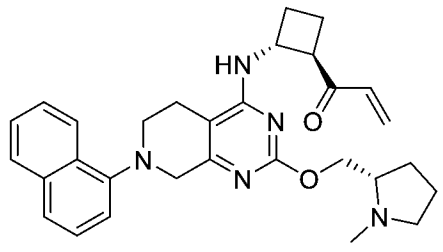
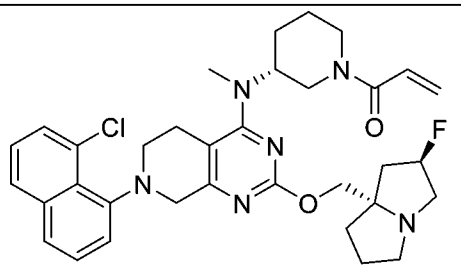
結構	RAF1 RBD IC50	結構	RAF1 RBD IC50
			+++
			+
			+

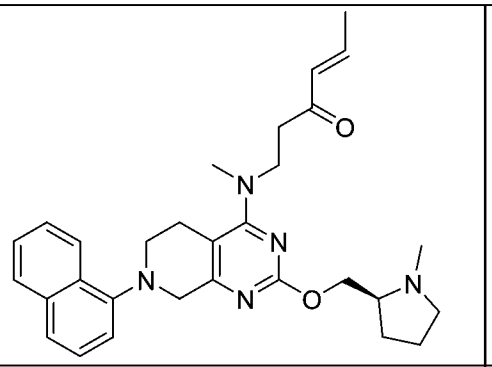
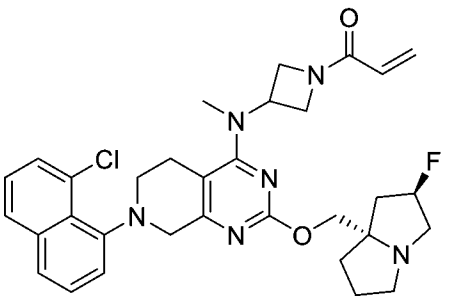
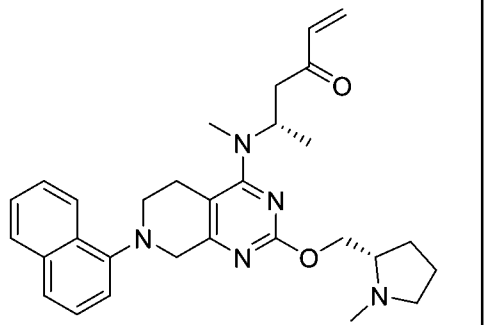
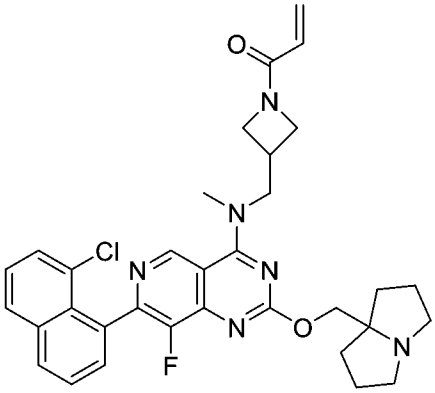
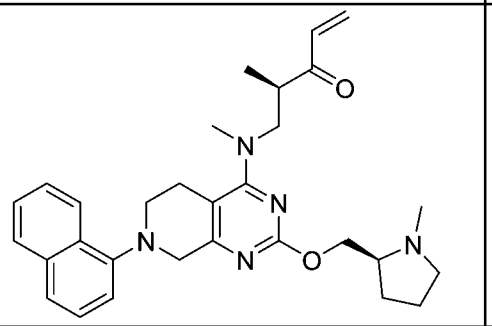
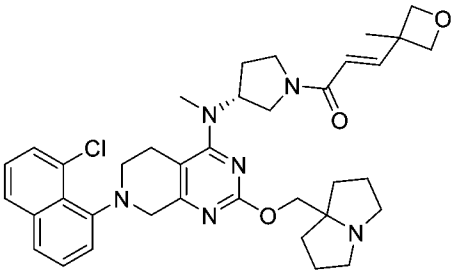
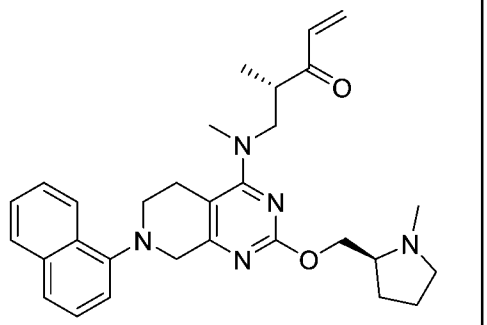
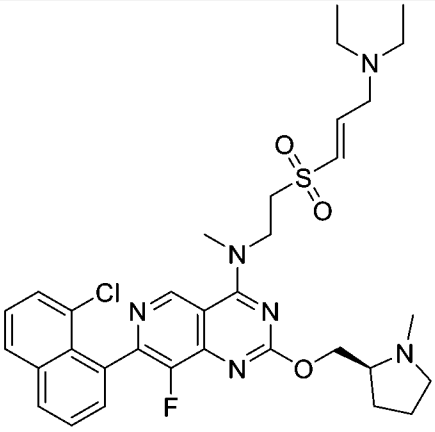
			+
			+
			++
			+++

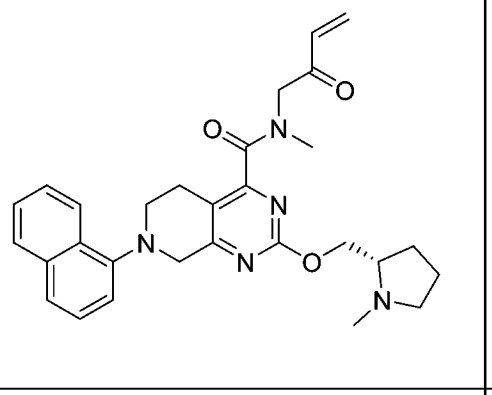
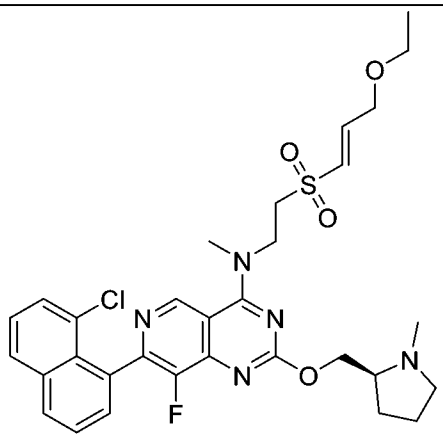
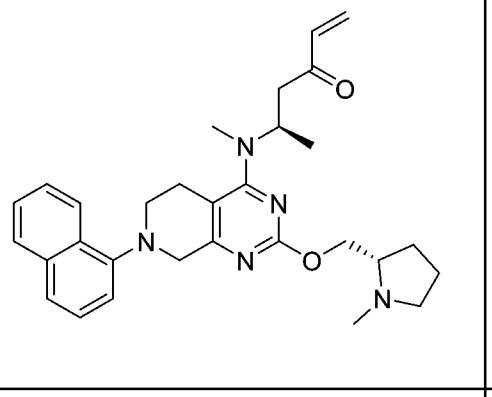
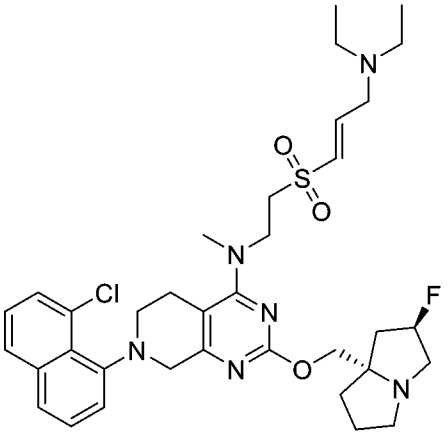
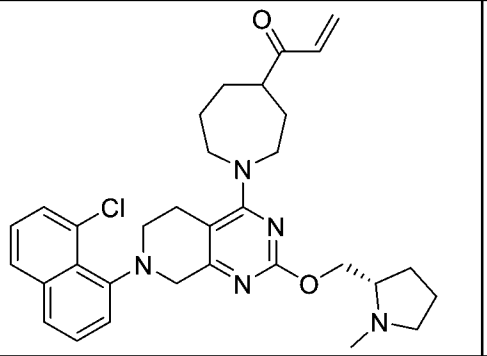
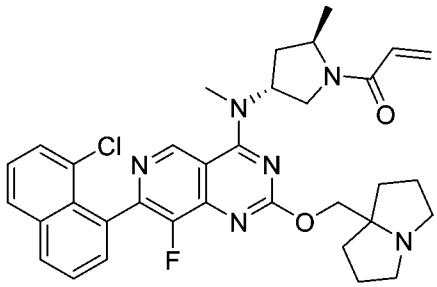
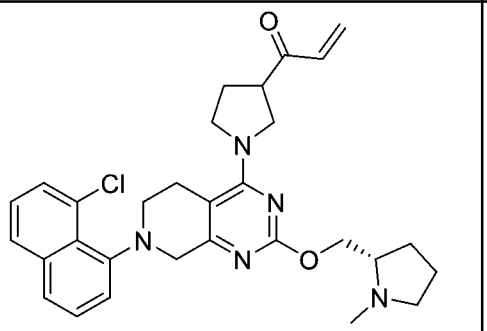
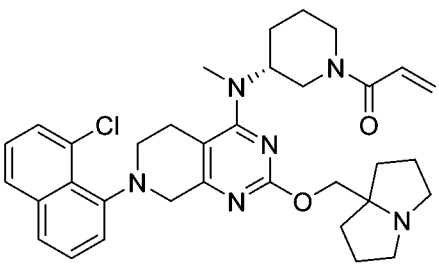
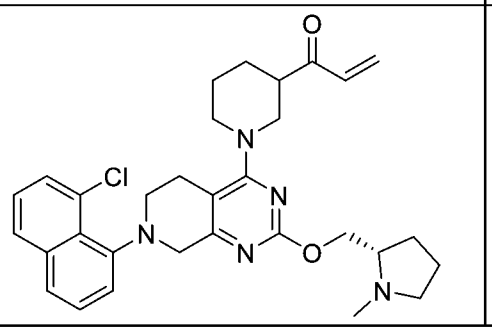
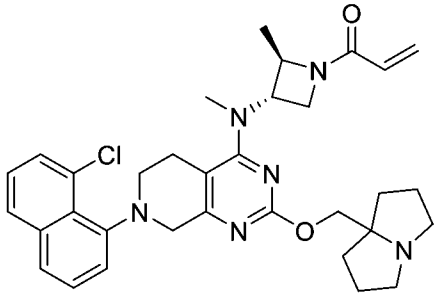
			+
			+
			+
	++		++

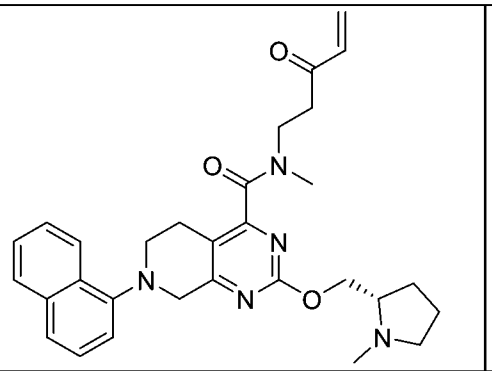
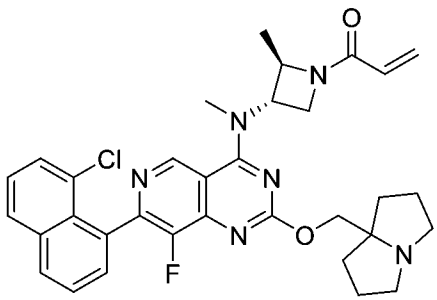
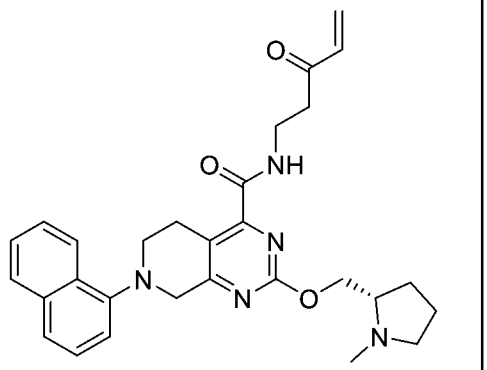
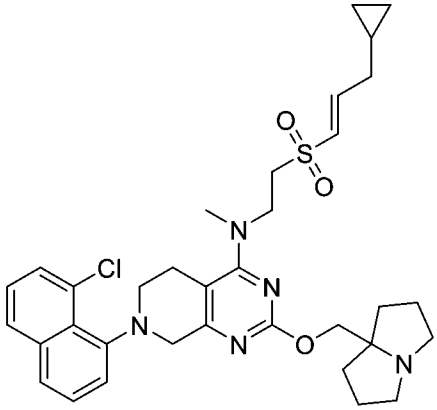
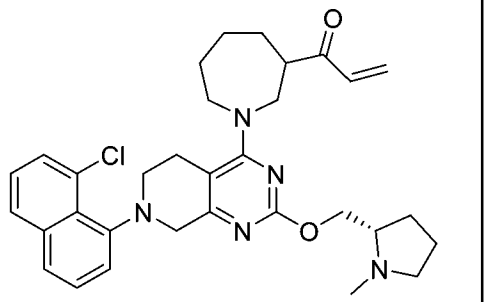
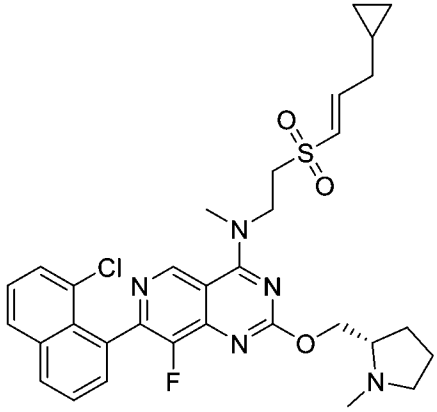
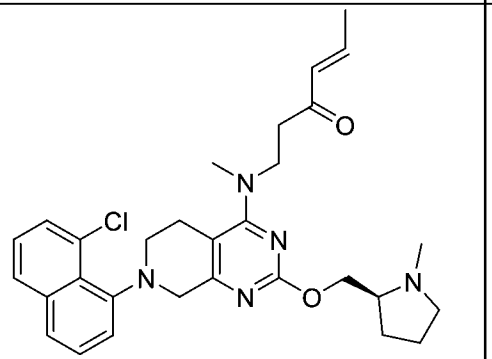
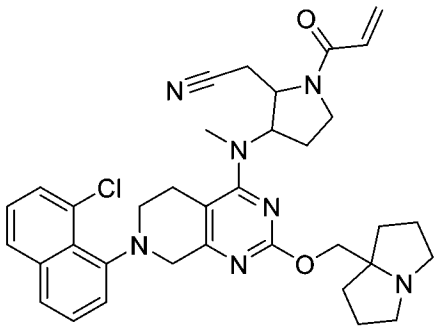
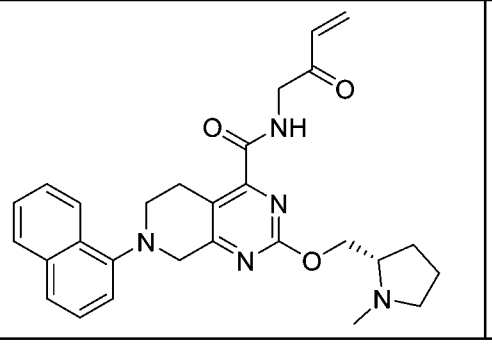
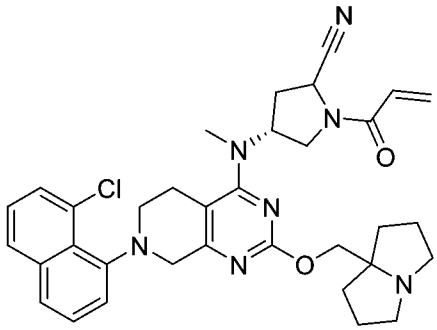
			+
			++
	+		++
	+		+

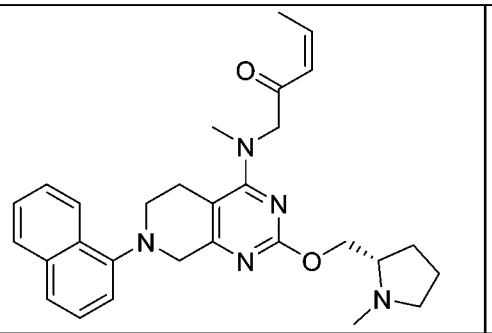
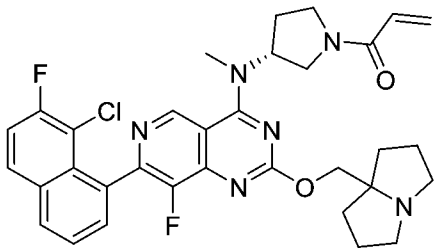
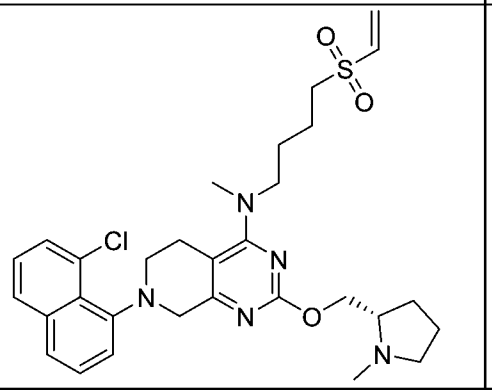
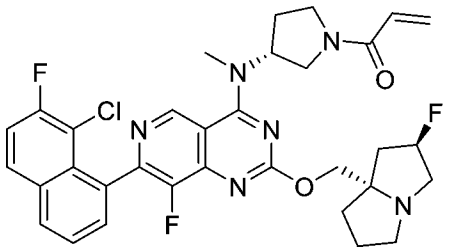
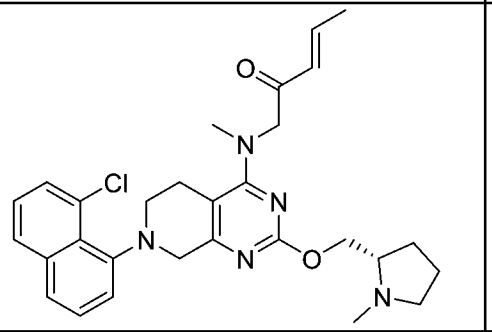
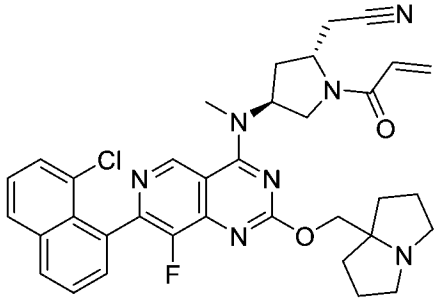
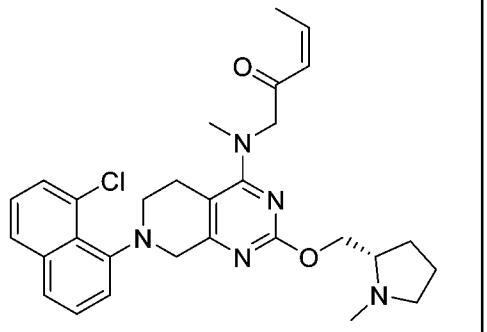
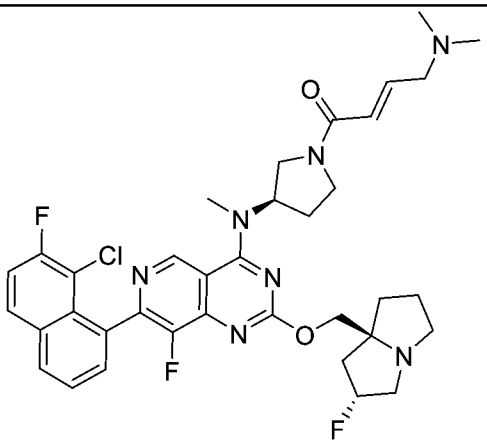
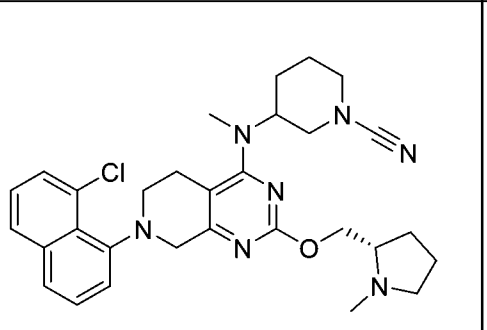
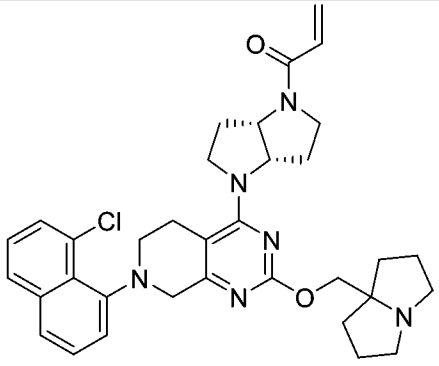
	++		+
	+		+
	+++		+
	++++		+++

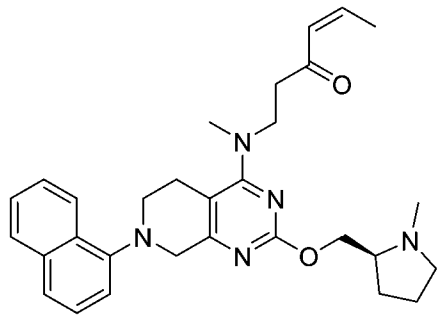
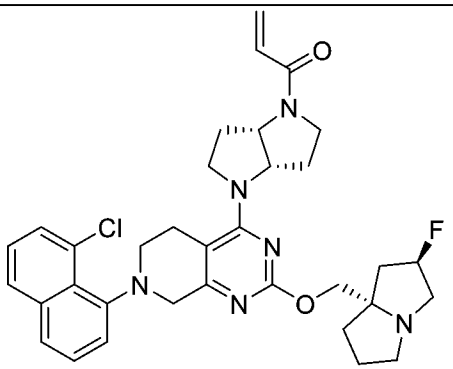
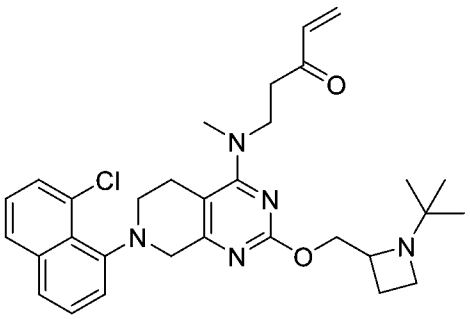
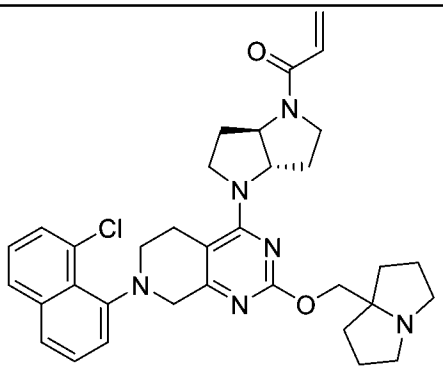
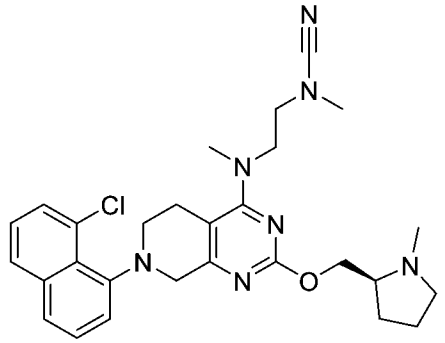
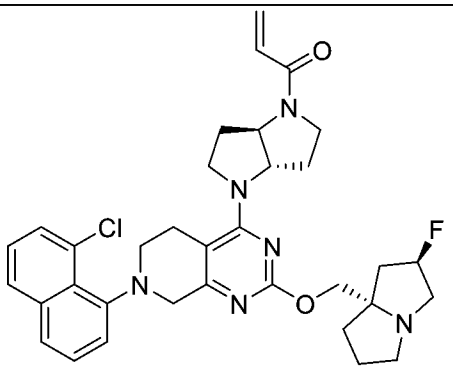
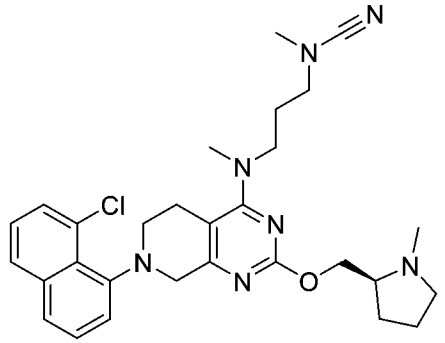
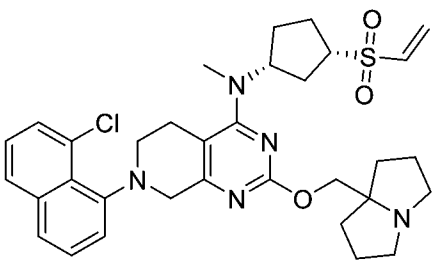
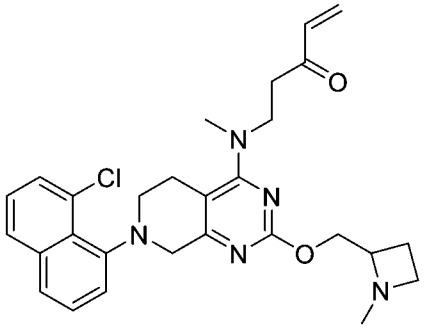
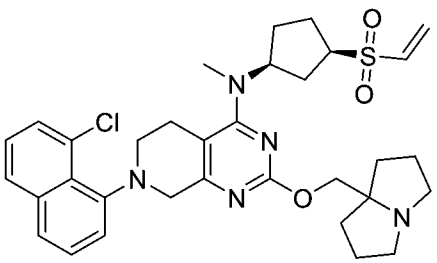
	+		++++
	+		+++
	+		+++
	+		+

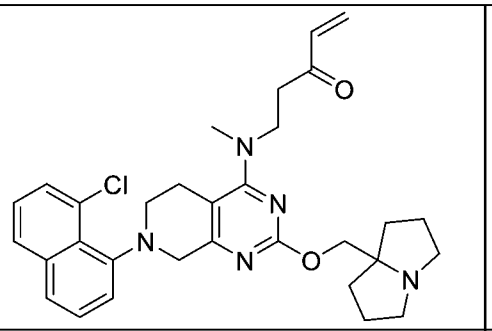
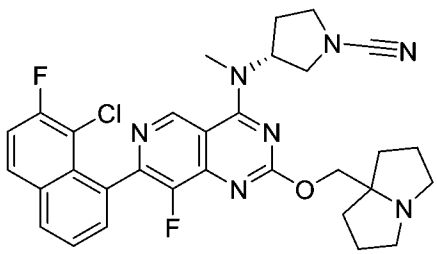
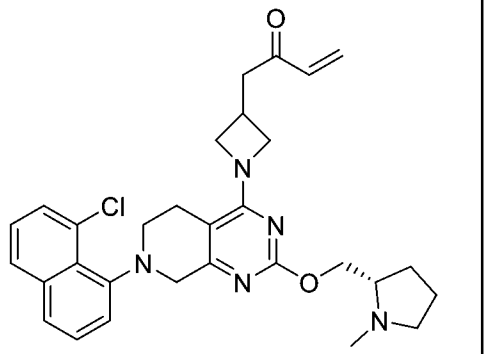
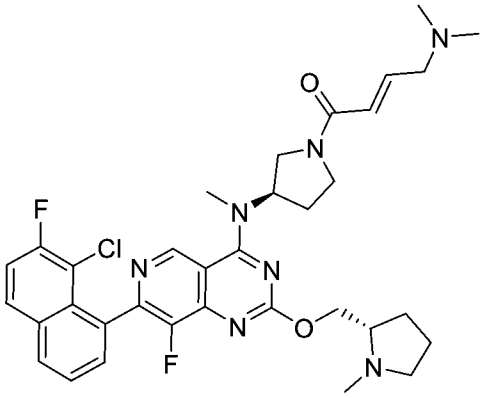
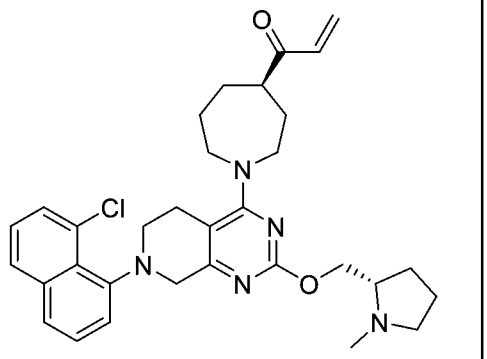
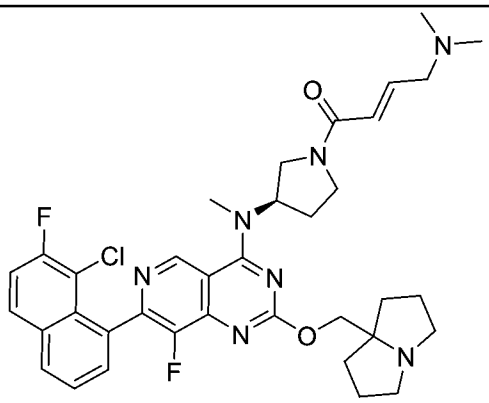
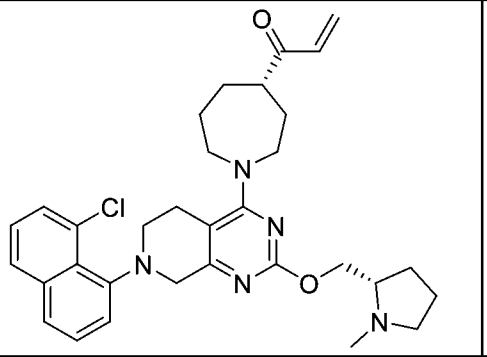
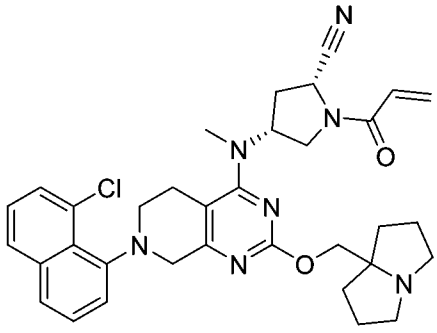
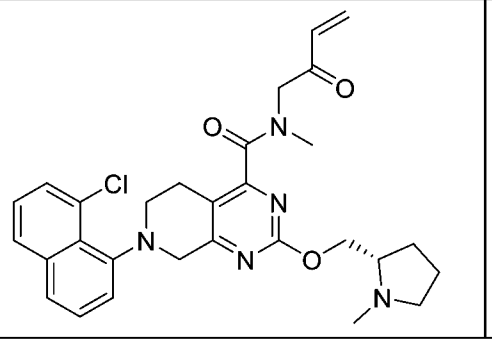
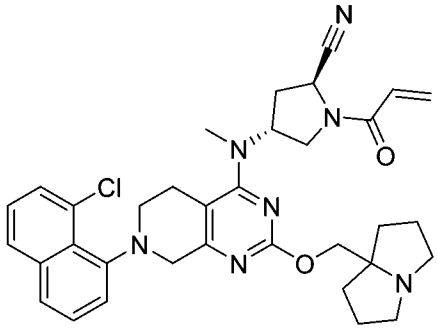
	+		+
	+		+++
	+		+
	+++		+++

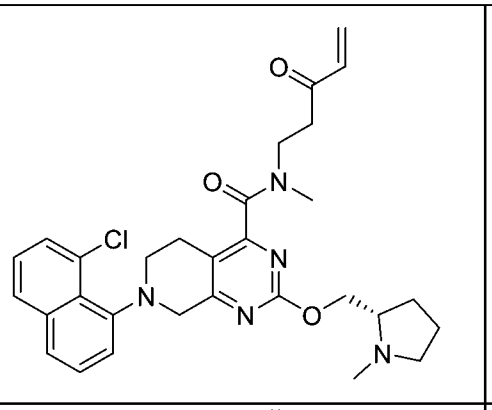
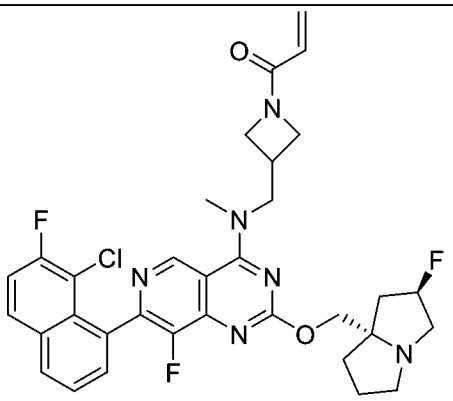
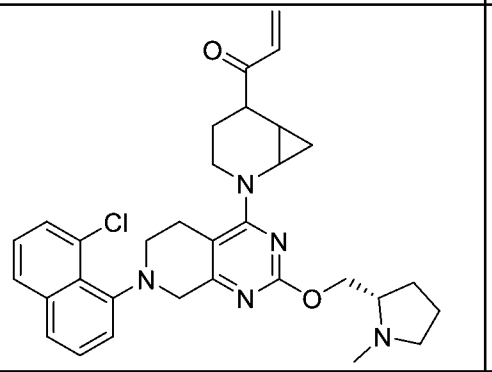
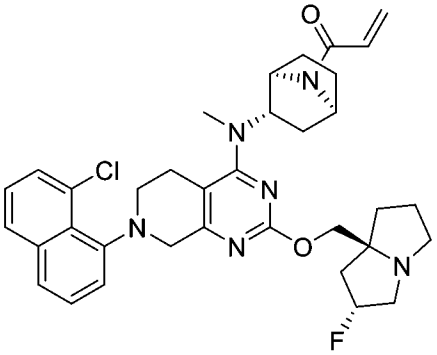
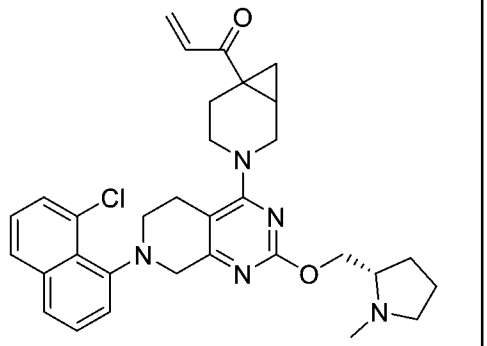
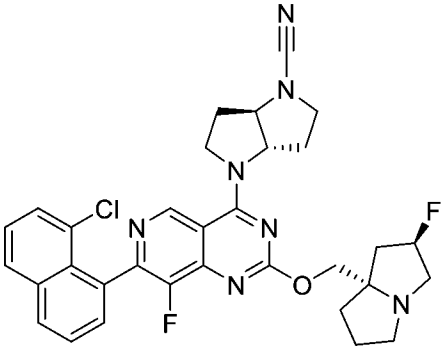
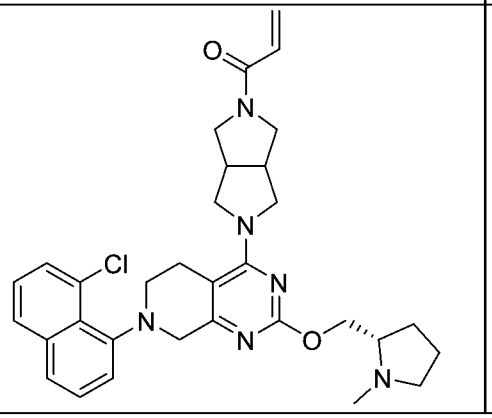
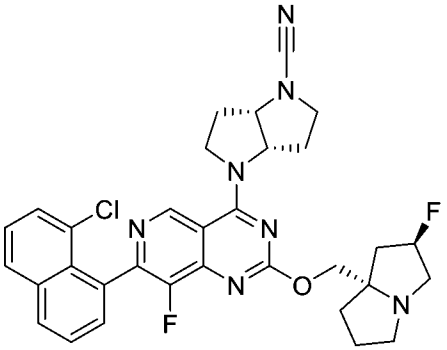
			+
			++++
			+
			+
			+

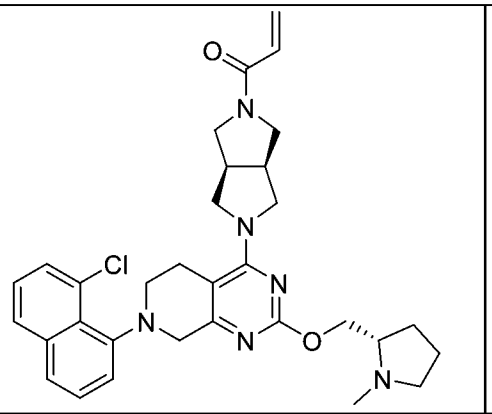
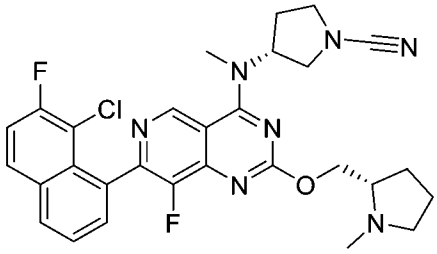
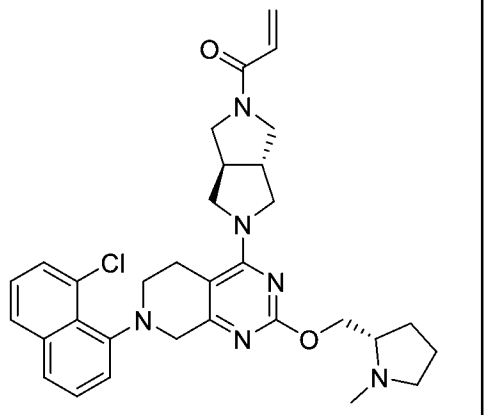
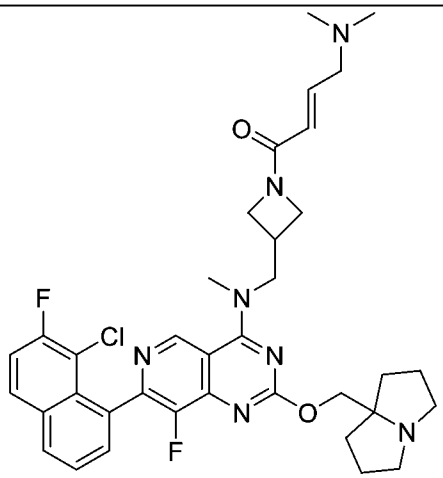
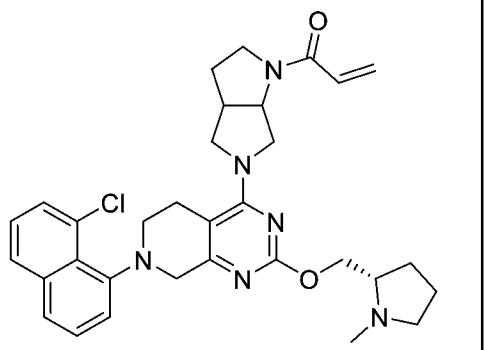
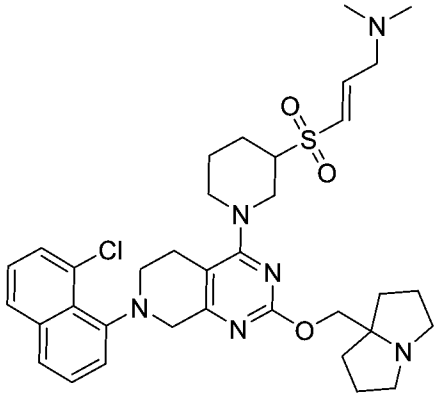
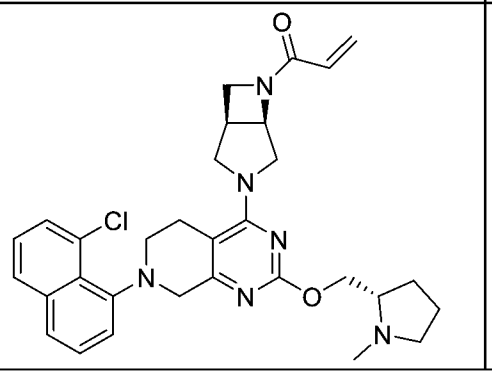
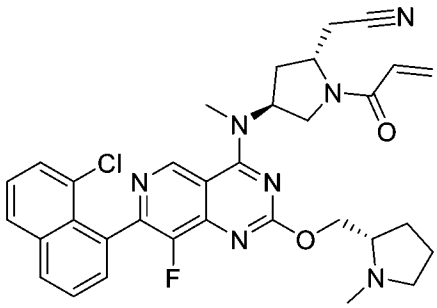
			+
			+
			+
			+
			++

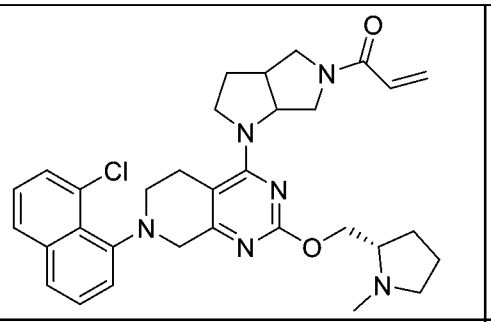
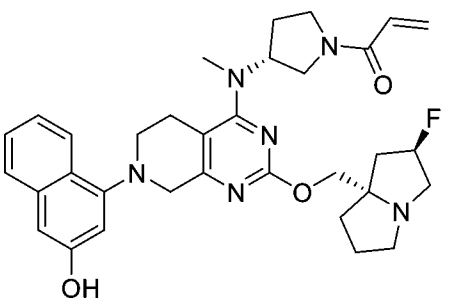
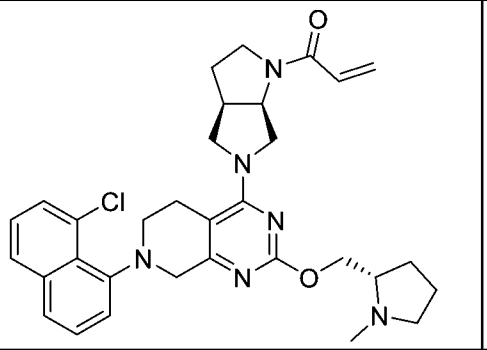
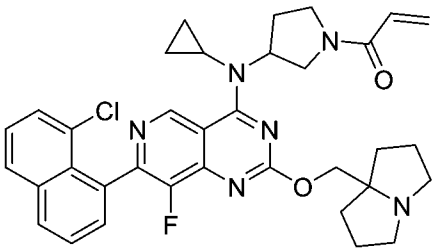
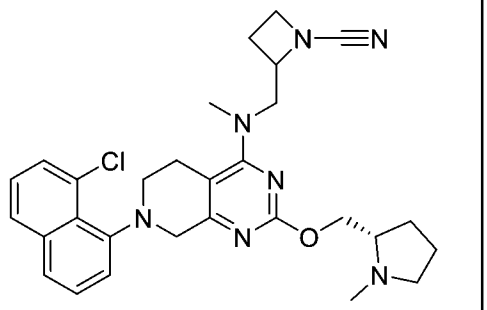
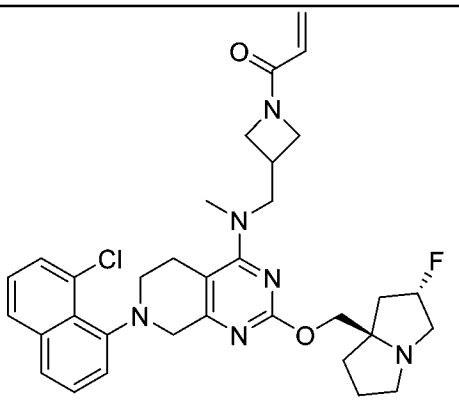
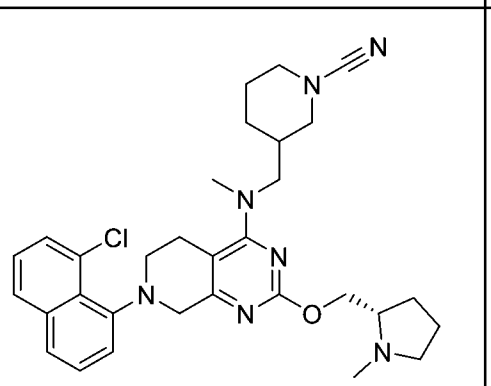
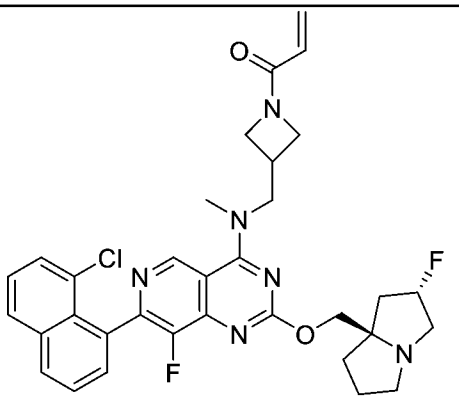
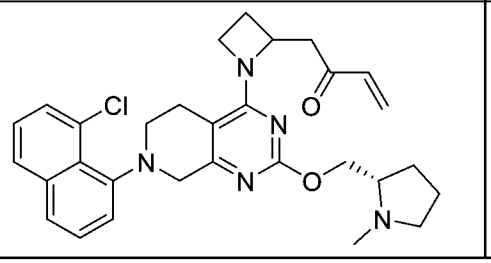
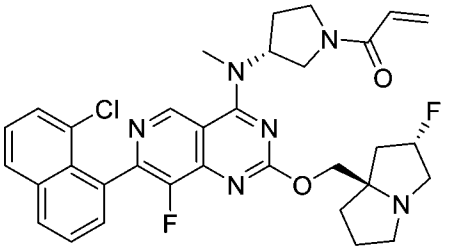
			+++
			+++
			+
			+++
			+

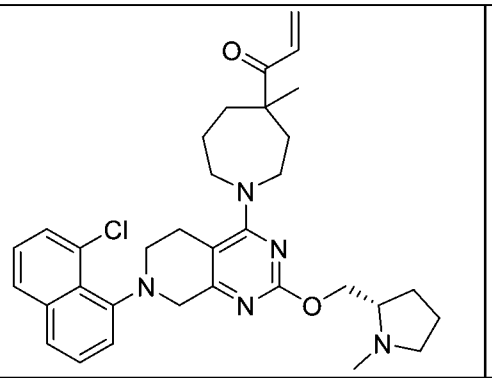
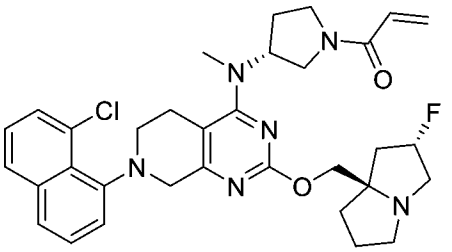
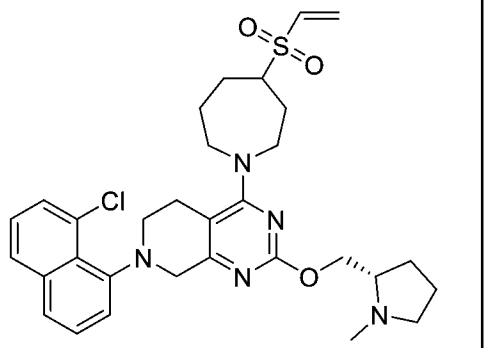
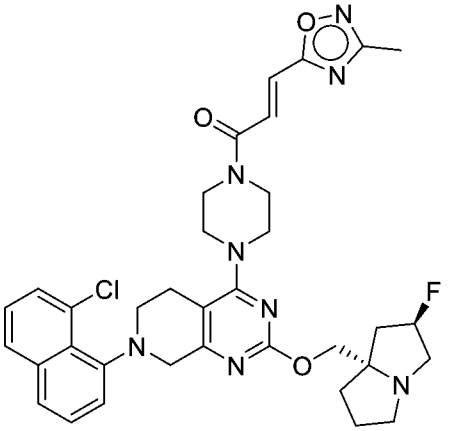
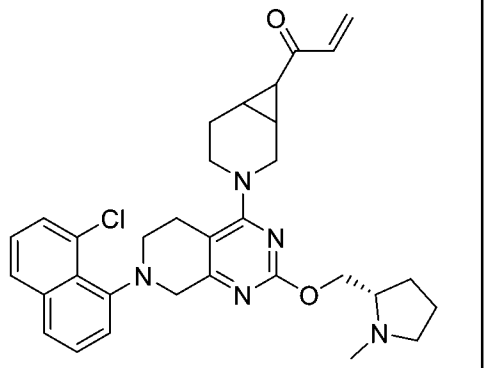
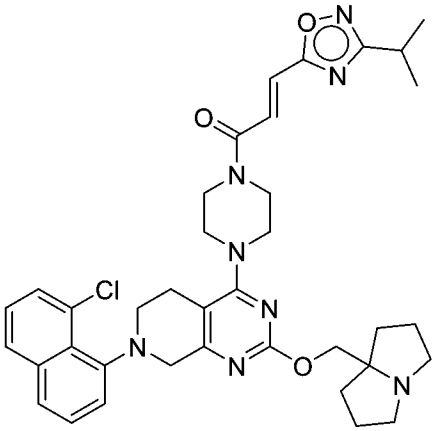
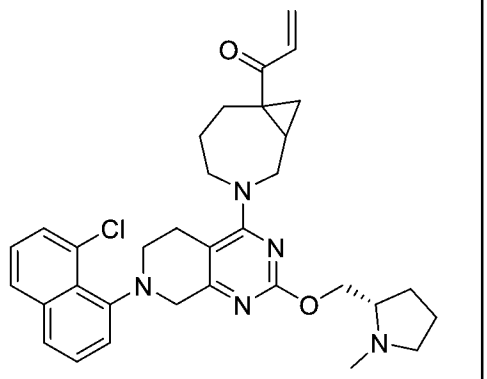
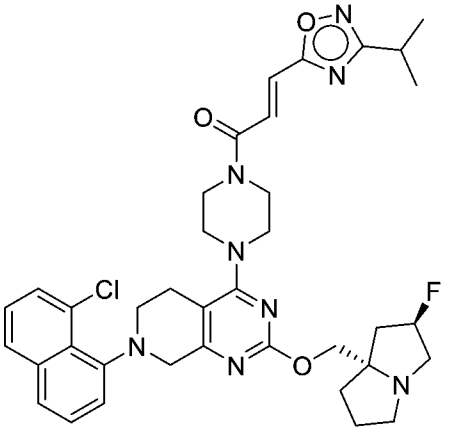
			+
			+
			+
			+++
	+++		+

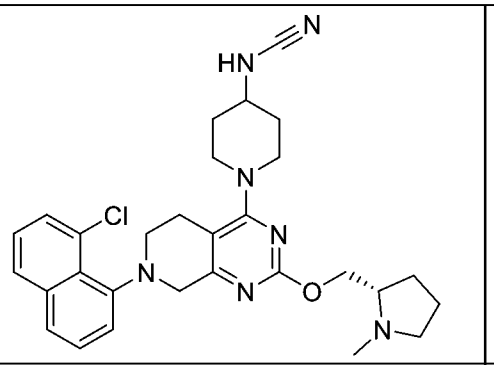
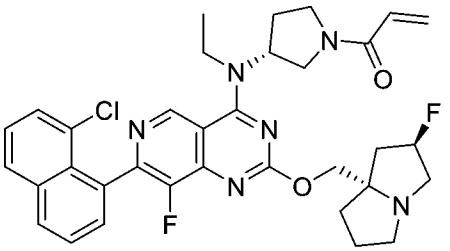
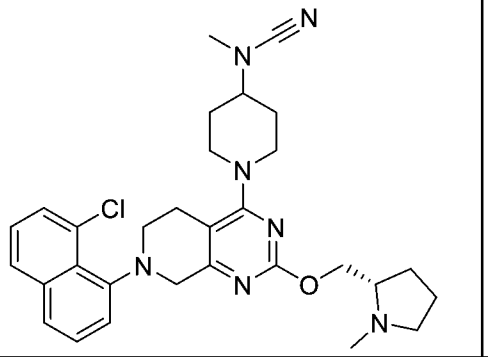
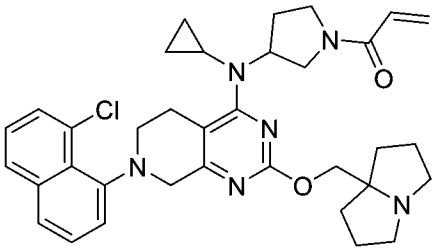
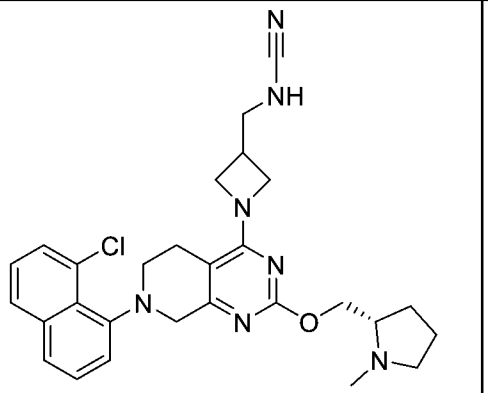
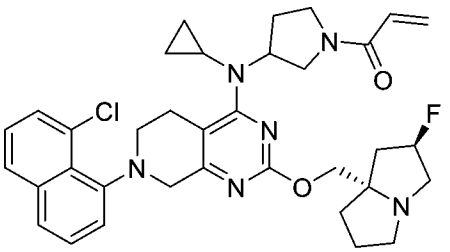
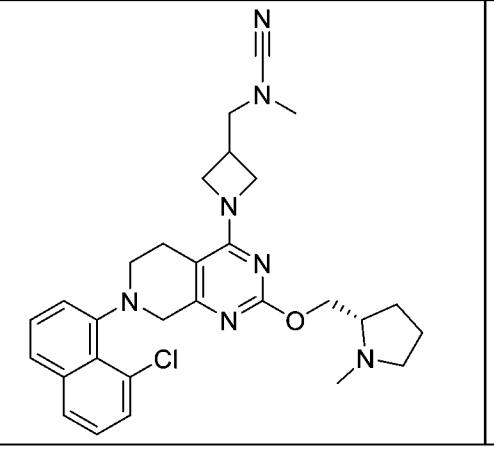
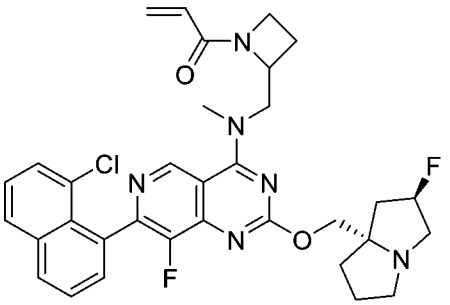
			+++
			+++
			+++
			++
			+++

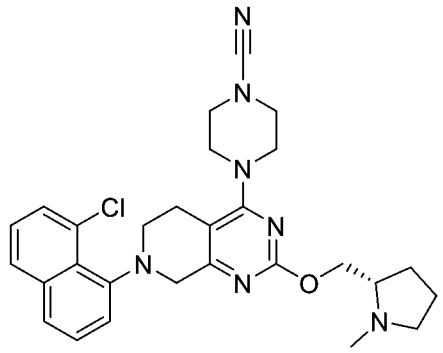
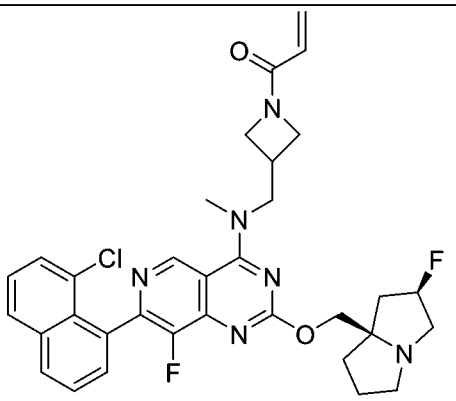
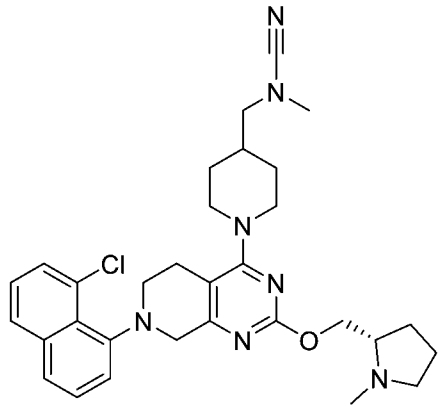
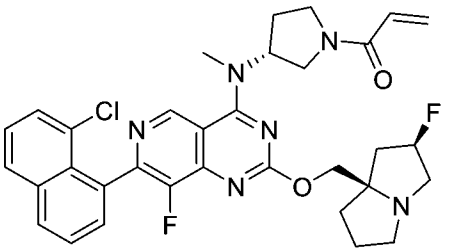
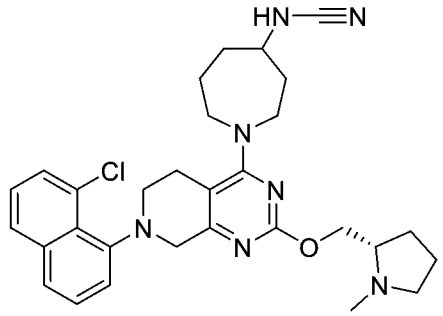
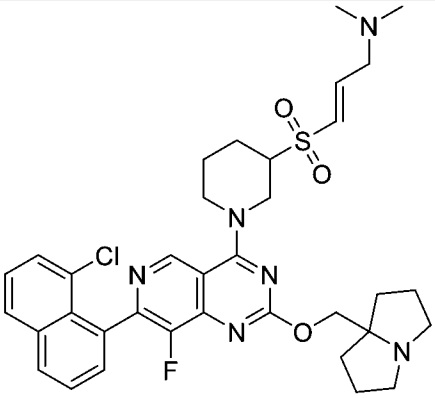
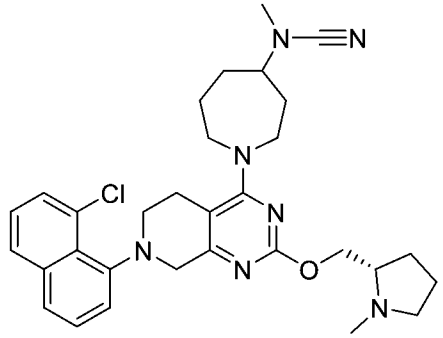
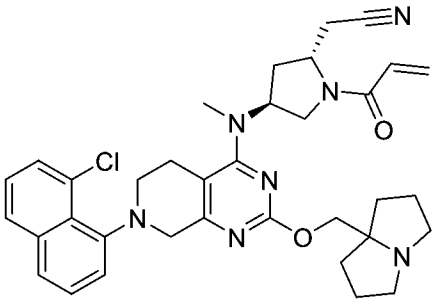
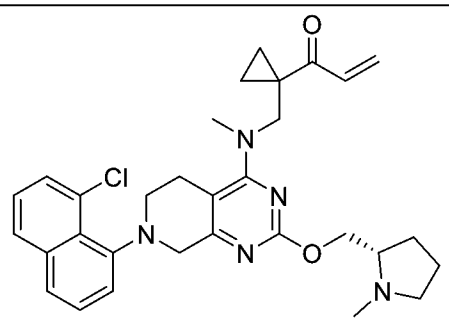
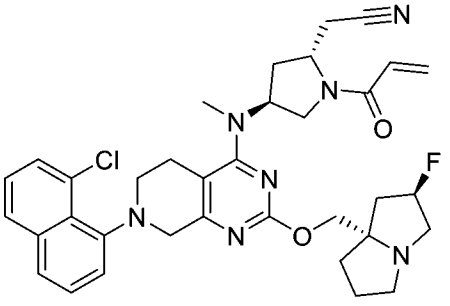
			+++
			+
			++
			+

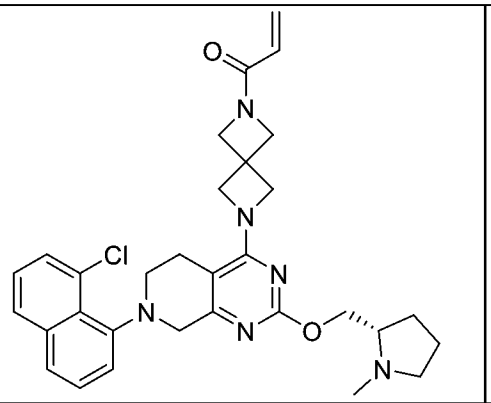
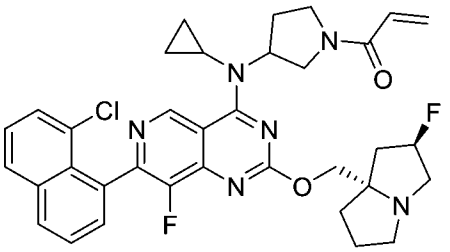
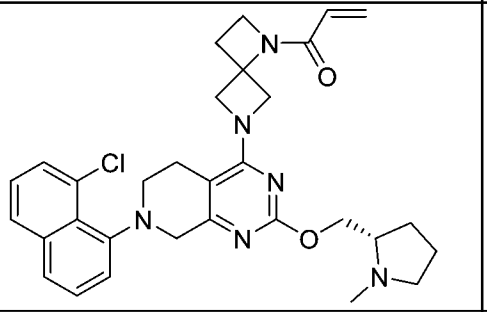
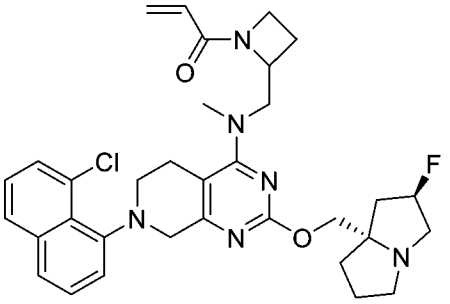
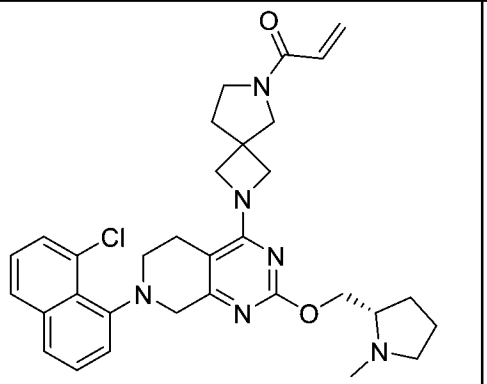
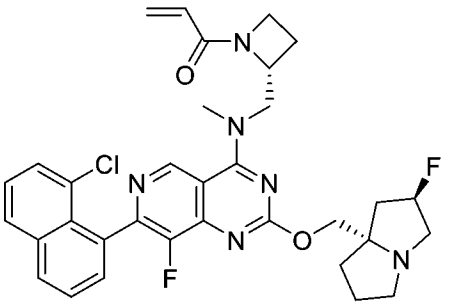
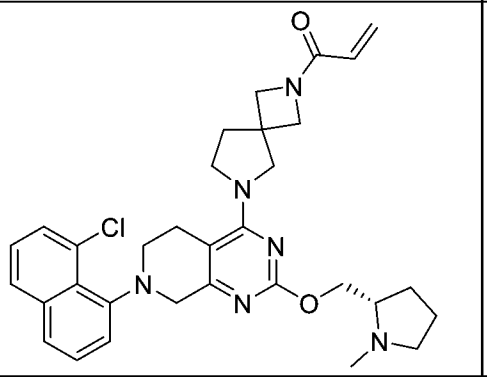
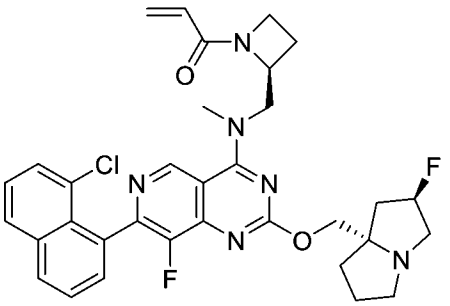
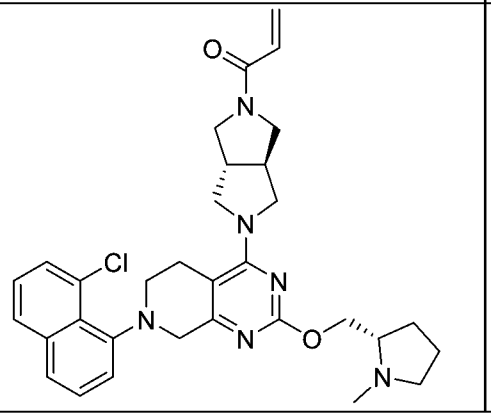
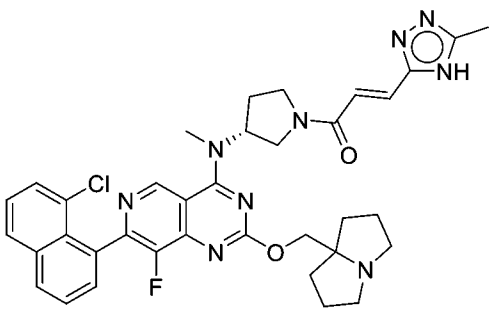
			++
			+++
			+++
			+

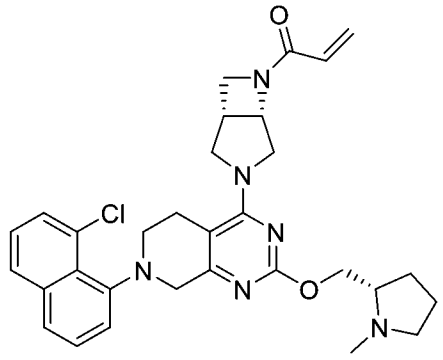
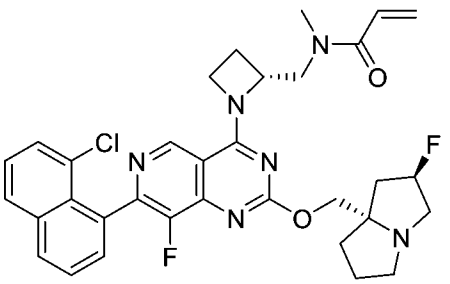
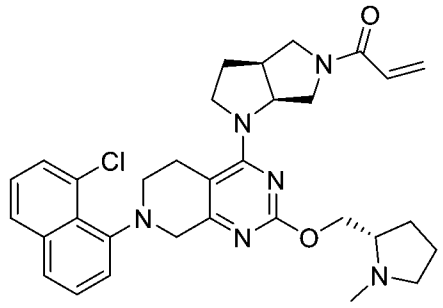
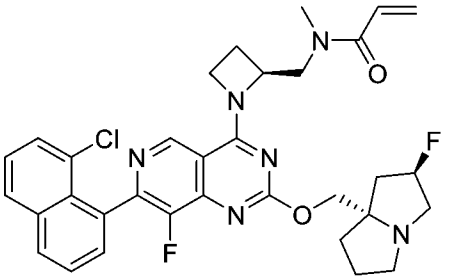
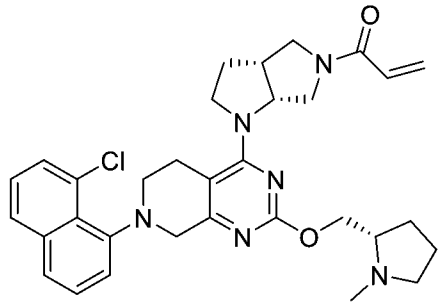
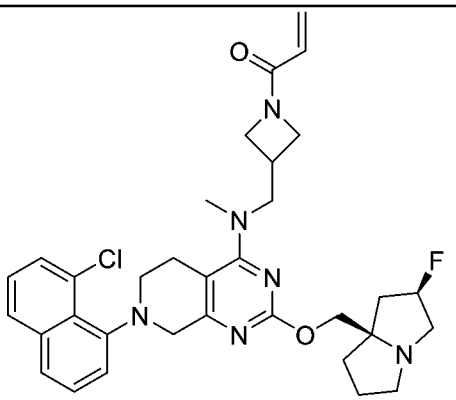
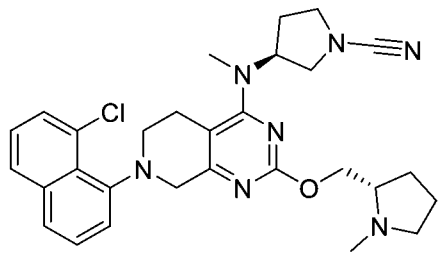
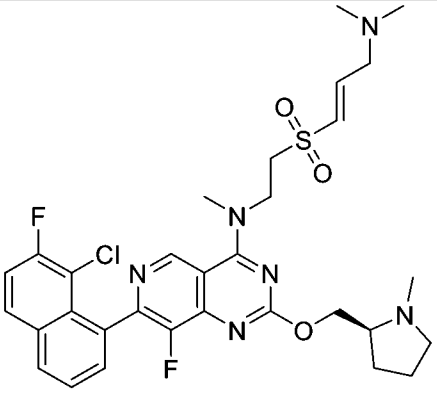
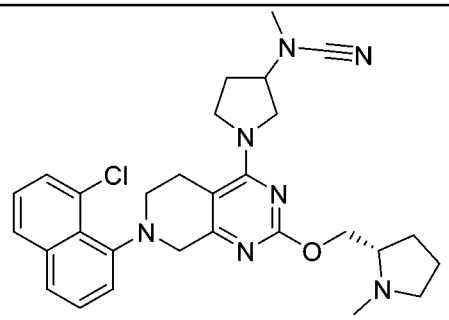
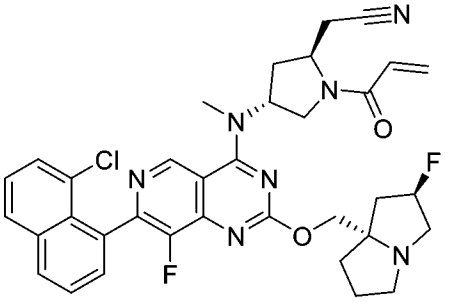
			++
			+
			++
			++
			++

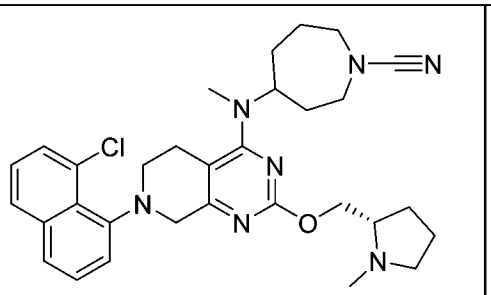
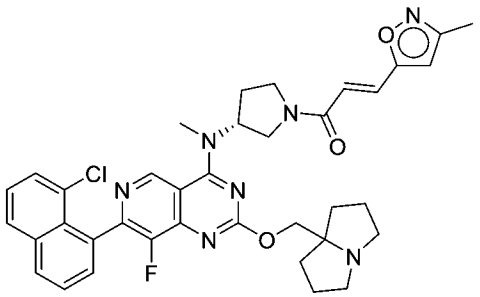
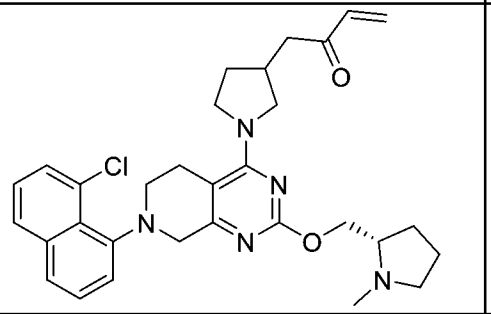
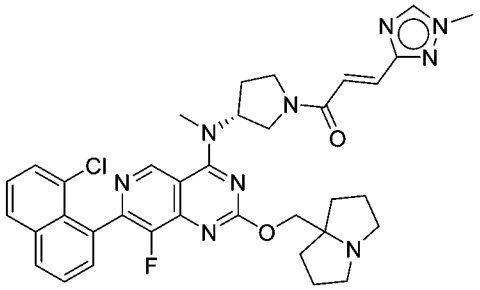
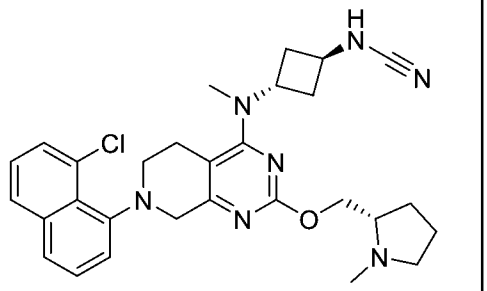
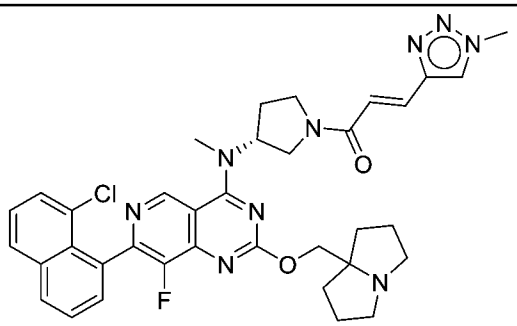
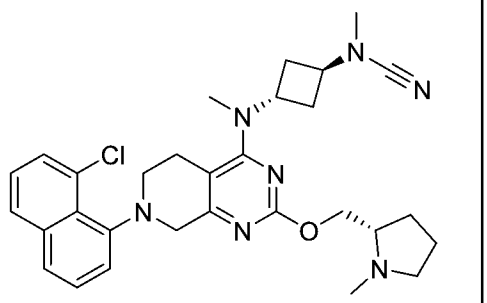
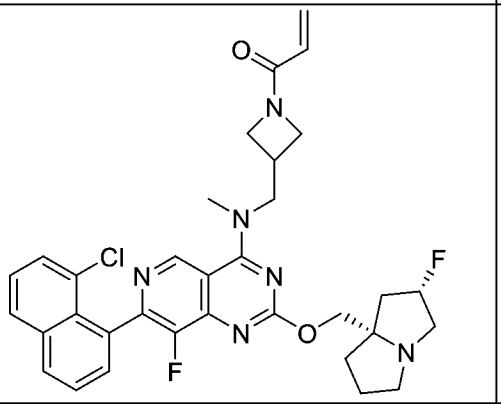
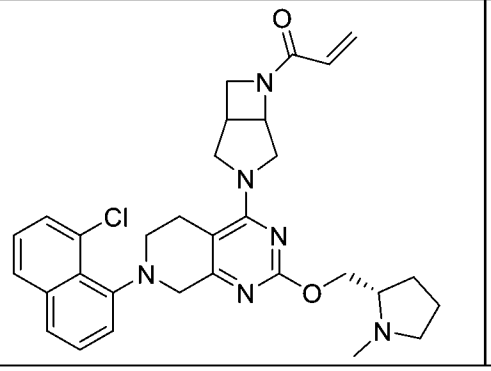
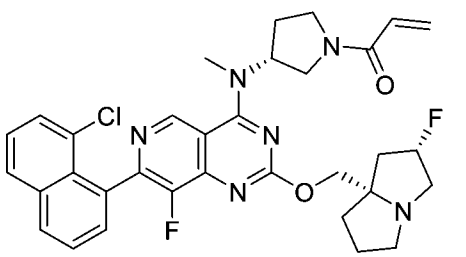
			+
			+
			+
			+

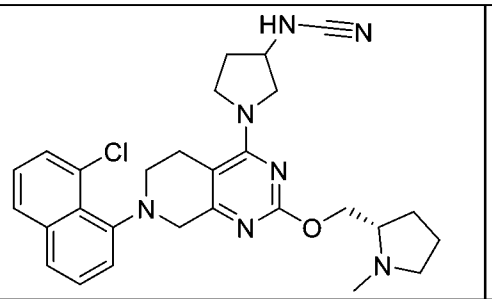
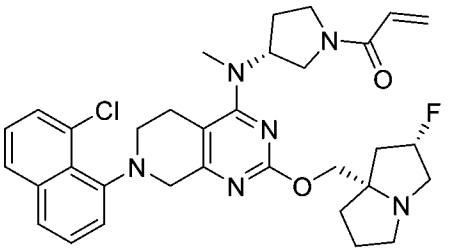
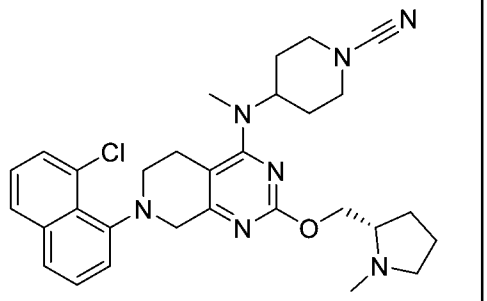
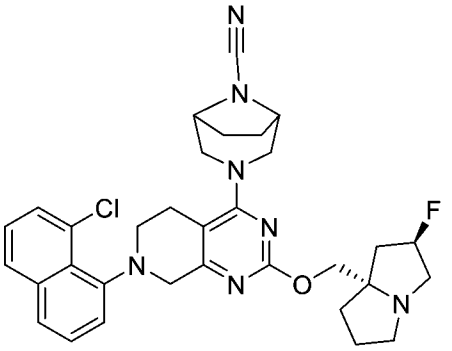
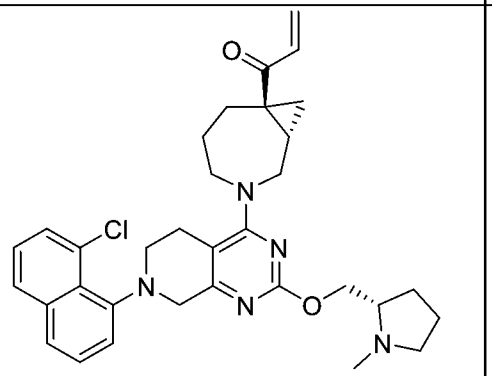
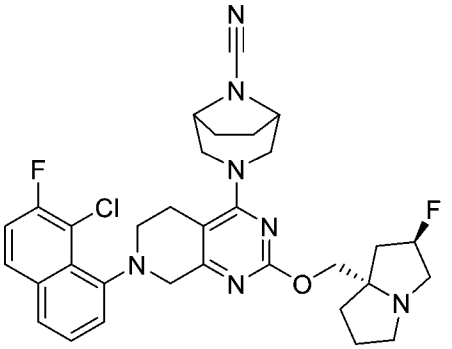
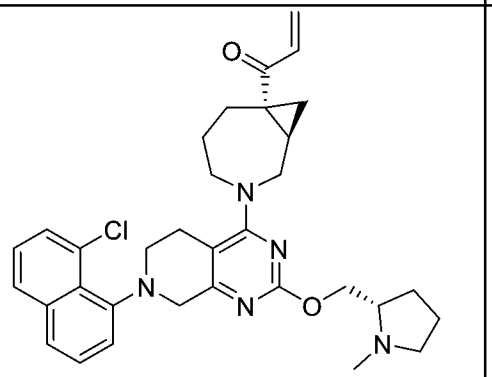
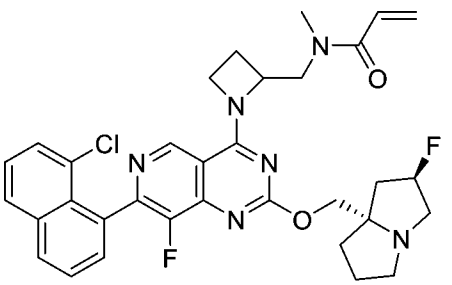
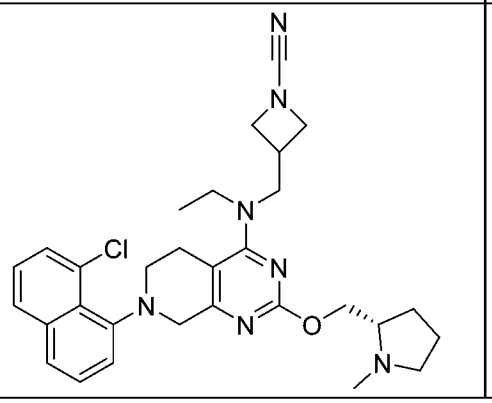
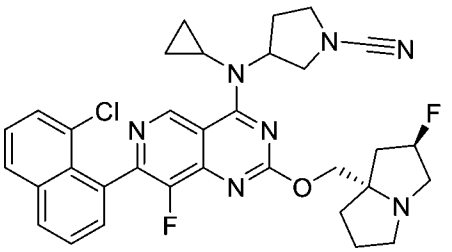
			+
			+
			+
			+

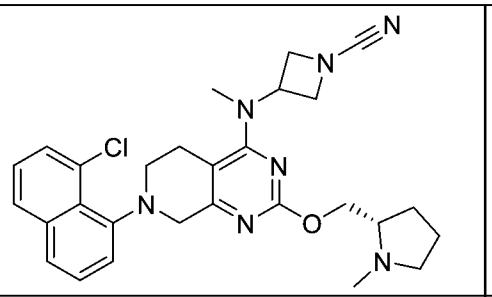
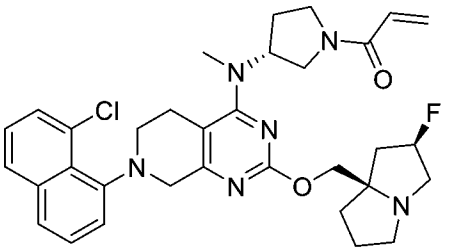
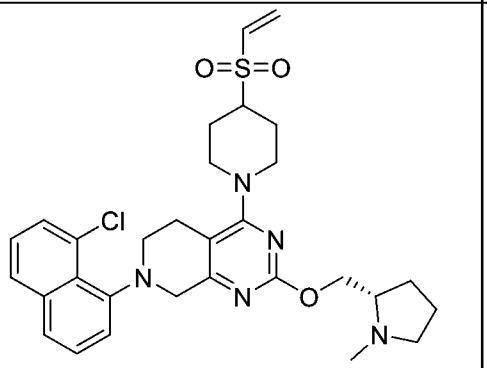
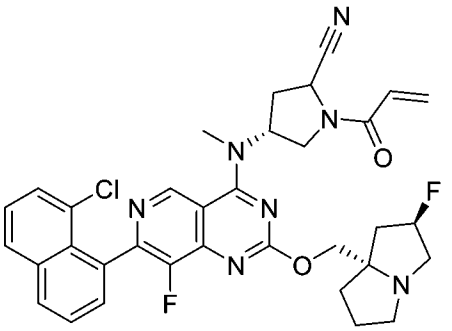
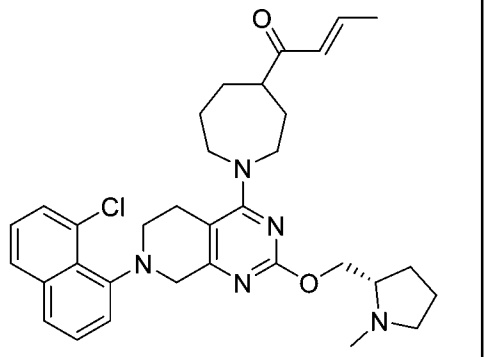
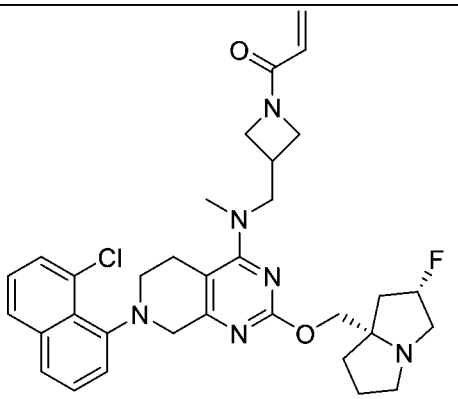
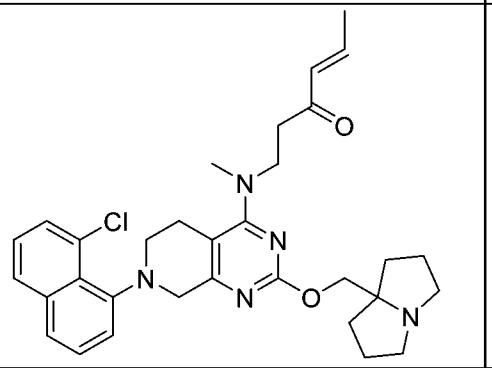
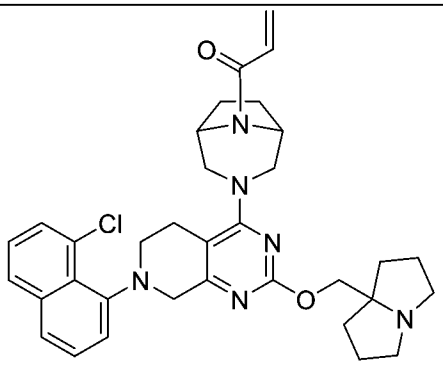
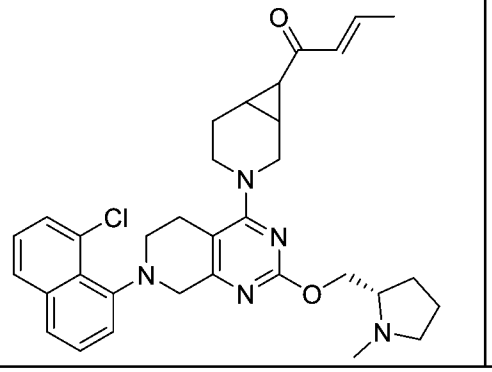
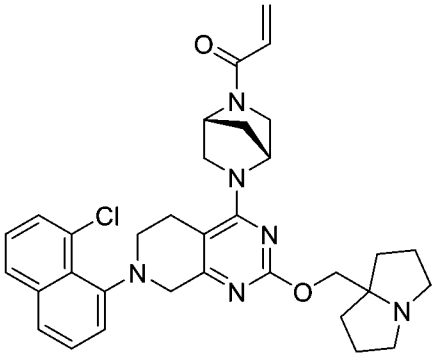
			+
			++
			+++
			+
			+

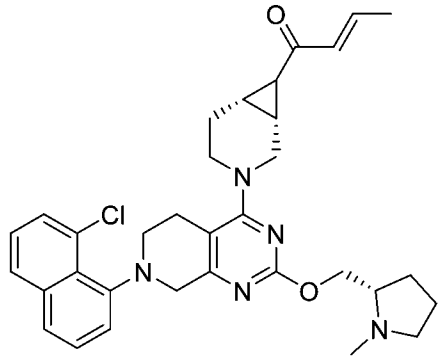
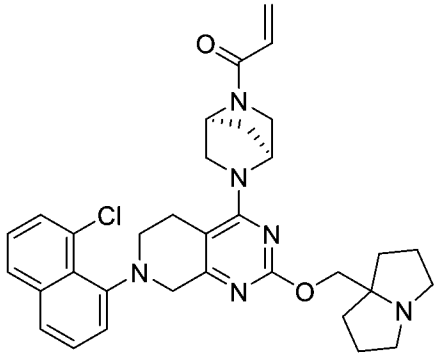
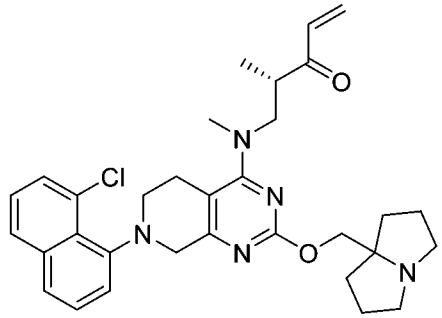
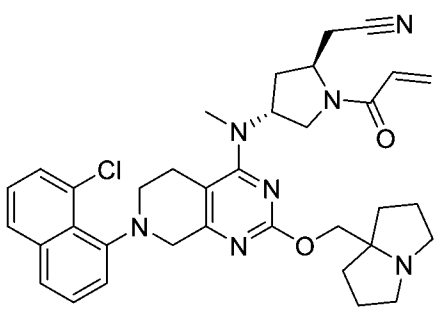
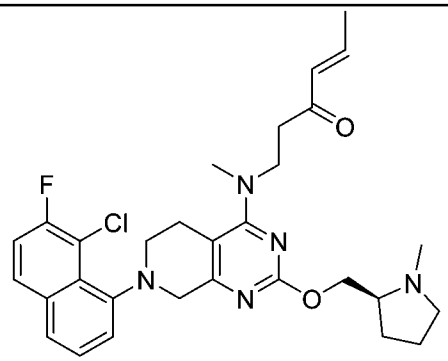
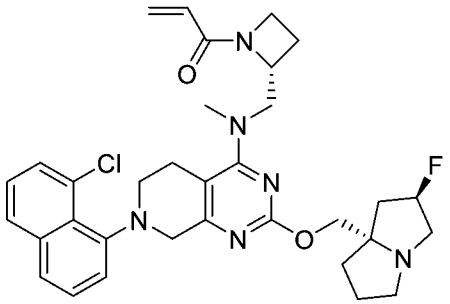
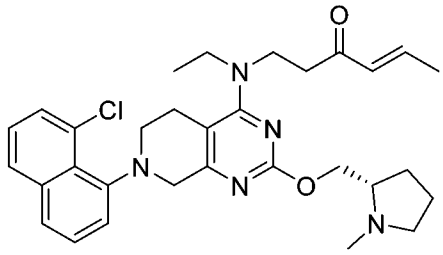
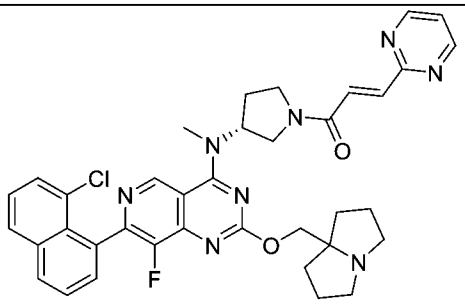
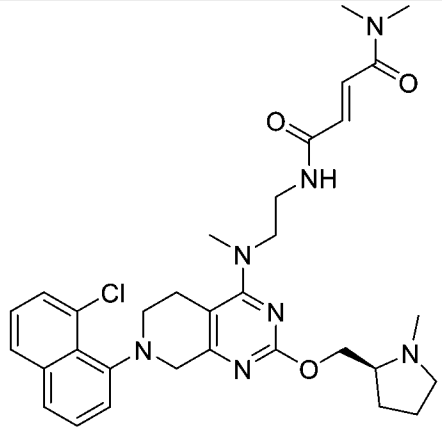
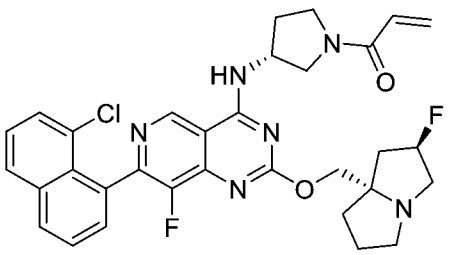
			+
			+
			+
			+
			+

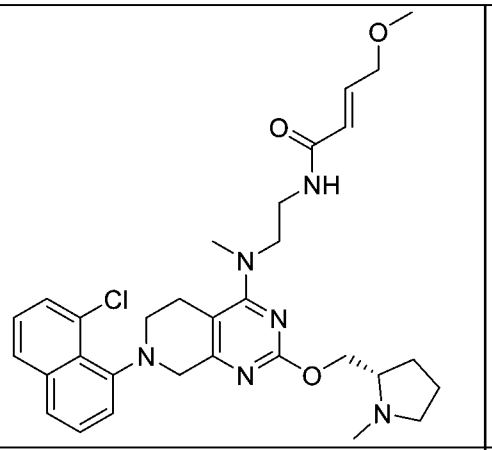
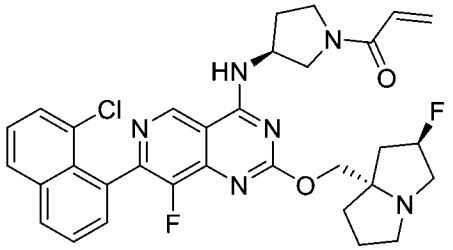
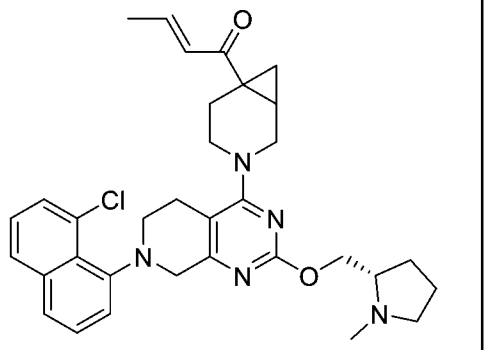
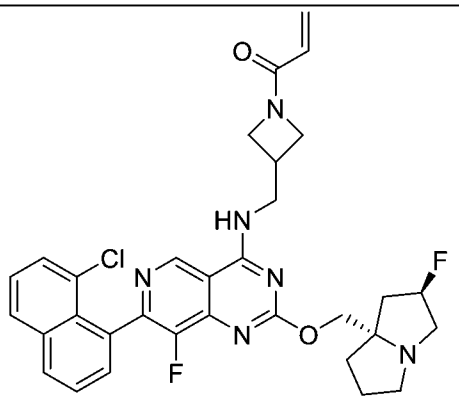
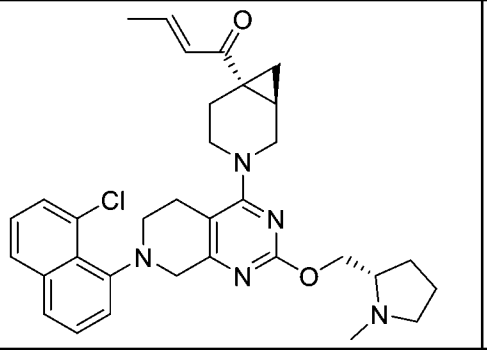
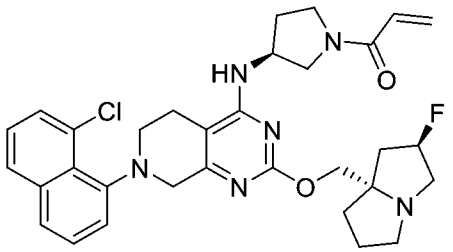
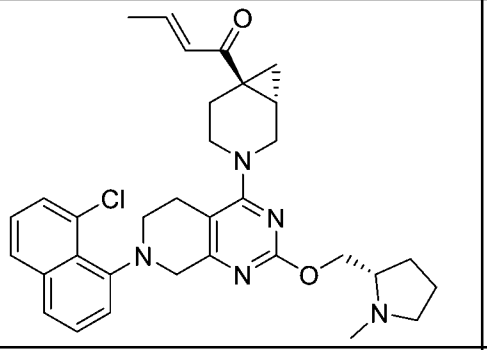
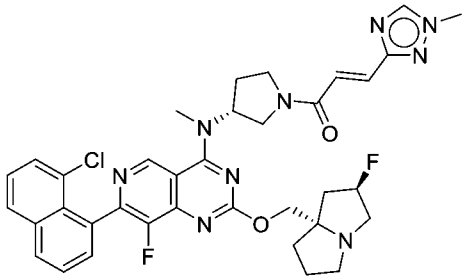
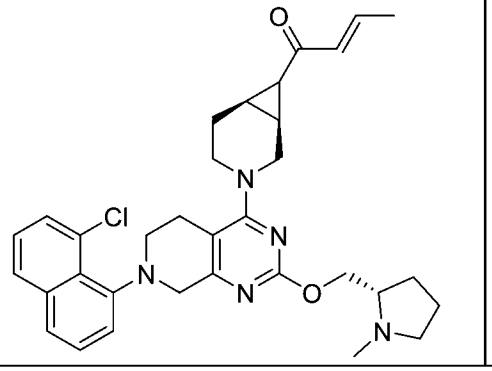
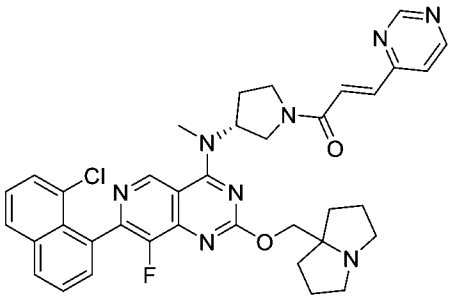
			+
			+
			++
			+++
			+++

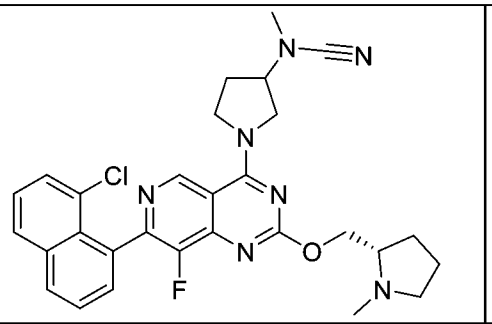
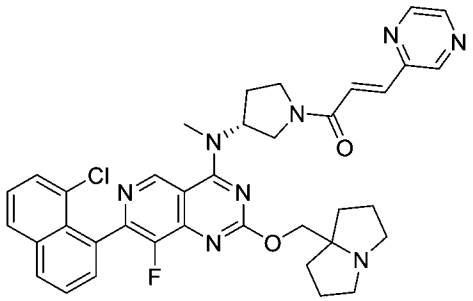
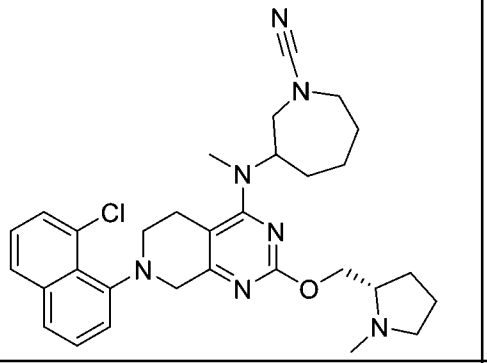
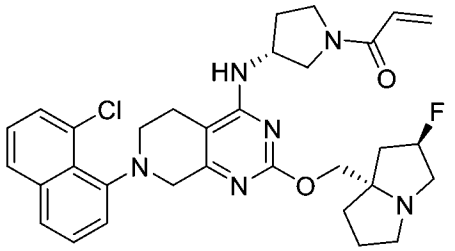
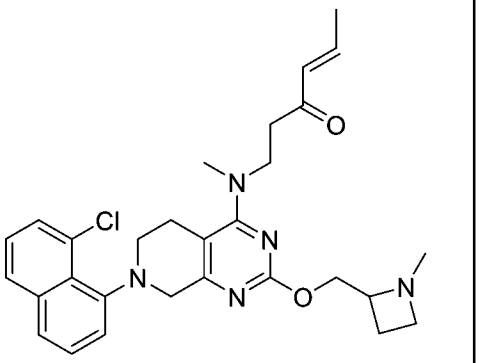
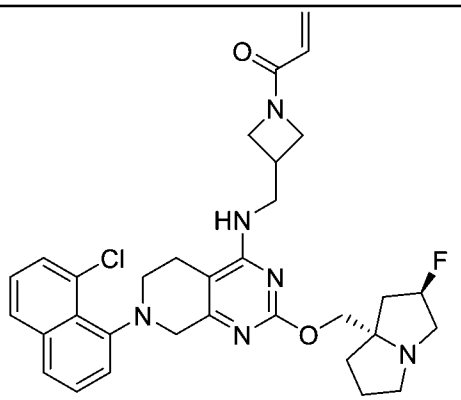
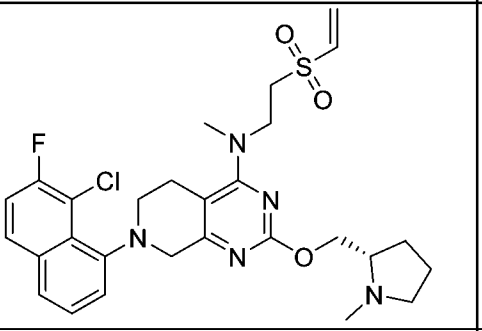
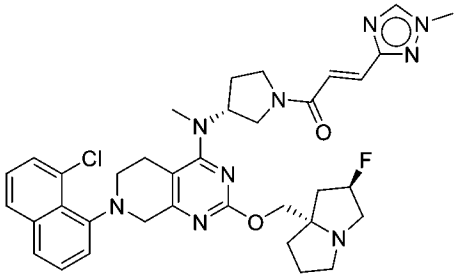
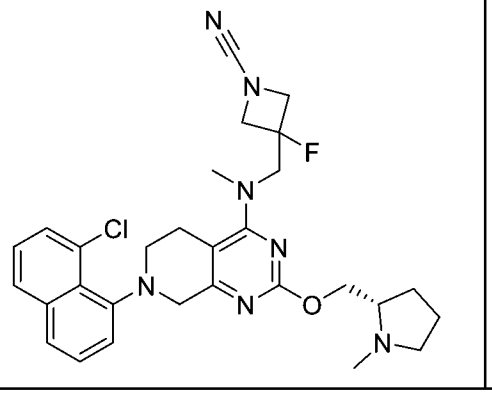
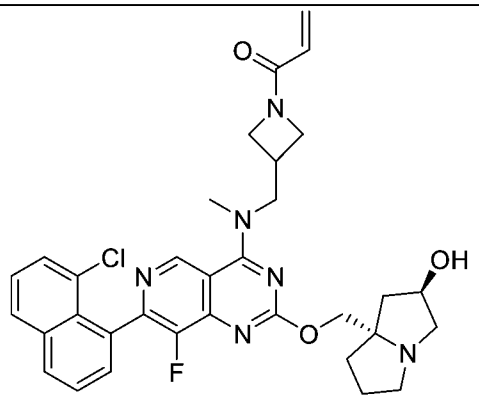
			+
			+
			+
			+
			+

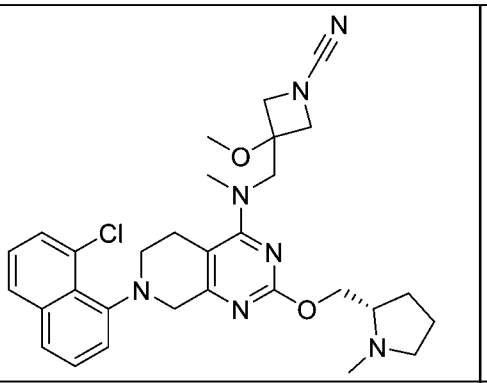
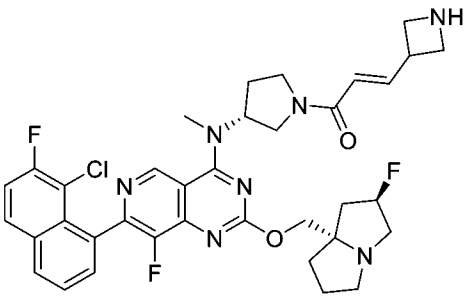
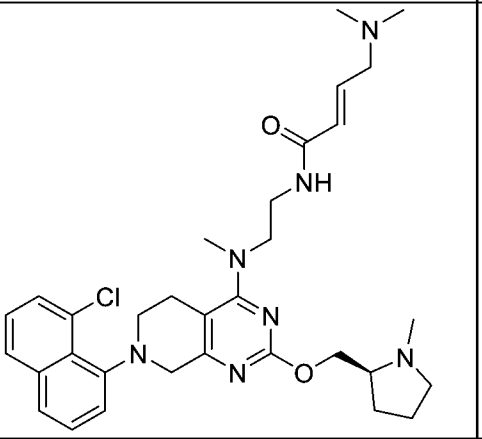
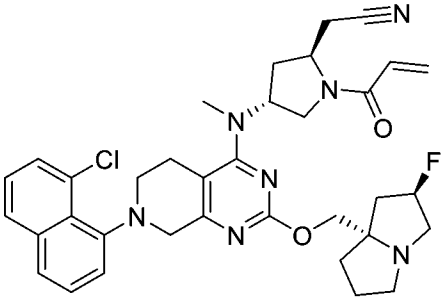
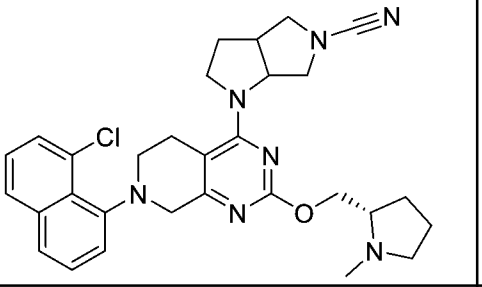
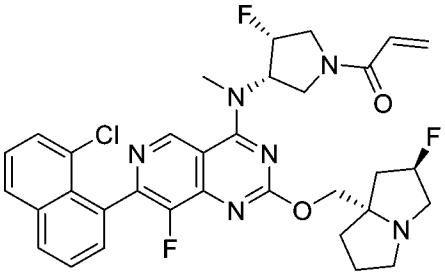
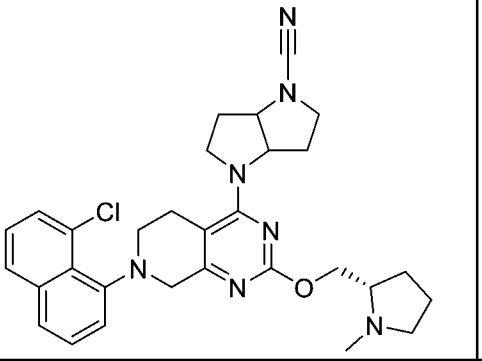
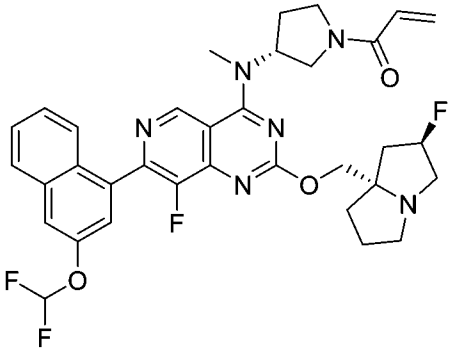
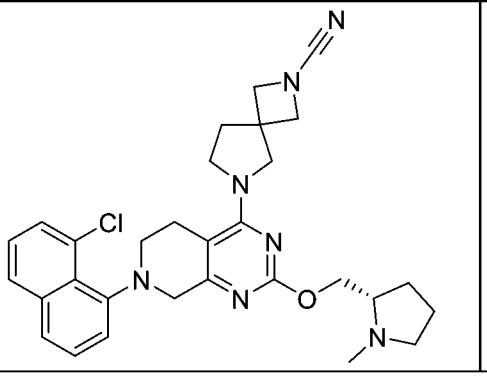
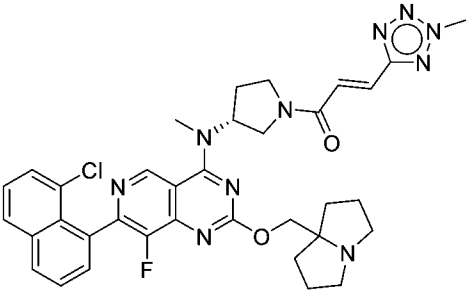
			+
			+
			+
			+
			+++

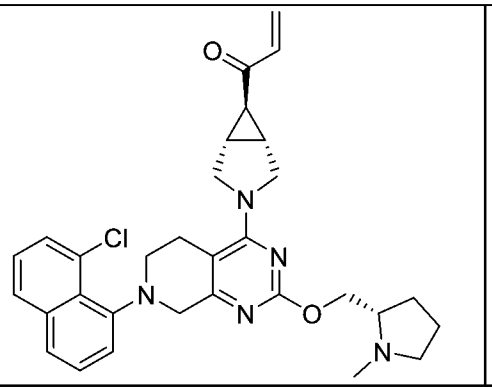
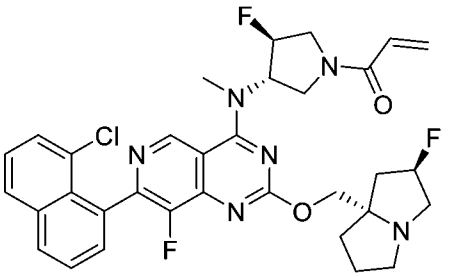
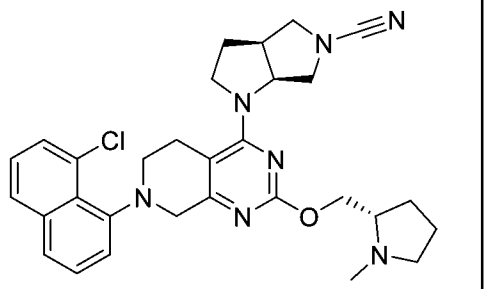
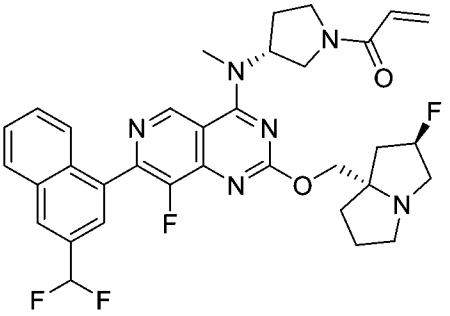
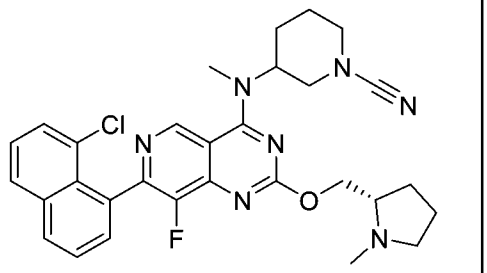
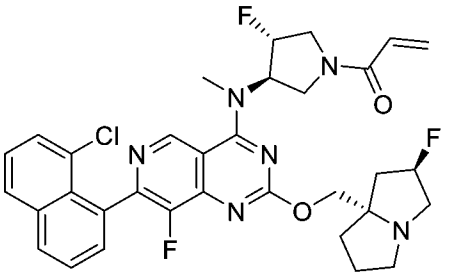
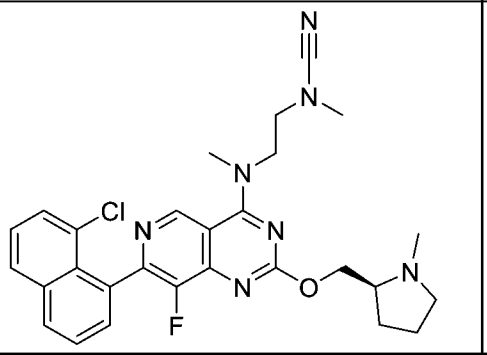
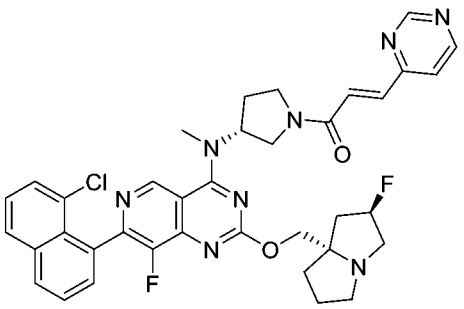
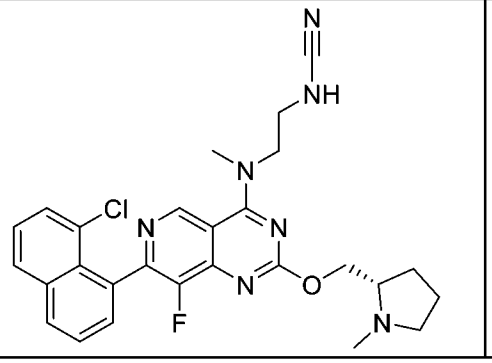
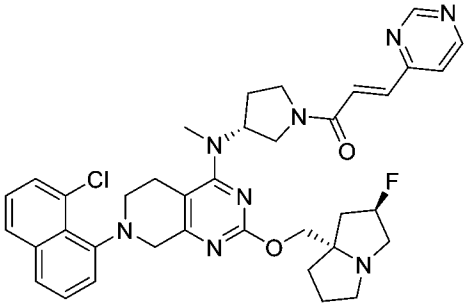
			+
			+++
			+
			+
			+

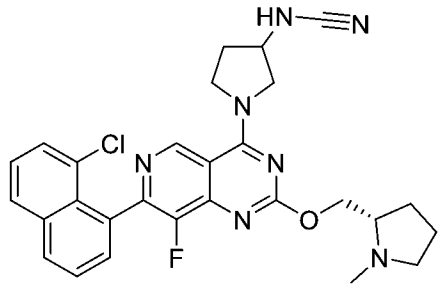
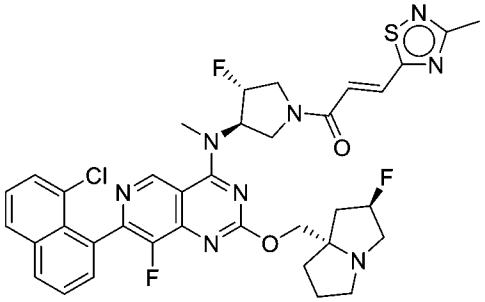
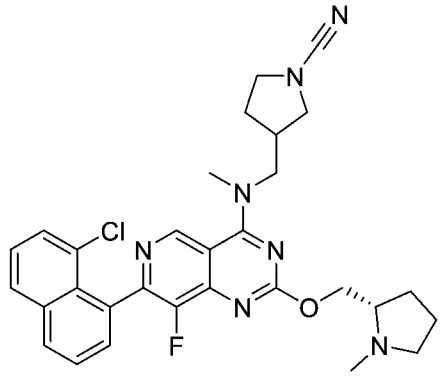
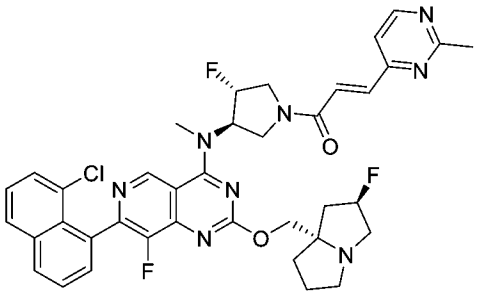
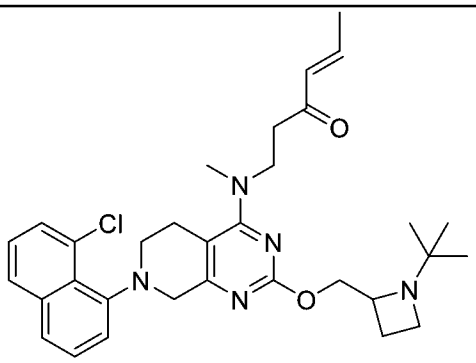
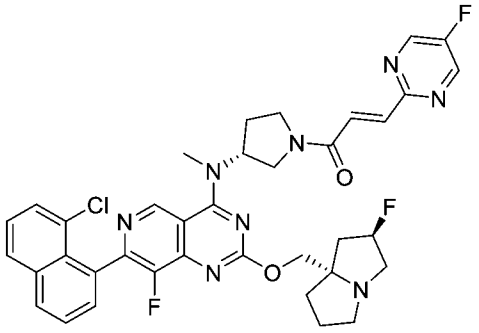
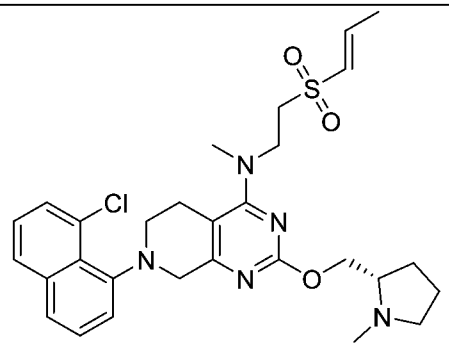
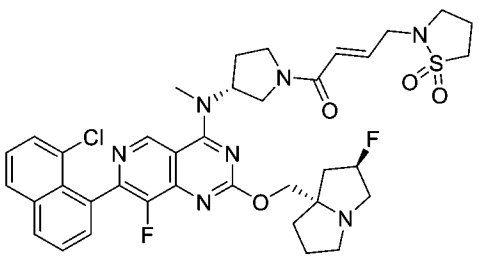
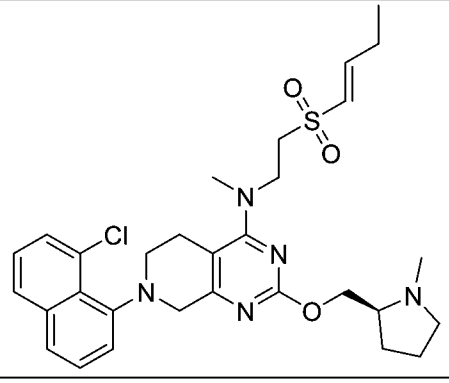
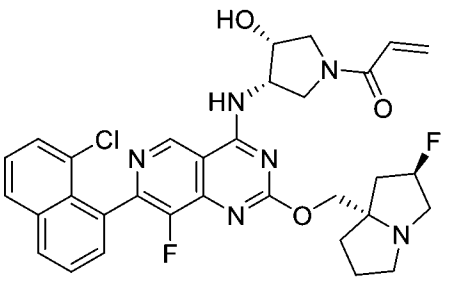
			+
			+
			+
			+
			+

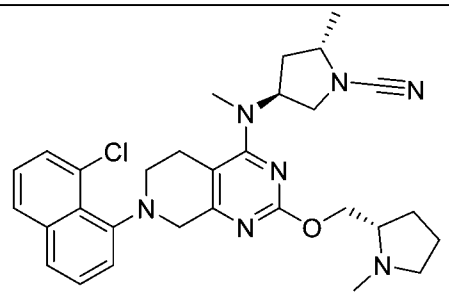
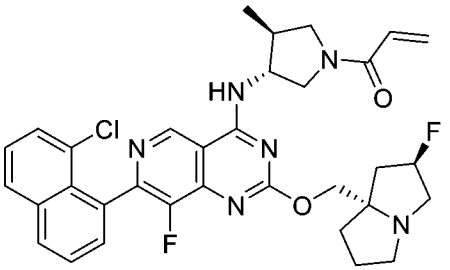
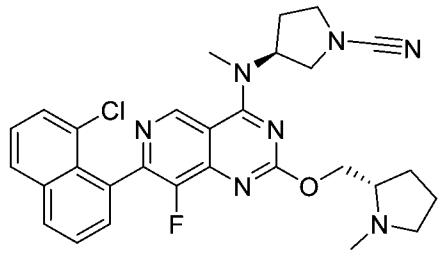
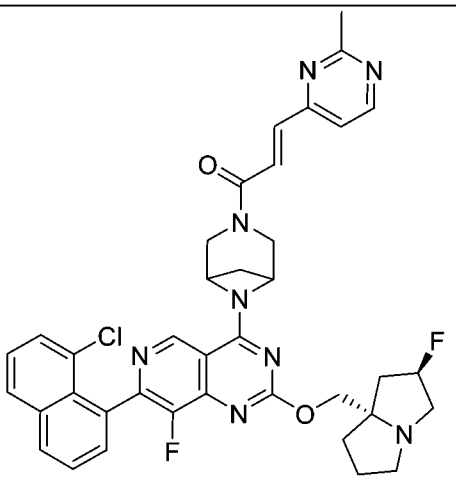
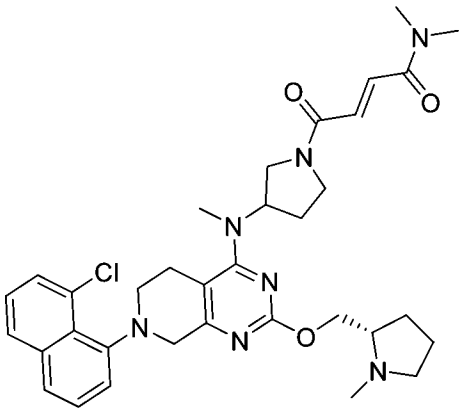
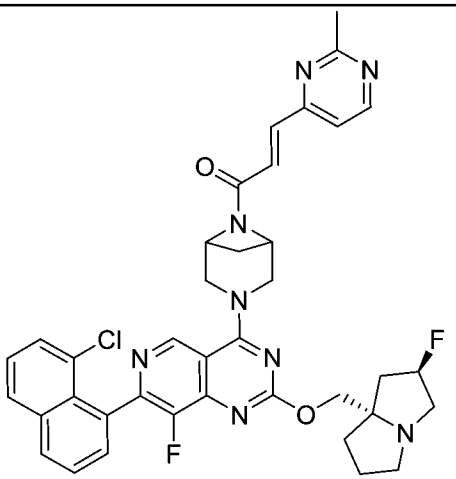
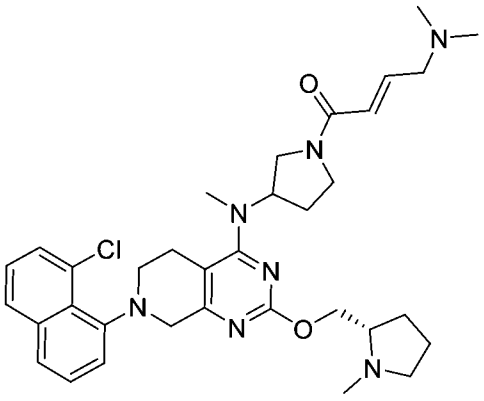
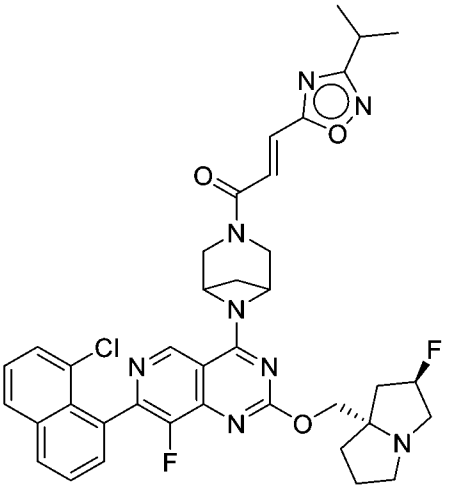
			+
			++
			+
			+
			+

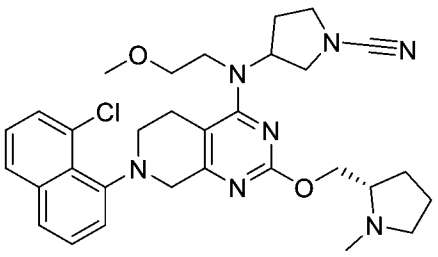
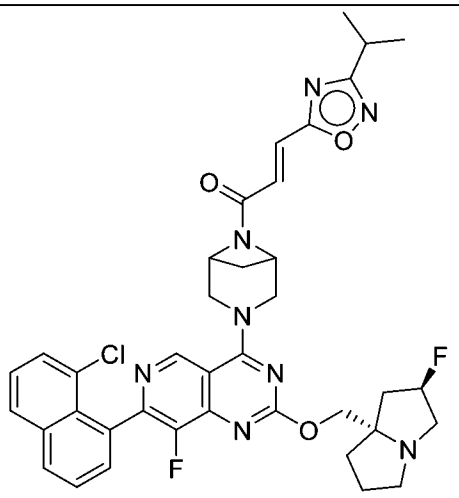
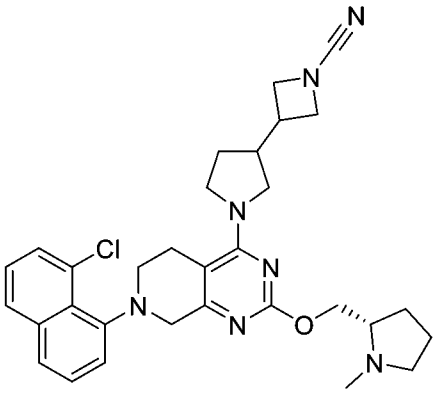
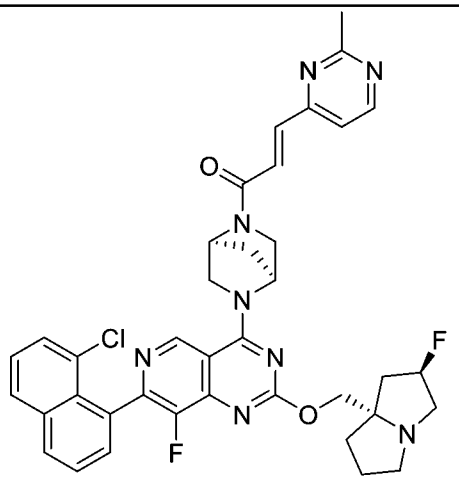
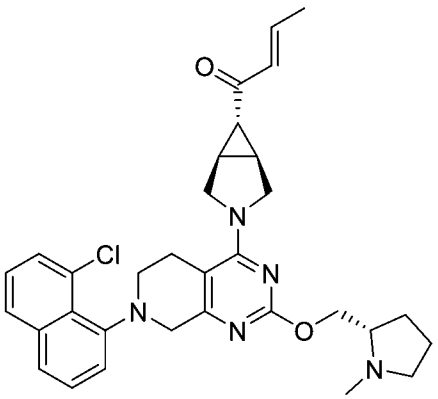
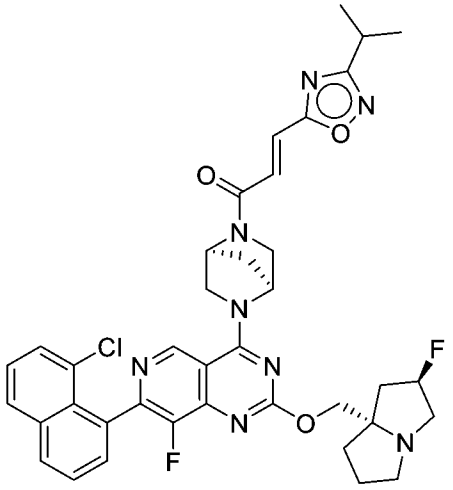
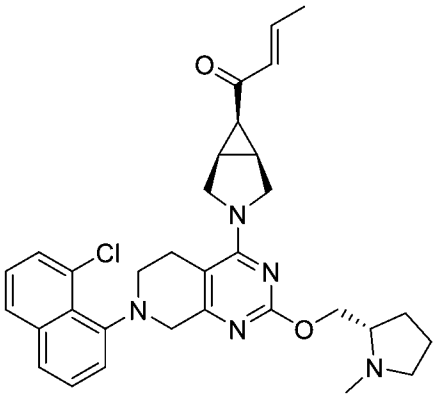
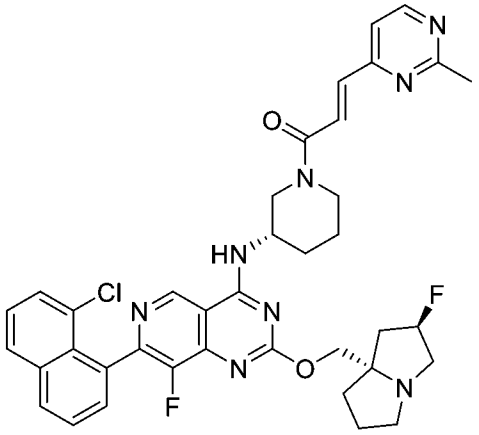
			+
			+
			+
	++		+
			+

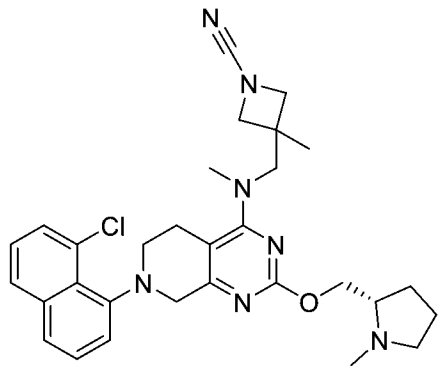
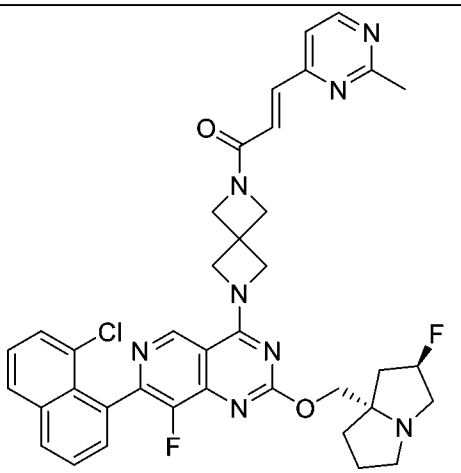
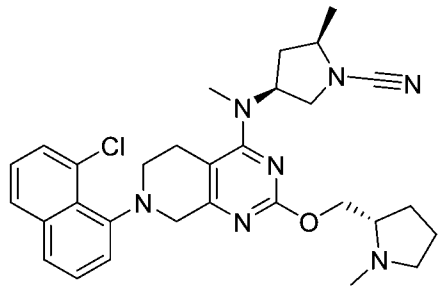
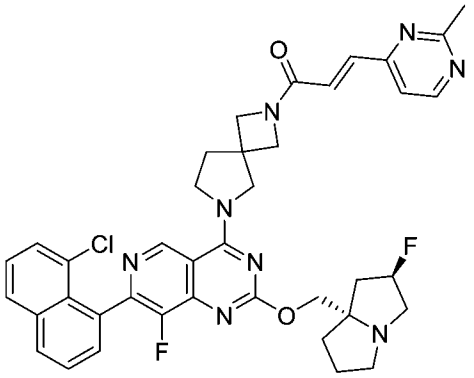
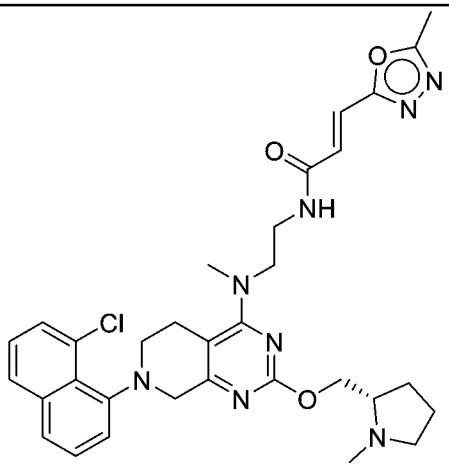
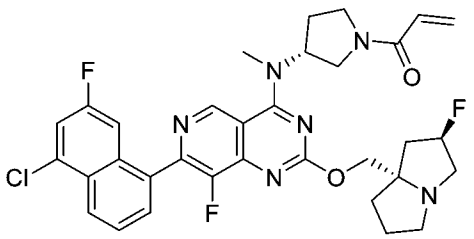
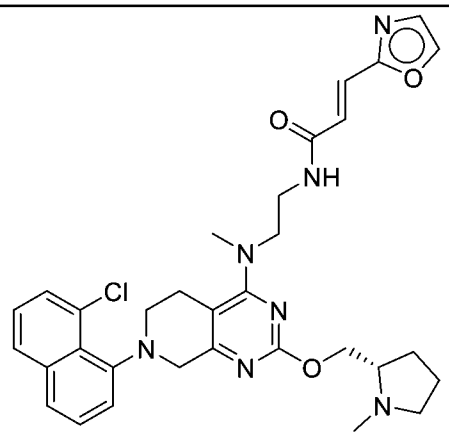
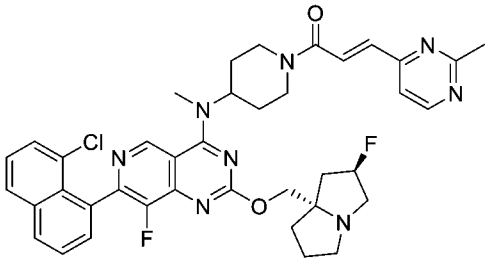
			++
			++
			+
			+
			+

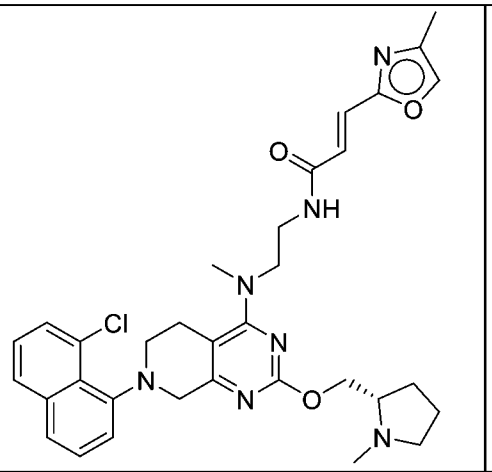
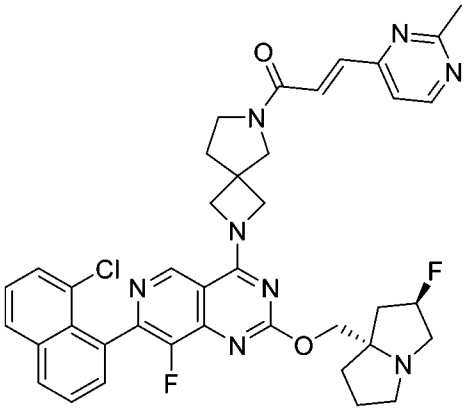
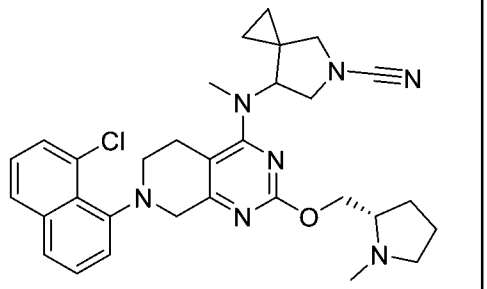
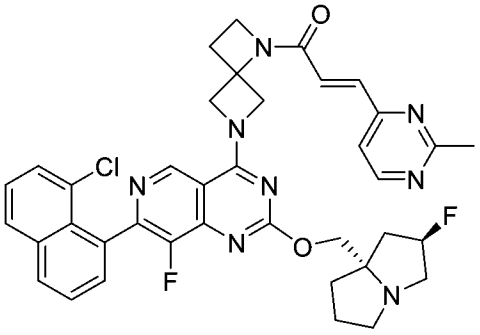
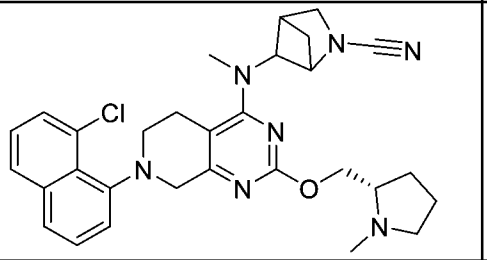
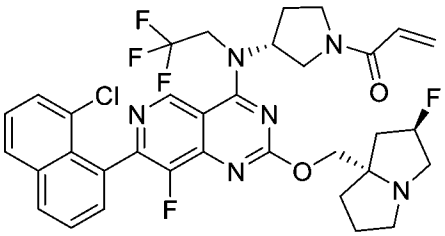
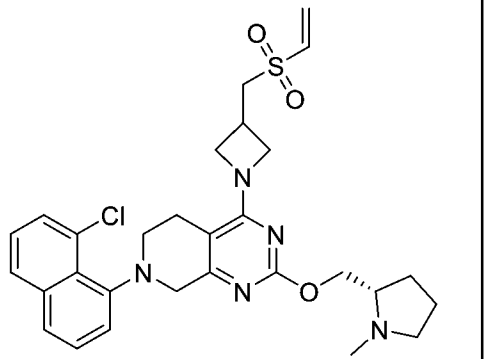
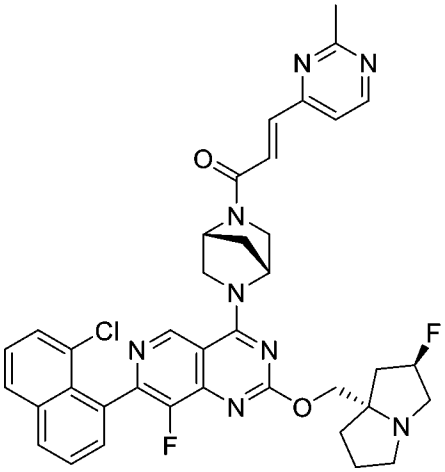
			+++
			+
			+
			+
			+

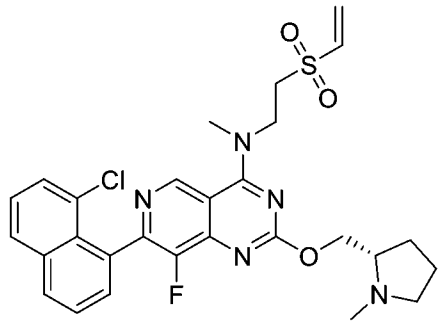
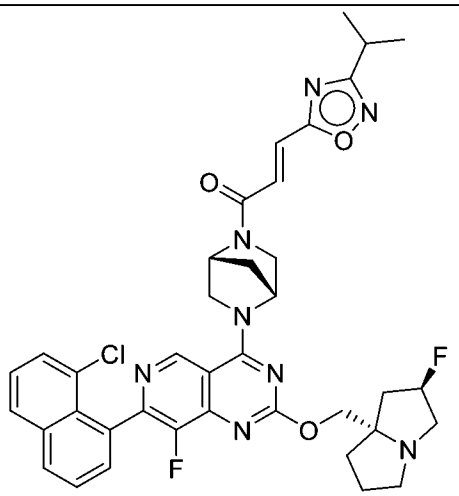
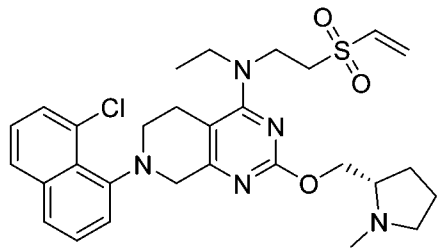
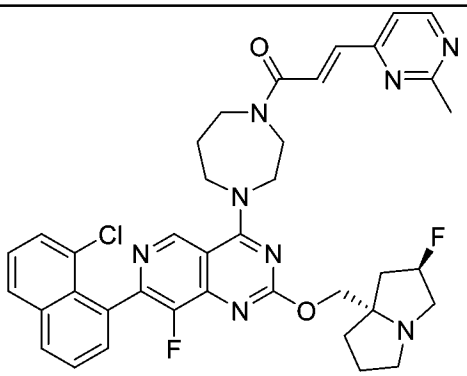
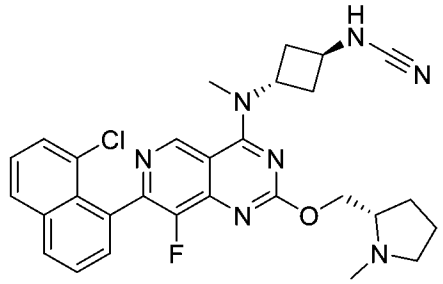
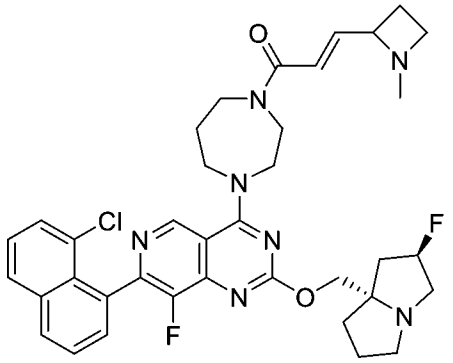
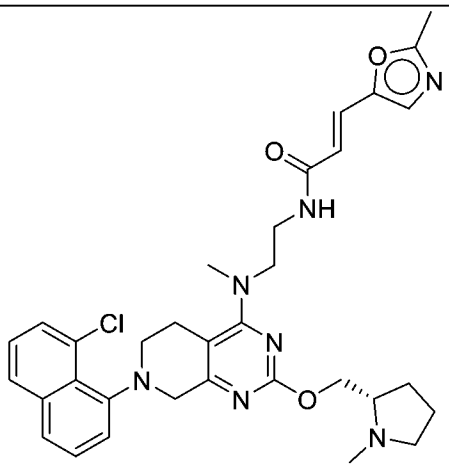
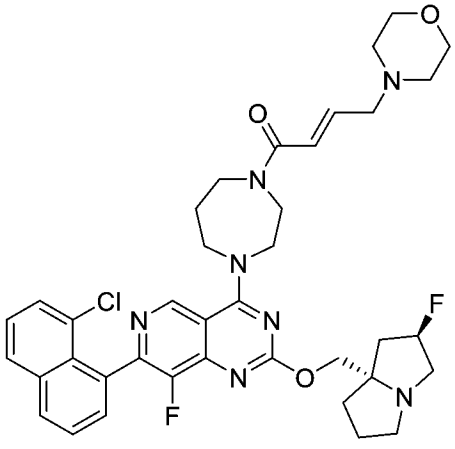
			+
			+
			+
			++
			+

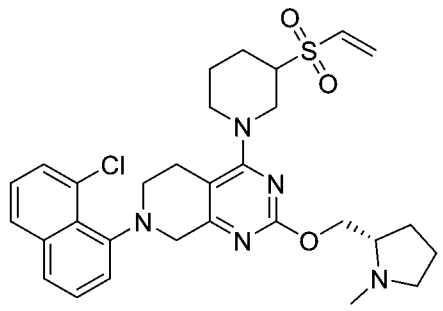
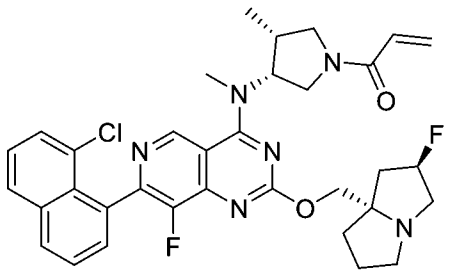
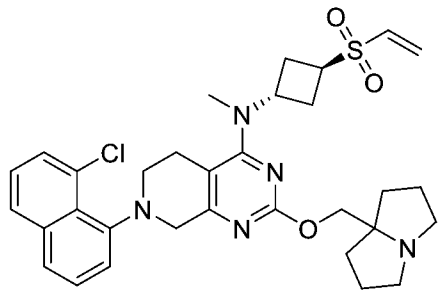
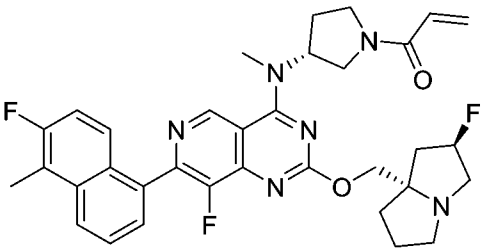
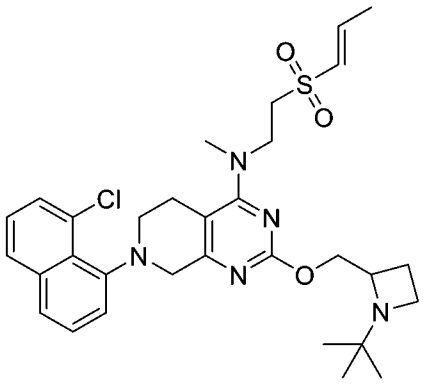
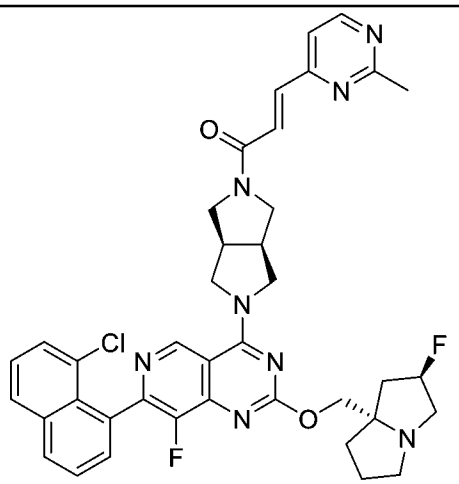
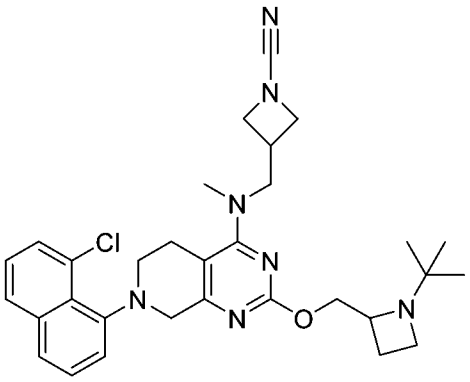
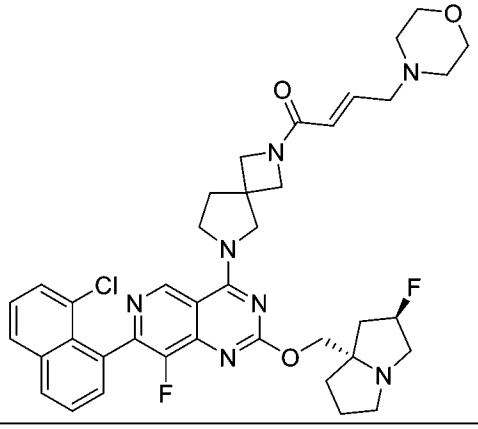
			+
			+
			+
	++		+

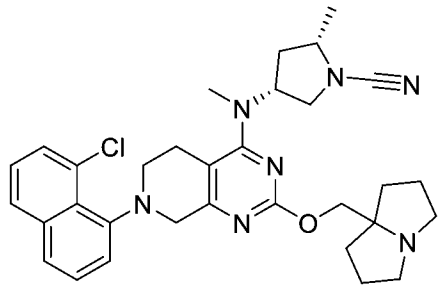
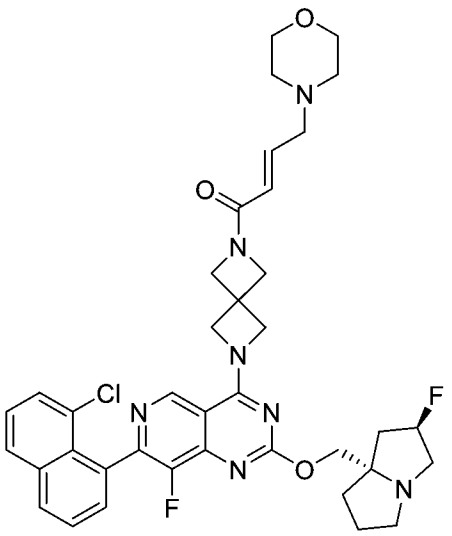
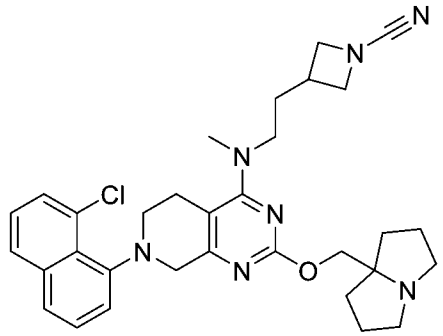
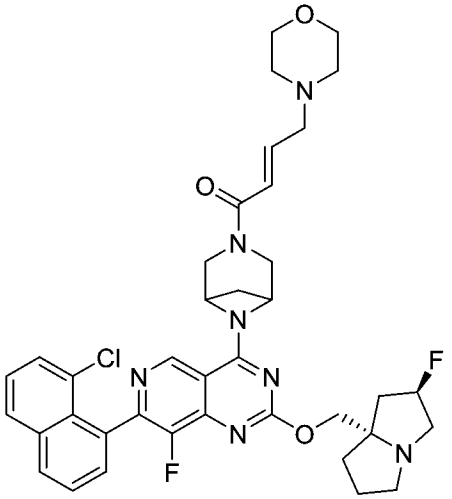
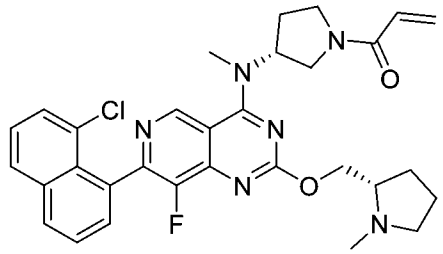
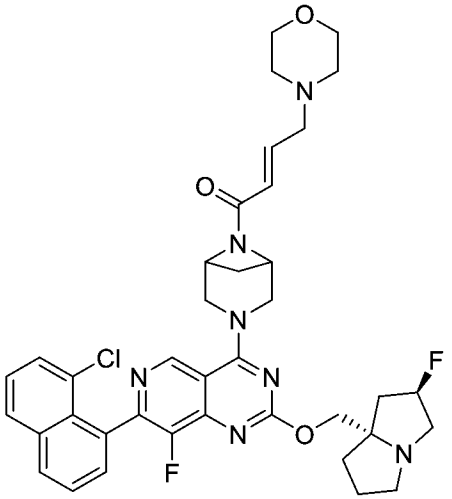
			+
			+
			+
			+

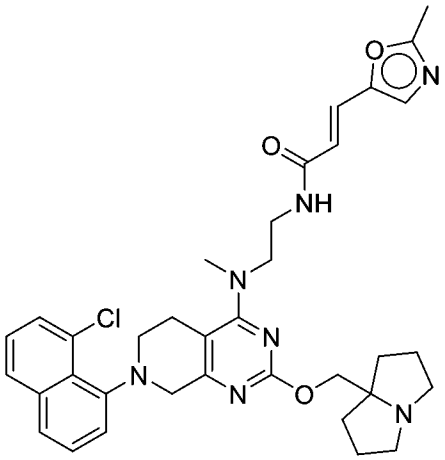
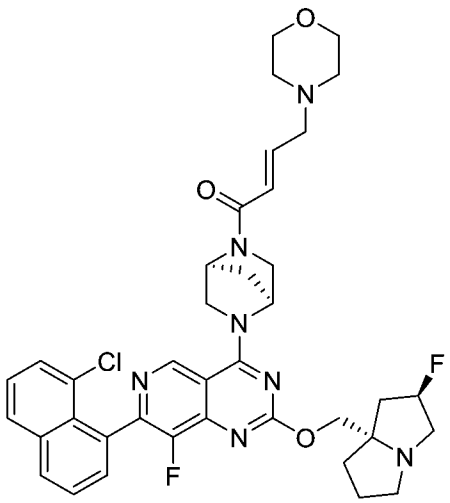
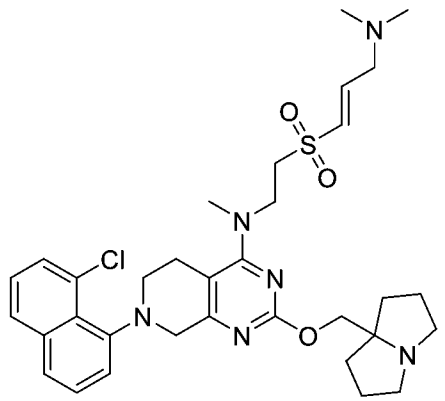
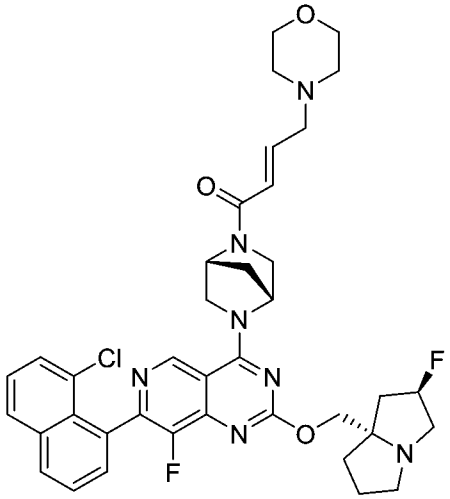
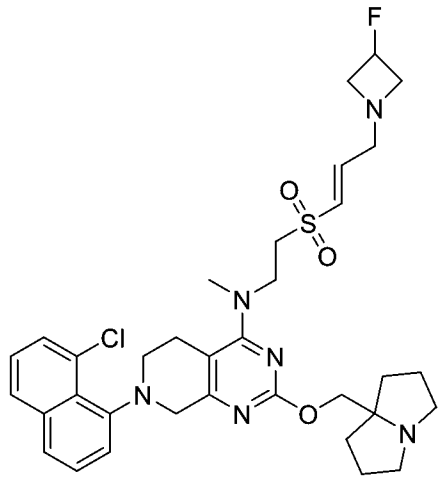
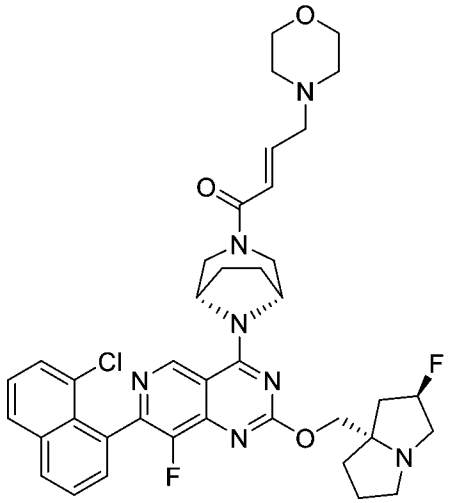
	+		+
			+
			+
			+

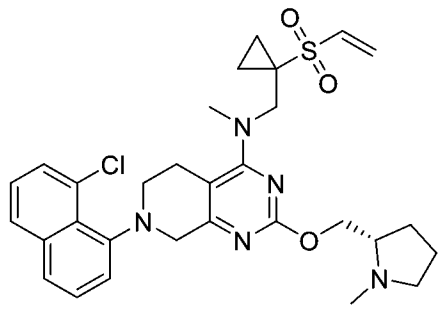
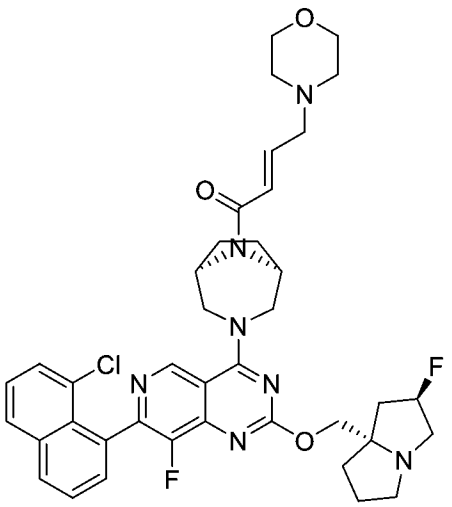
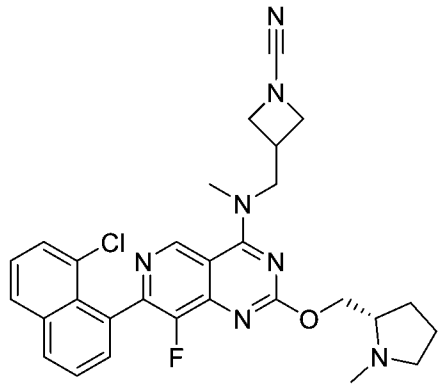
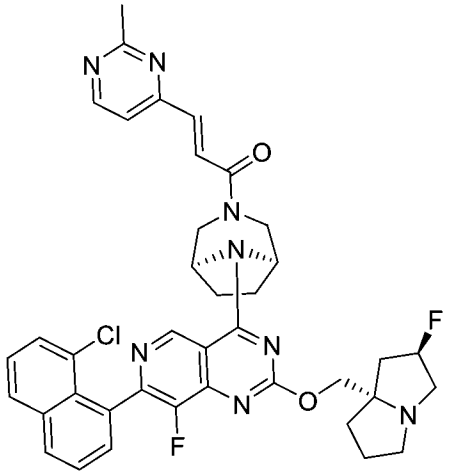
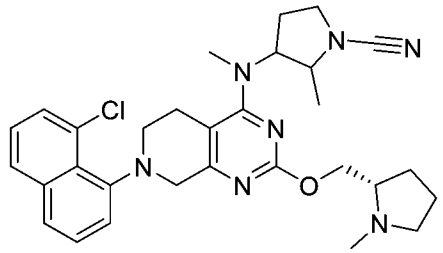
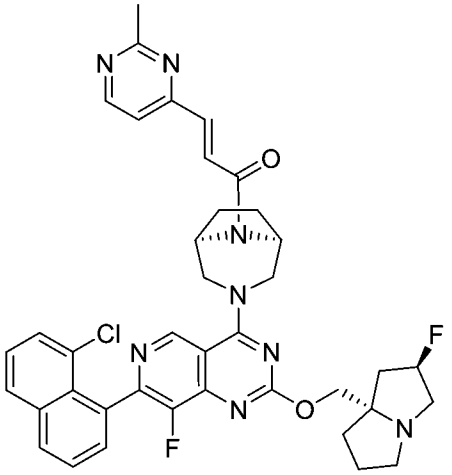
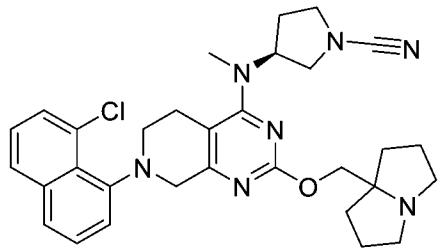
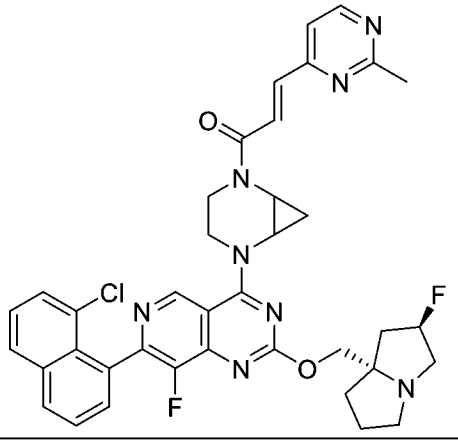
			+
			+
			+
			+

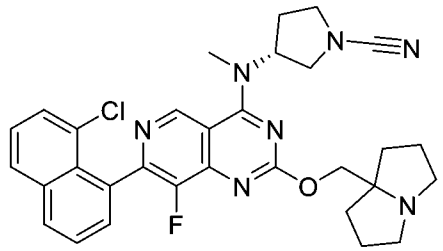
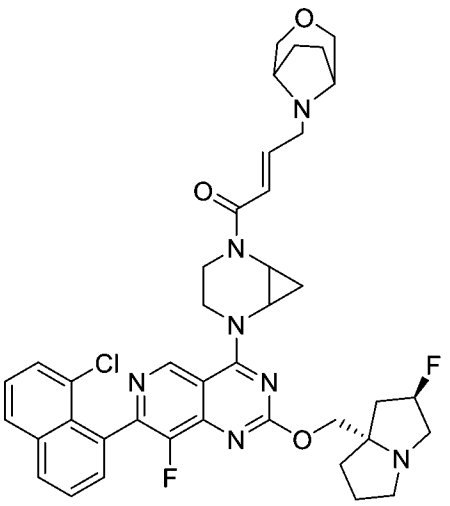
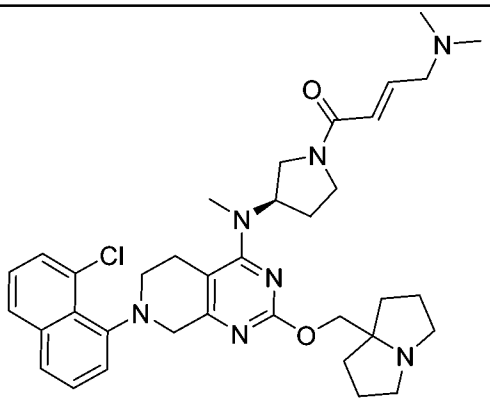
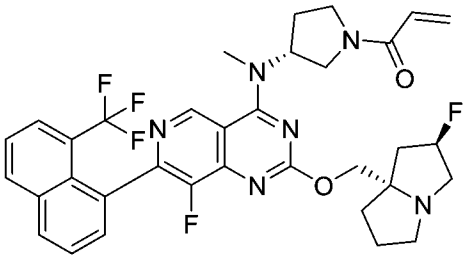
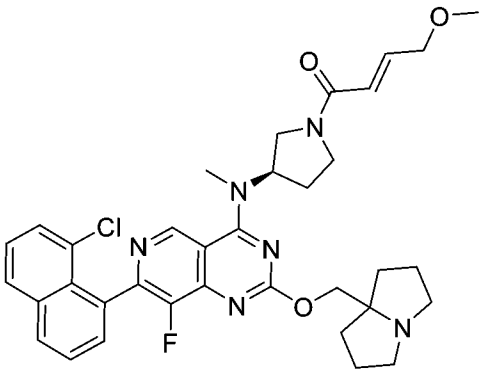
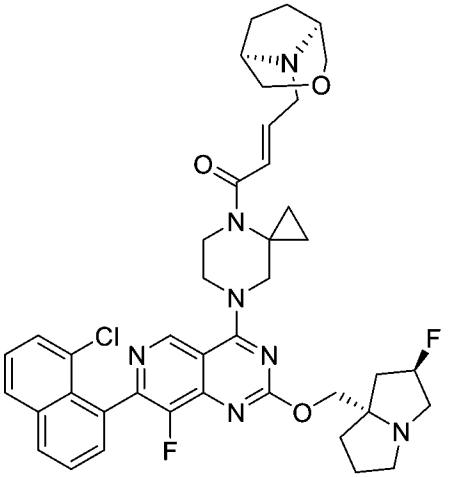
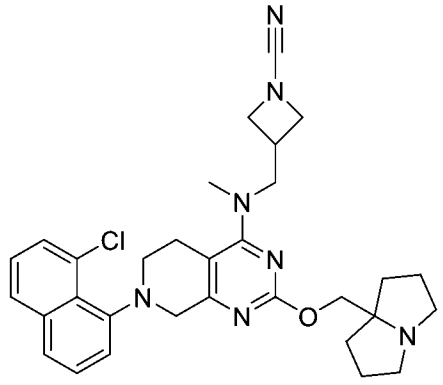
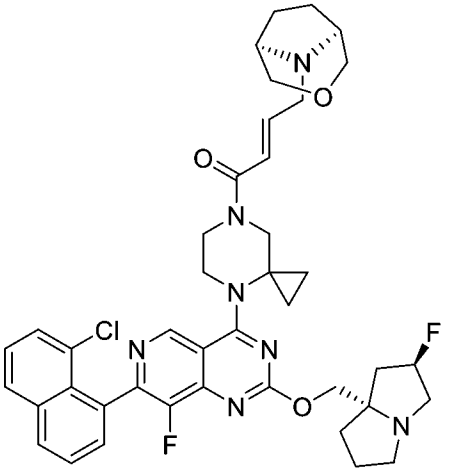
	++		+
			+
			+
			+

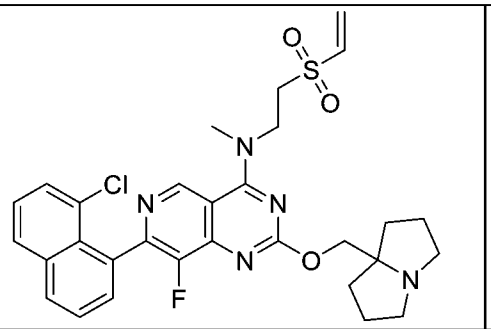
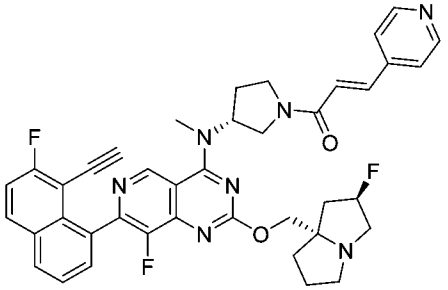
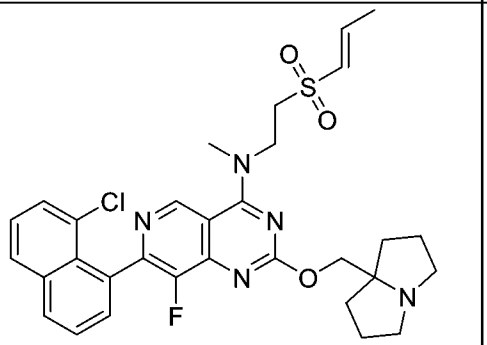
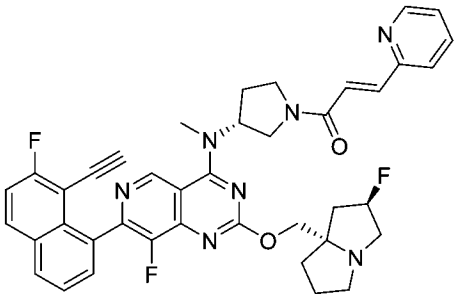
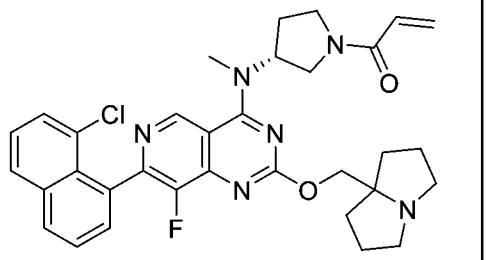
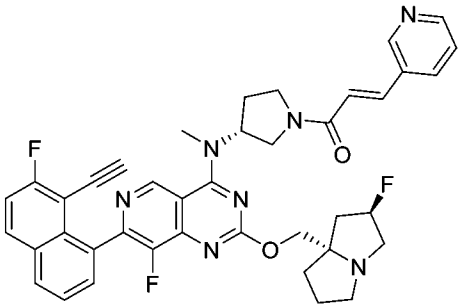
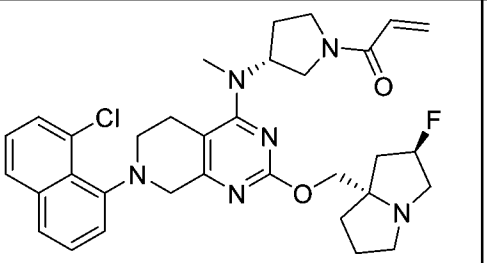
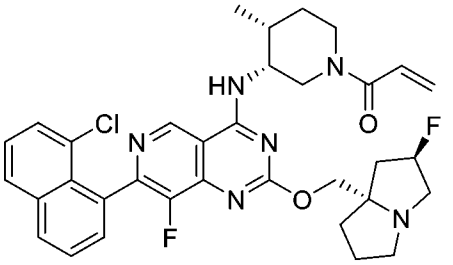
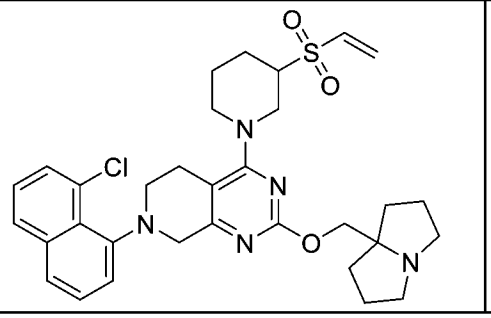
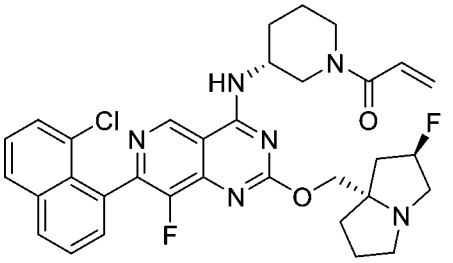
			+
	++		+
			+
			+

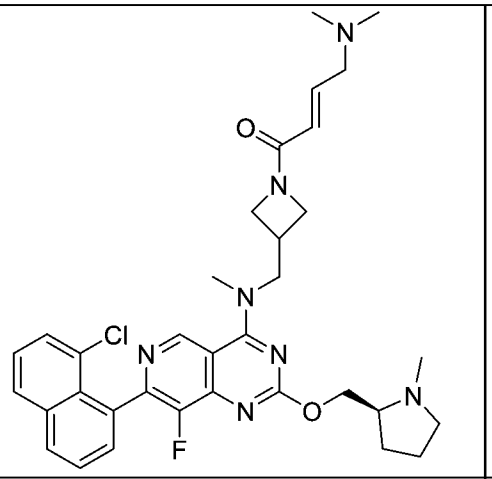
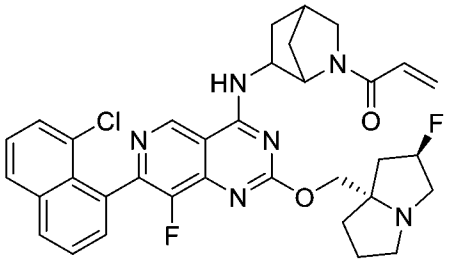
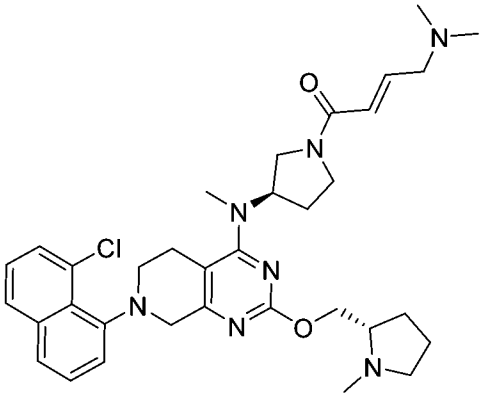
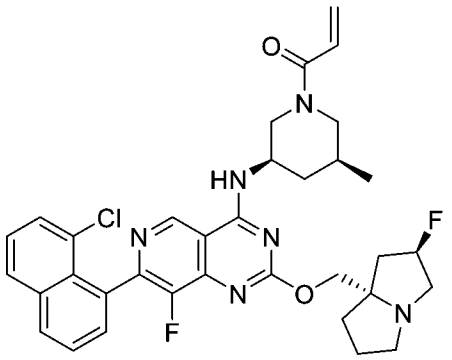
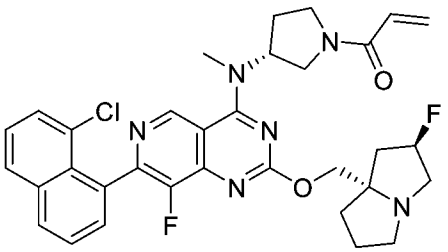
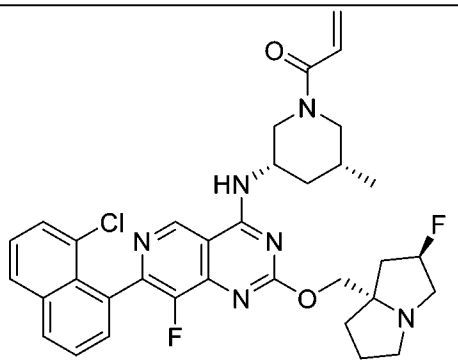
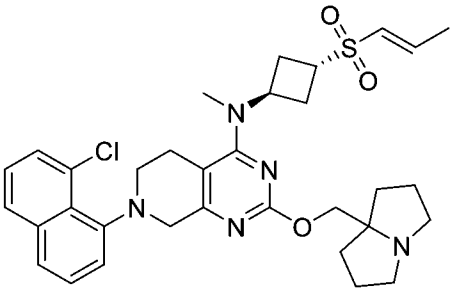
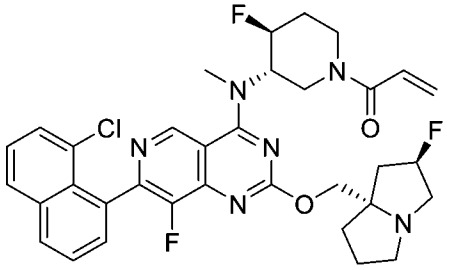
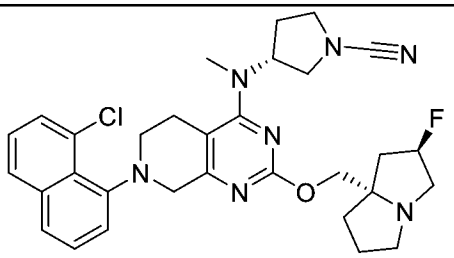
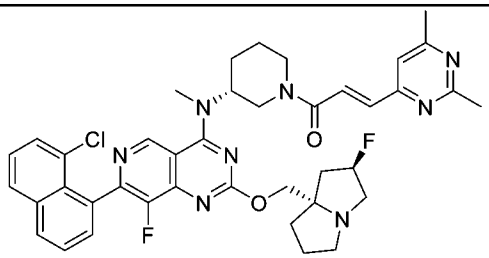
			+
	++		+
	+		+

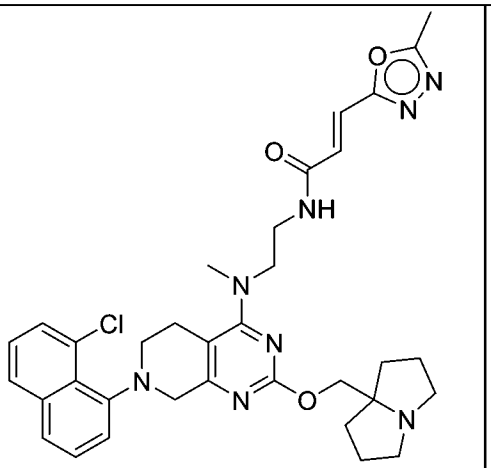
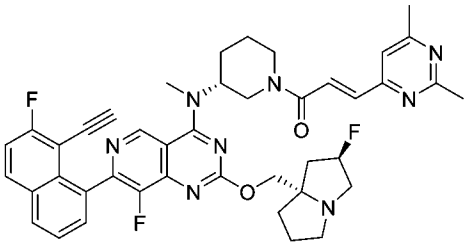
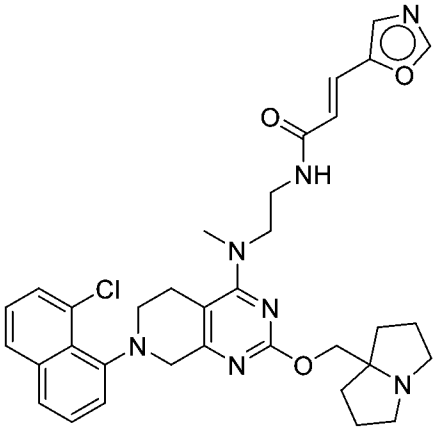
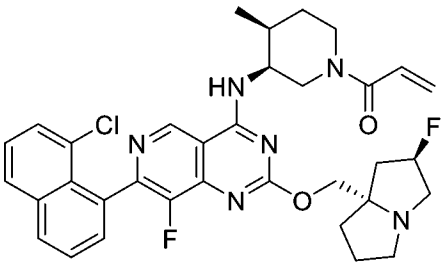
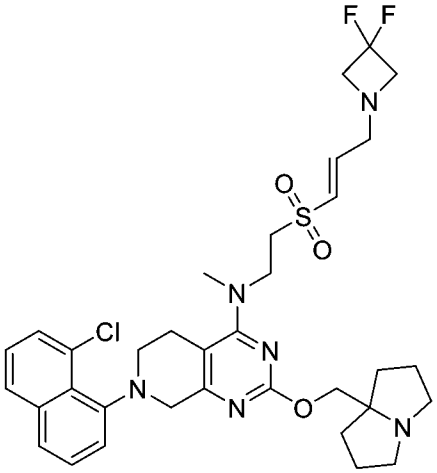
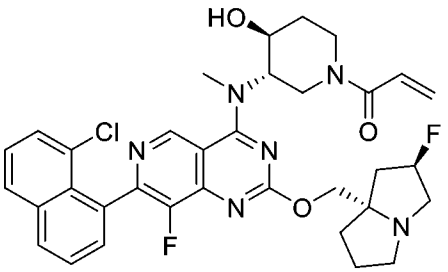
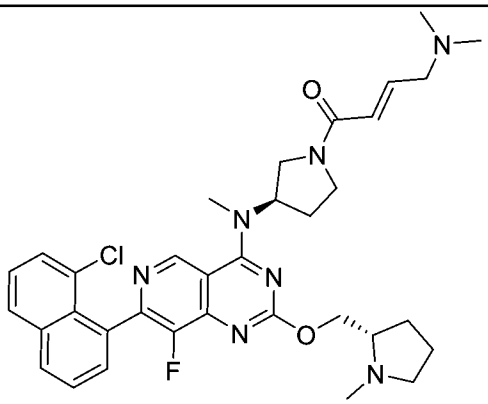
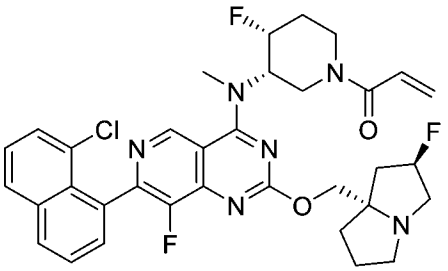
	++		+
	++++		+
	++		+

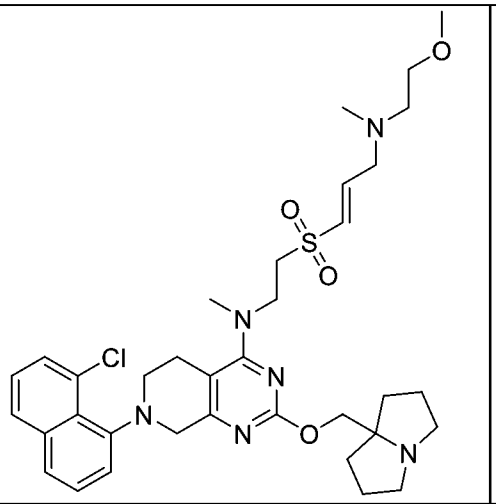
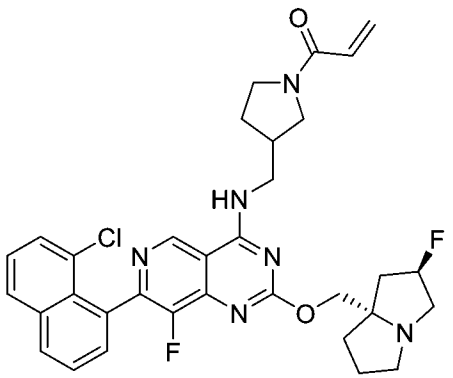
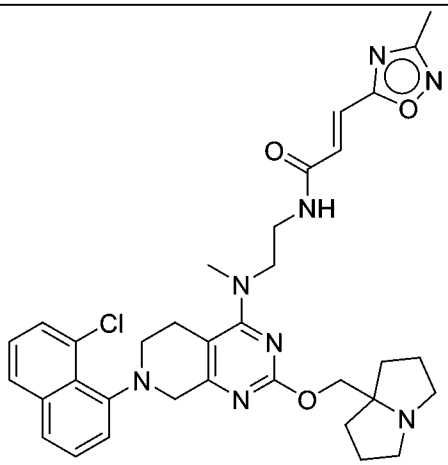
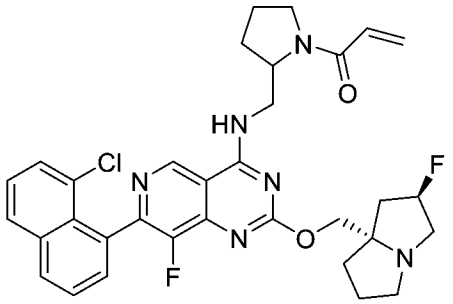
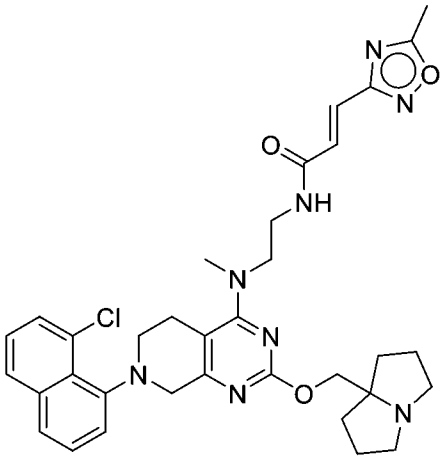
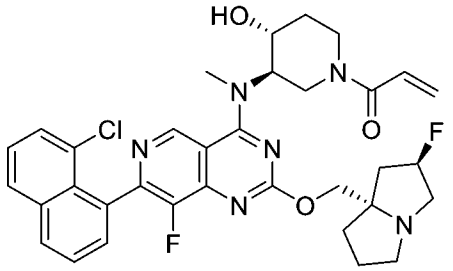
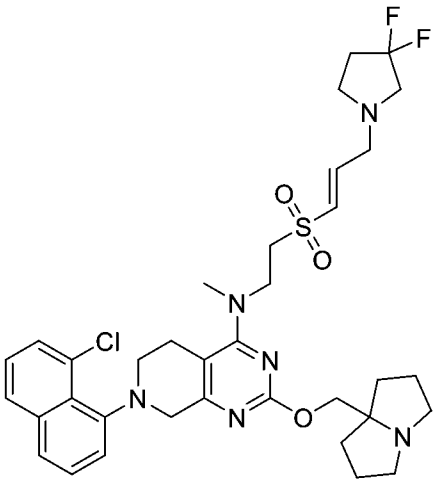
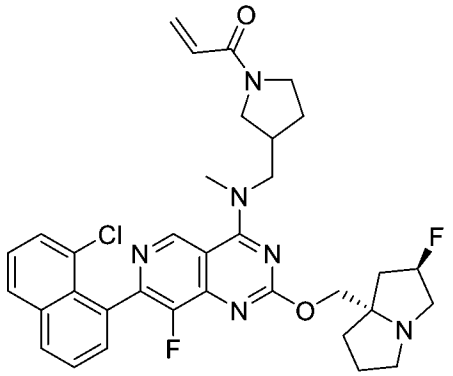
			+
	+		+
			+
			+

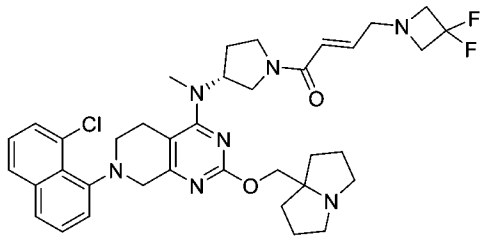
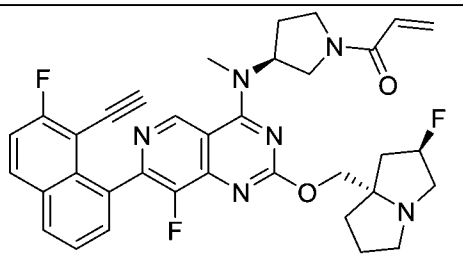
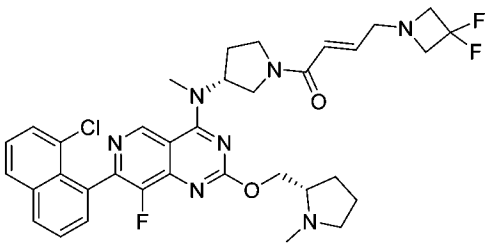
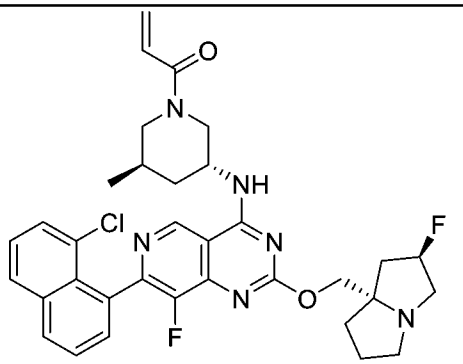
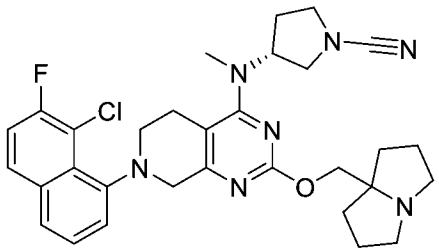
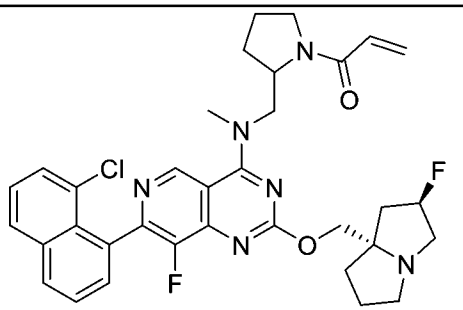
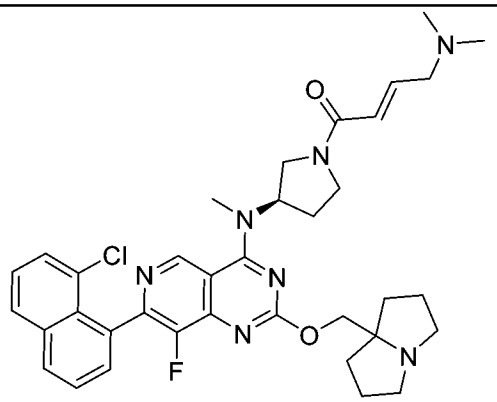
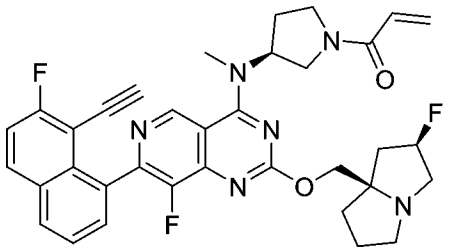
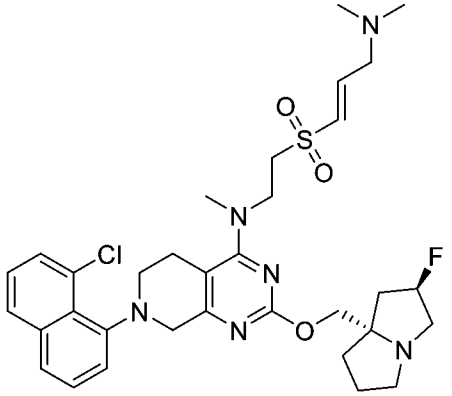
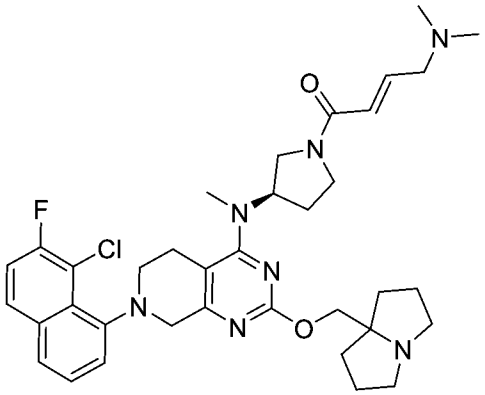
	++++		+
	+++		+++
	+++		+
	++		+

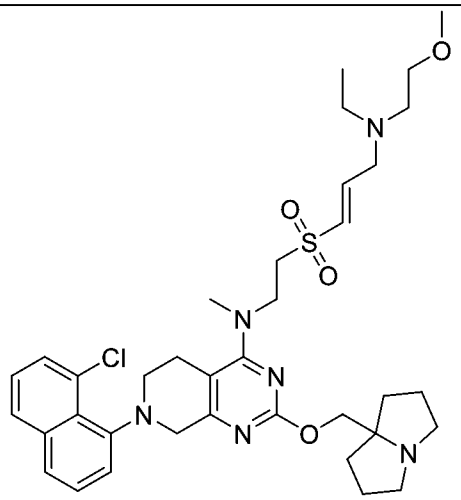
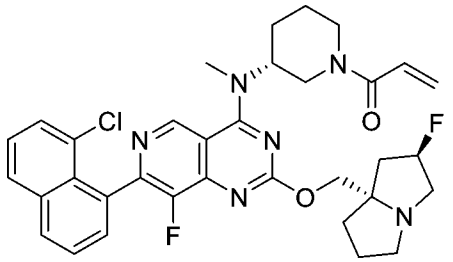
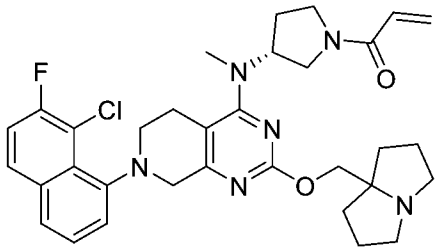
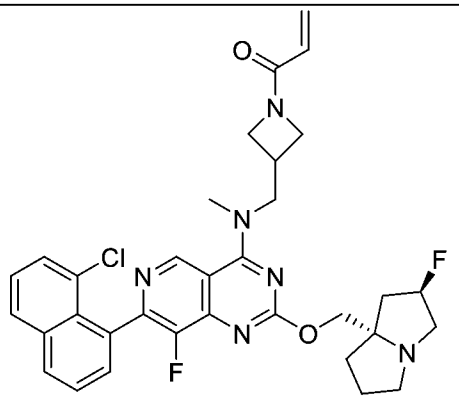
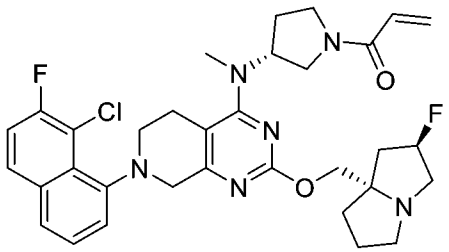
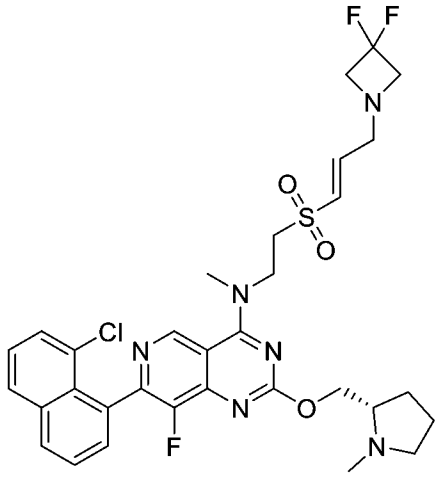
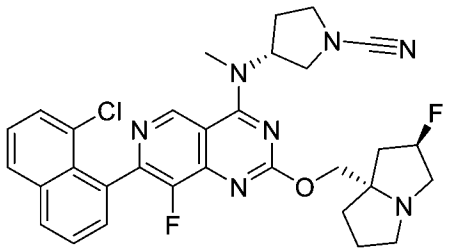
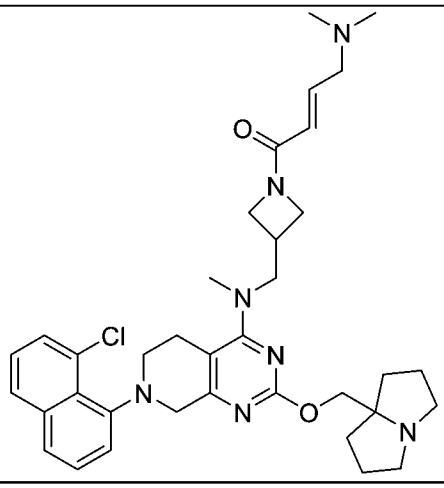
	++++		+
			+
	++		+
	++		+
	+++		+

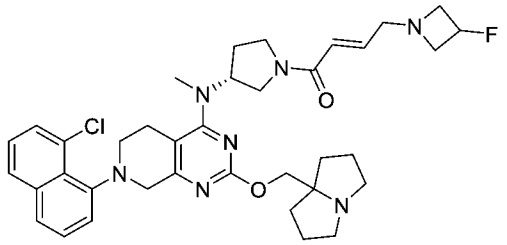
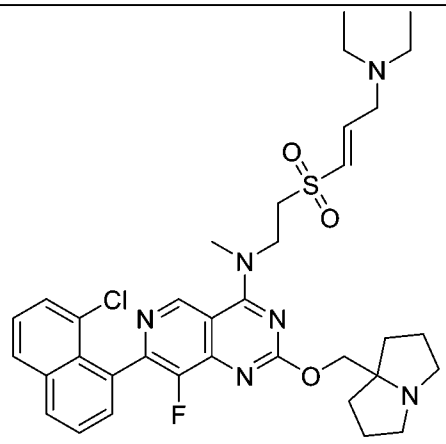
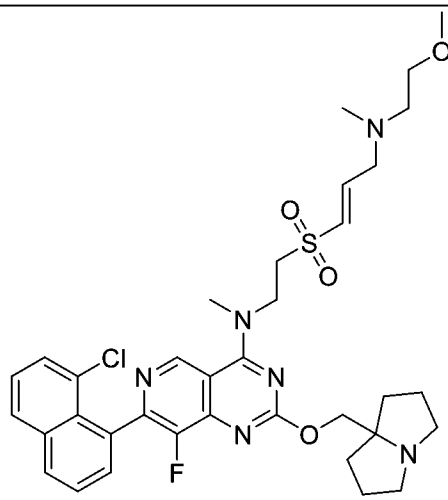
			+
	++		+
	+++		+
			+
			+

			++
			+
			+++
			+

			+
	++		+
	+		+
	+		+

	++		++
	++		+
	+++		+
	+++		+
	++++		++

	+++		+
	++		+++
	+++		+
	+++		++

	+++		++++
	+++		

* ++++為小於 10 nM，+++為 10 至小於 100 nM，++為 100 至小於 500 nM，+為大於或等於 500 nM

實例 309：$KRAS^{G12C}$ 及 PI3Ka 結合之抑制

【1868】 AlphaScreen 技術用於確定 KRAS G12C (以 Cys-輕(C51S、C80L 及 C118S)形式存在，包含胺基酸 1-169 之截短形式)及 PI3Ka 相互作用之化合物抑制的 IC_{50}。將化合物稀釋於 100% DMSO 中且將各種化合物濃度以每孔 200 nl 點漬於低容量白色 384 孔板上。當 Ras 結合結構域(胺基酸 157-300，RBD)經 His 標記時，KRAS G12C 含有生物素-AviTag 及 PI3Ka。KRAS G12C 預加載有 GTP 類似物鳥苷 5'-[β,γ-亞胺基]三磷酸(GMPPNP)。將 KRAS G12C 稀釋於 25 mM Hepes (pH 7.4)、150 mM NaCl、5 mM $MgCl_2$、0.01% TritonX-100 及 10 μM GMPPNP 中，且以每孔 10 ul 添加至化合物點漬之板中，使得 DMSO 濃度為 2%。將板培育 2 小時。接著以每孔 10 ul 添加稀釋於 25 mM Hepes (pH 7.4)、150 mM NaCl、

5 mM $MgCl_2$、0.01% TritonX-100 及 2% DMSO 中之 RBD 與 AlphaScreen 抗生蛋白鏈菌素供體及鎳螯合物受體珠粒之混合物且培育 60-90 分鐘，隨後在 680 nm 下激發供體珠粒之後讀取樣品在 570 nm 下之發射。在室溫下進行所有培育。對於 10 點劑量反應曲線以 1:3 滴定，最終最高化合物濃度為 50 μM。最終檢定條件為 1.5 nM KRAS G12C、100 nM RBD、1.25 ug/ml AlphaScreen 供體珠粒及 10 ug/ml AlphaLISA 受體珠粒。使用[抑制劑]對比反應(4 參數)之非線性回歸擬合來確定 IC_{50}。

【1869】　亦設置計數器檢定以排除 AlphaScreen 技術本身之抑制劑。如上文所述，將僅含緩衝液之化合物板培育 19-20 小時。如上文所述添加 AlphaScreen 珠粒，例外為用無關生物素化 His 標記肽替代 RBD。如上文所述讀取及分析樣品。

【1870】　示例性化合物之結果示於表 2 中。

表 2. KRAS G12C 及 cRAF 結合之抑制(IC_{50})

化合物	**PI3Ka RBD IC50**	化合物	**PI3Ka RBD IC50**	化合物	**PI3Ka RBD IC50**
108	++++	146	++++	179	++++
109	++++	160	++++	180	++++
112	++++	161	+++	181	++++
113	++++	162	++++	182	++++
116	++++	163	++++	183	++++
117	++++	164	++++	210	++++
121	++++	165	++++	214	++++
125	++++	166	++++	231	++++
126	++++	167	++++	236	++++
130	+++	168	+++	240	++++
131	++++	169	++++	245	++++
132	++++	170	+	247	+++
133	++++	171	++++	248	+++
134	++++	172	+++	251	++++
139	+++	173	+++	255	++++
140	+++	174	++++	256	++++
142	++++	175	++++	257	++++
144	++++	176	++++	258	+++
145	++++	177	++++	259	+++

* ++++為小於 10 nM，+++為 10 至小於 100 nM，++為 100 至小於 500 nM，+為

大於或等於 500 nM

實例 310：MCF10A (G12C 或 G12C-A59G)-KRAS 細胞活力檢定

【1871】 將 MCF10A (ATCC，目錄號 CRL-10317)細胞維持於 MEBM (Lonza，目錄號 CC-3151)與 1%馬血清(Sigma，目錄號 H1270)、MEGM 乳腺上皮細胞生長培養基 SingleQuotsKit (Lonza，目錄號 CC-4146)及 25ng/ml 霍亂毒素(Sigma，目錄號 C8052)中。用 KRAS G12C 或 G12C/A59G 轉導此等細胞，繼而進行嘌呤黴素選擇以產生穩定表達細胞。對於細胞活力檢定，將 MCF10A KRAS G12C 或 MCF10A G12C/A59G 之 1000 個細胞鋪於 384 孔球形微板(Corning，目錄號 3830)中。次日，用化合物(10uM 最高濃度，3 倍稀釋，及 11 個劑量)處理細胞。10uM 曲美替尼(Tremetinib) (MCE，目錄號 HY-10999/CS-0060)用作對照。Tecan: HP D300E 用於分配化合物。培育五天後，根據製造商之方案使用 celltiter-glo 發光檢定套組(Promega，目錄號 G7573)以使用 BioTek 板讀取器量測細胞活力。接著將數據輸入 Dotmatics 中並進行處理，其中使用列文伯格-馬誇爾特(Lavenberg-Marquardt) 4 參數擬合程序以不同梯度計算 EC50。

實例 311：人類患者之治療

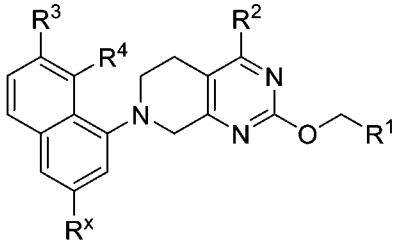
【1872】 可向罹患癌症(例如，如本文所揭示之 KRAS 介導之癌症)之人類患者投與治療有效劑量之本文所揭示之化合物(例如，表 1 之化合物)。治療可在患者中減緩或停止腫瘤生長，減小腫瘤體積或質量，或根除腫瘤。

【1873】 本文中由標識性引用所提及之所有公開案、專利、專利申請案及公開專利申請案之揭示內容藉此以全文引用之方式併入本文中。

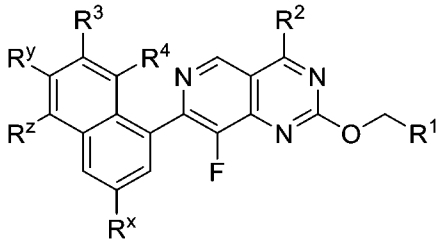
【1874】 儘管前述發明內容已出於清楚理解之目的經由說明及實例詳細地描述，但熟習此項技術者顯而易見，將實施某些微小變化及修改。因此，描述及實例不應視為限制本發明之範疇。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】　一種式 I 或式 II 化合物：



(式 I)



(式 II)

或其鹽；及/或其同位素體；

其中：

R^x 係選自氫、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 烷氧基及 C_1-C_4 鹵烷氧基；

R^y 係選自氫、C_1-C_4 烷基及鹵基；

R^z 係選自氫、C_1-C_4 烷基及鹵基；

R^1 為包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-8 員飽和碳環或雜環基，其中該碳環或雜環基經 0、1、2 或 3 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、螺 C_3-C_4 環烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基及 C_1-C_4 鹵烷氧基之取代基取代；

R^2 係選自由 R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d} 及 R^{2e} 組成之群；

R^3 係選自由氫、鹵基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及 C_2-C_3 炔基組成之群；

R^4 係選自由氫、鹵基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基、C_3-C_7 環烷基、CN 及 C_2-C_3 炔基組成之群；

R^{2a} 為-NR^5R^6；

R^5 係選自由 H、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基及 C_1-C_4 鹵烷氧基組成之群；且

R^6 為-C_1-C_6 伸烷基-$S(O)_2$-CH=CHR^7；或

R^5 及 R^6 與其所連接之氮一起形成包含一個環且包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-7 員飽和雜環基，其中該 4-7 員飽和雜環基經-$(CH_2)_n$-$S(O)_2$-CH=CHR^7 取代；

R^7 係選自由以下組成之群：氫、-C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及-$(CH_2)_m$-NR^8R^9；

R^8 及 R^9 係獨立地選自由-H、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基及 C_1-C_4 鹵烷氧基組成之群；或

R^8 及 R^9 與其所連接之氮原子一起形成包含環原子內之至少一個氮且視情況經鹵基取代的 4-7 員飽和雜環基；

n 為 0 或 1；

m 為 1 或 2；

R^{2b} 為-$NR^{10}R^{11}$；

R^{10} 係選自由 H、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基及 C_1-C_4 鹵烷氧基組成之群；且

R^{11} 係選自由以下組成之群：

-(C_1-C_4 伸烷基)-N(R^{12})-CN，及

-$(CH_2)_w$-R^{13}；或

R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之氮一起形成視情況包含第二個氮作為環原子內之僅有額外雜原子的 4-8 員飽和雜環基，其中該 4-8 員飽和雜環基經一個選自由以下組成之群的取代基取代：

$-(CH_2)_x-N(R^{14})-CN$，

包含一個環且包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-6 員飽和雜環基，其中該氮經氰基取代，及

氰基，前提條件為當氰基為該取代基時，則由 R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員飽和雜環基包含該第二個氮環原子且該氰基在該第二個環氮處連接至該 4-8 員飽和雜環基；

R^{12} 為氫、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基或 C_1-C_4 鹵烷氧基；

R^{13} 為包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-5 員飽和雜環基，其中該氮經氰基取代，且其中該雜環基視情況進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代；或

R^{13} 為包含一或兩個氮作為環原子內之僅有雜原子的 6 員飽和雜環基，其中該等氮中之一者經氰基取代，且其中該雜環基視情況進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子；或

R^{13} 為包含一個氮且視情況包含一個選自氮、氧及硫之額外雜原子作為環原子內之僅有雜原子的 7 員飽和雜環基，其中該(等)氮環原子中之一者經氰基取代，且其中該雜環基視情況進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子；

R^{14} 為氫、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基或 C_1-C_4 鹵烷氧基；

w 為 0、1 或 2；

x 為 0 或 1；

R^{2c} 為-$NR^{15}R^{16}$；

R^{15} 為 H、視情況經 CN 之一個實例取代之 C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基或 C_1-C_4 鹵烷氧基；且

R^{16} 係選自由以下組成之群：

-(C_1-C_4 伸烷基)-$N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$，及

-$(CH_2)_y$-R^{21}；或

R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮一起形成視情況包含第二個氮作為環原子內之僅有額外雜原子的 4-8 員飽和雜環基，其中該雜環基經一個選自由以下組成之群的取代基取代：

-$(CH_2)_q$-$N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$，及

-$C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$，前提條件為當-$C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$ 為該取代基時，則由 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員飽和雜環基包含該第二個氮環原子且該-$C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$ 在該第二個環氮處連接至該雜環基；

R^{17} 係選自由氫、-C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基及 C_1-C_4 鹵烷氧基組成之群；

R^{18} 係選自由氫、-COOH、-C(O)O-C_1-C_4 烷基、-C(O)O-C_1-C_4 鹵烷基、-C(O)-C_1-C_4 烷基、-C(O)-C_1-C_4 鹵烷基、-$C(O)NR^{22}R^{23}$、-$(CH_2)_z$-$NR^{22}R^{23}$、-$(CH_2)_u$-R^{34}、-(C_1-C_2 烷基)-(C_1-C_2 烷氧基)、-$S(O)_2$-C_1-C_4 烷基、-$S(O)_2$-C_1-C_4 鹵烷基及 R^{35} 組成之群；且

R^{20} 係選自由氫、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基及 C_1-C_4 鹵烷氧基組成之群；或

R^{18} 及 R^{20} 與其所連接之碳可一起形成含有一個選自 N、O 及 S 之雜原子的

4-5 員碳環或雜環，其中該碳環或雜環可視情況經甲基、鹵基、羥基、甲氧基或羰基之一個實例取代；

R^{19} 係選自由氫、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基及 C_1-C_4 鹵烷氧基組成之群；

R^{21} 係選自：

包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-5 員飽和雜環基，其中該雜環基之該氮環原子經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18} 取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及鹵基組成之群的取代基取代，或進一步經兩個鹵基取代基取代；

包含一或兩個氮作為環原子內之僅有雜原子的 6 員飽和雜環基，其中該雜環基之该等氮中之一者經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18} 取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，或進一步經兩個鹵基取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子；及

包含一個氮且視情況包含一個選自氮、氧及硫之額外雜原子作為環原子內之僅有雜原子的 7 員飽和雜環基，其中該雜環基之該(等)氮環原子中之一者經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18} 取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，或進一步經兩個鹵基取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子；

R^{22} 及 R^{23} 係獨立地選自由氫、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基及

C_1-C_4 鹵烷氧基組成之群；

R^{34} 為經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代的 4-10 員雜環：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_6 胺基烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基、C_1-C_4 羥烷基、CH_2-(C_3-C_6 雜環基)及 C_2-C_3 炔基；

R^{35} 為視情況經 0、1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代的 5-6 員雜芳基：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 羥烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、羥基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、羥基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 環烷基；

y 為 0、1 或 2；

z 為 1 或 2；

q 為 0 或 1；

u 為 0、1 或 2；

R^{2d} 係選自由以下組成之群：

$-NR^{24}R^{25}$，

$-C(O)N(R^{27})$-(C_1-C_4 伸烷基)-$C(O)CH=CHR^{26}$，及

-O-(C_1-C_2 伸烷基)-$C(O)CH=CHR^{26}$；

R^{24} 為 H、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基或 C_1-C_4 鹵烷氧基；且

R^{25} 為-(C_1-C_4 伸烷基)-$C(O)CH=CHR^{26}$；或

R^{24} 及 R^{25} 與其所連接之氮一起形成包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-8 員飽和雜環基，其中該雜環基經-(C_0-C_2 伸烷基)-$C(O)CH=CHR^{26}$ 取代，且其中該雜環基進一步視情況經 C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基或 C_1-C_4 鹵烷氧基取代；

R^{26} 為氫、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基或 C_1-C_4 鹵烷氧基；且

R^{27} 係選自氫、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基及 C_1-C_4 鹵烷氧基；

R^{2e} 為-$NR^{28}R^{29}$；

R^{28} 為 H、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基或 C_1-C_4 鹵烷氧基；且

R^{29} 為-$(CH_2)_t$-R^{30}；

R^{30} 係選自：

包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-5 員飽和雜環基，其中該雜環基之該氮環原子經-C(O)C≡CR^{31} 取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及鹵基組成之群的取代基取代；

包含一或兩個氮作為環原子內之僅有雜原子的 6 員飽和雜環基，其中該雜環基之该等氮中之一者經-C(O)C≡CR^{31} 取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子；及

包含一個氮且視情況包含一個選自氮、氧及硫之額外雜原子作為環原子內之僅有雜原子的 7 員飽和雜環基，其中該雜環基之該(等)氮環原子中之一者經-C(O)C≡CR^{31} 取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子；

R^{31} 係選自由-$(CH_2)_v$-$NR^{32}R^{33}$ 及-$(CH_2)_p$-R^{36} 組成之群；

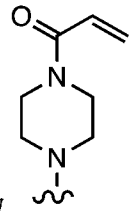
R^{32} 及 R^{33} 係獨立地選自由氫、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基及 C_1-C_4 鹵烷氧基組成之群；

t 為 0、1 或 2；

v 為 1 或 2；

p 為 0、1 或 2；

R^{36} 為經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代的 4-10 員雜環：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_6 胺基烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及 C_2-C_3 炔基；



前提條件為當該化合物具有式 I 時，則 R^{2c} 不為 ；且

另一前提條件為當該化合物具有式 II 時，則 R^{2c} 不為-$NR^{15}R^{16}$，其中 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮一起形成包含第二個氮作為環原子內之僅有額外雜原子的 4-8 員飽和雜環基，其中該第二個氮經-C(O)-CH=CH_2 取代。

【請求項 2】 如請求項 1 之化合物，其中該化合物為式 I 化合物或其鹽。

【請求項 3】 如請求項 1 之化合物，其中該化合物為式 II 化合物或其鹽。

【請求項 4】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^y 係選自氫、F 及 Cl。

【請求項 5】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^y 為 H。

【請求項 6】 如請求項 1 至 5 中任一項之化合物，其中 R^z 係選自氫、Me、F 及 Cl。

【請求項 7】 如請求項 1 至 5 中任一項之化合物，其中 R^z 為氫。

【請求項 8】 如請求項 1 至 7 中任一項之化合物，其中 R^x 係選自氫、羥基及 -$OCHF_2$。

【請求項 9】 如請求項 1 至 7 中任一項之化合物，其中 R^x 為氫。

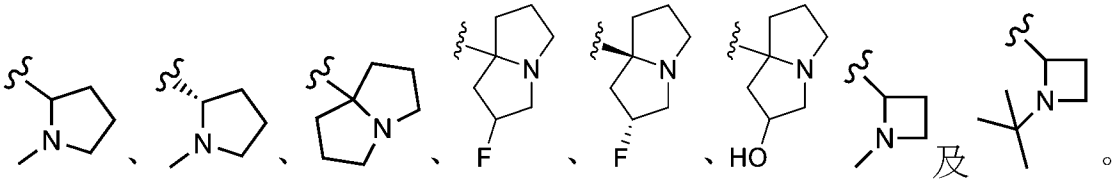
【請求項 10】 如請求項 1 至 9 中任一項之化合物，其中 R^1 為包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-8 員飽和雙環碳環或雙環雜環基，其中該碳環或

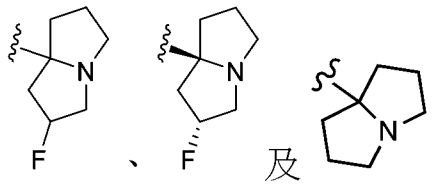
雜環基經 0、1、2 或 3 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、螺 C_3-C_4環烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基及 C_1-C_4鹵烷氧基之取代基取代。

【請求項 11】 如請求項 1 至 10 中任一項之化合物，其中 R^1 為包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-8 員飽和雜環基，其中該雜環基經 0、1、2 或 3 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、螺 C_3-C_4環烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基及 C_1-C_4鹵烷氧基之取代基取代。

【請求項 12】 如請求項 1 至 11 中任一項之化合物，其中 R^1 之該碳環或雜環基未經取代，或經一個鹵基或羥基取代。

【請求項 13】 如請求項 1 至 11 中任一項之化合物，其中 R^1 之該碳環或雜環基未經取代，或經一個氟取代。

【請求項 14】 如請求項 1 至 10 中任一項之化合物，其中 R^1 係選自由以下組成之群：  。

【請求項 15】 如請求項 1 至 10 中任一項之化合物，其中 R^1 係選自由以下組成之群：  。

【請求項 16】 如請求項 1 至 15 中任一項之化合物，其中 R^3 及 R^4 係選自由以下組成之群：氫、甲基、乙基、乙炔基、氟及氯。

【請求項 17】 如請求項 1 至 15 中任一項之化合物，其中 R^3 係選自由以下組成之群：氫及氟。

【請求項 18】 如請求項 1 至 15 及 17 中任一項之化合物，其中 R^4 係選自由以下組成之群：氫、甲基、乙基、乙炔基、丙炔基、二氟甲基、CN、環丙基、氟及氯。

【請求項 19】 如請求項 1 至 18 中任一項之化合物，其中 R^2 係選自由 R^{2c} 及 R^{2e} 組成之群。

【請求項 20】 如請求項 1 至 18 中任一項之化合物，其中 R^2 為 R^{2c}。

【請求項 21】 如請求項 1 至 20 中任一項之化合物，其中 R^{2c} 為-$NR^{15}R^{16}$，其中：

R^{15} 為 H、視情況經 CN 之一個實例取代之 C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基或 C_1-C_4 鹵烷氧基；且

R^{16} 係選自由以下組成之群：-(C_1-C_4 伸烷基)-$N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$ 及-$(CH_2)_y$-R^{21}。

【請求項 22】 如請求項 1 至 20 中任一項之化合物，其中 R^{15} 係選自由 H、甲基、乙基、-CH_2-環丙基、-CH_2CH_2CN、-CH_2CHF_2 及-$CH_2CH_2OCH_3$ 組成之群。

【請求項 23】 如請求項 1 至 20 中任一項之化合物，其中 R^{15} 為甲基。

【請求項 24】 如請求項 1 至 23 中任一項之化合物，其中 R^{16} 為-$(CH_2)_y$-R^{21}。

【請求項 25】 如請求項 1 至 24 中任一項之化合物，其中 y 為 0 或 1。

【請求項 26】 如請求項 1 至 25 中任一項之化合物，其中 R^{21} 係選自：

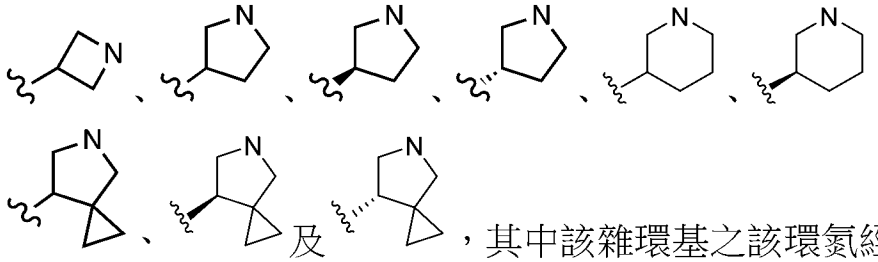
包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-5 員單環飽和雜環基，其中該雜環基之該氮環原子經-$C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$ 取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及鹵基組成之群的取代基取代，或進一步經兩個鹵基取代基取代；

包含一或兩個氮作為環原子內之僅有雜原子的 6 員單環飽和雜環基，其中該雜環基之该等氮中之一者經-$C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$ 取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，或進一步經兩個鹵基取代基取代，前提條件為該等視情況存在之

羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子；

包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 7 員飽和雙環螺環雜環基，其中該氮環原子經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18} 取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基或鹵基組成之群的取代基取代，或進一步經兩個鹵基取代基取代，前提條件為該等視情況存在之羥基、CN、氰基烷基及鹵基取代基不連接至雜原子。

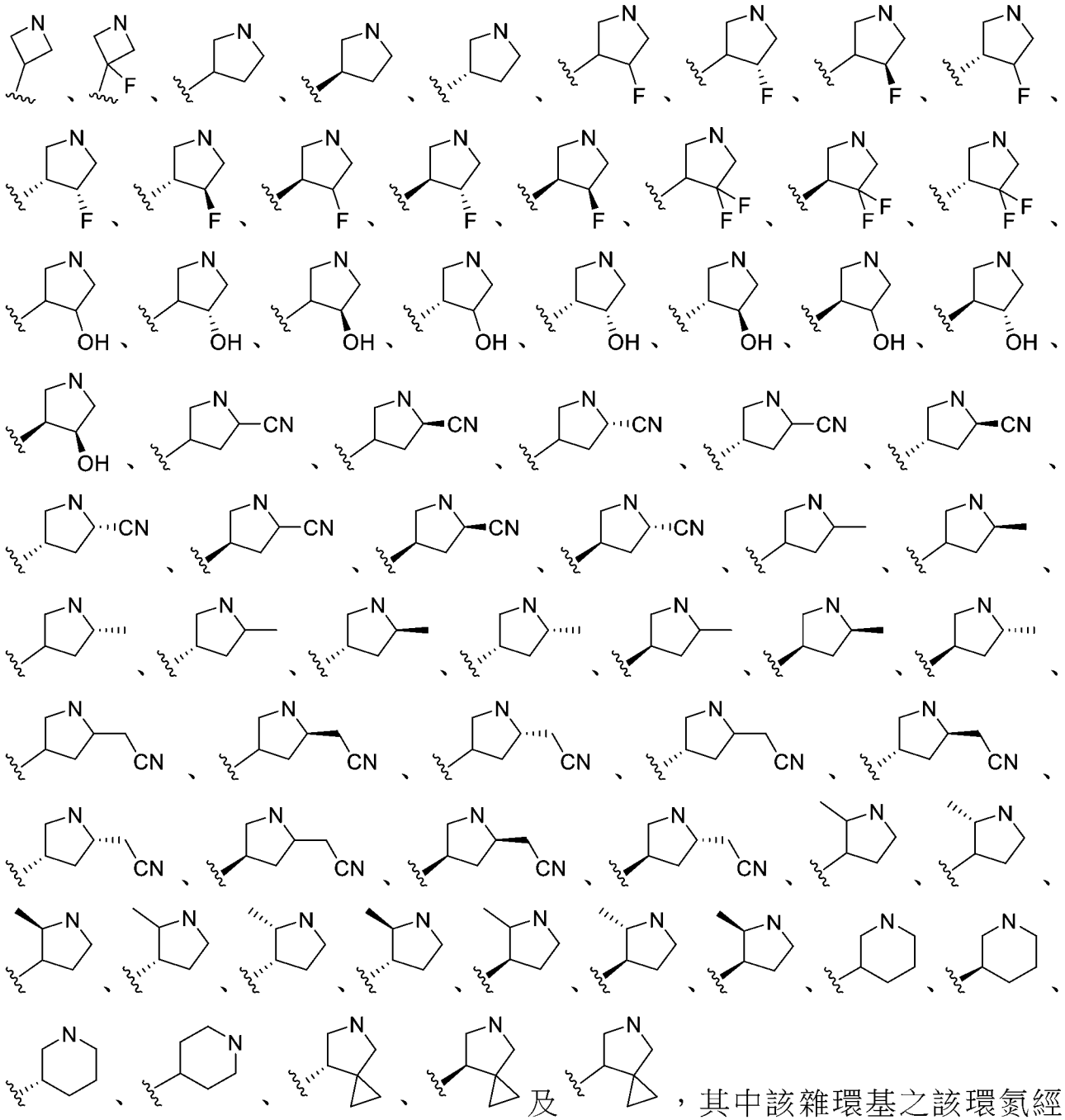
【請求項 27】 如請求項 1 至 25 中任一項之化合物，其中 R^{21} 為包含一個氮作為環原子內之僅有雜原子的 4-5 員單環飽和雜環基，其中該雜環基之該氮環原子經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18} 取代，且其中該雜環基未經進一步取代，或進一步經 1 個選自由羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及鹵基組成之群的取代基取代，或進一步經兩個鹵基取代基取代。

【請求項 28】 如請求項 1 至 25 中任一項之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基係選自由以下組成之群：  ，其中該雜環基之該環氮經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18} 取代，且該雜環基未經進一步取代，或經一個選自羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及鹵基之取代基取代，或經兩個鹵基取代。

【請求項 29】 如請求項 28 之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基未經進一步取代。

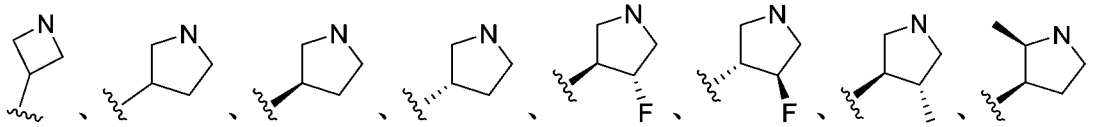
【請求項 30】 如請求項 28 之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基進一步經 1 個選自由 Me 及 F 組成之群的取代基取代，或進一步經兩個氟取代。

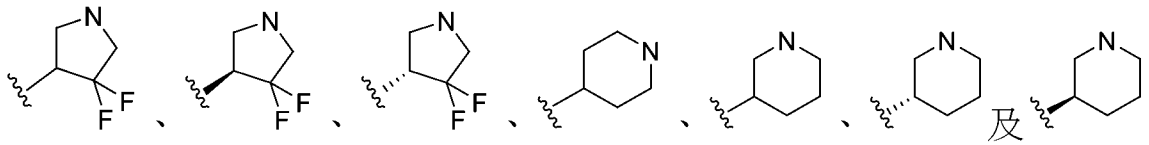
【請求項 31】 如請求項 28 之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基係選自由以下組成之群：



，其中該雜環基之該環氮經 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$ 取代。

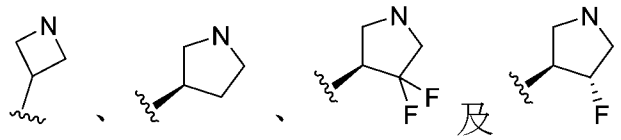
【請求項 32】 如請求項 28 之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基係選自由以下組成之群：





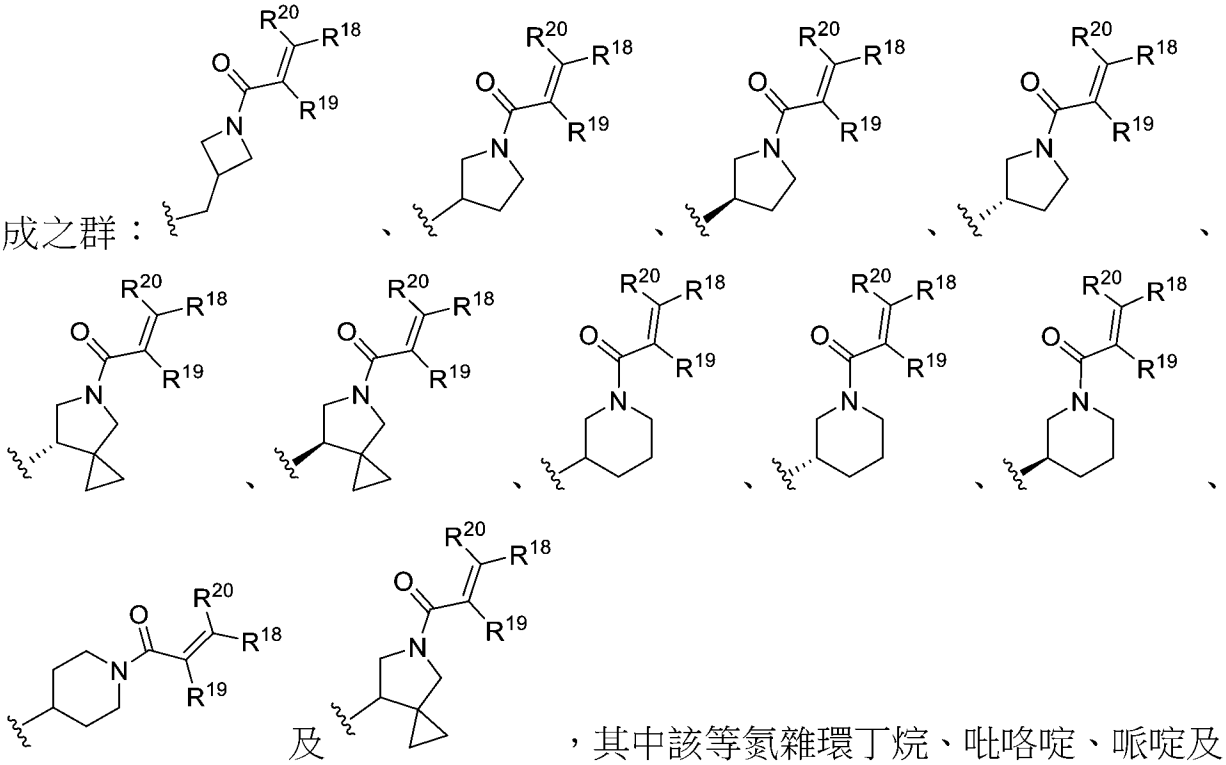
中該雜環基之該環氮經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}取代。

【請求項 33】 如請求項 28 之化合物，其中 R^{21} 之該雜環基係選自由以下組成之群：



中該雜環基之該環氮經-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}取代。

【請求項 34】 如請求項 1 至 23 中任一項之化合物，其中 R^{16} 係選自由以下組成之群：

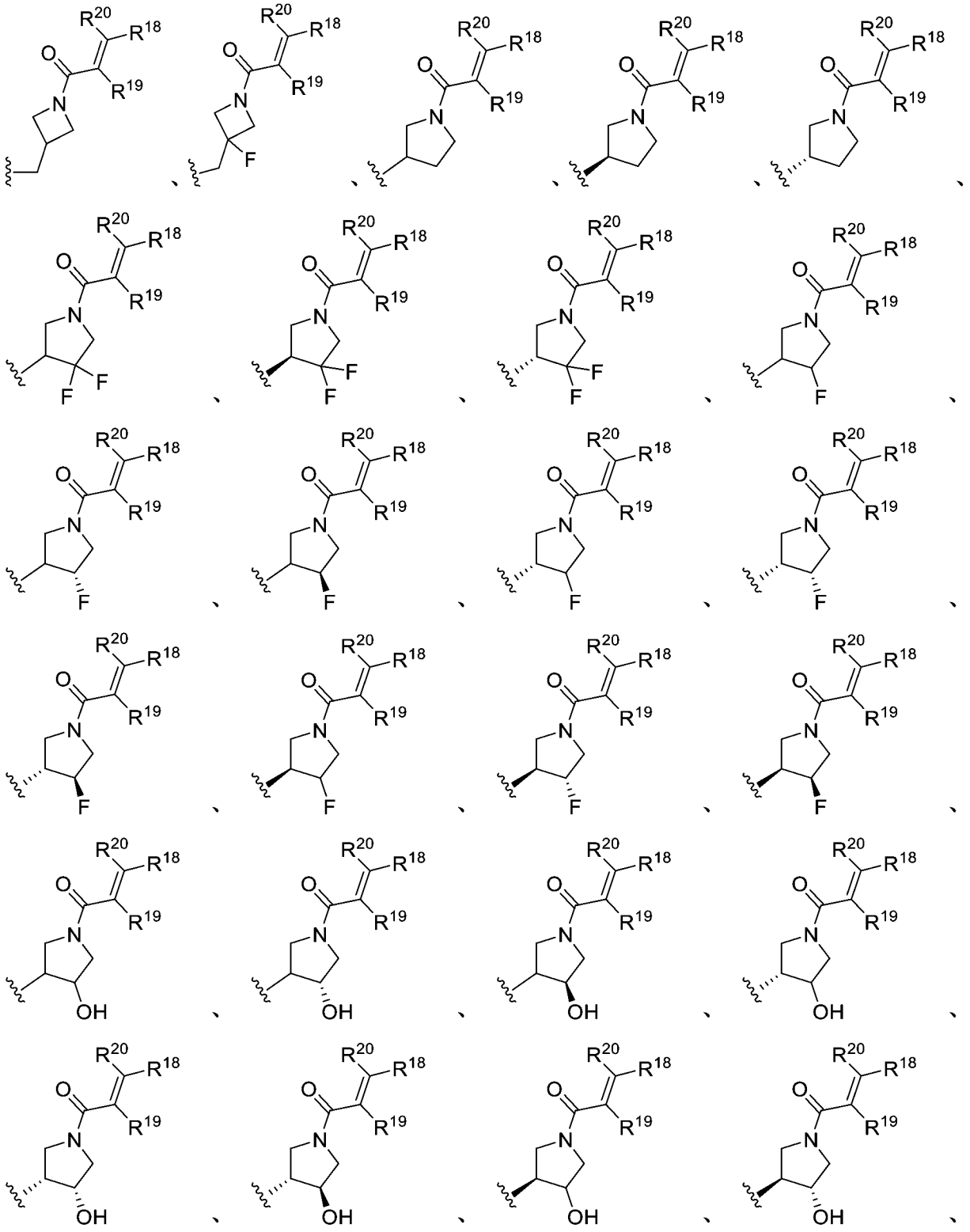


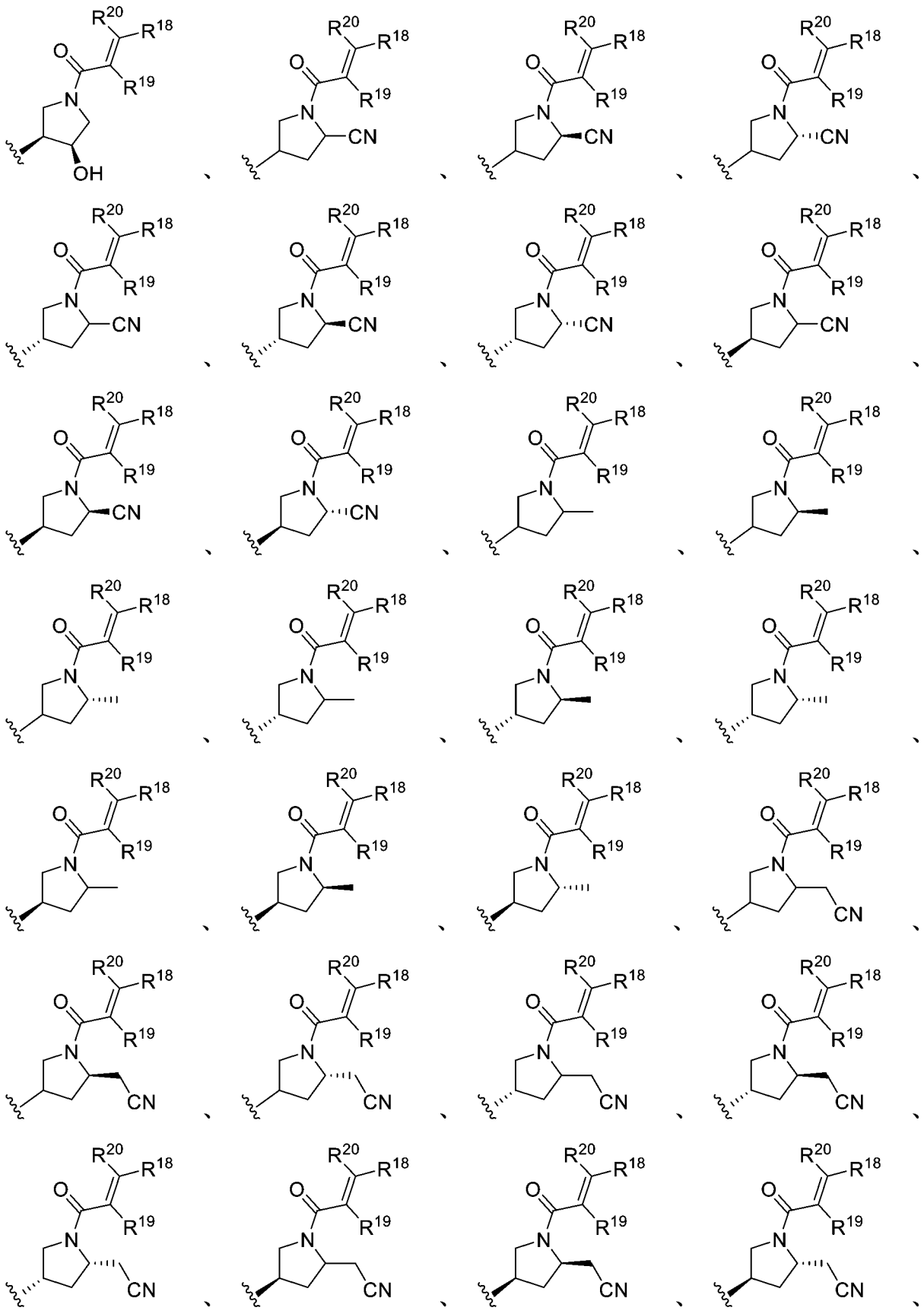
，其中該等氮雜環丁烷、吡咯啶、哌啶及5-氮雜螺[2.4]庚烷基團未經進一步取代，或經一個選自羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及鹵基之取代基取代，或經兩個鹵基取代。

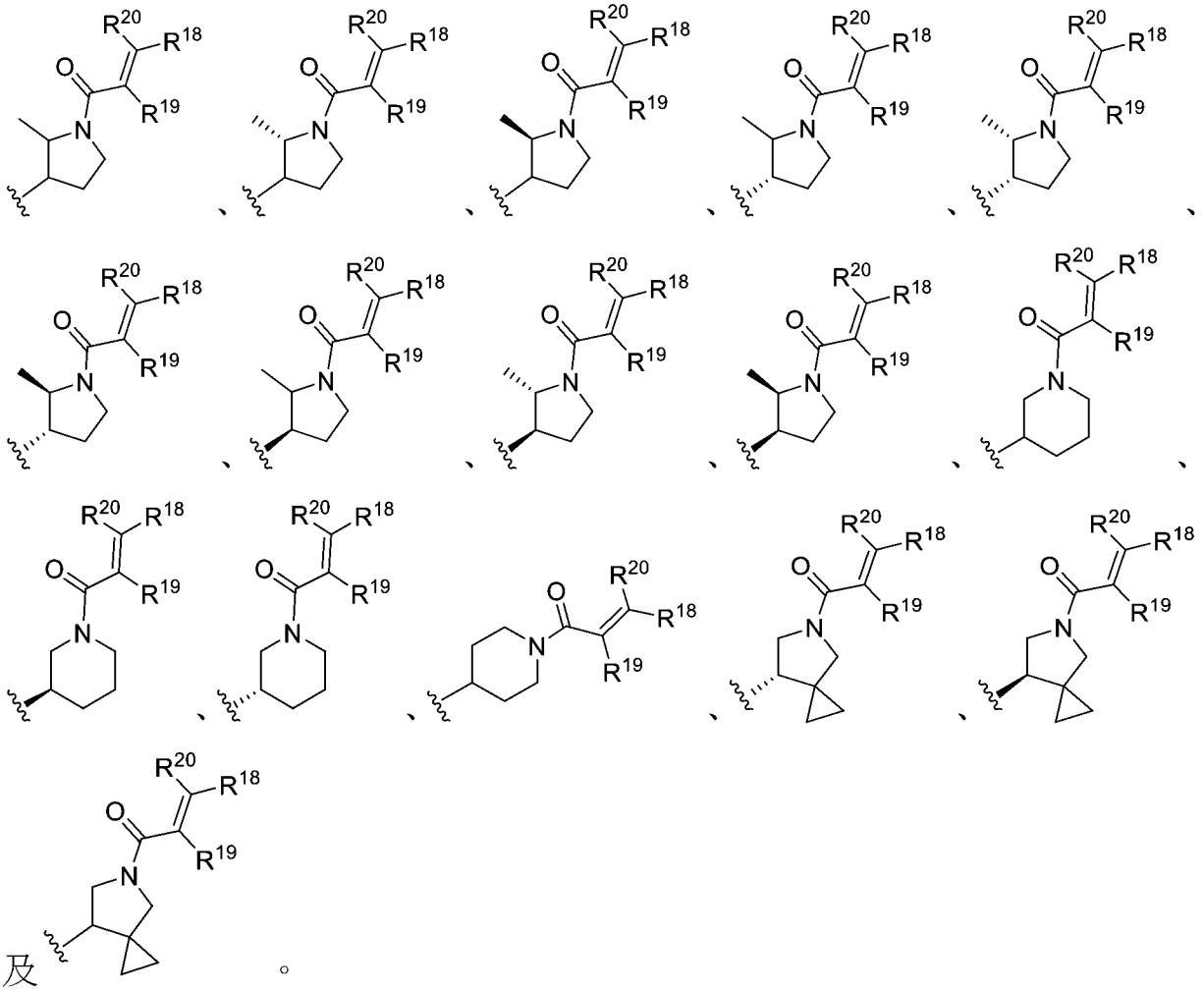
【請求項 35】 如請求項 34 之化合物，其中該等氮雜環丁烷、吡咯啶、哌啶及5-氮雜螺[2.4]庚烷基團未經進一步取代。

【請求項 36】 如請求項 34 之化合物，其中該等氮雜環丁烷、吡咯啶及 5-氮雜螺[2.4]庚烷基團進一步經 1 個選自由羥基、CN、Me、-CH_2CN 及 F 組成之群的取代基取代，或經兩個氟取代。

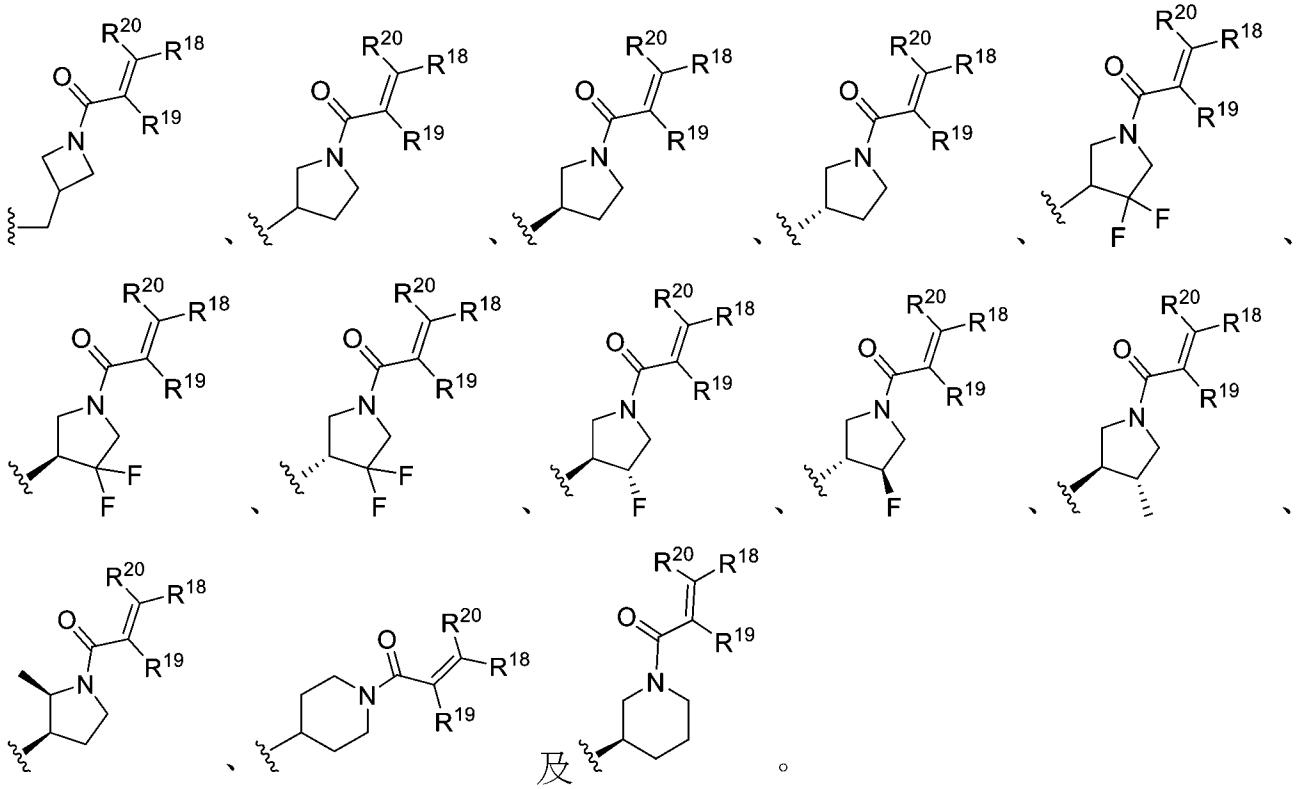
【請求項 37】 如請求項 34 之化合物，其中 R^{16} 係選自由以下組成之群：



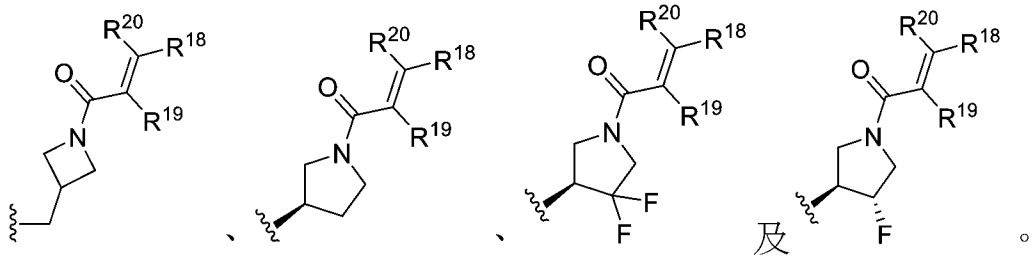




【請求項 38】 如請求項 34 之化合物，其中 R^{16} 係選自由以下組成之群：



【請求項 39】 如請求項 34 之化合物，其中 R^{16} 係選自由以下組成之群：

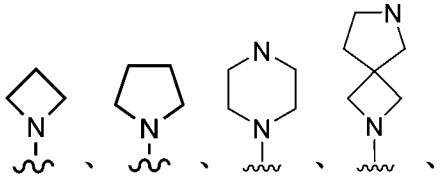


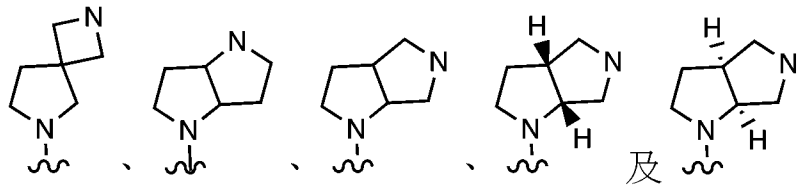
【請求項 40】 如請求項 1 至 20 中任一項之化合物，其中 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮一起形成視情況包含第二個氮作為環原子內之僅有額外雜原子的 4-8 員飽和雜環基，其中該雜環基經一個選自由以下組成之群的取代基取代：

$-(CH_2)_q-N(R^{17})C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$，及

$-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$，前提條件為當 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$ 為該取代基時，則由 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員飽和雜環基包含該第二個氮環原子且該 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$ 在該第二個環氮處連接至該雜環基。

【請求項 41】 如請求項 40 之化合物，其中 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員飽和雜環基係選自由以下組成之群：





【請求項 42】 如請求項 1 至 20、40 及 41 中任一項之化合物，其中 R^{15} 及 R^{16} 與其所連接之氮一起形成之該 4-8 員飽和雜環基經 $-C(O)C(R^{19})=C(R^{20})R^{18}$ 取代。

【請求項 43】 如請求項 1 至 42 中任一項之化合物，其中 R^{19} 為氫。

【請求項 44】 如請求項 1 至 43 中任一項之化合物，其中 R^{20} 為氫。

【請求項 45】 如請求項 1 至 43 中任一項之化合物，其中 R^{18} 及 R^{20} 與其所連接

之碳一起形成環丁基或氮雜環丁烷環，其中該環丁基及該氮雜環丁烷可視情況經甲基之一個實例取代。

【請求項 46】 如請求項 1 至 44 中任一項之化合物，其中 R^{18} 係選自由氫、-COOH、-C(O)O-C_1-C_4 烷基、-C(O)-C_1-C_4 烷基、-C(O)$NR^{22}R^{23}$、-$(CH_2)_z$-$NR^{22}R^{23}$、-$(CH_2)_u$-R^{34}、-(C_1-C_2 烷基)-(C_1-C_2 烷氧基)、-$S(O)_2$-C_1-C_4 烷基及 R^{35} 組成之群。

【請求項 47】 如請求項 1 至 44 及 46 中任一項之化合物，其中 R^{22} 及 R^{23} 係獨立地選自甲基、乙基及甲氧基乙基。

【請求項 48】 如請求項 1 至 44 中任一項之化合物，其中 R^{18} 係選自 H、-R^{34}、-CH_2-R^{34} 及-R^{35}。

【請求項 49】 如請求項 1 至 44 中任一項之化合物，其中 R^{18} 係選自-R^{34}、-CH_2-R^{34} 及-R^{35}。

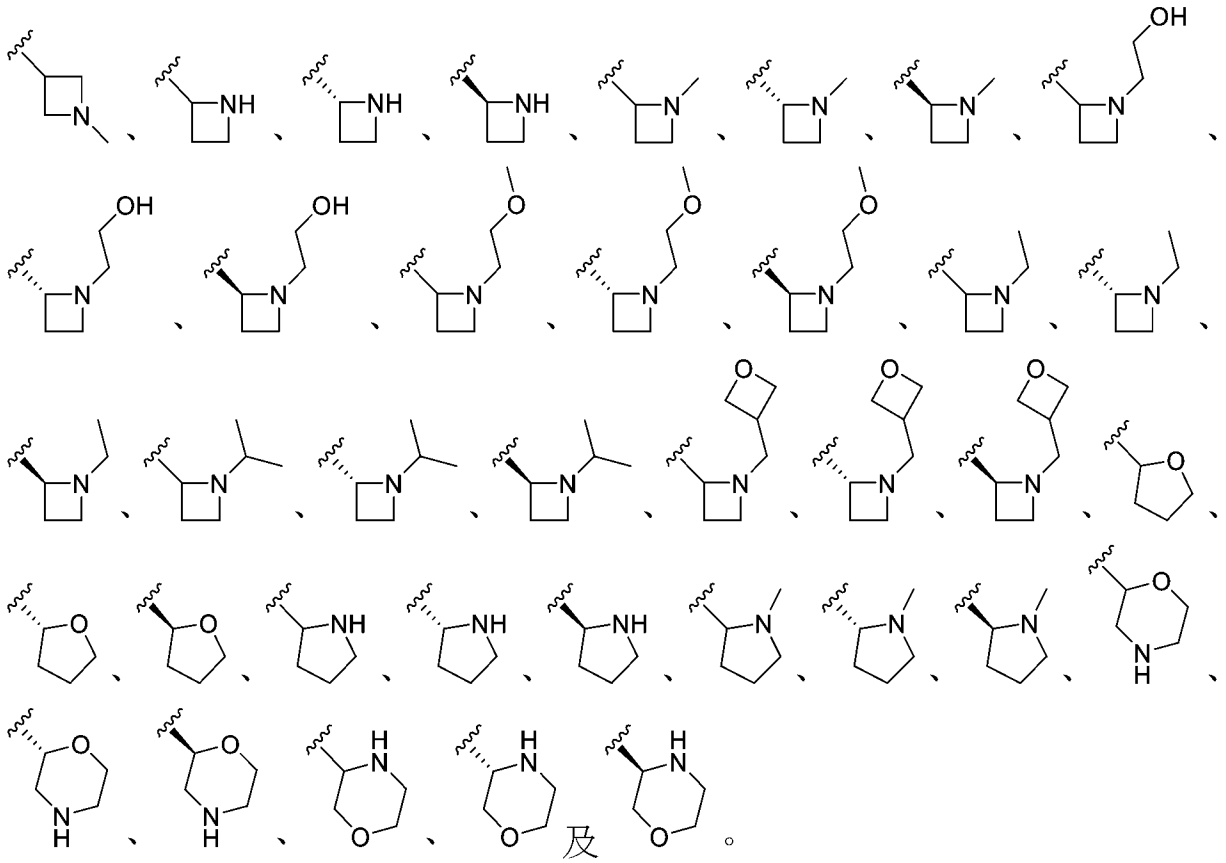
【請求項 50】 如請求項 1 至 44 及 46 至 49 中任一項之化合物，其中 R^{34} 為含有氮原子及 0、1 或 2 個獨立地選自氧及硫(包括二氧化硫)之額外雜原子的 4-7 員單環雜環，其中該單環雜環經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_6 胺基烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基、C_1-C_4 羥烷基、CH_2-(C_3-C_6 雜環基)及 C_2-C_3 炔基之取代基取代。

【請求項 51】 如請求項 1 至 44 及 46 至 49 中任一項之化合物，其中 R^{34} 係選自經甲基、乙基、異丙基、甲氧基乙基、羥乙基或-CH_2-氧雜環丁烷基之 0 或 1 個實例取代之氮雜環丁烷基、吡咯啶基及嗎啉基。

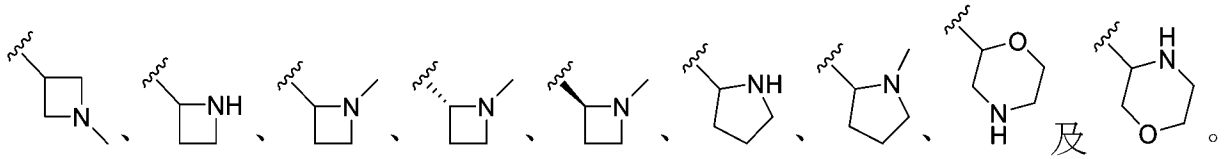
【請求項 52】 如請求項 1 至 44 及 46 至 49 中任一項之化合物，其中 R^{34} 係選自經甲基之 0 或 1 個實例取代之氮雜環丁烷基、吡咯啶基及嗎啉基。

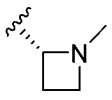
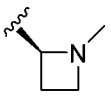
【請求項 53】 如請求項 1 至 44 及 46 至 52 中任一項之化合物，其中 R^{34} 之連接點為碳原子。

【請求項 54】 如請求項 53 之化合物，其中 R^{34} 係選自由以下組成之群：



【請求項 55】 如請求項 53 之化合物，其中 R^{34} 係選自由以下組成之群：



【請求項 56】 如請求項 53 之化合物，其中 R^{34} 為  或  。

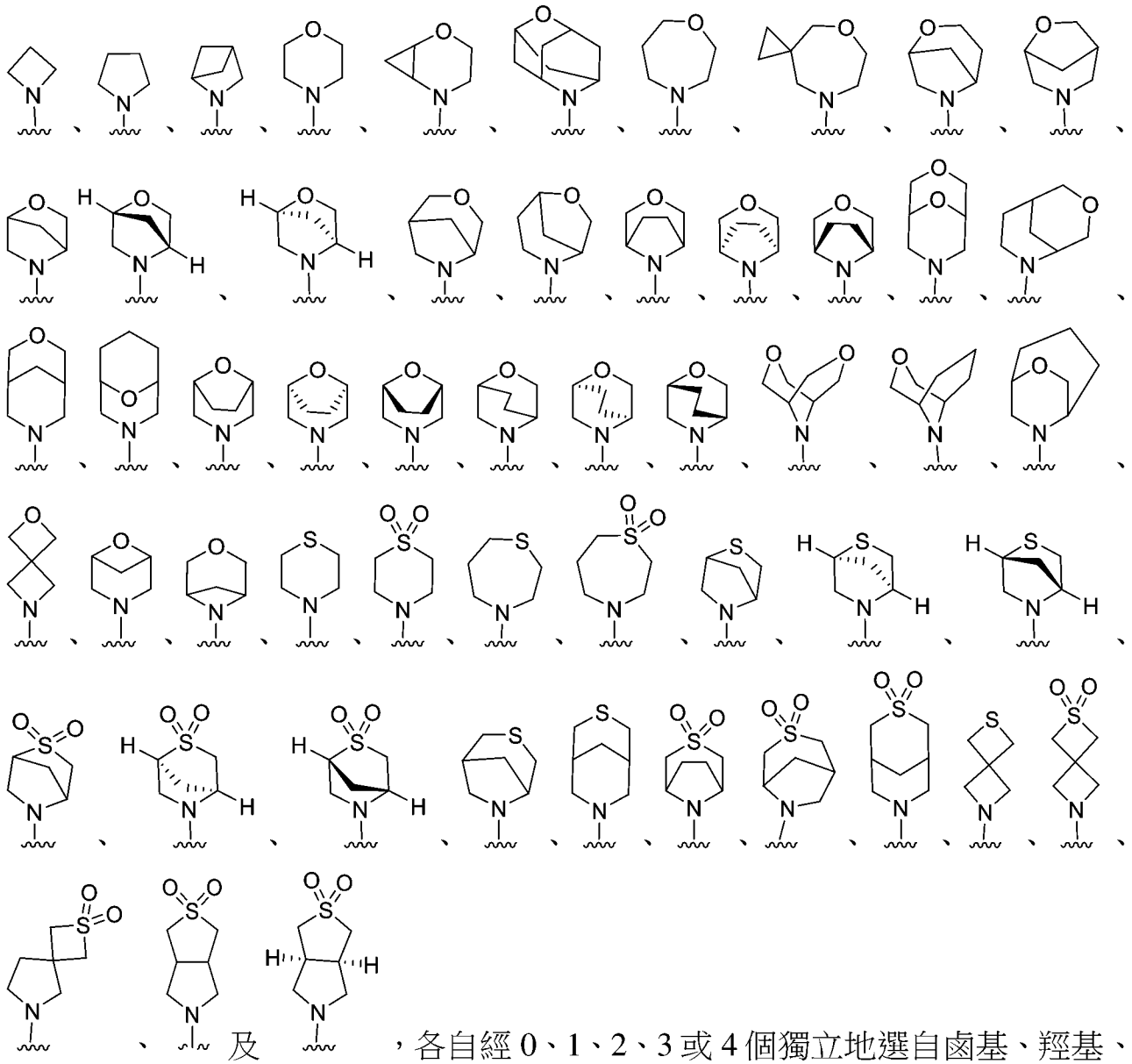
【請求項 57】 如請求項 1 至 44 及 46 至 49 中任一項之化合物，其中 R^{34} 為含有氮原子及 0、1 或 2 個獨立地選自氧及硫(包括二氧化硫)之額外雜原子的 4-10 員雜環，其中該 4-10 員雜環經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_6 胺基烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及 C_2-C_3 炔基之取代基取代。

【請求項 58】 如請求項 57 之化合物，其中 R^{34} 為經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_6 胺基烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及 C_2-C_3 炔基之取代基取代的 6-10 員橋聯雜環。

【請求項 59】 如請求項 57 之化合物，其中 R^{34} 係選自氮雜環丁烷、吡咯啶、2-氮雜雙環[2.1.1]己烷、嗎啉、2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚烷、1, 4-氧雜氮雜環庚烷、2-氧雜-6-氮雜金剛烷、5-氧雜-8-氮雜螺[2.6]壬烷、2-氧雜-6-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、6-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、3-氧雜-6-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、6-氧雜-2-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷、3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、3-氧雜-7-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、3,9-二氧雜-7-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛烷、7-氧雜-2-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、9-氧雜-3-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、6-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.2]壬烷、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷、3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚烷、6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷、硫代嗎啉、硫代嗎啉 1,1-二氧化物、1,4-硫雜氮雜環庚烷、1,4-硫雜氮雜環庚烷 1,1-二氧化物、3-硫雜-6-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、3-硫雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷 3,3-二氧化物、3-硫雜-7-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、3-硫雜-6-氮雜雙環[3.2.1]辛烷 3,3-二氧化物、3-硫雜-7-氮雜雙環[3.3.1]壬烷 3,3-二氧化物、2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷、2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷 2,2-二氧化物、2-硫雜-6-氮雜螺[3.4]辛烷 2,2-二氧化物、2-硫雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷 2,2-二氧化物、2-硫雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷及六氫-1H-噻吩并[3,4-c]吡咯 2,2-二氧化物，各自經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_6 胺基烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及 C_2-C_3 炔基之取代基取代。

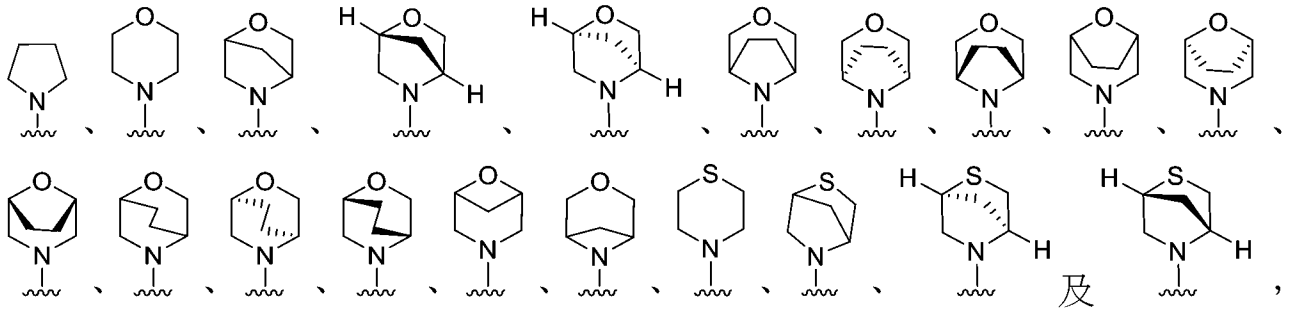
【請求項 60】 如請求項 57 至 59 中任一項之化合物，其中 R^{34} 之連接點為該雜環之該氮原子。

【請求項 61】 如請求項 60 之化合物，其中 R^{34} 係選自由以下組成之群：



，各自經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及 C_2-C_3炔基之取代基取代。

【請求項 62】 如請求項 60 之化合物，其中 R^{34}係選自由以下組成之群：

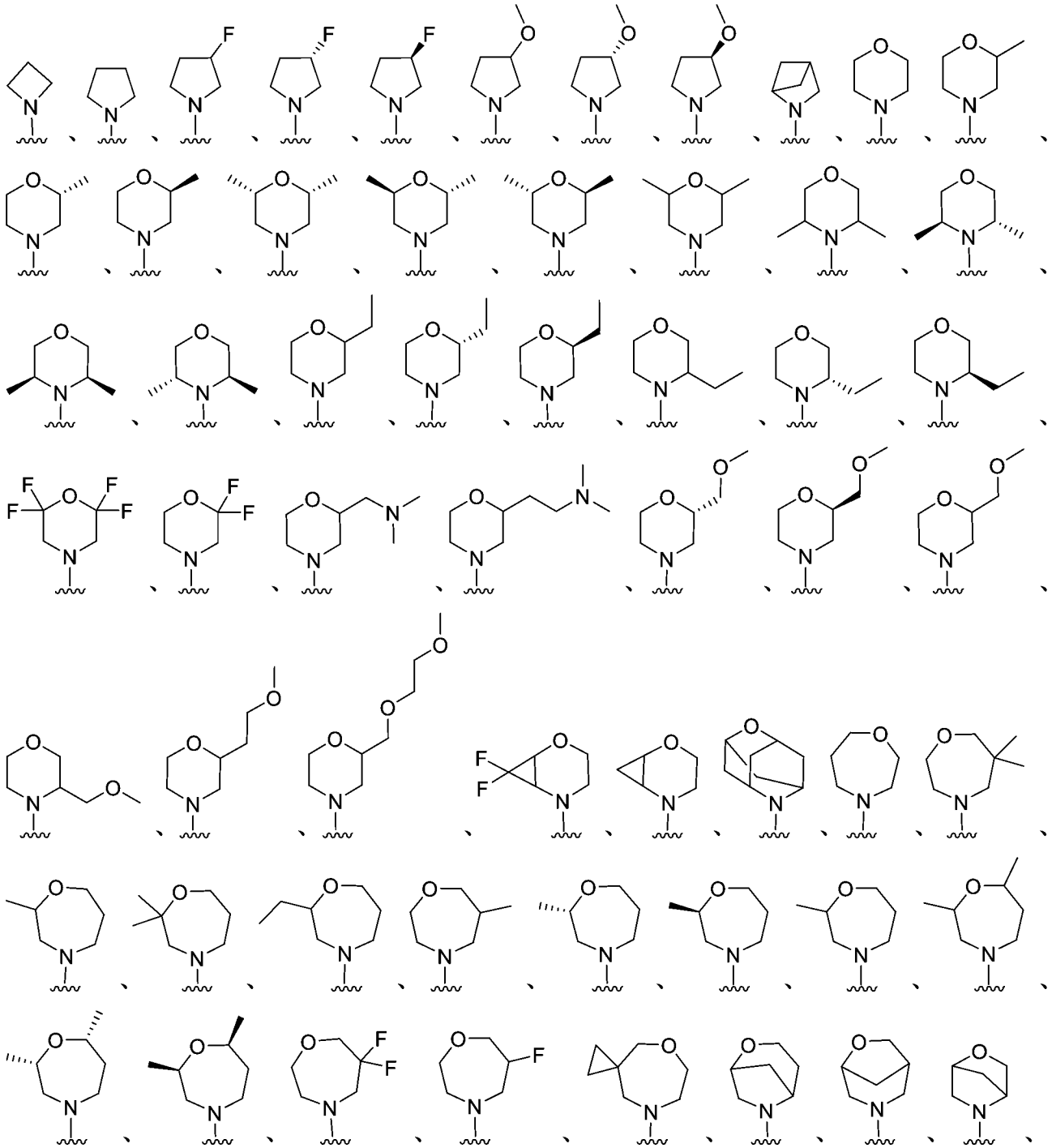


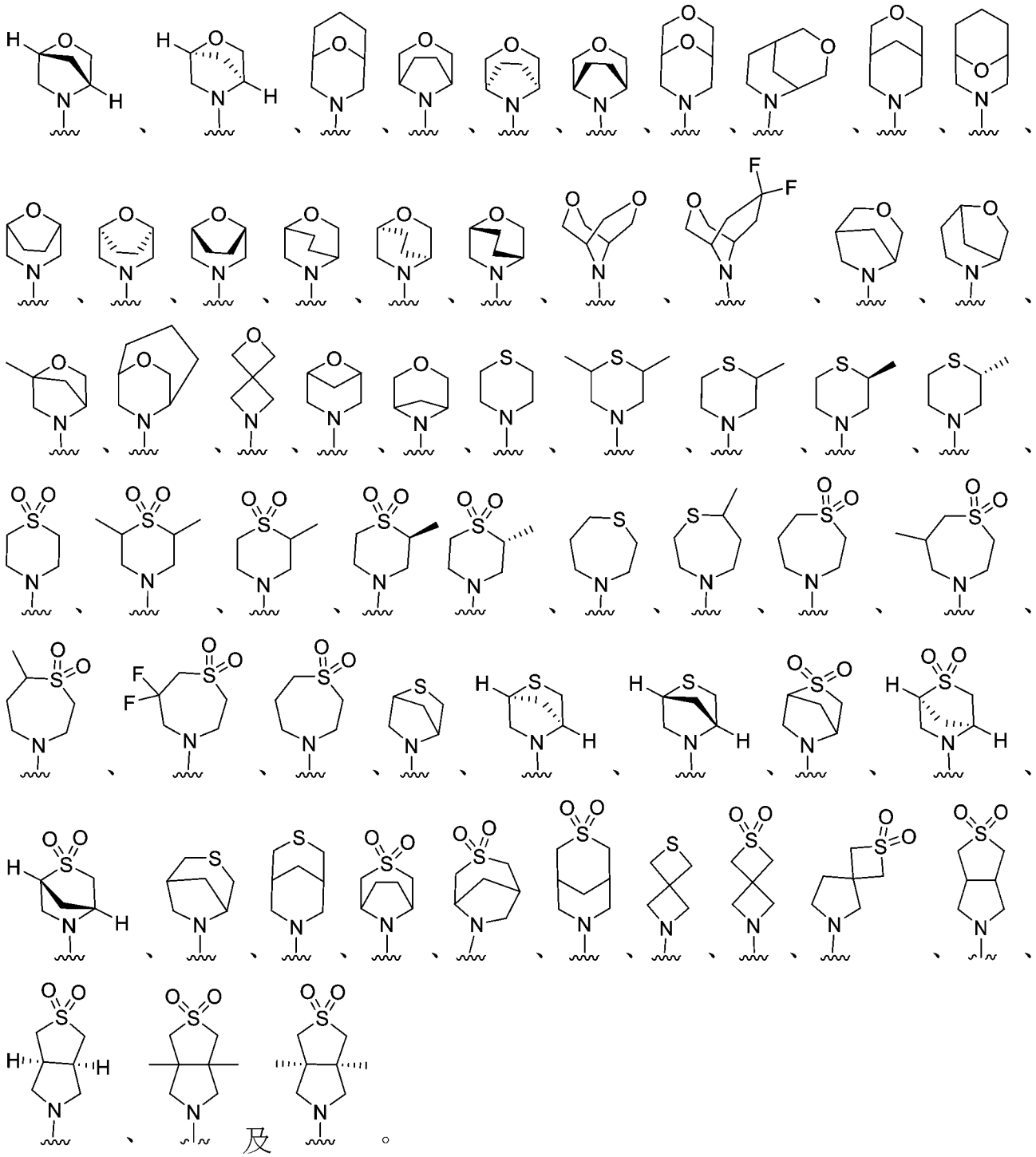
，各自經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及 C_2-C_3炔基之取代基取代。

【請求項 63】 如請求項 57 至 62 中任一項之化合物，其中 R^{34} 之該 4-10 員雜環經 0、1 或 2 個獨立地選自氟及甲基之取代基取代。

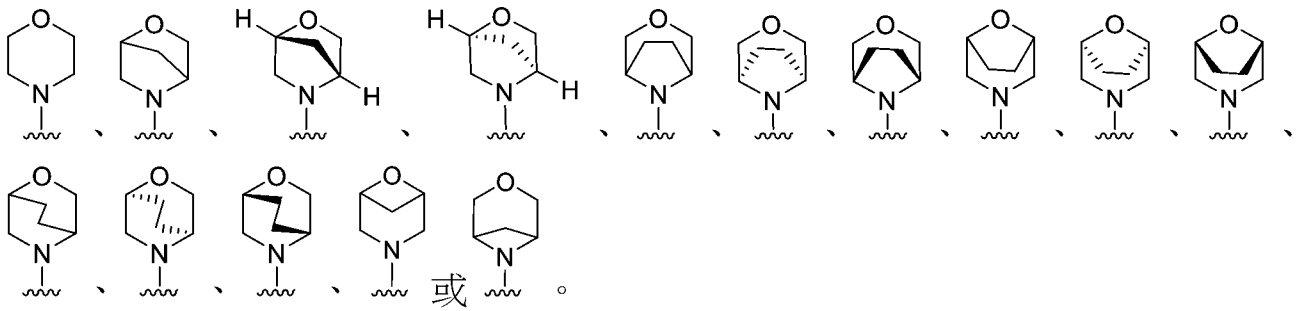
【請求項 64】 如請求項 57 至 62 中任一項之化合物，其中 R^{34} 之該 4-10 員雜環未經取代。

【請求項 65】 如請求項 57 至 61 中任一項之化合物，其中 R^{34} 係選自由以下組成之群：





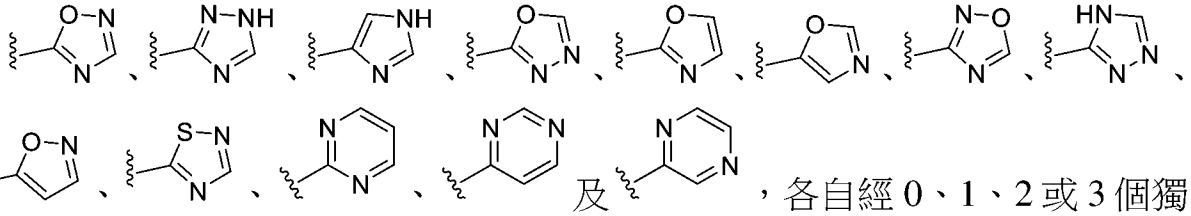
【請求項 66】 如請求項 57 至 61 中任一項之化合物，其中 R^{34} 為未經取代之以下基團：



【請求項 67】 如請求項 57 至 66 中任一項之化合物，其中 u 為 1。

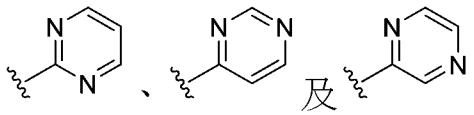
【請求項 68】 如請求項 1 至 44 及 46 至 67 中任一項之化合物，其中 R^{35} 係選自由以下組成之群：嘧啶基、吡嗪基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1H-1,2,4-三唑基、咪唑基、4H-1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基及異噁唑基，各自經 0、1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 羥烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、羥基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、羥基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 環烷基。

【請求項 69】 如請求項 1 至 44 及 46 至 67 中任一項之化合物，其中 R^{35} 係選自由以下組成之群：



及 ，各自經 0、1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 羥烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、羥基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基、羥基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 環烷基。

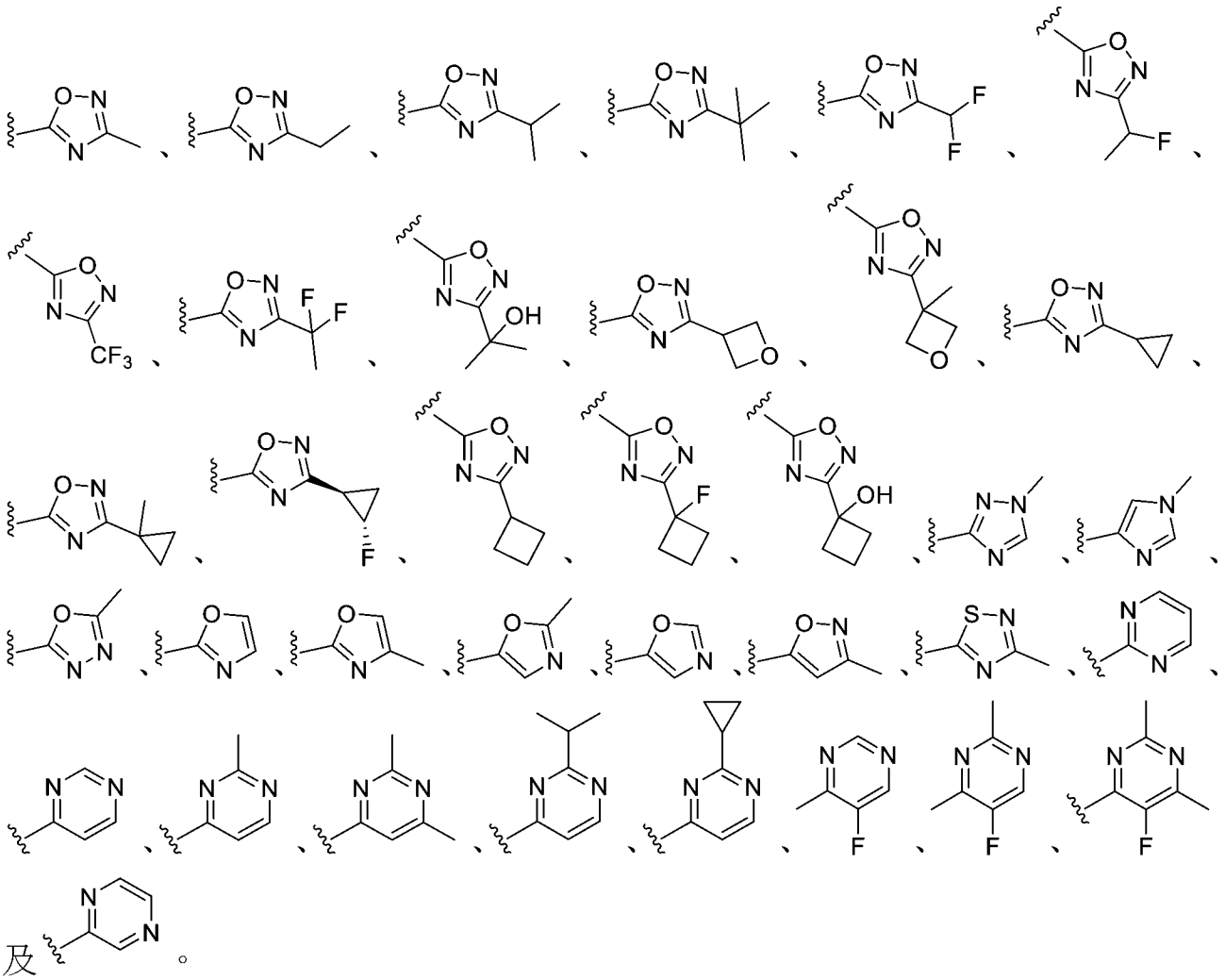
【請求項 70】 如請求項 1 至 44 及 46 至 67 中任一項之化合物，其中 R^{35} 係選自由以下組成之群：



及 ，經 0、1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 羥烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基，視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取代的 C_3-C_6 雜環基，及視情況經一或兩個獨立地選自鹵基及甲基之取代基取

代的 C_3-C_6 環烷基。

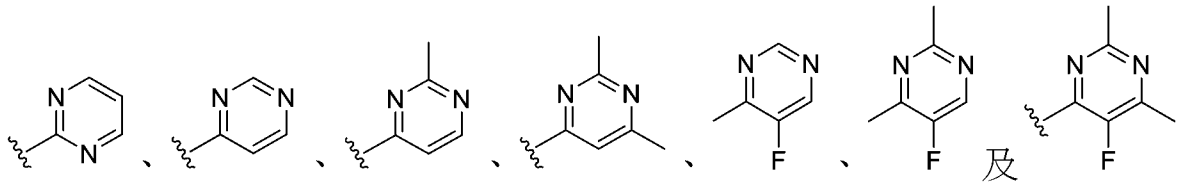
【請求項 71】 如請求項 1 至 44 及 46 至 67 中任一項之化合物，其中 R^{35} 係選自由以下組成之群：



及

。

【請求項 72】 如請求項 1 至 44 及 46 至 67 中任一項之化合物，其中 R^{35} 係選自：



及

。

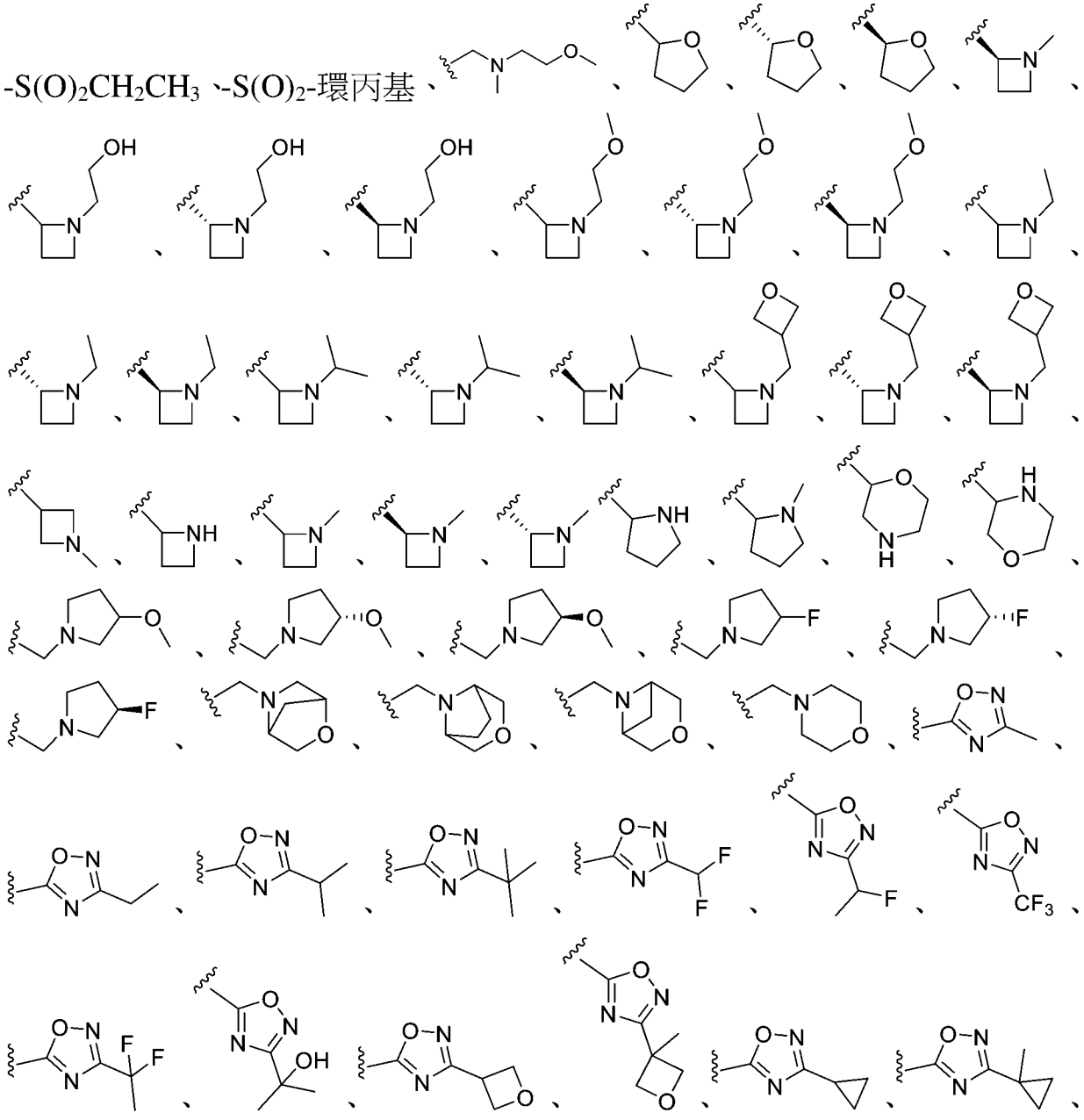
【請求項 73】 如請求項 1 至 44 及 46 至 72 中任一項之化合物，其中 R^{35} 之連接點在碳原子上。

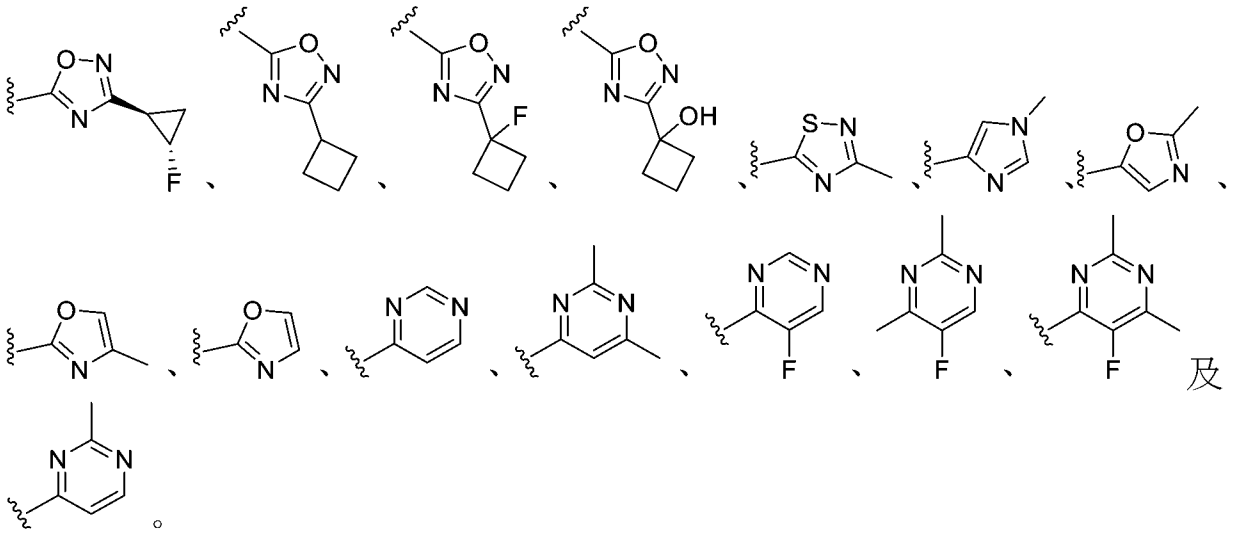
【請求項 74】 如請求項 1 至 44 及 46 至 67 中任一項之化合物，其中 R^{18} 為 $-CH_2-R^{34}$。

【請求項 75】 如請求項 1 至 44 及 46 至 66 中任一項之化合物，其中 R^{18} 為 R^{34}。

【請求項 76】 如請求項 1 至 44 及 68 至 73 中任一項之化合物，其中 R^{18} 為 R^{35}。

【請求項 77】 如請求項 1 至 44 中任一項之化合物，其中 R^{18} 為 H。

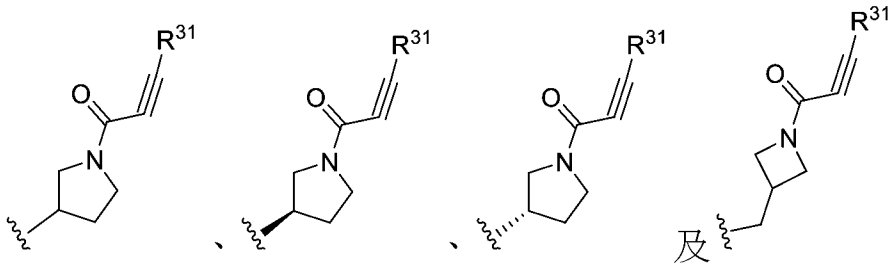
【請求項 78】 如請求項 1 至 44 中任一項之化合物，其中 R^{18} 係選自由以下組成之群：氫、-COOH、$-C(O)OCH_3$、$-C(O)OCH_2CH_3$、$-C(O)OCH(CH_3)_2$、$-C(O)N(CH_3)_2$、-C(O)-環丙基、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2N(CH_3)_2$、$-S(O)_2CH_3$、$-S(O)_2CH_2CH_3$、$-S(O)_2$-環丙基、 



【請求項 79】 如請求項 1 至 18 中任一項之化合物，其中 R^2 為 R^{2e}。

【請求項 80】 如請求項 1 至 19 及 21 至 79 中任一項之化合物，其中 R^{28} 為甲基。

【請求項 81】 如請求項 1 至 19 及 21 至 80 中任一項之化合物，其中 t 為 0 或 1。

【請求項 82】 如請求項 1 至 19 及 21 至 81 中任一項之化合物，其中 R^{29} 係選自由以下組成之群：  ，其中該等氮雜環丁烷及吡咯啶基團未經進一步取代，或經一個選自羥基、CN、C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 氰基烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及鹵基之取代基取代。

【請求項 83】 如請求項 82 之化合物，其中該等氮雜環丁烷及吡咯啶基團未經進一步取代。

【請求項 84】 如請求項 1 至 19 及 21 至 83 中任一項之化合物，其中 v 為 1。

【請求項 85】 如請求項 1 至 19 及 21 至 84 中任一項之化合物，其中 p 為 0 或 1。

【請求項 86】 如請求項 1 至 19 及 21 至 85 中任一項之化合物，其中 R^{31} 係選自由 $-CH_2-NR^{32}R^{33}$ 及 $-(CH_2)_p-R^{36}$ 組成之群。

【請求項 87】 如請求項 1 至 19 及 21 至 86 中任一項之化合物，其中 R^{32} 及 R^{33}

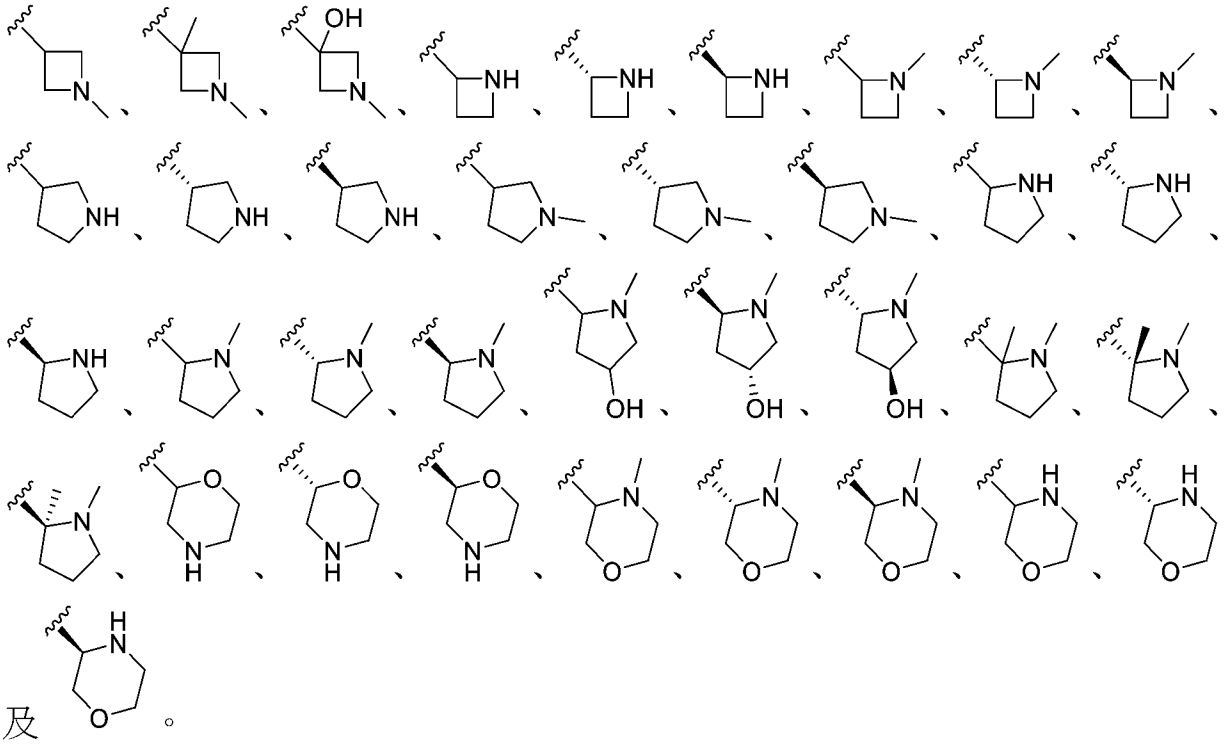
係獨立地選自甲基及乙基。

【請求項 88】 如請求項 1 至 19 及 21 至 87 中任一項之化合物，其中 R^{36} 為含有氮原子且視情況含有氧原子作為僅有雜原子之 4-7 員單環雜環，其中該單環雜環經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基及 C_2-C_3炔基之取代基取代。

【請求項 89】 如請求項 88 之化合物，其中 R^{36} 係選自經 0、1 或 2 個獨立地選自甲基及羥基之取代基取代的氮雜環丁烷基、吡咯啶基及嗎啉基。

【請求項 90】 如請求項 1 至 19 及 21 至 89 中任一項之化合物，其中 R^{36} 之連接點為碳原子。

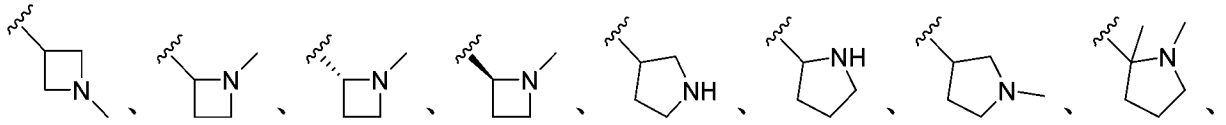
【請求項 91】 如請求項 90 之化合物，其中 R^{36} 係選自由以下組成之群：

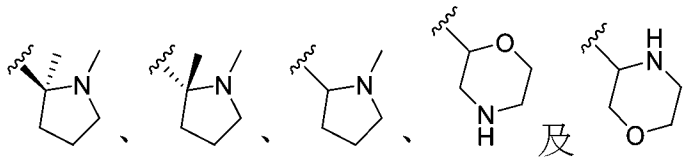


及

。

【請求項 92】 如請求項 90 之化合物，其中 R^{36} 係選自由以下組成之群：





及 。

【請求項 93】 如請求項 88 至 92 中任一項之化合物，其中 p 為 0。

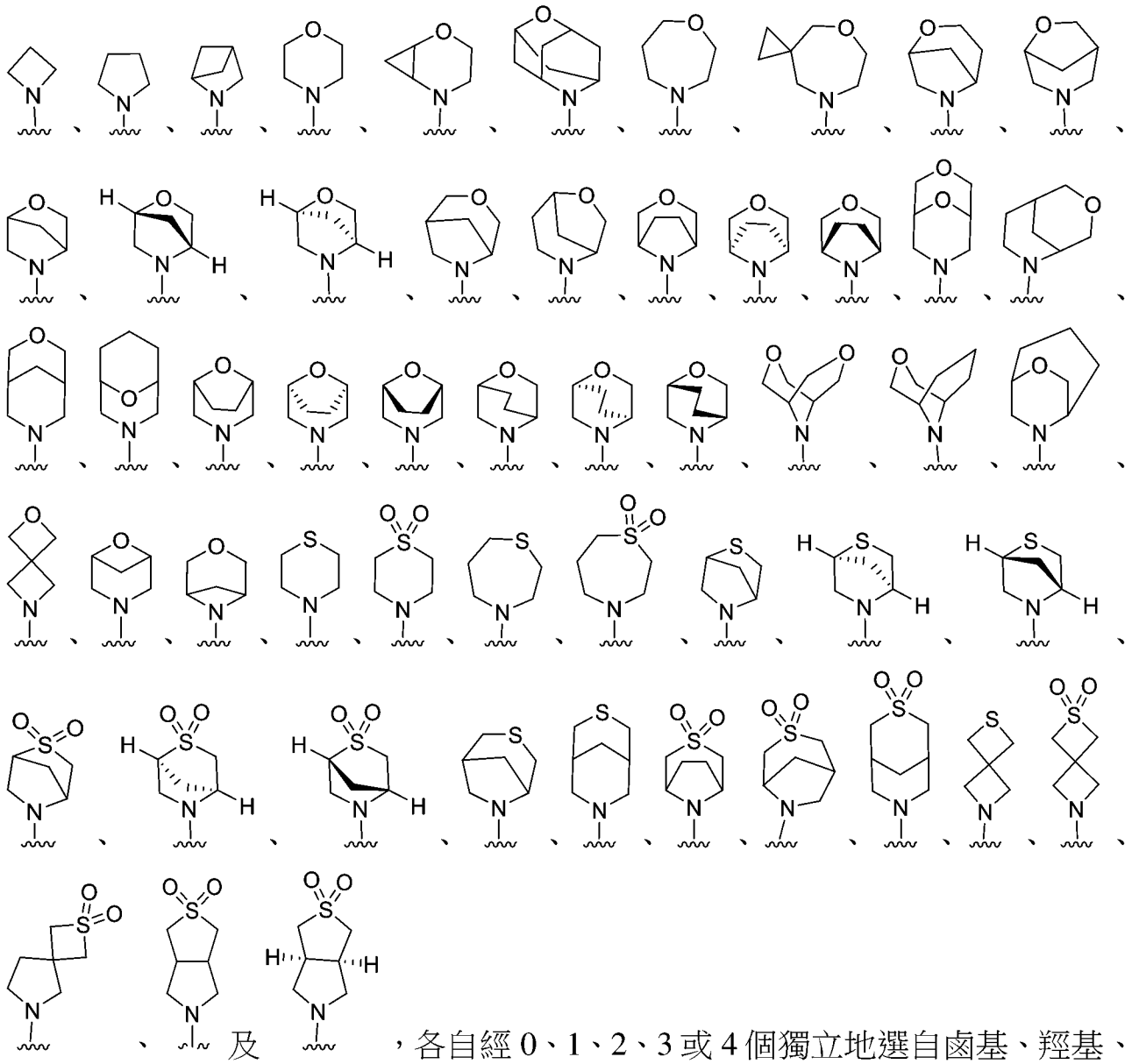
【請求項 94】 如請求項 1 至 19 及 21 至 87 中任一項之化合物，其中 R^{36} 為含有氮原子及 0、1 或 2 個選自氧及硫(包括二氧化硫)之額外雜原子的 4-10 員雜環，其中該 4-10 員雜環經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_6 胺基烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及 C_2-C_3 炔基之取代基取代。

【請求項 95】 如請求項 94 之化合物，其中 R^{36} 係選自氮雜環丁烷、吡咯啶、2-氮雜雙環[2.1.1]己烷、嗎啉、2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚烷、1, 4-氧雜氮雜環庚烷、2-氧雜-6-氮雜金剛烷、5-氧雜-8-氮雜螺[2.6]壬烷、2-氧雜-6-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、6-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、3-氧雜-6-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、6-氧雜-2-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷、3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、3-氧雜-7-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、3,9-二氧雜-7-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛烷、7-氧雜-2-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、9-氧雜-3-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、6-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.2]壬烷、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷、3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚烷、6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷、硫代嗎啉、硫代嗎啉 1,1-二氧化物、1,4-硫雜氮雜環庚烷、1,4-硫雜氮雜環庚烷 1,1-二氧化物、3-硫雜-6-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、3-硫雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷 3,3-二氧化物、3-硫雜-7-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、3-硫雜-6-氮雜雙環[3.2.1]辛烷 3,3-二氧化物、3-硫雜-7-氮雜雙環[3.3.1]壬烷 3,3-二氧化物、2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷、2-硫雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷 2,2-二氧化物、2-硫雜-6-氮雜螺[3.4]辛烷 2,2-二氧化物、2-硫雜-6-氮雜

螺[3.3]庚烷 2,2-二氧化物、2-硫雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷及六氫-1H-噻吩并[3,4-c]吡咯 2,2-二氧化物，各自經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_6 胺基烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及 C_2-C_3 炔基之取代基取代。

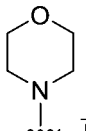
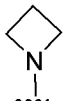
【請求項 96】 如請求項 94 或 95 之化合物，其中 R^{36} 之連接點為該雜環之該氮原子。

【請求項 97】 如請求項 96 之化合物，其中該 R^{36} 係選自由以下組成之群：



及

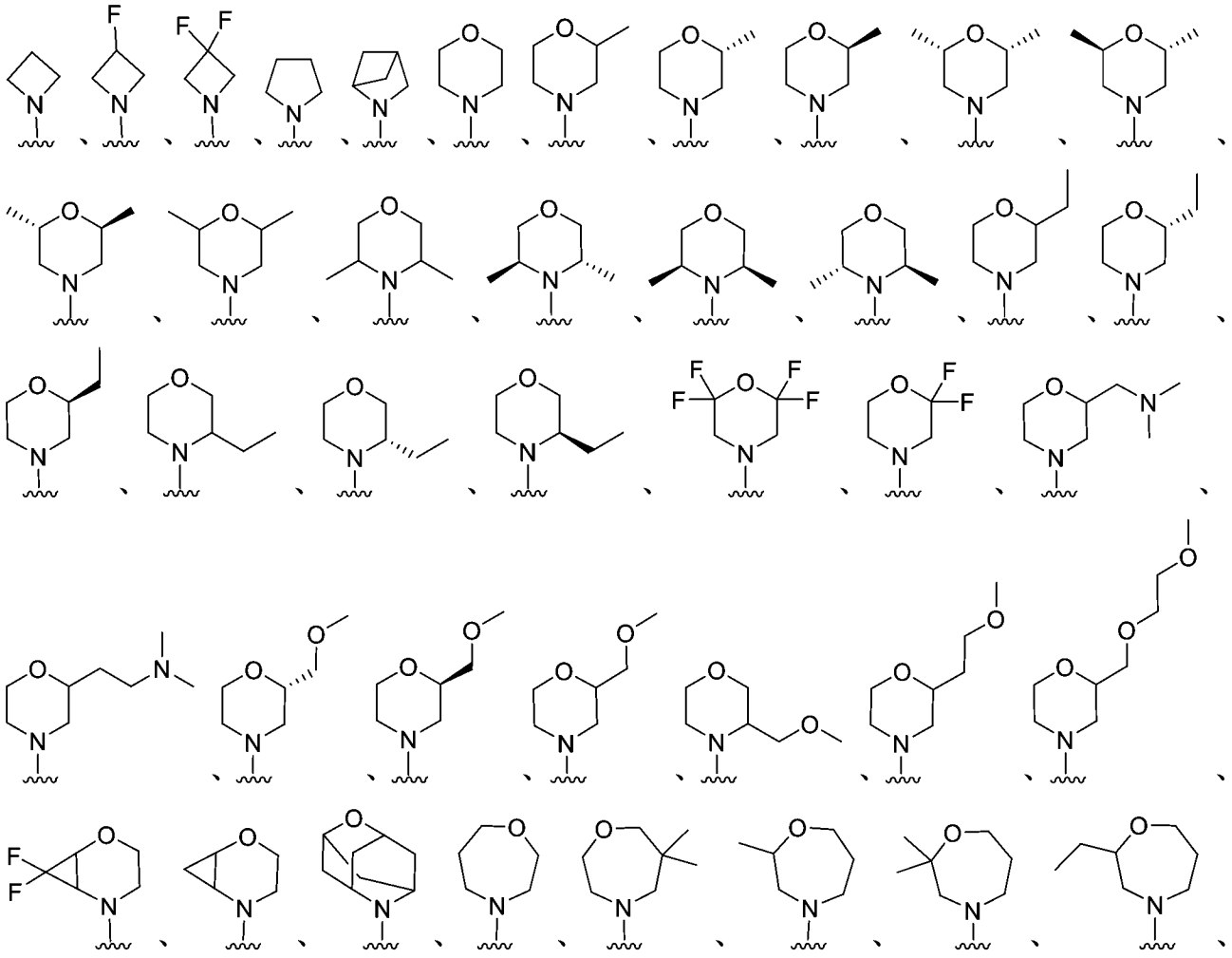
，各自經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_6 胺基烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及 C_2-C_3 炔基之取代基取代。

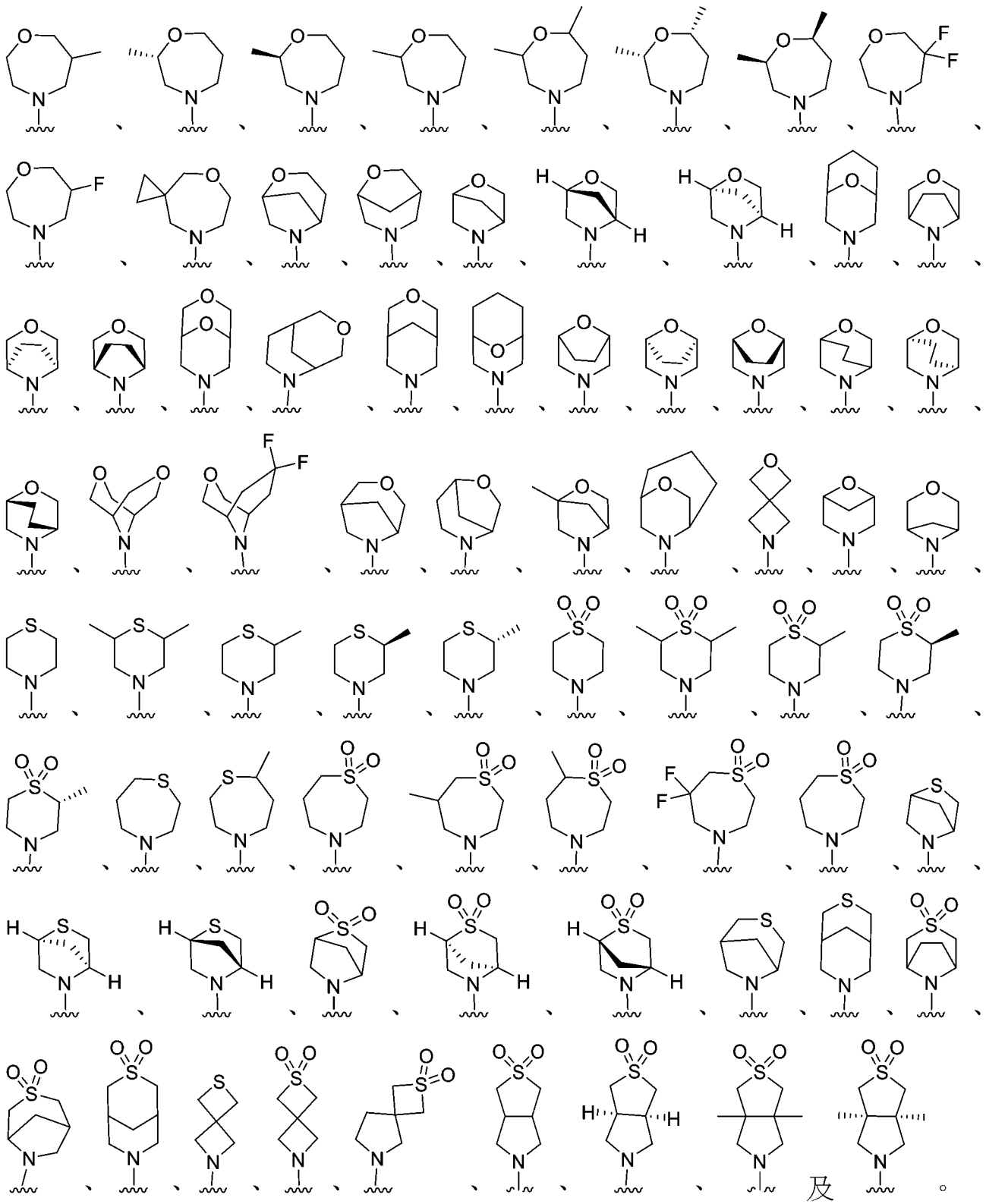
【請求項 98】 如請求項 97 之化合物，其中 R^{36} 為  或  ，各自經 0、1、2、3 或 4 個獨立地選自鹵基、羥基、C_1-C_4 烷基、C_1-C_6 胺基烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_4 鹵烷基、C_1-C_4 鹵烷氧基及 C_2-C_3 炔基之取代基取代。

【請求項 99】 如請求項 94 至 98 中任一項之化合物，其中 R^{36} 之該 4-10 員雜環經 0、1 或 2 個獨立地選自氟及甲基之取代基取代。

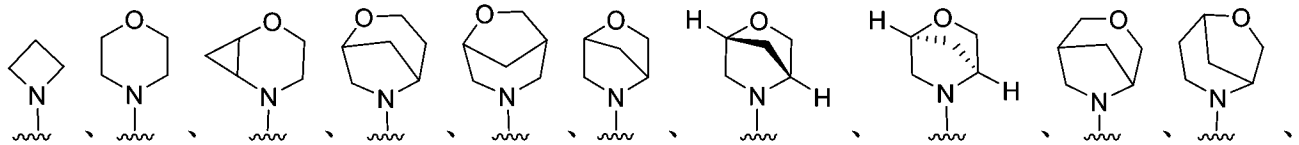
【請求項 100】如請求項 94 至 98 中任一項之化合物，其中 R^{36} 之該 4-10 員雜環未經取代。

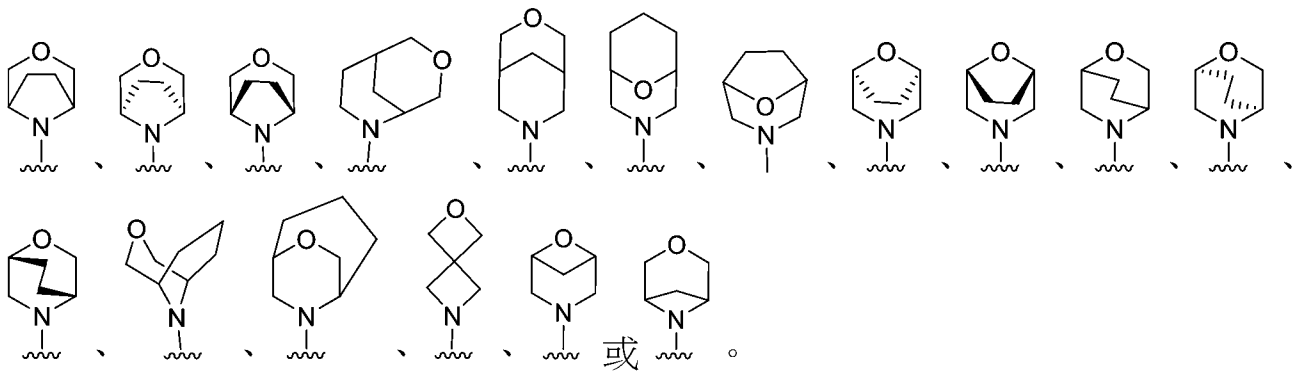
【請求項 101】如請求項 94 至 97 中任一項之化合物，其中 R^{36} 係選自由以下組成之群：



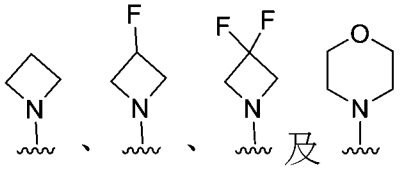


【請求項 102】如請求項 94 至 97 中任一項之化合物，其中 R^{36} 為未經取代之以下基團：



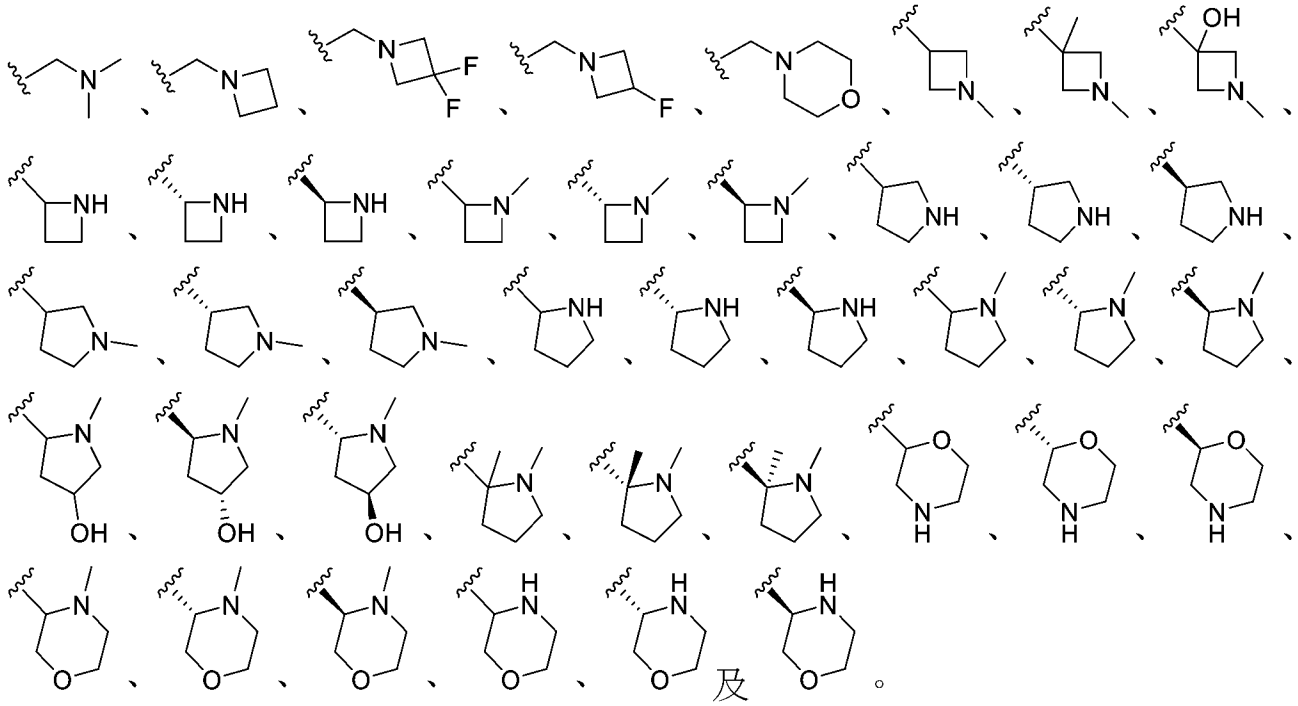


【請求項 103】如請求項 94 至 97 中任一項之化合物，其中 R^{36} 係選自由以下組成之群：

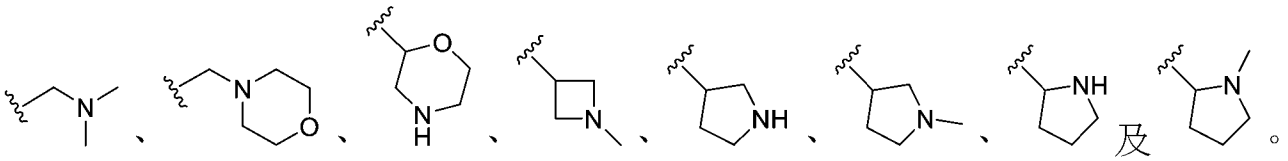


【請求項 104】如請求項 94 至 103 中任一項之化合物，其中 p 為 1。

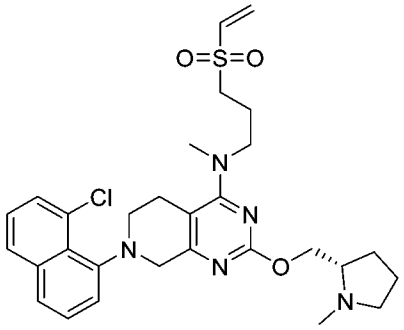
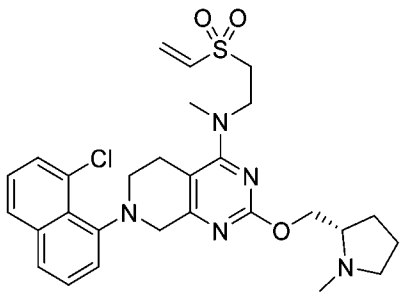
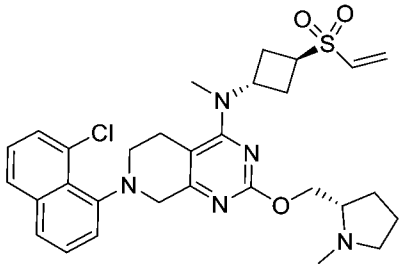
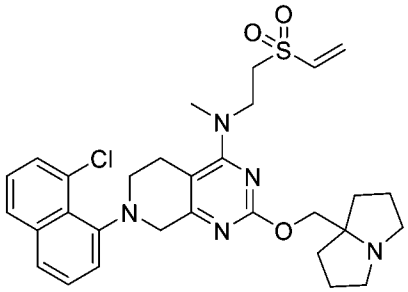
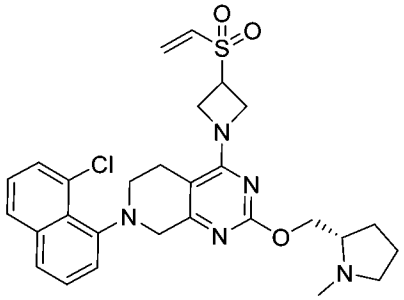
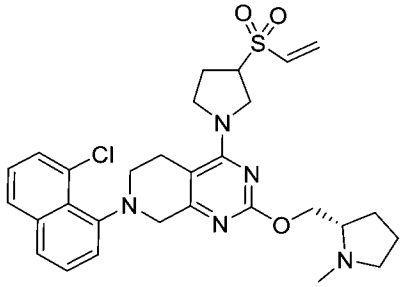
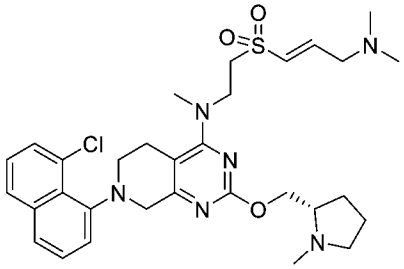
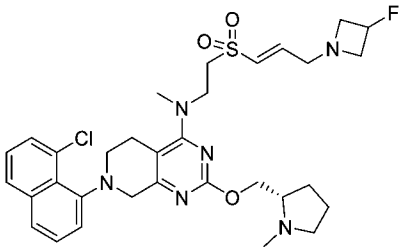
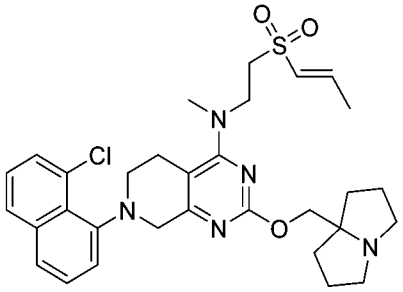
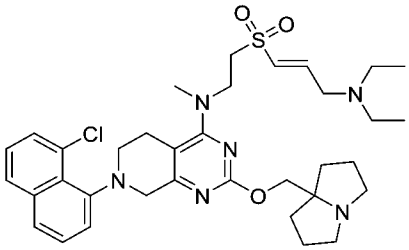
【請求項 105】如請求項 1 至 19 及 21 至 104 中任一項之化合物，其中 R^{31} 係選自由以下組成之群：

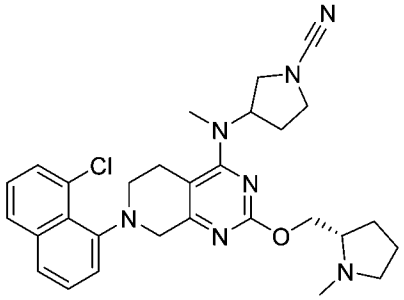
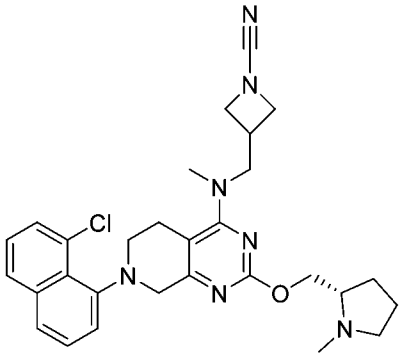
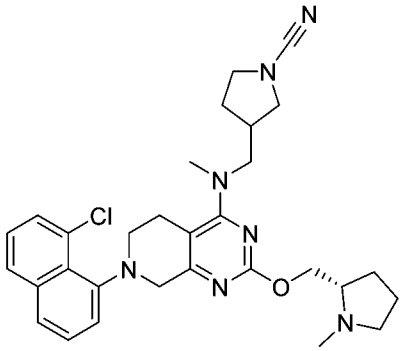
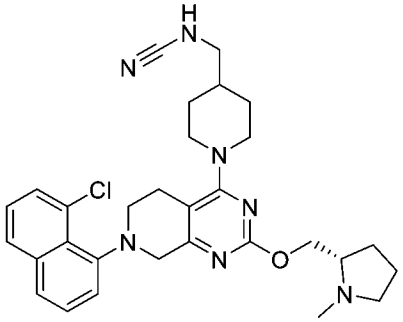
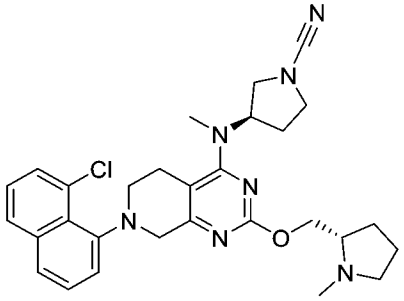
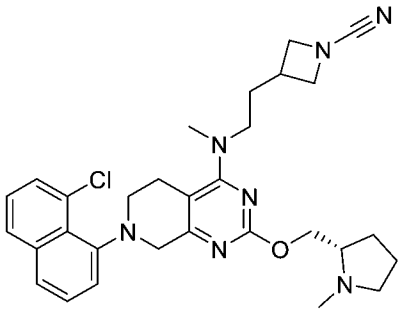
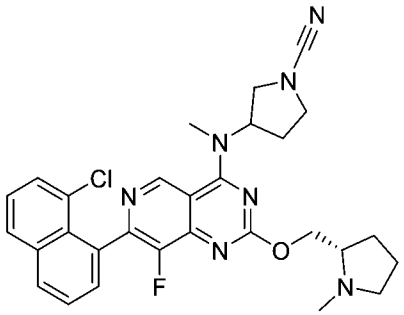
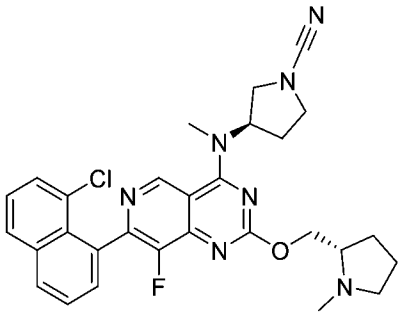
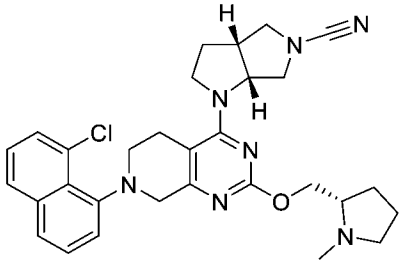
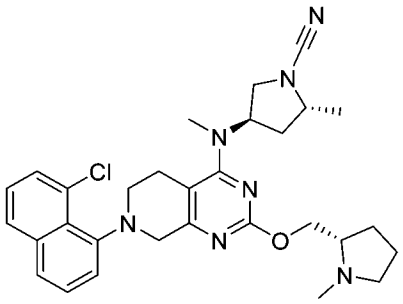


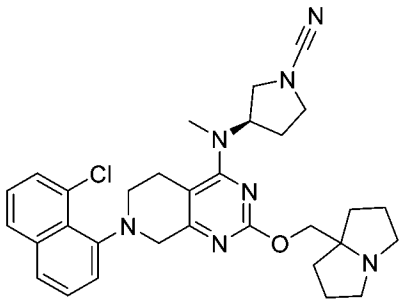
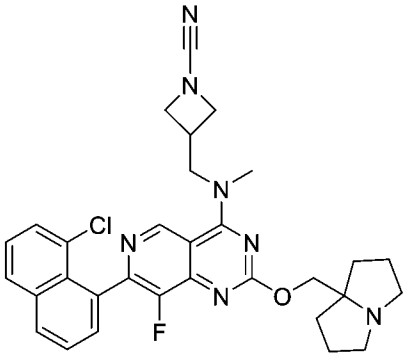
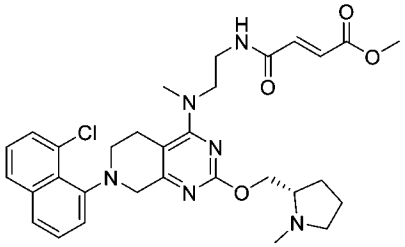
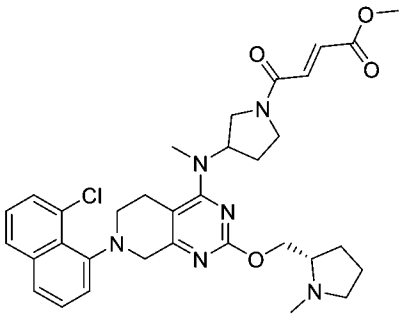
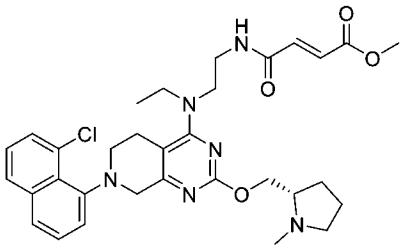
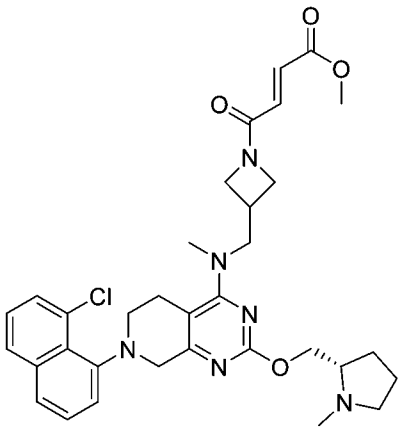
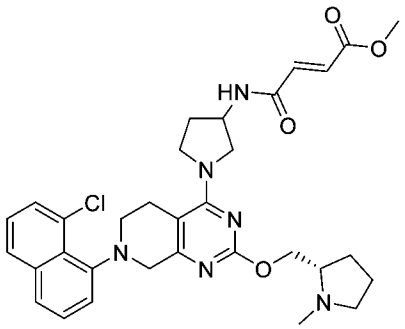
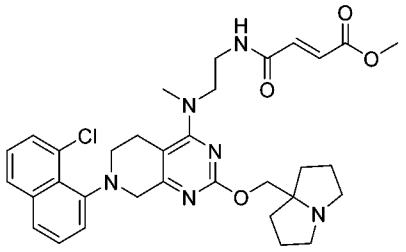
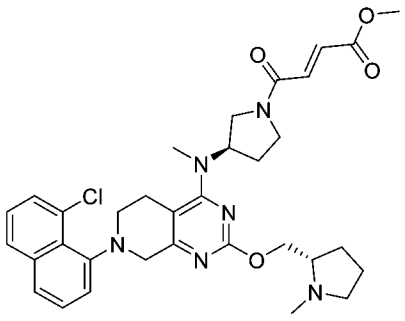
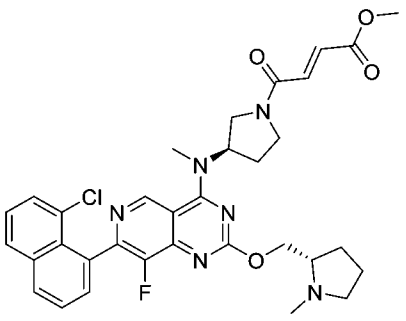
【請求項 106】如請求項 1 至 19 及 21 至 104 中任一項之化合物，其中 R^{31} 係選自由以下組成之群：

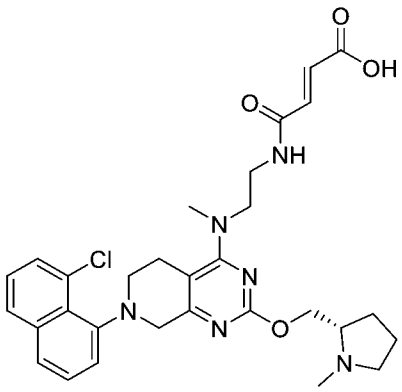
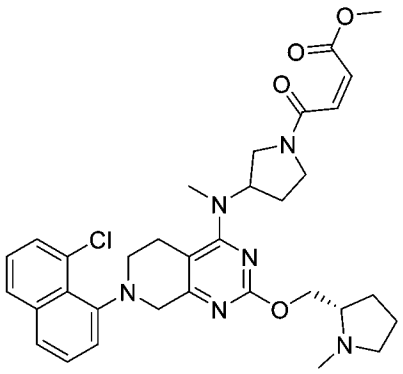
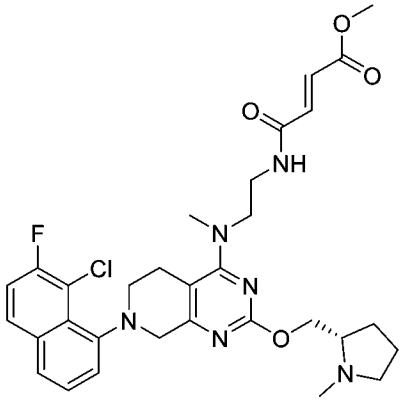
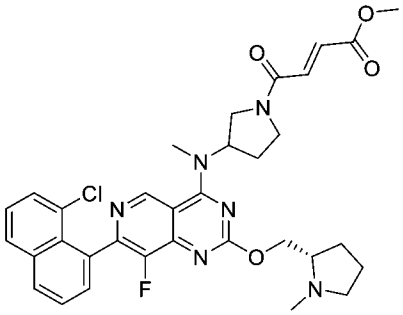
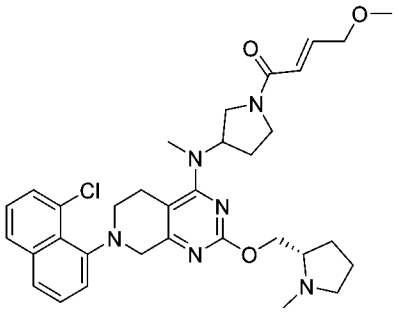
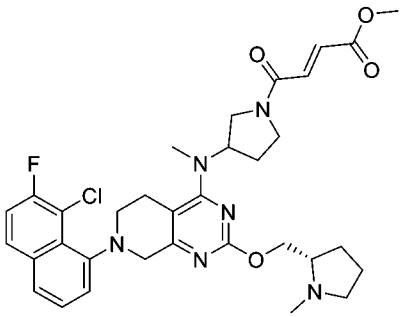
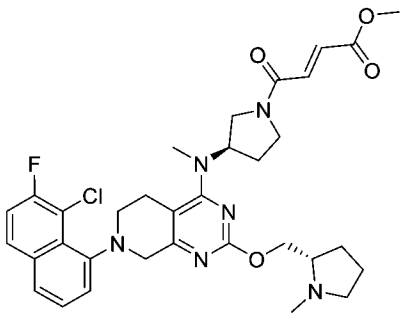
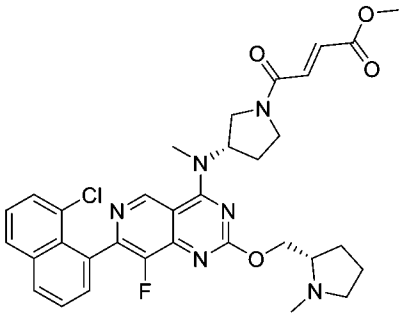
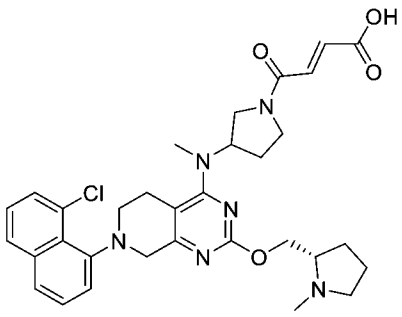
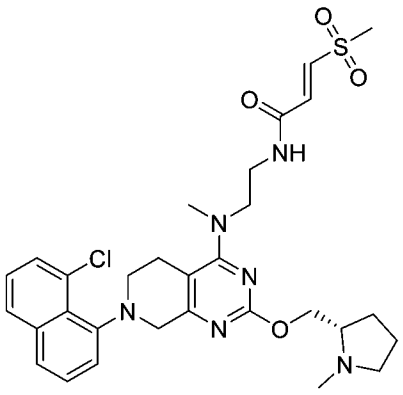


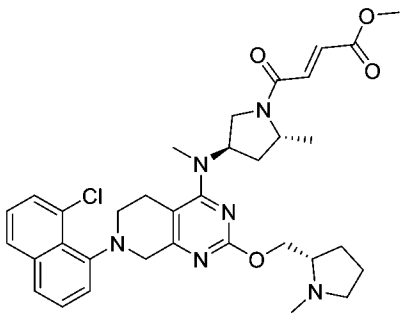
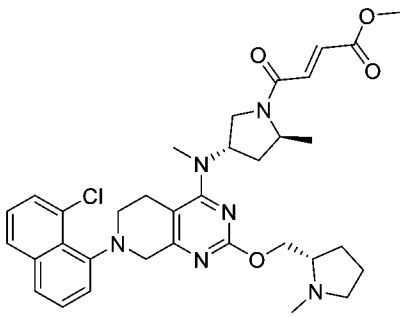
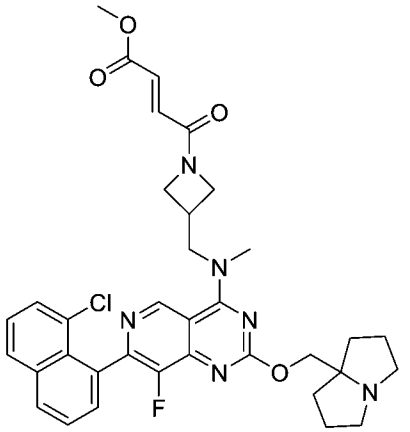
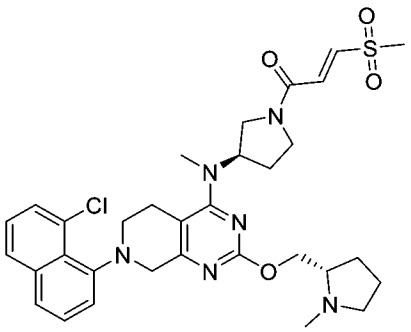
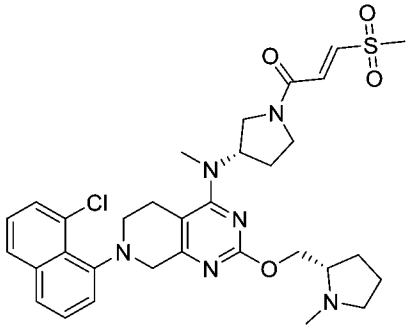
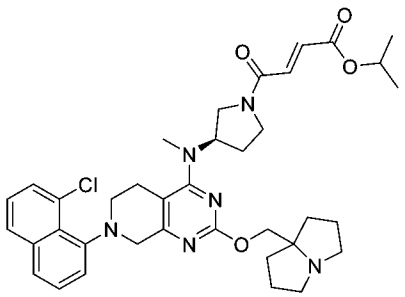
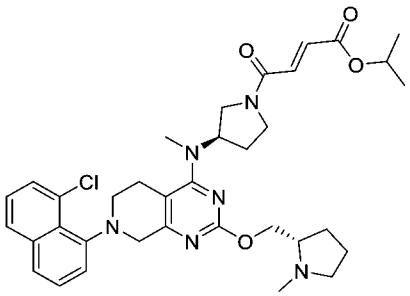
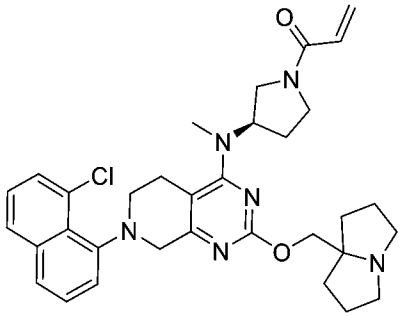
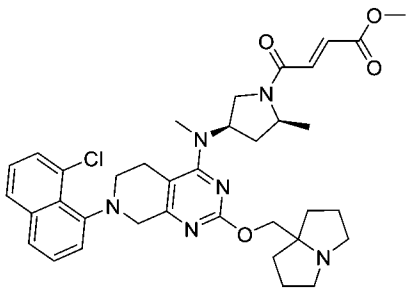
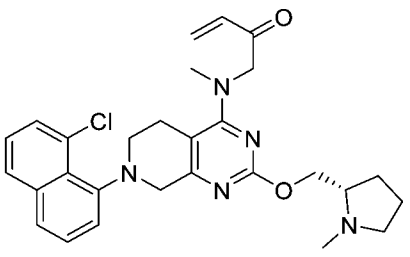
【請求項 107】如請求項 1 之化合物，該化合物係選自由以下組成之群：

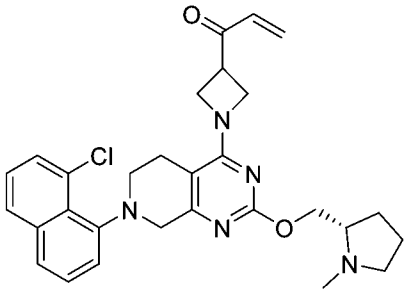
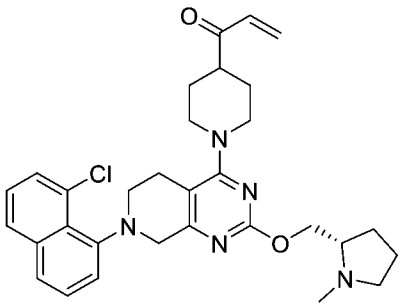
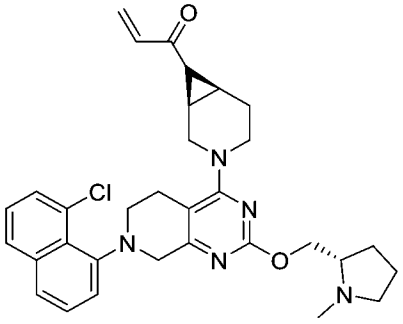
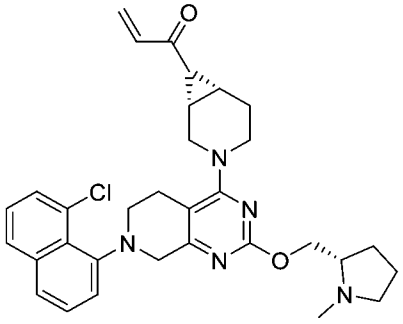
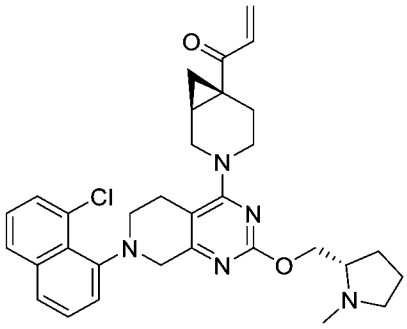
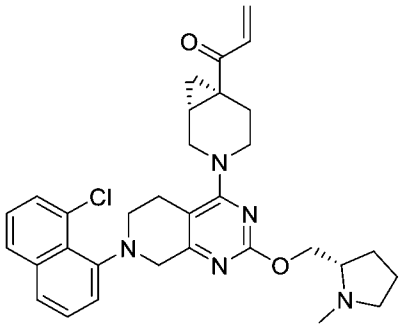
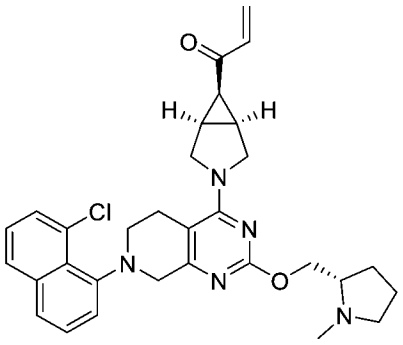
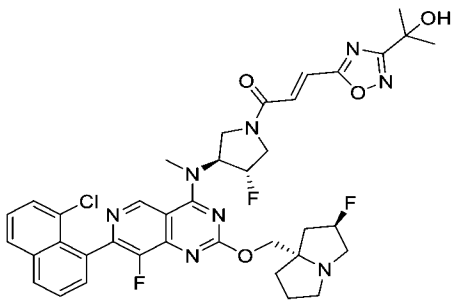
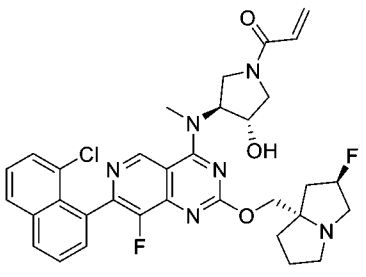
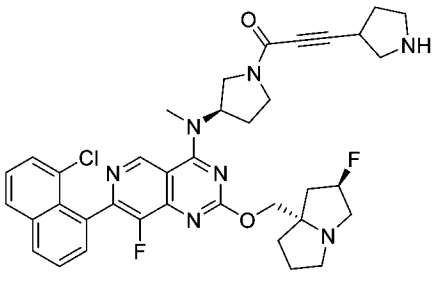

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

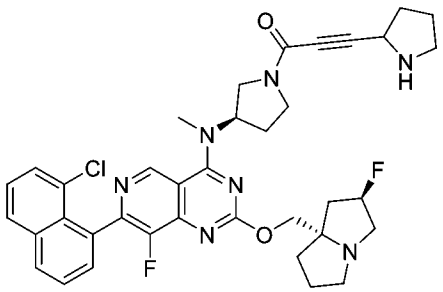
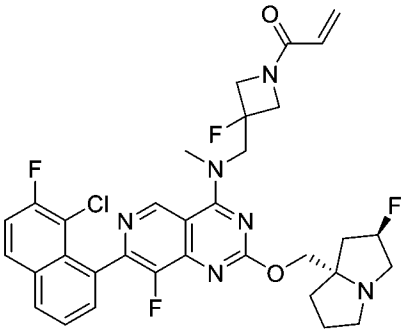
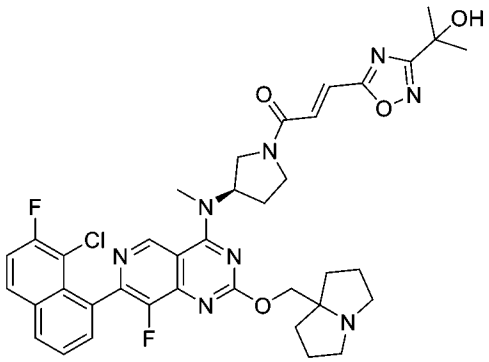
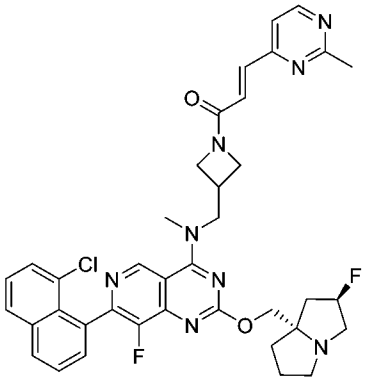
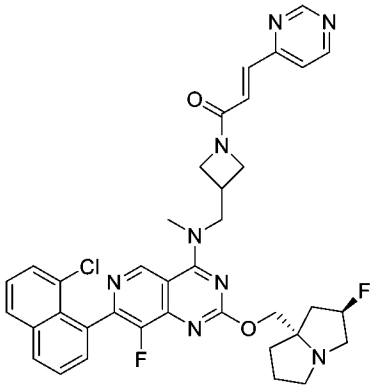
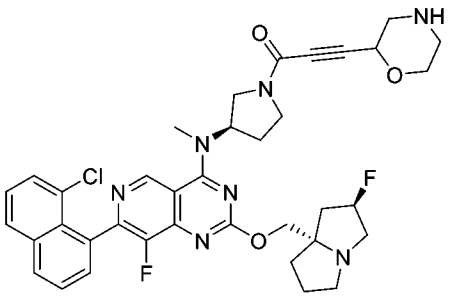
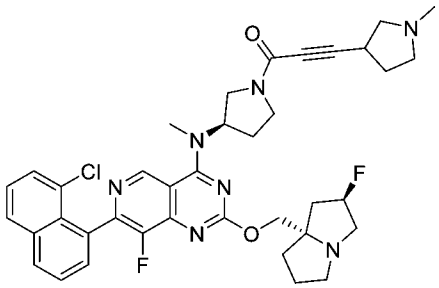
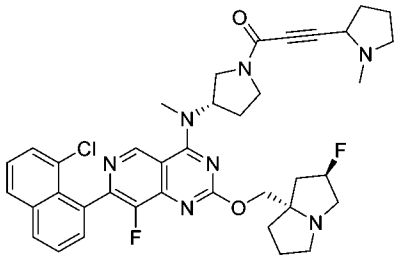
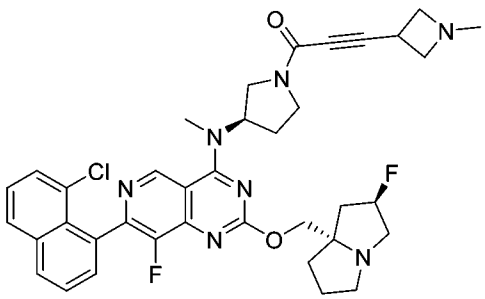
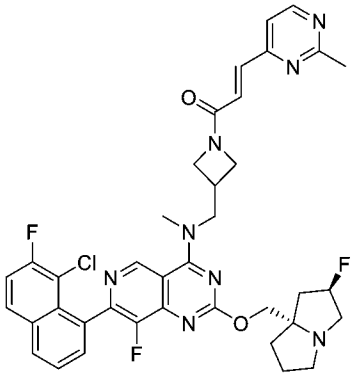

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

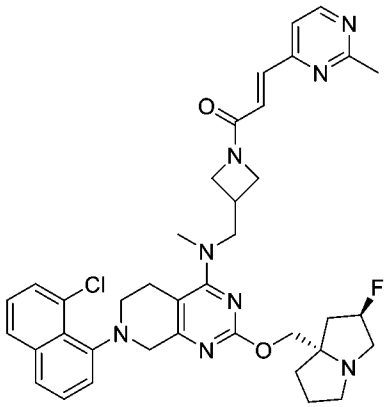
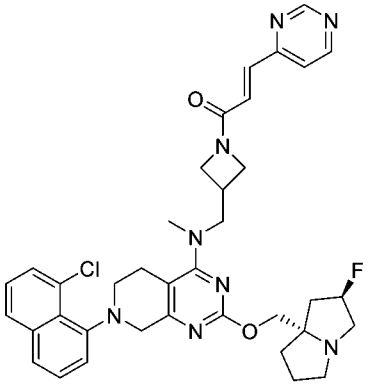
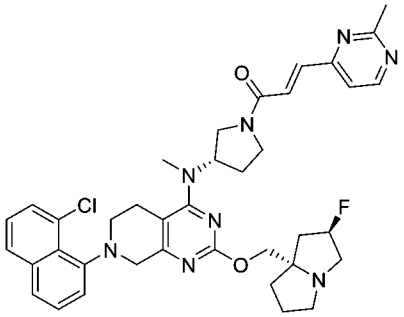
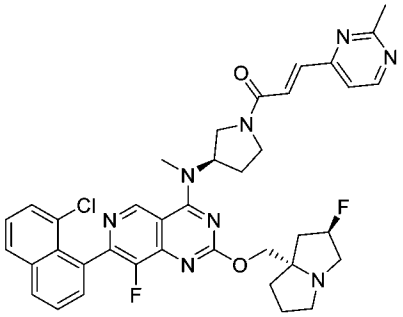
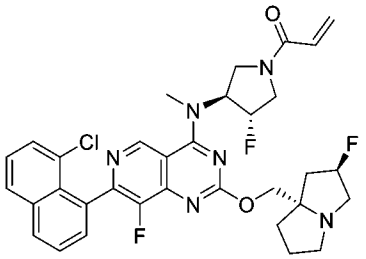
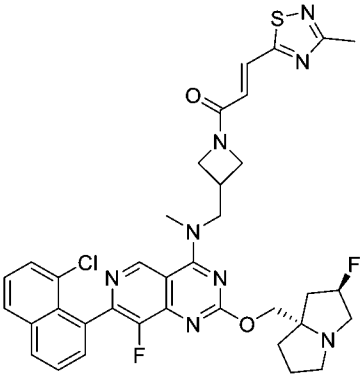
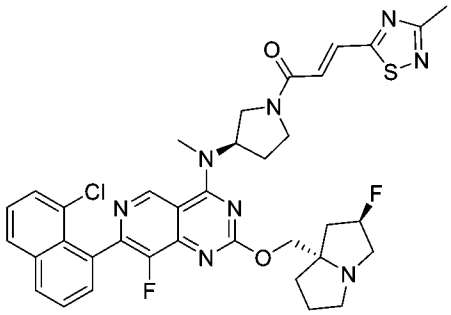
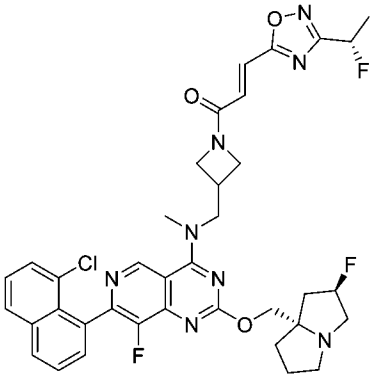
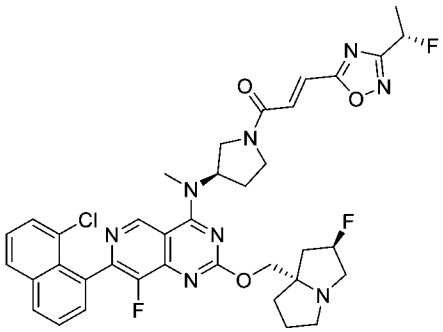
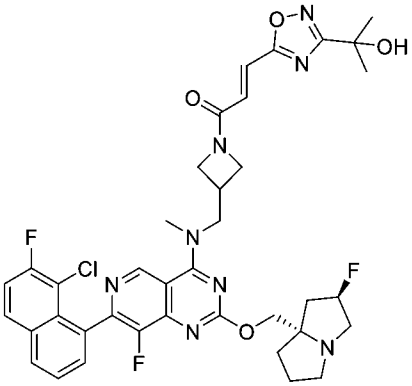

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

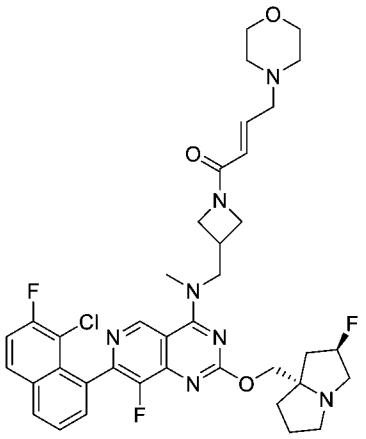
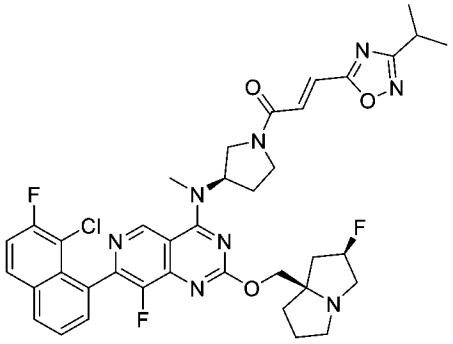
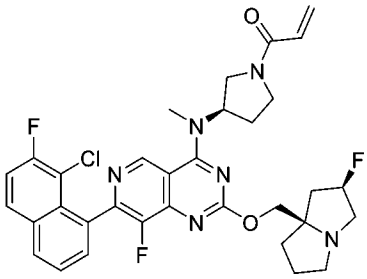
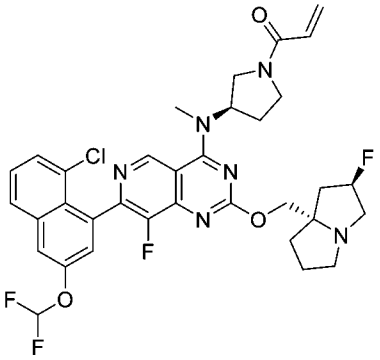
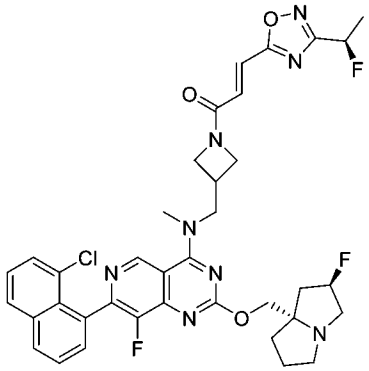
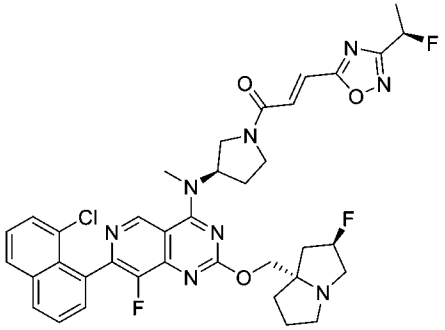
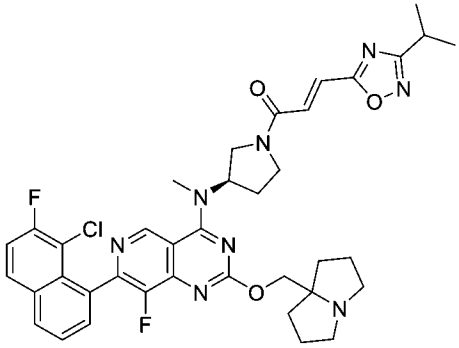
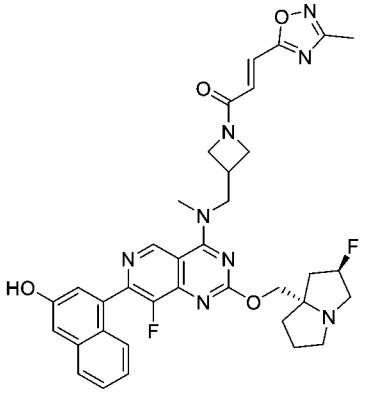
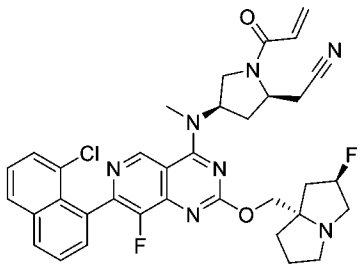

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

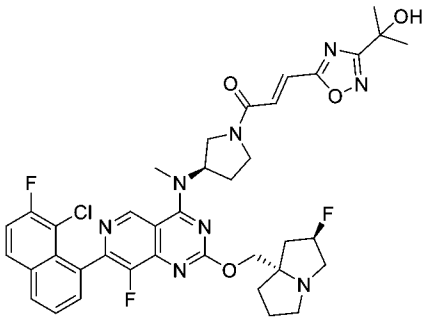
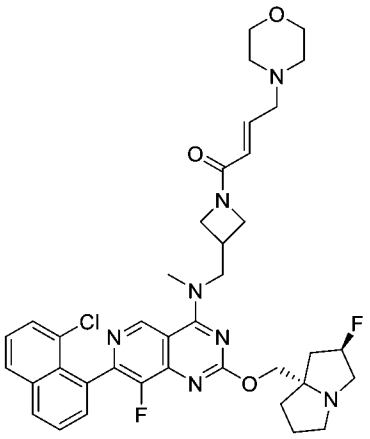
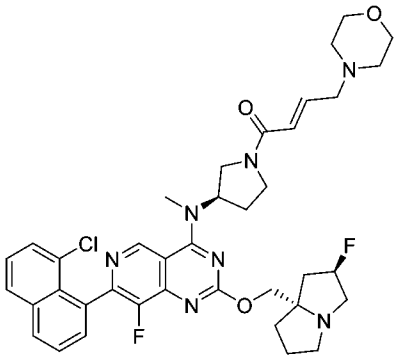
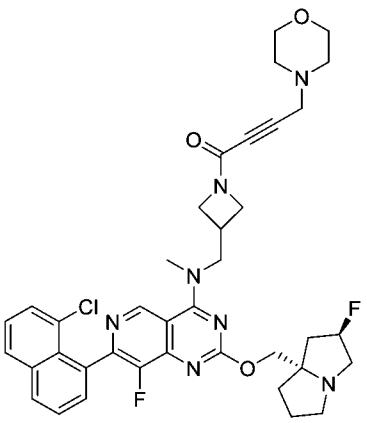
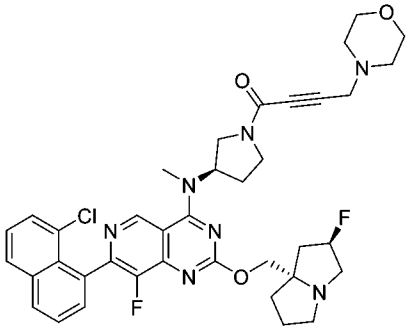
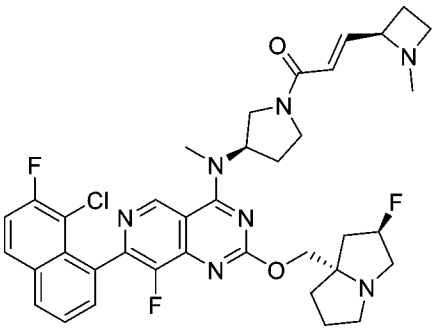
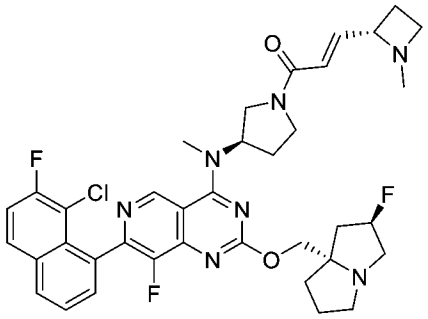
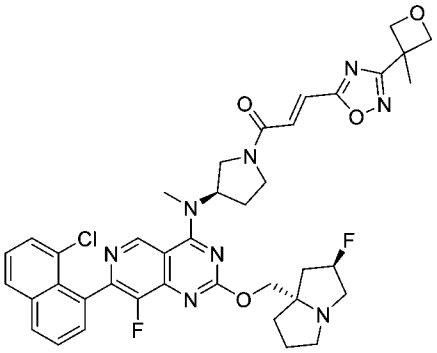

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

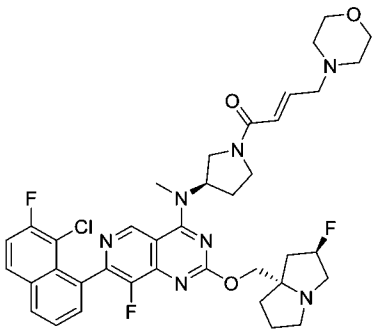
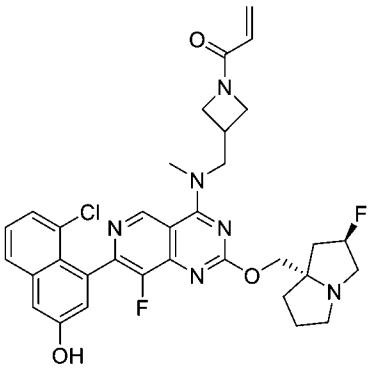
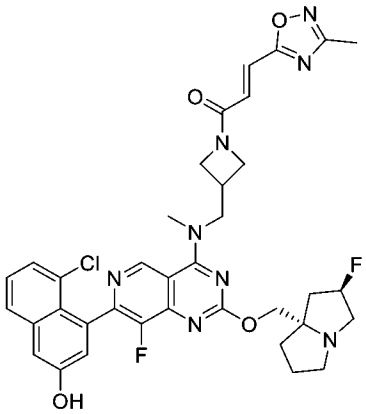
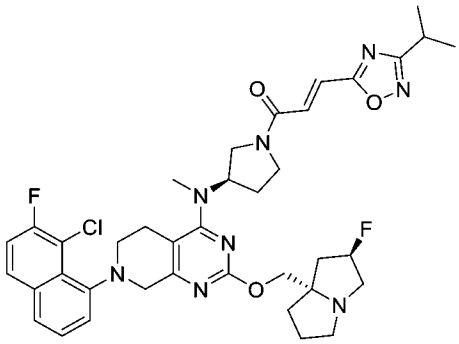
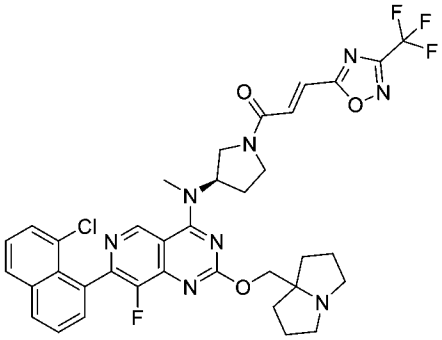
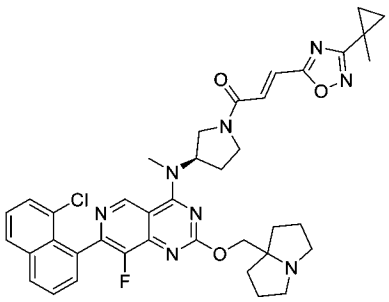
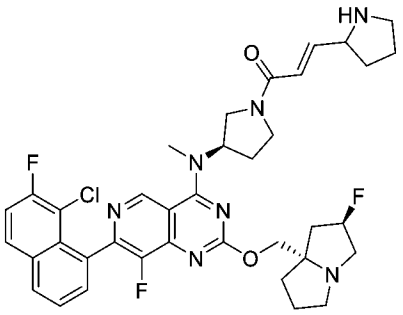
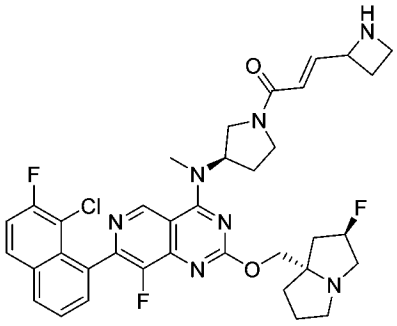
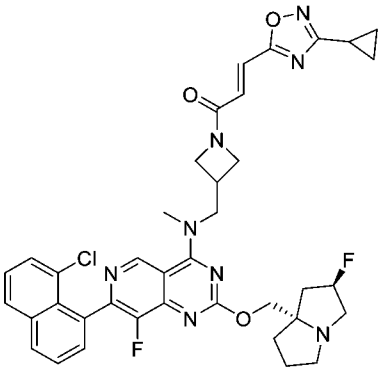
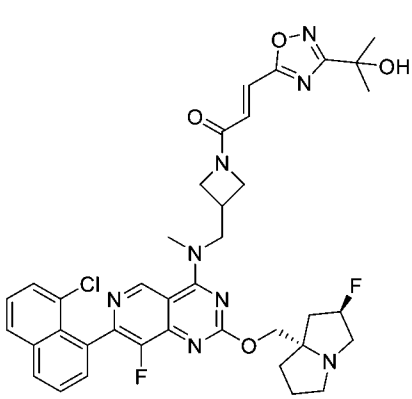
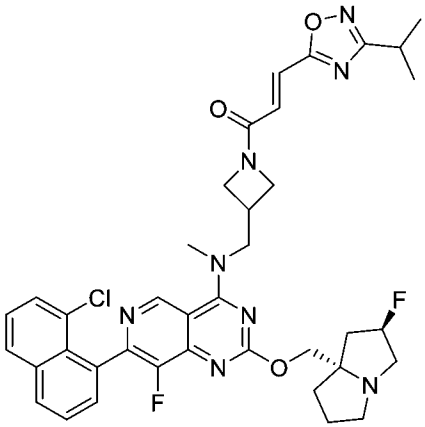

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

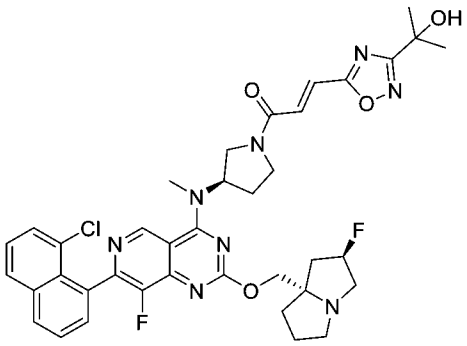
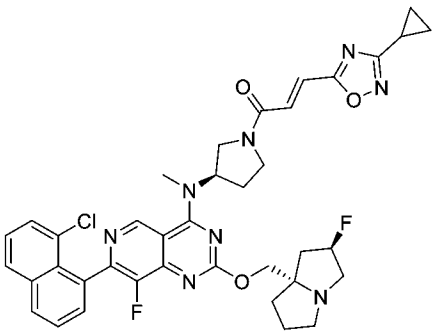
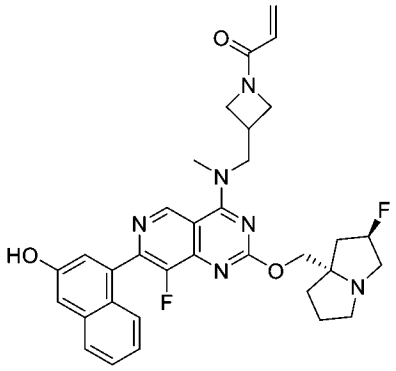
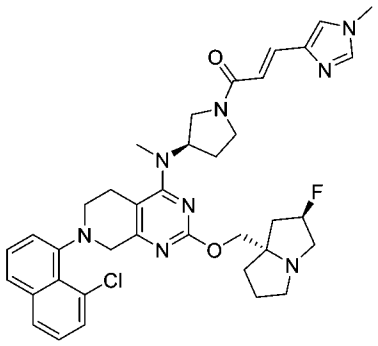
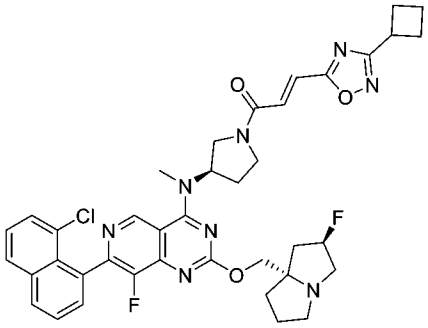
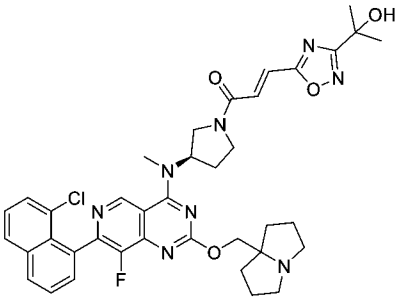
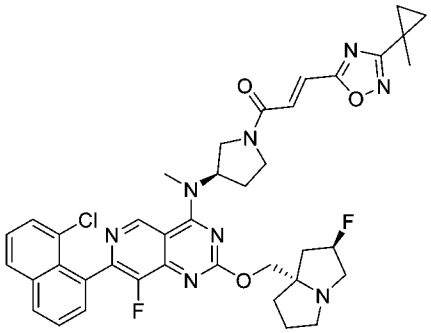
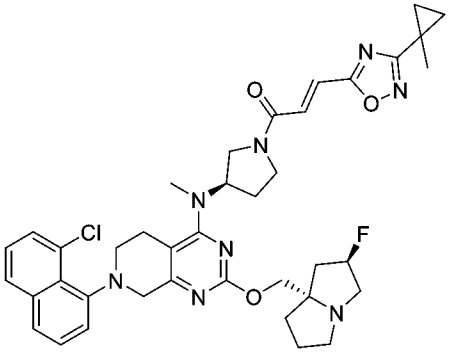
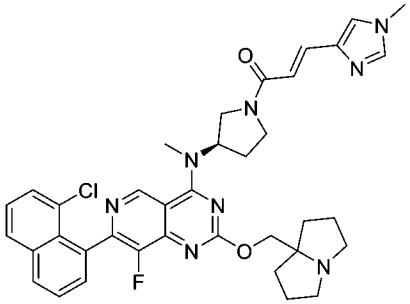
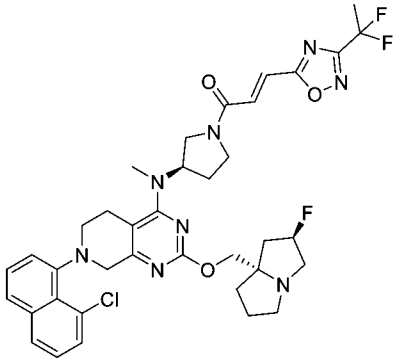

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

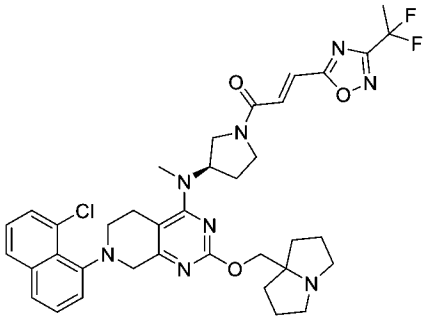
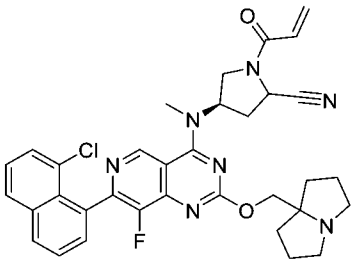
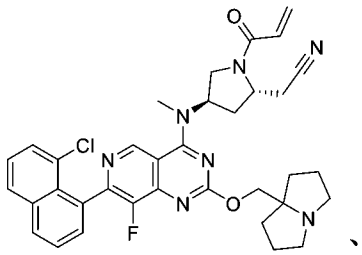
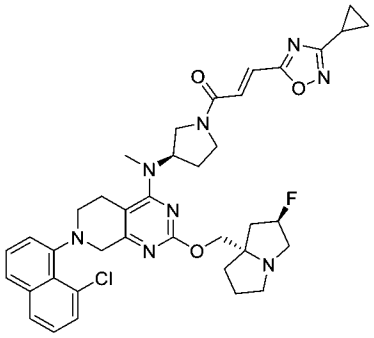
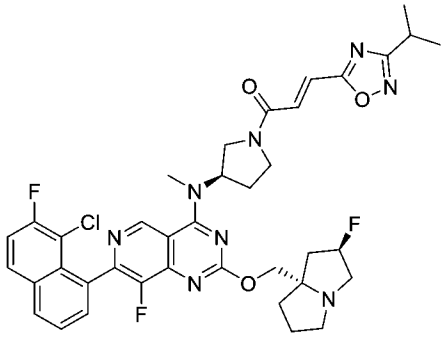
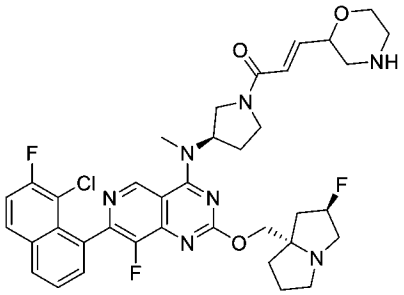
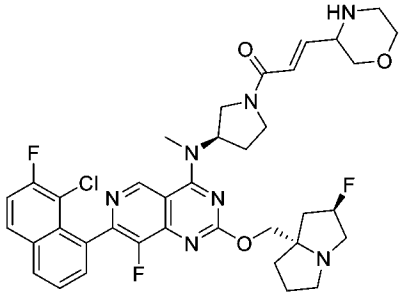
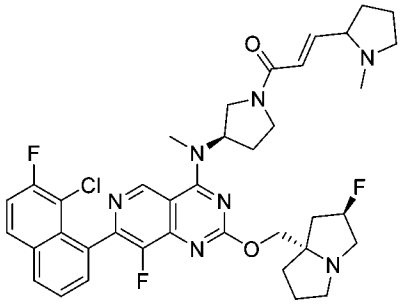
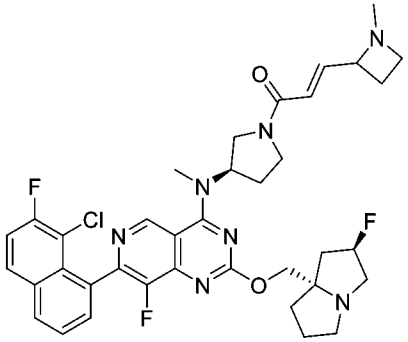
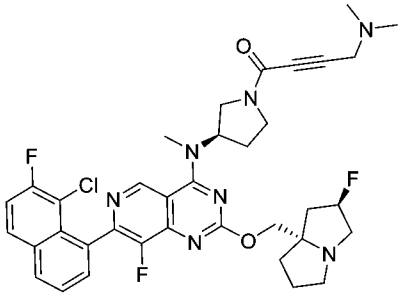

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

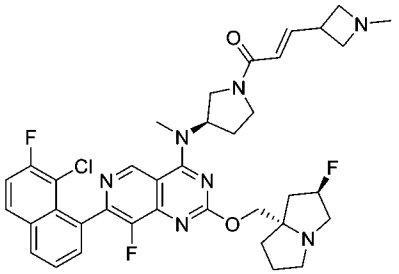

、

、

、

、

、

、

、

、

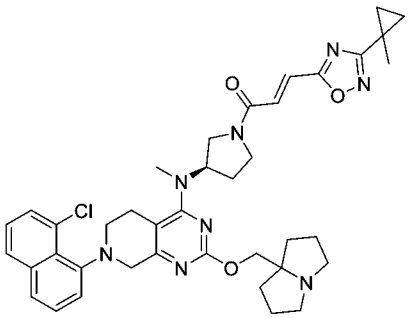
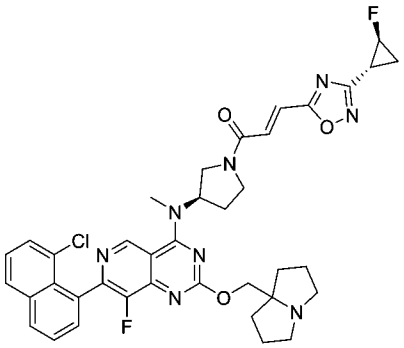
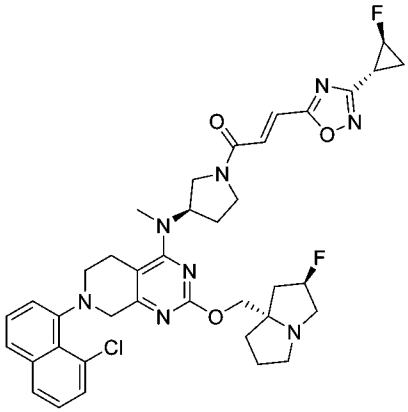
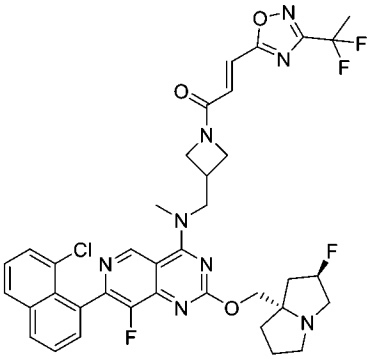
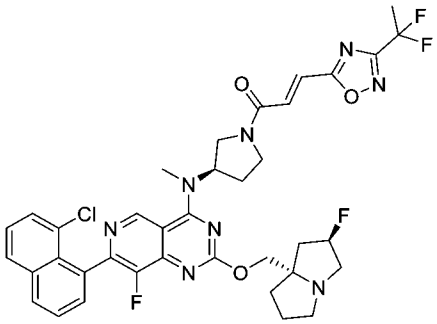
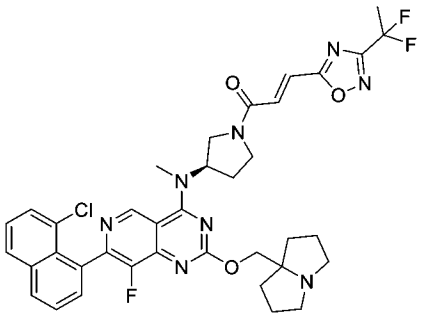
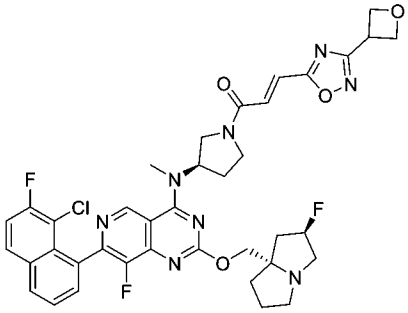
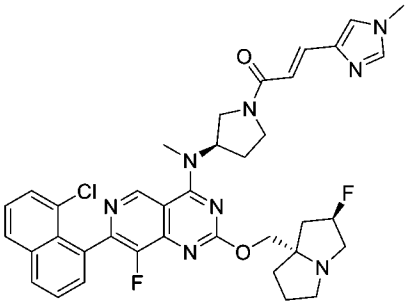
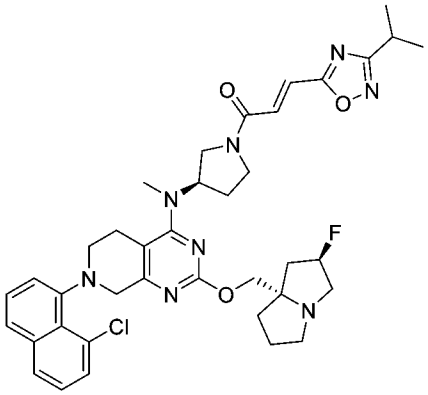
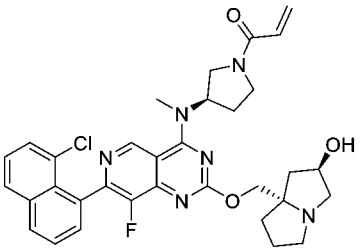

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

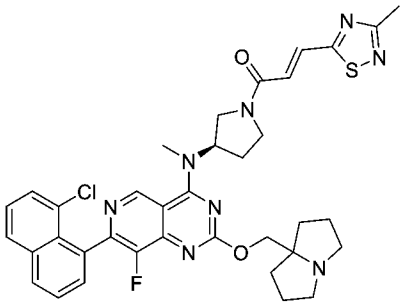
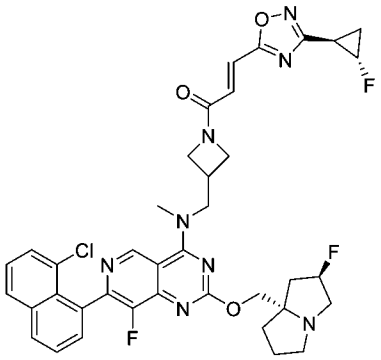
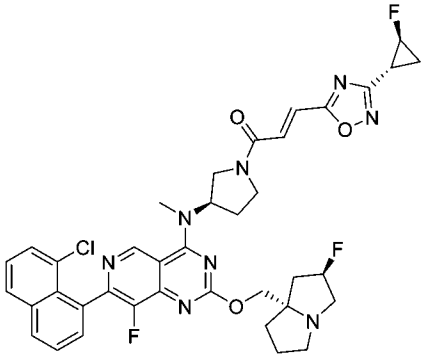
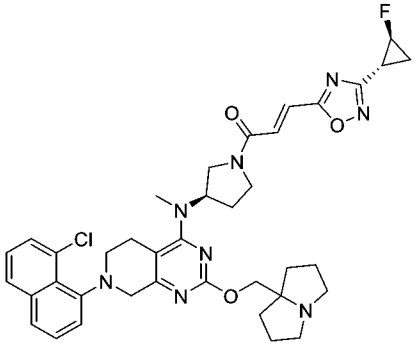
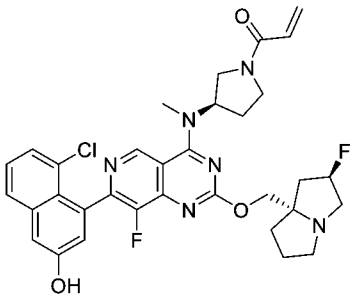
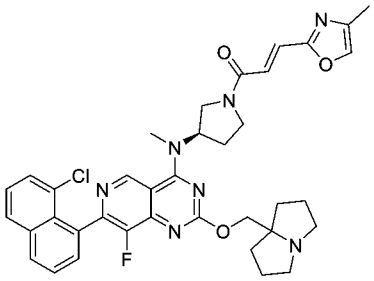
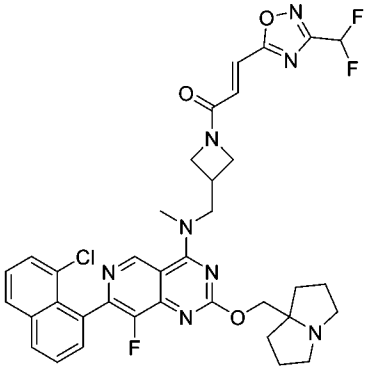
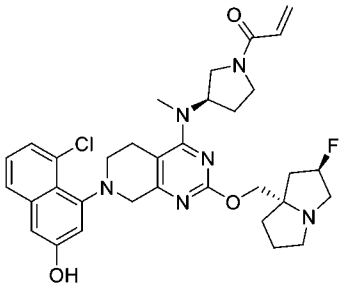
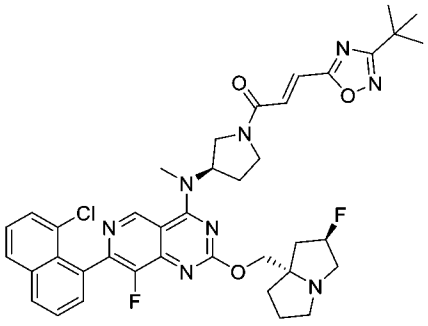
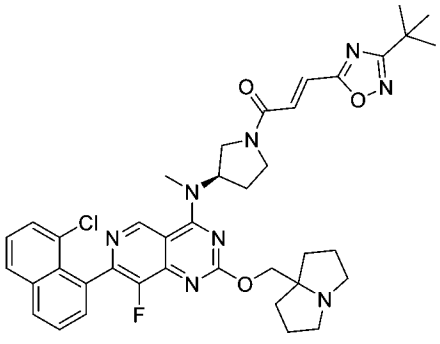
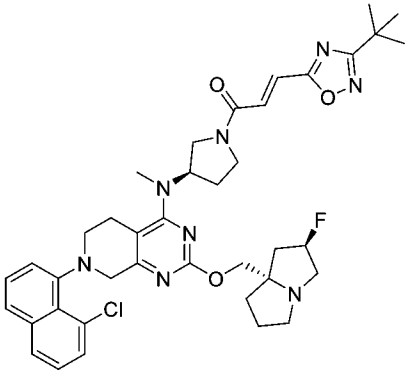

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

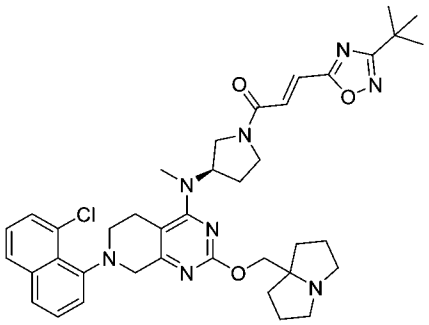
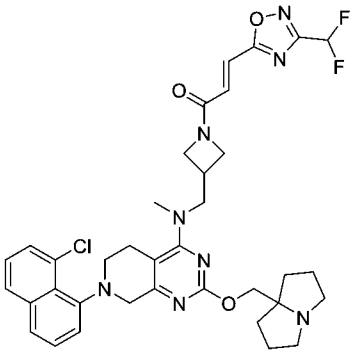
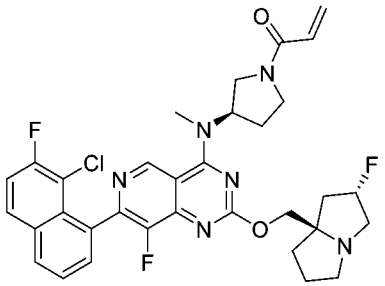
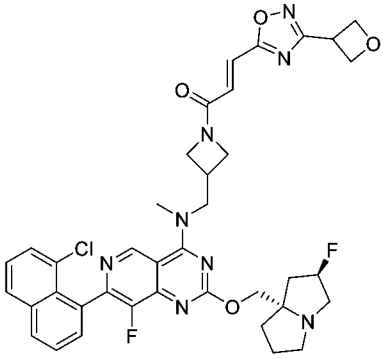
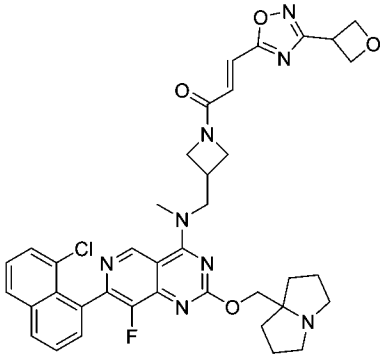
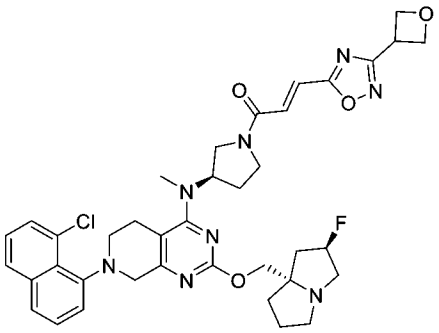
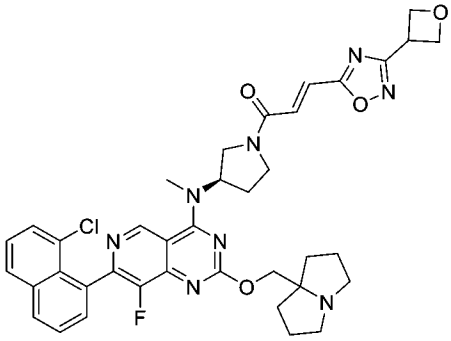
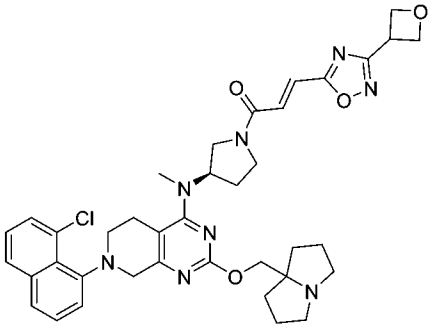
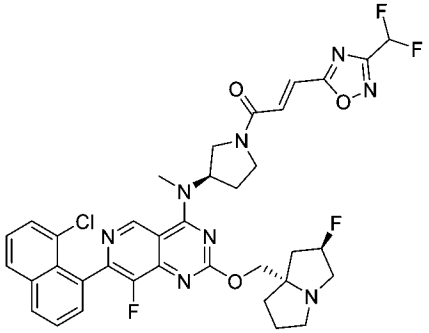
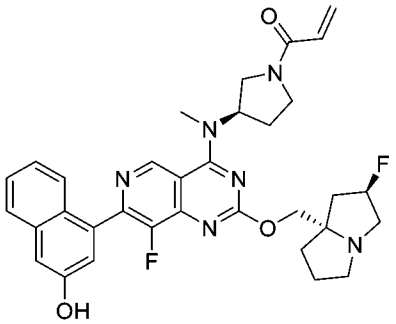

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

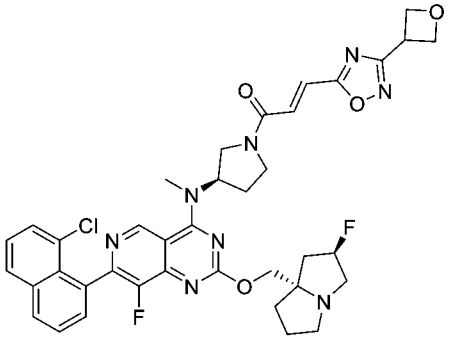
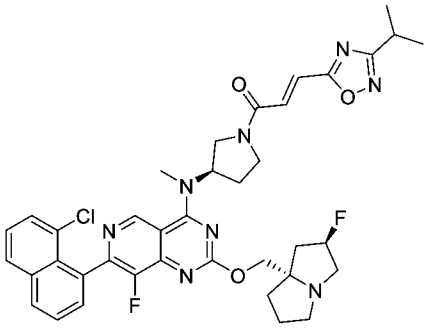
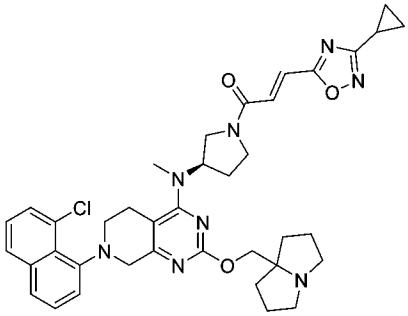
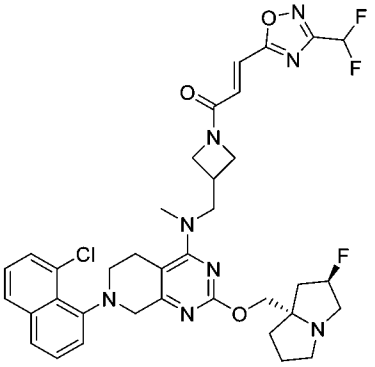
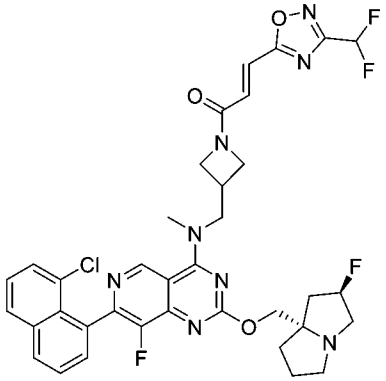
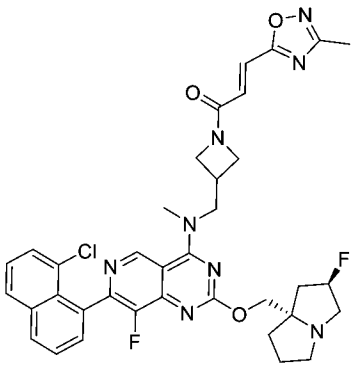
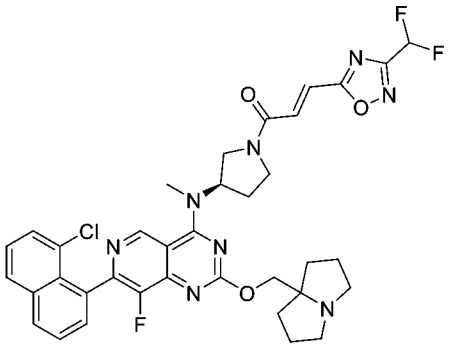
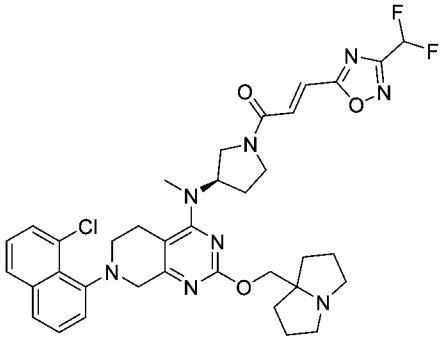
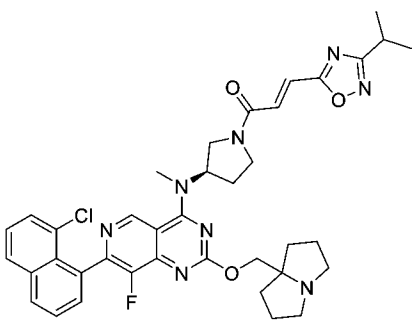
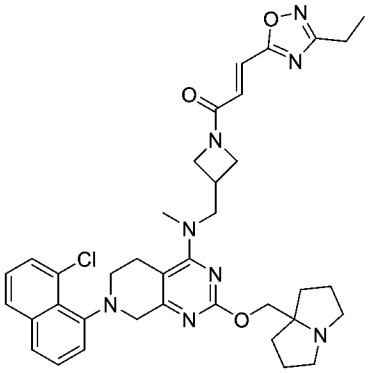
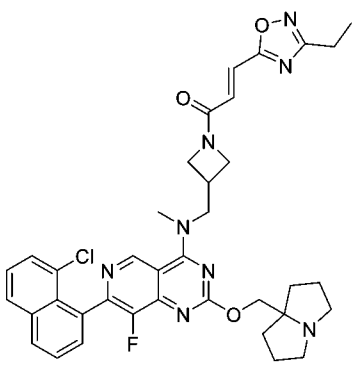
、

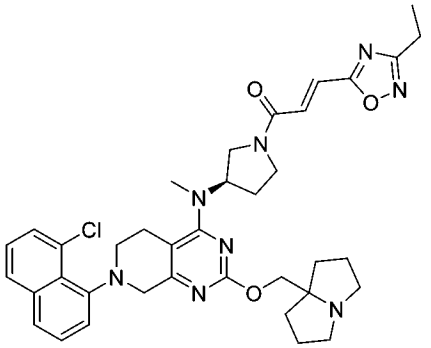
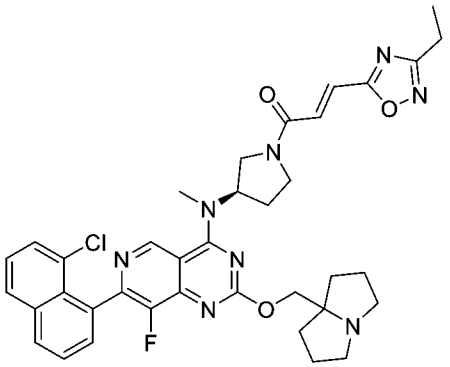
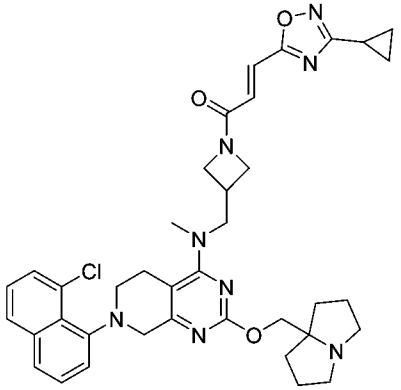
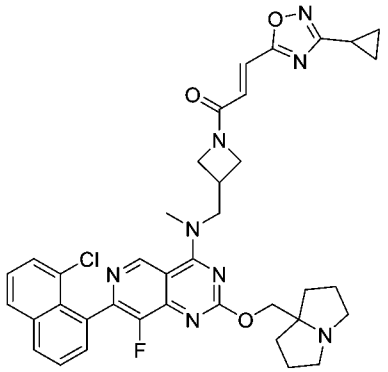
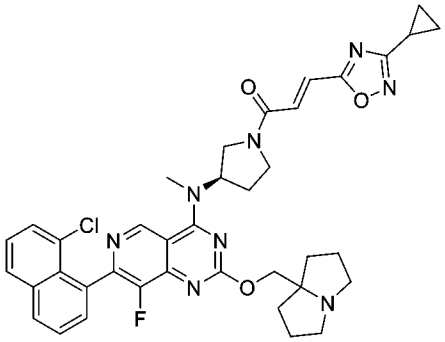
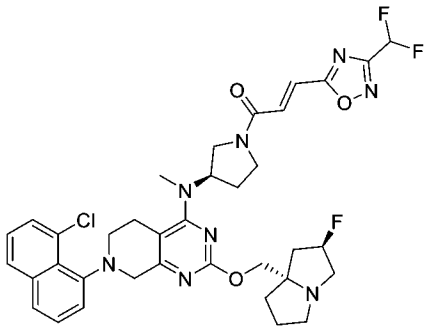
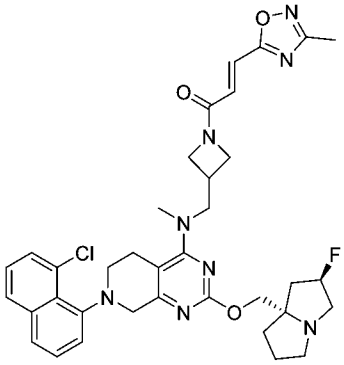
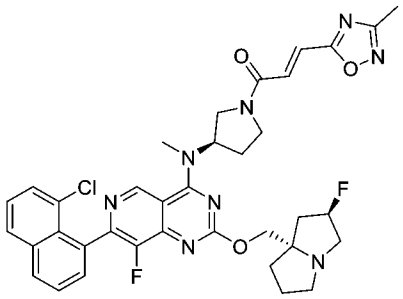
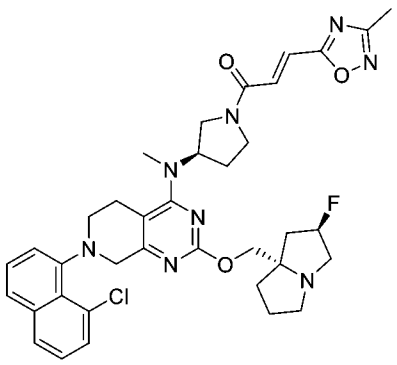
、

、

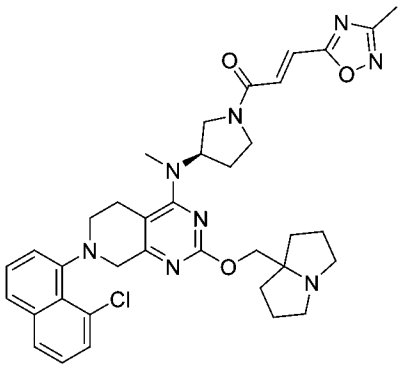
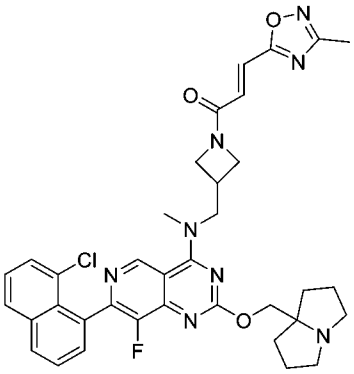
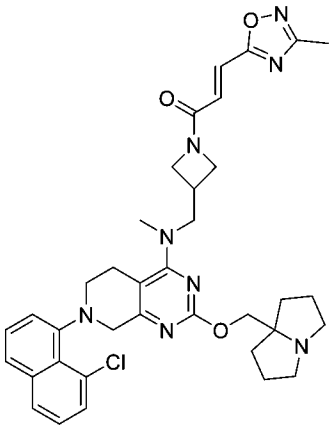
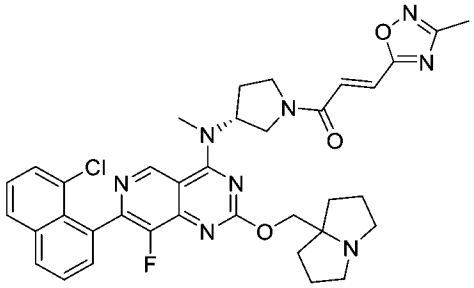
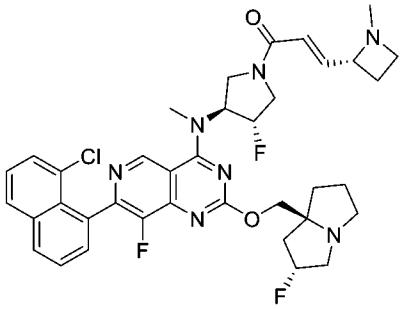
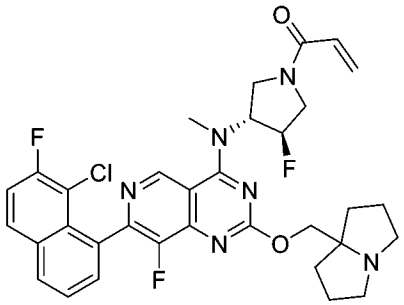
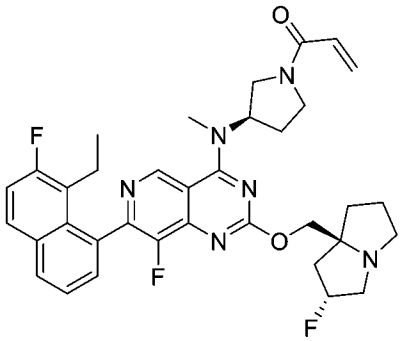
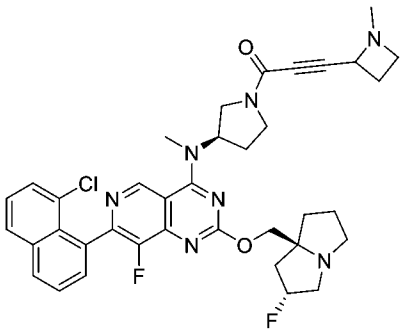
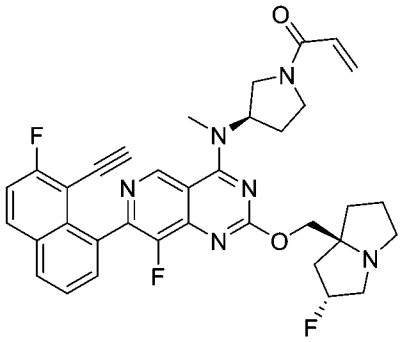
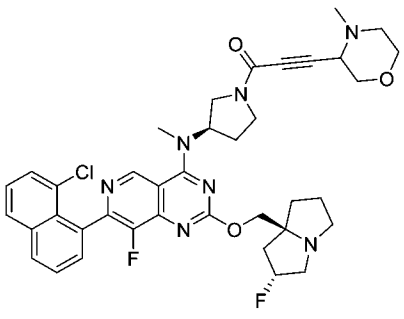
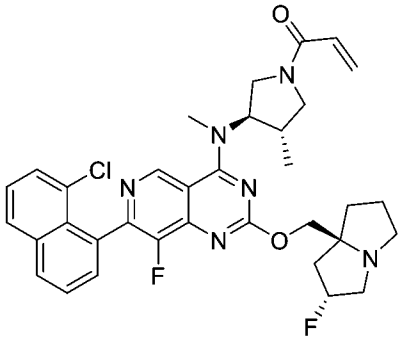

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

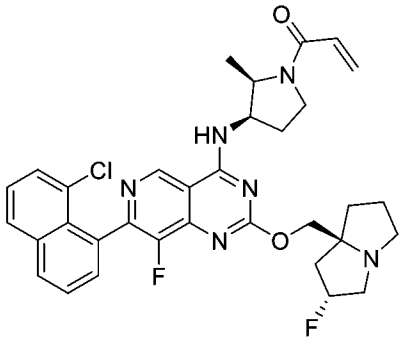
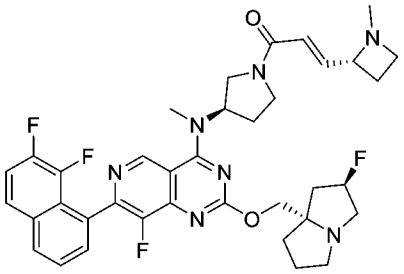
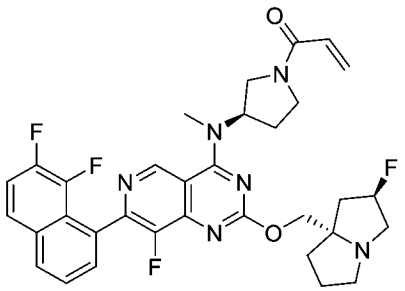
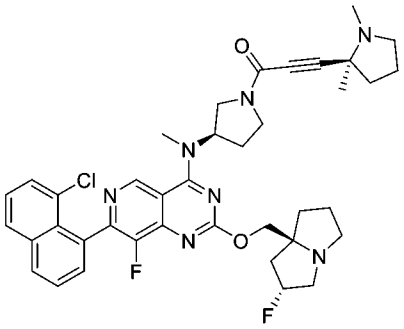
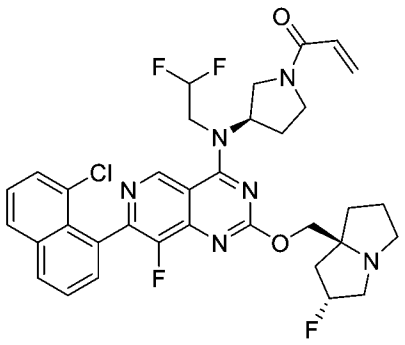
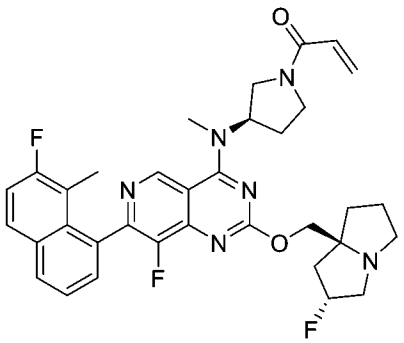
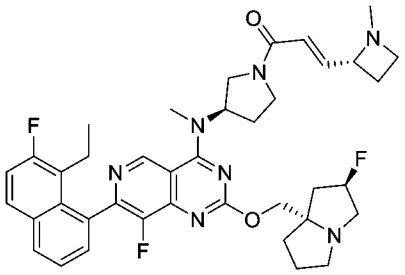
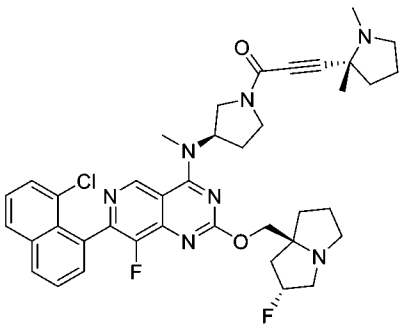
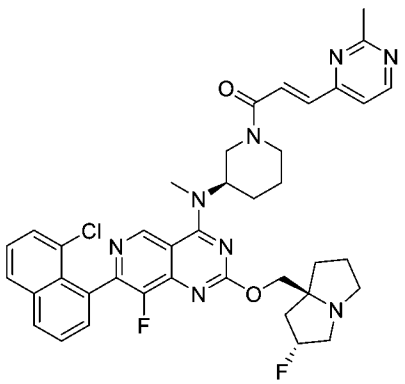
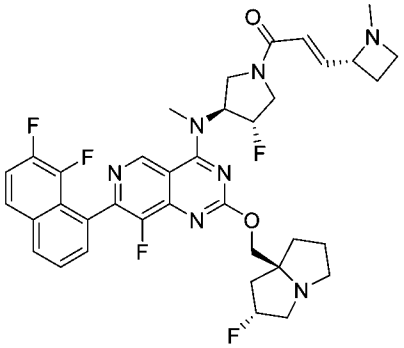

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

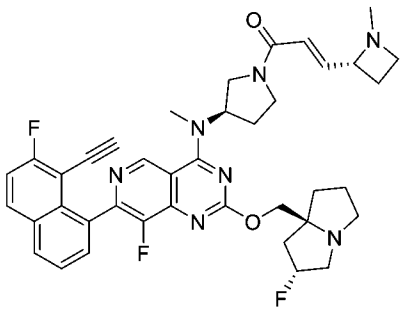
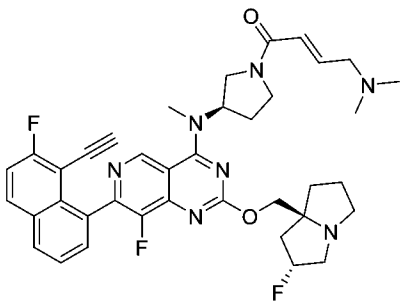
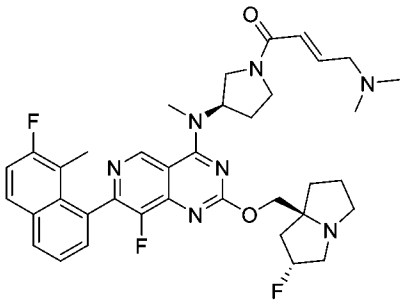
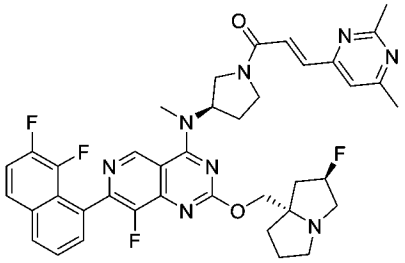
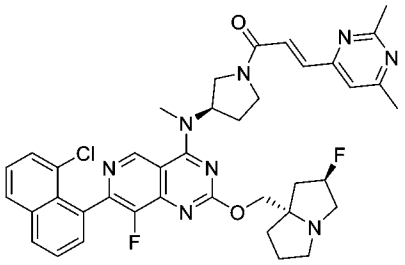
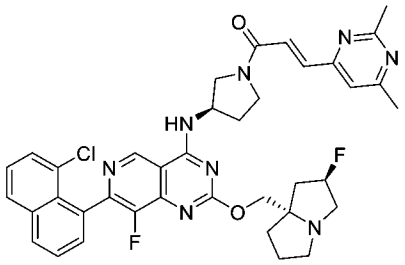
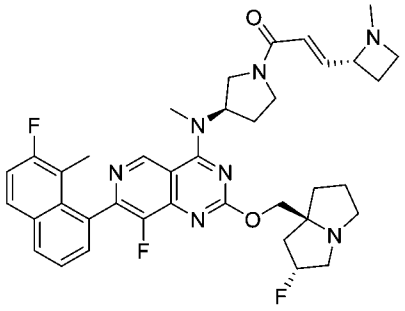
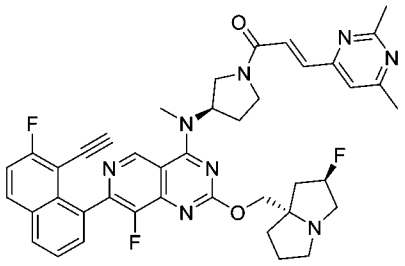
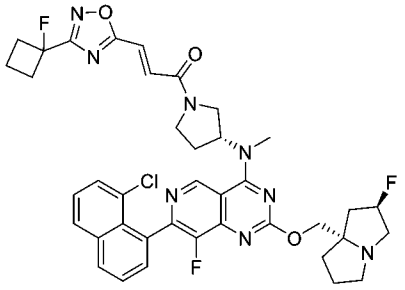
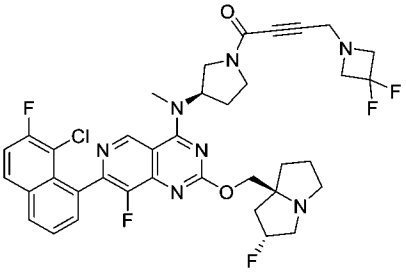
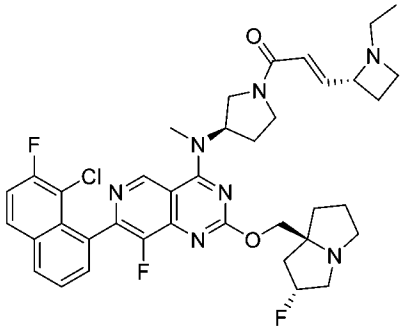
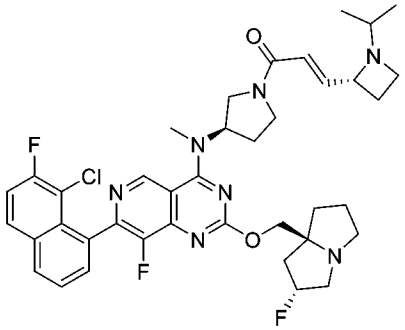

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

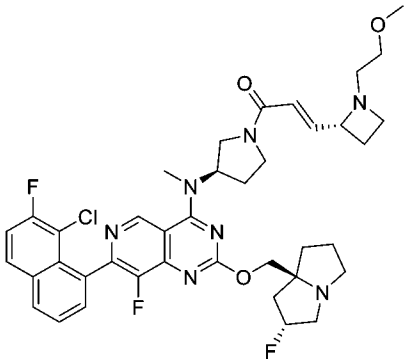
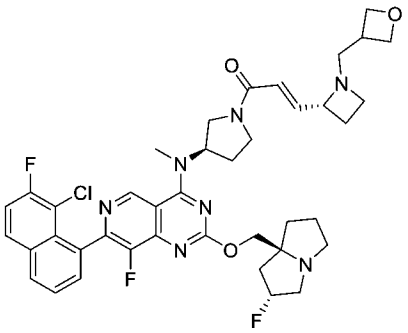
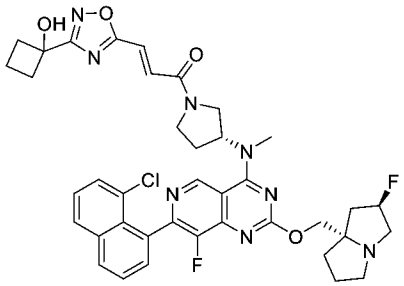
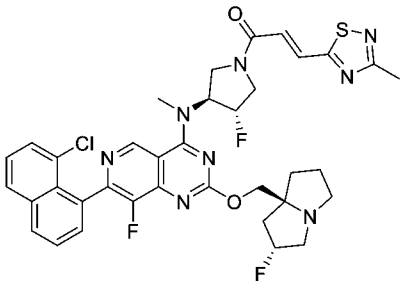
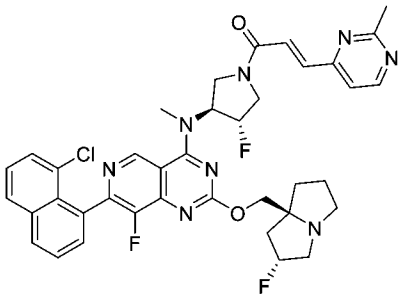
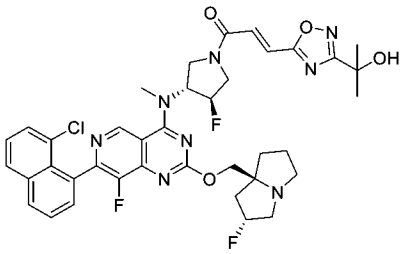
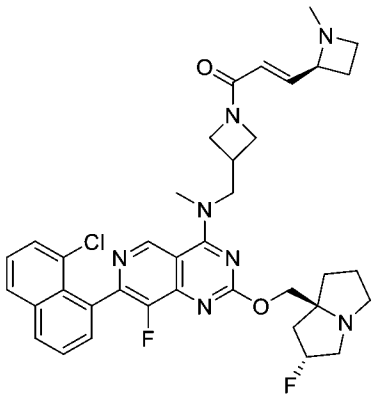
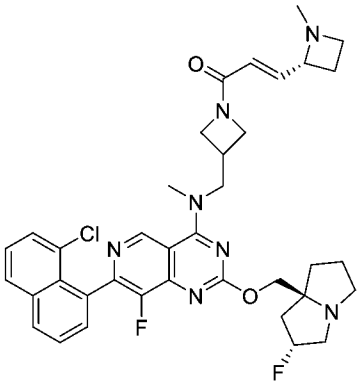
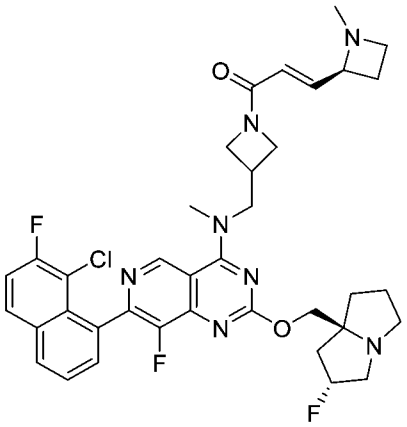
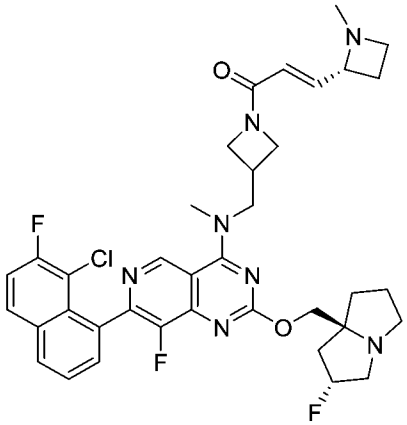
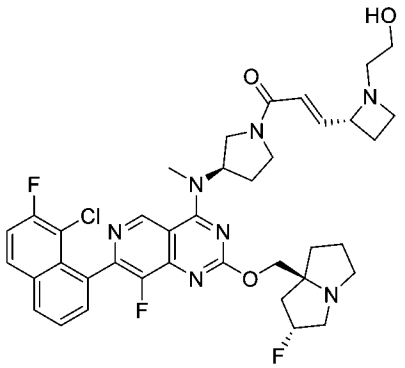

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

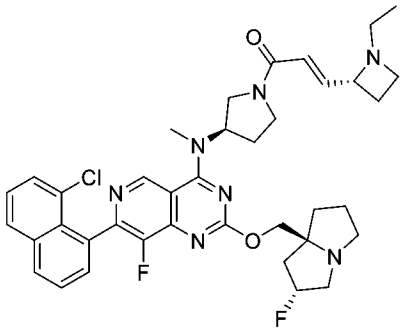

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

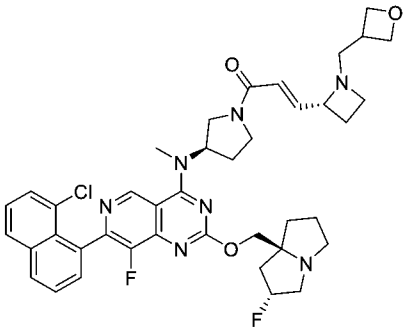
、

、

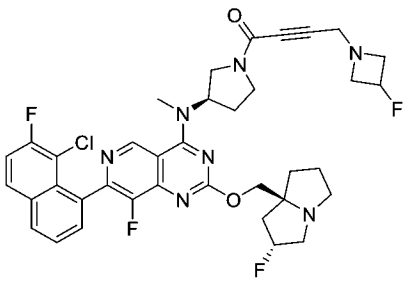

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、



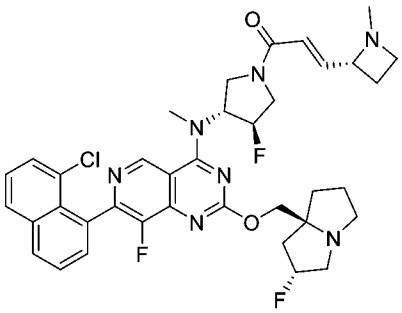
、



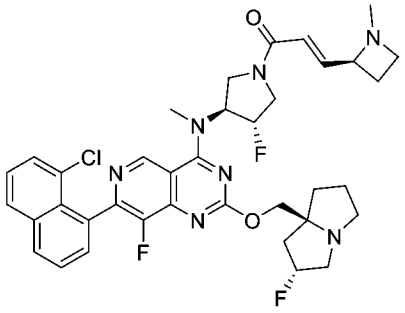
、



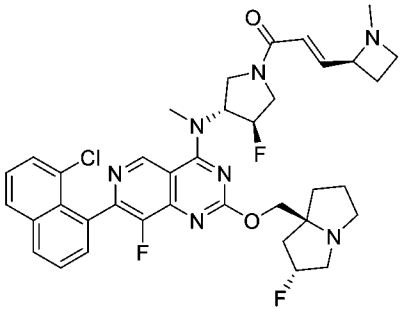
、



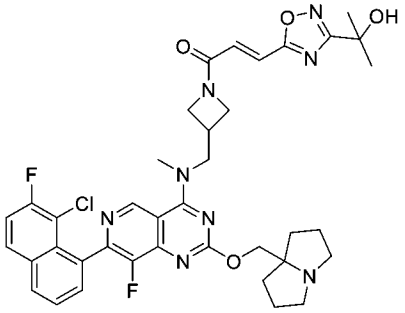
、



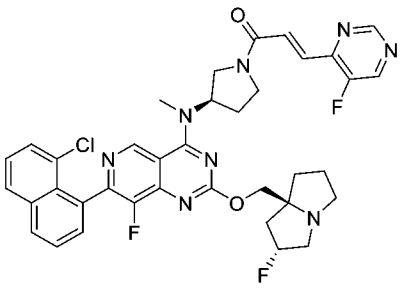
、



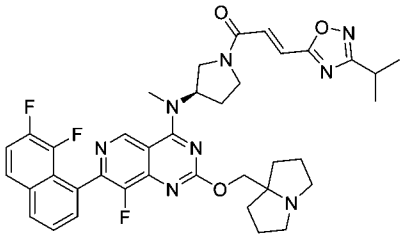
、



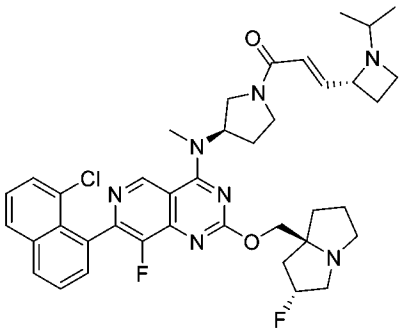
、



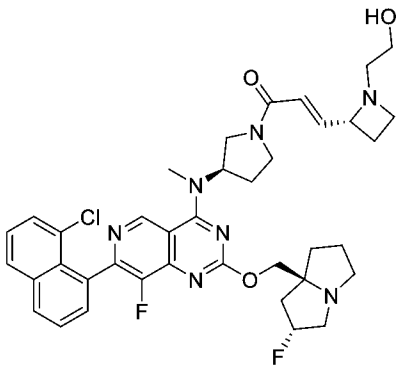
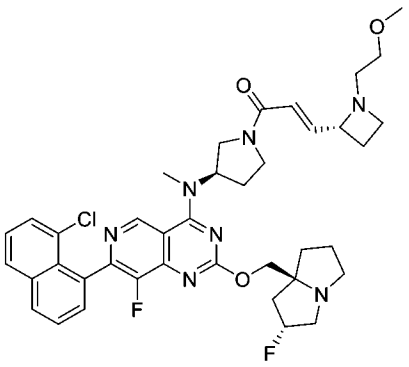
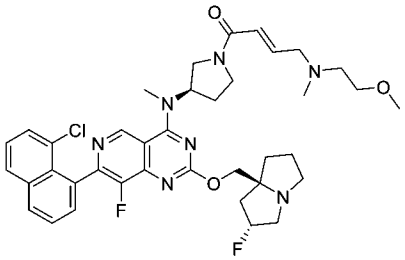
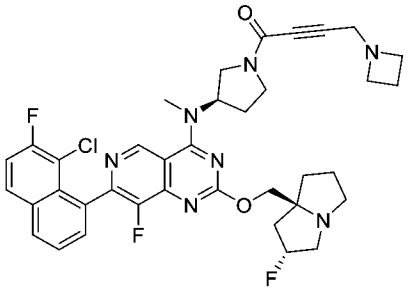
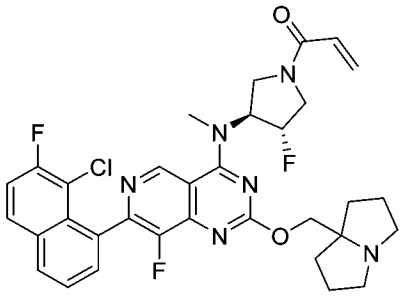
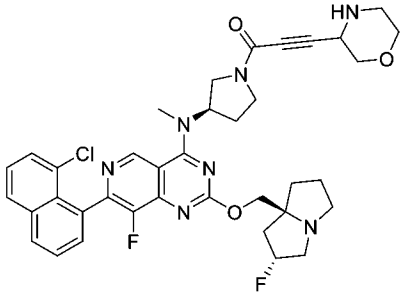
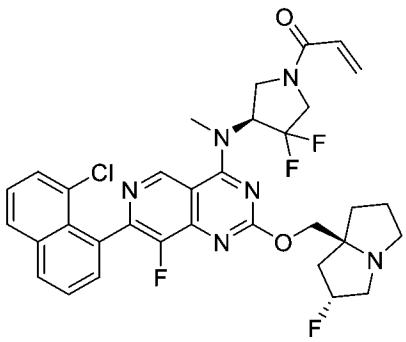
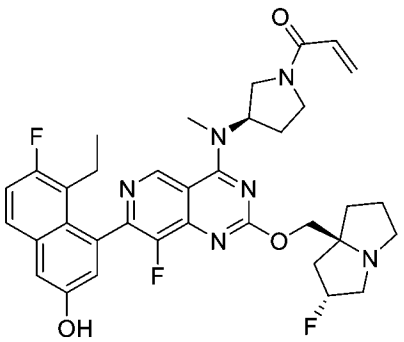
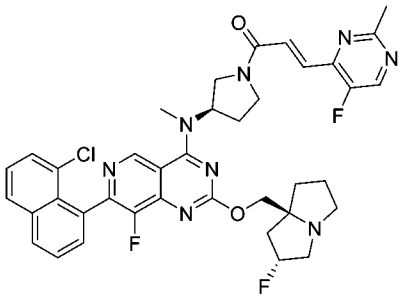
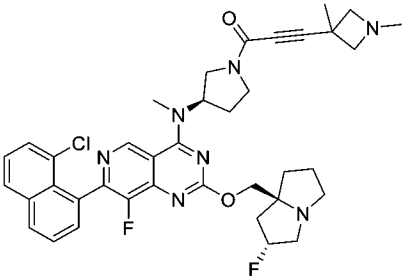
、

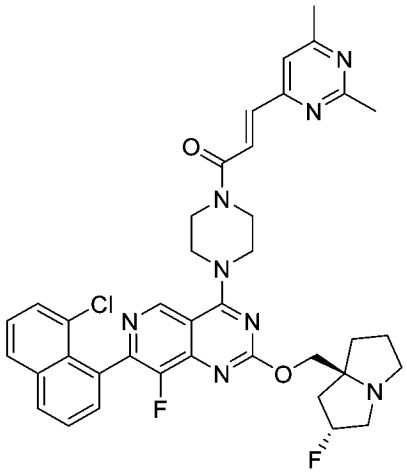


、

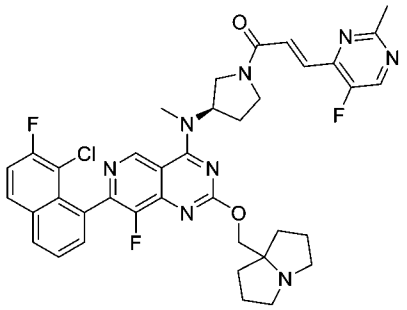


、

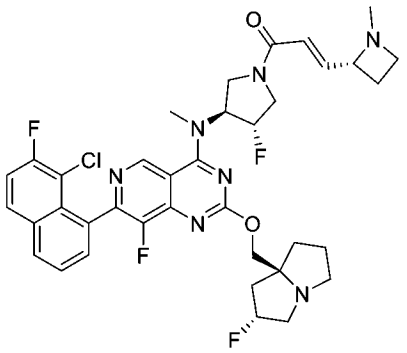

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、



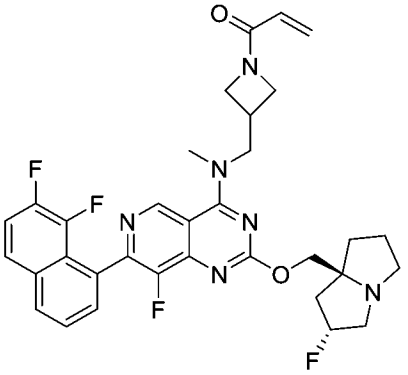
、



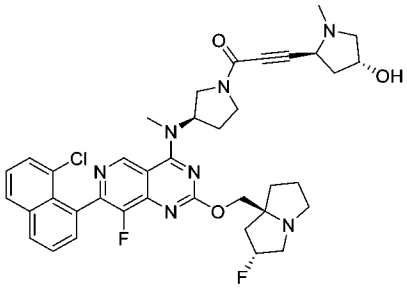
、



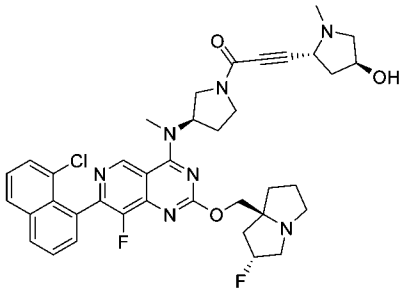
、



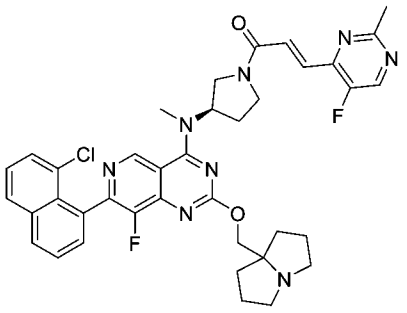
、



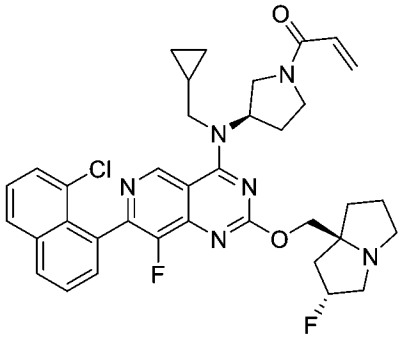
、



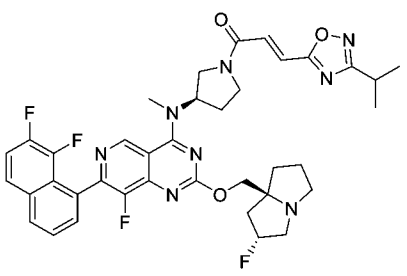
、



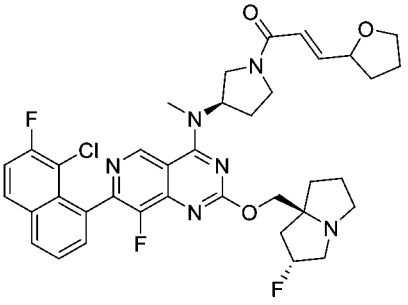
、



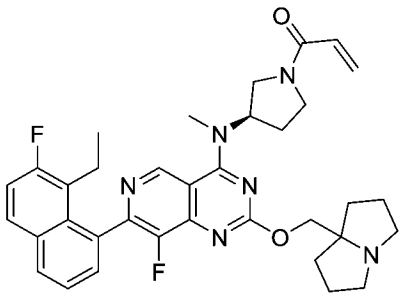
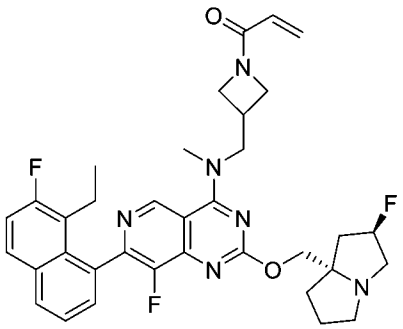
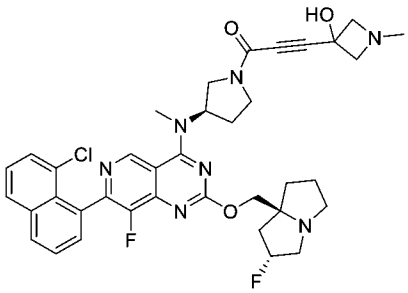
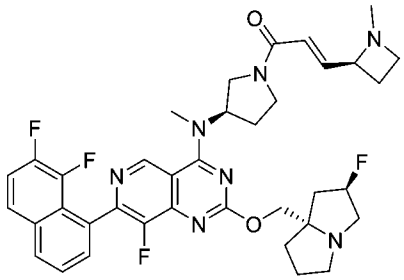
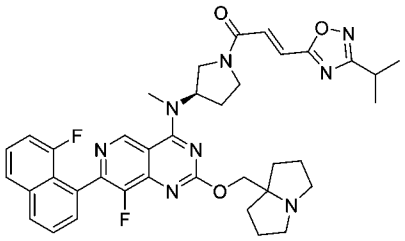
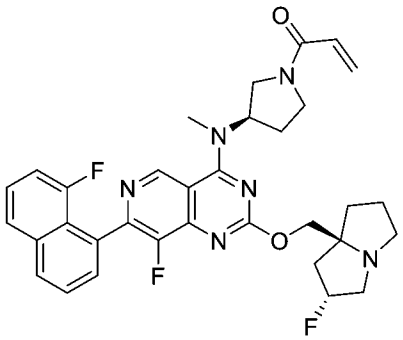
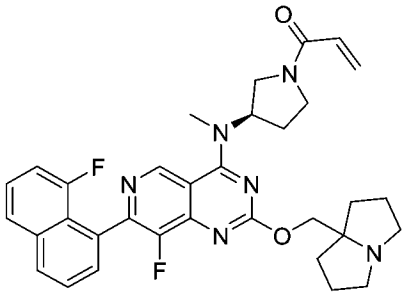
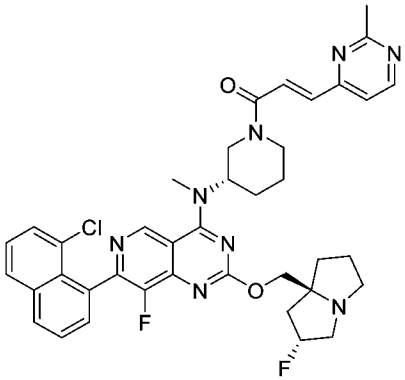
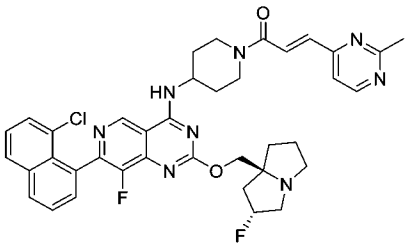
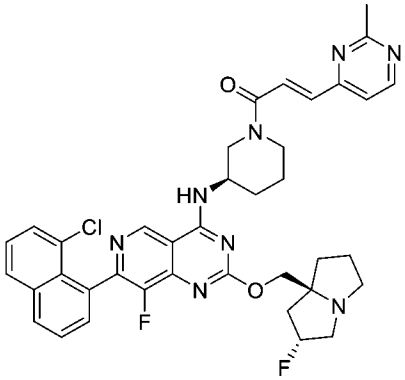
、

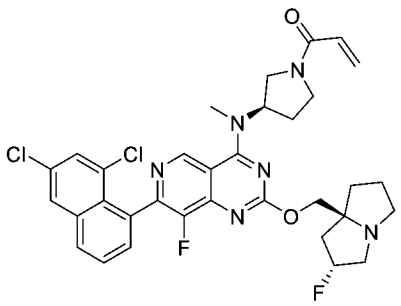
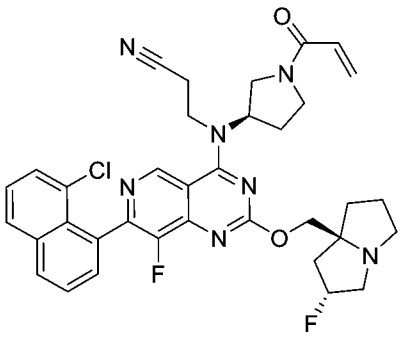
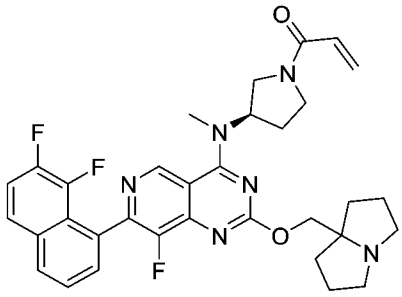
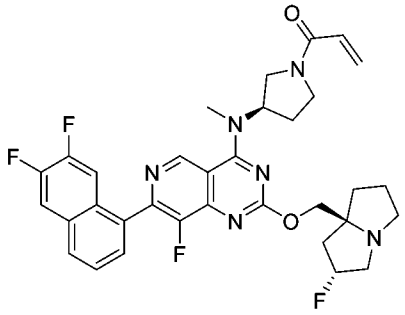
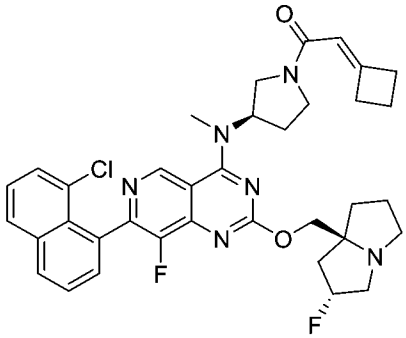
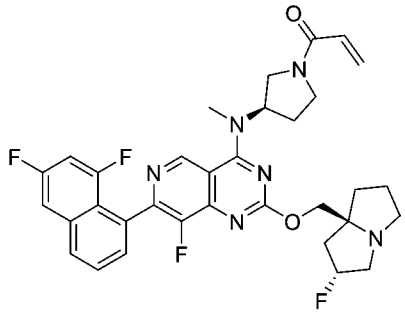
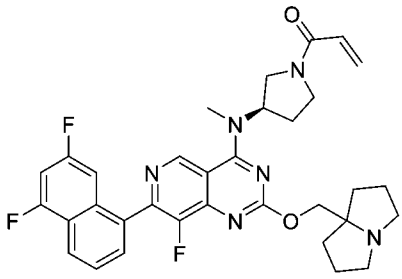
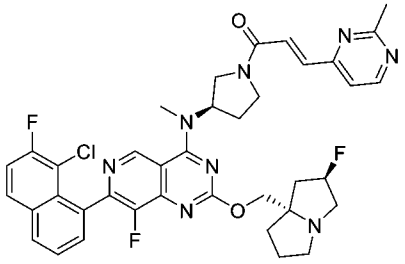
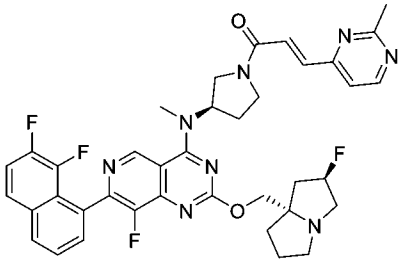
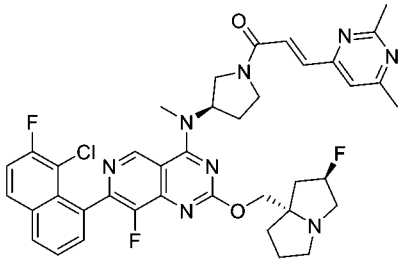


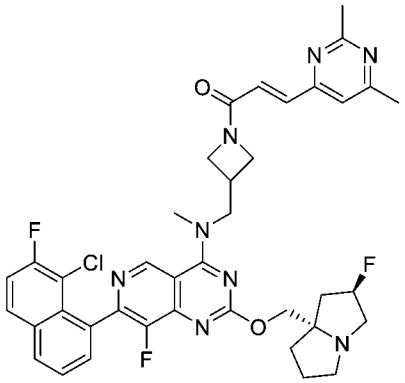
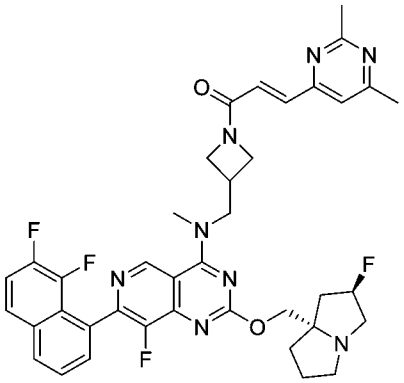
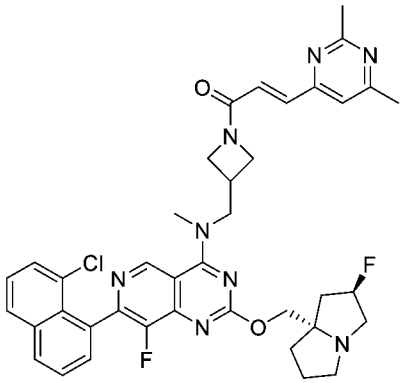
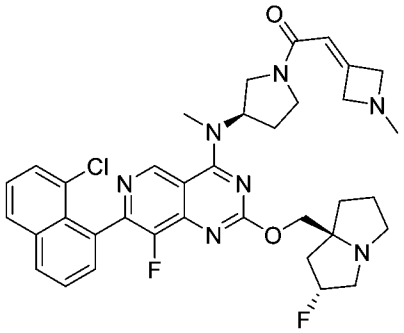
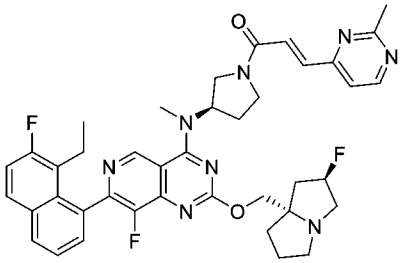
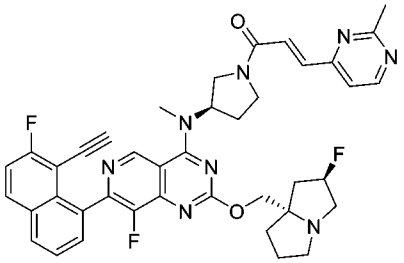
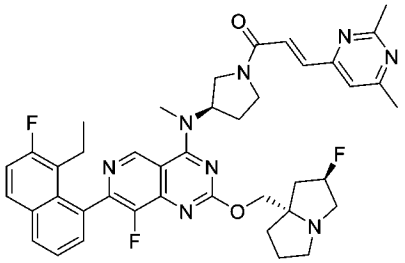
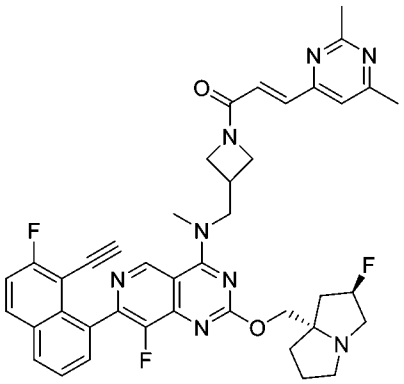
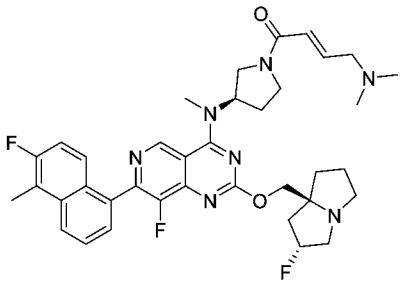
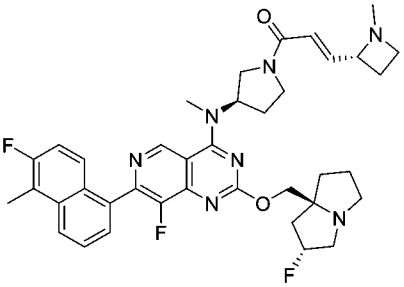
、

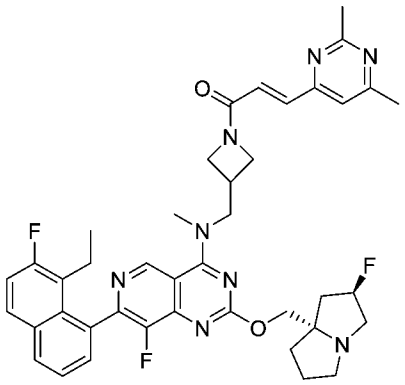
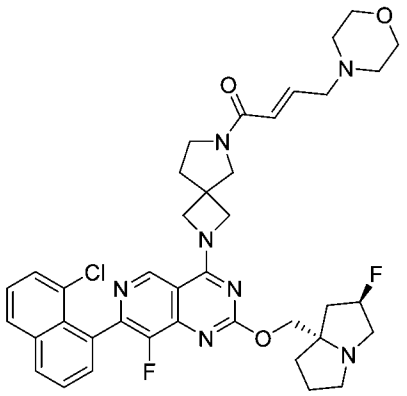
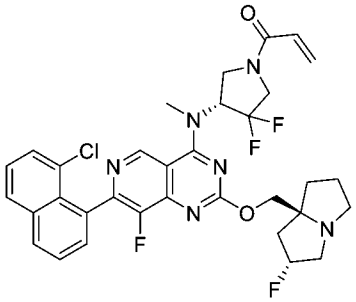
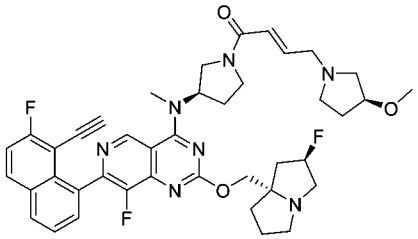
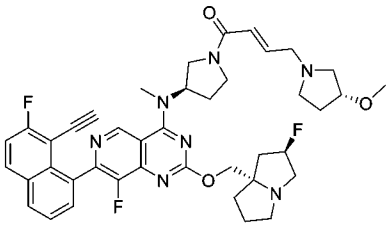
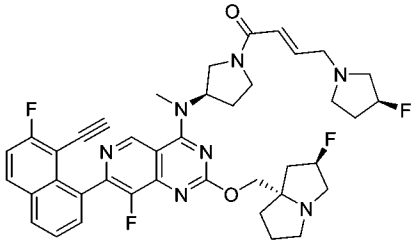
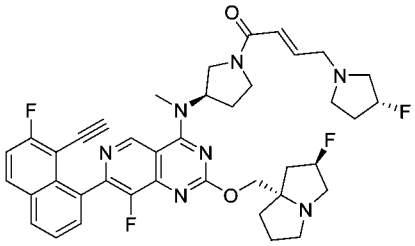
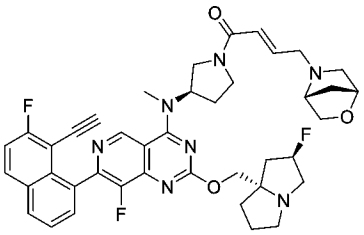
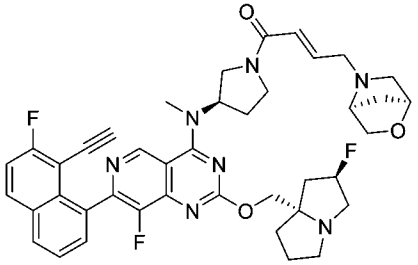
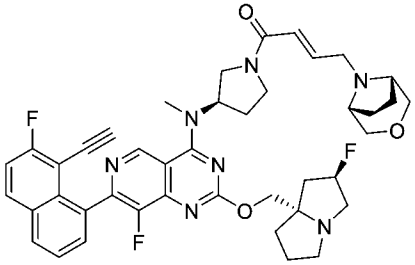
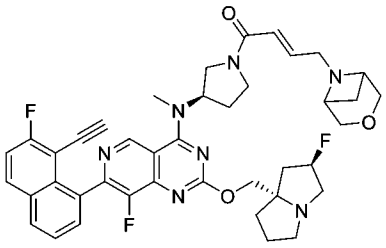
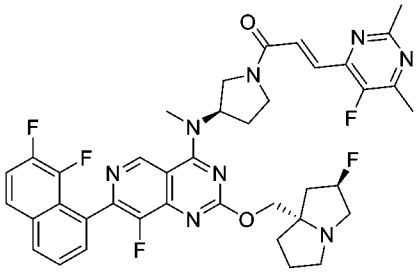


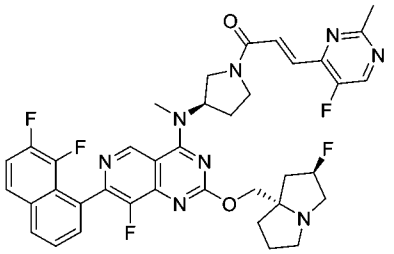
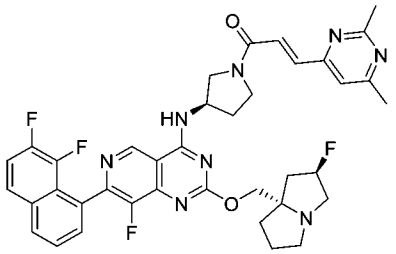
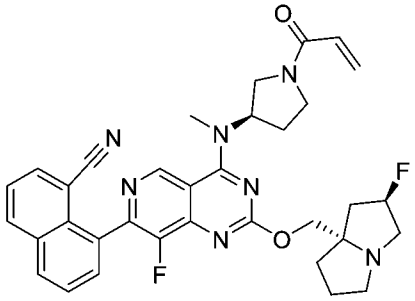
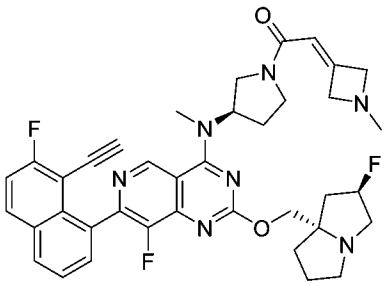
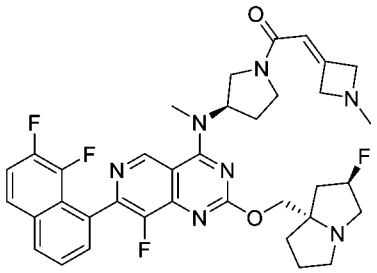
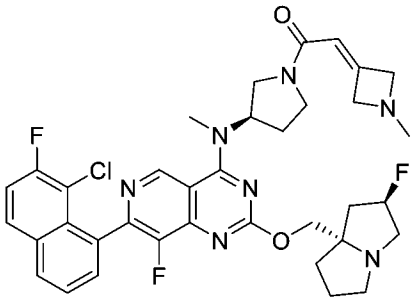
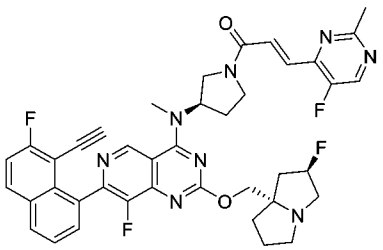
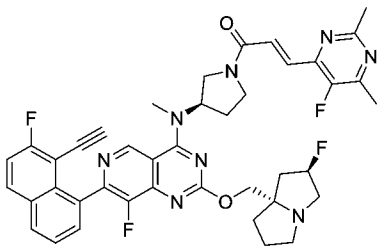
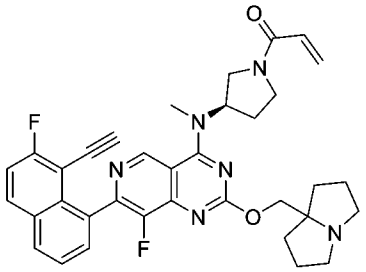
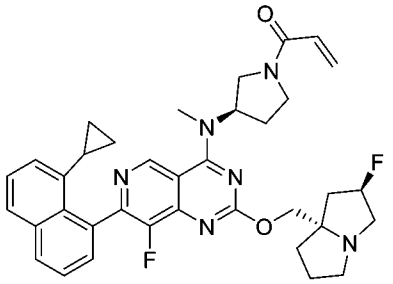
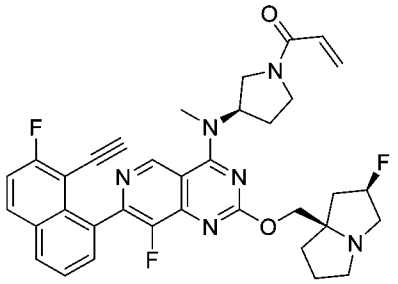
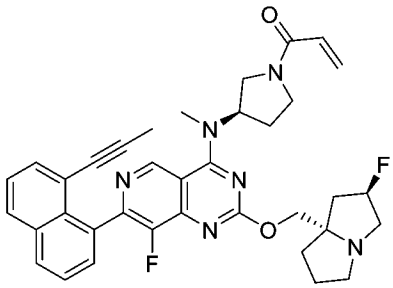
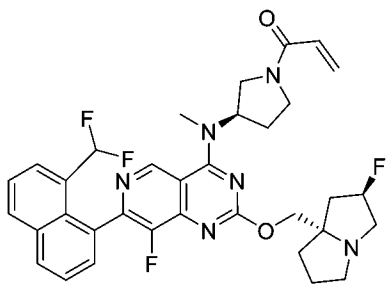
、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
，及其所有鹽及同位素體。

【請求項 108】如請求項 1 至 107 中任一項之化合物，其中該化合物不為鹽。

【請求項109】如請求項1至107中任一項之化合物，其中該化合物為鹽。

【請求項110】如請求項109之化合物，其中該鹽為醫藥學上可接受之鹽。

【請求項111】一種醫藥調配物，該醫藥調配物包含如請求項1至109中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑，其中當該化合物為鹽時，該鹽為醫藥學上可接受之鹽。

【請求項112】一種治療或抑制癌症之方法，該方法包括：向有需要之個體投與治療有效量之如請求項 1 至 109 中任一項之化合物，其中當該化合物為鹽時，該鹽為醫藥學上可接受之鹽，或如請求項111之醫藥調配物。

【請求項113】如請求項1至109中任一項之化合物或如請求項111之醫藥調配物，該化合物或醫藥調配物係用於治療或抑制癌症，其中當該化合物為鹽時，該鹽為醫藥學上可接受之鹽。

【請求項114】如請求項113之供使用之化合物或醫藥組合物，其中該癌症係選自由以下組成之群：肺癌、結腸直腸癌、胰臟癌、膽管癌、甲狀腺癌、膽囊癌、子宮癌、間皮瘤、子宮頸癌及膀胱癌。

【請求項115】如請求項113之供使用之化合物或醫藥組合物，其中該癌症係選自由以下組成之群：多形性神經膠質母細胞瘤、低級別神經膠質瘤、頭頸部鱗狀細胞癌、乳突狀甲狀腺癌、未分化甲狀腺癌、濾泡狀甲狀腺癌、肺腺癌、肺鱗狀細胞癌、侵襲性乳癌、食管癌、胃腺癌、小腸腺癌、結腸腺癌、直腸腺癌、肝細胞癌、膽管癌、膽囊癌、胰臟腺癌、腎透明細胞癌、膀胱尿路上皮癌、前列腺腺癌、卵巢漿液性囊腺癌、子宮體子宮內膜癌、子宮頸鱗狀癌及子宮頸內腺癌、皮膚黑色素瘤、急性淋巴母細胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、漿細胞骨髓瘤、子宮癌肉瘤、間皮瘤、腎上腺皮質癌、腦部低級別神經膠質瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、食管腺癌、腎嫌色細胞癌、腎乳突狀細胞癌、嗜鉻細胞瘤及副神經節結瘤、肉瘤、睪丸生殖細胞

腫瘤、胸腺瘤、葡萄膜黑色素瘤、轉移性結腸直腸癌、膀胱癌、腺樣囊性癌、骨髓化生不良、乳癌、甲狀腺癌、神經膠質瘤、食管/胃癌、小兒威爾姆斯氏瘤(pediatric Wilms' tumor)、小兒急性淋巴樣白血病、慢性淋巴球性白血病、成熟 B 細胞惡性病、小兒神經母細胞瘤及黑色素瘤。

【請求項 116】如請求項 113 至 115 中任一項之供使用之化合物或醫藥組合物，其中該癌症為 KRAS G12C 介導之癌症。

【請求項 117】如請求項 113 至 115 中任一項之供使用之化合物或醫藥組合物，其中該個體已經診斷患有 KRAS G12C 介導之癌症。

【請求項 118】如請求項 113 至 117 中任一項之供使用之化合物或醫藥組合物，其中該化合物或醫藥組合物係經組態以與治療有效量之額外化學治療劑一起投與。

【請求項 119】如請求項 113 至 118 中任一項之供使用之化合物或醫藥組合物，其中該化合物或醫藥組合物係經組態以按治療有效量投與。