I854989

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I854989 B

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 09 月 11 日

(21)申請案號：108126068 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 07 月 23 日

(51)Int. Cl.： *C07D451/02 (2006.01)* *C07D487/04 (2006.01)*
C07D519/00 (2006.01) *A61K31/519 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01) *A61P43/00 (2006.01)*

(30)優先權：2018/07/24 日本 2018-138244

(71)申請人：日商大鵬藥品工業股份有限公司 (日本) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本
日商大塚製藥股份有限公司 (日本) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：島村整 SHIMAMURA, TADASHI (JP) ；加藤諒 KATO, RYO (JP) ；三浦梨紗子 MIURA, RISAKO (JP) ；三田隆 MITA, TAKASHI (JP) ；小川貴大 OGAWA, TAKAHIRO (JP) ；相良由布 SAGARA, YUFU (JP) ；強生 克里斯多佛 N JOHNSON, CHRISTOPHER NORBERT (GB) ；霍華德 史蒂芬 HOWARD, STEVEN (GB) ；戴 詹姆士 E H DAY, JAMES EDWARD HARVEY (GB) ；聖丹尼斯 傑佛瑞 D ST. DENIS, JEFFREY DAVID (CA) ；利貝斯丘茲 約翰 W LIEBESCHUETZ, JOHN WALTER (GB)

(74)代理人：劉法正；尹重君

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 495 頁

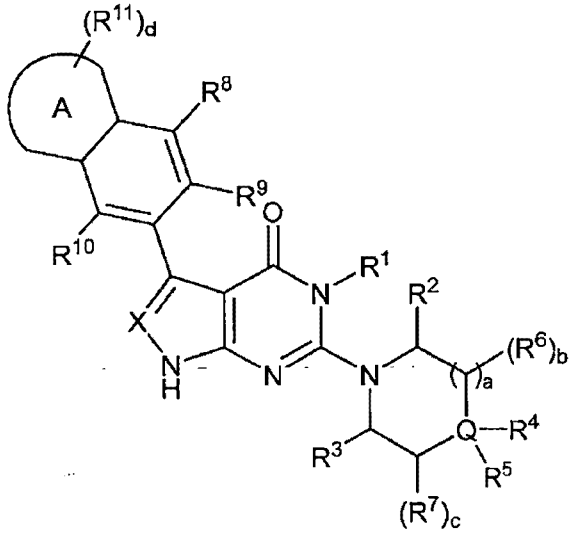
(54)名稱

用於抑制 SHP2 活性之雜雙環化合物

(57)摘要

一種式(I)化合物：

[化學式 1]

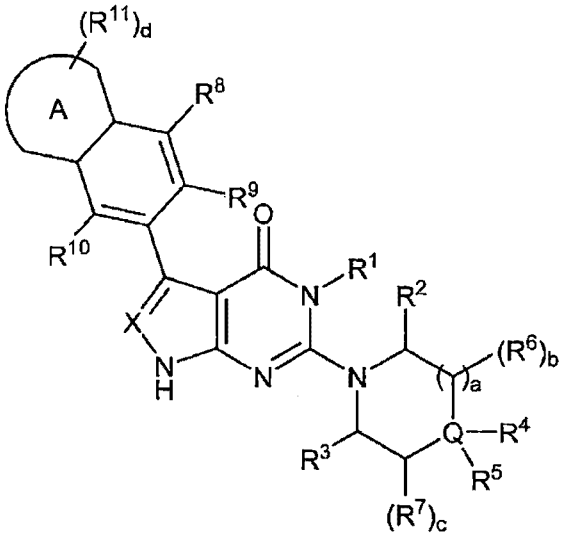


(I)

其中環 A、Q、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、X、a、b、c 以及 d 係如說明書中所定義。

A compound of formula (I):

[Chem. 1]



(I)

wherein Ring A, Q, R^1,R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, X, a, b, c and d are as defined in the specification.

公告本

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於抑制 SHP2 活性之雜雙環化合物

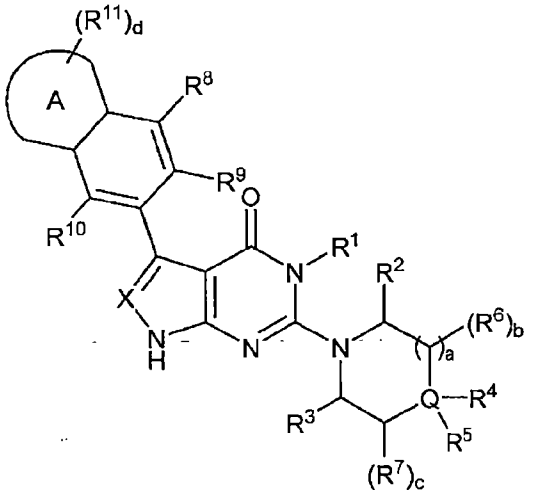
【英文發明名稱】

HETEROBICYCLIC COMPOUNDS FOR INHIBITING THE ACTIVITY OF SHP2

【中文】

一種式(I)化合物：

[化學式 1]



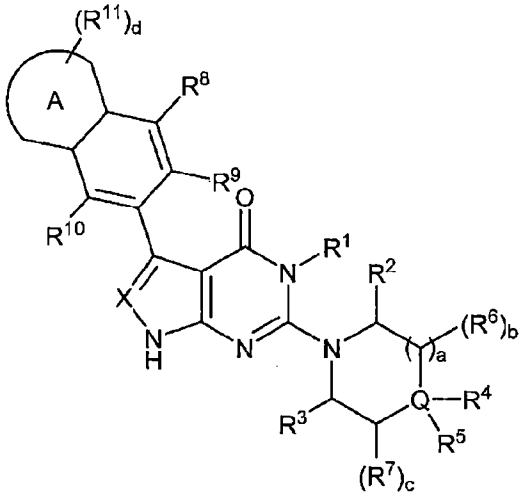
(I)

其中環 A、Q、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、X、a、b、c 以及 d 係如說明書中所定義。

【英文】

A compound of formula (I):

[Chem. 1]



(I)

wherein Ring A, Q, R^1,R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11},X, a,b, c and d are as defined in the specification.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於抑制 SHP2 活性之雜雙環化合物

【英文發明名稱】

HETEROBICYCLIC COMPOUNDS FOR INHIBITING THE ACTIVITY OF SHP2

【技術領域】

【0001】發明領域

本發明係關於用於抑制 SHP2 活性之新穎雜雙環化合物，包含該化合物之醫藥組合物及該等化合物之用途。

【先前技術】

【0002】發明背景

含有 Src 同源區 2(SH2)之蛋白酪胺酸磷酸酶 2(SHP2)係由 PTPN11 基因編碼之普遍表現的蛋白酪胺酸磷酸酶。SHP2 含有二個 N 端串聯 SH2 結構域(N-SH2、C-SH2)、催化磷酸酶(PTP)結構域及 C 端尾部，具有 2 個酪胺酸磷酸化位點。

【0003】由於 N-SH2 與 PTP 結構域之間的自動抑制相互作用，SHP2 在「開放」活性與「關閉」非活性形式之間切換。當雙酪胺醯基磷酸化肽與 N-SH2 結構域結合並且 SHP2 採用「開放」構形時，釋放此種天然產生的自動抑制，引起酶之活化及 PTP 結構域之暴露以便於受質識別及催化。

【0004】PTPN11 突變與包括癌症在內之幾種人類疾

病有關。生殖系 PTPN11 突變與諸如努南氏症候群(Noonan Syndrome)及豹皮症候群(Leopard Syndrome)之發育病症有關，而體細胞突變發生在幾種類型的血液科惡性病中，諸如 JMML，且在實體腫瘤中更少見。

【0005】SHP2 係受體酪胺酸激酶(例如 EGFR、ALK、PDGFR)下游信號傳導所必需的，並且在調節許多細胞過程，諸如響應於生長因子及細胞介素刺激之增殖中起積極作用。先前的研究已經表明，SHP2 作用於 Ras 之上游，並且係 MAPK 路徑的完全、持續活化所必需的。RTK 失調通常會導致多種癌症，使 SHP2 成為 RTK 活化癌症中之重要目標。亦報導了 SHP2 藉由媒介免疫檢查點路徑(例如 PD-1)而在調節免疫反應中起作用，因為基於免疫受體酪胺酸之抑制基序(ITIM)與 SHP2 之 SH2 結構域結合以媒介負信號。

【0006】據報導，一些 SHP2 抑制劑化合物在小鼠異種移植模型中對活體外癌細胞增殖及對腫瘤體積增加顯示出抑制作用(Nature (2016) 535: 148-152)。

引用清單

非專利文獻

【0007】NPL 1：Nature (2016) 535: 148-152

【發明內容】

【0008】發明概要

技術問題

本發明之一個目的係提供一系列新穎化合物，其選擇

性地抑制 SHP2 並且可用於治療由 SHP2 媒介之疾病或病況。

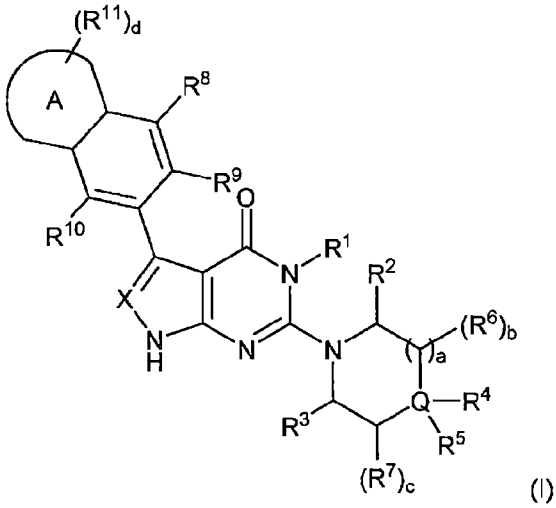
問題之解決方案

【0009】本發明人進行了廣泛的研究以實現上述目的，且因此發現一組由下式(I)表示之化合物顯示出對 SHP2 之優異的抑制活性，並且可用作治療 SHP2 媒介之疾病諸如癌症之藥物製劑。因此，完成了本發明。

【0010】本發明包含以下項目。

【0011】項目 1.一種式(I)化合物、或其一互變異構物或一溶劑合物或一醫藥學上可接受之鹽，

【0012】[化學式 1]



(I)

【0013】其中：

X 係 CH 或 N；

R^1 係-CH_3；

R^2 以及 R^3 獨立地選自氫以及 C_{1-4} 烷基；

Q 係 C 或 N，

其中當 Q 係 C 時，則：

(i)R^4係胺基、胺基C_{1-4}烷基或單C_{1-4}烷基胺基；

R^5係氫、C_{1-4}烷基、鹵素、羥基C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、鹵基C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基C_{1-4}烷基；或

(ii)R^4以及R^5與Q一起形成一個四員至六員環，其可任擇地含有1至3個獨立地選自N、O、S、NH、C(O)以及$S(O)_m$之雜原子或基團，且由R^4以及R^5形成之該環可以係未經取代的或經1至4個獨立地選自胺基、鹵素、鹵基C_{1-4}烷基、羥基、甲氧基、甲基胺基以及C_{1-4}烷基之基團取代，以及m係選自1以及2；以及

其中，當Q係N時，則：

R^4不存在，以及

R^5係氫；

R^6以及R^7獨立地選自鹵素、C_{1-4}烷基、羥基C_{1-4}烷基以及羥基，但當Q係N時，則R^6或R^7不係鹵素或羥基；

或者，選自R^2、R^3、R^6以及R^7之任何二個基團一起形成選自C_{1-3}伸烷基、C_{2-3}伸烯基、亞甲基-NR^q-亞甲基以及亞甲基-O-亞甲基之一個一員至三員橋基，其中該橋基任擇地經選自C_{1-4}烷基、羥基以及鹵素之一基團取代，以及R^q選自氫以及C_{1-4}烷基；

或者，R^4以及R^7形成含有一N原子之一個四員至六員環；

或者，R^5以及R^7形成一個三員至六員環；

或者，R^6以及R^7形成一直接鍵；

a係選自0、1以及2；

b 係選自 0、1 以及 2；

c 係選自 0、1 以及 2；

或者，Q 係 C，c 係 2，R^4 係氫，以及該二個 R^7 連接形成一個 4 至 6 員含氮環；

環 A 係：

(i)一個五員含氮雜環，其中該雜環任擇地含有一個或二個選自 N、O 以及 S 之另外的雜原子，或

(ii)一個六員芳族含氮雜環，其中該雜環任擇地含有一個或二個選自 N、O 以及 S 之另外的雜原子；或

(iii)一個六員非芳族含氮雜環，其中該雜環任擇地含有一個或二個選自 N 以及 S 之另外的雜原子；

R^8 選自氫、C_{1-4} 烷基、鹵基 C_{1-4} 烷基以及鹵素；

R^9 選自氫以及鹵素；

R^{10} 選自鹵基 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷基、鹵素、氫或 C_{1-4} 烷氧基；

R^{11} 獨立地選自鹵素、氰基、氰基 C_{1-4} 烷基、羥基、側氧基(=O)，任擇地經含有 1 或 2 個選自 O、N 或 S 之雜原子的五員或六員雜環基取代之 C_{1-4} 烷基、鹵基 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、羥基 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷基碸、胺基、單 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基、胺基 C_{1-4} 烷基、-C_{1-4} 伸烷基-C(=O)$NH_{(2-q)}$(C_{1-6} 烷基)$_q$)、-C_{1-4} 伸烷基-NHC(=O)C_{1-6} 烷基、磺醯胺、磺醯胺 C_{1-4} 烷基、3 至 6 員環烷基、經 3 至 6 員環烷基取代之 C_{1-4} 烷基、含有 1、2、3 或 4 個選自 O、N 或 S 之雜原子的五員或六

員不飽和雜環基、以及含有 1 或 2 個選自 O、N 或 S 之雜原子的任擇地經取代之四員至六員飽和雜環基，其中該任擇的取代基選自 C_{1-4} 烷基；

q 選自 0、1 或 2；以及

d 選自 0、1 及 2。

【0014】項目 2.根據項目 1 之化合物或其一互變異構物或一溶劑合物或一醫藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 係一個五員或六員含氮雜芳環，其中該環任擇地含有一個或二個選自 N、O 以及 S 之另外的雜原子。

【0015】項目 3.根據項目 1 或目 2 之化合物、或其一互變異構物或一溶劑合物或一醫藥學上可接受之鹽，其中選自 R^2、R^3、R^6 以及 R^7 之任何二個基團一起形成選自 C_{1-3} 伸烷基、C_{2-3} 伸烯基、亞甲基-NR^q-亞甲基以及亞甲基-O-亞甲基之一個一員至三員橋基，其中該橋基任擇地經選自 C_{1-4} 烷基、羥基以及鹵素之一基團取代，以及 R^q 選自氫以及 C_{1-4} 烷基。

【0016】項目 4.根據項目 1 至 3 中任一項之化合物、或其一互變異構物或一溶劑合物或一醫藥學上可接受之鹽，其中

Q 係 C。

【0017】項目 5.根據項目 1 至 4 中任一項之化合物、或其一互變異構物或一溶劑合物或一醫藥學上可接受之鹽，其中

R^4 係胺基、胺基 C_{1-4} 烷基或單 C_{1-4} 烷基胺基；

R^5係氫、C_{1-4}烷基、鹵素、羥基C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、鹵基C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基C_{1-4}烷基。

【0018】項目 6.根據項目 1 至 4 中任一項之化合物、或其一互變異構物或一溶劑合物或一醫藥學上可接受之鹽，其中

R^4以及 R^5與 Q 一起形成一個四員至六員環，其可任擇地含有 1 至 3 個獨立地選自 N、O、S、NH、C(O)以及$S(O)_m$之雜原子或基團，且由 R^4以及 R^5形成之該環可以係未經取代的或經 1 至 4 個獨立地選自胺基、鹵素、鹵基C_{1-4}烷基、羥基、甲氧基、甲基胺基以及C_{1-4}烷基之基團取代，以及 m 係選自 1 以及 2。

【0019】項目 7.根據項目 1 至 5 中任一項之化合物、或其一互變異構物或一溶劑合物或一醫藥學上可接受之鹽，其中 Q 係 N。

【0020】項目 8.根據項目 1 至 7 中任一項之化合物、或其一互變異構物或一溶劑合物或一醫藥學上可接受之鹽，其中 X 為 CH。

【0021】項目 9.根據項目 1 至 7 中任一項之化合物、或其一互變異構物或一溶劑合物或一醫藥學上可接受之鹽，其中 X 為 N。

【0022】項目 10.根據項目 1 之化合物、或其一互變異構物或一溶劑合物或一醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物選自：

2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基

-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(外-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(7-氯-2-乙基苯并[d]噻唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(2-(第三丁基)-4-氯-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯

并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(外-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(R)-2-(1-胺基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(S)-2-(4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(內-3-(甲基胺基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(內-3-(甲基胺基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并

[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(R)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(3-甲基哌嗪-1-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(S)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-2-(3-(羥甲基)哌嗪-1-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(R)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-2-(3-(2-羥乙基)哌嗪-1-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(7-胺基-3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(外-8-胺基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-8-胺基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-2-((1S,2R,3R,5R)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環

[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(外-6-胺基-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-6-胺基-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-基)-5-(4-氯

-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(5-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(外-3-胺基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(1,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(哌嗪-1-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,7-二氮雜雙環[4.2.0]辛烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(1,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(1,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-

酮、

(S)-2-(3-胺基吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(R)-2-(3-胺基吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(S)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(3-甲基哌嗪-1-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1S,2S,4R)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(R)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(2-甲基哌嗪-1-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(S)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(2-甲基哌嗪-1-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((3R,4S)-3-胺基-4-氟吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-2-((1S,4S,7S)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((3S,4S)-3-胺基-4-氟吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲

基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(4-胺基-3,3-二氟吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(S)-2-(3-胺基-3-甲基吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(R)-2-(3-胺基-3-甲基吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((3R,4R)-3-胺基-4-甲基吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((3R,4S)-3-胺基-4-甲基吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3-胺基-3-(羥甲基)吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(R)-2-(3-(胺基甲基)吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基

-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(1-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(6-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(S)-2-(3-(胺基甲基)吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(4-(胺基甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(4-(胺基甲基)-4-氟哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-甲基-5-(2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(7-氯

-2-甲基苯并[d]噁唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(7-氯-2-乙基苯并[d]噁唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氟-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(6,7-二氟-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(6-氟-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(7-氯-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-(2-羥基-2-甲基丙基)-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯

-2,7-二甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(1H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(5-(2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-3,4-二氯-2H-吲唑-2-基)-N,N-二甲基乙醯胺、

3-(5-(2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-3,4-二氯-2H-吲唑-2-基)-N,N-二甲基丙醯胺、

2-(6-(2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-3-甲基

-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-7-氯苯并[d]噻唑-2-基)-N,N-二甲基乙醯胺、

2-(3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(5-(2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-4-氯-2H-吲唑-2-基)-N,N-二甲基乙醯胺、

2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

3-(5-(2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-4-氯-2H-吲唑-2-基)-N,N-二甲基丙醯胺、

3-(5-(2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-3,4-二氯-2H-吲唑-2-基)-N,N-二甲基丙醯胺、

2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-

基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-2,3-二甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(3-氯-4-氟-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(3-氯-4-氟

-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(7-氯苯并[d]噻唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-2-乙基-3-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(3,4-二氯-2-(氟甲基)-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(7-氯苯并[d]噻唑-6-基)-3-甲基-2-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(3-氯-4-氟-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-3-甲基-2-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(7-氯苯并[d]

噻唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-3-(二氟甲基)-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-2-乙基-3-(羥甲基)-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

6-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-3-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-(內-3-胺基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-3-(3,4-二氯-2-

甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-6-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-6-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-6-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(3-氯-4-氟-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-6-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-3-(7-氯苯并[d]噻唑-6-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(7-氯苯并[d]噻唑-6-基)-5-甲基-6-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-5-甲基

-6-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-6-((1S,4S,7S)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-3-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-6-((1S,4S,7S)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3-(3,4-二氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(3,4-二氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-6-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2S,3R,5S)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1S,2R,3S,5R)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,3R,5S)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1S,2S,3S,5R)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛

烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-2-((1S,4S,7S)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-((1S,4S,7S)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-3-(7-氯苯并[d]噻唑-6-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-((1S,4S,7S)-7-(甲基胺基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

內-6-[3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-6-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-[(1R,3S)-1-胺基-3-羥基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-[(4S)-4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

外-6-[3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-(4-氯

-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-6-{2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基}-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-[(1R)-1-胺基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-[(1R,3R)-1-胺基-3-氟-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-6-{3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-基}-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-6-{3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-基}-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸

烷-8-基]-3-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-[(1S,2R,3S,5R)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

2-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-2-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-2-[(1R,2R,5R)-2-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-2-[(1R,6S)-3,9-二氮雜雙環[4.2.1]壬烷-9-基]-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-2-(4-胺基氮雜環庚烷-1-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

相對-2-((1R,4R,7R)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

相對-2-((1S,4S,7S)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫

-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

相對-2-((1R,4R,7R)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

相對-2-((1S,4S,7S)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-4-氯-2-乙基-2H-吲唑-3-甲腈、

6-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-(內-3-胺基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-((3R,4S)-4-胺基-3-氟哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2S,3S,5S)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(外消旋-(1R,2S,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二

氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-((1S,2S,4R)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2S,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(3-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2S,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3-甲基-5-(3,4,7-三氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(5-氯-3-甲氧基喹喔啉-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(5-氯-3-(二甲基胺基)喹喔啉-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

6-((1R,4R,7R)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,4R,7R)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫

-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-2-((1R,2R,4S)-2-胺基-2-甲基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,4R,7R)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(3-氯-4-氟-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-6-((1R,2R,4S)-2-胺基-2-甲基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(5-氯喹噁啉-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-6-((1R,2R,4S)-2-(乙基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-6-((1R,2R,4S)-2-(異丙基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

2-[(4S)-4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并

[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-[(4S)-4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(2-乙基-4-氟-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-[(4S)-4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(7-氯-2-乙基-2H-吲唑-6-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-[(4S)-4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(2-乙基-2H-吲唑-6-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-[(4S)-4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(2-乙基-7-氟-2H-吲唑-6-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-[(內)-3-胺基-3-(二氟甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-[(4S)-4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(2-乙基-7-氟-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-[(3R,4S)-4-胺基-3-氟哌啶-1-基]-5-(7-氯-1,3-苯并噻唑-6-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-2-[(1S,6R)-3,9-二氮雜雙環[4.2.1]壬烷-9-基]-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并

[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-2-[(1R,6S)-3,9-二氮雜雙環[4.2.1]壬烷-9-基]-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-2-{(1R,5R)-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基}-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-2-{(1S,5S)-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基}-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-2-[(1S,5R)-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-2-[(1R,5S)-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(4-氯-7-氟-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-[(內)-2-胺基-2-甲基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基]-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-2-{2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基}-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]

嘧啶-4-酮、

2-[(1R,2S,3S,5S)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-[(1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基]-5-[8-氯-2-(二甲基胺基)喹啉-7-基]-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、以及

2-[(1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基]-5-[8-氯-2-(甲基胺基)喹啉-7-基]-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮。

【0023】項目 11.一種醫藥組合物，其包含根據項目 1 至 10 中任一項之化合物以及一醫藥學上可接受之載劑。

【0024】項目 12.根據項目 11 之醫藥組合物，其用於預防或治療由 SHP2 媒介之一疾病或病況。

【0025】項目 13.根據項目 1 至 10 中任一項之化合物，其用於治療。

【0026】項目 14.根據項目 1 至 10 中任一項之化合物，其用於預防或治療由 SHP2 媒介之一疾病或病況。

【0027】項目 15.一種根據項目 1 至 10 中任一項之化合物之用途，其用於製造供預防或治療由 SHP2 媒介之一疾病或病況用之一藥物。

【0028】項目 16.一種預防或治療由 SHP2 媒介之一疾病或病況之方法，其包含向一患者施用根據項目 1 至 10 中任一項之化合物。

【0029】項目 17.根據項目 11 及 12 之醫藥組合物、根據項目 13 以及 14 之化合物、根據項目 15 之用途或根據項目 16 之方法，其中治療對象或該由 SHP2 媒介之疾病或病況係癌症。

【0030】應理解，根據項目 11 至 17 之醫藥組合物、化合物、用途或方法中之「化合物」涵蓋相應化合物之互變異構物或溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽。

【0031】外消旋-2-[(1R,2R,5R)-2-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮，在本文中稱為化合物 152，其不在項目 1 之範圍內，可以作為化合物或其互變異構物或溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽獨立地主張保護。其中包含、使用或施用化合物 152 之醫藥組合物、化合物、用途或方法可與項目 11 至項目 17 類似地主張保護。

本發明之有益效果

【0032】已經揭露式(I)化合物或其互變異構物或溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽具有優異的 SHP2 抑制活性。因此，本發明化合物或其衍生物可用作預防及/或治療 SHP2 媒介之疾病諸如癌症之藥劑。

【0033】式(I)化合物或其互變異構物或溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽在某些態樣中具有優異的性質，例如效力、選擇性、藥物動力學(例如 ADME 性質)、口服生物可用性、穿過血腦障壁之能力、作用持續時間、物理化學性質、hERG 活性、QT 延長等。

【實施方式】

【0034】較佳實施例之詳細說明

本發明之由式(I)表示之化合物係新穎的吡咯并嘧啶酮或吡唑并嘧啶酮化合物，其包含(i)單環、雙環、橋環或螺環含氮飽和五至七員雜環基及(ii)芳族或非芳族含有苯并環之稠合環、及五員或六員含氮雜環。

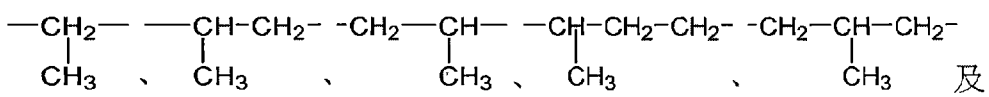
【0035】在本說明書中，除非另有說明，否則*表示鍵合位置。

【0036】在本說明書中，「鹵素」之實例包括氟、氯、溴、碘及其類似鹵素，其中氟、氯、溴或碘較佳，且氟或氯更佳。

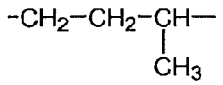
【0037】在本說明書中，「烷基」可以係直鏈或分支鏈的。C_{1-6}烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、第三戊基及正己基。C_{1-4}烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基。

【0038】在本說明書中，「伸烷基」係其中自上面列出之烷基中移除一個氫的二價基團。C_{1-4}伸烷基之實例包括直鏈C_{1-4}伸烷基，諸如亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基；及分支鏈C_{1-4}伸烷基，諸如

【0039】[化學式 2]



及



。

【0040】在本說明書中，「雜環」包括任何包含碳原子及至少一個雜原子之單環或多環、飽和或不飽和環系統。「雜環」涵蓋芳族及非芳族基團。

【0041】在本說明書中，「C_{2-3}伸烯基」之實例包括伸乙烯基及伸烯丙基。

【0042】在本說明書中，「3至6員環烷基」包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

【0043】在本說明書中，「胺基C_{1-4}烷基」係具有一個胺基之上面列出的直鏈或分支鏈C_{1-4}烷基，並且係指由-C_{1-4}伸烷基-NH_2表示之基團。實例包括-亞甲基-胺基、-伸乙基-胺基、-伸丙基-胺基、-伸丁基-胺基及其類似基團。

【0044】「單C_{1-4}烷基胺基」之實例包括經直鏈或分支鏈C_{1-4}烷基單取代之胺基，諸如甲胺基、乙胺基、正丙胺基、異丙胺基、正丁胺基、異丁胺基、第三丁胺基及其類似基團。

【0045】「二C_{1-4}烷基胺基」之實例包括經相同或不同的直鏈或分支鏈C_{1-4}烷基二取代之胺基，諸如二甲基胺基、二乙基胺基、二(正丙基)胺基、二異丙基胺基、二(正丁基)胺基、二異丁基胺基、二(第三丁基)胺基及其類似基團。

【0046】在本說明書中，「羥基C_{1-4}烷基」之實例包括具有至少一個羥基(例如，一個或二個羥基)之上面列出

的直鏈或分支鏈烷基。具體實例包括羥基甲基、2-羥基乙基、1-羥基乙基、3-羥基丙基、2-羥基丙基、1-甲基-2-羥基乙基、4-羥基丁基、2,2-二甲基-2-羥基乙基及其類似基團，其中具有一個羥基之羥烷基係較佳的。

【0047】在本說明書中，「C_{1-4}烷氧基」係指與上面列出的直鏈或分支鏈 C_{1-4} 烷基鍵合之氧基(-O-)。實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基等。

【0048】在本說明書中，「氰基 C_{1-4}烷基」之實例包括具有至少一個氰基(例如，一個或二個氰基)之上面列出的直鏈或分支鏈 C_{1-4} 烷基。具體實例包括氰基甲基、2-氰基乙基、1-氰基乙基、3-氰基丙基、2-氰基丙基、1-甲基-2-氰基乙基、4-氰基丁基、2,2-二甲基-2-氰基乙基及其類似基團，其中具有一個氰基之氰基烷基係較佳的。

【0049】在本說明書中，「鹵基 C_{1-4}烷基」係具有 1 至 7 個鹵素原子之上面列出的直鏈或分支鏈 C_{1-4} 烷基(鹵代 C_{1-4} 烷基)。實例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、氟乙基、1,1,1-三氟乙基、單氟正丙基、全氟正丙基及全氟異丙基。

【0050】在本說明書中，「C_{1-4}烷氧基 C_{1-4}烷基」係具有上面列出之 C_{1-4}烷氧基之一的上面列出的直鏈或分支鏈 C_{1-4}，並且係指由-C_{1-4}伸烷基-C_{1-4}烷氧基(-C_{1-4}伸烷基-O-C_{1-4}烷基)表示之基團。上文列出 C_{1-4} 伸烷基、C_{1-4}烷氧基及 C_{1-4}烷基之實例。

【0051】在本說明書中，「C_{1-4}烷基碸」係指由$-SO_2-C_{1-4}$烷基表示之基團。實例包括甲基碸、乙基碸、丙基碸、丁基碸及其類似基團。

【0052】在本說明書中，「$-C_{1-4}$伸烷基$-C(=O)NH_{(2-q)}(C_{1-6}$烷基$)_q$」(其中q係0、1或2之整數)之實例包括$-C_{1-4}$伸烷基$-C(=O)NH_2$、$-C_{1-4}$伸烷基$-C(=O)NH(C_{1-6}$烷基)及$-C_{1-4}$伸烷基$-C(=O)N(C_{1-6}$烷基$)_2$。上文列出C_{1-4}伸烷基及C_{1-6}烷基之實例。

【0053】在本說明書中，「$-C_{1-4}$伸烷基$-NHC(=O)C_{1-6}$烷基」係指其中上文提及之C_{1-4}伸烷基及C_{1-6}烷基利用醯胺鍵(-NHC(=O)-)連接之基團。上文列出C_{1-4}伸烷基及C_{1-6}烷基之實例。

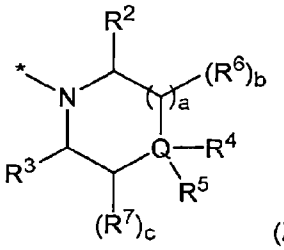
【0054】在本說明書中，「磺醯胺C_{1-4}烷基」係指由$-C_{1-4}$伸烷基$-SO_2-NH_2$表示之基團。實例包括$-SO_2-NH_2$、-亞甲基$-SO_2-NH_2$、-伸乙基$-SO_2-NH_2$、-伸丙基$-SO_2-NH_2$、-伸丁基$-SO_2-NH_2$及其類似基團。

【0055】在本發明之由式(I)表示之化合物中，X表示CH或N。當X表示CH時，由式(I)表示之化合物係吡咯并嘧啶酮化合物，並且當X表示N時，由式(I)表示之化合物表示係吡唑并嘧啶酮化合物。

【0056】在本發明之由式(I)表示之化合物中，R^1表示甲基$(-CH_3)$。

【0057】在本發明之由式(I)表示之化合物中，以下部分(以下稱為部分Z)：

【0058】[化學式 3]



(Z)

【0059】其中 Q、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6及 R^7、a、b 及 c 係如上所定義；

係單環、雙環、橋環或螺環含氮飽和雜環基。

【0060】在本發明之由式(I)表示之化合物中，R^2 及 R^3 獨立地表示選自氫及 C_{1-4} 烷基中之任一者。

【0061】在本發明之由式(I)表示之化合物中，R^6 及 R^7 獨立地表示選自鹵素、C_{1-4} 烷基、羥基 C_{1-4} 烷基及羥基中之任一者。當 Q 係 N 時，則 R^6 或 R^7 不表示鹵素或羥基，因此表示 C_{1-4} 烷基。

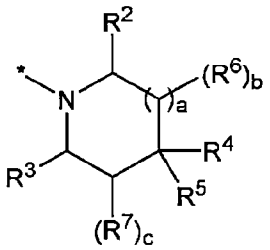
【0062】在本發明之由式(I)表示之化合物中，Q 表示 C 或 N。

【0063】在一個實施例中，當 Q 表示 C 時，R^4 係胺基、胺基 C_{1-4} 烷基或單 C_{1-4} 烷基胺基；

R^5 係氫、C_{1-4} 烷基、鹵素、羥基 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、鹵基 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基。在一個實施例中，當 R^4 係胺基時，則 R^5 選自氫、C_{1-4} 烷基、羥基 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、鹵基 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基。

【0064】在此類實施例中，部分 Z 係含有一個氮之單環含氮飽和五至七員雜環基，由下式表示：

【0065】[化學式 4]

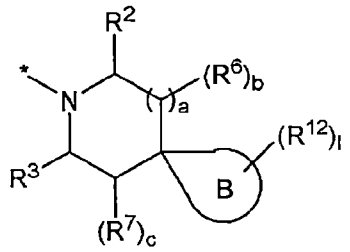


【0066】其中 R^2、R^3、R^4、R^5、R^6及 R^7、a、b 及 c 係如上所定義；

【0067】在另一實施例中，當 Q 表示 C 時，R^4及 R^5與 Q 一起形成四員至六員環，其可任擇地含有 1 至 3 個獨立地選自 N、O、S、NH、C(O)及 $S(O)_m$之雜原子或基團，且由 R^4及 R^5形成之該環可以係未經取代的或經 1 至 4 個獨立地選自胺基、鹵素、鹵基 C_{1-4}烷基、羥基、甲氧基、甲胺基、C_{1-4}烷基之基團取代，並且 m 係選自 1 及 2。

【0068】在此類實施例中，部分 Z 係含有包括 Q 在內之八至十二個成員之螺環含氮飽和雜環基，成員中之一至四者為氮，並且成員中之一至四者任擇地係相同或不同的選自氧及硫之雜原子。在此類實施例中，部分 Z 由下式表示：

【0069】[化學式 5]



【0070】其中 R^2、R^3、R^6、R^7、a、b 及 c 係如上所

定義；

其中環 B 係飽和的四員至六員環，其可任擇地含有 1 至 3 個獨立地選自 N、O、S、NH、C(O)及 $S(O)_m$ 之雜原子或基團，

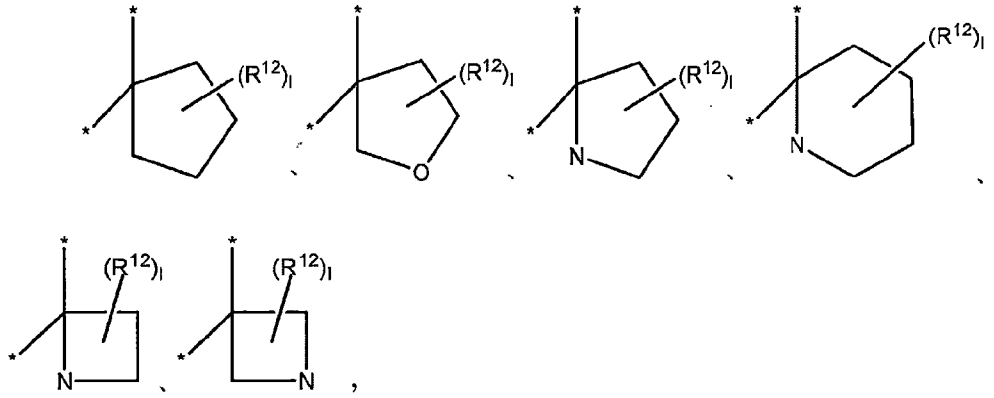
R^{12} 獨立地選自胺基、鹵素、鹵基 C_{1-4} 烷基、羥基、甲氧基、甲胺基、C_{1-4} 烷基，

l 係選自 0、1、2、3 及 4 之整數，

m 係選自 1 及 2 之整數。

【0071】可任擇地含有 1 至 3 個獨立地選自 N、O、C(O)及 $S(O)_m$ 之雜原子或基團之四員至六員環之實例包括

【0072】[化學式 6]

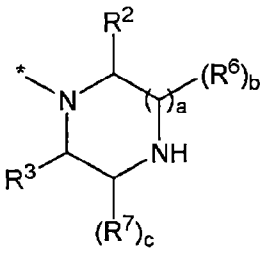


【0073】其中 R^{12} 及 l 係如上所定義。

【0074】在一個實施例中，當 Q 表示 N 時，則 R^4 不存在且 R^5 係氫。

在此類實施例中，部分 Z 可以由下式表示：

【0075】[化學式 7]

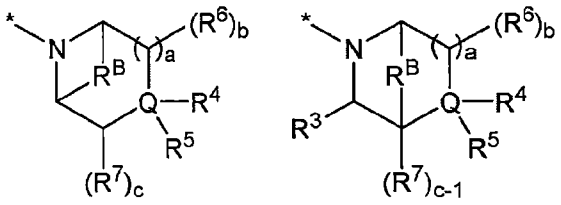


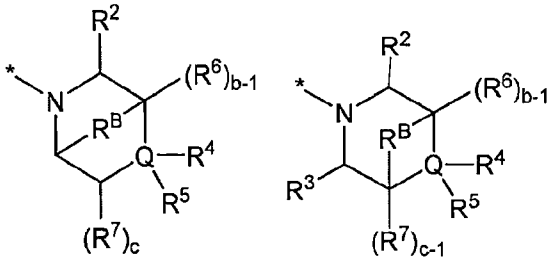
【0076】其中 R^2、R^3、a、b 及 c 係如上所定義；R^6 及 R^7 獨立地選自羥基 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷基，但 a 不為 0；並且係含有二個氮之單環含氮飽和五至七員雜環基。

【0077】在本發明之由式(I)表示之化合物中，R^2、R^3、R^6 及 R^7 可以替代地具有以下結構，其中選自 R^2、R^3、R^6 及 R^7 之任何二個基團一起形成選自 C_{1-3} 伸烷基、C_{2-3} 伸烯基、亞甲基-NR^q-亞甲基及亞甲基-O-亞甲基之一員至三員橋基，其中該橋基任擇地經選自 C_{1-4} 烷基、羥基及鹵素之基團取代，且 R^q 選自氫及 C_{1-4} 烷基。

【0078】此種實施例之實例包括部分 Z 由下式中之任何一個表示：

【0079】[化學式 8]



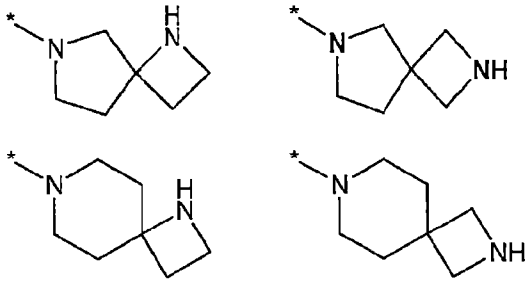


【0080】其中 Q、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6及 R^7、a、b 及 c 係如上所定義，但在含有「b-1」及/或「c-1」之化學式中，「b-1」(可以稱為 b')及「c-1」(可以稱為 c')獨立地選自 0 及 1。

【0081】R^B表示選自直鏈 C_{1-3}伸烷基、C_{2-3}伸烯基、亞甲基-NR^q-亞甲基及亞甲基-O-亞甲基之一員至三員橋基，其中該橋基任擇地經選自 C_{1-4}烷基、羥基及鹵素之基團取代，且 R^q選自氫及 C_{1-4}烷基。

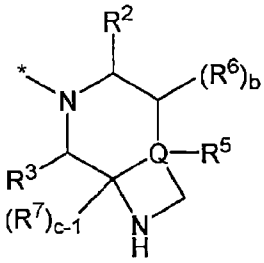
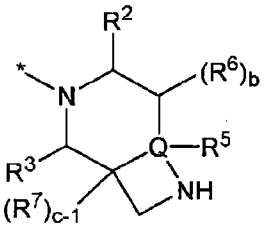
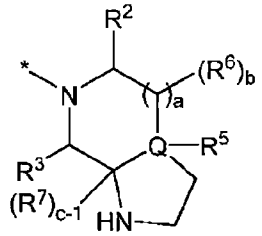
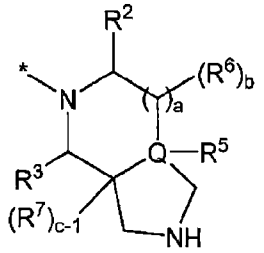
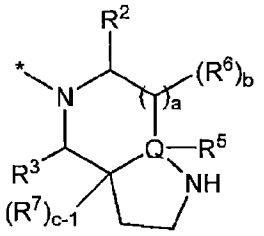
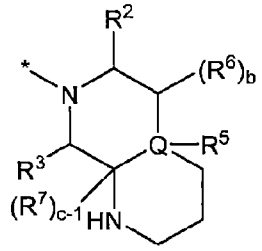
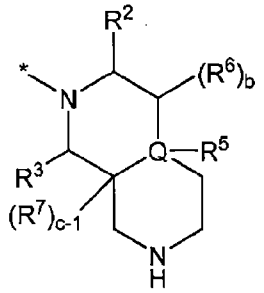
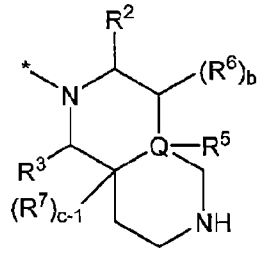
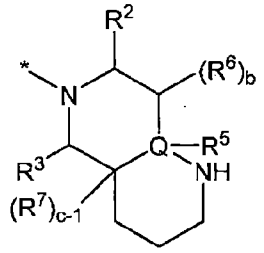
【0082】在本發明之由式(I)表示之化合物的另一實施例中，Q 係 C，c 為 2，R^4為氫且二個 R^7連接形成 4 至 6 員含氮環。此種實施例之實例包括部分 Z 由下式中之任何一個表示：

【0083】[化學式 9]



【0084】在本發明之由式(I)表示之化合物中，R^4及 R^7可以替代地形成含有一個 N 原子之四員至六員環。此種實施例之實例包括部分 Z 由下式中之任何一個表示：

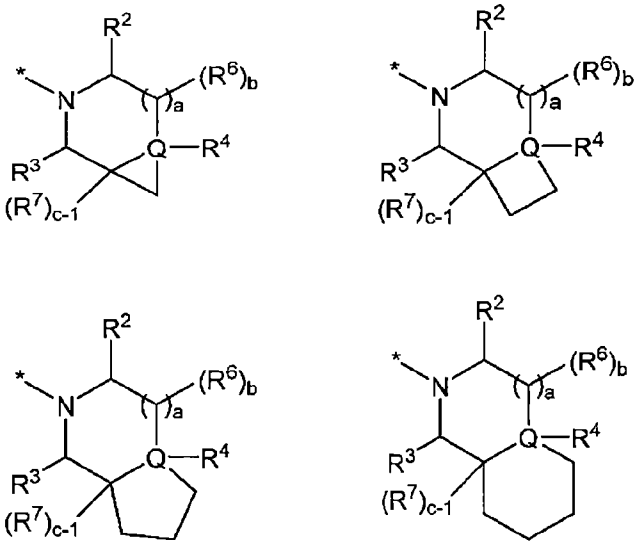
【0085】[化學式 10]

【0086】其中 Q、R^2、R^3、R^5、R^6及 R^7、a、b 及 c 係如上所定義，但「c-1」(可以稱為 c')選自 0 及 1。

【0087】在本發明之由式(I)表示之化合物中，R^5 及 R^7 可以替代地形成三至六員環。此種實施例之實例包括部分 Z 由下式中之任何一個表示：

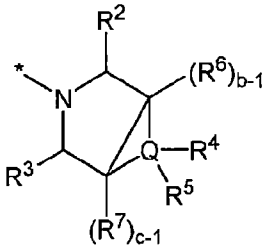
【0088】[化學式 11]



【0089】其中 Q、R^2、R^3、R^4、R^6及 R^7、a、b 及 c 係如上所定義，但「c-1」(可以稱為 c')選自 0 及 1。

【0090】在一個替代實施例中，R^6及 R^7替代地形成直接鍵。此種實施例之實例包括部分 Z 由下式表示：

【0091】[化學式 12]



【0092】其中 Q、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7，b 及 c 如上所定義，但「b-1」(可以稱為 b')及「c-1」(可以係被稱為 c')獨立地選自 0 及 1。

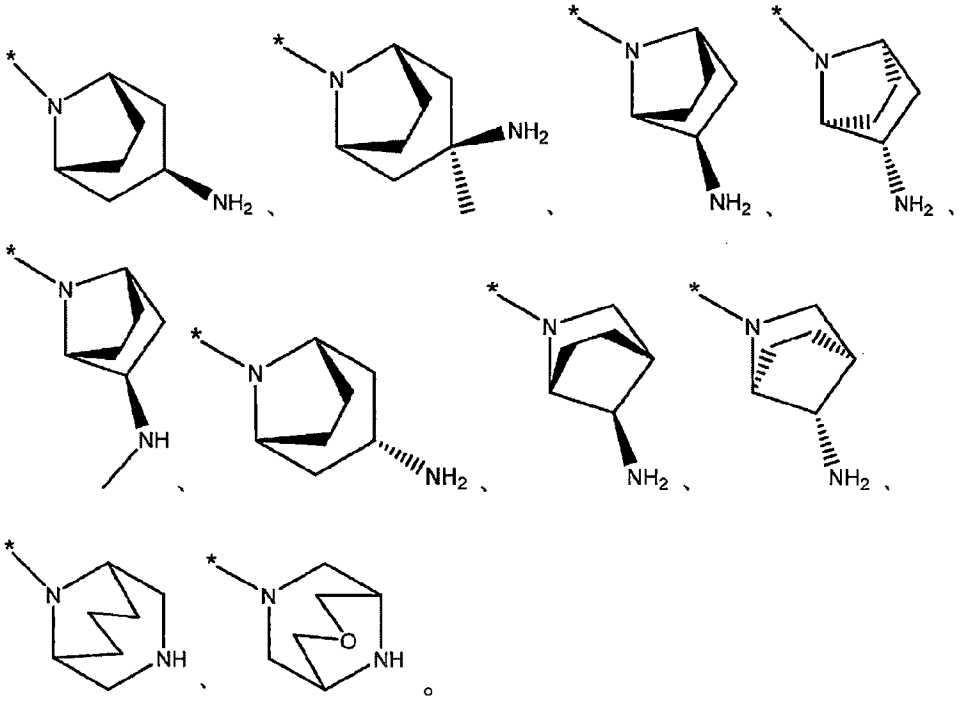
【0093】在由式(I)表示之化合物中，a 係選自 0、1 及 2 之整數。

【0094】在由式(I)表示之化合物中，b 係選自 0、1 及 2 之整數。

【0095】在由式(I)表示之化合物中，c 係選自 0、1 及 2 之整數；

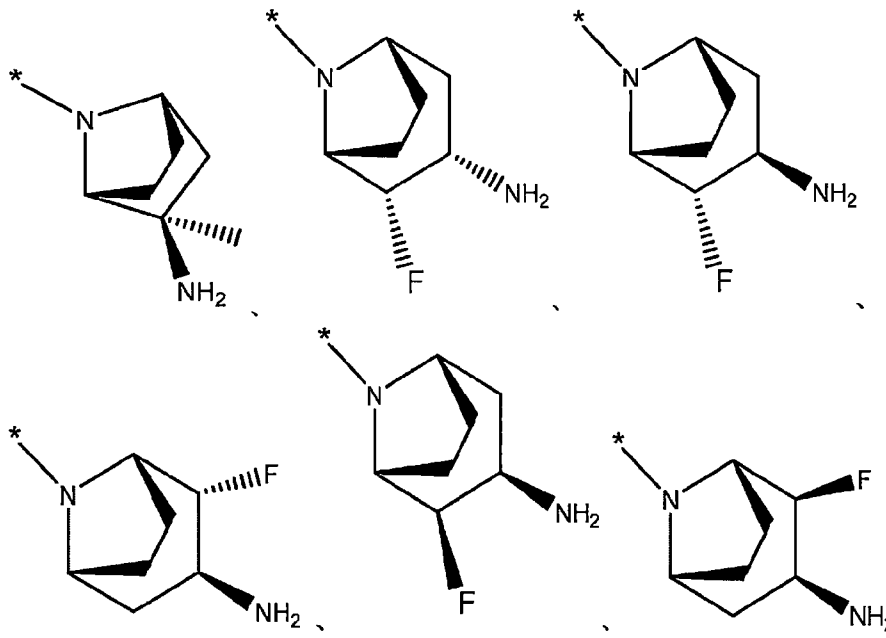
【0096】較佳的實施例包括部分 Z 由下式中之任何一個表示：

【0097】[化學式 13]



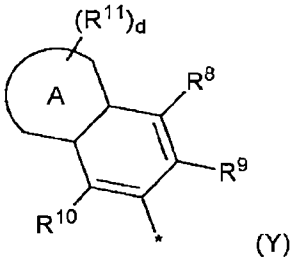
【0098】另一較佳的實施例包括部分 Z 由下式中之任何一個表示：

【0099】[化學式 14]



【0100】在本發明之由式(I)表示之化合物中，以下部分(以下稱為 Y 部分)：

【0101】[化學式 15]



(Y)

【0102】其中環 A、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}及 d 如上所定義；

係含有苯并環之芳族或非芳族稠合環，以及五員或六員含氮雜環。

【0103】在由式(I)表示之化合物中，如下所示之環 A

【0104】[化學式 16]



【0105】與此基團鍵合的苯并環一起形成五員或六員含氮雜環。

【0106】具體而言，環 A 係：

(i)五員含氮雜環，其中該雜環任擇地含有一個或二個選自 N、O 及 S 之另外的雜原子，或

(ii)六員芳族含氮雜環，其中該雜環任擇地含有一個或二個選自 N、O 及 S 之另外的雜原子；或

(iii)六員非芳族含氮雜環，其中該雜環任擇地含有一個或二個選自 N 及 S 之另外的雜原子。

【0107】其中雜環任擇地含有一個或二個選自 N、O 及 S 之另外的雜原子的五員含氮雜環可以係五員芳族含氮雜環或五員非芳族含氮雜環。此種雜環含有二至四個碳原子，包括與同此基團鍵合的苯并環共有的二個碳原子，一至三個氮原子，以及經氧原子或硫原子置換之不與苯并環共有的碳原子(一個或二個碳原子)。

【0108】五員芳族含氮雜環之實例包括吡咯、咪唑、吡唑、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑及其類似雜環。

【0109】五員非芳族含氮雜環之實例包括吡咯啶、吡唑啶、三唑啶、噁唑啶、異噁唑啶、噻唑啶、異噻唑啶及其類似雜環。

【0110】六員芳族含氮雜環，其中該雜環任擇地含有一個或二個選自 N、O 及 S 之另外的雜原子。此種雜環含有二至五個碳原子，包括與同此基團鍵合的苯并環共有的二個碳原子，一至三個氮原子，以及經氧原子或硫原子置

換之不與苯并環共有的碳原子(一個、二個或三個碳原子)。

【0111】六員芳族含氮雜環之實例包括吡啶、吡嗪、嘧啶、噠嗪、三嗪、噁嗪、噻嗪及其類似雜環。

【0112】六員非芳族含氮雜環，其中該雜環任擇地含有一個或二個選自 N 及 S 之另外的雜原子。此種雜環含有二至五個碳原子，包括與同此基團鍵合的苯并環共有的二個碳原子，一至三個氮原子，以及經硫原子置換之不與苯并環共有的碳原子(一個、二個或三個碳原子)。

【0113】六員非芳族含氮雜環之實例包括噠啶、噠嗪、嗎啉及其類似雜環。

【0114】在由式(I)表示之化合物中，R^8 表示選自氫、C_{1-4} 烷基、鹵基 C_{1-4} 烷基及鹵素中之一者。

【0115】在由式(I)表示之化合物中，R^9 表示選自氫及鹵素中之一者。

【0116】在由式(I)表示之化合物中，R^{10} 表示選自鹵基 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷基、鹵素、氫及 C_{1-4} 烷氧基中之一者。

【0117】在由式(I)表示之化合物中，每個 R^{11} 獨立地表示選自以下中之一者：鹵素、氰基、氰基 C_{1-4} 烷基、羥基、側氧基(=O)，任擇地經含有 1 或 2 個選自 O、N 或 S 之雜原子的五員或六員雜環基取代之 C_{1-4} 烷基、鹵基 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、羥基 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷基碸、胺基、單 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基、胺基 C_{1-4} 烷基、-C_{1-4} 伸烷基-C(=O)$NH_{(2-q)}$(C_{1-6} 烷基)$_q$)、-C_{1-4} 伸烷基-NHC(=O)C_{1-6} 烷基、磺醯胺、磺醯胺 C_{1-4} 烷

基、3 至 6 員環烷基、經 3 至 6 員環烷基取代之 C_{1-4} 烷基、含有 1、2、3 或 4 個選自 O、N 或 S 之雜原子的五員或六員不飽和雜環基、以及含有 1 或 2 個選自 O、N 或 S 之雜原子的任擇地經取代之四員至六員飽和雜環基，其中該任擇的取代基選自 C_{1-4} 烷基。

【0118】當 R^{11} 係側氧基(=O)時，R^{11} 與環 A 之間的原子鍵合係雙鍵。在 R^{11} 係單價基團之其他情況下，R^{11} 與環 A 之間的原子鍵合係單鍵。

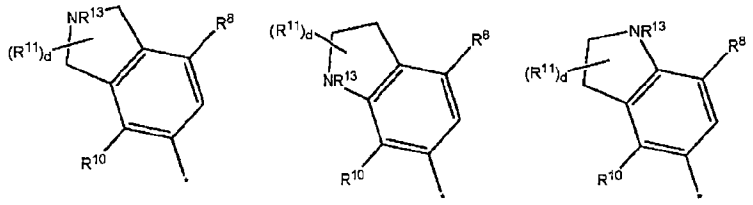
【0119】在由式(I)表示之化合物中，q 係選自 0、1 及 2 之整數。

【0120】在由式(I)表示之化合物中，d 係選自 0、1 及 2 之整數。

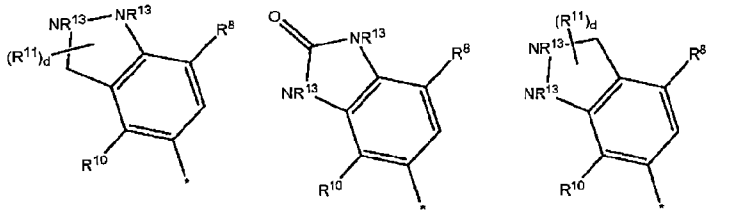
【0121】較佳的實施例包括 Y 部分由下式中之任何一個表示：

【0122】[化學式 17]

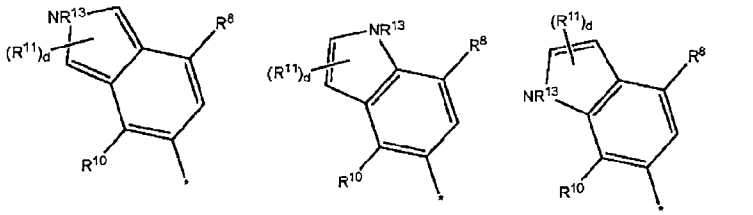
A



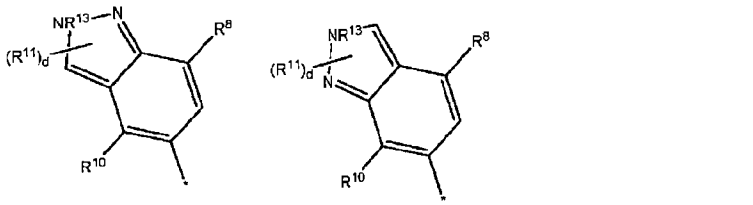
B



C



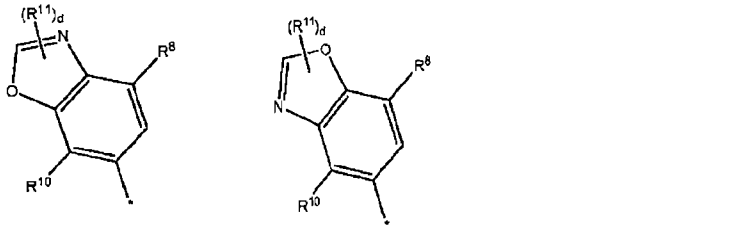
D



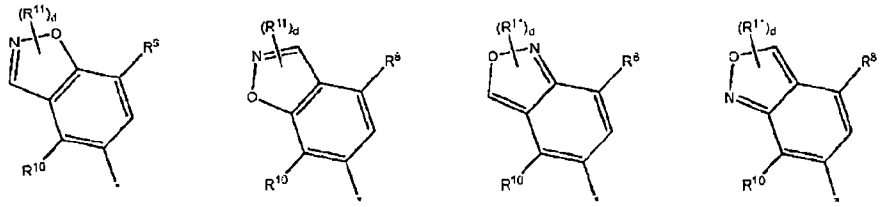
E

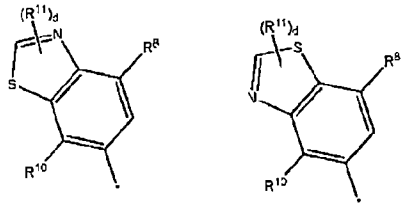


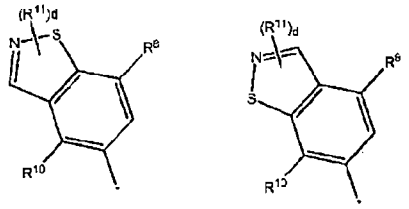
F

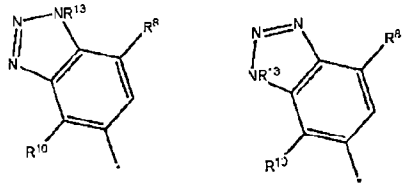


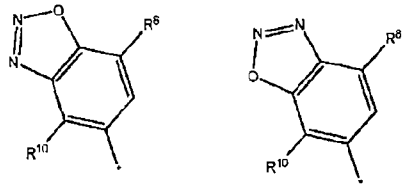
【0123】[化學式 18]

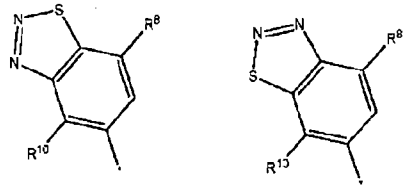
G 

H 

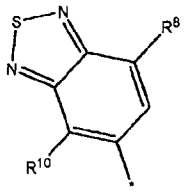
I 

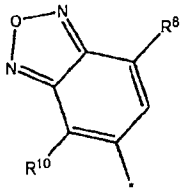
J 

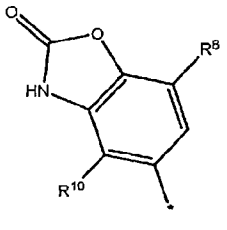
K 

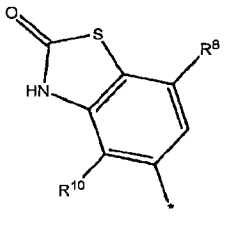
L 

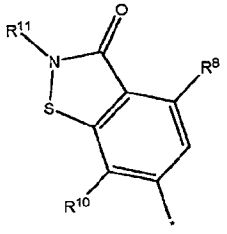
【0124】[化學式 19]

M 

N 

O 

P 

Q 

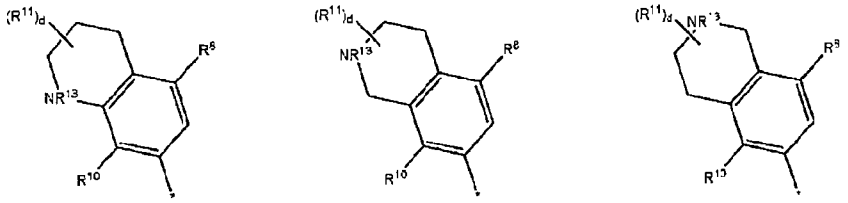
【0125】其中 R^8、R^{10}、R^{11} 及 d 如上所定義；

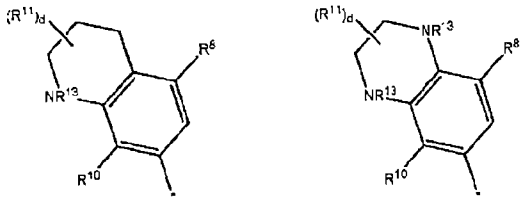
R^{13} 獨立地選自氫、氰基、氘基 C_{1-4} 烷基、任擇地經含有 1 或 2 個選自 O、N 或 S 之雜原子的五員或六員雜環基取代之 C_{1-4} 烷基、鹵基 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、羥基 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷基碸、胺基 C_{2-4} 烷基、-C_{1-4} 伸烷基-$C(=O)NH_{(2-q)}(C_{1-6}$ 烷基$)_q$)、-C_{1-4} 伸

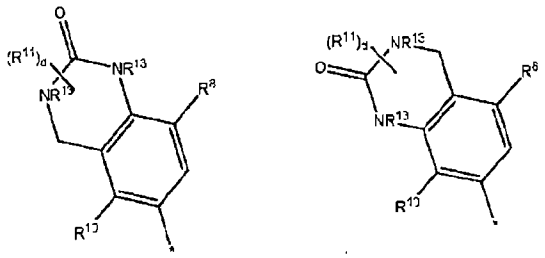
烷基-NHC(=O)C_{1-6}烷基、磺醯胺 C_{1-4}烷基、3 至 6 員環烷基、經 3 至 6 員環烷基取代之 C_{1-4}烷基、含有 1、2、3 或 4 個選自 O、N 或 S 之雜原子的五員或六員不飽和雜環基、以及含有 1 或 2 個選自 O、N 或 S 之雜原子的任擇地經取代之四員至六員飽和雜環基，其中該任擇的取代基選自 C_{1-4}烷基。

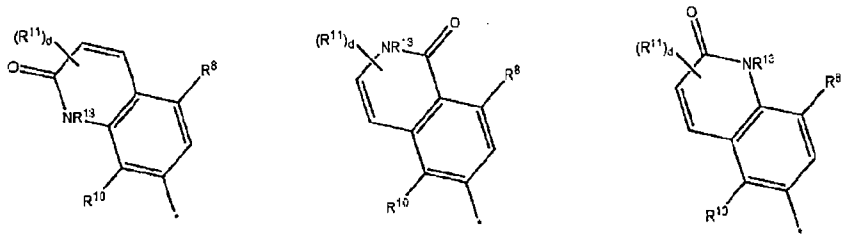
【0126】其他較佳的實施例包括 Y 部分由下式中之任何一個表示：

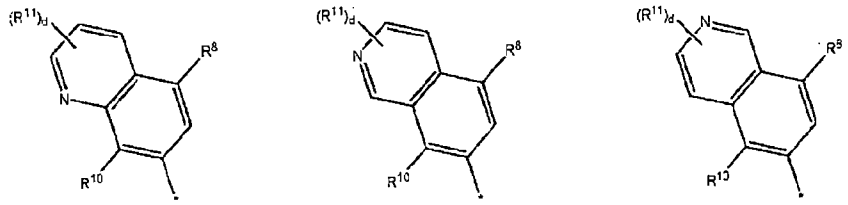
【0127】[化學式 20]

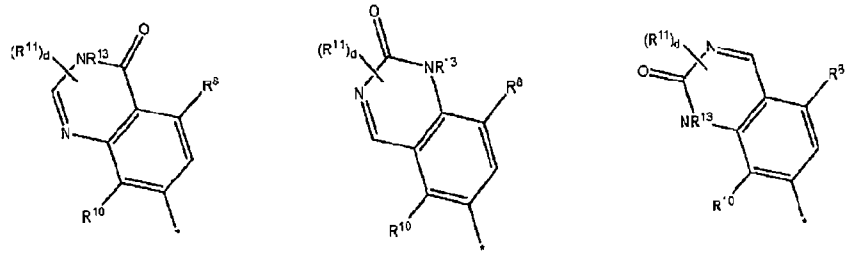
A 

B 

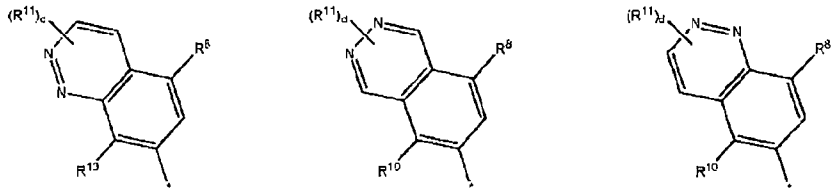
C 

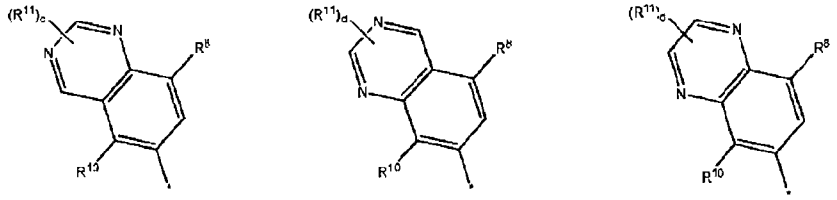
D 

E 

F 

【0128】[化學式 21]

G 

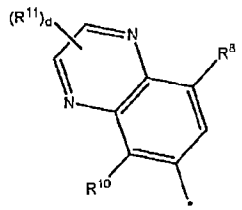
H 

【0129】其中 R^8、R^{10}、R^{11} 及 d 如上所定義；

R^{13} 獨立地選自氫、氰基、氰基 C_{1-4} 烷基、任擇地經含有 1 或 2 個選自 O、N 或 S 之雜原子的五員或六員雜環基取代之 C_{1-4} 烷基、鹵基 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、羥基 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷基碸、胺基 C_{2-4} 烷基、-C_{1-4} 伸烷基-C(=O)$NH_{(2-q)}$(C_{1-6} 烷基)$_q$)、-C_{1-4} 伸烷基-NHC(=O)C_{1-6} 烷基、磺醯胺 C_{1-4} 烷基、3 至 6 員環烷基、經 3 至 6 員環烷基取代之 C_{1-4} 烷基、含有 1、2、3 或 4 個選自 O、N 或 S 之雜原子的五員或六員不飽和雜環基、以及含有 1 或 2 個選自 O、N 或 S 之雜原子的任擇地經取代之四員至六員飽和雜環基，其中該任擇的取代基選自 C_{1-4} 烷基。

【0130】其他較佳的實施例包括 Y 部分由下式中之任何一個表示：

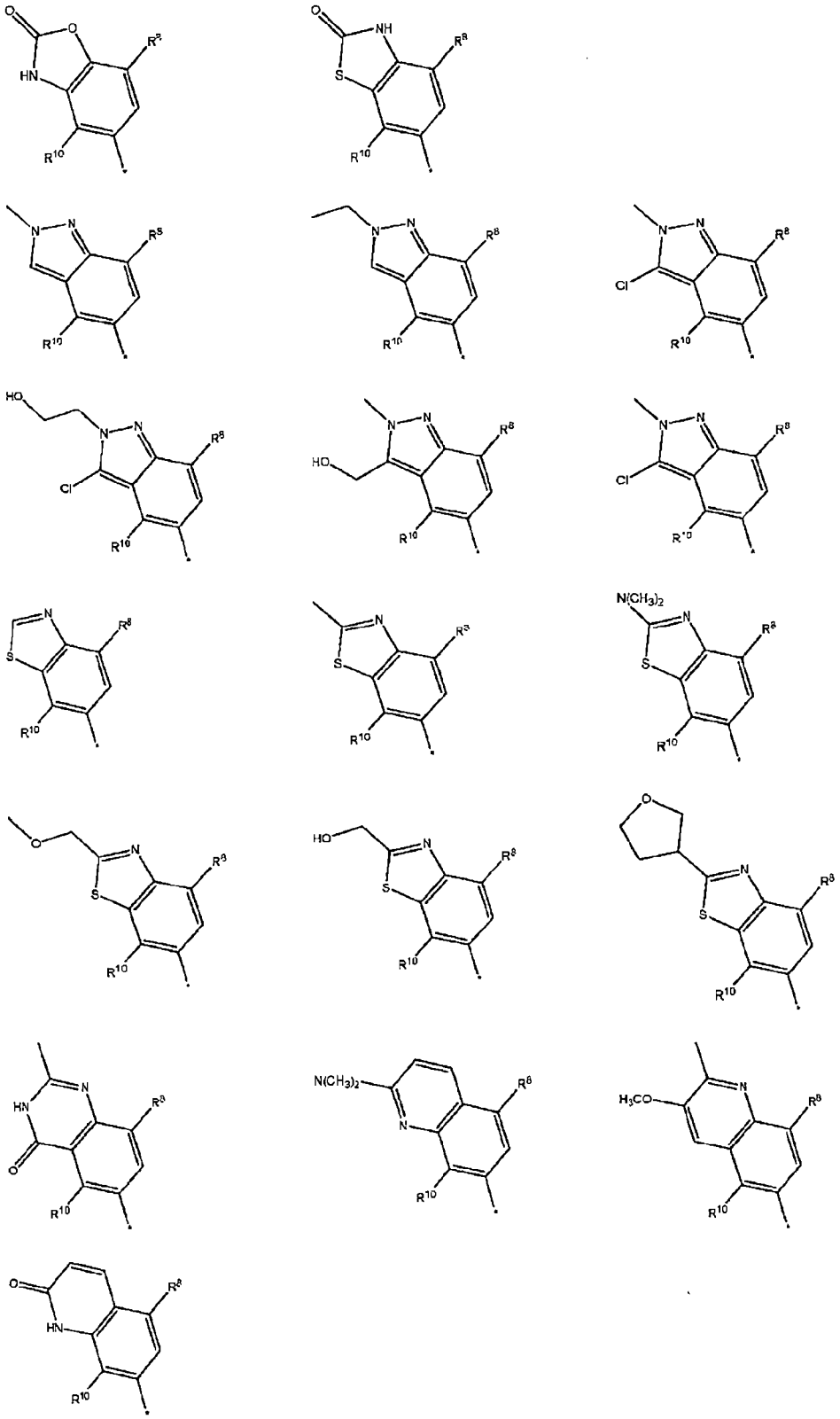
【0131】[化學式 22]



【0132】其中 R^8、R^{10}、R^{11} 及 d 如上所定義；

【0133】更佳的實施例包括 Y 部分由下式中之任何一個表示：

【0134】[化學式 23]

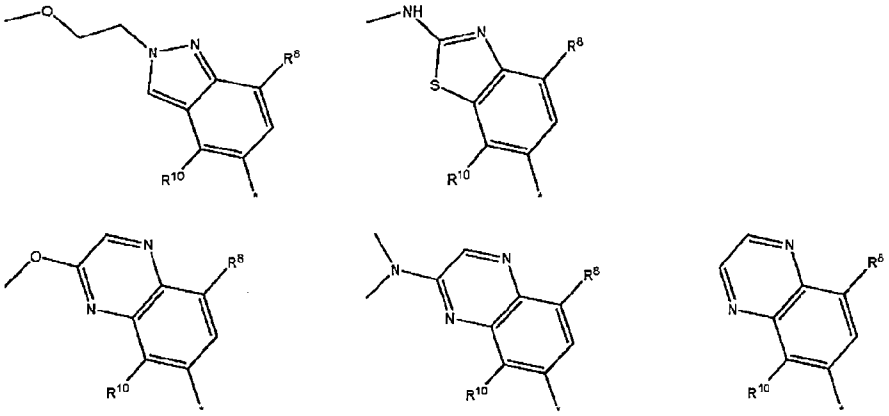


【0135】其中 R^8 及 R^{10} 如上所定義。

【0136】更佳的實施例包括 Y 部分由下式中之任何

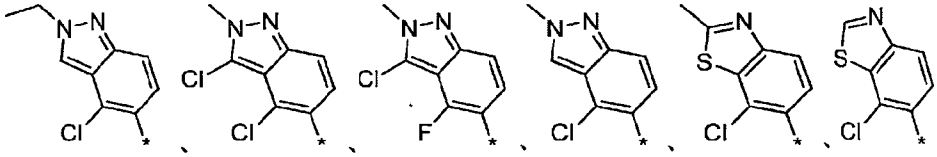
一個表示：

【0137】[化學式 24]



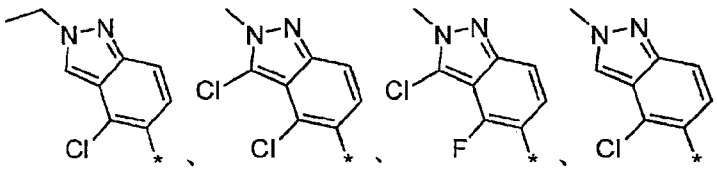
【0138】更佳的實施例包括 Y 部分由下式中之任何一個表示：

【0139】[化學式 25]



【0140】尤其較佳的實施例包括 Y 部分由下式中之任何一個表示：

【0141】[化學式 26]



【0142】以下係本發明較佳化合物之實例：

2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(外-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(7-氯-2-乙基苯并[d]噻唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(2-(第三丁基)-4-氯-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(外-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯

-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(R)-2-(1-胺基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(S)-2-(4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(內-3-(甲基胺基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(內-3-(甲基胺基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(R)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(3-甲

基哌嗪-1-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(S)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-2-(3-(羥甲基)哌嗪-1-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(R)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-2-(3-(2-羥乙基)哌嗪-1-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(7-胺基-3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(外-8-胺基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-8-胺基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-2-((1S,2R,3R,5R)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(外-6-胺基-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-6-胺基-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(5-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(外-3-胺基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(1,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(哌嗪-1-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,7-二氮雜雙環[4.2.0]辛烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(1,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(1,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(S)-2-(3-胺基吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑

-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(R)-2-(3-胺基吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(S)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(3-甲基哌嗪-1-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1S,2S,4R)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(R)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(2-甲基哌嗪-1-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(S)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(2-甲基哌嗪-1-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((3R,4S)-3-胺基-4-氟吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-2-((1S,4S,7S)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((3S,4S)-3-胺基-4-氟吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(4-胺基-3,3-二氟吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(S)-2-(3-胺基-3-甲基吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(R)-2-(3-胺基-3-甲基吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((3R,4R)-3-胺基-4-甲基吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((3R,4S)-3-胺基-4-甲基吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3-胺基-3-(羥甲基)吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(R)-2-(3-(胺基甲基)吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(1-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(6-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(S)-2-(3-(胺基甲基)吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(4-(胺基甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(4-(胺基甲基)-4-氟哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-甲基-5-(2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噁唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(7-氯-2-乙基苯并[d]噁唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氟-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(6,7-二氟-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(6-氟-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(7-氯-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-(2-羥基-2-甲基丙基)-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2,7-二甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(1H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(5-(2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-3,4-二氯-2H-吲唑-2-基)-N,N-二甲基乙醯胺、

3-(5-(2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-3,4-二氯-2H-吲唑-2-基)-N,N-二甲基丙醯胺、

2-(6-(2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-7-氯苯并[d]噻唑-2-基)-N,N-二甲基乙醯胺、

2-(3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(5-(2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-4-氯-2H-吲唑-2-基)-N,N-二甲基乙醯胺、

2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

3-(5-(2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-4-氯-2H-吲唑-2-基)-N,N-二甲基丙醯胺、

3-(5-(2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-3,4-二氯-2H-吲唑-2-基)-N,N-二甲基丙醯胺、

2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-2,3-二甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(3-氯-4-氟-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(3-氯-4-氟-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(7-氯苯并[d]噻唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-2-乙基-3-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(3,4-二氯-2-(氟甲基)-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(7-氯苯并[d]噻唑-6-基)-3-甲基-2-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(3-氯-4-氟-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-3-甲基-2-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(7-氯苯并[d]噻唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-3-(二氟甲基)-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-2-乙基-3-(羥甲基)-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

6-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-3-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-(內-3-胺基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-6-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-6-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-6-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(3-氯-4-氟-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-6-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-3-(7-氯苯并[d]噻唑-6-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(7-氯苯并[d]噻唑-6-基)-5-甲基-6-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-5-甲基-6-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-6-((1S,4S,7S)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-3-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-6-((1S,4S,7S)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3-(3,4-二氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(3,4-二氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-6-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2S,3R,5S)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1S,2R,3S,5R)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,3R,5S)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1S,2S,3S,5R)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-2-((1S,4S,7S)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-((1S,4S,7S)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-3-(7-氯苯并[d]噻唑-6-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-((1S,4S,7S)-7-(甲基胺基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

內-6-[3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-6-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-[(1R,3S)-1-胺基-3-羥基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-[(4S)-4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

外-6-[3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-6-{2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基}-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-[(1R)-1-胺基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-[(1R,3R)-1-胺基-3-氟-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-6-{3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-基}-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-6-{3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-基}-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-[(1S,2R,3S,5R)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

2-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-2-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-2-[(1R,2R,5R)-2-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-2-[(1R,6S)-3,9-二氮雜雙環[4.2.1]壬烷-9-基]-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-2-(4-胺基氮雜環庚烷-1-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

相對-2-((1R,4R,7R)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

相對-2-((1S,4S,7S)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

相對-2-((1R,4R,7R)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷

-2-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

相對-2-((1S,4S,7S)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-4-氯-2-乙基-2H-吲唑-3-甲腈、

6-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-(內-3-胺基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-((3R,4S)-4-胺基-3-氟哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2S,3S,5S)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(外消旋-(1R,2S,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基

-2-((1S,2S,4R)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2S,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(3-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2S,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3-甲基-5-(3,4,7-三氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(5-氯-3-甲氧基喹喔啉-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(5-氯-3-(二甲基胺基)喹喔啉-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

6-((1R,4R,7R)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,4R,7R)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-2-((1R,2R,4S)-2-胺基-2-甲基-7-氮雜雙環

[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,4R,7R)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(3-氯-4-氟-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-6-((1R,2R,4S)-2-胺基-2-甲基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(5-氯喹喔啉-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-6-((1R,2R,4S)-2-(乙基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-6-((1R,2R,4S)-2-(異丙基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

2-[(4S)-4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-[(4S)-4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-

基]-5-(2-乙基-4-氟-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-[(4S)-4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(7-氯-2-乙基-2H-吲唑-6-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-[(4S)-4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(2-乙基-2H-吲唑-6-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-[(4S)-4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(2-乙基-7-氟-2H-吲唑-6-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-[(內)-3-胺基-3-(二氟甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-[(4S)-4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(2-乙基-7-氟-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-[(3R,4S)-4-胺基-3-氟哌啶-1-基]-5-(7-氯-1,3-苯并噻唑-6-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-2-[(1S,6R)-3,9-二氮雜雙環[4.2.1]壬烷-9-基]-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-2-[(1R,6S)-3,9-二氮

雜雙環[4.2.1]壬烷-9-基]-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-2-{(1R,5R)-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基}-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-2-{(1S,5S)-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基}-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-2-[(1S,5R)-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-2-[(1R,5S)-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(4-氯-7-氟-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-[(內)-2-胺基-2-甲基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基]-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-2-{2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基}-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-[(1R,2S,3S,5S)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛

烷-8-基]-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-[(1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基]-5-[8-氯-2-(二甲基胺基)喹啉-7-基]-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、以及

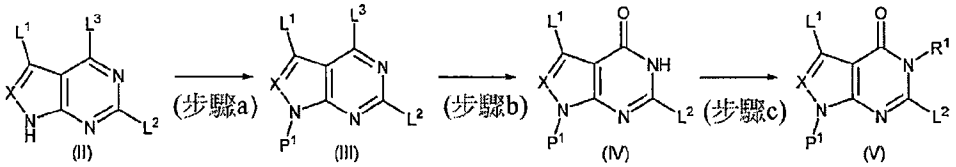
2-[(1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基]-5-[8-氯-2-(甲基胺基)喹啉-7-基]-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮。

【0143】製備式(I)化合物之方法

式(I)化合物可根據熟練技術人員熟知的合成方法製備。

【0144】根據本發明之另一態樣，提供一種用於製備式(I)化合物或其互變異構物、立體異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之方法，該方法包含：

【0145】[化學式 27]



【0146】(其中 P^1 係保護基團，L^1、L^2 及 L^3 係離去基團，R^1 及 X 如上所定義)。L^1、L^2 及 L^3 可以係例如氯離子、溴離子及碘離子中之任何一者。

【0147】(步驟 a)

在此步驟中，保護式(II)化合物以產生式(III)化合物。

【0148】式(II)化合物可商購獲得，或使用與實例中

所述之方法類似的方法製備。

【0149】式(III)化合物中由 P^1 表示之保護基團之實例包括((2-三甲基矽烷基)乙氧基)甲基(SEM)或四氫-2H-哌喃-2-基(THP)。

【0150】該方法典型地包含使式(II)化合物與((2-三甲基矽烷基)乙氧基)甲基氯(SEMCl)在合適的溶劑、合適的鹼中在合適的溫度下反應。合適的鹼之實例係氫化鈉、三乙胺或 N,N-二異丙基乙胺。合適的溶劑之實例係四氫呋喃或 N,N-二甲基甲醯胺。所使用的 SEMCl 之量通常為每莫耳由式(II)表示之化合物 1 至 10 莫耳、且較佳 1 至 5 莫耳。所用鹼之量通常為每莫耳由式(II)表示之化合物 1 至 100 莫耳、較佳 1 至 10 莫耳。

【0151】該方法典型地包含使式(II)化合物與 3,4-二氫-2H-哌喃在合適的溶劑、合適的酸中在合適的溫度下反應。合適的酸之實例係一水合對甲苯磺酸或樟腦磺酸。合適的溶劑之實例係四氫呋喃或二氯甲烷。所使用的 3,4-二氫-2H-哌喃之量通常係每莫耳由式(II)表示之化合物 1 至 10 莫耳、且較佳 1 至 5 莫耳。所用的酸之量通常為每莫耳由式(II)表示之化合物 0.001 至 100 莫耳、較佳 0.01 至 10 莫耳。

【0152】反應溫度通常在 0 至 200℃範圍內，較佳在室溫至 150℃範圍內。反應時間通常在 5 分鐘至 7 天範圍內，較佳在 30 分鐘至 4 天範圍內。

由此獲得之式(III)化合物可以在分離或純化後或在不

經分離或純化之情況下藉由已知的分離及純化方法進行後續步驟，諸如濃縮、真空濃縮、結晶、溶劑萃取、再沈澱及層析。

【0153】(步驟 b)

在此步驟中，將式(III)化合物羥基化以製備式(IV)化合物。

【0154】該方法典型地包含使式(III)化合物與合適的鹼在合適的溶劑中在合適的溫度下反應。合適的鹼之實例係氫氧化鈉或氫氧化鉀。合適的溶劑之實例係四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷或 1,4-二噁烷與水。

【0155】所用鹼之量通常為每莫耳由式(III)表示之化合物 0.1 至 100 莫耳、且較佳 1 至 20 莫耳。

【0156】反應溫度通常在 0 至 200℃範圍內，較佳在室溫至 150℃範圍內。反應時間通常在 5 分鐘至 7 天範圍內，較佳在 30 分鐘至 4 天範圍內。

【0157】由此獲得之式(IV)化合物可以在分離或純化後或在不經分離或純化之情況下藉由已知的分離及純化方法進行後續步驟，諸如濃縮、真空濃縮、結晶、溶劑萃取、再沈澱及層析。

【0158】(步驟 c)

在此步驟中，式(IV)化合物與烷基化劑諸如碘甲烷反應，產生式(V)化合物。

【0159】該方法典型地包含使式(IV)化合物與碘甲烷及合適的鹼在合適的溶劑中在合適的溫度下反應。合適

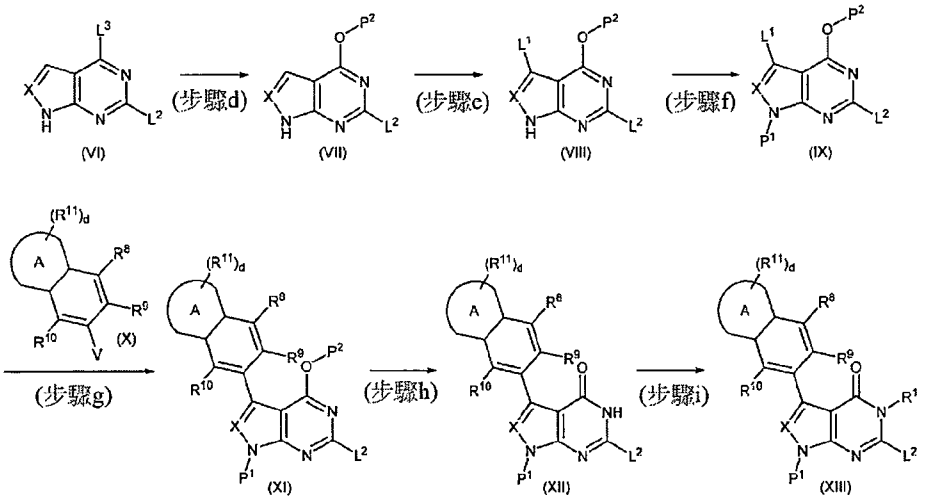
的鹼之實例係碳酸鉀或碳酸銫。合適的溶劑之實例係 N,N-二甲基甲醯胺或 N-甲基-2-吡咯啶酮。

【0160】所用碘甲烷之量通常為每莫耳由式(IV)表示之化合物 1 至 100 莫耳、且較佳 1 至 20 莫耳。所用鹼之量通常為每莫耳由式(IV)表示之化合物 1 至 100 莫耳、且較佳 1 至 20 莫耳。

【0161】反應溫度通常在 0 至 200℃範圍內，較佳在 0 至 100℃範圍內。反應時間通常在 5 分鐘至 7 天範圍內，較佳在 30 分鐘至 4 天範圍內。

【0162】由此獲得之式(V)化合物可以在分離或純化後或在不經分離或純化之情況下藉由已知的分離及純化方法進行後續步驟，諸如濃縮、真空濃縮、結晶、溶劑萃取、再沈澱及層析。

【0163】[化學式 28]



【0164】(其中 P^1、P^2 係保護基團，L^1、L^2 及 L^3 係離去基團，V 表示金屬或類金屬殘基(諸如硼酸、頻哪醇硼酸酯)，環 A、R^1、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}，X 及 d 如上所定

義)。

【0165】(步驟 d)

在此步驟中，式(VI)化合物與醇 P^2-OH 反應，產生式(VII)化合物。

【0166】式(VI)化合物可商購獲得，或使用與實例中所述之方法類似的方法製備。

【0167】該方法典型地包含使式(VI)化合物與醇諸如 4-甲氧基苯甲醇及合適的鹼在合適的溶劑中在合適的溫度下反應。合適的鹼之實例係第三丁醇鉀或第三丁醇鈉。合適的溶劑之實例係四氫呋喃或 1,4-二噁烷。

【0168】所用醇之量通常為每莫耳由式(VI)表示之化合物 1 至 100 莫耳、且較佳 1 至 20 莫耳。所用鹼之量通常為每莫耳由式(VI)表示之化合物 1 至 100 莫耳、且較佳 1 至 20 莫耳。

【0169】反應溫度通常在 0 至 200℃範圍內，較佳在 0 至 100℃範圍內。反應時間通常在 5 分鐘至 7 天範圍內，較佳在 30 分鐘至 4 天範圍內。

【0170】由此獲得之式(VII)化合物可以在分離或純化後或在不經分離或純化之情況下藉由已知的分離及純化方法進行後續步驟，諸如濃縮、真空濃縮、結晶、溶劑萃取、再沈澱及層析。

【0171】(步驟 e)

在此步驟中，將式(VII)化合物鹵化，產生式(VIII)化合物，其中 L^1 係鹵素。

【0172】該方法典型地包含使式(VII)化合物與鹵化試劑在合適的溶劑中在合適的溫度下反應。鹵化試劑之實例係 N-溴代丁二醯亞胺或 N-碘代丁二醯亞胺。合適的溶劑之實例係四氫呋喃或 N,N-二甲基甲醯胺。

【0173】所用鹵化試劑之量通常為每莫耳由式(VII)表示之化合物 1 至 100 莫耳、且較佳 1 至 20 莫耳。

【0174】反應溫度通常在-78 至 100℃範圍內，較佳在-20 至 100℃範圍內。反應時間通常在 5 分鐘至 7 天範圍內，較佳在 30 分鐘至 4 天範圍內。

【0175】由此獲得之式(VIII)化合物可以在分離或純化後或在不經分離或純化之情況下藉由已知的分離及純化方法進行後續步驟，諸如濃縮、真空濃縮、結晶、溶劑萃取、再沈澱及層析。

【0176】(步驟 f)

此步驟可以按與步驟 a 中類似之方式執行。

【0177】(步驟 g)

在此步驟中，使式(IX)化合物與式(X)化合物進行偶合反應，產生式(XI)化合物。

【0178】式(X)化合物可商購獲得，或使用與實例中所述之方法類似的方法製備。

【0179】該方法典型地包含使式(IX)化合物與式(X)化合物與合適的催化劑、合適的鹼在合適的溶劑中在合適的溫度下反應。

【0180】合適的催化劑之實例係二氯化[1,1'-雙(二苯

基膦基)二茂鐵]鈀(II)、肆三苯基膦鈀或三(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)與合適的配位體(諸如三苯基膦、三第三丁基膦、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯)。合適的催化劑之另一實例係(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(ii)。合適的鹼之實例係碳酸鈉、碳酸鉀或磷酸鉀。合適的溶劑之實例係四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷或 1,4-二噁烷與水)。

【0181】所用式(X)化合物之量通常為每莫耳由式(IX)表示之化合物 1 至 100 莫耳、且較佳 1 至 20 莫耳。所用催化劑之量通常為每莫耳由式(IX)表示之化合物 0.0001 至 1 莫耳、且較佳 0.001 至 0.5 莫耳。所用配位體之量通常為每莫耳由式(IX)表示之化合物 0.0001 至 4 莫耳、且較佳 0.001 至 2 莫耳。所用鹼之量通常為每莫耳由式(IX)表示之化合物 0.1 至 10 莫耳、且較佳 1 至 5 莫耳。

【0182】反應溫度通常在 0 至 200℃範圍內，較佳在室溫至 150℃範圍內。反應時間通常在 5 分鐘至 7 天範圍內，較佳在 30 分鐘至 4 天範圍內。

【0183】由此獲得之式(XI)化合物可以在分離或純化後或在不經分離或純化之情況下藉由已知的分離及純化方法進行後續步驟，諸如濃縮、真空濃縮、結晶、溶劑萃取、再沈澱及層析。

【0184】(步驟 h)

在此步驟中，將式(XI)化合物脫保護，產生式(XII)化合物。

【0185】該方法典型地包含使式(XI)化合物與2,3-二氯-5,6-二氰基-對苯醌在合適的溶劑中在合適的溫度下反應。合適的溶劑之實例係二氯甲烷。

【0186】所用 2,3-二氯-5,6-二氰基-對苯醌之量通常為每莫耳由式(XI)表示之化合物 1 至 100 莫耳、且較佳 1 至 20 莫耳。

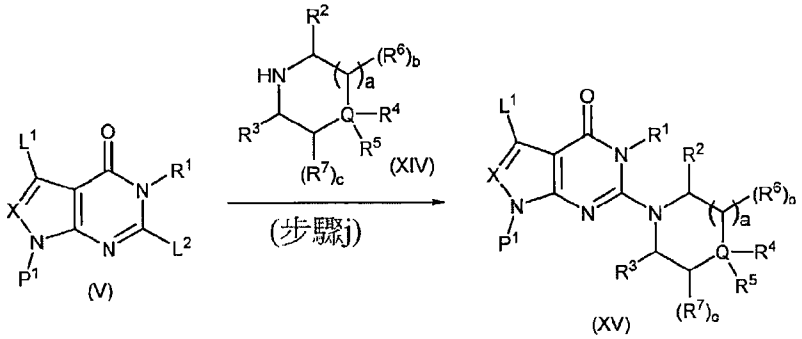
反應溫度通常在 0 至 200℃範圍內，較佳在室溫至 100℃範圍內。反應時間通常在 5 分鐘至 7 天範圍內，較佳在 30 分鐘至 4 天範圍內。

【0187】由此獲得之式(XII)化合物可以在分離或純化後或在不經分離或純化之情況下藉由已知的分離及純化方法進行後續步驟，諸如濃縮、真空濃縮、結晶、溶劑萃取、再沈澱及層析。

【0188】(步驟 i)

此步驟可以按與步驟 c 中類似之方式執行。

【0189】[化學式 29]



【0190】(其中 P^1 係保護基團，L^1、L^2 係離去基團，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、Q、X、a、b 及 c 係如上所定義)。

【0191】(步驟 j)

在此步驟中，使式(V)化合物與式(XIV)化合物進行偶合反應，產生式(XV)化合物。

任擇地，此在活化劑存在下進行。

【0192】式(XIV)化合物可商購獲得，或使用與實例中所述之方法類似的方法製備。

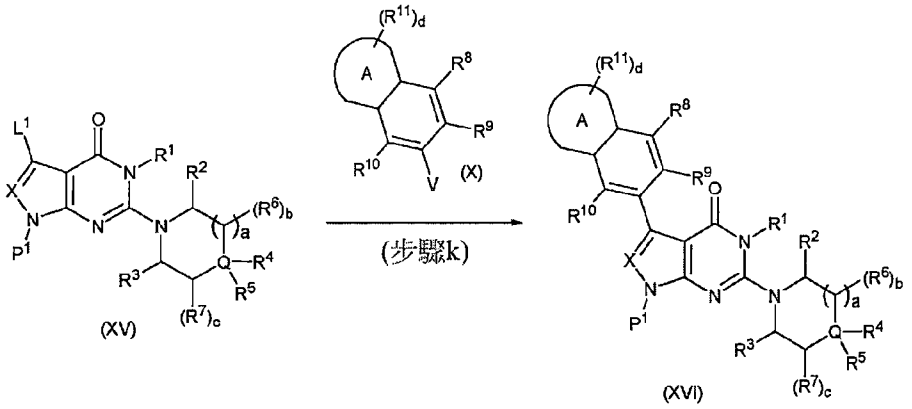
【0193】該方法典型地包含使式(V)化合物與式(XIV)化合物及合適的鹼在合適的溶劑中在合適的溫度下反應。合適的鹼之實例係 N,N-二異丙基乙胺。合適的溶劑之實例係 N-甲基-2-吡咯啶酮或 N,N-二甲基甲醯胺。

【0194】所用式(XIV)化合物之量通常為每莫耳由式(V)表示之化合物 1 至 100 莫耳、且較佳 1 至 10 莫耳。所用鹼之量通常為每莫耳由式(V)表示之化合物 1 至 100 莫耳、且較佳 1 至 20 莫耳。

【0195】反應溫度通常在室溫至 200℃範圍內，較佳在室溫至 150℃範圍內。反應時間通常在 5 分鐘至 7 天範圍內，較佳在 30 分鐘至 4 天範圍內。

【0196】由此獲得之式(XV)化合物可以在分離或純化後或在不經分離或純化之情況下藉由已知的分離及純化方法進行後續步驟，諸如濃縮、真空濃縮、結晶、溶劑萃取、再沈澱及層析。

【0197】[化學式 30]

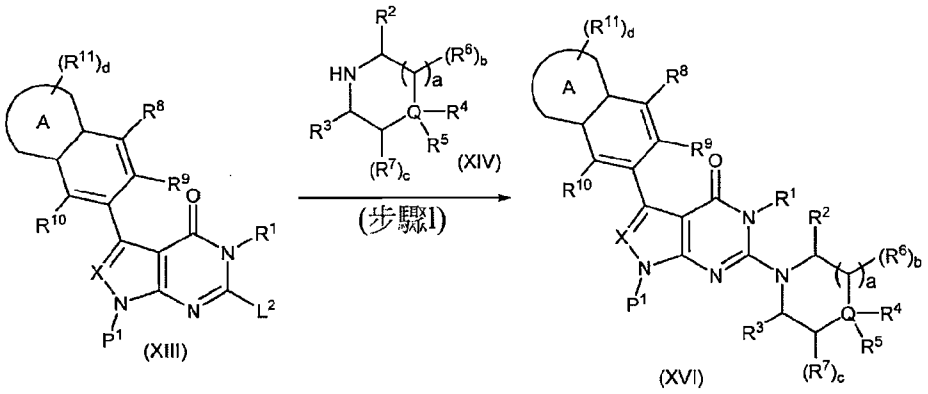


【0198】(其中 P^1 係保護基團，L^1 係離去基團，V 表示金屬或類金屬殘基(諸如硼酸或頻哪醇硼酸酯)，環 A、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8，R^9、R^{10}、R^{11}、Q、X、a、b、c 及 d 如上所定義)。

【0199】(步驟 k)

此步驟可以按與步驟 g 中類似之方式執行。

【0200】[化學式 31]

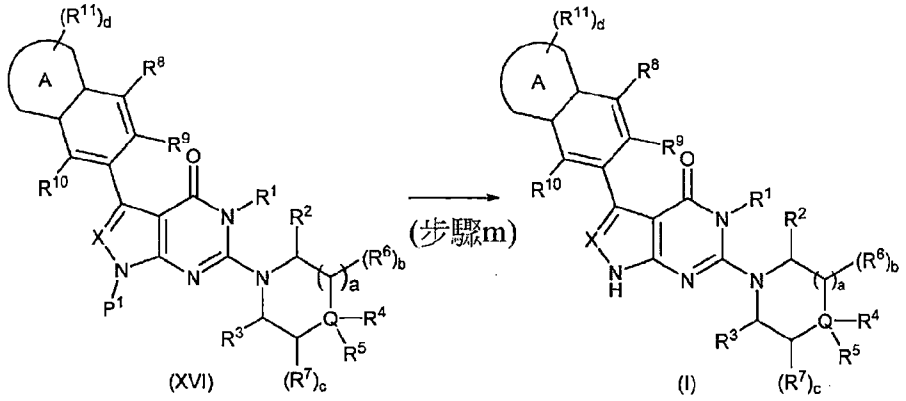


【0201】(其中 P^1 係保護基團，L^2 係離去基團，環 A、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、Q、X、a、b、c 及 d 如上所定義)。

【0202】(步驟 l)

此步驟可以按與步驟 j 中類似之方式執行。

【0203】[化學式 32]



【0204】(其中 P^1 係保護基團，環 A、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、Q、X、a、b、c 及 d 如上所定義)。

【0205】(步驟 m)

在此步驟中，將式(XVI)化合物脫保護，產生式(I)化合物。

【0206】方法典型地包含任何合適的脫保護反應，其條件將視保護基團之性質而定。當保護基團 P^1 表示((2-三甲基矽烷基)乙氧基)甲基(SEM)時，此種脫保護反應典型地包含在合適的溶劑中使用合適的酸，接著用乙二胺或氫氧化鈉移除在 SEM 保護基團之酸脫保護期間形成之羥甲基加合物。例如，酸可以合適地包含三氟乙酸或氯化氫，且溶劑可以合適地包含二氯甲烷、氯仿、N,N-二甲基甲醯胺或甲醇。任擇地，可以使用溶劑之混合物，例如水及甲醇。第二步涉及真空濃縮，接著將粗物質溶解在合適的溶劑諸如甲醇中，並用合適的清除試劑諸如乙二胺或氫氧化鈉處理。

【0207】所用酸之量通常為每莫耳由式(XVI)表示之化合物 1 至 100 莫耳、且較佳 1 至 20 莫耳。所用清除試劑之量通常為每莫耳由式(XVI)表示之化合物 1 至 100 莫耳、且較佳 1 至 20 莫耳。

【0208】反應溫度通常在 0 至 200℃範圍內，較佳在室溫至 100℃範圍內。反應時間通常在 5 分鐘至 7 天範圍內，較佳在 30 分鐘至 4 天範圍內。

【0209】當保護基團係四氫-2H-哌喃-2-基(THP)時，強酸諸如鹽酸可以在合適的溶劑諸如甲醇中在合適的溫度下使用。

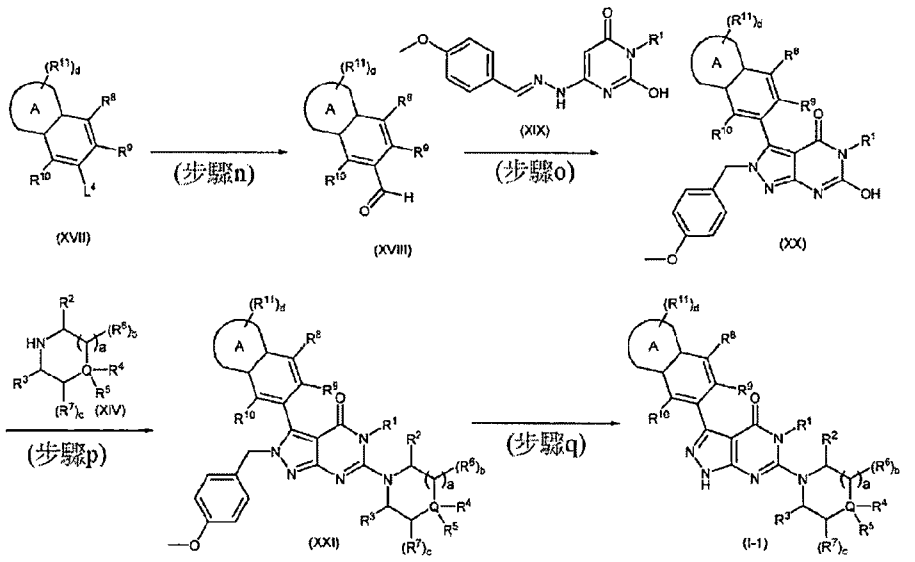
【0210】所用酸之量通常為每莫耳由式(XVI)表示之化合物 1 至 100 莫耳、且較佳 1 至 20 莫耳。

【0211】反應溫度通常在 0 至 200℃範圍內，較佳在室溫至 100℃範圍內。反應時間通常在 5 分鐘至 7 天範圍內，較佳在 30 分鐘至 4 天範圍內。

【0212】由此獲得之式(I)化合物可以藉由已知的分離及純化方法進行分離及純化，諸如濃縮、真空濃縮、結晶、溶劑萃取、再沈澱及層析。

【0213】脫保護可以按照本文所述之方法進行，作為製備式(I)化合物之通用程序。

【0214】[化學式 33]



【0215】(其中 L^4 係離去基團，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、環 A、Q、a、b、c 及 d 如上所定義)。L^4 可以係例如溴離子、碘離子及三氟甲磺酸酯中之任何一者。

【0216】(步驟 n)

在此步驟中，使式(XVII)化合物進行甲醯化，產生式(XVIII)化合物。

【0217】該方法典型地包含使式(XVII)化合物與有機金屬試劑諸如 i-PrMgCl 及甲醯化試劑諸如 N,N-二甲基甲醯胺在合適的溶劑中在合適的溫度下反應。合適的溶劑之實例係四氫呋喃。

【0218】所用 i-PrMgCl 之量通常為每莫耳由式(XVII)表示之化合物 1 至 10 莫耳、且較佳 1 至 5 莫耳。所用 N,N-二甲基甲醯胺之量通常為每莫耳由式(XVII)表示之化合物 1 至 20 莫耳、且較佳 1 至 10 莫耳。

【0219】反應溫度通常在 0 至 100℃範圍內，較佳在

0 至 60℃範圍內。反應時間通常在 5 分鐘至 7 天範圍內，較佳在 30 分鐘至 4 天範圍內。

【0220】由此獲得之式(XVIII)化合物可以在分離或純化後或在不經分離或純化之情況下藉由已知的分離及純化方法進行後續步驟，諸如濃縮、真空濃縮、結晶、溶劑萃取、再沈澱及層析。

【0221】(步驟 o)

在此步驟中，使式(XVIII)化合物與式(XIX)化合物進行環化反應，產生式(XX)化合物。

【0222】該方法典型地包含使式(XVIII)化合物及式(XIX)化合物與合適的鹼在合適的溶劑中在合適的溫度下反應。合適的鹼之實例係哌啶。合適的溶劑之實例係 N,N-二甲基甲醯胺及異丙醇。

【0223】所用式(XVIII)化合物之量通常為每莫耳由式(XIX)表示之化合物 1 至 10 莫耳、且較佳 1 至 5 莫耳。所用鹼之量通常為每莫耳由式(XIX)表示之化合物 1 至 10 莫耳、且較佳 1 至 5 莫耳。

【0224】反應溫度通常在 0 至 100℃範圍內，較佳在 0 至 60℃範圍內。反應時間通常在 5 分鐘至 7 天範圍內，較佳在 30 分鐘至 4 天範圍內。

【0225】由此獲得之式(XX)化合物可以在分離或純化後或在不經分離或純化之情況下藉由已知的分離及純化方法進行後續步驟，諸如濃縮、真空濃縮、結晶、溶劑萃取、再沈澱及層析。

【0226】式(XIX)化合物係已知的或利用與文獻中所述之方法類似的方法製備。

【0227】(步驟 p)

在此步驟中，使式(XX)化合物與式(XIV)化合物進行偶合反應，產生式(XXI)化合物。

【0228】式(XIV)化合物可商購獲得，或使用與實例中所述之方法類似的方法製備。

【0229】該方法典型地包含使式(XX)化合物與式(XIV)化合物、活化劑諸如 PyBOP 及合適的鹼在合適的溶劑中在合適的溫度下反應。合適的鹼之實例係 DBU 或 N,N-二異丙基乙胺。合適的溶劑之實例係 N-甲基-2-吡咯啶酮或 N,N-二甲基甲醯胺。

【0230】所用式(XVIII)化合物之量通常為每莫耳由式(XX)表示之化合物 1 至 10 莫耳、且較佳 1 至 5 莫耳。所用 PyBOP 之量通常為每莫耳由式(XX)表示之化合物 1 至 10 莫耳、且較佳 1 至 5 莫耳。所用鹼之量通常為每莫耳由式(XX)表示之化合物 1 至 20 莫耳、且較佳 1 至 10 莫耳。

【0231】反應溫度通常在 0 至 100℃範圍內，較佳在 0 至 60℃範圍內。反應時間通常在 5 分鐘至 7 天範圍內，較佳在 30 分鐘至 4 天範圍內。

【0232】由此獲得之式(XXI)化合物可以在分離或純化後或在不經分離或純化之情況下藉由已知的分離及純化方法進行後續步驟，諸如濃縮、真空濃縮、結晶、溶劑萃

取、再沈澱及層析。

【0233】(步驟 q)

在此步驟中，將式(XXI)化合物脫保護，產生式(I-1)化合物。

【0234】該方法典型地包含使式(XXI)化合物與合適的酸在合適的溶劑中在合適的溫度下反應。合適的酸之實例係三氟甲磺酸。合適的溶劑之實例係二氯甲烷或氯仿。

【0235】所用三氟甲磺酸之量通常為每莫耳由式(XXI)表示之化合物 1 至 100 莫耳、且較佳 1 至 20 莫耳。

【0236】反應溫度通常在 0 至 200℃範圍內，較佳在 0 至 100℃範圍內。反應時間通常在 5 分鐘至 7 天範圍內，較佳在 30 分鐘至 4 天範圍內。

【0237】由此獲得之式(I-1)化合物可以藉由已知的分離及純化方法進行分離及純化，諸如濃縮、真空濃縮、結晶、溶劑萃取、再沈澱及層析。

【0238】脫保護可以按照本文所述之方法進行，作為製備式(I-1)化合物之通用程序。

【0239】在上述步驟中之任一者中，可以適當地進行取代基之保護以及保護基團之移除或轉化。例如，對於諸如胺基、亞胺基、羥基、羧基、羰基及醯胺基之官能基，以及具有活性質子之官能基，諸如吲哚，可以使用受保護之試劑，或者可以根據常用方法將保護基團引入此類官能基中；之後，可以在各種製造方法中之適當步驟中移除該保護基團。

【0240】胺基之保護基團或亞胺基的保護基團不受特別限制，只要其具有保護功能即可。此類保護基團之實例包括芳烷基，諸如苯甲基、對甲氧基苯甲基、3,4-二甲氧基苯甲基、鄰硝基苯甲基、對硝基苯甲基、二苯甲基、三苯甲基及異丙苯基；低碳烷醯基，諸如甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、新戊醯基、三氟乙醯基及三氯乙醯基；苯甲醯基；芳基烷醯基，諸如苯乙醯基及苯氧基乙醯基；低碳烷氧基羰基，諸如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基及第三丁氧基羰基；芳烷氧基羰基，諸如對硝基苯甲氧基羰基及苯乙基氧基羰基；低碳烷基矽烷基，諸如三甲基矽烷基及第三丁基二甲基矽烷基；四氫哌喃基；三甲基矽烷基乙氧基甲基；低碳烷基磺醯基，諸如甲磺醯基、乙磺醯基及第三丁基磺醯基；低碳烷基亞磺醯基，諸如第三丁基亞磺醯基；芳基磺醯基，諸如苯磺醯基及甲苯磺醯基；及亞胺基，諸如鄰苯二醯亞胺基。特定言之，三氟乙醯基、乙醯基、第三丁氧基羰基、苯甲氧基羰基、三甲基矽烷基乙氧基甲基、異丙苯基及其類似基團較佳。

【0241】羥基之保護基團不受特別限制，只要其具有保護功能即可。此類保護基團之實例包括低碳烷基，諸如甲基、乙基、丙基、異丙基及第三丁基；低碳烷基矽烷基，諸如三甲基矽烷基及第三丁基二甲基矽烷基；低碳烷氧基甲基，諸如甲氧基甲基及 2-甲氧基乙氧基甲基；四氫哌喃基；三甲基矽烷基乙氧基甲基；芳烷基，諸如苯甲基、對甲氧基苯甲基、2,3-二甲氧基苯甲基、鄰硝基苯甲基、對

硝基苯甲基及三苯甲基；及醯基，諸如甲醯基、乙醯基及三氟乙醯基。特定言之，甲基、甲氧基甲基、四氫哌喃基、三甲基矽烷基乙氧基甲基、第三丁基二甲基矽烷基及乙醯基較佳。

【0242】羧基之保護基團不受特別限制，只要其具有保護功能即可。此類保護基團之實例包括低碳烷基，諸如甲基、乙基、丙基、異丙基及第三丁基；鹵代低碳烷基，諸如 2,2,2-三氯乙基；低碳烯基，諸如烯丙基；三甲基矽烷基乙氧基甲基；及芳烷基，諸如苯甲基、對甲氧基苯甲基、對硝基苯甲基、二苯甲基及三苯甲基。特定言之，甲基、乙基、第三丁基、烯丙基、苯甲基、對甲氧基苯甲基、三甲基矽烷基乙氧基甲基及其類似基團較佳。

【0243】羰基之保護基團不受特別限制，只要其具有保護功能即可。此類保護基團之實例包括乙烯縮酮、三亞甲基縮酮、二甲基縮酮、乙烯縮醛、三亞甲基縮醛、二甲基縮醛及其類似縮酮及縮醛。

【0244】醯胺基團之保護基團或具有活性質子之官能基(諸如如吲哚)之保護基團不受特別限制，只要其具有保護功能即可。此類保護基團之實例包括低碳烷基，諸如甲基、乙基、丙基、異丙基及第三丁基；低碳烷基矽烷基，諸如三甲基矽烷基及第三丁基二甲基矽烷基；低碳烷氧基甲基，諸如甲氧基甲基及 2-甲氧基乙氧基甲基；四氫哌喃基；三甲基矽烷基乙氧基甲基；芳烷基，諸如苯甲基、對甲氧基苯甲基、2,3-二甲氧基苯甲基、鄰硝基苯甲基、對

硝基苯甲基及三苯甲基；及醯基，諸如甲醯基、乙醯基及三氟乙醯基。特定言之，甲基、甲氧基甲基、四氫哌喃基、三甲基矽烷基乙氧基甲基、第三丁基二甲基矽烷基及乙醯基較佳。

【0245】移除此類保護基團之方法可以取決於保護基團之類型、目標化合物(I)之穩定性等。例如，可以使用以下方法：使用酸或鹼進行溶劑分解，根據出版物(Protective Groups in Organic Synthesis, 第三版, T.W. Green, John Wiley & Sons (1999))中所揭示之方法或類似方法進行，亦即包含與 0.01 莫耳或大量過量的酸(較佳三氟乙酸、甲酸、或鹽酸)或等莫耳至大量過量莫耳量的鹼(較佳氫氧化鉀或氫氧化鈣)反應的方法；使用金屬氫化物錯合物等進行化學還原；或使用鈀-碳催化劑、阮尼(Raney)鎳催化劑等進行催化還原。

【0246】本發明之化合物藉由常用的分離及純化方法可以容易地分離及純化。此等方法之實例包括溶劑萃取、重結晶、製備型逆相高效液相層析、管柱層析、製備型薄層層析及其類似方法。

【0247】當本發明之化合物具有異構體，諸如光學異構體、立體異構體、旋轉異構體及互變異構物時，除非另有說明，否則異構體中之任一者及其混合物均包括在本發明化合物之範圍內。例如，當本發明之化合物具有光學異構體時，除非另有說明，否則自外消旋混合物中分離之光學異構體亦包括在本發明化合物之範圍內。此類異構體中

之各者可以藉由已知的合成及分離方法(例如濃縮、溶劑萃取及管柱層析、重結晶)作為單一化合物獲得。

【0248】如上所述，除非另有說明，否則本發明化合物包括所有對映異構體及其混合物。本發明之化合物可以係 R 及 S 對映異構體之混合物。此種混合物可以係包含55%或更多、60%或更多、65%或更多、70%或更多、75%或更多、80%或更多、85%或更多、90%或更多、95%或更多、或 99%或更多的 R 對映異構體之混合物；包含 55%或更多、60%或更多、65%或更多、70%或更多、75%或更多、80%或更多、85%或更多、90%或更多、95%或更多、或 99%或更多的 S 對映異構體之混合物；或其類似混合物。

【0249】對掌性解析之方法包括，例如：非對映異構體方法，亦即使對掌性解析劑作用於本發明化合物以形成鹽，以及使用所得鹽之溶解度差異等來解析對映異構體中之一種；較佳的結晶方法，亦即將對映異構體中之一種加入外消旋體之過飽和溶液中作為結晶種子；及管柱層析，諸如使用對掌性管柱之 HPLC。可用於非對映異構體方法之對掌性解析劑可以適當地選自例如酸性解析劑，諸如酒石酸、蘋果酸、乳酸、扁桃酸、10-樟腦磺酸及其衍生物；及鹼性解析劑，諸如馬錢子鹼、番木鱉鹼、奎寧及其類似生物鹼化合物、胺基酸衍生物、辛可尼丁(cinchonidine)及 α-甲基苯甲胺。不僅可以藉由獲得呈對映異構體之混合物形式之本發明化合物，接著如上所述進行對掌性解析，

而且可以藉由經由如上方法或其他方法進行對掌性解析來獲得本發明化合物之一種對映異構體，且使用其作為本發明化合物之合成原料，從而獲得單獨的本發明化合物之對映異構體中之一種。此外，用於獲得本發明化合物或其原料化合物之對映異構體中之一種的方法包括藉由在產生不對稱碳的反應步驟中調節催化劑或其類似物的反應條件來優先獲得對映異構體中之一種的方法。

【0250】式(I)化合物可任擇地轉化為藥理學上可接受之鹽。本發明化合物或其鹽可以呈晶體形式。單晶及多晶型晶體混合物包括在本發明化合物或其鹽之範圍內。此種晶體可以根據此項技術中本身已知的結晶方法藉由結晶來製備。本發明化合物或其鹽可以係溶劑合物(例如水合物)或非溶劑合物。任何此等形式均包括在本發明化合物或其鹽之範圍內。用一種或多種同位素(例如，^{2}H、^{3}H、^{14}C、^{35}S 及 ^{125}I)標記之化合物亦包括在本發明化合物或其鹽之範圍內。

【0251】本發明化合物或其中間體之鹽係指在有機化學領域中使用之常用鹽。此等鹽之實例包括當化合物具有羧基時羧基之鹼加成鹽，及當化合物具有胺基或鹼性雜環基時胺基或鹼性雜環基之酸加成鹽。

【0252】鹼加成鹽之實例包括鹼金屬鹽，諸如鈉鹽及鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如鈣鹽及鎂鹽；銨鹽；及有機胺鹽，諸如三甲胺鹽、三乙胺鹽、二環己胺鹽、乙醇胺鹽、二乙醇胺鹽、三乙醇胺鹽、普魯卡因鹽及 N,N'-二苯甲基乙二

胺鹽。

【0253】酸加成鹽之實例包括無機酸鹽，諸如鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽及高氯酸鹽；有機酸鹽，諸如乙酸鹽、甲酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽及三氟乙酸鹽；及磺酸鹽，諸如甲磺酸鹽、羥乙基磺酸鹽、苯磺酸鹽及對甲苯磺酸鹽。

式(I)亦涵蓋式(I)化合物之任何前藥。「前藥」意指例如在活體內轉化為式(I)之生物活性化合物的任何化合物。此類前藥可以例如藉由用熟習此項技術者已知的某些部分置換式(I)化合物中存在之適當官能基來製造。在一個實施例中，某些式(I)化合物本身可以充當其他式(I)化合物之前藥。在一個實施例中，式(I)不包括在其範圍內之式(I)化合物之前藥。

【0254】本發明化合物或其鹽由於其優異的 SHP2 抑制活性可用作預防或治療由 SHP2 媒介之疾病或病況的醫藥製劑。

【0255】「由 SHP2 媒介之疾病或病況」之實例包括藉由消除、遏制及/或抑制 SHP2 功能，疾病或病況之發病率可降低，以及其症狀可緩和、緩解及/或完全治癒的疾病或病況。此類疾病可涵蓋其中 SHP2 活性/存在/狀態與異常 RAS-ERK 信號傳導路徑或受體酪胺酸激酶信號傳導路徑狀態異常相關之疾病，或其中 SHP2 活性/存在/狀態與異常免疫反應狀態異常相關之疾病。「由 SHP2 媒介之疾病或病況」之實例包括但不限於惡性腫瘤等。

【0256】利用本發明之化合物或其鹽治療之惡性腫瘤的類型不受特別限制。此類惡性腫瘤之實例包括頭頸癌、食道癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、肝癌、膽囊癌、膽管癌、膽道癌、胰臟癌、肺癌、乳癌、卵巢癌、宮頸癌、子宮內膜癌、腎癌、膀胱癌、前列腺癌、睾丸腫瘤、骨肉瘤、軟組織肉瘤、白血病、骨髓發育不良症候群、慢性骨髓增生性疾病、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、皮膚癌、腦腫瘤、間皮瘤及其類似惡性腫瘤。

【0257】當本發明之化合物或其鹽用作藥物製劑時，必要時，可以加入醫藥學上可接受之載劑，從而根據預防及治療目的形成合適的劑型。劑型之實例包括口服製劑、注射劑、栓劑、軟膏劑、貼劑及其類似劑型；較佳口服製劑。此等劑型可以藉由熟習此項技術者習知的方法形成。

【0258】作為醫藥學上可接受之載劑，用作製劑材料之各種習知有機或無機載劑材料可在固體製劑中作為賦形劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑或包衣劑摻合；或在液體製劑中作為溶劑、增溶劑、懸浮劑、等張劑、pH 調節劑/緩衝劑或安撫劑摻合。此外，必要時，亦可以使用醫藥製劑添加劑，諸如防腐劑、抗氧化劑、著色劑、甜味劑及穩定劑。

【0259】當製備用於口服施用之固體製劑時，可任擇地將賦形劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑、著色劑、甜味劑及其類似物添加至本發明之化合物中；且所得混合物可根

據常規方法調配成錠劑、包衣錠劑、顆粒劑、散劑、膠囊等。

【0260】製備注射劑時，必要時，可以向本發明之化合物中添加 pH 調節劑、緩衝劑、穩定劑、等張劑、局部麻醉劑及其類似物；且所得混合物可根據常規方法調配成皮下、肌肉內及靜脈內注射劑。

【0261】待摻入各種此類劑量單位形式之本發明化合物的量取決於被施用化合物之患者的狀況、劑型等。通常，在口服劑、注射劑及栓劑之情況下，本發明化合物之量根據劑量單位形式分別較佳為 0.05 至 1000 mg，0.01 至 500 mg 及 1 至 1000 mg。

【0262】所施用之活性化合物之量取決於所治療的哺乳動物、病症或病況之嚴重程度，施用速率、化合物之處置及處方醫師之判斷。有效劑量典型地在每天每千克體重約 0.001 至約 100 毫克範圍內，較佳在 0.01 至約 40 毫克/千克/天範圍內，呈單次劑量或分次劑量形式。例如，本發明化合物對成人(體重：50 kg)之日劑量通常可為約 0.05 至約 5000 mg，且較佳約 0.5 至約 2000 mg。在某些情況下，低於上述範圍下限之劑量水準可能綽綽有餘，而在其他情況下，可以使用更大的劑量而不會引起任何有害的副作用。此種較大的劑量典型地可以分成幾份較小的劑量，用於全天施用。總日劑量可以單個劑量或分次劑量施用。根據醫生之判斷，總日劑量可以落在基於平均人類個體(例如體重為約 50 至約 70 kg 的人)之典型範圍之外。醫

生將能夠容易地確定體重超出此範圍之個體(諸如嬰兒及老年人)的劑量。

實例

【0263】合成方法

藉由遵循與以下通用程序相似及/或類似之方法，製備下面列出之化合物。

【0264】提供以下合成程序用於說明所用方法；對於給出的製備或步驟，所用的前驅體可能不一定來自根據給出之描述中的步驟合成的個別批次。

【0265】當化合物被描述為兩種非對映異構體/差向異構體之混合物時，立體中心之組態沒有規定並且由直線表示。

【0266】如熟習此項技術者所理解的，使用所示方案合成之化合物可以作為溶劑合物例如水合物存在及/或含有殘留溶劑或少量雜質。以鹽形式分離之化合物可以係整數化學計量的，亦即單鹽或二鹽，或中間化學計量。

【0267】以下一些化合物作為鹽分離，例如取決於純化方法中使用之酸。一些化合物作為游離鹼分離。

【0268】含有單個立體中心的化合物通常使用製備型對掌性 HPLC(如通用方法中所述)作為單一異構體分離；在(或朝向)合成序列的最後階段。在此等情況下，立體化學根據 IUPAC 指定，使用「虛」或「實」楔形線。除非另有說明，否則立體中心處的直線表示該化合物以兩種異構體之混合物形式存在。

【0269】含有第二立體中心之化合物典型地藉由製備型非對掌性及/或對掌性 HPLC 分離為單一異構體。

【0270】光學異構體之特徵在於其光學活性(亦即+及-異構體，或 *d* 及 *l* 異構體)。立體中心亦可以根據由 Cahn, Ingold 及 Prelog 開發之命名法指定為「*R* 或 *S*」，參見 *Advanced Organic Chemistry*, 作者 Jerry March, 第 4 版, John Wiley & Sons, New York, 1992, 第 109-114 頁，以及另外參見 Cahn, Ingold 及 Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415。

【0271】光學異構體可藉由許多技術分離，包括對掌性層析(在對掌性載體上的層析法)，並且此等技術係熟習此項技術者熟知的。

【0272】作為對掌性層析之替代方案，鹼性化合物之光學異構體可藉由以下方式分離：與對掌性酸，諸如為(+)-酒石酸、(-)-焦麩胺酸、(-)-二甲苯醯-L-酒石酸、(+)-扁桃酸、(-)-蘋果酸及(-)-樟腦磺酸形成非對映異構體鹽，藉由優先結晶分離非對映異構體鹽，接著離解鹽，得到游離鹼之個別對映異構體。同樣，酸性化合物之光學異構體可以藉由與對掌性胺，諸如馬錢子鹼、辛可尼丁、奎寧等形成非對映異構體鹽來分離。

【0273】另外，對映異構體分離可以藉由以下方式達成：將對映異構體純的對掌性助劑共價連接至化合物上，接著使用習知方法諸如層析進行非對映異構體分離。之後裂解上述共價鍵，產生合適的對映異構體純的產物。實例

可包括製備酸性化合物之薄荷醇酯。

【0274】當式(I)化合物以兩種或更多種光學異構形式存在時，一對對映異構體中之一種對映異構體可顯示出優於另一種對映異構體之優點，例如，在生物活性方面。因此，在某些情況下，可能希望使用僅一對對映異構體中之一種，或僅多種非對映異構體中之一種作為治療劑。

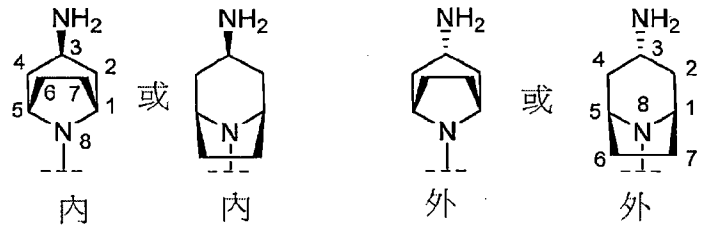
【0275】因此，本發明提供含有具有一個或多個對掌性中心之式(I)化合物之組合物，其中至少 55% (例如至少 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或 95%)式(I)化合物作為單一光學異構體(例如對映異構體或非對映異構體)存在。在一個通用實施例中，式(I)化合物總量之 99%或更多(例如基本上全部)可以作為單一光學異構體(例如對映異構體或非對映異構體)存在。

【0276】涵蓋雙鍵之化合物可在該雙鍵處具有 E(相反(entgegen))或 Z(在一起(zusammen))立體化學。二價環狀或(部分)飽和基團上之取代基可具有順式或反式組態。當在本文中使用時，術語順式及反式係根據 Chemical Abstracts 命名法 (J. Org. Chem. 1970, 35 (9), 2849-2867)，並且係指取代基在環部分上之位置。

【0277】特別受關注的為立體化學純的式(I)化合物。當式(I)化合物例如指定為 R 時，此意謂該化合物基本上不含 S 異構體。若式(I)化合物例如指定為 E，則此意謂該化合物基本上不含 Z 異構體。術語順式、反式、R、S、E 及 Z 係熟習此項技術者熟知的。

【0278】術語外(exo)及內(endo)係指橋聯雙環烷烴(諸如經取代之莰萓烷)之立體化學，描述於 PAC, 1996, 68, 2193, basic terminology of stereochemistry (IUPAC Recommendations 1996)。若取代基(例如胺基)朝向最高編號之橋定向，則對其給出描述外；若其遠離最高編號之橋定向，則對其給出描述內。當在相同碳原子上存在二個取代基時，術語外及內係指較高優先級之取代基。下圖說明此專利中如何定義胺基莰萓烷之圖示。

【0279】[化學式 34]



【0280】實例

本發明現將藉由參考以下實例中描述之具體實施例來說明，但不限於此。化合物例如使用自動命名套件(諸如 AutoNom (MDL))，使用 IUPAC 規則命名或由化學品供應商命名。在實例中，使用以下縮寫。

【0281】[數學 1]

Ac	乙醯基
aq.	水性
Boc	第三丁氧基羰基
Boc_2O	二碳酸二第三丁酯
BuLi	丁基鋰
t-BuOK	第三丁醇鉀
t-BuONa	第三丁醇鈉
Cbz	羧基苯甲基

DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯
DCM	二氯甲烷
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯
DIBAL-H	氫化二異丁基鋁
DIPEA	*N,N*-二異丙基乙胺
DMA	*N,N*-二甲基乙醯胺
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMEAD	偶氮二甲酸二-2-甲氧基乙酯
DMF	*N,N*-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
Et_2O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
h	小時
HATU	六氟磷酸 *O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲鎓
HPLC	高效液相層析
IPA	異丙醇
LDA	二異丙基醯胺鋰
i-PrMgCI	氯化異丙基鎂
MeCN	乙腈

【0282】[數學 2]

MeOH	甲醇
min.	分鐘
MS	質譜
MTBE	第三丁基甲基醚
NaOMe	甲醇鈉
NBS	*N*-溴代丁二醯亞胺
NCS	*N*-氯代丁二醯亞胺
NMP	*N*-甲基-2-吡咯啶酮
NMR	核磁共振光譜
PMB	對甲氧苯甲基
PyBOP	六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶鏻
RT	室溫
Sat.	飽和
SEM	(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基

SEMCl	2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯
TBAF	氟化四丁基銨
TBSCl	第三丁基二甲基矽烷基氯
TEA	三乙胺
TBME	第三丁基甲基醚
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析
TsCl	對甲苯磺醯氯
Z-氯化物	氯甲酸苯甲酯

【0283】合成方法

所有起始材料及溶劑均可自商業來源獲得或根據文獻引用製備。除非另有說明，否則攪拌所有反應。有機溶液常規地經無水硫酸鎂乾燥。在所述條件下或在氫氣球下，在 Parr 氫化器、Thales H-cube 流動反應器上進行氫化。微波反應在 Biotage (註冊商標) Initiator、CEM Discover 及 Smithcreator 微波反應器中進行，使用可變功率微波照射加熱至恆溫。常規地在自動急驟層析系統，諸如 CombiFlash Companion 或 CombiFlash RF 系統上，使用預填充二氧化矽(230-400 目，40-63 μm)小柱進行正相管柱層析。SCX 購自 Supelco 且在使用前用 1 M 鹽酸處理。除非另有說明，否則待純化之反應混合物首先用 MeOH 稀釋，並用幾滴 AcOH 使其呈酸性。將此溶液直接加載至 SCX 上並用 MeOH 洗滌。接著藉由用溶劑諸如含 1% NH_3 之 MeOH 洗滌來溶離所需物質。用 Strata NH_2(55 μm，70 Å)管柱進行 NH_2 離子交換矽膠純化，直接加載至 NH_2 管柱上，且用溶劑諸如甲醇溶離。Biotage (註冊商標) SNAP Ultra 矽膠管柱及 Biotage (註冊商標) KP-NH

SNAP 矽膠管柱購自 Biotage (註冊商標)。使用 Biotage (註冊商標) SNAP Ultra C18 矽膠管柱進行逆相純化，並購自 Biotage (註冊商標)。

【0284】NMR 資料

^{1}H NMR 光譜在 Bruker Avance III 光譜儀上以 400 MHz、AL400 (400 MHz；由 JEOL 生產)、Mercury 400 (400 MHz；由 Agilent Technologies, Inc.生產)、500 MHz Bruker Avance III HD NMR 光譜儀或 Bruker Avance NEO NMR 光譜儀(400MHz)獲得。使用氯仿-d、二甲亞碸-d_6之中心峰或四甲基矽烷之內標作為參考。對於 NMR 資料，在指定之質子數小於分子中理論質子數時，假設明顯缺失之信號被溶劑及/或水峰遮蔽。另外，在質子 NMR 溶劑中獲得光譜時，發生 NH 及/或 OH 質子與溶劑的交換，且因此通常不會觀察到此類信號。

【0285】分析型及製備型 LC-MS 系統

分析型 LC-MS 系統及方法描述

在以下實例中，使用下面列出之系統及操作條件藉由質譜法表徵化合物。當存在具有不同同位素之原子並且引用單一質量時，針對化合物引用之質量係單同位素質量(亦即 ^{35}Cl；^{79}Br 等)。

【0286】[數學 3]

Shimadzu Nexera

HPLC 系統：	Shimadzu SIL-30AC 自動進樣器/2x Shimadzu LC-30AD
泵	
質譜偵測器：	Shimadzu LCMS-2020 單四極桿 MS

第二偵測器	Shimadzu SPD-M20A 二極體陣列偵測器
MS 操作條件	
Qarray DC 電壓：	20 V 於 ES 正(-20 V 於 ES 負)
乾燥氣體流量：	20.0 L/min
DL 溫度：	300℃
加熱塊溫度：	350℃
霧化氣體流量：	1.5 L/min
掃描範圍：	100-750 amu
電離模式：	電噴霧正-負切換

【0287】[數學 4]

Agilent 1290 Infinity II-6130 LC-MS 系統

HPLC 系統：	Agilent 1290 Infinity II
質譜偵測器：	Agilent 6130 單四極桿
第二偵測器：	Agilent 1290 Infinity II 二極體陣列偵測器
MS 操作條件	
毛細管電壓：	3000V
碎裂/增益：	70
增益：	1
乾燥氣體流量：	13.0 L/min
氣體溫度：	350℃
噴霧器壓力：	40 psig
掃描範圍：	150-1000 amu
護套氣溫：	360℃
護套氣體流量：	10.0 L/min
噴嘴電壓：	300 (正模式) /1750 (負模式)
電離模式：	Agilent 噴射流電噴霧正負切換

【0288】用由 Waters Corporation 製造之 SQD 在以下二個條件下交替量測 LCMS 光譜，並顯示$[M+H]^+$值。

【0289】[數學 5]

MS 偵測：ESI 正

UV 偵測：254 nm

管柱流速：0.5 mL/min

移動相：水/乙腈(0.1%甲酸)

注射體積：1 μL

方法

管柱：Acguity BEH，2.1×50 mm，1.7 μm

梯度：

時間(分鐘)	水/乙腈(0.1%甲酸)
0	95/5
0.1	95/5
2.1	5/95
3.0	停止

【0290】製備型 LC-MS 系統及方法描述

製備型 LC-MS 係用於純化小有機分子(諸如本文所述之化合物)的標準且有效的方法。可以改變液相層析(LC)及質譜(MS)之方法，從而更好地分離原料，以及藉由 MS 改進樣品之偵測。製備型梯度 LC 方法之最佳化將涉及改變管柱、揮發性溶離劑及改質劑以及梯度。此項技術中熟知用於最佳化製備型 LC-MS 方法接著使用其純化化合物之方法。此等方法描述於 Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC-MS; J Comb Chem.; 2004; 6(2), 159-64 及 Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5(3); 322-9 中。

【0291】下面描述幾種經由製備型 LC-MS 純化化合物之系統，不過熟習此項技術者將理解可以使用所述彼等之替代系統及方法。根據本文提供之資訊，或採用替代的層析系統，熟習此項技術者可藉由製備型 LC-MS 純化本文所述之化合物。

【0292】質量指導之純化 LC-MS 系統

製備型 LC-MS 係用於純化小有機分子(諸如本文所述之化合物)的標準且有效的方法。可以改變液相層析(LC)及質譜(MS)之方法，從而更好地分離原料，以及藉由 MS 改進樣品之偵測。製備型梯度 LC 方法之最佳化將涉及改變管柱、揮發性溶離劑及改質劑以及梯度。此項技術中熟知用於最佳化製備型 LC-MS 方法接著使用其純化化合物之方法。此等方法描述於 Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; J Comb Chem.; 2004; 6(2), 159-64 及 Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5(3); 322-9 中。

【0293】下面描述一種此類用於經由製備型 LC-MS 純化化合物之系統，不過熟習此項技術者將理解可以使用所述彼等之替代系統及方法。特定言之，可以使用基於正

相製備型 LC 之方法代替此處描述之逆相方法。大多數製備型 LC-MS 系統使用逆相 LC 及揮發性酸性改質劑，因為該方法對於小分子的純化非常有效，並且因為溶離劑與正離子電噴霧質譜法相容。採用其他層析解決方案，例如如上所述之分析方法中概述的正相 LC、替代地緩衝的移動相、鹼性改質劑等亦可以用於純化化合物。

【0294】[數學 6]

Agilent 1260 LC-MS 製備系統

硬體：

自動進樣器：G2260A Prep ALS

泵：2x G1361A 預製泵，用於製備流量梯度，G1311C Quat 泵 VL，用於泵送製備流量之改質劑，以及 G1310B Iso 泵，用於補充泵流量

UV 偵測器：G1365C 1260 MWD

MS 偵測器：G6120B 四極桿 LC-MS

溶離份收集器：2x G1364B 1260 FC-PS

G1968D 主動分離器

軟體：

Agilent OpenLab C01.06

Agilent MS 操作條件：

毛細管電壓：	3000 V
碎裂/增益：	70/1
乾燥氣體流量：	12.0 L/min
乾燥氣體溫度：	275℃
噴霧器壓力：	40 psig
蒸發器溫度	200℃

掃描範圍： 125-800 amu

電離模式： 電噴霧正

【0295】[數學 7]

管柱：

1. Waters XBridge Prep C18 5 m OBD 100×19 mm

典型地用於基於碳酸氫銨之方法

2. Waters SunFire Prep C18 OBD 5 m 100×19 mm

典型地用於基於 TFA 之方法

3. Waters XBridge Prep Phenyl 5 m OBD 100×19 mm

典型地用於基於中性 pH 乙酸銨之方法

4. Supelco Ascentis RP-Amide 5 m 100×21.2 mm

典型地用於基於甲酸之方法

5. Phenomenex Synergi Fusion-RP 4 m 100×21.2 mm

典型地用於基於甲酸之方法

溶離劑：

溶劑 A：水

溶劑 B：乙腈

溶劑 C：可用改質劑之選擇：

2.5%三氟乙酸水溶液

2.5%甲酸水溶液

250 mM 碳酸氫銨水溶液，pH 9.4

250 mM 乙酸銨

補充溶劑：

90:10 甲醇:水+0.2%甲酸(用於所有層析類型)

【0296】方法：

根據分析跡線，選擇最合適的製備層析類型。典型的例程係使用最適合化合物結構之層析(低或高 pH)類型進行分析型 LC-MS。一旦分析跡線顯示出良好的層析，就選擇合適的相同類型的製備方法。低 pH 及高 pH 層析方法的典型運作條件為：

流速：25 mL/min

梯度：通常，所有梯度均具有初始 0.4 分鐘步驟，使用 95% A+5%B(具有另外的改質劑 C)。接著根據分析跡線，選擇 6.6 分鐘的梯度以實現良好的分離(例如，對於早期滯留化合物，B 為 5%至 50%；對於中間滯留化合物，B 為 35%至 80%，等等)

洗滌：在梯度結束時進行 1.6 分鐘洗滌步驟

補充流速：0.8 mL/min

【0297】溶劑：

通常將所有化合物溶於 100% MeOH 或 100% DMSO 中

根據所提供之資訊，熟習此項技術者可藉由製備型 LC-MS 純化本文所述之化合物。

【0298】[數學 8]

Waters Fractionlynx 系統

硬體：

2767 雙迴路自動進樣器/溶離份收集器

2525 製備泵

CFO(管柱流體組織器)用於管柱選擇

RMA(Waters 試劑管理器)作為補充泵

Waters ZQ 質譜儀

Waters 2996 光電二極體陣列偵測器

Waters ZQ 質譜儀

軟體：

Masslynx 4.1

Waters MS 運作條件：

毛細管電壓：	3.5 kV (3.2 kV 於 ES 負)
錐孔電壓：	25 V
源溫度：	120℃
倍增器	500 V
掃描範圍：	125-800 amu
電離模式：	電噴霧正或電噴霧負

【0299】或者，逆相製備型 HPLC 管柱層析在以下條件下進行。

【0300】[數學 9]

管柱：	CAPCELL PAK C18 AQ，由 SHISEIDO 製造，30×50 mm，5 μm
UV 偵測：	254 nm
管柱流速：	40 mL/min
移動相：	水/乙腈(0.1%甲酸)
注射體積：	1.0 mL
基本梯度法：	水/乙腈 0%-50% (8 分鐘)

【0301】非對掌性製備層析

如有指示，使用根據如 Snyder L. R., Dolan J. W., High-Performance Gradient Elution The Practical Application of the Linear-Solvent-Strength Model,

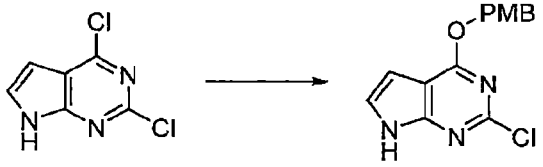
Wiley, Hoboken, 2007 中所述之建議開發的方法，對所描述之化合物實例進行 HPLC 純化。

【0302】對掌性製備型層析

使用對掌性固定相(CSP)之製備型分離係應用於對映異構體混合物之解析的天然技術。同樣，其可以應用於非對映異構體及非對掌性分子之分離。此項技術中熟知用於最佳化 CSP 上之製備型對掌性分離，且接著使用其純化化合物之方法。此類方法描述於 Beesley T. E., Scott R.P.W.; Chiral Chromatography; Wiley, Chichester, 1998 中。

【0303】製備 1：2-氯-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

【0304】[化學式 35]

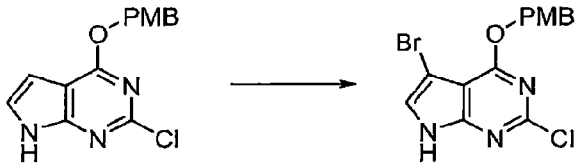


【0305】在室溫下向 2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(2.5 g，13.3 mmol)及 4-甲氧基苯甲醇(1.99 mL，16.0 mmol)於 1,4-二噁烷(37.5 mL)中之溶液中添加第三丁醇鉀(5.97 g，53.2 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 1 小時。在室溫下添加飽和 NH_4Cl。收集沈澱物，將其用水及 EtOAc 洗滌，並在 50℃下減壓乾燥隔夜，得到標題化合物(3.14 g)。MS: $[M+H]^+$ = 290, 292。

【0306】製備 2：5-溴-2-氯-4-((4-甲氧基苯甲基)氧

基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

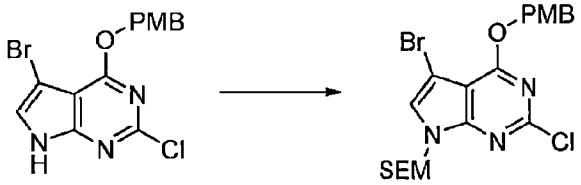
【0307】[化學式 36]



【0308】在-20℃下向 2-氯-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(3.14 g，10.8 mmol)於 DMF (31.4 mL)中之溶液中添加 NBS (2.12 g，11.9 mmol)。將混合物在-20℃下攪拌 30 分鐘。添加飽和硫代硫酸鈉(30 mL)及 EtOAc (15 mL)。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。收集沈澱物，將其用水洗滌，並在 50℃下減壓乾燥隔夜，得到標題化合物(3.78 g)。MS: $[M+H]^+$ = 368, 370。

【0309】製備 3：5-溴-2-氯-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

【0310】[化學式 37]

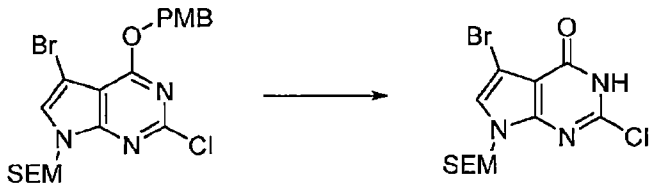


【0311】在 0℃下向 5-溴-2-氯-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(2.0 g，5.43 mmol)於 DMF (40 mL)中之溶液中添加氫化鈉(60%於礦物油中，0.26 g，6.51 mmol)及 SEMCl (1.14 mL，6.51 mmol)。將混合物在 0℃下攪拌 1 小時。添加飽和 NH_4Cl，且用 EtOAc

萃取混合物。將有機層用水及鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，20-60% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(2.68 g)。MS: $[M+H]^+$ = 498, 500。

【0312】製備 4：5-溴-2-氯-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

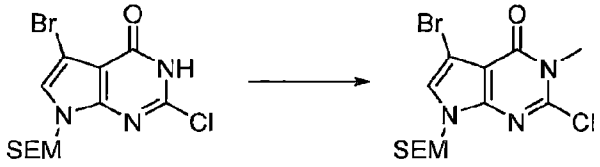
【0313】[化學式 38]



【0314】在室溫下向 5-溴-2-氯-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.6 g，3.21 mmol)於 DCM (30.4 mL)中之溶液中添加 2,3-二氯-5,6-二氰基-對苯醌(2.18 g，9.62 mmol)及水(1.6 mL)。將混合物在室溫下攪拌 3 天。在室溫下添加 $CHCl_3$ 及飽和 $NaHCO_3$。混合物經由矽藻土墊過濾，並用 $CHCl_3$ 及水洗滌。濾液用 $CHCl_3$ 萃取，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-60% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(0.746 g)。MS: $[M+H]^+$ = 378, 380。

【0315】製備 5：5-溴-2-氯-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

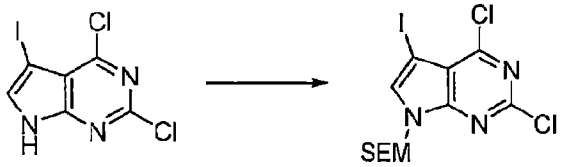
【0316】[化學式 39]



【0317】在室溫下向 5-溴-2-氯-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(0.746 g，1.97 mmol)於 DMF (7.46 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (0.544 g，3.94 mmol)及碘甲烷(0.245 mL，3.94 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，倒入水中，並用 EtOAc 萃取。將有機層用水及鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-60% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(0.7 g)。MS: $[M+H]^+$ = 392, 394。

【0318】製備 6：2,4-二氯-5-碘-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

【0319】[化學式 40]

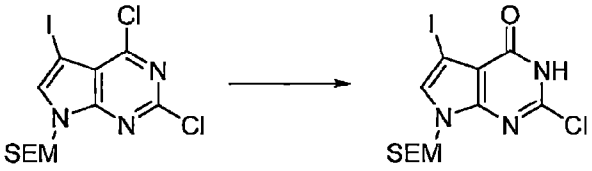


【0320】在室溫下向 2,4-二氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1 g，3.18 mmol)及 DIPEA (1.66 mL，9.55 mmol)於 THF (10 mL)中之混合物中添加 SEMCl (1.13 mL，6.37 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 2 小時，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-30% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(1.5 g)。MS: $[M+H]^+$

= 444, 446。

【0321】製備 7：2-氯-5-碘-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

【0322】[化學式 41]



【0323】在室溫下向 2,4-二氯-5-碘-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.3 g，0.67 mmol)於 1,4-二噁烷(4 mL)中之混合物中添加 4 M KOH (1 mL，4 mmol)。將混合物在 60℃下攪拌隔夜，冷卻至室溫，用 HCl 水溶液酸化，且用 EtOAc 萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-70% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(0.17 g)。MS: $[M+H]^+$ = 426, 428。

【0324】製備 8：2-氯-5-碘-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

【0325】[化學式 42]

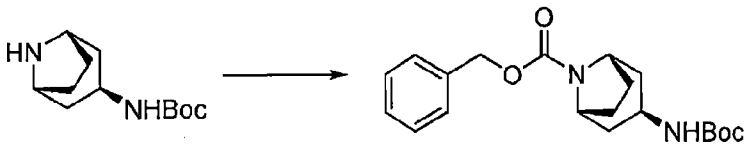


【0326】在室溫下向 2-氯-5-碘-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

(0.17 g，0.40 mmol)及 K_2CO_3 (0.11 g，0.79 mmol)於 NMP (1 mL)中之混合物中添加碘甲烷(0.05 mL，0.79 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 3 小時，用 EtOAc 稀釋，用水及鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-50% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(0.15 g)。MS: $[M+H]^+ = 440$, 442。

【0327】製備 9：[內-3-(第三丁氧基羰基)胺基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸苯甲酯

【0328】[化學式 43]

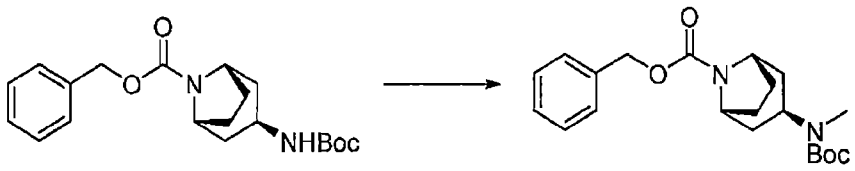


【0329】在 0℃下在冰浴中向(內-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯(1.0 g，4.4 mmol)及 TEA (1.2 當量，5.3 mmol)於 THF (5.0 mL)及 DCM (3.0 mL)中之懸浮液中添加 Z-氯化物(0.69 mL，4.9 mmol)。移除冰浴，且將混合物在室溫下攪拌 1 小時。在室溫下將 Z-氯化物(0.13 mL，0.88 mmol)添加至混合物中，並將混合物在室溫下再攪拌 3 小時。向混合物中添加稀 HCl 水溶液及 EtOAc，並將混合物用 EtOAc(×3)萃取。將有機萃取物用水及鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物(淺黃色油狀物，1.7 g)藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-8% MeOH/$CHCl_3$)純化，得到呈無色固體狀之

標題化合物(1.4 g，4.0 mmol，91%產率)。MS: $[M+H]^+$ = 361。

【0330】製備 10：[內-3-(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸苯甲酯

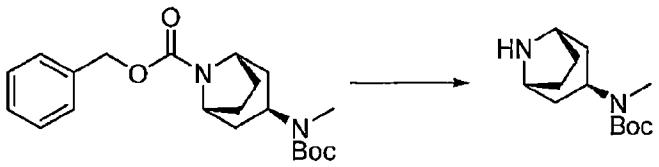
【0331】[化學式 44]



【0332】在 0℃下向含[內-3-(第三丁氧基羰基)胺基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸苯甲酯(1.4 g，4.0 mmol)之 DMF (5.0 mL)中添加氫化鈉(60%於礦物油中，0.24 g，5.99 mmol)，且將混合物在 0℃下攪拌 40 分鐘。在 0℃下將碘甲烷(0.50 mL，7.99 mmol)添加至混合物中，並在 5 分鐘內除去冰浴。在室溫下攪拌 30 分鐘後，將氫化鈉(60%於礦物油中，32 mg，0.799 mmol)及碘甲烷(0.12 mL，2.00 mmol)添加至混合物中，並將混合物在室溫下再攪拌 30 分鐘。向混合物中添加稀檸檬酸水溶液及 EtOAc，並將混合物用 EtOAc 萃取。有機萃取物用水及鹽水洗滌，並經 Na_2SO_4 乾燥。濃縮濾液，得到粗產物(黃色油狀物，1.7 g)，將其藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-70% EtOAc/己烷)純化，得到呈無色油狀物狀之標題化合物(879 mg，2.3 mmol，58%產率)。MS: $[M+H]^+$ = 375。

【0333】製備 11：(內-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

【0334】[化學式 45]



【0335】將[內-3-(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸苯甲酯(875 mg，2.3 mmol)及 10% Pd-C (M)濕(500 mg)懸浮於 MeOH(5.0 mL)中，且混合物用 H_2 取代。將混合物在室溫下攪拌 3 小時。將反應混合物施加至矽藻土墊上，且濃縮濾液。將殘餘物溶於 MeOH 中，並再次施加至矽藻土墊上，且濃縮濾液，得到呈淺黃色油狀固體狀之標題化合物(556 mg，2.3 mmol，99%產率)。MS: $[M+H]^+$ = 241。

【0336】製備 12：8-苯甲基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-醇

【0337】[化學式 46]

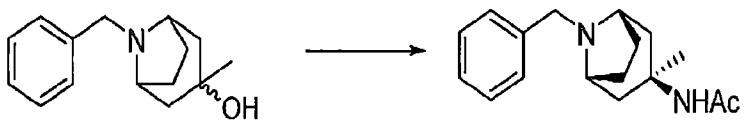


【0338】在 MeCN-乾冰浴下向 8-苯甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-酮(4.28 g，19.9 mmol)於 THF (47.0 mL)中之溶液中添加 3.0 mol/L 氯化甲基鎂之 THF 溶液(29.4 mL，88.4 mmol)，且將反應物在此溫度下攪拌 30 分鐘，接著在室溫下攪拌 20 小時。在 0℃下加入飽和 NH_4Cl 溶液，並用 EtOAc 萃取混合物。合併之有機層用水及飽和氯

化鈉溶液洗滌，並經無水硫酸鈉乾燥。在濾除乾燥劑之後，減壓移除溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱層析(NH 矽膠，梯度溶離，20-50% $CHCl_3$/己烷)純化，得到標題化合物(4.50 g)。MS: $[M+H]^+ = 232$。

【0339】製備 13：N-(內-8-苯甲基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)乙醯胺

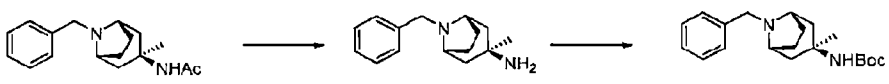
【0340】[化學式 47]



【0341】在 0℃下經 15 分鐘向 8-苯甲基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-醇(4.28 g，18.48 mmol)於乙腈(26 mL)中之溶液中逐滴添加濃硫酸(18 mL)，且在室溫下攪拌 18 小時。將反應混合物倒入冰(約 200 g)中，並用 5 mol/L 氫氧化鈉溶液(約 100 mL)鹼化(約 pH 10)。反應混合物用 EtOAc 萃取。合併之有機層用水及飽和氯化鈉溶液洗滌，並經無水硫酸鈉乾燥。在濾除乾燥劑之後，減壓移除溶劑。殘餘物用二乙醚及汽油洗滌，得到標題化合物(2.45 g)。MS: $[M+H]^+ = 273$。

【0342】製備 14：N-(內-8-苯甲基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯

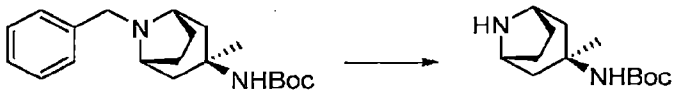
【0343】[化學式 48]



【0344】向 N-(內-8-苯甲基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)乙醯胺中添加 6 mol/L 鹽酸(80 mL)，且將混合物在 140℃下攪拌 11 天。將反應混合物在 0℃下用 4 mol/L 氫氧化鈉溶液鹼化，並添加 1,4-二噁烷(20 mL)及二碳酸二第三丁酯(3.93 g，18.0 mmol)。將反應物在 0℃下攪拌 1 小時，並在室溫下攪拌 18 小時。反應混合物用 EtOAc 萃取。合併之有機層用水及飽和氯化鈉溶液洗滌，並經無水硫酸鈉乾燥。在濾除乾燥劑之後，減壓移除溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-10% MeOH/DCM)純化，得到標題化合物(3.05 g)。MS: $[M+H]^+ = 331$。

【0345】製備 15：N-(內-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯

【0346】[化學式 49]

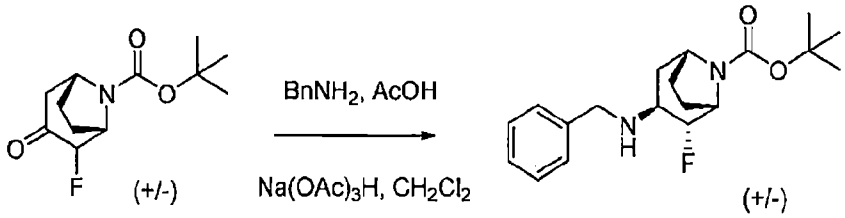


【0347】將 $Pd(OH)_2/C$ (10 wt% Pd，637 mg，0.454 mmol)添加至 N-(內-8-苯甲基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯(3.0 g，9.08 mmol)於 MeOH (20 mL)中之溶液中，且將反應物在環境壓力及室溫下氫化 24 小時。將反應物經由矽藻土過濾，且蒸發濾液。將殘餘物用乙醚濕磨，得到標題化合物(1.86 g)。MS: $[M+H]^+ = 241$。

【0348】製備 16：外消旋-(1S,2R,3S,5R)-3-(苯甲基

胺基)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯

【0349】[化學式 50]

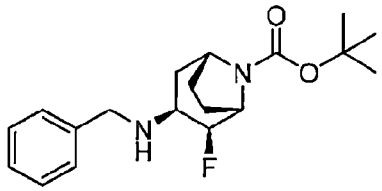


【0350】將三乙醯氧基硼氫化鈉(41 g，193 mmol)逐份添加至(±)-2-氟-3-側氧基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(34.8 g，129 mmol)、乙酸(11.0 ml，192 mmol)及苯甲胺(20 ml，183 mmol)於二氯甲烷(500 mL)中之溶液中，接著在室溫下攪拌隔夜。將混合物用 10%碳酸氫鈉(500 mL)稀釋，接著用二氯甲烷(3×500 mL)萃取。將合併之有機相乾燥($MgSO_4$)，過濾並減壓濃縮。粗物質自乙酸乙酯:異己烷(800 mL，1:3)重結晶，得到標題化合物(11.6 g)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.39-7.27 (m, 4H), 7.27-7.19 (m, 1H), 4.51 (br d, 1H), 4.38-4.21 (m, 1H), 4.13-4.04 (m, 1H), 3.83-3.65 (m, 2H), 2.80 (dd, 1H), 2.48-2.33 (m, 1H), 2.09 (s, 1H), 2.03-1.88 (m, 2H), 1.86-1.69 (m, 2H), 1.56 (d, 1H), 1.37 (s, 9H)。

【0351】濾液在減壓下濃縮，接著藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-50% EtOAc/異己烷)純化，得到下列化合物：

【0352】製備 17：外消旋-(1S,2S,3S,5R)-3-(苯甲基胺基)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯

【0353】[化學式 51]

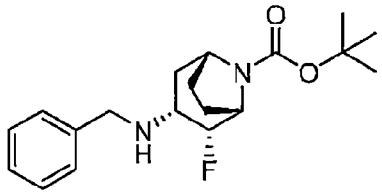


(+/-)

【0354】得到標題化合物(3.8 g)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.42-7.28 (m, 4H), 7.29-7.18 (m, 1H), 4.68 (dt, 1H), 4.16-4.04 (m, 1H), 4.05-3.94 (m, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.63 (dd, 1H), 3.29-3.20 (m, 1H), 2.44-2.31 (m, 1H), 2.21-2.04 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.89-1.61 (m, 3H), 1.39 (s, 9H)。

【0355】製備 18：外消旋-(1S,2R,3R,5R)-3-(苯甲基胺基)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯

【0356】[化學式 52]

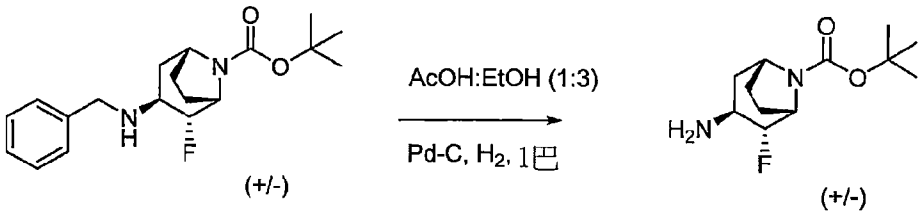


(+/-)

【0357】得到 14 g 無色油狀物，其藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-50% EtOAc/異己烷)純化，得到標題化合物(11.9 g)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.38-7.26 (m, 4H), 7.26-7.15 (m, 1H), 4.66 (dt, 1H), 4.48-4.24 (m, 1H), 4.19-4.06 (m, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.72 (d, 1H), 2.96-2.72 (m, 1H), 1.95-1.64 (m, 4H), 1.61-1.43 (m, 3H), 1.38 (s, 9H)。

【0358】製備 19：外消旋-(1S,2R,3S,5R)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯

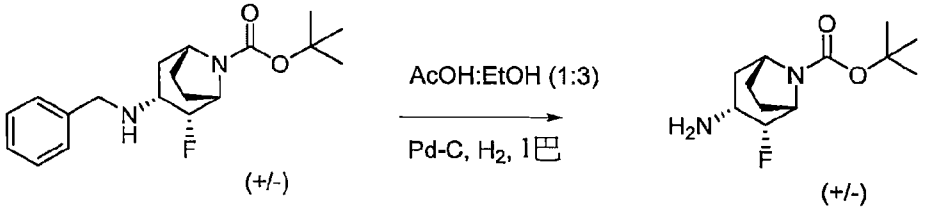
【0359】[化學式 53]



【0360】將外消旋-(1S,2R,3S,5R)-3-(苯甲基胺基)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(18.5 g，55.3 mmol)及 10%鈀/碳(JM 39 型，57.3%水分) (4.0 g，1.605 mmol)溶解在乙酸/乙醇(1:3，200 mL)中，且在氫氣下在 1 巴下攪拌 2 小時。藉由過濾移除催化劑，且減壓濃縮濾液。殘餘物用碳酸氫鈉漿料(10 g，100 mL)處理，接著用氯仿/IPA(9:1，3×100 mL)萃取。減壓濃縮合併之有機相，得到標題化合物(13.5 g)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 4.39-4.15 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.11 (dd, 1H), 2.12-1.88 (m, 4H), 1.83-1.65 (m, 4H), 1.37 (s, 9H)。

【0361】製備 20：外消旋-(1S,2R,3R,5R)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯

【0362】[化學式 54]

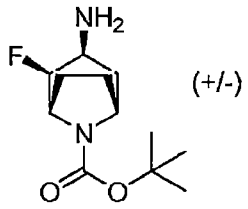


【0363】使用外消旋-(1S,2R,3R,5R)-3-(苯甲基胺

基)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(11 g，32.9 mmol)，以類似於外消旋-(1S,2R,3S,5R)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯之方式製備標題化合物，得到標題化合物(8.25 g)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 4.37 (dt, 2H), 4.38-4.33 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 2.95 (dddd, 1H), 1.88-1.76 (m, 3H), 1.66-1.46 (m, 4H), 1.41 (d, J = 0.5 Hz, 9H)。

【0364】製備 21：外消旋-(1S,2S,3S,5R)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯

【0365】[化學式 55]

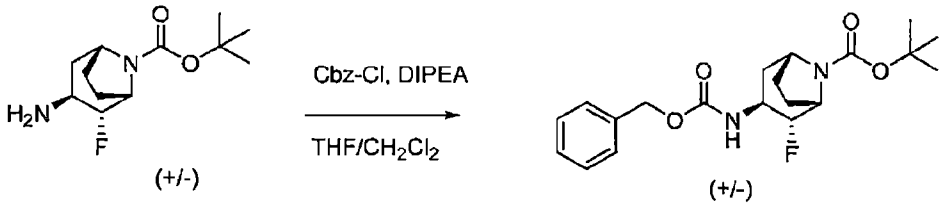


【0366】使用外消旋-(1S,2S,3S,5R)-3-(苯甲基胺基)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(6.0 g，17.0 mmol)，以類似於外消旋-(1S,2R,3S,5R)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯之方式製備標題化合物，得到標題化合物(4.0 g)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 4.53 (dt, 1H), 4.13-4.03 (m, 1H), 4.03-3.91 (m, 1H), 3.64-3.53 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.22-2.05 (m, 1H), 1.97-1.49 (m, 6H), 1.39 (d, 9H)。

【0367】製備 22：外消旋-(1S,2R,3S,5R)-3-{[(苯甲

氧基)羰基]胺基}-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯

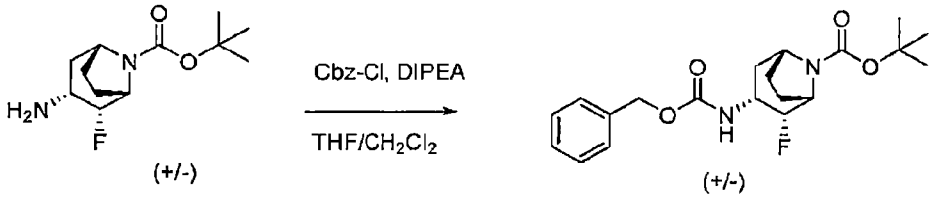
【0368】[化學式 56]



【0369】將氯甲酸苯甲酯(10 mL，70.0 mmol)添加至冷卻的(0℃)外消旋-(1S,2R,3S,5R)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(13.5 g，52.5 mmol)及 DIPEA (27 mL，155 mmol)於 THF/DCM (375 mL：1:4)中之溶液中，接著在室溫下攪拌隔夜。添加水(400 mL)，接著混合物用二氯甲烷(3×400 mL)萃取，並將合併之有機相減壓濃縮。粗產物藉由矽膠層析(0-30% EtOAc/異己烷)純化。純化之油藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-10% EtOAc/DCM)再次純化，得到標題化合物(19.5 g)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.46-7.39 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 4H), 7.34-7.29 (m, 1H), 5.07 (d, 1H), 5.02 (d, 1H), 4.51 (br d,1H), 4.38-4.20 (m, 1H), 4.16-4.06 (m, 1H), 3.64-3.49 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 2H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 1H), 1.38 (s, 9H)。

【0370】製備 23：外消旋-(1S,2R,3R,5R)-3-{[(苯甲氧基)羰基]胺基}-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯

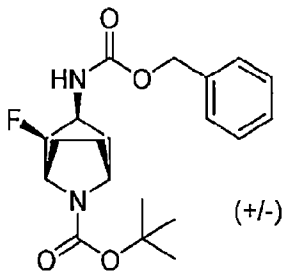
【0371】[化學式 57]



【0372】使用外消旋-(1S,2R,3R,5R)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(8.25 g，32.1 mmol)，以類似於外消旋-(1S,2R,3S,5R)-3-{[(苯甲氧基)羰基]胺基}-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯之方式製備標題化合物，得到標題化合物(10.9 g)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.46-7.26 (m, 6H), 5.11-4.94 (m, 2H), 4.54 (dt, 1H), 4.43-4.26 (m, 1H), 4.20-4.06 (m, 1H), 3.92-3.72 (m, 1H), 1.99-1.69 (m, 3H), 1.70-1.48 (m, 3H), 1.38 (s, 9H)。

【0373】製備 24：外消旋-(1S,2S,3S,5R)-3-{[(苯甲氧基)羰基]胺基}-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯

【0374】[化學式 58]

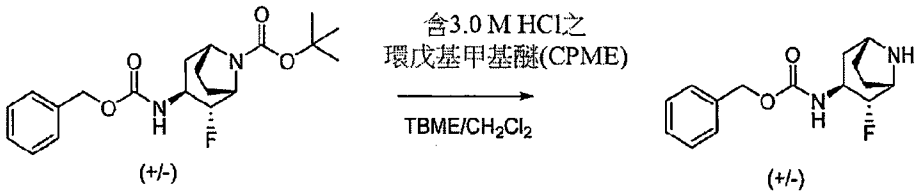


【0375】使用外消旋-(1S,2S,3S,5R)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(4.0 g，15.5 mmol)，以類似於外消旋-(1S,2R,3S,5R)-3-{[(苯甲氧基)

羰基]胺基}-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯之方式製備標題化合物，得到標題化合物(5.45 g)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.41-7.35 (m, 4H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.14-6.93 (m, 1H), 5.23-4.89 (m, 2H), 4.85-4.65 (m, 1H), 4.22-4.07 (m, 2H), 4.07-3.97 (m, 1H), 2.29-2.17 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.99-1.79 (m, 2H), 1.80-1.64 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。

【0376】製備25：外消旋-N-[(1S,2S,3S,5R)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯

【0377】[化學式 59]

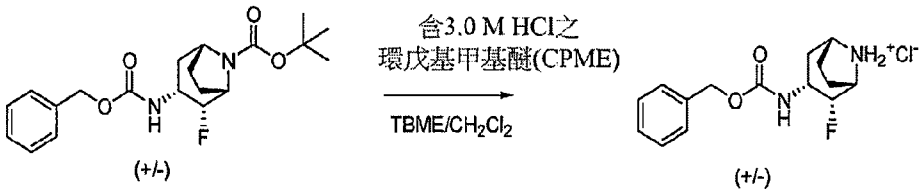


【0378】將含 3.0 M 氯化氫之環戊基甲基醚(130 mL，390 mmol)添加至外消旋-(1S,2R,3S,5R)-3-{[(苯甲氧基)羰基]胺基}-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(14.5 g，36.4 mmol)於第三丁基甲基醚(15 mL)中之溶液中，接著在室溫下攪拌 18 小時。將混合物減壓濃縮，接著分配在二氯甲烷(200 mL)與飽和碳酸氫鈉溶液(200 mL)之間。將有機層減壓濃縮，接著藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-10% (0.7 M 氨/MeOH)/DCM)純化，得到標題化合物(6.0 g)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.41-7.28 (m, 5H), 7.28-7.20 (m, 1H), 5.10-4.97 (m, 2H), 4.29 (ddd, 1H), 3.69-3.51 (m, 1H), 3.41 (dd, 1H),

3.37-3.29 (m, 1H), 2.30-2.09 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.64-1.47 (m, 2H), 1.30-1.14 (m, 1H)。

【0379】製備 26：外消旋-N-[(1S,2S,3R,5R)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯鹽酸鹽

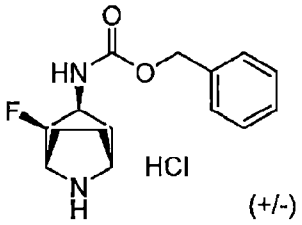
【0380】[化學式 60]



【0381】將含 3.0 M 氯化氫之環戊基甲基醚(100 mL，300 mmol)添加至(±)-(1S,2S,3R,5R)-3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(10.9 g，27.4 mmol)於第三丁基甲基醚(15 mL)及二氯甲烷(10 mL)中之懸浮液中，接著在室溫下攪拌 18 小時。所得沈澱物藉由過濾收集，得到標題化合物(8.8 g)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.28-9.22 (m, 1H), 9.22-8.29 (m, 1H), 7.74-7.59 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 4H), 7.35-7.29 (m, 1H), 5.07 (d, 1H), 5.04 (d, 1H), 4.83 (dt,1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.92-3.75 (m, 1H), 2.08-1.86 (m, 4H), 1.86-1.68 (m, 2H)。

【0382】製備 27：外消旋-N-[(1S,2R,3S,5R)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯鹽酸鹽

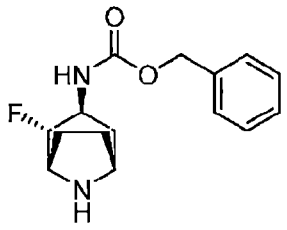
【0383】[化學式 61]



【0384】將外消旋-(1S,2S,3S,5R)-3-{[(苯甲氧基)羰基]胺基}-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(5.45 g，14.26 mmol)溶解在二氯甲烷(5 mL)，接著在室溫下與含 3.0 M 氯化氫之環戊基甲基醚(50 mL)一起攪拌 4 小時。逐滴添加 TBME(約 10 mL)，同時仍攪拌直至渾濁持續，接著將混合物攪拌隔夜。所得沈澱物藉由過濾收集，接著用 TBME(10 mL)及異己烷(10 mL)洗滌，得到標題化合物(3.9 g)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.08-9.28 (m, 2H), 7.46-7.14 (m, 6H), 5.21-5.00 (m, 3H), 4.27-4.15 (m, 1H), 4.13-4.04 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 2.42 (ddd, 1H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.16 (ddd, 1H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 1H)。

【0385】製備 28：N-[(1S,2S,3S,5R)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯(快速溶離的異構體)

【0386】[化學式 62]

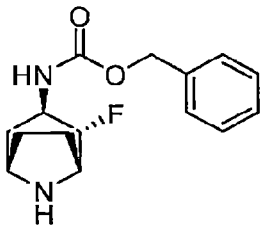


【0387】將外消旋-N-[(1S,2S,3S,5R)-2-氟-8-氮雜

雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯(5.82 g)溶解在甲醇(150 mL)中，接著藉由對掌性製備型超臨界流體層析(Lux A1 管柱，(21.2 mm×250 mm，5 μm)；40℃，流速 50 mL/min，BPR 100 BarG，在 210 nm 下偵測，注入量 200 μL(30 mg)，35:65 MeOH：CO_2(0.2% v/v NH_3))純化。合併純的溶離份，接著蒸發，得到作為更快溶離的對映異構體之標題化合物(2.58 g)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.41-7.28 (m, 5H), 7.28-7.20 (m, 1H), 5.10-4.97 (m, 2H), 4.29 (ddd, 1H), 3.69-3.51 (m, 1H), 3.41 (dd, 1H), 3.37-3.29 (m, 1H), 2.30-2.09 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.64-1.47 (m, 2H), 1.30-1.14 (m, 1H)。

【0388】製備 29：N-[(1R,2R,3R,5S)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯(慢速溶離的異構體)

【0389】[化學式 63]

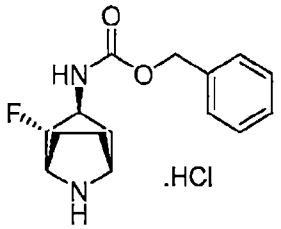


【0390】將外消旋-N-[(1S,2S,3S,5R)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯(5.82 g)溶解在甲醇(150 mL)中，接著藉由對掌性製備型超臨界流體層析(Lux A1 管柱，(21.2 mm×250 mm，5 μm)；40℃，流速 50 mL/min，BPR 100 BarG，在 210 nm 下偵測，注入量

200 μL(30 mg)，35:65 MeOH:CO_2(0.2% v/v NH_3))純化。合併純的溶離份，接著蒸發，得到標題化合物(2.99 g)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.41-7.28 (m, 5H), 7.28-7.20 (m, 1H), 5.10-4.97 (m, 2H), 4.29 (ddd, 1H), 3.69-3.51 (m, 1H), 3.41 (dd, 1H), 3.37-3.29 (m, 1H), 2.30-2.09 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.64-1.47 (m, 2H), 1.30-1.14 (m, 1H)。

【0391】製備 30：N-[(1S,2S,3S,5R)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯鹽酸鹽

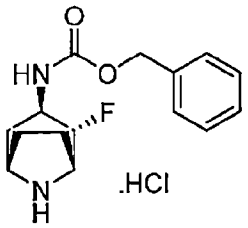
【0392】[化學式 64]



【0393】將快速溶離的異構體 N-[(1S,2S,3S,5R)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯(3.8 g)溶解在二氯甲烷(10 mL)中，接著用含 3.0 M 氯化氫之環戊基甲基醚(10 ml，30.0 mmol)處理，得到白色固體，將該白色固體在乙腈(50 mL)中重結晶，得到標題化合物(2.2 g)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.34 (br s, 2H), 7.76-7.56 (m, 1H), 7.45-7.27 (m, 5H), 5.09 (d, 1H), 5.04 (d, 1H), 4.95-4.77 (m, 1H), 4.17-4.06 (m, 1H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.77-3.60 (m, 1H), 2.33 (ddd, 1H), 2.18 (q, 1H), 2.03-1.89 (m, 3H), 1.79 (d, 1H)。

【0394】製備 31：N-[(1R,2R,3R,5S)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯鹽酸鹽

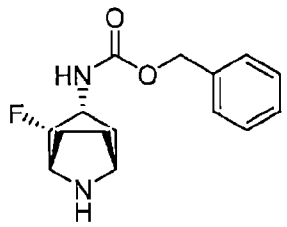
【0395】[化學式 65]



【0396】將慢速溶離的異構體 N-[(1R,2R,3R,5S)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯(3.8 g)溶解在二氯甲烷(10 mL)中，接著用含 3.0 M 氯化氫之環戊基甲基醚(10 ml，30.0 mmol)處理，得到白色固體，將該白色固體在乙腈(50 mL)中重結晶，得到標題化合物(3.2 g)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.34 (br s, 2H), 7.76-7.56 (m, 1H), 7.45-7.27 (m, 5H), 5.09 (d, 1H), 5.04 (d, 1H), 4.95-4.77 (m, 1H), 4.17-4.06 (m, 1H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.77-3.60 (m, 1H), 2.33 (ddd, 1H), 2.18 (q, 1H), 2.03-1.89 (m, 3H), 1.79 (d, 1H)。

【0397】製備 32：N-[(1S,2S,3R,5R)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯(快速溶離的異構體)

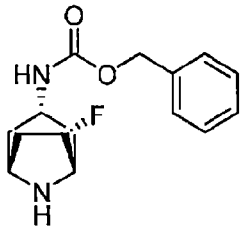
【0398】[化學式 66]



【0399】外消旋-N-[(1S,2S,3R,5R)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯(8.8 g)溶解在甲醇(50 mg mL^{-1})中，接著藉由對掌性製備型超臨界流體層析(Lux C2 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；40℃，流速 50 mL/min，BPR 100 BarG，在 210 nm 下偵測，注入量 500 μL (25 mg)，35:65 EtOH:CO_2 (0.2% v/v NH3))純化。合併純的溶離份，接著蒸發，得到作為更快溶離的對映異構體之標題化合物(4.04 g)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.08-7.57 (m, 2), 7.53 (d, 1H), 7.41-7.28 (m, 5H), 5.04 (d, 1H), 5.02 (d, 1H), 4.67 (dt, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.85-3.67 (m, 2H), 1.97-1.59 (m, 6H)。(作為部分鹽酸鹽分離之化合物)

【0400】製備 33：N-[(1R,2R,3S,5S)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯(慢速溶離的異構體)

【0401】[化學式 67]

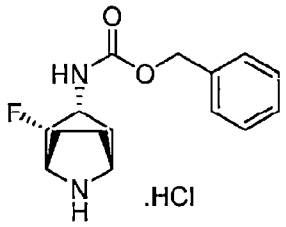


【0402】將外消旋-N-[(1S,2S,3R,5R)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯(8.8 g)溶解在甲醇(50 mg mL^{-1})中，接著藉由對掌性製備型超臨界流體層析(Lux C2 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；40℃，流速 50 mL/min，BPR 100 BarG，在 210 nm 下偵測，注入量 500

μL (25 mg)，35:65 EtOH:CO_2 (0.2% v/v NH3))純化。合併純的溶離份，接著蒸發，得到作為更慢溶離的對映異構體之標題化合物(4.01 g)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.47-7.28 (m, 6H), 5.97-4.75 (m, 2H), 5.08-4.99 (m, 2H), 4.52 (dt, 1H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.59-3.51 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.72-1.50 (m, 3H)。(作為部分鹽酸鹽分離之化合物)

【0403】製備 34：N-[(1S,2S,3R,5R)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯鹽酸鹽

【0404】[化學式 68]

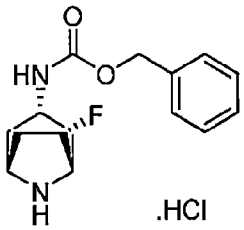


【0405】將((1S,2S,3R,5R)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸苯甲酯(更快溶離的對映異構體) (4.0 g，13.65 mmol)之部分鹽酸鹽在最低限度量的二氯甲烷(10 mL)及第三丁基甲基醚(50 mL)中漿化，接著用含 3 M 氯化氫之環戊基甲基醚(7 ml，21.00 mmol)處理。將混合物攪拌隔夜，接著藉由過濾收集，得到標題化合物(4.19 g)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.3-8.10 (br m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.46-7.24 (m, 5H), 5.18-4.94 (m, 2H), 4.82 (d, J = 47.7 Hz, 1H), 4.25-4.09 (m, 1H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 2.08-1.73 (m,

6H)。$[\alpha]^{20}_{D}$ = 15.47° (c 1.00, MeOH)。

【0406】製備 35：N-[(1R,2R,3S,5S)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯鹽酸鹽

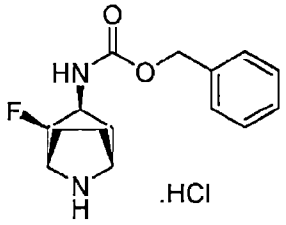
【0407】[化學式 69]



【0408】將 N-[(1R,2R,3S,5S)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯(慢速溶離的異構體)(4.0 g，13.65 mmol)在最低限度量的二氯甲烷(10 mL)及第三丁基甲基醚(50 mL)中漿化，接著用含 3 M 氯化氫之環戊基甲基醚(7 ml，21.00 mmol)處理。將混合物攪拌隔夜，接著藉由過濾收集，得到標題化合物(4.23 g)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.3-8.10 (br m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.46-7.24 (m, 5H), 5.18-4.94 (m, 2H), 4.82 (d, J = 47.7 Hz, 1H), 4.25-4.09 (m, 1H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 2.08-1.73 (m, 6H)。$[\alpha]^{20}_{D}$ =-11.88° (c 1.05, MeOH)。

【0409】製備 36：N-[(1S,2R,3S,5R)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯鹽酸鹽(快速溶離的異構體)

【0410】[化學式 70]

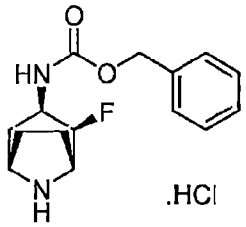


【0411】將外消旋-N-[(1S,2R,3S,5R)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯(3.83 g)溶解在甲醇(50 mg mL-1)中，接著藉由對掌性製備型超臨界流體層析(Lux A1 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)；40℃，流速 50 mL/min，BPR 125 BarG，在 210 nm 下偵測，注入量 1000 μL (50 mg)，50:50 MeOH:CO_2 (0.7% v/v DEA))純化。N-[(1S,2R,3S,5R)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯作為更快溶離的對映異構體分離。合併純的溶離份，接著蒸發。接著將殘餘物溶於二氯甲烷(5 mL)中，接著逐滴添加至攪拌的第三丁基甲基醚(20 mL)、異己烷(20 mL)及 3.0 M 氯化氫於環戊基甲基醚(2 mL，6.00 mmol)中之混合物中，得到固體，將該固體在乙腈(15 mL)中重結晶，得到標題化合物(1.15 g)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.82-9.29 (m, 2H), 7.62-6.86 (m, 6H), 5.25-4.87 (m, 3H), 4.29-4.13 (m, 1H), 4.13-4.00 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 2.42 (ddd, J = 14.1, 9.7, 4.7 Hz, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.22-2.11 (m, 1H), 2.03-1.86 (m, 2H), 1.87-1.73 (m, 1H)。

【0412】製備 37：N-[(1R,2S,3R,5S)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯鹽酸鹽(慢速溶離的

異構體)

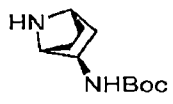
【0413】[化學式 71]



【0414】使外消旋-N-[(1S,2R,3S,5R)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯進行對掌性製備型超臨界流體層析(如上所述)並分離為緩慢溶離的對映異構體。合併純的溶離份，接著蒸發。接著將殘餘物溶於二氯甲烷(5 mL)中，接著用第三丁基甲基醚(20 mL)稀釋，並用含 3.0 M 氯化氫之環戊基甲基醚(2 ml，6.00 mmol)處理，得到黏性懸浮液。將懸浮液用異己烷(30 mL)稀釋，攪拌 18 小時，且藉由過濾收集，得到標題化合物(1.5 g)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.82-9.29 (m, 2H), 7.62-6.86 (m, 6H), 5.25-4.87 (m, 3H), 4.29-4.13 (m, 1H), 4.13-4.00 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 2.42 (ddd, J = 14.1, 9.7, 4.7 Hz, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.22-2.11 (m, 1H), 2.03-1.86 (m, 2H), 1.87-1.73 (m, 1H)。

【0415】製備 38：((1R,2R,4S)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯

【0416】[化學式 72]



【0417】步驟 1

將外消旋-((1S,2S,4R)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯鹽酸鹽(36 mg)溶於 DCM(2.89 mL)中。在室溫下向其中添加 TEA(0.040 mL)及氯甲酸苯甲酯(0.025 mL)，接著在室溫下攪拌 1 小時。蒸餾掉溶劑，且向其中添加氯仿及水。將混合物用氯仿萃取兩次，並用水及飽和鹽水洗滌。蒸餾掉溶劑，且殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離：己烷/EtOAc)純化，得到外消旋-(1S,2S,4R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-甲酸苯甲酯。

外消旋-(1S,2S,4R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-甲酸苯甲酯作為 10 mg/mL 乙醇溶液獲得，且在以下條件下進行分離。

管柱：Daicel CHIRALPAK IC 2.0×25 cm

移動相：己烷/2-丙醇 = 85/15

流速：12.5 mL/min

【0418】各異構體之滯留時間：

(1R,2R,4S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-甲酸苯甲酯：16.93 分鐘

(1S,2S,4R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-甲酸苯甲酯：23.82 分鐘。

【0419】對掌性分析條件：

管柱：CHIRALPAK IC 4.6×150 mm

移動相：己烷/2-丙醇 = 85/15

流速：1.0 mL/min

【0420】各異構體之滯留時間：

(1R,2R,4S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-甲酸苯甲酯：6.972 分鐘

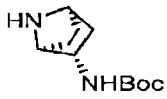
(1S,2S,4R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-甲酸苯甲酯：9.895 分鐘。

【0421】步驟 2

將(1R,2R,4S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-甲酸苯甲酯(93 g)及 10% Pd/C (10 g)懸浮於甲醇(1.0 L)中。將混合物在室溫下在氫氣氛圍(50 psi)下攪拌 5 小時。過濾反應溶液，且濃縮濾液，得到標題化合物。MS: $[M+H]^+ = 213$。^{1}H-NMR (DMSO-d6) δ: 6.96-6.92 (1H, m), 3.63-3.56 (1H, m), 3.41-3.38 (1H, m), 3.35-3.32 (1H, m), 1.79-1.72 (1H, m), 1.67-1.61 (1H, m), 1.42-1.30 (11H, m), 1.27-1.19 (1H, m), 0.98-0.93 (1H, m)。

【0422】製備 39：((1S,2S,4R)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯

【0423】[化學式 73]

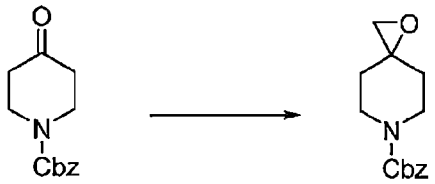


【0424】根據製備 38 之步驟 2，除了使用製備 38 之步驟 1 中獲得之(1S,2S,4R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-甲酸苯甲酯代替

(1R,2R,4S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-甲酸苯甲酯，得到標題化合物。MS: $[M+H]^+$ = 213。^{1}H-NMR (DMSO-d6) δ: 6.97-6.93 (1H, m), 3.63-3.57 (1H, m), 3.42-3.38 (1H, m), 3.36-3.32 (1H, m), 1.79-1.72 (1H, m), 1.67-1.61 (1H, m), 1.43-1.30 (11H, m), 1.28-1.20 (1H, m), 0.99-0.92 (1H, m)。

【0425】製備 40：1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸苯甲酯

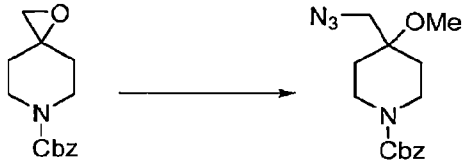
【0426】[化學式 74]



【0427】向 4-側氧基哌啶-1-甲酸苯甲酯(11.7 g，50 mmol)及三甲基氧化銻碘 (12.1 g，55 mmol)於 DME (200 mL)中之混合物中添加第三丁醇鉀(6.17 g，55 mmol)，且在 100℃下攪拌 5 小時。在室溫下添加水，且將混合物用 EtOAc 萃取。將有機層用水及鹽水洗滌，並經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，EtOAc:己烷=1:5 至 1:2)純化，得到標題化合物(7.58 g)。MS: $[M+H]^+$ = 248。

【0428】製備 41：4-(疊氮基甲基)-4-甲氧基哌啶-1-甲酸苯甲酯

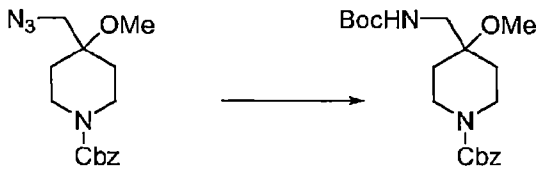
【0429】[化學式 75]



【0430】向 1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸苯甲酯(1.24 g，5.0 mmol)於 MeOH (30 mL)及水(6 ml)中之溶液中添加疊氮化鈉(1.63 g., 25 mmol)及 NH_4Cl (535 mg，10 mmol)，且在 90℃下攪拌 14 小時。減壓移除溶劑，並用 EtOAc 萃取混合物。將有機層用水及鹽水洗滌，並經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。在 0℃下含殘餘物之 THF (15 mL)添加氫化鈉(55%於礦物油中，262 mg，6.0 mmol)，並攪拌 15 分鐘，且添加碘甲烷(0.40 mL，6.5 mmol)並在室溫下攪拌 15 個小時。在 0℃下添加飽和 NH_4Cl，混合物用 EtOAc 萃取。將有機層用水及鹽水洗滌，並經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，EtOAc:己烷=1:5 至 1:2)純化，得到標題化合物(1.16 g)。MS: $[M+H]^+$ = 305。

【0431】製備 42：4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-4-甲氧基哌啶-1-甲酸苯甲酯

【0432】[化學式 76]

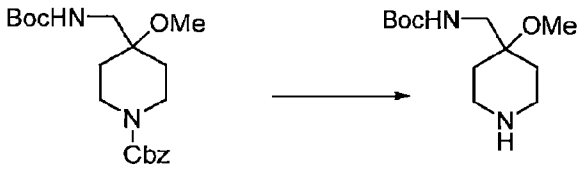


【0433】在室溫下向 4-(疊氮基甲基)-4-甲氧基哌啶-1-甲酸苯甲酯(1.07 g，3.5 mmol)於 THF (15 mL)及水

(0.63 mL，35 mmol)中之溶液中添加三苯基膦(1.84 g，7.0 mmol)，且在 45℃下攪拌 15 小時。混合物在 0℃下添加 2 M NaOH (3.5 mL，7.0 mmol)及二碳酸二第三丁酯(918 mg，4.2 mmol)並在室溫下攪拌 2 小時。混合物用 EtOAc 萃取。將有機層用水及鹽水洗滌，並經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，EtOAc:己烷=1:3 至 2:3)純化，得到標題化合物(1.32 g)。MS: $[M+H]^+$ = 379。

【0434】製備 43：((4-甲氧基哌啶-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯

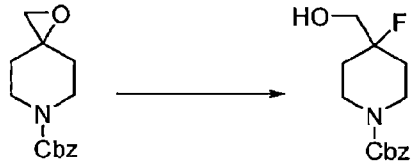
【0435】[化學式 77]



【0436】向 4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-4-甲氧基哌啶-1-甲酸苯甲酯(1.14 g，3.0 mmol)於 THF (15 mL)中之溶液中添加 10%鈀/碳(46.7%濕，280 mg，0.12 mmol)，且在氫氣氛圍下攪拌 1 小時。混合物添加 MeOH(15 mL)並在氫氣氛圍下攪拌 6 小時。在反應混合物用矽藻土過濾之後，減壓移除溶劑，得到標題化合物(742 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 245。

【0437】製備 44：4-氟-4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸苯甲酯

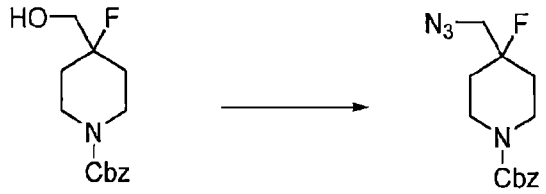
【0438】[化學式 78]



【0439】在-10℃下向 1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸苯甲酯(2.47 g，10.0 mmol)於 DCM (15 mL)中之溶液中添加含聚氟吡啶氫氟酸鹽(2.0 mL，14 mmol)之 DCM (5 mL)，且在室溫下攪拌 2 小時。在 0℃下添加飽和 $NaHCO_3$，且混合物用 EtOAc 萃取。將有機層用水及鹽水洗滌，並經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，EtOAc:$CHCl_3$=1:10 至 1:3)純化，得到標題化合物(1.71 g)。MS: $[M+H]^+$ = 268。

【0440】製備 45：4-(疊氮基甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸苯甲酯

【0441】[化學式 79]

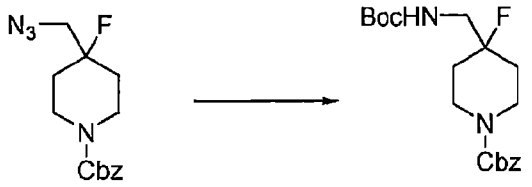


【0442】在室溫下向 4-氟-4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(1.60 g，6.0 mmol)於 DCM (20 mL)中之溶液中添加 Et_3N (1.68 mL，12 mmol)及甲磺醯氯(0.56 mL，7.2 mmol)，且攪拌 1 小時。在 0℃下添加水，且混合物用 EtOAc 萃取。將有機層用水及鹽水洗滌，並經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。含殘餘物之 DMF (15 mL)添

加疊氮化鈉(1.94 g，30 mmol)，且在 110℃下攪拌 48 小時。在室溫下添加水，且將混合物用 EtOAc 萃取。將有機層用水及鹽水洗滌，並經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，EtOAc:己烷=1:5 至 1:2)純化，得到標題化合物(1.20 g)。MS: $[M+H]^+ = 293$。

【0443】製備 46：4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸苯甲酯

【0444】[化學式 80]



【0445】在室溫下向 4-(疊氮基甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸苯甲酯(1.02 g，3.5 mmol)於 THF (15 mL)及水(0.63 mL，35 mmol)中之溶液中添加三苯基膦(1.84 g，7.0 mmol)，且在 45℃下攪拌 15 小時。在 0℃下向混合物中添加 2 M NaOH (3.5 mL，7.0 mmol)及二碳酸二第三丁酯 (918 mg，4.2 mmol)，且在室溫下攪拌 6 小時。混合物用 EtOAc 萃取。將有機層用水及鹽水洗滌，並經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，EtOAc:己烷=1:3 至 2:3)純化，得到標題化合物(1.24 g)。MS: $[M+H]^+ = 367$。

【0446】製備 47：((4-氟哌啶-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯

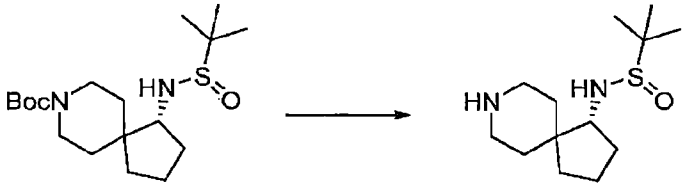
【0447】[化學式 81]



【0448】向 4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸苯甲酯(1.10 g，3.0 mmol)於 THF (15 mL)及 MeOH (15 mL)中之溶液中添加 10%鈀/碳(46.7%濕，345 mg，0.15 mmol)，且在氫氣氛圍下攪拌 8 小時。在反應混合物用矽藻土過濾之後，減壓移除溶劑，得到標題化合物(718 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 233。

【0449】製備 48：2-甲基-N-((R)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-1-基)丙烷-2-亞磺醯胺

【0450】[化學式 82]

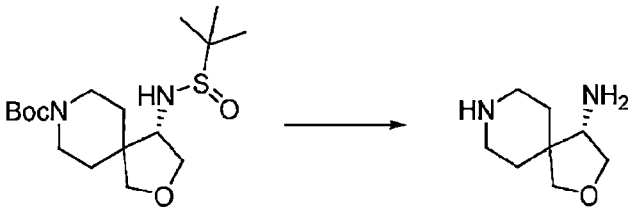


【0451】在室溫下向利用 WO2016203405 中所述之方法製備的(1R)-1-((第三丁基亞磺醯基)胺基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯(0.10 g，0.28 mmol)於 $CHCl_3$ (1 mL)中之溶液中添加 TFA (0.20 mL，2.6 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 2 小時。減壓移除揮發物，且所得粗 2-甲基-N-((R)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-1-基)丙烷-2-亞磺醯胺鹽不經進一步純化即使用。MS: $[M+H]^+$ = 259。

【0452】製備 49：(S)-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-

胺

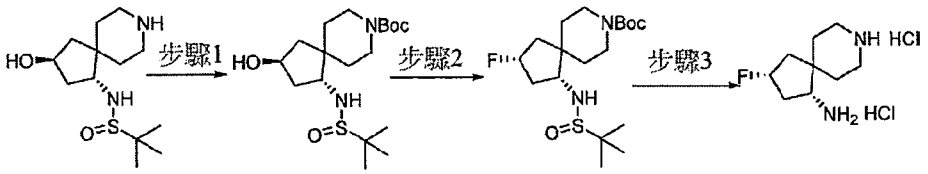
【0453】[化學式 83]



【0454】在室溫下向利用 WO2016203405 中所述之方法製備的(4S)-4-((第三丁基亞磺醯基)胺基)-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯(0.10 g，0.28 mmol)於 MeOH (1 mL)中之溶液中添加含 4 M HCl 之 1,4-二噁烷(0.70 mL，2.8 mmol)。將混合物在 50℃下攪拌 30 分鐘，並冷卻至室溫。減壓移除揮發物，將殘餘物與甲苯共沸，且所得粗(S)-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺鹽不經進一步純化即使用。MS: $[M+H]^+$ = 157。

【0455】製備 50：(1R,3R)-3-氟-8-氮雜螺[4.5]癸烷-1-胺二鹽酸鹽

【0456】[化學式 84]



【0457】步驟 1：(1R,3S)-1-(1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)-3-羥基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯

將 N-((1R,3S)-3-羥基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(950 mg，3.46 mmol)溶於 THF (5

mL)中，且添加 Boc_2O (754 mg，3.46 mmol)。將溶液在50℃下攪拌 4 小時，隨後濃縮。粗物質藉由矽膠層析(12 g小柱，0-10% MeOH/DCM)純化，得到呈無色固體狀之(1R,3S)-1-(1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)-3-羥基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯(210 mg，0.53 mmol，15%產率)。MS: $[M+Na]^+ = 397$。

【0458】步驟 2：(1R,3R)-1-(1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)-3-氟-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯

將(1R,3S)-1-(1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)-3-羥基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯(200 mg，0.53 mmol)溶於 DCM (2.5 mL)中，且溶液冷卻至 0℃。逐滴添加脫氧加氟物(Deoxofluor)(50 重量%於甲苯中) (0.35 mL，0.934 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌 3 小時。添加另一份脫氧加氟物(50 重量%於甲苯中) (0.35 mL，0.934 mmol)，且將反應物在 0℃下攪拌 3 小時，且接著在環境溫度下攪拌 30 分鐘。反應物用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(5 mL)淬滅，並將混合物攪拌 15 分鐘。分離有機相，且水相進一步用 DCM(2×10 mL)萃取。將合併之有機相乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮，得到呈橙色油狀物之粗物質。粗產物藉由矽膠層析(4 g 小柱，0-10% MeOH/DCM)純化，得到呈淺橙色膠狀物之(1R,3R)-1-(1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)-3-氟-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯(135 mg，0.32 mmol，60%產率)。MS: $[M+Na]^+ = 399$。

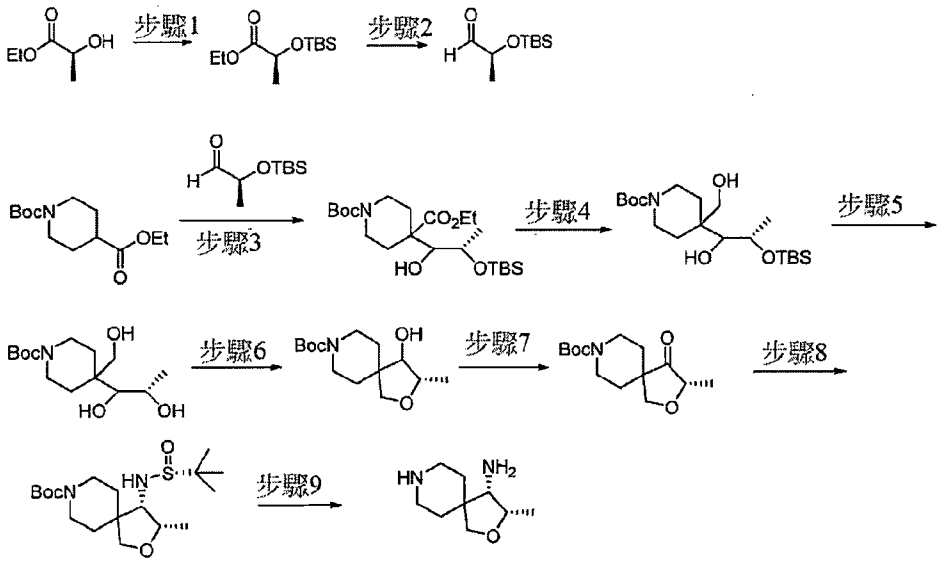
【0459】步驟 3：(1R,3R)-3-氟-8-氮雜螺[4.5]癸烷

-1-胺二鹽酸鹽

將 HCl (4 M 於二噁烷中) (1.0 mL)添加至(1R,3R)-1-(1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)-3-氟-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯(130 mg，0.345 mmol)中，且在室溫下攪拌混合物。添加另一份 HCl (4 M 於二噁烷中) (1.0 mL)，且將反應物在室溫下攪拌 1 小時 30 分鐘。濃縮混合物，得到橙色固體。粗物質直接用於後續步驟。

【0460】製備 51：(3S,4S)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺鹽酸鹽

【0461】[化學式 85]



【0462】步驟 1：(2S)-2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]丙酸乙酯

將(2S)-2-羥基丙酸乙酯(95.0 g，0.8 mol)於 DCM (1 L)中之反應混合物冷卻至 0℃，接著添加咪唑(81.6 g，1.2 mol)及 TBSCl (133.3 g，0.88 mol)，在環境溫度下攪拌約 1.5 小時。將反應混合物倒入水(1.0 L)中，用

DCM(2×500 mL)萃取，接著用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，真空濃縮，藉由二氧化矽管柱(石油醚/EtOAc=50/1至20/1)純化，得到呈無色油狀物之產物(180.0g，97%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.33 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 1.44 (d, 3H), 1.32 (t, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.15 (s, 6H)。

【0463】步驟 2：(2S)-2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]丙醛

將(2S)-2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]丙酸乙酯(131.0 g，0.56 mol)於甲苯(800 mL)中之溶液冷卻至-60℃，逐滴添加 DIBAL-H (1.5 M，560 mL，0.85 mol)，接著在-60℃下攪拌2小時。將反應混合物倒入水(800 mL)中，用 EtOAc(2×500 mL)萃取，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，真空濃縮，得到粗產物。其不經純化即用於下一步驟。

【0464】步驟 3：4-[(2S)-2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-1-羥基丙基]哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-乙酯

將二異丙胺(65.0 g，0.64mol)於 THF (400 mL)中之溶液冷卻至-20℃。逐滴添加 n-BuLi (2.5 M，224 mL，0.56 mol)，接著在-10℃下攪拌 1 小時。在-10℃下逐滴添加含哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-乙酯(110.0 g，0.43 mol)之 THF (200 mL)，接著在-10℃至環境溫度下在 N_2 下攪拌 1 小時。在-10℃下逐滴添加含(2S)-2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]丙醛(120.0 g，0.64 mol)之 THF (200 mL)，接著在-10℃至 0℃下攪拌 2 小時。將反應混合物倒

入飽和 NH_4Cl(1 L)中，用 EtOAc(2×500 mL)萃取，將合併之 EtOAc 相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，真空濃縮，藉由矽膠管柱(石油醚/EtOAc=50/1 至 30/1 至 20/1)純化，得到呈黃色油狀物之產物(70.0 g，37%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.29-4.09 (m, 2H), 4.06-3.88 (m, 2H), 3.79 (d, 1H), 3.60-3.48 (m, 1H), 2.78 (s, 2H), 2.66-2.25 (m, 1H), 2.24-1.94 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.50-1.37 (m, 9H), 1.34-1.18 (m, 5H), 1.12 (d, 3H), 0.91 (s, 10H), 0.04 (s, 6H)。

【0465】步驟 4：4-[(2S)-2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-1-羥基丙基]-4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

在 0℃下向 4-[(2S)-2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-1-羥基丙基]哌啶-1',4-二甲酸 1-第三丁酯 4-乙酯(70.0 g，0.157 mol)於 THF (700 mL)中之溶液中添加 $LiBH_4$ (2 M，118 mL，0.236 mol)，接著在環境溫度下攪拌隔夜。將混合物倒入水(500 mL)中，在環境溫度下攪拌 20 分鐘，用 EtOAc(2×300 mL)萃取，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，真空濃縮，得到粗產物(60.0 g)。其不經純化即用於下一步驟。

【0466】步驟 5：4-[(2S)-1,2-二羥基丙基]-4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

向冷卻的(0℃)4-[(2S)-2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-1-羥基丙基]-4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(60.0 g，0.149 mol)於 THF (600 mL)中之溶液中添加

TBAF (1 M，223 mL，0.223 mol)，並在環境溫度下攪拌 2 小時。添加 $NaHCO_3$(600 mL 水溶液)，在環境溫度下攪拌 10 分鐘，用 EtOAc(2×300 mL)萃取，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，真空濃縮，藉由二氧化矽管柱(DCM/MeOH=100/1 至 50/1 至 30/1)純化，得到呈黃色油狀物之產物(37.0 g，86%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.02-3.87 (m, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.36 (d, 4H), 3.10 (s, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.40 (s, 10H), 1.31 (s, 3H)。

【0467】步驟 6：(3S)-4-羥基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯

向冰冷卻的 4-[(2S)-1,2-二羥基丙基]-4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(37.0 g，0.127 mol)於 THF (400 mL)中之溶液中逐份添加 NaH (17.8 g，0.44 mol)，接著添加含 TsCl(25.5 g，0.134mol)之 THF(200 mL)，且將反應混合物在 0℃下攪拌 2 小時。將反應混合物倒入冰及 NH_4Cl(600 mL 水溶液)中，用 EtOAc(3×400 mL)萃取，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，真空濃縮，藉由二氧化矽管柱(DCM/MeOH=100/1 至 50/1 至 30/1)純化，得到呈黃色油狀物之產物(20.0 g，58%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.94-3.57 (m, 4H), 3.45 (d, 1H), 2.96 (s, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.42 (s, 10H), 1.29 (m, 4H)。

【0468】步驟 7：(3S)-3-甲基-4-側氧基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯

向冰冷卻的(3S)-4-羥基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺

[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯(20.0 g，0.074 mol)於 DCM (200 mL)中之溶液中逐份添加 DMP (37.5 g，0.088 mol)。將反應混合物在環境溫度下攪拌 1 小時，倒入 $NaHCO_3$(水溶液)中，用 DCM 萃取，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，真空濃縮，得到呈黃色油狀物之產物(19.0 g，95%)。其直接用於下一步。

【0469】步驟 8：(3S,4S)-3-甲基-4-[(2-甲基丙烷-2-亞磺醯基)胺基]-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯

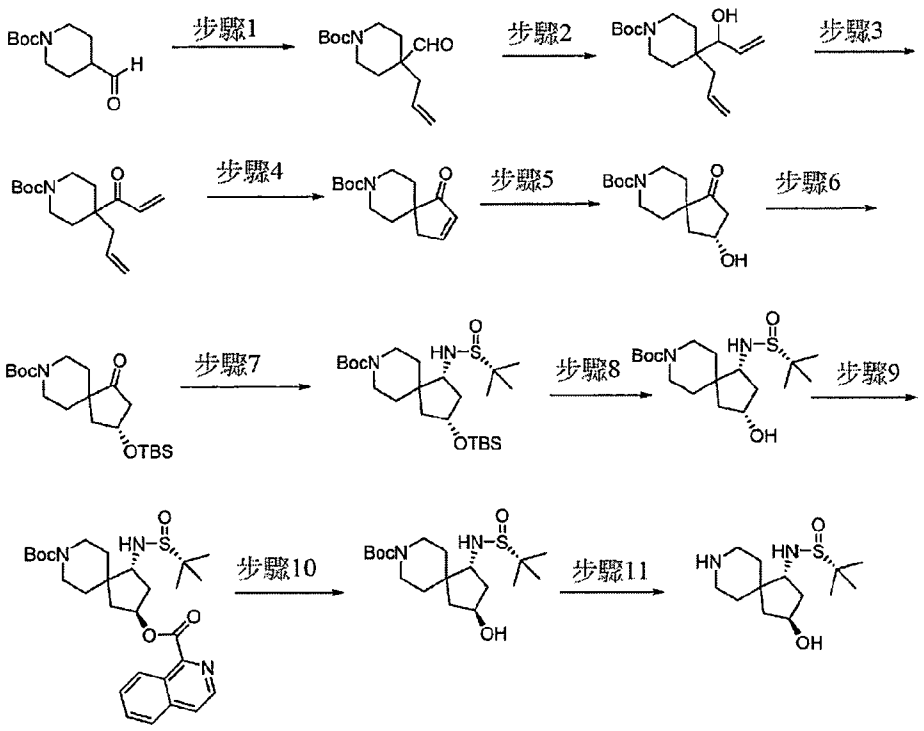
向(3S)-3-甲基-4-側氧基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯(11.0 g，0.04 mol)於 THF (250 mL)中之溶液中添加(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(9.9 g，0.08 mol)、$Ti(OEt)_4$ (36.5 g，0.16 mol)，且將反應混合物在 75℃下攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至-10℃，逐滴添加 $LiBH_4$(2 M，30 mL，0.06 mol)，接著在-10℃下攪拌 1 小時。將反應混合物倒入冰及 NH_4Cl(300 mL 水溶液)及 EtOAc(300 mL)中，在環境溫度下攪拌 20 分鐘，接著經由矽藻土過濾。將反應混合物用 EtOAc(2×300 mL)萃取，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，真空濃縮，藉由二氧化矽管柱(石油醚/EtOAc=10/1 至 5/1 至 3/1 至 2/1)純化，得到產物(7.0 g，47%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 5.07 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.74 (m, 3H), 3.37 (d, 3H), 2.84 (s, 2H), 1.69-1.50 (m, 2H), 1.39 (s, 11H), 1.15 (s, 9H), 1.06 (m, 3H)。

【0470】步驟 9：(3S,4S)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺鹽酸鹽

向(3S,4S)-3-甲基-4-[(2-甲基丙烷-2-亞磺醯基)胺基]-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯(5.8 g，15.5 mmol)於 MeOH (20 mL)中之溶液中添加 HCl/二噁烷(4 M，39 mL，155 mmol)，接著在 50℃下攪拌 2 小時。將反應混合物冷卻至環境溫度並真空濃縮。將粗產物溶於水(50 mL)中，用 EtOAc(3×40 mL)萃取。將水相冷凍乾燥，得到呈黃色固體之產物之鹽酸鹽(4.0 g)。MS: $[M+H]^+$ = 171。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 4.44 (m, 1H), 4.05-3.88 (m, 2H), 3.67 (s, 1H), 3.58-3.39 (m, 2H), 3.22-3.01 (m, 2H), 1.98 (m, 4H), 1.34 (s, 3H)。

【0471】製備 52：N-((1R,3S)-3-羥基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

【0472】[化學式 86]



【0473】步驟 1：4-甲醯基-4-(丙-2-烯-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

將 4-甲醯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(300.0 g，1.40 mol)於 THF (3 L)中之溶液冷卻至-25℃，添加烯丙基溴(187.7 g，1.55 mol)，接著逐份添加 t-BuOK (173.0 g，1.55 mol)，接著在-25℃至-15℃下攪拌 45 分鐘。將反應混合物倒入冰及 NH_4Cl(3 L 水溶液)中，用 EtOAc(2×2 L)萃取，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，真空濃縮，藉由矽膠管柱(石油醚/EtOAc=50/1 至 20/1 至 10/1)純化，得到呈無色油狀物之產物(210.0 g，60%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.48 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.43 (s, 9H)。

【0474】步驟 2：4-(1-羥基丙-2-烯-1-基)-4-(丙-2-

烯-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

將 4-甲醯基-4-(丙-2-烯-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(250.0 g，0.99 mol)於 THF (2.5 L)中之溶液冷卻至-60℃，添加溴化乙烯基鎂(1.18 L，1.18 mol)，接著在環境溫度下攪拌 1 小時。將混合物倒入 NH_4Cl(3 L 水溶液)中，用 EtOAc(2×2 L)萃取，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，真空濃縮，得到呈棕色油狀物之產物(270.0 g，97%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.00-5.78 (m, 2H), 5.28-5.15 (m, 2H), 5.11-4.99 (m, 2H), 3.98 (d, 1H), 3.79-3.56 (m, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.24 (ddd, 7.5 Hz, 2H), 1.86 (d, 1H), 1.65-1.49 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 11H)。

【0475】步驟 3：4-(丙-2-烯-1-基)-4-(丙-2-烯醯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

將 4-(1-羥基丙-2-烯-1-基)-4-(丙-2-烯-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(286.0 g，1.01 mol)於 DCM (1.5 L)中之溶液冷卻至 0℃，添加 DMP (471.0 g，1.1 mol)並在環境溫度下攪拌 2 小時。將反應混合物倒入 $NaHCO_3/Na_2SO_3$(1:1，2 L)中，用 DCM(1 L)萃取，將合併之 DCM 相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，真空濃縮，得到呈黃色油狀物之粗產物(840.0 g)。^1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 6.88-6.70 (m, 1H), 6.37 (d, 1H), 5.68 (d, 1H), 5.55 (d, 1H), 5.02 (t, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.28 (s, 2H), 2.06 (s, 2H), 1.43 (s, 11H)。

【0476】步驟 4：1-側氧基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-

甲酸第三丁酯

向 4-(丙-2-烯-1-基)-4-(丙-2-烯醯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(256.0 g，0.91 mol)於甲苯(3 L)中之溶液中添加二氯[1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)-2-亞咪唑啶基](苯亞甲基)(三環己基膦)釕(II) (31.1 g，0.037 mol)，且在 85℃下攪拌 3 小時。將反應混合物真空濃縮，藉由矽膠管柱(石油醚/EtOAc=50/1 至 30/1 至 15/1)純化，得到呈棕色固體狀之產物(370.0 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.64 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.60 (s, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.25 (s,2H)。

【0477】步驟 5：(3R)-3-羥基-1-側氧基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯

將 CuCl (1.55 g，0.0156 mol)、(S)-TolBINAP (10.6 g，0.0156 mol)、t-BuONa (1.5 g，0.0156 mol)於 THF (900 mL)中之混合物在環境溫度下攪拌 30 分鐘。添加含雙(頻哪醇根基)二硼(145.3g, 0.572 mol)之 THF (400 mL)，並在環境溫度下攪拌 15 分鐘。添加含 1-側氧基-8-氮雜螺[4.5]癸-2-烯-8-甲酸第三丁酯(130.0 g，0.52 mol)之(THF 200 mL)及 MeOH (33.3 g，1.04 mol)，且將反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜。添加水(1.6 L)及 $NaBO_3$(400.0 g，2.6 mol)，且將反應混合物在環境溫度下攪拌 1 小時。過濾混合物，用 EtOAc 萃取，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，真空濃縮，且藉由二氧化矽管柱(石油醚/EtOAc=20/1 至 10/1 至 3/1)純化，得到呈棕色固體之產

物(100.0 g，71%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.61 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.65 (s, 1H), 2.38 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.73 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)。

【0478】步驟 6：(3R)-3-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-1-側氧基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯

向(3R)-3-羥基-1-側氧基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯(110.0 g，0.4 mol)於 DMF (1.0 L)中之溶液中添加咪唑(41.0 g，0.6 mol)、TBSCl (73.3 g，0.48 mol)，且將反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜。將反應混合物倒入水(5 L)中，用 EtOAc(2×2 L)萃取，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，真空濃縮，藉由二氧化矽管柱(石油醚/EtOAc=20/1 至 10/1 至 3/1)純化，得到呈黃色油狀物之產物(120.0 g，78%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.49 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.52 (s, 1H), 2.21 (s, 2H), 2.06 (s, 2H), 1.66 (s, 4H), 1.43 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 6H)。

【0479】步驟 7：(1R,3R)-3-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-1-[(2-甲基丙烷-2-亞磺醯基)胺基]-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯

向(3R)-3-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-1-側氧基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯(80.0 g，0.2 mol)於 THF (1.3 L)中之溶液中添加(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(50.6 g，0.4 mol)、$Ti(OEt)_4$ (182.5 g，0.8 mol)，接著在 65℃下攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至-60℃，逐滴添

加 $LiBH_4$(2 M，300 mL，0.6mol)，在-60℃下攪拌隔夜。將反應混合物倒入 NH_4Cl(2 L 水溶液)中，用 EtOAc(2×1 L)萃取，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，真空濃縮，藉由二氧化矽管柱(石油醚/EtOAc=10/1 至 3/1)純化，得到呈黃色油狀物之產物(120.0 g)。1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.30 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.30 (s, 1H), 1.76 (m, 7H), 1.38 (s, 9H), 1.19 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (s, 6H)。

【0480】步驟 8：(1R,3R)-3-羥基-1-[(2-甲基丙烷-2-亞磺醯基)胺基]-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯

向(1R,3R)-3-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-1-[(2-甲基丙烷-2-亞磺醯基)胺基]-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯(135.0 g，0.276 mol)於 THF (800 mL)中之溶液中添加 TBAF (553 mL，0.553 mol)，且在環境溫度下攪拌 4 小時。將反應混合物倒入水(1 L)中，用 EtOAc(2×500 mL)萃取，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，真空濃縮，得到呈黃色油狀物之粗產物(100.0 g，97%)。其不經純化即用於下一步驟。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 5.05 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.74 (br, s, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.67 (m, 4H), 1.42 (m, 11H), 1.24 (s, 2H), 1.09 (m, 9H)。

【0481】步驟 9：(1R,3S)-3-(異喹啉-1-羰氧基)-1-[(2-甲基丙烷-2-亞磺醯基)胺基]-8-氮雜螺[4.5]癸

烷-8-甲酸第三丁酯

向(1R,3R)-3-羥基-1-[(2-甲基丙烷-2-亞磺醯基)胺基]-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯(120.0 g，0.32 mol)於 THF (1 L)中之溶液中添加異喹啉-1-甲酸(166.6 g，0.96 mol)、DIAD (97.1g, 0.48 mol)、TPP (125.9 g，0.48 mol)，且將反應混合物在環境溫度下攪拌 2 小時。將反應混合物倒入 $NaHCO_3$(2 L 水溶液)中，用 EtOAc(2×1 L)萃取，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，真空濃縮，得到粗產物，該粗產物藉由二氧化矽管柱(DCM/EtOAc=50/1 至 20/1 至 DCM/MeOH=20/1)純化，得到呈黃色固體之產物(120.0 g，71%)。MS: $[M+H]^+$ = 530。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.59 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.83 (d, 2H), 5.48 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.50 (s, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.49-2.38 (m, 1H), 2.14 (d, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.47 (s, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.25 (s, 3H), 1.15-1.11 (m, 9H)。

【0482】步驟 10：(1R,3S)-3-羥基-1-[(2-甲基丙烷-2-亞磺醯基)胺基]-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯

向(1R,3S)-3-(異喹啉-1-羰氧基)-1-[(2-甲基丙烷-2-亞磺醯基)胺基]-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯(120.0 g，0.227 mol)於 THF/H_2O (1/1，1 L)中之溶液中添加 LiOH·H_2O (92.9 g，2.27 mol)，且在環境溫度下攪拌 2 小時。將反應混合物倒入 NH_4Cl(2 L 水溶液)中，用 EtOAc(2×1 L)萃取，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，

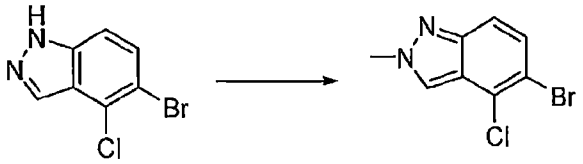
真空濃縮，得到粗產物，該粗產物藉由自 EtOAc/己烷中結晶純化，得到呈白色固體狀之產物(64.0 g，75%)。MS: $[M+H-Boc]^+$ = 275。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 4.97 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.39 (s, 1H), 2.74 (s, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.39 (s, 11H), 1.28-1.16 (m, 1H), 1.11 (s, 9H)。

【0483】步驟 11：N-[(1R,3S)-3-羥基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-1-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

向(1R,3S)-3-羥基-1-[(2-甲基丙烷-2-亞磺醯基)胺基]-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯(64.0 g，0.171 mol)於 DCM (600 mL)中之溶液中添加 TFA (195.3 g，1.71 mol)，在環境溫度下攪拌 2 小時。將反應混合物倒入水(2 L)中，用 Et_2O(5×300 mL)萃取以移除雜質，接著用 $NaHCO_3$(水溶液)將 pH 調節至 pH=8，將水冷凍乾燥，得到呈無色油狀物之產物(50.0 g)。MS: $[M+H]^+$ = 275。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 5.13 (d, 1H), 4.83 (br, s, 3H), 4.08 (s, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.01-1.64 (m, 4H), 1.40 (m, 2H), 1.25 (m, 1H), 1.15 (s, 9H)。

【0484】製備 53：5-溴-4-氯-2-甲基-2H-吲唑

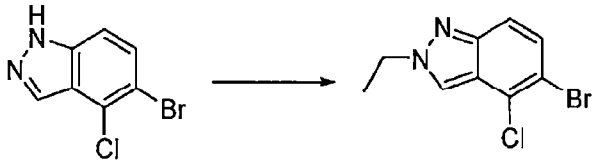
【0485】[化學式 87]



【0486】在室溫下向 5-溴-4-氯-1H-吲唑(10.0 g，43.2 mmol)於 EtOAc (200 mL)中之懸浮液中添加三甲基氧鎓四氟硼酸鹽(9.58 g，64.8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 20 小時，用飽和 $NaHCO_3$ 淬滅，並用 EtOAc 萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-50% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(9.16 g)。MS: $[M+H]^+ = 245, 247$。

【0487】製備 54：5-溴-4-氯-2-乙基-2H-吲唑

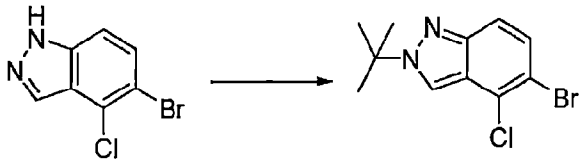
【0488】[化學式 88]



【0489】在室溫下向 5-溴-4-氯-1H-吲唑(5.0 g，21.6 mmol)於 EtOAc (100 mL)中之懸浮液中添加三乙基氧鎓六氟磷酸鹽(8.04 g，32.4 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，用飽和 $NaHCO_3$ 淬滅，並用 EtOAc 萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-50% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(5.05 g)。MS: $[M+H]^+ = 259, 261$。

【0490】製備 55：5-溴-2-(第三丁基)-4-氯-2H-吲唑

【0491】[化學式 89]



【0492】在室溫下向 5-溴-4-氯-1H-吲唑(0.93 g，4.0 mmol)於甲苯(8.0 mL)中之懸浮液中添加乙酸第三丁酯(4.7 g，40 mmol)及甲磺酸(0.38 g，4.0 mmol)。

將混合物在 95℃下攪拌 1 天。向混合物中添加乙酸第三丁酯(4.7 g，40 mmol)及甲磺酸(0.38 g，4.0 mmol)並再攪拌 1 天。將混合物用 EtOAc 稀釋，並用水及鹽水洗滌。將有機層真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-20% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(1.1 g)。MS: $[M+H]^+$ = 287, 289。

【0493】製備 56：5-溴-2-甲基-2H-吲唑

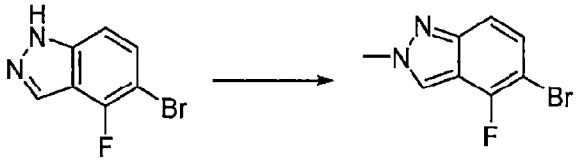
【0494】[化學式 90]



【0495】使用製備 5-溴-4-氯-2-甲基-2H-吲唑之相似程序，自 5-溴-1H-吲唑製備，得到標題化合物。MS: $[M+H]^+$ = 211, 213。

【0496】製備 57：5-溴-4-氟-2-甲基-2H-吲唑

【0497】[化學式 91]



【0498】使用製備 5-溴-4-氯-2-甲基-2H-吲唑之相似程序，自 5-溴-4-氟-1H-吲唑製備，得到標題化合物。MS: $[M+H]^+$ = 229, 231。

【0499】製備 58：5-溴-6-氟-2-甲基-2H-吲唑

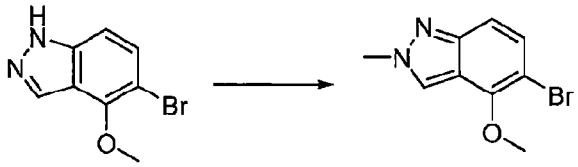
【0500】[化學式 92]



【0501】使用製備 5-溴-4-氯-2-甲基-2H-吲唑之相似程序，自 5-溴-6-氟-1H-吲唑製備，得到標題化合物。MS: $[M+H]^+$ = 229, 231。

【0502】製備 59：5-溴-4-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑

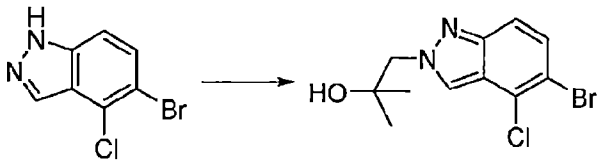
【0503】[化學式 93]



【0504】使用製備 5-溴-4-氯-2-甲基-2H-吲唑之相似程序，自 5-溴-4-甲氧基-1H-吲唑製備，得到標題化合物。MS: $[M+H]^+$ = 241, 243。

【0505】製備 60：1-(5-溴-4-氯-2H-吲唑-2-基)-2-甲基丙-2-醇

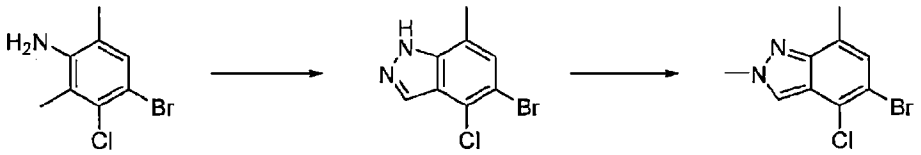
【0506】[化學式 94]



【0507】在室溫下向 5-溴-4-氯-1H-吲唑(1.0 g，4.32 mmol)於 DMF (10 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (1.19 g，8.64 mmol)及環氧異丁烯(0.58 mL，6.48 mmol)。將混合物在 100℃攪拌 2 小時，用水稀釋，並用 EtOAc 萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，10-20% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(0.55 g)。MS: $[M+H]^+$ = 303, 305。

【0508】製備 61：5-溴-4-氯-2,7-二甲基-2H-吲唑

【0509】[化學式 95]



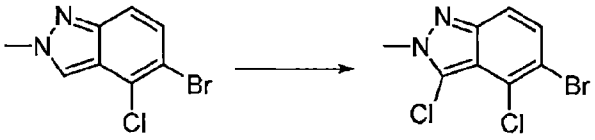
【0510】在室溫下向 4-溴-3-氯-2,6-二甲基苯胺(4.8 g，20 mmol)、乙酸鉀(3.1 g，31 mmol)、乙酸(1.8 g，29 mmol)及甲苯(61 mL)之混合物中添加亞硝酸第三丁酯(2.5 g，25 mmol)。將混合物在 45℃下攪拌隔夜。向混合物中添加 EtOAc(40 mL)及 1 M NaOH 水溶液(40 mL)。將分離的有機層用鹽水洗滌，並真空濃縮。將殘餘物懸浮於甲苯及庚烷中。收集沈澱物並在 50℃下減壓乾燥，得到

5-溴-4-氯-7-甲基-1H-吲唑及 5-溴-6-氯-7-甲基-1H-吲唑之混合物(3.4 g)。MS: $[M+H]^+$ = 245, 247。

使用製備 5-溴-4-氯-2-甲基-2H-吲唑之相似程序，自 5-溴-4-氯-7-甲基-1H-吲唑及 5-溴-6-氯-7-甲基-1H-吲唑之混合物製備，得到標題化合物。MS: $[M+H]^+$ = 259, 261

【0511】製備 62：5-溴-3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑

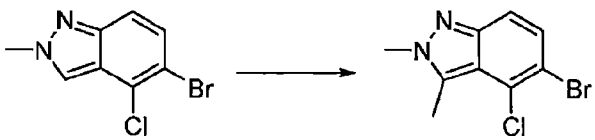
【0512】[化學式 96]



【0513】在 0℃下向 5-溴-4-氯-2-甲基-2H-吲唑(5 g，20.3 mmol)於 DMF (50 mL)中之溶液中添加 NCS (2.99 g，22.4 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。在室溫下添加水(150 mL)。將混合物在室溫下攪拌 1 小時。收集沈澱物，用水洗滌，且在 60℃下減壓乾燥 3 小時，得到標題化合物(5.63 g)。MS: $[M+H]^+$ = 279, 281。

【0514】製備 63：5-溴-4-氯-2,3-二甲基-2H-吲唑

【0515】[化學式 97]

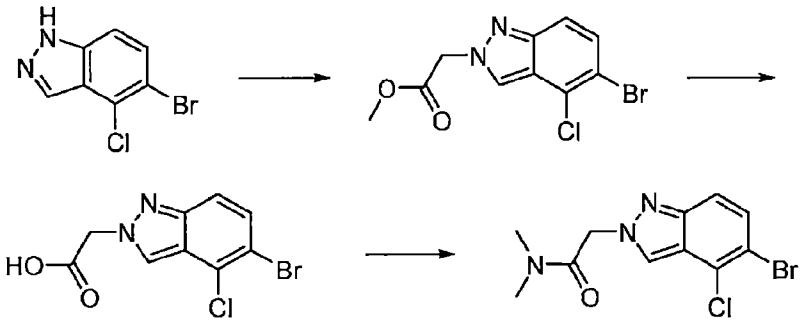


【0516】在-78℃下向 5-溴-4-氯-2-甲基-2H-吲唑(500 mg，2.03 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 LDA (1.08 M 於 THF 中，2.26 mL，2.44 mmol)。將混

合物在 0℃下攪拌 30 分鐘，並冷卻至-78℃。在-78℃下添加碘甲烷(0.190 mL，3.05 mmol)。將混合物在-78℃下攪拌 2 小時，用飽和 NH_4Cl 淬滅，並用 EtOAc 萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-60% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(442 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 259, 261。

【0517】製備 64：2-(5-溴-4-氯-2H-吲唑-2-基)-N,N-二甲基乙醯胺

【0518】[化學式 98]



【0519】步驟 1

在室溫下向 5-溴-4-氯-1H-吲唑(500 mg，2.16 mmol)及乙醇酸甲酯(0.25 mL，3.24 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 DMEAD (759 mg，3.24 mmol)及三苯基膦(850 mg，3.24 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 2 小時。將反應溶液真空濃縮，且殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，20-40% EtOAc/己烷)純化，得到 2-(5-溴-4-氯-2H-吲唑-2-基)乙酸甲酯(190 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 303, 305。

【0520】步驟 2

在室溫下向 2-(5-溴-4-氯-2H-吲唑-2-基)乙酸甲酯(190 mg，0.63 mmol)於 THF (1.9 mL)中之溶液中添加 LiOH (90 mg，3.76 mmol)於水(0.95 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌 20 分鐘，用 MTBE 稀釋並添加 2 M NaOH。水層添加 6 M HCl 並用 $CHCl_3$ 萃取三次。將有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮，得到 2-(5-溴-4-氯-2H-吲唑-2-基)乙酸(140 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 289, 291。

【0521】步驟 3

在室溫下含 2-(5-溴-4-氯-2H-吲唑-2-基)乙酸(140 mg，0.48 mmol)之 THF (1.4 mL)添加 TEA (0.27 mL，1.93 mmol)、HATU (276 mg，0.73 mmol)及二甲胺鹽酸鹽(59 mg，0.73 mmol)。將混合物在 50℃下攪拌 1 小時。將反應溶液真空濃縮，且殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，40-100% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(125 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 316, 318。

【0522】製備 65：6-溴-7-氯-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-2-硫酮

【0523】[化學式 99]

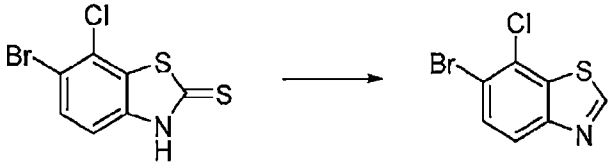


【0524】將 4-溴-2,3-二氯苯胺(10.0 g，41.5 mmol)及乙基黃原酸鉀(15.0 g，93.4 mmol)於 DMF (100 mL)

中之混合物在 120℃下攪拌 18 小時。將混合物用 2 M HCl 水溶液(80 ml)及水(400 mL)淬滅。過濾混合物並用水洗滌，得到標題化合物(1.13 g)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 14.10 (1H, s), 7.78 (1H, d), 7.19 (1H, d)。

【0525】製備 66：6-溴-7-氯-1,3-苯并噻唑

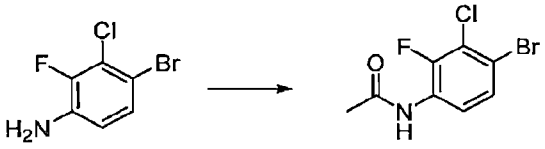
【0526】[化學式 100]



【0527】圓底燒瓶在室溫下裝有 6-溴-7-氯-2,3-二氫-1,3-苯并噻唑-2-硫酮(1.13 g，40.3 mmol)、鐵粉(12.4 g，221.5 mmol)及乙酸(200 mL)，將其在 120℃下(使用機械攪拌器)攪拌 2 小時。再添加鐵粉(24.8 g，443.0 mmol)，且將混合物在 120℃下攪拌 2 小時。再添加鐵粉(12.4 g，221.5 mmol)，且將反應混合物在 120℃下攪拌 15 小時。過濾混合物，且減壓濃縮濾液。殘餘物藉由自 EtOAc 重結晶，接著藉由矽膠管柱層析(10% EtOAc/汽油)進行純化，得到標題化合物(0.27 g)。MS: $[M+H]^+$ = 248。

【0528】製備 67：N-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)乙醯胺

【0529】[化學式 101]

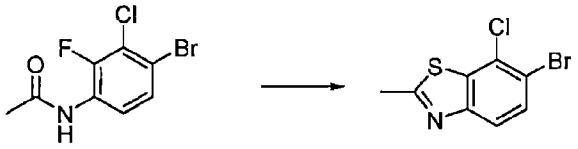


【0530】經 1.5 小時向在冰浴中冷卻之 4-溴-3-氯-2-

氟苯胺(25 g，111 mmol)及 DIPEA (48.5 ml，278 mmol)於 DCM (250 mL)中之溶液中添加乙酸酐(11.05 ml，117 mmol)。將反應物溫熱至室溫並攪拌 24 小時。反應物用 HCl (1 M，250 mL)、$NaHCO_3$(150 mL)及水(100 mL)洗滌。將有機相乾燥($MgSO_4$)並減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-40% EtOAc/汽油)純化，得到標題化合物(23.8 g)。^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.97 (s, 1H), 7.95-7.77 (m, 1H), 7.56 (dd, 1H), 2.10 (s, 3H)。

【0531】製備 68：6-溴-7-氯-2-甲基-1,3-苯并噻唑

【0532】[化學式 102]

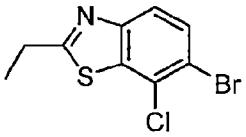


【0533】向 N-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)乙醯胺(1.0 g，3.77 mmol)於二甲苯(9.86 mL)中之溶液中添加勞森試劑(Lawesson's Reagent)(1.53 g，2.26 mmol)。將反應物加熱至 110℃保持 18 小時。添加碳酸銫(4.11 g，7.55 mmol)，且將混合物在 110℃下攪拌 18 小時。將反應物冷卻至室溫，且反應物用水(500 mL)及乙酸乙酯稀釋。將有機層分離並用飽和鹽水溶液洗滌，接著經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並減壓濃縮。殘餘物藉由二氧化矽管柱層析(梯度溶離，0-20% EtOAc/汽油)純化，得到標題化合物(0.97 g)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.85 (2H, d), 2.83

(3H, s)。

【0534】製備 69：6-溴-7-氯-2-乙基苯并[d]噻唑

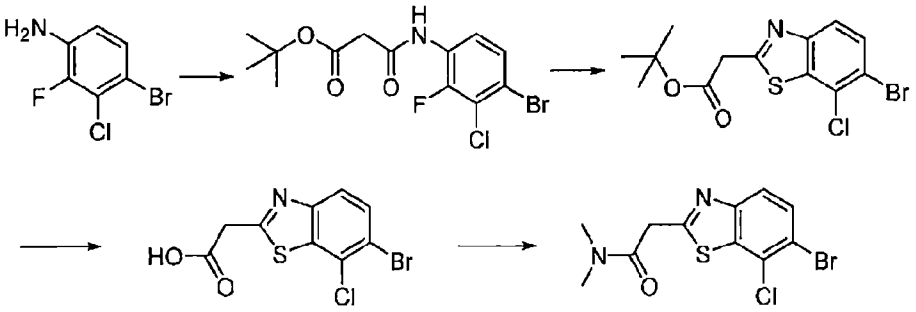
【0535】[化學式 103]



【0536】使用製備 6-溴-7-氯-2-甲基-1,3-苯并噻唑之相似程序，自丙醯氯製備，得到標題化合物。MS: $[M+H]^+$ = 211, 213。

【0537】製備 70：2-(6-溴-7-氯苯并[d]噻唑-2-基)-N,N-二甲基乙醯胺

【0538】[化學式 104]



【0539】步驟 1

在室溫下向 4-溴-3-氯-2-氟-苯胺(3 g，13.4 mmol)及 HATU (10.2 g，26.7 mmol)於 DMA (30 mL)中之溶液中添加 TEA (5.58 mL，40.1 mmol)及 3-第三丁氧基-3-側氧基丙酸(3.09 mL，20.0 mmol)。將混合物在 50℃下攪拌 1 小時，用水稀釋，並用 EtOAc 萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物

藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，30-70% EtOAc/己烷)純化，得到 3-(4-溴-3-氯-2-氟-苯胺基)-3-側氧基-丙酸第三丁酯(3.35 g)。

【0540】步驟 2

在室溫下向 3-(4-溴-3-氯-2-氟-苯胺基)-3-側氧基-丙酸第三丁酯(2 g，5.47 mmol)於甲苯(20 mL)中之懸浮液中添加勞森試劑(1.32 g，3.27 mmol)。將混合物在 110℃下攪拌 3 小時。添加 Cs_2CO_3(3.56 g，10.9 mmol)。將混合物在 110℃下攪拌 19 小時，冷卻至室溫並過濾。將濾液真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-20% EtOAc/$CHCl_3$)純化，得到 2-(6-溴-7-氯苯并[d]噻唑-2-基)乙酸第三丁酯(983 mg)。

【0541】步驟 3

在室溫下向 2-(6-溴-7-氯苯并[d]噻唑-2-基)乙酸第三丁酯(500 mg，1.38 mmol)於 $CHCl_3$ (5 mL)中之溶液中添加 TFA (2.5 mL，32 mmol)。將混合物在 60℃下攪拌 1 小時。將反應溶液真空濃縮，且殘餘物用己烷懸浮。收集沈澱物，用己烷洗滌，且在 60℃下減壓乾燥 3 小時，得到 2-(6-溴-7-氯苯并[d]噻唑-2-基)乙酸(200 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 306, 308。

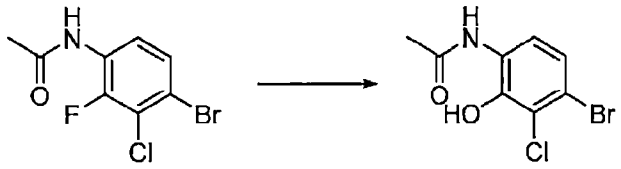
【0542】步驟 4

在室溫下向 2-(6-溴-7-氯苯并[d]噻唑-2-基)乙酸(200 mg，0.65 mmol)於 THF (4 mL)中之溶液中添加 TEA (0.45 mL，3.26 mmol)、丙基膦酸酐(1.6 M 於 THF 中，

0.82 mL，1.30 mmol)及二甲胺(2.0 M 於 THF 中，0.65 mL，1.30 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 10 分鐘。將反應溶液真空濃縮，且殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，80-100% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(168 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 333, 335。

【0543】製備 71：N-(4-溴-3-氯-2-羥基苯基)乙醯胺

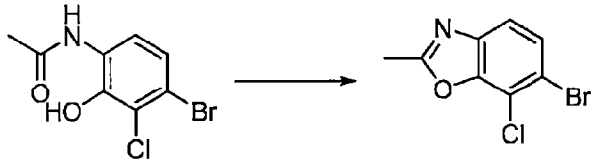
【0544】[化學式 105]



【0545】N-(4-溴-3-氯-2-氟-苯基)乙醯胺(1.0 g，3.8 mmol)、碳酸銫(2.0 當量，7.5 mmol)於 NMP (6.0 mL)中之懸浮液藉由微波(Initiator, Biotage)在 150℃下照射 5 小時。向混合物中添加 NMP (15 mL)，並將混合物再次在 150℃下藉由微波照射 5 小時。反應混合物利用 EtOAc 及水稀釋，且用 5 N HCl 水溶液酸化，從而將其 pH 調節至 1-2。混合物用 EtOAc(×3)萃取，且有機萃取物用鹽水洗滌，且經 Na_2SO_4 乾燥。濃縮，得到粗混合物(1.20 g，棕色油狀物)，將其進行管柱層析純化(梯度溶離，5-70% EtOAc/己烷)，得到呈黃色固體之標題化合物(425 mg，1.61 mmol，43%產率)。MS: $[M+H]^+$ = 264, 266。

【0546】製備 72：6-溴-7-氯-2-甲基苯并[d]噁唑

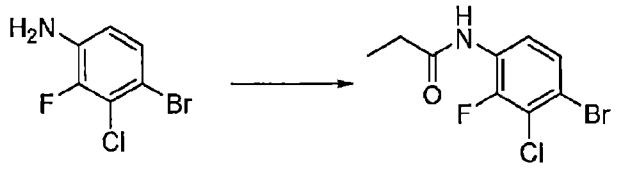
【0547】[化學式 106]



【0548】向 N-(4-溴-3-氯-2-羥基苯基)乙醯胺(1.09 g，4.12 mmol)、三苯基膦(1.62 g，6.18 mmol)於 THF (30 mL)中之溶液中添加偶氮二甲酸二異丙酯(1.21 mL，6.18 mmol)，且將混合物在 50℃的油浴中加熱 2 小時 45 分鐘。濃縮反應混合物，得到粗油狀物(4.30 g，棕色油狀物)，將其進行管柱層析純化(梯度溶離，5-70% EtOAc/己烷)，依次懸浮於己烷中並藉由過濾收集，得到呈無色固體狀之標題化合物(908 mg，3.68 mmol，89%產率)。MS: $[M+H]^+$ = 246, 248。

【0549】製備 73：N-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)丙醯胺

【0550】[化學式 107]

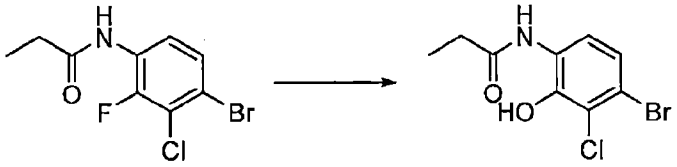


【0551】在 0℃下向 4-溴-3-氯-2-氟苯胺(5.00 g，22.3 mmol)於 DCM (40 mL)中之溶液中添加 TEA (2.0 當量，44.6 mmol)及丙醯氯 (2.34 mL，26.7 mmol)。移除冰水浴，且將混合物在室溫下攪拌 17 小時。在室溫下將丙醯氯(0.779 mL，8.92 mmol)添加至混合物中。在室溫下攪拌 45 分鐘後，將水添加至混合物中。混合物用 EtOAc(×2)萃取，且有機萃取物用水、稀 NH_4Cl 水溶液、

$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，且經 Na_2SO_4乾燥。將濃縮的粗混合物懸浮於己烷-EtOAc(4/1)中並藉由Kiriyama-roshi(4 號)收集，得到呈無色針狀物之標題化合物(4.22 g，15.0 mmol，67%產率)。將濾液(橙色固體，2.23 g)進行管柱層析純化(梯度溶離，5-40% EtOAc/己烷)，得到呈無色針狀物之標題化合物(1.33 g，4.74 mmol，21%產率)。MS: $[M+H]^+$ = 280, 282。

【0552】製備 74：N-(4-溴-3-氯-2-羥基苯基)丙醯胺

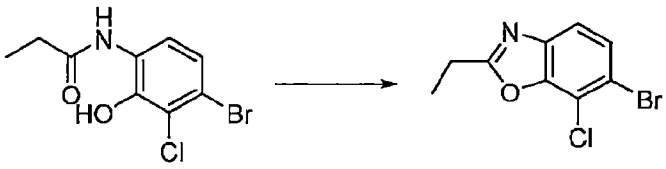
【0553】[化學式 108]



【0554】N-(4-溴-3-氯-2-氟-苯基)丙醯胺(2.50 g，8.91 mmol)、碳酸銫(5.80 g，17.8 mmol)於 NMP (15 mL)中之懸浮液藉由微波(Initiator, Biotage)在 150℃下照射 5 小時。向混合物中添加 NMP(15 mL)並將混合物再次在 150℃下藉由微波照射 5 小時。將反應混合物用 EtOAc 及水稀釋，且用 5 N HCl 水溶液酸化，從而將其 pH 調節至 1-2。混合物用 EtOAc(×3)萃取，且有機萃取物用鹽水洗滌，且經 Na_2SO_4乾燥。濃縮，得到粗混合物(5.90 g，棕色油狀物)，將其進行管柱層析純化(梯度溶離，5-100% EtOAc/己烷)，得到標題化合物(1.27 g，4.56 mmol，51%產率)。MS: $[M+H]^+$ = 278, 280。

【0555】製備 75：6-溴-7-氯-2-乙基苯并[d]噁唑

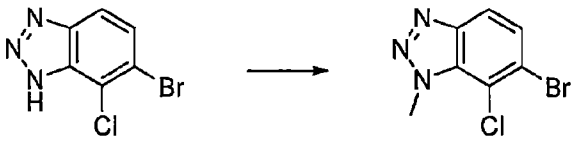
【0556】[化學式 109]



【0557】向 N-(4-溴-3-氯-2-羥基苯基)丙醯胺(607 mg，2.18 mmol)、三苯基膦(857 mg，3.27 mmo)於 THF (10 mL)中之溶液中添加偶氮二甲酸二異丙酯(0.642 mL，3.27 mmol)，且將混合物在 50℃的油浴中加熱 1 小時 45 分鐘。濃縮反應混合物，得到粗油狀物(2.38 g，棕色油狀物)，將其進行管柱層析純化(梯度溶離，5-50% EtOAc/己烷)，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(525 mg，2.02 mmol，92%產率)。MS: $[M+H]^+$ = 260, 262。

【0558】製備 76：6-溴-7-氯-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑

【0559】[化學式 110]

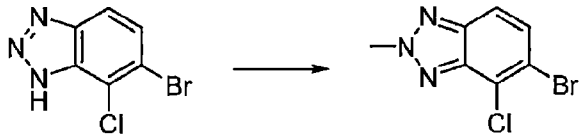


【0560】在室溫下向 6-溴-7-氯-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(400 mg，1.72 mmol)於 THF (8 mL)中之溶液中添加三苯基膦(542 mg，2.06 mmol)、MeOH (0.084 mL，2.06 mmol)及 DMEAD (484 mg，2.06 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 2 小時。接著將反應溶液真空濃縮，且殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，10-40% EtOAc/己烷)

純化。收集含有目標產物之溶離份，並真空濃縮。殘餘物藉由 NH 矽膠管柱層析(梯度溶離，0-20% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(152 mg)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.82 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.57 (3H, s)。MS: $[M+H]^+$ = 246, 248。

【0561】製備 77：5-溴-4-氯-2-甲基-2H-苯并[d][1,2,3]三唑

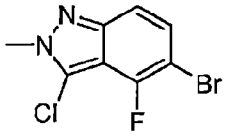
【0562】[化學式 111]



【0563】在室溫下向 6-溴-7-氯-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(400 mg，1.72 mmol)於 THF (8 mL)中之溶液中添加三苯基膦(542 mg，2.06 mmol)、MeOH (0.084 mL，2.06 mmol)及 DMEAD (484 mg，2.06 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 2 小時。接著將反應溶液真空濃縮，且殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度洗脫，10-40% EtOAc/己烷)純化。收集含有目標產物之溶離份，並真空濃縮。殘餘物藉由 NH 矽膠管柱層析(梯度洗脫，0-20% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(160 mg)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.66 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.54 (3H, s)。MS: $[M+H]^+$ = 246, 248。

【0564】製備 78：5-溴-3-氯-4-氟-2-甲基-2H-吲唑

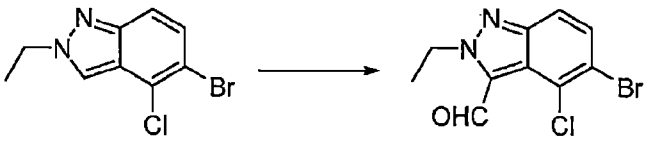
【0565】[化學式 112]



【0566】使用製備 5-溴-3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑之相似程序，自 5-溴-4-氟-2-甲基-2H-吲唑製備，得到標題化合物。MS: $[M+H]^+$ = 263, 265。

【0567】製備 79：5-溴-4-氯-2-乙基-2H-吲唑-3-甲醛

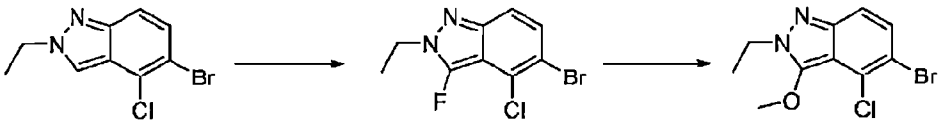
【0568】[化學式 113]



【0569】在-78℃下向 5-溴-4-氯-2-乙基-2H-吲唑(1.1 g，4.1 mmol)於 THF (8.3 mL)中之溶液中添加 LDA (1.08 M 於己烷-THF 中，5.8 mL，6.3 mmol)。將混合物在 0℃下攪拌 30 分鐘。在 0℃下添加 N,N-二甲基甲醯胺(0.61 g，8.3 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅，並用 EtOAc 萃取。有機層用鹽水洗滌並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度洗脫，0-40% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(772 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 287, 289。

【0570】製備 80：5-溴-4-氯-2-乙基-3-甲氧基-2H-吲唑

【0571】[化學式 114]

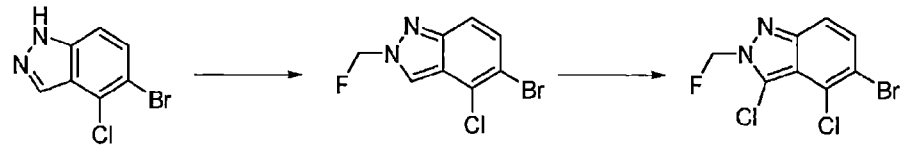


【0572】在-78℃下向 5-溴-4-氯-2-乙基-2H-吲唑(500 mg，1.92 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 LDA (1.08 M於 THF 中，2.14 mL，2.31 mmol)。將混合物在 0℃下攪拌 30 分鐘。在 0℃下添加 N-氟苯磺醯亞胺(850 mg，2.69 mmol)。將混合物在 0℃攪拌 1 小時，用水淬滅，並用 EtOAc 萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-60% EtOAc/己烷)純化，得到 5-溴-4-氯-2-乙基-3-氟-2H-吲唑(185 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 277, 279。

在室溫下向 5-溴-4-氯-2-乙基-3-氟-2H-吲唑(183 mg，0.659 mmol)於 THF (3 mL)中之溶液中添加 NaOMe (28%於 MeOH 中，0.472 mL，1.97 mmol)。將混合物在 60℃下攪拌 4 小時，冷卻至室溫，倒入水中，並用 EtOAc 萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-60% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(166 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 289, 291。

【0573】製備 81：5-溴-3,4-二氯-2-(氟甲基)-2H-吲唑

【0574】[化學式 115]

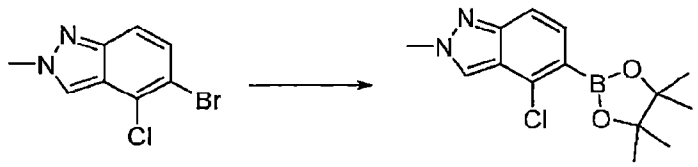


【0575】將 5-溴-4-氯-1H-吲唑(1.00 g，4.32 mmol)、對甲苯磺酸氟甲酯(0.970 g，4.75 mmol)、Cs_2CO_3 (1.68 g，5.18 mmol)及 NMP (10 mL)之混合物在 60℃下攪拌 11 小時，冷卻至室溫，倒入水中，並用 EtOAc 萃取。將有機層用水及鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-60% EtOAc/己烷)純化，得到 5-溴-4-氯-2-(氟甲基)-2H-吲唑(346 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 263, 265。

【0576】在 0℃下向 5-溴-4-氯-2-(氟甲基)-2H-吲唑(378 mg，1.43 mmol)於 DMF (4 mL)中之溶液中添加 NCS (210 mg，1.57 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 44 小時。在室溫下添加 NCS(40 mg，0.299 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 24 小時，倒入水中，並用 EtOAc 萃取。將有機層用水及鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，10-35% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(401 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 297, 299。

【0577】製備 82：4-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吲唑

【0578】[化學式 116]

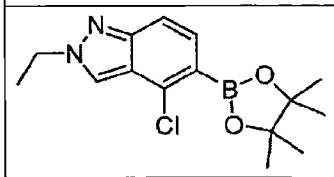


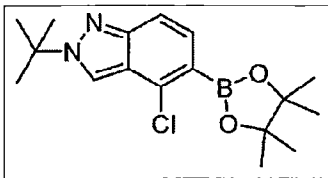
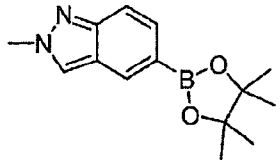
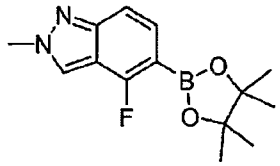
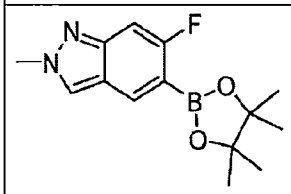
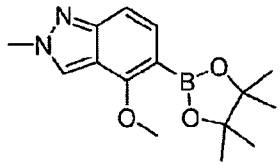
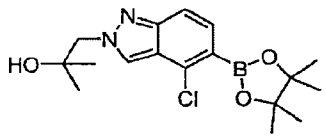
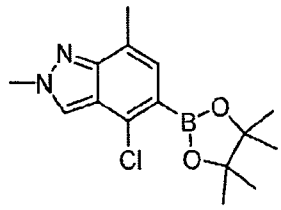
【0579】將 5-溴-4-氯-2-甲基-2H-吲唑(12.14 g，49.45 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(18.83 g，74.18 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(4.038 g，4.945 mmol)及乙酸鉀(9.706 g，98.90 mmol)於 1,4-二噁烷(120 mL)中之混合物脫氣，用氮氣吹掃，且在 120℃下攪拌 5 小時。將反應物冷卻至室溫，經由矽藻土墊過濾，並用 EtOAc 洗滌。將濾液真空濃縮。殘餘物藉由 NH 矽膠管柱層析(梯度溶離，0-70% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(14.36 g)。MS: $[M+H]^+$ = 293, 295。

【0580】以適當經取代之芳基鹵化物為起始物質，使用與製備 82 中所述之程序類似的程序製備下表 1 之化合物(在下文所指示之任何顯著變化的情況下如上所述合成)。

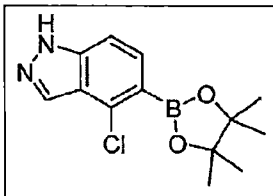
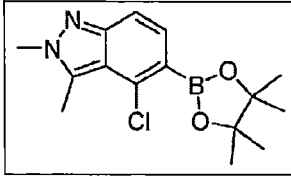
【0581】[表 1-1]

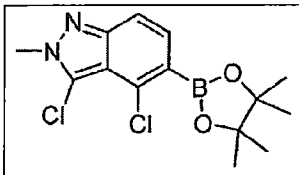
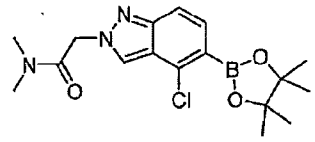
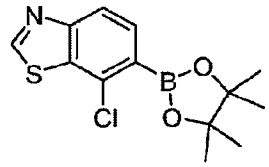
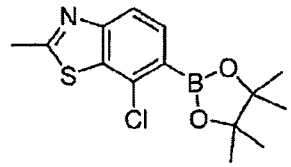
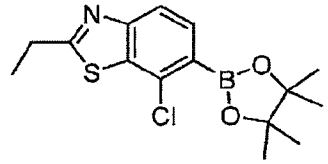
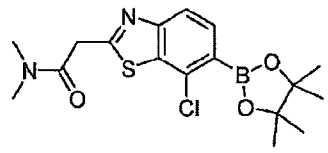
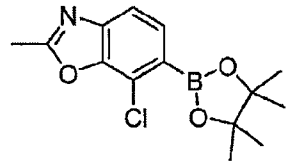
表 1

化合物	化合物名稱	MS: $[M+H]^+$ m/z	程序
	4-氯-2-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑	307, 309	如上文製備 82 使用 5-溴-4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑製備

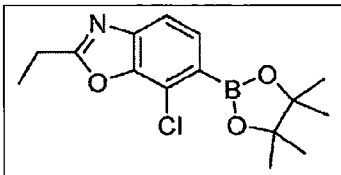
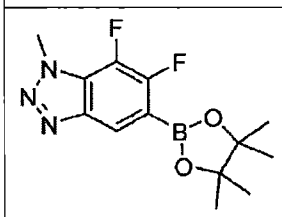
	2-(第三丁基)-4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑	335, 337	如上文製備 82 使用 5-溴-2-(第三丁基)-4-氯-2*H*-吲唑製備
	2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑	259	如上文製備 82 使用 5-溴-2-甲基-2*H*-吲唑製備
	4-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑	277	如上文製備 82 使用 5-溴-4-氟-2-甲基-2*H*-吲唑製備
	6-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑	277	如上文製備 82 使用 5-溴-6-氟-2-甲基-2*H*-吲唑製備
	4-甲氧基-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑	289	如上文製備 82 使用 5-溴-4-甲氧基-2-甲基-2*H*-吲唑製備
	1-(4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑-2-基)-2-甲基丙-2-醇	351, 353	如上文製備 82 使用 1-(5-溴-4-氯-2*H*-吲唑-2-基)-2-甲基丙-2-醇製備
	4-氯-2,7-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑	307, 309	如上文製備 82 使用 5-溴-4-氯-2,7-二甲基-2*H*-吲唑製備

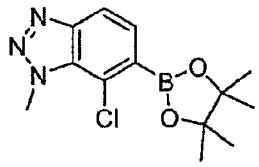
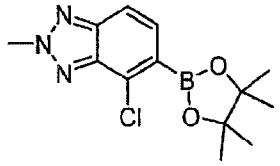
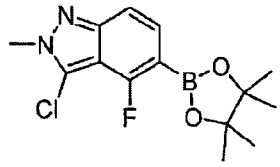
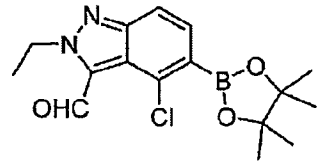
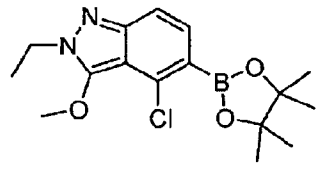
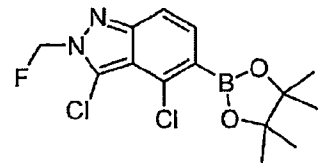
【0582】[表 1-2]

	4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1*H*-吲唑	279, 281	如上文製備 82 使用 5-溴-4-氯-1*H*-吲唑製備
	4-氯-2,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑	307, 309	如上文製備 82 使用 5-溴-4-氯-2,3-二甲基-2*H*-吲唑製備

	3,4-二氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑	327, 329	如上文製備 82 使用 5-溴-3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑製備
	2-(4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑-2-基)-*N*,*N*-二甲基乙醯胺	364, 366	如上文製備 82 使用 2-(5-溴-4-氯-2*H*-吲唑-2-基)-*N*,*N*-二甲基乙醯胺製備
	7-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯并[*d*]噻唑	296, 298	如上文製備 82 使用 6-溴-7-氯苯并[*d*]噻唑製備
	7-氯-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯并[*d*]噻唑	310, 312	如上文製備 82 使用 6-溴-7-氯-2-甲基苯并[*d*]噻唑製備
	7-氯-2-乙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯并[*d*]噻唑	324, 326	如上文製備 82 使用 6-溴-7-氯-2-乙基苯并[*d*]噻唑製備
	2-(7-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)-*N*,*N*-二甲基乙醯胺	381, 383	如上文製備 82 使用 2-(6-溴-7-氯苯并[*d*]噻唑-2-基)-*N*,*N*-二甲基乙醯胺製備
	7-氯-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯并[*d*]噁唑	294, 296	如上文製備 82 使用 6-溴-7-氯-2-甲基苯并[*d*]噁唑製備

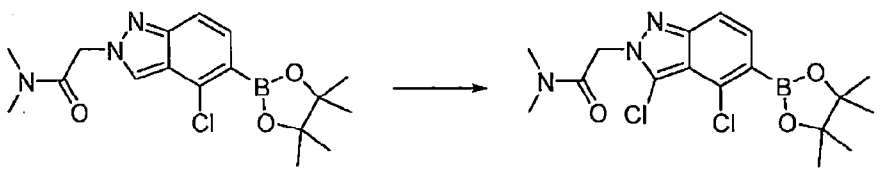
【0583】[表 1-3]

	7-氯-2-乙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯并[*d*]噁唑	308, 310	如上文製備 82 使用 6-溴-7-氯-2-乙基苯并[*d*]噁唑製備
	6,7-二氟-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑	296	如上文製備 82 使用 5-溴-6,7-二氟-1-甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑製

			備
	7-氯-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑	294, 296	如上文製備 82 使用 6-溴-7-氯-1-甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑製備
	4-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑	294, 296	如上文製備 82 使用 5-溴-4-氯-2-甲基-2*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑製備
	3-氯-4-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑	311, 313	如上文製備 82 使用 5-溴-3-氯-4-氟-2-甲基-2*H*-吲唑製備
	4-氯-2-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑-3-甲醛	335, 337	如上文製備 82 使用 5-溴-4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-3-甲醛製備
	4-氯-2-乙基-3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑	337, 339	如上文製備 82 使用 5-溴-4-氯-2-乙基-3-甲氧基-2*H*-吲唑製備
	3,4-二氯-2-(氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑	345, 347	如上文製備 82 使用 5-溴-3,4-二氯-2-(氟甲基)-2*H*-吲唑製備

【0584】製備 83：2-(3,4-二氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吲唑-2-基)-N,N-二甲基乙醯胺

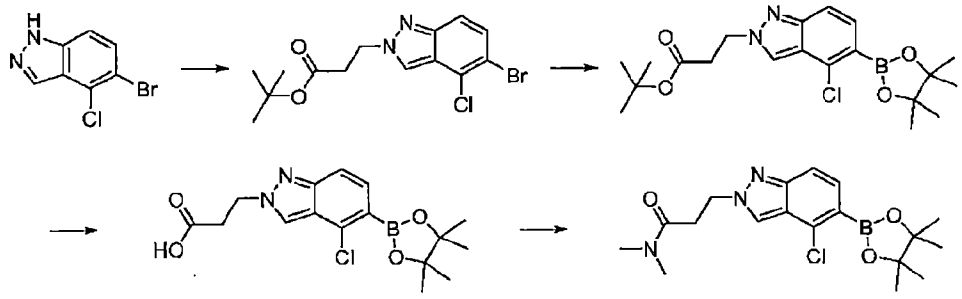
【0585】[化學式 117]



【0586】在室溫下向 2-(4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吲唑-2-基)-N,N-二甲基乙醯胺(109 mg，0.30 mmol)於 MeCN (2.18 mL)中之溶液中添加 NCS (48 mg，0.36 mmol)。將混合物在 50℃下攪拌 18 小時。接著將反應溶液真空濃縮，且殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-20% MeOH/$CHCl_3$)純化，得到標題化合物(71 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 398, 400。

【0587】製備 84：3-(4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吲唑-2-基)-N,N-二甲基丙醯胺

【0588】[化學式 118]



【0589】步驟 1

在室溫下向 5-溴-4-氯-1H-吲唑(1 g，4.32 mmol)於 DMF (10 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (1.19 g，8.64 mmol)及 3-溴丙酸第三丁酯(1.44 mL，8.64 mmol)。將混合物在 100℃攪拌 2 小時，用水稀釋，並用 EtOAc 萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，5-30% EtOAc/己烷)純化，得到 3-(5-溴-4-氯-2H-吲唑-2-基)丙酸第三丁

酯(599 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 361, 363。

【0590】步驟 2

將 3-(5-溴-4-氯-2H-吲唑-2-基)丙酸第三丁酯(599 mg，1.67 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(634 mg，2.50 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(109 mg，0.133 mmol)及乙酸鉀(327 g，3.33 mmol)於 1,4-二噁烷(6 mL)中之混合物脫氣，用氮氣吹掃，且在 120℃下攪拌 5 小時。將反應物冷卻至室溫，經由矽藻土墊過濾，並用 EtOAc 洗滌。將濾液真空濃縮。殘餘物藉由 NH 矽膠管柱層析(梯度溶離，10-30% EtOAc/己烷)純化，得到 3-(4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吲唑-2-基)丙酸第三丁酯(553 g)。MS: $[M+H]^+$ = 406, 408。

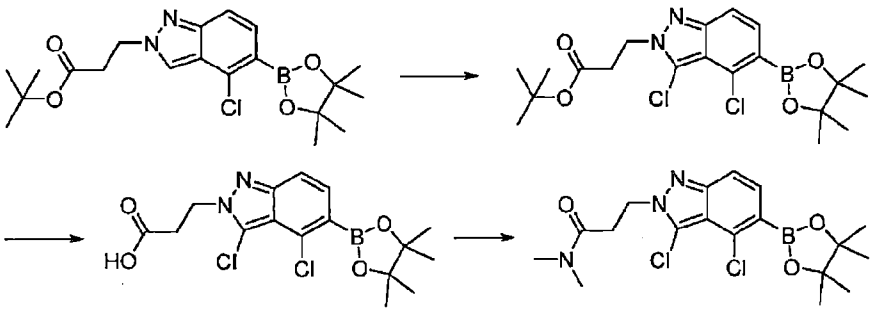
【0591】步驟 3

在室溫下向 3-(4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吲唑-2-基)丙酸第三丁酯(200 mg，0.492 mmol)於 $CHCl_3$ (2 mL)中之溶液中添加 TFA (1 mL，13.0 mmol)。將混合物在 60℃下攪拌 1 小時，用水稀釋，並用 $CHCl_3$ 萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物用 THF(4 mL)稀釋。在室溫下混合物添加 TEA(0.685 mL，4.92 mmol)、丙基膦酸酐(1.6 M 於 THF 中，0.92 mL，1.48 mmol)及二甲胺(2.0 M 於 THF 中，0.98 mL，1.97 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。接著將反應溶液真空濃縮，

且殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-10% MeOH/$CHCl_3$)純化，得到標題化合物(116 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 378, 380。

【0592】製備 85：3,4-二氯-2-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吲唑

【0593】[化學式 119]



【0594】步驟 1

在室溫下向 3-(4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吲唑-2-基)丙酸第三丁酯(250 mg，0.615 mmol)於 MeCN (5 mL)中之溶液中添加 NCS (99 mg，0.738 mmol)。將混合物在 60℃下攪拌 12 小時。接著將反應溶液真空濃縮，且殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，10-20% EtOAc/己烷)純化，得到 3-(3,4-二氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吲唑-2-基)丙酸第三丁酯(164 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 441, 443。

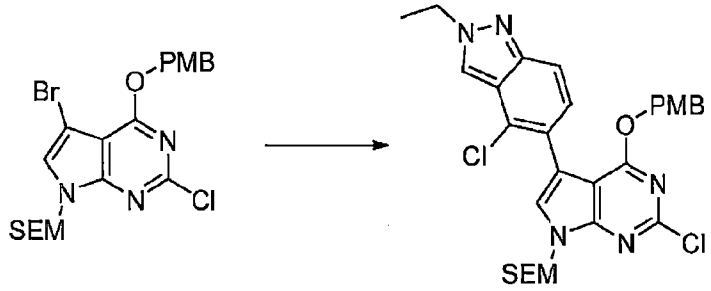
【0595】步驟 2

在室溫下向 3-(3,4-二氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吲唑-2-基)丙酸第三丁酯(164

mg，0.372 mmol)於 $CHCl_3$ (1 mL)中之溶液中添加 TFA (1 mL，13.0 mmol)。將混合物在 70℃下攪拌 10 分鐘，用水稀釋，並用 $CHCl_3$ 萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物用 THF(2.58 mL)稀釋。在室溫下混合物添加 TEA(0.233 mL，1.68 mmol)、丙基膦酸酐(1.6 M 於 THF 中，0.420 mL，0.670 mmol)及二甲胺(2.0 M 於 THF 中，0.34 mL，0.670 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。接著將反應溶液真空濃縮，且殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-10% MeOH/$CHCl_3$)純化，得到標題化合物(128 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 412, 414。

【0596】製備 86：2-氯-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

【0597】[化學式 120]

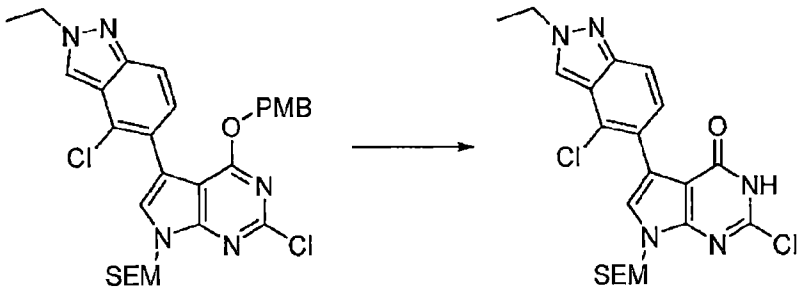


【0598】將 5-溴-2-氯-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(2.68 g，5.37 mmol)、4-氯-2-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吲

唑(2.47 g，6.45 mmol)、K_3PO_4 (2.28 g，10.7 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(0.439 g，0.537 mmol)、1,4-二噁烷(53.6 mL)及水(5.36 mL)之混合物在 120℃下攪拌 1 小時，冷卻至室溫，倒入水中，並用 EtOAc 萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-100% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(1.7 g)。MS: $[M+H]^+$ = 598, 600。

【0599】製備 87：2-氯-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

【0600】[化學式 121]

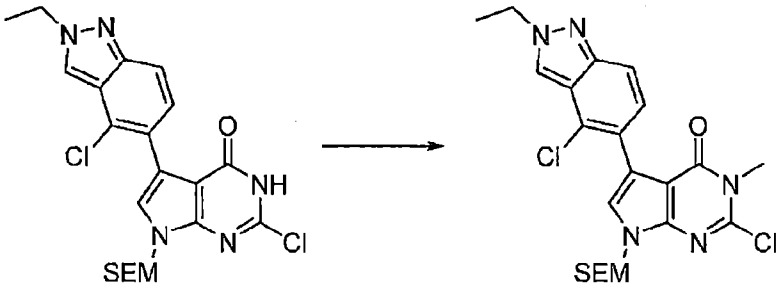


【0601】在室溫下向 2-氯-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.7 g，2.84 mmol)於 DCM (32.3 mL)中之溶液中添加 2,3-二氯-5,6-二氰基-對苯醌(1.93 g，8.52 mmol)及水(1.7 mL)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。在室溫下添加 $CHCl_3$ 及飽和 $NaHCO_3$。混合物經由矽藻土墊過濾，並用 $CHCl_3$ 及水洗滌。濾液用

$CHCl_3$萃取，經無水 Na_2SO_4乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-100% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(0.713 g)。MS: $[M+H]^+$ = 478, 480。

【0602】製備 88：2-氯-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

【0603】[化學式 122]



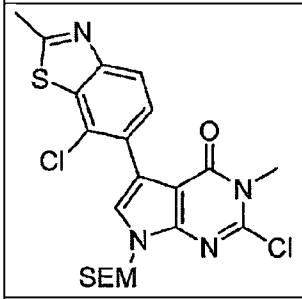
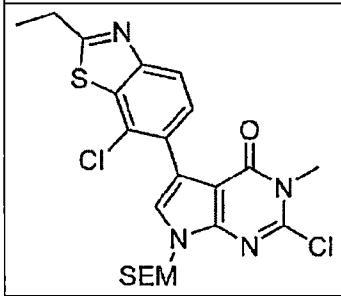
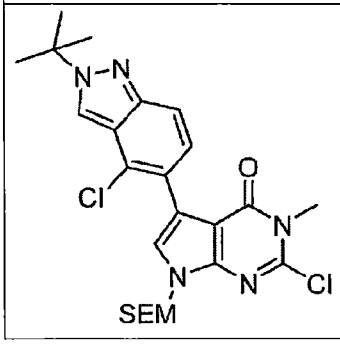
【0604】在室溫下向 2-氯-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(0.713 g，1.49 mmol)於 DMF (7.13 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (0.412 g，2.98 mmol)及碘甲烷(0.186 mL，2.98 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，倒入水中，並用 EtOAc 萃取。將有機層用水及鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-100% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(0.717 g)。MS: $[M+H]^+$ = 492, 494。

【0605】以適當經取代之硼酸芳基酯為起始物質，使

用與製備 86-88 中所述之程序類似的程序製備下表 2 之化合物(在下文所指示之任何顯著變化的情況下如上所述合成)。

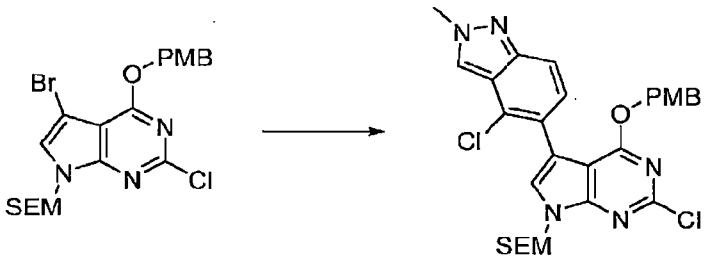
【0606】[表 2]

表 2

化合物	化合物名稱	MS: $[M+H]^+$ m/z	程序
	2-氯-5-(7-氯-2-甲基苯并[*d*]噻唑-6-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	495, 497	如上文製備 86 使用 7-氯-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯并[*d*]噻唑製備
	2-氯-5-(7-氯-2-乙基苯并[*d*]噻唑-6-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	509, 511	如上文製備 86 使用 7-氯-2-乙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯并[*d*]噻唑製備
	5-(2-(第三丁基)-4-氯-2*H*-吲唑-5-基)-2-氯-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	520, 522	如上文製備 86 使用 2-(第三丁基)-4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備

【0607】製備 89：2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

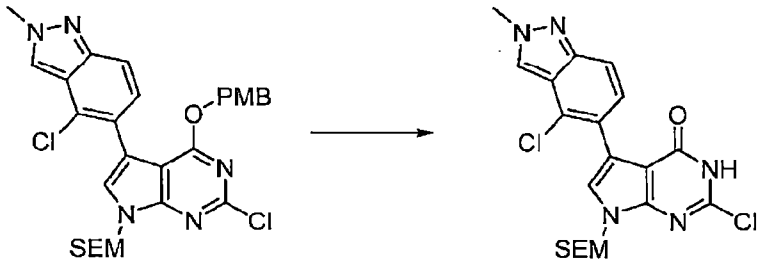
【0608】[化學式 123]



【0609】使用製備 2-氯-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶之相似程序，自 4-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吲唑製備，得到標題化合物。MS: $[M+H]^+$ = 584, 586。

【0610】製備 90：2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

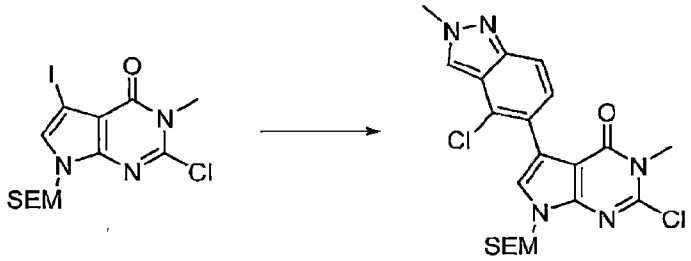
【0611】[化學式 124]



【0612】使用製備 2-氯-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮之相似程序，自 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶製備，得到標題化合物。MS: $[M+H]^+$ = 464, 466。

【0613】製備 91：2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

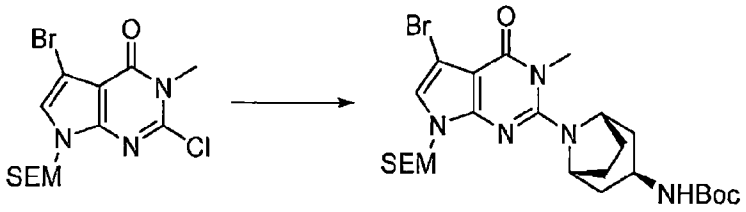
【0614】[化學式 125]



【0615】將 2-氯-5-碘-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(150 mg，0.341 mmol)、4-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吲唑(171 mg，0.409 mmol)、K_2CO_3 (110 mg，0.798 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(27.8 mg，0.0341 mmol)、1,4-二噁烷(2.5 mL)及水(0.5 mL)之混合物在 70 ℃下攪拌 2 小時，冷卻至室溫，倒入水中，且用 EtOAc 萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-100% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(90 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 478, 480。

【0616】製備 92：(內-8-(5-溴-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯

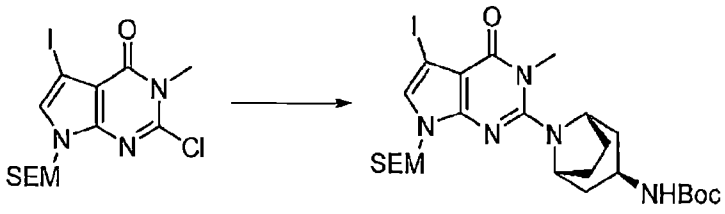
【0617】[化學式 126]



【0618】將 5-溴-2-氯-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(0.700 g，1.78 mmol)、內-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯(1.21 g，5.34 mmol)、DIPEA (3.10 mL，17.8 mmol)及 NMP (1 mL)之混合物在 120℃下攪拌 30 分鐘，且冷卻至室溫。添加水，且混合物用 EtOAc 萃取。將有機層用水及鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-100% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物。MS: $[M+H]^+$ = 581, 583。

【0619】製備 93：(內-8-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯

【0620】[化學式 127]

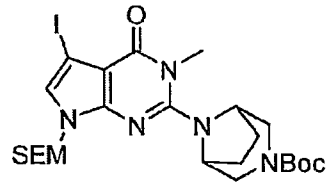
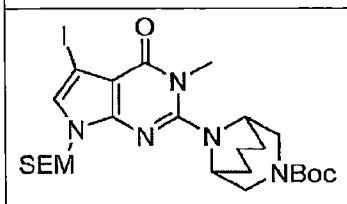


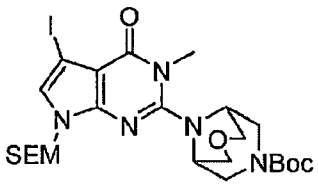
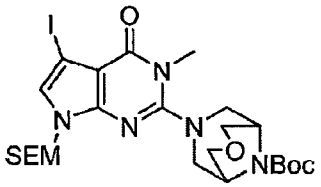
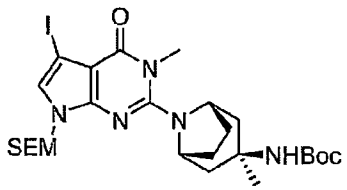
【0621】將 5-碘-2-氯-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(2.00 g，4.55 mmol)、內-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯(1.24 g，5.46 mmol)、DIPEA (1.58 mL，9.10 mmol)及 NMP (10 mL)之混合物在 120℃下攪拌 8 小時，且冷卻至室溫。添加水，且混合物用 EtOAc 萃取。將有機層用水及鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-80% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(2.41 g)。MS: $[M+H]^+ = 630$。

【0622】以適當經取代之胺為起始物質，使用與製備 93 中所述之程序類似的程序製備下表 3 之化合物(在下文所指示之任何顯著變化的情況下如上所述合成)。

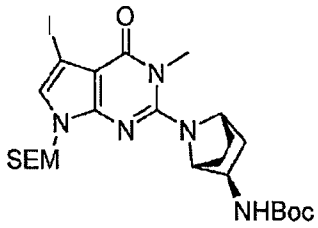
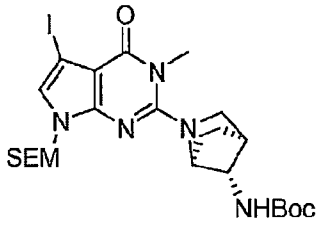
【0623】[表 3-1]

表 3

化合物	化合物名稱	MS: $[M+H]^+$ m/z	程序
	8-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯	616	如上文製備 93 使用 3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯製備
	9-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯	630	如上文製備 93 使用 3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯製備

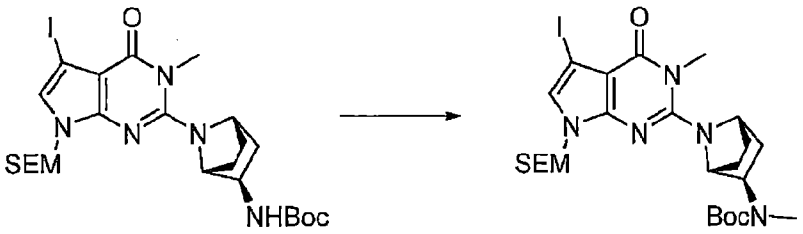
	9-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-甲酸第三丁酯	632	如上文製備 93 使用 3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-甲酸第三丁酯製備
	7-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁酯	632	如上文製備 93 使用 3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁酯製備
	(內-8-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯	644	如上文製備 93 使用(內-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯製備

【0624】[表 3-2]

	((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯	616	如上文製備 93 使用((1*R*,2*R*,4*S*)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯製備
	外消旋-((1S,4S,7S)-2-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)胺基甲酸第三丁酯	616	如上文製備 93 使用外消旋-((1*S*,4*S*,7*S*)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)胺基甲酸第三丁酯製備

【0625】製備 94：((1R,2R,4S)-7-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

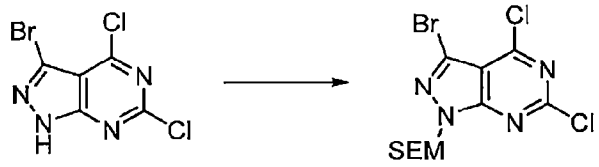
【0626】[化學式 128]



【0627】在 0℃下向((1R,2R,4S)-7-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯(500 mg，0.812 mmol)於 THF (15 mL)中之溶液中添加 NaH (60%於礦物油中，64.9 mg，1.62 mmol)。將混合物在 0℃下攪拌 15 分鐘。在 0℃下添加碘甲烷(0.101 mL，1.62 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，倒入飽和 NH_4Cl 中，並用 EtOAc 萃取。將有機層用水及鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，30-50% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(493 mg)。MS: $[M+H]^+ = 630$。

【0628】製備 95：3-溴-4,6-二氯-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

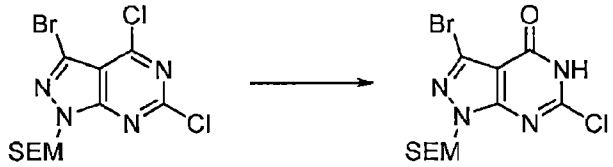
【0629】[化學式 129]



【0630】在室溫下向 3-溴-4,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(1.00 g，3.73 mmol)及 DIPEA (1.95 mL，11.2 mmol)於 DCM (10 mL)中之混合物中添加 SEMCl (0.794 mL，4.47 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 1 小時，並藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-15% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(1.12 g)。MS: $[M+H]^+$ = 397, 399。

【0631】製備 96：3-溴-6-氯-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮

【0632】[化學式 130]

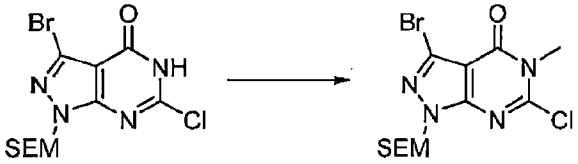


【0633】在室溫下向 3-溴-4,6-二氯-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(1.12 g，2.81 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 5 M NaOH (5.06 mL，25.3 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 7 小時，用 2-甲基四氫呋喃稀釋，用 6 M HCl 酸化，並用 EtOAc 萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮，得到標題化合物(1.05 g)。MS: $[M+H]^+$ = 379, 381。

【0634】製備 97：3-溴-6-氯-5-甲基-1-((2-(三甲基

矽烷基)乙氧基)甲基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮

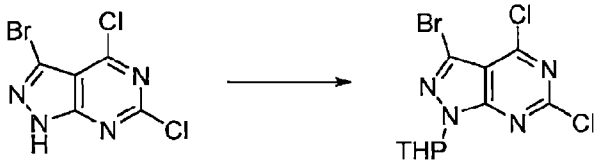
【0635】[化學式 131]



【0636】在室溫下向 3-溴-6-氯-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(1.05 g，2.77 mmol)及 K_2CO_3 (0.764 g，5.53 mmol)於 DMF (10 mL)中之混合物中添加碘甲烷(0.344 mL，5.53 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，用 EtOAc 稀釋，用水及鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-50% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(0.780 g)。MS: $[M+H]^+$ = 393, 395。

【0637】製備 98：3-溴-4,6-二氯-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

【0638】[化學式 132]

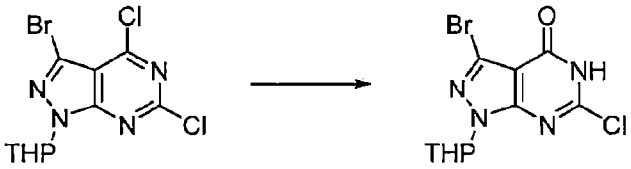


【0639】將 3-溴-4,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(4.55 g，17.0 mmol)、3,4-二氫-2H-哌喃(4.62 mL，51.0 mmol)及一水合對甲苯磺酸(0.646 g，3.40 mmol)溶解在

THF (74 mL)中且在 70℃下加熱 2 小時。真空移除溶劑，且將固體殘餘物在 Et_2O (30 mL)中在 40℃下濕磨 2 小時。使所得懸浮液緩慢冷卻至室溫。固體藉由過濾收集並用 Et_2O 洗滌。將此濕固體在 50℃的真空烘箱中乾燥，得到標題化合物(4.8 g)。MS: $[M+H]^+$ = 353, 355。

【0640】製備 99：3-溴-6-氯-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮

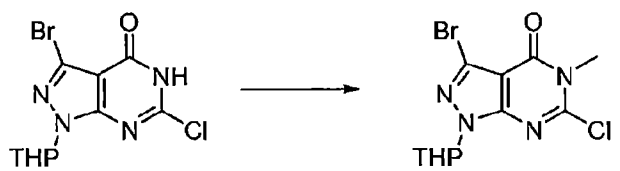
【0641】[化學式 133]



【0642】在 0℃下向 3-溴-4,6-二氯-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(5.42 g，15.4 mmol)於 THF (54 mL)中之溶液中添加 5 M NaOH (27 mL)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物用 2-甲基四氫呋喃稀釋，用 6 M HCl 酸化，並用 2-甲基四氫呋喃萃取。將有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮，得到標題化合物(5.14 g)。MS: $[M+H]^+$ = 333, 335。

【0643】製備 100：3-溴-6-氯-5-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮

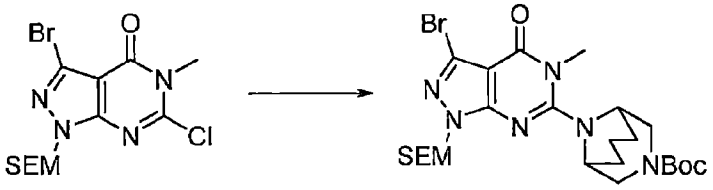
【0644】[化學式 134]



【0645】在室溫下向 3-溴-6-氯-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(12.8 g，38.4 mmol)及 K_2CO_3 (10.6 g，76.7 mmol)於 NMP (256 mL)中之混合物中添加碘甲烷(4.78 mL，76.7 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 1 小時，用 EtOAc 稀釋，用水(×2)及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且接著真空濃縮，得到標題化合物(9.08 g)。MS: $[M+H]^+$ = 347, 349。

【0646】製備 101：9-(3-溴-5-甲基-4-側氧基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯

【0647】[化學式 135]



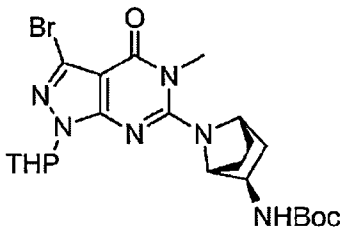
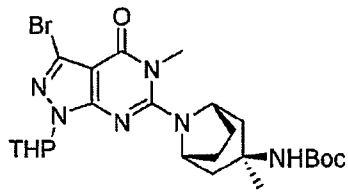
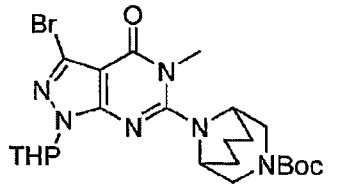
【0648】將 3-溴-6-氯-5-甲基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(780 mg，1.981 mmol)、3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯(0.89 g，3.9620 mmol)、DIPEA (1.72 mL，9.90 mmol)及 NMP (8 mL)之混合物在 120℃下攪拌 5 小時，冷卻至室溫，倒入水中，並用 EtOAc 萃取。將有機層用水及鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-100% EtOAc/己

烷)純化，得到標題化合物(1.10 g)。MS: $[M+H]^+$ = 583, 585。

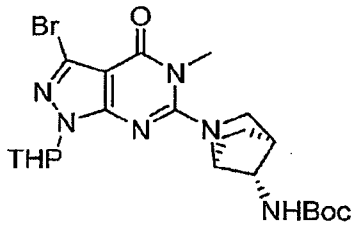
【0649】以適當經取代之胺為起始物質，使用與製備101中所述之程序類似的程序製備下表4之化合物(在下文所指示之任何顯著變化的情況下如上所述合成)。

【0650】[表 4-1]

表 4

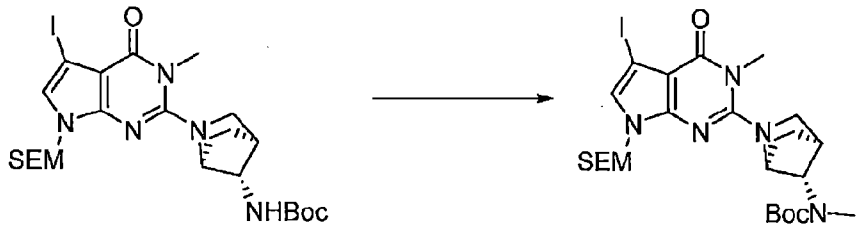
化合物	化合物名稱	MS: $[M+H]^+$ m/z	程序
	((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(3-溴-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯	523, 525	如上文製備 101 使用 3-溴-6-氯-5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮及((1*R*,2*R*,4*S*)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯製備
	(內-8-(3-溴-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯	551, 553	如上文製備 101 使用 3-溴-6-氯-5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮及(內-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯製備
	9-(3-溴-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯	537, 539	如上文製備 101 使用 3-溴-6-氯-5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮及 3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯製備

【0651】[表 4-2]

	外消旋-((1*S*,4*S*,7*S*)-2-(3-溴-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)胺基甲酸第三丁酯	523, 525	如上文製備 101 使用 3-溴-6-氯-5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮及外消旋-((1*S*,4*S*,7*S*)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)胺基甲酸第三丁酯製備

【0652】製備 102：外消旋-((1S,4S,7S)-2-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

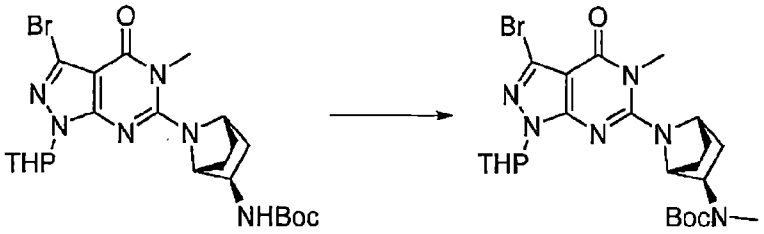
【0653】[化學式 136]



【0654】使用與製備 94 中所述之程序類似的程序，自外消旋-((1S,4S,7S)-2-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)胺基甲酸第三丁酯製備外消旋-((1S,4S,7S)-2-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯。MS: $[M+H]^+$ = 630。

【0655】製備 103：((1R,2R,4S)-7-(3-溴-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

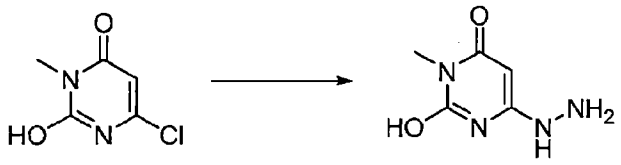
【0656】[化學式 137]



【0657】在 0℃下向((1R,2R,4S)-7-(3-溴-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯(1.5 g，2.90 mmol)於 THF (30 mL)中之溶液中添加 NaH (60%於礦物油中，230 mg，5.70 mmol)。將混合物在 0℃下攪拌 15 分鐘。在 0℃下添加碘甲烷(0.360 mL，5.70 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，倒入飽和 NH_4Cl 中，並用 EtOAc 萃取。將有機層用水及鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，20-50% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(1.37 g)。MS: $[M+H]^+ = 537, 539$。

【0658】製備 104：6-肼基-2-羥基-3-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮

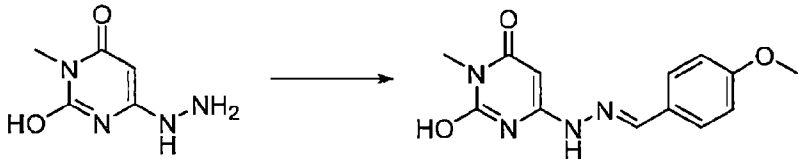
【0659】[化學式 138]



【0660】在室溫下向 6-氯-2-羥基-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮(27.15 g，169 mmol)於 EtOH (250 mL)中之懸浮液中添加肼-H_2O (49.7 mL，507 mmol)。將所得懸浮液在 80℃下攪拌 18 小時。使反應物冷卻至室溫，且接著在 0℃冰浴中冷卻 1 小時。收集灰白色沈澱物並用冷 EtOH(2×100 mL)洗滌。MS: $[M+H]^+$ = 157。

【0661】製備 105：2-羥基-6-[(E)-2-[(4-甲氧基苯基)亞甲基]肼-1-基]-3-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮

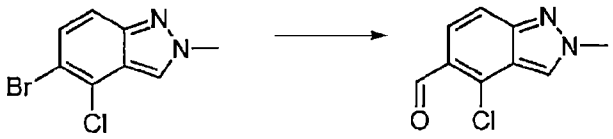
【0662】[化學式 139]



【0663】將 4-甲氧基苯甲醛(11.68 mL，96 mmol)緩慢添加至 6-肼基-2-羥基-3-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(10 g，64.0 mmol)於甲醇(250 mL)中之懸浮液中，且將混合物攪拌 3 小時，隨後過濾。沈澱物用 MeOH(3×100 mL)洗滌，隨後轉移至燒瓶中並與 3:1 DCM/EtOAc(400 mL)一起攪拌隔夜。過濾沈澱物且在燒結物上乾燥，得到呈無色固體狀之標題化合物(9.56 g，31.7 mmol，49.5%產率)。MS: $[M+H]^+$ = 275。

【0664】製備 106：4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-甲醛

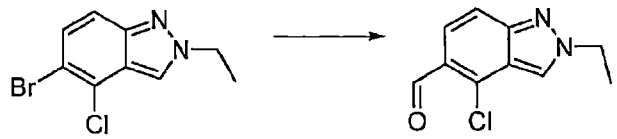
【0665】[化學式 140]



【0666】在氮氣下經 10 分鐘將 5-溴-4-氯-2-甲基-2H-吲唑(8.78 g，35.8 mmol)於 THF (60 mL)中之溶液緩慢添加至含有 i-PrMgCl · LiCl (55 mL，71.5 mmol)之三頸燒瓶中。將反應物在 30℃下攪拌 4 小時，隨後緩慢添加 DMF (13.84 mL，179 mmol)。將反應物在 30℃下攪拌 1 小時，隨後經 10 分鐘添加 MeOH (40 mL)。將混合物在室溫下靜置隔夜。將混合物在真空下濃縮，且將殘餘物吸收於 EtOAc (150 mL)、DCM (10 mL)及 MeOH (10 mL)之混合物中。此溶液用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌。分離有機相，且水相進一步用 EtOAc (100 mL)萃取。接著將合併之有機相用水(2×100 mL)洗滌，接著乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮，得到粗物質。將此用 4:1 異己烷/EtOAc (4×25 mL)濕磨，且過濾固體。接著將其用 4:1 異己烷/EtOAc(2×25 mL)進一步濕磨，得到呈淺棕色固體狀之 4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-甲醛(1.17 g，5.89 mmol，16.48%產率)。MS: $[M+H]^+$ = 195。

【0667】製備 107：4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-甲醛

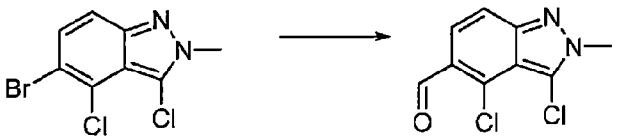
【0668】[化學式 141]



【0669】使用與製備 106 中所述之程序類似的程序，自 5-溴-4-氯-2-乙基-2H-吲唑製備 4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-甲醛。MS: $[M+H]^+$ = 209。

【0670】製備 108：3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-甲醛

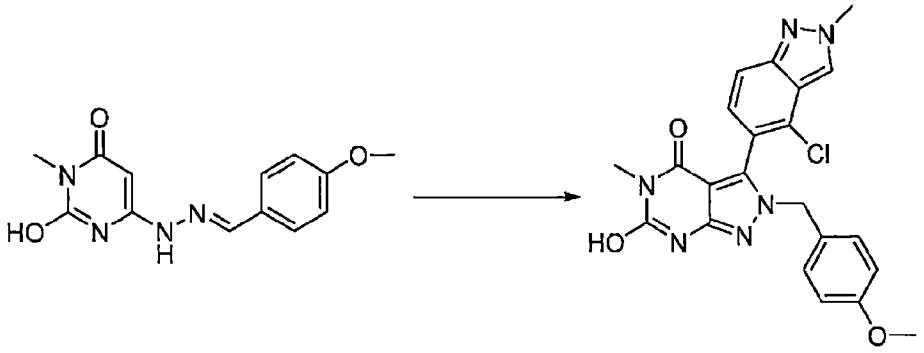
【0671】[化學式 142]



【0672】使用與製備 106 中所述之程序類似的程序，自 5-溴-3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑製備 3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-甲醛。MS: $[M+H]^+$ = 229。

【0673】製備 109：3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-6-羥基-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-2H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮

【0674】[化學式 143]

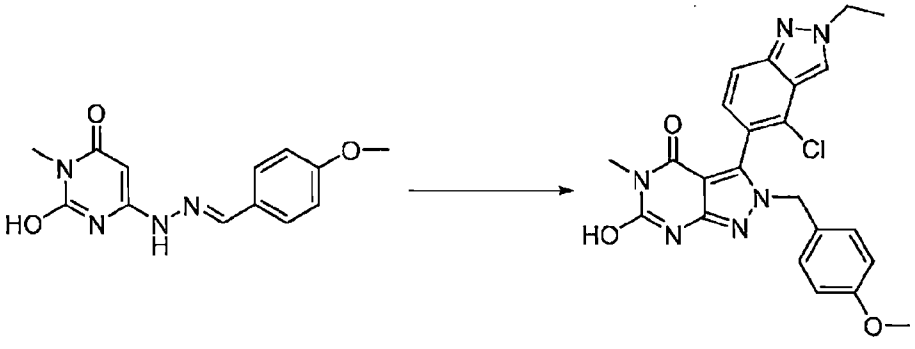


【0675】在室溫下將 2-羥基-6-[(E)-2-[(4-甲氧基苯基)亞甲基]肼-1-基]-3-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(2.013 g，7.34 mmol)及 4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-甲醛(1.5 g，

7.71 mmol)之懸浮液在 DMF/IPA (2:1，55 mL)中攪拌。一次性添加哌啶(0.763 mL，7.71 mmol)，且將反應物在35℃下攪拌隔夜。將反應混合物倒入水(200 mL)中並用EtOAc (2×100 mL)及含 10% MeOH 之 DCM(2×100 mL)萃取。將合併之有機相乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮，得到粗物質。粗產物藉由矽膠層析(80 g 管柱，0-3% MeOH/DCM)純化，得到呈淺橙色固體狀之標題化合物(932 mg，2.0 mmol，27.3%產率)。MS: $[M+H]^+ = 451$。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.74 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.08 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.10 (s, 3H)。

【0676】製備 110：3-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-6-羥基-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-2H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮

【0677】[化學式 144]

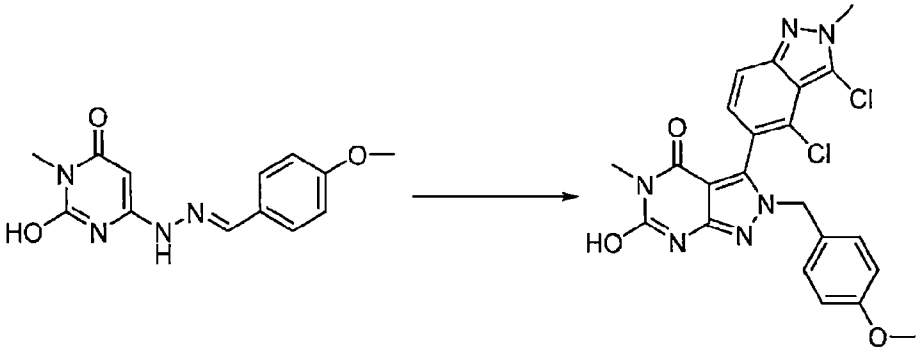


【0678】以 2-羥基-6-[(E)-2-[(4-甲氧基苯基)亞甲基]肼-1-基]-3-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮及 4-氯-2-乙基

-2H-吲唑-5-甲醛為起始物質，使用與製備 109 中所述之程序類似之程序製備 3-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-6-羥基-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-2H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮。MS: $[M+H]^+$ = 465。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.73 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.8, 0.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.09 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.54 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.55 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【0679】製備 111：3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-6-羥基-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-2H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮

【0680】[化學式 145]



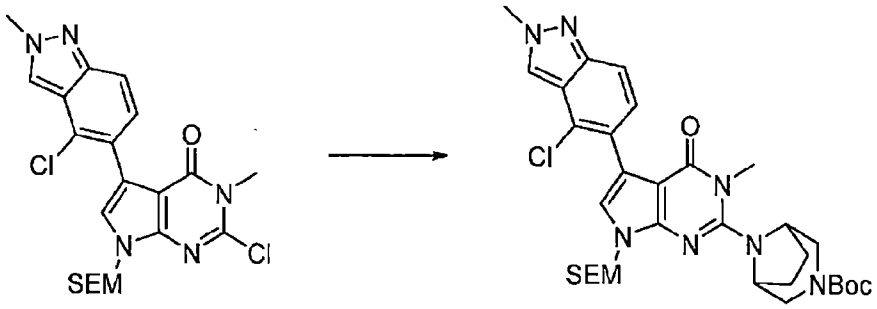
【0681】以 2-羥基-6-[(E)-2-[(4-甲氧基苯基)亞甲基]肼-1-基]-3-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮及 3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-甲醛為起始物質，使用與製備 109 中所述之程序類似之程序製備 3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-6-羥基-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-2H,4H,5H-

吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮。MS: $[M+H]^+$ = 485。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.76 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.08 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.10 (s, 3H)。

【0682】通用程序 1：8-(5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯

【0683】[化學式 146]



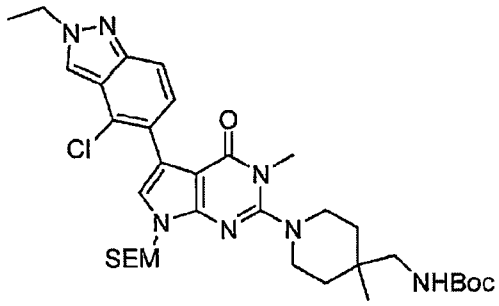
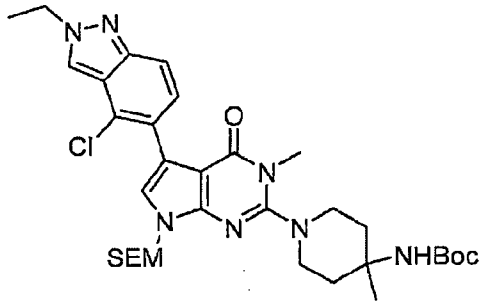
【0684】將 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(100 mg，0.209 mmol)、3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯(88.7 mg，0.418 mmol)、DIPEA (0.109 mL，0.627 mmol)及 NMP (2 mL)之混合物在 120℃攪拌 8 小時，冷卻至室溫，用 EtOAc 稀釋，用水及鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-100%

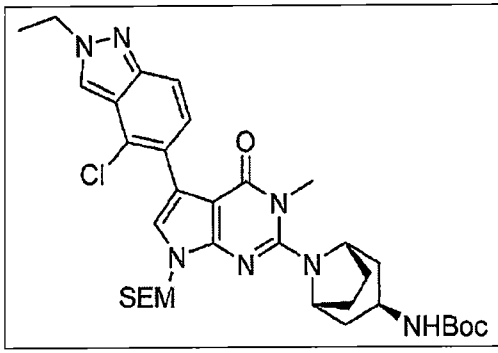
EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(140 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 654, 656。

【0685】以適當經取代之經保護吡咯并嘧啶酮為起始物質且改變胺，使用與通用程序 1 中所述之程序類似的程序製備下表 5 之化合物(在下文所指示之任何顯著變化的情況下如上所述合成)。

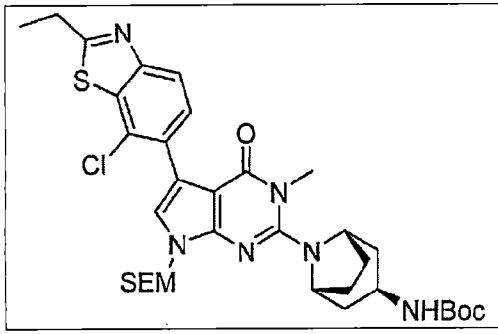
【0686】 [表 5-1]

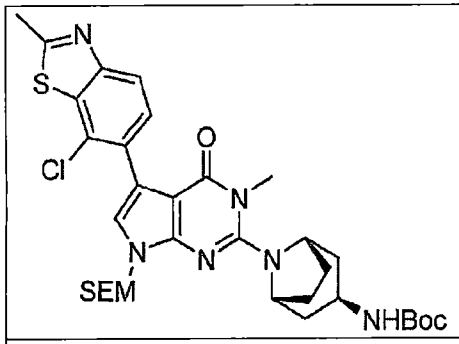
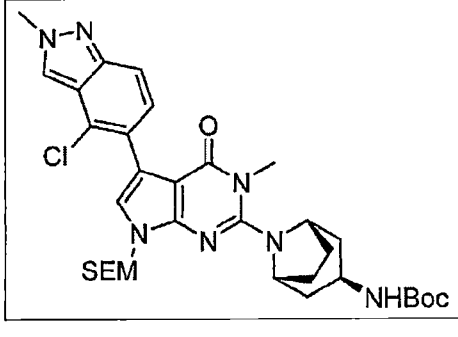
表 5

化合物	化合物名稱	MS: $[M+H]^+$ m/z	程序
	((1-(5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯	684, 686	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及((4-甲基哌啶-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯製備
	(1-(5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯	670, 672	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯製備

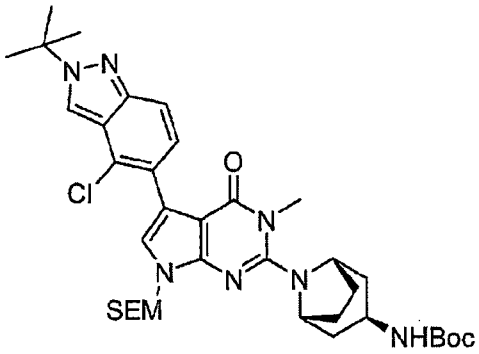
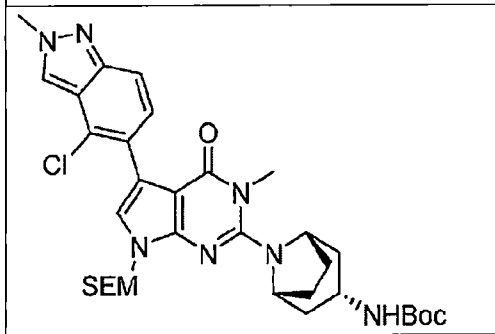
	(內-8-(5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯	682, 684	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(內-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯製備

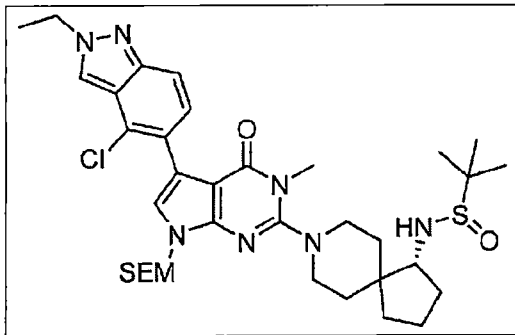
【0687】 [表 5-2]

	(內-8-(5-(7-氯-2-乙基苯并[*d*]噻唑-6-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯	699, 701	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(7-氯-2-乙基苯并[*d*]噻唑-6-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(內-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯製備

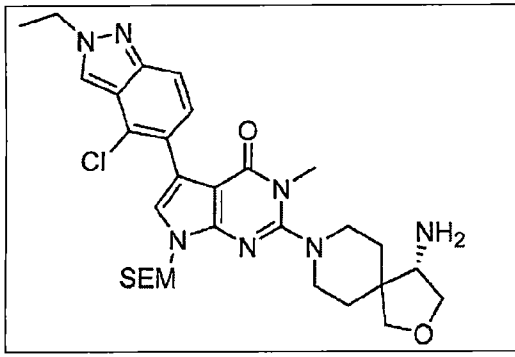
	(內-8-(5-(7-氯-2-甲基苯并[*d*]噻唑-6-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯	685, 687	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(7-氯-2-甲基苯并[*d*]噻唑-6-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(內-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯製備
	(內-8-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯	668, 670	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(內-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯製備

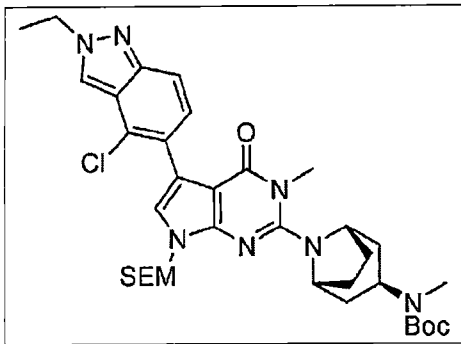
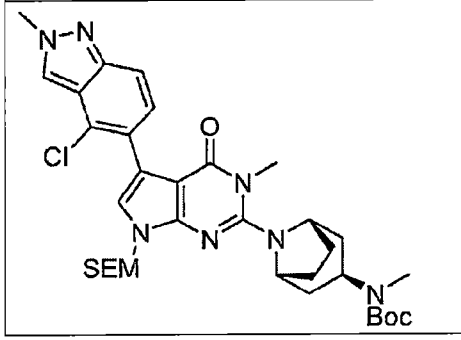
【0688】 [表 5-3]

	(內-8-(5-(2-(第三丁基)-4-氯-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯	710, 712	如上文通用程序 1 使用 5-(2-(第三丁基)-4-氯-2*H*-吲唑-5-基)-2-氯-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(內-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯製備
	(外-8-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯	668, 670	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(外-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯製備

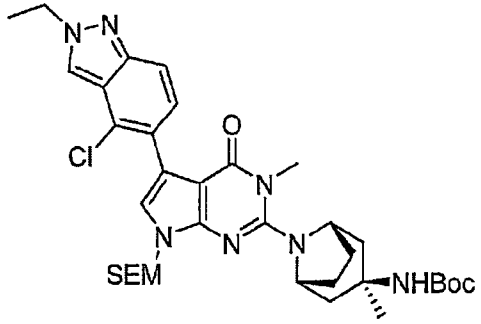
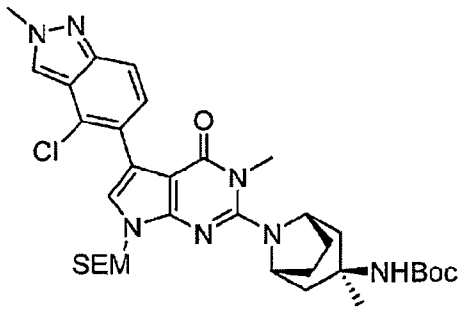
	*N*-((*R*)-8-(5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺	714, 716	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及 2-甲基-*N*-((*R*)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-1-基)丙烷-2-亞磺醯胺製備

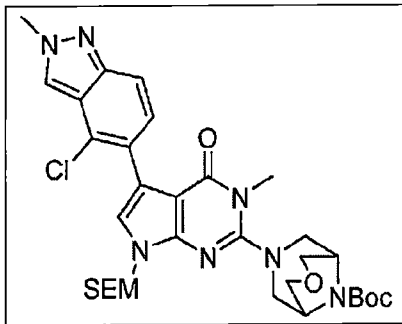
【0689】 [表 5-4]

	(*S*)-2-(4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	612, 614	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(*S*)-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺二鹽酸鹽製備

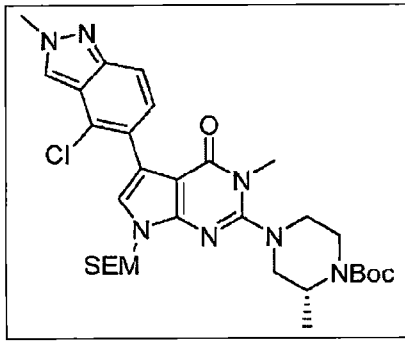
	(內-8-(5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯	696, 698	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(內-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯製備
	(內-8-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯	682, 684	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(內-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯製備

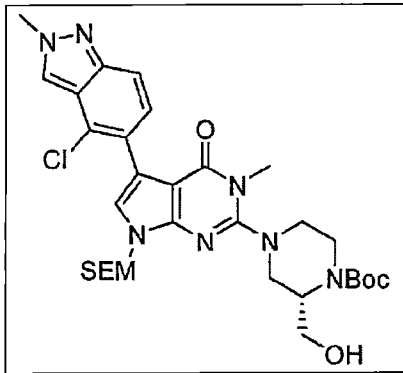
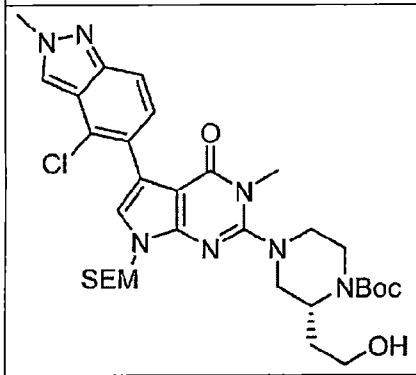
【0690】 [表 5-5]

	(內-8-(5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯	696, 698	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(內-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯製備
	(內-8-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯	682, 684	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(內-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯製備

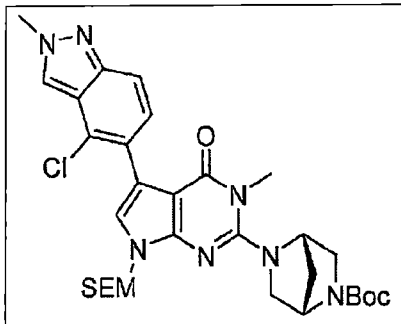
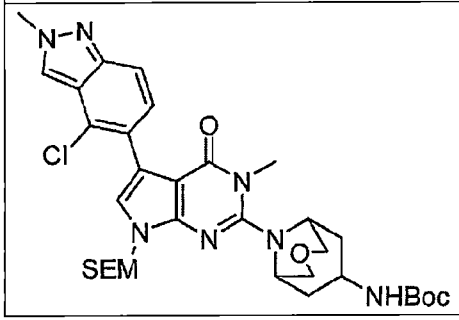
	7-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁酯	670, 672	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及 3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁酯製備

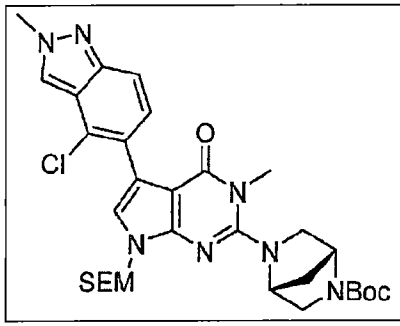
【0691】 [表 5-6]

	(*R*)-4-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯	642, 644	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(*R*)-2-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯製備。

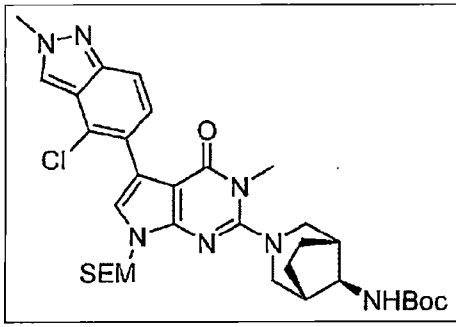
	(*S*)-4-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯	658, 660	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(*S*)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯製備。
	(*R*)-4-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-2-(2-羥乙基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯	672, 674	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(*R*)-2-(2-羥乙基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯製備。

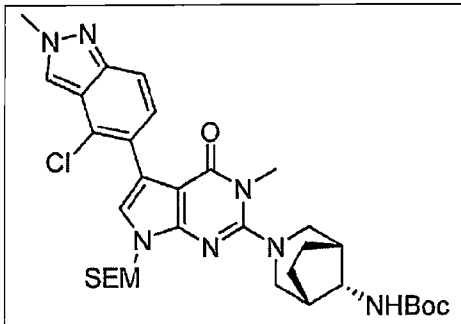
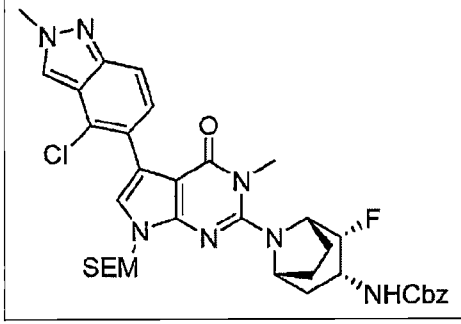
【0692】 [表 5-7]

	(1*S*,4*S*)-5-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯	640, 642	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯製備
	(9-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-基)胺基甲酸第三丁酯	684, 686	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-基)胺基甲酸第三丁酯製備

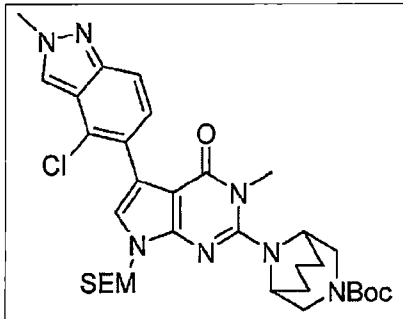
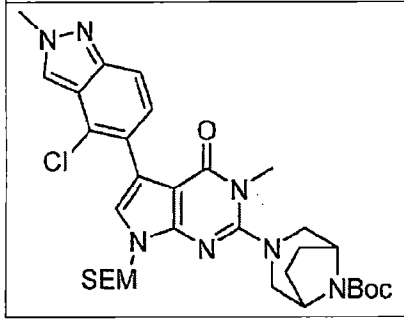
	(1*R*,4*R*)-5-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯	640, 642	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯製備

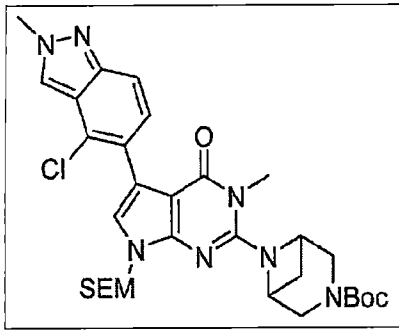
【0693】 [表 5-8]

	(外-3-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)胺基甲酸第三丁酯	668, 670	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(外-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)胺基甲酸第三丁酯製備

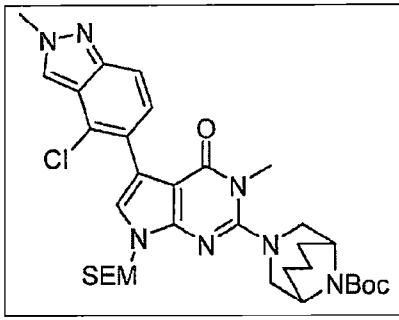
	(內-3-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)胺基甲酸第三丁酯	668, 670	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(內-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)胺基甲酸第三丁酯製備
	外消旋-((1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-8-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸苯甲酯	720, 722	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及外消旋-((1*S*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸苯甲酯鹽酸鹽製備

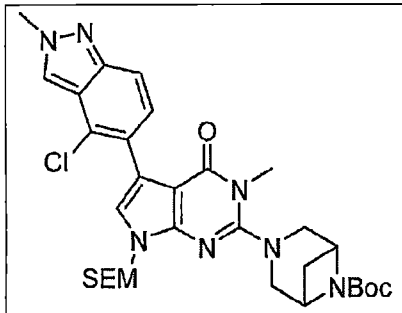
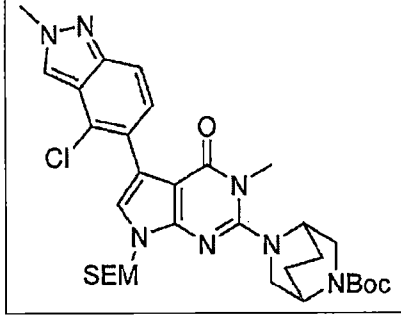
【0694】 [表 5-9]

	9-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯	668, 670	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及 3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯製備
	3-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯	654, 656	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及 3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯製備

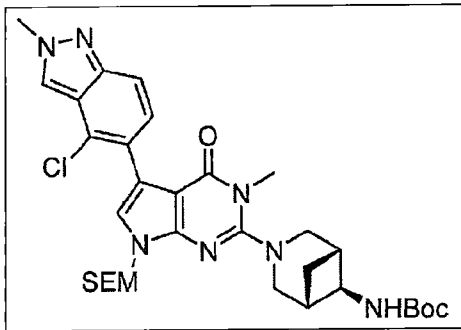
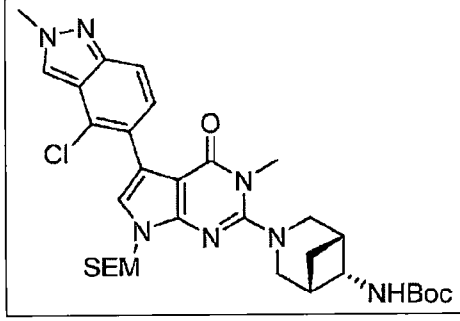
	6-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸第三丁酯	640, 642	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及 3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-甲酸第三丁酯製備

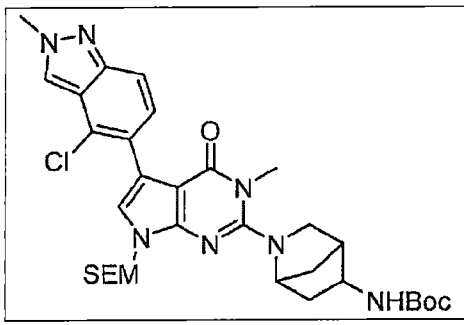
【0695】 [表 5-10]

	3-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁酯	668, 670	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及 3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁酯製備

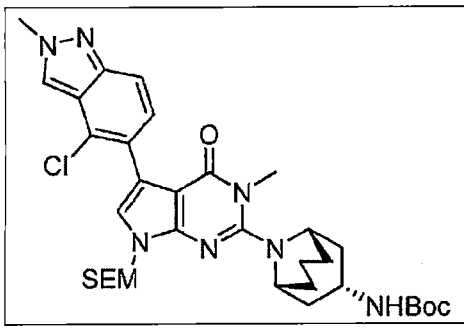
	3-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯	640, 642	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及 3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯製備
	5-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2-甲酸第三丁酯	654, 656	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及 2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2-甲酸第三丁酯製備

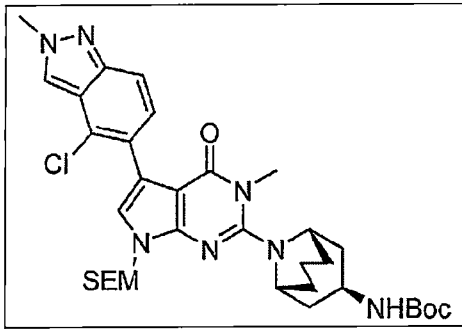
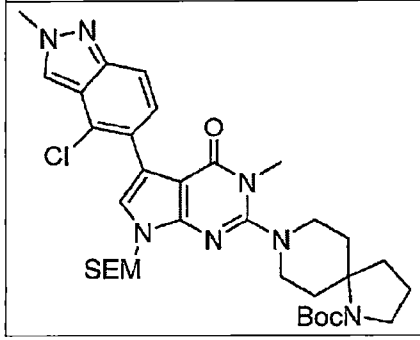
【0696】 [表 5-11]

	(外-3-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)胺基甲酸第三丁酯	654, 656	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(外-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)胺基甲酸第三丁酯製備。
	(內-3-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)胺基甲酸第三丁酯	654, 656	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(內-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)胺基甲酸第三丁酯製備

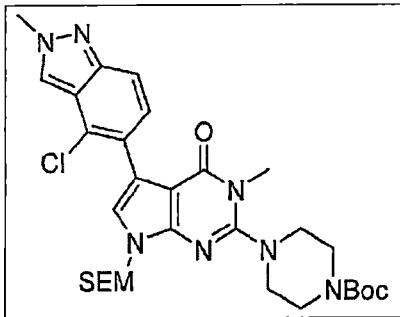
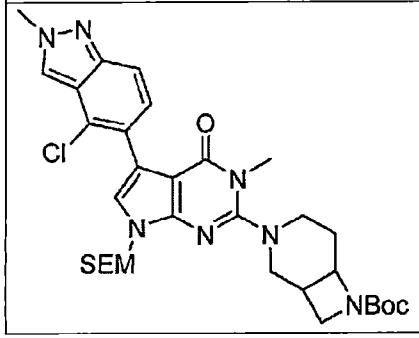
	(2-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)胺基甲酸第三丁酯	654, 656	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)胺基甲酸第三丁酯製備

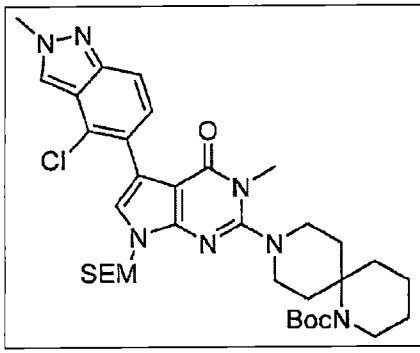
【0697】 [表 5-12]

	(外-9-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯	682, 684	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(外-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯製備。

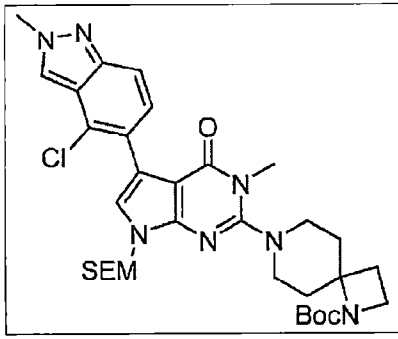
	(內-9-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯	682, 684	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(內-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯製備。
	8-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-1,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-1-甲酸第三丁酯	682, 684	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及 1,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-1-甲酸第三丁酯製備。

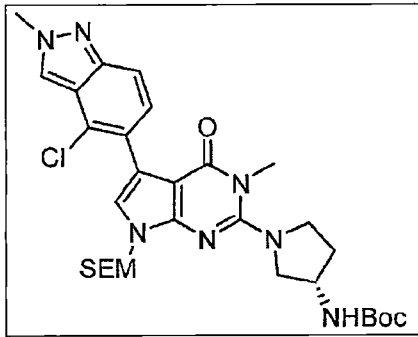
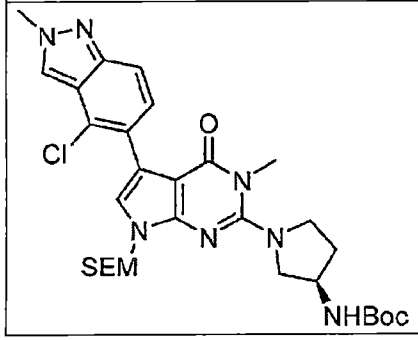
【0698】 [表 5-13]

	4-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯	628, 630	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及哌嗪-1-甲酸第三丁酯製備
	3-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3,7-二氮雜雙環[4.2.0]辛烷-7-甲酸第三丁酯	654, 656	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及 3,7-二氮雜雙環[4.2.0]辛烷-7-甲酸第三丁酯製備

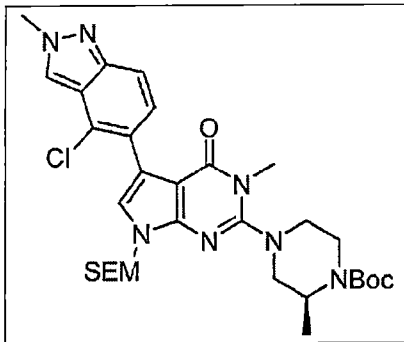
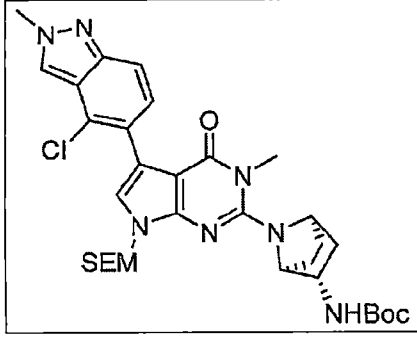
	9-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-1,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-1-甲酸第三丁酯	696, 698	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及 1,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-1-甲酸第三丁酯製備

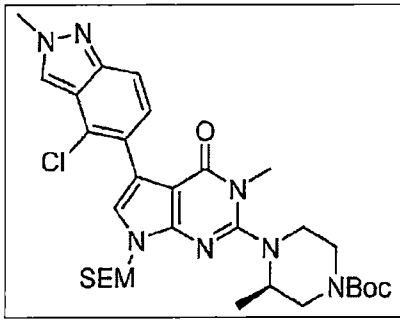
【0699】 [表 5-14]

	7-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-1,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-1-甲酸第三丁酯	668, 670	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及 1,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-1-甲酸第三丁酯製備

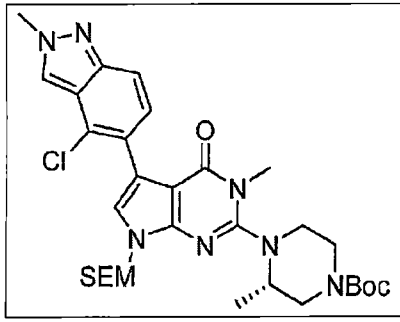
	(*S*)-(1-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯	628, 630	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(*S*)-吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯製備
	(*R*)-(1-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯	628, 630	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(*R*)-吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯製備

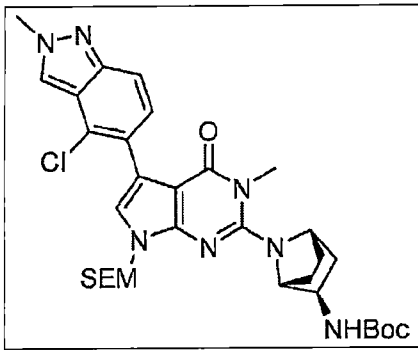
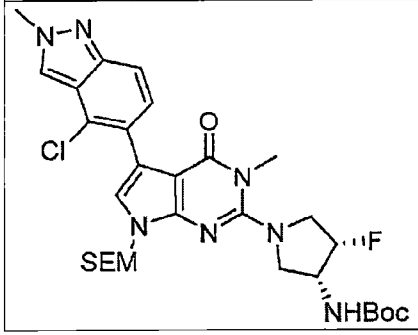
【0700】 [表 5-15]

	(*S*)-4-(5-(4- 氯 -2- 甲 基 -2*H*- 吲 唑 -5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯	642, 644	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(*S*)-2-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯製備
	((1*S*,2*S*,4*R*)-7-(5-(4- 氯 -2- 甲 基 -2*H*- 吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯	654, 656	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4- 酮 及 ((1*S*,2*S*,4*R*)-7- 氮 雜 雙 環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯製備

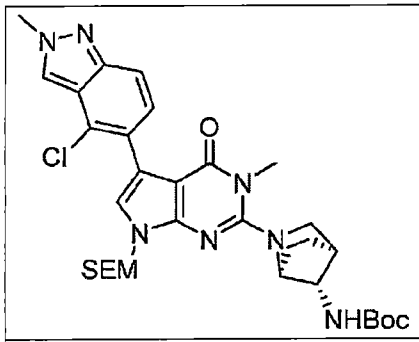
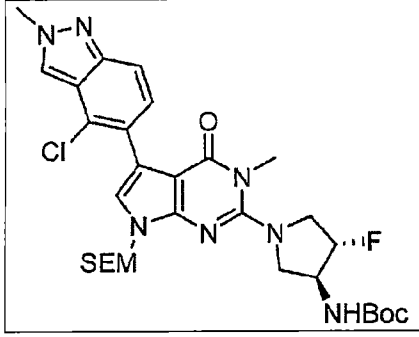
	(*R*)-4-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯	642, 644	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(*R*)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯製備

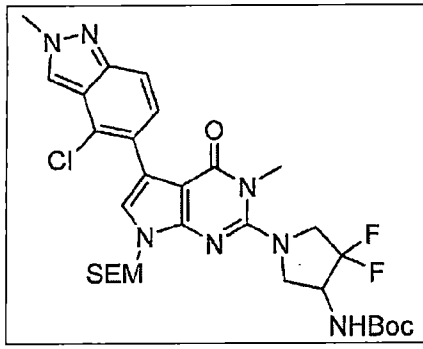
【0701】 [表 5-16]

	(*S*)-4-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯	642, 644	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(*S*)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯製備

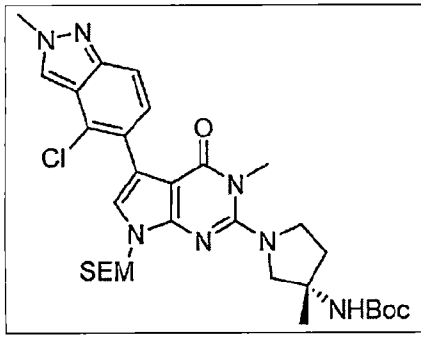
	((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯	654, 656	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及((1*R*,2*R*,4*S*)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯製備
	((3*R*,4*S*)-1-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-4-氟吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯	646, 648	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及((3*R*,4*S*)-4-氟吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯製備

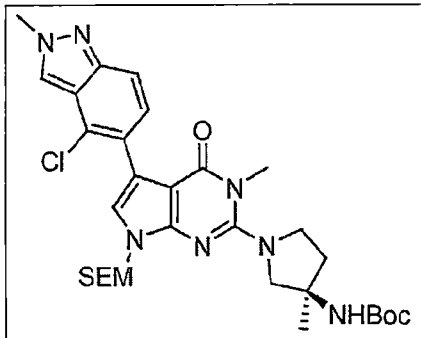
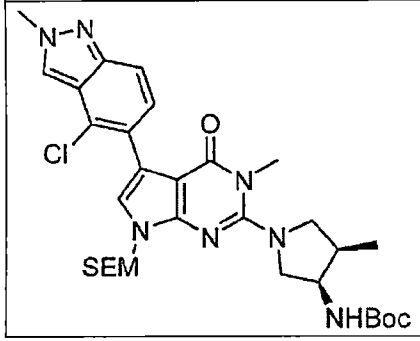
【0702】 [表 5-17]

	外消旋-((1*S*,4*S*,7*S*)-2-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)胺基甲酸第三丁酯	654, 656	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及外消旋-((1*S*,4*S*,7*S*)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)胺基甲酸第三丁酯製備
	((3*S*,4*S*)-1-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-4-氟吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯	646, 648	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及((3*S*,4*S*)-4-氟吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯製備

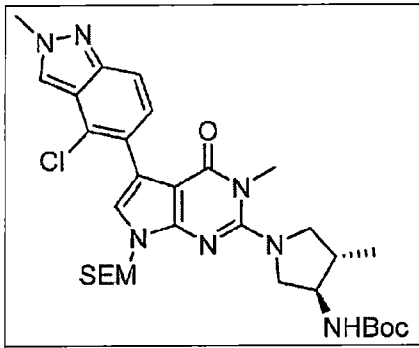
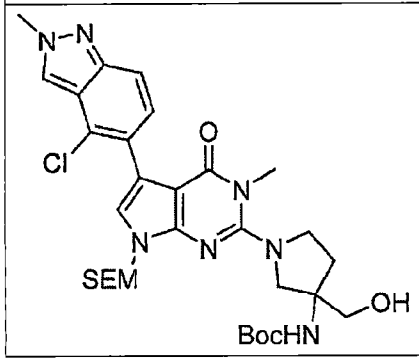
	(1-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-4,4-二氟吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯	664, 666	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(4,4-二氟吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯製備

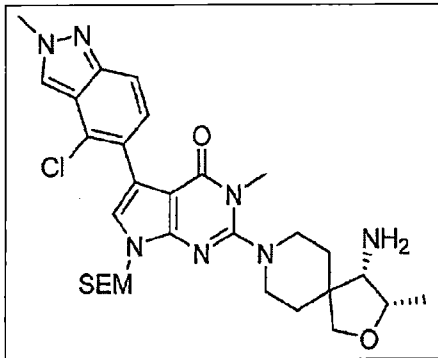
【0703】 [表 5-18]

	(*S*)-(1-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3-甲基吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯	642, 644	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(*S*)-(3-甲基吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯製備

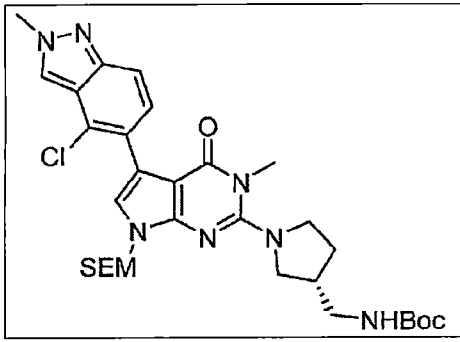
	(*R*)-(1-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3-甲基吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯	642, 644	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(*R*)-(3-甲基吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯製備
	((3*R*,4*R*)-1-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-4-甲基吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯	642, 644	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及((3*R*,4*R*)-4-甲基吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯製備

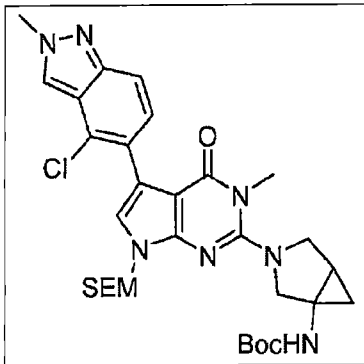
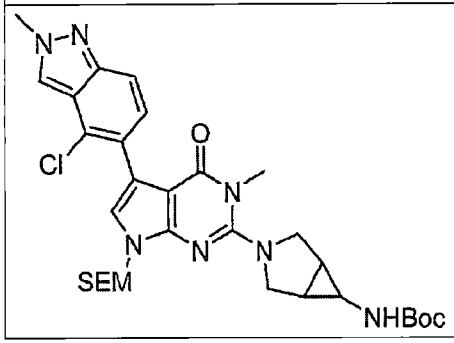
【0704】 [表 5-19]

	((3*R*,4*S*)-1-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-4-甲基吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯	642, 644	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及((3*R*,4*S*)-4-甲基吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯製備
	(1-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3-(羥甲基)吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯	658, 660	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(3-(羥甲基)吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯製備

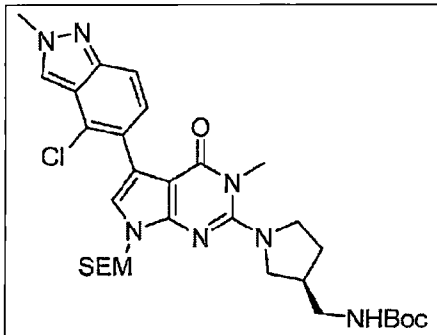
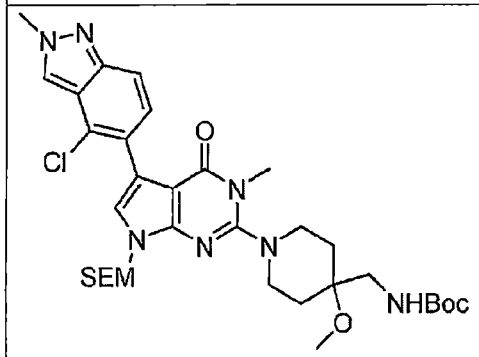
	2-((3*S*,4*S*)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	612, 614	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(3*S*,4*S*)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺二鹽酸鹽製備

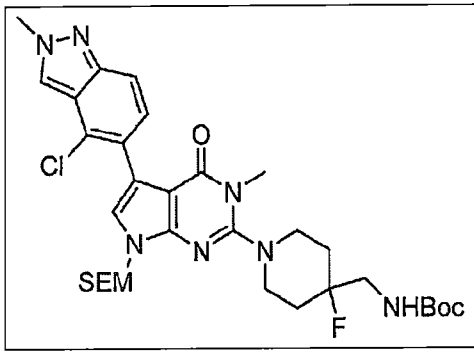
【0705】 [表 5-20]

	(*R*)-((1-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)吡咯啶-3-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯	642, 644	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(*S*)-(吡咯啶-3-基甲基)胺基甲酸第三丁酯製備

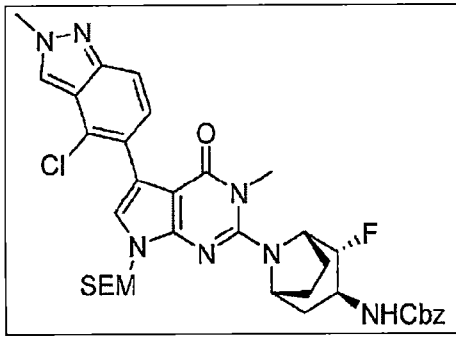
	(3-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3-氮雜雙環[3.1,0]己烷-1-基)胺基甲酸第三丁酯	640, 642	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(3-氮雜雙環[3.1,0]己烷-1-基)胺基甲酸第三丁酯製備
	(3-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3-氮雜雙環[3.1,0]己烷-6-基)胺基甲酸第三丁酯	640, 642	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(3-氮雜雙環[3.1,0]己烷-6-基)胺基甲酸第三丁酯製備

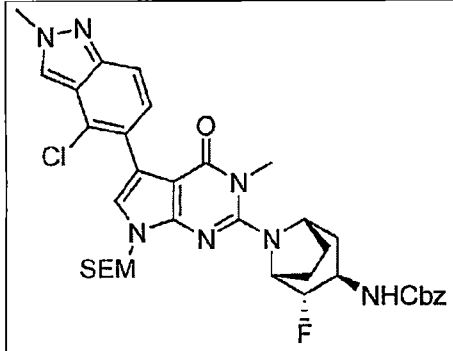
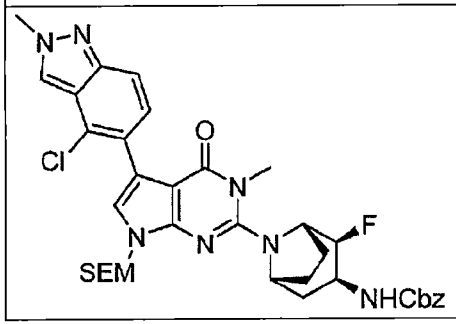
【0706】 [表 5-21]

	(*S*)-((1-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)吡咯啶-3-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯	642, 644	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及(*R*)-(吡咯啶-3-基甲基)胺基甲酸第三丁酯製備
	((1-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-4-甲氧基哌啶-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯	686, 688	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及((4-甲氧基哌啶-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯製備

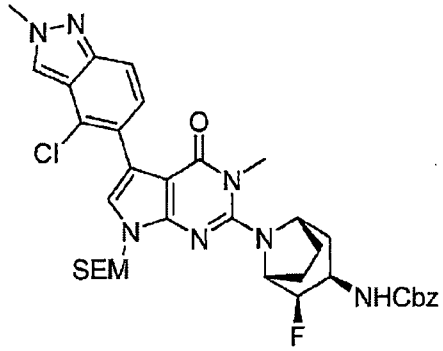
	((1-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-4-氟哌啶-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯	674, 676	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及((4-氟哌啶-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯製備

【0707】 [表 5-22]

	((1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-8-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸苯甲酯	720, 722	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及((1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸苯甲酯製備

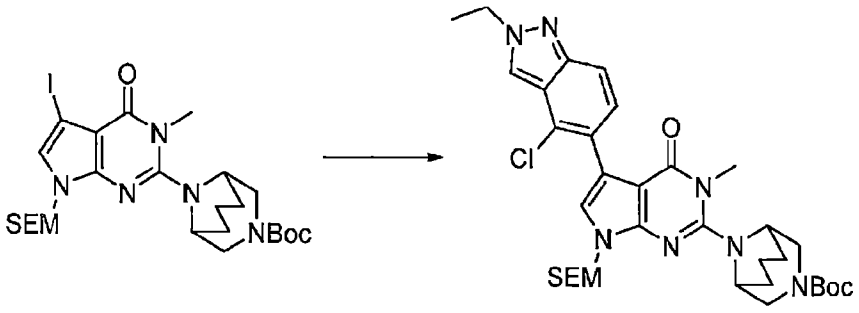
	((1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-8-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸苯甲酯	720, 722	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸苯甲酯製備
	((1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-8-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸苯甲酯	720, 722	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及((1 *S*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸苯甲酯製備

【0708】 [表 5-23]

	((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-8-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸苯甲酯	720, 722	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及((1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸苯甲酯製備

【0709】通用程序 2：9-(5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯

【0710】[化學式 147]



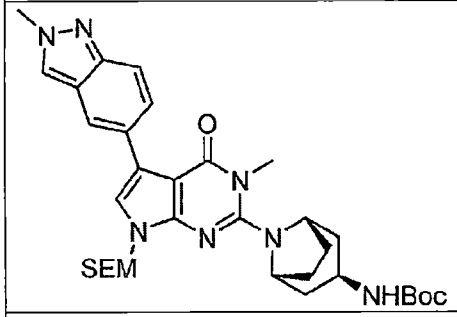
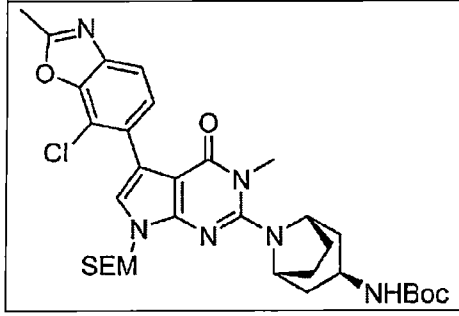
【0711】將 9-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯(500 mg，0.794 mmol)、4-氯-2-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吲唑(365 mg，1.19 mmol)、K_3PO_4 (337 mg，1.58 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(64.8 mg，0.0794 mmol)、1,4-二噁烷(8 mL)及水(2 mL)之混合物在 70℃下攪拌 2 小時，冷卻至室溫，倒入水中，且用 EtOAc 萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-100% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(375 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 682, 684。

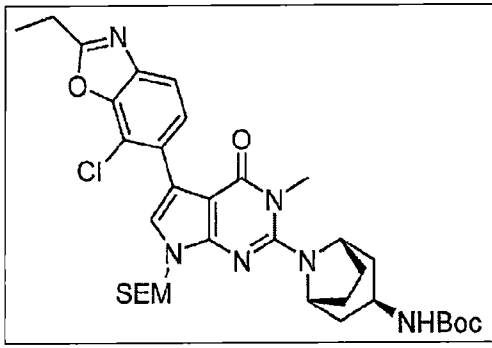
【0712】以適當經取代之經保護吡咯并嘧啶酮為起

始物質且改變硼酸酯或硼酸，使用與通用程序 2 中所述之程序類似的程序製備下表 6 之化合物(在下文所指示之任何顯著變化的情況下如上所述合成)。

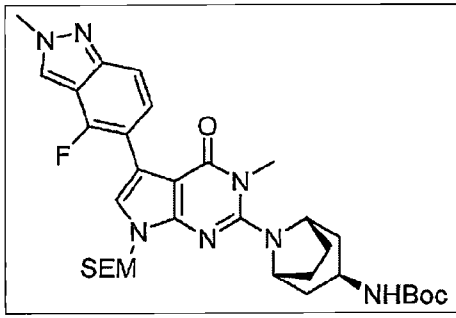
【0713】 [表 6-1]

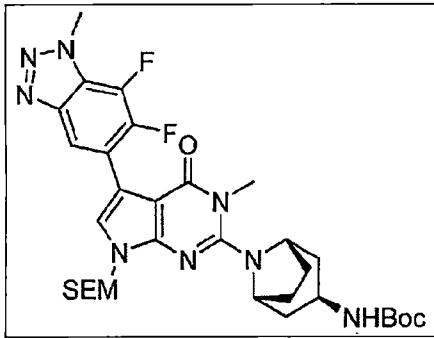
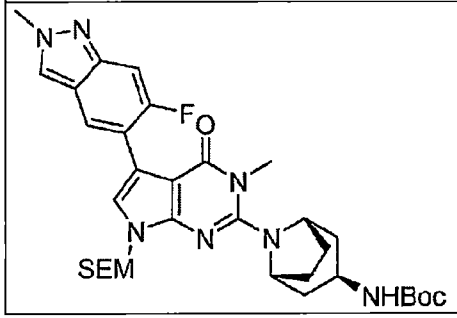
表 6

化合物	化合物名稱	MS: $[M+H]^+$ m/z	程序
	(內-8-(3-甲基-5-(2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯	634	如上文通用程序 2 使用(內-8-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯及 2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備
	(內-8-[5-(7-氯-2-甲基苯并[*d*]噁唑-6-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸第三丁酯	669, 671	如上文通用程序 2 使用(內-8-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯及 7-氯-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯并[*d*]噁唑製備

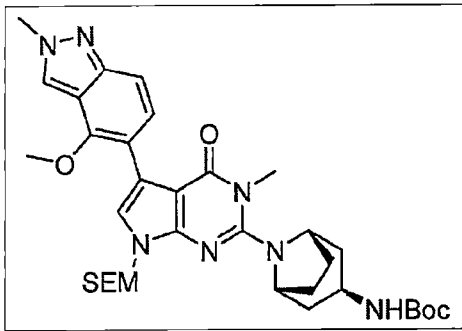
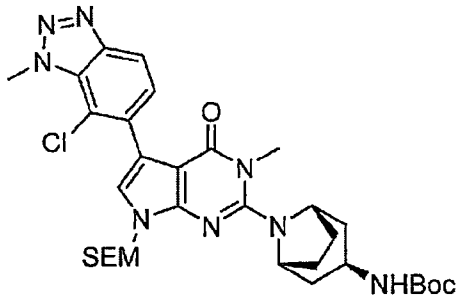
	(內-8-(5-(7-氯-2-乙基苯并[*d*]噁唑-6-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯	683, 685	如上文通用程序 2 使用(內-8-(5-溴-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯及 7-氯-2-乙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯并[*d*]噁唑製備

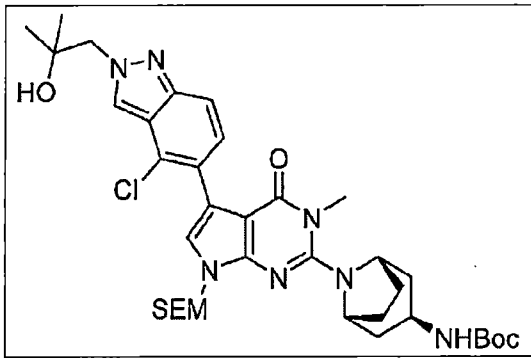
【0714】 [表 6-2]

	(內-8-(5-(4-氟-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯	652	如上文通用程序 2 使用(內-8-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯及 4-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備

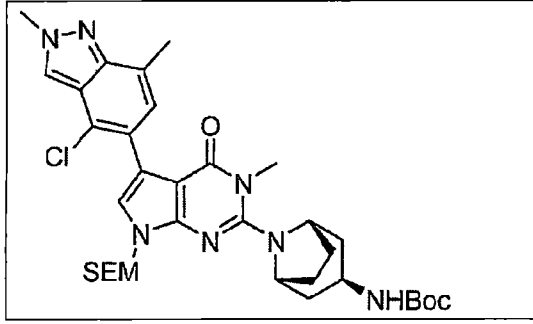
	(內-8-(5-(6,7-二氟-1-甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯	671	如上文通用程序 2 使用內-(8-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯及 6,7-二氟-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑製備
	(內-8-(5-(6-氟-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯	652	如上文通用程序 2 使用內-(8-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯及 6-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備

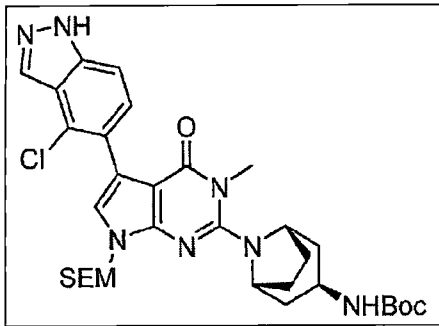
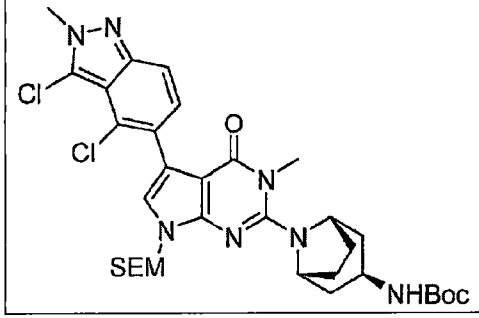
【0715】 [表 6-3]

	(內-8-(5-(4-甲氧基-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯	664	如上文通用程序 2 使用內-(8-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯及 4-甲氧基-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備
	(內-8-(5-(7-氯-1-甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-6-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯	669, 671	如上文通用程序 2 使用內-(8-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯及 7-氯-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑製備

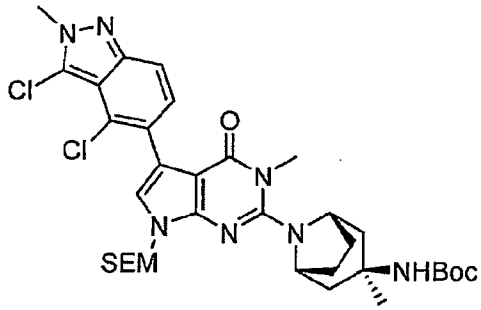
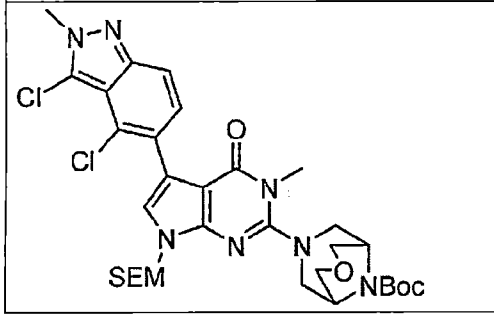
	(內-8-(5-(4-氯-2-(2-羥基-2-甲基丙基)-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯	726, 728	如上文通用程序 2 使用內-(8-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯及 1-(4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑-2-基)-2-甲基丙-2-醇製備

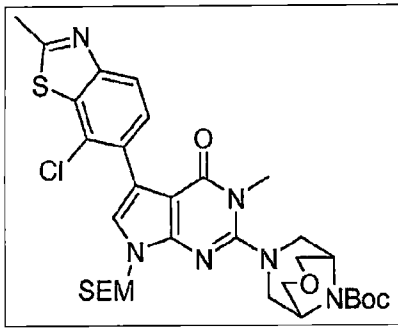
【0716】 [表 6-4]

	(內-8-(5-(4-氯-2,7-二甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯	682, 684	如上文通用程序 2 使用(內-8-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯及 4-氯-2,7-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備

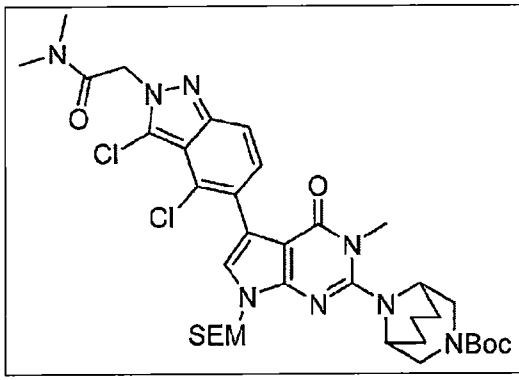
	(內-8-(5-(4-氯-1*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯	654, 656	如上文通用程序 2 使用內-(8-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯及 4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1*H*-吲唑製備
	(內-8-(5-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯	702, 704	如上文通用程序 2 使用(內-8-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯及 3,4-二氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備

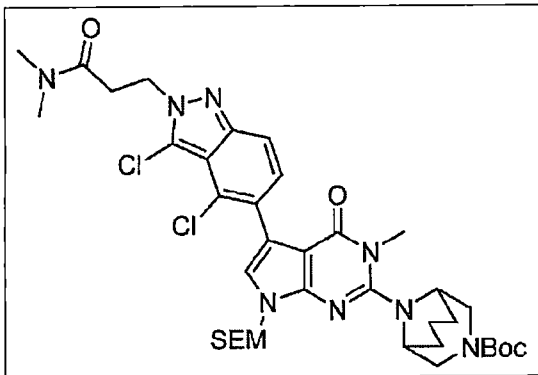
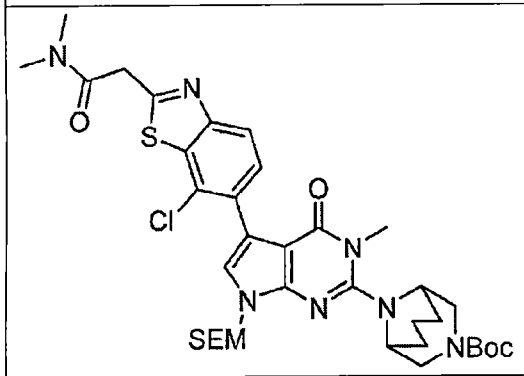
【0717】 [表 6-5]

	(內-8-(5-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯	716, 718	如上文通用程序 2 使用(內-8-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯及 3,4-二氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備
	7-(5-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁酯	704, 706	如上文通用程序 2 使用 7-[5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基]-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁酯及 3,4-二氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備

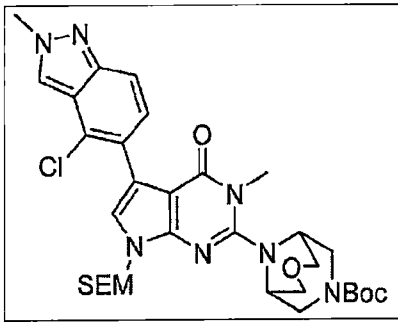
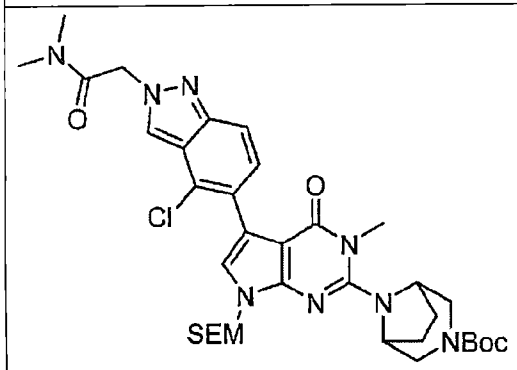
	7-(5-(7-氯-2-甲基苯并[*d*]噻唑-6-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁酯	687, 689	如上文通用程序 2 使用 7-[5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基]-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁酯及 7-氯-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3-苯并噻唑製備

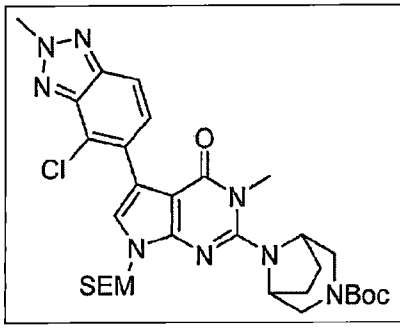
【0718】 [表 6-6]

	9-(5-(3,4-二氯-2-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基)-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯	773, 775	如上文通用程序 2 使用 2-(3,4-二氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑-2-基)-*N*,*N*-二甲基乙醯胺製備

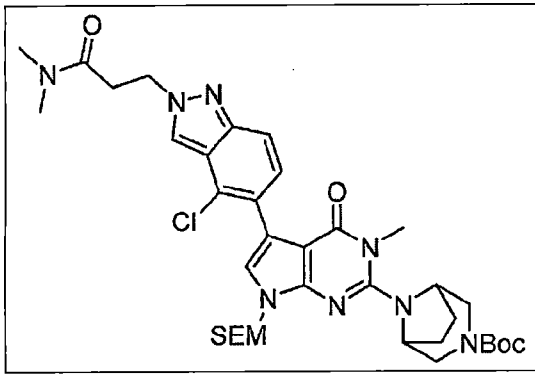
	9-(5-(3,4-二氯-2-(3-(二甲基胺基)-3-側氧基丙基)-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯	787, 789	如上文通用程序 2 使用 3-(3,4-二氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑-2-基)-*N*,*N*-二甲基丙醯胺製備
	9-(5-(7-氯-2-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基)苯并[*d*]噻唑-6-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯	756, 758	如上文通用程序 2 使用 2-(7-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)-*N*,*N*-二甲基乙醯胺製備

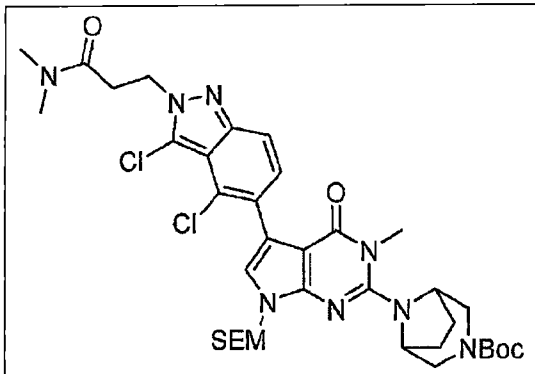
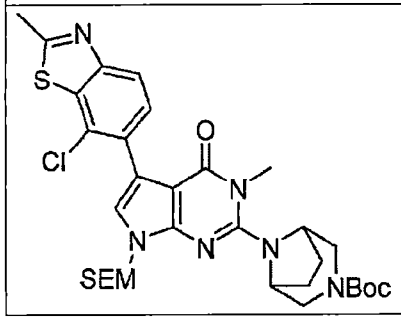
【0719】 [表 6-7]

	9-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-甲酸第三丁酯	670, 672	如上文通用程序 2 使用 9-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-甲酸第三丁酯及 4-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備
	8-(5-(4-氯-2-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基)-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯	725, 727	如上文通用程序 2 使用 8-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯及 2-(4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑-2-基)-*N*,*N*-二甲基乙醯胺製備

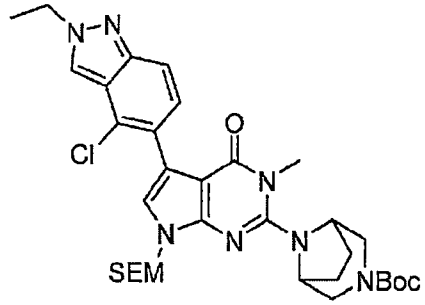
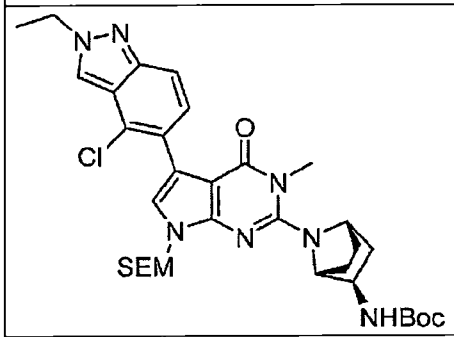
	8-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯	655, 657	如上文通用程序 2 使用 8-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯及 4-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑製備

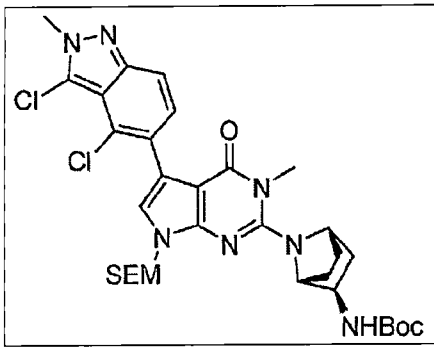
【0720】 [表 6-8]

	8-(5-(4-氯-2-(3-(二甲基胺基)-3-側氧基丙基)-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯	739, 741	如上文通用程序 2 使用 8-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯及 3-(4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑-2-基)-*N*,*N*-二甲基丙醯胺製備

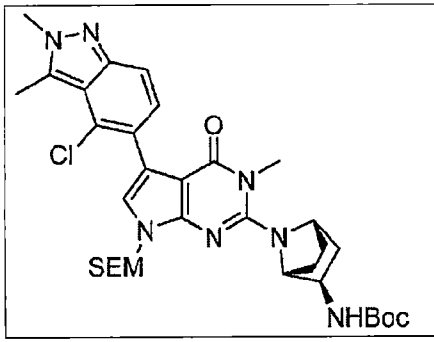
	8-(5-(3,4-二氯-2-(3-(二甲基胺基)-3-側氧基丙基)-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯	773, 775	如上文通用程序 2 使用 8-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯及 3-(3,4-二氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑-2-基)-*N*,*N*-二甲基丙醯胺製備
	8-(5-(7-氯-2-甲基苯并[*d*]噻唑-6-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯	671, 673	如上文通用程序 2 使用 8-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯及 7-氯-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯并[*d*]噻唑製備

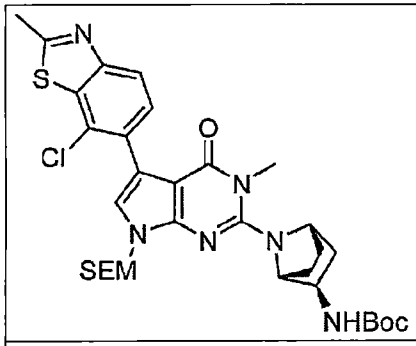
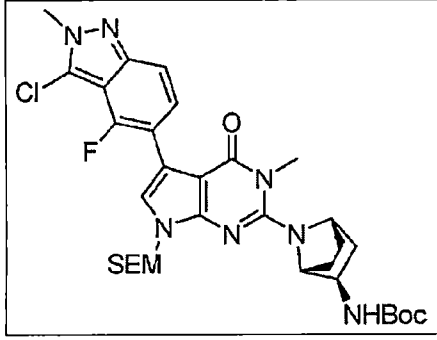
【0721】 [表 6-9]

	8-(5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯	668, 670	如上文通用程序 2 使用 8-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯及 4-氯-2-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備
	((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯	668, 670	如上文通用程序 2 使用((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯及 4-氯-2-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備

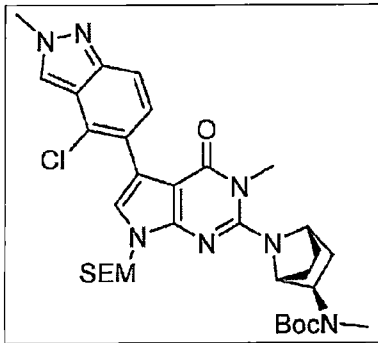
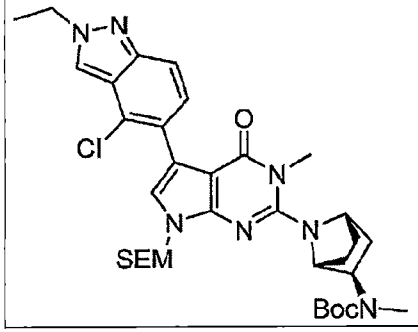
	((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯	688, 690	如上文通用程序2使用((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯及 3,4-二氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備

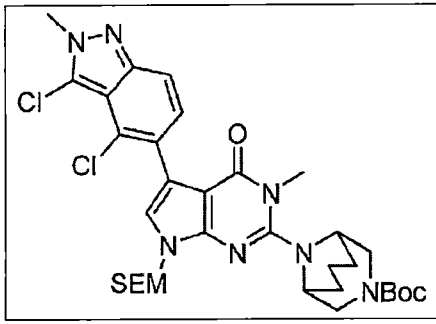
【0722】 [表 6-10]

	((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-(4-氯-2,3-二甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯	668, 670	如上文通用程序2使用((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯及 4-氯-2,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備

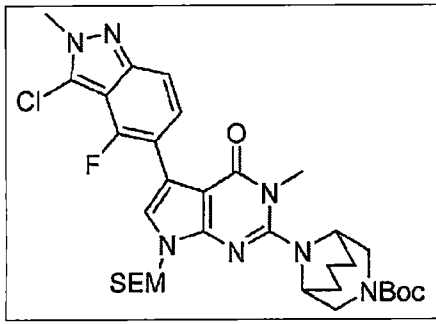
	((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-(7-氯-2-甲基苯并[*d*]噻唑-6-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯	671, 673	如上文通用程序2使用((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯及7-氯-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯并[*d*]噻唑製備
	((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-(3-氯-4-氟-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯	672, 674	如上文通用程序2使用((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯及3-氯-4-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備

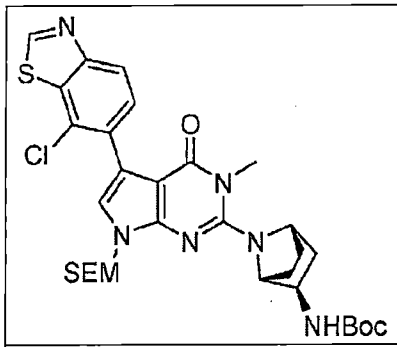
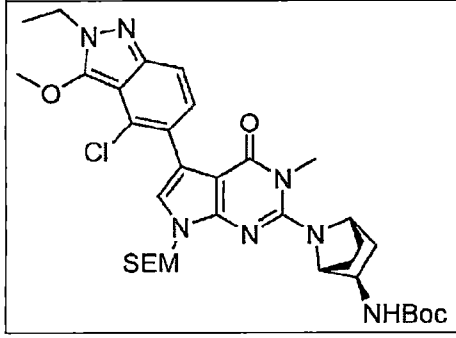
【0723】 [表 6-11]

	((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯	668, 670	如上文通用程序 2 使用((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯及 4-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備
	((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯	682, 684	如上文通用程序 2 使用((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯製備

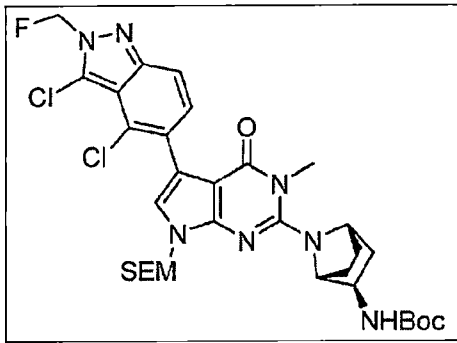
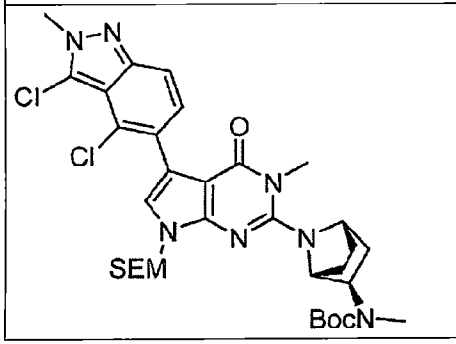
	9-(5-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯	702, 704	如上文通用程序2使用9-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯及 3,4-二氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備

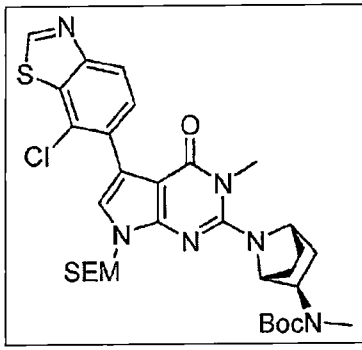
【0724】 [表 6-12]

	9-(5-(3-氯-4-氟-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯	686, 688	如上文通用程序2使用9-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯及 3-氯-4-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備

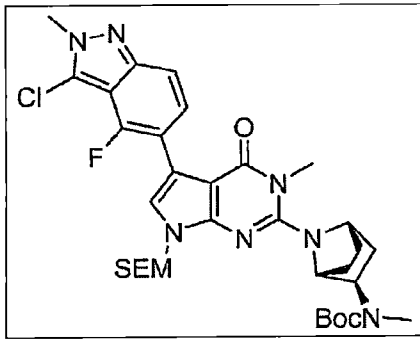
	((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-(7-氯苯并[*d*]噻唑-6-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯	657, 659	如上文通用程序2使用((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯及 7-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯并[*d*]噻唑製備
	((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-(4-氯-2-乙基-3-甲氧基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯	698, 700	如上文通用程序2使用((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯及 4-氯-2-乙基-3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備

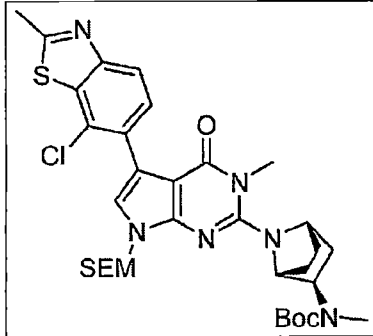
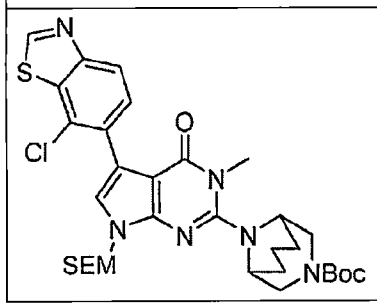
【0725】 [表 6-13]

	((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-(3,4-二氯-2-(氟甲基)-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯	706, 708	如上文通用程序 2 使用((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯及 3,4-二氯-2-(氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備
	((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯	702, 704	如上文通用程序 2 使用((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯及 3,4-二氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備

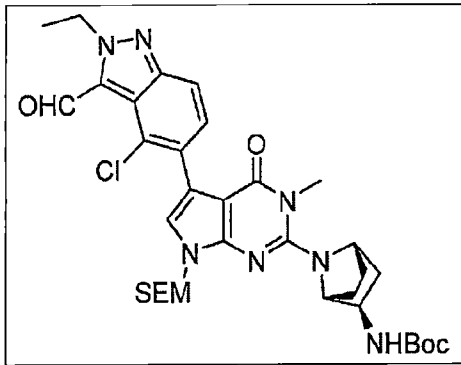
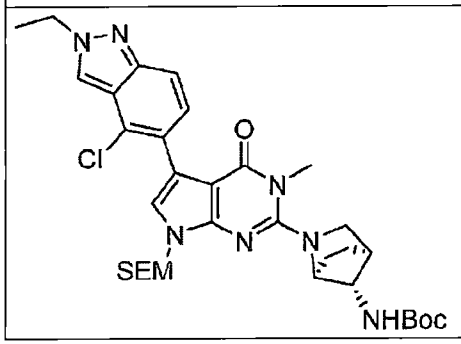
	((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-(7-氯苯并[*d*]噻唑-6-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯	671, 673	如上文通用程序2使用((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯及 7-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯并[*d*]噻唑製備

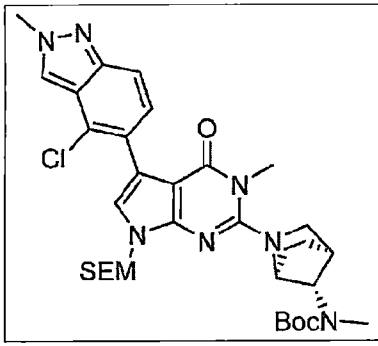
【0726】 [表 6-14]

	((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-(3-氯-4-氟-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯	686, 688	如上文通用程序2使用((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯及3-氯-4-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備

	((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-(7-氯-2-甲基苯并[*d*]噻唑-6-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯	685, 687	如上文通用程序2使用((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯及 7-氯-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯并[*d*]噻唑製備
	9-(5-(苯并[*d*]噻唑-6-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯	685, 687	如上文通用程序2使用9-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯及 7-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯并[*d*]噻唑製備

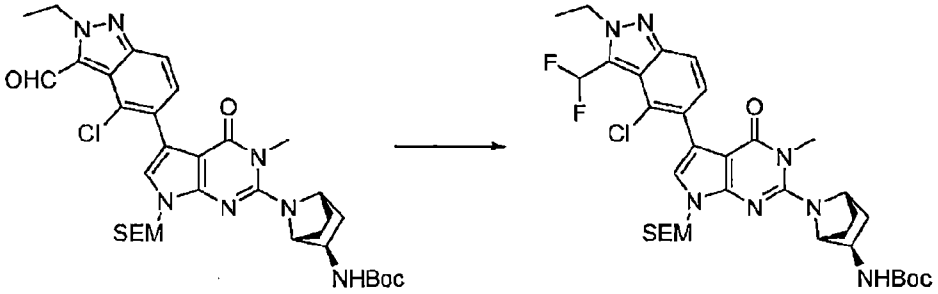
【0727】 [表 6-15]

	((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-(4-氯-2-乙基-3-甲醯基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯	696, 698	如上文通用程序 2 使用((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯及 4-氯-2-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑-3-甲醛製備
	外消旋-((1*S*,4*S*,7*S*)-2-(5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)胺基甲酸第三丁酯	668, 670	如上文通用程序 2 使用外消旋-((1*S*,4*S*,7*S*)-2-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)胺基甲酸第三丁酯及 4-氯-2-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備

	外消旋-((1*S*,4*S*,7*S*)-2-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯	668, 670	如上文通用程序 2 使用外消旋-((1*S*,4*S*,7*S*)-2-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯及 2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備

【0728】製備 112：((1R,2R,4S)-7-(5-(4-氯-3-(二氟甲基)-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯

【0729】[化學式 148]

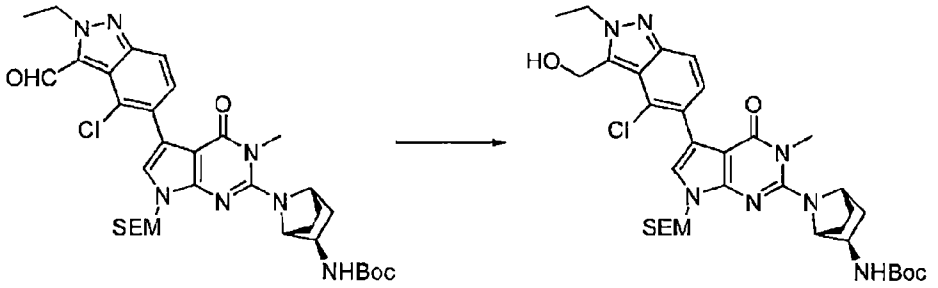


【0730】向((1R,2R,4S)-7-(5-(4-氯-2-乙基-3-甲醯基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯(220 mg，0.32 mmol)於1,2-二氯乙烷(1.3 mL)中之溶液中添加三氟化雙(2-甲氧基乙基)胺基硫(290 mg，1.3 mmol)。將混合物在50℃下攪拌隔夜。將混合物用飽和$NaHCO_3$淬滅，並用EtOAc萃取。將有機層真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-80% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(54 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 718, 720。

【0731】製備 113：((1R,2R,4S)-7-(5-(4-氯-2-乙基-3-(羥甲基)-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧

啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯

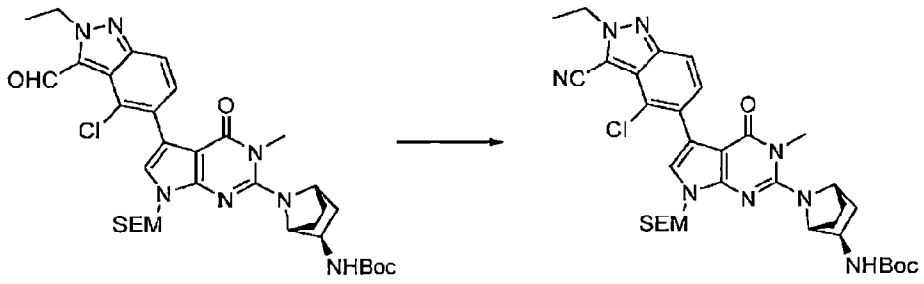
【0732】[化學式 149]



【0733】向((1R,2R,4S)-7-(5-(4-氯-2-乙基-3-甲醯基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯(240 mg，0.34 mmol)於甲醇(3.0 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(21 mg，0.56 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 1 小時。將混合物用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅，用 EtOAc 萃取。將有機層用水及鹽水洗滌，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-10% MeOH/$CHCl_3$)純化，得到標題化合物(215 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 698, 700。

【0734】製備 114：((1R,2R,4S)-7-(5-(4-氯-3-氰基-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯

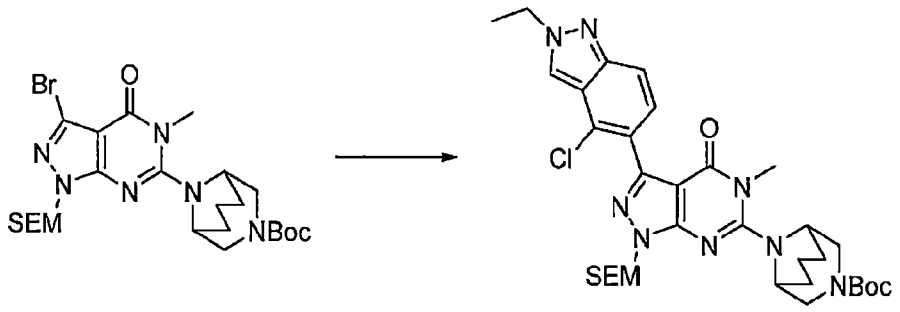
【0735】[化學式 150]



【0736】向((1R,2R,4S)-7-(5-(4-氯-2-乙基-3-甲醯基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯(314 mg，0.45 mmol)及碳酸鈉(75 mg，0.71 mmol)於乙醇(0.9 mL)中之混合物中添加鹽酸羥胺(49 mg，0.71 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物用 EtOAc 稀釋，用水及鹽水洗滌，並真空濃縮。向殘餘物中添加乙腈(2.4 ml)及乙酸銅(II) (8.1 mg，0.045 mmol)。將混合物在 80℃下攪拌 5 小時，且接著真空濃縮。殘餘物藉由 NH-矽膠管柱層析(梯度溶離，0-10% MeOH/$CHCl_3$)純化，得到標題化合物(245 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 693, 695。

【0737】通用程序 3：9-(3-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-4-側氧基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯

【0738】[化學式 151]

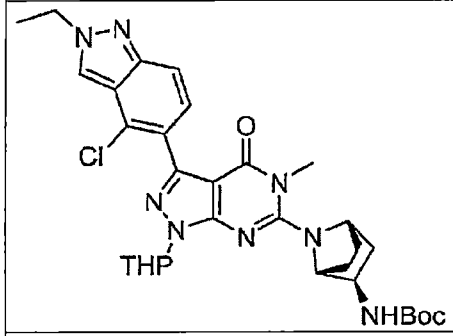
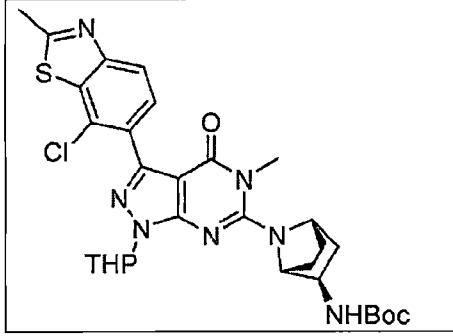


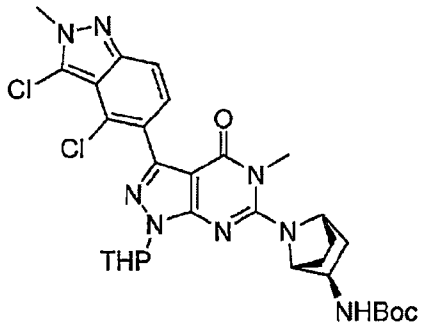
【0739】將 9-(3-溴-5-甲基-4-側氧基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯(300 mg，0.475 mmol)、4-氯-2-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吲唑(315 mg，1.02 mmol)、K_3PO_4 (327 mg，1.54 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(41.9 mg，0.0514 mmol)、1,4-二噁烷(6 mL)及水(1.5 mL)之混合物在 90℃下攪拌 2 小時，冷卻至室溫，倒入水中，且用 EtOAc 萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-100% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(200 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 683, 685。

【0740】以適當適當經取代之經保護吡唑并嘧啶酮為起始物質且改變硼酸酯或硼酸，使用與通用程序 3 中所述之程序類似的程序製備下表 7 之化合物(在下文所指示之任何顯著變化的情況下如上所述合成)。

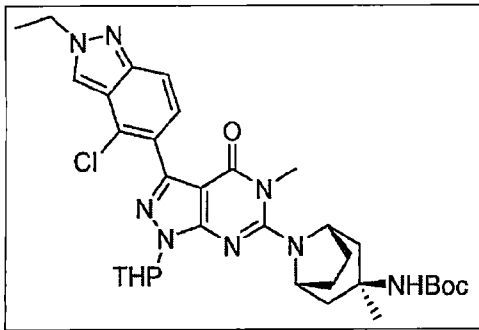
【0741】 [表 7-1]

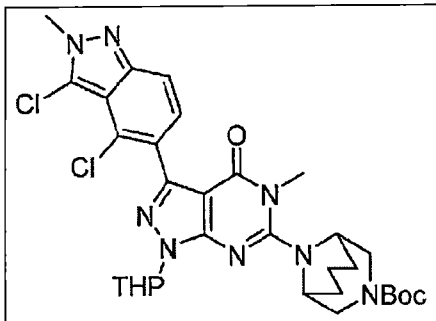
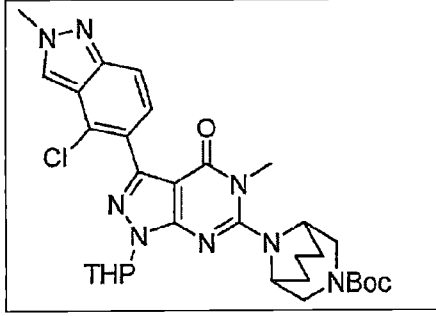
表 7

化合物	化合物名稱	MS: $[M+H]^+$ m/z	程序
	((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(3-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯	623, 625	如上文通用程序 3 使用((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(3-溴-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯製備
	((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(3-(7-氯-2-甲基苯并[*d*]噻唑-6-基)-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯	626, 628	如上文通用程序 3 使用((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(3-溴-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯及 7-氯-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯并[*d*]噻唑製備

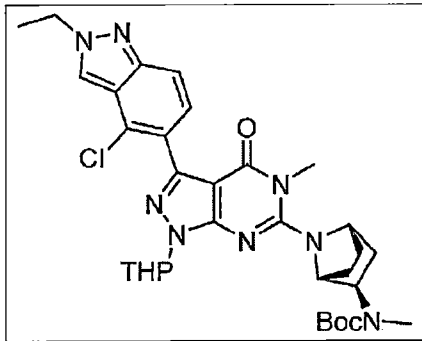
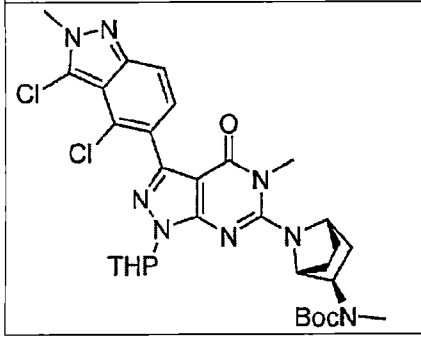
	((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯	643, 645	如上文通用程序 3 使用((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(3-溴-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯及 3,4-二氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備

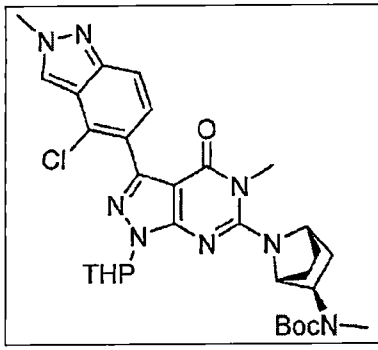
【0742】 [表 7-2]

	(內-8-(3-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯	651,653	如上文通用程序 3 使用(內-8-(3-溴-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯及 4-氯-2-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備。

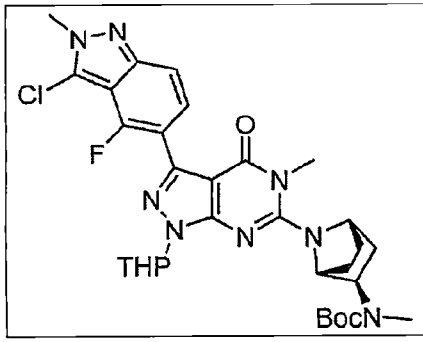
	9-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯	657, 659	如上文通用程序 3 使用 9-(3-溴-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯及3,4-二氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備
	9-(3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯	623, 625	如上文通用程序 3 使用 9-(3-溴-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯及 4-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備。

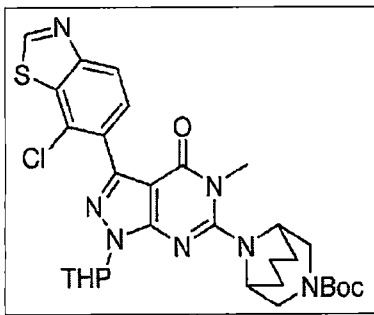
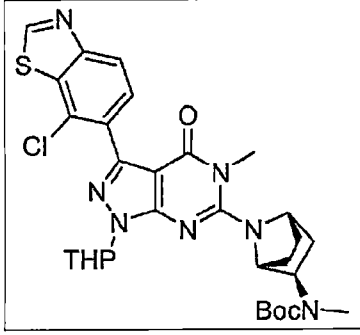
【0743】 [表 7-3]

	((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(3-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯	637, 639	如上文通用程序 3 使用((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(3-溴-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯製備
	((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯	657, 659	如上文通用程序 3 使用((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(3-溴-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯及 3,4-二氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備

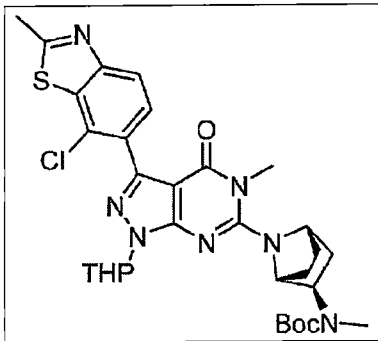
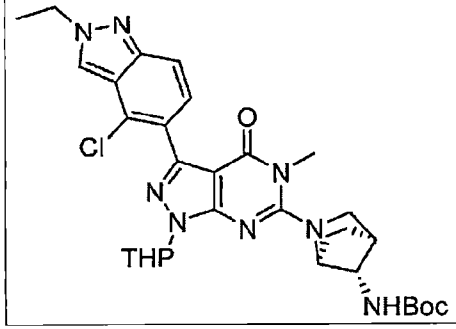
	((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯	623, 625	如上文通用程序 3 使用((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(3-溴-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯及 4-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備

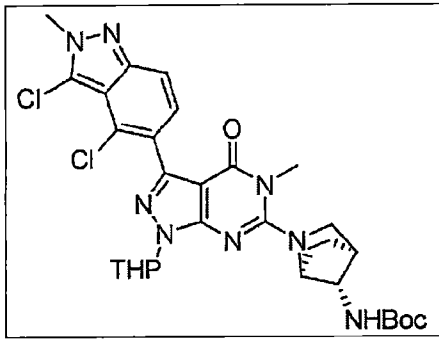
【0744】 [表 7-4]

	((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(3-(3-氯-4-氟-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯	642, 644	如上文通用程序 3 使用((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(3-溴-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯及 3-氯-4-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備

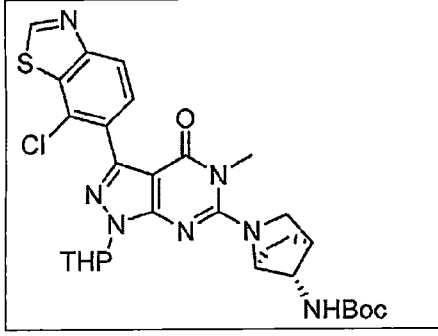
	9-(3-(7-氯苯并[*d*]噻唑-6-基)-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯	626, 628	如上文通用程序 3 使用 9-(3-溴-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯及 7-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯并[*d*]噻唑製備
	((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(3-(7-氯苯并[*d*]噻唑-6-基)-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯	626, 628	如上文通用程序 3 使用((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(3-溴-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯及 7-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯并[*d*]噻唑製備

【0745】 [表 7-5]

	((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(3-(7-氯-2-甲基苯并[*d*]噻唑-6-基)-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯	640, 642	如上文通用程序 3 使用((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(3-溴-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯及 7-氯-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯并[*d*]噻唑製備
	外消旋-((1*S*,4*S*,7*S*)-2-(3-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)胺基甲酸第三丁酯	623, 625	如上文通用程序 3 使用外消旋-((1*S*,4*S*,7*S*)-2-(3-溴-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)胺基甲酸第三丁酯及 4-氯-2-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備

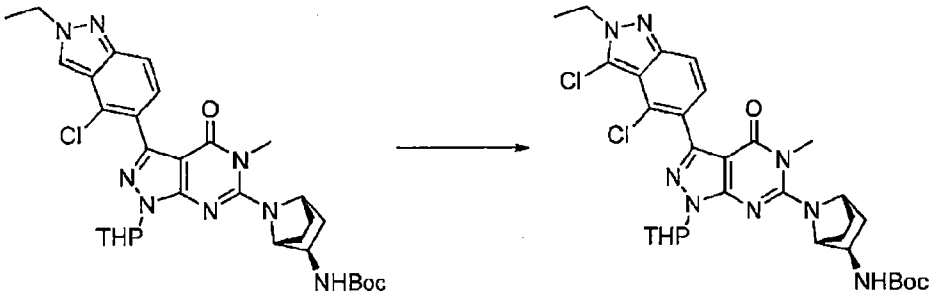
	外消旋-((1*S*,4*S*,7*S*)-2-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)胺基甲酸第三丁酯	643, 645	如上文通用程序 3 使用外消旋-((1*S*,4*S*,7*S*)-2-(3-溴-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)胺基甲酸第三丁酯及 3,4-二氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備

【0746】 [表 7-6]

	外消旋-((1*S*,4*S*,7*S*)-2-(3-(7-氯苯并[*d*]噻唑-6-基)-5-甲基-4-側氧基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)胺基甲酸第三丁酯	612, 614	如上文通用程序 3 使用外消旋-((1*S*,4*S*,7*S*)-2-(3-溴-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)胺基甲酸第三丁酯及 7-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯并[*d*]噻唑製備

【0747】製備 115：((1R,2R,4S)-7-(3-(3,4-二氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯

【0748】[化學式 152]

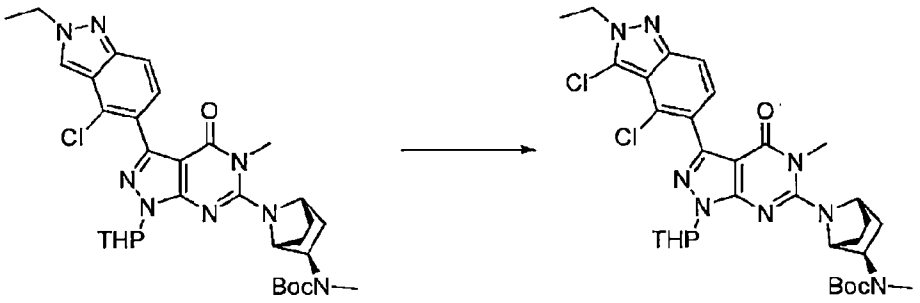


【0749】在室溫下向((1R,2R,4S)-7-(3-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯(140 mg，0.225 mmol)於 DMF (1.4 mL)中之溶液中添加 NCS (36 mg，0.270 mmol)。將混合物在 60℃下攪拌 5 小時。將反應混合物冷卻至室溫且在室溫下用 NCS(15 mg，0.112 mmol)處理。將混合物在 60℃下攪拌 1 小時，用水稀釋，並用 EtOAc 萃取。有機層用水(×3)及鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，50-80% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(81 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 657, 659。

【0750】製備 116：((1R,2R,4S)-7-(3-(3,4-二氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2H-哌喃

-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

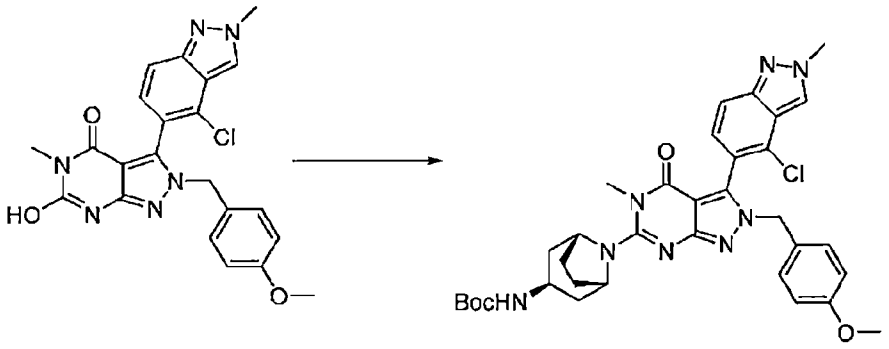
【0751】[化學式 153]



【0752】在室溫下向((1R,2R,4S)-7-(3-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(177 mg，0.278 mmol)於DMF (1.4 mL)中之溶液中添加NCS (55.6 mg，0.417 mmol)。將混合物在60℃下攪拌30分鐘，用水稀釋，並用EtOAc萃取。有機層用水(×3)及鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，40-80% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(115 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 671, 673。

【0753】通用程序4：N-[內-8-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-4-側氧基-2H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸第三丁酯

【0754】[化學式 154]

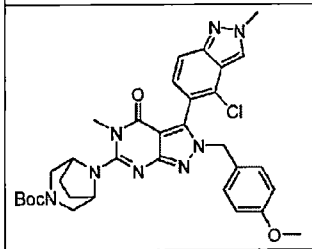
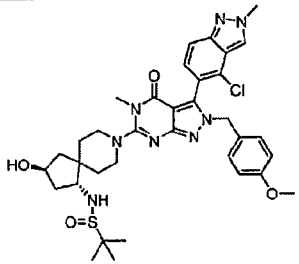
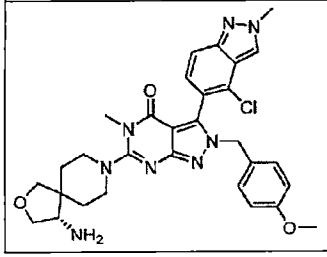


【0755】在環境溫度下將 DBU (0.0677 mL，0.45 mmol)逐滴添加至含 3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-6-羥基-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-2H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(135 mg，0.3 mmol)及 PyBOP(172 mg，0.33 mmol)之 DMF (2.5 mL)中。將混合物攪拌 10 分鐘，接著用 N-(內-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯(102 mg，0.45 mmol)處理。將混合物攪拌隔夜 20 小時-剩餘一些起始物質。混合物用水(40 mL)處理。接著將細沈澱物萃取至 EtOAc(50 mL)中，接著有機層用水(2×20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並真空蒸發。粗產物藉由矽膠層析(12 g 小柱，0-100% EtOAc/異己烷)純化，得到呈透明無色玻璃狀之標題化合物(128 mg，0.19 mmol，65%產率)。MS: $[M+H]^+ = 659$。

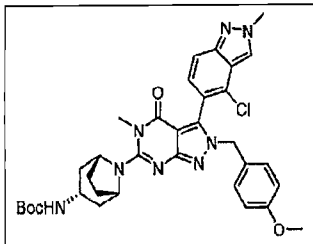
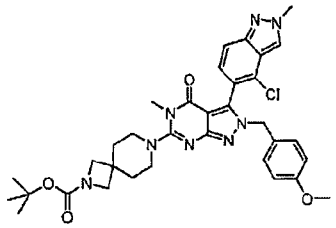
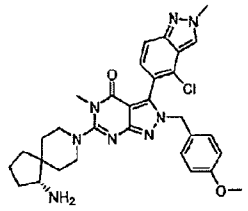
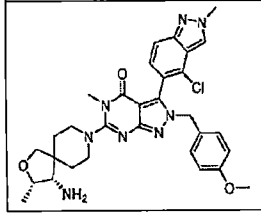
【0756】以適當經取代之經保護吡唑并嘧啶酮為起始物質且改變胺，使用與通用程序 4 中所述之程序類似的程序製備下表 8 之化合物(在下文所指示之任何顯著變化的情況下如上所述合成)。

【0757】 [表 8-1]

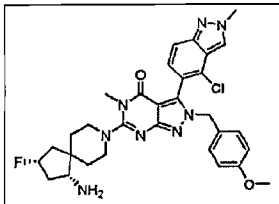
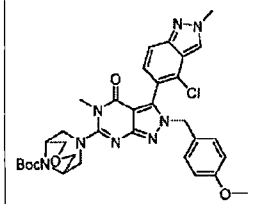
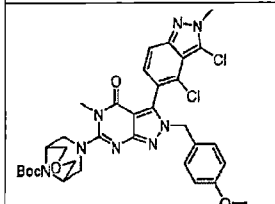
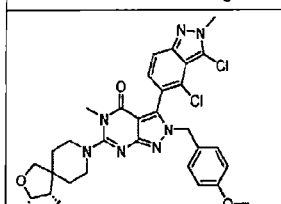
表 8

化合物	化合物名稱	MS: $[M+H]^+$ m/z	程序
	8-[3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-4-側氧基-2*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯	645	如通用程序 4 使用 3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-6-羥基-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-2*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮及 3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯，攪拌 48 小時來製備。
	*N*-[(1*R*,3*S*)-8-[3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-4-側氧基-2*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基]-3-羥基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-1-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺	707	如通用程序 4 使用 3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-6-羥基-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-2*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮及 *N*-((1*R*,3*S*)-3-羥基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺，在室溫下攪拌 24 小時，在 40℃下攪拌 24 小時以及在 50℃下攪拌 24 小時來製備。
	6-[(4*S*)-4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-2*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	589	如通用程序 4 由 3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-6-羥基-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-2*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮及(*S*)-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺二鹽酸鹽，使用 3.5 當量 DBU 且攪拌 2 小時來製備。

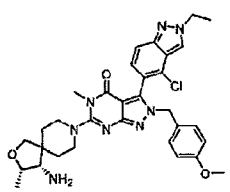
【0758】 [表 8-2]

	*N*-[外-8-[3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-4-側氧基-2*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸第三丁酯	659	如通用程序4使用3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-6-羥基-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-2*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮及 *N*-(外-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯製備。
	7-[3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-4-側氧基-2*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯	659	如通用程序4使用3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-6-羥基-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-2*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮及 2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯，攪拌48小時來製備。
	6-[(1*R*)-1-胺基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-2*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	587	如通用程序 4 由 3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-6-羥基-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-2*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮及(*R*)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-1-胺二鹽酸鹽，使用 3.5 當量 DBU 來製備。
	6-[(3*S*,4*S*)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-2*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	603	如通用程序 4 由 3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-6-羥基-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-2*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮及(3*S*,4*S*)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺二鹽酸鹽，使用 4.5 當量 DBU 來製備。

【0759】 [表 8-3]

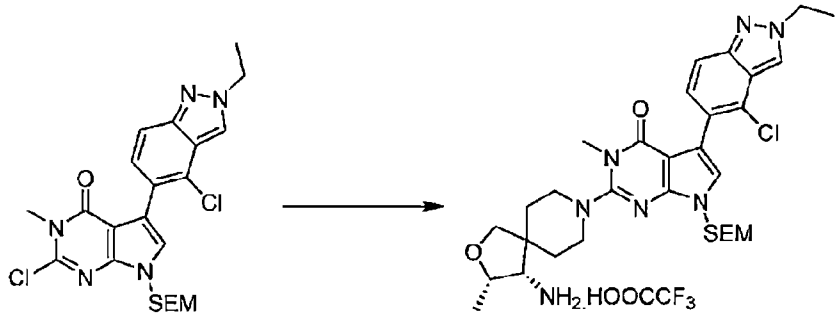
	6-[(1*R*,3*R*)-1-胺基-3-氟-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-2*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	605	如通用程序 4 由 3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-6-羥基-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-2*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮及(1*R*,3*R*)-3-氟-8-氮雜螺[4.5]癸烷-1-胺二鹽酸鹽，使用 4.5 當量 DBU 來製備。
	7-[3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-4-側氧基-2*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基]-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁酯	661	如通用程序 4 由 3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-6-羥基-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-2*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮及 3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁酯製備。
	7-[3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-4-側氧基-2*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基]-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁酯	695	如通用程序 4 由 3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-6-羥基-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-2*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮及 3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸第三丁酯製備。
	6-[(3*S*,4*S*)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-2*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	637	如通用程序 4 由 3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-6-羥基-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-2*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮及(3*S*,4*S*)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺二鹽酸鹽，使用 4.5 當量 DBU 來製備。

【0760】 [表 8-4]

	6-[(3*S*,4*S*)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-2*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	617	如通用程序 4 由 3-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-6-羥基-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-2*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮及(3*S*,4*S*)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺二鹽酸鹽，使用 4.5 當量 DBU 來製備。

【0761】通用程序 5：2-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

【0762】[化學式 155]



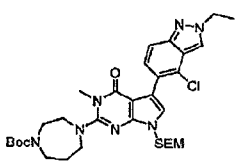
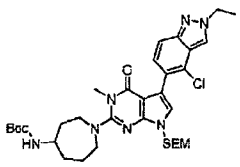
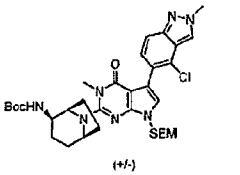
【0763】將 2-氯-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(250 mg，0.51 mmol)、(3S,4S)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺二鹽酸鹽(148 mg，0.61 mmol)及三乙胺(0.21 mL，1.52 mmol)於 NMP (1 mL)中之混合物加熱至 100℃保持 2 小時。冷卻至環境溫度且在 EtOAc 與水之間分配，分離各相，且用 EtOAc 萃取水相。將合併之有機相用 50%飽和鹽水洗滌，接著用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$+疏水性玻璃料)並濃縮。殘餘物藉由逆相 C18 二氧化矽層析純化，用添加有 0.1% TFA 之 5-100% MeCN/H_2O 溶離，得到作為 TFA 鹽之標題化合物(256 mg，0.346 mmol，68%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.48 (1H, s), 7.98 (3H, s), 7.54 (1H, dd), 7.31 (1H, d), 7.25 (1H, s), 5.48 (2H, s), 4.50 (2H, q),

4.29-4.18 (1H, m), 3.70-3.66 (1H, m), 3.62 (2H, t), 3.53-3.33 (7H, m), 3.03-2.73 (2H, m), 1.98-1.86 (2H, m), 1.82-1.77 (1H, m), 1.66 (1H, d), 1.53 (3H, t), 1.24 (3H, d), 0.93-0.82 (2H, m), 0.02-0.08 (9H, m)。MS: $[M+H]^+ = 626$。

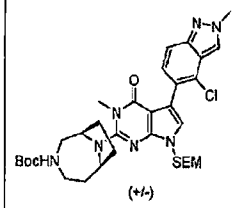
【0764】以適當經取代之經保護吡咯并嘧啶酮為起始物質且改變胺，使用與通用程序 5 中所述之程序類似的程序製備下表 9 之化合物(在下文所指示之任何顯著變化的情況下如上所述合成)。

【0765】 [表 9-1]

表 9

化合物	化合物名稱	MS:$[M+H]^+$ m/z	程序
	4-[5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯	656	如通用程序 5 使用 2-氯-5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及 1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯製備，藉由正相矽膠層析純化。
	*N*-{1-[5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基]氮雜環庚烷-4-基}胺基甲酸第三丁酯	670	如通用程序 5 使用 2-氯-5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及 *N*-(氮雜環庚烷-4-基)胺基甲酸第三丁酯製備，藉由正相矽膠層析純化。
	外消旋-*N*-[(1*R*,2*R*,5*R*)-8-[5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-基]胺基甲酸第三丁酯	668	如通用程序 5 由 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-{[(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及外消旋-*N*-[(1*R*,2*R*,5*S*)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-基]胺基甲酸第三丁酯，使用 DIPEA 且加熱 16 小時來製備。粗產物藉由正相矽膠層析純化。

【0766】 [表 9-2]

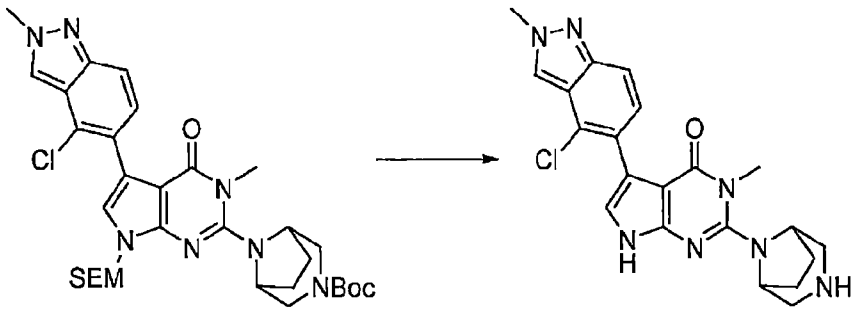
	外消旋-(1*R*,6*S*)-9-[5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基]-3,9-二氮雜雙環[4.2.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯	668	如通用程序 5 由 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-{[(三甲基矽烷基)甲氧基]甲基}-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及外消旋-(1*R*,6*S*)-3,9-二氮雜雙環[4.2.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯，使用 DIPEA 且加熱 16 小時來製備。粗產物藉由正相矽膠層析純化。

【0767】製備式(I)化合物之通用程序

以下程序例示用於製備下表 10 中列出之實例 1-135 之通用方法。

【0768】方法 1：2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

【0769】[化學式 156]

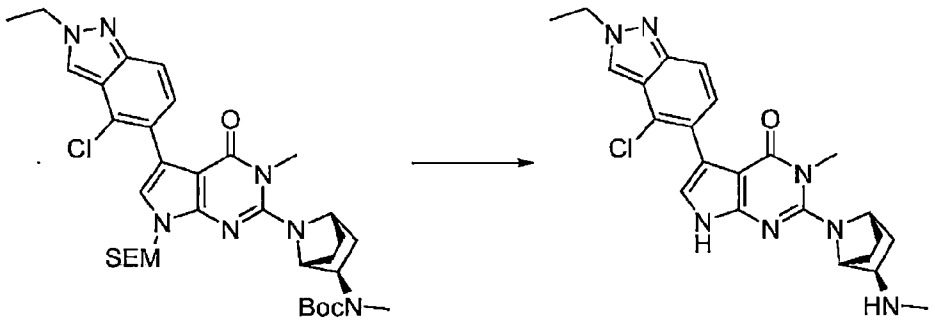


【0770】在室溫下向 8-(5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯(140 mg，0.214 mmol)於 $CHCl_3$ (2 mL)中之溶液中添加 TFA (2 mL)。將混合物在室溫下攪拌 3 小時，並真空濃縮。將殘餘物溶於 MeOH (4 mL)中。在室溫下添加 4 M NaOH (1 mL)。將混合物在室溫下攪拌 1 小時，倒入水中，並用 $CHCl_3$-MeOH 萃取。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由 NH 矽膠管柱層析(梯度溶離，0-10% MeOH/$CHCl_3$)純化。將溶離份真空濃縮，並藉由 r-HPLC 純化。該溶離份用飽和 $NaHCO_3$ 鹼化，並用 $CHCl_3$-MeOH

萃取。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮，得到標題化合物(24 mg)。

【0771】方法 2：5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

【0772】[化學式 157]

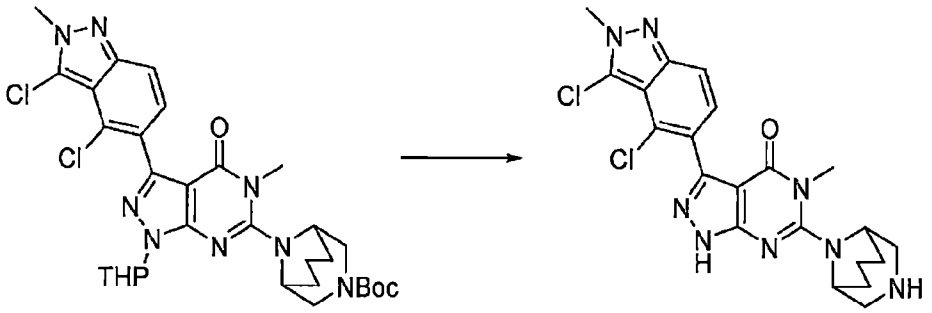


【0773】在室溫下將((1R,2R,4S)-7-(5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(150 mg，0.219 mmol)及 TFA (3 mL)之混合物攪拌 2 小時，並真空濃縮。殘餘物藉由 NH 矽膠管柱層析(梯度溶離，0-15% MeOH/$CHCl_3$)純化。將殘餘物溶於 MeOH (3 mL)中。在室溫下添加乙二胺(0.2 mL，2.99 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 2 小時，並真空濃縮。濃縮後，殘餘物藉由 r-HPLC 純化。使所得溶離份通過 Vari-Pure，並真空濃縮。將所獲得的固體懸浮於 EtOAc-己烷中。收集沈澱物且在 60℃下減壓乾燥，得到標題化合物(48 mg)。

【0774】方法 3：6-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-

基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮

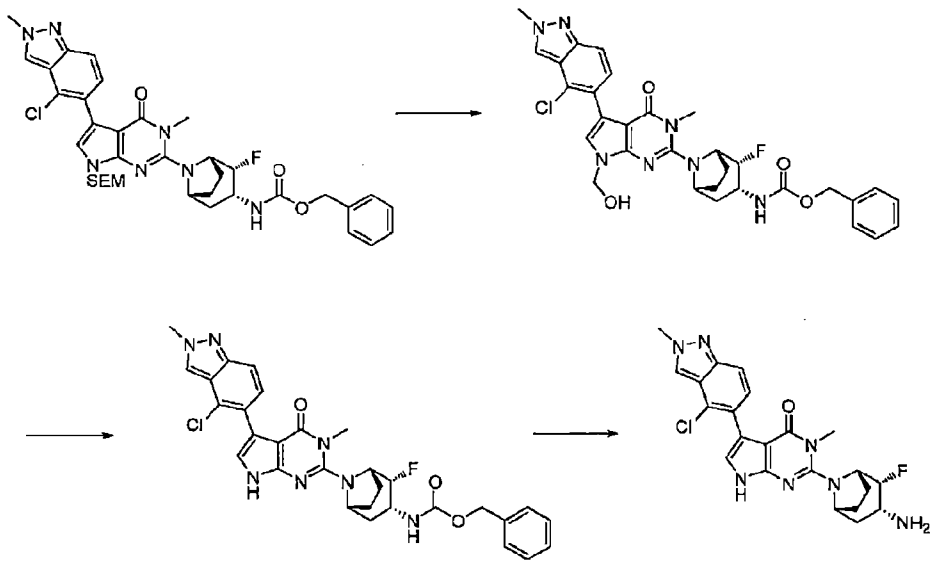
【0775】[化學式 158]



【0776】在室溫下向 9-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯(120 mg，0.182 mmol)於 MeOH (1 mL)中之混合物中添加含 4 M HCl 之 1,4-二噁烷(2 mL，8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 2 小時，並真空濃縮。殘餘物藉由 r-HPLC 純化。使所得溶離份通過 Vari-Pure，並真空濃縮。將所獲得的固體懸浮於 EtOAc-己烷中。收集沈澱物且在 60℃下減壓乾燥，得到標題化合物(38 mg)。

【0777】方法 4：外消旋-2-((1S,2R,3R,5R)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

【0778】[化學式 159]



【0779】在室溫下向外消旋-((1S,2R,3R,5R)-8-(5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸苯甲酯(129 mg，0.179 mmol)於 $CHCl_3$ (0.5 mL)中之溶液中添加 TFA (0.5 mL)。將混合物在室溫下攪拌 6 小時，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-10% MeOH/$CHCl_3$)純化。將溶離份真空濃縮，得到外消旋-((1S,2R,3R,5R)-8-(5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-7-(羥甲基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸苯甲酯(106 mg，0.17 mmol，95%產率)。

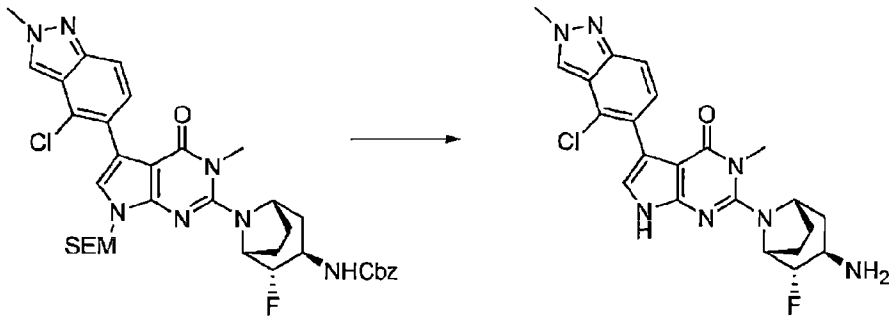
【0780】將殘餘物(106 mg，0.17 mmol)溶於 MeOH (0.40 mL)及 THF (0.40 mL)中。在室溫下添加乙二胺(0.2 mL，2.99 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 1 小時，並真

空濃縮。殘餘物藉由 NH 矽膠管柱層析(梯度溶離，0-10% MeOH/$CHCl_3$)純化。將該溶離份真空濃縮，得到外消旋-((1S,2R,3R,5R)-8-(5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸苯甲酯(97 mg，0.16 mmol，96%產率)。

【0781】在室溫下在 N_2 氛圍下向殘餘物(97 mg，0.16 mmol)、三乙基矽烷(0.42 mL，2.6 mmol)、三乙胺(0.073 mL，0.52 mmol)於 CH_2Cl_2 (2.0 mL)中之懸浮液中添加乙酸鈀(II)(18 mg，0.082 mmol)，且將懸浮液在室溫下攪拌 2.5 小時。使用矽藻土墊藉由過濾移除固體。濃縮濾液，得到粗油狀固體，其藉由 NH 矽膠管柱層析(梯度溶離，0-15% MeOH/$CHCl_3$)純化，得到粗固體油狀物。粗油狀固體藉由 r-HPLC 純化。濃縮所得溶離份，且將幾乎濃縮的殘餘物用 1N NaOH 鹼化，且用 $CHCl_3$ 萃取，得到標題化合物(27 mg，0.059 mmol，36%產率)。

【0782】方法 5：2-((1R,2S,3R,5S)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

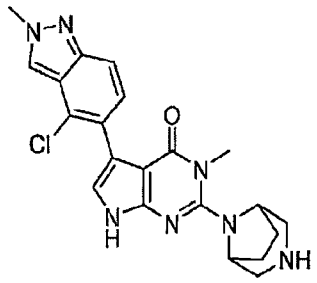
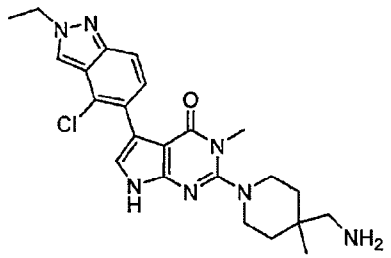
【0783】[化學式 160]

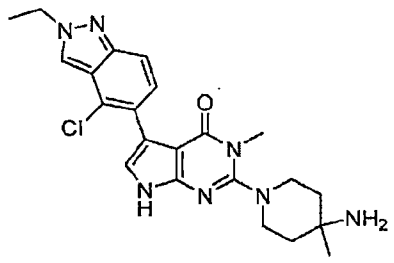


【0784】將((1R,2S,3R,5S)-8-(5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸苯甲酯(61 mg，0.085 mmol)溶解在甲磺酸(1.0 mL)中且在室溫下攪拌 3 小時。將混合物倒入 0℃的飽和 $NaHCO_3$ 水溶液中，並用 $CHCl_3$ 萃取。將有機層真空濃縮。將殘餘物溶於 THF(1 mL)中。在 0℃下向混合物中添加 5 M NaOH 水溶液(0.085 mL，0.43 mmol)，且在室溫下攪拌 1 小時。將混合物真空蒸發。殘餘物藉由 NH 矽膠管柱層析(梯度溶離，0-10% MeOH/$CHCl_3$)純化，得到標題化合物(35 mg)。

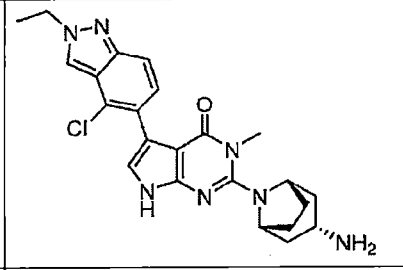
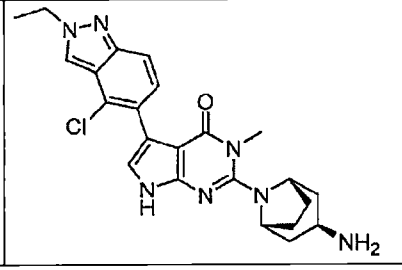
【0785】 [表 10-1]

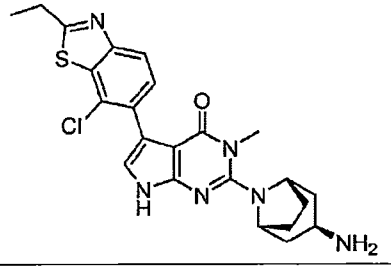
表 10：實例 1-135

實例	結構	名稱	NMR 資料	MS: $[M+H]^+$ m/z	方法
1		2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.64 (1H, br s), 8.40 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.2 Hz), 4.19 (3H, s), 3.98 (2H, br s), 3.46 (3H, s), 2.99-2.96 (2H, m), 2.66-2.63 (2H, m), 1.97-1.80 (4H, m)。	424, 426	1
2		2-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.52 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.06 (1H, s), 4.54 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.43(3H, s), 3.24-3.17(2H, m), 3.08-2.99(2H, m), 1.66-1.56 (5H, m), 1.46-1.39 (2H, m), 1.09 (2H, d, J = 6.1 Hz), 0.98 (3H, s)。	454, 456	2

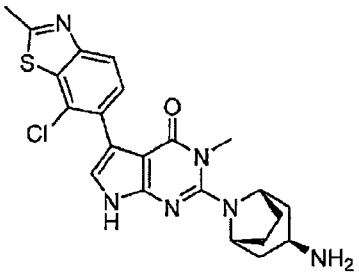
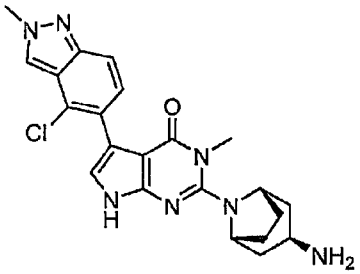
3		2-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.75 (1H, br s), 8.45 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.00 (1H, s), 4.48 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.37 (3H, s), 3.21-3.16 (2H, m), 3.11-3.05 (2H, m), 1.63-1.43 (7H, m), 1.11 (3H, s)。	440, 442	2

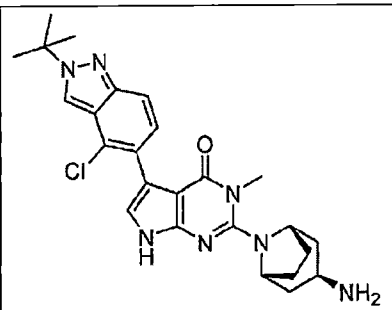
【0786】 [表 10-2]

4		2-(外-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.64 (1H, br s), 8.45 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.94 (1H, s), 4.48 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.11 (2H, br s), 3.43 (3H, s), 3.06-2.94 (1H, m), 2.04-1.92 (2H, m), 1.85-1.78 (2H, m), 1.71-1.63 (2H, m), 1.56-1.46 (6H, m)。	452, 454	1
5		2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.61 (1H, br s), 8.44 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.94 (1H, s), 4.48 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.12-4.05 (2H, m), 3.41 (3H, s), 2.27-2.22 (2H, m), 2.17-2.09 (2H, m), 2.00-1.92 (2H, m), 1.59-1.50 (7H, m)。	452, 454	1

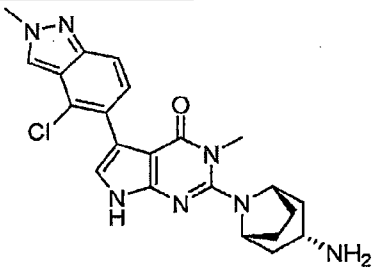
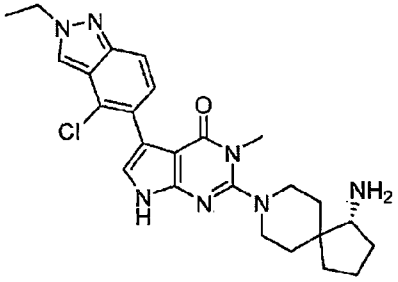
6		2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(7-氯-2-乙基苯并[*d*]噻唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.67 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.98 (1H, s), 4.06 (2H, br s), 3.38 (3H, s), 3.13 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.24-2.19 (2H, m), 2.13-2.08 (2H, m), 1.93-1.92 (3H, m), 1.56-1.52 (3H, m), 1.37 (3H, t, J = 7.6 Hz)。	469, 471	1

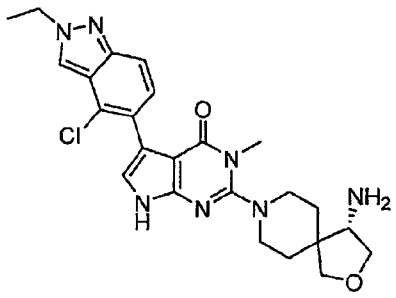
【0787】 [表 10-3]

7		2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[*d*]噻唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 7.81 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.99 (1H, s), 4.16-4.03 (1H, m), 3.42-3.32 (5H, m), 2.82 (3H, s), 2.29-2.19 (1H, m), 2.18-2.07 (2H, m), 2.02-1.89 (2H, m), 1.65-1.50 (2H, m)。	455, 457	1
8		2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.63 (1H, br s), 8.40 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.96 (1H, s), 4.19 (3H, s), 4.08-4.00 (2H, br s), 3.41 (3H, s), 2.24-2.19 (2H, m), 2.15-2.06 (2H, m), 2.05-1.97 (3H, m), 1.61-1.55 (3H, m)。	438, 440	1

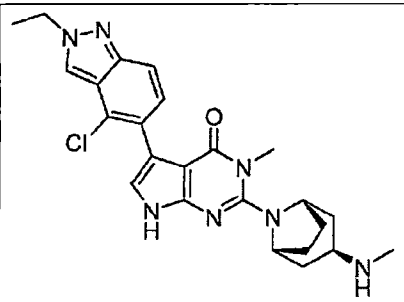
9		2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(2-(第三丁基)-4-氯-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 8.58 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45 (1H, d, J =8.8 Hz), 6.89 (1H, br s), 4.09 (2H, br s), 3.54 (3H, s), 3.44 (1H, br s), 2.40-2.25 (2H, m), 2.20-2.06 (4H, m), 1.73 (9H, s), 1.62 (2H, br d, J = 13.9 Hz)。	480, 482	1

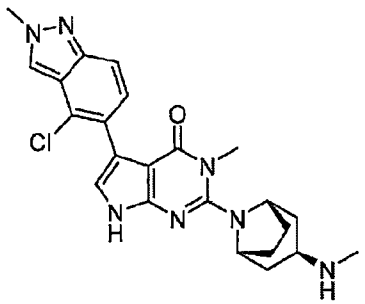
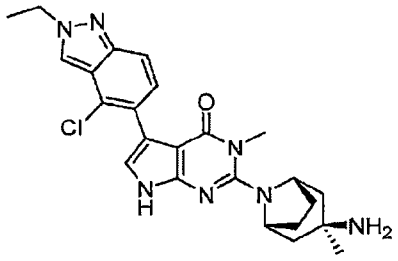
【0788】 [表 10-4]

10		2-(外-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.74-11.56 (1H, m), 8.38 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.95 (1H, s), 4.23-4.15 (6H, m), 3.42 (3H, s), 2.09-1.64 (8H, m)。	438, 440	1
11		(*R*)-2-(1-胺基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.45 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.1 (1H, s), 4.48 (2H, q, J =7.2 Hz), 3.39 (3H, s), 3.35-3.27 (1H, m), 2.88-2.83 (2H, m), 2.73-2.71 (1H, m), 1.88-1.50 (10H, m), 1.39-1.15 (5H, m)。	480, 482	1

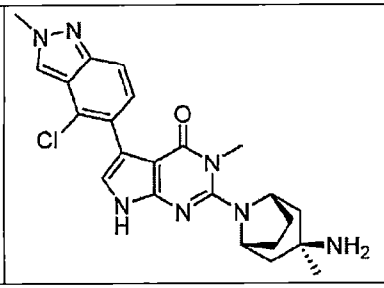
12		(*S*)-2-(4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.77 (1H, br s), 8.45 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.31 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.01 (1H, s), 4.48 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.97-3.93 (1H, m), 3.70-3.68 (1H, m), 3.60-3.58 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.32-3.24 (1H, m), 3.18-3.13 (1H, m), 3.09-3.06 (1H, m), 2.90-2.83 (2H, m), 1.84-1.69 (4H, m), 1.60-1.45 (5H, m)。	482, 484	1

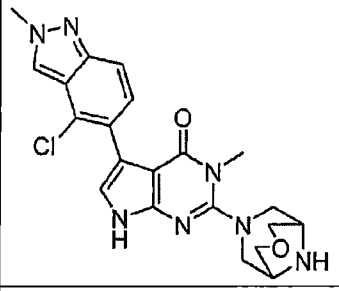
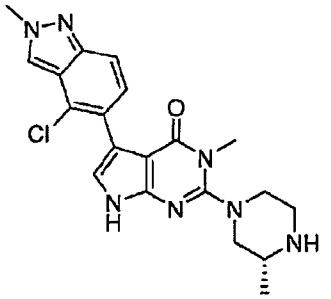
【0789】 [表 10-5]

13		5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(內-3-(甲基胺基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.61 (1H, br s), 8.44 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.94 (1H, s), 4.48 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.07 (2H, br s), 3.42 (3H, s), 2.78-2.74 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.11-2.03 (4H, m), 1.93-1.92 (2H, m), 1.75-1.71 (2H, m), 1.52 (3H, t, J = 7.3 Hz)。	466, 468	1

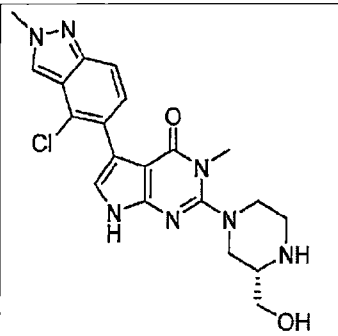
14		5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(內-3-(甲基胺基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.61 (1H, br s), 8.40 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.32 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.95 (1H, s), 4.19 (3H, s), 4.08 (2H, br s), 3.42 (3H, s), 2.82-2.80 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.14-2.03 (4H, m), 1.97-1.89 (2H, m), 1.77-1.70 (2H, m)。	452, 454	1
15		2-(內-3-胺基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.57 (1H, s), 8.42 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.92 (1H, s), 4.47 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.08 (2H, br s), 3.40 (3H, s), 2.29-2.23 (2H, m), 1.94-1.85 (4H, m), 1.64-1.58 (2H, m), 1.51 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.09 (3H, s)。	466, 468	1

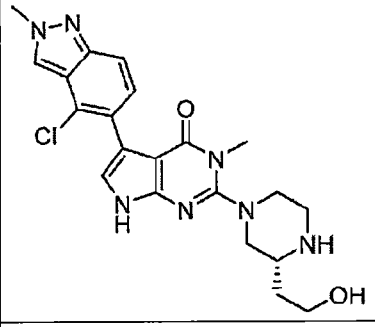
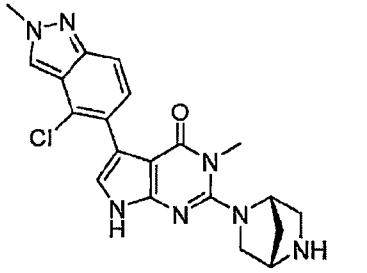
【0790】 [表 10-6]

16		2-(內-3-胺基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.57 (1H, br s), 8.39 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.94 (1H, s), 4.19 (3H, s), 4.09 (2H, br s), 3.41 (3H, s), 2.34-2.27 (2H, m), 1.93-1.86 (4H, m), 1.67-1.59 (2H, m), 1.47-1.35 (1H, m), 1.09 (3H, s)。	452, 454	1

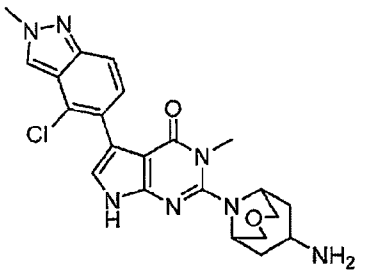
17		2-(3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.77 (1H, br s), 8.41 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.01 (1H, s), 4.19 (3H, s), 3.96-3.79 (4H, m), 3.54-3.43 (5H, m), 3.23-3.14 (2H, m), 2.87-2.80 (2H, m)。	440, 442	1
18		(*R*)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(3-甲基哌嗪-1-基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.80 (1H, br s), 8.40 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.02 (1H, s), 4.19 (3H, s), 3.41-3.22 (5H, m), 2.97-2.65 (4H, m), 2.46-2.36 (1H, m), 1.01 (3H, d, J = 6.0 Hz)。	412, 414	1

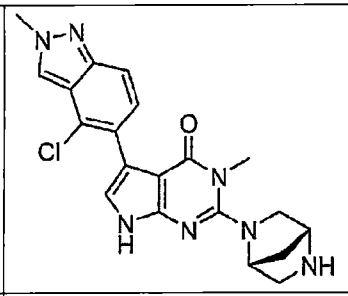
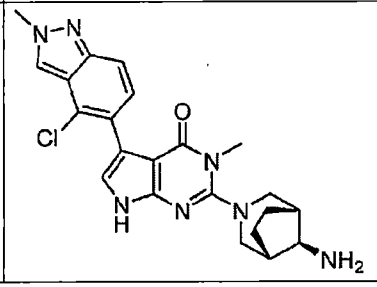
【0791】 [表 10-7]

19		(*S*)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-2-(3-(羥甲基)哌嗪-1-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ:11.77 (1H, br s), 8.39 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.01 (1H, s), 4.18 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.39-3.21 (4H, m), 3.06-2.72 (4H, m), 2.65-2.52 (1H, m)。	428, 430	2

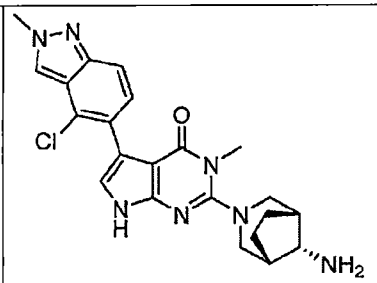
20		(*R*)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-2-(3-(2-羥乙基)哌嗪-1-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ:11.79 (1H, br s), 8.39 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.02 (1H, s), 4.18 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.39-3.21 (4H, m), 3.07-2.98 (2H, m), 2.94 (1H, t, J = 10.8 Hz), 2.81 (1H, t, J = 10.4 Hz), 2.58 (1H, t, J = 11.5 Hz), 1.63-1.51 (2H, m)。	442, 444	2
21		2-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.54 (1H, br s), 8.39 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.91 (1H, s), 4.43 (1H, br s), 4.20 (3H, s), 3.67-3.61 (2H, m), 3.33-3.30 (4H, m), 3.19-3.14 (1H, m), 2.91-2.85 (1H, m), 1.77-1.73 (1H, m), 1.65-1.62 (1H, m)。	410, 412	1

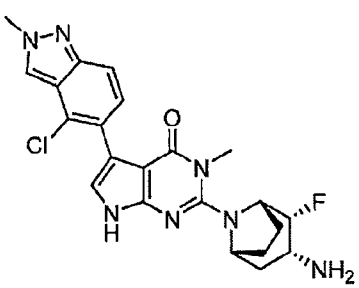
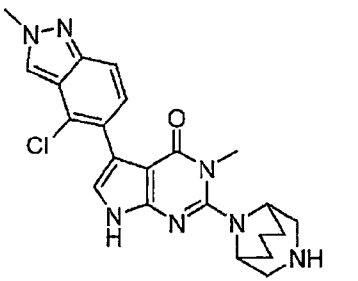
【0792】 [表 10-8]

22		2-(7-胺基-3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.74 (1H, br s), 8.38 (1H, s), 7.52-7.26 (2H, m), 6.97 (1H, s), 4.18 (3H, s), 4.01-3.08 (9H, m), 2.18-2.01 (4H, m)。	454, 456	2

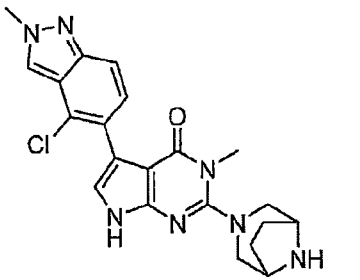
23		2-((1*R*,4*R*)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.54 (1H, br s), 8.39 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.91 (1H, s), 4.43 (1H, br s), 4.20 (3H, s), 3.67-3.61 (2H, m), 3.33-3.30 (4H, m), 3.19-3.14 (1H, m), 2.91-2.85 (1H, m), 1.77-1.73 (1H, m), 1.65-1.62 (1H, m)。	410, 412	1
24		2-(外-8-胺基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.38 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.01 (1H, s), 4.18 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.43-3.39 (1H, m), 3.31-3.17 (4H, m), 2.95 (2H, d, J = 11.6 Hz), 2.29-2.23 (2H, m), 1.94-1.74 (4H, m)。	438, 440	2

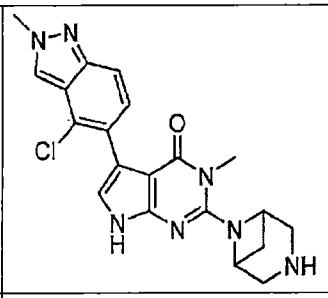
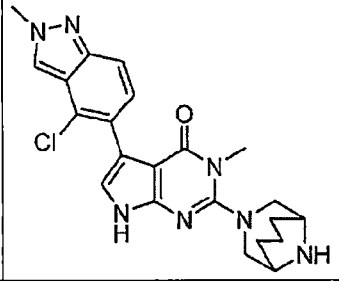
【0793】 [表 10-9]

25		2-(內-8-胺基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 11.69 (1H, br s), 8.38 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.00 (1H, s), 4.18 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.42-3.36 (1H, m), 3.15-3.00 (4H, m), 2.13-2.06 (2H, br s), 1.85-1.70 (4H, m)。	438, 440	1

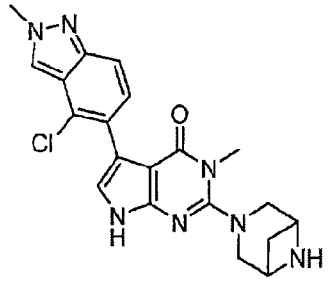
26		外消旋-2-((1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.60 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.47 (1H, dd, J = 8.8, 0.9 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.96-6.94 (1H, m), 4.56-4.38 (2H, m), 4.18 (3H, s), 4.14-4.09 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.06-2.89 (1H, m), 2.07-1.92 (2H, m), 1.89-1.79 (1H, m), 1.77-1.57 (5H, m)。	456, 458	4
27		2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.56 (1H, br s), 8.39 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.94 (1H, s), 4.19 (3H, s), 3.65 (2H, br s), 3.34-3.32 (4H, m), 3.27-3.25 (1H, m), 2.92-2.88 (2H, m), 2.80-2.70 (1H, m), 2.16-2.10 (2H, m), 1.76-1.71 (2H, m), 1.62-1.55 (1H, m)。	438, 440	1

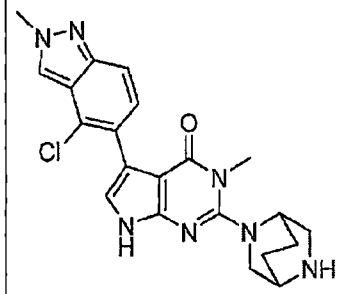
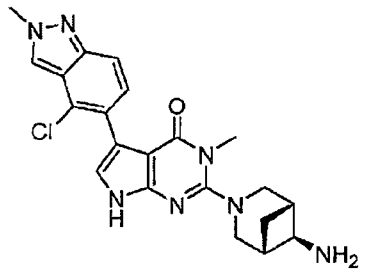
【0794】 [表 10-10]

28		2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.81 (1H, br s), 8.39 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.02 (1H, s), 4.18 (3H, s), 3.72 (2H, br s), 3.42 (3H, s), 3.21 (2H, d, J = 12.3 Hz), 3.09 (2H, d, J = 12.1 Hz), 2.02-1.95 (2H, m), 1.86-1.78 (2H, m)。	424, 426	1

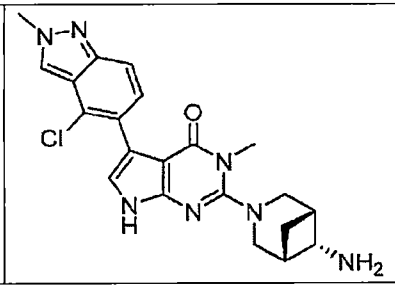
29		2-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.55 (1H, br s), 8.39 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.93 (1H, s), 4.48 (2H, d, J = 6.2 Hz), 4.19 (3H, s), 3.68-3.41 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.08 (2H, d, J = 12.1 Hz), 2.79-2.72 (1H, m), 1.84 (1H, d, J = 8.8 Hz)。	410, 412	1
30		2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.77 (1H, br s), 8.40 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.02 (1H, s), 4.19 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.39-3.36 (2H, m), 3.14-3.11 (2H, m), 3.05-3.03 (2H, m), 2.51-2.49 (1H, m), 1.89-1.76 (4H, m), 1.65-1.58 (1H, m)。	438, 440	1

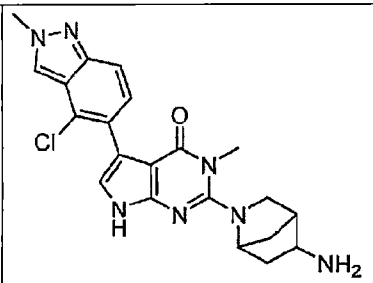
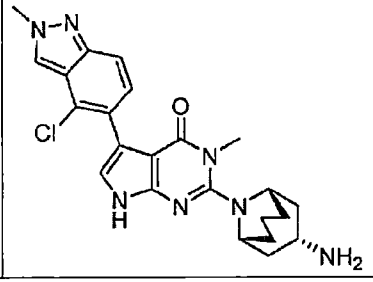
【0795】 [表 10-11]

31		2-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.69 (1H, br s), 8.39 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.00 (1H, s), 4.19 (3H, s), 3.90 (2H, d, J = 5.6 Hz), 3.83-3.73 (4H, m), 3.39 (3H, s), 2.63-2.56 (1H, m), 1.84 (1H, d, J = 8.7 Hz)。	410, 412	1

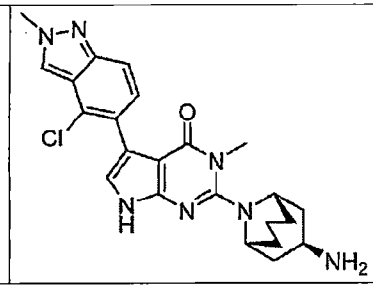
32		2-(2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.56 (1H, br s), 8.38 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.93 (1H, s), 4.18 (3H, s), 3.78-3.74 (1H, m), 3.65 (1H, d, J = 10.1 Hz), 3.53-3.45 (3H, m), 3.32 (1H, s), 3.30-3.27 (1H, m), 3.08 (1H, br s), 2.98 (1H, d, J = 10.9 Hz), 2.28-2.13 (1H, m), 1.94-1.67 (3H, m)。	424, 426	1
33		2-(外-6-胺基-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.63 (1H, br s), 8.38 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.97 (1H, s), 4.18 (3H, s), 3.84 (2H, d, J = 11.3 Hz), 3.62-3.59 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.18-3.15 (1H, m), 2.67-2.59 (1H, m), 2.34-2.29 (2H, m), 1.66-1.60 (1H, m)。	424, 426	1

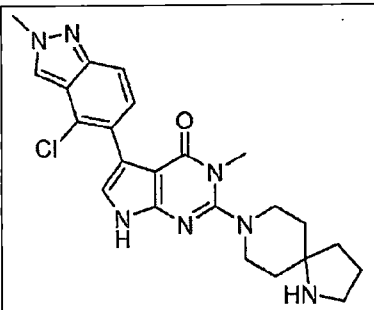
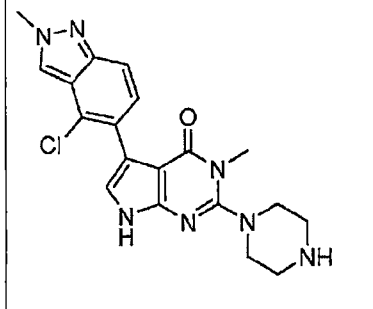
【0796】 [表 10-12]

34		2-(內-6-胺基-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 11.62 (1H, br s), 8.39 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.96 (1H, s), 4.18 (3H, s), 3.80-3.27 (7H, m), 2.44-2.39 (2H, m), 1.75-1.61 (1H, m), 1.46 (1H, d, J = 9.0 Hz)。	424, 426	1

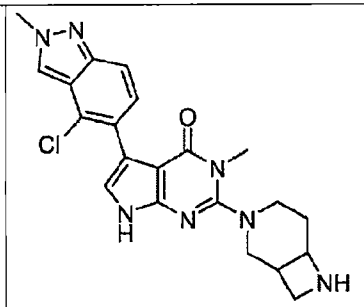
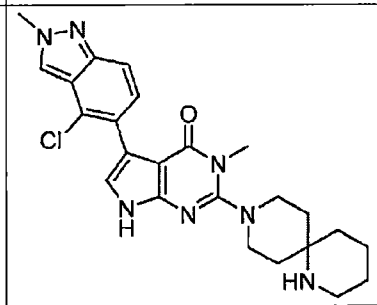
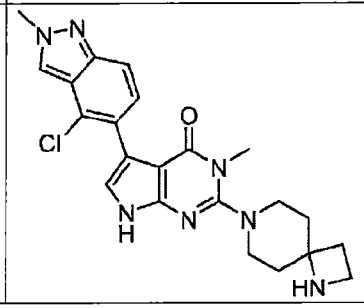
35		2-(5-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.53 (1H, br s), 8.37 (1H, s), 7.48-7.45 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.88 (1H, s), 4.23-4.14 (5H, m), 3.39-3.21 (5H, m), 2.65-2.60 (1H, m), 2.09-2.00 (1H, m), 1.82-1.59 (2H, m)。	424, 426	1
36		2-(外-3-胺基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.64 (1H, br s), 8.38 (1H, s), 7.52-7.28 (2H, m), 6.94 (1H, s), 4.18 (3H, s), 4.00-3.87 (3H, m), 3.33 (3H, s), 2.17-1.59 (10H, m)。	452, 454	2

【0797】 [表 10-13]

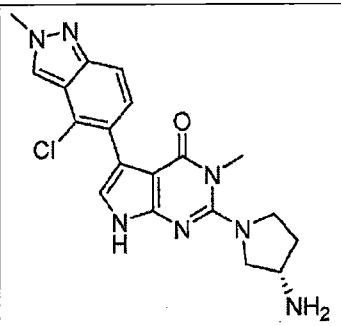
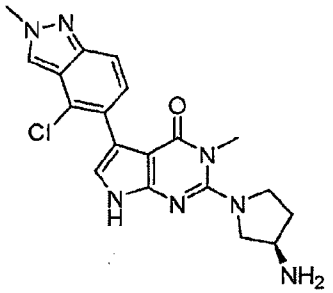
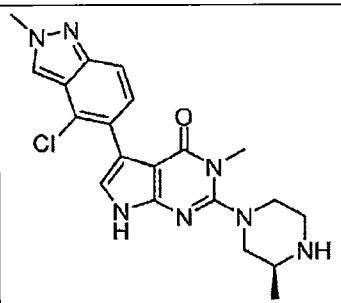
37		2-(內-3-胺基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 11.60 (1H, br s), 8.38 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.94 (1H, s), 4.18 (3H, s), 4.11-4.04 (2H, m), 3.31 (3H, s), 2.55-2.36 (1H, m), 2.12-1.76 (2H, m), 1.61-1.37 (6H, m)。	452, 454	1

38		5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(1,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.71 (1H, br s), 8.38 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.99 (1H, s), 4.18 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.21-3.14 (2H, m), 3.08-3.00 (2H, m), 2.85-2.81 (2H, m), 1.80-1.49 (8H, m)。	452, 454	1
39		5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(哌嗪-1-基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.78 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.99 (1H, s), 4.17 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.02-2.96 (4H, m), 2.86-2.78 (4H, m)。	398, 400	2，藉由 r-HPLC 純化後，將得到的溶離份用飽和 $NaHCO_3$ 鹼化，且用 $CHCl_3$-MeOH 萃取。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。將殘餘物懸浮在 EtOAc-己烷中。

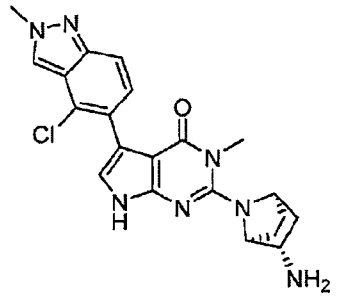
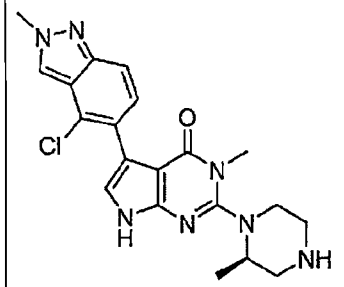
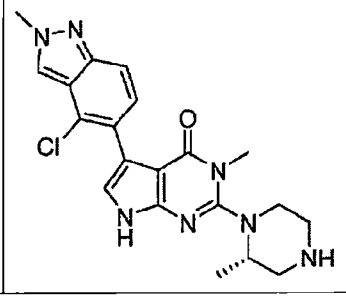
【0798】 [表 10-14]

40		2-(3,7-二氮雜雙環[4.2.0]辛烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.74 (1H, br s), 8.39 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.01 (1H, d, J = 2.7 Hz), 4.23-4.14 (4H, m), 3.75-3.66 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.21-3.01 (2H, m), 2.94-2.87 (2H, m), 2.53-2.50 (1H, m), 1.81-1.73 (2H, m)。	424, 426	1
41		5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(1,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.77 (1H, br s), 8.40 (1H, s), 7.55-7.30 (2H, m), 7.03-7.01 (1H, m), 4.19 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.09-2.86 (4H, m), 1.95-1.76 (4H, m), 1.68-1.48 (6H, m)。	466, 468	1
42		5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(1,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.82 (1H, br s), 8.40 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.01 (1H, s), 4.19 (3H, s), 3.78-3.14 (9H, m), 2.95-2.89 (2H, m), 2.35-2.20 (4H, m)。	438, 440	1，使用含 4 M HCl 之二噁烷，而非 TFA 及 $CHCl_3$

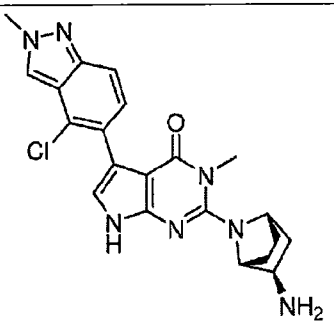
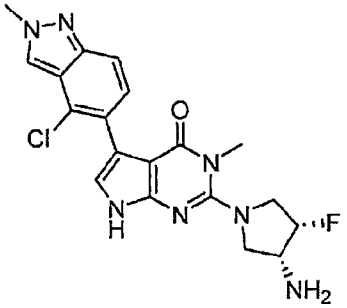
【0799】 [表 10-15]

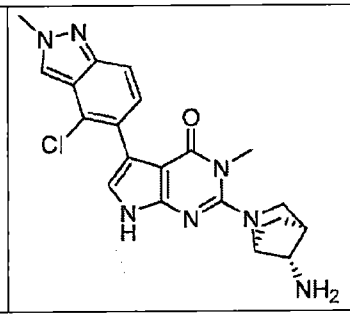
43		(*S*)-2-(3-胺基吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.51 (1H, br s), 8.39 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.90 (1H, s), 4.19 (3H, s), 3.66-3.41 (4H, m), 3.33 (3H, s), 3.13-3.06 (1H, m), 2.04-1.58 (4H, m)。	398, 400	1
44		(*R*)-2-(3-胺基吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.51 (1H, br s), 8.39 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.90 (1H, s), 4.19 (3H, s), 3.66-3.39 (4H, m), 3.33 (3H, s), 3.13-3.07 (1H, m), 2.05-1.59 (4H, m)。	398, 400	1
45		(*S*)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(3-甲基哌嗪-1-基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.77 (1H, br s), 8.39 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.00 (1H, s), 4.19 (3H, s), 3.51-3.45 (1H, m), 3.38 (3H, s), 2.96-2.79 (3H, m), 2.74-2.65 (1H, m), 2.42-2.35 (2H, m), 1.00 (3H, d, J = 6.6 Hz)。	412, 414	1

【0800】 [表 10-16]

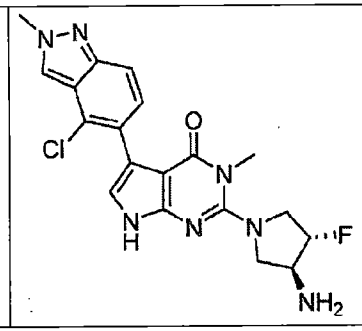
46		2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.62 (1H, br s), 8.39 (1H, s), 7.48 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.32 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.94 (1H, s), 4.19 (3H, s), 4.15-4.12 (1H, m), 4.01-3.98 (1H, m), 3.49-3.42 (1H, m), 3.39 (3H, s), 2.30-2.24 (1H, m), 2.19-2.14 (1H, m), 2.00-1.79 (2H, m), 1.72-1.64 (1H, m), 1.54-1.45 (1H, m), 0.90-0.85 (1H, m)。	424, 426	1
47		(*R*)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(2-甲基哌嗪-1-基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.88 (1H, br s), 8.39 (1H, s), 7.48 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.32 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.06 (1H, s), 4.19 (3H, s), 3.48-3.43 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.23-3.15 (1H, m), 3.10-3.02 (1H, m), 3.00-2.87 (2H, m), 2.85-2.77 (1H, m), 2.70-2.61 (1H, m), 1.04 (3H, d, *J* = 6.2 Hz)。	412, 414	1
48		(*S*)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(2-甲基哌嗪-1-基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.84 (1H, br s), 8.39 (1H, s), 7.48 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.05 (1H, s), 4.18 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.42-3.35 (1H, m), 3.17-3.09 (1H, m), 2.99-2.93 (1H, m), 2.86-2.80 (1H, m), 2.77-2.69 (2H, m), 2.58-2.51 (1H, m), 1.02 (3H, d, *J* = 6.1 Hz)。	412, 414	1

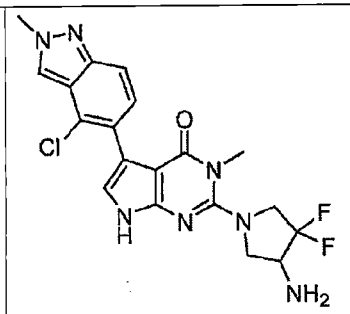
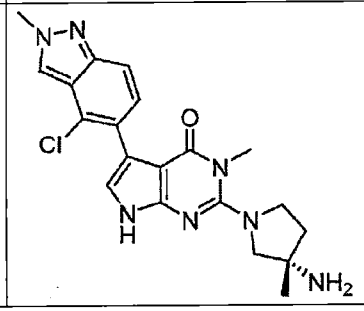
【0801】 [表 10-17]

49		2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.62 (1H, br s), 8.38 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.93 (1H, s), 4.18 (3H, s), 4.15-4.10 (1H, m), 4.02-3.97 (1H, m), 3.50-3.42 (1H, m), 3.38 (3H, s), 2.34-2.07 (2H, m), 1.97-1.79 (1H, m), 1.78-1.60 (1H, m), 1.57-1.40 (1H, m), 0.91-0.83 (1H, m)。	424, 426	1
50		2-((3*R*,4*S*)-3-胺基-4-氟吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.52 (1H, br s), 8.38 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.91 (1H, d, J = 2.3 Hz), 5.05-4.88 (1H, m), 4.18 (3H, s), 4.07-3.90 (1H, m), 3.56-3.35 (4H, m), 3.32 (3H, s), 1.77 (2H, br s)。	416, 418	1

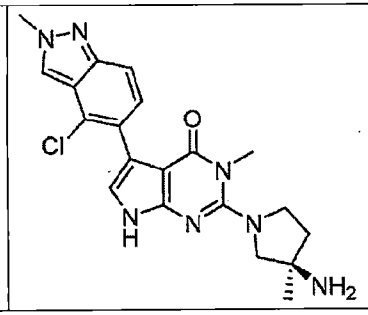
51		外消旋-2-((1*S*,4*S*,7*S*)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.49 (1H, br s), 8.37 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.88 (1H, s), 4.18 (3H, s), 3.84 (1H, s), 3.73-3.65 (1H, m), 3.28-3.23 (4H, m), 3.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 2.15 (1H, s), 2.01-1.83 (3H, m), 1.74-1.49 (2H, m), 1.42-1.31 (1H, m)。	424, 426	1

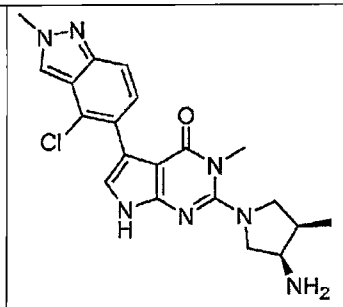
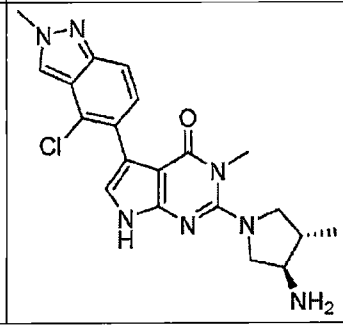
【0802】 [表 10-18]

52		2-((3*S*,4*S*)-3-胺基-4-氟吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.52 (1H, br s), 8.38 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.92 (1H, d, J = 2.2 Hz), 5.07-4.87 (1H, m), 4.22-3.99 (4H, m), 3.90-3.84 (1H, m), 3.62-3.40 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.16 (1H, d, J = 10.7 Hz)。	416, 418	1

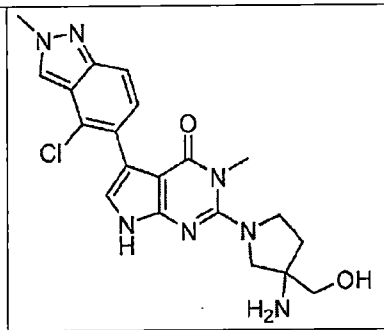
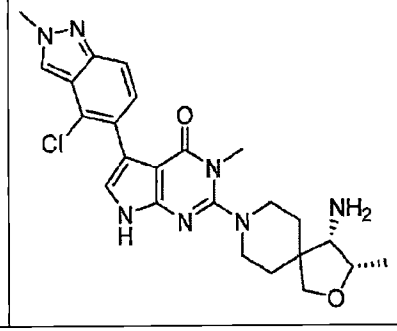
53		2-(4-胺基-3,3-二氟吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.66 (1H, br s), 8.41 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.98 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.21 (3H, s), 3.98-3.88 (2H, m), 3.82-3.76 (1H, m), 3.69-3.59 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.33-3.27 (1H, m), 2.09-1.93 (2H, br s)。	434, 436	1
54		(*S*)-2-(3-胺基-3-甲基吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.47 (1H, br s), 8.38 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.89 (1H, s), 4.20-4.16 (3H, m), 3.75-3.65 (2H, m), 3.53-3.43 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.30-3.13 (2H, m), 2.02-1.76 (4H, m), 1.22 (3H, s)。	412, 414	1

【0803】 [表 10-19]

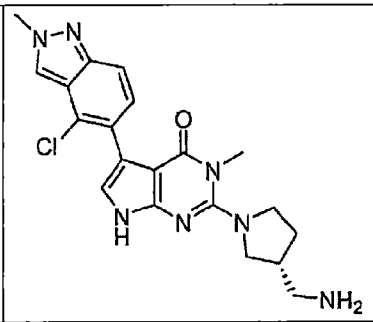
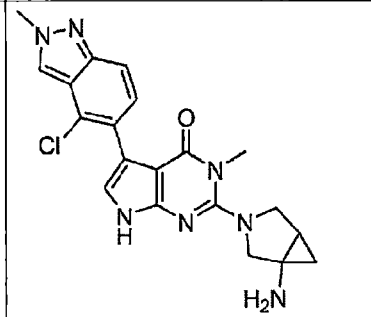
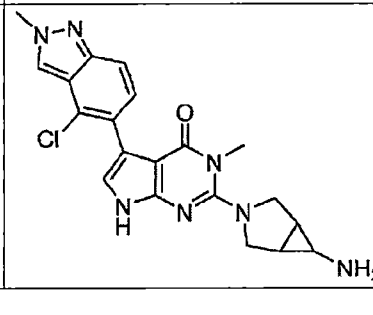
55		(*R*)-2-(3-胺基-3-甲基吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMS0-d_6) δ: 11.50 (1H, br s), 8.40 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.92 (1H, s), 4.21 (3H, s), 3.78-3.67 (1H, m), 3.56-3.45 (1H, m), 3.39-3.29 (4H, m), 3.20 (1H, d, J = 10.1 Hz), 1.83-1.75 (4H, m), 1.25 (3H, s)。	412, 414	1

56		2-((3*R*,4*R*)-3-胺基-4-甲基吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.48 (1H, br s), 8.40 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.91 (1H, s), 4.21 (3H, s), 3.69 (1H, q, J = 5.2 Hz), 3.47-3.28 (5H, m), 3.20-3.12 (2H, m), 2.26-2.13 (1H, m), 1.01 (1H, d, J = 7.0 Hz)。	412, 414	1
57		2-((3*R*,4*S*)-3-胺基-4-甲基吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.55 (1H, br s), 8.40 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.92 (1H, s), 4.21 (3H, s), 3.61-3.51 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.28-3.17 (2H, m), 2.95-2.87 (1H, m), 1.92-1.76 (1H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.6 Hz)。	412, 414	1

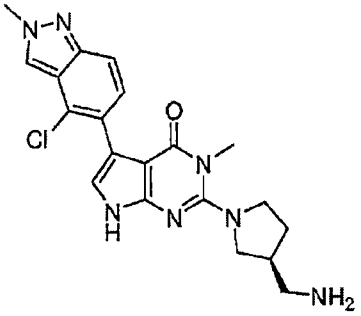
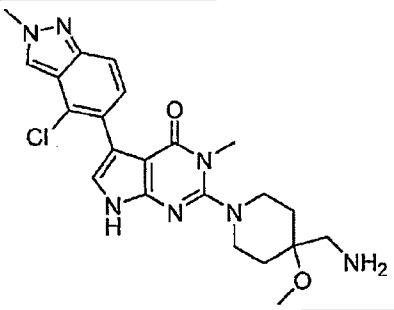
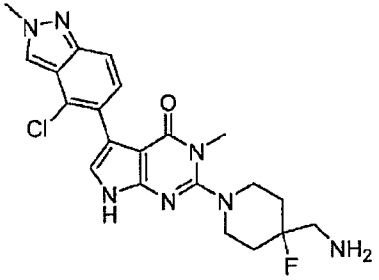
【0804】 [表 10-20]

58		2-(3-胺基-3-(羥甲基)吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.47 (1H, br s), 8.37 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.89 (1H, s), 4.86 (1H, br s), 4.18 (3H, s), 3.76-3.67 (1H, m), 3.51-3.01 (8H, m), 1.93-1.83 (1H, m), 1.67-1.54 (1H, m)。	428, 430	1
59		2-((3*S*,4*S*)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.74 (1H, br s), 8.40 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.01 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.19 (3H, s), 4.09-4.02 (1H, m), 3.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 3.49 (1H, d, J = 8.5 Hz), 3.40 (3H, s), 3.27-3.19 (1H, m), 3.00-2.85 (3H, m), 1.90-1.84 (1H, m), 1.80-1.73 (1H, m), 1.66-1.55 (2H, m), 1.36-1.24 (2H, m), 1.09 (3H, d, J = 6.3 Hz)。	482, 484	1

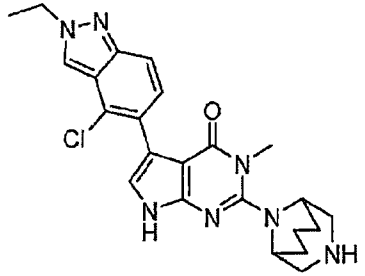
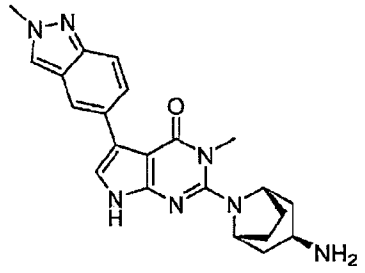
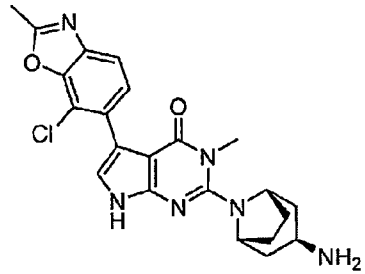
【0805】 [表 10-21]

60		(*R*)-2-(3-(胺基甲基)吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.64 (1H, br s), 8.38 (1H, s), 7.47 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.32 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 6.91 (1H, s), 4.18 (3H, s), 3.55-3.26 (7H, m), 2.87-2.76 (2H, m), 2.45-2.36 (1H, m), 2.13-2.00 (1H, m), 1.76-1.61 (1H, m)。	412, 414	1
61		2-(1-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.68 (1H, br s), 8.38 (1H, s), 7.47 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 6.94 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 4.18 (3H, s), 3.73 (1H, d, *J* = 9.9 Hz), 3.58-3.46 (2H, m), 3.36-3.25 (4H, m), 1.39-1.31 (1H, m), 0.81-0.74 (1H, m), 0.69-0.62 (1H, m)。	410, 412	1
62		2-(6-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.59 (1H, br s), 8.38 (1H, s), 7.47 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 6.94 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 4.18 (3H, s), 3.73 (1H, d, *J* = 9.9 Hz), 3.58-3.46 (2H, m), 3.36-3.25(4H, m), 1.39-1.31(1H, m), 0.81-0.74 (1H, m), 0.69-0.62 (1H, m)。	410, 412	1

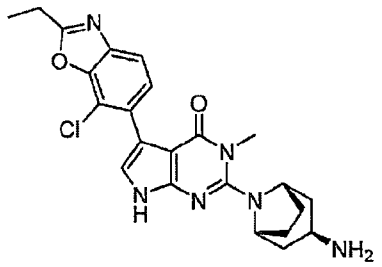
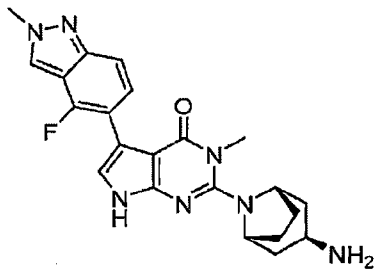
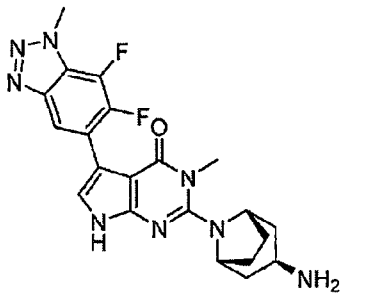
【0806】 [表 10-22]

63		(*S*)-2-(3-(胺基甲基)吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.38 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.90 (1H, s), 4.18 (3H, s), 3.51-3.22 (7H, m), 2.64-2.53 (2H, m), 2.26-2.12 (1H, m), 2.03-1.92 (1H, m), 1.68-1.54 (1H, m)。	412, 414	1
64		2-(4-(胺基甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.40 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.01 (1H, s), 4.19 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.17-3.14 (5H, m), 3.01-2.98 (2H, m), 2.60 (2H, s), 1.83-1.80 (2H, m), 1.65-1.59 (2H, m)。	456, 458	2
65		2-(4-(胺基甲基)-4-氟哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.40 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.02 (1H, s), 4.19 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.01-2.99 (2H, m), 2.72 (2H, d, J = 19.8 Hz), 2.54 (2H, s), 1.90-1.80 (4H, m)。	444, 446	2

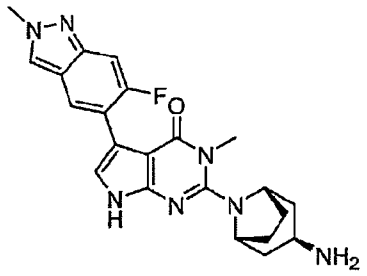
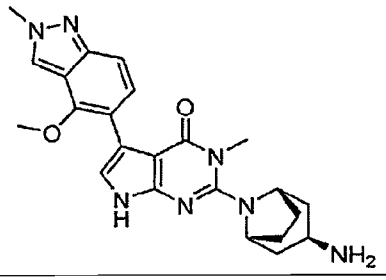
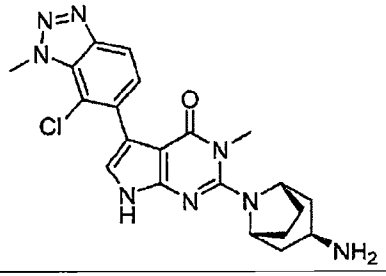
【0807】 [表 10-23]

66		2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.56 (1H, br s), 8.43 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.93 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.48 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.65 (2H, br s), 3.37-3.33 (4H, m), 3.28-3.25 (1H, m), 2.92-2.89 (2H, m), 2.79-2.67 (1H, m), 2.20-2.07 (2H, m), 1.76-1.70 (2H, m), 1.63-1.56 (1H, m), 1.52 (3H, t, J = 7.2 Hz)。	452, 454	1
67		2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-甲基-5-(2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.50 (1H, br s), 8.26 (1H, s), 7.75-7.46 (2H, m), 7.14 (1H, s), 4.16-4.06 (5H, m), 3.51-3.40 (4H, m), 2.27-2.10 (4H, m), 2.00-1.90 (2H, m), 1.58 (2H, d, J = 13.6 Hz)。	404	1
68		2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[*d*]噁唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.65 (1H, br s), 7.55 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.96 (1H, s), 4.08 (2H, br s), 3.40 (3H, s), 3.35-3.31 (1H, m), 2.65 (3H, s), 2.26-2.20 (2H, m), 2.17-2.09 (2H, m), 1.98-1.90 (2H, m), 1.60-1.53 (2H, m)。	439, 441	2

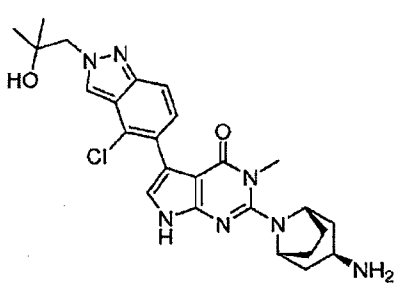
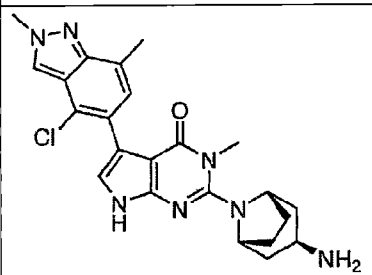
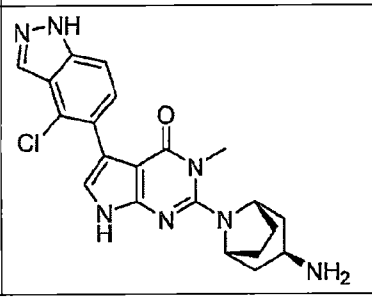
【0808】 [表 10-24]

69		2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(7-氯-2-乙基苯并[*d*]噁唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR(CD_3OD) δ: 7.52 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.46 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.96 (1H, s), 4.22 (2H, br s), 3.55 (3H, s), 3.37-3.33 (1H, m), 3.03 (2H, q, *J* = 7.7 Hz), 2.56-2.44 (2H, m), 2.27-2.17 (2H, m), 2.06-1.98 (2H, m), 1.68 (2H, br d, *J* = 13.6 Hz), 1.46 (3H, t, *J* = 7.7 Hz)。	453, 455	1
70		2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氟-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.61 (1H, br s), 8.44 (1H, s), 7.60-7.31 (2H, m), 6.99 (1H, s), 4.19-4.09 (5H, m), 3.55-3.32 (4H, m), 2.33-2.19 (2H, m), 2.13-1.95 (4H, m), 1.67-1.55 (2H, m)。	422	2
71		2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(6,7-二氟-1-甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.78 (1H, s), 8.29 (1H, d, *J* = 4.6 Hz), 7.16 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 4.42 (3H, s), 4.17-4.03 (2H, m), 3.45 (3H, s), 2.63-2.61 (1H, m), 2.27-2.21 (2H, m), 2.18-2.12 (2H, m), 1.98-1.92 (2H, m), 1.61-1.56 (2H, m)。	441	2

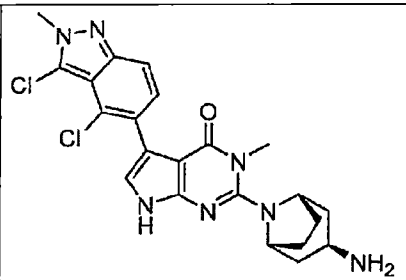
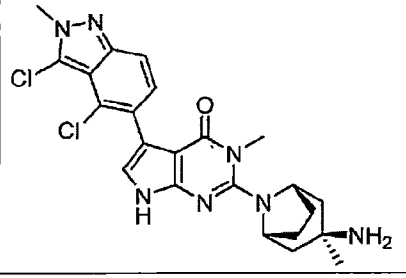
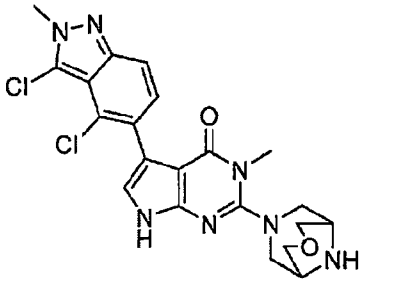
【0809】 [表 10-25]

72		2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(6-氟-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.57 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.28 (1H, d, J = 11.9 Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.14 (3H, s), 4.11-4.06 (2H, m), 3.44 (3H, s), 2.63-2.59 (1H, m), 2.25-2.21 (2H, m), 2.17-2.11 (2H, m), 1.98-1.92 (2H, m), 1.61-1.54 (2H, m)。	422	2
73		2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-甲氧基-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.43 (1H, s), 8.51 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.7, 1.1 Hz), 6.90 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.15 (3H, s), 4.11-4.07 (2H, m), 3.89 (3H, s), 3.43 (3H, s), 2.55-2.53 (1H, m), 2.23-2.12 (4H, m), 2.00-1.93 (2H, m), 1.61-1.55 (2H, m)。	434	2
74		2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(7-氯-1-甲基-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.73 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.02 (1H, d, J = 1.5 Hz), 4.53 (3H, s), 4.11-4.08 (2H, m), 3.41 (3H, s), 2.53-2.51 (1H, m), 2.27-2.22 (2H, m), 2.16-2.10 (2H, m), 1.99-1.92 (2H, m), 1.60-1.55 (2H, m)。	439, 441	2

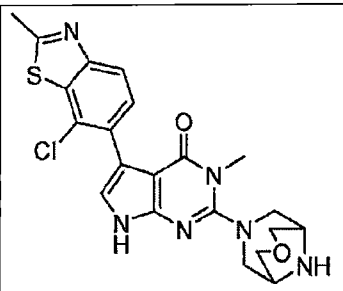
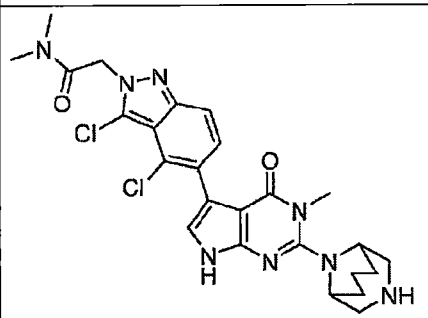
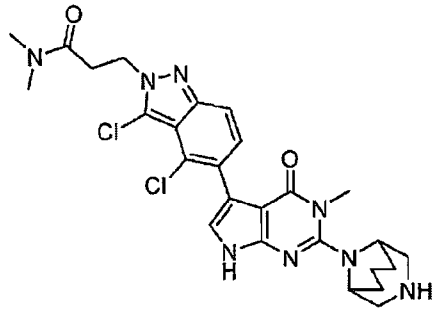
【0810】 [表 10-26]

75		2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-(2-羥基-2-甲基丙基)-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.60 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.9, 0.9 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.94 (1H, s), 4.88 (1H, s), 4.36 (2H, s), 4.11-4.07 (2H, m), 3.41 (3H, s), 2.69-2.65 (1H, m), 2.25-2.20 (2H, m), 2.18-2.11 (2H, m), 1.99-1.92 (2H, m), 1.60-1.55 (2H, m), 1.13 (6H, s)。	496, 498	2
76		2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2,7-二甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 8.46 (1H, br s), 7.93 (1H, s), 7.25 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 2.2 Hz), 4.23 (3H, s), 4.10 (2H, br s), 3.55 (3H, s), 3.43 (1H, br t, J = 6.1 Hz), 2.60 (3H, s), 2.38-2.26 (2H, m), 2.23-2.13 (2H, m), 2.13-2.04 (2H, m), 1.60 (2H, br d, J = 13.9 Hz)。	452, 454	1
77		2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(1*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 13.32 (1H, s), 11.58 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.45-7.42 (2H, m), 6.93 (1H, d, J = 1.5 Hz), 4.11-4.05 (2H, m), 3.28 (3H, s), 2.47-2.43 (1H, m), 2.25-2.20 (2H, m), 2.16-2.09 (2H, m), 1.98-1.91 (2H, m), 1.59-1.54 (2H, m)。	424, 426	2

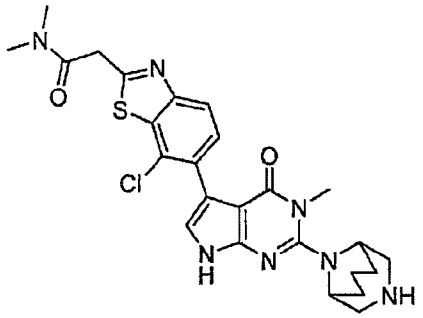
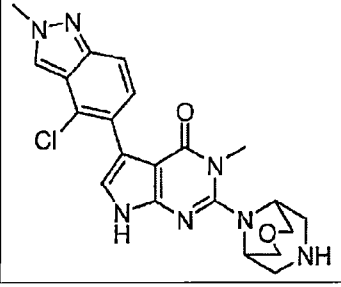
【0811】 [表 10-27]

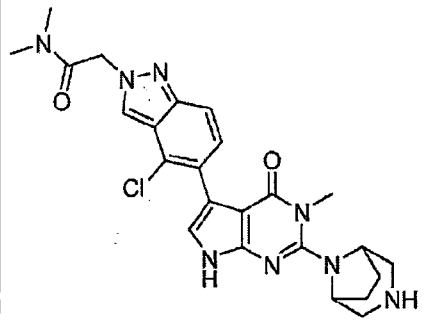
78		2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 8.37 (1H, br s), 7.53 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.46 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.94 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 4.14 (3H, s), 4.13-4.07 (2H, m), 3.55 (3H, s), 3.48-3.38 (1H, m), 2.39-2.25 (2H, m), 2.25-2.07 (4H, m), 1.61 (2H, br d, *J* = 13.9 Hz)。	472, 474	1
79		2-(內-3-胺基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.63 (1H, br s), 7.50 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.33 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.97 (1H, s), 4.14 (3H, s), 4.09 (2H, br s), 3.41 (3H, s), 2.35-2.23 (2H, m), 1.96-1.81 (4H, m), 1.61 (2H, br d, *J* = 13.6 Hz), 1.09 (3H, s)。	486, 488	1
80		2-(3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 8.45 (1H, br s), 7.54 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.46 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.00 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 4.15 (3H, s), 4.03 (4H, s), 3.67 (3H, s), 3.57 (2H, br d, *J* = 12.1 Hz), 3.37 (2H, br d, *J* = 12.1 Hz), 3.01 (2H, br s)。	474, 476	1

【0812】 [表 10-28]

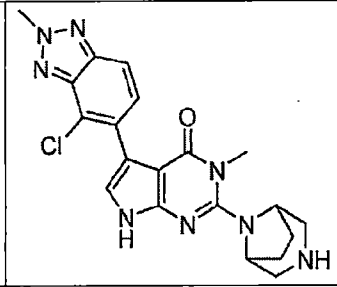
81		2-(3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[*d*]噻唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.86 (1H, br s), 7.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.07 (1H, d, J = 2.6 Hz), 3.91 (2H, d, J = 11.0 Hz), 3.83 (2H, br d, J = 11.0 Hz), 3.51 (3H, s), 3.48 (2H, br d, J = 11.7 Hz), 3.20 (2H, br d, J = 11.7 Hz), 2.88-2.81 (5H, m)。	457, 459	1
82		2-(5-(2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)-3,4-二氯-2*H*-吲唑-2-基)-*N*,*N*-二甲基乙醯胺	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.62 (1H, s), 7.51-7.48 (1H, m), 7.36-7.33 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.52 (2H, s), 3.67-3.65 (2H, m), 3.28-3.24 (5H, m), 3.12 (3H, s), 2.93-2.88 (5H, m), 2.78-2.71 (1H, m), 2.17-2.06 (2H, m), 1.75-1.70 (2H, m), 1.61-1.54 (1H, m)。	543, 545	2
83		3-(5-(2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)-3,4-二氯-2*H*-吲唑-2-基)-*N*,*N*-二甲基丙醯胺	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.61 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.63 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.68-3.63 (2H, m), 3.30-3.26 (5H, m), 3.07 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.96 (3H, s), 2.91 (2H, d, J = 11.3 Hz), 2.81 (3H, s), 2.76-2.70 (1H, m), 2.15-2.10 (2H, m), 1.75-1.71 (2H, m), 1.62-1.56 (1H, m)。	557, 559	2

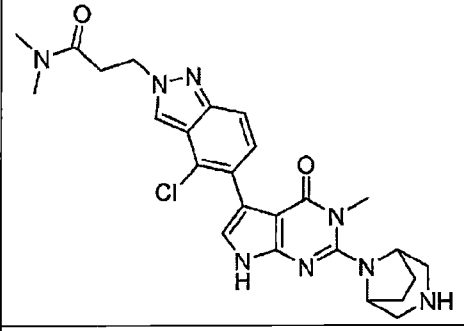
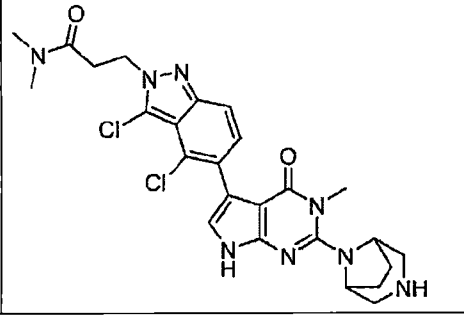
【0813】 [表 10-29]

84		2-(6-(2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)-7-氯苯并[*d*]噻唑-2-基)-*N*,*N*-二甲基乙醯胺		526, 528	2
85		2-(3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.63 (1H, br s), 8.38 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.97 (1H, s), 4.18 (3H, s), 4.12 (2H, d, J = 11.3 Hz), 3.96 (2H, d, J = 10.9 Hz), 3.51-3.43 (2H, m), 3.33-3.24 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.09 (2H, d, J = 13.9 Hz)。	440, 442	1

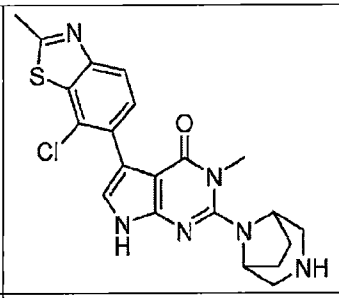
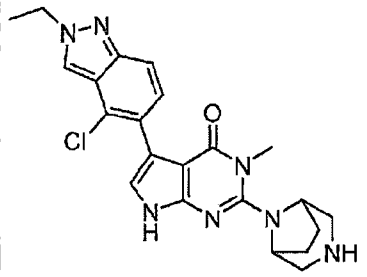
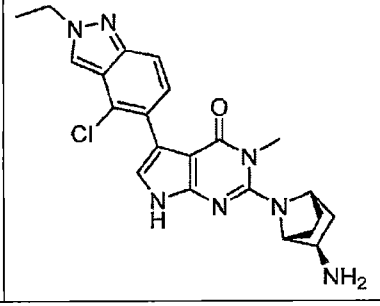
86		2-(5-(2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)-4-氯-2*H*-吲唑-2-基)-*N*,*N*-二甲基乙醯胺	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.64 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.9, 0.9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.47 (2H, s), 3.99-3.96 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.01-2.96 (2H, m), 2.88 (3H, s), 2.66-2.63(2H, m), 1.97-1.90 (2H, m), 1.86-1.82(2H, m)。	495, 497	2

【0814】 [表 10-30]

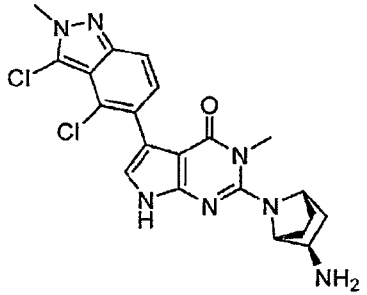
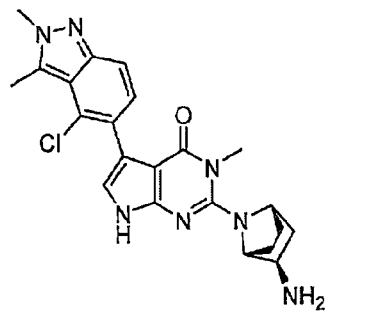
87		2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.76 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.07 (1H, d, J = 2.1 Hz), 4.53 (3H, s), 4.00-3.97 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.00-2.95 (2H, m), 2.67-2.63 (2H, m), 1.96-1.91 (2H, m), 1.86-1.82 (2H, m)。	425, 427	2

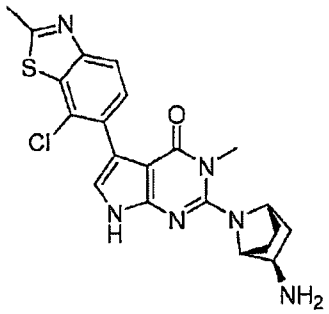
88		3-(5-(2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)-4-氯-2*H*-吲唑-2-基)-*N*,*N*-二甲基丙醯胺	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.63 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.5, 0.9 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.1 Hz), 4.66 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.99-3.95 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.05 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.99-2.95 (2H, m), 2.94 (3H, s), 2.82 (3H, s), 2.66-2.63 (2H, m), 1.96-1.90 (2H, m), 1.86-1.82 (2H, m)。	509, 511	2
89		3-(5-(2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)-3,4-二氯-2*H*-吲唑-2-基)-*N*,*N*-二甲基丙醯胺	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.66 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.63 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.99-3.95 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.07 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.99-2.96 (5H, m), 2.81 (3H, s), 2.67-2.63 (2H, m), 1.96-1.90 (2H, m), 1.86-1.80 (2H, m)。	543, 545	2

【0815】 [表 10-31]

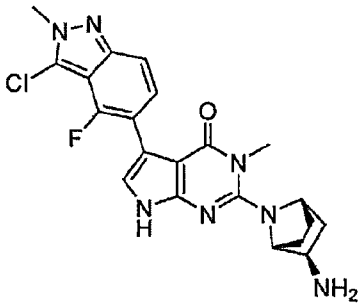
90		2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[*d*]噻唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.74 (1H, br s), 7.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.02 (1H, s), 3.98 (2H, br s), 3.45 (3H, s), 2.99-2.96 (2H, m), 2.83 (3H, s), 2.65-2.62 (2H, m), 1.94-1.82 (4H, m)。	441, 443	1
91		2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.61 (1H, br s), 8.43 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.48 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.98 (2H, br s), 3.45 (3H, s), 3.00-2.96 (2H, m), 2.68-2.64 (2H, m), 1.97-1.81 (4H, m), 1.52 (3H, t, J = 7.2 Hz)。	438, 440	1
92		2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.61 (1H, br s), 8.44 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.93 (1H, s), 4.48 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.14-4.12 (1H, m), 4.00-3.98 (1H, m), 3.48-3.43 (1H, m), 3.39 (3H, s), 2.30-2.22 (1H, m), 2.21-2.14 (1H, m), 1.96-1.88 (1H, m), 1.71-1.63 (2H, m), 1.54-1.46 (5H, m), 0.89-0.84 (1H, m)。	438, 440	1

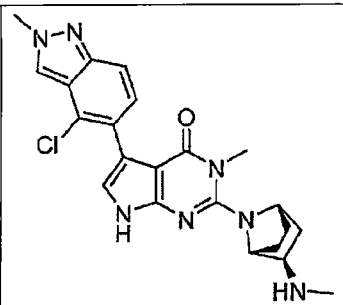
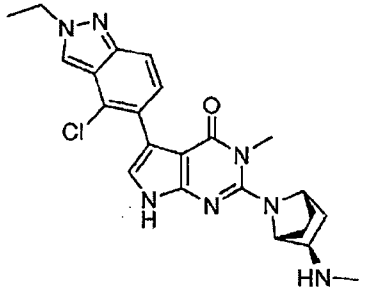
【0816】 [表 10-32]

93		2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.67 (1H, br s), 7.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.97 (1H, s), 4.20-4.09 (4H, m), 4.01 (1H, br t, J = 4.0 Hz), 3.54-3.44 (1H, m), 3.39 (3H, s), 2.33-2.21 (1H, m), 2.20-2.07 (1H, m), 1.98-1.84 (1H, m), 1.80-1.61 (1H, m), 1.56-1.41 (1H, m), 0.90 (1H, br dd, J = 12.1, 4.0 Hz)。	458, 460	1
94		2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-2,3-二甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.58 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.88 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.15-4.12 (1H, m), 4.06 (3H, s), 4.02-3.98 (1H, m), 3.49-3.44(1H, m), 3.38 (3H, s), 2.82 (3H, s), 2.29-2.23 (1H, m), 2.19-2.13 (1H, m), 1.94-1.86 (1H, m), 1.72-1.63 (1H, m), 1.52-1.46 (1H, m), 0.91-0.85 (1H, m)。	438, 440	2

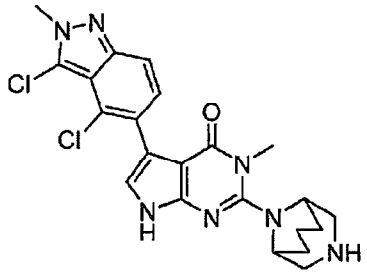
95		2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[*d*]噻唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 7.83 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.57 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.01 (1H, s), 4.16-4.14 (1H, m), 4.05-4.02 (1H, m), 3.52-3.48 (2H, m), 3.39 (3H, s), 2.83 (3H, s), 2.32-2.21 (1H, m), 2.17-2.10 (1H, m), 1.94-1.85 (1H, m), 1.74-1.65 (1H, m), 1.54-1.47 (1H, m), 0.94-0.90 (1H, m)。	441, 443	2

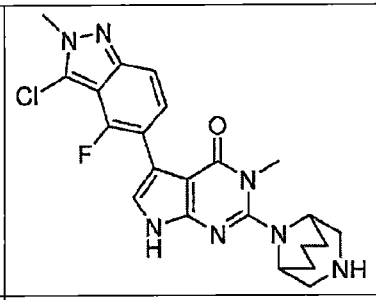
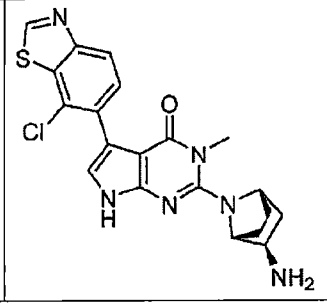
【0817】 [表 10-33]

96		2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(3-氯-4-氟-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.67 (1H, br s), 7.66-7.60 (1H, m), 7.35 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.02 (1H, s), 4.14-4.09 (4H, m), 4.01-3.97 (1H, m), 3.48-3.39 (4H, m), 2.33-2.10 (2H, m), 1.95-1.83 (2H, m), 1.74-1.60 (1H, m), 1.53-1.43 (1H, m), 0.91-0.80 (1H, m)。	442, 444	2

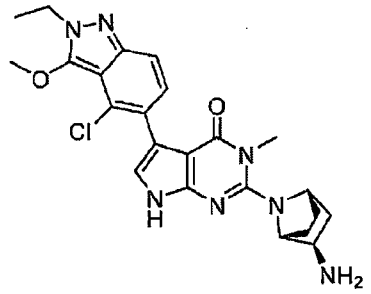
97		5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 11.64 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.95 (1H, s), 4.23-4.15 (5H, m), 3.40 (3H, s), 3.15-3.11 (1H, m), 2.26-2.19 (4H, m), 2.09-2.03 (1H, m), 1.92-1.86 (1H, m), 1.71-1.65 (1H, m), 1.47-1.42 (1H, m), 0.95-0.90 (1H, m)。	438, 440	2
98		5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.64 (1H, s), 8.44 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.48 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.24-4.20 (1H, m), 4.18-4.14 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.16-3.12 (1H, m), 2.27-2.19 (4H, m), 2.08-2.03 (1H, m), 1.91-1.85 (1H, m), 1.72-1.65 (1H, m), 1.52 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.48-1.42 (1H, m), 0.95-0.90 (1H, m)。	452, 454	2

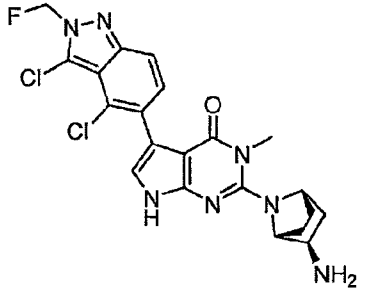
【0818】 [表 10-34]

99		2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.65-11.59 (1H, m), 7.50 (1H, br d, J = 8.8 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.01-6.95 (1H, m), 4.14 (3H, s), 3.65 (2H, br s), 2.90 (2H, d, J = 12.1 Hz), 2.84-2.70 (1H, m), 2.21-2.05 (2H, m), 1.80-1.68 (2H, m), 1.65-1.51 (1H, m)。	472, 474	1

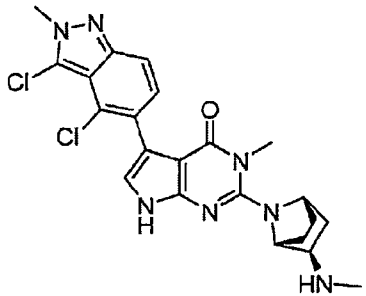
100		2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(3-氯-4-氟-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.64 (1H, br s), 7.68-7.62 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.05 (1H, s), 4.12 (3H, s), 3.66 (2H, br s), 3.52-3.14 (4H, m), 2.97-2.88 (2H, m), 2.18-2.06 (2H, m), 1.78-1.69 (2H, m), 1.64-1.54 (1H, m)。	456, 458	1
101		2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(7-氯苯并[*d*]噻唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.74 (1H, br s), 9.42 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.03 (1H, s), 4.17-3.95 (2H, m), 3.48-3.41 (1H, m), 3.39 (3H, s), 2.34-2.09 (2H, m), 1.97-1.43 (5H, m), 0.91-0.80 (1H, m)。	428, 430	2

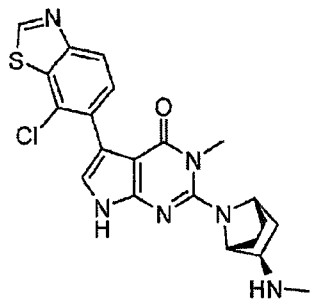
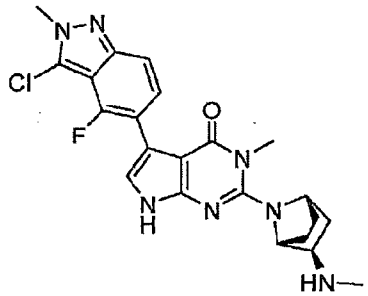
【0819】 [表 10-35]

102		2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-2-乙基-3-甲氧基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.61 (1H, br s), 7.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.91 (1H, s), 4.30 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.14-4.09 (1H, m), 4.06 (3H, s), 4.01-3.96 (1H, m), 3.48-3.42 (1H, m), 3.37 (3H, s), 2.29-2.11 (2H, m), 1.94-1.85 (1H, m), 1.71-1.60 (1H, m), 1.52-1.41 (1H, m), 1.44 (3H, t, J = 7.2 Hz), 0.90-0.81 (1 H, m)。	468, 470	1

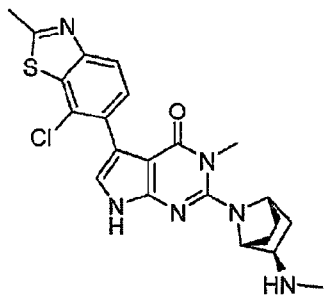
103		2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(3,4-二氯-2-(氟甲基)-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.73 (1H, br s), 7.57 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.02 (1H, s), 6.51 (2H, d, J = 51.2 Hz), 4.15-4.10 (1H, m), 4.01-3.96 (1H, m), 3.48-3.42 (1H, m), 3.38 (3H, s), 2.28-2.13 (2H, m), 1.92-1.86 (1H, m), 1.75-1.65 (1H, m), 1.52-1.45 (1H, m), 0.89-0.82 (1H, m)。	476, 478	1

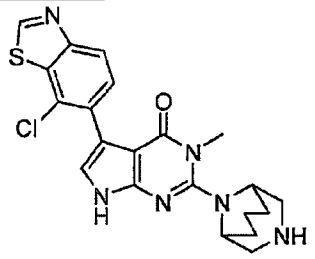
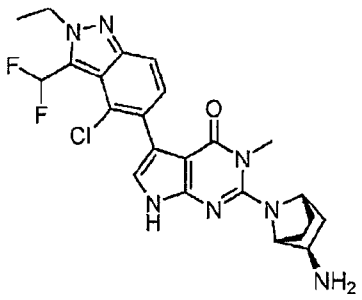
【0820】 [表 10-36]

104		5-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.68 (1H, br d, J = 2.2 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.2 Hz), 4.22 (1H, t, J = 4.4 Hz), 4.18-4.11 (4H, m), 3.40 (3H, s), 3.19-3.07 (1H, m), 2.28-2.17 (4H, m), 2.11-1.98 (1H, m), 1.95-1.79 (1H, m), 1.75-1.61 (1H, m), 1.51-1.38 (1H, m), 0.92 (1H, dd, J =11.7, 4.4 Hz)。	472, 474	1

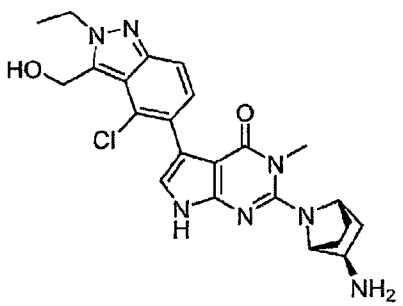
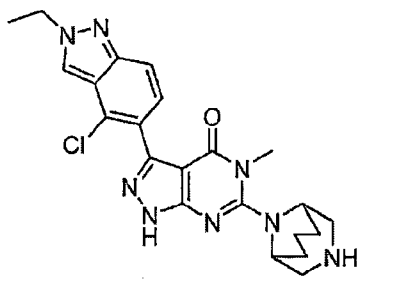
105		5-(7-氯苯并[*d*]噻唑-6-基)-3-甲基-2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.75 (1H, br s), 9.44 (1H, s), 8.01 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.65 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.04 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 4.24-4.22 (1H, m), 4.19-4.15 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.16-3.10 (1H, m), 2.24 (4H, br s), 2.10-2.03 (1H, m), 1.92-1.85 (1H, m), 1.72-1.65 (1H, m), 1.48-1.42 (1H, m), 0.95-0.90 (1H, m)。	441, 443	2
106		5-(3-氯-4-氟-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.68 (1H, br s), 7.67-7.58 (1H, m), 7.36 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 7.06-7.00 (1H, m), 4.23-4.19 (1H, m), 4.17-4.13 (1H, m), 4.11 (3H, s), 3.43-3.42 (1H, m), 3.17-3.07 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.11-1.80 (3H, m), 1.73-1.60 (1H, m), 1.51-1.38 (1H, m), 0.99-0.86 (1H, m)。	456, 458	2

【0821】 [表 10-37]

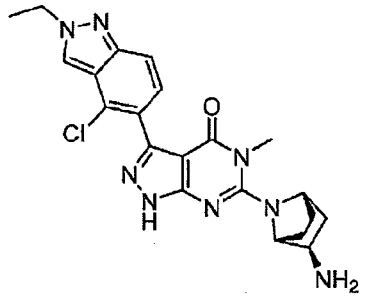
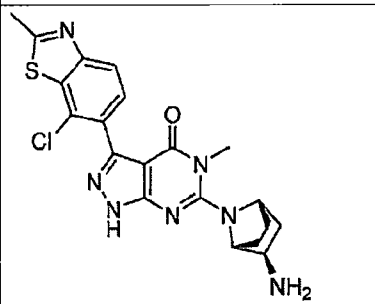
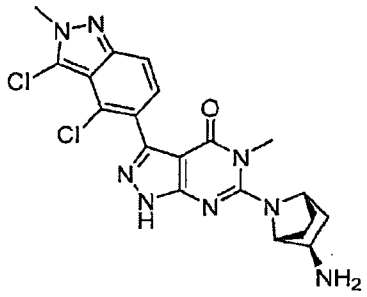
107		5-(7-氯-2-甲基苯并[*d*]噻唑-6-基)-3-甲基-2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3,7-二氫-*4H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.73 (1H, br s), 7.82 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.56 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.01 (1H, s), 4.25-4.14 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.17-3.10 (1H, m), 2.82 (3H, s), 2.26-2.16 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.08-1.99 (1H, m), 1.93-1.81 (1H, m), 1.73-1.62 (1H, m), 1.49-1.40 (1H, m), 0.98-0.90 (1H, m)。	455, 457	1

108		2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(7-氯苯并[*d*]噻唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.70 (1H, s), 9.44 (1H, s), 8.01 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.2 Hz), 3.66 (2H, br s), 3.27 (2H, br d, J = 11.7 Hz), 2.91 (2H, d, J = 11.7 Hz), 2.81-2.63 (1H, m), 2.22-2.04 (2H, m), 1.81-1.66 (2H, m), 1.64-1.49 (1H, m)。	441, 443	1
109		2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-3-(二氟甲基)-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 8.43 (1H, br s), 7.90 (1H, t, J = 52.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.90 (1H, d, J = 2.2 Hz), 4.70 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.21-4.14 (1H, m), 4.06 (1H, br t, J = 4.4 Hz), 3.73-3.61 (1H, m), 3.53 (3H, s), 2.53-2.39 (1H, m), 2.19-2.09 (1H, m), 2.08-1.97 (1H, m), 1.91-1.81 (1H, m), 1.63 (3 H, t, J = 7.3 Hz), 0.96 (1H, dd, J = 12.5, 4.4 Hz)。	488, 490	1

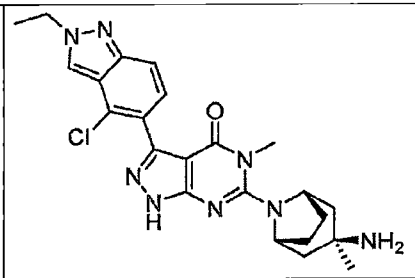
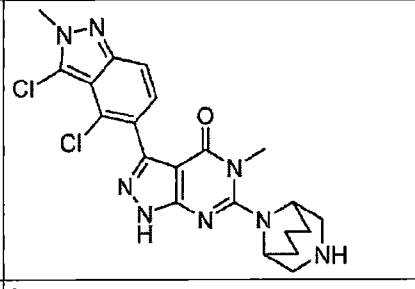
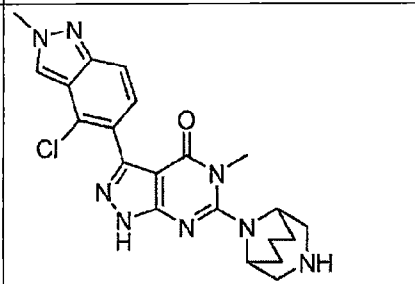
【0822】 [表 10-38]

110		2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-2-乙基-3-(羥甲基)-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.62 (1H, br s), 7.47 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.89 (1H, br s), 5.42 (1H, br s), 5.12 (2H, s), 4.51 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.14 (1H, br t, J =4.8 Hz), 4.01 (1H, brt, J = 4.2 Hz), 3.53-3.44 (1H, m), 3.38 (3H, s), 2.33-2.21 (1H, m), 2.20-2.08 (1H, m), 1.98-1.84 (1H, m), 1.79-1.61 (1H, m), 1.57-1.44 (4H, m), 0.90 (1H, dd, J = 11.7, 4.0 Hz)。	468, 470	1
111		6-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-3-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 13.27 (1H, s), 8.54 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.48 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.74-3.71 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.23-3.17 (2H, m), 2.89 (2H, d, J = 12.1 Hz), 2.76-2.65 (1H, m), 2.13-2.01 (2H, m), 1.76-1.69 (2H, m), 1.58-1.52 (1H, m), 1.52 (3H, t, J = 7.3 Hz)。	453, 455	2

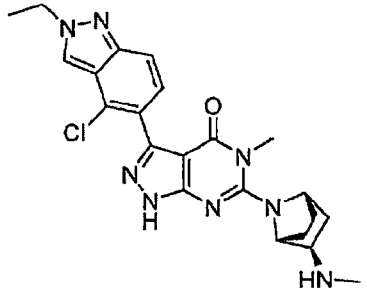
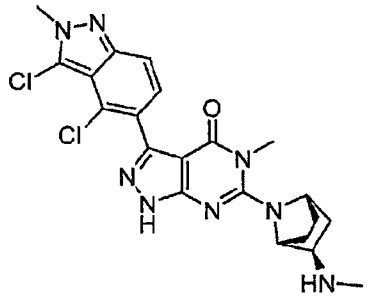
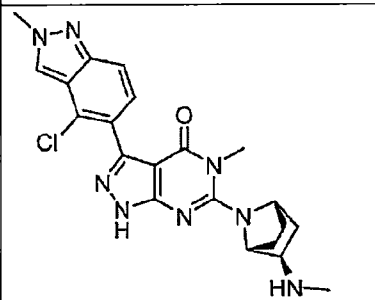
【0823】 [表 10-39]

112		6-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 13.36 (1H, s), 8.57 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.51 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.24-4.19 (1H, m), 4.10-4.05 (1H, m), 3.49-3.43 (1H, m), 3.37 (3H, s), 2.30-2.23 (1H, m), 2.22-2.16 (1H, m), 1.92-1.85 (1H, m), 1.71-1.63 (1H, m), 1.57-1.49 (4H, m), 0.92-0.87 (1H, m)。	439, 441	3
113		6-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[*d*]噻唑-6-基)-5-甲基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 7.93 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.25-4.22 (1H, m), 4.12-4.10 (1H, m), 3.49-3.48 (2H, m), 3.38 (3H, s), 2.87 (3H, s), 2.29-2.26 (1H, m), 2.19-2.16 (1H, m), 1.90-1.88 (1H, m), 1.71-1.69 (1H, m), 1.55-1.52 (1H, m), 0.95-0.92 (1H, m)。	442, 444	3
114		6-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 13.39 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.24-4.20 (1H, m), 4.17 (3H, s), 4.11-4.06 (1H, m), 3.50-3.44 (1H, m), 3.38 (3H, s), 2.31-2.23 (1H, m), 2.21-2.16 (1H, m), 1.93-1.85 (1H, m), 1.73-1.65 (1H, m), 1.55-1.48 (1H, m), 0.93-0.88 (1H, m)。	459, 461	3

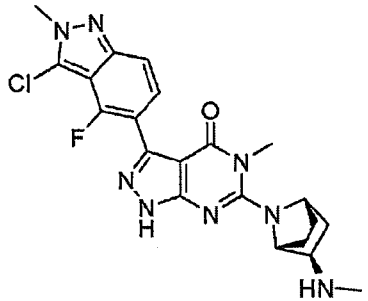
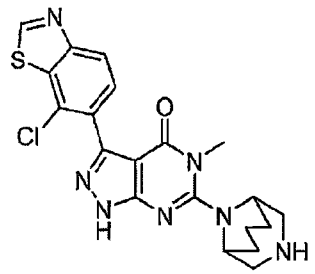
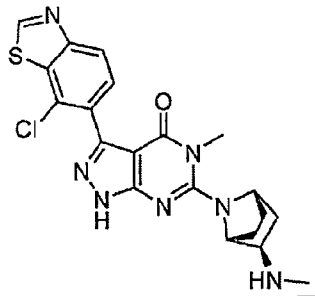
【0824】 [表 10-40]

115		6-(內-3-胺基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.55 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.54-4.46 (2H, m), 4.18 (2H, br s), 3.38 (3H, s), 2.34-2.26 (2H, m), 1.92-1.83 (4H, m), 1.64-1.50 (5H, m), 1.08 (3H, s)。	467, 469	3
116		6-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 13.31 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.14 (3H, s), 3.75-3.72 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.24-3.17 (2H, m), 2.90 (2H, d, J = 11.7 Hz), 2.78-2.64 (1H, m), 2.10-2.04 (2H, m), 1.76-1.69 (2H, m), 1.60-1.51 (1H, m)。	473, 475	3
117		6-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 13.27 (1H, s), 8.50 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.19 (3H, s), 3.74-3.72 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.25-3.18 (2H, m), 2.93-2.87 (2H, br m), 2.77-2.68 (1H, m), 2.13-2.01 (2H, m), 1.78-1.69 (2H, m), 1.58-1.53 (1H, m)。	439, 441	3

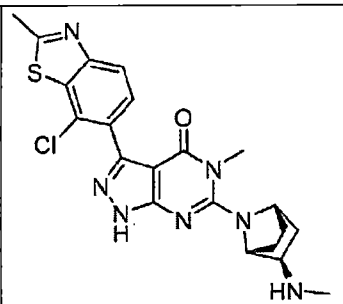
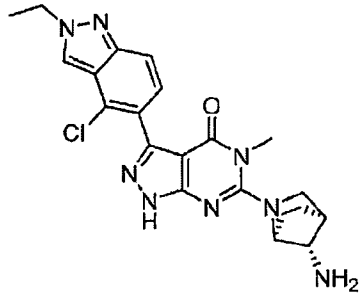
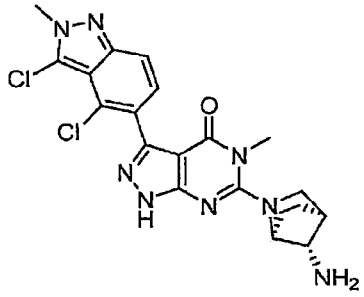
【0825】 [表 10-41]

118		3-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-6-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 13.37 (1H, s), 8.58 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.51 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.33-4.29 (1H, m), 4.27-4.23 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.18-3.13 (1H, m), 2.27-2.19 (4H, m), 2.10-2.04 (1H, m), 1.91-1.84 (1H, m), 1.73-1.65 (1H, m), 1.54 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.51-1.44 (1H, m), 0.98-0.93 (1H, m)。	453, 455	3
119		3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-6-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 13.41 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.33-4.29 (1H, m), 4.28-4.23 (1H, m), 4.17 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.18-3.12 (1H, m), 2.28-2.19 (4H, m), 2.10-2.05 (1H, m), 1.91-1.84 (1H, m), 1.72-1.65 (1H, m), 1.51-1.43 (1H, m), 0.98-0.93 (1H, m)。	473, 475	3
120		3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-6-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 13.37 (1H, br s), 8.52 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.32-4.29 (1H, m), 4.26-4.22 (4H, m), 3.39 (3H, s), 3.17-3.12 (1H, m), 2.25 (4H, br s), 2.11-2.05 (1H, m), 1.91-1.84 (1H, m), 1.72-1.64 (1H, m), 1.51-1.44 (1H, m), 0.97-0.93 (1H, m)。	439, 441	3

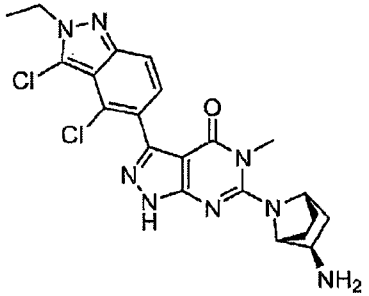
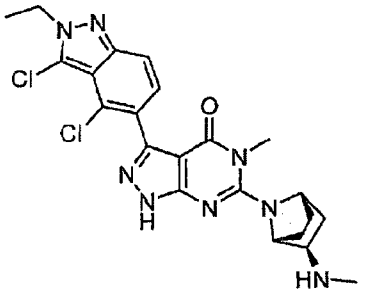
【0826】 [表 10-42]

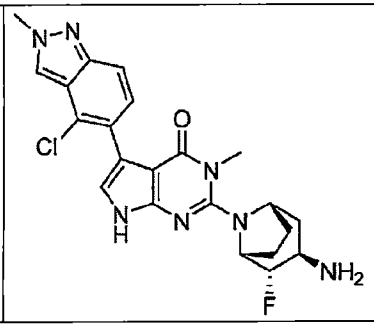
121		3-(3-氯-4-氟-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-6-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 7.55-7.43 (2H, m), 4.32-4.21 (2H, m), 4.14 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.17-3.09 (1H, m), 2.27-2.15 (4H, m), 2.11-2.03 (1H, m), 1.92-1.81 (1H, m), 1.73-1.61 (1H, m), 1.51-1.40 (1H, m), 0.98-0.90 (1H, m)。	457, 459	3
122		6-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-3-(7-氯苯并[*d*]噻唑-6-基)-5-甲基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 13.41 (1H, br s), 9.53 (1H, s), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.5 Hz), 3.78 (2H, br s), 3.41-3.23 (5H, m), 2.94 (2H, d, J = 11.7 Hz), 2.77-2.63 (1H, m), 2.15-2.03 (2H, m), 1.81-1.71 (2H, m), 1.62-1.53 (1H, m)。	442, 444	3
123		3-(7-氯苯并[*d*]噻唑-6-基)-5-甲基-6-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 13.51 (1H, s), 9.54 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.34-4.29 (1H, m), 4.28-4.24 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.18-3.11 (1H, m), 2.26-2.18 (4H, m), 2.11-2.05 (1H, m), 1.92-1.84 (1H, m), 1.73-1.65(1H, m), 1.52-1.44 (1H, m), 0.98-0.93 (1H, m)。	442, 444	3

【0827】 [表 10-43]

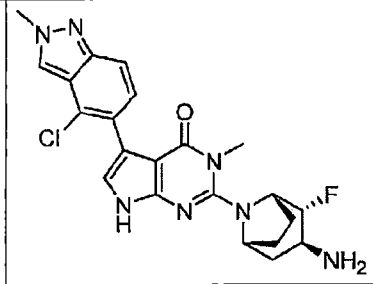
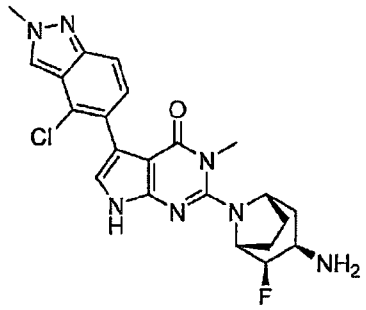
124		3-(7-氯-2-甲基苯并[*d*]噻唑-6-基)-5-甲基-6-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 13.48 (1H, s), 7.94 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.63 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 4.33-4.29 (1H, m), 4.28-4.23 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.17-3.11 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.24-2.18 (4H, m), 2.11-2.05 (1H, m), 1.91-1.83 (1H, m), 1.72-1.64 (1H, m), 1.51-1.44 (1H, m), 0.97-0.92 (1H, m)。	456, 458	3
125		外消旋-6-((1*S*,4*S*,7*S*)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-3-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.55-8.53 (1H, m), 7.58 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.29 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 4.54-4.45 (2H, m), 3.96-3.91 (1H, m), 3.79-3.72 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.07 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 2.20-2.12 (1H, m), 2.02-1.81 (4H, m), 1.53 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.40-1.32 (1H, m)。	439, 441	3
126		外消旋-6-((1*S*,4*S*,7*S*)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 7.59 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 7.31 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 4.15 (3H, s), 3.96-3.93 (1H, m), 3.79-3.73 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.09-3.05 (1H, m), 2.21-2.11 (1H, br m), 2.03-1.82 (4H, m), 1.45-1.30 (1H, m)。	459, 461	3

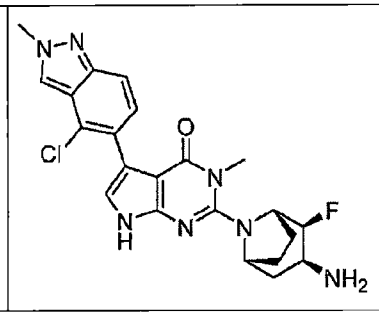
【0828】 [表 10-44]

127		6-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3-(3,4-二氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 13.40 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.52 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.24-4.20 (1H, m), 4.10-4.06 (1H, m), 3.49-3.44 (1H, m), 3.38 (3H, s), 2.30-2.24 (1H, m), 2.22-2.16 (1H, m), 1.93-1.86 (1H, m), 1.72-1.64 (1H, m), 1.54-1.47 (4H, m), 0.93-0.87 (1H, m)。	473, 475	3
128		3-(3,4-二氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-6-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 13.41 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.52 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.33-4.29 (1H, m), 4.27-4.23 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.16-3.12 (1H, m), 2.25-2.19 (4H, m), 2.10-2.05 (1H, m), 1.90-1.84 (1H, m), 1.72-1.65 (1H, m), 1.51-1.45 (4H, m), 0.98-0.93 (1H, m)。	487, 489	3

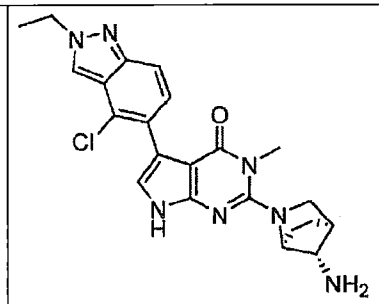
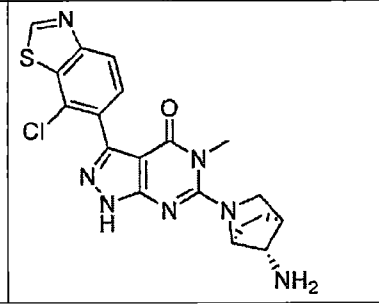
129		2-((1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.65 (1H, br s), 8.40 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.97 (1H, s), 4.50-4.31 (2H, m), 4.19 (3H, s), 4.15-4.07 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.28-3.17 (1H, m), 2.45-2.28 (1H, m), 2.23-1.69 (4H, m), 1.49-1.37 (1 H, m)。	456, 458	5

【0829】 [表 10-45]

130		2-((1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.63 (1H, br s), 8.39 (1H, s), 7.47 (1H, dd, J = 8.8, 0.8 Hz), 7.31 (1H d, J = 8.8 Hz), 6.96 (1H, s), 4.48-4.45 (1H, m), 4.39-4.32 (2H, m), 4.18 (3H, s), 4.13-4.07 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.28-3.19 (1H, m), 2.18-1.75 (4H, m), 1.48-1.41 (1H, m)。	456, 458	5
131		2-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.66 (1H, br s), 8.39 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.97 (1H, s), 4.85 (1H, dt, J = 46.5, 5.2 Hz), 4.26-4.19 (1H, m), 4.18 (3H, s), 4.03 (1H, br s), 3.68-3.60 (1H, m), 3.40 (3H, s), 2.55-2.47 (1H, m), 2.21-2.07 (2H, m), 2.00-1.84 (2H, m), 1.75-1.66 (1H, m), 1.62-1.46 (1H, m)。	456, 458	5

132		2-((1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.68 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.47 (1H, dd, J = 8.8, 0.9 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.98-6.96 (1H, m), 4.85 (1H, ddd, J = 46.4, 5.0, 5.0 Hz), 4.25-4.20 (1H, m), 4.18 (3H, s), 4.06-4.01 (1H, m), 3.66-3.62 (1H, m), 3.40 (3H, s), 2.55-2.44 (1H, m), 2.19-2.09 (2H, m), 1.98-1.86 (2H, m), 1.74-1.67 (1H, m)。	456, 458	5

【0830】 [表 10-46]

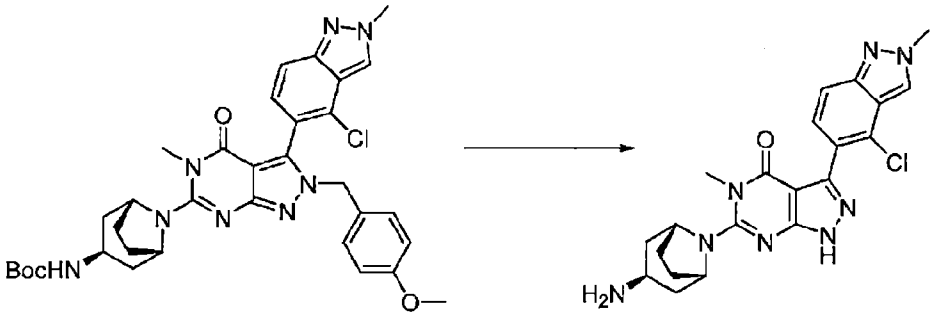
133		外消旋-2-((1*S*,4*S*,7*S*)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.49 (1H, br s), 8.42 (1H, s), 7.47 (1H, dd, J = 9.0, 0.7 Hz), 7.30 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.87 (1H, s), 4.46 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.86-3.66 (2H, m), 3.30-3.26 (3H, m), 3.17-3.14 (1H, m), 3.04-2.98 (1H, m), 2.18-2.11 (1H, m), 2.01-1.82 (3H, m), 1.51 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.40-1.31 (1H, m)。	438, 440	2
134		外消旋-((1*S*,4*S*,7*S*)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-3-(7-氯苯并[*d*]噻唑-6-基)-5-甲基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 9.52 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.97-3.92 (1H, br), 3.81-3.72 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.16 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.08 (1H, d, J = 9.0 Hz), 2.21-2.11 (1H, m), 2.04-1.29 (5H, m)。	428, 430	3

135		外消旋-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-2-((1*S*,4*S*,7*S*)-7-(甲基胺基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.50 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.47 (1H, dd, J = 8.9, 0.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.19 (3H, s), 4.07-4.03 (1H, m), 3.77-3.72 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.05 (1H, d, J = 9.2 Hz), 2.94 (1H, s), 2.36-2.32 (1H, m), 2.30 (3H, s), 1.96-1.78 (3H, m), 1.38-1.33 (1H, m)。	438, 440	2	

【0831】以下程序例示用於製備下表 11 中列出之實例之通用方法。

【0832】方法 6：內-6-[3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮

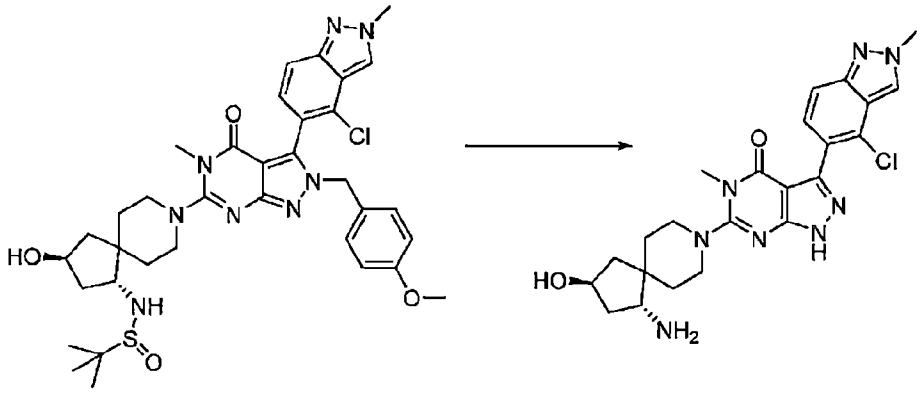
【0833】[化學式 161]



【0834】將三氟甲磺酸(2 mL，22.5 mmol)逐滴添加至含 N-[內-8-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-4-側氧基-2H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸第三丁酯(100 mg，0.15 mmol)之 TFA (0.935 mL，12.14 mmol)及 DCM (10 mL)中。將所得紫色混合物在室溫下攪拌 1 小時 30 分鐘，且接著真空蒸發得到紅色液體，將該紅色液體逐滴添加至飽和碳酸鈉(50 mL)中。用 DCM(2×50 mL)萃取水層，且有機層經由相分離器回收並真空蒸發。粗產物藉由矽膠層析(4 g 小柱，0-10% MeOH/DCM)純化，得到第一批粗產物(38 mg)。該粗產物藉由製備型 HPLC 純化，得到呈透明無色固體狀之標題化合物(15 mg，0.03 mmol，22%產率)。

【0835】方法 7：6-[(1R,3S)-1-胺基-3-羥基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮

【0836】[化學式 162]

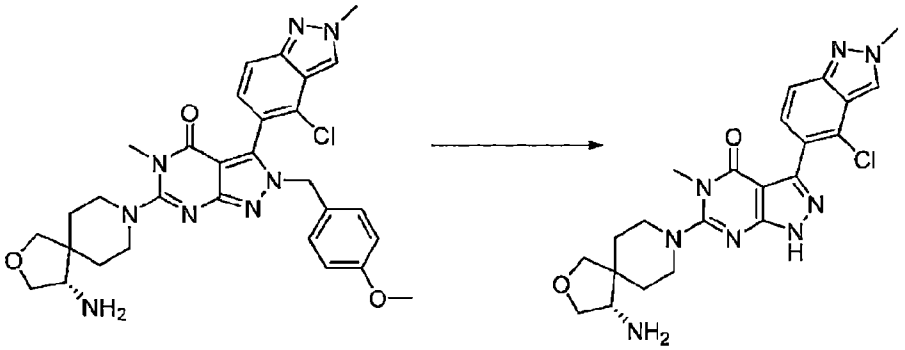


【0837】將 N-[(1R,3S)-8-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-4-側氧基-2H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-3-羥基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-1-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(123 mg，0.17 mmol)溶解在甲醇(0.2 mL，4.94 mmol)，且接著添加 HCl (4 M 於 1,4-二噁烷中) (0.435 mL，1.74 mmol)，且將反應混合物在 50℃下攪拌 1 小時。濃縮反應混合物，得到非常淺的棕色的固體。將 DCM(2 mL)及三氟甲磺酸(0.154 mL，1.739 mmol)添加至固體中，並將所得紫色溶液在室溫下攪拌 2 小時。將混合物加載至 SCX(約 5 g)上，且依序用 DCM、MeOH 及含 0.7 M NH_3 之 MeOH 溶離。濃縮含 NH_3 之 MeOH 溶離份，得到標題化合物(70 mg，0.14 mmol，81%產率)。

【0838】方法 8：6-[(4S)-4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺

[4.5]癸烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮

【0839】[化學式 163]

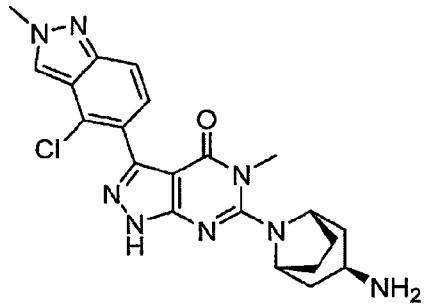
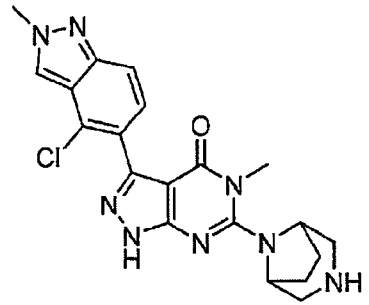


【0840】將 6-[(4S)-4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-2H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(145 mg，0.25 mmol)溶於 DCM (2 mL)及三氟甲磺酸(0.22 mL，2.46 mmol)中。將混合物在室溫下攪拌 2 小時。接著將混合物加載至 SCX(約 5 g)上，且依序用 DCM、MeOH 及含 0.7 M NH_3 之 MeOH 溶離。濃縮含 NH_3 之 MeOH 溶離份，得到標題化合物(83 mg，0.18 mmol，72%產率)。

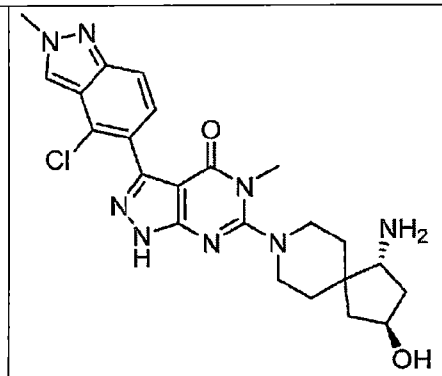
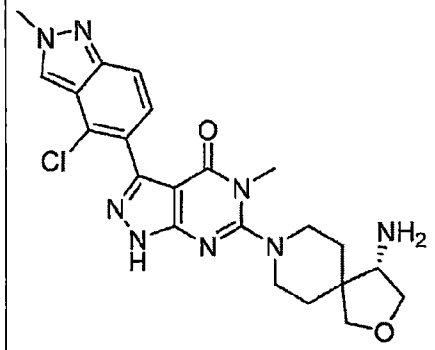
【0841】藉由遵循與針對方法 6-8 所述之彼等相似及/或類似之方法，將表 11 中之標題化合物作為游離鹼或作為適當的鹽直接分離且不經進一步純化。或者，純化化合物(例如使用質量指導之製備型 HPLC、層析、結晶或濕磨)。在某些情況下，將該化合物分離為鹽酸鹽；藉由用過量的 HCl (含 2 N HCl 之 Et_2O)處理最終化合物(例如於 MeOH 中)之溶液，且接著蒸發至乾燥來進行。

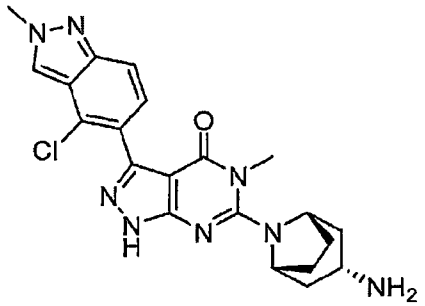
【0842】 [表 11-1]

表 11

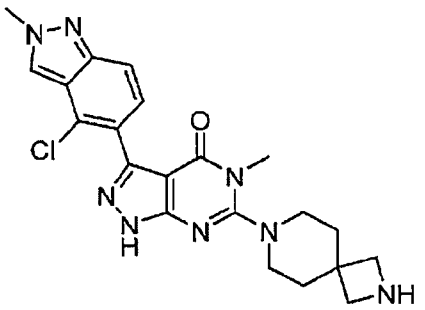
實例	結構	名稱	NMR 資料	$[M+H]^+$ m/z	方法
136		內-6-[3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-1*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.37 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.47 (app. dt, J = 12.7, 6.1 Hz, 2H), 2.23-2.16 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.67 (app. d, J = 14.4 Hz, 2H)。	439	6
137		3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-6-{3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}-5-甲基-1*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 13.39 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.12 (br s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.04 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.73 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.02-1.83 (m, 4H)。	425	6，藉由SCX層析分離

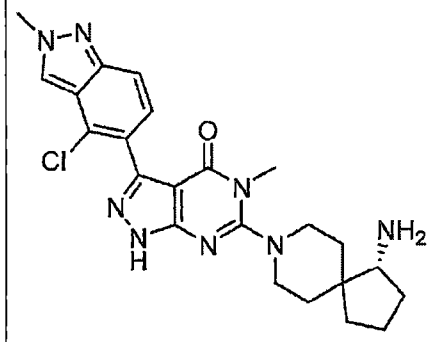
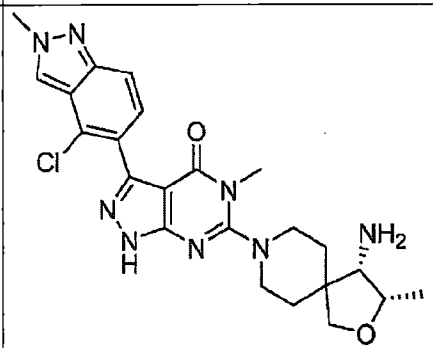
【0843】 [表 11-2]

138		6-[(1*R*,3*S*)-1-胺基-3-羥基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-1*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.54 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 8.8, 0.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.50 (br s, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.09 (dd, J = 13.6, 7.1 Hz, 1H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 2H), 1.43-1.32 (m, 2H), 1.23 (app. d, J = 12.5 Hz, 1H)。	483	7
139		6-[(4*S*)-4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-1*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 13.48 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.8, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.96 (dd, J = 8.6, 6.6 Hz,1H), 3.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.09 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.00-2.90 (m, 2H), 1.81 (ddd, J = 13.5, 10.9, 3.5 Hz, 1H), 1.72 (ddd, J = 13.8, 10.8, 3.8 Hz, 1H), 1.55-1.44 (m, 2H)。	469	8

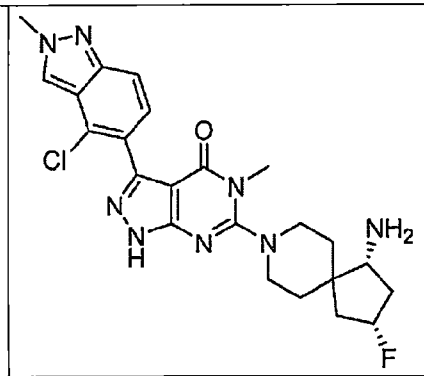
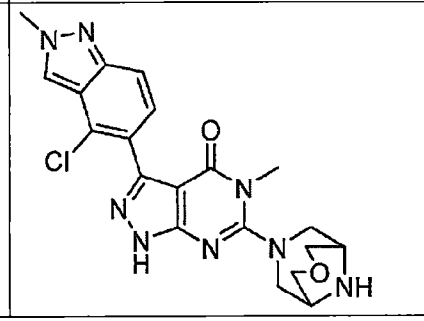
140		外-6-[3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-1*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.52 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.8, 0.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.24-4.18 (m, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.53 (app. t, J = 11.0 Hz, 2H)。	439	8

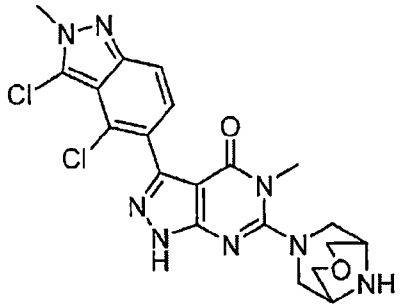
【0844】 [表 11-3]

141		3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-6-{2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基}-5-甲基-1*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.53 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.8, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.13-3.04 (m, 4H), 1.90-1.78 (m, 4H)。	439	8

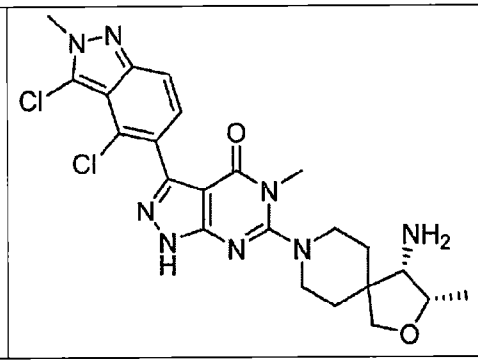
142		6-[(1*R*)-1-胺基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-1*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_6) δ: 8.38 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.8, 0.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz,1H), 4.26 (s, 3H), 3.56-3.46 (m, 2 H), 3.50 (s, 3H), 3.06 (dq, J = 12.6, 2.5 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.04 (dddd, J = 13.2, 9.1, 7.1, 4.5 Hz, 1H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 2H), 1.72-1.61 (m, 1 H), 1.61-1.52 (m, 1 H), 1.52-1.42 (m, 2H), 1.41-1.35 (m, 1 H)。	467	8
143		6-[(3*S*,4*S*)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-1*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 13.47 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.09-3.01 (m, 1H), 3.01-2.91 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.60-1.53 (m, 1 H), 1.10 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	483	8

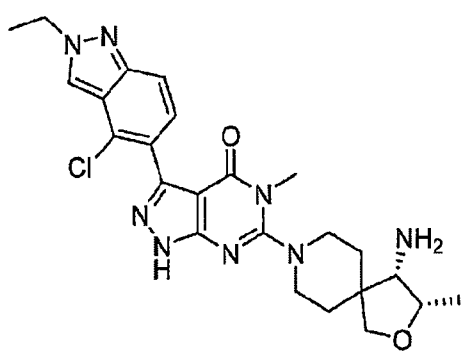
【0845】 [表 11-4]

144		6-[(1*R*,3*R*)-1-胺基-3-氟-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-1*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮鹽酸鹽	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.53 (s, 1H), 8.20 (br s, 3H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.32-5.12 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.55 (app. d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.45 (app. d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.31-3.24 (m, 1H), 3.04-2.89 (m, 2H), 2.27 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.41 (app. d, J = 12.9 Hz, 1H)。	485	8
145		3-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-6-{3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-基}-1*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 13.44 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.93 (app. d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.83 (app. d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.62 (app. d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.26 (app. d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.90 (br. s, 2H)。	441	8

146		3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-6-{3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-基}-1*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮鹽酸鹽	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 13.59 (br s, 1H), 9.93 (br s, 1H), 9.81 (br s, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 4.15 (app. d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.08 (app. d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.85 (app. d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.67 (app. br s, 2H), 3.56 (app. d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H)。	475	8

【0846】 [表 11-5]

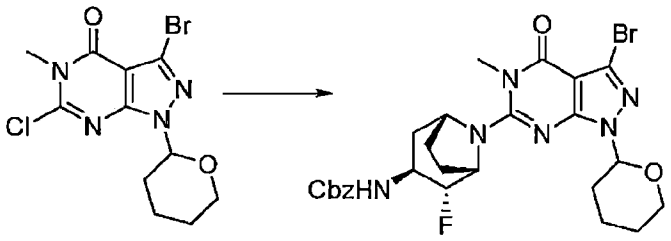
147		6-[(3*S*,4*S*)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-1*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮鹽酸鹽	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.21 (br s, 3H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.46-3.40 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。	517	8

148		6-[(3*S*,4*S*)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-1*H*,4*H*,5*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮鹽酸鹽	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 13.48 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.18 (br s, 3H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.52 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.25-4.18 (m, 1H), 3.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.46-3.40 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.91 (app. q, J = 11.6 Hz, 2H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.75 (app. d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.65 (app. d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.54 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。	497	8

【0847】實例 149：6-[(1S,2R,3S,5R)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮

【0848】步驟 1：N-[(1S,2R,3S,5R)-8-[3-溴-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-4-側氧基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯

【0849】[化學式 164]

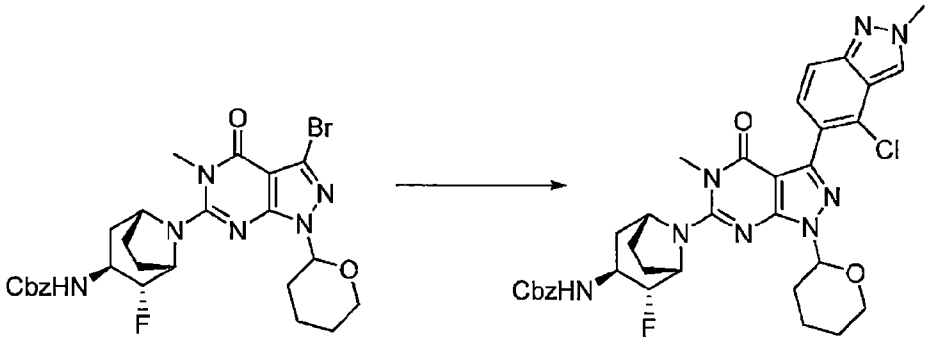


【0850】將 3-溴-6-氯-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(0.15 g，0.43 mmol)、N-[(1S,2S,3S,5R)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯(0.144 g，0.52 mmol)及二異丙基乙胺(0.38 mL，2.16 mmol)於 NMP (10 mL)中之混合物加熱至 130℃保持 30 分鐘。將反應物冷卻至環境溫度，在 TBME/DCM 1:1 (20 mL)中稀釋，並用 1 M LiCl 水溶液(2×10 mL)洗滌。將水層合併並用 10 mL DCM 萃取。將合併之有機萃取物用 HCl (1 M，10 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)並減壓濃縮，得到呈灰白色固體狀之 N-[(1S,2R,3S,5R)-8-[3-溴-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-4-側氧基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-氟-8-氮雜

雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯(310 mg，0.40 mmol，94%產率)。MS: $[M+H]^+$ = 591。

【0851】步驟 2：N-[(1S,2R,3S,5R)-8-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-4-側氧基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯

【0852】[化學式 165]

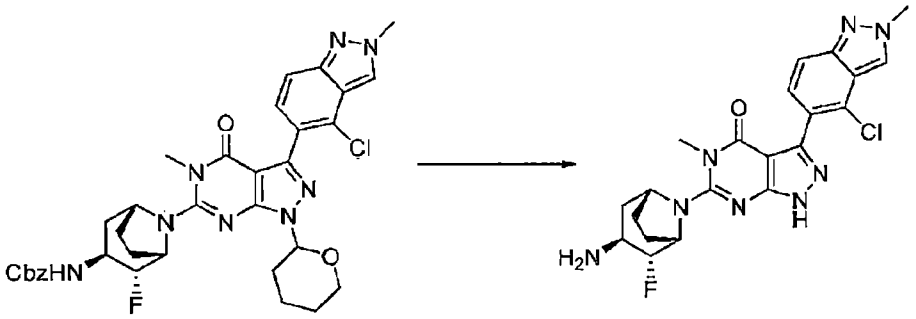


【0853】將 N-[(1S,2R,3S,5R)-8-[3-溴-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-4-側氧基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯(0.3 g，0.51 mmol)、4-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吲唑(0.18 g，0.61 mmol)、Na_2CO_3 (0.16 g，1.53 mmol)及 $PdCl_2$(dppf).DCM (0.042 g，0.05 mmol)於 1,4-二噁烷(5 mL)及水(0.6 mL)中之混合物在 N_2 氣流下脫氣。將反應物加熱至 100℃保持 2 小時。一旦冷卻至環境溫度，反應混合物用 2 mL 水及 10 mL DCM 分配，將有機層分離，經 $MgSO_4$ 乾燥並減壓濃縮。粗產物藉由矽膠層析(12 g 小柱，0-10% MeOH/DCM)純化，得到呈棕色固體狀之產

物。粗產物藉由矽膠層析(12 g 金小柱，2-4% (0.7 M 氨/MeOH)/DCM) 純化，得到呈白色粉末狀之 N-[(1S,2R,3S,5R)-8-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-4-側氧基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯(0.07 g，0.10 mmol，20%產率)。MS: $[M+H]^+$ = 675。

【0854】步驟 3：6-[(1S,2R,3S,5R)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮

【0855】[化學式 166]



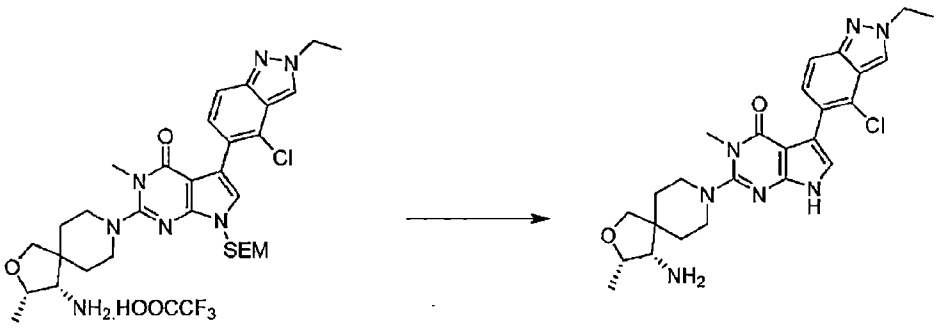
【0856】N-[(1S,2R,3S,5R)-8-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-4-側氧基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯(0.07 g，0.10 mmol)於 TFA (1.04 mL，13.5 mmol)中之溶液用三氟甲磺酸(0.11 mL，1.24 mmol)處理，且在室溫下攪拌 5 分鐘。反應混合物藉由將其逐滴添加至飽和碳酸鈉水溶液(10 mL)中來淬滅，接著其用 LiCl 0.1 M(50 mL)稀釋，並用 DCM (3×20 mL)萃

取。將有機層合併，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並減壓濃縮，得到粗物質。粗產物藉由矽膠層析(4 g 金小柱，0-10% (0.7 M 氨 /MeOH)/DCM) 純化，得到呈無色玻璃狀之 6-[(1S,2R,3S,5R)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮。將產物用含 5 mL 2 M HCl 之乙醚處理，超音處理 10 分鐘並過濾，得到呈白色粉末狀之 6-[(1S,2R,3S,5R)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮鹽酸鹽(10 mg，0.02 mmol，19%產率)。MS: $[M+H]^+$ = 457。

^1H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.48 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 8.8, 0.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.64 (dd, J = 16.7, 7.7 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.91 (q, J = 11.5, 11.1 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.12 (dq, J = 12.5, 6.4 Hz, 1H), 1.91 (dt, J = 14.4, 8.0 Hz, 1H), 1.68 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 1.44-1.35 (m, 1H)。

【0857】方法 9：2-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

【0858】[化學式 167]

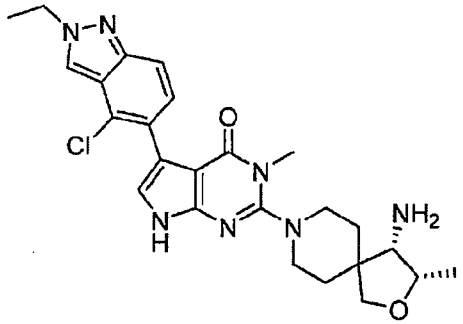
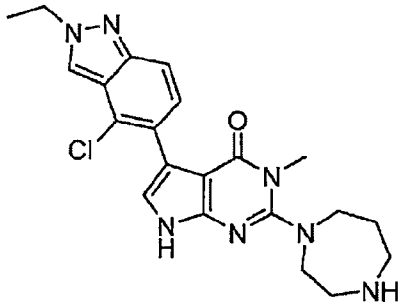


【0859】將 TFA (1 mL)添加至 2-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(256 mg，1.82 mmol)於 DCM (1 mL)中之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌 18 小時。將混合物濃縮並與甲苯共沸兩次，將 MeOH (2 mL)及乙二胺(0.23 mL，3.46 mmol)添加至殘餘物中，並將其在室溫下攪拌 5 小時。將反應混合物濃縮，懸浮於 MeOH 中，且藉由過濾收集固體，得到標題化合物(24 mg，0.048 mmol，14%)。

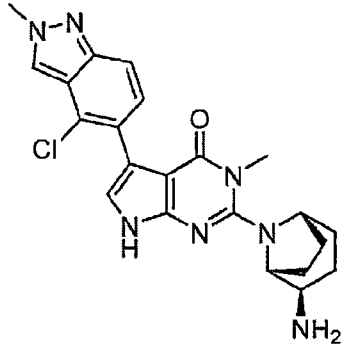
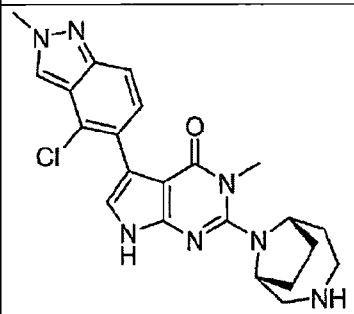
【0860】使用與方法 9 中所述之方法類似的方法製備表 12 中所示之化合物。化合物可以藉由自溶液中濕磨/沈澱來直接分離，或經純化(例如使用質量指導之製備型 HPLC、層析、結晶)。在某些情況下，將化合物分離為鹽酸鹽；藉由用過量的 HCl (2 N HCl 於 Et_2O 溶液中)處理最終化合物(例如於 MeOH 中)之溶液，且接著蒸發至乾燥。

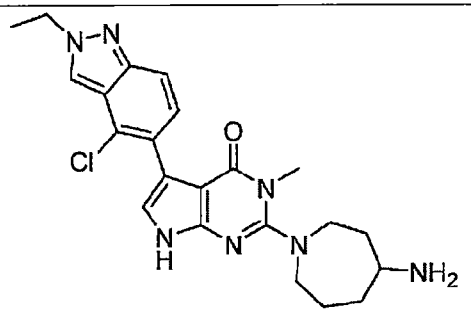
【0861】 [表 12-1]

表 12

實例	結構	名稱	NMR 資料	$[M+H]^+$ m/z	方法
150		2-[(3*S*,4*S*)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.74 (1H, s), 8.45 (1H, s), 7.50 (1H, dd), 7.32 (1H, d), 7.01 (1H, s), 4.49 (2H, q), 4.12-4.03 (1H, m), 3.67 (1H, d), 3.50 (1H, d), 3.40 (3H, s), 3.29-3.16 (2H, m), 3.02-2.84 (3H, m), 1.94-1.82 (1H, m), 1.82-1.71 (1H, m), 1.71-1.57 (2H, m), 1.53 (3H, t), 1.33 (2H, br s), 1.10 (3H, d)。	496	9
151		5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-2-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-3-甲基-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮鹽酸鹽	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.38 (1H, s), 7.54 (1H, dd), 7.48 (1H, d), 7.06 (1H, s), 4.55 (2H, q), 3.80 (2H, t), 3.65-3.52 (7H, m), 3.46 (2H, t), 2.26-2.17 (2H, m), 1.65 (3H, t)。	426	9

【0862】 [表 12-2]

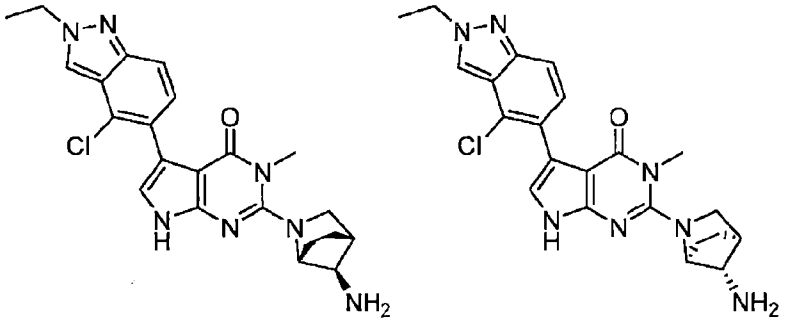
152		外消旋-2-[(1*R*,2*R*,5*R*)-2-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.26-10.98 (1H, m), 8.40 (1H, s), 7.49 (1H, dd), 7.34 (1H, d), 6.96 (1H, s), 4.20 (3H, s), 4.11-4.04 (1H, m), 3.87-3.80 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.05-2.98 (1H, m), 2.04-1.92 (2H, m), 1.89-1.74 (2H, m), 1.71-1.64 (1H, m), 1.57-1.47 (2H, m), 1.28-1.14 (1H, m)。	438	9
153		外消旋-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-2-[(1*R*,6*S*)-3,9-二氮雜雙環[4.2.1]壬烷-9-基]-3-甲基-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.25-10.77 (1H, m), 8.40 (1H, s), 7.49 (1H, dd), 7.33 (1H, d), 6.96 (1H, s), 4.46-4.40 (1H, m), 4.28 (1H, t), 4.20 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.02-2.94 (1H, m), 2.87-2.69 (3H, m), 2.18-1.97 (3H, m), 1.84-1.74 (2H, m), 1.53-1.43 (1H, m)。	438	9

154		外消旋-2-(4-胺基氮雜環庚烷-1-基)-5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮鹽酸鹽	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.65 (1H, d), 8.45 (1H, d), 8.02 (3H, br s), 7.51 (1H, dd), 7.32 (1H, d), 6.99 (1H, d), 4.49 (2H, q), 3.56-3.45 (1H, m), 3.45-3.24 (7H, m), 2.22-2.11 (1H, m), 2.10-2.00 (1H, m), 2.00-1.84 (2H, m), 1.84-1.67 (2H, m), 1.53 (3H, t)。	440	9

【0863】實例 155 及 156

相對-2-((1R,4R,7R)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(實例 155)及相對-2-((1S,4S,7S)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(實例 156)

【0864】[化學式 168]



【0865】將外消旋-2-((1S,4S,7S)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮溶解為 2.0 mg/mL 乙醇/DMSO/$CHCl_3$ = 1/1/3 溶液，且在以下條件下進行分離。

管柱：Daicel CHIRALPAK IG 2×25 cm

移動相：己烷/2-丙醇 = 40/60

流速：25 mL/min

【0866】各異構體之滯留時間：

相對-2-((1R,4R,7R)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫

-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮：8.15 分鐘

相對-2-((1S,4S,7S)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮：13.5 分鐘。

【0867】對掌性分析條件：

管柱：CHIRALPAK IG 4.6×150 mm

移動相：己烷/2-丙醇 = 40/60

流速：1.0 mL/min

【0868】各異構體之滯留時間：

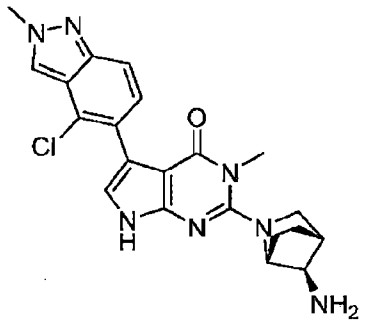
相對-2-((1R,4R,7R)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮：7.406 分鐘。MS: $[M+H]^+$ = 438, 440。^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.49 (1H, br s), 8.42 (1H, s), 7.47 (1H, dd, J = 9.0, 0.7 Hz), 7.30 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.87 (1H, s), 4.46 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.86-3.66 (2H, m), 3.30-3.26 (3H, m), 3.17-3.14 (1H, m), 3.04-2.98 (1H, m), 2.18-2.11 (1H, m), 2.01-1.82 (3H, m), 1.51 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.40-1.31 (1H, m)。

相對-2-((1S,4S,7S)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮：11.246 分鐘。MS: $[M+H]^+$ = 438, 440。^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.49 (1H, br s), 8.42 (1H, s), 7.47 (1H, dd, J = 9.0, 0.7 Hz), 7.30 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.87 (1H, s), 4.46 (2H, q, J = 7.3 Hz),

3.86-3.66 (2H, m), 3.30-3.26 (3H, m), 3.17-3.14 (1H, m), 3.04-2.98 (1H, m), 2.18-2.11 (1H, m), 2.01-1.82 (3H, m), 1.51 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.40-1.31 (1H, m)。

【0869】實例 157：相對-2-((1R,4R,7R)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

【0870】[化學式 169]



【0871】步驟 1

將外消旋-2-((1S,4S,7S)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(200 mg，0.472 mmol)溶解於 $CHCl_3$/MeOH = 4/1 (5.0 mL)中。在 0℃下向其中添加溶解在 $CHCl_3$(1.0 mL)中之二碳酸二第三丁酯(206 mg，0.944 mmol)，接著在室溫下攪拌 3 小時。蒸餾掉溶劑，且殘餘物藉由 NH 矽膠管柱層析(梯度溶離，0-10% MeOH/EtOAc)純化，得到外消旋-((1S,4S,7S)-2-(5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)胺基甲酸第三丁酯。將外消旋-((1S,4S,7S)-2-(5-(4-

氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)胺基甲酸第三丁酯溶解為 25 mg/mL 乙醇/$CHCl_3$ = 1/1 溶液，且在以下條件下進行分離。

【0872】管柱：Daicel CHIRALPAK IG 2×25 cm

移動相：己烷/2-丙醇 = 45/55

流速：25 mL/min

【0873】各異構體之滯留時間：

相對-((1R,4R,7R)-2-(5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)胺基甲酸第三丁酯：7.5 分鐘

相對-((1S,4S,7S)-2-(5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)胺基甲酸第三丁酯：12.5 分鐘。

【0874】對掌性分析條件：

管柱：CHIRALPAK IG 4.6×150 mm

移動相：己烷/2-丙醇 = 40/60

流速：1.0 mL/min

【0875】各異構體之滯留時間：

相對-((1R,4R,7R)-2-(5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)胺基甲酸第三丁

酯：5.668 分鐘

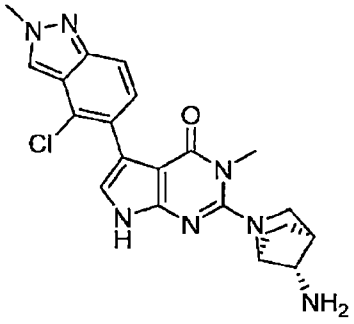
相對-((1S,4S,7S)-2-(5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)胺基甲酸第三丁酯：9.407 分鐘。

【0876】步驟 2

將相對-((1R,4R,7R)-2-(5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)胺基甲酸第三丁酯(81.5 mg，0.155 mmol)及 TFA (1.0 mL)溶解在甲醇(1.0 mL)中。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。蒸餾掉溶劑，且殘餘物藉由 NH 矽膠管柱層析(梯度溶離，0-10% MeOH/EtOAc)純化，得到標題化合物。MS: $[M+H]^+$ = 424, 426。^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.49 (1H, br s), 8.37 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.88 (1H, s), 4.18 (3H, s), 3.84 (1H, s), 3.73-3.65 (1H, m), 3.28-3.23 (4H, m), 3.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 2.15 (1H, s), 2.01-1.83 (3H, m), 1.74-1.49 (2H, m), 1.42-1.31 (1H, m)。

【0877】實例 158：相對-2-((1S,4S,7S)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

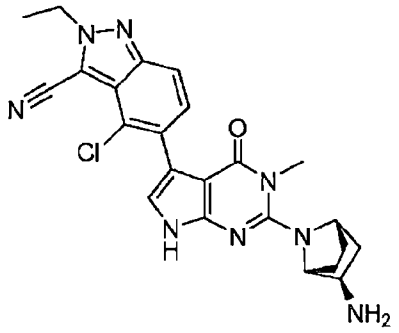
【0878】[化學式 170]



【0879】根據實例 157 之步驟 2，除了使用實例 157 之步驟 1 中獲得之相對-((1S,4S,7S)-2-(5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)胺基甲酸第三丁酯代替相對-((1R,4R,7R)-2-(5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)胺基甲酸第三丁酯，得到標題化合物。MS: $[M+H]^+$ = 424, 426。^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.49 (1H, br s), 8.37 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.88 (1H, s), 4.18 (3H, s), 3.84 (1H, s), 3.73-3.65 (1H, m), 3.28-3.23 (4H, m), 3.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 2.15 (1H, s), 2.01-1.83 (3H, m), 1.74-1.49 (2H, m), 1.42-1.31 (1H, m)。

【0880】實例 159：5-(2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-4-氯-2-乙基-2H-吲唑-3-甲腈

【0881】[化學式 171]

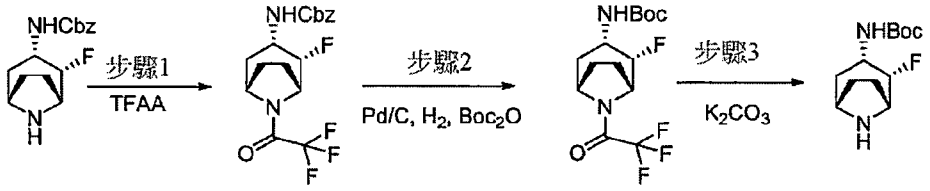


【0882】將((1R,2R,4S)-7-(5-(4-氯-3-氰基-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯(50 mg，0.072 mmol)溶解在 N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中。向該溶液中添加氟化四丁基銨(1 M 於 THF 中，0.22 mL，0.22 mmol)且在 80℃下攪拌 1 天。向混合物中添加 5 M NaOH 水溶液(0.072 mL，0.36 mmol，5mol/L)，且在室溫下攪拌 1 小時。將混合物真空濃縮，且殘餘物藉由 r-HPLC 純化。將所得溶離份真空濃縮，且將殘餘物溶於乙腈(1.0 mL)中。向該溶液中添加碘化鈉(5.8 mg，0.039 mmol)及氯三甲基矽烷(0.0031 mL，0.024 mmol)，並將該混合物在室溫下攪拌 2 小時。將混合物真空濃縮，且殘餘物藉由 NH 矽膠管柱層析(梯度溶離，0-10% MeOH/$CHCl_3$)純化，得到標題化合物(4.9 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 463, 465。^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.78 (1H, br s), 7.79 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.07 (1H, s), 4.68 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.15 (1H, br t, J = 4.8 Hz), 4.02 (1H,

br t, J = 4.4 Hz), 3.53-3.45 (1H, m), 3.40 (3H, s), 2.36-2.21 (1H, m), 2.20-2.09 (1H, m), 1.96-1.84 (1H, m), 1.75-1.64 (1H, m), 1.58 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.54-1.44 (1H, m), 0.97-0.87 (1H, m)。

【0883】製備 117：N-[(1R,2R,3S,5S)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸第三丁酯

【0884】[化學式 172]



【0885】步驟 1：N-[(1R,2S,3S,5S)-2-氟-8-(2,2,2-三氟乙醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯

在室溫下向 N-[(1R,2R,3S,5S)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯(1.0 g，3.6 mmol)及 Et_3N (1.0 mL，7.2 mmol)於 DCM (15 mL)中之溶液中添加三氟乙酸酐(0.53 mL，3.78 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。反應物用 DCM 稀釋，並添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液。將水層用 DCM 萃取，將有機相乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-60%，EtOAc/汽油)純化，得到標題化合物(1.32 g)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.47 (1H, d), 7.42-7.25 (5H, m), 5.05 (2H, s), 4.88-4.60 (2H, m), 4.59-4.33 (1H, m), 4.01-3.85 (1H, m), 3.35 (1H, s),

2.13-2.01 (1H, m), 1.99-1.68 (5H, m)。

【0886】步驟 2：N-[(1R,2S,3S,5S)-2-氟-8-(2,2,2-三氟乙醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸第三丁酯

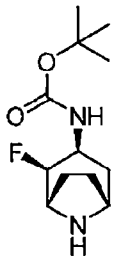
向 N-[(1R,2S,3S,5S)-2-氟-8-(2,2,2-三氟乙醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯(1.32 g，3.53 mmol)於乙醇(15 mL)中之溶液中添加二碳酸二第三丁酯(1.0 g，4.58 mmol)及 Pd/C (10%，0.13 g)，且將混合物氫化 6 小時。過濾反應物，且蒸發濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-40%，EtOAc/汽油)純化，得到標題化合物(1.04 g)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 6.98 (1H, d), 4.89-4.21 (3H, m), 3.86 (1H, d), 2.19-1.53 (6H, m), 1.39 (9H, s)。

【0887】步驟 3：N-[(1R,2R,3S,5S)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸第三丁酯

向 N-[(1R,2S,3S,5S)-2-氟-8-(2,2,2-三氟乙醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸第三丁酯(1.04 g，3.07 mmol)於 MeOH (15 mL)及 H_2O (3 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (2.11 g，15.35 mmol)，且將混合物攪拌隔夜。蒸發 MeOH，添加 H_2O 並用 DCM 萃取產物。將有機相乾燥($MgSO_4$)，過濾並蒸發，得到標題化合物(0.733 g)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 6.75 (1H, d), 4.34 (1H, d), 3.72-3.52 (1H, m), 3.46 (1H, s), 3.35 (1H, s), 2.14 (1H, s), 1.69 (2H, d), 1.60-1.25 (13H, m)。

【0888】製備 118：N-[(1S,2R,3S,5R)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸第三丁酯

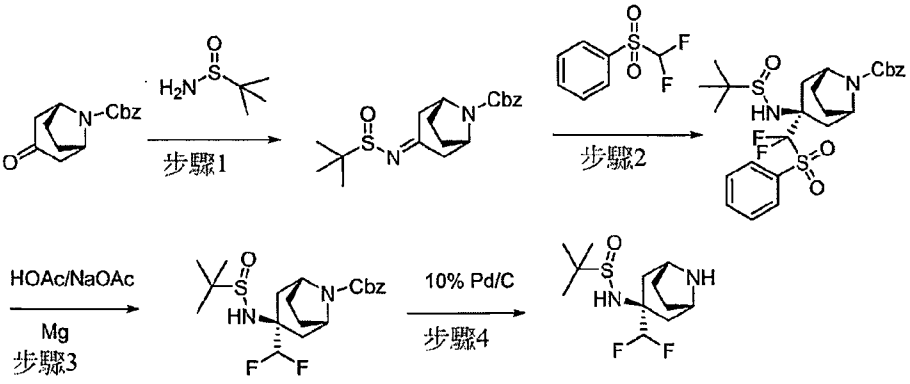
【0889】[化學式 173]



【0890】使用 N-[(1S,2R,3S,5R)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯代替 N-[(1R,2R,3S,5S)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯，使用如製備 117 中之相似方法製備標題化合物，得到標題化合物，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 6.02 (1H, s), 4.96-4.44 (1H, m), 4.11-3.85 (1H, m), 3.40 (1H, q), 3.27 (1H, d), 2.35 (1H, s), 2.18-1.97 (1H, m), 1.97-1.83 (1H, m), 1.83-1.68 (1H, m), 1.68-1.48 (3H, m), 1.39 (9H, s)。

【0891】製備 119：N-[(內)-3-(二氟甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

【0892】[化學式 174]



【0893】步驟 1. 苯甲基-3-[(2-甲基丙烷-2-亞磺醯基)亞胺基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯

向經攪拌的苯甲基-3-側氧基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯(75.0 g，289.2 mmol，1.0 當量)於 THF (1.5 L)中之溶液中添加 2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺(43.0 g，354.8 mmol，1.2 當量)及 $Ti(OEt)_4$ (200.0 g，876.8 mmol，3.0 當量)。將反應物加熱至回流 3 小時並冷卻至室溫。混合物藉由緩慢添加 H_2O (550 mL)來淬滅並攪拌 1 小時。藉由過濾移除固體，且濾液用 EtOAc 稀釋並用飽和鹽水洗滌，且乾燥(Na_2SO_4)。減壓移除溶劑，得到呈黃色粉末狀之粗產物(103 g)。其自石油醚/EtOAc=4:1 中重結晶，得到呈白色固體狀之純產物(36 g，34%)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 363。

【0894】步驟 2. (內)-3-[(苯磺醯基)二氟甲基]-3-[(2-甲基丙烷-2-亞磺醯基)胺基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸苯甲酯

在-78℃下在 N_2 下向苯甲基-3-[(2-甲基丙烷-2-亞磺醯基)亞胺基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯(75.1 g，207.0 mmol，1.0 當量)及二氟甲磺醯苯(47.8 g，248.0 mmol，1.2 當量)於甲苯(750 mL)中之混合物中逐滴添加 KHMDS (269 ml，269.0 mmol，1.3 當量)。在添加完成之後，將反應物在相同溫度下再攪拌 2 小時，接著藉由添加 H_2O (280 mL)來淬滅。將有機層分離並經 Na_2SO_4 乾燥。真空移除溶劑，且殘餘物藉由矽膠管柱(EtOAc 於石

油醚中 0-30%，v/v)純化，得到呈黃色固體之產物(30.0 g，產率 26%)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 555。

【0895】步驟 3. (內)-3-(二氟甲基)-3-[(2-甲基丙烷-2-亞磺醯基)胺基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸苯甲酯

在室溫下向(內)-3-[(苯磺醯基)二氟甲基]-3-[(2-甲基丙烷-2-亞磺醯基)胺基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸苯甲酯(56.6 g，102 mmol，1.0 當量)於 DMF (1050 mL)及 HOAc/NaOAc(8 mol/L) (1:1，1050 mL)中之溶液中逐份添加 Mg (50.9 g，2.09 mol，20.5 當量)。在添加完成之後，將反應物在室溫下再攪拌 4 小時。LC-MS 顯示反應完成。將反應混合物用水稀釋，且用 EtOAc(1000 mL×2)萃取。將合併之萃取物用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並真空濃縮，得到粗產物，該粗產物使用逆相管柱(溶離劑：MeOH/H_2O/TFA 中)純化，得到呈白色固體狀之純產物(24.5 g，58%產率)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 415。

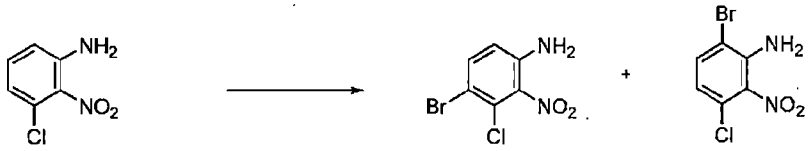
【0896】步驟 4. N-[(內)-3-(二氟甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

在 50℃下在 H_2 下將(內)-3-(二氟甲基)-3-[(2-甲基丙烷-2-亞磺醯基)胺基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸苯甲酯(24.5 g，59.0 mmol，1.0 當量)及 Pd/C (10%，3.0 g)於 MeOH (100 mL)中之混合物攪拌約 20 小時。藉由過濾移除 Pd/C，且真空濃縮濾液，得到粗產物，該粗產物藉由矽膠管柱(MeOH/DCM 0-10% NH_4OH)純化，得到呈無色

油狀物之標題化合物(10.8g，65%產率)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 281。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 5.79 (1H, t), 3.65 (3H, br s), 2.22 (2H, m), 1.94 (2H, m), 1.83 (3H, m), 1.54 (1H, d), 1.28 (9H, s)。

【0897】製備 120：4-溴-3-氯-2-硝基苯胺及 6-溴-3-氯-2-硝基苯胺

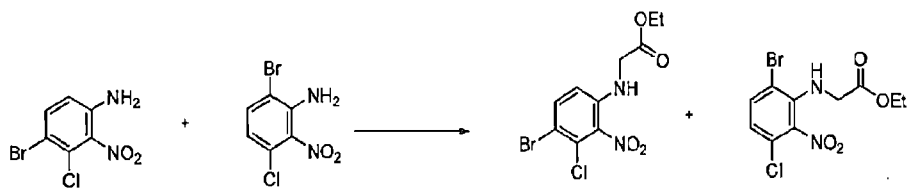
【0898】[化學式 175]



【0899】將 3-氯-2-硝基苯胺(25 g，145 mmol)及 N-溴代丁二醯亞胺(25.5 g，143 mmol)於 AcOH (600 mL)中之溶液回流 45 分鐘。冷卻至室溫後，將反應混合物倒入冰冷的水(2 L)中。沈澱物藉由過濾收集，用冰冷的水(2×200 mL)洗滌，且在真空烘箱中乾燥隔夜，得到作為異構體混合物(4-溴/6-溴，比率為 9:1)之標題化合物(36 g)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.56 (1H, d), 6.84 (1H, d), 6.40 (2H, s)。

【0900】製備 121：2-[(4-溴-3-氯-2-硝基苯基)胺基]乙酸乙酯及 2-[(6-溴-3-氯-2-硝基苯基)胺基]乙酸乙酯

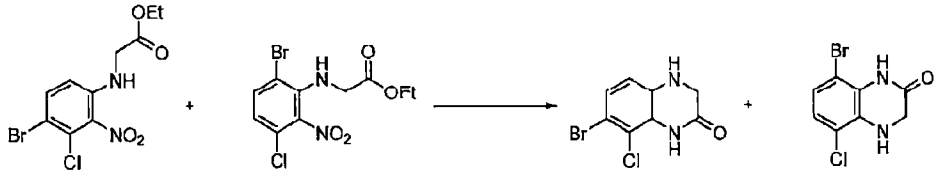
【0901】[化學式 176]



【0902】將 4-溴-3-氯-2-硝基苯胺及 6-溴-3-氯-2-硝基苯胺(比率為 9:1) (30 g，119 mmol)、溴乙酸乙酯(133 mL，119 mmol)及 K_2CO_3 (26.4 g，191 mmol)之混合物在 140℃下在氮氣下加熱 30 小時。將混合物冷卻至室溫，接著經 10 分鐘添加 1 M NaOH 水溶液(250 mL)。將混合物再攪拌 10 分鐘，接著用 DCM(3×30 mL)萃取。將合併之有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並真空濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，5-30%，EtOAc/異己烷)純化。將純化的混合物自沸騰的 IPA(70 mL)中重結晶。過濾固體，用環己烷(2×50 mL)洗滌，且在真空烘箱中乾燥隔夜，得到作為異構體混合物(4-溴/6-溴，比率為 9:1)之標題化合物(4 g)。MS: $[M+H]^+$ = 337。

【0903】製備 122：7-溴-8-氯-1,2,3,4-四氫喹喔啉-2-酮及 8-溴-5-氯-1,2,3,4-四氫喹喔啉-2-酮

【0904】[化學式 177]

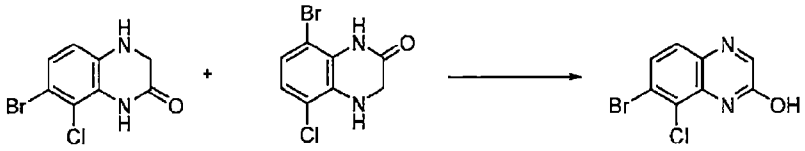


【0905】將 2-[(4-溴-3-氯-2-硝基苯基)胺基]乙酸乙酯及 2-[(6-溴-3-氯-2-硝基苯基)胺基]乙酸乙酯(比率為 9:1) (3.5 g，10.4 mmol)、鐵(3.5 g，62.7 mmol)及 NH_4Cl (0.555 g，10.4 mmol)於 EtOH (75 mL)中之混合物回流 30 分鐘。添加 AcOH (30 mL)並繼續加熱 30 分鐘。將反應混合物用水(300 mL)稀釋，並用 DCM(3×100 mL)萃

取。將合併之有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並真空濃縮，得到作為異構體混合物(7-溴/8-溴，比率為 9:1)之標題化合物(2.8 g)。MS: $[M+H]^+ = 261$。

【0906】製備 123：7-溴-8-氯喹喔啉-2-醇

【0907】[化學式 178]



【0908】將 7-溴-8-氯-1,2,3,4-四氫喹喔啉-2-酮及 8-溴-5-氯-1,2,3,4-四氫喹喔啉-2-酮(比率為 9:1) (3.2 g，12.2 mmol)懸浮於 50 wt% NaOH 水溶液(1.5 mL，29.3 mmol)及 3 wt% H_2O_2 水溶液(32 mL，28.1 mmol)中。將反應混合物回流 3 小時。將混合物冷卻至室溫，使產物沈澱。添加 AcOH(1.6 mL)。藉由過濾收集沈澱物，用水(2×5 mL)洗滌。將該固體與乙腈(2×20 mL)共沸，得到標題化合物(2.8 g)。MS: $[M+H]^+ = 259$。

【0909】製備 124：7-溴-2,8-二氯喹喔啉

【0910】[化學式 179]

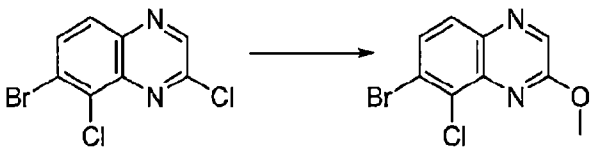


向 7-溴-8-氯喹喔啉-2-醇(3 g，11.6 mmol)於甲苯(23 mL)中之溶液中添加氧氯化磷(V) (4.85 mL，52.0 mmol)，且將反應混合物在 70℃下攪拌隔夜。反應混合物藉由逐滴添加至冰冷的飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(200 mL)中

來淬滅且在室溫下攪拌 2 小時。接著將混合物用 DCM(3×80 mL)萃取，並將合併之有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並減壓濃縮，得到標題化合物(2.5 g)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ: 9.13 (1H, s), 8.22 (1H, d), 8.07 (1H, d)。

【0911】製備 125：7-溴-8-氯-2-甲氧基喹喔啉

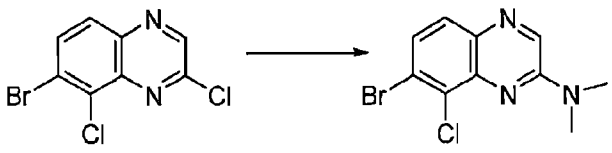
【0912】[化學式 180]



【0913】將 7-溴-2,8-二氯喹喔啉(2 g，7.12 mmol)及碳酸鉀(3.94 g，28.5 mmol)合併在 100 mL 三頸燒瓶之 MeOH (40 mL)中。將所得無色懸浮液在 65℃(內部溫度)下加熱 18 小時。將反應混合物冷卻至室溫。添加水(150 mL)，且過濾沈澱物，得到呈淺無色固體狀之 7-溴-8-氯-2-甲氧基喹喔啉(1.79 g，6.48 mmol，91%產率)。MS: $[M+H]^+$ = 275。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.69 (1H, s), 8.00-7.89 (2H, m), 4.10 (3H, s)。

【0914】製備 126：7-溴-8-氯-N,N-二甲基喹喔啉-2-胺

【0915】[化學式 181]

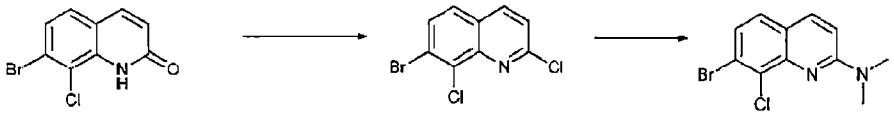


【0916】在 100 mL 三頸燒瓶中，含 2 M 二甲胺之 THF 溶液(22 mL，44.0 mmol)在 0℃(內部溫度，冰浴)下用 7-溴-2,8-二氯喹喔啉(2.01 g，7.16 mmol)處理。將所得黃色溶液溫熱至室溫並攪拌 3 小時。將反應混合物真空濃縮，且分配在 EtOAc(50 mL)與飽和 NaHCO3 水溶液(50 mL)之間。分離各層，且水相用 EtOAc(2×50 mL)萃取。將有機萃取物合併，且用飽和鹽水(1×50 mL)洗滌，且接著經 MgSO4 乾燥，過濾並真空濃縮，得到呈淺黃色固體狀之 7-溴-8-氯-N,N-二甲基喹喔啉-2-胺(1.98 g，6.77 mmol，95%產率)。MS: $[M+H]^+$ =288。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.76 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.29 (s, 6H)。

【0917】製備 127：7-溴-8-氯-N,N-二甲基喹啉-2-胺

【0918】[化學式 182]

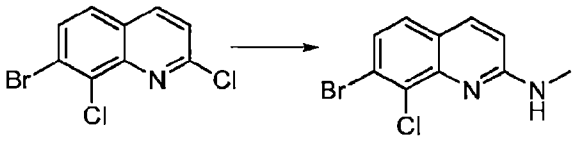


【0919】將 7-溴-8-氯-1,2-二氫喹啉-2-酮(1.0 g，3.87 mmol)於 $POCl_3$ 中之溶液在回流下加熱 1 小時。冷卻後，蒸發大部分 $POCl_3$，添加冰及 NH_4OH，且用 EtOAc 萃取產物。將有機相乾燥($MgSO_4$)，過濾並蒸發，得到 7-溴-2,8-二氯喹啉(0.79 g)，MS: $[M+H]^+$ = 278。將 7-溴-2,8-二氯喹啉(250 mg，0.9 mmol)溶於吡啶(1.5 mL)中，

添加二甲胺(40%水溶液，1.5 mL)，並將反應混合物在密封管中加熱 3 小時。冷卻後，添加水(10 ml)，且用 EtOAc(2×15 mL)萃取產物。將有機相乾燥($MgSO_4$)，過濾並蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-50%，EtOAc/汽油)純化，得到標題化合物(220 mg)，MS: $[M+H]^+ = 287$。

【0920】製備 128：7-溴-8-氯-N-甲基喹啉-2-胺

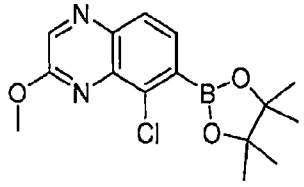
【0921】[化學式 183]



【0922】將 7-溴-2,8-二氯喹啉(500 mg，1.8 mmol)溶解在吡啶(3.0 mL)，添加甲胺(40%水溶液，3.0 mL)，並將反應混合物在密封管中加熱 3 小時。冷卻後，添加水(20 ml)，且用 EtOAc(2×20 mL)萃取產物。將有機相乾燥($MgSO_4$)，過濾並蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-50%，EtOAc/汽油)純化，得到標題化合物(360 mg)，MS: $[M+H]^+ = 271$。

【0923】製備 129：8-氯-2-甲氧基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)喹噁啉

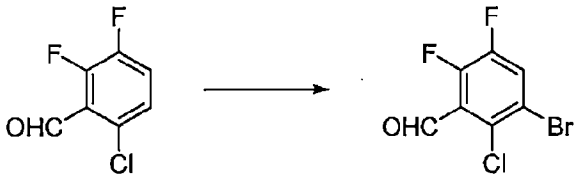
【0924】[化學式 184]



【0925】8-氯-2-甲氧基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)喹喔啉如上文製備 82 使用 7-溴-8-氯-2-甲氧基喹喔啉製備。MS: $[M+H]^+$ = 321, 323。

【0926】製備 130：3-溴-2-氯-5,6-二氟苯甲醛

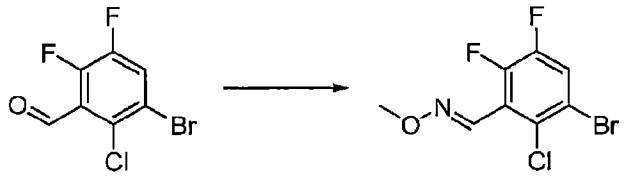
【0927】[化學式 185]



【0928】在 60℃下向 2-氯-5,6-二氟苯甲醛(5.3 g，30 mmol)及硫酸(15 mL)之混合物中添加 N-溴代丁二醯亞胺(6.6 g，37 mmol)。將所得混合物在相同溫度下攪拌 5 小時。將混合物倒入碎冰中，且接著用 EtOAc 萃取。有機相用鹽水洗滌並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-20%，EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(6.5 g)，^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10.37 (1H, s), 7.72 (1H, dd)。

【0929】製備 131：3-溴-2-氯-5,6-二氟苯甲醛 O-甲基肟

【0930】[化學式 186]

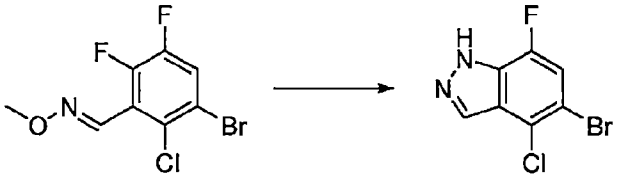


【0931】將 3-溴-2-氯-5,6-二氟苯甲醛(6.5 g，26 mmol)、O-甲基羥胺鹽酸鹽(2.4 g，29 mmol)、碳酸鉀(4.6

g，33 mmol)及 1,2-二甲氧基乙烷(26 mL)之混合物在 60℃下攪拌隔夜。過濾混合物並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-20%，EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(7.2 g)，MS: $[M+H]^+$ = 284。

【0932】製備 132：5-溴-4-氯-7-氟-1H-吲唑

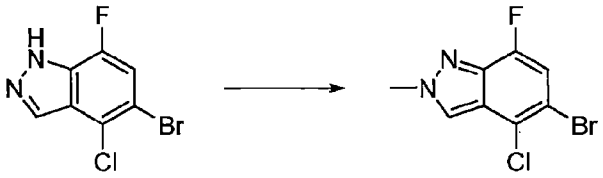
【0933】[化學式 187]



【0934】將 3-溴-2-氯-5,6-二氟苯甲醛 O-甲基肟(7.1 g，25 mmol)、四氫呋喃(25 mL)及一水合肼(25 mL)之混合物在回流下攪拌 30 小時。向冷卻之混合物中添加 EtOAc (120 mL)及水(50 mL)。將分離的有機層真空濃縮。將殘餘物懸浮於 EtOAc 及己烷中。收集沈澱物且在 50℃下減壓乾燥，得到標題化合物(4.4 g)，MS: $[M+H]^+$ = 249。

【0935】製備 133：5-溴-4-氯-7-氟-2-甲基-2H-吲唑

【0936】[化學式 188]

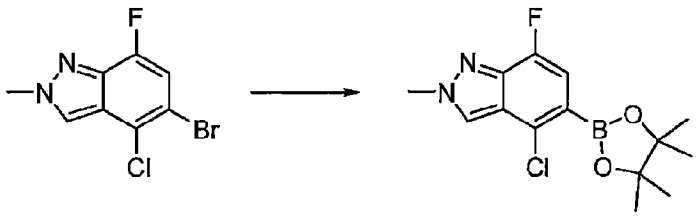


【0937】向 5-溴-4-氯-7-氟-1H-吲唑(1.8 g，7.4 mmol)於 EtOAc (40 mL)中之溶液中添加三甲基氧鎓四氟硼酸鹽(1.7 g，12 mmol)，並將所得混合物在室溫下攪拌

隔夜。將反應混合物用 EtOAc 稀釋，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液淬滅，且分離各相。有機相用鹽水洗滌並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-60%，EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(0.76 g)，MS: $[M+H]^+ = 263$。

【0938】製備 134：4-氯-7-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吲唑

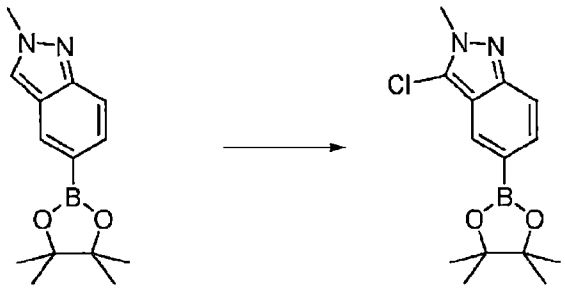
【0939】[化學式 189]



【0940】如製備 82 製備，除了使用 5-溴-4-氯-7-氟-2-甲基-2H-吲唑，得到標題化合物。MS: $[M+H]^+ = 311$。

【0941】製備 135：3-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吲唑

【0942】[化學式 190]

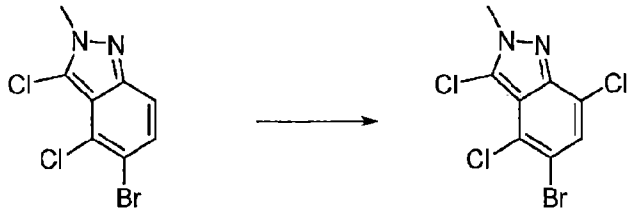


【0943】將 2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吲唑(190.8 mg，0.7392 mmol)溶解至 THF (10 mL)中。在室溫下在攪拌下向該溶液中添加

N-氯代丁二醯亞胺(109.2 mg，0.8178 mmol)。在室溫下攪拌 2 小時後，添加 DMF (5 mL)。在攪拌下將混合物加熱至 60℃。進一步攪拌 1 小時後，將混合物冷卻至室溫。將混合物倒入 5% $NaHCO_3$ 水溶液中並用 EtOAc 萃取。萃取物用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物用矽膠管柱層析(Biotage SNAP Ultra HP-Sphere，25 g)純化，用己烷/EtOAc 溶離，得到呈灰白色蠟狀物之標題化合物(142.9 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 292。

【0944】製備 136：5-溴-3,4,7-三氯-2-甲基-2H-吲唑

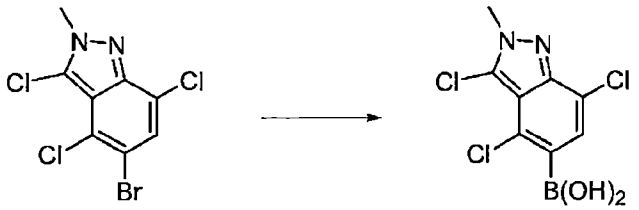
【0945】[化學式 191]



【0946】將 5-溴-3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑(5.001 g，17.863 mmol)懸浮至 DMF (50 mL)中。在攪拌下將懸浮液加熱至 65℃，得到溶液。向熱溶液中逐份添加 N-氯代丁二醯亞胺(3.578 g，26.80 mmol)。在 65℃下攪拌 1.5 小時後，將混合物冷卻至室溫。將混合物倒入 9% $NaHCO_3$ 水溶液中並用 EtOAc 萃取。萃取物用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘餘物用矽膠管柱層析(Biotage SNAP Ultra HP-Sphere，100 g)純化，用己烷/EtOAc 溶離，得到呈無色固體狀之標題化合物(2.037 g)。MS: $[M+H]^+$ = 313。

【0947】製備 137：(3,4,7-三氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)硼酸

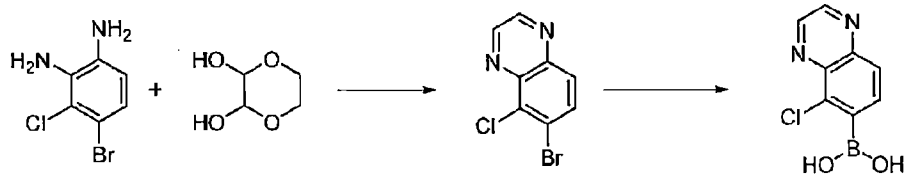
【0948】[化學式 192]



【0949】將 5-溴-3,4,7-三氯-2-甲基-2H-吲唑(2.037 g，6.479 mmol)溶解至 THF (40 mL)中。將溶液在減壓下脫氣，用 N_2 氣體吹掃，且在攪拌下冷卻至 0℃。在 0℃下在攪拌下向經冷卻的溶液中逐滴添加 i-PrMgCl·LiCl 錯合物(2.0 M，7.75 mL，15.5 mmol)之 THF 溶液。攪拌 1 小時後，在 0℃下添加硼酸三異丙酯(7.50 ml，32.7 mmol)。且在攪拌下使混合物達至室溫。攪拌 1.5 小時後，添加乙酸(5.60 mL，97.80 mmol)以淬滅反應。用 2-甲基四氫呋喃稀釋所得混合物。接著，將標題化合物萃取至 3 M NaOH 水溶液(300 mL)中。將水層之 pH 值調節至約 2 至 3。藉由過濾收集沈澱物，用 H_2O 洗滌，且在 70℃下真空乾燥，得到呈無色固體狀之標題化合物(1.340 g，74%)。MS: $[M+H]^+$ = 279。

【0950】製備 138：(5-氯喹噁啉-6-基)硼酸

【0951】[化學式 193]

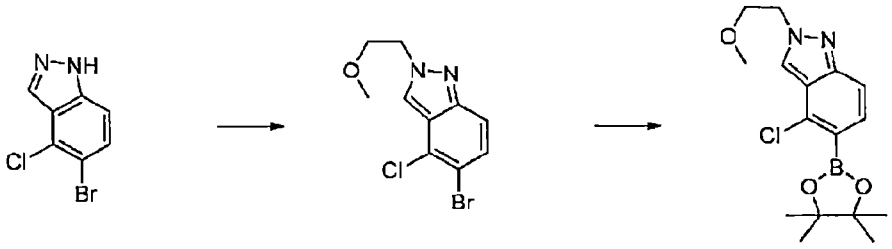


【0952】在室溫下向 4-溴-3-氯-苯-1,2-二胺(500 mg，2.26 mmol)於 EtOH (20.0 mL)中之溶液中添加 1,4-二噁烷-2,3-二醇(380 mg，3.16 mmol)。在室溫下攪拌混合物 18 小時。接著將反應混合物真空濃縮，且殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，20-40% EtOAc/己烷)純化，得到 6-溴-5-氯喹噁啉(269 mg)。MS: $[M+H]^+ = 243, 245$。

在室溫下向 6-溴-5-氯喹噁啉(200 mg，0.823 mmol)於 1,4-二噁烷(2.00 mL)中之溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼(313 mg，1.23 mmol)、KOAc (161 mg，1.64 mmol)及雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(53.7 mg，0.0657 mmol)。將混合物在 100℃下攪拌 18 小時，用 MTBE 稀釋並添加 2 M NaOH。水層添加 6 M HCl 並用 $CHCl_3$ 萃取三次。將有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮，得到標題化合物(108 mg)。MS: $[M+H]^+ = 209$。

【0953】製備 139：4-氯-2-(2-甲氧基乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吲唑

【0954】[化學式 194]



【0955】步驟 1．5-溴-4-氯-2-(2-甲氧基乙基)-2H-

吲唑

在室溫下向 5-溴-4-氯-1H-吲唑(1.0 g，4.7 mmol)及碳酸鉀(1.79 g，13 mmol)於 DMSO (5 ml)中之懸浮液中添加 1-溴-2-甲氧基-乙烷(0.83 ml，8.6401 mmol)。在相同溫度下攪拌過週末後，將混合物用 EtOAc 稀釋並用水洗滌。將有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。管柱層析(SNAP Ultra 50 g，梯度溶離，0-100% EtOAc/己烷)，得到呈棕色固體狀之標題化合物(0.45 g，1.5 mmol，36%)。MS: $[M+H]^+$ = 289, 291, 293。

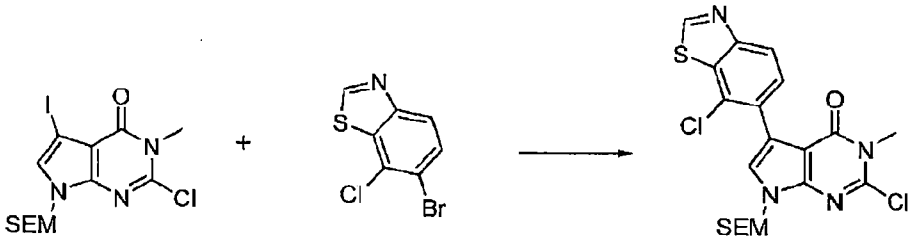
【0956】步驟 2，4-氯-2-(2-甲氧基乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吲唑

在室溫下向 5-溴-4-氯-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吲唑(0.45 g，1.5 mmol)於 1,4-二噁烷(10 mL)中之懸浮液中添加乙酸鉀(0.30 g，3.13 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (0.59 g，2.3 mmol)及二氯化 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-鈀(II)二氯甲烷錯合物(0.12 g，0.15 mmol)。在 120℃下攪拌 4 小時後，將混合物用 EtOAc 稀釋並經由 Hyflo Super-Cel 墊過濾。將濾液真空濃縮。管柱層析(SNAP Ultra 25 g，梯度溶離，0-100% EtOAc/己烷)，得到呈淺棕色油狀物之標題化合物(0.68 g)。該材料並非純的，但不經進一步純化即使用。MS: $[M+H]^+$ =337, 339。

【0957】製備 140：2-氯-5-(7-氯苯并[d]噻唑-6-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫

-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

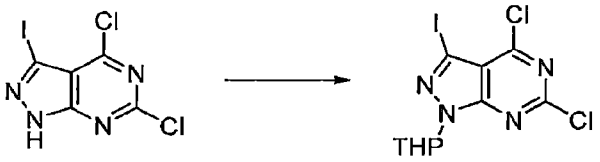
【0958】[化學式 195]



【0959】將 6-溴-7-氯-1,3-苯并噻唑(300 mg，1.21 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(460 mg，1.81 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (177 mg，0.24 mmol)及乙酸鉀(592 mg，6.04 mmol)於 1,4-二噁烷(6 mL)中之混合物在 100℃下加熱 2 小時，且接著冷卻。向混合物中添加 2-氯-5-碘-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(350 mg，0.8 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (114 mg，0.16 mmol)、K_2CO_3 (667 mg，4.83 mmol)及水(3 mL)。接著將混合物在 70℃下再加熱 2 小時。冷卻混合物，且接著在 EtOAc 與水之間分配。有機層用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，且接著真空蒸發。殘餘物藉由 SiO_2 層析(用 0-40%丙酮/石油醚溶離)純化，得到產物(220 mg)。MS: $[M+H]^+ = 481$。

【0960】製備 141：4,6-二氯-3-碘-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

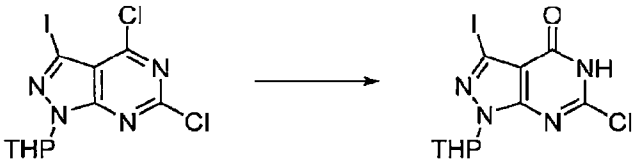
【0961】[化學式 196]



【0962】將 4,6-二氯-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(4.0 g，13 mmol)、3,4-二氫-2H-哌喃(3.5 mL，38 mmol)及一水合對甲苯磺酸(0.48 g，2.5 mmol)溶解在 THF(60 mL)中並在 70℃下加熱 1.5 小時。真空移除溶劑，且固體殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-100%，EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(3.47 g)。MS: $[M+H]^+$ = 399。

【0963】製備 142：6-氯-3-碘-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮

【0964】[化學式 197]



【0965】在室溫下向 4,6-二氯-3-碘-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(2.0 g，5.0 mmol)於 THF (20 mL)中之溶液中添加 5 M NaOH (9.0 mL)。將混合物在相同溫度下攪拌 5 小時，接著將 THF(10 ml)添加至混合物中。將混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物用 6 M HCl 酸化，並用 EtOAc 萃取。有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮，得到標題化合物(1.87 g)。MS: $[M+H]^+$ = 381。

【0966】製備 143：6-氯-3-碘-5-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮

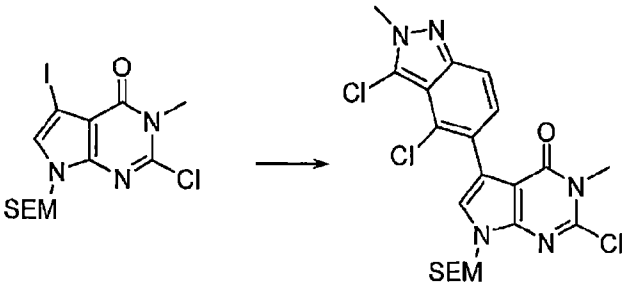
【0967】[化學式 198]



【0968】在室溫下向 6-氯-3-碘-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(28.5 g，74.9 mmol)及 K_2CO_3 (12.4 g，90.0 mmol)於 DMF (270 mL)中之混合物中添加含碘甲烷(11.7 g，82.4 mmol)之 DMF (15 ml)。將混合物在室溫下攪拌 4 小時，接著用水稀釋。攪拌 4 小時後，藉由過濾收集沈澱物並真空乾燥，得到標題化合物(27.8 g)。MS: $[M+H]^+$ = 395。

【0969】製備 144：2-氯-5-(3,4-二氯-2-甲基-吲唑-5-基)-3-甲基-7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

【0970】[化學式 199]

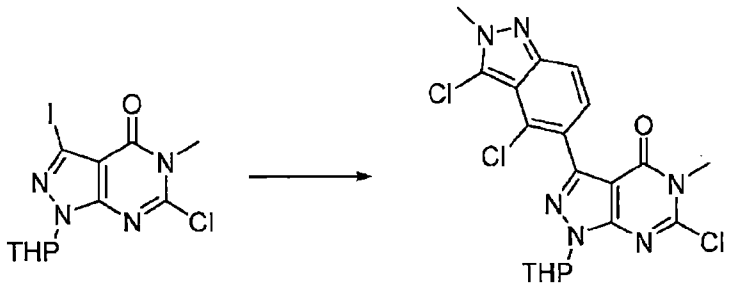


【0971】將 2-氯-5-碘-3-甲基-7-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(107 mg，0.244

mmol)、3,4-二氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吲唑(107 mg，0.326 mmol)、K_3PO_4 (108 mg，0.506 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(II) (18 mg，0.026 mmol)、1,4-二噁烷(1.2 mL)及水(0.24 mL)之混合物在 70℃下攪拌 5 小時並冷卻至室溫。混合物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-60% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(113 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 514, 516。

【0972】製備 145：6-氯-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮

【0973】[化學式 200]

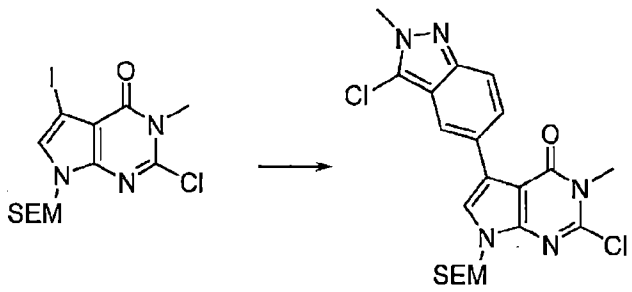


【0974】將 6-氯-3-碘-5-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(500 mg，1.27 mmol)、3,4-二氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吲唑(497 mg，1.52 mmol)、K_3PO_4 (806 mg，3.80 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(103 mg，0.127 mmol)、1,4-二噁烷(5.0 mL)及水(1.25 mL)之混合物在 90℃下攪拌 2

小時，冷卻至室溫，倒入水中，且用 EtOAc 萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-100% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(413 mg)。MS: $[M+H]^+ = 467, 469$。

【0975】製備 146：2-氯-5-(3-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

【0976】[化學式 201]

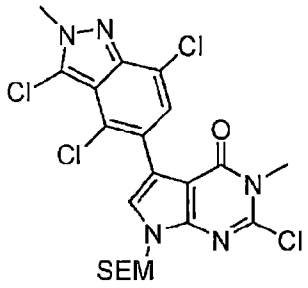


【0977】將 2-氯-5-碘-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(362.7 mg，0.8248 mmol)、3-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吲唑(289.1 mg，0.9881 mmol)、$Pd(Amphos)_2Cl_2$ (34.7 mg，0.0490 mmol)及 K_3PO_4 (263.3 mg，1.240 mmol)在容器中混合。向混合物中添加 THF(10 mL)及水(1 mL)。將混合物在減壓下脫氣並用 N_2 氣體吹掃。在 75℃下攪拌 5 小時後，將混合物冷卻至室溫。將混合物倒入水中並用 EtOAc 萃取。萃取物用 9% $NaHCO_3$ 水溶液洗滌。向提取物中添加

Na_2SO_4及 SH-矽膠(Fuji Silysia)。在室溫下攪拌 1 小時後，藉由過濾移除固體，且濃縮濾液。殘餘物用矽膠管柱層析(Biotage SNAP Ultra HP-Sphere，25 g)純化，用己烷/EtOAc 溶離，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(279.8 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 478。

【0978】製備 147：2-氯-3-甲基-5-(3,4,7-三氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

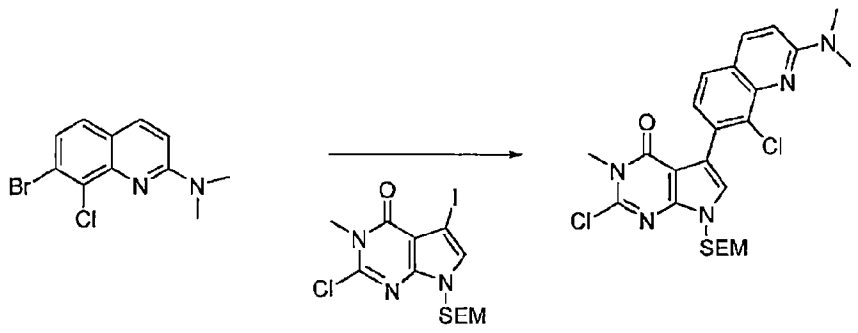
【0979】[化學式 202]



【0980】2-氯-3-甲基-5-(3,4,7-三氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮以與製備 146 相似之方式製備，除了使用(3,4,7-三氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)硼酸代替 3-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吲唑。MS: $[M+H]^+$ = 546。

【0981】製備 148：2-氯-5-[8-氯-2-(二甲基胺基)喹啉-7-基]-3-甲基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

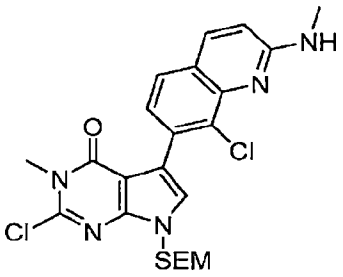
【0982】[化學式 203]



【0983】將 7-溴-8-氯-N,N-二甲基喹啉-2-胺(390 mg，1.36 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(520 mg，2.04 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (150 mg，0.2 mmol)及乙酸鉀(650 mg，6.8 mmol)合併在30 mL微波管中，密封，抽空並用氮氣(×2)回填。添加 1,4-二噁烷(8 mL)並再次回填管(×2)，隨後加熱至 90℃保持 2 小時。冷卻後，添加 2-氯-5-碘-3-甲基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(590 mg，1.36 mmol)、雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (150 mg，0.2 mmol)、碳酸鉀(1.12 g，8.16 mmol)及水(2 mL)。將反應物重新密封，用氮氣(×2)回填並加熱至 70℃保持2小時。冷卻後，將反應物用水稀釋並用 EtOAc(3×)萃取。將合併之有機物經無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-100%，EtOAc/汽油)純化，得到標題化合物(426 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 518。

【0984】製備 149：2-氯-5-[8-氯-2-(甲基胺基)喹啉-7-基]-3-甲基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

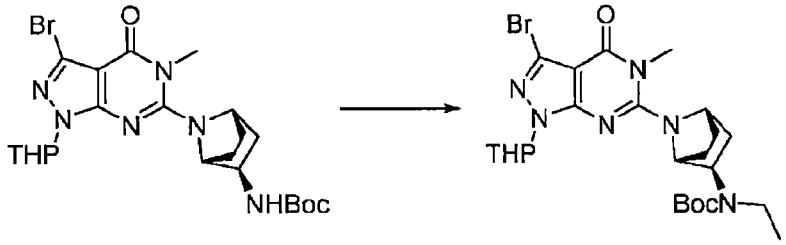
【0985】[化學式 204]



【0986】以 7-溴-8-氯-N-甲基喹啉-2-胺為起始物質，標題化合物使用與所述 2-氯-5-[8-氯-2-(二甲基胺基)喹啉-7-基]-3-甲基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮之程序相似之程序製備。MS: $[M+H]^+$ = 504。

【0987】製備 150：((1R,2R,4S)-7-(3-溴-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(乙基)胺基甲酸第三丁酯

【0988】[化學式 205]

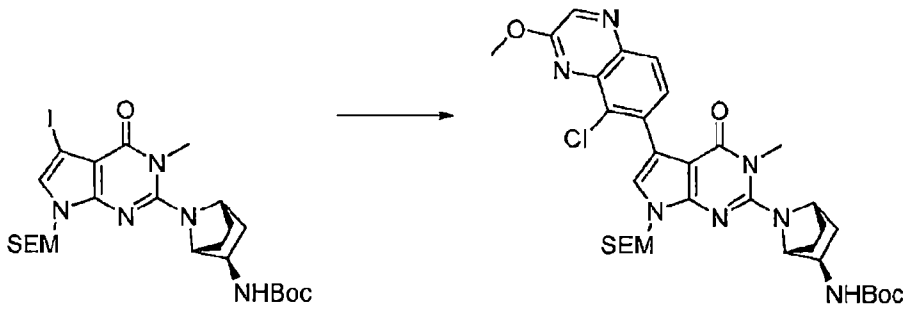


【0989】在 0℃下向((1R,2R,4S)-7-(3-溴-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯(500 mg，0.955 mmol)於 THF (5.00 mL)中之溶液中添加 NaH (60%於礦物油中，76.4 mg，1.91

mmol)。將混合物在 0℃下攪拌 15 分鐘。在 0℃下向混合物中添加碘乙烷(0.153 mL，1.91 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。在 0℃下向混合物中添加 NaH (60%於礦物油中，57.3 mg，1.43 mmol)及碘乙烷(0.115 mL，1.43 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 6 小時。將混合物倒入飽和 NH_4Cl 中，並用 EtOAc 萃取。將有機層用水及鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，10-40% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(335 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 551, 553。

【0990】通用程序 6：((1R,2R,4S)-7-(5-(5-氯-3-甲氧基喹噁啉-6-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯

【0991】[化學式 206]

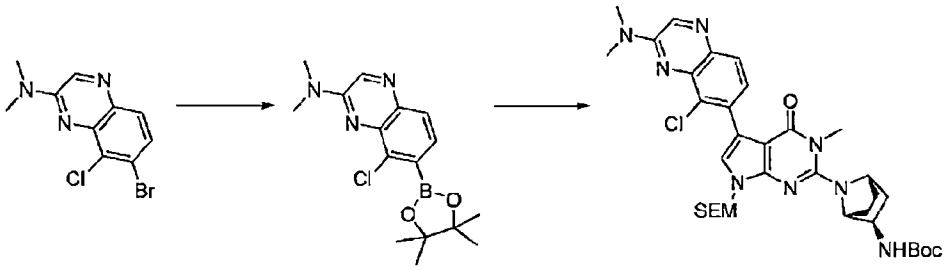


【0992】將((1R,2R,4S)-7-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯(75.0 mg，0.122 mmol)、8-氯-2-甲氧基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)喹噁啉

(46.9 mg，0.146 mmol)、K_3PO_4 (38.8 mg，0.183 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(II) (64.8 mg，0.0794 mmol)、1,4-二噁烷(1.5 mL)及水(0.15 mL)之混合物在 80℃下攪拌 2 小時，冷卻至室溫，倒入水中，且用 EtOAc 萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-100% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(58.0 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 682, 684。

【0993】通用程序 7：((1R,2R,4S)-7-(5-(5-氯-3-(二甲基胺基)喹噁啉-6-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯

【0994】[化學式 207]



【0995】將 7-溴-8-氯-N,N-二甲基喹噁啉-2-胺(200 mg，0.698 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(354 mg，1.40 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(57.0 mg，0.0698 mmol)及乙酸鉀(137 mg，1.40 mmol)於 1,4-二噁烷(2.0 mL)中之混合物脫氣，用氮氣吹掃，並在 100℃下攪拌 6 小時。將反應物冷卻至室溫，經由矽藻土墊過濾，且用 EtOAc 洗滌。將濾液真空濃縮。

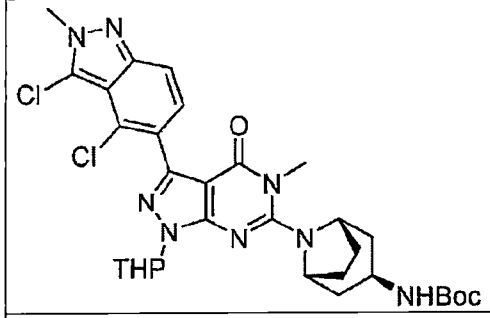
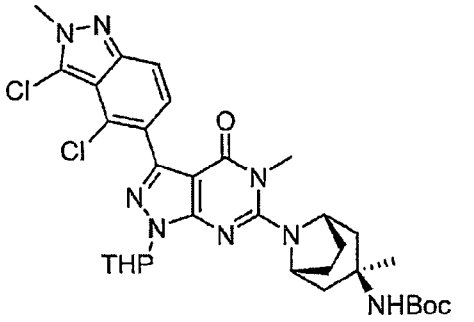
粗殘餘物不經進一步純化即用於下一步。MS: $[M+H]^+$ = 334, 336。

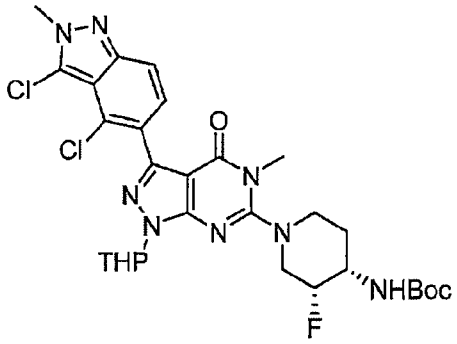
【0996】將((1R,2R,4S)-7-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯(75.0 mg，0.122 mmol)、8-氯-N,N-二甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)喹噁啉-2-胺(48.8 mg，0.146 mmol)、K_3PO_4 (38.8 mg，0.183 mmol)、雙(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(II) (64.8 mg，0.0794 mmol)、1,4-二噁烷(1.5 mL)及水(0.15 mL)之混合物在 80℃下攪拌 2 小時，冷卻至室溫，倒入水中，且用 EtOAc 萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-100% EtOAc/己烷)純化，得到標題化合物(60.3 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 695, 697。

【0997】以適當經取代之經保護吡咯并嘧啶酮或吡唑并嘧啶酮為起始物質且改變胺，使用與通用程序 1 中所述之程序類似的程序製備下表 13 之化合物(在下文所指示之任何顯著變化的情況下如上所述合成)。

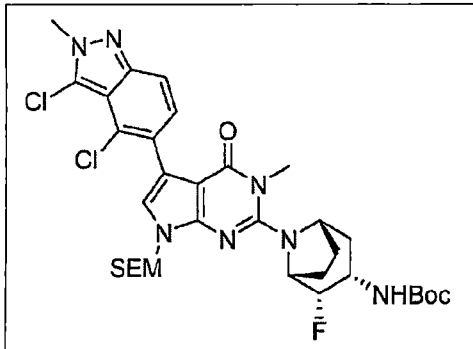
【0998】 [表 13-1]

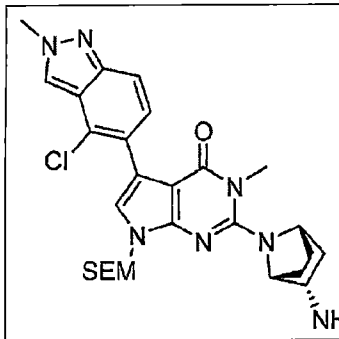
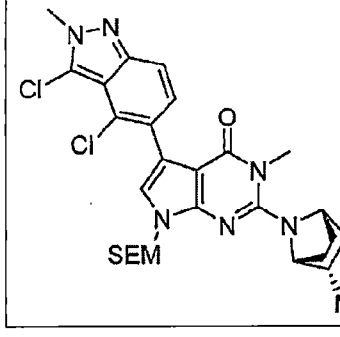
表 13

化合物	化合物名稱	MS:$[M+H]^+$ m/z	程序
	(內-8-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯	657, 659	如上文通用程序 1 使用 6-氯-3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮及(內-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯製備
	(內-8-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯	671, 673	如上文通用程序 1 使用 6-氯-3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮及 *N*-(內-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯製備

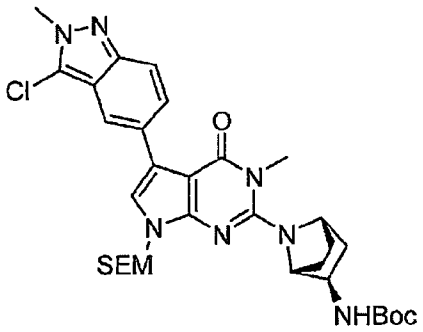
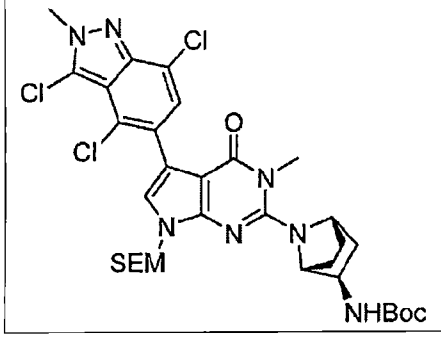
	((3*R*,4*S*)-1-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-3-氟哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯	649, 651	如上文通用程序1使用6-氯-3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮及 *N*-[(3*R*,4*S*)-3-氟哌啶-4-基]胺基甲酸第三丁酯製備

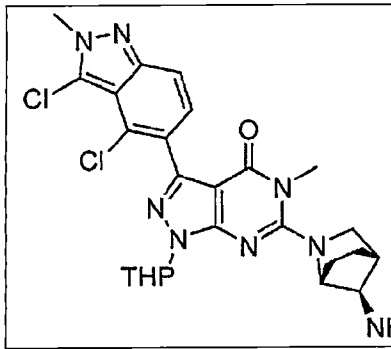
【0999】 [表 13-2]

	((1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-(5-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯	720, 722	如上文通用程序1使用2-氯-5-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及 *N*-[(1 *S*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸第三丁酯製備

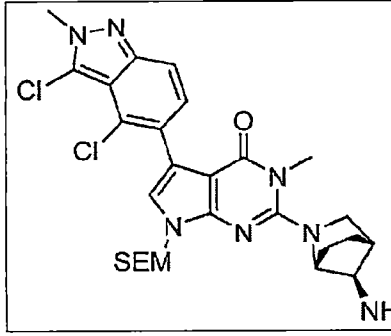
	(外消旋-(1*R*,2*S*,4*S*)-7-(5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯	654, 656	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及外消旋-(1*S*,2*R*,4*R*)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基胺基甲酸第三丁酯鹽酸鹽製備
	(外消旋-7-(5-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯	688, 690	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及外消旋-(1*S*,2*R*,4*R*)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基胺基甲酸第三丁酯鹽酸鹽製備

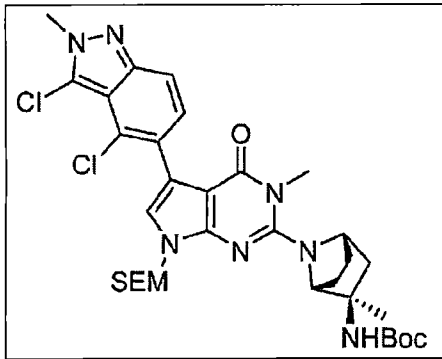
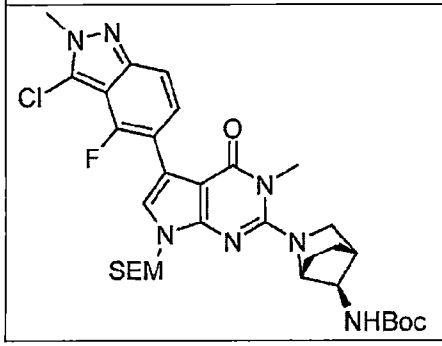
【1000】 [表 13-3]

	((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-(3-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯	654	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(3-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及((1*R*,2*R*,4*S*)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯製備
	((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(3-甲基-4-側氧基-5-(3,4,7-三氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯	722, 724	如上文通用程序 1 使用 2-氯-3-甲基-5-(3,4,7-三氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及((1*R*,2*R*,4*S*)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯製備

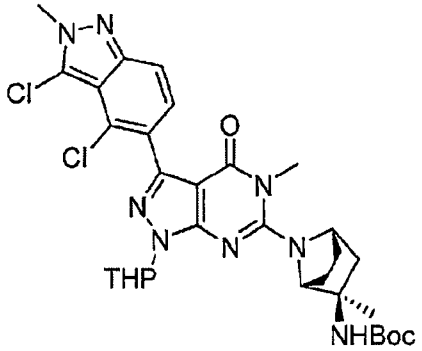
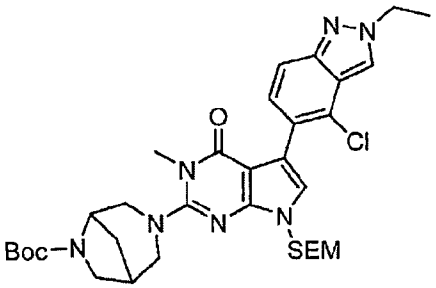
	((1*R*,4*R*,7*R*)-2-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)胺基甲酸第三丁酯	643, 645	如上文通用程序1使用6-氯-3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮及((1*R*,4*R*,7*R*)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)胺基甲酸第三丁酯製備

【1001】 [表 13-4]

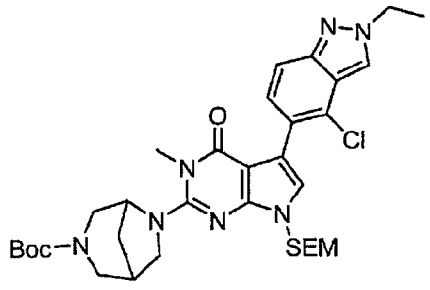
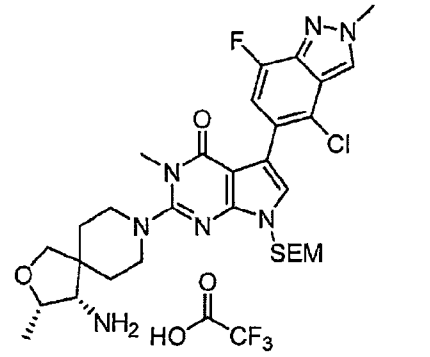
	((1*R*,4*R*,7*R*)-2-(5-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)胺基甲酸第三丁酯	688, 690	如上文通用程序1使用2-氯-5-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及((1*R*,4*R*,7*R*)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)胺基甲酸第三丁酯製備

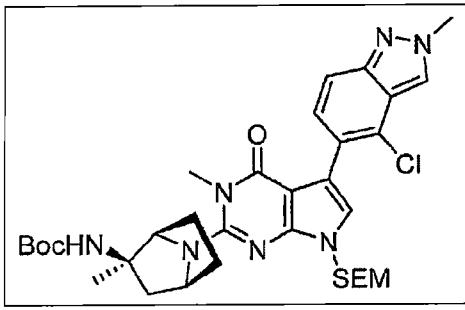
	外消旋-((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-2-甲基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯	702, 704	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及外消旋((1*R*,2*R*,4*S*)-2-甲基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯草酸鹽製備
	((1*R*,4*R*,7*R*)-2-(5-(3-氯-4-氟-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)胺基甲酸第三丁酯	672, 674	如上文通用程序 1 使用 2-氯-5-(3-氯-4-氟-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及((1*R*,4*R*,7*R*)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)胺基甲酸第三丁酯製備

【1002】 [表 13-5]

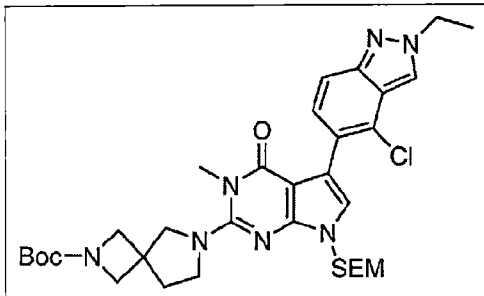
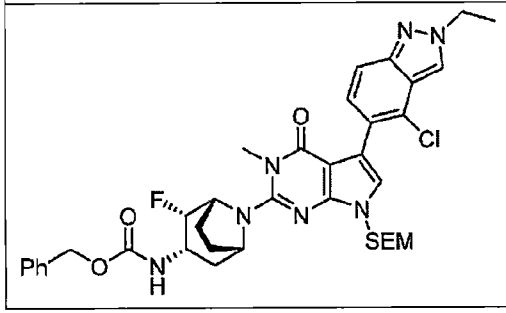
	外消旋-((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)-2-甲基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯	657, 659	如上文通用程序 1 使用 6-氯-3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-1-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮及外消旋-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-甲基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯草酸鹽製備
	外消旋-3-[5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基]-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-甲酸第三丁酯	668	使用通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及外消旋-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-甲酸第三丁酯製備，藉由正相矽膠層析純化。

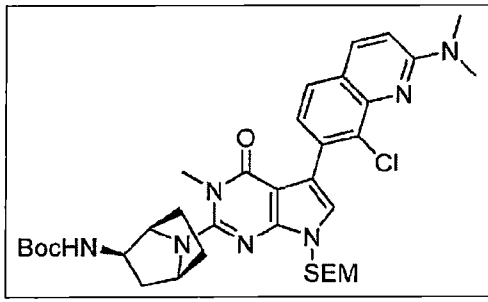
【1003】 [表 13-6]

	外消旋-6-[5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基]-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯	669	使用通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及外消旋-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯製備，藉由正相矽膠層析純化。
	2-[(3*S*,4*S*)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(4-氯-7-氟-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮；三氟乙酸鹽	630	以 4-氯-7-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑為起始物質，標題化合物使用與針對實例 72 所述之方法相似的方法製備。藉由逆相 C18 矽膠層析純化。

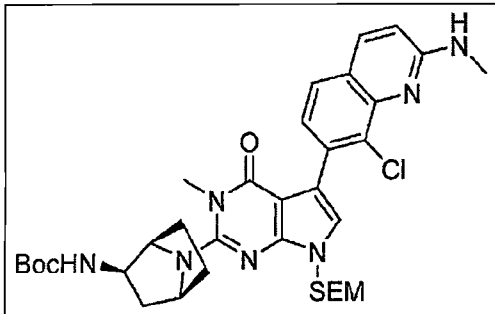
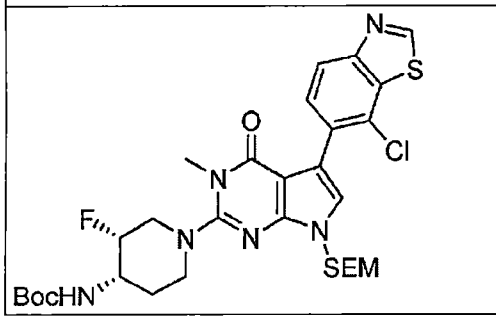
	外消旋-*N*-[內-7-[5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基]-2-甲基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]胺基甲酸第三丁酯	668	如通用程序1使用2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及外消旋-*N*-[內-2-甲基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]胺基甲酸第三丁酯(ChemExpress HY-23145)製備。藉由正相NH矽膠層析純化。

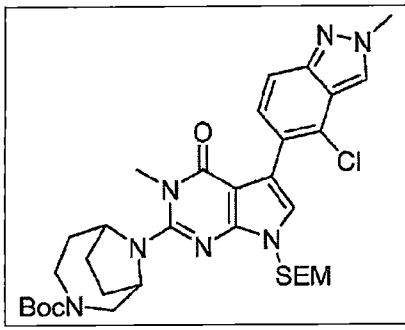
【1004】 [表 13-7]

	外消旋-6-[5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基]-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸第三丁酯	668.7	使用通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及外消旋-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸第三丁酯製備，藉由正相矽膠層析純化。
	*N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基]-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯	734	使用通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及 *N*-[(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]胺基甲酸苯甲酯鹽酸鹽製備，藉由正相矽膠層析純化。

	N-[(1*R*,2*R*,4*S*)-7-{5-[8-氯-2-(二甲基胺基)喹啉-7-基]-3-甲基-4-側氧基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基}-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]胺基甲酸第三丁酯	694	如通用程序 1 使用 2-氯-5-[8-氯-2-(二甲基胺基)喹啉-7-基]-3-甲基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及 *N*-[(1*R*,2*R*,4*S*)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]胺基甲酸第三丁酯在 120℃下加熱 7 小時來製備，在 KP-NH 管柱上純化。

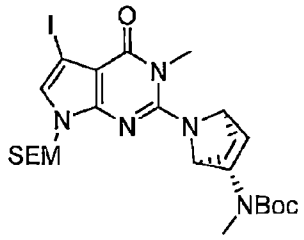
【1005】 [表 13-8]

	N-[(1*R*,2*R*,4*S*)-7-{5-[8-氯-2-(甲基胺基)喹啉-7-基]-3-甲基-4-側氧基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基}-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]胺基甲酸第三丁酯	694	如通用程序 1 使用 2-氯-5-[8-氯-2-(甲基胺基)喹啉-7-基]-3-甲基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及 *N*-[(1*R*,2*R*,4*S*)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]胺基甲酸第三丁酯在 120℃下加熱 7 小時來製備，在 KP-NH 管柱上純化。
	2-((3*R*,4*S*)-4-胺基-3-氟哌啶-1-基)-5-(7-氯苯并[*d*]噻唑-6-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	663	使用通用程序 1 使用 2-氯-5-(7-氯-1,3-苯并噻唑-6-基)-3-甲基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及 *N*-[(3*R*,4*S*)-3-氟哌啶-4-基]胺基甲酸第三丁酯製備

	外消旋-9-[5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基]-3,9-二氮雜雙環[4.2.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯	668	使用通用程序 1 使用 2-氯-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮及外消旋-3,9-二氮雜雙環[4.2.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯製備

【1006】製備 151：((1S,2S,4R)-7-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

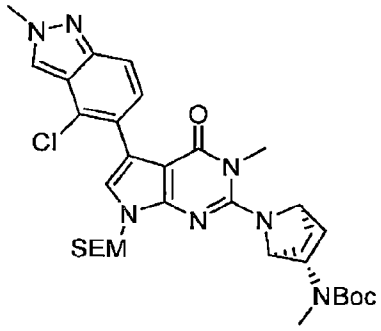
【1007】[化學式 208]



【1008】((1S,2S,4R)-7-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯以與製備 93 及 94 相似之方式製備，除了使用((1S,2S,4R)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯代替((1R,2R,4S)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯。MS: $[M+H]^+ = 630$。

【1009】製備 152：((1S,2S,4R)-7-(5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

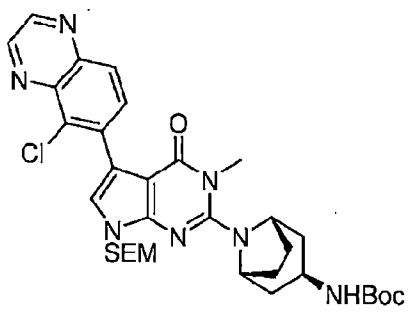
【1010】[化學式 209]



【1011】((1S,2S,4R)-7-(5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯以與通用程序2相似之方式製備，除了使用((1S,2S,4R)-7-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯及 4-氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吲唑，MS: $[M+H]^+$ = 668, 670。

【1012】製備 153：(內-8-(5-(5-氯喹噁啉-6-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯

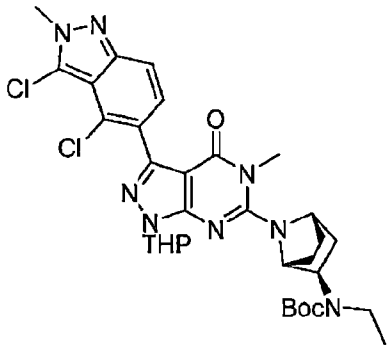
【1013】[化學式 210]



【1014】(內-8-(5-(5-氯喹噚啉-6-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯以與通用程序 2 相似之方式製備，除了使用(內-8-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)胺基甲酸第三丁酯及(5-氯喹噚啉-6-基)硼酸，且 MS: $[M+H]^+$ = 666, 668。

【1015】製備 154：((1R,2R,4S)-7-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(乙基)胺基甲酸第三丁酯

【1016】[化學式 211]



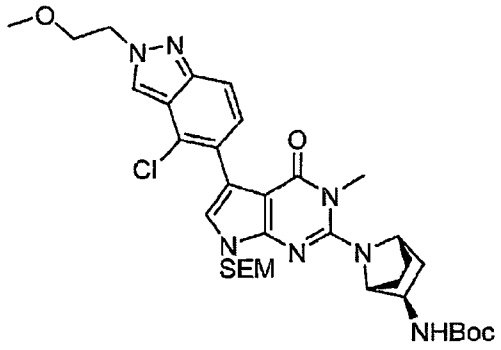
【1017】((1R,2R,4S)-7-(3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-

吲唑-5-基)-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(乙基)胺基甲酸第三丁酯以與通用程序3相似之方式製備，除了使用((1R,2R,4S)-7-(3-溴-5-甲基-4-側氧基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)(乙基)胺基甲酸第三丁酯及 3,4-二氯-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2H-吲唑，MS：$[M+H]^+$ = 671, 673。

【1018】以適當經取代之經保護吡咯并嘧啶酮為起始物質且改變硼酸酯或硼酸，使用與通用程序2中所述之程序類似的程序製備下表14之化合物(在下文所指示之任何顯著變化的情況下如上所述合成)。

【1019】 [表 14]

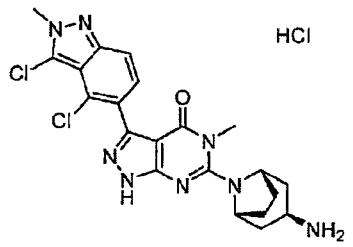
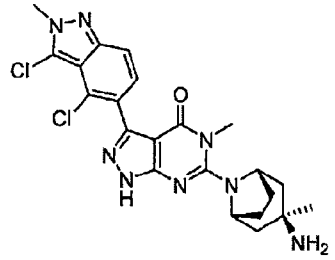
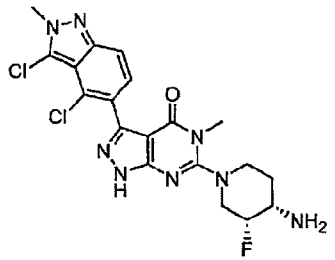
表 14

化合物	化合物名稱	MS: $[M+H]^+$ m/z	程序
	((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-(4-氯-2-(2-甲氧基乙基)-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-4-側氧基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯	698, 700	如上文通用程序 2 使用((1*R*,2*R*,4*S*)-7-(5-碘-3-甲基-4-側氧基-7-((2-三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯及 4-氯-2-(2-甲氧基乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-2*H*-吲唑製備

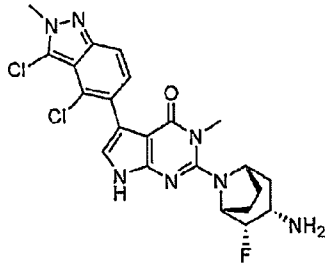
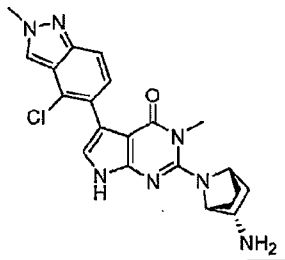
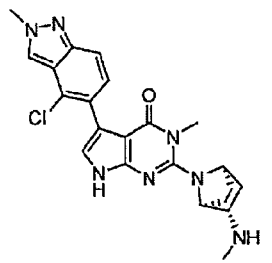
【1020】[表 15-1]

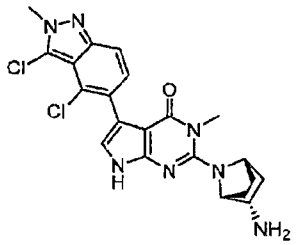
表 15：實例 160-178

藉由遵循與製備式(I)化合物之通用程序所述之彼等(方法 1-3)相似及/或類似之方法，製備表 15 中列出之化合物，且指示出任何顯著變化。標題化合物可以作為游離鹼或作為適當的鹽直接分離且不經進一步純化，或者例如使用質量指導之製備型 HPLC、層析、結晶或濕磨進行純化，並轉化為適當的鹽。

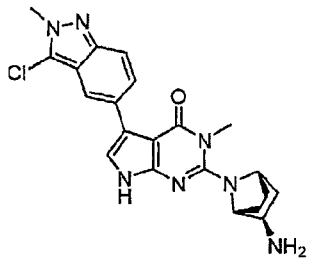
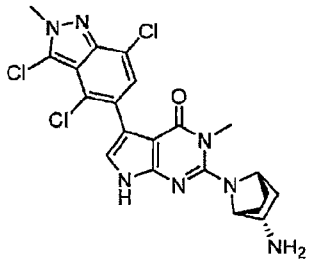
實例	結構	名稱	NMR 資料	MS: $[M+H]^+$ m/z	方法
160		6-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮鹽酸鹽	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 13.40 (1H, s), 7.95 (3H, s), 7.59 (1H, *J* = 9.2 Hz, d), 7.29 (1H, *J* = 9.2 Hz, d), 4.28 (2H, s), 4.14 (3H, s), 3.48-3.40 (1H, m), 3.37 (3H, s), 2.53-2.48 (2H, m), 2.12-2.06 (2H, m), 1.84-1.78 (2H, m), 1.72-1.65 (2H, m)。	473, 475	3 (不經純化即給出)
161		6-(內-3-胺基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 7.58 (1H, *J* = 8.8 Hz, d), 7.29 (1H, *J* = 8.8 Hz, d), 4.18-4.13 (2H, m), 4.14 (3H, s), 3.36 (3H, s), 2.31-2.25 (2H, m), 1.89-1.82 (4H, m), 1.62-1.55 (2H, m), 1.06 (3H, s)。	487, 489	3
162		6-((3*R*,4*S*)-4-胺基-3-氟哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8.45 (3H, s), 7.60 (1H, *J* = 8.8 Hz, d), 7.30 (1H, *J* = 8.8 Hz, d), 5.05 (1H, *J* = 48.8 Hz, d), 4.14 (3H, s), 3.92-3.81 (1H, m), 3.72-3.64 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.32-3.16 (1H, m), 3.01-2.93 (1H, m), 2.13-2.01 (1H, m), 1.59-1.58 (1H, m)。	465, 467	3

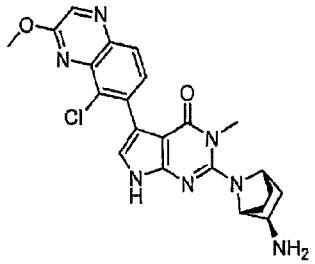
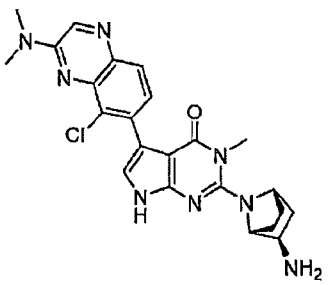
【1021】 [表 15-2]

163		2-((1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.67 (1H, s), 7.51 (1H, *J* = 8.8 Hz, d), 7.33 (1H, *J* = 8.8 Hz, d), 6.99 (1H, s), 4.57-4.39 (2H, m), 4.15 (3H, s), 3.45 (3H, s), 3.04-2.92 (1H, m), 2.09-1.94 (2H, m), 1.90-1.80 (1H, m), 1.75-1.56 (4H, m)。	490, 492	2
164		2-(外消旋-(1*R*,2*S*,4*S*)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.59 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.47 (1H, *J* = 8.8 Hz, d), 7.32 (1H, *J* = 8.8 Hz, d), 6.92 (1H, s), 4.24-4.21 (1H, m), 4.18 (3H, s), 3.95 (1H, *J* = 4.6 Hz, d), 3.46 (3H, s), 2.98-2.91 (1H, m), 1.91-1.54 (5H, m), 1.52-1.44 (1H, m), 1.38-1.28 (2H, m)。	424, 426	2
165		5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.62 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.47 (1H, *J* = 8.8 Hz, d), 7.31 (1H, *J* = 8.8 Hz, d), 6.94 (1H, *J* = 2.2 Hz, d), 4.25-4.14 (2H, m), 4.18 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.16-3.09 (1H, m), 2.27-2.19 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.08-2.01 (1H, m), 1.93-1.85 (1H, m), 1.74-1.64 (1H, m), 1.48-1.41 (1H, m), 0.96-0.89 (1H, m)。	438, 440	2

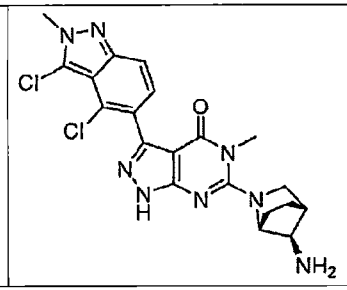
166		2-((1*R*,2*S*,4*S*)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.64 (1H, s), 7.49 (1H, *J* = 8.8 Hz, d), 7.32 (1H, *J* = 8.8 Hz, d), 6.95 (1H, s), 4.26-4.19 (1H, m), 4.13 (3H, s), 3.97-3.92 (1H, m), 3.46 (3H, s), 2.99-2.91 (1H, m), 1.90-1.70 (5H, m), 1.52-1.43 (1H, m), 1.37-1.26 (2H, m)。	458, 460	2

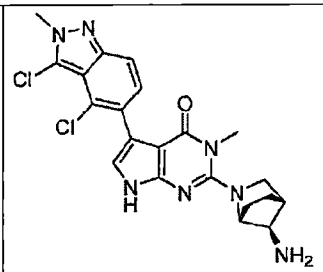
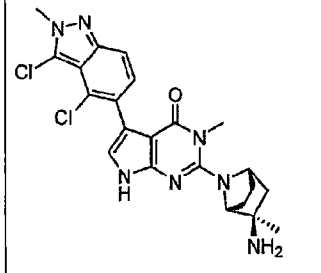
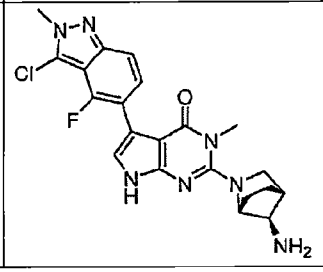
【1022】 [表 15-3]

167		2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(3-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.61 (1H, s), 8.44 (1H, s), 7.74 (1H, *J* = 9.3, 1.2 Hz, dd), 7.50 (1H, *J* = 9.3 Hz, d), 7.25 (1H, s), 4.13-4.08 (1H, m), 4.12 (3H, s), 4.02-3.99 (1H, m), 3.46 (3H, s), 2.31-2.04 (3H, m), 1.95-1.85 (1H, m), 1.71-1.62 (1H, m), 1.52-1.44 (1H, m), 0.92-0.84 (1H, m)。	424, 426	2
168		2-((1*R*,2*S*,4*S*)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3-甲基-5-(3,4,7-三氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.74 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.04 (1H, s), 4.17 (3H, s), 4.14-4.10 (1H, m), 4.03-3.96 (1H, m), 3.50-3.42 (2H, m), 3.39 (3H, s), 2.30-2.21 (1H, m), 2.20-2.10 (1H, m), 1.92-1.84 (1H, m), 1.71-1.60 (1H, m), 1.51-1.44 (1H, m), 0.92-0.83 (1H, m)。	492, 494	2

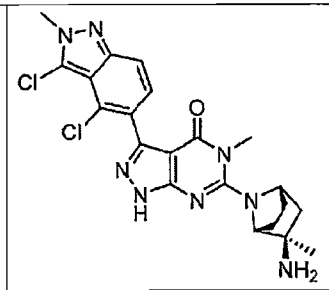
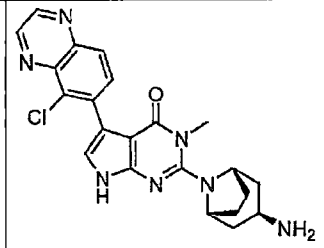
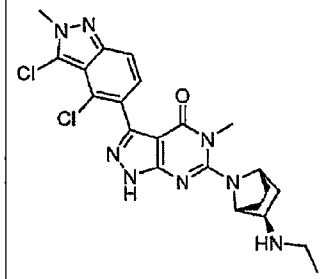
169		2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(5-氯-3-甲氧基喹噁啉-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.84 (1H, br s), 8.66 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.17 (1H, s), 4.19-4.17 (1H, m), 4.13 (3H, s), 4.05-4.03 (1H, m), 3.52-3.47 (1H, m), 3.43 (3H, s), 2.34-2.26 (1H, m), 2.24-2.18 (1H, m), 2.05-1.68 (3H, m), 1.56-1.50 (1H, m), 0.93-0.88 (1H, m)。	452, 454	2
170		2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(5-氯-3-(二甲基胺基)喹噁啉-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.72 (1H, br s), 8.69 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.6 (1H, s), 4.15-4.13 (1H, m), 4.01-3.99 (1H, m), 3.48-3.43 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.28 (3H, s), 2.30-2.23 (1H, m), 2.21-2.15 (1H, m), 1.94-1.88 (1H, m), 1.70-1.64 (2H, m), 1.52-1.46 (1H, m), 0.89-0.83 (1H, m)。	465, 467	2

【1023】 [表 15-4]

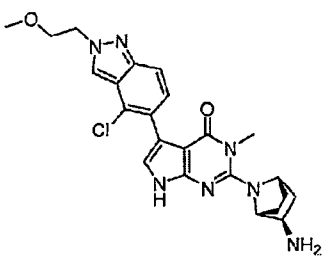
171		6-((1*R*,4*R*,7*R*)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 7.60 13.20 (1H, br s), (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.16 (3H, s), 3.95-3.93 (1H, m), 3.79-3.75 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.26-3.24 (1H, m), 3.07 (1H, d, J = 9.2 Hz), 2.19-2.14 (1H, m), 2.02-1.84 (3H, m), 1.40-1.33 (1H, m)。	459, 461	3

172		2-((1*R*,4*R*,7*R*)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.51 (1H, br s), 7.49 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.32 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.90 (1H, s), 4.13 (3H, s), 3.85-3.83 (1H, m), 3.73-3.68 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.25-3.22 (1H, m), 3.01 (1H, d, J = 9.0 Hz), 2.18-2.14 (1H, m), 2.00-1.84 (3H, m), 1.40-1.33 (1H, m)。	458, 460	2
173		外消旋-2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-胺基-2-甲基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.63 (1H, br s), 7.49 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.32 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.95 (1H, s), 4.20-4.17 (1H, m), 4.13 (6H, s), 3.78-3.75 (1H, m), 3.41 (3H, s), 2.24-2.17 (1H, m), 1.90-1.81 (2H, m), 1.75-1.66 (1H, m), 1.53-1.46 (1H, m), 1.23 (3H, s), 1.18-1.14 (1H, m)。	472, 474	2
174		2-((1*R*,4*R*,7*R*)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(3-氯-4-氟-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.56 (1H, br s), 7.66-7.62 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.98 (1H, s), 4.12 (3H, s), 3.87-3.84 (1H, m), 3.73-3.68 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.26-3.23 (1H, m), 3.05-3.03 (1H, m), 2.18-2.13 (1H, m), 1.99-1.85 (3H, m), 1.42-1.32 (1H, m)。	442, 444	2

【1024】 [表 15-5]

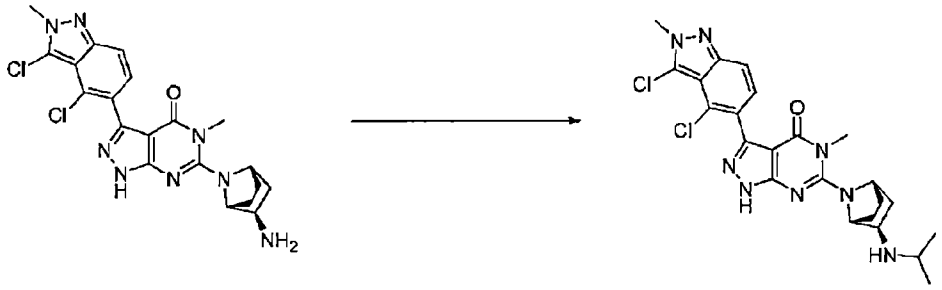
175		外消旋-6-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-胺基-2-甲基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 13.38 (1H, br s), 7.61 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.31-4.27 (1H, m), 4.17 (3H, s), 3.88-3.84 (1H, m), 3.41 (3H, s), 2.28-2.20 (1H, m), 1.91-1.69 (3H, m), 1.57-1.49 (1H, m), 1.26-1.18 (4H, m)。	473, 475	3
176		2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(5-氯喹噁啉-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.76 (1H, s), 9.06 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.00 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.03-7.94 (2H, m), 7.22 (1H, s), 4.12 (2H, s), 3.43 (3H, s), 2.34-2.21 (3H, m), 2.18-2.10 (2H, m), 2.00-1.92 (2H, m), 1.58 (2H, d, J = 13.2 Hz)。	436, 438	2
177		3-(3,4-二氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-6-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-(乙基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-甲基-1,5-二氫-4*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 13.41 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.29-4.23 (2H, m), 4.17 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.27-3.23 (1H, m), 2.48-2.44 (2H, m), 2.26-2.20 (1H, m), 2.12-2.07 (1H, m), 1.90-1.84 (1H, m), 1.72-1.65 (1H, m), 1.52-1.46 (1H, m), 1.02 (3H, t, J = 7.2 Hz), 0.98-0.93 (1H, m)。	487, 489	3

【1025】 [表 15-6]

178		2-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-2-(2-甲氧基乙基)-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.63 (1H, br s), 8.40 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.9, 0.9 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.94 (1H, s), 4.61 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.13 (1H, t, J = 4.9 Hz), 4.00 (1H, t, J = 4.4 Hz), 3.84 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.48-3.44 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.24 (3H, s), 2.29-2.23 (1H, m), 2.19-2.14 (1H, m), 1.94-1.87 (1H, m), 1.71-1.64 (1H, m), 1.52-1.46 (1H, m), 0.88 (1H, dd, J = 11.9, 4.6 Hz)。	468, 470	2

【1026】實例 179：3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-6-((1R,2R,4S)-2-(異丙基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮

【1027】[化學式 212]



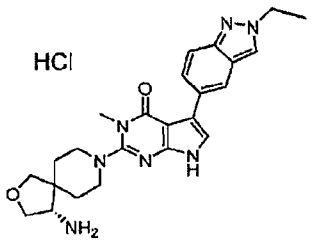
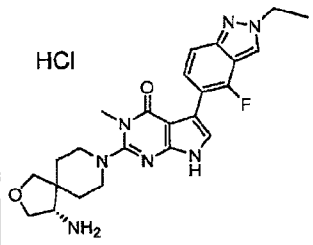
【1028】在室溫下向 6-[(1S,3R,4R)-3-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基]-3-(3,4-二氯-2-甲基-吲唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(20.0 mg，0.0435 mmol)於 DCM (0.400 mL)中之溶液中添加丙酮(0.0320 mL，0.435 mmol)及 $NaBH(OAc)_3$ (27.7 mg，0.131 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 18 小時。接著將反應溶液真空濃縮，且殘餘物藉由矽膠管柱層析(梯度溶離，0-10% $MeOH/CHCl_3$)純化，得到標題化合物(14.1 mg)。MS: $[M+H]^+$ = 501, 503。^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 13.39 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.26-4.22 (2H, m), 4.17 (3H, s), 3.39 (3H, s), 2.72-2.66 (1H, m), 2.30-2.23 (1H, m), 2.13-2.06 (1H, m), 1.89-1.67 (3H, m), 1.54-1.48 (1H, m), 1.02-0.92 (7H, m)。

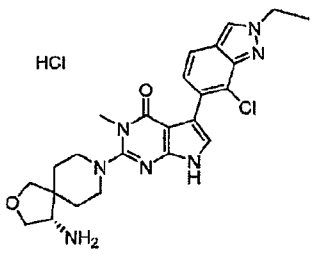
【1029】使用與針對實例 150 中所述之程序類似的程

序製備下表 16 之化合物。使用與上述方法相似之方法製備所需之必需的經取代吲唑。

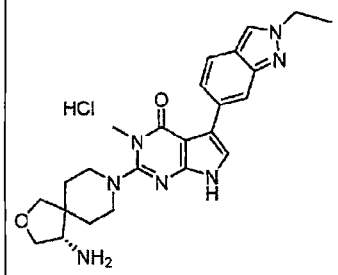
[表 16-1]

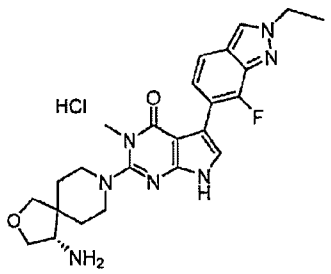
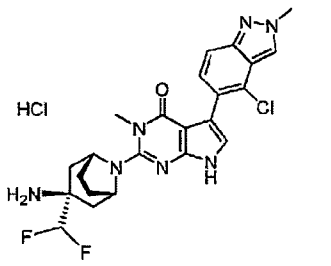
表 16

實例	結構	名稱	NMR 資料	MS:$[M+H]^+$ m/z	註釋
180		2-[(4*S*)-4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮鹽酸鹽	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.69-11.65 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 7.56-7.27 (m, 4H), 7.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.07 (dd, J = 10.0, 6.0 Hz, 1H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 10.1, 3.6 Hz, 1H), 3.47 (s, 4H), 3.37 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.92 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.82 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.66 (t, J = 14.2 Hz, 2H), 1.51 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。	448	使用 5-溴-1*H*-吲唑製備
181		2-[(4*S*)-4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(2-乙基-4-氟-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮鹽酸鹽	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.76 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.72 (br s, 3H), 7.56 (dd, J = 8.9, 7.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.8, 0.9 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.47 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.09 (dd, J = 10.2, 5.9 Hz, 1H), 3.86-3.69 (m, 3H), 3.55 (dd, J = 6.0, 3.4 Hz, 1 H), 3.41-3.31 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.93 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.82 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.68 (t, J =	466	以 5-溴-4-氟-1*H*-吲唑為起始物質製備

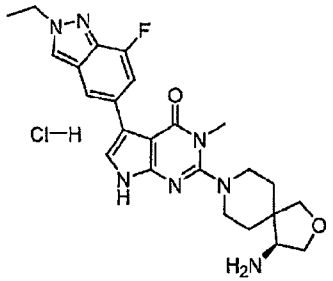
			13.9 Hz, 2H), 1.52 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。		
182		2-[(4*S*)-4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(7-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-6-基)-3-甲基-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮鹽酸鹽	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.09 (dd, J = 10.3, 6.0 Hz, 1H), 3.86-3.75 (m, 3H), 3.60-3.52 (m, 4H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.34-3.27 (m, 1H), 2.93 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.81 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.52 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。	482	使用 4-溴-3-氯-2-氟苯甲醛作為起始物質

【1030】 [表 16-2]

183		2-[(4*S*)-4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(2-乙基-2*H*-吲唑-6-基)-3-甲基-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮鹽酸鹽	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.76 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.50-8.38 (m, 4H), 8.33 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 8.8, 0.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.09 (dd, J = 10.3, 6.0 Hz, 1H), 3.86-3.76 (m, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 1H), 2.93 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.81 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 1.85-1.65 (m, 2H), 1.50-1.25 (m, 2H), 1.52 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。	448	使用 6-溴-1*H*-吲唑製備

184		2-[(4*S*)-4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(2-乙基-7-氟-2*H*-吲唑-6-基)-3-甲基-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮鹽酸鹽	^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.54 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 10.7, 5.5 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 10.7, 2.6 Hz, 1H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.52-3.42 (m, 2H), 3.10-3.01 (m, 1H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.63 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。未觀察到鹽之 4 個可交換質子。	466	使用 4-溴-2,3-二氟苯甲醛作為起始物質
185		2-[(內)-3-胺基-3-(二氟甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮鹽酸鹽	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.56 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.33 (br s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.69 (td, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.96-3.83 (m, 2H), 3.19 (dq, J = 7.2, 3.6 Hz, 1H), 2.81 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.22-1.90 (m, 6H), 1.67 (m, , 2H)。	488	使用 N-[(內)-3-(二氟甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺作為所需胺

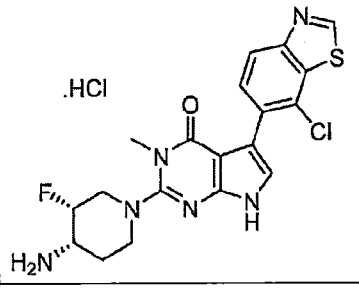
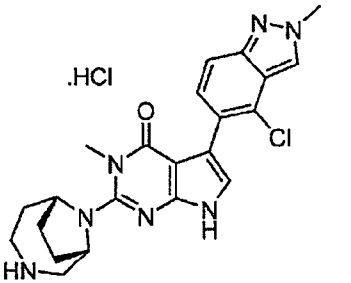
【1031】 [表 16-3]

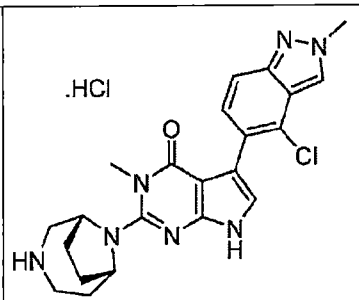
186		2-[(4*S*)-4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(2-乙基-7-氟-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮鹽酸鹽	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.56 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.33 (br s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.69 (td, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.96-3.83 (m, 2H), 3.19 (dq, J = 7.2, 3.6 Hz, 1H), 2.81 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.22-1.90 (m, 6H), 1.67 (m, 2H)。	466	使用 5-溴-2,3-二氟苯甲醛作為起始物質。

【1032】使用與方法 1-9 中所述之方法類似的方法製備表 17 中所示之化合物。化合物可以藉由自溶液中濕磨/沈澱來直接分離，或經純化(例如使用質量指導之製備型 HPLC、層析、結晶)。在某些情況下，將化合物分離為鹽酸鹽；藉由用過量的 HCl (2 N HCl 於 Et_2O 溶液中)處理最終化合物(例如於 MeOH 中)之溶液，且接著蒸發至乾燥。

【1033】 [表 17]

表 17

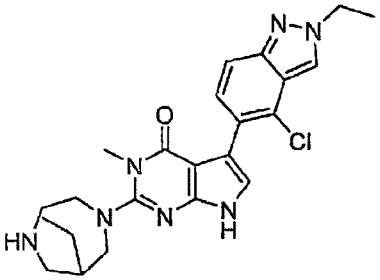
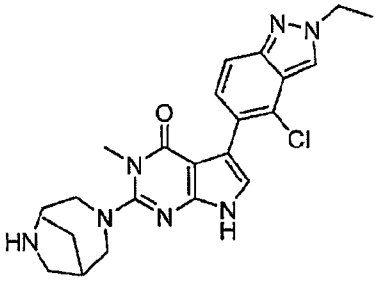
實例	結構	名稱	NMR 資料	MS:[M+H]+ m/z	註釋
187		2-[(3*R*,4*S*)-4-胺基-3-氟哌啶-1-基]-5-(7-氯-1,3-苯并噻唑-6-基)-3-甲基-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮鹽酸鹽	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.92 (1H, d), 9.46 (1H, s), 8.38 (3H, d), 8.04 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.14 (1H, d), 5.07 (1H, d), 3.86-3.76 (1H, m), 3.67-3.50 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.27-3.13 (1H, m), 3.00-2.89 (1H, m), 2.13-2.04 (1H, m), 1.98-1.90 (1H, m)。	433	方法 9
188		5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-2-[(1*S*,6*R*)-3,9-二氮雜雙環[4.2.1]壬烷-9-基]-3-甲基-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮鹽酸鹽	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.72 (1H, d), 9.63-9.52 (1H, m), 9.13-9.01 (1H, m), 8.41 (1H, s), 7.50 (1H, dd), 7.32 (1H, d), 7.02 (1H, d), 4.85-4.77 (1H, m), 4.32-4.24 (1H, m), 4.20 (3H, s), 3.50 (3H, s), 3.44-3.28 (2H, m), 3.20-3.04 (2H, m), 2.38-2.27 (2H, m), 2.11-1.95 (2H, m), 1.80-1.71 (2H, m)。	438	方法 9

189		5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-2-[(1*R*,6*S*)-3,9-二氮雜雙環[4.2.1]壬烷-9-基]-3-甲基-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮鹽酸鹽	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.72 (1H, d), 9.64-9.53 (1H, m), 9.15-9.01 (1H, m), 8.41 (1H, s), 7.50 (1H, dd), 7.32 (1H, d), 7.02 (1H, d), 4.85-4.77 (1H, m), 4.33-4.25 (1H, m), 4.20 (3H, s), 3.50 (3H, s), 3.45-3.24 (2H, m), 3.20-3.04 (2H, m), 2.38-2.27 (2H, m), 2.10-1.91 (2H, m), 1.83-1.67 (2H, m)。	438	方法 9

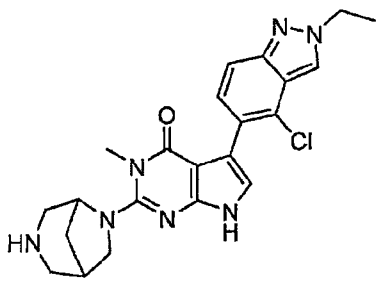
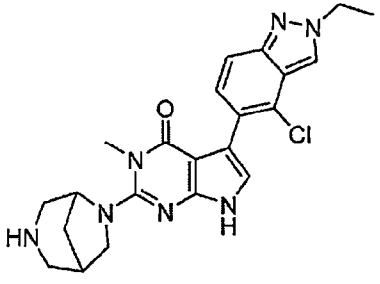
【1034】使用與方法 1-9 中所述之方法類似的方法製備表 18 中所示之化合物。化合物可以藉由自溶液中濕磨/沈澱來直接分離，或經純化(例如使用質量指導之製備型 HPLC、層析、結晶)。在某些情況下，將化合物分離為鹽酸鹽；藉由用過量的 HCl (2 N HCl 於 Et_2O 溶液中)處理最終化合物(例如於 MeOH 中)之溶液，且接著蒸發至乾燥。

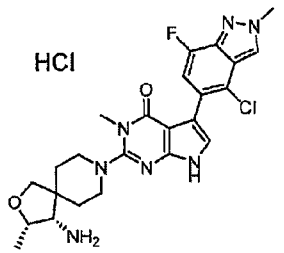
【1035】 [表 18-1]

表 18

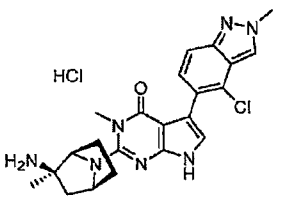
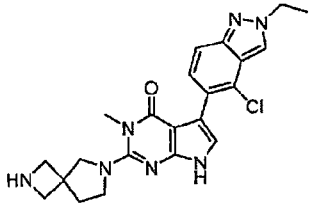
實例	結構	名稱	NMR 資料	MS: [M+H]+m/z	註釋
190		5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-2-{3,6-二氮雜雙環 [3.2.1] 辛烷 -3-基}-3-甲基-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮鹽酸鹽	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.84 (1H, d), 9.66 (1H, s), 9.07 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.52 (1H, dd), 7.32 (1H, d), 7.07 (1H, d), 4.49 (2H, q), 4.15-4.07 (1H, m), 3.55-3.48 (5H, m), 3.43-3.35 (1H, m), 3.34-3.16 (2H, m), 2.81 (1H, d), 2.75-2.69 (1H, m), 1.98 (1H, d), 1.94-1.86 (1H, m), 1.53 (3H, t)。	438	方法 2，接著藉由逆相 C18 矽膠層析純化。藉由對掌性 SFC (45%等度 MeOH+0.1% DEA，AD 管柱) 進一步純化，得到作為更快溶離的對映異構體之標題化合物
191		5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-2-{3,6-二氮雜雙環 [3.2.1] 辛烷 -3-基}-3-甲基-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮鹽酸鹽	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.85 (1H, d), 9.84 (1H, s), 9.16 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.06 (1H, d), 4.49 (2H, q), 4.14-4.07 (1H, m), 3.56-3.45 (5H, m), 3.45-3.34 (1H, m), 3.34-3.17 (2H, m), 2.81 (1H, d), 2.75-2.69 (1H, m), 1.97 (1H, d), 1.95-1.85 (1H, m), 1.53 (3H, t)。	438.	方法 2，接著藉由逆相 C18 矽膠層析純化。藉由對掌性 SFC (45%等度 MeOH+0.1% DEA，AD 管柱) 進一步純化，得到作為更慢溶離的對映異構體之標題化合物

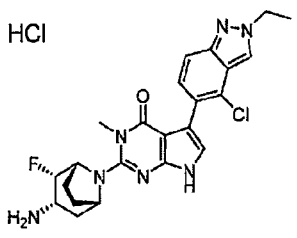
【1036】 [表 18-2]

192		5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-2-{3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基}-3-甲基-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮鹽酸鹽	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.52 (1H, d), 9.79 (1H, d), 8.76 (1H, br. s), 8.45 (1H, s), 7.51 (1H, dd), 7.32 (1H, d), 6.95 (1H, d), 4.65-4.58 (1H, m), 4.49 (2H, q), 3.75-3.60 (3H, m), 3.47 (3H, s), 3.17 (2H, s), 3.11-3.01 (1H, m), 2.72 (1H, s), 1.95 (1H, d), 1.93-1.84 (1H, m), 1.53 (3H, t)。	438	方法 2，接著藉由逆相 C18 矽膠層析純化。藉由對掌性 SFC (40%等度 EtOH+0.1% DEA，AD 管柱)進一步純化，得到作為更快溶離的對映異構體之標題化合物。
193		5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-2-{3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基}-3-甲基-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮鹽酸鹽	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.51 (1H, d), 9.57 (1H, d), 8.67 (1H, br. s), 8.45 (1H, s), 7.51 (1H, dd), 7.32 (1H, d), 6.96 (1H, d), 4.63-4.59 (2H, m), 4.52-4.46 (2H, m), 3.79-3.66 (2H, m), 3.61 (1H, d), 3.47 (3H, s), 3.21-3.18 (1H, m), 3.13-2.99 (1H, m), 2.74 (1H, s), 2.00-1.85 (2H, m), 1.54 (3H, t)。	438	方法 2，接著藉由逆相 C18 矽膠層析純化。藉由對掌性 SFC (40%等度 EtOH+0.1% DEA，AD 管柱)進一步純化，得到作為更慢溶離的對映異構體之標題化合物。

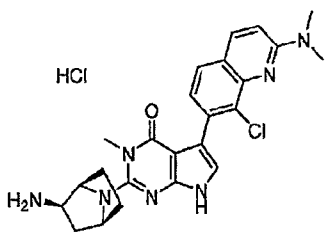
194		2-[(3*S*,4*S*)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(4-氯-7-氟-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮鹽酸鹽	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.82 (1H, d), 8.56 (1H, d), 8.09 (3H, br. s), 7.18 (1H, d), 7.12 (1H, d), 4.26-4.20 (4H, m), 3.88 (1H, d), 3.67 (1H, d), 3.53-3.42 (4H, m), 3.42-3.28 (2H, m), 2.94-2.77 (2H, m), 2.00-1.87 (2H, m), 1.78 (1H, d), 1.66 (1H, d), 1.25 (3H, d)	500	方法 2，藉由逆相 C18 矽膠層析純化。

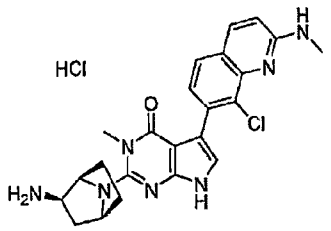
【1037】 [表 18-3]

195		2-[(內)-2-胺基-2-甲基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基]-5-(4-氯-2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮鹽酸鹽	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.73 (1H, d), 8.51 (3H, s), 8.40 (1H, s), 7.49 (1H, dd), 7.32 (1H, d), 6.99 (1H, d), 4.34 (1H, t), 4.20 (3H, s), 4.14 (1H, d), 3.43 (3H, s), 2.21-2.10 (1H, m), 2.05-1.98 (1H, m), 1.96-1.87 (1H, m), 1.86-1.76 (1H, m), 1.75-1.69 (1H, m), 1.65 (1H, d), 1.46 (3H, s)。	438	方法 9，藉由製備型 SFC (50% MeOH + 0.1%二乙胺)純化
196		外消旋-5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-2-{2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基}-3-甲基-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d3-OD) δ: 8.31 (1H, s), 7.52 (1H, dd), 7.45 (1H, d), 6.95 (1H, s), 4.53 (2H, q), 3.80 (2H, d), 3.76-3.61 (4H, m), 3.58 (2H, t), 3.50 (3H,	438	方法2.藉由逆相C18矽膠層析且接著藉由製備型 HPLC 純化。

			s), 2.24 (2H, t), 1.64 (3H, t)。		
197		2-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-(4-氯-2-乙基-2*H*-吲唑-5-基)-3-甲基-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮鹽酸鹽	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.68 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.30 (3H, br s), 7.51 (1H, dd), 7.31 (1H, d), 6.98 (1H, d), 4.96-4.79 (1H, m), 4.60-4.53 (1H, m), 4.49 (2H, q), 4.31-4.23 (1H, m), 3.76-3.60 (1H, m), 3.46 (3H, s), 2.29-2.19 (1H, m), 2.14-2.00 (2H, m), 1.97-1.88 (1H, m), 1.78-1.67 (2H, m), 1.53 (3H, t)。	470	方法 2 繼之以方法 5。藉由逆相 C18 矽膠層析且接著藉由製備型 HPLC 純化。

【1038】 [表 18-4]

198		2-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基]-5-[8-氯-2-(二甲基胺基)喹啉-7-基]-3-甲基-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮鹽酸鹽	H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.22 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.11 (1H, s), 4.37 (1H, s), 4.28 (1H, s), 3.83-3.67 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.31 (7H, s), 1.95 (2H, s), 1.88-1.71 (1H, m), 1.65 (1H, d), 1.36 (1H, dd)。	464	方法 9

199		2-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基]-5-[8-氯-2-(甲基胺基)喹啉-7-基]-3-甲基-3*H*,4*H*,7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮鹽酸鹽	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.86 (1H, s), 8.53-8.32 (1H, m), 7.84 (1H, s), 7.53 (1H, d), 7.23 (2H, s), 4.39 (1H, s), 4.30 (1H, s), 3.41 (3H, s), 3.13 (3H, s), 1.96 (2H, s), 1.83 (1H, d), 1.66 (1H, s), 1.38 (1H, dd)。	450	方法 9

【1039】生物學分析

SHP2 生化分析

藉由量測替代受質 6,8-二氟甲基傘形酮磷酸酯(DiFMUP)向螢光產物 6,8-二氟甲基傘形酮(DiFMU)之轉化來監測 SHP2 活性。

【1040】將 SHP2 與測試化合物及活化肽 pIRS1 (H_2N-LN(pY)IDLDLV-$(PEG)_8$-LST(pY)ASINFQK- 醯胺)一起預培育 30 分鐘，隨後加入 6,8-二氟甲基傘形酮磷酸酯(DiFMUP)(Thermo Fisher D6567)。最終分析濃度為 10 pM SHP2、0.25 μM pIRS1 肽、50 μM DiFMUP、25 mM Bis-Tris 丙烷(pH 7.0)、150 mM NaCl、0.05% (v/v) Tween-20、0.5 mM TCEP 及 5% (v/v) DMSO。接著藉由在激發 360 nm/發射 450 nm 下在 BMG Pherastar 讀取器上監測螢光，經 30 分鐘量測反應速率。使用四參數邏輯曲線擬合自歸一化劑量-反應圖一式一份地計算 IC_{50} 值。各種化合物之實驗一次或多次地進行，並且 IC_{50} 值顯示為單個值(對於在單個實驗中量測之化合物)或平均值(對於在多個實驗中量測之化合物)。

【1041】結果顯示在表 19 及表 20 中。

【1042】細胞 pERK 抑制分析

方法 A：

使用 In-Cell Western 分析測定 pERK 含量。將 HCC827 細胞(ATCC，Manassas, USA)以 1×10^4 個細胞/孔之密度接種至 384 孔培養盤中的補充有 10% FBS 之

RPMI1640 培養基中，且培育 24 小時。首先將化合物在 DMSO 中稀釋，接著稀釋至無血清培養基中，隨後一式四份加入細胞中，得到 0.2% DMSO 之最終濃度。將培養盤在 37℃下在 5% CO_2 的空氣濕潤氛圍中培育指定的時間。

【1043】化合物處理後，將細胞用福馬林中性緩衝溶液在室溫下固定 20 分鐘。將培養盤用含 0.1% Triton-X 之 PBS 洗滌三次，並用 Odyssey 阻斷緩衝液(LI-COR，編號 927-40000)將細胞阻斷 1 小時。振盪出阻斷緩衝液後，將細胞與在 Odyssey 阻斷緩衝液中稀釋之磷酸-p44/42 ERK 抗體(Cell Signaling Technology，編號 4370，1:200)一起在 4℃下培育隔夜。再次洗滌培養盤，且將細胞與在 Odyssey 阻斷緩衝液中稀釋之山羊抗兔 IR 染料 800CW (LI-COR，編號 926-32211，1:800)一起培育 1 小時。在使用離心機完全洗滌及移除洗滌溶液後，按照製造商說明書在 Odyssey (LI-COR)上掃描細胞。來自各樣品孔之信號減去來自空白孔(未添加細胞)之平均信號。接著使用 DMSO 處理之樣品作為對照，將 pERK 含量表示為對照的百分比。使用四參數邏輯曲線擬合，自歸一化劑量-反應圖一式四份地計算相對 IC_{50} 值。各種化合物之實驗一次或多次地進行，並且 IC_{50} 值顯示為單個值(對於在單個實驗中量測之化合物)或平均值(對於在多個實驗中量測之化合物)。

【1044】結果顯示在表 19 及表 20 中。

【1045】方法 B：

將 HCC827 細胞(ATCC，Manassas, USA)以 1×10^5 個細胞/孔之密度接種至96孔培養盤中的補充有10% FBS之 RPMI 培養基中，且培育 24 小時。首先將化合物在 DMSO 中稀釋，接著稀釋至無血清培養基中，隨後一式三份加入細胞中，得到 0.1% DMSO 之最終濃度。將培養盤在 37℃下在 5% CO_2 的空氣濕潤氛圍中培育指定的時間。

【1046】化合物處理後，移除培養基，且藉由向各孔中添加 50 μL 裂解緩衝液(Cell Signaling Technology, Beverly, USA)來裂解細胞。接著將培養盤在室溫下振盪培育 25 分鐘。根據套組說明書，使用 PathScan(註冊商標)磷酸-p44/42 MAPK (Thr202/Tyr204)夾心 ELISA (Cell Signaling Technology, Beverly, USA)在裂解物中量測 pERK 含量。簡言之，將 50 μL 細胞裂解物添加至 96 孔 ELISA 培養盤中之 50 μL ELISA 樣品稀釋液中，且在 4℃培育隔夜。洗滌後，每孔加入 100 μL 偵測抗體，且將培養盤在 37℃下培育 1 小時。將培養盤再次洗滌，且在 37℃下培育 30 分鐘，且每孔加入 100 μl HRP 連接之二級抗體。最後洗滌後，每孔添加 100 μL TMB 受質，且在 37℃下培育培養盤以顯色。藉由每孔加入 100 μL 終止溶液來停止顯色。在 SpectraMax Gemini 讀取器(Molecular Devices, Uckfield, UK)上在 450 nm 下讀取培養盤。

【1047】來自各樣品孔之信號減去來自空白孔(未添加細胞)之平均信號。接著使用 DMSO 處理之樣品作為對照，將 pERK 含量表示為「對照的百分比」。使用 GraphPad

Prism 第 6 版(GraphPad Software, La Jolla, USA)產生劑量反應曲線，並使用四參數邏輯曲線擬合進行擬合。

【1048】結果顯示在表 19 及表 20 中。

【1049】[表 19-1]

表19

實例	SHP2 (IC50, ·M)	pERK (IC50, ·M)	pERK (IC50, ·M)
		方法A	方法B
1	0.014	0.14	
2	0.014	0.13	
3	0.015	0.21	
4	0.0075	0.12	
5	0.0075	0.16	
6	0.0065	0.58	
7	0.0090	0.17	
8	0.011	0.095	
9	0.094	1.2	
10	0.0085	0.17	
11	0.0063	0.053	
12	0.011	0.12	
13	0.019	0.34	
14	0.024	0.31	
15	0.017	0.50	
16	0.011	0.11	
17	0.043	0.80	
18	0.23		
19	0.35		
20	0.76		
21	0.011	0.32	
22	0.014	2.2	
23	0.12	4.1	
24	0.018	0.14	
25	0.035	0.43	
26	0.011	0.088	
27	0.0070	0.046	
28	0.019	0.68	
29	0.22	2.4	
30	0.0097	0.22	
31	0.040	1.0	
32	0.017	0.92	
33	0.047	0.48	
34	0.16	2.3	
35	0.038	1.0	

【1050】[表 19-2]

36	0.0055	0.35	
37	0.012	0.97	
38	0.074	1.4	
39	0.066	0.70	
40	0.096	4.5	
41	0.057	1.8	
42	0.078		
43	0.035	0.72	
44	0.055	1.5	
45	0.11	1.5	
46	0.033	0.42	
47	0.032	0.38	
48	0.085	1.0	
49	0.0045	0.021	
50	0.25	4.7	
51	0.012	0.061	
52	0.18	1.9	
53	0.33	3.1	
54	0.11	1.8	
55	0.074	1.1	
56	0.073	1.1	
57	0.12	2.9	
58	0.099	>10	
59	0.0055	0.048	
60	0.082	3.8	
61	0.098	1.8	
62	0.023	0.36	
63	0.11	4.3	
64	0.042	1.5	
65	0.033	0.43	
66	0.0082	0.082	
67	0.34	3.4	
68	0.041	0.67	
69	0.12	3.0	
70	0.029	0.19	
71	0.26	5.0	
72	0.099	1.9	
73	0.87	>10	
74	0.17	5.4	
75	0.028	2.1	
76	0.031	0.18	
77	0.040	1.9	

【1051】[表 19-3]

78	0.0060	0.13	
79	0.0055	0.16	
80	0.011	0.27	
81	0.014	0.78	
82	0.014	0.91	
83	0.011	0.19	
84	0.018	0.55	
85	0.013	0.64	
86	0.059	5.2	
87	0.068	0.58	
88	0.052	4.5	
89	0.014	0.54	
90	0.012	0.74	
91	0.012	0.34	
92	0.0033	0.032	
93	0.0020	0.021	
94	0.0050	0.072	
95	0.0025	0.068	
96	0.0028	0.030	
97	0.0077	0.082	
98	0.010	0.19	
99	0.0045	0.057	
100	0.0060	0.095	
101	0.0015	0.046	
102	0.0090	0.088	
103	0.0020	0.026	
104	0.0027	0.084	
105	0.0050	0.16	
106	0.0050	0.10	
107	0.0070	0.27	
108	0.0040	0.090	
109	0.0065	0.12	
110	0.014	1.7	
111	0.026	0.41	
112	0.013	0.26	
113	0.0045	0.078	
114	0.0055	0.073	
115	0.046	0.49	
116	0.0090	0.10	
117	0.025	0.64	
118	0.049	1.1	
119	0.017	0.29	

【1052】[表 19-4]

120	0.029	0.55	
121	0.016	0.21	
122	0.0080	0.14	
123	0.018	0.17	
124	0.019	0.43	
125	0.017	0.26	
126	0.013	0.084	
127	0.0037	0.063	
128	0.011	0.16	
129	0.069	0.98	
130	0.063	0.80	
131	0.028	0.46	
132	0.015	0.25	
133	0.0067	0.046	
134	0.0040	0.083	
135	0.048	0.95	
136	0.03		2.7
137	0.059		在3.0 μM下45%
138	0.019		1.6
139	0.02		0.097
140	0.017		0.48
141	0.043		在10 μM下64%
142	0.017		0.11
143	0.022		0.081
144	0.019		0.21
145	0.15		
146	0.057		3.8
147	0.012		0.034
148	0.024		0.025
149	0.29		
150	0.012		0.013
151	0.023		0.52
152	0.029		0.66
153	0.026		0.52
154	0.021		0.92
155	0.0040		
156	0.25		
157	0.0037	0.022	
158	0.25	2.0	
159	0.0035	0.15	

【1053】[表 20]

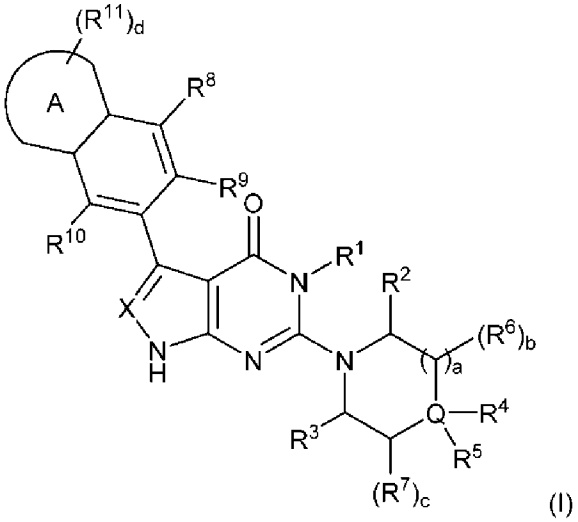
表20

實例	SHP2 (IC50, μM)	pERK (IC50, μM) 方法A	pERK (IC50, μM) 方法B
160	0.0085	0.23	
161	0.012	0.26	
162	0.042	0.81	
163	0.002	0.012	
164	0.17	6.3	
165	0.084	1.4	
166	0.053		
167	0.013		
168	0.007		
169	0.0033	0.073	
170	0.003	0.016	
171	0.0026	0.02	
172	0.0015	0.016	
173	0.0025	0.14	
174	0.003	0.021	
175	0.012	0.22	
176	0.077	0.66	
177	0.095	1.4	
178	0.005	0.071	
179	0.15	2.1	
180	0.034		0.85
181	0.023		0.21
182	0.036		2.2
183	0.14		
184	0.07		1.1
185	0.18		
186	0.036		
187	0.051		0.8
188	0.041		0.56
189	0.019		0.23
190	0.045		3.3
191	0.092		在10 μM下60%
192	0.067		0.99
193	0.26		
194	0.016		0.043
195	0.016		0.045
196	0.032		
197	0.012		0.032
198	0.013		0.066
199	0.014		0.11

【發明申請專利範圍】

【請求項1】　一種式(I)化合物、或其一互變異構物或一醫藥學上可接受之鹽，

[化學式 1]



(I)

其中：

X 係 CH 或 N；

R^1 係-CH_3；

R^2 以及 R^3 獨立地選自氫以及 C_{1-4} 烷基；

Q 係 C 或 N，

其中當 Q 係 C 時，則：

(i)R^4 係胺基、胺基 C_{1-4} 烷基或單 C_{1-4} 烷基胺基；

R^5 係氫、C_{1-4} 烷基、鹵素、羥基 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、鹵基 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基；或

(ii)R^4 以及 R^5 與 Q 一起形成一個四員至六員環，其可任擇地含有 1 至 3 個獨立地選自 N、O、S、NH、C(O)以及 $S(O)_m$ 之雜原子或基團，且由 R^4 以及 R^5 形成之該環可以係未經取代的或經 1 至 4 個獨立地選自胺基、鹵素、鹵

基 C_{1-4} 烷基、羥基、甲氧基、甲基胺基以及 C_{1-4} 烷基之基團取代，以及 m 係選自 1 以及 2；以及

其中，當 Q 係 N 時，則：

R^4 不存在，以及

R^5 係氫；

R^6 以及 R^7 獨立地選自鹵素、C_{1-4} 烷基、羥基 C_{1-4} 烷基以及羥基，但當 Q 係 N 時，則 R^6 或 R^7 不是鹵素或羥基；

或者，選自 R^2、R^3、R^6 以及 R^7 之任何二個基團一起形成選自 C_{1-3} 伸烷基、C_{2-3} 伸烯基、亞甲基-NR^q-亞甲基以及亞甲基-O-亞甲基之一個一員至三員橋基，其中該橋基任擇地經選自 C_{1-4} 烷基、羥基以及鹵素之一基團取代，以及 R^q 選自氫以及 C_{1-4} 烷基；

或者，R^4 以及 R^7 形成含有一 N 原子之一個四員至六員環；

或者，R^5 以及 R^7 形成一個三員至六員環；

或者，R^6 以及 R^7 形成一直接鍵；

a 係選自 0、1 以及 2；

b 係選自 0、1 以及 2；

c 係選自 0、1 以及 2；

或者，Q 係 C，c 係 2，R^4 係氫，以及該二個 R^7 連接形成一個 4 至 6 員含氮環；

環 A 係：

(i)一個五員含氮雜環，其中該雜環任擇地含有一個或

二個選自 N、O 以及 S 之另外的雜原子，或

(ii)一個六員芳族含氮雜環，其中該雜環任擇地含有一個或二個選自 N、O 以及 S 之另外的雜原子；或

(iii)一個六員非芳族含氮雜環，其中該雜環任擇地含有一個或二個選自 N 以及 S 之另外的雜原子；

R^8 選自氫、C_{1-4} 烷基、鹵基 C_{1-4} 烷基以及鹵素；

R^9 選自氫以及鹵素；

R^{10} 選自鹵基 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷基、鹵素、氫以及 C_{1-4} 烷氧基；

R^{11} 獨立地選自鹵素、氰基、氰基 C_{1-4} 烷基、羥基、側氧基(=O)、任擇地經含有 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子的五員或六員雜環基取代之 C_{1-4} 烷基、鹵基 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、羥基 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷基碸、胺基、單 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基、胺基 C_{1-4} 烷基、-C_{1-4} 伸烷基-C(=O)$NH_{(2-q)}$(C_{1-6} 烷基)$_q$)、-C_{1-4} 伸烷基-NHC(=O)C_{1-6} 烷基、磺醯胺、磺醯胺 C_{1-4} 烷基、3 至 6 員環烷基、經 3 至 6 員環烷基取代之 C_{1-4} 烷基、含有 1、2、3 或 4 個選自 O、N 及 S 之雜原子的五員或六員不飽和雜環基、以及含有 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子的任擇地經取代之四員至六員飽和雜環基，其中該任擇的取代基選自 C_{1-4} 烷基；

q 選自 0、1 及 2；以及

d 選自 0、1 及 2。

【請求項2】　如請求項 1 之化合物、或其一互變異構

物或一醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 係一個五員或六員含氮雜芳環，其中該環任擇地含有一個或二個選自 N、O 以及 S 之另外的雜原子。

【請求項3】　如請求項 1 之化合物、或其一互變異構物或一醫藥學上可接受之鹽，其中選自 R^2、R^3、R^6 以及 R^7 之任何二個基團一起形成選自 C_{1-3} 伸烷基、C_{2-3} 伸烯基、亞甲基-NR^q-亞甲基以及亞甲基-O-亞甲基之一個一員至三員橋基，其中該橋基任擇地經選自 C_{1-4} 烷基、羥基以及鹵素之一基團取代，以及 R^q 選自氫以及 C_{1-4} 烷基。

【請求項4】　如請求項 1 之化合物、或其一互變異構物或一醫藥學上可接受之鹽，其中 Q 係 C。

【請求項5】　如請求項 1 之化合物、或其一互變異構物或一醫藥學上可接受之鹽，其中

R^4 係胺基、胺基 C_{1-4} 烷基或單 C_{1-4} 烷基胺基；以及

R^5 係氫、C_{1-4} 烷基、鹵素、羥基 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、鹵基 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基。

【請求項6】　如請求項 1 之化合物、或其一互變異構物或一醫藥學上可接受之鹽，其中

R^4 以及 R^5 與 Q 一起形成一個四員至六員環，其可任擇地含有 1 至 3 個獨立地選自 N、O、S、NH、C(O)以及 $S(O)_m$ 之雜原子或基團，且由 R^4 以及 R^5 形成之該環可以係未經取代的或經 1 至 4 個獨立地選自胺基、鹵素、鹵基 C_{1-4} 烷基、羥基、甲氧基、甲基胺基以及 C_{1-4} 烷基之基團取代，以及 m 係選自 1 以及 2。

【請求項7】　如請求項 1 之化合物、或其一互變異構物或一醫藥學上可接受之鹽，其中 Q 係 N。

【請求項8】　如請求項 1 之化合物、或其一互變異構物或一醫藥學上可接受之鹽，其中 X 為 CH。

【請求項9】　如請求項 1 之化合物、或其一互變異構物或一醫藥學上可接受之鹽，其中 X 為 N。

【請求項10】 如請求項 1 之化合物、或其一互變異構物或一醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物選自：

2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(外-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(7-氯-2-乙基苯并[d]噻唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并

[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(2-(第三丁基)-4-氯-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(外-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(R)-2-(1-胺基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(S)-2-(4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(內-3-(甲基胺基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(內-3-(甲基胺基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3,7-二氫-4H-吡咯

并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(R)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(3-甲基哌嗪-1-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(S)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-2-(3-(羥甲基)哌嗪-1-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(R)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-2-(3-(2-羥乙基)哌嗪-1-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(7-胺基-3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-

氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(外-8-胺基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-8-胺基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-2-((1S,2R,3R,5R)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基

-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(外-6-胺基-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-6-胺基-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(5-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(外-3-胺基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(1,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(哌嗪-1-

基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,7-二氮雜雙環[4.2.0]辛烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(1,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(1,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(S)-2-(3-胺基吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(R)-2-(3-胺基吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(S)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(3-甲基哌嗪-1-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1S,2S,4R)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(R)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(2-甲基哌嗪-1-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(S)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-(2-甲基哌嗪-1-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-

基)-5-(4-氯-2-甲 基-2H-吲 唑-5-基)-3-甲 基-3,7-二 氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((3R,4S)-3-胺 基-4-氟 吡 咯 啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-2-((1S,4S,7S)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-甲 基-2H-吲 唑-5-基)-3-甲 基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((3S,4S)-3-胺 基-4-氟 吡 咯 啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(4-胺 基-3,3-二 氟 吡 咯 啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲 基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(S)-2-(3-胺基-3-甲基吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(R)-2-(3-胺基-3-甲基吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((3R,4R)-3-胺 基-4-甲 基 吡 咯 啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((3R,4S)-3-胺 基-4-甲 基 吡 咯 啶-1-基)-5-(4-氯-2-

甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3-胺基-3-(羥甲基)吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(R)-2-(3-(胺基甲基)吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(1-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(6-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

(S)-2-(3-(胺基甲基)吡咯啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(4-(胺基甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(4-(胺基甲基)-4-氟哌啶-1-基)-5-(4-氯-2-甲基-

2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-甲基-5-(2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噁唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(7-氯-2-乙基苯并[d]噁唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氟-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(6,7-二氟-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(6-氟-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-甲

氧基-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(7-氯-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-(2-羥基-2-甲基丙基)-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2,7-二甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(1H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-基)-5-(7-氯

-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(5-(2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-3,4-二氯-2H-吲唑-2-基)-N,N-二甲基乙醯胺、

3-(5-(2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-3,4-二氯-2H-吲唑-2-基)-N,N-二甲基丙醯胺、

2-(6-(2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-7-氯苯并[d]噻唑-2-基)-N,N-二甲基乙醯胺、

2-(3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(5-(2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-4-氯-2H-吲唑-2-基)-N,N-二甲基乙醯胺、

2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

3-(5-(2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-4-氯-2H-吲唑-2-基)-N,N-二甲基丙醯胺、

3-(5-(2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-甲基-

4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-3,4-二氯-2H-吲唑-2-基)-N,N-二甲基丙醯胺、

2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-2,3-二甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(3-氯-4-氟-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-

((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(3-氯-4-氟-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(7-氯苯并[d]噻唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-2-乙基-3-甲氧基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(3,4-二氯-2-(氟甲基)-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(7-氯苯并[d]噻唑-6-基)-3-甲基-2-((1R,2R,4S)-2-

(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(3-氯-4-氟-2-甲 基-2H-吲 唑-5-基)-3-甲 基-2-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(7-氯-2-甲 基 苯 并[d]噻 唑-6-基)-3-甲 基-2-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-5-(7-氯苯并[d]噻唑-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-3-(二氟甲基)-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-2-乙基-3-(羥甲基)-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

6-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-3-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3-(4-氯-2-乙 基-2H-吲 唑-5-基)-5-甲 基-1,5-二 氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-

基)-3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-(內-3-胺基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-6-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-6-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-6-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(3-氯-4-氟-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-6-

((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-(3,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-基)-3-(7-氯苯并[d]噻唑-6-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(7-氯苯并[d]噻唑-6-基)-5-甲基-6-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(7-氯-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-5-甲基-6-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-6-((1S,4S,7S)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-3-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-6-((1S,4S,7S)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3-(3,4-二氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(3,4-二氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-6-((1R,2R,4S)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2S,3R,5S)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛

烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲 基-2H-吲 唑-5-基)-3-甲 基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1S,2R,3S,5R)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲 基-2H-吲 唑-5-基)-3-甲 基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,3R,5S)-3-胺 基-2-氟-8-氮 雜 雙 環[3.2.1]辛 烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲 基-2H-吲 唑-5-基)-3-甲 基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1S,2S,3S,5R)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(4-氯-2-甲 基-2H-吲 唑-5-基)-3-甲 基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-2-((1S,4S,7S)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-乙 基-2H-吲 唑-5-基)-3-甲 基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-((1S,4S,7S)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-3-(7-氯苯并[d]噻唑-6-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

外 消 旋-5-(4-氯-2-甲 基-2H-吲 唑-5-基)-3-甲 基-2-((1S,4S,7S)-7-(甲 基 胺 基)-2-氮 雜 雙 環[2.2.1]庚 烷-2-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

內-6-[3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(4-氯-2-甲 基-2H-吲 唑-5-基)-6-{3,8-二 氮 雜 雙 環

[3.2.1]辛烷-8-基}-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-[(1R,3S)-1-胺基-3-羥基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-[(4S)-4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

外-6-[3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-6-{2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基}-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-[(1R)-1-胺基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-[(1R,3R)-1-胺基-3-氟-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-6-{3-氧雜-

7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-基}-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-6-{3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-基}-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-3-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-[(1S,2R,3S,5R)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1H,4H,5H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

2-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-2-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-2-[(1R,2R,5R)-2-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-2-[(1R,6S)-3,9-二氮雜雙環[4.2.1]壬烷-9-基]-3-甲基-3H,4H,7H-吡

咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-2-(4-胺基氮雜環庚烷-1-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

相對-2-((1R,4R,7R)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

相對-2-((1S,4S,7S)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

相對-2-((1R,4R,7R)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

相對-2-((1S,4S,7S)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3-甲基-4-側氧基-4,7-二氫-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-4-氯-2-乙基-2H-吲唑-3-甲腈、

6-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-(內-3-胺基-3-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-

4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

6-((3R,4S)-4-胺基-3-氟哌啶-1-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2S,3S,5S)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-(外消旋-(1R,2S,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-2-((1S,2S,4R)-2-(甲基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2S,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(3-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2S,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3-甲基-5-(3,4,7-三氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(5-氯-3-甲氧基喹噁啉-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-

吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(5-氯-3-(二甲基胺基)喹噁啉-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

6-((1R,4R,7R)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,4R,7R)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-2-((1R,2R,4S)-2-胺基-2-甲基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,4R,7R)-7-胺基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-5-(3-氯-4-氟-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-6-((1R,2R,4S)-2-胺基-2-甲基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

2-(內-3-胺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-5-(5-氯喹噁啉-6-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-6-((1R,2R,4S)-2-(乙基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-甲基-1,5-

二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

2-((1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-(4-氯-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

3-(3,4-二氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-6-((1R,2R,4S)-2-(異丙基胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基)-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮、

2-[(4S)-4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-[(4S)-4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(2-乙基-4-氟-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-[(4S)-4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(7-氯-2-乙基-2H-吲唑-6-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-[(4S)-4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(2-乙基-2H-吲唑-6-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-[(4S)-4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(2-乙基-7-氟-2H-吲唑-6-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-[(內)-3-胺基-3-(二氟甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-

3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-[(4S)-4-胺基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(2-乙基-7-氟-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-[(3R,4S)-4-胺基-3-氟哌啶-1-基]-5-(7-氯-1,3-苯并噻唑-6-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-2-[(1S,6R)-3,9-二氮雜雙環[4.2.1]壬烷-9-基]-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-2-[(1R,6S)-3,9-二氮雜雙環[4.2.1]壬烷-9-基]-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-2-{(1R,5R)-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基}-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-2-{(1S,5S)-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基}-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-2-[(1S,5R)-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-2-[(1R,5S)-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-

d]嘧啶-4-酮、

2-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基]-5-(4-氯-7-氟-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-[(內)-2-胺基-2-甲基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基]-5-(4-氯-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

外消旋-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-2-{2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-6-基}-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-[(1R,2S,3S,5S)-3-胺基-2-氟-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]-5-(4-氯-2-乙基-2H-吲唑-5-基)-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、

2-[(1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基]-5-[8-氯-2-(二甲基胺基)喹啉-7-基]-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮、以及

2-[(1R,2R,4S)-2-胺基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-基]-5-[8-氯-2-(甲基胺基)喹啉-7-基]-3-甲基-3H,4H,7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮。

【請求項11】 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至10中任一項之化合物、或其一互變異構物或一醫藥學上可接受之鹽以及一醫藥學上可接受之載劑。

【請求項12】 如請求項1至10中任一項之化合物、或其一互變異構物或一醫藥學上可接受之鹽，其用於治療

(therapy)，其中該治療(therapy)係預防或治療由 SHP2 媒介之一疾病或病況。

【請求項13】 如請求項11之醫藥組合物，其用於治療(therapy)，其中該治療(therapy)係預防或治療由SHP2媒介之一疾病或病況。

【請求項14】 如請求項 1 至 10 中任一項之化合物、或其一互變異構物或一醫藥學上可接受之鹽，其用於治療(therapy)，其中該治療(therapy)係預防或治療癌症。

【請求項15】 如請求項 11 之醫藥組合物，其用於治療(therapy)，其中該治療(therapy)係預防或治療癌症。

【請求項16】 如請求項 14 之化合物、或其一互變異構物或一醫藥學上可接受之鹽，其中該治療(therapy)係預防或治療頭頸癌、食道癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、肝癌、膽囊癌、膽管癌、膽道癌、胰臟癌、肺癌、乳癌、卵巢癌、宮頸癌、子宮內膜癌、腎癌、膀胱癌、前列腺癌、睪丸腫瘤、骨肉瘤、軟組織肉瘤、白血病、骨髓發育不良症候群、慢性骨髓增生性疾病、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、皮膚癌、腦腫瘤或間皮瘤。

【請求項17】 如請求項 15 之醫藥組合物，其中該治療(therapy)係預防或治療頭頸癌、食道癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、肝癌、膽囊癌、膽管癌、膽道癌、胰臟癌、肺癌、乳癌、卵巢癌、宮頸癌、子宮內膜癌、腎癌、膀胱癌、前列腺癌、睪丸腫瘤、骨肉瘤、軟組織肉瘤、白血病、骨髓發育不良症候群、慢性骨髓增生性疾病、惡性淋巴瘤、多

發性骨髓瘤、皮膚癌、腦腫瘤或間皮瘤。

【請求項18】 一種如請求項 1 至 10 中任一項之化合物、或其一互變異構物或一醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造預防或治療由 SHP2 媒介之一疾病或病況之一藥物。

【請求項19】 如請求項 18 之用途，其中該由 SHP2 媒介之疾病或病況係癌症。