



(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 I850390 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：109118004

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 05 月 29 日

(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

C07D513/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/05/31 美國

62/855,144

2019/09/30 美國

62/907,833

(71)申請人：比利時商健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)
比利時

(72)發明人：巴貝 傑肯特 BARBAY, J. KENT (US)；柴 文英 CHAI, WENYING (US)；艾寇斯 溫蒂 ECCLES, WENDY (US)；哈克 麥可 HACK, MICHAEL D. (US)；赫曼 艾倫 HERRMANN, AARON T. (US)；瓊斯 威廉 JONES, WILLIAM M. (US)；柯羅列克 保羅 KRAWCZUK, PAUL J. (US)；柯魯特 凱文 KREUTTER, KEVIN D. (US)；萊柏薩克 艾利克 LEBSACK, ALEC D. (US)；皮普 丹尼爾 PIPPEL, DANIEL J. (US)；羅維拉 亞歷山大 ROVIRA, ALEXANDER R. (US)；沃林 羅納德 WOLIN, RONALD L. (US)

(74)代理人：何愛文；王仁君

(56)參考文獻：

TW 200605886A

WO 2009/158011A1

WO 2012/123522A1

WO 2018/037058A1

審查人員：蔡榮哲

申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 114 頁

(54)名稱

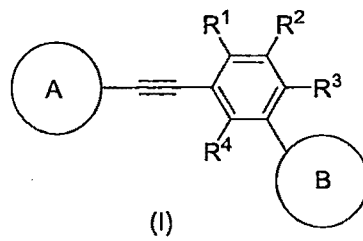
NF-κB 誘導激酶之小分子抑制劑

(57)摘要

本發明係關於可用於哺乳動物療法及/或預防之藥品，且特別是關於用於治療疾病之 NF-κB 誘導激酶(NIK，亦稱為 MAP3K14)抑制劑，該等疾病諸如癌症(特別是 B 細胞惡性病包括白血病、淋巴瘤及骨髓瘤)、發炎性病、自體免疫病症及代謝病症包括肥胖及糖尿病。

The present invention relates to pharmaceutical agents useful for therapy and/or prophylaxis in a mammal, and in particular to inhibitors of NF-κB-inducing kinase (NIK-also known as MAP3K14) useful for treating diseases such as cancer (in particular B-cell malignancies including leukemias, lymphomas and myeloma), inflammatory disorders, autoimmune disorders and metabolic disorders including obesity and diabetes.

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】 NF-κB誘導激酶之小分子抑制劑
 【英文發明名稱】 SMALL MOLECULE INHIBITORS OF NF-κB
 INDUCING KINASE

【中文】

本發明係關於可用於哺乳動物療法及/或預防之藥品，且特別是關於用於治療疾病之NF-κB誘導激酶（NIK，亦稱為MAP3K14）抑制劑，該等疾病諸如癌症（特別是B細胞惡性病包括白血病、淋巴瘤及骨髓瘤）、發炎性病症、自體免疫病症及代謝病症包括肥胖及糖尿病。

【英文】

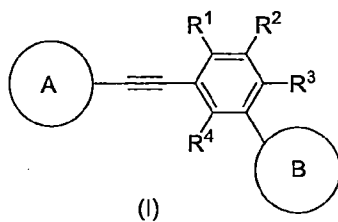
The present invention relates to pharmaceutical agents useful for therapy and/or prophylaxis in a mammal, and in particular to inhibitors of NF-κB-inducing kinase (NIK - also known as MAP3K14) useful for treating diseases such as cancer (in particular B-cell malignancies including leukemias, lymphomas and myeloma), inflammatory disorders, autoimmune disorders and metabolic disorders including obesity and diabetes.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 NF- κ B誘導激酶之小分子抑制劑
【英文發明名稱】 SMALL MOLECULE INHIBITORS OF NF- κ B
INDUCING KINASE

【技術領域】

【0001】 本發明係關於可用於哺乳動物療法及/或預防之藥品，且特別是關於用於治療疾病之NF- κ B誘導激酶（NIK，亦稱為MAP3K14）抑制劑，該等疾病諸如癌症（特別是B細胞惡性病包括白血病、淋巴瘤及骨髓瘤）、發炎性病、自體免疫病症及代謝病症包括肥胖及糖尿病。本發明亦關於包含該等化合物之醫藥組成物、及該等化合物或醫藥組成物用於預防或治療疾病諸如癌症、發炎性病、自體免疫病症及代謝病症包括肥胖及糖尿病的使用。

【先前技術】

【0002】 本發明係關於可用於哺乳動物療法及/或預防之藥品，且特別是關於用於治療疾病之NF- κ B誘導激酶（NIK，亦稱為MAP3K14）抑制劑，該等疾病諸如癌症、發炎性病、自體免疫病症及代謝病症。核因子- κ B (NF- κ B)係一種轉錄因子，該轉錄因子調節涉及免疫反應、細胞增生、黏著性、細胞凋亡、及致癌性之各種基因的表現。NF- κ B依賴性轉錄活化係受到嚴格控制的傳訊途徑，透過連續事件包括磷酸化及蛋白質降解來進行。有二種NF- κ B傳訊途徑，即典型及非典型。NIK係絲胺酸/蘇胺酸激酶，其藉由將IKK α 磷酸化來調節非典型NF- κ B途徑活化，導致p100的部分蛋白分解；釋放p52，p52接著與RelB異二聚化、轉位至核並介導基因表現。非典型途徑僅由少數配體活化，諸如CD40配體、B細胞活化因子(BAFF)、淋巴毒素 β 受體配體、TNF相關弱凋亡誘導物(TWEAK)及核因子 κ -B受體活化子配體（RANKL，亦稱為腫瘤壞死因子

配體超家族成員11 (TNFSF11))。NIK已顯示為這些配體活化途徑所必要。由於其關鍵角色，因此NIK的表現受到嚴格調節。在正常非刺激條件下，NIK蛋白質的量非常低，這是因為NIK與含有桿狀病毒IAP重複3 (baculoviral IAP repeat containing 3) (BIRC3，亦稱為CIAP2) 及各種TNF受體相關因子 (TRAF2及TRAF3) 之交互作用所致，這些係泛素接合酶且導致NIK的降解。據信，當非典型途徑受到配體刺激時，經活化之受體現在競爭TRAF、使TRAF-BIRC3-NIK複合物解離且藉此增加NIK的量。(Thu and Richmond, *Cytokine Growth F. R.* 2010, 21, 213-226)。

【0003】 BAFF/BAFF-R係經臨床驗證之全身性紅斑性狼瘡(SLE)的治療標靶。貝利木單抗(Belimumab) (抗BAFF抗體) 已被核准治療血清陽性SLE病患(*The Lancet*, 2011; 377(9767):721-31)。CD40L/CD40途徑在T依賴性B細胞活化、樹突細胞成熟及組織發炎扮演關鍵角色(*Immunological reviews*, 2009; 229(1):152-72)。抗CD40L抗體已在SLE病患的第2期臨床研究中顯示有希望的療效(*Lupus*, 2004 May; 13(5):391-7)。缺乏NIK小鼠(*Nature genetics* 1999; 22(1):74-7; *Journal of Immunology*, 2015; 195(3):953-64)或NIK條件性基因剔除小鼠(*The Journal of Immunology*, 2015; 195(3):953-64)或帶有NIK基因突變的人類病患(*Nature communications*, 2014; 5:5360)顯示BAFF及CD40L途徑缺陷、減少周邊血液及淋巴樣器官中B淋巴細胞及降低T細胞依賴性抗體反應，從而支持NIK作為SLE的治療標靶。

【0004】 NF- κ B係類風濕性關節炎(RA)中自體免疫及骨破壞兩者的重要組分。缺乏功能性NIK的小鼠沒有周邊淋巴結、具有缺陷性B及T細胞、且具有受損害的NF- κ B配體刺激蝕骨細胞生成受體活化子。Aya *et al.* (*J. Clin. Invest.* 2005, 115, 1848-1854)使用NIK $-/-$ 小鼠探討NIK在發炎性關節炎鼠模型中的角色。血清轉移關節炎模型係由預先形成的抗體起始且僅需要接受者完整的嗜中性球及補體系統。雖然NIK $-/-$ 小鼠具有相當於NIK $+/+$ 對照的發炎，但牠們顯示

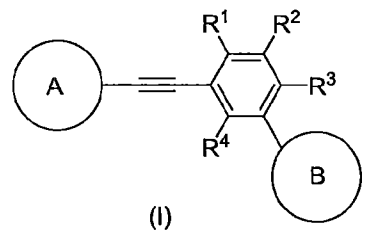
顯著較少的關節周圍蝕骨細胞生成及較少的骨侵蝕。相對地，NIK^{-/-}小鼠對於抗原誘導性關節炎(AIA)具有完全抗性，其需要完整的抗原呈現及淋巴細胞功能但不需要淋巴結。此外，轉移NIK^{+/+}脾細胞或T細胞至Rag2^{-/-}小鼠授予對AIA的感受性，然而轉移NIK^{-/-}細胞則否。NIK^{-/-}小鼠對於在表現KRN T細胞受體及H-2g7兩者的小鼠中產生的遺傳性、自發形式的關節炎亦具有抗性。使用具有表現缺乏其TRAF3結合結構域之NIK (NT3)之OC譜系的基因轉殖小鼠，以證明組成性活化NIK在基礎條件及因應發炎性刺激的情況下皆驅動增強的蝕骨細胞生成及骨重吸收(Yang *et al.*, *PLoS ONE* 2010, 5(11): e15383, doi:10.1371/journal.pone.0015383)。此工作導致NIK在發炎性關節炎的免疫及骨破壞組分中係重要的之結論且代表這些疾病的可能治療標靶。

【0005】 亦假設操控T細胞中NIK的量可能具有治療價值。降低T細胞中NIK活性可能顯著改善自體免疫反應及同種異體反應，如GvHD（移植物抗宿主病）及移植排斥，而不會像典型NF- κ B活化之抑制劑那麼嚴重地損害免疫系統(Murray SE, Polesso F, Rowe AM, Basak S, Koguchi Y, Toren KG, Hoffmann A, Parker DC.NF- κ B-inducing kinase plays an essential T cell-intrinsic role in graft-versus-host disease and lethal autoimmunity in mice. *The Journal of Clinical Investigation*. 2011 Nov 1;121(12))。

【0006】 NIK亦為其他BAFF、CD40L或淋巴毒素 β 受體配體驅使之自體免疫病症有希望的治療標靶，該等自體免疫病症諸如休格倫氏症候群(*Journal of clinical investigation*, 2002; 109(1):59-68; *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(3):719-27)、尋常天皰瘡(*Journal of Investigative Dermatology*, 2006;126(1):11-3)及多發性硬化症(*Journal of Neuroimmunology*, 1999;97(1-2):77-85; *Journal of Experimental Medicine*, 2005;201(2):195-200)。

【發明內容】

【0007】 本發明之實施例為式(I)之化合物、及其醫藥上可接受之鹽



其中

R¹係H；

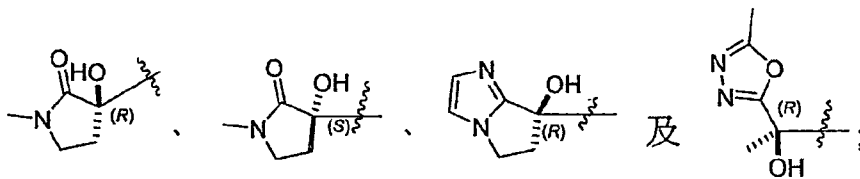
R²係H；

R³係選自H、-C₁-C₃烷基、及-O-C₁-C₃鹵烷基；

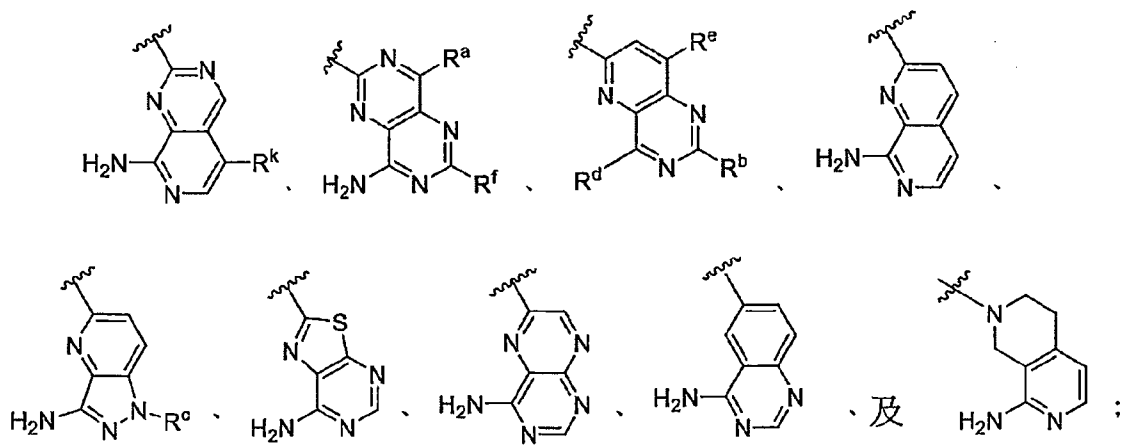
R⁴係H；



係選自下列之部份：



係選自下列之部份：



R^a係H或-CH₃；

R^b 係H或-CH₃；

R^c 係H或-CH₃；

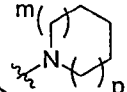
R^d 係選自-CH₃、-O-C₁-C₃烷基、及-N(R⁶)R⁷；

其中

R^6 係H或-C₁-C₃烷基；

R^7 係H或-C₁-C₃烷基；或

R^6 及 R^7 與彼等所附接的氮一起形成

部份 ，其中m係0或1，且p係0或1；

R^e 係H、-C₁-C₃烷基、-OCHF₂、或環戊基；

R^f 係H或-CH₃；且

R^k 係H、I、或-C₁-C₃烷基。

【0008】 式(I)之說明性實施例係選自由下列所組成之群組的化合物：

(R)-3-[2-[3-(8-胺基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-經基-1-甲基-吡咯啶-2-酮；

(S)-3-[2-[3-(8-胺基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-經基-1-甲基-吡咯啶-2-酮；

(R)-3-[2-[3-(4-胺基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-經基-1-甲基-吡咯啶-2-酮；

(R)-3-((3-(8-胺基-4-甲基嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-經基-1-甲基吡咯啶-2-酮；

(S)-3-((3-(8-胺基-4-甲基嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-經基-1-甲基吡咯啶-2-酮；

(S)-3-((3-(8-胺基-4-甲基嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-經基-1-甲基吡咯啶-2-酮；

(*R*)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*S*)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基-2-*d*)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*S*)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基-2-*d*)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*S*)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-[2-[3-(4-氨基嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(8-氨基-6-甲基嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-[2-[3-(4-氨基噻唑-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-[2-[3-(4-氨基噻唑啉-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-7-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-*a*]咪唑-7-醇；

(*R*)-4-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基]-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇；

(R)-3-[2-[3-(8-氨基-1,7-咪啉-2-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基-吡咯啉-2-酮；

(R)-3-((3-(8-氨基-3,4-二氫-2,7-咪啉-2(1*H*)-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(R)-3-[2-[3-(3-氨基-1-甲基-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-5-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基-吡咯啉-2-酮；

(R)-3-[2-[3-(3-氨基-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-5-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基-吡咯啉-2-酮；

(R)-3-羥基-1-甲基-3-((3-(4-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯啉-2-酮；

(R)-3-((3-(4-乙氧基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(R)-3-((3-(4-(二甲基氨基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(R)-3-((3-(4-(吡啶-1-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(R)-3-羥基-1-甲基-3-((3-(4-(甲基氨基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯啉-2-酮；

(R)-3-((3-(4-氨基-8-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基-2-*d*)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(R)-3-((3-(4-氨基-8-環戊基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基-2-*d*)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(8-胺基-5-碘吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(8-胺基-5-乙基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(4-胺基-8-乙基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基-2-*d*)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-[2-[3-[4-胺基-8-(二氟甲氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基-吡咯啉-2-酮；及
其醫藥上可接受之鹽。

【0009】 用語「本發明之化合物 (compounds of the invention 及 compound of the invention)」意欲涵蓋至少一種選自上面化合物群組的化合物，無論呈無溶劑形式或呈水合形式及/或溶劑合形式中之任一者，如本文所示。

【0010】 本發明之實施例關於化合物、含有彼等之醫藥組成物、製造及純化彼等之方法、及用彼等作為NIK抑制劑的方法以及使用彼等治療由NIK所介導之疾病狀態、病症、及病況的方法。

【0011】 本發明之額外實施例係使用本發明之化合物治療患有或經診斷有由NIK所介導之疾病、病症、或醫療病況之對象的方法。

【0012】 本發明之額外實施例、特性及優點將由以下實施方式及透過本發明之實施而顯見。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0013】 如本文中所使用，用語「包括(including)」、「含有(containing)」、及「包含(comprising)」係以其開放的、非限制性的意義使用。

【0014】 為提供更簡明敘述，本文中給定的一些量化表示未使用用語「約(about)」來修飾。應理解到，不論是否明確地使用用語「約(about)」，本文中每個給定之數量係指實際給定數值，亦指基於該領域中之通常知識可合理推論之該給定數值的近似值，包括該給定數值在實驗及/或測量條件下所得之均等值及近似值。

【0015】 在本文中給定之任何式係意欲代表具有由該結構式以及某些變異或形式所繪示之結構的化合物。某些結構可以互變異構物存在。

【0016】 除非特別合於特定之使用情況，否則用語「烷基(alkyl)」係指在鏈中具有1至8個碳原子的直鏈或支鏈烷基。烷基之實例包括甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基(tBu)、戊基、異戊基、三級戊基、己基、異己基，以及鑑於所屬技術領域中之通常知識及本文所提供之教示會被認為與上述實例中之任一者均等的基團。「C₁-C₄烷基」係指在鏈中具有1至4個碳原子的直鏈或支鏈烷基。

【0017】 用語「鹵素(halogen)」或「鹵基(halo)」代表氟、氯、溴、或碘。

【0018】 用語「全鹵烷基(perhaloalkyl)」或「鹵烷基(haloalkyl)」係指在鏈中具有1至6個碳原子且氫可選地經鹵素取代的直鏈或支鏈烷基。本文中所使用之用語「C₁-C₄鹵烷基」係指在鏈中具有1至4個碳原子且可選地用鹵素取代氫的直鏈或支鏈烷基。「全鹵烷基」、「鹵烷基」的實例包括三氟甲基(CF₃)、二氟甲基(CF₂H)、單氟甲基(CH₂F)、五氟乙基(CF₂CF₃)、四氟乙基(CHFCF₃)、單氟乙基(CH₂CH₂F)、三氟乙基(CH₂CF₃)、四氟三氟甲基乙基(CF(CF₃)₂)、及有鑑於在所屬技術領域中之尋常技藝及本文提供之教示將被認為與任一前述實例等效之基團。

【0019】 在本文中給定之任何式係意欲代表具有由該結構式以及某些變異或形式所繪示之結構的化合物。特定而言，在本文中給定之任何式的化合物可具有不對稱中心，且因此以不同的鏡像異構物形式存在。通式化合物之所有光學異構物與立體異構物，以及其混合物，皆被認定為屬於該式之範疇內。本發明之化合物可具有一或多個不對稱中心；該等化合物可因此經生產為個別的(R)或(S)立體異構物或為彼等之混合物。因此，在本文中給定之任何式係意欲代表外消旋物、其鏡像異構物形式中之一或多者、其非鏡像異構物形式中之一或多者、及其混合物。此外，在本文中給定之任何式也意欲表示此等化合物之水合物、溶劑合物、及多形體的任一者，以及其混合物，即使未明確列出此等形式。

【0020】 提及本文中的化合物代表提及以下任一者：(a)該化合物之實際記載形式，以及(b)存在於介質中之該化合物的任何形式，該介質係命名該化合物時認定該化合物所在之處。例如，本文中提及化合物如R-COOH時包含提及（例如）R-COOH_(s)、R-COOH_(sol)、及R-COO⁻_(sol)中之任一者。在此實例中，R-COOH_(s)係指固體化合物，因其可為例如錠劑或一些其他的固體醫藥組成物或製劑；R-COOH_(sol)係指該化合物在溶劑中的未解離形式；且R-COO⁻_(sol)係指該化合物在溶劑中的解離形式，例如該化合物在水性環境中的解離形式，無論該解離形式係衍生自R-COOH、其鹽類、或任何其他在所認為的介質中解離後會產生R-COO⁻的實體。在另一實例中，諸如「使實體暴露於式R-COOH之化合物(exposing an entity to compound of formula R-COOH)」的表達方式係指使該實體暴露於存在於介質中的化合物R-COOH之（多個）形式，其中該介質係暴露發生之所在。在又另一實例中，如「將實體與式R-COOH之化合物反應(reacting an entity with a compound of formula R-COOH)」這樣的表示係指，將(a)存在於該反應發生所在之介質中的呈化學相關形式之該實體與(b)存在於該反應發生所在之介質中的呈化學相關形式之化合物R-COOH反應。就此而言，如果該實體

係例如在水性環境中，應理解到該化合物R-COOH係存在該相同介質中，且因此該實體係經暴露於諸如R-COOH_(aq)及/或R-COO⁻_(aq)之物種，其中下標「(aq)」代表根據化學及生化上習知的「水性(aqueous)」之意義。在這些命名實例中選用羧酸官能基；然而，此選擇並無限制之意，只是一種例示說明。應理解的是類似的實例可用其他官能基提供，包括但不限於羥基、鹼性氮成員（諸如在胺中者）、及任何其他根據已知方式在含有該化合物之介質中進行交互作用或轉變之基團。該等交互作用及轉變包括但不限於：解離、締合作用、互變異構現象、溶劑分解（包括水解）、溶劑合作用(solvation)（包括水合作用）、質子化作用、及去質子化作用。由於在給定介質中的這些交互作用及轉變係為任何所屬技術領域中具有通常知識者所習知，故本文未就此點提供更進一步的實例。

【0021】 本文中給定的任何式(formula)也意欲表示化合物之未經標記形式以及經同位素標記形式。經同位素標記之化合物具有本文給定之式所述的結構，除了一或多個原子係由具有選定原子質量或質量數的原子以富集形式置換。可以超過天然豐度的形式併入本發明之化合物的同位素之實例包括氫、碳、氮、及氧之同位素，分別如²H（或D）、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、及¹⁷O。該等同位素標記化合物可用於代謝研究（較佳的是用¹⁴C）、反應動力學研究（利用例如氘（即D或²H）；或氚（即T或³H））、偵測或影像技術（例如正電子發射斷層攝影術(positron emission tomography, PET)或單光子放射電腦斷層攝影(single-photon emission computed tomography, SPECT)）包括藥物或受質組織分布檢定法、或對患者之放射性治療。尤其，經¹⁸F或¹¹C標記的化合物可能特別適用於PET或SPECT研究。此外，以諸如氘之較重同位素取代可得到由較高代謝穩定性帶來的某些治療優點，例如局部體內半衰期增加或劑量需求降低。本發明之經同位素標記之化合物大致上可藉由進行下述方案或實例及製備方法中所揭示之程序，並以容易取得的經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。

【0022】 用語 C_{n-m} 烷基係指直鏈或支鏈脂族鏈，並且鏈中碳員之數目 N 滿足 $n \leq N \leq m$ ，且 $m > n$ 。

【0023】 當將相同複數個取代基指派給各種基團時，對此等基團之各者的特定個別取代基指派係意欲相對於對其餘基團之特定個別取代基指派來獨立地作出。作為說明而非作為限制，如果基團 Q 及 R 之各者可係 H 或 F ，則針對 Q 之 H 或 F 選擇係獨立於針對 R 之 H 或 F 選擇來作出，所以針對 Q 之指派選擇不會決定或影響針對 R 之指派選擇，反之亦然，除非另有明確指示。在此方面的說明性請求陳述將會讀為「 Q 及 R 之各者獨立地係 H 或 F 」，或者「 Q 及 R 之各者係獨立地選自由 H 及 F 所組成之群組」。

【0024】 除非另有說明，本說明書及申請專利範圍中對特定化合物之描述或命名係意欲包括兩種個別的鏡像異構物、及彼等之外消旋混合物或其他混合物。用於判定立體化學及分離立體異構物的方法在本技術領域中為習知。

【0025】 「互變異構物(tautomer)」係指具有可互相轉變之特定化合物結構形式的化合物，其差異在於氫原子及電子的轉位。因此，在不同位置上具有一個 H 員的兩個結構可以達到平衡同時滿足效價規則。例如，烯醇及酮係互變異構物，因為彼等可藉由酸或鹼之處理而快速地互相轉換。

【0026】 當提及任何本文所給出之式時，從列出的可能物種中針對指定變數選擇特定部份(moiety)並非意欲為別處出現的該變數界定相同的物種選擇。換句話說，當一變數出現超過一次時，除非特別指明，否則從指定清單所做出的物種選擇與式中它處之該相同變數的物種選擇無關。

【0027】 舉第一個實例說明取代基用語，倘若取代基 $S^1_{實例}$ 係 S_1 及 S_2 中之一者，且取代基 $S^2_{實例}$ 係 S_3 及 S_4 中之一者，則這些指派(assignment)係指根據以下選擇給定之本發明之實施例： $S^1_{實例}$ 係 S_1 且 $S^2_{實例}$ 係 S_3 ； $S^1_{實例}$ 係 S_1 且 $S^2_{實例}$ 係 S_4 ； $S^1_{實例}$ 係 S_2 且 $S^2_{實例}$ 係 S_3 ； $S^1_{實例}$ 係 S_2 且 $S^2_{實例}$ 係 S_4 ；及該等選擇之各者的均等物。為簡明起見，本文因此使用較短之用語「 $S^1_{實例}$ 係 S_1 及 S_2 中之一者，且 $S^2_{實例}$ 係 S_3 及

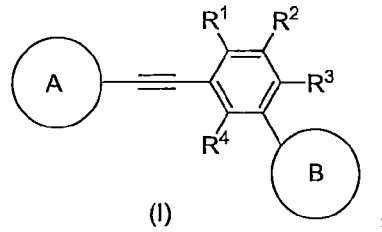
S₄中之一者」，但並非作為限制。前述以通用用語陳述之關於取代基用語的第一個實例，旨在說明本文所述之各種取代基指派。

【0028】 此外，當給定任何成員或取代基超過一種指派時，本發明的實施例包含可自所列指派中產生且經獨立地採用之各種群組、及其均等物。舉第二個實例說明取代基用語，倘若在本文中描述取代基S_{實例}係S₁、S₂、及S₃中之一者，此表列係指下列之本發明實施例：S_{實例}係S₁；S_{實例}係S₂；S_{實例}係S₃；S_{實例}係S₁及S₂中之一者；S_{實例}係S₁及S₃中之一者；S_{實例}係S₂及S₃中之一者；S_{實例}係S₁、S₂及S₃中之一者；及S_{實例}係這些選擇之各者的任何均等物。為簡明起見，本文因此使用較短之用語「S_{實例}係S₁、S₂、及S₃中之一者」，但並非作為限制。前述以通用用語陳述之關於取代基用語的第二個實例，旨在說明本文所述之各種取代基指派。

【0029】 當命名「C_{i-j}」（其中j > i）應用於本文中之一類取代基時，係意欲指碳員數目（從i至j，包括i及j）之各者及所有者皆獨立地實現的本發明實施例。舉實例而言，用語C₁₋₃係獨立地指具有一個碳員(C₁)的實施例、具有兩個碳員(C₂)的實施例、及具有三個碳員(C₃)的實施例。

【0030】 「醫藥上可接受的鹽(pharmaceutically acceptable salt)」係意欲意指無毒、具生物可耐受性、或其他生物學上適合用於投予至對象之由式(I)表示的化合物之酸或鹼的鹽。大致上參見S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66:1-19, 以及*Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use*, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002。醫藥上可接受之鹽的實例係藥理上有效且適合用於與病患組織接觸而不會有過度毒性、刺激性、或過敏性反應者。

【0031】 本發明之實施例為式(I)之化合物、及其醫藥上可接受之鹽



其中

R¹係H；

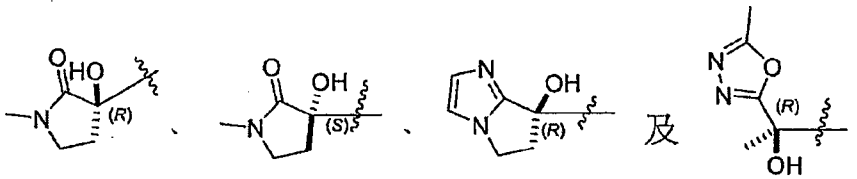
R²係H；

R³係選自H、-C₁-C₃烷基、及-O-C₁-C₃鹵烷基；

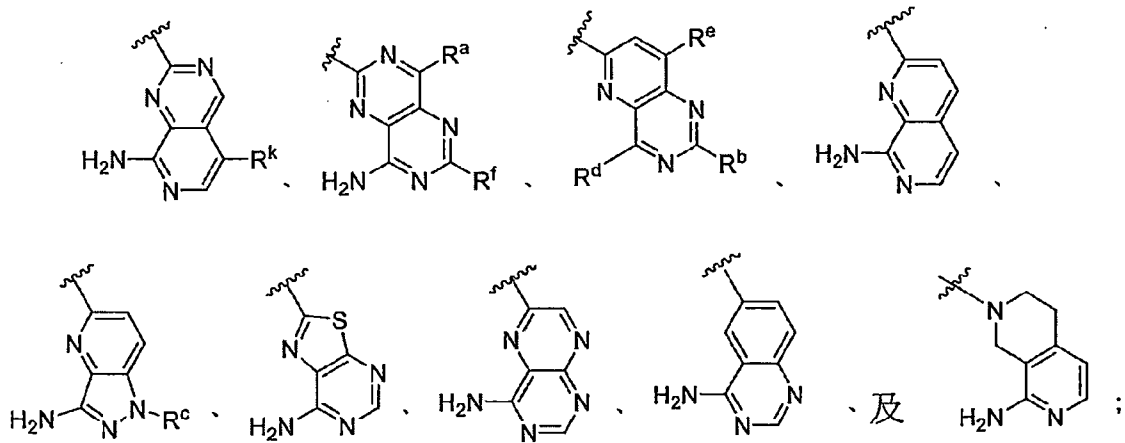
R⁴係H；



係選自下列之部份：



係選自下列之部份：



R^a係H或-CH₃；

R^b係H或-CH₃；

R^c係H或-CH₃；

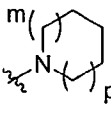
R^d 係選自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_3$ 烷基、及 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^7$ ；

其中

R^6 係 H 或 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ 烷基；

R^7 係 H 或 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ 烷基；或

R^6 及 R^7 與彼等所附接的氮一起形成

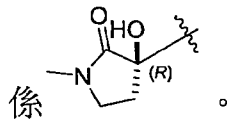
部份  p ，其中 m 係0或1，且 p 係0或1；

R^e 係 H 、 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ 烷基、 $-\text{OCHF}_2$ 、或環戊基；

R^f 係 H 或 $-\text{CH}_3$ ；且

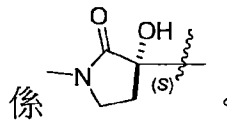
R^k 係 H 、 I 、或 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ 烷基。

【0032】 本發明之一額外說明性實施例係式(I)之化合物，其中



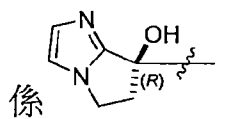
A

【0033】 本發明之一額外說明性實施例係式(I)之化合物，其中



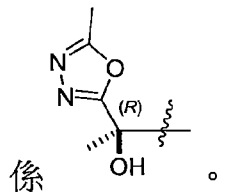
A

【0034】 本發明之一額外說明性實施例係式(I)之化合物，其中

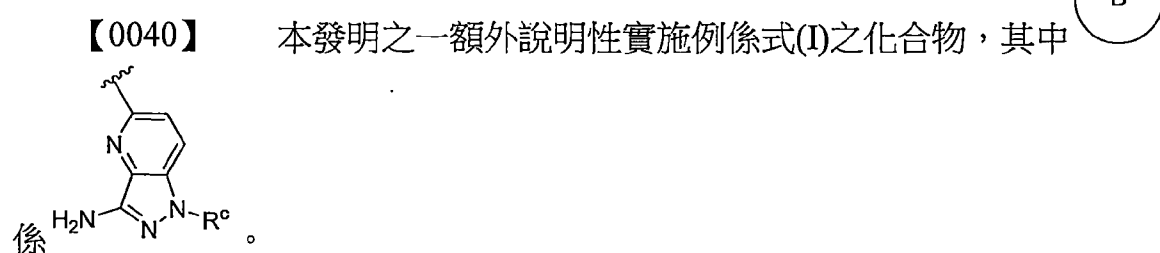
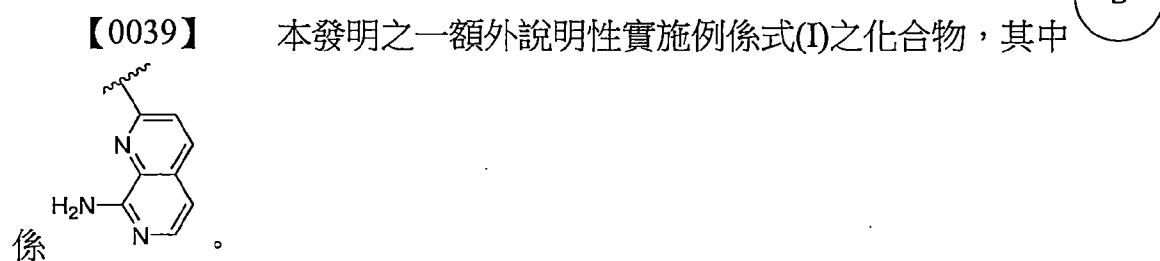
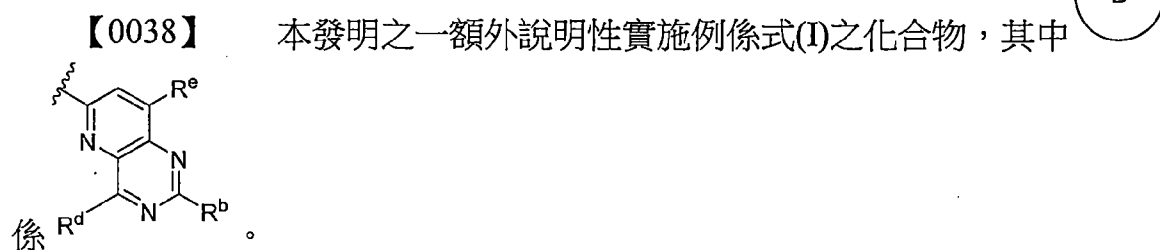
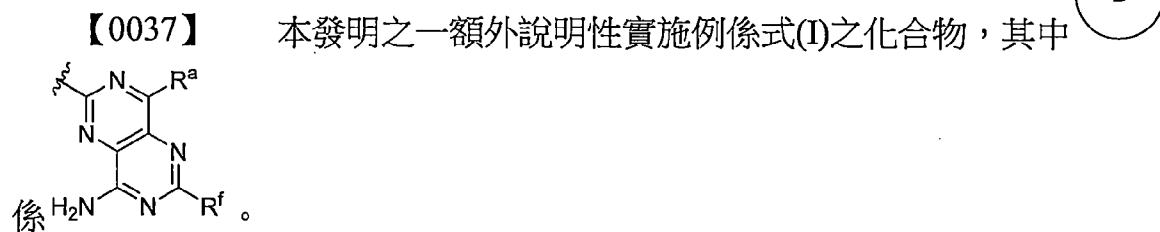
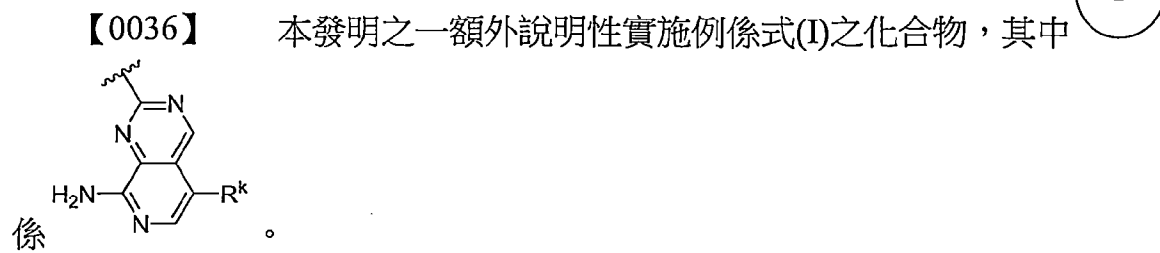


A

【0035】 本發明之一額外說明性實施例係式(I)之化合物，其中



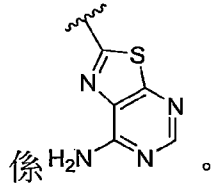
A



【0041】

本發明之一額外說明性實施例係式(I)之化合物，其中

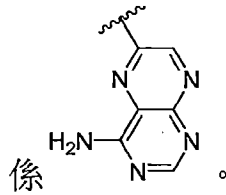
B



【0042】

本發明之一額外說明性實施例係式(I)之化合物，其中

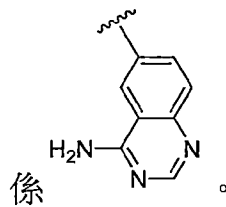
B



【0043】

本發明之一額外說明性實施例係式(I)之化合物，其中

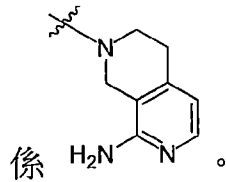
B



【0044】

本發明之一額外說明性實施例係式(I)之化合物，其中

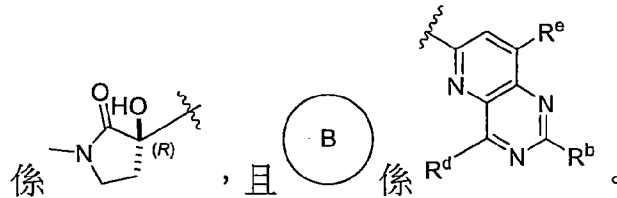
B



【0045】

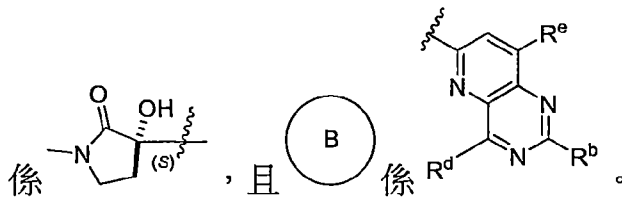
本發明之一額外說明性實施例係式(I)之化合物，其中

A

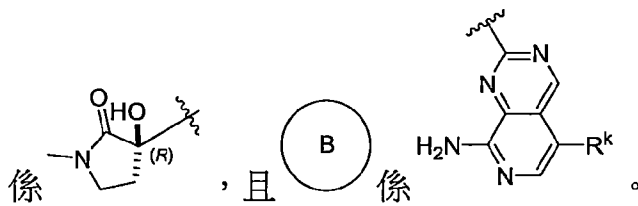


B

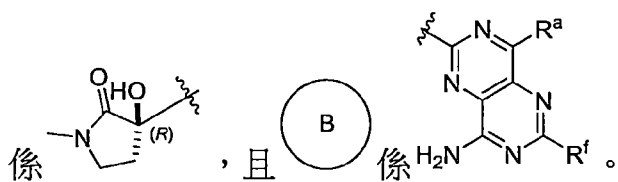
【0046】 本發明之一額外說明性實施例係式(I)之化合物，其中



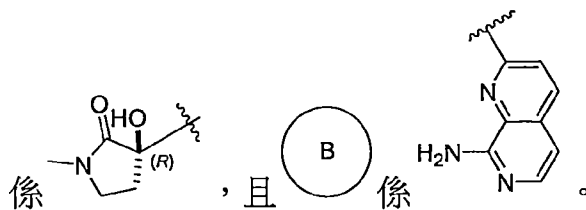
【0047】 本發明之一額外說明性實施例係式(I)之化合物，其中



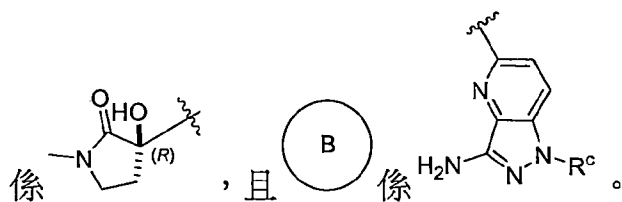
【0048】 本發明之一額外說明性實施例係式(I)之化合物，其中



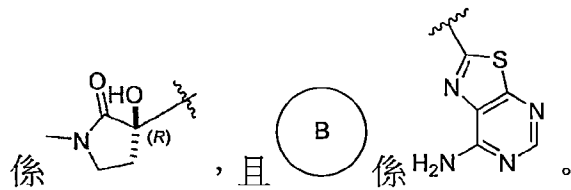
【0049】 本發明之一額外說明性實施例係式(I)之化合物，其中



【0050】 本發明之一額外說明性實施例係式(I)之化合物，其中

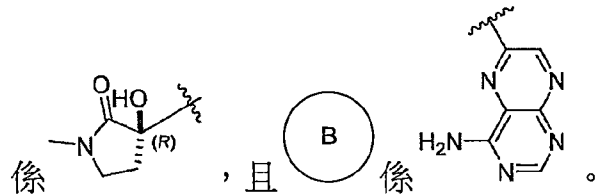


【0051】 本發明之一額外說明性實施例係式(I)之化合物，其中



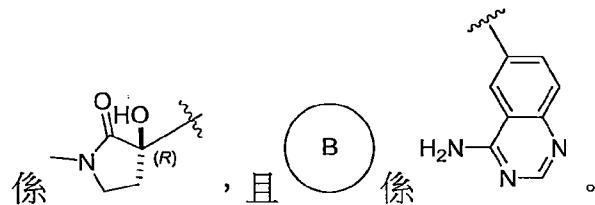
A

【0052】 本發明之一額外說明性實施例係式(I)之化合物，其中



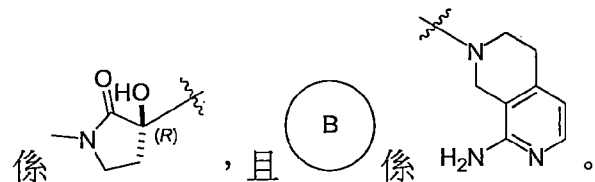
A

【0053】 本發明之一額外說明性實施例係式(I)之化合物，其中



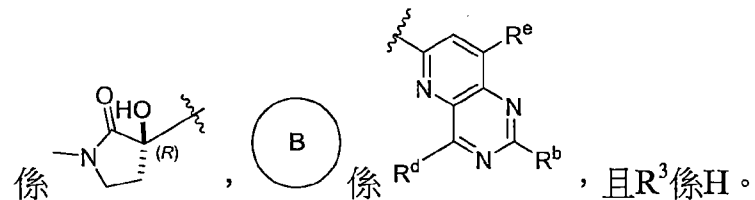
A

【0054】 本發明之一額外說明性實施例係式(I)之化合物，其中



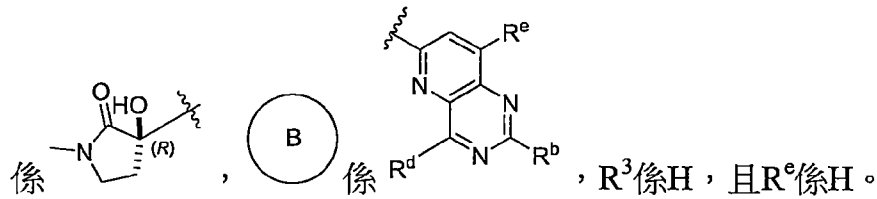
A

【0055】 本發明之一額外說明性實施例係式(I)之化合物，其中

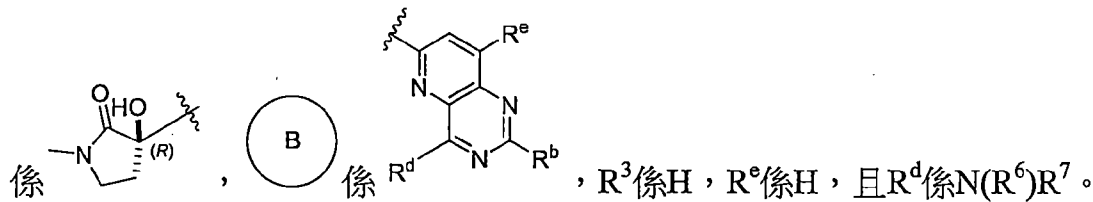


A

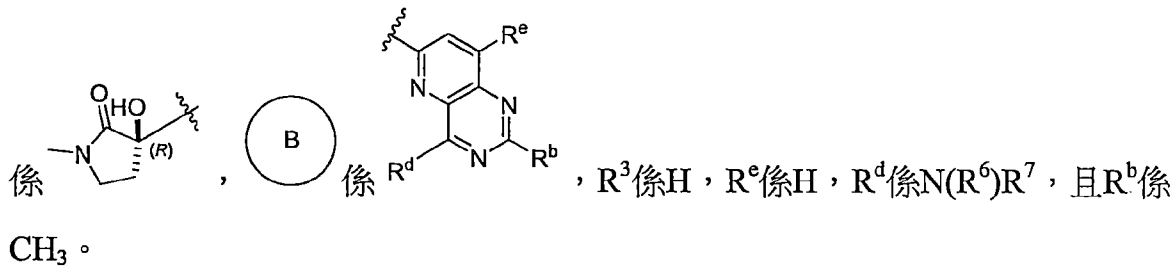
【0056】 本發明之一額外說明性實施例係式(I)之化合物，其中



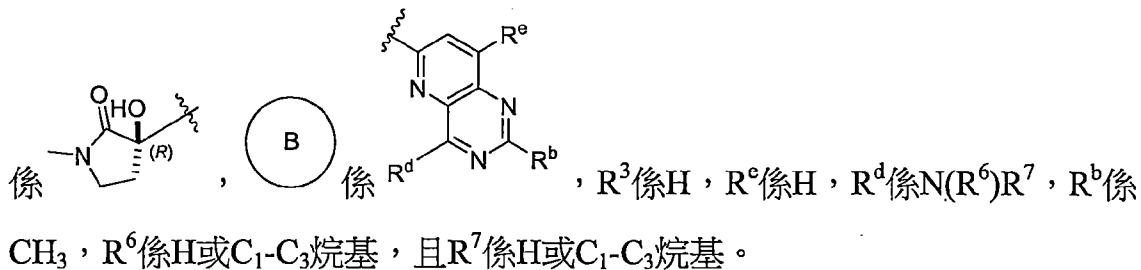
【0057】 本發明之一額外說明性實施例係式(I)之化合物，其中



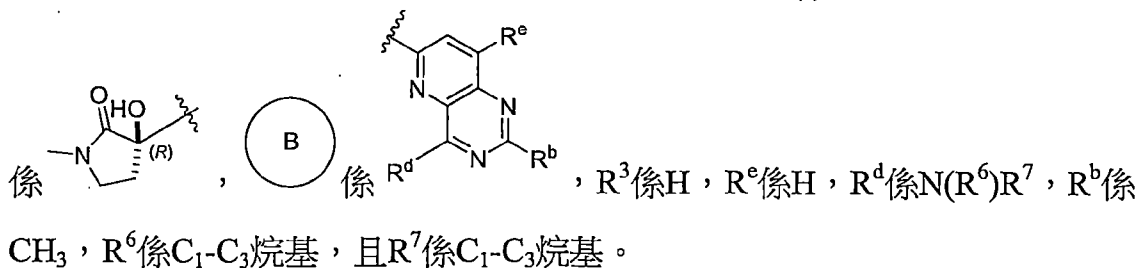
【0058】 本發明之一額外說明性實施例係式(I)之化合物，其中



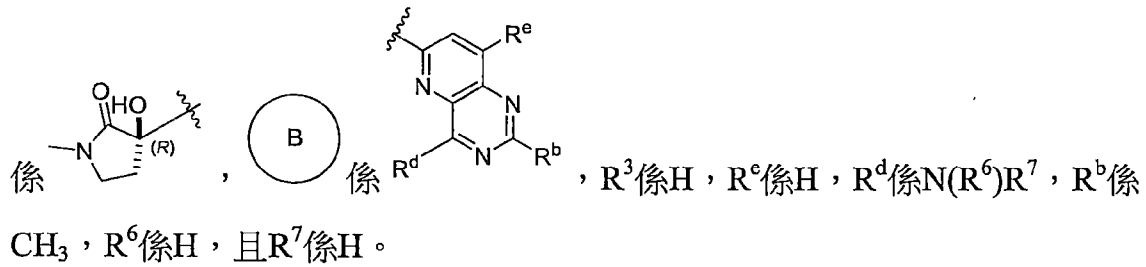
【0059】 本發明之一額外說明性實施例係式(I)之化合物，其中



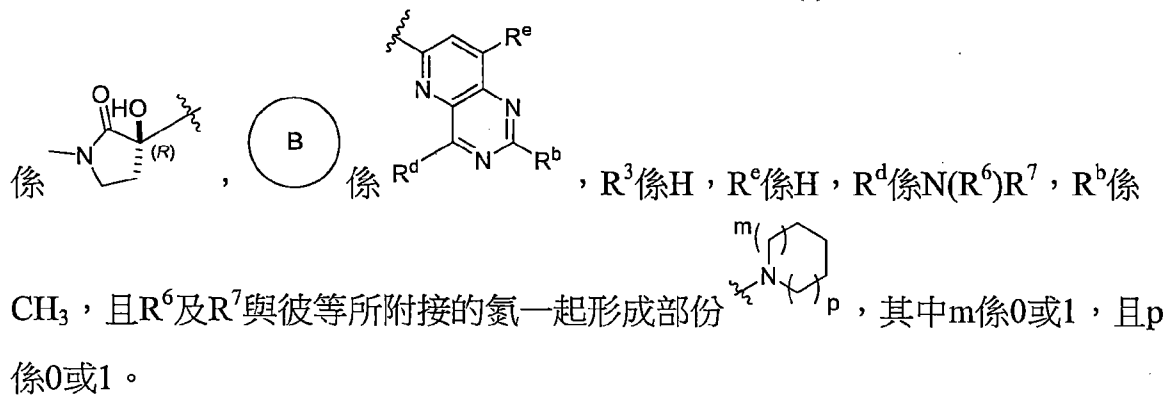
【0060】 本發明之一額外說明性實施例係式(I)之化合物，其中



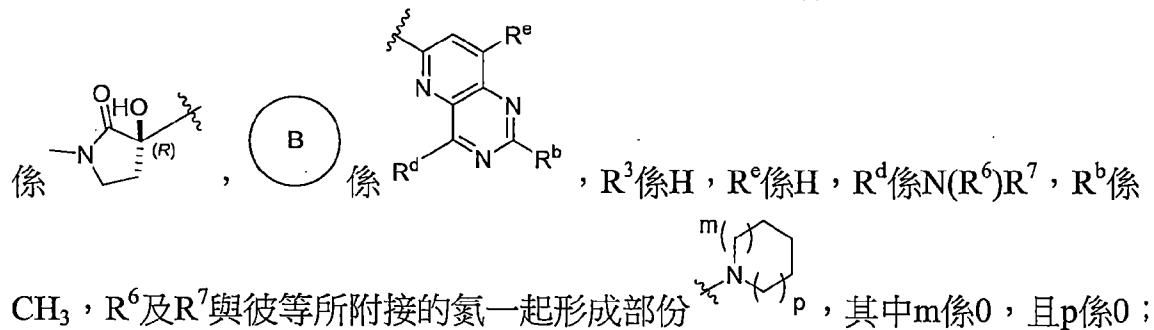
【0061】 本發明之一額外說明性實施例係式(I)之化合物，其中



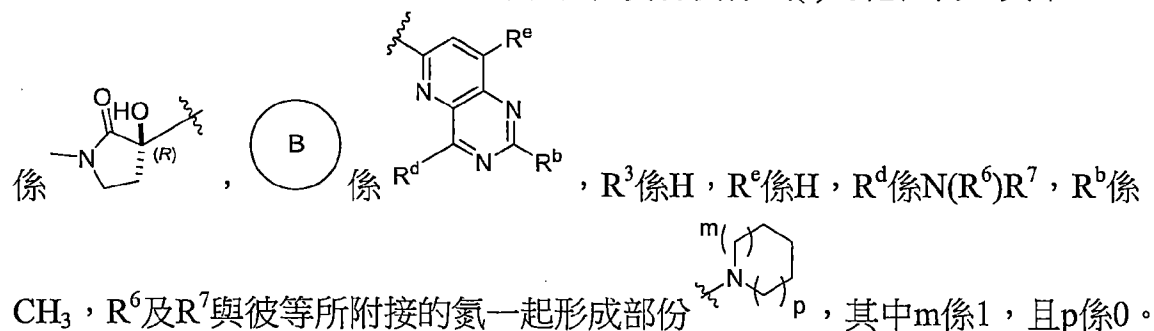
【0062】 本發明之一額外說明性實施例係式(I)之化合物，其中



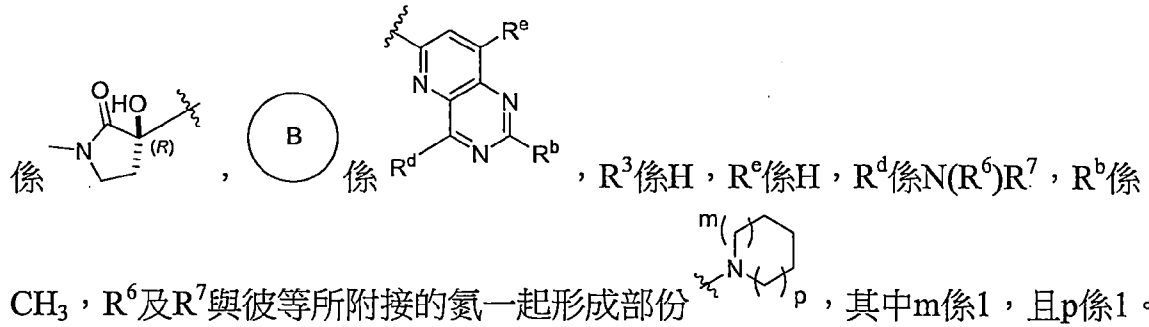
【0063】 本發明之一額外說明性實施例係式(I)之化合物，其中



【0064】 本發明之一額外說明性實施例係式(I)之化合物，其中



【0065】 本發明之一額外說明性實施例係式(I)之化合物，其中



【0066】 下列化合物係本發明之說明性實施例：

(*R*)-3-[2-[3-(8-胺基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基-吡咯啉-2-酮；

(*S*)-3-[2-[3-(8-胺基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基-吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-[2-[3-(4-胺基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基-吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(8-胺基-4-甲基嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*S*)-3-((3-(8-胺基-4-甲基嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*S*)-3-((3-(8-胺基-4-甲基嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(4-胺基-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*S*)-3-((3-(4-胺基-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(4-胺基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基-2-*d*)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(S)-3-((3-(4-胺基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(R)-3-((3-(7-胺基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(S)-3-((3-(7-胺基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(R)-3-((3-(4-胺基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(R)-3-[2-[3-(4-胺基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(R)-3-((3-(8-胺基-6-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(R)-3-[2-[3-(4-胺基喋啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(R)-3-[2-[3-(4-胺基喹啉-6-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(R)-7-[2-[3-(8-胺基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氫吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇；

(R)-4-[3-(8-胺基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇；

(R)-3-[2-[3-(8-胺基-1,7-噻啉-2-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(R)-3-((3-(8-胺基-3,4-二氫-2,7-噻啉-2(1H)-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(R)-3-[2-[3-(3-胺基-1-甲基-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-[2-[3-(3-胺基-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-5-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基-吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-羥基-1-甲基-3-((3-(4-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(4-乙氧基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(4-(二甲基胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(4-(吡啶-1-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-羥基-1-甲基-3-((3-(4-(甲基胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(4-胺基-8-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(4-胺基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基-2-*d*)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(4-胺基-8-環戊基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基-2-*d*)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(8-胺基-5-碘吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(8-胺基-5-乙基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(4-胺基-8-乙基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基-2-*d*)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-[2-[3-[4-胺基-8-(二氟甲氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-
羥基-1-甲基-吡咯啉-2-酮；及
該等化合物之醫藥上可接受之鹽。

【0067】 本發明之額外說明性實施例係選自下列之化合物：

(*R*)-3-[2-[3-(8-胺基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基-吡
咯啉-2-酮；

(*R*)-7-[2-[3-(8-胺基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氫吡咯并
[1,2-*a*]咪唑-7-醇；

(*R*)-3-((3-(4-胺基-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲
基吡咯啉-2-酮；

(*S*)-3-((3-(8-胺基-4-甲基嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲
基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(4-胺基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基-2-*d*)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡
咯啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(4-(二甲基胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲
基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(7-胺基噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲
基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(4-胺基-8-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲
基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(8-胺基-3,4-二氫-2,7-噻啉-2(*1H*)-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基
吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-羥基-1-甲基-3-((3-(4-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯
啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(4-胺基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基-2-*d*)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮及其醫藥上可接受之鹽。

【0068】 本發明之額外說明性實施例係選自下列之化合物：

(*R*)-3-[2-[3-(8-胺基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(4-胺基-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*S*)-3-((3-(8-胺基-4-甲基嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(4-(二甲基胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(7-胺基噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-羥基-1-甲基-3-((3-(4-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯啉-2-酮；及

其醫藥上可接受之鹽。

【0069】 本發明之額外說明性實施例係選自下列之化合物：

(*R*)-3-[2-[3-(8-胺基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(4-胺基-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*S*)-3-((3-(8-胺基-4-甲基嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(4-胺基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基-2-*d*)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(4-(二甲基胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(7-胺基噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；及

其醫藥上可接受之鹽。

【0070】 本發明之額外說明性實施例係選自下列之化合物：

(*R*)-3-[2-[3-(8-胺基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-7-[2-[3-(8-胺基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氫吡咯并[1,2-*a*]咪唑-7-醇；

(*R*)-3-((3-(4-胺基-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*S*)-3-((3-(8-胺基-4-甲基嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

(*R*)-3-((3-(4-胺基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基-2-*d*)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；及

其醫藥上可接受之鹽。

【0071】 本發明之額外說明性實施例係

(*R*)-3-[2-[3-(8-胺基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；及

其醫藥上可接受之鹽。

【0072】 本發明之額外說明性實施例係

(*R*)-7-[2-[3-(8-胺基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氫吡咯并[1,2-*a*]咪唑-7-醇；及
其醫藥上可接受之鹽。

【0073】 本發明之額外說明性實施例係

(*R*)-3-((3-(4-胺基-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；及
其醫藥上可接受之鹽。

【0074】 本發明之額外說明性實施例係

(*S*)-3-((3-(8-胺基-4-甲基嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；及
其醫藥上可接受之鹽。

【0075】 本發明之額外說明性實施例係

(*R*)-3-((3-(4-胺基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基-2-*d*)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；及
其醫藥上可接受之鹽。

【0076】 本發明之額外說明性實施例係

(*R*)-3-((3-(4-(二甲基胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；及
其醫藥上可接受之鹽。

【0077】 本發明之額外說明性實施例係

(*R*)-3-((3-(7-胺基噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；及
其醫藥上可接受之鹽。

【0078】 本發明之額外說明性實施例係

(*R*)-3-((3-(4-胺基-8-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；及
其醫藥上可接受之鹽。

【0079】 本發明之額外說明性實施例係

(*R*)-3-((3-(8-胺基-3,4-二氫-2,7-噻啉-2(1*H*)-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；及
其醫藥上可接受之鹽。

【0080】 本發明之額外說明性實施例係

(*R*)-3-羥基-1-甲基-3-((3-(4-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯啉-2-酮；及
其醫藥上可接受之鹽。

【0081】 本發明之額外說明性實施例係

(*R*)-3-((3-(4-胺基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基-2-*d*)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；及
其醫藥上可接受之鹽。

【0082】 本發明之額外說明性實施例係治療患有或經診斷有NIK活性所介導之疾病、病症、或醫療病況之對象的方法，其包含向需要該治療之對象投予有效量的至少一種以上給出之化合物

【0083】 本發明之額外說明性實施例係治療患有或經診斷有NIK活性所介導之疾病、病症、或醫療病況之對象的方法，其包含向需要該治療之對象投予有效量的至少一種以上給出之化合物

其中該疾病、病症或醫療病況係選自癌症、發炎性病症、自體免疫病症及代謝病症。

【0084】 本發明之額外說明性實施例係治療患有或經診斷有NIK活性所介導之疾病、病症、或醫療病況之對象的方法，其包含向需要該治療之對象投予有效量的至少一種以上給出之化合物

其中該疾病、病症或醫療病況係選自SLE、RA、GvHD、移植排斥、休格倫氏症候群、尋常天皰瘡、肥胖及糖尿病。

【0085】 本發明之額外實施例係醫藥組成物，各包含有效量的至少一種上面給定的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0086】 「醫藥上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable salt)」係指無毒、具生物可耐受性、或其他生物學上適合用於投予至對象的化合物之鹽。大致上參見S.M. Berge, et al., “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci. 66, 1-19 (1977)、及Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002。本發明之化合物可擁有足夠酸性的基團、足夠鹼性的基團、或兩種類型之官能基，並因此與許多無機或有機鹼類以及無機及有機酸類反應，以形成醫藥上可接受之鹽。醫藥上可接受的鹽之實例包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、磷酸氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、醋酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸酯、甲酸酯、異丁酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、栓酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、丁炔-1,4-二酸、己炔-1,6-二酸、苯甲酸、氯苯甲酸、苯甲酸甲酯、二硝基苯甲酸、羥苯甲酸、甲氧苯甲酸、苯二甲酸鹽、磺酸鹽、萘磺酸鹽、苯乙酸鹽、苯丙酸、苯丁酸、檸檬酸、乳酸、 γ -羥丁酸鹽、甘醇酸鹽、酒石酸鹽、甲烷磺酸鹽、丙烷磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽以及杏仁酸鹽。

【0087】 假如本發明之化合物含有至少一種鹼性氮，所欲之醫藥上可接受之鹽可藉由所屬技術領域中可得之任何合適方法來製備，例如，用以下處

理游離鹼：無機酸（諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺磺酸、硝酸、硼酸、及磷酸）、或有機酸（諸如乙酸、苯乙酸、丙酸、硬脂酸、乳酸、抗壞血酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、2-羥乙磺酸、琥珀酸、戊酸、反丁烯二酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水楊酸、油酸、棕櫚酸、月桂酸）、哌喃糖苷酸（諸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸）、 α 羥酸（諸如苦杏仁酸、檸檬酸、或酒石酸）、胺基酸（諸如天冬胺酸或麩胺酸）、芳香酸（諸如苯甲酸、2-乙醯氧基苯甲酸、萘甲酸、或肉桂酸）、磺酸（諸如月桂基磺酸、對甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸）、任何相容的酸混合物（諸如本文中提供作為實例者）、及根據所屬技術領域中之通常知識被視為均等物或可接受的替代品之任何其他酸及其混合物。

【0088】 本發明之化合物，包括彼等醫藥上可接受之鹽，無論單獨或組合（統稱，「活性劑(active agent)」），係可用作為本發明方法中的NIK抑制劑。用於調節NIK活性的此類方法包含使NIK暴露於有效量的至少一種本發明之活性劑。

【0089】 在一些實施例中，NIK抑制劑係使用在經診斷有或患有透過NIK活性所介導之疾病、病症、或醫療病況的對象上，諸如本文中所述者。症狀或疾病狀態意欲包括在「疾病、病症、或醫療病況」之範疇內。

【0090】 因此，本發明係關於使用本文所述之活性劑以治療經診斷有或患有透過NIK所介導之疾病、病症、或醫療病況的對象之方法。本文中使用之用語「治療 (treat或treating)」係意欲指將本發明之活性劑或組成物投予至對象以達到透過調節NIK來影響治療性或預防性效益的目的。治療包括反轉、改善、減輕、抑制進展、減輕嚴重程度、減少、或預防透過調節NIK活性所介導之疾病、病症、或病況、或一或多種此類疾病、病症、或病況之症狀。用語「對象(subject)」係指需要該治療之哺乳類患者，諸如人類。用語「抑制劑

(inhibitor)」係指減少、預防、去活化、去敏、或下調NIK表現或活性之化合物。

【0091】 當提及抑制標靶時，「有效量」意指足以影響NIK之活性的量。

【0092】 在根據本發明之治療方法中，向患有或經診斷有此疾病、病症、或醫療病況之對象投予有效量的至少一種根據本發明之活性劑。「有效量 (effective amount)」意指一量或劑量，其足以在需要該指定疾病、病症、或醫療病況的治療之患者身上大致上得到所欲之治療或預防效益。對於70公斤的人來說，合適劑量之例示性範圍係自約1至1000 mg/天（以單次或多次劑量單位）。

【0093】 一旦患者的疾病、病症、或病況獲得改善，則可將劑量調整為預防性或維持性的治療。例如，投予的劑量或頻率、或兩者可隨著症狀變化而減少至可維持所欲治療或預防效果之程度。當然，假使症狀已減輕至適當程度，則可停止治療。然而，若有任何症狀的復發，則患者可能需要長期的間歇性治療。

【0094】 本發明之醫藥組成物包含有效量的至少一種依據本發明之活性劑。

【0095】 醫藥組成物中經常使用之醫藥上可接受的賦形劑係無毒、具生物耐受性或生物學上適合用於投予至對象之物質，諸如添加至藥用組成物或以其他方式用作為媒劑、載劑、或稀釋劑以促進藥劑投予並與其相容之惰性物質。此類賦形劑之實例包括碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖類及各種類型的澱粉、纖維素衍生物、明膠、植物油、及聚乙二醇。

【0096】 含有一或多個劑量單位的活性劑之醫藥組成物的遞送形式可使用所屬技術領域中具有通常知識者已知或可得之醫藥上可接受的賦形劑及化合技術來製備。在本發明方法中，組成物可藉由合適遞送途徑投予，例如口服、腸胃外、直腸、局部、或眼部途徑，或藉由吸入。

【0097】 製劑之形式可為錠劑、膠囊、囊劑(sachet)、糖衣錠(dragee)、粉劑、粒劑、口含錠(lozenge)、重構用粉劑、液體製劑、或栓劑。組成物可經配製為用於複數個投予途徑中之任一者，諸如靜脈內輸注、皮下注射、局部投予、或口服投予。較佳的是，組成物可經配製為用於口服投予。

【0098】 針對口服投予，本發明之活性劑可以錠劑、膠囊、或珠粒之形式提供，或以溶液、乳化液、或懸浮液之形式提供。為製備口服組成物，活性劑可配製為例如對於70公斤的人產生約1至1000 mg/天（單次或多次劑量單位）的劑量作為例示性範圍。

【0099】 口服錠劑可以包括與相容的醫藥上可接受之賦形劑混合的（多種）活性成分，賦形劑諸如稀釋劑、崩解劑、黏合劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、著色劑、及防腐劑。合適的惰性填料包括碳酸鈉、碳酸鈣、磷酸鈉、磷酸鈣、乳糖、澱粉、糖、葡萄糖、甲基纖維素、硬脂酸鎂、甘露醇、山梨糖醇、及類似者。液體口服賦形劑的說明性實例包括乙醇、甘油、水及類似者。澱粉、聚乙烯吡咯啉酮(PVP)、澱粉羥乙酸鈉、微晶纖維素、及藻酸是崩解劑的實例。黏合劑可包括澱粉及明膠。潤滑劑（若存在的話）可為硬脂酸鎂、硬脂酸、或滑石。若為所欲，錠劑可經諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯之材料包覆，以延遲在胃腸道的吸收，或者可經腸溶衣包覆。可使用的額外包覆膜包括設計成隨時間、pH、或細菌含量變動而釋放化合物或活性劑的包覆膜。

【0100】 用於口服投予之膠囊包括硬明膠及軟明膠或(羥基丙基)甲基纖維素膠囊。為了製備硬明膠膠囊，可以將（多種）活性成分與固體、半固體、或液體稀釋劑混合。軟明膠膠囊可以藉由將活性成分與諸如花生油或橄欖油的油、液體石蠟、短鏈脂肪酸之單甘油酯與雙甘油酯的混合物、聚乙二醇400、或丙二醇混合來製備。用於口服投予之液體可為懸浮液、溶液、乳液、或糖漿之形式，或可經凍乾或呈現為使用前用於以水或其他合適媒劑重構之乾燥產物。該等液體組成物可能可選地含有：醫藥上可接受的賦形劑，例如懸浮劑

(例如山梨糖醇、甲基纖維素、藻酸鈉、明膠、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、硬脂酸鋁凝膠、及類似者)；非水性媒劑，例如油(例如杏仁油、或分餾椰子油)、丙二醇、乙醇、或水；防腐劑(例如對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、或山梨酸)；潤溼劑，例如卵磷脂；以及(若需要的話)調味劑、或著色劑。

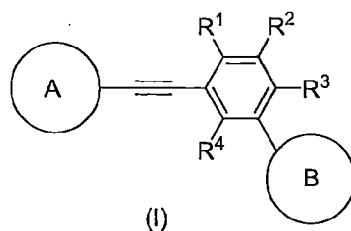
【0101】 本發明之活性劑亦可由非口服途徑投予。例如，組成物可經配製為用於直腸投予之栓劑、灌腸劑、或泡沫劑(foam)。針對腸胃外使用(包括靜脈內、肌肉內、腹膜內、或皮下途徑)，本發明之劑可於緩衝至適當pH值及等滲性的無菌水性溶液或懸浮液中提供，或於腸胃外可接受的油中提供。合適水性媒劑包括林格氏液及等滲氯化鈉。此類形式可以單位劑量形式(諸如安瓿或一次性注射裝置)、以多劑量形式(諸如可自其中抽取適當劑量的小瓶)、或以可用於製備可注射配方的固體形式或預濃縮物呈現。例示性的輸注劑量範圍為在數分鐘至數天之期間內，約1至1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分鐘}$ 的與醫藥載劑混合之藥劑。

【0102】 針對局部投予，藥劑可與醫藥載劑以約0.01%至約20%之藥物對媒劑的濃度混合，較佳的是0.1%至10%。另一投予本發明之藥劑之模式可利用貼片配方來達到經皮遞送。

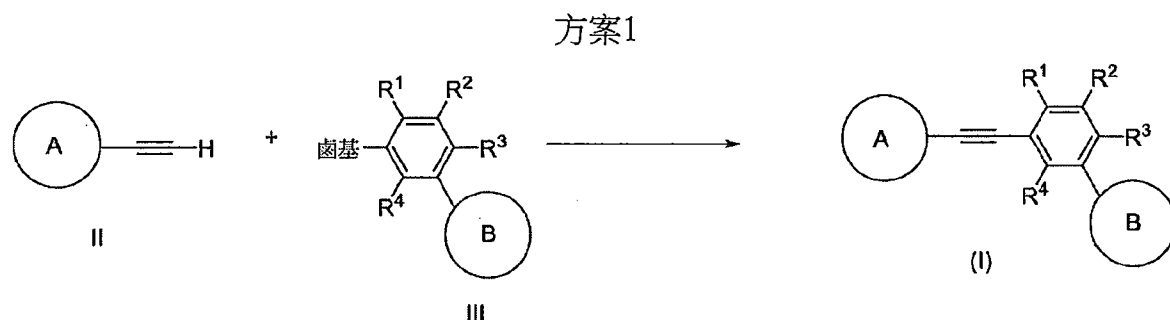
【0103】 或者在本發明之方法中，活性劑可經由鼻腔或口腔途徑藉由吸入投予，例如在亦含有合適載劑的噴霧配方中。

【0104】 本發明之實施例提供NIK抑制劑以用於預防及/或控制過度的發炎性反應。

【0105】 可用於本發明方法的例示性化合物係參照例示性合成方案(「方案」)及其製備的具體實例於下描述。

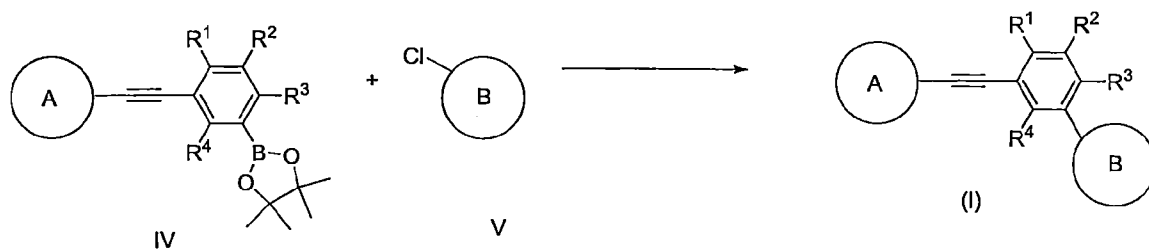


【0106】 舉例來說（但無限制之意），式(I)之化合物係根據下列方案1至2給出的一般製備程序製備。所屬技術領域中具有通常知識者將能夠瞭解，為獲得本文之各種化合物，可適當地選擇起始材料，使得透過反應方案將會帶有最終所欲取代基（在有或沒有適當的保護下）以產生所欲產物。或者，在最終所欲取代基的位置可能需要或希望採用合適基團，該合適基團可在整個反應方案中攜帶，並在適當時經所欲取代基取代。除非另有指明，方案1至2中之變量係參考如上述式(I)之定義。



【0107】 如方案1所示，化合物II與化合物III之交叉偶合反應提供式(I)之化合物。將化合物II與合適的鈀催化劑諸如Pd(PPh₃)₂Cl₂或(PdCl₂[P(cy)₃]₂)、鹼諸如二異丙基乙基胺、TEA或其混合物、銅催化劑諸如CuI添加至化合物III，在諸如THF、1,4-二噁烷、乙腈、DMF或其混合物之溶劑中在約40°C至100°C之溫度下採用微波或習知加熱一段約2至4小時的時間以提供式(I)之化合物。

方案2



【0108】 式(I)之化合物亦可使用化合物IV及V經由替代性交叉偶合反應製備。在這些反應中，化合物IV及V係與合適的鈀催化劑諸如鈀(II)雙(三苯基膦)二氯化物($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$)、XPhos-Pd-G2前催化劑(氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II))、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$)、 $\text{PdP}(\text{Ph}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})_2$ 或甲磺酸鹽[(二(1-金剛烷基)-正丁基膦)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)、[(二(1-金剛烷基)-丁基膦)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)甲磺酸酯、鹼諸如 Cs_2CO_3 、 K_3PO_4 、 NaHCO_3 、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 或其混合物組合，在諸如 H_2O 、1,4-二噁烷、乙醇、甲苯、1,2-二甲氧乙烷或其混合物之溶劑中在約 40°C 至 100°C 之範圍內的溫度下採用微波或習知加熱一段約2至16小時的時間。

【0109】 當保護基存在於式(IV)或(V)之化合物上的情況下，添加採用所屬技術領域中具有通常知識者已知之條件的最終去保護步驟以提供式(I)之化合物。例如，如果使用二甲氧基苄基以保護苯胺基，則可使用試劑諸如DDQ或硝酸銻銨在諸如DCM、水或其混合物之溶劑中移除。若保護基為苯磺醯胺，則鹼(諸如 LiOH 、 NaOH 、 KOH)可用於合適溶劑(諸如THF、1,4-二噁烷)與水及/或 MeOH 之組合中。

【0110】 提供下列的具體實例以進一步說明本發明及各種實施例。

【0111】 除非另有指示，否則依循下列實驗及分析規程，以獲得以下實例中所述之化合物及相應的分析數據。

【0112】 除非另有指明，反應溶液係在室溫下在 $N_{2(g)}$ 或 $Ar_{(g)}$ 氣氛下攪拌。當溶液「濃縮至乾(concentrated to dry)」，其係在減壓下使用旋轉蒸發器濃縮，當溶液經乾燥，其一般係以乾燥劑諸如 $MgSO_4$ 或 Na_2SO_4 乾燥。

【0113】 正常相快速管柱層析法(FCC)係在矽膠上使用預先包裝矽膠管柱諸如RediSep[®]執行，並且使用乙酸乙酯(EtOAc)/己烷、 $CH_2Cl_2/MeOH$ 、或 $CH_2Cl_2/10\% 2N NH_3$ 於MeOH中作為洗提液，除非另有指明。

【0114】 薄層層析係使用Merck矽膠60 F₂₅₄ 2.5 cm × 7.5 cm、250 μm或5.0 cm × 10.0 cm、250 μm預塗佈之矽膠板執行。製備型薄層層析係使用EM Science矽膠60 F₂₅₄ 20 cm × 20 cm、0.5 mm預塗佈之板（具有20 cm × 4 cm濃縮區）執行。微波反應係在指明溫度下在微波反應器中進行，諸如CEM Discover[®]或Biotage Initiator[™]或Optimizer[™]微波。除非另有指明，否則質譜(mass spectra)係在Agilent系列1100 MSD上使用正模式電灑游離(electrospray ionization, ESI)獲得。計算出的質量相對應於確切質量。NMR光譜係在Bruker模型DPX400 (400 MHz)、DPX500 (500 MHz)、DRX600 (600 MHz)光譜儀上獲得。以下¹H NMR數據之格式如下：以四甲基矽烷為參考物之低磁場化學位移（以ppm為單位）（多重性，偶合常數 J （以Hz為單位），積分）。

【0115】 當獲得三氟乙酸鹽時，其係藉由製備型逆相HPLC藉由反應產物純化獲得，藉此將最終產物單離為單-、二-或三三氟乙酸鹽。

【0116】 當產量以百分比表示時，該產量係指實體之質量且係相對於該相同實體在特定化學計量條件下可獲得的最大量來表示。除非另有指示，否則以百分比給出之試劑濃度係指質量比。

【0117】 使用ChemDraw Ultra 17.1 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA)或OEMetaChem V1.4.0.4 (Open Eye)來產生化學名稱。

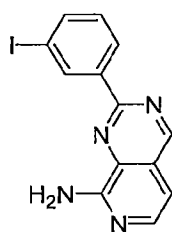
【0118】 本文中使用的簡稱與縮寫包括下列所示：

〔表1〕縮寫及頭字語定義

Ac	醯基或乙醯基
ACN 或 MeCN	乙腈
br	寬
Bu	丁基
d	雙重峰
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
DME	二甲氧乙烷
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMF-DMA	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺二甲基縮醛
DMSO	二甲亞砜
ESI	電灑游離法
Et	乙基
Et ₂ O	二乙基醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
FCC	快速管柱層析法
h	小時
HPLC	高壓液相層析法
Hz	赫茲
IPA	異丙醇
mmol	毫莫耳
m/z	質荷比
M+	母分子離子

Me	甲基
min	分鐘
MS	質譜法
MTBE	三級丁基甲基醚
NMR	核磁共振
$\text{PdCl}_2(\text{Cy}^*\text{Phine})_2$	二氯雙(三環己基膦)鈀(II)
$\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$	[1,1-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	肆(三苯基膦)鈀(0)
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)
$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	(二(乙醯氧)碘基)苯
Pt/C	碳上鉑
SFC	超臨界流體層析法
TEA 或 Et_3N	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析法
v/v	體積對體積比例

中間物1：2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-*d*]嘓啶-8-胺。



【0119】 步驟A：3-胺基-2-氯異菸鹼酸。在配備有高架攪拌器之5 L圓底燒瓶中倒入甲基3-胺基-2-氯異菸鹼酸酯(240 g, 1.29 mmol)、MeOH (1.44 L)、及水(0.48 L)。在所得溶液中添加NaOH (139 g, 3.47 mmol)於水(1.20 L)中且將混合物在25至30°C下攪拌。在2 h後，將混合物用水(0.72 L)稀釋並用濃縮HCl (290 mL, 12 M)中和。將所得混合物攪拌30分鐘，藉由過濾單離固體並用水(240 mL × 2)洗滌且在真空下在50至55°C下乾燥以提供呈灰白色固體之3-胺基-2-氯異菸鹼酸(224 g, 100%)。MS (ESI)：C₇H₇ClN₂O₂之計算質量為186.0；m/z測得為187.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 13.66 (br s, 1H), 7.62 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.84 (br s, 2H)。

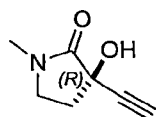
【0120】 步驟B：3-胺基-2-氯異菸鹼醯胺。在配備有高架攪拌器之3 L圓底燒瓶中倒入3-胺基-2-氯異菸鹼酸(210 g, 1.22 mol)、乙腈(2.10 L)、及羰基二咪唑(236 g, 1.46 mol)。將所得混合物在20-30°C下攪拌1小時，然後倒入冰鎮20 wt %氨水溶液(2.56 L)中。將所得混合物攪拌30分鐘，藉由過濾單離固體、用水(0.42 L × 2)洗滌且在真空下在50-55°C下乾燥以提供呈白色固體之3-胺基-2-氯異菸鹼醯胺(142 g, 68.1%)。MS (ESI)：C₆H₆ClN₃O之計算質量為171.0；m/z測得為172.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 8.18 (br s, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.61 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.76 (br s, 2H)。

【0121】 步驟C：4-(胺甲基)-2-氯吡啶-3-胺鹽酸鹽。在配備有高架攪拌器之2 L圓底燒瓶中倒入3-胺基-2-氯-異菸鹼醯胺(24.3 g, 142 mmol)及THF (100 mL)。將燒瓶用氮吹掃且加熱至40 - 45°C。將BH₃於THF (1.00 L, 1 M)中之溶液逐滴添加達1 h，同時維持40-45°C之內部溫度。將所得混合物持續攪拌1 h，隨後用MeOH (95.3 g, 2.98 mol)淬熄。接著讓反應冷卻且添加30 wt % HCl溶液於EtOH (31.3 g, 284 mmol)中隨後攪拌1小時。將懸浮液過濾且將所得固體用THF (48 mL × 2)洗滌，隨後在真空下在50-55°C下乾燥以提供呈黃色固體之4-(胺甲基)-2-氯吡啶-3-胺鹽酸鹽(26.5 g, 81%)。標題化合物係直接用於下一合成步驟。

【0122】 步驟D：8-氯-2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶。在25°C下在250 mL圓底燒瓶中倒入3-碘苯甲醛(18.1 g, 115 mmol)、PhI(OAc)₂ (62.9 g, 195 mmol)、DCM (150 mL)、及4-(胺甲基)-2-氯吡啶-3-胺鹽酸鹽(15.0 g, 65 mmol)。在2 h後，將所得混合物濃縮至乾並將殘餘物藉由FCC純化以提供8-氯-2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶(9.0 g, 38%)。MS (ESI)：C₁₃H₇ClIN₃之計算質量為366.9；m/z測得為367.9 [M+H]⁺。

【0123】 步驟E：2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺。在2 L高壓反應器中倒入8-氯-2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶(43.0 g, 0.12 mol)及NH₃溶液(645 mL, 2 M於IPA中)。將反應器密封且加熱至125-130°C達16 h。將所得混合物冷卻、濃縮至100 mL、用水(430 mL)稀釋、並在20-25°C下攪拌2 h。藉由過濾單離產物並乾燥以提供呈蒼白固體之2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺(中間物1, 35 g, 84%)。MS (ESI)：C₁₃H₉IN₄之計算質量為348.0；m/z測得為349.0 [M+H]⁺。

中間物2：(R)-3-乙炔基-3-羥基-1-甲基吡咯啶-2-酮。



【0124】 步驟A：三級丁基3-(甲基胺基)丙酸酯。在配備有高架攪拌器之2 L圓底燒瓶中倒入甲胺(500 mL, 3.48 mol, 30 wt %於EtOH中)及EtOH(500 mL)，隨後在20-25°C下逐滴添加三級丙烯酸丁酯(100 g, 0.78 mol)達3 h。將所得混合物在rt下攪拌3 h，接著濃縮至乾以給出呈無色油狀物之三級丁基3-(甲基胺基)丙酸酯(124 g)。MS (ESI)：C₈H₁₇NO₂之計算質量為159.1；m/z測得為

160.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.79 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)。

【0125】 步驟B：三級丁基4-羥基-1-甲基-5-側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-羧酸酯。在配備有高架攪拌器之50 L玻璃內襯反應器中倒入三級丁基3-(甲基胺基)丙酸酯(900 g, 5.65 mol)、草酸二乙酯(827 g, 5.65 mol)及THF(18 L)。將所得混合物溫熱至50-55°C隨後分批添加*t*-BuOK (633 g, 5.65 mol)。在攪拌1 h後，將混合物冷卻至20°C、濃縮至乾、且添加水(5.00 L)導致形成懸浮液。將pH用HCl水溶液調整至1-2，並將所得混合物在20-25°C下攪拌1 h，隨後過濾並乾燥以給出呈灰白色固體之三級丁基4-羥基-1-甲基-5-側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-羧酸酯(940 g, 78%)。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.99 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 1.56 (s, 9H)。

【0126】 步驟C：4-羥基-1-甲基-5-側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-羧酸。在配備有高架攪拌器之5 L圓底燒瓶中倒入三級丁基4-羥基-1-甲基-5-側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-羧酸酯(500 g, 2.34 mol)及TFA (2.00 L)。將所得混合物在20-25°C下攪拌3 h，接著濃縮至乾。在殘餘物中添加乙腈(1.50 L)且在20-25°C下攪拌1 h。藉由過濾單離產物並乾燥以給出呈灰白色固體之4-羥基-1-甲基-5-側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-羧酸(357 g, 97%)。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 4.04–3.98 (m, 2H), 3.08 (s, 3H)。

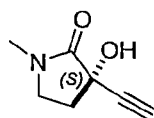
【0127】 步驟D：1-甲基吡咯啉-2,3-二酮。在配備有高架攪拌器之20 L圓底燒瓶中倒入4-羥基-1-甲基-5-側氧基-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-羧酸(1000 g, 6.360 mol)及THF (15 L)。將所得混合物加熱至65°C。在4 h後，將混合物濃縮至乾以給出呈黃色固體之1-甲基吡咯啉-2,3-二酮(712 g, 99%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.70 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.72 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H)。

【0128】 步驟E：*rac*-3-乙炔基-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮。在配備有高架攪拌器之10 L圓底燒瓶中倒入乙炔基溴化鎂 (3.50 L, 0.5 M於THF中)。

將燒瓶用氮吹掃並冷卻至 -10°C ，然後在20 min的時間內添加1-甲基吡咯啉-2,3-二酮(120 g, 1.06 mol)。將所得混合物溫熱至 $20 - 25^{\circ}\text{C}$ 且攪拌16 h。將所得混合物用aq. NH_4Cl (120 g於360 mL H_2O 中) 淬熄隨後用DCM (3.50 L)稀釋。在漿液化1 h後，將懸浮液過濾且將濾液以無水 Na_2SO_4 (500 g)乾燥且用活性炭(24 g)處理。藉由過濾移除活性炭，將濾液在真空下濃縮至乾。使殘餘物在MTBE (360 mL)中在 $20-25^{\circ}\text{C}$ 下漿液化1 h。藉由過濾單離產物，隨後乾燥以給出呈黃色固體之(*rac*)-3-乙炔基-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮(81 g, 55%)。MS (ESI) : $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_2$ 之計算質量為139.1 ; m/z 測得為140.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 3.40 (dd, $J=7.7, 5.3$ Hz, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.52–2.41 (m, 1H), 2.21 (dt, $J=12.7, 7.7$ Hz, 1H)。

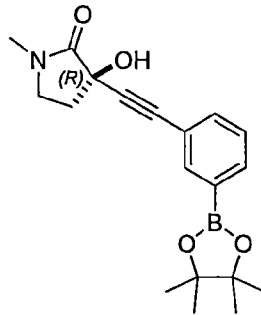
【0129】 步驟F : (*R*)-3-乙炔基-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮及(*S*)-3-乙炔基-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮。(rac)-3-乙炔基-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮之鏡像異構物係藉由掌性製備型SFC (CHIRALPAK AS-H $5\ \mu\text{m}$, $5 \times 25\ \text{cm}$, 動相 : 80% CO_2 、20% IPA (0.1% DEA), 偵測 : UV之 $\lambda = 220$ 至 $254\ \text{nm}$) 分離以產生(*R*)-3-乙炔基-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮(40%)。MS (ESI) : $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_2$ 之計算質量為139.1 ; m/z 測得為140.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 3.40 (dd, $J=7.7, 5.3$ Hz, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.52–2.41 (m, 1H), 2.21 (dt, $J=12.7, 7.7$ Hz, 1H)。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -100.1$ ($c = 1.01$ 於MeOH中)。

中間物3 : (*S*)-3-乙炔基-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮。



【0130】 中間物2、步驟F所述之掌性分離亦提供(*S*)-3-乙炔基-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮(40%)。MS (ESI) : $C_7H_9NO_2$ 之計算質量為139.1 ; m/z 測得為140.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 3.40 (dd, $J = 7.7, 5.3$ Hz, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.52–2.41 (m, 1H), 2.21 (dt, $J = 12.7, 7.7$ Hz, 1H)。 $[\alpha]_D^{20} = +90.5$ ($c = 1.19$ 於MeOH中)。

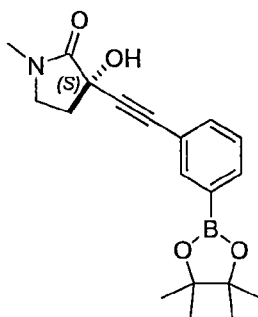
中間物4 : (*R*)-3-羥基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)乙炔基)吡咯啉-2-酮。



【0131】 將2-(3-溴苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(9.22 g, 32.6 mmol)、(*R*)-3-乙炔基-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮(5.00 g, 35.9 mmol)、及二乙胺(33.7 mL, 326 mmol)懸浮於經除氣之DMF (217 mL)中。接著將氮氣鼓泡通過反應5 min。將碘化銅(I) (1.24 g, 6.52 mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈮(II) (2.29 g, 3.26 mmol)及三苯基膦(1.71 g, 6.52 mmol)添加至混合物。將反應密封且接著加熱至100°C 達30 min。所得混合物接著通過矽藻土塞子(諸如Celite[®])、用DMF洗滌並在減壓下濃縮。將所得殘餘物藉由FCC (0%己烷歷時3 min, 25%至100% EtOAc/己烷歷時25 min, 100% EtOAc歷時3 min)純化, 以給出呈灰白色固體之(*R*)-3-羥基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)乙炔基)吡咯啉-2-酮(7.50 g, 67.5%)。MS (ESI) : $C_{19}H_{24}BNO_4$ 之計算質量為341.18 ; m/z 測得為342.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.70 – 7.68

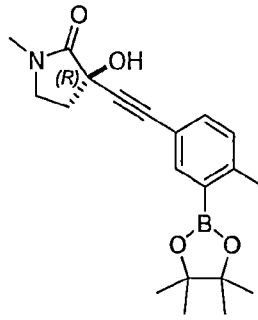
(m, 1H), 7.66 (dt, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.54 (dt, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.41 (td, $J = 7.6, 0.7$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.37 – 3.32 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.46 – 2.37 (m, 1H), 2.20 – 2.02 (m, 1H), 1.30 (s, 12H)。

中間物5：(S)-3-羥基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)乙炔基)吡咯啉-2-酮。



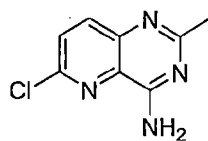
【0132】 標題化合物係以中間物4所述之類似條件製備，使用2-(3-溴苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷及(S)-3-乙炔基-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮以提供(880 mg, 85%)為固體。MS (ESI)：C₁₉H₂₄BNO₄之計算質量為341.18；m/z測得為342.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 7.70 – 7.68 (m, 1H), 7.66 (dt, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.54 (dt, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.41 (td, $J = 7.6, 0.7$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.37 – 3.32 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.46 – 2.37 (m, 1H), 2.20 – 2.02 (m, 1H), 1.30 (s, 12H)。

中間物6：(R)-3-羥基-1-甲基-3-((4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)乙炔基)吡咯啉-2-酮。



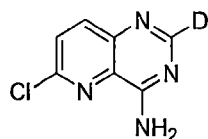
【0133】 將經氮除氣之DMF溶液(150 mL)添加至圓底燒瓶中之2-(5-溴-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(6.67 g, 22.4 mmol)、(R)-3-乙炔基-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮(3.45 g, 24.8 mmol)、及二乙胺(23.2 mL, 224 mmol)。接著將氮鼓泡通過混合物5 min，隨後添加碘化銅(I) (0.86 g, 4.49 mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈮(II) (1.58 g, 2.25 mmol)及三苯基膦(1.18 g, 4.49 mmol)。將反應容器密封且接著加熱至100°C達30 min。混合物係冷卻至rt、通過矽藻土塞子(諸如Celite®)、用DMF洗滌並濃縮至乾。將所得殘餘物藉由FCC(0%己烷歷時3 min, 25%至100%乙酸乙酯/己烷歷時25 min, 100%乙酸乙酯歷時3 min)純化, 以提供呈灰白色固體之(R)-3-羥基-1-甲基-3-((4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)乙炔基)吡咯啉-2-酮(5.86 g, 73.5%)。MS (ESI): $C_{20}H_{26}BNO_4$ 之計算質量為355.2; m/z 測得為356.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 7.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 2.94 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H), 2.65-2.61 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.38-2.35 (m, 1H), 1.33 (s, 12H)。

中間物7: 6-氯-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘓啶-4-胺。



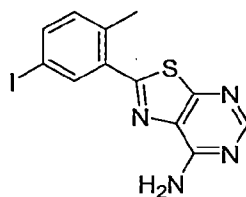
【0134】 在含有3-胺基-6-氯-2-氰吡啶(3-amino-6-chloropicolinonitrile) (100 mg, 0.65 mmol)之10 mL小瓶中倒入乙亞胺醯胺(ethanimidamide)鹽酸鹽(57.0 mg, 0.98 mmol)、磷酸三鉀(553 mg, 2.6 mmol)、及THF (3 mL)。將小瓶密封且加熱至80°C達16 h。將所得混合物冷卻至rt並濃縮至乾。在殘餘物中在70 °C下添加水(3 mL)。在攪拌30 min後，將所得混合物冷卻至rt且再攪拌30 min。藉由過濾單離所得固體並依序用水(3 mL)及Et₂O (10 mL)洗滌，以提供呈淡黃色固體之6-氯-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(70 mg, 55%)。MS (ESI) : C₈H₇ClN₄之計算質量為194.04 ; m/z測得為195.04 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)δ 8.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 2.63 (s, 3H)。

中間物8 : 6-氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2-*d*-4-胺。



【0135】 在1 L圓底燒瓶中倒入攪拌子、3-胺基-6-氯-2-氰吡啶(22.0 g, 0.14 mol)、甲醯胺-*d*₃ (20.6 g, 0.43 mol)、K₃PO₄ (122 g, 0.57 mol)、及環戊基甲基醚(440 mL)。將所得混合物在65°C下攪拌16 h，然後冷卻至rt。接著將反應混合物過濾且使餅狀物在水(100 mL)中在20°C下漿液化3 h。藉由過濾單離固體並乾燥以給出呈黃色固體之6-氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-2-*d*-4-胺(23.9 g, 94%)。MS (ESI) : C₇H₄DCIN₄之計算質量為181.0 ; m/z測得為182.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 8.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H)。

中間物9：2-(5-碘-2-甲基苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-7-胺。

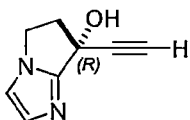


【0136】 步驟A：N-(4-胺基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)-5-碘-2-甲基苯甲醯胺。在配備有高架攪拌器之2 L圓底燒瓶中連續倒入5,6-二胺基嘧啶-4(3*H*)-酮(47.3 g, 375 mmol)、5-碘-2-甲基苯甲酸(108 g, 412 mmol)、DMF (710 mL)、及DIEA (153 g, 1.18 mol)。將燒瓶用氮吹掃並冷卻至0 - 10°C，然後添加1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘3-氧化物六氟磷酸鹽(148 g, 390 mmol)。將所得混合物在0 - 10°C下攪拌1 h，然後攪拌溫熱至rt達18 h。將混合物用乙腈(709 mL)稀釋且持續攪拌30 min。將所得固體過濾且用乙腈(190 mL × 3)洗滌。收集濾餅且在真空下在50 - 55°C下乾燥以給出呈淺棕色固體之N-(4-胺基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)-5-碘-2-甲基苯甲醯胺(108 g, 78.0%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 11.68 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.39 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)。

【0137】 步驟B：2-(5-碘-2-甲基苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-7-胺。在配備有高架攪拌器之2 L圓底燒瓶中倒入N-(4-胺基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)-5-碘-2-甲基苯甲醯胺(110 g, 297 mmol)、吡啶(1.10 L)、及P₂S₅ (165 g, 742 mmol)。將所得混合物在100°C下加熱1 h，然後冷卻至rt。將混合物濃縮至乾、用乙腈(550 mL)稀釋、且用1N HCl (1.20 L)中和。將所得混合物攪拌1 h，將懸浮液過濾、用MeOH (110 mL × 3)洗滌且在真空下在50-55°C下乾燥。將所得固體進一步藉由在60°C下添加MeOH (1150 mL)且攪拌1 h純化。藉由過濾收集固體且在真空下在50-55°C下乾燥以提供呈淺黃色固體之2-(5-碘-2-甲基苯基)噻唑并[5,4-

d]嘧啶-7-胺(88.4 g, 80.8%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H)。

中間物10：(R)-7-乙炔基-6,7-二氫-5*H*-吡咯并[1,2-*a*]咪唑-7-醇。



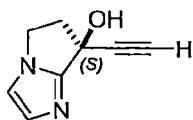
【0138】 步驟A：6,7-二氫-5*H*-吡咯并[1,2-*a*]咪唑-7-醇。在經氮吹掃及維持之5 L 3頸圓底燒瓶中倒入1*H*-咪唑(200 g, 2.93 mol)、丙-2-烯醛(247 g, 4.41 mol)、AcOH (12.3 g, 205 mmol)、及二噶烷(2.00 L)。將所得溶液在100°C下攪拌4 h。將所得混合物冷卻至rt並濃縮至乾。將殘餘物藉由FCC (DCM/MeOH (30:1))純化，以提供呈白色固體之6,7-二氫-5*H*-吡咯并[1,2-*a*]咪唑-7-醇(125 g, 34.3%)。MS (ESI)：C₆H₈N₂O之計算質量為124.0；*m/z*測得為125.0 [M+H]⁺。

【0139】 步驟B：5,6-二氫-7*H*-吡咯并[1,2-*a*]咪唑-7-酮。在經氮吹掃及維持之5 L 3頸圓底燒瓶中倒入6,7-二氫-5*H*-吡咯并[1,2-*a*]咪唑-7-醇(125 g, 1.00 mol)、DCM (2.5 L)、及MnO₂ (615 g, 7.10 mol)。將所得溶液在25°C下攪拌。在72 h後，藉由過濾移除固體。將所得混合物濃縮並將殘餘物藉由FCC (DCM/MeOH (30:1))純化，以提供呈黃色固體之5,6-二氫-7*H*-吡咯并[1,2-*a*]咪唑-7-酮(67 g, 54.5%)。MS (ESI)：C₆H₆N₂O之計算質量為122.0；*m/z*測得為123.0 [M+H]⁺。

【0140】 步驟C：(R)-7-乙炔基-6,7-二氫-5*H*-吡咯并[1,2-*a*]咪唑-7-醇及(S)-7-乙炔基-6,7-二氫-5*H*-吡咯并[1,2-*a*]咪唑-7-醇。在0°C下在氮氣氛下在5,6-7*H*-吡咯并[1,2-*a*]咪唑-7-酮(67.0 g, 549 mmol)於DCM (1.5 L)中之攪拌混合物中

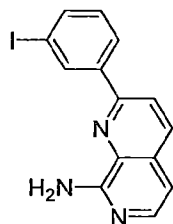
逐滴添加溴(乙炔基)鎂(213 g, 1.65 mmol)。將所得溶液在25°C下攪拌1 h。接著用飽和NH₄Cl水溶液(500 mL)淬熄反應。將所形成混合物濃縮。將所得溶液用乙酸乙酯(1 L × 2)萃取。將所得混合物用水(500 mL)及鹽水(500 mL)洗滌。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾、並濃縮至乾。將所得殘餘物藉由FCC (DCM:MeOH (20:1))純化，以提供呈白色固體之7-乙炔基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-*a*]咪唑-7-醇(23.9 g, 29.4%)。外消旋標題化合物係進一步藉由掌性製備型SFC (CHIRALPAK AD-33.0×100 mm, 3 μm; 動相: EtOH (0.1% DEA); 10%至50%歷時4.0 min、保持在50% 2.0分鐘; 2 mL/min, 管柱溫度: 35 °C, UV之λ = 220至254 nM) 純化以提供呈白色固體之(*R*)-7-乙炔基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-*a*]咪唑-7-醇(6.2 g)。MS (ESI): C₈H₈N₂O之計算質量為148.0; m/z測得為149.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)δ 7.12-7.00 (m, 2H), 4.19-4.02 (m, 2H), 3.14 (s, 1H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.83-2.78 (m, 1H)。[α]_D²⁰ = -60.7 (c = 0.29於MeOH中)。

中間物11: (*S*)-7-乙炔基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-*a*]咪唑-7-醇。



【0141】 中間物10、步驟C所述之掌性分離亦提供呈白色固體之(*S*)-7-乙炔基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-*a*]咪唑-7-醇(5.6 g)。MS (ESI): C₈H₈N₂O之計算質量為148.0; m/z測得為149.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)δ 7.12-7.00 (m, 2H), 4.19-4.02 (m, 2H), 3.14 (s, 1H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.83-2.78 (m, 1H)。[α]_D²⁰ = +59.6 (c = 0.27於MeOH中)

中間物12：2-(3-碘苯基)-1,7-噁啶-8-胺。



【0142】 步驟A：6-氯-3-甲基甲吡啶醯胺。在6-氯-3-甲基-2-吡啶甲酸(450 g, 2.62 mol)於DCM (3.00 L)中之混合物中在0°C下逐滴添加(COCl)₂ (466 mL, 5.32 mol)，隨後緩慢添加DMF (38.3 mL, 498 mmol)達30 min。在2 h後，將所得混合物溫熱至rt並濃縮至乾。將殘餘物用DCM (500 mL)稀釋並在0°C下逐滴添加至NH₃-H₂O (3.70 L, 24.0 mol, 25.0% v/v NH₃溶液)。在3 h後，將所得混合物過濾並將濾液濃縮至乾以提供呈黃色固體之6-氯-3-甲基甲吡啶醯胺(390 g, 78.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 7.89 (br s, 1 H), 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.59 (br s, 1 H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 2.45 (s, 3 H)。

【0143】 步驟B：(*E*)-6-氯-*N*-((二甲基胺基)亞甲基)-3-甲基甲吡啶醯胺。在6-氯-3-甲基甲吡啶醯胺(195 g, 1.14 mol)於THF (1.20 L)中之混合物中在rt下一次性添加DMF-DMA (699 mL, 5.26 mol)。將所得混合物加熱至90°C。在16 h後，將混合物冷卻至rt並濃縮至乾以提供呈黑棕色油狀物之(*E*)-6-氯-*N*-((二甲基胺基)亞甲基)-3-甲基甲吡啶醯胺(540 g)，其直接用於下一步驟。

【0144】 步驟C：2-氯-1,7-噁啶-8(*7H*)-酮。在(*E*)-6-氯-*N*-((二甲基胺基)亞甲基)-3-甲基甲吡啶醯胺(180 g, 798 mmol)於THF (900 mL)中之混合物中在rt下一次性添加*t*-BuOK (798 mL, 1.00 M於THF中)。將棕色混合物加熱至90°C。在3 h後，將混合物冷卻至rt並濃縮至乾。在所得殘餘物中添加冰(200 g)，將pH使用1 M HCl調整至4，並添加MeCN (400 mL)。將所得混合物在80°C下加熱4 h。接著混合物緩慢冷卻至25°C且再攪拌8 h。藉由過濾收集所得固體並在

真空下乾燥以提供呈黃色固體之2-氯-1,7-噁啉-8(7H)-酮 (276 g, 63.9%產率)。MS (ESI) : $C_8H_5ClN_2O$ 之計算質量為180.0 ; m/z 測得為181.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.21 (d, $J = 8.44$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J = 8.44$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J = 6.97$ Hz, 1 H), 6.60 (d, $J = 6.97$ Hz, 1 H)。

【0145】 步驟D : 2-(3-胺基苯基)-1,7-噁啉-8(7H)-酮。在氮下的2-氯-1,7-噁啉-8(7H)-酮(113 g, 626 mmol)於甲苯(678 mL)、MeOH (339 mL)、及 H_2O (113 mL)中之混合物中添加(3-胺基苯基)硼酸(103 g, 751 mmol)、 Na_2CO_3 (133 g, 1.25 mol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (14.5 g, 12.5 mmol)。將所得混合物加熱至 $90^\circ C$ 達12 h。將所得混合物冷卻至rt、將有機溶劑濃縮並將剩餘混合物倒入水(2.5 L)中。將所得懸浮液過濾並將收集到的黃色固體用水(500 mL \times 4)洗滌。將黃色固體用EtOAc (1.5 L)研磨且乾燥以提供呈黃色固體之2-(3-胺基苯基)-1,7-噁啉-8(7H)-酮(304 g, 83.8%)。MS (ESI) : $C_{14}H_{11}N_3O$ 之計算質量為237.1 ; m/z 測得為238.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.51 (br s, 1 H), 8.05-8.17 (m, 2 H), 7.48 (t, $J = 1.83$ Hz, 1 H), 7.23-7.32 (m, 2 H), 7.16 (t, $J = 7.76$ Hz, 1 H), 6.67 (dd, $J = 1.47, 7.95$ Hz, 1 H), 6.55 (d, $J = 7.09$ Hz, 1 H), 5.25 (s, 2 H)。

【0146】 步驟E : 2-(3-碘苯基)-1,7-噁啉-8(7H)-酮。在2-(3-胺基苯基)-1,7-噁啉-8(7H)-酮(80.0 g, 337 mmol)及CuI (77.1 g, 405 mmol)、 CH_2I_2 (136 mL, 1.69 mol)於THF (800 mL)中之混合物中在 $25^\circ C$ 下添加 t -BuONO (120 mL, 1.01 mol)。接著將所得混合物加熱至 $70^\circ C$ 。在1 h後, 將混合物冷卻至rt、過濾、並將濾液濃縮至乾以提供呈黃色固體之2-(3-碘苯基)-1,7-噁啉-8(7H)-酮(200 g), 其直接用於下一步驟。MS (ESI) : $C_{14}H_9IN_2O$ 之計算質量為347.9 ; m/z 測得為349.0 $[M+H]^+$ 。

【0147】 步驟F : 8-氯-2-(3-碘苯基)-1,7-噁啉。將2-(3-碘苯基)-1,7-噁啉-8(7H)-酮(330 g, 948 mmol)分批添加至於5 L圓底燒瓶中之 $POCl_3$ (1.98 L, 21.3 mol)。將所得混合物加熱至 $120^\circ C$ 。在12 h後, 藉由在 $120^\circ C$ 下蒸餾將 $POCl_3$ 自容

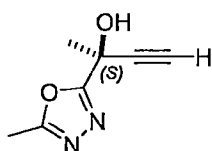
器移除且剩餘殘餘物用水(3 L)淬熄。將混合物用固體 NaHCO_3 調整至 $\text{pH} = 9$ 並將所得混合物分配介於乙酸乙酯(2 L)與水(1 L)之間。將有機層分離、用氫氧化銨(800 mL \times 3)及鹽水(600 mL)洗滌、以 Na_2SO_4 乾燥、過濾、及濃縮以提供呈棕色固體之8-氯-2-(3-碘苯基)-1,7-咪啉(80.0 g)，其直接用於下一步驟。MS (ESI)： $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClIN}_2$ 之計算質量為365.9； m/z 測得為366.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0148】 步驟G：2-(3-碘苯基)-*N*-(4-甲氧苄基)-1,7-咪啉-8-胺。將8-氯-2-(3-碘苯基)-1,7-咪啉(75.0 g, 205 mmol)添加至(4-甲氧苄基)甲胺(265 mL, 2.05 mol)並將所得混合物加熱至 120°C 達3 h。將混合物冷卻至rt並使用1 M HCl將 pH 調整為 $\text{pH} = 1$ 。添加乙酸乙酯(300 mL)並將所得混合物過濾。將收集到的固體用水洗滌並在真空下乾燥以提供呈黃色固體之2-(3-碘苯基)-*N*-(4-甲氧苄基)-1,7-咪啉-8-胺(61.0 g, 89.0%)，其直接用於下一步驟。MS (ESI)： $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{IN}_3\text{O}$ 之計算質量為467.1； m/z 測得為468.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.27 (br s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.60-8.65 (m, 1 H), 8.56-8.47 (m, 2 H), 7.92 (d, $J = 7.82$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J = 6.97$ Hz, 1 H), 7.42-7.47 (m, 2 H), 7.41-7.34 (m, 1 H), 7.27 (d, $J = 6.97$ Hz, 1 H), 6.95-6.90 (m, 2 H), 4.98 (br d, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 3.72 (s, 3 H)。

【0149】 步驟H：2-(3-碘苯基)-1,7-咪啉-8-胺。將2-(3-碘苯基)-*N*-(4-甲氧苄基)-1,7-咪啉-8-胺(60.0 g, 128 mmol)於TFA (150 mL)中之溶液在 60°C 下攪拌。在0.75 h後，將混合物濃縮至乾。將所得殘餘物分配在乙酸乙酯(500 mL)飽和 NaHCO_3 水溶液(200 mL)之間。將有機層分離並用飽和 NaHCO_3 水溶液(200 mL \times 2)及鹽水(100 mL)洗滌。將有機層以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾、並濃縮至乾。將所得殘餘物依序藉由FCC (石油醚:乙酸乙酯= 100: 1至1:1)及隨後的製備型HPLC (Phenomenex Luna C18 10 μm , 250 \times 50 mm；動相：20% ACN:水(0.1%TFA)遞增梯度至50% ACN歷時28 min，偵測：UV之 $\lambda = 220$ 至254 nm)純化以提供呈黃色固體之2-(3-碘苯基)-1,7-咪啉-8-胺(24.8 g, 52.1%)。MS (ESI)： $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{IN}_3$ 之計算質量為346.9； m/z 測得為348.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 8.48 (s, 1 H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.99-7.91 (m, 2 H), 7.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.28-7.24 (m, 1 H), 6.94 (d, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 6.31 (br s, 2 H)。

中間物13：(S)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。

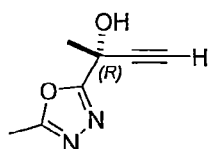


【0150】 步驟A：1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙-1-酮。在2 L 3頸圓底燒瓶中倒入*N*-甲氧基-*N*,5-二甲基-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(56.0 g, 327 mmol)於THF (500 mL)中之溶液。將所得溶液冷卻至0°C並在攪拌下逐滴添加溴化甲鎂(320 mL, 2 M於THF中)。在0°C下1 h後, 添加飽和NH₄Cl水溶液(300 mL)。將所得混合物用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取並將合併之有機萃取物用鹽水(200 mL)洗滌。將有機萃取物以無水Na₂SO₄乾燥、過濾、並濃縮至乾。將殘餘物藉由FCC (乙酸乙酯:石油醚 (0:1至1:2)) 純化, 以提供呈黃色固體之1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙-1-酮(21 g, 51%)。MS (ESI): C₅H₆N₂O₂之計算質量為126.0; *m/z*測得為127.0 [M+H]⁺。

【0151】 步驟B：(S)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇及(R)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。在經氮吹掃及維持之1 L 3頸圓底燒瓶中倒入溴(乙炔基)鎂(500 mL, 2 M於THF中)。將溶液冷卻至0°C, 隨後逐滴添加1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙-1-酮(21.0 g, 167 mmol)於THF (200 mL)中之溶液。將所得溶液在rt下攪拌2 h。將反應混合物冷卻至0°C並添加飽和NH₄Cl水溶液(300 mL)隨後添加H₂O (200 mL)。將混合物用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取並將合併之有機萃取物用鹽水(200 mL)洗滌。將有機萃取物以無水Na₂SO₄乾燥、過濾、並濃縮至乾。將殘餘物藉由FCC (乙酸乙酯/石油醚 (0:1至1:2)) 純

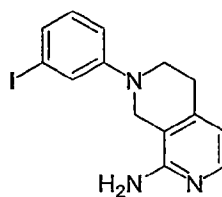
化，以提供呈黃色固體之(*rac*)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(15.2 g, 60%)。(*rac*)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(15.2 g)之(*R*)及(*S*)鏡像異構物係藉由掌性製備型SFC (Phenomenex Lux 5u纖維素-4 5 μm , $5 \times 25 \text{ cm}$; 動相: CO_2 (80%), IPA(0.1%DEA)(20%), 偵測器: UV 220 nm) 分離以提供呈黃色固體之(*S*)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(5.3 g, 35%, >97% ee)。MS (ESI): $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ 之計算質量為152.0; m/z 測得為153.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3Cl) δ 2.99 (s, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)。 $[\alpha]_D^{20} = +23.7$ ($c = 1.06$ 於MeOH中)。

中間物14: (*R*)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。



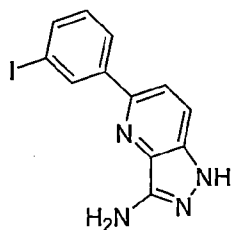
【0152】 中間物13、步驟B所述之掌性分離亦提供獲得為黃色固體之((*R*)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(5.2 g, 34%, >97% ee)。MS (ESI): $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ 之計算質量為152.0; m/z 測得為153.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3Cl) δ 2.99 (s, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)。 $[\alpha]_D^{20} = -20.5$ ($c = 0.96$ 於MeOH中)。

中間物15: 7-(3-碘苯基)-5,6,7,8-四氫-2,7-喹啉-1-胺。



【0153】 將5,6,7,8-四氫-2,7-噁啉-1-胺(500 mg, 3.35 mmol)添加至3-碘苯硼酸(1.08 g, 4.36 mmol)、Cu(OAc)₂ (122 mg, 0.672 mmol)、粉狀4 Å分子篩(2.50 g)、及DCM (25 mL)之攪拌懸浮液中。接著將所得混合物在35°C下在O₂ (15 psi)下攪拌24 h。將混合物冷卻至rt、透過矽藻土墊諸如Celite[®]過濾、並將該墊用DCM (15 mL)洗滌。將濾液濃縮至乾並將殘餘物藉由FCC (石油醚:乙酸乙酯=1:0至0:1) 純化, 以提供呈黃色油狀物之7-(3-碘苯基)-5,6,7,8-四氫-2,7-噁啉-1-胺(260 mg, 21%)。LCMS (ESI): C₁₄H₁₄IN₃之計算質量為351.0 m/z, 測得為351.8 [M+H]⁺。

中間物16: 5-(3-碘苯基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-3-胺。



【0154】 步驟A: 5-氯-3-硝基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶。在0°C下在5-氯-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶(47.8 g, 311 mmol)於H₂SO₄ (700 mL)中之溶液中添加硝酸(327 g, 3.58 mol, 69.0%純度)。將混合物在25°C下攪拌2 h, 隨後添加H₂O (100 mL)。將所得混合物過濾並將收集到的固體用H₂O (20 mL × 3)洗滌。將所得固體用乙酸乙酯:DCM = 1:1在25°C下研磨1 h, 以提供呈白色固體之5-氯-3-硝基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶(47.0 g, 74.2%)。MS (ESI): C₆H₃ClN₄O₂之計算質量為197.9; m/z測得為199.0 [M+H]⁺。

【0155】 步驟B: 3-硝基-5-(3-(三甲基矽基)苯基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶。在5-氯-3-硝基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶(9.00 g, 45.3 mmol)、三甲基-[3-

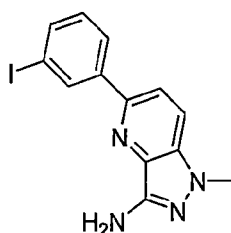
(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基]矽烷(31.3 g, 90.6 mmol)、 K_2CO_3 (21.9 g, 158 mmol)、1,2-二甲氧乙烷(160 mL)、乙醇(160 mL)及 H_2O (120 mL)之溶液中，添加 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (3.18 g, 4.53 mmol)。將混合物在 $90^\circ C$ 下攪拌24 h。在所得黃色混合物中添加乙酸乙酯(200 mL)並將混合物過濾。將濾液用 H_2O (200 mL)及鹽水(100 mL)洗滌。將有機層以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾、並濃縮至乾。將殘餘物用MTBE在 $25^\circ C$ 下研磨30 min且藉由過濾收集所得固體以提供呈黃色固體之3-硝基-5-(3-(三甲基矽基)苯基)-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶(12.0 g, 68.3%)。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.28 (s, 1H), 8.19-8.17 (m, 2H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.59-7.49 (m, 2H), 0.32 (s, 9H)。

【0156】 步驟C：5-(3-碘苯基)-3-硝基-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶。在3-硝基-5-(3-(三甲基矽基)苯基)-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶(17.0 g, 54.4 mmol)於TFA (85.0 mL)中之溶液中倒入*N*-碘琥珀醯亞胺(13.3 g, 59.1 mmol)及氯三甲矽烷(690 μ L, 5.44 mmol)。將所得混合物在 $25^\circ C$ 下攪拌並在1 h後，所得混合物添加飽和 Na_2SO_3 水溶液(20 mL)及乙酸乙酯(20 mL)。將有機層用鹽水(20 mL)洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾、並濃縮至乾。將殘餘物用MTBE在 $25^\circ C$ 下研磨30 min且藉由過濾收集所得固體以提供呈黃色固體之5-(3-碘苯基)-3-硝基-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶(12.0 g, 55.9%)。MS (ESI)： $C_{12}H_7IN_4O_2$ 之計算質量為365.9； m/z 測得為367.0 $[M+H]^+$ 。

【0157】 步驟D：5-(3-碘苯基)-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-3-胺。在5-(3-碘苯基)-3-硝基-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶(9.50 g, 25.9 mmol)於EtOH (190 mL)中之溶液中添加氯化錫(II)二水合物(23.4 g, 103 mmol)。將混合物在 $80^\circ C$ 下攪拌1 h。在所得黃色混合物中添加EtOH (100 mL)並將混合物過濾。將有機層濃縮至乾並將飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(100 mL)添加至殘餘物。將所得混合物用乙酸乙酯(200 mL \times 3)萃取。將合併之有機萃取物以 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮至乾。將殘餘物用DCM (20 mL)在 $25^\circ C$ 下研磨30 min且藉由過濾收集所得固體以提供呈黃色固體

之5-(3-碘苯基)-1-甲基-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-3-胺(2.60 g, 29.8%)。MS (ESI) : $C_{12}H_9IN_4$ 之計算質量為335.9 ; m/z 測得為337.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.28 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.48 (br s, 2H)。

中間物17 : 5-(3-碘苯基)-1-甲基-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-3-胺。



【0158】 步驟A : 5-氯-1-甲基-3-硝基-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶。在5-氯-3-硝基-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶(400 mg, 2.01 mmol)於DMF (4 mL)中之溶液中倒入碘甲烷(286 mg, 2.01 mmol)及 K_2CO_3 (278 mg, 2.01 mmol)。將混合物加熱至50°C。在3 h後，將所得混合物倒入冰水(20 mL)中、過濾、並收集固體。將固體懸浮於DCM (10 mL)及乙酸乙酯(5 mL)中並在rt下攪拌2 h。藉由過濾單離固體並在減壓下乾燥以提供呈黃色固體之5-氯-1-甲基-3-硝基-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶(268 mg, 63%)。MS (ESI) : $C_7H_5ClN_4O_2$ 之計算質量為212.0 ; m/z 測得為213.0 $[M+H]^+$ 。

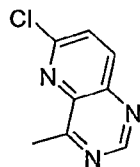
【0159】 步驟B : 1-甲基-3-硝基-5-(3-(三甲基矽基)苯基)-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶。在氮下的5-氯-1-甲基-3-硝基-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶(20.0 g, 94.0 mmol)、三甲基(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)矽烷(20.0 g, 103 mmol)、 K_2CO_3 (26.0 g, 188 mmol)於 H_2O (70 mL)中、EtOH (70 mL)及DME (70 mL)之混合物中添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (3.44 g, 4.70 mmol)。將混合物用氮噴氣，接著加熱至90°C。在16 h後，將黑色混合物過濾並

添加水(500 mL)。用乙酸乙酯/IPA (2.5 L/0.25 L)萃取水相並將有機相用鹽水(300 mL)洗滌。將有機萃取物以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾、並濃縮至乾。將殘餘物用MTBE (100 mL)在25°C下研磨16 h且藉由過濾收集所得固體以提供獲得為棕色固體之1-甲基-3-硝基-5-(3-(三甲基矽基)苯基)-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶 (3.80 g, 12.4%產率)。MS (ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{Si}$ 之計算質量為326.1; m/z 測得為327.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0160】 步驟C: 5-(3-碘苯基)-1-甲基-3-硝基-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶。在1-甲基-3-硝基-5-(3-(三甲基矽基)苯基)-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶(4.70 g, 14.4 mmol)於TFA (50 mL)中之溶液中倒入*N*-碘琥珀醯亞胺(3.24 g, 14.4 mmol)及氫三甲矽烷(182 μL , 1.44 mmol)。將混合物在氮下在25°C下攪拌30 min。將所得黑色混合物濃縮至乾。將所得殘餘物用DCE (10 ml)稀釋並濃縮至乾三次。將產物用MTBE在25°C下研磨1 h且藉由過濾收集固體以提供呈黑色固體之5-(3-碘苯基)-1-甲基-3-硝基-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶(4.2 g, 77%)。 $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{IN}_4\text{O}_2$ 為379.9; m/z 測得為381.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

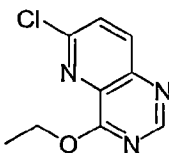
【0161】 步驟D: 5-(3-碘苯基)-1-甲基-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-3-胺。在5-(3-碘苯基)-1-甲基-3-硝基-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶(6.30 g, 16.5 mmol)於EtOH (60 mL)中之溶液中添加氯化錫(II)二水合物(14.9 g, 66.2 mmol)。將混合物在80°C下攪拌4 h。在所得黑色混合物中添加飽和 NaHCO_3 水溶液(200 mL)。將此混合物用乙酸乙酯(200 mL \times 3)萃取。將合併之有機萃取物以 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮至乾。將殘餘物藉由FCC純化以提供5-(3-碘苯基)-1-甲基-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-3-胺，其係經MTBE (30 mL)研磨以提供呈黃色固體之5-(3-碘苯基)-1-甲基-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-3-胺(2.58 g, 45%)。MS (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{IN}_4$ 之計算質量為350.0; m/z 測得為350.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.51 - 8.61 (m, 1 H), 8.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.93 (s, 2 H), 7.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.28 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H)。

中間物18：6-氯-4-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶。



【0162】 在20 mL微波小瓶中倒入4,6-二氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶(350 mg, 1.75 mmol)及THF (12 mL)。將混合物用氬噴氣5 min，接著用Pd(PPh₃)₄ (202 mg, 0.18 mmol)處理。將所得混合物用氬再噴氣5 min，隨後在0°C下添加AlMe₃ (0.42 mL, 2 M於THF中)。混合物在70°C下進行微波照射1 h，然後冷卻至rt。將所得混合物倒入飽和NH₄Cl水溶液(20 mL)中並用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。將合併之有機萃取物濃縮至乾並藉由FCC (石油醚:乙酸乙酯= 1:0至1:1)純化以提供呈黃色固體之6-氯-4-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶(120 mg, 38%)。MS (ESI)：C₈H₆ClN₃之計算質量為179.03 m/z，測得為179.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H)。

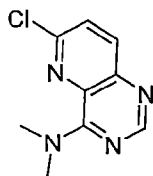
中間物19：6-氯-4-乙氧基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶。



【0163】 將4,6-二氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶(300 mg, 1.50 mmol)添加至NaHCO₃ (372 mg, 4.43 mmol)及EtOH (20 mL)之懸浮液。將所得混合物在氬氣氛

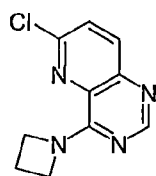
下加熱至85°C 達12 h，然後冷卻至rt。將混合物濃縮至乾且在rt下在攪拌下添加H₂O (5 mL)。在2 h後，將所得懸浮液藉由過濾單離且將濾餅用水(1 mL × 3)洗滌，然後在減壓下乾燥以提供呈白色固體之6-氯-4-乙氧基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶(300 mg, 92%)。MS (ESI) : C₉H₈ClN₃O之計算質量為209.04 m/z，測得為210.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.89 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.64 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

中間物20：6-氯-*N,N*-二甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺。



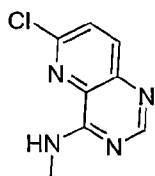
【0164】 在含有4,6-二氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶(300 mg, 1.50 mmol)之20 mL小瓶在rt下倒入DMF (8 mL)及DIEA (0.52 mL, 3.02 mmol)。在所得溶液中逐滴添加*N,N*-二甲胺40%於水中(0.19 mL, 1.5 mmol)歷時2 min。在45 min後，將所得混合物濃縮並將殘餘物藉由FCC (100% DCM遞增至5% MeOH-DCM) 純化以提供呈黃色固體之6-氯-*N,N*-二甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(145 mg, 46%)。MS (ESI) : C₉H₉ClN₄之計算質量為208.65；m/z測得為209.05 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 6H)。

中間物21：4-(吡啶-1-基)-6-氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶。



【0165】 將吡啶(71.3 mg, 1.25 mmol)添加至4,6-二氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶(250 mg, 1.25 mmol)、DIPEA (0.87 mL, 5.00 mmol)、及DMF (2.5 mL)之混合物。將所得混合物在rt下攪拌。在1.5 h後，將所得混合物過濾並將濾餅在減壓下乾燥以提供呈白色固體之4-(吡啶-1-基)-6-氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶(200 mg, 73%)。MS (ESI)：C₁₀H₉ClN₄之計算質量為220.05；m/z測得為221.05 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)δ 8.34 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.88 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.36 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.82 - 2.21 (m, 2H)。

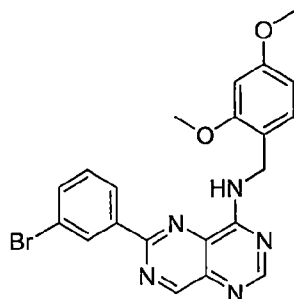
中間物22：6-氯-*N*-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺。



【0166】 在0°C下在20 mL圓底燒瓶中倒入6-氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(200 mg, 1.11 mmol)、及DMF (4 mL)，隨後分批添加NaH (36.0 mg (60%純度)，0.90 mmol)。在0°C下向所得混合物逐滴添加碘甲烷(2.20 g, 16.0 mmol)。將所得混合物攪拌5 h且逐漸溫熱至rt，然後用HCl水溶液(1 mL, 1M)淬熄。將所得溶液直接藉由製備型HPLC (Xtimate C18 × 10 μm, 250 mm × 50 mm (洗提液：18%至48% (v/v) CH₃CN及H₂O含有0.04% NH₃·H₂O及10 mM NH₄HCO₃))，偵測：UV之λ = 220至254 nm) 純化以提供呈白色固體之6-氯-*N*-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(100 mg, 47%)。MS (ESI)：C₈H₇ClN₄之計算質量為

194.04 m/z，測得為195.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.50 - 8.43 (m, 2H), 8.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H)。

中間物23：6-(3-溴苯基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-4-胺。



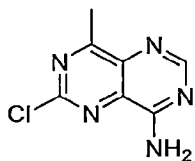
【0167】 步驟A：8-氯-2-(甲基硫基)嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶。在含有6-(甲基硫基)嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-4-醇(3.80 g, 19.6 mmol)及甲苯(100 mL)之250 mL圓底燒瓶中添加磷醯氯(11.0 mL, 120 mmol)。將所得混合物在115°C下加熱攪拌15小時，然後冷卻至rt。將所得混合物緩慢倒入H₂O (100 mL)中並將混合物用固體K₂CO₃調整至pH = 7-8。將該混合物用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。將合併之有機萃取物用飽和NaHCO₃水溶液(35 mL)、鹽水(35 mL)洗滌、用無水MgSO₄乾燥、過濾、並濃縮至乾。將所得殘餘物用MTBE:乙酸乙酯(1:1, 50 mL)研磨且藉由過濾單離所得固體以提供呈灰色固體之8-氯-2-(甲基硫基)嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶(2.5 g, 60%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 2.56 (s, 3H)。

【0168】 步驟B：*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-6-(甲基硫基)嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-4-胺。在250 mL圓底燒瓶中倒入8-氯-2-(甲基硫基)嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶(3.1 g, 15 mmol)、1-丁醇(150 mL)、(2,4-二甲氧基苄基)甲胺(2.7 mg, 16 mmol)、及DIPEA (7.3 mL, 44 mmol)。將所得混合物在120°C下加熱攪拌2.5 h，然後冷卻至rt、濃縮至乾、且用乙酸乙酯(250 mL)稀釋。將有機層用鹽水(100 mL × 2)洗滌、用無水Na₂SO₄乾燥、過濾、並濃縮至乾，以提供呈棕色固體之*N*-(2,4-二甲氧基苄

基)-6-(甲基硫基)嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-4-胺(5.16 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.18 (s, 1H), 8.75 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 4.70 - 4.64 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.68 (s, 3H)。

【0169】 步驟C：6-(3-溴苯基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-4-胺。在100 mL三頸圓底燒瓶中倒入*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-6-(甲基硫基)嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-4-胺(500 mg, 1.46 mmol)、(3-溴苯基)硼酸(585 mg, 2.91 mmol)、及1,4-二噁烷(10 mL)。將所得混合物用氬噴氣5 min，接著用[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II) (53 mg, 0.07 mmol)及2-羥基-3-甲基苯甲酸銅(I) (625 mg, 2.91 mmol)處理。接著將混合物用氬再噴氣5 min，接著加熱至100°C達3 h。將所得混合物冷卻至rt、透過矽藻土墊諸如Celite[®]過濾、並將該墊用MeOH (30 mL)洗滌。將所得濾液濃縮至乾並藉由FCC (石油醚:乙酸乙酯= 1:0至1:1) 純化以提供呈黃色固體之6-(3-溴苯基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-4-胺(370 mg, 56%)。MS (ESI)：C₂₁H₁₈BrN₅O₂之計算質量為451.1 m/z，測得為451.9 [M+H]⁺。

中間物24：6-氯-8-甲基嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-4-胺。

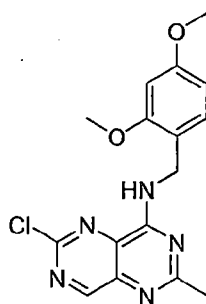


【0170】 步驟A：5-胺基-2-氯-6-甲基嘧啶-4-甲腈。在甲基5-胺基-2-氯-6-甲基嘧啶-4-羧酸酯(3.0 g, 17 mmol)及CH₃CN (30 mL)之溶液中添加四丁基氰化胺(5.0 g, 19 mmol)及1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(2.8 g, 25 mmol)。將所得混合物在50°C下攪拌16 h、然後冷卻至rt、倒入水(30 mL)中、並用乙酸乙酯(50 mL ×

3)萃取。將合併之有機萃取物以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾、並濃縮至乾。將所得殘餘物藉由FCC（石油醚:乙酸乙酯= 1:0至1:1）純化以提供呈黃色固體之5-胺基-2-氯-6-甲基嘧啶-4-甲腈(1.1 g, 38%)。MS (ESI) : $\text{C}_6\text{H}_5\text{ClN}_4$ 之計算質量為168.02 m/z，測得為168.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.58 (br. s, 2H), 2.51 (s, 3H)。

【0171】 步驟B：6-氯-8-甲基嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-4-胺。在5-胺基-2-氯-6-甲基嘧啶-4-甲腈(150 mg, 0.89 mmol)、甲脒乙酸酯(185 mg, 1.78 mmol)、及1,4-二噁烷(3 mL)之溶液中添加DIPEA (0.7 mL, 4 mmol)。將所得混合物在110°C下攪拌16 h，然後冷卻至rt並濃縮至乾。將所得殘餘物藉由FCC（石油醚:乙酸乙酯= 1:0至1:1）純化，以提供呈棕色固體之6-氯-8-甲基嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-4-胺(106 mg, 61%)。MS (ESI) : $\text{C}_7\text{H}_6\text{ClN}_5$ 之計算質量為195.03 m/z，測得為196.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間物25：6-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-甲基嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-4-胺。

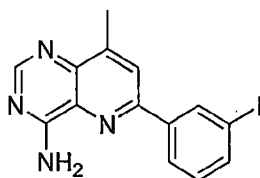


【0172】 步驟A：6-氯-2-甲基嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮。在250 mL三頸圓底燒瓶中倒入乙基5-胺基-2-氯嘧啶-4-羧酸酯(2.0 g, 9.9 mmol)及 CH_3CN (70 mL)。在rt下在所得混合物中鼓泡 HCl 氣(> 1.3 M)達0.5 h。將所得混合物在80°C下攪拌2 h，然後冷卻至rt。藉由過濾單離所得固體並將濾餅用乙腈(20 mL \times 2)洗滌，然後在減壓下乾燥以提供6-氯-2-甲基嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(2.0

g)。MS (ESI) : $C_7H_5ClN_4O$ 之計算質量為196.02 m/z，測得為196.8 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.22 (s, 1H), 2.40 (s, 3H)。

【0173】 步驟B：6-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-甲基嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-4-胺。將草醯氯(968 mg, 7.63 mmol)添加至6-氯-2-甲基嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(500 mg, 2.54 mmol)、DMF (18.0 mg, 0.25 mmol)、及DCM (5 mL)之溶液。將混合物在rt下攪拌16 h，然後濃縮至乾。將所得殘餘物溶解於THF (5 mL)中，在rt下添加*n*-BuOH (1 mL)、DIPEA (3.30 g, 26.0 mmol)及(2,4-二甲氧基苄基)甲胺(425 mg, 2.54 mmol)。在16 h後，將混合物倒入水(50 mL)中並用乙酸乙酯(50 mL \times 3)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(50 mL)洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾、並濃縮至乾。將所得殘餘物藉由FCC (石油醚:乙酸乙酯= 10:1至1:1)純化，以提供呈淡黃色固體之6-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-甲基嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-4-胺(350 mg, 40%)。MS (ESI) : $C_{16}H_{16}ClN_5O_2$ 之計算質量為345.10 m/z，測得為346.1 $[M+H]^+$ 。

中間物26：6-(3-碘苯基)-8-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺。



【0174】 步驟A：甲基3-胺基-4-溴-6-氯吡啶甲酯。將甲基3-胺基-6-氯吡啶甲酯(1.59 g, 8.51 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液用*N*-溴琥珀醯亞胺(1.62 g, 8.99 mmol)處理，接著加熱至80°C。在1.5 h後，添加額外的*N*-溴琥珀醯亞胺(0.19 g, 1.09 mmol)並攪拌2 h。接著將所得混合物濃縮至乾。在殘餘物中添加乙酸乙酯(150 mL)及飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(150 mL)。將有機層分離並用鹽水(150 mL \times 2)洗滌。將有機萃取物以無水($MgSO_4$)乾燥、過濾、並濃縮至乾以提供甲

基3-胺基-4-溴-6-氯吡啶甲酯(2.2 g, 96%)。MS (ESI) : $C_7H_6BrClN_2O_2$ 之計算質量為263.9 ; m/z 測得為264.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (s, 1H), 6.40 (br s, 2H), 3.98 (s, 3H)。

【0175】 步驟B：甲基3-胺基-6-氯-4-甲基吡啶甲酯。在圓底燒瓶中倒入甲基3-胺基-4-溴-6-氯吡啶甲酯(1.08 g, 4.08 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)與二氯甲烷之錯合物(0.34 g, 0.41 mmol)。將容器用隔膜密封、真空化，接著用氮吹掃三次。在燒瓶中倒入經除氣之1,4-二噁烷(25 mL)，隨後倒入經除氣之 K_2CO_3 (12 mL, 2M於 H_2O 中)及三甲基硼氧脛三聚物(0.61 mL, 4.32 mmol)。將所得混合物加熱至 $80^\circ C$ 。在1 h後，將混合物冷卻至rt、用乙酸乙酯(150 mL)稀釋、並用鹽水(150 mL \times 2)洗滌。將有機萃取物以無水 $MgSO_4$ 乾燥、過濾、並濃縮至乾。將殘餘物藉由FCC純化以產生甲基3-胺基-6-氯-4-甲基吡啶甲酯(422 mg, 52%)。MS (ESI) : $C_8H_9ClN_2O_2$ 之計算質量為200.0 ; m/z 測得為201.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (s, 1H), 5.91 (br s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)。

【0176】 步驟C：甲基3-胺基-4-甲基-6-(3-(三甲基矽基)苯基)吡啶甲酯。在圓底燒瓶中倒入甲基3-胺基-6-氯-4-甲基吡啶甲酯(0.41 g, 2.06 mmol)、3-(三甲基矽基)苯基硼酸(0.52 g, 2.67 mmol)、及氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (0.16 g, 0.20 mmol)。將容器用隔膜密封、真空化，接著用氮吹掃三次。在燒瓶中倒入經除氣之1,4-二噁烷(10 mL)，隨後倒入經除氣之 K_2CO_3 (5 mL, 2M於 H_2O 中)，接著加熱至 $80^\circ C$ 。在1 h後，將混合物冷卻至rt，用乙酸乙酯(150 mL)稀釋，且用鹽水(150 mL \times 2)洗滌。將有機萃取物以無水($MgSO_4$)乾燥、過濾、濃縮至乾。將殘餘物藉由FCC純化以產生甲基3-胺基-4-甲基-6-(3-(三甲基矽基)苯基)吡啶甲酯(600 mg, 93%)。MS (ESI) : $C_{17}H_{22}N_2O_2Si$ 之計算質量為314.2 ; m/z 測得為315.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 0.31 (s, 9H)。

【0177】 步驟D：甲基3-胺基-6-(3-碘苯基)-4-甲基吡啶甲酯。在甲基3-胺基-4-甲基-6-(3-(三甲基矽基)苯基)吡啶甲酯(0.5 g, 1.6 mmol)於DCM (13 mL)中之溶液中在0°C下添加一氯化碘(8.0 mL, 1M於DCM中)。將所得混合物溫熱至rt。在2 h後，將混合物濃縮並直接經由FCC純化以提供甲基3-胺基-6-(3-碘苯基)-4-甲基吡啶甲酯(135 mg, 23%)。MS (ESI)：C₁₄H₁₃IN₂O₂之計算質量為368.00；*m/z*測得為369.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H), 7.95 - 7.80 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.22 - 7.08 (m, 1H), 5.93 (br s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

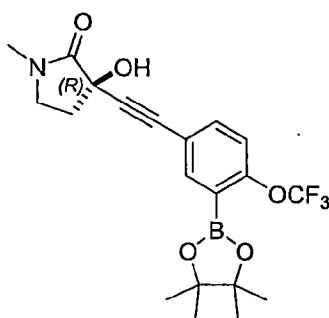
【0178】 步驟E：6-(3-碘苯基)-8-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮。將甲基3-胺基-6-(3-碘苯基)-4-甲基吡啶甲酯(0.14 g, 0.37 mmol)於THF (2 mL)中之混合物用甲醯胺(4 mL)處理，接著在175°C下進行微波照射30 min，接著200°C額外30 min。將所得混合物用H₂O (10 mL)稀釋、藉由過濾收集所得固體、並在真空下乾燥以提供6-(3-碘苯基)-8-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(75 mg, 56%)。MS (ESI)：C₁₄H₁₀IN₃O之計算質量為362.99；*m/z*測得為364.0 [M+H]⁺。

【0179】 步驟F：4-氯-6-(3-碘苯基)-8-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶。將6-(3-碘苯基)-8-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(0.14 g, 0.39 mmol)於磷醯氯(3 mL)中之懸浮液用DIPEA (0.15 mL)處理，接著在100°C下進行微波照射30 min。接著將所得混合物濃縮至乾。將殘餘物溶解於DCM (10 mL)及DIPEA (0.5 mL)中。將所得混合物濃縮至乾、用MeCN (15 mL)研磨，且藉由過濾收集所得固體以提供氯-6-(3-碘苯基)-8-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶(126 mg, 83%)。MS (ESI)：C₁₄H₉ClIN₃之計算質量為380.95；*m/z*測得為382.0 [M+H]⁺。

【0180】 步驟G：6-(3-碘苯基)-8-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺。將4-氯-6-(3-碘苯基)-8-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶(0.13 g, 0.33 mmol)及NH₃ (3 mL, 2M於

MeOH中)之溶液在100°C下進行微波照射30 min。將所得混合物濃縮至乾並經由FCC純化以提供6-(3-碘苯基)-8-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(53 mg, 44%)。MS (ESI) : $C_{14}H_9ClIN_3$ 之計算質量為362.00 ; m/z 測得為363.0 $[M+H]^+$ 。

中間物27 : (*R*)-3-羥基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)吡咯啉-2-酮。



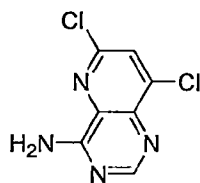
【0181】 步驟A : 2-(5-溴-2-(三氟甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷。將(5-溴-2-(三氟甲氧基)苯基)硼酸(29.5 g, 104 mmol)與2,3-二甲基丁-2,3-二醇(12.4 g, 105 mmol)於THF (260 mL)中之混合物用 N_2 吹掃，接著在25°C下在氮下攪拌36 h。將反應混合物濃縮至乾以提供呈白色固體之粗製標題化合物(38.0 g, 95.0%)。MS (ESI) : $C_{13}H_{15}BBrF_3O_3$ 之計算質量為366.02 ; m/z 測得為342.1 $[M+H]^+$ 。

【0182】 步驟B : (*R*)-3-羥基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)吡咯啉-2-酮。在1 l圓底燒瓶中倒入 $Pd(PPh_3)_4$ (7.9 g, 6.8 mmol)、2-[5-溴-2-(三氟甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(25 g, 68 mmol)、(*R*)-3-乙炔基-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮(14.2 g, 102.2 mmol)、 CuI (2.6 g, 14 mmol)、三丁基磷；四氟硼酸鹽(1.9 g, 6.8 mmol)、哌啶(20 mL, 204 mmol)、及DMF (300 mL)。將反應混合物用 N_2 除氣且在60°C下在氮下攪拌16 h。將反應混合物用水(1500 mL)稀釋，並用EtOAc (2 ×

第 69 頁，共 104 頁(發明說明書)

200 mL)及DCM (5 × 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌、以 Na₂SO₄乾燥、過濾、並濃縮至乾。將粗殘餘物藉由FCC (0至40%乙酸乙酯/石油醚)及隨後的製備型HPLC (Welch Xtimate C18 10 μm, 250×50 mm; 動相: [水(0.1%TFA)-ACN]; B%: 30%至66%, 20min; 偵測: UV之λ = 220至254 nM) 純化, 以提供呈棕色固體之(*R*)-3-羥基-1-甲基-3-[2-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯基]乙炔基]吡咯啉-2-酮(4.3 g, 14%)。MS (ESI): C₂₀H₂₃BF₃NO₅之計算質量為425.16; m/z測得為426.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)δ 7.80 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.47-3.36 (m, 1H), 3.35-3.23 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.64-2.46 (m, 1H), 2.37-2.20 (m, 1H), 1.27 (s, 12H)。

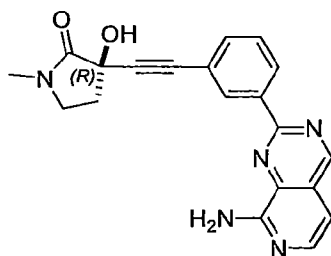
中間物28: 6,8-二氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺。



【0183】 在100 mL圓底燒瓶中倒入3-胺基-4,6-二氯-2-氬吡啶(1.21 g, 6.34 mmol)、K₃PO₄ (13.6 g, 64.0 mmol)、及1,4-二噁烷(50 mL)之溶液, 隨後倒入甲亞胺醯胺(formimidamide)乙酸酯(3.87 g, 37.1 mmol)。將所得混合物在100°C下加熱16 h。將所得混合物冷卻至rt並濃縮至乾。將殘餘物用H₂O (50 mL)稀釋並在rt下攪拌16 h。將所得混合物過濾、將過濾餅狀物用水(200 mL)洗滌、並收集固體。將所得固體添加至DCM (50 mL)並將混合物在rt下攪拌40 min。藉由過濾收集所得固體並乾燥以提供呈白色固體之6,8-二氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(1.35 g, 97.5%)。MS (ESI): C₇H₄Cl₂N₄之計算質量為214.0; m/z測得為215.0

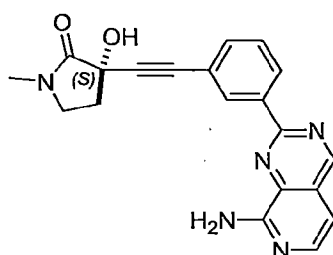
$[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.95 – 5.48 (broad, 2H)。

實例1：(R)-3-[2-[3-(8-胺基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基-吡咯啉-2-酮。



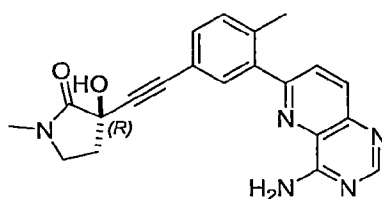
【0184】 在氮下的500 mL圓底燒瓶中倒入攪拌子、2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺（中間物，15 g，43 mmol）、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (3.0 g, 4.3 mmol)、 CuI (0.9 g, 4.3 mmol)、 $DIPEA$ (11 g, 85 mol)、(R)-3-乙炔基-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮(14 g, 99 mmol)、及THF (300 mL)。將所得混合物在60°C下攪拌2 h，然後冷卻至20°C。藉由過濾單離產物，接著藉由FCC純化以提供呈淺黃色固體之(R)-3-[2-[3-(8-胺基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基-吡咯啉-2-酮(9.0 g, 58%)。MS (ESI)： $C_{20}H_{17}N_5O_2$ 之計算質量為359.14； m/z 測得為360.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.53 (s, 1H), 8.76 – 8.71 (m, 1H), 8.70 – 8.67 (m, 1H), 8.02 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.04 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.42 – 3.36 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.50 – 2.44 (m, 1H), 2.28 – 2.17 (m, 1H)。

實例2：(S)-3-[2-[3-(8-胺基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基-吡咯啉-2-酮。



【0185】 標題化合物係以實例1所述之類似條件製備，使用2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-8-胺及(*S*)-3-乙炔基-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮以提供(*S*)-3-[2-[3-(8-胺基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基-吡咯啉-2-酮。MS (ESI) : $C_{20}H_{17}N_5O_2$ 之計算質量為359.14 ; m/z 測得為360.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.53 (s, 1H), 8.76 – 8.71 (m, 1H), 8.70 – 8.67 (m, 1H), 8.02 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.04 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.50 (s; 1H), 3.42 – 3.36 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.50 – 2.44 (m, 1H), 2.28 – 2.17 (m, 1H) 。

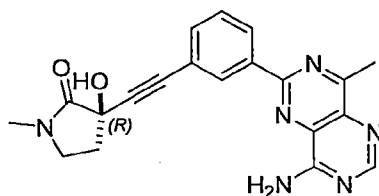
實例3 : (*R*)-3-[2-[3-(4-胺基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基-吡咯啉-2-酮。



【0186】 在20 mL微波小瓶中倒入6-氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(75.0 mg, 0.42 mmol)、(*R*)-3-羥基-1-甲基-3-((4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)乙炔基)吡咯啉-2-酮(148 mg, 0.42 mmol)、 K_3PO_4 (264 mg, 1.24 mmol)、1,4-二噁烷(5 mL)、及 H_2O (1 mL)。將所得混合物用氬噴氣5 min，接著用[1,1'-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) ($PdCl_2(dtbpf)$) (27.0 mg, 0.04

mmol)處理。將混合物用氫再噴氣5 min且所得混合物在85°C下進行微波照射1 h，然後冷卻至rt。將所得混合物倒入水(30 mL)中並用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。將合併之有機萃取物以無水Na₂SO₄乾燥、過濾、並濃縮至乾。將所得殘餘物依序藉由FCC (DCM:MeOH梯度= 50:1至10:1) 及製備型SFC (DAICEL CHIRALCEL OD 10 μm, 250 mm × 30 mm, 洗提液: 45%至45% (v/v)超臨界CO₂於EtOH及H₂O中含有0.1% NH₃, 偵測: UV之λ = 220至254 nm) 純化以提供呈淡黃色固體之(*R*)-3-((3-(4-胺基吡啶并[3,2-*d*]嘓啶-6-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啶-2-酮(23.6 mg, 15%)。MS (ESI): C₂₁H₁₉N₅O₂之計算質量為373.15; m/z測得為373.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ8.66 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.29 – 7.26 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.55 – 3.45 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.69 – 2.58 (m, 1H), 2.51 – 2.39 (m, 1H), 2.31 (s, 3H)。

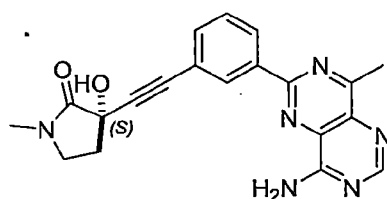
實例4: (*R*)-3-((3-(8-胺基-4-甲基嘓啶并[5,4-*d*]嘓啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啶-2-酮。



【0187】 在氮下的20 mL微波小瓶中，將6-氯-8-甲基嘓啶并[5,4-*d*]嘓啶-4-胺(0.30 g, 1.53 mmol)、(*R*)-3-羥基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)乙炔基)吡咯啶-2-酮(0.65 g, 1.92 mmol)、甲磺酸鹽[(二(1-金剛烷基)-正丁基膦)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (cataCXium[®] A Pd G3) (0.17 g, 0.23 mmol)、及NaHCO₃ (0.52 g, 6.14 mmol)懸浮於經除氣之H₂O (6.14 ml)、經除

氣之甲苯(10.2 mL)、及經除氣之EtOH (5.11 mL)中。將所得混合物在rt下攪拌5 min，接著在微波反應器中在120°C下照射30 min。將所得混合物冷卻至rt並分配在乙酸乙酯(25 mL)與水(25 mL)之間。將有機層分離，並用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取水層。將合併之有機萃取物用鹽水(25 mL)洗滌、以Na₂SO₄乾燥、過濾、並濃縮至乾。將所得殘餘物依序藉由FCC (100%乙酸乙酯歷時7 min；0至20% MeOH/DCM歷時10 min) 及接著的製備型HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 5 μm, 50 × 250 mm；梯度：90:10至0:100水:CH₃CN歷時25 min；流速：113 mL/min；偵測：UV之λ = 220至254 nm) 純化以提供呈白色固體之(R)-3-((3-(8-胺基-4-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啶-2-酮(266 mg, 46%)。MS (ESI)：C₂₀H₁₈N₆O₂之計算質量為374.15；m/z測得為375.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆)δ 8.66 – 8.60 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.56 – 7.41 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 3.34 – 3.28 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.42 – 2.34 (m, 1H), 2.19 – 2.05 (m, 1H)。

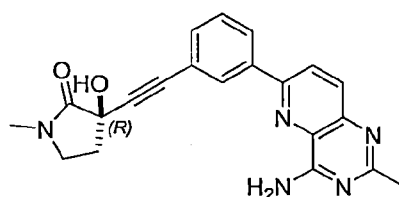
實例5：(S)-3-((3-(8-胺基-4-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啶-2-酮。



【0188】 標題化合物(24 mg, 9%)係以實例4所述之類似條件製備，使用6-氯-8-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺及(S)-3-羥基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)乙炔基)吡咯啶-2-酮。MS (ESI)：C₂₀H₁₈N₆O₂之計算質量為374.15；m/z測得為375.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆)δ

8.66 – 8.60 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.56 – 7.41 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 3.34 – 3.28 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.42 – 2.34 (m, 1H), 2.19 – 2.05 (m, 1H)。

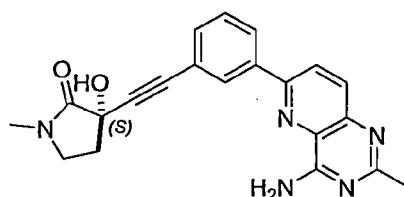
實例6：(R)-3-((3-(4-胺基-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮。



【0189】 在含有6-氯-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(460 mg, 2.36 mmol)、(R)-3-羥基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)乙炔基)吡咯啉-2-酮(920 mg, 2.70 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (260 mg, 0.22 mmol)之50 mL圓底燒瓶中倒入1,4-二噁烷(35 mL)及K₂CO₃ (5 mL, 2M於H₂O中)，彼等在使用前一起用氮除氣20 min。將含有所得混合物之培養瓶裝配回流冷凝器並用氮真空化/吹掃3次，然後在95°C下加熱。在1.75 h後，將內容物冷卻至rt、透過矽藻土墊諸如Celite[®]過濾、並將該墊用THF (25 mL)及乙酸乙酯(25 mL)洗滌。將濾液濃縮至矽藻土諸如Celite[®] (5 g)上並藉由FCC (100% DCM遞增至10% MeOH-DCM) 純化以提供黃色固體，將該黃色固體自MeOH再結晶以提供呈灰白色固體之(R)-3-((3-(4-胺基-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮(620 mg, 70%)。MS (ESI)：MS (ESI)：C₂₁H₁₉N₅O₂之計算質量為373.15；m/z測得為374.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)δ 8.37 (br s, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.22 – 8.30 (m, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.58 -

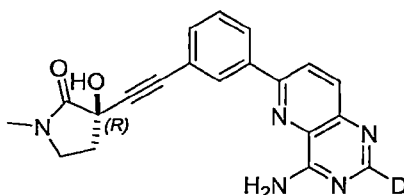
7.44 (m, 2H), 3.56 - 3.41 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.40 - 2.27 (m, 1H)。

實例7：(S)-3-((3-(4-胺基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮。



【0190】 標題化合物(88 mg, 85%)係使用實例6所述之類似條件製備，使用(S)-3-羥基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)乙炔基)吡咯啉-2-酮。MS (ESI)：C₂₁H₁₉N₅O₂之計算質量為373.15；m/z測得為374.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)δ 8.37 (br s, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.22 - 8.30 (m, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.44 (m, 2H), 3.56 - 3.41 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.40 - 2.27 (m, 1H)。

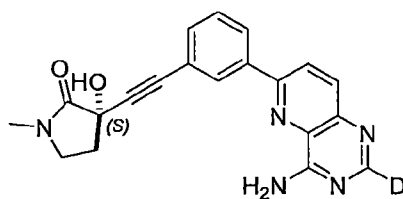
實例8：(R)-3-((3-(4-胺基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮。



【0191】 在含有6-氘吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-d-4-胺(170 mg, 0.94 mmol)、(R)-3-羥基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)乙炔

基)吡咯啉-2-酮(372 mg, 1.09 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (104 mg, 0.09 mmol)之20 mL小瓶中倒入1,4-二噁烷(12 mL)及K₂CO₃ (2 mL, 2M於H₂O中), 彼等在使用前一起用氫除氣25 min。將小瓶密封、真空化、並用氮吹掃3次且在90°C下加熱。在2 h後, 將內容物冷卻至rt、透過矽藻土墊諸如Celite[®]墊過濾、並進一步用乙酸乙酯(25 mL)及THF (25 mL)潤洗。將濾液濃縮至矽藻土諸如Celite[®] (5 g)上並藉由FCC (100% DCM遞增至7% MeOH-DCM) 純化以初步提供呈黃色固體之(311 mg)。將所得材料溶解於CH₃CN (10 mL)中、加熱至回流達5 min、並冷卻至rt。藉由過濾收集所得固體、用Et₂O (20 mL)洗滌、並乾燥以提供呈淡黃色固體之(R)-3-((3-(4-胺基吡啶并[3,2-d]嘓啉-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮(170 mg, 50%)。MS (ESI): C₂₀H₁₆DN₅O₂之計算質量為360.14; m/z測得為361.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)δ 8.38 (br s, 1H), 8.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.22 - 8.26 (m, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.58 (m, 2H), 3.55 - 3.44 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.58 - 2.65 (m, 1H), 2.28 - 2.38 (m, 1H)。

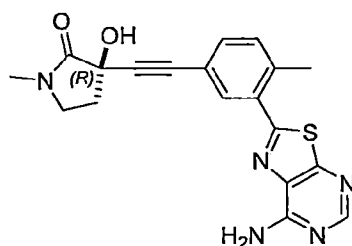
實例9: (S)-3-((3-(4-胺基吡啶并[3,2-d]嘓啉-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮。



【0192】 標題化合物係使用實例8所述之類似條件製備, 使用(S)-3-羥基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)乙炔基)吡咯啉-2-酮, 使用FCC以提供(S)-3-((3-(4-胺基吡啶并[3,2-d]嘓啉-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮(9 mg, 9%)。MS (ESI): C₂₀H₁₆DN₅O₂之計算質量

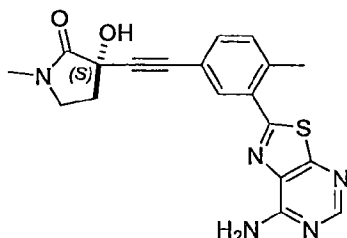
為360.14； m/z 測得為361.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (br s, 1H), 8.34 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.22 - 8.26 (m, 1H), 8.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.44 - 7.58 (m, 2H), 3.55 - 3.44 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.58 - 2.65 (m, 1H), 2.28 - 2.38 (m, 1H)。

實例10：(R)-3-((3-(7-胺基噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮。



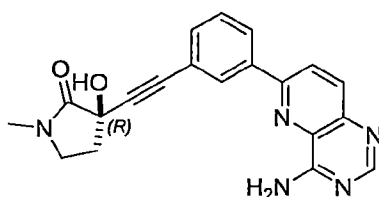
【0193】 在氮下的配備有高架攪拌器之3 L圓底燒瓶中倒入2-(5-碘-2-甲基-苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-7-胺(45.0 g, 122 mmol)、(R)-3-乙炔基-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮(20.4 g, 147 mmol)、CuI (2.32 g, 12.2 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (17.1 g, 24.4 mmol)、DMF (450 mL)及DIEA (47.3 g, 366 mmol)。將所得混合物加熱至90 °C達2 h，接著冷卻至rt隨後用CH₃CN (1800 mL)稀釋。將懸浮液過濾且用CH₃CN (90 mL)洗滌。將濾液濃縮並藉由FCC純化 (DCM:MeOH = 50:1至20:1且含有1% TFA) 以提供呈淺黃色固體之(R)-3-((3-(7-胺基噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮(7.5 g, 16.2%)。MS (ESI)：C₁₉H₁₇N₅O₂S之計算質量為379.1； m/z 測得為380.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.51 - 3.44 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 1H)。

實例11：(S)-3-((3-(7-胺基噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮。



【0194】 標題化合物(50 mg, 53%)係使用實例10所述之類似條件製備，使用2-(5-碘-2-甲基-苯基)噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-7-胺及(S)-3-乙炔基-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮。MS (ESI)：C₁₉H₁₇N₅O₂S之計算質量為379.11；m/z測得為380.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.51 - 3.44 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 1H)。

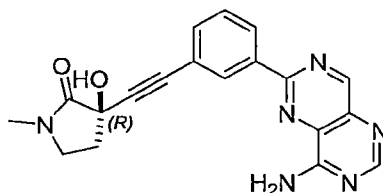
實例12：(R)-3-((3-(4-胺基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮。



【0195】 在含有6-氯吡啶并[3,2-*b*]嘧啶-4-胺(150 mg, 0.83 mmol)、(R)-3-羥基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)乙炔基)吡咯啉-2-酮(330 mg, 0.97 mmol)、及Pd(PPh₃)₄ (95.0 mg, 0.82 mmol)之20 mL小瓶中倒入1,4-二噁烷(10 mL)及K₂CO₃ (1.4 mL, 2M於H₂O中)。1,4-二噁烷及K₂CO₃

水溶液混合物在使用前一起用氬除氣25 min。將小瓶密封、真空化、並用氬吹掃3次，然後加熱至80°C。在2 h後，將內容物透過矽藻土墊諸如Celite[®]過濾，該墊用THF (25 mL)及乙酸乙酯(25 mL)洗滌。將濾液濃縮至乾，將所得殘餘物溶解於DCM-THF (1:1)中、裝載至矽藻土諸如Celite[®] (4 g)上、並藉由FCC (100% DCM遞增至10% MeOH-DCM) 純化以提供呈灰白色固體之(*R*)-3-((3-(4-胺基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮(247 mg, 82%)。MS (ESI) : C₂₀H₁₇N₅O₂之計算質量為359.14 ; m/z測得為360.15 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)δ 8.40 (s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.22 - 8.26 (m, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.44 (m, 2H), 3.55 - 3.44 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.58 - 2.65 (m, 1H), 2.28 - 2.38 (m, 1H)。

實例13 : (*R*)-3-[2-[3-(4-胺基嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮。

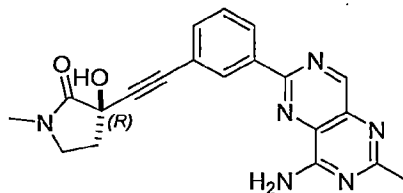


【0196】 步驟A : (*R*)-3-((3-(8-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮。在10 mL微波小瓶中倒入6-(3-溴苄基)-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-4-胺,(300 mg, 0.66 mmol)、(*R*)-3-乙炔基-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮(102 mg, 0.77 mmol)、TEA (2 mL)、及DMF (2 mL)。將所得混合物用氬噴氣5 min，接著用二氯雙(三環己基膦)鈀(II) (85.0 mg, 0.07 mmol) (PdCl₂[P(cy)₃]₂)及CuI (25 mg, 0.13 mmol)處理。將所得混合物用氬噴氣5 min，接著在100°C下進行微波照射1 h。將所得混合物冷卻至rt並添加

額外(*R*)-3-乙炔基-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮(51.0 mg, 0.37 mmol)、二氯雙(三環己基膦)鈣(II) (42.0 mg, 0.03 mmol)、及CuI (12 mg, 0.06 mmol)。將所得混合物用氬噴氣5 min, 接著在100°C下進行微波照射1 h。將所得混合物冷卻至rt、透過矽藻土墊諸如Celite[®]過濾、並將該墊用乙酸乙酯(10 mL)洗滌。將濾液用水(10 mL)稀釋並用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。將合併之有機萃取物以無水Na₂SO₄乾燥、過濾、並濃縮至乾。將所得殘餘物藉由FCC (石油醚:乙酸乙酯= 1:0至0:1) 純化以提供呈黃色固體之(*R*)-3-((3-(8-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮(130 mg, 34%)。MS (ESI) : C₂₈H₂₆N₆O₄之計算質量為510.20 m/z, 測得為511.2 [M+H]⁺。

【0197】 步驟B : (*R*)-3-[2-[3-(4-胺基嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基-吡咯啉-2-酮。在10 mL圓底燒瓶中倒入硝酸銻銨(344 mg, 0.63 mmol)、(*R*)-3-((3-(8-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮(80.0 mg, 0.16 mmol)、CH₃CN (1 mL)、及H₂O (1 mL)。將所得混合物在rt下攪拌10 min, 然後用飽和NaHCO₃水溶液(1 mL)稀釋並用乙酸乙酯:甲醇(10:1, 10 mL × 5)萃取。將合併之有機萃取物以無水Na₂SO₄乾燥、過濾、並濃縮至乾。將所得殘餘物藉由製備型HPLC (Xtimate C18 5 μm, 150 mm × 25 mm, 洗提液: 13%至43% (v/v) CH₃CN及H₂O含有0.225% HCOOH, 偵測: UV之λ = 220至254 nm) 純化以提供呈灰色固體之(*R*)-3-[2-[3-(4-胺基嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基-吡咯啉-2-酮(16.6 mg, 25%)。MS (ESI) : C₁₉H₁₆N₆O₂之計算質量為360.1 ; m/z測得為361.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.40 (s, 1H), 8.68 - 8.63 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.26 - 8.09 (m, 2H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 6.16 (br. s, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.29 - 2.21 (m, 1H)。

實例14：(R)-3-((3-(8-胺基-6-甲基嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮。

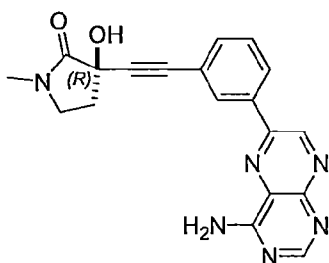


【0198】 步驟A：(R)-3-((3-(8-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-6-甲基嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮。在20 mL微波小瓶中倒入6-氯-*N*-(2,4-二甲氧基苄基)-2-甲基嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-4-胺（中間物25，200 mg，0.578 mmol）、(R)-3-羥基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)乙炔基)吡咯啉-2-酮(217 mg, 0.64 mmol)、K₃PO₄ (368 mg, 1.73 mmol)、1,4-二噁烷(5 mL)、及H₂O (1 mL)。將所得混合物用氮噴氣5 min，接著用[1,1'-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (41.0 mg, 0.06 mmol)處理。將混合物用氮再噴氣5 min且所得混合物接著在90°C下進行微波照射1 h。將所得混合物冷卻至rt、濃縮至乾、並藉由FCC（石油醚:乙酸乙酯= 1:0至0:1）純化以提供呈棕色固體之(R)-3-((3-(8-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-6-甲基嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮(120 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI)：C₂₉H₂₈N₆O₄之計算質量為524.22 m/z，測得為525.2 [M+H]⁺。

【0199】 步驟B：(R)-3-((3-(8-胺基-6-甲基嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮。在50 mL圓底燒瓶中倒入(R)-3-((3-(8-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-6-甲基嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮(110 mg, 0.21 mmol)、DCM (10 mL)、H₂O (2 mL)、及2,3-二氯-5,6-二氫-1,4-苯醌(DDQ) (57 mg, 0.25 mmol)。將所得混合物在rt下攪拌1小時，然後

倒入飽和NaHCO₃水溶液(50 mL)中並用DCM (50 mL × 3)萃取。將合併之有機萃取物用H₂O (30 mL × 3)洗滌、以無水Na₂SO₄乾燥、過濾、並濃縮至乾。將所得殘餘物依序藉由FCC (石油醚:乙酸乙酯= 1:0至0:1, 接著DCM:MeOH = 1:0至10:1) 及製備型HPLC (Boston Prime C18, 150 mm × 30 mm × 5 μm管柱 (洗提液: 20%至50% (v/v) CH₃CN及H₂O含有0.04%NH₃+10 mM NH₄HCO₃), 偵測: UV之λ = 220至254 nM) 純化以提供呈白色固體之(*R*)-3-((3-(8-胺基-6-甲基嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮(31.5 mg, 40%)。MS (ESI): C₂₀H₁₈N₆O₂之計算質量為374.15 m/z, 測得為375.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.32 (s, 1H), 8.69 - 8.63 (m, 2H), 8.46 (br s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.39 - 3.37 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.48 - 2.45 (m, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 1H)。

實例15: (*R*)-3-[2-[3-(4-胺基嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基-吡咯啉-2-酮。



【0200】 步驟A: 2-(3-溴苯基)-2-側氧基乙醛。在10 mL圓底燒瓶中倒入3-溴苯甲醯基溴甲烷(5.6 g, 20 mmol)、DMSO (1.4 mL)及水(0.7 mL)。接著將混合物加熱至50°C達2.5 h。將所得混合物用水(50 mL)及乙酸乙酯(50 mL)稀釋。將有機層分離, 並進一步用乙酸乙酯(3 × 25 mL)萃取水層。將合併之有機

萃取物用鹽水(50 mL)洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾、並濃縮至乾。所得淡黃色固體(4.2 g, 99%)不經進一步純化即用於下一步驟。

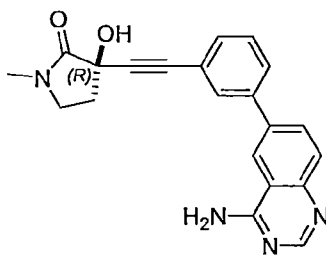
【0201】 步驟B：2-(3-溴苯基)-2-側氧基乙醛肟。在100 mL圓底燒瓶中倒入2-(3-溴苯基)-2-側氧基乙醛(4.2 g, 20 mmol)、THF (40 mL)及羥胺HCl (1.4 g, 20 mmol)。將混合物在rt下在氮氣氛下攪拌16 h。將所得混合物濃縮至乾並藉由FCC (乙酸乙酯:庚烷之梯度= 0至100%) 純化以提供2-(3-溴苯基)-2-側氧基乙醛肟(2.7 g, 60%)。MS (ESI)： $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrNO}_2$ 之計算質量為226.96； m/z 測得為228.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0202】 步驟C：6-(3-溴苯基)喋啶-4-胺。在可密封小瓶中倒入喋啶-4,5,6-三胺(549 mg, 4.40 mmol)及HCl (8.80 mL, 11.0 mmol, 1.25 M於乙醇中)。將所得懸浮液預先加熱至70°C隨後逐滴添加2-(3-溴苯基)-2-側氧基乙醛肟(1.00 g, 4.40 mmol)於EtOH (11 mL)中之溶液。接著將反應混合物在80°C下加熱2 h。將所得混合物冷卻至rt且在攪拌下添加 NH_4OH (1 mL, 28%水溶液)。在30 min後，添加水(50 mL)且藉由過濾收集所得固體。將固體用水(25 mL)洗滌，接著在高真空下乾燥。將所得固體用乙酸乙酯(15 ml)及MeOH (2 mL)研磨且藉由真空過濾收集以提供呈灰白色固體之6-(3-溴苯基)喋啶-4-胺(516 mg, 39%)。MS (ESI)： $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{BrN}_5$ 之計算質量為301.00； m/z 測得為302.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.76 (s, 1H), 8.79 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.52 – 8.46 (m, 1H), 8.38 (br s, 1H), 7.74 (app ddd, $J = 8.0, 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H)。

【0203】 步驟D：*(R)*-3-[2-[3-(4-胺基喋啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-酮。在10 mL可密封小瓶中倒入6-(3-溴苯基)喋啶-4-胺(71.0 mg, 0.24 mmol)、*(R)*-3-乙炔基-3-羥基-1-甲基吡咯啶-2-酮(50.0 mg, 0.35 mmol)、CuI (4.5 mg, 0.024 mmol)及 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (16.5 mg, 0.02 mmol)。將容器真空化並用氬回填三次。接著在小瓶中倒入經除氣之無水DMF (2 mL)及DIEA (122 μL , 0.71

mmol)。接著將容器放入在90°C下之加熱塊中達1 h。將所得混合物冷卻至rt並濃縮至乾。將殘餘物藉由FCC (MeOH於DCM中0至10%梯度) 純化以提供固體，該固體係經MeCN (5 mL) 研磨以提供(*R*)-3-[2-[3-(4-胺基喋啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基-吡咯啉-2-酮(31 mg, 36%)。MS (ESI) : C₁₉H₁₆N₆O₂之計算質量為360.13 ; m/z測得為361.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.62 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 3.54 – 3.43 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.68 – 2.57 (m, 1H), 2.38 – 2.26 (m, 1H)。

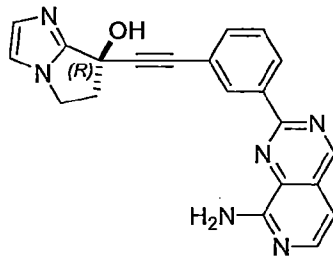
實例16 : (*R*)-3-[2-[3-(4-胺基喹啉-6-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基-吡咯啉-2-酮。



【0204】 在20 mL微波小瓶中倒入6-溴喹啉-4-胺(150 mg, 0.67 mmol)、(*R*)-3-羥基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)乙炔基)吡咯啉-2-酮(297 mg, 0.87 mmol)、Na₂CO₃ (1.3 mL, 2M於H₂O中)、及THF (6.7 mL)。將所得反應混合物用氮吹掃10分鐘並添加1,1'-雙[二叔丁基膦基]二茂鐵]鈣(8 mg, 0.013 mmol)。接著將小瓶密封並加熱至50°C。在16 h後，將所得混合物冷卻至rt並分配在乙酸乙酯(10 mL)與水(10 mL)之間。將有機層分離並用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取水層。將合併之有機萃取物濃縮並藉由製備型HPLC純化 (XBridge OBD C18 5 μm, 50 × 100 mm管柱，使用0至95%

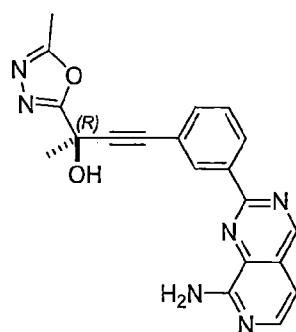
梯度之ACN/ 20 mM NH₄OH於H₂O中達16 min，偵測：UV之 $\lambda = 220$ 至254 nm) 以提供呈無色固體之(*R*)-3-[2-[3-(4-胺基喹啉-6-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基-吡咯啉-2-酮(92 mg, 38%)。MS (ESI)：C₂₁H₁₈N₄O₂之計算質量為358.1；m/z測得為359.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 3H), 6.22 (s, 2H), 3.46 - 3.32 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.66 - 2.54 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 2H)。

實例17：(*R*)-7-[2-[3-(8-胺基吡啶并[3,4-*d*]嘓啉-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氫吡咯并[1,2-*a*]咪唑-7-醇。



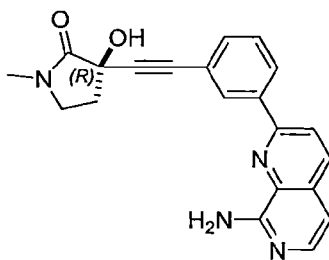
【0205】 標題化合物(51 mg, 48%)係以實例1所述之類似條件製備，使用2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-*d*]嘓啉-8-胺及(*R*)-7-乙炔基-6,7-二氫-5*H*-吡咯并[1,2-*a*]咪唑-7-醇於THF中。MS (ESI)：C₂₁H₁₆N₆O之計算質量為368.4；m/z測得為369.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.63 (s, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.76 - 6.66 (m, 1H), 6.34 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.27 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.54 - 3.22 (m, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.24 - 1.94 (m, 1H)。

實例18：(*R*)-4-[3-(8-胺基吡啶并[3,4-*d*]嘓啉-2-基)苯基]-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。



【0206】 標題化合物(46 mg, 36%)係以實例1所述之類似條件製備，使用2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺及(R)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。MS (ESI)：C₂₀H₁₆N₆O₂之計算質量為372.4；m/z測得為373.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)δ 9.31 (s, 1H), 8.61 - 8.57 (m, 1H), 8.56 - 8.50 (m, 1H), 8.10 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 4.19 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。

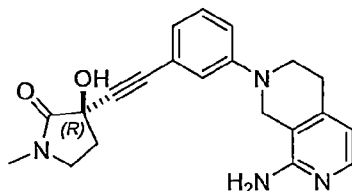
實例19：(R)-3-[2-[3-(8-胺基-1,7-噻啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基-吡咯啉-2-酮。



【0207】 標題化合物係以實例1所述之類似條件製備，使用2-(3-碘苯基)-1,7-噻啶-8-胺及(R)-7-乙炔基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇於THF中。將所得化合物藉由製備型HPLC (XBridge Prep C18 5 μm, 50 × 250 mm管柱，使用0至100%梯度的MeCN/ 20 mM NH₄OH於H₂O中歷時35 min，偵測：UV之λ

= 220至254 nm) 純化以提供無色固體(19 mg, 42%)。MS (ESI) : $C_{21}H_{18}N_4O_2$ 之計算質量為358.4 ; m/z 測得為359.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.46 - 8.41 (m, 1H), 8.40 - 8.37 (m, 1H), 8.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.14 (s, 2H), 6.95 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.49 - 2.45 (m, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 1H)。

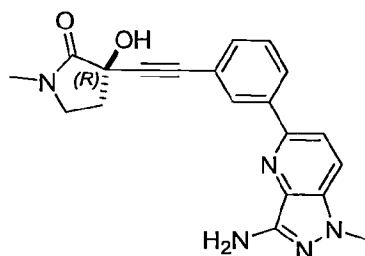
實例20 : (R)-3-((3-(8-胺基-3,4-二氫-2,7-咪啉-2(1H)-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮。



【0208】 在10 mL微波小瓶中倒入7-(3-碘苯基)-5,6,7,8-四氫-2,7-咪啉-1-胺(260 mg, 0.74 mmol)、(R)-3-乙炔基-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮(90.0 mg, 0.65 mmol)、 Et_3N (4 mL)、及DMF (4 mL)。將混合物用氬吹掃5 min，接著用 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (54.0 mg, 0.08 mmol)及CuI (27 mg, 0.14 mmol)處理。將混合物用氬再吹掃5 min，接著在70°C下進行微波照射2 h。將所得混合物冷卻至rt、倒入LiCl (20 mL, 4%水溶液)、並用乙酸乙酯(20 mL \times 4)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(50 mL)洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮至乾。將所得殘餘物藉由製備型HPLC (Boston Green ODS 5 μm , 150 \times 30 mm管柱, 洗提液: 25%至55% (v/v) CH_3CN 及 H_2O 含有(0.04% $NH_3 \cdot H_2O$ +10 mM NH_4HCO_3 , 偵測: UV之 $\lambda = 220$ 至254 nm) 純化以提供呈黃色固體之(R)-3-((3-(8-胺基-3,4-二氫-2,7-咪啉-2(1H)-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮(67.2 mg, 25%)。MS (ESI) :

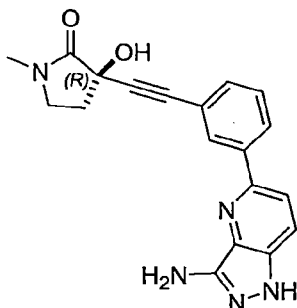
$C_{21}H_{22}N_4O_2$ 之計算質量為362.17 m/z，測得為363.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 - 7.59 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 6.81 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.47 - 6.32 (m, 2H), 5.91 (br s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.48 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.39 - 3.36 (m, 1H), 3.34 - 3.31 (m, 1H), 2.84 - 2.71 (m, 5H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H)。

實例21：*(R)*-3-[2-[3-(3-胺基-1-甲基-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基-吡咯啉-2-酮。



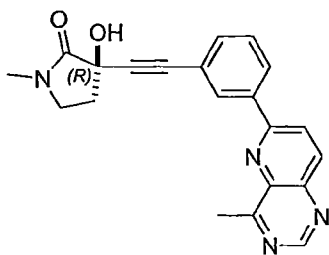
【0209】 標題化合物係以實例1所述之類似條件製備，使用5-(3-碘苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-3-胺及*(R)*-3-乙炔基-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮於THF中。將所得化合物藉由製備型HPLC (XBridge Prep C18 5 μ m, 50 \times 250 mm管柱，使用0至100%梯度的ACN/ 20 mM NH_4OH 於 H_2O 中歷時35 min，偵測：UV之 λ = 220至254 nm) 純化以提供呈無色固體之*(R)*-3-[2-[3-(3-胺基-1-甲基-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基-吡咯啉-2-酮(36 mg, 36%)。MS (ESI)： $C_{20}H_{19}N_5O_2$ 之計算質量為361.4；m/z測得為362.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 - 8.20 (m, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.40 - 3.35 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 1H)。

實例22：(R)-3-[2-[3-(3-胺基-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-5-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基-吡咯啉-2-酮。



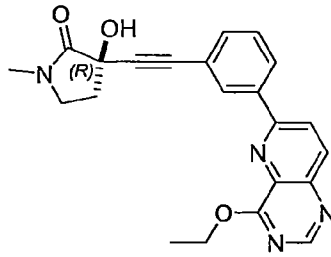
【0210】 標題化合物係使用實例1所述之類似條件製備，使用5-(3-碘苯基)-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-3-胺及(R)-3-乙炔基-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮於THF中。將所得化合物藉由製備型HPLC (XBridge Prep C18 5 μ m, 50 \times 250 mm管柱，使用0至100%梯度的ACN/ 20 mM NH₄OH於H₂O中歷時35 min，偵測：UV之 λ = 220至254 nm) 純化以提供呈無色固體之(R)-3-[2-[3-(3-胺基-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-5-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基-吡咯啉-2-酮(39 mg, 38%)。MS (ESI)：C₁₉H₁₇N₅O₂之計算質量為347.4；m/z測得為348.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.73 (s, 1H), 8.26 - 8.15 (m, 1H), 8.16 - 8.04 (m, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.49 - 2.37 (m, 1H), 2.26 - 2.11 (m, 1H)。

實例23：(R)-3-羥基-1-甲基-3-((3-(4-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯啉-2-酮。



【0211】 在20 mL微波小瓶中倒入6-氯-4-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶(100 mg, 0.56 mmol)、(*R*)-3-羥基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)乙炔基)吡咯啉-2-酮(190 mg, 0.56 mmol)、 K_3PO_4 (350 mg, 0.17 mmol)、1,4-二噁烷(8 mL)、及 H_2O (2 mL)。將所得混合物用氬噴氣5 min、用[1,1'-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈮(II) (50 mg, 0.08 mmol)處理、接著用氬再噴氣5 min。將所得混合物在 $100^\circ C$ 下進行微波照射1 h，然後冷卻至rt。將所得懸浮液透過矽藻土墊諸如Celite[®]過濾並將該墊用乙酸乙酯(10 mL)洗滌。將濾液濃縮至乾並將殘餘物依序藉由FCC (石油醚:乙酸乙酯= 1:0至0:1，接著二氯甲烷:甲醇= 1:0至5:1)、製備型HPLC (YMC-Triart Prep C18 10 μm ，250 mm \times 50 mm，洗提液：28%至58% (v/v) CH_3CN 及 H_2O 含有0.04% $NH_3 \cdot H_2O$ +10 mM NH_4HCO_3 ，偵測：UV之 $\lambda = 220$ 至254 nm)純化以提供呈黃色固體之(*R*)-3-羥基-1-甲基-3-((3-(4-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯啉-2-酮(45.5 mg, 23%)。MS (ESI)： $C_{21}H_{18}N_4O_2$ 之計算質量為358.14 m/z，測得為359.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.21 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.39 - 8.34 (m, 2H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.41 - 3.37 (m, 2H), 3.11 - 3.04 (m, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.48 - 2.45 (m, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 1H)。

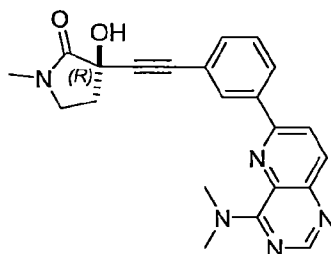
實例24：(*R*)-3-((3-(4-乙氧基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮。



【0212】 標題化合物係使用實例23所述之類似條件製備，使用6-氯-4-乙氧基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶及(*R*)-3-羥基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)乙炔基)吡咯啉-2-酮。將所得化合物藉由製備型HPLC

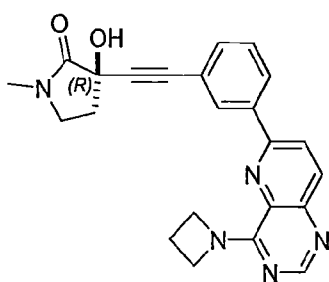
(Xtimate C18 10 μm ，250 mm \times 50 mm，洗提液：31%至61% (v/v) CH_3CN 及 H_2O 含有0.04% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ +10 mM NH_4HCO_3 ，偵測：UV之 $\lambda = 220$ 至254 nm) 純化以提供呈白色固體之(*R*)-3-((3-(4-乙氧基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮(94.6 mg, 40%)。MS (ESI)： $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ 之計算質量為388.15 m/z，測得為389.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.86 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.31 - 8.25 (m, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.72 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.40 - 3.36 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.49 - 2.45 (m, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 1.51 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

實例25：(*R*)-3-((3-(4-(二甲基胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮。



【0213】 將含有1,4-二噁烷(11 mL)及 K_2CO_3 (1.3 mL, 2M於 H_2O 中)之20 mL小瓶用氮除氣15 min。在所得溶液中添加6-氯-*N,N*-二甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(135 mg, 0.65 mmol)、(*R*)-3-羥基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)乙炔基)吡咯啉-2-酮(161 mg, 0.47 mmol)及 $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0.01 mmol)。將小瓶密封、真空化、並用氮吹掃3次、然後在100°C下加熱。在1.5 h後,將內容物冷卻至rt、透過矽藻土諸如Celite[®]過濾、並將該墊用THF (25 mL)及乙酸乙酯(25 mL)洗滌。將濾液濃縮至乾、使用 $CHCl_3$ -MeOH裝載至矽藻土墊諸如Celite[®] (2.5 g)上、並藉由FCC (100% DCM遞增至5% 2M NH_3 -MeOH/DCM) 純化以提供呈琥珀色固體之(*R*)-3-((3-(4-(二甲基胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮(220 mg, 87%)。MS (ESI): $C_{22}H_{21}N_5O_2$ 之計算質量為387.44; m/z 測得為388.10 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.40 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.16 - 8.11 (m, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 2H), 7.58 - 7.42 (m, 2H), 3.55-3.85 (m, 6H), 3.51 - 3.45 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.57-2.65 (m, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 1H)。

實例26: (*R*)-3-((3-(4-(吡啶-1-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮。

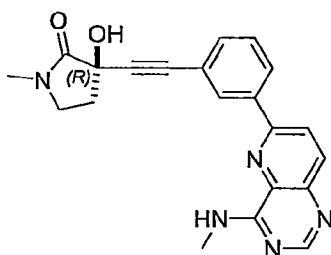


【0214】 標題化合物係使用實例25所述之類似條件製備,使用4-(吡啶-1-基)-6-氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶及(*R*)-3-羥基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二

氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)乙炔基)吡咯啉-2-酮以提供黃色固體(220 mg, 90%)。

MS (ESI) : $C_{23}H_{21}N_5O_2$ 之計算質量為399.45 ; m/z 測得為400.05 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.04 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.99 (dt, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.56 - 7.39 (m, 2H), 4.88 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.55 - 3.42 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.58 - 2.62 (m, 1H), 2.56 - 2.45 (m, 2H), 2.30 - 2.38 (m, 1H)。

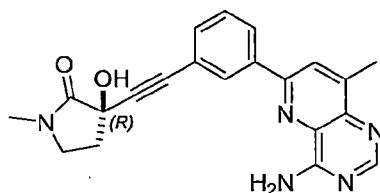
實例27 : (*R*)-3-羥基-1-甲基-3-((3-(4-(甲基胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘓啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯啉-2-酮。



【0215】 在20 mL微波小瓶中倒入6-氯-*N*-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘓啶-4-胺(100 mg, 0.51 mmol)、(*R*)-3-羥基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)乙炔基)吡咯啉-2-酮(180 mg, 0.53 mmol)、 K_3PO_4 (327 mg, 1.54 mmol)、1,4-二噁烷(8 mL)、及 H_2O (2 mL)。將所得混合物用氬噴氣5 min，隨後添加[1,1'-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (33.0 mg, 0.05 mmol)。將所得混合物用氬再噴氣5分鐘，接著在90°C下進行微波照射1 h，然後冷卻至rt。將混合物透過矽藻土墊諸如Celite[®]過濾並將該墊用MeOH (20 mL)洗滌。將濾液濃縮並依序藉由FCC (石油醚:乙酸乙酯= 1:0至0:1，接著二氯甲烷:甲醇=1:0至10:1)及製備型HPLC (Xtimate C18 250 mm \times 50 mm \times 10 μ m (洗提液: 25%至55% (v/v) CH_3CN 及 H_2O 含有0.04% $NH_3 \cdot H_2O$ 及10 mM NH_4HCO_3))，偵測: UV

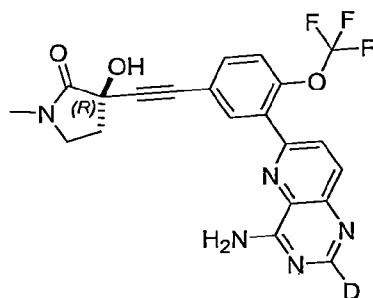
之 $\lambda = 220$ 至 254 nm) 純化以提供呈白色固體之(*R*)-3-羥基-1-甲基-3-((3-(4-(甲基氨基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯啉-2-酮(76.5 mg, 40%)。MS (ESI) : $C_{21}H_{19}N_5O_2$ 之計算質量為373.2 m/z, 測得為374.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.73 - 8.66 (m, 1H), 8.52 - 8.40 (m, 4H), 8.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.41 - 3.39 (m, 2H), 3.09 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.50 - 2.46 (m, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 1H)。

實例28 : (*R*)-3-((3-(4-氨基-8-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮及其三氟乙酸鹽。



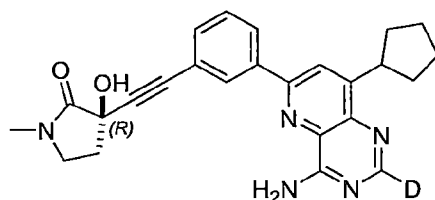
【0216】 (*R*)-3-((3-(4-氨基-8-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮係使用類似於實例1所述之條件製備, 利用6-(3-碘苯基)-8-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺及(*R*)-3-乙炔基-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮。接著此化合物係藉由製備型HPLC (Phenomenex Luna C18 5 μ m (100 \times 30 mm); 梯度: 95:5至5:95水(0.1% TFA)/ CH_3CN (0.1% TFA)歷時15分鐘; 流速: 50 mL/min; 偵測: UV之 $\lambda = 254$ nm) 純化以提供(*R*)-3-((3-(4-氨基-8-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮為其三氟乙酸鹽(19 mg, 27%)。MS (ESI) : $C_{21}H_{19}N_5O_2$ 之計算質量為373.15; m/z測得為374.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.32 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.50 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 1H)。

實例29：(R)-3-((3-(4-胺基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮。



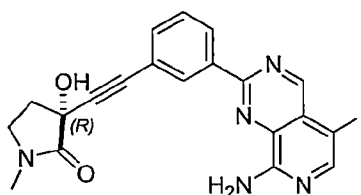
【0217】 標題化合物(69 mg, 47%)係使用實例6所述之類似條件製備，使用(R)-3-羥基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)吡咯啉-2-酮及6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-d-4-胺。MS (ESI)：C₂₁H₁₅DF₃N₅O₃之計算質量為444.13；m/z測得為445.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)δ 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.56-7.48 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.39-2.29 (m, 1H)。

實例30：(R)-3-((3-(4-胺基-8-環戊基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮。



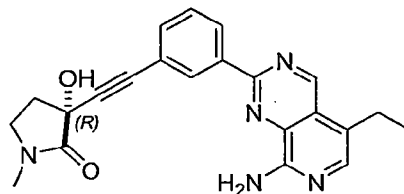
【0218】 將4 ml小瓶（內含隔膜及磁攪拌子）用氮沖洗。在小瓶中倒入實例8之(*R*)-3-((3-(4-胺基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基-2-*d*)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮(125 mg, 0.34 mmol)、1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基環戊烷羧酸酯(0.13 g, 0.52 mmol)、及[4,4'-雙(1,1-二甲基乙基)-2,2'-聯吡啶-*N*1,*N*1']雙[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基-*N*]苯基-*C*]鎰(III)六氟磷酸鹽(7.72 mg, 6.88 μmol)。接著將DMSO (2.55 mL)添加至小瓶，隨後添加三氟乙酸(0.106 mL, 1.38 mmol)。使用450 nm光反應器之1000 rpm攪拌、3500 rpm風扇、及100% LCD達4 h。在該時間後，添加額外1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基環戊烷羧酸酯(44.6 mg, 0.17 mmol)並將所得混合物再進行450 nm光反應器之1000 rpm攪拌、3500 rpm風扇、及100% LCD達2 h。將所得粗混合物直接藉由製備型逆相HPLC (C18, 10至100% MeCN/H₂O) 純化以提供呈白色固體之(*R*)-3-((3-(4-胺基-8-環戊基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基-2-*d*)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮(25 mg, 17%)。MS (ESI) : C₂₅H₂₄DN₅O₂之計算質量為428.21 ; m/z測得為429.0 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.44 (dt, *J* = 7.0, 2.1 Hz, 1H), 8.43 – 8.41 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (brs, 1H), 7.90 (brs, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 6.47 (brs, 1H), 4.00 (tt, *J* = 9.5, 7.4 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 7.2, 5.8 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.53 – 2.45 (m, 1H), 2.21 (dt, *J* = 12.8, 7.1 Hz, 1H), 2.12 – 2.06 (m, 2H), 1.91 – 1.84 (m, 2H), 1.84 – 1.69 (m, 4H)。

實例31 : (*R*)-3-((3-(8-胺基-5-碘吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮。



【0219】 在50 mL圓底燒瓶中添加實例1之(*R*)-3-[2-[3-(8-胺基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基-吡咯啉-2-酮(784 mg, 2.18 mmol)、*N*-碘琥珀醯亞胺(523 mg, 2.32 mmol)、及DMF (30 mL)。將所得黃色懸浮液在70 °C下在氬下加熱45 min。在該時間後，將混合物濃縮至乾並藉由FCC純化以提供呈白色固體之(*R*)-3-((3-(8-胺基-5-碘吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮(448 mg, 42%)。MS (ESI) : C₂₀H₁₆IN₅O₂之計算質量為485.04 ; m/z測得為486.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.30 (s, 1H), 8.76 (ddd, *J* = 1.71, 2.69, 6.36 Hz, 1H), 8.71-8.73 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.77 (br s, 2H), 7.56-7.64 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.46-2.53 (m, 3H), 2.21 (dt, *J* = 12.96, 6.97 Hz, 1H)。

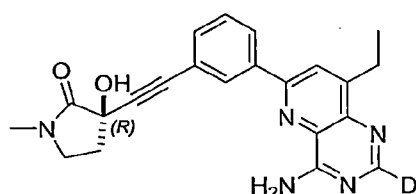
實例32 : (*R*)-3-((3-(8-胺基-5-乙基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮。



【0220】 在小瓶中倒入實例31之(*R*)-3-((3-(8-胺基-5-碘吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮(54 mg, 0.112 mmol)、乙酸鈮(II) (2.6 mg, 0.011 mmol)、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯(9.5 mg, 0.022 mmol)、及THF (1 mL)。將小瓶密封、真空化、並再填氬三次。添加乙基溴化鋅 (0.67 mL, 0.34 mmol, 0.5 M於THF中)。將所得溶液在rt下攪拌1 h。將反應混合物分配介於乙酸乙酯(5 mL)與水(5 mL)之間。用乙酸乙酯(5 mL × 3)

萃取水相。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌、以 Na_2SO_4 乾燥、過濾、並濃縮至乾。將所得殘餘物藉由FCC純化以提供呈白色固體之(*R*)-3-((3-(8-胺基-5-乙基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮(14 mg, 32%)。MS (ESI) : $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ 之計算質量為387.17 ; m/z 測得為388.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.68 (s, 1H), 8.68-8.75 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.27 (br s, 2H), 6.54 (s, 1H), 2.92 (q, $J=7.50$ Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.45-2.53 (m, 3H), 2.17-2.26 (m, 1H), 1.27 (t, $J=7.58$ Hz, 3H)。

實例33 : (*R*)-3-((3-(4-胺基-8-乙基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基-2-*d*)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮作為三氟乙酸鹽。



【0221】 在含有實例8之(*R*)-3-((3-(4-胺基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基-2-*d*)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮(0.30 g, 0.83 mmol)之4 mL小瓶(內含隔膜及磁攪拌子)中添加DMSO (3.3 ml)並用氮噴氣20 min。在溶液中添加1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基丙酸酯(0.27 g, 1.24 mmol)、隨後添加[4,4'-雙(1,1-二甲基乙基)-2,2'-聯吡啶-*N*1,*N*1']雙[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基-*N*]苯基-*C*]鎰(III)六氟磷酸鹽(0.02 g, 0.02 mmol)及三氟乙酸(0.25 mL, 3.30 mmol)。接著在藍色LED (450 nm)下在rt下照射密封小瓶4 h。在此時間後,添加額外量的1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基丙酸酯(0.20 g)並攪拌額外2 h。將粗溶液直接注射至製備型逆相HPLC (Welch Xtimate C18 10 μm , 250 \times 50 mm; 動相:[水(0.1%TFA)-ACN]; B%: 10%至60%, 20 min, 100% 5 min; 偵測: UV之 $\lambda = 220$ 至254

6-氯-8-(二氟甲氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(20 mg, 16%)。MS (ESI) :

$C_8H_5ClF_2N_4O$ 之計算質量為246.0 ; m/z 測得為247.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.71 – 7.15 (m, 2H)。

【0223】 步驟B : (*R*)-3-[2-[3-[4-胺基-8-(二氟甲氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基-吡咯啉-2-酮。標題化合物係以實例12所述之類似條件製備，利用6-氯-8-(二氟甲氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺及中間物4

(*R*)-3-羥基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)乙炔基)吡咯啉-2-酮) 以提供呈白色固體之(*R*)-3-[2-[3-[4-胺基-8-(二氟甲氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基-吡咯啉-2-酮(10 mg, 29%)。MS (ESI) : $C_{21}H_{17}F_2N_5O_3$ 之計算質量為425.1 ; m/z 測得為426.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.40 (s, 1H), 8.38 – 8.35 (m, 1H), 8.26 – 8.21 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.71 – 7.41 (m, 3H), 3.57 – 3.44 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.66 – 2.56 (m, 1H), 2.40 – 2.24 (m, 1H)。

【0224】 本發明之化合物係在生物檢定中測試。檢定的結果呈現在標題為生物檢定結果的表2中。結果呈現為所獲得之值的平均。

生物檢定1

抑制重組人類NF- κ B誘導激酶(NIK/MAP3K14)自體磷酸化活性(AlphaScreen[®])

【0225】 NIK/MAP3K14自體磷酸化活性係使用AlphaScreen[®] (α 篩檢)格式(Perkin Elmer)測量。將所有測試的化合物溶解於二甲亞砜(DMSO)中並以檢定緩衝液製備進一步稀釋。在檢定中的最終DMSO濃度係0.7% (v/v)。檢定緩衝液係50 mM Tris pH 7.5且含有1 mM EGTA (乙二醇四乙酸)、1 mM DTT (二硫蘇糖醇)、0.1 mM Na_3VO_4 、5 mM $MgCl_2$ 、0.01% Tween[®] 20。檢定係在384孔Proxiplate (Perkin Elmer)中進行。培育由化合物、5 μ M腺苷-5'-三磷酸鹽(ATP)、及1 nM NIK/MAP3K14組成。藉由添加經GST標記之NIK/MAP3K14酶

來起始培育，在25°C下進行2 h，並藉由添加含有抗-磷-IKK Ser176/180抗體之停止緩衝劑來終止。添加蛋白質A受體及麩胱甘肽供體珠，然後使用EnVision®多標記板讀取儀(Perkin Elmer)讀取。使用高（完全酶活性，0.7% DMSO）及低對照（無酶活性，0.7% DMSO，無ATP）來標準化孔中獲得的信號。IC₅₀係藉由將S型曲線擬合至對照抑制%之於Log₁₀化合物濃度來判定。

生物檢定2

化合物對於L363（NIK轉位的多發性骨髓瘤）細胞中p-IKK α 的量之效應

【0226】 將所有測試的化合物溶解並連續稀釋於DMSO中，於回波相容板中1:3稀釋為11點。將100% DMSO添加至板的行12及24以作為高及低信號對照。此化合物板係用於打點(spot) 20 nl之化合物或DMSO至Greiner 384孔TC板(781080)。在細胞檢定中的最終DMSO濃度係0.3% (v/v)。人類L363細胞(ATCC)係在補充有GlutaMax、非必需胺基酸、丙酮酸鈉及10%胎牛血清之RPMI 1640培養基中培養。將細胞以每ml 0.2×10^6 個細胞至每ml 2×10^6 個細胞之密度維持在37°C下於增濕5% CO₂氣氛培育箱中。將細胞一週繼代二次，分瓶回復以獲得低密度。在檢定前一天，將細胞用HBSS洗滌二次、重懸於DMEM + 0.5% IgG及不含蛋白酶的BSA (Jackson Immuno Research Laboratories)、+/- 250 ng/ml重組人類B細胞活化因子(BAFF/BLyS/TNFSF13B)且在37°C下培育隔夜於增濕5% CO₂氣氛中（在有或無BAFF的情況下大量刺激）。隔天，將細胞濃度調整至 1×10^7 個細胞/ml於DMEM +/- 250 ng/ml BAFF +/- 10 uM MG132中，且以10 ul/孔接種至經化合物或DMSO打點之384孔TC板。使接種細胞在37°C下培育於增濕5% CO₂氣氛中達6 h。在6 h後，自培育箱移出板並藉由添加2.5 μ l 5x含有蛋白酶及磷酸酶抑制劑之裂解緩衝液、隨後在板搖盪器上在室溫下搖盪15 min達成細胞裂解。在此培育結束時，根據製造商用於1板/ 2培育懸浮液細胞檢定（AlphaLISA SureFire Ultra p-IKK α (Ser 176/180)檢定套組(Perkin Elmer)）之規

程，將經裂解之細胞依序用受體及供體珠混合物處理及培育。使用EnVision®多標記板讀取儀(Perkin Elmer)讀取板。在實驗內，各化合物之濃度反應曲線係以二重複運行。使用高信號（BAFF刺激細胞，DMSO，MG132）及低信號（未刺激細胞，DMSO）對照，將測試孔中獲得的信號標準化。為了判定IC₅₀，將S型曲線擬合至抑制%之於Log₁₀化合物濃度之圖表。

【0227】 下表2提供本發明之某些化合物對於NIK抑制的IC₅₀資料。

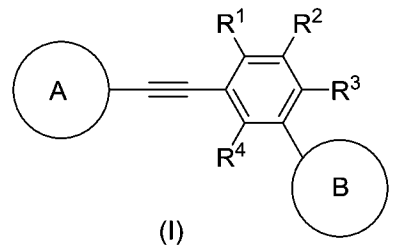
〔表2〕 生物檢定之結果

實例	檢定 1 IC ₅₀ (nM)	檢定 2 IC ₅₀ (nM)
1	0.2	3.7
2	160	>5000
3	0.7	28
4	0.8	5.4
5	230	1560
6	0.6	12
7	170	2300
8	0.4	3.3
9	72	670
10	0.4	8.1
11	83	2060
12	0.3	3
13	0.5	2.8
14	0.5	18
15	0.9	50
16	0.7	57
17	0.3	5.9
18	0.9	61
19	0.3	9.9
20	1.2	55
21	22	590
22	4.3	480
23	10	260

24	260	4030
25	2.1	180
26	1.2	58
27	7.8	240
28	0.1	0.7
29	4.1	45
30	0.3	9.8
31	0.2	10
32	0.4	11
33	6.8	190
34	1.7	12

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種式(I)之化合物及其醫藥上可接受之鹽，



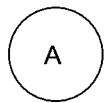
其中

R^1 係H；

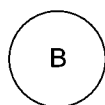
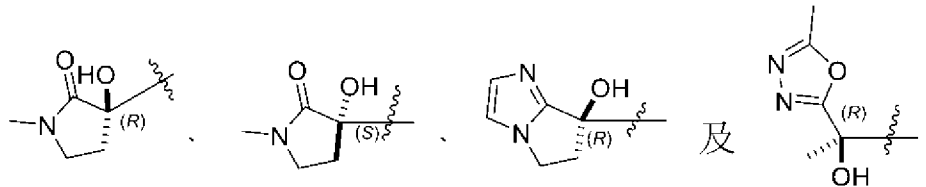
R^2 係H；

R^3 係選自H、 $-C_1-C_3$ 烷基、及 $-O-C_1-C_3$ 鹵烷基；

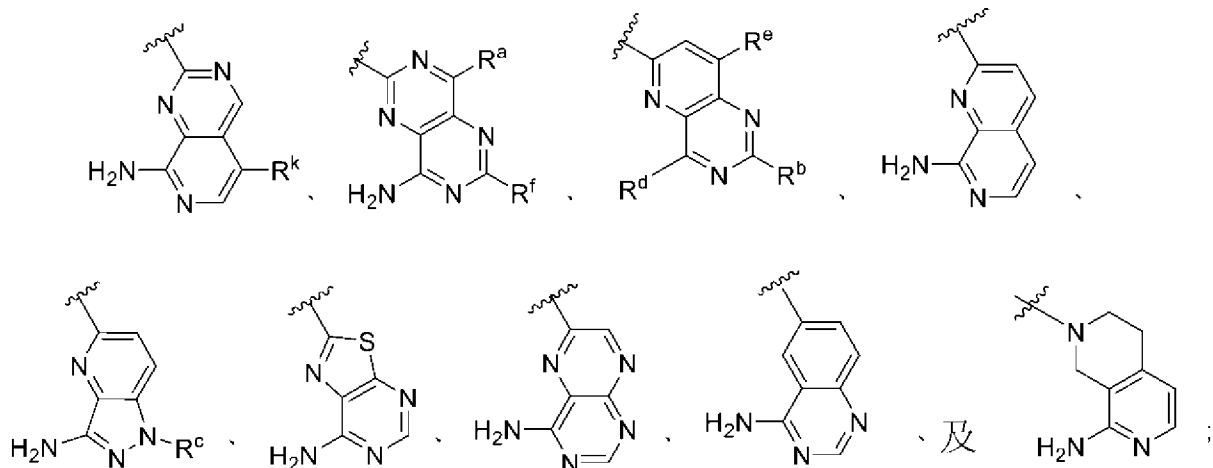
R^4 係H；



係選自下列之部份：



係選自下列之部份：



R^a 係H或-CH₃；

R^b 係H、D或-CH₃；

R^c 係H或-CH₃；

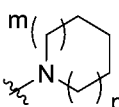
R^d 係選自由-CH₃、-O-C₁-C₃烷基、及-N(R⁶)R⁷所組成之群組；

其中

R^6 係H或-C₁-C₃烷基；

R^7 係H或-C₁-C₃烷基；或

R^6 及 R^7 與彼等所附接的氮一起形成

部份 ，其中m係0或1，且p係0或1；

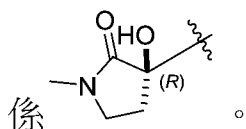
R^e 係H、-C₁-C₃烷基、-OCHF₂、或環戊基；

R^f 係H或-CH₃；且

R^k 係H、I、或-C₁-C₃烷基。

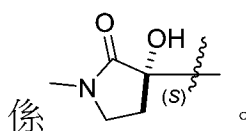
【請求項2】如請求項1所述之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中

A



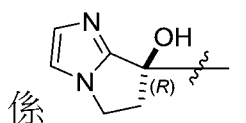
【請求項3】如請求項1所述之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中

A



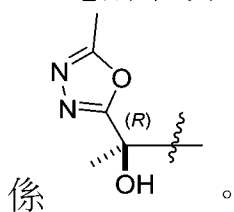
【請求項4】如請求項1所述之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中

A



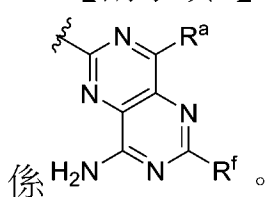
(A)

【請求項5】如請求項1所述之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中



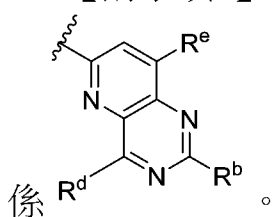
(B)

【請求項6】如請求項1所述之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中



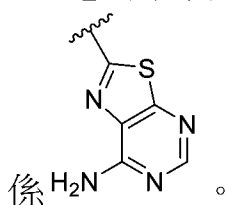
(B)

【請求項7】如請求項1所述之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中

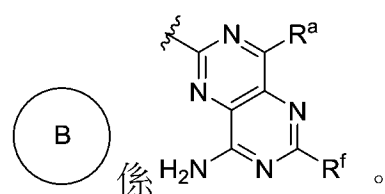
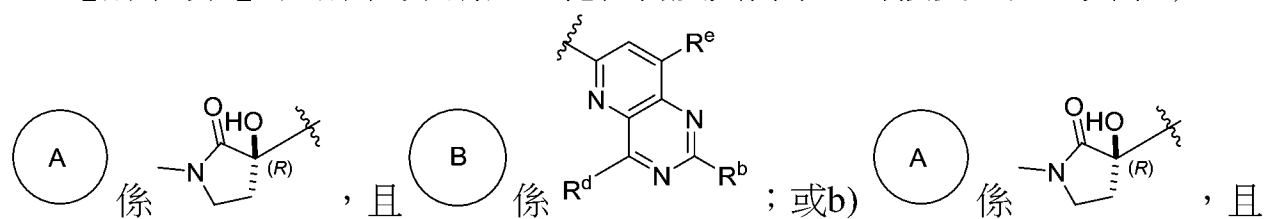


(B)

【請求項8】如請求項1所述之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中

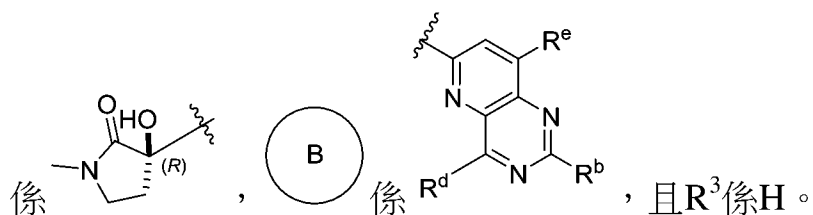


【請求項9】如請求項1所述之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中a)



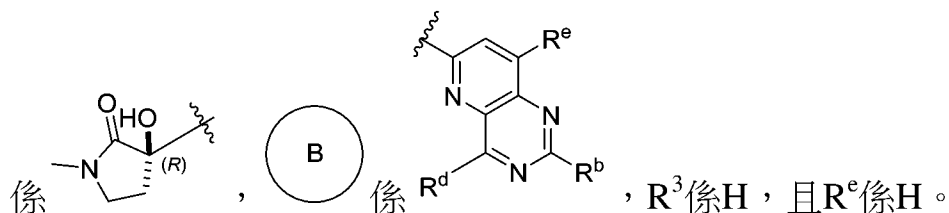
A

【請求項10】如請求項1所述之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中



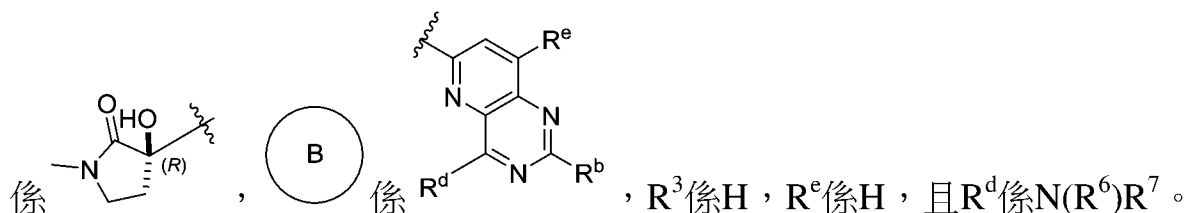
A

【請求項11】如請求項1所述之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中

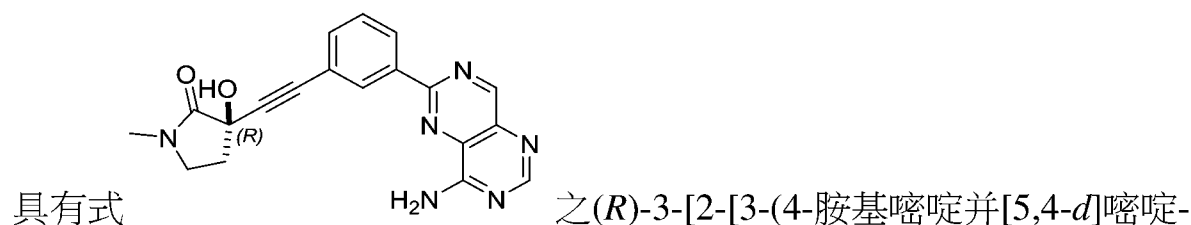
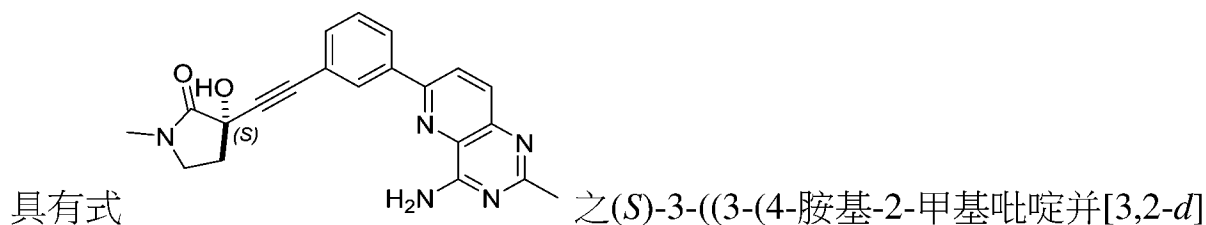


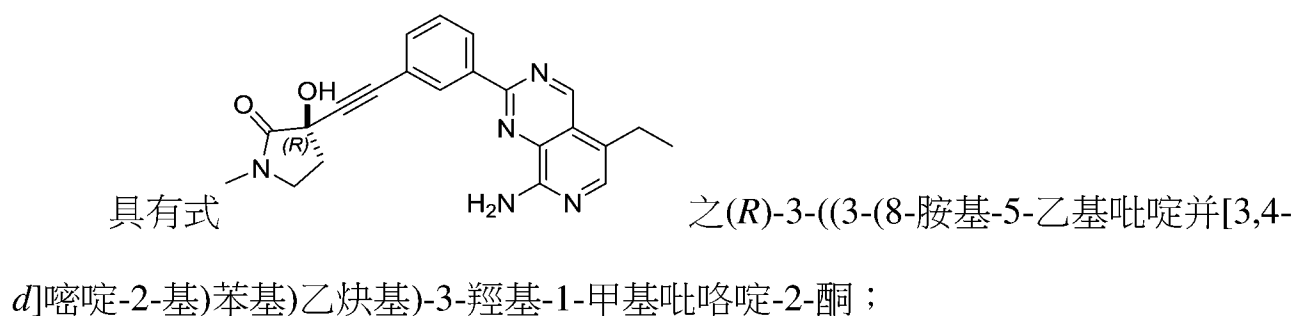
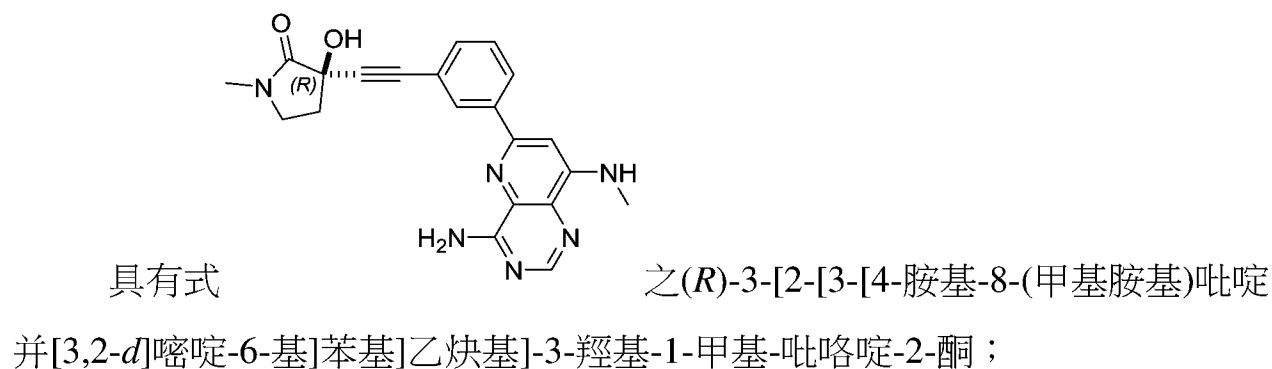
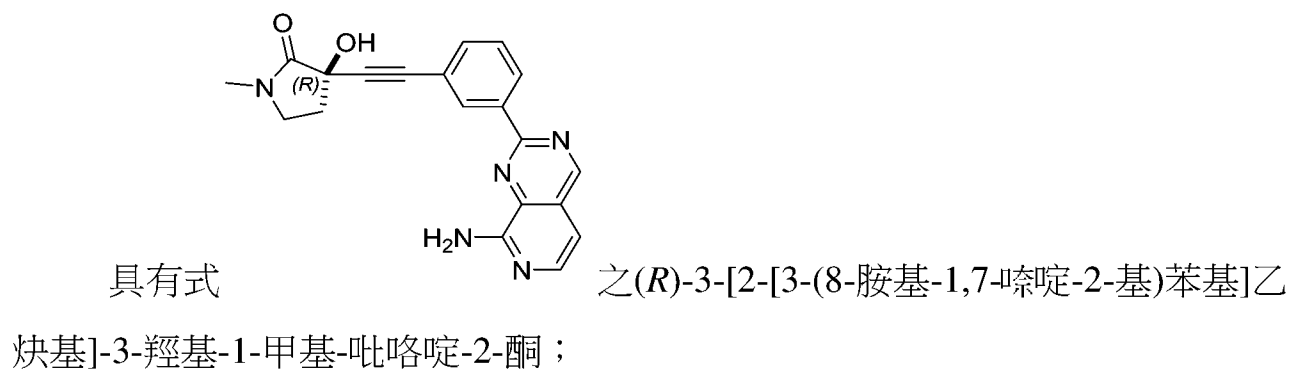
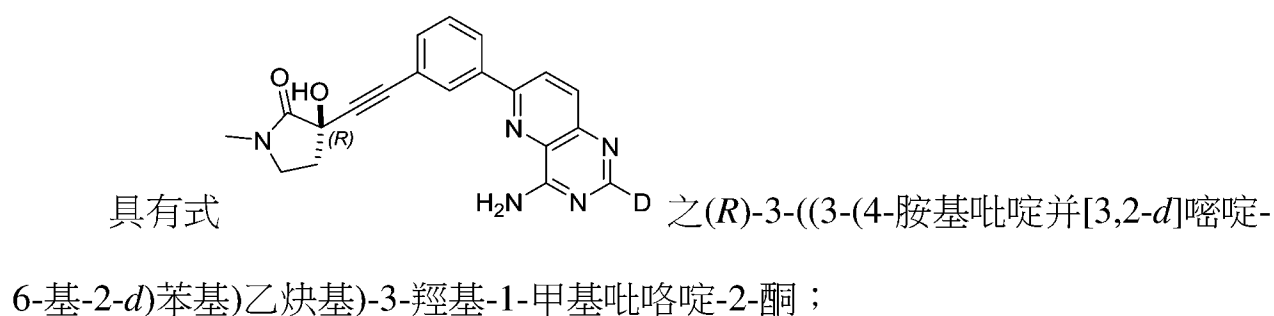
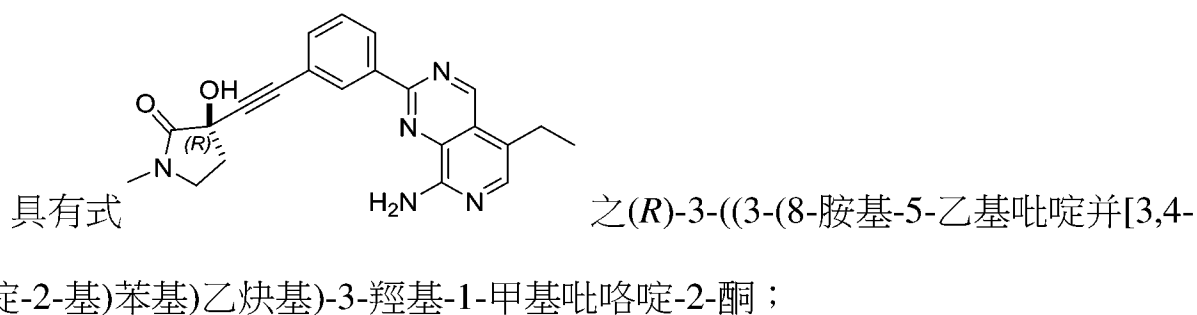
A

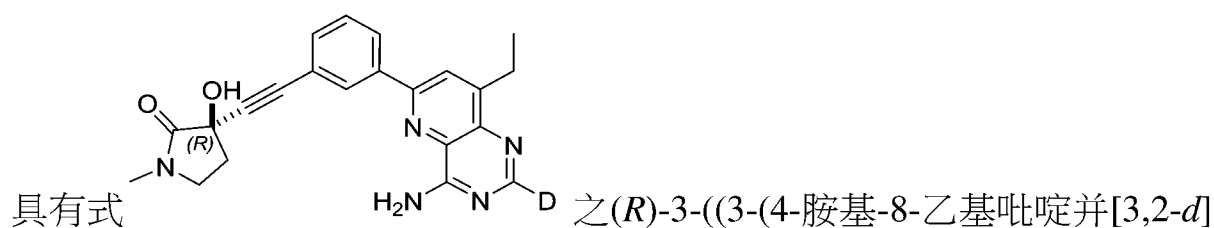
【請求項12】如請求項1所述之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中



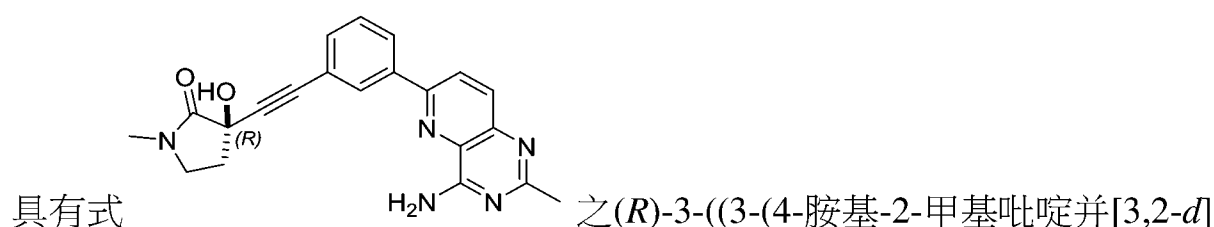
【請求項13】如請求項1所述之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其係選自



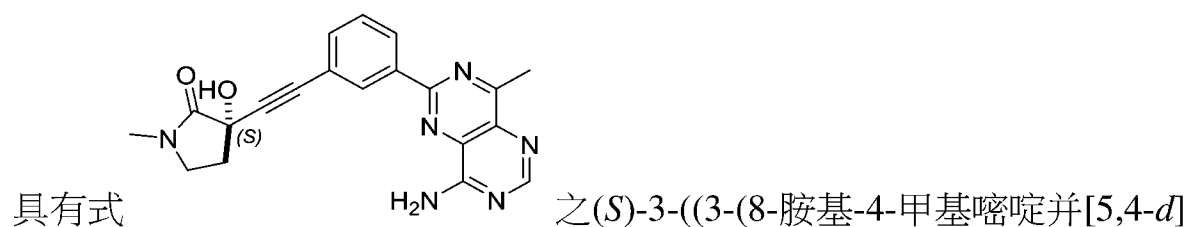




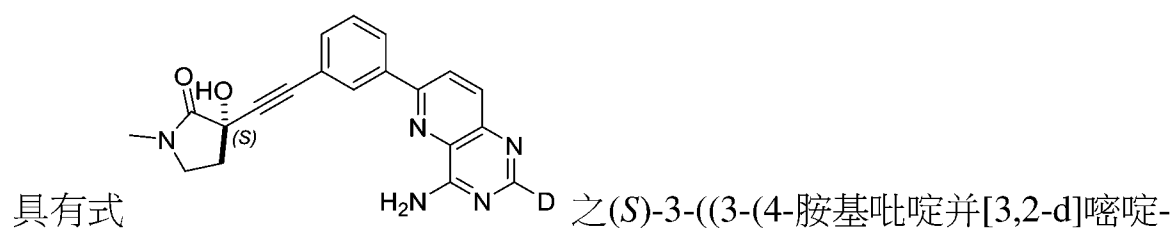
嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；



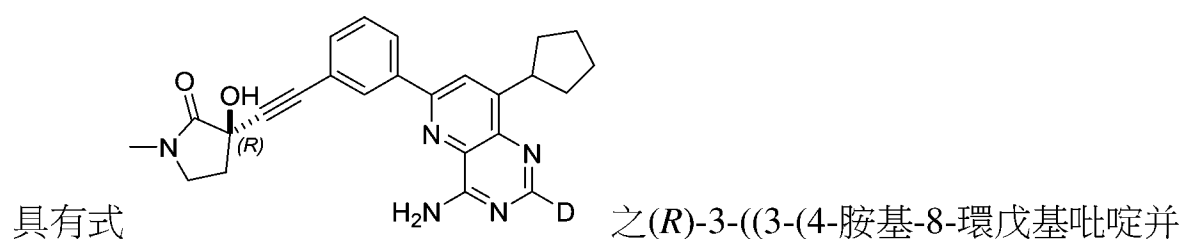
嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；



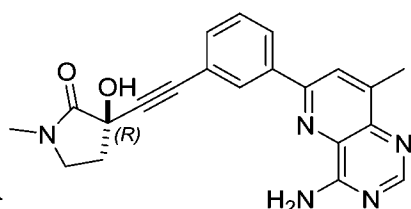
嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；



6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；

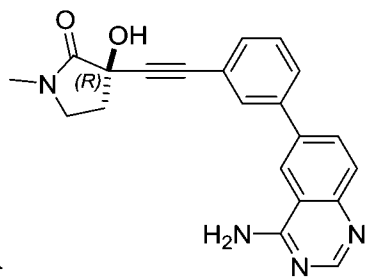


[3,2-d]嘓啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；



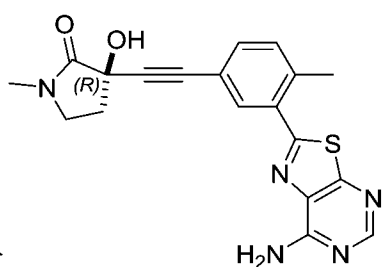
具有式 之(R)-3-((3-(4-胺基-8-甲基吡啶并[3,2-*d*]

嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；



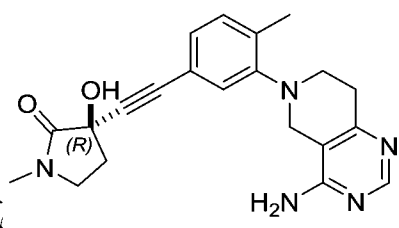
具有式 之(R)-3-[2-[3-(4-胺基喹啉-6-基)苯基]乙

炔基]-3-羥基-1-甲基-吡咯啉-2-酮；



具有式 之(R)-3-((3-(7-胺基噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-2-

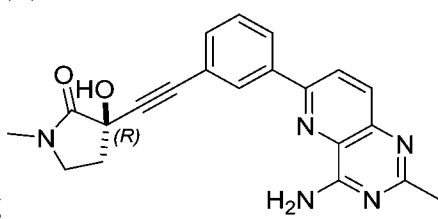
基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮；及



具有式 之(R)-3-((3-(4-胺基-7,8-二氫吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-

6(5*H*)-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮。

【請求項14】 如請求項6所述之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自

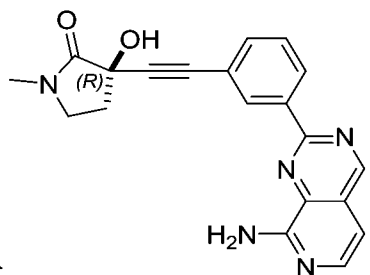


具有式 之(R)-3-((3-(4-胺基-2-甲基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶

-6-基)苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮。

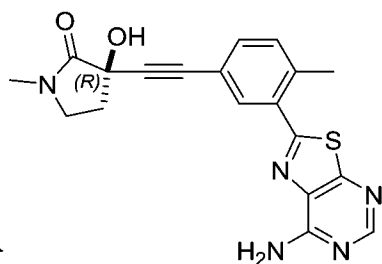
第 7 頁，共 9 頁(發明申請專利範圍)

【請求項15】如請求項6所述之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自



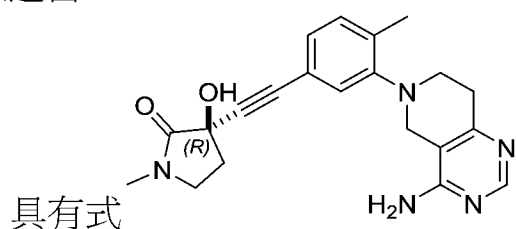
具有式 (R) -3-[2-[3-(8-胺基-1,7-吡啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羥基-1-甲基-吡咯啉-2-酮。

【請求項16】如請求項6所述之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自



具有式 (R) -3-((3-(7-胺基噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮。

【請求項17】如請求項6所述之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自



具有式 (R) -3-((3-(4-胺基-7,8-二氫吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-6(5*H*)-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-酮。

【請求項18】一種醫藥組成物，其包含治療有效量的至少一種如請求項1所述之化合物及其醫藥上可接受之鹽。

【請求項19】一種醫藥組成物，其包含治療有效量的至少一種如請求項13所述之化合物及其醫藥上可接受之鹽。

【請求項20】 一種如請求項1至19中任一項所述之化合物及其醫藥上可接受之鹽之用途，其係用於製造治療患有或經診斷有NIK活性所介導之疾病、病症、或醫療病況之對象的藥物。

【請求項21】 如請求項20所述之用途，其中該疾病、病症或醫療病況係選自癌症、發炎性病症、自體免疫病症及代謝病症。

【請求項22】 如請求項21所述之用途，其中該疾病、病症或醫療病況係選自SLE、RA、GvHD、移植排斥、休格倫氏症候群、尋常天皰瘡、肥胖及糖尿病。