



(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 I675836 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：104109278

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 03 月 24 日

(51)Int. Cl.：

*C07D471/04 (2006.01)**C07D519/00 (2006.01)**A61K31/519 (2006.01)**A61K31/5377(2006.01)**A61K31/5383(2006.01)**A61K31/5386(2006.01)**A61K31/55 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2014/03/25

美國

61/970,006

(71)申請人：美商伊格尼塔公司(美國)IGNYTA, INC. (US)

美國

英商癌症研究科技股份有限公司(英國)CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：朵西 布魯斯 D DORSEY, BRUCE D. (US)；杜根 班哲明 J DUGAN, BENJAMIN

J. (US)；法樂 凱薩琳 M FOWLER, KATHERINE M. (GB)；胡德金斯 羅伯特

L HUDKINS, ROBERT L. (US)；梅莎羅斯 尤金 F MESAROS, EUGEN F.

(US)；孟克 那坦尼爾 J T MONCK, NATHANIEL JT (GB)；莫里斯 艾瑪 L

MORRIS, EMMA L. (GB)；歐洛沃耶 伊克歐路瓦 OLOWOYE, IKEOLUWA

(GB)；奧特 葛列格里 R OTT, GREGORY R. (US)；帕弗 葛雷葛瑞 A PAVE,

GREGOIRE A. (FR)；洛斐 強納森 R A ROFFEY, JONATHAN R. A. (GB)；桑

迪 克里斯特勒 N SOUDY, CHRISTELLE N. (FR)；齊飛克薩克 克雷格 A

ZIFICSAK, CRAIG A. (US)；楚利 艾里森 L ZULLI, ALLISON L. (US)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

(56)參考文獻：

TW 201427978A

WO 2013/078126A1

審查人員：陳世芹

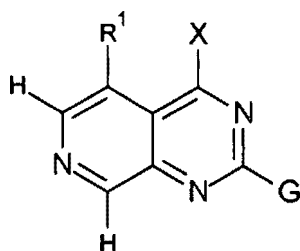
申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 335 頁

(54)名稱

非典型蛋白質激酶 C 之氮雜喹啉抑制劑

(57)摘要

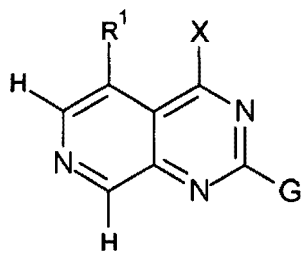
本發明提供一種式(I)化合物



(I)

及/或其鹽，其中 R^1 、G 及 X 如本文所定義。式(I)化合物及/或其鹽具有 aPKC 抑制活性，且可用於治療增生性病徵。亦提供包含式(I)化合物及/或其鹽之組成物。

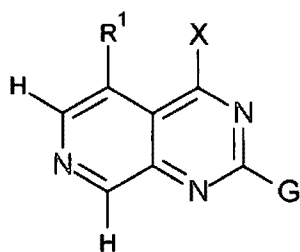
The present application provides a compound of formula (I)



(I)

and/or a salt thereof, wherein R^1 , G, and X are as defined herein. A compound of formula (I) and/or its salts have aPKC inhibitory activity, and may be used to treat proliferative disorders. Compositions comprising a compound of Formula (I) and/or a salt thereof are also provided.

特徵化學式：



(I)

non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 65, 8905-8911)。亦已報導在 44%之卵巢癌（包括>70%之漿液上皮卵巢癌）中有 3q26 之擴增，其中 3q26 擴增轉變成增加之 PKC ι 蛋白質表現。此外，增加之 PKC ι 表現與 NSCLC 及卵巢癌之預後不良相關，其中其可充當侵襲性疾病之診斷性生物標記（Eder, A.M., Sui, X., Rosen, D.G., Nolden, L.K., Cheng, K.W., Lahad, J.P., Kango-Singh, M., Lu, K.H., Warneke, C.L., Atkinson, E.N.等人 (2005). Atypical PKC ι contributes to poor prognosis through loss of apical-basal polarity and cyclin E overexpression in ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 12519-12524；Zhang, L., Huang, J., Yang, N., Liang, S., Barchetti, A., Giannakakis, A., Cadungog, M.G., O'Brien-Jenkins, A., Massobrio, M., Roby, K.F.等人 (2006). Integrative genomic analysis of protein kinase C (PKC) family identifies PKC ι as a biomarker and potential oncogene in ovarian carcinoma. *Cancer Res* 66, 4627-4635)。3q26 擴增已在許多其他癌症觀測到，包括食道鱗狀細胞癌（Yang, Y.L., Chu, J.Y., Luo, M.L., Wu, Y.P., Zhang, Y., Feng, Y.B., Shi, Z.Z., Xu, X., Han, Y.L., Cai, Y.等人 (2008). Amplification of PRKCI, located in 3q26, is associated with lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 47, 127-136）及乳癌（Kojima, Y., Akimoto, K., Nagashima, Y., Ishiguro, H., Shirai, S., Chishima, T., Ichikawa, Y., Ishikawa, T., Sasaki, T., Kubota, Y.等人 (2008). The overexpression and altered localization of the atypical protein kinase C lambda/iota in breast cancer correlates with the pathologic type of these tumors. *Hum Pathol* 39, 824-831），表明 PKC ι 亦可參與此等疾病之發病機制。

【0006】 在 NSCLC 中, PKC ι 之主要功能為經由 Rac1/PAK/MEK/ERK 信號傳導軸驅動轉化生長。然而, PKC ι 亦在 NSCLC 存活、對化學治療之抗性及經由獨特路徑侵襲中發揮作用(查閱 Fields, A.P.及 Regala, R.P. (2007). Protein kinase C iota: human oncogene, prognostic marker and therapeutic target. *Pharmacol Res* 55, 487-497)。在卵巢癌中, 轉化生長與上皮細胞極性失調及環 E 表現增加相關 (Eder 等人, 2005), 表明 PKC ι 可經由多個機制影響癌症表現型。出現引人注目的證明表明 PKC ι 之抑制可為對抗特徵在於 PKC ι 表現增加之腫瘤之有用治療性方法。在轉殖基因模型中, 結腸中 PKC ι 活性升高之小鼠對致癌物誘發之結腸癌發生更為敏感, 且激酶死亡之 PKC ι 突變體之表現藉由致癌 Ras 阻斷腸細胞之轉化 (Murray, N.R, Jamieson, L., Yu, W., Zhang, J., Gokmen-Polar, Y., Sier, D., Anastasiadis, P., Gatalica, Z., Thompson, E.A.及 Fields, A.P. (2004). Protein kinase Ciota is required for Ras transformation and colon carcinogenesis in vivo. *J Cell Biol* 164, 797-802)。最終, 藉由金衍生物 (金硫代蘋果酸鹽 (ATM)) 實現之 PKC ι 之基因或藥理學抑制阻斷軟瓊脂中 NSCLC 細胞之生長且顯著減小 NSCLC 之異種移植模型中之腫瘤體積 (Regala, R.P., Thompson, E.A.及 Fields, A.P. (2008). Atypical protein kinase C iota expression and aurothiomalate sensitivity in human lung cancer cells. *Cancer Res* 68, 5888-5895; Regala, R.P., Weems, C, Jamieson, L., Copland, J.A., Thompson, E.A.及 Fields, AP. (2005a). Atypical protein kinase Ciota plays a critical role in human lung cancer cell growth and tumorigenicity. *J Biol Chem* 280, 31109-31115)。

【0007】 儘管 aPKC 同功異型物之間高度類似, 但 PKC ζ 在癌症中

之作用不同於 PKC ϵ 。PKC ζ 藉由磷酸化及拮抗響應於菸鹼之 Bax 之促凋亡作用在 NSCLC 細胞存活中起作用(Xin, M., Gao, F., May, W.S., Flagg, T.及 Deng, X. (2007). Protein kinase C zeta abrogates the proapoptotic function of Bax through phosphorylation. *J Biol Chem* 282, 21268-21277)。PKC ζ 活性亦與對各種細胞毒性及遺傳毒性藥劑之抗性有關。舉例而言，在人類白血病細胞中，PKC ζ 之過度表現對 1-(3-D-阿糖呋喃胞嘧啶 (ara-C)、道諾黴素 (daunorubicin)、依託泊苷 (etoposide) 及米托蒽醌 (mitoxantrone) 誘發之細胞凋亡賦予抗性 (Filomenko, R, Poirson-Bichat, F., Billerey, C, Belon, J.P., Garrido, C, Solary, E.及 Bettaieb, A. (2002). Atypical protein kinase C zeta as a target for chemosensitization of tumor cells. *Cancer Res* 62, 1815-1821 ; Plo, I., Hernandez, H., Kohlhagen, G., Lautier, D., Pommier, Y.及 Laurent, G. (2002). Overexpression of the atypical protein kinase C zeta reduces topoisomerase II catalytic activity, cleavable complexes formation, and drug-induced cytotoxicity in monocytic U937 leukemia cells. *J Biol Chem* 277, 31407-31415)。此外，經由激酶死亡突變體之表現抑制 PKC ζ 活性在試管內及活體內使白血病細胞對依託泊苷之細胞毒性作用敏感 (Filomenko 等人, 2002). Atypical protein kinase C regulates dual pathways for degradation of the oncogenic coactivator SRC-3/AIB1. *Mol Cell* 29, 465-476)，且已假定此等蛋白質中之兩者在乳癌中之他莫昔芬抗性中起作用(Iorns, E., Lord, C.J.及 Ashworth, A. (2009). Parallel RNAi and compound screens identify the PDK1 pathway as a target for tamoxifen sensitization. *Biochem J* 417, 361-370 ; Osborne, C.K., Bardou, V., Hopp, T.A., Chamness, G.C., Hilsenbeck, S.G., Fuqua, S.A., Wong, J., Allred, D.C., Clark, G.M.及 Schiff, R.

(2003). Role of the estrogen receptor coactivator AIB1 (SRC-3) and HER-2/neu in tamoxifen resistance in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 95, 353-361)。此等研究一起表明 PKC ζ 活性之抑制可藉由充當臨床中大量常用化學毒性劑之化學增感劑而具有有益治療作用。

【0008】 進一步證明可具有重要治療益處之 PKC ζ 之小分子抑制近年來已自將 PKC ζ 信號傳導與 mTOR 路徑連接之腫瘤模型中顯露出來。PKC ζ 在濾泡性淋巴瘤中得以組成性活化且已鑑別為抗 CD20 治療性抗體利妥昔單抗 (rituximab) 之新穎標靶 (Leseux, L., Laurent, G., Laurent, C., Rigo, M., Blanc, A., Olive, D.及 Bezombes, C. (2008). PKC zeta mTOR pathway: a new target for rituximab therapy in follicular lymphoma. *Blood* 111, 285-291)。利妥昔單抗藉由靶向 PKC ζ -MAPK-mTOR 路徑抑制濾泡性淋巴瘤增殖，表明 PKC ζ 為利妥昔單抗之標靶且為其抗白血病作用之關鍵調節因子。藉由 PKC ζ 調節 mTOR/p70S6K 路徑亦涉及前列腺癌細胞轉移至與雄性素無關之病況 (Inoue, T., Yoshida, T., Shimizu, Y., Kobayashi, T., Yamasaki, T., Toda, Y., Segawa, T., Kamoto, T., Nakamura, E.及 Ogawa, O. (2006). Requirement of androgen-dependent activation of protein kinase Czeta for androgen-dependent cell proliferation in LNCaP Cells and its roles in transition to androgen-independent cells. *Mol Endocrinol* 20, 3053-3069)。最終，含有 Par4 (一種 PKCC 之負性調節因子) 同種接合子缺失之小鼠呈現 PKCC 活性大大增強。此等小鼠自發地顯現前列腺及子宮內膜腫瘤，且與 PKCC 在肺癌中之作用一致增強 Ras 誘發之肺癌發生 (Garcia-Cao, I., Duran, A., Collado, M., Carrascosa, M.J., Martin-Caballero, J., Flores, J.M., Diaz-Meco, M.T., Moscat, J.及 Serrano, M.

2 至 6 個碳原子或 2 至 4 個碳原子，且可經取代或未經取代。

【0020】 「炔基 (alkynyl/alkynyl group)」指含有至少一個參鍵之分支鏈或非分支鏈炔鏈之單價基團。實例包括（但不限於）乙炔基、3-丁炔-1-基、丙炔基、2-丁炔-1-基及 3-戊炔-1-基。炔基典型地含有 2 至 10 個碳原子，諸如 2 至 6 個碳原子或 2 至 4 個碳原子，且可經取代或未經取代。

【0021】 「芳基 (aryl/aryl group)」指苯基及 7 至 15 員單價基團之雙環或三環烴環系統，包括橋連、螺及/或稠合環系統，其中環中之至少一者為芳族環。芳基可經取代或未經取代。實例包括（但不限於）萘基、二氫茛基、1,2,3,4-四氫萘基、6,7,8,9-四氫-5H-苯并環庚烯基及 6,7,8,9-四氫-5H-苯并環庚烯基。芳基可含有 6（亦即苯基）、或 9 至 15 個環原子，諸如 6（亦即苯基）、或 9 至 11 個環原子，例如 6（亦即苯基）、9 或 10 個環原子。

【0022】 「伸芳基 (arylene/arylene group)」指伸苯基 ($-\text{C}_6\text{H}_4$) 或 7 至 15 員二價基團之雙環或三環烴環烴環系統，包括橋連、螺及/或稠合環系統，其中環中之至少一者為芳族環。伸芳基可經取代或未經取代。舉例而言，伸芳基可含有 6（亦即伸苯基）、9 至 15 個環原子；諸如 6（亦即伸苯基）、或 9 至 11 個環原子；例如 6（亦即伸苯基）、9 或 10 個環原子。伸芳基亦可包括在環碳上經一或多個-OH 官能基取代（其可進一步互變異構化以得到環 C=O 基團）之環系統。

【0023】 「芳基烷基 (arylalkyl/arylalkyl group)」指氫原子經芳基置換之烷基，其中烷基及芳基如先前所定義（亦即芳基烷基-）。芳烷基可經取代或未經取代。實例包括（但不限於）苯甲基 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ -）。

【0024】 「環烷基 (cycloalkyl/cycloalkyl group)」指單價基團之非芳族

碳環系統，其可為飽和或不飽和的、經取代或未經取代的且可為單環、雙環或三環的，且可為橋連、螺及/或稠合的。實例包括（但不限於）環丙基、環丙烯基、環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、降冰片基、降冰片烯基、雙環[2.2.1]己烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.1]庚烯、雙環[3.1.1]庚烷、雙環[3.2.1]辛烷、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[3.2.2]壬烷、雙環[3.3.1]壬烷及雙環[3.3.2]癸烷。環烷基可含有 3 至 10 個環原子，諸如 3 至 7 個環原子（例如 3 個環原子、5 個環原子、6 個環原子或 7 個環原子）。

【0025】 「環烷基烷基 (cycloalkylalkyl/cycloalkylalkyl group)」指氫原子經環烷基置換之烷基，其中烷基及環烷基如先前所定義（亦即環烷基烷基-）。環烷基烷基可經取代或未經取代。實例包括（但不限於）環己基甲基 ($C_6H_{11}CH_2-$)。

【0026】 「鹵烷基 (haloalkyl/haloalkyl group)」指一或多個氫原子經鹵素原子置換之烷基。鹵烷基包括飽和烷基與不飽和烯基及炔基，諸如 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CHFCH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_2CH_3$ 、 $-CF=CF_2$ 、 $-CCl=CH_2$ 、 $-CBr=CH_2$ 、 $-CI=CH_2$ 、 $-C\equiv C-CF_3$ 、 $-CHFCH_2CH_3$ 及 $-CHFCH_2CF_3$ 。

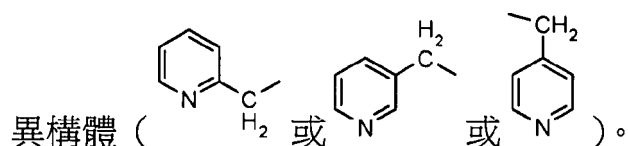
【0027】 「鹵素 (halogen)」包括氟、氯、溴及碘。

【0028】 「雜芳基 (heteroaryl/heteroaryl group)」指 (a) 5 及 6 員單環芳環，其除碳原子以外含有至少一個雜原子，諸如氮、氧或硫，及 (b) 7 至 15 員雙環及三環，其除碳原子以外含有至少一個雜原子，諸如氮、氧或硫，且其中環中之至少一者為芳族環。雜芳基可經取代或未經取代，且可為橋連、螺及/或稠合的。實例包括（但不限於）2,3-二氫苯并呋喃基、1,2-

二氫喹啉基、3,4-二氫異喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、1,2,3,4-四氫喹啉基、
 苯并噁吡基、苯并噻吡基、 \square 克烷基、呋喃基、2-呋喃基、3-呋喃基、咪唑基、
 異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基或
 4-吡啶基、嘧啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基或 5-嘧啶基、吡唑基、吡咯基、2-
 吡咯基或 3-吡咯基、吡嗪基、嗒吡基、3-嗒吡基或 4-嗒吡基、2-吡嗪基、噻
 吩基、2-噻吩基、3-噻吩基、四唑基、噻唑基、噻二唑基、三吡基、三唑基、
 吡啶-2-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、嗒吡-4-基、吡嗪-2-基、 \square 奈啶基、喋啶基、
 酞吡基、嘌呤基、咯吡基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋 \square 占基、2H-1-
 苯并哌喃基、苯并噻二吡、苯并噻吡基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并
 噁唑基、 \square 辛啉基、呋喃并吡啶基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、或 2-吡
 啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基或 7-吡啶基、3H-吡啶基、
 喹啉基、喹啉基、異吡啶基、異喹啉基、10-氮雜-三環[6.3.1.0^{2,7}]十二碳
 -2(7),3,5-三烯基、12-氧雜-10-氮雜-三環[6.3.1.0^{2,7}]十二碳-2(7),3,5-三烯基、12-
 氮雜-三環[7.2.1.0^{2,7}]十二碳-2(7),3,5-三烯基、10-氮雜-三環[6.3.2.0^{2,7}]十三碳
 -2(7),3,5-三烯基、2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮吡基、1,3,4,5-四氫-苯并[d]氮吡-2-
 酮基、1,3,4,5-四氫-苯并[b]氮吡-2-酮基、2,3,4,5-四氫-苯并[c]氮吡-1-酮基、
 1,2,3,4-四氫-苯并[e][1,4]二氮吡-5-酮基、2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡
 基、5,6,8,9-四氫-7-氧雜-苯并環庚烯基、2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b]氮吡基、
 1,2,4,5-四氫-苯并[e][1,3]二氮吡-3-酮基、3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]二氧吡基、
 3,4-二氫-2H-苯并[f][1,4]噁氮吡-5-酮基、6,7,8,9-四氫-5-硫雜-8-氮雜-苯并環庚
 烯基、5,5-二側氧基-6,7,8,9-四氫-5-硫雜-8-氮雜-苯并環庚烯基及 2,3,4,5-四氫-
 苯并[f][1,4]噁氮吡基。舉例而言，雜芳基可含有 5、6 或 8 至 15 個環原子。

作為另一實例，雜芳基可含有 5 至 10 個環原子，諸如 5、6、9 或 10 個環原子。

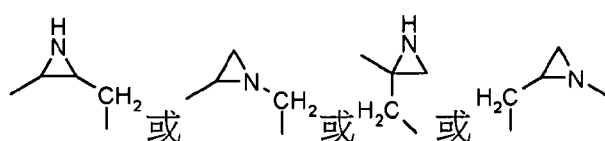
【0029】 「雜芳基烷基 (heteroarylalkyl/heteroarylalkyl group)」指氫原子經雜芳基置換之烷基，其中烷基及雜芳基如先前所定義 (亦即雜芳基烷基-)。雜芳基烷基可經取代或未經取代。實例包括 (但不限於) 吡啶基甲基



【0030】 「雜環烷基 (heterocycloalkyl/heterocycloalkyl group)」指 3 至 15 員單環、雙環及三環非芳族環，其可為飽和或不飽和的，可經取代或未經取代，可為橋連、螺及/或稠合的，且其除碳原子以外含有至少一個雜原子，諸如氮、氧、硫或磷。實例包括 (但不限於) 四氫呋喃基、吡咯啉基、吡咯啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、吡啶基、吡啶基、哌啶基、哌啶基、吡啶基、異吡啶基、咪啉基、硫代咪啉基、高咪啉基、高哌啶基、高哌啶基、硫代咪啉基-5-氧化物、硫代咪啉基-S,S-二氧化物、吡咯啉基、四氫哌喃基、哌啶基、四氫噻吩基、高哌啶基、高硫咪啉基-S,S-二氧化物、噁唑啉酮基、二氫吡啶基、二氫吡咯基、二氫吡啶基、二氫吡啶基、二氫嘧啶基、二氫呋喃基、二氫哌喃基、四氫噻吩基-5-氧化物、四氫噻吩基-S,S-二氧化物、高硫咪啉基、-5-氧化物、吡啶基、2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚基、8-氧雜-3-氮雜-雙環[3.2.1]辛基、3,8-二氮-雙環[3.2.1]辛基、2,5-二氮-雙環[2.2.1]庚基、3,8-二氮-雙環[3.2.1]辛基、3,9-二氮-雙環[4.2.1]壬基、2,6-二氮-雙環[3.2.2]壬基、[1,4]氧磷雜環丁烷基-4-氧化物、[1,4]氮磷雜環丁烷基-4-氧化物、[1,2]氧雜磷東基-2-氧化物、磷雜環丁烷基-1-氧化物、[1,3]氮磷雜環戊烷基

-3-氧化物、[1,3]氧雜磷𪗇東基-3-氧化物及 7-氧雜雙環[2.2.1]庚基。雜環烷基除碳原子以外可含有至少一個氮、氧或硫。舉例而言，雜環烷基除碳原子以外可含有至少一個氮或氧。雜環烷基除碳原子以外可含有至少一個氮。雜環烷基可含有碳原子及 1 或 2 個氮原子。雜環烷基可含有碳原子及氧原子。雜環烷基可含有碳原子、氮原子及氧原子。雜環烷基可含有碳原子、氮原子及硫原子。雜環烷基可含有碳原子及硫原子。雜環烷基可含有 3 至 10 個環原子。雜環烷基可含有 3 至 7 個環原子。雜環烷基可含有 5 至 7 個環原子，諸如 5 個環原子、6 個環原子或 7 個環原子。除非另外指明，否則在可能的情况下上述雜環烷基可 C-連接或 N-連接，且使得產生穩定結構。舉例而言，哌啶基可為哌啶-1-基（N-連接）或哌啶-4-基（C-連接）。

【0031】 「伸雜環烷基（heterocycloalkylene/heterocycloalkylene group）」指二價基團之 3 至 15 員單環、雙環或三環非芳族環系統，其可為飽和或不飽和的，可經取代或未經取代，可為橋連、螺及/或稠合的，且其除碳原子以外含有至少一個雜原子，諸如氮、氧、硫或磷。實例包括（但不限於）

伸氮丙啶基異構體 ()。伸雜環烷基

除碳原子以外可含有至少一個氮、氧或硫。伸雜環烷基除碳原子以外可含有至少一個氮或氧。伸雜環烷基除碳原子以外可含有至少一個氮。舉例而言，伸雜環烷基可含有 3 至 10 個環原子；諸如 3 至 7 個環原子。伸雜環烷基可含有 5 至 7 個環原子，諸如 5 個環原子、6 個環原子或 7 個環原子。除非另外指明，否則在可能的情况下上述伸雜環烷基可 C-連接及/或 N-連接且使得產生穩定結構。伸雜環烷基亦可包括在環碳上經一或多個-OH 官能基

取代（其可進一步互變異構化得到環 C=O 基團）及/或在環硫原子上分別經一個（1）或兩個（2）氧原子取代得到 S=O 或 SO₂ 基團，及/或在環磷上經氧原子取代得到 P=O 之環系統。

【0032】 「雜環烷基烷基（heterocycloalkylalkyl/ heterocycloalkylalkyl group）」指氫原子經雜環烷基置換之烷基，其中烷基及雜環烷基如先前所定義（亦即雜環烷基烷基至）。雜環烷基烷基可經取代或未經取代。實例包括（但不限於）吡咯啉基甲基（C₄H₈NCH₂-）。

【0033】 「醫藥學上可接受（Pharmaceutically acceptable）」指生理學上可耐受之物質，其在向人類投予時不會典型地產生過敏性或其他不適當之反應，諸如胃不適、眩暈及其類似物。

【0034】 「醫藥組成物（Pharmaceutical composition）」指可用以治療人類之疾病、病狀或病症之組成物。

【0035】 「假鹵素（Pseudohalogen）」指 -OCN、-SCN、-CF₃ 及 -CN。

【0036】 「穩定（Stable）」或「化學穩定（chemically stable）」指自反應混合物以有用純度充分穩固分離之化合物。本申請案僅針對穩定化合物之製備。當替代取代基之清單包括由於原子價要求、化學穩定性或其他原因而不能用以取代特定基團之成員時，該清單意欲在上下文中解讀為包括該清單之適用於取代特定基團之彼等成員。舉例而言，R¹ 可為視情況經 1 至 13 個 R¹⁹ 取代之 C₁₋₆ 烷基；當 R¹ 為甲基時，甲基視情況經 1 至 3 個 R¹⁹ 取代。

【0037】 「治療有效量（Therapeutically effective amount）」指足以抑制、停止或致使特定個體或個體群體中所治療之病症或病狀改良的化合物量。

舉例而言，在人類或其他哺乳動物中，治療有效量可在實驗室或臨床環境中以實驗方式確定，或對於所治療之特定疾病及個體可為美國食品與藥物管理局（United States Food and Drug Administration）或等效外國機構之準則所需之量。應瞭解適當劑型、劑量及投藥途徑之確定在一般熟習醫藥及醫學技術者之水準內。

【0038】 「治療（treatment）」指與所治療之病症相關或由其引起的至少一個症狀或特徵之急性或預防性減輕或緩解。舉例而言，治療可包括減輕病症之若干症狀或完全根除病症。

II. 化合物

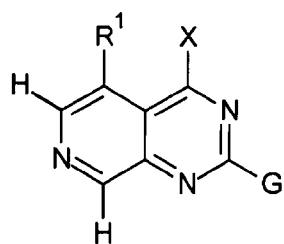
【0039】 本申請案之化合物藉由（但不限於）以下經編號之實施例描述。當高編號具體實例在替代物中回指多個先前低編號具體實例，且含有不存在於低編號具體實例中之新限制時，高編號具體實例意欲表示替代物中之每一者之描述。舉例而言，若具體實例 2 回指具體實例 1 且含有不存在於具體實例 1 中之限制，具體實例 3 回指具體實例 1 或 2 且含有不存在於具體實例 1 或 2 中之限制，具體實例 4 回指具體實例 1-3 且含有不存在於具體實例 1、2 或 3 中之限制，則具體實例 4 意欲為具有具體實例 1 及 4 之限制之總屬的明確描述、具有具體實例 2 及 4 之限制之總屬的明確描述（亦即 1、2 及 4）及具有具體實例 3 及 4 之限制之總屬的明確描述（亦即 1、3 及 4，及 1、2、3 及 4）。舉例而言，若具體實例 1 為 R^2 、 R^3 及 R^4 獨立地為烷基或芳基之式 (I) 化合物，且具體實例 2 為 R^2 定義為烷基之具體實例 1 之化合物，且具體實例 3 為 R^3 定義為烷基之具體實例 1 或 2 之化合物，且具體實例 4 為 R^4 定義為烷基之具體實例 1-3 中任一項之化合物，則具體實

例 4 為具有具體實例 1 及 4 之限制之總屬的明確描述（亦即 R^2 及 R^3 為烷基或芳基且 R^4 為烷基之式 (I) 化合物）、具有具體實例 2 及 4 之限制之總屬的明確描述（亦即 R^3 為烷基或芳基且 R^2 及 R^4 為）之式 (I) 化合物）、具有具體實例 3 及 4 之限制之總屬的明確描述（亦即 R^2 為烷基或芳基且 R^3 及 R^4 為烷基之式 (I) 化合物；及 R^2 、 R^3 及 R^4 均為烷基之式 (I) 化合物）。

【0040】 應注意，就此而言當高編號具體實例指低編號具體實例且含有不存在於低編號具體實例中之基團之限制時，在上下文中高編號具體實例應解釋為忽略缺失基團。舉例而言，若具體實例 1 敘述 X 為 H、 C_{1-10} 烷基或 $-C(=O)R^{28}$ 之式 (I) 化合物，具體實例 2 敘述 X 為 H 或 C_{1-10} 烷基之具體實例 1 之化合物且具體實例 3 敘述 R^{28} 為烷基之具體實例 1 或 2 之化合物，則具體實例 3 定義具有具體實例 1 及 3 之限制之總屬及具有具體實例 2 及 3 之限制之總屬（亦即 1、2 及 3）。在藉由具體實例 2 及 3 之限制定義之總屬中，X 不可為 $-C(=O)R^{28}$ ；因此此總屬應解釋為忽略 R^{28} =烷基之具體實例 3 定義（亦即具體實例 2 及 3 之總屬具有與具體實例 2 之總屬相同之範圍）。

【0041】 本文使用並未特定敘述構成原子之質量數或同位素比率之結構式定義本申請案之化合物。本申請案欲包括構成原子以任何同位素形式比率存在之化合物。舉例而言，碳原子可以任何 ^{12}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C 比率存在；氫原子可以任何 1H 、 2H 及 3H 比率存在；等。較佳地，本申請案化合物中之構成原子以天然存在之同位素形式比率存在。

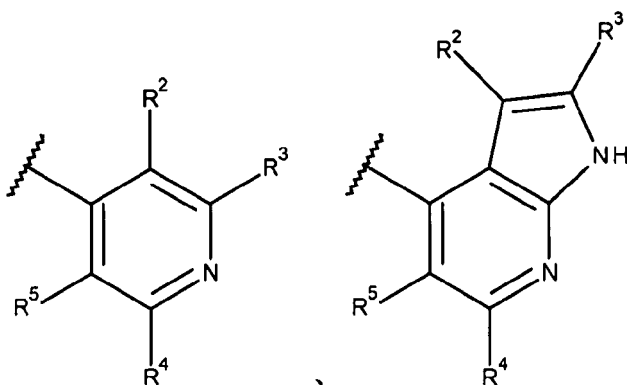
具體實例 1



一種式 (I) 化合物

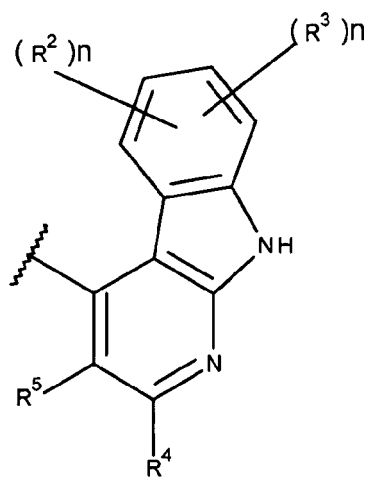
(I) 及/或其鹽，

其中：



G 選自由以下組成之群：

或



；

X 選自由以下組成之群：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{28}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{28}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{28}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{28}$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{R}^{28}$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{NR}^{24}\text{R}^{28}$ 、 $-\text{N}=\text{NR}^{28}$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{OR}^{28}$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{28}$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{28}$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{28}$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{28}$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{28}$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{28}$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{28}$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{28}$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{28}$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{24}\text{R}^{28}$ 、 $-\text{OR}^{28}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{28}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{28}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{28}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{28}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{28}$ 、

-OS(=O)₂OR²⁸、-OS(=O)₂NR²⁴R²⁸、-S(=O)_nR²⁸、-S(=O)₂NR²⁴R²⁸ 及 -S(=O)NR²⁴R²⁸；
 或 X 選自由以下組成之群：C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₁ 芳基、C₇₋₁₆
 芳基烷基、C₃₋₁₁ 環烷基、C₄₋₁₇ 環烷基烷基、3 至 15 員雜環烷基、4 至 21 員雜
 環烷基烷基、5 至 15 員雜芳基及 6 至 21 員雜芳基烷基，其中上述各者視情
 況經 1 至 10 個 R¹⁹ 取代，

R¹ 選自由以下組成之群：視情況經 1 至 10 個 R¹⁹ 取代之 C₃₋₁₁ 環烷基、C₁₋₆
 鹵烷基及 -OC₁₋₆ 烷基；

R²、R³、R⁴、R⁵ 各自獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、-CN、-C(=O)R²⁰、
 -C(=O)OR²⁰、-C(=O)NR²²R²³、-C(=O)C(=O)R²⁰、-C(=NR²⁵)R²⁰、-C(=NR²⁵)NR²²R²³、
 -C(=NOH)NR²²R²³、-C(=NOR²⁶)R²⁰、-C(=NNR²²R²³)R²⁰、-C(=NNR²⁴C(=O)R²¹)R²⁰、
 -C(=NNR²⁴C(=O)OR²¹)R²⁰、-C(=S)NR²²R²³、-NC、-NO₂、-NR²²R²³、-NR²⁴NR²²R²³、
 -N=NR²⁴、-NR²⁴OR²⁶、-NR²⁴C(=O)R²⁰、-NR²⁴C(=O)C(=O)R²⁰、-NR²⁴C(=O)OR²¹、
 -NR²⁴C(=O)C(=O)OR²¹、-NR²⁴C(=O)NR²²R²³、-NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)R²⁰、
 -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)OR²⁰、-NR²⁴C(=NR²⁵)NR²²R²³、-NR²⁴C(=O)C(=O)NR²²R²³、
 -NR²⁴C(=S)R²⁰、-NR²⁴C(=S)OR²⁰、-NR²⁴C(=S)NR²²R²³、-NR²⁴S(=O)₂R²¹、
 -NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³、-NR²⁴P(=O)R³⁸R³⁸、-NR²⁴P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³)、
 -NR²⁴P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰)、-NR²⁴P(=O)(SR²⁰)(SR²⁰)、-OR²⁰、-OCN、-OC(=O)R²⁰、
 -OC(=O)NR²²R²³、-OC(=O)OR²⁰、-OC(=NR²⁵)NR²²R²³、-OS(=O)R²⁰、-OS(=O)₂R²⁰、
 -OS(=O)₂OR²⁰、-OS(=O)₂NR²²R²³、-OP(=O)R³⁸R³⁸、-OP(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³)、
 -OP(=O)(OR²⁰)(OR²⁰)、-OP(=O)(SR²⁰)(SR²⁰)、-Si(R²⁴)₃、-SCN、-S(=O)_nR²⁰、
 -S(=O)₂OR²⁰、-SO₃R²⁷、-S(=O)₂NR²²R²³、-S(=O)NR²²R²³、-SP(=O)R³⁸R³⁸、
 -SP(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³)、-SP(=O)(OR²⁰)(OR²⁰)、-SP(=O)(SR²⁰)(SR²⁰)、

$-P(=O)R^{38}R^{38}$ 、 $-P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ 、 $-P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ 及 $-P(=O)(SR^{20})(SR^{20})$ ；

或 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 各自獨立地選自由以下組成之群：C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₁ 芳基、C₇₋₁₆ 芳基烷基、C₃₋₁₁ 環烷基、C₄₋₁₇ 環烷基烷基、3 至 15 員雜環烷基、4 至 21 員雜環烷基烷基、5 至 15 員雜芳基及 6 至 21 員雜芳基烷基，其中該等上述基團各可視情況經 1 至 10 個 R^{19} 取代；

或 R^2 及 R^3 或 R^4 及 R^5 中之任一者可與其所連接之原子一起形成 C₆₋₁₁ 芳基、C₃₋₁₁ 環烷基、3 至 15 員雜環烷基或 5 至 15 員雜芳基，其中該等上述基團各可視情況經 1 至 10 個 R^{19} 取代；

R^{19} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：視情況經 1 至 13 個 R^{39} 取代之 C₁₋₆ 烷基、視情況經 1 至 11 個 R^{39} 取代之 C₂₋₆ 烯基、視情況經 1 至 9 個 R^{39} 取代之 C₂₋₆ 炔基、視情況經 1 至 11 個 R^{39} 取代之 C₆₋₁₁ 芳基、視情況經 1 至 19 個 R^{39} 取代之 C₇₋₁₆ 芳基烷基、視情況經 1 至 21 個 R^{39} 取代之 C₃₋₁₁ 環烷基、視情況經 1 至 32 個 R^{39} 取代之 C₄₋₁₇ 環烷基烷基、視情況經 1 至 28 個 R^{39} 取代之 3 至 15 員雜環烷基、視情況經 1 至 40 個 R^{39} 取代之 4 至 21 員雜環烷基烷基、視情況經 1 至 15 個 R^{39} 取代之 5 至 15 員雜芳基、視情況經 1 至 27 個 R^{39} 取代之 6 至 21 員雜芳基烷基、鹵素、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{30}$ 、 $-C(=O)OR^{30}$ 、 $-C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-C(=O)C(=O)R^{30}$ 、 $-C(=NR^{35})R^{30}$ 、 $-C(=NR^{35})NR^{32}R^{33}$ 、 $-C(=NOH)NR^{32}R^{33}$ 、 $-C(=NOR^{36})R^{30}$ 、 $-C(=NNR^{32}R^{33})R^{30}$ 、 $-C(=NNR^{34}C(=O)R^{31})R^{30}$ 、 $-C(=NNR^{34}C(=O)OR^{31})R^{30}$ 、 $-C(=S)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}NR^{32}R^{33}$ 、 $-N=NR^{34}$ 、 $=NR^{30}$ 、 $=NOR^{30}$ 、 $-NR^{34}OR^{36}$ 、 $-NR^{34}C(=O)R^{30}$ 、 $-NR^{34}C(=O)C(=O)R^{30}$ 、 $-NR^{34}C(=O)OR^{31}$ 、 $-NR^{34}C(=O)C(=O)OR^{31}$ 、 $-NR^{34}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)R^{30}$ 、 $-NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)OR^{30}$ 、 $-NR^{34}C(=NR^{35})NR^{32}R^{33}$ 、

$-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ 、 $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{S})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{S})\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ 、
 $-\text{NR}^{34}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{31}$ 、 $-\text{NR}^{34}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ 、 $-\text{NR}^{34}\text{P}(=\text{O})\text{R}^{38}\text{R}^{38}$ 、
 $-\text{NR}^{34}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{32}\text{R}^{33})(\text{NR}^{32}\text{R}^{33})$ 、 $-\text{NR}^{34}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{30})(\text{OR}^{30})$ 、 $-\text{NR}^{34}\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{30})(\text{SR}^{30})$ 、
 $-\text{OR}^{30}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OCN}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{30}$ 、
 $-\text{OC}(=\text{NR}^{35})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{30}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ 、
 $-\text{OP}(=\text{O})\text{R}^{38}\text{R}^{38}$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{32}\text{R}^{33})(\text{NR}^{32}\text{R}^{33})$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{30})(\text{OR}^{30})$ 、
 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{SR}^{30})(\text{SR}^{30})$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{34})_3$ 、 $-\text{SCN}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{30}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^{37}$ 、
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ 、 $-\text{SP}(=\text{O})\text{R}^{38}\text{R}^{38}$ 、 $-\text{SP}(=\text{O})(\text{NR}^{32}\text{R}^{33})(\text{NR}^{32}\text{R}^{33})$ 、
 $-\text{SP}(=\text{O})(\text{OR}^{30})(\text{OR}^{30})$ 、 $-\text{SP}(=\text{O})(\text{SR}^{30})(\text{SR}^{30})$ 、 $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{38}\text{R}^{38}$ 、
 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{32}\text{R}^{33})(\text{NR}^{32}\text{R}^{33})$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{30})(\text{OR}^{30})$ 及 $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{30})(\text{SR}^{30})$ ；

R^{20} 、 R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 及 R^{37} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群： H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-11} 芳基、 C_{7-16} 芳基烷基、 C_{3-11} 環烷基、 C_{4-17} 環烷基烷基、3至15員雜環烷基、4至21員雜環烷基烷基、5至15員雜芳基及6至21員雜芳基烷基，其中該等上述基團（除氫以外）各可視情況經1至10個 R^{19} 取代；

R^{28} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群： C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-11} 芳基、 C_{7-16} 芳基烷基、 C_{3-11} 環烷基、 C_{4-17} 環烷基烷基、3至15員雜環烷基、4至21員雜環烷基烷基、5至15員雜芳基及6至21員雜芳基烷基，其中該等上述基團各可視情況經1至10個 R^{19} 取代；

R^{22} 、 R^{23} 、 R^{32} 及 R^{33} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群： H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-11} 芳基、 C_{7-16} 芳基烷基、 C_{3-11} 環烷基、 C_{4-17} 環烷基烷基、3至15員雜環烷基、4至21員雜環烷基烷基、5至15員雜芳基及

6 至 21 員雜芳基烷基，其中該等上述基團（除氫以外）各可視情況經 1 至 10 個 R¹⁹ 取代；

或任何 R²² 及 R²³ 及/或 R³² 及 R³³ 可與其所連接之氮原子一起形成視情況經 1 至 10 個 R¹⁹ 取代之 3 至 15 員雜環烷基或視情況經 1 至 10 個 R¹⁹ 取代之 5 至 15 員雜芳基；

R³⁸ 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₁ 芳基、C₇₋₁₆ 芳基烷基、C₃₋₁₁ 環烷基、C₄₋₁₇ 環烷基烷基、3 至 15 員雜環烷基、4 至 21 員雜環烷基烷基、5 至 15 員雜芳基及 6 至 21 員雜芳基烷基，其中該等上述基團各可視情況經 1 至 10 個 R¹⁹ 取代；

或任何兩個連接至同一磷原子之 R³⁸ 可與連接其之磷原子一起形成視情況經 1 至 6 個 R¹⁹ 取代之 3 至 10 員雜環烷基；

R³⁹ 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：視情況經 1 至 13 個鹵素取代之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₁ 芳基、C₇₋₁₆ 芳基烷基、C₃₋₁₁ 環烷基、C₄₋₁₇ 環烷基烷基、3 至 15 員雜環烷基、4 至 21 員雜環烷基烷基、5 至 15 員雜芳基、6 至 21 員雜芳基烷基、鹵素、-CN、-C(=O)R⁴⁰、-C(=O)OR⁴⁰、-C(=O)NR⁴⁰R⁴⁰、-C(=O)C(=O)R⁴⁰、-C(=NR⁴⁰)R⁴⁰、-C(=NR⁴⁰)NR⁴⁰R⁴⁰、-C(=NOH)NR⁴⁰R⁴⁰、-C(=NOR⁴⁰)R⁴⁰、-C(=NNR⁴⁰R⁴⁰)R⁴⁰、-C(=NNR⁴⁰C(=O)R⁴⁰)R⁴⁰、-C(=NNR⁴⁰C(=O)OR⁴⁰)R⁴⁰、-C(=S)NR⁴⁰R⁴⁰、-NC、-NO₂、-NR⁴⁰R⁴⁰、-NR⁴⁰NR⁴⁰R⁴⁰、-N=NR⁴⁰、=NR⁴⁰、=NOR⁴⁰、-NR⁴⁰OR⁴⁰、-NR⁴⁰C(=O)R⁴⁰、-NR⁴⁰C(=O)C(=O)R⁴⁰、-NR⁴⁰C(=O)OR⁴⁰、-NR⁴⁰C(=O)C(=O)OR⁴⁰、-NR⁴⁰C(=O)NR⁴⁰R⁴⁰、-NR⁴⁰C(=O)NR⁴⁰C(=O)R⁴⁰、-NR⁴⁰C(=O)NR⁴⁰C(=O)OR⁴⁰、-NR⁴⁰C(=NR⁴⁰)NR⁴⁰R⁴⁰、-NR⁴⁰C(=O)C(=O)NR⁴⁰R⁴⁰、-NR⁴⁰C(=S)R⁴⁰、-NR⁴⁰C(=S)OR⁴⁰、-NR⁴⁰C(=S)NR⁴⁰R⁴⁰、

$-\text{NR}^{40}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{40}$ 、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{40}\text{R}^{40}$ 、 $-\text{NR}^{40}\text{P}(=\text{O})\text{R}^{41}\text{R}^{41}$ 、
 $-\text{NR}^{40}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{40}\text{R}^{40})(\text{NR}^{40}\text{R}^{40})$ 、 $-\text{NR}^{40}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{40})(\text{OR}^{40})$ 、 $-\text{NR}^{40}\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{40})(\text{SR}^{40})$ 、
 $-\text{OR}^{40}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OCN}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{40}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{40}\text{R}^{40}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{40}$ 、
 $-\text{OC}(=\text{NR}^{40})\text{NR}^{40}\text{R}^{40}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{40}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{40}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{40}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{NR}^{40}\text{R}^{40}$ 、
 $-\text{OP}(=\text{O})\text{R}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{40}\text{R}^{40})(\text{NR}^{40}\text{R}^{40})$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{40})(\text{OR}^{40})$ 、
 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{SR}^{40})(\text{SR}^{40})$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{40})_3$ 、 $-\text{SCN}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{40}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{40}$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^{40}$ 、
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{40}\text{R}^{40}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{40}\text{R}^{40}$ 、 $-\text{SP}(=\text{O})\text{R}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{SP}(=\text{O})(\text{NR}^{40}\text{R}^{40})(\text{NR}^{40}\text{R}^{40})$ 、
 $-\text{SP}(=\text{O})(\text{OR}^{40})(\text{OR}^{40})$ 、 $-\text{SP}(=\text{O})(\text{SR}^{40})(\text{SR}^{40})$ 、 $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{41}\text{R}^{41}$ 、
 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{40}\text{R}^{40})(\text{NR}^{40}\text{R}^{40})$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{40})(\text{OR}^{40})$ 及 $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{40})(\text{SR}^{40})$;

R^{40} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

R^{41} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群： C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；
 及

n 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：0、1 及 2。

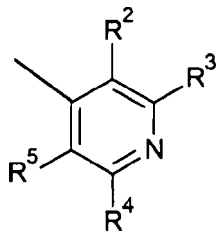
具體實例 2. 如具體實例 1 之化合物，其中 R^1 為視情況經取代之環丙基。

具體實例 3. 如具體實例 1 之化合物，其中 R^1 為視情況經取代之環丁基。

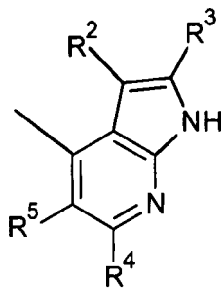
具體實例 4A. 如具體實例 1 之化合物，其中 R^1 為 C_{1-6} 鹵烷基。

具體實例 4B. 如具體實例 1 之化合物，其中 R^1 為 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基。

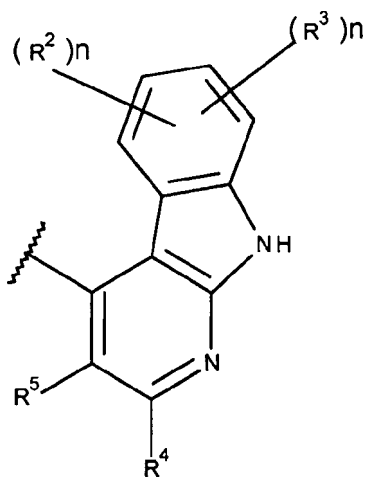
具體實例 5. 如具體實例 1 至 4 中任一項之化合物，其中 G 為



具體實例 6. 如具體實例 1 至 4 中任一項之化合物，其中 G 為



具體實例 7. 如具體實例 1 至 4 中任一項之化合物，其中 G 為



具體實例 8. 如具體實例 1 至 7 中任一項之化合物，其中 X 選自由以下組成之群：視情況經 1 至 6 個 R^{19} 取代之 3 至 10 員雜環烷基、視情況經 1 至 6 個 R^{19} 取代之 5 至 10 員雜芳基、 $-C(=O)R^{28}$ 、 $-C(=O)NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{28}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{28}$ 、 $-OC(=O)OR^{28}$ 、 $-OS(=O)R^{28}$ 、 $-OS(=O)_2R^{28}$ 及 $-OR^{28}$ 。

具體實例 9. 如具體實例 8 之化合物，其中 X 選自由以下組成之群：視情況經 1 至 6 個 R^{19} 取代之 3 至 10 員雜環烷基、視情況經 1 至 6 個 R^{19} 取代

之 5 至 10 員雜芳基及-OR²⁸。

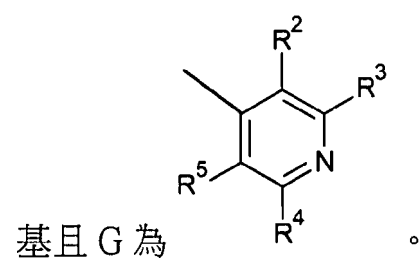
具體實例 10. 如具體實例 1 至 9 中任一項之化合物，其中 R² 及 R³ 各自獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、-CN、-C(=O)R²⁰、-C(=O)OR²⁰、-C(=O)NR²²R²³、-C(=O)C(=O)R²⁰、-C(=NR²⁵)R²⁰、-C(=NR²⁵)NR²²R²³、-C(=NOH)NR²²R²³、-C(=NOR²⁶)R²⁰、-C(=NNR²²R²³)R²⁰、-C(=NNR²⁴C(=O)R²¹)R²⁰、-C(=NNR²⁴C(=O)OR²¹)R²⁰、-C(=S)NR²²R²³、-NC、-NO₂、-NR²²R²³、-NR²⁴NR²²R²³、-N=NR²⁴、-NR²⁴OR²⁶、-NR²⁴C(=O)R²⁰、-NR²⁴C(=O)C(=O)R²⁰、-NR²⁴C(=O)OR²¹、-NR²⁴C(=O)C(=O)OR²¹、-NR²⁴C(=O)NR²²R²³、-NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)R²⁰、-NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)OR²⁰、-NR²⁴C(=NR²⁵)NR²²R²³、-NR²⁴C(=O)C(=O)NR²²R²³、-NR²⁴C(=S)R²⁰、-NR²⁴C(=S)OR²⁰、-NR²⁴C(=S)NR²²R²³、-NR²⁴S(=O)₂R²¹、-NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³、-NR²⁴P(=O)R³⁸R³⁸、-NR²⁴P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³)、-OR²⁰、-OCN、-OC(=O)R²⁰、-OC(=O)NR²²R²³、-OC(=O)OR²⁰、-OC(=NR²⁵)NR²²R²³、-OS(=O)R²⁰、-OS(=O)₂R²⁰、-OS(=O)₂OR²⁰、-OS(=O)₂NR²²R²³、-S(=O)_nR²⁰、-S(=O)₂OR²⁰、-SO₃R²⁷、-S(=O)₂NR²²R²³及-S(=O)NR²²R²³；或 R² 及 R³ 各自獨立地選自由以下組成之群：C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₁ 芳基、C₇₋₁₆ 芳基烷基、C₃₋₁₁ 環烷基、C₄₋₁₇ 環烷基烷基、3 至 15 員雜環烷基、4 至 21 員雜環烷基、5 至 15 員雜芳基及 6 至 21 員雜芳基烷基，其中該等上述基團各可視情況經 1 至 10 個 R¹⁹ 取代。

具體實例 11. 如具體實例 10 之化合物，其中 R² 及 R³ 各自獨立地選自由以下組成之群；H、鹵素、-S(=O)_nR²⁰、-C(=O)NR²²R²³、NR²⁴S(=O)₂R²¹及-NR²²R²³；或 R² 及 R³ 各自獨立地選自由以下組成之群：C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₁ 芳基、C₇₋₁₆ 芳基烷基、C₃₋₁₁ 環烷基、C₄₋₁₇ 環烷基烷基、3 至 15 員雜環烷基、

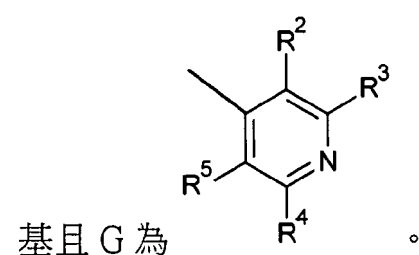
4 至 21 員雜環烷基烷基、5 至 15 員雜芳基及 6 至 21 員雜芳基烷基，其中該等上述基團各可視情況經 1 至 10 個 R^{19} 取代。

具體實例 12. 如具體實例 1 至 9 中任一項之化合物，其中 R^2 及 R^3 與其所連接之原子一起形成 C_{6-11} 芳基、 C_{3-11} 環烷基、3 至 15 員雜環烷基或 5 至 15 員雜芳基，其中該等上述基團各可視情況經 1 至 10 個 R^{19} 取代。

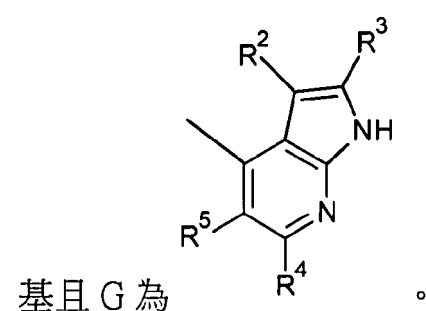
具體實例 13. 如具體實例 1 之化合物，其中 R^1 為視情況經取代之環丙



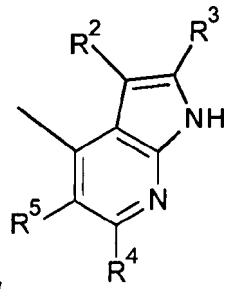
具體實例 14. 如具體實例 1 之化合物，其中 R^1 為視情況經取代之環丁



具體實例 15. 如具體實例 1 之化合物，其中 R^1 為視情況經取代之環丙

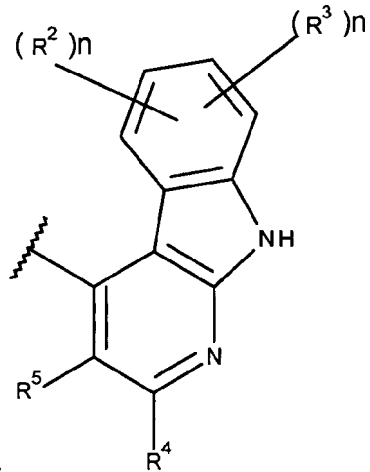


具體實例 16. 如具體實例 1 之化合物，其中 R^1 為視情況經取代之環丁



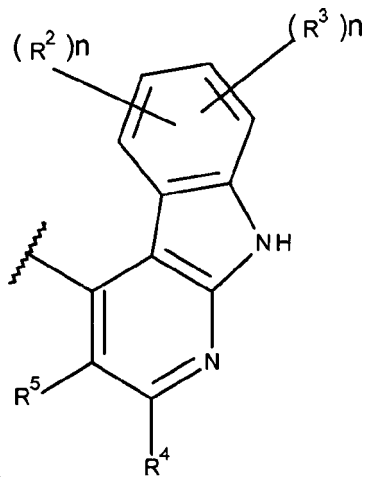
基且 G 為

具體實例 17. 如具體實例 1 之化合物，其中 R^1 為視情況經取代之環丙



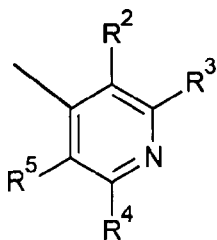
基且 G 為

具體實例 18. 如具體實例 1 之化合物，其中 R^1 為視情況經取代之環丁

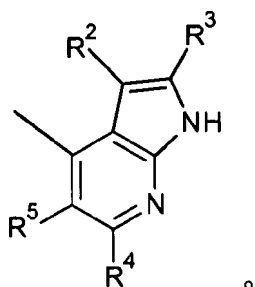


基且 G 為

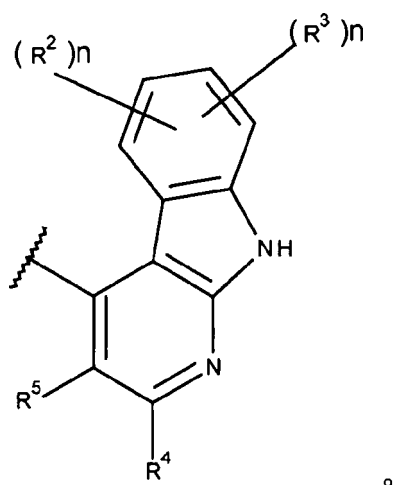
具體實例 19. 如具體實例 1 之化合物，其中 R^1 為 C_{1-6} 鹵烷基且 G 為



具體實例 20. 如具體實例 1 之化合物，其中 R^1 為 C_{1-6} 鹵烷基且 G 為



具體實例 21. 如具體實例 1 之化合物，其中 R^1 為 C_{1-6} 鹵烷基且 G 為



具體實例 22. 如具體實例 19 至 21 中任一項之化合物，其中 R^1 為三氟甲基。

具體實例 23. 如具體實例 13 至 22 中任一項之化合物，其中 X 選自由以下組成之群：視情況經 1 至 6 個 R^{19} 取代之 3 至 10 員雜環烷基、視情況經 1 至 6 個 R^{19} 取代之 5 至 10 員雜芳基、 $-C(=O)R^{28}$ 、 $-C(=O)NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{28}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{28}$ 、 $-OC(=O)OR^{28}$ 、 $-OS(=O)R^{28}$ 、 $-OS(=O)_2R^{28}$ 及 $-OR^{28}$ 。

具體實例 24. 如具體實例 1、17、18 及 21 中任一項之化合物，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 均為 H 。

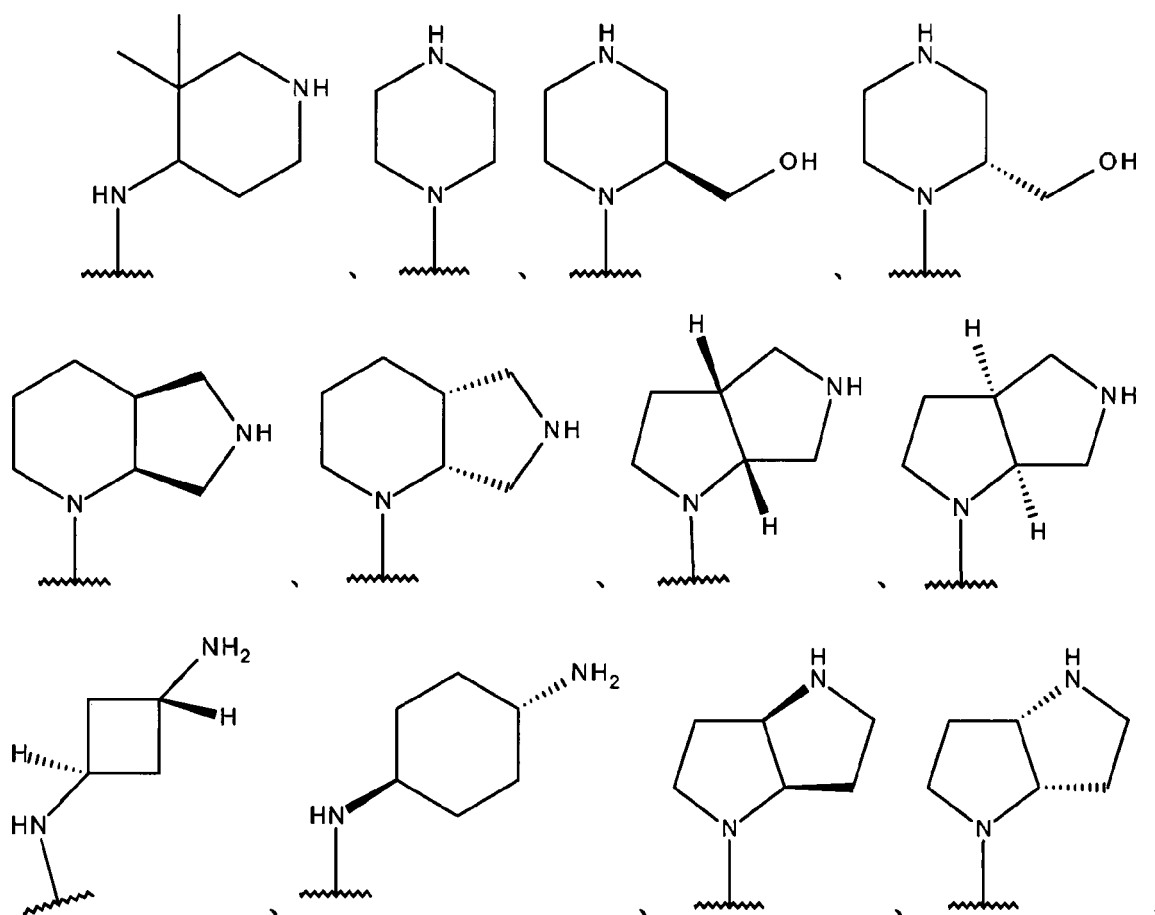
具體實例 25. 如具體實例 1 至 23 中任一項之化合物，其中 R^4 及 R^5 為 H 。

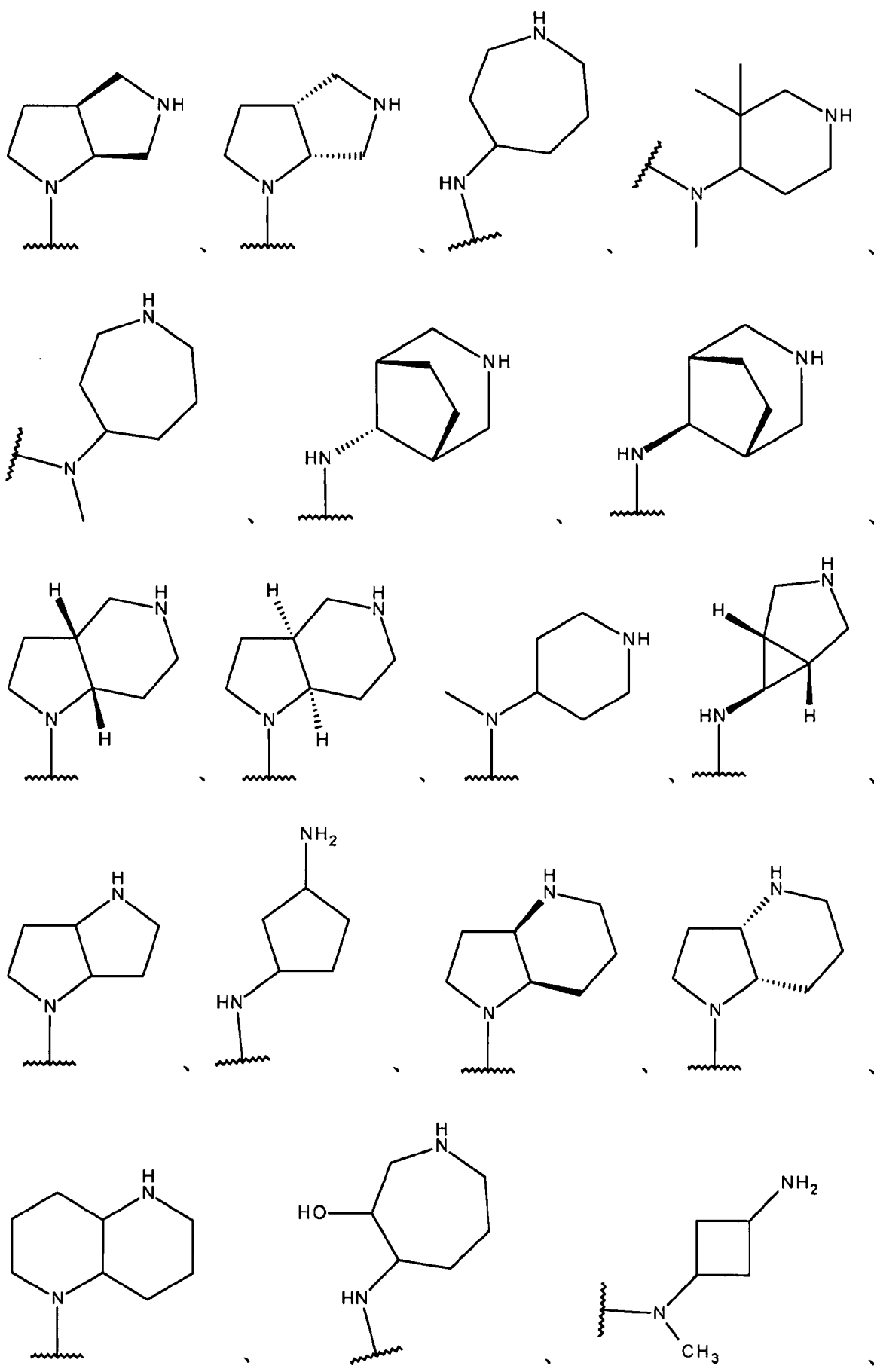
具體實例 26. 如具體實例 13 至 23 中任一項之化合物，其中 R^2 及 R^3 各

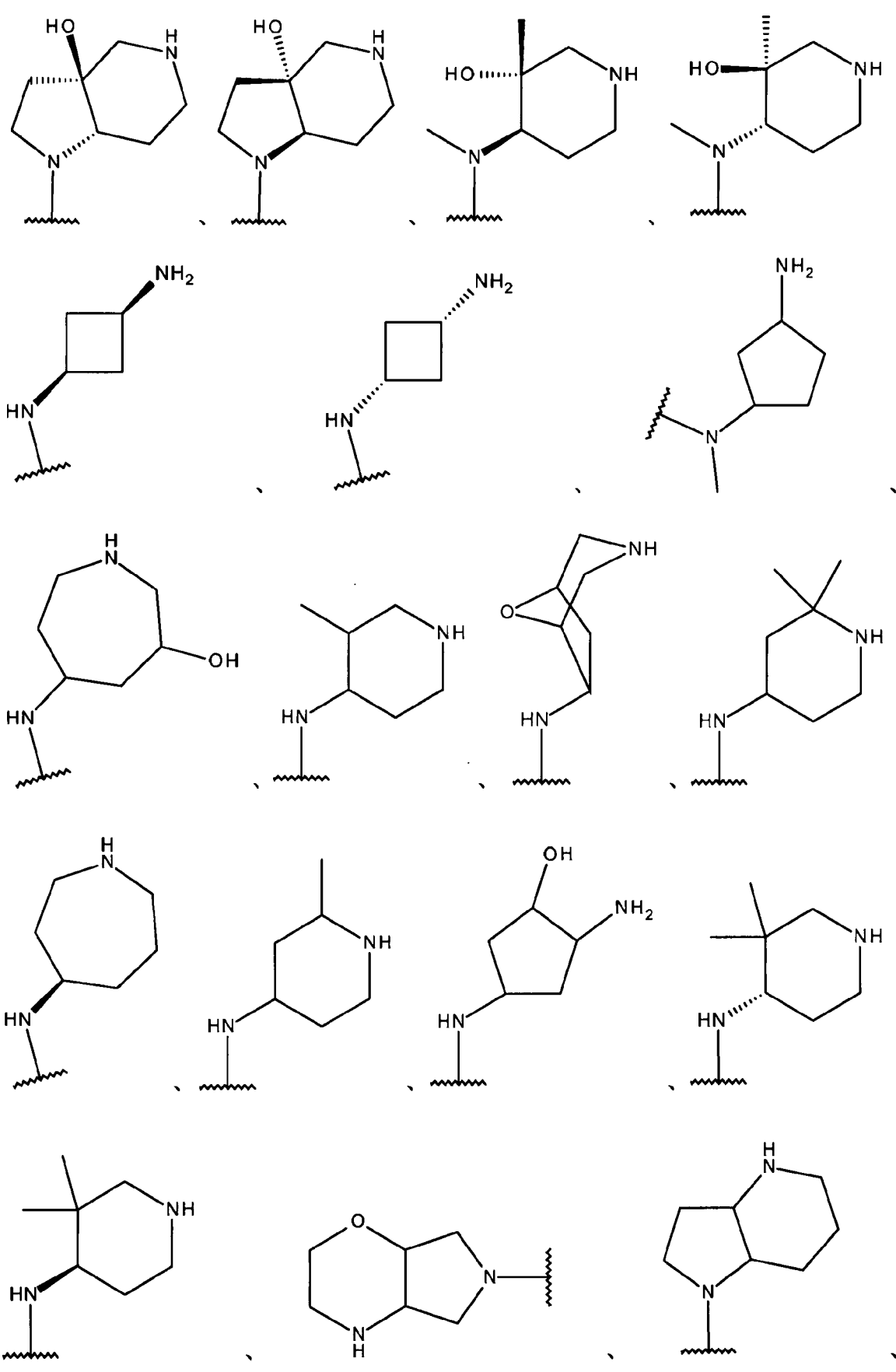
自獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、 $-S(=O)_nR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 及 $-NR^{22}R^{23}$ ；或 R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群： C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-11} 芳基、 C_{7-16} 芳基烷基、 C_{3-11} 環烷基、 C_{4-17} 環烷基烷基、3 至 15 員雜環烷基、4 至 21 員雜環烷基烷基、5 至 15 員雜芳基及 6 至 21 員雜芳基烷基，其中該等上述基團各可視情況經 1 至 10 個 R^{19} 取代。

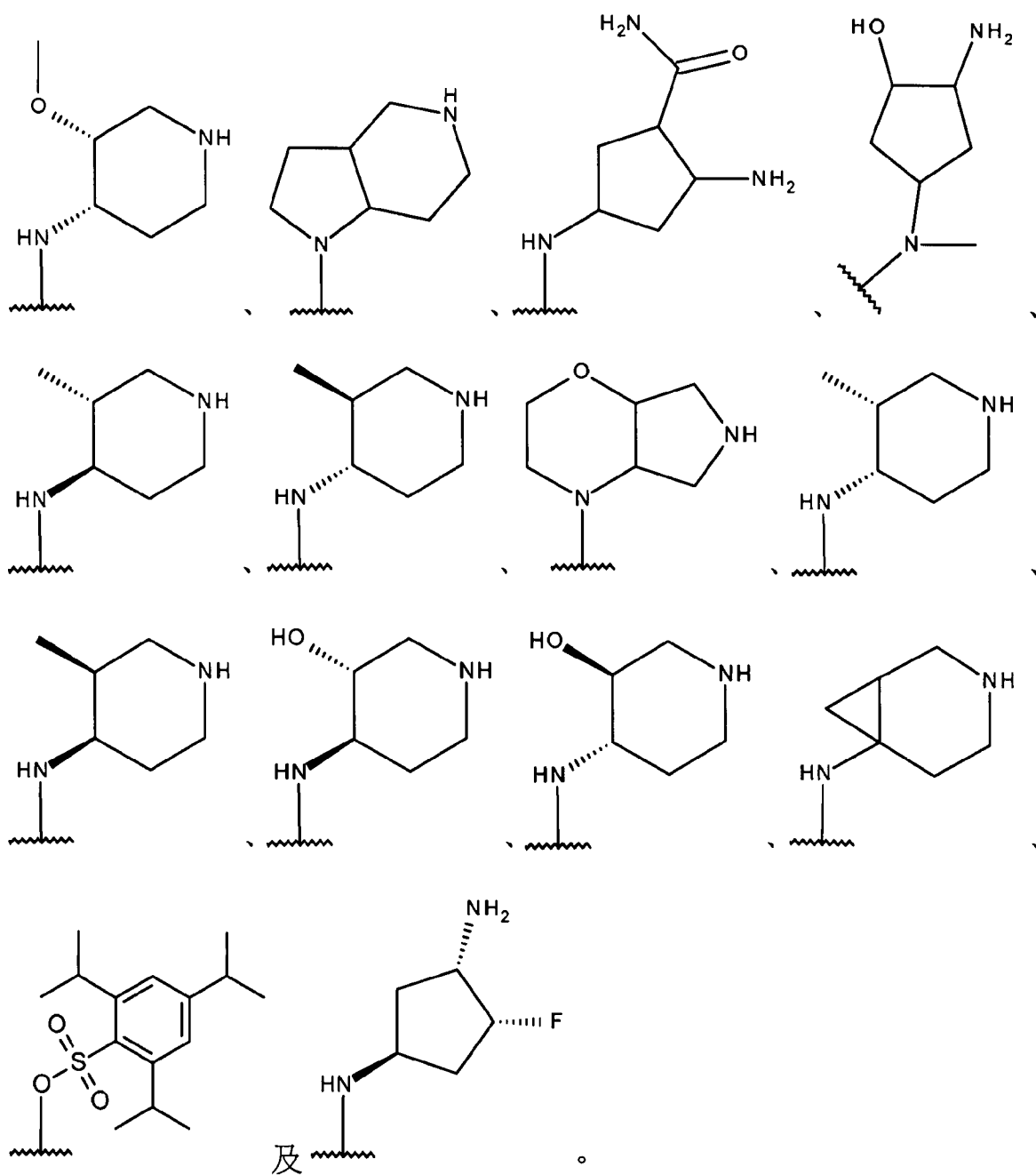
具體實例 27. 如具體實例 26 之化合物，其中 R^4 及 R^5 為 H。

具體實例 28. 如以下具體實例 1 至 27 中任一項之化合物，其中 X 選自由以下組成之群：

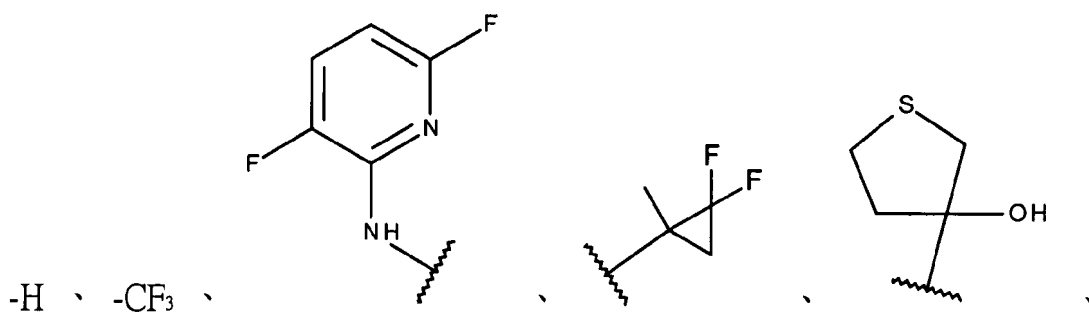


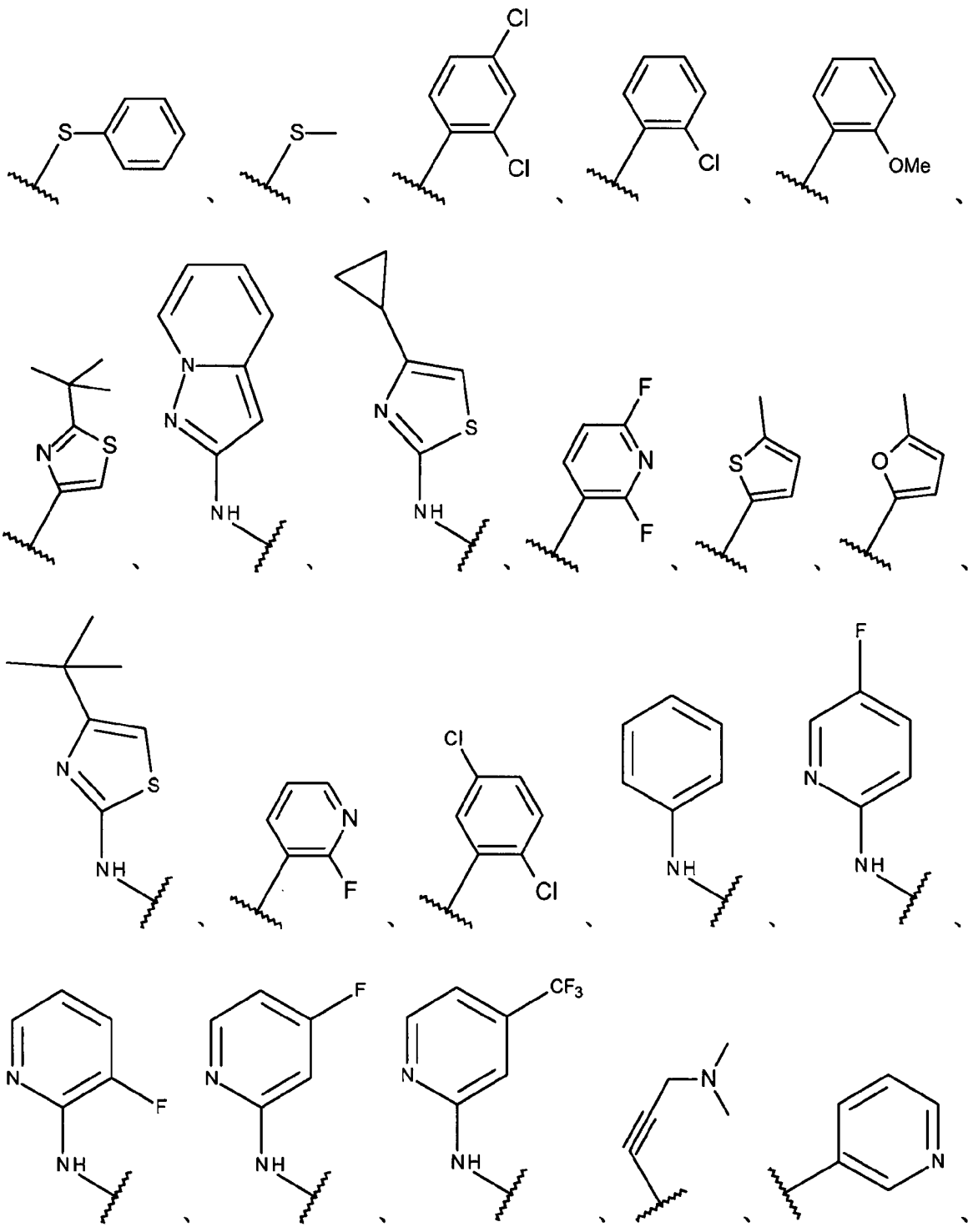


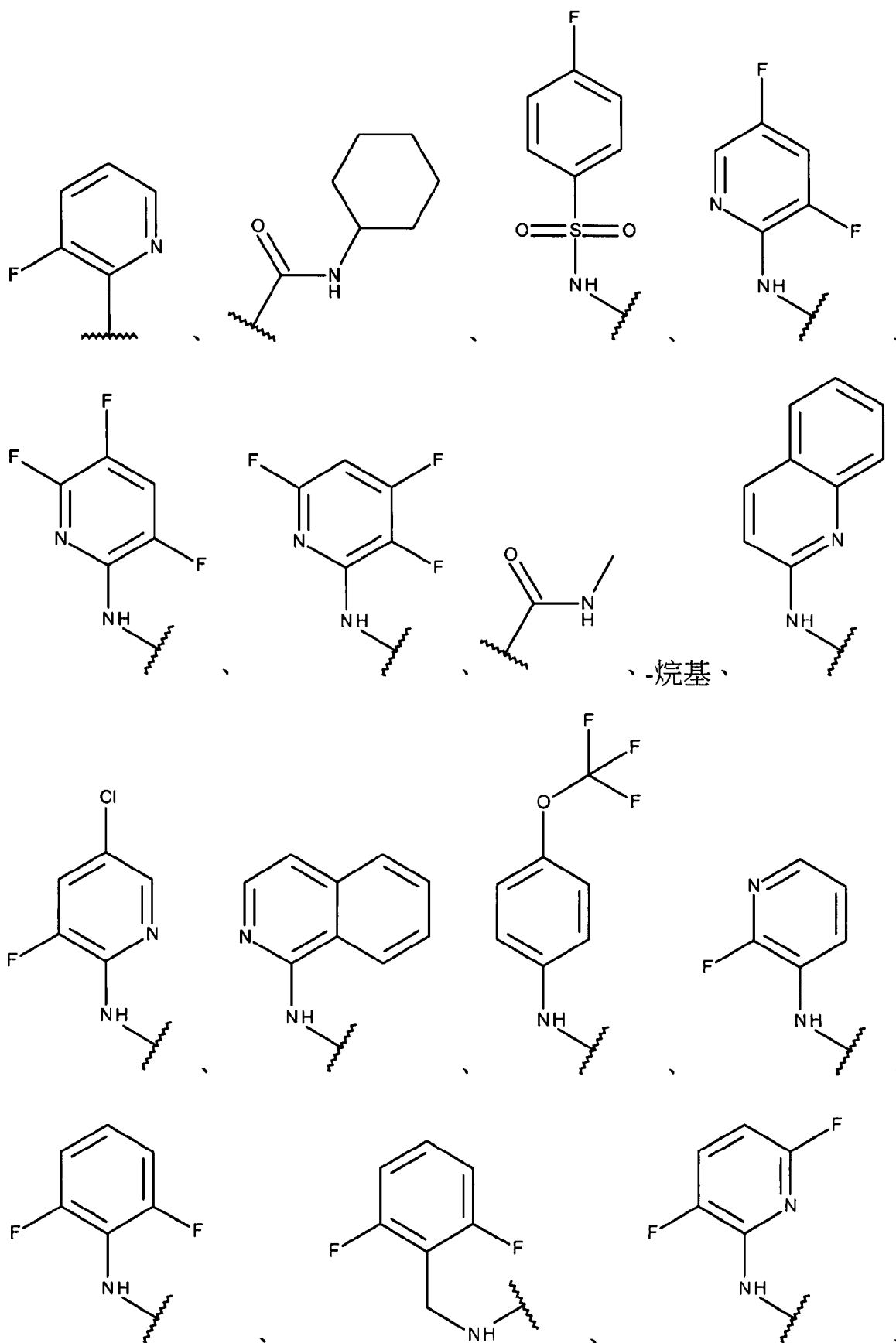


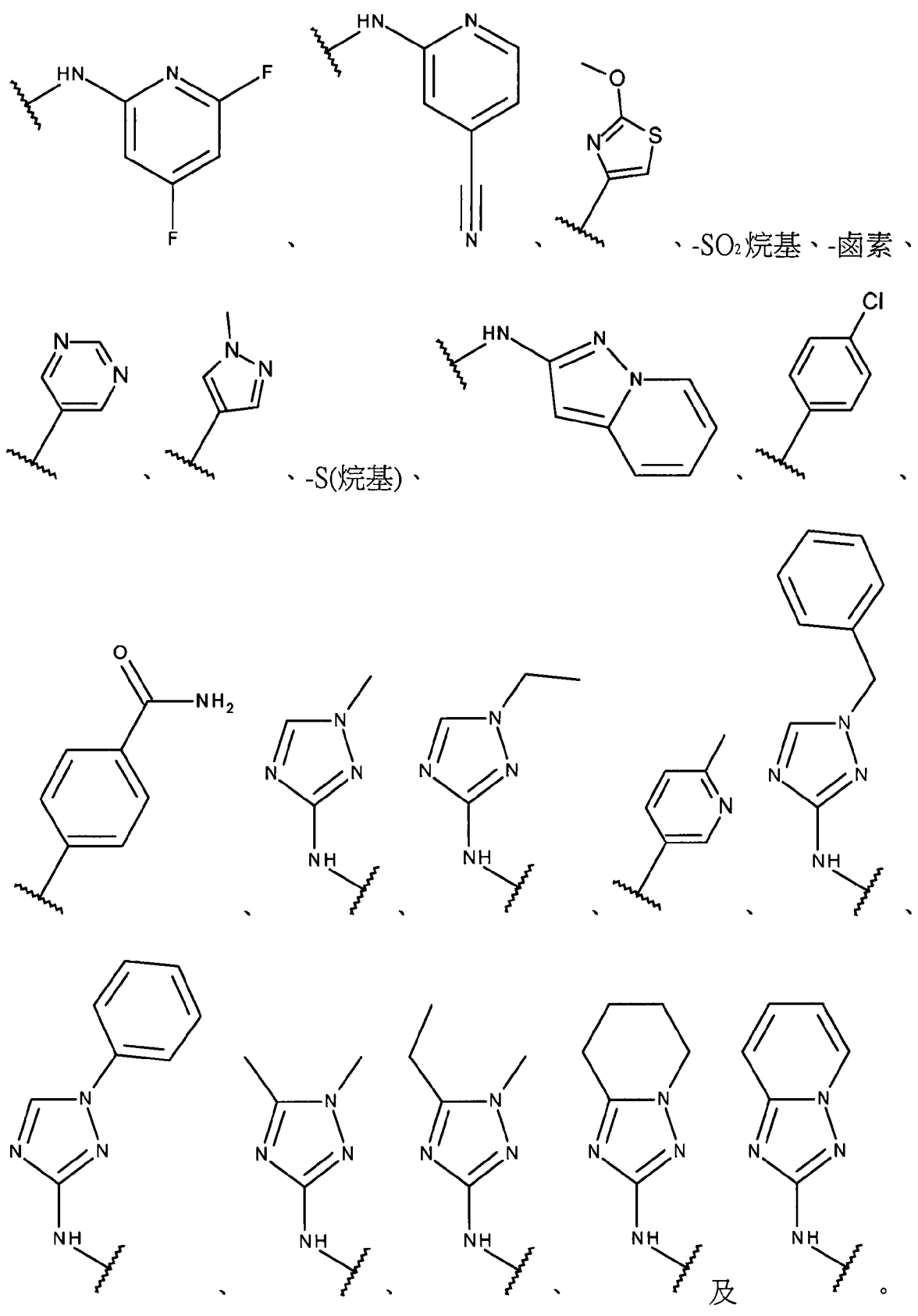


具體實例 29. 如以下具體實例 1 至 28 中任一項之化合物，其中 R^2 及 R^3 各自獨立地選自由以下組成之群：









具體實例 30. 如具體實例 1 至 29 中任一項之化合物，其中化合物係選自由表 A 中所列之彼等化合物組成之群。

【0042】 以上具體實例包括酸性及鹼性式 (I) 化合物之鹽。鹽較佳為醫藥學上可接受之鹽。鹼性式 (I) 化合物之醫藥學上可接受之酸加成鹽包括 (但不限於) 衍生自無機酸之鹽, 該等無機酸為諸如氫氯酸、硝酸、磷酸、硫酸、氫溴酸、氫碘酸及磷, 以及衍生自有機酸之鹽, 該等有機酸為諸如脂族單甲酸及二甲酸、經苯基取代之烷酸、羥基烷酸、烷二酸、芳族酸及脂肪族及芳族磺酸。此類鹽因此包括 (但不限於) 硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸、亞硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、單氫磷酸鹽、二氫磷酸鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、丙酸酯、辛酸鹽、異丁酸鹽、乙二酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、杏仁酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯基乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、酒石酸鹽及甲烷磺酸鹽。參見例如 Berge 等人, 「Pharmaceutical Salts」, *J. of Pharmaceutical Science*, 1977; 66:1-19。

【0043】 酸加成鹽可藉由以習知方式使式 (I) 化合物與足夠量之所需酸接觸以產生鹽來製備。式 (I) 化合物之自由鹼形式可藉由使鹽形式與鹼接觸並以習知方式分離自由鹼而再生。

【0044】 酸性式 (I) 化合物之醫藥學上可接受之鹼鹽用金屬或胺形成, 諸如鹼金屬及鹼土金屬氫氧化物或有機胺。用作陽離子之金屬的實例包括 (但不限於) 鈉、鉀、鎂及鈣。適合之胺之實例包括 (但不限於) N,N'-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺 (乙-1,2-二胺)、N-甲基還原葡萄糖胺及普魯卡因 (procaine)。參見例如 Berge 等人,

「Pharmaceutical Salts」, J. of Pharmaceutical Science, 1977; 66:1-19。

【0045】 鹼鹽可藉由以習知方式使式 (I) 化合物與足夠量所需鹼基之接觸以產生鹽來製備。式 (I) 化合物之酸形式可藉由使鹽形式與酸接觸並以習知方式分離酸而再生。

【0046】 本申請案之一些化合物可以立體異構體之形式存在，包括對映異構體、非對映異構體及幾何異構體。幾何異構體包括具有烯基之本申請案之化合物，其可以異側或同側構形之形式存在，在此情況下所有其幾何形式，亦即異側與同側、順式與反式，以及其混合物均在本申請案之範圍內。本申請案之一些化合物具有環烷基，其可在一個以上碳原子處經取代，在此情況下其所有幾何形式，亦即順式與反式，以及其混合物均在本申請案之範圍內。本申請案之化合物包括所有此等形式，包括(R)、(S)、差向異構體、非對映異構體、順式、反式、同側、反側、(E)、(Z)、互變異構體以及其混合物。

III. 醫藥組成物

【0047】 本申請案進一步提供包含以上具體實例中任一項之化合物（例如式 (I) 化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽）以及醫藥學上可接受之賦形劑之組成物。在一些具體實例中，此類組成物適用於醫藥用途。此類組成物可稱為醫藥組成物。在自本申請案之化合物製備醫藥組成物中，醫藥學上可接受之賦形劑可為固體或液體。賦形劑可為一或多種物質，其可充當例如載劑、稀釋劑、調味劑、黏合劑、防腐劑、錠劑、崩解劑一種囊封物質。應瞭解當本申請案中使用術語「賦形劑 (excipient)」時，術語可指示載劑、稀釋劑、調味劑、黏合劑、防腐劑、錠劑崩解劑或囊封物質中之

任一者。當術語賦形劑與短語「至少一 (at least one)」結合使用時，應瞭解一或多種賦形劑可存在於組成物中，且若存在一種或一種以上賦形劑，則該等賦形劑可為同一通用類型（亦即兩種或兩種以上黏合劑）或不同類型（亦即稀釋劑及防腐劑）。醫藥組成物可含有兩種或兩種以上本申請案之化合物（例如式 (I) 化合物之兩種不同鹽形式可一起用於同一醫藥組成物中，或單一組成物可含有同一化合物之非鹽與鹽形式之混合物）。醫藥組成物較佳含有治療有效量之式 (I) 化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽。在一個具體實例中，組成物含有有效治療非典型蛋白質激酶 C (aPKC) - 相關病症或病狀之量的式 (I) 化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽。本申請案之化合物較佳將致使如定量或定性量測之與 aPKC 相關病症相關之症狀或疾病標誌減少。組成物除式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑以外亦可含有另一治療性化合物，諸如適用於治療癌症之化合物。

【0048】 本申請案之化合物可調配為呈任何遞送形式之醫藥組成物，諸如糖漿、酏劑、懸浮液、粉末、顆粒、錠劑、膠囊、口含錠、糖衣錠、水溶液、乳膏、軟膏、洗劑、凝膠、乳液等。固體形式製劑包括散劑、錠劑、丸劑、膠囊、扁囊劑、栓劑及分散性顆粒劑。醫藥組成物較佳為錠劑或膠囊。在一個具體實例中，醫藥組成物為錠劑。在另一具體實例中，醫藥組成物為膠囊。

【0049】 在散劑中，賦形劑可為呈與細粉狀活性組分（亦即本申請案之化合物）之混合物的細粉狀固體。在錠劑中，活性組分可以適合比例與具有所需結合特性之賦形劑混合且以所要形狀與大小壓實。適合之賦形劑包括碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖、乳糖、果膠、糊精、澱粉、明膠、黃

著、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可脂及其類似物。

【0050】 醫藥組成物較佳含有 1%至 95% (w/w) 之活性化合物 (亦即本申請案之化合物)。醫藥組成物更佳含有 5%至 70% (w/w) 之活性化合物。

【0051】 為製備栓劑,可將諸如脂肪酸甘油酯或可可脂之混合物之低熔點蠟熔融,且將活性成分如藉由攪拌均勻分散於其中。隨後將熔融之均勻混合物傾入適宜大小之模具中,使其冷卻,且從而固化。

【0052】 液體形式製劑包括溶液、懸浮液及乳液。適用於非經腸投予 (諸如藉由靜脈內、肌肉內、皮內及皮下途徑) 之調配物包括可含有抗氧化劑、緩衝液、抑菌劑及溶解物之使調配物與預定接受者之血液等張之水性及非水性等張無菌注射溶液,及可包括懸浮劑、增溶劑、增稠劑、穩定劑及防腐劑之水性及非水性無菌懸浮液。在本申請案之標的物之實務中,組成物可例如藉由靜脈內輸注、經口、表面、腹膜內、膀胱內或鞘內投予。化合物之調配物可以以單位劑量或多劑量密封容器 (諸如安瓿和小瓶) 形式提供。可自上述種類之無菌散劑、顆粒劑及錠劑製備注射溶液及懸浮液。

【0053】 本申請案之化合物單獨或與其他適合組分組合可製備成待經由吸入投予之氣霧劑調配物 (例如其可為「霧化」)。可將氣霧劑調配物放置於諸如二氯二氟甲烷、丙烷、氮氣及其類似物之可接受之加壓推進劑中。

【0054】 醫藥學上可接受之賦形劑部分藉由所投予之特定組成物以及藉由用以投予組成物之特定方法確定。因此,存在多種適合之本申請案之醫藥組成物之調配物 (參見例如 *Remington: The Science and Practice of*

Pharmacy, 第 20 版, Gennaro 等人編, Lippincott Williams and Wilkins, 2000)。

【0055】 根據特定應用及劑型之所需大小, 醫藥組成物中活性組分之數量可在例如 1 mg 至 1,000 mg、5 mg 至 500 mg、10 mg 至 300 mg、或 25 mg 至 250 mg 間變化或調節至其間。

【0056】 向個體投予之劑量較佳足以隨時間推移誘發個體中之有益治療反應。有益劑量可視例如個體之健康狀況、體重、表面積及副作用敏感性而在個體間有所變化。投藥可經由單次或分次劑量來實現。

IV. 治療方法

【0057】 在另一態樣中, 本申請案提供一種治療個體之 aPKC 相關病症或病狀之方法, 其包含: 向個體投予如以上具體實例中之任一項所定義之式 (I) 化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽。在另一態樣中, 本申請案提供一種如以上具體實例中之任一項所定義之式 (I) 化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽, 其用於治療個體之 aPKC 相關病症或病狀。在另一態樣中, 本申請案提供一種如以上具體實例中之任一項所定義之式 (I) 化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽, 其用於製備用於治療個體之 aPKC 相關病症或病狀之藥劑。化合物較佳以包含醫藥學上可接受之賦形劑之醫藥組成物形式向個體投予。化合物較佳以醫藥學上可接受之量向個體投予。在一個具體實例中, aPKC 相關病狀或病症為癌症。在另一具體實例中, aPKC 相關病狀選自非小細胞肺癌 (NSCLC)、鱗狀細胞癌 (例如食道鱗狀細胞癌)、白血病、前列腺癌、非霍奇金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma) (例如濾泡性淋巴瘤)、子宮內膜癌、肺癌及乳癌。

【0058】 aPKC 相關病症或病狀可視病症或病狀之性質而定使用本申

請案之化合物以預防方式、短期或長期地治療。典型地，此等方法中之各者中之個體為人類，但其他哺乳動物亦可受益於本申請案化合物之投予。應瞭解，待藉由本文所述之方法中之任一者治療之個體公認為需要此治療。

【0059】 在另一具體實例中，本申請案提供一種治療個體之增生性病徵之方法，其包含向個體投予如以上具體實例中之任一項所定義之式 (I) 化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽。在另一態樣中，本申請案提供一種如以上具體實例中之任一項所定義之式 (I) 化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療個體之增生性病徵。在另一態樣中，本申請案提供一種如以上具體實例中之任一項所定義之式 (I) 化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽，其用於製備用以治療個體之增生性病徵之藥劑。化合物及/或其鹽較佳以包含醫藥學上可接受之賦形劑之醫藥組成物形式向個體投予。在化合物及/或其鹽較佳以醫藥學上可接受之量向個體投予。在某些實施例中，增生性病徵為 aPKC 相關增生性病徵。在某些實施例中，增生性病徵為癌症。在某些實施例中，增生性病徵選自非小細胞肺癌 (NSCLC)、鱗狀細胞癌 (例如食道鱗狀細胞癌)、白血病、前列腺癌、非霍奇金氏淋巴瘤 (例如濾泡性淋巴瘤)、子宮內膜癌、肺癌及乳癌。

【0060】 增生性病徵可視病症或病狀之性質而定使用本申請案之化合物以預防方式、短期或長期地治療。典型地，此等方法中之各者中之個體為人類，但其他哺乳動物亦可受益於本申請案化合物之投予。

【0061】 在治療性應用中，本申請案之化合物可以多種經口及非經腸劑型製備及投予。因此，本申請案之化合物可藉由注射，亦即靜脈內、肌肉內、皮內、皮下、十二指腸內或腹膜內注射投予。此外，本文所述之化

合物可藉由吸入，例如經鼻內吸入投與。另外，本發明之化合物可經皮投與。在另一具體實例中，本申請案之化合物經口遞送。該等化合物亦可經直腸、經頰或藉由吹入遞送。

【0062】 判定適用於特定情況之劑量在從業者之技能之內。一般而言，治療始於比化合物之最佳劑量小之劑量。其後，劑量藉由小增量增加，直至達到在此情況下之最佳效應。為方便起見，必要時，總日劑量可分次且在一天期間數份投與。典型劑量為每天約 1 mg 至約 1,000 mg，諸如每天約 5 mg 至約 500 mg。在某些實施例中，劑量為每天約 10 mg 至約 300 mg，諸如每天約 25 mg 至約 250 mg。

V. 化學方法

縮寫

【0063】 為方便起見，本文中使用了以下常見縮寫：

LCMS 為液相層析-質譜分析。

HPLC 為高壓液相層析。

NMR 為核磁共振。

RT 為滯留時間。

MI 為分子態離子

h 為小時

min 為分鐘

AlCl_3 為氯化鋁

BBr_3 為三溴化硼

Boc 為第三丁氧羰基

cataCXium C 為反-雙(乙酸根)雙[鄰(二鄰甲苯基膦基)苯甲基]二鈣(II)。

Cs₂CO₃ 為碳酸銫

CuI 為碘化銅(I)

DAST 為三氟化二乙基胺基硫

DBU 為 1,8-二氮雜雙環(5.4.0)十一碳-7-烯

DMAP 為 4-(二甲胺基)吡啶

DCE 為 1,1-二氯乙烷 (1,1-dichloroethane/ethylidene chloride)

DCM 為二氯甲烷 (dichloromethane/methylene chloride)

DEA 為二乙醇胺

DIPEA 為 *N,N*-二異丙基乙胺，許尼希氏鹼 (Hunig's base)

DMA 為 *N,N*-二甲基乙醯胺

DMF 為 *N,N*-二甲基甲醯胺

DMSO 為二甲亞砜。

Et₃N 為三乙胺

EtOH 為乙醇 (ethyl alcohol/ethanol)

Ex 為實施例

HCl 為鹽酸

H₂SO₄ 為硫酸

Int 為中間物

KOH 為氫氧化鉀

MW 為微波

mCPBA 為間氯過氧苯甲酸

MeOH 為甲醇 (methyl alcohol/methanol)

Mo(CO)₆ 為六羰基鉬

MP-BH₄ 為大孔甲基聚苯乙烯硼氫化三乙銨

NaOH 為氫氧化鈉

Na₂CO₃ 為碳酸鈉

Na₂SO₄ 為硫酸鈉

NaOAc 為乙酸鈉

NaOtBu 為第三丁醇鈉

NMP 為 1-甲基-2-吡咯啉酮

NMM 為 N-甲基咪啉

Pd(dba)₂ 為雙(二亞苄基丙酮)鈀

Pd(OAc)₂ 為二乙酸鈀

Pd(Ph₃)₄ 為肆(三苯基膦)鈀

Pd(PPh₃)₂Cl₂ 為二氯化雙(三苯基膦)鈀(II)

POCl₃ 為氧氯化磷

PPh₃ 為三苯基膦

PS-TsCl 為聚苯乙烯磺醯氯

PS-PPh₃-Pd 為聚苯乙烯三苯基膦-Pd(0)

SCX-2 為具有化學鍵結丙基磺酸官能基之基於二氧化矽之吸附劑

TBAF 為氟化四正丁基銨

TBDMS 為第三丁基二甲基矽烷基

TCA 為三氯乙酸

TFA 為三氟乙酸

THF 為四氫呋喃

疊氮化 TMS 為疊氮化三甲基矽烷

Xantphos 為 4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃

XPhos 為 2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯二苯

LCMS 方法

【0064】 藉由高效液相層析-質譜分析採用以下條件分析樣品。除非另外說明，否則利用方法 X。

方法 1

【0065】 方法 1 採用 Gilson 306 泵、811C 混合器、Gilson 806 壓力計模組及 Gilson UV/VIS 152 偵測器，在 254 nm 波長下。質譜儀為 Finnigan AQA 且所用管柱為 Waters SunFire，5 μ m 微孔尺寸，尺寸為 50×4.60 mm 之 C18。注射體積為 10 μ l。移動相由水與乙腈（含有 0.1%甲酸）之混合物組成。洗提劑流動速率為 1.5 mL/min，使用 95%水:5%乙腈，經 5.5 分鐘線性變化至 5%水:95%乙腈，接著維持於此混合物 2 分鐘。

方法 2

【0066】 方法 2 採用 Waters 515 泵、Waters 2525 混合器及 Waters 2996 二極體陣列偵測器。偵測在 210 nm 與 650 nm 之間進行。質譜儀為 Waters micromass ZQ 且所用管柱為 Waters SunFire，5 μ m 微孔尺寸，尺寸 50×4.60 mm 之 C18。注射體積為 10 μ l。移動相由水與乙腈（含有 0.1%甲酸）之混合物組成。洗提劑流動速率為 1.5 mL/min，使用 95%水:5%乙腈，經 5.5 分鐘線性變化至 5%水:95%乙腈，接著維持於此混合物 2 分鐘。

方法 3

【0067】 方法 3 採用 Waters 515 泵、Waters 2525 混合器及 Waters 2487 UV 偵測器（單一波長為 254 nm）。質譜儀為 Waters micromass ZQ 且所用管柱為 Waters SunFire，5 μ m 微孔尺寸，尺寸 50×4.60 mm 之 C18。注射體積為 10 μ l。移動相由水與乙腈（含有 0.1%甲酸）之混合物組成。洗提劑流動速率為 1.5 mL/min，使用 95%水:5%乙腈，經 5.5 分鐘線性變化至 5%水:95%乙腈，接著維持於此混合物 2 分鐘。

方法 4

【0068】 方法 4 採用 Waters 515 泵、具有引導至不同管柱之閥門之 Waters 2545 混合器及 Waters 2996 二極體陣列偵測器。偵測在 210 nm 與 650 nm 之間進行。所用質譜儀為 Waters 3100，其偵測 100 與 700 g/mol 之間的質量。所用管柱為 XBridge，5 微米微孔尺寸，C18，50×4.60 mm。注射體積為 10 μ l 之溶液（約 1 mg/ml）。流動速率為 1.5 mL/min 且移動相為含有 0.03% 氫氧化銨之水（pH 10）（3 ml/10 l）及含有 0.03% 氫氧化銨之乙腈（3 ml/10 l）。洗提在 95%水:5%乙腈下開始，經 5.50 分鐘漸升至 5%水:95%乙腈。經 6 秒使洗提劑含量返回至起始條件 95%水:5%乙腈。保持此等條件 1.4 分鐘，以在注射下一樣品之前使管柱平衡。運作總共持續 7 分鐘。

方法 5

【0069】 方法 5 採用 Waters 515 泵、具有引導至不同管柱之閥門之 Waters 2525 混合器及 Waters 2487 UV 偵測器。偵測在 254 nm 下進行。所用質譜儀為 Waters micromass ZQ，其偵測 100 與 700 g/mol 之間的質量。所用管柱為 SunFire，5 微米微孔尺寸，尺寸為 50×4.60 mm 之 C18 管柱。注射體

積為 10 μ L 之溶液 (約 1 mg/mL)。流動速率為 1.5 mL/min 且移動相為水及甲醇 (含有 0.1% 甲酸)。洗提在 85% 水:15% 甲醇下開始, 經 4.5 分鐘漸升至 15% 水:85% 甲醇, 保持此等條件 1 分鐘, 之後經 6 秒使洗提劑含量返回至起始條件 85% 水:15% 甲醇。保持此等條件 1.4 分鐘, 以在注射下一樣品之前使管柱平衡。運作總共持續 7 分鐘。

方法 6

【0070】 方法 6 採用 Waters 515 泵、具有引導至不同管柱之閥門之 Waters 2545 混合器及 Waters 2996 二極體陣列偵測器。偵測在 210 nm 與 650 nm 之間進行。所用質譜儀為 Waters 3100, 其偵測 100 與 700 g/mol 之間的質量。所用管柱為 XBridge, 5 微米微孔尺寸, C18, 50 \times 4.60 mm。注射體積為 10 μ L 之溶液 (約 1 mg/mL)。流動速率為 1.5 mL/min 且移動相為含有 0.03% 氫氧化銨之水 (pH 10)(3 ml/10 l) 及含有 0.03% 氫氧化銨之乙腈 (3 ml/10 l)。洗提在 85% 水:15% 甲醇下開始, 經 4.5 分鐘漸升至 15% 水:85% 甲醇。保持此等條件 1 分鐘, 之後經 6 秒使洗提劑含量返回至起始條件 85% 水:15% 甲醇。保持此等條件 1.4 分鐘, 以在注射下一樣品之前使管柱平衡。運作總共持續 7 分鐘。

方法 7

【0071】 方法 7 採用 Waters 515 泵、具有引導至不同管柱之閥門之 Waters 2545 混合器及 Waters 2487 UV 偵測器。偵測在 254 nm 下進行。所用質譜儀為 Waters micromass ZQ, 其偵測 100 與 700 g/mol 之間的質量。所用管柱為 SunFire, 5 微米微孔尺寸, 尺寸為 50 \times 4.60 mm 之 C18 管柱。注射體積為 10 μ L 之溶液 (約 1 mg/mL)。流動速率為 1.5 mL/min 且移動相為水及

甲醇（含有 0.1% 甲酸）。洗提在 85% 水:15% 甲醇下開始，經 4.5 分鐘漸升至 15% 水:85% 甲醇，保持此等條件 1 分鐘，之後經 6 秒使洗提劑含量返回至起始條件 85% 水:15% 甲醇。保持此等條件 1.4 分鐘，以在注射下一樣品之前使管柱平衡。運作總共持續 7 分鐘。

方法 8

【0072】 方法 8 採用 Waters 515 泵、具有引導至不同管柱之閥門之 Waters 2525 混合器及 Waters 2487 UV 偵測器。偵測在 254 nm 下進行。所用質譜儀為 Waters micromass ZQ，其偵測 100 與 700 g/mol 之間的質量。所用管柱為 SunFire，5 微米微孔尺寸，尺寸為 50×4.60 mm 之 C18 管柱。注射體積為 10 μL 之溶液（約 1 mg/mL）。流動速率為 1.5 mL/min 且移動相為水及甲醇（含有 0.1% 甲酸）。洗提在 85% 水:15% 甲醇下開始，經 3 分鐘漸升至 15% 水:85% 甲醇，保持此等條件 2.5 分鐘，之後經 6 秒使洗提劑含量返回至起始條件 85% 水:15% 甲醇。保持此等條件 1.4 分鐘，以在注射下一樣品之前使管柱平衡。運作總共持續 7 分鐘。

方法 9

【0073】 方法 9 採用 Waters 515 泵、具有引導至不同管柱之閥門之 Waters 2545 混合器及 Waters 2487 UV 偵測器。偵測在 254 nm 下進行。所用質譜儀為 Waters micromass ZQ，其偵測 100 與 700 g/mol 之間的質量。所用管柱為 XBridge，5 微米微孔尺寸，C18，50×4.60 mm。注射體積為 10 μL 之溶液（約 1 mg/mL）。流動速率為 1.5 mL/min 且移動相為含有 0.03% 氫氧化銨之水（pH 10）（3 ml/10 l）及含有 0.03% 氫氧化銨之乙腈（3 ml/10 l）。洗提在 85% 水:15% 甲醇下開始，經 4.5 分鐘漸升至 15% 水:85% 甲醇。保持此等條

件 1 分鐘，之後經 6 秒使洗提劑含量返回至起始條件 85%水:15%甲醇。保持此等條件 1.4 分鐘，以在注射下一樣品之前使管柱平衡。運作總共持續 7 分鐘。

方法 10

【0074】 經兩種儀器中之任一者獲得 LCMS 結果。經具有 2.1 mm×50 mm Waters Aquity UPLC BEH C18 1.7 μ m 管柱之 Waters Aquity 超高效 LC 進行 LCMS 分析。目標管柱溫度為 45°C，運作時間為兩 (2) 分鐘，流動速率為 0.600 mL/min，且溶劑為 5% (0.1%甲酸/水) :95% (乙腈/0.1%甲酸) 之混合物。經 Micromass LC-ZQ 2000 四極質譜儀獲得質譜資料。或者，經 Bruker Esquire 200 離子阱進行 LCMS 分析。

製備型 HPLC 方法

【0075】 藉由質譜分析定向高效液相層析純化之樣品採用以下條件。

方法 A

【0076】 方法 A 採用 Waters 515 泵、Waters 2525 混合器及 Waters 2487 UV 偵測器 (單一波長為 254 nm)。質譜儀為 Waters micromass ZQ 且所用管柱為 Waters SunFire，5 μ m 微孔尺寸，尺寸 50×19 mm 之 C18。注射體積為高達 500 μ L 之溶液，最大濃度為 50 mg/mL。移動相由水與乙腈 (含有 0.1% 甲酸) 之混合物組成。洗提劑流動速率為 25 mL/min，使用 95%水、5%乙腈，經 5.3 分鐘線性變化至 95%乙腈、5%水，且維持 0.5 分鐘。

方法 B

【0077】 方法 B 採用 Waters 515 泵、具有引導至不同管柱之閥門之 Waters 2545 混合器及 Waters 2996 二極體陣列偵測器。偵測在 210 nm 與 650

nm 之間進行。所用質譜儀為 Waters 3100，其偵測 100 與 700 g/mol 之間的質量。所用管柱為 XBridge，5 微米微孔尺寸，C18，50x19 mm。注射體積藉由使用者進行選擇且可為高達 500 μ L 之溶液（最大 50 mg/mL）。流動速率為 25 mL/min 且移動相為含有 0.03% 氫氧化銨之水（pH 10）（3 ml/10 l）及含有 0.03% 氫氧化銨之乙腈（3 ml/10 l）。洗提在 95% 水:5% 乙腈下開始，經 5.30 分鐘漸升至 5% 水:95% 乙腈。洗提劑含量經 0.6 分鐘返回至起始條件 95% 水:5% 乙腈。保持此等條件 1.4 分鐘，以在注射下一樣品之前使管柱平衡。運作總共持續 7 分鐘。

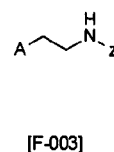
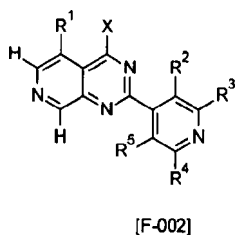
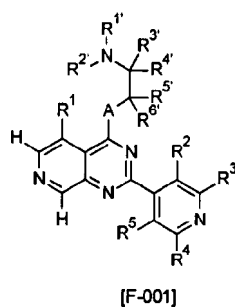
分析型 HPLC 方法

方法 X

【0078】 方法 X 採用經五分鐘乙腈（含有 0.1% 三氟乙酸）:水（含有 0.1% 三氟乙酸）梯度洗提（0 至 100%），其經 Agilent 1100 系列 HPLC 在 4.6x75 mm（2.5 微米）Zorbax XDB 至 C8 管柱上以 2.5 ml/min 進行。

合成

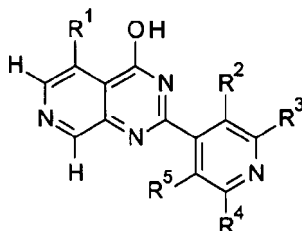
【0079】 本文描述用於化學合成本申請案之 4-取代之-2-(吡啶-4-基)-氮雜喹啉化合物（為方便起見，統稱為「4PAZ 化合物」）之若干方法。此等及/或其他熟知方法可以已知方式修改及/或調適以有助於合成本申請案範圍內之其他化合物。本發明之製造化合物之方法亦可見於 WO 2014/052699 中，其揭示內容以引用的方式併入本文中。



【0080】 在一種方法中，通式[F-001]之 4PAZ 化合物（其中 A=NH 或 N 烷基）藉由在諸如 DMF 之適合溶劑中在諸如三乙胺之適合鹼存在下使式 [F-002] 化合物（其中 X 為鹵素（諸如氯）或磺酸酯基）與式[F-003] 化合物（其中 A 為 NH 或 NH₂ 且末端氮上之 Z 為 H、烷基或適合之氮保護基，諸如 Boc、Alloc、Cbz 或 Fmoc）反應來製備。反應適當地在例如 40°C 之高溫下進行。在 Z 為適合氮保護基，諸如 Boc、Alloc、Cbz 或 Fmoc 之情況下，式 [F-001] 化合物藉由適合脫除保護基反應來製備。舉例而言，在 Z 為 Boc 保護基之情況下，在諸如 DCM 之適合溶劑中與諸如 TFA 之酸反應。反應適當地在環境溫度下進行。在一種方法中，式[F-001] 化合物（其中 A=O）藉由在諸如 DMA 之適合溶劑中在諸如氫化鈉之適合鹼存在下使式[F-002] 化合物（其中 X 為鹵素（諸如氯）或磺酸酯基）與式[F-003] 化合物（其中 A 為 OH 且末端氮上之 Z 為 H、烷基或適合氮保護基，諸如 Boc、烯丙氧羰基、Cbz 或 Fmoc）反應來製備。反應適當地在環境溫度下進行。在 Z 為適合氮保護基，諸如 Boc、Alloc、Cbz 或 Fmoc 之情況下，式[F-001] 化合物藉由適

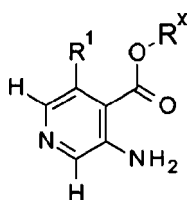
合脫除保護基反應來製備。舉例而言，在 Z 為 Boc 保護基之情況下，在諸如 DCM 之適合溶劑中與諸如 TFA 之酸反應。

【0081】 反應適當地在環境溫度下進行。

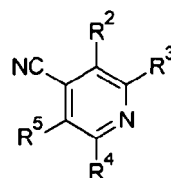


[F-004]

【0082】 在一種方法中，式[F-002]化合物（其中 X 為鹵素，諸如氯）藉由使式[F-004]化合物與諸如氧氯化磷之適合鹵化劑反應來製備。反應適當地在例如 125°C 之高溫下進行。式[F-002]化合物（其中 X 為磺酸酯基）藉由在諸如 DMA 之適合諸如中在諸如三乙胺之適合鹼及催化量之 DMAP 存在下使式[F-004]化合物與經適當取代之磺醯氯反應來製備。反應適當地在環境溫度下進行。



[F-005]



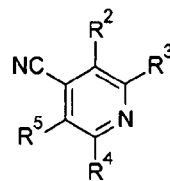
[F-006]

【0083】 在一種方法中，式[F-004]化合物藉由在適合溶劑中在諸如二噁山或 THF 之無水非非質子性溶劑中在諸如於甲苯中之 1.7M 第三戊醇鉀或第三丁醇鉀之受阻烷醇化物鹼存在下使式[F-005]化合物（其中 Rx 為烷基，諸如甲基或乙基）與式[F-006]化合物反應來製備。反應適當地在環境溫度下進行。

【0084】 在一種方法中，式[F-004]化合物藉由在適合溶劑中在諸如甲醇之質子溶劑中在諸如甲醇鈉之鹼存在下使式[F-007]化合物與式[F-006]化合物反應來製備。反應適當首先在環境溫度下接著在回流下隔夜進行。

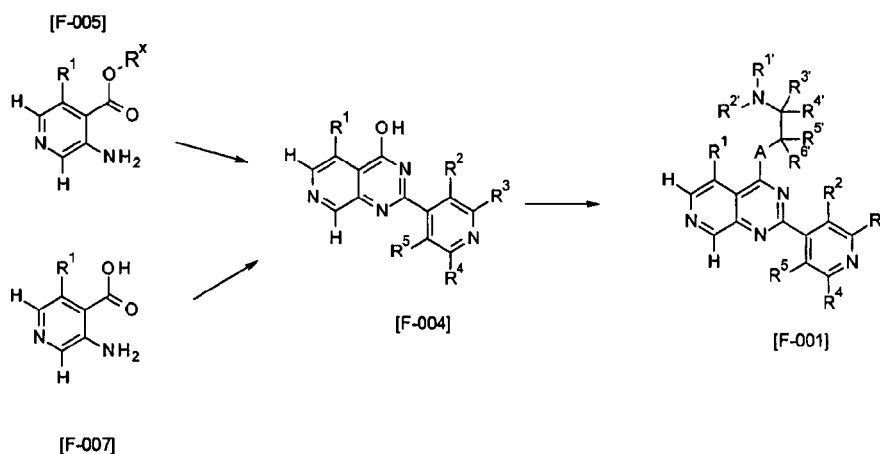


[F-007]



[F-006]

【0085】 以下流程中說明如上所述方法之實例。



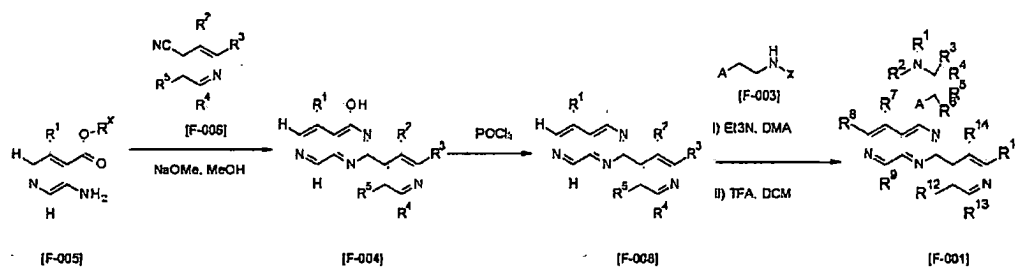
通式[F-001]之 4-取代-1-基-2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶衍生物之通用合成，流程 A1

【0086】 通式[F-001]之經取代之 2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇衍生物藉由在諸如甲醇之極性非質子性溶劑中在諸如甲醇鈉之鹼存在下通式[F-005]之 2-胺基-吡啶基衍生物與通式[F-006]之 4-氰基吡啶基衍生物反應來製備。反應適當地在高溫下進行以產生通式[F-004]之環化 2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇產物。通式[F-001]之 4-取代-1-基-2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶衍生物藉由在環境溫度下在諸如 DMA、DMF、NMP 之極性非質子性溶劑中在諸如 Et₃N、DIPEA 或 NMM 之三級胺鹼存在下使通式[F-004]

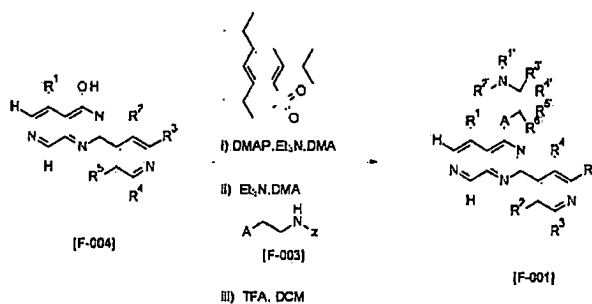
之 2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇衍生物與諸如氧氯化磷之氯化劑反應以產生通式[F-008]之 4-氯-1-基-2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶衍生物，其與通式[F-003]之一級或二級胺基衍生物反應來製備[方法 A]。在典型地藉由液-液萃取或酸性離子交換捕-放純化進行反應物處理之後，在有諸如 TFA、TCA、甲烷磺酸、HCl 或 H₂SO₄ 之強酸的酸性條件下在諸如 DCM、DCE、THF、EtOH 或 MeOH 之溶劑中使 N-Boc 衍生物脫除保護基且藉由正相矽膠層析或逆相製備型 HPLC 純化粗反應產物。通式[F-001]之 4-取代-1-基-2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶衍生物藉由在諸如 DMA、DMF、NMP 之極性非質子性溶劑中在有諸如 Et₃N、DIPEA 或 NMM 之三級胺鹼及催化量之 DMAP 下使通式[F-004]之 2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇衍生物與 2,4,6-三異丙基苯磺醯氯反應來製備[方法 B]。接著在環境溫度下在諸如 DMA、DMF、NMP 之極性非質子性溶劑中在諸如 Et₃N、DIPEA 或 NMM 之三級胺鹼存在下使中間物 6,7-取代-(2,4,6-三異丙基-苯磺酸)-2-吡啶-4-基-嘧吩并[3,2-d]嘧啶-4-基酯與通式[F-003]之一級或二級胺基衍生物反應。在典型地藉由液-液萃取或酸性離子交換捕-放純化進行反應物處理之後，在有諸如 TFA、TCA、甲烷磺酸、HCl 或 H₂SO₄ 之強酸的酸性條件下在諸如 DCM、DCE、THF、EtOH 或 MeOH 之溶劑中使 N-Boc 衍生物脫除保護基，藉由逆相製備型 HPLC 純化粗反應產物

流程 A1

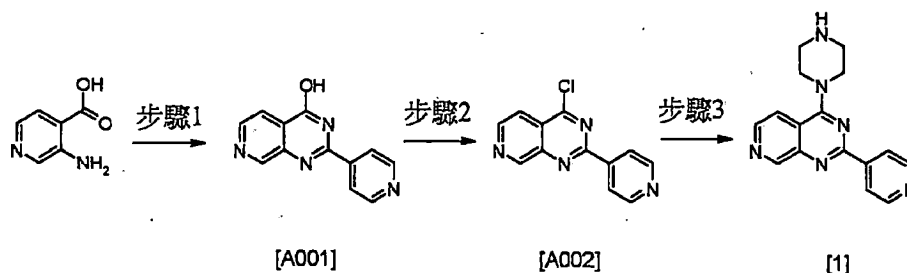
方法 A



方法 B



合成 4-哌啶-1-基-2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶[1]方法 A



合成 2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇[A001]

【0087】 在室溫下攪拌 4-氨基吡啶 (8.25 g, 79.2 mmol)、甲醇鈉 (891 mg, 16.5 mmol) 及甲醇 (400 mL) 之混合物 60 分鐘。添加 3-胺基-異菸鹼酸 (9.12 g, 66.0 mmol) 且將混合物加熱至回流維持 3 天。冷卻至室溫後，藉由過濾收集固體沈澱，接著在真空烘箱中乾燥，以產生呈灰白色固體狀之標題化合物 (6.02 g): (1H, 300MHz, d₆-dms_o) 13.10 (1H, br s), 9.16 (1H, s), 8.80 (2H, dd), 8.70 (1H, d), 8.10 (2H, dd), 8.00 (1H, dd)

合成 4-氯-2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶[A002]

【0088】 將含 2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇[A001] (4 g, 17.8

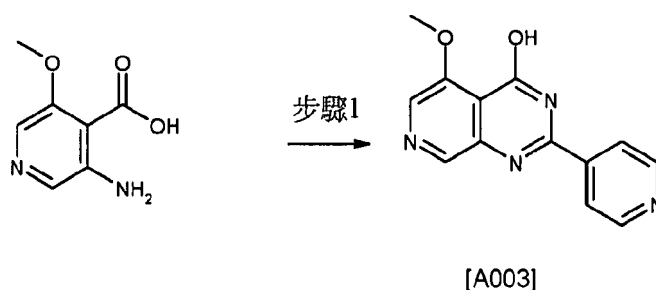
mmol) 之 POCl_3 (50 mL, 538 mmol) 加熱至 110°C 維持 3 小時。真空濃縮反應混合物，用飽和 NaHCO_3 溶液中止反應，萃取至 DCM 中，依序用水、鹽水洗滌，流經相分離器濾筒且蒸發，以產生呈黃色/棕色固體狀之標題化合物[A002] (2.6 g)，其未經進一步純化即可使用：LCMS 方法：1，RT：4.09 min，MI 243 [M+H]。

合成 1-[2-(吡啶-4-基)吡啶并[3,4-d]嘓啶-4-基]哌啶[1]

【0089】 在室溫下攪拌 4-氯-2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘓啶[A002] (100 mg, 0.43 mmol)、哌啶 (172 mg, 2 mmol) 於無水 DMA (5 mL) 中之溶液 3 天。使反應混合物分配於 NaOH (2M 水溶液) 與乙酸乙酯之間。依序用水、鹽水進一步洗滌有機層，脫水 (MgSO_4)，流經相分離器濾筒且蒸發，以產生粗物質，其藉由製備型 HPLC 純化 (方法 A) 以產生標題化合物 (1.87 mg)。LCMS 方法：1，RT：3.49 min，MI 293 [M+H]； $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; DMSO-d_6): 9.26 (1H, s), 8.76 (2H, d), 8.58 (1H, d), 8.32 (2H, d), 8.24 (1H, s), 7.92 (1H, d), 3.96 (4H, br tr), 2.99 (4H, br tr)

合成(5-甲氧基-2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘓啶-4-基)-(R)-吡咯啶-3-基-胺

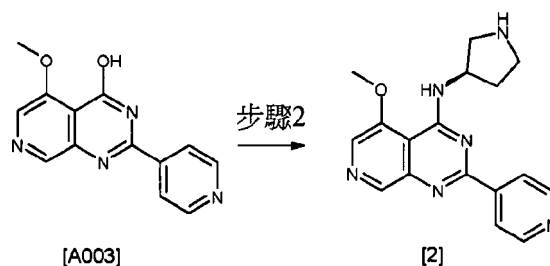
[2]方法 B



合成 5-甲氧基-2-吡啶-4-基-3H-吡啶并[3,4-d]嘓啶-4-酮[A003]

【0090】 向 2-氯-4-吡啶甲腈 (1 g, 9.6 mmol) 於 MeOH (20 mL) 中

之攪拌溶液中依序添加 0.5 M NaOMe (2 mmol, 4 mL)、3-胺基-5-甲氧基-異菸鹼酸 (1.35 g, 8 mmol)。在 75°C 下加熱反應混合物隔夜。使反應混合物冷卻且形成固體沈澱，藉由過濾收集，用冷 MeOH 洗滌且在真空烘箱中乾燥，得到呈淡棕色固體狀之標題化合物 (610 mg, 產率 30%)。LCMS 方法：1, RT: 3.82 min, MI 255.09 [M+H]。



合成(5-甲氧基-2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-(R)-吡咯啉-3-基-胺

[2]

【0091】 將 5-甲氧基-2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4- [A003] (0.157 mmol, 0.04 g)、2,4,6-三異丙基苯磺醯氯 (0.173 mmol, 0.052 g) 溶解於無水 DMA (2 mL) 中且依序添加 Et₃N (0.314 mmol, 0.045 mL) 及 DMAP (5 mg)。在室溫下攪拌混合物 1 小時且添加(R)-3-胺基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.236 mmol, 0.044 g)。在室溫下攪拌混合物隔夜。接著減壓移除溶劑，且在室溫下在三氟乙酸 (1 mL) 中攪拌殘餘物 3 h。將溶液傾入 SCX-2 濾筒 (5 g) 中，用甲醇 (10 mL) 洗滌接著用氨水 (2N 甲醇溶液, 20 mL) 洗滌。真空濃縮氨水洗液至棕色殘餘物，藉由製備型 HPLC 純化 (方法 A)，以產生標題化合物 (0.016 g)。LCMS 方法：1, RT: 1.47 min, MI 323 [M+H]; ¹H-NMR 300 MHz (1H d₆-dms_o) 8.81 (1H, s), 8.76 (2H, dd), 8.35 (1H, s), 8.32 (2H, dd), 8.23 (1H, d), 6.42 (1H, s), 4.98 (1H, m), 4.14 (3H, s), 3.19-3.07 (2H, m), 2.41-2.29 (2H,

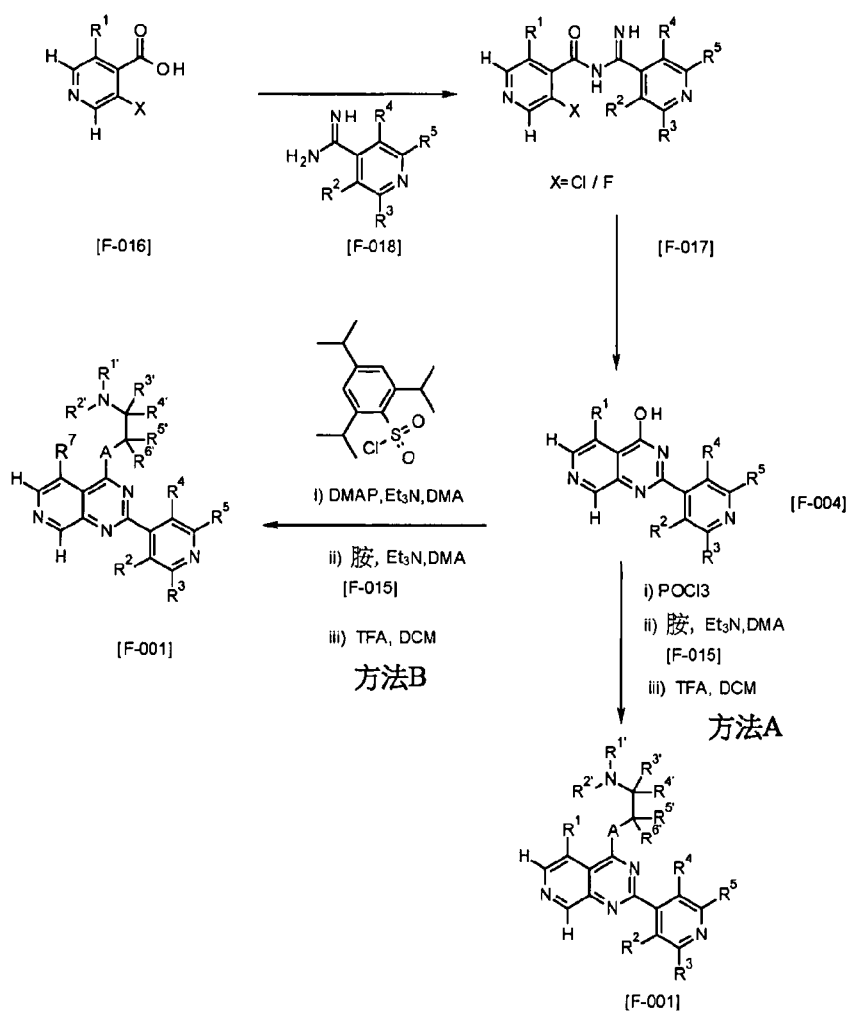
m), 2.07-1.95 (2H, m)。

通式[F-001]之經取代之 5-取代-1-基-2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶衍生物之通用合成，流程 A7

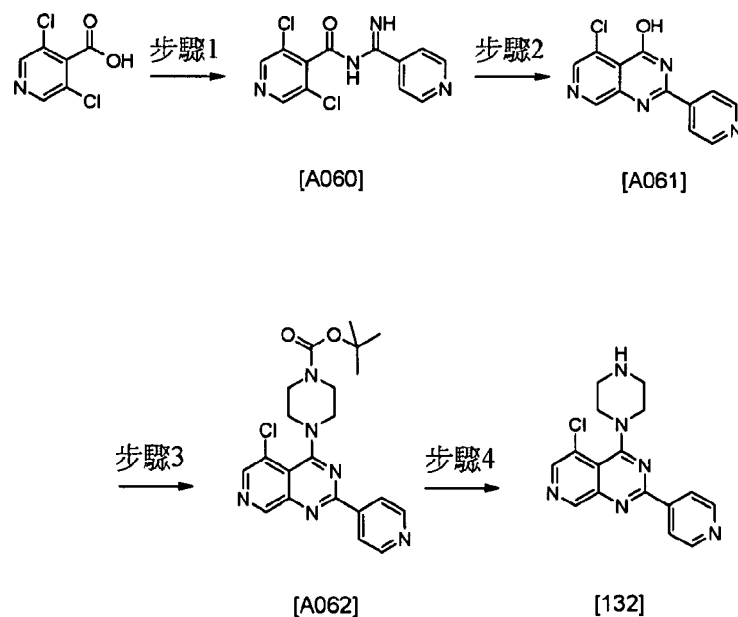
【0092】 通式[F-004]之 2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇衍生物藉由在諸如 DMA 或 DMF 之極性非質子性溶劑中在有諸如六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲 (HATU) 之適合偶合劑下使通式[F-016]之鄰鹵基-異菸鹼酸衍生物與經適當取代之通式[F-018]之 4-甲脒基-吡啶偶合來製備。接著環化通式[F-017]之異菸鹼鹼基-脒衍生物以置換相關鹵素基團，以產生所需通式[F-004]之 2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇衍生物。通式[F-001]之 4-取代-1-基-2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶衍生物藉由在環境溫度下在諸如 DMA、DMF、NMP 之極性非質子性溶劑中在諸如 Et₃N、DIPEA 或 NMM 之三級胺鹼存在下使通式[F-004]之 2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇衍生物與諸如氧氯化磷之氯化劑反應，接著使中間物 4-氯衍生物與通式[F-015]之一級或二級胺基衍生物反應來製備[方法 A]。在典型地藉由液-液萃取或酸性離子交換捕-放純化進行反應物處理之後，在有諸如 TFA、TCA、甲烷磺酸、HCl 或 H₂SO₄ 之強酸的酸性條件下在諸如 DCM、DCE、THF、EtOH 或 MeOH 之溶劑中使 N-Boc 衍生物脫除保護基且藉由正相矽膠層析或逆相製備型 HPLC 純化粗反應產物。通式[F-001]之 4-取代-1-基-2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶衍生物藉由在諸如 DMA、DMF、NMP 之極性非質子性溶劑中在有諸如 Et₃N、DIPEA 或 NMM 之三級胺鹼及催化量之 DMAP 下使通式[F-004]之 2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇衍生物與 2,4,6-三異丙基苯磺醯氯反應來製備[方法 B]。接著在環境溫度下在諸如 DMA、DMF、NMP

之極性非質子性溶劑中在諸如 Et₃N·DIPEA 或 NMM 之三級胺鹼存在下使中間物 6,7-取代-(2,4,6-三異丙基-苯磺酸)-2-吡啶-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基酯與通式[F-015]之一級或二級胺基衍生物反應。在典型地藉由液-液萃取或酸性離子交換捕-放純化進行反應物處理之後，在有諸如 TFA、TCA、甲烷磺酸、HCl 或 H₂SO₄ 之強酸的酸性條件下在諸如 DCM、DCE、THF、EtOH 或 MeOH 之溶劑中使 N-Boc 衍生物脫除保護基，藉由逆相製備型 HPLC 純化粗反應產物。

流程 A7



合成 5-氯-4-嘓吩-1-基-2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶[132]



合成 3,5-二氯-N-(亞胺基-吡啶-4-基-甲基)-異菸鹼醯胺[A060]

【0093】 在室溫下將 3,5-二氯-異菸鹼酸（10.4 mmol，1.997 g）溶解於 DMF DMF（50 mL）中且一次性添加 HATU（10.4 mmol，3.95 g）且攪拌混合物 5 分鐘。接著一次性添加 DIPEA（28.6 mmol，5.0 mL）且攪拌反應物 40 分鐘。一次性添加吡啶-4-甲脒鹽酸鹽（9.52 mmol，1.5 g）且在室溫下攪拌反應物 18 小時。

【0094】 接著將反應混合物傾入含水（總計約 250 mL，包括反應容器之沖洗液）之錐形燒瓶中。在室溫下攪拌所得混合物 90 分鐘且過濾形成之沈澱，用水（×2）及乙醚（×2）洗滌。接著在真空烘箱中乾燥固體 4 小時以產生呈淡棕色粉末狀之標題化合物[A060]（2.359 g）。LCMS 方法：1，RT：3.31 min，MI 295 [M+H]。

合成 5-氯-2-吡啶-4-基-3H-吡啶并[3,4-d]嘓啶-4-酮[A061]

【0095】 在 25 mL Biotage 微波容器中，在氮氣下，添加 3,5-二氯-N-(亞胺基-吡啶-4-基-甲基)-異菸鹼醯胺[A060]（1.5 mmol，0.443 g）、碳酸銫（3.0

mmol, 0.978 g) 及 N,N' -二苯甲基乙二胺 (0.3 mmol, 0.071 mL)。在無水 DMA (10 mL) 中劇烈攪拌混合物且一次性添加氯化鐵(III) (0.15 mmol, 0.024 g)。接著在微波中在 120°C 下加熱混合物 90 分鐘。使反應物冷卻至室溫且經約 5 分鐘逐滴添加乙酸 (12.0 mmol, 0.69 mL) 且用 MeOH (10 mL) 稀釋所得混合物且在室溫下攪拌 30 分鐘。將混合物添加至 10g SCX-2 濾筒中且用甲醇 (約 25 至 30 mL) 洗滌。接著用氨水 (2N MeOH 溶液, 40 mL) 洗滌濾筒且真空濃縮氨水洗液, 以產生 5-氯-2-吡啶-4-基-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮 (130 mg)。使 SCX-2 濾筒之非鹼性甲醇洗液靜止隔夜, 形成沈澱。過濾此沈澱, 用甲醇 (x1) 洗滌, 且在真空烘箱中乾燥隔夜, 以產生呈灰白色固體狀之標題化合物[A061] (13 mg)。LCMS 方法: 1, RT: 2.12 min, MI 259 [M+H]。

合成 4-(5-氯-2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯 [A062]

【0096】 在室溫下在氮氣下使 5-氯-2-吡啶-4-基-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮[A061] (0.553 mmol, 0.143 g) 懸浮於無水 DCM (14 mL) 且依序添加三乙胺 (1.38 mmol, 0.193 mL)、DMAP (約 0.005 g) 及 2,4,6-三異丙基苯磺醯氯 (0.663 mmol, 0.201 g)。在室溫下攪拌呈灰白色懸浮液狀之反應物 2 小時。混合物緩慢變成淡綠色懸浮液, 攪拌隔夜。接著添加吡啶 (4 mL) 且超音波處理反應容器 5 分鐘以試圖改良溶解, 致使反應由綠色懸浮液變色為棕色懸浮液。在室溫下攪拌所得混合物 1 小時。一次性添加 Boc-哌啶 (0.608 mmol, 0.113 g) 且攪拌混合物 18 小時。

【0097】 用水稀釋反應物且用 DCM (x3) 萃取。用鹽水洗滌 (x1) 合併之有機物, 脫水 ($MgSO_4$), 過濾且真空濃縮。產生標題化合物[A062],

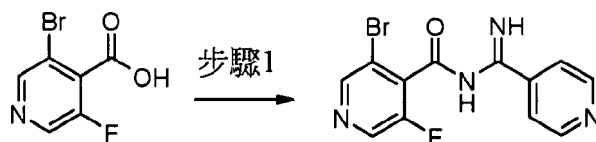
其未經進一步純化即用於下一反應中：LCMS 方法：1，RT：5.69 min，MI 427 [M+H]。

合成 5-氯-4-哌啶-1-基-2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶[132]

【0098】 在室溫下向 4-(5-氯-2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯[A062] (0.47 mmol, 0.201 g) 於無水 DCM (8 mL) 中之溶液中添加 HCl (4.0N 二噁山溶液, 2 mL) 以產生橙色懸浮液，在室溫下攪拌 3 小時。接著真空濃縮混合物，再溶解於 DCM/MeOH (1:1, 總計 6mL) 中且添加至 SCX-2 10 g 濾筒中。

【0099】 用 DCM 及 MeOH (總計約 35mL, 分別約 2:3 比率) 洗滌濾筒。接著用氨水之甲醇溶液 (2N, 40 mL) 洗滌濾筒且真空濃縮氨水洗液以產生 92 mg 棕色油狀物。藉由管柱層析 (SP1 4g VWR 管柱, 用 0-20%MeOH/DCM, 15 體積) 來純化粗物質，以產生呈橙黃色泡沫狀之標題化合物[138] (0.044 g)。LCMS 方法：1，RT：1.60 min，MI 327 [M+H]；NMR: (1H, 300MHz, d6-dmsO); 9.15 (1H, s), 8.77 (2H, d), 8.61 (1H, s), 8.29 (2H, d), 3.69 (4H, br s), 2.85 (4H, br s)

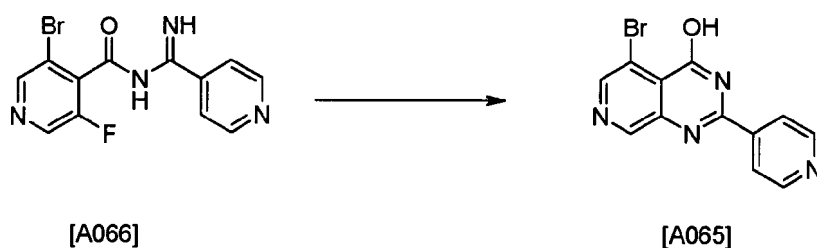
合成 3-溴-5-氟-N-(亞胺基-吡啶-4-基-甲基)-異菸鹼醯胺[A065]



[A066]

【0100】 2-溴-5-氟-N-(亞胺基-吡啶-4-基-甲基)-異菸鹼醯胺[A066]藉由在室溫下使 3-溴-4-羧基-5-氟-吡啶；氯化物，吡啶-4-甲脒鹽酸鹽、HATU、

DIPEA 及 DMF 反應得到標題化合物來製備。LCMS 方法：1，RT：3.20 min，MI 325 [M+H]。



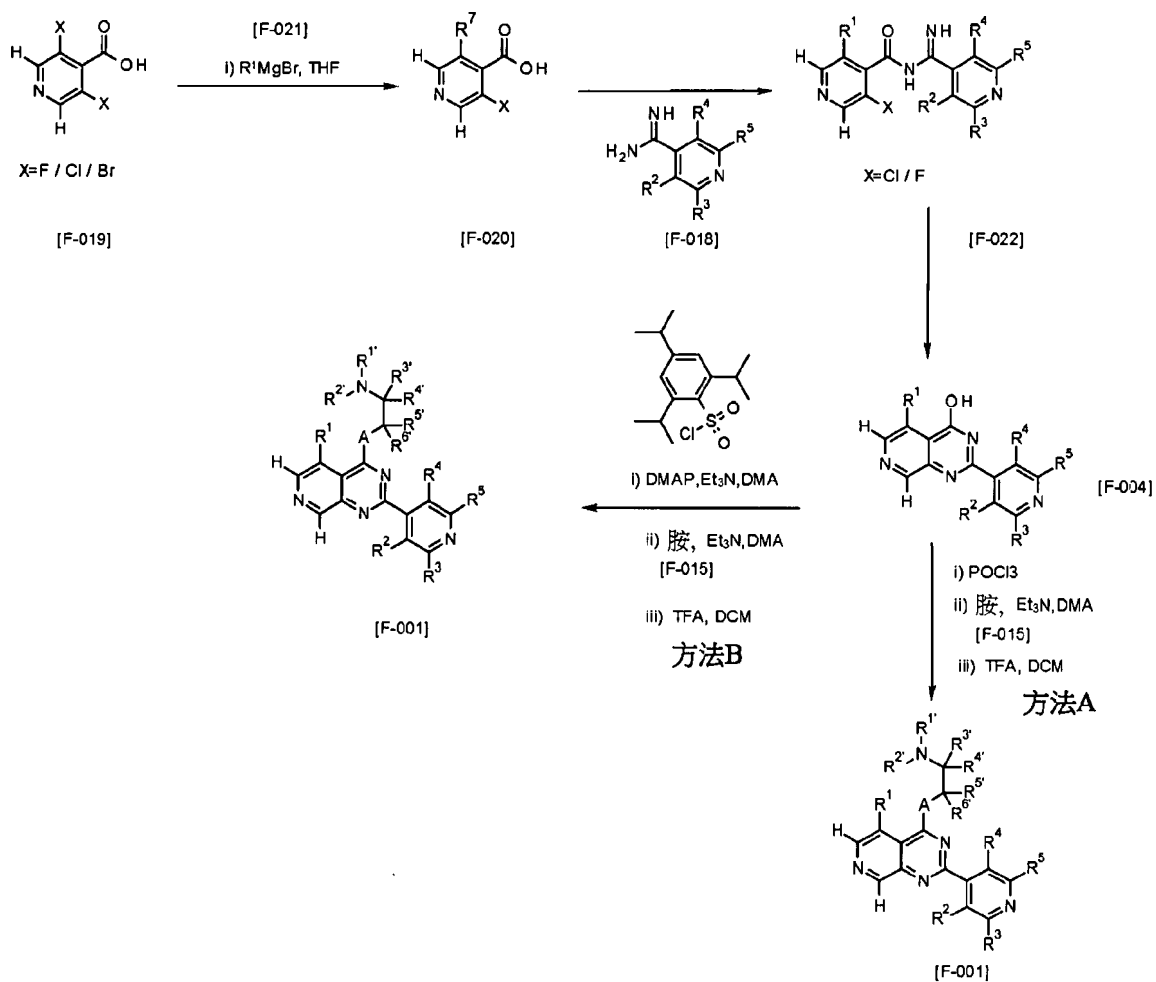
【0101】 在微波中在 150°C 下加熱 2-溴-5-氟-N-(亞胺基-吡啶-4-基-甲基)-異菸鹼醯胺[A066] (0.05 g, 0.155 mmol)、DMA (0.5 mL)、K₂CO₃ (0.022 g, 0.16 mmol)、DIPEA (0.28 mL, 0.16 mmol) 及 DBA (0.024 mL, 0.16 mmol) 45 分鐘。減壓蒸發粗反應混合物且藉由管柱層析(SP1 4g VWR 管柱, 用 0.5% Et₃N/DCM/0-20% MeOH) 來純化粗物質, 以產生呈橙黃色狀之標題化合物 [A065] (0.044 g, 產率 80%) : LCMS 方法：1, RT: 11.57 min, MI 304 [M+H]。

通式[F-001]之經取代之 5-取代-1-基-2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶衍生物之通用合成, 流程 A8

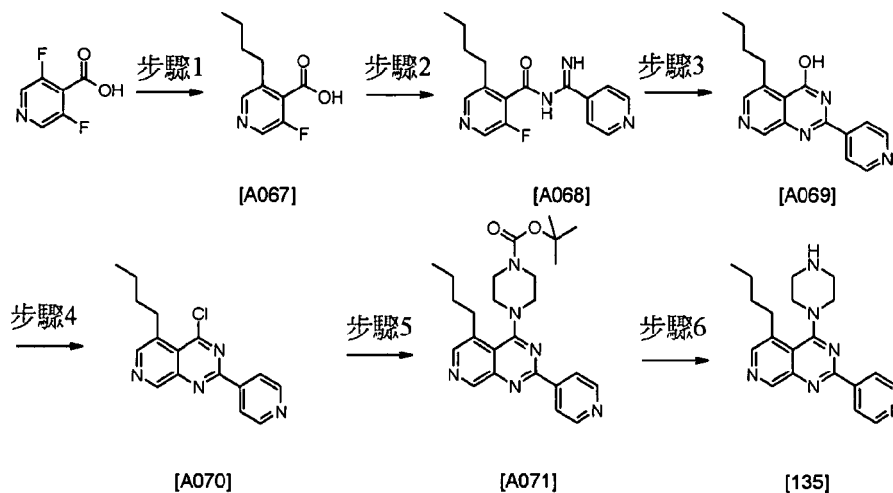
【0102】 通式[F-020]之鄰鹵基異菸鹼酸衍生物藉由在諸如 THF 或 Et₂O 之極性非質子性溶劑中使通式[F-019]之二鹵異菸鹼酸衍生物與通式[F-021]之格林納試劑反應來製備。通式[F-004]之 2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇衍生物藉由在諸如 DMA 或 DMF 之極性非質子性溶劑中在有諸如六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲 (HATU) 之適合偶合劑下使通式[F-020]之鄰鹵基-異菸鹼酸衍生物與經適當取代之通式[F-018]之 4-甲脒基-吡啶偶合來製備。接著環化通式[F-022]之異菸鹼醯基-脒衍生物以置換相關鹵素基團, 以產生所需通式[F-004]之-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧

啶-4-醇衍生物。通式[F-001]之 4-取代-1-基-2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶衍生物藉由在環境溫度下在諸如 DMA、DMF、NMP 之極性非質子性溶劑中在諸如 Et₃N、DIPEA 或 NMM 之三級胺鹼存在下使通式[F-004]之 2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇衍生物與諸如氧氯化磷之氯化劑反應，接著使中間物 4-氯衍生物與通式[F-015]之一級或二級胺基衍生物反應來製備[方法 A]。在典型地藉由液-液萃取或酸性離子交換捕-放純化進行反應物處理之後，在有諸如 TFA、TCA、甲烷磺酸、HCl 或 H₂SO₄ 之強酸的酸性條件下在諸如 DCM、DCE、THF、EtOH 或 MeOH 之溶劑中使 N-Boc 衍生物脫除保護基且藉由正相矽膠層析或逆相製備型 HPLC 純化粗反應產物。通式[F-001]之 4-取代-1-基-2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶衍生物藉由在諸如 DMA、DMF、NMP 之極性非質子性溶劑中在有諸如 Et₃N、DIPEA 或 NMM 之三級胺鹼及催化量之 DMAP 下使通式[F-004]之 2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇衍生物與 2,4,6-三異丙基苯磺醯氯反應來製備[方法 B]。接著在環境溫度下在諸如 DMA、DMF、NMP 之極性非質子性溶劑中在諸如 Et₃N、DIPEA 或 NMM 之三級胺鹼存在下使中間物 6,7-取代-(2,4,6-三異丙基-苯磺酸)-2-吡啶-4-基-噁吩并[3,2-d]嘧啶-4-基酯與通式[F-015]之一級或二級胺基衍生物反應。在典型地藉由液-液萃取或酸性離子交換捕-放純化進行反應物處理之後，在有諸如 TFA、TCA、甲烷磺酸、HCl 或 H₂SO₄ 之強酸的酸性條件下在諸如 DCM、DCE、THF、EtOH 或 MeOH 之溶劑中使 N-Boc 衍生物脫除保護基，藉由逆相製備型 HPLC 純化粗反應產物。

流程 A8



合成 5-丁基-4-哌啶-1-基-2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶[135]



合成 3-丁基-5-氟-異菸鹼酸[A067]

【0103】 在 0°C 下在氮氣氛圍下使 3,5-二氟-異菸鹼酸 (0.557 g, 3.5 mmol) 懸浮於無水 THF (8 mL) 中。經 10 分鐘向此混合物中逐滴添加氯化

丁基鎂 (2.0 M 乙醚溶液, 5.25 mL, 10.5 mmol)。在緩慢添加期間懸浮液緩慢改變形式, 初始聚結固體, 接著固體開始緩慢溶解, 試劑添加完成前後實現完全溶解。使反應混合物升溫至室溫且經 72 小時攪拌以形成黏稠黃色懸浮液。用水稀釋且轉移至單頸燒瓶中且真空濃縮。用水 (10 mL) 及 EtOAc (10 mL) 稀釋黃色固體。藉由逐滴添加 HCl (濃) 將 pH 值調節為 pH 值約 2, 且用 EtOAc (×3, 一些黃色進入有機物中) 萃取。經合併之有機物用鹽水 (×1) 洗滌, 脫水 (MgSO₄) 且真空濃縮, 以產生緩慢固化之呈橙色膠狀/固體狀之標題化合物[A067] (0.402 g): NMR: (1H, 300MHz, d6-dmsO); 8.52 (1H, s), 8.42 (1H, s), 2.67 (2H, t), 1.58-1.48 (2H, m), 1.35-1.22 (2H, m), 0.87 (3H, t); LCMS 方法: 1, RT: 1.22 min, MI 198 [M+H]。

合成 3-丁基-5-氟-N-(亞胺基-吡啶-4-基-甲基)-異菸鹼醯胺[A068]

【0104】 將 3-丁基-5-氟-異菸鹼酸[A067] (2.05 mmol, 0.402 g) 溶解於無水 DMF (8 mL) 中且添加二異丙基乙胺 (DIPEA) (5.95 mmol, 1.04 mL) 且在室溫下攪拌混合物 5 分鐘。接著一次性添加六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎳尿 (HATU) (2.05 mmol, 0.78 g) 且攪拌所得混合物 1 小時。接著經 5 分鐘向反應物中逐份添加吡啶-4-甲脒鹽酸鹽 (1.95 mmol, 0.307 g)。在室溫下攪拌所得溶液 18 小時。將反應混合物倒入水 (85 mL) 中且攪拌 30 分鐘, 接著用 EtOAc (×3) 萃取。用水 (×4)、鹽水 (×1) 洗滌經合併之有機物, 脫水 (MgSO₄), 過濾且真空濃縮, 以產生呈棕色固體狀之標題化合物[A068] (480 mg)。物質以粗物質形式用於下一步驟中。NMR: (1H, 300MHz, d6-dmsO); 10.28 (1H, br s), 9.93 (1H, br s), 8.74 (2H, d), 8.45 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.90 (2H, d), 2.72-2.66 (2H, m), 1.58-1.48 (2H, m), 1.28-1.15

(2H, m), 0.79 (3H, t); LCMS 方法：1，RT：3.90 min，MI 301 [M+H]。

合成 5-丁基-2-吡啶-4-基-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮[A069]

【0105】 將 3-丁基-5-氟-N-(亞胺基-吡啶-4-基-甲基)-異菸鹼醯胺 [A068] 以於無水 DMA (5 ml) 中之溶液置放於 25 mL Biotage 微波容器中且於微波中在 150°C 下加熱 45 分鐘。經由 SCX-2 25g 濾筒過濾反應混合物。用甲醇 (50 mL) 洗滌濾筒。接著用氨水 (2N, 40 mL) 洗滌濾筒且真空濃縮氨水洗液，以產生呈淡棕色固體狀之標題化合物[A069] (390 mg)：NMR: (1H, 300MHz, d6-dmsO); 8.95 (1H, s), 8.79 (2H, dd), 8.46 (1H, s), 8.10 (2H, dd), 3.21 (2H, t), 1.63-1.50 (2H, m), 1.43-1.27 (2H, m), 0.91 (3H, t)，亦展示 1 當量之 DMA；LCMS 方法：1，RT：3.29 min，MI 281 [M+H]。

合成 5-丁基-4-氯-2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶[A070]

【0106】 使 5-丁基-2-吡啶-4-基-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮[A069] (1.35 mmol, 0.378 g) 懸浮於無水 1,2-二氯乙烷 (DCE) (10 mL) 且經 2-3 分鐘逐滴添加氧氯化磷 (POCl₃) (1.4 mmol, 0.131 mL)。最終添加 DIPEA (2.0 mmol, 0.348 mL) 且在室溫下在氮氣下攪拌混合物隔夜。在添加 POCl₃ 之後棕色固體外觀緩慢變化，接著經添加 DIPEA 進一步變暗以變為明顯深棕色溶液。在室溫下在氮氣下攪拌反應物隔夜。在 20 小時之後，添加 POCl₃ (65 μL) 且在室溫下攪拌隔夜。真空濃縮粗混合物，接著與甲苯 (x2) 共沸至乾燥。用碳酸鈉 (水溶液, 2N, 20 mL) 稀釋殘餘物且用 DCM (x2)、EtOAc (x1) 萃取。合併之有機物用鹽水 (x1) 洗滌，脫水 (MgSO₄)，經由二氧化矽襯墊過濾且真空濃縮，以產生呈淡棕色固體狀之標題化合物[A070] (180 mg)，其未經進一步純化即用於下一反應：LCMS 方法：1，RT：5.66 min，MI 299

[M+H]⁺。

合成 4-(5-丁基-2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯[A071]

【0107】 在室溫下在氮氣下將 5-丁基-4-氯-2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶[A070] (0.615 mmol, 0.180 g) 溶解於無水 DCM (5 ml) 中，且一次性用三乙胺 (0.868 mmol, 0.121 mL) 及 N-Boc-哌啶 (0.682 mmol, 0.127 g) 處理。在室溫下攪拌所得混合物 2 小時。接著添加碳酸鈉 (1N 水溶液, 20 mL) 且用 DCM (x2) 及 EtOAc (x1) 萃取。合併之有機物用鹽水 (x1) 洗滌，脫水 (MgSO₄)，過濾且真空濃縮得到深棕色固體，其藉由管柱層析 (SP1，經 25g VWR 濾筒，用 0 至 10% MeOH/DCM，15 管柱體積) 來純化，以產生呈棕色膠狀之標題化合物[A071] (0.092 g)，其未經進一步純化即用於下一反應中：NMR: (1H, 300MHz, d₆-dms_o); 9.24 (1H, s), 8.79 (2H, d), 8.49 (1H, s), 8.36 (2H, d), 3.77-3.48 (8H, m), 3.19-3.07 (2H, m), 1.64-1.23 (4H, m), 1.48 (9H, s), 0.96-0.87 (3H, t)。

合成 5-丁基-4-哌啶-1-基-2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶[135]

【0108】 將 4-(5-丁基-2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯[A071] (0.20 mmol, 0.09 g) 溶解於無水 DCM (4 mL) 中且在室溫下用氯化氫 (4N 二噁山溶液, 4 mL) 處理且攪拌 2 小時。用甲醇稀釋反應物且傾於 SCX-2 濾筒 (5 g) 上，用 MeOH 每 DCM (20 mL) 洗滌。接著用氨水 (2N, 20 mL) 洗滌濾筒且真空濃縮氨水洗液以產生棕色膠狀物 (0.059 g)。藉由管柱層析 (SP1 4 g 管柱，用 5-20% MeOH/DCM 之梯度，15 管柱體積) 純化殘餘物以產生呈橙棕色膠狀之標題化合物[133] (0.020 g); NMR: (1H,

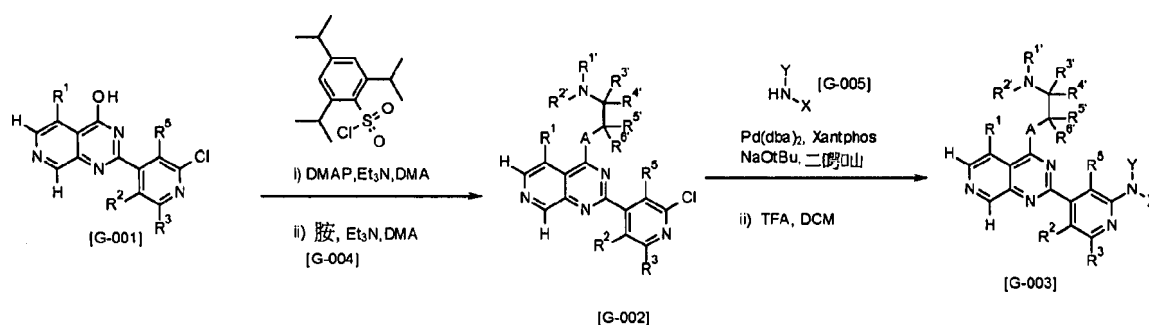
300MHz, d₆-dms_o); 9.09 (1H, s), 8.76 (2H, d), 8.51 (1H, s), 8.31 (2H, d), 3.73-3.58 (2H, br s), 3.50-3.37 (2H, br s), 3.07 (2H, t), 2.90-2.79 (4H, br s), 1.51-1.38 (2H, m), 1.28-1.15pm (2H, m), 0.84 (3H, t); LCMS 方法: 1, RT: 2.58 min, MI 349 [M+H]⁺。

通式[G-003]之經取代之 2-胺基吡啶基取代之 2-(2-胺基-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺衍生物之通用合成，流程 B1

【0109】 通式[G-002]之 2-(2-氯-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺衍生物藉由在諸如 DMA、DMF、NMP 之極性非質子性溶劑中在有諸如 Et₃N、DIPEA 或 NMM 之三級胺鹼及催化量之 DMAP 下使通式[G-001]之 2-(2-氯-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇衍生物與 2,4,6-三異丙基苯磺醯氯反應來製備。接著在環境溫度下在諸如 DMA、DMF、NMP 之極性非質子性溶劑中在諸如 Et₃N、DIPEA 或 NMM 之三級胺鹼存在下使中間物 6,7-取代-(2,4,6-三異丙基-苯磺酸)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基酯與通式[G-004]之一級或二級胺基衍生物反應。通式[G-002]之 2-(2-氯-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺衍生物參與在高溫下在諸如二噁山或二噁山與 DMA 之組合之極性溶劑中藉由以熱方式加熱或使用微波反應器之利用通式[G-005]之適合胺、鈀催化劑（諸如 Pd(dba)₂ 或 Pd(OAc)₂）、配位體（諸如 Xantphos）及鹼（諸如 NaOtBu 或 Cs₂CO₃）之布赫瓦爾德型反應（Buchwald type reaction），以產生通式[G-003]之經取代之 2-胺基吡啶基取代之 2-(2-胺基-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺衍生物。在典型地藉由液-液萃取或酸性離子交換捕放純化進行反應物處理之後，藉由管柱層析來純化中間物，且在有諸如 TFA、HCl 之強酸的酸性條件下在諸如 DCM、DCE 或 1,4-二噁山之溶劑中或藉由捕獲及釋放磺酸酸性樹脂，諸如以聚合物為載體之甲苯磺酸使 N-Boc

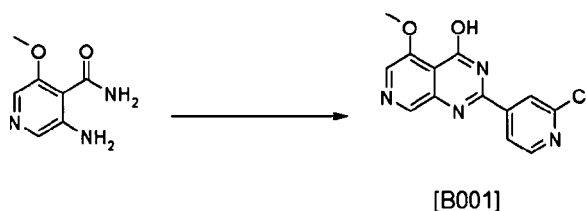
衍生物脫除保護基，且粗反應產物藉由正相層析或逆相製備型 HPLC 純化。

流程 B1



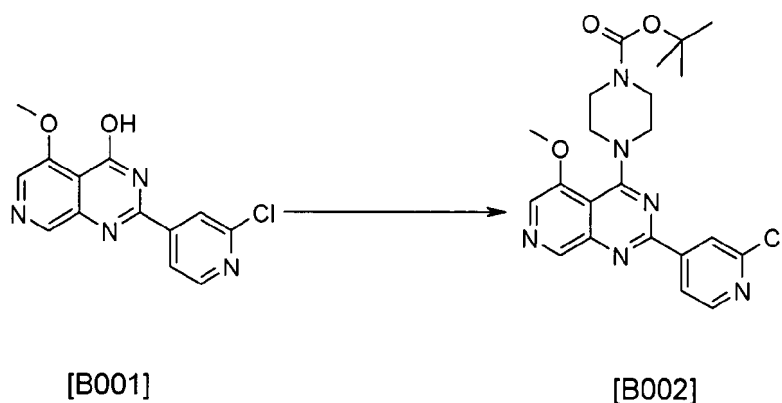
合成[4-(5-甲氧基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-吡啶-2-基]-苯基-

胺[200]



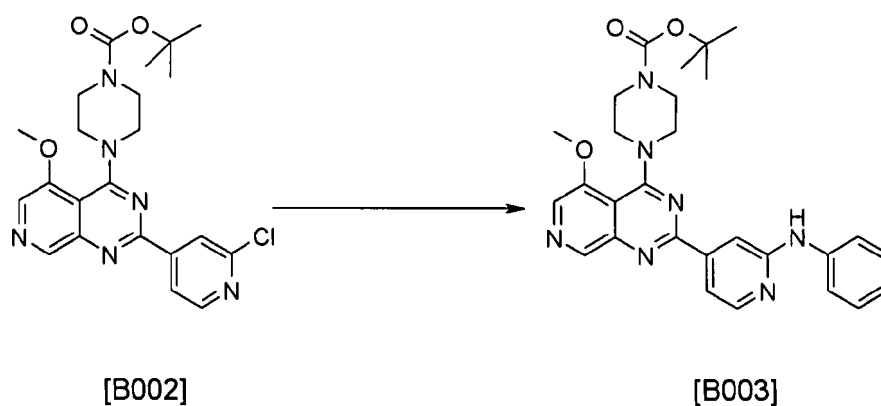
2-(2-氯-吡啶-4-基)-5-甲氧基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇[B001]

【0110】 在室溫下在氮氣下向 2-氯-4-吡啶甲腈 (0.97 g, 7.03 mmol) 於 MeOH (35 mL) 中之溶液中添加 NaOMe (0.08 g, 1.46 mmol) 且攪拌 60 min。接著經 5-10 min (經由注射器) 將 3-胺基-5-甲氧基-異菸鹼酸 (1 g, 5.86 mmol) 於 MeOH (15 mL) 中之溶液逐滴添加至深棕色混合物。在室溫下攪拌溶液 2 小時，接著在 85°C 下隔夜。在冷卻後，固體加以過濾且用甲醇洗滌且未經進一步純化即可使用，產生標題化合物[B001] (0.97 g, 產率 57%)：LCMS：方法；5，RT：6.32 min，MI 287.34 [M+H]。



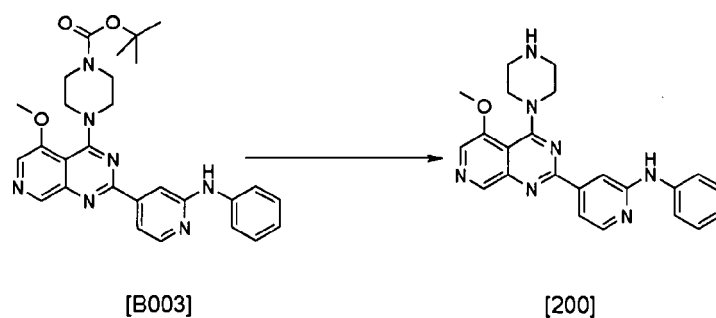
4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-5-甲氧基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-哌吡-1-甲酸第三丁酯[B002].

【0111】 將 2-(2-氯-吡啶-4-基)-5-甲氧基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇[B001] (0.58 g, 2 mmol)、無水 DMA (5 ml)、三乙胺 (0.58 mL, 4 mmol) 及 DMAP (20 mg, 0.16 mmol) 之混合物超音波處理 10 min, 接著在室溫下攪拌 10 min。添加 2,4,6-三異丙基-苯磺醯氯 (0.67 g, 2.2 mmol) 且超音波處理混合物 5 min, 接著在室溫下攪拌 2 小時。在此期間, 物質進入溶液中形成黏稠溶液。A 添加 Boc 哌吡 (0.56 g, 3 mmol) 於無水 DMA (1 mL) 中之溶液且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。添加水 (20 mL) 且用 DCM (2×30 mL) 萃取反應混合物, 合併萃取物且用水 (20 mL)、飽和碳酸氫鹽溶液 (2×20 mL) 及水 (20 mL) 洗滌, 脫水 (MgSO₄), 過濾且減壓蒸發, 得到淺黃色油狀物, 其藉由急驟管柱層析 (P1, 50 g SiO₂ 濾筒, 100% EtOAc 至 95% EtOAc:5% MeOH 梯度) 純化, 得到呈無色固體狀之標題化合物[B002] (0.22 g, 產率 24%)。LCMS: 方法: 5, RT: 10.86 min, MI 457 [M+H]; NMR: (1H, 500MHz, CDCl₃); 9.0 (1H, s), 8.53 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.28 (1H, 1H, d), 8.23 (1H, s), 3.70 (4H, br s), 3.64 (4H, br s), 1.50 (9H, s)



4-[5-甲氧基-2-(2-苯基胺基-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯[B003]

【0112】 將 4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-5-甲氧基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯[B002] (0.100 g, 0.22 mmol)、Pd(dba)₂ (10 mg, 0.013 mmol)、Xantphos (17.5 mg, 0.025 mmol)、NaOtBu (43 mg, 0.440 mmol) 及無水二噁山 (4 ml) 之混合物添加至微波小瓶中。接著添加苯胺，密封該小瓶且在 150°C 下加熱 20 min。添加水 (10 mL) 且用 DCM (2×10 mL) 萃取反應混合物，合併萃取物且用水 (10 mL)、飽和碳酸氫鹽 (2×10 mL) 及水 (10 mL) 洗滌，經 MgSO₄ 脫水，過濾且蒸發得到淺黃色油狀物，其藉由急驟管柱層析 (SP1, 25 g SiO₂ 濾筒, 100% EtOAc 至 95% EtOAc:5% MeOH 梯度) 純化，得到呈無色固體狀之標題化合物[B003] (0.04 g, 產率 36%)。LCMS：方法：5，RT：7.80 min，MI 514 [M+H]；NMR: (1H, 500MHz, CDCl₃); 8.93 (1H, s), 8.65 (1H, d), 8.41 (1H, s), 7.39 (1H, d), 7.58 (5H, m), 6.55 (1H, br s), 3.63 (4H, m), 3.57 (4H, m), 1.49 (9H, s)。

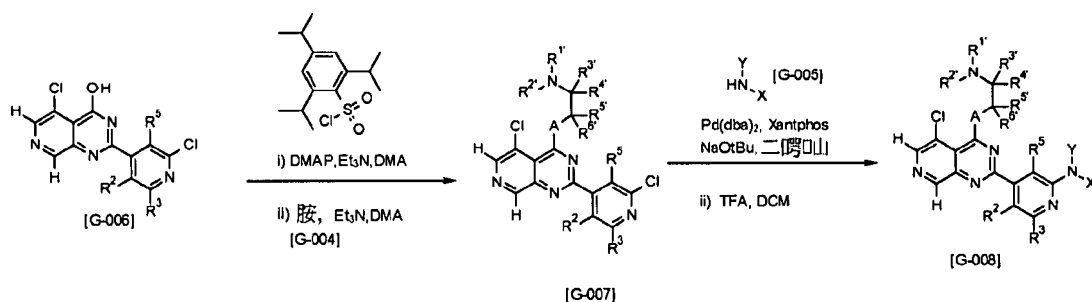


通式[G-008]之 5-氯取代之 2-胺基吡啶基取代之 2-(2-胺基-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺衍生物之通用合成，流程 B2

【0113】 通式[G-007]之 5-氯 2-(2-氯-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺衍生物藉由在諸如 DMA、DMF、NMP 之極性非質子性溶劑中在有諸如 Et₃N、DIPEA 或 NMM 之三級胺鹼及催化量之 DMAP 下使通式[G-006]之 5-氯 2-(2-氯-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇衍生物與 2,4,6-三異丙基苯磺醯氯反應來製備。接著在環境溫度下在諸如 DMA、DMF、NMP 之極性非質子性溶劑中在諸如 Et₃N、DIPEA 或 NMM 之三級胺鹼存在下使中間物 6,7-取代-(2,4,6-三異丙基-苯磺酸)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基酯與通式[G-004]之一級或二級胺基衍生物反應。通式[G-007]之 5-氯 2-(2-氯-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺衍生物參與在高溫下在諸如二噁山或二噁山與 DMA 之組合之極性溶劑中藉由以熱方式加熱或使用微波反應器之利用通式[G-005]之適合胺、鈀催化劑（諸如 Pd(dba)₂ 或 Pd(OAc)₂）、配位體（諸如 Xantphos）及鹼（諸如 NaOtBu 或 Cs₂CO₃）之布赫瓦爾德型反應。在典型地藉由液-液萃取或酸性離子交換捕-放純化進行反應物處理之後，藉由管柱層析來純化中間物，且在有諸如 TFA、HCl 之強酸的酸性條件下在諸如 DCM、DCE 或 1,4-二噁山之溶劑中或藉由捕獲及釋放磺酸酸性樹脂，諸如以聚合物為載體之甲苯磺酸使 N-Boc 衍生物脫除保護基，且粗反應產物藉

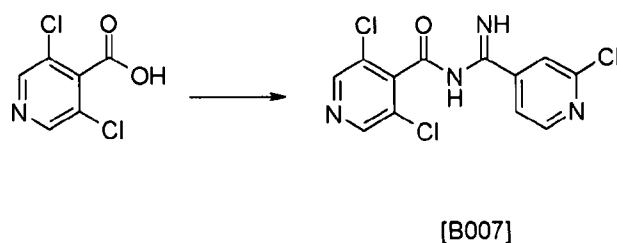
由正相層析或逆相製備型 HPLC 純化。

流程 B2



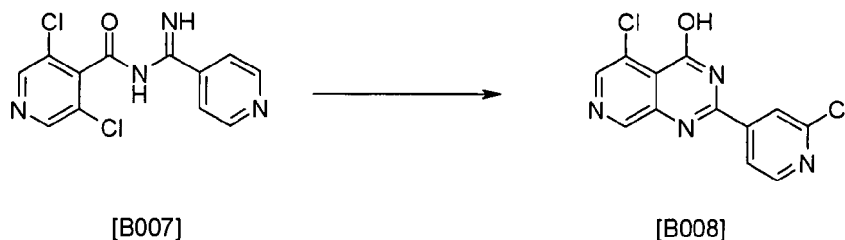
合成[4-(5-氯-4-嘔吡-1-基-吡啶并[3,4-d]嘓啶-2-基)-吡啶-2-基]-苯基-胺

[246]



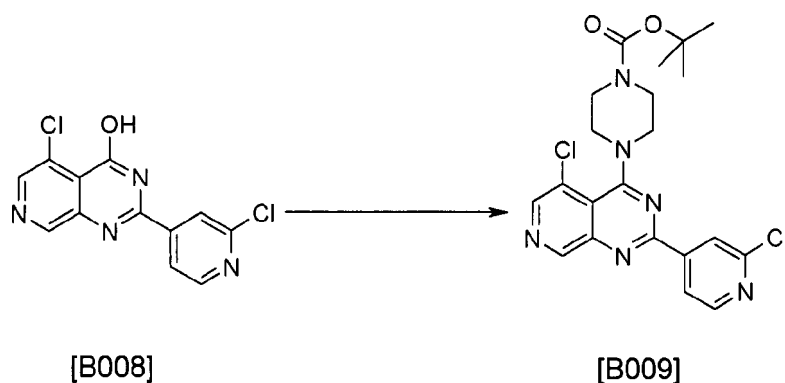
3,5-二氯-N-[(2-氯-吡啶-4-基)-亞胺基-甲基]-異菸鹼醯胺[B007]

【0114】 在室溫下攪拌 3,5-二氯吡啶-4-甲酸 (15 g, 78.12 mmol)、DIPEA (37.5 mL, 214 mmol) 於 DMF (400 mL) 中之混合物，接著一次性添加 HATU (29.7 g, 78.12 mmol) 且攪拌混合物 45 min。添加 2-氯-異菸鹼醯胺 (14.25 g, 74.2 mmol) 且再攪拌混合物 2 小時。接著將粗反應混合物傾於水 (800 mL) 上且攪拌隔夜。過濾粗反應混合物，且用水洗滌固體，接著在真空烘箱中乾燥隔夜，得到呈灰白色固體狀之標題化合物 (22 g, 產率 85%)：LCMS 方法：1，RT：4.89 min，MI 330 [M+H]；NMR: (1H, 300MHz, d₆-dmsO); 10.25 (1H, br s), 10.10 (1H, br s), 8.70 (2H, s), 8.57 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.88 (1H, s)。



5-氯-2-(2-氯-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇[B008]

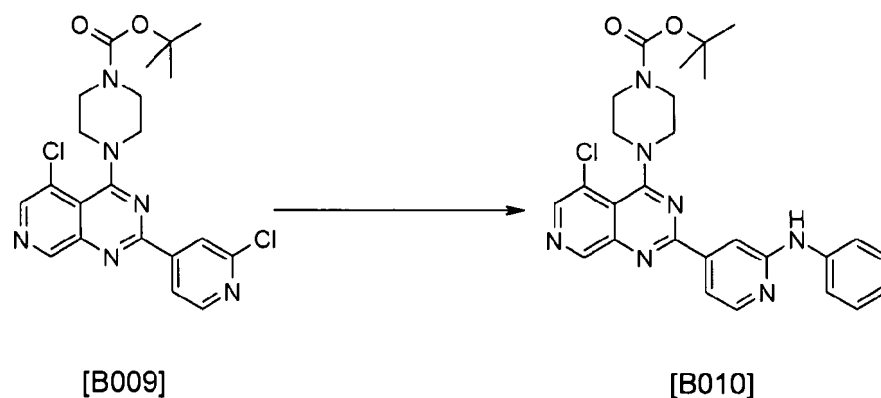
【0115】 在室溫下攪拌 3,5-二氯-N-[(2-氯-吡啶-4-基)-亞胺基-甲基]-異菸鹼醯胺[B007] (10 g, 30.34 mmol)、碳酸銨 (19.8 g, 60.69 mmol) 及 DMA (180 mL)。用氮氣沖洗混合物接著添加氯化鐵(III) (0.98 g, 6.07 mmol) 且在 140°C 下在氮氣氛圍下加熱混合物隔夜。使粗反應混合物冷卻，接著傾於冰水混合物上，接著藉由添加冰醋酸酸化混合物，接著在室溫下攪拌混合物 2 小時。藉由過濾收集固體沈澱，用水洗滌，接著在真空烘箱中乾燥隔夜，得到呈淡棕色固體狀之標題化合物 (5.26 g, 產率 59%)：LCMS 方法：1，RT：4.83 min，MI 293 [M+H]；



4-[5-氯-2-(2-氯-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯[B009]

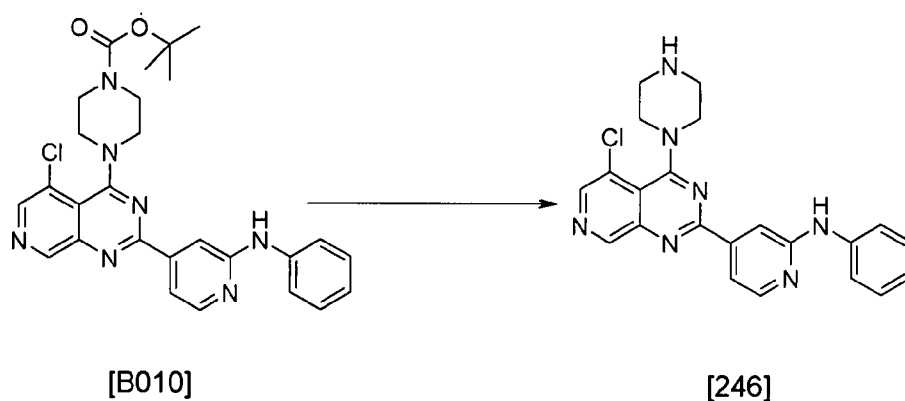
【0116】 將 5-氯-2-(2-氯-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇[B008] (1.05 g, 3.58 mmol)、無水 DMF (40 mL)、三乙胺 (1.5 mL, 10.7 mmol) 及 DMAP (440 mg, 3.58 mmol) 之混合物超音波處理 45 min。添加 2,4,6-三異

丙基-苯磺酰氯 (1.3 g, 4.3 mmol) 且在室溫下攪拌反應混合物 2 h。在此期間，物質進入溶液中形成黏稠溶液。添加 1-Boc-哌啶 (0.800 g, 4.3 mmol) 且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。減壓蒸發溶劑且用 DCM 濕磨殘餘物，得到棕色固體，其藉由急驟管柱層析 (SP1, 20 g SiO₂ 濾筒, 100% DCM 至 95% DCM:5% MeOH 梯度) 純化得到呈米色固體狀之標題化合物[B009] (1.1g, 產率 67%)。LCMS 方法: 1, RT: 5.50 min, MI: 461 [M+H]; NMR: (1H, 300MHz, d6-dmsO); 9.20 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.62 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.32 (1H, s), 7.94 (1H, s), 3.72 (4H, m, br), 3.53 (4H, m, br), 1.41 (9H, s)。



4-[5-氯-2-(2-苯基氨基-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯[B010]

【0117】 在 90°下加熱 4-[5-氯-2-(2-氯-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯[B009] (0.150 g, 0.325 mmol)、苯胺 (61 μL, 0.650 mmol)、Pd(OAc)₂ (4 mg, 0.017 mmol)、Xantphos (19 mg, 0.033 mmol)、碳酸銨 (212 mg, 0.650 mmol) 及無水二噁山 (1 ml) 之混合物隔夜。減壓蒸發溶劑且藉由急驟管柱層析 (SP1, 20 g SiO₂ 濾筒, 100% DCM 至 97% DCM:3% MeOH 梯度) 純化殘餘物，得到呈米色固體狀之標題化合物[B010] (65mg, 產率 39%)。LCMS 方法: 1, RT: 4.34 min, MI: 518.31 [M+H]。



[4-(5-氯-4-哌吡-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-吡啶-2-基]-苯基-胺[246]

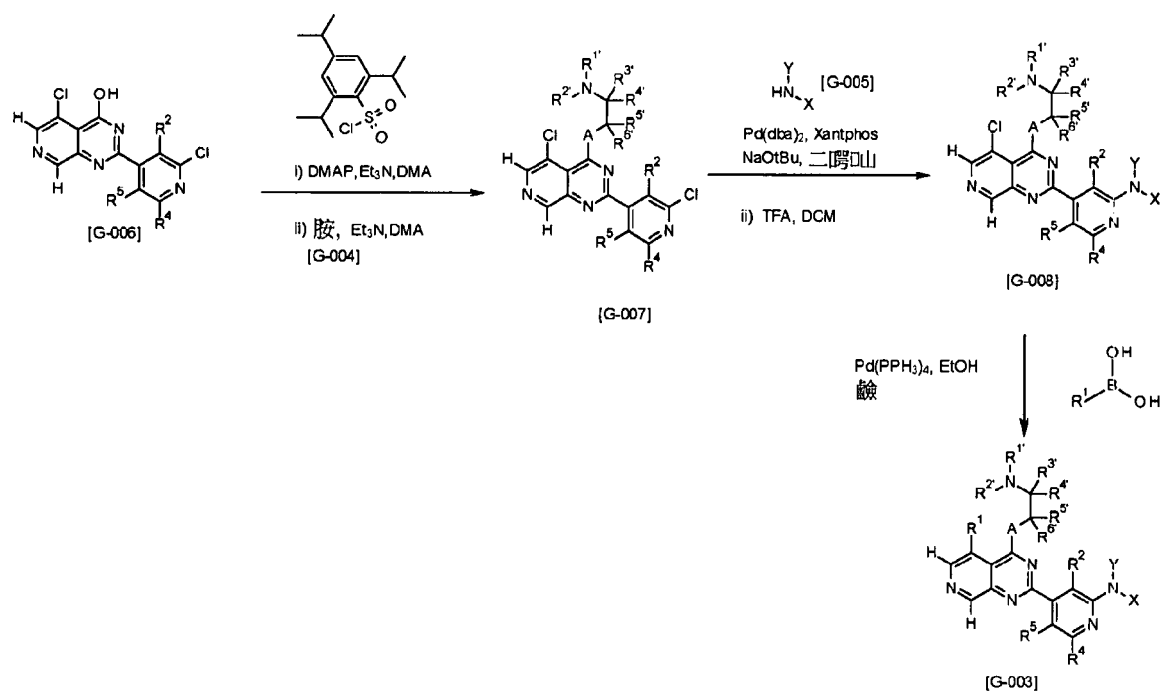
【0118】 在室溫下攪拌 4-[5-氯-2-(2-苯基胺基-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-哌吡-1-甲酸第三丁酯[B010] (60 mg, 0.125 mmol) 於 4N HCl 之二噁山溶液 (1 mL) 中之混合物 2 小時。在完成之後，真空蒸發溶劑且用 MeOH (5 mL) 稀釋殘餘物且傾於 1g SCX -2 濾筒上且用 DCM 及 MeOH 洗滌，之後用 2N NH₃/MeOH 洗提，減壓蒸發。藉由急驟管柱層析 (SP1, 20 g SiO₂ 濾筒, 100% DCM 至 90% DCM:10% MeOH 梯度) 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物[246] (23 mg, 產率 44%)。LCMS 方法：1，RT：5.48 min，MI：418.29 [M+H]；NMR: (1H, 300MHz, d6-dms0); 9.33 (1H, s), 9.12 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.32 (1H, d), 7.89 (1H, s), 7.74 (2H, d), 7.65 (1H, dd), 7.27 (2H, t), 6.89 (1H, t), 3.68 (4H, m), 3.15 (1H, d), 2.86 (4H, m)。

通式[G-003]之經取代之 2-胺基吡啶基取代之 2-(2-胺基-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺衍生物之通用合成，流程 B3

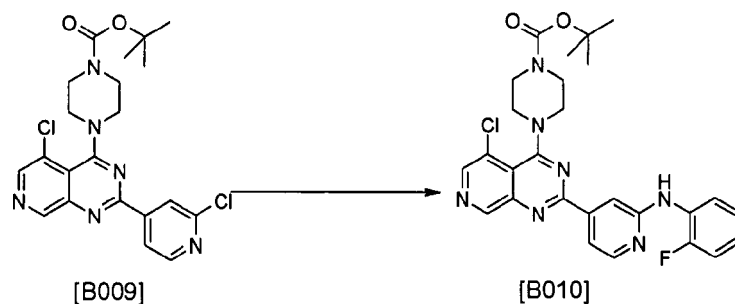
【0119】 通式[G-007]之 5-氯 2-(2-氯-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺衍生物藉由在諸如 DMA、DMF、NMP 之極性非質子性溶劑中在有諸如 Et₃N、DIPEA 或 NMM 之三級烷胺鹼及催化量之 DMAP 下使通式[G-006]之 5-氯 2-(2-氯-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇衍生物與 2,4,6-三異丙基苯磺

醯氯反應來製備。接著在環境溫度下在諸如 DMA、DMF、NMP 之極性非質子性溶劑中在諸如 Et₃N、DIPEA 或 NMM 之三級胺鹼存在下使中間物 6,7-取代-(2,4,6-三異丙基-苯磺酸)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基酯與通式[G-004]之一級或二級胺基衍生物反應。通式[G-007]之 5-氯-2-(2-氯-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺衍生物參與在高溫下在諸如二噁山或二噁山與 DMA 之組合之極性溶劑中藉由以熱方式加熱或使用微波反應器之利用通式[G-005]之適合胺、鈀催化劑（諸如 Pd(dba)₂ 或 Pd(OAc)₂）、配位體（諸如 Xantphos）及鹼（諸如 NaOtBu 或 Cs₂CO₃）之布赫瓦爾德型反應。通式[G-008]之 5-氯-2-胺基-吡啶基取代之 2-(2-胺基-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺衍生物在高溫下在諸如 EtOH、THF、DMA 或二噁山之極性溶劑中藉由以熱方式加熱或使用微波反應器以利用通式[G-009]之適合硼酸或硼酸酯、鈀催化劑（諸如 Pd(PPh₃)₄ 或 Pd(PPh₃)₂Cl₂）、鹼（諸如 Et₃N、KOH、Na₂CO₃ 或 NaOH）之鈴木型反應（Suzuki type reaction）來反應。在典型地藉由液-液萃取或酸性離子交換捕-放純化進行反應物處理之後，藉由管柱層析來純化中間物，且在有諸如 TFA、HCl 之強酸的酸性條件下在諸如 DCM、DCE 或 1,4-二噁山之溶劑中或藉由捕獲及釋放磺酸酸性樹脂，諸如以聚合物為載體之甲苯磺酸使 N-Boc 衍生物脫除保護基，且粗反應產物藉由正相層析或逆相製備型 HPLC 純化。

流程 B3



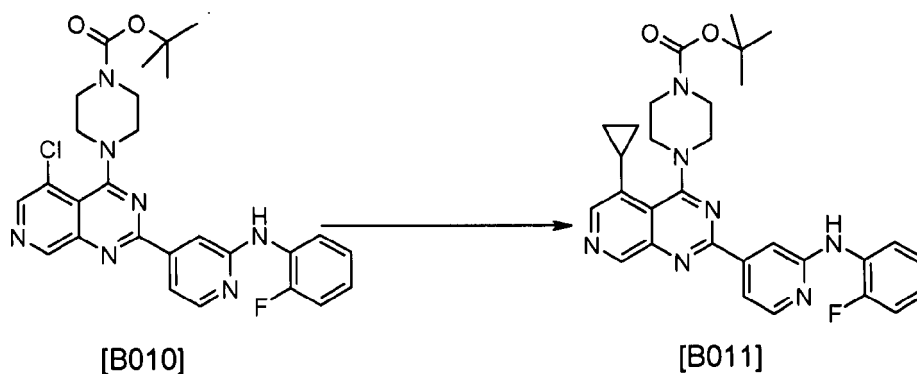
合成[4-(5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-吡啶-2-基]-(2-氟-苯基)-胺[263]



4-[5-氯-2-[2-(2-氟-苯基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯[B010]

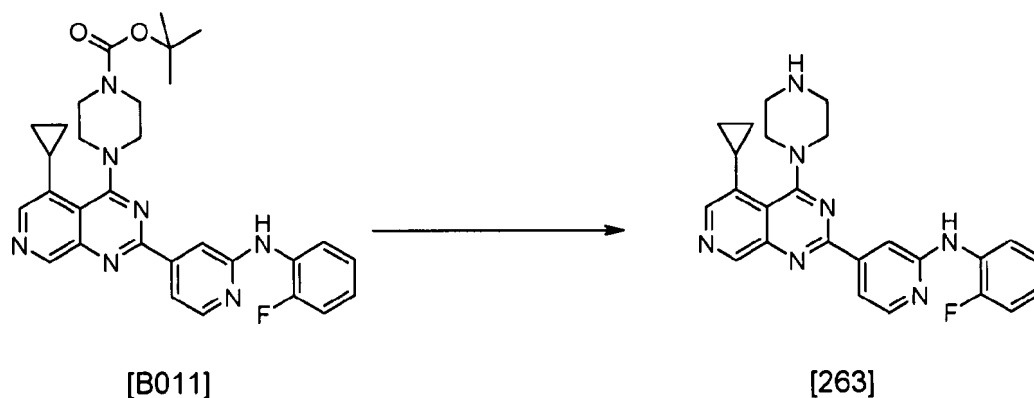
【0120】 在 90°下加熱 4-[5-氯-2-(2-氯-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯[B009] (3 g, 6.48 mmol)、2-氟苯胺 (654 μL, 6.48 mmol)、Pd(OAc)₂ (79 mg, 0.324 mmol)、Xantphos (375 mg, 0.648 mmol)、碳酸銨 (4.11 g, 12.6 mmol) 及無水二噁山 (20 mL) 之混合物隔夜。減壓蒸發溶劑且藉由急驟管柱層析 (ISCO, 120 g SiO₂ 濾筒, 100%環己烷至 70%環

己烷:30%乙酸乙酯梯度) 純化殘餘物, 得到呈黃色固體狀之標題化合物 [B010] (1.2 g, 產率 52%)。LCMS 方法: 5, RT: 4.19 min, MI 516.57 [M+H]。



4-{5-環丙基-2-[2-(2-氟-苯基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-哌啶-1-甲酸第三丁酯[B011]

【0121】 將 4-{5-氯-2-[2-(2-氟-苯基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-哌啶-1-甲酸第三丁酯[B010] (1.8 g, 3.36 mmol)、Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (137 mg, 0.168 mmol)、K₃PO₄ (2.14 g, 10.075 mmol) 環丙基硼酸 (578 mg, 6.72 mmol) 及無水二噁山 (30 mL) 加幾滴 DMA 之混合物添加至微波小瓶中。減壓蒸發溶劑且藉由急驟管柱層析 (ISCO, 40 g SiO₂ 濾筒, 100%環己烷至 70%環己烷:30%乙酸乙酯梯度) 純化殘餘物, 得到呈黃色固體狀之標題化合物[B011] (950 mg, 產率 52%)。LCMS 方法: 5, RT: 4.72 min, MI 542 [M+H]。

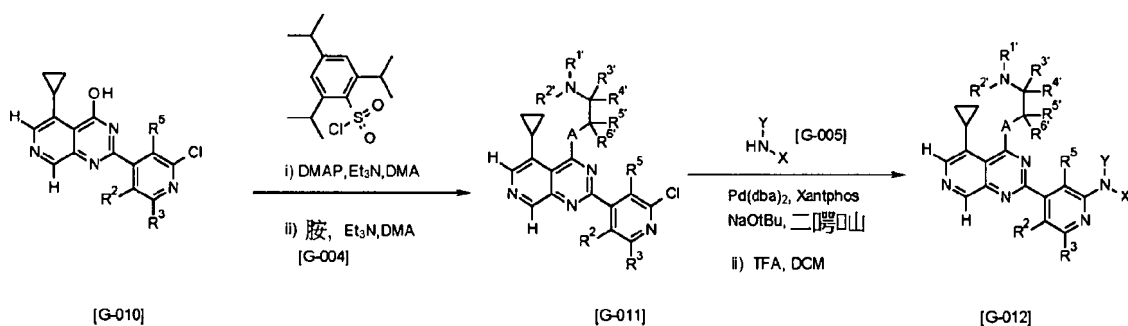


[4-(5-環丙基-4-哌吡-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-吡啶-2-基)-(2-氟-苯基)-胺[263]

【0122】 在室溫下攪拌 4-{5-環丙基-2-[2-(2-氟-苯基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-哌吡-1-甲酸第三丁酯[B011] (300 mg, 0.554 mmol) 於 4N HCl 之二噁山溶液 (1.5 mL) 中之混合物 2 小時。減壓蒸發溶劑且藉由逆相急驟管柱層析 (ISCO, 24g SiO₂ 濾筒, 100% H₂O:0.1%甲酸至 20% H₂O:0.1%甲酸:80% MeOH:0.1%甲酸梯度) 純化殘餘物。用稀釋殘餘物 (5 ml) 且傾於 1g SCX-2 濾筒上且用 DCM 及 MeOH 洗滌, 之後用 2N NH₃/MeOH 洗提, 減壓蒸發得到呈黃色固體狀之標題化合物[263] (110 mg, 產率 45%)。LCMS 方法: 1, RT: 4.03 min, MI 442 [M+H]; NMR: (1H, 500MHz, d₆-dms_o); 8.95 (1H,s), 8.27 (1H,d), 8.21 (1H,m), 8.08 (1H,s), 8.03 (1H,s), 7.70-7.69 (1H,dd), 7.23 (1H,m), 7.14 (1H,m), 6.99 (1H,m), 3.78 -3.62 (4H,m), 2.84 (4H,s), 2.61 (1H,m), 1.25-1.24 (2H,m), 1.02-1.01 (2H,m)。

通式[G-012]之 5-環丙基取代之 2-胺基吡啶基取代之 2-(2-胺基-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺衍生物之通用合成

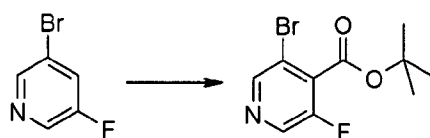
流程 B4



【0123】 通式[G-011]之 5-環丙基 2-(2-氯-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺衍生物藉由在諸如 DMA、DMF、NMP 之極性非質子性溶劑中在有

諸如 Et₃N、DIPEA 或 NMM 之三級胺鹼及催化量之 DMAP 下使通式[G-010]之 5-環丙基 2-(2-氯-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇衍生物與 2,4,6-三異丙基苯磺醯氯反應來製備。接著在環境溫度下在諸如 DMA、DMF、NMP 之極性非質子性溶劑中在諸如 Et₃N、DIPEA 或 NMM 之三級胺鹼存在下使中間物 6,7-取代-(2,4,6-三異丙基-苯磺酸)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基酯與通式[G-004]之一級或二級胺基衍生物反應。通式[G-011]之 5-環丙基 2-(2-氯-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺衍生物參與在高溫下在諸如二噁山或二噁山與 DMA 之組合之極性溶劑中藉由以熱方式加熱或使用微波反應器之利用通式[G-005]之適合胺、鈀催化劑（諸如 Pd(dba)₂ 或 Pd(OAc)₂）、配位體（諸如 Xantphos）及鹼（諸如 NaOtBu 或 Cs₂CO₃）之布赫瓦爾德型反應。在典型地藉由液-液萃取或酸性離子交換捕-放純化進行反應物處理之後，藉由管柱層析來純化中間物，且在有諸如 TFA、HCl 之強酸的酸性條件下在諸如 DCM、DCE 或 1,4-二噁山之溶劑中或藉由捕獲及釋放磺酸酸性樹脂，諸如以聚合物為載體之甲苯磺酸使 N-Boc 衍生物脫除保護基，且粗反應產物藉由正相層析或逆相製備型 HPLC 純化。

合成[4-(5-環丙基-4-哌吡-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-吡啶-2-基]-(4,5-二甲基-噁唑-2-基)-胺[272]，

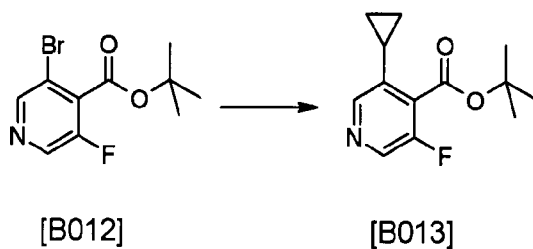


[B012]

合成 3-溴-5-氟-異菸鹼酸第三丁酯[B012]

【0124】 經由插管向冷卻至約-70°C 之（2M，72 mL 144 mmol）於 THF

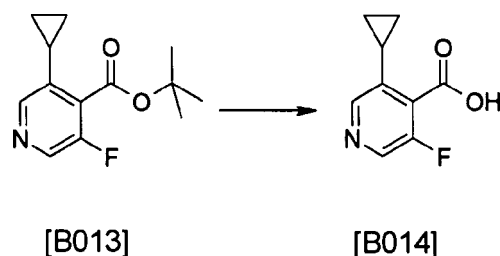
(100 mL) 中之溶液中逐滴添加預先冷卻至 -70°C 之 3-溴-5-氟吡啶 (21.12 g, 120 mmol) 於無水 THF (50 mL) 中之溶液。控制添加速率以使得內部溫度不升高至高於 -65°C 。攪拌暗紅棕色溶液 1 小時。在甲醇/冰浴中使含二碳酸二第三丁酯 (52.4 g, 240 mmol) 之 THF (50 mL) 冷卻至 -10°C ，接著經由插管逐滴添加至暗紅棕色溶液中。攪拌混合物 2 小時，接著使其溫至室溫且再攪拌 1 小時。依序緩慢添加飽和氯化銨水溶液 (100 mL)、水 (200 mL) 及 EtOAc (200 mL) 且劇烈攪拌混合物 45 分鐘。將混合物轉移至分液漏斗中，且分離各層。用 EtOAc (200 mL) 萃取水層。合併 THF 及 EtOAc 層，經硫酸鎂脫水，過濾且蒸發。藉由管柱層析 (環己烷/AcOEt: 1/0 至 97/3) 來純化回收之暗紅棕色油狀物。真空濃縮含有所需物質之洗提份，產生呈淺黃色油狀之標題化合物[B012] (14 g, 85%)。LCMS 方法: 1, RT: 5.44 min, MI: 277 [M+H]; NMR: (1H, 300MHz, d6-dmsO); 8.56 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 1.62 (s, 9H)。



合成 3-環丙基-5-氟-異菸鹼酸第三丁酯[B013]

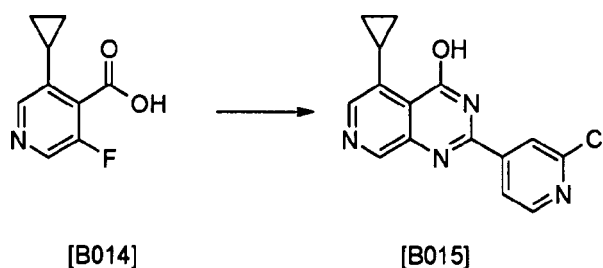
【0125】 使含有有 3-溴-5-氟-異菸鹼酸第三丁酯[B012] (5.52 g, 20mmol)、磷酸三鉀 (12.74 g, 60 mmol) 及環丙基硼酸 (2.58 g, 30 mmol) 之無水二噁山 (100 mL) 之溶液經歷真空/氫氣球囊 (三次)。添加二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈹(II)二氯甲烷加成物 (0.408 g, 0.5 mmol) 且在 96°C 下在正壓氮氣下加熱反應物隔夜。使混合物冷卻至室溫且經由 200g 二氧

化矽襯墊過濾，且用 EtOAc (1 L) 洗滌。真空濃縮濾液且藉由管柱層析 (環己烷/AcOEt : 98:2 至 96:4) 來純化粗物質。減壓濃縮合併之洗提份，以產生呈無色油狀之標題化合物[B013](3.42 g, 72%)。LCMS 方法：1，RT：5.36 min，MI：238 [M+H]。



合成 3-環丙基-5-氟-異菸鹼酸[B014]

【0126】 在微波小瓶中，將 3-環丙基-5-氟-異菸鹼酸第三丁酯[B013] (1.186 g, 5 mmol) 溶解於無水甲醇中，接著在微波中在 140°C 下加熱 1 小時。真空濃縮反應物，得到呈白色結晶固體狀之標題化合物[B014]0.84 g (92%)。LCMS 方法：1，RT：1.51 min，MI：182 [M+H]。

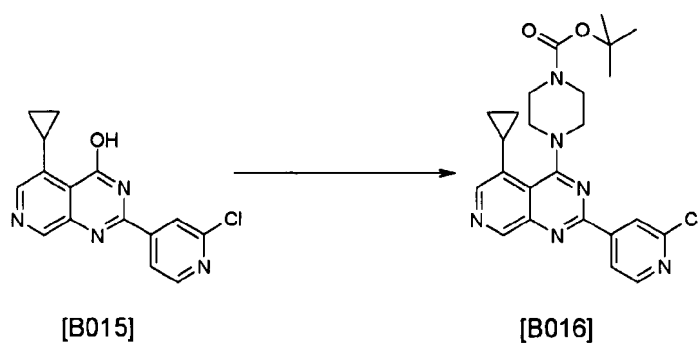


合成 2-(2-氯-吡啶-4-基)-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇[B015]

【0127】 將 3-環丙基-5-氟-異菸鹼酸[B014] (5 g, 27.6 mmol) 及 HATU (10.5 g, 82.86 mmol) 之混合物攪拌於 DMF (35 mL) 中且添加 DIPEA (14.5 mL, 82.86 mmol)。在室溫下攪拌混合物 1 小時，接著一次性添加 2-氯-異菸鹼脒鹽酸鹽 (5.3 g, 27.52 mmol) 且在室溫下攪拌混合物 18 小時。將粗反應混合物傾於水 (180 mL) 上且攪拌 2 小時，接著藉由過濾收集米色固體，

用水洗滌且在真空烘箱中乾燥，得到 N-[(2-氯-吡啶-4-基)-亞胺基-甲基]-3-環丙基-5-氟-異菸鹼醯胺 (6.60 g, 產率 75%)，其未經進一步純化即用於下一步驟：LCMS 方法：1，RT：3.45 min，MI：319 [M+H]；NMR: (1H, 300MHz, d6-dmso); 10.25 (s, br, 1H), 9.92(s, br, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 2.01 (m, 1H), 0.98 (m, 2H), 0.85 (m, 2H)。

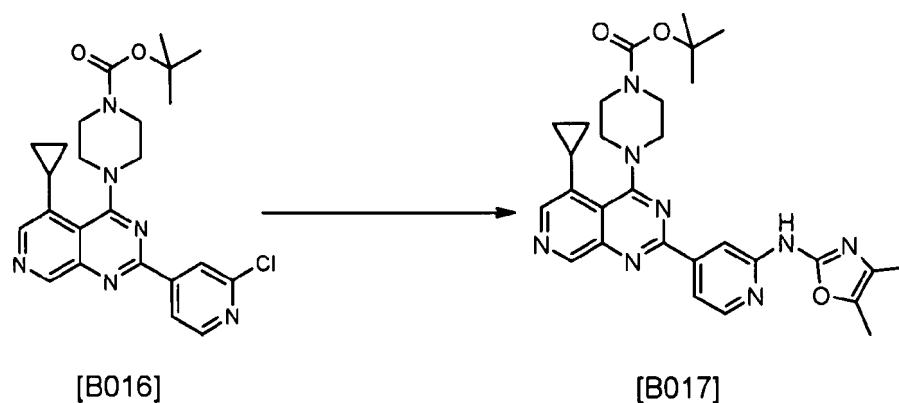
【0128】 在 90°C 下加熱 N-[(2-氯-吡啶-4-基)-亞胺基-甲基]-3-環丙基-5-氟-異菸鹼醯胺 (6.60 g, 20.70 mmol) 及 Cs₂CO₃ (6.7 g, 20.7 mmol) 及 DMA (90 mL) 之混合物隔夜。將反應混合物傾入冰/水 (100 ml) 中，接著藉由逐滴添加冰醋酸酸化且在 0°C 下攪拌混合物 1 小時。藉由過濾收集米色沈澱且用水洗滌，接著在真空烘箱中乾燥，得到標題化合物[B015] (4.8 g, 產率 78%)。LCMS 方法：1，RT：3.90 min，MI：299 [M+H]；NMR: (1H, 300MHz, d6-dmso);. 12.92 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.25 (dd, 2H), 8.16 (dd, 1H), 3.39 (m, 1H), 1.11 (m, 2H), 0.94(m, 2H)。



4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯[B016]

【0129】 將 2-(2-氯-吡啶-4-基)-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇[B015] (280 mg, 0.937 mmol)、無水 DMF (9 mL)、三乙胺 (0.390 mL, 2.81 mmol)

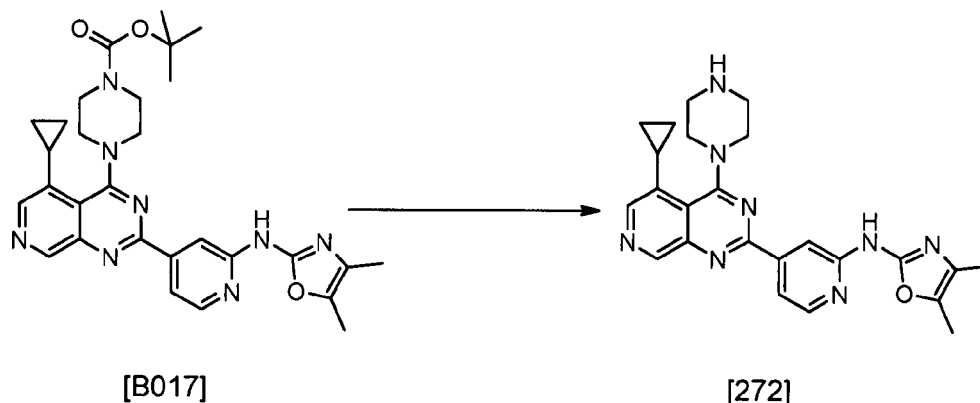
及 DMAP (115 mg, 0.937 mmol) 之混合物超音波處理 10 min, 接著在室溫下攪拌 10 min。添加 2,4,6-三異丙基-苯磺醯氯 (340 mg, 1.12 mmol) 且超音波處理混合物 5 min, 接著在室溫下攪拌 2 小時。在此期間, 物質進入溶液中形成黏稠溶液。添加 1-Boc-哌啶 (190 mg, 1.03 mmol) 且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。減壓蒸發溶劑且藉由急驟管柱層析 (SP1, 20 g SiO₂ 濾筒, 100% DCM 至 95% DCM:5% MeOH 梯度) 純化殘餘物得到呈黃色固體狀之標題化合物[B016] (276 mg, 產率 63%)。LCMS 方法: 5, RT: 5.16 min, MI: 467 [M+H]; NMR: (1H, 500MHz, d₆-dmsd); 9.02 (1H, s), 8.61 (1H, dd), 8.34 (2H, m), 8.15 (1H,s), 3.68-3.83(4H, 極寬單峰), 3.51 (4H,br s), 2.59 (1H,m), 1.24 (2H,m), 1.16 (2H,m)。



4-{5-環丙基-2-[2-(4,5-二甲基-噁唑-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]噻啶-4-基}-哌啶-1-甲酸第三丁酯[B017]

【0130】 在 90°下加熱 4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]噻啶-4-基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯[B016] (280 mg, 0.591 mmol)、4,5-二甲基-噁唑-2-基胺 (132 mg, 1.18 mmol)、Pd(OAc)₂ (7 mg, 0.030 mmol)、Xantphos (35 mg, 0.060 mmol)、碳酸鉀 (384 mg, 1.18 mmol) 及無水二噁山 (1.5 mL) 之混合物隔夜。減壓蒸發溶劑且藉由急驟管柱層析 (SP1, 20 g SiO₂ 濾筒,

100% DCM 至 96% DCM:4% MeOH 梯度)純化殘餘物得到呈米色固體狀之標題化合物[B017] (61 mg, 產率 19%)。LCMS 方法: 5, RT: 4.07 min, MI: 543 [M+H]。

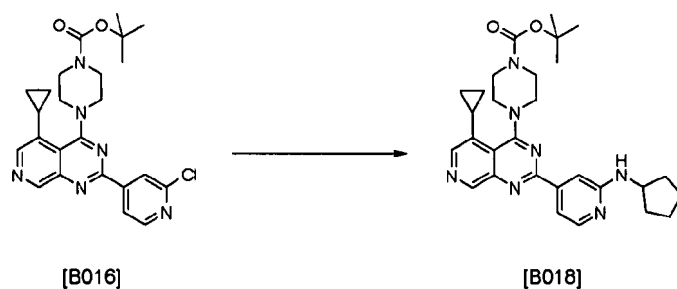


[4-(5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-吡啶-2-基)-(4,5-二甲基-噁唑-2-基)-胺[272]

【0131】 在室溫下攪拌 4-{5-環丙基-2-[2-(4,5-二甲基-噁唑-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-哌啶-1-甲酸第三丁酯[B017] (60 mg, 0.112 mmol) 於 4N HCl 之二噁山溶液 (1 mL) 中之混合物 2 小時。在完成之後, 減壓蒸發溶劑且用 MeOH (5 mL) 稀釋殘餘物且傾於 1g SCX-2 濾筒上, 且用 DCM 及 MeOH 洗滌, 之後用 2N NH₃/MeOH 洗提, 減壓蒸發。接著藉由急驟管柱層析 (SP1, 10 g SiO₂ 濾筒, 100% DCM 至 90% DCM:10% MeOH 梯度) 純化殘餘物得到呈黃色固體狀之標題化合物[272] (22 mg, 產率 44%)。LCMS 方法: 5, RT: 2.70 min, MI: 443 [M+H]; NMR: (1H, 500MHz, d₆-dms_o); 10.61 (1H, s), 9.17 (1H, s), 9.05 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.16 (1H, s), 7.87 (1H, d), 3.94 (1H, s, br), 3.26 (4H, m, br), 2.69 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.04 (3H, s), 1.25-1.22 (3H, m), 1.06-1.05 (2H, m)。

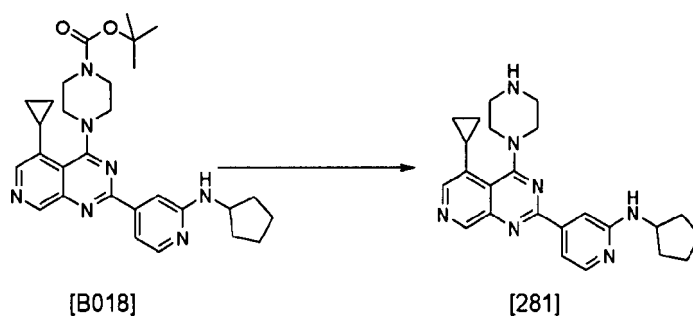
合成環戊基-[4-(5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-吡啶-2-

基]-胺[281]



4-[2-(2-環戊基胺基-吡啶-4-基)-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯[B018]

【0132】 在 110°C 下加熱 4-[2-(2-氯-吡啶-4-基)-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯[B016][根據流程 B4 中所示之通用合成製備] (170 mg, 0.364 mmol)、環戊胺 (73 μ L, 0.728 mmol)、Pd(t-Bu₃P)₂ (38 mg, 0.073 mmol)、第三丁醇鈉 (54 mg, 0.546 mmol) 及無水二噁山 (2 ml) 之混合物隔夜。減壓蒸發溶劑且藉由急驟管柱層析 (SP1, 20 g SiO₂ 濾筒, 100% DCM 至 96% DCM:4% MeOH 梯度) 純化殘餘物得到呈黃色固體狀之標題化合物[B018] (92 mg, 產率 48%)。LCMS: 方法: 5, RT: 4.19 min, MI 516.57 [M+H]。



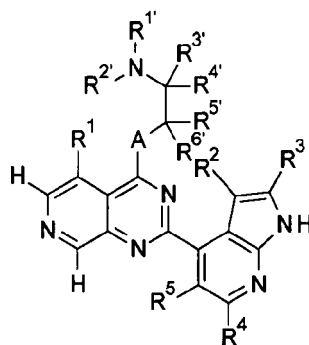
環戊基-[4-(5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-吡啶-2-基]-胺[281]

【0133】 在室溫下攪拌 4-[2-(2-環戊基胺基-吡啶-4-基)-5-環丙基-吡啶

并[3,4-d]嘧啶-4-基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯[B018] (90 mg, 0.178 mmol) 於 4N HCl 之二噁山溶液 (2 mL) 中之混合物 2 小時。減壓蒸發溶劑且用 MeOH (5 mL) 稀釋殘餘物且傾於 1g SCX-2 濾筒上，且用 DCM 及 MeOH 洗滌，之後用 2N NH₃/MeOH 洗提，減壓蒸發。接著藉由急驟管柱層析 (SP1, 10 g SiO₂ 濾筒, 100% DCM 至 95% DCM:5% MeOH 梯度) 純化殘餘物得到呈黃色固體狀之標題化合物[281]，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (26 mg, 產率 37%)。LCMS: 方法: 5, RT: 2.22 min, MI 416.25 [M+H]; NMR: (1H, 500MHz, d₆-dms_o); 8.95 (1H, s), 8.10 (2H, d), 8.08 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.38 (1H, dd), 6.75 (1H, d), 4.17 (1H, m), 3.84-3.65 (4H, m), 3.11 (4H, m), 2.91 (1H, m), 2.62 (2H, m), 1.98-1.92 (2H, m), 1.69 (2H, m), 1.55 (2H, m), 1.46 (2H, m), 1.24-1.22 (2H, m), 1.03 (2H, m)。

4PPAZ 化合物

【0134】 本文描述用於本申請案之通式[I-001]之 4-取代-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-氮雜喹啉化合物 (為方便起見，在本文中共同稱為「4PPAZ 化合物」) 之化學合成之若干方法。此等及/或其他熟知方法可以已知方式修改及/或調適以有助於合成本申請案範圍內之其他化合物。



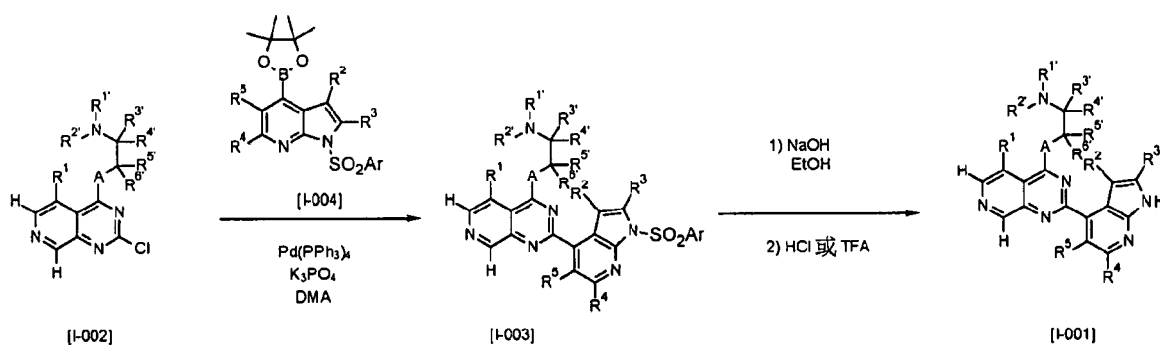
[I-001]

通式[I-001]之經取代之經取代之 4-取代-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-

氮雜喹啉生物之通用合成，流程 D1

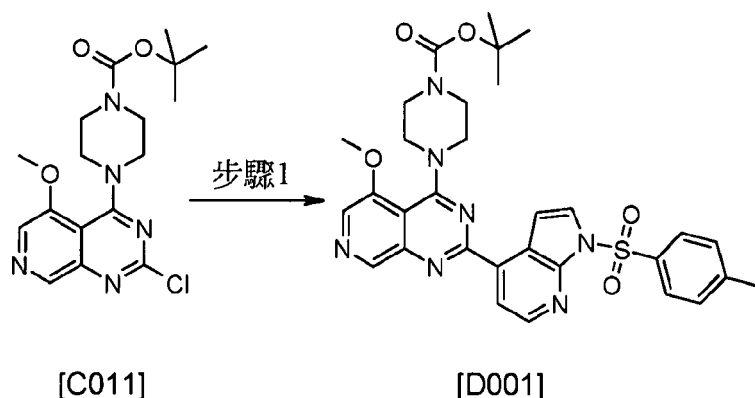
【0135】 通式[I-003]之 4-取代-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-氮雜喹啉生物藉由在高溫下在諸如 DMA 或 DMF 之極性非質子性溶劑中藉由以熱方式加熱或使用微波反應器使流程 C2 中製備之通式[I-002]之 2-氯-吡啶并[3,4-d]嘧啶生物以鈴木型鈰催化之交叉偶合反應與通式[I-004]之硼酸或硼酸酯衍生物、鈰催化劑（諸如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ）、鹼（諸如 K_2PO_4 ）反應以產生通式[I-003]之 4PPAZ 衍生物來製備。在典型地藉由液-液萃取或酸性離子交換捕-放純化進行反應物處理之後，藉由管柱層析來純化中間物。接著在諸如乙醇之極性質子溶劑中在諸如氫氧化鈉之鹼存在下使中間物經芳基磺酸酯基保護之通式[I-003]之衍生物經歷脫除保護基反應。在典型地藉由液-液萃取或酸性離子交換捕-放純化進行反應物處理之後，藉由管柱層析來純化中間物，且在有諸如 TFA、HCl 之強酸的酸性條件下在諸如 DCM、DCE 或 1,4-二噁山之溶劑中或藉由捕獲及釋放磺酸酸性樹脂，諸如以聚合物為載體之甲苯磺酸使 N-Boc 衍生物脫除保護基，且粗反應產物藉由正相層析或逆相製備型 HPLC 純化。

流程 D1



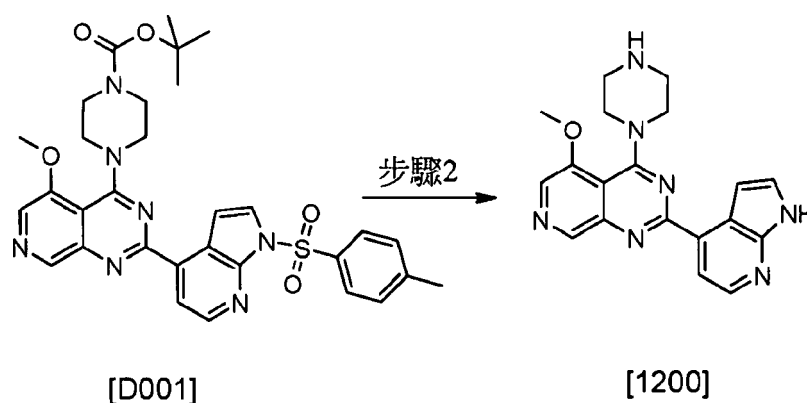
合成 5-甲氧基-4-哌啶-1-基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]

嘧啶[1200]



4-{5-甲氧基-2-[1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-哌吡-1-甲酸第三丁酯[D001]

【0136】 製備含 4-(2-氯-5-甲氧基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-哌吡-1-甲酸第三丁酯[C011, 流程 C2 中所製備](250 mg, 0.671 mmol)之 DMA(7.5 mL)之溶液。添加 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼吡喃-2-基)-1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶[D002](374 mg, 0.940 mmol)、Pd(PPh₃)₄(77 mg, 0.067 mmol)及 K₃PO₄(2.68 mL 0.5 M 水溶液)。於微波中將反應混合物加熱至 150°C 維持 10 min。藉由旋轉蒸發器濃縮反應混合物且藉由二氧化矽管柱層析來純化，用含有 0-100%EtOAc 之環己烷洗提。合併適當洗提份且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物[D001](115 mg, 28%)。LCMS 方法：5，RT 5.13 min，MI 616 [M+H]；NMR: (1H, 500MHz, d₆-dms_o) 8.92 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.43 (d, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.67 (br. m, 4H), 3.56 (br. m, 4H), 1.43 (s, 9H)。



5-甲氧基-4-哌吡-1-基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶
[1200]

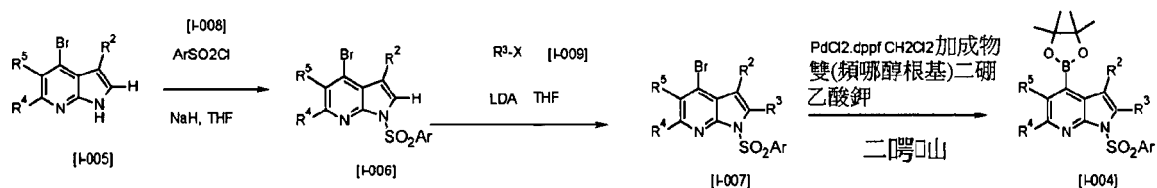
【0137】 製備 4-{5-甲氧基-2-[1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-哌吡-1-甲酸第三丁酯[D001] (100 mg, 0.162 mmol) 於乙醇 (4 mL) 中之溶液且添加 NaOH (1 mL 5 M 溶液)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。藉由旋轉蒸發濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於 DCM (10 mL) 及水 (10 mL) 中。藉由添加氯化銨將 pH 值調節至約 7 且用 DCM (3x10 mL) 萃取混合物。使合併之有機萃取物乾燥 (相分離器) 且藉由旋轉蒸發濃縮。藉由二氧化矽管柱層析純化殘餘物, 用含有 75-100%EtOAc 之環己烷洗提。合併適當洗提份且濃縮, 得到中間物 4-[5-甲氧基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-哌吡-1-甲酸第三丁酯, 其在室溫下在 4M HCl 之二噁山溶液 (2 mL) 中攪拌 1 小時。藉由旋轉蒸發濃縮反應混合物, 裝載於 SCX 濾筒上, 用甲醇洗滌且用 7N 氨水之甲醇溶液洗提。藉由旋轉蒸發濃縮氨水洗提份得到呈黃色固體狀之標題化合物[1200] (29 mg, 49%)。LCMS 方法: 5, RT 2.23 min, MI 362 [M+H]; NMR: (1H, 500MHz, d6-dmso) 11.81 (1H, s), 8.89 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.31 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.63 - 7.62 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J = 3.3, 1.8 Hz), 4.07 (3H, s),

3.66 - 3.64 (4H, m), 2.91 - 2.89 (4H, m)。

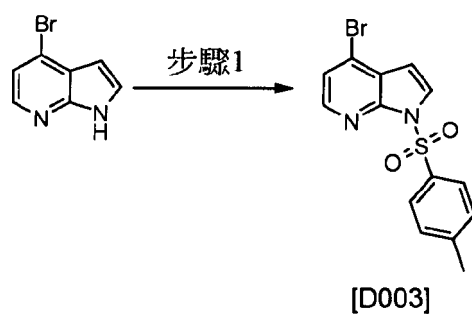
通式[I-004]之經取代之硼酸或硼酸酯衍生物之通用合成，流程 D2

【0138】 通式[I-004]之經取代之硼酸或硼酸酯衍生物藉由在低溫下在諸如 THF 之極性非質子性溶劑中在有諸如 NaH 之鹼下使通式[I-005]之 4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶衍生物與通式[I-008]之芳基磺醯氯衍生物反應來製備。接著使通式[I-006]之 1-芳基磺醯基-4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶衍生物在低溫下在諸如 THF 之極性非質子性溶劑中與諸如 LDA 之強鹼及通式[I-009]之烷基鹵化物衍生物反應。C2 通式[I-007]之經取代之 4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶衍生物接著在高溫下在諸如二噁山之極性非質子性溶劑中藉由以熱方式加熱或使用微波反應器以鈀催化交叉偶合反應與諸如 PdCl₂dppf 之鈀催化劑、諸如雙頻哪醇根基二硼之硼藥劑、乙酸鉀反應，以產生通式[I-004]之經取代之硼酸酯衍生物，典型地藉由液-液萃取進行反應物處理之後，藉由管柱層析來純化。

流程 D2

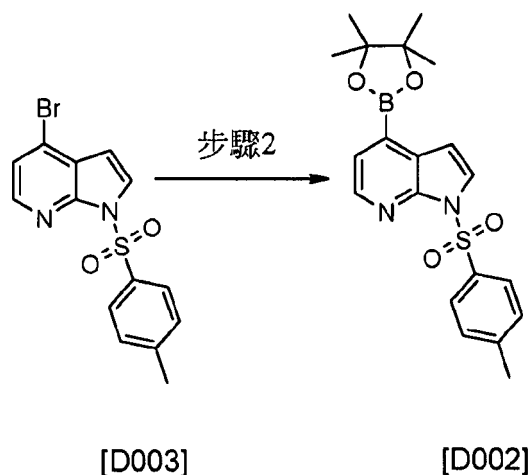


合成 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼𑍇東-2-基)-1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶[D002]



4-溴-1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶[D003]

【0139】 將 4-溴-7-氮雜吲哚 (3 g, 15.22 mmol) 稱量至圓底燒瓶中且在氮氣下溶解於 THF (50 mL) 中。使反應混合物冷卻至 0°C 且用氫化鈉 (於礦物油中 60%, 0.67 g, 16.75 mmol) 逐份處理, 添加伴有嘶嘶聲。在添加之後, 在室溫下攪拌反應混合物 30 分鐘, 接著用苯磺醯氯 (2.14 mL, 16.75 mmol) 處理。使反應混合物升溫至室溫且攪拌 2 小時。減壓蒸發反應混合物且溶解於 DCM 30 mL 中, 用 2×30 mL 2M 碳酸鈉份洗滌有機物, 經 MgSO₄ 脫水, 過濾且蒸發成橙色油狀物。藉由急驟管柱層析用 1:9 乙酸乙酯:環己烷洗提來純化, 得到呈灰白色固體狀之標題化合物 (92%)。LCMS 方法: 5, RT 5.36 min, MI 337 [M+H]; NMR: (1H, 500MHz, CDCl₃) 8.22 (d, 1H), 8.18 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.48 (t, 2H), 7.35 (d, 1H), 6.63 (d, 1H)。

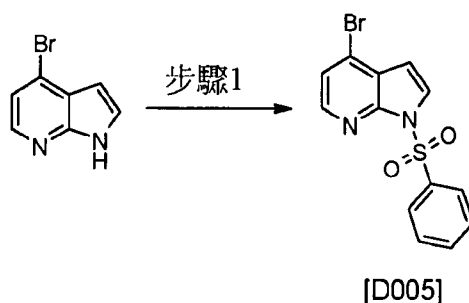


4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼𪗇東-2-基)-1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯并

[2,3-b]吡啶[D002]

【0140】 將 4-溴-1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (1.57 g, 4.47mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼[D003](2.71 g, 10.72 mmol)、PdCl₂.dppf CH₂Cl₂ 加合物 (0.365 g, 0.45 mmol) 及乙酸鉀 (0.876 g, 8.94 mmol) 稱量至微波小瓶中。添加二噁山 (30 mL) 且對反應混合物加蓋且在微波反應器中在 130 °C 下加熱 30 分鐘。減壓移除溶劑且使殘餘物分配於氯化銨 20 mL 與乙酸乙酯 20 mL 之間。有機物經 MgSO₄ 脫水，過濾且減壓蒸發成棕色油狀物。此物質流經短二氧化矽管柱，用 1:4 乙酸乙酯:環己烷洗提。使洗提份彙集且蒸發，以產生呈淺黃色固體狀之標題化合物[D002]：LCMS 方法：5，RT 4.77 min，MI 317 [M+H，就中硼酸中間物而言]

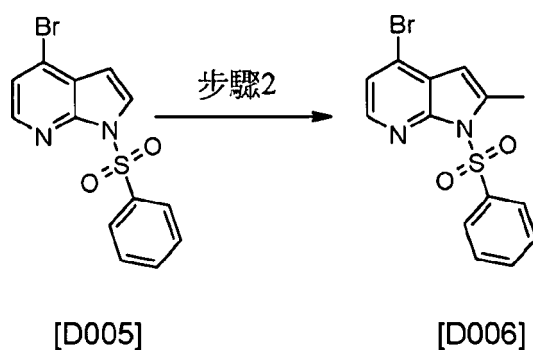
合成苯磺醯基-2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼𪗇東-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶[D004]



1-苯磺醯基-4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶[D005]

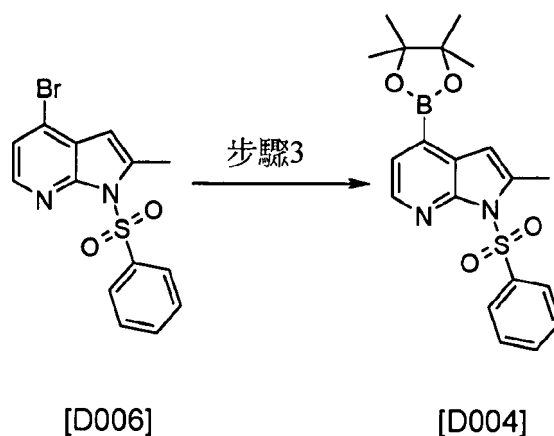
【0141】 將 4-溴-7-氮雜吡啶 (3 g, 15.22 mmol) 稱量至圓底燒瓶中且在氮氣下溶解於 THF (50 mL) 中。使反應混合物冷卻至 0°C 且用氫化鈉 (於礦物油中 60%，0.67 g, 16.75 mmol) 逐份處理，添加伴有嘶嘶聲。在添加之後，在室溫下攪拌反應混合物 30 分鐘，接著用苯磺醯氯 (2.14 mL, 16.75 mmol) 處理。使反應混合物升溫至室溫且攪拌 2 小時。減壓蒸發反應混合

物且溶解於 DCM 30 mL 中，用 2×30 mL 2M 碳酸鈉份洗滌有機物，經 MgSO_4 脫水，過濾且蒸發成橙色油狀物。藉由急驟管柱層析用 1:9 乙酸乙酯:環己烷洗提來純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物[D005] (92%)：LCMS 方法：5，RT 5.36 min，MI 337 [M+H]；NMR: (1H, 500MHz, CDCl_3) 8.22 (d, 1H), 8.18 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.48 (t, 2H), 7.35 (d, 1H), 6.63 (d, 1H)。



1-苯磺醯基-4-溴-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶[D006]

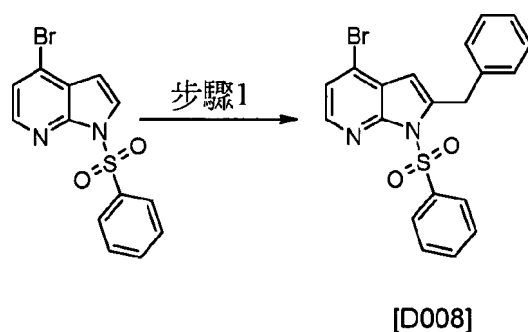
【0142】 在 -78°C 下向 1-苯磺醯基-4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶[D005] (2 g, 5.93 mmol) 於 THF (50 mL) 於中之溶液中逐滴添加 LDA (2M, 5.9 mL, 11.86 mmol)。攪拌溶液 30 min。使溫度升溫至 0°C 且接著逐滴添加碘代甲烷 (3.67 mL, 59 mmol)，且在 0°C 下攪拌溶液 3 h，且攪拌至室溫隔夜。用氯化銨水溶液中止反應且用 DCM 萃取。合併之有機層經 MgSO_4 脫水且真空濃縮。藉由 SP1 (洗提劑梯度：環己烷/AcOEt：1/0 至 8/2) 純化粗物質。收集洗提份且減壓濃縮，以產生呈白色固體狀之標題化合物[D006] (87%)。LCMS 方法：5，RT 5.80 min，MI 351 [M+H]；NMR: (1H, 500MHz, CDCl_3) 8.12-8.15 (m, 3H), 7.56 (t, 1H), 7.47 (t, 2H), 7.29 (d, 1H), 6.34 (s, 1H), 2.74 (s, 3H)。



苯磺醯基-2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼 \square 東-2-基)-1H-吡咯并
[2,3-b]吡啶[D004][

【0143】 遵循流程 D2 中所述之程序，用 1-苯磺醯基-4-溴-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶替換 1-苯磺醯基-4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶得到呈淺黃色固體狀之標題化合物[D004] (72%)。LCMS 方法：5，RT 6.19 min，MI 399 [M+H]；NMR: (1H, 500MHz, CDCl₃) 8.34 (d, 1H), 8.07 (d, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.41 (t, 2H), 6.70 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.33 (s, 12H)。根據流程 D2 製備以下化合物：

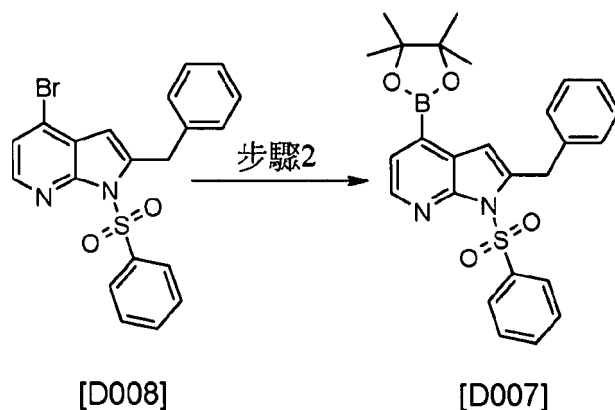
【0144】 1-苯磺醯基-2-苯甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼 \square 東-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶[D007]



1-苯磺醯基-2-苯甲基-4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶[D008]

【0145】 遵循流程 D2 中所述之程序，使 1-苯磺醯基-4-溴-1H-吡咯并

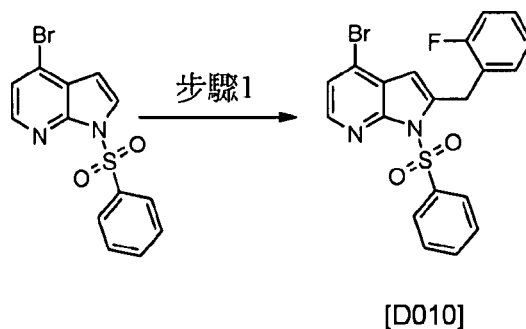
[2,3-b]吡啶與苯甲基溴反應，得到標題化合物[D008]，其以粗物質用於下一步驟中。LCMS 方法：5，RT 6.62 min，MI 427 [M+H]。



1-苯磺醯基-2-苯甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼酸酯-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶[D007]

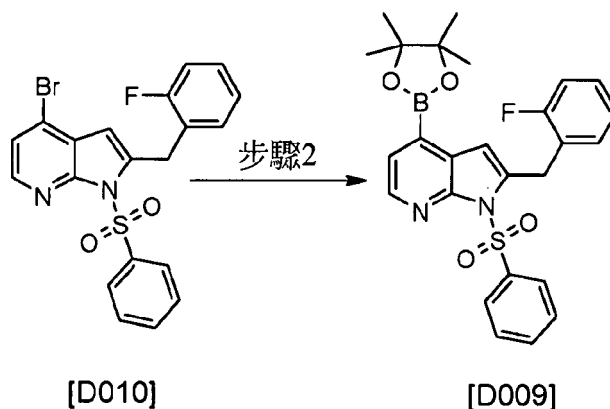
【0146】 遵循流程 D2 中所述之程序，用 1-苯磺醯基-2-苯甲基-4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶替換 1-苯磺醯基-4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物[D007]：LCMS 方法：5，RT 5.59 min，MI 392 [M+H]，在 LCMS 條件下硼酸酯水解成對應硼酸]；NMR: (1H, 500MHz, d6-dms0) 8.38 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.23-7.30 (m, 7H), 6.75 (s, 1H), 4.54 (d, 2H), 1.34 (s, 12H)。

【0147】 合成 1-苯磺醯基-2-(2-氟-苯甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼酸酯-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶[D009]



步驟 1：1-苯磺醯基-4-溴-2-(2-氟-苯甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶[D010]

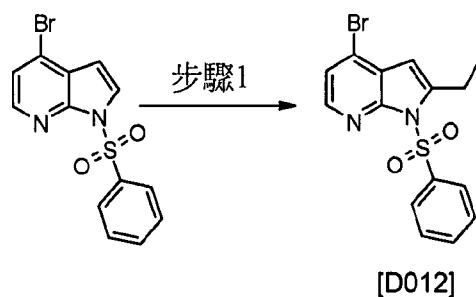
【0148】 遵循流程 D2 中所述之程序，使 1-苯磺醯基-4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶與 2-氟苯甲基溴反應得到標題化合物[D010](75%)：LCMS 方法：5，RT 6.45 min，MI 445 [M+H]。



步驟 2: 1-苯磺醯基-2-(2-氟-苯甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼酸酯-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶[D009]

【0149】 遵循流程 D2 中所述之程序，用 1-苯磺醯基-4-溴-2-(2-氟-苯甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶替換 1-苯磺醯基-4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶，得到呈白色固體狀之標題化合物[D009]：LCMS 方法：5，RT 5.50 min，MI 411 [M+1，硼酸酯水解成其對應硼酸]。

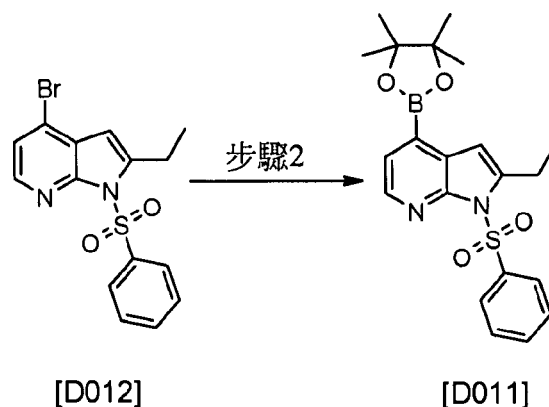
合成 1-苯磺醯基-2-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼酸酯-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶[D011]



1-苯磺醯基-4-溴-2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 [D012]

【0150】 遵循流程 D2 中所述之程序，使 1-苯磺醯基-4-溴-1H-吡咯并

[2,3-b]吡啶與碘乙烷反應得到呈白色固體狀之標題化合物[D012]：LCMS 方法：5，RT 6.01 min，MI 351 [M+H]；NMR: (1H, 500MHz, d6-dms0) 8.11-8.15 (m, 3H), 7.56 (d, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.19 (q, 2H), 1.42 (t, 3H)。



1-苯磺醯基-2-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼酸酯-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶[D011]

【0151】 遵循流程 D2 中所述之程序，用 1-苯磺醯基-4-溴-2-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶替換 1-苯磺醯基-4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物[D011]：LCMS 方法：5，RT 6.42 min，MI 413 [M+H]；LCMS 方法 1LCMS5，6.42min，MI：413 [M+1]。

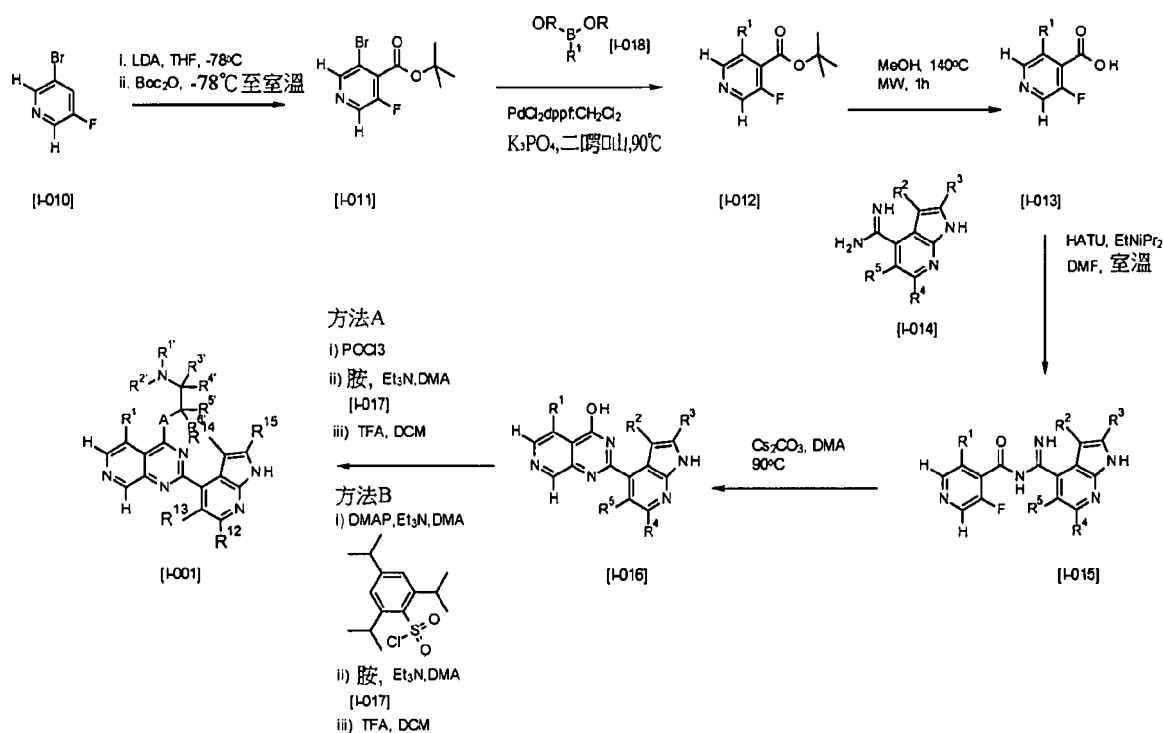
通式[I-001]之經取代之經取代之 4-取代-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-氮雜喹啉衍生物之通用合成，流程 D3

【0152】 通式[I-001]之 4-取代-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-氮雜喹啉衍生物藉由在低溫下在諸如 THF 之極性非質子性溶劑中使通式[I-010]之鹵化吡啶衍生物與諸如 LDA 之強鹼、諸如二碳酸二第三丁酯之對稱酸酐反應來製備，以產生通式[I-011]之經鹵基取代之異菸鹼酸第三丁酯衍生物。在典型地藉由液-液萃取進行反應物處理之後，藉由管柱層析來純化中間

物。接著使通式[I-011]之經鹵基取代之異菸鹼酸第三丁酯衍生物在高溫下在諸如 DMA 或 DMF 之極性非質子性溶劑中藉由以熱方式加熱或使用微波反應器與通式[I-018]之硼酸或硼酸酯衍生物、鈀催化劑（諸如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ）、鹼（諸如 K_2PO_4 ）經歷鈴木型鈀催化之交叉偶合反應，以產生通式[I-012]之經取代之異菸鹼酸第三丁酯衍生物。在典型地藉由液-液萃取進行反應物處理之後，藉由管柱層析來純化中間物。接著在諸如乙醇之極性質子溶劑中在諸如氫氧化鈉之鹼存在下使第三丁酯[I-012]經歷脫除保護基反應，以產生通式[I-013]之經取代之異菸鹼酸衍生物，其接著在諸如 DMA 或 DMF 之極性非質子性溶劑中在有諸如六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒（HATU）之適合偶合劑下與通式[I-014]之經取代之 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒衍生物經歷偶合反應。接著可環化通式[I-015]之異菸鹼醯基-脒衍生物以置換相關鹵素基團，以產生所需通式[I-016]之 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇衍生物。通式[I-001]之 4-取代-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-氮雜喹啉衍生物藉由在環境溫度下在諸如 DMA、DMF、NMP 之極性非質子性溶劑中在諸如 Et_3N 、DIPEA 或 NMM 之三級胺鹼存在下使通式[I-016]之 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇衍生物與諸如氧氯化磷之氯化劑反應以產生通式之化合物，接著中間物 4-氯衍生物與通式[I-017]之一級或二級胺基衍生物反應來製備[方法 A]。在典型地藉由液-液萃取或酸性離子交換捕-放純化進行反應物處理之後，在有諸如 TFA、TCA、甲烷磺酸、HCl 或 H_2SO_4 之強酸的酸性條件下在諸如 DCM、DCE、THF、EtOH 或 MeOH 之溶劑中使 N-Boc 衍生物脫除保護基且藉由正相矽膠層析或逆相製備型 HPLC 純化粗反應產物。通式[I-001]之 4-取代-2-(1H-吡咯并[2,3-b]

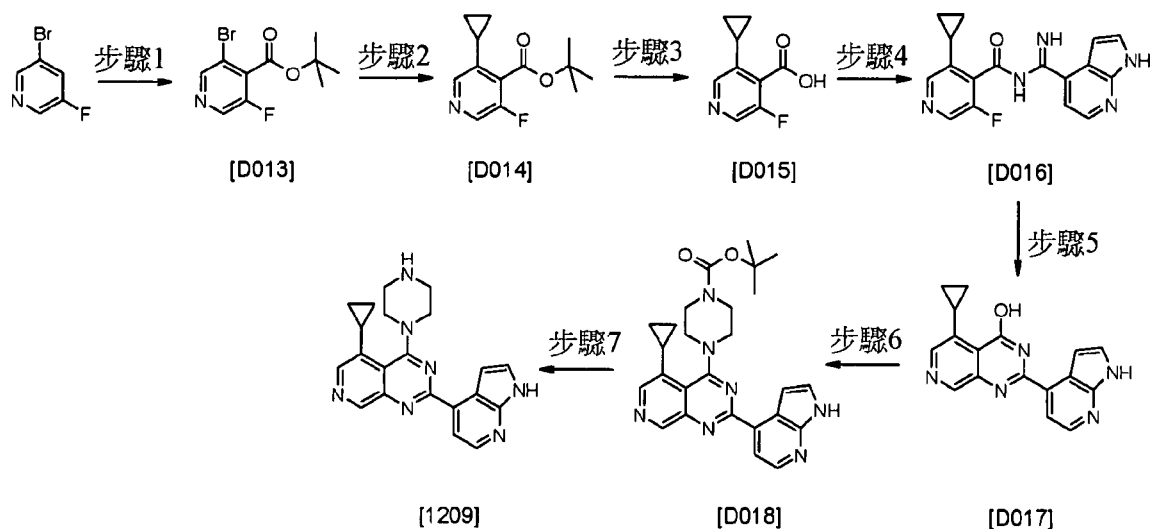
吡啶-4-基)-氮雜喹啉生物藉由在諸如 DMA、DMF、NMP 之極性非質子性溶劑中在有諸如 Et₃N、DIPEA 或 NMM 之三級胺鹼及催化量之 DMAP 下使通式[I-016]之-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇衍生物與 2,4,6-三異丙基苯磺醯氯反應來製備[方法 B]。接著在環境溫度下在諸如 DMA、DMF、NMP 之極性非質子性溶劑中在諸如 Et₃N、DIPEA 或 NMM 之三級胺鹼存在下使中間物 6,7-取代-(2,4,6-三異丙基-苯磺酸)-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基酯與通式[G-117]之一級或二級胺基衍生物反應。在典型地藉由液-液萃取或酸性離子交換捕-放純化進行反應物處理之後，在有諸如 TFA、TCA、甲烷磺酸、HCl 或 H₂SO₄之強酸的酸性條件下在諸如 DCM、DCE、THF、EtOH 或 MeOH 之溶劑中使 N-Boc 衍生物脫除保護基，藉由逆相製備型 HPLC 純化粗反應產物。

流程 D3



合成 5-環丙基-4-哌啶-1-基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]

嘧啶[1209]



3-溴-5-氟-異菸鹼酸第三丁酯[D013]

【0153】 在 -78°C 下經由插管向 LDA (2M, 72 mL, 144 mmol) 於 THF (100 mL) 於中之溶液中逐滴添加在 -78°C 下預先冷卻之 3-溴-5-氟吡啶 (21.12 g, 120 mmol) 於 THF (50 mL) 中之溶液。在添加期間，內部溫度不升高至高於 -65°C 。攪拌暗紅棕色溶液 1 小時。在甲醇/冰浴中使含二碳酸二第三丁酯 (52.4 g, 240 mmol) 之 THF (50 mL) 冷卻至 -10°C ，接著經由插管逐滴添加至暗紅棕色溶液中。攪拌混合物 2 小時，接著使其溫至室溫且攪拌 1 小時。依序緩慢添加飽和氯化銨水溶液 (100 mL)、水 (200 mL) 及 EtOAc (200 mL) 且劇烈攪拌混合物 45 分鐘。將混合物轉移至分液漏斗中，且分離各層。用 EtOAc (200 mL) 萃取水層。合併 THF 及 EtOAc 層，經硫酸鎂脫水，過濾且蒸發。藉由管柱層析 (環己烷/AcOEt: 1/0 至 97/3) 來純化回收之暗紅棕色油狀物。真空濃縮含有所需物質之洗提份 (14 g, 85%)。LCMS 方法: 5, RT 5.44 min, MI 277 [M+H]; NMR: (1H, 500MHz, CDCl_3) 8.56 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 1.62 (s, 9H)。

3-環丙基-5-氟-異菸鹼酸第三丁酯[D014]

【0154】 使含有有 3-溴-5-氟-異菸鹼酸第三丁酯[D013] (5.52 g, 20 mmol)、磷酸三鉀 (12.74 g, 60 mmol) 及環丙基硼酸 (2.58 g, 30 mmol) 之二噁山 (100 mL) 之溶液經歷真空/氫氣球囊 (三次)。添加二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈦(II)二氯甲烷加成物 (0.408 g, 0.5 mmol) 且在 96°C 下在正壓氮氣下加熱反應物隔夜。使混合物冷卻至室溫且經由 200g 二氧化矽襯墊過濾，且用 EtOAc (1 L) 洗滌。真空濃縮濾液且藉由管柱層析 (環己烷/AcOEt : 98:2 至 96:4) 來純化粗物質。減壓濃縮合併之洗提份，得到呈無色油狀之標題化合物[B014] (3.42 g, 72%)。LCMS 方法：5，RT 5.36 min，MI 238 [M+H]；NMR: (1H, 500MHz, CDCl₃) 8.33 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.62 (s, 9H), 1.04-1.00 (m, 2H), 0.82-0.78 (m, 2H)。

3-環丙基-5-氟-異菸鹼酸 [D015]

【0155】 在微波小瓶中，將 3-環丙基-5-氟-異菸鹼酸第三丁酯[D014] (1.186 g, 5 mmol) 溶解於無水甲醇中，接著在微波中在 140°C 下加熱 1 小時。真空濃縮反應物，以產生呈白色結晶固體狀之標題化合物[D015] 0.84 g (92%)。LC-MS: 1NJM406_1_28Jul2011；1.51 min，87%；182+；1LCMS5。

3-環丙基-5-氟-N-[亞胺基-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-甲基]-異菸鹼醯胺[D016]

【0156】 將 3-環丙基-5-氟-異菸鹼酸[D015] (0.681 g, 3.76 mmol)、HATU (1.43 g, 3.76 mmol) 及二異丙基乙胺 (2.29 mL, 13.16 mmol) 攪拌於 DMF (5 mL) 中。在 1 小時之後，添加 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒；乙酸鹽 (0.92 g, 3.76 mmol)。攪拌 18 小時，將混合物傾入水 (180 ml) 中，攪

拌 2 小時，接著藉由過濾收集白色固體，且用 H₂O 洗滌，以產生呈白色固體狀之標題化合物[D016] (1.17 g)，其未經進一步純化即可使用。LCMS 方法：5，RT 3.22 min，MI 324 [M+H]。

5-環丙基-2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇[D017]

【0157】 在 90°C 下以熱方式加熱 N-[(2-氯-吡啶-4-基)-亞胺基-甲基]-3-環丙基-5-氟-異菸鹼醯胺[D016] (1.164 g，3.6 mmol) 及 Cs₂CO₃ (1.18 g，3.60 mmol) 於 DMA (12 mL) 中之混合物隔夜。將反應混合物傾入 H₂O (20 mL) 中且在 0°C 下逐滴添加乙酸來酸化。藉由過濾收集米色沈澱 (0.474，43%) 且用 H₂O 洗滌以產生標題化合物[D017]，其未經進一步純化即可使用。LCMS 方法：5，RT 4.58 min，MI 304 [M+H]；NMR: (1H, 500MHz, d6-dmsO) 12.12 (brs, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.56-3.64 (m, 1H), 1.24-1.30 (m, 2H), 1.08-1.14 (m, 2H)。

4-[5-環丙基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-哌啶-1-甲酸第三丁酯[D018]

【0158】 向 5-環丙基-2-吡啶-4-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇[D017] (0.47 g，1.55 mmol) 於 DMF (25 mL) 於中之溶液中添加 DIPEA (0.809 mL，4.65 mmol) 及 DMAP (5 mg)。接著添加 2,4,6-三異丙基苯磺醯氯 (0.563 g，1.86 mmol)，且攪拌混合物 2 小時。接著添加 N-Boc-哌啶 (0.318 g，1.705 mmol) 且攪拌混合物隔夜。添加水 (60 至 70 mL) 且在室溫下攪拌溶液 15 min。收集所得固體且用水洗滌兩次。將固體溶解於 DCM 中且藉由管柱層析 (洗提劑：DCM/MeOH，梯度 0%至 10%MeOH) 來純化，以產生呈深棕色膠狀之標題化合物[D018] (0.6 g，82%)，其未經進一步純化即可用於下一步驟中。

LCMS 方法：5，RT 5.85 min，MI 472 [M+H]。

5-環丙基-4-哌吡-1-基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶
[1209]

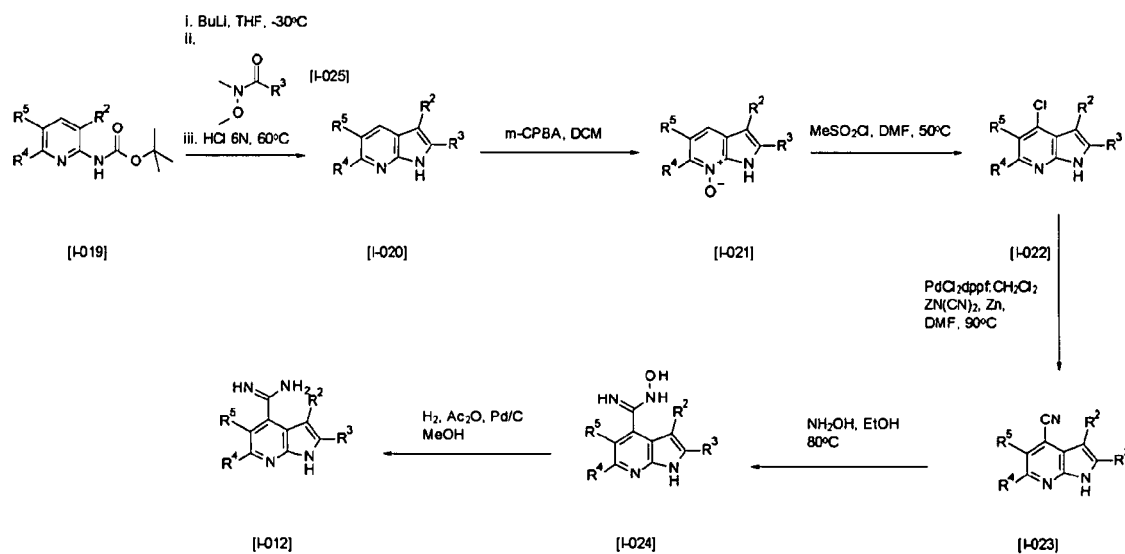
【0159】 向 4-[5-環丙基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-哌吡-1-甲酸第三丁酯[D018] (0.6 g, 1.27 mmol) 於 DCM (15 mL) 中之溶液中添加 HCl (4N, 二噁山, 2 mL) 且在室溫下攪拌所得亮黃色懸浮液 90 min。減壓濃縮溶液且溶解於 MeOH 中且添加至 SCX-2 濾筒 (10g) 中，用 MeOH/DCM (1:1, 40 mL) 及 MeOH (20 mL) 洗滌。接著用氨水 (7N MeOH 溶液, 30 mL) 稀釋 SCX-2 濾筒。真空濃縮氨水洗液且經管柱層析 (洗提劑 DCM/MeOH, 梯度 0 至 20%MeOH/DCM) 純化物質。合併洗提份且減壓濃縮，以產生標題化合物[1009]：LCMS 方法：5，RT 2.65 min，MI 372 [M+H]；NMR: (1H, 500MHz, d6-dmsO) 11.82 (brs, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.45 (dd, 1H), 3.50-3.90 (m, 4H), 2.88-2.91 (m, 4H), 2.66-2.69 (m, 1H), 1.22-1.27 (m, 2H), 1.02-1.06

通式[I-012]之經取代之 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒衍生物之通用合成，流程 D4

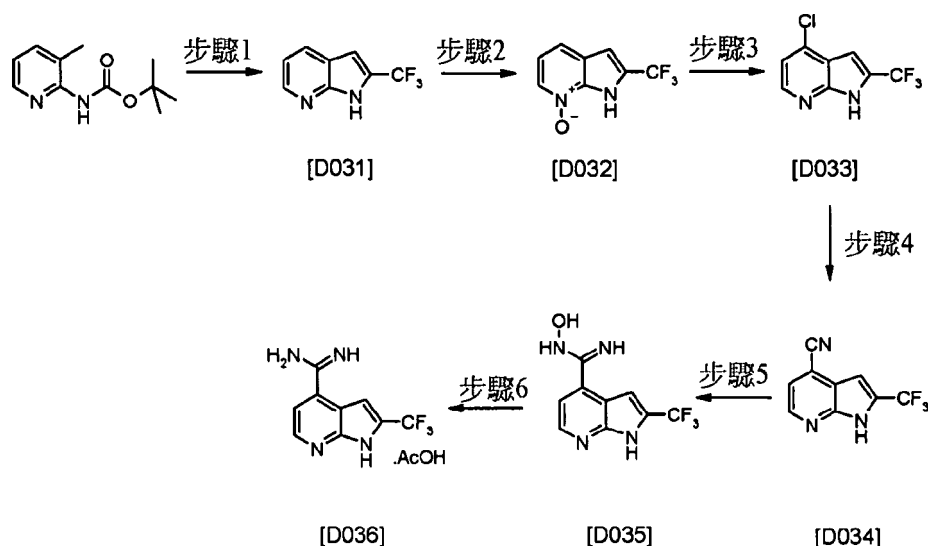
【0160】 通式[I-012]之經取代之 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒衍生物藉由以下來製備：在低溫下在諸如 THF 之極性非質子性溶劑中使通式[I-019]之 2-甲基吡啶-2-基胺基甲酸第三丁酯衍生物與諸如 nBuLi 之強鹼及通式[I-025]之經取代之魏因勒葡醯胺衍生物 (Weinreb amide derivative) 反應，隨後在高溫下與諸如鹽酸之無機酸反應以產生通式[I-020]之 1-H-吡咯并[2,3-b]吡啶衍生物，在典型地藉由液-液萃取進行反應物處理之後，藉由管柱層析

來純化中間物。接著使通式[I-020]之 1-H-吡咯并[2,3-b]吡啶衍生物經歷在諸如 DCM 之溶劑中與諸如 mCPBA 之氧化試劑之吡啶 N-氧化反應。接著在高溫下在諸如 DMF 之極性非質子性溶劑中使通式[I-021]之中間物 1-H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-氧化物衍生物與諸如甲烷磺醯氯之氯化劑反應，在典型地藉由液-液萃取進行反應物處理之後，藉由管柱層析來純化中間物。接著使通式[I-022]之中間物 4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶衍生物在高溫下在諸如 DMF 之極性非質子性溶劑中與諸如氰化鋅之氰化物物質、諸如二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈾(II)二氯甲烷加成物之鈾催化劑、鋅粉經受鈾催化之交叉偶合反應，在典型地藉由液-液萃取進行反應物處理之後，藉由管柱層析來純化中間物。接著在高溫下使通式[I-023]之中間物 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈衍生物與脛胺（於水中 50 wt%）及諸如 EtOH 之極性質子溶劑反應。接著使通式[I-024]之中間物 N-脛基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醯胺在氫氣氛圍下在諸如甲醇之極性質子溶劑中與乙酸酐、諸如鈾/活性木炭之鈾催化劑經歷氫解反應，以產生通式[I-012]之經取代之 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒衍生物，
流程 D4。

流程 D4



合成 2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒；乙酸鹽[D036]



步驟 1：2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶[D031]

【0161】 在-30°C下向(3-甲基-吡啶-2-基)-胺基甲酸第三丁酯 (5 g, 24 mmol) 於 THF (50 mL) 中之溶液中添加 BuLi (2.5M, 28.5 mL, 72 mmol) 且使反應混合物升溫至 0°C 且攪拌 90 min。緩慢添加 2,2,2-三氟-N-甲氧基-N-甲基-乙醯胺 (2.9 mL, 24 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液且在 0°C 下攪拌反應物 3 h。用 HCl (30 mL, 6M) 緩慢處理反應混合物，隨後在 60°C 下加熱 18 h。使反應混合物冷卻，分離各層且用 NaOH (5M) 使水層為鹼性，且用 AcOEt 萃取兩次。使合併之有機層 (加來自第一次萃取者) 經 MgSO_4

脫水，濃縮且藉由管柱層析（洗提劑環己烷/AcOEt 1/0 至 8/2）純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物[D031]（1.2 g，27%）：LCMS 方法：5，RT 4.44 min，MI 187 [M+H]，NMR: (1H, 500MHz, d6-dmsO) 14.33 (brs, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 6.90 (s, 1H)。

2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 7-氧化物[D032]

【0162】 向 2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶[D031]（1.2 g，6.45 mmol）於 DCM（10 mL）中之溶液中添加 3-氯過氧苯甲酸（1.22 g，7.09 mmol）且攪拌混合物隔夜。添加飽和 NaHCO₃ 溶液，且分離各層。有機層經 MgSO₄ 脫水且減壓濃縮。產生呈黃色固體狀之標題化合物[D032]（0.82 g，63%），其未經進一步純化即可使用。LCMS 方法：5，RT 3.43 min，MI 203 [M+H]，NMR: (1H, 500MHz, d6-dmsO) 8.34 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.18 (s, 1H)，

4-氯-2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶[D033]

【0163】 在 50°C 下向 2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 7-氧化物[D032]（0.82 g，4.05 mmol）於 DMF（10 mL）中之溶液中逐滴添加甲烷磺醯氯（1.57 mL，20.28 mmol）。在 50°C 下攪拌溶液 3 h。接著使反應物冷卻至室溫且添加水（5 mL）。添加 5M NaOH 之溶液且收集固體，使用甲苯共沸物來乾燥，以產生標題化合物[D033]，其未經進一步純化即可使用。LCMS：1LCMS5 5.77min，221-223 [M+1, Cl 模式]。

2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈[D034]

【0164】 可密封小瓶中裝入 4-氯-2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶[D033]（0.6 g，2.72 mmol）、二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈣(II)二氯甲烷

加成物 (0.222 g, 0.27 mmol)、氰化鋅 (0.958 g, 8.16 mmol)、鋅 (粉, 0.036 g, 0.54 mmol) 及 DMF (15 mL)。將小瓶加蓋且在 90°C 下加熱隔夜。將反應物傾入水中且用 AcOEt 萃取。再用 AcOEt 萃取水層且合併有機物, 用水及鹽水洗滌且經 MgSO_4 脫水, 以產生標題化合物[D043], 其未經進一步純化即可使用: LCMS 方法: 5, RT 4.98 min, MI 212 [M+H]。

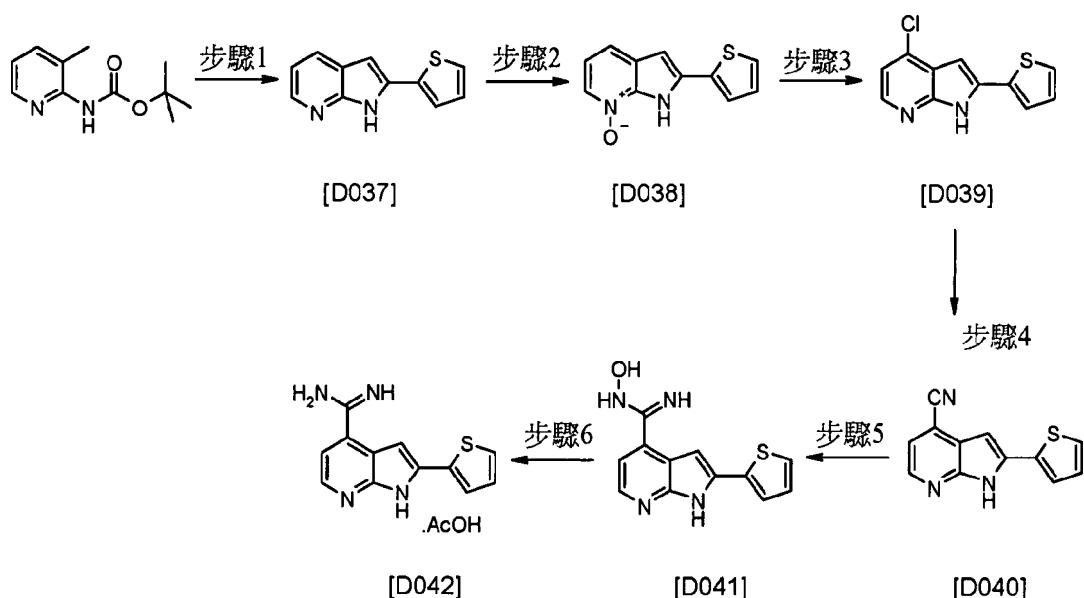
N-羥基-2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒[D035]

【0165】 在 80°C 下加熱 2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒[D034] (0.68 g, 3.22 mmol) 及羥胺 (於水中 50 wt%, 0.205 mL, 6.44 mmol) 及 EtOH (5 mL) 之混合物隔夜。接著蒸發溶劑, 且使混合物與甲苯真空共沸。產生呈黃色固體狀之標題化合物[D035] (0.78 g, 99%), 其未經進一步純化即用於下一步驟: LCMS 方法: 5, RT 2.22 min, MI 245 [M+H], NMR: (1H, 500MHz, d_6 -dmsO): 13.14 (brs, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 6.27 (s, 2H)。

2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒; 與乙酸鹽之化合物[D036]

【0166】 在室溫下向 N-羥基-2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒[D035] (0.43 g, 1.76 mmol) 於 MeOH (10 mL) 中之懸浮液中逐滴添加乙酸酐 (0.175 mL, 1.85 mmol)。攪拌懸浮液 15 min 且添加鈹/木炭 (5 wt%, 0.1 g)。將容器密封且將氫氣 (球囊) 鼓泡於混合物中維持 10 min 且在室溫下在氫氣氛圍下攪拌隔夜。經由矽藻土過濾混合物且真空濃縮, 以產生呈黃色固體狀之標題化合物[D036] (0.51 g, 100%), 其未經進一步純化即可使用。LCMS 方法: 5, RT 4.45 min, MI 229 [M+H], NMR: (1H, 500MHz, d_6 -dmsO) 1.79 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), 8.50 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.03 (s, 1H)。

合成 2-噻吩-2-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒乙酸鹽[D042]



2-噻吩-2-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶[D037]

【0167】 遵循流程 D4 步驟 1 中所述之程序，藉由(3-甲基-吡啶-2-基)-胺基甲酸第三丁酯、噻吩-2-甲酸甲氧基-甲基-醯胺、BuLi 及 THF 反應得到呈黃色固體狀之標題化合物來進行製備。LCMS 方法：5，RT 4.79 min，MI 201 [M+H]。

2-噻吩-2-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 7-氧化物[D038]

【0168】 遵循流程 D4 步驟 2 中所述之程序，藉由 2-噻吩-2-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶[D037]、m-CPBA 及 DCM 之反應得到呈黃色固體狀之標題化合物來進行製備。LCMS 方法：5，RT 3.38 min，MI 217 [M+H]。

4-氯-2-噻吩-2-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶[D039]

【0169】 遵循流程 D4 步驟 3 中所述之程序，藉由 2-噻吩-2-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 7-氧化物[D038]、甲烷磺醯氯及 DMF 之反應得到呈黃色固體狀之標題化合物來進行製備。LCMS 方法：5，RT 6.05 min，MI 235 [M+H]。

2-噻吩-2-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒[D040]

【0170】 遵循流程 D4 步驟 4 中所述之程序，藉由 4-氯-2-噻吩-2-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶[D039]、PdCl₂dppf:CH₂Cl₂、氰化鋅、鋅粉及 DMA 之反應得到呈黃色固體狀之標題化合物來進行製備。LCMS 方法：5, RT 5.28 min, MI 226 [M+H].

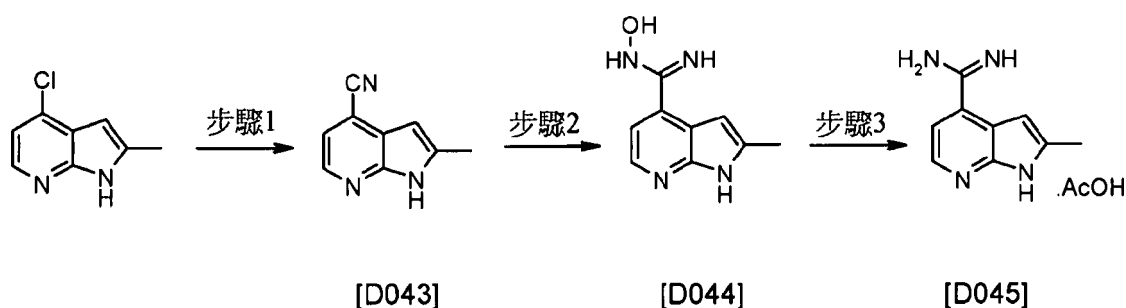
N-羥基-2-噻吩-2-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒[D041]

【0171】 遵循流程 D4 步驟 5 中所述之程序，藉由 2-噻吩-2-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈[D040]、羥胺及 EtOH 之反應得到呈黃色固體狀之標題化合物來進行製備。LCMS 方法：5, RT 2.38 min, MI 259 [M+H].

2-噻吩-2-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒乙酸鹽[D042]

【0172】 遵循流程 D4 步驟 6 中所述之程序，藉由 N-羥基-2-噻吩-2-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒乙酸酐[D041]、Pd/C、氫氣及 MeOH 之反應得到呈黃色固體狀之標題化合物來進行製備。LCMS 方法：5, RT 4.45 min, MI 243 [M+H].

合成 2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒乙酸鹽[D045]



2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈[D043]

【0173】 遵循流程 D4 步驟 4 中所述之程序，藉由 4-氯-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、PdCl₂dppf:CH₂Cl₂、氰化鋅、鋅粉及 DMA 之反應得到呈白色固體狀之標題化合物來進行製備。LCMS 方法：5, RT 4.17 min, MI 158

[M+H]⁺。

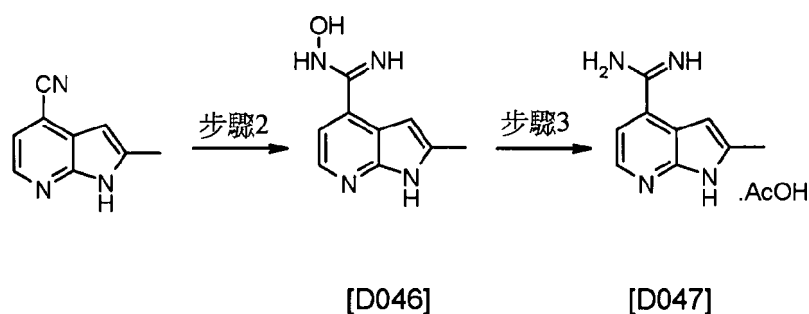
N-羥基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒[D044]

【0174】 遵循流程 D4 步驟 5 中所述之程序，藉由 2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒[D043]、羥胺及 EtOH 之反應得到呈黃色固體狀之標題化合物來進行製備。LCMS 方法：5，RT 1.92 min，MI 191 [M+H]⁺。

2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒乙酸鹽[D045]

【0175】 遵循流程 D4 步驟 6 中所述之程序，藉由 N-羥基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒[D044]、乙酸酐、Pd/C、氫氣及 MeOH 之反應得到呈黃色固體狀之標題化合物來進行製備。LCMS 方法：5，RT 2.44 min，MI 175 [M+H]⁺。

舉例而言，合成 21H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒乙酸鹽[D047]



N-羥基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒[D047]

【0176】 遵循流程 D4 步驟 5 中所述之程序，藉由 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒、羥胺及 EtOH 之反應得到呈黃色固體狀之標題化合物來進行製備。LCMS 方法：5，RT 1.24 min，MI 162 [M+H]⁺。

2-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒乙酸鹽[D047]

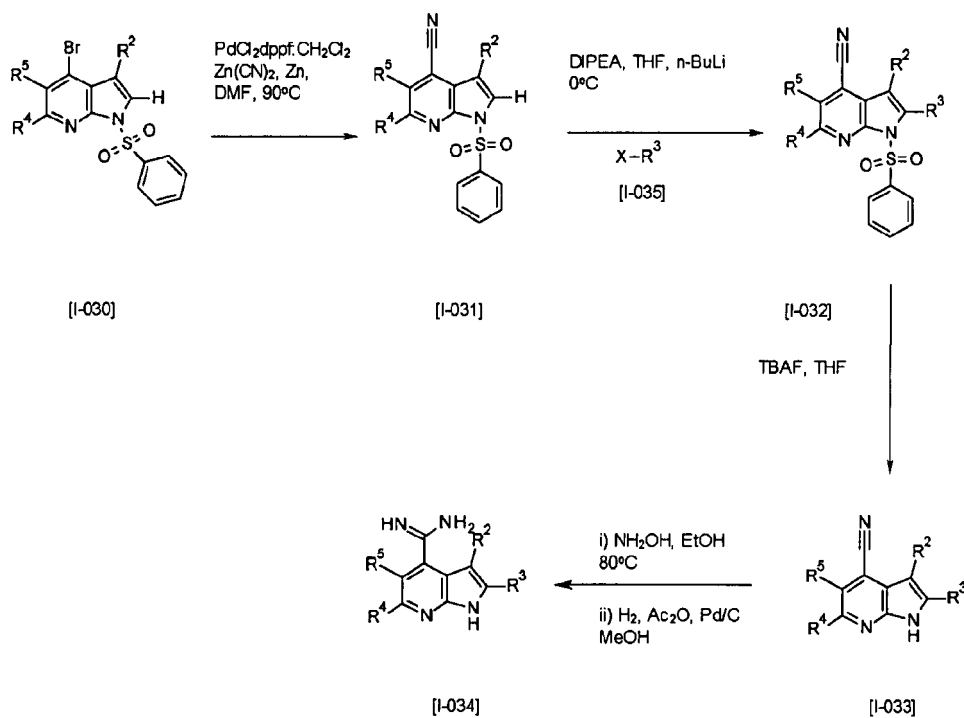
【0177】 遵循流程 D4 步驟 6 中所述之程序，藉由 N-羥基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒[D047]、乙酸酐、Pd/C、氫氣及 MeOH 之反應得到呈黃色

固體狀之標題化合物來進行製備。LCMS 方法：5，RT 1.23 min，MI 161 [M+H]，NMR: (1H, 500MHz, d6-dmsO) 8.38 (1H, d), 7.71 (1H, d), 7.30 (1H, d), 6.58 (1H, d), 1.80 (8H, s)

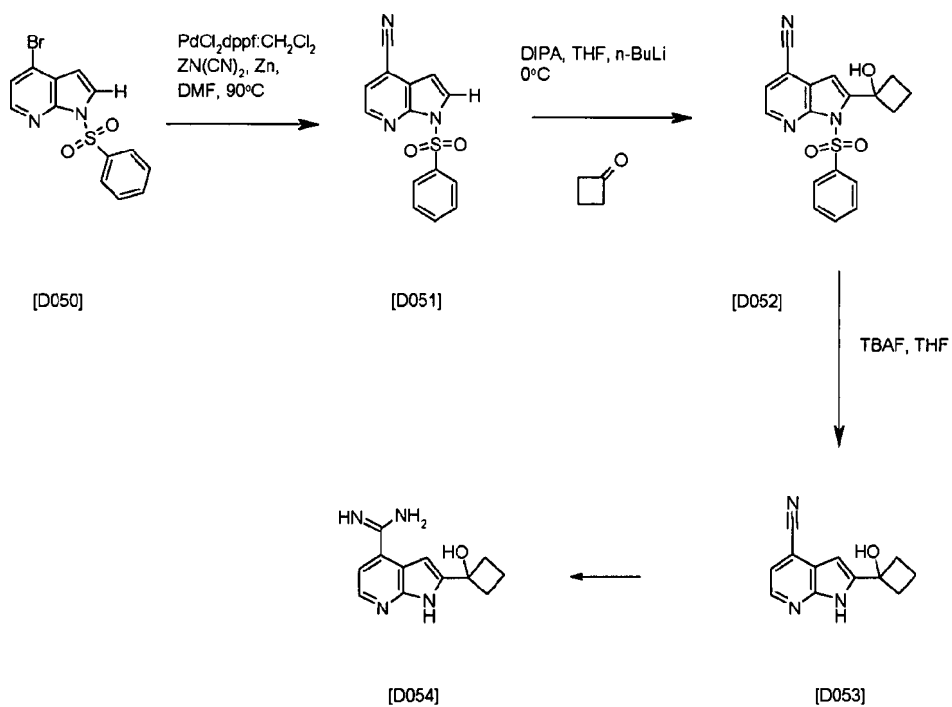
通式[I-034]之 2-取代-氮雜吡啶衍生物之通用合成，流程 D5

【0178】 通式[I-034]之 2-取代氮雜吡啶衍生物藉由在高溫下在諸如 DMF 之極性非質子性溶劑中藉由以熱方式加熱或使用微波反應器使通式 [I-030]之 1-苯磺醯基-4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶衍生物以鈀催化之交叉偶合反應與諸如 PdCl₂dppf:CH₂Cl₂之鈀催化劑、諸如 Zn(CN)₂之氰化物試劑、鋅粉反應來製備。粗產物藉由管柱層析來純化。接著在諸如-78°C 之低反應溫度下在諸如 THF 之極性非質子性溶劑中在有諸如酮之親電試劑、二硫化物或諸如通式[I-035]之 NIS 或 NCS 之鹵化劑下使通式[I-031]之 1-苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脞衍生物與諸如 LDA 之強鹼反應，以產生通式[I-032]之 2-取代 1-苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脞衍生物，之後典型地藉由液-液萃取及管柱層析純化進行反應物處理。通式[I-032]之中間物藉由在諸如 THF 之極性非質子性溶劑中與諸如 TBAF 之氟化物試劑反應以產生通式 [I-033]之反應中間物。接著在高溫下使通式[I-033]之反應中間物與羥胺（於水中 50 wt%）及諸如 EtOH 之極性質子溶劑反應。接著在氫氣氛圍下在諸如 甲醇之極性質子溶劑中使中間物 N-羥基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-甲脞與乙酸酐、諸如鈀/活性木炭之鈀催化劑經歷氫解反應，以產生通式[I-034]之 2-取代 1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-甲脞衍生物

流程 D5



合成 2-(1-經基-環丁基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒[D054]



1-(苯磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒 1 [D051]

【0179】 在 6 個微波小瓶之間分次同樣製備 1-(苯磺醯基)-4-溴-吡咯并[2,3-b]吡啶[D050] (15.24 g, 45.2 mmol)、氰化鋅 (7.96 g, 67.8 mmol)、二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物 (1.85 g, 2.26 mmol) 及

活化鋅粉 (0.59 g, 9.04 mmol) 於 DMF (90 mL) 中之懸浮液，將其密封且加熱 (以熱方式) 至 85°C 隔夜。用水稀釋反應混合物且過濾所得沈澱，用水洗滌且在燒結物中乾燥。接著用 CH₂Cl₂ 洗滌沈澱且濾液經 MgSO₄ 脫水，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得橙色殘餘物，用含有 5-50%EtOAc 之環己烷洗提。合併適當洗提份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之 1-(苯磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈[D051] (9.159 g, 72%)。LCMS 方法 6 RT = 3.62 min, MI+1 = 284。

1-(苯磺醯基)-2-(1-羥基環丁基)吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈 [D052]

【0180】 在氮氣下製備二異丙胺 (0.62 mL, 4.41 mmol) 於 THF (20 mL) 中之攪拌溶液且冷卻至 -78°C。添加 nBuLi (1.6 M) (2.65 mL, 4.24 mmol) 且使反應混合物升溫至 0°C 且在此溫度下攪拌 10 min，接著冷卻回 -78°C。將溶液逐滴添加至 -78°C 之 1-(苯磺醯基)吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈[D051] (1.0 g, 3.53 mmol) 於 THF (20 mL) 中之溶液中且在 -78°C 下攪拌反應混合物 45 min。逐滴添加環丁酮 (0.4 mL, 5.29 mmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液。經 2 h 使反應混合物緩慢升溫 (不移除乾冰/丙酮浴)。用 NH₄Cl (水溶液) (20 mL) 中止反應混合物反應，使得升溫至室溫且用 EtOAc (3×10 mL) 萃取。合併合併之有機萃取物，經 MgSO₄ 脫水，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮。藉由矽膠管柱層析純化粗殘餘物，用含有 5-40%EtOAc 之環己烷洗提。合併適當洗提份且濃縮，得到呈米色固體狀之 1-(苯磺醯基)-2-(1-羥基環丁基)吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈[D052] (0.835 g, 67%)。LCMS 方法 6 RT = 3.81 min, MI+1 = 354。

2-(1-羥基環丁基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈[D053]

【0181】 製備 1-(苯磺醯基)-2-(1-羥基環丁基)吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲

脞[D052] (1.92 g, 5.44 mmol) 於 THF (30 mL) 中之溶液且逐滴添加 TBAF (8.15 mL 1 M THF 溶液, 8.15 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。將反應混合物傾入飽和 NH₄Cl (水溶液) (50 mL) 中且用 EtOAc (3×20 mL) 萃取。有機相經 MgSO₄ 脫水, 過濾且藉由旋轉蒸發濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物, 用含有 10-100%EtOAc 之環己烷洗提。合併適當洗提份且濃縮, 得到呈米色固體狀之 2-(1-羥基環丁基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脞[D052] (0.799 g, 69%)。LCMS 方法 6 RT 3.32 min, MI+1 = 214。

2-(1-羥基-環丁基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脞[D054]

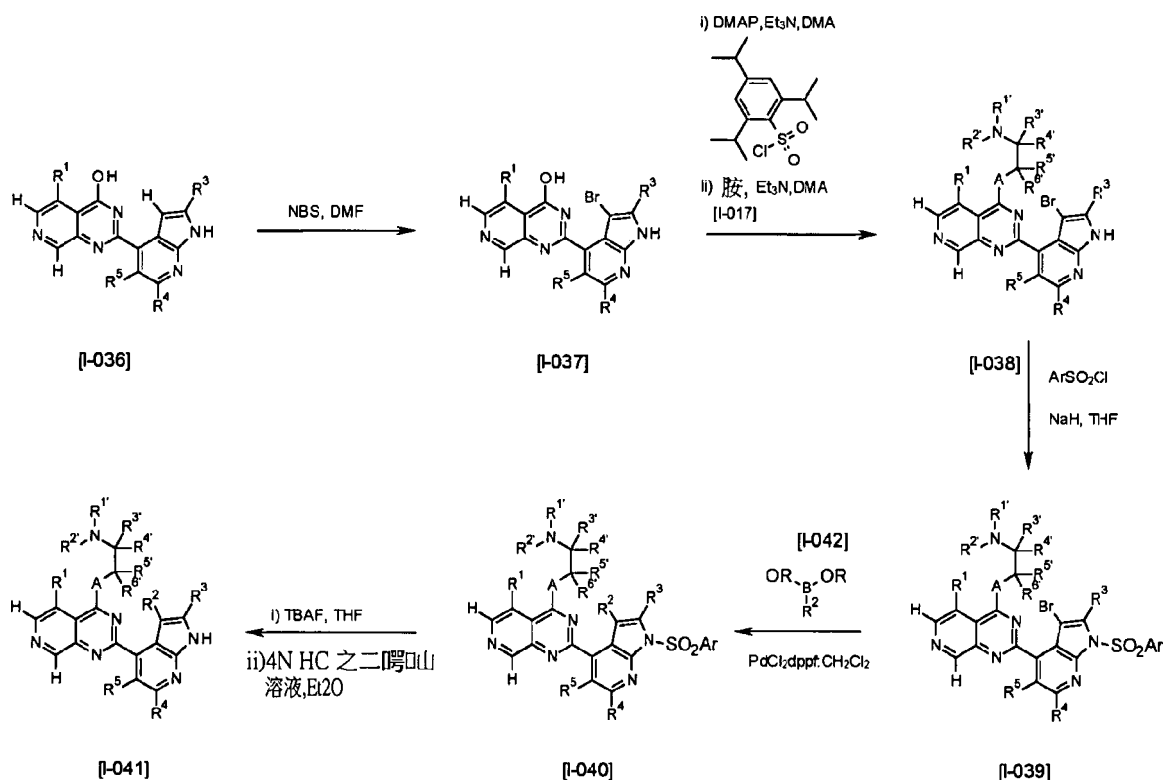
【0182】 脞經由羥胺/氫化途徑來製備 (流程 D4): LCMS: 方法 5 RT = 0.67, MI+1 = 231。

通式[I-041]之 3-取代-氮雜吡啶生物之通用合成, 流程 D6

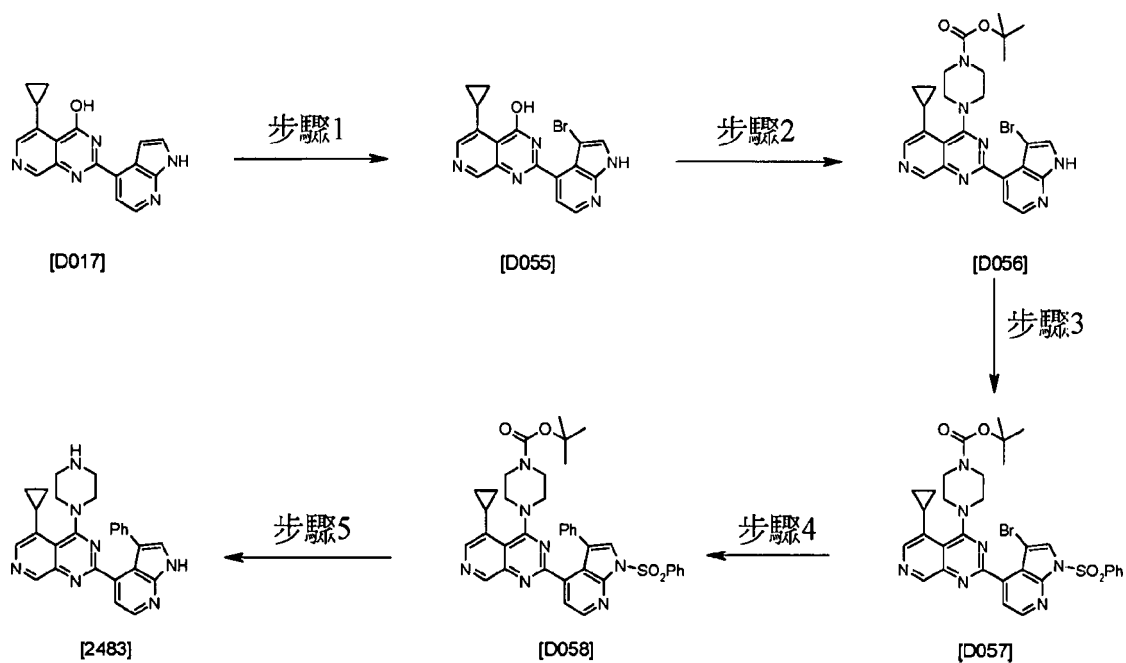
【0183】 通式[I-041]之 3-取代氮雜吡啶生物藉由在諸如 DMF 之極性非質子性溶劑中通式[I-036]之 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇衍生物與諸如 NCS 或 NBS 之鹵化試劑反應, 以產生通式[I-037]之 2-(3-鹵基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇衍生物, 在典型地藉由液-液萃取進行反應物處理之後, 藉由管柱層析來純化中間物來製備。通式[I-038]之 2-(3-鹵基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺衍生物藉由在諸如 DMA、DMF、NMP 之極性非質子性溶劑中在有諸如 Et₃N、DIPEA 或 NMM 之三級烷胺鹼及催化量之 DMAP 下使通式[I-037]之 2-(3-鹵基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇衍生物與 2,4,6-三異丙基苯磺醯氯反應來製備。接著在環境溫度下在諸如 DMA、DMF、NMP 之極性非質子性溶劑中在諸如 Et₃N、DIPEA 或 NMM 三級胺鹼存在下, 使中間

物與通式[I-017]之一級或二級胺基衍生物反應。在典型地藉由液-液萃取進行反應物處理之後，藉由管柱層析來純化通式[I-038]之 2-(3-鹵基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺衍生物。通式[I-039]之 2-(1-苯磺醯基-3-鹵基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺衍生物藉由在諸如 0°C 之低反應溫度下在諸如 THF 之極性非質子性溶劑中在有苯磺醯氯下使通式[I-038]之 2-(3-鹵基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺衍生物與諸如 NaH 之強鹼反應來製備，隨後典型地藉由液-液萃取進行反應處理且藉由管柱層析純化。通式[I-039]之 2-(1-苯磺醯基-3-鹵基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺衍生物在高溫下在諸如 EtOH、THF、DMA 或二噁山之極性溶劑中藉由以熱方式加熱或使用微波反應器以利用通式[I-042]之適合硼酸或硼酸酯、鈀催化劑（諸如 Pd(PPh₃)₄ 或 PdCl₂dppf:CH₂Cl₂）、鹼（諸如 Et₃N、Na₂CO₃ 或 NaOH）之鈴木型反應進行反應。在典型地藉由液-液萃取或酸性離子交換捕-放純化進行反應物處理之後，使通式[I-040]之中間物衍生物以二步程序脫除保護基，首先藉由在諸如 THF 之極性非質子性溶劑中與諸如 TBAF 之氟化物試劑反應，接著在有諸如 TFA、TCA、甲烷磺酸、HCl 或 H₂SO₄ 之強酸的酸性條件下在諸如 DCM、DCE、THF、EtOH 或 MeOH 之溶劑中使 N-Boc 衍生物脫除保護基，且藉由正相層析或逆相製備型 HPLC 純化粗反應產物。

流程 D6



合成 5-環丙基-2-(3-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶



步驟 1 : 合成 2-(3-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇[D055]

【0184】 將 5-環丙基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇[D017] (50 mg, 0.160 mmol) 及 1-溴吡咯啉-2,5-二酮 (44.01 mg, 0.250 mmol) 合併於 DMF (11 mL) 中且在室溫下在氮氣下攪拌混合物 5 h。將添加水 (15 mL) 至混合物中且藉由過濾收集所得淡棕色沈澱。用水洗滌固體且在 40°C 下真空乾燥，得到標題化合物 (30 mg, 48%)。LCMS 方法 5 RT: 4.55 min, MI: 384 (MH)⁺。

步驟 2：合成 4-[2-(3-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯[D056]

【0185】 向 2-(3-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-環丙基-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮[D055] (0.9 g, 2.35 mmol) 於 DMA (20 mL) 中之懸浮液中依序添加 DIPEA (1.23 mL, 7.06 mmol)、2,4,6-三異丙基苯磺醯氯 (0.73 g, 2.4 mmol) 及 DMAP (14.38 mg, 0.120 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 2 h，接著添加哌啶-1-甲酸第三丁酯 (0.53 g, 2.83 mmol) 且持續攪拌隔夜。用水稀釋混合物且藉由過濾收集所得固體且依序用水、乙醚洗滌。藉由矽膠層析用含 10 至 100% EtOAc 之環己烷洗提來純化固體，得到呈深棕色固體狀之標題化合物 (200 mg, 15%)。LCMS 方法 5 RT: 5.53 min, MI: 552.35 (MH)⁺。¹H NMR (500MHz, d6-DMSO) 12.29 (1H, s), 8.99 (1H, s), 8.39 (1H, d), 8.16 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.46 (1H, d), 3.93-3.64 (4H, br m), 3.49 (4H, br s), 2.73-2.66 (1H, m), 1.39 (9H, s), 1.31-1.24 (2H, m), 1.07-1.01 (2H, m)。

步驟 3：合成 4-[2-[1-(苯磺醯基)-3-溴-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯[D057]

【0186】 使 4-[2-(3-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-環丙基-吡啶并

[3,4-d]嘧啶-4-基]哌吡-1-甲酸第三丁酯[D056] (200 mg, 0.360 mmol) 之於無水 THF (5 mL) 中溶液冷卻至 0°C 且添加 NaH (於礦物油中之 60% 分散液, 0.02 mL, 0.400 mmol)。在 0°C 下使混合物攪拌 30 min, 之後添加苯磺醯氯 (0.05 mL, 0.400 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌 5 h。用水中止反應且用乙酸乙酯 (×3) 萃取。用鹽水洗滌有機物, 經硫酸鎂脫水且真空濃縮。藉由矽膠急驟層析 (用 5% 至 90% 乙酸乙酯/環己烷洗提) 純化殘餘物, 得到呈暗橙色固體狀之標題化合物 (128 mg, 51%)。LCMS 方法 5 RT: 6.26 min, MI: 692.53 (MH)⁺。

步驟 4: 合成 4-[2-[1-(苯磺醯基)-3-苯基-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌吡-1-甲酸第三丁酯[D058]

【0187】 在小瓶中合併 4-[2-[1-(苯磺醯基)-3-溴-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌吡-1-甲酸第三丁酯[D057] (120 mg, 0.170 mmol)、苯基硼酸 (31.59 mg, 0.260 mmol)、新鮮研磨之磷酸三鉀 (73.8 mg, 0.350 mmol) 及二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈹(II)二氯甲烷加成物 (7.09 mg, 0.010 mmol) 且用氮氣淨化 (×3)。添加無水 1,4-二噁山 (0.55 mL), 並將混合物加熱至 90°C 隔夜。用乙酸乙酯稀釋混合物, 且依序用水、鹽水洗滌。有機物經硫酸鎂脫水且真空濃縮。藉由矽膠急驟層析 (用 0 至 50% EtOAc/環己烷洗提) 純化殘餘物, 得到呈黃色固體狀之標題化合物 (48 mg, 40%)。LCMS 方法 5 RT: 6.32 min, MI: 688.58 (MH)⁺。

步驟 5: 合成 5-環丙基-2-(3-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-哌吡-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶[2483]

【0188】 向 4-[2-[1-(苯磺醯基)-3-苯基-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙

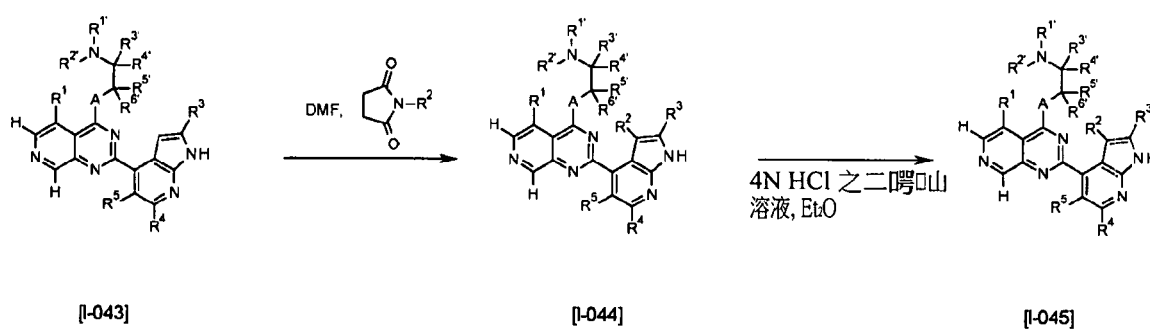
基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌吡-1-甲酸第三丁酯[D058] (45 mg, 0.070 mmol) 於吡咯并 (1 mL) 中之溶液中逐滴添加 TBAF (1M THF 溶液, 0.1 mL, 0.100 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 6 h。用 NH₄Cl 飽和水溶液中止反應混合物反應，用 EtOAc 稀釋且分離有機相。用 EtOAc 萃取水相。合併之有機相經硫酸鎂脫水，過濾且真空濃縮。藉由矽膠急驟層析 (用 20%EtOAc/DCM 至 100%EtOAc 洗提) 純化殘餘物，得到 4-[5-環丙基-2-(3-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌吡-1-甲酸第三丁酯 (23 mg, 64%)。LCMS 方法 5 RT: 5.64 min, MI: 548.52 (MH)⁺。向 4-[5-環丙基-2-(3-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌吡-1-甲酸第三丁酯 (15 mg, 0.030 mmol) 於乙醚 (2 mL) 中之溶液中添加 4 M HCl 之二噁山溶液 (0.14 mL, 0.550 mmol) 且在室溫下攪拌混合物 4 h，之後真空濃縮。將殘餘物溶解於水中且依序用乙酸乙酯、環己烷洗滌。接著將飽和碳酸鈉溶液添加至水層中，直至鹼性且用乙酸乙酯 (×3) 萃取產物。有機物經硫酸鎂脫水，過濾且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物 (11 mg, 91%)。LCMS 方法 5 RT: 2.97 min, MI: 448.4 (MH)⁺。¹H NMR (500MHz, d₆-DMSO) 12.04 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.39 (1H, d), 8.01 (1H, s), 7.61 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.00-6.92 (1H, m), 6.84-6.77 (4H, m), 3.19-2.89 (4H, m), 2.71-2.59 (4H, m), 2.45-2.38 (1H, m), 1.32-1.23 (2H, m), 1.05-1.00 (2H, m)。

通式[I-045]之 3-取代-氮雜吡啶衍生物之通用合成，流程 D7

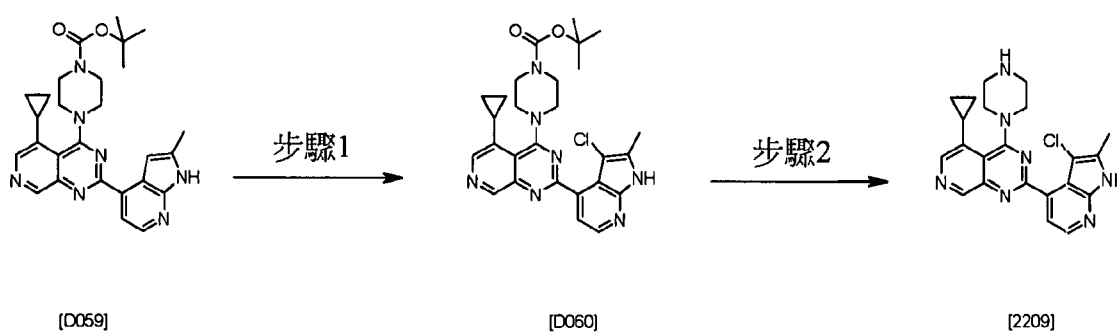
【0189】 通式[I-045]之 3-取代氮雜吡啶衍生物藉由在諸如 DMF 之極性非質子性溶劑中通式[I-043]之 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺衍生物與諸如 NCS 或 NBS 之鹵化試劑反應，以產生通式[I-044]

之 2-(3-鹵基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺衍生物，在典型地藉由液-液萃取進行反應物處理之後，藉由管柱層析來純化中間物來製備。在諸如 DCM、DCE、THF、EtOH 或 MeOH 之溶劑中在有諸如 TFA、TCA、甲烷磺酸、HCl 或 H₂SO₄ 之強酸的酸性條件下使通式[I-044]之中間物衍生物脫除保護基且藉由正相層析或逆相製備型 HPLC 純化粗反應產物。

流程 D7



合成 2-(3-氯-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶[2209]



步驟 1：合成 4-[2-(3-氯-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯[D060]

【0190】 向 4-[5-環丙基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯[D059，根據流程 D4 製備] (317 mg，0.650 mmol) 於 DMF (4.53 mL) 中之溶液中添加 1-氯吡咯啉-2,5-二酮 (87.17 mg，0.650 mmol) 且在室溫下在氮氣下攪拌混合物隔夜。用乙酸乙酯稀釋混

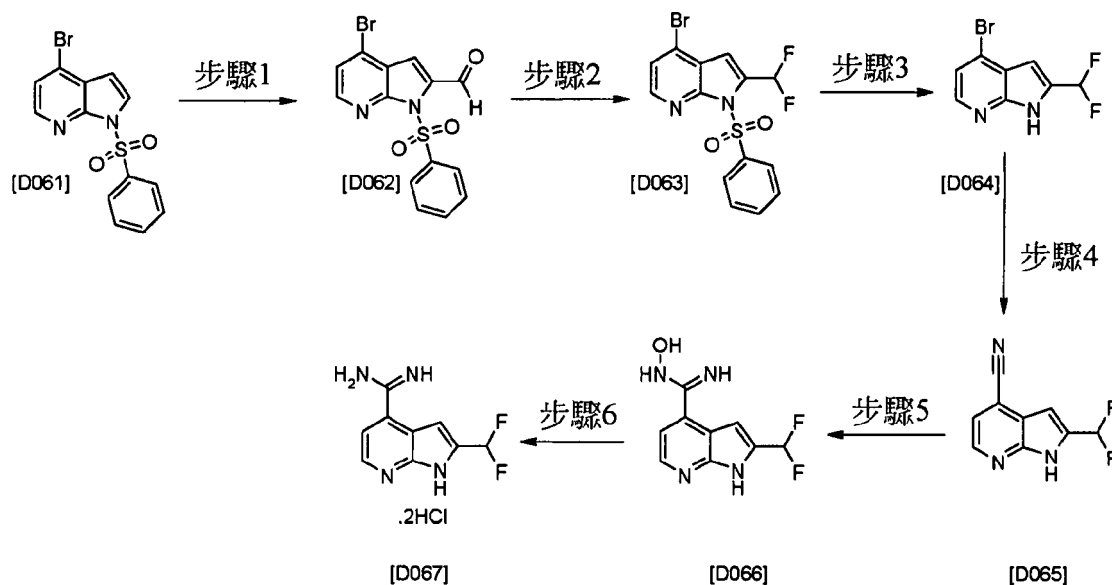
合物且用水 (x4) 洗滌。有機物經硫酸鎂脫水，過濾且真空濃縮濾液。藉由矽膠層析用 10%-100%EtOAc/環己烷洗提來純化殘餘物，得到呈橙色固體狀之 4-[2-(3-氯-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯 (201 mg, 59%)。LCMS 方法 5 RT: 5.75 min, MI: 520.25 (MH)⁺。

步驟 2：合成 2-(3-氯-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶[2209]

【0191】 在氮氣下合併 4-[2-(3-氯-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯[D060] (188 mg, 0.360 mmol) 及 4M HCl 之二噁山溶液 (1.81 mL, 7.23 mmol) 且在室溫下攪拌混合物 2 h。真空濃縮混合物以產生橙色固體。將固體溶解於甲醇中且流經 SCX 管柱，依序用甲醇、7N 氨水之甲醇溶液洗提。真空濃縮溶液且藉由矽膠層析用 0-10%MeOH/DCM 洗提來純化殘餘物以產生黃色固體。用乙醚濕磨固體，過濾且真空乾燥，得到 2-(3-氯-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶 (67 mg, 44%)。LCMS 方法 5 RT: 3.00 min, MI: 420.14 (MH)⁺。1H NMR (500MHz, d6-DMSO) 12.12 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.11 (1H, s), 7.45 (1H, d), 3.88-3.41 (4h, m), 2.90 (4H, s), 2.71-2.64 (1H, m), 2.38 (3H, s), 1.31-1.23 (2H, m), 1.07-1.01 (2H, m)。

合成得到 2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒二鹽酸鹽[D067] 流程 D8

流程 D8



步驟 1：合成 1-(苯磺醯基)-4-溴-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醛[D062]

【0192】 在氮氣下製備 N,N-二異丙胺 (0.36 g, 3.56 mmol) 於無水 THF (10 mL) 中之攪拌溶液且冷卻至 -78°C 。添加 n-BuLi (1.6 M 己烷溶液) (2.22 mL, 3.56 mmol) 且在 -78°C 下攪拌反應混合物 2-3 min，接著 0°C 下 10 min，接著再冷卻至 -78°C 。逐滴添加 1-(苯磺醯基)-4-溴-吡咯并[2,3-b]吡啶[D061] (1.0 g, 2.97 mmol) 於無水 THF (3 mL) 中之溶液且在 -78°C 下攪拌反應混合物 2 h。逐滴添加 N,N-二甲基甲醯胺 (0.92 mL, 11.86 mmol) 且在 -78°C 下再攪拌反應混合物 2 小時，接著用飽和 NH_4Cl (水溶液) (20 mL) 中止反應。用 EtOAc (10 mL) 稀釋混合物且分離有機相。用 EtOAc (2×10 mL) 萃取水溶液且合併之有機份經 MgSO_4 脫水，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮。藉由矽膠管柱層析用含有 50-100% 二氯甲烷之環己烷洗提來純化殘餘物。合併適當洗提份且濃縮，得到呈無色固體狀之 1-(苯磺醯基)-4-溴-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醛 (798 mg, 74%)。LCMS 方法 5 RT = 3.77 min, MI+1 = 365/367; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 10.45 (1H, s), 8.45 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.24 - 8.22 (2H, m), 7.79 - 7.76 (1H, m), 7.75 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.68 - 7.64 (2H, m), 7.45 (1H, s)。

步驟 2：合成 1-(苯磺醯基)-4-溴-2-(二氟甲基)吡咯并[2,3-b]吡啶[D063]

【0193】 製備 1-(苯磺醯基)-4-溴-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醛[D062](3.82 g, 10.47 mmol)於 CH₂Cl₂(50 mL)中之溶液且逐滴添加脫氧加氟物(R)(13.62 mL, 31.41 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。將反應混合物小心傾入飽和 NaHCO₃(水溶液)中且分離有機相且用 1 M HCl 洗滌。有機相經由相分離器脫水且藉由旋轉蒸發濃縮。粗殘餘物與第二批粗殘餘物(遵循相同程序以 0.5 g 級製備)組合且藉由二氧化矽層析用含有 10-50%EtOAc 之環己烷洗提來純化。合併適當洗提份且濃縮, 得到呈灰白色固體狀之 1-(苯磺醯基)-4-溴-2-(二氟甲基)吡咯并[2,3-b]吡啶(2.625 g, 65%)。LCMS 方法 5 RT = 4.63 min, MI+1 = 387/389)。

步驟 3：合成 4-溴-2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶[D064]

【0194】 製備 1-(苯磺醯基)-4-溴-2-(二氟甲基)吡咯并[2,3-b]吡啶[D063](2.59 g, 6.7 mmol)於 THF(50 mL)中之溶液且逐滴添加 TBAF(10.15 mL 1 M THF 溶液, 10.15 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。藉由旋轉蒸發濃縮反應混合物且藉由二氧化矽層析用含有 10-70% EtOAc 之環己烷洗提來純化殘餘物。合併適當洗提份且濃縮, 得到呈灰白色固體狀之 4-溴-2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.466 g, 89%)。LCMS 方法 5(RT = 5.14 min, MI+1 = 247/249)。¹H NMR(500 MHz, d₆-DMSO) 12.82(1H, s), 8.21(1H, d, J = 5.0 Hz), 7.44(1H, d, J = 5.0 Hz), 7.24(1H, t, J = 54.0 Hz), 6.77(1H, s)。

步驟 4：合成 2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈[D065]

【0195】 製備 4-溴-2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶[D064](1.46 g, 5.91 mmol)、氰化鋅(1.04 g, 8.87 mmol)及二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二

茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物 (0.24 g, 0.300 mmol) 於 DMF (20 mL) 中之溶液。添加活化鋅粉 (0.08 g, 1.18 mmol) 且將微波小瓶密封且加熱至 85°C 隔夜。LCMS 顯示完全轉化成所需產物。反應混合物冷卻至室溫且傾入水中。將所得沈澱過濾且用 CH₂Cl₂ 及 MeOH 洗滌。濾液經由相分離器乾燥且藉由旋轉蒸發濃縮。粗物質回收率低 (約 60%)，因此在 EtOAc、CH₂Cl₂ 及 MeOH 之混合物中攪拌沈澱 1 小時，接著過濾。藉由旋轉蒸發濃縮合併之濾液，得到 1.04 g 粗物質返回物 (91%)。藉由二氧化矽層析用含 10 至 100% EtOAc 之環己烷洗提來純化粗殘餘物。合併適當洗提份且過管柱，得到呈米色固體狀之 2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒 (0.774 g, 68%)。LCMS 方法 5 (RT = 3.21 min, MI+1 = 194)。

步驟 5：合成 2-(二氟甲基)-N-羥基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒[D066]

【0196】 在微波小瓶中製備 2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒[D065] (0.77 g, 4.01 mmol) 於乙醇 (20 mL) 中之懸浮液中。添加於水中 50 wt% 之羥胺 (0.49 mL, 8.01 mmol) 且將小瓶密封且加熱 (以熱方式) 至 85°C 維持 3 h。藉由旋轉蒸發濃縮反應混合物，得到假定含有 2-(二氟甲基)-N-羥基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒 (0.906 g, 99.96%) 之粗固體殘餘物，其未經純化即用於下一步驟中。

步驟 6：合成 2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒二鹽酸鹽[D067]

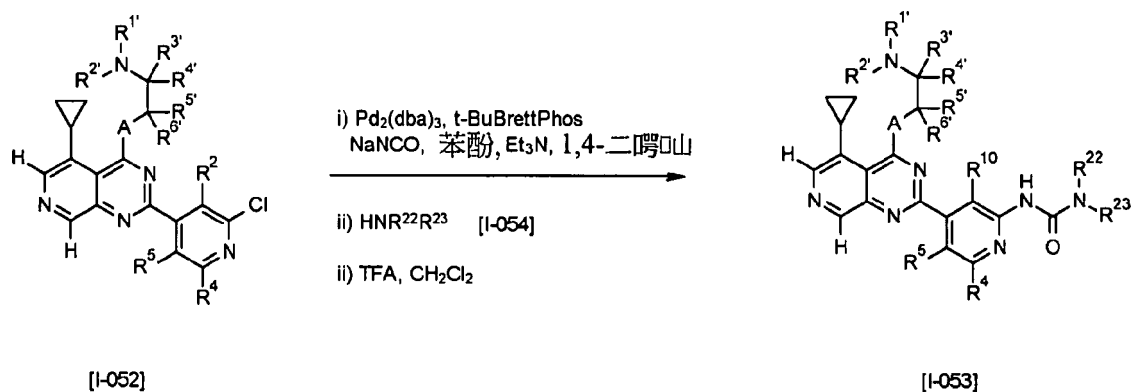
【0197】 製備於 2-(二氟甲基)-N-羥基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒[D066] (0.91 g, 4.01 mmol) 於甲醇 (20 mL) 中之懸浮液。添加乙酸酐 (0.45 mL, 4.81 mmol) 且在室溫下攪拌反應混合物 1.5 h。添加 10% Pd/C (50 mg) 且在氬氣氛圍 (球囊) 下攪拌反應混合物 3 h。反應混合物經由矽藻土過濾，

用 MeOH 洗滌且藉由旋轉蒸發濃縮濾液。在 4M HCl 之二噁山溶液中攪拌殘餘物且過濾所得固體且真空乾燥，得到 2-(二氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒二鹽酸鹽(1.022 g, 90%)。LCMS 方法 5(RT = 0.55 min, MI+1 = 211)。

通式[I-053]之[4-(4-胺基-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-吡啶-2-基]-脲衍生物之通用合成，流程 D11

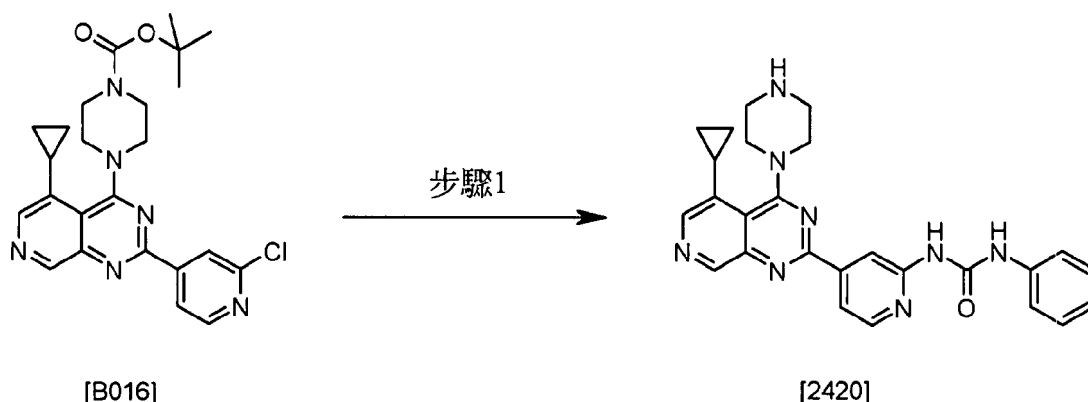
【0198】 通式[I-053]之[4-(4-胺基-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-吡啶-2-基]-脲衍生物藉由在高溫下在諸如 EtOH、THF、DMA 或二噁山之極性溶劑中藉由以熱方式加熱或使用微波反應器使流程 B4 中製備之通式[I-052]之 2-(2-氯-吡啶-4-基)-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺衍生物以布赫瓦爾德型反應在有異氰酸鈉、鈀催化劑(諸如 Pd₂(dba)₃)、配位體(諸如 t-BuBrettPhos)、鹼(諸如 Et₃N)下與通式[I-054]之適合胺反應來製備。在典型地藉由液-液萃取或酸性離子交換捕-放純化進行反應物處理之後，在酸性條件下在有諸如 TFA、TCA、甲烷磺酸、HCl 或 H₂SO₄ 之強酸下在諸如 DCM、DCE、THF、EtOH 或 MeOH 之溶劑中使 N-Boc 衍生物脫除保護基且藉由正相矽膠層析或逆相製備型 HPLC 純化粗反應產物。

流程 D11



合成 1-[4-(5-環丙基-4-嘧啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2-吡啶基]-3-苯

基-脲[2420]



步驟 1：合成 1-[4-(5-環丙基-4-哌吡-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2-吡啶基]-3-苯基-脲[2420]

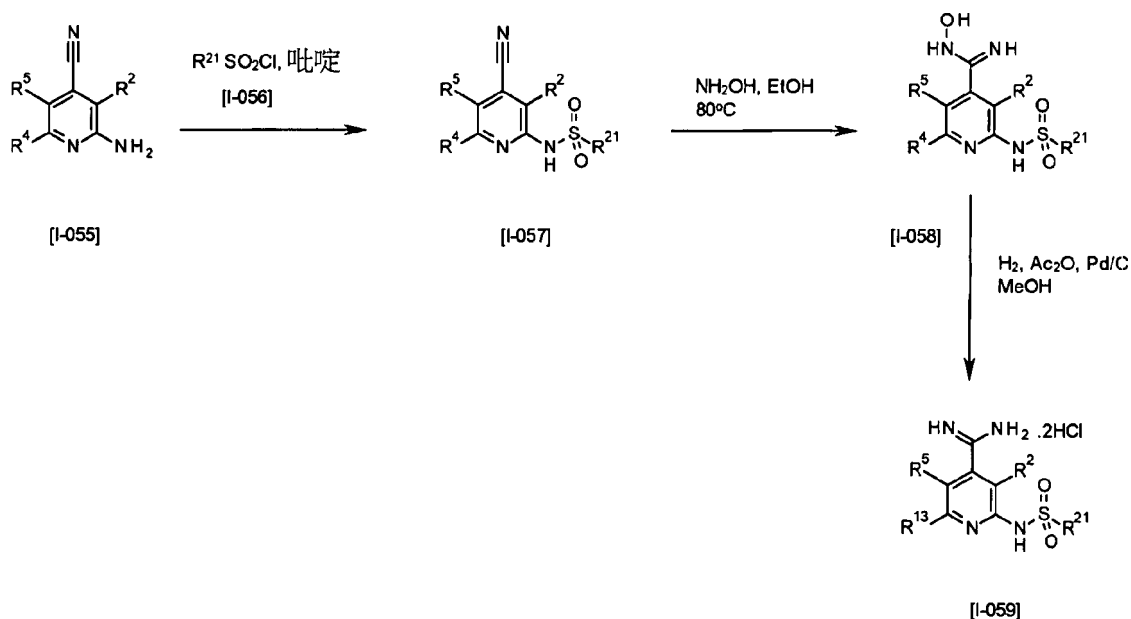
【0199】 裝備有磁性攪拌棒且裝有螺旋蓋隔膜之烘箱乾燥之微波小瓶中裝入參(二亞苄基丙酮)二鈣(0) (24.5 mg, 0.030 mmol) 及 t-BuBrettPhos (25.93 mg, 0.050 mmol)。將小瓶抽空且用氮氣回填且隨後經由注射器添加 1,4-二噁山 (2.5 mL)。在 120°C 下加熱所得紫色漿料 3 min, 此時所得混合物之顏色變為暗橙棕色。裝備有磁性攪拌棒且裝有螺旋蓋隔膜之第二烘箱乾燥之微波小瓶中裝入異氰酸鈉 (69.56 mg, 1.07 mmol)、苯酚 (0.09 mL, 1.07 mmol) 及 4-[2-(2-氯-4-吡啶基)-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌吡-1-甲酸第三丁酯[B016, 根據流程 B4 製備] (0.25 g, 0.540 mmol) 且用氮氣回填且經由注射器添加三乙胺 (0.02 mL, 0.130 mmol)。接著在氮氣下經由插管將預混合之催化劑溶液轉移至小瓶中。在持續氮氣流下用非穿孔隔膜替換螺旋蓋隔膜, 且將溶液加熱至 120°C 維持 16 h。接著使反應混合物冷卻至室溫, 其後在持續氮氣流下將苯胺 (0.06 mL, 0.640 mmol) 及 1,4-二噁山添加至小瓶中且在 80°C 下攪拌所得混合物 15 h。接著將反應混合物冷卻至室溫, 且經由矽藻土襯墊過濾。減壓移除溶劑且藉由急驟層析用 5-10% 二氯甲

烷/甲醇洗提來純化粗產物，得到 N 經-boc 保護之所需產物，其在室溫下在 50% TFA/DCM 中攪拌 1 小時，以使 Boc 基團裂解。經由 SCX-2 濾筒洗滌化合物且藉由製備型 HPLC 純化，得到 1-[4-(5-環丙基-4-哌吡-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2-吡啶基]-3-苯基-脲 (15 mg, 6%)。LCMS 方法 6 RT: 2.95 min, MI: 467 (MH)⁺。¹H NMR (500MHz, d6-DMSO) 9.65 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.46 (1H, dd), 8.12 (1H, s), 7.95 (1H, dd), 7.56 (2H, d), 7.33 (2H, t), 7.04 (1H, t), 3.78 (4H, m), 2.92 (4H, s), 2.63 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.03 (2H, m)。

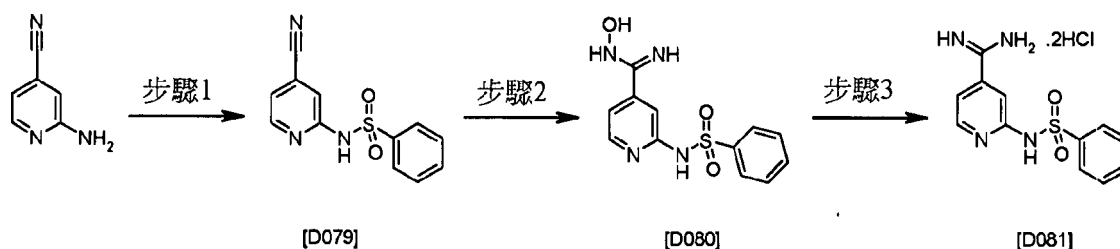
通式[I-059]之 2-芳基磺醯基胺基-異菸鹼脒衍生物之通用合成, 流程 D12

【0200】 通式[I-059]之 2-芳基磺醯基胺基-異菸鹼脒衍生物在高溫下在諸如吡啶之鹼性溶劑中藉由使通式[I-055]之 2-胺基-異菸鹼脒衍生物與通式[I-056]之經取代之苯磺醯氯衍生物反應來製備。接著在高溫下使通式[I-057]之粗反應中間物與脛胺 (於水中 50 wt%) 及諸如 EtOH 之極性質子性溶劑反應。接著使通式[I-058]之中間物 2-芳基磺醯基胺基-異菸鹼亞胺酸在氫氣氛圍下在諸如甲醇之極性質子性溶劑中與乙酸酐、諸如鈀/活性木炭之鈀催化劑經歷氫解反應，以產生通式[I-059]之 2-芳基磺醯基胺基-異菸鹼脒衍生物。

流程 D12



合成 2-(苯磺醯胺基)吡啶-4-甲脒二鹽酸鹽[D081]



步驟 1：合成 N-(4-氰基-2-吡啶基)苯磺醯胺[D079]

【0201】 攪拌裝入有磁性攪拌棒、2-氨基吡啶-4-甲腈（2 g，16.79 mmol）、苯磺醯氯（2.15 mL，16.79 mmol）及吡啶（20 mL）之圓底燒瓶並在 140°C 下在回流條件下加熱 48 小時。在反應完成之後，使溶液冷卻至室溫且用水洗滌且用乙酸乙酯萃取。分離之有機層經無水硫酸鎂脫水且減壓移除溶劑。將二氯甲烷添加至獲得之油狀物中且形成白色固體沈澱，用大量二氯甲烷、甲醇及乙醚洗滌。固體在抽吸下乾燥，得到呈疏鬆白色固體狀之 N-(4-氰基-2-吡啶基)苯磺醯胺(2.21 g, 51%)。LCMS 方法 6 RT: 2.87 min, MI: 260 (MH)⁺。

步驟 2：合成 2-(苯磺醯胺基)-N-羥基-吡啶-4-甲脒[D080]

【0202】 向 N-(4-氰基-2-吡啶基)苯磺醯胺[D079] (2 g, 7.71 mmol) 於乙醇 (40 mL) 中之溶液中逐滴添加脛胺 (於水中 50 wt%, 0.94 mL, 15.43 mmol)。接著在 80°C 下攪拌混合物隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，且減壓蒸發溶液至完全乾燥，得到 2-(苯磺醯胺基)-N-脛基-吡啶-4-甲脒 (2.25 g, 100%)。LCMS 方法 5 RT: 1.79 min, MI: 293 (MH)⁺。

步驟 3: 合成 2-(苯磺醯胺基)吡啶-4-甲脒二鹽酸鹽[D081]

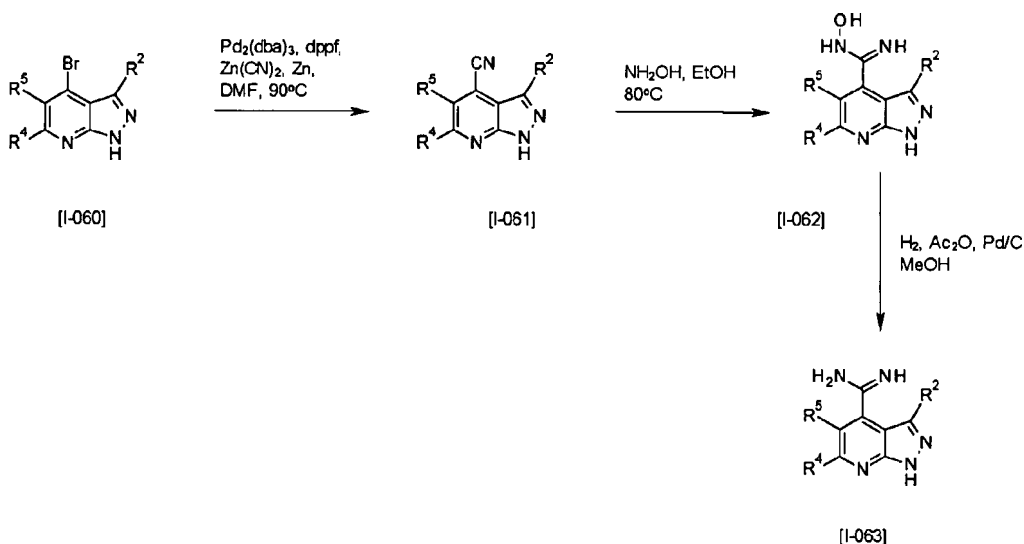
【0203】 將乙酸酐 (0.47 mL, 4.96 mmol) 添加至 2-(苯磺醯胺基)-N-脛基-吡啶-4-甲脒[D080] (1.45 g, 4.96 mmol) 於甲醇 (40 mL) 中之攪拌溶液中。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。將鈀 (5%/碳, 263.9 mg, 2.48 mmol) 添加至混合物中且將燒瓶抽空且用氫氣回填。在室溫下在氫氣氛圍 (氫氣球囊) 下攪拌反應混合物 18 小時。混合物經矽藻土栓塞過濾且減壓蒸發溶劑。獲得之粗油與甲苯共沸若干次。將獲得之粗物質溶解於 4M HCl 之 1,4-二噁山溶液 (10 mL) 中且蒸發溶劑至乾燥，得到 2-(苯磺醯胺基)吡啶-4-甲脒二鹽酸鹽 (1.06 g, 61%)。一段時間 (典型地為 24 小時) 之 LC-MS 分析顯示化合物緩慢降解。LCMS 方法 5 RT: 1.11 min, MI: 277 (MH)⁺。

通式[I-063]之 1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-甲脒衍生物之通用合成, 流程 D13

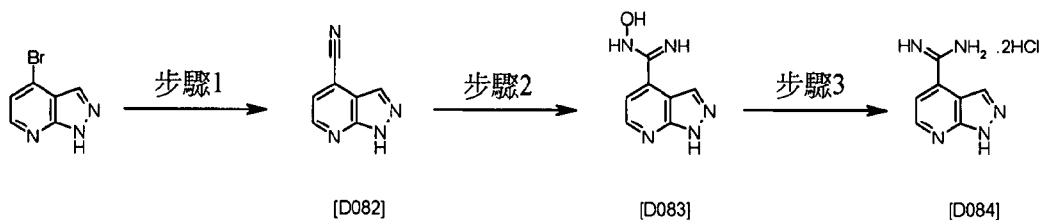
【0204】 通式[I-063]之 1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-甲脒衍生物藉由在高溫下在諸如 DMF 之極性非質子性溶劑中藉由以熱方式加熱或使用微波反應器以鈀催化之交叉偶合反應使通式[I-060]之 4-溴-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶衍生物與鈀催化劑 (諸如 Pd₂(dba)₃)、配位體 (諸如 dppf)、氰化物試劑 (諸如 Zn(CN)₂)、鋅粉反應來製備。粗產物藉由管柱層析來純化。接著在高溫下使通式[I-061]之反應中間物與脛胺 (於水中 50 wt%) 及諸如 EtOH 之極性質子

溶劑反應。接著在氫氣氛圍下在諸如甲醇之極性質子溶劑中使通式[I-062]之中間物 N-羥基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-甲脒與乙酸酐、諸如鈀/活性炭之鈀催化劑經歷氫解反應，以產生通式[I-063]之 1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-甲脒衍生物

流程 D13



合成 1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-甲脒二鹽酸鹽[D084]



步驟 1：合成 1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-甲脒[D081]

【0205】 微波小瓶中裝入 4-溴-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (1 g, 5.05 mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0.71 g, 6.06 mmol)、Zn 粉 (0.07 g, 1.01 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.46 g, 0.510 mmol)、 dppf (0.28 g, 0.510 mmol) 及 DMF (10 mL)。將小瓶密封且在 90°C 下加熱隔夜。使混合物冷卻且經由矽藻土襯墊過濾，接著用 AcOEt 洗滌矽藻土襯墊。減壓濃縮濾液。將殘餘物溶解於 DCM 中且添加

乙醚。收集所得固體且未經進一步純化即可使用。藉由管柱層析（用環己烷/AcOEt 0 至 100%洗提）來純化濾液，得到呈白色固體狀之 1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-甲脒(0.500 g, 69%)。LCMS 方法 5 RT: 2.90 min, MI: 145 (MH)⁺。

步驟 2：合成 N-羥基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-甲脒[D083]

【0206】 在 60°C 下攪拌 1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-甲脒[D082] (1.64 g, 11.38 mmol)、羥胺（於水中 50 wt%，1.11 mL）及 EtOH (20 mL) 之混合物隔夜。接著蒸發溶劑且真空使混合物與甲苯 (x2) 共沸，得到 N-羥基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-甲脒 (2.00 g, 99%)。LCMS 方法 5 RT: 0.91 min, MI: 178 (MH)⁺。

步驟 3：合成 1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-甲脒二鹽酸鹽[D084]

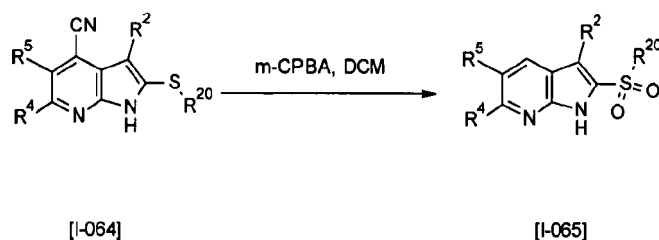
【0207】 在室溫下於甲醇 (30 mL) 中攪拌 N-羥基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-甲脒[D083] (2.0 g, 11.40 mmol) 接著逐滴添加乙酸酐 (1.7 mL, 17.10 mmol)。在室溫下攪拌混合物 30 min，接著添加 5% 鈹/木炭 (0.20 mg)。氫氣以針狀出口鼓泡通過混合物 5 min，接著在室溫下在氫氣氛圍下攪拌混合物隔夜。混合物經由矽藻土過濾且真空濃縮，得到淡米色固體。添加 4 N HCl 之 1,4-二噁山溶液 (5 mL) 且濕磨固體。減壓移除溶劑且進一步添加 4 N HCl 之 1,4-二噁山溶液 (5 mL)，濕磨固體且減壓移除溶劑，得到呈棕色固體狀之 1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-甲脒二鹽酸鹽 (2.60 g, 97%)。LCMS 方法 5 RT: 0.52 min, MI: 162 (MH)⁺。

通式[I-065]之 2-取代-磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒衍生物之通用合成，流程 D14

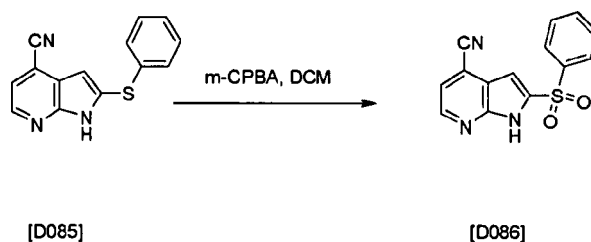
【0208】 通式[I-065]之 2-取代-磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲脒衍

生物藉由在諸如 DCM 之鹵化溶劑中使流程 D5 中製備之通式[I-064]之 2-取代硫基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈與諸如 m-CPBA 之氧化劑反應來製備。在典型地藉由液-液萃取進行反應物處理之後，粗反應混合物藉由管柱層析來純化。

流程 D14



合成 2-(苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈[D086]



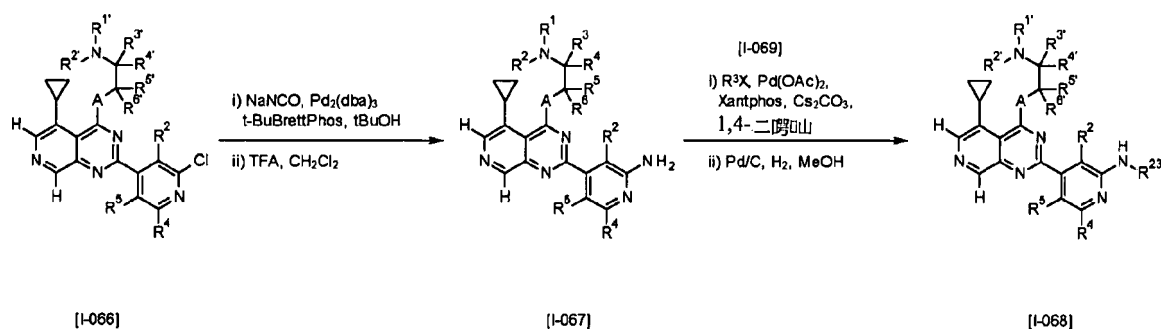
【0209】 製備 2-苯基硫基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈[D086，根據流程 D5 製備] (0.5 g, 1.99 mmol) 於 CH₂Cl₂ (20 mL) 中之溶液且冷卻至 0°C。添加 mCPBA (0.46 g, 1.99 mmol) 且在 0°C 下攪拌反應混合物 2 h。添加另一份 mCPBA (0.46 g, 1.99 mmol) 且再持續攪拌 3 h。再添加 5 mol% mCPBA 且在室溫下攪拌反應混合物隔夜，隨後再添加 5 mol% mCPBA。在室溫下攪拌反應混合物 2 h，接著過濾且用 CH₂Cl₂ 洗滌沈澱且真空乾燥。用乙醚濕磨沈澱得到呈灰白色固體狀之 2-(苯磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈 (0.445 g, 75%)。LCMS 方法 6 (RT = 3.67 min, MI+1 = 284): ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) 13.81 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.12 - 8.10 (2H, m), 7.76 - 7.74

(2H, m), 7.69 - 7.66 (2H, m), 7.37 (1H, s)。

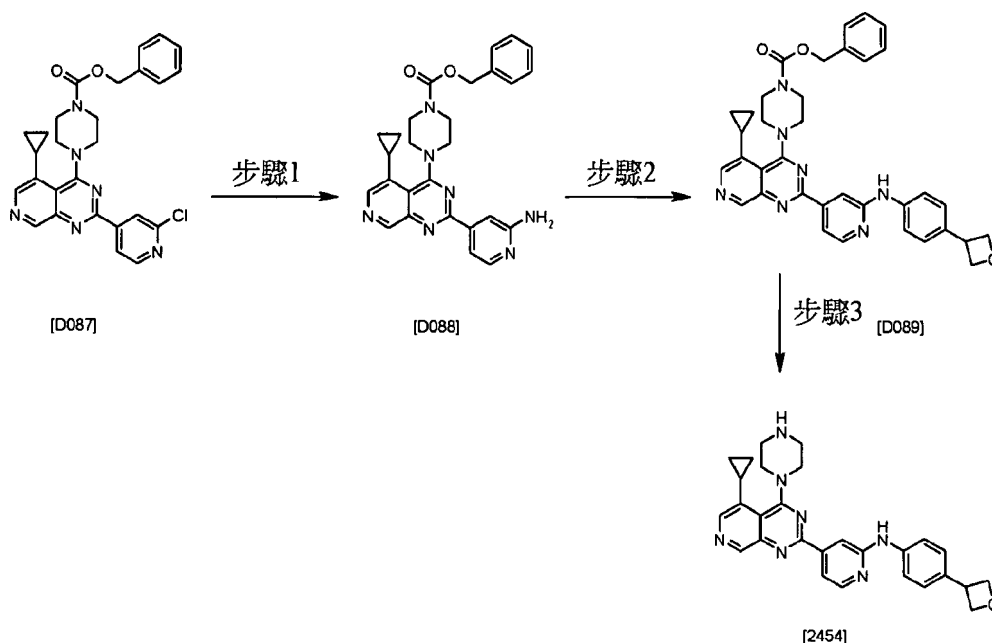
通式[I068]之 5-環丙基-2-(2-芳基胺基-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺衍生物之通用合成，流程 D15

【0210】 通式[I-068]之 5-環丙基-2-(2-芳基胺基-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺衍生物藉由在高溫下在諸如 t-BuOH 之極性質子性溶劑中藉由以熱方式加熱或使用微波反應器使流程 B4 中製備之通式[I-066]之 2-(2-氯-吡啶-4-基)-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺衍生物以布赫瓦爾德型反應與異氰酸鈉、鈀催化劑（諸如 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ）、配位體（諸如 t-BuBrettPhos）、鹼（諸如 Et_3N ）反應來製備。在典型地藉由液-液萃取進行反應物處理之後，粗反應混合物藉由管柱層析來純化，且在諸如 DCM 之溶劑中使中間物與諸如 TFA 之強酸反應以產生通式[I-067]之中間物，其在高溫下藉由以熱方式加熱或使用微波反應器在諸如 1,4-二噁山之極性溶劑中以布赫瓦爾德型反應在有鈀催化劑（ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ）、配位體（諸如 Xantphos）、鹼（諸如 Cs_2CO_3 ）下與通式[I-069]之鹵基芳族衍生物反應。在典型地藉由液-液萃取進行反應物處理之後，粗反應混合物藉由管柱層析來純化且使反應產物在氫氣氛圍下在諸如甲醇之極性質子性溶劑中與諸如鈀/活性木炭之鈀催化劑經歷氫解反應，以產生通式[I-068]之 5-環丙基-2-(2-芳基胺基-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺衍生物。

流程 D15



合成 4-(5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-N-[4-(氧雜環丁烷-3-基)苯基]吡啶-2-胺[2454]



步驟 1：合成 4-[2-(2-胺基-4-吡啶基)-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-1-甲酸苯甲酯[D088]

【0211】 裝備有磁性攪拌棒及裝有可再密封螺旋蓋隔膜之烘箱乾燥之微波小瓶中裝入異氰酸鈉 (0.26 g, 3.99 mmol)、4-[2-(2-氯-4-吡啶基)-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-1-甲酸苯甲酯[D087, 根據流程??製備] (1 g, 2 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (91.4 mg, 0.10 mmol) 及 $t\text{Bu Brett-phos}$ (96.7 mg, 0.20 mmol)。將管抽空且用氮氣回填三次且經由注射器添加第三丁醇 (5 mL)。在持續氮氣流下用非穿孔隔膜替換可再密封隔膜, 且將溶液加熱至 100°C 維

持 18 h。使反應混合物冷卻至室溫，接著經由矽藻土襯墊過濾，用過量 EtOAc 洗滌。粗產物藉由急驟層析純化，得到經 Boc 保護之胺基衍生物，其在室溫下於 50% TFA/DCM 溶液中攪拌 2 小時。自由胺藉由 SCX-2 離子交換純化，得到呈淺黃色固體狀之 4-[2-(2-胺基-4-吡啶基)-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-1-甲酸苯甲酯 (0.821 g, 85%)。LCMS 方法 6 RT: 2.74 min, MI: 482 (MH)⁺。

步驟 2：合成 4-[5-環丙基-2-[2-[4-(氧雜環丁烷-3-基)苯胺基]-4-吡啶基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-1-甲酸苯甲酯[D089]

【0212】 將 4-[2-(2-胺基-4-吡啶基)-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-1-甲酸苯甲酯[D088] (0.25 g, 0.520 mmol)、3-(4-溴苯基)氧雜環丁烷 (0.22 g, 1.04 mmol)、Pd(OAc)₂ (5.83 mg, 0.030 mmol)、xantphos (30.04 mg, 0.050 mmol) 及碳酸銨 (0.34 g, 1.04 mmol) 均合併入用氮氣沖洗且緊緊蓋有螺旋蓋隔膜之 2.5 mL biotage 微波小瓶中。添加 1,4-二噁山 (1.25 mL) 且在 95°C 下攪拌混合物 18 小時。將反應混合物溶解於二氯甲烷中且用鹽水洗滌。分離各層且有機層經無水硫酸鎂脫水，過濾且減壓濃縮。獲得之粗油藉由層析用 5-10% 二氯甲烷/甲醇洗提來純化，得到 4-[5-環丙基-2-[2-[4-(氧雜環丁烷-3-基)苯胺基]-4-吡啶基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-1-甲酸苯甲酯 (0.221 g, 69%)。LCMS 方法 6 RT: 4.31 min, MI: 614 (MH)⁺。

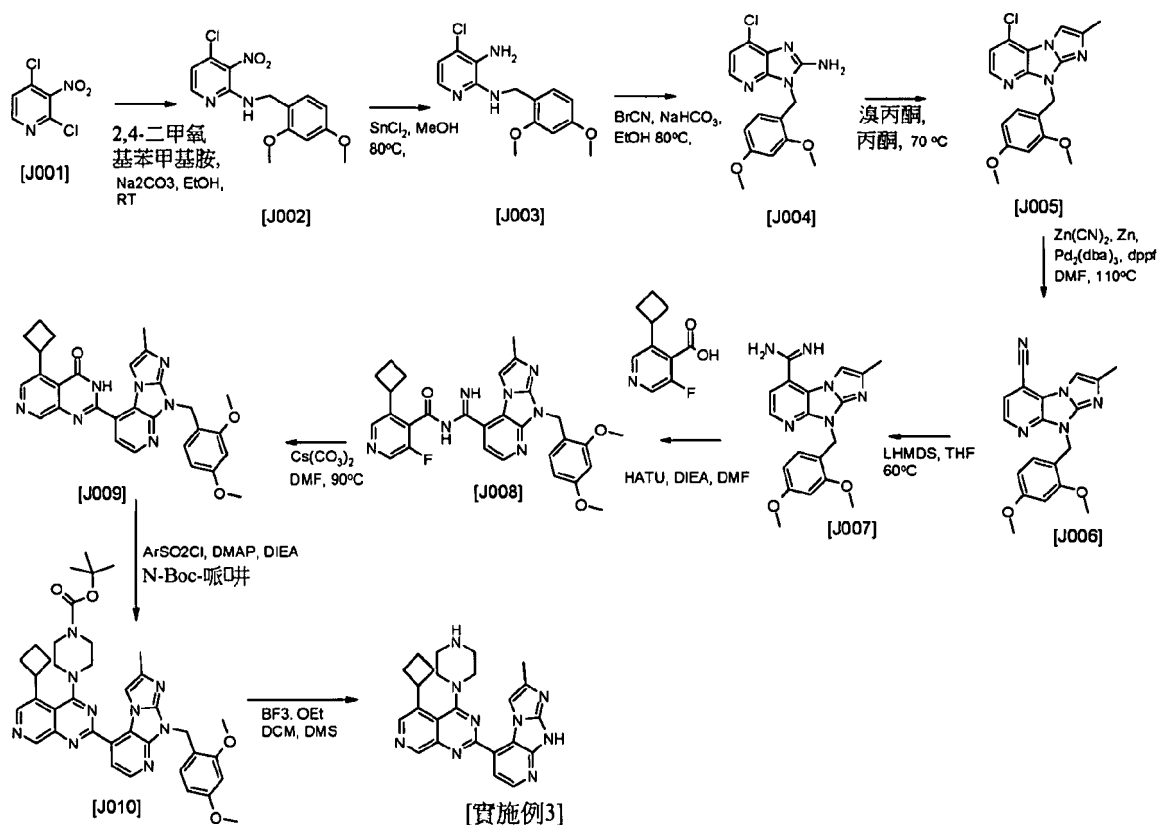
步驟 3：合成 4-(5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-N-[4-(氧雜環丁烷-3-基)苯基]吡啶-2-胺[2454]

【0213】 在 50°C、80 巴下使 4-[5-環丙基-2-[2-[4-(氧雜環丁烷-3-基)苯胺基]-4-吡啶基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-1-甲酸苯甲酯[D089] (0.22 g,

0.360 mmol) 溶解於甲醇 (20 mL) 中之溶液流經 H-Cube 氫化反應器 2 小時 (連續流動)。減壓移除溶劑且獲得之油狀物藉由層析純化, 得到 4-(5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-N-[4-(氧雜環丁烷-3-基)苯基]吡啶-2-胺 (0.051 g, 29.7%)。LCMS 方法 6 RT: 2.02 min, MI: 480 (MH)⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO) 9.34 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.09 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.76 (2H, d), 7.67 (1H, dd), 7.33 (2H, m), 4.92 (2H, m), 4.61 (2H, m), 4.19 (1H, m), 3.17 (4H, m), 2.86 (4H, s), 2.62 (1H, m), 1.26 (2H, m), 1.03 (2H, m)。

【0214】 含有 2-甲基-8H-1,3a,7,8-四氮雜-環戊并[a]節部分之類似物之合成可見於流程 D17 中。式[J001]化合物可經苯甲基化並還原, 得到式[J003]化合物。用溴化氰環化產生式[J004]化合物。用溴丙酮將另一環環化得到式[J005]化合物。與流程 D4 中所述類似之次序得到脘[J006]及脘[J007]。且與流程 D3 中所述類似之次序得到[J010], 其可脫除保護基得到實施例 3。下文詳細描述實施例 3 之合成。

流程[D17]



4-氯-3-硝基-吡啶-2-基)-(2,4-二甲氧基-苯甲基[J002]：

[0215] 向含 2,4-二氯-3-硝基吡啶 (8.2 g, 42 mmol) 之 200 mL 甲醇中依序添加碳酸鈉 (9.01 g, 85.0 mmol)、2,4-二甲氧基苯甲基胺 (7.81 g, 46.7 mmol) 且在室溫下攪拌 18 h。濃縮反應混合物且用 EtOAc 萃取粗物質。用水、鹽水洗滌乙酸乙酯層且經無水硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。粗物質經 330 g ISCO 矽膠管柱使用己烷:EtOAc (0 至 30%) 之梯度層析，得到 9.9 g 化合物[J002] (產率 72%)。

4-氯-N(2)-(2,4-二甲氧基-苯甲基)-吡啶-2,3-二胺[J003]

[0216] 向含[J002](4-氯-3-硝基-吡啶-2-基)-(2,4-二甲氧基-苯甲基)-胺 (9.9 g, 30.6 mmol) 之 100 mL 甲醇中添加氯化錫二水合物 (14.0 g, 61 mmol) 且在 80°C 下加熱 5 h。減壓移除甲醇且使殘餘物懸浮於乙酸乙酯中。用飽和碳酸氫鹽用中止反應，且分離有機層。用水、鹽水洗滌 EtOAc 層且經 Na_2SO_4

脫水，過濾且濃縮。粗物質經 Isco 220 g 管柱使用 10:1 DCM:MeOH 梯度層析，得到 3.7 g 純物質[J003]，產量為 41%。

7-氯-3-(2,4-二甲氧基-苯甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺[J004]

【0217】 向含[J003] 4-氯-N(2)-(2,4-二甲氧基-苯甲基)-吡啶-2,3-二胺 (3.2 g, 5.8 mmol) 之 200 mL 乙醇中添加碳酸氫鈉 (3.29 g, 19.8 mmol) 且冷卻至 0°C。向此混合物中添加溴化氰 (2.08 g, 19.8 mmol) 於 5.0 mL 無水 DCM 中之溶液且在室溫下攪拌反應物 8 h，接著在 80°C 下加熱 8 h。在加熱 8 h 之後，使反應混合物冷卻至室溫且添加含另一等分試樣之碳酸氫鈉 (19.8 mmol) 及溴化氰 (19.8 mmol) 之 5 mL DCM。在 80°C 下再加熱反應物 14 h。濃縮反應混合物且用 DCM 萃取粗物質，用水、鹽水洗滌且經無水硫酸鈉脫水。過濾有機層，濃縮且用 DCM 濕磨粗物質，得到 1.42 g 固體[J004]，產率 41%。¹H NMR (CDCl₃): δ 8.01 (d, J = 5.36 Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.49-6.21 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.862 (s, 3H), 3.79 (s, 3H)。

4-氯-8-(2,4-二甲氧基-苯甲基)-2-甲基-8H-1,3a,7,8-四氮雜-環戊并[a]茛 [J005]

【0218】 向含[J004] 7-氯-3-(2,4-二甲氧基-苯甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺(0.80 g, 2.0 mmol)之 80 mL 丙酮中添加溴丙酮 (2.4 g, 18 mmol) 且在 65°C 下加熱溶液 16 h。濃縮反應混合物且經 40g ISCO 矽膠管柱使用 10:1 DCM:MeOH 層析粗物質，得到 0.39 g 產物[J005]。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.12 (1 H, d, J=5.5 Hz) 7.38 (1 H, d, J=1.3 Hz) 7.29 (1 H, d, J=8.3 Hz) 7.18 (1 H, d, J=5.5 Hz) 6.44 (2 H, d, J=1.8 Hz) 3.73 - 3.81 (4 H, m) 3.80 (9 H, d, J=18.1 Hz) 2.41 (3 H, d, J=1.0 Hz)。

8-(2,4-二甲氧基-苯甲基)-2-甲基-8H-1,3a,7,8-四氮雜-環戊并[a]茛-4-甲脞
[J006]

【0219】 向[J005]4-氯-8-(2,4-二甲氧基-苯甲基)-2-甲基-8H-1,3a,7,8-四氮雜-環戊并[a]茛 (0.25 g, 0.70 mmol)、氰化鋅 (0.14 g, 1.2 mmol)、鋅 (0.018 g, 0.28 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈹(0) (0.019 g, 0.021 mmol) 及 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵 (0.012 g, 0.021 mmol) 中添加 10 mL 無水 DMF。反應混合物充以氬氣且在 110°C 下加熱 3 h。使反應混合物冷卻至室溫，用 100 mL EtOAc 稀釋，且用水、鹽水洗滌且乾燥。粗物質經 40 g 矽膠 Isco 管柱使用 10:1 DCM:MeOH 層析，得到 110 mg 純產物[J006]。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, J= 5.52 Hz, 1H), 7.46 (d, J=1.12 Hz, 1H), 7.40 (d, J=5.52 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.96 Hz, 1H), 6.46-6.44 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.42 (d, J=1.04 Hz, 3H)。

8-(2,4-二甲氧基-苯甲基)-2-甲基-8H-1,3a,7,8-四氮雜-環戊并[a]茛-4-甲脞
[J007]

【0220】 向含[J006] 8-(2,4-二甲氧基-苯甲基)-2-甲基-8H-1,3a,7,8-四氮雜-環戊并[a]茛-4-甲脞 (0.13 g, 0.37 mmol) 之 10 mL 無水 THF 中添加 1.0 M 六甲基矽烷胺基鋰之 THF 溶液 (1.5 mL, 1.5 mmol)。在 50°C 下加熱反應 8 h，接著冷卻至室溫且攪拌隔夜。用水中止反應，用 EtOAc 萃取，乾燥，過濾且未經進一步純化即可使用。

3-環丁基-N-{[8-(2,4-二甲氧基-苯甲基)-2-甲基-8H-1,3a,7,8-四氮雜-環戊并[a]茛-4-基]-亞胺基-甲基}-5-氟-異菸鹼鹽胺[J008]

【0221】 向 3-環丁基-5-氟-異菸鹼酸 (0.07 g, 0.36 mmol) 於 6 mL 無

水 DMF 中之混合物中依序添加 DIEA (0.14 g, 1.1 mmol)、HATU (0.14 g, 0.36 mmol) 且在室溫下攪拌 1 小時。向反應混合物中添加[J007]8-(2,4-二甲氧基-苯甲基)-2-甲基-8H-1,3a,7,8-四氮雜-環戊并[a]茛-4-甲脒 (0.13 g, 0.36 mmol) 且攪拌 18 小時。用水 (10 mL) 稀釋反應混合物，接著用 DCM 萃取，分離有機層，用水、鹽水洗滌且經無水硫酸鈉脫水。過濾 DCM 層，濃縮且經矽膠使用 10:1 DCM:MeOH 層析粗物質，得到 0.12 g 純醯胺[J008]，產率 62%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.46 (1 H, br. s.) 9.07 (1 H, br. s.) 8.48 (3 H, d, J=19.3 Hz) 8.37 (1 H, d, J=5.3 Hz) 7.58 (1 H, d, J=1.3 Hz) 7.35 - 7.36 (1 H, m) 7.43 (2 H, d, J=5.3 Hz) 6.31 - 6.48 (3 H, m) 5.26 - 5.29 (1 H, m) 5.35 (3 H, s) 3.70 - 3.89 (10 H, m) 2.19 - 2.35 (6 H, m) 2.07 (4 H, d, J=1.3 Hz) 1.15 - 1.36 (3 H, m)。

5-環丁基-2-[8-(2,4-二甲氧基-苯甲基)-2-甲基-8H-1,3a,7,8-四氮雜-環戊并[a]茛-4-基]-3H-吡啶并[3,4-d]嘓啶-4-酮[J009]

【0222】 向[J008] 3-環丁基-N-[[8-(2,4-二甲氧基-苯甲基)-2-甲基-8H-1,3a,7,8-四氮雜-環戊并[a]茛-4-基]-亞胺基-甲基]-5-氟-異菸鹼醯胺 (0.12 g, 0.22 mmol) 於 4 mL DMF 中之溶液中添加碳酸鈉 (0.076 g, 0.23 mmol) 且在 90°C 下加熱混合物 6 h。使混合物冷卻至室溫且添加 10 mL 飽和氯化銨水溶液。用 DCM 萃取反應混合物，用水、鹽水洗滌且經無水硫酸鈉脫水。過濾 DCM 層，濃縮且經 12 g Isco 管柱使用 10:1 DCM:MeOH 層析粗物質，得到 80 mg 產物[J009]，產率 70%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.15 (1 H, br. s.) 9.24 (1 H, s) 8.72 (1 H, s) 8.48 (1 H, d, J=1.0 Hz) 8.40 (2 H, d, J=5.3 Hz) 7.44 (1 H, d, J=5.5 Hz) 7.30 (4 H, d, J=8.5 Hz) 6.34 - 6.50 (3 H, m) 3.72 - 3.89 (10

H, m) 1.77 - 2.65 (15 H, m) 1.17 - 1.35 (4 H, m)。

4-(5-環丁基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基-8H-1,3a,7,8-四氮雜-環戊并[a]茛[J010]

【0223】 向含[J009] 5-環丁基-2-[8-(2,4-二甲氧基-苯甲基)-2-甲基-8H-1,3a,7,8-四氮雜-環戊并[a]茛-4-基]-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮 (0.05 g, 0.1 mmol) 之 2.0 mL DMF 中添加 DMAP (1 mg, 0.009 mmol)、TEA (0.036 mL, 0.26 mmol) 及 2,4,6-三異丙基苯磺醯氯 (0.029 g, 0.0961 mmol) 且在室溫下攪拌 1 h。向反應混合物中添加 1-N Boc 哌啶[A] (0.018 g, 0.096 mmol) 且在室溫下攪拌 3 h。LC/MS 顯示形成產物，在室溫下攪拌反應物 18 h。用 30 mL DCM 稀釋反應混合物，用水、鹽水洗滌且經無水硫酸鈉脫水。過濾 DCM 層，濃縮且粗物質經矽膠使用 10:1 DCM:MeOH 層析，得到 0.02 g 產物[J010]。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.32 (s, 1 H) 8.74 (s, 1 H) 8.53 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 7.22 - 7.30 (m, 3 H) 6.37 - 6.50 (m, 2 H) 5.38 (s, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 3.78 (bs, 5 H) 3.58 (br. s, 5 H) 2.46 - 2.60 (m, 2 H) 2.40 (s, 3 H) 1.94 - 2.34 (m, 5 H) 1.82-1.59 (m. 3 H) 1.49 (s, 9H) 1.19 - 1.33 (m, 3 H)

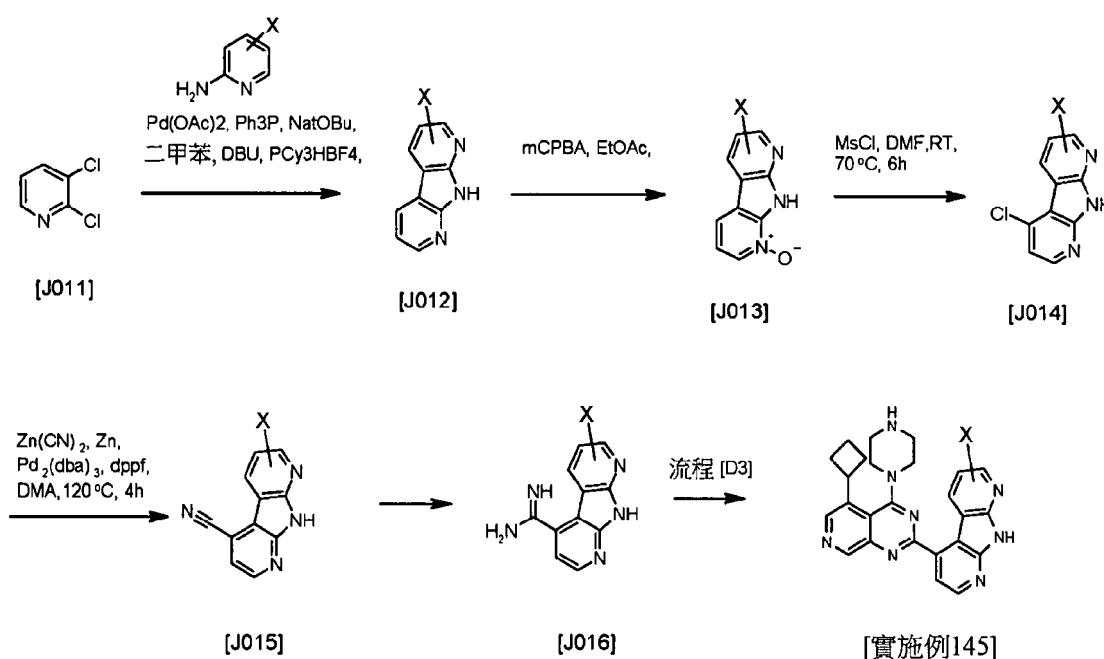
4-(5-環丁基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基-8H-1,3a,7,8-四氮雜-環戊并[a]茛[實施例 3]

【0224】 在 0°C 下向含[J010] 4-(5-環丁基-2-[8-(2,4-二甲氧基-苯甲基)-2-甲基-8H-1,3a,7,8-四氮雜-環戊并[a]茛-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯 (0.02 g, 0.03 mmol) 之 2 mL DCM 及 1 mL 二甲基硫醚中逐滴添加醚合三氟化硼 (0.02 mL) 且攪拌 18 h。真空濃縮反應混合物且

粗物質經 C-18 逆相 HPLC 管柱使用含 10-50% 乙腈之水以 50 ml/min 層析，得到 5 mg 標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.50 (1 H, s) 8.90 (1 H, s) 8.78 (1 H, d, J=1.3 Hz) 8.56 (1 H, d, J=6.8 Hz) 8.03 (1 H, d, J=6.8 Hz) 4.36 (3 H, t, J=8.3 Hz) 4.01 - 4.18 (2 H, m) 3.45 - 3.59 (3 H, m) 2.53 - 2.72 (5 H, m) 2.21 - 2.41 (3 H, m) 2.07 (1 H, t, J=7.5 Hz)。

【0225】 含有 9H-二吡啶并[2,3-b;3',2'-d]吡咯部分之類似物之合成可見於流程 D18 中。式[J012]可經由 Pd 催化之胺化/環化自式[J011]化合物及胺基吡啶合成化合物。與流程 D4 中所述類似之次序得到[J016]，其可使用與流程[D3]中所述類似之次序處理得到實施例 145（及其他）。下文詳細描述實施例 145 之合成。

流程[D18]



實施例 145. 5-(5-環丁基-4-哌吡-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-3-氟-9H-二吡啶并[2,3-b;3',2'-d]吡咯。

【0226】 145a) 向 2,3-二氯吡啶 (0.5 g, 3.38 mmol) 及 2-胺基-5-氟吡

啉 (0.45 g, 4.0 mmol) 於二甲苯中之溶液中添加 NaOtBu (0.38 g, 4.0 mmol)、PPh₃ (0.088 g, 0.3 mmol) 且用氬氣使混合物脫氣。將乙酸鈾 (0.037 g, 0.16 mmol) 添加至反應混合物中，接著在 120°C 下加熱 4 h。使反應混合物冷卻至室溫且依序將 DMF、DBU (1.0 g, 6.7 mmol) 及 Cy₃P.HBF₄ (0.12 g, 0.3 mmol) 添加至反應混合物中且用氬氣使混合物脫氣。將乙酸鈾 (0.037 g, 0.16 mmol) 添加至反應混合物中且在 150°C 下加熱 15 h。用水中止反應且用乙酸乙酯萃取。依序用水、鹽水溶液洗滌有機層，經硫酸鈉脫水且濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到 3-氟-9H-二吡啶并[2,3-b;3',2'-d]吡咯 (0.2 g)。

【0227】 145b) 在 0°C 下向於 3-氟-9H-二吡啶并[2,3-b;3',2'-d]吡咯 (0.1 g, 0.53 mmol) 於 EtOAc (100 mL) 中之攪拌溶液中添加 mCPBA (0.135 g, 0.79 mmol) 且在室溫下攪拌反應混合物 6 h。蒸發反應混合物且依序用乙醚、戊烷濕磨殘餘物，得到 3-氟-9H-二吡啶并[2,3-b;3',2'-d]吡咯 8-氧化物 (60 mg)。

【0228】 145c) 在 60°C 下加熱 3-氟-9H-二吡啶并[2,3-b;3',2'-d]吡咯 8-氧化物 (60 mg, 0.29 mmol)、甲烷磺醯氯 (0.1 mL, 1.4 mmol) 於 DMF (1 mL) 中之混合物 4 h。在起始物質完全消耗之後，使反應物冷卻且用冰水中止反應。為形成之沈澱，乾燥，且用乙醚濕磨，得到呈白色固體狀之 5-氯-3-氟-9H-二吡啶并[2,3-b;3',2'-d]吡咯 (25 mg)。

【0229】 145d) 向 5-氯-3-氟-9H-二吡啶并[2,3-b;3',2'-d]吡咯 (0.2 g, 0.9 mmol) 於無水 DMA (5 mL) 中之溶液中添加氰化鋅 (63 mg, 0.54 mmol)、活化鋅粉塵 (5.8 mg, 0.09 mmol) 且藉由氬氣使反應混合物脫氣 20 min。將二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈾(II)二氯甲烷加成物 (19 mg, 0.02 mmol)

及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16 mg, 0.018 mmol) 添加至反應混合物中，接著加熱至 120°C 維持 2 h。使混合物冷卻至室溫，添加水且過濾所形成之沈澱且乾燥。將粗固體溶解於乙酸乙酯中。蒸發溶劑且用乙醚濕磨殘餘物，得到 6-氟-9H-二吡啶并[2,3-b;3',2'-d]吡咯-4-甲脒 (110 mg)。

【0230】 145e) 在氮氣氛圍下在 50°C 下加熱 6-氟-9H-二吡啶并[2,3-b;3',2'-d]吡咯-4-甲脒 (0.9092 g, 4.285 mmol) 於 1.0 M 雙(三甲基矽烷)胺基鈉之四氫呋喃溶液 (18.0 mL, 18.0 mmol) 中之經攪拌懸浮液中。加熱反應混合物過週末，接著冷卻至室溫。蒸發揮發物且使殘餘物懸浮於水 (50 mL) 並攪拌。過濾固體且用水洗滌。減壓蒸發濾液水溶液至乾燥。分離呈橙棕色泡沫狀之 6-氟-9H-二吡啶并[2,3-b;3',2'-d]吡咯-4-甲脒 (0.98 g) 且未經進一步純化即可使用。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO, δ): 8.43 (s, 1H), 8.29 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.24-8.18 (m, 2H), 8.10 (dd, $J=10.0, 3.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.43 (br s, 2H)。LC/MS = 229.95 (MH)⁺。

【0231】 145f) 中間物 3-環丁基-5-氟-N-[(6-氟-9H-二吡啶并[2,3-b;3',2'-d]吡咯-4-基)-亞胺基-甲基]-異菸鹼醯胺以與上述類似之方式自 3-環丁基-5-氟-異菸鹼酸 (0.58 g, 3.0 mmol) 及 6-氟-9H-二吡啶并[2,3-b;3',2'-d]吡咯-4-甲脒 (0.98 g, 4.3 mmol) 製備。分離呈淺灰色固體 (0.809 g) 狀之產物，其未經進一步純化即可使用。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO, δ): 10.23 (br s, 1H), 8.65 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.53-8.46 (m, 3H), 8.36-8.31 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 3.73-3.63 (m, 1H), 2.27-2.13 (m, 3H), 1.99-1.72 (m, 2H)。LC/MS = 407.04 (MH)⁺。

【0232】 5-環丁基-2-(6-氟-9H-二吡啶并[2,3-b;3',2'-d]吡咯-4-基)-3H-吡

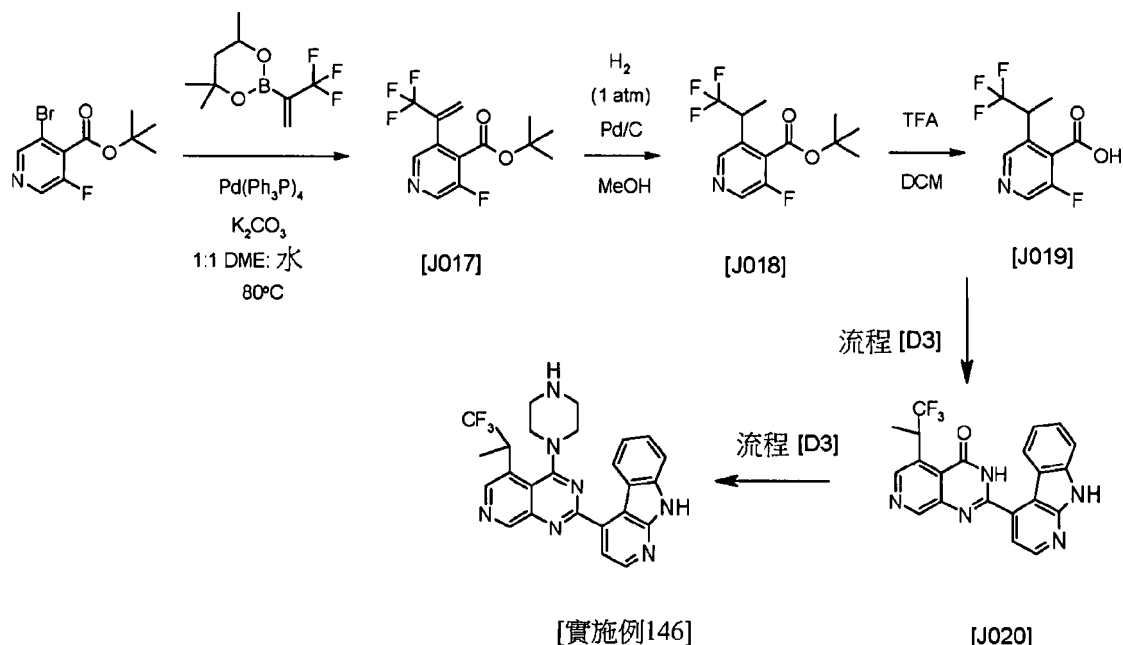
啖并[3,4-d]嘧啶-4-酮以與上述類似之方式自 3-環丁基-5-氟-N-[(6-氟-9H-二吡啖并[2,3-b:3',2'-d]吡咯-4-基)-亞胺基-甲基]-異菸鹼醯胺及碳酸銻 (2.0 g, 6.0 mmol) 製備。分離呈棕色固體狀之產物 (1.2 g), 其未經進一步純化即可使用。¹HNMR (400 MHz, d₆-DMSO, δ): 12.84 (br s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.74-8.67 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.52-8.45 (m, 1H), 7.67-7.20 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 2.52-2.42 (m, 2H), 2.36-2.20 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H)。^oLC/MS = 387.04 (MH)⁺。

【0233】 145g) 5-(5-環丁基-4-哌吡-1-基-吡啖并[3,4-d]嘧啶-2-基)-3-氟-9H-二吡啖并[2,3-b:3',2'-d]吡咯以與上述類似之方式自 5-環丁基-2-(6-氟-9H-二吡啖并[2,3-b:3',2'-d]吡咯-4-基)-3H-吡啖并[3,4-d]嘧啶-4-酮 (100.0 mg, 0.2588 mmol)、2,4,6-三異丙基苯磺醯氯 (71.0 mg, 0.234 mmol) 及 1-哌吡甲酸第三丁酯 (48.0 mg, 0.258 mmol), 接著三氟乙酸 (1 mL, 10 mmol) 來製備。分離呈黃色親液物狀之呈三氟乙酸鹽形式之 5-(5-環丁基-4-哌吡-1-基-吡啖并[3,4-d]嘧啶-2-基)-3-氟-9H-二吡啖并[2,3-b:3',2'-d]吡咯 (0.0129 g, 8%)。¹HNMR (400 MHz, d₆-DMSO, δ): 12.81 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.23 (dd, J=10.3, 2.8 Hz, 1H), 8.95-8.80 (m, 2H), 8.72 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.58 (dd, J=2.8, 1.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J=5.1 Hz, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.95-3.77 (m, 4H), 3.40-3.20 (m, 4H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.33-2.22 (m, 2H), 2.20-2.07 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H)。^oLC/MS = 455.15 (MH)⁺。

【0234】 含有 2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-吡啖并[3,4-d]嘧啶-2-基結構之類似物之合成可見於流程 D19 中。式[J017]化合物經由 3-溴-5-氟-異菸鹼酸第三丁酯之鈴木偶合形成。還原得到式[J018]化合物且酸水解得到式[J019]

化合物，其可使用與流程[D3]中所述類似之次序處理得到實施例 146（及其他）。下文詳細描述實施例 146 之合成。

流程[D19]



實施例 146. 4-[4-哌啶-1-基-5-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-9H-吡啶并[2,3-b]吡啶。

【0235】 146a) 向 3-溴-5-氟-異菸鹼酸第三丁酯 (0.5 g, 1.8 mmol) 及 4,4,6-三甲基-2-(1-三氟甲基-乙烯基)-[1,3,2]二氧硼山 (0.486 g, 2.1 mmol) 於 1,2-二甲氧基乙烷:水 (2:1) 中之溶液中添加碳酸鉀 (1 g, 7.2 mmol)。用氫氣使混合物脫氣 10 min，隨後添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.104 g, 0.09 mmol)，接著在 80°C 下加熱反應混合物 8 h。使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土過濾。將水添加至濾液中且用乙酸乙酯萃取混合物。用鹽水洗滌有機層且經硫酸鈉脫水且濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到 3-氟-5-(1-三氟甲基-乙烯基)-異菸鹼酸第三丁酯 (50 mg)。

【0236】 146b) 向 3-氟-5-(1-三氟甲基-乙烯基)-異菸鹼酸第三丁酯 (0.1

g, 0.34mmol) 於甲醇 (10 mL) 中之攪拌溶液中添加 Pd/C 且在室溫下在氫氣 (1 atm) 下攪拌反應物 3 h。經由矽藻土過濾混合物，用甲醇洗滌，且濃縮濾液，得到 3-氟-5-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-異菸鹼酸第三丁酯 (80 mg)。

【0237】 146c) 向 3-氟-5-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-異菸鹼酸第三丁酯 (0.08 g, 0.27 mmol) 於 DCM (1 mL) 中之攪拌溶液中添加 TFA (1 mL) 且在室溫下攪拌反應物 12 h。濃縮反應混合物且與 DCM 共沸，得到固體，用乙醚及正戊烷濕磨，得到 3-氟-5-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-異菸鹼酸 (45 mg)。

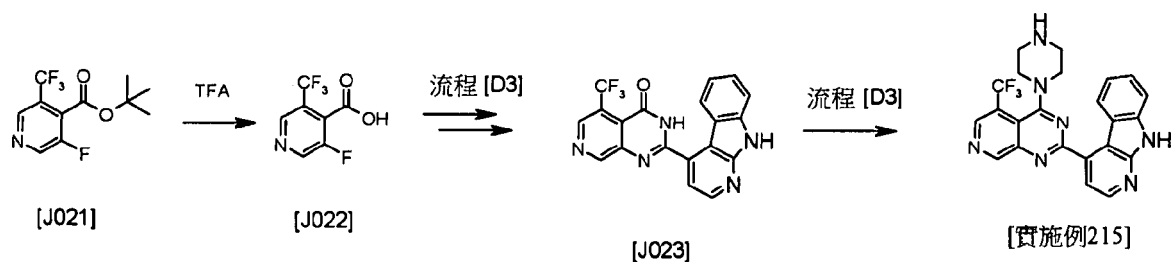
【0238】 146d) 在室溫下攪拌 3-氟-5-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-異菸鹼酸 (0.65 g, 2.7 mmol)、N,N-二異丙基乙胺 (2.1 mL, 12 mmol) 及六氟磷酸 N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基) 鎂尿 (1.1 g, 3.0 mmol) 於 N,N-二甲基乙醯胺 (10 mL) 中之溶液 1 小時。添加 9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-甲脒 (0.52 g, 2.5 mmol) 且攪拌混合物隔夜。藉由 LC/MS 顯示反應完成。添加水 (25 ml)。攪拌混合物 30 分鐘且在冰-水浴中冷卻。過濾所得懸浮液，用水沖洗且藉由抽吸，接著在真空下乾燥 4 小時。回收之棕色固體與所需中間物一致且未經進一步純化即可使用。LC/MS = 430.02 (MH)+。

【0239】 在 90°C 下加熱含棕色固體及碳酸銨 (1.6 g, 4.9 mmol) 之 N,N-二甲基乙醯胺 (10 mL) 隔夜。接著於冰-水浴中使混合物冷卻至室溫。添加水 (10 mL) 及飽和氯化銨水溶液 (10 mL)。攪拌混合物 30 分鐘。過濾所得固體，用水沖洗且藉由抽吸乾燥。用乙醇 (25 mL) 濕磨固體，接著過濾，用乙醇沖洗。使乙醇濾液蒸發至乾燥。分離呈棕色樹脂狀之粗 2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮 (0.59 g) 且未經進一步純化即可使用。LC/MS = 410.03 (MH)+。

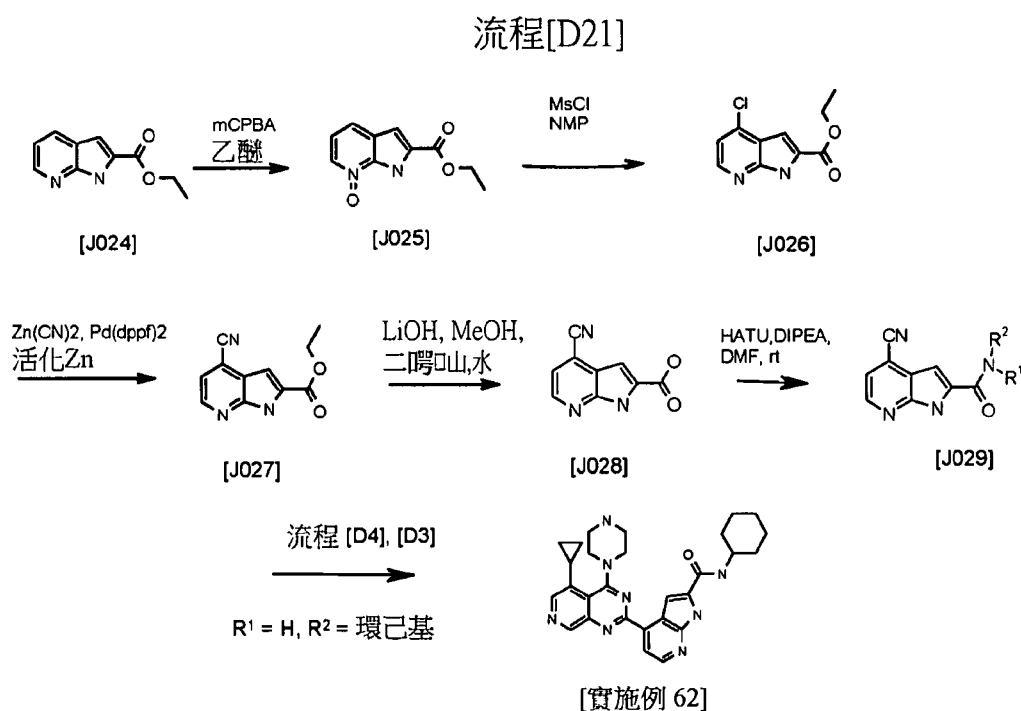
【0240】 146e) 向粗 2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮 (100.0 mg, 0.2443 mmol)、4-二甲胺基吡啶 (1.0 mg, 0.0082 mmol) 及 N,N-二異丙基乙胺 (135.0 μ L, 0.7750 mmol) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL, 10 mmol) 中之經攪拌懸浮液中添加 2,4,6-三異丙基苯磺醯氯 (60.0 mg, 0.198 mmol)。攪拌混合物 2 小時。經由矽膠層析 (12 g, 0% \rightarrow 10%甲醇:二氯甲烷) 純化反應混合物。合併所需洗提份且蒸發。回收之物質與呈棕色樹脂狀之所需中間物一致。將棕色樹脂溶解於二氯甲烷 (1 mL, 20 mmol) 中且添加三氟乙酸 (1 mL, 10 mmol)。在室溫下攪拌混合物 30 分鐘。蒸發揮發物。經由逆相層析 (5% \rightarrow 50%乙腈:水 (具有 0.1%TFA) 作為改質劑) 純化殘餘物。合併所需洗提份, 冷凍且凍乾。分離呈黃色親液物狀之呈三氟乙酸鹽形式之 4-[4-吡啶-1-基-5-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-9H-吡啶并[2,3-b]吡啶 (0.0546 g, 37%)。¹HNMR (400 MHz, d₆-DMSO, δ): 12.12 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.93-8.70 (m, 2H), 8.62-8.57 (m, 2H), 7.92 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 4.81-4.71 (m, 1H), 4.20-3.08 (m, 8H), 1.86 (d, J=7.2 Hz, 3H)。LC/MS = 478.14 (MH)⁺。

【0241】 流程[D20]中所示, 與流程[D19]類似, 可合成式[J023]化合物且處理得到實施例 215。

流程[D20]



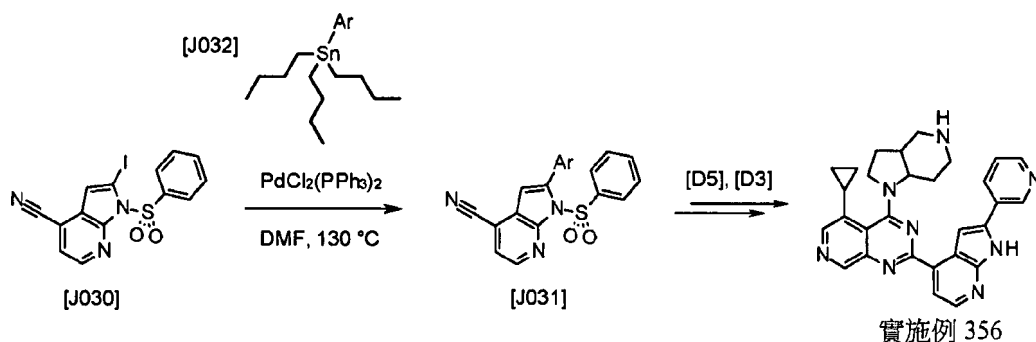
【0242】 含有 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸醯胺結構之類似物之合成可見於流程 D21 中。式[J024]化合物可根據 Adams, Nicholas D 等人; J. Med. Chem. 2010, 53, 3973-4001 中所見之程序合成。氧化、氯化及氟化得到[J027]之化合物；本文中已描述類似程序。鹼介導之水解得到式[J028]化合物且醯胺形成可由標準 HATU 條件實現，得到式[J029]化合物，其可使用與流程[D4]及[D3]中所述類似之序列處理得到實施例 162（及其他）。



【0243】 含有 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-(雜)芳基結構之類似物之通用合成描述於流程 D22 中。通式[J030]之 2-碘化合物可藉由與通式[J032]之試劑之施蒂勒偶合（Stille coupling）轉化成通式[J031]之化合物。[J031]可使用與流程[D5]及[D3]中述類似之次序轉化，得到實施例 356（且類似地得到實

施例 362、364、365、367、369-372、385、395)。

流程[D22]



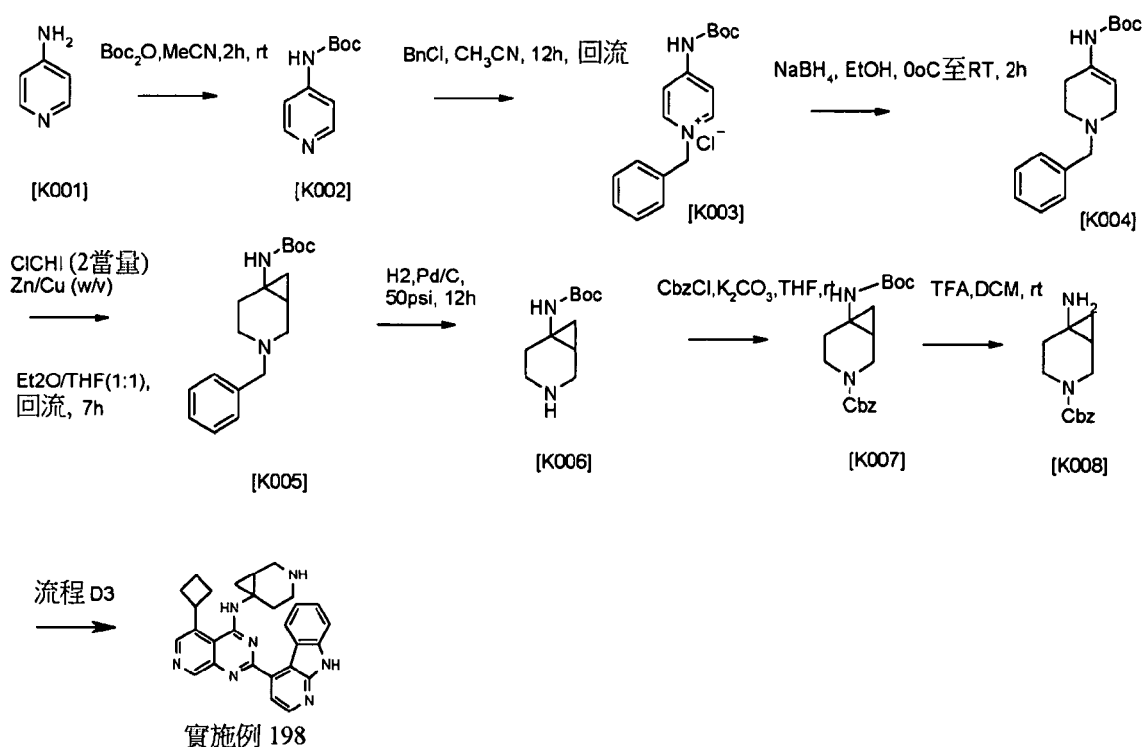
實施例 356. 5-環丙基-4-(八氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-2-(2-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶。

【0244】 將 1-苯磺醯基-2-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈 (2.002 g, 4.892 mmol) 三丁基(3-吡啶基)錫烷 (6.878 g, 18.69 mmol)、氯化雙(三苯基膦)鈹(II) (0.647 g, 0.9218 mmol) 及無水 DMF (80 mL) 合併於烘箱乾燥之燒瓶中。用氫氣淨化反應物且在 130°C 下在氮氣下加熱 3 小時。熱反應物經由矽藻土過濾，濃縮且藉由正相層析用乙酸乙酯/庚烷洗提來純化，以產生 1.07 g (61%) 1-(苯磺醯基)-2-(3-吡啶基)吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈：LC/MS 361.08 [M+H]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (m, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.61 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.10 (m, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.72 (m, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.22 (s, 1H)。遵循流程[D5]及[D3]中所述之通用程序，使 1-(苯磺醯基)-2-(3-吡啶基)吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲腈轉化成目標化合物，呈三氟乙酸鹽形式之 5-環丙基-4-(八氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-2-(2-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶：親液物，LC/MS 489.3 [M+H], ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.58 (s, 1H), 9.33 (d, 1H, J = 1.4 Hz), 9.24 (s, 1H), 8.65 (m, 3H),

8.54 (m, 1H), 8.46 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.22 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.08 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.68 - 7.64 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.44 - 4.37 (m, 2H), 3.44 - 3.26 (m, 3H), 2.99 (m, 2H), 2.82 - 2.73 (m, 2H), 2.24 - 2.21 (m, 1H), 1.94 - 1.91 (m, 1H), 1.79 - 1.76 (m, 1H), 1.48 - 1.44 (m, 1H), 1.22 - 1.15 (m, 1H), 1.12 - 1.06 (m, 1H), 0.96 - 0.90 (m, 1H)。

【0245】 以下流程[E1]-[E5]展示胺架構基塊之合成。式[K008]之胺可經由保護 (Boc₂O) 及吡啶苯甲基化自式[K001]化合物合成，得到式[K003]化合物。用 NaBH₄ 還原得到式[K004]化合物，將其環丙基化，接著處理保護基，得到式[K008]化合物。此物質可利用與流程[D3]中所見類似之程序處理得到實施例 198 (及其他)。下文展示實施例 198 之合成之詳細描述。

流程[E1]



實施例 198. (3-氮雜-雙環[4.1.0]庚-6-基)-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘓啶-4-基]-胺。

【0246】 198a) 在 0°C 下向(3-氮雜-雙環[4.1.0]庚-6-基)-胺基甲酸第三丁酯 (0.65 g, 3.1 mmol) [如 Miller, W.H.等人, WO2006/010040 中所述製備] 於 THF (5 mL) 中之溶液中依序添加 K₂CO₃ (1.28 g, 9.3 mmol)、Cbz-Cl (0.63 g, 3.72 mmol) 且在室溫下攪拌 12 h。濃縮反應混合物且用水稀釋殘餘物且用 DCM 萃取。用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌有機層，脫水(Na₂SO₄)且濃縮，得到呈透明油狀之 6-第三丁氧羰基胺基-3-氮雜-雙環[4.1.0]庚烷-3-甲酸苯甲酯 (0.55 g, 55%)。藉由 MS 及 1H-NMR 表徵化合物。¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO, δ): 7.41 - 7.27 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 3.61 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.19 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.89 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 1.98-1.95(m, 2H) 1.37 (s, 9H), 1.12 (s, 1H), 0.76 (dd, J = 9.5, 5.4 Hz, 1H), 0.45-0.43(m, 1H)。LC/MS = 303 (M+H)⁺。

【0247】 198b) 在 0°C 下向 6-第三丁氧羰基胺基-3-氮雜-雙環[4.1.0]庚烷-3-甲酸苯甲酯 (0.55 g, 1.59 mmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液中添加 TFA (1 mL) 且在室溫下攪拌 5 h。濃縮反應混合物且用乙醚濕磨殘餘物，得到呈透明油狀之 6-胺基-3-氮雜-雙環[4.1.0]庚烷-3-甲酸苯甲酯 (0.35 g, 90%)。藉由 MS 及 1H-NMR 表徵化合物。¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO, δ): 8.23 (s, 2H), 7.37-7.35 (m, 5H), 5.06 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 3.53 - 3.33 (m, 2H), 3.12 (s, 1H), 1.97 (p, J = 7.2, 6.6 Hz, 2H), 1.56 - 1.46 (m, 1H), 1.12 - 1.00 (m, 1H), 0.76 - 0.68 (m, 2H)。LC/MS = 247 (M+H)⁺。

【0248】 198c) 向 2,4,6-三異丙基-苯磺酸 5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基酯 (150.0 mg, 0.2367 mmol) 及 N,N-二異丙基乙胺 (125.0 μL, 0.7176 mmol) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL) 中之混合物添加 6-第三丁氧羰基胺基-3-氮雜-雙環[4.1.0]庚烷-3-甲酸苯甲酯

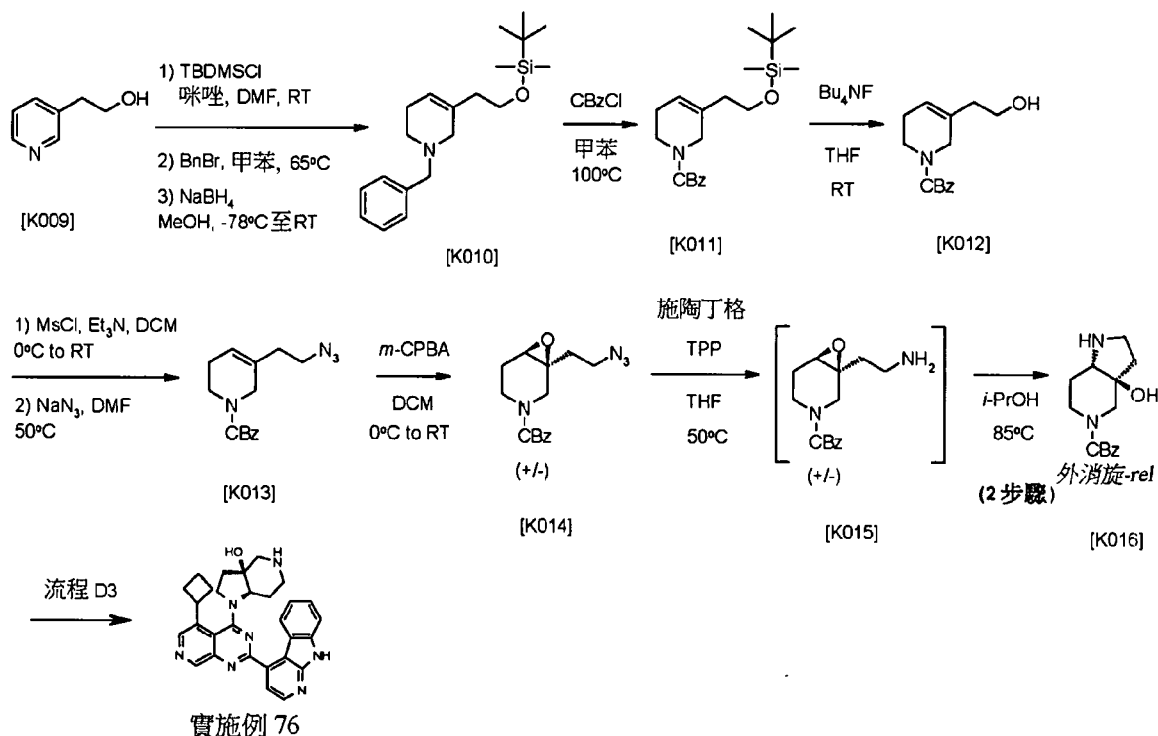
(140.0 mg, 0.56 mmol) 於 DMF (0.5 mL) 中之溶液。在室溫下攪拌混合物過週末。將反應物傾入水 (20 mL) 中且用乙酸乙酯 (15 mL) 萃取。用水 (2×10 mL) 及飽和氯化鈉水溶液 (10 mL) 洗滌有機物。有機物經硫酸鎂脫水，過濾且蒸發濾液得到與所需中間物一致之棕色樹脂。

【0249】 將棕色樹脂溶解二氯甲烷 (5 mL) 於中且在室溫下攪拌。依序添加二甲基硫醚 (1 mL)、醚合三氟化硼 (200.0 μ L, 1.578 mmol) 且在室溫下攪拌黃色懸浮液隔夜。蒸發揮發物得到黃色固體。添加甲醇 (10 mL)，接著蒸發。經由逆相層析 (5%→50%乙腈:水 (具有 0.1%TFA) 作為改質劑) 純化殘餘物。合併所需洗提份，冷凍且凍乾。回收呈黃色親液物狀之呈三氟乙酸鹽形式之(±)-(3-氮雜-雙環[4.1.0]庚-6-基)-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺 (0.0614 g, 45%)。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO, δ): 12.06 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.58 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.53-8.41 (m, 3H), 8.05 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 4.54-4.44 (m, 1H), 3.27-3.13 (m, 2H), 2.90-2.72 (m, 2H), 2.57-2.47 (m, 2H), 2.38-2.04 (m, 6H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.36-1.30 (m, 1H), 1.13-1.08 (m, 1H)。LC/MS = 462.16 (MH)⁺。

【0250】 式[K016]之胺可如流程[E2]中所見自式[K009]化合物合成。保護 (TBDMSCl) 及吡啶苯甲基化。隨後用 NaBH₄ 還原，得到式[K010]化合物，其可經由苯甲醯化、去矽烷化及疊氮化物形成轉化，得到式[K013]化合物。此物質可環氧化且疊氮化物還原，相繼伴隨環化，得到式[K016]化合物。利用與流程[D3]中所見類似之程序，可使用[K016]得到實施例 76 (及其他)。

下文概述實施例 76 之合成之詳細描述。

流程[E2]



實施例 76. (±)-(3aS,7aS)-1-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-八氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-3a-醇

【0251】 76a) 經由加料漏斗向 1-苯甲基-5-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-乙基]-1,2,3,6-四氫-吡啶(4.0 g, 12 mmol)[如 Marazano, C.等人, J. Org. Chem., 2002, 67, 1890-1897 中所述製備]於甲苯(100 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加含氯甲酸苯甲酯(2.1 mL, 14 mmol)之甲苯(100 mL)。在室溫下攪拌混合物直至添加完全。使反應混合物升溫至 65°C 且在氮氣氛圍下加熱隔夜。使揮發物蒸發,用己烷(150 mL)濕磨殘餘物,經由矽藻土堵塞過濾且蒸發濾液。經由矽膠層析(40 g, 0%→25%乙酸乙酯:己烷)純化殘餘物。經有碘之 TLC 觀測產物。分離呈透明油狀之 5-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-乙基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(3.66 g)。¹HNMR (400 MHz,

CDCl₃, δ): 7.39-7.28 (m, 5H), 5.58 (br s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.68 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.51 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.23-2.07 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 6H)。LC/MS = 346.06 (MH)⁺及 398.09 (M+Na)⁺。

【0252】 76b) 向 5-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-乙基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯 (3.16 g, 8.41 mmol) 於四氫呋喃 (6 mL) 中之攪拌溶液中添加 1.0 M 肆正丁基氟化銨之四氫呋喃溶液 (9.5 mL, 9.5 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。藉由 TLC (碘染色, 3:2 乙酸乙酯:己烷) 完成反應。用水 (15 mL) 稀釋混合物且攪拌 15 分鐘。用乙醚 (2x50 mL) 萃取混合物。用水 (2x15 mL)、氯化鈉飽和水溶液 (15 mL) 洗滌合併之乙醚層, 接著經硫酸鎂脫水, 過濾且蒸發濾液。經由矽膠層析 (12 g, 25%→75%乙酸乙酯:己烷) 純化殘餘物。經有碘之 TLC 及 LC/MS 觀測產物。回收呈油狀之 5-(2-羥基-乙基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯 (1.84 g) (1.84 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.39-7.28 (m, 5H), 5.66 (br s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.90 (br s, 2H), 3.71 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.54 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.25 (br s, 2H), 2.15 (br s, 2H)。LC/MS = 283.95 (M+Na)⁺。

【0253】 76c) 在鹽水-冰浴中在 -5°C 下向 5-(2-羥基-乙基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯 (1.84 g, 7.04 mmol) 及三乙胺 (1974 μ L, 14.16 mmol) 於二氯甲烷 (60 mL) 中之冷卻攪拌混合物中逐滴添加甲烷磺醯氯 (819.8 μ L, 10.59 mmol; 供應商=Aldrich)。在 -5°C 下攪拌混合物 1 小時, 接著使得升溫至室溫且攪拌 1 小時。使混合物分配於乙醚 (100 mL) 與水 (50 mL) 之間。分離各層。有機層經硫酸鎂脫水, 過濾且蒸發濾液。用乙醚 (25 mL) 濕磨混合物, 經由矽藻土栓塞過濾且蒸發濾液。分離呈淺黃色油狀之中間

物 5-(2-甲磺醯基氧基-乙基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯且未經進一步純化即可使用。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.38-7.29 (m, 5H), 5.69 (br s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.29 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.90 (br s, 2H), 3.53 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.04-2.90 (m, 3H), 2.42 (br s, 2H), 2.15 (br s, 2H)。LC/MS = 361.95 (M+Na)⁺。

【0254】 向 5-(2-甲磺醯基氧基-乙基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯於 N,N-二甲基甲醯胺 (30 mL) 中之攪拌溶液中添加疊氮化鈉 (0.911 g, 14.0 mmol)。攪拌混合物且在氮氣氛圍下升溫至 50°C 維持 6 小時，接著冷卻且在室溫下攪拌隔夜。使混合物分配於乙醚 (50 mL) 與水 (50 mL) 之間。用乙醚 (2x50 mL) 萃取水溶液。用水 (2x50 mL)、氯化鈉飽和水溶液 (25 mL) 洗滌合併之有機層，接著經硫酸鎂脫水，過濾且蒸發濾液，接著在高真空下置放 30 分鐘。分離呈淺黃色油狀之 5-(2-疊氮基-乙基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯 (1.84 g)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.38-7.29 (m, 5H), 5.67 (br s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.89 (br s, 2H), 3.53 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.36 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.27 (br s, 2H), 2.15 (br s, 2H)。LC/MS = 308.95 (M+Na)⁺。

【0255】 76d) 在冰-水浴中在 5°C 下向 5-(2-疊氮基-乙基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯 (1.84 g, 6.43 mmol) 於二氯甲烷 (50 mL) 中之冷卻溶液中添加 m-CPBA 70%-75% (70:30, 對氯過苯甲酸:3-氯苯甲酸, 3.0 g, 12 mmol)。在 5°C 下攪拌混合物 30 分鐘，接著經 30 分鐘升溫至室溫且在室溫下攪拌隔夜。用二氯甲烷 (50 mL) 及水 (25 mL) 稀釋混合物，接著添加飽和硫代硫酸鈉水溶液 (15 mL) 且攪拌 15 分鐘。分離各層。用飽和碳酸氫鈉水溶液 (50 mL) 洗滌有機層，接著經硫酸鎂脫水，過濾且蒸發濾液。分離呈淺黃色油狀之(±)-1-(2-疊氮基-乙基)-7-氧雜-3-氮雜-雙環[4.1.0]庚烷-3-

甲酸苯甲酯 (2.03 g) 且未經進一步純化即可使用。

【0256】 76e) 具有攪拌棒、回流冷凝器及入氣配接器之圓底燒瓶中依序裝入(±)-1-(2-疊氨基-乙基)-7-氧雜-3-氮雜-雙環[4.1.0]庚烷-3-甲酸苯甲酯 (2.02 g, 6.68 mmol)、水 (4 mL, 200 mmol) 及四氫呋喃 (75 mL)、三苯基膦 (1.93 g, 7.35 mmol)。攪拌混合物且在 60°C 下在氮氣氛圍下加熱 2 小時。觀測到氣體釋放。藉由 LC/MS 及 TLC (碘染色, 5:95 MeOH:DCM) 完成反應。使混合物冷卻至室溫且減壓蒸發揮發物。將粗 1-(2-胺基-乙基)-7-氧雜-3-氮雜-雙環[4.1.0]庚烷-3-甲酸苯甲酯分離成淺黃色油狀物, 且在 215 nm 下紫外可見。

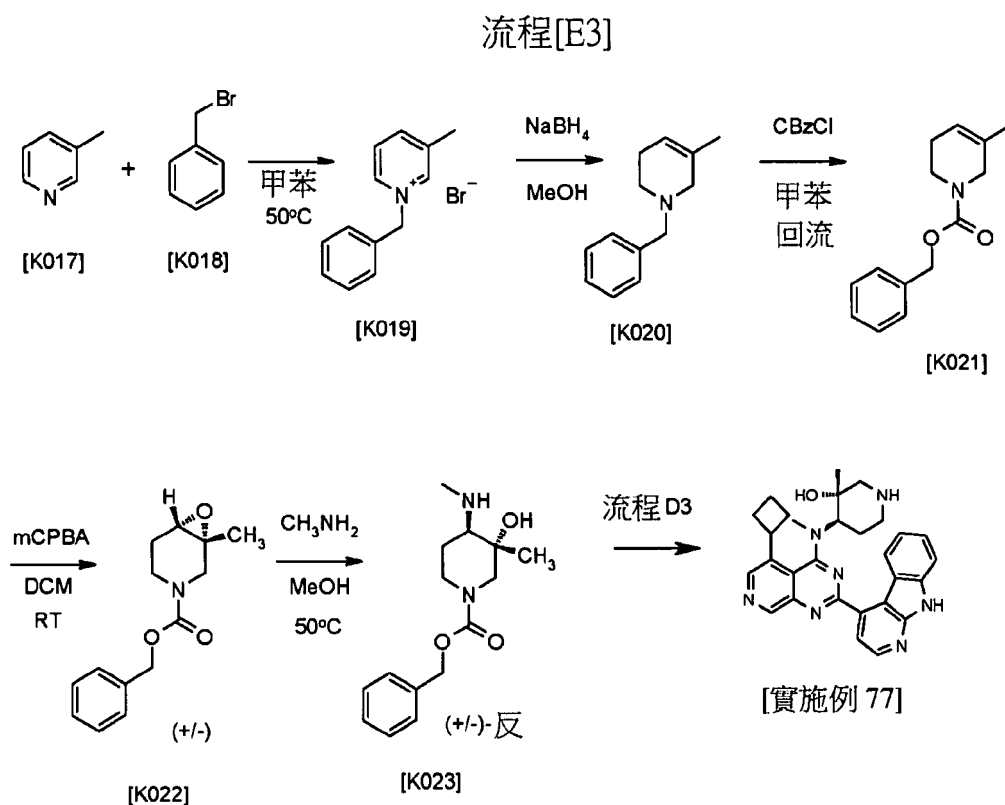
【0257】 將淺黃色油狀物溶解於異丙醇 (75 mL) 中且在 85°C 下加熱隔夜。藉由 LC/MS 及 HPLC (紫外, 在 215 nm 下) 及 TLC (碘染色, 15:85 MeOH:DCM) 完成反應。使混合物冷卻至室溫, 且蒸發揮發物。經由矽膠層析 (40 g, 5%→25%[含 10% NH₄OH 之 MeOH]:二氯甲烷) 純化淺黃色油狀物。分離呈淺黃色黏稠油狀之(±)-(3,4-反)-4-{[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-胺基}-3-甲基-哌啶-3-醇 (1.23 g)。結構藉由變溫 ¹H NMR、¹³C NMR、COSY 及 HMQC 在 298 及 368K 下確定。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO, δ, 298K): 7.40-7.28 (m, 5H), 5.10-5.00 (m, 2H), 4.78 (br s, 1H), 3.55-3.10 (m, 10H), 2.91-2.73 (m, 3H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.39-1.27 (m, 1H)。LC/MS = 277.00 (MH)⁺。

【0258】 76f) 具有攪拌棒之管中裝入 4-(4-氯-5-環丁基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-9H-吡啶并[2,3-b]吡啶 (100.0 mg, 0.2592 mmol)、(±)-(3,4-反)-4-{[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-胺基}-3-

甲基-哌啶-3-醇 (100.0 mg, 0.3619 mmol)、N,N-二異丙基乙胺 (136.0 μ l, 0.7808 mmol)、4-二甲氨基吡啶 (3 mg, 0.02 mmol) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL)。將管密封且在室溫下攪拌混合物隔夜。減壓蒸發 DMF。經由矽膠層析 (12 g, 0% \rightarrow 5% 甲醇:二氯甲烷) 純化殘餘物。合併所需洗提份且蒸發得到紅棕色樹脂 (0.124 g), 其與所需中間物一致且未經進一步純化即可使用。¹HNMR (400 MHz, d₆-DMSO, δ): 12.02 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.74-8.67 (m, 2H), 8.56 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.41-7.29 (m, 5H), 7.18-7.13 (m, 1H), 5.30-5.05 (m, 3H), 4.65-4.45 (m, 1H), 4.33-4.15 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.88-3.58 (m, 3H), 3.50-3.10 (m, 2H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.48-2.34 (m, 2H), 2.20-1.70 (m, 7H)。LC/MS =626.28(MH)⁺。

【0259】 將紅棕色樹脂溶解於二氯甲烷 (1 mL) 及二甲基硫醚 (1 mL) 中且冷卻至 0°C, 接著逐滴添加醯合三氟化硼 (320.0 μ L, 2.50 mmol)。攪拌之混合物立即形成懸浮液, 升溫至室溫且攪拌隔夜。混合物蒸發成黃色固體。將固體溶解於甲醇 (10 mL) 中且減壓蒸發。經由逆相層析 (5% \rightarrow 50% 乙腈:水 (具有 0.1%TFA) 作為改質劑) 純化殘餘物。合併所需洗提份, 冷凍且凍乾。分離呈黃色親液物狀之呈三氟乙酸鹽形式之外消旋 rel-(3aS,7aS)-1-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-八氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-3a-醇 (0.0759 g, 48%)。¹HNMR (400 MHz, d₆-DMSO, δ): 12.07 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.80-8.70 (m, 4H), 8.58 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 5.80 (br s, 1H), 4.33-4.22 (m, 3H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.35-2.94 (m, 5H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.52-2.38 (m, 2H), 2.30-1.80 (m, 6H)。LC/MS=492.18 (MH)⁺。

【0260】 式[K023]之胺可如流程[E4]中所見自式[K017]化合物合成。吡啶苯甲基化，隨後用 NaBH₄ 還原，接著苯甲醯基化得到式[K021]化合物，其可經由環氧化及環氧甲胺打開轉化，得到式[K023]化合物。利用與流程[D3]中所見類似之程序，可使用[K023]得到實施例 77（及其他）。下文概述實施例 77 之合成之詳細描述。



實施例 77. (±)-(3,4-反)-4-[[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]呋啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-胺基]-3-甲基-哌啶-3-醇

【0261】 77a) 在 50°C 下加熱 3-甲基-吡啶 (5.0 mL, 51 mmol) 及苯甲基溴 (6.1 mL, 51 mmol) 於甲苯 (10 mL, 90 mmol) 中之溶液 3 小時。使雙相混合物冷卻且在減壓下蒸發甲苯。粗溴化 1-苯甲基-3-甲基-吡啶-1-鎊 (16 g) 未經進一步純化即可使用。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO, δ): 9.15 (s, 1H), 9.04 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.47 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.08 (dd, J=7.9, 6.1 Hz, 1H),

7.56-7.40 (m, 5H), 5.80 (s, 2H), 2.51 (s, 3H) 。 LC/MS = 183.98 (M)⁺ 。

【0262】 77b) 在氮氣氛圍下具有攪拌棒、回流冷凝器及進氣配接器之 500 mL 圓底燒瓶中添加溴化 1-苯甲基-3-甲基-吡啶-1-鎘 (14 g, 53 mmol) 於甲醇 (100 mL) 中之溶液。在冰-水浴中使混合物冷卻至 5°C。將硼氫化鈉 (6.0 g, 160 mmol) 逐份添加 (0.50 g×12) 至劇烈攪拌之溶液中。在各添加期間注意到劇烈氣體釋放。在室溫下攪拌黃色溶液隔夜，接著蒸發至乾燥。添加水 (300 mL) 且在室溫下攪拌混合物 30 分鐘。將混合物轉移至分液漏斗中，且用二氯甲烷 (3×100 mL) 萃取。合併之有機層經硫酸鎂脫水，過濾且蒸發濾液。分離呈橙色油狀之 1-苯甲基-5-甲基-1,2,3,6-四氫-吡啶 (10.3 g) 且未經進一步純化即可使用。¹HNMR (400 MHz, d₆-DMSO, δ): 7.40-7.15 (m, 5H), 5.41-5.36 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.74-2.71 (m, 2H), 2.42 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.05-1.99 (m, 2H), 1.57-1.55 (m, 3H) 。 LC/MS = 188.01 (MH)⁺ 。

【0263】 77c) 在室溫下經由加料漏斗向 1-苯甲基-5-甲基-1,2,3,6-四氫-吡啶 (6.78 g, 36.2 mmol) 於甲苯 (100 mL) 中之溶液中逐滴添加氯甲酸苯甲酯 (7.8 mL, 54 mmol) 於甲苯 (100 mL) 中之溶液。一旦添加完全，在 100°C 下在乾燥氮氣下加熱混合物 18 小時。使混合物冷卻至室溫，且蒸發揮發物。經由矽膠層析 (24 g, 0%→20%乙酸乙酯:己烷) 純化殘餘物。合併所需洗提份且蒸發。回收呈黃色油狀之 5-甲基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯 (6.46 g)。¹HNMR (400 MHz, d₆-DMSO, δ): 7.40-7.28 (m, 5H), 5.52 (br s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.76 (br s, 2H), 3.42 (br s, 2H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.64 (s, 3H) 。 LC/MS = 231.96 (MH)⁺ 及 253.95 (M+Na)⁺ 。

【0264】 77d) 在冰-水浴中在 0°C 下向 5-甲基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲

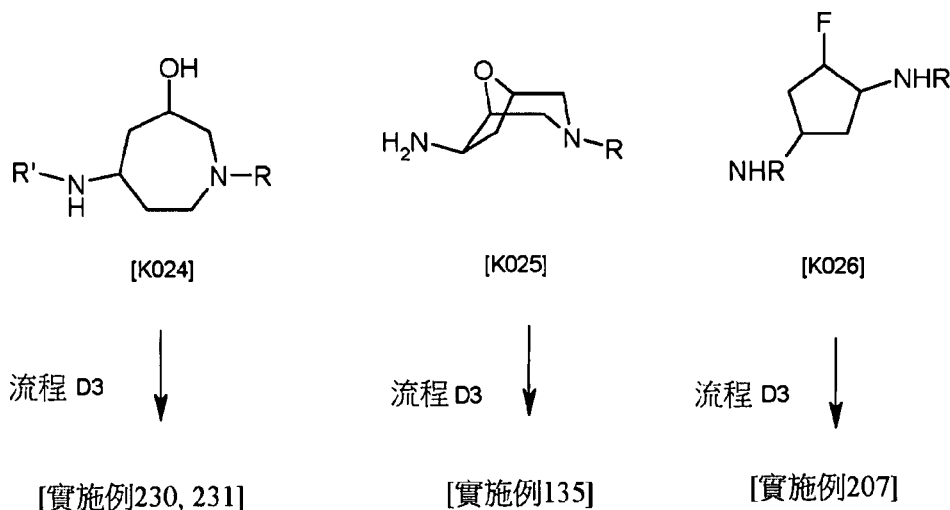
酸苯甲酯 (1.0 g, 4.3 mmol) 於二氯甲烷 (10 mL) 中之攪拌之冷卻溶液中添加 m-CPBA 70%-75% (70:30, 對氯過苯甲酸:3-氯苯甲酸, 1.5 g, 60 mmol)。攪拌混合物且升溫至室溫。在 30 分鐘之後, 使混合物分配於二氯甲烷 (50 mL) 與水 (25 mL) 之間。依序用水 (25 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液 (2×25 mL)、飽和氯化鈉水溶液 (10 mL) 洗滌有機物。有機層經硫酸鎂脫水, 過濾且蒸發濾液。回收呈黃色油狀之(±)-1-甲基-7-氧雜-3-氮雜-雙環[4.1.0]庚烷-3-甲酸苯甲酯 (1.0 g) (1.083 g) 且未經進一步純化即可使用。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO, δ): 7.40-7.28 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.52-3.34 (m, 2H), 3.16-3.02 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.26 (s, 3H)。LC/MS = 247.96 (MH)⁺及 269.95 (M+Na)⁺。

【0265】 77e) 向具有壓力計量器及攪拌棒之厚壁壓力容器中添加(±)-1-甲基-7-氧雜-3-氮雜-雙環[4.1.0]庚烷-3-甲酸苯甲酯 (0.63 g, 2.5 mmol) 及 2.0 M 甲胺之甲醇溶液 (10 mL, 20 mmol)。將容器密封且爆炸屏蔽後使混合物升溫至 50°C 隔夜。在加熱期間壓力增加 5 psi。使混合物冷卻至室溫, 將內含物轉移至圓底燒瓶中且蒸發揮發物。將混合物裝載於 Phenomenex SX-C 藥筒 (2×2 g) 上, 用甲醇 (各自 2×10 mL) 沖洗且用 2N 氨水之甲醇溶液 (各自 2×10 mL) 使產物釋放。合併氨化濾液且減壓蒸發。回收呈黃色黏稠油狀之反-(±)-3-羥基-3-甲基-4-甲胺基-哌啶-1-甲酸苯甲酯 (0.38 g), 其在室溫下在靜置若干天之後固化。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO, δ): 7.40-7.28 (m, 5H), 5.10-4.98 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.65 (dd, J=12.7, 1.3 Hz, 1H), 3.00-2.62 (m, 2H), 2.31-2.25 (m, 4H), 1.79 (dddd, J=16.7, 3.6, 3.6, 3.6 Hz, 1H), 1.65 (br s, 1H), 1.13-1.01 (m, 1H), 0.97 (s, 3H)。LC/MS = 278.96 (MH)⁺。

【0266】 77f) 具有攪拌棒之管中裝入 4-(4-氯-5-環丁基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-9H-吡啶并[2,3-b]吡啶 (100.0 mg, 0.2592 mmol)、反-(±)-3-羥基-3-甲基-4-甲胺基-哌啶-1-甲酸苯甲酯 (100.0 mg, 0.3593 mmol)、N,N-二異丙基乙胺 (135.0 μ L, 0.7750 mmol)、4-二甲胺基吡啶 (3.0 mg, 0.024 mmol) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL)。將管密封且在室溫下攪拌混合物隔夜。減壓蒸發 DMF。經由矽膠層析 (12 g, 0%→5% 甲醇:二氯甲烷) 純化殘餘物。合併所需洗提份且蒸發。藉由 LCMS 回收之紅棕色樹脂 (0.096 g) 與所需中間物一致。將回收之紅棕色樹脂溶解於二氯甲烷 (1 mL, 20 mmol), 接著依序添加二甲基硫醚 (1 mL, 10 mmol)、醚合三氟化硼 (98.53 μ L, 0.7775 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。蒸發揮發物。將回收之黃色固體溶解於甲醇 (10 mL) 中且減壓蒸發成油狀物。經由逆相層析 (5%→50% 乙腈:水 (具有 0.1% TFA) 作為改質劑) 純化殘餘物。合併所需洗提份, 冷凍且凍乾。回收呈黃色親液物狀之呈三氟乙酸鹽形式之(±)-(3,4-反)-4-[[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-胺基]-3-甲基-哌啶-3-醇 (0.06652 g, 42%)。最可能歸因於旋轉對映異構現象, 回收之產物顯示極複雜 ^1H NMR。在 HPLC 中分離之物質為單峰。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO, δ): 12.19-12.03 (m, 1H), 9.50-8.20 (m, 6H), 7.85-7.75 (m, 1H), 7.60-7.45 (m, 2H), 7.23-7.12 (m, 1H), 5.62-1.12 (m, 21H)。 $^{\circ}\text{LC/MS} = 494.20$ (MH) $^{\circ}$ 。

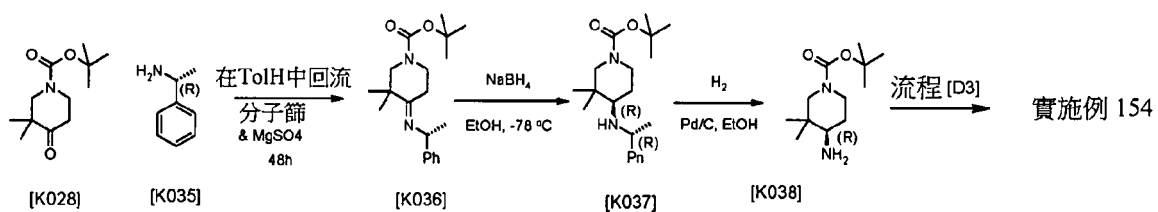
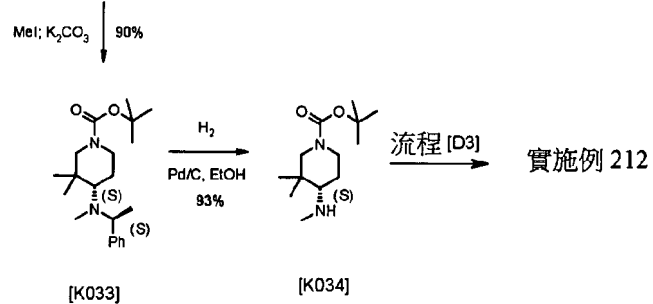
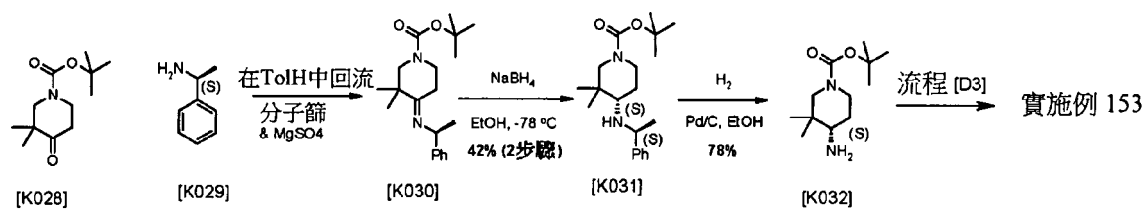
【0267】 以下胺使用所示參考文獻中所見之程序合成。胺[K024]使用與 US2013/0079321 中所見類似之程序合成。使用與流程 D3 中所述類似之程序利用[K024]合成實施例 230、231 (及其他)。胺[K025]使用與 2006/081178 中所見類似之程序合成。使用與流程 D3 中所述類似之程序利用[K025]合成

實施例 135（及其他）。胺[K026]使用與 J. AM. CHEM. SOC. 2010, 132, 13111-13113 中所見類似之程序合成。使用與流程 D3 中所述類似之程序利用[K024]合成實施例 207（及其他）。



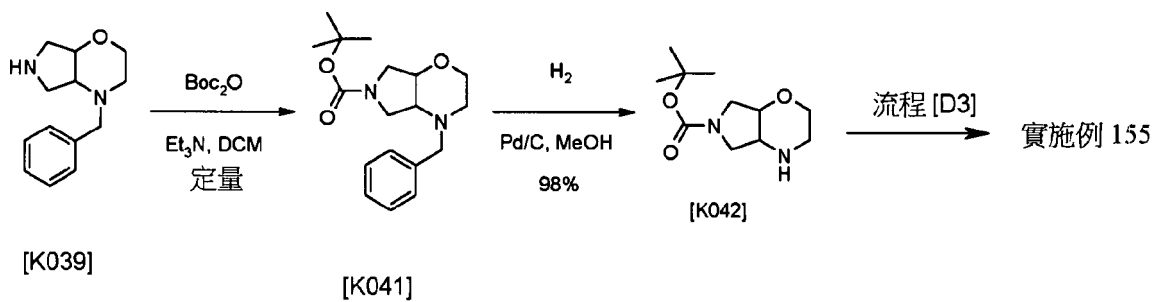
【0268】 中間物胺[K032]、[K034]及[K038]如以下流程[E4]中所述以 S 或 R α -甲基苯甲胺為起始物質藉由來自 W. Qian 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012 (22), 1061-1067 之改良之程序來製備。第一步，在回流下在甲苯中在分子篩及硫酸鎂作為脫水劑存在下縮合成亞胺，得到[K030]，還原得到[K031]，氫化得到[K032]，經由流程 D3 處理得到實施例 153（及其他）。中間物[K034]自中間物 1 經由 2 步烷基化/氫解程序來製備，且經由流程 D3 處理得到實施例 212（及其他）。另一對映異構體[K038]以相同方式利用[K035]來製備且處理得到實施例 154（及其他）

流程[E4]



【0269】 流程[E5]中之中間物[K042]根據以下流程以 2 步程序：Boc-保護/苯甲基氫解來製備，且經由流程[D3]處理得到實施例 155（及其他）

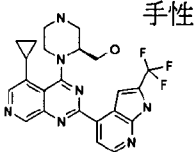
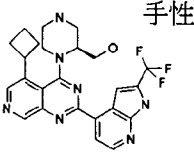
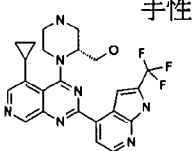
流程[E5]

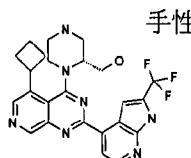
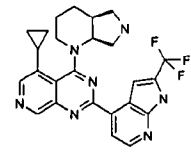


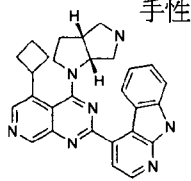
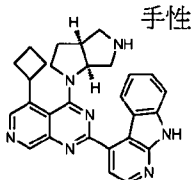
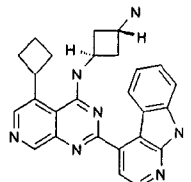
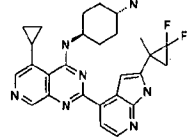
【0270】 表 A 中之以下化合物根據流程 (s) 中所示之通用合成使用與其中所述類似之程序及中間物來合成。

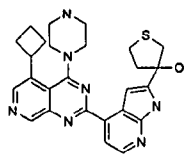
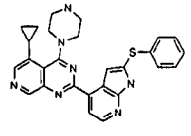
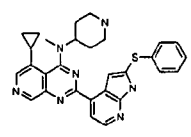
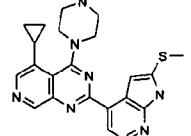
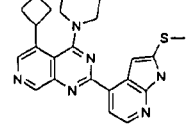
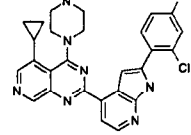
表 A

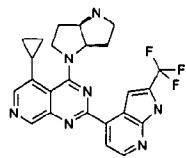
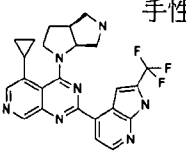
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
1		[B4]	517 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.07 (1 H, s) 8.51 (1 H, d, J=6.0 Hz) 8.29 (1 H, d, J=4.8 Hz) 8.16 (1 H, br. s.) 7.87 (1 H, td, J=9.1, 5.9 Hz) 6.80 (1 H, d, J=8.3 Hz) 3.64 (1 H, d, J=10.8 Hz) 2.58 (1 H, br. s.) 1.13 -1.56 (5 H, m)	{5-環丙基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基氨基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺
2		[B4]	531 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 8.68 - 9.21 (3 H, m) 8.40 (1 H, br. s.) 8.21 (1 H, d, J=5.0 Hz) 7.78 (1 H, td, J=9.1, 5.9 Hz) 6.73 (1 H, br. s.) 5.67 (1 H, d, J=9.0 Hz) 3.51 (1 H, d, J=12.5 Hz) 2.55 - 2.88 (2 H, m) 2.22 - 2.41 (2 H, m) 1.76 - 1.97 (4 H, m) 1.44 (3 H, s) 1.23 (4 H, s)	{5-環丁基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基氨基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺
3		[D17]	440 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9.50 (1 H, s) 8.90 (1 H, s) 8.78 (1 H, d, J=1.3 Hz) 8.56 (1 H, d, J=6.8 Hz) 8.03 (1 H, d, J=6.8 Hz) 4.36 (3 H, t, J=8.3 Hz) 4.01 - 4.18 (2 H, m) 3.45 - 3.59 (3 H, m) 2.53 - 2.72 (5 H, m) 2.21 - 2.41 (3 H, m) 2.07 (1 H, t, J=7.5 Hz)。	4-(5-環丁基-4-哌啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基-8H-1,3a,7,8-四氮雜-環戊并[a]茛

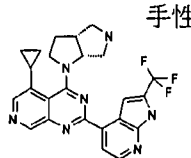
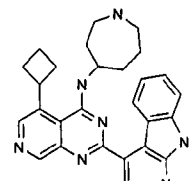
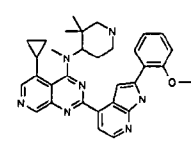
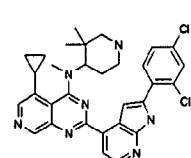
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
4		[D4]、 [D3]	470.04 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13.25 (1 H, br. s.), 9.60 (2 H, br. s.), 9.42 (1 H, s), 8.67 (1 H, d, J=5.02 Hz), 8.54 (1 H, s), 8.38 (1 H, d, J=4.77 Hz), 8.04 (1 H, s), 5.28 (1 H, dd, J=12.05, 5.02 Hz), 4.97 (1 H, dd, J=12.05, 5.77 Hz), 4.11 - 4.24 (2 H, m), 3.85 (1 H, br. d, J=11.00 Hz), 3.48 - 3.67 (3 H, m), 3.12 - 3.41 (3 H, m), 2.70 - 2.89 (1 H, m), 1.08 - 1.14 (2 H, m), 1.00 - 1.08 (1 H, m), 0.85 - 0.93 (1 H, m)	{(S)-1-[5-環丙基-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-哌啶-2-基}-甲醇
5		[D4]、 [D3]	484.07 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13.25 (br. s., 1 H), 9.48 - 9.81 (br. s., 2 H), 9.46 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.67 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.37 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 5.30 (dd, J=12.0, 4.3 Hz, 1 H), 4.95 (dd, J=12.2, 6.4 Hz, 1 H), 4.37 - 4.51 (m, 1 H), 4.16 (br. s., 1 H), 3.87 (d, J=11.3 Hz, 2 H), 3.57 (dd, J=16.1, 11.3 Hz, 2 H), 3.17 - 3.36 (m, 4 H), 2.38 - 2.48 (m, 3 H), 2.15 - 2.27 (m, 1 H), 2.03 - 2.15 (m, 1 H), 1.76 - 1.97 (m, 1 H)	{(S)-1-[5-環丁基-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-哌啶-2-基}-甲醇
6		[D4]、 [D3]	470.05 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13.26 (br. s., 1 H), 9.65 (br. s., 2 H), 9.42 (s, 1 H), 8.68 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.37 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 5.27 (dd, J=11.9, 4.9 Hz, 1 H), 4.96 (dd, J=12.0, 5.8 Hz, 1 H), 4.15 (br. s., 2 H), 3.84 (d, J=11.5 Hz, 2 H), 3.51 - 3.66 (m, 2 H), 3.15 - 3.34 (m, 3 H), 2.75 - 2.85 (m, 1 H), 1.01 - 1.15 (m, 3 H), 0.85 - 1.01 (m, 1 H)	{(R)-1-[5-環丙基-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-哌啶-2-基}-甲醇

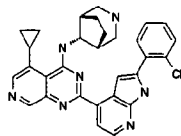
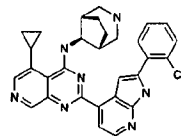
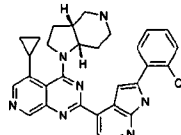
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
7	 <p>手性</p>	[D4]、 [D3]	484.07 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13.25 (br. s., 1 H), 9.70 (br. s, 2 H), 9.38 - 9.52 (m, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.67 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.37 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 5.32 (dd, J=12.0, 4.3 Hz, 1 H), 4.95 (dd, J=12.3, 6.3 Hz, 1 H), 4.43 (五重峰, J=8.5 Hz, 2 H), 4.17 (br. s., 2 H), 3.89 (d, J=11.3 Hz, 2 H), 3.58 (dd, J=17.9, 11.4 Hz, 2 H), 3.16 - 3.36 (m, 3 H), 2.39 - 2.48 (m, 3 H), 2.16 - 2.27 (m, 1 H), 2.02 - 2.16 (m, 1 H), 1.87 (d, J=6.3 Hz, 1 H)	{(R)-1-[5-環丁基-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-哌啶-2-基}-甲醇
8		[D4]、 [D3]	480.14 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13.19 (br. s., 1H) 13.12 - 13.27 (m, 3 H), 9.22 (br. s., 1 H), 8.85 - 9.15 (m, 2 H), 8.65 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.24 - 8.32 (m, 1 H), 8.19 (br. s., 1 H), 8.02 (br. s., 1 H), 5.13 (br. s., 1 H), 4.85 (br. s., 1 H), 3.97 (br. s., 1 H), 3.75 (br. s., 2 H), 3.29 - 3.46 (m, 1 H), 3.21 (br. s., 1 H), 3.06 (br. s., 1 H), 2.65 (br. s., 1 H), 1.85 (br. s., 3 H), 1.22 - 1.62 (m, 1 H), 1.10 - 1.22 (m, 1 H), 1.05 (br. s., 1 H)	(±)-5-環丙基-4-(4,7-順)-八氫-吡咯并[3,4-b]吡啶-1-基-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶

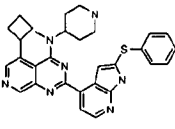
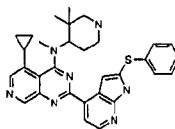
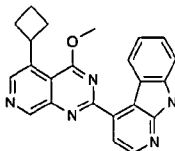
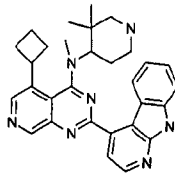
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
9		[D3]	462 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.07 (1 H, s) 9.12 (2 H, br. s.) 8.99 (1 H, br. s.) 8.86 (1 H, br. s.) 8.53 - 8.66 (2 H, m) 7.89 (1 H, d, J=5.0 Hz) 7.40 - 7.60 (2 H, m) 7.17 (1 H, td, J=7.5, 1.3 Hz) 5.15 (1 H, br. s.) 4.22 (1 H, t, J=8.4 Hz) 4.03 (1 H, br. s.) 3.19 - 3.75 (5 H, m) 3.06 (1 H, br. s.) 2.67 (1 H, dd, J=3.8, 1.8 Hz) 2.45 (3 H, br. s.) 1.82 - 2.05 (3 H, m)	4-((R)-5-環丁基-4-(R)-六氫-吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-9H-吡啶并[2,3-b]吡啶
10		[D3]	462 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.07 (1 H, s) 9.12 (1 H, s) 8.72 - 8.98 (1 H, m) 8.48 - 8.67 (1 H, m) 7.89 (1 H, d, J=5.0 Hz) 7.41 - 7.59 (1 H, m) 7.17 (1 H, ddd, J=8.2, 7.0, 1.1 Hz) 5.14 (1 H, br. s.) 4.22 (1 H, t, J=8.4 Hz) 4.01 (1 H, br. s.) 3.60 - 3.76 (1 H, m) 2.95 - 3.59 (2 H, m) 2.59 - 2.75 (1 H, m) 1.82 - 2.20 (4 H, m)	4-((S)-5-環丁基-4-(S)-六氫-吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-9H-吡啶并[2,3-b]吡啶
11		[D3]	436 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.05 (1 H, s) 9.13 (1 H, br. s.) 8.42 - 8.66 (3 H, m) 8.05 (3 H, d, J=4.0 Hz) 7.78 (1 H, d, J=5.3 Hz) 7.40 - 7.60 (3 H, m) 7.15 (1 H, ddd, J=8.1, 7.0, 1.3 Hz) 4.96 - 5.11 (2 H, m) 4.52 - 4.76 (2 H, m) 3.85 (1 H, d, J=4.5 Hz) 2.52 - 2.79 (6 H, m) 1.73 - 2.42 (5 H, m)	反-N-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-環丁-1,3-二胺
12		[D4]、 [D3]	491 (M+H) ⁺		反-N-{5-環丙基-2-[2-(2,2-二氟-1-甲基-環丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-環己-1,4-二胺

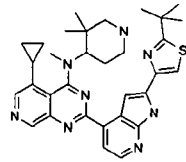
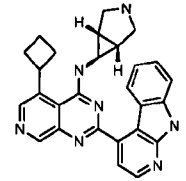
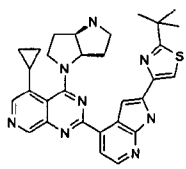
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
13		[D4]、 [D3]	488 (M+H) ⁺		3-[4-(5-環丁基-4-哌啶并 [3,4-d]嘧啶-2- 基)-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-2-基]- 四氫-硫-3-吩
14		[D4]、 [D3]	480 (M+H) ⁺		5-環丙基-2-(2-苯基 硫基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-基)-4- 哌啶-1-基-吡啶并 [3,4-d]嘧啶
15		[D4]、 [D3]	508 (M+H) ⁺		[5-環丙基-2-(2-苯 基硫基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-基)- 吡啶并[3,4-d]嘧啶 -4-基]-甲基-哌啶-4- 基-胺
16		[D4]、 [D3]	418 (M+H) ⁺		5-環丙基-2-(2-甲基 硫基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-基)-4- 哌啶-1-基-吡啶并 [3,4-d]嘧啶
17		[D4]、 [D3]	432 (M+H) ⁺		5-環丁基-2-(2-甲基 硫基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-基)-4- 哌啶-1-基-吡啶并 [3,4-d]嘧啶
18		[D4]、 [D3]	516.08 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.37 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.00-8.94 (br s, 2H), 8.48 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.20-8.19 (m, 2H), 7.96 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.64-7.62 (m, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.37 (m, 4H), 2.79-2.73 (m, 1H), 1.29-1.26 (m, 2H), 1.10-1.08 (m, 2H)	5-環丙基-2-[2-(2,4- 二氯-苯基)-1H-吡 咯并[2,3-b]吡啶-4- 基]-4-哌啶-1-基-吡 啶并[3,4-d]嘧啶

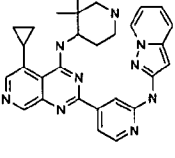
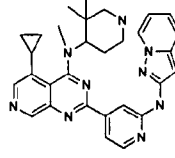
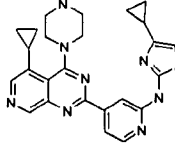
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
19		[D4]、 [D3]	466.13 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13.16 (br. s., 1 H), 9.39 (br. s., 1 H), 9.26 (br. s., 1 H), 9.09 (s, 1 H), 8.64 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 5.32 - 5.42 (m, 1 H), 4.28 - 4.44 (m, 2 H), 3.45 - 3.65 (m, 2 H), 3.38 (d, J=6.3 Hz, 1 H), 2.44 - 2.50 (m, 2 H), 2.33 - 2.43 (m, 1 H), 2.24 - 2.33 (m, 1 H), 2.05 - 2.24 (m, 1 H), 1.35 - 1.44 (m, 1 H), 1.11 - 1.22 (m, 1 H), 1.01 - 1.11 (m, 1 H), 0.91 - 1.01 (m, 1 H)	(±)-5-環丙基-4-(3,6-順)-六氫-吡咯并[3,2-b]吡咯-1-基-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶
20		[D4]、 [D3]	466.13 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13.16 (br. s., 1 H), 9.31 (br. s., 2 H), 9.10 (s, 1 H), 8.64 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.91 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 5.17 - 5.23 (m, 1 H), 4.24 - 4.40 (m, 1 H), 3.72 - 3.84 (m, 2 H), 3.39 - 3.63 (m, 2 H), 3.26 - 3.36 (m, 1 H), 3.12 - 3.22 (m, 1 H), 1.90 - 2.04 (m, 2 H), 1.37 - 1.46 (m, 1 H), 1.08 - 1.26 (m, 2 H), 0.91 - 1.07 (m, 1 H)	5-環丙基-4-(3aS,6aS)-六氫-吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶

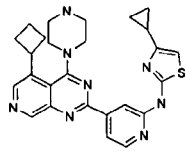
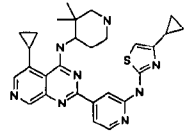
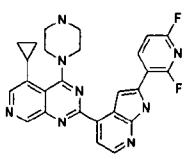
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
21	 <p>手性</p>	[D4]、 [D3]	466.12 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13.16 (br. s., 1 H), 9.30 (br. s., 2 H), 9.10 (s, 1 H), 8.64 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.91 (br. d, J=1.3 Hz, 1 H), 5.14 - 5.27 (m, 1 H), 4.27 - 4.37 (m, 2 H), 3.70 - 3.86 (m, 2 H), 3.43 - 3.62 (m, 2 H), 3.23 - 3.38 (m, 1 H), 3.10 - 3.23 (m, 1 H), 2.48 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 1.91 - 2.04 (m, 2 H), 1.37 - 1.46 (m, 1 H), 1.10 - 1.27 (m, 2 H), 0.90 - 1.07 (m, 1 H)	5-環丙基 -4-(3aR,6aR)-六氫-吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶
22		[D3]	464 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.03 (1 H, s) 9.12 (1 H, s) 8.44 - 8.66 (5 H, m) 7.82 (1 H, d, J=5.0 Hz) 7.42 - 7.61 (2 H, m) 6.99 - 7.24 (2 H, m) 4.58 (3 H, dd, J=17.3, 8.5 Hz) 2.98 - 3.39 (5 H, m) 2.12 - 2.42 (7 H, m) 1.63 - 2.00 (5 H, m)	氮雜環庚烷-4-基-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺
23		[D4]、 [D3]	534.25 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.07 (br s, 1H), 9.12 (m, 2H), 8.42 - 8.35 (m, 2H), 8.16 (br s, 2H), 7.99 - 7.94 (m, 2H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.23 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.14-7.10 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.49 - 2.68 (m, 7H), 2.23 - 1.96 (m, 2H), 1.47 - 0.92 (m, 9H)	{5-環丙基-2-[2-(2-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺
24		[D4]、 [D3]	572.17 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.34 (br s, 1H), 9.07 (m, 2H), 8.47 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.28 - 8.14 (m, 3H), 7.95 - 7.84 (m, 3H), 7.64 - 7.61 (m, 1H), 5.59 (br s, 1H), 3.49 - 2.67 (m, 8H), 2.33 - 1.95 (m, 2H), 1.46 - 0.82 (m, 10H)	{5-環丙基-2-[2-(2,4-二氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺

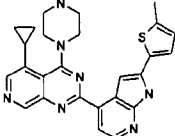
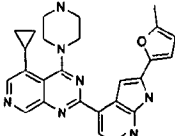
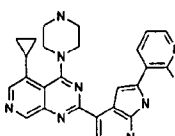
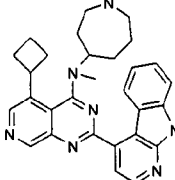
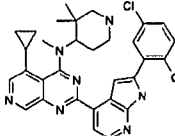
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
25		[D4]、 [D3]	522.18 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.27 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 9.16 (s, 1H), 8.89 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.49 - 8.44 (m, 2H), 8.14 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.93 (m, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 2H), 7.68 - 7.66 (m, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 4.33 - 4.31 (m, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 3.11 - 3.08 (m, 2H), 2.85 - 2.80 (m, 3H), 2.02 - 1.99 (m, 2H), 1.88 - 1.84 (m, 2H), 1.26 - 1.21 (m, 2H), 1.13 - 1.10 (m, 2H)	(1R,5S,8R)-3-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基-2-[(2-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基-胺
26		[D4]、 [D3]	522.18 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.25 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 9.16 - 9.06 (m, 2H), 8.46 (m, 3H), 8.20 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.93 (d, 2H, J = 2.2 Hz), 7.83 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 3.33 (m, 4H), 2.79 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.15 (m, 4H)	(1R,5S,8S)-3-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基-2-[(2-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基-胺
27		[D4]、 [D3]	523.15 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.29 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 9.05 (s, 1H), 8.66 (m, 2H), 8.45 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.12 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.69 - 7.66 (m, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 4.63 - 4.37 (m, 3H), 3.41 - 3.23 (m, 3H), 2.97 (m, 2H), 2.75 - 2.67 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.92 - 1.87 (m, 1H), 1.50 - 1.44 (m, 1H), 1.22 - 1.15 (m, 1H), 1.13 - 1.06 (m, 1H), 0.96 - 0.90 (m, 1H)	(±)-2-[(2-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-4-(3aR,7aS)-八氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶

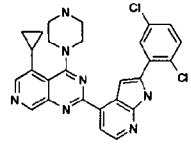
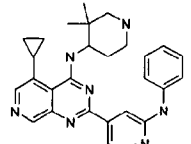
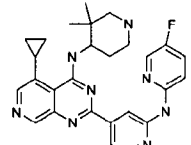
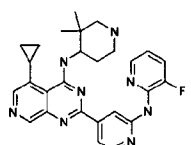
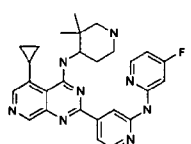
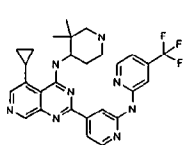
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
28		[D4]、 [D3]	522 (M+H) ⁺		[5-環丁基-2-(2-苯基硫基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-哌啶-4-基-胺
29		[D4]、 [D3]	536 (M+H) ⁺		[5-環丙基-2-(2-苯基硫基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺
30		[D3]	382.03 (M+H) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 12.10 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.77 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.68 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.29 (s, 3H), 2.54-2.45 (m, 1H), 2.41-2.29 (m, 3H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H)。	4-(5-環丁基-4-甲氧基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-9H-吡啶并[2,3-b]吡啶
31		[D3]	492.22 (M+H) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 12.06 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.91-8.81 (m, 1H), 8.62 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.57 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.27-8.14 (m, 1H), 7.77 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 5.54-5.47 (m, 1H), 4.41-4.431 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.26-3.09 (m, 2H), 3.04-2.83 (m, 4H), 2.77-2.67 (m, 2H), 2.33-1.88 (m, 6H), 1.40 (s, 3H), 1.16 (s, 3H)。	[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
32		[D4]、 [D3]	567.26 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.35 (s, 1 H), 9.08 (br. s., 1 H), 8.94 (d, J=11.8 Hz, 1 H), 8.40 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.18 - 8.33 (m, 1 H), 8.15 (br. s., 1 H), 8.08 - 8.13 (m, 2 H), 7.81 (br. s., 1 H), 5.63 (br. s., 1 H), 2.96 - 3.26 (m, 5 H), 2.22 (br. s., 1 H), 1.91 (s, 1 H), 1.48 (s, 9 H), 1.14 - 1.40 (m, 6 H), 1.12 (s, 2 H), 0.99 (br. s., 1 H)	{2-[2-(2-第三丁基-噻唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺
33		[D3]	448 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.04 (1 H, s) 9.16 (1 H, s) 9.00 (1 H, br. s.) 8.70 (1 H, d, J=8.0 Hz) 8.41 - 8.59 (2 H, m) 7.93 (1 H, d, J=5.0 Hz) 7.40 - 7.63 (3 H, m) 7.20 (1 H, ddd, J=8.1, 7.0, 1.3 Hz) 4.45 - 4.64 (2 H, m) 3.14 - 3.47 (5 H, m) 3.02 (1 H, d, J=2.5 Hz) 1.71 - 2.16 (2 H, m)	(2R,6S)-3-氮雜-雙環[3.1.0]己-6-基-[(S)-5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺
34		[D4]、 [D3]	537.23 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.37 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 9.35 (br. s., 1 H), 9.10 (br. s., 1 H), 9.04 (s, 1 H), 8.40 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.17 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.88 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 5.43 (t, J=5.3 Hz, 1 H), 4.35 (br. s., 2 H), 3.53 - 3.63 (m, 1 H), 3.45 (br. s., 2 H), 2.65 - 2.80 (m, 1 H), 2.53 - 2.64 (m, 1 H), 2.34 - 2.46 (m, 1 H), 2.20 - 2.32 (m, 1 H), 2.03 - 2.20 (m, 1 H), 1.48 (s, 9 H), 1.34 - 1.44 (m, 1 H), 1.12 - 1.24 (m, 1 H), 1.03 - 1.11 (m, 1 H), 0.92 - 1.03 (m, 1 H)	(±)-2-[2-(2-第三丁基-噻唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-4-(3,6-順)-六氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶

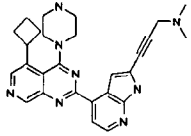
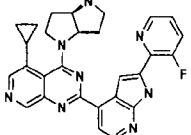
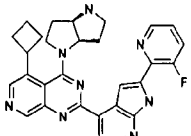
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
35		[B4]	506.24 (M+H) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10.40 (br s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.09-9.01 (m, 1H), 8.54 (dd, J=7.0, 0.7 Hz, 1H), 8.52 (d, J=0.7 Hz, 1H), 8.40 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.33-8.20 (m, 2H), 7.87 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.80 (t, J=6.8 Hz, 1H), 4.89-4.81 (m, 1H), 3.41-3.33 (m, 1H), 3.26-3.05 (m, 3H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.31-1.10 (m, 9H)。	{5-環丙基-2-[2-(吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
36		[B4]	520.23 (M+H) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10.58 (br s, 1H), 9.18-8.99 (m, 2H), 8.55 (dd, J=6.9 0.7 Hz, 1H), 8.40 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.27 (br s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.87 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 6.91-6.77 (m, 2H), 5.65-5.53 (m, 1H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.40-3.00 (m, 6H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.32-1.75 (m, 2H), 1.55-0.90 (m, 9H)。	{5-環丙基-2-[2-(吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺
37		[B4]	471.15 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.42 (br. s., 1 H), 9.07 (s, 1 H), 9.00 (br. s., 2 H), 8.45 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.19 (s, 2 H), 7.85 (dd, J=5.4, 1.4 Hz, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 3.95 (br. s., 4 H), 3.33 (br. s., 4 H), 2.63 - 2.74 (m, 1 H), 1.91 - 2.03 (m, 1 H), 1.22 - 1.30 (m, 2 H), 1.02 - 1.15 (m, 2 H), 0.73 - 0.94 (m, 4 H)	[4-(5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-吡啶-2-基]-(4-環丙基-噻唑-2-基)-胺

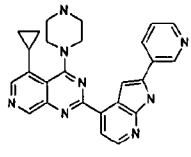
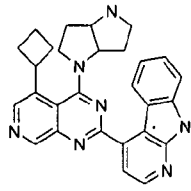
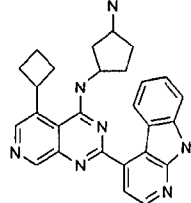
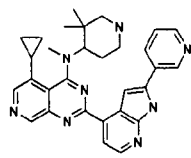
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
38		[B4]	485.17 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.42 (br. s., 1 H), 9.15 (s, 1 H), 8.89 - 9.13 (m, 2 H), 8.79 (s, 1 H), 8.39 - 8.50 (m, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.84 (dd, J=5.4, 1.4 Hz, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 4.25 (dt, J=17.3, 8.7 Hz, 1 H), 3.86 (br. s., 4 H), 3.33 (br. s., 2 H), 3.25 (br. s., 2 H), 2.40 - 2.49 (m, 2 H), 2.15 - 2.29 (m, 2 H), 2.11 (s, 1 H), 1.87 - 2.01 (m, 2 H), 0.84 - 0.91 (m, 2 H), 0.76 - 0.84 (m, 2 H)	[4-(5-環丁基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-吡啶-2-基]-(4-環丙基-噻唑-2-基)-胺
39		[B4]	513.23 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.47 (br. s., 1 H), 9.20 (d, J=11.3 Hz, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 8.51 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 8.42 - 8.47 (m, 1 H), 8.40 (d, J=9.5 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.90 (dd, J=5.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 4.79 - 4.89 (m, 2 H), 3.40 (d, J=12.0 Hz, 1 H), 3.26 (d, J=13.1 Hz, 1 H), 3.18 (d, J=10.5 Hz, 1 H), 3.03 - 3.14 (m, 1 H), 2.55 - 2.65 (m, 1 H), 2.07 - 2.17 (m, 1 H), 1.94 - 2.03 (m, 2 H), 1.26 (dq, J=8.3, 5.3 Hz, 1 H), 1.20 (s, 3 H), 1.14 - 1.19 (m, 2 H), 1.12 (s, 3 H), 0.84 - 0.91 (m, 2 H), 0.78 - 0.84 (m, 2 H)	{5-環丙基-2-[2-(4-環丙基-噻唑-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
40		[D4]、 [D3]	486 (M+H) ⁺		5-環丙基-2-[2-(2,6-二氟-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶

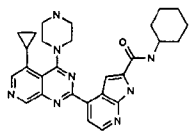
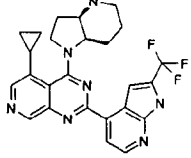
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
41		[D4]、 [D3]	469 (M+H) ⁺		5-環丙基-2-[2-(5-甲基-噻吩-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶
42		[D4]、 [D3]	452.9 (M+H) ⁺		5-環丙基-2-[2-(5-甲基-呋喃-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶
43		[D4]、 [D3]	468 (M+H) ⁺		5-環丙基-2-[2-(2-氟-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶
44		[D3]	478 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.06 (1 H, s) 9.13 (1 H, s) 8.41 - 8.79 (5 H, m) 7.87 (1 H, d, J=5.0 Hz) 7.41 - 7.59 (2 H, m) 7.09 - 7.28 (1 H, m) 4.74 (1 H, br. s.) 4.21 (1 H, br. s.) 3.17 (3 H, br. s.) 3.03 (5 H, s) 2.58 - 2.75 (1 H, m) 1.77 - 2.27 (9 H, m)	氮雜環庚烷-4-基-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-胺
45		[D4]、 [D3]	572.16 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.35 (br s, 1H), 9.07 - 9.04 (m, 2H), 8.49 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.26 - 8.19 (m, 2H), 8.14 (br s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.94 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.54 (m, 1H), 4.22 - 4.01 (m, 3H), 3.48 - 2.67 (m, 7H), 2.34 - 1.94 (m, 2H), 1.48 - 0.91 (m, 9H)	{5-環丙基-2-[2-(2,5-二氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺

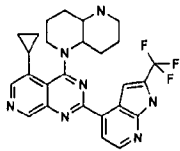
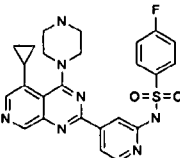
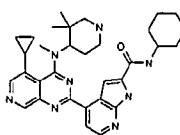
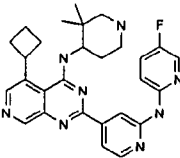
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
46		[D4]、 [D3]	518.08 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.39 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 9.15 - 8.92 (m, 3H), 8.50 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.20 (m, 2H), 8.03 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.95 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.54 (m, 1H), 4.13 - 3.92 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 2.80 - 2.73 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 2H), 1.12 - 1.08 (m, 2H)	5-環丙基-2-[2-(2,5-二氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶
47		[B4]	466.24 (M+H) ⁺		[5-環丙基-2-(2-苯基胺基-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
48		[B4]	486 (M+H) ⁺		{5-環丙基-2-[2-(5-氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
49		[B4]	185.18 (M+H) ⁺		{5-環丙基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
50		[B4]	485 (M+H) ⁺		{5-環丙基-2-[2-(4-氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
51		[B4]	535 (M+H) ⁺		{5-環丙基-2-[2-(4-三氟甲基-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
52		[B4]	487.18 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.53 (br. s., 1 H), 9.07 (s, 3 H), 8.46 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.85 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 3.95 (br. s., 4 H), 3.33 (br. s., 4 H), 2.61 - 2.76 (m, 1 H), 1.30 (s, 9 H), 1.21 - 1.29 (m, 2 H), 1.02 - 1.16 (m, 2 H); LC/MS (ESI ⁺): 487.18 (M+H)	(4-第三丁基-噻唑-2-基)-[4-(5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)]-胺
53		[B4]	527.25 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.47 (br. s, 1 H), 9.15 (br. s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 8.44 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.35 (br. s., 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.06 (br. s., 1 H), 7.87 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 5.60 (br. s., 1 H), 3.50 (d, J=11.3 Hz, 1 H), 3.16 (br. s., 7 H), 2.36 - 2.46 (m, 1 H), 2.22 (br. s., 1 H), 1.94 - 2.03 (m, 1 H), 1.45 (br. s., 1 H), 1.04 - 1.36 (m, 8 H), 0.98 (br. s., 1 H), 0.84 - 0.89 (m, 2 H), 0.78 - 0.84 (m, 2 H)	{5-環丙基-2-[2-(4-環丙基-噻唑-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺
54		[D4]、 [D3]	480.16 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13.15 (br. s., 1 H), 9.40 (br. s., 1 H), 9.28 (br. s., 1 H), 9.14 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.63 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.25 - 8.31 (m, 1 H), 8.28 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 5.34 (br. s., 1 H), 4.35 (br. s., 1 H), 4.00 - 4.16 (m, 2 H), 3.53 (br. s., 1 H), 3.40 (br. s., 2 H), 2.60 - 2.72 (m, 1 H), 2.34 - 2.44 (m, 2 H), 2.26 (dd, J=13.7, 5.4 Hz, 1 H), 2.01 - 2.15 (m, 2 H), 1.89 - 2.01 (m, 2 H)	(±)-5-環丁基-4-(3,6-順)-六氫-吡咯并[3,2-b]吡咯-1-基-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶

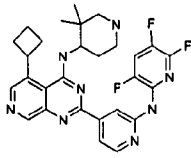
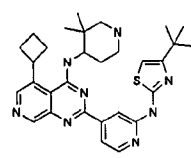
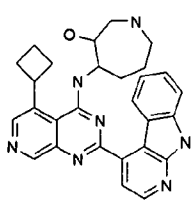
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
55		[D4]、 [D3]	467 (M+H) ⁺		{3-[4-(5-環丁基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-丙-2-炔基}-二甲基胺
56		[D4]、 [D3]	493.18 (M+H) ⁺	1 H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.45 (s, 1 H), 9.40 (br. s., 1 H), 9.23 (br. s., 1H), 9.04 (s, 1 H), 8.62 (dt, J=4.5, 1.5 Hz, 1 H), 8.51 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.17 - 8.28 (m, 2 H), 8.14 (dd, J=4.3, 2.0 Hz, 1 H), 7.91 (ddd, J=11.7, 8.3, 1.3 Hz, 1 H), 7.53 (dt, J=8.5, 4.3 Hz, 1 H), 5.42 - 5.49 (m, 1 H), 4.29 - 4.42 (m, 2 H), 3.60 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 3.48 (br. s., 1 H), 3.38 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 2.53 - 2.64 (m, 1 H), 2.35 - 2.49 (m, 2 H), 2.23 - 2.35 (m, 1 H), 2.09 - 2.23 (m, 1 H), 1.37 - 1.45 (m, 1 H), 1.13 - 1.22 (m, 1 H), 1.03 - 1.13 (m, 1 H), 0.99 (dt, J=9.5, 4.7 Hz, 1 H)	(±)-5-環丙基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-4-(3,6-順)-六氫-吡咯并[3,2-b]吡咯-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶
57		[D4]、 [D3]	507.20 (M+H) ⁺	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.42 (s, 1 H), 9.33 (br. s., 1 H), 9.17 (br. s., 1 H), 9.09 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.61 (dt, J=3.1, 1.6 Hz, 1 H), 8.50 (d, J=4.5 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.92 (ddd, J=11.7, 8.4, 1.0 Hz, 1 H), 7.53 (dt, J=8.3, 4.2 Hz, 1 H), 5.42 (br. s., 1 H), 3.97 - 4.17 (m, 4 H), 3.42 (br. s., 3 H), 2.59 - 2.72 (m, 2 H), 2.34 - 2.47 (m, 3 H), 2.20 - 2.30 (m, 1 H), 2.00 - 2.16 (m, 2 H), 1.86 - 2.00 (m, 2 H)	(±)-5-環丁基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-4-(3,6-順)-六氫-吡咯并[3,2-b]吡咯-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶

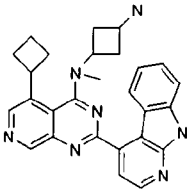
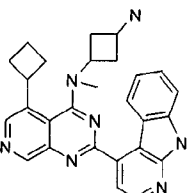
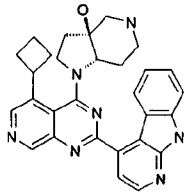
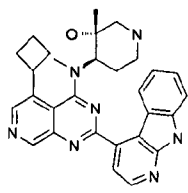
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
58		[D4]、 [D3]	449.13 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.63 (br s, 1H), 9.35 (m, 2H), 8.99 (br s, 2H), 8.67 (m, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.48 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.19 (m, 2H), 8.12 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.70 (m, 1H), 4.40 - 3.95 (m, 4H), 3.39 (m, 4H), 2.80 - 2.73 (m, 1H), 1.31 - 1.26 (m, 2H), 1.13 - 1.09 (m, 2H)	5-環丙基-4-哌啶-1-基-2-(2-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶
59		[D3]	462 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.05 (1 H, s) 9.12 (2 H, s) 9.00 (1 H, br. s.) 8.78 (1 H, s) 8.52 - 8.67 (2 H, m) 7.91 (1 H, d, J=5.0 Hz) 7.38 - 7.60 (2 H, m) 7.17 (1 H, td, J=7.6, 1.1 Hz) 5.37 (1 H, br. s.) 3.93 - 4.30 (5 H, m) 3.26 - 3.54 (3 H, m) 2.67 (1 H, dd, J=3.8, 1.8 Hz) 1.85 - 2.23 (6 H, m)	4-[5-環丁基-4-(六氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-9H-吡啶并[2,3-b]吡啶
60		[D3]	450 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.03 (1 H, s) 9.12 (1 H, s) 8.45 - 8.68 (3 H, m) 7.76 - 7.97 (4 H, m) 7.39 - 7.60 (2 H, m) 7.10 - 7.22 (2 H, m) 4.49 - 4.84 (3 H, m) 3.56 (2 H, d, J=5.5 Hz) 2.51 - 2.70 (4 H, m) 1.63 - 2.38 (11 H, m)	N-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-環戊-1,3-二胺
61		[D4]、 [D3]	505.22 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.57 (s, 1H), 9.34 - 9.27 (m, 2H), 9.06 - 8.91 (br s, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.30 - 8.12 (m, 3H), 7.66 (m, 1H), 5.60 (br s, 1H), 4.28 (m, 4H), 3.56 - 2.78 (m, 7H), 2.28 - 1.87 (m, 1H), 1.47 - 0.91 (m, 8H)	[5-環丙基-2-(2-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺

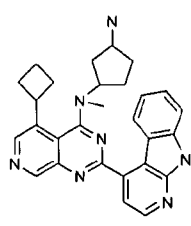
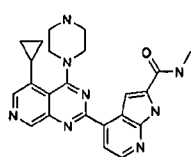
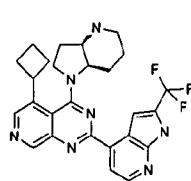
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
62		[D21]	497.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.30 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 9.25 (s, 1H), 9.04 - 8.98 (br s, 2H), 8.53 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 8.37 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.20 (m, 2H), 8.10 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 3.96 - 3.83 (m, 5H), 3.37 (m, 4H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.66 - 1.63 (m, 1H), 1.45 - 1.08 (m, 9H)	4-(5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸環己醯胺
63		[D4]、 [D3]	480.14 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 13.16 (br. s., 1 H), 9.51 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 8.64 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.49 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 8.22 (d, J=5.0 Hz, 2 H), 7.97 (s, 1 H), 4.74 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 4.59 (td, J=11.0, 6.5 Hz, 1 H), 4.06 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 3.43 (t, J=9.7 Hz, 1 H), 3.35 (d, J=11.5 Hz, 1 H), 3.07 (d, J=10.5 Hz, 1 H), 3.00 - 3.13 (m, 1 H), 2.59 - 2.73 (m, 1 H), 2.40 - 2.50 (m, 1 H), 2.07 - 2.20 (m, 2 H), 1.94 - 2.07 (m, 1 H), 1.65 - 1.88 (m, 2 H), 1.47 - 1.56 (m, 1 H), 1.16 - 1.25 (m, 1 H), 1.10 (td, J=9.5, 5.6 Hz, 1 H), 0.92 (dq, J=10.0, 5.0 Hz, 1 H)	(±)-5-環丙基-4-(3,7-順)-八氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-yl)吡啶并[3,4-d]嘧啶

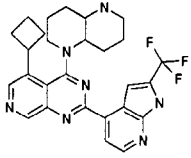
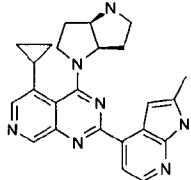
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
64		[D4]、 [D3]	494.17 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 聚結處之信號) ppm 13.17 (br. s., 1 H), 9.29 - 9.53 (m, 1 H), 9.18 (br. s., 2 H), 8.79 (br. s., 1 H), 8.65 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.43 (br. s., 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.03 (br. s., 1 H), 5.22 (br. s., 1 H), 4.73 - 4.93 (m, 1 H), 3.53 - 4.05 (m, 3 H), 2.92 - 3.31 (m, 2 H), 2.37 - 2.67 (m, 1 H), 2.13 - 2.34 (m, 1 H), 1.61 - 2.10 (m, 6 H), 1.23 - 1.42 (m, 2 H), 1.02 (br. s., 2 H)	5-環丙基-4-(八氫-[1,5]吡啶-1-基)-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶
65		[D3]、 [D12]	506 (M+H) ⁺		N-[4-(5-環丙基-4-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-吡啶-2-基]-4-氟-苯磺醯胺
66		[D21]	553.28 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.28 (s, 1H), 9.16 (m, 2H), 8.53 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.34 (m, 2H), 8.19 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.15 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.17 (m, 6H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 1.91 (m, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.51 - 0.94 (m, 14H)	4-(5-環丙基-4-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-氨基-胺基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-甲酰胺環己醯胺
67		[B4]	499 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄)δ ppm 9.13 (s, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 8.52 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.38 - 8.45 (m, 2 H) 8.35 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 7.76 - 7.91 (m, 1 H) 7.28 - 7.40 (m, 1 H) 4.96 - 5.05 (m, 1 H) 4.22 - 4.37 (m, 1 H) 3.43 - 3.58 (m, 1 H) 3.35 (s, 2 H) 3.26 (s, 1 H) 2.36 - 2.70 (m, 4 H) 2.00 - 2.28 (m, 4 H) 1.37 (s, 3 H) 1.20 - 1.24 (m, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(5-氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}- (3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺

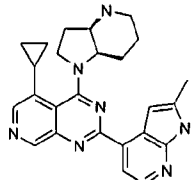
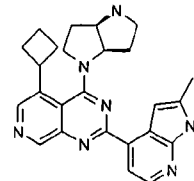
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
68		[B4]	517 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.15 (s, 1 H) 8.57 - 8.84 (m, 2 H) 8.38 - 8.50 (m, 2 H) 8.32 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.96 (ddd, J=10.35, 8.22, 2.51 Hz, 1 H) 5.01 (dd, J=11.80, 4.52 Hz, 1 H) 4.32 (t, J=8.28 Hz, 1 H) 3.51 (br. s., 1 H) 3.32 - 3.39 (m, 2 H) 3.15 - 3.26 (m, 1 H) 2.35 - 2.72 (m, 4 H) 1.98 - 2.27 (m, 4 H) 1.38 (s, 3 H) 1.22 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(3,5-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
69		[B4]	599.3 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.12 (s, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 8.43 - 8.55 (m, 3 H) 8.38 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 7.05 - 7.19 (m, 2 H) 5.01 (dd, J=11.80, 4.27 Hz, 1 H) 4.30 (s, 1 H) 3.44 - 3.57 (m, 1 H) 3.35 (s, 2 H) 3.17 - 3.27 (m, 1 H) 2.35 - 2.71 (m, 4 H) 2.01 - 2.29 (m, 4 H) 1.37 (s, 3 H) 1.22 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(4-氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
70		[B4]	599.5 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.15 (s, 1 H) 8.77 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 8.47 - 8.53 (m, 1 H) 8.39 - 8.46 (m, 1 H) 8.34 (dd, J=5.14, 1.13 Hz, 1 H) 7.89 (ddd, J=10.79, 8.28, 1.25 Hz, 1 H) 7.35 (ddd, J=8.28, 4.89, 3.89 Hz, 1 H) 5.01 (dd, J=11.67, 4.39 Hz, 1 H) 4.32 (t, J=8.16 Hz, 1 H) 3.53 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 3.32 - 3.39 (m, 2 H) 3.20 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 2.34 - 2.70 (m, 4 H) 1.99 - 2.29 (m, 4 H) 1.38 (s, 3 H) 1.22 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
71		[B4]	535 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.13 (s, 1 H) 8.92 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.62 (s, 1 H) 8.46 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 8.33 (dd, J=6.27, 1.51 Hz, 1 H) 8.02 - 8.18 (m, 1 H) 5.02 (dd, J=11.67, 4.39 Hz, 1 H) 4.31 (t, J=8.16 Hz, 1 H) 3.51 (d, J=12.80 Hz, 1 H) 3.32 - 3.39 (m, 2 H) 3.12 - 3.24 (m, 1 H) 2.33 - 2.71 (m, 4 H) 2.03 (s, 4 H) 1.37 (s, 3 H) 1.22 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基氨基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
72		[B4]	543.8 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.11 (s, 1 H) 8.55 - 8.61 (m, 2 H) 8.50 (s, 1 H) 8.23 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 5.11 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 4.30 (t, J=7.91 Hz, 1 H) 3.58 - 3.81 (m, 2 H) 3.22 (t, J=7.40 Hz, 2 H) 2.55 - 2.66 (m, 2 H) 2.33 - 2.54 (m, 2 H) 1.98 - 2.25 (m, 4 H) 1.43 (s, 9 H) 1.38 (br. s., 3 H) 1.23 (s, 3 H)	{2-[2-(4-第三丁基-噻唑-2-基氨基)-吡啶-4-基]-5-環丁基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
73		[D3]	480 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.03 (1 H, s) 9.14 (1 H, s) 8.86 (1 H, br. s.) 8.52 - 8.73 (3 H, m) 8.43 (1 H, br. s.) 7.87 (1 H, d, J=5.0 Hz) 7.39 - 7.60 (2 H, m) 6.98 - 7.22 (2 H, m) 5.80 (1 H, br. s.) 4.55 (3 H, dd, J=16.9, 8.4 Hz) 4.30 (2 H, d, J=4.5 Hz) 2.94 - 3.45 (5 H, m) 2.54 - 2.72 (2 H, m) 1.72 - 2.41 (10 H, m)	4-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-氮雜環庚烷-3-醇

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
74		[D3]	450 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.13 (1 H, s) 8.71 (1 H, s) 8.51 (1 H, d, J=5.3 Hz) 8.28 (1 H, d, J=8.0 Hz) 7.77 (1 H, d, J=5.0 Hz) 7.40 - 7.62 (2 H, m) 7.15 (1 H, td, J=7.7, 1.3 Hz) 4.22 - 4.50 (2 H, m) 3.57 (1 H, t, J=7.9 Hz) 3.12 (s, 3H) 2.81 - 2.67 (3 H, m) 2.50-1.99 (6 H, m)	N-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-N-甲基-環丁-1,3-二胺
75		[D3]	450 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.14 (1 H, s) 8.69 (1 H, s) 8.50 (1 H, d, J=5.3 Hz) 8.25 (1 H, d, J=8.0 Hz) 7.75 (1 H, d, J=5.3 Hz) 7.42 - 7.62 (2 H, m) 7.15 (1 H, t, J=7.7 Hz) 4.46 (1 H, d, J=8.3 Hz) 3.87 (1 H, s) 3.13 (3 H, s) 1.95 - 2.94 (9 H, m)	N-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-N-甲基-環丁-1,3-二胺
76		[D3]	492.18 (M+H) ⁺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 12.07 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.80-8.70 (m, 4H), 8.58 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 5.80 (br s, 1H), 4.33-4.22 (m, 3H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.35-2.94 (m, 5H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.52-2.38 (m, 2H), 2.30-1.80 (m, 6H) °	(±)-(3aS,7aS)-1-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-八氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-3a-醇
77		[D3]	494.20 (M+H) ⁺	12.19-12.03 (m, 1H), 9.50-8.20 (m, 6H), 7.85-7.75 (m, 1H), 7.60-7.45 (m, 2H), 7.23-7.12 (m, 1H), 5.62-1.12 (m, 21H) °	(±)-(3,4-反)-4-[[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-N-甲基-哌啶-3-醇

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
78		[D3]	464 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.10 (1 H, s) 8.66 (1 H, s) 8.51 (1 H, d, J=5.3 Hz) 8.25 (1 H, d, J=8.8 Hz) 7.78 (1 H, br. s.) 7.41 - 7.66 (2 H, m) 7.15 (1 H, t, J=7.0 Hz) 5.03 (1 H, br. s.) 4.27 - 4.48 (1 H, m) 3.50 - 3.71 (2 H, m) 3.17 (3 H, s) 2.49 - 2.84 (3 H, m) 1.61 - 2.27 (8 H, m)	N-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]咪唑-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-N-甲基-環戊-1,3-二胺
79		[D21]	429.11 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.32 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 9.27 (s, 1H), 9.04 - 8.99 (br s, 1H), 8.67 - 8.64 (m, 1H), 8.53 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.19 (m, 2H), 8.13 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 3.94 (m, 4H), 3.37 (m, 4H), 2.89 (d, 3H, J = 4.6 Hz), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 1.30 - 1.25 (m, 2H), 1.12 - 1.08 (m, 2H)	4-(5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸甲酯胺
80		[D4]、 [D3]	494.17 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13.16 (br. s., 1 H), 9.48 (br. s., 1 H), 9.19 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.63 (d, J=5.0 Hz, 2 H), 8.21 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 4.71 (br. s., 1 H), 4.28 - 4.36 (m, 1 H), 4.21 (dt, J=17.1, 8.6 Hz, 2 H), 3.37 (br. s., 1 H), 3.25 (br. s., 1 H), 3.08 (m, 1 H), 2.67 - 2.79 (m, 1 H), 2.61 (br. s., 1 H), 2.36 - 2.48 (m, 2 H), 2.03 - 2.21 (m, 3 H), 1.68 - 2.02 (m, 6 H)	(±)-5-環丁基-4-(3,7-順)-八氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶

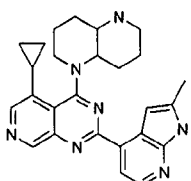
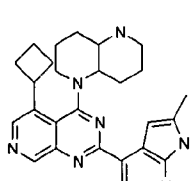
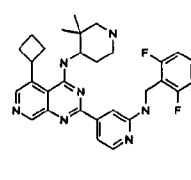
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
81		[D4]、 [D3]	508.20 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 外消旋非對映異構體之混合物, 約 3:2 比率) δ ppm 13.08 - 13.28 (m, 2 H), 9.49 (br. s., 1 H), 9.28 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 8.99 - 9.23 (m, 1 H), 8.70 - 8.90 (m, 3 H), 8.70 - 8.90 (m, 3 H), 8.65 (d, J=5.0 Hz, 2 H), 8.45 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.22 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 5.28 (d, J=12.5 Hz, 2 H), 4.74 (d, J=12.0 Hz, 1 H), 4.14 - 4.26 (m, 2 H), 4.04 (d, J=12.0 Hz, 1 H), 3.62 - 3.76 (m, 2 H), 3.57 (d, J=13.3 Hz, 1 H), 3.44 (d, J=12.8 Hz, 1 H), 3.00 - 3.23 (m, 4 H), 2.53 - 2.66 (m, 2 H), 2.20 - 2.49 (m, 6 H), 1.78 - 2.18 (m, 13 H), 1.66 - 1.75 (m, 2 H), 1.49 - 1.65 (m, 2 H), 1.08 - 1.29 (m, 1 H)	5-環丁基-4-((八氫-[1,5]吡啶-1-基)-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶
82		[D4]、 [D3]	412.15 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 11.89 (s, 1 H), 9.42 (br. s., 1 H), 9.25 (br. s., 1 H), 9.07 (s, 1 H), 8.30 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.10 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.16 - 7.21 (m, 1 H), 5.35 - 5.41 (m, 1 H), 4.28 - 4.42 (m, 2 H), 3.57 (t, J=8.9 Hz, 1 H), 3.47 (br. s., 1 H), 3.38 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 2.55 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 2.51 (d, J=0.8 Hz, 3 H), 2.42 - 2.48 (m, 1 H), 2.34 - 2.42 (m, 2 H), 2.23 - 2.33 (m, 1 H), 2.16 (dd, J=9.8, 7.0 Hz, 1 H), 1.36 - 1.44 (m, 1 H), 1.13 - 1.22 (m, 1 H), 1.02 - 1.11 (m, 1 H), 0.98 (dt, J=9.7, 4.8 Hz, 1 H)	(±)-5-環丙基-4-(3,6-順)-六氫-吡咯并[3,2-b]吡咯-1-基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶

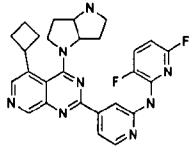
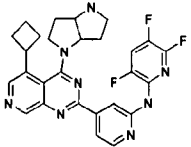
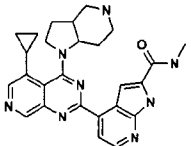
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
83		[D4]、 [D3]	426.15 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 11.87 (s, 1 H), 9.55 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 8.53 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.05 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.20 - 7.25 (m, 1 H), 4.75 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 4.58 (td, J=11.1, 6.7 Hz, 1 H), 4.06 (d, J=4.5 Hz, 1 H), 3.42 (t, J=9.8 Hz, 1 H), 3.36 (d, J=11.8 Hz, 1 H), 3.05 (q, J=10.0 Hz, 1 H), 2.65 (d, J=15.6 Hz, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 2.41 - 2.49 (m, 1 H), 2.07 - 2.21 (m, 2 H), 1.97 - 2.07 (m, 1 H), 1.65 - 1.85 (m, 2 H), 1.46 - 1.57 (m, 1 H), 1.15 - 1.26 (m, 1 H), 1.10 (td, J=9.5, 5.8 Hz, 1 H), 0.87 - 0.96 (m, 1 H)	(±)-5-環丙基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-(3,7-順)-八氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶
84		[D4]、 [D3]	426.14 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 11.91 (s, 1 H), 9.49 (br. s., 1 H), 9.33 (br. s., 1 H), 9.13 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.30 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.10 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 5.34 (br. s., 1 H), 4.35 (br. s., 1 H), 3.98 - 4.18 (m, 2 H), 3.28 - 3.61 (m, 3 H), 2.54 - 2.74 (m, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 2.34 - 2.44 (m, 2 H), 2.27 (dd, J=13.7, 5.6 Hz, 1 H), 2.02 - 2.16 (m, 2 H), 1.87 - 2.01 (m, 2 H)	(±)-5-環丁基-4-(3,6-順)-六氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
85		[D4]、 [D3]	440.16 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.89 (s, 1 H), 9.55 - 9.64 (m, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.73 (s, 2 H), 8.30 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.20 - 7.24 (m, 1 H), 4.71 (br. s., 1 H), 4.28 - 4.44 (m, 1 H), 4.21 (五重峰, J=8.5 Hz, 1 H), 4.04 (br. s., 1 H), 3.38 (br. s., 1 H), 3.25 (br. s., 1 H), 3.07 (d, J=10.3 Hz, 1 H), 2.66 - 2.78 (m, 1 H), 2.55 (br. s., 1 H), 2.52 (s, 3 H), 2.34 - 2.49 (m, 2 H), 2.04 - 2.24 (m, 3 H), 1.66 - 2.03 (m, 5 H)	(±)-5-環丁基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-(3,7-順)-八氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶
86		[B4]	531 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.12 (s, 1 H) 8.73 - 8.82 (m, 1 H) 8.58 - 8.69 (m, 2 H) 8.40 - 8.49 (m, 2 H) 8.17 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 7.96 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.65 - 7.74 (m, 1 H) 7.46 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 5.03 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 4.24 - 4.36 (m, 1 H) 3.48 - 3.58 (m, 1 H) 3.33 - 3.38 (m, 2 H) 3.20 - 3.28 (m, 1 H) 2.36 - 2.70 (m, 4 H) 2.05 - 2.31 (m, 4 H) 1.38 (s, 3 H) 1.23 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(喹啉-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
87		[B4]	535 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.15 (s, 1 H) 8.90 - 8.94 (m, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 8.49 - 8.54 (m, 1 H) 8.39 (dd, J=6.27, 1.51 Hz, 1 H) 6.90 - 6.98 (m, 1 H) 4.95 - 5.03 (m, 1 H) 4.27 - 4.37 (m, 1 H) 3.45 - 3.55 (m, 1 H) 3.32 - 3.37 (m, 2 H) 3.14 - 3.20 (m, 1 H) 2.38 - 2.68 (m, 4 H) 2.04 - 2.28 (m, 4 H) 1.37 (s, 3 H) 1.22 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(3,4,6-三氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺

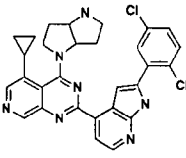
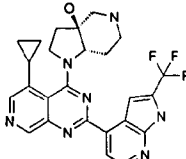
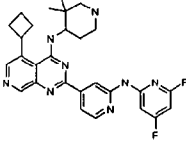
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
88		[B4]	534 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.14 (s, 1 H) 8.80 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.64 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.41 - 8.51 (m, 2 H) 8.36 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 8.07 (dd, J=10.29, 2.01 Hz, 1 H) 5.00 (dd, J=11.67, 4.39 Hz, 1 H) 4.31 (t, J=8.28 Hz, 1 H) 3.51 (br. s., 1 H) 3.32 - 3.39 (m, 2 H) 3.19 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 2.65 (s, 4 H) 2.04 - 2.28 (m, 4 H) 1.37 (s, 3 H) 1.22 (s, 3 H)	{2-[2-(5-氯-3-氟-吡啶-2-基氨基)-吡啶-4-基]-5-環丁基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
89		[B4]	531 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.12 (s, 1 H) 8.94 (dd, J=8.53, 0.75 Hz, 1 H) 8.79 - 8.84 (m, 1 H) 8.73 (dd, J=5.52, 0.75 Hz, 1 H) 8.61 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.44 (dd, J=5.52, 1.51 Hz, 1 H) 8.08 - 8.14 (m, 3 H) 7.94 - 8.02 (m, 1 H) 7.65 - 7.71 (m, 1 H) 5.00 - 5.10 (m, 1 H) 4.24 - 4.36 (m, 1 H) 3.48 - 3.57 (m, 1 H) 3.33 (br. s., 2 H) 3.26 (d, 1 H) 2.36 - 2.70 (m, 4 H) 2.00 - 2.30 (m, 4 H) 1.38 (s, 3 H) 1.23 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(異喹啉-1-基氨基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
90		[B4]	564 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.11 (s, 1 H) 8.62 (s, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 7.99 - 8.10 (m, 2 H) 7.58 - 7.65 (m, 2 H) 7.46 (d, J=8.03 Hz, 2 H) 4.95 - 5.02 (m, 1 H) 4.24 - 4.35 (m, 1 H) 3.48 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 3.32 - 3.40 (m, 2 H) 3.19 - 3.25 (m, 1 H) 2.34 - 2.69 (m, 4 H) 1.99 - 2.25 (m, 4 H) 1.36 (s, 3 H) 1.19 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(4-三氟甲氧基-苯基氨基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺

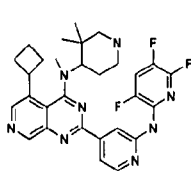
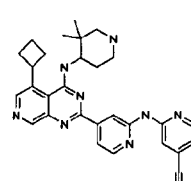
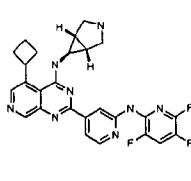
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
91		[B4]	480 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.12 (br. s., 1 H) 8.62 (s, 1 H) 8.28 (dd, J=1.51, 0.75 Hz, 1 H) 8.06 - 8.11 (m, 1 H) 8.01 (d, J=6.78 Hz, 1 H) 7.55 - 7.63 (m, 2 H) 7.43 - 7.52 (m, 3 H) 4.82 (d, J=4.27 Hz, 1 H) 4.29 (t, J=8.16 Hz, 1 H) 3.47 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 3.33 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 3.10 - 3.22 (m, 1 H) 3.06 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 2.34 - 2.64 (m, 4 H) 1.99 - 2.24 (m, 4 H) 1.34 (s, 3 H) 1.14 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-(2-苯基氨基-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
92		[B4]	499 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.10 (s, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 8.58 (s, 1 H) 8.27 - 8.31 (m, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 7.98 (dd, J=5.65, 1.38 Hz, 1 H) 7.89 - 7.94 (m, 1 H) 7.32 - 7.38 (m, 1 H) 4.97 (dd, J=12.05, 4.52 Hz, 1 H) 4.29 (s, 1 H) 3.51 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 3.32 - 3.38 (m, 2 H) 3.16 - 3.23 (m, 1 H) 2.33 - 2.68 (m, 4 H) 2.00 - 2.26 (m, 4 H) 1.36 (s, 3 H) 1.19 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(2-氟-吡啶-3-基氨基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
93		[B4]	516 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.12 (s, 1 H) 8.62 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.08 - 8.18 (m, 2 H) 7.48 - 7.59 (m, 1 H) 7.22 - 7.32 (m, 2 H) 4.88 - 4.94 (m, 1 H) 4.30 (t, J=8.16 Hz, 1 H) 3.45 - 3.55 (m, 1 H) 3.32 - 3.37 (m, 1 H) 3.19 - 3.26 (m, 1 H) 3.11 (d, J=13.30 Hz, 1 H) 2.33 - 2.69 (m, 4 H) 2.01 - 2.26 (m, 4 H) 1.36 (s, 3 H) 1.18 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(2,6-二氟-苯基氨基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺

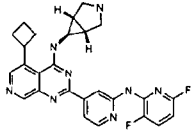
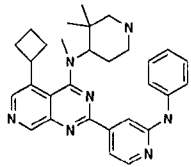
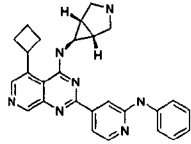
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
94		[D4]、 [D3]	440.17 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 95 C) ppm 11.39 (br. s., 1 H), 9.12 - 9.47 (m, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 8.58 - 8.98 (m, 1 H), 8.26 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.09 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 4.94 - 5.03 (br s, 交換 H), 3.85 (d, J=12.8 Hz, 2 H), 3.44 (t, J=12.3 Hz, 1 H), 3.03 - 3.18 (m, 2 H), 2.60 (tt, J=8.4, 5.2 Hz, 1 H), 2.51 (d, J=0.8 Hz, 3 H), 2.12 - 2.32 (m, 2 H), 1.76 - 1.97 (m, 6 H), 1.68 (br. s., 1 H), 1.23 - 1.32 (m, 1 H), 1.15 - 1.23 (m, 1 H), 0.90 - 1.01 (m, 2 H)	5-環丙基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-(八氫-[1,5]咪唑啉-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶
95		[D4]、 [D3]	454.19 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 95C) ppm 11.40 (br. s., 1 H), 9.22 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.74 - 9.03 (m, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.25 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.03 - 8.16 (m, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 4.25 (s, 1 H), 3.72 - 4.02 (m, 1 H), 3.51 (br. s., 1 H), 2.98 - 3.20 (m, 2 H), 2.52 - 2.61 (m, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 2.16 - 2.33 (m, 3 H), 2.01 - 2.16 (m, 3 H), 1.93 (d, J=7.8 Hz, 7 H)	5-環丁基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-(八氫-[1,5]咪唑啉-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶
96		[B4]	531 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄)δ ppm 9.10 (s, 1 H) 8.61 (s, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 7.96 - 8.09 (m, 2 H) 7.49 (s, 1 H) 7.12 (t, J=8.16 Hz, 2 H) 4.94 (s, 1 H) 4.79 (s, 2 H) 4.20 - 4.34 (m, 1 H) 3.44 - 3.54 (m, 1 H) 3.33 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 3.20 - 3.29 (m, 1 H) 3.13 (d, J=12.80 Hz, 1 H) 2.35 - 2.67 (m, 4 H) 1.97 - 2.25 (m, 4 H) 1.35 (s, 3 H) 1.18 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(2,6-二氟-苯氨基)-2-甲基氨基]-吡啶-4-基}-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺

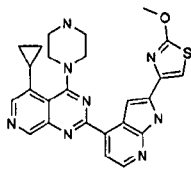
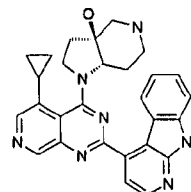
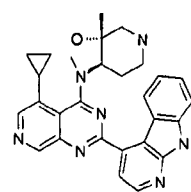
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
97		[B4]	501 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.12 (s, 1 H) 8.98 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.75 (s, 1 H) 8.55 - 8.57 (m, 1 H) 8.48 - 8.54 (m, 1 H) 8.35 (dd, J=6.27, 1.51 Hz, 1 H) 7.88 - 7.99 (m, 1 H) 6.83 - 6.92 (m, 1 H) 5.45 - 5.58 (m, 1 H) 4.41 - 4.50 (m, 1 H) 4.08 - 4.28 (m, 2 H) 3.46 - 3.68 (m, 3 H) 2.69 - 2.86 (m, 2 H) 2.35 - 2.62 (m, 4 H) 2.13 - 2.32 (m, 2 H) 2.03 (d, J=2.76 Hz, 2 H)	{4-[5-環丁基-4-(六氫-吡咯并[3,2-b]吡咯-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}-(3,6-二氟-吡啶-2-基)-胺
98		[B4]	519 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.11 (s, 1 H) 8.93 - 8.98 (m, 1 H) 8.74 (s, 1 H) 8.46 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 8.29 (dd, J=6.15, 1.63 Hz, 1 H) 8.05 - 8.13 (m, 1 H) 5.49 - 5.57 (m, 1 H) 4.46 (br. s., 1 H) 4.20 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 3.57 (br. s., 3 H) 2.70 - 2.84 (m, 2 H) 2.35 - 2.61 (m, 4 H) 2.14 - 2.31 (m, 2 H) 1.96 - 2.10 (m, 2 H)	{4-[5-環丁基-4-(六氫-吡咯并[3,2-b]吡咯-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基)-胺
99		[D21]	469.17 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.28 (br s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.72 - 8.61 (m, 3H), 8.52 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 8.23 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.10 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 4.60 (m, 1H), 4.43 - 4.36 (m, 1H), 3.44 - 3.26 (m, 3H), 3.03 - 2.95 (m, 2H), 2.89 (d, 3H, J = 4.6 Hz), 2.75 - 2.71 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.79 - 1.75 (m, 1H), 1.51 - 1.43 (m, 1H), 1.22 - 1.15 (m, 1H), 1.12 - 1.05 (m, 1H), 0.96 - 0.89 (m, 1H)	4-[5-環丙基-4-(八氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸甲酰胺

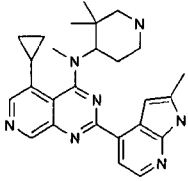
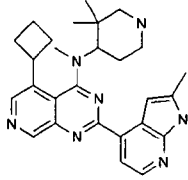
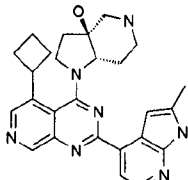
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
100		[D4]、 [D3]	428.20 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 11.79 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 9.02 - 9.11 (m, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.32 - 8.43 (m, 1 H), 8.29 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.58 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.22 - 7.28 (m, 1 H), 4.76 - 4.96 (m, 1 H), 3.33 - 3.45 (m, 2 H), 3.06 - 3.28 (m, 3 H), 2.60 (t, J=6.1 Hz, 1 H), 2.09 - 2.24 (m, 1 H), 1.86 - 2.04 (m, 1 H), 1.23 - 1.32 (m, 1 H), 1.21 (s, 3 H), 1.18 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 1.12 (s, 3 H)	[5-環丙基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
101		[D4]、 [D3]	442.18 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 11.82 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 9.09 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.32 - 8.46 (m, 1 H), 8.29 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.19 - 7.27 (m, 1 H), 6.54 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 4.70 - 4.87 (m, 2 H), 4.43 (t, J=8.2 Hz, 1 H), 3.33 - 3.43 (m, 1 H), 3.19 - 3.27 (m, 1 H), 3.08 - 3.19 (m, 2 H), 2.22 - 2.42 (m, 2 H), 1.82 - 2.15 (m, 5 H), 1.27 (s, 3 H), 1.12 (s, 3 H)	[5-環丁基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
102		[B4]	464 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) ppm 9.07 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.23 - 8.30 (m, 1 H), 8.00 - 8.06 (m, 2 H), 7.54 - 7.62 (m, 2 H), 7.39 - 7.51 (m, 3 H), 5.30 - 5.38 (m, 1 H), 4.37 - 4.46 (m, 1 H), 3.99 - 4.23 (m, 2 H), 3.44 - 3.65 (m, 3 H), 2.67 - 2.80 (m, 1 H), 2.29 - 2.61 (m, 5 H), 2.11 - 2.28 (m, 2 H), 2.01 (s, 2 H)	{4-[5-環丁基-4-(六氫-吡咯并[3,2-b]吡咯-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-吡啶-2-基}-苯基-胺

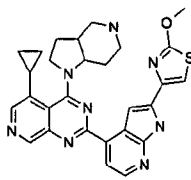
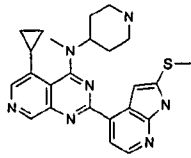
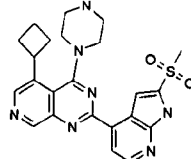
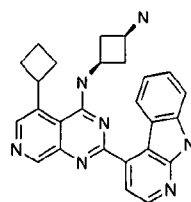
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
103		[D4]、 [D3]	542.14 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.35 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 9.26 (m, 1H), 9.09 - 9.05 (m, 2H), 8.48 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.20 (m, 2H), 7.97 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.92 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.54 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 2H), 3.61 - 3.33 (m, 3H), 2.47 - 2.36 (m, 3H), 2.28 - 2.23 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.42 - 1.36 (m, 1H), 1.20 - 1.13 (m, 1H), 1.09 - 1.03 (m, 1H), 1.00 - 0.94 (m, 1H)	5-環丙基-2-[2-(2,5-二氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-4-(六氫-吡咯并[3,2-b]吡咯-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶
104		[D4]、 [D3]	496.16 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 13.17 (br. s., 1 H), 9.13 (s, 1 H), 8.91 - 9.11 (m, 1 H), 8.76 (br. s., 1 H), 8.65 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.21 (s, 2 H), 7.95 (s, 1 H), 4.38 (br. s., 1 H), 4.27 - 4.36 (m, 1 H), 3.37 (d, J=9.8 Hz, 1 H), 3.30 (br. s., 2 H), 3.21 (d, J=12.5 Hz, 1 H), 3.06 (q, J=10.3 Hz, 1 H), 2.59 - 2.78 (m, 1 H), 2.23 - 2.41 (m, 1 H), 1.97 - 2.09 (m, 1 H), 1.82 - 1.97 (m, 1 H), 1.42 - 1.52 (m, 1 H), 1.14 - 1.23 (m, 1 H), 1.09 (td, J=9.4, 5.8 Hz, 1 H), 0.84 - 1.03 (m, 1 H)	(±)-(3aS,7aS)-1-[5-環丙基-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-八氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-3a-醇
105		[B4]	517 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.08 (s, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 8.48 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.96 - 8.03 (m, 2 H) 7.30 (s, 2 H) 4.94 - 5.02 (m, 1 H) 4.22 - 4.34 (m, 1 H) 3.48 - 3.55 (m, 1 H) 3.35 (br. s., 1 H) 3.25 - 3.29 (m, 1 H) 3.15 - 3.23 (m, 1 H) 2.63 (d, J=2.51 Hz, 4 H) 1.98 - 2.30 (m, 4 H) 1.37 (s, 3 H) 1.22 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(4,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
106		[B4]	549 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.12 (s, 1 H) 8.97 (s, 1 H) 8.63 - 8.83 (m, 1 H) 8.45 (dd, J=6.02, 0.75 Hz, 1 H) 8.26 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 8.06 (td, J=8.91, 7.28 Hz, 1 H) 5.72 - 5.81 (m, 1 H) 4.11 (s, 1 H) 3.51 - 3.65 (m, 1 H) 3.33 - 3.46 (m, 2 H) 3.17 - 3.28 (m, 1 H) 3.09 (s, 3 H) 2.68 - 2.81 (m, 2 H) 2.32 - 2.62 (m, 2 H) 2.01 (s, 4 H) 1.53 (s, 3 H) 1.33 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基氨基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺
107		[B4]	506 M+H	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.14 (s, 1 H) 8.67 (dd, J=5.27, 0.75 Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 8.60 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.46 - 8.50 (m, 1 H) 8.39 - 8.44 (m, 1 H) 7.61 (t, J=1.00 Hz, 1 H) 7.54 (dd, J=5.27, 1.25 Hz, 1 H) 5.03 (dd, J=11.80, 4.27 Hz, 1 H) 4.31 (s, 1 H) 3.45 - 3.56 (m, 1 H) 3.32 - 3.43 (m, 2 H) 3.20 - 3.28 (m, 1 H) 2.37 - 2.70 (m, 4 H) 2.03 - 2.28 (m, 4 H) 1.37 (s, 3 H) 1.22 (s, 3 H)	2-{4-[5-環丁基-4-(3,3-二甲基-哌啶-4-基氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-吡啶-2-基氨基}-異菸鹼脲
108		[B4]	505 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 氘仿-d) δ ppm 13.03 - 13.28 (m, 1 H) 10.26 - 10.44 (m, 1 H) 10.06 - 10.25 (m, 1 H) 9.28 (s, 1 H) 9.23 (s, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 8.44 (dd, J=6.65, 1.38 Hz, 1 H) 8.23 (d, J=6.52 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 4.03 (dd, J=10.92, 5.90 Hz, 4 H) 2.51 - 2.62 (m, 4 H) 2.37 - 2.50 (m, 4 H) 2.18 - 2.30 (m, 2 H)	(1S,6S)-3-氮雜-雙環[3.1.0]己-6-基-{(R)-5-環丁基-2-[2-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基氨基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
109		[B4]	487 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 13.08 - 13.37 (m, 1 H) 10.39 (br. s., 2 H) 9.27 (s, 2 H) 8.64 (s, 1 H) 8.46 (d, J=6.53 Hz, 1 H) 8.22 (d, J=6.52 Hz, 1 H) 7.77 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 6.82 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 6.55 (br. s., 1 H) 4.04 (d, J=8.03 Hz, 4 H) 2.56 (br. s., 4 H) 2.36 - 2.50 (m, 4 H) 2.18 - 2.31 (m, 2 H)	(1S,6S)-3-氮雜-雙環[3.1.0]己-6-基- -{(R)-5-環丁基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基氨基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-胺
110		[B4]	494 {M+H}	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d) δ ppm 9.09 (s, 1 H) 8.96 (s, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 7.97 - 8.07 (m, 2 H) 7.52 - 7.60 (m, 2 H) 7.46 - 7.52 (m, 2 H) 7.34 - 7.44 (m, 1 H) 5.60 - 5.68 (m, 1 H) 4.37 (br. s., 1 H) 3.54 - 3.64 (m, 1 H) 3.07 (s, 4 H) 3.00 - 3.07 (m, 1 H) 2.74 (br. s., 2 H) 2.45 - 2.63 (m, 1 H) 2.29 - 2.45 (m, 2 H) 2.04 - 2.20 (m, 3 H) 1.88 - 2.01 (m, 1 H) 1.50 (s, 3 H) 1.25 (s, 3 H)	[5-環丁基-2-(2-苯基氨基-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]- (3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺
111		[B4]	450 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d) δ ppm 9.09 (s, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.30 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 7.99 - 8.10 (m, 2 H) 7.54 - 7.60 (m, 2 H) 7.46 - 7.51 (m, 2 H) 7.42 (s, 1 H) 4.34 (s, 1 H) 3.52 - 3.68 (m, 4 H) 3.02 (s, 1 H) 2.57 (dd, J=7.91, 2.89 Hz, 2 H) 2.13 - 2.34 (m, 5 H) 1.84 - 1.97 (m, 1 H)	(1S,6S)-3-氮雜-雙環[3.1.0]己-6-基- -[(R)-5-環丁基-2-(2-苯基氨基-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺

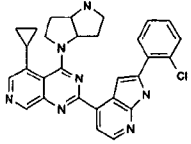
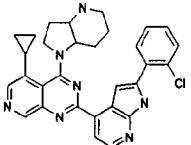
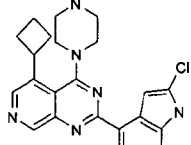
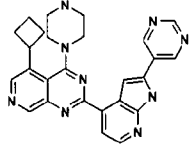
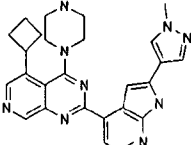
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
112		[D4]、 [D3]	485.13 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.36 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 9.17 (s, 1H), 8.96 (br s, 2H), 8.41 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.19 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.83 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.65 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.00 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 1.30 - 1.25 (m, 2H), 1.12 - 1.08 (m, 2H)	5-環丙基-2-[2-(2-甲 氧基-噻唑-4- 基)-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-基]-4- 哌啶-1-基-吡啶并 [3,4-d]嘧啶
113		[D3]	478.17 (M+H) ⁺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 12.07 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.73-8.63 (m, 2H), 8.59 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.85 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 5.81 (br s, 1H), 4.38-4.28 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 1H), 3.32-2.97 (m, 4H), 2.65-2.48 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.52-1.43 (m, 1H), 1.25-1.09 (m, 2H), 1.01-0.94 (m, 1H)。	(±)-(3aS,7aS)-1-[5- 環丙基-2-(9H-吡啶 并[2,3-b]吡啶-4- 基)-吡啶并[3,4-d]嘧 啶-4-基]-八氫-吡咯 并[3,2-c]吡啶-3a-醇
114		[D3]	480.14 (M+H) ⁺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 12.20-12.00 (m, 1H), 9.42-8.15 (m, 6H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.60-7.45 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 1H), 5.66-0.88 (m, 19H)	(±)-(3,4-反)-4-[[5- 環丙基-2-(9H-吡啶 并[2,3-b]吡啶-4- 基)-吡啶并[3,4-d]嘧 啶-4-基]-甲基-胺 基}-3-甲基-哌啶-3- 醇

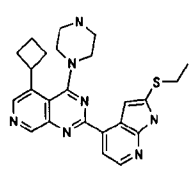
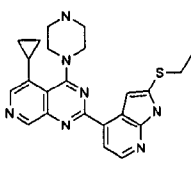
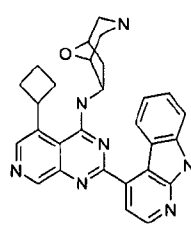
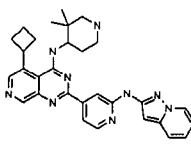
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
115		[D4]、 [D3]	442.17 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm): 11.79 (s, 1 H), 9.08 (s, 2 H), 8.28 (d, J=5.3 Hz, 2 H), 8.03 - 8.16 (m, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 3.42 - 3.53 (m, 2 H), 2.96 - 3.38 (m, 6 H), 2.67 - 2.90 (m, 1 H), 2.06 - 2.34 (m, 1 H), 1.74 - 2.04 (m, 1 H), 1.39 - 1.60 (m, 1 H), 1.22 (d, J=8.3 Hz, 7 H), 0.89 - 1.03 (m, 1 H)	[5-環丙基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺
116		[D4]、 [D3]	456.19 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm): 11.72 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.27 (d, J=5.0 Hz, 2 H), 8.07 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 5.57 (d, J=9.8 Hz, 1 H), 4.35 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 3.48 - 3.53 (m, 1 H), 3.07 - 3.35 (m, 4 H), 2.95 (s, 3 H), 2.67 (d, J=1.8 Hz, 2 H), 2.13 - 2.31 (m, 2 H), 1.82 - 2.09 (m, 4 H), 1.42 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.05 (br. s., 1 H)	[5-環丁基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺
117		[D4]、 [D3]	456.19 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm): 11.84 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 8.92 - 9.08 (m, 1 H), 8.78 - 8.90 (m, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.29 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 4.36 (t, J=4.5 Hz, 1 H), 4.17 - 4.32 (m, 1 H), 3.95 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 3.32 (br. s., 3 H), 3.25 (br. s., 2 H), 3.03 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 2.63 - 2.79 (m, 1 H), 2.17 - 2.45 (m, 3 H), 2.10 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 1.76 - 2.02 (m, 3 H)	(±)-(3aS,7aS)-1-[5-環丁基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-八氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-3a-醇

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
118		[D4]、 [D3]	525.17 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.32 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 9.07 (s, 1H), 8.64 (m, 2H), 8.39 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.62 (s, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.41 - 4.36 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.42 - 3.25 (m, 4H), 3.01 - 2.72 (m, 4H), 2.33 - 2.28 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.50 - 1.43 (m, 1H), 1.22 - 1.06 (m, 2H), 0.96 - 0.92 (m, 1H)	5-環丙基-2-[2-(2-甲 氧基-噻唑-4- 基)-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4- 基]-4-(八氫-吡咯并 [3,2-c]吡啶-1-基)- 吡啶并[3,4-d]嘧啶
119		[D4]、 [D3]	446 (M+H) ⁺		[5-環丙基-2-(2-甲 基硫基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-基)- 吡啶并[3,4-d]嘧啶 -4-基]-甲基-哌啶-4- 基-胺
120		[D4]、 [D3]	464 (M+H) ⁺		5-環丁基-2-(2-甲烷 磺醯基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-基)-4- 咪唑-1-基-吡啶并 [3,4-d]嘧啶
121		[D3]	436 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.04 (1 H, s) 9.12 (1 H, s) 8.43 - 8.64 (3 H, m) 8.00 (3 H, br. s.) 7.79 (1 H, d, J=5.0 Hz) 7.31 - 7.58 (3 H, m) 7.15 (1 H, ddd, J=8.1, 7.0, 1.3 Hz) 4.44 - 4.72 (3 H, m) 3.53 (1 H, d, J=5.8 Hz) 2.57 - 2.81 (4 H, m) 2.22 - 2.38 (5 H, m) 2.05 - 2.23 (2 H, m) 1.81 - 1.98 (1 H, m)	順-[5-環丁基 -2-(9H-吡啶并 [2,3-b]咪唑-4-基)- 吡啶并[3,4-d]嘧啶 -4-基]-環丁-1,3-二 胺

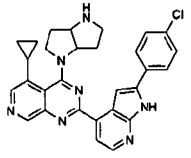
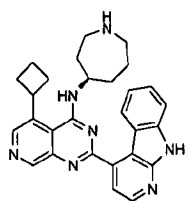
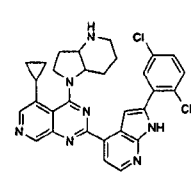
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
122		[D3]	480 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.03 (1 H, s) 9.12 (1 H, s) 8.86 (1 H, br. s.) 8.49 - 8.67 (3 H, m) 8.38 (1 H, br. s.) 7.81 (1 H, d, J=5.0 Hz) 7.42 - 7.65 (3 H, m) 7.06 - 7.24 (1 H, m) 6.21 (1 H, br. s.) 4.86 (1 H, br. s.) 4.26 - 4.43 (2 H, m) 3.01 - 3.28 (6 H, m) 1.78 - 2.33 (9 H, m)	5-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-氮雜環庚烷-3-醇
123		[B4]	533 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄)δ ppm 9.13 (s, 1 H) 8.88 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.75 (s, 1 H) 8.46 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 8.28 (dd, J=6.27, 1.51 Hz, 1 H) 8.02 - 8.15 (m, 1 H) 4.25 - 4.43 (m, 2 H) 4.04 - 4.10 (m, 1 H) 3.37 - 3.57 (m, 2 H) 3.09 - 3.24 (m, 1 H) 2.69 - 2.85 (m, 2 H) 2.41 - 2.61 (m, 2 H) 2.11 - 2.32 (m, 4 H) 1.84 - 2.07 (m, 4 H)	{4-[5-環丁基-4-(八氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-吡啶-2-基)-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基)-胺
124		[B4]	515 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄)δ ppm 9.12 (s, 1 H) 8.97 (s, 1 H) 8.74 (s, 1 H) 8.49 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 8.28 (dd, J=6.27, 1.51 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 6.82 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 4.32 (d, J=17.57 Hz, 2 H) 4.08 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 3.40 - 3.57 (m, 2 H) 3.08 - 3.25 (m, 1 H) 2.80 (d, J=6.02 Hz, 2 H) 2.43 - 2.61 (m, 2 H) 1.78 - 2.32 (m, 9 H)	{4-[5-環丁基-4-(八氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-吡啶-2-基)-(3,6-二氟-吡啶-2-基)-胺

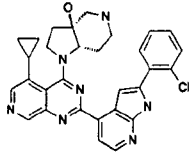
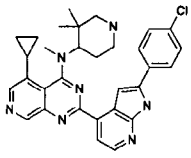
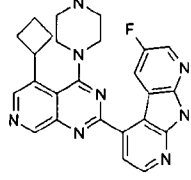
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
125		[B4]	478 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.10 (s, 1 H) 8.74 (s, 1 H) 8.24 (t, J=1.00 Hz, 1 H) 8.03 (d, J=0.75 Hz, 2 H) 7.55 - 7.62 (m, 2 H) 7.43 - 7.50 (m, 3 H) 4.70 (d, J=3.51 Hz, 1 H) 4.21 - 4.40 (m, 2 H) 4.00 - 4.07 (m, 1 H) 3.36 - 3.55 (m, 2 H) 3.10 - 3.21 (m, 1 H) 2.71 - 2.85 (m, 1 H) 2.49 (d, J=9.54 Hz, 2 H) 1.79 - 2.30 (m, 9 H)	{4-[5-環丁基-4-(八氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-苯基-胺
126		[B4]	521 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.09 - 9.16 (m, 1 H) 8.85 - 8.94 (m, 1 H) 8.61 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.46 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 8.33 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 8.05 - 8.17 (m, 1 H) 4.95 - 5.05 (m, 1 H) 4.69 - 4.84 (m, 1 H) 4.31 - 4.49 (m, 1 H) 3.34 - 3.63 (m, 3 H) 2.61 - 2.84 (m, 3 H) 2.17 - 2.49 (m, 5 H) 1.95 - 2.07 (m, 1 H) 1.05 - 1.26 (m, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基氨基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-(3-甲基-哌啶-4-基)-胺
127		[B4]	503 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.08 - 9.18 (m, 1 H) 8.86 - 8.96 (m, 1 H) 8.54 - 8.63 (m, 1 H) 8.46 - 8.54 (m, 1 H) 8.32 - 8.43 (m, 1 H) 7.87 - 8.01 (m, 1 H) 6.81 - 6.93 (m, 1 H) 4.92 - 5.04 (m, 1 H) 4.69 - 4.85 (m, 1 H) 4.26 - 4.49 (m, 1 H) 3.33 - 3.63 (m, 3 H) 2.73 - 2.84 (m, 1 H) 2.66 (dd, J=7.03, 4.02 Hz, 2 H) 2.18 - 2.50 (m, 5 H) 2.02 - 2.08 (m, 1 H) 1.05 - 1.27 (m, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基氨基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-(3-甲基-哌啶-4-基)-胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
128		[D4]、 [D3]	508.17 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.30 (d, 1H, J = 1.4 Hz), 9.27 (m, 1H), 9.13 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.20 (m, 2H), 7.87 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.82 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 5.44 - 5.41 (m, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 2H), 3.60 - 3.33 (m, 3H), 2.45 - 2.10 (m, 1H), 1.43 - 1.36 (m, 1H), 1.20 - 0.94 (m, 3H)	2-[2-(2-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-4-(六氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶
129		[D4]、 [D3]	522.17 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.28 (m, 1H), 9.37 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.46 - 8.37 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.82 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 4.76 (m, 2H), 4.59 - 4.53 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.45 - 3.31 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.17 - 1.98 (m, 3H), 1.81 - 1.70 (m, 2H), 1.54 - 1.47 (m, 1H), 1.25 - 1.07 (m, 2H), 0.95 - 0.89 (m, 1H)	2-[2-(2-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-4-(八氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶
130		[D4]、 [D3]	420 (M+H) ⁺		2-(2-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-環丁基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶
131		[D4]、 [D3]	464 (M+H) ⁺		5-環丁基-4-哌啶-1-基-2-(2-嘧啶-5-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶
132		[D4]、 [D3]	466 (M+H) ⁺		5-環丁基-2-[2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶

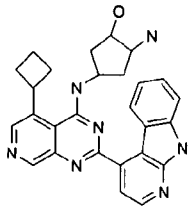
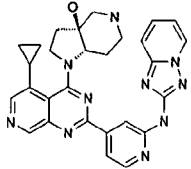
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
133		[D4]、 [D3]	446 (M+H) ⁺		5-環丁基-2-(2-乙基 硫基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-基)-4- 嘓啉-1-基-吡啶并 [3,4-d]嘓啶
134		[D4]、 [D3]	432 (M+H) ⁺		5-環丙基-2-(2-乙基 硫基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-基)-4- 嘓啉-1-基-吡啶并 [3,4-d]嘓啶
135		[D3]	478 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.04 (1 H, s) 9.14 (1 H, s) 8.99 (1 H, br. s.) 8.67 (1 H, br. s.) 8.44 - 8.59 (3 H, m) 7.83 (1 H, d, J=5.0 Hz) 7.42 - 7.59 (2 H, m) 7.10 -7.27 (2 H, m) 4.92 - 5.06 (1 H, m) 4.49 - 4.76 (3 H, m) 3.01 -3.27 (5 H, m) 1.75 - 2.36 (6 H, m)	{5-環丁基-2-(9H-吡 啶并[2,3-b]咪啶-4- 基)-吡啶并[3,4-d]嘓 啶-4-基}-(8-氧雜-3- 氮雜-雙環[3.2.1]辛 -6-基)-胺
136		[B4]	520 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄)δ ppm 9.14 (s, 1 H) 8.64 (d, J=1.00 Hz, 2 H) 8.49 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 7.61 - 7.69 (m, 1 H) 7.29 - 7.40 (m, 1 H) 6.90 - 7.01 (m, 1 H) 6.44 (s, 1 H) 4.95 - 5.04 (m, 1 H) 4.23 - 4.37 (m, 1 H) 3.48 - 3.58 (m, 1 H) 3.34 - 3.37 (m, 2 H) 3.19 - 3.24 (m, 1 H) 2.37 - 2.69 (m, 4 H) 2.00 - 2.32 (m, 4 H) 1.38 (s, 3 H) 1.22 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(吡 啶并[1,5-a]吡啶-2- 基胺基)-吡啶-4- 基]-吡啶并[3,4-d]嘓 啶-4-基}-(3,3-二甲 基-嘓啶-4-基)-胺

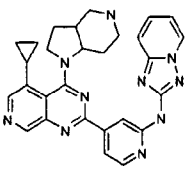
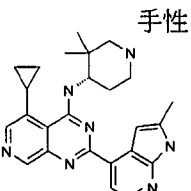
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
137		[B4]	535 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.10 (s, 1 H) 8.83 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.51 (s, 1 H) 8.46 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 8.25 (dd, J=6.27, 1.51 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 4.90 - 5.02 (m, 1 H) 4.43 (t, J=8.41 Hz, 1 H) 3.47 (d, J=3.01 Hz, 2 H) 2.49 - 2.71 (m, 3 H) 2.13 - 2.44 (m, 4 H) 1.76 - 2.03 (m, 3 H) 1.60 (s, 3 H) 1.50 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(2,2-二甲基-哌啶-4-基)-胺
138		[B4]	517 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.10 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.90 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.46 - 8.54 (m, 2 H) 8.28 (dd, J=6.27, 1.51 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 6.77 - 6.85 (m, 1 H) 4.90 - 5.02 (m, 1 H) 4.42 (t, J=8.41 Hz, 1 H) 3.41 - 3.56 (m, 2 H) 2.50 - 2.71 (m, 3 H) 2.15 - 2.43 (m, 4 H) 1.75 - 2.03 (m, 3 H) 1.60 (s, 3 H) 1.50 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(2,2-二甲基-哌啶-4-基)-胺
139		[D4]、 [D3]	482.15 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.46 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 9.31 (s, 1H), 8.96 (br s, 2H), 8.42 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.20 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.10 (m, 2H), 7.97 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.58 (m, 2H), 3.96 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 2.80 - 2.73 (m, 1H), 1.30 - 1.25 (m, 2H), 1.12 - 1.08 (m, 2H)	2-[2-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶

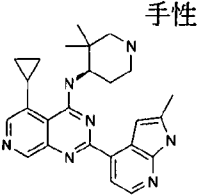
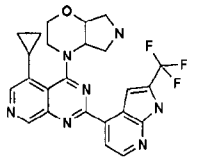
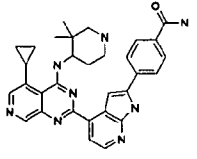
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
140		[D4]、 [D3]	508.18 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.44 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 9.27 (m, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.07 (m, 1H), 8.41 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.23 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.07 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.92 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.58 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 5.41 (m, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 3H), 3.61 - 3.36 (m, 4H), 2.44 - 2.12 (m, 3H), 1.42 - 1.36 (m, 1H), 1.21 - 0.95 (m, 3H)	2-[2-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-4-(六氯-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶
141		[D3]	464 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.04 (1 H, s) 9.12 (1 H, s) 8.41 - 8.69 (5 H, m) 7.82 (1 H, d, J=5.3 Hz) 7.39 - 7.61 (2 H, m) 6.98 - 7.24 (2 H, m) 4.59 (2 H, dd, J=17.1, 8.8 Hz) 2.95 - 3.37 (4 H, m) 2.52 - 2.65 (3 H, m) 1.62 - 2.39 (11 H, m)	(R)-氮雜環庚烷-4-基-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺
142		[D4]、 [D3]	556.16 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.35 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 9.39 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.40 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.99 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.93 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.54 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.60 - 4.53 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.45 - 3.32 (m, 2H), 3.07 - 3.01 (m, 1H), 2.67 - 2.63 (m, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 2.20 - 1.99 (m, 3H), 1.77 - 1.70 (m, 2H), 1.54 - 1.47 (m, 1H), 1.25 - 1.07 (m, 2H), 0.95 - 0.89 (m, 1H)	5-環丙基-2-[2-(2,5-二氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-4-(八氯-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶

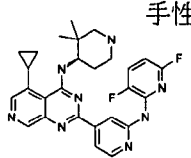
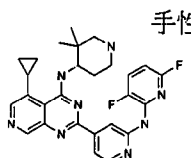
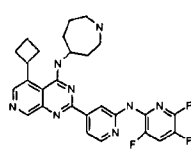
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
143		[D4]、 [D3]	538.19 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.31 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 9.08 (s, 1H), 8.93 (m, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.46 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.20 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.88 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.83 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.35 - 4.28 (m, 1H), 3.38 - 3.01 (m, 5H), 2.67 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.05 - 1.87 (m, 2H), 1.50 - 1.43 (m, 1H), 1.22 - 1.07 (m, 2H), 0.96 - 0.90 (m, 1H)	(±)-(3aS,7aS)-1-{2-[2-(2-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-八氫-吡啶并[3,2-c]吡啶-3a-醇
144		[D4]、 [D3]	538.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.42 (m, 1H), 9.22 (br s, 1H), 8.98 (m, 1H), 8.41 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.31 - 7.96 (m, 6H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 3.71 (m, 4H), 3.50 - 3.46 (m, 2H), 3.19 - 3.16 (m, 5H), 2.33 - 1.91 (m, 1H), 1.38 - 0.84 (m, 9H)	{2-[2-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺
145		[D18]	455.15 (M+H) ⁺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 12.81 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.23 (dd, J=10.3, 2.8 Hz, 1H), 8.95-8.80 (m, 2H), 8.72 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.58 (dd, J=2.8, 1.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J=5.1 Hz, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.95-3.77 (m, 4H), 3.40-3.20 (m, 4H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.33-2.22 (m, 2H), 2.20-2.07 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H) °	5-(5-環丁基-4-哌啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-3-氟-9H-二吡啶并[2,3-b;3',2'-d]吡咯

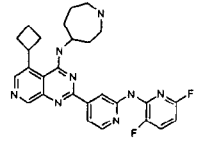
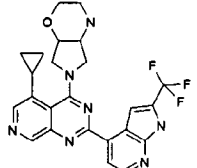
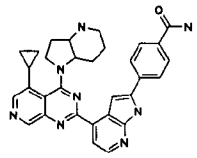
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
146		[D19]	478.14 (M+H) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 12.12 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.93-8.70 (m, 2H), 8.62-8.57 (m, 2H), 7.92 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 4.81-4.71 (m, 1H), 4.20-3.08 (m, 8H), 1.86 (d, J=7.2 Hz, 3H)。	4-[4-哌啶-1-基 -5-(2,2,2-三氟-1-甲 基-乙基)-吡啶并 [3,4-d]嘧啶-2- 基]-9H-吡啶并 [2,3-b]吡咯
147		[B4]	521 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d4) δ ppm 9.07 - 9.13 (m, 1 H) 8.91 - 9.04 (m, 1 H) 8.48 - 8.58 (m, 1 H) 8.41 - 8.46 (m, 1 H) 8.23 (dd, J=5.77, 1.51 Hz, 1 H) 7.96 - 8.08 (m, 1 H) 4.36 - 4.48 (m, 1 H) 3.46 - 3.77 (m, 3 H) 2.49 - 2.73 (m, 4 H) 2.15 - 2.49 (m, 4 H) 1.75 (d, J=13.55 Hz, 4 H) 1.41 - 1.47 (m, 3 H)	{5-環丁基 -2-[2-(3,5,6-三氟-吡 啶-2-基胺基)-吡啶 -4-基]-吡啶并 [3,4-d]嘧啶-4- 基}-(2-甲基-哌啶 -4-基)-胺
148		[B4]	503 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d4) δ ppm 9.08 - 9.15 (m, 1 H) 8.91 - 9.01 (m, 1 H) 8.45 - 8.60 (m, 2 H) 8.28 - 8.37 (m, 1 H) 7.86 - 7.97 (m, 1 H) 6.85 (dt, J=8.78, 2.51 Hz, 1 H) 4.35 - 4.51 (m, 1 H) 3.44 - 3.72 (m, 2 H) 3.34 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 2.18 - 2.72 (m, 8 H) 1.69 - 2.04 (m, 3 H) 1.42 - 1.48 (m, 3 H)	{5-環丁基 -2-[2-(3,6-二氟-吡 啶-2-基胺基)-吡啶 -4-基]-吡啶并 [3,4-d]嘧啶-4- 基}-(2-甲基-哌啶 -4-基)-胺
149		[D4]、 [D3]	491.19 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 9.33 (s, 1H), 8.95 (br s, 2H), 8.44 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.20 - 8.15 (m, 4H), 8.06 (m, 4H), 7.44 (br s, 1H), 3.89 (m, 4H), 3.39 (m, 4H), 2.80 - 2.74 (m, 1H), 1.30 - 1.26 (m, 2H), 1.13 - 1.09 (m, 2H)	4-[4-(5-環丙基-4-哌 啶-1-基)-吡啶并 [3,4-d]嘧啶-2- 基]-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-2-基]- 苯甲醯胺

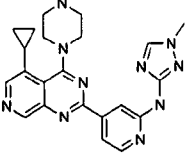
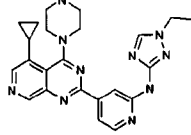
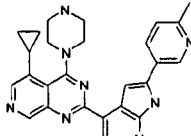
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
150		[D3]	466 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.04 (1 H, s) 9.13 (1 H, s) 8.47 - 8.68 (3 H, m) 7.75 - 7.94 (4 H, m) 7.33 - 7.60 (3 H, m) 7.17 (1 H, td, J=7.6, 1.1 Hz) 6.14 (1 H, br. s.) 4.91 (1 H, br. s.) 4.17 - 4.41 (4 H, m) 3.49 (1 H, br. s.) 2.52 - 2.78 (3 H, m) 1.70 - 2.35 (9 H, m)	2-胺基-4-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-環戊醇
151		[B4]	521.24 (M+H) ⁺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 10.62 (br s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.87 (d, J=6.7 Hz, 1H), 8.83-8.60 (m, 2H), 8.44 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (dd, J=5.4, 1.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 5.95 (br s, 1H), 4.36-4.26 (m, 2H), 3.40-3.20 (m, 4H), 3.09-2.96 (m, 1H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.54-2.44 (m, 1H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.02-1.85 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 1H), 1.21-1.03 (m, 2H), 0.96-0.85 (m, 1H) °	(±)-(3aS,7aS)-1-{5-環丙基-2-[2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-八氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-3a-醇

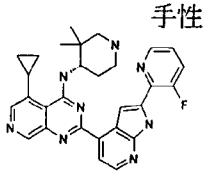
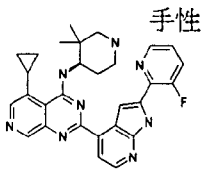
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
152		[B4]	505.23 (M+H) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10.91 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.87 (d, J=6.7 Hz, 1H), 8.66 (br s, 2H), 8.46 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (dd, J=5.5, 1.3 Hz, 1H), 7.76-7.66 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.36-3.26 (m, 2H), 3.05-2.85 (m, 3H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.55-2.44 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.23-1.03 (m, 2H), 0.96-0.88 (m, 1H)。	{4-[5-環丙基-4-(八 氫-吡咯并[3,2-c]吡 啶-1-基)-吡啶并 [3,4-d]嘧啶-2-基]- 吡啶-2-基}-[1,2,4] 三唑并[1,5-a]吡啶 -2-基-胺
153		[D4]、 [D3]	428.18 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6, ppm): 11.85 (s, 1 H), 9.07 - 9.21 (m, 2 H), 8.49 (s, 1 H), 8.42 (d, J=9.8 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.17 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 4.80 - 4.90 (m, 3 H), 3.34 - 3.44 (m, 1 H), 3.10 - 3.27 (m, 3 H), 2.61 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 2.10 - 2.23 (m, 1 H), 1.84 - 2.05 (m, 1 H), 1.23 - 1.32 (m, 1 H), 1.21 (s, 3 H), 1.13 - 1.20 (m, 3 H), 1.12 (s, 3 H)	[5-環丙基-2-(2-甲 基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-基)- 吡啶并[3,4-d]嘧啶 -4-基)-((S)-3,3-二甲 基-哌啶-4-基)-胺

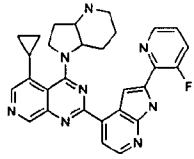
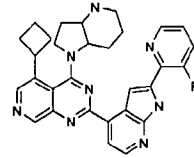
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
154	 <p>手性</p>	[D4]、 [D3]	428.19 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm): 11.85 (s, 1 H), 9.10 - 9.19 (m, 2 H), 8.50 (s, 1 H), 8.41 (d, J=9.8 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 4.82 - 4.91 (m, 1 H), 3.31 - 3.49 (m, 1 H), 3.08 - 3.26 (m, 3 H), 2.55 - 2.68 (m, 1 H), 2.17 (dd, J=14.1, 3.0 Hz, 1 H), 1.88 - 2.04 (m, 1 H), 1.24 - 1.32 (m, 1 H), 1.21 (s, 3 H), 1.14 - 1.20 (m, 3 H), 1.09 - 1.14 (m, 4 H)	[5-環丙基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-((R)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
155		[D4]、 [D3]	482.12 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm): 11.85 (s, 1 H), 9.10 - 9.19 (m, 2 H), 8.50 (s, 1 H), 8.41 (d, J=9.8 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 4.82 - 4.91 (m, 1 H), 3.31 - 3.49 (m, 1 H), 3.08 - 3.26 (m, 3 H), 2.55 - 2.68 (m, 1 H), 2.17 (dd, J=14.1, 3.0 Hz, 1 H), 1.88 - 2.04 (m, 1 H), 1.24 - 1.32 (m, 1 H), 1.21 (s, 3 H), 1.14 - 1.20 (m, 3 H), 1.09 - 1.14 (m, 4 H)	5-環丙基-4-(六氫-吡咯并[3,4-b][1,4]噁并-4-基)-2-(2-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶
156		[D4]、 [D3]	533.24 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.16 (br s, 1H), 8.41 - 8.30 (m, 2H), 8.13 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.97 - 7.91 (m, 6H), 4.98 - 4.94 (m, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.11 - 3.08 (m, 1H), 2.45 - 2.42 (m, 1H), 2.26 - 2.23 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.33 - 1.02 (m, 12H)	4-{4-[5-環丙基-4-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)胺基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}-苯甲醯胺

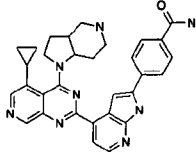
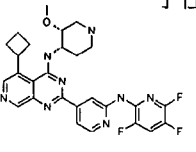
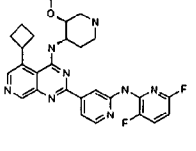
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
157	 <p>手性</p>	[B4]	503 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.10 - 9.18 (m, 1 H) 8.90 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.56 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.52 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 8.44 (dd, J=6.27, 1.51 Hz, 1 H) 7.95 (td, J=9.10, 5.90 Hz, 1 H) 6.92 (dt, J=8.66, 2.45 Hz, 1 H) 5.04 (dd, J=11.80, 4.27 Hz, 1 H) 3.54 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 3.35 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 3.11 - 3.25 (m, 1 H) 2.55 (t, J=6.15 Hz, 1 H) 2.02 - 2.36 (m, 2 H) 1.42 (td, J=8.72, 3.14 Hz, 1 H) 1.25 - 1.36 (m, 5 H) 1.22 (s, 3 H) 1.02 - 1.18 (m, 1 H) 0.82 - 0.83 (m, 1 H)	{5-環丙基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((R)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
158	 <p>手性</p>	[B4]	503 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.14 (s, 1 H) 8.90 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.57 (s, 1 H) 8.52 (d, J=6.53 Hz, 1 H) 8.39 - 8.47 (m, 1 H) 7.96 (td, J=9.10, 5.90 Hz, 1 H) 6.82 - 6.97 (m, 1 H) 5.04 (dd, J=11.80, 4.27 Hz, 1 H) 4.93 - 4.96 (m, 1 H) 3.54 (d, J=13.30 Hz, 1 H) 3.35 (br. s., 1 H) 3.08 - 3.25 (m, 1 H) 2.47 - 2.61 (m, 1 H) 2.02 - 2.33 (m, 2 H) 1.37 - 1.50 (m, 1 H) 1.26 - 1.37 (m, 5 H) 1.22 (s, 3 H) 1.15 (d, J=5.52 Hz, 1 H)	{5-環丙基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
159	 <p>手性</p>	[B4]	521 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.00 (s, 1 H) 8.81 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 8.15 - 8.22 (m, 1 H) 8.18 (dd, J=6.27, 1.51 Hz, 1 H) 7.99 (td, J=8.78, 7.28 Hz, 1 H) 4.32 (t, J=8.28 Hz, 1 H) 3.23 - 3.46 (m, 4 H) 2.50 - 2.62 (m, 2 H) 1.88 - 2.45 (m, 11 H)	氮雜環庚烷-4-基-{5-環丙基-2-[2-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-胺

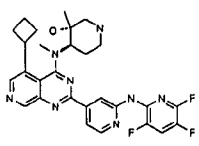
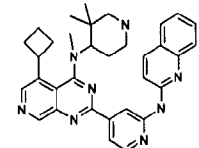
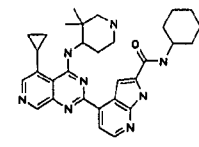
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
160		[B4]	503 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.10 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.93 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 8.45 - 8.57 (m, 2 H) 8.33 (dd, J=6.27, 1.51 Hz, 1 H) 7.92 (td, J=9.03, 6.02 Hz, 1 H) 6.88 (dt, J=8.53, 2.51 Hz, 1 H) 4.42 (t, J=8.41 Hz, 1 H) 3.34 - 3.55 (m, 4 H) 2.59 - 2.72 (m, 2 H) 1.93 - 2.57 (m, 11 H)	氮雜環庚烷-4-基- -{5-環丁基- -2-[2-(3,6-二氟-吡 啶-2-基胺基)-吡啶 -4-基]-吡啶并 [3,4-d]嘧啶-4-基}- 胺
161		[D4]、 [D3]	482.14 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm): 13.13 (br. s., 1 H), 9.41 - 9.59 (m, 1 H), 9.22 - 9.38 (m, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 8.63 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.27 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 4.30 - 4.47 基-哌啶-4-基)-., 1 H), 3.85 - 3.97 (m, 2 H), 3.72 (d, J=13.3 Hz, 2 H), 3.09 - 3.18 (m, 1 H), 2.27 - 2.37 (m, 1 H), 1.39 - 1.49 (m, 1 H), 1.15 - 1.27 (m, 1 H), 1.06 (dt, J=9.7, 5.1 Hz, 1 H), 0.98 (dt, J=9.9, 5.0 Hz, 1 H)	5-環丙基-4-(六氫- 吡咯并 [3,4-b][1,4]嘔啡-6- 基)-2-(2-三氟甲基 -1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-4-基)-吡啶并 [3,4-d]嘧啶
162		[D4]、 [D3]	531.23 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.47 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 9.38 (m, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.44 - 8.33 (m, 2H), 8.20 (m, 1H), 8.15 - 8.10 (m, 3H), 8.06 - 8.01 (m, 4H), 7.44 (br s, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.61 - 4.54 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 3.09 - 3.04 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.18 - 1.99 (m, 3H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.55 - 1.48 (m, 1H), 1.26 - 1.08 (m, 2H), 0.97 - 0.91 (m, 1H)	4-{4-[5-環丙基 -4-(八氫-吡咯并 [3,2-b]吡啶-1-基)- 吡啶并[3,4-d]嘧啶 -2-基]-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-2-基}- 苯甲醯胺

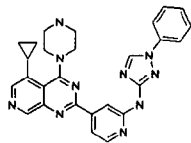
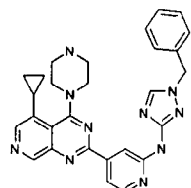
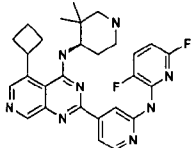
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
163		[B4]	429.17 (M+H) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 11.00 (br s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.01 (br s, 2H), 8.81 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 (dd, J=5.7, 1.1 Hz, 1H), 4.10-3.80 (m, 7H), 3.35 (br s, 4H), 2.73-2.65 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H) °	[4-(5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-吡啶-2-基)-(1-甲基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-胺
164		[B4]	443.18 (M+H) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 11.07 (br s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.02 (br s, 2H), 8.79 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (dd, J=5.8, 1.1 Hz, 1H), 4.22 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.95 (br s, 4H), 3.34 (br s, 4H), 2.72-2.64 (m, 1H), 1.47 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.30-1.24 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H) °	[4-(5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-吡啶-2-基)-(1-乙基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-胺
165		[D4]、 [D3]	463.17 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.32 (s, 1H), 9.24 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 8.86 (m, 1H), 8.48 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.32 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.27 (s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.91 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.09 (m, 4H), 3.50 - 3.47 (m, 4H), 2.91 - 2.77 (m, 4H), 1.42 - 1.37 (m, 2H), 1.16 - 1.12 (m, 2H)	5-環丙基-2-[2-(6-甲基-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶

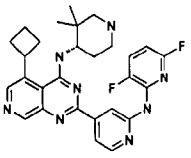
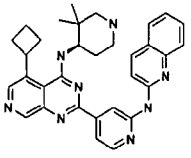
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
166	 <p>手性</p>	[D4]、 [D3]	509.21 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm): 12.39 (s, 1 H), 9.06 - 9.17 (m, 2 H), 8.62 (dt, J=2.9, 1.7 Hz, 1 H), 8.47 - 8.55 (m, 2 H), 8.37 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 8.22 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J=4.1, 2.1 Hz, 1 H), 7.92 (ddd, J=11.8, 8.4, 1.1 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.54 (dt, J=8.5, 4.2 Hz, 1 H), 4.82 - 4.95 (m, 1 H), 3.39 (d, J=12.0 Hz, 1 H), 3.02 - 3.29 (m, 3 H), 2.63 (t, J=5.8 Hz, 1 H), 2.18 (d, J=11.0 Hz, 1 H), 1.91 - 2.08 (m, 1 H), 1.24 - 1.34 (m, 1 H), 1.22 (s, 3 H), 1.14 - 1.21 (m, 3 H), 1.13 (s, 3 H)	{5-環丙基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
167	 <p>手性</p>	[D4]、 [D3]	509.22 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm): 12.39 (s, 1 H), 9.06 - 9.15 (m, 2 H), 8.62 (dt, J=4.5, 1.5 Hz, 1 H), 8.48 - 8.54 (m, 2 H), 8.35 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 8.22 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J=4.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.92 (ddd, J=11.8, 8.4, 1.1 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.54 (dt, J=8.3, 4.2 Hz, 1 H), 4.81 - 4.98 (m, 1 H), 3.39 (d, J=12.5 Hz, 1 H), 3.03 - 3.30 (m, 3 H), 2.63 (t, J=6.4 Hz, 1 H), 2.13 - 2.25 (m, 1 H), 1.90 - 2.08 (m, 1 H), 1.24 - 1.33 (m, 1 H), 1.22 (s, 3 H), 1.14 - 1.22 (m, 3 H), 1.13 (s, 3 H)	{5-環丙基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((R)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
168		[D4]、 [D3]	507.20 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm): 12.43 (s, 1 H), 9.43 (d, J=10.3 Hz, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 8.61 (dt, J=4.5, 1.5 Hz, 1 H), 8.51 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.45 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.16 (dd, J=4.3, 2.0 Hz, 1 H), 8.12 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.93 (ddd, J=11.6, 8.3, 1.1 Hz, 1 H), 7.53 (dt, J=8.5, 4.2 Hz, 1 H), 4.78 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 4.54 - 4.63 (m, 2 H), 4.04 (br. s., 1 H), 3.44 (t, J=9.3 Hz, 1 H), 3.35 (d, J=11.8 Hz, 1 H), 3.06 (d, J=10.3 Hz, 1 H), 2.67 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 2.16 (d, J=11.0 Hz, 2 H), 1.97 - 2.06 (m, 1 H), 1.66 - 1.88 (m, 2 H), 1.46 - 1.58 (m, 1 H), 1.16 - 1.26 (m, 1 H), 1.11 (dd, J=9.3, 4.3 Hz, 1 H), 0.89 - 0.98 (m, 1 H)	5-環丙基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-4-(八氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶
169		[D4]、 [D3]	521.22 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm): 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ä ppm 12.41 (s, 1 H), 9.40 (br. s., 1 H), 9.11 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.61 (dt, J=4.5, 1.6 Hz, 2 H), 8.50 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.14 (dd, J=4.0, 2.0 Hz, 1 H), 8.12 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.93 (ddd, J=11.7, 8.3, 1.3 Hz, 1 H), 7.53 (dt, J=8.5, 4.2 Hz, 1 H), 4.75 (br. s., 1 H), 4.34 (d, J=6.3 Hz, 1 H), 4.17 - 4.28 (m, 1 H), 3.38 (br. s., 1 H), 3.26 (br. s., 1 H), 3.06 (d, J=10.8 Hz, 1 H), 2.72 (d, J=10.0 Hz, 2 H), 2.45 (d, J=10.3 Hz, 2 H), 2.02 - 2.26 (m, 3 H), 1.91 (td, J=18.4, 8.9 Hz, 5 H)	5-環丁基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-4-(八氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶

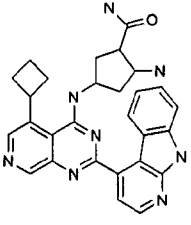
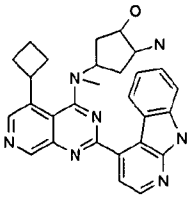
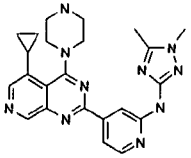
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
170		[D4]、 [D3]	531.24 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.46 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 9.21 (s, 1H), 8.60 (m, 2H), 8.43 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.22 (s, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 3H), 8.06 - 8.01 (m, 4H), 7.43 (br s, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.44 - 4.37 (m, 1H), 3.43 - 3.27 (m, 3H), 2.99 - 2.74 (m, 5H), 2.26 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.51 - 1.43 (m, 1H), 1.19 - 1.15 (m, 1H), 1.12 - 1.06 (m, 1H), 0.97 - 0.93 (m, 1H)	4-{4-[5-環丙基-4-(八氫吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}-苯甲醯胺
171	 手性	[B4]	537 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.10 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.93 (s, 1 H) 8.55 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.36 - 8.46 (m, 1 H) 8.22 (dd, J=5.90, 1.38 Hz, 1 H) 8.02 (td, J=8.91, 7.28 Hz, 1 H) 4.89 - 4.97 (m, 2 H) 4.22 (五重峰, J=8.41 Hz, 1 H) 4.05 (br. s., 1 H) 3.93 (d, J=13.80 Hz, 1 H) 3.66 - 3.71 (m, 3 H) 3.41 - 3.53 (m, 1 H) 3.26 (s, 1 H) 2.37 - 2.77 (m, 5 H) 1.86 - 2.28 (m, 3 H)	(±)-{5-環丁基-2-[2-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((3,4-順)-3-甲氧基-哌啶-4-基)-胺
172	 手性	[B4]	519 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.13 (s, 1 H) 8.90 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.58 (s, 1 H) 8.50 (d, J=6.53 Hz, 1 H) 8.38 (dd, J=6.53, 1.51 Hz, 1 H) 7.94 (dd, J=9.16, 3.14 Hz, 1 H) 6.90 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 4.90 - 4.99 (m, 1 H) 4.23 (t, J=8.28 Hz, 1 H) 4.05 (br. s., 1 H) 3.94 (d, J=14.05 Hz, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 3.42 - 3.55 (m, 1 H) 3.33 (d, J=0.75 Hz, 2 H) 2.34 - 2.77 (m, 5 H) 1.96 - 2.30 (m, 3 H)	(±)-{5-環丁基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((3,4-順)-3-甲氧基-哌啶-4-基)-胺

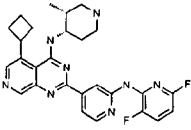
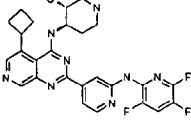
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
173		[B4]	551 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.30 (s, 1 H) 8.96 (s, 1 H) 8.78 (s, 1 H) 8.47 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 8.01 - 8.09 (m, 1 H) 7.85 - 7.98 (m, 1 H) 4.36 - 4.55 (m, 2 H) 3.94 - 4.15 (m, 2 H) 3.60 (d, J=13.30 Hz, 1 H) 2.40 - 2.74 (m, 5 H) 2.25 - 2.32 (m, 1 H) 2.22 (s, 3 H) 2.10 - 2.20 (m, 2 H) 2.01 (m, 1 H)	(±)-(3,4-反)-4-({5- 環丁基-2-[2-(3,5,6- 三氟-吡啶-2-基胺 基)-吡啶-4-基]-吡 啶并[3,4-d]嘧啶-4- 基}-甲基-胺基)-3- 甲基-哌啶-3-醇
174		[B4]	545 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.12 (s, 1 H) 8.96 (s, 1 H) 8.78 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 8.64 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 8.35 - 8.45 (m, 2 H) 8.18 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 7.96 (td, J=7.78, 1.25 Hz, 1 H) 7.64 - 7.75 (m, 1 H) 7.46 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 5.73 - 5.85 (m, 1 H) 4.32 - 4.50 (m, 1 H) 3.53 - 3.70 (m, 1 H) 3.43 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 3.33 (br. s., 1 H) 3.17 - 3.26 (m, 1 H) 3.00 - 3.13 (m, 3 H) 2.76 (d, J=6.53 Hz, 2 H) 2.28 - 2.65 (m, 3 H) 1.93 - 2.27 (m, 4 H) 1.54 (s, 3 H) 1.33 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(喹 啉-2-基胺基)-吡啶 -4-基]-吡啶并 [3,4-d]嘧啶-4- 基}-(3,3-二甲基-哌 啶-4-基)-甲基-胺
175		[D21]	539.29 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.23 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 9.25 (s, 1H), 9.01 (m, 1H), 8.51 (m, 2H), 8.35 (m, 1H), 8.23 (m, 2H), 8.13 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.60 (m, 1H), 4.91 - 4.85 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.24 - 3.08 (m, 4H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.43 - 1.09 (m, 15H)	4-[5-環丙基-4-(3,3- 二甲基-哌啶-4-基 胺基)-吡啶并[3,4-d] 嘧啶-2-基]-1H-吡咯 并[2,3-b]吡啶-2-甲 酸環己醯胺

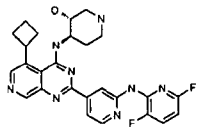
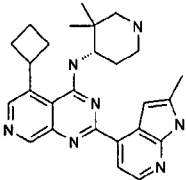
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
176		[B4]	491.16 (M+H) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10.53 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.10-8.71 (m, 4H), 8.44 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97-7.92 (m, 3H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 1H), 3.95 (br s, 4H), 3.28 (br s, 4H), 2.74-2.65 (m, 1H), 1.29-1.24 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 2H) °	[4-(5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-吡啶-2-基)-(1-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-胺
177		[B4]	505.19 (M+H) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 11.04 (br s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.02 (br s, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.41 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (dd, J=5.8, 1.3 Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 5H), 5.43 (s, 2H), 3.93 (br s, 4H), 3.30 (br s, 4H), 2.71-2.63 (m, 1H), 1.29-1.24 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H) °	(1-苯甲基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-[4-(5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-吡啶-2-基]-胺
178		[B4]	517 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.14 (s, 1 H) 8.91 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 8.51 (d, J=6.53 Hz, 1 H) 8.40 (dd, J=6.40, 1.63 Hz, 1 H) 7.94 (td, J=9.03, 6.02 Hz, 1 H) 6.84 - 6.94 (m, 1 H) 5.00 (dd, J=11.67, 4.39 Hz, 1 H) 4.31 (五重峰, J=8.16 Hz, 1 H) 3.45 - 3.59 (m, 1 H) 3.32 - 3.40 (m, 2 H) 3.18 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 2.34 - 2.71 (m, 4 H) 1.97 - 2.31 (m, 4 H) 1.37 (s, 3 H) 1.22 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((R)-3,3-二甲基哌啶-4-基)-胺

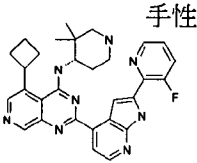
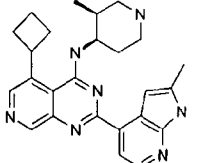
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
179		[B4]	517 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.14 (s, 1 H) 8.91 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 8.51 (d, J=6.53 Hz, 1 H) 8.39 (dd, J=6.52, 1.51 Hz, 1 H) 7.93 (td, J=9.03, 6.02 Hz, 1 H) 6.89 (dt, J=8.72, 2.42 Hz, 1 H) 5.00 (dd, J=11.80, 4.52 Hz, 1 H) 4.31 (t, J=8.16 Hz, 1 H) 3.43 - 3.59 (m, 1 H) 3.32 - 3.39 (m, 2 H) 3.18 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 2.34 - 2.71 (m, 4 H) 1.96 - 2.30 (m, 4 H) 1.37 (s, 3 H) 1.22 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基氨基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
180		[B4]	531 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.00 (s, 1 H) 8.63 - 8.68 (m, 1 H) 8.45 - 8.56 (m, 2 H) 8.35 (d, J=0.75 Hz, 2 H) 8.06 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 7.85 (td, J=7.84, 1.38 Hz, 1 H) 7.54 - 7.62 (m, 1 H) 7.37 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 4.94 (dd, J=11.80, 4.27 Hz, 1 H) 4.20 (五重峰, J=8.22 Hz, 1 H) 3.45 (d, J=12.80 Hz, 1 H) 3.24 - 3.34 (m, 2 H) 3.12 - 3.19 (m, 1 H) 2.23 - 2.62 (m, 4 H) 1.88 - 2.21 (m, 4 H) 1.29 (s, 3 H) 1.15 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(喹啉-2-基氨基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((R)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺

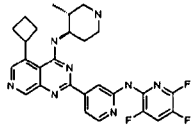
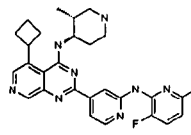
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
181		[B4]	531 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.11 (s, 1 H) 8.77 (dd, J=5.77, 0.75 Hz, 1 H) 8.58 - 8.68 (m, 2 H) 8.38 - 8.49 (m, 2 H) 8.17 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.96 (td, J=7.84, 1.38 Hz, 1 H) 7.65 - 7.75 (m, 1 H) 7.45 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 5.03 (dd, J=11.80, 4.27 Hz, 1 H) 4.30 (t, J=8.28 Hz, 1 H) 3.53 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 3.33 - 3.41 (m, 2 H) 3.17 - 3.28 (m, 1 H) 2.36 - 2.71 (m, 4 H) 1.97 - 2.33 (m, 4 H) 1.38 (s, 3 H) 1.23 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(喹啉-2-基胺基)-吡啶并-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
182		[D4]、 [D3]	512.14 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.24 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 9.13 (br s, 1H), 8.86 (m, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.44 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.19 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.93 - 7.89 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 4.58 - 4.51 (m, 1H), 4.09 - 4.04 (m, 1H), 3.43 - 3.32 (m, 2H), 3.13 - 2.95 (m, 2H), 2.69 - 2.57 (m, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.28 - 1.10 (m, 4H)	(±)-(3,4-反)-4-{2-[2-(2-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基}-哌啶-3-醇

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
183		[D3]	493 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.11 (1 H, br. s.) 8.48 - 8.64 (2 H, m) 8.41 (1 H, d, J=8.3 Hz) 7.87 (1 H, d, J=5.5 Hz) 7.45 - 7.69 (2 H, m) 7.22 (1 H, ddd, J=8.1, 7.1, 1.1 Hz) 4.89 - 5.00 (1 H, m) 4.42 - 4.61 (1 H, m) 3.89 (1 H, dt, J=10.4, 7.6 Hz) 3.12 (1 H, dt, J=10.0, 7.6 Hz) 2.80 - 2.92 (1 H, m) 2.61 - 2.74 (2 H, m) 2.33 - 2.51 (4 H, m) 2.21 - 2.32 (1 H, m) 1.86 - 2.06 (2 H, m)	2-胺基-4-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]咪啉-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-環戊甲醯胺
184		[D3]	480 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.12 (1 H, br. s.) 8.71 (1 H, br. s.) 8.55 (1 H, d, J=5.3 Hz) 8.14 - 8.37 (1 H, m) 7.80 - 7.93 (1 H, m) 7.47 - 7.66 (2 H, m) 7.13 - 7.29 (1 H, m) 5.01 - 5.44 (1 H, m) 3.99 - 4.43 (2 H, m) 3.41 - 3.67 (1 H, m) 3.13 - 3.26 (3 H, m) 1.92 - 2.85 (12 H, m)	2-胺基-4-[[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]咪啉-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-胺基]-環戊醇
185		[B4]	443.17 (M+H) ⁺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 11.08 (br s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.04 (br s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.42 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (dd, J=5.9, 1.3 Hz, 1H), 3.95 (br s, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.34 (br s, 4H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.30-1.24 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 2H)。	[4-(5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-吡啶-2-基]-(1,5-二甲基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-胺

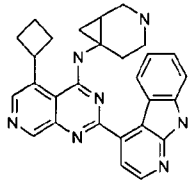
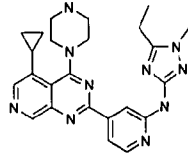
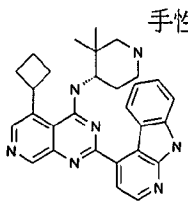
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
186		[B4]	521 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.04 (s, 1 H) 8.82 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 8.36 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 8.21 (dd, J=6.27, 1.51 Hz, 1 H) 8.00 (td, J=8.85, 7.40 Hz, 1 H) 4.91 (dt, J=8.22, 4.30 Hz, 1 H) 4.28 (t, J=8.16 Hz, 1 H) 3.24 - 3.40 (m, 3 H) 3.18 (d, J=6.78 Hz, 1 H) 2.70 (d, J=3.51 Hz, 1 H) 2.47 - 2.61 (m, 2 H) 2.03 - 2.41 (m, 5 H) 1.86 - 2.00 (m, 1 H) 1.14 (d, J=7.03 Hz, 3 H)	(±)-{5-環丁基-2-[2-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((3,4-順)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺
187		[B4]	503 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) ppm 9.09 (s, 2 H) 8.56 (s, 1 H) 8.44 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 8.19 (dd, J=5.77, 1.51 Hz, 1 H) 7.79 (ddd, J=9.47, 8.60, 6.27 Hz, 1 H) 6.71 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 4.96 - 5.04 (m, 1 H) 4.35 (s, 1 H) 3.34 - 3.50 (m, 3 H) 3.15 - 3.29 (m, 1 H) 2.73 - 2.88 (m, 1 H) 2.65 (dt, J=7.53, 3.51 Hz, 2 H) 2.14 - 2.51 (m, 5 H) 1.93 - 2.10 (m, 1 H) 1.23 (d, J=7.28 Hz, 3 H)	(±)-{5-環丁基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((3,4-順)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺
188		[B4]	523 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 8.98 - 9.06 (m, 1 H) 8.71 - 8.80 (m, 1 H) 8.46 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.37 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 8.25 (dd, J=6.27, 1.51 Hz, 1 H) 8.03 (td, J=8.91, 7.28 Hz, 1 H) 4.56 (td, J=9.54, 4.27 Hz, 1 H) 4.32 (五重 峰, J=8.16 Hz, 1 H) 4.15 (td, J=9.35, 4.14 Hz, 1 H) 3.51 (dd, J=12.42, 4.14 Hz, 1 H) 3.35 - 3.45 (m, 1 H) 3.23 - 3.29 (m, 1 H) 2.89 - 3.07 (m, 1 H) 2.47 - 2.78 (m, 3 H) 2.01 - 2.45 (m, 3 H) 1.72 - 1.97 (m, 2 H)	(±)-(3,4-反)-4-{5-環丁基-2-[2-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基}-哌啶-3-醇

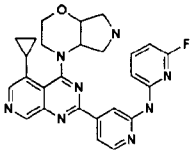
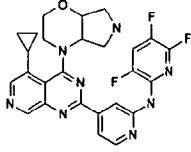
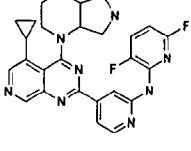
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
189		[B4]	505 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.01 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 8.86 (s, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 8.39 (dd, J=6.15, 1.63 Hz, 1 H) 8.21 (dt, J=6.27, 1.88 Hz, 1 H) 7.67 - 7.86 (m, 1 H) 6.73 (dd, J=8.66, 2.38 Hz, 1 H) 4.55 (d, J=3.26 Hz, 1 H) 4.30 (t, J=8.41 Hz, 1 H) 4.03 - 4.17 (m, 1 H) 3.45 - 3.54 (m, 1 H) 3.32 - 3.43 (m, 1 H) 3.25 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 2.91 - 3.06 (m, 1 H) 2.60 - 2.80 (m, 2 H) 2.48 - 2.59 (m, 1 H) 2.04 - 2.45 (m, 3 H) 1.70 - 1.98 (m, 2 H)	(±)-(3,4-反)-4-{5-環丁基-2-[2-(3,6-二氟吡啶-2-基氨基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基}-哌啶-3-醇
190		[D4]、 [D3]	442.18 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 11.85 (s, 1 H), 9.04 - 9.25 (m, 2 H), 8.55 (br. s., 1 H), 8.41 (d, J=9.8 Hz, 1 H), 8.29 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 4.78 - 4.88 (m, 1 H), 4.43 (t, J=8.2 Hz, 1 H), 3.40 (d, J=19.8 Hz, 1 H), 3.05 - 3.29 (m, 3 H), 2.54 - 2.45 (m, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 2.22 - 2.41 (m, 2 H), 1.82 - 2.16 (m, 5 H), 1.27 (s, 3 H), 1.13 (s, 3 H)	[5-環丁基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺

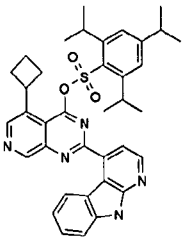
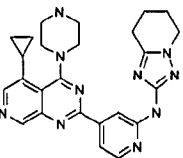
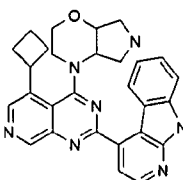
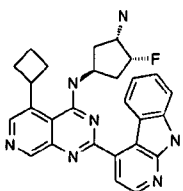
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
191		[D4]、 [D3]	523.23 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 12.41 (s, 1 H), 9.13 (br. s., 2 H), 8.62 (dt, J=4.6, 1.5 Hz, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.51 (d, J=4.5 Hz, 1 H), 8.39 (d, J=9.8 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.17 (d, J=4.5 Hz, 1 H), 7.93 (ddd, J=11.8, 8.4, 1.1 Hz, 1 H), 7.54 (dt, J=8.5, 4.3 Hz, 1 H), 6.60 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 4.81 - 4.93 (m, 1 H), 4.40 - 4.51 (m, 3 H), 3.37 (d, J=12.3 Hz, 1 H), 3.27 (d, J=12.5 Hz, 1 H), 3.10 (q, J=11.4 Hz, 2 H), 2.55 (dd, J=7.3, 3.3 Hz, 1 H), 2.23 - 2.44 (m, 2 H), 1.97 - 2.14 (m, 3 H), 1.85 - 1.97 (m, 1 H), 1.29 (s, 3 H), 1.11 - 1.18 (m, 3 H) ;	{5-環丁基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
192		[D4]、 [D3]	428.22 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 11.81 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 8.83 (br. s., 1 H), 8.51 (s, 2 H), 8.28 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.10 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.19 - 7.29 (m, 1 H), 6.80 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 5.45 - 6.63 (m, 1 H), 4.83 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 4.51 (t, J=8.3 Hz, 1 H), 3.18 - 3.36 (m, 4 H), 2.68 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 2.53 (br. s., 1 H), 2.51 - 2.52 (m, 3 H), 2.14 - 2.34 (m, 3 H), 2.02 - 2.14 (m, 2 H), 1.87 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 1.11 (d, J=7.3 Hz, 3 H)	(±)-[5-環丁基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-((3,4-順)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
193		[B4]	521 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 8.92 - 9.10 (m, 1 H) 8.79 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.45 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.36 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 8.24 (dd, J=6.27, 1.51 Hz, 1 H) 8.01 (dd, J=8.78, 1.51 Hz, 1 H) 4.67 (d, J=4.02 Hz, 1 H) 4.34 (t, J=8.28 Hz, 1 H) 3.38 - 3.52 (m, 2 H) 3.07 - 3.20 (m, 1 H) 2.90 (t, J=12.55 Hz, 1 H) 2.49 - 2.63 (m, 2 H) 2.07 - 2.38 (m, 5 H) 1.81 - 1.94 (m, 2 H) 1.04 (d, J=6.53 Hz, 3 H)	(±)-{5-環丁基-2-[2-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]}-(3,4-反)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺
194		[B4]	503 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 8.98 - 9.10 (m, 2 H) 8.51 (s, 1 H) 8.45 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 8.23 (dd, J=5.77, 1.51 Hz, 1 H) 7.71 - 7.88 (m, 1 H) 6.59 - 6.81 (m, 1 H) 4.77 (td, J=11.23, 4.14 Hz, 1 H) 4.40 (五重峰, J=8.22 Hz, 1 H) 3.49 - 3.62 (m, 2 H) 3.24 (td, J=13.18, 3.01 Hz, 1 H) 2.98 (t, J=12.55 Hz, 1 H) 2.57 - 2.72 (m, 2 H) 2.34 - 2.49 (m, 3 H) 2.17 - 2.31 (m, 2 H) 1.81 - 2.01 (m, 2 H) 1.14 (d, J=6.53 Hz, 3 H)	(±)-{5-環丁基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]}-(3,4-反)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
195		[D4]、 [D3]	428.17 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 11.85 (s, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 8.92 (d, J=10.3 Hz, 1 H), 8.61 (d, J=9.8 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.29 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 6.99 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 4.56-4.64 (m, 3 H), 3.35-3.50 (m, 2 H), 3.15 (d, J=11.0 Hz, 1 H), 2.95 (q, J=11.5 Hz, 1 H), 2.53-2.57 (m, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 2.18-2.34 (m, 4 H), 2.01-2.17 (m, 1 H), 1.76-1.97 (m, 2 H), 1.00 (d, J=6.5 Hz, 3 H)	(±)-[5-環丁基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-((3,4-反)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺
196		[D4]、 [D3]	509.19 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 12.46 (s, 1 H), 9.40 (br. s., 1 H), 9.13 (s, 2 H), 8.61 (dt, J=4.5, 1.6 Hz, 1 H), 8.51 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.22 (d, J=5.0 Hz, 3 H), 7.93 (ddd, J=11.8, 8.4, 1.1 Hz, 1 H), 7.53 (dt, J=8.5, 4.3 Hz, 1 H), 4.50 (br. s., 2 H), 3.85-4.20 (m, 3 H), 3.77 (br. s., 2 H), 3.23-3.60 (m, 4 H), 2.63-2.83 (m, 1 H), 1.21-1.42 (m, 2 H), 0.99-1.20 (m, 2 H)	5-環丙基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-4-(六氫-吡咯并[3,4-b][1,4]噁并-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶
197		[D4]、 [D3]	525.19 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.25 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 9.13 (s, 1H), 9.00 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.29 (m, 1H), 8.21 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.92 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.83 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.60 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.55-7.45 (m, 2H), 4.90-4.84 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.22-3.07 (m, 3H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.28-1.09 (m, 10H)	{2-[2-(2-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺

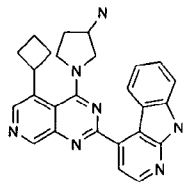
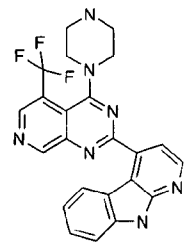
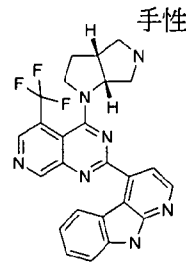
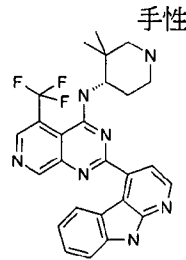
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
198		[D3]	462.16 (M+H) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 12.06 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.58 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.53-8.41 (m, 3H), 8.05 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 4.54-4.44 (m, 1H), 3.27-3.13 (m, 2H), 2.90-2.72 (m, 2H), 2.57-2.47 (m, 2H), 2.38-2.04 (m, 6H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.36-1.30 (m, 1H), 1.13-1.08 (m, 1H)。	(3-氮雜-雙環[4.1.0] 庚-6-基)-[5-環丁基 -2-(9H-吡啶并 [2,3-b]吡啶-4-基)- 吡啶并[3,4-d]嘧啶 -4-基]-胺
199		[B4]	457.19 (M+H) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 11.45 (br s, 1H), 9.20-8.95 (m, 3H), 8.71 (s, 1H), 8.45 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (dd, J=6.1, 1.4 Hz, 1H), 3.96 (br s, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.34 (br s, 4H), 2.83 (q, J=7.6 Hz, 2H), 2.72-2.64 (m, 1H), 1.33-1.24 (m, 5H), 1.12-1.07 (m, 2H)。	[4-(5-環丙基-4-哌 啶-1-基-吡啶并 [3,4-d]嘧啶-2-基)- 吡啶-2-基)-(5-乙基 -1-甲基-1H-[1,2,4] 三唑-3-基)-胺
200		[D3]	478 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d4) δ ppm 9.17 (1 H, br. s.) 8.70 (1 H, br. s.) 8.41 - 8.56 (2 H, m) 8.00 (1 H, d, J=5.8 Hz) 7.49 - 7.68 (2 H, m) 7.16 - 7.29 (1 H, m) 4.91 (1 H, dd, J=11.5, 4.5 Hz) 4.33 (1 H, t, J=8.2 Hz) 3.46 (1 H, d, J=13.1 Hz) 2.94 - 3.15 (2 H, m) 2.66 (3 H, m) 2.35 - 2.59 (2 H, m) 1.99 - 2.28 (4 H, m) 1.38 (3 H, s) 1.17(3 H, s)	[5-環丁基-2-(9H-吡 啶并[2,3-b]吡啶-4- 基)-吡啶并[3,4-d]嘧 啶-4-基)-((S)-3,3-二 甲基-哌啶-4-基)-胺

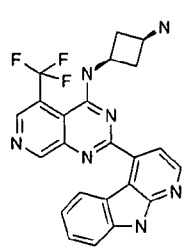
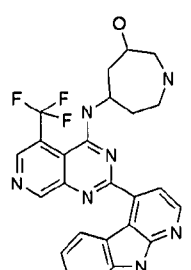
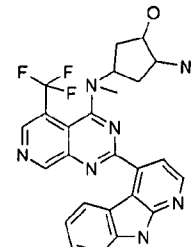
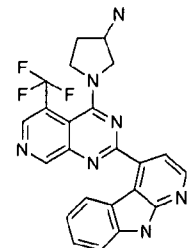
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
201		[B4]	485.16 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 10.38 (s, 1 H), 9.46 (br. s., 1 H), 9.20 (br. s., 1 H), 9.09 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.46 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.95 (dd, J=5.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.90 (q, J=8.0 Hz, 1 H), 7.76 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1 H), 6.66 (dd, J=7.8, 2.3 Hz, 1 H), 4.48 (br. s., 1 H), 3.71 - 4.12 (m, 4 H), 3.47 (br. s., 2 H), 3.32 - 3.44 (m, 2 H), 2.60 - 2.74 (m, 1 H), 1.29 (br. s., 2 H), 1.09 (br. s., 2 H)	{4-[5-環丙基-4-(六氫-吡咯并[3,4-b][1,4]嘔井-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-吡啶-2-基}-(6-氟-吡啶-2-基)-胺
202		[B4]	521.16 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.86 (br. s., 1 H), 9.45 (br. s., 1 H), 9.23 (br. s., 1 H), 9.08 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.44 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.24 - 8.33 (m, 1 H), 8.21 (br. s., 1 H), 7.99 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1 H), 4.86 - 5.12 (m, 1 H), 4.47 (br. s., 1 H), 3.64 - 4.13 (m, 4 H), 3.45 (br. s., 2 H), 3.29 - 3.42 (m, 2 H), 2.60 - 2.73 (m, 1 H), 1.29 (br. s., 2 H), 1.09 (br. s., 2 H)	{4-[5-環丙基-4-(六氫-吡咯并[3,4-b][1,4]嘔井-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-吡啶-2-基}-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基)-胺
203		[B4]	503.17 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 9.79 (br. s., 1 H), 9.40 (br. s., 1 H), 9.08 (br. s., 2 H), 8.88 (s, 1 H), 8.47 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.21 (br. s., 1 H), 8.01 (dd, J=5.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.88 (ddd, J=9.7, 8.6, 6.5 Hz, 1 H), 6.67 - 6.78 (m, 1 H), 4.86 - 5.22 (m, 1 H), 3.76 (br. s., 6 H), 3.30 - 3.51 (m, 4 H), 2.67 (br. s., 1 H), 1.28 (br. s., 2 H), 1.09 (br. s., 2 H)	{4-[5-環丙基-4-(六氫-吡咯并[3,4-b][1,4]嘔井-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-吡啶-2-基}-(3,6-二氟-吡啶-2-基)-胺

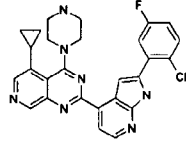
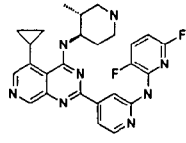
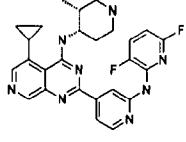
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
204		[D3]	634.28 (M+H) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO,δ): 12.12 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.38 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 6.82 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.42-4.33 (m, 1H), 4.11-4.03 (m, 2H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.10-1.88 (m, 2H)。	2,4,6-三異丙基-苯 磺酸 5-環丁基 -2-(9H-吡啶并 [2,3-b]吲哚-4-基)- 吡啶并[3,4-d]嘧啶 -4-基酯
205		[B4]	469.20 (M+H) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO,δ): 11.07 (br s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.99 (br s, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.93 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (dd, J=6.0, 1.3 Hz, 1H), 4.11 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.95 (br s, 4H), 3.34 (br s, 4H), 2.87 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.09-1.89 (m, 4H), 1.30-1.24 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H)。	[4-(5-環丙基-4-哌 吡-1-基)-吡啶并 [3,4-d]嘧啶-2-基)- 吡啶-2-基]-(5,6,7,8- 四氫-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-2-基)- 胺
206		[D3]	478 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d4) δ ppm 9.28 (1 H, br. s.) 8.95 (1 H, br. s.) 8.51 (1 H, d, J=7.5 Hz) 7.94 (1 H, d, J=5.5 Hz) 7.43 - 7.69 (1 H, m) 7.22 (1 H, t, J=7.4 Hz) 4.98 (1 H, d, J=7.8 Hz) 4.06 - 4.69 (5 H, m) 3.40 - 3.96 (3 H, m) 2.11 - 2.69 (5 H, m) 1.97 -2.10 (2 H, m)	4-[5-環丁基-4-(六 氫-吡咯并 [3,4-b][1,4]噁并-4- 基)-吡啶并[3,4-d]嘧 啶-2-基]-9H-吡啶并 [2,3-b]吲哚
207		[D3]	468 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d4) δ ppm 9.13 (1 H, s) 8.44 - 8.64 (2 H, m) 8.34 (1 H, d, J=8.0 Hz) 7.82 (1 H, d, J=5.3 Hz) 7.46 - 7.66 (2 H, m) 7.21 (1 H, ddd, J=8.2, 7.2, 1.0 Hz) 5.06 - 5.35 (2 H, m) 4.38 (1 H, 五重峰, J=8.4 Hz) 3.96 - 4.13 (1 H, m) 1.92 -2.79 (11 H, m)	(±)-(1S,3S,4S)-N*1* -[5-環丁基-2-(9H- 吡啶并[2,3-b]吲哚 -4-基)-吡啶并 [3,4-d]嘧啶-4-基]-4- 氟-環戊-1,3-二胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
208		[B4]	519 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.15 (s, 1 H) 8.86 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.47 - 8.58 (m, 2 H) 8.30 (dd, J=6.02, 1.51 Hz, 1 H) 8.00 - 8.19 (m, 1 H) 4.29 - 4.47 (m, 1 H) 3.77 - 3.96 (m, 1 H) 3.37 - 3.45 (m, 1 H) 3.23 - 3.33 (m, 1 H) 2.96 - 3.11 (m, 1 H) 2.77 - 2.91 (m, 1 H) 2.69 (s, 2 H) 2.17 - 2.47 (m, 4 H) 1.97 (s, 1 H) 1.81 - 1.89 (m, 1 H) 1.45 - 1.55 (m, 1 H) 1.30 - 1.42 (m, 1 H)	(3-氮雜-雙環[4.1.0]庚-6-基)-{5-環丁基-2-[2-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-胺
209		[B4]	501 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.08 - 9.17 (m, 1 H) 8.92 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.49 - 8.64 (m, 2 H) 8.32 (dd, J=6.27, 1.51 Hz, 1 H) 7.93 (td, J=9.16, 6.02 Hz, 1 H) 6.88 (dt, J=8.60, 2.48 Hz, 1 H) 4.31 - 4.45 (m, 1 H) 3.88 - 3.98 (m, 1 H) 3.38 - 3.44 (m, 1 H) 3.30 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 3.00 - 3.12 (m, 1 H) 2.79 - 2.91 (m, 1 H) 2.69 (s, 2 H) 2.16 - 2.48 (m, 4 H) 1.97 (s, 1 H) 1.72 - 1.89 (m, 1 H) 1.49 (dd, J=10.16, 6.15 Hz, 1 H) 1.31 - 1.42 (m, 1 H)	(3-氮雜-雙環[4.1.0]庚-6-基)-{5-環丁基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-胺

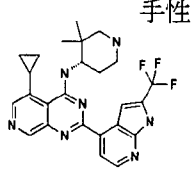
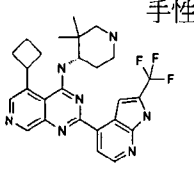
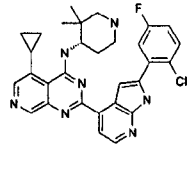
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
210		[B4]	499 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.17 (s, 1 H) 8.80 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.67 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.53 (s, 1 H) 8.48 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.38 (dd, J=5.02, 1.25 Hz, 1 H) 7.86 - 7.97 (m, 1 H) 7.38 (ddd, J=8.41, 4.89, 3.76 Hz, 1 H) 5.04 (dd, J=11.80, 4.52 Hz, 1 H) 4.35 (五重峰, J=8.22 Hz, 1 H) 3.52 - 3.61 (m, 1 H) 3.36 - 3.44 (m, 2 H) 3.23 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 2.38 - 2.75 (m, 4 H) 2.03 - 2.33 (m, 4 H) 1.41 (s, 3 H) 1.26 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
211		[B4]	517 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.18 (s, 1 H) 8.81 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.47 (d, J=1.51 Hz, 2 H) 8.35 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 5.04 (dd, J=11.80, 4.27 Hz, 1 H) 4.35 (t, J=8.16 Hz, 1 H) 3.48 - 3.62 (m, 1 H) 3.35 - 3.43 (m, 2 H) 3.24 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 2.36 - 2.76 (m, 4 H) 2.01 - 2.33 (m, 4 H) 1.41 (s, 3 H) 1.25 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(3,5-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
212		[D4]、 [D3]	442.16 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 11.74 (s, 1 H), 9.07 (m, 2 H), 8.27 (d, J=5.0 Hz, 2 H), 8.06 - 8.16 (m, 3 H), 7.19 (s, 1 H), 5.49 - 5.68 (m, 1 H), 3.05 - 3.24 (m, 6 H), 1.80 - 2.31 (m, 3 H), 1.06 - 1.52 (m, 7 H), 0.87 - 1.05 (m, 1 H)	[5-環丙基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺
213		[D4]、 [D3]	470 (M+H) ⁺		[2-(2-第三丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-環丁基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-哌啶-4-基-胺

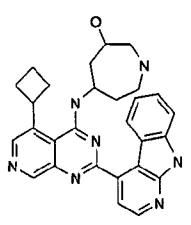
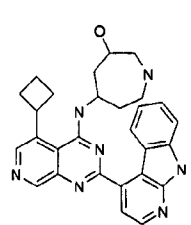
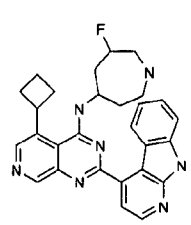
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
214		[D3]	436 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.10 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.57-7.64 (m, 1H), 7.52 (td, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 4.15-4.34 (m, 2H), 3.99 (br. s., 4H), 2.57-2.76 (m, 2H), 1.97-2.53 (m, 7H)	1-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-吡咯啉-3-基胺
215		[D20]	450 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.67 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.49-8.63 (m, 2H), 7.94 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.47-7.63 (m, 2H), 7.22 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 3.93 (br. s., 4H), 3.37 (t, J = 5.3 Hz, 4H)	4-(4-哌啶-1-基-5-三氟甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚
216	 手性	[D20]	476 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.48 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.45-7.62 (m, 2H), 7.19 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 5.28 (td, J = 7.3, 3.8 Hz, 1H), 4.02-4.16 (m, 1H), 3.87 (dd, J = 13.2, 6.9 Hz, 1H), 3.61-3.75 (m, 2H), 3.43-3.59 (m, 1H), 3.06-3.24 (m, 1H), 1.97-2.13 (m, 2H)	4-((3R,6R)-4-六氫-吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基-5-三氟甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚
217	 手性	[D20]	492 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.56 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.45-7.62 (m, 2H), 7.16 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 2.92-3.07 (m, 2H), 2.28 (dd, J = 14.7, 3.1 Hz, 1H), 1.87-2.04 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.17 (s, 3H)	((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-[2-(9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-4-基)-5-三氟甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺

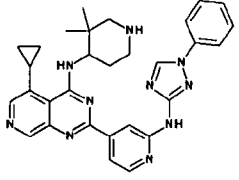
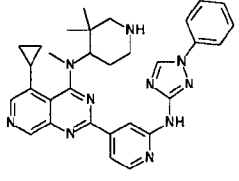
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
218		[D20]	450 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.52 (s, 1H), 9.07 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.37-8.46 (m, 1H), 7.85 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.47-7.63 (m, 2H), 7.19 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 4.75 (五重峰, J = 8.1 Hz, 1H), 3.43-3.68 (m, 1H), 2.92-3.05 (m, 2H), 2.18-2.30 (m, 2H)	順-N-[2-(9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-4-基)-5-三氟甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-環丁-1,3-二胺
219		[D20]	494 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.48-9.55 (m, 1H), 8.99-9.09 (m, 1H), 8.49-8.55 (m, 1H), 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.45-7.64 (m, 2H), 7.19 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 5.11-5.26 (m, 1H), 4.45 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.34-3.56 (m, 2H), 3.04-3.26 (m, 2H), 2.30-2.53 (m, 3H)	5-[2-(9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-4-基)-5-三氟甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-氮雜環庚烷-3-醇
220		[D20]	494 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.47-9.54 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.48-8.56 (m, 1H), 7.79 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.54-7.62 (m, 1H), 7.45-7.54 (m, 1H), 7.13-7.24 (m, 1H), 3.98-4.27 (m, 1H), 3.03-3.18 (m, 4H), 2.19 (d, J = 6.5 Hz, 2H)	2-胺基-4-{甲基-[2-(9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-4-基)-5-三氟甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺基}-環戊醇
221		[D20]	450 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.47 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.49-8.56 (m, 2H), 7.99 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.51 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 8.2, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 12.5, 6.5 Hz, 1H), 3.88-4.05 (m, 4H), 2.43 (dd, J = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 13.2, 6.4 Hz, 1H)	1-[2-(9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-4-基)-5-三氟甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-吡咯啶-3-基胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
222		[D4]、 [D3]	500.13 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.37 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 9.14 (s, 1H), 8.89 (br s, 2H), 8.50 (d, 1H, j = 5.0 Hz), 8.20 (m, 2H), 8.06 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.73 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 4.13 - 3.96 (m, 4H), 3.37 (m, 4H), 2.79 - 2.73 (m, 1H), 1.29-1.25 (m, 2H), 1.12 -1.08 (m, 2H)	2-[2-(2-氯-5-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶
223		[B4]	489 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.11 (s, 1 H) 8.94 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 8.50 (d, J=6.53 Hz, 1 H) 8.38 (dd, J=6.40, 1.63 Hz, 1 H) 7.93 (td, J=9.10, 5.90 Hz, 1 H) 6.88 (dt, J=8.60, 2.48 Hz, 1 H) 4.70 (td, J=11.17, 4.27 Hz, 1 H) 3.50 - 3.64 (m, 2 H) 3.34 (d, J=3.01 Hz, 1 H) 3.01 (t, J=12.67 Hz, 1 H) 2.49 - 2.60 (m, 2 H) 2.14 - 2.29 (m, 1 H) 1.84 - 2.01 (m, 1 H) 1.31 - 1.40 (m, 2 H) 1.14 - 1.23 (m, 5 H)	(±)-{5-環丙基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((3,4-反)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺
224		[B4]	489 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.13 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 9.11 (s, 1 H) 8.54 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.47 (dd, J=6.02, 0.75 Hz, 1 H) 8.27 (dd, J=5.77, 1.51 Hz, 1 H) 7.80 - 7.91 (m, 1 H) 6.72 - 6.81 (m, 1 H) 5.07 (s, 1 H) 3.41 - 3.51 (m, 1 H) 3.36 (t, J=5.90 Hz, 2 H) 3.21 (dd, J=13.05, 7.78 Hz, 1 H) 2.73 - 2.84 (m, 1 H) 2.53 - 2.64 (m, 1 H) 2.33 - 2.45 (m, 1 H) 2.18 - 2.31 (m, 1 H) 1.33 - 1.42 (m, 2 H) 1.20 - 1.26 (m, 5 H)	(±)-{5-環丙基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((3,4-順)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺

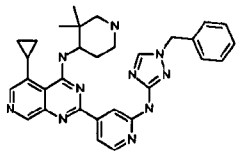
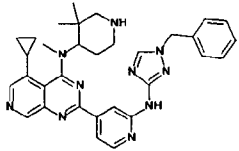
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
225		[B4]	489 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.11 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.95 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=1.25 Hz, 1 H) 8.49 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 8.34 (dd, J=6.15, 1.63 Hz, 1 H) 7.90 (td, J=9.03, 6.02 Hz, 1 H) 6.85 (dt, J=8.66, 2.45 Hz, 1 H) 4.75 - 4.83 (m, 1 H) 3.45 - 3.66 (m, 2 H) 2.48 - 2.68 (m, 4 H) 1.65 - 1.90 (m, 2 H) 1.44 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 1.31 - 1.38 (m, 2 H) 1.06 - 1.19 (m, 2 H)	(±)-{5-環丙基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((2,4-順)-2-甲基-哌啶-4-基)-胺
226		[B4]	489 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.14 (s, 1 H) 8.97 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 8.56 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.48 - 8.53 (m, 1 H) 8.36 (dd, J=6.27, 1.51 Hz, 1 H) 7.93 (td, J=9.16, 6.02 Hz, 1 H) 6.89 (dt, J=8.78, 2.51 Hz, 1 H) 4.91 - 4.97 (m, 1 H) 3.62 (ddd, J=10.42, 6.78, 3.39 Hz, 1 H) 3.50 (dt, J=13.43, 4.20 Hz, 1 H) 3.32 - 3.40 (m, 1 H) 2.61 - 2.71 (m, 1 H) 2.38 - 2.54 (m, 2 H) 2.25 - 2.37 (m, 1 H) 2.12 (ddd, J=14.87, 10.98, 3.76 Hz, 1 H) 1.44 (d, J=6.53 Hz, 3 H) 1.34 (dt, J=7.84, 3.73 Hz, 2 H) 1.15 - 1.25 (m, 2 H)	(±)-{5-環丙基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((2,4-反)-2-甲基-哌啶-4-基)-胺

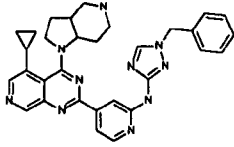
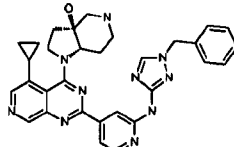
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
227	 <p>手性</p>	[D4]、 [D3]	482.13 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 13.14 (br. s., 1 H), 9.21 (s, 1 H), 9.10 (d, J=11.0 Hz, 1 H), 8.64 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.38 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 8.32 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.64 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 4.78 - 4.94 (m, 1 H), 3.34 - 3.43 (m, 1 H), 3.06 - 3.29 (m, 3 H), 2.55 - 2.71 (m, 1 H), 2.09 - 2.22 (m, 1 H), 1.88 - 2.05 (m, 1 H), 1.24 - 1.32 (m, 1 H), 1.21 (s, 3 H), 1.13 - 1.20 (m, 2 H), 1.12 (s, 3 H)	[5-環丙基-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
228	 <p>手性</p>	[D4]、 [D3]	496.18 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 10.38 (s, 1 H), 9.46 (br. s., 1 H), 9.20 (br. s., 1 H), 9.09 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.46 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.95 (dd, J=5.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.90 (q, J=8.0 Hz, 1 H), 7.76 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1 H), 6.66 (dd, J=7.8, 2.3 Hz, 1 H), 4.48 (br. s., 1 H), 3.71 - 4.12 (m, 4 H), 3.47 (br. s., 2 H), 3.32 - 3.44 (m, 2 H), 2.60 - 2.74 (m, 1 H), 1.29 (br. s., 2 H), 1.09 (br. s., 2 H)	[5-環丁基-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
229	 <p>手性</p>	[D4]、 [D3]	542.18 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.30 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 9.14 (s, 1H), 9.04 (m, 1H), 8.49 (m, 2H), 8.32 (m, 1H), 8.22 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.05 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.60 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.22 - 3.07 (m, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.30 - 1.24 (m, 1H), 1.20 - 1.12 (m, 9H)	{2-[2-(2-氯-5-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
230		[D3]	480 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.10 (br. s., 1H), 8.61 (br. s., 1H), 8.50-8.55 (m, 1H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78-7.88 (m, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.51-7.58 (m, 1H), 7.22 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.09 (br. s., 1H), 4.55 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.23-4.42 (m, 1H), 3.34-3.50 (m, 2H), 3.14 (dt, J = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 2.42-2.86 (m, 5H), 2.15-2.41 (m, 4H), 1.91-2.07 (m, 1H)	順-或反-(±)-5-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基]-氮雜環庚烷-3-醇
231		[D3]	480 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.10 (s, 1H), 8.45-8.61 (m, 2H), 8.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.43-7.63 (m, 2H), 7.16 (td, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 4.45 (五重峰, J = 8.5 Hz, 1H), 4.25-4.34 (m, 1H), 3.08-3.25 (m, 2H), 2.69 (td, J = 7.3, 3.9 Hz, 2H), 1.93-2.54 (m, 9H)	反-或順-(±)-5-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基]-氮雜環庚烷-3-醇
232		[D3]	482 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.12 (s, 1H), 8.46-8.64 (m, 2H), 8.31 (dd, J = 17.4, 8.2 Hz, 1H), 7.73-7.88 (m, 1H), 7.46-7.63 (m, 2H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.13-5.43 (m, 1H), 4.90-5.02 (m, 1H), 4.34-4.55 (m, 1H), 3.59-3.80 (m, 1H), 3.37-3.50 (m, 2H), 3.03-3.24 (m, 1H), 1.94-2.88 (m, 11H)	[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-(6-氟-氮雜環庚烷-4-基)-胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
233		[B4]	533.25 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10.61 (br s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.00-8.92 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.30-8.16 (m, 1H), 7.99-7.94 (m, 3H), 7.66-7.58 (m, 3H), 7.46-7.41 (m, 1H), 4.85-4.78 (m, 1H), 3.35-3.28 (m, 1H), 3.22-2.99 (m, 3H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.30-1.08 (m, 10H)。	外消旋-{5-環丙基-2-[2-(1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基哌啶-4-基)-胺
234		[B4]	547.28 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10.61 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.05-8.90 (m, 3H), 8.43 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.27-8.13 (m, 2H), 7.97-7.93 (m, 3H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 1H), 5.57 (br s, 1H), 3.48-2.90 (m, 7H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.30-1.75 (m, 1H), 1.55-0.90 (m, 10H)。	外消旋-{5-環丙基-2-[2-(1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基哌啶-4-基)-甲基-胺

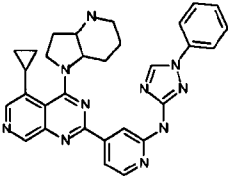
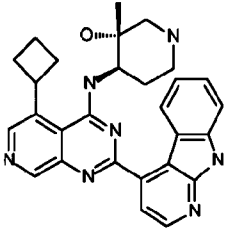
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
235		[B4]	531.26 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10.77 (br s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.65-8.50 (m, 2H), 8.44 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 4.42-4.33 (m, 1H), 3.42-3.30 (m, 2H), 3.18-3.11 (m, 1H), 3.01-2.88 (m, 2H), 2.82-2.62 (m, 2H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.49-1.41 (m, 1H), 1.21-1.13 (m, 1H), 1.11-1.03 (m, 1H), 0.95-0.88 (m, 1H) °	{4-[5-環丙基-4-(八氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}-(1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-胺
236		[B4]、 [E2]	547.25 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10.68 (br s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.74 (br s, 1H), 8.63 (br s, 1H), 8.44 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 1H), 5.86 (br s, 1H), 4.32-4.23 (m, 3H), 3.45-3.20 (m, 3H), 3.12-2.93 (m, 2H), 2.72-2.58 (m, 1H), 2.52-2.42 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.02-1.80 (m, 2H), 1.48-1.40 (m, 1H), 1.21-1.03 (m, 2H), 0.97-0.89 (m, 1H) °	外消旋 -(3aS,7aS)-1-{5-環丙基-2-[2-(1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-八氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-3a-醇

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
237		[B4]	547.28 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 11.10 (br s, 1H), 9.15-9.04 (m, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.40 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.38-8.25 (m, 1H), 8.00 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.44-7.31 (m, 5H), 5.43 (s, 2H), 4.86-4.78 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.26-3.01 (m, 3H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.30-1.08 (m, 10H)。	外消旋-{2-[2-(1-苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基胺基)-吡啶-4-基]-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
238		[B4]	561.31 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10.94 (br s, 1H), 9.13 (br s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.80-8.55 (m, 2H), 8.39 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.28 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97-7.92 (m, 1H), 7.42-7.31 (m, 5H), 5.59 (br s, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.30-2.95 (m, 6H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.30-1.80 (m, 2H), 1.55-0.90 (m, 10H)。	外消旋-{2-[2-(1-苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基胺基)-吡啶-4-基]-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺

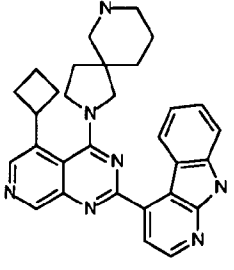
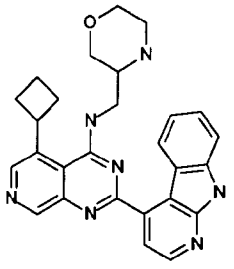
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
239		[B4]	545.28 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 11.15 (br s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.77-8.63 (m, 4H), 8.40 (d, J=5.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.92 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.41-7.30 (m, 5H), 5.44 (s, 2H), 4.51-4.45 (m, 1H), 4.42-4.33 (m, 1H), 3.45-3.19 (m, 3H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.82-2.64 (m, 2H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 1H), 1.92-1.70 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.21-1.13 (m, 1H), 1.09-1.02 (m, 1H), 0.94-0.86 (m, 1H)。	(1-苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-{4-[5-環丙基-4-(八氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-吡啶-2-基}-胺
240		[B4]、 [E2]	561.28 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO) δ 10.96 (br s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.92-8.82 (m, 1H), 8.75-8.65 (m, 3H), 8.40 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 5H), 5.91 (br s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.34-4.24 (m, 2H), 3.42-2.95 (m, 5H), 2.74-2.60 (m, 1H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.49-1.40 (m, 1H), 1.21-1.12 (m, 1H), 1.10-1.03 (m, 1H), 0.95-0.87 (m, 1H)。	外消旋 -(3aS,7aS)-1-{2-[2-(1-苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基胺基)-吡啶-4-基]-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-八氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-3a-醇

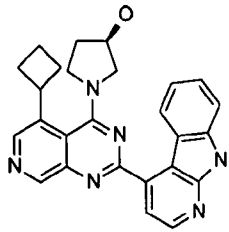
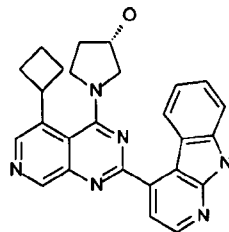
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
241		[B4]、 [E4]	507.20 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10.95 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.07-8.98 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.92-8.89 (m, 1H), 8.54 (d, J=0.7 Hz, 1H), 8.47 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.37-8.23 (m, 1H), 8.04 (dd, J=5.5, 1.3 Hz, 1H), 7.75-7.65 (m, 3H), 7.20-7.16 (m, 1H), 4.88-4.80 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.25-3.00 (m, 3H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.31-1.10 (m, 10H)。	{5-環丙基 -2-[2-([1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-2-基胺 基)-吡啶-4-基]-吡 啶并[3,4-d]嘧啶-4- 基}-((S)-3,3-二甲基 -哌啶-4-基)-胺
242		[B4]、 [E4]	547.28 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 11.18 (s, 1H), 9.19-9.11 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.40-8.30 (m, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.67 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.43-7.31 (m, 5H), 5.43 (s, 2H), 4.86-4.78 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.26-3.01 (m, 3H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.30-1.08 (m, 10H)。	{2-[2-(1-苯甲基 -1H-1,2,4-三唑-3-基 胺基)-吡啶-4-基]-5- 環丙基-吡啶并 [3,4-d]嘧啶-4- 基}-((S)-3,3-二甲基 -哌啶-4-基)-胺

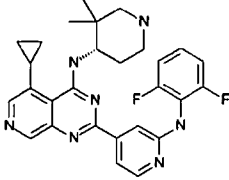
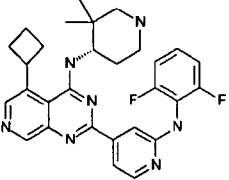
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
243		[B4]、 [E4]	533.25 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10.56 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.01-8.90 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.27-8.15 (m, 1H), 7.98-7.93 (m, 3H), 7.65-7.58 (m, 3H), 7.46-7.41 (m, 1H), 4.86-4.78 (m, 1H), 3.35-3.27 (m, 1H), 3.22-2.99 (m, 3H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.99-1.86 (m, 1H), 1.30-1.06 (m, 10H)。	{5-環丙基-2-[2-(1- 苯基-1H-1,2,4-三唑 -3-基胺基)-吡啶-4- 基]-吡啶并[3,4-d]嘧 啶-4-基}-((S)-3,3-二 甲基-哌啶-4-基)-胺
244		[B4]	505.22 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10.62 (br s, 1H), 9.36-9.27 (m, 1H), 9.08-9.04 (m, 2H), 8.85 (d, J=6.7 Hz, 1H), 8.44 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.32-8.19 (m, 2H), 7.92 (d, J=5.3, 1.2 Hz, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 1H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.61-4.52 (m, 1H), 3.45-3.30 (m, 2H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.20-1.95 (m, 3H), 1.85-1.65 (m, 2H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.26-1.06 (m, 2H), 0.96-0.89 (m, 1H)。	{4-[5-環丙基-4-(八 氫-吡咯并[3,2-b]吡 啶-1-基)-吡啶并 [3,4-d]嘧啶-2-基]- 吡啶-2-基}-[1,2,4] 三唑并[1,5-a]吡啶 -2-基-胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
245		[B4]	531.25 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10.42 (br s, 1H), 9.29-9.19 (m, 2H), 9.01-8.97 (m, 2H), 8.41 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.27-8.17 (m, 2H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.87 (dd, J=5.4, 1.1 Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 1H), 4.64-4.60 (m, 1H), 4.57-4.48 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.25-1.05 (m, 2H), 0.96-0.88 (m, 1H) °	{4-[5-環丙基-4-(八氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}-(1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-胺
246		[E3]	480.17 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 12.05 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.75-8.50 (m, 5H), 7.87 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 6.86 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.83-5.65 (m, 1H), 4.83-4.77 (m, 1H), 4.56-4.46 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.22-3.05 (m, 2H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.48-2.20 (m, 3H), 2.14-2.01 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.37 (s, 3H) °	外消旋 -(3R,4R)-4-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]咪唑-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-3-甲基-哌啶-3-醇

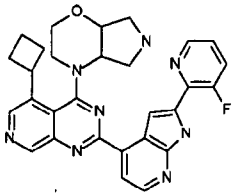
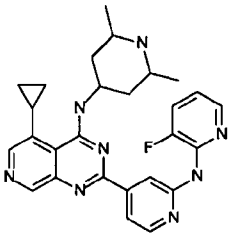
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
247		[E3]	466.15 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 12.06 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.70-8.50 (m, 5H), 7.81 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 5.85-5.70 (m, 1H), 4.87-4.81 (m, 1H), 3.19-3.00 (m, 4H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.36-1.18 (m, 7H)。	外消旋 -(3R,4R)-4-[5-環丙 基-2-(9H-吡啶并 [2,3-b]吡咯-4-基)- 吡啶并[3,4-d]嘧啶 -4-基氨基]-3-甲基- 哌啶-3-醇
248		[D3]	450.3 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 12.07 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.59-8.52 (m, 2H), 7.87 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.82-7.70 (m, 3H), 7.54 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 4.23-4.13 (m, 1H), 3.90-3.50 (m, 4H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.28-2.05 (m, 4H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 1H)。	C-{(S)-1-[5-環丁基 -2-(9H-吡啶并 [2,3-b]吡咯-4-基)- 吡啶并[3,4-d]嘧啶 -4-基]-吡咯啶-3- 基}-甲基胺
249		[D3]	450.3 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 12.07 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.59-8.53 (m, 2H), 7.87 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.82-7.70 (m, 3H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 4.23-4.13 (m, 1H), 3.90-3.50 (m, 4H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.28-2.05 (m, 5H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 1H)。	C-{(R)-1-[5-環丁基 -2-(9H-吡啶并 [2,3-b]吡咯-4-基)- 吡啶并[3,4-d]嘧啶 -4-基]-吡咯啶-3- 基}-甲基胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
250		[D3]	490.4 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 12.05 (br s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.62-8.55 (m, 2H), 8.49-8.26 (m, 2H), 7.89 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.72-3.57 (m, 2H), 3.15-2.85 (m, 4H), 2.62-2.48 (m, 3H), 2.25-2.05 (m, 3H), 2.00-1.50 (m, 6H) °	4-[5-環丁基-4-(2,7-二氮雜-螺[4.5]癸-2-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚
251		[D3]	466.3 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 12.05 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.07-8.96 (m, 1H), 8.86-8.75 (m, 1H), 8.63 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.60-8.56 (m, 2H), 7.85 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.36 (t, J=5.6 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 4.51-4.41 (m, 1H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.87-3.57 (m, 4H), 3.34-2.27 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.40-2.28 (m, 2H), 2.19-2.07 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H) °	[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-咪啉-3-基甲基-胺

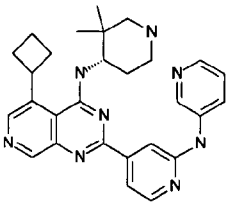
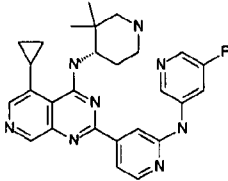
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
252		[D3]	437.3 (MH) ⁺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 12.12 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.59 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.48 (br s, 1H), 7.84 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 4.37-4.33 (m, 2H), 4.20-3.89 (m, 6H), 3.66-3.56 (m, 1H), 3.46-3.34 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.95-1.83 (m, 2H)。	(R)-1-[5-環丁基 -2-(9H-吡啶并 [2,3-b]吲哚-4-基)- 吡啶并[3,4-d]嘧啶 -4-基]-吡咯啉-3-醇
253		[D3]	437.3 (MH) ⁺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 12.12 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.59 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.48 (br s, 1H), 7.84 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.20-3.89 (m, 6H), 3.66-3.56 (m, 1H), 3.46-3.34 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.95-1.83 (m, 2H)。	(S)-1-[5-環丁基 -2-(9H-吡啶并 [2,3-b]吲哚-4-基)- 吡啶并[3,4-d]嘧啶 -4-基]-吡咯啉-3-醇

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
254		[B4]、 [E4]	502.19 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 9.06 (s, 2 H), 8.88 (br. s., 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.29 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.76 (dd, J=5.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.26 - 7.37 (m, 2 H), 7.14 - 7.24 (m, 1 H), 4.72 - 4.82 (m, 1 H), 3.36 (d, J=12.0 Hz, 1 H), 3.21 (d, J=12.3 Hz, 1 H), 2.99 - 3.16 (m, 2 H), 2.54 - 2.64 (m, 1 H), 2.09 (d, J=10.8 Hz, 1 H), 1.86 - 2.01 (m, 1 H), 1.21 - 1.31 (m, 1 H), 1.18 (s, 3 H), 1.11 - 1.17 (m, 3 H), 1.01 - 1.10 (m, 3 H)	{5-環丙基 -2-[2-(2,6-二氟-苯 基胺基)-吡啶-4- 基]-吡啶并[3,4-d]嘧 啶-4-基}-((S)-3,3-二 甲基-哌啶-4-基)-胺
255		[B4]、 [E4]	516.21 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 9.06 (s, 1 H), 9.02 (d, J=11.8 Hz, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.28 (d, J=10.3 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.74 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1 H), 7.27 - 7.35 (m, 1 H), 7.19 (t, J=7.9 Hz, 2 H), 6.54 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 4.70 - 4.79 (m, 1 H), 4.41 (dt, J=16.3, 7.9 Hz, 2 H), 3.34 (d, J=11.8 Hz, 1 H), 3.23 (d, J=12.8 Hz, 1 H), 2.97 - 3.14 (m, 2 H), 2.52 - 2.58 (m, 1 H), 2.46 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 2.19 - 2.41 (m, 2 H), 1.83 - 2.12 (m, 4 H), 1.24 (s, 3 H), 1.08 (s, 3 H)	{5-環丁基 -2-[2-(2,6-二氟-苯 基胺基)-吡啶-4- 基]-吡啶并[3,4-d]嘧 啶-4-基}-((S)-3,3-二 甲基-哌啶-4-基)-胺

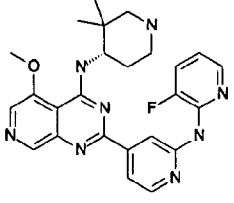
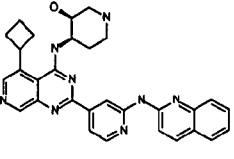
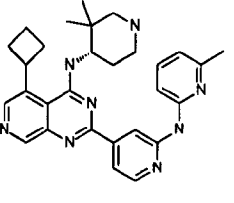
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
256		[B4]、 [E5]	517.17 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 9.77 (br. s., 1 H), 9.37 (br. s., 1 H), 9.16 (s, 1 H), 9.05 (br. s., 1 H), 8.89 (s, 2 H), 8.47 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 7.99 (dd, J=5.1, 1.1 Hz, 1 H), 7.88 (ddd, J=9.7, 8.6, 6.5 Hz, 1 H), 6.64 - 6.82 (m, 1 H), 4.90 (br. s., 1 H), 4.59 (br. s., 1 H), 3.60 - 3.83 (m, 2 H), 3.25 - 3.54 (m, 5 H), 2.44 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.11 (dd, J=12.7, 8.4 Hz, 2 H), 1.82 - 2.00 (m, 1 H)	{4-[5-環丁基-4-(六氫-吡咯并[3,4-b]-1,4-噁井-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-吡啶-2-基}-(3,6-二氟-吡啶-2-基)-胺
257		[D3]、 [D4]、 [E5]	442.3 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.81 (s, 1 H), 9.35 (br. s., 1 H), 9.26 (br. s., 1 H), 9.16 (br. s., 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.28 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.12 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 4.90 - 5.00 (m, 1 H), 4.26 - 4.35 (m, 1 H), 3.99 - 4.15 (m, 3 H), 3.78 (br. s., 2 H), 3.50 (br. s., 1 H), 3.23 - 3.47 (m, 5 H), 2.45 (d, J=7.8 Hz, 3 H), 2.02 - 2.19 (m, 2 H), 1.94 (br. s., 1 H)	5-環丁基-4-(六氫-吡咯并[3,4-b]-1,4-噁井-4-基)-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶
258		[B4]、 [E5]	516.4 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 9.34 (br. s., 1 H), 9.15 (br. s., 2 H), 8.88 (br. s., 2 H), 8.20 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.72 (dd, J=5.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.24 - 7.34 (m, 1 H), 7.13 - 7.22 (m, 2 H), 4.92 (br. s., 1 H), 4.56 (br. s., 1 H), 3.82 (br. s., 2 H), 3.65 (br. s., 1 H), 3.20 - 3.52 (m, 6 H), 2.44 (br. s., 3 H), 2.00 - 2.17 (m, 2 H), 1.95 (br. s., 1 H)	{4-[5-環丁基-4-(六氫-吡咯并[3,4-b]-1,4-噁井-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-吡啶-2-基}-(2,6-二氟-苯基)-胺

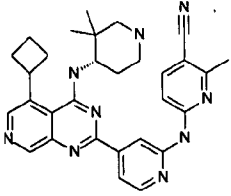
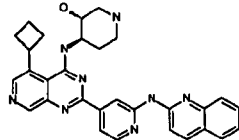
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
259		[D3]、 [D4]、 [E5]	523.4 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 12.46 (br. s., 1 H), 9.35 (br. s., 1 H), 9.21 (s, 1 H), 9.07 (br. s., 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.59 - 8.66 (m, 1 H), 8.51 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=5.0 Hz, 2 H), 7.94 (ddd, J=11.7, 8.3, 1.0 Hz, 1 H), 7.54 (dt, J=8.3, 4.2 Hz, 1 H), 4.96 (br. s., 1 H), 4.61 (br. s., 1 H), 4.25 - 4.44 (m, 1 H), 4.03 - 4.16 (m, 2 H), 3.24 - 3.53 (m, 6 H), 2.46 (d, J=6.5 Hz, 3 H), 2.04 - 2.21 (m, 2 H), 1.95 (br. s., 1 H)	5-環丁基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-4-(六氫-吡咯并[3,4-b]-1,4-噁并-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶
260		[B4]	485.22	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 11.90 (br. s., 1 H), 9.07 - 9.16 (m, 1 H), 8.87 - 9.05 (m, 2 H), 8.76 - 8.84 (m, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.17 - 8.25 (m, 1 H), 7.98 - 8.11 (m, 2 H), 7.89 (br. s., 1 H), 7.74 (dd, J=14.4, 5.9 Hz, 1 H), 7.19 - 7.28 (m, 1 H), 4.69 - 4.92 (m, 1 H), 3.61 - 3.74 (m, 2 H), 2.62 - 2.71 (m, 1 H), 2.25 - 2.42 (m, 1 H), 2.10 - 2.24 (m, 1 H), 1.83 - 1.99 (m, 1 H), 1.64 - 1.81 (m, 1 H), 1.38 - 1.56 (m, 3 H), 1.16 - 1.37 (m, 6 H), 1.04 (br. s., 2 H)	{5-環丙基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(2,6-二甲基-哌啶-4-基)-胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
261		[B4]	493.17 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.72 (s, 1H), 8.98 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.39-8.50 (m, 2H), 8.25-8.38 (m, 1H), 7.93-8.05 (m, 2H), 7.87 (ddd, J = 9.8, 8.5, 6.5 Hz, 1H), 6.64-6.77 (m, 1H), 4.56-4.66 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.32 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.91-3.12 (m, 3H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.82-1.97 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.05 (s, 3H)	外消旋-2-[2-[(3,6-二氟-2-吡啶基)胺基]-4-吡啶基]-N-(3,3-二甲基-4-哌啶基)-5-甲氧基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺
262		[D3]、 [D4]	482.16 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.13 (br. s., 1H), 9.17 (s, 1H), 8.87 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.29 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.54-4.70 (m, 2H), 3.44 (br. s., 3H), 3.06-3.19 (m, 1H), 2.83-2.97 (m, 1H), 2.53-2.60 (m, 1H), 2.18-2.34 (m, 4H), 2.01-2.16 (m, 1H), 1.78-1.99 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	外消旋-5-環丁基-N-[(3S,4S)-3-甲基-4-哌啶基]-2-[2-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺
263		[D3]、 [D4]	482.18 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.15 (br. s., 1H), 9.20 (br. s., 1H), 8.84 (br. s., 1H), 8.63 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.37-8.57 (m, 2H), 8.27 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.78-4.92 (m, 1H), 4.51 (五重峰, J = 8.2 Hz, 1H), 3.28 (br. s., 4H), 2.61-2.74 (m, 1H), 2.55 (br. s., 1H), 2.15-2.36 (m, 3H), 2.04-2.15 (m, 2H), 1.82-1.93 (m, 1H), 1.12 (d, J = 7.0 Hz, 3H)	外消旋-5-環丁基-N-[(3R,4S)-3-甲基-4-哌啶基]-2-[2-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

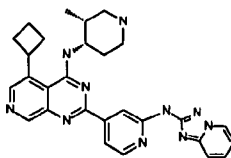
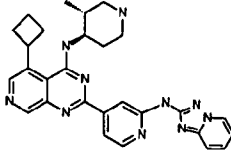
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
264		[B4]、 [E4]	481.27 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.39 (s, 1H), 9.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.20 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.55 (dt, J = 8.8, 1.3 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.91-4.81 (m, 2H), 4.43 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.29-3.07 (m, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.41-2.21 (m, 2H), 2.12-1.95 (m, 3H), 1.89 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.11 (s, 3H)	5-環丁基 -N-[(4S)-3,3-二甲基 -4-哌啶基]-2-[2-(3- 吡啶基胺基)-4-吡 啶基]吡啶并[3,4-d] 嘧啶-4-胺
265		[B4]、 [E4]	485.24 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.93 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.47 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 5.3, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.86 (br. s., 1H), 3.35 (br. s., 1H), 3.29-3.09 (m, 3H), 2.59 (br. s., 1H), 2.10 (br. s., 1H), 2.02-1.87 (m, 1H), 1.33-1.23 (m, 1H), 1.23-1.17 (m, 4H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.10 (s, 3H)	5-環丙基 -N-[(4S)-3,3-二甲基 -4-哌啶基]-2-[2-[(5- 氟-3-吡啶基)胺 基]-4-吡啶基]吡啶 并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
266		[B4]、 [E4]	501.20 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.87 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.63 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 5.3, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.92-4.80 (m, 1H), 3.35 (br. s., 1H), 3.28-3.10 (m, 3H), 2.59 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 2.10 (br. s., 1H), 2.02-1.88 (m, 1H), 1.34-1.22 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.18-1.12 (m, 3H), 1.10 (s, 3H)	2-[2-[(5-氯-3-吡啶基)胺基]-4-吡啶基]-5-環丙基-N-[(4S)-3,3-二甲基-4-哌啶基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺
267		[B4]、 [E4]	524.26 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.35-9.22 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.16 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.09 (br. s., 1H), 7.75 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.49-7.35 (m, 3H), 5.76 (br. s., 1H), 4.89-4.78 (m, 1H), 3.32 (br. s., 1H), 3.16 (br. s., 3H), 2.59 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 2.15-2.02 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.27-1.11 (m, 8H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 3H)	(2S)-2-[[4-[5-環丙基-4-[[[(4S)-3,3-二甲基-4-哌啶基]胺基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-2-吡啶基]胺基]-2-苯基-乙酸
268		[B4]、 [E4]	493.19 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.15 (br. s., 1H), 9.20 (br. s., 1H), 8.84 (br. s., 1H), 8.63 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.37-8.57 (m, 2H), 8.27 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.78-4.92 (m, 1H), 4.51 (五重峰, J = 8.2 Hz, 1H), 3.28 (br. s., 4H), 2.61-2.74 (m, 1H), 2.55 (br. s., 1H), 2.15-2.36 (m, 3H), 2.04-2.15 (m, 2H), 1.82-1.93 (m, 1H), 1.12 (d, J = 7.0 Hz, 3H)	2-[2-[(3,6-二氟-2-吡啶基)胺基]-4-吡啶基]-N-[(4S)-3,3-二甲基-4-哌啶基]-5-甲氧基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
269		[B4]、 [E4]	475.20 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.03 (br. s., 1H), 8.97 (br. s., 1H), 8.85 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.46-8.40 (m, 2H), 8.30 (br. s., 1H), 8.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.07-7.95 (m, 2H), 7.83-7.74 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 7.9, 3.6 Hz, 1H), 4.66-4.54 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.25-2.95 (m, 5H), 2.14 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.00-1.80 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.06 (s, 3H)。	N-[(4S)-3,3-二甲基-4-哌啶基]-2-[2-[(3-氟-2-吡啶基)胺基]-4-吡啶基]-5-甲氧基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺
270		[B4]	519 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.08 (s, 1 H) 8.70 - 8.77 (m, 1 H) 8.61 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 8.53 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 8.40 (dd, J=5.65, 1.38 Hz, 1 H) 8.14 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 8.02 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 7.45 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 4.88 - 4.94 (m, 1 H) 4.38 (br. s., 1 H) 4.19 (t, J=8.28 Hz, 1 H) 3.50 (br. s., 3 H) 3.37 - 3.44 (m, 1 H) 2.67 (br. s., 2 H) 2.33 - 2.56 (m, 3 H) 2.12 - 2.28 (m, 2 H) 1.96 -2.04 (m, 1 H)	外消旋 -(3S,4R)-4-{5-環丁基-2-(喹啉-2-基胺基)-吡啶-4-基}-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基}-哌啶-3-醇
271		[B4]、 [E4]	495 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.12 (s, 1 H) 8.57 - 8.63 (m, 2 H) 8.37 (dd, J=1.51, 0.75 Hz, 1 H) 8.32 (dd, J=5.77, 1.51 Hz, 1 H) 8.05 (dd, J=8.53, 7.53 Hz, 1 H) 7.19 (dd, J=15.31, 8.03 Hz, 2 H) 4.98 - 5.04 (m, 1 H) 4.25 - 4.37 (m, 1 H) 3.48 - 3.56 (m, 1 H) 3.32 - 3.40 (m, 2 H) 3.25 (s, 1 H) 2.57 - 2.70 (m, 2 H) 2.51 (s, 2 H) 1.98 - 2.28 (m, 4 H) 1.37 (s, 3 H) 1.22 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(6-甲基-哌啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺

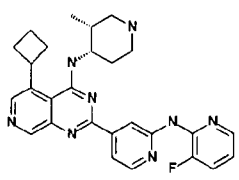
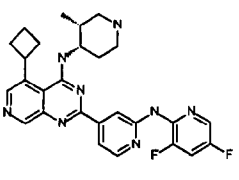
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
272		[B4]、 [E4]	520 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.13 (s, 1 H) 8.63 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.56 - 8.60 (m, 2 H) 8.41 (dd, J=6.27, 1.51 Hz, 1 H) 8.14 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 5.01 (dd, J=11.80, 4.27 Hz, 1 H) 4.31 (t, J=8.28 Hz, 1 H) 3.52 (d, J=12.80 Hz, 1 H) 3.34 - 3.41 (m, 2 H) 3.20 - 3.27 (m, 1 H) 2.64 (td, J=8.09, 2.89 Hz, 2 H) 2.35 - 2.56 (m, 2 H) 1.99 - 2.29 (m, 4 H) 1.37 (s, 3 H) 1.21 (s, 3 H)	6-{4-[5-環丁基-4-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基胺基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-吡啶-2-基胺基}-2-甲基-菸鹼脲
273		[B4]	519 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.10 (s, 1 H) 8.76 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 8.64 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 8.55 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 8.40 (dd, J=5.65, 1.38 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 7.92 - 8.00 (m, 1 H) 7.69 (t, J=7.28 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 4.65 (td, J=9.22, 4.14 Hz, 1 H) 4.33 - 4.45 (m, 1 H) 4.24 (td, J=9.03, 4.27 Hz, 1 H) 3.60 (dd, J=12.05, 4.27 Hz, 1 H) 3.39 - 3.55 (m, 2 H) 3.11 - 3.20 (m, 1 H) 2.74 - 2.85 (m, 2 H) 2.59 - 2.70 (m, 1 H) 2.46 (五重峰, J=9.54 Hz, 2 H) 2.19 - 2.29 (m, 1 H) 1.90 - 2.05 (m, 2 H)	外消旋 -(3R,4R)-4-{5-環丁基-2-[2-(喹啉-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基}-哌啶-3-醇

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
274		[B4]、 [E4]	521 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.20 (s, 1 H) 8.86 (s, 1 H) 8.65 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 8.33 (dd, J=6.02, 1.51 Hz, 1 H) 7.56 - 7.62 (m, 2 H) 7.32 - 7.45 (m, 2 H) 5.01 - 5.09 (m, 1 H) 4.29 - 4.41 (m, 1 H) 3.50 - 3.58 (m, 1 H) 3.39 (d, J=1.25 Hz, 1 H) 3.28 - 3.33 (m, 1 H) 3.21 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 2.61 - 2.75 (m, 2 H) 2.39 - 2.59 (m, 2 H) 2.01 - 2.34 (m, 4 H) 1.41 (s, 3 H) 1.29 (s, 3 H)	{2-[2-(苯并呿唑-2-基胺基)-吡啶-4-基]-5-環丁基-吡啶并[3,4-d]噻啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
275		[B4]、 [E4]	521 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.19 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.85 (dt, J=6.78, 1.00 Hz, 1 H) 8.66 (dd, J=11.42, 0.88 Hz, 2 H) 8.56 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 8.41 (dd, J=6.52, 1.51 Hz, 1 H) 7.82 - 7.90 (m, 2 H) 7.34 (td, J=6.40, 2.26 Hz, 1 H) 5.03 (dd, J=11.80, 4.27 Hz, 1 H) 4.35 (t, J=8.28 Hz, 1 H) 3.57 (d, J=12.80 Hz, 1 H) 3.37 - 3.43 (m, 2 H) 3.23 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 2.61 - 2.75 (m, 2 H) 2.39 - 2.61 (m, 2 H) 2.03 - 2.36 (m, 5 H) 1.42 (s, 3 H) 1.26 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]噻啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺

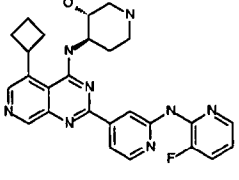
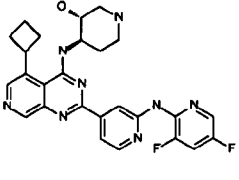
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
276		[B4]	507 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.19 (s, 1 H) 8.85 (dt, J=6.78, 1.00 Hz, 1 H) 8.64 (dd, J=9.79, 1.25 Hz, 2 H) 8.56 (d, J=6.52 Hz, 1 H) 8.39 (dd, J=6.52, 1.51 Hz, 1 H) 7.79 - 7.91 (m, 2 H) 7.34 (td, J=6.53, 2.01 Hz, 1 H) 4.95 - 5.04 (m, 1 H) 4.41 (s, 1 H) 3.38 - 3.60 (m, 4 H) 2.87 (br. s., 1 H) 2.61 - 2.75 (m, 2 H) 2.40 - 2.54 (m, 2 H) 2.17 - 2.39 (m, 3 H) 2.07 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 1.29 (d, J=7.28 Hz, 3 H)	{5-環丁基 -2-[2-([1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-2-基胺 基)-吡啶-4-基]-吡 啶并[3,4-d]嘧啶-4- 基)-(外消旋 -(3R,4S)-3-甲基-哌 啶-4-基)-胺
277		[B4]	507 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.17 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.85 (dt, J=6.78, 1.00 Hz, 1 H) 8.64 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 8.60 (d, J=1.25 Hz, 1 H) 8.56 (dd, J=6.53, 0.75 Hz, 1 H) 8.39 (dd, J=6.53, 1.51 Hz, 1 H) 7.81 - 7.90 (m, 2 H) 7.34 (td, J=6.40, 2.26 Hz, 1 H) 4.79 (td, J=11.23, 4.14 Hz, 1 H) 4.46 (五重峰, J=8.66 Hz, 1 H) 3.56 - 3.68 (m, 2 H) 3.36 - 3.42 (m, 1 H) 3.05 (t, J=12.55 Hz, 1 H) 2.69 (q, J=8.03 Hz, 2 H) 2.20 - 2.53 (m, 5 H) 1.99 - 2.12 (m, 2 H) 1.18 (d, J=6.78 Hz, 3 H)	{5-環丁基 -2-[2-([1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-2-基胺 基)-吡啶-4-基]-吡 啶并[3,4-d]嘧啶-4- 基)-(外消旋 -(3R,4R)-3-甲基-哌 啶-4-基)-胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
278		[B4]、 [E4]	521 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.02 (s, 1 H) 8.79 - 8.85 (m, 1 H) 8.44 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.33 - 8.38 (m, 1 H) 8.22 (dd, J=6.02, 1.51 Hz, 1 H) 7.97 (td, J=8.85, 7.40 Hz, 1 H) 4.92 - 4.98 (m, 1 H) 3.42 (br. s., 1 H) 3.22 - 3.28 (m, 1 H) 3.07 - 3.18 (m, 2 H) 2.44 (t, J=7.03 Hz, 1 H) 2.19 (dd, J=14.31, 3.26 Hz, 1 H) 2.03 (d, J=4.02 Hz, 1 H) 1.29 - 1.36 (m, 1 H) 1.19 - 1.24 (m, 5 H) 1.12 (s, 3 H) 1.00 - 1.08 (m, 1 H)	{5-環丙基-2-[2-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
279		[B4]	503 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.00 (s, 1 H) 8.90 (s, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 8.38 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 8.20 (dd, J=6.15, 1.38 Hz, 1 H) 7.77 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 6.70 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 4.68 (td, J=11.23, 4.14 Hz, 1 H) 4.32 (t, J=8.28 Hz, 1 H) 3.41 - 3.52 (m, 2 H) 3.07 - 3.19 (m, 1 H) 2.83 - 2.94 (m, 1 H) 2.51 - 2.61 (m, 2 H) 2.33 (d, J=1.76 Hz, 3 H) 2.07 - 2.24 (m, 2 H) 1.82 - 1.99 (m, 2 H) 1.04 (d, J=6.78 Hz, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((3R,4R)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺或對映異構體

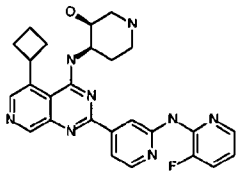
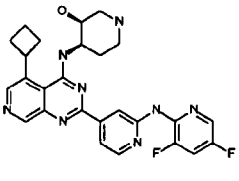
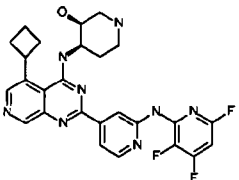
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
280		[B4]	503 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.01 (br. s., 1 H) 8.89 (s, 1 H) 8.45 (br. s., 1 H) 8.39 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 8.22 (dd, J=6.02, 1.26 Hz, 1 H) 7.78 (td, J=9.16, 6.02 Hz, 1 H) 6.72 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 4.68 (d, J=4.02 Hz, 1 H) 4.32 (t, J=8.28 Hz, 1 H) 3.41 - 3.52 (m, 2 H) 3.07 - 3.19 (m, 1 H) 2.89 (s, 1 H) 2.50 - 2.63 (m, 2 H) 2.33 (br. s., 3 H) 2.05 - 2.23 (m, 2 H) 1.79 - 1.98 (m, 2 H) 1.05 (d, J=6.78 Hz, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基氨基)-吡啶并-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((3S,4S)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺或對映異構體
281		[B4]、 [E4]	534 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.13 (s, 1 H) 8.71 (br. s., 1 H) 8.63 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.53 - 8.57 (m, 1 H) 8.34 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 7.79 (d, J=6.78 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 7.45 - 7.58 (m, 2 H) 5.05 (dd, J=11.92, 4.14 Hz, 1 H) 4.34 (五重峰, J=8.34 Hz, 1 H) 4.03 (s, 3 H) 3.50 - 3.59 (m, 1 H) 3.36 - 3.43 (m, 2 H) 3.22 - 3.30 (m, 1 H) 2.61 - 2.74 (m, 2 H) 2.38 - 2.61 (m, 2 H) 2.06 - 2.33 (m, 4 H) 1.41 (s, 3 H) 1.26 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基氨基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
282		[B4]	485 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.18 (s, 1 H) 8.76 - 8.82 (m, 1 H) 8.65 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.53 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 8.43 (dd, J=6.53, 1.51 Hz, 1 H) 8.37 (dd, J=5.02, 1.25 Hz, 1 H) 7.92 (ddd, J=10.79, 8.28, 1.25 Hz, 1 H) 7.38 (ddd, J=8.41, 4.89, 3.76 Hz, 1 H) 5.03 (dt, J=8.34, 4.24 Hz, 1 H) 4.41 (t, J=8.16 Hz, 1 H) 3.37 - 3.56 (m, 4 H) 2.77 - 2.89 (m, 1 H) 2.63 - 2.74 (m, 2 H) 2.47 (d, J=9.03 Hz, 2 H) 2.33 (br. s., 3 H) 2.03 - 2.11 (m, 1 H) 1.27 (d, J=7.28 Hz, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-(外消旋-(3R,4S)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺
283		[B4]	503 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.17 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.81 (dd, J=1.51, 0.75 Hz, 1 H) 8.66 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.47 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.43 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 8.34 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.94 - 8.02 (m, 1 H) 4.97 - 5.05 (m, 1 H) 4.32 - 4.47 (m, 1 H) 3.39 - 3.56 (m, 4 H) 2.83 (br. s., 1 H) 2.65 - 2.75 (m, 2 H) 2.41 - 2.53 (m, 2 H) 2.19 - 2.39 (m, 3 H) 2.05 - 2.12 (m, 1 H) 1.27 (d, J=7.03 Hz, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(3,5-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-(外消旋-(3R,4S)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺

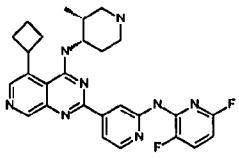
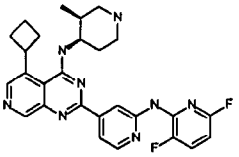
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
284		[B4]、 [E4]	534 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.17 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.66 - 8.73 (m, 2 H) 8.48 (dd, J=6.78, 0.75 Hz, 1 H) 8.33 (dd, J=6.78, 1.76 Hz, 1 H) 8.00 - 8.08 (m, 1 H) 7.57 - 7.70 (m, 2 H) 7.33 (ddd, J=8.09, 6.71, 1.00 Hz, 1 H) 5.04 (s, 1 H) 4.28 - 4.42 (m, 1 H) 3.48 - 3.61 (m, 1 H) 3.37 - 3.44 (m, 2 H) 3.23 - 3.31 (m, 1 H) 2.38 - 2.76 (m, 4 H) 2.05 - 2.33 (m, 4 H) 1.41 (s, 3 H) 1.26 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
285		[B4]	491 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.18 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.98 - 9.06 (m, 1 H) 8.60 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.50 - 8.56 (m, 1 H) 8.38 (dd, J=6.02, 1.51 Hz, 1 H) 7.93 (td, J=9.03, 6.02 Hz, 1 H) 6.87 (dt, J=8.53, 2.51 Hz, 1 H) 4.95 (dt, J=6.71, 3.29 Hz, 1 H) 4.79 - 4.84 (m, 1 H) 4.47 (t, J=8.28 Hz, 1 H) 4.21 (dd, J=12.80, 6.78 Hz, 1 H) 3.67 (ddd, J=12.55, 10.16, 4.14 Hz, 2 H) 3.46 - 3.54 (m, 1 H) 2.62 - 2.77 (m, 2 H) 2.42 (t, J=9.41 Hz, 2 H) 2.28 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 1.94 - 2.07 (m, 1 H)	外消旋 -(3S,4S)-4-{5-環丁基-2-[2-(3,6-二氟吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基}-吡咯啶-3-醇

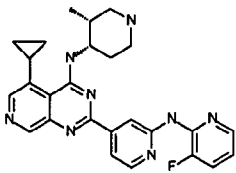
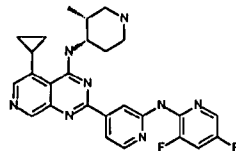
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
286		[B4]	487 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.02 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.67 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.48 (d, J=1.25 Hz, 1 H) 8.36 - 8.43 (m, 1 H) 8.29 (dd, J=6.52, 1.51 Hz, 1 H) 8.24 (dd, J=5.02, 1.25 Hz, 1 H) 7.73 - 7.83 (m, 1 H) 7.19 - 7.26 (m, 1 H) 4.50 - 4.60 (m, 1 H) 4.24 - 4.36 (m, 1 H) 4.06 - 4.19 (m, 1 H) 3.47 - 3.54 (m, 1 H) 3.33 - 3.46 (m, 2 H) 3.04 (s, 1 H) 2.60 - 2.77 (m, 2 H) 2.49 - 2.60 (m, 1 H) 2.31 - 2.44 (m, 1 H) 2.08 - 2.29 (m, 2 H) 1.79 - 1.95 (m, 2 H)	外消旋 -(3R,4R)-4-{5-環丁基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基氨基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基}-哌啶-3-醇
287		[B4]	505 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.02 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.69 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.48 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.31 - 8.36 (m, 1 H) 8.26 (dd, J=6.53, 1.51 Hz, 1 H) 8.20 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.82 (ddd, J=10.42, 8.03, 2.38 Hz, 1 H) 4.49 - 4.58 (m, 1 H) 4.25 - 4.37 (m, 1 H) 4.09 - 4.18 (m, 1 H) 3.46 - 3.54 (m, 1 H) 3.38 (s, 2 H) 2.99 - 3.06 (m, 1 H) 2.61 - 2.75 (m, 2 H) 2.54 (td, J=7.28, 3.76 Hz, 1 H) 2.31 - 2.42 (m, 1 H) 2.20 - 2.30 (m, 1 H) 2.14 (dt, J=18.20, 8.97 Hz, 1 H) 1.79 - 1.97 (m, 2 H)	外消旋 -(3R,4R)-4-{5-環丁基-2-[2-(3,5-二氟-吡啶-2-基氨基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基}-哌啶-3-醇

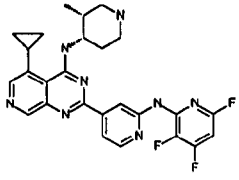
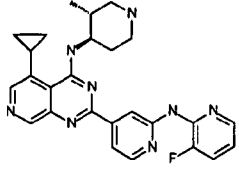
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
289		[B4]	485 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.02 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.69 - 8.73 (m, 1 H) 8.47 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.38 - 8.42 (m, 1 H) 8.31 - 8.36 (m, 1 H) 8.25 (dd, J=5.14, 1.13 Hz, 1 H) 7.79 (ddd, J=10.85, 8.22, 1.25 Hz, 1 H) 7.20 - 7.30 (m, 1 H) 4.65 - 4.74 (m, 2 H) 4.29 - 4.41 (m, 1 H) 3.42 - 3.55 (m, 2 H) 2.95 (t, J=12.42 Hz, 1 H) 2.51 - 2.61 (m, 2 H) 2.31 (qd, J=9.08, 2.38 Hz, 3 H) 2.11 - 2.25 (m, 2 H) 1.86 - 1.98 (m, 2 H) 1.04 (d, J=6.53 Hz, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-(外消旋)-(3R,4R)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺
290		[B4]	503 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.02 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.72 - 8.75 (m, 1 H) 8.47 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.31 - 8.36 (m, 2 H) 8.22 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.86 (ddd, J=10.48, 8.09, 2.51 Hz, 1 H) 4.72 (br. s., 2 H) 4.34 (t, J=8.16 Hz, 1 H) 3.42 - 3.53 (m, 2 H) 2.96 (t, J=12.42 Hz, 1 H) 2.51 - 2.62 (m, 2 H) 2.27 - 2.39 (m, 3 H) 2.10 - 2.25 (m, 2 H) 1.84 - 1.99 (m, 2 H) 1.04 (d, J=6.53 Hz, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(3,5-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-(外消旋)-(3R,4R)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺
291		[B4]	521 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.14 (s, 1 H) 9.04 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.57 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.49 - 8.54 (m, 1 H) 8.28 - 8.32 (m, 1 H) 6.84 - 6.91 (m, 1 H) 4.77 - 4.86 (m, 1 H) 4.41 - 4.51 (m, 1 H) 3.55 - 3.65 (m, 2 H) 3.20 - 3.31 (m, 1 H) 2.96 - 3.08 (m, 1 H) 2.64 - 2.75 (m, 2 H) 2.39 - 2.53 (m, 3 H) 2.20 - 2.36 (m, 2 H) 1.95 - 2.11 (m, 2 H) 1.18 (d, J=6.53 Hz, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(3,4,6-三氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-(外消旋)-(3R,4R)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
292		[B4]	487 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.16 (s, 1 H) 8.80 (dd, J=1.51, 0.75 Hz, 1 H) 8.61 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.50 - 8.55 (m, 1 H) 8.44 (dd, J=6.53, 1.51 Hz, 1 H) 8.36 (dd, J=5.14, 1.13 Hz, 1 H) 7.91 (ddd, J=10.73, 8.22, 1.38 Hz, 1 H) 7.37 (ddd, J=8.41, 4.89, 3.76 Hz, 1 H) 4.80 (dd, J=4.64, 3.14 Hz, 1 H) 4.41 (br. s., 1 H) 4.25 (五重峰, J=8.28 Hz, 1 H) 3.38 - 3.59 (m, 4 H) 2.67 - 2.83 (m, 2 H) 2.36 - 2.60 (m, 3 H) 2.14 - 2.31 (m, 2 H) 1.98 - 2.09 (m, 1 H)	外消旋 -(3S,4R)-4-{5-環丁基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基}-哌啶-3-醇
293		[B4]	505 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.03 (s, 1 H) 8.66 - 8.70 (m, 1 H) 8.50 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.29 - 8.36 (m, 2 H) 8.22 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.78 - 7.91 (m, 1 H) 4.80 (dd, J=4.64, 3.14 Hz, 1 H) 4.27 (br. s., 1 H) 4.13 (t, J=8.16 Hz, 1 H) 3.25 - 3.46 (m, 4 H) 2.53 - 2.71 (m, 2 H) 2.25 - 2.47 (m, 3 H) 2.03 - 2.18 (m, 2 H) 1.84 - 1.98 (m, 1 H)	外消旋 -(3S,4R)-4-{5-環丁基-2-[2-(3,5-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基}-哌啶-3-醇
294		[B4]	523 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.16 (s, 1 H) 8.97 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 8.61 (s, 1 H) 8.50 - 8.57 (m, 1 H) 8.39 (dd, J=6.15, 1.63 Hz, 1 H) 6.97 (ddd, J=9.22, 3.95, 1.88 Hz, 1 H) 4.93 (br. s., 1 H) 4.41 (br. s., 1 H) 4.26 (五重峰, J=8.28 Hz, 1 H) 3.35 - 3.59 (m, 4 H) 2.66 - 2.84 (m, 2 H) 2.36 - 2.60 (m, 3 H) 2.14 - 2.32 (m, 2 H) 1.99 - 2.10 (m, 1 H)	外消旋 -(3S,4R)-4-{5-環丁基-2-[2-(3,4,6-三氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基}-哌啶-3-醇

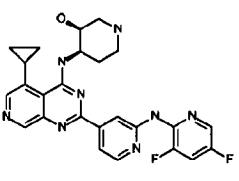
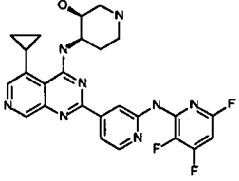
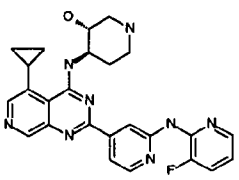
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
295		[B4]	521 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.17 (s, 1 H) 8.98 - 9.06 (m, 1 H) 8.63 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.45 - 8.55 (m, 1 H) 8.33 (dd, J=6.02, 1.51 Hz, 1 H) 6.87 - 6.95 (m, 1 H) 4.99 - 5.08 (m, 1 H) 4.35 - 4.48 (m, 1 H) 3.47 (d, J=3.76 Hz, 4 H) 2.84 (br. s., 1 H) 2.69 (dd, J=7.78, 3.51 Hz, 2 H) 2.47 (d, J=10.54 Hz, 2 H) 2.18 - 2.41 (m, 3 H) 2.00 - 2.13 (m, 1 H) 1.27 (d, J=7.28 Hz, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(3,4,6-三氟-吡啶-2-基氨基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(外消旋-(3R,4S)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺
296		[B4]	523 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.02 (s, 1 H) 8.83 - 8.90 (m, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 8.36 - 8.42 (m, 1 H) 8.14 - 8.22 (m, 1 H) 6.71 - 6.79 (m, 1 H) 4.77 - 4.83 (m, 1 H) 4.48 - 4.58 (m, 1 H) 4.31 (s, 1 H) 4.12 (d, J=4.02 Hz, 1 H) 3.46 - 3.54 (m, 1 H) 3.38 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 2.97 - 3.04 (m, 1 H) 2.63 - 2.77 (m, 2 H) 2.54 (td, J=7.28, 4.02 Hz, 1 H) 2.32 - 2.45 (m, 1 H) 2.18 - 2.31 (m, 1 H) 2.06 - 2.18 (m, 1 H) 1.76 - 1.95 (m, 2 H)	外消旋-(3R,4R)-4-{5-環丁基-2-[2-(3,4,6-三氟-吡啶-2-基氨基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基}-哌啶-3-醇

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
297		[B4]	503 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.18 (s, 1 H) 8.97 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 8.54 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 8.40 (dd, J=6.27, 1.51 Hz, 1 H) 7.97 (td, J=9.03, 6.02 Hz, 1 H) 6.93 (dt, J=8.78, 2.51 Hz, 1 H) 5.04 (d, J=4.27 Hz, 1 H) 4.42 (s, 1 H) 3.36 - 3.55 (m, 4 H) 2.84 (dd, J=6.78, 3.51 Hz, 1 H) 2.69 (td, J=7.28, 3.26 Hz, 2 H) 2.41 - 2.56 (m, 2 H) 2.19 - 2.41 (m, 3 H) 2.01 - 2.12 (m, 1 H) 1.27 (d, J=7.28 Hz, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((3R,4S)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺或對映異構體
298		[B4]	503 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.17 (s, 1 H) 9.01 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 8.53 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 8.37 (dd, J=6.27, 1.51 Hz, 1 H) 7.94 (td, J=9.16, 6.02 Hz, 1 H) 6.89 (dt, J=8.72, 2.42 Hz, 1 H) 5.04 (dt, J=8.34, 4.24 Hz, 1 H) 4.41 (t, J=8.16 Hz, 1 H) 3.37 - 3.55 (m, 4 H) 2.78 - 2.89 (m, 1 H) 2.69 (dtd, J=11.17, 7.53, 7.53, 3.64 Hz, 2 H) 2.38 - 2.56 (m, 2 H) 2.20 - 2.36 (m, 3 H) 1.99 - 2.15 (m, 1 H) 1.27 (d, J=7.28 Hz, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((3S,4R)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺或對映異構體

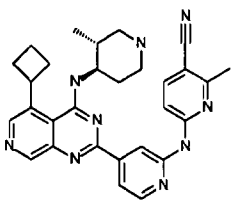
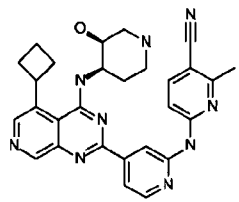
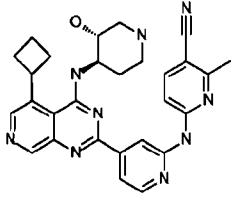
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
299		[B4]	471 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.15 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.79 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.58 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.50 (d, J=6.52 Hz, 1 H) 8.41 (dd, J=6.53, 1.51 Hz, 1 H) 8.34 (dd, J=5.14, 1.13 Hz, 1 H) 7.89 (ddd, J=10.79, 8.28, 1.25 Hz, 1 H) 7.34 (ddd, J=8.41, 4.89, 3.76 Hz, 1 H) 5.04 (dt, J=7.78, 4.14 Hz, 1 H) 3.50 (dd, J=13.18, 3.89 Hz, 1 H) 3.38 (t, J=5.90 Hz, 2 H) 3.23 (dd, J=13.30, 7.78 Hz, 1 H) 2.79 (td, J=7.40, 3.76 Hz, 1 H) 2.60 (t, J=5.27 Hz, 1 H) 2.32 - 2.43 (m, 1 H) 2.21 - 2.31 (m, 1 H) 1.34 - 1.43 (m, 2 H) 1.17 - 1.26 (m, 5 H)	{5-環丙基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-(外消旋-(3R,4S)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺
300		[B4]	489 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.15 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.80 (dd, J=1.51, 0.75 Hz, 1 H) 8.58 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.44 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.39 - 8.42 (m, 1 H) 8.31 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.95 (ddd, J=10.48, 8.09, 2.51 Hz, 1 H) 5.04 (dt, J=7.84, 3.98 Hz, 1 H) 3.45 - 3.53 (m, 1 H) 3.38 (t, J=6.15 Hz, 2 H) 3.23 (dd, J=13.30, 7.78 Hz, 1 H) 2.77 (td, J=7.28, 3.51 Hz, 1 H) 2.59 (t, J=5.27 Hz, 1 H) 2.32 - 2.44 (m, 1 H) 2.27 (d, J=3.76 Hz, 1 H) 1.33 - 1.41 (m, 2 H) 1.18 - 1.26 (m, 5 H)	{5-環丙基-2-[2-(3,5-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-(外消旋-(3R,4S)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺

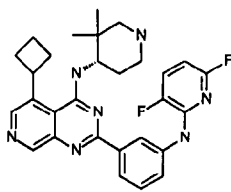
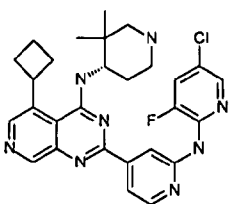
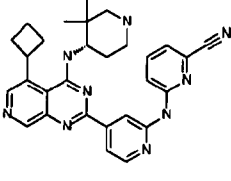
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
301		[B4]	507 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.10 - 9.16 (m, 1 H) 9.01 - 9.06 (m, 1 H) 8.53 - 8.58 (m, 1 H) 8.47 - 8.53 (m, 1 H) 8.28 - 8.34 (m, 1 H) 6.83 - 6.92 (m, 1 H) 5.05 (dt, J=7.78, 3.89 Hz, 1 H) 3.42 - 3.50 (m, 1 H) 3.33 - 3.39 (m, 2 H) 3.21 (dd, J=13.30, 7.78 Hz, 1 H) 2.78 (tt, J=7.40, 3.64 Hz, 1 H) 2.54 - 2.65 (m, 1 H) 2.32 - 2.44 (m, 1 H) 2.27 (d, J=3.76 Hz, 1 H) 1.32 - 1.42 (m, 2 H) 1.16 - 1.26 (m, 5 H)	{5-環丙基-2-[2-(3,4,6-三氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(外消旋-(3R,4S)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺
302		[B4]	471 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.12 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.78 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.56 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.49 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.41 - 8.46 (m, 1 H) 8.32 - 8.37 (m, 1 H) 7.85 - 7.93 (m, 1 H) 7.30 - 7.38 (m, 1 H) 4.70 (d, J=4.02 Hz, 1 H) 3.54 - 3.64 (m, 2 H) 3.33 - 3.41 (m, 1 H) 3.02 (t, J=12.55 Hz, 1 H) 2.49 - 2.59 (m, 2 H) 2.17 - 2.32 (m, 1 H) 1.86 - 2.01 (m, 1 H) 1.33 - 1.41 (m, 2 H) 1.15 - 1.25 (m, 5 H)	{5-環丙基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(外消旋-(3R,4R)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺

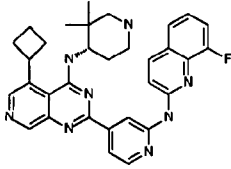
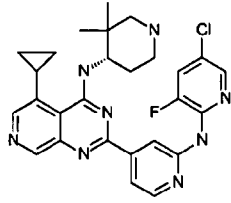
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
303		[B4]	489 [M+H]	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ ppm 9.12 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.75 - 8.80 (m, 1 H) 8.57 (d, J=1.25 Hz, 1 H) 8.41 - 8.48 (m, 2 H) 8.32 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.96 (ddd, J=10.48, 8.09, 2.51 Hz, 1 H) 4.69 (td, J=11.17, 4.27 Hz, 1 H) 3.53 - 3.63 (m, 2 H) 3.36 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 3.02 (t, J=12.67 Hz, 1 H) 2.47 - 2.61 (m, 2 H) 2.23 (dd, J=12.55, 6.02 Hz, 1 H) 1.93 (dd, J=11.17, 4.64 Hz, 1 H) 1.32 - 1.40 (m, 2 H) 1.12 - 1.22 (m, 5 H)	{5-環丙基-2-[2-(3,5-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-(外消旋-(3R,4R)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺
304		[B4]	507 [M+H]	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ ppm 9.08 - 9.14 (m, 1 H) 8.94 - 9.00 (m, 1 H) 8.53 - 8.56 (m, 1 H) 8.48 - 8.52 (m, 1 H) 8.31 - 8.37 (m, 1 H) 6.85 - 6.94 (m, 1 H) 4.70 (td, J=11.11, 4.14 Hz, 1 H) 3.51 - 3.61 (m, 2 H) 3.21 - 3.28 (m, 1 H) 2.99 (t, J=12.55 Hz, 1 H) 2.55 (br. s., 2 H) 2.15 - 2.28 (m, 1 H) 1.84 - 1.99 (m, 1 H) 1.35 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 1.19 (d, J=6.53 Hz, 5 H)	{5-環丙基-2-[2-(3,4,6-三氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-(外消旋-(3R,4R)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺
305		[B4]	473 [M+H]	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ ppm 9.15 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.81 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.57 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 8.43 - 8.47 (m, 1 H) 8.35 - 8.40 (m, 1 H) 7.88 - 7.98 (m, 1 H) 7.34 - 7.44 (m, 1 H) 4.93 - 4.99 (m, 1 H) 4.41 (br. s., 1 H) 3.38 - 3.60 (m, 4 H) 2.38 - 2.55 (m, 2 H) 2.20 - 2.35 (m, 1 H) 1.41 - 1.49 (m, 2 H) 1.21 - 1.30 (m, 1 H) 1.07 - 1.17 (m, 1 H)	外消旋-(3S,4R)-4-{5-環丙基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基}-哌啶-3-醇

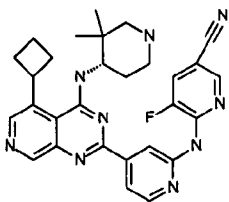
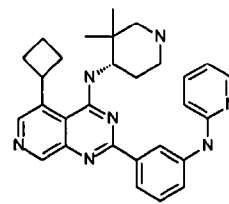
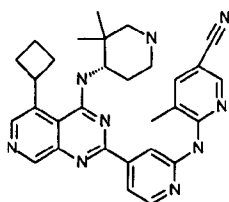
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
306		[B4]	491 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.15 (s, 1 H) 8.81 (s, 1 H) 8.57 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.46 (dd, J=2.64, 1.13 Hz, 2 H) 8.35 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.95 - 8.03 (m, 1 H) 4.94 (dd, J=4.64, 2.89 Hz, 1 H) 4.41 (br. s., 1 H) 3.40 - 3.58 (m, 4 H) 2.36 - 2.54 (m, 2 H) 2.27 (dd, J=12.17, 4.39 Hz, 1 H) 1.45 (dd, J=8.28, 1.51 Hz, 2 H) 1.25 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 1.13 (dd, J=5.40, 2.13 Hz, 1 H)	外消旋 -(3S,4R)-4-{5-環丙基-2-[2-(3,5-二氟吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基}-哌啶-3-醇
307		[B4]	509 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.11 - 9.15 (m, 1 H) 8.96 - 9.01 (m, 1 H) 8.51 - 8.57 (m, 2 H) 8.33 - 8.39 (m, 1 H) 6.93 (ddd, J=9.03, 4.02, 2.01 Hz, 1 H) 4.94 (dd, J=4.89, 2.89 Hz, 1 H) 4.41 (br. s., 1 H) 3.38 - 3.56 (m, 4 H) 2.38 - 2.53 (m, 2 H) 2.22 - 2.35 (m, 1 H) 1.45 (dd, J=8.28, 1.51 Hz, 2 H) 1.22 - 1.29 (m, 1 H) 1.08 - 1.15 (m, 1 H)	外消旋 -(3S,4R)-4-{5-環丙基-2-[2-(3,4,6-三氟吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基}-哌啶-3-醇
308		[B4]	473 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.16 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.80 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.58 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.53 (d, J=6.52 Hz, 1 H) 8.46 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 8.34 - 8.40 (m, 1 H) 7.87 - 7.95 (m, 1 H) 7.33 - 7.41 (m, 1 H) 4.68 (td, J=9.03, 4.27 Hz, 1 H) 4.21 - 4.30 (m, 1 H) 3.37 - 3.67 (m, 3 H) 3.17 (dd, J=12.67, 8.91 Hz, 1 H) 2.79 - 2.90 (m, 1 H) 2.57 - 2.69 (m, 1 H) 2.01 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 1.36 - 1.49 (m, 2 H) 1.21 (d, J=2.76 Hz, 2 H)	外消旋 -(3R,4R)-4-{5-環丙基-2-[2-(3-氟吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基}-哌啶-3-醇

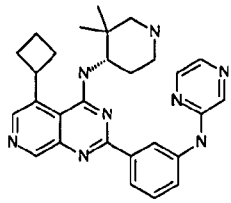
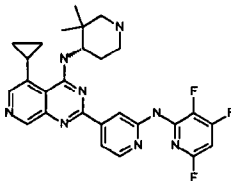
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
309		[B4]	491 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.03 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.64 - 8.70 (m, 1 H) 8.42 - 8.48 (m, 1 H) 8.29 - 8.37 (m, 2 H) 8.21 (s, 1 H) 7.82 - 7.90 (m, 1 H) 4.55 (d, J=4.02 Hz, 1 H) 4.11 (d, J=4.02 Hz, 1 H) 3.46 - 3.53 (m, 1 H) 3.38 (s, 1 H) 3.26 - 3.32 (m, 1 H) 2.99 - 3.08 (m, 1 H) 2.65 - 2.75 (m, 1 H) 2.43 - 2.53 (m, 1 H) 1.81 - 1.92 (m, 1 H) 1.28 (d, J=2.51 Hz, 2 H) 1.09 (dd, J=4.27, 2.76 Hz, 2 H)	外消旋 -(3R,4R)-4-{5-環丙基-2-[2-(3,5-二氟吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基}-哌啶-3-醇
310		[B4]	509 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.12 - 9.19 (m, 1 H) 8.95 - 8.99 (m, 1 H) 8.56 - 8.61 (m, 1 H) 8.51 - 8.56 (m, 1 H) 8.33 - 8.41 (m, 1 H) 6.91 - 7.01 (m, 1 H) 4.67 (td, J=9.16, 4.27 Hz, 1 H) 4.23 (td, J=8.85, 4.14 Hz, 1 H) 3.60 (d, J=3.76 Hz, 1 H) 3.47 - 3.56 (m, 1 H) 3.36 - 3.41 (m, 1 H) 3.12 - 3.20 (m, 1 H) 2.79 - 2.91 (m, 1 H) 2.61 (t, J=5.52 Hz, 1 H) 1.92 - 2.04 (m, 1 H) 1.34 - 1.47 (m, 2 H) 1.16 - 1.29 (m, 2 H)	外消旋 -(3R,4R)-4-{5-環丙基-2-[2-(3,4,6-三氟吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基}-哌啶-3-醇
311		[B4]	506 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.61 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H) 8.73 - 8.81 (m, 1 H) 8.69 (s, 1 H) 8.54 (s, 1 H) 8.48 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 7.89 - 7.95 (m, 1 H) 6.78 - 6.88 (m, 1 H) 4.87 (br. s., 1 H) 4.41 - 4.59 (m, 1 H) 3.24 (br. s., 3 H) 2.59 - 2.71 (m, 4 H) 1.97 - 2.40 (m, 7 H) 1.80 - 1.95 (m, 1 H) 1.07 - 1.13 (m, 3 H)	6-{4-[5-環丁基-4-(外消旋-(3R,4S)-3-甲基-哌啶-4-基胺基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-吡啶-2-基胺基}-2-甲基-菸鹼腈

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
312		[B4]	506 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.14 (s, 1 H) 8.55 - 8.64 (m, 3 H) 8.42 (dd, J=6.40, 1.63 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 4.80 (d, J=4.02 Hz, 1 H) 4.45 (t, J=8.28 Hz, 1 H) 3.55 - 3.66 (m, 2 H) 3.01 - 3.12 (m, 1 H) 2.90 (s, 3 H) 2.65 - 2.74 (m, 2 H) 2.40 - 2.52 (m, 3 H) 2.27 (s, 2 H) 2.03 (d, J=10.54 Hz, 2 H) 1.16 (d, J=6.78 Hz, 3 H)	6-{4-[5-(環丁基)-4-(外消旋)-(3R,4R)-3-甲基-哌啶-4-基胺基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-吡啶-2-基胺基}-2-甲基-菸鹼脲
313		[B4]	508 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.01 (s, 1 H) 8.48 (s, 2 H) 8.43 - 8.46 (m, 1 H) 8.22 - 8.26 (m, 1 H) 7.97 - 8.03 (m, 1 H) 7.24 - 7.30 (m, 1 H) 4.82 (br. s., 1 H) 4.27 (br. s., 1 H) 4.12 (s, 1 H) 3.29 - 3.45 (m, 4 H) 2.54 - 2.69 (m, 2 H) 2.40 - 2.45 (m, 1 H) 2.23 - 2.34 (m, 2 H) 2.01 - 2.17 (m, 2 H) 1.90 (d, J=9.54 Hz, 1 H)	6-{4-[5-(環丁基)-4-(外消旋)-(3S,4R)-3-羥基-哌啶-4-基胺基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-吡啶-2-基胺基}-2-甲基-菸鹼脲
314		[B4]	508 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.00 - 9.05 (m, 1 H) 8.43 - 8.51 (m, 3 H) 8.22 - 8.29 (m, 1 H) 7.99 - 8.05 (m, 1 H) 7.20 - 7.27 (m, 1 H) 4.55 (td, J=9.41, 4.27 Hz, 1 H) 4.31 (t, J=8.28 Hz, 1 H) 4.14 (td, J=9.16, 4.27 Hz, 1 H) 3.50 (dd, J=12.55, 4.27 Hz, 1 H) 3.36 - 3.44 (m, 1 H) 3.26 - 3.34 (m, 1 H) 2.99 - 3.09 (m, 1 H) 2.75 (s, 3 H) 2.60 - 2.73 (m, 2 H) 2.49 - 2.59 (m, 1 H) 2.09 - 2.43 (m, 3 H) 1.84 (s, 2 H)	6-{4-[5-(環丁基)-4-(外消旋)-(3R,4R)-3-羥基-哌啶-4-基胺基)-吡啶并[3,4]嘧啶-2-基]-吡啶-2-基胺基}-2-甲基-菸鹼脲

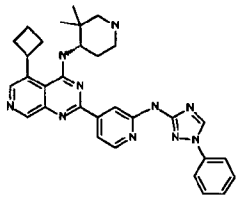
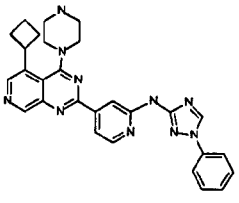
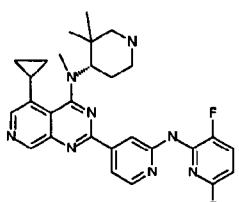
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
315		[B4]、 [E4]	516 [M+H]	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 8.98 - 9.01 (m, 1 H) 8.79 - 8.82 (m, 1 H) 8.47 - 8.51 (m, 1 H) 8.00 - 8.07 (m, 1 H) 7.66 - 7.72 (m, 1 H) 7.36 - 7.52 (m, 2 H) 6.23 - 6.30 (m, 1 H) 4.89 - 4.97 (m, 1 H) 4.15 - 4.27 (m, 1 H) 3.37 - 3.43 (m, 1 H) 3.01 - 3.19 (m, 3 H) 2.48 - 2.59 (m, 2 H) 2.28 - 2.47 (m, 2 H) 2.19 (d, J=2.76 Hz, 1 H) 2.09 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 1.90 - 2.01 (m, 2 H) 1.41 (s, 3 H) 1.25 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[3-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-苯基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
316		[B4]、 [E4]	534 [M+H]	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.15 - 9.20 (m, 1 H) 8.81 - 8.86 (m, 1 H) 8.66 - 8.70 (m, 1 H) 8.45 - 8.53 (m, 2 H) 8.36 - 8.41 (m, 1 H) 8.06 - 8.12 (m, 1 H) 5.03 (dd, J=11.80, 4.27 Hz, 1 H) 4.34 (t, J=8.28 Hz, 1 H) 3.52 - 3.60 (m, 1 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H) 3.23 (d, J=13.30 Hz, 1 H) 2.62 - 2.73 (m, 2 H) 2.39 - 2.61 (m, 2 H) 2.04 - 2.32 (m, 4 H) 1.41 (s, 3 H) 1.25 (s, 3 H)	{2-[2-(5-氯-3-氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-5-環丁基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
317		[B4]、 [E4]	506 [M+H]	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.14 - 9.18 (m, 1 H) 8.63 - 8.69 (m, 2 H) 8.53 - 8.58 (m, 1 H) 8.35 - 8.40 (m, 1 H) 8.04 - 8.13 (m, 1 H) 7.61 - 7.74 (m, 2 H) 5.04 (dd, J=11.80, 4.27 Hz, 1 H) 4.34 (s, 1 H) 3.49 - 3.58 (m, 1 H) 3.36 - 3.45 (m, 2 H) 3.23 - 3.30 (m, 1 H) 2.67 (td, J=8.03, 3.01 Hz, 2 H) 2.38 - 2.60 (m, 2 H) 2.06 - 2.36 (m, 4 H) 1.41 (s, 3 H) 1.25 (s, 3 H)	6-{4-[5-環丁基-4-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基胺基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-吡啶-2-基胺基}-吡啶-2-甲腈

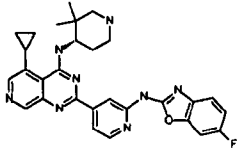
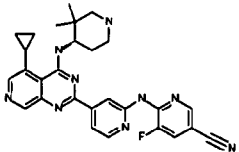
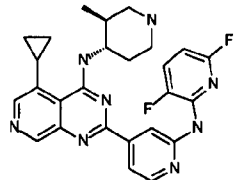
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
318		[B4]、 [E4]	549 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.12 - 9.17 (m, 1 H) 8.70 - 8.74 (m, 1 H) 8.63 - 8.67 (m, 2 H) 8.58 - 8.61 (m, 1 H) 8.47 - 8.53 (m, 1 H) 7.84 - 7.89 (m, 1 H) 7.71 - 7.77 (m, 1 H) 7.61 - 7.70 (m, 1 H) 7.52 - 7.58 (m, 1 H) 5.07 (dd, J=11.80, 4.27 Hz, 1 H) 4.21 - 4.43 (m, 1 H) 3.57 (d, J=12.80 Hz, 1 H) 3.37 - 3.46 (m, 2 H) 3.32 (s, 1 H) 2.60 - 2.73 (m, 2 H) 2.36 - 2.60 (m, 2 H) 2.07 - 2.35 (m, 4 H) 1.42 (s, 3 H) 1.27 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(8-氟-喹啉-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
319		[B4]、 [E4]	520 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.17 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.85 (s, 1 H) 8.61 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.48 - 8.54 (m, 2 H) 8.40 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 8.06 - 8.13 (m, 1 H) 5.07 (dd, J=11.80, 4.52 Hz, 1 H) 3.56 (br. s., 1 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H) 3.21 - 3.28 (m, 1 H) 2.58 (t, J=6.53 Hz, 1 H) 2.30 (dd, J=14.18, 3.39 Hz, 1 H) 2.17 (d, J=3.51 Hz, 1 H) 1.41 - 1.51 (m, 1 H) 1.29 - 1.39 (m, 5 H) 1.25 (s, 3 H) 1.13 - 1.22 (m, 1 H)	{2-[2-(5-氯-3-氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
320		[B4]、 [E4]	524 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.18 (s, 1 H) 8.97 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.67 (dd, J=5.40, 1.38 Hz, 2 H) 8.58 (s, 1 H) 8.49 - 8.54 (m, 1 H) 8.20 - 8.27 (m, 1 H) 5.01 - 5.06 (m, 1 H) 4.81 - 4.83 (m, 1 H) 4.28 - 4.39 (m, 1 H) 3.53 - 3.59 (m, 1 H) 3.38 - 3.40 (m, 1 H) 3.19 - 3.27 (m, 1 H) 2.61 - 2.73 (m, 2 H) 2.38 - 2.61 (m, 2 H) 2.07 (s, 4 H) 1.41 (s, 3 H) 1.25 (s, 3 H)	6-{4-[5-環丁基-4-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基胺基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-吡啶-2-基胺基}-5-氟-菸鹼脲
321		[B4]、 [E4]	480 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.16 (s, 1 H) 8.62 (s, 1 H) 8.53 (d, J=1.76 Hz, 2 H) 8.07 - 8.16 (m, 1 H) 7.97 - 8.02 (m, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.61 - 7.69 (m, 1 H) 7.35 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 5.05 (dd, J=11.92, 4.39 Hz, 1 H) 4.35 (s, 1 H) 3.52 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 3.25 - 3.33 (m, 2 H) 3.18 - 3.25 (m, 1 H) 2.67 (ddt, J=11.70, 7.75, 3.83, 3.83 Hz, 2 H) 2.36 - 2.58 (m, 2 H) 2.05 - 2.29 (m, 4 H) 1.40 (s, 3 H) 1.23 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[3-(吡啶-2-基胺基)-苯基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
323		[B4]、 [E4]	520 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.04 (s, 1 H) 8.92 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.59 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.54 (s, 1 H) 8.36 - 8.46 (m, 2 H) 8.04 (dd, J=2.13, 0.88 Hz, 1 H) 4.92 (dd, J=11.80, 4.27 Hz, 1 H) 4.21 (五重峰, J=8.28 Hz, 1 H) 3.41 (br. s., 1 H) 3.25 - 3.31 (m, 2 H) 3.11 - 3.17 (m, 1 H) 2.50 - 2.61 (m, 2 H) 2.47 (s, 3 H) 2.28 - 2.45 (m, 2 H) 1.94 - 2.19 (m, 4 H) 1.28 (s, 3 H) 1.09 - 1.17 (m, 3 H)	6-{4-[5-環丁基-4-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基胺基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-吡啶-2-基胺基}-5-甲基-菸鹼脲

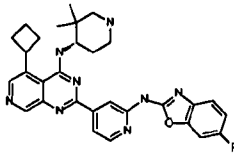
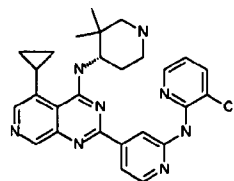
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
324		[B4]、 [E4]	481 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.01 (s, 1 H) 8.67 (t, J=1.88 Hz, 1 H) 8.51 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.15 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 8.07 (dd, J=2.76, 1.51 Hz, 1 H) 8.00 (dt, J=8.03, 1.13 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=3.01 Hz, 1 H) 7.71 - 7.77 (m, 1 H) 7.42 (t, J=7.91 Hz, 1 H) 4.94 (dd, J=11.80, 4.27 Hz, 1 H) 4.18 - 4.28 (m, 1 H) 3.61 - 3.66 (m, 1 H) 3.38 - 3.45 (m, 1 H) 3.03 - 3.17 (m, 2 H) 2.30 - 2.61 (m, 4 H) 1.93 - 2.22 (m, 4 H) 1.28 (s, 3 H) 1.15 (s, 3 H)	5-環丁基 -N-[(4S)-3,3-二甲基-4-哌啶基]-2-[3-(吡啶-2-基胺基)苯基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺
325		[B4]、 [E4]	521 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.17 (s, 1 H) 8.95 (dd, J=1.51, 0.75 Hz, 1 H) 8.59 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.56 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 8.46 (dd, J=6.40, 1.63 Hz, 1 H) 7.01 (ddd, J=9.16, 4.02, 1.88 Hz, 1 H) 5.07 (dd, J=11.80, 4.27 Hz, 1 H) 3.57 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 3.36 - 3.41 (m, 1 H) 3.27 - 3.33 (m, 1 H) 3.18 - 3.27 (m, 1 H) 2.58 (s, 1 H) 2.27 - 2.36 (m, 1 H) 2.19 (s, 1 H) 1.42 - 1.52 (m, 1 H) 1.30 - 1.39 (m, 5 H) 1.25 (s, 3 H) 1.18 (d, J=5.52 Hz, 1 H)	5-環丙基 -N-[(4S)-3,3-二甲基-4-哌啶基]-2-[2-[(3,4,6-三氟-2-吡啶基)胺基]-4-吡啶基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

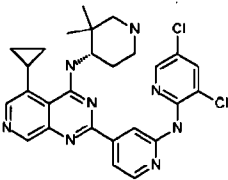
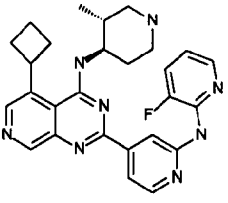
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
326		[B4]、 [E4]	535 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.17 (s, 1 H) 8.95 - 9.01 (m, 1 H) 8.65 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.53 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 8.37 (dd, J=6.02, 1.51 Hz, 1 H) 6.85 - 6.98 (m, 1 H) 5.00 - 5.08 (m, 1 H) 4.27 - 4.40 (m, 1 H) 3.49 - 3.60 (m, 1 H) 3.38 (s, 1 H) 3.22 - 3.32 (m, 1 H) 3.21 (s, 1 H) 2.41 - 2.72 (m, 4 H) 2.06 - 2.34 (m, 4 H) 1.41 (s, 3 H) 1.25 (s, 3 H)	5-環丁基 -N-[(4S)-3,3-二甲基 -4-哌啶 基]-2-[2-[(3,4,6-三 氟-2-吡啶基)胺 基]-4-吡啶基]吡啶 并[3,4-d]嘧啶-4-胺
327		[B4]、 [E4]	507 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.05 (s, 1 H) 8.76 (s, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 8.40 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 8.18 (dd, J=6.02, 1.25 Hz, 1 H) 7.41 - 7.49 (m, 2 H) 7.17 - 7.32 (m, 2 H) 4.98 (dd, J=11.80, 4.27 Hz, 1 H) 3.37 - 3.47 (m, 1 H) 3.08 - 3.15 (m, 1 H) 2.44 (br. s., 1 H) 2.16 - 2.25 (m, 1 H) 1.95 - 2.09 (m, 1 H) 1.28 - 1.37 (m, 1 H) 1.22 (s, 5 H) 1.17 (s, 3 H) 1.01 - 1.09 (m, 1 H)	N-[4-[5-環丙基 -4-[(4S)-3,3-二甲基 -4-哌啶基)胺基]吡 啶并[3,4-d]嘧啶-2- 基]-2-吡啶基]-1,3- 苯并噁唑-2-胺
328		[B4]、 [E4]	506 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.04 (s, 1 H) 8.54 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.33 (d, J=6.53 Hz, 1 H) 8.19 (dd, J=6.78, 1.51 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.22 - 7.29 (m, 1 H) 6.87 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 4.91 - 4.98 (m, 1 H) 3.41 - 3.48 (m, 1 H) 3.26 - 3.31 (m, 1 H) 3.10 - 3.16 (m, 1 H) 2.40 - 2.49 (m, 1 H) 2.14 - 2.23 (m, 1 H) 1.95 - 2.09 (m, 1 H) 1.28 - 1.38 (m, 1 H) 1.22 (s, 5 H) 1.13 (s, 3 H) 1.01 - 1.09 (m, 1 H)	5-環丙基 -N-[(4S)-3,3-二甲基 -4-哌啶基]-2-[2-(吡 啶并[1,5-a]吡啶-2- 基胺基)-4-吡啶基] 吡啶并[3,4-d]嘧啶 -4-胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
329		[B4]、 [E4]	547 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.13 - 9.19 (m, 2 H) 8.64 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.61 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.48 (d, J=6.78 Hz, 1 H) 8.34 (dd, J=6.65, 1.63 Hz, 1 H) 7.90 - 7.97 (m, 2 H) 7.56 - 7.66 (m, 2 H) 7.43 - 7.53 (m, 1 H) 4.99 (dd, J=11.80, 4.27 Hz, 1 H) 4.32 (t, J=8.28 Hz, 1 H) 3.50 - 3.59 (m, 1 H) 3.33 - 3.40 (m, 2 H) 3.20 (d, J=13.30 Hz, 1 H) 2.36 - 2.71 (m, 4 H) 2.02 - 2.31 (m, 4 H) 1.39 (s, 3 H) 1.23 (s, 3 H)	5-環丁基 -N-[(4S)-3,3-二甲基 -4-哌啶基]-2-[2-[(1- 苯基-1,2,4-三唑-3- 基)胺基]-4-吡啶基] 吡啶并[3,4-d]嘧啶 -4-胺
330		[B4]	505 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.12 (s, 1 H) 9.03 (s, 1 H) 8.70 (s, 1 H) 8.62 (s, 1 H) 8.37 (d, J=6.78 Hz, 1 H) 8.16 - 8.20 (m, 1 H) 7.84 (dd, J=8.66, 1.13 Hz, 2 H) 7.51 (s, 2 H) 7.35 - 7.43 (m, 1 H) 4.21 - 4.34 (m, 1 H) 3.93 (d, J=4.27 Hz, 4 H) 3.31 - 3.40 (m, 2 H) 3.22 - 3.29 (m, 2 H) 2.45 - 2.55 (m, 2 H) 2.09 - 2.27 (m, 3 H) 1.86 - 1.97 (m, 1 H)	4-(5-環丁基-4-哌 啶-1-基-吡啶并 [3,4-d]嘧啶-2- 基)-N-(1-苯基 -1,2,4-三唑-3-基)吡 啶-2-胺
331		[B4]、 [E4]	517 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 8.95 (s, 1 H) 8.65 - 8.91 (m, 1 H) 8.41 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 8.24 (dd, J=6.27, 1.51 Hz, 1 H) 8.05 (br. s., 1 H) 7.75 - 7.88 (m, 1 H) 6.75 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 3.47 - 3.58 (m, 1 H) 2.54 - 2.97 (m, 1 H) 2.43 (br. s., 2 H) 1.77 - 2.06 (m, 1 H) 1.04 - 1.48 (m, 8 H) 0.91 (br. s., 1 H)	5-環丙基-2-[2-[(3,6- 二氟-2-吡啶基)胺 基]-4-吡啶 基]-N-[(4S)-3,3-二 甲基-4-哌啶基]-N- 甲基-吡啶并[3,4-d] 嘧啶-4-胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
332		[B4]、 [E4]	525 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.05 (br. s., 1 H) 8.74 (br. s., 1 H) 8.33 - 8.47 (m, 2 H) 8.11 (br. s., 1 H) 7.41 (br. s., 1 H) 7.27 (br. s., 1 H) 7.01 (br. s., 1 H) 4.97 (dd, J=11.80, 4.02 Hz, 1 H) 3.42 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 3.07 - 3.15 (m, 1 H) 2.45 (br. s., 1 H) 2.20 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 1.96 - 2.08 (m, 1 H) 1.28 - 1.36 (m, 1 H) 1.19 - 1.22 (m, 5 H) 1.17 (s, 3 H) 1.02 - 1.09 (m, 1 H)	N-[4-[5-環丙基-4-[[[(4S)-3,3-二甲基-4-哌啶基]胺基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-2-吡啶基]-6-氟-1,3-苯并噁唑-2-胺
333		[B4]、 [E4]	510 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.04 (s, 1 H) 8.87 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.44 - 8.48 (m, 2 H) 8.38 - 8.41 (m, 1 H) 8.11 (dd, J=10.54, 1.76 Hz, 1 H) 4.94 (dd, J=11.67, 4.39 Hz, 1 H) 3.44 (d, J=12.80 Hz, 1 H) 3.24 - 3.28 (m, 1 H) 3.08 - 3.14 (m, 1 H) 2.40 - 2.50 (m, 1 H) 2.13 - 2.23 (m, 1 H) 1.95 - 2.09 (m, 1 H) 1.28 - 1.38 (m, 1 H) 1.21 (s, 5 H) 1.13 (s, 3 H) 1.01 - 1.09 (m, 1 H)	6-[[4-[5-環丙基-4-[[[(4S)-3,3-二甲基-4-哌啶基]胺基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-2-吡啶基]胺基]-5-氟-吡啶-3-甲腈
334		[B4]	489 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.02 (s, 1 H) 8.86 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.45 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.40 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 8.27 (dd, J=6.27, 1.51 Hz, 1 H) 7.82 (td, J=9.16, 6.02 Hz, 1 H) 6.77 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 4.61 (td, J=11.17, 4.02 Hz, 1 H) 3.43 - 3.54 (m, 2 H) 3.14 - 3.20 (m, 1 H) 2.91 (s, 1 H) 2.40 - 2.49 (m, 2 H) 2.07 - 2.20 (m, 1 H) 1.84 (br. s., 1 H) 1.22 - 1.30 (m, 2 H) 1.10 (d, J=6.53 Hz, 5 H)	5-環丙基-2-[2-[(3,6-二氟-2-吡啶基]胺基]-4-吡啶基]-N-[(3S,4S)-3-甲基-4-哌啶基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺或對映異構體

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
335		[B4]	489 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.02 (s, 1 H) 8.82 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.45 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.41 (d, J=6.53 Hz, 1 H) 8.31 (dd, J=6.53, 1.51 Hz, 1 H) 7.85 (td, J=9.10, 5.90 Hz, 1 H) 6.81 (dt, J=8.60, 2.48 Hz, 1 H) 4.60 (d, J=4.02 Hz, 1 H) 3.42 - 3.53 (m, 2 H) 3.20 (s, 1 H) 2.92 (t, J=12.55 Hz, 1 H) 2.39 - 2.50 (m, 2 H) 2.08 - 2.21 (m, 1 H) 1.74 - 1.90 (m, 1 H) 1.26 (dt, J=8.28, 2.89 Hz, 2 H) 1.08 (s, 5 H)	5-環丙基-2-[2-[(3,6-二氟-2-吡啶基)胺基]-4-吡啶基]-N-[(3R,4R)-3-甲基-4-哌啶基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺或對映異構體
336		[B4]、 [E4]	516 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.17 (s, 1 H) 9.01 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.53 - 8.56 (m, 1 H) 8.47 - 8.52 (m, 2 H) 8.17 (dd, J=8.03, 1.51 Hz, 1 H) 7.36 (dd, J=8.03, 5.02 Hz, 1 H) 5.06 (dd, J=11.80, 4.27 Hz, 1 H) 4.35 (五重峰, J=8.09 Hz, 1 H) 3.56 (d, J=12.80 Hz, 1 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H) 3.22 - 3.29 (m, 1 H) 2.63 - 2.74 (m, 2 H) 2.39 - 2.60 (m, 2 H) 2.06 - 2.31 (m, 4 H) 1.41 (s, 3 H) 1.23 - 1.27 (m, 3 H)	2-[2-[(3-氯-2-吡啶基)胺基]-4-吡啶基]-5-環丁基-N-[(4S)-3,3-二甲基-4-哌啶基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺
337		[B4]、 [E4]	550 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.18 (s, 1 H) 9.03 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.48 - 8.54 (m, 3 H) 8.28 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 5.05 (dd, J=11.67, 4.39 Hz, 1 H) 4.35 (t, J=8.28 Hz, 1 H) 3.53 - 3.60 (m, 1 H) 3.35 - 3.44 (m, 2 H) 3.21 - 3.28 (m, 1 H) 2.68 (五重峰, J=8.09, 8.09, 8.09, 3.76 Hz, 2 H) 2.36 - 2.59 (m, 2 H) 2.07 - 2.31 (m, 4 H) 1.41 (s, 3 H) 1.25 (s, 3 H)	5-環丁基-2-[2-[(3,5-二氯-2-吡啶基)胺基]-4-吡啶基]-N-[(4S)-3,3-二甲基-4-哌啶基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

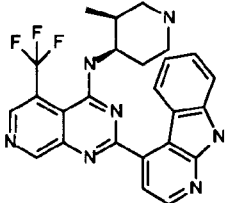
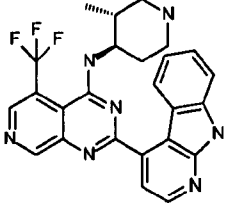
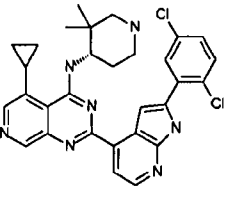
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
338		[B4]、 [E4]	539 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.05 (br. s., 1 H) 8.71 (br. s., 1 H) 8.49 (br. s., 1 H) 8.37 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=4.27 Hz, 1 H) 7.40 (br. s., 1 H) 7.25 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 7.01 (t, J=8.28 Hz, 1 H) 4.92 (dd, J=11.80, 4.02 Hz, 1 H) 4.21 (五重峰, J=8.22 Hz, 1 H) 3.37 - 3.47 (m, 1 H) 3.22 - 3.31 (m, 2 H) 3.09 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 2.54 (td, J=7.91, 3.26 Hz, 2 H) 2.24 - 2.45 (m, 2 H) 1.92 - 2.20 (m, 4 H) 1.28 (s, 3 H) 1.17 (s, 3 H)	N-[4-[5-環丁基-4-[[[(4S)-3,3-二甲基-4-哌啶基]胺基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-2-吡啶基]-6-氟-1,3-苯并噁唑-2-胺
339		[B4]、 [E4]	502 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.17 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 9.00 - 9.04 (m, 1 H) 8.60 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.49 - 8.53 (m, 2 H) 8.17 (dd, J=8.03, 1.51 Hz, 1 H) 7.36 (dd, J=8.03, 5.02 Hz, 1 H) 5.10 (dd, J=11.80, 4.27 Hz, 1 H) 3.58 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 3.35 - 3.43 (m, 2 H) 3.24 - 3.31 (m, 1 H) 2.54 - 2.64 (m, 1 H) 2.27 - 2.36 (m, 1 H) 2.08 - 2.24 (m, 1 H) 1.42 - 1.50 (m, 1 H) 1.35 (s, 5 H) 1.25 (s, 3 H) 1.12 - 1.22 (m, 1 H)	2-[2-[(3-氯-2-吡啶基)胺基]-4-吡啶基]-5-環丙基-N-[(4S)-3,3-二甲基-4-哌啶基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

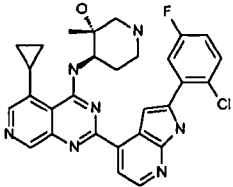
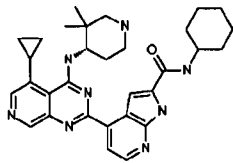
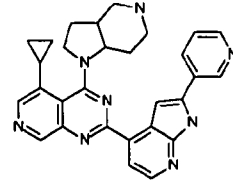
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
340		[B4]、 [E4]	536 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.04 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.92 (t, J=1.00 Hz, 1 H) 8.47 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 8.39 (t, J=1.38 Hz, 2 H) 8.36 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 4.96 (dd, J=11.80, 4.27 Hz, 1 H) 3.44 (d, J=12.80 Hz, 1 H) 3.24 - 3.30 (m, 2 H) 3.08 - 3.16 (m, 1 H) 2.44 (d, J=6.78 Hz, 1 H) 2.18 (dd, J=14.31, 3.26 Hz, 1 H) 2.01 (dd, J=13.55, 3.26 Hz, 1 H) 1.29 - 1.37 (m, 1 H) 1.21 (s, 5 H) 1.12 (s, 3 H) 0.98 - 1.07 (m, 1 H)	5-環丙基-2-[2-[(3,5-二氯-2-吡啶基)胺基]-4-吡啶基]-N-[(4S)-3,3-二甲基-4-哌啶基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺
341		[B4]	485 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.15 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.76 - 8.83 (m, 1 H) 8.59 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.51 - 8.56 (m, 1 H) 8.45 (dd, J=6.65, 1.63 Hz, 1 H) 8.37 (dd, J=5.14, 1.13 Hz, 1 H) 7.87 - 7.97 (m, 1 H) 7.38 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 4.80 (d, J=4.02 Hz, 1 H) 4.47 (t, J=8.28 Hz, 1 H) 3.56 - 3.67 (m, 2 H) 3.37 (br. s., 1 H) 3.05 (t, J=12.55 Hz, 1 H) 2.64 - 2.75 (m, 2 H) 2.22 - 2.51 (m, 5 H) 1.98 - 2.14 (m, 2 H) 1.17 (d, J=6.53 Hz, 3 H)	5-環丁基-2-[2-[(3-氟-2-吡啶基)胺基]-4-吡啶基]-N-[(3R,4R)-3-甲基-4-哌啶基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺或對映異構體

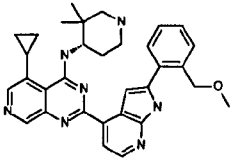
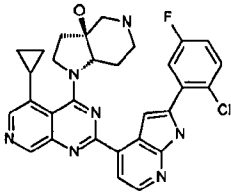
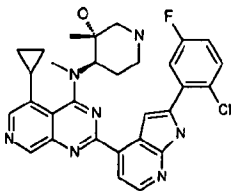
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
342		[B4]	485 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.15 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.76 - 8.83 (m, 1 H) 8.59 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.51 - 8.56 (m, 1 H) 8.45 (dd, J=6.65, 1.63 Hz, 1 H) 8.37 (dd, J=5.14, 1.13 Hz, 1 H) 7.87 - 7.97 (m, 1 H) 7.38 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 4.80 (d, J=4.02 Hz, 1 H) 4.47 (t, J=8.28 Hz, 1 H) 3.56 - 3.67 (m, 2 H) 3.37 (br. s., 1 H) 3.05 (t, J=12.55 Hz, 1 H) 2.64 - 2.75 (m, 2 H) 2.22 - 2.51 (m, 5 H) 1.98 - 2.14 (m, 2 H) 1.17 (d, J=6.53 Hz, 3 H)	5-環丁基-2-[2-[(3-氟-2-吡啶基)胺基]-4-吡啶基]-N-[(3S,4S)-3-甲基-4-哌啶基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺或對映異構體
343		[D3]	452 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.06 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.51-8.71 (m, 2H), 8.11 (br. s., 2H), 7.92 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.43-7.59 (m, 2H), 7.11-7.21 (m, 1H), 3.94-4.31 (m, 5H), 3.50-3.75 (m, 3H)	外消旋-(3R,4R)-4-胺基-1-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡咯-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-吡咯啶-3-醇
344		[D3]	466 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.13 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.57-7.64 (m, 1H), 7.52 (td, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 4.22-4.36 (m, 2H), 3.04 (td, J = 13.2, 3.4 Hz, 1H), 2.67-2.83 (m, 2H), 2.41-2.63 (m, 2H), 1.96-2.36 (m, 5H)	外消旋-(3S,4R)-4-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡咯-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-哌啶-3-醇

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
345		[D3]	466 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.03 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.37-7.46 (m, 1H), 7.09 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.49 (td, J = 9.7, 4.3 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.08 (td, J = 9.4, 4.3 Hz, 1H), 3.33-3.49 (m, 2H), 2.82-3.06 (m, 2H), 2.67-2.81 (m, 1H), 2.52-2.66 (m, 2H), 2.28-2.51 (m, 2H), 2.06-2.27 (m, 1H), 1.72-2.02 (m, 2H)	外消旋 -(3R,4R)-4-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基]-哌啶-3-醇
346		[D3]	464 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.03 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.47-7.55 (m, 1H), 7.42 (td, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 4.58 (td, J = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 4.38 (五重峰, J = 8.3 Hz, 1H), 3.28-3.44 (m, 3H), 2.93 (td, J = 13.2, 3.1 Hz, 1H), 2.52-2.81 (m, 3H), 1.80-2.45 (m, 8H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-(外消旋-(3R,4R)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺

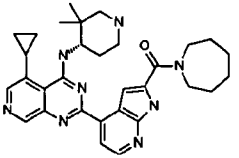
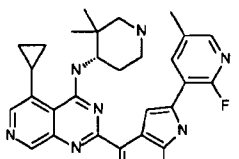
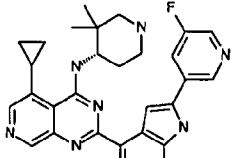
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
347		[D3]	464 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.04 (s, 1H), 8.55 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.47-7.54 (m, 1H), 7.41 (td, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 8.2, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.52-2.72 (m, 3H), 2.32-2.49 (m, 2H), 1.91-2.24 (m, 4H), 1.15 (d, J = 7.3 Hz, 3H)	[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]咪啉-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-(外消旋-(3S,4R)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺
348		[D20]	464 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.46 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.37-7.55 (m, 2H), 7.09 (ddd, J = 8.2, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.27-3.42 (m, 3H), 2.95-3.11 (m, 3H), 2.37 (dd, J = 14.1, 3.5 Hz, 2H), 1.66-1.92 (m, 2H)	哌啶-4-基-[2-(9H-吡啶并[2,3-b]咪啉-4-基)-5-三氟甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺
349		[D20]	479	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.44 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.37-7.53 (m, 2H), 7.02-7.14 (m, 1H), 4.17 (br. s., 1H), 2.85-3.15 (m, 2H), 1.98-2.29 (m, 2H)	外消旋-(3S,4R)-4-[2-(9H-吡啶并[2,3-b]咪啉-4-基)-5-三氟甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-哌啶-3-醇
350		[D20]	479	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.48 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.33-7.55 (m, 2H), 7.00-7.15 (m, 1H), 4.43-4.56 (m, 1H), 3.86-4.10 (m, 1H), 2.55-2.73 (m, 1H), 1.65-1.94 (m, 2H)	外消旋-(3R,4R)-4-[2-(9H-吡啶并[2,3-b]咪啉-4-基)-5-三氟甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-哌啶-3-醇

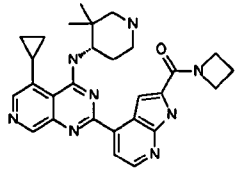
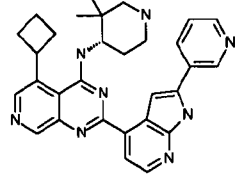
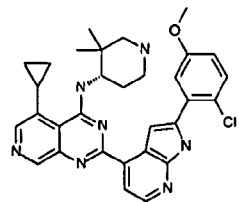
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
351		[D20]	478	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.48 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.34-7.55 (m, 2H), 7.04-7.17 (m, 1H), 4.79-4.90 (m, 2H), 2.50 (dd, J = 7.5, 3.5 Hz, 1H), 2.13-2.29 (m, 1H), 2.03 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 1.04-1.21 (m, 3H)	外消旋-(3S,4R)-3-甲基-哌啶-4-基)-[2-(9H-吡啶并[2,3-b]咪唑-4-基)-5-三氟甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺
352		[D20]	478	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.45 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.42 (td, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 4.53 (td, J = 11.1, 4.1 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 13.1, 4.0 Hz, 2H), 2.94 (td, J = 13.2, 2.9 Hz, 1H), 2.75 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 13.9, 3.6 Hz, 1H), 1.94-2.11 (m, 1H), 1.59-1.78 (m, 1H), 1.06 (d, J = 6.5 Hz, 3H)	(外消旋-(3R,4R)-3-甲基-哌啶-4-基)-[2-(9H-吡啶并[2,3-b]咪唑-4-基)-5-三氟甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺
353		[D3]、 [D4]、 [E4]	558.16	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.32 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 9.15 (s, 1H), 9.01 (m, 1H), 8.51 - 8.48 (m, 2H), 8.29 (m, 1H), 8.23 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.02 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.94 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.54 (m, 1H), 4.90 - 4.84 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.22 - 3.07 (m, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.19 - 2.15 (m, 1H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.30 - 1.09 (m, 10H)	{5-環丙基-2-[2-(2,5-二氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
354		[D3]、 [D4]、 [E3]	544.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.32 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 9.15 (s, 1H), 8.72 - 8.67 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.21 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.76 - 7.68 (m, 3H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 3.20 - 3.06 (m, 4H), 2.74 - 2.67 (m, 1H), 2.01 - 1.96 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.27 - 1.16 (m, 4H)	外消旋 -(3R,4R)-4-{2-[2-(2-氯-5-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基}-3-甲基-哌啶-3-醇
355		[D21]、 [E4]	539.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.27 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.17 (m, 1H), 8.53 (m, 2H), 8.43 - 8.37 (m, 2H), 8.24 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 4.93 - 4.87 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.25 - 3.09 (m, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 3H), 1.80 - 1.77 (m, 2H), 1.66 - 1.63 (m, 1H), 1.41 - 1.12 (m, 15H)	4-[5-環丙基-4-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基胺基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸環己醯胺
356		[D22]	489.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.58 (s, 1H), 9.33 (d, 1H, J = 1.4 Hz), 9.24 (s, 1H), 8.65 (m, 3H), 8.54 (m, 1H), 8.46 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.22 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.08 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.68 - 7.64 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.44 - 4.37 (m, 2H), 3.44 - 3.26 (m, 3H), 2.99 (m, 2H), 2.82 - 2.73 (m, 2H), 2.24 - 2.21 (m, 1H), 1.94 - 1.91 (m, 1H), 1.79 - 1.76 (m, 1H), 1.48 - 1.44 (m, 1H), 1.22 - 1.15 (m, 1H), 1.12 - 1.06 (m, 1H), 0.96 - 0.90 (m, 1H)	5-環丙基-4-(八氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-2-(2-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	1H-NMR	
357		[D3]、 [D4]、 [E4]	534.4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.04 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 9.15 (s, 1H), 9.00 (m, 1H), 8.49 (d, 1H, J = 0.7 Hz), 8.42 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.27 - 8.21 (m, 2H), 7.75 - 7.72 (m, 2H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 4.92 - 4.86 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.35 (m, 4H), 3.21 - 3.10 (m, 3H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.28 - 1.11 (m, 10H)	{5-環丙基-2-[2-(2-甲氧基甲基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
358		[D3]、 [D4]、 [E2]	556.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.34 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 9.07 (s, 1H), 8.79 - 8.71 (m, 2H), 8.49 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.75 - 7.70 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 4.45 - 4.28 (m, 4H), 3.38 - 3.16 (m, 4H), 3.04 - 3.01 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.47 - 1.43 (m, 1H), 1.21 - 1.07 (m, 2H), 0.96 - 0.90 (m, 1H)	外消旋 -(1R,3aS)-1-{2-[2-(2-氯-5-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-八氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-3a-醇
359		[D3]、 [D4]、 [E3]	558.4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 - 12.33 (m, 1H), 9.53 - 9.34 (m, 1H), 9.04 - 8.99 (m, 2H), 8.56 - 8.53 (m, 1H), 8.49 - 8.41 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 2H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.48 - 2.62 (m, 6H), 2.32 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.48 - 0.87 (m, 7H)	外消旋 -(3R,4R)-4-({2-[2-(2-氯-5-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-甲基-胺基)-3-甲基-哌啶-3-醇

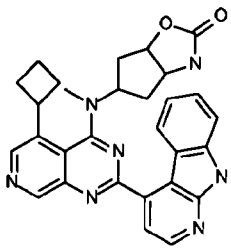
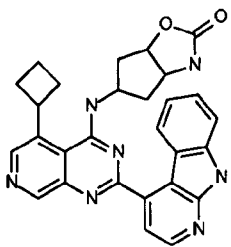
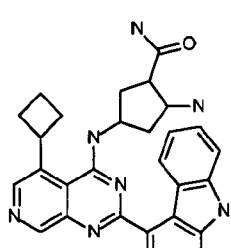
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
360		[D3]、 [D4]、 [E5]	542.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.37 (d, 1H, J = 16 Hz), 9.40 (br s, 1H), 9.22 - 9.16 (m, 2H), 8.49 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.23 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.20 (s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 5.07 (br s, 1H), 4.47 (br s, 1H), 4.04 - 3.34 (m, 8H), 2.71 - 2.68 (m, 1H), 1.29 - 1.09 (m, 4H)	2-[2-(2-氯-5-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-4-(六氫-吡咯并[3,4-b][1,4]噁吡-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶
361		[D3]、 [D4]、 [E4]	526.24	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.38 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.95 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.21 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.05 (m, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 4.89 - 4.84 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.24 - 3.06 (m, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.27 - 1.12 (m, 10H)	{5-環丙基-2-[2-(2,5-二氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
362		[D22]、 [E4]	505.24	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.56 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.23 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 9.05 (m, 1H), 8.59 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.33 - 8.22 (m, 3H), 7.62 - 7.59 (m, 1H), 4.94 - 4.88 (m, 3H), 3.37 (m, 1H), 3.23 - 3.11 (m, 3H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.18 - 2.15 (m, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.29 - 1.13 (m, 11H)	{5-環丙基-2-[2-(5-甲基-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
363		[D21]、 [E4]	539.33	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.28 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 9.14 (s, 1H), 9.07 (m, 1H), 8.51 (m, 2H), 8.30 (m, 1H), 8.23 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.59 (m, 1H), 4.91 - 4.85 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.22 - 3.11 (m, 3H), 2.62 - 2.59 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 4H), 1.62 (m, 4H), 1.28 - 1.25 (m, 1H), 1.20 - 1.11 (m, 9H)	氮雜環庚烷-1-基- -{4-[5-環丙基- -4-((S)-3,3-二甲基- 哌啶-4-基胺基)-吡 啶并[3,4-d]嘧啶-2- 基]-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-2-基}- 甲酮
364		[D22]、 [E4]	523.24	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.43 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 9.15 (s, 1H), 9.03 (m, 1H), 8.52 - 8.47 (m, 3H), 8.32 (m, 1H), 8.21 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 8.07 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.63 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 4.90 - 4.85 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 2.63 - 2.61 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.20 - 2.16 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.29 - 1.13 (m, 10H)	{5-環丙基-2-[2-(2- 氟-5-甲基-吡啶-3- 基)-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-基]- 吡啶并[3,4-d]嘧啶 -4-基}-((S)-3,3-二甲 基-哌啶-4-基)-胺
365		[D22]、 [E4]	509	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.54 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 9.44 (s, 1H), 9.22 (m, 1H), 9.01 (m, 1H), 8.59 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 8.52 (m, 1H), 8.47 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.45 - 8.42 (m, 1H), 8.28 - 8.23 (m, 3H), 7.59 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 4.93 - 4.87 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.25 - 3.12 (m, 3H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.19 - 2.16 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.30 - 1.12 (m, 10H)	{5-環丙基-2-[2-(5- 氟-吡啶-3-基)-1H- 吡咯并[2,3-b]吡啶 -4-基]-吡啶并 [3,4-d]嘧啶-4- 基}-((S)-3,3-二甲 基-哌啶-4-基)-胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
366		[D21]、 [E4]	497	DMSO-d6) δ ppm 12.31 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.09 (m, 1H), 8.54 (m, 2H), 8.33 (m, 1H), 8.24 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.59 (m, 1H), 4.92 - 4.86 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.26 - 3.12 (m, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.44 - 2.37 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.30 - 1.11 (m, 10H)	氮雜環丁烷-1-基- -[4-[5-環丙基- 4-[(4S)-3,3-二甲基- 4-哌啶基]胺基]吡 啶并[3,4-d]嘓啶-2- 基]-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-2-基]甲 酮
367		[D22]、 [E4]	505.27	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.57 (s, 1H), 9.37 (m, 2H), 9.03 (m, 1H), 8.67 - 8.57 (m, 3H), 8.47 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.31 (m, 1H), 8.22 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.16 (m, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 1H), 6.54 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 4.91 - 4.85 (m, 1H), 4.48 - 4.40 (m, 2H), 3.37 - 3.10 (m, 4H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.41 - 2.25 (m, 2H), 2.10 - 1.87 (m, 4H), 1.27 (s, 3H), 1.13 (s, 3H)	[5-環丁基-2-(2-吡 啶-3-基-1H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-4-基)- 吡啶并[3,4-d]嘓啶 -4-基]-((S)-3,3-二甲 基-哌啶-4-基)-胺
368		[D3]、 [D4]、 [E4]	554.23	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.28 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 9.13 (s, 1H), 8.99 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.30 - 8.27 (m, 1H), 8.21 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.00 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.60 (m, 1H), 7.55 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 7.04 (m, 1H), 4.90 - 4.84 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 3.22 - 3.06 (m, 3H), 2.63 - 2.60 (m, 1H), 2.19 - 2.16 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.28 - 1.09 (m, 10H)	{2-[2-(2-氯-5-甲氧 基-苯基)-1H-吡咯 并[2,3-b]吡啶-4- 基]-5-環丙基-吡啶 并[3,4-d]嘓啶-4- 基}-((S)-3,3-二甲 基-哌啶-4-基)-胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
369		[D22]	477	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.52 (br s, 1H), 9.32 (m, 2H), 8.62 (m, 2H), 8.50 (m, 2H), 8.44 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 8.16 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 8.11 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.36 - 3.17 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.02 - 1.94 (m, 4H), 1.25 - 1.08 (m, 5H)	(S)-氮雜環庚烷-4-基-[5-環丙基-2-(2-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺
370		[D22]、 [E4]	523 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.54 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 9.42 (s, 1H), 9.22 (m, 1H), 9.00 (m, 1H), 8.59 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 8.57 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.45 - 8.41 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.22 (m, 2H), 6.52 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 4.90 - 4.84 (m, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 3.36 - 3.33 (m, 1H), 3.24 - 3.10 (m, 3H), 2.58 - 2.54 (m, 1H), 2.41 - 2.25 (m, 2H), 2.10 - 1.87 (m, 4H), 1.26 (s, 3H), 1.13 (s, 3H)	{5-環丁基-2-[2-(5-氟-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
371		[D22]、 [E4]	491 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.93 (br s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.18 (m, 1H), 8.90 (d, 2H, J = 6.5 Hz), 8.60 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 8.57 (s, 1H), 8.53 (m, 3H), 8.42 (m, 1H), 8.31 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 4.95 - 4.89 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.26 - 3.13 (m, 3H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 2.18 - 2.15 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.32 - 1.27 (m, 1H), 1.22 - 1.12 (m, 9H)	5-環丙基-N-[(4S)-3,3-二甲基-4-哌啶基]-2-[2-(4-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
372		[D20]、 [D22]、 [E4]	519 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.62 (d, 1H, J = 1.4 Hz), 9.87 (s, 1H), 9.40 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 9.14 - 9.08 (m, 2H), 8.67 - 8.62 (m, 2H), 8.49 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.35 (m, 1H), 8.26 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.22 (m, 1H), 7.70 - 7.67 (m, 1H), 6.31 - 6.28 (m, 1H), 4.87 - 4.82 (m, 1H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 3.22 - 3.14 (m, 3H), 2.22 - 2.18 (m, 1H), 1.88 - 1.77 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.12 (s, 3H)	N-[(4S)-3,3-二甲基-4-哌啶基]-2-[2-(3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺
373		[A7]	424	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.24 (s, 1H), 8.96 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.64 (td, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.46 (td, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 4.11 (br. s., 4H), 3.45 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.78-2.88 (m, 1H), 1.34-1.47 (m, 2H), 1.11-1.24 (m, 2H)	4-(5-環丙基-4-哌啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-苯并呋喃并[2,3-b]吡啶
374		[A7]	437 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.18 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.51-8.61 (m, 2H), 8.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.70-7.76 (m, 1H), 7.63 (td, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (td, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 4.69-4.82 (m, 1H), 3.44-3.58 (m, 3H), 3.11-3.28 (m, 2H), 2.46-2.66 (m, 3H), 1.86-2.03 (m, 2H), 1.14-1.44 (m, 5H)	2-(苯并呋喃并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-環丙基-N-(4-哌啶基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

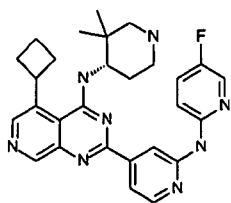
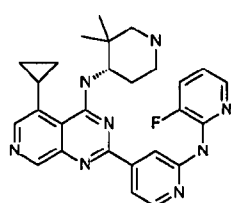
實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
375		[D3]	506 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.15 (s, 1H), 8.68-8.76 (m, 2H), 8.57 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.42-7.57 (m, 2H), 7.10-7.42 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.95 (br. s., 1H), 4.65-4.77 (m, 1H), 3.99-4.31 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.59-2.74 (m, 2H), 1.84-2.36 (m, 8H)	5-{[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]咪唑-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-胺基}-六氫-環戊并噁唑-2-酮
376		[D3]	492 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.02 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.53-8.66 (m, 3H), 8.41 (br. s., 2H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.42-7.56 (m, 2H), 7.11-7.20 (m, 1H), 6.98 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.01-5.15 (m, 1H), 4.72-4.88 (m, 1H), 4.14-4.41 (m, 2H), 3.62 (d, J = 3.5 Hz, 5H), 3.14 (dd, J = 7.0, 3.8 Hz, 5H), 2.79 (五重峰, J = 7.0 Hz, 2H), 2.15-2.44 (m, 8H)	5-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]咪唑-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-六氫-環戊并噁唑-2-酮
377		[D3]	493 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.10 (1 H, s) 8.47 - 8.58 (2 H, m) 8.29 (1 H, d, J=8.0 Hz) 7.79 (1 H, d, J=5.3 Hz) 7.45 - 7.65 (2 H, m) 7.13 - 7.22 (1 H, m) 5.13 - 5.29 (1 H, m) 4.47 - 4.65 (1 H, m) 4.02 - 4.18 (1 H, m) 2.99 (1 H, dt, J=8.9, 6.3 Hz) 2.59 - 2.76 (3 H, m) 1.90 - 2.55 (8 H, m)	2-胺基-4-[[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]咪唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]胺基]環戊烷甲醯胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
378		[B4]、 [E4]	517 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.11 (s, 1 H) 8.77 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.64 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 8.45 (dd, J=5.65, 1.38 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.46 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 5.00 - 5.11 (m, 1 H) 3.51 - 3.58 (m, 1 H) 3.36 - 3.43 (m, 2 H) 2.50 - 2.59 (m, 1 H) 2.22 - 2.34 (m, 1 H) 2.04 - 2.15 (m, 1 H) 1.37 - 1.47 (m, 1 H) 1.27 - 1.35 (m, 6 H) 1.23 (s, 3 H) 1.10 - 1.19 (m, 1 H)	{5-環丙基-2-[2-(噁啉-2-基胺基)-吡啶并-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
379		[B4]、 [E4]	520 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.04 (s, 1 H) 8.50 - 8.58 (m, 2 H) 8.40 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.33 (d, J=6.78 Hz, 1 H) 8.18 (dd, J=6.78, 1.51 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.18 - 7.32 (m, 1 H) 6.87 (td, J=6.90, 1.25 Hz, 1 H) 6.33 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 4.91 (dd, J=11.80, 4.27 Hz, 1 H) 4.21 (t, J=8.28 Hz, 1 H) 3.42 (br. s., 1 H) 3.24 - 3.30 (m, 2 H) 3.08 - 3.17 (m, 1 H) 2.54 (qd, J=7.99, 4.89 Hz, 2 H) 2.26 - 2.46 (m, 2 H) 1.92 - 2.20 (m, 4 H) 1.28 (s, 3 H) 1.13 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((R)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
380		[B4]、 [E4]	520 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.43 (br. s., 1 H) 8.95 (s, 1 H) 8.60 - 8.75 (m, 2 H) 8.44 (d, J=6.78 Hz, 1 H) 8.25 (dd, J=6.78, 1.25 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.24 - 7.38 (m, 1 H) 6.95 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 6.51 (s, 1 H) 5.28 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 4.48 (s, 1 H) 3.65 - 3.75 (m, 1 H) 3.52 (br. s., 1 H) 2.70 (br. s., 3 H) 2.48 (br. s., 3 H) 2.21 (br. s., 3 H) 2.05 - 2.13 (m, 1 H) 1.40 (s, 3 H) 1.25 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
381		[B4]	505 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.15 (s, 1 H) 8.97 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.62 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.53 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 8.39 (dd, J=6.27, 1.51 Hz, 1 H) 7.81 - 8.03 (m, 1 H) 6.90 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 4.95 (d, J=13.05 Hz, 2 H) 4.41 (br. s., 1 H) 4.19 - 4.32 (m, 1 H) 3.48 - 3.60 (m, 2 H) 3.38 - 3.46 (m, 1 H) 2.69 (s, 2 H) 2.37 - 2.61 (m, 3 H) 2.14 - 2.31 (m, 2 H) 1.98 - 2.11 (m, 1 H)	外消旋 -(3S,4R)-4-{5-環丁基-2-[2-(3,6-二氟吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基}-哌啶-3-醇
382		[B4]、 [E4]	499 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.17 (s, 1 H) 8.66 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.52 - 8.57 (m, 2 H) 8.50 (s, 1 H) 8.41 (dd, J=6.27, 1.51 Hz, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 7.12 (dd, J=9.54, 2.26 Hz, 1 H) 4.99 - 5.08 (m, 1 H) 4.28 - 4.39 (m, 1 H) 3.51 - 3.60 (m, 1 H) 3.39 (s, 2 H) 3.28 (s, 1 H) 2.60 - 2.72 (m, 2 H) 2.38 - 2.60 (m, 2 H) 2.19 - 2.32 (m, 2 H) 2.04 - 2.19 (m, 2 H) 1.41 (s, 3 H) 1.25 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(4-氟吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
383		[B4]、 [E4]	511 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.12 (s, 1 H) 8.63 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.56 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.45 (d, J=6.53 Hz, 1 H) 8.30 (dd, J=6.53, 1.51 Hz, 1 H) 7.86 (t, J=8.03 Hz, 1 H) 6.84 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 6.71 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 4.99 (dd, J=11.80, 4.27 Hz, 1 H) 4.23 - 4.37 (m, 1 H) 4.12 (s, 3 H) 3.48 - 3.56 (m, 1 H) 3.34 - 3.40 (m, 2 H) 3.15 - 3.27 (m, 1 H) 2.58 - 2.69 (m, 2 H) 2.33 - 2.56 (m, 2 H) 2.15 - 2.30 (m, 2 H) 2.00 - 2.14 (m, 2 H) 1.37 (s, 3 H) 1.22 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(6-甲氧基-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
384		[D3]、 [D4]、 [E4]	523.23 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.40 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 8.97 (br. s., 1 H), 8.57 - 8.67 (m, 1 H), 8.50 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.03 - 8.36 (m, 4 H), 7.93 (ddd, J=11.8, 8.4, 1.1 Hz, 1 H), 7.53 (dt, J=8.3, 4.2 Hz, 1 H), 3.16 (br. s., 5 H), 1.84 - 2.36 (m, 3 H), 1.06 - 1.58 (m, 8 H), 0.99 (br. s., 2 H)	{5-環丙基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺
385		[D22]、 [E4]	505.21	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.53 (s, 1H), 9.31 - 8.95 (m, 2H), 8.62 (m, 1H), 8.44 (m, 2H), 8.19 - 8.14 (m, 2H), 8.08 (m, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 1H), 3.78 (m, 9H), 3.42 (m, 2H), 3.16 (m, 3H), 1.37 - 0.86 (m, 7H)	[5-環丙基-2-(2-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
386		[B4]	503 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.11 (s, 1 H) 8.91 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.44 - 8.55 (m, 2 H) 8.36 (dd, J=6.40, 1.63 Hz, 1 H) 7.92 (td, J=9.16, 6.02 Hz, 1 H) 6.88 (dt, J=8.72, 2.42 Hz, 1 H) 4.84 (br. s., 1 H) 4.44 (s, 1 H) 3.58 (d, J=2.01 Hz, 2 H) 2.65 (d, J=1.76 Hz, 2 H) 2.46 - 2.59 (m, 2 H) 2.30 - 2.44 (m, 2 H) 2.13 - 2.29 (m, 1 H) 1.70 - 2.04 (m, 3 H) 1.44 (d, J=6.53 Hz, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-(外消旋-(2S,4S)-2-甲基-哌啶-4-基)-胺
387		[B4]	503 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.70 (s, 1 H) 9.07 (s, 1 H) 8.89 (s, 1 H) 8.72 (br. s., 1 H) 8.52 (s, 1 H) 8.45 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 7.98 (dd, J=5.14, 1.13 Hz, 1 H) 7.87 (td, J=8.97, 6.65 Hz, 1 H) 6.97 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 6.64 - 6.77 (m, 1 H) 4.75 (d, J=4.27 Hz, 1 H) 4.58 (t, J=8.28 Hz, 1 H) 3.32 (br. s., 4 H) 2.15 - 2.38 (m, 5 H) 2.09 (d, J=9.29 Hz, 2 H) 1.76 - 1.99 (m, 2 H) 1.30 (d, J=6.27 Hz, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-(外消旋-(2R,4S)-2-甲基-哌啶-4-基)-胺
388		[B4]、 [E4]	481 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.11 (s, 1 H) 8.59 - 8.62 (m, 1 H) 8.55 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 8.36 - 8.43 (m, 2 H) 8.33 (dd, J=5.90, 1.38 Hz, 1 H) 8.15 (ddd, J=8.72, 7.22, 1.88 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.32 (ddd, J=7.15, 6.02, 0.88 Hz, 1 H) 5.01 (dd, J=11.80, 4.27 Hz, 1 H) 4.22 - 4.36 (m, 1 H) 3.47 - 3.57 (m, 1 H) 3.36 (s, 2 H) 3.25 (s, 1 H) 2.66 (s, 2 H) 2.34 - 2.57 (m, 2 H) 1.99 - 2.28 (m, 4 H) 1.37 (s, 3 H) 1.22 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
389		[B4]、 [E4]	499 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.13 (s, 1 H) 8.63 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.51 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.39 - 8.43 (m, 2 H) 8.31 - 8.37 (m, 1 H) 7.86 (ddd, J=9.03, 8.03, 3.01 Hz, 1 H) 7.33 (dd, J=9.03, 3.51 Hz, 1 H) 5.00 (dd, J=11.67, 4.39 Hz, 1 H) 4.31 (t, J=8.28 Hz, 1 H) 3.52 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 3.32 - 3.42 (m, 2 H) 3.17 - 3.29 (m, 1 H) 2.64 (td, J=8.09, 2.89 Hz, 2 H) 2.34 - 2.56 (m, 2 H) 1.99 - 2.28 (m, 4 H) 1.37 (s, 3 H) 1.22 (s, 3 H)	{5-環丁基-2-[2-(5-氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
390		[B4]、 [E4]	485 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.14 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.78 (dd, J=1.51, 0.75 Hz, 1 H) 8.57 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.48 - 8.53 (m, 1 H) 8.41 - 8.48 (m, 1 H) 8.34 (dd, J=5.14, 1.13 Hz, 1 H) 7.89 (ddd, J=10.79, 8.28, 1.51 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 5.05 (dd, J=11.80, 4.27 Hz, 1 H) 3.51 - 3.59 (m, 1 H) 3.32 (br. s., 2 H) 3.18 - 3.26 (m, 1 H) 2.50 - 2.60 (m, 1 H) 2.19 - 2.32 (m, 1 H) 2.03 - 2.18 (m, 1 H) 1.37 - 1.48 (m, 1 H) 1.31 (s, 5 H) 1.22 (s, 3 H) 1.06 - 1.19 (m, 1 H)	{5-環丙基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
391		[B4]、 [E4]	503 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.13 (s, 1 H) 8.79 (s, 1 H) 8.57 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.44 (s, 2 H) 8.31 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 5.00 - 5.07 (m, 1 H) 3.49 - 3.58 (m, 1 H) 3.32 - 3.38 (m, 2 H) 3.23 (s, 1 H) 2.49 - 2.59 (m, 1 H) 2.22 - 2.31 (m, 1 H) 2.05 - 2.18 (m, 1 H) 1.42 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 1.28 - 1.34 (m, 5 H) 1.22 (s, 3 H) 1.14 (d, J=5.77 Hz, 1 H)	{5-環丙基-2-[2-(3,5-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
392		[B4]、 [E4]	485 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.13 (s, 1 H) 8.55 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.47 - 8.53 (m, 3 H) 8.39 (dd, J=6.27, 1.51 Hz, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 7.08 (dd, J=9.79, 2.26 Hz, 1 H) 5.05 (dd, J=11.54, 4.27 Hz, 1 H) 3.54 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 3.32 - 3.43 (m, 2 H) 3.20 - 3.29 (m, 1 H) 2.46 - 2.59 (m, 1 H) 2.22 - 2.33 (m, 1 H) 2.04 - 2.19 (m, 1 H) 1.38 - 1.48 (m, 1 H) 1.27 - 1.36 (m, 5 H) 1.22 (s, 3 H) 1.06 - 1.19 (m, 1 H)	{5-環丙基-2-[2-(4-氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
393		[B4]、 [E4]	485 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 9.13 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.56 (d, J=1.25 Hz, 1 H) 8.49 - 8.54 (m, 1 H) 8.31 - 8.44 (m, 3 H) 7.86 (ddd, J=9.16, 7.91, 3.01 Hz, 1 H) 7.33 (dd, J=9.29, 3.51 Hz, 1 H) 5.04 (s, 1 H) 3.48 - 3.58 (m, 1 H) 3.35 (d, J=1.51 Hz, 2 H) 3.21 - 3.27 (m, 1 H) 2.54 (s, 1 H) 2.21 - 2.32 (m, 1 H) 2.05 - 2.19 (m, 1 H) 1.37 - 1.46 (m, 1 H) 1.27 - 1.35 (m, 5 H) 1.21 (s, 3 H) 1.15 (s, 1 H)	{5-環丙基-2-[2-(5-氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺

實施例	結構	流程	分析		名稱
			LCMS	¹ H-NMR	
394		[D3]、 [D4]、 [E4]	508.24	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.35 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.03 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.29 (m, 1H), 8.20 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.12 - 8.08 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.63 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.50 - 7.37 (m, 3H), 4.91 - 4.85 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.25 - 3.05 (m, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.29 - 1.12 (m, 9H)	{5-環丙基-2-[2-(2-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
395		[D22]、 [E4]	491.21	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.60 (s, 1H), 9.39 (m, 2H), 9.10 (m, 1H), 8.68 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.34 (m, 1H), 8.25 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.21 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 3H), 2.65 - 3.59 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.21 - 1.13 (m, 9H)	[5-環丙基-2-(2-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺
396		[D3]、 [D4]、 [E4]	522.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.38 (s, 1H), 9.06 - 9.00 (m, 2H), 8.45 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.25 - 8.07 (m, 4H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 3H), 3.49 - 2.67 (m, 9H), 2.33 - 1.95 (m, 2H), 1.53 - 0.89 (m, 9H)	{5-環丙基-2-[2-(2-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺

VI. 生物學

PKC ι IC₅₀分析

【0271】 分析基於 PKC ι 在試管內使市售肽受質磷酸化之能力。肽受質為 FAM-PKC ϵ 偽肽來源肽，且包含胺基酸序列

5FAM-ERM₁PKRQGSVRRRV-NH₂。Sf21 昆蟲細胞中表現之重組全長人類 PKC ϵ 亦為市售的。重組激酶域人類 PKC ϵ 內部表現並純化。

【0272】 以下程序解釋如何獲得 PKC ϵ 抑制劑之劑量反應曲線。所述篩檢針對 384 孔形式，但視需要，分析可適於 1536 或其他形式。

【0273】 將待測試之化合物溶解於 100% DMSO 中。在分析中視需要稀釋化合物，得到 4% DMSO (v/v) 之最終濃度。將 1 μ l 接種於 384 孔黑色低結合平底分析盤中立即使用。使用 MatrixWellMate[®] 及 MatrixPlateMate[®]Plus 液體處理系統將化合物稀釋並添加至分析盤中。

【0274】 篩檢當天，用含有 20 mM tris-HCl (pH 7.5)、10 mM MgCl₂、0.01% Triton X100、250 μ M EGTA 及 1 mM DTT 之緩衝液製備 PKC ϵ /受質操作溶液及 ATP 操作溶液。所用 PKC ϵ 之最終濃度視蛋白質之批次而變化，但典型地為 15 pM。分析中肽受質之最終濃度為 100 nM。在分別含有全長或激酶域 PKC ϵ 之分析中，使用最終濃度為 150 μ M 或 25 μ M 之 ATP，其分別對應於各酶對於 ATP 的 K_M^{APP} 之五倍或等於 K_M^{APP} 。分析中之最終緩衝液濃度為 18 mM tris-HCl (pH 7.5)、9 mM MgCl₂、0.009% Triton X100、225 μ M EGTA 及 0.9 mM DTT。包括相關對照，亦即無化合物及無酶。使用 16 通道 Matrix 移液管分別將 30 pM 及 200 nM 之 5 μ l PKC ϵ /受質操作溶液添加至各孔中，隨後分別對於全長或激酶域 PKC ϵ 添加 4 μ l 375 μ M 或 62.5 μ M 之 ATP 操作溶液。在室溫下培育反應物 60 分鐘，之後使反應停止且藉由添加 20 μ l IMAP[™] 顯影劑 (Molecular Devices) 顯影。IMAP 顯影劑由 0.25% (v/v) IMAP 進行性結合試劑、17% (v/v) IMAP 進行性結合緩衝液 A 及 3% (v/v) IMAP 進行性結合緩衝液 B 組成。接著在室溫下培育盤 2 小時，之後使用例

如 Molecular Devices HT Analyst 或 BMG Pherastar 之適當讀盤器讀取。使用螢光極化方案，經由 485 nm 激發及 530 nm 發射及使用雙色鏡在 505 nm 下來讀盤。

【0275】 分別使用無化合物及無酶對照值作為 0% 及 100% 抑制，自螢光極化值計算百分比抑制值。用 ExcelFit 軟體 (IDBS) 使用曲線擬合 205 進行 IC₅₀ 測定。測定所測試之各盤之 Z' 因子且均高於 0.5。

【0276】 或者，使用固定金屬離子親和力粒子 (IMAP®) 螢光極化偵測系統 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 測試化合物抑制表現重組人類桿狀病毒之 PKC ι 之激酶活性之能力。用含有 1 mM DTT 之 1X IMAP 分析緩衝液 (Molecular Devices) 製備 PKC ι /IMAP® 受質混合物 (2X)，使得最終分析濃度為 15 pM PKC ι (EMD Millipore, Billerica, MA) 及 100 nM 5-螢光素-醯胺酯 (FAM) -PKC ϵ -偽受質 (5-FAM-ERM₁PRKRQGSVRRRV-NH₂) (Molecular Devices)。以 5 微升/孔向 384 孔黑色非結合平底分析盤 (Corning, Corning, NY) 中添加 2X 操作溶液。用 100% DMSO 進行化合物連續稀釋，接著使用 BioMek NX 針工具 (Beckman Coulter, Indianapolis, IN) 將 100 nL 轉移至含有 5 μ L 2X 酶/受質溶液之分析盤中。酶反應藉由添加 5 μ L 2X ATP 起始，使得最終分析濃度為 150 μ M。在 25°C 保溫箱中培育分析盤 1 小時，隨後添加 20 μ L IMAP® 偵測試劑。偵測試劑包含 85% 1X 緩衝液 A 及 15% 1X 緩衝液 B 及 1:400 稀釋之 IMAP® 結合試劑。接著在 25°C 保溫箱中培育分析盤 2 小時。在培育之後，使用 PerkinElmer Envision™ 2102 讀盤器 (PerkinElmer, Waltham, MA) 在 480 nm 之激發波長及 535 nm 之發射波長下量測螢光極化。

結果

【0277】 實施例化合物之生物資料呈現於下表中。活性如下所述：

在 150 μ M ATP 下針對全長 PKCi 之 IMAP 分析中之 IC50：

++++ = < 100 nM

+++ = 100 nM 至 1,000 nM

++ = 1,000 nM 至 10,000 nM

+ = 10,000 nM 至 40,000 nM

實施例	活性	實施例	活性	實施例	活性	實施例	活性
1	++++	35	++++	69	++++	103	++++
2	++++	36	++++	70	++++	104	++++
3	+++	37	++++	71	++++	105	+++
4	+++	38	++++	72	+++	106	++++
5	++	39	+++	73	++++	107	++++
6	+++	40	++++	74	++++	108	++++
7	+++	41	++++	75	++++	109	++++
8	++++	42	++++	76	++++	110	++++
9	++++	43	++++	77	++++	111	++++
10	++++	44	++++	78	++++	112	++++
11	++++	45	++++	79	++++	113	++++
12	++++	46	++++	80	++++	114	++++
13	++++	47	++++	81	++++	115	++++
14	++++	48	++++	82	++++	116	++++
15	++++	49	++++	83	++++	117	++++
16	++++	50	++++	84	++++	118	++++
17	++++	51	++++	85	++++	119	++++
18	++++	52	+++	86	++++	120	++++
19	++++	53	+++	87	++++	121	++++
20	++++	54	++++	88	++++	122	++++
21	++++	55	++++	89	++++	123	++++
22	++++	56	++++	90	+++	124	++++
23	++++	57	++++	91	++++	125	++++
24	++++	58	++++	92	++++	126	++++
25	+++	59	++++	93	++++	127	++++
26	+++	60	++++	94	++++	128	++++
27	++++	61	++++	95	++++	129	++++
28	++++	62	++++	96	++++	130	++++
29	++++	63	++++	97	++++	131	++++
30	+	64	++++	98	++++	132	++++
31	++++	65	+++	99	++++	133	++++
32	++++	66	++++	100	++++	134	++++
33	++++	67	++++	101	++++	135	+++
34	++++	68	++++	102	++++	136	++++

實施例	活性
137	++++
138	++++
139	++++
140	++++
141	++++
142	++++
143	++++
151	++++
152	++
153	+++
154	++++
155	++++
156	++++
157	+++
158	++++
159	++++
160	++++
200	+++
201	++++
202	++++
203	+++
204	++++
205	++++
206	++++
207	+++
208	++++
209	++++
210	++++
211	++++
212	++++
213	++++
214	++++
215	+++
216	+++
217	++++
218	+++
219	++++
220	++++
221	+++
222	++++
223	++++
224	++++
225	++++
226	+++
227	++++
228	++++
229	++++
230	++++

實施例	活性
231	++++
232	++++
233	++++
234	++++
235	++++
236	++++
237	++++
238	++++
239	++++
240	++++
241	++++
242	++++
243	++++
244	++++
245	++++
246	++++
247	++++
248	++++
249	++++
250	++++
251	++
252	++
253	++
254	++++
255	++++
256	++++
257	++++
258	++++
259	++++
260	+++
261	++++
262	++++
263	++++
264	++++
265	+++
266	+++
267	++
268	++++
269	+++
270	++++
271	++++
272	++++
273	++++
274	++++
275	++++
276	++++
277	++++
278	++++

實施例	活性
279	++++
280	++++
281	++++
282	++++
283	++++
284	++++
285	++++
286	++++
287	++++
289	++++
290	++++
291	++++
292	++++
293	++++
294	++++
295	++++
296	++++
297	++++
298	++++
299	+++
300	+++
301	++++
302	++++
303	++++
304	++++
305	+++
306	+++
307	++++
308	+++
309	++++
310	++++
311	++++
312	++++
313	++++
314	++++
315	+++
316	++++
317	++++
318	++++
319	++++
320	++++
321	+++
323	++++
324	++
325	++++
326	++++
327	++++
328	++++

實施例	活性
329	++++
330	++++
331	++++
332	++++
333	++++
334	++++
335	++++
336	++++
337	++++
338	++++
339	+++
340	++++
341	++++
342	++++
343	+++
344	++++
345	++++
346	++++
347	++++
348	++++
349	+++
350	++++
351	+++
352	++++
353	++++
354	++++
355	++++
356	++++
357	++++
358	++++
359	++++
360	++++
361	++++
362	++++
363	++++
364	++++
365	++++
366	++++
367	++++
368	++++
369	++++
370	++++
371	++++
372	++++
373	++
374	++
375	+++
376	++

實施例	活性
377	+++
378	++++
379	++++
380	++++
381	++++

實施例	活性
382	++++
383	++++
384	++++
385	++++
386	++++

實施例	活性
387	++++
388	++++
389	++++
390	++++
391	++++

實施例	活性
392	++++
393	++++
394	++++
395	++++
396	++++

【0278】 在針對全長 PKC ι 之 IMAP 分析中，在 150 μM ATP 下本申請案之化合物（亦即式 (I) 化合物及/或其鹽）較佳具有 $<40 \mu\text{M}$ 之 IC_{50} 。在一個具體實例中，在針對全長 PKC ι 之 IMAP 分析中在 150 μM ATP 下本申請案之化合物具有 $40 \mu\text{M}$ - $10 \mu\text{M}$ 之 IC_{50} 。在針對全長 PKC ι 之 IMAP 分析中在 150 μM ATP 下本申請案之化合物更佳具有 $10 \mu\text{M}$ - $1 \mu\text{M}$ 之 IC_{50} 。在一個具體實例中，在針對全長 PKC ι 之 IMAP 分析中在 150 μM ATP 下本申請案之化合物具有 $1 \mu\text{M}$ - $0.1 \mu\text{M}$ 之 IC_{50} 。在針對全長 PKC ι 之 IMAP 分析中在 150 μM ATP 下本申請案之化合物更佳具有 $<0.1 \mu\text{M}$ 之 IC_{50} 。

【0279】 在針對激酶域 PKC ι 之 IMAP 分析中在 25 μM ATP 下本申請案之化合物（亦即式 (I) 化合物或其鹽）較佳具有 $<40 \mu\text{M}$ 之 IC_{50} 。在一個具體實例中，在針對激酶域 PKC ι 之 IMAP 分析中在 25 μM ATP 下本申請案之化合物具有 $40 \mu\text{M}$ - $10 \mu\text{M}$ 之 IC_{50} 。在一個具體實例中，在針對激酶域 PKC ι 之 IMAP 分析中在 25 μM ATP 下本申請案之化合物具有 $10 \mu\text{M}$ - $1 \mu\text{M}$ 之 IC_{50} 。在一個具體實例中，在針對激酶域 PKC ι 之 IMAP 分析中在 25 μM ATP 下本申請案之化合物具有 $1 \mu\text{M}$ - $0.1 \mu\text{M}$ 之 IC_{50} 。在針對激酶域 PKC ι 之 IMAP 分析中在 25 μM ATP 下本申請案之化合物更佳具有 $<0.1 \mu\text{M}$ 之 IC_{50} 。

【0280】 如熟習此項技術者將瞭解，根據以上教示內容本文中呈現之標的物之許多修改及變化為可能的。因此應瞭解在隨附申請專利範圍之範圍內，可與如本文所特定描述不同地實施本申請案之標的物，本申請案及

申請專利範圍之範圍意欲涵蓋所有此類變化。

【0281】 本文中提及之各公開案出於所有目的以引用的方式併入本文中。

【符號說明】

無

I675836

發明摘要

※ 申請案號：104109278

※ 申請日：104年3月24日

※IPC 分類：**C07D 471/04** (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61K 31/5386 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

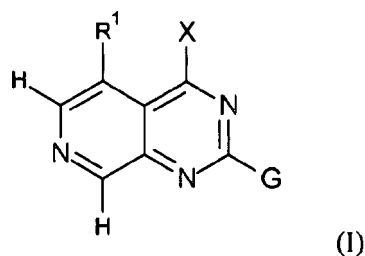
【發明名稱】(中文/英文)

非典型蛋白質激酶 C 之氮雜喹啉抑制劑

AZAQUINAZOLINE INHIBITORS OF ATYPICAL PROTEIN KINASE C

【中文】

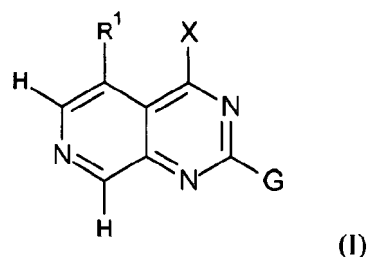
本發明提供一種式 (I) 化合物



及/或其鹽，其中 R¹、G 及 X 如本文所定義。式 (I) 化合物及/或其鹽具有 aPKC 抑制活性，且可用於治療增生性病徵。亦提供包含式 (I) 化合物及/或其鹽之組成物。

【英文】

The present application provides a compound of formula (I)



and/or a salt thereof, wherein R¹, G, and X are as defined herein. A compound of formula (I) and/or its salts have aPKC inhibitory activity, and may be used to treat proliferative disorders. Compositions comprising a compound of Formula (I) and/or a salt thereof are also provided.

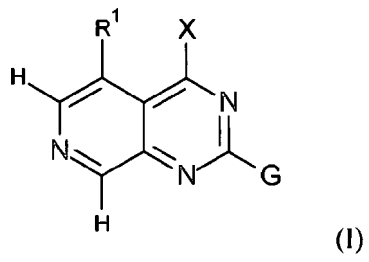
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

非典型蛋白質激酶 C 之氮雜喹啉抑制劑

AZAQUINAZOLINE INHIBITORS OF ATYPICAL PROTEIN KINASE C

相關申請案之交叉參考

【0001】 本申請案主張 2014 年 3 月 25 日申請之美國臨時申請案第 61/970,006 號之權益，其以全文引用之方式併入本文中。

【技術領域】

【0002】 本案係關於具有 aPKC 抑制活性且可用於治療增生性病徵的化合物和其鹽以及該化合物和其鹽之組成物及用途。

【先前技術】

【0003】 PKC ι 及 PKC ζ (寄存編號分別為 NM_002740 及 NM_002744) 一起界定蛋白質激酶 C (PKC) 家族之非典型子類。aPKC 在結構上及功能上不同於經典/習知且新穎的其他 PKC 子類，因為其催化活性不依賴於二醯基甘油及鈣(Ono, Y., Fujii, T., Ogita, K., Kikkawa, U., Igarashi, K. 及 Nishizuka, Y. (1989). Protein kinase C zeta subspecies from rat brain: its structure, expression, and properties. Proc Natl Acad Sci U S A 86, 3099-3103)。
PKC ι 及 PKC ζ 在結構上含有 C 端絲胺酸/蘇胺酸激酶域 (AGC 類) 及含有 Phox Bem 1 (PB1) 域之 N 端調節區，該有 Phox Bem 1 (PB1) 域涉及調節對 aPKC 功能關鍵之蛋白質:蛋白質相互作用。在胺基酸層面上，aPKC 共有 72% 總同源性，然而激酶域共有 84% 一致性且活性位點中僅單個胺基酸

不同。此驚人的同源性表明不能預期 ATP 競爭性配位體呈現顯著 aPKC 同功異構物選擇性。

【0004】 aPKC 已涉及多種多樣個信號傳導路徑，表明信號傳導功能冗餘且獨特。兩種同功異構物在調節多個細胞類型中細胞極性之建立及維持之機制中作為中心成員出現（查閱 Suzuki, A.及 Ohno, S. (2006). The PAR-aPKC system: lessons in polarity. *J Cell Sci* 119, 979-987）。使用基因剔除小鼠對其功能進行基因解剖亦顯示 PKC ζ 在 NF-kB 信號傳導之調節中（Leitges, M., Sanz, L., Martin, P., Duran, A., Braun, U., Garcia, J.F., Camacho, F., Diaz-Meco, M.T., Rennert, P.D.及 Moscat, J. (2001). Targeted disruption of the zetaPKC gene results in the impairment of the NF-kappaB pathway. *Mol Cell* 8, 771-780）及 PKC ι 在胰島素分泌及作用中起較佳作用（Farese, R.V., Sajan, M.P., Yang, H., Li, P., Mastorides, S., Gower, W.R., Jr., Nimal, S., Choi, C.S., Kim, S., Shulman, G.I., 等人 (2007). Muscle-specific knockout of PKC-lambda impairs glucose transport and induces metabolic and diabetic syndromes. *J Clin Invest* 117, 2289-2301）。另外，兩種同功異構物均已涉及癌症之發病機制，作為新穎治療途徑起到抑制 aPKC 之強大作用。

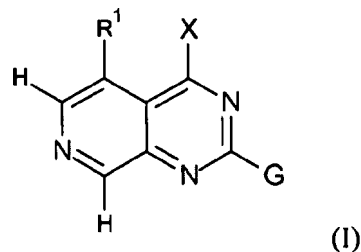
【0005】 PKC ι 為非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）中之已知致癌基因。在一項研究中，展示在 69%之 NSCLC 病例中，在蛋白質層面，其受到過度表現。與此一致，PKC ι 基因（存在於染色體 3q26 上之 *PRKCI*）展示在 36.5%所檢測 NSCLC 腫瘤（包括 96%之鱗狀細胞癌亞型）中有所擴增（Regala, R.P., Weems, C., Jamieson, L., Khor, A., Edell, E.S., Lohse, C.M.及 Fields, A.P. (2005b). Atypical protein kinase C iota is an oncogene in human

(2005). Tumour-suppression activity of the proapoptotic regulator Par4. *EMBO Rep* 6, 577-583 ; Joshi, J., Fernandez-Marcos, P.J., Galvez, A., Amanchy, R., Linares, J.F., Duran, A., Pathrose, P., Leitges, M., Canamero, M., Collado, M.等人 (2008). Par-4 inhibits Akt and suppresses Ras-induced lung tumorigenesis. *EMBO J* 27, 2181-2193)。

【0009】 需要用作醫藥劑之 aPKC 抑制劑。

【發明內容】

【0010】 本申請案提供一種式 (I) 化合物



【0011】 及/或其鹽，其中 R¹、G 及 X 如本文所定義。

【0012】 式 (I) 化合物及/或其鹽具有 aPKC 抑制活性，且可用於治療 aPKC 相關病症或病狀。

【0013】 本申請案進一步提供一種醫藥組成物，其包含式 (I) 化合物及/或其鹽以及至少一種用於其之醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

【0014】 在另一態樣中，本申請案提供一種治療罹患 aPKC 相關病症或病狀之個體之方法，其包含：向個體投予式 (I) 化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽。

【0015】 本申請案進一步提供一種治療個體之增生性病變之方法，其

包含向個體投予治療有效量之式 (I) 化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

I. 定義

【0016】 如本文所用，當提及諸如量、時距及其類似物之可測量值時，「約 (about)」意欲涵蓋值之合理變化，諸如指定值之 $\pm 10\%$ 。舉例而言，短語「約 50 (about 50)」涵蓋 50 之合理變化，諸如數值 50 之 $\pm 10\%$ ，或為 45 至 55。

【0017】 「烷基 (alkyl/alkyl group)」指分支鏈或非分支鏈飽和烴鏈之單價基團。實例包括 (但不限於) 甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、異丙基、第三丁基、異丁基等。烷基典型地含有 1 至 10 個碳原子，諸如 1 至 6 個碳原子或 1 至 4 個碳原子，且可經取代或未經取代。

【0018】 「伸烷基 (alkylene/alkylene group)」指分支鏈或非分支鏈飽和烴鏈之二價基團。實例包括 (但不限於) 亞甲基 ($-\text{CH}_2-$)、伸乙基異構體 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、伸丙基異構體 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 等。伸烷基典型地含有 1 至 10 個碳原子，諸如 1 至 6 個碳原子，且可經取代或未經取代。

【0019】 「烯基 (alkenyl/alkenyl group)」指含有至少一個雙鍵之分支鏈或非分支鏈烴鏈之單價基團。實例包括 (但不限於) 乙烯基、3-丁烯-1-基、2-乙烯基丁基及 3-己烯-1-基。烯基典型地含有 2 至 10 個碳原子，諸如

申請專利範圍

1. 一種化合物或其鹽，該化合物係選自以下者：

{5-環丙基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺；

{5-環丁基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺；

4-(5-環丁基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基-8H-1,3a,7,8-四氫雜-環戊并[a]茛；

{(S)-1-[5-環丙基-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-哌啶-2-基}-甲醇；

{(S)-1-[5-環丁基-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-哌啶-2-基}-甲醇；

{(R)-1-[5-環丙基-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-哌啶-2-基}-甲醇；

{(R)-1-[5-環丁基-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-哌啶-2-基}-甲醇；

(±)-5-環丙基-4-(4,7-順)-八氫-吡咯并[3,4-b]吡啶-1-基-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

4-((R)-5-環丁基-4-(R)-六氫-吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-9H-吡啶并[2,3-b]吡啶；

4-((S)-5-環丁基-4-(S)-六氫-吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-

基)-9H-吡啶并[2,3-b]吡啶；

反-N-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-環丁-1,3-二胺；

反-N-{5-環丙基-2-[2-(2,2-二氟-1-甲基-環丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-環己-1,4-二胺；

3-[4-(5-環丁基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-四氫-硫-3-酚；

5-環丙基-2-(2-苯基硫基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

[5-環丙基-2-(2-苯基硫基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-哌啶-4-基-胺；

5-環丙基-2-(2-甲基硫基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

5-環丁基-2-(2-甲基硫基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

5-環丙基-2-[2-(2,4-二氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

(±)-5-環丙基-4-(3,6-順)-六氫-吡咯并[3,2-b]吡咯-1-基-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

5-環丙基-4-(3aS,6aS)-六氫-吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

5-環丙基-4-(3aR,6aR)-六氫-吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基-2-(2-三氟甲基-1H-吡

咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

氮雜環庚烷-4-基-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺；

{5-環丙基-2-[2-(2-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺；

{5-環丙基-2-[2-(2,4-二氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺；

(1R,5S,8R)-3-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基-{2-[2-(2-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-胺；

(1R,5S,8S)-3-氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基-{2-[2-(2-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-胺；

(±)-2-[2-(2-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-4-(3aR,7aS)-八氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

[5-環丁基-2-(2-苯基硫基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-哌啶-4-基-胺；

[5-環丙基-2-(2-苯基硫基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺；

4-(5-環丁基-4-甲氧基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-9H-吡啶并[2,3-b]吡啶；

[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺；

{2-[2-(2-第三丁基-噻唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺；

(2R,6S)-3-氮雜-雙環[3.1.0]己-6-基-[(S)-5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺；

(±)-2-[2-(2-第三丁基-噻唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-4-(3,6-順)-六氫-吡咯并[3,2-b]吡咯-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

{5-環丙基-2-[2-(吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

{5-環丙基-2-[2-(吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺；

[4-(5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-吡啶-2-基]-(4-環丙基-噻唑-2-基)-胺；

[4-(5-環丁基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-吡啶-2-基]-(4-環丙基-噻唑-2-基)-胺；

{5-環丙基-2-[2-(4-環丙基-噻唑-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

5-環丙基-2-[2-(2,6-二氟-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

5-環丙基-2-[2-(5-甲基-噻吩-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

5-環丙基-2-[2-(5-甲基-呋喃-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

5-環丙基-2-[2-(2-氟-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

氮雜環庚烷-4-基-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-胺；

{5-環丙基-2-[2-(2,5-二氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺；

5-環丙基-2-[2-(2,5-二氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

[5-環丙基-2-(2-苯基胺基-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

{5-環丙基-2-[2-(5-氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

{5-環丙基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

{5-環丙基-2-[2-(4-氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

{5-環丙基-2-[2-(4-三氟甲基-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

(4-第三丁基-噻唑-2-基)-[4-(5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-吡啶-2-基]-胺；

{5-環丙基-2-[2-(4-環丙基-噻唑-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺；

(±)-5-環丁基-4-(3,6-順)-六氫-吡咯并[3,2-b]吡咯-1-基-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

{3-[4-(5-環丁基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-丙-2-炔基}-二甲基-胺；

(±)-5-環丙基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-4-(3,6-順)-六氫-吡咯并[3,2-b]吡咯-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

(±)-5-環丁基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-4-(3,6-順)-六氫-吡咯并[3,2-b]吡咯-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

5-環丙基-4-哌啶-1-基-2-(2-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

4-[5-環丁基-4-(六氫-吡咯并[3,2-b]吡咯-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-9H-吡啶并[2,3-b]吡啶；

N-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-環戊-1,3-二胺；

[5-環丙基-2-(2-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺；

4-(5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸環己醯胺；

(±)-5-環丙基-4-(3,7-順)-八氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

5-環丙基-4-(八氫-[1,5]吡嗪-1-基)-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

N-[4-(5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-吡啶-2-基]-4-氟-苯磺醯胺；

4-{5-環丙基-4-[(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸環己醯胺；

{5-環丁基-2-[2-(5-氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

{5-環丁基-2-[2-(3,5-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

{5-環丁基-2-[2-(4-氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

{5-環丁基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

{5-環丁基-2-[2-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

{2-[2-(4-第三丁基-噻唑-2-基胺基)-吡啶-4-基]-5-環丁基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

4-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-氮雜環庚烷-3-醇；

N-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-N-甲基-環丁-1,3-二胺；

(±)-(3aS,7aS)-1-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-八氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-3a-醇；

(±)-(3,4-反)-4-[[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-胺基]-3-甲基-哌啶-3-醇；

108年5月31日修正後之發明申請專利範圍

N-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-N-甲基-環戊-1,3-二胺；

4-(5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸甲醯胺；

(±)-5-環丁基-4-(3,7-順)-八氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

5-環丁基-4-(八氫-[1,5]𠵼奈啶-1-基)-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

(±)-5-環丙基-4-(3,6-順)-六氫-吡咯并[3,2-b]吡咯-1-基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

(±)-5-環丙基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-(3,7-順)-八氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

(±)-5-環丁基-4-(3,6-順)-六氫-吡咯并[3,2-b]吡咯-1-基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

(±)-5-環丁基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-(3,7-順)-八氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

{5-環丁基-2-[2-(啞啉-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

{5-環丁基-2-[2-(3,4,6-三氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

{2-[2-(5-氯-3-氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-5-環丁基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

{5-環丁基-2-[2-(異喹啉-1-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

{5-環丁基-2-[2-(4-三氟甲氧基-苯基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

{5-環丁基-2-(2-苯基胺基-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

{5-環丁基-2-[2-(2-氟-吡啶-3-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

{5-環丁基-2-[2-(2,6-二氟-苯基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

5-環丙基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-(八氫-[1,5]𨮏啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

5-環丁基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-(八氫-[1,5]𨮏啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

{5-環丁基-2-[2-(2,6-二氟-苯甲基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

{4-[5-環丁基-4-(六氫-吡咯并[3,2-b]吡咯-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-吡啶-2-基)-(3,6-二氟-吡啶-2-基)-胺；

{4-[5-環丁基-4-(六氫-吡咯并[3,2-b]吡咯-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-吡啶-2-基)-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基)-胺；

4-[5-環丙基-4-(八氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸甲醯胺；

[5-環丙基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

[5-環丁基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

{4-[5-環丁基-4-(六氫-吡咯并[3,2-b]吡咯-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-吡啶-2-基}-苯基-胺；

5-環丙基-2-[2-(2,5-二氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-4-(六氫-吡咯并[3,2-b]吡咯-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

(±)-(3aS,7aS)-1-[5-環丙基-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-八氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-3a-醇；

{5-環丁基-2-[2-(4,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

{5-環丁基-2-[2-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺；

2-{4-[5-環丁基-4-(3,3-二甲基-哌啶-4-基胺基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-吡啶-2-基胺基}-異菸鹼脛；

(1S,6S)-3-氮雜-雙環[3.1.0]己-6-基-{(R)-5-環丁基-2-[2-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺；

(1S,6S)-3-氮雜-雙環[3.1.0]己-6-基-{(R)-5-環丁基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺；

[5-環丁基-2-(2-苯基胺基-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺；

(1S,6S)-3-氮雜-雙環[3.1.0]己-6-基-[(R)-5-環丁基-2-(2-苯基胺基-吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺；

5-環丙基-2-[2-(2-甲氧基-噁唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

(±)-(3aS,7aS)-1-[5-環丙基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-八氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-3a-醇；

(±)-(3,4-反)-4-[[5-環丙基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-胺基]-3-甲基-哌啶-3-醇；

[5-環丙基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺；

[5-環丁基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺；

(±)-(3aS,7aS)-1-[5-環丁基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-八氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-3a-醇；

5-環丙基-2-[2-(2-甲氧基-噁唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-4-(八氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

[5-環丙基-2-(2-甲基硫基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-哌啶-4-基-胺；

5-環丁基-2-(2-甲磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

順-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-環丁-1,3-二胺；

5-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-
氮雜環庚烷-3-醇；

{4-[5-環丁基-4-(八氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-
吡啶-2-基}-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基)-胺；

{4-[5-環丁基-4-(八氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-
吡啶-2-基}-(3,6-二氟-吡啶-2-基)-胺；

{4-[5-環丁基-4-(八氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-
吡啶-2-基}-苯基-胺；

{5-環丁基-2-[2-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶
-4-基}-(3-甲基-哌啶-4-基)-胺；

{5-環丁基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶
-4-基}-(3-甲基-哌啶-4-基)-胺；

2-[2-(2-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-4-(六氫-吡咯并
[3,2-b]吡啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

2-[2-(2-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-4-(八氫-吡咯并
[3,2-b]吡啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

2-(2-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-環丁基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]
嘧啶；

5-環丁基-4-哌啶-1-基-2-(2-嘧啶-5-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并
[3,4-d]嘧啶；

5-環丁基-2-[2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-4-哌
啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

5-環丁基-2-(2-乙基硫基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

5-環丙基-2-(2-乙基硫基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-(8-氧雜-3-氮雜-雙環[3.2.1]辛-6-基)-胺；

{5-環丁基-2-[2-(吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

{5-環丁基-2-[2-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(2,2-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

{5-環丁基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(2,2-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

2-[2-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

2-[2-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-4-(八氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

(R)-氮雜環庚烷-4-基-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺；

5-環丙基-2-[2-(2,5-二氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-4-(八氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

(±)-(3aS,7aS)-1-{2-[2-(2-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-八氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-3a-醇；

{2-[2-(4-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺；

5-(5-環丁基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-3-氟-9H-二吡啶并[2,3-b;3',2'-d]吡咯；

4-[4-哌啶-1-基-5-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-9H-吡啶并[2,3-b]吡啶；

{5-環丁基-2-[2-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(2-甲基-哌啶-4-基)-胺；

{5-環丁基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(2-甲基-哌啶-4-基)-胺；

4-[4-(5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-苯甲醯胺；

2-胺基-4-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-環戊醇；

(±)-(3a*S*,7a*S*)-1-[5-環丙基-2-[2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-八氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-3a-醇；

{4-[5-環丙基-4-(八氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-吡啶-2-基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基-胺；

[5-環丙基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-((*S*))-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

[5-環丙基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-((*R*))-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

5-環丙基-4-(六氫-吡咯并[3,4-b][1,4]嘓啉-4-基)-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘓啶；

4-{4-[5-環丙基-4-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)胺基]-吡啶并[3,4-d]嘓啶-2-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}-苯甲醯胺；

{5-環丙基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基)胺基]-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘓啶-4-基}-(R)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

{5-環丙基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基)胺基]-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘓啶-4-基}-(S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

氮雜環庚烷-4-基-{5-環丁基-2-[2-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基)胺基]-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘓啶-4-基}-胺；

氮雜環庚烷-4-基-{5-環丁基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基)胺基]-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘓啶-4-基}-胺；

5-環丙基-4-(六氫-吡咯并[3,4-b][1,4]嘓啉-6-基)-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘓啶；

4-{4-[5-環丙基-4-(八氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘓啶-2-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}-苯甲醯胺；

[4-(5-環丙基-4-哌啉-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘓啶-2-基]-吡啶-2-基)-(1-甲基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-胺；

[4-(5-環丙基-4-哌啉-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘓啶-2-基]-吡啶-2-基)-(1-乙基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-胺；

5-環丙基-2-[2-(6-甲基-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-4-哌啉-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘓啶；

{5-環丙基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

{5-環丙基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(R)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

5-環丙基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-4-(八氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

5-環丁基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-4-(八氫-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

4-{4-[5-環丙基-4-(八氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}-苯甲醯胺；

(±)-{5-環丁基-2-[2-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,4-順)-3-甲氧基-哌啶-4-基)-胺；

(±)-{5-環丁基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,4-順)-3-甲氧基-哌啶-4-基)-胺；

(±)-(3,4-反)-4-({5-環丁基-2-[2-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-甲基-胺基)-3-甲基-哌啶-3-醇；

{5-環丁基-2-[2-(喹啉-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺；

4-[5-環丙基-4-(3,3-二甲基-哌啶-4-基胺基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸環己醯胺；

[4-(5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-吡啶-2-基]-(1-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-胺；

(1-苯甲基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-[4-(5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-吡啶-2-基]-胺；

{5-環丁基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((R)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

{5-環丁基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

{5-環丁基-2-[2-(喹啉-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((R)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

{5-環丁基-2-[2-(喹啉-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

(±)-(3,4-反)-4-[2-[2-(2-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-哌啶-3-醇；

2-胺基-4-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-環戊甲酸醯胺；

2-胺基-4-[[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-胺基]-環戊醇；

[4-(5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-吡啶-2-基]-[1,5-二甲基-1H-[1,2,4]三唑-3-基]-胺；

(±)-{5-環丁基-2-[2-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((3,4-順)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺；

(±)-{5-環丁基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((3,4-順)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺；

- (±)-(3,4-反)-4-{5-環丁基-2-[2-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基}-哌啶-3-醇；
- (±)-(3,4-反)-4-{5-環丁基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基}-哌啶-3-醇；
- [5-環丁基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；
- {5-環丁基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；
- (±)-[5-環丁基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-((3,4-順)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺；
- (±)-{5-環丁基-2-[2-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((3,4-反)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺；
- (±)-{5-環丁基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((3,4-反)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺；
- (±)-[5-環丁基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-((3,4-反)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺；
- 5-環丙基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-4-(六氫-吡咯并[3,4-b][1,4]嘓啉-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶；
- {2-[2-(2-氯-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；
- (3-氫雜-雙環[4.1.0]庚-6-基)-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺；

[4-(5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-吡啶-2-基]-(5-乙基-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-胺；

[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

{4-[5-環丙基-4-(六氫-吡咯并[3,4-b][1,4]嘧啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-吡啶-2-基}-(6-氟-吡啶-2-基)-胺；

{4-[5-環丙基-4-(六氫-吡咯并[3,4-b][1,4]嘧啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-吡啶-2-基}-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基)-胺；

{4-[5-環丙基-4-(六氫-吡咯并[3,4-b][1,4]嘧啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-吡啶-2-基}-(3,6-二氟-吡啶-2-基)-胺；

2,4,6-三異丙基-苯磺酸 5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基酯；

[4-(5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-吡啶-2-基]-(5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-胺；

4-[5-環丁基-4-(六氫-吡咯并[3,4-b][1,4]嘧啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]-9H-吡啶并[2,3-b]吡啶；

(±)-(1S,3S,4S)-N*1*-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-4-氟-環戊-1,3-二胺；

(3-氮雜-雙環[4.1.0]庚-6-基)-{5-環丁基-2-[2-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-胺；

(3-氮雜-雙環[4.1.0]庚-6-基)-{5-環丁基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-胺；

{5-環丁基-2-[2-(3-氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

{5-環丁基-2-[2-(3,5-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

[5-環丙基-2-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺；

[2-(2-第三丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-環丁基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-甲基-哌啶-4-基-胺；

1-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-吡咯啶-3-基胺；

4-(4-哌啶-1-基-5-三氟甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-9H-吡啶并[2,3-b]吡啶；

4-((3R,6R)-4-六氫-吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基-5-三氟甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-9H-吡啶并[2,3-b]吡啶；

((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-[2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-三氟甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺；

順-N-[2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-三氟甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-環丁-1,3-二胺；

5-[2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-三氟甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-氮雜環庚烷-3-醇；

2-胺基-4-{甲基-[2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-三氟甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-胺基}-環戊醇；

1-[2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-5-三氟甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-吡咯啉-3-基胺；

2-[2-(2-氯-5-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-4-哌啶-1-基-吡啶并[3,4-d]嘧啶；

(±)-{5-環丙基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((3,4-反)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺；

(±)-{5-環丙基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((3,4-順)-3-甲基-哌啶-4-基)-胺；

(±)-{5-環丙基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((2,4-順)-2-甲基-哌啶-4-基)-胺；

(±)-{5-環丙基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((2,4-反)-2-甲基-哌啶-4-基)-胺；

[5-環丙基-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

[5-環丁基-2-(2-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

{2-[2-(2-氯-5-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-5-環丙基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；

順-或反-(±)-5-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-氮雜環庚烷-3-醇；

反-或順-(±)-5-[5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基]-氮雜環庚烷-3-醇；及

{5-環丁基-2-(9H-吡啶并[2,3-b]吡啶-4-基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-(6-氟-氮雜環庚烷-4-基)-胺；

或其鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其係選自：
{5-環丙基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((R)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺；及
{5-環丙基-2-[2-(3,6-二氟-吡啶-2-基胺基)-吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基}-((S)-3,3-二甲基-哌啶-4-基)-胺。
3. 一種組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項及第 2 項中任一項之化合物或其鹽及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。
4. 一種如申請專利範圍第 1 項及第 2 項中任一項之化合物或其鹽之用途，其係用於製造用於治療 αPKC 相關病症或病狀的醫藥品。
5. 一種如申請專利範圍第 1 項及第 2 項中任一項之化合物或其鹽之用途，其係用於製造用於治療增生性病變的醫藥品。
6. 如申請專利範圍第 5 項之用途，其中該增生性病變為癌症。
7. 如申請專利範圍第 5 項之用途，其中該增生性病變選自由以下組成之群：鱗狀細胞癌、白血病、前列腺癌、非霍奇金氏淋巴瘤、子宮內膜癌、肺癌及乳癌。
8. 如申請專利範圍第 7 項之用途，其中該肺癌為非小細胞肺癌(NSCLC)。
9. 如申請專利範圍第 7 項之用途，其中該鱗狀細胞癌為食道鱗狀細胞癌。
10. 如申請專利範圍第 7 項之用途，其中該非霍奇金氏淋巴瘤為濾泡性淋巴瘤。