



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201718504 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 06 月 01 日

(21) 申請案號：105128127

(22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 31 日

(51) Int. Cl. :

C07D213/82 (2006.01)

C07D401/06 (2006.01)

C07D405/06 (2006.01)

A61K31/44 (2006.01)

A61K31/443 (2006.01)

A61K31/4433 (2006.01)

A61K31/4439 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/4709 (2006.01)

A61K31/498 (2006.01)

A61K31/5377 (2006.01)

(30) 優先權：2015/09/02

美國

62/213,137

(71) 申請人：葛蘭素史密斯克藍智慧財產權有限公司 (英國) GLAXOSMITHKLINE

INTELLECTUAL PROPERTY (NO. 2) LIMITED (GB)

英國

(72) 發明人：安金森 史帝芬 約翰 ATKINSON, STEPHEN JOHN (GB)；亞羅特 海倫 伊麗

莎白 AYLOTT, HELEN ELIZABETH (GB)；庫柏 安東尼 威廉 詹姆士

COOPER, ANTHONY WILLIAM JAMES (GB)；德蒙特 艾瑪尼爾 修伯特

DEMONT, EMMANUEL HUBERT (FR)；海瑞森 李 安卓 HARRISON, LEE

ANDREW (GB)；海皓 湯瑪士 喬治 克里斯多弗 HAYHOW, THOMAS

GEORGE CHRISTOPHER (GB)；林頓 馬修 J LINDON, METTHEW J (GB)；

普列斯頓 亞力山德 G PRESTON, ALEXANDER G (GB)；席爾 強納森 湯瑪士

SEAL, JONATHAN THOMAS (GB)；沃 彥 大衛 WALL, IAN DAVID (GB)；

瓦森 羅伯特 J WATSON, ROBERT J (GB)；沃爾芬 詹姆士 麥可 WOOLVEN,

JAMES MICHAEL (GB)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：36 項 圖式數：0 共 415 頁

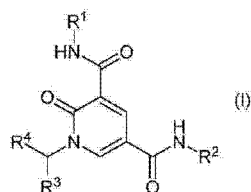
(54) 名稱

化合物

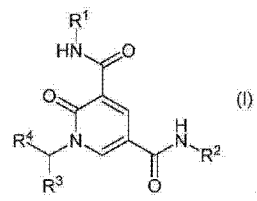
COMPOUNDS

(57) 摘要

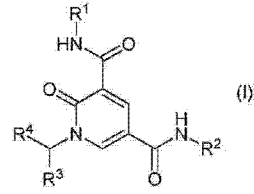
本發明係關於式(I)化合物及其鹽、含有該等化合物之醫藥組合物及其於療法中之用途



The present invention relates to compounds of formula (I) and salts thereof, pharmaceutical compositions containing such compounds and to their use in therapy



特徵化學式：





201718504

## 【發明摘要】

申請日：105/08/31

## IPC分類：

**C07D 213/82** (2006.01)  
**C07D 401/06** (2006.01)  
**C07D 405/06** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61K 31/443** (2006.01)  
**A61K 31/4433** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01)  
**A61K 31/444** (2006.01)  
**A61K 31/4709** (2006.01)  
**A61K 31/498** (2006.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01)

## 【中文發明名稱】

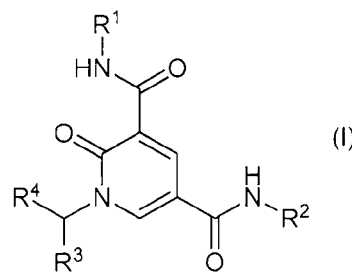
化合物

## 【英文發明名稱】

COMPOUNDS

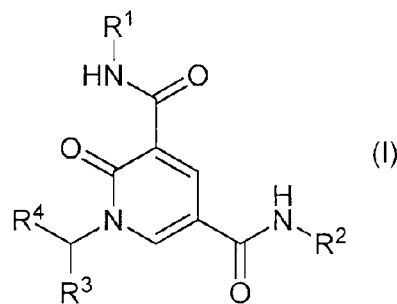
## 【中文】

本發明係關於式(I)化合物及其鹽、含有該等化合物之醫藥組合物及其於療法中之用途



## 【英文】

The present invention relates to compounds of formula (I) and salts thereof, pharmaceutical compositions containing such compounds and to their use in therapy



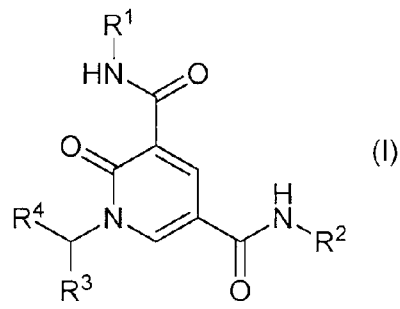
## 【指定代表圖】

無

## 【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

化合物

### 【英文發明名稱】

COMPOUNDS

### 【技術領域】

本發明係關於為溴結構域抑制劑之某些化合物、用於其製備之製程、包含該等化合物之醫藥組合物及該等化合物或該等組合物在治療各種疾病或病況中之用途。為溴結構域抑制劑之化合物可用於治療各種疾病及病況，例如急性或慢性自體免疫及/或發炎病況、病毒感染及癌症。

### 【先前技術】

真核生物體之基因體在細胞之細胞核內經高度組織。雙螺旋DNA之長鏈圍繞組織蛋白之八聚體(最通常包含組織蛋白H2A、H2B、H3及H4之兩個拷貝)纏繞從而形成核小體。此基本單位然後藉由核小體之聚集及摺疊而進一步壓縮以形成高度縮合之染色質結構。一系列不同的縮合狀態係可能的，且此結構之緊密度在細胞週期期間有所變化，在細胞分裂之過程期間最為緊湊。染色質結構在調控基因轉錄中起關鍵作用，該基因轉錄自高度縮合之染色質無法有效發生。藉由對組織蛋白、尤其組織蛋白H3及H4之一系列翻譯後修飾來控制染色質結構，且該等修飾最通常在延伸超過核心核小體結構之組織蛋白尾內。該等修飾包括乙醯化、甲基化、磷酸化、泛素化、小泛素化。該等後生標記物係由特定酶載入及刪除，該等酶將標籤置於組織蛋白尾內之特定殘基上，藉此形成後生代碼，該後生代碼然後由細胞解譯以容許基因特異性調控染色質結構並藉此轉錄。

組蛋白乙醯化最通常與基因轉錄之活化相關，此乃因該修飾藉由改變靜電而使DNA與組蛋白八聚體之相互作用鬆弛。除此物理改變外，特定蛋白質識別並結合至組蛋白內之乙醯化離胺酸殘基以讀取後生代碼。溴結構域係通常但非排他性地結合至組蛋白背景下之乙醯化離胺酸殘基之蛋白質內之較小(約110個胺基酸)之不同結構域。已知存在約50種蛋白質之家族含有溴結構域，且其在細胞內具有多種功能。

含有溴結構域之蛋白質之BET家族包含4種蛋白質(BRD2、BRD3、BRD4及BRDT)，該等蛋白質含有能夠結合至兩個緊密接近之乙醯化離胺酸殘基的串聯溴結構域，從而增加相互作用之特異性。自每一BET蛋白之N末端編號，串聯溴結構域通常係經標記結合結構域1 (BD1)及結合結構域2 (BD2) (Chung等人, *J Med. Chem.*, **2011**, 54, 3827-3838)。

Chan等人報導BET溴結構域抑制在人類單核球中以基因特異性方式阻抑對細胞介素-Jak-STAT信號傳導之轉錄反應，此表明BET抑制部分地藉助抑制細胞介素活性而減少發炎。(Chan等人, *Eur. J. Immunol.*, **2015**, 45 : 287-297)。

Klein等人報導溴結構域蛋白質抑制劑I-BET151抑制類風濕性關節炎滑液纖維母細胞中發炎基因及基質降解酶之表現，此表明在靶向類風濕性關節炎中之後生讀取蛋白質方面之治療潛能。(Klein等人, *Ann. Rheum. Dis.*, **2014**, 0:1-8)。

Park-Min等人報導I-BET151藉由結合至乙醯化組織蛋白而靶向「讀取」染色質狀態之溴及額外末端(BET)蛋白質，其強烈抑制破骨細胞形成。(Park-Min等人*Nature Communications*, **2014**, 5, 5418)。

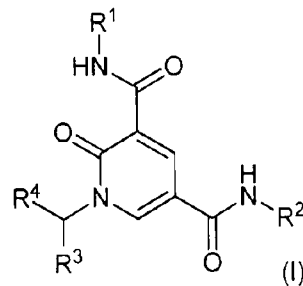
Funabashi 等人闡述 1,2,3,4,-四氫喹啉且執行構形及構象分析

(Funabashi等人, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 1969, 42, 2885-2894)。

WO2014/140076揭示2,3-二取代之1-醯基-4-胺基-1,2,3,4-四氫喹啉衍生物及其作為溴結構域抑制劑之用途。

### 【發明內容】

本發明係關於式(I)化合物



及其鹽；

其中：

$R^1$ 係-C<sub>1-3</sub>烷基或環丙基；

$R^2$ 係H或-C<sub>0-3</sub>烷基-C<sub>3-7</sub>環烷基，其中該環烷基未經取代或經一個、兩個或三個可相同或不同之 $R^5$ 基團取代；

$R^3$ 係-H、-C<sub>1-4</sub>烷基、環丙基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>10</sup>；

$R^4$ 係a) 苯基(其可未經取代或經一個、兩個或三個可相同或不同之 $R^7$ 基團取代)；b) 5員或6員雜芳基(其可未經取代或經-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基或鹵基取代)；c) 9員至11員雜芳基(其可未經取代或經一個、兩個或三個選自以下之可相同或不同之基團取代：-C<sub>1-3</sub>烷基- $R^8$ 、-OCH<sub>3</sub>、-O-C<sub>2-3</sub>烷基- $R^8$ 、鹵基、側氧基、-O-CF<sub>3</sub>及-CN)；或d) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-苯基；

p為1或2；

n為1或2；

$R^5$ 係鹵基、苯基、-C<sub>1-6</sub>烷基- $R^8$ 、-CO<sub>2</sub>H、-OCH<sub>3</sub>、-O-C<sub>2-6</sub>烷基-

$R^8$ 、-CN、-OH或-NHR<sup>6</sup>；

$R^6$ 係-H、-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>3-7</sub>環烷基、4員至7員雜環基或-C<sub>2-3</sub>烷基-O-C<sub>1-3</sub>烷基，其中該-C<sub>1-6</sub>烷基及該-C<sub>3-7</sub>環烷基可視情況經一個、兩個或三個氟取代；

$R^7$ 係-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-C<sub>1-3</sub>烷基、鹵基、-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH(R<sup>11</sup>)OR<sup>10</sup>、-C(O)C<sub>1-3</sub>烷基、-CH(R<sup>10</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-CN、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-O-C<sub>2-6</sub>烷基-R<sup>9</sup>、-C<sub>1-6</sub>烷基-R<sup>9</sup>或-O-六氫吡啶基；

$R^8$ 係-H、-OR<sup>10</sup>、-CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>或-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>；

$R^9$ 係-H、-OR<sup>10</sup>或-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>；

$R^{10}$ 係-H或-C<sub>1-3</sub>烷基；

$R^{11}$ 及 $R^{12}$ 各自獨立地選自-H、-C<sub>1-3</sub>烷基及-C<sub>1-3</sub>烷基NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>；或 $R^{11}$ 及 $R^{12}$ 可與其所附接之氮接合在一起形成視情況經一或兩個獨立地選自-C<sub>1-3</sub>烷基、-OH及F之取代基取代之4員至7員雜環基；且

$R^{13}$ 及 $R^{14}$ 各自獨立地選自-H、-C<sub>1-3</sub>烷基及-C(O)CH<sub>3</sub>。

本發明之某些化合物已顯示為溴結構域抑制劑，具體而言BD2選擇性且可用於治療各種疾病或病況，例如急性或慢性自體免疫及/或發炎病況，例如類風濕性關節炎及癌症。因此，本發明進一步係關於包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物。本發明再進一步係關於使用式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物治療與其相關之疾病或病症之方法。本發明再進一步係關於製備本發明化合物之製程。

### 【實施方式】

式(I)化合物及其鹽在本文中稱作「本發明化合物」。

「BD2」係指蛋白質BRD2、BRD3、BRD4或BRDT之BET家族中任一者之結合結構域2。

「烷基」係指具有指定數量碳原子之飽和烴鏈。舉例而言，本文所用術語「C<sub>1-6</sub>烷基」係指具有1至6個碳原子(例如1至3個碳原子)之直鏈或具支鏈烷基。例如術語「C<sub>0-3</sub>烷基」係指具有0(即不存在)至3個碳原子(例如0至2個碳原子)之直鏈或具支鏈烷基。代表性具支鏈烷基具有一個、兩個或三個分支。「烷基」包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、正丁基、異丁基、異丙基、第三丁基、戊基及己基。

「環烷基」係指在環中具有指定數量成員原子之飽和烴環或飽和螺環連接之二環烴環。舉例而言，本文所用術語「C<sub>3-7</sub>環烷基」係指具有3至7個成員原子(例如3個成員原子)之環烷基。C<sub>3-7</sub>環烷基之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基及螺[3.3]庚烷。

「鏡像異構物過量」(ee)係一種鏡像異構物較另一種之過量(以百分比表示)。在外消旋修飾中，由於兩種鏡像異構物係以等量存在，故鏡像異構物過量為0(0% ee)。然而，若富集一種鏡像異構物使得其構成產物之95%，則鏡像異構物過量可為90% ee(經富集鏡像異構物之量95%減去另一鏡像異構物之量5%)。

「鏡像異構物富集」係指鏡像異構物過量(ee)大於0之產物。舉例而言，「鏡像異構物富集」係指鏡像異構物過量大於50% ee、大於75% ee及大於90% ee之產物。

本文所用「鏡像異構物純」係指鏡像異構物過量為99%或更大之產物。

「半衰期(half-life)」(或半衰期「half-lives」)係指在活體外或活體內一半數量物質轉化為另一化學上不同之物質所需要之時間。

「鹵基」係指鹵素基團，例如，氟、氯、溴或碘。

「雜芳基」係指具有指定數量成員原子之環狀或二環基團，其中該基團之至少一部分為芳香族的。附接至分子剩餘部分之點可為任一適宜碳或氮原子。舉例而言，本文所用術語「5員或6員雜芳基」係指具有5個或6個成員原子(包括1個或2個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子)之雜芳基。

「5員或6員雜芳基」之實例包括(但不限於)噻吩、吡啶基及吡啶基。本文所用術語「9員至11員雜芳基」係指具有9個、10個或11個成員原子(包括1個或2個獨立地選自氮及氧之雜原子)之二環結構。「9員至11員雜芳基」之實例包括(但不限於)2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己二烯基、1H-苯并[d]咪啞基、苯并咪啞基、苯并氮呋基、2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋基、喹啉基、喹啉基、吲啞基、吲啞基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、吲啞基、苯并呋喃基、異喹啉基及2,3-二氫苯并呋喃基。

「雜原子」係指氮、硫或氧原子，例如氮原子或氧原子。

「雜環基」係指具有指定數量成員原子之脂肪族環狀基團。附接點可為任一適宜碳或氮原子。例如，本文所用術語「4員至7員雜環基」係指具有4個、5個、6個或7個成員原子(包括一種氮原子且視情況含有選自氮、氧或硫之另一雜原子)之雜環基團。「4員至7員雜環」基團之實例包括(但不限於)嗎啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、高六氫吡嗪基及吡咯啶基。

「成員原子」係指形成鏈或環之一或多個原子。倘若在鏈中及在環內存在一個以上成員原子，則每一成員原子共價結合至鏈或環中之毗鄰成

員原子。構成鏈或環上之取代基之原子不為該鏈或環中之成員原子。

「經取代」在提及基團時指示附接至基團內之成員原子之氫原子經替代。應瞭解術語「經取代」包括隱含提供該取代與經取代原子及取代基之允許價一致及該取代產生穩定化合物(即一種不會自發經歷轉變(例如重排、環化或消除)之化合物)。在某些實施例中，單一原子可經一種以上取代基取代，只要該取代與原子之允許價一致即可。在本文針對每一經取代或視情況經取代之基團定義適宜取代基。

「醫藥上可接受」係指彼等在合理醫學判斷範圍內適於與人類及動物組織接觸使用且無過度毒性、刺激性或其他問題或併發症且與合理益處/風險比相稱之化合物、材料、組合物及/或劑型。

「醫藥上可接受之賦形劑」係指涉及為醫藥組合物提供形式或一致性之醫藥上可接受之材料、組合物或媒劑。每一賦形劑在混合時必須與醫藥組合物之其他成份相容，使得避免可在投與患者時實質上降低式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽之效能的相互作用及可產生在醫藥上不可接受之醫藥組合物的相互作用。另外，每一賦形劑當然必須在醫藥上可接受，例如具有充分高的純度。

「*rac*」係指式(I)化合物之外消旋混合物。舉例而言，「*rac*-(2*S*,3*R*,4*R*)」意指(2*S*,3*R*,4*R*)鏡像異構物及(2*R*,3*S*,4*S*)鏡像異構物之外消旋混合物。

在整個本說明及隨附申請專利範圍中，除非上下文另有要求，否則詞語「包含(comprise)」及變化形式(例如，「comprises」或「comprising」)將理解為暗指包含所述整數或步驟或整數群組，但並不排除任何其他整數或步驟或整數群組或步驟群組。

本發明化合物可以固體或液體形式存在。在固體狀態下，本發明化合物可以結晶或非結晶形式或以其混合物形式存在。對於呈結晶型之本發明化合物，熟習此項技術者將瞭解可形成其中在結晶期間將溶劑分子納入晶格中之醫藥上可接受之溶劑合物。溶劑合物可涉及非水性溶劑，例如乙醇、異丙醇、N,N-二甲亞砜(DMSO)、乙酸、乙醇胺及乙酸乙酯或其可涉及水作為納入晶格中之溶劑。其中水係納入晶格中之溶劑之溶劑合物通常稱作「水合物」。水合物包括化學計量水合物以及含有可變量之水之組合物。本發明包括所有該等溶劑合物。

將進一步瞭解以結晶型(包括其各種溶劑合物)存在之某些本發明化合物可展現多型性(即以不同結晶結構存在之能力)。該等不同結晶型通常稱為「多晶型」。本發明包括該等多晶型。多晶型具有相同化學組成，但在結晶固態之堆積、幾何排列及其他描述性性質方面有所不同。因此，多晶型可具有不同物理性質，例如形狀、密度、硬度、可變形性、穩定性及溶解性質。多晶型通常展現不同熔點、IR光譜及X射線粉末繞射圖案，該等可用於鑑別。應瞭解，可藉由(例如)改變或調節用於製備化合物之反應條件或試劑產生不同多晶型。舉例而言，改變溫度、壓力或溶劑可產生多晶型。另外，在某些條件下一種多晶型可自發轉化為另一多晶型。可使用多種習用分析技術來表徵並區分式(I)化合物之多晶型形式，包括(但不限於)X-射線粉末繞射(XRPD)、紅外(IR)光譜、拉曼光譜(Raman spectra)、差示掃描量熱法(DSC)、熱重分析(TGA)及固態核磁共振(SSNMR)。

式(I)化合物含有一或多個不對稱中心(亦稱作對掌性中心)，且因此可作為個別鏡像異構物、非鏡像異構物或其他立體異構物形式或作為其混合物存在。諸如對掌性碳原子等對掌性中心亦可存在於諸如烷基等取代基

中。倘若沒有規定存在於式(I)化合物中或存在於任一本文所述化學結構中之對掌性中心的立體化學，該結構意欲涵蓋任一立體異構物及其所有混合物。因此，可使用含有一或多個對掌性中心之式(I)化合物作為外消旋修飾(包括外消旋混合物及外消旋物、鏡像異構物富集之混合物)或作為鏡像異構物純之個別立體異構物。因此，本發明涵蓋式(I)化合物之所有異構物，無論作為經分離以例如實質上不含其他異構物(即純)之個別異構物抑或作為混合物(即外消旋物及外消旋混合物)。經分離以例如實質上不含其他異構物(即純)之個別異構物可經分離使得存在少於10%、特別地少於約1% (例如少於約0.1%)之其他異構物。

具有單一立體中心之外消旋化合物係利用非立體化學(單鍵)表示或具有注釋(+/-)或*rac*。具有兩個或更多個立體中心且其中相對立體化學已知之外消旋化合物表示為順式或反式，如結構中所繪示。絕對立體化學未知但相對立體化學已知之經拆分單一鏡像異構物係利用(*R\**或*S\**)以及所繪示之適當相對立體化學來提及。

倘若表示非鏡像異構物且僅提及相對立體化學，則使用黑體或散列實鍵符號(—/.....)。倘若已知絕對立體化學且該化合物為單一鏡像異構物，則使用黑體或散列楔形符號(—/.....)(若適當)。

含有一或多個不對稱中心之式(I)化合物之個別立體異構物可藉由熟習此項技術者已知之方法來拆分。例如，此拆分可藉由以下方式來實施：  
(1) 形成非鏡像異構物鹽、複合物或其他衍生物；(2) 與立體異構物特異性試劑選擇性反應，例如，藉由酶氧化或還原；或(3)在對掌性環境中於(例如)諸如二氧化矽等對掌性載體上或在對掌性溶劑存在下實施氣相-液相層析或液相層析。應瞭解，若藉由上述分離程序之一者將期望立體異

構物轉化成另一化學實體，則需要另一步驟來釋放期望之形式。另一選擇為，可藉由使用光學活性試劑、基質、觸媒或溶劑進行不對稱合成或藉由不對稱轉變將一種鏡像異構物轉化成另一鏡像異構物來合成特定立體異構物。

應瞭解，對於式(I)化合物，可觀察到互變異構物。關於互變異構物之生物活性之任一評論應視為包括兩種互變異構物。

應理解，本文中對式(I)化合物及其鹽之提及涵蓋呈游離鹼形式或呈其鹽形式(例如呈其醫藥上可接受之鹽形式)之式(I)化合物。因此，在一個實施例中，本發明係關於呈游離鹼形式之式(I)化合物。在另一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物及其鹽。在另一個實施例中，本發明係關於式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽。

由於式(I)化合物之鹽可用於醫學中，故該等鹽合意地醫藥上可接受。適宜的醫藥上可接受之鹽可包括酸加成鹽或鹼加成鹽。關於適宜的醫藥上可接受之鹽之綜述參見 Berge 等人，*J. Pharm. Sci.*, 66:1-19, (1977)。通常，可藉由使用期望之酸或鹼(若適當)易於製備醫藥上可接受之鹽。所得鹽可自溶液沈澱出並藉由過濾收集或可藉由蒸發溶劑回收。

可藉由以下形成醫藥上可接受之酸加成鹽：使式(I)化合物與適宜無機或有機酸(例如氫溴酸、氫氯酸、硫酸、硝酸、磷酸、琥珀酸、馬來酸、乙酸、丙酸、富馬酸、檸檬酸、酒石酸、乳酸、苯甲酸、柳酸、天門冬胺酸、對甲苯磺酸、苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、萘磺酸(例如2-萘磺酸)或己酸)視情況在適宜溶劑(例如有機溶劑)中反應，得到鹽，該鹽通常係藉由(例如)結晶及過濾或藉由蒸發隨後研磨來分離。式(I)化合物之醫藥上可接受之酸加成鹽可包含(例如)氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸

鹽、磷酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、乙酸鹽、丙酸酯、富馬酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、乳酸鹽、苯甲酸鹽、柳酸鹽、麩胺酸鹽、天冬胺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、萘磺酸鹽(例如2-萘磺酸鹽)或己酸鹽或為該等鹽。

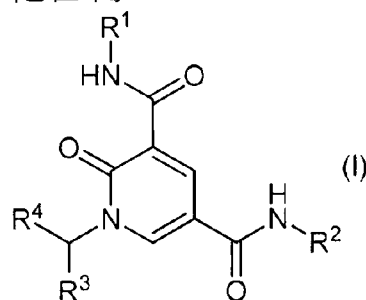
其他非醫藥上可接受之鹽(例如甲酸鹽、草酸鹽或三氟乙酸鹽)可用於(例如)分離式(I)化合物，且其包括在本發明之範圍內。

式(I)化合物之鹽之所有可能化學計量及非化學計量形式皆包括在本發明之範圍內。

自上文將瞭解，式(I)化合物及其鹽之溶劑合物、異構物及多晶型形式包括在本發明之範圍內。

## 本發明之聲明

在第一態樣中，提供式(I)化合物：



及其鹽；

其中：

$R^1$  係  $-C_{1-3}$  烷基或環丙基；

$R^2$  係 H 或  $-C_{0-3}$  烷基- $C_{3-7}$  環烷基，其中該環烷基未經取代或經一個、兩個或三個可相同或不同之  $R^5$  基團取代；

$R^3$  係  $-H$ 、 $-C_{1-4}$  烷基、環丙基或  $-(CH_2)_pOR^{10}$ ；

$R^4$  係 a) 苯基(其可未經取代或經一個、兩個或三個可相同或不同之  $R^7$  基團取代)； b) 5 員或 6 員雜芳基(其可未經取代或經  $-C_{1-3}$  烷基、 $-O-C_{1-3}$  烷

基或鹵基取代)；c) 9員至11員雜芳基(其可未經取代或經一個、兩個或三個選自以下之可相同或不同之基團取代： $-\text{C}_{1-3}$ 烷基 $\text{R}^8$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{2-3}$ 烷基- $\text{R}^8$ 、鹵基、側氧基、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 及 $-\text{CN}$ )；或d)  $-(\text{CH}_2)_n$ -苯基；

p為1或2；

n為1或2；

$\text{R}^5$ 係鹵基、苯基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{R}^8$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 烷基- $\text{R}^8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{NHR}^6$ ；

$\text{R}^6$ 係 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-7}$ 環烷基、4員至7員雜環基或 $-\text{C}_{2-3}$ 烷基- $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 烷基，其中該 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基及該 $-\text{C}_{3-7}$ 環烷基可視情況經一個、兩個或三個氟取代；

$\text{R}^7$ 係 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基、鹵基、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{11})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{CH}(\text{R}^{10})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 烷基- $\text{R}^9$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{R}^9$ 或 $-\text{O}$ -六氫吡啶基；

$\text{R}^8$ 係 $-\text{H}$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 或 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ；

$\text{R}^9$ 係 $-\text{H}$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 或 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ；

$\text{R}^{10}$ 係 $-\text{H}$ 或 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基；

$\text{R}^{11}$ 及 $\text{R}^{12}$ 各自獨立地選自 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基及 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ；或 $\text{R}^{11}$ 及 $\text{R}^{12}$ 可與其所附接之氮接合在一起形成視情況經一或兩個獨立地選自 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{OH}$ 及F取代基取代之4員至7員雜環基；且

$\text{R}^{13}$ 及 $\text{R}^{14}$ 各自獨立地選自 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基及 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 。

在一個實施例中，提供式(I)化合物及其鹽，其中：

$\text{R}^1$ 係 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基或環丙基；

$R^2$ 係-C<sub>0-3</sub>烷基-C<sub>3-7</sub>環烷基，其中該環烷基未經取代或經一個、兩個或三個可相同或不同之 $R^5$ 基團取代；

$R^3$ 係-H、-C<sub>1-4</sub>烷基、環丙基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>10</sup>；

$R^4$ 係a) 苯基(其可未經取代或經一個、兩個或三個可相同或不同之 $R^7$ 基團取代)；b) 5員或6員雜芳基(其可未經取代或經-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基或鹵基取代)；c) 9員至11員雜芳基(其可未經取代或經一個、兩個或三個選自以下之可相同或不同之基團取代：-C<sub>1-3</sub>烷基 $R^8$ 、-OCH<sub>3</sub>、-O-C<sub>2-3</sub>烷基- $R^8$ 、鹵基、側氧基、-O-CF<sub>3</sub>及-CN)；或d) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-苯基；

p為1或2；

n為1或2；

$R^5$ 係鹵基、苯基、-C<sub>1-6</sub>烷基- $R^8$ 、-CO<sub>2</sub>H、-OCH<sub>3</sub>、-O-C<sub>2-6</sub>烷基- $R^8$ 、-CN、-OH或-NHR<sup>6</sup>；

$R^6$ 係-H、-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>3-7</sub>環烷基、4員至7員雜環基或-C<sub>2-3</sub>烷基-O-C<sub>1-3</sub>烷基，其中該-C<sub>1-6</sub>烷基及該-C<sub>3-7</sub>環烷基可視情況經一個、兩個或三個氟取代；

$R^7$ 係-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-C<sub>1-3</sub>烷基、鹵基、-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH(R<sup>11</sup>)OR<sup>10</sup>、-C(O)C<sub>1-3</sub>烷基、-CH(R<sup>10</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-CN、-OH、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-O-C<sub>2-6</sub>烷基- $R^9$ 、-C<sub>1-6</sub>烷基- $R^9$ 或-O-六氫吡啶基；

$R^8$ 係-H、-OR<sup>10</sup>或-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>；

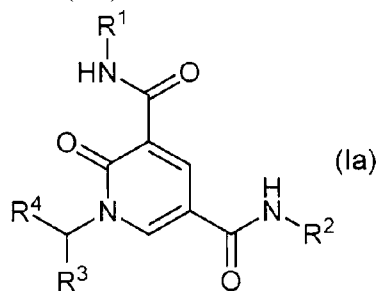
$R^9$ 係-H、-OR<sup>10</sup>或-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>；

$R^{10}$ 係-H或-C<sub>1-3</sub>烷基；且

$R^{11}$ 及 $R^{12}$ 各自獨立地選自-H及-C<sub>1-3</sub>烷基；或 $R^{11}$ 及 $R^{12}$ 可與其所附接

之氮接合在一起形成視情況經一或兩個獨立地選自 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-OH$ 及F取代基取代之4員至7員雜環基。

在一個實施例中，提供式(Ia)之化合物：



及其鹽；

其中：

$R^1$ 係 $-C_{1-3}$ 烷基或環丙基；

$R^2$ 係 $-C_{0-3}$ 烷基- $C_{3-7}$ 環烷基，其中該環烷基未經取代或經1個、2個或3個可相同或不同之 $R^5$ 基團取代；

$R^3$ 係 $-H$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基或環丙基；

$R^4$ 係a) 苯基(其可未經取代或經1或2個可相同或不同之 $R^7$ 基團取代)；或b) 5員或6員雜芳基(其可未經取代或經甲基或甲氧基取代)；或c) 9員至11員雜芳基(其可未經取代或經1個、2個或3個選自甲基、氟及側氧基之可相同或不同之基團取代)；或d)  $-(CH_2)_n$ -苯基；

p為1或2；

n為1或2；

$R^5$ 係鹵基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基- $R^8$ 、 $-CO_2H$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基- $R^8$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 或 $-NHR^6$ ；

$R^6$ 係 $-H$ 或 $-C(O)OC(CH_3)_3$ ；

$R^7$ 係 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-F$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-Cl$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基- $R^9$ 、 $-$

C<sub>1-6</sub>烷基-R<sup>9</sup>或-O-六氫吡啶基；

R<sup>8</sup>係-H、-OH、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或-OCH<sub>3</sub>；

R<sup>9</sup>係-H、-OH、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或嗎啉基；且

R<sup>10</sup>係-H、甲基或乙基。

在一個實施例中，R<sup>1</sup>係甲基、乙基或環丙基。

在一個實施例中，R<sup>1</sup>係甲基。

在一個實施例中，R<sup>2</sup>係H。

在一個實施例中，R<sup>2</sup>係環丙基、環丁基、環己基、甲基環丁基、甲基環戊基、甲基環己基、乙基環丙基、乙基環己基或螺[3.3]庚基，其中該環丙基環丁基、環戊基及環己基可未經取代或經1或2個可相同或不同之R<sup>5</sup>基團取代。

在一個實施例中，R<sup>2</sup>係環丙基、環丁基、3-氟環丁基、3-苯基環丁基、6-胺基螺[3,3]庚基、2-環丙基乙基、(反式)-2-甲基環丙基、(反式)-4-羥基環己基、2-羥基甲基環丙基、2-甲氧基環丙基、1-氰基環丙基、2,2-二氟環丙基、3-(第三)-丁氧基羰基胺基環丁基、(1R\*,2R\*)-2-乙氧基環丙基、(1S\*,2S\*)-2-乙氧基環丙基、(反式)-2-乙基環丙基、(1S,2S)-2-羥基甲基環丙基、(1R,2R)-2-羥基甲基環丙基、(1S,2S)-2-乙基環丙基、(1R,2R)-2-乙基環丙基、(1R,2R)-2-甲基環丙基、2-乙氧基環丙基、(順式)-4-羥基環己基、(1S\*,2S\*)-2-甲氧基環丙基、(反式)-2-乙氧基環丙基、(順式)-2-甲基環丙基、(反式)-2-羥基甲基環丙基、(反式)-2-乙氧基環丙基、(1R\*,2R\*)-2-甲基環丙基、(1R,2R)-2-羥基甲基環丙基、(1S,2S)-2-甲基環丙基、(1S\*,2S\*)-2-羥基甲基環丁基甲基、(順式)-3-羥基環丁基、6-(第三)-丁氧基羰基胺基螺[3.3]庚基、2-苯基環丁基、(順式)-3-羥基羰基環丁

基、1-異丁基環丙基、3-甲氧基-2,2-二甲基環丁基、3-乙氧基環丁基、3-甲基環丁基、3-乙氧基-2-甲氧基環丁基、1-丙基環丁基、(1*S*,3*R*)-3-羥基環戊基、(反式)-2-羥基環己基、(順式)-2-羥基環己基、2,2-二氟環丙基、2-羥基環戊基、(反式)-2-甲氧基環丙基、2-羥基環己基、(1*R*,2*S*)-2-羥基環戊基甲基、(順式)-2-羥基環戊基甲基、(反式)-3-羥基環戊基甲基、(順式)-3-羥基環戊基甲基、(反式)-4-羥基環己基甲基、(順式)-4-羥基環己基甲基、(1*R*<sup>\*</sup>,2*R*<sup>\*</sup>)-2-甲基環丙基、(1*R*,3*S*)-3-羥基環己基甲基、(1*R*,2*R*)-2-羥基環丁基、(1*S*<sup>\*</sup>,3*S*<sup>\*</sup>)-3-羥基環己基、(1*R*<sup>\*</sup>,3*R*<sup>\*</sup>)-3-羥基環己基、(1*S*<sup>\*</sup>,3*R*<sup>\*</sup>)-3-羥基環己基、(1*R*,3*S*)-3-羥基環己基、2,2-二甲基環丙基、(1*S*<sup>\*</sup>,2*S*<sup>\*</sup>)-2-甲基環丙基、(反式)-2-甲氧基環丁基、(1*R*<sup>\*</sup>)-2,2-二甲基環丙基或(1*S*<sup>\*</sup>)-2,2-二甲基環丙基。

在一個實施例中， $R^2$ 係環丙基。

在一個實施例中， $R^2$ 係(1*S*, 2*S*)-2-甲基環丙基。

在一個實施例中， $R^3$ 係-H、-C<sub>1-4</sub>烷基或環丙基。

在一個實施例中， $R^3$ 係H、甲基、乙基或環丙基。

在一個實施例中， $R^3$ 係H。

在一個實施例中， $R^4$ 係a) 苯基(其可未經取代或經1或2個可相同或不同之 $R^7$ 基團取代)；b) 5員或6員雜芳基(其可未經取代或經甲基取代)或c) 9員至11員雜芳基(其可未經取代或經甲基取代)。

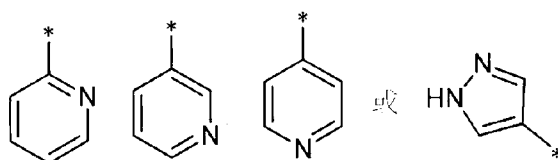
在一個實施例中， $R^4$ 係苯基，其未經取代或經1或2個可相同或不同之 $R^7$ 基團取代。

在一個實施例中， $R^4$ 係苯基、3-甲基胺基苯基、3-二甲基胺基苯基、3,5-二甲基苯基、4-甲氧基苯基、2,3-二甲基苯基、2-氟-3-甲基苯基、

4-氟-3-甲基苯基、4-甲氧基-3-甲基苯基、3-氟-5-甲基苯基、3-甲基苯基、2-氟-5-甲基苯基、3-甲氧基羰基苯基、3-羥基甲基苯基、3-甲氧基苯基、3-羥基苯基、3-(2-羥基乙氧基)苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、4-甲基苯基、2-氟苯基、3-(嗎啉基)苯基、3-氯苯基、3-乙醯基苯基、2-甲基苯基、3-2-(二甲基胺基乙氧基)苯基、2-氟-3-甲基苯基、3-(1-羥基乙基)苯基、3-羥基苯基、2,5-二甲基苯基、4-甲氧基羰基苯基、3-氰基苯基、3-(嗎啉基甲基)苯基、3-(二甲基胺基甲基)苯基、4-羥基甲基、2-甲基苯基、2-氟-5-甲基、4-氟-3-甲氧基苯基、(*R*<sup>\*</sup>)-3-(1-羥基乙基)苯基或(*S*<sup>\*</sup>)-3-(1-羥基乙基)苯基。

在一個實施例中， $R^4$ 係5員或6員雜芳基，其未經取代或經甲基或甲氧基取代。

在一個實施例中， $R^4$ 係：

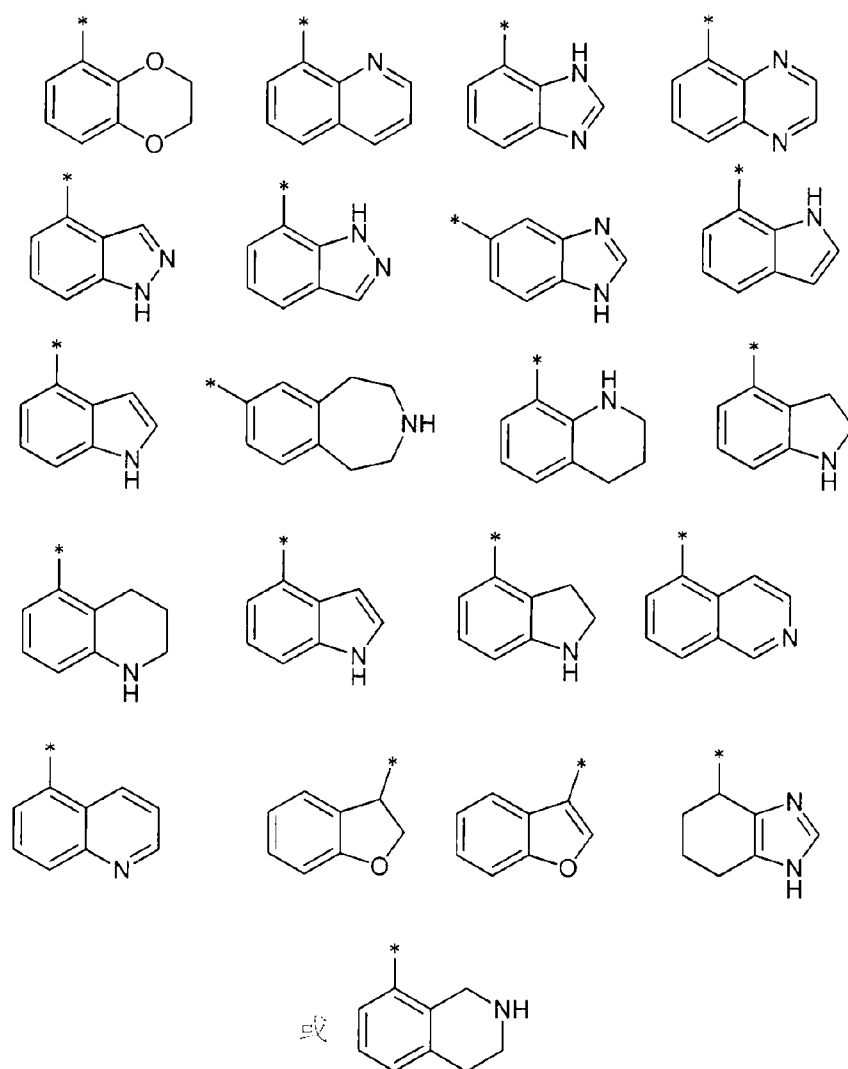


其中\*表示至烷基殘基之附接點，且該 $R^4$ 可未經取代或經甲基或甲氧基取代。

在一個實施例中， $R^4$ 係6-甲氧基吡啶-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、1-甲基-1H吡啶-4-基或6-甲基吡啶-2-基。

在一個實施例中， $R^4$ 係未經取代或經甲基取代之9員至11員雜芳基。

在一個實施例中， $R^4$ 係：



其中\*表示至烷基殘基之附接點，且該R<sup>4</sup>可未經取代或經甲基取代。

在一個實施例中，R<sup>4</sup>係2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己二烯-5-基、喹啉-8-基、1H-苯并[d]咪唑-4-基、1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基、喹啉-5-基、1H-吡啶-4-基、1H-吡啶-7-基、1H-苯并[d]咪唑-6-基、2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-7-基、1,2,3,4-四氫喹啉-8-基、1H-吡啶-4-基、吡啶-4-基、1-甲基-1H-吡啶-4-基、2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基、3-甲基-1H-吡啶-4-基、苯并呋喃-4-基、異喹啉-5-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基、1,2,3,4-四氫喹啉-5-基、1H-吡啶-3-基、1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基、4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基、苯并呋喃-3-基或2,3-二氫苯并呋喃-3-基。

在一個實施例中， $R^4$ 係苯基、3-甲氧基苯基、3-羥基乙氧基苯基或吡啶-4-基。在另一個實施例中， $R^4$ 係苯基。在另一個實施例中， $R^4$ 係3-羥基乙氧基苯基。

在一個實施例中， $R^5$ 係鹵基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 $-CN$ 、 $-OH$ 或 $-NHR^6$ 。在另一個實施例中， $R^5$ 係-F、苯基、甲基、乙基、正丙基、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或 $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ 。在另一個實施例中， $R^5$ 係甲基。

在一個實施例中， $R^7$ 係 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-F$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2$ -嗎啶基、 $-Cl$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 或 $-CH(CH_3)OH$ 。在另一個實施例中， $R^7$ 係 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-F$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2$ -嗎啶基、 $-Cl$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 或 $-CH(CH_3)OH$ 。在另一個實施例中， $R^7$ 係 $-CH(CH_3)OH$ 。

應理解，本發明涵蓋上文所闡述取代基之所有組合。

本發明化合物包括實例1至268之化合物及其鹽。

在另一個實施例中，提供實例269至341之化合物及其鹽。

在再一個實施例中，提供實例1至341之化合物及其鹽。

在一個實施例中，式(I)化合物係

1-苄基-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N5-環丁基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-苄基乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

外消旋-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-苯丙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丁基-1-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己二烯-5-基)甲基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丁基-N3-甲基-1-(3-(甲基胺基)苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丁基-1-(3-(二甲基胺基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N5-(3-氟環丁基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丁基-1-(3,5-二甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丁基-1-(4-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丁基-N3-甲基-2-側氧基-1-(喹啉-8-基甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丁基-1-(2,3-二甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丁基-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丁基-1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丁基-1-(4-甲氧基-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡

啖-3,5-二甲醯胺；

N5-環丁基-1-(3-氟-5-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啖-3,5-二甲醯胺；

N5-環丁基-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啖-3,5-二甲醯胺；

N5-環丁基-1-(2-氟-5-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啖-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N3-甲基-2-側氧基-N5-(3-苯基環丁基)-1,2-二氫吡啖-3,5-二甲醯胺；

N5-(6-胺基螺[3.3]庚-2-基)-1-苄基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啖-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-N5-環丁基-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氫吡啖-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N5-環丁基-N3-環丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啖-3,5-二甲醯胺；

1-((1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-N5-環丁基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啖-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N5-(2-環丙基乙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啖-3,5-二甲醯胺；

3-((5-(環丁基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啖-1(2H)-基)甲基)苯甲酸甲酯；

N5-環丁基-1-(3-(羥基甲基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啖-3,5-二甲醯胺；

N5-環丁基-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丁基-1-(3-羥基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丁基-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-((1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(*R*)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-N3-甲基-1-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-苄基-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-苄基-N3-甲基-N5-((順式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N5-((反式)-4-羥基環己基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-苄基-N5-(2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-苄基-N5-(2-甲氧基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-1-(3-氟苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲

醯胺；

(+/-)-1-苄基-N5-(1-氰基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(喹啉-5-基甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(S\*)-1-苄基-N5-(2,2-二氟環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(3-(1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁基酯；

N5-環丙基-1-(4-氟苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-1-(4-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N5-((1R\*,2R\*)-2-乙氧基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N5-((1S\*,2S\*)-2-乙氧基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-苄基-N5-((反式)-2-乙基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(喹啉-8-基甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-((1H-吡啶-7-基)甲基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-N3-甲基-1-(4-甲基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-1-(3,5-二甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-1-(2-氟苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-1-(2-氟-5-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-((1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-N3-甲基-1-(3-(嗎啉基甲基)苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N5-((1*S*,2*S*)-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二

氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N5-((1*R*,2*R*)-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二

氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-(2-氟苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-

1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

5-溴-1-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺；

(+/-)1-(2-氟-5-甲基苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側

氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N5-((1*R*,2*R*)-2-乙基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N5-((1*S*,2*S*)-2-乙基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-((1*H*-吡啶-7-基)甲基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(3-氯苄基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

外消旋-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-N5-((1*R*,2*R*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-(2-環丙基乙基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-(6-胺基螺[3.3]庚-2-基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-(3-氟環丁基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-(2-乙氧基環丙基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-(2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(*R*)-N5-(3-氟環丁基)-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(*R*)-N5-(2-環丙基乙基)-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-(2-乙氧基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1-((*R*)-1-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-(2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1-((*R*)-1-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1-((*R*)-1-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-((2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呸-7-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N5-(2-((順式)-4-羥基環己基)乙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N5-(2-((反式)-4-羥基環己基)乙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二

氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-(4-氟苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(2-氟苄基)-N5-((1*S*\*,2*S*\*)-2-甲氧基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(4-氟苄基)-N5-(2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-(2-乙氧基環丙基)-1-(4-氟苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

*外消旋*-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-(間-甲苯基)乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-(3-氟環丁基)-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-(2-環丙基乙基)-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

*外消旋*-N5-(2-乙氧基環丙基)-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

*外消旋*-N5-(2-(羥基甲基)環丙基)-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-(6-胺基螺[3.3]庚-2-基)-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

*外消旋*-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(3-乙醯基苄基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

外消旋-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-(鄰甲苯基)乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(4-氟-3-甲基苄基)-N5-(2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-(2-乙氧基環丙基)-1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-((1,2,3,4-四氫喹啉-8-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-(3-氟苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N3-甲基-N5-((1*R*,2*R*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N3-甲基-N5-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-N5-(2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-1-(3-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-(((+/-)-反式)-2-乙氧基環丙基)-1-(3-氟苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-N5-((反式)-2-乙基環丙基)-N3-甲基-

2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-(3-氟環丁基)-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-(2-環丙基乙基)-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

外消旋-N5-(2-乙氧基環丙基)-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

外消旋-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N5-(2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-(6-胺基螺[3.3]庚-2-基)-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

外消旋-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(R\*)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-(間-甲苯基)乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-(2-乙氧基環丙基)-1-(2-氟-5-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-(2-環丙基乙基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-(2-乙氧基環丙基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(2-氟-3-甲基苄基)-N5-(3-氟環丁基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-(6-胺基螺[3.3]庚-2-基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(4-氟苄基)-N5-((1*R*\*,2*R*\*)-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(4-氟苄基)-N5-((1*S*\*,2*S*\*)-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(4-氟苄基)-N3-甲基-N5-((1*R*\*,2*R*\*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(4-氟苄基)-N3-甲基-N5-((1*S*\*,2*S*\*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-((1*R*\*,2*R*\*)-2-乙氧基環丙基)-1-(4-氟苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-((1*S*\*,2*S*\*)-2-乙氧基環丙基)-1-(4-氟苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-((1*R*\*,2*R*\*)-2-乙氧基環丙基)-1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-((1*S*\*,2*S*\*)-2-乙氧基環丙基)-1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-((1*R*\*,2*R*\*)-2-乙氧基環丙基)-1-(3-氟苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-((1*S*\*,2*S*\*)-2-乙氧基環丙基)-1-(3-氟苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-((1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)甲基)-

1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(2-氟-5-甲基苄基)-N5-(2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-

1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-N5-((反式)-2-(羥基甲基)環丙基)-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-

2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(2-氟苄基)-N3-甲基-N5-((1*S*\*,2*S*\*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-

二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(2-氟苄基)-N3-甲基-N5-((1*R*\*,2*R*\*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-

二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-N5-(3-氟環丁基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-

二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-N5-(2-環丙基乙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-

二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-N5-(2-乙氧基環丙基)-N3-甲基-2-側氧

基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-N5-(2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-

側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基環丙基)-

2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-N5-((順式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-

1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-N5-環丙基-1-(3-(1-羥基乙基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-

二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-((1*R*,2*R*)-2-(羥基甲基)環丙基)-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-1-(吡啶-4-基甲基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-N3-甲基-1-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-N3-甲基-1-((2-甲基-1*H*-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-N5-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-N3-甲基-1-((3-甲基-1*H*-吡啶-4-基)甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-((1*H*-吡啶-7-基)甲基)-N3-甲基-N5-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-N5-((反式)-2-乙基環丙基)-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(苯并呋喃-4-基甲基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-((反式)-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1-((*S*<sup>\*</sup>)-1-(間-甲苯基)乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-(1-(1*H*-吡啶-4-基)乙基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N3-甲基-N5-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側

氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-((1*S*\*,2*S*\*)-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-((1*R*\*,2*R*\*)-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-N5-((1*R*,2*R*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-1-(環丙基(苯基)甲基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N5-(環丁基甲基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丁基-N3-甲基-2-側氧基-1-(吡啶-4-基甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丁基-N3-甲基-2-側氧基-1-(吡啶-2-基甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丁基-N3-甲基-2-側氧基-1-(吡啶-3-基甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丁基-1-(2-氟苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丁基-N3-甲基-1-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丁基-1-(2,5-二甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N5-((順式)-3-羥基環丁基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N5-(3,3-二氟環丁基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(6-(1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺基)螺[3.3]庚-2-基)胺基甲酸第三丁基酯；

1-苄基-N3-甲基-2-側氧基-N5-(2-苄基環丁基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(順式)-3-(1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺基)環丁烷甲酸；

N5-環丁基-1-(異喹啉-5-基甲基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(S)-N5-環丁基-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-苄基乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N5-環丁基-N3-乙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N5-(1-異丁基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N5-(3-甲氧基-2,2-二甲基環丁基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N5-(3-乙氧基環丁基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N3-甲基-N5-(3-甲基環丁基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N5-(3-乙氧基-2-甲氧基環丁基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N3-甲基-2-側氧基-N5-(1-丙基環丙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(S)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-苄基乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

4-((5-(環丁基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲酸甲酯；

1-苄基-N5-(2-乙氧基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丁基-N3-甲基-2-側氧基-1-(喹啉-5-基甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N5-((1*S*,3*R*)-3-羥基環戊基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(3-氰基苄基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-苄基-N5-((反式)-2-羥基環己基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-苄基-N5-((順式)-2-羥基環己基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-N3-甲基-1-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(*R*<sup>\*</sup>)-1-苄基-N5-(2,2-二氟環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-

3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-苄基-N5-(2-羥基環戊基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-

3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(3-苯丙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-苯乙基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-N3-甲基-1-(3-(嗎啶基甲基)苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-(2-氟苄基)-N3-甲基-N5-((順式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-(2-氟苄基)-N5-((反式)-2-甲氧基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N5-((2-羥基環己基)甲基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-((1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-苄基-N5-(((1*R*,2*S*)-2-羥基環戊基)甲基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-苄基-N5-(((順式)-2-羥基環戊基)甲基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-苄基-N5-(((反式)-3-羥基環戊基)甲基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-苄基-N5-(((順式)-3-羥基環戊基)甲基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N5-(((反式)-4-羥基環己基)甲基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N5-(((順式)-4-羥基環己基)甲基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

4-((5-(環丙基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲酸甲酯；

N5-環丙基-1-(3-((二甲基胺基)甲基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(2-氟苄基)-N5-((1*R*\*,2*R*\*)-2-甲氧基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(*R*)-N5-(6-胺基螺[3.3]庚-2-基)-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-苄基乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-苄基-N5-(((1*R*,3*S*)-3-羥基環己基)甲基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-1-(4-甲氧基-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-N5-(((順式)-2-乙氧基環丙基)-1-(3-氟苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N5-((1*R*,2*R*)-2-羥基環丁基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-1-(4-(羥基甲基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-

3,5-二甲醯胺；

(*S*<sup>\*</sup>)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-(間-甲苯基)乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(*S*<sup>\*</sup>)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-(鄰甲苯基)乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(*R*<sup>\*</sup>)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-(鄰甲苯基)乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(2-氟-3-甲基苄基)-N5-(2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N5-((1*S*<sup>\*</sup>,3*S*<sup>\*</sup>)-3-羥基環己基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N5-((1*R*<sup>\*</sup>,3*R*<sup>\*</sup>)-3-羥基環己基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N5-((1*S*<sup>\*</sup>,3*R*<sup>\*</sup>)-3-羥基環己基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N5-((1*R*,3*S*)-3-羥基環己基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-((1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-N5-(6-胺基螺[3.3]庚-2-基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-N5-((順式)-2-乙氧基環丙基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-N5-((反式)-2-乙氧基環丙基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N5-(2,2-二甲基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(2-氟苄基)-N5-((1*R*\*,2*R*\*)-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(2-氟苄基)-N5-((1*S*\*,2*S*\*)-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-1-(3-氟-5-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-((1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(2-氟-5-甲基苄基)-N5-((1*S*\*,2*S*\*)-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(2-氟-5-甲基苄基)-N5-((1*R*\*,2*R*\*)-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-((1*S*\*,2*S*\*)-2-(羥基甲基)環丙基)-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-((1*R*\*,2*R*\*)-2-乙氧基環丙基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-((1*S*\*,2*S*\*)-2-乙氧基環丙基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-側氧基-

1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(4-氟-3-甲基苄基)-N5-((1*R*\*,2*R*)-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(4-氟-3-甲基苄基)-N5-((1*S*\*,2*S*\*)-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(3-氟苄基)-N5-((1*S*\*,2*S*\*)-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(3-氟苄基)-N5-((1*R*\*,2*R*\*)-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-N5-((反式)-2-乙氧基環丙基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-1-(4-氟-3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-((1*H*-吡啶-3-基)甲基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(3-氟苄基)-N3-甲基-N5-((1*R*\*,2*R*\*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(3-氟苄基)-N3-甲基-N5-((1*S*\*,2*S*\*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-苄基-N5-((反式)-2-甲氧基環丁基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-1-(2-羥基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-N3-甲基-1-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-1-(3-氟-5-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基環丙基)-1-(3-(嗎啶基甲基)苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(*R*<sup>\*</sup>)-1-苄基-N5-(2,2-二甲基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(*S*<sup>\*</sup>)-1-苄基-N5-(2,2-二甲基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-((4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-N5-((1*R*<sup>\*</sup>,2*R*<sup>\*</sup>)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-N5-((1*S*<sup>\*</sup>,2*S*<sup>\*</sup>)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-((1*R*<sup>\*</sup>,2*R*<sup>\*</sup>)-2-乙氧基環丙基)-1-(2-氟-5-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-((1*S*<sup>\*</sup>,2*S*<sup>\*</sup>)-2-乙氧基環丙基)-1-(2-氟-5-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-((1*R*<sup>\*</sup>,2*R*<sup>\*</sup>)-2-乙氧基環丙基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-((1*S*<sup>\*</sup>,2*S*<sup>\*</sup>)-2-乙氧基環丙基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-側

氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-N5-((1*R*\*,2*R*\*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-N5-((1*S*\*,2*S*\*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N3-甲基-N5-((1*R*\*,2*R*\*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1-((*R*)-1-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N3-甲基-N5-((1*S*\*,2*S*\*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1-((*R*)-1-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-環丙基-1-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N5-((反式)-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(苯并呋喃-3-基甲基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-N5-((反式)-2-乙氧基環丙基)-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(*R*\*)-N5-環丙基-1-(3-(1-羥基乙基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(*S*\*)-N5-環丙基-1-(3-(1-羥基乙基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N5-((反式)-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1-((*S*\*)-1-(間-甲苯基)乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；或

N<sup>5</sup>-環丙基-1-((2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*R*\*,2*R*\*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*\*,2*S*\*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-((1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)甲基)-N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1-((2-甲基-1*H*-吡啶-4-基)甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(3-(二氟甲氧基)苄基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N<sup>5</sup>-環丙基-1-(3-(二氟甲氧基)苄基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1-(喹啉-7-基甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-((*S*\*)-1-(3-甲氧基苄基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N<sup>5</sup>-((1*R*\*,2*R*\*)-2-(羥基甲基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N<sup>5</sup>-((1*S*\*,2*S*\*)-2-(羥基甲基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N<sup>5</sup>-((1*R*\*,2*R*\*)-2-乙基環丙基)-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-

側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

$N^5$ -((1*S*\*,2*S*\*)-2-乙基環丙基)-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)- $N^3$ -甲基-2-

側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

$N^5$ -((1*R*\*,2*R*\*)-2-乙氧基環丙基)-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)- $N^3$ -甲基-

2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

$N^5$ -((1*S*\*,2*S*\*)-2-乙氧基環丙基)-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)- $N^3$ -甲基-

2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

$N^5$ -(2-((反式)-4-胺基環己基)乙基)-1-苄基- $N^3$ -甲基-2-側氧基-1,2-二

氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

$N^5$ -(2-((順式)-4-胺基環己基)乙基)-1-苄基- $N^3$ -甲基-2-側氧基-1,2-二

氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-((1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)甲基)- $N^3$ -甲基- $N^5$ -((1*S*,2*S*)-2-甲基

環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(±)-1-苄基- $N^5$ -((反式)-2-(甲氧基甲基)環丙基)- $N^3$ -甲基-2-側氧基-

1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

$N^5$ -環丙基-1-(3-(2-羥基乙基)苄基)- $N^3$ -甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-

3,5-二甲醯胺；

(+/-)-2-((反式)-2-(1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶

-3-甲醯胺基)環丙基)乙酸第三丁基酯；

$N^5$ -環丙基- $N^3$ -甲基-1-(3-(2-嗎啉基乙基)苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡

啶-3,5-二甲醯胺；

3-((5-(環丙基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)

甲基)苯甲酸；

1-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)甲基)-*N*<sup>5</sup>-環丙基-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

*N*<sup>5</sup>-環丙基-1-(3-(2-(二甲基胺基)乙基)苄基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(吡啶啉-4-基甲基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-*N*<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-*N*<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-(甲氧基甲基)環丙基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-*N*<sup>5</sup>-((反式)-2-乙基環丙基)-1-(吡啶啉-4-基甲基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(3-(2-羥基乙基)苄基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-*N*<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-*N*<sup>5</sup>-((1*S*,2*R*)-2-((二甲基胺基)甲基)環丙基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

*N*<sup>3</sup>-甲基-*N*<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-1-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-苄基-*N*<sup>5</sup>-((反式)-2-(2-羥基乙基)環丙基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

*N*<sup>5</sup>-環丙基-1-((1-(2-羥基乙基)-1*H*-吡啶啉-3-基)甲基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

*N*<sup>3</sup>-甲基-*N*<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-1-(3-(2-嗎啉基乙基)苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-*N*<sup>5</sup>-((1*R*,2*R*)-2-(甲氧基甲基)環丙基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-

二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N<sup>5</sup>-((1*R*,2*R*)-2-(乙氧基甲基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-

二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(3-羥基苄基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-

二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-(乙氧基甲基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-

二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(3-(2-甲氧基乙氧基)苄基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-

側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(3-((*S*)-2-羥基丙氧基)苄基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-

2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-1-(3-(2-嗎啉基乙氧基)苄基)-2-

側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(3-((*R*)-2-羥基丙氧基)苄基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-

2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-N<sup>3</sup>-乙基-N<sup>5</sup>-((反式)-2-甲基環丙基)-2-

側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N<sup>5</sup>-((1*S*\*,2*R*\*)-2-(2-羥基乙基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-

1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N<sup>5</sup>-((1*R*\*,2*S*\*)-2-(2-羥基乙基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-

1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-N<sup>5</sup>-((反式)-2-(2-羥基乙基)環丙基)-

N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-N<sup>3</sup>-乙基-1-(吡啶-4-基甲基)-N<sup>5</sup>-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-N<sup>3</sup>-乙基-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N<sup>5</sup>-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-N<sup>5</sup>-((反式)-2-(2-((2-胺基乙基)(甲基)胺基)乙基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-N<sup>5</sup>-((反式)-3-羥基環丁基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1-(3-(三氟甲基)苄基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-N<sup>5</sup>-((反式)-2-(2-((2-乙醯胺基乙基)(甲基)胺基)乙基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*R*<sup>\*</sup>,2*R*<sup>\*</sup>)-2-(2-嗎啶基乙基)環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*<sup>\*</sup>,2*S*<sup>\*</sup>)-2-(2-嗎啶基乙基)環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-苄基-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((反式)-2-(2-嗎啶基乙基)環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(*R*<sup>\*</sup>)-N<sup>5</sup>-環丙基-1-(2-羥基-1-苯基乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(*S*<sup>\*</sup>)-N<sup>5</sup>-環丙基-1-(2-羥基-1-苯基乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(*S*<sup>\*</sup>)-*N*<sup>5</sup>-環丙基-1-(2-甲氧基-1-苯基乙基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

*N*<sup>5</sup>-環丙基-*N*<sup>3</sup>-甲基-1-((2-甲基苯并[d]噁唑-7-基)甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-((*R*<sup>\*</sup>)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-*N*<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

(+/-)-1-苄基-*N*<sup>5</sup>-((反式)-2-((二甲基胺基)甲基)環丙基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-((1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)甲基)-*N*<sup>5</sup>-環丙基-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-*N*<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

*N*<sup>3</sup>-甲基-*N*<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1-(1-(吡啶-2-基)乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

*N*<sup>3</sup>-甲基-*N*<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1-(吡啶-2-基甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-((4-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-*N*<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

*N*<sup>3</sup>-甲基-*N*<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-1-((4-甲基吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-*N*<sup>5</sup>-((1*R*,2*S*)-2-((二甲基胺基)甲基)環丙基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-(3,5-二甲氧基苄基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-*N*<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基

-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

4-(((3-(甲基胺甲醯基)-5-(((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲基)苯甲酸甲酯；

4-(((3-(甲基胺甲醯基)-5-(((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲基)苯甲酸；

1-(4-(2-胺基乙氧基)苄基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-*N*<sup>5</sup>-(((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；及

1-苄基-*N*<sup>5</sup>-((反式)-3-羥基環丁基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺

或其鹽。

在一個實施例中，式(I)化合物係：

1-苄基-*N*<sup>5</sup>-環丙基-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

1-苄基-*N*<sup>3</sup>-甲基-*N*<sup>5</sup>-(((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

*N*<sup>5</sup>-(((1*R*,2*R*)-2-(羥基甲基)環丙基)-1-(3-甲氧基苄基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

*N*<sup>5</sup>-環丙基-1-(吡啶-4-基甲基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；或

1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-*N*<sup>5</sup>-(((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

或其鹽。

在一個實施例中，式(I)化合物係：

1-苄基-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

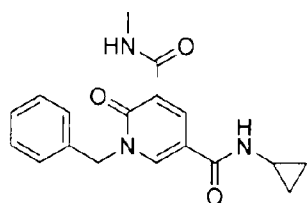
1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-*N*<sup>5</sup>-((1*R*\*,2*R*\*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；或

1-((1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)甲基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-*N*<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺；

或其鹽。

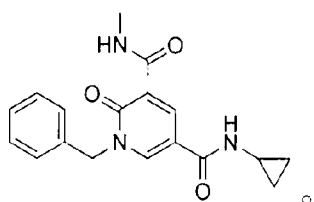
在一個實施例中，式(I)化合物係1-苄基-*N*5-環丙基-*N*3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺或其鹽。在另一個實施例中，式(I)化合物係1-苄基-*N*5-環丙基-*N*3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺或其醫藥上可接受之鹽。在另一個實施例中，式(I)化合物係1-苄基-*N*5-環丙基-*N*3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺。

在一個實施例中，式(I)化合物係

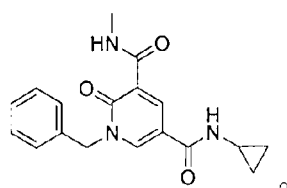


或其鹽。

在另一個實施例中，式(I)化合物係以下化合物之醫藥上可接受之鹽



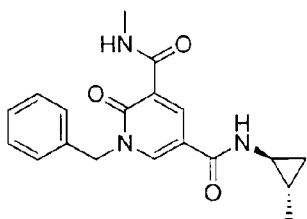
在另一個實施例中，式(I)化合物係



在一個實施例中，式(I)化合物係1-苄基-*N*3-甲基-*N*5-((1*S*,2*S*)-2-甲

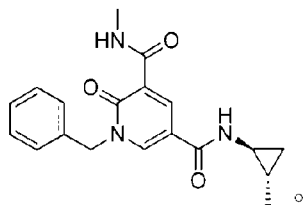
基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺或其鹽。在另一個實施例中，式(I)化合物係1-苄基-N3-甲基-N5-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺或其醫藥上可接受之鹽。在另一個實施例中，式(I)化合物係1-苄基-N3-甲基-N5-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺。

在一個實施例中，式(I)化合物係

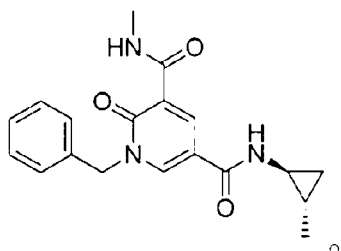


或其鹽。

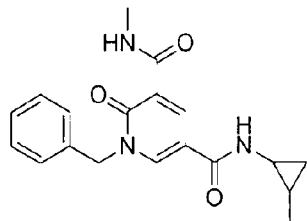
在另一個實施例中，式(I)化合物係以下化合物之醫藥上可接受之鹽



在另一個實施例中，式(I)化合物係

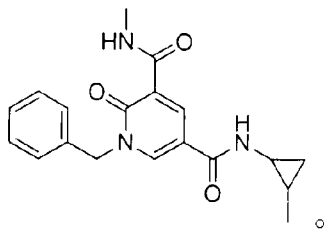


在一個實施例中，式(I)化合物係

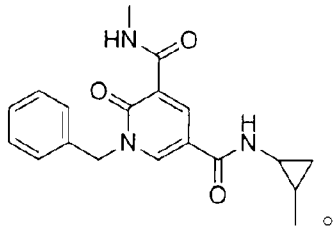


或其鹽。

在另一個實施例中，式(I)化合物係以下化合物之醫藥上可接受之鹽

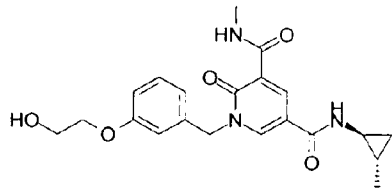


在另一個實施例中，式(I)化合物係



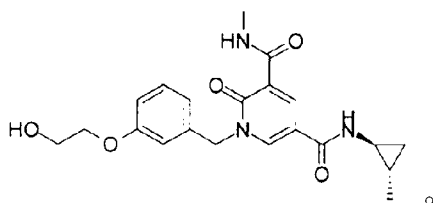
在一個實施例中，式(I)化合物係1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N3-甲基-N5-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺或其鹽。在另一個實施例中，式(I)化合物係1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N3-甲基-N5-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺或其醫藥上可接受之鹽。在另一個實施例中，式(I)化合物係1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N3-甲基-N5-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺。

在一個實施例中，式(I)化合物係

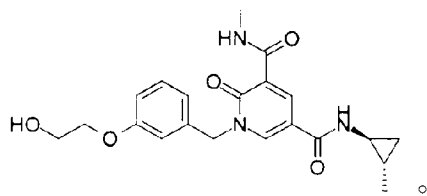


或其鹽。

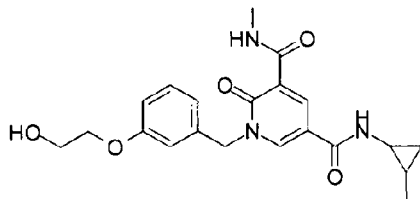
在另一個實施例中，式(I)化合物係以下化合物之醫藥上可接受之鹽



在另一個實施例中，式(I)化合物係

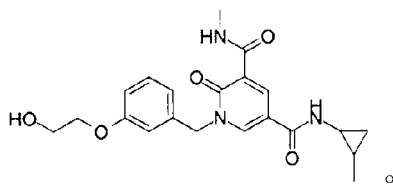


在一個實施例中，式(I)化合物係

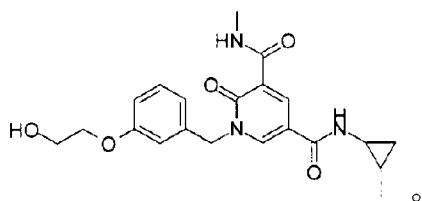


或其鹽。

在另一個實施例中，式(I)化合物係以下化合物之醫藥上可接受之鹽



在另一個實施例中，式(I)化合物係



在本發明之第二態樣中，提供包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及一或多種醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。

在本發明之第三態樣中，提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於療法中，具體而言用於治療溴結構域抑制劑所適用之疾病或病況。

在本發明之第四態樣中，提供治療有需要之個體之溴結構域抑制劑所適用疾病或病況之方法，其包含投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在本發明之第五態樣中，提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療溴結構域抑制劑所適用疾病或病況之藥劑。

## 使用聲明

式(I)化合物及其鹽係溴結構域抑制劑，且因此據信其可用於治療溴結構域抑制劑所適用之疾病或病況。

據信溴結構域抑制劑可用於治療與全身或組織發炎、對感染或低氧之發炎反應、細胞活化及增殖、脂質代謝、纖維變性相關之各種疾病或病況及用於預防及治療病毒感染。

溴結構域抑制劑可用於治療眾多種急性或慢性自體免疫及/或發炎病況，例如類風濕性關節炎、牛皮癬關節炎、關節黏連性脊椎炎、骨關節炎、急性痛風、牛皮癬、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化、發炎性腸病(克隆氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎)、氣喘、慢性阻塞性氣道疾病、肺炎、心肌炎、心包炎、肌炎、濕疹、皮膚炎(包括異位性皮膚炎)、脫髮、白斑症、大疱性皮膚疾病、腎炎、血管炎、高膽固醇血症、動脈粥樣硬化、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、薛格連氏症候群(Sjögren's syndrome)、涎腺炎、視網膜中央靜脈阻塞、視網膜分支靜脈阻塞、歐文-加斯症候群(Irvine-Gass syndrome)(白內障後及手術後)、色素性視網膜炎、睫狀體扁平部炎、視網膜脈絡膜病變、視網膜外膜、囊性黃斑水腫、視網膜毛細管擴張、牽拉性黃斑病變、玻璃體黃斑牽拉症候群、視網膜脫落、視神經網膜炎、特發性黃斑水腫、視網膜炎、乾眼病(乾性角膜結膜炎)、春季角結膜炎、異位性角膜結膜炎、眼色素層炎(例如前眼色素層炎、全眼色素層炎、後眼色素層炎、眼色素層炎相關性黃斑水腫)、鞏膜炎、糖尿病視網膜病變、糖尿病性黃斑水腫、年齡相關性黃斑失養症、肝炎、胰臟炎、原發性膽汁性肝硬化、硬化性膽管炎、艾迪森氏病(Addison's disease)、垂體炎、甲狀腺炎、I型糖尿病、II型糖尿病、巨細

胞動脈炎、腎炎(包括狼瘡性腎炎)、器官受侵性血管炎(例如腎小球性腎炎)、血管炎(包括巨細胞動脈炎)、韋格納肉芽腫(Wegener's granulomatosis)、結節性多動脈炎、貝西氏病(Behcet's disease)、川崎氏病(Kawasaki disease)、高安氏動脈炎(Takayasu's Arteritis)、壞疽性膿皮病、器官受侵性血管炎及移植器官之急性排斥。

在一個實施例中，該急性或慢性自體免疫及/或發炎病況係經由APO-A1之調控由脂質代謝介導之病症，例如高膽固醇血症、動脈粥樣硬化或阿茲海默氏病。

在另一個實施例中，該急性或慢性自體免疫及/或發炎病況係呼吸病症(例如氣喘或慢性阻塞性氣道疾病)。

在另一個實施例中，該急性或慢性自體免疫及/或發炎病況係全身發炎病症,例如類風濕性關節炎、骨關節炎、急性痛風、牛皮癬、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化或發炎性腸病(克隆氏病或潰瘍性結腸炎)。

在另一個實施例中，該急性或慢性自體免疫及/或發炎病況係多發性硬化。

在另一個實施例中，該急性或慢性自體免疫及/或發炎病況係I型糖尿病。

在另一個實施例中，該急性或慢性自體免疫及/或發炎病況係類風濕性關節炎。

溴結構域抑制劑可用於治療抑鬱症。

溴結構域抑制劑可用於治療涉及對細菌、病毒、真菌、寄生蟲或其毒素感染之發炎反應之疾病或病況，例如敗血症、急性敗血症、敗血症症候群、敗血性休克、內毒素血症、全身發炎反應症候群(SIRS)、多器官功

能障礙症候群、中毒性休克症候群、急性肺損傷、ARDS(成人呼吸窘迫症候群)、急性腎衰竭、暴發性肝炎、燒傷、急性胰臟炎、手術後症候群、類肉瘤病、赫氏反應(Herxheimer reaction)、腦炎、脊髓炎、腦膜炎、瘡疾及與病毒感染相關之SIRS (例如流行性感冒、帶狀皰疹、單純皰疹及冠狀病毒)。在一個實施例中，涉及對細菌、病毒、真菌、寄生蟲或其毒素之感染之發炎反應的疾病或病況係急性敗血症。

溴結構域抑制劑可用於治療與局部缺血-再灌注損傷相關之病況，例如心肌梗塞、腦血管局部缺血(中風)、急性冠狀動脈症候群、腎再灌注損傷、器官移植、冠狀動脈旁路移植、心肺旁路程序、肺、腎、肝、胃腸道或外周肢體栓塞。

溴結構域抑制劑可用於治療心血管疾病，例如冠狀動脈疾病(例如，心絞痛或心肌梗塞)、腦血管局部缺血(中風)、高血壓心臟病、風濕性心臟病、心肌病、心房震顫、先天心臟病、心內膜炎、主動脈瘤或外周動脈疾病。

溴結構域抑制劑可用於治療纖維變性病況，例如特發性肺纖維變性、腎纖維變性、術後狹窄、癍痕形成、硬皮症(包括侷限性硬皮病)或心臟纖維變性。

溴結構域抑制劑可用於治療病毒感染，例如單純皰疹感染及再活化、感冒瘡、帶狀皰疹感染及再活化、水痘、帶狀皰疹、人類乳頭瘤病毒(HPV)、人類免疫缺失病毒(HIV)、宮頸贅瘤形成、腺病毒感染(包括急性呼吸疾病)、痘病毒感染(例如牛痘病毒或天花病毒或非洲豬瘟病毒(African swine fever virus))。在一個實施例中，病毒感染係皮膚或宮頸上皮之HPV感染。在另一個實施例中，病毒感染係潛伏HIV感染。

溴結構域抑制劑可用於治療眾多種骨病症，例如骨質疏鬆症、骨量稀少、骨關節炎及關節黏連性脊椎炎。

溴結構域抑制劑可用於治療癌症，包括血液癌(例如白血病、淋巴瘤及多發性骨髓瘤)、上皮癌(包括肺癌、乳癌或結腸癌)、中線癌或間葉細胞、肝、腎或神經腫瘤。

溴結構域抑制劑可用於治療一或多種癌症，該等癌症選自腦癌(神經膠質瘤)、神經膠母細胞瘤、班-佐症候群(Bannayan-Zonana syndrome)、考登病(Cowden disease)、萊爾米特-杜克洛病(Lhermitte-Duclos disease)、乳癌、發炎乳癌、結腸直腸癌、威爾姆腫瘤(Wilm's tumor)、尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、橫紋肌肉瘤、室管膜瘤、髓母細胞瘤、結腸癌、頭頸癌、腎癌、肺癌、肝癌、黑色素瘤、鱗狀細胞癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、肉瘤癌症、骨肉瘤、骨巨細胞瘤、甲狀腺癌、淋巴胚細胞性T細胞白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴球性白血病、毛細胞白血病、急性淋巴母細胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性嗜中性球性白血病、急性淋巴胚細胞性T細胞白血病、漿細胞瘤、成免疫細胞性大細胞白血病、外套細胞白血病、多發性骨髓瘤、成巨核細胞性白血病、急性巨核細胞性白血病、前髓細胞性白血病、混合性白血病、紅血球性白血病、惡性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkins lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤、淋巴胚細胞性T細胞淋巴瘤、柏基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、濾泡性淋巴瘤、神經胚細胞瘤、膀胱癌、尿路上皮癌、外陰癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、腎癌、間皮瘤、食管癌、唾液腺癌症、肝細胞癌症、胃癌、鼻咽癌、頰癌、口腔癌、GIST(胃腸基質瘤)、NUT-中線癌及睪丸癌。

在一個實施例中，癌症係白血病，例如選自急性單核球性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴球性白血病及混合性白血病(MLL)之白血病。在另一個實施例中，癌症係NUT-中線癌。在一些實施例中，癌症係多發性骨髓瘤。在另一個實施例中，癌症係肺癌，例如小細胞肺癌(SCLC)。在另一個實施例中，癌症係神經胚細胞瘤。在另一個實施例中，癌症係柏基特氏淋巴瘤。在另一個實施例中，癌症係宮頸癌。在另一個實施例中，癌症係食道癌。在另一個實施例中，癌症係卵巢癌。在一個實施例中，癌症係乳癌。在另一個實施例中，癌症係結腸直腸癌。

溴結構域抑制劑可用於治療與全身發炎反應症候群相關之疾病，例如敗血症、燒傷、胰臟炎、多發性創傷、出血及局部缺血。在此實施例中，可在診斷點投與溴結構域抑制劑以降低以下各項之發病率：SIRS、休克發作、多器官功能障礙症候群(其包括急性肺損傷發作、ARDS、急性腎、肝、心臟或胃腸道損傷及死亡)。在另一個實施例中，可在與敗血症、出血、大面積組織損害、SIRS或MODS (多器官功能障礙症候群)之高風險相關之手術或其他程序前投與溴結構域抑制劑。在具體實施例中，溴結構域抑制劑所適於之疾病或病況係敗血症、敗血症症候群、敗血性休克及內毒素血症。在另一個實施例中，溴結構域抑制劑適於治療急性或慢性胰臟炎。在另一個實施例中，溴結構域適於治療燒傷。

本發明因此提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽用於療法中。式(I)化合物或其鹽醫藥可用於治療溴結構域抑制劑所適用之疾病或病況。

本發明因此提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽用於治療溴結構域抑制劑所適用之疾病或病況。在一個實施例中，提供式(I)化合物或其

醫藥上可接受之鹽用於治療急性或慢性自體免疫及/或發炎病況。在一個實施例中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽用於治療類風濕性關節炎。在另一個實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療涉及對細菌、病毒、真菌、寄生蟲或其毒素感染之發炎反應之疾病或病況。在另一個實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療與局部缺血-再灌注損傷相關之病況。在另一個實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽用於治療心血管疾病。在另一個實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽用於治療纖維變性病況。在另一個實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽用於治療病毒感染。在另一個實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽用於治療骨病症。在另一個實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽用於治療癌症。在另一個實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽用於治療與全身發炎反應症候群相關之疾病。

亦提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療溴結構域抑制劑所適用之疾病或病況之藥劑。在一個實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療急性或慢性自體免疫及/或發炎病況之藥劑。在一個實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療類風濕性關節炎之藥劑。在另一個實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造之藥劑用以治療涉及對細菌、病毒、真菌、寄生蟲或其毒素之感染之發炎反應之疾病或病況。在另一個實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療與局部缺血-再灌注損傷相關之病況之藥劑。在另一個實施例中，提供式(I)化合物或其醫

藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療心血管疾病之藥劑。在另一個實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，且用於製造用以治療纖維變性病況之藥劑。進一步提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽在製造藥劑中之用途，該藥劑用於治療氣喘。在另一個實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療癌症之藥劑。在另一個實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造之藥劑用以治療與全身發炎反應症候群相關之疾病。

亦提供治療有需要之個體中溴結構域抑制劑所適於疾病或病況之方法，其包含投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，提供治療有需要之個體之急性或慢性自體免疫及/或發炎病況之方法，其包含投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，提供治療有需要之個體之類風濕性關節炎之方法，其包含投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在另一個實施例中，提供治療有需要之個體中涉及對細菌、病毒、真菌、寄生蟲或其毒素感染之發炎反應之疾病或病況之方法，其包含投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在另一個實施例中，提供治療有需要之個體之與局部缺血-再灌注損傷相關之病況之方法，其包含投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在另一個實施例中，提供治療有需要之個體之心血管疾病之方法，其包含投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在另一個實施例中，提供治療有需要之個體之纖維變性病況之方法，其包含投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在另一個實施例中，提供治療有需要之個體之病毒感染之

方法，其包含投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在另一個實施例中，提供治療有需要之個體之癌症之方法，其包含投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在另一個實施例中，提供治療有需要之個體之與全身發炎反應症候群相關之疾病之方法，其包含投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

適宜地，該有需要之個體係哺乳動物，特別地人類。

本發明進一步提供抑制溴結構域之方法，其包含使溴結構域與式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽接觸。

如本文所用，對具體疾病或病況之「治療」之提及包括預防或預防此一疾病或病況。

## **醫藥組合物/投與途徑/劑量**

### **組合物**

當式(I)化合物以及其醫藥上可接受之鹽可以原料化學品形式投與用於療法中時，通常以醫藥組合物形式呈現活性成份。式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽在向患者投與前通常(但不一定)可調配成醫藥組合物。因此，在另一態樣中，提供包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及一或多種醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽係如上文所闡述。賦形劑必須為可接受的，意指其與組合物之其他成份相容且對其接受者無害。根據本發明之另一態樣，亦提供用於製備醫藥組合物之製程，其包含將式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種醫藥上可接受之賦形劑混合。醫藥組合物可用於治療本文所闡述病況中之任一者。

在另一態樣中，本發明係關於用於治療或預防溴結構域抑制劑所適

於疾病或病況之醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

由於式(I)化合物意欲用於醫藥組合物中，將易於瞭解其各自較佳地以實質上純之形式(例如，至少85%純、尤其至少98%純(對於重量基礎為重量%))提供。

醫藥組合物可以每單位劑量含有預定量之活性成份之單位劑型提供。較佳單位劑量組合物係含有日劑量或分劑量或其適當部分之活性成份之彼等。該等單位劑量因此可以一天超過一次進行投與。較佳單位劑量組合物係含有如上文所陳述之日劑量或分劑量(對於一天超過一次之投與)或其適當部分之活性成份之彼等。

醫藥組合物可適於藉由任一適當途徑投與，例如經口(包括經頰或舌下)、經直腸、吸入、經鼻內、經局部(包括經頰、舌下或經真皮)、經眼睛(包括局部、眼內、結膜下、鞏膜外、筋膜囊下)、陰道或非經腸(包括皮下、肌內、靜脈內或真皮內)途徑。該等組合物可藉由藥學業界已知之任一方法藉由(例如)使活性成份與載劑或賦形劑結合來製備。

本發明醫藥組合物可以散裝形式製備及包裝，其中可提取安全且有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽且然後以(例如)粉末或糖漿給予患者。或者，本發明醫藥組合物可以單位劑型製備及包裝，其中每一物理離散單位含有式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。當以單位劑型製備時，本發明醫藥組合物通常可含有(例如) 0.25 mg至1 g或0.5 mg至500 mg或1 mg至100 mg式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明醫藥組合物通常含有一種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

通常將式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之賦形劑或賦形劑調配成適於藉由期望之投與途徑投與患者之劑型。舉例而言，劑型包括適於以下之彼等：(1) 經口投與，例如錠劑、膠囊、囊片、丸劑、糖錠劑、粉末、糖漿、酏劑、懸浮液、溶液、乳液、小藥囊及扁囊劑；(2) 非經腸投與，例如無菌溶液、懸浮液及重構用粉末；(3) 經皮投與，例如經皮貼劑；(4) 經直腸投與，例如栓劑；(5) 吸入，例如氣溶膠、溶液及乾粉末；及(6) 經局部投與，例如乳霜、軟膏劑、洗劑、溶液、膏糊、噴霧劑、發泡體及凝膠。

醫藥上可接受之適宜賦形劑將端視所選具體劑型而變化。另外，可針對特定功能選擇醫藥上可接受之適宜賦形劑使得其可用於組合物中。舉例而言，可針對促進產生均勻劑型之能力來選擇某些醫藥上可接受之賦形劑。可針對促進產生穩定劑型之能力來選擇某些醫藥上可接受之賦形劑。可針對在投與個體後促進一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽自身體之一個器官或部分攜載或運輸至身體之另一器官或部分的能力來選擇某些醫藥上可接受之賦形劑。可針對增強個體順從性之能力來選擇某些醫藥上可接受之賦形劑。

醫藥上可接受之適宜賦形劑包括以下類型之賦形劑：稀釋劑、填充劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑、助流劑、造粒劑、包覆劑、潤濕劑、溶劑、共溶劑、懸浮劑、乳化劑、甜味劑、矯味劑、遮味劑、著色劑、抗結塊劑、保濕劑、螯合劑、塑化劑、增黏劑、抗氧化劑、防腐劑、穩定劑、表面活性劑及緩衝劑。熟習此項技術者將瞭解某些醫藥上可接受之賦形劑可用於超過一種功能且可端視多少賦形劑存於調配物中及何種其他賦形劑存於調配物中而用於替代功能。

熟習此項技術者具有業內之知識及技術以使得其能夠選擇適當量之醫藥上可接受之適宜賦形劑以用於本發明中。另外，存在多種闡述醫藥上可接受之賦形劑且可用於選擇醫藥上可接受之適宜賦形劑且可為熟習此項技術者所用之來源。實例包括 *Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)*、*The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited)* 及 *The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)*。

本發明醫藥組合物係使用熟習此項技術者已知之技術及方法來製備。業內通常使用之一些方法闡述於 *Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)* 中。

因此，在另一態樣中，本發明係關於製備包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及一或多種醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物之方法，該方法包含混合各成份。可藉由(例如)在環境溫度及大氣壓下混合來製備包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物。

在一個實施例中，醫藥組合物適於非經腸投與，特別地靜脈內投與。

在一個實施例中，醫藥組合物適於經口投與。

在一個實施例中，醫藥組合物適於局部投與。

適於非經腸投與之醫藥組合物包括水性及非水性無菌注射溶液(其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及可使組合物與預期接受者之血液等滲的溶質)及水性及非水性無菌懸浮液(其可包括懸浮劑及增稠劑)。該等組合物可在單位劑量或多劑量容器(例如，密封安瓿及小瓶)中提供，且可儲存

於冷凍乾燥(凍乾)條件下，僅需在即將使用前添加無菌液體載劑(例如，注射用水)。可自無菌粉末、顆粒及錠劑製備臨時注射溶液及懸浮液。

適於經口投與之醫藥組合物可作為諸如膠囊或錠劑等離散單位；粉末或顆粒；於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液；可食用發泡體或發泡物；或水包油型液體乳液或油包水型乳液提供。

例如，對於以錠劑或膠囊形式經口投與而言，活性藥物組份可與經口、醫藥上可接受之無毒惰性載劑(例如乙醇、甘油、水及諸如此類)組合。適於納入錠劑或膠囊中之粉末可藉由使化合物降低至適宜微細度(例如藉由微粉化)並與類似地製備之醫藥載劑(例如可食用碳水化合物(例如，澱粉或甘露醇))混合來製備。亦可存在矯味劑、防腐劑、分散劑及著色劑。

膠囊可藉由製備如上文所闡述之粉末混合物並填充成型明膠外殼製得。在填充操作之前可向粉末混合物中添加助流劑及潤滑劑，例如，膠體狀二氧化矽、滑石粉、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或固體聚乙二醇。當攝入膠囊時，亦可添加崩解劑或增溶劑(例如瓊脂、碳酸鈣或碳酸鈉)以改良藥劑之可用性。

此外，在期望或需要時，亦可將適宜黏合劑、助流劑、潤滑劑、甜味劑、矯味劑、崩解劑(disintegrating agent, disintegrant)及著色劑納入混合物中。適宜黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖(例如葡萄糖或 $\beta$ -乳糖)、玉米甜味劑、天然及合成膠(例如阿拉伯膠(acacia)、黃蓍膠(tragacanth)或海藻酸鈉)、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟及諸如此類。該等劑型中所使用之潤滑劑包括油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及諸如此類。崩解劑包括澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、黃原膠

及諸如此類。例如，藉由製備粉末混合物，製粒或擊壓，添加潤濕劑及崩解劑並壓製成錠劑來調配錠劑。粉末混合物係藉由將適宜的經粉碎化合物與上文所述稀釋劑或鹼及視情況黏合劑(例如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠或聚乙烯吡咯啉酮)、溶液阻滯劑(例如石蠟)、再吸收加速劑(例如四級銨鹽)及/或吸收劑(例如皂白石、高嶺土(kaolin)或磷酸二鈣)混合來製備。可藉由用黏合劑(例如糖漿、澱粉膏糊、阿卡迪亞黏液(acadia mucilage)或纖維素材料或聚合材料之溶液)潤濕並迫使其經過網篩將粉末混合物製粒。作為製粒之替代方案，可使粉末混合物通過錠劑機且結果係破碎為顆粒之不完美成形擊壓物。可藉助添加硬脂酸、硬脂酸鹽、滑石粉或礦物油將顆粒潤滑以防止黏附至錠劑成形模具。然後將經潤滑混合物壓製成錠劑。亦可將式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽與自由流動之惰性載劑組合併直接壓縮成錠劑，而不經歷製粒或擊壓步驟。可提供由密封蟲膠包衣、糖或聚合材料包衣及拋光蠟包衣組成之透明或不透明保護包衣。可向該等包衣中添加染料以區分不同單位劑量。

諸如溶液、糖漿及酏劑等口服流體可以劑量單位形式製備，以使得給定量含有預定量之化合物。糖漿可藉由將化合物溶解於適宜矯味之水溶液中來製備，而酏劑係藉助使用無毒媒劑來製備。通常可藉由將化合物分散於無毒媒劑中來調配懸浮液。亦可添加增溶劑及乳化劑(例如乙氧基化異硬脂醇及聚氧乙烯山梨糖醇醚)、防腐劑、矯味添加劑(例如薄荷油或天然甜味劑或糖精或其他人工甜味劑及諸如此類)。

用於經口投與之組合物可經設計以提供經修飾釋放特性以便維持或換言之控制治療活性劑之釋放。

若適當，可將用於經口投與之劑量單位組合物微膠囊化。亦可(例如)

藉由將微粒材料包覆或埋入聚合物、蠟或諸如此類中來製備組合物以延長或維持釋放。

對於適於及/或適合經口投與之組合物，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可呈(例如)藉由微粉化獲得之粒徑減小之形式。大小減小之(例如微粒化)化合物或鹽之優選粒徑係由約0.5微米至約10微米之 $D_{50}$ 值(例如如使用雷射繞射所量測)來定義。

式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽亦可以脂質體遞送系統形式(例如小單層囊泡、大單層囊泡及多層囊泡)投與。脂質體可自多種磷脂(例如膽固醇、硬脂胺或磷脂醯膽鹼)形成。

適於局部投與之醫藥組合物可調配成軟膏、乳霜、懸浮液、乳液、洗劑、粉末、溶液、膏糊、凝膠、發泡體、噴霧劑、氣溶膠或油狀物。該等醫藥組合物可包括習用添加劑，該等添加劑包括(但不限於)防腐劑、輔助藥物滲透之溶劑、共溶劑、軟化劑、推進劑、黏度改良劑(膠凝劑)、表面活性劑及載劑。在一個實施例中，提供適於局部投與之醫藥組合物，該組合物包含介於0.01%至10%之間或介於0.01%至1%之間之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽(以組合物之重量計)。

對於治療眼睛或其他外部組織(例如口及皮膚)，該等組合物較佳作為局部軟膏、乳霜、凝膠、噴霧劑或發泡體施用。活性成份在調配於軟膏中時可與石蠟或水混溶性軟膏基質一起使用。另一選擇為，活性成份可調配成具有水包油型乳霜基質或油包水型基質之乳霜。

適於局部投與眼睛之醫藥組合物包括滴眼劑，其中將活性成份溶解或懸浮於適宜載劑、尤其水性溶劑中。欲投與眼睛之組合物將具有在眼科上相容之pH及滲透壓。一或多種眼科上可接受之pH調節劑及/或緩衝劑可

包括在本發明組合物中，包括酸，例如乙酸、硼酸、檸檬酸、乳酸、磷酸及鹽酸；鹼，例如氫氧化鈉、磷酸鈉、硼酸鈉、檸檬酸鈉、乙酸鈉及乳酸鈉；及緩衝劑，例如檸檬酸鹽/右旋糖、碳酸氫鈉及氯化銨。以將組合物之pH維持在可接受範圍內所需之量包含該等酸、鹼及緩衝劑。一或多種眼科上可接受之鹽可以足以使組合物之滲透壓在眼科上可接受之範圍內之量包括在組合物中。該等鹽包括具有鈉、鉀或銨陽離子及氯離子、檸檬酸根、抗壞血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氫根、硫酸根、硫代硫酸根或亞硫酸氫根陰離子之彼等。

經眼遞送器件可經設計用於以多個經定義釋放速率控制一或多種治療劑之釋放並維持劑量動力學及滲透性。可藉助設計納入生物可降解/生物可蝕性聚合物(例如聚乙烯乙酸乙酯(EVA)、超水解PVA)、羥基烷基纖維素(HPC)、甲基纖維素(MC)、羥基丙基甲基纖維素(HPMC)、聚己內酯、聚(乙醇)酸、聚(乳酸)酸、聚酸酐)、聚合物分子量、聚合物結晶度、共聚物比率、處理條件、表面精整、幾何學、賦形劑添加並將增強藥物擴散、腐蝕、溶解及滲透之聚合塗層之不同選擇及性質之聚合基質獲得控制釋放。

用於經眼遞送之醫藥組合物亦包括原位可膠凝水性組合物。此一組合物以在與眼睛或與淚液接觸時有效促進膠凝之濃度包含膠凝劑。適宜膠凝劑包括(但不限於)熱固性聚合物。本文所用術語「原位可膠凝」不僅包括在與眼睛或與淚液接觸時形成凝膠之低黏度液體，且亦包括在投與眼睛時展現實質上有所增加之黏度或凝膠硬度之更多黏性液體(例如半流體及觸變性凝膠)。例如參見，Ludwig (2005) *Adv. Drug Deliv. Rev.* 3;57:1595-639，其係出於其教示用於經眼藥物遞送中之聚合物之實例之

目的以引用方式併入本文中。

用於經鼻或吸入投與之劑型可便捷地調配為氣溶膠、溶液、懸浮液、凝膠或乾粉末。

對於適於及/或適合吸入投與之組合物，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽較佳呈(例如)藉由微粉化獲得之粒徑有所減小之形式。大小有所減小之(例如微粒化)化合物或鹽之優選粒徑係藉由約0.5微米至約10微米之 $D_{50}$ 值(例如如使用雷射繞射所量測)來定義。

例如用於吸入投與之氣溶膠調配物可包含活性物質於醫藥上可接受之水性或非水性溶劑中之溶液或微細粒懸浮液。氣溶膠調配物可在密封容器中以無菌形式以單一或多劑量量來提供，其可採用筒形式或再填充以在霧化器件或吸入器下使用。另一選擇為，密封容器可為單獨分配器件，例如單一劑量鼻吸入器或安裝有計量閥之氣溶膠分配器(計量劑量吸入器)，其在耗盡容器之內容物後意欲拋棄。

倘若劑型包含氣溶膠分配器，則其較佳地含有處於壓力下之適宜推進劑，例如壓縮空氣、二氧化碳或有機推進劑(例如氫氟碳(HFC))。適宜HFC推進劑包括1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷及1,1,1,2-四氟乙烷。氣溶膠劑型亦可採用幫浦-霧化器之形式。加壓氣溶膠可含有活性化合物之溶液或懸浮液。此可能需要納入其他賦形劑(例如共溶劑及/或表面活性劑)來改良懸浮液調配物之分散特徵及均質性。溶液調配物亦可需要添加共溶劑(例如乙醇)。

對於適於及/或適合吸入投與之醫藥組合物，醫藥組合物可為乾粉末可吸入組合物。此一組合物可包含粉末基質(例如乳糖、葡萄糖、海藻糖、甘露醇或澱粉)、式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽(較佳地呈粒徑有

所減小之形式，例如呈微粒化形式)及視情況性能改良劑(例如L-白胺酸或另一胺基酸)及/或硬脂酸之金屬鹽(例如硬脂酸鎂或硬脂酸鈣)。較佳地，乾粉末可吸入組合物包含乳糖(例如乳糖一水合物)及式(I)化合物或其鹽之乾粉末摻合物。可使用適宜器件(例如DISKUS®器件，由GlaxoSmithKline出售)將該等組合物投與患者，此例如闡述於GB 2242134 A中。

可將式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽調配為流體調配物以自流體分配器遞送，例如具有分配噴嘴或分配孔口之流體分配器，在將使用者所施加力施加至流體分配器之幫浦機械部分時藉助該分配噴嘴或分配孔口可分配經計量劑量之流體調配物。該等流體分配器通常提供有多個經計量劑量之流體調配物之貯器，該等劑量在後續幫浦致動時可分配。分配噴嘴或孔口可經構形以插入使用者之鼻孔中，以便將流體調配物噴霧分配至鼻腔中。上文所提及類型之流體分配器闡述及闡釋於WO-A-2005/044354中。

式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療有效量將取決於多種因素，包括(例如)患者之年齡及重量、需要治療之精確病況及其嚴重性、調配物之性質及投與途徑，且最終將由監護醫師或獸醫師決定。在醫藥組合物中，用於經口或非經腸投與之每一劑量單位較佳地含有0.01 mg至3000 mg、更佳0.5 mg至1000 mg式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係作為游離鹼計算。用於經鼻或吸入投與之每一劑量單位較佳地含有0.001 mg至50 mg、更佳0.01 mg至5 mg式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係作為游離鹼計算。

醫藥上可接受之式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽可以如下日劑量(對於成年患者)投與：例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之0.01

mg/天至3000 mg/天、0.5 mg/天至1000 mg/天或100 mg/天至2500 mg/天之經口或非經腸劑量或0.001 mg/天至50 mg/天或0.01 mg/天至5 mg/天之鼻或吸入劑量，其係作為游離鹼計算。此量可以每天單一劑量或更通常以每天多個(例如2個、3個、4個、5個或6個)分劑量給予以使得總日劑量相同。可以式(I)化合物本身之有效量之比例形式來確定其鹽之有效量。

式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽可單獨使用或與其他治療劑組合使用。本發明之組合療法因此包含投與至少一種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及使用至少一種其他治療活性劑。較佳地，本發明之組合療法包含投與至少一種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及至少一種其他治療活性劑。式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽及其他治療活性劑可在單一醫藥組合物中一起投與或分開投與，且當分開投與時，此可同時或以任一順序依序進行。將選擇式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及其他治療活性劑之量及相對投與時序以便達成期望之組合治療效應。因此在另一態樣中，提供包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽以及一或多種其他治療活性劑之組合。

因此在一態樣中，根據本發明之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物可與一或多種其他治療劑(例如選自抗生素、抗病毒劑、糖皮質類固醇、毒蕈鹼拮抗劑、 $\beta$ -2激動劑及維生素D3類似物)組合使用或包括該一或多種其他治療劑。在另一個實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可與適於治療癌症之另一治療劑組合使用。該等其他治療劑之實例可參見V.T. Devita及S. Hellman(編者)之Cancer Principles and Practice of Oncology, 第6版(2001), Lippincott Williams &Wilkins Publishers。熟習此項技術者將能

夠基於該等藥物之特定特徵及所涉及癌症辨別出可使用何種藥劑組合。欲與式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽組合使用之其他治療劑包括(但不限於)抗微管劑(例如二萜類及長春花生物鹼(vinca alkaloid))；鉑配位錯合物；烷基化劑(例如氮芥、氧雜氮雜磷雜苯、烷基磺酸鹽、亞硝基脲及三氮烯)；抗生素劑(例如蔥環黴素(anthracyclin)、放線菌素(actinomycin)及博來黴素(bleomycin))；拓撲異構酶II抑制劑(topoisomerase II inhibitor)(例如表鬼白毒素(epipodophyllotoxin))；抗代謝物(例如嘌呤及嘧啶類似物及抗葉酸化合物)；拓撲異構酶I抑制劑(例如喜樹鹼(camptothecin)；激素及激素類似物)；信號轉導路徑抑制劑(例如酪胺酸受體抑制劑)；非受體酪胺酸激酶血管生成抑制劑；免疫治療劑；促凋亡劑；後生或轉錄調節劑(例如組織蛋白去乙酰酶抑制劑)及細胞週期信號傳導抑制劑。

應瞭解，當式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與通常藉由吸入、靜脈內、經口或鼻內途徑投與之其他治療劑組合投與時，可藉由相同途徑投與所得醫藥組合物。另一選擇為，可藉由不同途徑投與組合物之個別組份。

本發明之一個實施例涵蓋包含一或兩種其他治療劑之組合。

熟習此項技術者將明瞭，若適當，其他治療成份可以鹽形式(例如作為鹼金屬鹽或胺鹽或作為酸加成鹽或前藥)或作為酯(例如低碳烷基酯)或作為溶劑合物(例如水合物)使用，以最佳化治療成份之活性及/或穩定性及/或物理特徵(例如溶解性)。亦將明瞭，若適當，治療成份可以光學純形式使用。

可方便地提供用於以醫藥組合物形式使用之上文所提及之組合，且因此包含如上文所定義之組合與醫藥上可接受之稀釋劑或載劑之醫藥組合

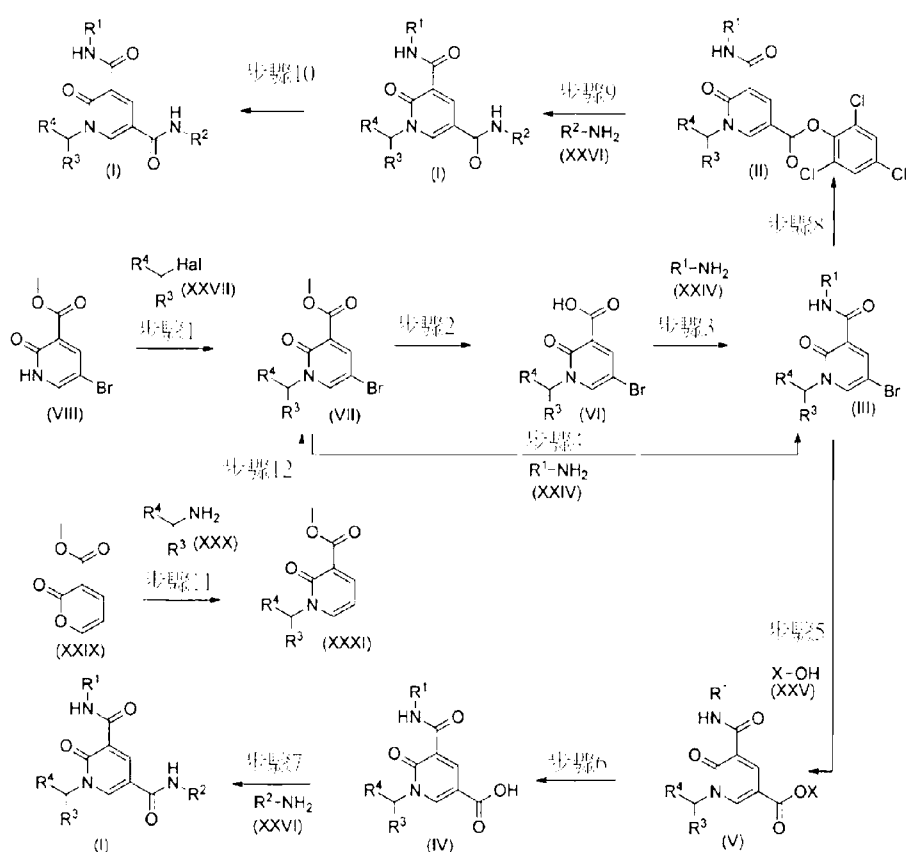
物代表本發明之另一態樣。

## 一般合成途徑

本發明化合物可藉由各種方法(包括標準化學法)來製備。除非另外指明，否則任一先前所定義變量將繼續具有先前所定義之含義。闡釋性一般合成方法闡述於以下方案中，且可易於改編以製備其他本發明化合物。在實例部分中製備本發明之特定化合物。

可如下文方案中之任一者中所闡述來製備式(I)化合物：

### 方案1：



其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 係如上文所闡述，Hal係氯或溴且X係 $C_{1-6}$ 烷基。

關於上文方案1中所顯示之步驟，可利用以下反應條件：

**步驟1：**係烷基化且可在適宜溫度(例如 $0^\circ\text{C}$ )下、在無機鹼(例如氫化

鈉)存在下、在適宜溶劑(較佳地非質子溶劑，例如DMF、THF或2-MeTHF)中使用式 $R^4CH(R^3)Hal$ 之烷基或苄基鹵化物(例如式 $R^4CH(R^3)Br$ 之烷基溴化物)來實施。

**步驟2**：係鹼水解且可在適宜溫度(例如室溫)下在適宜溶劑或溶劑混合物(例如甲醇及THF之混合物)中使用任一適宜無機鹼(例如LiOH)來實施。

**步驟3**：係由兩個步驟組成之醯胺偶合反應。步驟3a，其用於產生醯氯，其可在適宜溫度(例如室溫)下在適宜溶劑(例如DCM)中在適宜觸媒(例如DMF)存在下使用氯化劑(例如草醯氯)來實施。步驟3b可視情況在適宜溫度(例如 $0^{\circ}C$ )下、在適宜溶劑(例如THF)中、在三級胺(例如三乙胺)存在下使用胺試劑 $R^1-NH_2$ 來實施。

**步驟4**：係胺置換反應且可在適宜溫度(例如 $50^{\circ}C$ )下在適宜溶劑或溶劑混合物(例如水及甲醇之混合物)中使用胺試劑 $R^1-NH_2$ 來實施。

**步驟5**：係羰基化反應且可在適宜溫度(例如 $100^{\circ}C$ )下、在適宜溶劑(例如DMSO)中、在三級胺(例如三乙胺)存在下、在鈀觸媒(例如乙酸鈀)存在下、在膦配體(例如dppb)存在下、在一氧化碳存在下、使用醇試劑XOH (X係 $C_{1-6}$ 烷基)來實施。

**步驟6**：係水解步驟且可在適宜溫度(例如室溫)下、在適宜溶劑或溶劑混合物(例如甲醇及THF)中、使用無機鹼(例如NaOH或LiOH)來實施。

**步驟7**：係醯胺偶合反應且可在適宜溫度(例如室溫)下、在適宜溶劑(例如DCM或DMF)中、在適宜三級胺(例如三乙胺或DIPEA)存在下、在適宜醯胺偶合反應物(例如HATU)存在下、使用胺試劑 $R^2-NH_2$ 來實施。

**步驟8**：係羰基化反應且可在適宜溫度(例如 $80^{\circ}C$ )下、在膦配體(例如

Xantphos)存在下、在適宜鈀觸媒(例如乙酸鈀(II))存在下、在親核觸媒(例如DMAP)存在下、在適宜溶劑(例如THF)存在下、使用金屬羰基錯合物(例如八羰基二鈷)來實施。

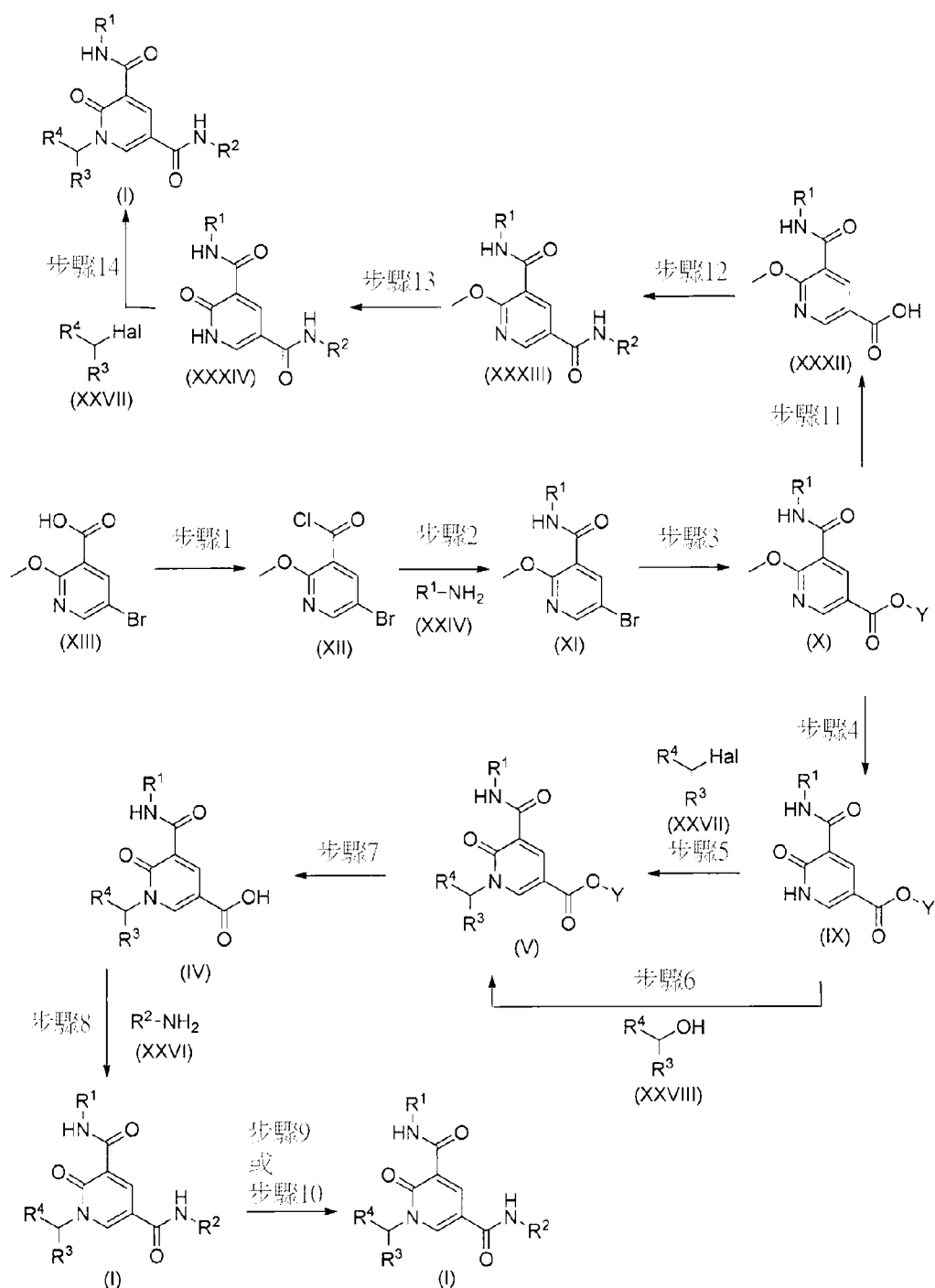
**步驟9**：係置換反應且可在適宜溫度(例如45°C)下、在親核觸媒(例如DMAP)存在下、在三級胺(例如三乙胺)存在下、在適宜溶劑(例如THF)存在下、使用胺試劑 $R^2-NH_2$ 來實施。

**步驟10**：係用於去除保護基團(例如BOC)之可選去保護步驟且可在適宜溫度(例如室溫)下、在適宜溶劑(例如DCM)存在下、使用酸(例如TFA)來實施。

**步驟11**：係吡啶酮形成且可在適宜溶劑或溶劑混合物(例如DMF及THF)中且添加適宜醯胺偶合劑(例如EDC)、適宜親核觸媒(例如DMAP)及適宜溫度(例如室溫)、使用烷基或苄基胺(例如 $R^4CH(R^3)NH_2$ )來實施。

**步驟12**：係溴化反應且可在適宜溫度(例如室溫)下、在適宜溶劑(例如2-MeTHF)中、使用適宜溴化反應物(例如NBS)來實施。

**方案2**：



其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 係如上文所闡述， $Y$ 係 $C_{1-6}$ 烷基且 $Hal$ 係溴或氯。

關於上文方案2中所顯示之步驟，可利用以下反應條件：

**步驟1：**係醯氯形成，且可在適宜溫度(例如室溫)下、在適宜溶劑(例如DCM)中、在適宜觸媒(例如)DMF存在下、使用氯化劑(例如)草醯氯來實施。

**步驟2：**係胺置換反應，且可在適宜溫度(例如0°C)下、在適宜溶劑(例如THF)中、在三級胺(例如三乙胺)存在下、使用胺試劑 $R^1-NH_2$ 來實施。

**步驟3：**係羰基化反應且可在適宜溫度(例如100°C)下、在適宜溶劑(例如DMSO)中、在三級胺(例如三乙胺)存在下、在鈀觸媒(例如乙酸鈀(II))存在下、在膦配體(例如dppb)存在下、在一氧化碳存在下、使用醇試劑YOH (Y 係 $C_{1-6}$ 烷基)來實施。

**步驟4：**係去甲基化反應且可在適宜溫度(例如室溫)下、在適宜溶劑(例如乙腈)中、使用去甲基化劑(例如NaI以及TMS-Cl)來實施。

**步驟5：**係烷基化且可在適宜溫度(例如90°C)下、在適宜溶劑(例如DMF)中、在無機鹼(例如碳酸鉀)存在下、使用烷基或苄基鹵(例如 $R^4CH(R^3)Br$ 或 $R^4CH(R^3)Cl$ )來實施。

**步驟6：**係光延反應(Mitsunobu reaction)且可在適宜溫度(例如室溫或120°C)下、在適宜溶劑(例如甲苯)中、在膦(例如三苯基膦或2-(三丁基膦烯)乙腈)存在下、使用醇(例如 $R^4CH(R^3)OH$ )、光延試劑(例如DIAD)來實施。

**步驟7：**係水解步驟且可在適宜溫度(例如室溫)下、在適宜溶劑或溶劑混合物(例如甲醇及THF或1,4-二噁烷及水)中、使用無機鹼(例如NaOH或LiOH)來實施。

**步驟8：**係醯胺偶合反應且可在適宜溫度(例如室溫)下、在適宜溶劑(例如DCM或DMF)中、在適宜三級胺(例如三乙胺或DIPEA)存在下、在醯胺偶合反應物(例如HATU)存在下、使用胺試劑 $R^2-NH_2$ 來實施。

**步驟9：**係用於去除保護基團(例如BOC)之可選去保護步驟且可在適

宜溫度(例如室溫)下、在適宜溶劑(例如DCM)存在下、使用酸(例如)TFA來實施。

**步驟10**：係使用適宜對掌性HPLC管柱及適宜溶劑系統之可選對掌性分離。

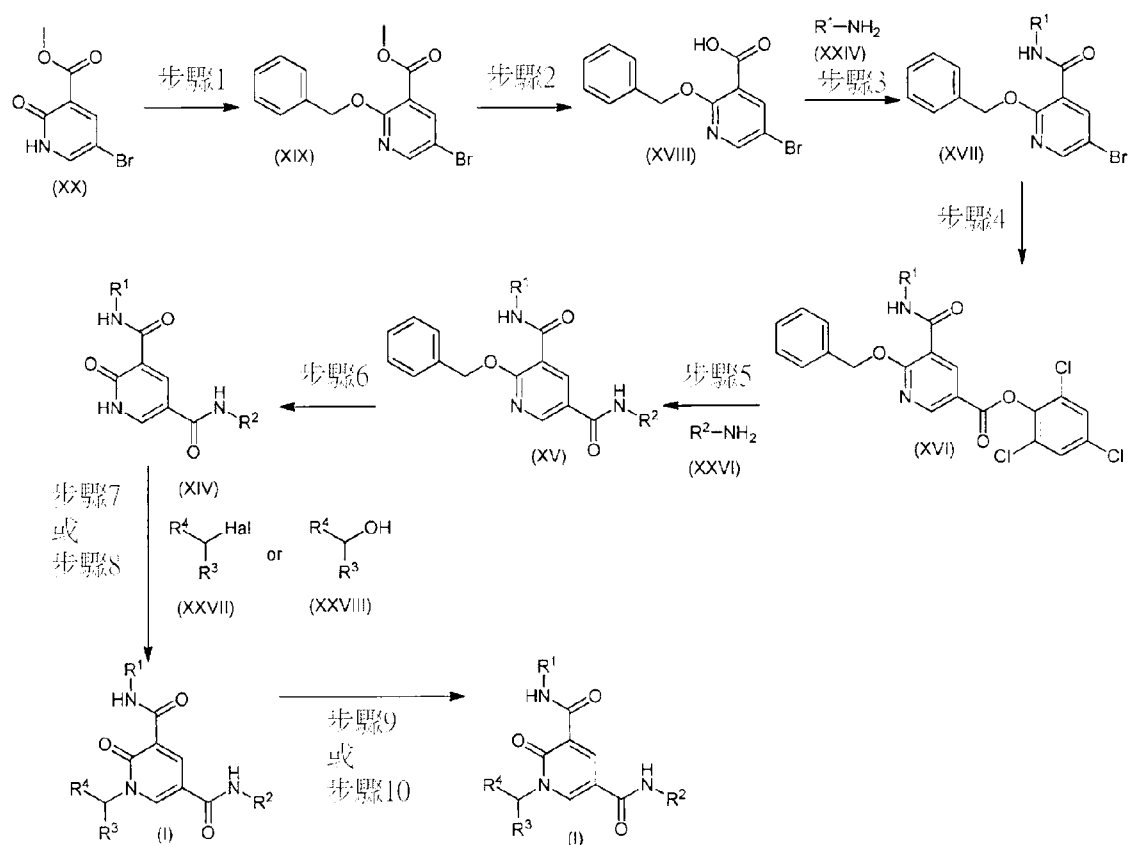
**步驟11**：係水解步驟且可在適宜溫度(例如室溫)下、在適宜溶劑或溶劑混合物(例如甲醇及THF或1,4-二噁烷及水)中、使用無機鹼(例如NaOH或LiOH)來實施。

**步驟12**：係醯胺偶合反應且可在適宜溫度(例如室溫)下、在適宜溶劑(例如DCM或DMF)中、在適宜三級胺(例如三乙胺或DIPEA)存在下、在醯胺偶合反應物(例如HATU)存在下、使用胺試劑 $R^2-NH_2$ 來實施。

**步驟13**：係去甲基化反應且可在適宜溫度(例如室溫)下、在適宜溶劑(例如乙腈)中、使用去甲基化劑(例如NaI以及TMS-Cl)來實施。

**步驟14**：係烷基化且可在適宜溫度(例如90°C)下、在適宜溶劑(例如DMF)中、在無機鹼(例如碳酸鉀)存在下使用烷基或苄基鹵(例如 $R^4CH(R^3)Br$ 或 $R^4CH(R^3)Cl$ )來實施。

**方案3**：



其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 係如上文所闡述且Hal係溴或氯。

關於上文方案3中所顯示之步驟，可利用以下反應條件：

**步驟1**：係苄基化且可使用適宜銀鹽(例如碳酸銀)、苄基鹵(例如溴化苄基)、適宜溶劑(例如氯仿)及加熱(例如，在回流下)來實施。

**步驟2**：係水解步驟且可在適宜溫度(例如室溫)下、在適宜溶劑或溶劑混合物(例如甲醇及THF或1,4-二噁烷及水)中、使用無機鹼(例如NaOH或LiOH)來實施。

**步驟3**：係由兩個步驟組成之醯胺偶合反應。步驟3a，其用於產生醯氯，其可在適宜溫度(例如室溫)下在適宜觸媒(例如DMF)存在下、在適宜溶劑(例如DCM)中、使用氯化劑(例如草醯氯)來實施。步驟3b可在適宜溫度(例如 $0^{\circ}\text{C}$ )下、在適宜溶劑(例如THF)中、使用胺試劑 $R^1\text{-NH}_2$ 來實施。

**步驟4**：係羰基化反應且可在適宜溫度(例如 $80^{\circ}\text{C}$ )下、在磷配體(例如Xantphos)存在下、在適宜鈣觸媒(例如乙酸鈣(II))存在下、在三級胺(例

如三乙胺)存在下、在適宜溶劑(例如甲苯)存在下、使用甲酸2,4,6-三氯苯基酯來實施。

**步驟5**：係置換反應且可在適宜溫度(例如45°C)下、在親核觸媒(例如DMAP)存在下、在三級胺(例如三乙胺)存在下、在適宜溶劑(例如THF)存在下、使用胺試劑 $R^2-NH_2$ 來實施。

**步驟6**：係去苄基化且可在適宜溫度(例如80°C)下使用適宜酸(例如TFA)來實施。

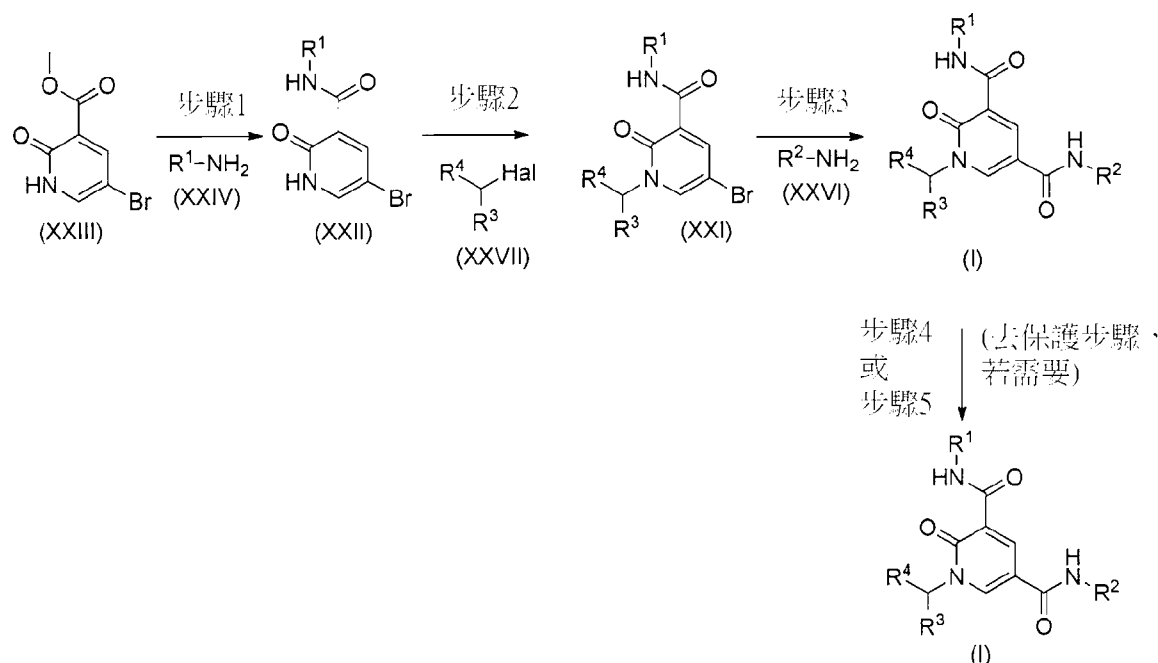
**步驟7**：係光延反應且可在適宜溫度(例如室溫或120°C)下、在適宜溶劑(例如甲苯)中、在磷(例如三苯基磷或2-(三丁基磷烯)乙腈)存在下、使用醇(例如 $R^4CH(R^3)OH$ )、光延試劑(例如DIAD)來實施。

**步驟8**：係烷基化且可在適宜溫度(例如90°C)下、在適宜溶劑(例如DMF)中、在無機鹼(例如碳酸鉀)存在下、使用烷基或苄基鹵(例如 $R^4CH(R^3)Br$ 或 $R^4CH(R^3)Cl$ )來實施。

**步驟9**：係用於去除保護基團(例如BOC)之可選去保護步驟且可在適宜溫度(例如室溫)下、在適宜溶劑(例如DCM)存在下、使用酸(例如)TFA來實施。

**步驟10**：係用於裂解磺醯胺基團(例如甲苯磺醯基)之可選去保護步驟且可在適宜溫度(例如70°C)下、在適宜溶劑或溶劑混合物(例如甲醇及THF)存在下、使用無機鹼(例如碳酸鈉)來實施。

**方案4**：



其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 係如上文所闡述且Hal係氯或溴。

關於上文方案4中所顯示之步驟，可利用以下反應條件：

**步驟1：**係胺置換反應且可在適宜溫度下(例如在回流下)、在適宜溶劑(例如THF)中、使用胺試劑 $R^1-NH_2$ 來實施。

**步驟2：**係烷基化且可在適宜溫度(例如 $65^\circ C$ 或 $90^\circ C$ )下、在適宜溶劑(例如甲醇或DMF)中、在無機鹼(例如碳酸鉀)存在下、使用烷基或苄基鹵(例如 $R^4CH(R^3)Br$ 或 $R^4CH(R^3)Cl$ )來實施。

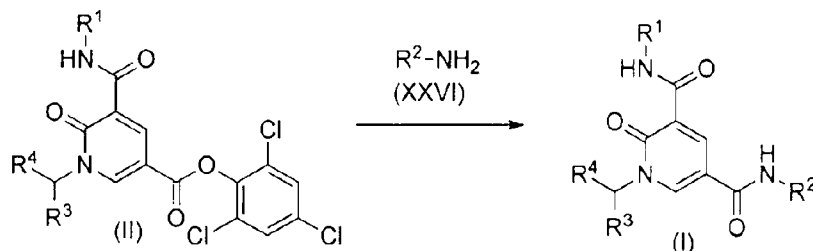
**步驟3：**係胺基羰基化反應且可在適宜溫度(例如 $80^\circ C$ )下、在磷配體(例如Xantphos或Catacxium A)存在下、在適宜鈀觸媒(例如乙酸鈀(II))存在下、在適宜親核觸媒(例如DMAP)存在下、在適宜溶劑(例如1,4-二噁烷或THF)存在下、使用胺試劑(例如 $R^2-NH_2$ )、金屬羰基錯合物(例如八羰基二鈷)來實施。

**步驟4：**係用於裂解磺醯胺基團(例如甲苯磺醯基)之可選去保護步驟且可在適宜溫度(例如 $70^\circ C$ )下、在適宜溶劑或溶劑混合物(例如甲醇及THF)存在下、使用無機鹼(例如碳酸鈉)來實施。

**步驟5**：係用於去除保護基團(例如BOC)之可選去保護步驟且可在適宜溫度(例如室溫)下、在適宜溶劑(例如DCM)存在下、使用適宜酸(例如TFA)來實施。

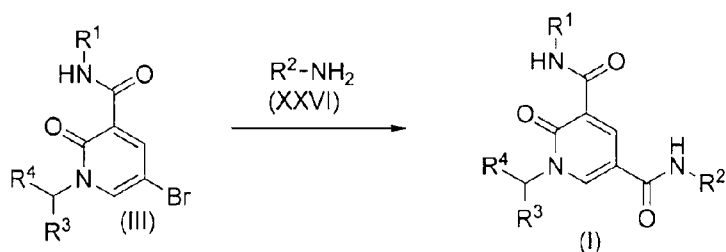
式(VIII)、(XIII)、(XX)、(XXIII)及(XXIX)之化合物係購自(例如)Sigma Aldrich、Fluorochem、Apollo Scientific或CombiBlocks。式 $R^1-NH_2$ 、 $XOH$ 、 $R^2-NH_2$ 、 $R^4CH(R^3)OH$ 、 $R^3CH(R^3)NH_2$ 及 $R^4CH(R^3)Hal$ 之化合物係購自上文所提及之供應商或可藉由業內已知或本文所闡述之方法製得。

因此，在一個實施例中，提供製備式(I)化合物之方法，其係藉由使式(II)化合物與式(XXVI)之胺



其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 係如前文所定義；在適宜溫度(例如 $45^\circ C$ )下在親核觸媒(例如DMAP)存在下、在三級胺(例如三乙胺)存在下、在適宜溶劑(例如THF)存在下反應達成。在此步驟之後可去除任一保護基團(若需要)，隨後製備鹽(若需要)。

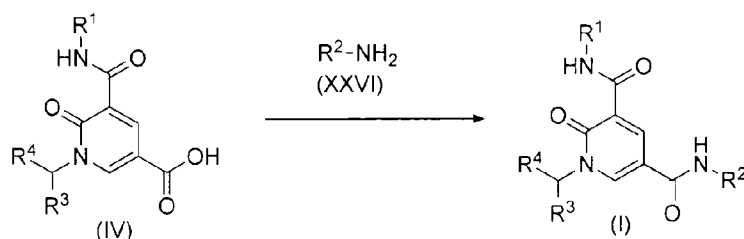
在第二實施例中，提供製備式(I)化合物之方法，其係藉由使式(III)化合物與式(XXVI)之胺



其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 係如前文所定義；在適宜溫度(例如 $80^\circ C$ )下、

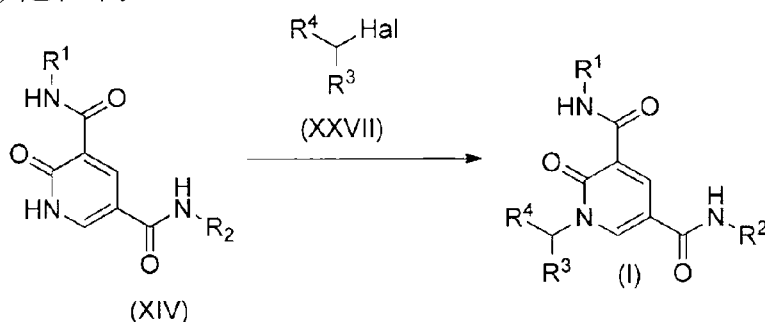
在金屬羰基錯合物(例如八羰基二鈷)存在下、在膦配體(例如Xantphos或Catacxium A)存在下、在適宜親核觸媒(例如DMAP)存在下、在適宜溶劑(例如1,4 二噁烷或THF)存在下反應來達成。在此步驟之後可去除任一保護基團(若需要)，隨後製備鹽(若需要)。

在第三實施例中，提供製備式(I)化合物之方法，其係藉由使式(IV)化合物與式(XXVI)之胺



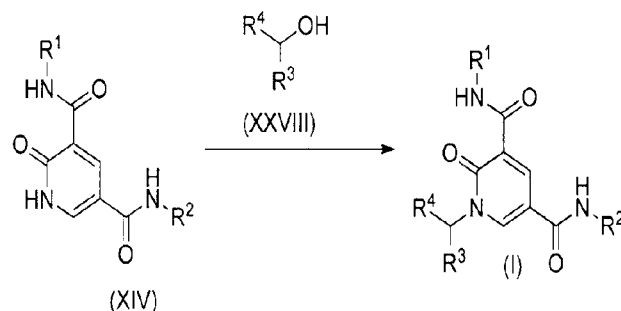
其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 係如前文所定義；在適宜溫度(例如室溫)下、在醯胺偶合劑(例如HATU)、三級胺(例如三乙胺或DIPEA)存在下、在適宜溶劑(例如DCM或DMF)存在下反應來達成。在此步驟後可去除任一保護基團(若需要)，隨後製備鹽(若需要)。

在第四實施例中，提供製備式(I)化合物之方法，其係藉由使式(XIV)化合物與式(XXVII)化合物



其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 係如前文所定義且Hal係氯或溴；在適宜溫度(例如 $90^\circ\text{C}$ )下、在適宜溶劑(例如DMF)中、在無機鹼(例如碳酸鉀)存在下反應來達成。在此步驟後可去除任一保護基團(若需要)，隨後製備鹽(若需要)。

在第五實施例中，提供製備式(I)化合物之方法，其係藉由使式(XIV)化合物與式(XXVIII)化合物



$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 係如前文所定義；在適宜溫度(例如 $120^{\circ}\text{C}$ 或室溫)下、在適宜溶劑(例如甲苯)中、在光延試劑(例如2-(三丁基膦烯)乙腈或DIAD)存在下、在膦(例如三苯基膦)存在下反應來達成。在此步驟後可去除任一保護基團(若需要)，隨後製備鹽(若需要)。

熟習此項技術者將瞭解可有利的保護上述化合物之一或多個官能基。保護基團之實例及其去除之方式可參見T. W. Greene 「Protective Groups in Organic Synthesis」(第4版, J. Wiley and Sons, 2006)，在其提及該等程序時係以引用方式併入本文中。

適宜胺保護基團包括醯基(例如乙醯基、胺基甲酸酯(例如2',2',2'-三氯乙氧基羰基、苄基氧基羰基或第三丁氧基羰基)及芳基烷基(例如苄基)，其可藉由酸介導之裂解(例如使用諸如於二噁烷中之鹽酸或於二氯甲烷中之三氟乙酸等酸)或以還原方式(例如氫解苄基或苄基氧基羰基或在乙酸中使用鋅還原式去除2',2',2'-三氯乙氧基羰基)去除(若適當)。其他適宜胺保護基團包括三氟乙醯基(-C(O)CF<sub>3</sub>)，其可藉由鹼催化式水解去除。

應瞭解，在上述途徑中之任一者中，將各個基團及部分引入分子中之合成步驟之精確順序可能有所變化。熟習此項技術者將確保在製程之一個階段引入之基團或部分將不受後續轉變及反應之影響，並因此選擇合成

步驟之順序。

上述某些中間體化合物形成本發明之再一態樣。

對於上文所述反應或方法中之任一者而言，可使用習用加熱及冷卻方法，分別例如溫度調控之油浴或溫度調控之熱塊、及冰/鹽浴或乾冰/丙酮浴。可使用習用分離方法，例如自水性或非水性溶劑萃取或萃取至其中。可使用乾燥有機溶劑、溶液或萃取物之習用方法，例如與無水硫酸鎂或無水硫酸鈉一起震盪或通過疏水性釉料。視需要可使用習用純化方法，例如結晶及層析(例如二氧化矽層析或反相層析)。可使用習用溶劑(例如乙酸乙酯、甲醇、乙醇或丁醇或其水性混合物)來實施結晶。將瞭解，通常可藉由反應監測技術(例如薄層層析及LC-MS)來測定特定反應時間及溫度。

## 實例

### 一般方法

#### 一般實驗細節

所提及之所有溫度皆以°C表示。

如本文所使用，該等製程、方案及實例中所用之符號及慣例應與用於當前科學文獻(例如*Journal of the American Chemical Society*)中之彼等保持一致。除非另有說明，否則所有起始材料皆自商業供應商獲得且未經進一步純化即使用。特定而言，在實例及說明書通篇中可使用以下縮寫：

#### 縮寫

AcOH

乙酸

BBr<sub>3</sub>

三溴化硼

BOC/Boc	第三丁氧基羰基
BuLi	丁基鋰
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸銫
CHCl <sub>3</sub>	氯仿
羰基鈷	八羰基二鈷
CV	管柱體積
DMSO-d <sub>6</sub>	氘化二甲亞砜
DCM	二氯甲烷
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯
DIBAL-H	二異丁基氫化鋁
DIPEA	二異丙基乙胺
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砜
DPPA	疊氮磷酸二苯酯
dppb	1,4-雙(二苯基膦基)丁烷
EDC	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺
Et <sub>3</sub> N	三乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
h	小時
HATU	六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> - 四甲基脲鎘
HCl	鹽酸

HCO <sub>2</sub> H	甲酸
IPA	異丙醇
Isolera	Biotage Flash純化系統
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸鉀
KOH	氫氧化鉀
LCMS	液相層析-質譜
LiOH	氫氧化鋰
M	莫耳(濃度)
MDAP	質量定向型自動製備
MeCN	乙腈
MeI	碘甲烷
MeOH	甲醇
2-MeTHF	2-甲基四氫呋喃
MgSO <sub>4</sub>	硫酸鎂
min	分鐘
MTBE	甲基第三丁基醚
N	當量(濃度)
N <sub>2</sub>	氮
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸鈉
NaI	碘化鈉
NaH	氫化鈉
NaOH	氫氧化鈉
Na(OAc) <sub>3</sub> BH	三乙醯氧基硼氫化鈉

Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸鈉
NBS	<i>N</i> -溴琥珀醯亞胺
NEt <sub>3</sub>	三乙胺
NMP	<i>N</i> -甲基-2-吡咯啉酮
NUT	睪丸核蛋白質
Pd/C	炭載鈀
PPh <sub>3</sub>	三苯基膦
RBF	圓底燒瓶
Rt	保留時間
rt	室溫
sat	飽和
SCX	Isolute強陽離子交換吸附SPE
SiO <sub>2</sub>	二氧化矽
SNAP	Biotage (二氧化矽)急速層析筒
SP4	Biotage Flash純化系統
SPE	固相萃取
TBME	第三丁基甲基醚
Tf <sub>2</sub> O	三氟甲烷磺酸酐
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TMSCl/TMS-Cl	三甲基矽基氯
TLC	薄層層析
Ts	甲苯磺醯基

UPLC 超高效液相層析

XantPhos 1,1'-(9,9-二甲基-9*H*-吡啶-4,5-二基)雙[1,1-二苯基膦

已使用化合物命名程式「ACD Name Pro 6.02」或使用ChemDraw Ultra 12.0之命名功能獲得以下化合物之名稱。

## LCMS方法

### 甲酸方法

### LC條件

在40°C下在Acquity UPLC CSH C18管柱(50 mm × 2.1 mm, i.d. 1.7 μm填料直徑)上執行UPLC分析。

所用溶劑係：

A = 甲酸於水中之0.1% v/v溶液。

B = 甲酸於乙腈中之0.1% v/v溶液

所 採 用 梯 度 係 ：

時間(min)	流速(mL/min)	A%	B%
0	1	97	3
1.5	1	5	95
1.9	1	5	95
2.0	1	97	3

UV檢測係210 nm至350 nm之波長之總信號。

## MS條件

MS : Waters ZQ

離子化模式 : 交替掃描正性及負性電子噴霧

掃描範圍 : 100 AMU至1000 AMU

掃描時間 : 0.27 sec

掃描間隔 : 0.10 sec

## 高pH方法

### LC條件

在40°C下於Acquity UPLC CSH C18管柱(50 mm×2.1 mm i.d. 1.7 μm填料直徑)上實施UPLC分析。

所用溶劑係：

A = 於水中之10 mM碳酸氫銨，用氨水溶液調節至pH 10。

B = 乙腈

所採用梯度係：

時間(min)	流速(mL/min)	A%	B%
0	1	97	3
0.05	1	97	3
1.5	1	5	95
1.9	1	5	95
2.0	1	97	3

UV檢測係210 nm至350 nm之波長之總信號。

### MS條件

MS : Waters ZQ

離子化模式 : 交替掃描正性及負性電子噴霧

掃描範圍 : 100 AMU至1000 AMU

掃描時間 : 0.27 sec

掃描間隔 : 0.10 sec

## TFA方法

### LC條件

在40°C下於Acquity UPLC CSH C18管柱(50 mm×2.1 mm i.d. 1.7 μm填料直徑)上執行UPLC分析。

所用溶劑係：

A = 三氟乙酸於水中之0.1% v/v溶液

B = 三氟乙酸於乙腈中之0.1% v/v溶液

所採用梯度係：

時間(min)	流速(mL/min)	A%	B%
0	1	95	5
1.5	1	5	95
1.9	1	5	95
2.0	1	95	5

UV檢測係210 nm至350 nm之波長之總信號。

## MS條件

MS : Waters ZQ

離子化模式 : 交替掃描正性及負性電子噴霧

掃描範圍 : 100 AMU至1000 AMU

掃描時間 : 0.27 sec

掃描間隔 : 0.10 sec

## 一般MDAP純化方法

下文列示已用於或可用於化合物純化之質量定向型自動製備層析(MDAP)方法之實例。

**MDAP (高pH)**.在環境溫度下在Xselect CSH C18管柱(150 mm ×30 mm i.d. 5 μm填料直徑)上執行HPLC分析，經15分鐘或25分鐘利用使用氨溶液調節至pH 10之10 mM碳酸氫銨水溶液(溶劑A)及乙腈(溶劑B)使用在

0與100%溶劑B之間之溶析梯度進行溶析。

UV檢測為210 nm至350 nm之波長之平均信號。在Waters ZQ質譜儀上使用交替掃描正性及負性電子噴霧記錄質譜。將離子化數據舍入至最接近的整數。

**MDAP (甲酸).**在環境溫度下在Xselect CSH C18管柱(150 mm ×30 mm i.d. 5 μm填料直徑)上執行HPLC分析，經15分鐘或25分鐘利用0.1%甲酸水溶液(溶劑A)及於乙腈中之0.1%甲酸(溶劑B)使用在0%與100%溶劑B之間之溶析梯度進行溶析。

UV檢測為210 nm至350 nm之波長之平均信號。在Waters ZQ質譜儀上使用交替掃描正性及負性電子噴霧記錄質譜。將離子化數據舍入至最接近的整數。

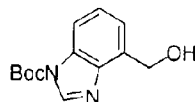
**MDAP (TFA).**在環境溫度下在Xselect CSH C18管柱(150 mm ×30 mm i.d. 5 μm填料直徑)上執行HPLC分析，經15分鐘或25分鐘利用三氟乙酸於水中之0.1% v/v溶液(溶劑A)及三氟乙酸於乙腈中之0.1% v/v溶液(溶劑B)使用在0與100%溶劑B之間之溶析梯度進行溶析。

UV檢測為210 nm至350 nm之波長之平均信號。在Waters ZQ質譜儀上使用交替掃描正性及負性電子噴霧記錄質譜。將離子化數據舍入至最接近的整數。

## NMR

對於VT光譜，在400 MHz或600 MHz NMR機器上在302 K下或在392-393 K下運行光譜。

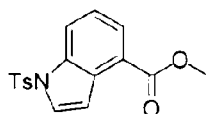
### 中間體1：4-(羥基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸第三丁基酯



向(1H-苯并[d]咪唑-7-基)甲醇(200 mg, 1.350 mmol, 購自(例如)Apollo Scientific)於乙腈(10.799 mL)及水(2.70 mL)中之溶液中添加碳酸氫鈉(227 mg, 2.70 mmol)及Boc<sub>2</sub>O (0.431 mL, 1.856 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4 h。用乙酸乙酯(70 mL)稀釋反應混合物且用10%檸檬酸水溶液(3 × 25 mL)洗滌。LCMS反映酸洗滌物含有一些產物並在真空中濃縮水相，之後利用乙酸乙酯(3 × 15 mL)萃取。用水(25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌合併之乙酸乙酯部分，之後藉助疏水釉料乾燥並在真空中蒸發，得到粗產物。將產物於二氯甲烷中裝載至50 g SNAP二氧化矽筒上並經由Biotage SP4層析自15%至60%乙酸乙酯/環己烷溶析進行純化。在真空中蒸發相關流份，得到黃色膠狀物。利用乙醚對燒瓶進行超音波處理並再蒸發一次。在真空中進一步乾燥產物，得到經純化黃色膠狀產物4-(羥基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸第三丁基酯(262 mg, 1.055 mmol, 78% 產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.91 min, [MH]<sup>+</sup> = 249.0。

### 中間體2：1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯

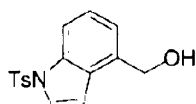


在0°C下在氮下將1H-吡啶-4-甲酸甲酯(750 mg, 4.28 mmol, 購自(例如)Sigma-Aldrich)溶解於DMF (13.591 mL)中。逐份添加氫化鈉(205 mg, 5.14 mmol, 於礦物油中之60%分散液)。將反應物在0°C下攪拌10 min，之後使其升溫至rt並攪拌30 min。添加甲苯磺醯基-Cl (979 mg, 5.14 mmol)並將反應混合物在rt下攪拌10 min。使反應物冷卻至0°C並藉由逐滴添加水(3.86 mL, 214 mmol)淬滅，之後倒入飽和氯化鋰水溶液(140 mL)中。用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取產物並藉助疏水釉料乾燥合併之有機部分並

在真空中蒸發，得到粗產物(2056 mg)。將殘餘物乾燥裝載至50 g SNAP 二氧化矽筒上並經由Biotage SP4急驟層析自0至25%乙酸乙酯/環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到白色固體狀純產物1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(1039 mg, 3.15 mmol, 73.7%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.29$  min,  $[MH]^+ = 330.0$ 。

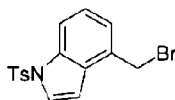
### 中間體3：(1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)甲醇



使1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(1016 mg, 3.08 mmol)於DCM (30.361 mL)中之溶液冷卻至-78°C且經1 h逐滴添加DIBAL-H (1M於甲苯中, 13.57 mL, 13.57 mmol)。將反應混合物攪拌另外1.5 h，隨後再攪拌40 min。當仍在-78°C下時用甲醇(0.125 mL, 3.08 mmol)淬滅反應物且然後使其升溫至環境溫度。用飽和羅謝爾鹽溶液(Rochelle's salt solution)(60 mL)稀釋反應物並攪拌16 h。分離各層，並用二氯甲烷(2 × 50 mL)萃取水相。將合併之有機層經疏水釉料乾燥並在真空中蒸發，得到粗產物(913 mg)。將殘餘物於二氯甲烷中裝載至50 g SNAP筒上並經由Biotage SP4自15%至75%乙酸乙酯/環己烷溶析進純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到白色固體狀純產物(1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)甲醇(901 mg, 2.84 mmol, 92%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.07$  min,  $[M+Na]^+ = 324.0$ 。

### 中間體4：4-(溴甲基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡啶

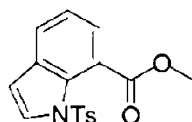


在80°C下加熱(1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)甲醇(500 mg, 1.659 mmol)及HBr (3995 μL, 48%水溶液, 33.2 mmol)，藉由LCMS監測。初始

LCMS指示形成產物並將反應再加熱4 h。將反應混合物倒入水(10 mL)中並用二氯甲烷(3 × 20 mL)萃取產物。藉助疏水釉料乾燥合併之有機部分並在真空中蒸發，得到紫色固體狀粗產物4-(溴甲基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡啶(564 mg, 1.316 mmol, 79% 產率)，其未經進一步純化即使用。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.35 \text{ min}$ ,  $[M-H]^- = 362.0, 364.0$ 。

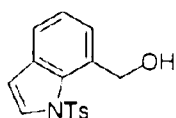
#### 中間體5：1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-7-甲酸甲酯



在0°C下在氮下將1H-吡啶-7-甲酸甲酯(1 g, 5.71 mmol, 購自(例如)Apollo Scientific)溶解於DMF (18.12 mL)中。逐份添加氫化鈉(0.251 g, 於礦物油中之60%分散液, 6.28 mmol)。將反應物在0°C下攪拌10 min，之後使其升溫至rt並攪拌30 min。添加甲苯磺醯基-Cl (1.197 g, 6.28 mmol)並將反應混合物攪拌2 hr。使反應物冷卻至0°C並逐滴添加另一份氫化鈉(0.114 g, 於礦物油中之60%分散液, 2.85 mmol)。將反應混合物攪拌10 min，之後使其升溫至rt並攪拌30 min。此時添加另一份甲苯磺醯基-Cl (0.544 g, 2.85 mmol)。將反應物再攪拌1.5 h。藉由逐滴添加水(5.14 mL, 285 mmol)淬滅反應物。將反應物倒入飽和氯化鋰水溶液(100 mL)中並用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取產物。藉助疏水釉料乾燥合併之有機部分並在真空中蒸發，得到粗產物(2158 mg)。將殘餘物乾燥裝載至50 g SNAP二氧化矽筒上並經由Biotage SP4急速層析自0至25%乙酸乙酯/環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到黃色固體狀純產物1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-7-甲酸甲酯(1159 mg, 3.52 mmol, 61.6% 產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.18 \text{ min}$ ,  $[MH]^+ = 330.0$ 。

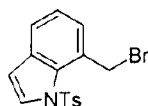
#### 中間體6：(1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-7-基)甲醇



使1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-7-甲酸甲酯(1117 mg, 3.39 mmol)於DCM (33.913 mL)中之溶液冷卻至-78°C並經15 min逐滴添加DIBAL-H (14.92 mL, 1M於甲苯中, 14.92 mmol)。將反應混合物再攪拌1.5 h。當仍在-78°C下時用甲醇(6.04 mL, 149 mmol)淬滅反應物且然後使其升溫至環境溫度。用羅謝爾鹽溶液(60 mL)稀釋反應物並攪拌16 h。分離各層，並用二氯甲烷(2 × 50 mL)萃取水相。將合併之有機層經疏水釉料乾燥並在真空中蒸發，得到粗產物(1065 mg)。將殘餘物裝載於二氯甲烷中並經由Biotage SP4自10%至50%乙酸乙酯/環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到澄清油狀物。將產物風乾，得到(1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-7-基)甲醇(901 mg, 2.84 mmol, 84%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.07$  min,  $[M-H]^- = 300.1$ 。

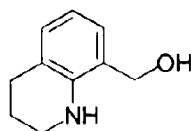
#### 中間體7：7-(溴甲基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡啶



將(1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-7-基)甲醇(500 mg, 1.659 mmol)及HBr (3995  $\mu$ L, 48%水溶液, 33.2 mmol)在80°C下加熱1 h。藉助燒結漏斗過濾反應混合物並用水洗滌。將收集之沈澱物溶解於二氯甲烷(100 mL)中，藉助疏水釉料乾燥並在真空中蒸發，得到深紅色油狀粗產物7-(溴甲基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡啶(602 mg, 1.322 mmol, 80%產率)，其未經進一步純化即使用。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.34$  min,  $[MH]^+ = 364.0, 366.0$ 。

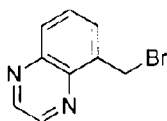
#### 中間體8：(1,2,3,4-四氫喹啉-8-基)甲醇



向 1,2,3,4-四氫喹啉-8-甲酸 (500 mg, 2.82 mmol, 購自 (例如)Fluorochem) 中添加硼烷四氫呋喃錯合物 (8.47 mL, 1M 於 THF 中, 8.47 mmol) 並將反應物在 rt 下攪拌 18 h。添加另一份硼烷四氫呋喃錯合物 (2.82 mL, 1M 於 THF 中, 2.82 mmol) 並繼續攪拌另外 3 h。用甲醇 (10 mL, 247 mmol) 及鹽酸 (10 mL, 1M, 10.00 mmol) 淬滅反應物並在 rt 下攪拌 2 h。在真空中濃縮反應物並將其吸收於 EtOAc (20 mL) 中並用 NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) 洗滌。用 EtOAc (3 × 20 mL) 萃取水層, 用鹽水 (10 mL) 洗滌有機層, 經疏水釉料乾燥並濃縮, 得到橙色油狀粗產物 (約 450 mg)。將產物於二氯甲烷中裝載至 25 g SNAP 二氧化矽筒上並經由 Biotage SP4 急速層析自 15% 至 75% 乙酸乙酯/環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發, 得到期望產物 (1,2,3,4-四氫喹啉-8-基) 甲醇 (185 mg, 1.077 mmol, 38.2% 產率)。

LCMS (2 min 甲酸): Rt = 0.40 min, [MH]<sup>+</sup> = 164.1。

### 中間體 9 : 5-(溴甲基)喹啉

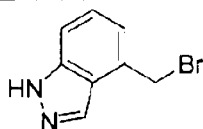


將 5-甲基喹啉 (0.180 mL, 1.387 mmol, 購自 (例如)Sigma-Aldrich)、NBS (289 mg, 1.624 mmol)、過氧化苯甲醯 (37 mg, 0.153 mmol) 及 1,2-二氯乙烷 (4 mL) 在 110°C 下攪拌 2 h。添加其他份 NBS (260 mg, 1.461 mmol) 及過氧化苯甲醯 (31 mg, 0.128 mmol) 並將反應物回流另外 2 h。濃縮溶液, 得到 1.1 g 褐色固體, 藉由在 SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 50 g 筒, 利用 0-100% 乙醚/環己烷溶析) 上層析對其進行純化。濃縮期望流份,

得到黃色油狀5-(溴甲基)喹啉(310 mg, 0.882 mmol, 63.6%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt=0.91 min,  $[MH]^+ = 223, 225$ 。

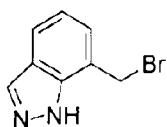
### 中間體10：4-(溴甲基)-1H-吡啶氫溴酸鹽



將1H-吡啶-4-基)甲醇(202 mg, 1.363 mmol, 購自(例如)Apollo Scientific)及HBr (3.3 mL, 48%水溶液, 27.4 mmol)在80°C下加熱2 h。使所得懸浮液冷卻至rt, 在真空下過濾, 用冷水洗滌並在真空烘箱中乾燥, 得到灰白色固體狀4-(溴甲基)-1H-吡啶氫溴酸鹽(213 mg, 0.657 mmol, 48.2%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt=0.85 min,  $[MH]^+ = 211, 213$ 。

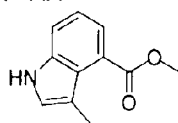
### 中間體11：7-(溴甲基)-1H-吡啶氫溴酸鹽



將(1H-吡啶-7-基)甲醇(250 mg, 1.687 mmol, 購自(例如)Fluorochem)及HBr (4 mL, 48%水溶液, 33.2 mmol)在80°C下加熱1 h。使懸浮液冷卻至rt, 在真空下過濾, 用冷水洗滌並在真空烘箱中乾燥, 得到白色固體狀7-(溴甲基)-1H-吡啶氫溴酸鹽(449 mg, 1.307 mmol, 77%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt=0.84 min,  $[MH]^+ = 211, 213$ 。

### 中間體12：3-甲基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯

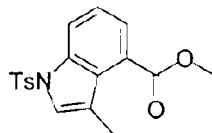


向於甲醇(20.757 mL)中之3-甲基-1H-吡啶-4-甲酸(400 mg, 2.283

mmol, 購自(例如)Apollo Scientific)中添加硫酸(0.127 mL, 2.260 mmol)並將反應物在回流(65°C)下加熱6 h。使反應物冷卻至環境溫度並使其靜置5天。在真空中蒸發反應混合物並將其吸收於乙酸乙酯(100 mL)中並用水(2 × 10 mL)、飽和碳酸氫鈉(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。藉助疏水釉料乾燥有機層並在真空中蒸發, 得到橙色油狀粗產物(434 mg)。將試樣於DCM中裝載至25 g SNAP筒上並經由Biotage SP4急速層析自0 - 50 %乙醚/環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發以分離純產物。獲得淺綠色固體狀期望產物3-甲基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(279 mg, 1.401 mmol, 61.4%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.92 min, [MH]<sup>+</sup> = 190.1。

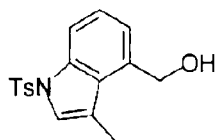
#### 中間體13：3-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯



在0°C下在氮下將3-甲基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(266 mg, 1.406 mmol)溶解於DMF (3.515 mL)中。逐份添加氫化鈉(於礦物油中之60%分散液)(73.1 mg, 1.828 mmol)。將反應物在0°C下攪拌10 min, 之後使其升溫至rt並攪拌30 min。添加甲苯磺醯基-Cl (322 mg, 1.687 mmol)並將反應混合物在rt下攪拌15 min。使反應物冷卻至0°C並藉由小心添加水(1 mL, 55.5 mmol)淬滅。注意到產物之沈澱並過濾反應混合物, 用水洗滌, 重新得到淺綠色固體。在真空中乾燥固體, 得到淺綠色固體狀期望產物3-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(444 mg, 1.228 mmol, 87%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.31 min, [MH]<sup>+</sup> = 344.0。

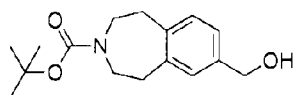
#### 中間體14：(3-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)甲醇



在氮下使3-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-甲酸甲酯(430 mg, 1.252 mmol)於DCM (6.261 mL)中之溶液冷卻至 $-78^{\circ}\text{C}$ 並經30 min逐滴添加DIBAL-H (2355  $\mu\text{L}$ , 5.51 mmol, 2.34 M於甲苯中)並將反應物在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下攪拌2 h。當仍在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下時用甲醇(1520  $\mu\text{L}$ , 37.6 mmol)淬滅反應物且之後使其升溫至環境溫度。用羅謝爾鹽溶液(20 mL)稀釋反應物並攪拌16 h。分離各層，並用DCM ( $3 \times 20$  mL)萃取水相。將合併之有機層經疏水釉料乾燥，然後在真空中蒸發，得到粗產物(481 mg)。將試樣於DCM中裝載至SNAP筒(25 g)上並經由Biotage SP4急速層析自10-62%乙酸乙酯/環己烷溶析進行純化。合併流份並在真空中蒸發，得到白色固體狀期望產物(3-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)甲醇(311 mg, 0.966 mmol, 77%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.12$  min, 在正確 $[\text{MH}]^+$ 下未離子化。

**中間體15：7-(羥基甲基)-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮呋-3(2H)-甲酸第三丁基酯**

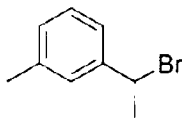


向3-(第三丁氧基羰基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-7-甲酸(200 mg, 0.686 mmol, 購自(例如)Pharmablock)中添加硼烷四氫吡喃錯合物(2.1 mL, 1M於THF中, 2.100 mmol)並將反應物在rt下在 $\text{N}_2$ 下攪拌1 h。用EtOAc (10 mL)稀釋反應混合物並用 $\text{NaHCO}_3$  (10 mL)洗滌。用EtOAc ( $2 \times 10$  mL)萃取水層並將合併之有機層經疏水釉料乾燥並濃縮，得到無色油狀7-(羥基甲基)-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮呋-3(2H)-甲酸第三丁基酯(184

mg, 0.597 mmol, 87% 產率)。

LCMS (2 min 甲酸):  $R_t = 1.03$  min,  $[M+Na]^+ = 300.1$ 。

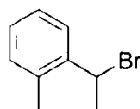
### 中間體16：(+/-)-1-(1-溴乙基)-3-甲苯



將1-(間-甲苯基)乙醇(200 mg, 1.469 mmol, 購自(例如)Alfa Aesar)溶解於DCM (5.9 mL)中並在0°C下在N<sub>2</sub>下攪拌。逐滴添加PBr<sub>3</sub> (0.06 mL, 0.636 mmol)並將反應物在0°C下攪拌30 min, 然後使其緩慢升溫至rt。用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)淬滅溶液, 用DCM (3 × 20 mL)萃取水層並將合併之有機層經疏水釉料乾燥並濃縮, 得到無色油狀(+/-)-1-(1-溴乙基)-3-甲苯(250 mg, 1.130 mmol, 77% 產率)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.20 - 7.34 (m, 3 H) 7.11 (d, J=7.3 Hz, 1 H) 5.44 (q, J=6.8 Hz, 1 H) 2.31 (s, 3 H) 1.97 (d, J=6.8 Hz, 3 H)。

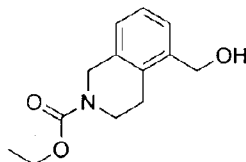
### 中間體17：(+/-)-1-(1-溴乙基)-2-甲苯



將1-(鄰甲苯基)乙醇(513 mg, 3.77 mmol, 購自(例如)Alfa Aesar)溶解於DCM (5 mL)中並在0°C下在N<sub>2</sub>下攪拌。逐滴添加PBr<sub>3</sub> (0.142 mL, 1.507 mmol)並將反應物在0°C下攪拌30 min, 然後使其緩慢升溫至rt。在rt下逐滴添加另一份PBr<sub>3</sub> (0.355 mL, 3.77 mmol)並將反應物攪拌1.5 h。用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)淬滅溶液, 用DCM (3 × 20 mL)萃取水層並將合併之有機層經疏水釉料乾燥並濃縮, 得到無色油狀(+/-)-1-(1-溴乙基)-2-甲苯(670 mg, 2.69 mmol, 71.5% 產率)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.54 - 7.60 (m, 1 H) 7.15 - 7.27 (m, 3 H) 5.62 (q,  $J=6.8$  Hz, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 2.03 (d,  $J=6.8$  Hz, 3 H)

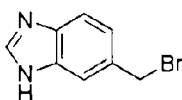
**中間體18：5-(羥基甲基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁基酯**



向2-(第三丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-甲酸(113 mg, 0.407 mmol, 購自(例如)ASW MedChem)於THF (1 mL)中之溶液中添加硼烷四氫吡喃錯合物(1.2 mL, 1M於THF中, 1.200 mmol)並將反應物在rt下攪拌1.5 h。用EtOAc (10 mL)稀釋反應物並用 $\text{NaHCO}_3$  (10 mL)洗滌。用EtOAc ( $2 \times 10$  mL)萃取水層並將有機層經疏水釉料乾燥並濃縮, 得到600 mg無色油狀物。藉由在 $\text{SiO}_2$  (Biotage SNAP 50 g筒, 利用0-100% EtOAc/環己烷溶析)上層析純化此油狀物。濃縮適當流份, 得到無色油狀5-(羥基甲基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁基酯(110 mg, 0.376 mmol, 92% 產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.99$  min,  $[\text{MH}-t\text{Bu}]^+ = 208$ 。

**中間體19：6-(溴甲基)-1H-苯并[d]咪唑**

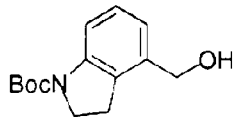


將1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲醇(205 mg, 1.384 mmol, 購自(例如)Fluorochem)及HBr (3.4 mL, 48%水溶液, 28.2 mmol)在 $80^\circ\text{C}$ 下加熱30 min。用碳酸氫鈉溶液將溶液之pH調節至pH 9並用EtOAc ( $2 \times 20$  mL)萃取。將合併之有機層經疏水釉料乾燥並濃縮, 得到無色油狀6-(溴甲基)-

1H-苯并[d]咪唑(90 mg, 0.341 mmol, 24.66% 產率)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8.24 (s, 1 H) 7.55 - 7.67 (m, 2 H) 7.30 (dd,  $J=8.3, 1.2$  Hz, 1 H) 4.73 (s, 2 H)。

### 中間體20：4-(羥基甲基)吡啶-1-甲酸第三丁基酯

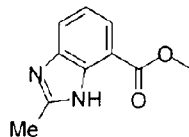


將吡啶-4-基甲醇(301 mg, 2.018 mmol, 購自(例如)Fluorochem)溶解於DCM (5 mL)中，添加Boc-酸酐(660 mg, 3.03 mmol)並將反應物在rt下在 $\text{N}_2$ 下攪拌2 h。用飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)稀釋反應物，用DCM (2  $\times$  10 mL)萃取，經疏水油料乾燥並濃縮，得到橙色油狀物(776 mg)。藉由在 $\text{SiO}_2$  (Biotage SNAP 50 g筒，利用0-50% EtOAc/環己烷溶析)上層析純化此油狀物。濃縮適當流份，得到無色油狀4-(羥基甲基)吡啶-1-甲酸第三丁基酯(472 mg, 1.704 mmol, 84% 產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.00$  min,  $[\text{MH}]^+ = 194.1$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.52 (br. s., 1 H) 7.12 (t,  $J=7.7$  Hz, 1 H) 6.95 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H) 5.05 (t,  $J=5.5$  Hz, 1 H) 4.42 (d,  $J=5.4$  Hz, 2 H) 3.91 (t,  $J=8.7$  Hz, 2 H) 3.00 (t,  $J=8.7$  Hz, 2 H) 1.50 (s, 9 H)。

### 中間體21：2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酸甲酯

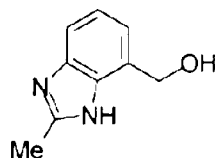


向於甲醇(30 mL)中之2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酸(500 mg, 2.84 mmol, 購自(例如)Fluorochem)中添加硫酸(2.84 mL, 53.3 mmol)並將反應物在 $65^\circ\text{C}$ 下攪拌4 h。然後使反應物在rt下靜置3天。在 $65^\circ\text{C}$ 下用氨水溶液

鹼化反應混合物。用DCM萃取反應混合物並在真空下濃縮，得到黃色固體狀標題化合物(410 mg, 2.156 mmol, 76%產率)。

LCMS (2 min 甲酸):  $R_t = 0.35$  min,  $[MH]^+ = 191.2$ 。

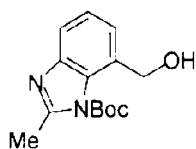
**中間體22：(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)甲醇**



在氮下，將硼氫化鋰(85 mg, 3.88 mmol)及甲醇(4 mL, 99 mmol)溶解於THF (20 mL)中。然後，將2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酸甲酯(410 mg, 2.156 mmol)於THF (5 mL)添加至混合物中。然後將反應物在50°C下在惰性氣氛下攪拌過夜。用水及2M鹽酸淬滅反應混合物。然後將反應混合物分配於水(50 mL)與乙酸乙酯(50 mL)之間。然後用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取水層。使合併之有機層通過疏水釉料並在真空下去除溶劑，得到主要未反應之SM。將DIBAL-H (1.812 mL, 25%於甲苯中, 2.69 mmol)逐滴添加至於冷卻至0°C之無水DCM溶液(20 mL)中之粗製回收試樣(500 mg)中。將反應物在氮下在0°C下攪拌1 h。將其他DIBAL-H (1.812 mL, 25%於甲苯中, 2.69 mmol)添加至溶液中並將反應混合物攪拌過夜。將甲醇(4 mL, 99 mmol)緩慢添加至該溶液中，隨後添加羅謝爾鹽溶液(40 mL)，並將混合物攪拌40 min。分離有機層並用DCM (2 × 20 mL)萃取水層。用水(40 mL)洗滌合併之有機物，隨後用鹽水(40 mL)洗滌。使有機層通過疏水釉料並在真空下濃縮，得到白色固體狀標題化合物(250 mg, 1.541 mmol, 71.5%)。

LCMS (2 min 高pH):  $R_t = 0.48$  min,  $[MH]^+ = 163.1$ 。

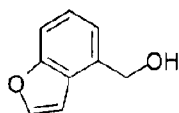
**中間體23：7-(羥基甲基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸第三丁基酯**



向(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)甲醇(250 mg, 1.541 mmol)於乙腈(11 mL)及水(2.75 mL)中之溶液中添加Boc<sub>2</sub>O (0.501 mL, 2.158 mmol)及碳酸氫鈉(259 mg, 3.08 mmol)。將混合物在室溫下攪拌過夜。用乙酸乙酯(70 mL)稀釋反應混合物並用10%檸檬酸水溶液(3 × 25 mL)洗滌。用乙酸乙酯(3 × 25 mL)萃取水層。用水(25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌合併之乙酸乙酯部分，之後藉助疏水釉料乾燥並在真空中蒸發，得到粗產物。將產物裝載於中二氯甲烷至SNAP筒(25 g)上並經由Biotage SP4急速層析自0-100%乙酸乙酯/環己烷溶析進行純化。在真空中蒸發相關流份，得到白色固體狀標題化合物(128 mg, 0.488 mmol, 31.7%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.90 min, [MH]<sup>+</sup> = 263.1。

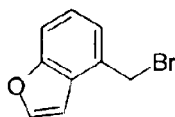
#### 中間體24：苯并呋喃-4-基甲醇



向於THF (1 mL)中之苯并呋喃-4-甲酸(50 mg, 0.308 mmol, 購自(例如)J&W PharmLab)中添加硼烷四氫呋喃錯合物(0.47 mL, 1M於THF中, 0.470 mmol)並將反應物在rt下攪拌1 h。用NaHCO<sub>3</sub> (20 mL)淬滅反應物並用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將有機層經疏水釉料乾燥並濃縮，得到50 mg無色油狀物。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 10 g筒, 利用0-50% EtOAc/環己烷溶析)上層析純化此油狀物，濃縮適當流份，得到白色固體狀苯并呋喃-4-基甲醇(37 mg, 0.225 mmol, 72.9%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.72 min, [M-OH]<sup>+</sup> = 131.1。

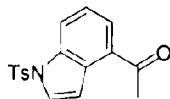
#### 中間體25：4-(溴甲基)苯并呋喃



在0°C下在N<sub>2</sub>下將苯并呋喃-4-基甲醇(35 mg, 0.236 mmol)溶解於乙醚(1 mL)及DCM (1 mL)中。逐滴添加PBr<sub>3</sub> (0.04 mL, 0.424 mmol)並在rt下在N<sub>2</sub>下攪拌反應物。30 min後，TLC (利用50:50 EtOAc:水溶析)顯示完全轉化為非極性產物。用水(10 mL)淬滅溶液並用乙醚(3 × 20 mL)萃取，經疏水釉料乾燥並濃縮，得到白色固體狀4-(溴甲基)苯并呋喃(41 mg, 0.117 mmol, 49.3%產率)。

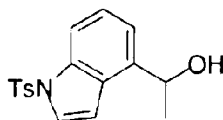
LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.15 min, 產物在正確[MH]<sup>+</sup>下未離子化。

#### 中間體26：1-(1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)乙酮



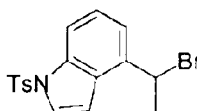
在0°C下在N<sub>2</sub>下將1-(1H-吡啶-4-基)乙酮(505 mg, 3.17 mmol, 購自(例如)Activate Scientific)溶解於DMF (5 mL)中。逐份添加氫化鈉(167 mg, 4.18 mmol, 60%於礦物油中)。將反應物在0°C下攪拌10 min，之後使其升溫至rt並攪拌30 min。添加甲苯磺醯基-Cl (726 mg, 3.81 mmol)並將反應混合物在rt下攪拌30 min。添加其他氫化鈉(140 mg, 3.50 mmol, 60%於礦物油中)並將反應物攪拌10 min，然後添加甲苯磺醯基-Cl (721 mg, 3.78 mmol)並將反應物攪拌20 min。用水(20 mL)淬滅反應物並使其靜置過夜。用EtOAc (2 × 20 mL)對此實施萃取，經疏水釉料乾燥並濃縮，得到1.33 g褐色固體。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 25 g筒，利用0-50% EtOAc/環己烷溶析)上層析純化此固體。濃縮適當流份，得到黃色固體狀1-(1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)乙酮(899 mg, 2.58 mmol, 81%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.23 min, [MH]<sup>+</sup> = 314.0。

**中間體27：(+/-)-1-(1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)乙醇**

在0°C下在N<sub>2</sub>下將1-(1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)乙酮(899 mg, 2.87 mmol)溶解於甲醇(9 mL)中。添加硼氫化鈉(170 mg, 4.49 mmol)並使反應物升溫至rt。在攪拌1.5 h後，添加其他硼氫化鈉(121 mg, 3.20 mmol)並將反應物攪拌過夜。濃縮溶液，得到橙色固體。將此分配於EtOAc (20 mL)與水(20 mL)之間，用EtOAc (2 × 20 mL)萃取，經疏水釉料乾燥並濃縮，得到1.05 g橙色油狀粗產物。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 25 g筒，利用0-50% EtOAc/環己烷溶析)上層析純化此油狀物。濃縮適當流份，得到黃色油狀1-(1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)乙醇(862 mg, 2.460 mmol, 86%產率)。

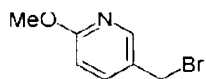
LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.12 min, [M-H]<sup>-</sup> = 314.1。

**中間體28：(+/-)-4-(1-溴乙基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡啶**

在0°C下在N<sub>2</sub>下將1-(1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)乙醇(160 mg, 0.507 mmol)溶解於乙醚(1 mL)及DCM (1 mL)中。逐滴添加PBr<sub>3</sub> (0.07 mL, 0.742 mmol)並將反應物在rt下在N<sub>2</sub>下攪拌2 h。添加其他PBr<sub>3</sub> (0.07 mL, 0.742 mmol)並將反應物攪拌3 h。添加其他PBr<sub>3</sub> (0.07 mL, 0.742 mmol)並將反應物攪拌2 h。用水(20 mL)淬滅反應物，用Et<sub>2</sub>O (2 × 20 mL)萃取，經疏水釉料乾燥並濃縮，得到粉色固體狀4-(1-溴乙基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡啶(275 mg, 0.509 mmol, 100%產率)，其係以粗製形式用於進一步合成中。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.32$  min, 產物在正確 $[MH]^+$ 下未離子化。

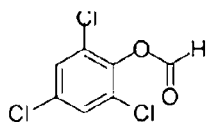
**中間體29：5-(溴甲基)-2-甲氧基吡啶**



在向大氣開放之50 mL圓底燒瓶中將(6-甲氧基吡啶-3-基)甲醇(250 mg, 1.797 mmol, 購自(例如)Fluorochem)溶解於氯仿(20 mL)中，並在0°C下緩慢添加三溴化磷(0.188 mL, 1.989 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌1 h。用DCM (3 × 30 mL)萃取水層併合併有機層，用鹽水(30 mL)洗滌，使其通過疏水油料並在真空下蒸發。將所得油狀物裝載於DCM中並藉由Biotage Isolera SNAP 25 g二氧化矽層析使用0-40%環己烷/乙酸乙酯之梯度進行純化。合併含產物流份，得到無色油狀標題化合物(160 mg, 0.792 mmol, 44.1%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.93$  min,  $[MH]^+ = 202$ 。

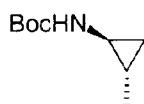
**中間體30：甲酸2,4,6-三氯苯基酯**



攪拌甲酸(57.3 mL, 1519 mmol)及乙酸酐(115 mL, 1216 mmol)並加熱至60°C並保持1.5 h，然後使其冷卻至環境溫度。將所得溶液倒入含有2,4,6-三氯酚(30 g, 152 mmol, 購自(例如)Sigma-Aldrich)及乙酸鈉(12.46 g, 152 mmol)之燒瓶中。將混合物攪拌3.5 h，用甲苯(300 mL)稀釋，用水(2 × 200 mL)洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中蒸發至乾燥，得到白色針狀晶體(32.45 g)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.15$  min,  $[M+Na]^+ = 249.8$ 。

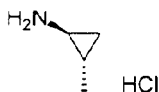
**中間體31：((1S,2S)-2-甲基環丙基)胺基甲酸第三丁基酯**



將(1*S*,2*S*)-2-甲基環丙烷甲酸(200 mg, 1.998 mmol, 購自(例如)Enamine)及三乙胺(0.9 mL, 6.46 mmol)溶解於第三丁醇(4 mL)中。添加疊氮磷酸二苯酯(0.47 mL, 2.181 mmol)並在90°C下加熱反應物。在反應後實施TLC(利用50:50 EtOAc:環己烷溶析, 利用寧海準(Ninhydrin)進行可視化)。2 h後, TLC顯示形成極性較差之產物以及殘餘SM。將反應物攪拌3天。將溶液分配於EtOAc(10 mL)與碳酸氫鈉溶液(10 mL)之間, 用EtOAc(2 × 20 mL)萃取, 經疏水釉料乾燥並濃縮, 得到1.08 g黃色固體。藉由在SiO<sub>2</sub>(Biotage SNAP 25 g筒, 利用0-50% EtOAc/環己烷溶析)上層析純化此固體。濃縮適當流份, 得到白色結晶固體狀((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)胺基甲酸第三丁基酯(223 mg, 1.172 mmol, 58.7%產率)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 2.05 - 2.14 (m, 1 H) 1.43 (br. s., 9 H) 1.04 (d, *J*=5.9 Hz, 3 H) 0.78 (m, *J*=8.9, 6.0, 6.0, 3.1 Hz, 1 H) 0.59 (dt, *J*=8.9, 4.3 Hz, 1 H) 0.39 (q, *J*=6.0 Hz, 1 H)。

### 中間體32：(1*S*,2*S*)-2-甲基環丙胺鹽酸鹽

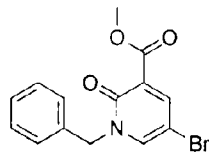


在4 M HCl中在二噁烷(16 mL, 64.0 mmol)中攪拌((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)胺基甲酸第三丁基酯(215 mg, 1.256 mmol)。在反應後實施TLC(50:50 EtOAc:環己烷, 利用寧海準進行可視化)。30 min後, 濃縮溶液, 得到灰白色固體狀(1*S*,2*S*)-2-甲基環丙胺鹽酸鹽(151 mg, 1.123 mmol, 89%產率)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.27 (br. s., 3 H) 2.25 (br. s., 1 H) 1.06 - 1.18 (m, 1 H) 0.99 (d, *J*=6.1 Hz, 3 H) 0.85 (ddd, *J*=9.4, 5.6,

3.8 Hz, 1 H) 0.48 (dt,  $J=7.5, 5.9$  Hz, 1 H)。

**中間體33：1-苄基-5-溴-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲酸甲酯**

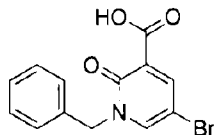


在0°C下將氫化鈉(5.17 g, 於礦物油中之60%分散液, 129 mmol)添加至5-溴-2-側氧基-1,2-二氫-3-吡啶甲酸甲酯(25 g, 108 mmol, 購自(例如)Fluorochem)於DMF (200 mL)及THF (200 mL)中之溶液中並將混合物攪拌30 min, 得到濃稠懸浮液。添加溴化苄基(14.10 mL, 119 mmol)並將混合物再攪拌2 h, 使其升溫至rt, 然後將所得澄清褐色溶液添加至水(400 mL)中並用EtOAc (2 × 300 mL)萃取。用水(2 × 200 mL)洗滌合併之有機物, 乾燥並在真空中蒸發, 得到米色固體狀1-苄基-5-溴-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(31 g, 96 mmol, 89%產率)。此物質未經純化即用於下一步驟。

LCMS (2 min高pH):  $R_t = 0.98$  min,  $[MH]^+ = 322.0$ 及 $324.1$ 。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CHCl_3-d$ )  $\delta$  ppm 8.16 (d,  $J=2.9$  Hz, 1 H) 7.62 (d,  $J=2.9$  Hz, 1 H) 7.30 - 7.43 (m, 5 H) 5.15 (s, 2 H) 3.92 (s, 3 H)。

**中間體34：1-苄基-5-溴-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲酸**



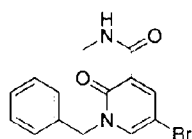
將於水(200 mL)中之氫氧化鋰(6.91 g, 289 mmol)添加至1-苄基-5-溴-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(31 g, 96 mmol)、THF (200 mL)及甲醇(200 mL)之混合物中並將混合物在rt下攪拌2 h, 然後在真空中蒸發至約一半體積, 得到濃稠懸浮液。用水(200 mL)稀釋此懸浮液並用乙酸酸化至pH 5, 然後用EtOAc (2 × 300 mL)萃取。將合併之有機物經硫酸鈉乾

燥，在真空中濃縮，得到灰白色固體。將產物懸浮於乙醚(200 mL)中，進行超音波處理，用環己烷(100 mL)稀釋並藉由過濾收集，得到1-苄基-5-溴-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲酸(23 g, 74.6 mmol, 78%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.01$  min,  $[MH]^+ = 308.0$ 及 $310.1$ 。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CHCl_3$ -d)  $\delta$  ppm 14.02 (br. s., 1 H) 8.55 (d,  $J=2.7$  Hz, 1 H) 7.73 (d,  $J=2.7$  Hz, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 3 H) 7.31 - 7.37 (m, 2 H) 5.25 (s, 2 H)。

### 中間體35：1-苄基-5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺

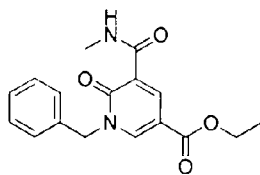


將1-苄基-5-溴-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲酸(28 g, 91 mmol)懸浮於DCM (300 mL)中並添加草醯氯(23.86 mL, 273 mmol)及DMF (0.352 mL, 4.54 mmol)，然後將混合物在rt下攪拌2 h。在真空中蒸發溶劑，得到褐色殘餘物，然後將其溶解於THF (300 mL)中並添加 $Et_3N$  (12.67 mL, 91 mmol)。在冰浴中冷卻混合物，然後經30 min逐滴添加甲胺(91 mL, 2M於THF中, 182 mmol)並在 $0^\circ C$ 下將混合物再攪拌1 h。在真空中蒸發溶劑並將固體殘餘物分配於水(300 mL)與DCM (300 mL)之間，用鹽水洗滌有機層，乾燥並在真空中蒸發，得到褐色固體狀1-苄基-5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(27.6 g, 86 mmol, 95%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.97$  min,  $[MH]^+ = 321.0$ 及 $323.1$ 。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CHCl_3$ -d)  $\delta$  ppm 9.57 (br. s., 1 H) 8.60 (d,  $J=2.9$  Hz, 1 H) 7.62 (d,  $J=2.9$  Hz, 1 H) 7.34 - 7.48 (m, 3 H) 7.29 - 7.33 (m, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 3.00 (d,  $J=4.9$  Hz, 3 H)。

### 中間體36：1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸乙酯

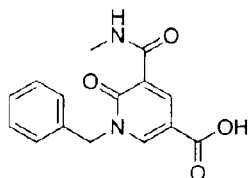


將1-苄基-5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(23 g, 71.6 mmol)、DMSO (60 mL)、乙醇(70 g, 1519 mmol)、Et<sub>3</sub>N (19.96 mL, 143 mmol)、dppb (3.05 g, 7.16 mmol)及乙酸鈣(1.608 g, 7.16 mmol)置於中鋼帕爾容器(steel Parr vessel)中，然後藉由填充至50 psi用一氧化碳吹掃，然後釋放壓力，然後再填充至50 psi並在100°C下加熱過夜。用水(200 mL)稀釋混合物並用EtOAc (2 × 300 mL)萃取，用水(2 × 300 mL)洗滌有機層，然後乾燥並在真空中蒸發並用乙醚(200 mL)研磨殘餘物並藉由過濾收集固體，得到1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸乙酯(21.2 g, 67.4 mmol, 94%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.99 min, [MH]<sup>+</sup> = 315.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ ppm 9.37 (br. s., 1 H) 9.03 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 8.38 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.34 - 7.42 (m, 3 H) 7.28 - 7.34 (m, 2 H) 5.25 (s, 2 H) 4.35 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 2.99 (d, J=4.9 Hz, 3 H) 1.37 (t, J=7.2 Hz, 3 H)。

#### 中間體37：1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸



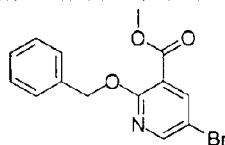
將氫氧化鈉(99 mL, 199 mmol)添加至1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸乙酯(20.8 g, 66.2 mmol)於甲醇(100 mL)及THF (100 mL)之混合物中之溶液中並將所得溶液在rt下攪拌2 h，然後在真空中蒸發至約100 mL體積。用水(200 mL)稀釋混合物，然後過濾以去

除深灰色固體，用MTBE (200 mL)洗滌濾液，然後用2M HCl酸化至pH 4 並將所得懸浮液攪拌2 h，然後過濾並用水洗滌產物，然後在真空烘箱中乾燥，得到1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(15.2 g, 53.1 mmol, 80%產率)。

LCMS (2 min 高pH): Rt = 0.58 min,  $[MH]^+ = 287.2$ 。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13.19 (br. s., 1 H) 9.14 - 9.34 (m, 1 H) 8.88 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.70 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.25 - 7.42 (m, 5 H) 5.33 (s, 2 H) 2.82 (d, J=4.6 Hz, 3 H)。

### 中間體38：2-(苄基氧基)-5-溴菸鹼酸甲酯

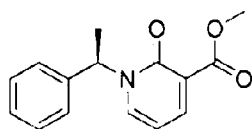


將5-溴-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(5 g, 21.55 mmol, 購自(例如)Sigma-Aldrich)溶解於氯仿(100 mL)中，然後添加碳酸銀(11.88 g, 43.1 mmol)及溴化苄基(3.33 mL, 28.0 mmol)並將混合物在回流下加熱過夜。過濾混合物並在真空中蒸發濾液，得到淺黃色液體。將此液體溶解於DCM (5 mL)中並將其裝載至50 g 二氧化矽管柱上，然後利用0-50% EtOAc/環己烷溶析並在真空中蒸發含產物流份，得到無色固體狀2-(苄基氧基)-5-溴菸鹼酸甲酯(4.65 g, 14.43 mmol, 67.0%產率)。

LCMS (2 min 高pH): Rt = 1.37 min,  $[MH]^+ = 322.1, 324.1$ 。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CHCl_3$ - $d$ )  $\delta$  ppm 8.35 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.29 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=7.6 Hz, 2 H) 7.38 (t, J=7.5 Hz, 2 H) 7.28 - 7.34 (m, 1 H) 5.51 (s, 2 H) 3.93 (s, 3 H)。

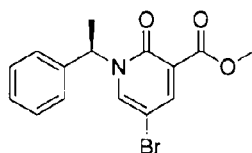
### 中間體39：(R)-2-側氧基-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3-甲酸甲酯



將(*R*)-1-苯基乙胺(8.93 mL, 70.2 mmol)添加至2-側氧基-2H-吡喃-3-甲酸甲酯(10.3 g, 66.8 mmol, 購自(例如)Sigma-Aldrich)於無水DMF (43 mL)及無水THF (173 mL)之混合物中之攪拌溶液中。在N<sub>2</sub>下將所得深紅色溶液攪拌30 min。添加EDC (16.66 g, 87 mmol)及DMAP (0.506 g, 4.14 mmol)並將所得懸浮液攪拌整個週末。在真空中將反應混合物蒸發成褐色漿液。將殘餘物分配於EtOAc與水之間並去除水層。洗滌有機層(3 × 2 M HCl水溶液, 1×鹽水), 經MgSO<sub>4</sub>乾燥並藉助二氧化矽利用EtOAc溶析進行過濾。在真空中蒸發濾液, 得到褐色油狀產物(12.94 g)。

LCMS (2 min TFA): Rt = 0.84 min, [MH]<sup>+</sup> = 258.1。

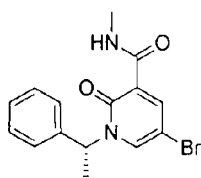
**中間體40 : (*R*)-5-溴-2-側氧基-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3-甲酸甲酯**



將NBS (10.74 g, 60.4 mmol)一次性添加至(*R*)-2-側氧基-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(12.94 g, 50.3 mmol)於2-MeTHF (150 mL)中之深褐色溶液中。初始懸浮液變成淺褐色溶液並攪拌15 min, 此後其為深褐色溶液。洗滌反應混合物[3 × 飽和水溶液NaHCO<sub>3</sub> (40 mL), 1×10% 硫代硫酸鈉(20 mL)水溶液, 1 × 鹽水(10 mL)], 經MgSO<sub>4</sub>乾燥並在真空中蒸發至黑色油狀物。將殘餘物溶解於甲苯(40 mL)中, 藉助矽藻土過濾, 用甲苯(80 mL)洗滌並在真空中蒸發, 得到黑色油狀產物(19.62 g)。

LCMS (2 min TFA): Rt = 1.02 min, [MH]<sup>+</sup> = 336.0及337.9。

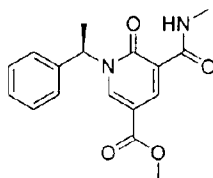
**中間體41 : (*R*)-5-溴-N-甲基-2-側氧基-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺**



將甲胺溶液(74 mL, 40% aq., 855 mmol)添加至(*R*)-5-溴-2-側氧基-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(19.2 g, 40.0 mmol)於甲醇(133 mL)中之溶液中。利用安裝至冷凝器頂部之氣球將所得溶液加熱至50°C。將反應混合物攪拌90 min。在真空中將反應混合物蒸發成黑色膠狀物，將該膠狀物懸浮於EtOAc中。藉助二氧化矽利用EtOAc溶析過濾懸浮液並蒸發濾液，得到褐色膠狀產物(13.1 g)。

LCMS (2 min TFA):Rt = 1.01 min, [MH]<sup>+</sup> = 335.1及337.1

**中間體42：(*R*)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-(1-苯基乙基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯**

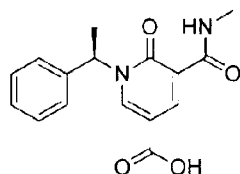


將Xantphos (1.65 g, 2.85 mmol)及乙酸鈣(II) (0.877 g, 3.91 mmol)添加至(*R*)-5-溴-*N*-甲基-2-側氧基-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(13.1 g, 39.1 mmol)、三乙胺(16.34 mL, 117 mmol)及甲醇(15.81 mL, 391 mmol)於DMF (220 mL)中之溶液中。將一氧化碳吹掃穿過混合物直至形成褐色懸浮液。在一氧化碳之氣球下保持反應並將其加熱至60°C並保持4 h。使反應混合物冷卻至rt並吹掃N<sub>2</sub>利用以去除任何殘餘一氧化碳。藉助矽藻土過濾反應混合物，用EtOAc沖洗並在真空中將濾液蒸發成黑色漿液。將殘餘物分配於EtOAc (350 mL)與水(100 mL)之間。去除水層，洗滌有機層(2×水[50 mL], 1×鹽水[50 mL])，經MgSO<sub>4</sub>乾燥並在真空中蒸發成黑色膠狀物。將膠狀物溶解於甲苯(60 mL)中並將其裝載至Biotage

340 g 二氧化矽管柱上。利用環己烷:EtOAc (20 -> 66%) 溶析管柱。蒸發含產物流份，得到褐色膠狀產物(7.43 g)。

LCMS (2 min TFA):  $R_t = 0.94$  min,  $[MH]^+ = 315.2$ 。

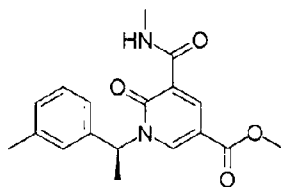
**中間體43：**(*R*)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-(1-苯基乙基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸



將氫氧化鈉(1.891 g, 47.3 mmol) 添加至(*R*)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-(1-苯基乙基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(7.43 g, 23.64 mmol) 於甲醇(70 mL) 中之溶液中。將水添加至攪拌懸浮液中並將所得溶液攪拌過夜。在真空中將反應混合物蒸發成淺褐色固體並用 2M HCl (100 mL) 水溶液酸化。添加丙酮(10 mL) 並將懸浮液攪拌 15 min 並過濾。洗滌濾餅[水: 丙酮(1:1, 20 mL), 丙酮(20 mL)] 並在真空中乾燥，得到米色固體狀產物(6.40 g)。

LCMS (2 min TFA):  $R_t = 0.82$  min,  $[MH]^+ = 301.0$ 。

**中間體44：**(*S*<sup>\*</sup>)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-(1-(間-甲苯基)乙基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯



將5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(700 mg, 3.33 mmol)、1-(1-溴乙基)-3-甲苯(800 mg, 4.02 mmol)、碳酸鉀(1310 mg, 9.48 mmol) 及 DMF (5 mL) 在 90°C 下攪拌 1 h。濃縮懸浮液，將其分配於 EtOAc (20 mL) 與水(20 mL) 之間，用 EtOAc (2 × 20 mL) 萃取水相，經

疏水釉料乾燥並濃縮，得到1.2 g 橙色油狀物。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 50 g 筒，利用0-100% (於EtOAc中之25% EtOH)/環己烷溶析)上層析純化此油狀物。濃縮適當流份，得到白色固體狀(+/-)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-(1-(間-甲苯基)乙基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(710 mg, 1.946 mmol, 58.4%產率)。使677 mg外消旋物經受對掌性分離：**分析方法：**

將外消旋物(約0.5 mg)溶解於50% EtOH/庚烷(1 mL)中。將20 μL注射於管柱上。(管柱：4.6 mmid × 25 cm Chiralpak IA, 批量編號IA00CE-MC024)。利用50% EtOH/庚烷對此進行溶析，f=1.0 mL/min，檢測器波長215 nm, 4. Ref 550,100

#### **製備方法：**

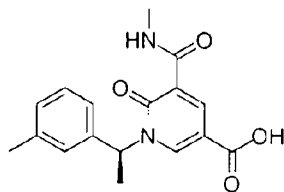
將外消旋物(約80 mg)溶解於DCM (1 mL)及EtOH (2 mL)中。將3 mL溶液注入至管柱上。(管柱：30 mm ×25 cm Chirapak IA (5 μm), 批量編號IA11157-01)。利用50% EtOH/庚烷對此進行溶析，f=30 mL/min，檢測器波長= 215 nm，4. Ref 550,100

總共注入14次。彙集(bulked) 7-8 min之流份並將其標記為峰1，彙集8-9 min之流份並將其標記為混合峰，彙集9-12 min之流份並將其標記為峰2。使所彙集之混合流份在真空下減少並使用上述製備方法進行再處理。使用旋轉蒸發器使所彙集流份在真空下減少且然後將其轉移至經稱重燒瓶以如藉由上述分析方法所闡述進行最終分析。

第一溶析異構物：獲得無色油狀(S\*)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-(1-(間-甲苯基)乙基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(289 mg, 0.792 mmol, 23.78%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.05 \text{ min}$ ,  $[M-H]^- = 329.1$ 。

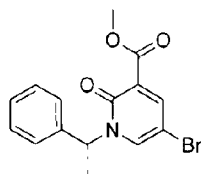
**中間體45：(S\*)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-(1-(間-甲苯基)乙基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸**



將(S\*)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-(1-(間-甲苯基)乙基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(289 mg, 0.880 mmol)、氫氧化鋰(66 mg, 2.76 mmol)、1,4-二噁烷(3 mL)及水(3 mL)在rt下攪拌30 min。用乙酸(0.050 mL, 0.880 mmol)將該溶液酸化至pH 4，然後將其分配於EtOAc (20 mL)與水(20 mL)之間，用EtOAc (20 mL)萃取，經疏水釉料乾燥並濃縮，得到(S\*)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-(1-(間-甲苯基)乙基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(277 mg, 0.705 mmol, 80%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.94 \text{ min}$ ,  $[M-H]^- = 313.2$ 。

**中間體46：5-溴-2-側氧基-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3-甲酸甲酯**

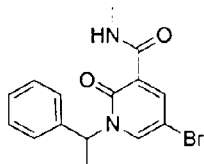


將(1-溴乙基)苯(0.706 mL, 5.17 mmol)添加至5-溴-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(1.0 g, 4.31 mmol)及碳酸鉀(0.715 g, 5.17 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌懸浮液中。將白色懸浮液攪拌過夜。將反應混合物分配於EtOAc與水之間。去除水層，洗滌有機層(2 × 水)，經MgSO<sub>4</sub>乾燥並在真空中蒸發成無色油狀物。將殘餘物溶解於DCM中，將其裝載至25 g Biotage 二氧化矽SNAP管柱上並利用環己烷:EtOAc (5 → 40%)溶析。

在真空中蒸發含產物流份，得到無色油狀產物(824 mg)。

LCMS (2 min TFA): Rt = 1.02 min, [MH]<sup>+</sup> = 335.9及337.9。

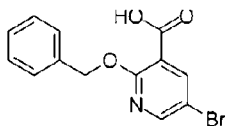
**中間體47：5-溴-N-甲基-2-側氧基-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺**



將甲胺溶液(3.167 mL, 40% aq., 36.6 mmol)添加至5-溴-2-側氧基-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(820 mg, 2.439 mmol)於甲醇(8 mL)中之溶液中。將所得溶液在安裝有氣球之密封系統中加熱至50°C並保持4 h。在真空中蒸發反應混合物，得到無色膠狀產物(793 mg)。

LCMS (2 min TFA): Rt = 1.01 min, [MH]<sup>+</sup> = 335.0及337.0。

**中間體48：2-(苄基氧基)-5-溴菸鹼酸**



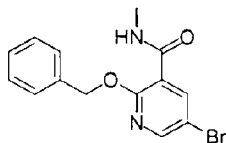
將2-(苄基氧基)-5-溴菸鹼酸甲酯(4.6 g, 14.28 mmol)溶解於THF (50 mL)及甲醇(50 mL)中，然後添加於水(50 mL)中之LiOH (1.368 g, 57.1 mmol)並將混合物在rt下攪拌2 h。在真空中蒸發溶劑並將殘餘物懸浮於水(100 mL)中並用 2M HCl酸化至pH 4，然後用10% MeOH/DCM (3 × 100 mL, 溶解性較差)萃取並用水洗滌有機層，乾燥並在真空中蒸發，得到無色固體狀2-(苄基氧基)-5-溴菸鹼酸(4.15 g, 13.47 mmol, 94%產率)。

LCMS (2 min 高pH): Rt = 0.68 min, [MH]<sup>+</sup> = 308.2, 310.0。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.43 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 8.18 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=7.1 Hz, 2 H) 7.37 (t, J=7.3 Hz, 2 H) 7.27 -

7.33 (m, 1 H) 5.43 (s, 2 H)。

**中間體49：2-(苄基氧基)-5-溴-N-甲基菸鹼醯胺**

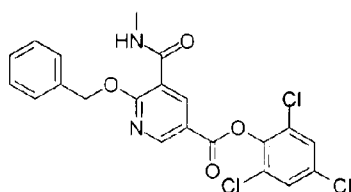


將2-(苄基氧基)-5-溴菸鹼酸(4.2 g, 13.63 mmol)懸浮於DCM (50 mL)中並添加草醯氯(2.386 mL, 27.3 mmol)，隨後添加DMF (0.053 mL, 0.682 mmol)，並將反應混合物在rt下攪拌2 h，然後在真空中蒸發。將殘餘物溶解於THF (50 mL)中，然後添加甲胺(13.63 mL, 2M於THF中, 27.3 mmol)並在rt下將所得懸浮液攪拌2 h，然後在真空中蒸發。將殘餘物溶解於THF (50 mL)中並添加甲胺(13.63 mL, 2M於THF中, 27.3 mmol)，然後將所得混合物攪拌2 h，然後在真空中蒸發。將殘餘物分配於EtOAc (100 mL)與水(100 mL)之間，用其他EtOAc (100 mL)萃取水層並用鹽水洗滌合併之有機物，乾燥並在真空中蒸發，得到黃色膠狀固體。將此困難地溶解於DCM (20 mL)及甲醇(5 mL)之混合物中，然後將其裝載至50 g 二氧化矽管柱上，然後使用真空管線將其吸乾。利用0-100% EtOAc/環己烷溶析管柱，得到2-(苄基氧基)-5-溴-N-甲基菸鹼醯胺(2.35 g, 7.32 mmol, 53.7%產率)

LCMS (2 min 高pH): Rt = 1.19 min,  $[MH]^+ = 321.1, 323.1$ 。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CHCl_3-d$ )  $\delta$  ppm 8.65 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 8.31 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 7.87 (br. s., 1 H) 7.33 - 7.48 (m, 5 H) 5.53 (s, 2 H) 2.94 (d, J=4.9 Hz, 3 H)。

**中間體50：6-(苄基氧基)-5-(甲基胺甲醯基)菸鹼酸2,4,6-三氯苯基酯**



在配備有滴液漏斗及頂部具有氮鼓泡器之冷凝器之三頸燒瓶中合併 2-(苄基氧基)-5-溴-N-甲基菸鹼醯胺(2 g, 6.23 mmol)、Xantphos (0.721 g, 1.245 mmol)、乙酸鈣(0.140 g, 0.623 mmol)及Et<sub>3</sub>N (1.302 mL, 9.34 mmol)。添加甲苯(30 mL)並將混合物在80°C下在氮下加熱20 min，然後經30 min逐滴添加甲酸2,4,6-三氯苯基酯(2.106 g, 9.34 mmol)於甲苯(20 mL)中之溶液並繼續加熱18 h。

單獨地，在配備有滴液漏斗及頂部具有氮鼓泡器之冷凝器之三頸燒瓶中合併 2-(苄基氧基)-5-溴-N-甲基菸鹼醯胺(0.6 g, 1.868 mmol)、Xantphos (0.216 g, 0.374 mmol)、乙酸鈣(0.042 g, 0.187 mmol)及Et<sub>3</sub>N (0.391 mL, 2.80 mmol)。添加甲苯(30 mL)並將混合物在80°C下在氮下加熱20 min，然後經30 min逐滴添加甲酸2,4,6-三氯苯基酯(0.632 g, 2.80 mmol)於甲苯(20 mL)中之溶液並繼續加熱2 h。

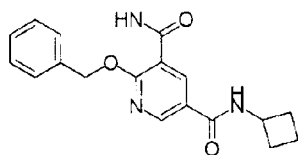
合併兩種單獨反應物並用EtOAc (100 mL)稀釋並用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，乾燥並在真空中蒸發，得到橙色油狀物。將此溶解於DCM (10 mL)中並將其裝載至50 g 二氧化矽管柱上，然後利用0-50% EtOAc/環己烷溶析並在真空中蒸發含產物流份，得到米色固體。在利用0-50% EtOAc/環己烷溶析之50 g 二氧化矽筒上對產物再次實施管柱層析，並收集純流份並在真空中蒸發，得到6-(苄基氧基)-5-(甲基胺甲醯基)菸鹼酸2,4,6-三氯苯基酯(1.65 g, 3.54 mmol, 56.9%產率)。

LCMS (2 min 高pH): Rt = 1.52 min, [MH]<sup>+</sup> = 465.3。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ ppm 9.31 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 9.10

(d, J=2.4 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=3.7 Hz, 1 H) 7.38 - 7.53 (m, 7 H) 5.68 (s, 2 H) 2.98 (d, J=4.6 Hz, 3 H)。

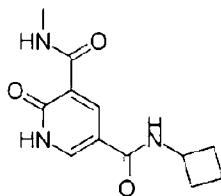
**中間體51：2-(苄基氧基)-N5-環丁基-N3-甲基吡啶-3,5-二甲醯胺**



將6-(苄基氧基)-5-(甲基胺甲醯基)菸鹼酸2,4,6-三氯苯基酯(1.65 g, 3.54 mmol)溶解於THF (20 mL)中並添加Et<sub>3</sub>N (0.988 mL, 7.09 mmol)。添加環丁胺(0.605 mL, 7.09 mmol)及DMAP (0.022 g, 0.177 mmol)並將反應混合物在45°C下加熱15 min。將反應物再加熱30 min，然後使其冷卻並在真空中濃縮。然後將粗製無色油狀物分配於乙酸乙酯(30 mL)與水(30 mL)之間。用乙酸乙酯(2 × 30 mL)萃取產物並乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)合併之乙酸乙酯層並在真空中蒸發。將粗製殘餘物裝載於二氯甲烷中並經由Biotage SP4急速層析自20-100 %乙酸乙酯/環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到白色固體狀產物2-(苄基氧基)-N5-環丁基-N3-甲基吡啶-3,5-二甲醯胺(1.025 g, 3.02 mmol, 85% 產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.01 min, [MH]<sup>+</sup> = 340.0。

**中間體52：N5-環丁基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

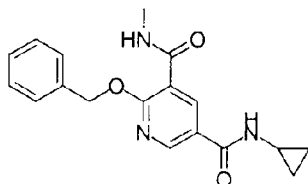


將TFA (2 mL, 26.0 mmol)添加至2-(苄基氧基)-N5-環丁基-N3-甲基吡啶-3,5-二甲醯胺(1.18 g, 3.48 mmol)中並將混合物在80°C下加熱1 h且然後再加熱20 min，且然後使其冷卻並在真空中蒸發，得到灰色固體。用乙醚(5 mL)研磨粗產物並藉由過濾收集產物，得到白色固體狀N5-環丁基-

N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(718 mg, 2.88 mmol, 83% 產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.55$  min,  $[MH]^+ = 250.0$ 。

**中間體53：2-(苄基氧基)-N5-環丙基-N3-甲基吡啶-3,5-二甲醯胺**

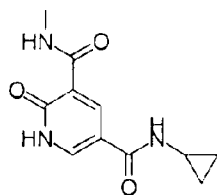


在2-甲基四氫呋喃(20 mL)中合併反應物6-(苄基氧基)-5-(甲基胺甲醯基)菸鹼酸2,4,6-三氯苯基酯(771 mg, 1.656 mmol)、環丙胺(327 mg, 5.73 mmol)、 $Et_3N$  (461  $\mu$ L, 3.31 mmol)及DMAP (10.11 mg, 0.083 mmol)並加熱至45°C過夜，且然後使反應物冷卻並在真空中濃縮。將粗產物在最少量DCM中施加至50 g SNAP二氧化矽筒並利用於環己烷中之5-50% (3:1 EtOAc:EtOH)溶析。在真空中濃縮適當流份，得到乳霜固體狀2-(苄基氧基)-N5-環丙基-N3-甲基吡啶-3,5-二甲醯胺(485.2 mg, 1.417 mmol, 86% 產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.90$  min,  $[MH]^+ = 326.3$ 。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CHCl_3$ -d)  $\delta$  ppm 8.88 (d,  $J=2.7$  Hz, 1 H) 8.72 (d,  $J=2.4$  Hz, 1 H) 7.88 (br. s., 1 H) 7.32 - 7.50 (m, 5 H) 6.40 (br. s., 1 H) 5.62 (s, 2 H) 2.87 - 2.99 (m, 4 H) 0.82 - 0.95 (m, 2 H) 0.57 - 0.70 (m, 2 H)。

**中間體54：N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

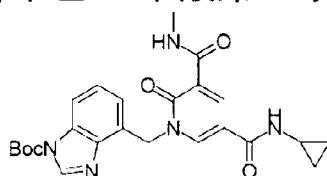


將2-(苄基氧基)-N5-環丙基-N3-甲基吡啶-3,5-二甲醯胺(485 mg, 1.491 mmol)吸收於TFA (5 mL, 64.9 mmol)中並加熱至90°C並保持3 h並在真空中濃縮反應物。將殘餘物在Et<sub>2</sub>O (20 mL)中攪拌30 min且然後使其靜置整個週末。藉由過濾收集所得沈澱物，得到乳霜固體狀N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(364.9 mg, 1.474 mmol, 99%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.45 min, [MH]<sup>+</sup> = 236.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.79 (br. s., 1 H) 9.41 (d, J=4.9 Hz, 1 H) 8.76 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.44 (d, J=3.7 Hz, 1 H) 8.19 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 2.76 - 2.87 (m, 4 H) 0.64 - 0.71 (m, 2 H) 0.51 - 0.57 (m, 2 H)。

**中間體55：4-((5-(環丙基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸第三丁基酯**

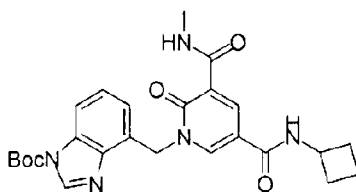


於甲苯(3.7 mL)中合併N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(192 mg, 0.815 mmol)、4-(羥基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸第三丁基酯(184 mg, 0.741 mmol)及2-(三丁基膦烯)乙腈(612 μL, 2.334 mmol)並將反應混合物在5 mL微波小瓶中在Biotage initiator微波中在120°C下加熱30 min。將小瓶返回微波並在120°C下再保持30 min。添加另一份2-(三丁基膦烯)乙腈(428 μL, 1.630 mmol)，並將反應物返回微波並在120°C下保持30 min。將反應混合物倒入水(30 mL)中並用乙酸乙酯(3 × 15 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機部分，藉助疏水油料乾燥並在真空中蒸

發，得到粗產物。將殘餘物於二氯甲烷中裝載至50 g SNAP二氧化矽筒上並經由Biotage SP4急速層析自10 - 70% (3:1乙酸乙酯:乙醇)/環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到褐色玻璃狀產物4-((5-(環丙基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸第三丁基酯(91 mg, 0.195 mmol, 26.4%產率)，其未經進一步純化即用於後續反應中。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.03 \text{ min}$ ,  $[MH]^+ = 466.2$ 。

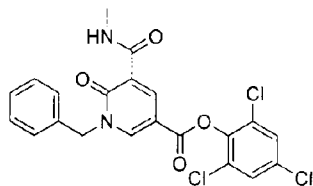
**中間體 56：4-((5-(環丁基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸第三丁基酯**



於甲苯(1.5 mL)中合併N5-環丁基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(55 mg, 0.221 mmol)、4-(羥基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸第三丁基酯(69 mg, 0.278 mmol)及2-(三丁基膦烯)乙腈(0.182 mL, 0.695 mmol)並將反應混合物在5 mL微波小瓶中在Biotage initiator中在120°C下加熱30 min。將反應物返回微波並在120°C下保持20 min。將反應混合物倒入水(20 mL)中並用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機部分，藉助疏水釉料乾燥並在真空中蒸發，得到粗產物。將殘餘物於二氯甲烷中裝載至25 g SNAP二氧化矽筒上並經由Biotage SP4急速層析自10 - 50% (3:1乙酸乙酯:乙醇)/環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到褐色玻璃狀產物4-((5-(環丁基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸第三丁基酯(54 mg, 0.113 mmol, 51.0%產率)，其未經進一步純化即使用。

LCMS (2 min甲酸) :  $R_t = 1.12 \text{ min}$ ,  $[MH]^+ = 480.2$ 。

**中間體57：1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯基酯**

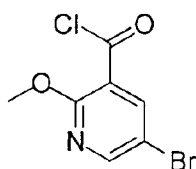


在配備有滴液漏斗及頂部具有氮鼓泡器之冷凝器之三頸燒瓶中合併1-苄基-5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(2 g, 6.23 mmol)、Xantphos (0.360 g, 0.623 mmol)、乙酸鈣(0.070 g, 0.311 mmol)及 $\text{Et}_3\text{N}$  (1.302 mL, 9.34 mmol)。添加甲苯(30 mL)並將混合物在 $80^\circ\text{C}$ 下在氮下加熱20 min，然後經30 min逐滴添加甲酸2,4,6-三氯苯基酯(2.106 g, 9.34 mmol)於甲苯(20 mL)中之溶液並繼續加熱2 h。用EtOAc (50 mL)稀釋反應混合物並用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，乾燥並在真空中蒸發，得到橙色油狀物。將此溶解於DCM (10 mL)中並裝載至50 g二氧化矽管柱上，然後利用0-50% EtOAc/環己烷溶析並在真空中蒸發含產物流份，得到米色固體狀1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯基酯(2.52 g, 5.41 mmol, 87%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t=1.36\text{min}$ ,  $[MH]^+ = 465, 467$ 。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3\text{-d}$ )  $\delta$  ppm 9.32 (br. d,  $J=4.4 \text{ Hz}$ , 1 H) 9.20 (d,  $J=2.7 \text{ Hz}$ , 1 H) 8.58 (d,  $J=2.7 \text{ Hz}$ , 1 H) 7.30 - 7.50 (m, 7 H) 5.29 (s, 2 H) 3.01 (d,  $J=4.9 \text{ Hz}$ , 3 H)。

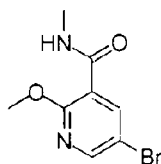
**中間體58：5-溴-2-甲氧基菸醯氯**



將5-溴-2-甲氧基菸鹼酸(15 g, 64.6 mmol, 購自(例如)Apollo Scientific)懸浮於DCM (100 mL)中且然後添加草醯氯(16.98 mL, 194 mmol), 隨後添加DMF (5.01 mL, 64.6 mmol), 並將混合物在rt下攪拌18 h。在真空中蒸發溶劑並將殘餘物再溶解於DCM (100 mL)中並蒸發至乾燥, 得到5-溴-2-甲氧基菸醯氯(16.33 g, 65.2 mmol, 101%產率), 其係立即用於下一步驟中。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CHCl}_3\text{-d}$ )  $\delta$  ppm 8.49 (d,  $J=2.7$  Hz, 1 H) 8.44 (d,  $J=2.4$  Hz, 1 H) 4.06 (s, 3 H)。

#### 中間體59：5-溴-2-甲氧基-N-甲基菸鹼醯胺

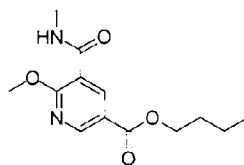


將5-溴-2-甲氧基菸醯氯(16 g, 63.9 mmol)溶解於2-甲基四氫呋喃(100 mL)中並添加 $\text{Et}_3\text{N}$  (8.90 mL, 63.9 mmol), 隨後添加甲胺(31.9 mL, 2M於THF中, 63.9 mmol)並將混合物在rt下攪拌3 h, 然後將其添加至水(200 mL)中並用EtOAc (200 mL)萃取。用鹽水(200 mL)洗滌有機層, 乾燥並在真空中蒸發, 得到淺黃色固體狀5-溴-2-甲氧基-N-甲基菸鹼醯胺(14.8 g, 60.4 mmol, 95%產率)。

LCMS (2 min 高pH):  $R_t = 0.83$  min,  $[\text{MH}]^+ = 245.1, 247.1$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CHCl}_3\text{-d}$ )  $\delta$  ppm 8.62 (d,  $J=2.4$  Hz, 1 H) 8.29 (d,  $J=2.4$  Hz, 1 H) 7.80 (br. s., 1 H) 4.09 (s, 3 H) 3.02 (d,  $J=4.9$  Hz, 3 H)。

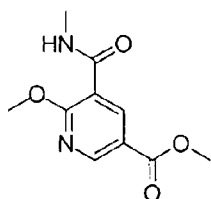
#### 中間體60：6-甲氧基-5-(甲基胺甲醯基)菸鹼酸丁酯



在500 mL RBF中合併(9,9-二甲基-9H-吖啶-4,5-二基)雙(二苯基磷)(2.479 g, 4.28 mmol)、三乙胺(18.58 g, 184 mmol)、二乙醯氧基鈣(0.962 g, 4.28 mmol)及5-溴-2-甲氧基-N-甲基菸鹼醯胺(15 g, 61.2 mmol)，然後添加DMF (100 mL)及1-丁醇(28.0 mL, 306 mmol)並用一氧化碳將混合物吹掃10 min，然後添加含有約1.5公升CO之氣球並將混合物在90°C下加熱過夜。然後冷卻混合物，用水(500 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 500 mL)萃取。用水(200 mL)洗滌有機物，乾燥並在真空中蒸發並藉由在利用0-100% EtOAc/環己烷溶析之340 g 二氧化矽管柱上層析純化所得黑色油狀物，得到淺黃色結晶固體狀6-甲氧基-5-(甲基胺甲醯基)菸鹼酸丁酯(11 g, 41.3 mmol, 67.5%產率)。

LCMS (2 min 高pH):  $R_t = 1.04$  min,  $[MH]^+ = 267.2$ 。

#### 中間體61：6-甲氧基-5-(甲基胺甲醯基)菸鹼酸甲酯



將一氧化碳輕輕鼓泡穿過5-溴-2-甲氧基-N-甲基菸鹼醯胺(10.6 g, 43.3 mmol)、xantphos (1.502 g, 2.60 mmol)、三乙胺(12.06 mL, 87 mmol)、乙酸鈣(II) (0.486 g, 2.163 mmol)及甲醇(17.50 mL, 433 mmol)於DMF (150 mL)中之混合物直至產生黃色/綠色懸浮液。在一氧化碳之氣球下保持懸浮液並將其加熱至60°C並保持5 h。LCMS顯示顯著SM，故使反應物靜置過夜(16 h)。然後使反應混合物冷卻至rt。用水(300 mL)稀釋溶液並用EtOAc (3 × 300 mL)萃取，並用鹽水(3 × 100 mL)反萃取合併之

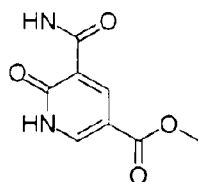
有機物。然後乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )合併之有機物並在真空中蒸發成褐色固體。將殘餘物溶解於DCM中，將其裝載至340 g Biotage 二氧化矽SNAP管柱上並利用20 -> 80% EtOAc/環己烷溶析。在真空中將含產物流份蒸發成黃色固體6-甲氧基-5-(甲基胺甲醯基)菸鹼酸甲酯(4 g, 17.84 mmol, 41.2% 產率)

當產率低於預期時，藉由LCMS分析所保留水層且發現其含有其他產物。因此用DCM (3 × 100 mL)進一步萃取此水層，乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )合併之有機物並在真空中濃縮(達延長之時段以去除DMF)。藉由LCMS再分析水層且發現其不再含產物。將來自有機相之黃色固體狀粗產物吸收於DCM中並添加至SNAP 二氧化矽筒(100 g)中並利用20 -> 80% EtOAc/環己烷溶析。在真空中將含產物流份蒸發成黃色固體6-甲氧基-5-(甲基胺甲醯基)菸鹼酸甲酯(1.9 g, 8.47 mmol, 19.59% 產率)

LCMS (2 min 甲酸):  $R_t = 0.67$  min,  $[\text{MH}]^+ = 225.1$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 8.82 (d,  $J=2.2$  Hz, 1 H) 8.55 (d,  $J=2.4$  Hz, 1 H) 8.30 (br. d,  $J=3.9$  Hz, 1 H) 4.05 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 2.82 (d,  $J=4.6$  Hz, 3 H)。

#### 中間體62：5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯



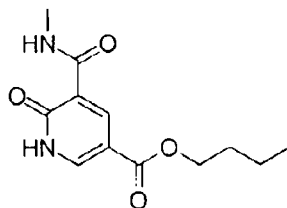
將碘化鈉(4.88 g, 32.6 mmol)添加至6-甲氧基-5-(甲基胺甲醯基)菸鹼酸甲酯(3.65 g, 16.28 mmol)於乙腈(100 mL)中之溶液中並在氮下將此溶液攪拌10 min。逐滴添加TMS-Cl (10.40 mL, 81 mmol)，並將反應混合物在rt下攪拌1 h。用水(100 mL)淬滅反應物並用DCM/MeOH之混合物將混合物萃取五次並將合併之有機相經疏水釉料乾燥並在真空下蒸發。將粗

製物質溶解於DCM中並將其裝載至100 g SNAP 二氧化矽筒上並利用於EtOAc中之0-100%乙醇溶析。在真空下蒸發適當流份，且獲得期望產物5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(1.5 g, 7.14 mmol, 43.8%產率)。

LCMS (2 min 甲酸):  $R_t = 0.47$  min,  $[MH]^+ = 211.1$ 。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 10.25 (br. s, 1 H) 9.55 (br. d,  $J=4.4$  Hz, 1 H) 8.63 (d,  $J=2.7$  Hz, 1 H) 8.32 (d,  $J=2.7$  Hz, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 2.82 (d,  $J=4.9$  Hz, 3 H)。

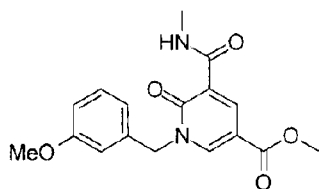
**中間體63：5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯**



在rt下將TMSCl (15.84 mL, 124 mmol) 及碘化鈉(18.58 g, 124 mmol)添加至6-甲氧基-5-(甲基胺甲醯基)菸鹼酸丁酯(11 g, 41.3 mmol)於乙腈(200 mL)中之溶液中，並將混合物攪拌1 h，然後在真空中蒸發並將殘餘物分配於EtOAc (200 mL)與飽和硫代硫酸鈉溶液(200 mL)之間。用鹽水洗滌有機層，乾燥並在真空中蒸發，得到淺黃色固體狀5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯(6.5 g, 25.8 mmol, 62.4%產率)。

LCMS (2 min 高pH):  $R_t = 0.66$  min,  $[MH]^+ = 253.2$ 。

**中間體64：1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯**

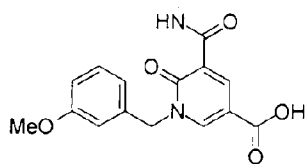


將5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(580 mg, 2.76 mmol)、1-(溴甲基)-3-甲氧基苯(0.580 mL, 4.14 mmol)、碳酸鉀(770 mg, 5.57 mmol)及DMF (5 mL)在90°C下攪拌1 h。用LiCl (20 mL)洗滌此混合物，將其分配於EtOAc (40 mL)與水(40 mL)之間，用EtOAc (2 × 40 mL)萃取水相，經疏水釉料乾燥並濃縮，得到無色油狀物。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 100 g筒，利用0-100% EtOAc/環己烷溶析)上層析純化此油狀物。濃縮適當流份，得到白色固體狀1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(683 mg, 1.861 mmol, 67.4%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.91 min, [MH]<sup>+</sup> = 331.0。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.22 (br. d, J=4.6 Hz, 1 H) 8.93 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.70 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.27 (t, J=7.9 Hz, 1 H) 6.92 (m, J=1.7 Hz, 1 H) 6.84 - 6.90 (m, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 3.73 (s, 3 H) 2.83 (s, 3 H)。

**中間體65：1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸**



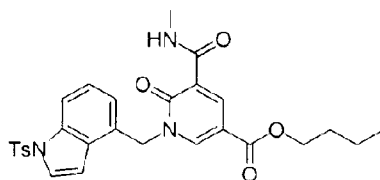
將1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(670 mg, 2.028 mmol)、氫氧化鋰(146 mg, 6.08 mmol)、1,4-二噁烷(3 mL)及水(3 mL)在rt下攪拌30 min。添加乙酸(1 mL, 17.47 mmol)並

將該溶液分配於EtOAc (20 mL)與水(20 mL)之間，用EtOAc (2 × 20 mL)萃取水相，經疏水釉料乾燥並濃縮，得到白色固體狀1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(641 mg, 1.824 mmol, 90%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.81$  min,  $[MH]^+ = 317.0$ 。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13.09 (br. s, 1 H) 9.26 (br. q,  $J=4.4, 4.4, 4.4$  Hz, 1 H) 8.84 (d,  $J=2.7$  Hz, 1 H) 8.70 (d,  $J=2.4$  Hz, 1 H) 7.27 (t,  $J=7.9$  Hz, 1 H) 6.91 - 6.94 (m, 1 H) 6.84 - 6.90 (m, 2 H) 5.29 (s, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 2.82 (d,  $J=4.9$  Hz, 3 H)。

**中間體66：5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-((1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯**

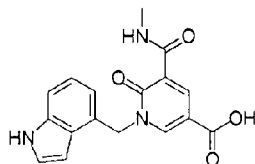


向5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯(447 mg, 1.772 mmol)於DMF (11.8 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(490 mg, 3.54 mmol)及4-(溴甲基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡啶(1033 mg, 2.84 mmol)。將混合物在rt下攪拌2 h。用水(1.596 mL, 89 mmol)淬滅反應物並倒入水(100 mL)及飽和氯化鋰水溶液(20 mL)中。用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取水相並用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機物，藉助疏水釉料乾燥並在真空中蒸發，得到粗產物(1.74 g)。將殘餘物於二氯甲烷中裝載至50 g SNAP二氧化矽筒上並經由Biotage SP4急速層析自20 - 100%乙酸乙酯/環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到白色固體狀純產物5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-((1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,6-二氫吡啶-3-

甲酸丁酯(907 mg, 1.609 mmol, 91%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.34$  min,  $[MH]^+ = 536.1$ 。

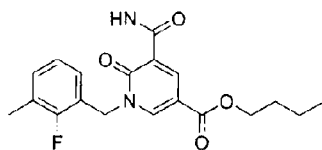
**中間體67：1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸**



向在氮下在rt下攪拌之5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-((1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯(821 mg, 1.533 mmol)於甲醇(1.703 mL)及THF (3.406 mL)中之溶液中一次性添加固體碳酸鉀(3995 mg, 12.26 mmol)。將反應混合物在70°C下攪拌3 h。在真空中濃縮反應混合物，之後用1,4-二噁烷(1.703 mL)及水(1.703 mL)稀釋。將混合物在70°C下攪拌4.5 h。將反應混合物倒入飽和碳酸氫鈉(30 mL)中並用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取。用2M HCl酸化水相並用乙酸乙酯(8 × 30 mL)萃取。在萃取後，固體沈澱物留在有機相中，將其過濾掉，得到一些期望之粗產物(251 mg)。藉助疏水性紬料乾燥來自處理之濾液並在真空中蒸發，得到褐色固體。用乙醚(30 mL)研磨固體並過濾，得到其他產物(539 mg)。將此殘餘物懸浮於水(20 mL)中並用2M HCl使其達到pH 4。過濾懸浮液，用水(2 × 5 mL)及乙醚(2 × 10 mL)洗滌。將所收集固體(213 mg)懸浮於二氯甲烷(10 mL)中並將其與先前批次之粗產物合併。對合併之懸浮液進行超音波處理並將其氮流下排放並在真空中乾燥，得到最終產物1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(432 mg, 1.222 mmol, 80%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.77$  min,  $[MH]^+ = 326.2$ 。

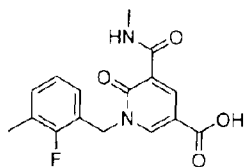
**中間體68：1-(2-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯**



在rt下將1-(溴甲基)-2-氟-3-甲苯(607.4 mg, 2.99 mmol)於DMF (6 mL)中之溶液添加至5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯(695.9 mg, 2.76 mmol)及碳酸鉀(769.4 mg, 5.57 mmol)於DMF (4 mL)中之攪拌懸浮液中。將混合物在rt下在氮下攪拌73 h，之後將其分配於水(20 mL)與乙酸乙酯(25 mL)之間。用水(20 mL)進一步洗滌有機相，並用乙酸乙酯(25 mL)反萃取合併之水相。藉助裝有疏水釉料之筒過濾來乾燥合併之有機相並在真空中蒸發溶劑，得到淺黃色油狀物，其在靜置過夜後結晶成淺黃色固體。藉由將該固體再溶解於二氯甲烷(約5 mL)中對其進行純化並將其施加至50 g SNAP二氧化矽筒上，該筒係利用20-60%乙酸乙酯於環己烷中之梯度溶析。合併所需流份，並在真空下蒸發，從而得到白色固體狀期望產物(958.7 mg)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.26 min, [MH]<sup>+</sup> = 375.2。

**中間體69：1-(2-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸**

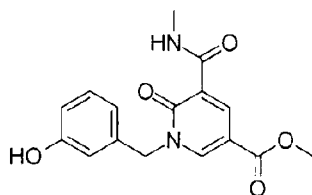


在氮下向1-(2-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯(953.7 mg, 2.55 mmol)於乙腈(10 mL)及THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(1.0 M水溶液) (5.1 mL, 5.10 mmol)，並將混

合物在rt下攪拌2.5 h。在真空中自混合物蒸發揮發物並在真空中乾燥殘餘物，之後將其分配於2 M鹽酸水溶液(20 mL)與乙酸乙酯(150 mL)之間[固體在兩個相中之溶解性均較差]。用其他乙酸乙酯(75 mL)萃取水相並用水(20 mL)及飽和鹽水溶液(30 mL)洗滌合併之有機相。藉助裝有疏水釉料之筒過濾來乾燥有機相並在真空中蒸發溶劑。用甲醇(10 mL + 5 mL)將固體殘餘物研磨兩次並在真空中乾燥固體，得到白色固體狀期望產物(621.7 mg)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.90 \text{ min}$ ,  $[MH]^+ = 319.1$ 。

**中間體 70 : 1-(3-羥基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯**



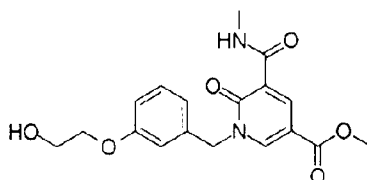
在 $N_2$ 下使1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(0.990 g, 3.00 mmol)於DCM (5 mL)冷卻至 $0^\circ\text{C}$ 並逐滴添加 $BBr_3$  (15 mL, 1 M於DCM中, 15 mmol)，並將反應物攪拌1.5 h。用水(30 mL)淬滅反應物，用DCM ( $2 \times 30 \text{ mL}$ )萃取，然後用EtOAc ( $2 \times 30 \text{ mL}$ )萃取水層。將合併之有機層經疏水釉料乾燥並濃縮，得到675 mg黃色固體。藉由在 $SiO_2$  (Biotage SNAP 50 g筒, 利用40-100% EtOAc/環己烷溶析)上層析純化此固體。濃縮適當流份，得到白色固體狀1-(3-羥基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(473 mg, 1.346 mmol, 44.9%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.74 \text{ min}$ ,  $[MH]^+ = 317.0$ 。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.46 (br. s, 1 H) 9.23 (br. d,

J=4.6 Hz, 1 H) 8.90 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.70 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.05 - 7.20 (m, 1 H) 6.65 - 6.76 (m, 3 H) 5.26 (s, 2 H) 3.78 - 3.90 (m, 3 H) 2.82 (d, J=4.9 Hz, 3 H)。

**中間體71：1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯**



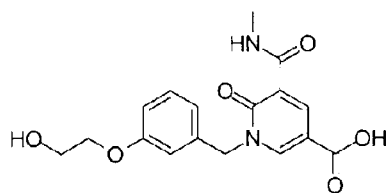
將1-(3-羥基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(450 mg, 1.423 mmol)、1,3-二氧戊環-2-酮(475 mg, 5.39 mmol)、碳酸鉀(600 mg, 4.34 mmol)及DMF (10 mL)在90°C下加熱5 h。將溶液分配於EtOAc (40 mL)及LiCl溶液(40 mL)之間，用EtOAc (2 × 40 mL)萃取水相，經疏水矽料乾燥並濃縮，得到900 mg黃色油狀物。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 10 g筒，利用0-100% (於EtOAc中之25% EtOH)/環己烷溶析)上層析純化此油狀物。濃縮適當流份，得到無色油狀1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(446 mg, 1.114 mmol, 78%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.74 min, [MH]<sup>+</sup> = 361.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.22 (br. q, J=4.9, 4.9, 4.9 Hz, 1 H) 8.94 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.70 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 7.25 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 6.82 - 6.94 (m, 3 H) 5.30 (s, 2 H) 4.81 (t, J=5.6 Hz, 1 H) 3.95 (t, J=5.0 Hz, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 3.69 (q, J=5.3 Hz, 2 H) 2.82 (d, J=4.6 Hz, 3 H)。

**中間體72：1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二**

### 氫吡啶-3-甲酸

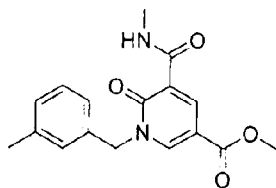


將1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(440 mg, 1.221 mmol)、氫氧化鋰(86 mg, 3.59 mmol)、1,4-二噁烷(3 mL)及水(3 mL)在rt下攪拌1 h。添加乙酸(1 mL, 17.47 mmol)並將該溶液分配於EtOAc (20 mL)與水(20 mL)之間，用EtOAc (2 × 20 mL)萃取水相，經疏水釉料乾燥並濃縮，得到白色固體狀1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(343 mg, 0.891 mmol, 73.0%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.66$  min,  $[MH]^+ = 347.0$ 。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 9.27 (br. q,  $J=4.2, 4.2, 4.2$  Hz, 1 H) 8.85 (d,  $J=2.4$  Hz, 1 H) 8.71 (d,  $J=2.4$  Hz, 1 H) 7.27 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H) 6.80 - 6.99 (m, 3 H) 5.30 (s, 2 H) 4.82 (t,  $J=5.5$  Hz, 1 H) 3.96 (app. t,  $J=5.0$  Hz, 2 H) 3.70 (ABq,  $J=5.1$  Hz, 2 H) 2.83 (d,  $J=4.9$  Hz, 3 H)。

**中間體 73 : 1-(3-甲基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯**

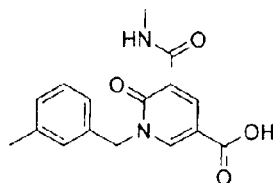


將5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(500.2 mg, 2.380 mmol)、1-(溴甲基)-3-甲苯(0.354 mL, 2.62 mmol)及碳酸鉀(140

mg, 1.013 mmol)在rt下在氮下在無水DMF (10 mL)中攪拌4 h。在真空中濃縮反應混合物，之後將其分配於水(20 mL)與乙酸乙酯(20 mL)之間。用其他乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取水相並藉助裝有疏水釉料之筒過濾來乾燥合併之有機相。蒸發溶劑並在真空中乾燥，得到淺黃色膠狀期望產物(588.2 mg)。產物未經進一步純化即用於後續反應中。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.00$  min,  $[MH]^+ = 315.2$ 。

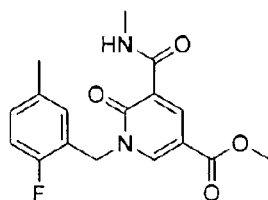
**中間體74：1-(3-甲基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸**



將1-(3-甲基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(583.9 mg, 1.858 mmol)及氫氧化鋰(92.4 mg, 3.86 mmol)於THF (10 mL)及水(5.00 mL)之混合物在rt下在氮下攪拌16.75 h。然後用2M鹽酸溶液(2 mL)將混合物酸化至pH 0。添加水(30 mL)並用乙酸乙酯(20 mL)萃取所得沈澱物。分離各層，且用乙酸乙酯(2 × 20 mL)進一步萃取水層。合併有機層並藉助含有疏水釉料之筒過濾，之後在真空中濃縮。將殘餘物以於乙酸乙酯中之懸浮液形式施加至25 g SNAP二氧化矽筒。去除留存於筒頂部上之沈澱物並作為期望產物之一部分加以保留。利用0-7.5%乙醇(具有0.3%乙酸)於乙酸乙酯中之梯度溶析筒。將所需流份與先前獲得之固體合併，蒸發並在真空中乾燥，得到白色固體狀期望產物(355.4 mg)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.88$  min,  $[MH]^+ = 301.2$ 。

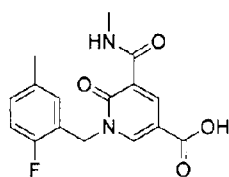
**中間體75：1-(2-氟-5-甲基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯**



將2-(溴甲基)-1-氟-4-甲苯(412 mg, 2.027 mmol)添加至5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(426 mg, 2.027 mmol)及碳酸鉀(560 mg, 4.05 mmol)於DMF (15 mL)中之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌2 h。在真空下濃縮反應混合物並將其分配於DCM (20 mL)與水(20 mL)之間。在真空下濃縮有機層，將其裝載於DCM (3 mL)中，並藉由Biotage Isolera SNAP 25g 二氧化矽層析使用0-60%環己烷/乙酸乙酯之梯度進行純化。合併適當流份，並在真空下濃縮，從而得到白色固體狀產物(310 mg)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.00 min,  $[MH]^+ = 333.0$ 。

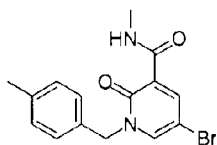
**中間體76：1-(2-氟-5-甲基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸**



將1-(2-氟-5-甲基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(310 mg, 0.933 mmol)吸收於THF (4 mL)及水(4 mL)中。將氫氧化鋰(44.7 mg, 1.866 mmol)添加至該溶液中並將反應物在rt下攪拌過夜。添加2M HCl水溶液(1.399 mL, 2.80 mmol)並用水洗滌所得固體，得到白色固體狀產物(290 mg)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.89 min,  $[MH]^+ = 319.0$ 。

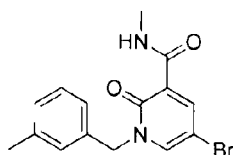
**中間體77：5-溴-N-甲基-1-(4-甲基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺**



向5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(136 mg, 0.589 mmol)於甲醇(1 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(285 mg, 2.060 mmol)及1-(溴甲基)-4-甲苯(327 mg, 1.766 mmol)。將混合物加熱至65°C 3 h。用水(530  $\mu$ L, 29.4 mmol)淬滅反應物，並倒入水(10 mL)中。用乙酸乙酯(4  $\times$  10 mL)萃取產物。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機物，藉助疏水釉料乾燥並在真空中蒸發，得到粗產物(414 mg)。將殘餘物裝載於二氯甲烷中並經由Biotage SP4急速層析自15 - 75% 乙酸乙酯/環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到白色固體狀純產物5-溴-N-甲基-1-(4-甲基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(120 mg, 0.358 mmol, 60.8% 產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.04$  min,  $[MH]^+ = 335.0, 337.0$ 。

**中間體 78 : 5-溴-N-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺**

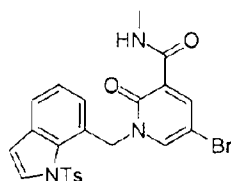


將1-(溴甲基)-3-甲苯(0.263 mL, 1.948 mmol)添加至5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(300 mg, 1.298 mmol)及碳酸鉀(359 mg, 2.60 mmol)於甲醇(4 mL)中之懸浮液中。將反應混合物加熱至65°C 並保持 2 h，此後添加其他1-(溴甲基)-3-甲苯(0.263 mL, 1.948 mmol)及碳酸鉀(359 mg, 2.60 mmol)，並將反應混合物加熱至65°C 並再保持1 h。將反應混合物分配於乙酸乙酯(20 mL)與水(20 mL)之間並用水(2  $\times$  20 mL)洗滌

有機層。使此通過疏水釉料並在減壓下去除溶劑。將所得黃色油狀物溶解於DCM中並藉由在25 g Biotage SNAP二氧化矽管柱上使用0 - 70%環己烷/乙酸乙酯之梯度急速層析進行純化。合併含產物流份並在減壓下去除溶劑。將產物在真空中乾燥過夜，得到白色固體狀5-溴-N-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(205.8 mg, 0.614 mmol, 47.3% 產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.05$  min,  $[MH]^+ = 335.0$  及  $337.0$ 。

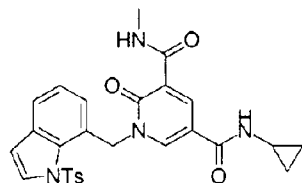
**中間體 79 : 5-溴-N-甲基-2-側氧基-1-((1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-7-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺**



向5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(300 mg, 1.298 mmol)於甲醇(2.164 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(359 mg, 2.60 mmol)及7-(溴甲基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡啶(568 mg, 1.558 mmol)。將混合物加熱至65°C並保持總共5 h。用水(1.170 mL, 64.9 mmol)淬滅反應物並將其吸收於二氯甲烷(30 mL)中。用水(20 mL)洗滌溶液，並用二氯甲烷(2 × 10 mL)反萃取水相。藉助疏水釉料乾燥合併之有機部分並在真空中蒸發，得到粗產物(700 mg)。將殘餘物於二氯甲烷中裝載至25 g SNAP二氧化矽筒上並經由Biotage SP4急速層析自15-65%乙酸乙酯/環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到橙色油狀物。在真空中進一步乾燥殘餘物，得到橙色固體狀5-溴-N-甲基-2-側氧基-1-((1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-7-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(326 mg, 0.570 mmol, 43.9% 產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.22$  min,  $[MH]^+ = 513.9$ ,  $515.9$ 。

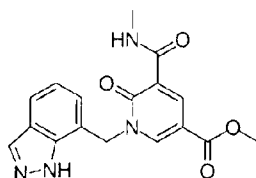
**中間體80：N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-((1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-7-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



向乾燥微波小瓶中添加5-溴-N-甲基-2-側氧基-1-((1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-7-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 (297 mg, 0.577 mmol) 及 Pd(OAc)<sub>2</sub> (12.96 mg, 0.058 mmol) 並將其吸收於無水1,4-二噁烷(3.849 mL)中。添加Xantphos (33.4 mg, 0.058 mmol)、DMAP (141 mg, 1.155 mmol) 及環丙胺(81 μL, 1.155 mmol)，隨後添加八羰基二鈷(59.2 mg, 0.173 mmol)。立即密封小瓶並在微波輻照下在80°C下加熱40 min。藉助矽藻土過濾反應混合物，在真空中濃縮，將其吸收於二氯甲烷(30 mL)中並用2M HCl (30 mL)洗滌。用二氯甲烷(2 × 10 mL)萃取酸層。藉助疏水矽料乾燥合併之有機部分並在真空中蒸發。將粗製殘餘物(396 mg)於二氯甲烷中裝載至25 g SNAP 二氧化矽筒上並經由Biotage SP4急速層析自10-50% (3:1 乙酸乙酯:乙醇)/環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到橙色固體狀N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-((1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-7-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(251 mg, 0.290 mmol, 50.3%產率)，其未經進一步純化即用於後續化學中。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.09 min, [MH]<sup>+</sup> = 519.0。

**中間體81：1-((1H-吡啶-7-基)甲基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯**

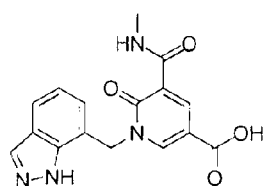


第 142 頁(發明說明書)

將DIAD (0.185 mL, 0.952 mmol)添加至5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(100 mg, 0.476 mmol)、(1H-吡啶-7-基)甲醇(106 mg, 0.714 mmol, 購自(例如)Fluorochem)及三苯基膦(250 mg, 0.952 mmol)於甲苯(4 mL)中之懸浮液中。將反應物在rt下在N<sub>2</sub>下攪拌1.5 h。添加其他份(1H-吡啶-7-基)甲醇(106 mg, 0.715 mmol)、DIAD (0.185 mL, 0.950 mmol)及三苯基膦(250 mg, 0.953 mmol)並將反應混合物繼續在rt下攪拌過夜。濃縮反應混合物, 得到約1.2 g橙色油狀粗產物。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 25 g筒, 利用0-100%乙酸乙酯/環己烷溶析)上層析純化此粗產物, 得到淺黃色油狀1-((1H-吡啶-7-基)甲基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(76 mg, 0.167 mmol, 35.2%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.80 min, [MH]<sup>+</sup> = 341.1。

**中間體82: 1-((1H-吡啶-7-基)甲基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸**

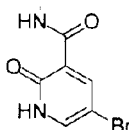


將1-((1H-吡啶-7-基)甲基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(76 mg, 0.223 mmol)溶解於1,4-二噁烷(2 mL)中。添加水(2 mL), 隨後添加LiOH (11 mg, 0.459 mmol)並將反應混合物在rt下攪拌1.5 h。在真空中去除二噁烷並將殘餘物分配於乙酸乙酯與飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液之間。分離有機層。用乙酸(4 mL, 69.9 mmol)將水層酸化至pH 5並用乙酸乙酯(5 × 30 mL)萃取。乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)合併之有機層並濃縮以得到640 mg白色固體。將此固體再溶解於水(5 mL)中並用2M HCl溶液將pH調節至pH 5。然後用乙酸乙酯萃取此溶液並乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)合併之有機層並濃

縮，得到544 mg白色固體。此溶解於水中(且添加少量DMSO及MeOH以溶解所有材料)並將其裝載至反相30 g C18管柱上。利用具有0.1%甲酸之0-95% MeCN/水經10管柱體積對此進行溶析且在真空中濃縮含有期望產物之流份，得到白色固體狀1-((1H-吡啶-7-基)甲基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(17 mg, 0.047 mmol, 21%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.72$  min,  $[MH]^+ = 327.1$ 。

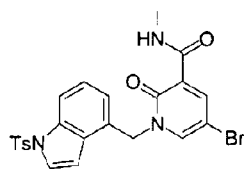
### 中間體83：5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺



將於THF (13 mL, 26.0 mmol)中之5-溴-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(2 g, 8.62 mmol, 購自(例如)CombiBlocks)及2M甲胺在N<sub>2</sub>下回流。4 h後，形成白色沈澱物。添加THF (15 mL)並將溶液回流1 h。添加於THF (13 mL, 26.0 mmol)中之2M甲胺並將反應物回流2 h。添加於THF (22 mL, 44.0 mmol)中之其他2M甲胺並將反應物回流過夜。濃縮溶液，得到黃色固體。將此固體轉移至2個具有於THF (15 mL, 30.0 mmol)中之2M甲胺及THF (15 mL)之20 mL微波小瓶中，並將該兩個小瓶在80°C下加熱1 h。濃縮來自第一微波小瓶之懸浮液，並自乙醚研磨，得到5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(880 mg)。濃縮來自第二微波小瓶之懸浮液並自乙醚研磨，得到其他5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(880 mg)

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.50$  min,  $[MH]^+ = 231.0, 233.0$ 。

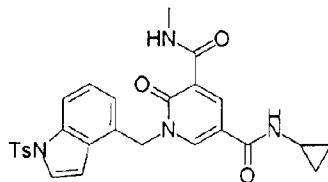
### 中間體84：5-溴-N-甲基-2-側氧基-1-((1-甲苄磺醯基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺



向5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(300 mg, 1.298 mmol)於甲醇(2.164 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(359 mg, 2.60 mmol)及4-(溴甲基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡啶(568 mg, 1.559 mmol)。將混合物加熱至65°C並保持2 h。用水(1.170 mL, 64.9 mmol)淬滅反應物並將其吸收於二氯甲烷(30 mL)中。用水(20 mL)洗滌溶液，並用二氯甲烷(2 × 10 mL)反萃取水相。藉助疏水釉料乾燥合併之有機部分並在真空中蒸發，得到粗產物(607 mg)。將殘餘物於二氯甲烷中裝載至25 g SNAP二氧化矽筒上並經由Biotage SP4急速層析自20 - 100%乙酸乙酯/環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到白色固體狀5-溴-N-甲基-2-側氧基-1-((1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(312 mg, 0.546 mmol, 42.0%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.24 min, [MH]<sup>+</sup> = 513.9, 515.9。

**中間體85：N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-((1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

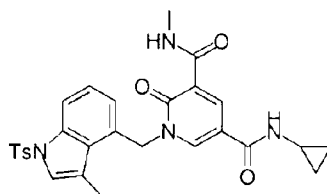


向乾燥微波小瓶中添加5-溴-N-甲基-2-側氧基-1-((1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(301 mg, 0.585 mmol)及Pd(OAc)<sub>2</sub> (13.14 mg, 0.059 mmol)並將其吸收於無水1,4-二噁烷(2.5 mL)中。添加Xantphos (33.9 mg, 0.059 mmol)、DMAP (143 mg, 1.170 mmol)及環丙胺(82 μL, 1.170 mmol)，隨後添加八羰基二鈷(60.0 mg,

0.176 mmol)。立即密封小瓶並在微波輻照下在80°C下加熱40 min。藉助矽藻土過濾反應混合物，在真空中濃縮，將其吸收於二氯甲烷(30 mL)中並用2M HCl (30 mL)洗滌。用二氯甲烷(2 × 10 mL)萃取酸層。藉助疏水矽料乾燥合併之有機部分並在真空中蒸發。將粗製殘餘物(361 mg)於二氯甲烷中裝載至25 g SNAP二氧化矽筒上並經由Biotage SP4急速層析自10-50% (3:1 乙酸乙酯:乙醇)/環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到黃色固體狀N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-((1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(255 mg, 0.320 mmol, 54.6%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.10$  min,  $[MH]^+ = 519.1$ 。

**中間體86：N5-環丙基-N3-甲基-1-((3-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

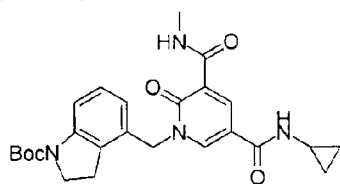


向N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(80 mg, 0.340 mmol)及(3-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)甲醇(161 mg, 0.510 mmol)於甲苯(2.267 mL)中之溶液中添加三苯基膦(268 mg, 1.020 mmol)及DIAD (198  $\mu$ L, 1.020 mmol)。在室溫下在氮下攪拌反應物。以於甲苯(1 mL)中之懸浮液形式添加另一份(3-甲基-1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)甲醇(90 mg, 0.285 mmol)。將反應物攪拌4小時。添加其他份三苯基膦(89 mg, 0.340 mmol)及DIAD (66  $\mu$ L, 0.340 mmol)並將反應物攪拌1.5 h。將反應混合物倒入水(30 mL)中。用乙酸乙酯(3 × 15 mL)萃取水相並用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機物，藉助疏水矽料乾燥並在真空中蒸發，

得到黃色油狀粗產物(1.376 g)。將該油狀物於二氯甲烷中裝載至SNAP筒(50 g)上，且經由Biotage SP4急速層析自0-50% (3:1 乙酸乙酯:乙醇)/環己烷溶析進行對此進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到白色固體狀N5-環丙基-N3-甲基-1-((3-甲基-1-甲苄磺醯基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(61 mg, 0.097 mmol, 28.6% 產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.15$  min,  $[MH]^+ = 533.3$ 。

**中間體 87：4-((5-(環丙基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)吡啶-1-甲酸第三丁基酯**



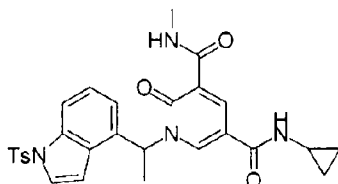
將DIAD (0.09 mL, 0.463 mmol)添加至N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(50 mg, 0.213 mmol)、4-(羥基甲基)吡啶-1-甲酸第三丁基酯(79 mg, 0.319 mmol)及三苯基膦(117 mg, 0.446 mmol)於甲苯(2 mL)中之懸浮液中。將反應物在rt下在 $N_2$ 下攪拌2 h。添加4-(羥基甲基)吡啶-1-甲酸第三丁基酯(79 mg, 0.319 mmol)、DIAD (0.09 mL, 0.463 mmol)及三苯基膦(122 mg, 0.465 mmol)並將反應物攪拌2 h。將反應物攪拌過夜。濃縮反應物得到橙色油狀物(926 mg)。藉由在 $SiO_2$  (Biotage SNAP 100 g筒, 利用0-100% EtOAc/環己烷溶析)上層析純化此油狀物。濃縮適當流份，得到無色油狀4-((5-(環丙基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)吡啶-1-甲酸第三丁基酯(41 mg, 0.075 mmol, 35.1% 產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.08$  min,  $[MH]^+ = 467.2$ 。

$^1H$  NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8.83 (d,  $J=2.7$  Hz, 1 H) 8.47

(d,  $J=2.7$  Hz, 1 H) 7.60 - 7.71 (m, 1 H) 7.14 (t,  $J=7.9$  Hz, 1 H) 6.73 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H) 5.24 (s, 2 H) 4.00 (t,  $J=8.7$  Hz, 2 H) 3.14 (t,  $J=8.7$  Hz, 2 H) 2.93 (s, 3 H) 2.80 (tt,  $J=7.3, 3.7$  Hz, 1 H) 1.56 (s, 9 H) 0.74 - 0.82 (m, 2 H) 0.58 - 0.65 (m, 2 H)。

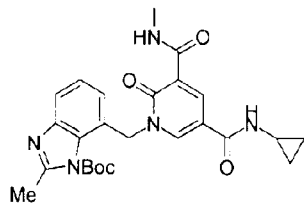
**中間體88**：(+/-)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-(1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



將N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(53 mg, 0.225 mmol)、4-(1-溴乙基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡啶(102 mg, 0.270 mmol)、碳酸鉀(52 mg, 0.376 mmol)及DMF (2 mL)在90°C下攪拌5 h且然後過夜。單獨地，將N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(42 mg, 0.179 mmol)、4-(1-溴乙基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡啶(102 mg, 0.270 mmol)、碳酸鉀(45.0 mg, 0.326 mmol)及DMF (1.5 mL)在90°C下攪拌8 h。合併所得懸浮液，將其分配於EtOAc (20 mL)與水(20 mL)之間，用EtOAc (20 mL)萃取，經疏水釉料乾燥並濃縮，得到橙色油狀物。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 50 g筒，利用0-100% EtOAc/環己烷溶析)上層析純化此油狀物。濃縮適當流份，得到黃色油狀期望產物(66 mg)。藉由MDAP (高pH, 以1 mL注入物, 1:1 DMSO:MeOH)純化此產物。濃縮適當流份，得到(+/-)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-(1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(42 mg, 0.071 mmol, 31.5% 產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.15 min,  $[MH]^+ = 533.1$ 。

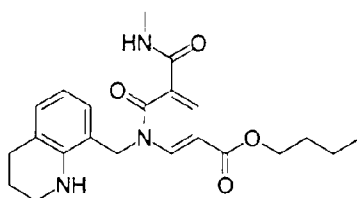
**中間體 89：7-((5-(環丙基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸第三丁基酯**



將DIAD (0.087 mL, 0.446 mmol)添加至N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(50 mg, 0.213 mmol)、4-(羥基甲基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸第三丁基酯(66.9 mg, 0.255 mmol)及三苯基膦(117 mg, 0.446 mmol)於甲苯(2 mL)中之懸浮液中。將反應物在室溫及N<sub>2</sub>下攪拌過夜。添加其他DIAD (0.087 mL, 0.446 mmol)及三苯基膦(117 mg, 0.446 mmol)並將反應物攪拌3 h。濃縮反應物，將其裝載於DCM中並藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 10 g筒, 利用0-100% EtOAc/環己烷溶析)上層析純化。濃縮適當流份得到粗產物。藉由MDAP (高pH)進一步純化此產物。合併適當流份，得到標題化合物(14 mg, 0.029 mmol, 13.7%產率)

LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.07 min, [MH]<sup>+</sup> = 480.2。

**中間體 90：5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-((1,2,3,4-四氫喹啉-8-基)甲基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯**

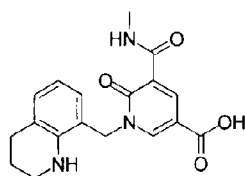


將DIAD (324 μl, 1.665 mmol)添加至5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯(140 mg, 0.555 mmol)、(1,2,3,4-四氫喹啉-8-基)甲醇(136 mg, 0.832 mmol)及三苯基膦(437 mg, 1.665 mmol)於甲苯(3.7 mL)中之懸浮液中。將反應物在rt下在氮下攪拌1 h。將反應混合物倒

入水(30 mL)中並用乙酸乙酯( $3 \times 15$  mL)萃取水相。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機物，藉助疏水釉料乾燥，並在真空下蒸發，得到黃色油狀粗產物(1.3704 g)。將該油狀物於二氯甲烷中裝載至25 g SNAP二氧化矽筒上並經由Biotage SP4急速層析自15-75%乙酸乙酯/環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到經純化產物黃色玻璃狀5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-((1,2,3,4-四氫喹啉-8-基)甲基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯(112 mg, 0.248 mmol, 44.7%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.27$  min,  $[MH]^+ = 398.3$ 。

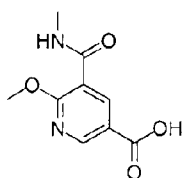
**中間體91：5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-((1,2,3,4-四氫喹啉-8-基)甲基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸**



將5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-((1,2,3,4-四氫喹啉-8-基)甲基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯(104 mg, 0.262 mmol)懸浮於1,4-二噁烷(534  $\mu$ L)中。添加水(534  $\mu$ L)隨後添加氫氧化鋰(15 mg, 0.626 mmol)並將反應混合物在rt下攪拌2.5 h。添加HCl (2M, 0.313 mL)並在真空中蒸發溶劑，得到所需黃色玻璃狀產物5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-((1,2,3,4-四氫喹啉-8-基)甲基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(134 mg)。然而，該試樣含有來自處理之LiCl。估計純度為66%(基於重量，假定定量產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.84$  min,  $[MH]^+ = 342.1$ 。

**中間體92：6-甲氧基-5-(甲基胺甲醯基)菸鹼酸**

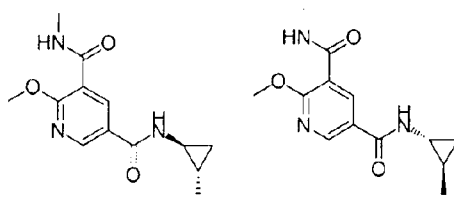


將6-甲氧基-5-(甲基胺甲醯基)菸鹼酸甲酯(1.9 g, 8.47 mmol)吸收於THF (16 mL)及水(16 mL)中。添加氫氧化鋰(0.223 g, 9.32 mmol)並將反應物在rt下攪拌16 h。添加2M HCl(aq) (4.66 mL, 9.32 mmol)且形成白色沈澱物，過濾此沈澱物並用其他THF/水(40 mL, 1:1)洗滌。藉由LCMS分析殘餘物及濾液且發現其均含有產物，因此再合併該等殘餘物及濾液(用MeOH洗滌)並在真空中濃縮，得到白色固體狀期望產物6-甲氧基-5-(甲基胺甲醯基)菸鹼酸(2.84 g)。假定試樣之純度約60%，且剩餘質量係由無機雜質(LiCl)引起。此物質係以粗製形式用於後續反應中。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.54 min,  $[MH]^+ = 211.1$ 。

**中間體93**：2-甲氧基-N3-甲基-N5-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)吡啶-3,5-二甲醯胺及

**中間體94**：2-甲氧基-N3-甲基-N5-((1*R*,2*R*)-2-甲基環丙基)吡啶-3,5-二甲醯胺



將6-甲氧基-5-(甲基胺甲醯基)菸鹼酸(710 mg, 2.027 mmol)、HATU (1002 mg, 2.63 mmol)及DIPEA (0.708 mL, 4.05 mmol)於DMF (6 mL)中之溶液攪拌5 min，之後添加(+/-)-(反式)-2-甲基環丙胺(159 mg, 2.229 mmol)。將反應物在rt下攪拌1 h。用EtOAc (30 mL)稀釋反應物且然後添加水(30 mL)並分離各層。用EtOAc (4 × 20 mL)進一步萃取水層並分析水層且發現其僅具有少量產物。用水(2 × 10 mL)及鹽水(10 mL)反萃取合併之有機物且然後乾燥( $Na_2SO_4$ )有機相並在真空中濃縮，得到粗產物。將此產物吸收於DCM中並將其添加至SNAP二氧化矽筒(25 g)中，並藉由利用

0-60% (25% EtOH/EtOAc)/環己烷溶析之SP4急速層析純化。收集適當流份並在真空中濃縮，得到黃色油狀粗產物(+/-)-2-甲氧基-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基環丙基)吡啶-3,5-二甲醯胺(695 mg, 1.980 mmol, 98%產率)。使整體固體經受對掌性分離

#### 分析方法：

管柱：Chiralpak AD-H (250 × 4.6 mm)

流速：1 mL/min

檢測：UV二極體陣列，在280 nm下 (帶寬140 nm, 參考400 nm帶寬100 nm)

移動相A：庚烷

移動相B：丙-2-醇

等度方法- 90:10移動相A：移動相B

運行時間-30 min

#### 製備方法：

試樣製備-將總試樣在超音波處理下溶解於30 mL乙醇中。

管柱：Chiralpak AD-H (250 × 30 mm, 5微米)

流速：42.5 mL/min (壓力85巴(bar))

檢測：UV二極體陣列，在280 nm下 (帶寬140 nm, 參考400 nm帶寬100 nm)

移動相A：庚烷

移動相B：丙-2-醇

等度方法- 90:10移動相A:移動相B

運行時間- 30 min

0.3 mL手動注入物，經由羅丹尼閥(Rheodyne valve)。

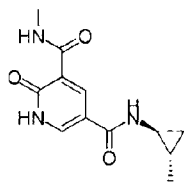
在12 min與13 min之間在1 L杜蘭瓶(Duran bottle)中收集含有第一溶析異構物之流份。在14 min與16 min之間在1 L杜蘭瓶中收集含有第二溶析異構物之流份。將異構物流份蒸發至乾燥(Rotavapor, 30°C浴溫)，且然後將其吸收於乙醇(3 × 4 mL)中並將其轉移至經配衡20 mL玻璃小瓶。取出50 μL試樣用於最終對掌性hplc分析並在氮氣流下將整體試樣吹至乾燥。最終對掌性HPLC分析顯示第一溶析異構物為99.3%對掌性純(藉由UV)，為2-甲氧基-N3-甲基-N5-((1*R*,2*R*)-2-甲基環丙基)吡啶-3,5-二甲醯胺(190 mg, 0.722 mmol, 35.6%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.66$  min,  $[MH]^+ = 264.1$ 。

第二溶析異構物之對掌性HPLC分析顯示存在3.1% (藉由UV)第一溶析異構物，在主要異構物峰上顯而易見肩峰，因此無法精確評價試樣中第一溶析異構物2-甲氧基-N3-甲基-N5-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)吡啶-3,5-二甲醯胺(216 mg, 0.820 mmol, 40.5%產率)之確切比例

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.66$  min,  $[MH]^+ = 264.1$ 。

**中間體95：N3-甲基-N5-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

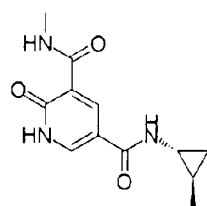


將碘化鈉(166 mg, 1.109 mmol)添加至2-甲氧基-N3-甲基-N5-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)吡啶-3,5-二甲醯胺(146 mg, 0.555 mmol)及TMS-Cl (0.354 mL, 2.77 mmol)於乙腈(3 mL)中之溶液中，並將反應混合物在rt下攪拌1 h。在真空中濃縮反應混合物，並將其吸收於DCM中(作為懸浮

液)並將其添加至SNAP 二氧化矽(25 g)筒中，該筒係利用0-50% (20% MeOH/DCM)/DCM溶析。合併期望流份並在真空中濃縮，得到褐色固體狀期望產物N3-甲基-N5-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(187 mg, 0.548 mmol, 99%產率)

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.54$  min,  $[MH]^+ = 250.1$ 。

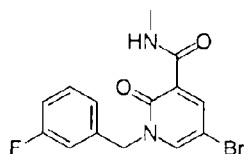
**中間體96**：N3-甲基-N5-((1*R*,2*R*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



將碘化鈉(56.9 mg, 0.380 mmol)添加至2-甲氧基-N3-甲基-N5-((1*R*,2*R*)-2-甲基環丙基)吡啶-3,5-二甲醯胺(50 mg, 0.190 mmol)及TMS-Cl (0.121 mL, 0.950 mmol)於乙腈(1 mL)中之溶液中並將反應混合物在rt下攪拌1 h。在真空中濃縮反應混合物並將其吸收於DCM中(作為懸浮液)並將其添加至SNAP 二氧化矽 10 g筒中，該筒係利用0-50% (20% MeOH/DCM)/DCM溶析。合併期望流份並在真空中濃縮，得到黃色固體狀期望產物N3-甲基-N5-((1*R*,2*R*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(60 mg)。由於額外質量，假定產物經無機雜質污染，假定79%純度。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.54$  min,  $[MH]^+ = 250.1$ 。

**中間體97**：5-溴-1-(3-氟苄基)-*N*-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺

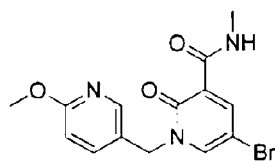


向5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(150 mg, 0.649

mmol)於甲醇(1 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(179 mg, 1.298 mmol)及1-(溴甲基)-3-氟苯(116  $\mu$ L, 0.946 mmol)。將混合物加熱至65°C並保持6 h。添加另一份碳酸鉀(90 mg, 0.649 mmol)及1-(溴甲基)-3-氟苯(119  $\mu$ L, 0.974 mmol)，並繼續再攪拌2.7 h。用水(585  $\mu$ L, 32.5 mmol)淬滅反應物，在真空中濃縮並倒入水(15 mL)中。用乙酸乙酯(10 mL)及二氯甲烷(3  $\times$  10 mL, 由於在乙酸乙酯中不溶解)萃取產物。用鹽水(10 mL)洗滌乙酸乙酯層，藉助疏水釉料乾燥並在真空中蒸發。向殘餘物中添加(釉料乾燥之)DCM部分，之後在真空中再次蒸發，得到粗產物(286 mg)。將殘餘物於二氯甲烷中乾燥裝載至25 g SNAP 二氧化矽筒上並經由Biotage SP4急速層析自15 - 75% 乙酸乙酯/環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到白色固體狀純產物5-溴-1-(3-氟苄基)-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(135 mg, 0.398 mmol, 61.3% 產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.96 min, [MH]<sup>+</sup> = 338.9, 340.9。

**中間體98：5-溴-1-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺**

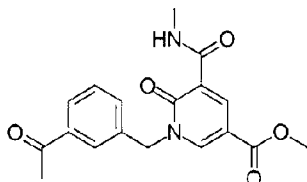


將5-(溴甲基)-2-甲氧基吡啶(144 mg, 0.714 mmol)添加至5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(165 mg, 0.714 mmol)及碳酸鉀(197 mg, 1.428 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。在真空下濃縮反應混合物並將其分配於DCM (20 mL)與水(20 mL)之間。在真空下濃縮有機溶液，將其裝載於DCM (3 mL)中，並藉由Biotage Isolera SNAP 25g 二氧化矽急速層析使用0-100%環己烷/乙酸乙

酯之梯度進行純化。合併適當流份，並在真空下蒸發，得到白色固體狀產物(152 mg)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.83 \text{ min}$ ,  $[MH]^+ = 352.0$  及  $353.9$ 。

**中間體99：1-(3-乙醯基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯**

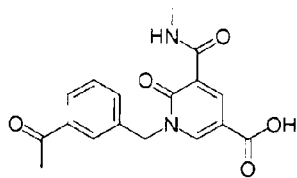


向5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(350 mg, 1.665 mmol)於DMF (8.326 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(460 mg, 3.33 mmol)及1-(3-(氯甲基)苄基)乙酮(371  $\mu\text{L}$ , 2.498 mmol)。將混合物在rt下攪拌1.3 h。添加另一份1-(3-(氯甲基)苄基)乙酮(124  $\mu\text{L}$ , 0.833 mmol)並將反應物繼續攪拌3.75 h。將反應物倒入飽和氯化鋰水溶液(100 mL)中。用乙酸乙酯(4  $\times$  20 mL)萃取水相。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機物，藉助疏水油料乾燥，並在真空中蒸發，得到橙色膠狀粗產物。將殘餘物於二氯甲烷中裝載至25 g SNAP 二氧化矽筒上並經由Biotage SP4急速層析自15-75% (3:1 乙酸乙酯:乙醇)/環己烷溶析進行純化。合併相關流份，並在真空中蒸發，得到無色膠狀產物(431 mg)。將此產物溶解於乙酸乙酯(60 mL)中並用水(2  $\times$  20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。用乙醚(2  $\times$  20 mL)反萃取水層。將合併之有機層經疏水油料乾燥並在真空中蒸發，得到白色固體狀1-(3-乙醯基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(420 mg, 1.165 mmol, 70.0% 產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.82 \text{ min}$ ,  $[MH]^+ = 343.1$ 。

**中間體100：1-(3-乙醯基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-**

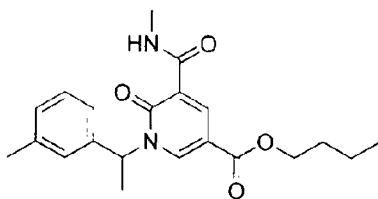
## 3-甲酸



將1-(3-乙醯基苜基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(355 mg, 1.037 mmol)懸浮於1,4-二噁烷(3.116 mL)中。添加水(2.116 mL)隨後添加氫氧化鋰(62.1 mg, 2.59 mmol)，並將反應混合物在rt下攪拌1 h。添加HCl (2M, 1.295 mL)並在真空中蒸發溶劑，得到所需白色固體狀產物1-(3-乙醯基苜基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(503 mg)。然而，該試樣含有來自處理之LiCl。估計純度為67%(基於重量，假定定量產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.72 min, [MH]<sup>+</sup> = 329.1。

**中間體101：外消旋-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-(1-(間-甲苯基)乙基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯**

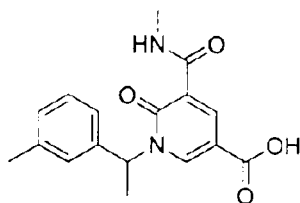


將5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯(158 mg, 0.626 mmol)、1-(1-溴乙基)-3-甲苯(197 mg, 0.990 mmol)、碳酸鉀(172 mg, 1.245 mmol)及DMF (1.4 mL)在90°C下攪拌1 h。添加LiCl溶液(20 mL)並將反應混合物分配於EtOAc (40 mL)與水(40 mL)之間。用EtOAc (2 × 40 mL)萃取水相並將合併之有機層經疏水油料乾燥並濃縮，得到299 mg黃色油狀物。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 25 g筒，利用0-50% EtOAc/環己烷溶析)上層析純化此油狀物。濃縮適當流份，得到白色固體狀外消旋-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-(1-(間-甲苯基)乙基)-1,6-二氫吡啶-3-甲

酸丁酯(193 mg, 0.469 mmol, 74.9%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.28$  min,  $[MH]^+ = 371$ 。

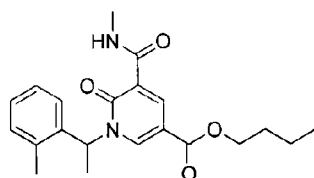
**中間體102**：外消旋-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-(1-(間-甲苯基)乙基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸



將5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-(1-(間-甲苯基)乙基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯(200 mg, 0.540 mmol)、氫氧化鋰(39 mg, 1.629 mmol)、1,4-二噁烷(2 mL)及水(2 mL)在rt下攪拌1 h。添加乙酸(1 mL, 17.47 mmol)並將該溶液分配於EtOAc (20 mL)與水(20 mL)之間，用EtOAc (2 × 20 mL)萃取水相，經疏水釉料乾燥並濃縮，得到白色固體狀外消旋-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-(1-(間-甲苯基)乙基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(188 mg, 0.538 mmol, 100%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.94$  min,  $[MH]^+ = 315$ 。

**中間體103**：外消旋-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-(1-(鄰甲苯基)乙基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯

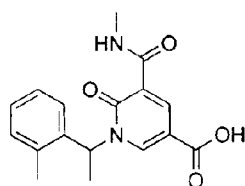


將5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁基酯(300 mg, 1.189 mmol)、1-(1-溴乙基)-2-甲苯(670 mg, 3.37 mmol)、碳酸鉀(329 mg, 2.378 mmol)及DMF (4 mL)在90°C下攪拌1 h。用LiCl溶液(20 mL)洗滌反應混合物並將其分配於EtOAc (20 mL)與水(20 mL)之間。用EtOAc

(2 × 20 mL) 萃取水相並將合併之有機層經疏水釉料乾燥並濃縮，得到790 mg 橙色油狀物。藉由在 SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 100 g 筒，利用 0-100% EtOAc/環己烷溶析) 上層析純化此油狀物。濃縮適當流份，得到無色油狀 *外消旋*-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-(1-(鄰甲苯基)乙基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯(410 mg, 0.996 mmol, 84% 產率)。

LCMS (2 min 甲酸): Rt = 1.28 min, [MH]<sup>+</sup> = 371。

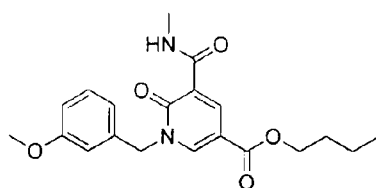
**中間體 104**：*外消旋*-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-(1-(鄰甲苯基)乙基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸



將5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-(1-(鄰甲苯基)乙基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁基酯(410 mg, 1.107 mmol)、氫氧化鋰(82 mg, 3.42 mmol)、1,4-二噁烷(3 mL)及水(3 mL)在rt下攪拌1 h。添加乙酸(1 mL, 17.47 mmol)並將該溶液分配於EtOAc (20 mL)與水(20 mL)之間，用EtOAc (2 × 20 mL) 萃取水相並將合併之有機層經疏水釉料乾燥並濃縮，得到無色油狀 *外消旋*-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-(1-(鄰甲苯基)乙基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(438 mg, 1.254 mmol, 113% 產率)。

LCMS (2 min 甲酸): Rt = 0.92 min, [MH]<sup>+</sup> = 315。

**中間體 105**：1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯



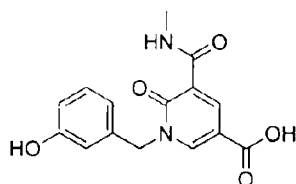
將5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯(198 mg,

第 159 頁(發明說明書)

0.785 mmol)、1-(溴甲基)-3-甲氧基苯(0.165 mL, 1.177 mmol)、碳酸鉀(220 mg, 1.592 mmol)及DMF (2 mL)在90°C下攪拌1 h。用LiCl溶液(20 mL)洗滌反應混合物，將其分配於EtOAc (40 mL)與水(40 mL)之間並用EtOAc (2 × 40 mL)萃取水相。將合併之有機層經疏水釉料乾燥並濃縮，得到680 mg橙色油狀物。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 100 g筒, 利用0-80% EtOAc/環己烷溶析)上層析純化此油狀物。濃縮適當流份，得到白色固體狀1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯(266 mg, 0.643 mmol, 82%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.15 min, [MH]<sup>+</sup> = 373。

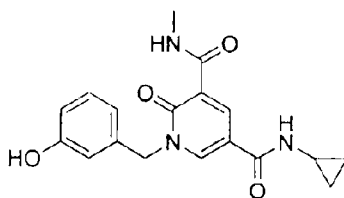
**中間體106：1-(3-羥基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸**



在N<sub>2</sub>下使於DCM (0.6 mL)中之1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯(135 mg, 0.362 mmol)冷卻至0°C，並逐滴添加BBr<sub>3</sub> (1.8 mL, 1M於DCM中, 1.800 mmol)。2 h後，使反應物升溫至rt並添加更多BBr<sub>3</sub> (1.8 mL, 1M於DCM中, 1.800 mmol)。在攪拌另外2 h後，用甲醇(20 mL)淬滅反應物並濃縮。將此重複三次，得到粗製橙色固體狀1-(3-羥基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(157 mg, 0.390 mmol, 107%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.66 min, [MH]<sup>+</sup> = 303。

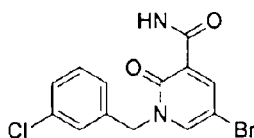
**中間體107：N5-環丙基-1-(3-羥基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



在rt下在N<sub>2</sub>下將1-(3-羥基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(158 mg, 0.392 mmol)、HATU (222 mg, 0.584 mmol)、DIPEA (0.28 mL, 1.603 mmol)、環丙胺(0.054 mL, 0.784 mmol)及DMF (2 mL)攪拌1 h。添加LiCl溶液(20 mL)並將反應混合物分配於EtOAc (20 mL)與水(20 mL)之間，用EtOAc (2 × 20 mL)萃取水相並將合併之有機層經疏水釉料乾燥並濃縮，得到476 mg黃色油狀物。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 50 g筒，利用0-100% (於EtOAc中之25% EtOH)/環己烷溶析)上層析純化此油狀物。濃縮適當流份，得到147 mg白色固體。藉由MDAP (甲酸)進一步純化此固體。濃縮適當流份，得到期望產物形式之N5-環丙基-1-(3-羥基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(46 mg, 0.121 mmol, 30.9%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.69 min, [MH]<sup>+</sup> = 342。

**中間體108：5-溴-1-(3-氯苄基)-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺**

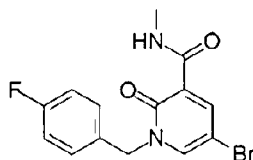


將1-(溴甲基)-3-氯苯(0.097 mL, 0.736 mmol)添加至5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(170 mg, 0.736 mmol)及碳酸鉀(203 mg, 1.472 mmol)於DMF (5 mL)中之懸浮液中。將反應混合物在室溫下攪拌2 h。在真空下濃縮反應混合物並將其分配於DCM (20 mL)與水(20 mL)之間。在真空下濃縮有機層，將其裝載於DCM (3 mL)中，並藉由Biotage Isolera SNAP 25g二氧化矽急速層析使用0-60%環己烷/乙酸乙酯之梯度進

行純化。合併適當流份，並在真空下濃縮，得到白色固體狀產物(220 mg)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.06$  min,  $[MH]^+ = 354.9$  及  $356.9$ 。

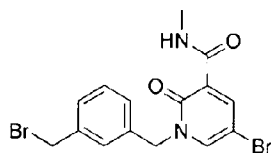
**中間體109：5-溴-1-(4-氟苄基)-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺**



向5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(150 mg, 0.649 mmol)於甲醇(3 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(179 mg, 1.298 mmol)及1-(溴甲基)-4-氟苯(118  $\mu$ L, 0.947 mmol)。將混合物加熱至65 $^{\circ}$ C並保持10.5 h。將加熱暫停整個週末。此後，添加另一份1-(溴甲基)-4-氟苯(81  $\mu$ L, 0.649 mmol)及碳酸鉀(90 mg, 0.649 mmol)並繼續再加熱5 h。添加另一份1-(溴甲基)-4-氟苯(81  $\mu$ L, 0.649 mmol)並使反應繼續2.5 h。用水(585  $\mu$ L, 32.5 mmol)淬滅反應物，在真空中濃縮並倒入水(20 mL)中。用乙酸乙酯(4  $\times$  10 mL)萃取產物。用鹽水洗滌合併之有機物，藉助疏水釉料乾燥並在真空中蒸發，得到粗產物(336 mg)。將殘餘物裝載於二氯甲烷中並經由Biotage SP4急速層析自15 - 75% 乙酸乙酯/環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到白色固體狀純產物5-溴-1-(4-氟苄基)-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(127 mg, 0.374 mmol, 57.7% 產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.96$  min,  $[MH]^+ = 339.0$ , 341.0。

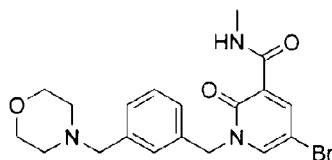
**中間體110：5-溴-1-(3-(溴甲基)苄基)-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺**



將5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(118 mg, 0.511 mmol)、1,3-雙(溴甲基)苯(162 mg, 0.613 mmol)及碳酸鉀(106 mg, 0.766 mmol)懸浮於乙腈(2 mL)中並將反應混合物在65°C下在N<sub>2</sub>下攪拌2 h。將反應物在80°C下進一步加熱過夜。反應混合物係未經進一步純化以粗製形式用於後續反應中。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.07 min, [MH]<sup>+</sup> = 415.0。

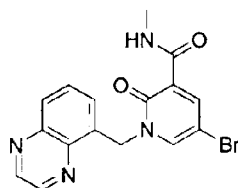
**中間體111：5-溴-N-甲基-1-(3-(嗎啉基甲基)苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺**



添加5-溴-1-(3-(溴甲基)苄基)-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(118 mg, 0.285 mmol) (假定輸入質量根據前述步驟之估計純度，含有未反應之SM及其他雜質)於乙腈(2 mL)中之粗製溶液及嗎啉(124 mg, 1.425 mmol)。在70°C下在N<sub>2</sub>下加熱反應混合物。濃縮反應混合物並將其懸浮於MeOH中。將此裝載至2 g SCX筒(利用MeOH預溶析)上並利用MeOH (40 mL)溶析，隨後利用於MeOH (40 mL)中之2M NH<sub>3</sub>溶析。合併所有流份並濃縮，得到318 mg粗製淺黃色固體。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 25 g筒, 利用0-100% (25%乙醇/乙酸乙酯)/環己烷經330 mL溶析)上層析純化此固體。合併含有期望產物之流份並在真空中濃縮，得到無色油狀5-溴-N-甲基-1-(3-(嗎啉基甲基)苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(79 mg, 0.188 mmol, 66.0%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t=0.45$  min,  $[MH]^+ = 420, 422$ 。

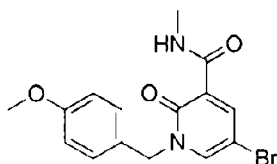
**中間體112：5-溴-N-甲基-2-側氧基-1-(喹啉-5-基甲基)-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺**



將5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(213 mg, 0.922 mmol)、5-(溴甲基)喹啉(308 mg, 1.383 mmol)、碳酸鉀(254 mg, 1.838 mmol)及甲醇(2 mL)在65°C下攪拌1 h。濃縮所得溶液，得到815 mg橙色固體。將此固體分配於EtOAc (10 mL)與水(10 mL)之間。用EtOAc (2 × 20 mL)萃取水相，經疏水矽料乾燥並濃縮，得到400 mg褐色油狀物。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 50 g筒, 利用0-100%乙酸乙酯/環己烷溶析)上層析純化此油狀物。濃縮適當流份，得到橙色固體狀5-溴-N-甲基-2-側氧基-1-(喹啉-5-基甲基)-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(127 mg, 0.306 mmol, 33.2%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t=0.87$  min,  $[MH]^+ = 373, 375$ 。

**中間體113：5-溴-1-(4-甲氧基苄基)-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺**

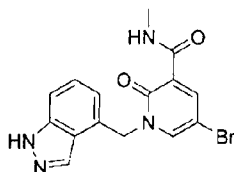


將5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(205 mg, 0.887 mmol)、1-(溴甲基)-4-甲氧基苯(274 mg, 1.363 mmol)、碳酸鉀(250 mg, 1.809 mmol)及甲醇(2 mL)在65°C下在N<sub>2</sub>下攪拌1.5 h。添加另一份1-(溴甲基)-4-甲氧基苯(324 mg, 1.611 mmol)並將反應混合物攪拌過夜。濃縮

所得溶液，得到橙色固體。將此固體分配於EtOAc (10 mL)與水(10 mL)之間，用EtOAc (2 × 20 mL)萃取水相，經疏水釉料乾燥並濃縮，得到650 mg橙色油狀物。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 50 g筒, 利用0-100%乙醚/環己烷溶析)上層析純化此油狀物。濃縮適當流份，得到白色固體狀5-溴-1-(4-甲氧基苄基)-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(85 mg, 0.218 mmol, 24.55%產率)

LCMS (2 min甲酸): Rt=0.97 min, [MH]<sup>+</sup> = 351, 353。

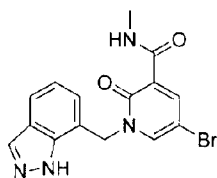
**中間體114：1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺**



將5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(130 mg, 0.563 mmol)、4-(溴甲基)-1H-吡啶氫溴酸鹽(214 mg, 0.731 mmol)、碳酸鉀(223 mg, 1.614 mmol)及DMF (4 mL)在90°C下攪拌2 h。添加LiCl溶液(20 mL)並將反應混合物分配於EtOAc (20 mL)與水(20 mL)之間。用EtOAc (2 × 20 mL)萃取水相，經疏水釉料乾燥並濃縮，得到430 mg橙色油狀物。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 50 g筒, 利用0-100% (於EtOAc中之25% EtOH)/環己烷溶析)上層析純化此油狀物。濃縮適當流份，得到無色油狀1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(234 mg, 0.453 mmol, 81%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt=0.78 min, [MH]<sup>+</sup> = 361, 363。

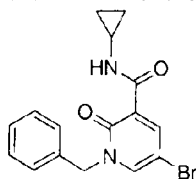
**中間體115：1-((1H-吡啶-7-基)甲基)-5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺**



將5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(312 mg, 1.350 mmol)、7-(溴甲基)-1H-吡啶氫溴酸鹽(415 mg, 1.421 mmol)、碳酸鉀(558 mg, 4.04 mmol)及DMF (5 mL)在90°C下攪拌1 h。添加LiCl溶液(20 mL)並將反應混合物分配於EtOAc (20 mL)與水(20 mL)之間，用EtOAc (2 × 20 mL)萃取水相，經疏水釉料乾燥並濃縮，得到乳霜狀固體。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 50 g筒，利用0-60% (於EtOAc中之25% EtOH)/環己烷溶析)上層析純化此固體。濃縮適當流份，得到灰白色固體狀1-((1H-吡啶-7-基)甲基)-5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(396 mg, 0.877 mmol, 65.0%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt=0.86 min, [MH]<sup>+</sup> = 361, 363。

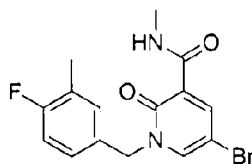
#### 中間體116：1-苄基-5-溴-N-環丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺



將1-苄基-5-溴-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲酸(1.09 g, 3.54 mmol)溶解於DCM (10 mL)中並添加草醯氯(0.929 mL, 10.61 mmol)及DMF (0.014 mL, 0.177 mmol)，然後將混合物在rt下攪拌1 h。在真空下濃縮溶液並將其溶解於THF (10 mL)中，將環丙胺(0.735 mL, 10.61 mmol)添加至該溶液中。將混合物攪拌2 h，然後在真空中蒸發並將殘餘物分配於DCM (50 mL)與飽和碳酸氫鈉溶液之間。用鹽水洗滌有機層，乾燥並在真空中蒸發，得到橙色固體狀產物(1.07 g)。

LCMS (2 min甲酸) : Rt = 1.07 min, MH<sup>+</sup> = 346.9 及348.9。

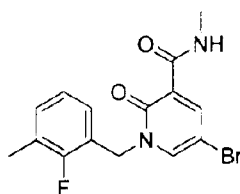
**中間體117：5-溴-1-(4-氟-3-甲基苄基)-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺**



在rt下攪拌於DMF溶液(5 mL)中之5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(195 mg, 0.844 mmol)、碳酸鉀(233 mg, 1.688 mmol)，並逐滴添加4-(溴甲基)-1-氟-2-甲苯(257 mg, 1.266 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌3 h。在真空下濃縮反應混合物，將其再溶解於乙酸乙酯(30 mL)中並用水(30 mL)洗滌。在真空下濃縮溶液，將其裝載於DCM中，並藉由Biotage Isolera SNAP 25g 二氧化矽急速層析使用0-55%環己烷/乙酸乙酯之梯度進行純化。合併適當流份並在真空下濃縮，得到產物(188 mg)。

LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.07 min,  $[MH]^+ = 353.0$ 及 $355.0$ 。

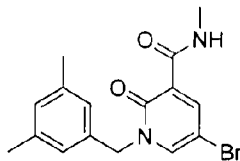
**中間體118：5-溴-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺**



將1-(溴甲基)-2-氟-3-甲苯(176 mg, 0.866 mmol)添加至5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(200 mg, 0.866 mmol)及碳酸鉀(239 mg, 1.731 mmol)於DMF (5 mL)中之懸浮液中。將反應混合物在室溫下攪拌2 h。在真空下濃縮反應混合物並將其分配於DCM (20 mL)與水(20 mL)之間。在真空下濃縮有機溶液，將其裝載於DCM (3 mL)中，並藉由Biotage Isolera SNAP 25g 二氧化矽急速層析使用0-60%環己烷/乙酸乙酯之梯度進行純化。合併適當流份並在真空下濃縮，得到產物(200 mg)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.08$  min,  $MH^+ = 353.0$  及  $354.9$ 。

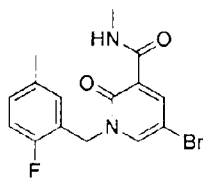
**中間體119：5-溴-1-(3,5-二甲基苄基)-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺**



將1-(溴甲基)-3,5-二甲苯(155 mg, 0.779 mmol)添加至5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(180 mg, 0.779 mmol)及碳酸鉀(215 mg, 1.558 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌2 h。在真空下濃縮反應混合物並將其分配於DCM (20 mL)與水(20 mL)之間。在真空下濃縮有機溶液，將其裝載於DCM (3 mL)中，並藉由Biotage Isolera SNAP 25g 二氧化矽急速層析使用0-60%環己烷/乙酸乙酯之梯度進行純化。合併適當流份並在真空下濃縮，得到固體狀產物(160 mg)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.14$  min,  $[MH]^+ = 349.0$  及  $351.0$ 。

**中間體120：5-溴-1-(2-氟-5-甲基苄基)-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺**

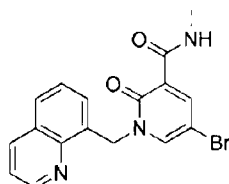


將2-(溴甲基)-1-氟-4-甲苯(0.264 mL, 1.948 mmol)添加至5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(300 mg, 1.298 mmol)及碳酸鉀(359 mg, 2.60 mmol)於DMF (5 mL)中之懸浮液中。將反應混合物在氬下攪拌1 h。將反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間並用2 × 水洗滌有機層。使有機層通過疏水釉料並在減壓下去除溶劑。將黃色油狀物溶解於DCM中並將其裝載至25 g Biotage SNAP管柱上，該關注係在環己烷:乙酸乙酯(0 -

75%)中溶析。合併含產物流份並在減壓下去除溶劑，得到淡黃色固體狀產物(330 mg)。

LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.07 min,  $[MH]^+ = 352.9$ 及 $354.9$

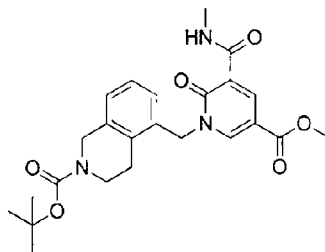
**中間體121：5-溴-N-甲基-2-側氧基-1-(喹啉-8-基甲基)-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺**



將8-(溴甲基)喹啉(288 mg, 1.298 mmol)添加至5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(200 mg, 0.866 mmol)及碳酸鉀(239 mg, 1.731 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。在真空下濃縮反應混合物並將其分配於DCM (20 mL)與水(20 mL)之間。在真空下濃縮有機層，將其裝載於DCM (3 mL)中，並藉由Biotage Isolera SNAP 25g 二氧化矽急速層析使用0-80%環己烷/乙酸乙酯之梯度進行純化。合併適當流份並在真空下濃縮，得到產物(220 mg)。

LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.01 min,  $[MH]^+ = 372.1$ 及 $374.1$ 。

**中間體122：5-((5-(甲氧基羰基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁基酯**

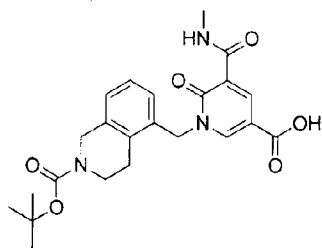


將DIAD (0.11 mL, 0.566 mmol)添加至5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(60 mg, 0.285 mmol)、5-(羥基甲基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁基酯(110 mg, 0.418 mmol)及三苯基膦(152 mg,

0.580 mmol)於甲苯(2 mL)中之懸浮液中。將反應物在rt下在N<sub>2</sub>下攪拌1 h。添加其他份DIAD (0.11 mL, 0.566 mmol)及三苯基膦(150 mg, 0.571 mmol)並將反應混合物再攪拌1 h。添加其他份DIAD (0.11 mL, 0.566 mmol)及三苯基膦(150 mg, 0.571 mmol)並將反應混合物再攪拌1 h。將反應物分配於EtOAc (20 mL)與水(20 mL)之間，用EtOAc (2 × 20 mL)萃取水層並將合併之有機層經疏水釉料乾燥並濃縮，得到1.3 g橙色油狀物。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 100 g筒，利用0-100%乙酸乙酯/環己烷溶析)上層析純化此油狀物。濃縮適當流份，得到白色固體狀5-((5-(甲氧基羰基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁基酯(522 mg, 0.236 mmol, 83%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.13 min, [MH]<sup>+</sup> = 456.3。

**中間體123：1-((2-(第三丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)甲基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸**

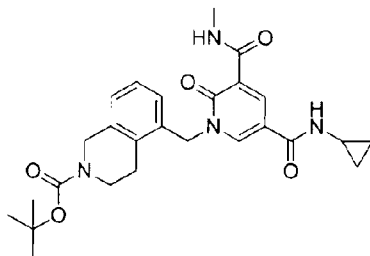


將5-((5-(甲氧基羰基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁基酯(522 mg, 0.241 mmol)、氫氧化鋰(25 mg, 1.044 mmol)、1,4-二噁烷(3 mL)及水(3 mL)在rt下攪拌1 h。用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)稀釋溶液並用EtOAc (2 × 20 mL)萃取，然後用乙酸將水層酸化至pH 4且然後用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。將合併之有機層經疏水釉料乾燥並濃縮，得到1-((2-(第三丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)甲基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(71

mg, 0.145 mmol, 60.1% 產率)

LCMS (2 min 甲酸):  $R_t = 1.03$  min,  $[MH]^+ = 442$ 。

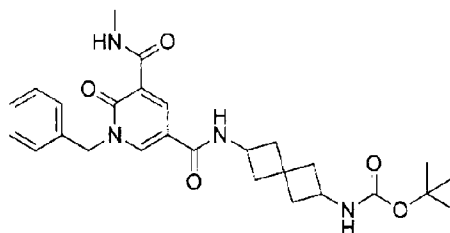
**中間體 124**：5-((5-(環丙基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁基酯



將1-((2-(第三丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)甲基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(67 mg, 0.152 mmol)、HATU (88 mg, 0.231 mmol)、DIPEA (0.08 mL, 0.458 mmol)、環丙胺(0.03 mL, 0.433 mmol)及DMF (1 mL)在rt下在 $N_2$ 下攪拌2 h。添加其他份HATU (92 mg, 0.242 mmol)、DIPEA (0.08 mL, 0.458 mmol)及環丙胺(0.03 mL, 0.433 mmol)並將反應物在rt下再攪拌3 h。添加其他份HATU (84 mg, 0.221 mmol)、DIPEA (0.08 mL, 0.458 mmol)及環丙胺(0.03 mL, 0.426 mmol)並將反應混合物在rt下再攪拌1 h。用水(20 mL)洗滌反應混合物，將其分配於EtOAc (20 mL)與水(20 mL)之間，用EtOAc (2 × 20 mL)萃取水相並將合併之有機層經疏水油料乾燥並濃縮，得到橙色油狀物。藉由在 $SiO_2$  (Biotage SNAP 25 g筒，利用0-100% EtOAc/環己烷溶析，隨後利用於EtOAc中之25% EtOH溶析)上層析純化此油狀物。濃縮適當流份，得到31 mg無色油狀物。藉由MDAP (甲酸)進一步純化此油狀物。濃縮適當流份，得到無色油狀5-((5-(環丙基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁基酯(4.2 mg, 7.87  $\mu$ mol, 5.18% 產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.04 min, [MH]<sup>+</sup> = 481。

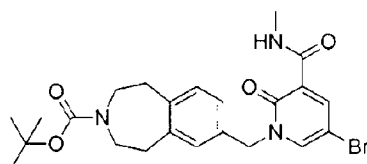
**中間體125：(6-(1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺基)螺[3.3]庚-2-基)胺基甲酸第三丁基酯**



將1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯基酯(80 mg, 0.172 mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(5 mg, 0.041 mmol)、(6-胺基螺[3.3]庚-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(78 mg, 0.344 mmol)、三乙胺(0.08 mL, 0.574 mmol)及THF (1 mL)在45°C下在N<sub>2</sub>下攪拌3 h。濃縮反應混合物，得到200 mg灰白色固體，藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 10 g筒，利用0-60% (於EtOAc中之25% EtOH)/環己烷溶析)上層析對該固體進行純化。濃縮期望流份，得到無色油狀(6-(1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺基)螺[3.3]庚-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(86 mg, 0.148 mmol, 86%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt=1.09 min, [MH]<sup>+</sup> = 495。

**中間體126：7-((5-溴-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮呋-3(2H)-甲酸第三丁基酯**

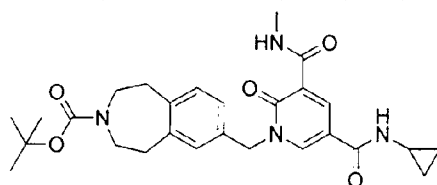


將DIAD (0.1 mL, 0.514 mmol)添加至5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(100 mg, 0.433 mmol)、7-(羥基甲基)-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮呋-3(2H)-甲酸第三丁基酯(180 mg, 0.649 mmol)及三苯基膦(134

mg, 0.511 mmol)於甲苯(3 mL)中之懸浮液中。將反應物在rt下在N<sub>2</sub>下攪拌1 h。添加其他份DIAD (0.1 mL, 0.514 mmol)及三苯基膦(136 mg, 0.519 mmol)並將反應混合物再攪拌1 h。將反應混合物分配於EtOAc (20 mL)與水(20 mL)之間，用更多EtOAc (2 × 20 mL)萃取水層並將合併之有機層經疏水釉料乾燥並濃縮，得到1.06 g黃色油狀物。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 100 g筒，利用0-100%乙酸乙酯/環己烷溶析)上層析純化此油狀物。濃縮適當流份，得到無色油狀7-((5-溴-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮呋-3(2H)-甲酸第三丁基酯(193 mg, 0.354 mmol, 82%產率)

LCMS (2 min甲酸): Rt=1.22 min, [MH]<sup>+</sup> = 490, 492。

**中間體127：7-((5-(環丙基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮呋-3(2H)-甲酸第三丁基酯**

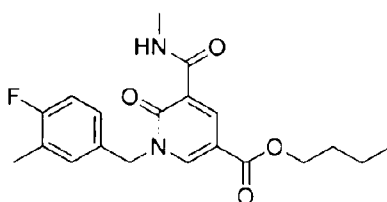


在微波小瓶中合併7-((5-溴-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮呋-3(2H)-甲酸第三丁基酯(190 mg, 0.387 mmol)、羰基鈷(40 mg, 0.117 mmol)、環丙胺(0.054 mL, 0.775 mmol)、DMAP (97 mg, 0.794 mmol)、乙酸鈣(5 mg, 0.022 mmol)及xantphos (13 mg, 0.022 mmol)並進行脫氣，添加1,4-二噁烷(3.5 mL)並將小瓶在80°C下加熱40 min。藉助矽藻土過濾反應混合物並將其分配於水與EtOAc之間，用2M HCl洗滌並用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。合併有機層並經疏水釉料乾燥並濃縮，得到240 mg綠色油狀物。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 25 g筒，利用0-50% (於EtOAc中之25% EtOH)/環己烷溶析)上層析

純化此油狀物。濃縮適當流份，得到175 mg黃色油狀物。藉由MDAP (甲酸)進一步純化此油狀物。濃縮適當流份，得到無色油狀7-((5-(環丙基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮呋-3(2H)-甲酸第三丁基酯(99 mg, 0.160 mmol, 41.3%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt=1.06 min,  $[MH]^+ = 495$ 。

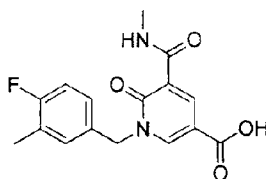
**中間體128：1-(4-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯**



將4-(溴甲基)-1-氟-2-甲苯(0.805 g, 3.96 mmol)添加至5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯(1 g, 3.96 mmol)及碳酸鉀(1.096 g, 7.93 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌2 h。在真空下濃縮反應混合物並將其分配於DCM (20 mL)與水(20 mL)之間。在真空下濃縮有機層，將其裝載於DCM (3 mL)中，並藉由Biotage Isolera SNAP 25 g二氧化矽急速層析使用0-60%環己烷/乙酸乙酯之梯度進行純化。合併適當流份，並在真空下濃縮，得到白色固體狀產物(900 mg)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.24 min,  $[MH]^+ = 375.1$ 。

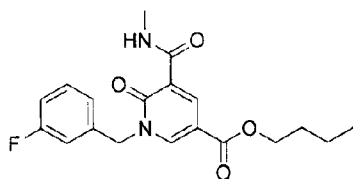
**中間體129：1-(4-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸**



將1-(4-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯(900 mg, 2.404 mmol)吸收於THF (10 mL)及水(10 mL)中。將氫氧化鋰(115 mg, 4.81 mmol)添加至溶液中並將反應物在rt下攪拌過夜。添加2M HCl水溶液(3.61 mL, 7.21 mmol)並用水洗滌所得固體，得到白色固體狀產物(1 g)。

LCMS (2 min 甲酸):  $R_t = 0.91$  min,  $[MH]^+ = 319.0$ 。

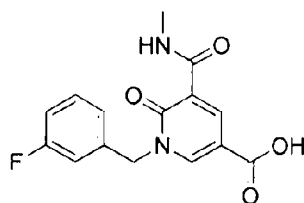
**中間體130：1-(3-氟苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯**



將1-(溴甲基)-3-氟苯(0.729 mL, 5.95 mmol)添加至5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯(1 g, 3.96 mmol)及碳酸鉀(1.096 g, 7.93 mmol)於DMF (20 mL)中之攪拌懸浮液中。將反應混合物在rt下攪拌1 h並將其分配於乙酸乙酯(40 mL)與水(40 mL)之間。用水(2 × 40 mL)洗滌有機層。使此通過疏水釉料並在減壓下去除溶劑。將所得黃色油狀物溶解於DCM中，並藉由100 g Biotage SNAP 二氧化矽管柱使用0 - 75%乙酸乙酯/環己烷之梯度進行純化。合併清潔之含產物流份並在減壓下去除溶劑。將產物在真空中乾燥2 h，得到白色固體狀1-(3-氟苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯(1.23 g, 3.41 mmol, 86% 產率)。

LCMS (2 min 甲酸):  $R_t = 1.16$  min,  $[MH]^+ = 361.1$ 。

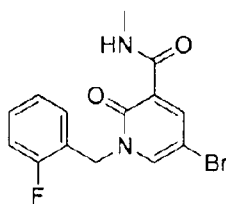
**中間體131：1-(3-氟苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸**



將氫氧化鈉水溶液(3.41 mL, 2.5 M, 8.53 mmol)添加至1-(3-氟苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯(1.23 g, 3.41 mmol)於甲醇(10 mL)及THF (10 mL)中之攪拌溶液中。將反應混合物在rt下攪拌1 h並使其靜置過夜。用2M HCl將反應混合物中和至pH 7並在減壓下去除溶劑。將此分配於乙酸乙酯(40 mL)與水(40 mL)之間並用水(2 × 40 mL)萃取有機層；將水層置於圓底燒瓶中並在減壓下去除溶劑。將固體在真空中乾燥3 h，得到白色固體狀1-(3-氟苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(1.252 g, 3.29 mmol, 96%產率)，其具有12 mol% NaCl雜質。雜質轉至其他合成中。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.82 min, [MH]<sup>+</sup> = 305.0。

**中間體132：5-溴-1-(2-氟苄基)-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺**

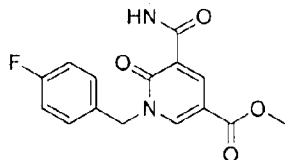


將1-(溴甲基)-2-氟苯(0.392 mL, 3.25 mmol)添加至5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(500 mg, 2.164 mmol)及碳酸鉀(598 mg, 4.33 mmol)於DMF (8 mL)中之懸浮液中。將反應混合物在rt下在氮下攪拌2 h，將其分配於乙酸乙酯與水之間，並用2 × 水洗滌有機層。使有機層通過疏水釉料並在減壓下去除溶劑。將黃色油狀物溶解於DCM中並將其裝載至50 g Biotage SNAP管柱上，該管柱係在環己烷:乙酸乙酯(0 - 75%)中溶析。合併含產物流份並在減壓下去除溶劑。將產物在真空中乾燥過

夜，得到淺黃色固體狀產物(536.3 mg)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.98$  min,  $[MH]^+ = 338.9$ 及 $340.9$

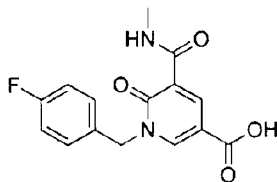
**中間體133：1-(4-氟苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯**



將1-(溴甲基)-4-氟苯(0.207 mL, 1.665 mmol)添加至5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(350 mg, 1.665 mmol)及碳酸鉀(460 mg, 3.33 mmol)於DMF (15 mL)中之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌2 h。在真空下濃縮反應混合物並將其於DCM (20 mL)與水(20 mL)之間分離。在真空下濃縮有機溶液，將其裝載於DCM (3 mL)中，並藉由Biotage Isolera SNAP 25 g 二氧化矽急速層析使用0-60%環己烷/乙酸乙酯之梯度進行純化。合併適當流份，並在真空下濃縮，得到白色固體狀產物(428 mg)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.92$  min,  $[MH]^+ = 319.0$ 。

**中間體134：1-(4-氟苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸**

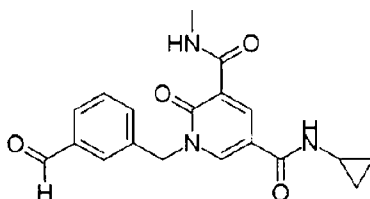


將1-(4-氟苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(330 mg, 1.037 mmol)吸收於THF (4 mL)及水(4.00 mL)中。將氫氧化鉀(49.7 mg, 2.074 mmol)添加至該溶液中並將反應物在rt下攪拌過夜。添加2M HCl水溶液(1.555 mL, 3.11 mmol)並將反應混合物分配於水(10 mL)

與10% MeOH/DCM (10 mL)之間。用10% MeOH/DCM (2 × 10 mL)進一步洗滌水層。合併有機層，使其通過疏水釉料並在真空下濃縮，得到白色固體狀產物(123.5 mg)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.82$  min,  $[MH]^+ = 305.0$ 。

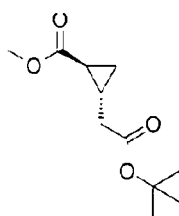
**中間體135：N5-環丙基-1-(3-甲醯基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



在氮下在rt下向N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(300 mg, 1.275 mmol)及碳酸鉀(353 mg, 2.55 mmol)於DMF (5.101 mL)中之攪拌溶液中添加3-(溴甲基)苯甲醛(381 mg, 1.913 mmol)並將反應物攪拌2 h。將反應混合物倒入飽和氯化鋰水溶液(60 mL)中，此時產物沈澱。用乙酸乙酯(150 mL，然後2 × 50 mL)萃取懸浮液以溶解溶解性較差之沈澱物。用鹽水(2 × 20 mL)洗滌合併之有機物，藉助疏水釉料乾燥並在真空中蒸發，得到黃色油狀粗產物(588 mg)。將該油狀物乾燥裝載至SNAP筒(25 g)上並經由Biotage SP4急速層析自15-75 % (3:1乙酸乙酯:乙醇)/環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到期望產物N5-環丙基-1-(3-甲醯基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(369 mg, 0.992 mmol, 78%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.72$  min,  $[MH]^+ = 354.1$ 。

**中間體136：(+/-)-(反式)-2-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)環丙烷甲酸甲酯**



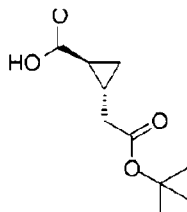
在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下在氮下用正丁基鋰(25 mL, 40.0 mmol, 1.6M於己烷中)處理二異丙胺(5.70 mL, 40 mmol)於THF (25 mL)中之溶液。將所得混合物攪拌5 min, 然後在 $0^{\circ}\text{C}$ 下攪拌30 min, 之後使其再冷卻至 $-78^{\circ}\text{C}$ 。藉由逐滴添加於THF (10 mL)中之乙酸第三丁基酯(5.37 mL, 40.0 mmol)處理溶液並將所得混合物在此溫度下攪拌30 min, 之後用於THF (15 mL)中之(E)-4-溴丁-2-烯酸甲酯(7.16 g, 40 mmol, 購自(例如)Sigma-Aldrich)處理。將混合物攪拌1 h (橙色溶液)且然後取出等份試樣, 用DCM稀釋該等份試樣, 用水洗滌, 使用相分離器乾燥並在真空中濃縮。總體1.5 h後, 用飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液處理反應混合物並使其升溫至rt。將混合物分配於水與AcOEt之間且分離各層。用AcOEt萃取水層並用鹽水洗滌合併之有機物, 經 $\text{MgSO}_4$ 乾燥並在真空中濃縮, 得到黃色油狀(+/-)-(反式)-2-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)環丙烷甲酸甲酯(8.30 g, 38.7 mmol, 97%產率)。

用碳載鈀(1.5 g, 1.41 mmol, 50%濕潤, 10% w/w)處理經(E)-4-溴丁-2-烯酸甲酯(25%, 藉由NMR)污染之(+/-)-(反式)-2-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)環丙烷甲酸甲酯(8.30 g, 38.7 mmol)於甲醇(140 mL)中之溶液並將所得混合物在氫(1巴)下攪拌4 h。然後過濾掉鈀並用AcOEt沖洗。添加三乙胺(2.70 mL, 19.37 mmol), 並將混合物在真空中濃縮。將殘餘物於EtOAc與水之間分配且分離各層。用AcOEt萃取水相並用鹽水洗滌合併之有機物, 經 $\text{MgSO}_4$ 乾燥並在真空中濃縮, 得到橙色/紅色油狀(+/-)-(反式)-2-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)環丙烷甲酸甲酯(7 g, 32.7 mmol,

84%產率)，其係直接用於下一反應中。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3.68 (s, 3 H) 2.23 (d,  $J=7.1$  Hz, 2 H) 1.67 (dq,  $J=8.9, 6.8, 6.8, 6.8, 4.2$  Hz, 1 H) 1.43 - 1.53 (m, 10 H) 1.23 - 1.29 (m, 1 H) 0.81 (ddd,  $J=8.3, 6.3, 4.5$  Hz, 1 H)

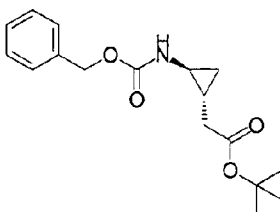
**中間體137**：(+/-)-(反式)-2-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)環丙烷甲酸



在rt下用NaOH (5 mL, 10.00 mmol, 2M aq.)處理(+/-)-(反式)- 2-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)環丙烷甲酸甲酯(1071 mg, 5 mmol)於THF (15 mL)中之溶液並將所得混合物攪拌3 h。在其保持雙相混合物時，添加MeOH (5 mL)並將反應物攪拌過夜。然後在真空中濃縮溶劑。將殘餘物溶解於水中並用HCl (2N aq.)處理且然後用AcOEt萃取兩次。用鹽水洗滌合併之有機物，經 $\text{MgSO}_4$ 乾燥並在真空中濃縮，在用 $\text{Et}_2\text{O}$ 研磨後得到白色固體狀(+/-)-(反式)-2-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)環丙烷甲酸(720 mg, 3.60 mmol, 72%產率)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2.26 (ABq,  $J=7.1, 5.6$  Hz, 2 H) 1.70 - 1.83 (m, 1 H) 1.43 - 1.57 (m, 10 H) 1.29 - 1.39 (m, 1 H) 0.87 - 0.95 (m, 1 H)。未觀察到可交換質子

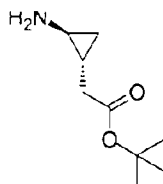
**中間體138**：(+/-)-2-((反式)-2-((苄基氧基)羰基)胺基)環丙基)乙酸第三丁基酯



用三乙胺(1.50 mL, 10.79 mmol)處理(+/-)-(反式)-2-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)環丙烷甲酸(720 mg, 3.60 mmol)於甲苯(12 mL)中之溶液，然後用疊氮磷酸二苯酯(0.930 mL, 4.32 mmol)處理，在2 min後，藉由苄醇(0.748 mL, 7.19 mmol)處理。在110°C下攪拌所得混合物且隨後實施LCMS。極其快速地進行鼓泡。4 h後，使混合物冷卻至rt並在真空中濃縮。將殘餘物分配於EtOAc與飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液之間，並分離各層。然後用EtOAc萃取水相並用鹽水洗滌合併之有機物，經MgSO<sub>4</sub>乾燥並在真空中濃縮。藉由在Biotage SP4 (50 g 二氧化矽管柱, 30% EtOAc / 己烷)上急速層析來純化粗產物(約1.6 g)，得到黃色油狀(+/-)-2-((反式)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)環丙基)乙酸第三丁基酯(660 mg, 2.16 mmol, 60%產率)，其未經進一步純化即使用。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.20 min, [M+Na]<sup>+</sup> = 328.2。

### 中間體139：(+/-)-2-((反式)-2-胺基環丙基)乙酸第三丁基酯



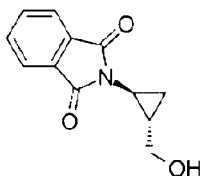
在rt下用碳載鈀(150 mg, 0.14 mmol) (50%濕潤, 10% w/w)處理(+/-)-2-((反式)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)環丙基)乙酸第三丁基酯(660 mg, 2.16 mmol)於甲醇(40 mL)中之溶液並將所得混合物在氫氣氛(1巴)下攪拌5 h。藉助矽藻土墊去除觸媒並用甲醇沖洗。在真空中濃縮合併之有機物，得到淺黃色油狀(+/-)-2-((反式)-2-胺基環丙基)乙酸第三丁基酯(380 mg, 2.219 mmol, 103%產率)。其他實驗顯示此產物經直鏈胺污染(呈有利於期望產物之2:1比率)。此混合物係以粗製形式用於後續反應中

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2.08 - 2.17 (m, 2 H) 1.42 - 1.55

(m, 10 H) 0.92 - 1.05 (m, 1 H) 0.54 - 0.62 (m, 1 H) 0.34 - 0.42 (m, 1 H)。未觀察到可交換質子。

**中間體140**：2-((1*S*,2*S*)-2-(*羥基*甲基)環丙基)異吲哚啉-1,3-二酮

**中間體141**：2-((1*R*,2*R*)-2-(*羥基*甲基)環丙基)異吲哚啉-1,3-二酮



藉由對掌性HPLC純化2-((反式)-2-(*羥基*甲基)環丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(3.2 g)。在熱量下將外消旋物(300 mg)溶解於EtOH (2 mL)中。注入：將2 mL溶液注入至管柱上(50% EtOH / 庚烷, 流速= 30 mL/min, 檢測波長= 215 nm, 4. Ref 550, 100, 管柱30 mm ×25 cm Chiralpak AD-H (5 μm), 批量編號ADH12143-01)。總注入次數 = 11。彙集11-15.5 min之流份並將其標記為峰1。彙集18-28 min之流份並將其標記為峰2。在真空中濃縮經彙集流份且然後將其轉移至經稱重燒瓶中。自DCM及庚烷回收最終化合物以便獲得固體。

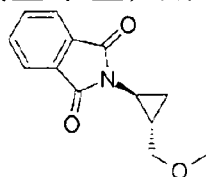
收集對應於峰1之流份，得到**中間體140** (1.38 g)

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.65 min, [M-OH]<sup>+</sup> = 200.2。

收集對應於峰2之流份，得到**中間體141** (1.36 g)

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.65 min, [M-OH]<sup>+</sup> = 200.2。

**中間體142**：2-((1*S*,2*S*)-2-(*甲氧基*甲基)環丙基)異吲哚啉-1,3-二酮

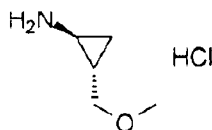


將2-((1*S*,2*S*)-2-(*羥基*甲基)環丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(200 mg, 0.92 mmol)及N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>,N<sup>8</sup>,N<sup>8</sup>-四甲基萘-1,8-二胺(592 mg, 2.76 mmol)溶解於

DCM (8 mL)中。緩慢添加四氟硼酸三甲基氧鎊(409 mg, 2.76 mmol)並將反應混合物在氮下攪拌1 h。將反應混合物分配於DCM與水之間，然後用DCM (2 × 20 mL)萃取水層，並用水(20 mL)及飽和碳酸氫鈉溶液(20 mL)洗滌有機層。使此通過疏水釉料並濃縮至約5 mL。藉由使用Biotage SNAP管柱(25 g)之急速層析利用0 - 100%乙酸乙酯/環己烷之梯度純化該溶液。濃縮含產物流份並在真空中去除溶劑。在氮流下乾燥產物，得到黃色固體狀2-((1*S*,2*S*)-2-(甲氧基甲基)環丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(193 mg, 0.709 mmol, 77%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.84$  min,  $[MH]^+ = 232.4$ 。

#### 中間體143：(1*S*,2*S*)-2-(甲氧基甲基)環丙胺鹽酸鹽

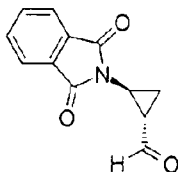


將水合肼(0.023 mL, 0.745 mmol)緩慢添加至中2-((1*S*,2*S*)-2-(甲氧基甲基)環丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(193 mg, 0.71 mmol)於乙醇(7 mL)中之懸浮液中。將反應混合物在氮下加熱至40°C並保持2天，此後添加其他水合肼(0.023 mL, 0.75 mmol)。將反應混合物在氮下加熱至50°C過夜並添加其他水合肼(0.023 mL, 0.75 mmol)。在氮下繼續加熱4 h。在冰浴中冷卻懸浮液，過濾，並用乙醇洗滌。用2M HCl將濾液酸化至pH 1並將溶劑濃縮至約10 mL。過濾掉白色沈澱物並使用DCM洗滌。將濾液置於圓底燒瓶中並將溶劑濃縮至約3 mL。注意到一些白色沈澱物，故添加乙酸乙酯，並使懸浮液通過疏水釉料以過濾掉剩餘固體。在氮流下乾燥產物，得到橙色油狀粗製(1*S*,2*S*)-2-(甲氧基甲基)環丙胺HCl鹽(106 mg, 0.51 mmol, 71%產率)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3.37 - 3.43 (m, 1 H) 3.33 (s, 3

H) 3.28 (dd,  $J=10.4, 6.5$  Hz, 1 H) 2.57 - 2.65 (m, 1 H) 1.75 - 1.85 (m, 1 H) 1.27 - 1.35 (m, 1 H) 0.81 - 0.89 (m, 1 H)。未觀察到可交換質子。

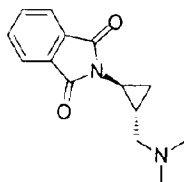
**中間體144：(1*S*,2*S*)-2-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)環丙烷甲醛**



在DCM (10 mL)中攪拌2-((1*S*,2*S*)-2-(羥基甲基)環丙基)異吡啶啉-1,3-二酮(287 mg, 1.32 mmol)並在氮下緩慢添加戴斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin periodinane)(616 mg, 1.45 mmol)。將反應混合物在rt下在氮下攪拌90 min。用硫代硫酸鈉溶液(10%水溶液, 50 mL)淬滅反應混合物並將其分配於DCM與飽和碳酸氫鈉溶液之間。使用飽和碳酸氫鈉溶液(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌有機層並使其通過疏水釉料。在真空中將溶劑濃縮至約5 mL並藉由使用25 g Biotage SNAP管柱及0 - 70%乙酸乙酯/環己烷之梯度之急速層析純化所得油狀物。濃縮含產物流份並在氮流下乾燥產物，得到白色固體狀(1*S*,2*S*)-2-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)環丙烷甲醛(235 mg, 1.092 mmol, 83%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.75$  min,  $[MH]^+ = 216.4$ 。

**中間體145：2-((1*S*,2*R*)-2-((二甲基胺基)甲基)環丙基)異吡啶啉-1,3-二酮**

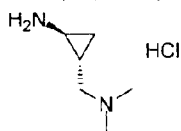


將三乙醯氧基硼氫化鈉(370 mg, 1.75 mmol)添加至(1*S*,2*S*)-2-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)環丙烷甲醛(235 mg, 1.09 mmol)及二甲胺(2M於THF中, 0.573 mL, 1.15 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中。將反應混合物在rt下在氮下攪拌90 min。用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應混合物。並用

DCM (2 × 20 mL) 萃取。使有機層通過疏水釉料並將其濃縮至約 5 mL。藉由使用 25 g Biotage SNAP 管柱及 0 - 75% (於 DCM 中之 20% 甲醇氨) / DCM 之梯度之急速層析對此進行純化。合併含產物流份並在真空中去除溶劑。在氮流下乾燥產物，得到黃色油狀 2-((1*S*,2*R*)-2-((二甲基胺基)甲基)環丙基)異吲哚啉-1,3-二酮 (76.1 mg, 0.31 mmol, 29% 產率)。

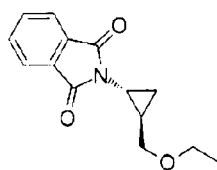
LCMS (2 min 高 pH): Rt = 0.81 min, [MH]<sup>+</sup> = 245.3。

#### 中間體 146 : (1*S*,2*R*)-2-((二甲基胺基)甲基)環丙胺鹽酸鹽



將水合肼 (15 μL, 0.478 mmol) 添加至 2-((1*S*,2*R*)-2-((二甲基胺基)甲基)環丙基)異吲哚啉-1,3-二酮 (76 mg, 0.31 mmol) 於乙醇 (5 mL) 中之溶液中。將反應混合物在氮下加熱至 50°C 並保持 90 min，此後添加其他水合肼 (15 μL, 0.48 mmol) 並在氮下繼續加熱過夜。在冰浴中冷卻懸浮液，過濾，並用乙醇洗滌。用 2M HCl 將濾液酸化至 pH 1 並將此濃縮至約 10 mL。藉由過濾去除所得白色沈澱物並用乙醇洗滌，並將濾液濃縮至約 5 mL。使此通過疏水釉料並將其於氮流下乾燥，得到不純的黃色固體狀 (1*S*,2*R*)-2-((二甲基胺基)甲基)環丙胺鹽酸鹽 (95.8 mg, 0.19 mmol, 61% 產率)。該粗產物具有約 30% 純度且不經進一步純化即用於其他合成中。

#### 中間體 147 : 2-((1*R*,2*R*)-2-(乙氧基甲基)環丙基)異吲哚啉-1,3-二酮

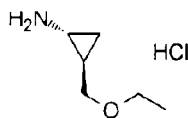


將米氏試劑 (Meerwein's reagent) (525 mg, 2.76 mmol) 緩慢添加至 2-((1*R*,2*R*)-2-(羥基甲基)環丙基)異吲哚啉-1,3-二酮 (200 mg, 0.921 mmol) 及

$N^1, N^1, N^8, N^8$ -四甲基萘-1,8-二胺(592 mg, 2.76 mmol)於DCM (5 mL)中之懸浮液中。將反應混合物攪拌90 min。然後將反應混合物分配於DCM (20 mL)與水(20 mL)之間並用DCM (20 mL)萃取水層。使用飽和碳酸氫鈉溶液(10 mL)洗滌有機層並使其通過疏水釉料。在真空中去除溶劑並將所得油狀物溶解於DCM中。藉由使用10 g Biotage SNAP管柱及0 - 100%環己烷/乙酸乙酯之梯度之急速層析純化此油狀物。合併含產物流份並在真空中去除溶劑。藉由MDAP (甲酸)純化得油狀物並濃縮含產物流份。在氮流下乾燥產物，得到白色固體狀2-((1*R*,2*R*)-2-(乙氧基甲基)環丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(145 mg, 0.59 mmol, 64% 產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.94$  min,  $[MH]^+ = 246.4$ 。

#### 中間體148：(1*R*,2*R*)-2-(乙氧基甲基)環丙胺鹽酸鹽

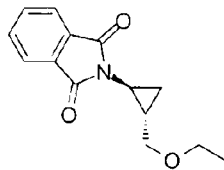


將胍一水合物(0.029 mL, 0.59 mmol)添加至2-((1*R*,2*R*)-2-(乙氧基甲基)環丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(145 mg, 0.59 mmol)於乙醇(8 mL)中之溶液中。將反應混合物在氮下加熱至40°C 過夜，此後添加其他胍一水合物(0.029 mL, 0.59 mmol)並使溫度增加至50°C。繼續加熱4 h。然後使反應混合物冷卻至rt，過濾，並用乙醇洗滌。用2M HCl將濾液酸化至pH 1並將溶劑濃縮至約10 mL。過濾掉所得白色沈澱物並用DCM洗滌。在濾液中形成其他白色沈澱物，故使此濾液通過疏水釉料並在真空中去除溶劑。在氮流下乾燥產物，得到灰白色固體狀(1*R*,2*R*)-2-(乙氧基甲基)環丙胺鹽酸鹽(160 mg, 0.42 mmol, 71% 產率)。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 3.70 (dd,  $J=10.3, 6.1$  Hz, 1 H) 3.55 - 3.63 (m, 2 H) 3.40 (dd,  $J=10.5, 6.8$  Hz, 1 H) 2.67 (dt,  $J=7.6, 3.8$

Hz, 1 H) 1.70 - 1.81 (m, 1 H) 1.23 - 1.32 (m, 4 H) 1.04 - 1.11 (m, 1 H)。  
未觀察到可交換質子。

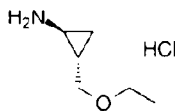
**中間體149：2-((1*S*,2*S*)-2-(乙氧基甲基)環丙基)異吲哚啉-1,3-二酮**



將米氏試劑(350 mg, 1.84 mmol)緩慢添加至2-((1*S*,2*S*)-2-(羥基甲基)環丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(200 mg, 0.92 mmol)及 $N^1,N^1,N^8,N^8$ -四甲基萘-1,8-二胺(395 mg, 1.84 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中。將反應混合物在rt下在氮下攪拌1 h。然後將反應混合物分配於DCM (30 mL)與水(30 mL)之間。用水(20 mL)及飽和碳酸氫鈉溶液(20 mL)洗滌有機層，使其通過疏水釉料，並將溶劑濃縮至約10 mL。藉由使用25 g Biotage SNAP管柱及0 - 100%乙酸乙酯/環己烷之梯度之急速層析對此進行純化。合併含產物流份並在真空中去除溶劑。在氮流下乾燥產物過夜，得到淺黃色固體狀2-((1*S*,2*S*)-2-(乙氧基甲基)環丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(188 mg, 0.74 mmol, 80%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.94$  min,  $[MH]^+ = 246.2$ 。

**中間體150：(1*S*,2*S*)-2-(乙氧基甲基)環丙胺鹽酸鹽**

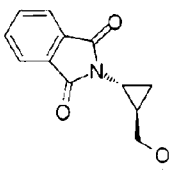


將水合肼(0.072 mL, 0.81 mmol)添加至2-((1*S*,2*S*)-2-(乙氧基甲基)環丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(188 mg, 0.77 mmol)於乙醇(7 mL)中之懸浮液中。將反應混合物在氮下加熱至40°C並保持6 h。然後使反應混合物在冰浴中冷卻，過濾，並用冷乙醇洗滌。用2M HCl將濾液酸化至pH 1並將溶劑濃縮至約5 mL。過濾掉剩餘白色沈澱物並用DCM洗滌，並將濾液置於

圓底燒瓶中。在真空中去除溶劑且觀察到顯著量之白色沈澱物。過濾掉此沈澱物並用DCM洗滌，並在真空中去除濾液之溶劑。在氮流下將產物乾燥2 h，得到黃色油狀(1*R*,2*R*)-2-(乙氧基甲基)環丙胺鹽酸鹽(21 mg, 0.04 mmol, 5%產率)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3.70 (dd, J=10.5, 5.9 Hz, 1 H) 3.55 - 3.64 (m, 2 H) 3.40 (dd, J=10.5, 6.6 Hz, 1 H) 2.67 (dt, J=7.6, 3.8 Hz, 1 H) 1.70 - 1.80 (m, 1 H) 1.22 - 1.32 (m, 4 H) 1.04 - 1.11 (m, 1 H)。未觀察到可交換質子。

**中間體151**：(±)-2-((反式)-2-(甲氧基甲基)環丙基)異吲哚啉-1,3-二酮



將(±)-2-((反式)-2-(羥基甲基)環丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(150 mg, 0.69 mmol)及N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>,N<sup>8</sup>,N<sup>8</sup>-四甲基萘-1,8-二胺(443 mg, 2.07 mmol)溶解於DCM (7 mL)中且緩慢添加四氟硼酸三甲基氧鎊 (320 mg, 2.16 mmol)，在N<sub>2</sub>下在rt下攪拌反應物。30 min後，將懸浮液分配於DCM (20 mL)與水(20 mL)之間，用DCM (2 × 20 mL)萃取，經疏水釉料乾燥並濃縮，得到520 mg黃色固體。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 50 g筒, 利用0-50%乙酸乙酯/環己烷溶析)上層析純化此固體。濃縮期望流份，得到(±)-2-((反式)-2-(甲氧基甲基)環丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(62 mg, 0.24 mmol, 35%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.84 min, [MH]<sup>+</sup> = 232.2。

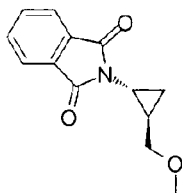
**中間體152**：(±)-(反式)-2-(甲氧基甲基)環丙胺鹽酸鹽



將(±)-2-((反式)-2-(甲氧基甲基)環丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(68 mg, 0.29 mmol)添加至甲胺(33%於乙醇中, 0.5 mL, 4.02 mmol)中, 且然後將溶液在120°C下在微波中加熱1 h。形成白色沈澱物, 在真空下過濾此沈澱物。在真空(250毫巴(mbar), rt)中蒸發濾液。添加於二噁烷(1.25 mL, 5.00 mmol)中之4 M HCl, 濃縮此溶液, 得到白色結晶固體狀(±)-2-(甲氧基甲基)環丙胺鹽酸鹽(147 mg, 0.267 mmol, 91%產率)。

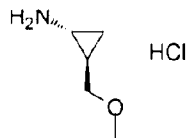
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.35 (br. s., 3 H) 3.27 - 3.33 (m, 1 H) 3.24 (s, 3 H) 3.13 (dd, *J*=10.5, 7.1 Hz, 1 H) 2.41 - 2.47 (m, 1 H) 1.44 (td, *J*=6.6, 3.7 Hz, 1 H) 0.93 (ddd, *J*=9.8, 5.7, 4.0 Hz, 1 H) 0.66 (dt, *J*=7.6, 6.0 Hz, 1 H)

#### 中間體153：2-((1*R*,2*R*)-2-(甲氧基甲基)環丙基)異吲哚啉-1,3-二酮



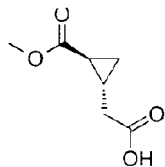
將2-((1*R*,2*R*)-2-(羥基甲基)環丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(205 mg, 0.94 mmol)及N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>,N<sup>8</sup>,N<sup>8</sup>-四甲基萘-1,8-二胺(602 mg, 2.81 mmol)溶解於DCM (10 mL)中且緩慢添加四氟硼酸三甲基氧鎊(410 mg, 2.77 mmol), 在N<sub>2</sub>下在rt下攪拌反應物。1.5 h後, 將懸浮液分配於DCM (20 mL)與水(20 mL)之間, 用DCM (2 × 20 mL)萃取, 經疏水釉料乾燥並濃縮, 得到黃色固體狀粗產物(863 mg)。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 50 g筒, 利用0-50%乙酸乙酯/環己烷溶析)上層析純化此產物。濃縮期望流份, 得到白色固體狀2-((1*R*,2*R*)-2-(甲氧基甲基)環丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(193 mg, 0.75 mmol, 80%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.84 min, [MH]<sup>+</sup> = 232.4。

**中間體154：(1*R*,2*R*)-2-(甲氧基甲基)環丙胺鹽酸鹽**

將水合肼(0.043 mL, 0.88 mmol)緩慢添加至2-((1*R*,2*R*)-2-(甲氧基甲基)環丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(194 mg, 0.84 mmol)於乙醇(7 mL)中之懸浮液中。將反應混合物在N<sub>2</sub>下加熱至50°C過夜。在真空下過濾白色沈澱物。用於二噁烷(5 mL, 20.00 mmol)中之4M HCl將濾液酸化至pH 1並濃縮，得到白色固體狀(1*R*,2*R*)-2-(甲氧基甲基)環丙胺鹽酸鹽(240 mg, 0.84 mmol, 100%產率)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.33 (br. s., 3 H) 3.30 (dd, *J*=10.5, 6.1 Hz, 1 H) 3.24 (s, 3 H) 3.13 (dd, *J*=10.6, 7.2 Hz, 1 H) 2.45 (dd, *J*=8.1, 3.7 Hz, 1 H) 1.44 (dt, *J*=6.4, 3.4 Hz, 1 H) 0.92 (ddd, *J*=9.8, 5.7, 4.0 Hz, 1 H) 0.67 (dt, *J*=7.6, 6.1 Hz, 1 H)

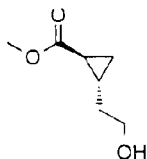
**中間體155：(+/-)-2-((反式)-2-(甲氧基羰基)環丙基)乙酸**

在0°C下用TFA (2 mL)逐滴處理(+/-)-2-((反式)-2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)環丙烷甲酸甲酯(321 mg, 1.50 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液並將所得混合物在此溫度下攪拌1.5 h。在真空中濃縮等份試樣且顯示完全轉化。在真空中濃縮剩餘溶液並使其與Et<sub>2</sub>O一起共蒸發，然後與DCM共蒸發，得到極淺褐色油狀(+/-)-2-((反式)-2-(甲氧基羰基)環丙基)乙酸(200 mg, 1.27 mmol, 84%產率)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3.72 (s, 3 H) 2.40 - 2.46 (m, 2

H) 1.71 - 1.81 (m, 1 H) 1.55 - 1.61 (m, 1 H) 1.31 - 1.37 (m, 1 H) 0.85 - 0.92 (m, 1 H)。未觀察到可交換質子。

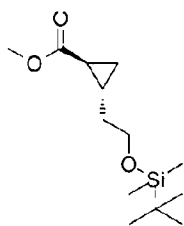
**中間體156：(+/-)-(反式)-2-(2-羥基乙基)環丙烷甲酸甲酯**



在0°C下用硼烷四氫吡喃錯合物(1M於THF中, 15.29 mL, 15.29 mmol)處理(+/-)-2-((反式)-2-(甲氧基羰基)環丙基)乙酸(967 mg, 6.11 mmol)於THF (20 mL)中之溶液, 並將所得混合物在此溫度下攪拌1.5 h。在總體2 h後, 用甲醇(4.95 mL, 122.0 mmol)處理所得混合物且在5 min後, 在真空中濃縮。藉由SP4急速層析使用50 g 二氧化矽管柱且利用50% GLOBAL梯度(於己烷中之AcOEt)溶析純化此殘餘物, 在真空中濃縮後得到無色油狀(+/-)-(反式)-2-(2-羥基乙基)環丙烷甲酸甲酯(1.6 g, 11.10 mmol, 60%產率), 然後得到另一批(+/-)-(反式)-2-(2-羥基乙基)環丙烷甲酸甲酯(404 mg, 2.80 mmol, 15%產率)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3.74 (t, *J*=6.5 Hz, 2 H) 3.65 - 3.69 (m, 3 H) 1.51 - 1.67 (m, 2 H) 1.40 - 1.50 (m, 2 H) 1.17 - 1.24 (m, 1 H) 0.73 - 0.81 (m, 1 H)。未觀察到可交換質子。

**中間體157：(+/-)-(反式)-2-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)環丙烷甲酸甲酯**

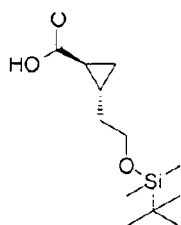


在rt下用咪唑(286 mg, 4.20 mmol)處理(+/-)-(反式)-2-(2-羥基乙基)

環丙烷甲酸甲酯(404 mg, 2.80 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液，然後用TBDMS-Cl (507 mg, 3.36 mmol)處理，然後用DMAP (34.2 mg, 0.28 mmol)處理，並將所得混合物在此溫度下攪拌16 h。極迅速地形成白色沈澱物。用DCM及水稀釋混合物並分離各層。用DCM萃取水相並使用相分離器乾燥合併之有機物，然後在真空中濃縮，得到無色油狀(+/-)-(反式)-2-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)環丙烷甲酸甲酯(724 mg, 2.80 mmol, 100%產率)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3.65 - 3.71 (m, 5 H) 1.39 - 1.59 (m, 4 H) 1.14 - 1.21 (m, 1 H) 0.90 (s, 9 H) 0.71 - 0.77 (m, 1 H) 0.05 (s, 6 H)

**中間體158**：(+/-)-(反式)-2-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)環丙烷甲酸

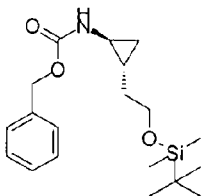


在rt下用NaOH (2.80 mL, 5.60 mmol, 2N水溶液)處理(+/-)-(反式)-2-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)環丙烷甲酸甲酯(724 mg, 2.80 mmol)於甲醇(8 mL)中之溶液，並將所得混合物在此溫度下攪拌16 h，之後在真空中濃縮。將殘餘物分配於AcOEt與水之間並用HCl (2.80 mL, 5.60 mmol, 2M aq.)處理混合物。分離各層且使用EtOAc萃取水相。將合併之有機物經 $\text{MgSO}_4$ 乾燥並在真空中濃縮，得到淺黃色固體狀(+/-)-(反式)-2-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)環丙烷甲酸(549 mg, 2.25 mmol, 80%產率)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3.66 - 3.72 (m, 2 H) 1.51 - 1.56

(m, 3 H) 1.42 (ddd,  $J=8.2, 4.6, 3.5$  Hz, 1 H) 1.21 - 1.29 (m, 1 H) 0.90 (s, 9 H) 0.81 - 0.86 (m, 1 H) 0.06 (s, 6 H)。未觀察到可交換質子。

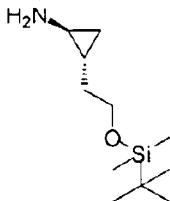
**中間體159**：(+/-)-((反式)-2-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)環丙基)胺基甲酸苄酯



用三乙胺(3.95 mL, 28.4 mmol)處理(+/-)-((反式)-2-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)環丙烷甲酸(2.31 g, 9.45 mmol)於甲苯(40 mL)中之溶液，然後用疊氮磷酸二苄酯(2.444 mL, 11.34 mmol)處理，在2 min後藉由苄醇(1.966 mL, 18.90 mmol)處理。在110°C下攪拌所得混合物。6 h後，使混合物冷卻至rt並在真空中濃縮。將殘餘物分配於EtOAc與水之間，並分離各層。用EtOAc萃取水相並用鹽水洗滌合併之有機物，經MgSO<sub>4</sub>乾燥並在真空中濃縮。藉由SP4急速層析使用100 g二氧化矽管柱且利用50% GLOBAL 梯度(EtOAc於己烷中)溶析純化粗製物(約4 g)，在真空中濃縮後得到黃色油狀(+/-)-((反式)-2-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)環丙基)胺基甲酸苄基酯(1.57 g, 4.49 mmol, 48%產率)。

LCMS (2 min 高pH):  $R_t = 1.55$  min,  $[MH]^+ = 350.3$ 。

**中間體160**：(+/-)-((反式)-2-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)環丙基)胺

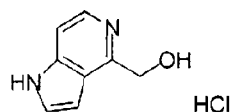


在rt下用碳載鈀(300 mg, 0.28 mmol, 10% w/w, 50%濕潤)處理(+/-)-((反式)-2-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)環丙基)胺基甲酸苄基酯(1.4

g, 4.01 mmol)於甲醇(30 mL)中之溶液並將所得懸浮液在此溫度下在氫氣氛(1巴)下攪拌16 h。過濾掉觸媒並用甲醇沖洗。在真空中濃縮合併之有機物，得到無色油狀(+/-)-(反式)-2-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)環丙胺(920 mg, 4.27 mmol, 107%產率)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3.64 - 3.67 (m, 2 H) 1.40 - 1.55 (m, 2 H) 1.33 (dt,  $J=13.6, 6.8$  Hz, 1 H) 0.91 (s, 9 H) 0.70 - 0.77 (m, 1 H) 0.45 - 0.51 (m, 1 H) 0.29 (dt,  $J=6.8, 5.3$  Hz, 1 H) 0.07 (s, 6 H)。未觀察到可交換質子。

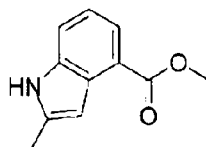
### 中間體161：(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)甲醇鹽酸鹽



在rt下向1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-甲酸(400 mg, 2.47 mmol, 購自(例如)Sigma-Aldrich)於THF (16 mL)中之溶液中添加硼烷四氫吡喃錯合物(1 M於THF中, 4.93 mL, 4.93 mmol)。將反應物在rt下攪拌3 h。然後用甲醇(0.998 mL, 24.67 mmol)及鹽酸(1M, 3.08 mL, 6.17 mmol)淬滅反應物並在rt下攪拌1 h。將反應混合物靜置過夜。在反應混合物中注意到沈澱物，將其過濾掉，得到灰白色固體狀(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)甲醇鹽酸鹽(306 mg, 1.33 mmol, 54%產率)，其未經進一步純化即使用。

LCMS (2 min 高pH):  $R_t = 0.43$  min,  $[\text{MH}]^+ = 149.1$ 。

### 中間體162：2-甲基-1*H*-吡啶-4-甲酸甲酯

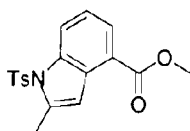


向於甲醇(20.8 mL)中之硫酸(0.127 mL, 2.26 mmol)中添加2-甲基-1*H*-吡啶-4-甲酸(400 mg, 2.28 mmol, 購自(例如)Apollo Scientific)，並將

反應物在回流(65°C)下加熱18 h。然後用碳酸氫鈉中和反應混合物，在真空中蒸發並將其吸收於二氯甲烷(40 mL)中。用水(20 mL)洗滌有機層並用二氯甲烷(2 × 20 mL)反萃取水層。藉助疏水釉料乾燥有機層並在真空中蒸發，得到橙色固體狀期望產物2-甲基-1*H*-吡啶-4-甲酸甲酯(430 mg, 2.16 mmol, 95%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.94$  min,  $[MH]^+ = 190.2$ 。

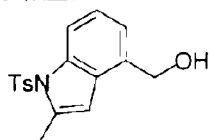
### 中間體163：2-甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡啶-4-甲酸甲酯



在0°C下在氮下將2-甲基-1*H*-吡啶-4-甲酸甲酯(430 mg, 2.273 mmol)溶解於DMF (5.7 mL)中。逐份添加氫化鈉(於礦物油中之60%分散液, 136 mg, 3.41 mmol)。將反應物在0°C下攪拌10 min，之後使其升溫至rt並攪拌30 min。添加甲苯磺醯基-Cl (563 mg, 2.95 mmol)並在rt下攪拌反應混合物。完成後，使反應物冷卻至0°C並用水(8 mL)淬滅。在反應混合物中注意到沈澱物，將其過濾掉並用水(2 × 10 mL)洗滌。在真空中乾燥固體，得到褐色固體狀2-甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡啶-4-甲酸甲酯(680 mg, 1.88 mmol, 83%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.36$  min,  $[MH]^+ = 344.1$ 。

### 中間體164：(2-甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡啶-4-基)甲醇

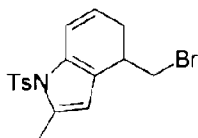


使2-甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡啶-4-甲酸甲酯(675 mg, 1.97 mmol)於DCM (9.8 mL)中之溶液在氮下冷卻至-78°C，並經30 min逐滴添加DIBAL-H (2.34 M於甲苯中, 3.70 mL, 8.65 mmol)，並將反應物在-78°C

下攪拌2 h。然後當仍在-78°C下時用甲醇(795  $\mu$ L, 19.66 mmol)淬滅反應物且然後使其升溫至環境溫度。用羅謝爾鹽溶液(50 mL)稀釋反應物並攪拌16 h。分離各層並用二氯甲烷(3  $\times$  20 mL)萃取水層。藉助疏水釉料乾燥合併之有機物並在真空中蒸發，得到褐色油狀粗產物(692 mg)。將試樣於二氯甲烷中裝載至25 g SNAP筒上並經由Biotage SP4急速層析利用15 - 65 %乙酸乙酯/ 環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到無色膠狀期望產物(2-甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡啶-4-基)甲醇(535 mg, 1.61 mmol, 82%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.12$  min,  $[MH]^+ = 316.1$ 。

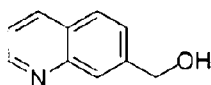
#### 中間體165：4-(溴甲基)-2-甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡啶



將(2-甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡啶-4-基)甲醇(254 mg, 0.81 mmol)溶解於DCM (1611  $\mu$ L)中並在0°C下在N<sub>2</sub>下攪拌。逐滴添加PBr<sub>3</sub> (114  $\mu$ L, 1.21 mmol)，並將反應物在0°C下攪拌1 h。然後用碳酸氫鈉水溶液(1 mL)淬滅反應物，將其倒入水(25 mL)中並用二氯甲烷(3  $\times$  25 mL)萃取。藉助疏水釉料乾燥合併之有機物並在真空中蒸發，得到紫色膠狀粗產物4-(溴甲基)-2-甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡啶(351 mg, 0.56 mmol, 69.1%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.40$  min,  $[MH]^+ = 378.1, 380.0$ 。

#### 中間體166：喹啉-7-基甲醇

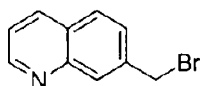


向於THF (1 mL)中之喹啉-7-甲酸(200 mg, 1.16 mmol, 購自(例如)Fluorochem)中添加硼烷四氫呋喃錯合物(1M於THF中, 3.46 mL, 3.46

mmol)，並將反應物在rt下攪拌1 h。然後用EtOAc (10 mL)稀釋反應物，用NaHCO<sub>3</sub>溶液(10 mL)洗滌，用EtOAc (2 × 10 mL)萃取水層，將有機層經疏水釉料乾燥並濃縮，得到271 mg黃色油狀物。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 25 g筒，利用0-100% EtOAc/環己烷溶析)上急速層析純化此油狀物，濃縮適當流份，得到黃色固體狀喹啉-7-基甲醇(140 mg, 0.79 mmol, 69%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.71 min, [MH]<sup>+</sup> = 160.1。

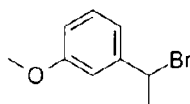
### 中間體167：7-(溴甲基)喹啉



將喹啉-7-基甲醇(63 mg, 0.40 mmol)於HBr (48%水溶液, 1 mL, 8.84 mmol)中之溶液加熱至80°C並保持2.5 h。然後在真空中蒸發反應混合物，得到褐色固體狀粗產物7-(溴甲基)喹啉(115 mg, 0.26 mmol, 65%產率, 50%純度)。此粗產物係以粗製形式用於下一反應中。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.60 min, [MH]<sup>+</sup> = 222.1, 224.1。

### 中間體168：1-(1-溴乙基)-3-甲氧基苯

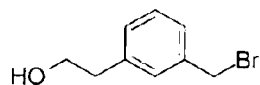


將1-(3-甲氧基苯基)乙醇(1000 mg, 6.57 mmol, 購自(例如)Enamine)溶解於DCM (6.6 mL)中並在0°C下在N<sub>2</sub>下攪拌。逐滴添加PBr<sub>3</sub> (273 μL, 2.89 mmol)，並將反應物在0°C下攪拌1.5 h。添加另一份PBr<sub>3</sub> (62.0 μL, 0.657 mmol)並使反應物升溫至rt並攪拌過夜。使反應物冷卻至0°C並添加另一份PBr<sub>3</sub> (186 μL, 1.971 mmol)。18.5 h後，用水(3 mL)淬滅反應物，用碳酸氫鈉中和並用水稀釋至50 mL。用DCM (3 × 20 mL)萃取水層，藉助疏水釉料乾燥並在真空中蒸發，得到無色油狀1-(1-溴乙基)-3-甲氧基苯

(1384 mg, 5.79 mmol, 88% 產率)。

LCMS (2 min 甲酸):  $R_t = 1.18$  min, 在正確 $[MH]^+$ 下未離子化

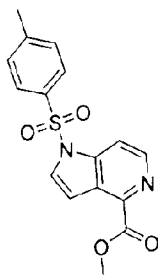
**中間體169：2-(3-(溴甲基)苯基)乙醇**



在 $0^\circ\text{C}$ 下將硼烷四氫吡喃錯合物(1M於THF中, 4.37 mL, 4.37 mmol)逐滴添加至2-(3-(溴甲基)苯基)乙酸(500 mg, 2.18 mmol, 購自(例如)Fluorochem)之THF (20 mL)溶液中。使混合物升溫至rt並攪拌2 h。在 $0^\circ\text{C}$ 下藉由緩慢添加MeOH淬滅過量試劑。在真空中濃縮反應混合物, 將其裝載於DCM中, 並藉由Biotage Isolera急速層析使用SNAP 25 g 二氧化矽筒並利用0-100% EtOAc / 環己烷之梯度溶析純化, 在真空中濃縮後得到褐色殘餘物形式之2-(3-(溴甲基)苯基)乙醇(440 mg, 2.05 mmol, 94% 產率)。

LCMS (2 min 甲酸):  $R_t = 0.87$  min,  $[MH]^+ = 216$

**中間體170：1-甲磺醯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-甲酸甲酯**



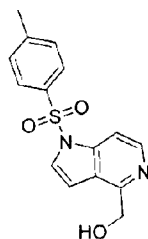
使1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-甲酸甲酯(501.7 mg, 2.85 mmol; 購自(例如)Matrix Scientific)於DMF (10 mL)中之溶液在冰浴中在氮下冷卻至約 $0^\circ\text{C}$ 。向此攪拌混合物中逐滴添加氫化鈉(於礦物油中之60%分散液, 179.1 mg, 4.48 mmol), 得到鮮黃色溶液。將此溶液在 $0^\circ\text{C}$ 下攪拌約10 min, 此後添加4-甲磺醯氯(700.1 mg, 3.67 mmol)。在攪拌之同時使混合物升溫至rt並再攪拌2.25 h。向反應混合物添加水(10 mL)並將其再攪拌

5 min。向此混合物中添加飽和氯化鋰水溶液(25 mL)及水(25 mL)。用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取所得渾濁黃色溶液。合併有機相並藉助裝有疏水釉料之筒過濾。在真空中蒸發濾液，得到淺黃色固體；1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-甲酸甲酯(837.9 mg, 2.54 mmol, 89%產率)。

LCMS (2 min 高pH)  $R_t = 1.07$  min,  $m/z = 331$  (對於[MH]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.62 (d,  $J=5.4$  Hz, 1 H) 8.09 (dd,  $J=5.6, 0.7$  Hz, 1 H) 7.79 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H) 7.73 (d,  $J=3.7$  Hz, 1 H) 7.42 (d,  $J=3.2$  Hz, 1 H) 7.24 - 7.31 (m, 2 H) 4.04 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H)

**中間體171：(1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)甲醇**



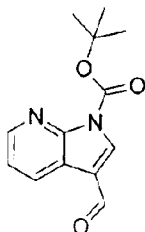
使1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-甲酸甲酯(836.7 mg, 2.53 mmol)及氯化鈣(560.1 mg, 5.05 mmol)於乙醇(10.0 mL)及2-甲基四氫呋喃(10.0 mL)中之混合物在冰浴中在攪拌之同時在氮下冷卻至0°C。向此混合物中逐滴添加硼氫化鈉(148.1 mg, 3.91 mmol)，此後自冰浴去除混合物並使其升溫至rt。將混合物在rt下攪拌28 h。將反應混合物升溫至40°C並再攪拌19 h，之後使其冷卻至rt。向混合物中添加飽和氯化銨水溶液(10 mL)並將混合物攪拌10 min。在真空中濃縮所得混合物以去除有機溶劑。向此中添加鹽水(10 mL)、水(25 mL)及乙酸乙酯(30 mL)並分離各層。用乙酸乙酯(2 × 30 mL)萃取水層併合併合併之有機相並用水(2 × 30 mL)洗滌。藉助裝有疏水釉料之筒過濾有機相並用甲醇(約50 mL)及二氯甲烷(約30 mL)洗滌筒。在真空中蒸發濾液，得到白色固體，將其懸浮於甲醇中

並將其直接施加至20 g Isolute胺基丙基離子交換管柱之頂部。利用6管柱體積甲醇溶析管柱。合併所需流份並在氮流下蒸發，得到玻璃狀橙色固體；(1-甲磺醯基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)甲醇(605.2 mg, 1.60 mmol, 63%產率)。

LCMS (2 min 高pH)  $R_t = 0.94$  min,  $m/z = 303$  (對於[MH]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.42 (d,  $J=5.9$  Hz, 1 H) 7.84 (d,  $J=5.9$  Hz, 1 H) 7.80 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H) 7.62 (d,  $J=3.7$  Hz, 1 H) 7.26 - 7.31 (m, 2 H) 6.71 (d,  $J=3.2$  Hz, 1 H) 4.95 (s, 2 H) 4.23 (br. s., 1 H) 2.38 (s, 3 H)

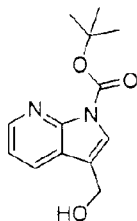
**中間體172：3-甲醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯**



向1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-甲醯(304 mg, 2.08 mmol；購自(例如)Enamine)及二碳酸二-第三丁基酯(0.580 mL, 2.50 mmol)於乙腈(5 mL)中之懸浮液中添加DMAP (28 mg, 0.23 mmol)，並將反應混合物在rt下在氮下攪拌6.5 h，之後使其靜置過夜。在真空中濃縮反應混合物，得到褐色固體，將該固體溶解於二氯甲烷(3 mL)中並將其裝載至25 g SNAP二氧化矽筒上，並藉由利用30-50%乙酸乙酯於環己烷中之梯度溶析之急速層析純化。合併所需流份並在真空中濃縮，之後將殘餘物溶解於二氯甲烷(6 mL)中，將其轉移至經配衡小瓶，在氮流下濃縮並在真空中乾燥，得到白色固體；3-甲醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(420.7 mg, 1.71 mmol, 82%產率)。

LCMS (2 min 高pH)  $R_t = 0.97$  min,  $m/z = 247$  (對於 $[MH]^+$ )

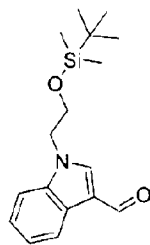
**中間體173：3-(羥甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯**



在攪拌下在氮下使3-甲醯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(420 mg, 1.71 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液冷卻至0°C，之後添加硼氫化鈉(126.6 mg, 3.35 mmol)。使反應混合物升溫至rt並攪拌1.25 h。添加鹽酸之水溶液(2 M, 4滴)，隨後立即添加碳酸氫鈉之飽和溶液(1 mL)。在真空中濃縮反應混合物並將殘餘物分配於飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)與乙酸乙酯(50 mL)之間。分離各相並用乙酸乙酯(2 × 50 mL)進一步萃取水相。合併有機相，藉助含有疏水釉料之筒過濾並在真空中蒸發溶劑。將殘餘物溶解於二氯甲烷/甲醇之1:1 混合物(10 mL)中，在氮流下濃縮，並在真空中乾燥，得到白色固體，將該固體溶解於二氯甲烷(5 mL)中並將其裝載至25 g SNAP 二氧化矽筒上，藉由急速層析利用50-100%乙酸乙酯於環己烷中之梯度溶析對其進行純化。在真空中濃縮所需流份，之後將其溶解於二氯甲烷/甲醇之1:1 混合物(10 mL)中，將其轉移至經配衡小瓶，在氮流下濃縮並在真空中乾燥，得到白色固體；3-(羥基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(199.7 mg, 0.80 mmol, 47%產率)。

LCMS (2 min 甲酸)  $R_t = 0.72$  min,  $m/z = 249$  (對於 $[MH]^+$ )

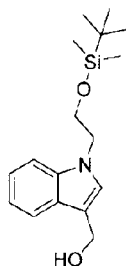
**中間體174：1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1*H*-吡啶-3-甲醛**



向1*H*-吲哚-3-甲醛(49.7 mg, 0.34 mmol, 購自(例如)Sigma-Aldrich)及碳酸鉀(72.7 mg, 0.53 mmol)於DMF (2 mL)中之懸浮液中添加(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(0.088 mL, 0.41 mmol ; 購自(例如)Sigma-Aldrich), 並將反應混合物在80°C下在氮下攪拌20.5 h。使反應混合物冷卻至rt並使其靜置2天。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)並用乙酸乙酯(10 mL)萃取混合物。分離各層並用乙酸乙酯(2 × 10 mL)進一步萃取水相。合併有機相, 藉助含有疏水油料之筒過濾並在真空中濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷(5 mL)中, 將其轉移至經配衡小瓶, 在氮流下濃縮並在真空中乾燥, 得到橙色油狀物。將該油狀物溶解於二氯甲烷(3 mL)中並將其裝載至10 g SNAP二氧化矽筒上, 該筒係利用20-70%乙酸乙酯於環己烷中之梯度溶析。在真空中濃縮所需流份, 之後將其溶解於二氯甲烷(6 mL)中, 將其轉移至經配衡小瓶, 在氮流下濃縮並在真空中乾燥, 得到黃色油狀物; 1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1*H*-吲哚-3-甲醛(98.8 mg, 0.33 mmol, 95%產率)。

LCMS (2 min甲酸) Rt = 1.38 min,  $m/z = 304$  (對於[MH]<sup>+</sup>)

**中間體175 : (1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1*H*-吲哚-3-基)甲醇**

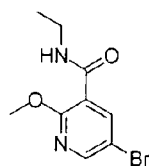


使1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1*H*-吲哚-3-甲醛(97.5 mg,

0.32 mmol)於乙醇(2 mL)中之溶液在攪拌下在氮下冷卻至0°C，之後添加硼氫化鈉(25 mg, 0.66 mmol)。使反應混合物升溫至rt，並攪拌6 h。添加水(3 mL)並將反應混合物分配於飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)與乙酸乙酯(10 mL)之間。分離各相並用乙酸乙酯(2 × 10 mL)進一步萃取水相。合併有機相，藉助含有疏水釉料之筒過濾並在真空中濃縮。將所得油狀物溶解於二氯甲烷/甲醇之1:1 混合物(6 mL)中，將其轉移至經配衡小瓶，在氮流下濃縮並在真空中乾燥，得到黃色油狀物；(1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1*H*-吡啶-3-基)甲醇(88.5 mg, 0.29 mmol, 90%產率)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.74 (d, J=8.1Hz, 1 H) 7.36 (d, J=8.1Hz, 1 H) 7.25 (dt, J=7.1Hz, 1.2Hz, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.16 (dt, J=7.1Hz, 1.0Hz, 1 H) 4.88 (d, J=4.9Hz, 2 H) 4.23 (t, J=5.6Hz, 2 H) 3.93 (t, J=5.6Hz, 2 H) 1.37 (br t, J=5.4Hz 1 H) 0.86 (s, 9 H) -0.09 (2, 6 H)。

#### 中間體176：5-溴-N-乙基-2-甲氧基菸鹼醯胺



在0°C下向5-溴-2-甲氧基菸鹼酸(15 g, 64.6 mmol, 購自(例如)Combiblocks)於冷卻至0°C之DCM (100 mL)中之溶液中添加草醯氯(16.98 mL, 194.0 mmol)，隨後緩慢添加DMF (5.01 mL, 64.6 mmol)。然後在室溫下將反應混合物攪拌18 h。取出反應混合物之小等份試樣並用MeOH淬滅，TLC顯示SM之完全轉化。然後濃縮反應混合物並將其再溶解於DCM (150 mL)中並用乙胺鹽酸鹽(7.91 g, 97 mmol)處理。在室溫下將反應混合物攪拌3 h。在反應後，添加水並用乙酸乙酯(2 × 300 mL)萃取有機物。分離有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮，獲得粗產物。藉

由在矽膠100-200管柱上管柱層析純化粗產物並利用16% EtOAc/n-己烷溶析。在減壓下濃縮經收集純流份，得到灰白色固體狀期望產物5-溴-N-乙基-2-甲氧基菸鹼醯胺(11 g, 41.0 mmol, 64%產率)。

LCMS (10 min RND-FA-10-MIN):  $R_t = 4.22$  min,  $[MH]^+ = 261$ 。

**LCMS條件：RND-FA-10-MIN：**

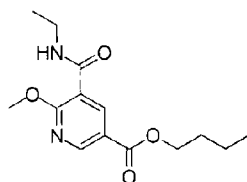
管柱：Acquity BEH C18 (100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm)

移動相：A：於ACN中之0.05%甲酸；B：0.05%甲酸水溶液

時間(min) /B%：0/97, 0.4/97, 7.5/2, 9.5/2, 9.6/97, 10/97

管柱溫度：35°C，流速：0.45 mL/min

**中間體177：5-(乙基胺甲醯基)-6-甲氧基菸鹼酸丁酯**



在鋼高壓罐中向5-溴-N-乙基-2-甲氧基菸鹼醯胺(11 g, 41.0 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液中添加三乙胺(17.16 mL, 123 mmol)、1-丁醇(11.98 mL, 205 mmol)及xantphos (1.662 g, 2.87 mmol)。用氫將反應混合物脫氣10 min。然後添加乙酸鈣(II) (0.921 g, 4.10 mmol)並在一氧化碳氣氛下在rt下攪拌反應物。然後關閉鋼高壓罐並將反應物在一氧化碳氣氛下 (100 psi)在110°C下攪拌18 h。在冷卻後，藉助矽藻土墊(Celite pad)過濾反應混合物並用乙酸乙酯洗滌。將濾液分配於乙酸乙酯與冷水之間。使用飽和鹽水洗滌有機相，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，並在真空下濃縮，得到粗產物。藉由在矽膠100-200管柱上管柱層析純化粗產物，該關注係利用25% EtOAc/n-己烷溶析。在減壓下濃縮經收集純流份，得到期望產物5-(乙基胺甲醯基)-6-甲氧基菸鹼酸丁酯(4.4 g, 12.57 mmol, 30.6%產率)。

LCMS (10 min RND-ABC-10-MIN-V):  $R_t = 4.70$  min,  $[MH]^+ = 281.1$ 。

**LCMS條件：RND-ABC-10-MIN-V**

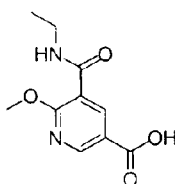
管柱：Xbridge C18 (50 mm × 4.6 mm, 2.5 μm)，

移動相：A: 5 mM碳酸氫銨水溶液(pH 10)；B: ACN

時間(min) / ACN%：0/5, 0.5/5, 1/15, 6/98, 9/98, 9.5/5, 10/5

管柱溫度：35°C，流速：1.3 mL

**中間體178：5-(乙基胺甲醯基)-6-甲氧基菸鹼酸**



在rt下向5-(乙基胺甲醯基)-6-甲氧基菸鹼酸丁酯(4.4 g, 12.56 mmol)於THF (40 mL)、乙腈(40 mL)及水(40 mL)中之溶液中添加LiOH (0.601 g, 25.1 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌16 h。在反應後，在真空中蒸發溶劑，添加水並酸化用1N HCl反應物(直至pH = 2)且然後用乙酸乙酯(2 × 200 mL)萃取。分離有機相，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在真空下濃縮，得到粗產物，用正戊烷(2 × 10 mL)洗滌該產物，得到白色固體狀純產物5-(乙基胺甲醯基)-6-甲氧基菸鹼酸(3 g, 12.13 mmol, 97%產率)。

LCMS (10 min RND-FA-10-MIN):  $R_t = 2.83$  min,  $[MH]^+ = 225.1$ 。

**LCMS條件：RND-FA-10-MIN：**

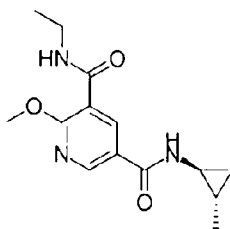
管柱：Acquity BEH C18 (100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm)

移動相：A：於ACN中之0.05%甲酸；B：0.05%甲酸水溶液

時間(min) / B%：0/97, 0.4/97, 7.5/2, 9.5/2, 9.6/97, 10/97

管柱溫度：35°C，流速：0.45 mL/min

**中間體179**：(+/-)-N<sup>3</sup>-乙基-2-甲氧基-N<sup>5</sup>-((反式)-2-甲基環丙基)吡啶-3,5-二甲醯胺



向5-(乙基胺甲醯基)-6-甲氧基菸鹼酸(2.8 g, 11.24 mmol)於在氮下在0°C下攪拌之DMF (24 mL)中之溶液中添加DIPEA (5.89 mL, 33.7 mmol)及HATU (8.55 g, 22.48 mmol)，並將反應物在rt下攪拌30 min。在0°C下將(+/-)-(反式)-2-甲基環丙胺(0.959 g, 13.49 mmol, 購自(例如)ChemBridge corporation)添加至反應混合物中並將反應物在rt下攪拌16 h。在完成反應後，用水(50 mL)稀釋反應混合物並用EtOAc (2 × 250 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮濾液，得到(+/-)-N<sup>3</sup>-乙基-2-甲氧基-N<sup>5</sup>-((反式)-2-甲基環丙基)吡啶-3,5-二甲醯胺(6 g, 8.22 mmol, 73%產率)。此不經純化即取用於下一步驟。

LCMS (10 min RND-FA-10-MIN): Rt = 3.36 min, [MH]<sup>+</sup> = 278.1。

**LCMS條件：RND-FA-10-MIN：**

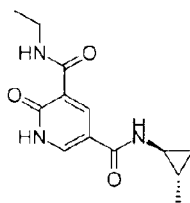
管柱：Acquity BEH C18 (100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm)

移動相：A：於ACN中之0.05%甲酸；B：0.05%甲酸水溶液

時間(min) /B%：0/97, 0.4/97, 7.5/2, 9.5/2, 9.6/97, 10/97

管柱溫度：35°C，流速：0.45 mL/min

**中間體180**：(+/-)-N<sup>3</sup>-乙基-N<sup>5</sup>-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



將(+/-)-N<sup>3</sup>-乙基-2-甲氧基-N<sup>5</sup>-((反式)-2-甲基環丙基)吡啶-3,5-二甲醯胺(6 g, 8.22 mmol)、TMSCl (3.15 mL, 24.66 mmol)及碘化鈉(3.70 g, 24.66 mmol)於乙腈(30 mL)中之溶液在氮下在rt下攪拌1 h。在完成反應後，用EtOAc (300 mL)稀釋反應混合物並用硫代硫酸鈉溶液(50 mL)洗滌。將合併之有機層經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮濾液，得到粗產物。藉由急速層析使用100-200網目矽膠管柱利用於DCM中之0-10% MeOH溶析純化粗產物。收集純流份，濃縮並乾燥，得到灰白色固體狀(+/-)-N<sup>3</sup>-乙基-N<sup>5</sup>-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(2 g, 7.22 mmol, 88%產率)。

LCMS (4.5 min RND-FA-4.5-MIN): Rt = 1.37 min, [MH]<sup>+</sup> = 264.3。

#### LCMS條件：RND-FA-4.5-MIN

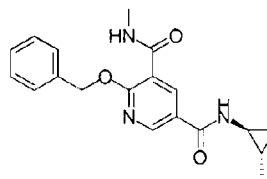
管柱：Acquity BEH C18 (50 mm × 2.1 mm, 1.7 μm)

移動相：A：0.05%甲酸水溶液；B：於ACN中之0.05%甲酸

時間(min) /B%：0/3, 0.4/3, 3.2/98, 3.8/98, 4.2/3, 4.5/3

管柱溫度：35°C，流速：0.6 mL/min

**中間體181：2-(苄基氧基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1S,2S)-2-甲基環丙基)吡啶-3,5-二甲醯胺**

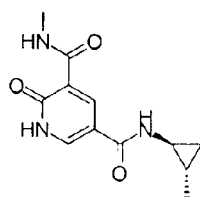


在45°C下在N<sub>2</sub>下攪拌6-(苄基氧基)-5-(甲基胺甲醯基)菸鹼酸2,4,6-三氯苯基酯(1022 mg, 2.19 mmol)、(1*S*,2*S*)-2-甲基環丙胺鹽酸鹽(260 mg, 2.42 mmol)、DMAP (39 mg, 0.319 mmol)、三乙胺(0.92 mL, 6.60 mmol)及THF (10 mL)。在攪拌4 h後，添加DMAP (22 mg, 0.18 mmol)及三乙胺(0.3 mL, 2.15 mmol)並將反應物攪拌過夜。然後將懸浮液分配於EtOAc (20 mL)與碳酸氫鈉溶液(20 mL)之間，用EtOAc (20 mL)萃取，經疏水釉料乾燥並濃縮，得到乳霜固體狀粗產物(1.57 g)。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 100 g筒，利用0-100% EtOAc/環己烷溶析)上層析純化此產物。濃縮期望流份，得到2-(苄基氧基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)吡啶-3,5-二甲醯胺(321 mg, 0.85 mmol, 39%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.98 min, [MH]<sup>+</sup> = 340.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.67 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 8.53 (br. d, J=3.9 Hz, 1 H) 8.46 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 8.24 - 8.32 (m, 1 H) 7.44 - 7.50 (m, 2 H) 7.38 (t, J=7.2 Hz, 2 H) 7.28 - 7.34 (m, 1 H) 5.55 (s, 2 H) 2.80 (d, J=4.6 Hz, 3 H) 2.51 - 2.57 (m, 1 H) 1.06 (d, J=6.1 Hz, 3 H) 0.87 - 0.98 (m, 1 H) 0.74 (dt, J=8.6, 4.6 Hz, 1 H) 0.48 (dt, J=7.3, 5.5 Hz, 1 H)

**中間體182**：N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



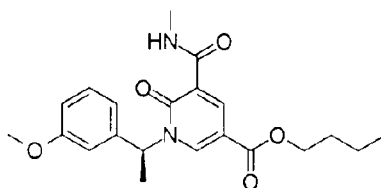
在90°C下在TFA (3 mL, 38.9 mmol)中攪拌2-(苄基氧基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)吡啶-3,5-二甲醯胺(320 mg, 0.94 mmol)。在1

h後，濃試樣縮，得到紅色油狀粗產物(633 mg)。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 50 g筒，利用0-50% (於EtOAc中之25% EtOH)/EtOAc溶析)上層析純化此產物。濃縮期望流份並在真空中乾燥，得到乳霜固體狀N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(297 mg, 0.94 mmol, 100%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.54 min, [MH]<sup>+</sup> = 250.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.77 (br. d, J=5.9 Hz, 1 H) 9.37 - 9.45 (m, 1 H) 8.76 (d, J=2.9 Hz, 1 H) 8.42 (d, J=3.9 Hz, 1 H) 8.18 (dd, J=6.8, 2.7 Hz, 1 H) 2.83 (d, J=4.6 Hz, 3 H) 2.47 - 2.53 (obs, 1 H) 1.04 (d, J=6.1 Hz, 3 H) 0.84 - 0.95 (m, 1 H) 0.71 (dt, J=8.9, 4.5 Hz, 1 H) 0.46 (dt, J=7.3, 5.5 Hz, 1 H)

**中間體183**：*(S\*)*-1-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯



在氮下在rt下於DMF (4.0 mL)中攪拌5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯(200 mg, 0.79 mmol)及碳酸鉀(219 mg, 1.59 mmol)，之後添加1-(1-溴乙基)-3-甲氧基苯(286 mg, 1.33 mmol)。將反應物在rt下攪拌24 h。將反應混合物倒入3:1鹽水:水(50 mL)中並用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機物，藉助疏水釉料乾燥並在真空中蒸發，得到於DMF中之橙色溶劑合物形式之粗產物。將殘餘物於二氯甲烷中裝載至25 g SNAP筒上並經由Biotage SP4急速層析自15 - 75 %乙酸乙酯/環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得

到橙色膠狀期望產物(+/-)-1-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯(268 mg, 0.66 mmol, 83%產率)。

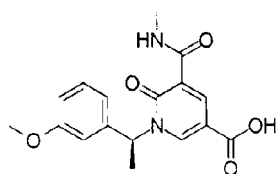
在熱量下將外消旋物(257 mg)溶解於EtOH (約8-10 mL)中。注入：製備0.3 mL手動注入物經由羅丹尼閥至管柱上(10% EtOH (具有0.2% v/v 異丙胺) / 庚烷(具有0.2% v/v 異丙胺)，流速= 42.5 mL/min (壓力: 83巴)，檢測：UV二極體陣列，在280 nm下(帶寬140 nm, 參考400 nm, 帶寬100 nm)，管柱Chiralpak AD-H (250 × 30 mm, 5 μm)。彙集19-21 min之流份並將其標記為峰1。彙集22-24 min之流份並將其標記為峰2。在真空中濃縮經彙集流份，然後將其吸收於EtOH中並將其轉移至經稱重燒瓶中，在氮氣流下將其吹至乾燥。

收集對應於峰1之流份，得到**中間體183** (102 mg, 0.25 mmol, 32 %)

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.22$  min,  $[MH]^+ = 387.2$ 。

亦收集對應於峰2之流份，得到不期望之鏡像異構物(115 mg, 0.28 mmol, 36%產率)

**中間體184**：*(S\*)*-1-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸

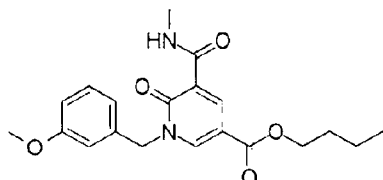


將*(S\*)*-1-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯(100 mg, 0.26 mmol)懸浮於1,4-二噁烷(863 μL)中。添加水(863 μL)，隨後添加氫氧化鋰(17 mg, 0.71 mmol)，並將反應混合物在rt下攪拌1.5 h。然後用2M HCl中和反應混合物並在真空中蒸發，得到白色固體狀*(S\*)*-1-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-

側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(121 mg, 0.22 mmol, 85%產率)。基於殘餘物中NaCl之預計量，估計純度為60%。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.87 min,  $[MH]^+ = 331.1$ 。

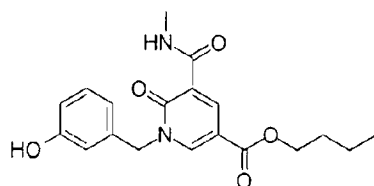
**中間體185：1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯**



將5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯(2 g, 7.93 mmol)、1-(溴甲基)-3-甲氧基苯(1.6 mL, 11.43 mmol)、碳酸鉀(2.2 g, 15.92 mmol)及DMF (10 mL)在90°C下攪拌1 h。然後用LiCl (20 mL)洗滌反應混合物並將其分配於EtOAc (40 mL)與水(40 mL)之間。用EtOAc (2 × 40 mL)萃取水相並將合併之有機物經疏水釉料乾燥並濃縮，得到橙色固體狀粗產物(約2.49 g)。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 100 g筒，利用10-75% EtOAc/環己烷溶析)上層析純化此粗產物。濃縮適當流份，得到灰白色固體狀1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯(2.01 g, 4.86 mmol, 61%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.16 min,  $[MH]^+ = 373.2$ 。

**中間體186：1-(3-羥基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯**

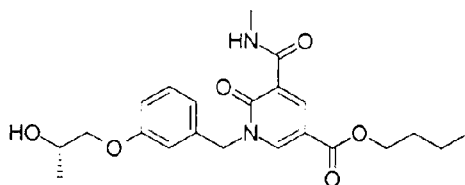


使於DCM (8 mL)中之1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯(500 mg, 1.34 mmol)在N<sub>2</sub>下冷卻至0°C，並逐

滴添加 $\text{BBr}_3$  (1M於DCM中, 6.71 mL, 6.71 mmol)。10 min後, 用水(40 mL)淬滅反應並用DCM (3 × 20 mL)萃取。然後用飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液洗滌有機物, 乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )並濃縮, 得到灰白色固體狀1-(3-羥基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯(328 mg, 0.82 mmol, 61%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.00$  min,  $[\text{MH}]^+ = 359.2$ 。

**中間體187: (S)-1-(3-(2-羥基丙氧基)苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯**



將1-(3-羥基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯(100 mg, 0.28 mmol)、(S)-2-甲基環氧乙烷(0.098 mL, 1.40 mmol, 購自(例如)Alfa Aesar)及 $\text{Et}_3\text{N}$  (0.078 mL, 0.56 mmol)之混合物溶解於DMF (1 mL)中, 並將反應混合物在2 mL微波小瓶中在 $150^\circ\text{C}$ 下加熱30 min。

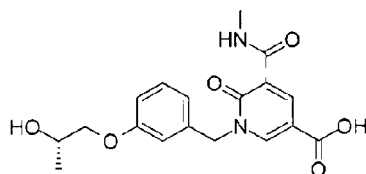
單獨地, 將1-(3-羥基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯(35 mg, 0.10 mmol)、(S)-2-甲基環氧乙烷(0.034 mL, 0.49 mmol)及 $\text{Et}_3\text{N}$  (0.027 mL, 0.20 mmol)之混合物溶解於DMF (0.5 mL)中, 並將反應混合物在2 mL微波小瓶中在 $150^\circ\text{C}$ 下加熱30 min。

合併兩種反應混合物並將其分配於乙酸乙酯與水之間。分離有機層並用乙酸乙酯(2 × 20 mL)進一步萃取水層。乾燥合併之有機層( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )並濃縮, 得到淺黃色油狀粗產物(148 mg)。藉由在 $\text{SiO}_2$  (Biotage SNAP 10 g筒, 利用0-100% EtOAc/環己烷溶析)上層析純化此粗產物。濃縮適當

流份，得到無色油狀(*S*)-1-(3-(2-羥基丙氧基)苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯(115 mg, 0.25 mmol, 89%產率)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-}d_4$ )  $\delta$  ppm 8.84 (d,  $J=2.4$  Hz, 1 H) 8.64 (d,  $J=2.7$  Hz, 1 H) 7.26 (t,  $J=7.9$  Hz, 1 H) 6.86 - 6.97 (m, 3 H) 5.27 (s, 2 H) 4.28 (t,  $J=6.6$  Hz, 2 H) 4.01 - 4.13 (m, 1 H) 3.79 - 3.89 (m, 2 H) 2.93 (s, 3 H) 1.66 - 1.77 (m, 2 H) 1.37 - 1.50 (m, 2 H) 1.24 (d,  $J=6.6$  Hz, 3 H) 0.96 (t,  $J=7.5$  Hz, 3 H)。未觀察到可交換質子。

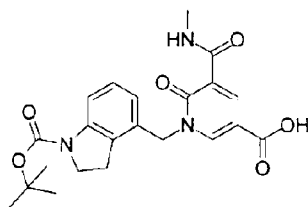
**中間體188：**(*S*)-1-(3-(2-羥基丙氧基)苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸



將(*S*)-1-(3-(2-羥基丙氧基)苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸丁酯(115 mg, 0.28 mmol)溶解於1,4-二噁烷(3 mL)中。添加水(3 mL)，隨後添加LiOH (14 mg, 0.59 mmol)並將反應混合物在rt下攪拌2 h。在真空中去除二噁烷並添加乙酸(0.032 mL, 0.55 mmol)。將反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間。分離有機層並用其他乙酸乙酯(4 × 20 mL)萃取水層。乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )合併之有機層並濃縮，得到無色油狀(*S*)-1-(3-(2-羥基丙氧基)苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(106 mg, 0.27 mmol, 96%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.72$  min,  $[\text{MH}]^+ = 361.2$ 。

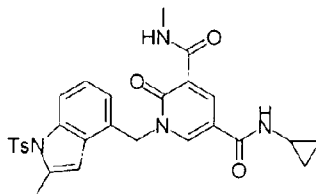
**中間體189：**1-((1-(第三丁氧基羰基)吡啶啉-4-基)甲基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸



將4-((5-(丁氧基羰基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲基)吲哚啉-1-甲酸第三丁基酯(380 mg, 0.79 mmol)吸收於THF (3 mL)及水(3 mL)中。將LiOH (37.6 mg, 1.57 mmol)添加至溶液中並將反應物在rt下攪拌過夜。添加HCl (2M, aq.)以將該溶液酸化至約pH 5。然後使用DCM萃取反應混合物。合併有機層，使其通過疏水釉料並在真空中濃縮，得到1-((1-(第三丁氧基羰基)吲哚啉-4-基)甲基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(312 mg, 0.73 mmol, 93%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.07 min, [MH]<sup>+</sup> = 428

**中間體190**：N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1-((2-甲基-1-甲磺醯基-1*H*-吲哚-4-基)甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺

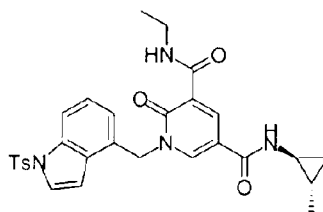


在氮下在rt下以於DMF (2.3 mL)中之溶液形式向N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(60 mg, 0.26 mmol)及碳酸鉀(106 mg, 0.77 mmol)於DMF (2.3 mL)中之攪拌溶液中添加4-(溴甲基)-2-甲基-1-甲磺醯基-1*H*-吲哚(322 mg, 0.51 mmol, 60% wt)，並將反應物攪拌3 h。添加另一份碳酸鉀(70.5 mg, 0.51 mmol)。將反應物攪拌19 h。添加其他份N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(20 mg, 0.09 mmol)及碳酸鉀(35.3 mg, 0.26 mmol)。22.5 h後，添加另一份N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(30 mg, 0.13 mmol)。

24 後，將反應混合物倒入飽和LiCl水溶液(25 mL)中並用乙酸乙酯(20 mL，然後2 × 10 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之乙酸乙酯部分，藉助疏水矽料乾燥並在真空中蒸發，得到粗產物(379 mg)。將試樣於二氯甲烷中裝載至50 g SNAP筒上並經由Biotage SP4急速層析利用0 - 50 % (3:1 乙酸乙酯:乙醇) / 環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發。利用乙醚對殘餘物進行超音波處理並在真空中再次蒸發，得到白色固體狀N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1-((2-甲基-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡啶-4-基)甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(78 mg, 0.14 mmol, 30%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.17 min, [MH]<sup>+</sup> = 533.4。

**中間體191**：(+/-)-N<sup>3</sup>-乙基-N<sup>5</sup>-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1-((1-甲苯磺醯基-1*H*-吡啶-4-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



將(+/-)-N<sup>3</sup>-乙基-N<sup>5</sup>-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(100 mg, 0.36 mmol)、4-(溴甲基)-1-甲苯磺醯基-1*H*-吡啶(201 mg, 0.54 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 mg, 0.72 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液在氮下在90°C下攪拌2 h。在16 h後，使反應混合物冷卻至rt，用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮濾液，得到粗產物。純化此粗產物藉由急速層析使用100-200網目矽膠管柱利用於DCM中之0-5% MeOH溶析。收集純流份，濃縮並乾燥，得到黃色固體狀(+/-)-N<sup>3</sup>-乙基-N<sup>5</sup>-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1-((1-甲苯磺醯基-1*H*-吡啶-4-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(150 mg, 0.24 mmol, 67%產率)。

LCMS (5.5 min RND-FA-5-5 -MIN-50):  $R_t = 3.10$  min,  $[MH]^+ = 547.3$ 。

**LCMS條件：RND-FA-5-5 -MIN-50**

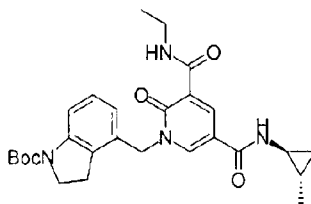
管柱：Acquity BEH C18 (50 mm × 2.1 mm, 1.7 μm)

移動相：B：於ACN中之0.05%甲酸；A：0.05%甲酸水溶液

時間(min) / A%：0/97, 0.4/97, 4.0/2, 4.5/2, 5/97, 5.5/97

管柱溫度：35°C，流速：0.45 mL/min

**中間體192：(+/-)-4-((3-(乙基胺甲醯基)-5-(((反式)-2-甲基環丙基)胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)吡啶-1-甲酸第三丁基酯**



向(+/-)-N<sup>3</sup>-乙基-N<sup>5</sup>-(((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(150 mg, 0.541 mmol)、三苯基膦(426 mg, 1.624 mmol)及DIAD (0.316 mL, 1.624 mmol)於在氮下在rt下攪拌之甲苯(5 mL)中之溶液中添加4-(羥基甲基)吡啶-1-甲酸第三丁基酯(215 mg, 0.812 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌16 h。用水淬滅反應混合物並用DCM (2 × 100 mL)萃取。用飽和鹽水(25 mL)洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中蒸發，得到褐色固體狀(+/-)-4-((3-(乙基胺甲醯基)-5-(((反式)-2-甲基環丙基)胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)吡啶-1-甲酸第三丁基酯(400 mg, 0.259 mmol, 47.8%產率)。該化合物係以粗製形式用於下一反應中。

LCMS (5.5 min RND-FA-5-5 -MIN-50):  $R_t = 3.06$  min,  $[MH]^+ = 395.2$ 。

**LCMS條件：RND-FA-5-5 -MIN-50**

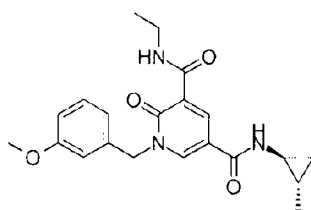
管柱：Acquity BEH C18 (50 mm × 2.1 mm, 1.7 μm)

移動相：B：於ACN中之0.05%甲酸；A：0.05%甲酸水溶液

時間(min) /A%：0/97, 0.4/97, 4.0/2, 4.5/2, 5/97, 5.5/97

管柱溫度：35°C，流速：0.45 mL/min

**中間體193：(+/-)-N<sup>3</sup>-乙基-1-(3-甲氧基苄基)-N<sup>5</sup>-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



將(+/-)-N<sup>3</sup>-乙基-N<sup>5</sup>-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(300 mg, 1.08 mmol)、1-(溴甲基)-3-甲氧基苯(326 mg, 1.62 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (299 mg, 2.17 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液在氮下在60 °C下攪拌1 h。然後用EtOAc (100 mL)稀釋反應混合物並用水(50 mL)洗滌。將合併之有機層經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並濃縮濾液，得到粗產物。藉由急速層析使用100-200網目矽膠管柱並利用於DCM中之0-10% MeOH溶析來純化此粗產物。收集純流份，濃縮並乾燥，獲得灰白色固體狀(+/-)-N<sup>3</sup>-乙基-1-(3-甲氧基苄基)-N<sup>5</sup>-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(320 mg, 0.69 mmol, 64%產率)。

LCMS (5.5 min RND-FA-5-5 -MIN-50): Rt = 2.54 min, [MH]<sup>+</sup> = 384.1。

**LCMS條件：RND-FA-5-5 -MIN-50**

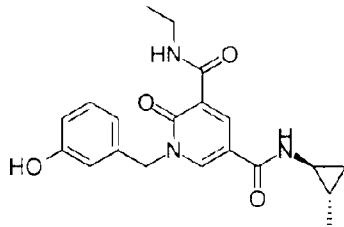
管柱：Acquity BEH C18 (50 mm × 2.1 mm, 1.7 μm)

移動相：B：於ACN中之0.05%甲酸；A：0.05%甲酸水溶液

時間(min) / A% : 0/97, 0.4/97, 4.0/2, 4.5/2, 5/97, 5.5/97

管柱溫度 : 35°C , 流速 : 0.45 mL/min

**中間體194 : (+/-)-N<sup>3</sup>-乙基-1-(3-羥基苄基)-N<sup>5</sup>-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



向(+/-)-N<sup>3</sup>-乙基-1-(3-甲氧基苄基)-N<sup>5</sup>-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(320 mg, 0.69 mmol)於在氮下在-10°C下攪拌之DCM (2 mL)中之溶液中添加BBr<sub>3</sub> (1.385 mL, 1.39 mmol, 1M於DCM中)。將反應混合物在0°C下攪拌30 min。然後用水淬滅反應混合物並用DCM (2 × 100 mL)萃取。用飽和鹽水(25 mL)洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中蒸發，得到粗產物。藉由急速層析使用100-200網目矽膠管柱並利用於DCM中之0-10% MeOH溶析來純化此粗產物。收集純流份，濃縮並乾燥，獲得灰白色固體狀(+/-)-N<sup>3</sup>-乙基-1-(3-羥基苄基)-N<sup>5</sup>-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(150 mg, 0.40 mmol, 57%產率)。

LCMS (5.5 min RND-FA-5-5 -MIN-50): Rt = 2.19 min, [MH]<sup>+</sup> = 370.1。

**LCMS條件 : RND-FA-5-5 -MIN-50**

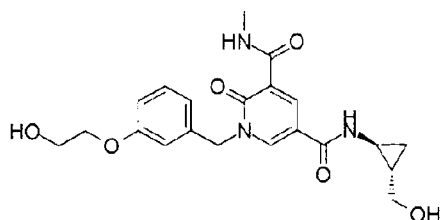
管柱 : Acquity BEH C18 (50 mm × 2.1 mm, 1.7 μm)

移動相 : B : 於ACN中之0.05%甲酸 ; A : 0.05%甲酸水溶液

時間(min) / A% : 0/97, 0.4/97, 4.0/2, 4.5/2, 5/97, 5.5/97

管柱溫度：35°C，流速：0.45 mL/min

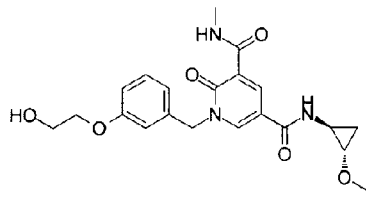
**中間體195：**(+/-)-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N<sup>5</sup>-((反式)-2-羥基甲基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



將1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(120 mg, 0.35 mmol)吸收於DMF (5 mL)中，並添加HATU (145 mg, 0.38 mmol)，隨後添加DIPEA (0.121 mL, 0.69 mmol)。將反應混合物攪拌5 min，然後添加(+/-)-((反式)-2-胺基環丙基)甲醇(30.2 mg, 0.35 mmol)並將反應物攪拌過夜。在真空中濃縮反應混合物且藉由MDAP (高pH)純化。合併適當流份並在真空中濃縮，得到橙色固體狀(+/-)-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N<sup>5</sup>-((反式)-2-(羥基甲基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(51 mg, 0.12 mmol, 35%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.62 min, [MH]<sup>+</sup> = 416

**中間體196：**(+/-)-N<sup>5</sup>-((反式)-2-乙氧基環丙基)-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺

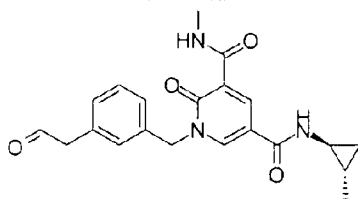


將1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(150 mg, 0.43 mmol)吸收於DMF (4 mL)中並添加HATU (181 mg, 0.48 mmol)，隨後添加DIPEA (0.151 mL, 0.87 mmol)。將反應混合物攪拌5 min，然後添加(+/-)-((反式)-2-乙氧基環丙基)胺鹽酸鹽(65.6 mg,

0.48 mmol)，並將反應物攪拌過夜。藉由MDAP（高pH）純化反應混合物。合併適當流份並在真空中濃縮，得到白色固體狀(+/-)-N<sup>5</sup>-((反式)-2-乙氧基環丙基)-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(130 mg, 0.30 mmol, 70%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.74 min, [MH]<sup>+</sup> = 430

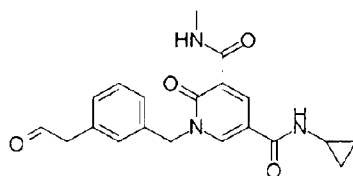
**中間體197**：N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1-(3-(2-側氧基乙基)苄基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



在0°C下將戴斯-馬丁過碘烷(237 mg, 0.56 mmol)添加至1-(3-(2-羥基乙基)苄基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(165 mg, 0.43 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中。使反應混合物升溫至rt並攪拌過夜。將反應物用碳酸氫鈉水溶液驟冷並用DCM萃取。使有機層通過疏水釉料並在真空中濃縮，得到粗製白色固體狀N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1-(3-(2-側氧基乙基)苄基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(150 mg, 0.20 mmol, 46%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.78 min, [MH]<sup>+</sup> = 382

**中間體198**：N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1-(3-(2-側氧基乙基)苄基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺

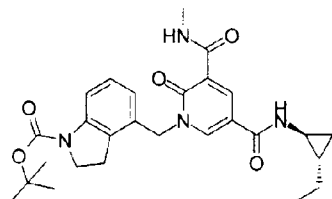


在0°C下將戴斯-馬丁過碘烷(149 mg, 0.35 mmol)添加至N<sup>5</sup>-環丙基-1-(3-(2-羥基乙基)苄基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺

(100 mg, 0.27 mmol)於DCM (2.5 mL)中之溶液中。使反應混合物升溫至rt並攪拌48 h。用水淬滅反應物並用DCM萃取。使有機層通過疏水釉料並在真空中濃縮，得到白色固體狀N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1-(3-(2-側氧基乙基)苄基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(100 mg, 0.27 mmol, 101%產率)，其係以粗製形式用於下一步驟中。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.70 min, [MH]<sup>+</sup> = 368

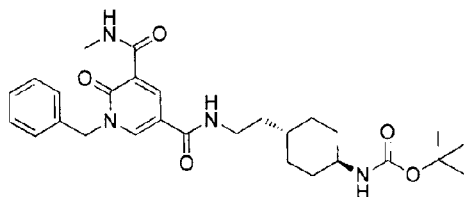
**中間體199**：(+/-)-4-((5-(((反式)-2-乙基環丙基)胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲基)吡啶-1-甲酸第三丁基酯



將1-((1-(第三丁氧基羰基)吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(70 mg, 0.16 mmol)吸收於DMF (1.5 mL)中並添加HATU (68.5 mg, 0.18 mmol)，隨後添加DIPEA (0.086 mL, 0.491 mmol)。將反應混合物攪拌5 min，然後添加(+/-)-反式-2-乙基環丙胺(15.34 mg, 0.18 mmol, 購自(例如)Enamine)，並將反應物攪拌過夜。在真空中濃縮反應混合物並將其分配於EtOAc (15 mL)與檸檬酸溶液(aq, 15 mL, 10% w/v)之間。然後用飽和NaHCO<sub>3</sub> (aq)、水及鹽水洗滌EtOAc層。在真空中濃縮EtOAc層，將其裝載於DCM中，並藉由Biotage Isolera急速層析使用SNAP 10 g 二氧化矽筒並利用0-70% EtOAc / 環己烷之梯度溶析進行純化。合併適當流份並在真空中濃縮，得到無色殘餘物形式之(+/-)-4-((5-(((反式)-2-乙基環丙基)胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲基)吡啶-1-甲酸第三丁基酯(54mg, 0.11 mmol, 67%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.21 min, [MH]<sup>+</sup> = 495

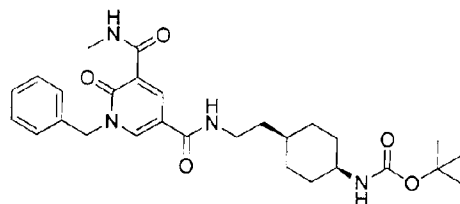
**中間體200：**(反式-4-(2-(1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺基)乙基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯



向1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(50.4 mg, 0.18 mmol)、HATU (87.3 mg, 0.23 mmol)及(反式-4-(2-胺基乙基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯(52.3 mg, 0.22 mmol；購自Matrix Scientific)於DMF (1 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.061 mL, 0.35 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌1 h，之後在氮流下濃縮。用二甲基亞碸/甲醇之1:1混合物將殘餘物補足至2 mL且藉由MDAP (2 × 1 mL注入物；高pH)直接純化。合併來自兩個注入物之所需流份並在真空中濃縮，之後將其溶解於二氯甲烷/甲醇之1:1混合物(10 mL)中，在氮流下濃縮並在真空中乾燥，得到白色固體；(反式-4-(2-(1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺基)乙基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯(78.4 mg, 0.15 mmol, 87%產率)。

LCMS (2 min甲酸) Rt = 1.16 min,  $m/z = 511$  (對於 $[MH]^+$ )

**中間體201：**(順式-4-(2-(1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺基)乙基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯

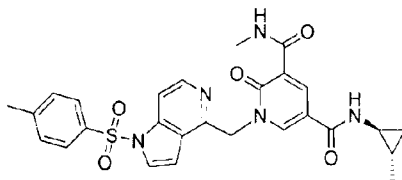


向1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(51 mg, 0.18 mmol)、HATU (89.2 mg, 0.24 mmol)及順式-4-(2-胺基乙基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯

胺基甲酸第三丁基酯(52.2 mg, 0.22 mmol, 購自(例如)Matrix Scientific)於DMF (1 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.062 mL, 0.36 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌1 h, 之後在氮流下濃縮。用二甲基亞砷將殘餘物補足至1 mL且藉由MDAP (1 mL注入物; 高pH)直接純化。合併所需流份並在真空中濃縮, 之後將其溶解於二氯甲烷/甲醇之1:1混合物(10 mL)中, 在氮流下濃縮並在真空中乾燥, 得到白色固體; (*順式*-4-(2-(1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺基)乙基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯(74.4 mg, 0.15 mmol, 82%產率)。

LCMS (2 min甲酸) Rt = 1.16 min,  $m/z = 511$  (對於[MH]<sup>+</sup>)

**中間體202** : N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1-((1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



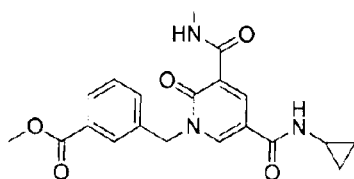
在微波中小瓶中向(1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)甲醇(143.5 mg, 0.38 mmol)及N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(77.1 mg, 0.31 mmol)於甲苯(1.5 mL)中之混合物中添加2-(三丁基膦烯)乙腈(0.162 mL, 0.62 mmol)。密封小瓶並將混合物在微波反應器中在100°C下加熱總共40 min。在氮流下蒸發反應混合物, 得到黏性黑色油狀物, 將該油狀物再溶解於二氯甲烷(約3 mL)中, 將其直接施加至25 g SNAP筒之頂部, 並藉由SP4急速管柱層析純化。利用0-40%乙酸乙酯:乙醇(3:1)於環己烷中之梯度溶析管柱。合併所需流份並在真空中蒸發, 得到橙色膠狀物, 將其再溶解於DMSO (約1 mL)中且藉由MDAP (1 mL注入物, 高pH)進一步純化。將注入小瓶中之剩餘試樣(約

0.5 mL)在DMSO中補足至1 mL且亦藉由MDAP (1 mL注入物, 高pH)純化。合併來自兩個注入物之所需流份並在真空中蒸發, 得到無色膠狀物; N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1-((1-甲苯磺醯基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(36.5 mg, 0.07 mmol, 22%產率)。

LCMS (2 min 高pH) Rt = 1.09 min,  $m/z$  = 534 (對於[MH]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.48 (br. d, J=3.4 Hz, 1 H) 8.84 (br. s., 1 H) 8.64 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 8.36 (d, J=5.6 Hz, 1 H) 7.74 - 7.92 (m, 3 H) 7.63 (d, J=3.4 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 6.99 - 7.19 (m, 1 H) 6.89 (d, J=3.2 Hz, 1 H) 5.54 (s, 2 H) 2.90 (d, J=4.2 Hz, 3 H) 2.48 - 2.57 (m, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 1.10 (d, J=5.9 Hz, 3 H) 0.86 - 1.00 (m, 1 H) 0.68 - 0.79 (m, 1 H) 0.54 - 0.65 (m, 1 H)

**中間體203**：3-((5-(環丙基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲基)苯甲酸甲酯

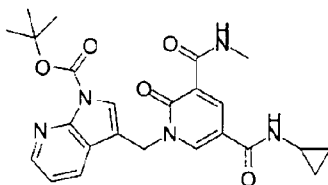


將N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(42.1 mg, 0.18 mmol)、3-(溴甲基)苯甲酸甲酯(45.9 mg, 0.20 mmol; 購自(例如)Alfa Aesar)及碳酸鉀(52.1 mg, 0.38 mmol)在rt下在氮下在無水DMF (1 mL)中攪拌2.5 h。將反應混合物分配於水(5 mL)及乙酸乙酯(5 mL)之間。用其他乙酸乙酯(3 × 5 mL)萃取水相並藉助裝有疏水釉料之筒過濾合併之有機相。在氮流下蒸發溶劑並將殘餘物溶解於二氯甲烷/甲醇之1:1混合物(6 mL)中, 在氮流下濃縮並在真空中乾燥, 得到白色固體; 3-((5-(環

丙基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲基)苯甲酸甲酯(65.5 mg, 0.17 mmol, 95%產率)。

LCMS (2 min甲酸)  $R_t = 0.82$  min,  $m/z = 384$  (對於[MH]<sup>+</sup>)

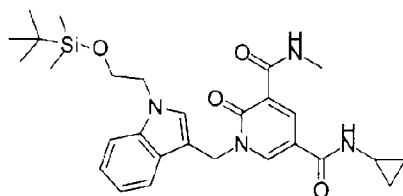
**中間體204**：3-((5-(環丙基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯



在微波中小瓶向N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(53 mg, 0.23 mmol)及3-(羥基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(69.2 mg, 0.28 mmol)於甲苯(1.5 mL)中之懸浮液中添加2-(三丁基膦烯)乙腈(0.186 mL, 0.71 mmol；購自(例如)TCI)。密封小瓶並在微波反應器中在80°C下加熱總共60 min。使用二氯甲烷(2 mL)將反應混合物轉移至小瓶並在氮流下濃縮，得到深褐色油狀物。用二甲基亞砜/甲醇之1:1混合物(3 mL)將此補足至3 mL且藉由MDAP (3 × 1 mL注入物, 高pH)直接純化。合併所需流份並在真空中濃縮，之後將其溶解於二氯甲烷/甲醇之1:1混合物(10 mL)中，在氮流下濃縮並在真空中乾燥，得到黃色固體；3-((5-(環丙基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(44.3 mg, 0.10 mmol, 42%產率)。

LCMS (2 min甲酸)  $R_t = 0.90$  min,  $m/z = 466$  (對於[MH]<sup>+</sup>)

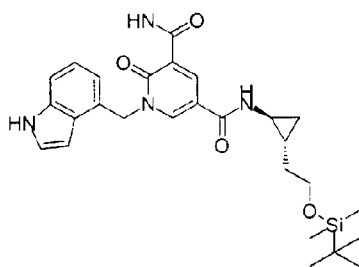
**中間體205**：1-((1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1*H*-吡啶-3-基)甲基)-N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



在微波中小瓶中向N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(57 mg, 0.24 mmol)及(1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1*H*-吡啶-3-基)甲醇(85.1 mg, 0.28 mmol)於甲苯(1.5 mL)中之懸浮液中添加2-(三丁基磷烯)乙腈(0.200 mL, 0.76 mmol；購自(例如)TCI)。密封小瓶並在微波反應器中在80°C下加熱30 min且然後在微波反應器中在120°C下保持30 min。使用二氯甲烷(1 mL)將反應混合物轉移至小瓶並在氮流下濃縮，得到深褐色油狀物。用二甲基亞砜/甲醇之1:1混合物將此補足至3 mL且藉由MDAP (1 × 3 mL 注入：高pH)直接純化。在氮流下濃縮所需流份，之後將其溶解於二氯甲烷/甲醇之1:1混合物(2 × 4 mL)中，合併，在氮流下濃縮並在真空中乾燥，得到淺褐色固體；1-((1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1*H*-吡啶-3-基)甲基)-N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(34.3 mg, 0.07 mmol, 27% 產率)。

LCMS (2 min 高pH) Rt = 1.37 min,  $m/z = 521$  for [M-H]<sup>-</sup>

**中間體206**：(+/-)-1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-N<sup>5</sup>-((反式)-2-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺

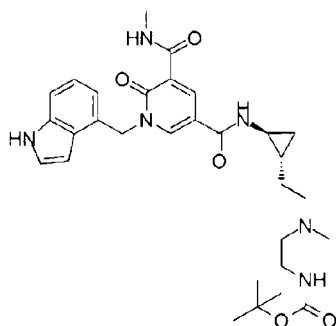


將1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶

-3-甲酸(400 mg, 1.230 mmol)吸收於DMF (5 mL)中。添加DIPEA (0.644 mL, 3.69 mmol)，然後添加HATU (701 mg, 1.84 mmol)，並將反應物在rt下攪拌10 min。添加(+/-)-(反式)-2-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)環丙胺(318 mg, 1.48 mmol)並將反應物在rt下攪拌過夜。在真空中濃縮反應物並將殘餘物分配於EtOAc與飽和NaHCO<sub>3</sub> (各25 mL)之間。用EtOAc (25 mL)再萃取水層並用鹽水洗滌合併之有機物，利用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，藉助疏水矽料過濾並在真空中濃縮，得到橙色油狀物。將粗產物在最少量DCM中施加至25 g ULTRA SNAP筒並藉由急速層析利用10-60% (3:1 EtOAc:EtOH) / 環己烷溶析進行純化。濃縮適當流份，得到乳霜固體狀(+/-)-1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-N<sup>5</sup>-((反式)-2-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(203.1 mg, 0.35 mmol, 28%產率)。

LCMS (2 min 高pH): Rt = 1.33 min, [MH]<sup>+</sup> = 523.4。

**中間體207**：(+/-)-(2-((2-((反式)-2-(1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺基)環丙基)乙基)(甲基)胺基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯



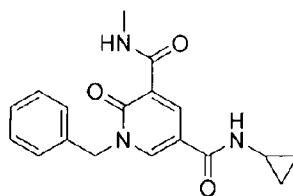
在氮下將(+/-)-1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-N<sup>5</sup>-((反式)-2-(2-羥基乙基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(50 mg, 0.12 mmol)懸浮於DCM (5 mL)中。添加Et<sub>3</sub>N (0.034 mL, 0.25 mmol)，然後添加家

磺醯基-Cl (10.49  $\mu$ L, 0.14 mmol) 並在rt下攪拌反應物。45 min後，用DCM (5 mL)稀釋反應物，然後用水(10 mL)洗滌，然後藉助疏水釉料溶析並在真空中濃縮，得到紅色油狀物。將該油狀物吸收於乙腈(5 mL)中。添加Et<sub>3</sub>N (0.034 mL, 0.245 mmol)，然後添加(2-(甲基胺基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(32.0 mg, 0.18 mmol)，並將反應物加熱至80°C過夜。添加另一份Et<sub>3</sub>N (0.034 mL, 0.245 mmol)及(2-(甲基胺基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(32.0 mg, 0.18 mmol)，並在80°C下繼續攪拌整個週末。反應物已煮乾，將殘餘物在最少量DCM中施加至10 g ULTRA SNAP筒並藉由急速層析利用於DCM中之1-10% (於甲醇中之2M NH<sub>3</sub>)溶析進行純化。在真空中濃縮適當流份，得到褐色油狀(+/-)-(2-((2-((1*S*,2*S*)-2-(1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺基)環丙基)乙基)(甲基)胺基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(44 mg, 0.07 mmol, 54%產率)。

LCMS (2 min 高pH): Rt = 1.03 min, [MH]<sup>+</sup> = 565.5。

**實例：**

**實例1：1-苄基-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



將1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(5.5 g, 19.21 mmol)懸浮於DCM (100 mL)中並添加Et<sub>3</sub>N (3.21 mL, 23.05 mmol)、HATU (9.50 g, 24.98 mmol)及環丙胺(1.625 mL, 23.05 mmol)，然後將混合物在rt下攪拌2 h。用水(100 mL)、0.5 M HCl (100 mL)及飽和碳酸氫鈉溶液(100 mL)洗滌混合物並乾燥有機層並在真空中蒸發，得到

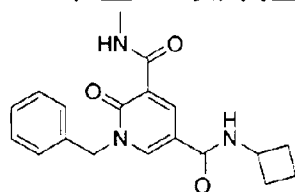
淺黃色固體。將該固體懸浮於乙醚(20 mL)中並進行超音波處理，然後過濾並在真空烘箱中乾燥該固體，得到無色固體狀1-苄基-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(5.25 g, 16.14 mmol, 84% 產率)。

將該產物與藉由類似方法製備之另一批料(2.4 g)合併，藉由回流將合併之物質溶解於乙醇(200 mL)中並保持20 min，然後添加Silicycle硫脲鈰清除樹脂(10 g)並將該混合物加熱另外30 min。將混合物過濾至布氏燒瓶(Buchner flask)中並經1 h使其冷卻至rt，然後在冰浴中冷卻1 h且藉由過濾收集所得固體並在真空烘箱中乾燥，得到無色固體狀1-苄基-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(6.76 g, 20.78 mmol)。

LCMS (2 min 高pH): Rt = 0.84 min,  $[MH]^+ = 326$ 。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.35 (d, J=4.9 Hz, 1 H) 8.80 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.72 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=3.9 Hz, 1 H) 7.25 - 7.42 (m, 5 H) 5.29 (s, 2 H) 2.75 - 2.89 (m, 4 H) 0.65 - 0.72 (m, 2 H) 0.53 - 0.59 (m, 2 H)。

#### 實例2：1-苄基-N5-環丁基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺

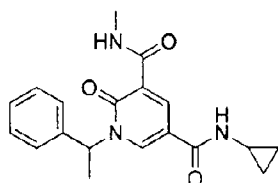


將1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯基酯(401 mg, 0.861 mmol)、環丁胺(0.15 mL, 1.757 mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(23 mg, 0.188 mmol)、三乙胺(0.48 mL, 3.44 mmol)及THF (8 mL)在45°C下在 $N_2$ 下攪拌3 h。濃縮反應混合物，得到600 mg灰白色固體，藉由在 $SiO_2$  (Biotage SNAP 50 g筒，利用0-100%乙酸乙酯/環己烷溶

析)上層析對該固體進行純化。濃縮期望流份，得到灰白色固體狀1-苄基-N5-環丁基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(295 mg, 0.782 mmol, 91%產率)

LCMS (2 min 甲酸):  $R_t=0.91$  min,  $[MH]^+ = 340$ 。

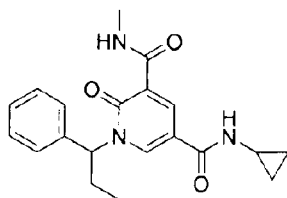
### 實例3：N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



將THF (1.5 mL)添加至含有5-溴-N-甲基-2-側氧基-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(100 mg, 0.298 mmol)、八羰基二鈷(28.3 mg, 0.075 mmol)、DMAP (109 mg, 0.895 mmol)、xantphos (10.36 mg, 0.018 mmol)及乙酸鈣(II) (3.35 mg, 0.015 mmol)之密封微波小瓶中並用 $N_2$ 沖洗。添加環丙胺(0.042 mL, 0.597 mmol)並藉由微波輻照將反應混合物加熱至 $80^\circ C$ 並保持30 min。將反應混合物分配於EtOAc與水之間。去除水層，洗滌有機層(1×水, 2× 2 M HCl水溶液, 1×鹽水)，經 $MgSO_4$ 乾燥並在真空中蒸發成黃色殘餘物。將殘餘物溶解於DCM中，將其裝載至10 g Biotage二氧化矽SNAP管柱上並利用環己烷:EtOAc (50 - 100%)溶析。在真空中將含產物流份蒸發成褐色膠狀物。利用TBME攪拌該膠狀物並在真空中蒸發，得到白色固體狀產物(41 mg)。

LCMS (2 min TFA):  $R_t = 0.85$  min,  $[MH]^+ = 340.1$ 。

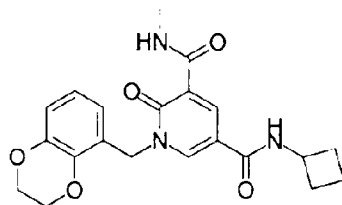
### 實例4：外消旋-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-苯丙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



向N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(40 mg, 0.170 mmol)、(1-溴丙基)苯(41 mg, 0.206 mmol)於DMF (1 mL)中之懸浮液中添加 $K_2CO_3$  (29 mg, 0.210 mmol)並將反應物在氮下在rt下攪拌2 h。藉由MDAP (甲酸)純化反應混合物且濃縮含有期望產物之流份，得到無色油狀外消旋-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-苯丙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(25 mg, 0.064 mmol, 37.4% 產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t=0.97$  min,  $[MH]^+ = 354$ 。

**實例5：N5-環丁基-1-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己二烯-5-基)甲基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

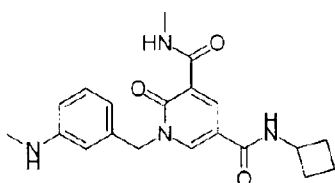


於甲苯(1.5 mL)中合併N5-環丁基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(50 mg, 0.201 mmol)、(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己二烯-5-基)甲醇(50.0 mg, 0.301 mmol)及2-(三丁基膦烯)乙腈(0.166 mL, 0.632 mmol)，並將反應混合物在5 mL微波小瓶中在Biotage Initiator微波上在120°C下加熱30 min。將反應混合物倒入水(20 mL)中，並用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取。在真空中蒸發合併之有機部分，得到褐色油狀粗產物。將產物於二氯甲烷中裝載至25 g SNAP二氧化矽筒上並經由Biotage SP4急速層析自50 - 100 %乙酸乙酯/環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到76 mg產物。將試樣溶解於MeOH:DMSO (1 mL,

1:1)中並藉由MDAP (甲酸)純化。在真空中蒸發溶劑，得到所需產物N5-環丁基-1-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己二烯-5-基)甲基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(40 mg, 0.096 mmol, 47.7%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.95$  min,  $[MH]^+ = 398.1$ 。

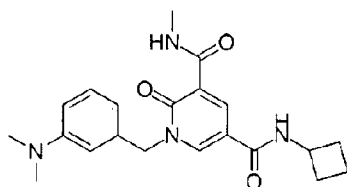
### 實例6：N5-環丁基-N3-甲基-1-(3-(甲基胺基)苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



於甲苯(0.75 mL)中合併N5-環丁基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(25 mg, 0.100 mmol)、(3-(甲基胺基)苄基)甲醇(20.64 mg, 0.150 mmol)及2-(三丁基膦烯)乙腈(0.083 mL, 0.316 mmol)，並將反應混合物在5 mL微波小瓶中在120°C下加熱30 min。將反應混合物倒入水(10 mL)中並用乙酸乙酯(3 × 8 mL)萃取。用鹽水(10 mL)洗滌合併之乙酸乙酯層，藉助疏水釉料乾燥並在真空中蒸發，得到粗產物(170 mg)。將殘餘物溶解於MeOH/DMSO (1:1, 2 × 1 mL)中並藉由MDAP (高pH)來純化。在氮流下乾燥溶劑，留下白色粉末。在二氯甲烷中合併流份，在真空中蒸發，利用乙醚進行超音波處理並再蒸發一次，得到灰白色固體狀產物N5-環丁基-N3-甲基-1-(3-(甲基胺基)苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(17 mg, 0.046 mmol, 46.0%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.72$  min,  $[MH]^+ = 369.1$ 。

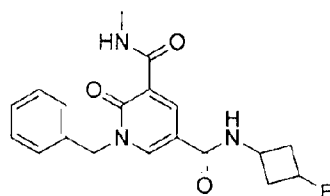
### 實例7：N5-環丁基-1-(3-(二甲基胺基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



於甲苯(1.2 mL)中合併N5-環丁基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(40 mg, 0.160 mmol)、(3-(二甲基胺基)苄基)甲醇(0.034 mL, 0.241 mmol)及2-(三丁基膦烯)乙腈(0.133 mL, 0.505 mmol)，並將反應混合物在5 mL微波小瓶中在120°C下加熱30 min。將反應物返回微波並在120°C下再保持30 min。將反應混合物倒入水(20 mL)中，並用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取。在真空中蒸發合併之有機部分，得到褐色油狀粗產物。將試樣裝載於甲醇中，並藉由SPE在磺酸(SCX) 5 g上使用連續溶劑甲醇、2M氨/甲醇純化。合併適當流份，並在真空中蒸發，得到褐色玻璃狀粗產物(78 mg)。將試樣溶解於MeOH/DMSO (1 mL, 1:1)中並藉由MDAP (高pH)來純化。在真空中蒸發溶劑，得到淺黃色固體 (8.1 mg)。將此固體於二氯甲烷中裝載至10 g SNAP 二氧化矽筒上並經由Biotage SP4急速層析自10-40% (3:1 乙酸乙酯:乙醇)/環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到淺黃色固體狀N5-環丁基-1-(3-(二甲基胺基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(6.3 mg, 0.016 mmol, 10.27%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.77$  min,  $[MH]^+ = 383.4$ 。

### 實例8：1-苄基-N5-(3-氟環丁基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺

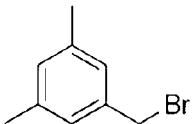
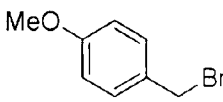
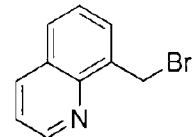
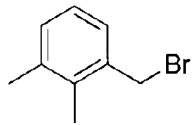


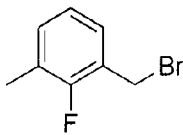
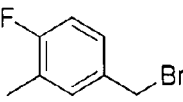
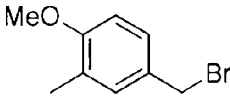
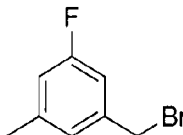
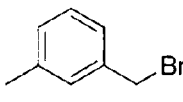
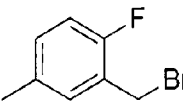
將1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯基酯(53 mg, 0.114 mmol)、3-氟環丁胺鹽酸鹽(29 mg, 0.231 mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(3 mg, 0.025 mmol)、三乙胺(0.063 mL, 0.455 mmol)及THF (1 mL)在45°C下在N<sub>2</sub>下加熱過夜。濃縮所得灰白色懸浮液，得到100 mg灰白色固體。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 10 g筒, 利用0-100%乙酸乙酯/環己烷溶析)上層析純化此固體。濃縮期望流份，得到無色油狀1-苄基-N5-(3-氟環丁基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(32 mg, 0.076 mmol, 66.9%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt=0.90 min, [MH]<sup>+</sup> = 358。

### 實例9-18：N5-環丁基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺之醯胺陣列

#### 單體

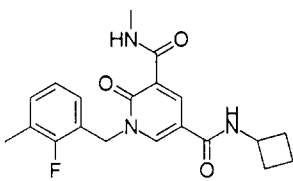
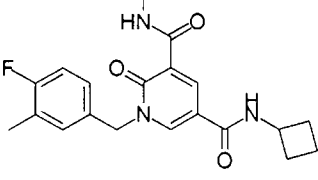
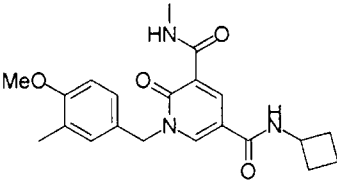
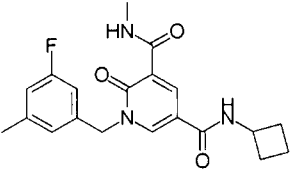
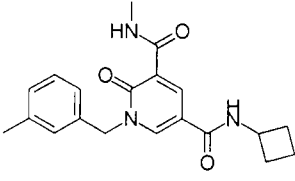
實例編號	試劑名稱	結構	MW	試劑質量 (g)	試劑體積 (mL)	mmol
9	1-(溴甲基)-3,5-二甲苯		199.09	0.060	-	0.301
10	1-(溴甲基)-4-甲氧基苯		201.06	0.061	-	0.301
11	8-(溴甲基)喹啉		222.08	0.067	-	0.301
12	1-(溴甲基)-2,3-二甲苯		199.08	0.060	-	0.301

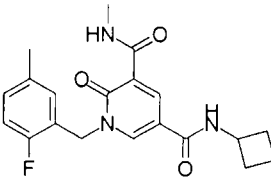
13	1-(溴甲基)-2-氟 -3-甲苯		203.05	0.061	-	0.301
14	4-(溴甲基)-1-氟 -2-甲苯		203.05	0.061	-	0.301
15	4-(溴甲基)-1-甲 氧基-2-甲苯		170.64	0.051	-	0.301
16	1-(溴甲基)-3-氟 -5-甲苯		203.05	0.061	-	0.301
17	1-(溴甲基)-3-甲 苯		185.06	0.056	-	0.301
18	2-(溴甲基)-1-氟 -4-甲苯		203.05	0.061	-	0.301

製備N5-環丁基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(475 mg)溶解於DMSO (11.4 mL)中之原液。將0.6 mL此溶液添加至所列示溴化物單體(0.301 mmol)中之每一者中。將碳酸鉀(41.6 mg, 0.301 mmol)添加至反應容器中之每一者中並將反應物攪拌過夜。然後過濾試樣，之後進行純化。(注意幾乎所有試樣中之溶解性問題。藉由首先將50  $\mu$ L 氨添加至每一試樣中來解決問題。對於此無法解決該問題之試樣，添加一滴甲酸並再過濾溶液。)然後將試樣溶解於DMSO (0.8 mL)中，並藉由MDAP (高pH)純化。在氮流下乾燥溶劑，得到如後續表中所列示之所需產物。

## 實例

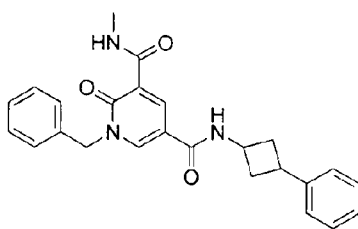
實例 編號	名稱	結構	質量 (mg)	產率 (%)	[MH] <sup>+</sup>	Rt (min)*
9	N5-環丁基-1-(3,5-二甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		15	37	368	1.08
10	N5-環丁基-1-(4-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		15	36	370	0.94
11	N5-環丁基-N3-甲基-2-側氧基-1-(喹啉-8-基甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		12	27	391	0.97
12	N5-環丁基-1-(2,3-二甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		9	23	368	1.06

13	N5-環丁基-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		8	19	372	1.02
14	N5-環丁基-1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		11	27	372	1.03
15	N5-環丁基-1-(4-甲氧基-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		22	50	383	1.03
16	N5-環丁基-1-(3-氟-5-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		11	27	372	1.03
17	N5-環丁基-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		10	26	354	1.01

18	N5-環丁基-1-(2-氟-5-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		7	17	372	1.02
----	---	---	---	----	-----	------

\* 所有LCMS皆使用2 min高pH來執行。

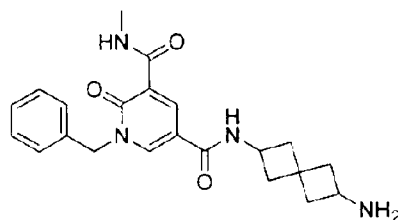
**實例19：1-苄基-N3-甲基-2-側氧基-N5-(3-苯基環丁基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



將1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯基酯(53 mg, 0.114 mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(3 mg, 0.025 mmol)、3-苯基環丁胺鹽酸鹽(39 mg, 0.212 mmol)、三乙胺(0.06 mL, 0.430 mmol)及THF (1 mL)在45°C下在N<sub>2</sub>下攪拌3 h。濃縮反應混合物，得到140 mg灰白色固體，藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 10 g筒，利用0-100%乙酸乙酯/環己烷溶析)上層析對該固體進行純化。濃縮期望流份，得到白色固體狀1-苄基-N3-甲基-2-側氧基-N5-(3-苯基環丁基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(40 mg, 0.087 mmol, 76%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt=1.12 min, [MH]<sup>+</sup> = 416。

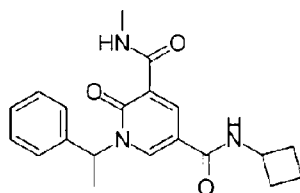
**實例20：N5-(6-胺基螺[3.3]庚-2-基)-1-苄基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



將(6-(1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺基)螺[3.3]庚-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(75 mg, 0.152 mmol)溶解於DCM (5 mL)中，添加TFA (1 mL, 12.98 mmol)並將反應物在rt下在N<sub>2</sub>下攪拌30 min。濃縮反應混合物並將其裝載至2 g SCX筒(利用MeOH預調節)上，並利用MeOH (40 mL)溶析，隨後利用於MeOH (40 mL)中之2M NH<sub>3</sub>溶析。合併含有產物之氨流份並濃縮，得到無色油狀N5-(6-胺基螺[3.3]庚-2-基)-1-苄基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(49.6 mg, 0.113 mmol, 74.6%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt=0.55 min, [MH]<sup>+</sup> = 395。

**實例21：(+/-)-N5-環丁基-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

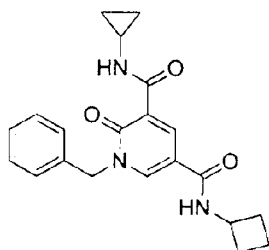


於甲苯(1.5 mL)中合併N5-環丁基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(50 mg, 0.201 mmol)、1-苯基乙醇(0.036 mL, 0.301 mmol)及2-(三丁基膦烯)乙腈(0.166 mL, 0.632 mmol)，並將反應混合物在5 mL微波小瓶中在Biotage Initiator微波中在120°C下加熱30 min。將反應混合物倒入水(20 mL)中，並用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取。在真空中蒸發合併之有機部分，得到褐色油狀粗產物。將殘餘物於二氯甲烷中裝載至25 g SNAP二氧化矽筒上並經由Biotage SP4急速層析自10 - 40% (3:1 乙酸乙

酯:乙醇)/環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發。將殘餘物溶解於MeOH/DMSO (2 × 1 mL, 1:1)中並藉由MDAP (高pH, 2個注入物)來純化。合併相關流份並在真空中蒸發。將殘餘物於二氯甲烷中裝載至10 g SNAP二氧化矽筒上並經由Biotage SP4急速層析自20-100%乙酸乙酯/環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發, 得到白色固體狀N5-環丁基-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-苄基乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(16 mg, 0.045 mmol, 22.57%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.97$  min,  $[MH]^+ = 354.0$ 。

### 實例22：1-苄基-N5-環丁基-N3-環丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



將1-苄基-5-溴-N-環丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(250 mg, 0.720 mmol)、羰基鈷(61.6 mg, 0.180 mmol)、DMAP (176 mg, 1.440 mmol)、乙酸鈣(II) (8.08 mg, 0.036 mmol)、環丁胺(0.123 mL, 1.440 mmol)及xantphos (20.83 mg, 0.036 mmol)添加至微波小瓶中。密封小瓶並添加THF (3.3 mL)並將反應物在Biotage Initiator微波中在80°C下加熱40 min。用水(20 mL)稀釋所得混合物並用乙酸乙酯(20 mL)萃取。乾燥有機層並在真空下濃縮, 得到橙色殘餘物。將殘餘物吸收於DCM中, 並藉由Biotage Isolera SNAP 50g二氧化矽急速層析使用0-100%環己烷/乙酸乙酯之梯度進行純化。合併適當流份, 在真空下濃縮, 並藉由MDAP (高pH)純化。合併含產物流份並在真空下濃縮, 得到白色固體狀產物(40

mg)。

LCMS (2 min 甲酸):  $R_t = 1.02$  min,  $[MH]^+ = 366.3$ 。

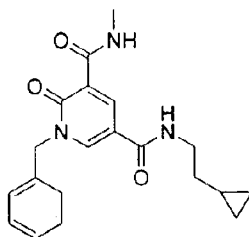
**實例23：1-((1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-N5-環丁基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



將4-((5-(環丁基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸第三丁基酯(54 mg, 0.113 mmol)溶解於DCM (2 mL)中並小心添加三氟乙酸(500  $\mu$ L, 6.49 mmol)。將混合物在rt下攪拌90 min。將反應混合物裝載至SCX管柱上，用MeOH (2 CV)洗滌且然後利用甲醇氨(2M) (4 CV)溶析。合併適當流份並在減壓下蒸發，得到褐色固體。將試樣溶解於MeOH/DMSO (1 mL, 1:1)中並藉由MDAP (高pH)來純化。在真空中蒸發溶劑，得到所需要之白色固體狀產物1-((1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-N5-環丁基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(24 mg, 0.063 mmol, 56.2%產率)。

LCMS (2 min 甲酸):  $R_t = 0.97$  min,  $[MH]^+ = 354.0$ 。

**實例24：1-苄基-N5-(2-環丙基乙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

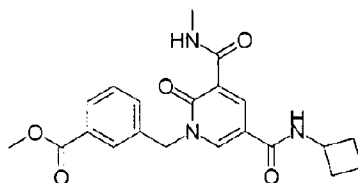


將三乙胺 (0.060 mL, 0.429 mmol)、DMAP (6.56 mg, 0.054 mmol)、1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸2,4,6-三

氯苯基酯(50 mg, 0.107 mmol)及2-環丙基乙胺(18.28 mg, 0.215 mmol)溶解於THF (1.5 mL)中並在45°C下在氮下攪拌1 h。然後在真空下濃縮反應混合物，將其裝載於DCM中，並藉由Biotage Isolera SNAP 25g二氧化矽急速層析使用0-100%環己烷/乙酸乙酯之梯度進行純化。合併含產物流份並在真空下濃縮，得到白色固體狀產物(35 mg)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.97$  min,  $MH^+ = 354.0$ 。

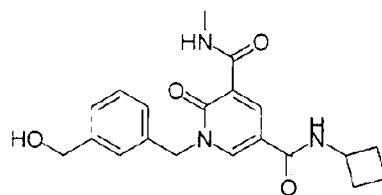
**實例25：3-((5-(環丁基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲酸甲酯**



於甲苯(3 mL)中合併N5-環丁基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(100 mg, 0.401 mmol)、3-(羥基甲基)苯甲酸甲酯(100 mg, 0.602 mmol)及2-(三丁基膦烯)乙腈(0.416 mL, 1.586 mmol)並將反應混合物在微波小瓶中在120°C下加熱30 min。將反應混合物倒入水(20 mL)中並用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機部分，藉助疏水釉料乾燥並在真空中蒸發，得到粗產物。將殘餘物於二氯甲烷中裝載至25 g SNAP二氧化矽筒上並經由Biotage SP4急速層析自10 - 50% (3:1 乙酸乙酯:乙醇)/環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到淺褐色固體(91 mg)。將殘餘物溶解於MeOH/DMSO (1 mL, 1:1)中並藉由MDAP (高pH)來純化。在真空中蒸發溶劑，得到所需要之白色固體狀產物3-((5-(環丁基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲酸甲酯(44 mg, 0.111 mmol, 27.6% 產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.91$  min,  $[MH]^+ = 398.0$ 。

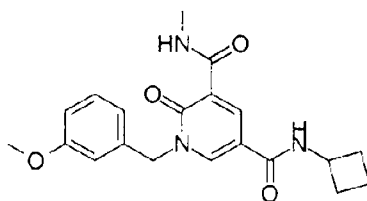
**實例26：N5-環丁基-1-(3-(羥基甲基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



使3-((5-(環丁基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲酸甲酯(35 mg, 0.088 mmol)於DCM (881  $\mu$ L)中之溶液冷卻至-78 $^{\circ}$ C，並經1 h逐滴添加DIBAL-H (1M於甲苯中，299  $\mu$ L, 0.299 mmol)。再過1 h後，在-78 $^{\circ}$ C下經20 min逐滴添加增補部分之DIBAL-H (1M於甲苯中，88  $\mu$ L, 0.088 mmol)。將反應混合物再攪拌70 min。當仍在-78 $^{\circ}$ C下時用甲醇(157  $\mu$ L, 3.87 mmol)淬滅反應物且然後使其升溫至環境溫度。用二氯甲烷(3 mL)及羅謝爾鹽溶液(3 mL)稀釋反應物並將其攪拌過夜。分離各層，並二氯甲烷(2  $\times$  5 mL)萃取水相。將合併之有機層經疏水釉料乾燥並在真空中蒸發，得到粗產物(38 mg)。將殘餘物於二氯甲烷中裝載至10 g SNAP二氧化矽筒上並經由Biotage SP4急速層析自15-75% (3:1乙酸乙酯:乙醇)/環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到白色固體狀N5-環丁基-1-(3-(羥基甲基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(7 mg, 0.019 mmol, 21.52%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.75 min, [MH]<sup>+</sup> = 370.3。

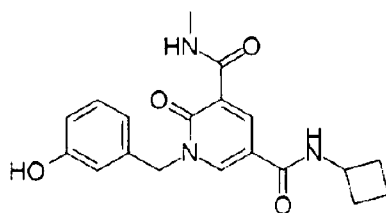
**實例27：N5-環丁基-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



向N5-環丁基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(100 mg, 0.401 mmol)於甲醇(535  $\mu$ L)中之溶液中添加碳酸鉀(111 mg, 0.802 mmol)及1-(溴甲基)-3-甲氧基苯(84  $\mu$ L, 0.602 mmol)。將混合物加熱至65  $^{\circ}$ C並保持3 h。使反應燒瓶靜置過夜，在該時間期間蒸發溶劑。用H<sub>2</sub>O (10 mL)稀釋殘餘物並用EtOAc (4  $\times$  10 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機物，藉助疏水釉料乾燥並在真空中蒸發，得到粗產物(188 mg)。將殘餘物裝載於二氯甲烷中並經由Biotage SP4自15 - 75% (3:1乙酸乙酯:乙醇)/環己烷溶析進行純化。再合併相關流份並在真空中蒸發。獲得灰白色固體狀殘餘物N5-環丁基-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(142 mg, 0.384 mmol, 96%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.93 min, [MH]<sup>+</sup> = 370.3。

### 實例28：N5-環丁基-1-(3-羥基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺

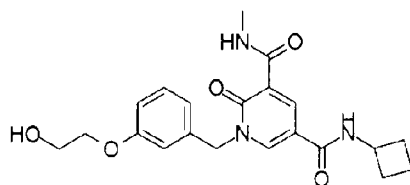


在氮氣氛下在0 $^{\circ}$ C下向N5-環丁基-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(75 mg, 0.134 mmol)於無水二氯甲烷中之溶液中緩慢添加BBr<sub>3</sub> (1M於二氯甲烷中, 402  $\mu$ L, 0.402 mmol)。將混合物攪拌過夜，同時使其升溫至rt。添加另一份BBr<sub>3</sub> (1M於二氯甲烷中, 402  $\mu$ L, 0.402 mmol)並將反應物再攪拌3 h。藉由小心添加鹽水淬滅反應物，並用碳酸氫鈉中和。用水(10 mL)稀釋混合物並用二氯甲烷(12  $\times$  10 mL)萃取水層。在萃取期間形成濃稠乳液且LCMS指示水相中存在產物。用乙酸乙酯(3  $\times$  15 mL)進一步萃取水相。藉助疏水釉料乾燥合併之二氯甲烷流份

並在真空中蒸發。用鹽水洗合併之乙酸乙酯部分滌，藉助疏水釉料乾燥，將其添加至來自二氯甲烷流份之殘餘物中並在真空中蒸發。將粗製殘餘物(86 mg)於甲醇中乾燥裝載至10 g SNAP 二氧化矽筒上且經由Biotage SP4 急速層析自10 - 50% (3:1 乙酸乙酯:乙醇)/環己烷溶析純化此殘餘物。合併相關流份並在真空中蒸發，得到白色固體狀N5-環丁基-1-(3-羥基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(41 mg, 0.115 mmol, 86% 產率)。

LCMS (2 min 甲酸):  $R_t = 0.76 \text{ min}$ ,  $[MH]^+ = 356.2$ 。

**實例29：N5-環丁基-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

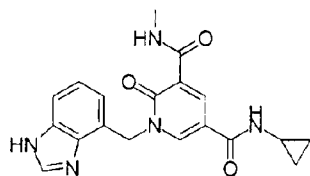


將1,3-二氧戊環-2-酮(28.6 mg, 0.325 mmol)、碳酸鉀(40.8 mg, 0.295 mmol)及N5-環丁基-1-(3-羥基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(35 mg, 0.098 mmol)於DMF (0.985 mL)中之溶液在135 °C下攪拌6 h。將反應溶液分配於水(30 mL)與乙酸乙酯(10 mL)之間。用乙酸乙酯(3 × 10 mL)進一步萃取水相，並藉助疏水釉料乾燥合併之有機部分並在真空中蒸發。將試樣溶解於DMSO (1 mL)中，並藉由MDAP (高pH)純化。在氮流下乾燥溶劑，得到所需要之白色固體狀產物N5-環丁基-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(28 mg, 0.070 mmol, 71.2% 產率)。

LCMS (2 min 甲酸):  $R_t = 0.77 \text{ min}$ ,  $[MH]^+ = 400.2$ 。

**實例30：1-((1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-**

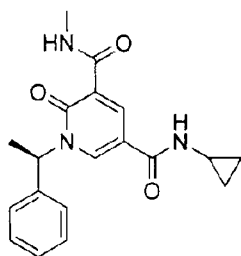
## 1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



將4-((5-(環丙基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸第三丁基酯(83 mg, 0.178 mmol)溶解於DCM (3.2 mL)中且小心添加三氟乙酸(783  $\mu$ L, 10.16 mmol)。將混合物在rt下攪拌90 min。將反應混合物裝載至SCX管柱上，用MeOH (2 CV)洗滌並利用甲醇氨(2M) (4 CV)溶析。合併適當流份並在減壓下蒸發，得到褐色固體1-((1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(60 mg, 0.164 mmol, 92%產率)。將19 mg產物溶解於甲醇(1 mL)中並經由MDAP (高pH)純化。在氮流下將相關流份排放，得到1-((1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(9 mg, 0.025 mmol, 13.81%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.43$  min,  $[MH]^+ = 366.1$ 。

**實例31：- (R)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

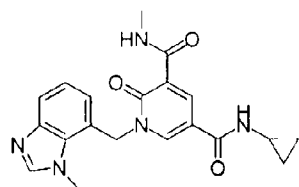


將HATU (95 mg, 0.250 mmol)添加至(R)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-(1-苯基乙基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(50 mg, 0.166 mmol)及DIPEA (0.058 mL, 0.333 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液中。將溶液攪拌5 min並添加環丙胺(0.014 mL, 0.200 mmol)。將所得溶液攪拌1 h。藉由MDAP

(甲酸)純化反應混合物。將含產物流份與EtOH一起在真空中共沸至乾燥，得到白色固體 (50 mg)。

LCMS (2 min TFA):  $R_t = 0.85$  min,  $[MH]^+ = 340.1$ 。

**實例32：N5-環丙基-N3-甲基-1-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



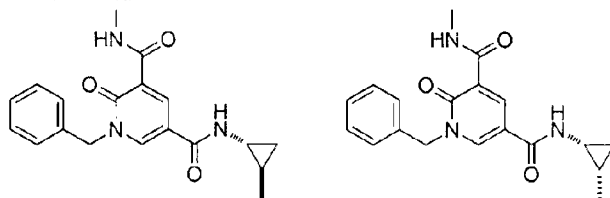
在rt下在氮下將KOH (15.2 mg, 0.271 mmol)添加至1-((1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(42 mg, 0.115 mmol)於DCM (2.5 mL)中之溶液中。在劇烈攪拌下逐滴添加碘甲烷(7.91  $\mu$ L, 0.126 mmol)。1 h後，添加另一份碘甲烷(7.19  $\mu$ L, 0.115 mmol)及KOH (14.6 mg, 0.260 mmol)。將反應物攪拌23 h。用水(20.71  $\mu$ L, 1.149 mmol)淬滅反應物，用水(10 mL)稀釋且用二氯甲烷(4  $\times$  10 mL)萃取產物。藉助疏水釉料乾燥合併之有機部分並蒸發至乾燥。將殘餘物溶解於MeOH/DMSO (1 mL, 1:1)中並藉由MDAP (高pH)來純化。在氮流下乾燥溶劑，得到白色固體狀N5-環丙基-N3-甲基-1-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(2.1 mg, 5.53  $\mu$ mol, 4.82%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.40$  min,  $[MH]^+ = 380.2$ 。

**實例33：(+/-)-1-苄基-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

及

**實例114：(+/-)-1-苄基-N3-甲基-N5-((順式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-**

**1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

將DIPEA (0.275 mL, 1.572 mmol)添加至1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(150 mg, 0.524 mmol)、2-甲基環丙胺(74.5 mg, 1.048 mmol, 購自(例如)UkrOrgSyntez)及HATU (299 mg, 0.786 mmol)於DMF (4 mL)中之懸浮液中。將反應混合物在rt下攪拌30 min, 此時間後添加其他HATU (299 mg, 0.786 mmol)及DIPEA (0.275 mL, 1.572 mmol)。將反應物再攪拌20 min。然後將反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間並用2 ×水洗滌有機層。使此通過疏水釉料並在減壓下去除溶劑。將所得橙色油狀物溶解於1:1 DMSO:甲醇中, 並藉由MDAP純化。自MDAP獲得兩種非鏡像異構物產物。在減壓下去除溶劑並將產物在真空中乾燥4 h, 得到:

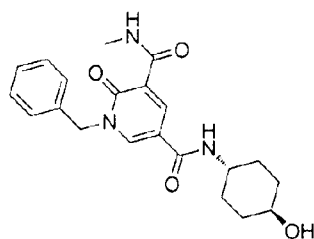
白色固體狀(+/-)-1-苄基-N3-甲基-N5-((順式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(22.5 mg, 0.066 mmol, 12.65%產率)

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.87$  min,  $[MH]^+ = 340.1$ 。

淺黃色固體狀(+/-)-1-苄基-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(120 mg, 0.354 mmol, 67.5%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.90$  min,  $[MH]^+ = 340.1$ 。

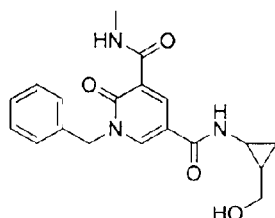
**實例34: 1-苄基-N5-((反式)-4-羥基環己基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



向1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(48 mg, 0.168 mmol)、4-胺基環己醇(44.1 mg, 0.383 mmol)及2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎊六氟磷酸鹽(V) (HATU) (81 mg, 0.213 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(DIPEA) (0.059 mL, 0.335 mmol)。在室溫下將混合物攪拌1.25 h, 之後在氮流下濃縮。用甲醇將溶液補足至1 mL且藉由MDAP (甲酸)直接純化。在氮流下蒸發所需流份, 之後將其溶解於二氯甲烷/甲醇之1:1混合物(4 mL)中, 在氮流下濃縮並在真空中乾燥, 得到淺黃色固體狀期望產物; 1-苄基-N5-((反式)-4-羥基環己基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(61.8 mg, 0.161 mmol, 96%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.77$  min,  $[MH]^+ = 384.3$ 。

**實例35: (+/-)-1-苄基-N5-(2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

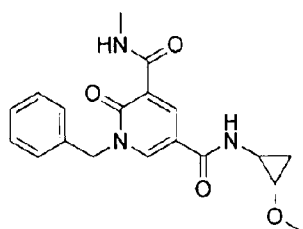


將DIPEA (0.092 mL, 0.524 mmol)添加至1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(50 mg, 0.175 mmol)、(2-胺基環丙基)甲醇(30.4 mg, 0.349 mmol, 購自(例如)Enamine)及HATU (100 mg, 0.262 mmol)於DMF (2 mL)中之懸浮液中。將橙色溶液在氮下攪拌1 h並使反應

過夜。添加其他(2-胺基環丙基)甲醇(30.4 mg, 0.349 mmol)、HATU (100 mg, 0.262 mmol)及DIPEA (0.092 mL, 0.524 mmol)並將反應混合物在氮下再攪拌2 h。將反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間：用2×乙酸乙酯萃取水層並用2 ×水洗滌有機層並使其通過疏水釉料。在減壓下去除溶劑並將所得橙色油狀物溶解於DCM中。將此裝載至10 g Biotage SNAP管柱上，該管柱係在乙酸乙酯:甲醇(0 - 20%)中溶析。合併含產物流份並在減壓下去除溶劑。然後將產物在真空中乾燥5 h，得到黃色固體狀1-苄基-N5-(2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(19.4 mg, 0.055 mmol, 31.3% 產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.73 min, [MH]<sup>+</sup> = 356.1。

**實例36：(+/-)-1-苄基-N5-(2-甲氧基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

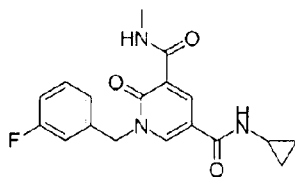


將於DMF (2 mL)中之2-甲氧基環丙胺HCl鹽(30.4 mg, 0.349 mmol, 購自(例如)ZereneX)添加至1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(50 mg, 0.175 mmol)、HATU (100 mg, 0.262 mmol)及DIPEA (0.092 mL, 0.524 mmol)之混合物中。將所得褐色溶液在氮下攪拌2 h。添加其他2-甲氧基環丙胺HCl鹽(30.4 mg, 0.349 mmol)、HATU (100 mg, 0.262 mmol)及DIPEA (0.092 mL, 0.524 mmol)並將反應混合物在氮下再攪拌1 h並使反應過夜。將反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間並用2×乙酸乙酯萃取水層。用2 ×水及1×鹽水洗滌有機層，使其通過疏水

釉料，並在減壓下去除溶劑。將所得橙色油狀物溶解於DCM中並將其裝載至10 g Biotage SNAP管柱上，該管柱係利用環己烷:乙酸乙酯(50 - 100%)溶析。合併含產物流份並在減壓下去除溶劑。將固體溶解於DMSO: 甲醇(1:1)中，並藉由MDAP (甲酸)純化。在減壓下去除溶劑並在真空中乾燥2天，得到淺黃色固體狀1-苄基-N5-(2-甲氧基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(13.6 mg, 0.038 mmol, 21.91% 產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.82 min, [MH]<sup>+</sup> = 356.1。

### 實例37：N5-環丙基-1-(3-氟苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺

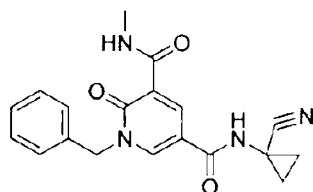


向乾燥微波小瓶中添加Pd(OAc)<sub>2</sub> (8 mg, 0.036 mmol)、xantphos (14.5mg, 0.025 mmol)及DMAP (88 mg, 0.719 mmol)，隨後添加八羰基二鈷(36.9 mg, 0.108 mmol)及環丙胺(50.7 μL, 0.719 mmol)。立即密封小瓶並將其放置在氮下。以於1,4-二噁烷(2.5 mL)中之溶液形式添加5-溴-1-(3-氟苄基)-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(122 mg, 0.360 mmol)，並將小瓶在微波輻照下在80°C下加熱40 min。藉助矽藻土過濾反應混合物，在真空中濃縮，將其吸收於乙酸乙酯(30 mL)中並用2M HCl (10 mL)洗滌。用乙酸乙酯(2 × 10 mL)萃取酸層。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機部分，藉助疏水釉料乾燥並在真空中蒸發。將粗製殘餘物(163 mg)於二氯甲烷中裝載至25 g SNAP 二氧化矽筒上並經由Biotage SP4急速層析利用15-75% (3:1 乙酸乙酯:乙醇)/環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到黃色玻璃狀物。將試樣溶解於DMSO (1 mL)中，

並藉由MDAP (高pH)純化。在氮流下乾燥溶劑，得到白色固體狀N5-環丙基-1-(3-氟苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(38 mg, 0.105 mmol, 29.2%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.82$  min,  $[MH]^+ = 344.1$ 。

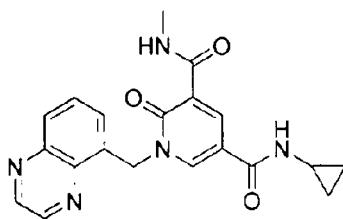
**實例38：(+/-)-1-苄基-N5-(1-氰基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



將DIPEA (0.183 mL, 1.048 mmol)添加至1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(100 mg, 0.349 mmol)、1-胺基環丙烷甲腈HCl鹽(57.4 mg, 0.699 mmol, 購自(例如)Sigma-Aldrich)及HATU (199 mg, 0.524 mmol)於DMF (2 mL)中之懸浮液中。將反應混合物在氮下攪拌2 h。然後將此反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間，用2×乙酸乙酯萃取水層，並用2×水洗滌有機層。然後使此通過疏水矽料並在減壓下去除溶劑。將所得褐色-橙色油狀物溶解於DCM中並將其裝載至10 g Biotage SNAP管柱上，該管柱係利用環己烷:乙酸乙酯(20 - 80%)溶析。合併含產物流份並在減壓下去除溶劑。將固體在真空中乾燥過夜，得到白色固體狀1-苄基-N5-(1-氰基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(100 mg, 0.285 mmol, 82%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.83$  min,  $[MH]^+ = 351.1$ 。

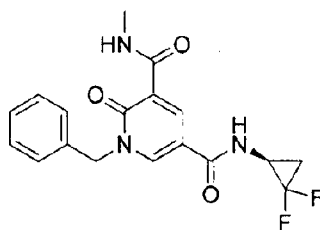
**實例39：N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(喹啉-5-基甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



在微波小瓶中合併5-溴-N-甲基-2-側氧基-1-(喹啉-5-基甲基)-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(50 mg, 0.134 mmol)、羰基鈷(14 mg, 0.041 mmol)、環丙胺(0.019 mL, 0.268 mmol)、DMAP (33 mg, 0.270 mmol)、乙酸鈣(2 mg, 8.91  $\mu$ mol)及Catacxium A (3 mg, 8.37  $\mu$ mol)並進行脫氣。添加1,4-二噁烷(1.5 mL)並將小瓶在80°C下加熱40 min。藉助矽藻土過濾所得溶液，將其分配於水與EtOAc之間，用2M HCl洗滌，用EtOAc (2  $\times$  30 mL)萃取，經疏水釉料乾燥並濃縮，得到70 mg綠色油狀物。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 50 g筒，利用0-100% (於乙酸乙酯中之25%乙醇) /環己烷溶析)上層析純化此油狀物。濃縮適當流份，得到10 mg黃色油狀物。藉由MDAP (甲酸)進一步純化此油狀物並濃縮適當流份，得到4 mg白色固體狀標題產物。

LCMS (2 min甲酸): Rt=0.72 min, [MH]<sup>+</sup> = 376。

**實例40：**(S\*)-1-苄基-N5-(2,2-二氟環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



將DIPEA (0.183 mL, 1.048 mmol)添加至1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(100 mg, 0.349 mmol)、2,2-二氟環丙胺HCl鹽(65.0 mg, 0.699 mmol, 購自(例如)Manchester Organics)及HATU (199 mg, 0.524 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中。將反應混合物在氮下

攪拌3 h。在減壓下去除溶劑並將所得橙色油狀物溶解於DMSO/甲醇(1:1)中。藉由MDAP (甲酸)純化該溶液併合併含產物流份並在減壓下去除溶劑。將產物在真空中乾燥過夜，得到淺黃色固體狀(+/-)-1-苄基-N5-(2,2-二氟環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(29 mg, 0.080 mmol, 22.98%產率)。藉由非對掌性及對掌性製備型HPLC分離外消旋混合物：

#### 非對掌性製備型純化：

將試樣溶解於DMSO (3 mL)中。使用以下層析條件將3000  $\mu$ L注入物注入至CSH C18 150  $\times$  30 mm, 5  $\mu$ m管柱上：溶劑A：用氨溶液調節至pH 10之10 mM碳酸氫銨水溶液，溶劑B：乙腈，流速：40 mL/min，梯度：如下：

時間/min	B%	A%
0	10	90
3.5	10	90
25	30	70
32	30	70
35	99	1

藉由二極體陣列及質譜信號之混合物確定分級：UV檢測：自波長210 nm至350 nm之總信號。MS：Waters ZQ，離子化模式：交替正性/負性電子噴霧，掃描範圍：100 AMU至1000 AMU，掃描時間：0.5 s，掃描間隔：0.2 s。流量及梯度係由兩個幫浦提供，且在注入期間穿過注入器之流速有所降低。在管柱之頭部引入殘餘流量，因此總體流量保持恆定。合併流份並在40°C下在排放之氮流下乾燥並藉由對掌性純化進一步純化。

#### 對掌性分析方法：

將約0.5 mg外消旋物溶解於50% EtOH/庚烷(1 mL)中。注入；將20

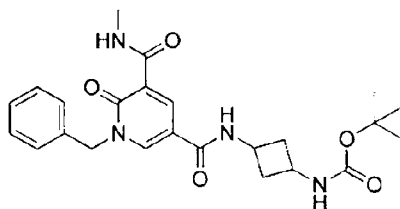
$\mu\text{L}$  試樣溶液注入至管柱上(4.6 mm id  $\times$  25 cm Chiralpak IC 批量編號 IC00CE-OG021)，利用30% EtOH/庚烷以1 mL/min之速率溶析，並在215 nm之波長下分析。

### 對掌性製備型方法：

將約30 mg外消旋物溶解於EtOH (2 mL)中。注入；將2 mL試樣溶液注入至管柱上(30 mm  $\times$  25 cm Chiralpak IC 批量編號IC10028-01)，利用30% EtOH/庚烷以30 mL/min之速率溶析，並在215 nm之波長下分析。彙集16-20 min之流份並將其標記為峰1。此得到期望之單一(未知)白色固體狀鏡像異構物(6 mg)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.88$  min,  $[\text{MH}]^+ = 362.1$ 。

### 實例41：(3-(1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺基)環丁基)胺基甲酸第三丁基酯

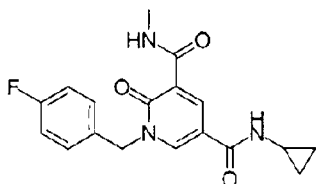


將1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(400 mg, 1.397 mmol) 吸收於DMF (9 mL)中，並添加HATU (584 mg, 1.537 mmol)，隨後添加DIPEA (0.488 mL, 2.79 mmol)。將反應混合物攪拌5 min，然後添加(3-胺基環丁基)胺基甲酸第三丁基酯(260 mg, 1.397 mmol, 購自(例如)Fluorochem)，並將反應物攪拌1 h。在真空下濃縮反應混合物，將其裝載於DCM中，並藉由Biotage Isolera急速層析使用SNAP 25 g 二氧化矽筒使用0-100%乙酸乙酯/環己烷之梯度進行純化。合併適當流份並在真空下濃縮。將所獲得固體溶解於最少量DCM中，並藉由Biotage Isolera急速層析使用SNAP 25 g 二氧化矽筒使用0-100%乙酸乙酯/環己烷

之梯度進行純化。合併含產物流份並在真空下濃縮，得到白色固體狀期望產物(530 mg, 1.166 mmol, 83%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.00 min,  $[MH]^+ = 455.2$ 。

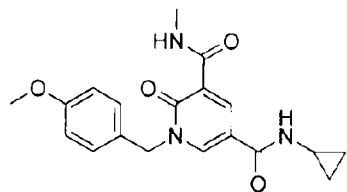
#### 實例42：N5-環丙基-1-(4-氟苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



向乾燥微波小瓶中添加5-溴-1-(4-氟苄基)-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(123 mg, 0.363 mmol)及Pd(OAc)<sub>2</sub> (6.0 mg, 0.027 mmol)並將其吸收於無水1,4-二噁烷(2.5 mL)中。添加Xantphos (13.3 mg, 0.023 mmol)、DMAP (89 mg, 0.725 mmol)及環丙胺(51.1 μL, 0.725 mmol)，隨後添加八羰基二鈷(37.2 mg, 0.109 mmol)。立即密封小瓶並在微波輻照下在80°C下加熱40 min。藉助矽藻土過濾反應混合物，在真空中濃縮，將其吸收於乙酸乙酯(30 mL)中並用2M HCl (10 mL)洗滌。使用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取酸層。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機部分，藉助疏水釉料乾燥並在真空中蒸發。將粗製殘餘物(195 mg)於二氯甲烷中裝載至25 g SNAP二氧化矽筒上並經由Biotage SP4急速層析自15-65% (3:1乙酸乙酯:乙醇)/環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到黃色玻璃狀物。將試樣溶解於DMSO (1 mL)中，並藉由MDAP (高pH)純化。在氮流下乾燥溶劑，得到白色固體。將該固體在真空中進一步乾燥過夜，得到白色固體狀N5-環丙基-1-(4-氟苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(47 mg, 0.130 mmol, 35.9%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.84 min,  $[MH]^+ = 344.2$ 。

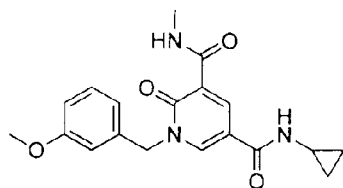
**實例43：N5-環丙基-1-(4-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



在微波小瓶中合併5-溴-1-(4-甲氧基苄基)-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(100 mg, 0.285 mmol)、羰基鈷(27 mg, 0.079 mmol)、環丙胺(0.04 mL, 0.577 mmol)、DMAP (66 mg, 0.540 mmol)、乙酸鈮(3 mg, 0.013 mmol)及xantphos (8 mg, 0.014 mmol)並進行脫氣。添加1,4-二噁烷(3 mL)並將小瓶在80°C下加熱40 min。藉助矽藻土過濾溶液，將其分配於水與EtOAc之間，用2M HCl洗滌，用EtOAc (2 × 30 mL)萃取，經疏水釉料乾燥並濃縮，得到120 mg綠色油狀物。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 50 g筒, 利用0-100% (於乙酸乙酯中之25%乙醇) /環己烷溶析)上層析純化此油狀物。濃縮適當流份，得到60 mg褐色油狀物。藉由MDAP (甲酸)純化此油狀物並濃縮適當流份，得到白色固體狀N5-環丙基-1-(4-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(37 mg, 0.094 mmol, 32.9%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt=0.82 min, [MH]<sup>+</sup> = 356。

**實例44：N5-環丙基-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

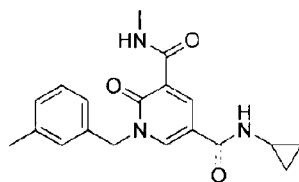


向1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲

酸(70 mg, 0.221 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加HATU (126 mg, 0.332 mmol), 隨後添加環丙胺(26 mg, 0.455 mmol)及DIPEA (0.155 mL, 0.885 mmol)。將所得反應混合物在rt下在N<sub>2</sub>下攪拌7 h。濃縮反應混合物, 得到277 mg黃色油狀物並藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 50 g筒, 利用40-100% EtOAc/環己烷溶析)上層析純化。濃縮適當流份, 得到無色油狀N5-環丙基-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(97 mg, 0.232 mmol, 100%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt=0.84 min, [MH]<sup>+</sup> = 356。

#### 實例45: N5-環丙基-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



將於THF (1.5 mL)中之環丙胺(0.041 mL, 0.597 mmol)添加至含有5-溴-N-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(100 mg, 0.298 mmol)、DMAP (109 mg, 0.895 mmol)、xantphos (8.63 mg, 0.015 mmol)、乙酸鈣(3.34 mg, 0.015 mmol)及羰基鈷(25.5 mg, 0.075 mmol)之密封微波小瓶中。藉由微波輻照將所得懸浮液加熱至80°C並保持30 min。將藍色反應混合物分配於乙酸乙酯(20 mL)與水(20 mL)之間, 用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取水層並用水(2 × 20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌有機層。將此經MgSO<sub>4</sub>乾燥, 過濾並在減壓下去除溶劑。將黃色固體溶解於DCM中, 並藉由10 g Biotage SNAP 二氧化矽管柱使用20 - 100%環己烷/乙酸乙酯之梯度進行純化。合併含產物流份並在減壓下去除溶劑。將產物在真空中乾燥過夜, 得到黃色固體狀N5-環丙基-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-側氧基

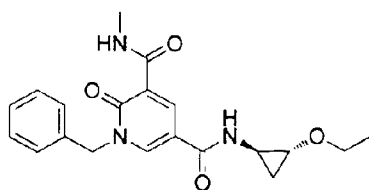
-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(52.7 mg, 0.155 mmol, 52.0% 產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.90$  min,  $[MH]^+ = 340.1$ 。

**實例46：1-苄基-N5-((1*R*\*,2*R*\*)-2-乙氧基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

及

**實例47：1-苄基-N5-((1*S*\*,2*S*\*)-2-乙氧基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



將DIPEA (0.549 mL, 3.14 mmol)添加至1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(300 mg, 1.048 mmol)、2-乙氧基環丙胺HCl鹽(212 mg, 2.096 mmol, 購自(例如)Enamine)及HATU (598 mg, 1.572 mmol)於DMF (5 mL)中之懸浮液中。將所得紅色溶液在氮下攪拌1.5 h。將反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間，用2×乙酸乙酯萃取水層，並用2×水及1×鹽水洗滌有機層。使此通過疏水矽料並在減壓下去除溶劑。將所得紅色油狀物溶解於DCM中並將其裝載至25 g Biotage SNAP 二氧化矽管柱上，該管柱係利用環己烷:乙酸乙酯(30 - 100%)溶析。合併含產物流份並在減壓下去除溶劑。將產物在真空中乾燥24 h，得到淺黃色固體狀(+/-)-(反式)-1-苄基-N5-(2-乙氧基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(213.4 mg, 0.578 mmol, 55.1% 產率)。藉由對掌性HPLC純化此外消旋混合物：

**分析方法：**

將約0.5 mg非鏡像異構物溶解於50% EtOH/庚烷(1 mL)中。注入；

將20  $\mu\text{L}$ 試樣溶液注入至管柱上(4.6 mm id  $\times$  25 cm Chiralpak IC 批量編號IC00CE-OG021)，利用30% EtOH/庚烷以1 mL/min之速率溶析，並在215 nm之波長下分析。

### 製備方法：

將約200 mg非鏡像異構物溶解於EtOH (4 mL)中。注入：將2 mL試樣溶液注入至管柱上(30 mm  $\times$  25 cm Chiralpak IC 批量編號IC10028-01)，利用30% EtOH/庚烷以30 mL/min之速率溶析，並在215 nm之波長下分析。彙集17-19 min之流份並將其標記為峰1。彙集21-25 min之流份並將其標記為峰2。

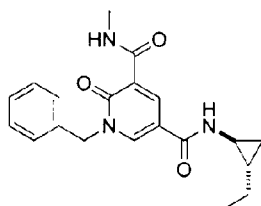
此得到單一白色固體狀鏡像異構物1 (實例46) (87 mg)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.88$  min,  $[\text{MH}]^+ = 370.1$ 。

此得到單一鏡白色固體狀像異構物2 (實例47) (71 mg)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.88$  min,  $[\text{MH}]^+ = 370.2$ 。

### 實例48：(+/-)-1-苄基-N5-((反式)-2-乙基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺

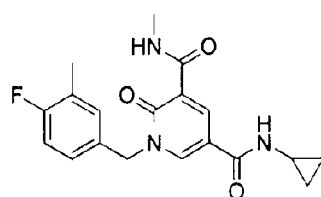


將DIPEA (0.275 mL, 1.572 mmol)添加至1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(150 mg, 0.524 mmol)、HATU (299 mg, 0.786 mmol)及(+/-)-(反式)-2-乙基環丙胺(89 mg, 1.048 mmol, 購自(例如)Enamine)於DMF (3 mL)中之懸浮液中。將反應混合物攪拌20 min。將反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間並用2  $\times$ 水及1 $\times$ 鹽水洗滌有機層。使此通過疏水釉料並在減壓下去除溶劑。將該油狀物溶解於1:1 DMSO:甲醇

中，並藉由MDAP (TFA)純化。合併含產物流份並在減壓下去除溶劑。將產物在真空中乾燥4 h，得到淺黃色固體狀(+/-)-1-苄基-N5-((反式)-2-乙基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(150.7 mg, 0.426 mmol, 81%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.99$  min,  $[MH]^+ = 354.1$ 。

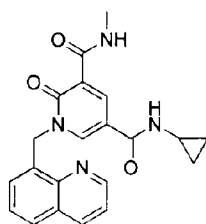
**實例49：N5-環丙基-1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



將5-溴-1-(4-氟-3-甲基苄基)-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(180 mg, 0.510 mmol)、羰基鈷(43.6 mg, 0.127 mmol)、DMAP (125 mg, 1.019 mmol)、乙酸鈮(II) (5.72 mg, 0.025 mmol)、環丙胺(0.036 mL, 0.510 mmol)及xantphos (14.74 mg, 0.025 mmol)添加至微波小瓶中。密封小瓶並添加THF (3.3 mL)且然後將反應混合物在Biotage Initiator微波中在90°C下加熱30 min。用水(20 mL)稀釋所得混合物並用乙酸乙酯(20 mL)萃取。乾燥有機層，在真空下濃縮，並藉由MDAP (高pH)純化。合併適當流份並在真空下濃縮，得到期望產物(70 mg)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.92$  min,  $MH^+ = 358.1$ 。

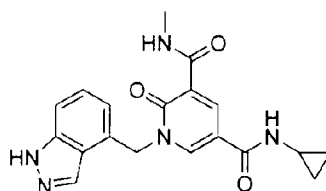
**實例50：N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(喹啉-8-基甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



將5-溴-N-甲基-2-側氧基-1-(喹啉-8-基甲基)-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(220 mg, 0.591 mmol)、羰基鈷(50.5 mg, 0.148 mmol)、DMAP (144 mg, 1.182 mmol)、乙酸鈣(II) (6.63 mg, 0.030 mmol)、環丙胺(0.042 mL, 0.591 mmol)及xantphos (17.10 mg, 0.030 mmol)添加至微波小瓶中。密封小瓶並添加THF (3.3 mL)，並將反應混合物在Biotage Initiator微波中在80°C下加熱30 min。用水(20 mL)稀釋所得混合物並用乙酸乙酯(20 mL)萃取。乾燥有機層，在真空下濃縮，並藉由MDAP (高pH)純化。合併適當流份，得到白色泡沫狀期望產物(100 mg)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.82$  min,  $[MH]^+ = 377.1$ 。

#### 實例51：1-((1H-吲唑-4-基)甲基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺

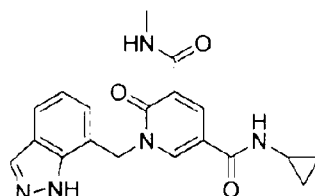


在微波小瓶中合併1-((1H-吲唑-4-基)甲基)-5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(140 mg, 0.388 mmol)、羰基鈷(39 mg, 0.114 mmol)、環丙胺(0.05 mL, 0.722 mmol)、DMAP (93 mg, 0.761 mmol)、乙酸鈣(5 mg, 0.022 mmol)及xantphos (11 mg, 0.019 mmol)並進行脫氣。添加1,4-二噁烷(3 mL)並將小瓶在80°C下加熱40 min。藉助矽藻土過濾溶液，將其分配於水與EtOAc之間，用2M HCl洗滌，用EtOAc (2 × 30 mL)萃取，經疏水釉料乾燥並濃縮，得到560 mg綠色/藍色油狀物。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 50 g筒，利用0-100% (於乙酸乙酯中之25%乙醇) /環己烷溶析)上層析純化此油狀物。濃縮適當流份，得到27 mg白色固體。由MDAP (甲酸)進一步純化藉此固體並濃縮適當流份，得到白色固體狀1-

((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(10 mg, 0.025 mmol, 6.35%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt=0.67 min,  $[MH]^+ = 366$ 。

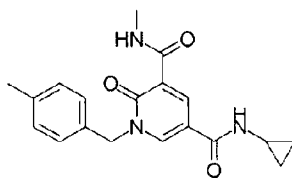
**實例52：1-((1H-吡啶-7-基)甲基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



在微波小瓶中合併1-((1H-吡啶-7-基)甲基)-5-溴-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(204 mg, 0.565 mmol)、羰基鈷(54 mg, 0.158 mmol)、環丙胺(0.08 mL, 1.155 mmol)、DMAP (147 mg, 1.203 mmol)、乙酸鈣(6 mg, 0.027 mmol)及xantphos (14 mg, 0.024 mmol)並進行脫氣。添加1,4-二噁烷(4 mL)並將小瓶在80°C下加熱40 min。藉助矽藻土過濾溶液，將其分配於水與EtOAc之間，用2M HCl洗滌，用EtOAc (2 × 30 mL)萃取，經疏水釉料乾燥並濃縮，得到250 mg綠色油狀物。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 50 g筒, 利用0-60% (於乙酸乙酯中之25%乙醇) /環己烷溶析)上層析純化此油狀物。濃縮適當流份，得到114 mg黃色固體。藉由MDAP (甲酸)進一步純化此固體並濃縮適當流份，得到白色固體狀1-((1H-吡啶-7-基)甲基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(38 mg, 0.094 mmol, 16.57%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.75 min,  $[MH]^+ = 366$ 。

**實例53：N5-環丙基-N3-甲基-1-(4-甲基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



向乾燥微波小瓶中添加5-溴-N-甲基-1-(4-甲基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(120 mg, 0.358 mmol)及Pd(OAc)<sub>2</sub> (4.5 mg, 0.020 mmol) 並將其吸收於無水1,4-二噁烷(2.5 mL)中。添加Xantphos (15 mg, 0.026 mmol)、DMAP (87 mg, 0.716 mmol)及環丙胺(50.5 μL, 0.716 mmol)，隨後添加八羧基二鈷(36.7 mg, 0.107 mmol)。立即密封小瓶並在微波輻照下在80°C下加熱40 min。將小瓶返回微波並再保持20 min。藉助矽藻土過濾反應混合物，在真空中濃縮，將其吸收於乙酸乙酯(30 mL)中並用2M HCl(10 mL)洗滌。使用乙酸乙酯(2 × 10 mL)萃取酸層。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機部分，藉助疏水釉料乾燥並在真空中蒸發。將粗製殘餘物於二氯甲烷中裝載至25 g SNAP 二氧化矽筒上並經由Biotage SP4急速層析自15-65% (3:1乙酸乙酯:乙醇)/環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到黃色玻璃狀物。將試樣溶解於DMSO (1 mL)中，並藉由MDAP (高pH)純化。在氮流下乾燥溶劑，得到白色固體 (68 mg)。使試樣經受非對掌性純化層析：

將試樣溶解於3 mL DMSO中。將1500 μL注入物注入至CSH C18 150 × 30 mm, 5 μm管柱上。溶劑A：用氨溶液調節至pH 10之10 mM碳酸氫銨水溶液，溶劑B：乙腈，流速：40 mL/min，梯度：如下：

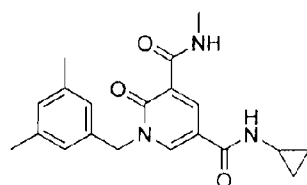
時間/min	%B	%A
0	20	80
3	20	80
4	20	80
25	40	60

26	40	60
----	----	----

藉由二極體陣列及質譜信號之混合物確定分級：UV檢測：來自波長210 nm至350 nm之總信號。MS：Waters QDA，離子化模式：正性電子噴霧，掃描範圍：120 AMU至800 AMU，掃描時間：0.5 s，掃描間隔：0.1 s。流量及梯度係由兩個幫浦提供，且在注入期間穿過注入器之流量有所降低。在管柱之頭部引入殘餘流量，因此總體流量保持恆定。合併流份並在40°C下在排放之氮流下乾燥，得到白色固體狀N5-環丙基-N3-甲基-1-(4-甲基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(51 mg, 0.150 mmol, 42.0%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.89 min, [MH]<sup>+</sup> = 340.1。

**實例54：N5-環丙基-1-(3,5-二甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

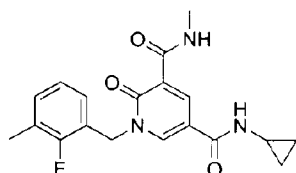


將5-溴-1-(3,5-二甲基苄基)-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(160 mg, 0.458 mmol)、羰基鈷(39.2 mg, 0.115 mmol)、DMAP (112 mg, 0.916 mmol)、乙酸鈮(II) (5.14 mg, 0.023 mmol)、環丙胺(0.032 mL, 0.458 mmol)及xantphos (13.26 mg, 0.023 mmol)添加至微波小瓶中。密封小瓶並添加THF (3.3 mL)，並將反應混合物在Biotage Initiator微波中在80°C下加熱30 min。用水(20 mL)稀釋所得混合物並用乙酸乙酯(20 mL)萃取。乾燥有機層，在真空下濃縮，並藉由MDAP (高pH)純化。將所得產物裝載於DCM中，並藉由Biotage Isolera SNAP 10g 二氧化矽急速層析使用0-60%環己烷/乙酸乙酯之梯度進行純化。合併含產物流份並

在真空下濃縮，得到白色固體狀期望產物(49 mg)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.98 \text{ min}$ ,  $[MH]^+ = 354.1$ 。

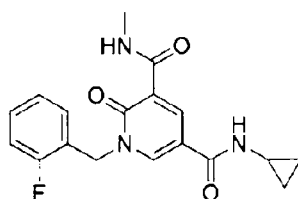
**實例 55：N5-環丙基-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



將5-溴-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(200 mg, 0.566 mmol)、羰基鈷(48.4 mg, 0.142 mmol)、DMAP (138 mg, 1.133 mmol)、乙酸鈮(II) (6.36 mg, 0.028 mmol)、環丙胺(0.040 mL, 0.566 mmol)及xantphos (16.38 mg, 0.028 mmol)添加至微波小瓶中。密封小瓶並添加THF (3.3 mL)且然後將反應混合物在Biotage Initiator微波中在80°C下加熱30 min。用水(20 mL)稀釋所得混合物並用乙酸乙酯(20 mL)萃取。乾燥有機層，在真空下濃縮，並藉由MDAP (高pH)純化，合併適當流份並在真空下濃縮。將所得產物裝載於DCM中並藉由藉由Biotage Isolera SNAP 10 g 二氧化矽急速層析使用0-60%環己烷/乙酸乙酯之梯度進行純化。合併含產物流份並在真空下濃縮，得到白色固體狀期望產物(50 mg)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.91 \text{ min}$ ,  $[MH]^+ = 358.1$ 。

**實例56：N5-環丙基-1-(2-氟苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

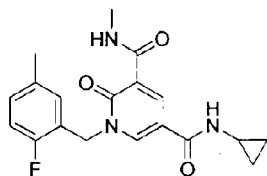


將於THF (2 mL)中之環丙胺(0.061 mL, 0.885 mmol)添加至含有5-

溴-1-(2-氟苄基)-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(150 mg, 0.442 mmol)、羰基鈷(42.0 mg, 0.111 mmol)、xantphos (12.80 mg, 0.022 mmol)、DMAP (162 mg, 1.327 mmol)及乙酸鈮(4.95 mg, 0.022 mmol)之密封微波小瓶中。藉由微波輻照將反應混合物加熱至80°C並保持30 min。藉由微波輻照將反應混合物加熱至80°C並再保持15 min。然後藉由微波輻照將此混合物加熱至80°C並再保持20 min。然後將此混合物分配於乙酸乙酯(20 mL)與水(20 mL)之間，用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取水層且然後用水(2 × 20 mL)洗滌合併之有機層。使有機層通過疏水釉料並在減壓下去除溶劑。將所得橙色油狀物溶解於DCM中並藉由急速層析使用25g Biotage SNAP二氧化矽管柱及0 - 100%環己烷/乙酸乙酯之梯度進行純化。合併含產物流份並在減壓下去除溶劑。將產物在真空中乾燥2天，得到淺黃色固體狀N5-環丙基-1-(2-氟苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(59.6 mg, 0.174 mmol, 39.2%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.82 min, [MH]<sup>+</sup> = 344.1。

### 實例57：N5-環丙基-1-(2-氟-5-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺

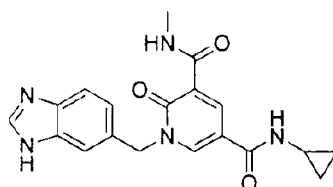


將於THF (2 mL)中之環丙胺(0.059 mL, 0.849 mmol)添加至含有5-溴-1-(2-氟-5-甲基苄基)-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(150 mg, 0.425 mmol)、羰基鈷(40.3 mg, 0.106 mmol)、xantphos (12.29 mg, 0.021 mmol)、乙酸鈮(4.76 mg, 0.021 mmol)及DMAP (156 mg, 1.274 mmol)之密封微波小瓶中。藉由微波輻照將反應混合物加熱至80°C並保持

30 min。藉由微波輻照將此混合物加熱至80°C並再保持30 min。將反應混合物分配於乙酸乙酯(20 mL)與水(20 mL)之間，用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取水層並用水(2 × 20 mL)洗滌有機層。使此通過疏水矽料並在減壓下去除溶劑。將褐色油狀物溶解於DCM中並藉由急速層析使用25 g Biotage SNAP二氧化矽管柱及0 - 100%環己烷/乙酸乙酯之梯度進行純化。合併含產物流份，在減壓下去除溶劑，並將固體溶解於DMSO/甲醇(1:1)中。藉由MDAP (甲酸)純化此溶液並在減壓下去除溶劑。將產物在真空中乾燥4 h，得到白色固體狀N5-環丙基-1-(2-氟-5-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(41.2 mg, 0.115 mmol, 27.1%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.91 min, [MH]<sup>+</sup> = 358.1。

**實例58：1-((1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

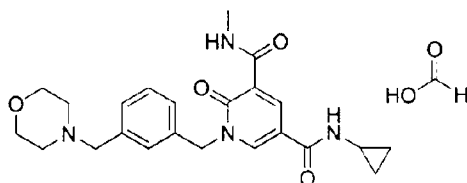


將N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(60 mg, 0.255 mmol)、6-(溴甲基)-1H-苯并[d]咪唑(88 mg, 0.417 mmol)、碳酸鉀(75 mg, 0.543 mmol)及DMF (2 mL)在90°C下在N<sub>2</sub>下攪拌過夜，隨後再保持3 h。濃縮所得懸浮液並將其分配於EtOAc (20 mL)與水(20 mL)之間。用EtOAc (2 × 20 mL)萃取水相並將合併之有機層經疏水矽料乾燥並濃縮，得到83 mg無色油狀物。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 10 g筒，利用0-100% (於MeOH之DCM溶液中之20% 2M NH<sub>3</sub>) /DCM溶析)上層析純化此油狀物。濃縮適當流份，得到12 mg白色固體。藉由MDAP (甲酸)進一步純化此固體。濃縮適當流份，得到白色固體狀1-((1H-苯并[d]咪唑-6-基)

甲基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(7 mg, 0.017 mmol, 6.76%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.40 min, [MH]<sup>+</sup> = 366。

**實例59：N5-環丙基-N3-甲基-1-(3-(嗎啉基甲基)苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺甲酸鹽**



向乾燥微波小瓶中添加5-溴-N-甲基-1-(3-(嗎啉基甲基)苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(79 mg, 0.188 mmol)及N,N-二甲基吡啶-4-胺(46 mg, 0.377 mmol)並將其懸浮於無水1,4-二噁烷(2 mL)中。添加二乙醯氧基鈣(3 mg, 0.013 mmol)、(9,9-二甲基-9H-吡啶-4,5-二基)雙(二苯基膦)(8 mg, 0.014 mmol)及環丙胺(0.027 mL, 0.385 mmol)，隨後添加八羰基二鈷(20 mg, 0.058 mmol)。密封小瓶並在微波輻照下在80°C下加熱40 min，隨後在80°C下再加熱30min。藉助矽藻土筒(2.5 g)過濾反應混合物並將其分配於乙酸乙酯與水之間。分離有機層，乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)並濃縮，得到約82 mg粗製黃色油狀物。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 10 g筒，利用於MeOH/DCM中之0-10% 2M NH<sub>3</sub>經330 mL溶析)上層析純化此油狀物。在真空中濃縮含產物流份，得到10 mg淺黃色油狀物。將此油狀物溶解於MeOH (2 mL)中並將其裝載至2 g SCX筒(利用MeOH預溶析)上並利用MeOH (40 mL)溶析，隨後用於MeOH (40 mL)中之2M NH<sub>3</sub>溶析。在真空中濃縮含有期望產物之氨流份，得到8 mg淺黃色油狀物。藉由MDAP (高pH)進一步純化此油狀物且濃縮含有期望產物之流份，得到白色固體狀N5-環丙基-N3-甲基-1-(3-(嗎啉基甲基)苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-

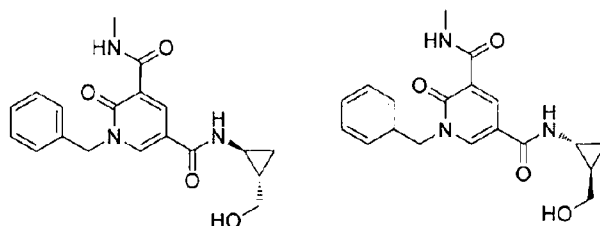
二甲醯胺,甲酸鹽(4 mg, 7.65  $\mu\text{mol}$ , 4.07%產率)。

LCMS (2 min 高pH):  $R_t = 0.80$  min,  $[\text{MH}]^+ = 425$ 。

**實例60**：1-苄基-N5-((1*S*,2*S*)-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺

及

**實例84**：1-苄基-N5-((1*R*,2*R*)-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



將DIPEA (0.842 mL, 4.82 mmol)添加至1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(897 mg, 3.13 mmol)、(2-胺基環丙基)甲醇(210 mg, 2.410 mmol, 購自(例如)Enamine)及HATU (1283 mg, 3.37 mmol)於DMF (10 mL)中之懸浮液中。將反應混合物在rt下攪拌90 min, 此後添加其他HATU (1283 mg, 3.37 mmol)及DIPEA (0.842 mL, 4.82 mmol)。使反應物在溶液中靜置2天。將反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間並用2×乙酸乙酯萃取水層。用2×水及1×鹽水洗滌有機層且然後使其通過疏水釉料。在減壓下去除溶劑並將所得紅色油狀物溶解於DCM中。將此溶液裝載至25 g Biotage SNAP 二氧化矽管柱上, 該管柱係於環己烷/乙酸乙酯(0 - 100%)中溶析。在流份中未觀察到產物, 故用乙酸乙酯/甲醇(0 - 20%)沖洗管柱。合併含產物流份並在減壓下去除溶劑。將所得淺橙色固體溶解於DMSO:甲醇(1:1)中, 並藉由MDAP (TFA)純化。合併含產物流份並在減壓下去除溶劑。將產物在真空中乾燥1 h並使其經受對掌性

分離。

#### 分析方法：

將約0.5 mg外消旋物溶解於50% EtOH/庚烷(1 mL)中。注入；將20  $\mu$ L試樣溶液注入至管柱上(4.6 mmid  $\times$  25 cm Chiralpak IA 批量編號 IA00CE-KL030)，利用40% EtOH/庚烷以1 mL/min之速率溶析並利用215 nm之波長分析。

#### 製備方法：

將約266 mg外消旋物溶解於EtOH (4 mL) + 熱量中。注入；將2 mL試樣溶液注入至管柱上(30 mm  $\times$  25 cm Chiralpak IA 批量編號 IA11321-01)，利用40% EtOH/庚烷以30 mL/min之速率溶析，並利用215 nm之波長分析。彙集17-22 min之流份並將其標記為峰1。此異構物含有相關雜質，該雜質在異構物之前面運行。彙集25.5-38 min之流份並將其標記為峰2。使用旋轉蒸發器使所彙集流份在真空下減少且然後將其轉移至經稱重燒瓶以如藉由上述分析方法所闡述進行最終分析。

峰1：此得到單一淺黃色固體狀鏡像異構物(129 mg)，但顯示此異構物係不純的。

峰2：此得到單一淺黃色固體狀鏡像異構物(實例60) (86 mg)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.73 min, [MH]<sup>+</sup> = 356.1。

藉由非對掌性製備型HPLC進一步純化對應於峰1之試樣：

#### 非對掌性純化

將試樣溶解於DMSO (6 mL)中。使用以下層析條件將3000  $\mu$ L注入物注入至Xselect CSH C18 (150 mm  $\times$  30 mm, 5  $\mu$ m)管柱上：溶劑A：0.1% v/v甲酸水溶液，溶劑B：甲酸於乙腈中之0.1% v/v溶液，流速：40

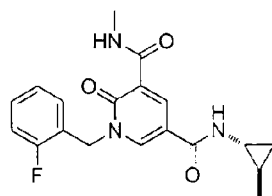
mL/min，梯度：如下：

時間/min	%B	%A
0	10	90
3.5	10	90
25	30	70
32	30	70
35	99	1

藉由二極體陣列及質譜信號之混合物確定分級：UV檢測：來自波長210 nm至350 nm之總信號。MS：Waters SQ，離子化模式：交替正性/負性電子噴霧，掃描範圍：100 AMU至1000 AMU，掃描時間：0.5 s，掃描間隔：0.2 s。流量及梯度係由兩個幫浦提供，且在注入期間穿過注入器之流速有所降低。在管柱之頭部引入殘餘流量，因此總體流量保持恆定。合併流份並在40°C下在排放之氮流下乾燥。此得到單一白色固體狀鏡像異構物(實例84) (89 mg)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.73 \text{ min}$ ,  $[MH]^+ = 356.1$ 。

**實例61：(+/-)-1-(2-氟苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

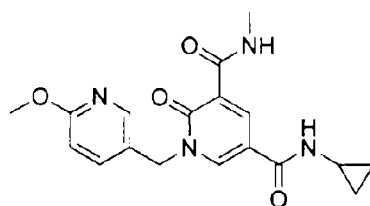


將THF (2.5 mL)添加至含有5-溴-1-(2-氟苄基)-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(150 mg, 0.442 mmol)、乙酸鈣(4.95 mg, 0.022 mmol)、羧基鈷(42.0 mg, 0.111 mmol)、(+/-)-(反式)-2-甲基環丙胺(62.9 mg, 0.885 mmol, 購自(例如)Fluorochem), xantphos (12.80 mg, 0.022 mmol)及DMAP (162 mg, 1.327 mmol)之密封微波小瓶中。藉由微波輻照

將反應混合物加熱至80°C並保持40 min。藉由微波輻照將反應混合物加熱至80°C並再保持35 min。將反應混合物分配於乙酸乙酯(20 mL)與水(20 mL)之間，用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取水層，並用水(2 × 20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌有機層。使此通過疏水釉料並在減壓下去除溶劑。將所得橙色油狀物溶解於DCM中並藉由急速層析使用25 g Biotage SNAP 二氧化矽管柱及10 - 100%乙酸乙酯/環己烷之梯度進行純化。合併流份，在真空中去除溶劑，並將產物溶解於DMSO:甲醇(1:1)中，並藉由MDAP (甲酸)純化。合併含產物流份並在減壓下去除溶劑。將產物在真空中乾燥2 h，得到白色固體狀1-(2-氟苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(60.2 mg, 0.168 mmol, 38.1%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.91 min, [MH]<sup>+</sup> = 358.1。

**實例62：5-溴-1-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺**

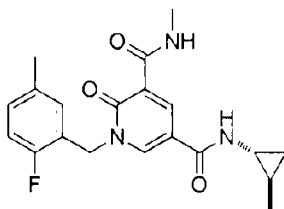


將5-溴-1-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(150 mg, 0.426 mmol)、羰基鈷(36.4 mg, 0.106 mmol)、DMAP (104 mg, 0.852 mmol)、乙酸鈣(II) (4.78 mg, 0.021 mmol)、環丙胺(24.32 mg, 0.426 mmol)及xantphos (12.32 mg, 0.021 mmol)添加至微波小瓶中。密封小瓶，添加THF (3.3 mL)，並將反應混合物在Biotage Initiator微波中在80°C下加熱30 min。用水(20 mL)稀釋所得混合物並用乙酸乙酯(20 mL)萃取。乾燥有機層，在真空下濃縮，並藉由MDAP (高pH)純化，合併適當流份並在真空下濃縮。將所得產物裝載於DCM中，並

藉由Biotage Isolera SNAP 10g 二氧化矽急速層析使用0-60%環己烷/乙酸乙酯之梯度進行純化。合併含產物流份並在真空下濃縮，得到白色固體狀產物(64 mg)。

LCMS (2 min 甲酸):  $R_t = 0.72$  min,  $[MH]^+ = 357.1$

**實例63：** (+/-)-1-(2-氟-5-甲基苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



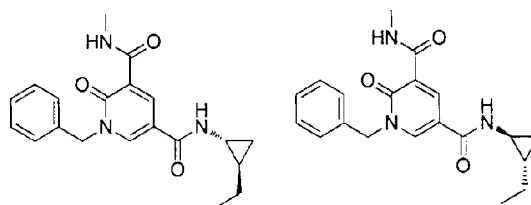
將5-溴-1-(2-氟-5-甲基苄基)-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(150 mg, 0.425 mmol)、羰基鈷(36.3 mg, 0.106 mmol)、DMAP (104 mg, 0.849 mmol)、乙酸鈣(II) (4.77 mg, 0.021 mmol)、(+/-)-(反式)-2-甲基環丙胺(30.2 mg, 0.425 mmol, 購自(例如)UkrOrgSynthesisLtd.)及 xantphos (12.29 mg, 0.021 mmol) 添加至微波小瓶中。密封小瓶並添加 THF (3.3 mL)，並將反應混合物在Biotage Initiator微波中在80°C下加熱30 min。用水(20 mL)稀釋所得混合物並用乙酸乙酯(20 mL)萃取。乾燥有機層，在真空下濃縮，並藉由MDAP (高pH)純化。合併含產物流份並在真空下濃縮，得到褐色固體狀產物(67 mg)。

LCMS (2 min 甲酸):  $R_t = 0.99$  min,  $MH^+ = 372.1$ 。

**實例64：** 1-苄基-N5-((1R,2R)-2-乙基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺

及

**實例65：** 1-苄基-N5-((1S,2S)-2-乙基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



使1-苄基-N5-(((+/-)-反式)-2-乙基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(例如，實例48, 約148 mg)經受對掌性分離：

#### 分析方法：

將約0.5 mg外消旋物溶解於50% EtOH/庚烷(1 mL)中。注入；將20  $\mu$ L試樣溶液注入至管柱上(4.6 mmid  $\times$  25 cm Chiralcel OJ-H批量編號 OJH0CE-QL055)，利用15% EtOH/庚烷以1 mL/min之速率溶析，並利用215 nm之波長分析。

#### 製備方法：

將約144 mg外消旋物溶解於EtOH (3 mL) + 熱量中。注入；將1.5mL試樣溶液注入至管柱上(2 cm  $\times$  25 cm Chiralcel OJ批量編號 OJ00CJ-PD002)，利用15% EtOH/庚烷以15 mL/min之速率溶析並利用215 nm之波長分析。彙集8-11 min之流份並將其標記為峰1；彙集11-13 min之流份並將其標記為混合峰；彙集13-20 min之流份並將其標記為峰2。彙集混合流份，使其在真空下減少並使用上述製備方法再處理。

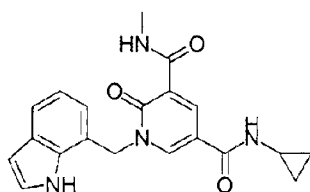
此得到淺黃色固體狀鏡像異構物1 (實例64) (67 mg)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.99$  min,  $[MH]^+ = 354.1$ 。

此得到淺黃色固體狀鏡像異構物2 (實例65) (65 mg)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.99$  min,  $[MH]^+ = 354.1$ 。

**實例66：1-((1H-吡啶-7-基)甲基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



向N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-((1-甲基咪唑基-1H-吡啶-7-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(124 mg, 0.120 mmol)於在氮下在rt下攪拌之甲醇(399  $\mu$ L)及THF (797  $\mu$ L)中之溶液中一次性添加固體碳酸銨(117 mg, 0.359 mmol)。將反應混合物在70°C下攪拌1 h。在真空中濃縮反應混合物，之後將其吸收於二氯甲烷(20 mL)及水(15 mL)中。用2M HCl (1 mL)酸化水相並用二氯甲烷(5  $\times$  10 mL)萃取。藉助疏水釉料乾燥合併之有機物並在真空中蒸發，得到粗產物(99 mg)。將試樣溶解於MeOH/DMSO (1 mL, 1:1)中並藉由MDAP (甲酸)來純化。在氮流下乾燥溶劑，得到白色固體 (55 mg)。將試樣溶解於9 mL DMSO中。使用所列示之層析條件將3000  $\mu$ L注入物注入至CSH C18 150  $\times$  30 mm, 5  $\mu$ m管柱上。溶劑A：0.1%TFA酸水溶液，溶劑B：於乙腈中之0.1% TFA，流速：40 mL/min，梯度：如下：

時間/min	%B	%A
0	20	80
3.5	20	80
25	40	60
32	40	60
35	99	1

藉由二極體陣列及質譜信號之混合物確定分級：UV檢測：來自波長210 nm至350 nm之總信號。MS：Waters ZQ，離子化模式：正性電子噴霧，掃描範圍：100 AMU至1000 AMU，掃描時間：0.5 s，掃描間隔：0.2 s。流量及梯度係由兩個幫浦提供，且在注入期間穿過注入器之流量有

所降低。在管柱之頭部引入殘餘流量，因此總體流量保持恆定。合併流份並在40°C下在排放之氮流下乾燥，得到兩個仍然不純的試樣。

試樣1 = 11.8 mg (純度: 80%)，試樣2 = 57 mg (純度: 83%)。

再合併該等不純的試樣，並藉由對掌性製備型HPLC純化：

#### 分析方法：

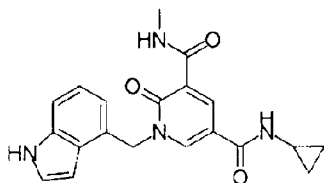
將約0.5 mg試樣溶解於50%EtOH/庚烷(1 mL)中。將20  $\mu$ L注入至管柱上(管柱 4.6 mmid  $\times$  25 cm Chiralpak IC, 批量編號IC00CE-OG021)，該管柱係利用40% EtOH (+0.2% 異丙胺)/庚烷溶析，流速= 1.0 mL/min，檢測波長= 215 nm, 4. Ref 550, 100

#### 製備方法：

將約68 mg試樣溶解於EtOH (4 mL)中。注入；將2 mL溶液注入至管柱上(管柱：30 mm  $\times$  25 cm Chiralpak, 批量編號IC10028-01)，該管柱係利用40% EtOH (+0.2% 異丙胺)/庚烷(+0.2% 異丙胺)溶析，流速= 30 mL/min，檢測波長，215 nm, 4. Ref 550, 100。總注入次數 = 2。彙集10-11 min之流份並將其標記為峰1。彙集15-18 min之流份並將其標記為峰2。使用旋轉蒸發器使所彙集流份在真空下減少且然後將其轉移至經稱重燒瓶以如藉由上述分析方法所闡述進行最終分析。在真空中進一步乾燥峰2期望產物，得到白色固體狀1-((1H-吡啶-7-基)甲基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(18.8 mg, 0.049 mmol, 41.0%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.90 min, [MH]<sup>+</sup> = 365.1。

**實例67：1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



向N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-((1-甲苜磺醯基-1H-吲哚-4-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(208 mg, 0.160 mmol)於在氮下在rt下攪拌之甲醇(535  $\mu$ L)及THF (1.070 mL)中之溶液中一次性添加固體碳酸鈉(157 mg, 0.481 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌40 min。使溫度增加至70 $^{\circ}$ C並繼續攪拌1 h。在真空中濃縮反應混合物並將殘餘物吸收於水(15 mL)及二氯甲烷(10 mL)中。用二氯甲烷(8  $\times$  10 mL)萃取水層，且藉助疏水釉料乾燥合併之有機物並在真空中蒸發。LCMS反映水相中之殘餘產物，用2M HCl (1 mL)酸化該水相且用二氯甲烷(3  $\times$  10 mL)進一步萃取。藉助疏水釉料乾燥合併之有機物並在真空中蒸發。使粗製殘餘物(136 mg)經受對掌性純化層析。

#### 分析方法：

將約0.5 mg試樣溶解於50% EtOH/庚烷(1 mL)中。將20  $\mu$ L注入至管柱上(管柱：4.6 mm id  $\times$  25 cm Chiralpak IC, 批號編號IC00CE-OG021)，該管柱係利用40% EtOH (+0.2%異丙胺)/庚烷溶析，流速= 1.0 mL/min，檢測波長= 215 nm, 4. Ref 550, 100

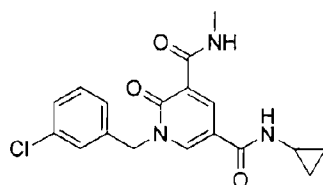
#### 製備方法：

將約135 mg試樣溶解於EtOH (5 mL) 中，加熱並離心。注入：將2.5 mL溶液注入至管柱上(管柱：30 mm  $\times$  25 cm Chiralpak, 批號編號IC10028-01)，該管柱係利用40% EtOH (+0.2%異丙胺)/庚烷(+0.2%異丙胺)溶析，流速= 30 mL/min，檢測波長，215 nm, 4. Ref 550, 100。總注入次數 = 2。彙集9.5-10.5 min之流份並將其標記為峰1。彙集12.5-14

min之流份並將其標記為峰2。使用旋轉蒸發器使所彙集流份在真空下減少且然後將其轉移至經稱重燒瓶以如藉由上述分析方法所闡述進行最終分析。峰2為期望產物並將其真空中乾燥，得到白色固體狀1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(52.8 mg, 0.138 mmol, 86%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.79$  min,  $[MH]^+ = 365.1$ 。

### 實例68：1-(3-氯苄基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺


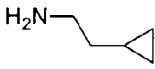
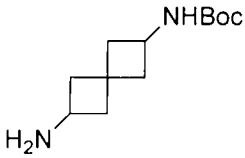
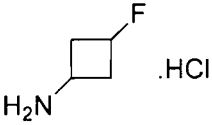
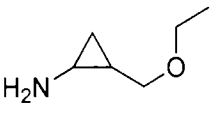
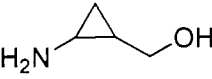


將5-溴-1-(3-氯苄基)-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(220 mg, 0.619 mmol)、羰基鈷(52.9 mg, 0.155 mmol)、DMAP (151 mg, 1.237 mmol)、乙酸鈣(II) (6.94 mg, 0.031 mmol)、環丙胺(0.044 mL, 0.619 mmol)及xantphos (17.90 mg, 0.031 mmol)添加至微波小瓶中。密封小瓶並添加THF (3 mL)，並將反應混合物在Biotage Initiator微波中在80°C下加熱30 min。用水(20 mL)稀釋所得混合物並用乙酸乙酯(20 mL)萃取。乾燥有機層，在真空下濃縮，並藉由MDAP (高pH)純化。合併含產物流份並在真空下濃縮，得到白色固體狀產物(81mg)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.92$  min,  $[MH]^+ = 360.0$ 。

### 實例69-74：1-(3-甲基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸之醯胺陣列

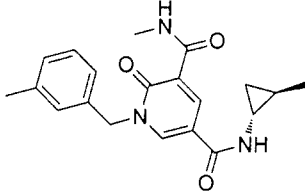
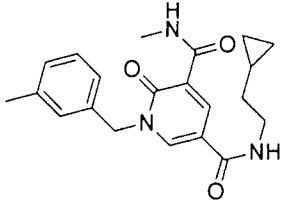
#### 單體

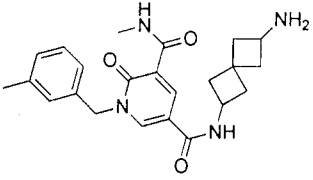
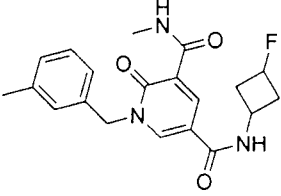
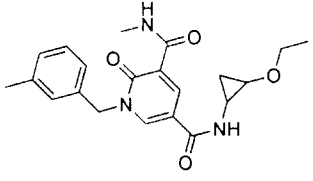
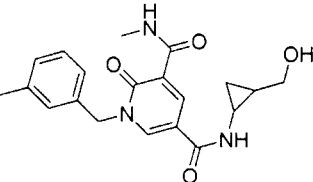
實例編號	試劑名稱	結構	MW	試劑質量(g)	試劑體積(mL)	mmol
69	外消旋-反式-2-甲基環丙胺	rac- 	45.08	0.0085	-	0.120
70	2-環丙基乙胺		85.15	0.0102	-	0.120
71	(6-氨基螺[3.3]庚-2-基)胺基甲酸第三丁基酯		226.32	0.016	-	0.071
72	3-氟環丁胺鹽酸鹽		125.57	0.0151	-	0.120
73	2-(乙氧基甲基)環丙胺		101.15	0.0121	-	0.120
74	(2-氨基環丙基)甲醇		87.12	0.0105	-	0.120

向1-(3-甲基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸 (300 mg, 1.0 mmol) 及HATU (380 mg, 1.0 mmol) 溶解於DMF (5 mL) 中之原液中添加DIPEA (520  $\mu$ L, 3.0 mmol)。振盪混合物並進行超音波處理以輔助分散。在小瓶中將此混合物之等份試樣(0.5 mL)添加至適當胺(0.12 mmol)中，隨後密封該小瓶。注意：向含有用於製備實例72之單體胺之反應物中添加其他DIPEA (50  $\mu$ L, 0.286 mmol)。振盪每一小瓶，之後使其在rt下靜置18 h。注意：向含有用於製備實例71之單體胺之反應物中添加其他HATU (0.038 g, 0.100 mmol) 及DIPEA (0.052 mL, 0.300 mmol)，之

後使此混合物在室溫下靜置1 h。將試樣原樣注入，並藉由MDAP (高pH) 純化。在板式排放裝置中在氮流下乾燥溶劑，得到所需產物。確定衍生自用於製備實例69之單體胺之產物仍存在雜質且因此藉由將其溶解於MeOH:DMSO (1 mL, 1:1)中再純化，並藉由MDAP (高pH)純化。在氮流下蒸發溶劑，得到所需產物。將衍生自用於製備實例71之胺單體之產物溶解於DCM (0.5 mL)中，添加TFA (0.5 mL)並對小瓶加蓋並進行超音波處理以輔助分散。使混合物在rt下靜置2 h且然後去除溶劑。將殘餘物再溶解於MeOH (0.5 mL)中並將其施加至SCX-2 SPE筒(100 mg,經MeOH (1 mL)預調節)之頂部。利用其他MeOH (1 mL)溶析筒，隨後用2M NH<sub>3</sub>/MeOH (1 mL)溶析。在板式排放裝置中在氮流下乾燥溶劑，得到如下表中所顯示之所需產物。

**實 例**

實例 編號	名稱	結構	質量 (mg)	產率 (%)	[MH] +	Rt (min)*
69	外消旋-N3-甲基-1-(3- 甲基苄基)-N5- ((1R,2R)-2-甲基環丙 基)-2-側氧基-1,2-二 氫吡啶-3,5-二甲醯胺		3.7	7.9	354	0.94
70	N5-(2-環丙基乙基)- N3-甲基-1-(3-甲基苄 基)-2-側氧基-1,2-二 氫吡啶-3,5-二甲醯胺		13.6	28	368	1.00

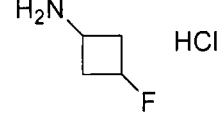
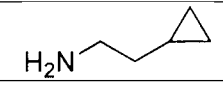
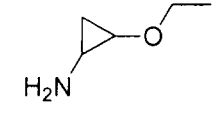
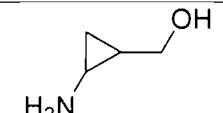
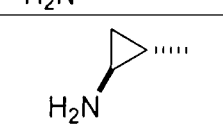
71	N5-(6-胺基螺[3.3]庚-2-基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		12.7	40	409	0.58
72	N5-(3-氟環丁基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		20.8	42	372	0.92
73	N5-(2-乙氧基環丙基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		20.9	41	384	0.92
74	N5-(2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		11.5	28	370	0.77

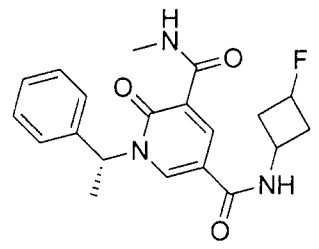
\* 所有LCMS皆使用2 min甲酸來執行。

### 實例75至79：(R)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-(1-苯基乙基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸之醯胺陣列

向(R)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-(1-苯基乙基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(30 mg, 0.1 mmol)及HATU (380 mg)於DMF (5 mL)中之原液中添加DIPEA (520  $\mu$ L)。振盪混合物並進行超音波處理以輔助分散。在微小的

小瓶中將混合物等分(0.5 mL)至一系列預稱重胺(0.100 mmol)中。對該等小瓶加蓋並振盪並使其在rt下靜置18 h。藉由MDAP (高pH)純化試樣。在氮流下乾燥溶劑，得到所需產物。實例75在添加DIPEA後將其他DIPEA (50  $\mu$ L)添加至反應混合物中。

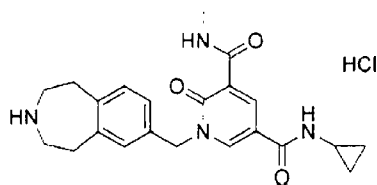
實例編號	試劑名稱	結構	MW	試劑質量 (g)	試劑體積 (mL)	mmol
75	3-氟環丁胺鹽酸鹽		125.57	0.015	-	0.100
76	2-環丙基乙胺		85.15	0.010	-	0.100
77	外消旋-2-乙氧基環丙胺		101.15	0.012	-	0.100
78	外消旋-(2-胺基環丙基)甲醇		87.12	0.010	-	0.100
79	(+/-)-(反式)-2-甲基環丙胺		71.12	0.007	-	0.100

實例編號	名稱	結構	質量 (mg)	產率 (%)	[MH] <sup>+</sup>	Rt (min)
75	(R)-N5-(3-氟環丁基)-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		11	26.7	371.9	0.91

76	( <i>R</i> )-N5-(2-環丙基乙基)-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		22.4	54.9	368.0	0.99
77	N5-(2-乙氧基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1-(( <i>R</i> )-1-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		20.8	48.8	383.9	0.90
78	N5-(2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1-(( <i>R</i> )-1-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		3.2	7.8	369.9	0.75
79	N3-甲基-N5-(( <i>反式</i> )-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1-(( <i>R</i> )-1-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		19.6	49.9	354.0	0.92

所有LCMS皆使用2 min甲酸方法來執行。

**實例80：N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-((2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮吡-7-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺鹽酸鹽**



將7-((5-(環丙基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮呷-3(2H)-甲酸第三丁基酯(100 mg, 0.202 mmol)及TFA (1 mL, 12.98 mmol)在rt下在DCM (4 mL)中攪拌30 min。濃縮反應混合物並將其裝載至5 g SCX筒(利用MeOH預調節)上並利用MeOH (20 mL)溶析，隨後利用於MeOH (20 mL)中之2M NH<sub>3</sub>溶析。合併含有產物之氨流份並濃縮，得到79 mg無色油狀物。藉由MDAP (甲酸)進一步純化此油狀物。將適當流份分配於DCM (30 mL)與飽和碳酸氫鈉溶液(30 mL)之間，用DCM (2 × 30 mL)萃取水層並用於DCM (3 × 30 mL)中之5% MeOH進一步萃取，將合併之有機層經疏水釉料乾燥並濃縮，得到104 mg白色固體。藉由MDAP (高pH)進一步純化此固體。濃縮適當流份，得到無色油狀N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-((2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呷-7-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(44 mg, 0.100 mmol, 49.7%產率)。將此產物溶解於MeOH (1 mL)中，並添加於乙醚(0.11 mL, 0.110 mmol)中之1M HCl並將試樣排放，得到橙色固體狀N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-((2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呷-7-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺鹽酸鹽(42 mg, 0.088 mmol, 43.4%產率)

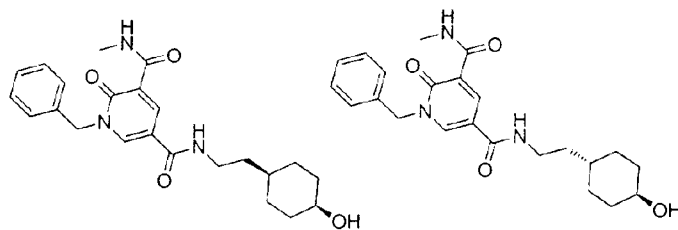
LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.46 min, [MH]<sup>+</sup> = 395。

**實例81：1-苄基-N5-(2-((順式)-4-羥基環己基)乙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

及

**實例85：1-苄基-N5-(2-((反式)-4-羥基環己基)乙基)-N3-甲基-2-側氧基-**

## 1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



向1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(50.1 mg, 0.175 mmol)、4-(2-胺基乙基)環己醇(53.9 mg, 0.376 mmol, 購自(例如)TCI)及HATU (80.5 mg, 0.212 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.061 mL, 0.350 mmol)。將混合物在rt下攪拌1.25 h。添加其他HATU (43 mg, 0.113 mmol)及DIPEA (0.0305 mL, 0.175 mmol)並繼續攪拌1 h。然後在氮流下濃縮反應混合物，之後用DMSO/甲醇之2:1混合物補足至2 mL並藉由MDAP (甲酸)直接純化。在氮流下單獨濃縮兩種非鏡像異構物產物之所需流份。

*順式*-異構物：在真空中進一步乾燥，得到白色固體1-苄基-N5-(2-((*順式*)-4-羥基環己基)乙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(33.9 mg, 0.082 mmol, 47.1% 產率)。

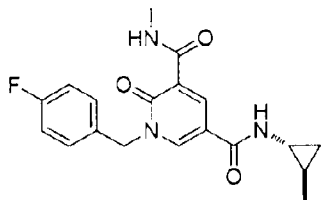
LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.86 min, [MH]<sup>+</sup> = 412.2。

*反式*-異構物：溶解於DMSO (1 mL)中並藉由MDAP (甲酸)再純化。在氮流下濃縮所需流份，之後將其溶解於二氯甲烷/甲醇之1:1混合物中，在氮流下濃縮並在真空中乾燥，得到白色固體狀1-苄基-N5-(2-((*反式*)-4-羥基環己基)乙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(19.9 mg, 0.048 mmol, 27.6% 產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.84 min, [MH]<sup>+</sup> = 412.2。

**實例82**：(+/-)-1-(4-氟苄基)-N3-甲基-N5-((*反式*)-2-甲基環丙基)-2-側氧

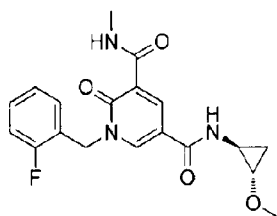
### 基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



將1-(4-氟苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(200 mg, 0.657 mmol)吸收於DMF (5 mL)中且添加HATU (275 mg, 0.723 mmol)，隨後添加DIPEA (0.230 mL, 1.315 mmol)。將反應混合物攪拌5 min，然後添加(+/-)-(反式)-2-甲基環丙胺(46.7 mg, 0.657 mmol)，並將反應物攪拌1 h。將反應混合物吸收於乙酸乙酯(20 mL)中。用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)及水(20 mL)洗滌有機層。合併有機層並在真空下濃縮。將固體吸收於DCM中，並藉由Biotage Isolera急速層析使用SNAP 25 g 二氧化矽筒使用0-60% EtOAc/環己烷之梯度進行純化。合併適當流份，並在真空下濃縮，得到白色固體狀期望產物(152 mg)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.92$  min,  $[MH]^+ = 358.1$ 。

### 實例83：1-(2-氟苄基)-N5-((1*S*\*,2*S*\*)-2-甲氧基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



將THF (2.3 mL)添加至含有5-溴-1-(2-氟苄基)-N-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(120 mg, 0.354 mmol)、2-甲氧基環丙胺HCl鹽(46.2 mg, 0.531 mmol, 購自(例如)ZereneX)、乙酸鈣(3.96 mg, 0.018 mmol)、羰基鈷(33.6 mg, 0.088 mmol)、xantphos (10.24 mg, 0.018 mmol)及DMAP (130 mg, 1.061 mmol)之密封微波小瓶中。藉由微波輻照

將反應混合物加熱至80°C並保持35 min。然後藉由微波輻照將反應混合物加熱至80°C並保持20 min，並藉由微波輻照加熱至80°C並再保持20 min。將反應混合物分配於乙酸乙酯(20 mL)與水(20 mL)之間，用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取水層，並用水(2 × 20 mL)洗滌有機層。使此通過疏水矽料並在減壓下去除溶劑。將所得橙色固體溶解於DMSO:甲醇(1:1)中，並藉由MDAP (TFA)純化。將含產物流份置於圓底燒瓶中並在減壓下去除溶劑。將此在真空中乾燥4 h，得到淺橙色固體狀1-(2-氟苄基)-N5-(2-甲氧基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(23 mg, 0.062 mmol, 17.41%產率)，藉由對掌性製備型HPLC純化該產物：

#### 分析方法：

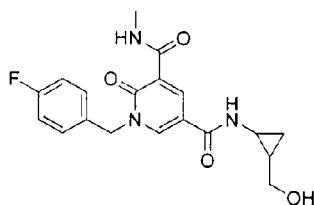
將約0.5 mg外消旋物溶解於50% EtOH/庚烷(1 mL)中。注入；將20 μL試樣溶液注入至管柱上(4.6 mmid × 25 cm Chiralcel OJ-H批量編號OJH0CE-RK007)，利用15% EtOH/庚烷以1 mL/min之速率溶析並利用215 nm之波長分析。

#### 製備方法：

將約20 mg外消旋物溶解於EtOH (2 mL)中。注入；將2mL試樣溶液注入至管柱上(30 mm ×25 cm Chiralcel OJ-H批量編號OJH10027-01)，利用15% EtOH/庚烷以30 mL/min之速率溶析，並利用215 nm之波長分析。彙集23.5-26 min之流份並將其標記為峰2。此得到單一淺黃色固體狀鏡像異構物(實例83) (9 mg)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.83 min, [MH]<sup>+</sup> = 374.1。

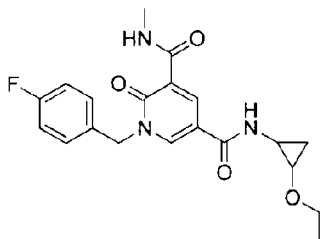
**實例86：1-(4-氟苄基)-N5-(2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



將1-(4-氟苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(200 mg, 0.657 mmol)吸收於DMF (5 mL)中並添加HATU (275 mg, 0.723 mmol)，隨後添加DIPEA (0.230 mL, 1.315 mmol)。將反應混合物攪拌5 min，然後添加(2-胺基環丙基)甲醇(57.3 mg, 0.657 mmol，購自(例如)Enamine)並將反應物攪拌1 h。在真空下濃縮反應混合物，並藉由MDAP (高pH)純化。合併適當流份，並在真空下濃縮，得到白色固體狀產物(152 mg)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.75$  min,  $[MH]^+ = 374.1$ 。

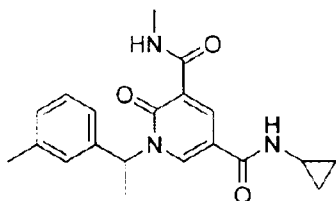
**實例87：N5-(2-乙氧基環丙基)-1-(4-氟苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



將1-(4-氟苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(200 mg, 0.657 mmol)吸收於DMF (5 mL)中，並添加HATU (275 mg, 0.723 mmol)，隨後添加DIPEA (0.230 mL, 1.315 mmol)。將反應混合物攪拌5 min，然後添加2-乙氧基環丙胺(66.5 mg, 0.657 mmol，購自(例如)Enamine)，並將反應物攪拌1 h。在真空下濃縮反應混合物，並藉由MDAP (高pH)純化。合併適當流份，並在真空下濃縮，得到黃色固體狀產物(102 mg)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.90$  min,  $[MH]^+ = 388.1$ 。

**實例88：外消旋-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-(間-甲苯基)乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



將5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-(1-(間-甲苯基)乙基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(185 mg, 0.589 mmol)、HATU (338 mg, 0.889 mmol)、DIPEA (0.308 mL, 1.766 mmol)、環丙胺(0.082 mL, 1.177 mmol)及DMF (2 mL)在rt下在N<sub>2</sub>下攪拌1 h。添加LiCl溶液(20 mL)並將反應混合物分配於EtOAc (20 mL)與水(20 mL)之間，用EtOAc (2 × 20 mL)萃取水相並將合併之有機層經疏水釉料乾燥並濃縮，得到686 mg黃色油狀物。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 50 g筒，利用0-100% EtOAc/環己烷溶析)上層析純化此油狀物。濃縮適當流份，得到376 mg橙色油狀物。藉由MDAP (TFA)進一步純化此油狀物並濃縮適當流份，得到無色油狀物外消旋-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-(間-甲苯基)乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(61 mg, 0.155 mmol, 26.4%產率)。

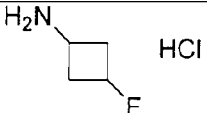
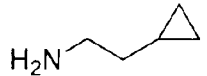
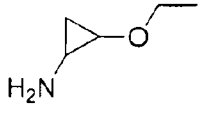
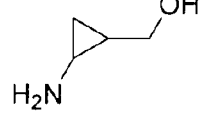
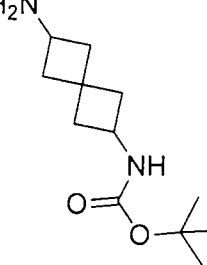
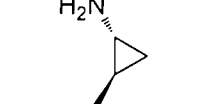
LCMS (2 min甲酸): Rt=0.96 min, [MH]<sup>+</sup> = 354。

**實例89-94：1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸之醯胺陣列**

向1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(316 mg, 1 mmol)及HATU (380 mg)於DMF (5 mL)中之原液中添加DIPEA (520 μL)。振盪混合物並進行超音波處理以輔助分散。將混合物等分(0.55 mL)至一系列預稱重胺(如下表中所顯示)中。對該等加蓋並振盪並使其在rt下靜置18 h。藉由MDAP (高pH)純化試樣。在氮流下乾燥溶

劑，得到所需產物。將實例93溶解於DCM (0.5 mL)中並用TFA (0.5 mL)處理並使溶液在加蓋小瓶中在rt下靜置2 h。蒸發反應混合物並將殘餘物溶解於MeOH (0.5 mL)中。將溶液將施加至MeOH預調節之100 mg SCX-2筒，然後用MeOH (1 mL)洗滌該筒，隨後用於MeOH溶液(1 mL)中之2M氨洗滌。將鹼性洗滌物蒸發至乾燥，得到呈游離鹼形式之最終去保護之化合物(如下表中所顯示)。

### 單體

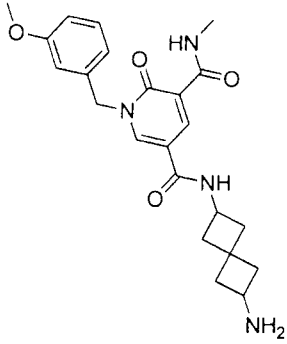
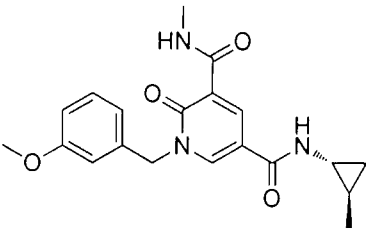
實例編號	試劑名稱	結構	MW	試劑質量(g)	試劑體積(mL)	mmol
89	3-氟環丁胺鹽酸鹽		125.57	0.015	-	0.120
90	2-環丙基乙胺		85.15	0.010	-	0.120
91	外消旋-2-乙氧基環丙胺		101.15	0.012	-	0.120
92	外消旋-(2-氨基環丙基)甲醇		87.12	0.010	-	0.120
93	(6-氨基螺[3.3]庚-2-基)胺基甲酸第三丁基酯		226.32	0.027	-	0.120
94	外消旋-(反式)-2-甲基環丙胺		71.12	0.009	-	0.120

### 實

### 例

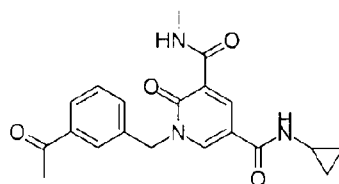
實例編號	名稱	結構	質量(mg)	產率(%)	[MH] <sup>+</sup>	Rt(min)

89	N5-(3-氟環丁基)- 1-(3-甲氧基苄 基)-N3-甲基-2-側 氧基-1,2-二氫吡 啶-3,5-二甲醯胺		24.9	57.8	388	0.89
90	N5-(2-環丙基乙 基)-1-(3-甲氧基 苄基)-N3-甲基-2- 側氧基-1,2-二氫 吡啶-3,5-二甲醯 胺		21.6	50.7	384	0.97
91	外消旋-N5-(2-乙 氧基環丙基)-1- (3-甲氧基苄基)- N3-甲基-2-側氧 基-1,2-二氫吡啶- 3,5-二甲醯胺		20.1	45.3	400	0.89
92	外消旋-N5-(2-(羥 基甲基)環丙基)- 1-(3-甲氧基苄 基)-N3-甲基-2-側 氧基-1,2-二氫吡 啶-3,5-二甲醯胺		6	14.0	386	0.74

93	<b>N5-(6-胺基螺 [3.3]庚-2-基)-1- (3-甲氧基苄基)- N3-甲基-2-側氧 基-1,2-二氫吡啶- 3,5-二甲醯胺</b>		11.7	24.8	425	0.56
94	<b>外消旋-1-(3-甲氧 基苄基)-N3-甲基 -N5-((反式)-2-甲 基環丙基)-2-側氧 基-1,2-二氫吡啶- 3,5-二甲醯胺</b>		19.8	48.2	370	0.91

所有LCMS皆係使用2 min甲酸方法來執行。

**實例95：1-(3-乙醯基苄基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

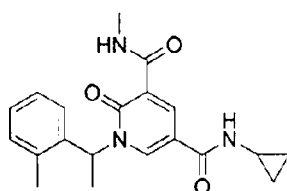


向1-(3-乙醯基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(250 mg, 0.510 mmol)及HATU (291 mg, 0.765 mmol)於在rt下攪拌之DMF (2041  $\mu$ L)中之溶液中添加環丙胺(71.9  $\mu$ L, 1.020 mmol)及DIPEA (178  $\mu$ L, 1.020 mmol)。並將反應物攪拌約18 h。另一份HATU (194 mg, 0.510 mmol)並將反應物再攪拌1 h。將反應混合物倒入水(45 mL)中並用乙酸乙酯(3  $\times$  20 mL)及乙醚(2  $\times$  20 mL)萃取水層。藉助疏水性釉料乾燥合併之有機物並在真空中蒸發，得到橙色油狀粗產物(425 mg)。將該油狀

物於二氯甲烷/甲醇中裝載至25 g SNAP二氧化矽筒上並經由Biotage SP4 急速層析自15-75% (3:1 乙酸乙酯:乙醇)/環己烷溶析進行純化。合併純流份，並在真空中蒸發，得到澄清膠狀期望產物(203 mg)。將產物吸收於乙酸乙酯(50 mL)中且用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。藉助疏水釉料乾燥有機層並在真空中蒸發，得到1-(3-乙醯基苄基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(148 mg, 0.383 mmol, 75%產率)。亦合併來自SP4層析之混合流份並在真空中蒸發，得到澄清膠狀物，將其吸收於乙酸乙酯(50 mL)中並用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。藉助疏水釉料乾燥有機層並在真空中蒸發，得到其他澄清玻璃狀1-(3-乙醯基苄基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(38 mg, 0.095 mmol, 18.65%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.75$  min,  $[MH]^+ = 368.2$ 。

**實例96：外消旋-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-(鄰甲苯基)乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

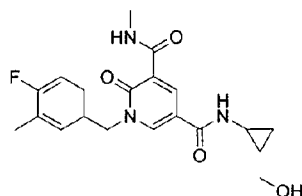


將5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-(1-(鄰甲苯基)乙基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(190 mg, 0.604 mmol)、HATU (355 mg, 0.934 mmol)、DIPEA (0.32 mL, 1.832 mmol)、環丙胺(0.084 mL, 1.209 mmol)及DMF (2 mL)在rt下在 $N_2$ 下攪拌2 h。用LiCl溶液(20 mL)洗滌反應混合物並將其分配於EtOAc (20 mL)與水(20 mL)之間。用EtOAc (2 × 20 mL)萃取水相並將合併之有機層經疏水釉料乾燥並濃縮，得到449 mg紅色油狀物。藉由在 $SiO_2$  (Biotage SNAP 50 g筒, 利用0-100% EtOAc/環己烷溶析)上層析純化

此油狀物。濃縮適當流份，得到外消旋-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-(鄰甲苯基)乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(183 mg, 0.466 mmol, 77%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.93$  min,  $[MH]^+ = 354$ 。

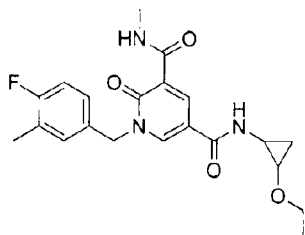
**實例97：1-(4-氟-3-甲基苄基)-N5-(2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



將1-(4-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(200 mg, 0.628 mmol)吸收於DMF (5 mL)中，並添加HATU (263 mg, 0.691 mmol)，隨後添加DIPEA (0.219 mL, 1.257 mmol)。將反應混合物攪拌5 min，然後添加(2-胺基環丙基)甲醇(54.7 mg, 0.628 mmol, 購自(例如)Enamine)，並將反應物攪拌1 h。在真空下濃縮反應混合物，並藉由MDAP (高pH)純化。合併適當流份並在真空下濃縮，得到粗產物。藉由MDAP (高pH)進一步純化此粗產物。合併含產物流份，得到白色固體狀產物(140 mg)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.83$  min,  $[MH]^+ = 388.1$ 。

**實例98：N5-(2-乙氧基環丙基)-1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

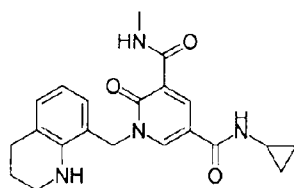


將1-(4-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-

甲酸(200 mg, 0.628 mmol)吸收於DMF (5 mL)中，並添加HATU (263 mg, 0.691 mmol)，隨後添加DIPEA (0.219 mL, 1.257 mmol)。將反應混合物攪拌5 min，然後添加2-乙氧基環丙胺(63.6 mg, 0.628 mmol, 購自(例如)Enamine)，並將反應物攪拌1 h。在真空下濃縮反應混合物，並藉由MDAP (高pH)純化。合併適當流份並在真空下濃縮，得到白色固體狀期望產物(141 mg, 0.351 mmol, 55.9%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.98$  min,  $[MH]^+ = 402.2$ 。

**實例99：N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-((1,2,3,4-四氫喹啉-8-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

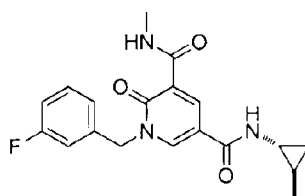


向5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-((1,2,3,4-四氫喹啉-8-基)甲基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(132 mg, 0.255 mmol)及HATU (146 mg, 0.383 mmol)於DMF (1 mL) (在rt下攪拌)中之溶液中添加環丙胺(54.0  $\mu$ L, 0.766 mmol)及DIPEA (89  $\mu$ L, 0.510 mmol)。將反應物攪拌16 h。添加另一份HATU (48.5 mg, 0.128 mmol)並使反應繼續17 h。添加另一份HATU (48.5 mg, 0.128 mmol)並將反應物攪拌20.5 h。將反應混合物倒入飽和氯化鋰水溶液(15 mL)中並用乙酸乙酯(4  $\times$  10 mL)萃取水溶液。用鹽水洗滌合併之有機物，藉助疏水釉料乾燥並在真空中蒸發，得到橙色油狀粗產物(311 mg)。將試樣於二氯甲烷中裝載至25 g SNAP筒上並經由Biotage SP4急速層析自10 - 50 % (3:1乙酸乙酯:乙醇)/環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到黃色固體(99 mg)。將試樣溶解於1:1 MeOH:DMSO (2  $\times$  1 mL)中並藉由MDAP (高pH)來純化。在真空中蒸發

溶劑，得到黃色固體狀N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-((1,2,3,4-四氫喹啉-8-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(47 mg, 0.117 mmol, 46.0%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.86$  min,  $[MH]^+ = 381.2$ 。

**實例100：(+/-)-1-(3-氟苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



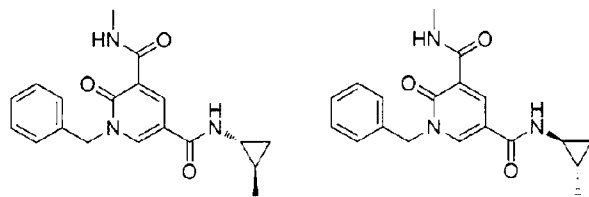
將DIPEA (0.276 mL, 1.578 mmol)添加至1-(3-氟苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(200 mg, 0.526 mmol)、(+/-)-(反式)-2-甲基環丙胺(74.8 mg, 1.052 mmol, 購自(例如)Fluorochem)及HATU (300 mg, 0.789 mmol)於DMF (4 mL)中之懸浮液中。將反應混合物在rt下攪拌4 h，此後添加其他(+/-)-(反式)-2-甲基環丙胺(74.8 mg, 1.052 mmol)、HATU (300 mg, 0.789 mmol)及DIPEA (0.276 mL, 1.578 mmol)。使反應混合物在溶液中靜置過夜。將所得橙色油狀物溶解於1:1 DMSO:甲醇中，並藉由MDAP (TFA)純化。合併含產物流份並在減壓下去除溶劑。將產物在真空中乾燥2 h，得到深橙色固體狀(+/-)-1-(3-氟苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(72 mg, 0.201 mmol, 38.3%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.93$  min,  $[MH]^+ = 358.2$ 。

**實例101：1-苄基-N3-甲基-N5-((1R,2R)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

及

**實例102：1-苄基-N3-甲基-N5-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



將(+/-)-(反式)-2-甲基環丙胺(149 mg, 2.096 mmol, 購自(例如)Fluorochem)添加至1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(300 mg, 1.048 mmol)、HATU (598 mg, 1.572 mmol)及DIPEA (0.549 mL, 3.14 mmol)於DMF (6 mL)中之懸浮液中。將反應混合物攪拌1 h並使其反應整個週末。添加其他(+/-)-(反式)-2-甲基環丙胺(149 mg, 2.096 mmol)、HATU (598 mg, 1.572 mmol)及DIPEA (0.549 mL, 3.14 mmol)並將反應物攪拌1 h。將反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間並用2×乙酸乙酯萃取水層。用2×水及1×鹽水洗滌有機層並在減壓下去除溶劑。將所得橙色油狀物溶解於DCM中並將其裝載至25 g Biotage SNAP 二氧化矽管柱上，該管柱係利用環己烷:乙酸乙酯(0 - 80%)溶析。合併含產物流份並在減壓下去除溶劑。將產物在真空中乾燥2天。藉由MDAP (甲酸)進一步純化產物並在減壓下去除溶劑。將清潔產物在真空中乾燥1天，得到淺黃色固體狀(+/-)-1-苄基-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(70 mg, 0.206 mmol, 19.68%產率)。藉由對掌性HPLC純化外消旋混合物：

**分析方法：**

將約0.5 mg外消旋物溶解於50% EtOH/庚烷(1 mL)中。注入；將20  $\mu$ L試樣溶液注入至管柱上(4.6 mm id  $\times$  25 cm Chiralcel OJ-H批量編號 OJH0CE-QL055)，利用5% EtOH (+0.2%異丙胺)/庚烷以1 mL/min之速率

溶析，並利用215 nm之波長分析。

### 製備方法：

將約70 mg外消旋物溶解於EtOH (0.5 mL)中。注入：將0.5mL試樣溶液注入至管柱上(30 mm ×25 cm Chiralcel OJ-H 批號OJH10027-01)，利用5% EtOH (+0.2%異丙胺)/庚烷(+0.2%異丙胺)以30 mL/min之速率溶析，並利用215 nm之波長分析。

彙集34-41 min之流份並將其標記為峰1。

此得到單一白色固體狀鏡像異構物1 (實例101) (20 mg)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.90$  min,  $[MH]^+ = 340.1$ 。

彙集44-54 min之流份並將其標記為峰2。

此得到單一白色固體狀鏡像異構物2 (實例102) (23 mg)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.90$  min,  $[MH]^+ = 340.1$ 。

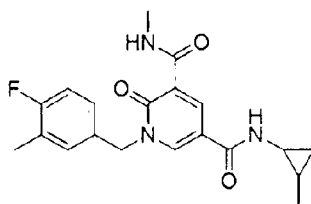
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CHCl}_3\text{-d}$ )  $\delta$  ppm 9.52 (br. s., 1 H) 8.66 (d,  $J=2.7$  Hz, 1 H) 8.46 (d,  $J=2.7$  Hz, 1 H) 7.29 - 7.41 (m, 5 H) 6.39 (br. s., 1 H) 5.25 (s, 2 H) 2.99 (d,  $J=4.9$  Hz, 3 H) 2.55 (dd,  $J=7.1, 3.7$  Hz, 1 H) 1.14 (d,  $J=6.1$  Hz, 3 H) 0.97 (app. dq,  $J=9.2, 6.0, 6.0, 6.0, 6.0, 3.3$  Hz, 1 H) 0.77 (ddd,  $J=9.3, 5.5, 3.8$  Hz, 1 H) 0.61 - 0.67 (m, 1 H)

### 實例102之製備之替代製程：

向1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(1.7 g)及(1*S*,2*S*)-2-甲基環丙胺鹽酸鹽(0.639 g, 1當量)於二氯甲烷(25.5 mL)中之懸浮液中添加三乙胺(2.48 mL, 3當量)。在冷卻下逐滴添加丙基膦酸酐(50%於乙酸乙酯中, 3.53 mL, 1.1當量)以使溫度保持低於20°C。然後將混合物在rt下攪拌1 h。在HPLC完成後，添加飽和碳酸氫鈉溶液(10 mL)。在攪

拌10 min後，分離各層並用DCM (5 vol)反萃取水相。用水(2× 10 mL)洗滌合併之DCM 層。然後將DCM層經硫酸鈉乾燥並將其以120 mL/min泵送穿過2 透鏡體R55SP ζ碳庫諾筒(2 lenticle R55SP zeta carbon cuno cartridge)。用DCM (17 mL)洗滌該筒並將合併之DCM溶液濃縮至乾燥，得到黃色泡沫狀物。在攪拌30 min後將該泡沫狀物溶解於乙酸乙酯(34 mL)中，自溶液沈澱出固體並使漿液冷卻至 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 並使其老化至少2 h。然後在真空下過濾掉固體並用冷乙酸乙酯(3.4 mL)洗滌。然後將產物在真空中在 $40^\circ\text{C}$ 下乾燥至恆定探針溫度。產率：52.6%。

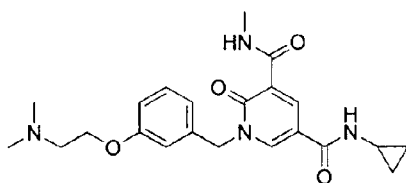
**實例103：1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-N5-(2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



將1-(4-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(200 mg, 0.628 mmol)吸收於DMF (5 mL)中，並添加HATU (263 mg, 0.691 mmol)，隨後添加DIPEA (0.219 mL, 1.257 mmol)。將反應混合物攪拌5 min，然後添加2-甲基環丙胺(44.7 mg, 0.628 mmol，購自(例如)Enamine)，並將反應物攪拌1 h。在真空下濃縮反應混合物，並藉由MDAP (高pH)純化。合併適當流份並在真空下濃縮，得到白色固體狀期望產物(166 mg, 0.447 mmol, 71.1%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.00 \text{ min}$ ,  $[\text{MH}]^+ = 372.1$ 。

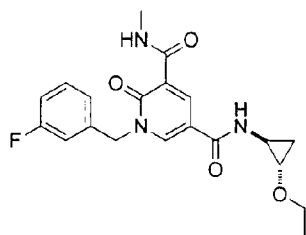
**實例104：N5-環丙基-1-(3-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



在rt下在N<sub>2</sub>下將2-溴-N,N-二甲基乙胺(23 mg, 0.151 mmol, 購自(例如)City Chemical LLC)添加至N5-環丙基-1-(3-羥基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(46 mg, 0.135 mmol)及氫化鈉(11 mg, 於礦物油中之60%分散液, 0.275 mmol)於DMF (1 mL)中之懸浮液中。1.5 h後, 添加其他份氫化鈉(10 mg, 於礦物油中之60%分散液, 0.25 mmol)及2-溴-N,N-二甲基乙胺(40 mg, 0.263 mmol)。在攪拌另外1 h後, 添加其他份2-溴-N,N-二甲基乙胺(102 mg, 0.674 mmol)及氫化鈉(20 mg, 於礦物油中之60%分散液, 0.50 mmol)並將反應混合物攪拌過夜。用水(20 mL)淬滅反應物, 用EtOAc (3 × 20 mL)萃取並將合併之有機層經疏水釉料乾燥並濃縮, 得到193 mg白色。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 25 g筒, 利用0-50% (於EtOAc中之25% EtOH) /EtOAc)溶析, 隨後用於MeOH之DCM溶液中 之20% 2M NH<sub>3</sub>溶析)上層析純化此固體並收集適當流份, 得到無色油狀N5-環丙基-1-(3-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(6 mg, 0.012 mmol, 9.18%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.46 min, [MH]<sup>+</sup> = 413。

**實例105: N5-(((+/-)-反式)-2-乙氧基環丙基)-1-(3-氟苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



將DIPEA (0.276 mL, 1.578 mmol)添加至1-(3-氟苄基)-5-(甲基胺甲

醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(200 mg, 0.526 mmol)、2-乙氧基環丙胺HCl鹽(106 mg, 1.052 mmol, 購自(例如)Enamine)及HATU (300 mg, 0.789 mmol)於DMF (4 mL)中之懸浮液中。將反應混合物在rt下攪拌90 min。將反應混合物分配於乙酸乙酯(20 mL)與水(20 mL)之間並用水(2 × 20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌有機層。使此通過疏水矽料並在減壓下去除溶劑。將所得橙色油狀物溶解於DCM中並藉由急速層析使用25 g Biotage SNAP二氧化矽管柱及0 - 100%乙酸乙酯/環己烷之梯度進行純化。發現流份係不純的，故合併含產物流份，在減壓下去除溶劑，並將所得橙色油狀物溶解於DMSO/甲醇(1:1)中。然後藉由MDAP (TFA)純化此，合併含產物流份並在減壓下去除溶劑。將產物在真空中乾燥2天，得到呈非鏡像異構物混合物之形式之淺橙色固體狀N5-(2-乙氧基環丙基)-1-(3-氟苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(200 mg, 0.516 mmol, 98%產率)，藉由非對掌性HPLC拆分該等異構物：

將試樣溶解於9 mL DMSO中。使用所列示之層析條件將3000 µL注入物注入至CSH C18 150 × 30 mm, 5 µm管柱上。溶劑A：0.1% v/v甲酸水溶液，溶劑B：甲酸於乙腈中之0.1% v/v溶液，流速：40 mL/min，梯度：如下：

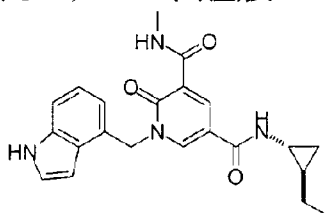
時間/min	%B	%A
0	20	80
3.5	20	80
25	40	60
32	40	60
35	99	1

藉由二極體陣列及質譜信號之混合物確定分級：UV檢測：來自波長210 nm至350 nm之總信號。MS：Waters SQ，離子化模式：交替正性/負

性電子噴霧，掃描範圍：100 AMU至1000 AMU，掃描時間：0.5 s，掃描間隔：0.2 s。流量及梯度係由兩個幫浦提供，且在注入期間穿過注入器之流量有所降低。在管柱之頭部引入殘餘流量，因此總體流量保持恆定。該分級將試樣收集至多個容器中併合併適宜流份並使用Biotage V10蒸發器乾燥。此得到白色固體狀反式-非鏡像異構物(實例105) (106 mg)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.90 \text{ min}$ ,  $[MH]^+ = 388.1$ 。

**實例106：(+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-((反式)-2-乙基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



向1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(25 mg, 0.077 mmol)及HATU (35.1 mg, 0.092 mmol)於在rt下攪拌之DMF (500  $\mu\text{L}$ )中之溶液中添加(+/-)-(反式)-2-乙基環丙胺鹽酸鹽(18.69 mg, 0.154 mmol, 購自(例如)Enamine)及DIPEA (26.8  $\mu\text{L}$ , 0.154 mmol)，並將反應物攪拌30 min。用DMSO (0.5 mL)稀釋反應混合物，並藉由MDAP (高pH)純化。在真空中蒸發溶劑，得到灰白色固體狀純產物(+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-((反式)-2-乙基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(15 mg, 0.036 mmol, 47.2%產率)。

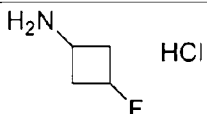
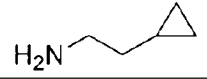
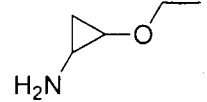
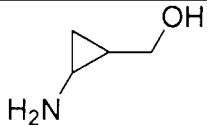
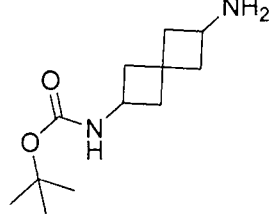
LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.93 \text{ min}$ ,  $[MH]^+ = 393.2$ 。

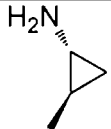
**實例107至112：1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸之醯胺陣列**

向1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(337 mg, 0.97 mmol)及HATU (374 mg)於DMF (5.5 mL)中之原

液中添加DIPEA (550  $\mu\text{L}$ )。振盪溶液並進行超音波處理以輔助分散並等分(0.55 mL)至一系列預稱重胺(如下表所顯示)中。將其他DIPEA (55  $\mu\text{L}$ )添加至實例107反應混合物中以補償胺單體之HCl鹽。18 h後，在rt下，將試樣原樣注入，並藉由MDAP (高pH)純化。在氮流下乾燥溶劑，得到所需產物。將實例111溶解於DCM (0.5 mL)中並用TFA (0.5 mL)處理並使溶液在加蓋小瓶中在rt下靜置2 h。蒸發反應混合物並將實例111溶解於MeOH (0.5 mL)中。將溶液施加至MeOH預調節之100 mg SCX-2筒，然後用MeOH (1 mL)洗滌該筒，隨後用於MeOH溶液(1 mL)中之2 M氨洗滌。將鹼性洗滌物蒸發至乾燥，得到呈游離鹼形式之最終去保護之化合物(如下表所顯示)。藉由MDAP (高pH)再純化實例111。在氮氣流下乾燥溶劑，得到所需產物。

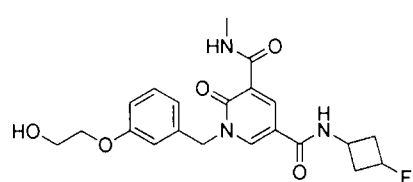
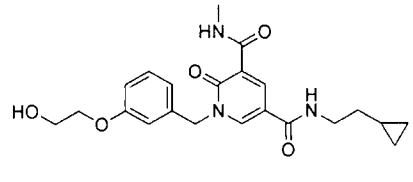
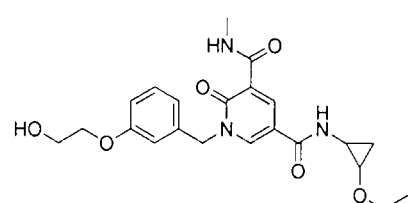
### 單體

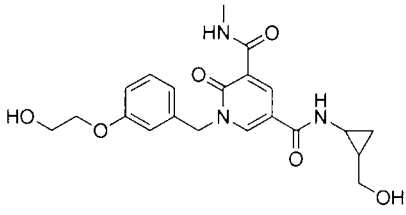
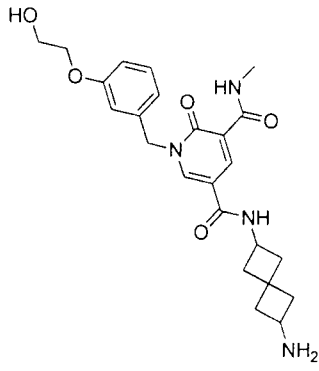
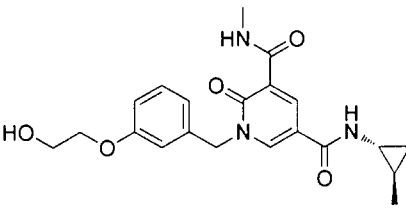
實例編號	試劑名稱	結構	MW	試劑質量(g)	試劑體積(mL)	mmol
107	3-氟環丁胺鹽酸鹽		125.57	0.014	-	0.120
108	2-環丙基乙胺		85.15	0.010	-	0.114
109	外消旋-2-乙氧基環丙胺		101.15	0.012	-	0.114
110	外消旋-(2-胺基環丙基)甲醇		87.12	0.010	-	0.114
111	(6-胺基螺[3.3]庚-2-基)胺基甲酸第三丁基酯		226.32	0.026	-	0.114

112	外消旋(反式)-2-甲基環丙胺		71.12	0.008	-	0.114
-----	-----------------	---	-------	-------	---	-------

實

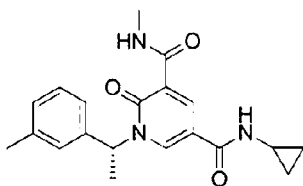
例

實例編號	名稱	結構	質量 (mg)	產率 (%)	[MH] <sup>+</sup>	Rt (min)
107	N5-(3-氟環丁基)-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		18.7	45.0	418	0.74
108	N5-(2-環丙基乙基)-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		19.5	47.4	414	0.82
109	外消旋-N5-(2-乙氧基環丙基)-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		17.3	40.5	430	0.74

110	外消旋-1-(3-(2- 羥基乙氧基)苄 基)-N5-(2-(羥基 甲基)環丙基)- N3-甲基-2-側氧 基-1,2-二氫吡啶 -3,5-二甲醯胺		12.6	30.5	416	0.62
111	N5-(6-胺基螺 [3.3]庚-2-基)-1- (3-(2-羥基乙氧 基)苄基)-N3-甲 基-2-側氧基-1,2- 二氫吡啶-3,5-二 甲醯胺		5.9	13.1	455	0.47
112	外消旋-1-(3-(2- 羥基乙氧基)苄 基)-N3-甲基- N5-((反式)-2-甲 基環丙基)-2-側 氧基-1,2-二氫吡 啶-3,5-二甲醯胺		8.4	21.1	400	0.75

所有LCMS皆係使用2 min甲酸方法來執行。

**實例 113：** (*R*<sup>\*</sup>)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-(間-甲苯基)乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺-鏡像異構物1



將外消旋-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-(間-甲苯基)乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(例如，實例88，117 mg)溶解於EtOH (3 mL)中，並藉由對掌性層析純化：

#### 分析方法：

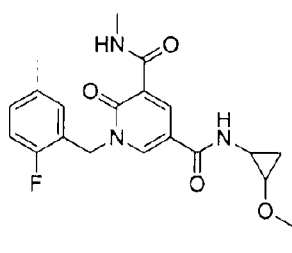
將約0.5 mg外消旋物溶解於50% EtOH/庚烷(1 mL)中。將20  $\mu$ L注入管柱上(管柱：4.6 mmid  $\times$  25 cm Chiralpak AD-H, 批量編號ADH0CE-PC014)。利用25% EtOH/庚烷對此進行溶析，流速= 1.0 mL/min，檢測波長= 215 nm, 4. Ref 550, 100

#### 製備方法：

將約117 mg外消旋物溶解於3 mL EtOH中。注入；將1 mL溶液注入至管柱上(管柱：30 mm  $\times$  25 cm Chiralpak AD-H, 批量編號ADH12143-01)。利用25% EtOH/庚烷對此進行溶析，流速= 30 mL/min，檢測波長= 215 nm, 4. Ref 550, 100。總注入次數: 3。彙集10.5-13.5 min之流份並將其標記為峰1。彙集15.5-24 min之流份並將其標記為峰2。在真空中蒸發峰1之合併流份，得到純的白色固體狀鏡像異構物1 (51 mg)，

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.96 min, [MH]<sup>+</sup> = 354。

#### 實例115：N5-(2-乙氧基環丙基)-1-(2-氟-5-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



將1-(4-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(200 mg, 0.628 mmol)吸收於DMF (5 mL)中，並HATU (263 mg,

0.691 mmol) 隨後DIPEA (0.219 mL, 1.257 mmol)。將反應混合物攪拌5 min，然後添加2-乙氧基環丙胺(47.7 mg, 0.471 mmol, 購自(例如)Enamine)，並將反應物攪拌1 h。在真空下濃縮反應混合物，並藉由MDAP (高pH)純化。合併適當流份並在真空下濃縮，得到白色固體狀期望產物(100 mg, 0.249 mmol, 52.9%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.97$  min,  $[MH]^+ = 402.2$ 。

**實例116至118及130：1-(2-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸之醯胺陣列**

### 單體

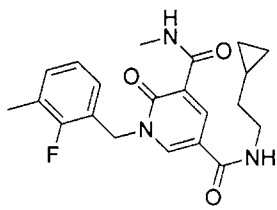
實例編號	試劑名稱	結構	MW	試劑質量(g)	試劑體積(mL)	mmol
116	2-環丙基乙胺		85.15	0.0102	-	0.120
117	2-(乙氧基甲基)環丙胺		101.15	0.0121	-	0.120
118	3-氟環丁胺鹽酸鹽		125.57	0.0107	-	0.085
130	(6-胺基螺[3.3]庚-2-基)胺基甲酸第三丁基酯		226.32	0.0272	-	0.120

向1-(2-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(350 mg, 1.1 mmol)溶解於DMF (5.5 mL)中之原液中添加HATU (502 mg, 2.13 mmol)及DIPEA (570  $\mu$ L, 3.3 mmol)。對混合物進行超音

波處理以輔助分散並添加其他DMF (5.5 mL)。在小瓶中將此混合物之等份試樣 (1.0 mL) 添加至於DMF (0.3 mL) 中之適當胺(0.12 mmol)中，隨後密封該小瓶，進行超音波處理並使其在rt下靜置3 h。將試樣減少至1 mL，然後原樣注入，並藉由MDAP (高pH) 純化。使用板式乾燥器去除溶劑，得到如表中所顯示之所需產物。

將DCM (0.5 mL) 及TFA (0.5 mL) 添加至衍生自用於製備實例130之胺單體之產物中，並對小瓶加蓋並使其在rt下靜置2 h。使用板式乾燥器去除溶劑。將殘餘物再溶解於MeOH (0.5 mL) 中並將其施加至SCX-2 SPE筒 (1 g, 經MeOH (1 mL) 預調節) 之頂部。利用其他MeOH (1 mL) 溶析該筒，隨後用2M NH<sub>3</sub>/MeOH (1 mL) 溶析。在氮流下蒸發來自試樣之溶劑。將殘餘物溶解於DCM (1 mL) 中並將其施加至胺基丙基筒(100 mg) (經CHCl<sub>3</sub> 預調節)，並利用其他 CHCl<sub>3</sub> (1 mL) 對此進行溶析並濃縮，得到期望之實例 130。

### 實例

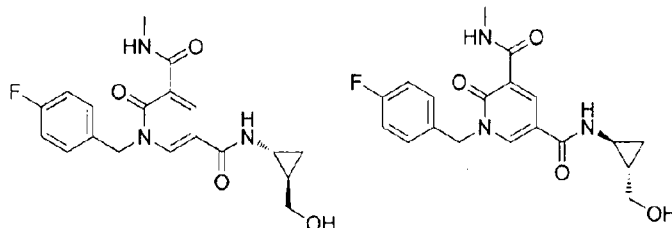
實例編號	名稱	結構	質量 (mg)	產率 (%)	[MH] <sup>+</sup>	Rt (min)*
116	N5-(2-環丙基乙基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		22.5	53	386	1.05

117	N5-(2-乙氧基環丙基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		26.6	50	402	0.96
118	1-(2-氟-3-甲基苄基)-N5-(3-氟環丁基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		25.7	59	389	0.97
130	N5-(6-氨基螺[3.3]庚-2-基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		3.4	6.0	346	0.90

實例119：1-(4-氟苄基)-N5-((1*R*\*,2*R*\*)-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺-鏡像異構物1

及

實例120：1-(4-氟苄基)-N5-((1*S*\*,2*S*\*)-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺-鏡像異構物2



將1-(4-氟苄基)-N5-(2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(例如，實例86, 145 mg)溶解於EtOH (9 mL)中，並

藉由對掌性層析純化：

#### 分析方法：

將約0.5 mg外消旋物溶解於50% EtOH/庚烷(1 mL)中。將20  $\mu$ L此溶液注入管柱(管柱 4.6 mmid  $\times$  25 cm Chiralpak AD-H, 批量編號 ADH0CE-PC014)上，並利用60% EtOH/庚烷溶析，流速= 1.0 mL/min，檢測波長215 nm, 4. Ref 550, 100。

#### 製備方法：

將約145 mg外消旋物溶解於9 mL EtOH + 熱量中。注入；將3 mL溶液注入至管柱(管柱：30 mm  $\times$  25 cm Chiralpak AD-H, 批量編號 ADH12143-01)上，並利用60% EtOH/庚烷溶析，流速= 25 mL/min，檢測波長215 nm, 4. Ref 550,100。總注入次數 = 3。彙集14-19 min之流份並將其標記為峰1。彙集22-31 min之流份並將其標記為峰2。使用旋轉蒸發器使所彙集流份在真空下減少且然後將其轉移至經稱重燒瓶以如藉由上述分析方法所闡述進行最終分析。在真空中蒸發來自峰1合併之流份，得到純的無色固體狀鏡像異構物1 (72 mg)。

HPLC-UV：RT約11.0分鐘，>99.5%異構物純度，藉由面積HPLC，在215 nm下。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.75 min,  $[MH]^+ = 374.1$

在真空中蒸發來自峰2之合併之流份，得到純的無色固體狀鏡像異構物2 (65 mg)。

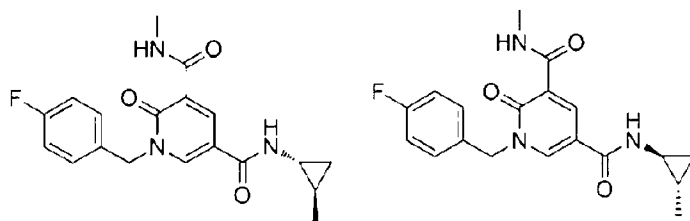
HPLC-UV：RT 約19.0分鐘，98.3%異構物純度，藉由面積HPLC，在215 nm下。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.76 min,  $[MH]^+ = 374.2$ 。

**實例121：1-(4-氟苄基)-N3-甲基-N5-((1*R*\*,2*R*\*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺-鏡像異構物1**

及

**實例122：1-(4-氟苄基)-N3-甲基-N5-((1*S*\*,2*S*\*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺-鏡像異構物2**



將(+/-)-1-(4-氟苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(例如實例82, 90 mg)溶解於EtOH (2 mL)中，並藉由對掌性層析純化：

**分析方法：**

將約0.5 mg外消旋物溶解於50% EtOH/庚烷(1 mL)中。將20  $\mu$ L試樣注入管柱上(管柱：4.6 mmid  $\times$  25 cm Chiralcel OJ-H, 批量編號OJH0CE-QL055)，並利用5% EtOH (+0.2%異丙胺)/庚烷對此進行溶析，流速= 1.0 mL/min，檢測波長= 215 nm, 4. Ref 550, 100。

**製備方法：**

將約90 mg外消旋物溶解於2 mL EtOH + 熱量中。注入：將1 mL溶液注入至管柱上(管柱：30 mm  $\times$  25 cm Chiralcel OJ-H, 批量編號OJH10027-01)。利用5% EtOH (+0.2%異丙胺)/庚烷(+0.2%異丙胺)對此進行溶析，流速= 30 mL/min，檢測波長= 215 nm, 4. Ref 550, 100。總注入次數 = 3。彙集31-38 min之流份並將其標記為峰1。彙集38-43 min之流份並將其標記為混合。43-54 min之流份彙集並將其標記為峰2。彙集

混合流份，使其在真空下減少並使用上述製備方法進行再處理。使用旋轉蒸發器使所彙集流份在真空下減少且然後將其轉移至經稱重燒瓶以如藉由上述分析方法所闡述進行最終分析。在真空中蒸發峰1之合併之流份，得到純的無色固體狀鏡像異構物1 (44 mg)。

HPLC-UV：RT 約30分鐘，>99.5%異構物純度，藉由面積HPLC，在215 nm下。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.92 min,  $[MH]^+ = 358.2$

在真空中蒸發峰2之合併之流份，得到純的無色固體狀鏡像異構物2 (43 mg)。

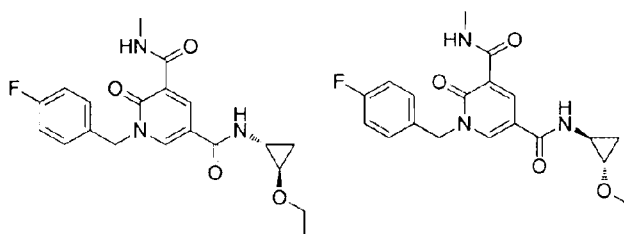
HPLC-UV：RT 約40分鐘，97%異構物純度，藉由面積HPLC，在215 nm下。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.92 min,  $[MH]^+ = 358.1$ 。

**實例123：N5-((1*R*\*,2*R*\*)-2-乙氧基環丙基)-1-(4-氟苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺-鏡像異構物1**

及

**實例124：N5-((1*S*\*,2*S*\*)-2-乙氧基環丙基)-1-(4-氟苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺-鏡像異構物1**



將N5-(2-乙氧基環丙基)-1-(4-氟苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(例如，實例87, 98 mg)溶解於EtOH (2 mL)中，並藉由對掌性層析純化：

**分析方法：**

將約0.5 mg外消旋物溶解於50% EtOH/庚烷(1 mL)中。將20  $\mu$ L試樣注入管柱上(管柱：4.6 mmid  $\times$  25 cm Chiralcel OJ-H, 批量編號OJH0CE-QL055)。利用40% EtOH/庚烷對此進行溶析，流速= 1.0 mL/min，檢測波長= 215 nm, 4. Ref 550, 100

**製備方法：**

將約98 mg外消旋物溶解於2 mL EtOH + 熱量中。注入：將2 mL溶液注入至管柱上(管柱：30 mm  $\times$  25 cm Chiralcel OJ-H, 批量編號OJH10027-01)。利用40% EtOH/庚烷對此進行溶析，流速= 30 mL/min，檢測波長= 215 nm, 4. Ref 550, 100。總注入次數 = 1。彙集7.5-11 min之流份並將其標記為峰1。彙集13.5-21 min之流份並將其標記為峰2。使用旋轉蒸發器使所彙集流份在真空下減少且然後將其轉移至經稱重燒瓶以如藉由上述分析方法所闡述進行最終分析。在真空中蒸發峰1之合併之流份，得到純的無色固體狀鏡像異構物1 (45 mg)。

HPLC-UV：RT 約7.5分鐘，>99.5%異構物純度，藉由面積HPLC，在215 nm下。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.90 min,  $[MH]^+ = 388.2$

在真空中蒸發峰2之合併之流份，得到純的無色固體狀鏡像異構物2 (44 mg)。

HPLC-UV：RT 約13.5分鐘，>99.5%異構物純度，藉由面積HPLC，在215 nm下。

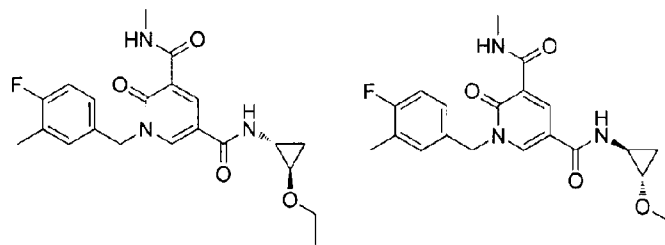
LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.92 min,  $[MH]^+ = 358.1$ 。

**實例125：N5-((1*R*\*,2*R*\*)-2-乙氧基環丙基)-1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲**

**基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺-鏡像異構物1**

及

**實例126：N5-((1*S*\*,2*S*\*)-2-乙氧基環丙基)-1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺-鏡像異構物2**



將N5-(2-乙氧基環丙基)-1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(例如，實例98，144 mg)溶解於EtOH (2 mL)中，並藉由對掌性層析純化：

**分析方法：**

將約0.5 mg外消旋物溶解於50% EtOH/庚烷(1 mL)中。將20  $\mu$ L試樣注入於管柱上(管柱：4.6 mm id  $\times$  25 cm Chiralcel OJ-H, 批量編號OJH0CE-QL055)。利用25% EtOH/庚烷對此進行溶析，流速 = 1.0 mL/min，檢測波長 = 215 nm, 4. Ref 550, 100

**製備方法：**

將約144 mg外消旋物溶解於2 mL EtOH + 熱量中。注入；將1 mL溶液注入至管柱上(管柱：30 mm  $\times$  25 cm Chiralcel OJ-H, 批量編號OJH10027-01)。利用25% EtOH/庚烷對此進行溶析，流速 = 30 mL/min，檢測波長 = 215 nm, 4. Ref 550, 100。總注入次數 = 2。彙集8-9.5 min之流份並將其標記為峰1。彙集12-17 min之流份並將其標記為峰2。使用旋轉蒸發器使所彙集流份在真空下減少且然後將其轉移至經稱重燒瓶以如藉由上述分析方法所闡述進行最終分析。在真空中蒸發峰1之合併之流份，

得到純的無色固體狀鏡像異構物1 (56 mg)。

HPLC-UV：RT約7.0分鐘，>99.5%異構物純度，藉由面積HPLC，在215 nm下。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.98 min, [MH]<sup>+</sup> = 402.2

在真空中蒸發峰2之合併之流份，得到純的無色固體狀鏡像異構物2 (66 mg)。

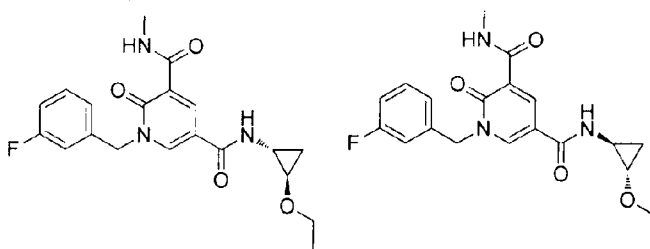
HPLC-UV：RT約11.5分鐘，>99.5%異構物純度，藉由面積HPLC，在215 nm下。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.99 min, [MH]<sup>+</sup> = 402.3。

**實例127：N5-((1*R*\*,2*R*\*)-2-乙氧基環丙基)-1-(3-氟苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

及

**實例128：N5-((1*S*\*,2*S*\*)-2-乙氧基環丙基)-1-(3-氟苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



使(+/-)-N5-((反式)-2-乙氧基環丙基)-1-(3-氟苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(例如，實例105,約100 mg)經受對掌性分離：

**分析方法：**

將約0.5 mg 非鏡像異構物溶解於50% EtOH/庚烷(1 mL)中。注入：將20 μL試樣溶液注入至管柱(4.6 mm id × 25 cm Chiralcel OJ-H批量編

號OJH0CE-QL055)上，利用20% EtOH/庚烷以1 mL/min之速率溶析並利用215 nm之波長分析。

### 製備方法：

將約100 mg非鏡像異構物溶解於EtOH (1 mL) + 熱量中。注入：將1 mL試樣溶液注入至管柱上(30 mm × 25 cm Chiralcel OJ-H 批號 OJH10027-01)，利用20% EtOH/庚烷之速率以30 mL/min溶析並利用215 nm之波長分析。彙集10-14 min之流份並將其標記為峰1。彙集15.5-21 min之流份並將其標記為峰2。

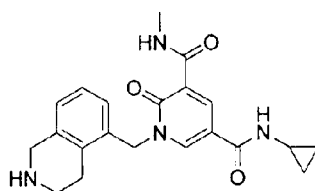
峰1：此得到單一白色固體狀鏡像異構物(實例127) (40 mg)。

LCMS (2 min 甲酸):  $R_t = 0.90$  min,  $[MH]^+ = 388.2$ 。

峰2：此得到單一白色固體狀鏡像異構物(實例128) (40 mg)。

LCMS (2 min 甲酸):  $R_t = 0.90$  min,  $[MH]^+ = 388.2$ 。

### 實例129：N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-((1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺

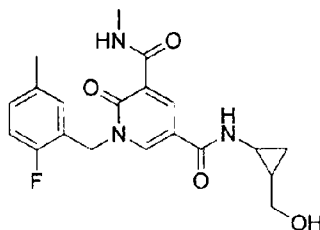


將5-((5-(環丙基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁基酯(5 mg, 10.40  $\mu$ mol)及TFA (0.1 mL, 1298  $\mu$ mol)在rt下在DCM (0.4 mL)中攪拌30 min。濃縮反應混合物並將其裝載至500 mg SCX筒(利用MeOH預調節)上並利用MeOH (5 mL)溶析，隨後利用於MeOH (5 mL)中之2M  $NH_3$ 溶析。合併含有產物之氨流份並濃縮，得到無色油狀N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-((1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(4 mg, 9.46

$\mu\text{mol}$ , 91%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.42 \text{ min}$ ,  $[\text{MH}]^+ = 381$ 。

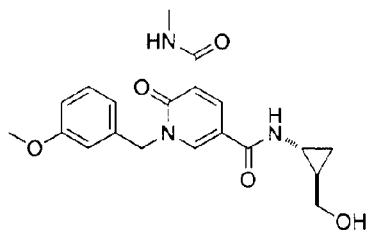
**實例131：1-(2-氟-5-甲基苄基)-N5-(2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



將1-(2-氟-5-甲基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(120 mg, 0.377 mmol)吸收於DMF (3 mL)中，並添加HATU (158 mg, 0.415 mmol)，隨後添加DIPEA (0.132 mL, 0.754 mmol)。將反應混合物攪拌5 min，然後添加(2-胺基環丙基)甲醇(32.8 mg, 0.377 mmol, 購自(例如)Enamine)，並將反應物攪拌1 h。在真空下濃縮反應混合物，並藉由MDAP (高pH)純化。合併適當流份並在真空下濃縮，得到橙色-白色固體狀標題化合物(90 mg, 0.232 mmol, 61.6%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.81 \text{ min}$ ,  $[\text{MH}]^+ = 388.2$ 。

**實例132：(+/-)-N5-((反式)-2-(羥基甲基)環丙基)-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



將1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(200 mg, 0.632 mmol)吸收於DMF (3 mL)中，並添加HATU (264 mg, 0.696 mmol)，隨後添加DIPEA (0.221 mL, 1.265 mmol)。將反應混合物攪拌5 min，然後添加(2-胺基環丙基)甲醇(55.1 mg, 0.632 mmol, 購自(例

如)Enamine)，並將反應物攪拌1 h。在真空下濃縮反應混合物，並藉由MDAP (高pH)純化。合併適當流份並在真空下濃縮，得到白色固體狀標題化合物(161 mg，0.418 mmol，66.1%產率)。

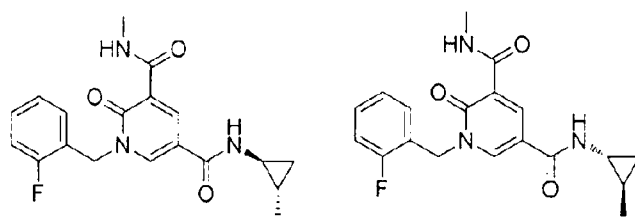
LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.74$  min,  $[MH]^+ = 386.2$ 。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.35 (br. q,  $J=4.5, 4.5, 4.5$  Hz, 1 H) 8.80 (d,  $J=2.7$  Hz, 1 H) 8.69 (d,  $J=2.7$  Hz, 1 H) 8.56 (br. d,  $J=4.2$  Hz, 1 H) 7.27 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H) 6.82 - 6.92 (m, 3 H) 5.25 (s, 2 H) 4.48 (t,  $J=5.5$  Hz, 1 H) 3.73 (s, 3 H) 3.30 - 3.42 (m, 2 H) 2.82 (d,  $J=4.9$  Hz, 3 H) 2.71 (m,  $J=7.3, 3.4$  Hz, 1 H) 1.22 (dq,  $J=9.1, 6.1, 6.1, 6.1, 3.4$  Hz, 1 H) 0.64 - 0.72 (m, 2 H)。

**實例133：1-(2-氟苄基)-N3-甲基-N5-((1*S*\*,2*S*\*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

及

**實例134：1-(2-氟苄基)-N3-甲基-N5-((1*R*\*,2*R*\*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



使(+/-)-1-(2-氟苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(例如，實例61，約30 mg)經受對掌性分離：

**分析方法：**

將約0.5 mg外消旋物溶解於50% EtOH/庚烷(1 mL)中。注入；將20  $\mu$ L 試樣溶液注入至管柱上(4.6 mm id  $\times$  25 cm Chiralpak IA 批量編號 IA00CE-MC024)，利用10% EtOH(+0.2%iso丙胺)/庚烷以1 mL/min之速

率溶析，並利用215 nm之波長分析。

### 製備方法：

將約30 mg外消旋物溶解於EtOH (2 mL)中。注入：將0.5mL試樣溶液注入至管柱上(2 cm × 25 cm Chiralpak IA (5 μm)批量編號 IA00CJ-KF008)，利用10% EtOH (+0.2% 異丙胺) / 庚烷(+0.2% 異丙胺)以20 mL/min之速率溶析，並利用215 nm之波長分析。彙集34-37 min之流份並將其標記為峰1；彙集37-40 min之流份並將其標記為混合。彙集40-50 min之流份並將其標記為峰2。使所彙集混合流份在真空下減少並使用上述製備方法進行再處理。

峰1：此得到單一白色固體狀鏡像異構物(實例133) (11 mg)。

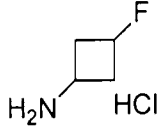
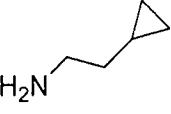
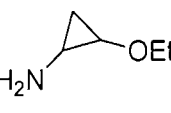
LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.91$  min,  $[MH]^+ = 358.2$ 。

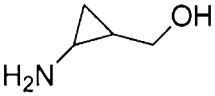
峰2：此得到單一白色固體狀鏡像異構物(實例134) (10 mg)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.91$  min,  $[MH]^+ = 358.2$ 。

### 實例135至138：1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸之醯胺陣列

#### 單體

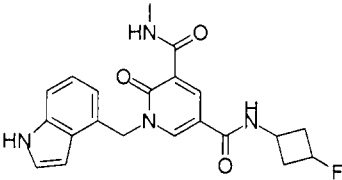
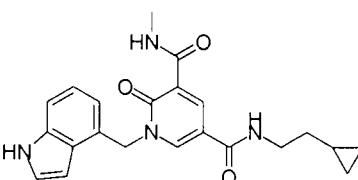
實例編號	試劑名稱	結構	MW	試劑質量(g)	試劑體積(mL)	mmol
135	3-氟環丁胺鹽 酸鹽		125.57	0.015	-	0.120
136	2-環丙基乙胺		85.15	0.010	-	0.120
137	2-乙氧基環丙胺		101.15	0.012	-	0.120

138	(2-氨基環丙基) 甲醇		87.12	0.010	-	0.120
-----	-----------------	---	-------	-------	---	-------

於DMF (7.7 mL)以及HATU (502 mg)及DIPEA (0.57 mL)中製備1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基胺甲酰基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸 (358 mg)之原液，且然後加蓋並進行超音波處理，之後將其等分(0.7 mL)至含有所列示胺單體(0.12 mmol)之小瓶中。密封該等小瓶並進行超音波處理，然後使其在rt下靜置18 h。然後直接注入試樣，並藉由MDAP (高pH)純化。使用板式乾燥器去除溶劑，得到如實例表中所示之所需產物。

實

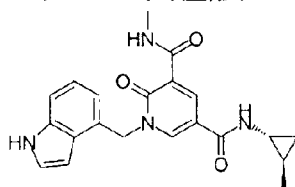
例

實例編號	名稱	結構	質量 (mg)	產率 (%)	[MH] <sup>+</sup>	Rt (min)*
135	1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-(3-氟環丁基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲酰胺		24	55	397	0.85
136	1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-(2-環丙基乙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲酰胺		26	61	393	0.93

137	(+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-(2-乙氧基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺，具有未知相對立體化學之單一非鏡像異構物		23	50	409	0.85
138	(+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-(2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		27	62	395	0.71

\* 所有LCMS皆係使用2 min甲酸來執行。

**實例139：** (+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



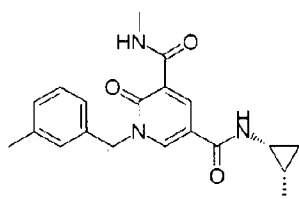
向1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(150 mg, 0.304 mmol, 66 wt % 純度)及HATU (174 mg, 0.456 mmol)於在rt下攪拌之DMF (1.217 mL)中之溶液中添加(反式)-2-甲基環丙胺(43.3 mg, 0.609 mmol, 購自(例如)Enamine)及DIPEA (106  $\mu$ L, 0.609 mmol)。將反應物在rt下攪拌3 h。將反應混合物倒入水(30 mL)中並用乙酸乙酯(4  $\times$  30 mL)萃取。洗滌合併之有機物用鹽水，藉助疏水釉料乾燥

並在真空中蒸發，得到黃色固體狀粗產物(223 mg)。將固體於二氯甲烷/甲醇中裝載至10 g SNAP筒上並經由Biotage SP4自0 - 50 % (3:1乙酸乙酯:乙醇)/環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到經純化產物(48 mg)。

應注意在二氧化矽上已沈澱出產物並用於乙酸乙酯中之50 %乙醇沖洗管柱。合併經回收流份並在真空中蒸發，得到其他黃色固體狀產物(91 mg)。將此產物溶解於MeOH:DMSO (1:1, 1 mL)中並藉由MDAP (甲酸)來純化。將溶劑與初始批次產物(48 mg)合併並在真空中蒸發，得到(+/-)-1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(98 mg, 0.259 mmol, 85%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.86 \text{ min}$ ,  $[MH]^+ = 379.2$ 。

**實例140：**(+/-)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-N5-((順式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



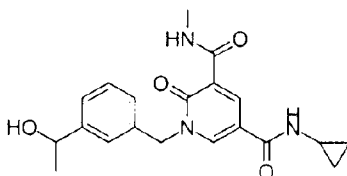
向1-(3-甲基苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(200.5 mg, 0.668 mmol)及HATU (310 mg, 0.815 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加2-甲基環丙胺(94.1 mg, 1.323 mmol, 購自(例如)Fluorochem)及DIPEA (0.233 mL, 1.335 mmol)。將混合物在rt下攪拌1.5 h。添加其他HATU (129 mg, 0.339 mmol)及DIPEA (0.117 mL, 0.668 mmol)並在rt下繼續攪拌0.5 h。在氮流下濃縮反應混合物，之後用DMSO補足至3 mL。然後藉由MDAP (高pH)直接純化此混合物。在氮流下濃縮對應於順式-非鏡像異構物之適當流份，之後將其溶解於二氯甲烷/甲醇之

混合物(4 mL, 1:1)中，在氮流下濃縮並在真空中乾燥，得到乳霜固體狀產物(±)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-N5-((順式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(11.3 mg, 0.032 mmol, 4.79%產率)

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.96$  min,  $[MH]^+ = 354.2$ 。

亦合併對應於反式-非鏡像異構物之適當流份並在真空中濃縮，之後將其溶解於二氯甲烷/甲醇之混合物(10 mL, 1:1)中，在氮流下濃縮並在真空中乾燥，得到白色固體狀產物，產生(±)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-N5-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(172.6 mg, 0.488 mmol, 73.1%產率)。

**實例141: (+/-)-N5-環丙基-1-(3-(1-羥基乙基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

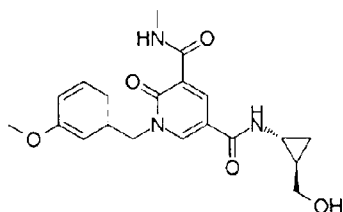


在氮下在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下向N5-環丙基-1-(3-甲醯基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(183 mg, 0.518 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中逐滴添加甲基溴化鎂之溶液(3M於乙醚中) (0.690 mL, 2.071 mmol)。將反應物在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下攪拌45 min。仍在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下時用甲醇淬滅反應物。使溶液升溫至環境溫度並在真空中濃縮。將殘餘物懸浮於乙酸乙酯(50 mL)中且用水(50 mL)洗滌。水層中留下一些不溶性固體。用乙酸乙酯(2 × 20 mL)反萃取水層並用鹽水洗滌合併之有機物(10 mL)，藉助疏水釉料乾燥並在真空中蒸發，得到黃色玻璃狀粗產物(202 mg)。將固體於最小體積之二氯甲烷中裝載至SNAP筒(10 g)上並經由Biotage SP4急速層析自15-75 % (3:1 乙酸乙酯:乙醇)/環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真

空中蒸發，得到淺黃色膠狀物(145 mg)。將試樣溶解於MeOH:DMSO (2 × 1 mL, 1:1)中並藉由MDAP (高pH)來純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到黃色固體狀期望產物N5-環丙基-1-(3-(1-羥基乙基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(62 mg, 0.156 mmol, 30.1%產率)。藉由在乙醚中一起進行超音波處理並在真空中蒸發將此產物與以類似方式製備之另一批產物合併，得到淺黃色固體狀N5-環丙基-1-(3-(1-羥基乙基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(86.4 mg, 0.222 mmol, 42.9%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.69 min, [MH]<sup>+</sup> = 370.2。

**實例142：N5-((1*R*,2*R*)-2-(羥基甲基)環丙基)-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



將(+/-)-N5-((反式)-2-(羥基甲基)環丙基)-1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(161 mg, 0.418 mmol, 例如來自實例132) was分離成兩種鏡像異構物：

**分析方法：**

將外消旋物(約0.5 mg)溶解於50% EtOH/庚烷(1 mL)中，將20 uL注入至管柱上。(管柱：4.6 mm id × 25 cm Chiralpak IA, 批量編號IA00CE-KL030)。利用50% EtOH (+0.2% 異丙胺)/庚烷對此進行溶析，f=1.0 mL/min，檢測器波長230 nm, 4. Ref 550,100。

**製備方法：**

在加熱下將外消旋物(約151 mg)溶解於DCM (2 mL)及EtOH (4 mL)

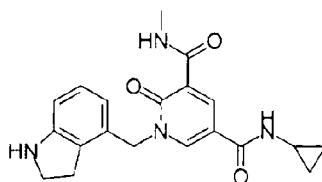
中。注入：將3 mL溶液注入至管柱上(管柱：30 mm ×25 cm Chiralpak IA (5 μm), 批量編號IA11157-01)，利用50% EtOH (+0.2% 異丙胺)/庚烷 (+0.2% 異丙胺)對此進行溶析，流速= 30 mL/min，檢測器波長= 215 nm, 4. Ref 550, 100。總注入次數：2。彙集18-23 min之流份並將其標記為峰1。彙集26.5-36 min之流份並將其標記為峰2。使用旋轉蒸發器使所彙集流份在真空下減少且然後將其轉移至經稱重燒瓶以如藉由上述分析方法所闡述進行最終分析。自DCM及庚烷回收最終物質以便獲得固體。

峰1，實例142經收集為白色固體。(46 mg, 0.119 mmol, 28.6% 產率)

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.75 min, [MH]<sup>+</sup> = 386.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.35 (br. q, J=4.2 Hz, 1 H) 8.80 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.69 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.56 (br. d, J=4.4 Hz, 1 H) 7.27 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 6.82 - 6.92 (m, 3 H) 5.25 (s, 2 H) 4.48 (t, J=5.5 Hz, 1 H) 3.73 (s, 3 H) 3.31 - 3.43 (m, 2 H) 2.82 (d, J=4.9 Hz, 3 H) 2.69 - 2.75 (m, 1 H) 1.22 (dq, J=9.1, 6.1, 6.1, 6.1, 3.4 Hz, 1 H) 0.63 - 0.72 (m, 2 H)。

**實例143：N5-環丙基-1-(吡啶啉-4-基甲基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



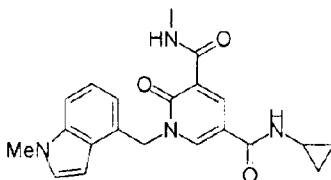
將4-((5-(環丙基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)吡啶啉-1-甲酸第三丁基酯(43 mg, 0.092 mmol)及TFA (0.5 mL, 6.49 mmol)在rt下在DCM中攪拌30 min (2 mL)。濃縮反應混合物並將其裝載至SCX筒(5 g, 利用MeOH預調節)上並利用MeOH (20 mL)溶析，隨

後用於MeOH (20 mL)中之2M NH<sub>3</sub>溶析。合併含有產物之氨流份並濃縮，得到黃色固體狀N5-環丙基-1-((吡啶啉-4-基甲基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(30 mg, 0.074 mmol, 80%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.45 min, [MH]<sup>+</sup> = 367.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.81 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.43 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 6.97 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 6.61 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 6.47 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 5.22 (s, 2 H) 3.49 (t, J=8.4 Hz, 2 H) 2.98 (t, J=8.4 Hz, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 2.79 (tt, J=7.3, 3.8 Hz, 1 H) 0.74 - 0.81 (m, 2 H) 0.58 - 0.63 (m, 2 H)。

**實例144：N5-環丙基-N3-甲基-1-((1-甲基-1H-吡啶啉-4-基)甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

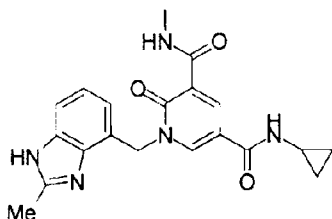


向1-((1H-吡啶啉-4-基)甲基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(50 mg, 0.137 mmol, 例如，實例67)於DMF (900 μL)中之溶液中添加碳酸鉀(47.4 mg, 0.343 mmol)及碘甲烷(17.16 μL, 0.274 mmol)。將反應物在80°C下攪拌2 h。添加另一份碘甲烷(8.58 μL, 0.137 mmol)並繼續攪拌19 h。添加另一份碳酸鉀(114 mg, 0.823 mmol)及碘甲烷(42.9 μL, 0.686 mmol)。使反應再繼續24 h且然後在真空中濃縮並藉助脫脂棉過濾，然而過濾器被堵塞。用甲醇清潔過濾器併合併洗滌物並在真空中濃縮。藉助脫脂棉將殘餘物再過濾至1 mL小瓶中，並用DMSO稀釋至1 mL。藉由MDAP (甲酸)純化該溶液。在氮流下乾燥相關流份，得到所需產物N5-環丙基-N3-甲基-1-((1-甲基-1H-吡啶啉-4-基)甲基)-2-側氧基-

1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(12.3 mg, 0.031 mmol, 22.50% 產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.89$  min,  $[MH]^+ = 379.3$ 。

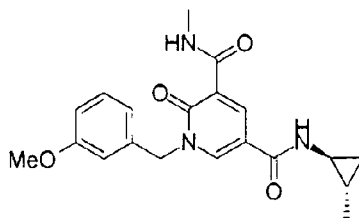
**實例145：N5-環丙基-N3-甲基-1-((2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



將7-((5-(環丙基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-甲酸第三丁基酯(10 mg, 0.021 mmol)溶解於HCl之IPA溶液(0.634  $\mu$ L, 0.021 mmol)中並將其於rt下攪拌3天。在真空下濃縮反應混合物，將其溶解於甲醇中並將其裝載至預調節之SCX管柱(1 g)上。然後使甲醇(10 mL)穿過管柱，隨後使2M甲醇氨穿過。合併甲醇氨流份並在真空下濃縮，得到標題化合物(3.7 mg, 9.75  $\mu$ mol, 46.8% 產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.42$  min,  $[MH]^+ = 380.2$ 。

**實例146：1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-N5-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

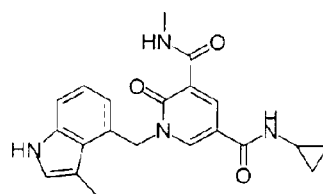


向N3-甲基-N5-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(187 mg, 0.548 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(151 mg, 1.095 mmol)及1-(溴甲基)-3-甲氧基苯(165 mg, 0.821 mmol)。將混合物於rt下攪拌2 h。藉由添加水(30 mL)淬滅反應物且然後添加

EtOAc (30 mL)。分離各層，並用EtOAc (2 × 30 mL)進一步萃取水層。然後用水(2 × 30 mL)反萃取合併之有機物，且然後用鹽水(2 × 20 mL)反萃取。乾燥有機層( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )並在真空中濃縮，得到黃色油狀粗產物。將此粗產物吸收於DCM中並將其添加至SNAP (25 g)二氧化矽筒中，藉由flash SP4層析利用40- $\rightarrow$ 100% EtOAc/環己烷溶析對此進行純化。收集適當純流份並在真空中濃縮，得到無色油狀期望產物1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-N5-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(115 mg, 0.311 mmol, 56.8%產率)

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.91$  min,  $[\text{MH}]^+ = 370.1$ 。

**實例147：N5-環丙基-N3-甲基-1-((3-甲基-1*H*-吡啶-4-基)甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

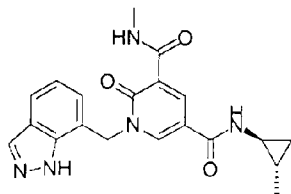


向N5-環丙基-N3-甲基-1-((3-甲基-1-甲苄磺醯基-1*H*-吡啶-4-基)甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(60 mg, 0.113 mmol)於在氮下在rt下攪拌之甲醇(376  $\mu\text{L}$ )及THF (751  $\mu\text{L}$ )中之溶液中一次性添加固體碳酸銨(147 mg, 0.451 mmol)。將反應物加熱至70°C並保持2 h。在真空中濃縮反應混合物並將其吸收於乙酸乙酯(30 mL)及水(10 mL)中。用乙酸乙酯(2 × 10 mL)萃取水層並用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機物，藉助疏水油料乾燥並在真空中蒸發，得到粗產物(38 mg)。將試樣溶解於MeOH:DMSO (1 mL, 1:1)中並藉由MDAP (高pH)來純化。在氮流下乾燥溶劑，得到灰白色固體狀N5-環丙基-N3-甲基-1-((3-甲基-1*H*-吡啶-4-基)甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(21 mg, 0.055 mmol, 49.3%產

率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.83$  min,  $[MH]^+ = 379.2$ 。

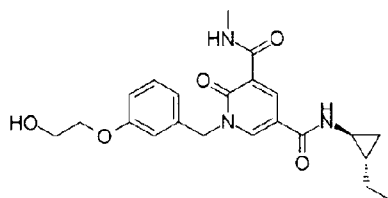
**實例148：1-((1H-吡啶-7-基)甲基)-N3-甲基-N5-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



向1-((1H-吡啶-7-基)甲基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(17 mg, 0.052 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加HATU (30 mg, 0.079 mmol)，隨後添加(1S,2S)-2-甲基環丙胺鹽酸鹽(8 mg, 0.074 mmol)及DIPEA (0.036 mL, 0.209 mmol)。將所得反應混合物在rt下在 $N_2$ 下攪拌(形成黃色溶液) 2.5 h。將粗製反應混合物分配於乙酸乙酯與飽和LiCl溶液之間。分離有機層並用乙酸乙酯進一步萃取水層。LCMS顯示一些產物仍在水層中，故用DC進一步萃取此水層M。乾燥( $Na_2SO_4$ )合併之有機層並濃縮，得到約5629 mg經無機物污染之粗製白色固體。藉由在 $SiO_2$  (Biotage SNAP 10 g筒, 利用0-100% of乙酸乙酯/環己烷溶析)上層析純化此固體，得到白色固體狀1-((1H-吡啶-7-基)甲基)-N3-甲基-N5-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(17 mg, 0.040 mmol, 77%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.82$  min,  $[MH]^+ = 380.0$ 。

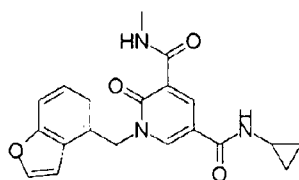
**實例149：(+/-)-N5-((反式)-2-乙基環丙基)-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



將1-(3-(2-羥基乙氧基)苜基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(150 mg, 0.433 mmol)吸收於DMF (5 mL)中，且添加HATU (181 mg, 0.476 mmol)，隨後添加DIPEA (0.076 mL, 0.433 mmol)。將反應混合物攪拌5 min，然後添加(反式)-2-乙基環丙胺鹽酸鹽(57.9 mg, 0.476 mmol, 購自(例如)Enamine)，並將反應物攪拌過夜。在真空下濃縮反應混合物並將其分配於乙酸乙酯(20 mL)與檸檬酸溶液(20 mL)之間。分離乙酸乙酯層並用碳酸氫鈉溶液(20 mL)洗滌且然後用水(20 mL)洗滌。在真空下濃縮乙酸乙酯層，並藉由MDAP (高pH)純化。合併適當流份並在真空下濃縮，得到白色固體狀標題化合物(152 mg, 0.368 mmol, 85%產率)。然後將固體溶解於甲醇中並使其穿過預先製備之2 g胺基丙基筒。合併含產物流份，得到白色固體狀標題化合物(101 mg, 0.244 mmol, 56.4%)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.84$  min,  $[MH]^+ = 414.2$ 。

#### 實例150：1-(苯并呋喃-4-基甲基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺

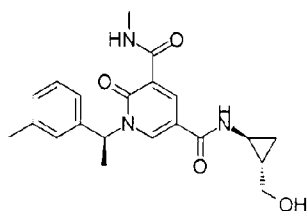


將N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(44 mg, 0.187 mmol)、4-(溴甲基)苯并呋喃(45 mg, 0.213 mmol)、碳酸鉀(55 mg, 0.398 mmol)及DMF (1 mL)在90°C下攪拌3 h。將懸浮液分配於EtOAc

(20 mL)與水(20 mL)之間，用EtOAc (20 mL)萃取，經疏水釉料乾燥並濃縮，得到300 mg黃色油狀物。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 25 g筒，利用0-100% EtOAc/環己烷溶析)上層析純化此油狀物。濃縮適當流份，得到20 mg無色油狀物。藉由MDAP (甲酸，在1 mL中注入之試樣，1:1 DMSO:MeOH)純化此油狀物。濃縮適當流份，得到無色油狀1-(苯并呋喃-4-基甲基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(13 mg, 0.032 mmol, 17.12%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.87 min, [MH]<sup>+</sup> = 366.1。

**實例151：N5-((反式)-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1-((S\*)-1-(間-甲苯基)乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺，在cPr立體中心處之非鏡像異構物之1:1混合物**



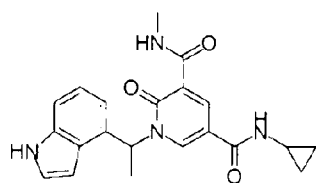
將(S\*)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1-(1-(間-甲苯基)乙基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(147 mg, 0.468 mmol)、HATU (263 mg, 0.692 mmol)、DIPEA (0.25 mL, 1.431 mmol)、(+/-)-((反式)-2-胺基環丙基)甲醇(85 mg, 0.976 mmol, 購自(例如)Enamine)及DMF (2 mL)在rt下在N<sub>2</sub>下攪拌1 h。

添加其他HATU (283 mg, 0.744 mmol)、DIPEA (0.25 mL, 1.431 mmol)及(+/-)-((反式)-2-胺基環丙基)甲醇(79 mg, 0.907 mmol)並將反應物攪拌30 min。濃縮溶液，將其分配於EtOAc (20 mL)與水(20 mL)之間，用EtOAc (2 × 20 mL)萃取，經疏水釉料乾燥並濃縮，得到590 mg黃色油狀物。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 50 g筒，利用0-50% (於EtOH中之

25% EtOAc/環己烷溶析)上層析純化此油狀物。濃縮適當流份，得到呈在cPr立體中心處之非鏡像異構物之混合物形式且無色油狀之N5-((反式)-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1-((S\*))-1-(間-甲苯基)乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(204 mg, 0.468 mmol, 100%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.84 min, [MH]<sup>+</sup> = 384.2。

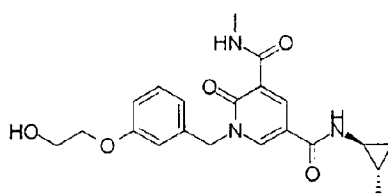
**實例152：**(+/-)-1-(1-(1H-吡啶-4-基)乙基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



向N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-(1-甲苄磺醯基-1H-吡啶-4-基)乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(40 mg, 0.075 mmol)於在氮下在rt下攪拌之甲醇(0.5 mL)及THF (1 mL)中之溶液中添加碳酸銨(186 mg, 0.571 mmol)，並將反應混合物在70°C下攪拌1 h。將溶液分配於EtOAc (10 mL)與水(10 mL)之間，用EtOAc (2 × 20 mL)萃取，經疏水釉料乾燥並濃縮，得到50 mg灰白色固體。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 25 g筒, 利用0-100% EtOAc/環己烷溶析)上層析純化此固體。濃縮適當流份，得到無色油狀1-(1-(1H-吡啶-4-基)乙基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(27 mg, 0.064 mmol, 86%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.85 min, [MH]<sup>+</sup> = 379.2。

**實例153：**1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N3-甲基-N5-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



將1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(80 mg, 0.231 mmol)吸收於DMF (2.5 mL)中，並添加HATU (97 mg, 0.254 mmol)，隨後添加DIPEA (0.081 mL, 0.462 mmol)。將反應混合物攪拌5 min，然後添加(1*S*,2*S*)-2-甲基環丙胺鹽酸鹽(27.3 mg, 0.254 mmol)，並將反應物攪拌過夜。在真空下濃縮反應混合物並將其分配於乙酸乙酯(20 mL)與檸檬酸溶液(20 mL)之間。分離乙酸乙酯層並用碳酸氫鈉溶液(20 mL)洗滌且然後用水(20 mL)洗滌。在真空下濃縮乙酸乙酯層，並藉由MDAP (高pH)純化。合併適當流份並在真空下濃縮，得到白色固體狀標題化合物(8 mg, 0.020 mmol, 8.67%產率)。

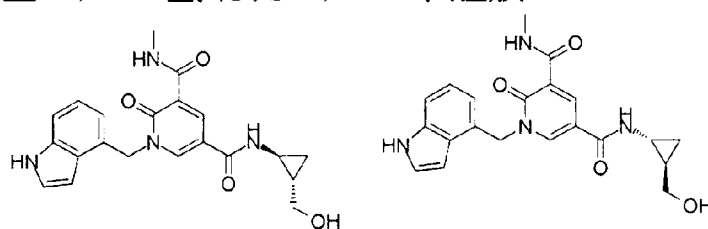
LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.76$  min,  $[MH]^+ = 400.2$ 。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8.81 (d,  $J=2.7$  Hz, 1 H) 8.52 (d,  $J=2.9$  Hz, 1 H) 7.27 (t,  $J=7.9$  Hz, 1 H) 6.84 - 7.00 (m, 3 H) 5.27 (s, 2 H) 4.03 (app. t,  $J=4.6$  Hz, 2 H) 3.85 (app. t,  $J=4.8$  Hz, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 2.48 (dt,  $J=7.3, 3.6$  Hz, 1 H) 1.11 (d,  $J=6.1$  Hz, 3 H) 0.91 - 1.03 (m, 1 H) 0.78 (ddd,  $J=9.2, 5.3, 4.2$  Hz, 1 H) 0.52 - 0.59 (m, 1 H)。

**實例154**：1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-*N*5-((1*S*\*,2*S*\*)-2-(羥基甲基)環丙基)-*N*3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺

及

**實例155**：1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-*N*5-((1*R*\*,2*R*\*)-2-(羥基甲基)環丙基)-*N*3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



向1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(150 mg, 0.304 mmol)及HATU (174 mg, 0.456 mmol)於在rt下攪拌之DMF (1.217 mL)中之溶液中添加(+/-)-((反式)-2-胺基環丙基)甲醇 (53.0 mg, 0.609 mmol, 購自(例如)Enamine)及DIPEA (106  $\mu$ l, 0.609 mmol)。將反應物在rt下攪拌2 h。將反應混合物倒入水(30 mL)中並用乙酸乙酯(4  $\times$  30 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機物，藉助疏水釉料乾燥並在真空中蒸發，得到黃色油狀粗產物(214 mg)。將該油狀物於DCM/甲醇中裝載至25 g SNAP筒上並經由Biotage SP4急速層析自5-25% (80:20 DCM:甲醇)/DCM溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，利用乙醚進行超音波處理並再次蒸發，得到純的白色固體狀產物1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-((反式)-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(109 mg, 0.263 mmol, 86%產率)，使該產物經受對掌性純化層析。

#### 分析方法：

將外消旋物(約0.5 mg)溶解於50% EtOH/庚烷(1 mL)中。將20  $\mu$ L注入管柱上。(管柱：4.6 mmid  $\times$  25 cm Chiralpak AD-H, 批量編號ADH0CE-PC014)。利用50% EtOH/庚烷對此進行溶析，f=1.0 mL/min，檢測器波長= 215 nm, 4. Ref 550,100

#### 製備方法：

將外消旋物(約107 mg)溶解於EtOH (1 mL)中。注入：將1 mL溶液注入至管柱上。(管柱：30 mm  $\times$  25 cm Chiralpak AD-H (5  $\mu$ m), 批量編號ADH13231-01)。利用50% EtOH/庚烷對此進行溶析，f=30 mL/min，檢測器波長= 215 nm, 4. Ref 550,100。流份收集：彙集17-26 min之流份

並將其標記為峰1，彙集34-50 min之流份並將其標記為峰2。使用旋轉蒸發器使所彙集流份在真空下減少且然後將其轉移至經稱重燒瓶以如藉由上述分析方法所闡述進行最終分析。

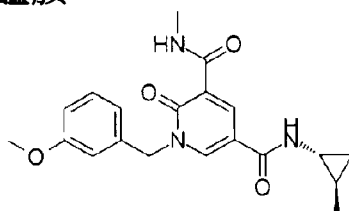
第一溶析鏡像異構物1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-((1S\*,2S\*)-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(48 mg, 0.116 mmol, 38.0%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.69$  min,  $[MH]^+ = 395.2$ 。

第二溶析鏡像異構物1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-((1R\*,2R\*)-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(49 mg, 0.118 mmol, 38.8%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.70$  min,  $[MH]^+ = 395.2$ 。

**實例156：1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-N5-((1R,2R)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



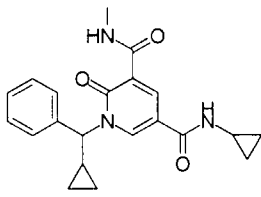
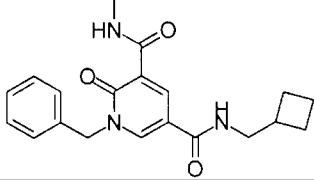
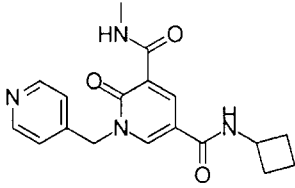
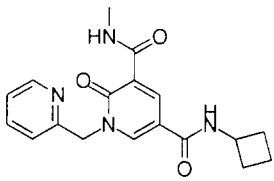
向N3-甲基-N5-((1R,2R)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(60 mg, 0.190 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(52.6 mg, 0.380 mmol)及1-(溴甲基)-3-甲氧基苯(57.4 mg, 0.285 mmol)。將混合物在rt下攪拌2 h。藉由添加水(20 mL)淬滅反應物且然後添加EtOAc (20 mL)。分離各層，並用EtOAc (2 × 20 mL)進一步萃取水層。然後用水(20 mL)反萃取合併之有機物，且然後用鹽水(2 × 20 mL)反萃取。乾燥有機層( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )並在真空中濃縮，得到黃色油狀粗產物。將此油狀物吸收於DCM中並將其添加至SNAP (10 g)二氧化矽筒中，此係藉由flash SP4層析

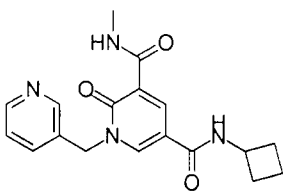
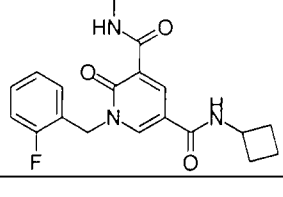
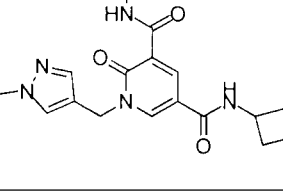
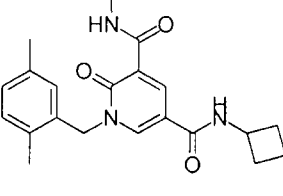
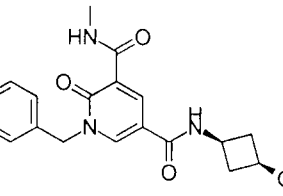
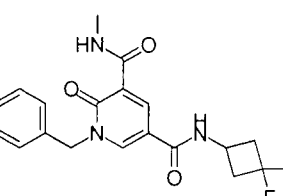
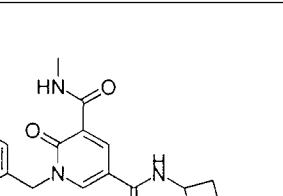
利用40-→100% EtOAc/環己烷溶析進行純化。收集適當流份並在真空中濃縮，得到無色油狀期望產物(58 mg)。將試樣吸收於DCM/MeOH中並在45 °C下在真空中濃縮(×3)。再分析所得無色膠狀物1-(3-甲氧基苄基)-N3-甲基-N5-((1*R*,2*R*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(46 mg, 0.125 mmol, 65.5%產率)。

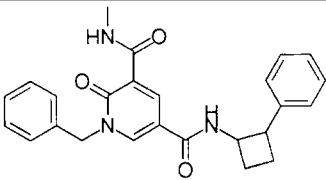
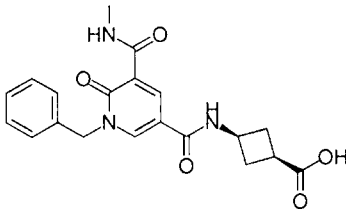
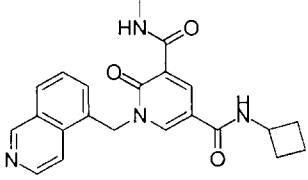
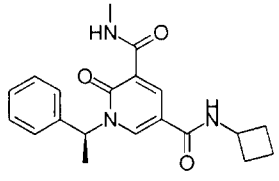
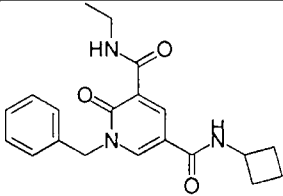
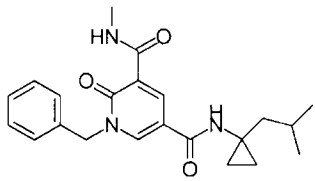
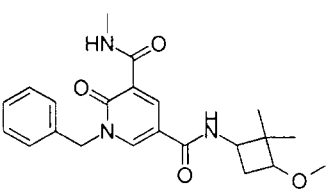
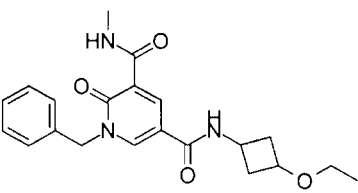
LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.91$  min,  $[MH]^+ = 370.1$ 。

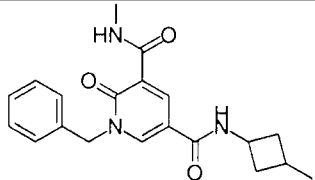
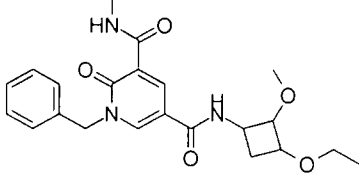
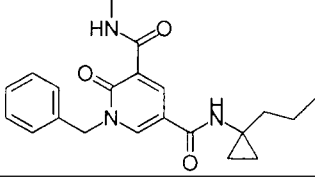
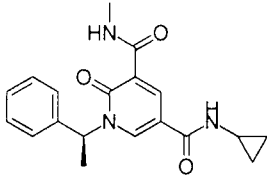
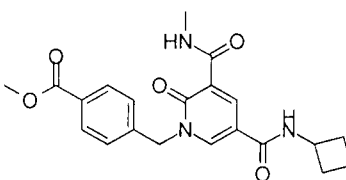
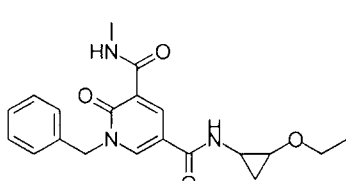
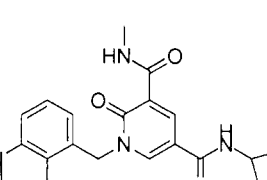
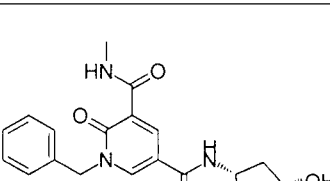
### 實例157至268

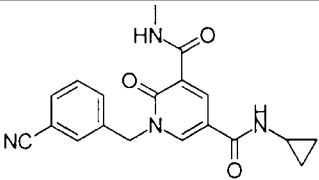
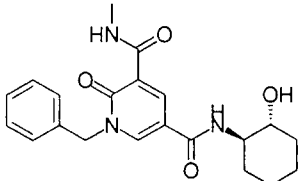
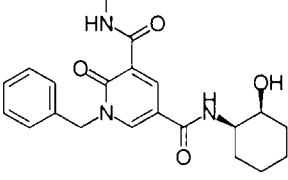
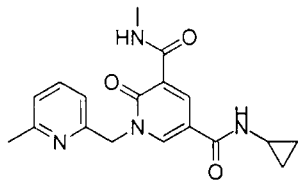
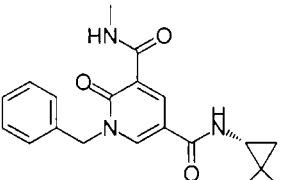
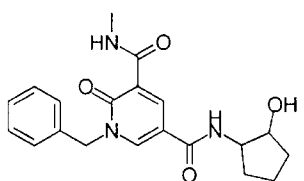
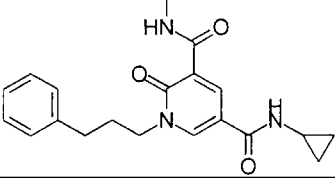
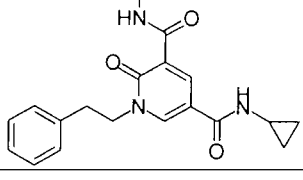
實例157至268係以類似於先前實例之方式製備

實例編號	名稱	結構	$[MH]^+$	$R_t$ (min)*
157	N5-環丙基-1-(環丙基(苄基)甲基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		366.1 (甲酸)	0.99
158	1-苄基-N5-(環丁基甲基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		354.0 (甲酸)	1.01
159	N5-環丁基-N3-甲基-2-側氧基-1-(吡啶-4-基甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		341.0 (甲酸)	0.46
160	N5-環丁基-N3-甲基-2-側氧基-1-(吡啶-2-基甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		341.0 (甲酸)	0.71

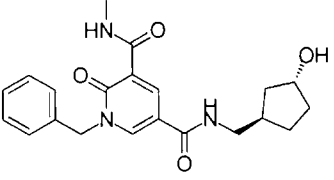
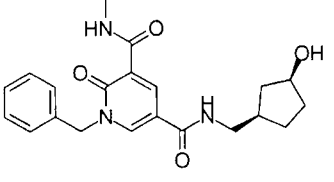
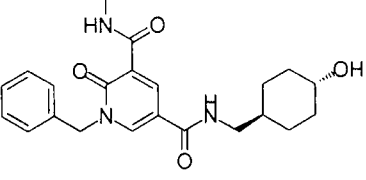
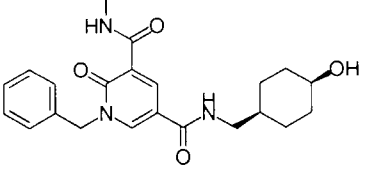
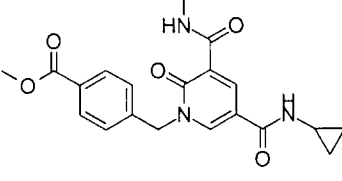
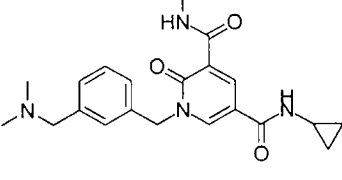
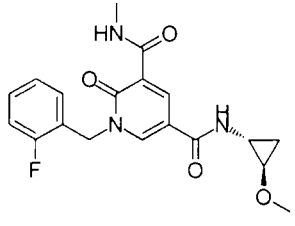
161	N5-環丁基-N3-甲基-2-側氧基-1-(吡啶-3-基甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		341.0 (甲酸)	0.51
162	N5-環丁基-1-(2-氟苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		358.0 (甲酸)	0.96
163	N5-環丁基-N3-甲基-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		344.0 (甲酸)	0.69
164	N5-環丁基-1-(2,5-二甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		368.0 (甲酸)	1.09
165	1-苄基-N5-((順式)-3-羥基環丁基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		356.0 (甲酸)	0.73
166	1-苄基-N5-(3,3-二氟環丁基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		376.0 (甲酸)	0.94
167	(6-(1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺基)螺[3.3]庚-2-基)胺基甲酸第三丁基酯		495.2 (甲酸)	1.09

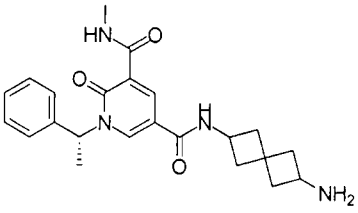
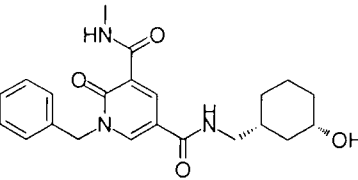
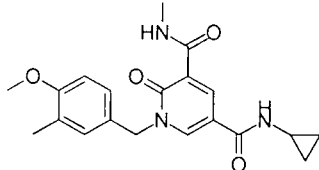
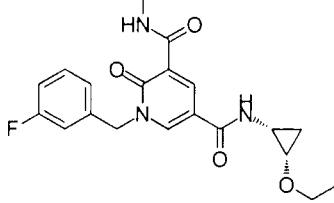
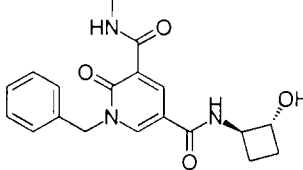
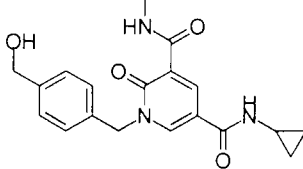
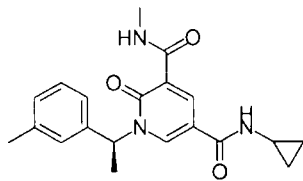
168	1-苄基-N3-甲基-2-側氧基-N5-(2-苯基環丁基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		416.1 (甲酸)	1.07
169	(順式)-3-(1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺基)環丁烷甲酸		384.0 (甲酸)	0.78
170	N5-環丁基-1-(異喹啉-5-基甲基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		391.0 (甲酸)	0.55
171	(S)-N5-環丁基-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		354.0 (甲酸)	0.98
172	1-苄基-N5-環丁基-N3-乙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		354.1 (甲酸)	0.99
173	1-苄基-N5-(1-異丁基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		382.0 (甲酸)	1.09
174	1-苄基-N5-(3-甲氧基-2,2-二甲基環丁基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		398.1 (甲酸)	0.96
175	1-苄基-N5-(3-乙氧基環丁基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		384.1 (甲酸)	0.90

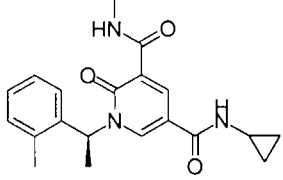
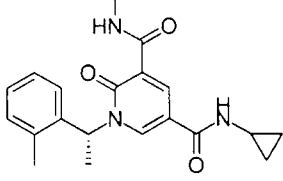
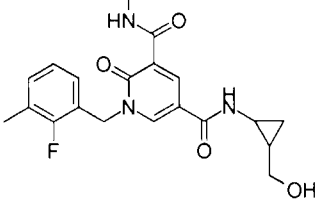
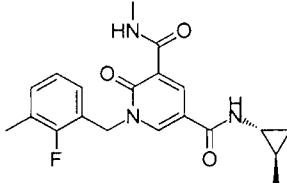
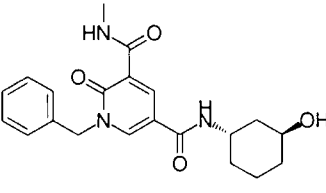
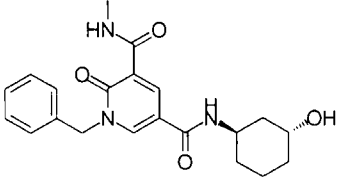
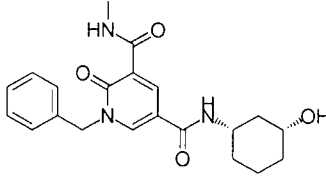
176	1-苄基-N3-甲基-N5-(3-甲基環丁基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		354.0 (甲酸)	1.00
177	1-苄基-N5-(3-乙氧基-2-甲氧基環丁基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		414.1 (甲酸)	0.90
178	1-苄基-N3-甲基-2-側氧基-N5-(1-丙基環丙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		368.1 (甲酸)	1.02
179	(S)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		340.0 (甲酸)	0.88
180	4-((5-(環丁基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲酸甲酯		398.0 (甲酸)	0.90
181	1-苄基-N5-(2-乙氧基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		370.2 (甲酸)	0.88
182	N5-環丁基-N3-甲基-2-側氧基-1-(喹啉-5-基甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		391.2 (甲酸)	0.62
183	1-苄基-N5-((1S,3R)-3-羥基環戊基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		370.3 (甲酸)	0.77

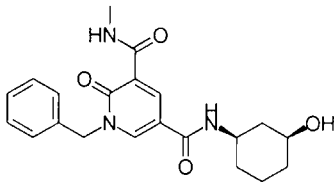
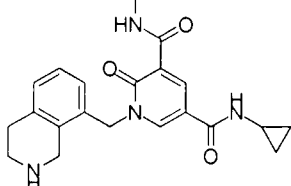
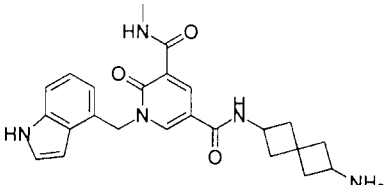
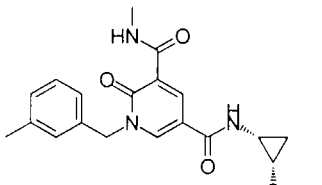
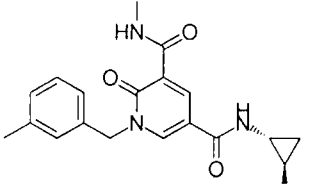
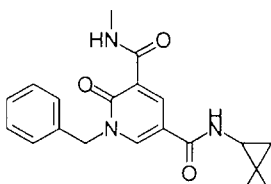
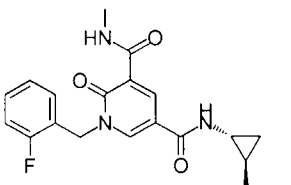
184	1-(3-氰基苄基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		351.1 (甲酸)	0.76
185	(+/-)-1-苄基-N5-((反式)-2-羥基環己基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		384.3 (甲酸)	0.84
186	(+/-)-1-苄基-N5-((順式)-2-羥基環己基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		384.3 (甲酸)	0.86
187	N5-環丙基-N3-甲基-1-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		341.1 (甲酸)	0.55
188	(R*)-1-苄基-N5-(2,2-二氟環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		362.1 (甲酸)	0.88
189	(+/-)-1-苄基-N5-(2-羥基環戊基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺，單一非鏡像異構物，未知相對立體化學		370.3 (甲酸)	0.80
190	N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(3-苯丙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		354.1 (甲酸)	0.93
191	N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-苯乙基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		340.1 (甲酸)	0.87

59b	N5-環丙基-N3-甲基-1-(3-(嗎啉基甲基)苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		425.3 (甲酸)	0.42
192	(+/-)-1-(2-氟苄基)-N3-甲基-N5-((順式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		358.2 (甲酸)	0.89
193	(+/-)-1-(2-氟苄基)-N5-((反式)-2-甲氧基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		358.2 (甲酸)	0.89
194	1-苄基-N5-((2-羥基環己基)甲基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		398.3 (甲酸)	0.92
195	N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-((1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺鹽酸鹽		381.2 (甲酸)	0.42
196	(+/-)-1-苄基-N5-(((1R,2S)-2-羥基環戊基)甲基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		384.3 (甲酸)	0.83
197	(+/-)-1-苄基-N5-(((順式)-2-羥基環戊基)甲基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		384.3 (甲酸)	0.87

198	(+/-)-1-苄基-N5-(((反式)-3-羥基環戊基)甲基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		384.3 (甲酸)	0.78
199	(+/-)-1-苄基-N5-(((順式)-3-羥基環戊基)甲基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		384.3 (甲酸)	0.81
200	1-苄基-N5-(((反式)-4-羥基環己基)甲基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		398.4 (甲酸)	0.80
201	1-苄基-N5-(((順式)-4-羥基環己基)甲基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		398.4 (甲酸)	0.82
202	4-((5-(環丙基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲酸甲酯		384.1 (甲酸)	0.81
203	N5-環丙基-1-(3-((二甲基胺基)甲基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		383.3 (高pH)	0.83
204	1-(2-氟苄基)-N5-(((1R*,2R*)-2-甲氧基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		374.1 (甲酸)	0.83

205	( <i>R</i> )-N5-(6-胺基螺[3.3]庚-2-基)-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		409.0 (甲酸)	0.58
206	(+/-)-1-苄基-N5-(((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-羥基環己基)甲基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		398.2 (甲酸)	0.82
207	N5-環丙基-1-(4-甲氧基-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		370.2 (甲酸)	0.92
208	(+/-)-N5-((順式)-2-乙氧基環丙基)-1-(3-氟苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		388.2 (甲酸)	0.88
209	1-苄基-N5-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-2-羥基環丁基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		356.1 (甲酸)	0.76
210	N5-環丙基-1-(4-(羥基甲基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		356.2 (甲酸)	0.64
211	( <i>S</i> <sup>*</sup> )-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-(間-甲苯基)乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		354.2 (甲酸)	0.95

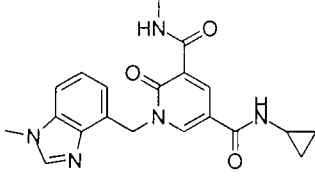
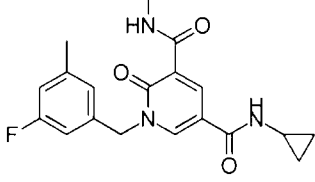
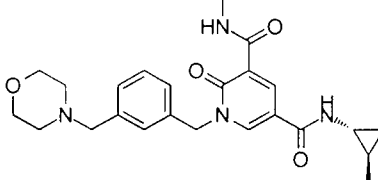
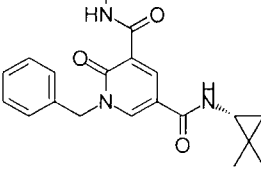
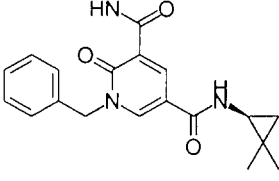
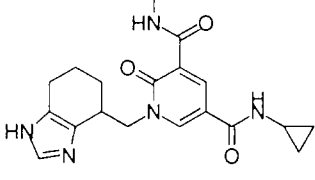
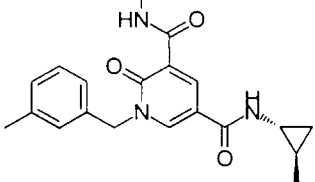
212	( <i>S</i> <sup>*</sup> )-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-(鄰甲苯基)乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		354.2 (甲酸)	0.94
213	( <i>R</i> <sup>*</sup> )-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-(1-(鄰甲苯基)乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		354.2 (甲酸)	0.94
214	1-(2-氟-3-甲基苄基)-N5-(2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		388.0 (甲酸)	1.03
215	(+/-)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		371.9 (甲酸)	0.98
216	1-苄基-N5-((1 <i>S</i> <sup>*</sup> ,3 <i>S</i> <sup>*</sup> )-3-羥基環己基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		384.3 (甲酸)	0.81
217	1-苄基-N5-((1 <i>R</i> <sup>*</sup> ,3 <i>R</i> <sup>*</sup> )-3-羥基環己基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		384.3 (甲酸)	0.81
218	1-苄基-N5-((1 <i>S</i> <sup>*</sup> ,3 <i>R</i> <sup>*</sup> )-3-羥基環己基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		384.3 (甲酸)	0.80

219	1-苄基-N5-((1R,3S)-3-羥基環己基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		384.3 (甲酸)	0.80
220	N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-((1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		381.3 (甲酸)	0.44
221	1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N5-(6-胺基螺[3.3]庚-2-基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		433.9 (甲酸)	0.54
222	(+/-)-N5-((順式)-2-乙氧基環丙基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		384.3 (甲酸)	0.94
223	(+/-)-N5-((反式)-2-乙氧基環丙基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		384.3 (甲酸)	0.96
224	1-苄基-N5-(2,2-二甲基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		354.2 (甲酸)	0.96
225	1-(2-氟苄基)-N5-((1R*,2R*)-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		374.2 (甲酸)	0.74

226	1-(2-氟苄基)-N5- ((1 <i>S</i> *,2 <i>S</i> *)-2-(羥基甲基) 環丙基)-N3-甲基-2-側氧 基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲 醯胺		374.2 (甲酸)	0.74
227	N5-環丙基-1-(3-氟-5-甲 氧基苄基)-N3-甲基-2-側 氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二 甲醯胺		374.2 (甲酸)	0.88
228	N5-環丙基-N3-甲基-2-側 氧基-1-((1,2,3,4-四氫喹啉 -5-基)甲基)-1,2-二氫吡啶 -3,5-二甲醯胺		381.2 (甲酸)	0.58
229	1-(2-氟-5-甲基苄基)-N5- ((1 <i>S</i> *,2 <i>S</i> *)-2-(羥基甲基) 環丙基)-N3-甲基-2-側氧 基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲 醯胺		388.2 (甲酸)	0.81
230	1-(2-氟-5-甲基苄基)-N5- ((1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-(羥基甲基) 環丙基)-N3-甲基-2-側氧 基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲 醯胺		388.2 (甲酸)	0.81
231	N5-((1 <i>S</i> *,2 <i>S</i> *)-2-(羥基甲 基)環丙基)-1-(3-甲氧基苄 基)-N3-甲基-2-側氧基- 1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯 胺		386.2 (甲酸)	0.75

232	N5-((1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-乙氧基環丙基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		384.2 (甲酸)	0.96
233	N5-((1 <i>S</i> *,2 <i>S</i> *)-2-乙氧基環丙基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		384.2 (甲酸)	0.96
234	1-(4-氟-3-甲基苄基)-N5-((1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> )-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		388.2 (甲酸)	0.83
235	1-(4-氟-3-甲基苄基)-N5-((1 <i>S</i> *,2 <i>S</i> *)-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		388.2 (甲酸)	0.83
236	1-(3-氟苄基)-N5-((1 <i>S</i> *,2 <i>S</i> *)-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		374.1 (甲酸)	0.75
237	1-(3-氟苄基)-N5-((1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		374.1 (甲酸)	0.74

238	(+/-)-N5-((反式)-2-乙氧基環丙基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		402.2 (甲酸)	0.97
239	N5-環丙基-1-(4-氟-3-甲氧基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		374.1 (甲酸)	0.85
240	1-((1H-吡啶-3-基)甲基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		365.2 (甲酸)	0.83
241	1-(3-氟苄基)-N3-甲基-N5-((1R*,2R*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		358.1 (甲酸)	0.92
242	1-(3-氟苄基)-N3-甲基-N5-((1S*,2S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		358.2 (甲酸)	0.92
243	(+/-)-1-苄基-N5-((反式)-2-甲氧基環丁基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		370.1 (甲酸)	0.76
244	N5-環丙基-1-(2-羥基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		342.2 (甲酸)	0.76

245	N5-環丙基-N3-甲基-1-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		380.3 (甲酸)	0.75
246	N5-環丙基-1-(3-氟-5-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		358.1 (甲酸)	0.92
247	(+/-)-N3-甲基-N5-((反式)-2-甲基環丙基)-1-(3-(嗎啶基甲基)苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		439.2 (甲酸)	0.48
248	(R*)-1-苄基-N5-(2,2-二甲基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		354.1 (甲酸)	0.96
249	(S*)-1-苄基-N5-(2,2-二甲基環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		354.1 (甲酸)	0.96
250	(+/-)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1-((4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		370.2 (甲酸)	0.46
251	N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-N5-((1R*,2R*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		354.2 (甲酸)	0.98

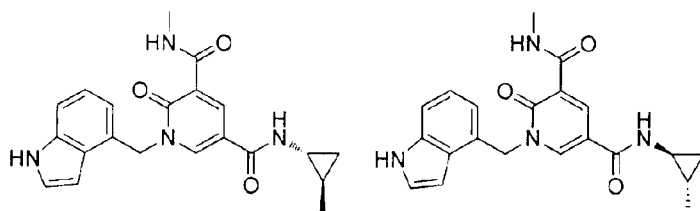
252	N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-N5-((1 <i>S</i> *,2 <i>S</i> *)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		354.2 (甲酸)	0.98
253	N5-((1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-乙氧基環丙基)-1-(2-氟-5-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		402.2 (甲酸)	0.96
254	N5-((1 <i>S</i> *,2 <i>S</i> *)-2-乙氧基環丙基)-1-(2-氟-5-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		402.2 (甲酸)	0.96
255	N5-((1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-乙氧基環丙基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		402.2 (甲酸)	0.97
256	N5-((1 <i>S</i> *,2 <i>S</i> *)-2-乙氧基環丙基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		402.2 (甲酸)	0.97
257	1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-N5-((1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		372.2 (甲酸)	1.00

258	1-(4-氟-3-甲基苄基)-N3-甲基-N5-((1 <i>S</i> *,2 <i>S</i> *)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		372.2 (甲酸)	1.00
259	N3-甲基-N5-((1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1-(( <i>R</i> )-1-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		354.2 (甲酸)	0.97
260	N3-甲基-N5-((1 <i>S</i> *,2 <i>S</i> *)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1-(( <i>R</i> )-1-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		354.3 (甲酸)	0.96
261	N5-環丙基-1-(1-(3-甲氧基苄基)乙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		370.2 (甲酸)	0.89
262	(+/-)-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N5-((反式)-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		416.2 (甲酸)	0.62
263	1-(苯并呋喃-3-基甲基)-N5-環丙基-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		366.1 (甲酸)	0.91
264	(+/-)-N5-((反式)-2-乙氧基環丙基)-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		430.3 (甲酸)	0.74

265	( <i>R</i> <sup>*</sup> )-N5-環丙基-1-(3-(1-羥基乙基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		370.2 (甲酸)	0.71
266	( <i>S</i> <sup>*</sup> )-N5-環丙基-1-(3-(1-羥基乙基)苄基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		370.3 (甲酸)	0.71
267	N5-((反式)-2-(羥基甲基)環丙基)-N3-甲基-2-側氧基-1-(( <i>S</i> <sup>*</sup> )-1-(間-甲苯基)乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺，在cPr立體中心處之反式-非鏡像異構物之1:1混合物		384.2 (甲酸)	0.85
268	N5-環丙基-1-((2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲基)-N3-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		368.2 (甲酸)	0.85

實例269：1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*R*<sup>\*</sup>,2*R*<sup>\*</sup>)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺

實例270：1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*<sup>\*</sup>,2*S*<sup>\*</sup>)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



向1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(150 mg, 0.30 mmol)及HATU (174 mg, 0.46 mmol)於在rt下攪拌

之DMF (1.2 mL)中之溶液中添加(+/-)-(反式)-2-甲基環丙胺(43.3 mg, 0.61 mmol, 購自(例如)Enamine)及DIPEA (106  $\mu$ L, 0.61 mmol)。將反應物在rt下攪拌3 h。將反應混合物倒入水(30 mL)中並用乙酸乙酯(4  $\times$  30 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機物，藉助疏水釉料乾燥並在真空中蒸發，得到黃色固體狀粗產物(223 mg)。將該固體於二氯甲烷/甲醇中裝載至10 g SNAP筒上並經由Biotage SP4急速層析自0 - 50 % (3:1乙酸乙酯:乙醇) / 環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到經純化產物(48 mg)。應注意在二氧化矽上已沈澱出產物且用於乙酸乙酯中之50%乙醇沖洗管柱。合併經回收流份並在真空中蒸發，得到其他不純的黃色固體狀產物(91 mg)。將試樣溶解於1:1 MeOH:DMSO (1 mL)中並藉由MDAP (甲酸)來純化。將期望流份合併與先前批次產物之殘餘物並在真空中蒸發，得到(+/-)-1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-*N*<sup>5</sup>-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(98 mg, 0.26 mmol, 85%產率)。

在熱量下將外消旋物(98 mg)溶解於EtOH (約8-10 mL)中。注入：經由羅丹尼閥將0.7 mL注入物手動注入至管柱(15% *i*PrOH / 庚烷，流速=42.5 mL/min (壓力: 94巴)上，檢測：UV二極體陣列，在280 nm下(帶寬140 nm, 參考400 nm, 帶寬100 nm), 管柱Chiralpak AD-H (250  $\times$  30 mm, 5  $\mu$ m)。彙集18-20.5 min之流份並將其標記為峰1。彙集22-26 min之流份並將其標記為峰2。在真空中濃縮經彙集流份，然後將其吸收於EtOH中並將其轉移至經稱重燒瓶中，在氮氣流下將該等吹至乾燥。

收集對應於峰1之流份，得到白色固體狀**實例269** (34 mg, 0.09 mmol, 30%產率)。

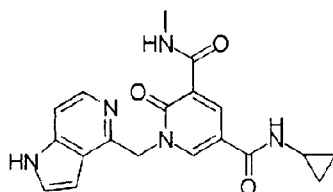
LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.86$  min,  $[MH]^+ = 379.2$ 。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11.25 (br. s., 1 H) 9.40 - 9.49 (m, 1 H) 8.77 - 8.82 (m, 1 H) 8.56 (d,  $J=2.7$  Hz, 1 H) 8.52 (d,  $J=3.9$  Hz, 1 H) 7.34 - 7.41 (m, 2 H) 7.06 (t,  $J=7.7$  Hz, 1 H) 6.83 (d,  $J=7.1$  Hz, 1 H) 6.50 (t,  $J=2.0$  Hz, 1 H) 5.54 (s, 2 H) 2.84 (d,  $J=4.6$  Hz, 3 H) 2.43 - 2.49 (m, 1 H) 1.02 (d,  $J=6.1$  Hz, 3 H) 0.84 - 0.93 (m, 1 H) 0.70 (dt,  $J=8.9, 4.5$  Hz, 1 H) 0.40 - 0.48 (m, 1 H)

收集對應於峰2之流份，得到白色固體狀**實例270** (37 mg, 0.10 mmol, 32%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.86$  min,  $[MH]^+ = 379.2$ 。

**實例271**：1-((1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)甲基)- $N^5$ -環丙基- $N^3$ -甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺

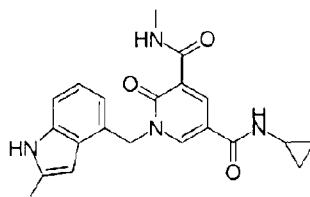


向 $N^5$ -環丙基- $N^3$ -甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(55 mg, 0.23 mmol)於乙腈(2.3 mL)中之懸浮液中添加三苯基膦(184 mg, 0.70 mmol)、三乙胺(0.068 mL, 0.49 mmol)及DIAD (0.136 mL, 0.701 mmol)。將反應物在rt下在氮下攪拌5 h。添加其他份三苯基膦(184 mg, 0.70 mmol)及DIAD (0.136 mL, 0.70 mmol)。21 h後，將反應混合物倒入飽和水碳酸氫鈉水溶液(10 mL)中並用乙酸乙酯(3 × 15 mL)萃取。藉助疏水釉料乾燥合併之有機物並在真空中蒸發，得到粗產物(727 mg)。將殘餘物於甲醇中乾燥裝載至50 g SNAP筒上，並藉由Biotage SP4急速層析自18-88% (80:20 DCM:2M 甲醇氨) / DCM溶析進行純化。達成較差分離且

再合併所有含產物流份並在真空中蒸發，得到澄清玻璃狀物(41 mg)。將試樣溶解於1:1 MeOH:DMSO (1 mL)中並藉由MDAP (高pH)來純化。在氮流下乾燥溶劑，得到白色固體狀1-((1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)甲基)-*N*<sup>5</sup>-環丙基-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(3.2 mg, 8.32 μmol, 4%產率)。

LCMS (2 min 高pH): Rt = 0.66 min, [MH]<sup>+</sup> = 366.4。

**實例272：N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1-((2-甲基-1*H*-吡啶-4-基)甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

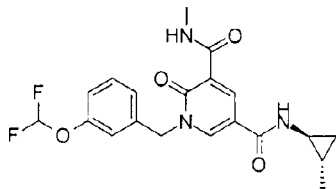


向N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1-((2-甲基-1-甲磺醯基-1*H*-吡啶-4-基)甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(75 mg, 0.14 mmol)於在氮下在rt下攪拌之甲醇(469 μL)及THF (939 μL)中之溶液中一次性添加固體碳酸銨(144 mg, 0.44 mmol)。將反應混合物在定時器上加熱至70°C並保持8 h，然後使其冷卻至rt。使混合物靜置10 h，之後再重新加熱6 h。添加另一份碳酸銨(92 mg, 0.28 mmol)並將混合物再加熱18 h。然後在真空中濃縮反應混合物並將其分配於水(50 mL)與乙酸乙酯(20 mL)之間。分離各層，且用乙酸乙酯(2 × 10 mL)萃取水層。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機物，藉助疏水釉料乾燥，並在真空中蒸發，得到黃色固體狀粗產物(45 mg)。將試樣於二氯甲烷中裝載至10 g SNAP筒上並經由Biotage SP4急速層析自13-63% (3:1乙酸乙酯:乙醇) / 環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到白色固體狀期望產物N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1-((2-甲基-1*H*-吡啶-4-基)甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(38 mg,

0.10 mmol, 68%產率)。

LCMS (2 min 高pH):  $R_t = 0.84$  min,  $[MH]^+ = 379.2$ 。

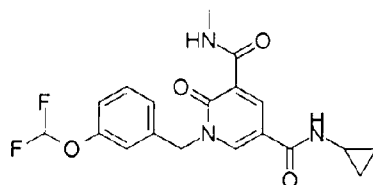
**實例273：1-(3-(二氟甲氧基)苄基)- $N^3$ -甲基- $N^5$ -((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



$N^3$ -甲基- $N^5$ -((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(55 mg, 0.22 mmol)、1-(溴甲基)-3-(二氟甲氧基)苯(62.8 mg, 0.27 mmol)、碳酸鉀(69 mg, 0.50 mmol)及DMF (2 mL)將攪拌在90°C下。1.5 h後，將懸浮液分配於EtOAc (10 mL)與LiCl溶液(10 mL)之間，用EtOAc (2 × 10 mL)萃取，用鹽水洗滌，經疏水釉料乾燥並濃縮，得到無色油狀粗產物(150 mg)。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 25 g筒，利用10-65% (於EtOAc中之25% EtOH)/環己烷溶析)上層析純化此粗產物。濃縮期望流份，得到無色油狀1-(3-(二氟甲氧基)苄基)- $N^3$ -甲基- $N^5$ -((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(39 mg, 0.087 mmol, 39.2%產率)。藉由MDAP (甲酸)進一步純化此油狀物。濃縮適當流份，得到白色固體狀1-(3-(二氟甲氧基)苄基)- $N^3$ -甲基- $N^5$ -((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(39 mg, 0.09 mmol, 39%產率)。

LCMS (2 min 甲酸):  $R_t = 0.97$  min,  $[MH]^+ = 406.2$ 。

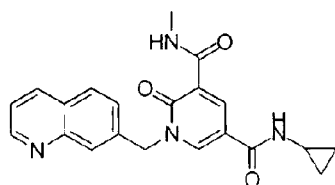
**實例274： $N^5$ -環丙基-1-(3-(二氟甲氧基)苄基)- $N^3$ -甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



在90°C下攪拌N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(99 mg, 0.42 mmol)、1-(溴甲基)-3-(二氟甲氧基)苯(120 mg, 0.51 mmol)、碳酸鉀(110 mg, 0.80 mmol)及DMF (4 mL)。1 h後，將懸浮液分配於EtOAc (10 mL)與LiCl溶液(10 mL)之間，用EtOAc (2 × 10 mL)萃取，用鹽水洗滌，經疏水釉料乾燥並濃縮，得到乳霜固體狀粗產物(200 mg)。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 25 g 筒，利用10-65% (於EtOAc中之25% EtOH)/環己烷溶析)上層析純化此粗產物。濃縮期望流份，得到50 mg白色固體。藉由MDAP (甲酸)進一步純化此固體。濃縮適當流份，得到無色油狀N<sup>5</sup>-環丙基-1-(3-(二氟甲氧基)苄基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(37 mg, 0.09 mmol, 20%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.90 min, [MH]<sup>+</sup> = 392.2。

**實例275：N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1-(喹啉-7-基甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

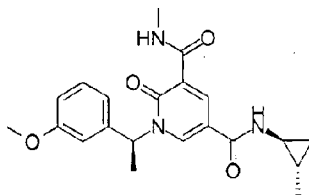


在氮下在rt下向N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(40 mg, 0.17 mmol)及碳酸鉀(94 mg, 0.68 mmol)於DMF (850 μL)中之攪拌溶液中添加呈DMF溶液(850 μL)形式之7-(溴甲基)喹啉(110 mg, 0.25 mmol)。將反應物在rt下攪拌18 h。然後將反應混合物倒入飽和氯化鋰水溶液(30 mL)中並用乙酸乙酯(3 × 15 mL)萃取。濃縮有機物，得到橙色油狀粗產物(64 mg)。將試樣於二氯甲烷/甲醇中裝載至10 g SNAP筒

上，並藉由Biotage SP4急速層析自10 - 50% 2M 甲醇氨/ DCM溶析進行純化，得到黃色固體(25 mg)。將試樣溶解於1:1 MeOH:DMSO (1 mL)中並藉由MDAP (高pH)來純化。在真空中蒸發相關流份，得到白色固體狀期望產物N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1-(喹啉-7-基甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(14 mg, 0.04 mmol, 22%產率)。

LCMS (2 min 高pH): Rt = 0.78 min, [MH]<sup>+</sup> = 377.4。

**實例276：1-((S\*)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



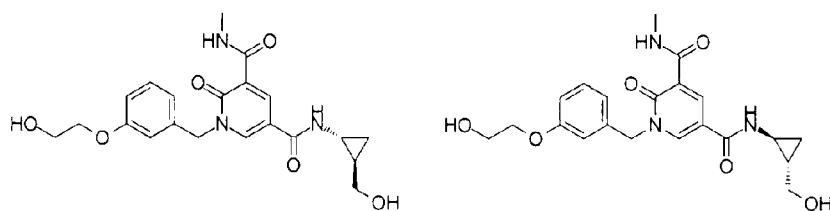
向(S\*)-1-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(116 mg, 0.21 mmol)及HATU (155 mg, 0.41 mmol)於在rt下攪拌之DMF (2.1 mL)中之溶液中添加DIPEA (74 μL, 0.424 mmol)及(1S,2S)-2-甲基環丙胺鹽酸鹽(27 mg, 0.25 mmol)，並將反應物攪拌2 h。添加另一份(1S,2S)-2-甲基環丙胺鹽酸鹽(8 mg, 0.07 mmol)。21 h後，將反應混合物倒入飽和水性LiCl中並用乙酸乙酯(1 × 15 mL，然後2 × 10 mL)萃取。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機物，藉助疏水油料乾燥，並在真空中蒸發，得到黃色油狀粗產物(176 mg)。將該油狀物於二氯甲烷中裝載至10 g SNAP筒上並經由Biotage SP4急速層析自8-38% (3:1乙酸乙酯:乙醇) / 環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到澄清膠狀物(86 mg)。將試樣溶解於1:1 MeOH:DMSO (1 mL)中並藉由MDAP (甲酸)來純化。在氮流下乾燥溶劑並利用乙醚對殘餘物進行超音波處理並在真空中蒸發，得到白色固體狀1-((S\*)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-

$N^5$ -((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(60 mg, 0.15 mmol, 71%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.97$  min,  $[MH]^+ = 384.2$ 。

**實例277**：1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)- $N^5$ -((1*R*\*,2*R*\*)-2-(羥基甲基)環丙基)- $N^3$ -甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺

**實例278** 1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)- $N^5$ -((1*S*\*,2*S*\*)-2-(羥基甲基)環丙基)- $N^3$ -甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



使(+/-)-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)- $N^5$ -((反式)-2-(羥基甲基)環丙基)- $N^3$ -甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(50 mg)經受對掌性分離。將外消旋物(50 mg)溶解於EtOH (1 mL)中。注入：將1 mL溶液注入至管柱上(80% EtOH (+ 0.2% 異丙胺) / 庚烷(+ 0.2% 異丙胺)，流速= 20 mL/min，檢測波長= 215 nm, 4. Ref 550, 100, 管柱30 mm ×25 cm Chiralpak AD-H (5 μm), 批量編號ADH12143-01)。總注入次數 = 1。彙集18-23 min之流份並將其標記為峰1。彙集36-55 min之流份並將其標記為峰2。在真空中濃縮經彙集流份且然後將其轉移至經稱重燒瓶中。自DCM及庚烷回收最終化合物以便獲得固體。

收集對應於峰1之流份，得到**實例277**黃色固體狀1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)- $N^5$ -((1*R*\*,2*R*\*)-2-(羥基甲基)環丙基)- $N^3$ -甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(18 mg, 36%)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.62$  min,  $[MH]^+ = 416$

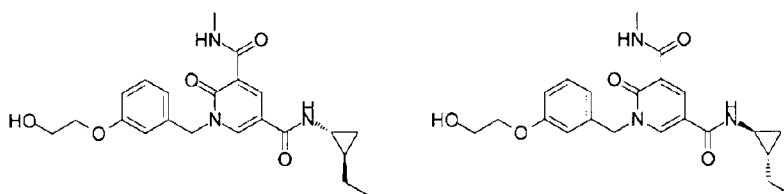
收集對應於峰2之流份，得到**實例278**黃色固體狀1-(3-(2-羥基乙氧基)

基)苄基)-N<sup>5</sup>-((1*S*\*,2*S*\*)-2-(羥基甲基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(18 mg, 36%)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.62 min, [MH]<sup>+</sup> = 416

**實例279** : N<sup>5</sup>-((1*R*\*,2*R*\*)-2-乙基環丙基)-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺

**實例280** : N<sup>5</sup>-((1*S*\*,2*S*\*)-2-乙基環丙基)-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



使(+/-)-N<sup>5</sup>-(-2-乙基環丙基)-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(102 mg)經受對掌性分離。在熱量下將外消旋物(102 mg)溶解於EtOH (約10 mL)中。注入：經由羅丹尼閥將0.5 mL注入物手動注入至管柱上(80% iPrOH / 庚烷，流速= 40 mL/min，檢測：UV二極體陣列，在280 nm下(帶寬1 40 nm, 參考400 nm帶寬100 nm), 管柱30 mm ×25 cm Chiralpak AD-H (5 μm)。彙集16.5-18 min之流份並將其標記為峰1。彙集20.5-22.5 min之流份並將其標記為峰2。在真空中濃縮經彙集流份且然後將其吸收於EtOH (3 × 4 mL)中並將其轉移至經稱重小瓶中。在氮流下去除溶劑，得到兩種產物。

收集對應於峰1之流份，得到**實例279**N<sup>5</sup>-((1*R*\*,2*R*\*)-2-乙基環丙基)-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(40 mg, 40%)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.84 min, [MH]<sup>+</sup> = 414

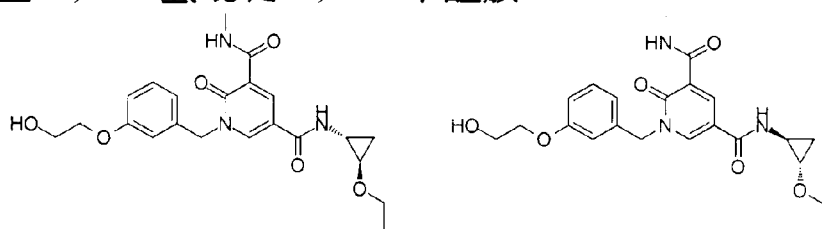
收集對應於峰2之流份，得到**實例280**N<sup>5</sup>-((1*S*\*,2*S*\*)-2-乙基環丙基)-

1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺  
(41mg, 41%)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.84 min, [MH]<sup>+</sup> = 414

**實例281** : N<sup>5</sup>-((1*R*\*,2*R*\*)-2-乙氧基環丙基)-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-  
N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺

**實例282** : N<sup>5</sup>-((1*S*\*,2*S*\*)-2-乙氧基環丙基)-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N<sup>3</sup>-  
甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



使(+/-)-N<sup>5</sup>-((反式)-2-乙氧基環丙基)-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N<sup>3</sup>-  
甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(126 mg)經受對掌性分離。在  
熱量下將外消旋物(126 mg)溶解於EtOH (約10 mL)中。注入：經由羅丹  
尼閥將0.6 mL注入物手動注入至管柱上(80% iPrOH / 庚烷，流速= 42.5  
mL/min，檢測：UV二極體陣列，在280 nm下(帶寬1 40 nm, 參考400 nm  
帶寬100 nm), 管柱30 mm ×25 cm Chiralpak AD-H (5 μm)。彙集23-26  
min之流份並將其標記為峰1。彙集29-33 min之流份並將其標記為峰2。  
在真空中濃縮經彙集流份且然後將其吸收於EtOH (3 × 4 mL)中並將其轉  
移至經稱重小瓶中。在氮流下去除溶劑，得到兩種產物。

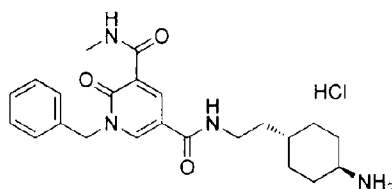
收集對應於峰1之流份，得到**實例281**N<sup>5</sup>-((1*R*\*,2*R*\*)-2-乙氧基環丙  
基)-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲  
醯胺(44 mg, 29%)

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.74 min, [MH]<sup>+</sup> = 430

收集對應於峰2之流份，得到**實例282** $N^5$ -((1*S*\*,2*S*\*)-2-乙氧基環丙基)-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(47 mg, 32%)

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.74$  min,  $[MH]^+ = 430$

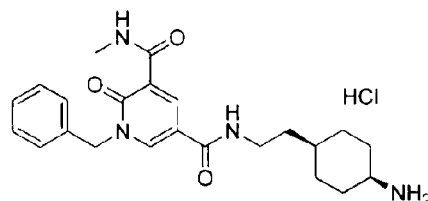
**實例283**： $N^5$ -(2-((反式)-4-胺基環己基)乙基)-1-苄基-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺鹽酸鹽



向((反式)-4-(2-(1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺基)乙基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯(75.5 mg, 0.15 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之懸浮液中添加鹽酸(4M於1,4-二噁烷中, 1.5 mL, 6.00 mmol)並將反應混合物在rt下攪拌3.5 h。在氮流下濃縮反應混合物並在真空中乾燥，得到白色固體； $N^5$ -(2-((反式)-4-胺基環己基)乙基)-1-苄基-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺鹽酸鹽(64.6 mg, 0.15 mmol, 98%產率)。

LCMS (2 min甲酸)  $R_t = 0.57$  min,  $m/z = 411$  (對於 $[MH]^+$ )

**實例284**： $N^5$ -(2-((順式)-4-胺基環己基)乙基)-1-苄基-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺鹽酸鹽

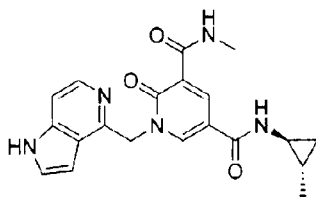


向((順式)-4-(2-(1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺基)乙基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯(70 mg, 0.14 mmol)於1,4-二

噁烷(1 mL)中之懸浮液中添加鹽酸(4M於1,4-二噁烷中, 1.5 mL, 6.00 mmol), 並將反應混合物在rt下攪拌3.5 h。在氮流下濃縮反應混合物並在真空中乾燥, 得到N<sup>5</sup>-(2-((順式)-4-胺基環己基)乙基)-1-苄基-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺鹽酸鹽(66.4 mg, 0.15 mmol, 108% 產率) (含有約0.5當量1,4-二噁烷)。

LCMS (2 min 甲酸) Rt = 0.62 min,  $m/z$  = 411 (對於[MH]<sup>+</sup>)

**實例285: 1-((1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)甲基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



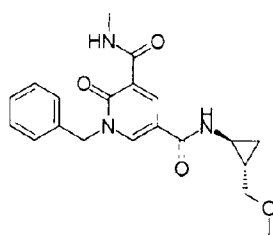
將N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1-((1-甲苄磺醯基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(36.5 mg, 0.07 mmol)及氫氧化鉀(8.9 mg, 0.16 mmol)於甲醇(1 mL)及水(0.25 mL)中之溶液在50°C下在氮下攪拌2 h。在真空中蒸發揮發物並將殘餘物懸浮於水(3 mL)及二氯甲烷(3 mL)中並分離各層。利用其他二氯甲烷(3 × 3 mL)進一步萃取水層。用其他水(約10 mL)稀釋水層並用乙酸乙酯(3 × 5 mL)再萃取。向水層中添加鹽水(約2 mL)且用乙酸乙酯(2 × 5 mL)及二氯甲烷(2 × 5 mL)對其實施再萃取。合併所有有機相且藉助裝有疏水釉料之筒過濾。在真空中蒸發濾液, 得到白色固體; 1-((1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-4-基)甲基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(18.7 mg, 0.05 mmol, 72% 產率)。

LCMS (2 min 高pH) Rt = 0.74 min,  $m/z$  = 380 (對於[MH]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11.63 (br. s., 1 H) 9.32 (q,

J=4.6 Hz, 1 H) 8.83 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.73 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.57 (d, J=4.2 Hz, 1 H) 8.00 (d, J=5.9 Hz, 1 H) 7.45 - 7.53 (m, 1 H) 7.31 (d, J=5.9 Hz, 1 H) 6.67 (d, J=2.9 Hz, 1 H) 5.65 (s, 2 H) 2.77 (d, J=4.9 Hz, 3 H) 2.49 - 2.57 (obs, 1 H) 1.05 (d, J=6.1 Hz, 3 H) 0.87 - 0.98 (m, 1 H) 0.74 (dt, J=8.6, 4.6 Hz, 1 H) 0.48 (dt, J=7.3, 5.5 Hz, 1 H)

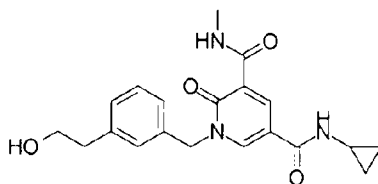
**實例286：(±)-1-苄基-N<sup>5</sup>-((反式)-2-(甲氧基甲基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



在45°C下在N<sub>2</sub>下攪拌1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯基酯(189 mg, 0.41 mmol)、(±)-(反式)-2-(甲氧基甲基)環丙胺鹽酸鹽(147 mg, 0.27 mmol)、DMAP (8 mg, 0.07 mmol)、三乙胺(0.11 mL, 0.79 mmol)及THF (2.5 mL)。在攪拌1 h後，添加1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯基酯(187 mg, 0.40 mmol)並將反應物攪拌2 h。將懸浮液分配於EtOAc (10 mL)與碳酸氫鈉溶液(10 mL)之間，用EtOAc (2 × 10 mL)萃取，經疏水矽料乾燥並濃縮，得到黃色固體狀粗產物(560 mg)。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 50 g, 利用0-100% (於乙酸乙酯中之25%乙醇)/環己烷溶析)上層析純化此固體。濃縮期望流份，得到白色固體。藉由MDAP (TFA)純化此固體。濃縮適當流份，得到無色油狀(±)-1-苄基-N<sup>5</sup>-((反式)-2-(甲氧基甲基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(54 mg, 0.13 mmol, 49%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.82$  min,  $[MH]^+ = 370.2$ 。

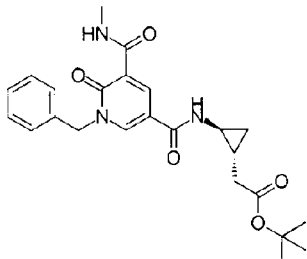
**實例287：N<sup>5</sup>-環丙基-1-(3-(2-羥基乙基)苄基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



將2-(3-(溴甲基)苄基)乙醇(247 mg, 1.15 mmol)添加至N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(270 mg, 1.15 mmol)及碳酸鉀(317 mg, 2.30 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌2 h。將反應混合物加熱至50°C並將其於N<sub>2</sub>下攪拌過夜。然後在真空中濃縮反應混合物，且在DCM與水之間分離。在真空中濃縮有機溶液，將其裝載於DCM中，並藉由Biotage Isolera急速層析使用SNAP 25 g 二氧化矽筒並利用0-10% EtOH / EtOAc之梯度溶析進行純化，在真空中濃縮後得到白色固體狀N<sup>5</sup>-環丙基-1-(3-(2-羥基乙基)苄基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(310 mg, 0.08 mmol, 23%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.69$  min,  $[MH]^+ = 370$

**實例288：(+/-)-2-((反式)-2-(1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺基)環丙基)乙酸第三丁基酯**



用(+/-)-2-((反式)-2-胺基環丙基)乙酸第三丁基酯(380 mg, 2.22 mmol)及DMAP (27.1 mg, 0.22 mmol)處理1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯基酯(1033 mg, 2.219 mmol)及三

乙胺(0.619 mL, 4.44 mmol)於THF (15 mL)中之混合物並在50°C下攪拌所得混合物。2 h後，使混合物冷卻至rt並在真空中濃縮。將殘餘物分配於EtOAc與飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液之間並分離各層。用EtOAc萃取水相並用鹽水洗滌合併之有機物，經MgSO<sub>4</sub>乾燥並在真空中濃縮。藉由在25 g二氧化矽管柱上進行Biotage SP4急速層析、利用50% GLOBAL梯度(於己烷中之AcOEt)溶析來純化殘餘物，並濃縮適當流份，得到仍然不純的產物。藉由MDAP (甲酸)純化53 mg，得到5-(1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺基)戊酸第三丁基酯(1 mg, 2.27 μmol, 0.1%產率)。將剩餘不純的產物(243 mg)溶解於DMSO (3 mL)中並藉由製備型HPLC使用以下條件純化：

#### 製備型HPLC方法：

注入：3 mL

管柱：CSH C18管柱：150 × 30 mm, 5 μm

流動相：B: = 乙腈；A:10 mM碳酸氫銨水溶液，用氨溶液調節至pH 10。

時間(min) /A%：0/80, 3/80, 3.5/69, 25/58, 32/58, 35/1, 41/1

溫度：rt，流速：40 mL/min

#### UV/MS檢測

UV檢測：來自210 nm至350 nm之波長之總信號。

MS：Waters QDA

離子化模式：正性電子噴霧

掃描範圍：120 AMU至800 AMU

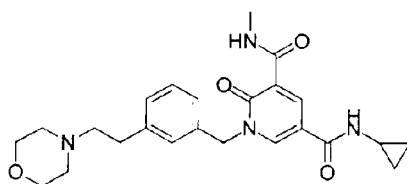
掃描時間：0.5 s

掃描間隔：0.1 s

合併流份並使用Biotage V10蒸發器乾燥，得到白色固體狀(+/-)-2-((反式)-2-(1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺基)環丙基)乙酸第三丁基酯(143 mg, 0.33 mmol, 15%)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.06 min, [MH]<sup>+</sup> = 440.3。

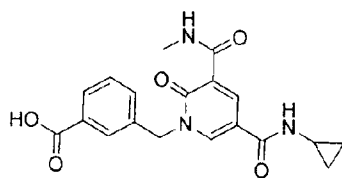
**實例289：N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1-(3-(2-嗎啉基乙基)苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



將N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1-(3-(2-側氧基乙基)苄基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(100 mg, 0.27 mmol)、嗎啉(0.047 mL, 0.54 mmol)及三乙胺(0.152 mL, 1.09 mmol)於DCM (3 mL)中之混合物在rt下攪拌45 min。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(231 mg, 1.09 mmol)並將反應物在rt下攪拌24 h。然後使反應混合物靜置9天。添加飽和NaHCO<sub>3</sub> (aq, 40 mL)，並將混合物在rt下攪拌15 min。分離有機相。用DCM萃取水相。使合併之有機物通過疏水油料，並在真空中濃縮。然後藉由MDAP (高pH)純化所得化合物。合併適當流份並蒸發，得到N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1-(3-(2-嗎啉基乙基)苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(30 mg, 0.07 mmol, 25%產率)

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.44 min, [MH]<sup>+</sup> = 439

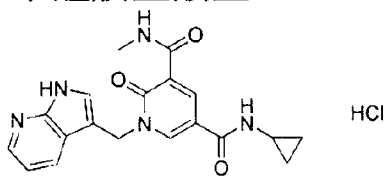
**實例290：3-((5-(環丙基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲酸**



將3-((5-(環丙基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲基)苯甲酸甲酯(62 mg, 0.16 mmol)及氫氧化鋰(9.4 mg, 0.39 mmol)於四氫呋喃(1.5 mL)及水(0.25 mL)中之溶液在rt下在氮下攪拌75 h。添加其他四氫呋喃(1.5 mL)及水(0.5 mL)(由於溶劑已蒸發)並繼續攪拌2 h。然後使其靜置16 h，之後再攪拌5 h。用水/乙腈(5:1)將反應混合物稀釋至2 mL之總體積並藉由MDAP (2 × 1 mL注入物,甲酸)純化。在氮流下蒸發來自兩個注入物之所需流份，將殘餘物懸浮於乙腈(約2 × 5 mL)中，合併，在氮流下蒸發並在真空中乾燥，得到白色固體；3-((5-(環丙基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲基)苯甲酸(40.8 mg, 0.11 mmol, 68%產率)

LCMS (2 min甲酸) Rt = 0.69 min,  $m/z = 370$  (對於[MH]<sup>+</sup>)

**實例291：1-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)甲基)-*N*<sup>5</sup>-環丙基-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺鹽酸鹽**

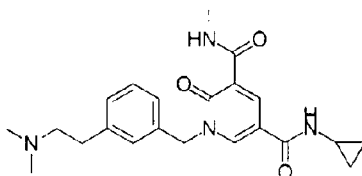


向3-((5-(環丙基胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(44 mg, 0.10 mmol)於1,4-二噁烷(0.75 mL)中之懸浮液中添加鹽酸 (4M於1,4-二噁烷中, 0.75 mL, 3.00 mmol)，並將反應混合物在rt下攪拌16.75 h。使用二氯甲烷/甲醇之1:1混合物(4 mL)將反應混合物轉移至經配衡小瓶中，在氮流下濃縮並在真空中乾燥，得到米色固體；1-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)甲基)-

$N^5$ -環丙基- $N^3$ -甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺鹽酸鹽(38.5 mg, 0.10 mmol, 101%產率)。

LCMS (2 min甲酸)  $R_t = 0.57$  min,  $m/z = 366$  (對於 $[MH]^+$ )

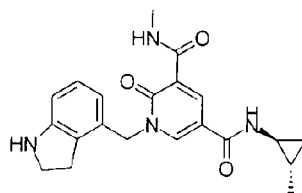
**實例292：  $N^5$ -環丙基-1-(3-(2-(二甲基胺基)乙基)苄基)- $N^3$ -甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



將 $N^5$ -環丙基- $N^3$ -甲基-2-側氧基-1-(3-(2-側氧基乙基)苄基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(81 mg, 0.22 mmol)、二甲胺鹽酸鹽(19.78 mg, 0.24 mmol)及三乙胺(0.154 mL, 1.10 mmol)於DCM (3 mL)中之混合物在rt下攪拌45 min。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(187 mg, 0.882 mmol)，並將反應物在rt下攪拌過夜。添加飽和 $NaHCO_3$  (aq, 40 mL)，並將混合物在rt下攪拌15 min。分離有機相。用DCM萃取水相。使合併之有機物通過疏水矽料，並在真空中濃縮。然後藉由MDAP (高pH)純化所得化合物。合併適當流份並蒸發，得到粗產物。藉由Biotage Isolera急速層析使用SNAP 10 g二氧化矽筒並利用0-40% EtOAc / 環己烷之梯度溶析來純化此粗產物，在真空中濃縮後得到白色固體狀 $N^5$ -環丙基-1-(3-(2-(二甲基胺基)乙基)苄基)- $N^3$ -甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(10 mg, 0.03 mmol, 11%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.45$  min,  $[MH]^+ = 397$

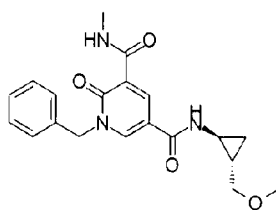
**實例293：1-(吡啶啉-4-基甲基)- $N^3$ -甲基- $N^5$ -((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



於甲苯(12.0 mL)中合併 $N^3$ -甲基- $N^5$ -((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(300 mg, 1.204 mmol)、吲哚啉-4-基甲醇(269 mg, 1.81 mmol)及2-(三丁基膦烯)乙腈(0.995 mL, 3.79 mmol)，並將反應混合物在5 mL微波小瓶中在120°C下加熱30 min。在真空中蒸發反應混合物，將其裝載於甲醇中，並藉由SPE使用磺酸(SCX) 10 g筒並利用連續溶劑甲醇、2M氨/甲醇溶析進行純化。合併適當流份並在真空中蒸發，得到橙色/褐色膠狀粗產物(711 mg)。將殘餘物於二氯甲烷/甲醇中裝載至50 g SNAP筒上並經由Biotage SP4急速層析自15-75% (3:1乙酸乙酯:乙醇) / 環己烷溶析進行純化。合併相關流份並在真空中蒸發，得到黃色固體狀1-(吲哚啉-4-基甲基)- $N^3$ -甲基- $N^5$ -((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(284 mg, 0.64 mmol, 53%產率)。

LCMS (2 min 高pH):  $R_t = 0.85$  min,  $[MH]^+ = 381.3$ 。

**實例294：1-苄基- $N^5$ -((1*S*,2*S*)-2-(甲氧基甲基)環丙基)- $N^3$ -甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

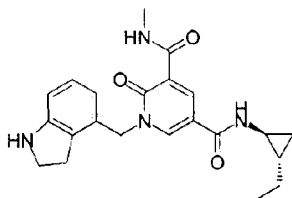


將三乙胺(0.228 mL, 1.64 mmol)添加至1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯基酯(381 mg, 0.82 mmol)、(1*S*,2*S*)-2-(甲氧基甲基)環丙胺HCl鹽(106 mg, 0.55 mmol)及DMAP(16.66 mg, 0.14 mmol)於THF (8 mL)中之懸浮液中。將反應混合物在氮

下加熱至45°C過夜。將反應混合物分配於乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉溶液之間並用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取水層。使有機層通過疏水矽料，並在真空中去除溶劑。將所得油狀物溶解於DCM中並藉由急速層析使用25 g Biotage SNAP管柱及0-100%乙酸乙酯/環己烷隨後0-20% 甲醇/乙酸乙酯之梯度進行純化。合併含產物流份並在真空中去除溶劑。將產物在真空中乾燥過夜，得到淺橙色固體狀1-苄基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-(甲氧基甲基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(90 mg, 0.24 mmol, 45%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.82 min, [MH]<sup>+</sup> = 370.5。

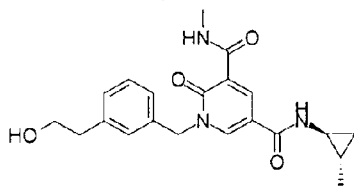
**實例295：**(+/-)-N<sup>5</sup>-((反式)-2-乙基環丙基)-1-(吡啶啉-4-基甲基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



將(+/-)-4-((5-(((反式)-2-乙基環丙基)胺甲醯基)-3-(甲基胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲基)吡啶啉-1-甲酸第三丁基酯(54 mg, 0.11 mmol)溶解於HCl (5-6M於IPA中, 2 mL, 11.00 mmol)中，並使其在室溫下攪拌3天。在真空中濃縮反應混合物，將其溶解於MeOH中並將其裝載於預調節之SCX管柱(1 g)中。然後使MeOH穿過管柱，隨後使甲醇氨穿過。合併甲醇氨流份並在真空中濃縮，得到粗產物。藉由MDAP (高pH)純化所得固體，在去除溶劑後得到黃色固體狀(+/-)-N<sup>5</sup>-((反式)-2-乙基環丙基)-1-(吡啶啉-4-基甲基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(7 mg, 0.02 mmol, 16%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.61 min, [MH]<sup>+</sup> = 395

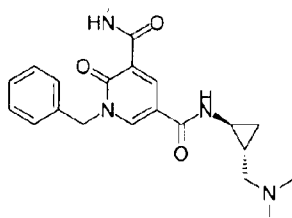
**實例296：1-(3-(2-羥基乙基)苄基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



將2-(3-(溴甲基)苄基)乙醇(173 mg, 0.80 mmol)添加至N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(200 mg, 0.80 mmol)及碳酸鉀(222 mg, 1.61 mmol)於DMF (6 mL)中之懸浮液中。將反應混合物在室溫下攪拌5 h。在真空中濃縮反應混合物並在EtOAc與水之間分離。在真空中濃縮有機溶液，將其裝載於DCM中，並藉由Biotage Isolera急速層析使用SNAP 25 g 二氧化矽層析利用30-100% EtOAc/環己烷之梯度溶析進行純化。合併適當流份並在真空中濃縮，得到白色固體狀1-(3-(2-羥基乙基)苄基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(165 mg, 0.43 mmol, 54% 產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.77 min, [MH]<sup>+</sup> = 384

**實例297：1-苄基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*R*)-2-((二甲基胺基)甲基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

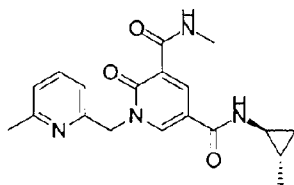


將(1*R*,2*S*)-2-((二甲基胺基)甲基)環丙胺鹽酸鹽(95 mg, 0.22 mmol, 35% w/w)添加至1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯基酯(113 mg, 0.24 mmol)、三乙胺(0.092 mL, 0.66 mmol)及

DMAP (6.74 mg, 0.06 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中。將反應混合物在氮下加熱至45°C過夜。將反應混合物分配於乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉溶液之間。並用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取。使有機層通過疏水釉料，並在真空中去除溶劑。將所得油狀物溶解於DCM中並藉由急速層析使用50 g Biotage SNAP 二氧化矽管柱並利用0-100% (於乙酸乙酯中之25%乙醇) / 環己烷之梯度(以去除主要起始材料雜質)、隨後0-100% (於DCM中之20% 甲醇氨) / 環己烷之梯度溶析進行純化。濃縮含產物流份並將油狀物溶解於1:1 DMSO:甲醇中，並藉由MDAP (甲酸)純化。濃縮含產物流份並使產物在氮流下乾燥過夜，得到黃色固體狀1-苄基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*R*)-2-((二甲基胺基)甲基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(2.2 mg, 5.75 μmol, 3%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.52 min, [MH]<sup>+</sup> = 383.5。

**實例298**：N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-1-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺

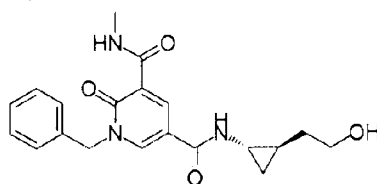


將N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(42.8 mg, 0.17 mmol)、(6-甲基吡啶-2-基)甲醇(26.9 mg, 0.22 mmol 購自(例如)Sigma-Aldrich)及2-(三丁基膦烯)乙腈(0.090 mL, 0.34 mmol；購自(例如)TCI)於甲苯(1 mL)中之混合物在密封小瓶中在微波反應器中在100°C下加熱0.5 h。在氮流下自混合物蒸發揮發物並將殘餘物再溶解於3:1 甲醇/DMSO (2 mL)中並藉由MDAP (2 × 1 mL注入物,甲酸)純化。合併來自兩個注入物之所需流份，蒸發並在真空中乾燥，得到深褐色

油狀殘餘物。將殘餘物再溶解於3:1 甲醇/DMSO (1 mL)中並藉由MDAP (1 × 1 mL注入物,甲酸)進一步純化。合併所需流份,蒸發並在真空中乾燥,得到淺黃色玻璃狀物; N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-1-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(42.2 mg, 0.12 mmol, 69%產率)。

LCMS (2 min 甲酸) Rt = 0.63 min,  $m/z = 355$  (對於[MH]<sup>+</sup>)

**實例299** : (+/-)-1-苄基-N<sup>5</sup>-((反式)-2-(2-羥基乙基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺

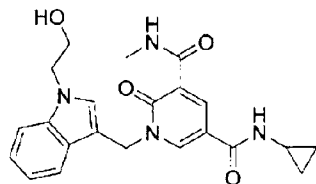


將(+/-)-2-((反式)-2-(1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺基)環丙基)乙酸(100 mg, 0.26 mmol)懸浮於THF (5 mL)中並添加Et<sub>3</sub>N (0.073 mL, 0.52 mmol),然後將混合物攪拌10 min並添加氯甲酸異丁基酯(0.041 mL, 0.31 mmol)。將混合物攪拌1 h,然後在冰浴中冷卻並一次性添加NaBH<sub>4</sub> (19.74 mg, 0.52 mmol)。將混合物攪拌1 h。添加其他NaBH<sub>4</sub> (20 mg)並將混合物在0°C下再攪拌1 h。藉由添加飽和 NH<sub>4</sub>Cl (aq, 10 mL)淬滅混合物,使用EtOAc萃取。乾燥有機層並將粗產物溶解於DCM中並將其裝載至10 g二氧化矽管柱上,並藉由急速層析利用0-25% EtOH/EtOAc溶析進行純化。在真空中蒸發含產物流份,得到(+/-)-1-苄基-N<sup>5</sup>-((反式)-2-(2-羥基乙基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(2.2 mg, 5.96 μmol, 2%產率)

LCMS (2 min 高pH): Rt = 0.83 min, [MH]<sup>+</sup> = 370

**實例300** : N<sup>5</sup>-環丙基-1-((1-(2-羥基乙基)-1*H*-吡啶-3-基)甲基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-

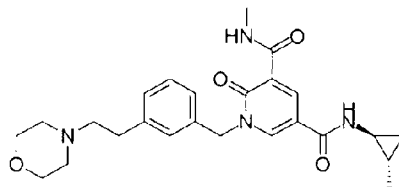
### 側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



向1-((1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1*H*-吡啶-3-基)甲基)-*N*<sup>5</sup>-環丙基-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(34 mg, 0.07 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液中添加TBAF (1M於THF中, 0.13 mL, 0.13 mmol), 並將反應混合物在rt下攪拌1.5 h。在氮流下蒸發溶劑, 得到綠色/褐色油狀物, 將其溶解於二氯甲烷(2 mL)中, 裝載至10 g SNAP 二氧化矽筒上並藉由急速層析利用0-10%乙醇於乙酸乙酯中之梯度溶析進行純化。合併所需流份並在真空中濃縮, 之後將其溶解於二氯甲烷/甲醇之1:1混合物(10 mL)中, 將其轉移至經配衡小瓶, 在氮流下濃縮並在真空中乾燥, 得到乳霜固體; *N*<sup>5</sup>-環丙基-1-((1-(2-羥基乙基)-1*H*-吡啶-3-基)甲基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(12.1 mg, 0.03 mmol, 46%產率)。

LCMS (2 min甲酸)  $R_t = 0.79$  min,  $m/z = 409$  (對於 $[MH]^+$ )

### 實例301: *N*<sup>3</sup>-甲基-*N*<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-1-(3-(2-嗎啉基乙基)苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺

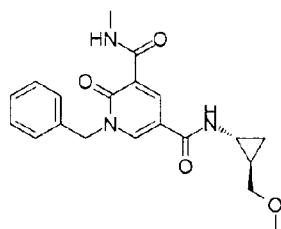


將*N*<sup>3</sup>-甲基-*N*<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1-(3-(2-側氧基乙基)苄基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(150 mg, 0.39 mmol)、嗎啉(0.069 mL, 0.79 mmol)及三乙胺(0.219 mL, 1.57 mmol)於DCM (4 mL)中之混合物在rt下攪拌45 min。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(333 mg, 1.57 mmol)並將

反應物在rt下攪拌24 h。添加飽和NaHCO<sub>3</sub> (aq, 40 mL)，並將混合物在rt下攪拌1 h。分離有機相。用DCM萃取水相。使合併之有機物通過疏水矽料，並在真空中濃縮。然後藉由MDAP (高pH)純化所得化合物。合併適當流份並蒸發。將固體溶解於MeOH中並使其穿過預製備之胺基丙基管柱(1 g)。合併適當流份並在真空中濃縮，得到白色固體狀N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-1-(3-(2-嗎啉基乙基)苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(31 mg, 0.07 mmol, 17%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.51 min, [MH]<sup>+</sup> = 453

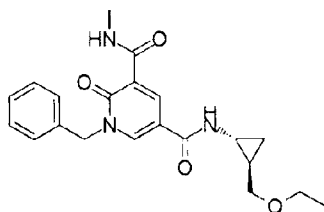
**實例302：1-苄基-N<sup>5</sup>-((1*R*,2*R*)-2-(甲氧基甲基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



在rt下在N<sub>2</sub>下攪拌1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯基酯(135 mg, 0.29 mmol)、(1*R*,2*R*)-2-(甲氧基甲基)環丙胺鹽酸鹽(76 mg, 0.28 mmol)、DMAP (3.54 mg, 0.03 mmol)、三乙胺(0.121 mL, 0.87 mmol)及THF (3 mL)。在攪拌過夜後，濃縮此混合物，得到粗產物(320 mg)。藉由在SiO<sub>2</sub> (Biotage SNAP 50 g, 利用0-50% (於乙酸乙酯中之25%乙醇)/乙酸乙酯溶析)上層析純化此粗產物。濃縮期望流份，得到無色油狀1-苄基-N<sup>5</sup>-((1*R*,2*R*)-2-(甲氧基甲基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(39 mg, 0.10 mmol, 33%產率)。

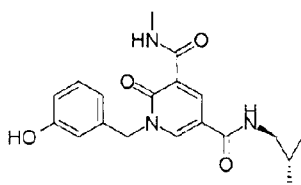
LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.82 min, [MH]<sup>+</sup> = 370.5。

**實例303：1-苄基-N<sup>5</sup>-((1*R*,2*R*)-2-(乙氧基甲基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基**

**-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

將三乙胺(0.116 mL, 0.83 mmol)添加至含有1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯基酯(214 mg, 0.46 mmol)、(1*S*,2*S*)-2-(乙氧基甲基)環丙胺HCl鹽(160 mg, 0.42 mmol)及DMAP (12.73 mg, 0.10 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中。將反應混合物在氮下加熱至45 °C並保持4 h。然後用飽和碳酸氫鈉溶液稀釋反應混合物。並用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取。使有機層通過疏水釉料，並在真空中去除溶劑。將所得油狀物溶解於DCM中並藉由急速層析使用25 g Biotage SNAP二氧化矽管柱並利用0 - 100%乙酸乙酯/環己烷之梯度溶析進行純化。合併含產物流份並在真空中去除溶劑。將產物在真空中乾燥過夜，得到淺黃色固體狀1-苄基-*N*<sup>5</sup>-((1*R*,2*R*)-2-(乙氧基甲基)環丙基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(31.3 mg, 0.08 mmol, 20% 產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.88$  min,  $[MH]^+ = 384.5$ 。

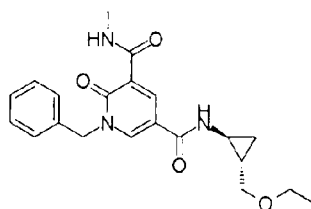
**實例304：1-(3-羥基苄基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-*N*<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

使於DCM (6 mL)中之1-(3-甲氧基苄基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-*N*<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(520 mg, 1.41 mmol)在N<sub>2</sub>

下冷卻至0°C，並逐滴添加 $\text{BBr}_3$  (2.82 mL, 2.82 mmol, 1M於DCM中)，並使其在 $\text{N}_2$ 下在rt下攪拌6 h。用MeOH淬滅反應物並在真空中濃縮。將反應混合物溶解於MeOH中，裝載至二氧化矽上，並藉由Biotage Isolera急速層析使用SNAP 50 g二氧化矽筒並利用20-100% EtOAc / 環己烷之梯度溶析進行純化，得到粗產物，藉由MDAP (高pH)進一步純化該粗產物。合併適當流份並在真空中濃縮，得到白色固體狀1-(3-羥基苄基)- $\text{N}^3$ -甲基- $\text{N}^5$ -((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(75 mg, 0.21 mmol, 15%產率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.77$  min,  $[\text{MH}]^+ = 356$

**實例305：1-苄基- $\text{N}^5$ -((1*S*,2*S*)-2-(乙氧基甲基)環丙基)- $\text{N}^3$ -甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

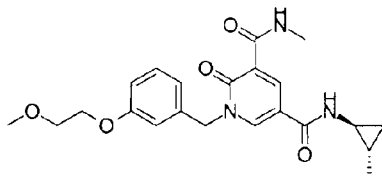


將三乙胺(0.020 mL, 0.146 mmol)添加至1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯基酯(37.4 mg, 0.08 mmol)、(1*R*,2*R*)-2-(乙氧基甲基)環丙胺鹽酸鹽(21 mg, 0.07 mmol)及DMAP (2.2 mg, 0.02 mmol)之溶液中。將反應混合物在氮下加熱至45°C並保持5 h。然後用飽和碳酸氫鈉溶液(15 mL)稀釋反應混合物，並用乙酸乙酯(2 × 15 mL)萃取有機層。使有機層通過疏水釉料，並在真空中去除溶劑。將所得油狀物溶解於DCM中並藉由急速層析使用10 g Biotage SNAP 二氧化矽管柱並利用0-100%乙酸乙酯/ 環己烷之梯度溶析進行純化。將產物在真空中乾燥4 h，得到淺黃色固體狀1-苄基- $\text{N}^5$ -((1*S*,2*S*)-2-(乙氧基甲基)環丙基)- $\text{N}^3$ -甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(1.8 mg, 4.69  $\mu\text{mol}$ , 6%產

率)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.88 \text{ min}$ ,  $[MH]^+ = 384.2$ 。

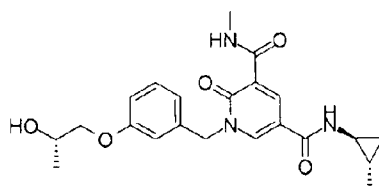
**實例306：1-(3-(2-甲氧基乙氧基)苄基)- $N^3$ -甲基- $N^5$ -((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



將1-(3-羥基苄基)- $N^3$ -甲基- $N^5$ -((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(55.8 mg, 0.16 mmol)、2-甲氧基乙醇(0.025 mL, 0.31 mmol)及2-(三丁基膦烯)乙腈(0.082 mL, 0.31 mmol；購自(例如)TCI)於甲苯(1.0 mL)中之混合物在密封小瓶中在微波反應器中在100°C下加熱30 min。在氮流下自反應混合物蒸發溶劑。將褐色油狀殘餘物再溶解於甲醇(2 mL)中並藉由MDAP (2 × 1 mL注入物,甲酸)純化。合併來自兩個注入物之期望流份並在真空中蒸發，得到淺黃色黏性固體；1-(3-(2-甲氧基乙氧基)苄基)- $N^3$ -甲基- $N^5$ -((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(62.2 mg, 0.15 mmol, 96%產率)

LCMS (2 min甲酸)  $R_t = 0.89 \text{ min}$ ,  $m/z = 414$  (對於 $[MH]^+$ )

**實例307：1-(3-((*S*)-2-羥基丙氧基)苄基)- $N^3$ -甲基- $N^5$ -((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

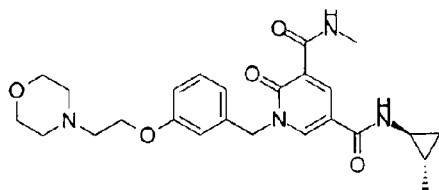


向(*S*)-1-(3-(2-羥基丙氧基)苄基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(102 mg, 0.28 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加HATU (161 mg, 0.43 mmol)，隨後添加(1*S*,2*S*)-2-甲基環丙胺鹽酸鹽(61 mg,

0.57 mmol)及DIPEA (0.247 mL, 1.415 mmol)。將所得反應混合物在rt下在N<sub>2</sub>下攪拌(形成黃色溶液)過夜。藉由MDAP (甲酸)直接純化反應混合物。將含有期望產物之流份分配於飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液與DCM之間。萃取有機層(2 × 20 mL)，乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)並在真空中濃縮，得到白色固體狀1-(3-((*S*)-2-羥基丙氧基)苄基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(71 mg, 0.16 mmol, 55%產率)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.82 min, [MH]<sup>+</sup> = 414.3。

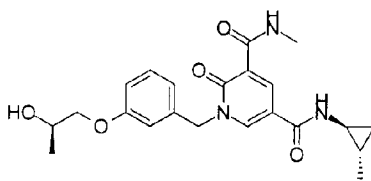
**實例308：N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-1-(3-(2-嗎啉基乙氧基)苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



將1-(3-羥基苄基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(45.6 mg, 0.13 mmol)、2-嗎啉基乙醇(31.0 μL, 0.26 mmol；購自(例如)Acros)及2-(三丁基膦烯)乙腈(67.3 μL, 0.26 mmol；購自(例如)TCI)於甲苯(1.0 mL)中之混合物在密封小瓶中在微波反應器中在100°C下加熱總共1 h。在氮流下蒸發混合物以去除溶劑並將殘餘物再溶解於甲醇(1 mL)中，並藉由MDAP (1 × 1 mL注入物, 高pH)純化。在氮流下蒸發所需流份之溶劑，得到乳霜固體；N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-1-(3-(2-嗎啉基乙氧基)苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(41.6 mg, 0.09 mmol, 69%產率)

LCMS (2 min甲酸) Rt = 0.51 min, *m/z* = 469 (對於[MH]<sup>+</sup>)

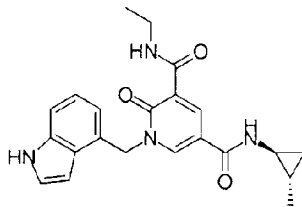
**實例309：1-(3-((*R*)-2-羥基丙氧基)苄基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



將1-(3-羥基苄基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(43.6 mg, 0.12 mmol)、(*R*)-2-甲基環氧乙烷(43.0  $\mu$ L, 0.61 mmol；購自(例如)Alfa Aesar)、三乙胺(34.2  $\mu$ L, 0.25 mmol)及DMF (1 mL)之混合物在密封小瓶中在微波反應器中在150°C下加熱30 min。添加其他(*R*)-2-甲基環氧乙烷(43.0  $\mu$ L, 0.61 mmol)及三乙胺(34.2  $\mu$ L, 0.25 mmol)，再密封小瓶並將混合物在150°C下再加熱2 h。在氮流下將混合物濃縮至約0.3 mL之體積，用甲醇將其稀釋至1 mL並藉由MDAP (1  $\times$  1 mL注入物,甲酸)直接純化。在氮流下蒸發所需流份之溶劑，得到乳霜固體；1-(3-((*R*)-2-羥基丙氧基)苄基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(29.4 mg, 0.07 mmol, 58.0%產率)

LCMS (2 min甲酸) Rt = 0.82 min,  $m/z$  = 414 (對於[MH]<sup>+</sup>)

**實例310：(+/-)-1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-N<sup>3</sup>-乙基-N<sup>5</sup>-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



將(+/-)-N<sup>3</sup>-乙基-N<sup>5</sup>-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1-((1-甲磺醯基-1*H*-吡啶-4-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(50 mg, 0.08 mmol)、NaOH (6.44 mg, 0.16 mmol)於甲醇(2 mL)中之溶液在氮下在70°C下攪拌3 h。然後使反應混合物冷卻至rt，用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2  $\times$  50

mL)萃取。將合併之有機層經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾，並濃縮濾液，得到粗化合物。藉由急速層析使用100-200網目矽膠管柱並利用於DCM中之0-5% MeOH溶析來純化此粗化合物。收集純流份，濃縮並乾燥，獲得黃色固體狀(+/-)-1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)- $\text{N}^3$ -乙基- $\text{N}^5$ -((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(30 mg, 0.07 mmol, 85%產率)。

單獨地，將(+/-)- $\text{N}^3$ -乙基- $\text{N}^5$ -((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1-((1-甲基磺醯基-1*H*-吡啶-4-基)甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(100 mg, 0.16 mmol)、NaOH (12.88 mg, 0.32 mmol)於甲醇(2 mL)中之溶液在氮下在70°C下攪拌3 h。然後使反應混合物冷卻至rt，用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機層經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾並濃縮濾液，獲得粗製化合物。藉由急速層析使用100-200網目矽膠管柱並利用於DCM中之0-5% MeOH溶析來純化此粗製化合物。收集純流份，濃縮並乾燥，獲得黃色固體狀(+/-)-1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)- $\text{N}^3$ -乙基- $\text{N}^5$ -((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(70 mg, 0.15 mmol, 93%產率)。

合併兩個批次之產物並遵循下文所概述條件使其經受製備型HPLC：

#### HPLC製備條件：

移動相A：10mM碳酸氫銨(aq.)

移動相B：乙腈

管柱：Kromosil填充型C18 (250 \* 25 mm)

方法T/%B = 0/50, 11/50, 11.5/100, 18/100, 18.5/50, 22/50

流速：20 mL/min

溶解性：ACN+水+THF

溫度：環境

在製備純化後，將化物流份凍乾，得到灰白色固體狀(+/-)-1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-*N*<sup>3</sup>-乙基-*N*<sup>5</sup>-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(35 mg, 0.09 mmol, 41%產率)。

LCMS (4.5 min RND-FA-4.5-MIN):  $R_t = 1.97$  min,  $[MH]^+ = 393.2$ 。

### LCMS條件：RND-FA-4.5-MIN

管柱：Acquity BEH C18 (50 mm × 2.1 mm, 1.7 μm)

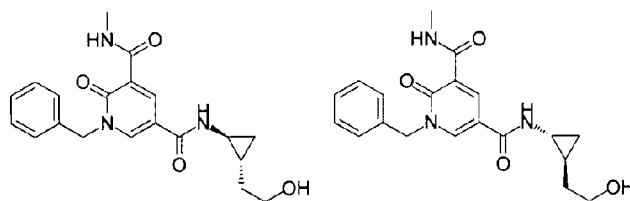
移動相：B：於ACN中之0.05%甲酸；A：0.05%甲酸水溶液

時間(min) /B%：0/3, 0.4/3, 3.2/98, 3.8/98, 4.2/3, 4.5/3

管柱溫度：35°C，流速：0.6 mL/min

**實例311：1-苄基-*N*<sup>5</sup>-((1*S*\*,2*R*\*)-2-(2-羥基乙基)環丙基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

**實例312：1-苄基-*N*<sup>5</sup>-((1*R*\*,2*S*\*)-2-(2-羥基乙基)環丙基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



在熱量下將外消旋物(+/-)-1-苄基-*N*<sup>5</sup>-((反式)-2-(2-羥基乙基)環丙基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(31 mg)溶解於EtOH (2 mL)中。注入：將2 mL注入至管柱上(30% EtOH / 庚烷，流速= 30 mL/min)，檢測：UV波長，215 nm, 4. Ref 550, 100)，管柱：30 mm ×25 cm Chiralcel OJ-H (5 μm)批量編號OJH10027-01。彙集10.5-13 min之流份並將其標記為峰1。彙集17-21 min之流份並將其標記為峰2。在真

空中濃縮經彙集流份，然後將其轉移至經稱重燒瓶中。

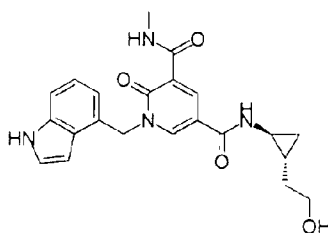
收集對應於峰1之流份，得到**實例311** (12 mg)

LCMS (2 min 高pH): Rt = 0.83 min, [MH]<sup>+</sup> = 370.3。

收集對應於峰2之流份，得到**實例312** (13 mg)

LCMS (2 min 高pH): Rt = 0.83 min, [MH]<sup>+</sup> = 370.3。

**實例313**：(+/-)-1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-*N*<sup>5</sup>-((反式)-2-(2-羥基乙基)環丙基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺

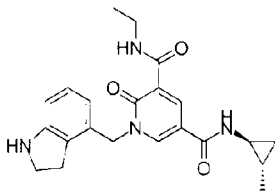


將1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-*N*<sup>5</sup>-((1*S*,2*R*)-2-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)環丙基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(203 mg, 0.39 mmol)吸收於THF (10 mL)中並添加TBAF (1M於THF中, 0.777 mL, 0.78 mmol)。將反應物在rt下攪拌4 h。用水(10 mL)淬滅反應物，然後將其分配於EtOAc與鹽水(各25 mL)之間。用EtOAc (25 mL)再萃取水層並用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機物，藉助疏水釉料過濾並在真空中濃縮，得到橙色油狀物。將粗產物在最少量DCM中施加至10 g ULTRA SNAP筒並藉由急速層析利用於DCM中之10-50% (3:1 EtOAc:EtOH)溶析進行純化。在真空中濃縮適當流份，得到乳霜固體狀(+/-)-1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-*N*<sup>5</sup>-((反式)-2-(2-羥基乙基)環丙基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(148 mg, 0.34 mmol, 89%產率)。

LCMS (2 min 高pH): Rt = 0.79 min, [MH]<sup>+</sup> = 409.4

**實例314**：(+/-)-*N*<sup>3</sup>-乙基-1-(吡啶啉-4-基甲基)-*N*<sup>5</sup>-((反式)-2-甲基環丙基)-

## 2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



向(+/-)-4-((3-(乙基胺甲醯基)-5-(((反式)-2-甲基環丙基)胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲基)吡啶-1-甲酸第三丁基酯(400 mg, 0.26 mmol)於在氮下在0°C下攪拌之DCM (10 mL)中之溶液中添加TFA (1.396 mL, 18.12 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌30 min。然後濃縮反應混合物，得到粗產物。藉由急速層析使用100-200網目矽膠管柱並利用於DCM中之0-10% MeOH溶析來純化此粗產物。收集純流份，濃縮並乾燥，得到期望產物，其係仍然不純的。藉由製備型HPLC遵循下述條件進一步純化該產物：

## 製備型HPLC條件：

移動相A：10 mM乙酸銨(aq., pH 9)

移動相B：乙腈

管柱：Xselect CSH C18 (150 \* 19 mm), 5 μm

方法T/%B = 0/35, 9.5/35, 10/100, 13/100, 13.5/35, 16/35

流速：18 mL/min

溶解性：ACN+水+THF

溫度：環境

在製備型純化後，將化合物凍乾並用DCM (100 mL)稀釋，用水洗滌且然後用飽和鹽水(25 mL)洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中蒸發，得到期望產物。用正戊烷研磨該化合物並過濾，濃縮濾液，得到灰白色固體狀(+/-)-N<sup>3</sup>-乙基-1-(吡啶-4-基甲基)-N<sup>5</sup>-((反式)-2-甲基環丙

基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(30 mg, 0.07 mmol, 28%產率)。

LCMS (4.5 min RND-FA-4.5-MIN):  $R_t = 1.43$  min,  $[MH]^+ = 395.2$ 。

#### LCMS條件：RND-FA-4.5-MIN

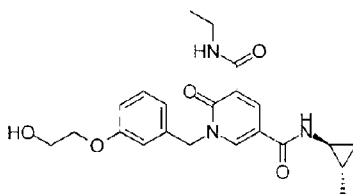
管柱：Acquity BEH C18 (50 mm × 2.1 mm, 1.7 μm)

移動相：B：於ACN中之0.05%甲酸；A：0.05%甲酸水溶液

時間(min) /B%：0/3, 0.4/3, 3.2/98, 3.8/98, 4.2/3, 4.5/3

管柱溫度：35°C，流速：0.6 mL/min

#### 實例315：(+/-)-N<sup>3</sup>-乙基-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N<sup>5</sup>-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



將(+/-)-N<sup>3</sup>-乙基-1-(3-羥基苄基)-N<sup>5</sup>-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(150 mg, 0.40 mmol)、1,3-二氧戊環-2-酮(139 mg, 1.58 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (164 mg, 1.19 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液在氮下在90°C下攪拌6 h。然後用水淬滅反應混合物並用DCM (2 × 25 mL)萃取。用飽和鹽水(25 mL)洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中蒸發，得到粗產物。藉由急速層析使用100-200網目矽膠管柱並利用於DCM中之0-10% MeOH溶析來純化此粗產物。收集純流份，濃縮並乾燥，得到白色固體狀(+/-)-N<sup>3</sup>-乙基-1-(3-(2-羥基乙氧基)苄基)-N<sup>5</sup>-((反式)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(45 mg, 0.10 mmol, 26%產率)。

LCMS (4.5 min RND-FA-4.5-MIN):  $R_t = 1.74$  min,  $[MH]^+ =$

414.2。

**LCMS條件：RND-FA-4.5-MIN**

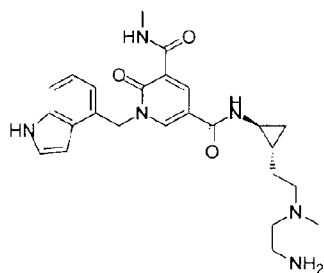
管柱：Acquity BEH C18 (50 mm × 2.1 mm, 1.7 μm)

移動相：B：於ACN中之0.05%甲酸；A：0.05%甲酸水溶液

時間(min) /B%：0/3, 0.4/3, 3.2/98, 3.8/98, 4.2/3, 4.5/3

管柱溫度：35°C，流速：0.6 mL/min

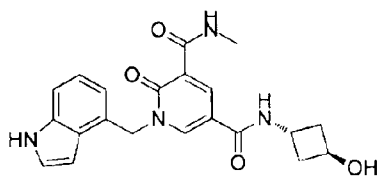
**實例 316：(+/-)-1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-*N*<sup>5</sup>-((反式)-2-(2-((2-胺基乙基)(甲基)胺基)乙基)環丙基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



將(+/-)-2-((2-((反式)-2-(1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺基)環丙基)乙基)(甲基)胺基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(44 mg, 0.08 mmol)吸收於DCM (5 mL)中並添加TFA (0.5 mL, 6.49 mmol)。在室溫下攪拌反應物。90 min後，真空中濃縮反應物。藉由MDAP (高pH)純化粗產物。在真空中濃縮適當流份，得到乳霜固體狀(+/-)-1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-*N*<sup>5</sup>-((反式)-2-(2-((2-胺基乙基)(甲基)胺基)乙基)環丙基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(3.9 mg, 7.98 μmol, 10%產率)。

LCMS (2 min 高pH): Rt = 0.81 min, [MH]<sup>+</sup> = 465.4。

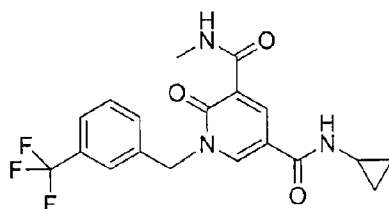
**實例317：1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-*N*<sup>5</sup>-((反式-3-羥基環丁基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



向1-((1*H*-吲哚-4-基)甲基)-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸(56.0 mg, 0.17 mmol)及HATU (101.1 mg, 0.27 mmol)之混合物中添加反式-3-胺基環丁醇鹽酸鹽(30.7 mg, 0.25 mmol, 購自(例如)Activate Scientific)於DMF (1.5 mL)中之溶液。添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.105 mL, 0.602 mmol), 並將混合物在rt下攪拌1 h。在氮流下濃縮反應混合物, 用乙腈稀釋至2 mL之總體積並藉由MDAP (2 × 1 mL注入物, 甲酸)直接純化。合併來自兩個注入物之所需流份並在真空中蒸發。將殘餘物懸浮於二氯甲烷及甲醇(1:1, 約6 mL)中, 將其轉移至經配衡小瓶並在氮流下蒸發溶劑, 得到乳霜固體; 1-((1*H*-吲哚-4-基)甲基)-*N*<sup>5</sup>-(反式-3-羥基環丁基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(60.7 mg, 0.15 mmol, 89% 產率)

LCMS (2 min 甲酸)  $R_t = 0.70$  min,  $m/z = 395$  (對於[MH]<sup>+</sup>)

**實例318: *N*<sup>5</sup>-環丙基-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1-(3-(三氟甲基)苄基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

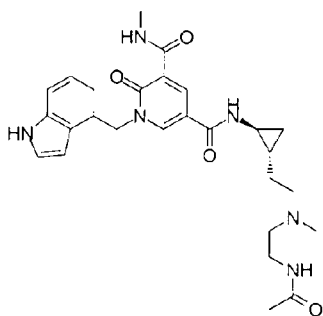


在微波小瓶中向*N*<sup>5</sup>-環丙基-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(51.0 mg, 0.217 mmol)於甲苯(1 mL)中之混合物添加(3-(三氟甲基)苄基)甲醇(0.038 mL, 0.28 mmol, 購自(例如)Alfa Aesar)及2-(三丁基磷烯)乙腈(0.114 mL, 0.43 mmol; 購自(例如)TCI)。密封小瓶並將混合物在微波反應器中在100°C下加熱30 min。在氮流下蒸發揮發物, 得到深褐色

黏性油狀物，將該油狀物再溶解於DMSO (2 mL)中並藉由MDAP (2 × 1 mL)注入物，高pH)直接純化。在氮流下蒸發來自兩個注入物之所需流份，將其再溶解於甲醇(各自約0.5 mL)及二氯甲烷(各自約2 mL)中併合併。在氮流下蒸發此溶液並在真空中乾燥殘餘物，得到淺黃色油狀固體，將該固體再溶解於DMSO (2 mL)中並藉由MDAP (2 × 1 mL)注入物，甲酸)進一步純化。在氮流下蒸發來自兩個注入物之所需流份，將其再溶解於甲醇(各自約2 mL)及二氯甲烷(各自約2 mL)中併合併。在氮流下蒸發此溶液並在真空中乾燥殘餘物，得到淺黃色油狀固體。藉由再溶解於存於二氯甲烷(約3 mL)中之試樣中進一步純化此固體，並將其直接施加至10 g SNAP筒之頂部，以藉由SP4急速管柱層析純化。利用0-50%乙酸乙酯:乙醇(3:1)於環己烷中之梯度溶析管柱。合併所需流份並在真空中蒸發，得到白色固體；N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1-(3-(三氟甲基)苄基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(54.7 mg, 0.14 mmol, 64%產率)。

LCMS (2 min高pH) Rt = 0.98 min,  $m/z$  = 394 (對於[MH]<sup>+</sup>)

**實例319：**(+/-)-1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-N<sup>5</sup>-((反式)-2-(2-((2-乙醯胺基乙基)(甲基)胺基)乙基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



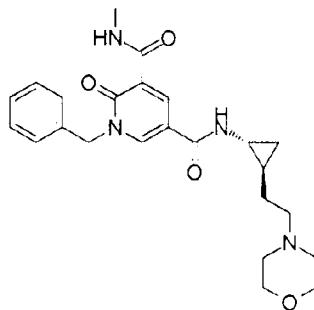
將(+/-)-1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-N<sup>5</sup>-((反式)-2-(2-((2-胺基乙基)(甲基)胺基)乙基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺

(36.2 mg, 0.08 mmol)吸收於DCM (5 mL)中。添加Et<sub>3</sub>N (0.022 mL, 0.16 mmol)，然後添加AcCl (6.09 μl, 0.09 mmol)，並將反應物在rt下攪拌過夜。在真空中濃縮反應物，並藉由MDAP (高pH)純化。在真空中濃縮適當流份，得到乳霜固體狀(+/-)-1-((1*H*-吡啶-4-基)甲基)-N<sup>5</sup>-((反式)-2-(2-((2-乙醯胺基乙基)(甲基)胺基)乙基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(9.7 mg, 0.02 mmol, 23% 產率)。

LCMS (2 min高pH): Rt = 0.79 min, [MH]<sup>+</sup> = 507.4。

**實例320：1-苄基-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*R*<sup>\*</sup>,2*R*<sup>\*</sup>)-2-(2-嗎啉基乙基)環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**

**實例321：1-苄基-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*<sup>\*</sup>,2*S*<sup>\*</sup>)-2-(2-嗎啉基乙基)環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



藉由對掌性HPLC純化(+/-)-1-苄基-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((反式)-2-(2-嗎啉基乙基)環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(80 mg)。在熱量下將外消旋物溶解於EtOH (2 mL)中。注入：將1 mL溶液注入至管柱上(15% EtOH (+0.2%異丙胺) / 庚烷(+0.2%異丙胺)，流速= 30 mL/min，檢測波長= 215 nm, 4. Ref 550, 100, 管柱30 mm ×25 cm Chiralcel OJ-H (5 μm), 批量編號OJH10027-01)。總注入次數 = 2。彙集21-25 min之流份並將其標記為峰1。彙集29-34 min之流份並將其標記為峰2。在真空中濃縮經彙集流份且然後將其轉移至經稱重燒瓶中。自DCM及庚烷回收最終化合物

以便獲得固體。

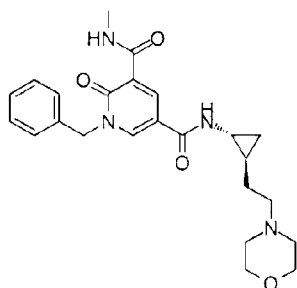
收集對應於峰1之流份，得到1-苄基-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*R*<sup>\*</sup>,2*R*<sup>\*</sup>)-2-(2-嗎啉基乙基)環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(24 mg, 0.06 mmol)，呈單一未知鏡像異構物形式(實例320)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.58 min, [MH]<sup>+</sup> = 439.4。

收集對應於峰2之流份，得到1-苄基-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1*S*<sup>\*</sup>,2*S*<sup>\*</sup>)-2-(2-嗎啉基乙基)環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(25 mg, 0.06 mmol)，呈單一未知鏡像異構物形式(實例321)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.58 min, [MH]<sup>+</sup> = 439.4。

**實例322：**(+/-)-1-苄基-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((反式)-2-(2-嗎啉基乙基)環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺

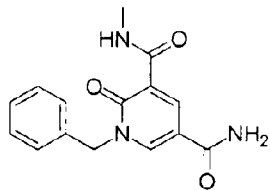


將(+/-)-1-苄基-N<sup>5</sup>-((反式)-2-(2-羥基乙基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(100 mg, 0.27 mmol)懸浮於DCM (5 mL)中，然後添加戴斯-馬丁過碘烷(230 mg, 0.54 mmol)並將混合物在rt下攪拌過夜，然後用水洗滌並乾燥有機層並在真空中蒸發，得到無色膠狀固體。將粗產物懸浮於DCM (5 mL)中並添加嗎啉(0.047 ml, 0.541 mmol)，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(287 mg, 1.353 mmol)。將混合物攪拌2 h，然後用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，然後乾燥有機層並在真空中蒸發並藉由MDAP (高pH)純化殘餘物，得到(+/-)-1-苄基-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((反式)-2-(2-嗎啉基乙基)環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(80 mg, 0.18 mmol, 67%)

產率)

LCMS (2 min高pH): Rt = 0.88 min, [MH]<sup>+</sup> = 439.4。

**實例323：1-苄基-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺**



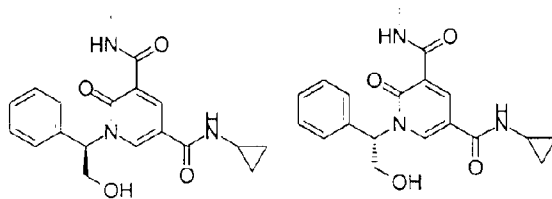
將1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯基酯(1 g, 2.15 mmol)吸收於THF (25 mL)中並添加氨(21.47 mL, 10.74 mmol)。將反應物加熱至50°C過夜。形成濃稠沈澱物。冷卻反應混合物並將其分配於EtOAc與飽和NaHCO<sub>3</sub> (各50 mL)之間。用EtOAc (2 × 50 mL)再萃取水相並藉助疏水釉料溶析合併之有機物，然後在真空中濃縮，得到白色半固體。將粗產物吸收於最小體積之20% MeOH之DCM溶液中並添加二氧化矽(約2 g)。在真空中去除溶劑並將二氧化矽施加至25 g SNAP筒並藉由急速層析利用於環己烷中之10-100% (3:1 EtOAc:EtOH)溶析進行純化。在真空中濃縮適當流份，得到乳霜固體狀1-苄基-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(128 mg, 0.43 mmol, 20%產率)。

由於回收率較差，重複該實驗。將1-苄基-5-(甲基胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯基酯(1 g, 2.15 mmol)吸收於THF (25 mL)中並添加氨(21.47 mL, 10.74 mmol)。將反應物在50°C下攪拌總共5 h。然後冷卻反應物並過濾。用EtOAc (5 mL)洗滌濾餅並在真空烘箱中乾燥整個週末，得到白色固體狀1-苄基-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(562 mg, 1.87 mmol, 87%產率)。

LCMS (2 min高pH): Rt = 0.74 min, [MH]<sup>+</sup> = 286.3。

**實例324：(R\*)-N<sup>5</sup>-環丙基-1-(2-羥基-1-苯基乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-**

## 二氫吡啶-3,5-二甲醯胺

實例325：(S\*)-N<sup>5</sup>-環丙基-1-(2-羥基-1-苯基乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺

在rt下向含有於三氟乙醇(4 mL)中之N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(100 mg, 0.43 mmol)之燒瓶中添加2-苯基環氧乙烷(0.06 mL, 0.553 mmol, 購自(例如)Sigma-Aldrich)。將反應物加熱至75°C並在rt下攪拌1 h。然後將反應物再加熱16 h。在真空中濃縮反應混合物，並將粗製起始材料再溶解於乙醇(4 mL)中，並添加吡啶(0.069 mL, 0.85 mmol)，隨後添加其他2-苯基環氧乙烷(0.063 mL, 0.55 mmol)，並將反應物加熱至回流並保持2 h。使反應混合物冷卻至rt並在真空中濃縮，得到深色油狀粗產物。將此粗產物吸收於DCM中，並藉由flash SP4層析(10 g SNAP二氧化矽筒)利用0-40% (25% EtOH/EtOAc) / 環己烷溶析進行純化。將含產物流份收集在一起並在真空中濃縮，得到橙色泡沫狀粗產物。NMR顯示存在比率80:20之兩種產物，其中將主要組份指定為不期望之二級醇：(+/-)-N<sup>5</sup>-環丙基-1-(2-羥基-2-苯基乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺)，並將期望產物：(+/-)-N<sup>5</sup>-環丙基-1-(2-羥基-1-苯基乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺)指定為次要組份。

藉由對掌性HPLC純化粗產物。將粗產物(120 mg)溶解於EtOH (3 mL)中。注入：將1 mL溶液注入至管柱上(40% EtOH (+0.2%異丙胺) / 庚烷(+0.2%異丙胺)，流速= 30 mL/min，檢測波長= 215 nm, 4. Ref 550,

100, 管柱30 mm ×25 cm Chiralcel IC (5 μm), 批量編號IC10028-01)。總注入次數 = 3。彙集12.5-14 min之流份並將其標記為峰1。彙集15-16 min之流份並將其標記為峰2，此需要使用相同方法之另一對掌性純化。彙集18.5-21 min之流份並將其標記為峰3。彙集29-31.5 min之流份並將其標記為峰4。在真空中濃縮經彙集流份且然後將其轉移至經稱重燒瓶中。自DCM及庚烷回收最終化合物以便獲得固體。

證實峰1及3對應於不期望區域異構物醇之兩種鏡像異構物。

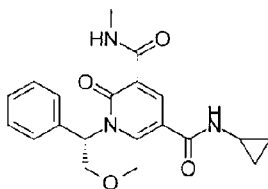
收集對應於峰2之流份得到：**實例324** - (*R*<sup>\*</sup>)-*N*<sup>5</sup>-環丙基-1-(2-羥基-1-苯基乙基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(6 mg, 0.02 mmol, 4%產率)

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.74$  min,  $[MH]^+ = 356.3$ 。

收集對應於峰4之流份得到：**實例325** - (*S*<sup>\*</sup>)-*N*<sup>5</sup>-環丙基-1-(2-羥基-1-苯基乙基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(8 mg, 0.02 mmol, 5%產率)

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.74$  min,  $[MH]^+ = 356.3$ 。

**實例326**：*(S*<sup>\*</sup>)-*N*<sup>5</sup>-環丙基-1-(2-甲氧基-1-苯基乙基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺



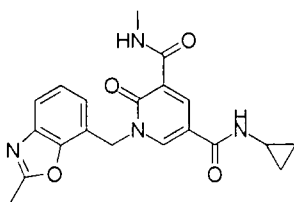
在rt下向(*S*<sup>\*</sup>)-*N*<sup>5</sup>-環丙基-1-(2-羥基-1-苯基乙基)-*N*<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(4.5 mg, 0.01 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加Proton Sponge (27.1 mg, 0.13 mmol)，隨後添加米氏鹽(9.4 mg, 0.06 mmol)。將反應物攪拌2 h。添加其他Proton Sponge (27.1 mg, 0.13

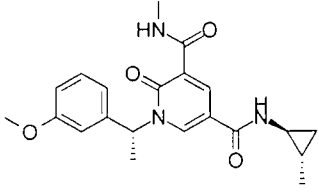
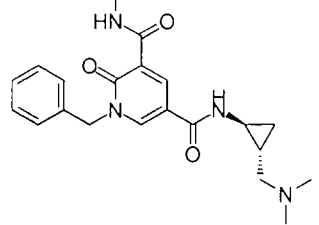
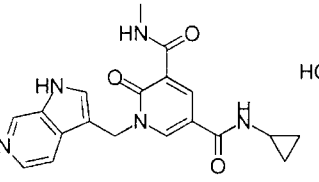
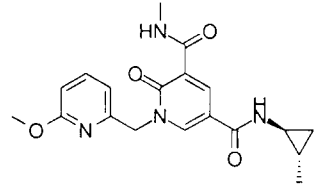
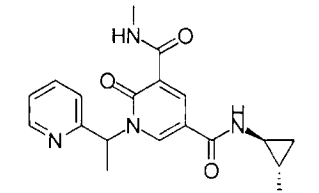
mmol)及米氏鹽(9.4 mg, 0.06 mmol)並將反應物攪拌過夜，在該時間期間蒸發DCM。添加其他DCM (1 mL)。將反應物再攪拌2 h。添加其他Proton Sponge (27.1 mg, 0.13 mmol)及米氏鹽(9.4 mg, 0.06 mmol)並將反應物再攪拌4 h，且然後攪拌整個週末，在該時間期間DCM蒸發。用DCM稀釋反應物並用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10 mL)淬滅並用DCM (10 mL)稀釋。分離各層並用DCM (2 ×10 mL)萃取水層。乾燥合併之有機物並在真空中濃縮。為去除proton sponge，將粗產物吸收於MeOH (20 mL)中並將其添加至預調節之SCX筒(1 g)中。使用MeOH自此管柱溶析產物，其中proton sponge有所保留。在真空中濃縮MeOH流份，得到粗產物。藉由SNAP (10 g筒) SP4二氧化矽利用40% EtOAc/環己烷溶析來層析純化粗產物。使流份過夜以容許部分蒸發且然後在真空中濃縮適當流份，得到黃色油狀期望產物(*S*<sup>\*</sup>)-N<sup>5</sup>-環丙基-1-(2-甲氧基-1-苯基乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺(2.0 mg, 5.41 μmol, 43%產率)

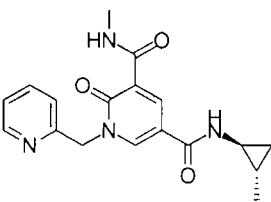
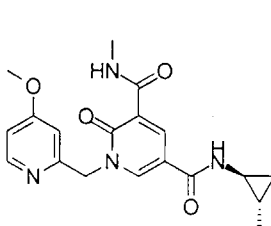
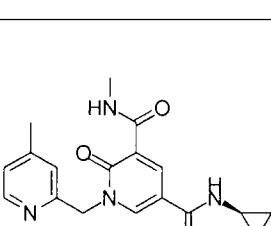
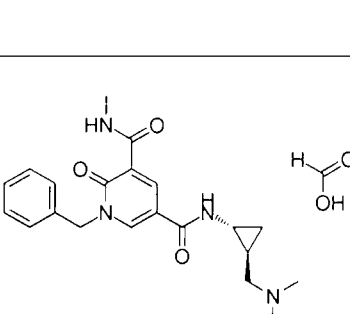
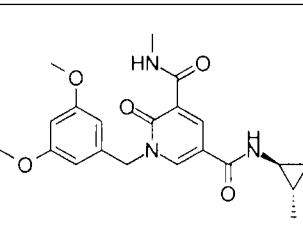
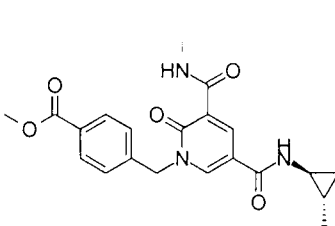
LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.88 min, [MH]<sup>+</sup> = 370.2。

### 實例327至341：

實例324至341係以類似於先前實例之方式製備

實例編號	名稱	結構	[MH] <sup>+</sup>	Rt (min)*
327	N <sup>5</sup> -環丙基-N <sup>3</sup> -甲基-1-((2-甲基苯并[d]噁唑-7-基)甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		381.2 (甲酸)	0.73

328	1-(( <i>R</i> <sup>*</sup> )-1-(3-甲氧基苯基)乙基)- <i>N</i> <sup>3</sup> -甲基- <i>N</i> <sup>5</sup> -((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		384.2 (甲酸)	0.97
329	(±)-1-苄基- <i>N</i> <sup>5</sup> -((反式)-2-((二甲基胺基)甲基)環丙基)- <i>N</i> <sup>3</sup> -甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		383.2 (甲酸)	0.52
330	1-((1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>c</i> ]吡啶-3-基)甲基)- <i>N</i> <sup>5</sup> -環丙基- <i>N</i> <sup>3</sup> -甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺鹽酸鹽		366.3 (甲酸)	0.36
331	1-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)- <i>N</i> <sup>3</sup> -甲基- <i>N</i> <sup>5</sup> -((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		371.3 (甲酸)	0.86
332	<i>N</i> <sup>3</sup> -甲基- <i>N</i> <sup>5</sup> -((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1-(1-吡啶-2-基)乙基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺，在未定義立體中心處之非鏡像異構物之1:1混合物		355.2 (甲酸)	0.75

333	N <sup>3</sup> -甲基-N <sup>5</sup> -((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1-(吡啶-2-基甲基)-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		341.2 (甲酸)	0.65
334	1-((4-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-N <sup>3</sup> -甲基-N <sup>5</sup> -((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		371.3 (甲酸)	0.51
335	N <sup>3</sup> -甲基-N <sup>5</sup> -((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-甲基環丙基)-1-((4-甲基吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		355.3 (甲酸)	0.63
336	1-苄基-N <sup>5</sup> -((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-2-((二甲基胺基)甲基)環丙基)-N <sup>3</sup> -甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺甲酸鹽		383.5 (甲酸)	0.52
337	1-(3,5-二甲氧基苄基)-N <sup>3</sup> -甲基-N <sup>5</sup> -((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		400.4 (甲酸)	0.93
338	4-((3-(甲基胺甲醯基)-5-(((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-甲基環丙基)胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2 <i>H</i> )-基)甲基)苯甲酸甲酯		398.4 (高pH)	0.93

339	4-((3-(甲基胺甲醯基)-5-(((1S,2S)-2-甲基環丙基)胺甲醯基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲酸		384.3 (高pH)	0.56
340	1-(4-(2-胺基乙氧基)苄基)-N <sup>3</sup> -甲基-N <sup>5</sup> -((1S,2S)-2-甲基環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺鹽酸鹽		399.4 (高pH)	0.77
341	1-苄基-N <sup>5</sup> -((反式)-3-羥基環丁基)-N <sup>3</sup> -甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3,5-二甲醯胺		356.3 (甲酸)	0.73

## 生物數據

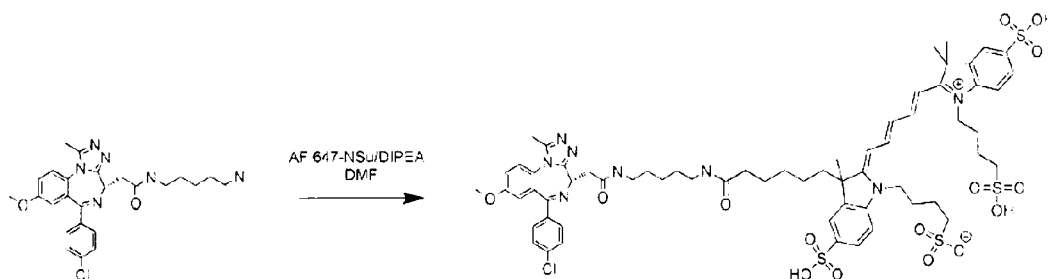
可在以下分析中之一或多者中測試式(I)化合物：

### 時間解析螢光共振能量轉移(TR-FRET)分析

利用時間解析螢光共振能量轉移(TR-FRET)競爭分析評價溴結構域結合。為使此方法可行，利用Alexa Fluor® 647(其係遠紅外螢光染料(參考化合物X))標記已知之高親和力pan-BET相互作用性小分子。參考化合物X充當溴結構域結合之報導基因且係TR-FRET對之受體螢光團組份。利用偶聯至抗6\*His抗體之鎔螯合物作為TR-FRET對中之供體螢光團。抗6\*His抗體選擇性結合至添加至此研究中所用BET串聯溴結構域蛋白質構築體中之每一者之胺基末端之六組胺酸型純化表位。當供體及受體螢光團非常接近(在20 Å至80 Å之間)時生成TR-FRET信號，此在此分析中可藉由使參考化合物X結合至溴結構域蛋白質來達成。

參考化合物X：4-((Z)-3-(6-(((5-(2-((4S)-6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲

基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)戊基)胺基)-6-側氧基己基)-2-((2E,4E)-5-(3,3-二甲基-5-磺基-1-(4-磺丁基)-3H-吡啶-1-鎊-2-基)戊-2,4-二烯-1-亞基)-3-甲基-5-磺吡啶啉-1-基)丁烷-1-磺酸鹽)



向*N*-(5-胺基戊基)-2-((4*S*)-6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4*H*-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺(製備參見參考化合物J，WO2011/054848A1，1.7 mg, 3.53  $\mu$ mol)於DMF (40 $\mu$ l)中之溶液中添加AlexaFluor647-ONSu (2.16 mg, 1.966  $\mu$ mol)亦於DMF (100 $\mu$ l)中之溶液。用DIPEA (1  $\mu$ l, 5.73  $\mu$ mol)鹼化混合物並在渦旋混合器上攪動過夜。

將反應混合物蒸發至乾燥。將固體溶解於乙腈/水/乙酸(5/4/1, <1ml)中，過濾並將其施加至Phenomenex Jupiter C18製備型管柱上，並利用以下梯度(A = 0.1%三氟乙酸水溶液，B= 0.1% TFA/90%乙腈/10%水)溶析：流速= 10ml/min，AU = 20/10 (214nm)：

5-35%，t=0min：B = 5%；t=10min：B = 5%；t=100min：B = 35%；t=115min：B = 100% (Sep. grad：0.33%/min)

主要組份在範圍26% B至28%B內溶析，但似乎由兩個峰構成。藉由分析型HPLC (Spherisorb ODS2, 1%至35%經60min)分析應含有「兩種」組份之中間流份(F1.26)：在28%B下單一組份溶析。

合併流份F1.25/26及27並蒸發至乾燥。利用DMF轉移，蒸發至乾燥，利用無水乙醚研磨且將藍色固體在<0.2毫巴下乾燥過夜：1.54mg。

分析型 HPLC (Sphersisorb ODS2, 1%B 至 35%B, 經 60min) :  
MSM10520-1 :  $[M+H]^+$  (觀察值) : 661.8/-, 與 M-29 一致。此相當於計算  
質量 1320.984 之  $[(M+2H)/2]^+$ , 其係 M-29。此係 Alexa Fluor 647 染料下之  
標準事件且代表在質譜儀之條件下兩個亞甲基之理論損失。

**分析原理：**為生成 TR-FRET 信號，藉由  $\lambda 337$  nm 下之雷射激發供體  
螢光團，此隨後引起在  $\lambda 618$  nm 下之發射。若受體螢光團非常接近，則可  
發生能量轉移，此引起 Alexa Fluor® 647 在  $\lambda 665$  nm 下之發射。在競爭劑  
化合物存在下，參考化合物 X 可因結合至溴結構域而經置換。若發生置  
換，則受體螢光團不再接近供體螢光團，從而防止螢光能量轉移，且隨後  
防止在  $\lambda 665$  nm 下之 Alexa Fluor® 647 發射有所損失。

使用跨越溴結構域 1 (BD1) 及溴結構域 2 (BD2) 之蛋白質截短物評價  
式 (I) 化合物與參考化合物 X 結合至 BET 家族 (BRD2、BRD3、BRD4 及  
BRDT) 之競爭。為監測至 BD1 或 BD2 之差異結合，在乙醯基離胺酸結合口  
袋中製備關鍵酪胺酸至丙胺酸之單一殘基突變。為驗證此方法，針對 BET  
家族成員中之每一者產生雙殘基突變體串聯結構域蛋白質。利用螢光偏振  
方法，測定針對參考化合物 X 之單一突變體及雙突變體中之每一者之結合  
親和力。與非突變之野生型串聯 BET 蛋白質相比，針對參考化合物 X 之雙  
突變體串聯蛋白質之親和力大大減低 (在  $K_d$  方面降低  $>1000$  倍)。針對參考  
化合物 X 之單一突變型溴結構域串聯蛋白質之親和力與相應非突變型 BET  
蛋白質等效。該等數據表明酪胺酸至丙胺酸之單一突變使在突變型溴結構  
域與參考化合物 X 之間相互作用之  $K_d$  降低  $> 1000$  倍。在 TR-FRET 競爭分  
析中，參考化合物 X 係以等於非突變型溴結構域之  $K_d$  之濃度使用，此確保  
在突變型溴結構域處檢測不到結合。

**蛋白質產生：**在N-末端具有6-His標籤之大腸桿菌(*E. coli*)細胞中(在pET15b載體(對於BRD2/3/4)中及在pET28a載體(對於BRDT)中)表現重組體人類溴結構域[(BRD2 (1-473) (Y113A)及(Y386A)、BRD3 (1-435) (Y73A)及(Y348A) BRD4 (1-477) (Y97A)及(Y390A)及BRDT (1-397) (Y66A)及(Y309A)]。將His標記之溴結構域糰粒再懸浮於50mM HEPES (pH7.5)、300mM NaCl、10mM咪唑及1 $\mu$ l/ml蛋白酶抑制劑混合劑中，並使用音波處理自大腸桿菌細胞進行提取，並使用鎳瓊脂醣高效管柱進行純化，洗滌蛋白質且然後利用具有緩衝液50mM HEPES (pH7.5)、150mM NaCl、500mM咪唑之0-500mM咪唑之線性梯度經20管柱體積進行溶析。藉由Superdex 200製備級尺寸排除管柱完成最終純化。將經純化蛋白質於20mM HEPES (pH 7.5)及100mM NaCl中儲存在-80 $^{\circ}$ C下。藉由肽質量指紋分析證實蛋白質身份且藉由質譜證實預測分子量。

**用於溴結構域BRD2、3、4及T、BD1 + BD2突變體TR-FRET競爭分析之方案：**將所有分析組份溶解於由50 mM HEPES (pH7.4)、50mM NaCl、5%甘油、1mM DTT及1mM CHAPS組成之分析緩衝液中。將參考化合物X在含有20 nM單一突變體、串聯溴結構域蛋白質之分析緩衝液中稀釋至等於此溴結構域之2\*Kd之濃度。在Greiner 384孔黑色低體積微量滴定板中將含有溴結構域及參考化合物X之溶液添加至測試化合物或DMSO媒劑(在此分析中使用最大0.5%之DMSO)之劑量反應稀釋液中，且隨後在室溫下培育30分鐘。將等體積之3 nM抗6\*His鎳螯合物添加至所有孔中，隨後在室溫下再培育30分鐘。使用Perkin Elmer Multimode讀板儀藉由以下檢測TR-FRET：在 $\lambda$ 337 nm下激發供體螢光團，且隨後在延遲50  $\mu$ sec後，量測供體及受體螢光團分別在 $\lambda$ 615 nm及 $\lambda$ 665 nm下之發射。為

對照該等分析，在每一微量滴定板上包括未經抑制(DMSO媒劑)及經抑制(WO 2011/054846A1之實例11之 $10 \times IC_{50}$ 濃度) TR-FRET分析中之每一者之16個重複試樣。

然後應用下列形式之cA 4參數曲線擬合：

$$y = a + ((b - a) / (1 + (10^x / 10^c)^d))$$

其中「a」係最小值，「b」係希爾斜率(Hill slope)，「c」係 $pIC_{50}$ 且「d」係最大值。

所有化合物(實例1-341)皆各自在BRD4 BD1及BRD4 BD2 TR-FRET分析中基本上如上文所闡述進行測試。熟習此項技術者將認識到，關於功能活性之活體外結合分析及基於細胞之分析具有實驗變異性。因此，應理解，下文所給出之 $pIC_{50}$ 值僅具有實例性。 $pIC_{50}$ 值表示為 $\log_{10}$ 單位。

在至少一種上述分析中發現所有經測試化合物皆具有 $\geq 4.0$ 之 $pIC_{50}$ 。

在BRD4 BD2分析中發現實例159、160、163、168、169、171、173、177-180、185、186、190、194、196、198-201、206、208、211、213、214、217、219、222、243、248、250、267、268、324、334、335及339具有 $\geq 4.0$ 及 $< 6.0$ 之 $pIC_{50}$ 。

在BRD4 BD2分析中發現所有其他經測試化合物皆具有 $\geq 6.0$ 之 $pIC_{50}$ 。

實例1在上述BRD4 BD2 TR-FRET分析中具有7.1之平均 $pIC_{50}$ (n = 13)，且在上述BRD4 BD1 TR-FRET分析中具有4.8之平均 $pIC_{50}$ (n = 11)。

實例102在上述BRD4 BD2 TR-FRET分析中具有7.6之平均 $pIC_{50}$  (n

= 17)，且在上述BRD4 BD1 TR-FRET分析中具有5.1之平均 $pIC_{50}$  (n = 17)。

實例153在上述BRD4 BD2 TR-FRET分析中具有7.2之平均 $pIC_{50}$  (n = 9)，且在上述BRD4 BD1 TR-FRET分析中具有4.5之平均 $pIC_{50}$  (n = 10)。

### 計算BRD4 BD2優於BRD4 BD1之選擇性

如下計算BRD4 BD2優於BRD4 BD1之選擇性：

$$\text{選擇性} = \text{BRD4 BD2 } pIC_{50} - \text{BRD4 BD1 } pIC_{50}$$

在上述TR-FRET分析中之至少一者中發現實例1-167、170-172、174-184、186-207、209-213、215-267及269-341具有 $\geq 1$ 個對數單位之BRD4 BD2優於BRD4 BD1之選擇性，且因此BRD4 BD2之選擇性優於BRD4 BD1至少10倍。

在上述TR-FRET分析中之至少一者中發現實例1-156、215、221、223、224、228、229、231-236、238-242、244-247、249、251-266及269-321具有 $\geq 2$ 個對數單位之BRD4 BD2優於BRD4 BD1之選擇性，且因此BRD4 BD2之選擇性優於BRD4 BD1至少100倍。

在上述TR-FRET分析中之至少一者中發現實例1具有2.4個對數單位之BRD4 BD2優於BRD4 BD1之選擇性，且因此BRD4 BD2之選擇性優於BRD4 BD1至少100倍。

在上述TR-FRET分析中之至少一者中發現實例102具有2.5個對數單位之BRD4 BD2優於BRD4 BD1之選擇性，且因此BRD4 BD2之選擇性優於BRD4 BD1至少100倍。

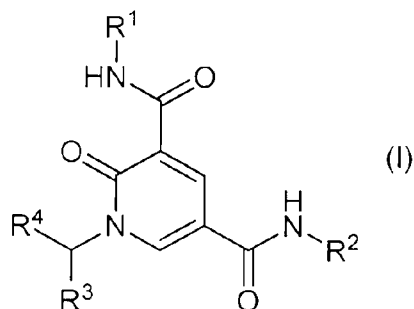
在上述TR-FRET分析中之至少一者中發現實例153具有2.7個對數單

位之BRD4 BD2優於BRD4 BD1之選擇性，且因此BRD4 BD2之選擇性優於BRD4 BD1至少100倍。

## 【發明申請專利範圍】

## 【第1項】

一種式(I)之化合物，



或其鹽

其中：

$R^1$  係  $-C_{1-3}$  烷基或環丙基；

$R^2$  係 H 或  $-C_{0-3}$  烷基- $C_{3-7}$  環烷基，其中該環烷基未經取代或經一個、兩個或三個可相同或不同之  $R^5$  基團取代；

$R^3$  係 -H、 $-C_{1-4}$  烷基、環丙基或  $-(CH_2)_pOR^{10}$ ；

$R^4$  係 a) 苯基(其可未經取代或經一個、兩個或三個可相同或不同之  $R^7$  基團取代)； b) 5 員或 6 員雜芳基(其可未經取代或經  $-C_{1-3}$  烷基、 $-O-C_{1-3}$  烷基或鹵基取代)； c) 9 員至 11 員雜芳基(其可未經取代或經一個、兩個或三個選自以下之可相同或不同之基團取代： $-C_{1-3}$  烷基- $R^8$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O-C_{2-3}$  烷基- $R^8$ 、鹵基、側氧基、 $-O-CF_3$  及  $-CN$ )；或 d)  $-(CH_2)_n$ - 苯基；

p 為 1 或 2；

n 為 1 或 2；

$R^5$  係鹵基、苯基、 $-C_{1-6}$  烷基- $R^8$ 、 $-CO_2H$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O-C_{2-6}$  烷基- $R^8$ 、 $-CN$ 、 $-OH$  或  $-NHR^6$ ；

$R^6$  係 -H、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{3-7}$  環烷基、4 員至 7 員雜環基或  $-C_{2-3}$  烷基- $O-C_{1-3}$  烷基，其中該  $-C_{1-6}$  烷基及該  $-C_{3-7}$  環烷基可視情況經一個、兩個或三個氟取代；

$R^7$  係  $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C_{1-3}$  烷基、鹵基、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(R^{11})OR^{10}$ 、 $-C(O)C_{1-3}$  烷基、 $-CH(R^{10})NR^{11}R^{12}$ 、 $-CN$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O-C_{2-6}$  烷基- $R^9$ 、 $-C_{1-6}$  烷基- $R^9$  或  $-O$ -六氫吡啶基；

$R^8$  係 -H、 $-OR^{10}$ 、 $-CO_2C(CH_3)_3$  或  $-NR^{11}R^{12}$ ；

$R^9$  係 -H、 $-OR^{10}$  或  $-NR^{11}R^{12}$ ；

$R^{10}$  係 -H 或  $-C_{1-3}$  烷基；

$R^{11}$  及  $R^{12}$  各自獨立地選自 -H、 $-C_{1-3}$  烷基及  $-C_{1-3}$  烷基  $NR^{13}R^{14}$ ；或  $R^{11}$  及  $R^{12}$  可與其所附接之氮接合在一起形成視情況經一或兩個獨立地選自  $-C_{1-3}$  烷基、 $-OH$  及 F 之取代基取代之 4 員至 7 員雜環基；且

$R^{13}$  及  $R^{14}$  各自獨立地選自 -H、 $-C_{1-3}$  烷基及  $-C(O)CH_3$ 。

#### 【第2項】

如請求項 1 之化合物或其鹽，其中  $R^1$  係甲基、乙基或環丙基。

#### 【第3項】

如請求項 1 或請求項 2 之化合物或其鹽，其中  $R^2$  係環丙基、環丁基、環己基、甲基環丁基、甲基環戊基、甲基環己基、乙基環丙基、乙基環己基或螺[3.3]庚基，其中該等環丙基、環丁基、環戊基及環己基可未經取代或經 1 或 2 個可相同或不同之  $R^5$  基團取代。

#### 【第4項】

如請求項 1 或請求項 2 之化合物或其鹽，其中  $R^3$  係 -H、甲基、乙基或

環丙基。

**【第5項】**

如請求項1或請求項2之化合物或其鹽，其中 $R^4$ 係a) 苯基(其可未經取代或經1或2個可相同或不同之 $R^7$ 基團取代)；或b) 5員或6員雜芳基(其可未經取代或經甲基或甲氧基取代)或c) 9員至11員雜芳基(其可未經取代或經甲基取代)。

**【第6項】**

如請求項1或請求項2之化合物或其鹽，其中 $R^4$ 係未經取代或經1或2個可相同或不同之 $R^7$ 基團取代之苯基。

**【第7項】**

如請求項1或請求項2之化合物或其鹽，其中 $R^5$ 係鹵基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 $-CN$ 、 $-OH$ 或 $-NHR^6$ 。

**【第8項】**

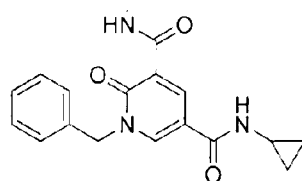
如請求項1或請求項2之化合物或其鹽，其中 $R^7$ 係 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-F$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2$ -嗎啉基、 $-Cl$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 或 $-CH(CH_3)OH$ 。

**【第9項】**

一種化合物，其係選自實例1至341或其鹽。

**【第10項】**

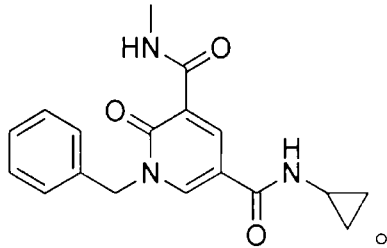
一種化合物，其係



或其鹽。

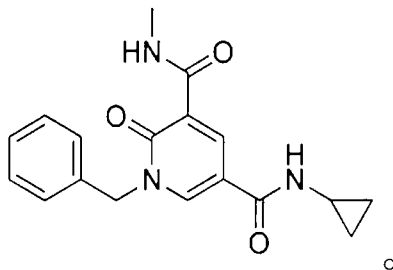
【第11項】

一種化合物，其係



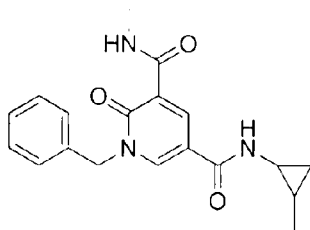
【第12項】

一種化合物，其係以下化合物之醫藥上可接受之鹽



【第13項】

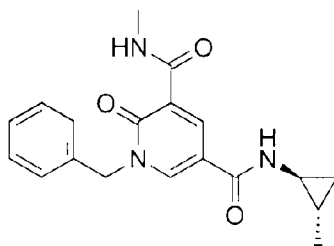
一種化合物，其係



或其鹽。

【第14項】

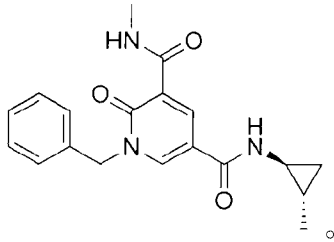
一種化合物，其係



或其鹽。

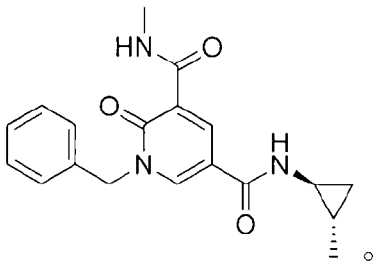
【第15項】

一種化合物，其係



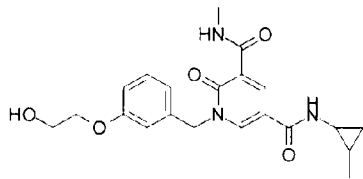
【第16項】

一種化合物，其係以下化合物之醫藥上可接受之鹽



【第17項】

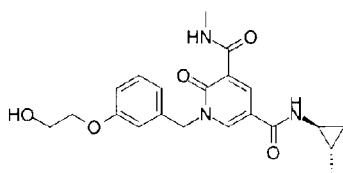
一種化合物，其係



或其鹽。

【第18項】

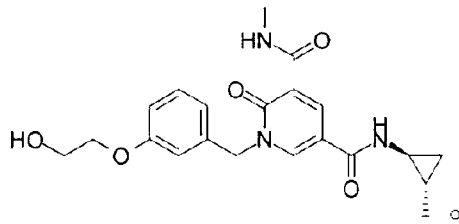
一種化合物，其係



或其鹽。

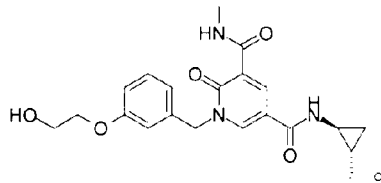
【第19項】

一種化合物，其係



**【第20項】**

一種化合物，其係以下化合物之醫藥上可接受之鹽



**【第21項】**

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至20中任一項之化合物或其鹽及一或多種醫藥上可接受之賦形劑。

**【第22項】**

一種組合，其包含如請求項1至20中任一項之化合物或其鹽以及一或多種其他治療活性劑。

**【第23項】**

如請求項1或請求項2之化合物或其鹽，其用於療法中。

**【第24項】**

如請求項1或請求項2之化合物或其鹽，其用於治療溴結構域抑制劑所適用之疾病或病況。

**【第25項】**

如請求項24之化合物或其鹽，其中該疾病或病況係急性或慢性自體免疫及/或發炎病況。

**【第26項】**

如請求項24之化合物或其鹽，其中該疾病或病況涉及對細菌、病毒、真菌、寄生蟲或其毒素之感染之發炎反應。

**【第27項】**

如請求項24之化合物或其鹽，其中該疾病或病況係病毒感染。

**【第28項】**

如請求項24之化合物或其鹽，其中該疾病或病況係癌症。

**【第29項】**

如請求項24之化合物或其鹽，其中該疾病或病況係類風濕性關節炎。

**【第30項】**

一種如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療溴結構域抑制劑所適用之疾病或病況之藥劑。

**【第31項】**

如請求項30之用途，其中該疾病或病況係急性或慢性自體免疫及/或發炎病況。

**【第32項】**

如請求項30之用途，其中該疾病或病況涉及對細菌、病毒、真菌、寄生蟲或其毒素之感染之發炎反應。

**【第33項】**

如請求項30之用途，其中該疾病或病症係病毒感染。

**【第34項】**

如請求項30之用途，其中該疾病或病症係癌症。

**【第35項】**

如請求項30之用途，其中該疾病或病症係類風濕性關節炎。

**【第36項】**

如請求項30至35中任一項之用途，其中對象係人類。