



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I757340 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：106131767

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 09 月 15 日

(51)Int. Cl.：

*C07D471/04 (2006.01)**C07D487/04 (2006.01)**A61K31/437 (2006.01)**A61K31/519 (2006.01)**A61P3/10 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)**A61P35/02 (2006.01)*

(30)優先權：2016/09/16

美國

62/395,618

(71)申請人：美商生命醫藥有限責任公司(美國) VITAE PHARMACEUTICALS, ILC. (US)
美國(72)發明人：卡卡提恩 薩爾瓦西翁 CACATIAN, SALVACION (US)；克萊爾蒙恩 大衛 A
CLAREMON, DAVID A. (US)；東 辰谷歐 DONG, CHENGGUO (US)；范怡 FAN,
YI (CN)；賈 蘭齊 JIA, LANQI (US)；羅特斯塔 史蒂芬 D LOTESTA, STEPHEN
D. (US)；辛格 蘇雷斯 B SINGH, SURESH B. (US)；凡 卡特拉曼 尚卡爾
VENKATRAMAN, SHANKAR (US)；苑 晶 YUAN, JING (US)；鄭 亞軍
ZHENG, YAJUN (US)；莊 凌航 ZHUANG, LINGHANG (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2011/113798A2

WO 2015/058084A1

Nada M Abunada, et al. "Synthesis and antimicrobial activity of some
new pyrazole, fused pyrazolo[3,4-d]-pyrimidine and pyrazolo[4,3-e]
[1,2,4]-triazolo[1,5-c]pyrimidine derivatives." *Molecules*. 2008 Jul
29;13(7):1501-1517.

審查人員：唐韶璞

申請專利範圍項數：64 項 圖式數：1 共 293 頁

(54)名稱

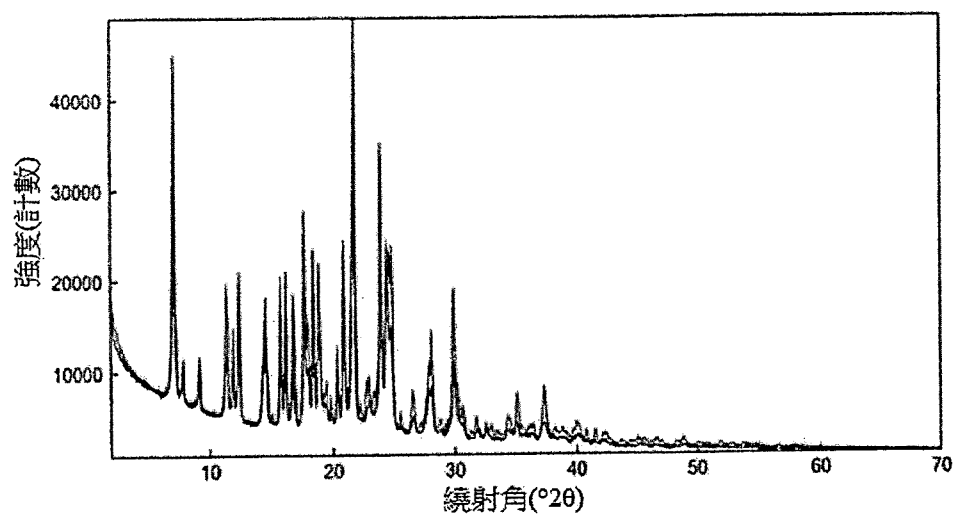
梅嫩蛋白(menin)-MLL相互作用之抑制劑

(57)摘要

本發明係關於梅嫩蛋白(menin)與 MLL 及 MLL 融合蛋白之相互作用之抑制劑、含有其之醫藥組合物及其用於治療癌症及由梅嫩蛋白-MLL 相互作用介導之其他疾病之用途。

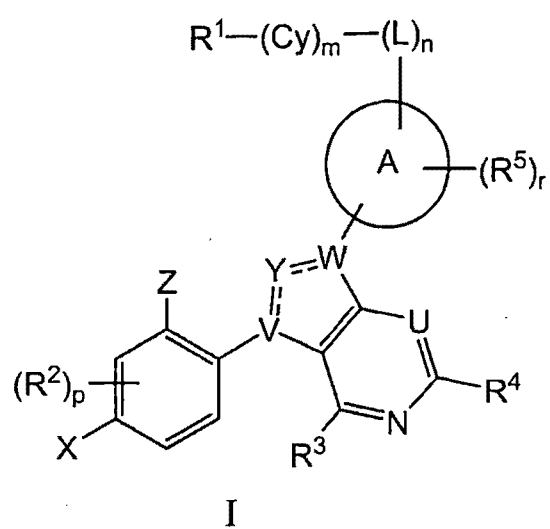
The present invention is directed to inhibitors of the interaction of menin with MLL and MLL fusion proteins, pharmaceutical compositions containing the same, and their use in the treatment of cancer and other diseases mediated by the menin-MLL interaction.

指定代表圖：



【圖 1】

特徵化學式：



I757340

【發明摘要】

【中文發明名稱】梅嫩蛋白(menin)-MLL 相互作用之抑制劑

【英文發明名稱】INHIBITORS OF THE MENIN-MLL INTERACTION

【中文】

本發明係關於梅嫩蛋白(menin)與 MLL 及 MLL 融合蛋白之相互作用之抑制劑、含有其之醫藥組合物及其用於治療癌症及由梅嫩蛋白-MLL 相互作用介導之其他疾病之用途。

【英文】

The present invention is directed to inhibitors of the interaction of menin with MLL and MLL fusion proteins, pharmaceutical compositions containing the same, and their use in the treatment of cancer and other diseases mediated by the menin-MLL interaction.

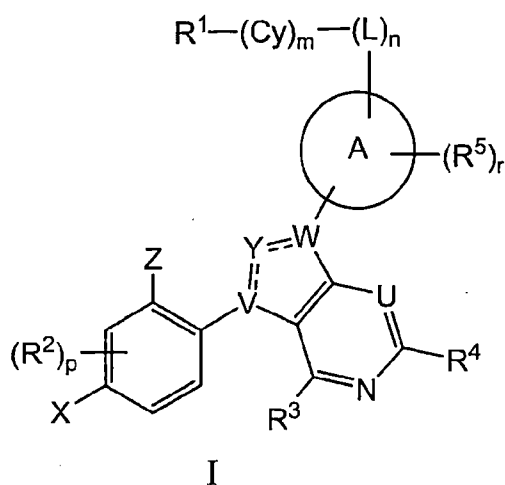
【指定代表圖】

圖 1

【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】梅嫩蛋白(menin)-MLL 相互作用之抑制劑

【英文發明名稱】INHIBITORS OF THE MENIN-MLL INTERACTION

【技術領域】

【0001】 本發明係關於梅嫩蛋白(menin)與 MLL 及 MLL 融合蛋白之相互作用之抑制劑、含有其之醫藥組合物及其用於治療癌症及由梅嫩蛋白-MLL 相互作用介導之其他疾病之用途。

【先前技術】

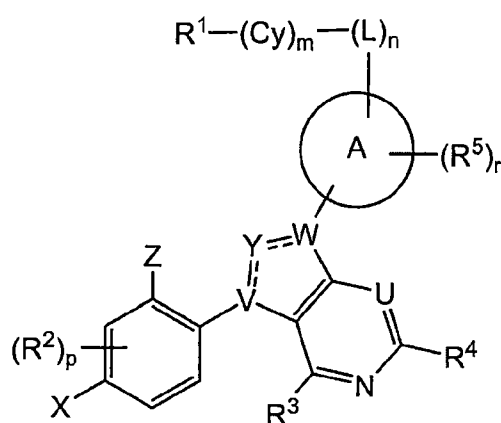
【0002】 混合譜系白血病(MLL)蛋白係在急性白血病之臨床及生物學特徵性子集中突變之組蛋白甲基轉移酶。重排型混合譜系白血病(MLL-r)涉及 11q23 染色體基因座之反復易位，從而導致治療選項有限之侵襲形式之急性白血病。該等易位靶向 *MLL* 基因，產生包含與 60 種以上不同的融合蛋白配體在框內融合之 *MLL* 之胺基末端之致癌性融合蛋白。梅嫩蛋白係由 1 型多發性內分泌贅瘤 (*MEN1*) 腫瘤阻抑基因編碼之無所不在表現之核蛋白，其與 *MLL* 融合蛋白具有高親和力結合相互作用且係致癌性 *MLL-r* 融合蛋白之必需輔因子(Yokoyama 等人，2005, *Cell*, 123:207-18；Cierpicki & Grembecka, 2014, *Future Med. Chem.*, 6:447-462)。此相互作用之破壞引起活體外(Grembecka 等人，2012, *Nat. Chem. Biol.*, 8:277-284)及活體內(Yokoyama 等人，2005, *op. cit.*；Borkin 等人，2015, *Cancer Cell*, 27:589-602)二者之 *MLL-r* 白血病細胞之選擇性生長抑制及細胞凋亡。

【0003】 梅嫩蛋白-MLL 複合物在去勢抵抗性/晚期前列腺癌中起作用，且已證實梅嫩蛋白-MLL 抑制劑可降低活體內腫瘤生長(Malik 等人，2015, *Nat. Med.*, 21:344-352)。另外，已證實梅嫩蛋白-MLL 抑制劑可增強人類 β 細胞增殖(Chamberlain 等人，2014, *J. Clin. Invest.*, 124:4093-4101)，此支持在糖尿病之治

療中用於梅嫩蛋白-MLL 相互作用之抑制劑之作用(Yang 等人，2010, Proc Natl Acad Sci U S A., 107:20358-20363)。梅嫩蛋白與 MLL 或 MLL 融合蛋白之間之相互作用係治療介入之有吸引力的靶標，且業內急需用於治療各種疾病及病況(包括白血病、其他癌症及糖尿病)之抑制梅嫩蛋白-MLL 相互作用之新穎藥劑。

【發明內容】

【0004】 本發明提供梅嫩蛋白-MLL 相互作用之抑制劑，例如式 I 化合物：



I

或其醫藥上可接受之鹽，其中組成變量係如本文所定義。

【0005】 本發明進一步提供醫藥組合物，其包含式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽及至少一種醫藥上可接受之載劑。

【0006】 本發明進一步提供抑制梅嫩蛋白與 MLL 之間之相互作用之方法，其包括使梅嫩蛋白及 MLL 與式 I 或其醫藥可接受鹽中之任一者之化合物接觸。

【0007】 本發明進一步提供治療患者之癌症之方法，其包括向患者投與治療有效量之式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0008】 本發明進一步提供治療患者之胰島素抗性、糖尿病前期、糖尿病、糖尿病風險或高血糖之方法，其包括向患者投與治療有效量之式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0009】 本發明進一步提供式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用

於製造用以抑制梅嫩蛋白與 MLL 之間之相互作用之藥劑。

【0010】 本發明進一步提供式 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患者之癌症之藥劑。

【0011】 本發明進一步提供式 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患者之胰島素抗性、糖尿病前期、糖尿病、糖尿病風險或高血糖之藥劑。

【0012】 本發明進一步提供式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於抑制梅嫩蛋白與 MLL 之間之相互作用。

【0013】 本發明進一步提供式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療患者之癌症。

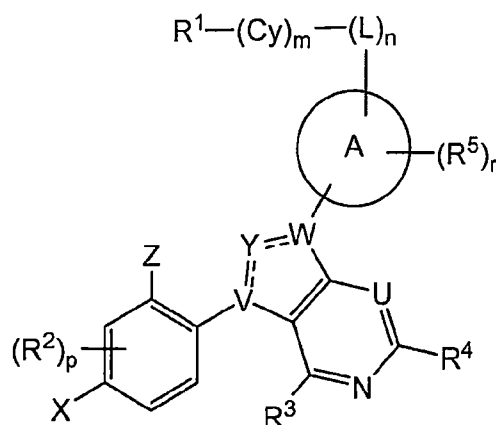
【0014】 本發明進一步提供式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療患者之胰島素抗性、糖尿病前期、糖尿病、糖尿病風險或高血糖。

【圖式簡單說明】

【0015】 圖 1 顯示 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺單-(2R,3S,4R,5S)-2,3,4,5-四羥基己二酸鹽(黏酸鹽)之 XRPD 圖案特徵。

【實施方式】

【0016】 本發明提供梅嫩蛋白-MLL 相互作用之抑制劑，例如式 I 化合物：



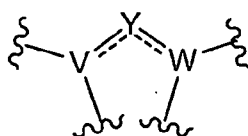
I

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

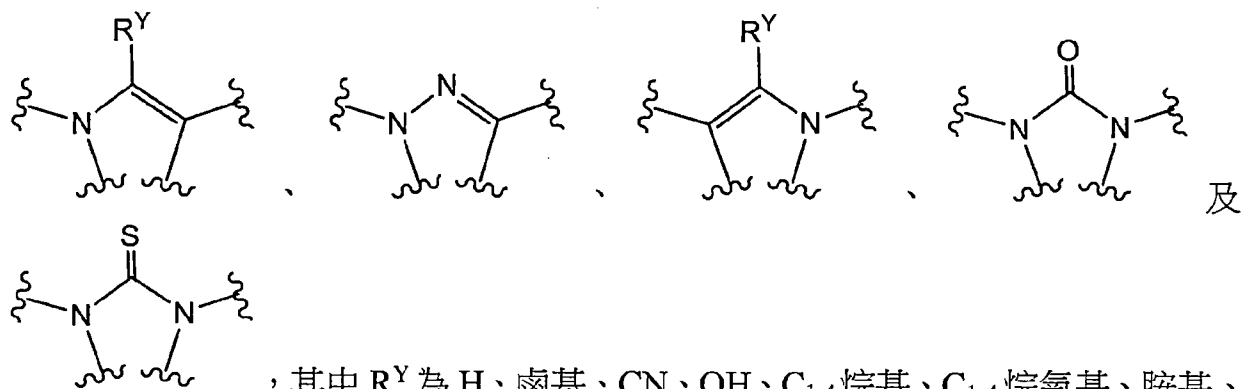
環 A 為 C₆₋₁₀ 芳基、5 至 14 員雜芳基、C₃₋₁₄ 環烷基或 4 至 14 員雜環烷基；

U 為 N 或 CR^U，其中 R^U 為 H、鹵基、CN、OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、胺基、C₁₋₄ 烷基胺基或 C₂₋₈ 二烷基胺基；

部分



係選自：



，其中 R^Y 為 H、鹵基、CN、OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、胺基、C₁₋₄ 烷基胺基或 C₂₋₈ 二烷基胺基；

X 為 F 或 Cl；

L 係選自 -C₁₋₆ 伸烷基- 及 -(C₁₋₄ 伸烷基)_a-Q-(C₁₋₄ 伸烷基)_b-，其中 C₁₋₆ 伸烷基及 -(C₁₋₄ 伸烷基)_a-Q-(C₁₋₄ 伸烷基)_b- 基團中之任一 C₁₋₄ 伸烷基視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、OH、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羥基、C₁₋₃ 鹵烷基、C₁₋₃ 鹵烷氧基、胺基、C₁₋₃ 烷基胺基及二(C₁₋₃ 烷基)胺基；

Q 為 -O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)-、-C(=O)NR^{q1}-、-C(=O)O-、-OC(=O)NR^{q1}-、-NR^{q1}-、-NR^{q1}C(=O)O-、-NR^{q1}C(=O)NR^{q1}-、-S(=O)₂NR^{q1}-、-C(=NR^{q2})- 或 -C(=NR^{q2})-NR^{q1}-，其中每一 R^{q1} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₃ 羥基烷基且其中每一 R^{q2} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基及 CN；

Cy 為連接性 C₆₋₁₄ 芳基、連接性 C₃₋₁₈ 環烷基、連接性 5 至 16 員雜芳基或連接性 4 至 18 員雜環烷基，其每一者視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{Cy} 之取代基取代；

各 R^{Cy} 獨立地選自鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₄ 氰基烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(O)R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1} 及 S(O)₂NR^{c1}R^{d1}，其中該 C₁₋₆ 烷基、該 C₂₋₆ 烯基、該 C₂₋₆ 炔基、該 C₆₋₁₀ 芳基、該 C₃₋₁₀ 環烷基、該 5 至 10 員雜芳基及該 4 至 10 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(O)R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1} 及 S(O)₂NR^{c1}R^{d1}；

R¹ 為 H、Cy¹、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₄ 氰基烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、CN、NO₂、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2}R^{d2}、C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}S(O)R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2} 及 S(O)₂NR^{c2}R^{d2}，其中該 C₁₋₆ 烷基、該 C₂₋₆ 烯基及該 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、NO₂、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2}R^{d2}、C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}S(O)R^{b2}、

$$\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2} \quad , \quad \text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2} \quad , \quad \text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2} \quad , \quad \text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2} \quad , \quad \text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2} \quad \text{及} \\ \text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2} ;$$

Z 為 Cy^2 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 CN 、 NO_2 、 $\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 及 $\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基及該 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、鹵基、 CN 、 NO_2 、 CN 、 NO_2 、 $\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ ；

各 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 獨立地選自 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基及該 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ；

各 Cy^1 獨立地選自 C_{6-14} 芳基、 C_{3-18} 環烷基、5 至 16 員雜芳基及 4 至 18 員雜環烷基，其每一者視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{Cy1} 之取代基取代；
 各 Cy^2 獨立地選自 C_{6-14} 芳基、 C_{3-18} 環烷基、5 至 16 員雜芳基及 4 至 18 員雜環烷基，其每一者視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{Cy2} 之取代基取代；
 各 R^{Cy1} 及 R^{Cy2} 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該苯基、該 C_{3-7} 環烷基、該 5 至 6 員雜芳基及該 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：CN、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ；

各 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、 R^{d2} 、 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 、 R^{d3} 、 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 、 R^{d4} 、 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 及 R^{d5} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 至 10 員雜芳基、該 4 至 10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基、該(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基及該(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個獨立地選自 R^g 之取

代基取代；

各 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 、 R^{e4} 及 R^{e5} 獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基及 CN；

各 R^g 獨立地選自由以下組成之群：OH、 NO_2 、CN、鹵基、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、氰基- C_{1-3} 烷基、HO- C_{1-3} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫醇基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基及 C_{1-6} 烷氧基羰基；

n 為 0 或 1；

m 為 0 或 1；

p 為 0、1、2 或 3；

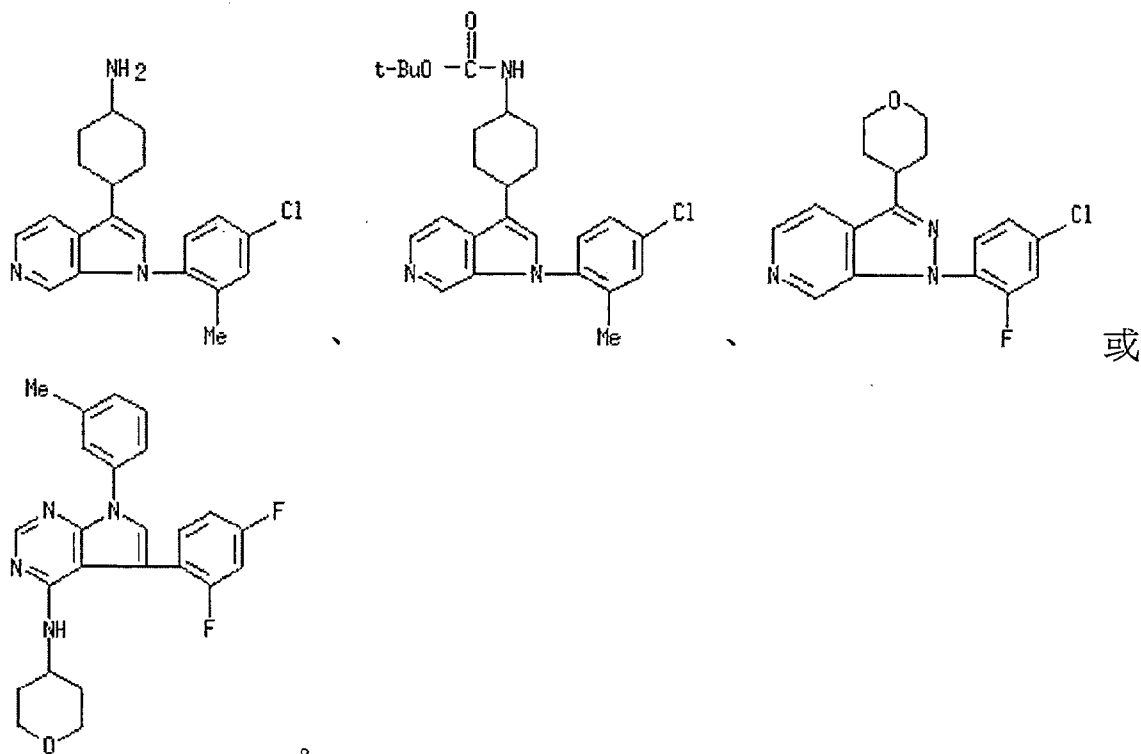
r 為 0、1 或 2；

a 為 0 或 1；且

b 為 0 或 1，

其中任一環烷基或雜環烷基視情況進一步經 1 或 2 個側氧基取代，

且其中該化合物不為：

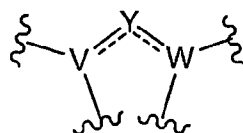


【0017】 在一些實施例中：

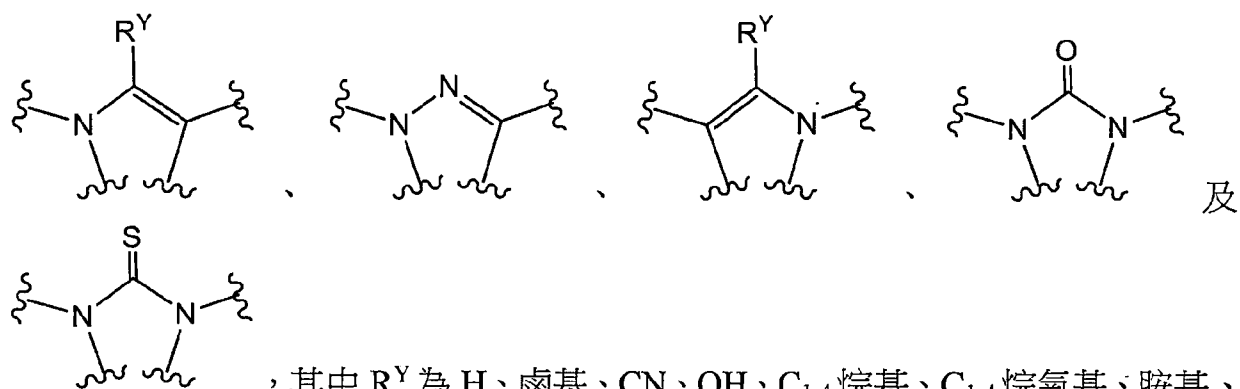
環 A 為 C_{6-10} 芳基、5 至 14 員雜芳基、 C_{3-14} 環烷基或 4 至 14 員雜環烷基；

U 為 N 或 CR^U ，其中 R^U 為 H、鹵基、CN、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、胺基、 C_{1-4} 烷基胺基或 C_{2-8} 二烷基胺基；

部分



係選自：



，其中 R^Y 為 H、鹵基、CN、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、胺基、 C_{1-4} 烷基胺基或 C_{2-8} 二烷基胺基；

X 為 F 或 Cl；

L 係選自 $-C_{1-6}$ 伸烷基- 及 $-(C_{1-4} \text{伸烷基})_a-Q-(C_{1-4} \text{伸烷基})_b-$ ，其中 C_{1-6} 伸烷基及 $-(C_{1-4} \text{伸烷基})_a-Q-(C_{1-4} \text{伸烷基})_b-$ 基團中之任一 C_{1-4} 伸烷基視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{1-3} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基及二(C_{1-3} 烷基)胺基；

Q 為 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{q1}-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)NR^{q1}-$ 、 $-NR^{q1}-$ 、 $-NR^{q1}C(=O)O-$ 、 $-NR^{q1}C(=O)NR^{q1}-$ 、 $-S(=O)_2NR^{q1}-$ 、 $-C(=NR^{q2})-$ 或 $-C(=NR^{q2})-NR^{q1}-$ ，其中每一 R^{q1} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基，且其中每一 R^{q2} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 CN；

Cy 為連接性 C_{6-14} 芳基、連接性 C_{3-18} 環烷基、連接性 5 至 16 員雜芳基或連接性

4 至 18 員雜環烷基，其每一者視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{Cy} 之取代基取代；

各 R^{Cy} 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 及 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 至 10 員雜芳基及該 4 至 10 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自以下之取代基取代： CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 及 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ；

R^1 為 H 、 Cy^1 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基及該 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ；

$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

Z 為 Cy^2 、 C_{2-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(S)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 及 $P(O)R^{c3}R^{d3}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基及該 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自以下之取代基取代： Cy^2 、鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ；

各 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 獨立地選自 H、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基及該 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ；

各 Cy^1 獨立地選自 C_{6-14} 芳基、 C_{3-18} 環烷基、5 至 16 員雜芳基及 4 至 18 員雜環烷

基，其每一者視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{Cy1} 之取代基取代；各 Cy^2 獨立地選自 C_{6-14} 芳基、 C_{3-18} 環烷基、5 至 16 員雜芳基及 4 至 18 員雜環烷基，其每一者視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{Cy2} 之取代基取代；各 R^{Cy1} 及 R^{Cy2} 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該苯基、該 C_{3-7} 環烷基、該 5 至 6 員雜芳基及該 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：CN、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ；

各 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、 R^{d2} 、 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 、 R^{d3} 、 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 、 R^{d4} 、 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 及 R^{d5} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基、4 至 10 員雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基、(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基及(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 至 10 員雜芳基、該 4 至 10 員雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基、該(5 至 10 員雜芳基)- C_{1-6} 烷基及該(4 至 10 員雜環烷基)- C_{1-6} 烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 、 R^{e4} 及 R^{e5} 獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基及 CN；

各 R^g 獨立地選自由以下組成之群：OH、 NO_2 、CN、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、氰基- C_{1-3} 烷基、HO- C_{1-3} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫醇基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基及 C_{1-6} 烷氧基羰基，其中 C_{1-6} 烷基進一步經 C_{1-6} 烷基取代；

n 為 0 或 1；

m 為 0 或 1；

p 為 0、1、2 或 3；

r 為 0、1 或 2；

a 為 0 或 1；且

b 為 0 或 1，

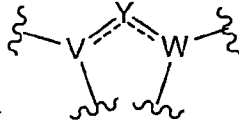
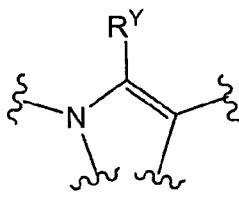
其中任一環烷基或雜環烷基視情況進一步經 1 或 2 個側氧基取代。

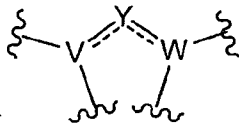
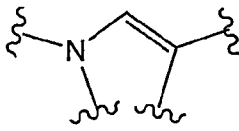
【0018】 在一些實施例中，U 為 N。

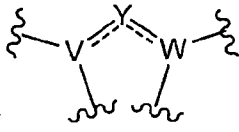
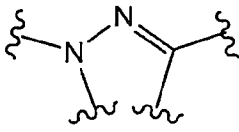
【0019】 在一些實施例中，U 為 CR^U 。

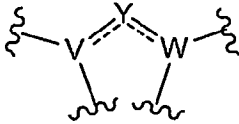
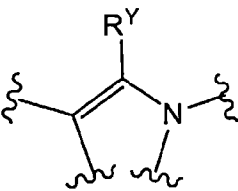
【0020】 在一些實施例中，X 為 F。

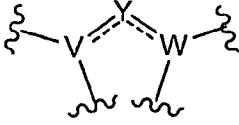
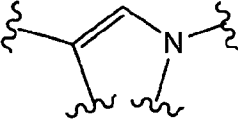
【0021】 在一些實施例中，X 為 Cl。

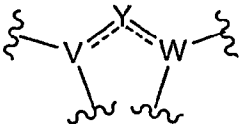
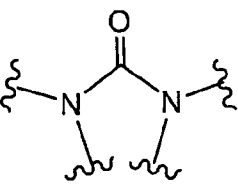
【0022】 在一些實施例中，部分  為 。

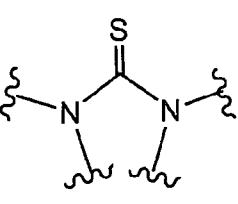
【0023】 在一些實施例中，部分  為 。

【0024】 在一些實施例中，部分  為 。

【0025】 在一些實施例中，部分  為  。

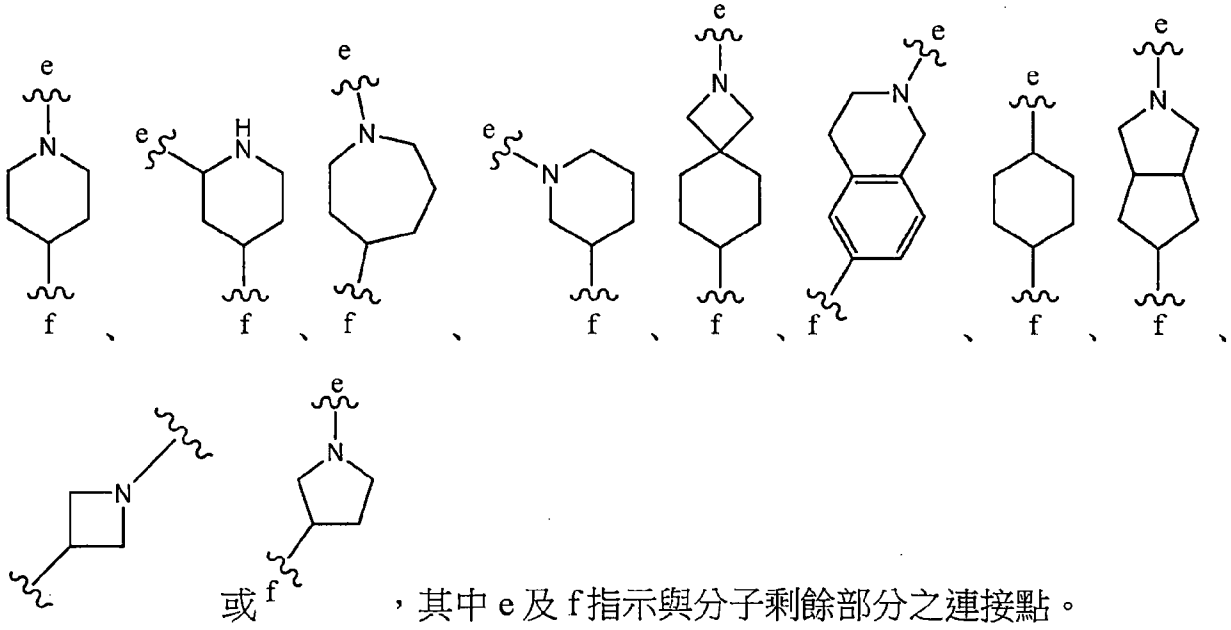
【0026】 在一些實施例中，部分  為  。

【0027】 在一些實施例中，部分  為  。

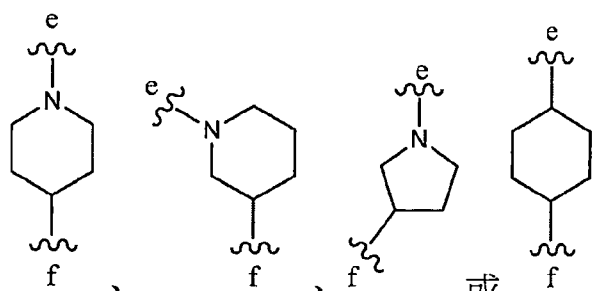
【0028】 在一些實施例中，部分  為  。

【0029】 在一些實施例中，環 A 為 5 至 10 員雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基或 4 至 10 員雜環烷基。在一些實施例中，環 A 為 C₃₋₆ 環烷基或 4 至 10 員雜環烷基。在一些實施例中，環 A 為單環基團。在一些實施例中，環 A 為多環基團(例如，二環、稠合或螺環基團)。

【0030】 在一些實施例中，環 A 為具有下式之基團：



【0031】 在一些實施例中，環 A 為具有下式之基團：



或，其中 e 及 f 指示與分子剩餘部分之連接

點。

【0032】 在一些實施例中，L 係選自-C₁₋₆伸烷基-及-(C₁₋₄伸烷基)_a-Q-(C₁₋₄伸烷基)_b-，其中 C₁₋₆伸烷基及-(C₁₋₄伸烷基)_a-Q-(C₁₋₄伸烷基)_b-基團中之任一 C₁₋₄伸烷基視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃羥基烷基、C₁₋₃鹵烷基、C₁₋₃鹵烷氧基、胺基、C₁₋₃烷基胺基及二(C₁₋₃烷基)胺基；

【0033】 在一些實施例中，L 為視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自以下之取代基取代之-C₁₋₆伸烷基-：鹵基、CN、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵烷基、C₁₋₃鹵烷氧基、胺基、C₁₋₃烷基胺基及二(C₁₋₃烷基)胺基。

【0034】 在一些實施例中，L 為-C₁₋₆伸烷基-。

【0035】 在一些實施例中，L 係選自亞甲基、伸乙基及伸丁基。

【0036】 在一些實施例中，L 為-(C₁₋₄伸烷基)_a-Q-(C₁₋₄伸烷基)_b-，其中-(C₁₋₄伸烷基)_a-Q-(C₁₋₄伸烷基)_b-基團中之任一 C₁₋₄伸烷基視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵烷基、C₁₋₃鹵烷氧基、胺基、C₁₋₃烷基胺基及二(C₁₋₃烷基)胺基。

【0037】 在一些實施例中，Q 為-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)-、-C(=O)NR^{q1}-、-C(=O)O-、-OC(=O)NR^{q1}-、-NR^{q1}-、-NR^{q1}C(=O)O-、-NR^{q1}C(=O)NR^{q1}-、-S(=O)₂NR^{q1}-、-C(=NR^{q2})-或-C(=NR^{q2})-NR^{q1}-，其中每一 R^{q1}獨立地選自 H 及 C₁₋₆烷基，且其中每一 R^{q2}獨立地選自 H、C₁₋₆烷基及 CN；

【0038】 在一些實施例中，Q 為-O-、-C(=O)-、-C(=O)NR^{q1}-、-C(=O)O-、

$-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{q1}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{q1}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{q1}}\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{q1}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{q1}}-$ 、或 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{q2}})-\text{NR}^{\text{q1}}-$ 。

【0039】 在一些實施例中，Q 為 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{q1}}-$ 、或 $-\text{NR}^{\text{q1}}\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 。

【0040】 在一些實施例中，L 係選自 $-\text{NH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$ 。

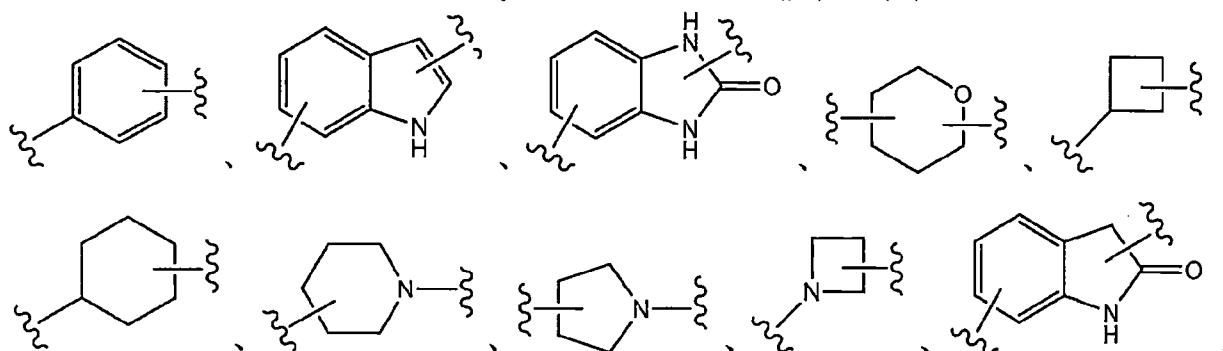
【0041】 在一些實施例中，Cy 為連接性 C_{6-10} 芳基、連接性 C_{3-10} 環烷基、連接性 5 至 10 員雜芳基或連接性 4 至 10 員雜環烷基，其每一者視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{Cy} 之取代基取代。

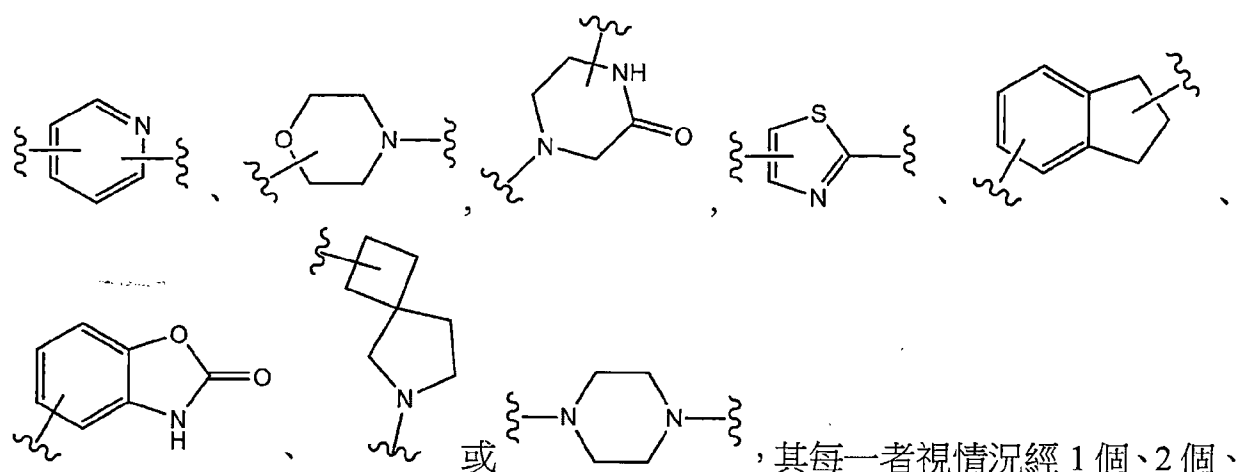
【0042】 在一些實施例中，Cy 為連接性 C_{6-10} 芳基、連接性 C_{6-10} 環烷基、連接性 5 至 10 員雜芳基或連接性 4 至 10 員雜環烷基，其每一者視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{Cy} 之取代基取代。

【0043】 在一些實施例中，Cy 為連接性苯基、連接性 C_{3-10} 環烷基、連接性 5 至 10 員雜芳基或連接性 4 至 10 員雜環烷基，其每一者視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{Cy} 之取代基取代。

【0044】 在一些實施例中，Cy 為連接性苯基、連接性 C_{3-10} 環烷基、連接性 5 至 10 員雜芳基或連接性 4 至 10 員雜環烷基，其每一者視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{Cy} 之取代基取代。

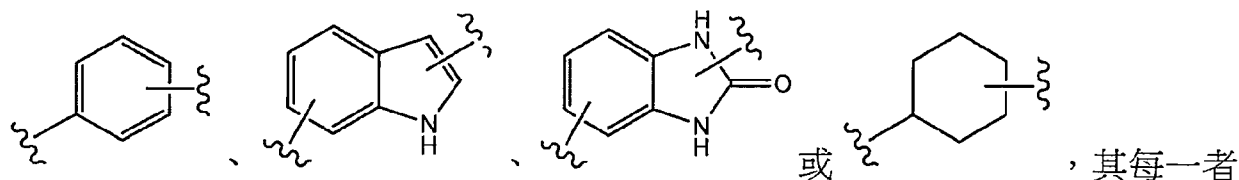
【0045】 在一些實施例中，Cy 為具有下式之連接性基團：





3 個或 4 個獨立地選自 R^{Cy} 之取代基取代。

【0046】 在一些實施例中，Cy 為具有下式之連接性基團：



視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{Cy} 之取代基取代。

【0047】 在一些實施例中，各 R^{Cy} 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 及 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 及 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 。

【0048】 在一些實施例中，各 R^{Cy} 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、

$\text{NR}^{\text{cl}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$ 、 $\text{NR}^{\text{cl}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{bl}}$ 、 $\text{NR}^{\text{cl}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{bl}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1 或 2 個獨立地選自 OR^{al} 及 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$ 之取代基取代。

【0049】 在一些實施例中，各 R^{Cy} 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 CN 、 OR^{al} 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{al}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$ 、 $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$ 、 $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{al}}$ 、 $\text{NR}^{\text{cl}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{bl}}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{bl}}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1 或 2 個獨立地選自 OR^{al} 及 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$ 之取代基取代。

【0050】 在一些實施例中， Z 為 Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、 OR^{a3} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ 、或 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a3}}$ ，其中 Cy^2 視情況經 1 或 2 個獨立地選自 $\text{R}^{\text{Cy}2}$ 之取代基取代。

【0051】 在一些實施例中， Z 為 Cy^2 、 C_{1-6} 烷基、 OR^{a3} 、或 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ ，其中 Cy^2 視情況經 1 或 2 個獨立地選自 $\text{R}^{\text{Cy}2}$ 之取代基取代。

【0052】 在一些實施例中， Z 為 Cy^2 、 OR^{a3} 或 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ ，其中 Cy^2 視情況經 1 或 2 個獨立地選自 $\text{R}^{\text{Cy}2}$ 之取代基取代。

【0053】 在一些實施例中， Z 為 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ 。

【0054】 在一些實施例中， Z 為 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ 且 R^{c3} 及 R^{d3} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{g} 之取代基取代。

【0055】 在一些實施例中， Z 為 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ 且 R^{c3} 及 R^{d3} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基。

【0056】 在一些實施例中， Z 為 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ 且 R^{c3} 及 R^{d3} 皆為 C_{1-6} 烷基。

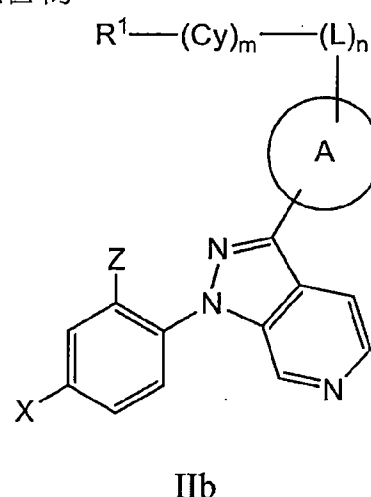
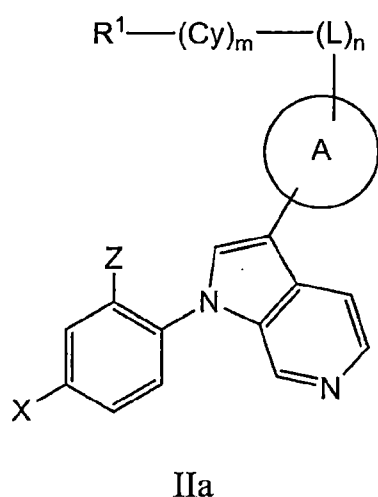
【0057】 在一些實施例中， Z 為 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ 且 R^{c3} 及 R^{d3} 獨立地選自甲基及異丙基。

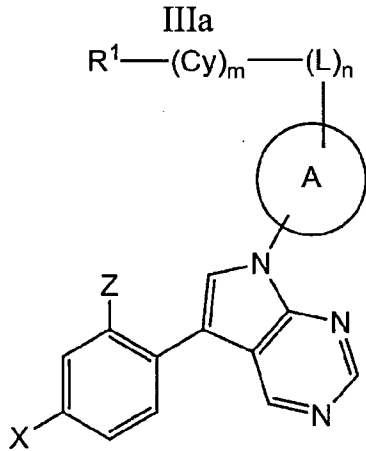
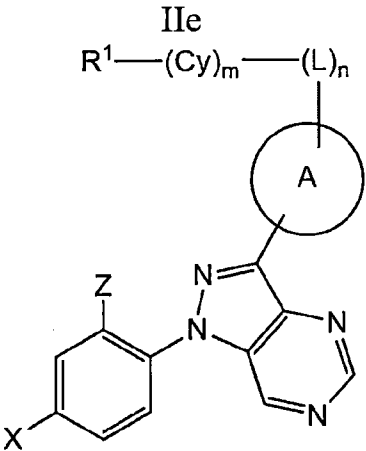
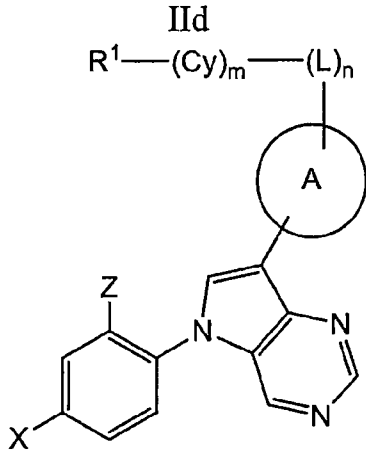
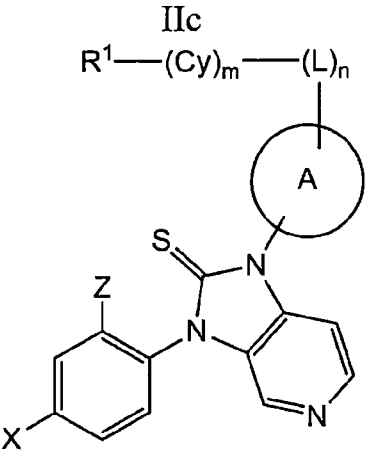
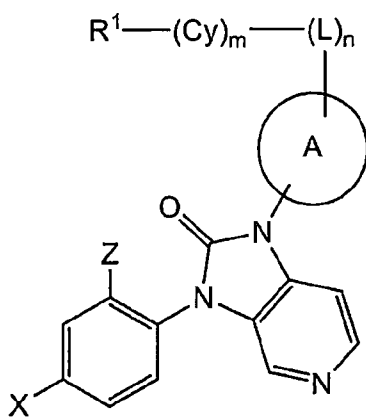
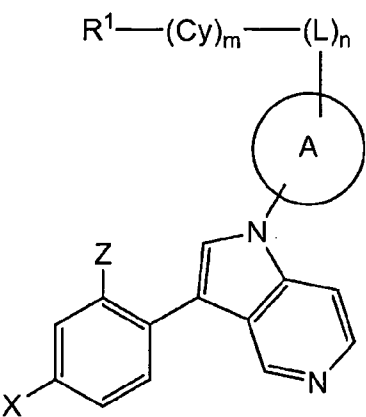
【0058】 在一些實施例中， R^3 為 H 。

【0059】 在一些實施例中， R^4 為 H 。

【0060】 在一些實施例中， R^5 為 H 。

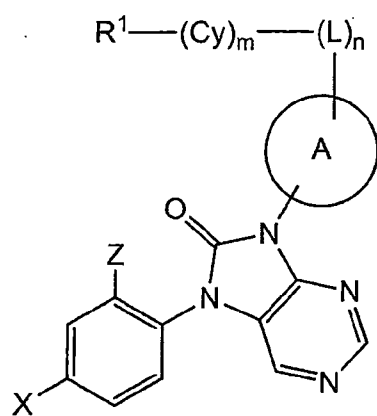
- 【0061】 在一些實施例中，n 為 0。
- 【0062】 在一些實施例中，n 為 1。
- 【0063】 在一些實施例中，m 為 0。
- 【0064】 在一些實施例中，m 為 1。
- 【0065】 在一些實施例中，p 為 0。
- 【0066】 在一些實施例中，p 為 1。
- 【0067】 在一些實施例中，r 為 0。
- 【0068】 在一些實施例中，r 為 1。
- 【0069】 在一些實施例中，a 為 0。
- 【0070】 在一些實施例中，a 為 1。
- 【0071】 在一些實施例中，b 為 0。
- 【0072】 在一些實施例中，b 為 1。
- 【0073】 在一些實施例中，式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽為具有式 IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIIa、IIIb、IIIc 或 IIId 之化合物：



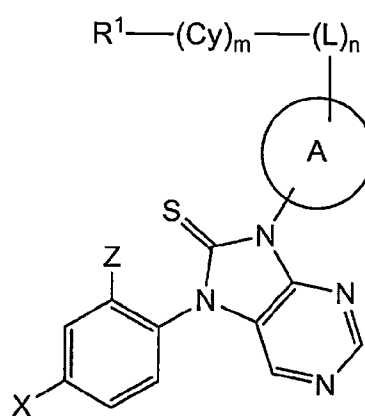


IIIb

IIIc



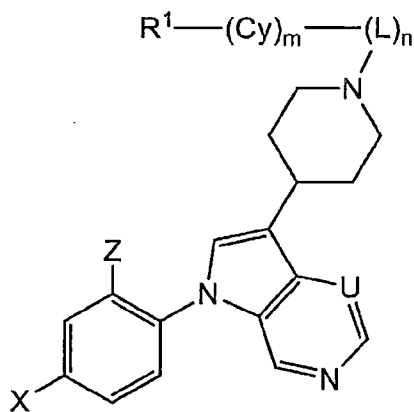
IIIId



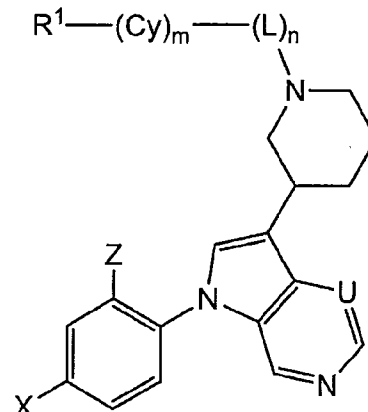
IIIe

或其醫藥上可接受之鹽。

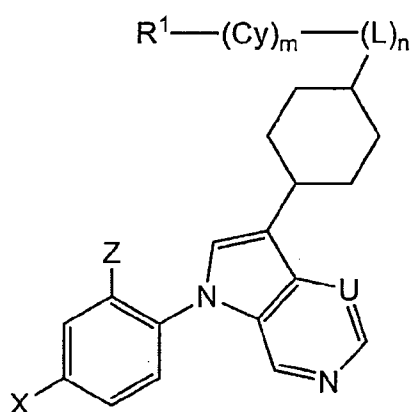
【0074】 在一些實施例中，式 I 化合物、或其醫藥上可接受之鹽為具有式 IVa、IVb、IVc、IVd、Va、Vb 或 Vc 之化合物：



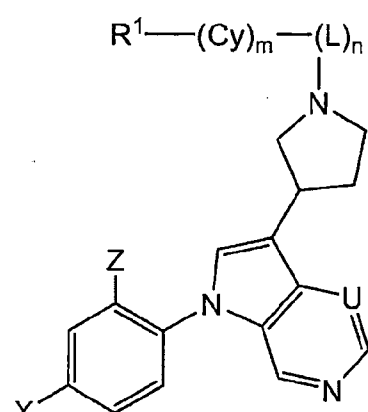
IVa



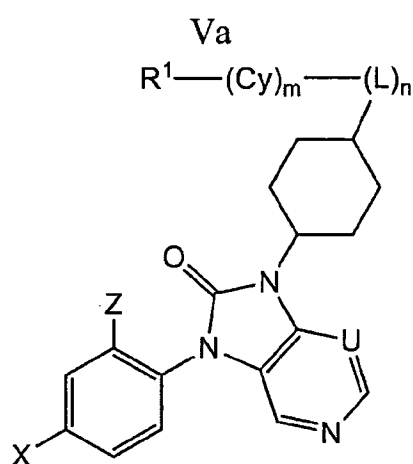
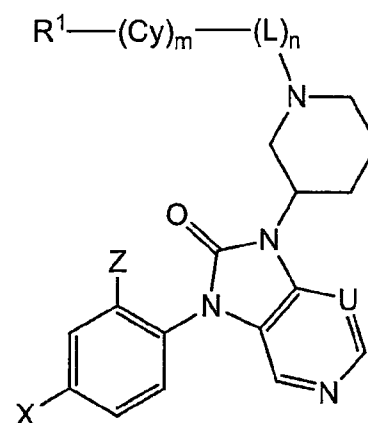
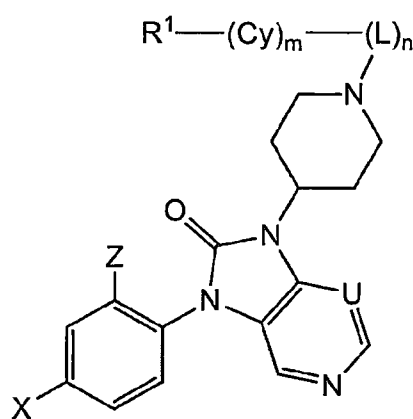
IVb



IVc



IVd



Vc。

或其醫藥上可接受之鹽。

【0075】 在一些實施例中，本文所提供之式 I 化合物之化合物或醫藥上可接受之鹽為結晶的。如本文所用「結晶」或「結晶型」意欲指結晶物質之某一晶格組態。同一物質之不同結晶型通常具有不同的晶格(例如，單位晶胞)，其歸因於每一結晶型所特有之不同物理性質。在一些情形中，不同晶格組態具有不同的水或溶劑含量。

【0076】 同一化合物或鹽之不同結晶型關於(例如)吸濕性、溶解性、穩定性及諸如此類可具有不同的本體性質。具有高熔點之形式通常具有良好熱力學穩定性，此有利於延長含有固體形式之藥物調配物之儲架壽命。具有較低熔點之形式通常在熱力學上較不穩定，但有利之處在於其具有增加之水溶解性，從而轉化為增加之藥物生物可用度。具有弱吸濕性之形式對於其對熱及濕度之穩定性

而言係合意的且在長期儲存期間耐降解。

【0077】 不同結晶型可藉由固體狀態表徵方法(例如藉由 X 射線粉末繞射(XRPD))來鑑別。其他表徵方法(例如差示掃描量熱法(DSC)、熱重分析(TGA)、動態蒸氣吸附(DVS)及諸如此類)進一步有助於鑑別形式以及有助於測定穩定性及溶劑/水含量。

【0078】 反射(峰)之 XRPD 圖案通常被視為特定結晶型之指紋。眾所周知 XRPD 峰之相對強度可尤其端視試樣製備技術、晶體大小分佈、所使用之各種濾波器、試樣安裝程序及所用特定儀器而廣泛變化。在一些情形中，可觀察到新峰或現有峰可消失，此端視儀器類型或設置而定。如本文所用術語「峰」係指具有最大峰高度/強度之至少約 5%之相對高度/強度之反射。此外，儀器變化及其他因素可影響 2θ 值。因此，峰指派(例如本文所報告之彼等)可變化加或減約 $0.2^\circ (2\theta)$ ，且如在本文 XRPD 之背景下所使用之術語「實質上」及「約」意欲涵蓋上文所提及之變化。

【0079】 本發明提供某些式 I 化合物或其鹽之結晶型。在一些實施例中，本發明係關於 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺之醫藥上可接受之鹽。

【0080】 在一些實施例中，醫藥上可接受之鹽為 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺單-(2R,3S,4R,5S)-2,3,4,5-四羥基己二酸鹽(黏酸鹽)。在其他實施例中，黏酸鹽係結晶的。

【0081】 在一些實施例中，5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺單-(2R,3S,4R,5S)-2,3,4,5-四羥基己二酸鹽(黏酸鹽)之結晶型之特徵在於具有至

少一個、至少兩個、至少三個或至少四個選自以下之峰(以 2 θ 計)之 XRPD 圖案：
約 7.2°、約 11.4°、約 12.4°、約 14.5°、約 15.7°、約 16.2°、約 17.6°、約 18.4°、
約 18.8°、約 20.9°、約 21.6°、約 21.8°、約 23.9°、約 24.6°、約 24.8°、約 29.9°、
約 28.0°、約 35.0°及約 37.3°。

【0082】 在一些實施例中，5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺單-(2R,3S,4R,5S)-2,3,4,5-四羥基己二酸鹽(黏酸鹽)之結晶型之特徵在於具有至少一個、至少兩個、至少三個或至少四個選自以下之峰(以 2 θ 計)之 XRPD 圖案：
約 7.2°、約 12.4°、約 17.6°、約 18.4°、約 20.9°、約 21.6°、約 21.8°、約 23.9°、
約 24.6°、約 24.8°及約 29.9°。

【0083】 在一些實施例中，5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺單-(2R,3S,4R,5S)-2,3,4,5-四羥基己二酸鹽(黏酸鹽)為結晶的且特徵在於實質上如圖 1 中所顯示之 XRPD 特徵曲線。

【0084】 應瞭解為清楚起見在單獨實施例之情況下闡述之本發明之某些特性亦可與單一實施例組合來提供。相反，為簡潔起見在單一實施例之情況下闡述之本發明之各種特性亦可分開或以任一適宜組合來提供。

【0085】 如本文所用片語「視情況經取代」意指未經取代或經取代。如本文所用術語「經取代」意指氫原子被去除且由取代基替代。術語「經取代」亦可意指兩個氫原子被去除且由二價取代基(例如側氧基或硫基(sulfide group))替代。應瞭解給定原子處之取代受化合價限制。

【0086】 在本說明書之各個地方，本發明化合物之取代基係以群組形式或以範圍形式來揭示。本發明明確意欲包括該等群組及範圍之成員之各個及每一個別子組合。例如，術語「C₁₋₆烷基」特定地意欲個別地揭示甲基、乙基、C₃烷基、

C₄烷基、C₅烷基及 C₆烷基。

【0087】 術語「z 員」(其中 z 為整數)通常闡述成環原子之數目為 z 之部分中成環原子之數目。例如，六氫吡啶基係 6 員雜環烷基環之實例，吡啶基係 5 員雜芳基環之實例，吡啶基係 6 員雜芳基環之實例，且 1,2,3,4-四氫-萘係 10 員環烷基之實例。

【0088】 在本說明書各處，連接取代基均有所闡述。每一連接取代基特定地意欲包括連接取代基之正向及反向形式二者。例如，-NR(CR'R")_n- 包括 -NR(CR'R")_n- 及 -(CR'R")_nNR- 二者。倘若結構明確需要連接基團，則針對該基團所列表之 Markush 變量應理解為連接基團。例如，若結構需要連接基團且針對該變量之 Markush 基團定義列示「烷基」或「芳基」，則應瞭解「烷基」或「芳基」分別代表連接伸烷基或伸芳基。

【0089】 在本說明書各處，各種芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基環均有所闡述。除非另有指定，否則該等環可在化合價允許之任一環成員處連接至分子之剩餘部分。例如，術語「吡啶環」或「吡啶基」可指吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基環。

【0090】 對於其中變量出現一次以上之本發明化合物，每一變量可為獨立地選自定義變量之組之不同部分。例如，倘若闡述結構具有同時存在於相同化合物上之兩個 R 基團，則該兩個 R 基團可代表獨立地選自針對 R 所定義之組之不同部分。

【0091】 如本文所用術語「C_{i-j} 烷基」在單獨或與其他術語組合使用時係指可為具有 i 至 j 個碳之直鏈或具支鏈基團之飽和烴基團。在一些實施例中，烷基含有 1 至 6 個碳原子或 1 至 4 個碳原子或 1 至 3 個碳原子。烷基部分之實例包括(但不限於)諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基及第三丁基等化學基團。在一些實施例中，倘若烷基係連接基團，則其可稱作「C_{i-j} 伸烷基」。

【0092】 如本文所用術語「 C_{i-j} 烷基氧基」在單獨或與其他術語組合使用時係指式-O-烷基之基團，其中烷基具有 i 至 j 個碳。實例烷基氧基包括甲氧基、乙氧基及丙氧基(例如，正丙氧基及異丙氧基)。在一些實施例中，烷基具有 1 至 3 個碳原子。

【0093】 如本文所用「 C_{i-j} 烯基」在單獨或與其他術語組合使用時係指具有一或多個碳-碳雙鍵且具有 i 至 j 個碳之不飽和烴基團。在一些實施例中，烯基部分含有 2 至 6 個或 2 至 4 個碳原子。實例烯基包括(但不限於)乙炔基、正丙炔基、異丙炔基、正丁炔基、第二丁炔基及諸如此類。

【0094】 如本文所用「 C_{i-j} 炔基」在單獨或與其他術語組合使用時係指具有一或多個碳-碳三鍵且具有 i 至 j 個碳之不飽和烴基團。實例炔基包括(但不限於)乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基及諸如此類。在一些實施例中，炔基部分含有 2 至 6 個或 2 至 4 個碳原子。

【0095】 如本文所用術語「 C_{i-j} 烷基胺基」在單獨或與其他術語組合使用時係指式-NH(烷基)之基團，其中烷基具有 i 至 j 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個或 1 至 4 個碳原子。

【0096】 如本文所用術語「二- C_{i-j} 烷基胺基」在單獨或與其他術語組合使用時係指式-N(烷基)₂ 之基團，其中兩個烷基中之每一者獨立地具有 i 至 j 個碳原子。在一些實施例中，每一烷基獨立地具有 1 至 6 個或 1 至 4 個碳原子。-在一些實施例中，二烷基胺基為-N(C_{1-4} 烷基)₂，例如，二甲基胺基或二乙基胺基。

【0097】 如本文所用術語「 C_{i-j} 烷基硫基」在單獨或與其他術語組合使用時係指式-S-烷基之基團，其中烷基具有 i 至 j 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個或 1 至 4 個碳原子。在一些實施例中，烷基硫基為 C_{1-4} 烷基硫基，例如，甲基硫基或乙基硫基。

【0098】 如本文所用術語「硫醇」在單獨或與其他術語組合使用時係指-SH。

【0099】 如本文所用術語「胺基」在單獨或與其他術語組合使用時係指式-NH₂之基團。

【0100】 如本文所用「C_{i-j} 鹵烷基」在單獨或與其他術語組合使用時係指具有 i 至 j 個碳原子之式-O-鹵烷基之基團。實例鹵烷基為 OCF₃。另一實例鹵烷基為 OCHF₂。在一些實施例中，鹵烷基僅為氟化的。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個或 1 至 4 個碳原子。在一些實施例中，鹵烷基為 C₁₋₄ 鹵烷基。

【0101】 如本文所用術語「鹵基」在單獨或與其他術語組合使用時係指選自 F、Cl、I 或 Br 之鹵素原子。在一些實施例中，「鹵基」係指選自 F、Cl 或 Br 之鹵素原子。在一些實施例中，鹵基取代基為 F。

【0102】 如本文所用術語「C_{i-j} 鹵烷基」在單獨或與其他術語組合使用時係指具有一個鹵素原子至 2s+1 個可相同或不同之鹵素原子之烷基，其中「s」係烷基中碳原子之數目，其中烷基具有 i 至 j 個碳原子。在一些實施例中，鹵烷基為僅氟化的。在一些實施例中，鹵烷基為氟甲基、二氟甲基或三氟甲基。在一些實施例中，鹵烷基為三氟甲基。在一些實施例中，鹵烷基為 2,2,2-三氟乙基。在一些實施例中，鹵烷基為 2,2-二氟乙基。在一些實施例中，鹵烷基具有 1 至 6 個或 1 至 4 個碳原子。

【0103】 如本文所用「C_{i-j} 氰基烷基」在單獨或與其他術語組合使用時係指式 CN-(C_{i-j} 烷基)-之基團。

【0104】 如本文所用術語「C_{i-j} 羥基烷基」在單獨或與其他術語組合使用時係指具有一個羥基(亦即，OH 基團)至 2s+1 個可相同或不同之羥基之烷基，其中「s」係烷基中碳原子之數目，其中烷基具有 i 至 j 個碳原子。在一些實施例中，C_{i-j} 羥基烷基包含一個、兩個或三個羥基。在一些實施例中，C_{i-j} 羥基烷基包含一個羥基。在一些實施例中，羥基烷基具有 1 至 6 個或 1 至 3 個碳原子。如本文所用術語「芳基」在單獨或與其他術語組合使用時係指單環或多環(例如，具有 2 個、

3 個或 4 個稠合環)芳香族烴，例如(但不限於)苯基、1-萘基、2-萘基、蒽基、菲基及諸如此類。在一些實施例中，芳基為 C_{6-10} 芳基。在一些實施例中，芳基為 C_{6-14} 芳基。在一些實施例中，芳基為萘環或苯基環。在一些實施例中，芳基為苯基。

【0105】 如本文所用術語「 C_{i-j} 環烷基」在單獨或與其他術語組合使用時係指具有 i 至 j 個成環碳原子之非芳香族環狀烴部分，其可視情況含有一或多個伸烯基作為環結構之一部分。環烷基可包括單環或多環環系統。多環環系統可包括稠合環系統及螺環。亦包括在環烷基之定義內的係具有一或多個與環烷基環稠合(亦即，具有與之相同之鍵)之芳香族環之部分，例如，環戊烷、環戊烯、環己烷及諸如此類之苯并或吡啶并衍生物。包括稠合芳香族(例如，芳基或雜芳基)部分之雜環烷基可藉助來自芳香族或非芳香族部分之原子連接至分子。環烷基之一或多個成環碳原子可經氧化以形成羰基鍵聯。在一些實施例中，環烷基為 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基或 C_{5-6} 環烷基。例示性環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚三烯基、降莖基、降莖烷基(norpiny)l、降薈烷基(norcarnyl)及諸如此類。其他例示性環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。其中環烷基具有稠合芳基或雜芳基部分之其他實例環烷基包括四氫萘-2-基、2,3-二氫-1H-茚-2-基；2,3,4,9-四氫-1H-呔啉-7-基；2,6,7,8-四氫苯并[cd]呔啉-4-基；及 5,6,7,8,9,10-六氫環庚[b]呔啉-3-基。

【0106】 如本文所用術語「雜芳基」在單獨或與其他術語組合使用時係指具有一或多個選自氮、硫及氧之雜原子環成員之單環或多環(例如，具有 2 個、3 個或 4 個稠合環)芳香族雜環部分。在一些實施例中，雜芳基具有 1 個、2 個、3 個或 4 個雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基具有 1 個、2 個或 3 個雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基具有 1 或 2 個雜原子環成員。在一些實施例中，

雜芳基具有 1 個雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基為 5 至 10 員或 5 至 6 員。在一些實施例中，雜芳基為 5 員。在一些實施例中，雜芳基為 6 員。在一些實施例中，雜芳基為 9 員或 10 員二環。在一些實施例中，雜芳基為 9 員二環。當雜芳基含有一個以上雜原子環成員時，雜原子可相同或不同。雜芳基之環中之氮原子可經氧化以形成 N-氧化物。實例雜芳基包括(但不限於)吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、三唑基、四唑基、噻二唑基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并異噁唑基、苯并咪唑基、咪唑并[1,2-b]噻唑基、嘌呤基、三嗪基及諸如此類。在一些實施例中，雜芳基為 9H-呋唑-2-基；1H-苯并[d]咪唑-6-基；1H-吲哚-6-基；1H-呋唑-6-基；2H-呋唑-4-基；1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基；苯并[d]噁唑-2-基；喹啉-6-基；或苯并[d]噻唑-2-基。

【0107】 如本文所用術語「雜環烷基」在單獨或與其他術語組合使用時係指非芳香族雜環系統，其可視情況含有一或多個不飽和作為環結構之一部分，且其具有至少一個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。在一些實施例中，雜環烷基具有 1 個、2 個、3 個或 4 個雜原子環成員。在一些實施例中，雜環烷基具有 1 個、2 個或 3 個雜原子環成員。在一些實施例中，雜環烷基具有 1 或 2 個雜原子環成員。在一些實施例中，雜環烷基具有 1 個雜原子環成員。當雜環烷基在環中含有一個以上雜原子時，雜原子可相同或不同。實例成環成員包括 CH、CH₂、C(O)、N、NH、O、S、S(O)及 S(O)₂。雜環烷基可包括單環或多環(例如，具有 2 個、3 個或 4 個稠合環)環系統。多環可包括稠合系統及螺環。亦包括在雜環烷基之定義內的係具有一或多個與非芳香族環稠合(亦即，具有與之相同之鍵)之芳香族環之部分，例如，1,2,3,4-四氫-喹啉、二氫苯并呋喃及諸如此類。包括稠合芳香族部分之雜環烷基可藉助來自芳香族或非芳香族部分之原子連接

至分子。雜環烷基之環中之碳原子或雜原子可經氧化以形成羰基、亞磺醯基或磺醯基(或其他氧化鍵聯)或可對氮原子進行四級鉍化。在一些實施例中，雜環烷基為5至10員、4至10員、4至7員、5員或6員。雜環烷基之實例包括1,2,3,4-四氫-喹啉基、二氫苯并呋喃基、氮雜環丁基、氮雜環庚基、吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基及吡喃基。包括一或多個稠合芳香族基團(例如，芳基或雜芳基)之雜環烷基之實例包括N-(2'-側氧基螺[環己烷-1,3'-吡啶]-6'-基；1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基；2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基；1,3-二氫螺[茛-2,3'-吡啶]-6'-基；2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基；1,2-二氫喹啉-7-基；吡啶-6-基；螺[環戊烷-1,3'-吡啶]-6'-基；螺[環己烷-1,3'-吡啶]-6'-基； $\square$ 克烷-6-基；3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基；及苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯基-5-基。

【0108】 如本文所用術語「芳基烷基」在單獨或與其他術語組合使用時係指經芳基取代之烷基。

【0109】 如本文所用術語「環烷基烷基」在單獨或與其他術語組合使用時係指經環烷基取代之烷基。

【0110】 如本文所用術語「雜芳基烷基」在單獨或與其他術語組合使用時係指經雜芳基取代之烷基。

【0111】 如本文所用術語「雜環烷基烷基」在單獨或與其他術語組合使用時係指經雜環烷基取代之烷基。

【0112】 如本文所用術語「C_{i-j}烷基亞磺醯基」在單獨或與其他術語組合使用時係指式-S(=O)-(C_{i-j}烷基)之基團。

【0113】 如本文所用術語「C_{i-j}烷基亞磺醯基」在單獨或與其他術語組合使用時係指式-S(=O)₂-(C_{i-j}烷基)之基團。

【0114】 如本文所用術語「羧基」在單獨或與其他術語組合使用時係指-C(=O)OH基團。

【0115】 如本文所用術語「 C_{i-j} 烷基羰基」在單獨或與其他術語組合使用時係指式- $C(=O)-(C_{i-j}$ 烷基)-之基團。

【0116】 如本文所用術語「 C_{i-j} 烷氧基羰基」在單獨或與其他術語組合使用時係指式- $C(=O)O-(C_{i-j}$ 烷基)-之基團。

【0117】 如本文所用術語「胺基羰基」在單獨或與其他術語組合使用時係指式- $C(=O)NH_2$ -之基團。

【0118】 本文所闡述之化合物可為不對稱的(例如，具有一或多個立體中心)。除非另有指示，否則指示所有立體異構物(例如鏡像異構物及非鏡像異構物)。倘若未關於立體中心之立體化學提及化合物名稱或結構，則立體中心之所有可能組態皆係預期的。含有不對稱取代碳原子之本發明化合物可以光學活性或外消旋形式分離。業內已知如何自光學無活性起始材料製備光學活性形式之方法，例如藉由拆分外消旋混合物或藉由立體選擇性合成進行。烯烴之幾何異構物、 $C=N$ 雙鍵及諸如此類亦可存在於本文所闡述之化合物中，且所有該等穩定異構物皆涵蓋在本發明中。闡述本發明化合物之順式及反式幾何異構物且其可作為異構物之混合物或作為經分離異構物形式分離。

【0119】 當本發明化合物含有手性中心時，該等化合物可為任一可能的立體異構物。在具有單一手性中心之化合物中，手性中心之立體化學可為(R)或(S)。在具有兩個手性中心之化合物中，手性中心之立體化學可各自獨立地為(R)或(S)，因此手性中心之組態可為(R)及(R)、(R)及(S)；(S)及(R)或(S)及(S)。在具有三個手性中心之化合物中，三個手性中心中之每一者之立體化學可各自獨立地為(R)或(S)，因此手性中心之組態可為(R)、(R)及(R)；(R)、(R)及(S)；(R)、(S)及(R)；(R)、(S)及(S)；(S)、(R)及(R)；(S)、(R)及(S)；(S)、(S)及(R)；或(S)、(S)及(S)。

【0120】 化合物之外消旋混合物之拆分可藉由業內已知之多種方法中之任一

者來實施。例示性方法包括使用為光學活性之成鹽有機酸之手性拆分酸進行分段重結晶。適於分段重結晶方法之拆分劑為(例如)光學活性酸，例如 D 形式及 L 形式之酒石酸、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、苦杏仁酸、蘋果酸、乳酸或各種光學活性樟腦磺酸(例如 β -樟腦磺酸)。適於分段結晶方法之其他拆分劑包括 α -甲基苄基胺之立體異構純形式(例如，*S* 及 *R* 形式，或非鏡像異構純形式)、2-苯基甘醇胺、降麻黃鹼、麻黃鹼、N-甲基麻黃鹼、環己基乙胺、1,2-二胺基環己烷及諸如此類。

【0121】 外消旋混合物之拆分亦可藉由在裝有光學活性拆分劑(例如，二硝基苯甲醯基苯基甘胺酸)之管柱上溶析來實施。適宜溶析溶劑組合物可由熟習此項技術者來確定。

【0122】 當對所揭示化合物進行命名或繪示而不指示一或多個立體中心之立體化學時，涵蓋在未定義立體中心處由可能立體化學產生之每一立體異構物。例如，若未將立體中心指定為 *R* 或 *S*，則任一者或二者係預期的。

【0123】 本發明化合物亦包括互變異構物形式。互變異構物形式係由於單鍵與毗鄰雙鍵之互換以及質子之伴隨遷移而產生的。互變異構物形式包括為具有相同實驗式及總電荷之異構質子化狀態之質子移變互變異構物。實例質子移變互變異構物包括酮-烯醇對、醯胺-醯亞胺酸對、內醯胺-內醯亞胺對、醯胺-醯亞胺酸對、烯胺-亞胺對，及其中質子可佔據雜環系統之兩個或多個位置之環狀形式，例如，1H-及 3H-咪唑、1H-、2H-及 4H-1,2,4-三唑、1H-及 2H-異吡啶及 1H-及 2H-吡啶。互變異構物形式可藉由適當取代處於平衡或在立體上鎖定成一種形式。

【0124】 本發明化合物亦可包括存在於中間體或最終化合物中之原子之所有同位素。同位素包括原子序相同但質量數不同之彼等原子。本發明化合物之組成原子之同位素可以天然或非天然豐度存在。氫之同位素之實例包括氕及氘。

在一些實施例中，本發明化合物經氘化，意味著存在至少一個氘原子替代氫原子。在一些實施例中，本發明化合物中之 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個或 8 個氫經氘替代。用氘替代分子中之氫之方法為業內已知。

【0125】 如本文所用術語「化合物」意欲包括所繪示結構之所有立體異構物、幾何異構物、互變異構物及同位素。除非另有指定，否則在本文中由名稱或結構鑑別為一種特定互變異構物形式之化合物意欲包括其他互變異構物形式(例如，在嘌呤環之情形下，除非另有指示，否則當化合物名稱或結構具有 9H 互變異構物時，應理解亦涵蓋 7H 互變異構物)。

【0126】 所有化合物及其醫藥上可接受之鹽可連同其他物質(例如水及溶劑)一起被發現(例如，水合物及溶劑合物)或可被分離。

【0127】 在一些實施例中，本發明化合物或其鹽基本上經分離。「基本上經分離」意味著化合物自形成或檢測到其之環境至少部分地或基本上經分離。部分分離可包括(例如)富含本發明化合物之組合物。基本分離可包括含有至少約 50 重量%、至少約 60 重量%、至少約 70 重量%、至少約 80 重量%、至少約 90 重量%、至少約 95 重量%、至少約 97 重量%或至少約 99 重量%之本發明化合物或其鹽之組合物。分離化合物及其鹽之方法係業內的常規方法。

【0128】 片語「醫藥上可接受」在本文中用來指在合理醫學判斷之範圍內適用於與人類及動物之組織接觸而無過量毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症且與合理益處/風險比相稱之彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

【0129】 如本文所用表述「環境溫度」及「室溫」為業內所理解且通常係指約為實施反應之室之溫度之溫度(例如，反應溫度)(例如，約 20°C 至約 30°C 之溫度)。

【0130】 本發明亦包括本文所闡述化合物之醫藥上可接受之鹽。如本文所用「醫藥上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中母體化合物係藉由將

現有酸或鹼部分轉化為其鹽形式來改質。醫藥上可接受之鹽之實例包括(但不限於)鹼性殘基(例如胺)之礦物酸或有機酸鹽；酸性殘基之鹼金屬或有機鹽，例如羧酸；及諸如此類。本發明之醫藥上可接受之鹽包括例如自非毒性無機或有機酸形成之母體化合物之習用非毒性鹽。本發明之醫藥上可接受之鹽可藉由習用化學方法自含有鹼性或酸性部分之母體化合物來合成。通常，該等鹽可藉由使該等化合物之游離酸或鹼形式與化學計量量之適當鹼或酸在水中或在有機溶劑中或在兩者之混合物中反應來製備；通常，非水性介質(如醚、乙酸乙酯、醇(例如，甲醇、乙醇、異丙醇或丁醇)或乙腈(MeCN))較佳。適宜鹽之清單參見 *Remington's Pharmaceutical Sciences*，第 17 版，(Mack Publishing Company, Easton, 1985)，第 1418 頁，Berge 等人，*J. Pharm. Sci.*, 1977, 66(1), 1-19 及 Stahl 等人，*Handbook of Pharmaceutical Salts : Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002)。

【0131】 如本文所用術語「個體」及「患者」可互換使用且意指需要治療之哺乳動物，例如，伴侶動物(例如，狗、貓及諸如此類)、農場動物(例如，牛、豬、馬、綿羊、山羊及諸如此類)及實驗室動物(例如，大鼠、小鼠、天竺鼠及諸如此類)。通常，個體或患者係需要治療之人類。

合成

【0132】 本發明化合物(包括其鹽)可使用已知有機合成技術來製備且可根據多種可能的合成途徑中之任一者來合成。

【0133】 製備本發明化合物之反應可在可由熟習有機合成技術者容易選擇之適宜溶劑中實施。適宜溶劑在實施反應之溫度(例如，可在溶劑之冷凍溫度至溶劑之沸點溫度之範圍內之溫度)下與起始材料(反應物)、中間體或產物可能基本上無反應性。給定反應可在一種溶劑或一種以上溶劑之混合物中實施。端視特定反應步驟，熟習此項技術者可選擇適於特定反應步驟之溶劑。

【0134】 本發明化合物之製備可涉及各種化學基團之保護及去保護。熟習此

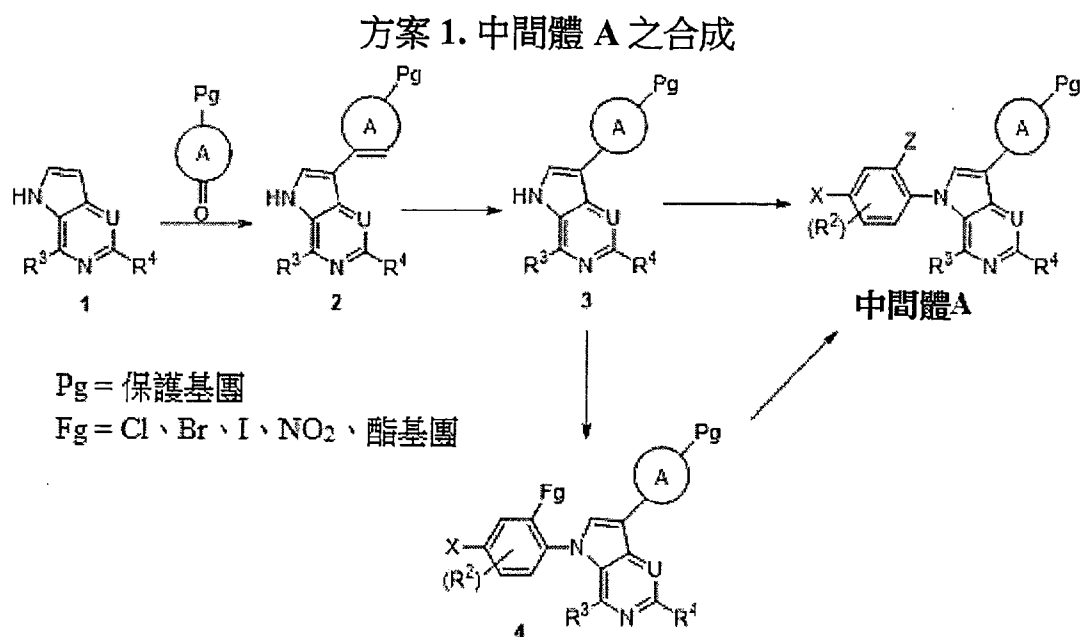
項技術者可容易地確定保護及去保護之需要及適當保護基團(「Pg」)之選擇。保護基團(「Pg」)之化學性質可參見(例如)P. G. M. Wuts 及 T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 4 版, Wiley & Sons, Inc., New York (2006), 該文獻係以全文引用方式併入本文中。

【0135】 本發明化合物可採用利用易於獲得之試劑及起始材料之習用方法來製備。本發明之中間體之製備中所使用之試劑可在商業上獲得或可藉由文獻中所闡述之標準程序來製備。亦可利用各種技術(例如固相化學、微波化學或流動化學等)來合成中間體或最終化合物。另外，熟習此項技術者根據以下反應及方案及實例將易於明瞭製備本發明化合物之其他方法。除非另有指示，否則所有變量皆如下文所定義。適宜合成方法闡述於以下參考文獻中：March, *Advanced Organic Chemistry*, 第 3 版, John Wiley & Sons, 1985；Greene 及 Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 第 2 版, John Wiley & Sons 1991；及 Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 第 4 版, VCH publishers Inc., 1989。另外，在任一種合成中，試劑、中間體或化學品中之一或多者可以過量使用以確保反應之完成。適宜反應溫度通常在約 0°C 至約溶劑之沸點之範圍內。更通常，溫度高至足以容許回流，例如，約 68°C(對於四氫呋喃)。在一些情形(例如微波條件)下，反應之溫度可超過溶劑之沸點。

【0136】 本發明化合物可藉由闡述於下文方案 1-3 中之方法來合成。許多合成步驟充分闡述於 F.A. Carey, R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, 第 2 版, Plenum publication, 1983 中。各種經基取代之雜環之合成在文獻中有充分記載且可藉由已知文獻方法來合成。有用雜環之一般合成參考 *The Handbook of Heterocyclic Chemistry*, Alan R. Katritzky, Pergamon Press, NY, USA, 第 1 版, 1986。所繪示中間體亦可以市售試劑自多個供應商獲得。

【0137】 本發明化合物可藉由多種基於最終目標之逆合成分析之方法來合

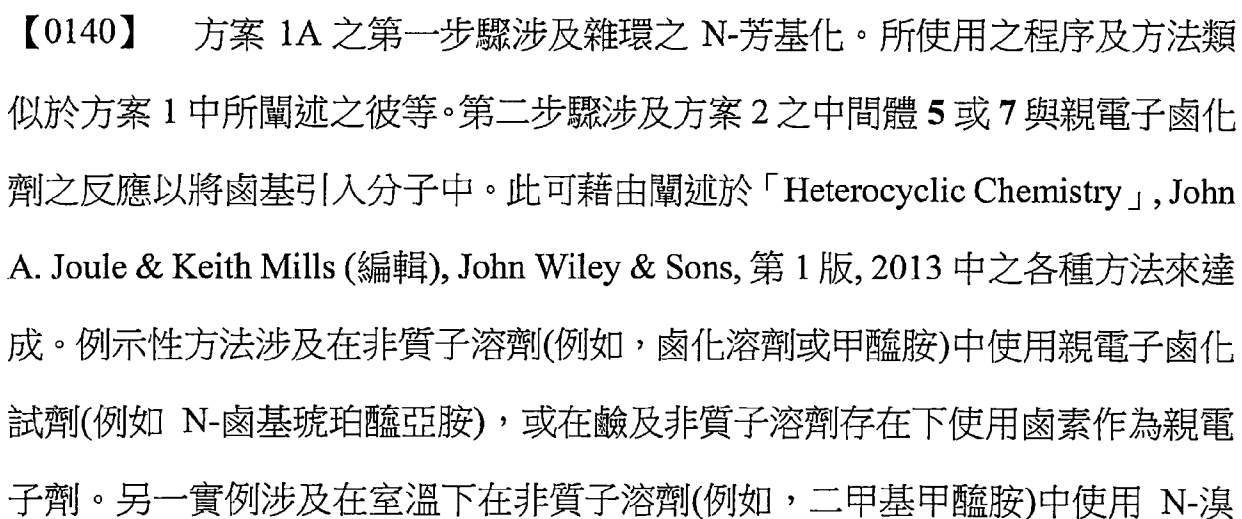
成。例示性方法顯示於方案 1-3 中。



【0138】 可使市售起始雜環與各種含有 α 酸質子之酮在鹼性條件下或在酸性條件下反應以得到方案 1 之中間體 2。鹼性條件可包括各種有機及無機鹼且可在不同溫度至溶劑回流溫度下在眾多質子或非質子溶劑中實施。類似地，各種有機或無機酸可在不同溫度至溶劑之回流溫度下在質子或非質子溶劑中使用。一種合成方法涉及使用一或多種無機鹼及一或多種質子溶劑。例示性反應可使用 NaOH 作為鹼、醇性溶劑及回流條件來實施，如 Agarwal, Atul 等人在 JMC, 36(25), 4006-14；1993 中所闡述。上文所闡述之中間體可在各種溶劑中在各種金屬觸媒及氫存在下氫化。例如，氫化反應可使用氫氣或氫轉移條件來實施。例示性方法涉及在氫氣氛下在醇性溶劑中使用鈀觸媒。

【0139】 方案 1 之中間體 3 可在各種條件下芳基化。例如，芳基化反應可選自 S_NAr 反應或金屬介導之芳香族偶合。氮雜環之 N-芳基化之各種方法闡述於「銅-Mediated Cross-Coupling Reactions」，Gwilherm Evano (編輯), John Wiley & Sons, 第 1 版, 2013 中。例示性方法涉及適宜取代之鹵基-芳基化合物與方案 1 之中間體 3 在金屬觸媒存在下在一或多種非質子溶劑及一或多種有機或無機鹼中

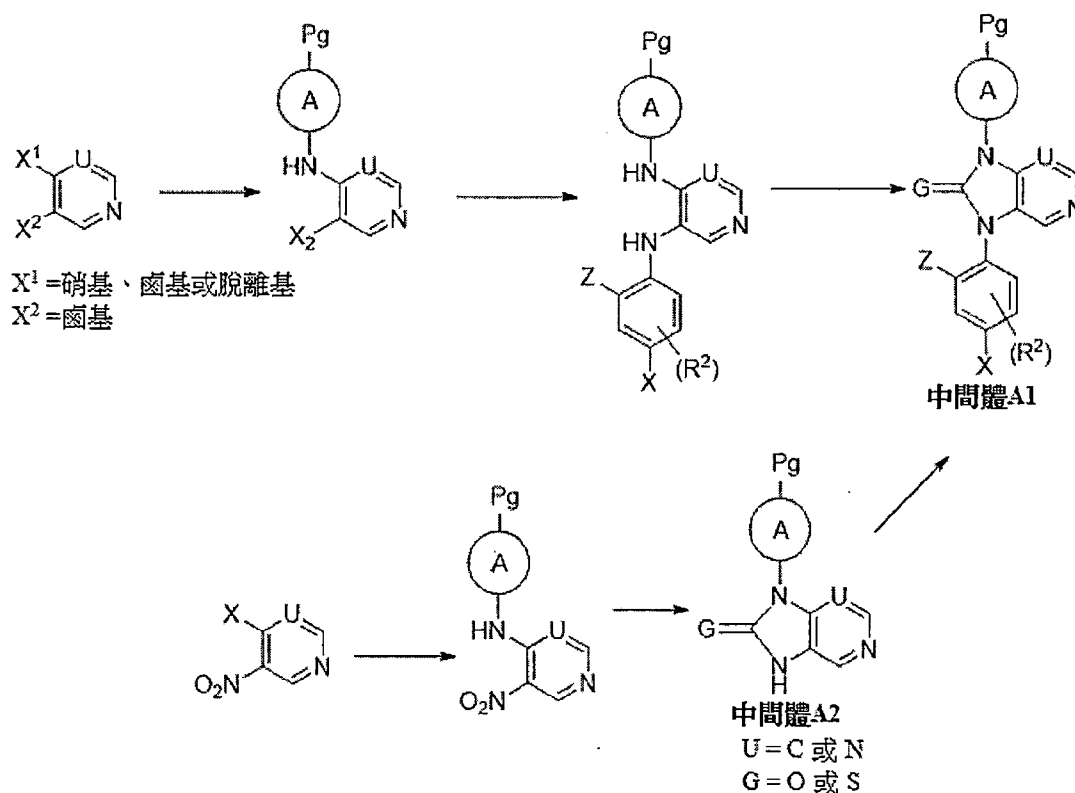
方案 1A. 中間體 A 之合成



琥珀醯亞胺。芳基鹵化物(亦即，方案 1A 之中間體 6 或 8)與各種試劑(例如硼氫化物(borane) (Suzuki))、錫試劑(Stille)、鋅試劑(Negishi)或鎂試劑(Grignard))之交叉偶合反應在文獻中為人熟知。另一選擇為，可將鹵化物轉化為金屬化試劑用於與各種親電子劑偶合，如業內熟知。該等轉變闡述於例如「Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide」, Norio Miyaura, 第 1 版, 2003, Springer 中。例示性方法涉及芳基硼酸鹽或乙基硼酸鹽與方案 2 之中間體 6 或 8 在鈀催化之反應條件下在無機鹼及溶劑(例如，質子或非質子)存在下在升高之溫度下之反應。

【0141】 在一些實施例中，方案 1-1A 之中間體 A 係本文所提供之式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽。

方案 2A. 中間體 A1 之合成



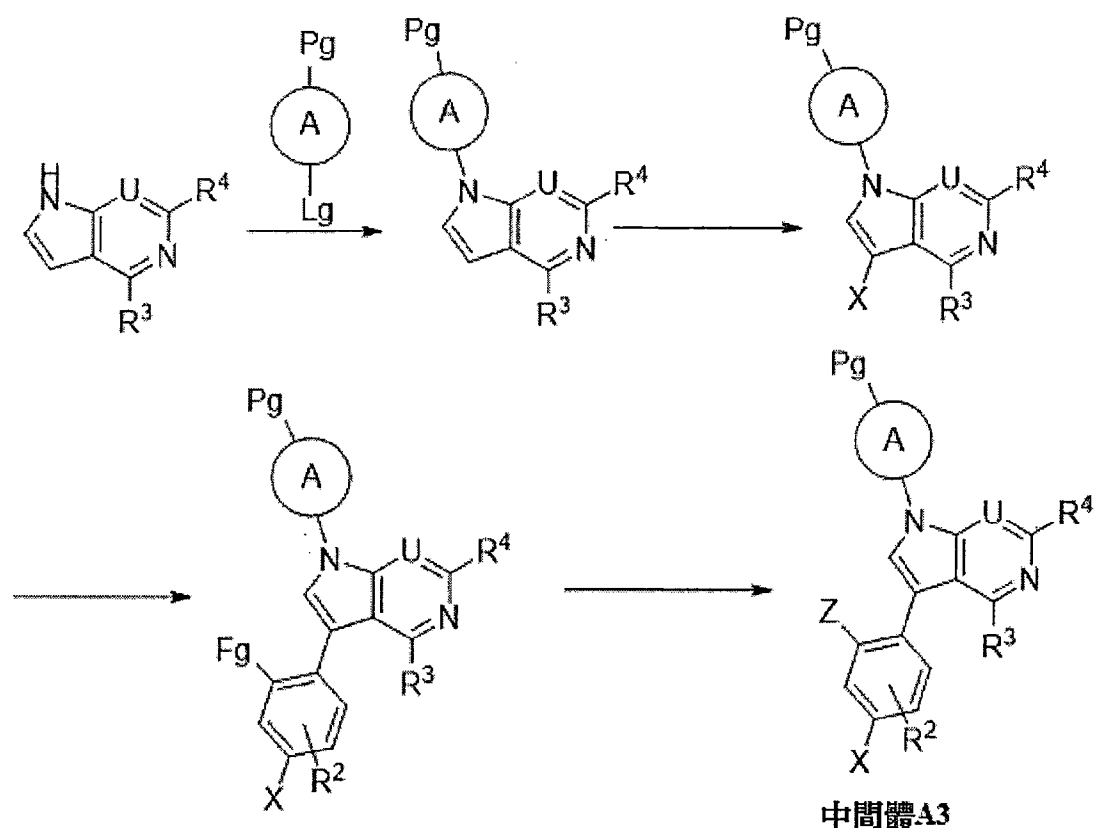
【0142】 含有 1,3-二氫-2H-咪唑并或 7,9-二氫-8H-嘌呤-8-酮之中間體 A1 可自適當的二-鹵基吡啶或嘧啶或任何其他適宜起始材料來合成，如 Burgey 等人，2006, Bioorg. Med. Chem. Lett., 16(19):5052-5056 中所闡述。可藉由在 3 位及 4 位

適當地選擇胺來依序胺化鹵基。鹵基在 4 位之置換可藉由親核置換來達成。鹵基在吡啶 3 位或嘧啶 5 位之置換可藉助交叉偶合反應使用(例如)各種鈀或銅催化之反應來達成,如於「Synthesis and Modification of Heterocycles by Metal-Catalyzed Cross-coupling Reactions」, Patonay 及 Kónya (編輯), 第 1 版, 2016, Springer 中所闡述。

【0143】 用於中間體 A2 之合成之各種合成方法在文獻中有報導(例如參見 Pryde 等人, 2013, Bioorg. Med. Chem. Lett., 23(3):827-833)。此涉及以適當取代之 4-鹵基-3-硝基吡啶或 4-鹵基-5-硝基嘧啶(其中 X 係鹵基)開始且利用胺之親核置換。藉由氫化或其他方法還原硝基在文獻中且為熟習此項技術者熟知。可在升高之溫度下在非質子溶劑中在三光氣或羰基二咪唑等存在下進一步縮合二胺。

【0144】 例示性方法涉及使用 4-氯吡啶或 4-氯嘧啶在 DMF 中在無機鹼(例如碳酸鈉)存在下藉由胺之置換。硝基之還原可藉助金屬/酸介導之還原來達成。例如,一種例示性方法在升高之溫度下使用鋅及 HCl。環化之例示性方法係藉由二胺與 1,1-羰基二咪唑在升高之溫度下在一或多種非質子溶劑(例如乙腈)存在下之縮合來實施。可使硫基類似物與(例如) 1,1-硫基羰基二咪唑縮合以得到中間體 A2。

方案 2B. 中間體 A3 之合成

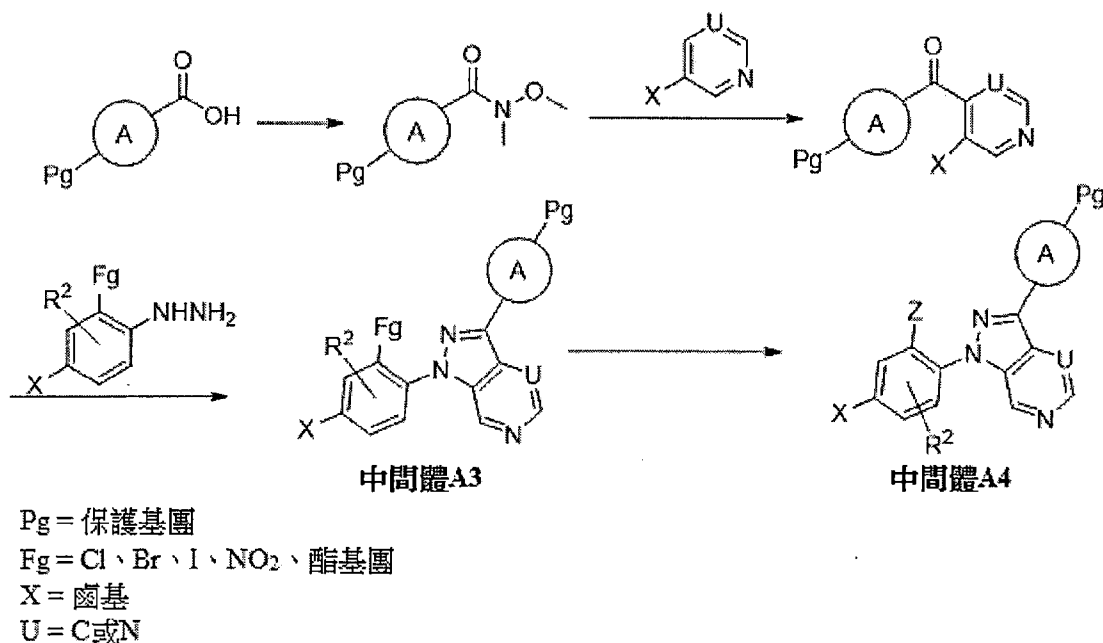


Lg = 脫離基
Pg = 保護基團
Fg = Cl、Br、I、NO₂、酯基團

【0145】 可例如經由 Mitsunobu 反應或藉由將醇轉化為適宜親核置換劑使適當取代之吡啶/嘧啶與各種脂肪族醇縮合，該等方法中之每一者在文獻中且為熟習此項技術者熟知。例示性方法涉及雜環與脂肪族醇使用 Mitsunobu 條件在非質子溶劑中之反應。在一些實施例中，將脂肪族醇轉化為適宜脫離基(例如三氟甲磺酸根)，且然後使其在升高之溫度下在一或多種非質子溶劑(例如，DMF 或乙腈)中在無機鹼(例如碳酸鈉)存在下與雜環反應。另一例示性方法涉及脂肪族醇與雜環在室溫或升高之溫度下在一或多種非質子溶劑(例如，THF)中在三苯基磷及偶氮二甲酸二乙酯存在下之反應。可使用各種方法(例如，如方案 2B 之步驟 2 中所顯示)來鹵化如此獲得之產物。另一例示性方法涉及在非質子溶劑中使用 N-溴琥珀醯亞胺，此可在各個溫度下實施。可使如此獲得之溴產物與適當芳基硼酸鹽在標準金屬催化之反應條件下反應(例如，Suzuki 反應)。一個實施例涉及使

用芳基硼酸鹽與鈀觸媒(例如, $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$), 在鹼(例如, 碳酸鈉)存在下, 及非質子溶劑及水之組合, 在升高之溫度下。如此獲得之產物可用作中間體 A 或可藉由如本文所闡述之官能基之改質來進一步加工。例如, 該官能基改質可包括將酸轉化為醯胺或藉由各種烷基及醯胺基團及諸如此類來替代溴。在一些實施例中, 官能基為酸或酯, 其隨後轉化為醯胺。

方案 2C. 中間體 A4 之合成

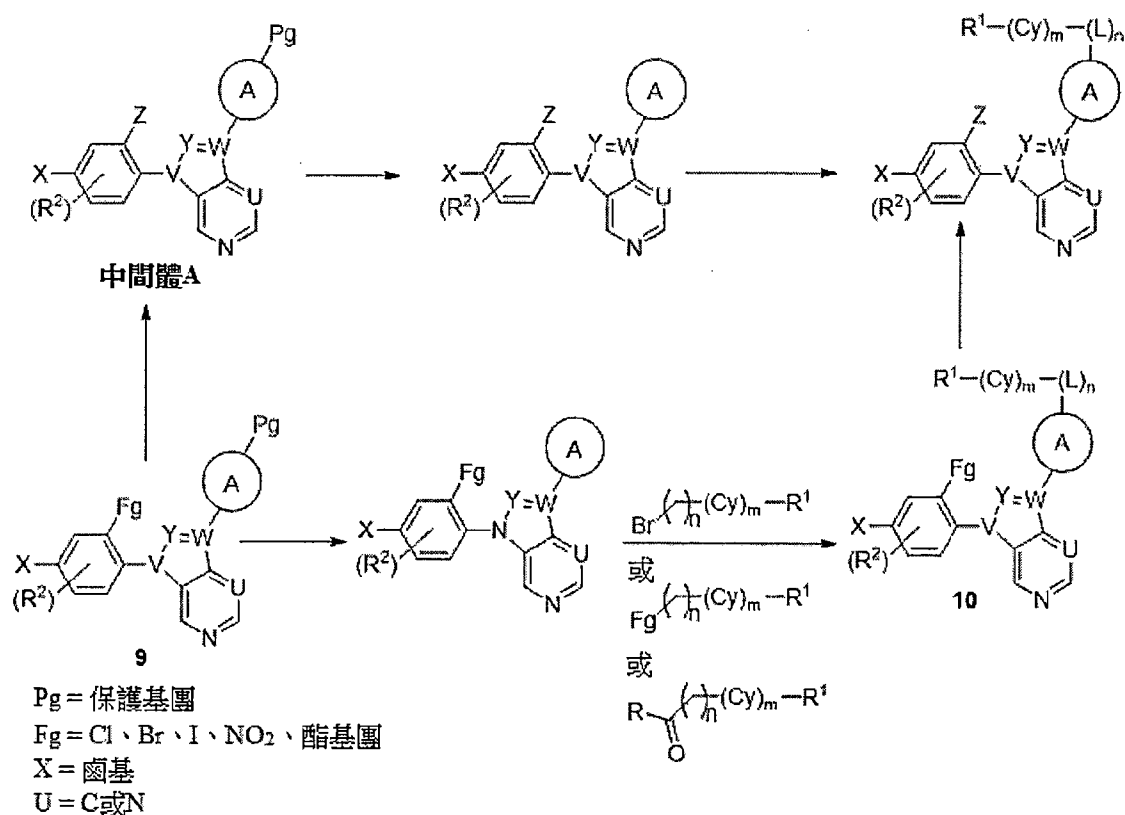


【0146】 含有吡啶部分之中間體 A3-A4 可藉由(例如)業內熟知之多種方法來合成。例示性合成涉及使用脂肪族酸。例如, 藉由業內熟知之程序將脂肪族酸轉化為醛或溫勒伯醯胺(Weinreb amide), 且然後藉由鄰位鋰化使其與適當取代之 3-鹵基吡啶或 5-鹵基嘧啶反應(其中 X 為鹵基, 方案 2C) (例如參見, *Tetrahedron*, 第 39 卷, 1983, 2009-2021)。然後使如此獲得之芳基酮與適當取代之苯肼縮合以得到期望之中間體 A3。藉由苯肼之官能基加工之進一步改質可產生中間體 A4。

【0147】 另一例示性方法涉及藉由適當取代之酸與 *N*-甲基-*O*-甲基羥基胺在一或多種非質子溶劑中在有機鹼存在下在偶合條件下反應(例如, 與 HATU 反應)將脂肪族酸轉化為溫勒伯醯胺。然後可在非質子溶劑(例如, THF 或乙醚)中鋰化

氯嘧啶或吡啶(例如，在低溫下用二異丙基胺基鋰進行)，且然後使其與溫勒伯醯胺反應以得到期望之芳基酮。然後使芳基酮與適當取代之苯肼縮合以得到呋唑中間體 A3。此反應可例如在升高之溫度下在一或多種非質子溶劑(例如 DMF)或質子溶劑(例如，醇性溶劑，例如乙醇及諸如此類)中在無機鹼(例如，碳酸鉀)存在下實施。在一些實施例中，苯肼係適當取代之 2-肼基苯甲酸，其可如本文所闡述經進一步改質以納入各種官能基。另一實施例涉及將酸轉化為醯胺。

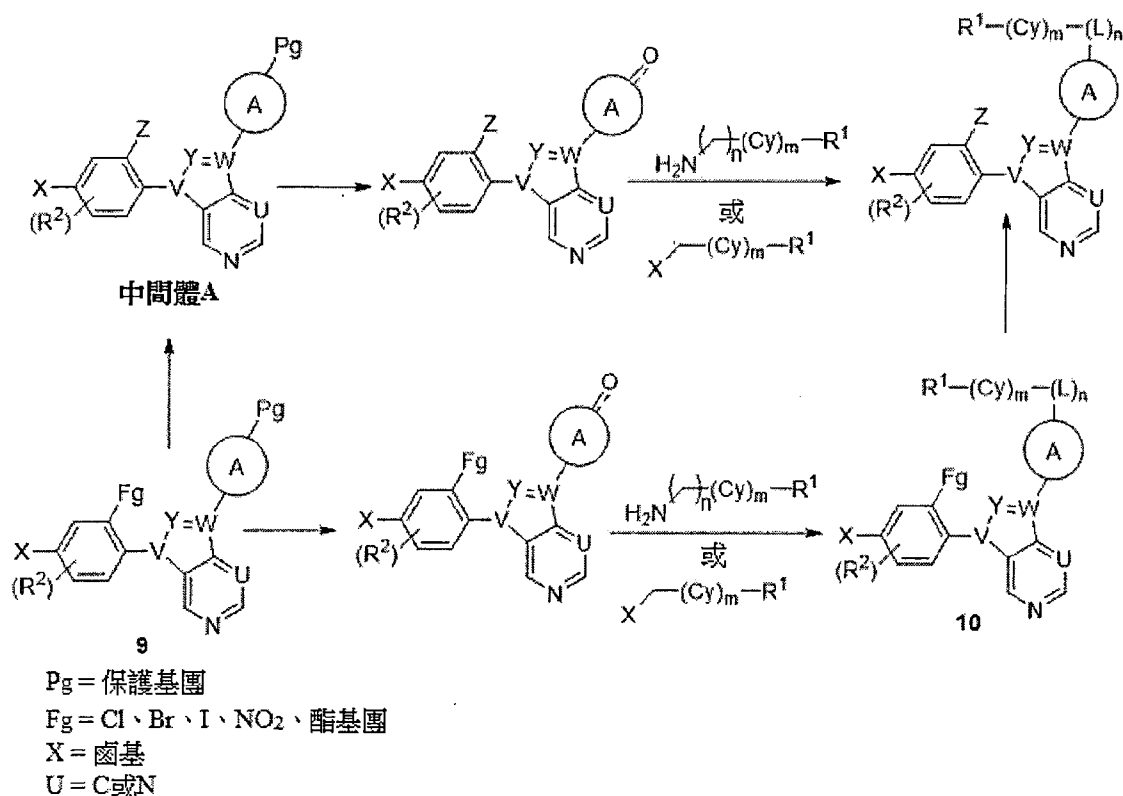
方案 3. 式 I 化合物之合成



【0148】 可如方案 3 中所顯示藉由進一步改質環 A 自中間體 A 合成最終化合物(例如，式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽)，其中保護基團(Pg)係連接至環 A 之氮原子或與環 A 連接之官能基之氮原子，其可如本文所闡述來製備。保護基團(Pg)之去除在文獻中熟知且針對胺、醇、酮等之保護基團在 Greene 及 Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 第 2 版, John Wiley & Sons 1991 中有充分記載。官能基可為(例如)酸、醇、胺、酮及諸如此類。例示性官能基包括(但不

限於)在中間體 A 之合成期間經適當保護之胺、醇及酮。針對胺之例示性保護基團為第三丁氧基羰基。針對酮之例示性保護基團為縮酮。對於胺而言，在去除保護基團之後，可使游離胺(亦即，未保護胺基)與醯化劑(例如，醯氯、磺醯氯、異氰酸酯及諸如此類)反應或可使用業內熟知之程序使用(例如)芳基鹵化物、硼酸鹽或重氮鹽進行芳基化。亦可使游離胺與醛及酮在還原胺化條件下反應。例示性方法涉及醛及胺在質子或非質子溶劑中在還原胺化條件下之反應(例如，在室溫或升高之溫度下與氰基硼氫化鈉反應)。

方案 3A. 式 I 化合物之合成



【0149】 在一些實施例中，保護基團係碳保護基團(方案 3A)。例如，在一些實施例中，Pg 係酮保護基團(例如，縮酮、醇或酸及諸如此類)。如本文所闡述，可將該等官能基進一步轉變為各種其他官能基，且可藉由各種合成轉變來實施支架之其他改質。該等反應係如本文所闡述且在文獻中熟知且廣泛闡述於(例如) March, *Advanced Organic Chemistry*, 第 3 版, John Wiley & Sons 中。

【0150】 其中 Pg 係酮保護基團之例示性反應涉及在溶劑(例如，質子或非質子)中在還原劑存在下用胺進行還原胺化，且可在多種條件下(在低溫至溶劑回流之範圍內)來實施。另一例示性方法涉及胺與酮在醇性溶劑及還原劑(例如，氰基硼氫化鈉)存在下之反應。可進一步加工如此自此還原胺化獲得之產物，以得到最終式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽，如本文所闡述。

【0151】 在一些實施例中，顯示於方案 3 中之一或多種中間體可為最終期望產物(例如，式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽)且可能不需要任何其他改質。

使用方法

【0152】 本發明化合物為梅嫩蛋白與 MLL 及 MLL 融合蛋白之相互作用之抑制劑。在一些實施例中，本發明係關於抑制梅嫩蛋白與 MLL 或 MLL 融合蛋白間之相互作用之方法，其係藉由使梅嫩蛋白及 MLL 或 MLL 融合蛋白與本發明化合物接觸來達成。該接觸可在活體外或活體內實施。在一些實施例中，本發明化合物可結合至梅嫩蛋白，藉此干擾 MLL 至梅嫩蛋白之結合。在一些實施例中，本發明提供抑制梅嫩蛋白之活性之方法，其係藉由在 MLL 或 MLL 融合蛋白存在下使梅嫩蛋白與本發明化合物接觸來達成。在其他實施例中，本發明提供抑制 MLL 或 MLL 融合蛋白至梅嫩蛋白之結合之方法，其包括在 MLL 或 MLL 融合蛋白存在下使梅嫩蛋白與本發明化合物接觸。

【0153】 本發明化合物亦可用於治療與梅嫩蛋白-MLL 相互作用或梅嫩蛋白-MLL 融合蛋白相互作用相關之疾病。例如，可根據本發明方法治療之疾病及病況包括癌症(例如白血病)及其他由梅嫩蛋白-MLL 相互作用或梅嫩蛋白-MLL 融合蛋白相互作用介導之疾病或病症(例如糖尿病)。

【0154】 因此，據信本發明之化合物對於大範圍之癌症有效，該等癌症包括(但不限於)血液癌(例如，白血病及淋巴瘤)、膀胱癌、腦癌(例如，神經膠質瘤、瀰漫型內因性橋腦神經膠細胞瘤(DIPG))、乳癌(例如，三陰性乳癌、雌激素受體

陽性乳癌(即，ER+乳癌))、結腸直腸癌、宮頸癌、胃腸癌(例如，結腸直腸癌、胃癌)、泌尿生殖器癌、頭頸癌、肝癌、肺癌、黑色素瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌(例如，去勢抵抗性前列腺癌)、腎癌(例如，腎細胞癌)、皮膚癌、甲狀腺癌(例如，乳突性甲狀腺癌)、睪丸癌、肉瘤(例如，尤恩氏肉瘤(Ewing's sarcoma))及 AIDS 相關癌症。在一些實施例中，癌症與重排 MLL 基因相關。在一些實施例中，癌症之病理生理學取決於 MLL 基因。在一些實施例中，癌症與突變 p53 獲得功能相關。

【0155】 在一些實施例中，可藉由本文所闡述之化合物、組合物及方法治療之特定癌症包括賁門癌，例如肉瘤(例如，血管肉瘤、纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤及脂肪肉瘤)、黏液瘤、橫紋肌瘤、纖維瘤、脂肪瘤及畸胎瘤；肺癌，包括(例如)支氣管癌(例如，鱗狀細胞癌、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌及腺癌)、肺泡及細支氣管癌、支氣管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、軟骨瘤性錯構瘤、間皮瘤、非小細胞性肺癌、小細胞性肺癌、支氣管腺瘤/類癌及胸膜肺胚細胞瘤；胃腸癌，包括(例如)食管癌症(例如，鱗狀細胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤及淋巴瘤)、胃部癌症(例如，癌瘤、淋巴瘤及平滑肌肉瘤)、胰臟癌症(例如，導管腺癌、胰島素瘤、升糖素瘤、胃泌素瘤、類癌瘤及血管活性腸肽瘤)、小腸癌症(例如，腺癌、淋巴瘤、類癌瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神經纖維瘤及纖維瘤)、大腸或結腸癌症(例如，腺癌、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、錯構瘤及平滑肌瘤)及其他消化道癌症(例如，肛門癌、直腸肛管癌、闌尾癌、肛管癌、舌癌、膽囊癌、胃腸道基質瘤(GIST)、結腸癌、結腸直腸癌、肝外膽管癌、肝內膽管癌、直腸癌及小腸癌)；泌尿生殖道癌症，包括(例如)腎部癌症(例如，腺癌、維爾姆斯瘤(Wilm's tumor)(腎胚細胞瘤)、淋巴瘤及白血病)、膀胱及尿道癌症(例如，鱗狀細胞癌、移行細胞癌及腺癌)、前列腺癌症(例如，腺癌及肉瘤)、睪丸癌症(例如，精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎癌、絨毛膜癌、肉瘤、間質

細胞癌、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣瘤及脂肪瘤)以及移行細胞癌、腎盂及輸尿管及其他泌尿器官之移行細胞癌、尿道癌及尿膀胱癌；肝癌，包括(例如)肝細胞瘤(例如，肝細胞癌)、膽管癌、肝母細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤及血管瘤；骨癌，包括(例如)骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纖維肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤恩氏肉瘤、惡性淋巴瘤(網狀細胞肉瘤)、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤、脊索瘤、骨軟骨瘤(骨軟骨性外生骨疣)、良性軟骨瘤、軟骨胚細胞瘤、軟骨黏液樣纖維瘤、骨樣骨瘤及巨細胞瘤；神經系統癌症，包括(例如)頭骨癌症(例如，骨瘤、血管瘤、肉芽腫、黃瘤及畸形性骨炎)；腦膜癌症(例如，腦膜瘤、腦膜肉瘤(meningiosarcoma)及神經膠瘤病)；腦部癌症(例如，星形細胞瘤、神經管胚細胞瘤、神經膠質瘤、室管膜瘤、胚細胞瘤(松果體瘤)、多形性神經膠母細胞瘤、寡樹突神經膠細胞瘤、神經鞘瘤、視網膜母細胞瘤及先天性腫瘤)；脊髓癌症(例如，神經纖維瘤、腦膜瘤、神經膠質瘤及肉瘤)及其他神經系統癌症(例如，腦幹神經膠質瘤、瀰漫型內因性橋腦神經膠細胞瘤(DIPG)、腦瘤、中樞神經系統癌症、小腦星形細胞瘤、大腦星形細胞瘤/惡性神經膠質瘤、兒童期小腦星形細胞瘤、兒童期大腦星形細胞瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、視通路及下丘腦神經膠質瘤、神經系統淋巴瘤、幕上原始神經外胚瘤(supratentorial primitive neuroectodermal tumor)、松果體母細胞瘤及幕上原始神經外胚瘤)；婦科癌症，包括(例如)子宮癌症(例如，子宮內膜癌)、子宮頸癌症(例如，子宮頸癌及腫瘤前子宮頸發育異常)、卵巢癌症(例如卵巢癌，包括漿液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、未分類癌、粒層卵囊膜細胞腫瘤、塞萊二氏細胞瘤(Sertoli Leydig cell tumor)、惡性胚胎瘤及惡性畸胎瘤)、外陰癌症(例如，鱗狀細胞癌、上皮內癌、腺癌、纖維肉瘤及黑色素瘤)、陰道癌症(例如，透明細胞癌、鱗狀細胞癌、葡萄狀肉瘤及胚胎性橫紋肌肉瘤)及輸卵管癌症(例如，癌瘤)；其他生殖道癌症，包括(例如)子宮內膜癌、子宮內膜子宮癌、生殖細胞瘤、妊娠性滋養層細胞瘤、妊娠性滋養層

細胞瘤神經膠質瘤、卵巢上皮性癌、卵巢生殖細胞瘤、卵巢低度惡性潛能腫瘤、陰莖癌、陰道癌、外陰癌、顱外生殖細胞瘤、性腺外生殖細胞瘤、子宮癌、子宮體癌、子宮肉瘤；淋巴及血液癌，包括(例如)血液癌症(例如，急性髓樣白血病(AML)、慢性髓樣白血病(CML)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、慢性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴球性白血病、骨髓增生性疾病、多發性骨髓瘤及骨髓發育不良症候群、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤(惡性淋巴瘤)及沃爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia))及其他淋巴或血液癌，包括(例如)兒童期白血病、骨髓增生性病(例如，原發性骨髓纖維化)、漿細胞贅生物/多發性骨髓瘤、脊髓發育不良、骨髓發育不良症候群、皮膚 T 細胞淋巴瘤、淋巴贅生物、AIDS 相關淋巴瘤、胸腺瘤、胸腺瘤及胸腺癌、蕁狀黴菌病及塞紮里症候群(Sézary Syndrome)；皮膚癌，包括(例如)惡性黑色素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤、發育異常痣(moles dysplastic nevi)、脂肪瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤、癍痕瘤、牛皮癬、梅克爾細胞癌(merkel cell carcinoma)、梅克爾細胞皮膚癌、黑色素瘤及類癌腫瘤；腎上腺癌，包括(例如)神經胚細胞瘤；與內分泌系統相關聯之其他癌症，包括(例如)腎上腺皮質癌、多發性內分泌贅瘤(例如，I 型多發性內分泌贅瘤)、多發性內分泌贅瘤症候群、甲狀旁腺癌、垂體腫瘤、嗜鉻細胞瘤、胰島細胞胰臟癌及胰島細胞瘤)；結締組織癌症(例如，骨癌、骨及關節癌、骨肉瘤及惡性纖維組織細胞瘤)；與頭、頸及口相關聯之癌症(例如，頭頸癌、鼻旁竇及鼻腔癌、轉移性鱗狀頸癌、口癌、喉癌、食道癌、喉頭癌、咽癌、下咽癌、唇及口腔癌、鼻咽癌、口腔癌、口咽癌及唾液腺癌)；及與眼相關聯之癌症(例如，眼癌、眼內黑色素瘤)。在一些實施例中，癌症係尤恩氏肉瘤。

【0156】 在一些實施例中，癌症係血液癌，例如白血病或淋巴瘤。可藉由本發明化合物治療之實例白血病及淋巴瘤包括混合譜系白血病(MLL)、MLL 相關

白血病(MLL-related leukemia)、MLL 關聯白血病(MLL-associated leukemia)、MLL 陽性白血病、MLL 誘發白血病、重排混合譜系白血病(MLL-r)、與 MLL 重排或 MLL 基因重排相關聯之白血病、急性白血病、慢性白血病、無痛性白血病、淋巴母細胞性白血病、淋巴球性白血病、髓樣白血病、骨髓性白血病、兒童期白血病、急性淋巴球性白血病(ALL) (亦稱為急性淋巴母細胞性白血病或急性淋巴性白血病)、急性髓樣白血病(AML) (亦稱為急性骨髓性白血病或急性骨髓母細胞性白血病)、急性顆粒球性白血病、急性非淋巴球性白血病、慢性淋巴球性白血病(CLL) (亦稱為慢性淋巴母細胞性白血病)、慢性髓樣白血病(CML) (亦稱為慢性骨髓性白血病)、療法相關白血病、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增生性疾病(MPD) (例如原發性骨髓纖維化(PMF))、骨髓增生性贅瘤(MPN)、漿細胞贅生物、多發性骨髓瘤、脊髓發育不良、皮膚 T 細胞淋巴瘤、淋巴贅生物、AIDS 相關淋巴瘤、胸腺瘤、胸腺瘤及胸腺癌瘤、蕈狀黴菌病、阿-巴二氏症候群(Alibert-Bazin syndrome)、蕈狀肉芽腫、塞紮里症候群、毛細胞性白血病、T 細胞早幼淋巴球性白血病(T-PLL)、大顆粒淋巴球性白血病、腦膜白血病、白血病性軟腦膜炎、白血病性腦膜炎、多發性骨髓瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(惡性淋巴瘤)及華氏巨球蛋白血症。在一些實施例中，急性髓樣白血病(AML)係主要核仁磷酸蛋白(NPM1)-突變急性髓樣白血病(即，NPM1^{mut}急性髓樣白血病)。

【0157】 在具體實施例中，本發明之化合物用於治療與 MLL 重排相關聯之白血病、與 MLL 重排相關聯之急性淋巴球性白血病、與 MLL 重排相關聯之急性淋巴母細胞性白血病、與 MLL 重排相關聯之急性淋巴性白血病、與 MLL 重排相關聯之急性骨髓性白血病、與 MLL 重排相關聯之急性骨髓性白血病或與 MLL 重排相關聯之急性骨髓母細胞性白血病。如本文所使用，「MLL 重排」意指 MLL 基因之重排。

【0158】 在一些實施例中，可利用本發明之化合物治療之疾病及病狀包括胰島素抗性、糖尿病前期、糖尿病(例如，2型糖尿病或1型糖尿病)及糖尿病風險。在一些實施例中，可利用本發明之化合物治療之疾病及病狀包括高血糖症。在一些實施例中，高血糖症與糖尿病(例如2型糖尿病)相關。在一些實施例中，使用本發明之化合物來治療患者或個體中對其他抗糖尿病劑之反應喪失及/或減少之 β 細胞功能。在一些實施例中，使用本發明之化合物在患者或個體中恢復對其他抗糖尿病劑之反應及/或恢復 β 細胞功能及/或減少胰島素之需要。在一些實施例中，使用本發明之化合物來降低胰島素抗性、降低糖尿病風險或降低服用他汀(statin)之個體中由他汀造成之血糖增加。在一些實施例中，使用本發明之化合物來治療服用他汀之個體之糖尿病或來預防服用他汀之個體之糖尿病。本發明方法包括減少、降低、抑制、阻抑、限制或控制患者升高之血糖含量。在其他態樣中，本發明方法包括增加、刺激、增強、促進、誘導或活化個體之胰島素敏感性。他汀類包括(但不限於)阿托伐他汀(atorvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、美伐他汀(mevastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、普伐他汀(pravastatin)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)及辛伐他汀(simvastatin)。

【0159】 在一些實施例中，用本發明化合物以足以治療或改善上文所列舉之一或多種疾病及病狀之量(例如，治療有效量)來治療(例如投與)患者。本發明之化合物亦可用於預防本文所列舉之一或多種疾病。

組合療法

【0160】 本發明進一步係關於用於治療本文所闡述之疾病或病症之組合療法。在一些實施例中，組合療法包含與一或多種其他醫藥活性劑組合投與至少一種本發明化合物來治療癌症或其他由梅嫩蛋白/MLL介導之病症。在一些實施例中，組合療法包含與一或多種其他醫藥活性劑組合投與至少一種本發明化合

物來例如治療癌症。醫藥活性劑可與單一劑型之本發明化合物組合，或該等治療劑可作為單獨劑型同時或依序投與。

【0161】 本發明之化合物亦可與免疫療法組合使用來治療本文所揭示之疾病或病症，該等免疫療法包括(但不限於)基於細胞之療法、抗體療法及細胞介素療法。

【0162】 在某些實施例中，本發明之化合物係與一或多種被動免疫療法(包括(但不限於)裸單株抗體藥物及偶聯單株抗體藥物)組合使用。可使用之裸單株抗體藥物之實例包括(但不限於)利妥昔單抗(rituximab, Rituxan[®])，針對 CD20 抗原之抗體；曲妥珠單抗(trastuzumab, Herceptin[®])，針對 HER2 蛋白之抗體；阿倫珠單抗(alemtuzumab, Lemtrada[®]、Campath[®])，針對 CD52 抗原之抗體；西妥昔單抗(cetuximab, Erbitux[®])，針對 EGFR 蛋白之抗體；及貝伐珠單抗(bevacizumab, Avastin[®])，其為 VEGF 蛋白之抗血管生成抑制劑。

【0163】 可使用之偶聯單株抗體之實例包括(但不限於)經放射性標記之抗體替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan, Zevalin[®])；經放射性標記之抗體托西莫單抗(tositumomab, Bexxar[®])；及免疫毒素吉妥珠單抗奧佐米星(gemtuzumab ozogamicin, Mylotarg[®])，其含有卡奇黴素(calicheamicin)；BL22，抗 CD22 單株抗體-免疫毒素偶聯物；經放射性標記之抗體，例如 OncoScint[®]及 ProstaScint[®]；貝倫妥單抗維多汀(brentuximab vedotin, Adcetris[®])；阿多-曲妥珠單抗艾坦辛(ado-trastuzumab emtansine, Kadcyla[®]，亦稱為 TDM-1)。

【0164】 可使用之治療性抗體之其他實例包括(但不限於)REOPRO[®] (阿昔單抗(abciximab))，針對血小板上糖蛋白 IIb/IIIa 受體之抗體；ZENAPAX[®] (達利珠單抗(daclizumab))，免疫阻抑性人類化抗 CD25 單株抗體；PANOREX[™]，鼠類抗 17-1A 細胞表面抗原 IgG2a 抗體；BEC2，鼠類抗個體基因型(GD3 表位) IgG 抗體；IMC-C225，嵌合抗 EGFR IgG 抗體；VITAXIN[™]，人類化抗 α V β 3 整聯

蛋白抗體；Campath 1H/LDP-03，人類化抗 CD52 IgG1 抗體；Smart M195，人類化抗 CD33 IgG 抗體；LYMPHOCIDE™，人類化抗 CD22 IgG 抗體；LYMPHOCIDE™ Y-90；Lymphoscan；Nuvion®，針對 CD3；CM3，人類化抗 ICAM3 抗體；I 癸-114，靈長類化抗 CD80 抗體；I 癸-131，人類化抗 CD40L 抗體；I 癸-151，靈長類化抗 CD4 抗體；I 癸-152，靈長類化抗 CD23 抗體；SMART 抗 CD3，人類化抗 CD3 IgG；5G1.1，人類化抗補體因子 5 (C5) 抗體；D2E7，人類化抗 TNF- α 抗體；CDP870，人類化抗 TNF- α Fab 片段；I 癸-151，靈長類化抗 CD4 IgG1 抗體；MDX-CD4，人類化抗 CD4 IgG 抗體；CD20-鏈黴親和素(+生物素-鈹 90)；CDP571，人類化抗 TNF- α IgG4 抗體；LDP-02，人類化抗 $\alpha 4\beta 7$ 抗體；OrthoClone OKT4A，人類化抗 CD4 IgG 抗體；ANTOVA™，人類化抗 CD40L IgG 抗體；ANTEGREN™，人類化抗 VLA-4 IgG 抗體；及 CAT-152，人類化抗 TGF- β_2 抗體。

【0165】 在某些實施例中，本發明之化合物係與一或多種含有毒素而非抗體之靶向免疫療法組合使用，該等靶向免疫療法包括(但不限於)地尼介白素(denileukin diftitox，Ontak®)、連接至白喉毒素之 IL-2。

【0166】 本發明之化合物亦可與輔助性免疫療法組合使用來治療本文所揭示之疾病或病症。該等輔助免疫療法包括(但不限於)細胞介素，例如顆粒球-巨噬細胞集落刺激因子(GM-CSF)、顆粒球集落刺激因子(G-CSF)、巨噬細胞炎性蛋白(MIP)-1- α 、介白素(包括 IL-1、IL-2、IL-4、IL-6、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21 及 IL-27)、腫瘤壞死因子(包括 TNF- α)及干擾素(包括 IFN- α 、IFN- β 及 IFN- γ)；氫氧化鋁(alum)；卡介苗(Bacille Calmette-Guérin，BCG)；鑰孔戚血藍蛋白(Keyhole limpet hemocyanin，KLH)；不完全弗氏佐劑(Incomplete Freund's adjuvant，IFA)；QS-21；DETOX；左旋咪唑(Levamisole)；及二硝基氟苯(Dinitrophenyl，DNP)及其組合，例如介白素(例如 IL-2)與其他細胞介素(例如 IFN- α)之組合。

【0167】 在某些實施例中，本發明之化合物係與疫苗療法組合使用，該疫苗療法包括(但不限於)自體及同種異體腫瘤細胞疫苗、抗原疫苗(包括多價抗原疫苗)、樹突細胞疫苗及病毒疫苗。

【0168】 在另一實施例中，本發明包含向患癌之個體投與有效量之本發明化合物及一或多種選自以下之其他抗癌療法：手術、抗癌藥劑/藥物、生物療法、輻射療法、抗血管生成療法、免疫療法、效應細胞之過繼轉移、基因療法或激素療法。抗癌藥劑/藥物之實例係如下文所闡述。

【0169】 在一些實施例中，抗癌藥劑/藥物係(例如)阿德力黴素(adriamycin)、放線菌素(actinomycin)、放線菌素(aactinomycin)、博來黴素(bleomycin)、長春鹼(vinblastine)、順鉑(cisplatin)、阿西維辛(acivicin)；阿柔比星(aclarubicin)；鹽酸阿可達佐(acodazole hydrochloride)；阿克羅寧(acronine)；阿多來新(adozelesin)；阿地介白素(aldesleukin)；六甲蜜胺；安波黴素(ambomycin)；乙酸阿美蒽醌(ametantrene acetate)；胺魯米特(aminoglutethimide)；安吡啶(amsacrine)；阿那曲唑(anastrozole)；安醯黴素(anthracycline)；天門冬醯胺酶；曲林菌素(asperlin)；阿紮胞苷(azacitidine)；阿紮替派(azetepa)；阿佐黴素(azotomycin)；巴馬司他(batimastat)；苯佐替派(benzodepa)；比卡魯胺(bicalutamide)；鹽酸比生群(bisantrene hydrochloride)；二甲磺酸雙奈法德(bisnafide dimesylate)；比澤來新(bizelesin)；硫酸博來黴素；布喹那納(brequinar sodium)；溴匹立明(bropiramine)；白消安(busulfan)；放線菌素；卡魯甾酮(calusterone)；卡醋胺(caracemide)；卡貝替姆(carbetimer)；卡鉑(carboplatin)；卡莫司汀(carmustine)；鹽酸卡柔比星(carubicin hydrochloride)；卡澤來新(carzelesin)；西地芬戈(cedefingol)；苯丁酸氮芥；西羅黴素(cirolemycin)；克拉屈濱(cladribine)；甲磺酸克立那托(crisnatol mesylate)；環磷醯胺；阿糖胞苷；達卡巴嗪(dacarbazine)；鹽酸道諾黴素(daunorubicin hydrochloride)；地西他濱(decitabine)；右奧馬鉑(dexormaplatin)；地

紮哌寧(dezaguanine)；甲磺酸地紮哌寧；地吡醌(diaziqune)；多柔比星(doxorubicin)；鹽酸多柔比星；屈洛昔芬(droloxifene)；檸檬酸屈洛昔芬；丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)；達佐黴素(duazomycin)；依達曲沙(edatrexate)；鹽酸依氟鳥胺酸(eflornithine hydrochloride)；依沙蘆星(elsamitrucin)；恩洛鉑(enloplatin)；恩普胺酯(enpromate)；依匹哌啉(epipropidine)；鹽酸表柔比星(epirubicin hydrochloride)；厄布洛唑(erbulozole)；鹽酸依索比星(esorubicin hydrochloride)；雌氮芥(estrarnustine)；雌氮芥磷酸鈉；依他硝唑(etanidazole)；依託泊苷(etoposide)；磷酸依託泊苷；氯苯乙嘧啶(etoprine)；鹽酸法屈唑(fadrozole hydrochloride)；法紮拉濱(fazarabine)；芬維 A 胺(fenretinide)；氟尿苷(floxuridine)；磷酸氟達拉濱(fludarabine phosphate)；氟尿嘧啶；氟西他濱(flurocitabine)；磷嗪酮(fosquidone)；福司曲星鈉(fostriecin sodium)；吉西他濱(gemcitabine)；鹽酸吉西他濱；羥基脲；鹽酸伊達比星(idarubicin hydrochloride)；異環磷醯胺(ifosfamide)；依莫福新(ilmofosine)；異丙鉑(iproplatin)；鹽酸伊立替康(irinotecan hydrochloride)；乙酸蘭瑞肽(lanreotide acetate)；來曲唑(letrozole)；乙酸亮丙立德(leuprolideacetate)；鹽酸利阿唑(liarozole hydrochloride)；洛美曲索鈉(lometrexol sodium)；洛莫司汀(lomustine)；鹽酸洛索蔥醌(losoxantrone hydrochloride)；馬索羅酚(masoprocol)；美坦辛(maytansine)；鹽酸氮芥；乙酸甲地孕酮；乙酸美侖孕酮(melengestrol acetate)；美法侖(melphalan)；美諾利爾(menogaril)；巯嘌呤；胺甲喋呤；胺甲喋呤鈉；氯苯胺啉(metoprine)；美妥替哌(meturedopa)；米丁度胺(mitindomide)；米托剋星(mitocarcin)；絲裂紅素(mitocromin)；米托潔林(mitogillin)；米托馬星(mitomalcin)；絲裂黴素(mitomycin)；米托司培(mitosper)；米托坦(mitotane)；鹽酸米托蔥醌(mitoxantrone hydrochloride)；黴酚酸(mycophenolic acid)；諾考達唑(nocodazole)；諾加黴素(nogalamycin)；奧馬鉑(ormaplatin)；奧昔舒侖(oxisuran)；培門冬酶

(pegaspargase)；培利黴素(peliomycin)；戊氮芥；硫酸培洛黴素(peplomycin sulfate)；培磷醯胺(perfosfamide)；哌泊溴烷(pipobroman)；哌泊舒凡(piposulfan)；鹽酸吡羅蒽醌(piroxantrone hydrochloride)；普卡黴素(plicamycin)；普洛美坦(plomestane)；卟吩姆鈉(porfimer sodium)；泊非黴素(porfiromycin)；潑尼莫司汀(prednimustine)；鹽酸丙卡巴肼(procarbazinehydrochloride)；嘌呤黴素；鹽酸嘌呤黴素；吡唑呋喃菌素(pyrazofurin)；利波腺苷(ribofuran)；羅穀亞胺(rogletimide)；沙芬戈(safingol)；鹽酸沙芬戈；司莫司汀(semustine)；辛曲秦(simtrazene)；磷乙醯天冬胺酸鈉(sparfosate sodium)；司帕黴素(sparsomycin)；鹽酸鍺螺胺(spirogermanium hydrochloride)；螺莫司汀(spiromustine)；螺鉑(spiroplatin)；鏈黑黴素(streptonigrin)；鏈脲黴素(streptozocin)；磺氯苯脲(sulofenur)；他利黴素(talisomycin)；替可加蘭鈉(tecogalan sodium)；喃氟啉(tegafur)；鹽酸替洛蒽醌(teloxantrone hydrochloride)；替莫卟吩(temoporfin)；替尼泊苷(teniposide)；替羅昔隆(teroxirone)；睪內酯(testolactone)；硫咪嘌呤(thiamiprine)；硫鳥嘌呤；噻替哌(thiotepa)；噻唑呋林(tiazofurin)；替拉紫明(tirapazamine)；檸檬酸托瑞米芬(toremifenecitrate)；乙酸曲托龍(trestolone acetate)；磷酸曲西立濱(triciribine phosphate)；三甲曲沙(trimetrexate)；葡萄糖醛酸三甲曲沙；曲普瑞林(triptorelin)；鹽酸妥布氯唑(tubulazole hydrochloride)；尿嘧啶氮芥；烏瑞替派(uredepa)；伐普肽(vapreotide)；維替泊芬(verteporfin)；硫酸長春鹼；硫酸長春新鹼；長春地辛(vindesine)；硫酸長春地辛；硫酸長春匹定(vinepidine sulfate)；硫酸長春甘酯(vinglycinat sulfate)；硫酸長春羅新(vinleurosine sulfate)；酒石酸長春瑞濱(vinorelbine tartrate)；硫酸長春羅定(vinrosidinesulfate)；硫酸長春利定(vinzolidine sulfate)；伏羅唑(vorozole)；折尼鉑(zeniplatin)；淨司他汀(zinostatin)；鹽酸佐柔比星(zorubicin hydrochloride)；帕博西尼(palbociclib)；Yervoy® (易普利姆瑪(ipilimumab))；Mekinist™ (曲美替尼(trametinib))；聚乙二醇干擾素 α -2b、重組

干擾素 α -2b ; Sylatron™ (聚乙二醇干擾素 α -2b) ; Tafinlar® (達拉菲尼(dabrafenib)) ; Zelboraf® (威羅菲尼(vemurafenib)) ; 或尼沃魯單抗(nivolumab)。

【0170】 本發明之化合物可與現有方法組合投與來治療癌症，例如藉由化學療法、輻照或手術進行。因此，本發明另外提供治療癌症之方法，其包括向需要該治療之個體投與有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽形式，其中將有效量之至少一種其他癌症化學治療劑投與個體。適宜癌症化學治療劑之實例包括以下中之任一者：阿巴瑞克(abarelix)、阿多-曲妥珠單抗艾坦辛、阿地介白素、阿侖珠單抗、阿曲諾英(alitretinoin)、別嘌吟醇、六甲蜜胺、阿那曲唑、三氧化砷、天門冬醯胺酶、阿紮胞苷、貝伐珠單抗、貝沙羅汀(bexarotene)、博來黴素、硼替佐比(bortezomib)、硼替佐米(bortezomib)、白消安(靜脈內)、白消安(口服)、卡魯翠酮、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑、卡莫司汀、西妥昔單抗、苯丁酸氮芥、順鉑、克拉屈濱、氯法拉濱(clofarabine)、環磷醯胺、阿糖胞苷、達卡巴嗪、放線菌素、達肝素鈉(dalteparin sodium)、達沙替尼(dasatinib)、道諾黴素(daunorubicin)、地西他濱、地尼流津(denileukin)、地尼介白素、右雷佐生(dexrazoxane)、多西他賽(docetaxel)、多柔比星、丙酸屈他雄酮、依庫珠單抗(eculizumab)、艾坦辛、表柔比星、艾日布林(eribulin)、厄洛替尼(erlotinib)、雌氮芥、磷酸依託泊苷、依託泊苷、依維莫司(everolimus)、依西美坦(exemestane)、檸檬酸芬太尼(fentanyl citrate)、非格司亭(filgrastim)、氟尿苷、氟達拉濱、氟尿嘧啶、呋喹替尼(fruquintinib)、氟維司群(fulvestrant)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱、吉妥珠單抗奧佐米星、乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、乙酸組胺瑞林(histreltin acetate)、替伊莫單抗、伊達比星、異環磷醯胺、甲磺酸伊馬替尼(imatinib)、干擾素 α 2a、伊立替康、伊沙匹隆(ixabepilone)、二甲苯磺酸拉帕替尼(lapatinibditosylate)、雷利寶邁(lenalidomide)、來曲唑、若克瘤(leucovorin)、乙酸亮丙立德、左旋咪唑、洛莫司汀、氮芥、乙酸甲地孕酮、美法侖、巯嘌呤、

胺甲喋呤、甲氧沙林(methoxsalen)、絲裂黴素 C、米托坦、米托蒽醌、苯丙酸諾龍(nandrolone phenpropionate)、奈拉濱(nelarabine)、諾非單抗(nofetumomab)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、太平洋紫杉醇白蛋白穩定化之奈米顆粒調配物、帕米膦酸鹽(pamidronate)、帕尼單抗(panitumumab)、培門冬酶、聚乙二醇非格司亭、培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)、噴司他汀(pentostatin)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、哌泊溴烷、普卡黴素、丙卡巴肼、奎納克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、利妥昔單抗、索拉菲尼(sorafenib)、鏈脲黴素、索凡替尼(sulfatinib)、舒尼替尼(sunitinib)、馬來酸舒尼替尼、他莫昔芬(tamoxifen)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷、睪內酯、沙利竇邁(thalidomide)、硫鳥嘌呤、噻替哌、托泊替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗、曲妥珠單抗、維 A 酸(tretinoin)、尿嘧啶氮芥、戊柔比星(valrubicin)、長春鹼、長春新鹼、長春瑞濱、沃利替尼(volitinib)、伏立諾他(vorinostat)及唑來膦酸(zoledronate)。

【0171】 在具體實施例中，本發明之化合物與一或多種選自以下之抗癌藥劑組合使用來治療乳癌：胺甲喋呤、太平洋紫杉醇白蛋白穩定化之奈米顆粒調配物、阿多-曲妥珠單抗艾坦辛、艾日布林、多柔比星、氟尿嘧啶、依維莫司、阿那曲唑、帕米膦酸二鈉、依西美坦、卡培他濱、環磷醯胺、多西他賽、表柔比星、托瑞米芬、氟維司群、來曲唑、吉西他濱、鹽酸吉西他濱、乙酸戈舍瑞林、曲妥珠單抗、伊沙匹隆、拉帕替尼二甲苯磺酸、乙酸甲地孕酮、檸檬酸他莫昔芬、帕米膦酸二鈉、帕博西尼及帕妥珠單抗。

【0172】 其他抗癌藥劑/藥物包括(但不限於)：20-表-1,25 二羥維生素 D3；5-乙炔基尿嘧啶；阿比特龍(abiraterone)；阿柔比星；醯基富烯(acylfulvene)；腺環戊醇(adecypenol)；阿多來新；阿地介白素；ALL-TK 拮抗劑；六甲蜜胺；胺莫司汀(ambamustine)；阿米多(amidox)；胺磷汀(amifostine)；胺基乙醯丙酸；胺柔比星(amrubicin)；安吡啶；阿那格雷(anagrelide)；穿心蓮內酯(andrographolide)；

血管生成抑制劑；拮抗劑 D；拮抗劑 G；安雷利克斯(antarelix)；抗背部化形態演發蛋白-1 (anti-dorsalizing morphogenetic protein-1)；抗雄激素；抗雌激素；抗瘤酮(antineoplaston)；反義寡核苷酸；甘胺酸阿非迪黴素(aphidicolin glycinate)；凋亡基因調節劑；凋亡調節劑；無嘌呤核酸；ara-CDP-DL-PTBA；精胺酸去胺酶；阿蘇拉尼(asulacrine)；阿他美坦(atamestane)；阿莫司汀(atrimustine)；海洋環肽 1 (axinastatin 1)；海洋環肽 2；海洋環肽 3；阿紫司瓊(azasetron)；阿紫毒素(azatoxin)；重氮酪胺酸(azatyrosine)；漿果赤黴素 III 衍生物；巴拉醇(balanol)；巴馬司他；BCR/ABL 拮抗劑；苯并二氫吡吩類(benzochlorins)；苯甲醯基星形孢菌素； β 內醯胺衍生物； β -丙胺醯基-半胱胺-二硫化物(β -alethine)；貝拉黴素 B (betaclamycin B)；樺木酸(betulinic acid)；bFGF 抑制劑；比卡魯胺；比生群；雙氮丙啶基精胺；雙奈法德；比斯他西 A (bistratene A)；比澤來新；布瑞福特(breflate)；溴匹立明；布度鈦(budotitane)；丁硫胺酸亞砷亞胺；卡泊三醇(calcipotriol)；卡弗他汀 C (calphostin C)；喜樹鹼衍生物；金絲雀痘(canarypox IL-2)；卡培他濱；甲醯胺-胺基-三唑；羧胺三唑；CaRest M3；CARN 700；軟骨源之抑制劑；卡澤來新；酪蛋白激酶抑制劑；栗精胺(castanospermine)；天蠶抗菌肽 B (cecropin B)；西曲瑞克(cetorelix)；二氫吡吩類(chlorins)；氯喹啉磺醯胺；西卡前列素(cicaprost)；順式-吡啶；克拉屈濱；氯米芬(clomifene)類似物；克黴唑(clotrimazole)；克里黴素 A (collismycin A)；克里黴素 B；康布瑞塔卡汀 A4 (combretastatin A4)；康布瑞塔卡汀類似物；科納基尼(conagenin)；克拉貝司丁 816 (crambescidin 816)；克立那托；克利特非辛 8 (cryptophycin 8)；克利特非辛 A 衍生物；庫拉辛 A (curacin A)；週期蛋白依賴性激酶抑制劑；環戊萘醌；環普拉他(cycloplatan)；西潑黴素(cypemycin)；阿糖胞苷十八烷基磷酸鈉(cytarabine ocfosfate)；溶細胞因子；磷酸己烷雌酚(cytostatin)；達昔單抗(dacliximab)；地西他濱；去氫膜海鞘素 B (dehydrodidemnin B)；德舍瑞林

(deslorelin)；地塞米松(dexamethasone)；右異環磷醯胺；右雷佐生；右維拉帕米(dexverapamil)；地吡醌；膜海鞘素 B (didemnin B)；地多克斯(didox)；二乙基去甲精胺；二氫-5-氮雜胞苷；9-二草蓐素(9-dioxamycin)；二苯基螺莫司汀；二十二醇；多拉司瓊(dolasetron)；去氧氟尿苷(doxifluridine)；屈洛昔芬；屈大麻酚(dronabinol)；多卡米星 SA (duocarmycin SA)；依布硒(ebselen)；依考莫司汀(ecomustine)；依地福新(edelfosine)；依決洛單抗(edrecolomab)；依氟鳥胺酸；欖香烯(elemene)；乙嘧替氟(emitofur)；表柔比星；愛普列特(epristeride)；雌氮芥類似物；雌激素激動劑；雌激素拮抗劑；依他硝唑；磷酸依託泊苷；法屈唑；法紫拉濱；芬維 A 胺；非格司亭；非那雄胺(finasteride)；夫拉平度(flavopiridol)；氟韋斯汀(flezolastine)；氟甾酮(flusterone)；氟達拉濱；鹽酸氟多若辛(fluorodaunorubicin hydrochloride)；福酚美克(forfenimex)；福美司坦(formestane)；福司曲星；福莫司汀(fotemustine)；釷替沙林(gadolinium texaphyrin)；硝酸鎂；加洛他濱(galocitabine)；加尼瑞克(ganirelix)；明膠酶抑制劑；吉西他濱；谷胱甘肽抑制劑；海普沙凡(hepsulfam)；神經調理因子(heregulin)；六亞甲基雙乙醯胺；金絲桃素(hypericin)；伊班膦酸(ibandronic acid)；伊達比星；艾多昔芬(idoxifene)；伊屈孟酮(idramantone)；依莫福新；伊洛馬司他(ilomastat)；咪唑并吡啶酮；咪喹莫特(imiquimod)；免疫刺激劑肽；類胰島素生長因子 1 受體抑制劑；碘苄胍(iobenguane)；碘阿黴素(iododoxorubicin)；4-番薯酮醇(ipomeanol, 4-)；伊羅普拉(iroplact)；伊索拉定(irsogladine)；異苯噁唑(isobengazole)；異高軟海綿素 B (isohomohalicondrin B)；伊他司瓊(itasetron)；加斯諾利(jasplakinolide)；卡哈立得 F (kahalalide F)；三乙酸片螺素-N (lamellarin-N triacetate)；蘭瑞肽；雷拉黴素(leinamycin)；來格司亭(lenograstim)；硫酸香菇多糖(lentinan sulfate)；來托他汀(leptolstatin)；來曲唑；白血病抑制因子；亮丙立德+雌激素+孕酮；亮丙瑞林(leuporelin)；左旋咪唑；利阿唑；線性聚胺類似物；親脂性雙糖肽；親脂性鉑

化合物；利索里胺 7 (lissoclinamide 7)；洛鉑(lobaplatin)；蚯蚓磷脂(lombricine)；洛美曲索；氯尼達明(lonidamine)；洛索蔥醌；洛伐他汀；洛索立賓(loxoribine)；勒托替康(lurtotecan)；鑰替沙林(lutetium texaphyrin)；利索茶鹼(lysofylline)；溶菌肽；美坦辛(maitansine)；曼諾他汀 A (mannostatin A)；馬立馬司他(marimastat)；馬索羅酚；乳腺絲胺酸蛋白酶抑制劑(maspin)；基質裂解蛋白抑制劑；基質金屬蛋白酶抑制劑；美諾利爾；美巴龍(merbarone)；美替瑞林(meterelin)；蛋胺酸酶；甲氧氯普胺(metoclopramide)；MIF 抑制劑；米非司酮(mifepristone)；米替福新(miltefosine)；米立司亭(mirimostim)；錯配雙鏈 RNA；米托胍脲(mitoguazone)；二溴衛矛醇(mitolactol)；絲裂黴素類似物；米托萘胺(mitonafile)；刺尾魚毒素(mitotoxin)纖維母細胞生長因子-皂草素(saporin)；米托蔥醌；莫法羅汀(mofarotene)；莫拉司亭(molgramostim)；單株抗體，人類絨毛膜促性腺激素；單磷醯脂質 A+分枝桿菌(mycobacterium)細胞壁 sk；莫哌達醇(mopidamol)；多重藥物抗藥性基因抑制劑；基於多重腫瘤阻抑劑 1 之療法；芥子抗癌劑；印度洋海綿 B (mycaperoxide B)；分枝桿菌細胞壁提取物；美拉普龍(myriaporone)；N-乙酰醯基地那林(N-acetyldinaline)；N-取代之苯甲醯胺；那法瑞林(nafarelin)；那瑞替普(nagrestip)；納洛酮(naloxone)+噴他佐辛(pentazocine)；納帕維(napavin)；萘萘二醇(naphterpin)；那托司亭(nartograstim)；奈達鉑(nedaplatin)；奈莫柔比星(nemorubicin)；奈立磷酸(neridronic acid)；中性肽鏈內切酶；尼魯米特(nilutamide)；尼薩黴素(nisamycin)；氧化氮調節劑；氮氧化物抗氧化劑；尼圖侖(nitrullyn)；O6-苳基鳥嘌呤；奧曲肽(octreotide)；奧克西農(okicenone)；寡核苷酸；奧那司酮(onapristone)；昂丹司瓊(ondansetron)；昂丹司瓊；奧拉辛(oracin)；口服細胞介素誘導物；奧馬鉑；奧沙特隆(osaterone)；奧沙利鉑；奧索諾黴素(oxaunomycin)；帕洛胺(palauamine)；棕櫚醯基根瘤菌素(palmitoylrhizoxin)；帕米磷酸(pamidronic acid)；人參炔三醇(panaxytriol)；帕諾米芬(panomifene)；副球

菌素(parabactin)；帕澤普汀(pazelliptine)；培門冬酶；培地辛(peldesine)；聚戊醣多硫化鈉；噴司他汀；噴曲唑(pentozole)；全氟溴烷(perflubron)；培磷醯胺；紫蘇醇(perillyl alcohol)；苯連氮黴素(phenazinomycin)；乙酸苯酯；磷酸酶抑制劑；必醫你舒(picibanil)；鹽酸匹魯卡品(pilocarpine hydrochloride)；吡柔比星(pirarubicin)；吡曲克辛(piritrexim)；帕斯婷 A (placetinA)；帕斯婷 B；纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑；鉑錯合物；鉑化合物；鉑-三胺錯合物；吡吩姆鈉；泊非黴素；普賴松(prednisone)；丙基雙吡啶酮；前列腺素 J2；蛋白質酶抑制劑；基於蛋白質 A 之免疫調節劑；蛋白質激酶 C 抑制劑；微藻；蛋白質酪胺酸磷酸酶抑制劑；嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑；紅紫素；吡啶啉吡啶；吡啶酸化(pyridoxylated)血紅素聚氧乙烯共軛物；raf 拮抗劑；雷替曲塞(raltitrexed)；雷莫司瓊(ramosetron)；ras 法尼基蛋白質轉移酶抑制劑(ras farnesyl protein transferase inhibitor)；ras 抑制劑；ras-GAP 抑制劑；去甲基化瑞替普汀(retelliptine demethylated)；依替膦酸銻 Re 186(rhenium Re 186 etidronate)；根瘤菌素；核糖酶；R11 視黃醯胺(R11 retinamide)；羅穀亞胺；羅希吐鹼(rohitukine)；羅莫肽(romurtide)；羅喹美克(roquinimex)；盧比吉農 B1 (rubiginone B1)；如波西(ruboxyl)；沙芬戈；塞妥平(saintopin)；SarCNU；肌肉葉綠醇 A (sarcophytol A)；沙格司亭(sargramostim)；Sdi 1 模擬物；司莫司汀；衰老衍生之抑制劑 1；有義寡核苷酸；信號轉導抑制劑；信號轉導調節劑；單鏈抗原結合蛋白質；西佐喃(sizofiran)；索布佐生(sobuzoxane)；硼卡鈉(sodium borocaptate)；苯基乙酸鈉；索啞醇(solverol)；體介素結合蛋白；索納明(sonermin)；膦門冬酸(sparfosic acid)；穗黴素 D (spicamycin D)；螺莫司汀；脾臟五肽(splenopentin)；海綿抑制素 1 (spongistatin1)；角鯊胺(squalamine)；幹細胞抑制劑；幹細胞分裂抑制劑；密擠青黴醯胺(stipiamide)；基質溶素抑制劑；亞硫醯胺腺苷(sulfinosine)；強效血管活性腸肽拮抗劑；磺酸化偏端黴素(suradista)；蘇拉明(suramin)；苦馬豆素

(swainsonine)；合成醯胺聚醯；他莫司汀(tallimustine)；他莫昔芬甲碘化物；牛磺莫司汀(tauromustine)；他紮羅汀(tazarotene)；替可加蘭鈉；喃氟啉；特魯拉吡喃鎘鹽(tellurapyrylium)；端粒酶抑制劑；替莫卜吩；替莫唑胺；替尼泊苷；四氯癸烷氧化物(tetrachlorodecaoxide)；四唑明(tetrazomine)；唐松草鹼(thaliblastine)；噻可拉林(thiocoraline)；血小板生成素；血小板生成素模擬物；胸腺法新(thymalfasin)；促胸腺生成素受體激動劑；胸腺曲南(thymotrinan)；促甲狀腺激素；乙基錫初紫紅素(tin ethyl etiopurpurin)；替拉紫明；二氯化二茂鈦；托普森亭(topsentin)；托瑞米芬；全能幹細胞因子；轉譯抑制劑；維 A 酸；三乙醯基尿苷；曲西立濱；三甲曲沙；曲普瑞林；托烷司瓊(tropisetron)；妥羅特來(turosteride)；酪胺酸激酶抑制劑；酪胺酸磷酸化抑制劑(tryphostin)；UBC 抑制劑；烏苯美司(ubenimex)；尿殖竇衍生之生長抑制因子；尿激酶受體拮抗劑；伐普肽；伐若啉 B (variolin B)；載體系統，紅血球基因療法；維拉雷瑣(velaresol)；藜蘆胺(veramine)；維爾丁(verdin)；維替泊芬；長春瑞濱；長春磷汀(vinxaltine)；整合素拮抗劑(vitaxin)；紮諾特龍(zanoterone)；亞苳維 C (zilascorb)；淨司他汀斯酯(zinostatinstimalamer)；5-氟尿嘧啶；及若克瘤。

【0173】 在一些實施例中，抗癌藥劑/藥物係穩定微管之藥劑。如本文所使用，「微管蛋白穩定劑」意指由於微管之穩定化而阻止 G2-M 期細胞來起作用之抗癌藥劑/藥物。微管蛋白穩定劑之實例包括 ACLITAXEL[®]及 Taxol[®]類似物。微管蛋白穩定劑之其他實例包括(但不限於)以下上市藥物及正在研發之藥物：圓皮海綿內酯(Discodermolide)(亦稱為 NVP-XX-A-296)；埃博黴素(Epothilone)(例如埃博黴素 A、埃博黴素 B、埃博黴素 C (亦稱為去氧埃博黴素 A 或 dEpoA)；埃博黴素 D (亦稱為 KOS-862、dEpoB 及去氧埃博黴素 B)；埃博黴素 E；埃博黴素 F；埃博黴素 B N-氧化物；埃博黴素 A N-氧化物；16-氮雜-埃博黴素 B；21-胺基埃博黴素 B (亦稱為 BMS-310705)；21-羥基埃博黴素 D (亦稱為去氧埃博黴素 F 及

dEpoF)、26-氟埃博黴素)；FR-182877 (Fujisawa，亦稱為 WS-9885B)、BSF-223651 (BASF，亦稱為 ILX-651 及 LU-223651)；AC-7739 (Ajinomoto，亦稱為 AVE-8063A 及 CS-39.HCl)；AC-7700 (Ajinomoto，亦稱為 AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl 及 RPR-258062A)；富吉耐德 B(Fijianolide B)；勞力馬德 (Laulimalide)；卡立百索德(Caribaeoside)；卡立百林(Caribaeolin)；根薯酮內酯 (Taccalonolide)；艾榴塞洛素(Eleutherobin)；匍枝珊瑚醇(Sarcodictyin)；勞力馬德；迪泰他汀-1 (Dictyostatin-1)；麻風樹烷酯(Jatrophane ester)；以及其類似物及衍生物。

【0174】 在另一實施例中，抗癌藥劑/藥物係抑制微管之藥劑。如本文所使用，「微管蛋白抑制劑」意指藉由抑制微管蛋白聚合或微管組裝來起作用之抗癌藥劑。微管蛋白抑制劑之實例包括(但不限於)以下上市藥物及正在研發中之藥物：厄布洛唑(亦稱為 R-55104)；尾海兔素 10 (Dolastatin 10，亦稱為 DLS-10 及 NSC-376128)；羥乙磺酸米伏布林(Mivobulin isethionate，亦稱為 CI-980)；長春新鹼；NSC-639829；ABT-751 (Abbott，亦稱為 E-7010)；阿托海汀(Altorhyrtin，例如阿托海汀 A 及阿托海汀 C)；海綿抑制素(例如海綿抑制素 1、海綿抑制素 2、海綿抑制素 3、海綿抑制素 4、海綿抑制素 5、海綿抑制素 6、海綿抑制素 7、海綿抑制素 8 及海綿抑制素 9)；鹽酸西馬多丁(Cemadotin hydrochloride，亦稱為 LU-103793 及 NSC-D-669356)；奧里斯他汀 PE(Auristatin PE，亦稱為 NSC-654663)；索利多汀(Soblidotin，亦稱為 TZT-1027)、LS-4559-P (Pharmacia，亦稱為 LS-4577)；LS-4578 (Pharmacia，亦稱為 LS-477-P)；LS-4477 (Pharmacia)、LS-4559 (Pharmacia)；RPR-112378 (Aventis)；硫酸長春新鹼；DZ-3358 (Daiichi)；GS-164 (Takeda)；GS-198 (Takeda)；KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences)；SAH-49960 (Lilly/Novartis)；SDZ-268970 (Lilly/Novartis)；AM-97 (Armad/Kyowa Hakko)；AM-132 (Armad)；AM-138 (Armad/Kyowa Hakko)；IDN-5005 (Indena)；

克利特非辛 52 (亦稱為 LY-355703)；維替左醯胺(Vitilevuamide)；妥布賴森 A(Tubulysin A)；卡納登索(Canadensol)；矢車菊黃素(Centaureidin，亦稱為 NSC-106969)；T-138067 (Tularik，亦稱為 T-67、TL-138067 及 TI-138067)；COBRA-1 (Parker Hughes Institute，亦稱為 DDE-261 及 WHI-261)；H10 (Kansas State University)；H16 (Kansas State University)；恩考司丁 A1(Oncocidin A1，亦稱為 BTO-956 及 DIME)；DDE-313 (Parker Hughes Institute)；SPA-2 (Parker Hughes Institute)；SPA-1 (Parker Hughes Institute，亦稱為 SPIKET-P)；3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine，亦稱為 MF-569)；那可丁(Narcosine，亦稱為 NSC-5366)；那卡丁(Nascapine)、D-24851 (Asta Medica)、A-105972 (Abbott)；哈米特林(Hemiasterlin)；3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine，亦稱為 MF-191)；TMPN (Arizona State University)；乙醯丙酮二茂鈦(Vanadocene acetylacetonate)；T-138026 (Tularik)；曼薩曲爾(Monsatrol)；依那斯納(Inanocine，亦稱為 NSC-698666)；3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine)；A-204197 (Abbott)；T-607 (Tularik，亦稱為 T-900607)；RPR-115781 (Aventis)；艾榴塞洛素(例如去甲基艾榴塞洛素、去乙醯基艾榴塞洛素、異艾榴塞洛素 A 及 Z-艾榴塞洛素)；軟海綿素 B；D-64131 (Asta Medica)；D-68144 (Asta Medica)；重氮耐德 A (Diazonamide A)；A-293620 (Abbott)；NPI-2350 (Nereus)；TUB-245 (Aventis)；A-259754 (Abbott)；地佐他汀(Diozostatin)；(-)-苯基阿夕斯汀((-)-Phenylahistin，亦稱為 NSCL-96F037)；D-68838 (Asta Medica)；D-68836 (Asta Medica)；肌基質蛋白 B (Myoseverin B)；D-43411 (Zentaris，亦稱為 D-81862)；A-289099 (Abbott)；A-318315 (Abbott)；HTI-286 (亦稱為 SPA-110，三氟乙酸鹽)(Wyeth)；D-82317 (Zentaris)；D-82318 (Zentaris)；SC-12983 (NCI)；瑞伐斯他汀磷酸鈉(Resverastatin phosphate sodium)；BPR-0Y-007 (National Health Research Institutes)；SSR-250411 (Sanofi)；康布瑞塔卡汀 A4；艾日布林(Halaven®)；以及

其類似物及衍生物。

【0175】 在其他實施例中，本發明之化合物係與一或多種烷基化劑、抗代謝物、天然產物或激素組合使用。

【0176】 可用於本發明之方法中之烷基化劑之實例包括(但不限於)氮芥(例如，鹽酸甲基二氯乙胺(mechloroethamine)、環磷醯胺、苯丁酸氮芥、美法侖等)、乙烯亞胺及甲基三聚氰胺(例如，六甲基三聚氰胺、噻替哌)、烷基磺酸鹽(例如，白消安)、亞硝基脲(例如，卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、鏈脲黴素等)或三氮烯(鵝絨咪胺(decarbazine)等)。

【0177】 可用於本發明之方法中之抗代謝物之實例包括(但不限於)葉酸類似物(例如，胺甲喋呤)或嘧啶類似物(例如，氟尿嘧啶、氟尿苷(floxouridine)、阿糖胞苷)及嘌呤類似物(例如，巯嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他汀)。可用於本發明之方法中之天然產物之實例包括(但不限於)長春花生物鹼(例如，長春鹼、長春新鹼)、表鬼臼毒素(例如，依託泊苷、替尼泊苷)、抗生素(例如，放線菌素 D、道諾黴素、多柔比星、博來黴素、普卡黴素、絲裂黴素)或酶(例如，L-天門冬醯胺酶)。

【0178】 可用於治療癌症之激素及拮抗劑之實例包括(但不限於)腎上腺皮質類固醇(例如，普賴松)、助孕素(例如，乙酸羥基孕酮、乙酸甲地孕酮、乙酸甲羥孕酮)、雌激素(例如，己烯雌酚、乙炔雌二醇)、抗雌激素(例如，他莫昔芬)、雄激素(例如，丙酸睪酮、氟羥甲基睪酮)、抗雄激素(例如，氟他胺(flutamide))及促性腺激素釋放激素類似物(例如，亮丙立德)。

【0179】 可與本發明之化合物組合使用用於治療癌症之其他藥劑包括鉑配位錯合物(例如，順鉑、卡鉑)、蒽二酮(例如，米托蒽醌)、經取代之脲(例如，羥基脲)、甲胛衍生物(例如，丙卡巴胛)及腎上腺皮質阻抑劑(例如，米托坦、胺魯米特)。可與本發明之化合物組合使用之其他抗癌藥劑/藥物包括(但不限於)肝臟 X 受體(LXR)調節劑、包括 LXR 激動劑及 LXR β -選擇性激動劑；芳香烴受體(AhR)

抑制劑；酶聚 ADP 核糖聚合酶(PARP)之抑制劑，包括奧拉帕尼(olaparib)、依尼帕尼(iniparib)、盧卡帕尼(rucaparib)、維力帕尼(veliparib)；血管內皮生長因子(VEGF)受體酪胺酸激酶之抑制劑，包括西地尼布(cediranib)；程式性細胞死亡蛋白 1 (PD-1)抑制劑，包括尼沃魯單抗(Bristol-Myers Squibb Co.)及派姆單抗(pembrolizumab) (Merck &Co., Inc.；MK-3475)；MEK 抑制劑，包括考比替尼(cobimetinib)；B-Raf 酶抑制劑，包括威羅菲尼；細胞毒性 T 淋巴球抗原(CTLA-4)抑制劑，包括曲美目單抗(tremelimumab)；程式性死亡-配體 1 (PD-L1)抑制劑，包括 MEDI4736 (AstraZeneca)；Wnt 路徑之抑制劑；表皮生長因子受體(EGFR)之抑制劑，包括 AZD9291 (AstraZeneca)、厄洛替尼、吉非替尼、帕尼單抗及西妥昔單抗；腺苷 A2A 受體抑制劑；腺苷 A2B 受體抑制劑；集落刺激因子-1 受體(CSF1R)抑制劑，包括 PLX3397 (Plexxikon)以及 CD73 之抑制劑。

【0180】 本發明之化合物可與一或多種包括免疫檢查點抑制劑之治療策略組合使用，該等免疫檢查點抑制劑包括 PD-1、PD-L1 及 CTLA-4 之抑制劑。

【0181】 本發明之化合物可與一或多種選自以下之抗癌藥劑組合使用：MCL-1 抑制劑，例如高三尖杉酯鹼(homoharringtonin，HHT)及奧馬西他辛(omacetaxine)；BCL-2 抑制劑，例如維尼克拉(venetoclax，ABT-199)、納維克拉(navitoclax，ABT-263)、ABT-737、棉酚(AT-101)、雙棉酚酮(apogossypolone，ApoG2)及歐貝克拉(obatoclax)；核輸出之選擇性抑制劑(SINE)，例如昔利尼塞(selinexor，KPT-330)。

【0182】 在具體實施例中，本發明之化合物係與一或多種選自以下之抗癌藥劑組合使用來治療白血病：胺甲喋呤(Abitrexate[®]；Folex[®]；Folex PFS[®]；Mexate[®]；Mexate-AQ[®])；奈拉濱(Arranon[®])；博納吐單抗(blinatumomab) (Blincyto[®])；鹽酸柔紅黴素(rubidomycin hydrochloride)或鹽酸道諾黴素(Cerubidine[®])；環磷醯胺(Clafen[®]；Cytosan[®]；Neosar[®])；氯法拉濱(Clofarex[®]；Clolar[®])；阿糖胞苷

(Cytosar-U[®] ; Tarabine PFS[®]) ; 達沙替尼(Sprycel[®]) ; 鹽酸多柔比星 ; 天門冬醯胺酶菊歐氏桿菌(*Erwinia chrysanthemi*) (Erwinaze) ; 甲磺酸伊馬替尼(Gleevec[®]) ; 鹽酸帕納替尼(ponatinib hydrochloride) (Iclusig[®]) ; 巯嘌呤(Purinethol ; 普利先(Purixan)) ; 培門冬酶(Oncaspar[®]) ; 普賴松 ; 硫酸長春新鹼(Oncovin[®]、Vincasar PFS[®]、Vincrex[®]) ; 硫酸長春新鹼脂質體(Marqibo[®]) ; hyper-CVAD (分餾環磷醯胺、長春新鹼、阿德力黴素及地塞米松) ; 三氧化砷(Trisenox[®]) ; 鹽酸伊達比星(Idamycin[®]) ; 鹽酸米托蒽醌 ; 硫鳥嘌呤(Tablod[®]) ; ADE (阿糖胞苷、道諾黴素及依託泊苷) ; 阿侖珠單抗(Lemtrada[®]、Campath[®]) ; 苯丁酸氮芥(Ambochlorin[®]、Amboclorin[®]、Leukeran[®]、Linfolizin[®]) ; 奧法木單抗(ofatumumab) (Arzerra[®]) ; 鹽酸苯達莫司汀(bendamustinehydrochloride) (Treanda[®]) ; 磷酸氟達拉濱(Fludara[®]) ; 奧妥珠單抗(obinutuzumab) (Gazyva[®]) ; 依魯替尼(ibrutinib) (Imbruvica[®]) ; 艾代拉里昔(idelalisib) (Zydelig[®]) ; 鹽酸氮芥(Mustargen[®]) ; 利妥昔單抗(Rituxan[®]) ; 苯丁酸氮芥-普賴松 ; CVP (環磷醯胺、長春新鹼及普賴松) ; 伯舒替尼(bosutinib) (Bosulif[®]) ; 白消安(Busulfex[®] ; Myleran[®]) ; 美琥他辛(omacetaxine mepesuccinate , Synribo[®]) ; 尼羅替尼(nilotinib) (Tasigna[®]) ; Intron[®] A (重組干擾素 α -2b) ; DOT1L 抑制劑, 包括 EPZ-5676 (Epizyme, Inc.) ; 及溴結構域及外末端基序(BET)蛋白質之抑制劑(BET 抑制劑), 包括 MS417、JQ1、I-BET 762 及 I-BET 151。

【0183】 本發明之化合物可與一或多種其他藥劑或療法組合使用來治療胰島素抗性、糖尿病前期、糖尿病(例如, 2 型糖尿病或 1 型糖尿病)及糖尿病風險, 該(等)其他藥劑或療法包括(但不限於)胰島素及胰島素類似物, 例如 Humulin[®] (Eli Lilly)、Lantus[®] (Sanofi Aventis)、Novolin[®] (Novo Nordisk)及 Exubera[®] (Pfizer) ; Avandamet[®] (鹽酸二甲雙胍(metformin HCl)及馬來酸羅格列酮(rosiglitazone maleate), GSK) ; Avandaryl[®] (格列美脲(glimepiride)及馬來酸羅格列酮, GSK) ; Metaglip[®] (格列吡嗪(glipizide)及鹽酸二甲雙胍, Bristol Myers

Squibb)；Glucovance[®] (格列本脲(glyburide)及鹽酸二甲雙胍，Bristol Myers Squibb)；PPAR γ 激動劑，例如 Avandia[®] (馬來酸羅格列酮，GSK)及 Actos[®] (鹽酸吡格列酮(pioglitazone hydrochloride)，Takeda/Eli Lilly)；磺醯脲，例如 Amaryl[®] (格列美脲，Sanofi Aventis)、Diabeta[®] (格列本脲，Sanofi Aventis)、Micronase[®]/Glynase[®] (格列本脲，Pfizer)及 Glucotrol[®]/Glucotrol XL[®] (格列吡嗪，Pfizer)；美格替耐(meglitinide)，例如 Prandin[®]/NovoNorm[®] (瑞格列奈(repaglinide)，Novo Nordisk)、Starlix[®] (那格列奈(nateglinide)，Novartis)及 Glufast[®] (米格列奈(mitiglinide)，Takeda)；雙胍，例如 Glucophage[®]/Glucophage XR[®] (鹽酸二甲雙胍，Bristol Myers Squibb)及 Glumetza[®] (鹽酸二甲雙胍，Depomed)；噻唑啉二酮；胰澱素類似物；GLP-1 類似物；DPP-IV 抑制劑，例如 Januvia[®] (西他列汀(sitagliptin)，Merck)及 Galvus[®] (維達列汀(vildagliptin)，Novartis)；PTB-1 B 抑制劑；蛋白激酶抑制劑(包括 AMP 活化之蛋白激酶抑制劑)；升糖素拮抗劑、肝醣合成激酶-3 β 抑制劑；葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑；肝醣磷酸化酶抑制劑；鈉葡萄糖共轉運蛋白抑制劑；及 α -葡萄糖苷酶抑制劑、例如 Glycet[®] (米格列醇(miglitol)，Pfizer)；他汀類、貝特類(fibrates)及 Zetia[®] (伊澤替米貝(ezetimibe))； α -阻滯劑； β -阻滯劑；鈣通道阻滯劑；利尿劑；血管緊縮素轉換酶(ACE)抑制劑；雙 ACE 及中性肽鏈內切酶(NEP)抑制劑；血管緊縮素-受體阻滯劑(ARB)；醛固酮合成酶抑制劑；醛固酮-受體拮抗劑；內皮素受體拮抗劑；奧利司他(orlistat)；芬特明(phentermine)；西布曲明(sibutramine)；Acomplia[®] (利莫那班(rimonabant))；噻唑啉二酮(例如，羅格列酮、吡格列酮)；SGLT 2 抑制劑(例如，達格列淨(dapagliflozin)、依碳酸瑞格列淨(remogliflozin etabonate)、舍格列淨(sergliflozin)、坎格列淨(canagliflozin)及 1-氯-4-(β -D-葡萄吡喃糖-1-基)-2-[4-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯)；PPAR- γ -激動劑(例如，GI 262570)及拮抗劑；PPAR- γ/α 調節劑(例如，KRP 297)； α -葡萄糖苷酶抑制劑(例如，阿卡波糖

(acarbose)、伏格列波糖(voglibose)); DPPIV 抑制劑(例如, Januvia® (西他列汀)、Galvus®/Zomelis® (維達列汀)、Onglyza® (沙格列汀(saxagliptin))、Nesina®/Vipidia® (阿格列汀(alogliptin))及 Tradjenta®/Trajenta® (利拉利汀(linagliptin))) ; α 2-拮抗劑 ; 類升糖素蛋白質-1 (GLP-1)受體激動劑及類似物(例如, 艾賽那肽-4 (exendin-4)) ; 胰澱素 ; 蛋白質酪胺酸磷酸酶 1 之抑制劑 ; 影響肝臟中失調葡萄糖產生之物質, 例如, 葡萄糖-6-磷酸酶或果糖-1,6-雙磷酸酶、肝醣磷酸化酶之抑制劑 ; 升糖素受體拮抗劑 ; 磷酸烯醇丙酮酸羧化激酶之抑制劑 ; 糖原合成激酶及葡萄糖激酶活化劑 ; 降脂藥劑, 例如 HMG-CoA-還原酶抑制劑(例如, 辛伐他汀、阿托伐他汀) ; 貝特類(例如, 苯紮貝特(bezafibrate)、非諾貝特(fenofibrate))、菸鹼酸及其衍生物、PPAR- α 激動劑、PPAR- δ 激動劑 ; ACAT 抑制劑(例如, 阿伐麥布(avasimibe)) ; 膽固醇吸收抑制劑, 例如伊澤替米貝 ; 膽汁酸結合物質, 例如考來烯胺(cholestyramine) ; 迴腸膽汁酸轉運抑制劑 ; HDL 升高化合物, 例如 CETP 抑制劑及 ABC1 調控劑 ; 用於治療肥胖之活性物質, 例如西布曲明及四氫利普他汀(tetrahydrolipostatin) ; SDRI ; 阿索開(axokine) ; 瘦蛋白(leptin) ; 瘦蛋白模擬物 ; 大麻素 1 受體之拮抗劑 ; 及 MCH-1 受體拮抗劑 ; MC4 受體激動劑 ; NPY5 及 NPY2 拮抗劑 ; β 3 腎上腺素能激動劑, 例如 SB-418790 及 AD-9677 ; 5HT2c 受體之激動劑 ; GABA-受體拮抗劑 ; Na-通道阻滯劑 ; 托吡酯(topiramate) ; 蛋白激酶 C 抑制劑 ; 晚期醣化終末產物抑制劑 ; 及醛醣還原酶抑制劑。

醫藥調配物、投與及劑型

【0184】 當用作醫藥時, 本發明化合物可以醫藥組合物之形式來投與, 該醫藥組合物係指本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽及至少一種醫藥上可接受之載劑之組合。該等組合物可以醫藥界熟知之方式來製備且可藉由各種途徑來投與, 此端視期望局部治療抑或全身治療且端視欲治療區域而定。投與可為局部(包括眼部及黏膜, 包括鼻內、陰道及直腸遞送)、肺(例如, 藉由吸入或吹入粉劑或

氣溶膠，包括藉由噴霧器；氣管內、鼻內、表皮及經皮)、經眼、經口或非經腸。經眼遞送之方法可包括局部投與(滴眼劑)、經結膜下、經眼周或玻璃體內注射或藉由球囊導管引入或將眼部插入件以手術方式置於結膜囊中。非經腸投與包括靜脈內、動脈內、皮下、腹腔內或肌內注射或輸注；或顱內投與，例如，鞘內或腦室內投與。非經腸投與可呈單一濃注劑量之形式，或可藉由(例如)連續灌注幫浦進行。用於局部投與之醫藥組合物及調配物可包括經皮貼劑、軟膏、洗劑、乳霜、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧劑、液體及粉劑。習用醫藥載劑、水溶液、粉劑或油性基質、增稠劑及諸如此類可能係必需或合意的。

【0185】 本發明亦包括含有一或多種上述本發明化合物作為活性成分與一或多種醫藥可接受載劑之組合之醫藥組合物。在製備本發明組合物中，通常將活性成分與賦形劑混合，藉由賦形劑進行稀釋或以(例如)膠囊、小藥囊、紙或其他容器之形式包封在此一載劑內。當賦形劑用作稀釋劑時，其可為固體、半固體或液體材料，其充當活性成分之媒劑、載劑或介質。因此，該等組合物可呈以下形式：錠劑、丸劑、粉劑、菱形錠劑、小藥囊、扁囊劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣溶膠(作為固體或在液體介質中)、含有(例如)至多 10 重量% 活性化合物之軟膏、軟及硬明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌包裝粉劑。

【0186】 本文所闡述之化合物或組合物可使用有效治療或減輕一或多種本文所闡述疾病及病況之嚴重性之任一量及任一投與途徑來投與患者。所需要之確切量將在個體間變化，此端視個體之物種、年齡及整體狀況、感染之嚴重性、疾病或病症、特定藥劑、其投與模式及諸如此類而定。所提供化合物較佳調配成特定單位劑型以便於投與及劑量均勻。如本文所用表述「單位劑型」係指適於欲治療患者之藥劑之物理離散單位。

【0187】 本發明化合物之治療劑量可根據(例如)治療之具體用途、化合物之投與方式、患者之健康及狀況及開處方醫師之判斷變化。醫藥組合物中本發明化

合物之比例或濃度可端視多種因素(包括劑量、化學特徵(例如，疏水性)及投與途徑)而變化。例如，本發明化合物可以含有約 0.1 w/v%至約 10 w/v%化合物之生理緩衝液水溶液來提供用於非經腸投與。一些典型劑量範圍為每天約 1 µg/kg 體重至約 1 g/kg 體重。在一些實施例中，劑量範圍為每天約 0.01 mg/kg 體重至約 100 mg/kg 體重。劑量可能取決於以下變量：例如疾病或病症進展之類型及程度、特定患者之整體健康狀態、所選化合物之相對生物功效、賦形劑之配方及其投與途徑。可根據源自活體外或動物模型測試系統之劑量-反應曲線來推斷有效劑量。

實例

【0188】 如下文實例中所繪示，根據以下一般程序來製備化合物。應瞭解，儘管一般方法繪示某些本發明化合物之合成，但以下一般方法及業內普通技術人員已知之其他方法可應用於所有化合物及該等化合物中之每一者之子類及種類，如本文所闡述。

【0189】 在 CEM 反應器中使用發現 SP 系統實施微波反應。倘若呈現 NMR 數據，則光譜係在 Varian-400 (400 MHz)中獲得。光譜係以自四甲基矽烷之低磁場 ppm 來報告，其中質子數、多重性及在某些情形中偶合常數連同對氘化溶劑之參考一起係在括號內指示。亦使用手冊中所闡述之標準方法藉由 ISCO 急速層析系統來純化化合物。

【0190】 藉由如下文所闡述之酸性、鹼性或中性製備型 HPLC 方法來純化化合物。

製備型 RP-HPLC 方法 A

【0191】 RP-HPLC (C-18, Boston Green ODS 150*30mm*5µm；溶析劑梯度：水+0.1% TFA /乙腈= 81:19 至 51:49)

【0192】 移動相 A：水+0.1%TFA；移動相 B：CH₃CN；流速：30 mL/min；

檢測：UV 220 nm / 254 nm；管柱：Boston Green ODS 150*30mm*5 μ m；管柱溫度：30°C。

時間(min)	A%	B%
0.00	81	19
8.00	51	49
8.20	0	100
10.00	0	100

製備型 RP-HPLC 方法 B

【0193】 RP-HPLC (C-18, Phenomenex Synergi C18 250*21.2mm*4 μ m；溶析劑梯度：水+0.1% TFA / 乙腈= 75:25 至 45:55)。

【0194】 移動相 A：水+0.1%TFA；移動相 B：CH₃CN；流速：25 mL/min；檢測：UV 220 nm / 254 nm；管柱：Phenomenex Synergi C18 250*21.2mm*4 μ m；管柱溫度：30°C。

時間(min)	A%	B%
0.00	75	25
10.00	45	55
10.20	0	100
12.00	0	100

製備型 RP-HPLC 方法 C

【0195】 RP-HPLC (C-18, Phenomenex Synergi C18 250*21.2mm*4 μ m；溶析劑梯度：水+0.05%HCl / 乙腈= 82:18 至 52:48)。

【0196】 移動相 A：具有 0.05% HCl 之水；移動相 B：CH₃CN；流速：30 mL/min；檢測：UV 220 nm / 254 nm；管柱：Phenomenex Gemini 150*30mm*4 μ m；管柱溫度：30°C。

時間(min)	A%	B%
0.00	82	18
8.00	52	48
8.20	0	100
10.00	0	100

製備型 RP-HPLC 方法 D

【0197】 RP-HPLC (C-18, Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μm；溶析劑梯度：水+0.05%氫氧化銨/乙腈= 30:70 至 0:100)。

【0198】 移動相 A：具有 0.05%氫氧化銨之水；移動相 B：CH₃CN；流速：25 mL/min；檢測：UV 220 nm / 254 nm；管柱：Phenomenex Gemini 150*25mm*10μm；管柱溫度：30°C。

時間(min)	A%	B%
0.00	30	70
8.00	0	100
8.20	0	100
10.00	0	100

製備型 RP-HPLC 方法 E

【0199】 移動相 A：具有 0.1% TFA 之水；移動相 B：具有 0.1% TFA 之乙腈；流速：25 mL/min；檢測：UV 220 nm / 254 nm；管柱：C-18 Synergi Max-RP 150*30mm*4μm；管柱溫度：30°C。

時間(min)	A%	B%
0.00	90	10
12.00	60	40
12.20	10	90

13.5 90 10

中性製備型 HPLC 方法 F

【0200】 移動相 A：水

【0201】 移動相 B：CH₃CN

【0202】 流速：120 mL/min。

【0203】 檢測：UV 220 nm / 254 nm

【0204】 管柱：Phenomenex Synergi Max-RP 250*50mm*10μm

【0205】 管柱溫度：30°C

時間(min)	A%	B%
0.00	80	20
23.00	35	65
23.20	0	100
26.00	0	100

製備型 HPLC 方法 G

【0206】 移動相 A：水(10mM NH₄HCO₃)

【0207】 移動相 B：CH₃CN

【0208】 流速：25 mL/min。

【0209】 檢測：UV 220 nm / 254 nm

【0210】 管柱：Xtimate C18 150 * 25 mm * 5μm

【0211】 管柱溫度：30°C

時間(min)	A%	B%
0.00	72	28
10.00	52	48
10.20	0	100

13.00 0 100

【0212】 LCMS 數據係藉由使用以下層析條件獲得：

LCMS 方法 A

【0213】 HPLC 系統：Waters ACQUITY；管柱：Waters ACQUITY CSH™ C18

1.7 μ M.Guard 管柱：Waters Assy. Frit, 0.2 μ M, 2.1 mm；管柱溫度：40°C。

【0214】 移動相：A：TFA：水(1：1000，v:v)；移動相 B：TFA：ACN (1：1000，v:v)；流速：0.65 mL/min；注入體積：2 μ L；獲取時間：約 1.5 min。

時間(min)	B%
---------	----

0	10
---	----

1.0	90
-----	----

1.2	10
-----	----

【0215】 質譜儀：Waters SQD；離子化：正性電子噴霧離子化(ESI)；模式掃描(100-1400 m/z，在每 0.2 秒內)；ES 毛細管電壓：3.5 kV；ES 錐孔電壓：25 V。源溫度：120°C；去溶劑化溫度：500°C；去溶劑化氣流量：氮設置 650 (L/h)；錐孔氣流量：氮設置 50 (L/h)。

LCMS 方法 B

【0216】 HPLC 系統：Waters ACQUITY；管柱：Waters ACQUITY CSH™ C18

1.7 μ M.Guard 管柱：Waters Assy. Frit, 0.2 μ M, 2.1 mm；管柱溫度：40°C。

【0217】 移動相：A：TFA：水(1：1000，v:v)；移動相 B：TFA：ACN (1：1000，v:v)；流速：0.65 mL/min；注入體積：2 μ L；獲取時間：約 1.5 min。

時間(min)	B%
---------	----

0.00	10
------	----

2	90
---	----

2.20	90
------	----

【0218】 質譜儀：Waters SQD；離子化：正性電子噴霧離子化(ESI)；模式掃描(100-1400 m/z，在每 0.2 秒內)；ES 毛細管電壓：3.5 kV；ES 錐孔電壓：25 v；源溫度：120°C；去溶劑化溫度：500°C；去溶劑化氣流量：氮設置 650 (L/h)；錐孔氣流量：氮設置 50 (L/h)。

LCMS 方法 C

管柱	MERCK, RP-18e 25-2mm	
移動相	A：水(4L)+TFA(1.5mL)	
	B：乙腈(4L)+TFA(0.75mL)	
	時間(min)	B%
	0	5
	0.7	95
	1.1	95
	1.11	5
	1.5	5
流速	1.5 mL/min	
波長	UV 220, 224 nm	
烘箱溫度	50°C	
MS 離子化	ESI	

LCMS 方法 D

管柱	Xbrige Shield RP-18,5 μm, 2.1*50mm	
移動相	A：水(1L)+NH ₃ H ₂ O(0.5mL)	
	B：乙腈	
	時間(min)	B%
	0	10
	2	80
	2.48	80
	2.49	10
	3	10
流速	1.0 mL/min	
波長	UV 220 nm	
烘箱溫度	30°C	
MS 離子化	ESI	

LCMS 方法 E

管柱	Xtimate C18 2.1*30mm,3μm
移動相	A：水(4L)+TFA(1.5mL)

	B：乙腈(4L)+TFA(0.75mL)	
	時間(min)	B%
	0	10
	0.9	80
	1.5	80
	1.51	10
	2	10
流速	1.2 mL/min	
波長	UV 220 nm	
烘箱溫度	50°C	
MS 離子化	ESI	

LCMS 方法 F

管柱	Xtimate C18 2.1*30mm,3μm	
移動相	A：水(4L)+TFA(1.5mL)	
	B：乙腈(4L)+TFA(0.75mL)	
	時間(min)	B%
	0	0
	0.9	60
	1.5	60
	1.51	0
	2	0
流速	1.2 mL/min	
波長	UV 220 nm	
烘箱溫度	50°C	
MS 離子化	ESI	

LCMS 方法 G

【0219】 HPLC 系統：Waters ACQUITY；管柱：Waters ACQUITY CSH™ C18 1.7 μM.Guard 管柱：Waters Assy. Frit, 0.2 μM, 2.1 mm；管柱溫度：40°C。

【0220】 移動相：A：TFA：水(1：1000，v:v)；移動相 B：TFA：ACN (1：1000，v:v)；流速：1 mL/min；注入體積：2 μL；獲取時間：約 115 min。

時間(min)	B%
0.1	10
2.0	10

14	90
15	90
16	10

【0221】 質譜儀：Waters SQD；離子化：正性電子噴霧離子化(ESI)；模式掃描(100-1400 m/z，在每 0.2 秒內)；ES 毛細管電壓：3.5 kV；ES 錐孔電壓：25 v。

【0222】 源溫度：120°C；去溶劑化溫度：500°C；去溶劑化氣流量：氮設置 650 (L/h)；錐孔氣流量：氮設置 50 (L/h)。

【0223】 以下係用於外消旋化合物之超臨界流體層析(SFC)分離方法：

方法 A

【0224】 儀器：Thar SFC 80；管柱：AD 250mm*30mm, 5μm；移動相：A：超臨界 CO₂，B：IPA (0.05% DEA)，A：B =80:20 (60 mL/min)；管柱溫度：38°C；噴嘴壓力：100 巴；噴嘴溫度：60°C；蒸發器溫度：20°C；微調器溫度：25°C；波長：220 nm。

方法 B

【0225】 儀器：SFC MG2；管柱：OJ 250mm*30mm，5μm；移動相：A：超臨界 CO₂，B：MeOH (0.05% DEA)，A:B =90:10 (70 mL/min)；管柱溫度：38°C；噴嘴壓力：100 巴；噴嘴溫度：60°C；蒸發器溫度：20°C；微調器溫度：25°C；波長：220nm。

X 射線粉末繞射(XRPD)方法 A

參數	值
儀器	Rigaku SmartLab System
幾何學	反射 BB
X 射線管	銅
單色化	β 過濾器
檢測器	D'teX PSD
電壓(kV)	40.00
電流(mA)	44.00

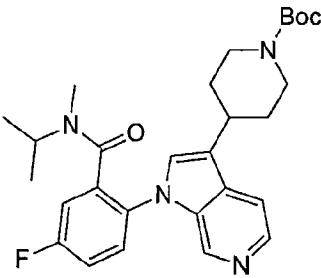
參數	值
起始角(2θ)	2.00
終止角(2θ)	70.00
步長(2θ)	0.04
掃描速度(2θ)	3.00
狹縫(S0deg, S1deg, S3mm)	1/3, 4, 13
量測類型	對稱 θ : 2θ
試樣架	Si 低背景
試樣旋轉(RPM)	75

【0226】 本發明係藉由以下實例來闡釋，其中可使用以下縮寫：

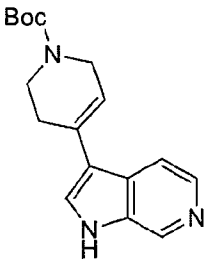
縮寫	含義
ACN	乙腈
BOP	(苯并三唑-1-基氧基)叁(二甲胺基)磷六氟磷酸鹽
BTC	碳酸雙(三氯甲基)酯
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIEA	二異丙基乙胺
DMA	二甲基乙醯胺
DMF	二甲基甲醯胺
dppf	1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵
EtN	三乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
h	小時
HATU	1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎗 3-氧化物六氟磷酸鹽。
HBTU	2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽
HCl	鹽酸
HPLC	高效液相層析
Im	咪唑
KI	碘化鉀
K ₃ PO ₄	磷酸鉀
LCMS	液相層析-質譜分析
LDA	二異丙基胺基鋰
min	分鐘

Me	甲基
mL	毫升
mmol	毫莫耳
mg	毫克
NaBH ₃ CN	氰基硼氫化鈉
RP	反相
RT	室溫
SFC	超臨界流體層析
SPhos Gen 2	氯(2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈾(II) ,
t _R , t _r , R _t ,	保留時間
TBAF	四丁基氟化鉍
TBDMS	第三丁基二甲基矽基
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析
XPhos	二環己基膦基-2',4',6'-三異-丙基-1,1'-聯苯

中間體 1. 4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



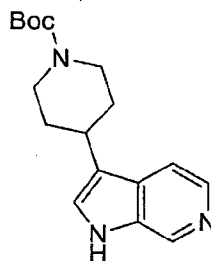
步驟 1：4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



【0227】 向 1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(25 g , 21.2 mmol)於乙二醇(250 mL)中之溶液中添加 4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(5 g , 25.4 mmol)及 KOH (24 g ,

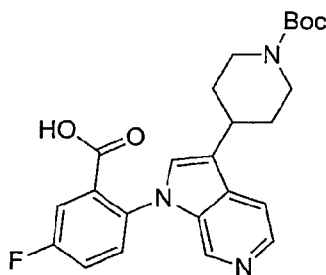
42.4 mmol)。將混合物在 100°C 下攪拌 2 天。用水稀釋混合物並用 EtOAc (500 mL $\times$ 3) 萃取。用鹽水 (2 L $\times$ 3) 洗滌合併之有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥，並過濾。濃縮濾液，並藉由 ISCO 管柱 (自 100% DCM 至於 DCM 中之 6% MeOH) 純化殘餘物以得到黃色油狀 4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯。產量：40 g (47%)；LCMS 方法 D：R_t = 1.819 min；(M+H)⁺ = 300.2。¹H NMR (DMSO-*d*₆)： δ ppm 11.66 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.04-4.05 (m, 2H), 3.56 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.50-2.55 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)。

步驟 2：4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



【0228】向 4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯 (40 g, 134 mmol) 於無水 MeOH:THF (500 mL, 1:1) 中之溶液中添加 Pd(OH)₂/C (4 g, 10%)。用 H₂ (40 psi) 將混合物吹掃並脫氣三次，隨後在 H₂ (40 psi) 下在 45°C 下攪拌 24 h。過濾混合物並濃縮濾液以得到 4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (30 g, 74% 產率)。LCMS 方法 D：R_t = 1.825 min；(M+H)⁺ = 302.2。¹H NMR (DMSO-*d*₆)： δ ppm 11.34 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.06 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.91-2.98 (m, 3H), 1.92 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.48-1.57 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。

步驟 3：2-(3-(1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟苯甲酸



【0229】 向 4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(10 g, 0.03 mol)於 DMF (200 mL)中之混合物中添加 5-氟-2-碘苯甲酸(8.3 g, 0.03 mol)、Cu (384 mg, 0.01 mol)及 K_2CO_3 (12 g, 0.09 mol)。用 N_2 將混合物脫氣並吹掃 3 次隨後在 N_2 下在 $130^\circ C$ 下加熱 17 h。過濾反應混合物並在減壓下濃縮濾液。將殘餘物添加至水(500 mL)中並添加 3 M HCl (aq.)至 pH = 3-4, 用 EtOAc/*i*-PrOH (v/v, 10/3, 3×400 mL)萃取, 並將合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥並過濾。在減壓下濃縮濾液以得到褐色固體狀 2-(3-(1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟苯甲酸。產量: 14 g (100%粗製物); LCMS 方法 C: $R_t = 0.645$ min; $(M+H)^+ = 440.3$ 。

步驟 4: 4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

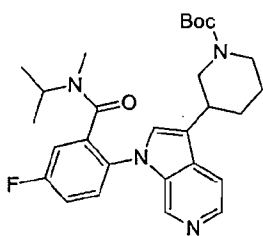
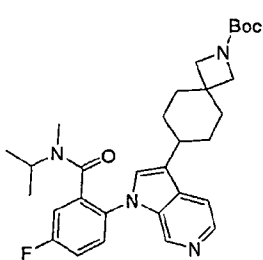
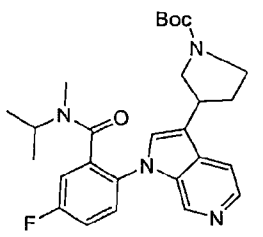
【0230】 向 2-(3-(1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟苯甲酸(5 g, 0.01 mol)於 DMF (100 mL)中之混合物中添加 N-甲基丙烷-2-胺(1.2 g, 0.02 mol)、HATU (7.6 g, 0.02 mol)及 DIEA (6.5 g, 0.05 mol)。用 N_2 將混合物脫氣並吹掃 3 次隨後在 N_2 下在 $20-28^\circ C$ 下加熱 2 h。在減壓下濃縮反應物。將殘餘物添加至水(50 mL)中, 用 EtOAc (3×80 mL)萃取, 並用水(3×60 mL)洗滌合併之有機層。將合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 並在減壓下濃縮濾液。藉由在矽膠上管柱層析(用石油醚/EtOAc = 1/1 溶析)來純化殘餘物以得到黃色油狀 4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。產量: 5.2 g (92%); LCMS 方法 D: $R_t = 2.574$

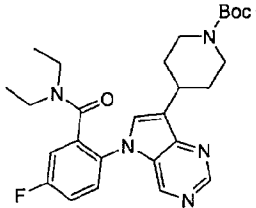
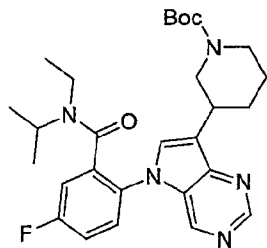
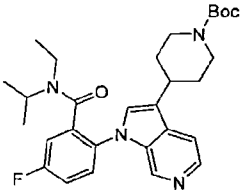
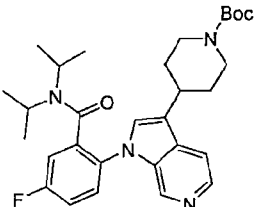
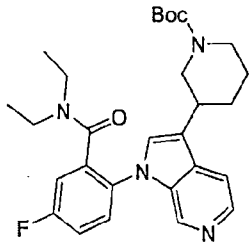
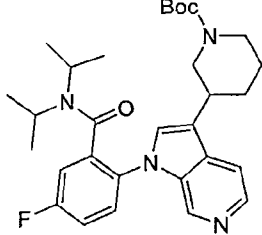
min ; (M+H)⁺ = 495.2 。 ¹H NMR (CD3OD) : δ ppm 8.50-8.65 (m, 1H), 8.15-8.25 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 1H), 4.40-4.55 (m, 0.5H), 4.15-4.30 (m, 2H), 3.55-3.65 (m, 0.5H), 3.05-3.15 (m, 1H), 2.90-3.05 (m, 2H), 2.65-2.70 (m, 1.5H), 2.45-2.50 (m, 1.5H), 2.00-2.10 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 2H), 1.45-1.55 (m, 9H), 0.95-1.15 (m, 3H), 0.15-0.60 (m, 3H) 。 ¹⁹F NMR (CD3OD) : δ ppm -113.22 至-113.44 。

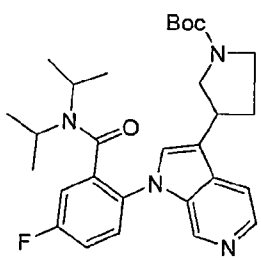
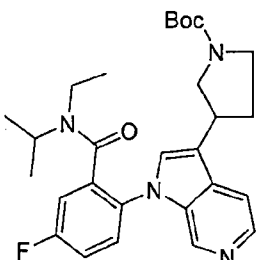
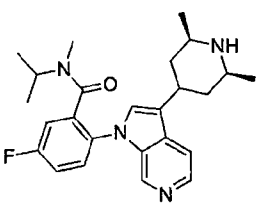
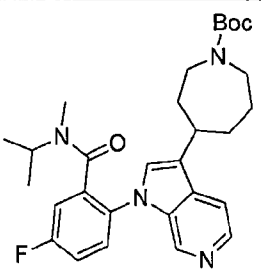
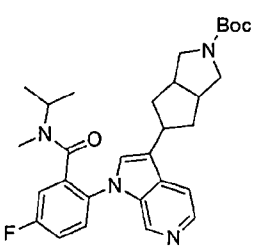
中間體 2-17.

【0231】 藉由上文針對中間體 1 所闡述之方法合成以下中間體。中間體 2-17 之表徵數據顯示於表 2 中。

表 1.

中間體編號	結構	名稱	起始酮	總體產率%
2		3-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯	1-Boc-3-六氫吡啶酮	32
3		7-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁基酯	7-側氧基-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁基酯	20
4		3-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯	Boc-3-吡咯啉酮	26

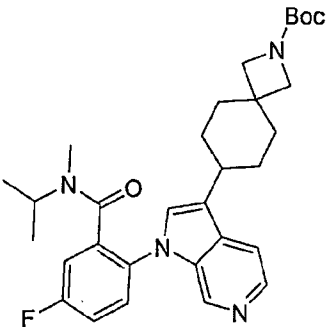
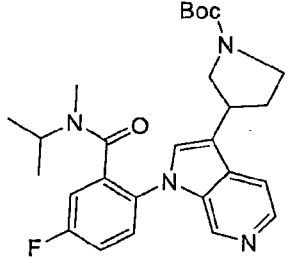
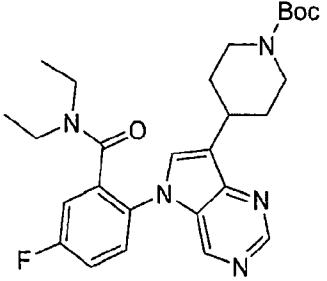
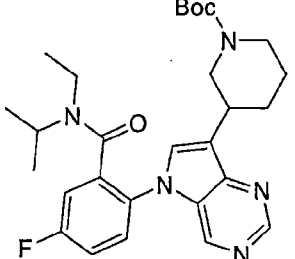
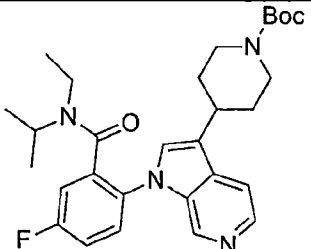
中間 體編 號	結構	名稱	起始酮	總體產率%
5		4-(5-(2-(二乙基胺 甲 醯 基)-4- 氟 苯 基)-5H- 吡 咯 并 [3,2-d]嘓 啶 -7-基) 六 氫 吡 啶 -1-甲 酸 第 三 丁 基 酯	Boc-4- 六 氫 吡 啶 酮	28
6		3-(5-(4-氟-2-(異丙 基 (乙 基) 胺 甲 醯 基) 苯 基)-5H-吡 咯 并 [3,2-d] 嘓 啶 -7- 基) 六 氫 吡 啶 -1-甲 酸 第 三 丁 基 酯	Boc-3- 六 氫 吡 啶 酮	31
7		4-(5-(4-氟-2-(異丙 基 (乙 基) 胺 甲 醯 基) 苯 基)-5H-吡 咯 并 [3,2-d] 嘓 啶 -7- 基) 六 氫 吡 啶 -1-甲 酸 第 三 丁 基 酯	Boc-4- 六 氫 吡 啶 酮	21
8		4-(1-(2-(二異丙基 胺 甲 醯 基)-4- 氟 苯 基)-1H- 吡 咯 并 [2,3-c] 嘓 啶 -3-基) 六 氫 吡 啶 -1-甲 酸 第 三 丁 基 酯	Boc-4- 六 氫 吡 啶 酮	8
9		3-(1-(2-(二乙基胺 甲 醯 基)-4- 氟 苯 基)-1H- 吡 咯 并 [2,3-c] 嘓 啶 -3-基) 六 氫 吡 啶 -1-甲 酸 第 三 丁 基 酯	Boc-4- 六 氫 吡 啶 酮	29
10		3-(1-(2-(二異丙基 胺 甲 醯 基)-4- 氟 苯 基)-1H- 吡 咯 并 [2,3-c] 嘓 啶 -3-基) 六 氫 吡 啶 -1-甲 酸 第 三 丁 基 酯	Boc-4- 六 氫 吡 啶 酮	8

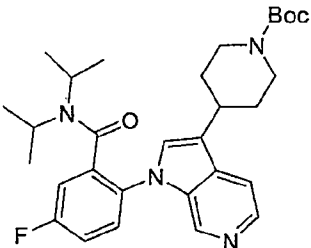
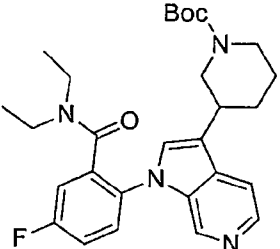
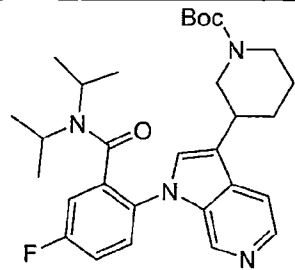
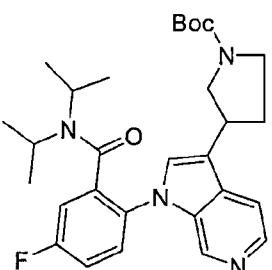
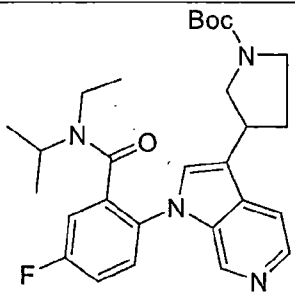
中間 體編 號	結構	名稱	起始酮	總體產率%
11		3-(1-(2-(二異丙基 胺甲醯基)-4-氟苯 基)-1H-吡咯并 [2,3-c]吡啶-3-基) 吡咯啶-1-甲酸第 三丁基酯	1-Boc-3- 吡咯啶 酮	20
12		3-(1-(2-(乙基(異 丙基)胺甲醯基)-4- 氟苯基)-1H-吡 咯并[2,3-c]吡啶 -3-基)吡咯啶-1-甲 酸第三丁基酯	1-Boc-3- 吡咯啶 酮	25
13		2-(3-((2S,6R)-2,6- 二甲基六氫吡啶 -4-基)-1H-吡咯并 [2,3-c]吡啶-1- 基)-5-氟-N-異丙 基-N-甲基苯甲醯 胺	(2S,6R)- 1-苄基 -2,6,二 甲基六 氫吡啶 -4-酮	35
14		4-(1-(4-氟-2-(異丙 基(甲基)胺甲醯 基)苯基)-1H-吡 咯并[2,3-c]吡啶-3- 基)氮雜環庚烷-1- 甲酸第三丁基酯	4-側氧 基氮雜 環庚烷 -1-甲酸 第三丁 基酯	31
15		(3aR,6aS)-5-(1-(4- 氟-2-(異丙基(甲 基)胺甲醯基)苯 基)-1H-吡咯并 [2,3-c]吡啶-3-基) 六氫環戊[c]吡咯 -2(1H)-甲酸第三 丁基酯	(3aR,6a S)-5-側 氧基六 氫環戊 [c]吡 咯-2(1H)- 甲酸第 三丁基 酯	15

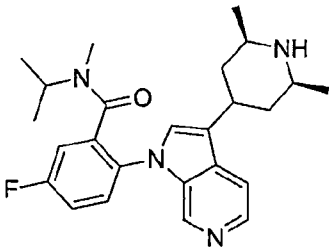
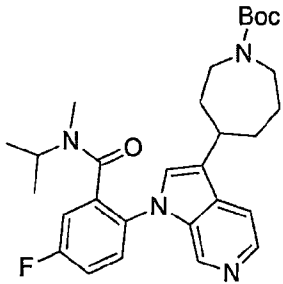
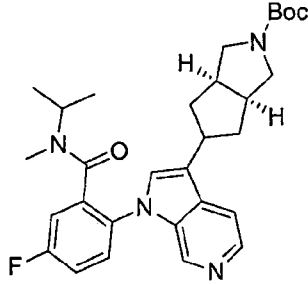
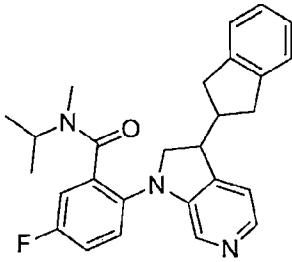
中間 體編 號	結構	名稱	起始酮	總體產率%
16		2-(3-(2,3- 二 氫 -1H-茛-2-基)-2,3- 二氫-1H-吡咯并 [2,3-c] 吡 啶 -1- 基)-5- 氟 -N- 異丙 基-N-甲基苯甲醯 胺	2-茛酮	45
17		(1S,4R)-5-(1-(4- 氟 -2-(異丙基(甲基) 胺 甲 醯 基) 苯 基)-1H- 吡 咯 并 [2,3-c] 吡 啶 -3- 基)-2- 氮 雜 二 環 [2.2.2] 辛 烷 -2- 甲 酸第三丁基酯	5- 側 氧 基 -2- 氮 雜 二 環 [2.2.2] 辛 烷 -2- 甲 酸 第 三 丁 基 酯	

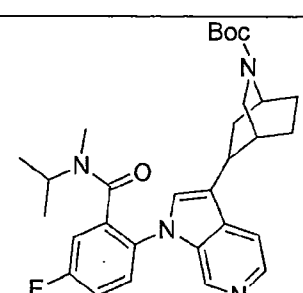
表 2.

中間 體編 號	結構	光譜細節
2		LCMS 方法 E= 0.905 min, [M+H] ⁺ = 495.3 ; ¹ H NMR (CDCl ₃) : δ ppm 8.72-8.79 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.45-7.60 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 1H), 7.10-7.25 (m, 1H), 4.55-4.65 (m, 0.5 H), 4.05-4.50 (m, 2H), 3.65-3.90 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 0.5H), 2.95-3.05 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 1H), 2.70-2.80 (m, 1H), 2.30-2.70 (m, 3H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 0.05-1.00 (m, 6H) 。 ¹⁹ F NMR (CDCl ₃) : δ ppm -110.49 至-110.02 。

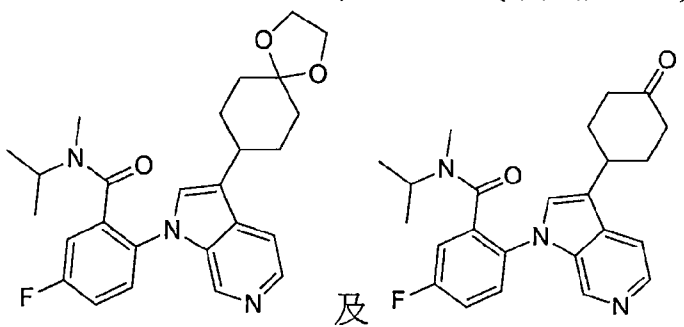
中間 體編 號	結構	光譜細節
3		LCMS 方法 E= 1.675 min, $[M+H]^+ = 535.3$; 1H NMR (CD3OD) : δ ppm 8.51-8.66 (m, 1H), 8.19 (dd, $J = 7.6, 5.6$ Hz, 1H), 7.61-7.75 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 4.35-4.51 (m, 0.5H), 3.61-3.77 (m, 4H), 3.53-3.60 (m, 0.5H), 2.80-2.95 (m, 1H), 2.41-2.71 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 4H), 1.65-1.80 (m, 2H), 1.50-1.65 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.95-1.16 (m, 3H), 0.15-0.65 (m, 3H). ^{19}F NMR (CD3OD) : δ ppm -113.32 至 -113.54 .
4		LCMS 方法 E= 1.012 min, $[M+H]^+ = 481.3$;
5		LCMS 方法 E= 1.175 min, $[M+H]^+ = 496.3$;
6		LCMS 方法 E= 1.325 min, $[M+H]^+ = 510.3$;
7		LCMS 方法 E= 1.355 min, $[M+H]^+ = 510.3$;

中間 體編 號	結構	光譜細節
8		LCMS 方法 B= 0.725 min, $[M+H]^+ = 523.3$;
9		LCMS 方法 F= 1.215 min, $[M+H]^+ = 496.3$;
10		LCMS 方法 B= 0.775 min, $[M+H]^+ = 523.3$;
11		LCMS 方法 C= 0.912 min, $[M+H]^+ = 509.3$; 1H NMR (CD_3OD) : δ ppm 8.62 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.64-7.67 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 3.87 -3.94 (m, 1H), 3.71-3.72 (m, 1H), 3.35-3.67 (m, 5H), 2.40-2.41 (m, 1H), 2.11-2.18 (m, 1H), 1.45-1.50 (m, 12H), 1.04 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 0.20-0.32 (m, 3H) . ^{19}F NMR (CD_3OD) : δ ppm -113.11 .
12		LCMS 方法 C= 0.882 min, $[M+H]^+ = 495.3$;

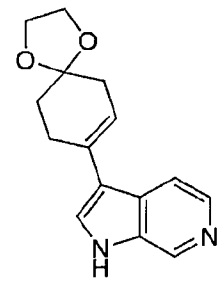
中間 體編 號	結構	光譜細節
13		LCMS 方法 D= 0.671 min , $[M+H]^+ = 423.3$; 1H NMR (CD_3OD) : δ ppm 8.85-9.00 (m, 1H), 8.30-8.40 (m, 2H), 8.10-8.20 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 4.35-4.45 (m, 0.5H), 3.90-4.00 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 2.5H), 2.60-2.70 (m, 3H), 2.25-2.40 (m, 1H), 2.00-2.25 (m, 2H), 1.60-2.20 (m, 4H), 1.41 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.45-1.20 (m, 6H). ^{19}F NMR (CD_3OD) : δ ppm -110.60, -76.89 .
14		LCMS 方法 F = 1.342 min , $[M+H]^+ = 509.3$ 1H NMR (CD_3OD) : δ ppm 8.75-8.90 (m, 1H), 8.30-8.35 (m, 1H), 8.20-8.25 (m, 1H), 8.05-8.15 (m, 1H), 7.65-7.75 (m, 1H), 7.35-7.55 (m, 2H), 4.30-4.45 (m, 0.5H), 3.70-3.80 (m, 1.5H), 3.35-3.60 (m, 3H), 3.15-3.25 (m, 1H), 2.63 (s, 1H), 1.75-2.25 (m, 6H), 1.35-1.55 (m, 9H), 0.25-1.25 (m, 6H). ^{19}F NMR (CD_3OD) : δ ppm -77.09, -110.84 .
15		LCMS 方法 F = 1.441 min, $[M+H]^+ = 521.3$. 1H NMR (CD_3OD) : δ ppm 6.25-6.30 (m, 1H), 3.40-3.60 (m, 4H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.26 (s, 12H) .
16		LCMS 方法 F = 1.721 min , $[M+H]^+ = 430.2$. 1H NMR (CD_3OD) : δ ppm 8.51-8.60 (m, 1H), 8.10-8.20 (m, 1H), 7.55-7.70 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 3H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.10-7.15 (m, 2H), 4.35-4.45 (m, 0.5H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.40-3.60 (m, 2.5H), 3.05-3.20 (m, 2H), 2.30-2.50 (m, 3H), 0.90-1.05 (m, 3H), 0.10-0.55 (m, 3H). ^{19}F NMR (CD_3OD) : δ ppm -113.41 .

中間體編號	結構	光譜細節
17		LCMS 方法 E = 1.661 min, $[M+H]^+ = 521.3$

中間體 17A-17B. 2-(3-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(中間體 17A)及 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(4-側氧基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(中間體 17B)



步驟 1 : 3-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶



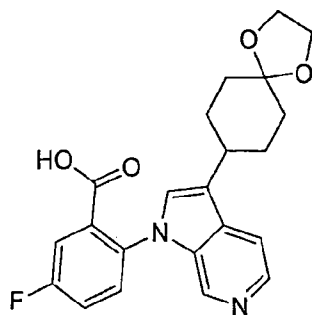
【0232】 向 1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(20.0 g, 169.29 mmol)於 600 mL 乙烷-1,2-二醇中之溶液中添加 KOH (28.5 g, 507.87mmol), 在所有 KOH 皆完全溶解之後, 然後添加 1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-酮(53.0 g, 338.58)。將混合物脫氣並用 N₂ 吹掃。將所得混合物在 100°C至 110°C (油溫)下在 N₂ 下攪拌 24 h。使反應物冷卻至 30°C 至 40°C, 然後用 EtOAc (600 mL)稀釋並用 H₂O (3 × 800 mL)洗滌。將有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾, 並在減壓下濃縮濾液。用 EtOAc (50 mL)洗滌所得殘

餘物並過濾。收集濾餅並在減壓下乾燥以得到白色固體狀 3-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶。產量: 29.0 g (67%); LCMS 方法 C: $R_t = 0.547$ min; $(M+H)^+ = 257.0$ 。 1H NMR (CD₃OD): δ ppm 8.64 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.77-7.80 (m, 1H), 7.74-7.78 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.08 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.99 (s, 4H), 2.60-2.70 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 2H), 1.89-1.95 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H)。

步驟 2: 3-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

【0233】 向 3-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(29.0 g, 113.15 mmol)於 400 mL MeOH 及 200 mL THF 中之溶液中添加 Pd(OH)₂/C (6.0 g, 10%, 乾燥)。用 H₂ 將混合物脫氣並吹掃 3 次。在 H₂ (40 Psi)下在 40°C 至 50°C 下將所得混合物氫化 24 h。然後藉助矽藻土墊過濾反應混合物。在減壓下濃縮濾液以得到白色固體狀 3-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。產量: 28.0 g (96%); LCMS 方法 C: $R_t = 0.560$ min; $(M+H)^+ = 259.0$ 。 1H NMR (CD₃OD): δ ppm 8.63 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.77-7.80 (dd, $J = 0.8, 5.2$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 3.95-4.05 (m, 4H), 2.85-2.95 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 2H), 1.80-1.95 (m, 4H), 1.70-1.80 (m, 2H)。

步驟 3: 2-(3-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟苯甲酸



【0234】 向 3-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(9.0 g, 34.84 mmol)於 200 mL 無水 DMF 中之溶液中添加 5-氟-2-碘苯甲酸(9.3 g, 34.84 mmol)、Cu (442 mg, 6.97 mmol)及 K₂CO₃ (14.4 g, 104.52 mmol)。用 N₂ 將所得混合物脫氣並吹掃 3 次，然後在 N₂ 下在 130°C 下攪拌 24 h。然後藉助矽藻土過濾反應混

合物。用 EtOAc (150 mL) 洗滌濾餅並在減壓下濃縮濾液以去除大部分 EtOAc 及 DMF。將所得殘餘物倒入水(300 mL)中。藉由 6 N HCl 將水層調節至 pH = 6-7，用 EtOAc (3 × 300 mL) 萃取，且形成一些白色沈澱物。然後過濾懸浮液。收集濾餅並在減壓下乾燥，以得到第一批白色固體狀 2-(3-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟苯甲酸(7.5 g)。用鹽水(3 × 300 mL)洗滌有機層，然後經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在減壓下濃縮濾液以得到第二批褐色固體狀 2-(3-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟苯甲酸(4.5 g)。產量：12.0 g (87%)；LCMS 方法 E：R_t = 0.649 min；(M+H)⁺ = 397.0。¹H NMR (DMSO-*d*₆)：δ ppm 8.45 (s, 1H), 8.20-8.22 (d, *J* = 5.6, 1H), 7.60-7.80 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 3.95 (d, 1H), 2.90-3.00 (m, 1H), 2.03-2.10 (m, 2H), 1.65-1.85 (m, 6H)。¹⁹F NMR (DMSO-*d*₆)：δ ppm -112.83。

步驟 4：2-(3-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(中間體 17A)

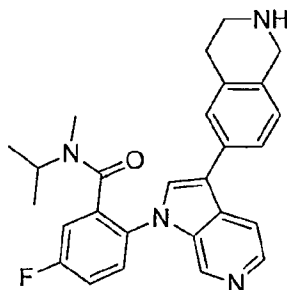
【0235】 向 2-(3-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟苯甲酸(6.0 g, 15.14 mmol)於 120 mL 無水 CH₂Cl₂ 中之溶液中添加 N-甲基丙烷-2-胺(1.7 g, 22.71 mmol)、HATU (6.3 g, 16.65 mmol)及 DIEA (5.9 g, 45.42 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 18 h。然後在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於 H₂O (50 mL)中並用 CH₂Cl₂ (2 × 100 mL)萃取，然後在減壓下濃縮有機層以得到粗製黃色油狀 2-(3-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(7 g, 98%粗製物)，然後得到 2.2 g 粗製物，藉由鹼性製備型 RP-HPLC 方法 G 對其進行純化以得到白色固體狀 2-(3-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(中間體 17A) (1.2 g)。LCMS 方法 E：R_t = 0.668 min；(M+H)⁺ = 452.1。¹H NMR (CD₃OD)：δ ppm 8.52-8.61 (m, 1H), 8.15-8.18 (m, 1H), 7.61-7.73 (m, 2H), 7.33-7.43

(m, 3H), 4.45-4.48 (m, 0.5H), 3.97 (s, 4H), 3.54-3.59 (m, 0.5H), 2.90-3.00 (m, 1H), 2.43-2.66 (m, 3H), 1.70-2.10 (m, 8H), 0.95-1.04 (m, 3H), 0.15-0.60 (m, 3H)。¹⁹F NMR (CD₃OD) : δ ppm -109.72 至 -106.43。

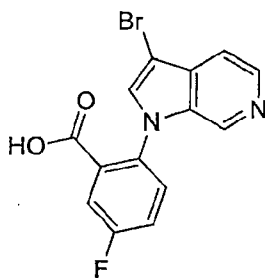
步驟 5 : 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(4-側氧基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(中間體 17B)

【0236】 向 2-(7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(3.9 g, 8.64 mmol)於 THF (30 mL)中之溶液中添加 HCl 水溶液(30 mL, 3 N 於 H₂O 中)。將所得混合物在 40°C (油溫)下攪拌 20 h。藉由 NH₃-H₂O 將反應混合物調節至 pH = 10 並用 EtOAc (3 × 50 mL)萃取。用鹽水(2 × 100 mL)洗滌有機層，經無水 Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮濾液以得到黃色固體狀 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(7-(4-側氧基環己基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)苯甲醯胺。產量：2.8 g (80%)；LCMS 方法 C : R_t = 0.616 min ; (M+H)⁺ = 408.1。¹H NMR (CD₃OD) : δ ppm 8.55-8.65 (m, 1H), 8.20-8.25 (m, 1H), 7.80-7.84 (m, 1H), 7.67-7.75 (m, 1H), 7.36-7.50 (m, 3H), 4.43-4.49 (m, 0.5H), 3.40-3.60 (m, 1.5H), 2.44-2.80 (m, 9H), 1.90-2.05 (m, 2H), 0.95-1.13 (m, 3H), 0.18-0.60 (m, 2H)。¹⁹F NMR (CD₃OD) : δ ppm -113.62 至 -113.11。

中間體 17C. 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺

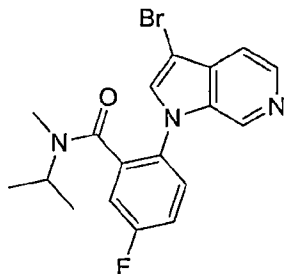


步驟 1 : 2-(3-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟苯甲酸



【0237】 將 3-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(5 g, 25.38 mmol)、5-氟-2-碘苯甲酸(6.8 g, 25.38 mmol)、Cu (322 mg, 5.08 mmol)及 K_2CO_3 (10.5 g, 76.13 mmol)於無水 DMF (50 mL)中之混合物在 130°C下攪拌 18 h。在高真空下濃縮混合物並用 H_2O (50 mL)稀釋殘餘物並用 3N HCl 水溶液酸化至 pH = 3 至 4。藉由過濾收集所得黃色固體，用 H_2O (3 × 20 mL)洗滌並在高真空下乾燥以得到黃色固體狀 2-(3-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟苯甲酸，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。產量：5.8 g (68%)；LCMS 方法 C： $R_t = 0.551$ min； $(M+H)^+ = 334.8, 336.8$ (溴同位素)。

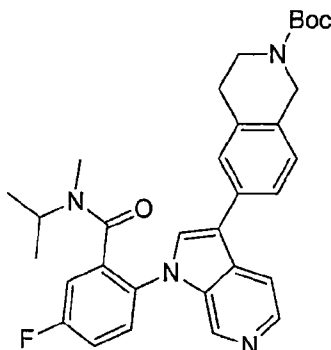
步驟 2：2-(3-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺



【0238】 向 2-(3-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟苯甲酸(4.8 g, 14.32 mmol)於無水 DCM (150 mL)中之溶液中依次添加 $(COCl)_2$ (18.2 g, 12 mL, 143.23 mmol)及 DMF (2 mL)。將混合物在 N_2 下在 19-25°C下攪拌 2 h。添加其他 $(COCl)_2$ (2 mL)並在 19-25°C下攪拌 2 h。在減壓下濃縮混合物。用 DCM (150 mL)稀釋殘餘物。添加 DIEA (7.4 g, 57.28 mmol)及 N-甲基丙烷-2-胺(2.1 g, 28.64 mmol)並將混合物在 19-25°C下攪拌 18 h。在減壓下濃縮反應物並藉由在矽膠上管柱層析(用石油醚/ EtOAc = 10/1 至 2/3 溶析)純化殘餘物以得到褐色油狀 2-(3-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺。產量：3.8 g (68%)；LCMS

方法 C : $R_t = 0.634$ min ; $(M+H)^+ = 389.9, 391.9$ (溴同位素)。

步驟 3 : 6-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁基酯

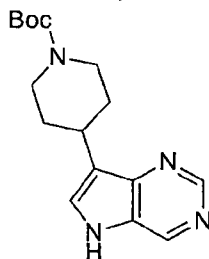


【0239】 用 N_2 將 2-(3-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(100 mg, 0.26 mmol)、6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼[4,5]庚-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁基酯(138 mg, 0.38 mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (19 mg, 0.026 mmol) 及 Na_2CO_3 (68 mg, 0.64 mmol) 於二噁烷/ H_2O (3 mL/1 mL, v/v) 中之混合物鼓泡 5 min。將混合物在 $80^\circ C$ 下在 N_2 下攪拌 18 h。用 H_2O (20 mL) 稀釋混合物，用 EtOAc (3 $\times$ 20 mL) 萃取並將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮並藉由在矽膠上管柱層析(用石油醚/乙酸乙酯= 10/1 至 2/3 溶析)純化以得到黃色油狀 6-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁基酯(200 mg, 96%產率)。LCMS 方法 E : $R_t = 2.246$ min ; $(M+H)^+ 543.2$; 1H NMR (CD_3OD) : δ ppm 8.61-8.67 (m, 1H), 8.25 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.40-4.50 (m, 0.5H), 3.60-3.70 (m, 2.5H), 2.90-2.95 (m, 2H), 2.47-2.64 (m, 3H), 1.50 (s, 9H), 0.95-1.05 (m, 3H), 0.30-0.55 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (CD_3OD) : δ ppm -111.70。

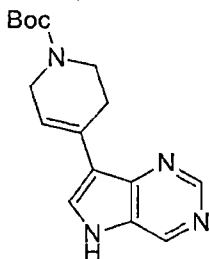
步驟 4 : 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺

【0240】 在 0°C 下向 6-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁基酯(170 mg, 0.31 mmol)於無水 DCM (20 mL) 中之混合物中添加 HCl-二噁烷(5 mL, 4 N)。將混合物在 16-24°C 下攪拌 2 h 直至 LC-MS 顯示完成反應為止。在減壓下濃縮混合物以得到粗製黃色油狀 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(138 mg, 100%粗製產率)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。LCMS 方法 E: $R_t = 1.935$ min; $(M+H)^+ = 443.2$; 1H NMR (CD_3OD): δ ppm 8.59-8.65 (m, 1H), 8.25 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.35-7.50 (m, 4H), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.45-4.50 (m, 0.5H), 4.00 (s, 2H), 3.60-3.65 (m, 0.5H), 3.13 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.45-2.63 (m, 3H), 1.00-1.05 (m, 3H), 0.30-0.55 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (CD_3OD): δ ppm -112.80。

中間體 18. 4-(5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



步驟 1: 4-(5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



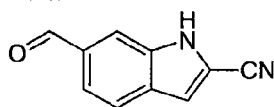
【0241】 向 5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶(2 g, 16.8 mmol)於 1,2-乙二醇(40 mL)中之溶液中添加 4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(6.7 g, 33.5 mmol)及 KOH (3.8 g, 6.72 mmol)。將混合物在 95°C 下攪拌 18 h。然後用乙酸乙酯(30 mL)稀釋混合

物並用鹽水(50 mL × 3)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，並過濾。濃縮濾液並藉由矽膠上之 ISCO 管柱(自 100% DCM 至 DCM/MeOH = 10/1)純化殘餘物以得到黃色油狀 4-(5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯。產量：3 g (60%)；LCMS 方法 D：R_t = 1.679 min；(M+H)⁺ = 301.2。

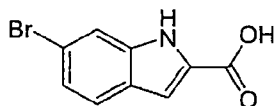
步驟 2：4-(5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

【0242】 向 4-(5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(3 g, 10 mmol)於無水 MeOH-THF (20 mL)中之溶液中添加 Pd(OH)₂ (0.3 g, 10%)。用 H₂ 將混合物吹掃並脫氣三次隨後在 H₂ (50 psi)下在 45°C 下攪拌 5 天。過濾混合物並濃縮濾液以得到粗製黑色固體狀 4-(5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。產量：3 g (99%粗製物)；LCMS 方法 D：R_t = 1.585 min；(M+H)⁺ = 303.2。

中間體 19. 6-甲醯基-1H-吡啶-2-甲腈

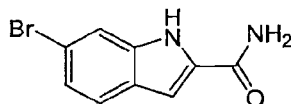


步驟 1：6-溴-1H-吡啶-2-甲酸



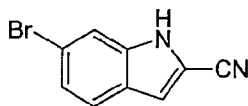
【0243】 向 6-溴-1H-吡啶-2-甲酸乙酯(1.0 g, 3.73 mmol)於 THF (15 mL)及 H₂O (2 mL)中之溶液中添加 LiOH·H₂O (313 mg, 7.46 mmol)。將所得混合物在 7-20°C 下攪拌約 20 h。然後藉由 3N HCl 將反應混合物調節至 pH = 7.0。在減壓下濃縮混合物以得到粗製黃色固體狀 6-溴-1H-吡啶-2-甲酸，其係直接用於下一步驟。產量：1.2 g；¹H NMR (DMSO-*d*₆)：δ ppm 7.66 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H)。

步驟 2：6-溴-1H-吡啶-2-甲醯胺



【0244】 向 6-溴-1H-吡啶-2-甲酸(1.2 g, 5.0 mmol, 粗製物)於 CH₂Cl₂ (50 mL, 無水)中之溶液中添加(COCl)₂ (1.9 g, 15.0 mmol)及 DMF (2 滴, 催化劑, 無水)。將所得混合物在 50°C 下攪拌約 2 h。然後經 5 min 逐滴添加 NH₃-H₂O (15 mL)。將所得混合物在 5-15°C 下攪拌約 20 h。然後過濾反應混合物並收集濾餅並在減壓下乾燥, 以得到粗製淺黃色粉末狀 6-溴-1H-吡啶-2-甲醯胺。產量: 1.0 g (84% 粗製物); ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ ppm 11.75 (s, 1H), 7.96-8.03 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.08 (s, 1H)。

步驟 3: 6-溴-1H-吡啶-2-甲腈



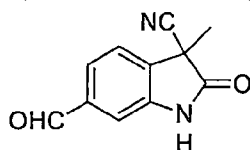
【0245】 向 6-溴-1H-吡啶-2-甲醯胺(1.0 g, 4.2 mmol, 粗製物)於 CHCl₃ (15 mL)中之溶液中添加 POCl₃ (2.2 g, 1.4 mL, 14.7 mmol)。將所得混合物在 70°C 下在 N₂ 下攪拌約 20 h。用水(30 mL)稀釋反應混合物並藉由 NH₃-H₂O 調節至 pH = 7.0。用 EtOAc (2 × 30 mL)萃取水層。在減壓下濃縮有機層。藉由在矽膠上管柱層析(石油醚/EtOAc = 20/1 至 4/1)純化殘餘物以得到褐色粉末狀 6-溴-1H-吡啶-2-甲腈。產量: 850 mg (92%); ¹H NMR (CDCl₃): δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.8, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.8, 1H), 7.14 (s, 1H)。

步驟 4: 6-甲醯基-1H-吡啶-2-甲腈

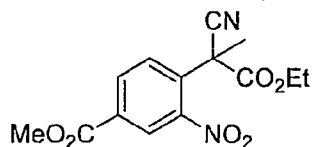
【0246】 在 10-15°C 下向 6-溴-1H-吡啶-2-甲腈(500 mg, 2.26 mmol)於 THF (20 mL, 無水)中之溶液中一次性添加 NaH (362 mg, 9.04 mmol, 60% 於礦物油中)。將混合物在 10-15°C 下攪拌 15 min。然後使混合物冷卻至 -70°C, 並經由注射器逐滴添加 *t*-BuLi (4.35 mL, 5.65 mmol, 1.3 M 於戊烷中)並將混合物在 -70°C 下攪拌 20 min。在 -70°C 下經由注射器逐滴添加無水 DMF (991 mg, 1 mL, 13.56 mmol)並將混合物在 -70°C 下在 N₂ 下攪拌 2 h。然後用飽和 NH₄Cl 溶液(30 mL)淬滅混合

物並用 EtOAc (3×30 mL) 萃取。用鹽水 (2×40 mL) 洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮濾液。用 EtOAc (15 mL) 稀釋殘餘物並將懸浮液攪拌 10 min。藉由過濾收集固體並藉由在減壓下濃縮乾燥以得到褐色固體狀 6-甲醯基-1H-吡啶-2-甲腈。產量：290 mg (75%)； ^1H NMR (CDCl_3)： δ ppm 10.00 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.47 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.30 (s, 1H)。

中間體 20. 6-甲醯基-3-甲基-2-側氧基吡啶-3-甲腈

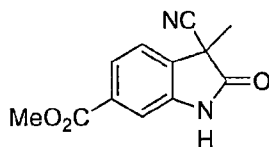


步驟 1：4-(2-氰基-1-乙氧基-1-側氧基丙烷-2-基)-3-硝基苯甲酸甲酯



【0247】 在 0°C 下向氫化鈉 (2.0 g, 50 mmol) 於無水 DMF (50 mL) 中之 60% 懸浮液中逐滴添加 2-氰基乙酸乙酯 (5.33 mL, 50 mmol)。在 0°C 下將混合物再攪拌 30 分鐘。在 0°C 下向所得灰色懸浮液中添加 4-氟-3-硝基苯甲酸甲酯 (7.97 g, 40 mmol)。將所得深紅色混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘並經 2 h 升溫至室溫。使反應混合物冷卻至 0°C ，並添加 MeI (7.8 mL)，隨後 KOtBu (8.4 g, 75 mmol)。在添加之後，在室溫下將混合物攪拌 2 天，之後用 NH_4Cl 水溶液淬滅。用 EtOAc 將混合物萃取兩次併合併有機層並用 H_2O 及鹽水接續洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急速層析純化殘餘物以得到 4-(2-氰基-1-乙氧基-1-側氧基丙烷-2-基)-3-硝基苯甲酸甲酯。產量 6.04 g。LCMS 方法 B： $R_t = 1.42$ min。

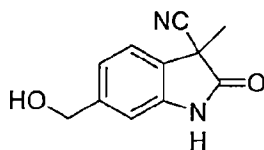
步驟 2：3-氰基-3-甲基-2-側氧基吡啶-6-甲酸甲酯



【0248】 向 4-(2-氰基-1-乙氧基-1-側氧基丙烷-2-基)-3-硝基苯甲酸甲酯 (6.039

g, 19.72 mmol)於 EtOH (60 mL)中之溶液中添加飽和 NH_4Cl 水溶液(15 mL)及鐵粉末(5.803 g, 98.61 mmol)。將混合物加熱至回流過夜。然後使混合物冷卻至室溫並藉助短矽藻土墊過濾，用 EtOAc 洗滌。用 H_2O 、鹽水洗滌濾液，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。藉由急速層析純化殘餘物以得到 3-氰基-3-甲基-2-側氧基吡啶-6-甲酸甲酯。產量 4.404 g。LCMS 方法 B： $R_t = 1.07 \text{ min}$ ； $(\text{M}+\text{H})^+ = 231.1$ 。

步驟 3：6-(羥基甲基)-3-甲基-2-側氧基吡啶-3-甲腈

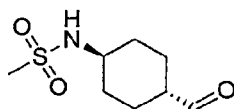


【0249】 在 N_2 氣氛下向 3-氰基-3-甲基-2-側氧基吡啶-6-甲酸甲酯(2.101 g, 9.12 mmol)於無水 THF (40 mL)中之溶液中相繼添加 LiBH_4 之溶液(9.1 mL, 18.2 mmol)及 MeOH (0.2 mL)。將混合物加熱至回流並保持 2 h，之後用 NH_4Cl 水溶液淬滅。用 EtOAc 將混合物萃取兩次併合併有機層並用 H_2O 及鹽水接續洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。藉由急速層析純化殘餘物以得到 6-(羥基甲基)-3-甲基-2-側氧基吡啶-3-甲腈。產量 1.42 g。LCMS 方法 B： $R_t = 0.79 \text{ min}$ ； $(\text{M}+\text{H})^+ = 203.1$ 。

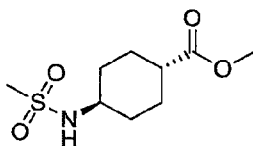
步驟 4：6-甲醯基-3-甲基-2-側氧基吡啶-3-甲腈

【0250】 向 6-(羥基甲基)-3-甲基-2-側氧基吡啶-3-甲腈(0.597 g, 2.95 mmol)於 DCM 中之溶液中添加活性 MnO_2 (2.57 g, 29.56 mmol)。將混合物在室溫下攪拌過夜，之後藉助短矽藻土墊過濾。濃縮濾液以去除溶劑並藉由急速層析純化所得殘餘物以得到 6-甲醯基-3-甲基-2-側氧基吡啶-3-甲腈。產量 0.347 g。LCMS 方法 B： $R_t = 1.25 \text{ min}$ 。

中間體 21. N-(反式-4-甲醯基環己基)甲磺醯胺



步驟 1：反式-4-(甲基磺醯胺基)環己烷甲酸甲酯



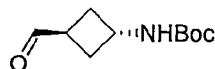
【0251】 向反式-4-胺基環己烷甲酸甲酯鹽酸鹽(7.0 g, 36.14mmol)於 200 mL 無水 CH_2Cl_2 中之溶液中添加 $(\text{MeSO}_2)_2\text{O}$ (7.5 g, 43.37mmol)及 Et_3N (11.0 g, 108.42mmol)。將所得混合物在 8-18°C下攪拌 18 h。藉由 1N HCl 水溶液將反應混合物調節至 pH = 6-7。在減壓下濃縮混合物並用 EtOAc (3 × 150 mL)萃取。用鹽水(2 × 100 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮以得到白色固體狀反式-4-(甲基磺醯胺基)環己烷甲酸甲酯。產量：9.0 g (100%粗製物)； ^1H NMR (CD_3OD)： δ ppm 3.65 (s, 3H), 3.15-3.25 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.20-2.35 (m, 1H), 1.95-2.10 (m, 4H), 1.40-1.60 (m, 2H), 1.25-1.40 (m, 2H)。

步驟 2：N-(反式-4-甲醯基環己基)甲磺醯胺

【0252】 用 N_2 將反式-4-(甲基磺醯胺基)環己烷甲酸甲酯(4.0g, 17.00 mmol)於無水甲苯(100 mL)中之溶液脫氣及吹掃 3 次，隨後冷卻至-75°C。在 N_2 下逐滴添加 DIBAL-H 之溶液(11.9 mL, 11.90 mol, 1M 於甲苯中) (使內部溫度保持低於-70°C)。在添加後，將混合物在-75°C下劇烈攪拌 3 h。在低於-70°C下逐滴添加 MeOH (5 mL)，隨後在-70°C下逐滴添加飽和羅謝爾鹽(Rochell salt)之溶液(水溶液，200 mL)及 EtOAc (200 mL)。使混合物升溫至室溫並在室溫下攪拌 18 h。分離水層並用 EtOAc (2 × 200 mL)萃取。將合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。然後藉由在矽膠上管柱層析(石油醚/EtOAc = 1/1)純化粗製產物以得到白色固體狀 N-(反式-4-甲醯基環己基)甲磺醯胺。產量：2.0 g (57%)； ^1H NMR (MeOD)： δ 9.59 (s, 1H), 3.10-3.25 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 3H),

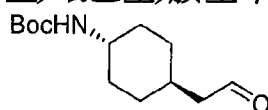
2.10-2.30 (m, 1H), 1.85-2.10 (m, 4H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.10-1.30 (m, 2H)。

中間體 22. (反式-3-甲醯基環丁基)胺基甲酸第三丁基酯



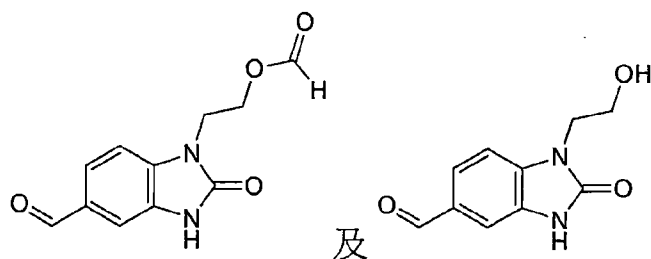
【0253】 將(反式-3-(羥基甲基)環丁基)胺基甲酸第三丁基酯(250 mg, 1.24 mmol)及 PCC (535 mg, 2.48 mmol)於無水 DCM (12 mL)中之混合物在 19-28°C下攪拌 18 h 直至 TLC (石油醚：乙酸乙酯= 3:1)顯示完成反應為止。過濾混合物並在減壓下在低於 35°C下濃縮濾液。藉由在矽膠上管柱層析(用石油醚/ EtOAc = 4/1 至 2/1 溶析)純化殘餘物以得到無色油狀(反式-3-甲醯基環丁基)胺基甲酸第三丁基酯。產量：240 mg (96%)；¹H NMR (CDCl₃)：δ ppm 9.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.65-4.70 (m, 1H), 2.95-3.00 (m, 1H), 2.55-2.65 (m, 2H), 2.05-2.10 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。

中間體 23. (反式-4-(2-側氧基乙基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯

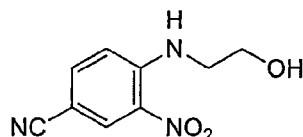


【0254】 將(反式-4-(2-羥基乙基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯(250 mg, 1.03 mmol)及 PCC (444 mg, 2.06 mmol)於無水 DCM (10 mL)中之混合物在 5-17°C下攪拌 2 h。過濾混合物並在減壓下濃縮濾液。藉由在矽膠上管柱層析(用石油醚/ 乙酸乙酯= 3/1 溶析)純化殘餘物以得到白色固體狀(反式-4-(2-側氧基乙基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯。產量：190 mg (76%)；¹H NMR (CDCl₃)：δ ppm 9.69 (s, 1H), 4.30-4.34 (m, 1H), 3.32-3.35 (m, 1H), 2.26 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.93-1.98 (m, 2H), 1.70-1.77 (m, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.01-1.09 (m, 4H)。

中間體 24-24A. 甲酸 2-(5-甲醯基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙酯 (中間體 24)及 1-(2-羥基乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(中間體 24A)

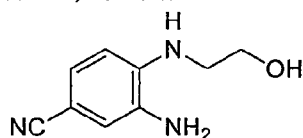


步驟 1. 4-((2-羥基乙基)胺基)-3-硝基苯甲腈



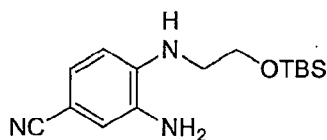
【0255】 在 N_2 下向 4-氟-3-硝基苯甲腈(15 g, 90.4 mmol)及 2-胺基乙醇(11.0 g, 180.7 mmol)於無水 DMF (600 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (37.4 g, 271.2 mmol), 然後將反應混合物在 $25^\circ C$ 下攪拌 2 h。過濾反應混合物並在減壓下濃縮濾液。用 H_2O (100 mL)洗滌殘餘物並用 EtOAc (3×500 mL)萃取混合物。用鹽水(20 mL)洗滌有機層, 經無水 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 並濃縮以得到 4-((2-羥基乙基)胺基)-3-硝基苯甲腈。黃色固體狀殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。產量: 17.3 g。LCMS 方法 E: $R_t = 1.016$ min; $(M+H)^+ = 207.9$ 。

步驟 2. 3-胺基-4-((2-羥基乙基)胺基)苯甲腈



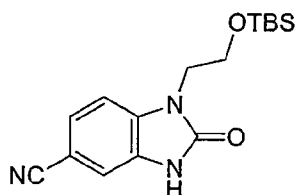
【0256】 在 N_2 下向 4-((2-羥基乙基)胺基)-3-硝基苯甲腈(17.3 g, 83.6 mmol)於 EtOH (800 mL)及 H_2O (400 mL)中之溶液中添加 Fe (23.4 g, 418.0 mmol)及 NH_4Cl (44.8 g, 836.0 mmol)並將反應混合物在 $80^\circ C$ 下攪拌 2 h。過濾反應混合物並在減壓下濃縮濾液。將所得殘餘物溶解於 EtOAc (500 mL)中, 用 H_2O (2×100 mL)、鹽水(20 mL)洗滌, 經無水 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 並濃縮以得到 3-胺基-4-((2-羥基乙基)胺基)苯甲腈。棕紅色固體狀殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。產量: 11.6 g。LCMS 方法 D: $R_t = 0.941$ min; $(M+H)^+ = 178.2$ 。

步驟 3. 3-胺基-4-((2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)胺基)苯甲腈



【0257】 向 3-胺基-4-((2-羥基乙基)胺基)苯甲腈(11.6 g, 65.46 mmol)及第三丁基氯二甲基矽烷(11.84 g, 78.55 mmol)於無水 DMF (300 mL)中之溶液中添加咪唑(11.14 g, 163.65 mmol)，然後將反應物在 35°C 下攪拌 16 h。過濾反應混合物並在減壓下濃縮濾液。將反應混合物添加至水(1000 mL)中並用 EtOAc (3 × 500 mL)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌有機層，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到黑色油狀 3-胺基-4-((2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)胺基)苯甲腈，其不經進一步純化即用於下一步驟。產量：25 g。LCMS 方法 C：R_t = 0.878 min；(M+H)⁺ = 292.1

步驟 4. 1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-甲腈



【0258】 在 0°C 下向 3-胺基-4-((2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)胺基)苯甲腈(14 g, 48.1 mmol)於無水 THF (400 mL)中之溶液中添加碳酸雙(三氯甲基)酯之溶液(BTC, 28.5 g, 96.2 mmol)。然後在 0°C 下將 Et₃N (33 mL)逐滴添加至混合物中。在添加之後，將反應物在 25°C 下攪拌 2 h。將反應物倒入飽和 NaHCO₃ 水溶液(500 mL)中，用 EtOAc (3 × 300 mL)萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並濃縮。藉由在矽膠上管柱層析(用石油醚：EtOAc = 5:1 至 1:1 溶析)純化殘餘物以得到 1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-甲腈。產量：4.8 g (31%)。LCMS 方法 F：R_t = 1.378 min. (M+H)⁺ = 318.3 ¹H NMR (CDCl₃)：δ 10.06 (brs, 1 H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.16 (s, 1H),

7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 3.94-3.96 (m, 2 H), 3.83-3.85 (m, 2 H), 0.67 (s, 9 H), -0.198 (s, 6H)。

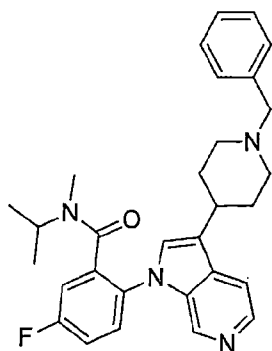
步驟 5. 1-(2-羥基乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(中間體 24A)及甲酸 2-(5-甲醯基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基酯(中間體 24)

【0259】 在 N_2 下向 1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-甲腈(6.1 g, 19.2 mmol)於 $HCOOH$ (120 mL)及 H_2O (40 mL)中之溶液中添加 $Ni-Al$ (8.27 g, 96.2 mmol)，然後將反應混合物在 $90^\circ C$ 下攪拌 16 h。然後過濾反應混合物並在減壓下濃縮濾液。藉由在矽膠上管柱層析(用 $DCM:MeOH = 10:1$ 溶析)純化殘餘物以得到白色固體狀 1-(2-羥基乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(中間體 24A)及黃色固體狀 2-(5-甲醯基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基甲酸酯(中間體 24)。

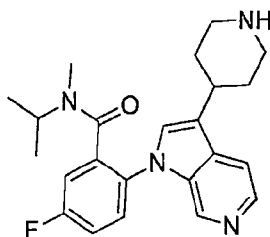
【0260】 中間體 24. 甲酸 2-(5-甲醯基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙酯：產量：1.7 g (27%)。LCMS 方法 F： $R_t = 0.858$ min； $(M+H)^+ = 235.2$ 1H NMR ($DMSO-d_6$)： δ 11.27 (brs, 1 H), 9.87 (s, 1 H), 8.12 (s, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 4.35-4.38 (m, 2 H), 4.12-4.14 (m, 2 H)。

【0261】 中間體 24A. 1-(2-羥基乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛：產量：1.5 g (27%)。LCMS 方法 F： $R_t = 0.788$ min； $(M+H)^+ = 207.2$ 1H NMR ($DMSO-d_6$)： δ 11.20 (brs, 1 H), 9.86 (s, 1 H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.40 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 4.86 (s, 1 H), 3.85-3.86 (m, 2 H), 3.63-3.65 (m, 2 H)。

實例 1. 5-((7-(5-(4-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷基-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮



步驟 1 : 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基) 苯甲醯胺



【0262】 在冰冷水下向 4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(中間體 1, 840 mg, 1.69 mmol)於 CH_2Cl_2 (20 mL)中之混合物中添加 HCl-二噁烷(3 mL)。將混合物在室溫下攪拌 2 h。然後在減壓下濃縮混合物並用 10% NaOH 溶液將殘餘物鹼化至 $\text{pH} = 10-12$ ，並用 DCM/異丙醇= 10/1 (3×40 mL)萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮濾液以得到黃色油狀 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。產量：640 mg (96%粗製物)；LCMS 方法 B： $R_t = 0.758$ min； $(\text{M}+\text{H})^+ = 395.4$ 。 ^1H NMR (CD_3OD)： δ ppm 8.53-8.61 (m, 1H), 8.15-8.19 (m, 1H), 7.74-7.76 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.62-7.68 (m, 1H), 7.33-7.45 (m, 3H), 4.43-4.47 (m, 0.5H), 3.55-3.58 (m, 0.5H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 1H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.43-2.65 (m, 3H), 2.09 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.70-1.85 (m, 2H), 0.95-1.05 (m, 3H), 0.20-0.55 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (CD_3OD)： δ ppm -113.21 至 -113.49。

步驟 2 : 2-(3-(1-苄基六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基

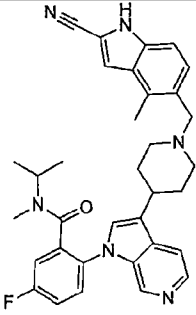
-N- 甲基苯甲醯胺

【0263】 將 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(25 mg , 0.06 mmol)、苯甲醛(13 mg , 0.13 mmol)、NaBH₃CN(15 mg , 0.24 mmol)於 MeOH (4 mL)中之混合物在 70°C下攪拌 17 h。然後在減壓下濃縮混合物。藉由鹼性製備型 RP-HPLC 方法 D 純化殘餘物以得到白色固體狀 2-(3-(1-苄基六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺。產量：7.6 mg (25%)；LCMS 方法 E：R_t = 0.907 min；(M+H)⁺ = 485.4。 ¹H NMR (CD₃OD)：δ ppm 8.50-8.60 (m, 1H), 8.13-8.17 (m, 1H), 7.73-7.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.55-7.65 (m, 1H), 7.20-7.45 (m, 8H), 4.43-4.46 (m, 1H), 3.61 (s, 2H) 3.00-3.07 (m, 2H) 2.85-2.94 (m, 1H), 2.42-2.63 (m, 3H), 2.20-2.30 (m, 2H), 1.84-2.04 (m, 4H), 0.98-1.03 (m, 3H), 0.20-0.51 (m, 3H)。 ¹⁹F NMR (CD₃OD)：δ ppm -113.33 至-113.62。

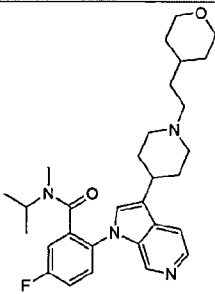
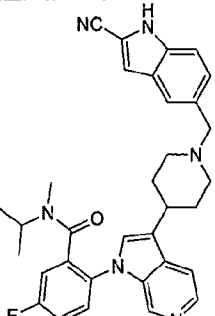
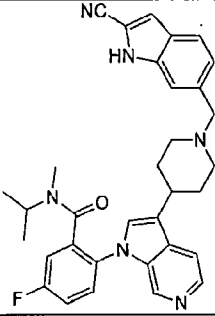
實例 2 至 17.

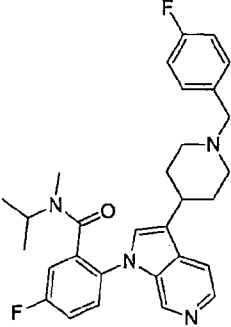
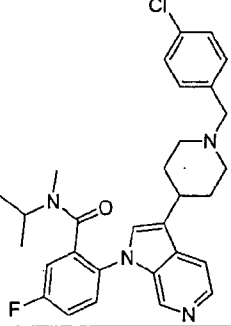
【0264】 藉由上文針對實例 1 所闡述之方法來合成以下實例。

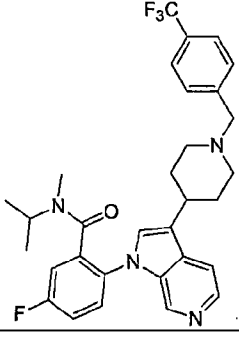
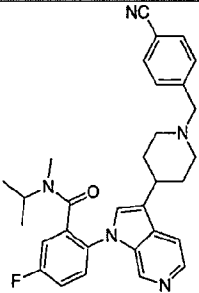
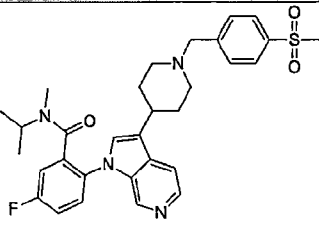
表 3.

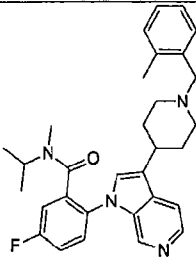
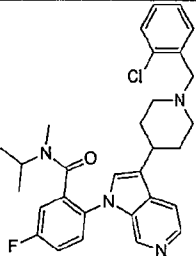
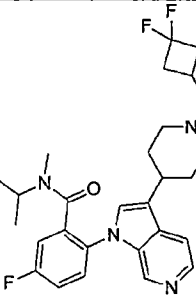
實例 號	結構式	名稱	LCMS 方法； R _t (min)； [M+H] ⁺
2		2-(3-(1-((2-氟基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺	D； 0.766 min； 563.4
		¹ H NMR (CD ₃ OD)：δ 8.87-8.96 (m, 1H), 8.28-8.34 (m, 2H), 8.07-8.10 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.41-7.49 (m, 4H), 4.56 (s, 2H), 4.30-4.35 (m, 1H) 3.68-3.71 (d, J = 11.6 Hz, 2H) 3.36-3.47 (m, 3H), 2.50-2.75 (m, 4H), 2.31-2.34 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.95-2.10 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.05-0.55 (m, 6H)。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD)：δ -110.49 至-110.69。	

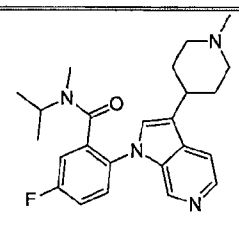
實例 號	結構式	名稱	LCMS 方法 ; Rt (min) ; [M+H] ⁺
3		5-((7-(5-(2,4-二氯苯氧基)嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷基-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮	E ; 0.938 ; 499.4
	¹ H NMR (CD3OD) : δ ppm 8.31-8.40 (m, 1H), 7.94-7.97 (m, 1H), 7.54-7.55 (d, J = 5.2Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 6.90-7.15 (m, 6H), 4.21-4.28 (m, 1H) 3.34-3.37 (m, 1H) 2.96-2.98 (m, 2H), 2.60-2.75 (m, 3H), 2.20-2.50 (m, 4H), 2.05-2.14 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 2H), 0.77-0.82 (m, 3H), 0.00-0.31 (m, 3H) 。 ¹⁹ F NMR (CD3OD) : δ ppm -113.29 至 -113.57 。		
4		5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺	E ; 0.850 ; 493.4
	¹ H NMR (CD3OD) : δ ppm 8.32-8.41 (m, 1H), 7.90-7.98 (m, 1H), 7.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.10-7.25 (m, 3H), 4.22-4.29 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.15-3.40 (m, 3H), 2.65-2.90 (m, 3H), 2.23-2.46 (m, 3H), 2.10 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 3H), 1.45-1.55 (m, 2H), 1.00-1.15 (m, 2H), 0.75-0.90 (m, 2H), 0.00-0.33 (m, 3H) 。		
5		5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)-六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺	D ; 0.834 ; 541.5
	¹ H NMR (CD3OD) : δ ppm 8.32-8.41 (m, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 7.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.35-7.50 (m, 1H), 7.10-7.30 (m, 3H), 6.81-6.91 (m, 3H), 4.24-4.27 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.86-2.89 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.65-2.75 (m, 3H), 2.23-2.46 (m, 3H), 2.05-2.11 (m, 2H), 1.83-1.86 (m, 2H), 1.65-1.74 (m, 2H), 0.79-0.84 (m, 3H), 0.01-0.31 (m, 3H) 。		

實例 號	結構式	名稱	LCMS 方法 ; Rt (min) ; [M+H] ⁺
6		5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙基)-六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺 (TFA 鹽)	F ; 0.374 ; 507.4
7		2-(3-(1-(2-氰基-1H-吲哚-5-基)甲基)-六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺	D ; 1.629 ; 549.2
8		2-(3-(1-(2-氰基-1H-吲哚-6-基)甲基)-六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺	D ; 1.665 ; 549.3

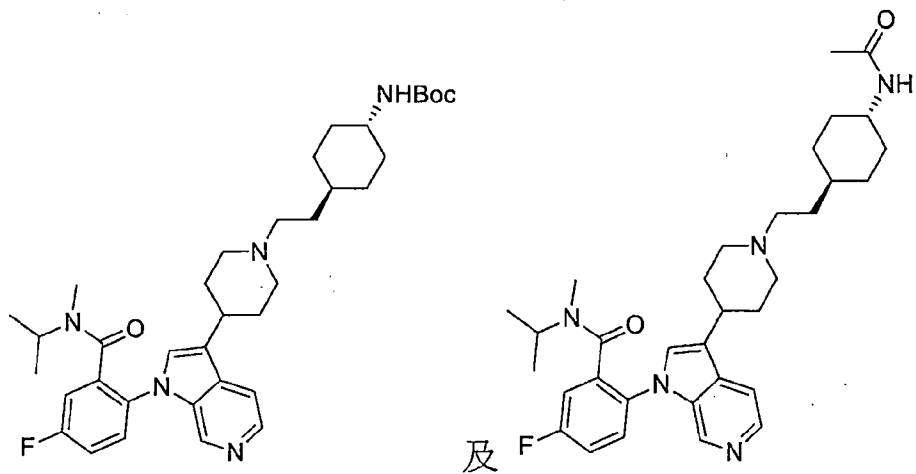
實例 號	結構式	名稱	LCMS 方法 ; Rt (min) ; [M+H] ⁺
			¹ H NMR (CD3OD) : δ ppm 8.49-8.65 (m, 1H), 8.15-8.20 (m, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.58-7.70 (m, 2H), 7.30-7.50 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 4.44-4.50 (m, 0.5H), 3.72 (s, 2H), 3.50-3.65 (m, 1H), 3.05-3.15 (m, 2H), 2.80-2.99 (m, 1H), 2.42-2.69 (m, 3H), 2.25-2.35 (m, 2H), 2.00-2.12 (m, 2H), 1.79-1.96 (m, 2H), 0.87-1.17 (m, 3H), 0.20-0.55 (m, 3H) 。 ¹⁹ F NMR (CD3OD) : δ ppm -113.56 至 -113.29 。
9		5-氟-2-(3-(1-(4-氟苄基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺	E ; 0.919 ; 503.3
			¹ H NMR (CD3OD) : δ ppm 8.30-8.40 (m, 1H), 7.90-7.98 (m, 1H), 7.53 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 1H), 7.10-7.25 (m, 5H), 6.80-6.90 (m, 2H), 4.21-4.28 (m, 0.5H) 3.34-3.39 (m, 2.5H) 2.60-2.85 (m, 3H), 2.23-2.45 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.55-1.75 (m, 2H), 0.75-0.85 (m, 3H), 0.00-0.35 (m, 3H) 。 ¹⁹ F NMR (CD3OD) : δ ppm -117.59, -113.57 至 -113.30, -76.95 。
10		2-(3-(1-(4-氯苄基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺	D ; 0.964 ; 519.3
			¹ H NMR (CD3OD) : δ ppm 8.30-8.40 (m, 1H), 7.94-7.98 (m, 1H), 7.53-7.54 (d, J = 6.0Hz, 1H), 7.40-7.47 (m, 1H), 7.10-7.25 (m, 7H), 4.22-4.28 (m, 0.5H) 3.34-3.38 (m, 2.5H) 2.68-2.83 (m, 3H), 2.22-2.45 (m, 3H), 2.02-2.08 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.55-1.70 (m, 2H), 0.75-0.85 (m, 3H), 0.00-0.35 (m, 3H) 。 ¹⁹ F NMR (CD3OD) : δ ppm -113.58 至 -113.29, -76.95 。

實例 號	結構式	名稱	LCMS 方法 ; Rt (min) ; [M+H] ⁺
11		5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(4-(三氟甲基)苄基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺	D ; 0.804 ; 553.3
	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.85-9.10 (m, 1H), 8.25-8.40 (m, 1H), 8.10-8.20 (m, 1H), 7.70-7.95 (m, 5H), 7.40-7.60 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.60-3.80 (m, 3H), 3.30-3.55 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.25-2.45 (m, 2H), 2.00-2.25 (m, 2H), 0.50-1.40 (m, 6H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -110.51 至 -110.36, -77.34, -64.46 。		
12		2-(3-(1-(4-氰基苄基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺	E ; 0.889 ; 510.3
	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.33-8.41 (m, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 3H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13-7.26 (m, 3H), 4.24-4.28 (m, 0.5H), 3.47 (s, 2H), 3.35-3.38 (m, 0.5H), 2.65-2.85 (m, 3H), 2.46 (s, 1.5H), 2.23 (s, 1.5H), 2.05-2.77 (m, 2H), 1.80-1.86 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 2H), 0.79-0.85 (m, 3H), 0.00-0.35 (m, 3H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -113.57 至 -113.29 。		
13		5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(4-(甲基磺基)苄基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺	C ; 1.863 ; 563.2
	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.53-8.63 (s, 1H), 8.10-8.20 (m, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.60-7.69 (m, 3H), 7.35-7.50 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 1H), 4.40-4.50 (m, 0.5 H), 3.72 (s, 3H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.00-3.05 (m, 2H), 2.85-2.97 (m, 1H), 2.40-2.70 (m, 3H), 2.25-2.35 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 1.75-1.95 (m, 2H), 0.95-1.10 (m, 3H), 0.21-0.52 (m, 3H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -113.26 至 113.52 。		

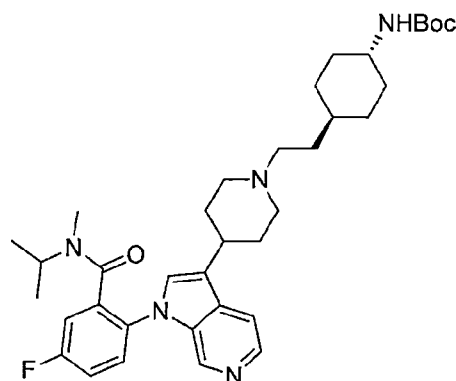
實例 號	結構式	名稱	LCMS 方法 ; Rt (min) ; [M+H] ⁺
14		5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(2-甲基苄基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺	E ; 0.731 ; 499.3
	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ 8.85-9.00 (m, 1 H), 8.45-8.50 (m, 1 H), 8.35-8.40 (m, 1 H), 8.15-8.25 (m, 1 H), 7.70-7.80 (m, 1 H), 7.60-7.70 (m, 1 H), 7.30-7.55 (m, 5 H), 4.50 (s, 2 H), 4.30-4.45 (m, 0.5 H), 3.65-3.75 (m, 2.5 H), 3.40-3.60 (m, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 2.15-2.40 (m, 4 H), 0.55-1.20 (m, 6 H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -110.64 至 -110.43 。		
15		2-(3-(1-(2-氯苄基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺	F ; 0.729 ; 519.2
	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ 8.85-9.0 (m, 1 H), 8.45-8.55 (m, 1 H), 8.35-8.40 (m, 1 H), 8.15-8.25 (m, 1 H), 7.85-7.95 (m, 1 H), 7.70-7.80 (m, 1 H), 7.60-7.75 (m, 1 H), 7.45-7.60 (m, 3 H), 7.40-7.50 (m, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 4.30-4.45 (m, 0.5 H), 3.65-3.80 (m, 2.5 H), 3.40-3.60 (m, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 2.20-2.45 (m, 4 H), 0.55-1.15 (m, 6 H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -110.72 至 -110.53 。		
16		2-(3-(1-((3,3-二氟環丁基)甲基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺	C ; 1.513 ; 499.3
	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ 8.53-8.62 (m, 1H), 8.15-8.20 (m, 1H), 7.74-7.76 (m, 1H), 7.55-7.70 (m, 1H), 7.35-7.36 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 1H), 4.43-4.50 (m, 0.5 H), 3.50-3.60 (m, 0.5 H), 3.04- 3.07 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 1H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.40-2.66 (m, 5H), 2.24-2.30 (m, 3H), 1.97-2.04 (m, 2H), 1.59-1.87 (m, 2H), 1.25-1.50 (m, 2H), 0.98-1.04 (m, 3H), 0.15-0.52 (m, 3H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -83.84 至 -83.32 , -97.78 至 -97.27 , -113.52 至 -113.25 。		

實例 號	結構式	名稱	LCMS 方法； Rt (min)； [M+H] ⁺
17		5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺	C； 0.776； 409.3
	¹ H NMR (CD ₃ OD)： δ ppm 8.30-8.39 (m, 1H), 7.93-7.96 (m, 1H), 7.52 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.39-7.46 (m, 1H), 7.05-7.25 (m, 3H), 4.20-4.25 (m, 0.5H), 3.31-3.37 (m, 0.5H), 2.65-2.85 (m, 3H), 2.22-2.44 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.02-2.08 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H) 1.55-1.75 (m, 2H), 0.75-0.85 (m, 3H), 0.02-0.30 (m, 3H)。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD)： δ ppm -113.55 至-113.28。		

實例 18-18A. (反式-4-(2-(4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯(實例 18A)及 2-(3-(1-(2-(反式-4-乙醯胺基環己基)乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(實例 18)

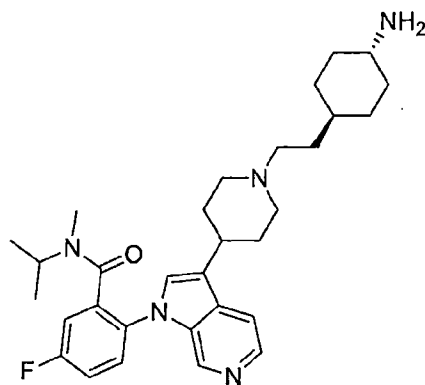


步驟 1：(反式-4-(2-(4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯(實例 18A)



【0265】 將 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(實例 1, 步驟 1, 120 mg, 0.24 mmol, HCl 鹽), 中間體 23 (87 mg, 0.36 mmol)、Et₃N (121 mg, 0.17 mL, 1.2 mmol) 及 NaBH₃CN (75 mg, 1.2 mmol) 於無水 MeOH (6 mL) 中之混合物在 70°C 下攪拌 18 h。然後在減壓下濃縮混合物。將殘餘物添加至 H₂O (20 mL) 中並用 EtOAc (3 × 40 mL) 萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 並在減壓下濃縮濾液。藉由在矽膠上管柱層析(用 CH₂Cl₂/MeOH = 9/1 溶析)來純化殘餘物以得到白色固體狀(反式-4-(2-(4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯(100 mg, 68%產率)。LCMS 方法 E: R_t = 0.836 min; (M+H)⁺ = 620.5。 ¹H NMR (CD₃OD): δ ppm 8.52-8.61 (m, 1H), 8.14-8.18 (m, 1H), 7.74-7.75 (m, 1H), 7.60-7.7 (m, 1H), 7.30-7.45 (m, 3H), 4.40-4.49 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 2.85-3.25 (m, 5H), 2.40-2.66 (m, 5H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 1.75-1.95 (m, 6H), 1.40-1.60 (m, 10H), 0.95-1.35 (m, 7H), 0.20-0.55 (m, 3H)。 ¹⁹F NMR (CD₃OD δ ppm -117.52 至 -113.25。

步驟2：2-(3-(1-(2-(反式-4-氨基環己基)乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺



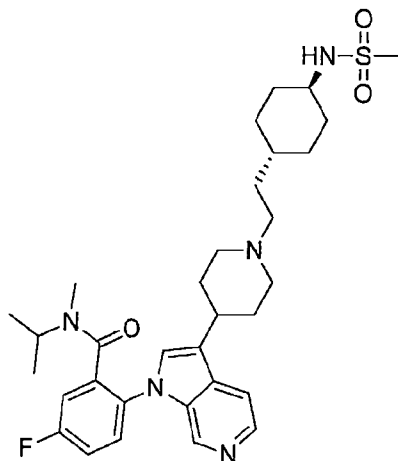
【0266】 向(反式-4-(2-(4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯(60 mg, 0.1 mmol)於無水 DCM (5 mL)中之混合物中添加 HCl-二噁烷(1 mL, 4 N)。將混合物在 5-18°C下攪拌 1 h。形成白色固體。在減壓下濃縮混合物以得到 HCl 鹽形式之白色固體狀 2-(3-(1-(2-(反式-4-胺基環己基)乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。產量：60 mg (100%粗製物)；LCMS 方法 B： $R_t = 0.474$ min； $(M+H)^+ = 520.2$

步驟 3：2-(3-(1-(2-(反式-4-乙醯胺基環己基)乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(實例 18)

【0267】 向 2-(3-(1-(2-(反式-4-胺基環己基)乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(60 mg, 0.1 mmol, HCl 鹽)及 Et₃N (61 mg, 0.08 mL, 0.6 mmol)於無水 CH₂Cl₂ (5 mL)中之混合物中添加 Ac₂O (20 mg, 0.2 mmol)。將混合物在 5-18°C下攪拌 18 h。在減壓下濃縮混合物。藉由製備型 RP-HPLC 方法 A 純化殘餘物以得到白色固體狀 2-(3-(1-(2-(反式-4-乙醯胺基環己基)乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺 (TFA 鹽)。產量：13 mg (23%)；LCMS 方法 E： $R_t = 0.440$ min； $(M+H)^+ = 562.5$ 。¹H NMR (CD₃OD)： δ ppm 8.90-9.00 (m, 1H), 8.30-8.40 (m, 2H), 8.10-8.20 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 4.35-4.45 (m, 0.6H), 3.70-3.80 (m,

2.6H), 3.50-3.65 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.15-3.25 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.05-2.40 (m, 4H), 1.70-2.00 (m, 10H), 0.50-1.50 (m, 10H)。¹⁹F NMR (CD₃OD) : δ ppm -110.66 至 -110.48, -77.44 至 -76.67。

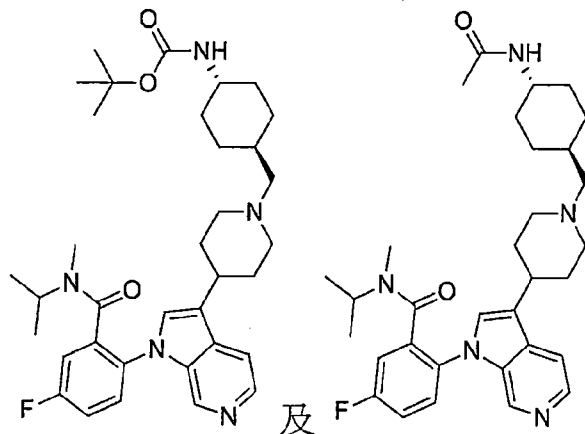
實例 19. 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(2-(反式-4-(甲基磺醯胺基)環己基)乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺



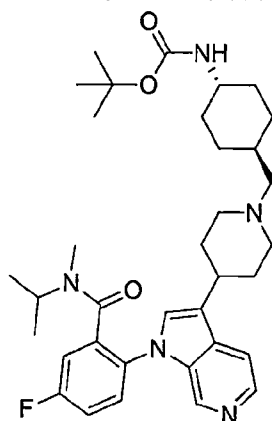
【0268】 在 3-16°C 下將 2-(3-(1-(2-(反式-4-胺基環己基)乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(實例 18, 步驟 2, 34 mg, 0.065 mmol, HCl 鹽)、(MeSO₂)₂O (34 mg, 0.20 mmol) 及 Et₃N (33 mg, 0.33 mmol) 於無水 DCM (20 mL) 中之溶液中攪拌 0.5 h。在減壓下濃縮混合物。藉由鹼性製備型 RP-HPLC 方法 D 純化殘餘物以得到白色固體狀 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(2-(反式-4-(甲基磺醯胺基)環己基)乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺。產量：12.3 mg (31%)；LCMS 方法 E：R_t = 2.011 min；(M+H)⁺ = 598.3 ¹H NMR (CD₃OD) : δ ppm 8.54-8.63 (m, 1H), 8.15-8.25 (m, 1H), 7.76 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.35-7.37 (m, 1H), 4.37-4.51 (m, 0.5H), 3.55-3.65 (m, 0.5 H), 3.11-3.20 (m, 3H), 2.60-3.00 (m, 6 H), 2.40-2.51 (m, 3H), 1.75-2.30 (m, 10H), 0.90-1.52 (m, 10H), 0.20-0.60 (m, 3H)。¹⁹F NMR (CD₃OD) : δ ppm -113.24 至 113.58。

實例 20-20A. (反式-4-((4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并

[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)甲基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯(實例 20A)及
2-(3-(1-(1-(反式-4-乙醯胺基環己基)甲基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶
-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(實例 20)



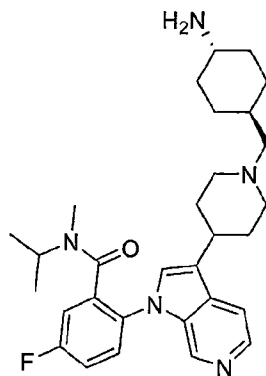
步驟 1 : ((1*r*,4*r*)-4-((4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]
吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)甲基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯(實例 20A)



【0269】 向 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(實例 1，步驟 1，60 mg，0.15 mmol，鹽酸鹽)及(反式-4-甲醯基環己基)胺基甲酸第三丁基酯(35 mg，0.15 mmol)於 MeOH (2 mL，無水)中之溶液中添加 TEA (75 mg，0.75 mmol)。將所得混合物在 2-18°C 下攪拌 20 min，然後添加 NaBH₃CN (29 mg，0.45 mmol)。將所得混合物在 2-18°C 下攪拌約 16 h。濃縮混合物，並藉由製備型 RP-HPLC 方法 A 純化殘餘物以得到 ((1*r*,4*r*)-4-((4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)甲基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯。產量：80 mg (88%)；LCMS

方法 E : $R_t = 0.816$ min ; $(M+H)^+ = 606.5$ 。 1H NMR (CD₃OD) : δ ppm 8.86-9.01 (m, 1 H), 8.25-8.39 (m, 2 H), 8.14 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H), 7.74 (dd, $J = 8.4, 4.0$ Hz, 1 H), 7.43-7.56 (m, 2 H), 4.35-4.45 (s, 1 H), 3.70-3.80 (m, 3 H), 3.35-3.50 (m, 2 H), 3.05-3.30 (m, 4 H), 2.55-2.65 (m, 3 H), 2.05-2.40 (m, 5 H), 1.80-2.05 (m, 5 H), 1.44 (s, 6 H), 1.05-1.38 (m, 6 H), 0.55-0.95 (m, 5 H) 。 ^{19}F NMR (CD₃OD) : δ ppm -77.07 、 -110.41 至 -110.60 。

步驟 2 : 2-(3-(1-(((1*r*,4*r*)-4-胺基環己基)甲基)六氫吡啶-4-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)-5-氟-*N*-異丙基-*N*-甲基苯甲醯胺



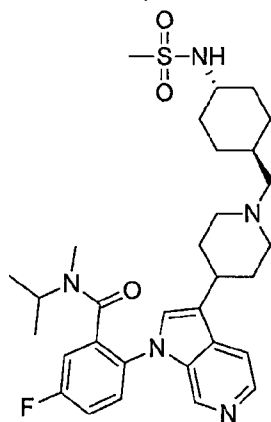
【0270】 向(反式-4-((4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)甲基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯(80 mg , 0.13 mmol)於 DCM (3 mL)中之溶液中添加 HCl-二噁烷(0.6 mL , 4 M) 。將混合物在 5-18°C下攪拌 4 h 。濃縮混合物以得到粗製 2-(3-(1-((反式-4-胺基環己基)甲基)六氫吡啶-4-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)-5-氟-*N*-異丙基-*N*-甲基苯甲醯胺(HCl 鹽) , 其不經純化即直接用於下一步驟中。產量 : 80 mg (100%粗製物) ; LCMS 方法 E : $R_t = 0.756$ min ; $(M+H)^+ = 506.5$

步驟 3 : 2-(3-(1-(((1*r*,4*r*)-4-乙醯胺基環己基)甲基)六氫吡啶-4-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)-5-氟-*N*-異丙基-*N*-甲基苯甲醯胺(實例 20)

【0271】 向 2-(3-(1-((反式-4-胺基環己基)甲基)六氫吡啶-4-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)-5-氟-*N*-異丙基-*N*-甲基苯甲醯胺(80 mg , 0.16 mmol , HCl 鹽)於

DCM (2 mL, 無水)中之溶液中添加吡啶(101 mg, 1.28 mmol)及 Ac_2O (18 mg, 0.17 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 16 h。濃縮混合物, 並藉由製備型 RP-HPLC 方法 A 純化殘餘物以得到白色固體狀 2-(3-(1-((反式-4-乙醯胺基環己基)甲基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(TFA 鹽)。產量: 15 mg (17%); LCMS 方法 E: $R_t = 0.849$ min; $(M+H)^+ = 548.4$ 。 ^1H NMR (CD_3OD): δ ppm 8.85-9.04 (m, 1H), 8.30-8.40 (m, 2H), 8.10-8.21 (m, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.8, 4.8$ Hz, 1H), 7.43-7.58 (m, 2H), 4.33-4.45 (m, 1H), 3.70-3.85 (m, 2H), 3.55-3.70 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.10 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.58-2.68 (m, 3H), 2.12-2.40 (m, 4H), 1.87-2.04 (m, 8H), 1.07-1.40 (m, 6H), 0.49-1.01 (m, 4H)。 ^{19}F NMR (CD_3OD): δ ppm -76.92、-110.45 至 110.63。

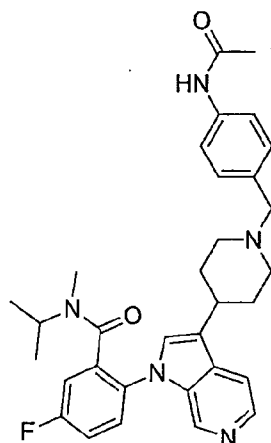
實例 21. 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((反式-4-(甲基磺醯胺基)環己基)甲基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺



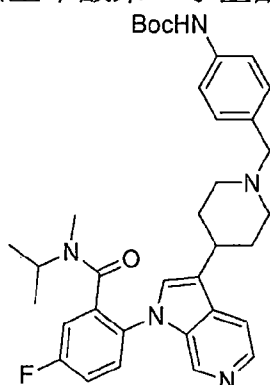
【0272】 向 2-(3-(1-((反式-4-胺基環己基)甲基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(實例 20, 步驟 2, 85 mg, 0.17 mmol)於 CH_2Cl_2 (15 mL)中之混合物中添加 Et_3N (86 mg, 0.85 mmol)、 $(\text{MeSO}_2)_2\text{O}$ (89 mg, 0.51 mmol), 在室溫下攪拌 0.5 h。然後在減壓下濃縮混合物並藉由鹼性製備型 RP-HPLC 方法 G 純化殘餘物以得到白色固體狀 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((反式-4-(甲基磺醯胺基)環己基)甲基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]

吡啶-1-基)苯甲醯胺。產量：38.3 mg (27%)；LCMS 方法 E： $R_t = 0.859$ min； $(M+H)^+ = 584.4$ 。 1H NMR (CD_3OD)： δ ppm 8.30-8.41 (m, 1H), 7.94-7.98 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.41-7.48 (m, 1H), 7.13-7.23 (m, 3H), 4.24-4.27 (m, 0.5H), 3.35-3.38 (m, 0.5H), 2.95-3.00 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 2H), 2.60-2.75 (m, 4H), 2.23-2.46 (m, 3H), 1.90-2.10 (m, 2H) 1.90-2.00 (m, 2H) 1.75-1.85 (m, 4H), 1.55-1.75 (d, $J = 13.2$ Hz, 4H), 1.25-1.35 (m, 1H), 1.05-1.15 (m, 2H), 0.75-0.90 (m, 5H), 0.00-0.35 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (CD_3OD)： δ ppm -113.59 至 -113.32。

實例 22. 2-(3-(1-(4-乙醯胺基苄基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺



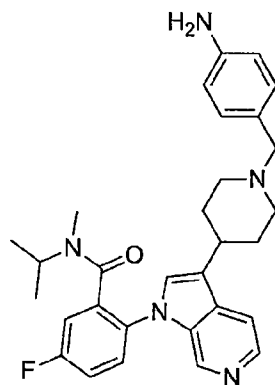
步驟 1：(4-((4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺基甲醯基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)甲基)苄基)胺基甲酸第三丁基酯



【0273】 在室溫下將 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(實例 1，步驟 1，200 mg，0.51 mmol，HCl 鹽)、(4-

甲醯基苯基)胺基甲酸第三丁基酯(244 mg, 1.01 mmol)及 Et_3N (258 mg, 2.55 mmol)於無水 MeOH (20 mL)中之溶液中攪拌 0.5 h。添加 NaBH_3CN (128 mg, 2.04 mmol)且然後在 60°C 下攪拌 18 h。在減壓下濃縮混合物。藉由在矽膠上管柱層析(用 DCM/MeOH = 1/0 至 10/1 溶析)來純化殘餘物,以得到黃色油狀(4-((4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)甲基)苯基)胺基甲酸第三丁基酯。產量: 110 mg (36%); LCMS 方法 B: $R_t = 0.615$ min; $(\text{M}+\text{H})^+ = 600.1$

步驟 2: 2-(3-(1-(4-胺基苄基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺



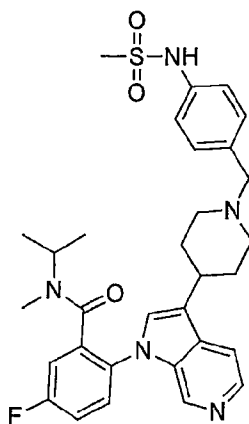
【0274】 在 0°C 下向(4-((4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)甲基)苯基)胺基甲酸第三丁基酯(110 mg, 0.18 mmol)於無水 DCM (20 mL)中之溶液中添加 HCl-二噁烷(4 mL, 4 N)溶液。將反應物在室溫下攪拌 2 h。在減壓下濃縮混合物以得到白色固體狀 2-(3-(1-(4-胺基苄基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺,其不經進一步純化即使用。產量: 91 mg (100%粗製物)。

步驟 3: 2-(3-(1-(4-乙醯胺基苄基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺

【0275】 將 2-(3-(1-(4-胺基苄基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(41 mg, 0.082 mmol, HCl 鹽)、 Ac_2O (25 mg,

0.25 mmol)及吡啶(32 mg, 0.41 mmol)於無水 DCM (20 mL)中之溶液在 2-15°C下攪拌 18 h。在減壓下濃縮混合物。藉由鹼性製備型 RP-HPLC 方法 D 純化殘餘物以得到 2-(3-(1-(4-乙醯胺基苄基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺。LCMS 方法 E: $R_t = 1.806$ min; $(M+H)^+ = 542.3$ 。 ^1H NMR (CD_3OD): δ ppm 8.53-8.62 (m, 1H), 8.19 (dd, $J = 5.6, 8.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.63-7.69 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 3H), 4.45-4.48 (m, 0.5H), 3.61 (s, 2H), 3.50-3.60 (m, 0.6H), 3.06-3.09 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 1H), 2.40-2.60 (m, 3H), 2.25-2.35 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.00-2.07 (m, 2H), 1.80-1.95 (m, 2H), 0.95-1.05 (m, 3H), 0.22-0.52 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (CD_3OD): δ ppm -111.27 至 -113.55。

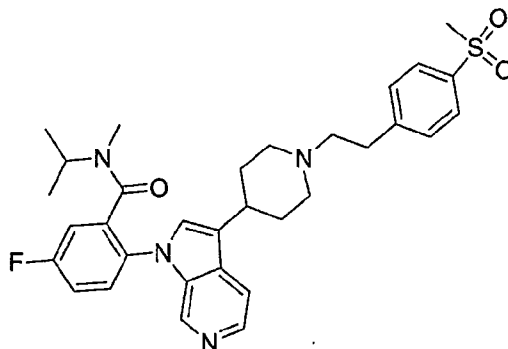
實例 23. 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(4-(甲基磺醯胺基)苄基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺



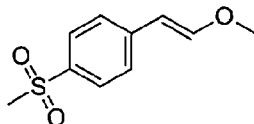
【0276】 該標題化合物係根據闡述於實例 22 中之方法來製備。在步驟 3 中使用甲磺酸酐代替乙酸酐。LCMS 方法 D: $R_t = 1.749$ min; $(M+H)^+ = 578.2$ 。 ^1H NMR (CD_3OD): δ ppm 8.54-8.63 (m, 1H), 8.18 (dd, $J = 5.6, 8.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.34-7.45 (m, 5H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.40-4.50 (m, 0.5H), 3.62 (s, 2H), 3.50-3.60 (m, 0.5H), 3.06-3.09 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.90-2.95 (m, 1H), 2.40-2.70 (m, 3H), 2.25-2.35 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 2H), 1.80-1.95 (m, 2H),

0.95-1.10 (m, 3H), 0.22-0.60 (m, 3H)。¹⁹F NMR (CD₃OD): δ ppm -113.24 至 113.53。

實例 24. 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(4-(甲基磺醯基)苯乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺

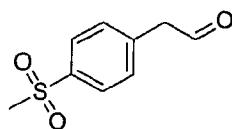


步驟 1 : 1-(2-甲氧基乙烯基)-4-(甲基磺醯基)苯



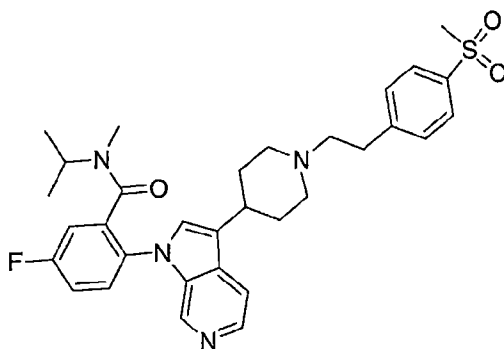
【0277】 在 N₂ 下在 -78°C 下向 MeOCH₂PPh₃Cl (1.9 g, 5.43 mmol) 於無水 THF (40 mL) 中之溶液中逐滴添加 *n*-BuLi (2.2 mL, 5.43 mmol, 2.5 mol/L 於己烷中)。30 min 後，逐滴添加溶解於無水 THF (10 mL) 中之 4-(甲基磺醯基)苯甲醛 (500 mg, 2.71 mmol)。將反應物在 -78°C 下攪拌 2 h 且使其升溫至 -22°C 並保持 18 h。用飽和 NH₄Cl (10 mL) 溶液淬滅混合物。用 H₂O (40 mL) 稀釋混合物，用 EtOAc (3 × 50 mL) 萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮濾液。藉由在矽膠上管柱層析(用石油醚/EtOAc = 10/1 至 1/1 溶析)來純化殘餘物以得到黃色固體狀 1-(2-甲氧基乙烯基)-4-(甲基磺醯基)苯 (約 90% 純度，*E* 及 *Z* 混合物，1/1 比率)。產量：200 mg (35%)；¹H NMR (CDCl₃): δ ppm 7.80-7.85 (m, 4H), 7.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.04 (s, 6H)。

步驟 2 : 2-(4-(甲基磺醯基)苯基)乙醛



【0278】 向 1-(2-甲氧基乙烯基)-4-(甲基磺醯基)苯(200 mg, 0.94 mmol)於無水 THF (20 mL)中之溶液中添加 HCl 水溶液(5 mL, 3N)。將反應物在 70°C 下攪拌 2 h。用 H₂O (20 mL)稀釋混合物並用 EtOAc (3 × 20 mL)萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮濾液以得到黃色固體狀 2-(4-(甲基磺醯基)苯基)乙醛(150 mg, 80%, 粗製物)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。
產量：150 mg (80%粗製物)；

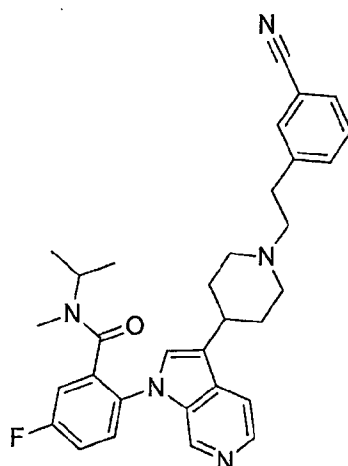
步驟 3：5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(4-(甲基磺醯基)苯乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺



【0279】 將 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(實例 1, 步驟 1, 50 mg, 0.13 mmol, HCl 鹽)、2-(4-(甲基磺醯基)苯基)乙醛(50 mg, 0.25 mmol, 粗製物)及 Et₃N (64 mg, 0.63 mmol)於無水 MeOH (20 mL)中之溶液在 3-17°C 下攪拌 0.5 h。然後添加 NaBH₃CN (33 mg, 0.52 mmol)，並將反應混合物在 60°C 下攪拌 18 h。然後在減壓下濃縮混合物。藉由製備型 RP-HPLC 方法 D 純化殘餘物以得到白色固體狀 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(4-(甲基磺醯基)苯乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺。產量：20.0 mg (27%)；LCMS 方法 E：R_t = 1.874 min；(M+H)⁺ = 577.2。
¹H NMR (CD₃OD)：δ ppm 8.50-8.65 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 5.6, 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.63-7.70 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H),

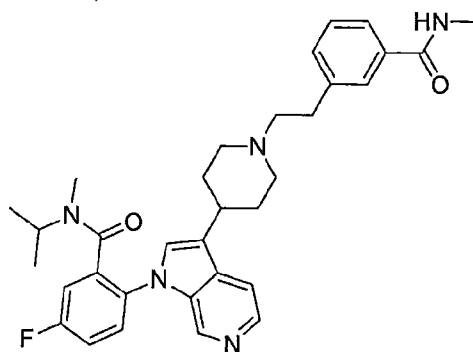
7.42-7.48 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 1H), 4.40-4.50 (m, 0.5H), 3.58-4.47 (m, 0.5H), 3.15-3.23 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.90-3.05 (m, 3H), 2.70-2.76 (m, 2H), 2.40-2.65 (m, 3H), 2.32-2.38 (m, 2H), 2.05-2.14 (m, 2H), 1.80-1.95 (m, 2H), 0.96-1.10 (m, 3H), 0.20-0.60 (m, 3H)。¹⁹F NMR (CD₃OD) : δ ppm -113.25 至 113.53。

實例 25. 2-(3-(1-(3-氰基苯乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺

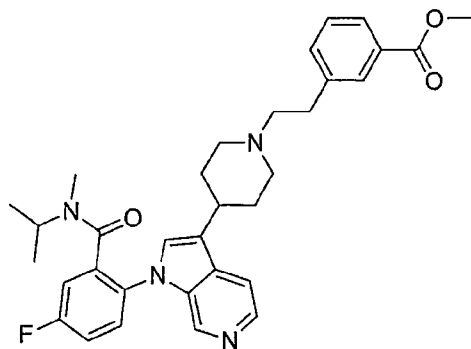


【0280】 該標題化合物係根據闡述於實例 24 中之方法以 3-氰基苯甲醯開始來製備。LCMS 方法 E : $R_t = 0.716$ min ; $(M+H)^+ = 524.3$ 。¹H NMR (CD₃OD) : δ ppm 8.85-8.90 (m, 1H), 8.15-8.45 (m, 3H), 7.43-7.77 (m, 7H), 4.37 (s, 1H), 3.36-3.84 (m, 8H), 2.22-2.63 (m, 7H), 0.53-1.11 (m, 6H)。¹⁹F NMR (CD₃OD) : δ ppm -110.49 至 -110.67。

實例 26. 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(3-(甲胺甲醯基)苯乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺

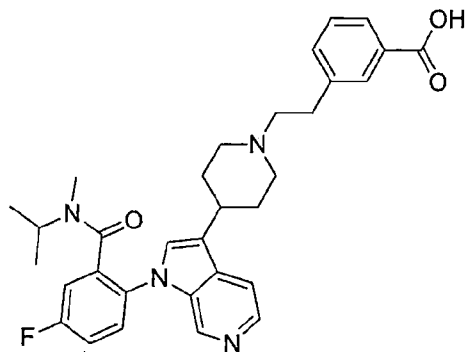


步驟1:3-(2-(4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙基)苯甲酸甲酯



【0281】 向 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(實例 1, 步驟 1, 100 mg, 0.25 mmol)於 MeOH (10 mL)中之混合物中添加 Et₃N (126 mg, 1.25 mmol), 將其在 7-19°C下攪拌 10 min。將藉由類似於實例 24 之步驟 1-2 之方法自 4-甲醯基苯甲酸甲酯製備之 3-(2-(側氧基乙基)苯甲酸甲酯(90 mg, 0.51 mmol)添加至上述混合物中, 隨後添加 NaBH₃CN (62 mg, 1.00 mmol)。用 N₂將混合物脫氣並吹掃 3 次, 隨後在 N₂氣氛下在 70°C下加熱 17 h。在減壓下濃縮混合物。藉由在矽膠上管柱層析(用 DCM/MeOH = 10/1 溶析)來純化殘餘物以得到白色油狀 3-(2-(4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙基)苯甲酸甲酯。產量: 135 mg (95%); LCMS 方法 E: R_t = 0.585 min; (M+H)⁺ = 557.1

步驟2:3-(2-(4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙基)苯甲酸



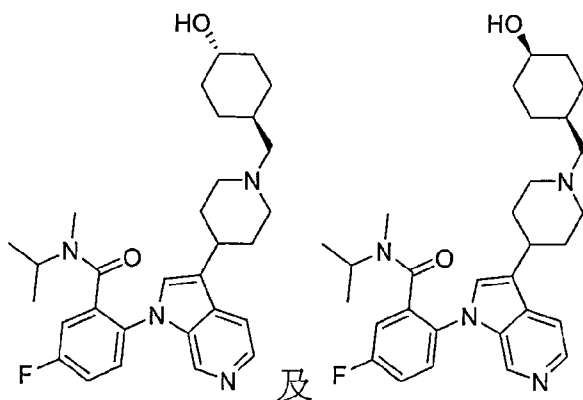
【0282】 向 3-(2-(4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]

吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙基)苯甲酸甲酯(50 mg, 0.09 mmol)於 MeOH (5 mL)中之混合物中添加 10% NaOH 溶液(2 mL)。用 N₂ 將混合物脫氣並吹掃 3 次，隨後在 N₂ 氣氛下在 8-18°C 下加熱 17 h。用 EtOAc (20 mL × 3)萃取混合物。向水溶液中添加 1N HCl 以調節至 pH = 3-4。然後用 EtOAc (20 mL × 3)萃取水溶液。將合併之有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮濾液以得到黃色固體狀 3-(2-(4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙基)苯甲酸。產量: 49 mg (100%粗製物); LCMS 方法 E: R_t = 0.578 min; (M+H)⁺ = 543.0

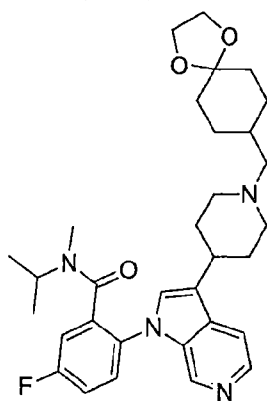
步驟 3: 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(3-甲基胺甲醯基)苯乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺

【0283】 向 3-(2-(4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙基)苯甲酸(49 mg, 0.09 mmol)於 DMF (8 mL)中之混合物中添加 HATU (103 mg, 0.27 mmol)、於 THF 中之 MeNH₂ (0.23 mL, 0.45 mmol) 及 Et₃N (36 mg, 0.36 mmol)。用 N₂ 將混合物脫氣並吹掃 3 次，隨後在 N₂ 氣氛下在 11-18°C 下加熱 2 h。然後用 EtOAc (20 mL × 3)萃取混合物並用水(20 mL × 3)洗滌合併之有機層。將合併之有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮濾液。藉由鹼性製備型 RP-HPLC 方法 D 來純化殘餘物以得到白色固體狀 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(3-(甲基胺甲醯基)苯乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺。LCMS 方法 E: R_t = 0.873 min; (M+H)⁺ = 556.4。
¹H NMR (CD₃OD): δ ppm 8.55-8.64 (m, 1H), 8.20-8.25 (m, 1H), 7.65-7.79 (m, 4H), 7.35-7.50 (m, 5H), 4.47-4.64 (m, 0.5H), 3.54-3.62 (m, 0.5H), 3.19-3.26 (m, 2H), 2.94-3.04 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.75-2.84 (m, 2H), 2.47-2.69 (m, 3H), 2.38-2.47 (m, 2H), 2.11-2.15 (m, 2H), 1.91-1.96 (m, 2H), 0.90-1.09 (m, 3H), 0.12-0.59 (m, 3H)。
¹⁹F NMR (CD₃OD) δ ppm -113.23 至 -113.50。

實例 27-27A. 反式-(5-氟-2-(3-(1-((4-羥基環己基)甲基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺) (實例 27)及順式-(5-氟-2-(3-(1-((4-羥基環己基)甲基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺) (實例 27A)



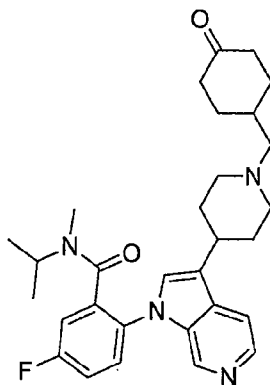
步驟 1 : 2-(3-(1-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基甲基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺



【0284】 向 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(實例 1，步驟 1，100 mg，0.25 mmol)於 MeOH (3 mL，無水)中之溶液中添加 1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲醛(65 mg，0.38 mmol)及 NaCNBH₃ (32 mg，0.50 mmol)。將所得混合物在 N₂下在 6-10°C下攪拌 20 h。然後在減壓下濃縮反應混合物。藉由鹼性製備型 RP-HPLC 方法 D 來純化所得殘餘物以得到白色固體狀 2-(3-(1-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基甲基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(40 mg，28%)。產量：40 mg

(28%) ; LCMS 方法 D : $R_t = 1.567$ min ; $(M+H)^+ = 549.3$ 。

步驟 2 : 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((4-側氧基環己基)甲基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺



【0285】 向 2-(3-(1-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基甲基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(40 mg , 0.073 mmol)於 THF (4 mL , 無水)中之溶液中添加 HCl 水溶液(2 mL , 3 M 於 H_2O 中)。將所得混合物在 N_2 下在 40°C (油溫)下攪拌 20 h。然後藉由 NaOH 水溶液(2 N 於 H_2O 中)中和反應混合物並用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取水層。用鹽水(2 × 30 mL)洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮濾液以得到無色油狀 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((4-側氧基環己基)甲基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(25 mg , 68%粗製產率)，其係直接用於下一步驟。

步驟 3 : 反式-(5-氟-2-(3-(1-((4-羥基環己基)甲基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺)及順式-(5-氟-2-(3-(1-((4-羥基環己基)甲基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺)

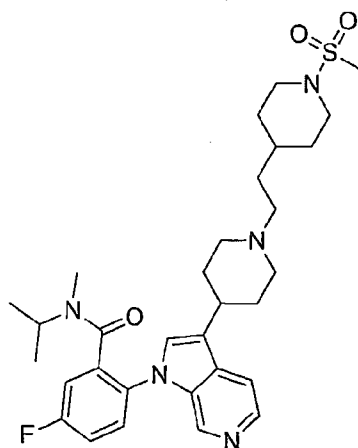
【0286】 向 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((4-側氧基環己基)甲基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(25 mg , 0.050 mmol)於 MeOH (3 mL , 無水)中之溶液中添加 $NaBH_4$ (2.8 mg , 0.075 mmol)，並將所得混合物在室溫下攪拌 30 min。然後用 1N HCl (0.5 mL)中和反應混合物。藉由製備型 RP-HPLC 方法 A 來純化反應混合物以得到反式-(5-氟-2-(3-(1-((4-羥基環己基)甲基)六氫吡

啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(TFA 鹽)及順式-(5-氟-2-(3-(1-((4-羥基環己基)甲基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(TFA 鹽)，二者均為無色固體。

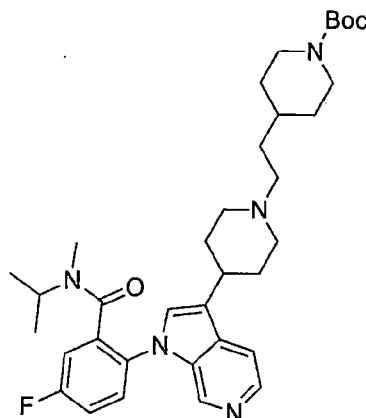
【0287】 實例 27 (反式-異構物)：LCMS 方法 D：R_t = 1.254 min；(M+H)⁺ = 507.3。 ¹H NMR (CD₃OD)：δ ppm 8.81-9.12 (m, 1H), 8.32-8.42 (m, 2H), 8.14-8.18 (m, 1H), 7.74-7.78 (m, 1H), 7.43-7.57 (m, 2H), 4.33-4.44 (m, 0.5H), 3.68-3.84 (m, 2.5H), 3.52-3.58 (m, 1H), 3.40-3.45 (m, 1H), 3.22 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.08 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.59-2.67 (m, 3H), 2.15-2.38 (m, 4H), 1.87-2.07 (m, 5H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.08-1.26 (m, 4H), 0.51-1.05 (m, 4H)。 ¹⁹F NMR (CD₃OD)：δ ppm -110.67 至 -110.48、-76.88。

【0288】 實例 27A (順式-異構物)：LCMS 方法 D：R_t = 1.312 min；(M+H)⁺ = 507.3。 ¹H NMR (CD₃OD)：δ ppm 8.90-8.99 (m, 1H), 8.33-8.38 (m, 2H), 8.12-8.18 (m, 1H), 7.74-7.78 (m, 1H), 7.46-7.58 (m, 2H), 4.40-4.42 (m, 0.5H), 3.95-4.01 (m, 0.5H), 3.60-3.80 (m, 2.0H), 3.43-3.50 (m, 1H), 3.15-3.30 (m, 4H), 3.11 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.56-2.69 (m, 3H), 2.09-2.45 (m, 5H), 1.74-2.08 (m, 3H), 1.53-1.69 (m, 4H), 0.34-1.32 (m, 7H)。 ¹⁹F NMR (CD₃OD)：δ ppm -110.71 至 -110.51、-76.90。

實例 28. 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(2-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺

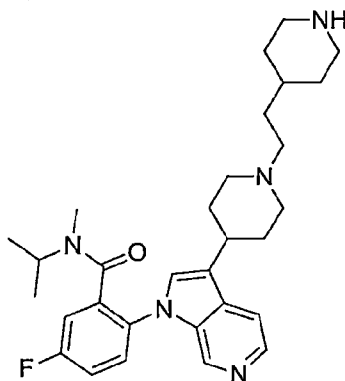


步驟 1 : 4-(2-(4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



【0289】 將 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(實例 1，步驟 1，120 mg，0.28 mmol，HCl 鹽)、4-(2-側氧基乙基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(95 mg，0.42 mmol，HCl 鹽)及 NaBH₃CN (70 mg，1.12 mmol)於 MeOH (5 mL)中之混合物在 70°C下攪拌 18 h。然後在減壓下濃縮混合物。將殘餘物添加至 H₂O (20 mL)中並用 EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮濾液。藉由在矽膠上管柱層析(用 DCM/MeOH = 10/1 溶析)來純化殘餘物以得到 4-(2-(4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯黃色油狀，其係直接用於下一步驟中。

步驟 2 : 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(2-(六氫吡啶-4-基)乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺

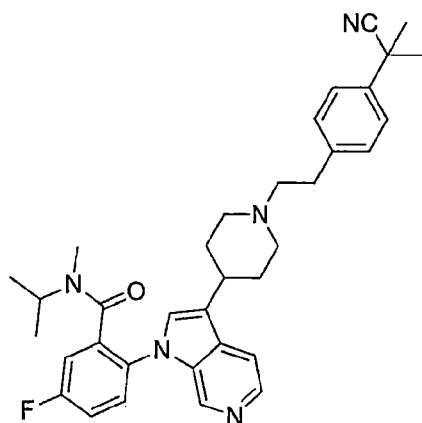


【0290】 向 4-(2-(4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(70 mg, 0.12 mmol) 於無水 DCM (5 mL)中之混合物中添加 HCl/二噁烷(1 mL, 4 N), 並將混合物在室溫下攪拌 1 h。然後在減壓下濃縮混合物以得到粗製白色固體狀 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(2-(六氫吡啶-4-基)乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(HCl 鹽), 其不經進一步純化即直接用於下一步驟。

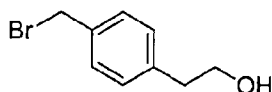
步驟 3 : 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(2-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺

【0291】 向 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(2-(六氫吡啶-4-基)乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(70 mg 粗製物, 0.12 mmol, HCl 鹽) 及 Et₃N (61 mg, 0.08 mL, 0.6 mmol)於無水 DCM (5 mL)中之混合物中添加 (MeSO₂)₂O (63 mg, 0.36 mmol), 並將混合物在 6-20°C下攪拌 30 min。然後在減壓下濃縮混合物並藉由製備型 RP-HPLC 方法 D 純化殘餘物以得到白色固體狀 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(2-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺。產量: 14.6 mg (21%); LCMS 方法 E: R_t = 0.878 min; (M+H)⁺ = 584.4。 ¹H NMR (CD₃OD): δ ppm 8.55-8.64 (m, 1H), 8.17-8.21 (m, 1H), 7.76-7.79 (m, 1H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.35-7.46 (m, 3H), 4.46-4.50 (m, 0.5H), 3.71-3.74 (m, 2H), 3.56-3.58 (m, 0.5H), 3.10-3.20 (m, 2H), 2.90-3.05 (m, 1H), 2.83-2.85 (m, 3H), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.68 (s, 1.5H), 2.50-2.60 (m, 2H), 2.45 (s, 1.5H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H), 1.40-1.60 (m, 3H), 1.25-1.35 (m, 2H), 0.95-1.10 (m, 3H), 0.20-0.60 (m, 3H)。 ¹⁹F NMR (CD₃OD): δ ppm -115.84 至 -113.23。

實例 29. 2-(3-(1-(4-(2-氟基丙烷-2-基)苯乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺

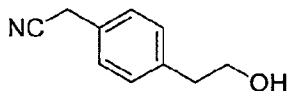


步驟 1：2-(4-(溴甲基)苯基)乙醇



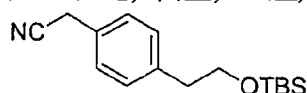
【0292】 經 30 min 在 0°C 下向 2-(4-(溴甲基)苯基)乙醇(3.2 g, 13.9 mmol)於無水 THF (30 mL)中之溶液中逐滴添加 $\text{BH}_3\text{-THF}$ (20.7 mL, 20.7 mmol, 1 M)。在添加之後，將混合物在 9-20°C 下攪拌 2 h。將混合物逐滴添加至 HCl 水溶液(2 M, 30 mL)中並在 9-20°C 下攪拌 20 min。然後用 EtOAc (30 mL $\times$ 2)萃取混合物並用鹽水(50 mL $\times$ 2)洗滌合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮濾液。藉由 ISCO 管柱(自 100% DCM 至於 DCM 中之 5% MeOH)純化所得殘餘物以得到白色固體狀 2-(4-(溴甲基)苯基)乙醇。產量：3.1 g (100%); ^1H NMR (CDCl_3): δ ppm 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.87 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.45 (brs, 1H)。

步驟 2：2-(4-(2-羥基乙基)苯基)乙腈



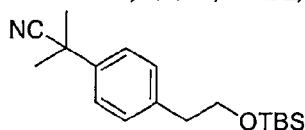
【0293】 向 2-(4-(溴甲基)苯基)乙醇(3.0 g, 13.8 mmol)於 DMSO (30 mL)中之溶液中添加 KCN (1.17 g, 18.0 mmol)並將溶液在室溫下攪拌 4 h。然後將混合物倒入第三丁基甲基醚/ NaHCO_3 (100 mL, 1/1)中並在 5-20°C 下攪拌 20 min。分離有機層並用鹽水(50 mL $\times$ 3)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮濾液以得到黃色油狀 2-(4-(2-羥基乙基)苯基)乙腈，其直接用於下一步驟。

步驟3：2-(4-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)苯基)乙腈



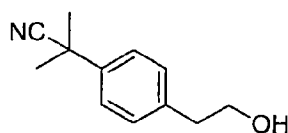
【0294】 向 2-(4-(2-羟基乙基)苯基)乙腈(1.5 g, 9.3 mmol)於無水 DMF (30 mL)中之溶液中添加 TBSCl (1.68 g, 11.2 mmol)及咪唑(1.26 g, 18.6 mmol)，並將混合物在 6-20°C下攪拌 6 h。然後用 EtOAc (30 mL)稀釋混合物並用鹽水(30 mL × 2)洗滌，經 Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮濾液。藉由 ISCO 管柱(自 100%石油醚至於石油醚中之 10% EtOAc)純化所得殘餘物以得到無色油狀 2-(4-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)苯基)乙腈。產量：2.2 g (86%)；¹H NMR (CDCl₃)：δ ppm 7.24-7.29 (m, 4H), 3.82 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.84 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)。

步驟4：2-(4-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)苯基)-2-甲基丙腈



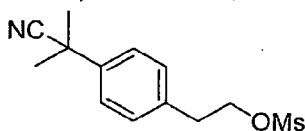
【0295】 在 0°C下向 2-(4-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)苯基)乙腈(1.3 g, 4.7 mmol)於無水 DMF (10 mL)中之溶液中添加 NaH (378 mg, 9.4 mmol)並攪拌 10 min。然後將 MeI (1.34 g, 9.4 mmol)逐滴添加至混合物中並在室溫下攪拌 2h。用 NH₄Cl (20 mL)水溶液淬滅混合物並用 EtOAc (20 mL × 2)萃取。用鹽水(30 mL × 3)洗滌合併之有機層，經 Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮濾液，以藉由 ISCO 管柱(10% EtOAc 於石油醚中)純化以得到無色油狀 2-(4-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)苯基)-2-甲基丙腈。產量：750 mg (53%)；¹H NMR (CDCl₃)：δ ppm 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.82 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.73 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

步驟5：2-(4-(2-羟基乙基)苯基)-2-甲基丙腈



【0296】 將 2-(4-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)苯基)乙腈(750 mg, 2.5 mmol)於 1 M TBAF 溶液(THF 溶液, 3 mL)中之溶液在 2-17°C 下攪拌 2 h。然後用 NH₄Cl (10 mL)水溶液淬滅混合物並用 EtOAc (10 mL × 2)萃取。用鹽水(20 mL × 2)洗滌合併之有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並濃縮濾液。藉由酸性(TFA)製備型 RP-HPLC 方法 A 純化所得殘餘物以得到黃色油狀 2-(4-(2-羥基乙基)苯基)-2-甲基丙腈(TFA 鹽)。產量：150 mg (33%)；¹H NMR (CDCl₃)：δ ppm 7.41-7.44 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 2H), 3.90 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.06 (br s, 1H), 2.89 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.72 (s, 6H)。

步驟 6：甲磺酸 4-(2-氰基丙烷-2-基)苯乙基酯



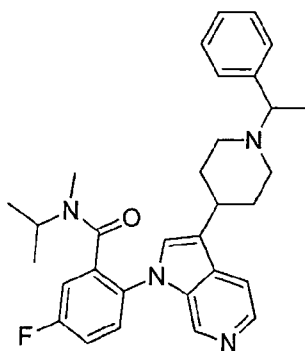
【0297】 向 2-(4-(2-羥基乙基)苯基)-2-甲基丙腈(80 mg, 0.42 mmol)於無水 CH₂Cl₂ (5 mL)中之溶液中添加 Et₃N (85 mg, 0.84 mmol)及 MsCl (58 mg, 0.51 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌 18 h。用 DCM (10 mL)稀釋混合物並用鹽水(10 mL × 2)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並濃縮濾液以得到無色油狀甲磺酸 4-(2-氰基丙烷-2-基)苯乙基酯。產量：70 mg (62%)；LCMS 方法 B：R_t = 0.727 min；(M+H)⁺ = 285.0。

步驟 7：2-(3-(1-(4-(2-氰基丙烷-2-基)苯乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺

【0298】 向甲磺酸 4-(2-氰基丙烷-2-基)苯乙基酯(70 mg, 0.26 mmol)於無水 DMF (2 mL)中之溶液中添加 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(7-(六氫吡啶-4-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)苯甲醯胺(實例 63, 步驟 3, 52 mg, 0.13 mmol)、Et₃N (66 mg,

0.65 mmol), 並將混合物在 100°C 下攪拌 18 h。然後用 MeCN (3 mL) 稀釋混合物並藉由 RP-HPLC 方法 D 純化以得到白色固體狀 2-(3-(1-(4-(2-氰基丙烷-2-基)苯乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺。產量: 1.2 mg (1%); LCMS 方法 D: $R_t = 1.747$ min; $(M+H)^+ = 556.3$ 。¹H NMR (CD₃OD): δ ppm 8.83-9.91 (m, 1H), 8.34-8.39 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.05-8.15 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.44-7.57 (m, 4H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.85 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.42-3.50 (m, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 2.57-2.66 (m, 3H), 2.38-2.41 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 3H), 1.72 (s, 6H), 1.30 (s, 3H), 1.02-1.18 (m, 2H), 0.55-0.95 (m, 3H)。¹⁹F NMR (CD₃OD): δ ppm -76.94, -110.51。

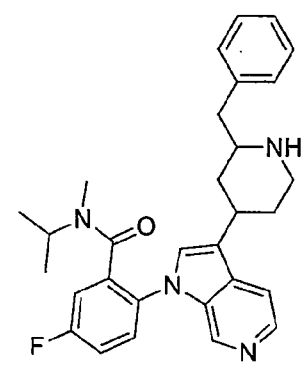
實例 30. 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(1-苯基乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺



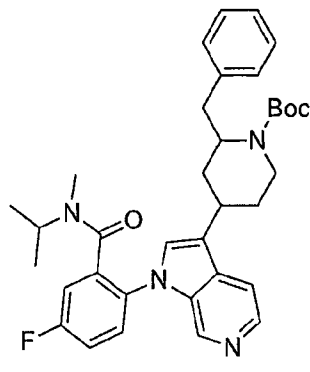
【0299】 向 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(實例 1, 步驟 1, 50 mg, 0.13 mmol)於 DMF (3 mL)中之溶液中添加(1-溴乙基)苯(26 mg, 0.14 mmol)及 K₂CO₃ (36 mg, 0.26 mmol), 並將反應混合物在 100°C 下攪拌 16 h。然後用 H₂O (100 mL)稀釋混合物並用 EtOAc (30 mL × 2)萃取。將合併之有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾, 並濃縮濾液。藉由酸性 RP-HPLC 純化所得殘餘物以得到白色固體狀 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(1-苯基乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(HCl 鹽)。產量: 10.9 mg (17%粗製物); LCMS 方法 E: $R_t = 0.743$ min; $(M+H)^+ = 499.3$ 。¹H NMR

(CD₃OD) : δ ppm 8.80-9.00 (m, 1H), 8.25-8.40 (m, 2H), 8.05-8.20 (m, 1 H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.40-7.60 (m, 7H), 4.50-4.60 (m, 1H), 4.30-4.40 (m, 0.5H), 3.85-3.95 (m, 1H), 3.60-3.75 (m, 0.5H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.00-3.25 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 3H), 2.25-2.40 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 3H), 0.50-1.20 (m, 6H) 。 ¹⁹F NMR (CD₃OD) : δ ppm -110.68 至 -110.50 。

實例 31. 2-(3-(2-苄基六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺



步驟 1 : 2-苄基-4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



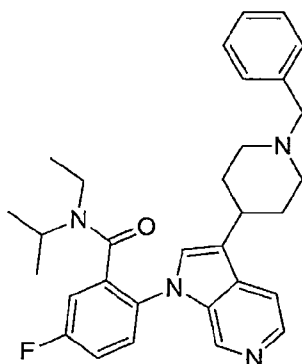
【0300】 該標題化合物係根據針對中間體 1 之合成所闡述之方法自 2-苄基-4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯開始來製備。LCMS 方法 B : R_t = 0.805 min ; (M+H)⁺ = 585.1 。

步驟 2 : 2-(3-(2-苄基六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺

【0301】 向 2-苄基-4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并

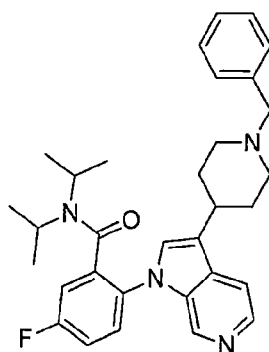
[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(100 mg, 0.14 mmol)於 DCM (3 mL)中之溶液中添加 HCl/二噁烷(1.0 mL), 並將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。然後濃縮混合物並藉由酸性 RP-HPLC 方法 A 純化所得殘餘物以得到白色固體狀 2-(3-(2-苄基六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(HCl 鹽)。產量: 31.1 mg (47%); LCMS 方法 E: $R_t = 0.726$ min; $(M+H)^+ = 485.3$ 。 ^1H NMR (CD_3OD): δ ppm 8.85-9.05 (m, 1 H), 8.15-8.40 (m, 3 H), 7.70-7.80 (m, 1 H), 7.50-7.60 (m, 7 H), 4.30-4.40 (m, 0.5 H), 3.80-4.00 (m, 1 H), 3.55-3.80 (m, 2.5 H), 2.95-3.30 (m, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 2.10-2.45 (m, 3 H), 1.80-2.10 (m, 2 H), 1.40-1.20 (m, 6 H)。 ^{19}F NMR (CD_3OD): δ ppm -110.64 至 -110.45 (m, 1F)。

實例 32. 2-(3-(1-苄基六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-乙基-5-氟-N-異丙基苯甲醯胺



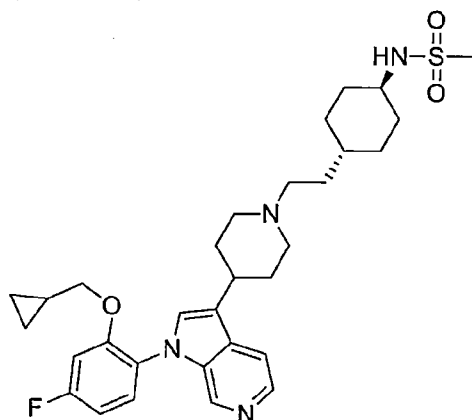
【0302】 該標題化合物係根據闡述於實例 1 中之方法自中間體 7 來製備。LCMS 方法 D: $R_t = 1.740$ min; $(M+H)^+ = 499.3$ 。 ^1H NMR (CD_3OD): δ ppm 8.53-8.57 (m, 1H), 8.15-8.17 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 1H), 7.25-7.45 (m, 8H), 3.55-3.60 (m, 3H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.00-3.10 (m, 2H), 2.90-2.94 (m, 2H), 2.24 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.95-2.04 (m, 2H), 1.80-1.95 (m, 2H), 0.95-1.05 (m, 3H), 0.70-0.85 (m, 4H), 0.25-0.35 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (CD_3OD): δ ppm -113.26。

實例 33. 2-(3-(1-苄基六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N,N-二異丙基苯甲醯胺

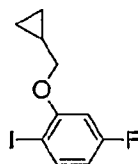


【0303】 該標題化合物係根據闡述於實例 1 中之方法自中間體 8 來製備。
LCMS 方法 D : $R_t = 2.341$ min ; $(M+H)^+ = 5133$. 1H NMR (CD_3OD) : δ ppm 8.58 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 0.8, 6.4$ Hz, 1H), 7.55-7.74 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30-7.44 (m, 5H), 7.20-7.30 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.35-3.35 (m, 1H), 3.04-3.08 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 1H), 2.22-2.28 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 1.80-1.95 (m, 2H), 1.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 0.28 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (CD_3OD) : δ ppm -113.37。

實例 34. N-(反式-4-(2-(4-(1-(2-(環丙基甲氧基)-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙基)環己基)甲磺醯胺



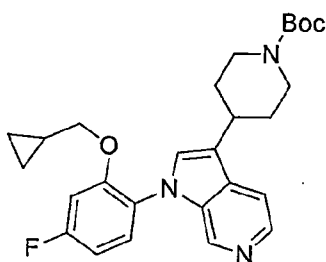
步驟 1 : 2-(環丙基甲氧基)-4-氟-1-碘苯



【0304】 將 5-氟-2-碘苯酚(200 mg, 0.84 mmol)、(溴甲基)環丙烷(227 mg, 1.68 mmol)及 K_2CO_3 (464 mg, 3.36 mmol)於 CH_3CN (5 mL)中之混合物在回流下攪拌

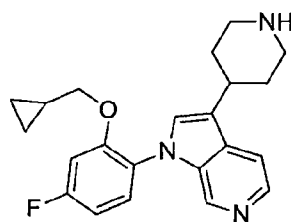
2 h。過濾混合物並在減壓下濃縮濾液。藉由在矽膠上管柱層析(用石油醚溶析)純化所得殘餘物以得到無色油狀 2-(環丙基甲氧基)-4-氟-1-碘苯。產量：220 mg (90%)； ^1H NMR (CDCl_3)： δ ppm 7.59-7.64 (m, 1H), 6.41-6.49 (m, 2H), 3.80 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.21-1.26 (m, 1H), 0.56-0.62 (m, 2H), 0.33-0.38 (m, 2H)。

步驟 2：4-(1-(2-(環丙基甲氧基)-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



【0305】 將 4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(中間體 1，步驟 2, 150 mg，0.5 mmol)、2-(環丙基甲氧基)-4-氟-1-碘苯(220 mg，0.75 mmol)、(1S,2S)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(28 mg，0.2 mmol)、CuI (10 mg，0.05 mmol)及 K_3PO_4 (317 mg，1.5 mmol)於無水 DMF (5 mL)中之混合物在 130°C 下攪拌 18 h。冷卻混合物且然後添加至 H_2O (20 mL)中並用 EtOAc (3×20 mL)萃取。用 H_2O (3×20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮濾液。藉由在矽膠上管柱層析(用 EtOAc 溶析)來純化殘餘物以得到黃色油狀 4-(1-(2-(環丙基甲氧基)-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。產量：110 mg (36%)；LCMS 方法 E： $R_t=1.029$ min； $(\text{M}+\text{H})^+=466.3$ 。 ^1H NMR (CD_3OD)： δ ppm 7.76-8.27 (m, 3H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.04-7.08 (m, 1H), 6.86-6.89 (m, 1H), 4.22-4.26 (m, 2H), 3.90 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.01-3.16 (m, 3H), 2.09-2.13 (m, 2H), 1.65-1.77 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.04-1.07 (m, 1H), 0.42-0.46 (m, 2H), 0.17-0.22 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (CD_3OD)： δ ppm -112.46。

步驟 3：1-(2-(環丙基甲氧基)-4-氟苯基)-3-(六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

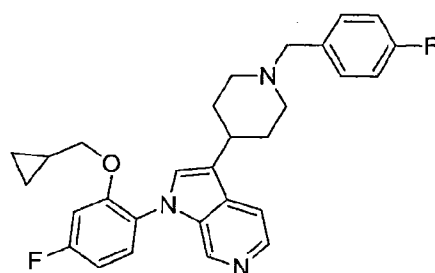


【0306】 在冰冷水下向 4-(1-(2-(環丙基甲氧基)-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(90 mg, 0.19 mmol)於 CH₂Cl₂ (10 mL)中之混合物中添加 HCl-二噁烷(2 mL)。用 N₂ 將混合物脫氣並吹掃 3 次。將混合物在 N₂ 氣氛下在室溫下攪拌 2 h。然後在減壓下濃縮混合物，用 10% NaOH 溶液鹼化至 pH = 10-12 並用 CH₂Cl₂ (3 × 30 mL)萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮濾液以得到黃色油狀 1-(2-(環丙基甲氧基)-4-氟苯基)-3-(六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。
產量：70 mg (98%粗製物)；LCMS 方法 B：R_t = 0.573 min；(M+H)⁺ = 366.0

步驟 4：N-(反式-4-(2-(4-(1-(2-(環丙基甲氧基)-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙基)環己基)甲磺醯胺

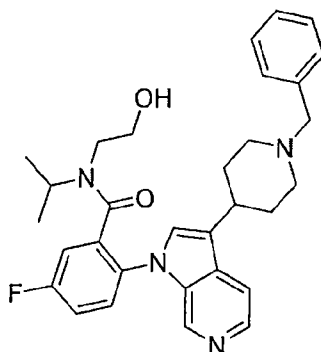
【0307】 該標題化合物係根據闡述於實例 28 之步驟 2 及 3 中之方法來製備。
LCMS 方法 D：R_t = 2.395 min；(M+H)⁺ = 569.3。 ¹H NMR (CD₃OD)：δ ppm 8.38 (s, 1H), 8.14 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.06 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.85-6.91 (m, 1H), 3.90 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.10-3.19 (m, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.50-2.60 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 2H), 2.13-2.16 (m, 2H), 2.04-2.07 (m, 2H), 1.92-1.99 (m, 2H), 1.85-1.88 (m, 2H), 1.45-1.55 (m, 2H), 1.20-1.40 (m, 4H), 1.04-1.17 (m, 3H), 0.40-0.45 (m, 2H), 0.10-0.18 (m, 2H)。 ¹⁹F NMR (CD₃OD)：δ ppm -112.01。

實例 35. 1-(2-(環丙基甲氧基)-4-氟苯基)-3-(1-(4-氟苄基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

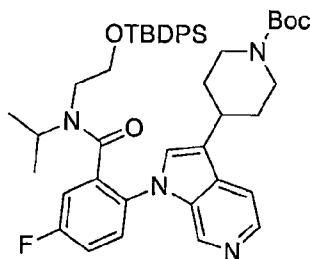


【0308】 向 1-(2-(環丙基甲氧基)-4-氟苯基)-3-(六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(實例 34, 步驟 3, 25 mg, 0.06 mmol, HCl 鹽)於 MeOH (4 mL)中之混合物中添加 4-氟苯甲醛(17 mg, 0.14 mmol)及 NaBH₃CN(17 mg, 0.28 mmol)。用 N₂ 將混合物脫氣並吹掃 3 次。將混合物在 N₂ 氣氛下在 70°C 下攪拌 17 h。然後在減壓下濃縮混合物並藉由製備型 RP-HPLC 方法 D 純化所得殘餘物以得到白色固體狀 1-(2-(環丙基甲氧基)-4-氟苯基)-3-(1-(4-氟苄基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶。產量: 5.6 mg (18%); LCMS 方法 E: R_t = 0.999 min; (M+H)⁺ = 474.3。 ¹H NMR (CD₃OD): δ ppm 8.37 (s, 1H), 8.13 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.73-7.74 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 4H), 7.04-7.12 (m, 3H), 6.86-6.90 (m, 1H), 3.89 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.00-3.09 (m, 2H), 2.90-2.99 (m, 1H), 2.25-2.32 (m, 2H), 2.05-2.11 (m, 2H), 1.85-1.97 (m, 2H), 0.95-1.06 (m, 1H), 0.40-0.46 (m, 2H), 0.15-0.20 (m, 2H)。 ¹⁹F NMR (CD₃OD): δ ppm -117.53、-112.06。

實例 36. 2-(3-(1-苄基六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-(2-羥基乙基)-N-異丙基苯甲醯胺



步驟 1. 4-(1-(2-((第三丁基二苯基矽基)氧基)乙基)(異丙基)胺甲醯基)-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

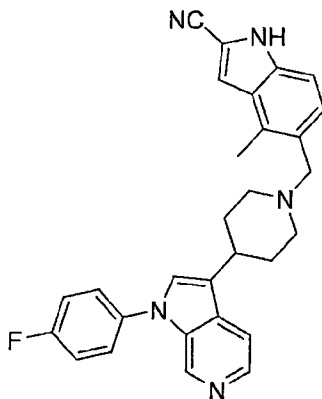


【0309】 將 2-(3-(1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟苯甲酸(中間體 1，步驟 3, 100 mg, 0.23 mmol)、N-(2-((第三丁基二苯基矽基)氧基)乙基)丙烷-2-胺(如藉由闡述於 *European Journal of Organic Chemistry*, 2013(11), 2179-2187; 2013 中之方法來合成) (120 mg, 0.35 mmol)、HATU (133 mg, 0.35 mmol)及 Et₃N (116 mg, 0.16 mL, 1.15 mmol)於無水 DMF (8 mL)中之混合物在 10-15°C 下攪拌 18 h。將混合物添加至 H₂O (20 mL)中並用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。用 H₂O (3 × 20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮濾液。藉由在矽膠上管柱層析(用乙酸乙酯溶析)純化所得殘餘物以得到黃色固體狀 4-(1-(2-((2-((第三丁基二苯基矽基)氧基)乙基)(異丙基)胺甲醯基)-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。產量：150 mg (86%粗製物)；LCMS 方法 B：R_t = 0.883 min；(M+H)⁺ = 763.3。

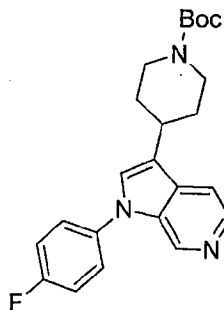
步驟 2：2-(3-(1-苄基六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-(2-羥基乙基)-N-異丙基苯甲醯胺

【0310】 根據闡述於實例 1 步驟 2 中之方法來製備該標題化合物，得到 2-(3-(1-苄基六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-(2-羥基乙基)-N-異丙基苯甲醯胺。LCMS 方法 E：R_t = 0.875 min；(M+H)⁺ = 515.4。¹H NMR (CD₃OD)：δ ppm 8.88-8.96 (m, 1H), 8.15-8.38 (m, 3H), 7.48-7.75 (m, 8H), 4.43 (s, 2H), 3.41-3.84 (m, 5H), 2.90-3.29 (m, 5H), 2.30-2.39 (m, 2H), 2.00-2.18 (m, 2H), 0.50-1.15 (m, 6H)。¹⁹F NMR (CD₃OD)：δ ppm -77.43 至 -76.65、-110.86 至 -110.48。

實例 37. 5-((4-(1-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-4-甲基-1H-吡啶-2-甲腈



步驟 1. 4-(1-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



【0311】 向 4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(中間體 1，步驟 2, 200 mg，0.66 mmol)於無水 CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加(4-氟苯基)硼酸(85 mg，1.32 mmol)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (240 mg，1.32 mmol)及 Et_3N (134 mg，1.32 mmol)並將混合物在室溫下攪拌 2 天。過濾混合物並濃縮濾液並藉由 Isco 管柱(100% DCM 至於 DCM 中之 15% MeOH)純化以得到褐色油狀 4-(1-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。產量：100 mg (38%)；LCMS 方法 B： $R_t = 0.739 \text{ min}$ ； $(\text{M}+\text{H})^+ = 396.1$ 。

步驟 2. 5-((4-(1-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-4-甲基-1H-吡啶-2-甲腈

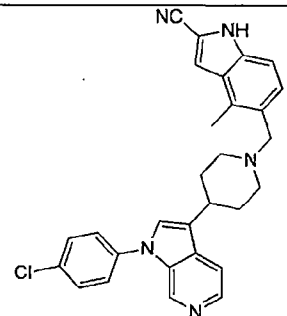
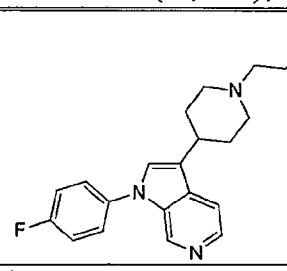
【0312】 根據闡述於實例 1 之步驟 1 及 2 中之方法利用 5-甲醯基-4-甲基-1H-吡啶-2-甲腈來製備該標題化合物，得到 5-((4-(1-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡

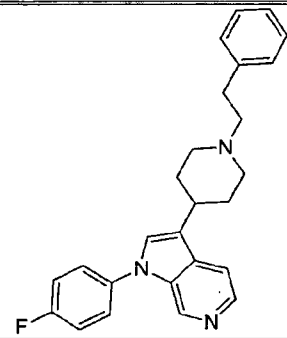
啉-3-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-4-甲基-1H-吡啶-2-甲腈。LCMS 方法 F : $R_t = 0.764$ min ; $(M+H)^+ = 464.3$ 。 1H NMR (CD3OD) : δ ppm 9.06 (s, 1H), 8.34 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.0$ 5.6 Hz, 2H), 7.49 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.40-7.44 (m, 4H), 4.58 (s, 2H), 3.72 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.35-3.50 (m, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.37 (d, $J = 15.2$ Hz, 2H), 2.05-2.20 (m, 2H) 。 1F NMR (CD3OD) : δ ppm -77.04, -113.78 。

實例 38-40.

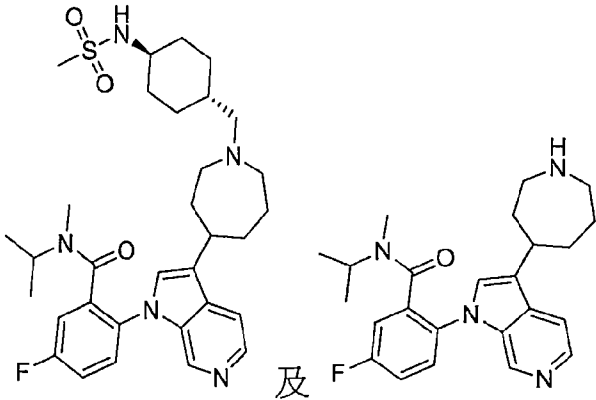
【0313】 以下實例係藉由上文針對實例 37 所闡述之方法來合成。

表 4.

編號	結構式	名稱	LC-MS 方法 ; $R_t =$ Min ; $[M+H]^+$
	NMR 光譜細節		
38		5-((4-(1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-4-甲基-1H-吡啶-2-甲腈	F ; 2.212 ; 480.2
	1H NMR (DMSO- d_6) : δ ppm 12.27 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.60-7.70 (m, 6H), 7.44 (s, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.81-2.93 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.14-2.17 (m, 2H), 1.93-1.96 (m, 2H), 1.67-1.76 (m, 2H) 。		
39		1-(4-氟苯基)-3-(1-異戊基六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶	F ; 1.335 ; 366.2
	1H NMR (CD3OD) : δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.54-7.59 (m, 3H), 7.30-7.34 (m, 2H), 3.10 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.90-2.92 (m, 1H), 2.42-2.46 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.03-2.04 (m, 2H), 1.90-1.92 (m, 2H), 1.58-1.60 (m, 1H), 1.46-1.50 (m, 2H), 0.95 (d, $J = 1.6$ Hz, 6H) 。 1F NMR (DMSO- d_6) : δ ppm -115.54 。		

編號	結構式	名稱	LC-MS 方法 ; Rt = Min ; [M+H] ⁺
	NMR 光譜細節		
40		1-(4-氟苯基)-3-(1-苯乙基六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶	E ; 1.138 ; 400.2
	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.57-7.60 (m, 3H), 7.19-7.33 (m, 7H), 3.19 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.95-3.00 (m, 1H), 2.86-2.88 (m, 2H), 2.67-2.71 (m, 2H), 2.31-2.34 (m, 2H), 2.09-2.11 (m, 2H), 1.93-1.96 (m, 2H). ¹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -116.51 .		

實例 41-41A. 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(((1*r*,4*r*)-4-(甲基磺醯胺基)環己基)甲基)氮雜環庚-4-基)-1H-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)苯甲醯胺及 2-(3-(氮雜環庚-4-基)-1H-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(實例 41A)



步驟 1 : 2-(3-(氮雜環庚-4-基)-1H-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(實例 41A)

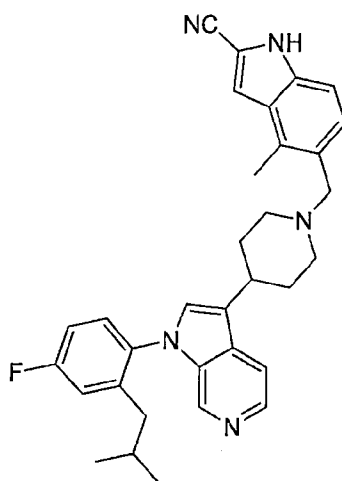
【0314】 向 4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁基酯(中間體 14, 40 mg , 0.07 mmol)於 CH₂Cl₂ (1 mL , 無水)中之混合物中添加 HCl-MeOH (1 mL) 。將所得混合物在室溫下攪拌 2 h 以得到黃色油狀 2-(3-(氮雜環庚-4-基)-1H-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙

基-N-甲基苯甲醯胺) (TFA 鹽)。產量：4.5 mg (16%)；LCMS 方法 D：R_t = 0.961 min；(M+H)⁺ = 409.3。 ¹H NMR (CD₃OD)：δ ppm 8.85-9.00 (m, 1H), 8.25-8.35 (m, 2H), 8.05-8.15 (m, 1H), 7.65-7.80 (m, 1H), 7.35-7.65 (m, 2H), 4.30-4.45 (m, 0.5H), 3.60-3.75 (m, 0.5H), 3.30-3.50 (m, 5H), 2.55-2.65 (m, 3H), 1.80-2.35 (m, 6H), 0.25-1.25 (m, 6H)。 ¹⁹F NMR (CD₃OD)：δ ppm -76.94, -110.63。

步驟 2：5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((反式-4-(甲基磺醯胺基)環己基)甲基)氮雜環庚-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(實例 41)

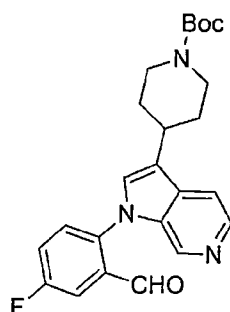
【0315】 向 2-(3-(氮雜環庚-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(20 mg, 0.04 mmol, 粗製物)及 N-(反式-4-甲醯基環己基)甲磺醯胺(中間體 21, 8 mg, 0.04 mmol)於無水 MeOH (3 mL)中之溶液中添加 NaBH₃CN (10 mg, 0.16 mmol)。將反應物在 23-28°C 下攪拌 16 h。濃縮反應混合物並使用製備型 HPLC 方法 D 純化以得到白色固體狀 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((反式-4-(甲基磺醯胺基)環己基)甲基)氮雜環庚-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺。產量：6.9 mg (30%)；LCMS 方法 D：R_t = 2.153 min；(M+H)⁺ = 598.3。 ¹H NMR (CD₃OD)：δ ppm 8.50-8.65 (m, 1H), 8.10-8.25 (m, 1H), 7.60-7.75 (m, 2H), 7.30-7.50 (m, 3H), 4.40-4.50 (m, 0.5H), 3.45-3.60 (m, 0.5H), 3.10-3.25 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.75-2.90 (m, 4H), 2.40-2.70 (m, 3H), 2.39 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.75-2.20 (m, 10H), 1.40-1.55 (m, 1H), 1.20-1.35 (m, 2H), 1.05-1.15 (m, 3H), 0.90-1.00 (m, 2H), 0.10-0.65 (m, 3H)。 ¹⁹F NMR (CD₃OD)：δ ppm -113.46。

實例 42. 5-((4-(1-(4-氟-2-異丁基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-4-甲基-1H-吡啶-2-甲腈



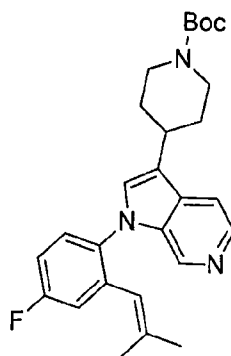
步驟 1 :4-(1-(4-氟-2-甲醯基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第

三丁基酯



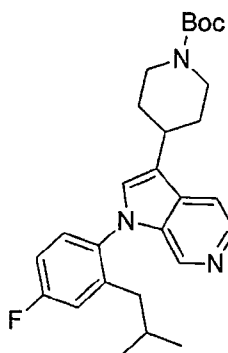
【0316】 將 4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(中間體 1, 步驟 2, 400 mg, 1.33 mmol)、2,5-二氟苯甲醛(378 mg, 2.66 mmol)及 Cs_2CO_3 (1.73 g, 5.32 mmol)於 CH_3CN (20 mL)中之混合物在 50°C 下攪拌 18 h。添加水(30 mL)並用 EtOAc (3×30 mL)萃取混合物。用 H_2O (3×30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮濾液。藉由在矽膠上管柱層析(用石油醚/EtOAc = 1/1 溶析)來純化所得殘餘物以得到褐色固體狀 4-(1-(4-氟-2-甲醯基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。產量：320 mg (51%)；LCMS 方法 C： $R_t = 0.662$ min； $(\text{M}+\text{H})^+ = 423.9$ 。 ^1H NMR (CDCl_3)： δ ppm 9.51 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.70-7.73 (m, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 4.20-4.23 (m, 2H), 2.85-3.00 (m, 4H), 1.97-2.02 (m, 3H), 1.42 (s, 9H)。

步驟2：4-(1-(4-氟-2-(2-甲基丙-1-烯-1-基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



【0317】 在-78°C下向異丙基三苯基碘化鎂(450 mg, 1.04 mmol)於無水 THF (10 mL)中之混合物中添加 *n*-BuLi (0.42 mL, 1.04 mmol, 2.5 M 於己烷中)。將混合物在-78°C下攪拌 1 h。添加於無水 THF (5 mL)中之 4-(1-(4-氟-2-甲醯基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(220 mg, 0.52 mmol)並將混合物在-78°C下攪拌 2 h, 然後在室溫下攪拌 18 h。在-30°C下用飽和 NH₄Cl 溶液(20 mL)淬滅混合物並在減壓下濃縮以去除 THF。然後用 EtOAc (3 × 50 mL)萃取殘餘物。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 並在減壓下濃縮濾液。藉由在矽膠上管柱層析(用石油醚/EtOAc = 1/1 溶析)純化殘餘物以得到黃色油狀 4-(1-(4-氟-2-(2-甲基丙-1-烯-1-基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。產量：200 mg (70%)；LCMS 方法 D：R_t = 0.726 min；(M+H)⁺ = 450.1。

步驟3：4-(1-(4-氟-2-異丁基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

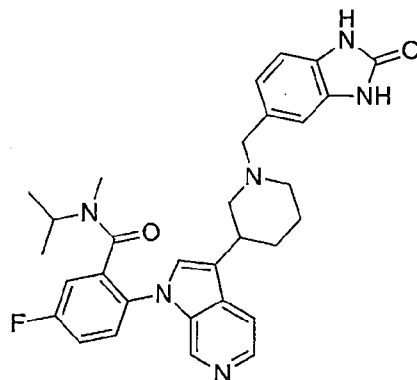


【0318】 將 4-(1-(4-氟-2-(2-甲基丙-1-烯-1-基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(60 mg, 0.13 mmol)及乾燥 Pd-C (20 mg, 10%) 於 MeOH (6 mL)中之混合物在室溫下在 H₂ (15 psi)下攪拌 3 h。藉助矽藻土墊過濾混合物並在減壓下濃縮濾液以得到無色油狀 4-(1-(4-氟-2-異丁基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(60 mg, 100%粗製物)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。產量：60 mg (100%粗製物)；LCMS 方法 C：
R_t = 0.740 min；(M+H)⁺ = 452.1。

步驟 4. 5-((4-(1-(4-氟-2-異丁基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-4-甲基-1H-吡啶-2-甲腈

【0319】 根據闡述於實例 1 步驟 1 及 2 中之方法利用 5-甲醯基-4-甲基-1H-吡啶-2-甲腈來製備該標題化合物，得到 5-((4-(1-(4-氟-2-異丁基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-4-甲基-1H-吡啶-2-甲腈。LCMS 方法 E：
R_t = 1.782 min；(M+H)⁺ = 520.3。¹H NMR (CD₃OD)：δ ppm 8.11-8.19 (m, 2H), 7.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.12-7.35 (m, 7H), 3.67 (s, 2H), 3.06-3.09 (m, 2H), 2.92-2.98 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.28-2.34 (m, 3H), 2.01-2.10 (m, 3H), 1.84-1.91 (m, 2H), 1.16-1.48 (m, 1H), 0.62-0.66 (m, 6H)。¹⁹F NMR (CD₃OD)：δ ppm -113.87 至 -116.24。

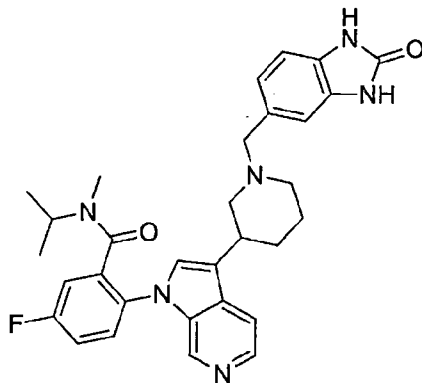
實例 43. 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(異構物之混合物)



【0320】 根據闡述於實例 1 中之方法自中間體 2 以異構物混合物之形式來合

成該標題化合物。在步驟 2 中，利用 2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛。
LCMS 方法 C： $R_t = 0.762 \text{ min}$ ； $(M+H)^+ = 541.3$ 。

實例 43A-43B. 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(異構物 1-2)



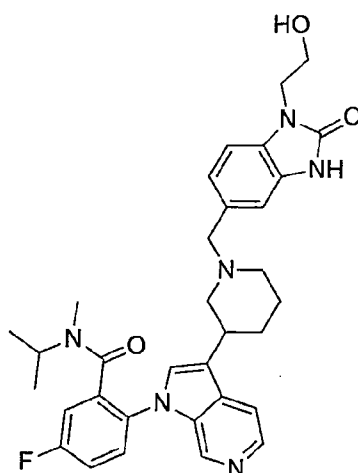
【0321】藉由 SFC 方法 A 分離實例 43 之化合物，以得到 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺之兩種異構物。

【0322】異構物 1：LCMS 方法 D： $R_t = 0.998 \text{ min}$ ； $(M+H)^+ = 541.2$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD)： $\delta \text{ ppm}$ 8.53-8.62 (m, 1H), 8.12-8.19 (m, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H), 7.34-7.50 (m, 3H), 6.95-7.15 (m, 3H), 4.30-4.40 (m, 0.5H), 3.52-3.70 (m, 2.5H), 2.85-3.30 (m, 3H), 2.30-2.60 (m, 3H), 2.05-2.25 (m, 3H), 1.75-1.90 (m, 2H), 1.45-1.65 (m, 1H), 0.95-1.10 (m, 3H), 0.10-0.45 (m, 3H)。 $^{19}\text{FNMR}$ (CD_3OD)： $\delta \text{ ppm}$ -113.43 至 -113.08。

【0323】異構物 2：LCMS 方法 D： $R_t = 0.966 \text{ min}$ ； $(M+H)^+ = 541.2$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD)： $\delta \text{ ppm}$ 8.53-8.62 (m, 1H), 8.12-8.19 (m, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H), 7.34-7.50 (m, 3H), 6.95-7.15 (m, 3H), 4.30-4.40 (m, 0.5H), 3.52-3.70 (m, 2.5H), 2.85-3.30 (m, 3H), 2.30-2.60 (m, 3H), 2.05-2.25 (m, 3H), 1.75-1.90 (m, 2H), 1.45-1.65 (m, 1H), 0.95-1.10 (m, 3H), 0.10-0.45 (m, 3H)。 $^{19}\text{FNMR}$ (CD_3OD)： $\delta \text{ ppm}$ -113.42 至 -113.07。

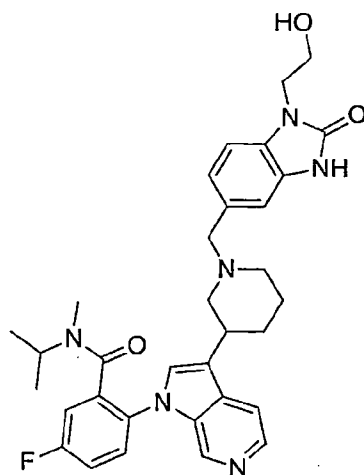
實例 44. 5-氟-2-(3-(1-((1-(2-羥基乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(異

構物之混合物)



【0324】 向藉由中間體 2 之酸去保護獲得之 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(8.4 g, 21.29 mmol, 粗製物, HCl 鹽)於 MeOH (250 mL)中之溶液中添加 Et₃N (6.5 g, 63.87 mmol)。在攪拌 15 min 之後,依次添加 1-(2-羥基乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛及甲酸 2-(5-甲醯基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙酯(中間體 24-24A, 8.8 g, 42.58 mmol)及 NaBH₃CN (2.7 g, 42.58 mmol)之混合物。將所得混合物在 N₂ 下在 50°C (油溫)下攪拌 24 h。在減壓下濃縮反應混合物以得到粗製產物。用 H₂O (300 mL)稀釋殘餘物並用 EtOAc (2 × 300 mL)萃取。用鹽水(2 × 400 mL)洗滌有機層,經無水 Na₂SO₄乾燥,過濾,並在減壓下濃縮濾液以得到粗製產物。藉由在矽膠上管柱層析(CH₂Cl₂/MeOH = 30:1 至 CH₂Cl₂/MeOH = 6/1, 含有 1% NH₃-H₂O)來純化殘餘物以得到黃色固體狀 5-氟-2-(3-(1-((1-(2-羥基乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺。產量: 6.5 g (52%); LCMS 方法 B: R_t = 0.566 min; (M+H)⁺ = 585.2。

實例 44A-44B. 5-氟-2-(3-(1-((1-(2-羥基乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(異構物 1-2)



【0325】 藉由 SFC 方法 A 進一步純化實例 44 之化合物以得到 5-氟-2-(3-(1-((1-(2-羥基乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺之兩種異構物。

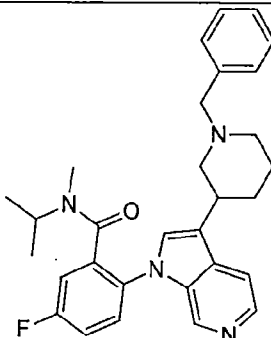
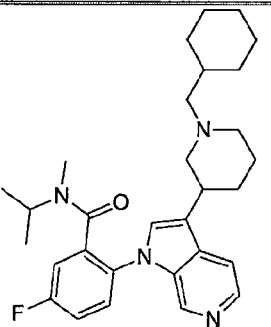
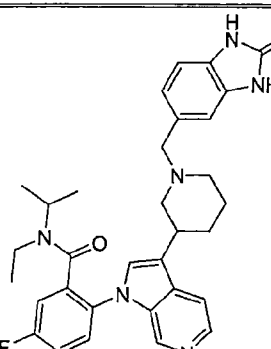
【0326】 異構物 1：LCMS 方法 D： $R_t = 1.644$ min； $(M+H)^+ = 585.3$ 。 1H NMR (CD_3OD)： δ ppm 8.55-8.62 (m, 1H), 8.12-8.18 (m, 1H), 7.63-7.69 (m, 2H), 7.34-7.45 (m, 3H), 7.10-7.15 (m, 3H), 4.35-4.40 (m, 0.5H), 3.95-4.00 (m, 2H), 3.80-3.85 (m, 2H), 3.52-3.70 (m, 2.5H), 2.85-3.30 (m, 3H), 2.25-2.60 (m, 3H), 2.05-2.25 (m, 3H), 1.45-1.90 (m, 3H), 0.95-1.10 (m, 3H), 0.10-0.45 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (CD_3OD)： δ ppm -113.34 至 -113.00。

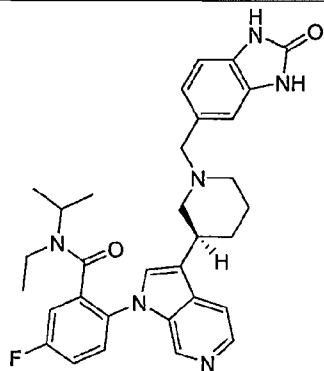
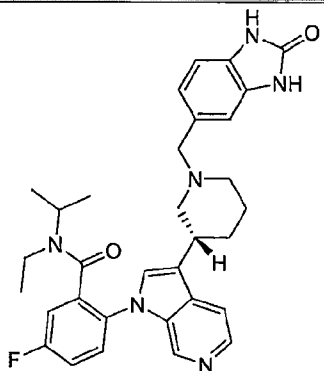
【0327】 異構物 2：LCMS 方法 B： $R_t = 1.638$ min； $(M+H)^+ = 585.3$ 。 1H NMR (CD_3OD)： δ ppm 8.55-8.62 (m, 1H), 8.12-8.18 (m, 1H), 7.63-7.69 (m, 2H), 7.34-7.45 (m, 3H), 7.10-7.15 (m, 3H), 4.35-4.40 (m, 0.5H), 3.95-4.00 (m, 2H), 3.80-3.85 (m, 2H), 3.52-3.70 (m, 2.5H), 2.85-3.30 (m, 3H), 2.25-2.60 (m, 3H), 2.05-2.25 (m, 3H), 1.45-1.90 (m, 3H), 0.95-1.10 (m, 3H), 0.10-0.45 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (CD_3OD)： δ ppm -113.41 至 -113.08。

實例 45-50.

【0328】 以下實例係藉由針對實例 1 步驟 1 及 2 所闡述之方法以中間體 2 及適當起始材料開始來合成。

表 5.

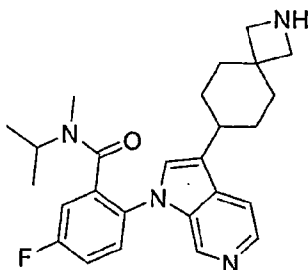
實例 編號	結構式	名稱	LC-MS 方 法； Rt = Min； [M+H] ⁺
NMR 光譜細節			
45		2-(3-(1-苄基六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(TFA 鹽)	E； 0.707； 485.3
¹ H NMR (CD ₃ OD)：δ ppm 8.91-9.02 (m, 1H), 8.32-8.40 (m, 2H), 8.16-8.25 (m, 1H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 7H), 4.33-4.43 (m, 2.5H), 3.60-3.75 (m, 3.5H), 3.13-3.26 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.89-2.25 (m, 4H), 0.55-1.14 (m, 6H)。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD)：δ ppm -110.46 至 110.28、-77.12。			
46		2-(3-(1-(環己基甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺	C； 0.764； 491.4
¹ H NMR (CD ₃ OD)：δ ppm 8.92-9.03 (m, 1H), 8.37-8.40 (m, 2H), 8.16-8.25 (m, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 4.36-4.45 (m, 0.5H), 3.68-3.80 (m, 3.5H), 3.06-3.23 (m, 4H), 2.65-2.67 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.13-2.22 (m, 3H), 1.71-1.96 (m, 7H), 0.45-1.39 (m, 11H)。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD)：δ ppm -110.51 至 -110.34、-77.11。			
47		N-乙基-5-氟-N-異丙基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺	D； 0.664； 555.3

實例 編號	結構式	名稱	LC-MS 方 法 ; Rt = Min ; [M+H] ⁺
	NMR 光譜細節		
	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.50-8.63 (m, 1 H), 8.10-8.25 (m, 1 H), 7.70-7.80 (m, 1 H), 7.55-7.65 (m, 1 H), 7.40-7.50 (m, 2 H), 7.25-7.35 (m, 1 H), 3.50-3.70 (m, 1 H), 3.35-3.45 (m, 1 H), 3.05-3.15 (m, 2 H), 2.90-3.00 (m, 1 H), 2.60-2.75 (m, 2 H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.60-1.90 (m, 3 H), 1.25-1.30 (m, 1 H), 0.95-1.05 (m, 3 H), 0.70-0.90 (m, 4 H), 0.30-0.40 (m, 2 H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -113.21 。		
47A		(S)-N-乙基-5-氟-N-異丙基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺	E ; 1.126 ; 555.3
	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.50-8.60 (m, 1 H), 8.10-8.20 (m, 1 H), 7.55-7.70 (m, 2 H), 7.30-7.45 (m, 3 H), 6.90-7.10 (m, 3 H), 3.65-3.75 (m, 1 H), 3.45-3.60 (m, 3 H), 2.95-3.15 (m, 4 H), 2.70-2.90 (m, 1 H), 2.05-2.20 (m, 3 H), 1.75-18.5 (m, 2 H), 1.40-1.65 (m, 1 H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.60- 0.90 (m, 4 H), 0.15-0.30 (m, 2 H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -113.24 至 -113.25 。		
47B		(R)-N-乙基-5-氟-N-異丙基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺	E ; 1.127 ; 555.3
	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.50-8.60 (m, 1 H), 8.10-8.20 (m, 1 H), 7.55-7.70 (m, 2 H), 7.30-7.45 (m, 3 H), 6.90-7.15 (m, 3 H), 3.65-3.75 (m, 1 H), 3.45-3.60 (m, 2 H), 2.95-3.20 (m, 4 H), 2.80-2.90 (m, 1 H), 2.05-2.25 (m, 3 H), 1.75-1.85 (m, 2 H), 1.45-1.60 (m, 1 H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.60-0.85 (m, 4 H), 0.15-0.25 (m, 2 H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -113.19 。		

實例 編號	結構式	名稱	LC-MS 方 法 ; Rt = Min ; [M+H] ⁺
	NMR 光譜細節		
49		N- 乙 基 -5- 氟 -2-(3-(1-((1-(2- 羥 基 乙 基)-2-側氧基-2,3-二氫 -1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲 基) 六 氫 吡 啶 -3- 基)-1H-吡 咯 并 [2,3-c] 吡 啶 -1-基)-N-異 丙 基 苯 甲 醯 胺	E ; 1.186 ; 599.3
49A		(S)-N- 乙 基 -5- 氟 -2-(3-(1-((1-(2- 羥 基 乙 基)-2-側氧基-2,3-二氫 -1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲 基) 六 氫 吡 啶 -3- 基)-1H-吡 咯 并 [2,3-c] 吡 啶 -1-基)-N-異 丙 基 苯 甲 醯 胺	E ; 1.187 ; 599.3
	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.58 (s, 1H), 8.13-8.19 (m, 1H), 7.55-7.71 (m, 2H), 7.30-7.49 (m, 3H), 7.05-7.18 (m, 3H), 3.96-4.02 (m, 2H), 3.79-3.87 (m, 2H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.51-3.62 (m, 2H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.08-3.23 (m, 2H), 2.95-3.02 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 1H), 2.06-2.24 (m, 3H), 1.84 (s, 2H), 1.57 (s, 1H), 0.90-1.02 (m, 3H), 0.90-0.61 (m, 4H), 0.27 (s, 2H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -113.18 。		
49B		(R)-N- 乙 基 -5- 氟 -2-(3-(1-((1-(2- 羥 基 乙 基)-2-側氧基-2,3-二氫 -1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲 基) 六 氫 吡 啶 -3- 基)-1H-吡 咯 并 [2,3-c] 吡 啶 -1-基)-N-異 丙 基 苯 甲 醯 胺	E ; 1.181 ; 599.3

實例 編號	結構式	名稱	LC-MS 方 法；R _t =
			Min；[M+H] ⁺
			NMR 光譜細節
			¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.50-8.58 (m, 1H), 8.12-8.20 (m, 1H), 7.59-7.70 (m, 2H), 7.33-7.48 (m, 3H), 7.05-7.18 (m, 3H), 3.95-4.02 (m, 2H), 3.75-3.83 (m, 2H), 3.65-3.74 (m, 1H), 3.52-3.62 (m, 2H), 3.34-3.42 (m, 1H), 3.08-3.23 (m, 2H), 2.84-3.06 (m, 2H), 2.05-2.25 (m, 3H), 1.75-1.95 (m, 2H), 1.50-1.60 (m, 1H), 0.90-1.01 (m, 3H), 0.61-0.88 (m, 4H), 0.20-0.35 (m, 2H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -113.17 至 -113.19 。

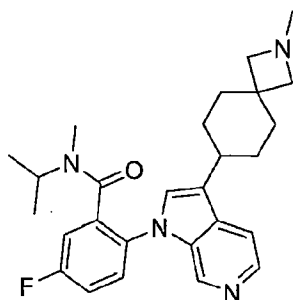
實例 51. 2-(3-(2-氮雜螺[3.5]壬烷基-7-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺



【0329】 實例 51 係藉由闡述於實例 1 之步驟 1 中之方法自中間體 3 來合成。

LCMS 方法 C : R_t = 0.773 min ; (M+H)⁺ = 435.3 。

實例 51A. 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(2-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷基-7-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺

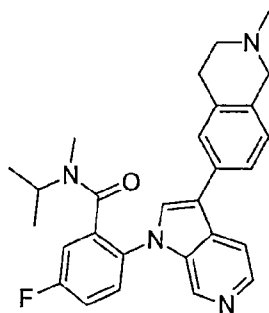


【0330】 該標題化合物係根據闡述於實例 1 中之方法自中間體 3 開始來製備。在步驟 2 中，利用甲醛。LCMS 方法 C : R_t = 0.893 min ; (M+H)⁺ = 449.3 。

¹H NMR (CD₃OD) : δ ppm 8.80-9.00 (m, 1H), 8.20-8.35 (m, 2H), 8.00-8.10 (m, 1H), 7.65-7.75 (m, 1H), 7.35-7.55 (m, 2H), 4.35-4.45 (m, 0.5H), 4.20-4.30 (m, 1H),

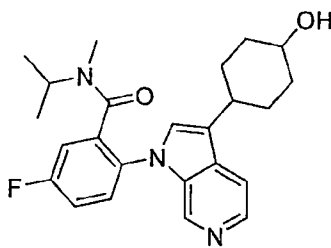
4.00-4.10 (m, 1H), 3.80-3.95 (m, 2H), 3.60-3.75 (m, 0.5H), 3.00-3.10 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.50-2.65 (m, 3H), 2.05-2.30 (m, 4H), 1.75-1.95 (m, 2H), 1.45-1.70 (m, 2H), 0.35-1.20 (m, 6H)。 ^{19}F NMR (CD_3OD) : δ ppm -76.96, -110.73 至 -110.88。

實例 52. 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺



【0331】 在室溫下將 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(中間體 17b, 50 mg, 0.11 mmol, HCl 鹽)、低聚甲醛(34 mg, 1.13 mmol)及 Et_3N (57 mg, 0.56 mmol)於無水 MeOH (10 mL)中之溶液攪拌 0.5 h。然後，添加 NaBH_3CN (28 mg, 0.45 mmol)並將反應混合物在 60°C 下攪拌 18 h。在減壓下濃縮反應混合物並藉由鹼性製備型 HPLC 方法 D 純化殘餘物以得到白色固體狀 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺。產量：28.3 mg (55%)；LCMS 方法 B : $R_t = 1.930$ min ; $(\text{M}+\text{H})^+ = 457.2$ 。 ^1H NMR (CD_3OD) : δ ppm 8.59-8.65 (m, 1H), 8.20-8.30 (m, 1H), 7.93 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.35-7.50 (m, 4H), 7.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.40-4.50 (m, 0.5H), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.03 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.79 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.40-2.65 (m, 6H), 0.95-1.05 (m, 3H), 0.25-0.55 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (CD_3OD) : δ ppm -112.79。

實例 53-53A. 5-氟-2-(3-(4-羥基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(異構物 1-2)

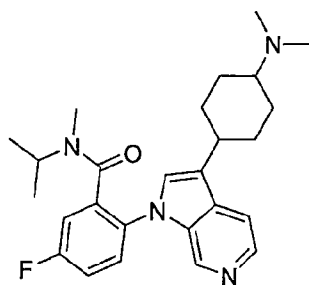


【0332】 向 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(4-側氧基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(中間體 17B, 50 mg, 0.12 mmol)於 MeOH (3 mL, 無水)中之溶液中添加 NaBH_4 (7 mg, 0.18 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 30 min。藉由 6N HCl 將反應混合物中和至 $\text{pH} = 7.0$ 並在減壓下濃縮混合物。藉由製備型 RP-HPLC 方法 A 純化所得殘餘物以得到 5-氟-2-(3-(反式-4-羥基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(15 mg)及 5-氟-2-(3-(順式-4-羥基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺

【0333】 實例 53 (異構物 1)：產量：9.50 mg；LCMS 方法 D： $R_t = 0.799$ min； $(\text{M}+\text{H})^+ = 410.2$ 。 ^1H NMR (CD_3OD)： δ ppm 8.54-8.62 (m, 1H), 8.16-8.21 (m, 1H), 7.73-7.75 (m, 1H), 7.65-7.73 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 4.44-4.52 (m, 0.5H), 3.55-3.70 (m, 1.6H), 2.70-2.85 (m, 1H), 2.44-2.67 (m, 3H), 2.05-2.15 (m, 4H), 1.40-1.65 (m, 4H), 0.95-1.10 (m, 3H), 0.20-0.55 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (CD_3OD)： δ ppm -113.61 至 -113.36。

【0334】 實例 53A (異構物 2)：產量：1.80 mg (4%)；LCMS 方法 D： $R_t = 0.851$ min； $(\text{M}+\text{H})^+ = 410.2$ 。 ^1H NMR (CD_3OD)： δ ppm 8.54-8.64 (m, 1H), 8.16-8.21 (m, 1H), 7.60-7.75 (m, 2H), 7.34-7.45 (m, 3H), 4.44-4.53 (m, 0.5H), 4.00-4.05 (m, 1H), 3.55-3.60 (m, 0.5H), 2.90-3.00 (m, 1H), 2.45-2.70 (m, 3H), 1.76-1.86 (m, 6H), 1.30-1.49 (m, 2H), 1.00-1.20 (m, 3H), 0.21-0.55 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (CD_3OD)： δ ppm -113.73 至 -113.45。

實例 54-54A. 2-(3-(4-(二甲胺基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(異構物 1-2, TFA 鹽)



【0335】 向 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(4-側氧基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(中間體 17B, 40 mg, 0.10 mmol)於 5 mL 無水 MeOH 中之溶液中添加鹽酸二甲胺(10 mg, 0.12 mmol)、Et₃N (30 mg, 0.30 mmol)及 NaBH₃CN (12 mg, 0.20 mmol)。將所得混合物在 50°C下攪拌 18 h。藉由製備型 RP-HPLC 方法 A 純化混合物以得到白色固體狀 2-(3-(反式-4-(二甲胺基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺及 2-(3-(順式-4-(二甲胺基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺。

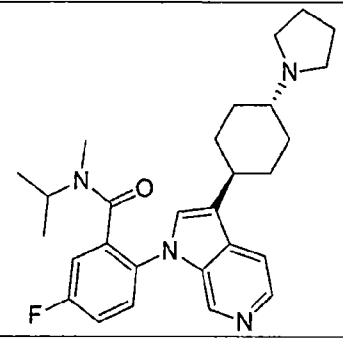
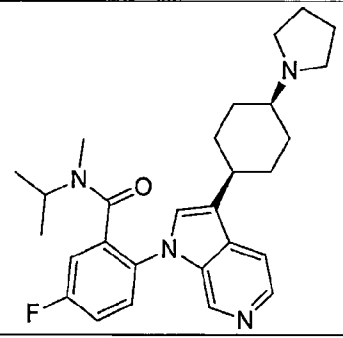
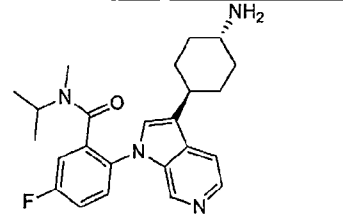
【0336】 實例 54 (異構物 1)：產量：5.0 mg (11%)；LCMS 方法 D：R_t = 2.192 min；(M+H)⁺ = 437.2。 ¹H NMR (CD₃OD)：δ ppm 8.83-8.93 (m, 1H), 8.26-8.32 (m, 2H), 8.06 (d, *J* = 11.2 Hz 1H), 7.65-7.75 (m, 1H), 7.42-7.55 (m, 2H), 4.36-4.40 (m 0.5H), 3.65-3.75 (m 0.5H), 3.35-3.45 (m 2H), 2.55-3.20 (m, 9H), 2.23-2.35 (m, 3H), 1.65-1.85 (m, 3H), 0.45-1.15 (m, 8H)。 ¹⁹F NMR (CD₃OD)：δ ppm -111.17 至 -110.73、-76.64 至 -76.93。

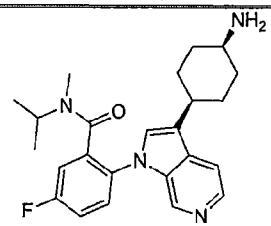
【0337】 實例 54A (異構物 2)：產量：6.4 mg (14%)；LCMS 方法 D：R_t = 2.145 min；(M+H)⁺ = 437.2。 ¹H NMR (CD₃OD)：δ ppm 8.90-9.00 (m, 1H), 8.24-8.33 (m, 3H), 7.76-7.77 (m, 1H), 7.44-7.53 (m, 2H), 4.35-4.41 (m, 0.5H), 3.70-3.72 (m, 0.5H), 3.35-3.53 (m, 2H), 2.59-2.62 (m, 9H), 2.02-2.20 (m, 8H), 0.50-1.11 (m, 6H)。 ¹⁹F NMR (CD₃OD)：δ ppm -110.72 至 -110.60、-76.94。

實例 55-58.

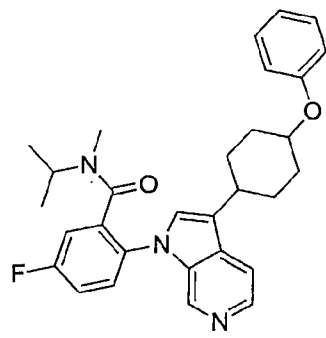
【0338】 以下實例係根據針對實例 54-54A 所闡述之方法來合成。

表 6.

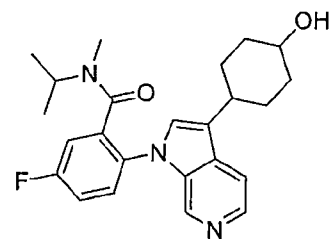
編號	結構式	名稱	LCMS 方法； Rt = min； [M+H] ⁺
NMR 光譜細節			
55		5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(反式-4-(吡咯啉-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺	D； 0.560； 463.1
¹ H NMR (CD ₃ OD)：δ ppm 8.50-8.61 (m, 1H), 8.15-8.19 (m, 1H), 7.60-7.73 (m, 2H), 7.25-7.44 (m, 3H), 4.43-4.50 (m, 0.5H), 3.54-3.58 (m, 0.5H), 3.11-3.14 (m, 0.6H), 2.86-2.92 (m, 5.5H), 2.43-2.80 (m, 3H), 2.15-2.23 (m, 4H), 1.80-1.95 (m, 4H), 1.45-1.58 (m, 4H), 0.95-1.04 (m, 3H), 0.15-0.55 (m, 3H)。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD)：δ ppm -115.27 至-114.85。			
56		5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(順式-4-(吡咯啉-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺	C； 0.671； 576.1
¹ H NMR (CD ₃ OD)：δ ppm 8.54-8.62 (m, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 7.60-7.75 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 4.46-4.51 (m, 0.5H), 3.54-3.59 (m, 0.5H), 2.81-2.90 (m, 5H), 2.44-2.67 (m, 3H), 2.15-2.40 (m, 5H), 1.85-4.95 (m, 4H), 1.51-1.65 (m, 4H), 0.95-1.06 (m, 3H), 0.15-0.55 (m, 3H)。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD)：δ ppm -113.11 至-113.55。			
57		2-(3-(反式-4-胺基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺	F； 0.814； 409.4

編號	結構式	名稱	LCMS 方法 ; Rt = min ; [M+H] ⁺
	NMR 光譜細節		
	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.54-8.63 (m, 1H), 8.15-8.55 (m, 1H), 7.66-7.75 (m, 2H), 7.38-7.46 (m, 1H), 7.35-7.38 (m, 2H), 4.44-4.52 (m, 0.5H), 3.55-3.62 (m, 0.5H), 2.82-2.93 (m, 2H), 2.46-2.68 (m, 3H), 2.06-2.16 (m, 4H), 1.60-1.65 (m, 2H), 1.40-1.48 (m, 2H), 1.00-1.28 (m, 3H), 0.20-0.60 (m, 3H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -113.33 至 -113.58 。		
58		2-(3-(順式-4-胺基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺	F ; 0.814 ; 409.4
	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.54-8.63 (m, 1H), 8.16-8.23 (m, 1H), 7.65-7.78 (m, 2H), 7.38-7.50 (m, 2H), 7.36-7.38 (m, 1H), 4.45-4.51 (m, 0.5H), 3.55-3.62 (m, 0.5H), 3.10-3.25 (m, 2H), 2.46-2.69 (m, 3H), 1.70-2.01 (m, 8H), 1.01-1.08 (m, 3H), 0.18-0.55 (m, 3H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -113.21 至 -113.44 。		

實例 59. 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(4-苯氧基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺



步驟 1 : 5-氟-2-(3-(4-羥基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺



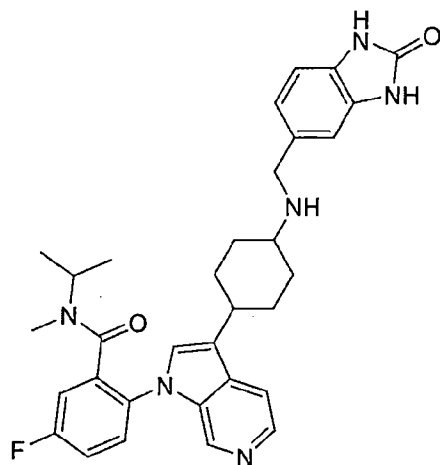
【0339】 向 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(4-側氧基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡

啉-1-基)苯甲醯胺(中間體 17B, 100 mg, 0.25 mmol)於 MeOH (5 mL, 無水)中之溶液中添加 NaBH_4 (15 mg, 0.37 mmol), 並將所得混合物在 14-20°C 下攪拌 15 min。然後在減壓下濃縮反應混合物。藉由在矽膠上進行製備型 TLC (EtOAc) 來純化所得殘餘物, 以得到無色固體狀 5-氟-2-(3-(4-羥基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺。產量: 60 mg (59%); LCMS 方法 B: $R_t = 0.625$ min; $(M+H)^+ = 410.1$

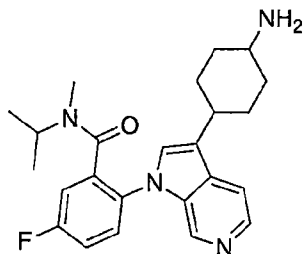
步驟 2: 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(4-苯氧基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺

【0340】 在 N_2 下經由注射器向 5-氟-2-(3-(4-羥基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(60 mg, 0.15 mmol)及苯酚(71 mg, 0.75 mmol)於 THF (6 mL, 無水)中之溶液中逐滴添加 PPh_3 (197 mg, 0.75 mmol)於 THF (2 mL, 無水)中之溶液及 DIAD (152 mg, 0.75 mmol)。將所得混合物在 N_2 下在 13-22°C 下攪拌約 4 h。然後在減壓下濃縮反應混合物以去除 THF。藉由在矽膠上進行製備型 TLC (石油醚/乙酸乙酯= 1/3) 來純化所得殘餘物以得到粗製 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(4-苯氧基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺 (80 mg), 藉由 RP-HPLC 方法 D 對其進行再純化以得到白色固體狀 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(4-苯氧基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺。產量: 18.5 mg (25%); LCMS 方法 D: $R_t = 1.801$ min; $(M+H)^+ = 486.3$ 。 ^1H NMR (CD_3OD): δ ppm 8.33-8.42 (m, 1H), 7.95-8.00 (m, 1H), 7.41-7.55 (m, 2H), 7.03-7.25 (m, 5H), 6.67-6.77 (m, 3H), 4.39-4.50 (m, 1H), 4.14-4.32 (m, 0.5H), 3.31-3.37 (m, 0.5H), 2.75-2.85 (m, 1H), 2.22-2.49 (m, 3H), 1.42-2.08 (m, 8H), 0.74-0.92 (m, 3H), 0.04-0.46 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (CD_3OD): δ ppm -113.71 至 -113.45。

實例 60-60A. 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(4-(((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(異構物 1-2)



步驟 1：2-(3-(4-胺基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基
苯甲醯胺



【0341】 向 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(4-側氧基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(中間體 17B, 220 mg, 0.54 mmol)於 MeOH (10 mL, 無水)中之溶液中添加 NH_4OAc (83 mg, 1.08 mmol)及 NaBH_3CN (68 mg, 1.08 mmol), 並將所得混合物在 N_2 下在 50°C 下攪拌 20 h。藉由製備型 RP-HPLC 方法 A 純化混合物以得到白色固體狀 2-(3-(4-胺基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(TFA 鹽)。產量：110 mg (50%)；LCMS 方法 E： $R_t = 0.494$ min； $(\text{M}+\text{H})^+ = 409.1$ ^1H NMR (CD_3OD)： δ ppm 8.80-9.10 (m, 1H), 8.25-8.40 (m, 2H), 8.05-8.20 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.40-7.60 (m, 2H), 4.30-4.45 (m, 0.5H), 3.70-3.80 (m, 0.5H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 2.55-2.70 (m, 3H), 2.15-2.30 (m, 3H), 1.90-2.10 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 3H), 0.35-1.20 (m, 6H)。 ^{19}F NMR (CD_3OD)： δ ppm -110.86 至 -110.60。

步驟 2. 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(反式-4-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑

-5-基)甲基)胺基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺

【0342】 根據闡述於實例 45 中之方法來製備該標題化合物，且藉由 SFC 方法 A 來分離，得到 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(4-(((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺之兩種異構物。

【0343】 實例 60 (異構物 1)：LCMS 方法 D：R_t = 1.164 min；(M+H)⁺ = 555.3。
¹H NMR (CD₃OD)：δ ppm 8.54-8.62 (m, 1H), 8.17-8.21 (m, 1H), 7.66-7.74(m, 2H), 7.35-7.50 (m, 3H), 7.04-7.15 (m, 3H), 4.44-4.51 (m, 0.5H), 3.89 (s, 2H), 3.51-3.60 (m, 0.5H), 2.89-2.95 (m, 1H), 2.44-2.67 (m, 4H), 2.06-2.17 (m, 4H), 1.45-1.58 (m, 4H), 0.95-1.06 (m, 3H), 0.15-0.54 (m, 3H)。¹⁹F NMR (CD₃OD)：δ ppm -113.58 至-113.35。

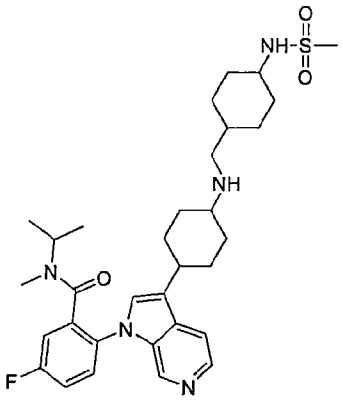
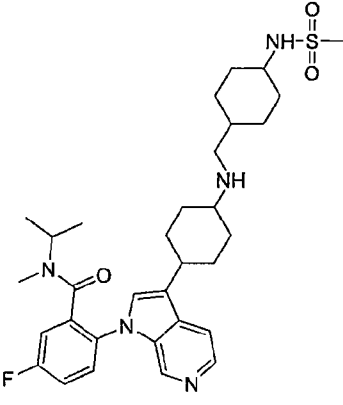
【0344】 實例 60A (異構物 2)：LCMS 方法 D：R_t = 1.231 min；(M+H)⁺ = 555.3。
¹H NMR (CD₃OD)：δ ppm 8.53-8.61(m, 1H), 8.16-8.18 (m, 1H), 7.66-7.73 (m, 2H), 7.34-7.47 (m, 3H), 7.00-7.12 (m, 3H), 4.43-4.47 (m, 0.5H), 3.84 (s, 2H), 3.52-3.58 (m, 0.5H)，3.05-3.15 (m, 1H), 2.90-2.95 (m, 1H), 2.43-2.66 (m, 3H), 1.75-2.05 (m, 8H), 0.95-1.05 (m, 3H), 0.15-0.50 (m, 3H)。¹⁹F NMR (CD₃OD)：δ ppm -113.56 至-113.33。

實例 61-62.

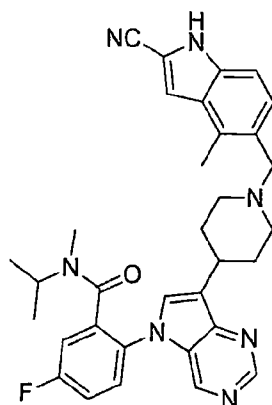
【0345】 以下實例係藉由上文針對實例 60-60A 所闡述之方法來合成。

表 7.

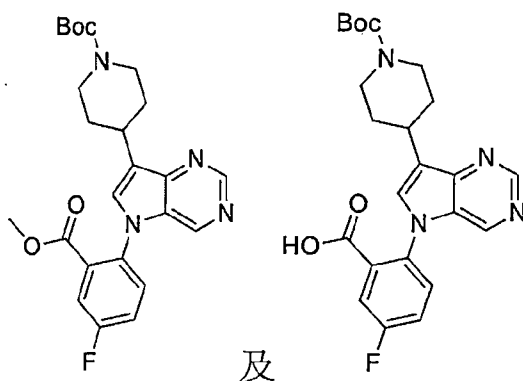
實例 編號	結構	名稱	LCMS 方法；R _t = min；[M+H] ⁺
----------	----	----	--

實例 編號	結構	名稱	LCMS 方法 ; Rt = min ; [M+H] ⁺
61		5-氟-N-異丙基-N- 甲 基 -2-(3-(4-(((4-(甲 磺醯胺基)環己基) 甲基)胺基)環己 基)-1H- 吡 咯 并 [2,3-c] 吡 啶 -1- 基) 苯甲醯胺(異構物 1)	E ; 1.906 ; 598.3
62		5-氟-N-異丙基-N- 甲 基 -2-(3-(4-(((4-(甲 磺醯胺基)環己基) 甲基)胺基)環己 基)-1H- 吡 咯 并 [2,3-c] 吡 啶 -1- 基) 苯甲醯胺(異構物 2)	E ; 1.832 ; 598.3

實例 63. 2-(7-(1-((2-氟基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)六氫吡啶-4-基)-5H-吡咯并
[3,2-d]嘧啶-5-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺



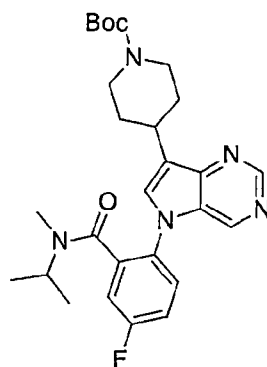
步驟 1 : 4-(5-(4-氟-2-(甲氧基羰基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯及 2-(7-(1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-4-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)-5-氟苯甲酸



【0346】 將 4-(5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(中間體 18, 300 mg, 0.99 mmol)、甲基 2,5-二氟苯甲酸酯(205 mg, 1.19 mmol)及 Cs_2CO_3 (646 mg, 1.98 mmol)於無水 DMF (20 mL)中之溶液在 100°C 下攪拌 18 h。然後在高真空下濃縮混合物。用 1 N HCl (50 mL)稀釋所得殘餘物，用 DCM (50 mL $\times$ 3) 及 DCM/丙醇(v/v, 80/20 mL)萃取。將合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮濾液。藉由酸性製備型 RP-HPLC 方法 A 純化殘餘物以得到 2-(7-(1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-4-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)-5-氟苯甲酸(TFA 鹽)及 4-(5-(4-氟-2-(甲氧基羰基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯，二者均為黃色固體。產量：211 mg (48%產率)；LCMS 方法 C： $R_t = 0.725$ min； $(\text{M}+\text{H})^+ = 441.0$ 。

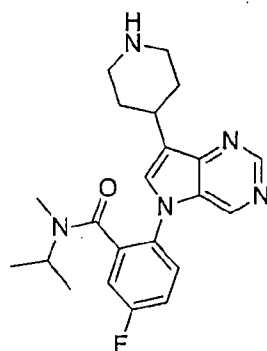
步驟 2 : 4-(5-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)

六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



【0347】 在室溫下將 2-(7-(1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-4-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)-5-氟苯甲酸(80 mg, 0.16 mmol, 88.6%純度)、N-甲基丙烷-2-胺(18 mg, 0.24 mmol)、HATU (92 mg, 0.24 mmol)及 DIEA (103 mg, 0.80 mmol)於無水 DMF (20 mL)中之溶液攪拌 18 h。在高真空下濃縮混合物，用 H₂O (20 mL)溶液稀釋殘餘物並用 DCM (3 × 20 mL)萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮濾液。藉由在矽膠上管柱層析(用石油醚/EtOAc = 1/1 至 0/1 溶析)純化粗製殘餘物以得到黃色油狀 4-(5-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。產量：55 mg (54%)；LCMS 方法 C：R_t = 0.774 min；(M+H)⁺ = 496.1。

步驟3：5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(7-(六氫吡啶-4-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)苯甲醯胺



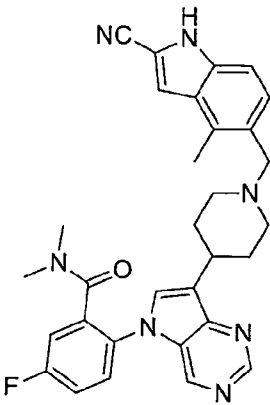
【0348】 在 0°C下向 4-(5-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(55 mg, 0.11 mmol)於無水 DCM (10

mL)中之溶液中添加 HCl/二噁烷(3 mL, 4 N)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。然後在減壓下濃縮混合物。用 1 N NaOH (20 mL)溶液稀釋所得殘餘物並用 CH₂Cl₂ (3 × 20 mL)萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮濾液以得到黃色油狀 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(7-(六氫吡啶-4-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)苯甲醯胺(40 mg, 91%, 粗製物)，其不經進一步純化即使用。
產量：55 mg (91%粗製物)；

步驟 4：2-(7-(1-((2-氟基-4-甲基-1H-吡咯-5-基)甲基)六氫吡啶-4-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺

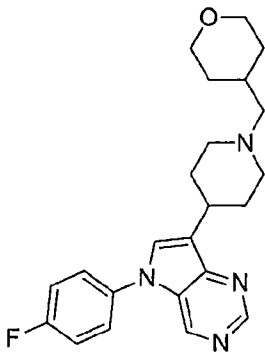
【0349】 將 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(7-(六氫吡啶-4-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)苯甲醯胺(40 mg, 0.10 mmol, 粗製物)、5-甲醯基-4-甲基-1H-吡咯-2-甲腈(37 mg, 0.20 mmol)及 HOAc (10 μL)於無水 MeOH (10 mL)中之溶液在 6-20°C 下攪拌 0.5 h。然後添加 NaBH₃CN (25 mg, 0.40 mmol)並將反應混合物在 55°C 下攪拌 4 h。在減壓下濃縮混合物。藉由製備型 RP-HPLC 方法 D 純化殘餘物以得到白色固體狀 2-(7-(1-((2-氟基-4-甲基-1H-吡咯-5-基)甲基)六氫吡啶-4-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺。產量：14.7 mg (26%)；
LCMS 方法 E：R_t = 2.140 min；(M+H)⁺ = 564.3。¹H NMR (CD₃OD)：δ ppm 8.87 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.70-8.85 (m, 1H), 7.60-7.75 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.42-4.45 (m, 0.5H), 3.75 (s, 2H), 3.59-3.66 (m, 0.5H), 3.05-3.15 (m, 3H), 2.45-2.70 (m, 6H), 2.30-2.45 (m, 2H), 2.05-2.20 (m, 2H), 1.80-1.95 (m, 2H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.35-0.65 (m, 3H)。
¹⁹F NMR (CD₃OD)：δ ppm -112.50 至 112.80。

實例 64. 2-(7-(1-((2-氟基-4-甲基-1H-吡咯-5-基)甲基)六氫吡啶-4-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)-5-氟-N,N-二甲基苯甲醯胺

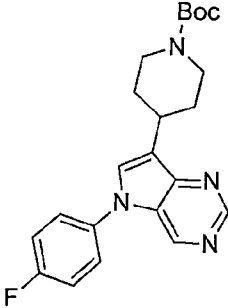


【0350】 該標題化合物係根據類似於實例 63 之方法來製備。在步驟 2 中，利用二甲胺。LCMS 方法 E： $R_t=2.008\text{ min}$ ； $(M+H)^+=536.3$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD)： δ ppm 8.85 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.66-7.71 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.00-3.10 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.25-35 (m, 2H), 2.10-2.10 (m, 2H), 1.75-1.90(m, 2H)。 $^{19}\text{F NMR}$ (CD_3OD)： δ ppm -112.92。

實例 65. 5-(4-氟苯基)-7-(1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)六氫吡啶-4-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶



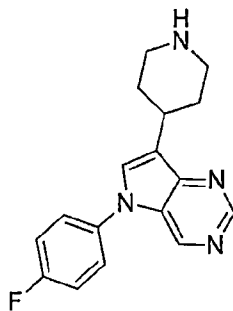
步驟 1：4-(5-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



【0351】 向 4-(5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(中間

體 18,300 mg, 1.0 mmol) 於無水 CH_2Cl_2 (5 mL) 中之溶液中添加 (4-氟苯基) 硼酸 (280 mg, 2.0 mmol)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (305 mg, 2.0 mmol) 及 Et_3N (202 mg, 2.0 mmol) 並將混合物在室溫下攪拌 3 天。過濾混合物並濃縮濾液並藉由 ISCO 管柱 ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 10/1$) 純化以得到褐色油狀 4-(5-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (60 mg, 15% 產率)。產量：60 mg (15%)；LCMS 方法 E： $R_t = 2.126$ min； $(\text{M}+\text{H})^+ = 397.2$ 。 ^1H NMR (CD_3OD)： δ ppm 8.80-9.00 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 2H), 4.20 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.16-3.22 (m, 1H), 2.85-3.00 (m, 2H), 2.09 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.65-1.84 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (CD_3OD)： δ ppm -115.84 至 115.87。

步驟 2：5-(4-氟苯基)-7-(六氫吡啶-4-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶



【0352】向 4-(5-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (60 mg, 0.15 mmol) 於無水 CH_2Cl_2 (2 mL) 中之溶液中添加 HCl -二噁烷 (1 mL) 並將混合物在室溫下攪拌 2 h。濃縮混合物並藉由 $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ 調節至 $\text{pH} = 10$ 且然後凍乾，以得到白色固體狀 5-(4-氟苯基)-7-(六氫吡啶-4-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶。產量：45 mg (99% 粗製產率)；LCMS 方法 C： $R_t = 0.865$ min； $(\text{M}+\text{H})^+ = 297.1$ 。 ^1H NMR (CD_3OD)： δ ppm 8.85-9.00 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H), 3.55 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.15-3.25 (m, 2H), 2.38 (t, $J = 13.6$ Hz, 2H), 2.13-2.24 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (CD_3OD)： δ ppm -115.75。

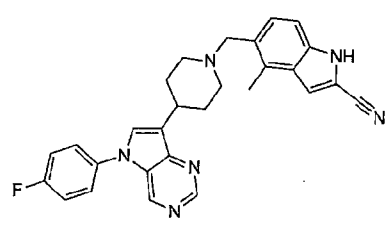
步驟 3：5-(4-氟苯基)-7-(1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)六氫吡啶-4-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶

【0353】 向 5-(4-氟苯基)-7-(六氫吡啶-4-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶(25 mg , 0.084 mmmol)於無水 MeOH (2 mL)中之溶液中添加四氫-2H-吡喃-4-甲醛(10 mg , 0.084 mmol)、NaBH₃CN (16 mg , 0.25mol)。將混合物在室溫下攪拌 16 h。藉由製備型 RP-HPLC 方法 A 純化混合物以得到白色固體狀 5-(4-氟苯基)-7-(1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)六氫吡啶-4-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶(TFA 鹽)。產量：19 mg (57%)；LCMS 方法 C：R_t = 0.629 min；(M+H)⁺ = 395.3。 ¹H NMR (CD₃OD z)：δ ppm 9.23 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.71 (q, J = 4.4 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.97 (dd, J = 7.2 3.6 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.46-3.51 (m, 3H), 3.23 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.41-2.47 (m, 4H), 2.33-2.40 (m, 1H), 1.76 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.40-1.46 (m, 2H)。 ¹⁹F NMR (CD₃OD)：δ ppm -77.19, -114.33。

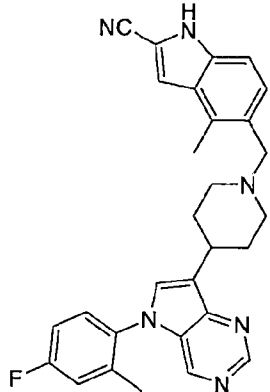
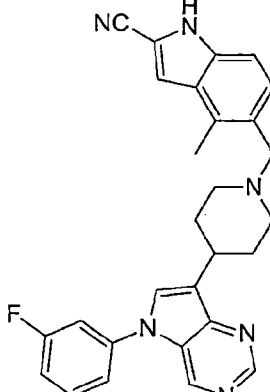
實例 66-73.

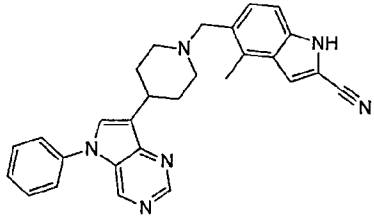
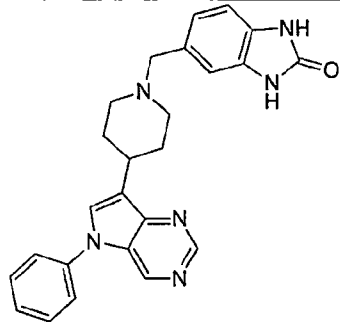
【0354】 以下實例係藉由上文針對實例 65 所闡述之方法來合成。

表 8.

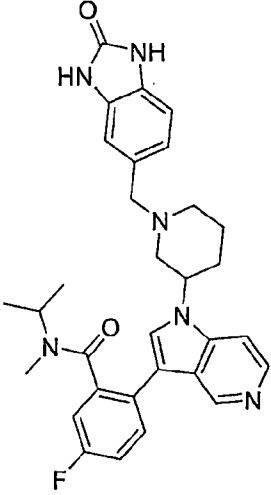
實例編號	結構式	名稱	LCMS 方法； Rt = min； [M+H] ⁺
	NMR 光譜細節		
66		5-((4-(5-(4- 氟 苯 基)-5H- 吡 咯 并 [3,2-d]嘧啶-7-基)六氫吡啶 -1- 基) 甲 基)-4- 甲 基 -1H- 咪 噪-2-甲脍	C； 0.678； 465.2
		¹ H NMR (CD ₃ OD)：δ ppm 9.30 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 4.8, 8.8 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41-7.44 (m, 4H), 4.60 (s, 2H), 3.68-3.71 (m, 2H), 3.37-3.51 (m, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.44-2.48 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H)。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD)：δ ppm -113.70。	

實例 編號	結構式	名稱	LCMS 方法； Rt = min； [M+H] ⁺
			NMR 光譜細節
67		5-((4-(5-(4- 氟 苯 基)-5H- 吡 咯 并 [3,2-d]嘧 啶-7-基)六 氫 吡 啶 -1- 基) 甲 基)-1H- 苯 并 [d]咪 唑-2(3H)-酮	C； 0.771； 443.2
			¹ H NMR (CD ₃ OD)：δ ppm 9.12 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 8.8 4.8 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.33-4.45 (m, 2H), 3.65 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.15-3.30 (m, 2H), 2.44 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 2.15-2.32 (m, 2H)。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD)：δ ppm -77.01, -114.74。
68		7-(1-((1H- 吲 哚 -6- 基)甲 基)六 氫 吡 啶 -4- 基)-5-(4- 氟 苯 基)-5H- 吡 咯 并 [3,2-d]嘧 啶	E； 1.646； 426.4
			¹ H NMR (CD ₃ OD)：δ ppm 8.91 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57-7.66 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.98-7.08 (m, 1H), 6.42 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.03-3.18 (m, 3H), 2.34 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 1.84-1.98 (m, 2H)。 ¹ F NMR (CD ₃ OD)：δ ppm -116.06 至 -116.09。
69		7-(1-((1H- 吲 哚 -5- 基)甲 基)六 氫 吡 啶 -4- 基)-5-(4- 氟 苯 基)-5H- 吡 咯 并 [3,2-d]嘧 啶	E； 1.662； 426.2

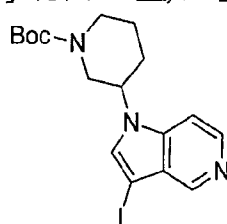
實例 編號	結構式	名稱	LCMS 方法 ; Rt = min ; [M+H] ⁺
	NMR 光譜細節		
	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 9.34 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 7.70-7.82 (m, 4 H), 7.50-7.55 (m, 1 H), 7.40-7.50 (m, 3 H), 7.25-7.35 (m, 2H), 4.47 (s, 2 H), 3.60-3.70 (m, 2 H), 3.45-3.50 (m, 1 H), 3.25-3.30 (m, 2 H), 2.40-2.50 (m, 2 H), 2.25-2.35 (m, 2 H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -113.57 。		
70		5-((4-(5-(4- 氟 -2- 甲 基苯基)-5H-吡咯并 [3,2-d]嘧啶-7-基)六 氫吡啶 -1- 基) 甲 基)-4-甲基-1H-咪唑 -2-甲腈	D ; 0.868 ; 479.3
	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 9.17 (s, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.55-7.60 (m, 1 H), 7.45-7.55 (m, 1 H), 7.35-7.45 (m, 2 H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.15-7.25 (m, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 3.65-3.75 (m, 2 H), 3.45-3.60 (m, 1 H), 3.35-3.45 (m, 2 H), 2.73 (s, 3 H), 2.40-2.45 (m, 2 H), 2.25-2.40 (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -112.42 。		
71		5-((4-(5-(3- 氟 苯 基)-5H- 吡 咯 并 [3,2-d]嘧啶-7-基)六 氫吡啶 -1- 基) 甲 基)-4- 甲基-1H-咪 唑-2-甲腈(TFA 鹽)	D ; 0.869 ; 465.3
	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm ¹ 9.16 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.61-7.72 (m, 1 H), 7.36-7.59 (m, 5 H), 7.23-7.31 (m, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 3.70 (d, J = 12.4 Hz, 2 H), 3.35-3.53 (m, 3 H), 2.67-2.80 (m, 3 H), 2.44 (d, J = 14.4 Hz, 2 H), 2.17-2.28 (m, 2 H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -77.30, -111.75 。		

實例 編號	結構式	名稱	LCMS 方法 ; Rt = min ; [M+H] ⁺
NMR 光譜細節			
72		4-甲基-5-((4-(5-苯基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-1H-吲哚-2-甲脞	C ; 0.663 ; 447.2
	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 9.11 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.35-7.74 (m, 8H), 4.57 (s, 2H), 3.70 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.34-3.52 (m, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.44 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 2.17-2.31 (m, 2H)。		
73		5-((4-(5-苯基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮	C ; 0.573 ; 425.0
	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.85-9.00 (m, 2H), 7.93(s, 1H), 7.56-7.65 (m, 4H), 7.43-7.50 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 6.95-7.03 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.02-3.15 (m, 3H), 2.28 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.82-1.98 (m, 2H)。		

實例 74. 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(1-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)苯甲醯胺

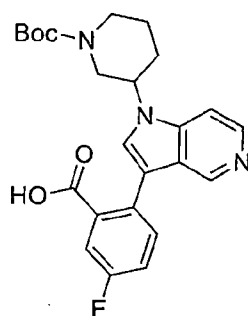


步驟 1：3-(3-碘-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



【0355】 在室溫下向 3-碘-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(150 mg, 0.62 mmol)於 DMF (3 mL)中之溶液中添加 NaH (26 mg, 0.65 mmol, 60%於礦物油中)。將懸浮液在室溫下攪拌 15 min, 隨後在室溫下添加 3-((甲基磺醯基)氧基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(273 mg, 0.98 mmol)。然後將反應混合物在 80°C 下加熱 5 小時。在冷卻至室溫之後, 相繼添加飽和 NH₄Cl 水溶液(5 mL)及 EtOAc (10 mL)。分離水層並用 EtOAc (2 × 5 mL)萃取。合併有機層, 用鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 並蒸發。使用 ISCO 急速管柱層析(100%己烷至 100% EtOAc)純化粗製產物, 得到 3-(3-碘-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(53 mg, 20%)。LCMS 方法 C: t_R = 5.194; [M + H]⁺ = 428.40。

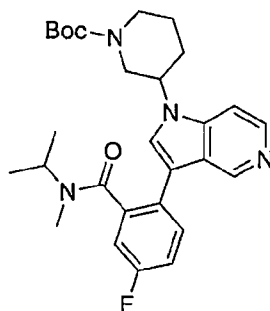
步驟 2：2-(1-(1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-5-氟苯甲酸



【0356】 將 3-(3-碘-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(90 mg, 0.21 mmol)、(5-氟-2-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(83 mg, 0.42 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 10 mol%)及 2M Na₂CO₃ 水溶液(1 mL)於二噁烷(3 mL)中之懸浮液在 70°C 下加熱 5 h。在冷卻至室溫後, 使用 EtOAc 及水實施標準處理。經 Na₂SO₄ 乾燥 EtOAc 層並蒸發以得到粗製 3-(3-(4-氟-2-(甲氧基羰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡

啉-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。將此粗製物質吸收於 2 mL THF 及 1 mL MeOH 中。在室溫下添加 4 N NaOH 溶液(1 mL)並將反應混合物攪拌 4 h。用 5 mL 水稀釋反應混合物並用 EtOAc 洗滌。使水層冷卻至 0°C 並使用 2N HCl 酸化至 pH = 約 4。使用 EtOAc (3 × 5 mL)自酸化水層萃取產物。將 EtOAc 層經 Na₂SO₄ 乾燥並蒸發以得到幾乎純的 2-(1-(1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-5-氟苯甲酸(40 mg, 42%, 經 2 個步驟)。LCMS 方法 C: t_R = 5.489 min; [M + H]⁺ = 440.50。

步驟 3 : 3-(3-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



【0357】 在室溫下向 2-(1-(1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-5-氟苯甲酸(40 mg, 0.091 mmol)、N-甲基丙烷-2-胺(20 mg, 0.27 mmol)及 iPr₂NEt (0.05 mL, 0.29 mmol)於 DMF (2 mL)中之溶液中添加 HATU (58 g, 0.18 mmol)。在室溫下將反應物攪拌 1 h。添加 H₂O (3 mL)及 EtOAc (5 mL)並用 EtOAc (2 × 2 mL)萃取水層。合併有機層，用 H₂O 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，並蒸發。使用 ISCO 急速管柱層析(用於 DCM 中之 10% MeOH 溶析)純化，得到 3-(3-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(16 mg, 36%)。LCMS 方法 B: t_R = 1.035 min; [M + H]⁺ = 495.32。

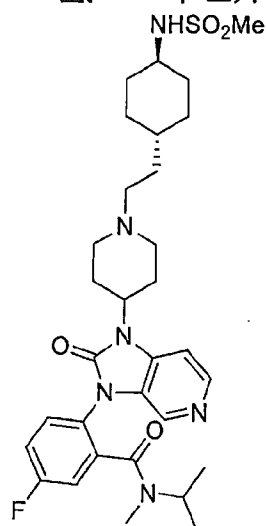
步驟 4 : 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(1-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)苯甲醯胺

【0358】 該標題化合物係根據闡述於實例 4 中之方法利用 2-側氧基-2,3-二氫

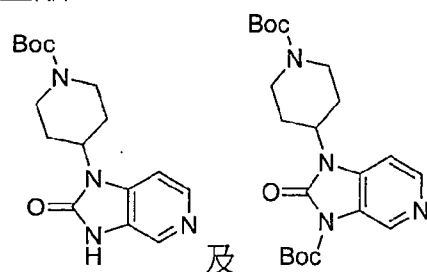
-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛來製備。LCMS 方法 C: $t_R = 2.661$ min; $[M+H]^+ = 541.58$ 。

1H NMR (CD_3OD): 旋轉異構物之混合物 δ 9.03 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 6.8$, 1H), 8.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.71-7.60 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 2H), 7.13-7.02 (m, 1H), 5.19-5.10 (m, 1H), 4.84-4.79 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.30-4.17 (m, 2H), 3.58-3.40 (m, 3H), 3.15-2.90 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.25-2.02 (m, 2H), 1.33-1.29 (m, 3H), 1.02-0.99 (m, 3H)。

實例 78. 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(1-(1-(2-((1*r*,4*r*)-4-(甲基磺醯胺基)環己基)乙基)六氫吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-3-基)苯甲醯胺



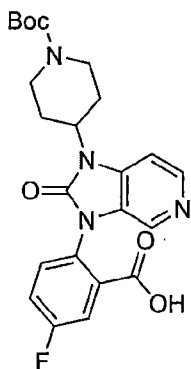
步驟 1: 4-(2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯及 1-(1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-3-甲酸第三丁基酯



【0359】 向 1-(六氫吡啶-4-基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-2-酮(4.23 g, 16.62 mmol, 藉由闡述於 BMCL, 16(19), 5052-5056; 2006 中之方法來合成)於

MeOH (30 mL)中之懸浮液中添加 Et₃N (4.5 mL, 33.24 mmol)。輕輕加熱混合物直至觀察到起始材料完全溶解為止。然後蒸發溶劑並在高真空下充分乾燥物質。將物質吸收於 MeOH (30 mL)中並在室溫下添加 Boc₂O (4.34 g, 19.92 mmol)並將反應混合物在室溫下攪拌 5 h。蒸發溶劑得到粗製 4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(5.3 克, >95%), 其含有約 20%之 1-(1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-甲酸第三丁基酯。此粗製物質不經進一步純化即直接用於下一步驟。LCMS 方法 B: t_R = 0.748 min; [M+H]⁺ = 319.29。 ¹H NMR (CD₃OD): δ 8.41-8.36 (m, 2H), 7.72 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.58-4.50 (m, 1H), 4.30-4.26 (m, 2H), 3.02-2.85 (m, 2H), 2.41-2.30 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

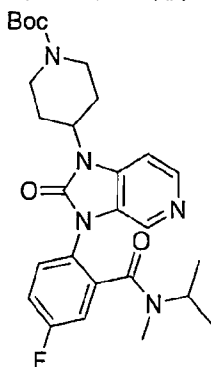
步驟 2 : 2-(1-(1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)-5-氟苯甲酸



【0360】 將粗製 4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(含有約 20%之 1-(1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-甲酸第三丁基酯) (1 g, 3.14 mmol)、2-溴-5-氟苯甲酸(800 mg, 3.65 mmol)、CuI (200 mg, 1.04 mmol)、Cs₂CO₃ (1.5 g, 4.6 mmol) 及 1,10-菲咯啉(50 mg, 10 mol%)於 DMF (8 mL)中之懸浮液在 70°C下加熱 24 h。使反應混合物冷卻至室溫並藉助矽藻土塞在 EtOAc 洗滌下過濾。去除溶劑以得到粗製 2-(1-(1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并

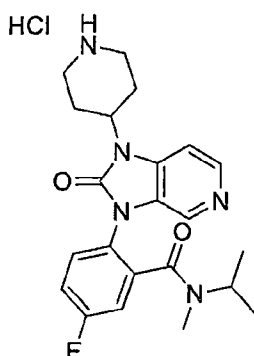
[4,5-c]吡啶-3-基)-5-氟苯甲酸，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。LCMS
方法 C： $t_R = 4.658 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 457.52$ 。

步驟 3：4-(3-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并
[4,5-c]吡啶-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



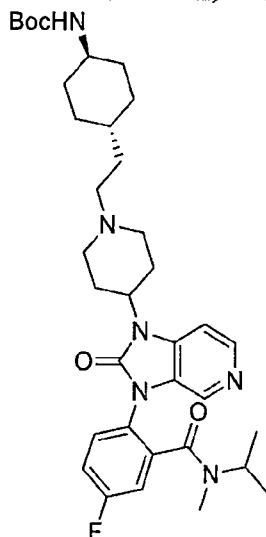
【0361】 在室溫下向上文粗製 2-(1-(1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-4-基)-2-側
氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)-5-氟苯甲酸、N-甲基丙烷-2-胺(459
mg，6.30 mmol)及 iPr_2NEt (1.6 mL，9.2 mmol)於 DMF (10 mL)中之溶液中添加
HATU (1.8 g，4.5 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 12 h。然後將 H_2O (10 mL)
及 EtOAc (20 mL)添加至反應混合物中。分離 EtOAc 層，經 Na_2SO_4 乾燥，並蒸
發。藉由 ISCO 急速管柱層析(用於 DCM 中之 10% MeOH 溶析)純化粗製物質以
得到 4-(3-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并
[4,5-c]吡啶-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(610 mg，54%，經 2 個步驟)。 1H
NMR ($CDCl_3$)：旋轉異構物之混合物 δ 8.32 (d, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.18 (s, 1H),
7.49-7.43 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 1H),
4.64-4.57 (m, 1H), 4.45-4.22 (m, 3H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.37-2.22 (m,
2H), 1.90-1.72 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.15-1.04 (m, 3H), 0.91 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 3H)。

步驟 4：5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(2-側氧基-1-(六氫吡啶-4-基)-1,2-二氫-3H-咪唑
并[4,5-c]吡啶-3-基)苯甲醯胺鹽酸鹽



【0362】 在室溫下將於 iPrOH (5 mL)中之 5N HCl 溶液添加至 4-(3-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(610 mg, 1.19 mmol)中。在室溫下攪拌 2 h 之後，蒸發溶劑以得到粗製 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(2-側氧基-1-(六氫吡啶-4-基)-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)苯甲醯胺 HCl 鹽。此物質不經進一步純化即直接用於下一步驟。

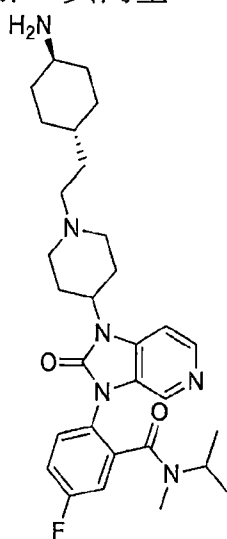
步驟5：((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲鹽基)苯基)-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-1-基)六氫吡啶-1-基)乙基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯



【0363】 在室溫下向 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(2-側氧基-1-(六氫吡啶-4-基)-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)苯甲醯胺 HCl 鹽(20 mg, 0.044 mmol)、Et₃N (0.02 mL, 0.13 mmol)及(反式)-4-(2-側氧基乙基)(環己基)胺基甲酸第三丁基酯(21 mg, 0.088 mmol)於 MeOH 中之溶液中添加 NaBH₃CN (6 mg, 0.088 mmol)

並將反應混合物在室溫下攪拌 24 h。蒸發溶劑並使用 ISCO 急速管柱層析(用於 DCM 中之 15% MeOH 溶析)純化，得到((反式)-4-(2-(4-(3-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)六氫吡啶-1-基)乙基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯(30 mg, >95%)。LCMS 方法 C: $t_R = 4.842$ min; $[M + H]^+ = 637.70$

步驟 6: 2-(1-(1-(2-((1*r*,4*r*)-4-胺基環己基)乙基)六氫吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-3-基)-5-氟-*N*-異丙基-*N*-甲基苯甲醯胺



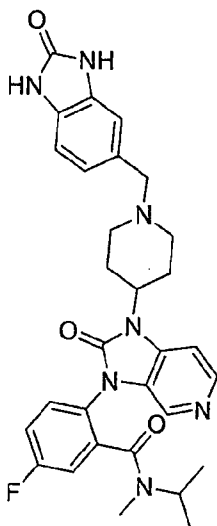
【0364】 該標題化合物係根據類似於實例 1 步驟 4 中所闡述之方法之方法來製備，且係直接用於下一步驟中。LCMS: 方法 A: $t_R = 0.438$ min; $[M + H]^+ = 537.39$ 。

步驟 7: 5-氟-*N*-異丙基-*N*-甲基-2-(1-(1-(2-((1*r*,4*r*)-4-(甲基磺醯胺基)環己基)乙基)六氫吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-3-基)苯甲醯胺

【0365】 該標題化合物係藉由類似於實例 21 之方法來合成。LCMS 方法 C: $t_R = 3.161$ min; $[M + H]^+ = 615.53$ 。 1H NMR (CD_3OD): 旋轉異構物之混合物 δ 8.56 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 6.4$, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 4.83-4.75 (m, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 3.81-3.70 (m, 2H), 3.22-3.14 (m, 5H), 2.94 (s, 3H), 2.94-2.80 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.30-2.18 (m, 2H), 2.06-2.02 (m, 2H),

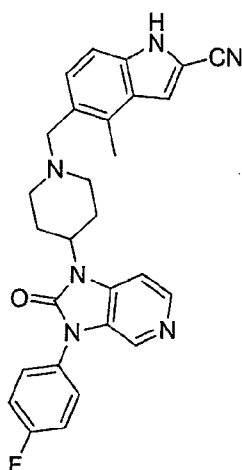
1.87-1.80 (m, 2H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.36-1.09 (m, 8H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

實例 79. 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(2-側氧基-1-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-4-基)-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)苯甲醯胺

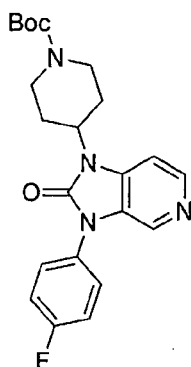


【0366】 該標題產物係藉由實例 74 中所闡述之方法來合成。在步驟 1 中，利用 4-((甲基磺醯基)氧基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。LCMS 方法 C： $t_R = 2.421$ min，在 16 min 內； $[M+H]^+ = 558.62$ 。 1H NMR (CD_3OD)：旋轉異構物之混合物 δ 8.35 (bs, 1H), 8.14 (bs, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.49-7.38 (m, 2H), 7.23-7.06 (m, 3H), 4.69-4.60 (m, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.27-3.20 (m, 4H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.21-2.10 (m, 2H), 1.33-1.13 (m, 3H), 0.97 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)。

實例 80. 5-((4-(3-(4-氟苯基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-4-甲基-1H-吡咯-2-甲腈



步驟 1：4-(3-(4-氟苯基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

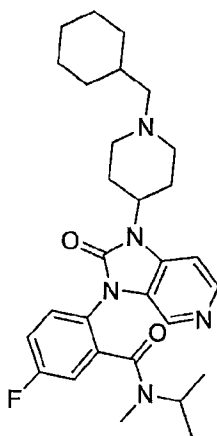


【0367】 將粗製 4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(實例 78，步驟 1，100 mg，0.31 mmol)、(4-氟苯基)硼酸(100 mg，0.71 mmol)、Cu(OAc)₂ (165 mg，0.92 mmol)、Et₃N (0.15 ml, 1.07 mmol)及 4 Å 分子篩(150 mg)於 DCM (3 mL)中之懸浮液在室溫下攪拌 24 h。藉助矽藻土塞在 DCM 洗滌下過濾反應混合物。用飽和 NH₄Cl 水溶液洗滌 DCM 溶液，經 Na₂SO₄ 乾燥，並蒸發。藉由 ISCO 急速管柱層析(用於 DCM 中之 10% MeOH 溶析)純化粗製物質以得到 4-(3-(4-氟苯基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(56 mg，44%)。LCMS 方法 C：t_R = 5.508；[M+H]⁺ = 413.58。

步驟 2：5-((4-(3-(4-氟苯基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-4-甲基-1H-吡啶-2-甲脞

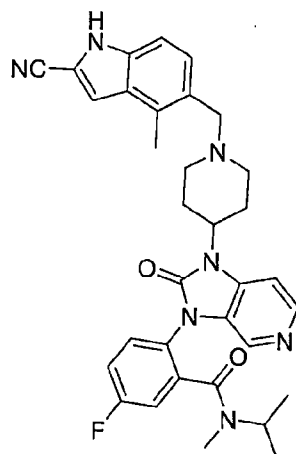
【0368】 該標題化合物係根據闡述於實例 74 中之方法來製備。在最終步驟中，利用 5-甲醯基-1H-吡啶-2-甲腈，LCMS 方法 C： $t_R = 3.623$ min， $[M+H]^+ = 481.56$ 。¹H NMR (CD₃OD)： δ 8.54 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.50-7.36 (m, 5H), 4.89-4.90 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.76-3.72 (m, 2H), 3.42-3.31 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.27-2.22 (m, 2H)。

實例 81. 2-(1-(1-(環己基甲基)六氫吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺



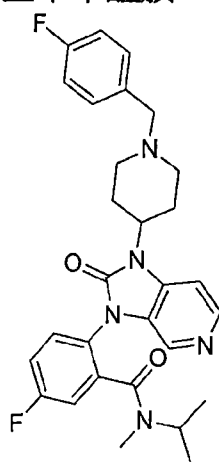
【0369】 該標題化合物係藉由實例 79 中所闡述之方法來合成。在最終步驟 5 中，利用 1-環己烷醛。LC-M 方法 C： $t_R = 4.159$ min, $[M+H]^+ = 508.2$ 。¹H NMR (CD₃OD)：旋轉異構物之混合物 δ 8.41 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.51-7.40 (m, 2H), 4.74-4.71 (m, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 2H), 3.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.22-2.12 (m, 2H), 1.90-1.72 (m, 6H), 1.43-1.05 (m, 8H), 1.00 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

實例 82. 2-(1-(1-((2-氟基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)六氫吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺



【0370】 該標題化合物係藉由實例 79 中所闡述之方法來合成。在最終步驟中，利用 5-甲醯基-4-甲基-1H-吡啶-2-甲腈。LCMS 方法 C： $t_R = 4.251$ min； $[M+H]^+ = 580.60$ ， 1H NMR (CD_3OD)：旋轉異構物之混合物 δ 8.53 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.32-8.29 (m, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 5H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.56-4.49 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.40-3.31 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.22-2.17 (m, 2H), 1.14-1.11 (m, 3H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

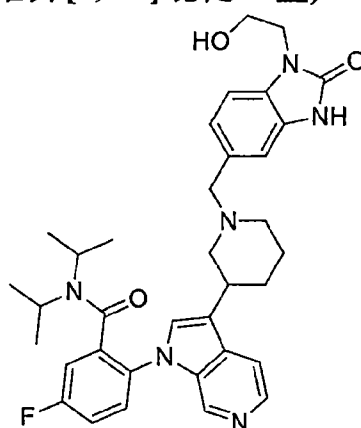
實例 83. 5-氟-2-(1-(1-(4-氟苄基)六氫吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺



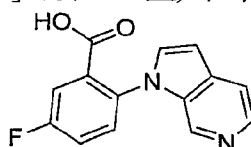
【0371】 該標題化合物係藉由實例 79 中所闡述之方法來合成。在最終步驟中，利用 4-氟苯甲醛。LCMS 方法 C： $t_R = 3.660$ ； $[M+H]^+ = 520.65$ 。 1H NMR (CD_3OD)：旋轉異構物之混合物 δ 8.60-8.50 (m, 1H), 8.32-8.28 (m, 1H), 7.85-7.81

(m, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 2H), 4.87-4.70 (m, 1H), 4.55-4.51 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 2H), 2.86-2.75 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.22-2.10 (m, 2H), 1.16-1.13 (m, 3H), 1.01 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

實例 84. 5-氟-2-(3-(1-((1-(2-羥基乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N,N-二異丙基苯甲醯胺

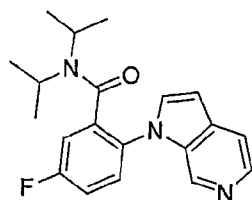


步驟 1：5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲酸



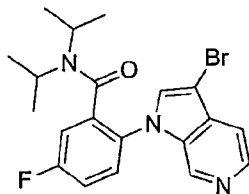
【0372】 用 6-氨基雜-吡啶(10.0 g, 84.65 mmol)、5-氟-2-碘苯甲酸(24.77 g, 93.12 mmol)、Cu 粉(5.38 g, 84.65 mmol)、 K_2CO_3 (29.2 g, 211.6 mmol, 2.5 當量)及 N-甲基吡咯啶酮(NMP) (200 mL)裝填 500 mL 燒瓶。將混合物脫氣 3 次並用 N_2 再填充，之後加熱至 $150^\circ C$ 並保持 2 h。使反應混合物冷卻至室溫並藉助短矽藻土墊過濾並用 MeCN 及 EtOAc (各 50 mL)洗滌。濃縮濾液以去除 MeCN 及 EtOAc。在攪拌下緩慢添加 6M HCl 水溶液(28 mL)，至最終 pH = 6。藉由過濾收集所得沈澱物並用 H_2O 洗滌以得到 43.3 g 產物。LCMS 方法 B: $R_t = 0.58$ min, 257 $(M+H)^+ = 257.1$

步驟 2：5-氟-N,N-二異丙基-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺



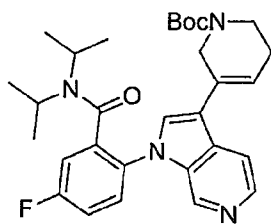
【0373】 向 5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲酸(0.200 g, 0.78 mmol)、苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基磷六氟磷酸鹽(PyBOP) (489 mg, 0.94 mmol, 1.2 當量)於 DMF (2 mL)中之懸浮液中添加 $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.55 mL, 3.90 mmol, 5 當量)且形成澄清深色溶液。然後將混合物攪拌 6 h。用 EtOAc 稀釋反應混合物並用飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌。用鹽水洗滌合併之有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，並過濾。將濾液濃縮至乾燥。藉由急速層析純化所得殘餘物以得到 165 mg 期望產物，其直接用於下一步驟中。

步驟 3：2-(3-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N,N-二異丙基苯甲醯胺



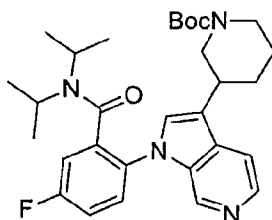
【0374】 向 5-氟-N,N-二異丙基-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(700 mg, 2.06 mmol)於冷卻至 0°C 之 EtOAc (15 mL)中之溶液中一次性添加 N-溴琥珀醯亞胺(NBS) (441 mmol, 2.48 mmol, 1.2 當量)並將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。使反應混合物冷卻至 0°C ，用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液淬滅，並用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，並過濾。將濾液濃縮至乾燥並藉由急速層析純化所得殘餘物以得到 0.873 g 期望產物。LCMS 方法 B: t_R : 0.97 min; $(M+H)^+ = 418.1$ 。

步驟 4：5-(1-(2-(二異丙基胺甲醯基)-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



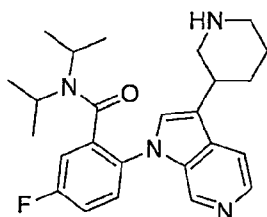
【0375】 在 N_2 氣氛下將裝填有 2-(3-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N,N-二異丙基苯甲醯胺(305 mg, 0.73 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼[4,5]戊-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(248 mg, 0.80 mmol)、 K_3PO_4 (310 mg, 1.46 mmol)、SPhos-Pd-G2 (16 mg, 0.022 mmol)、二噁烷(3 mL)及 H_2O (1 mL)之 10 mL CEM 微波測試管加熱至 $110^\circ C$ 並保持 15 min。用 EtOAc 稀釋反應混合物，用 H_2O 、鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，並過濾。將濾液濃縮至乾燥並藉由急速層析純化所得殘餘物，以得到 342 mg 5-(1-(2-(二異丙基胺甲醯基)-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯。LCMS 方法 B： t_R ：1.18 min； $(M+H)^+ = 521.1$

步驟 5：3-(1-(2-(二異丙基胺甲醯基)-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



【0376】 在 50 psi 之 H_2 下在 MeOH(30 mL)中用 10% Pd/C (100 mg)將 5-(1-(2-(二異丙基胺甲醯基)-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(336 mg, 0.645 mmol)氫化 24 h。然後藉助矽藻土墊過濾反應混合物。將所得殘餘物濃縮至乾燥並藉由在矽膠上用己烷/EtOAc 進行急速層析來純化以得到 263 mg 3-(1-(2-(二異丙基胺甲醯基)-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。LCMS 方法 B： t_R ：1.17 min； $(M+H)^+ = 523.1$ 。

步驟 6：5-氟-N,N-二異丙基-2-(3-(六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺

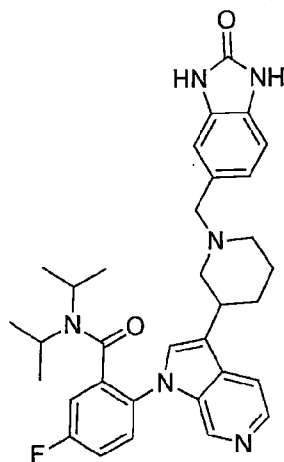


【0377】 向 3-(1-(2-(二異丙基胺甲醯基)-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(260 mg, 0.50 mmol)於 MeOH (2 mL)中之溶液中添加 4 M HCl/二噁烷(2 mL)並在室溫下將混合物攪拌 30 min。將反應混合物濃縮至乾燥以得到 247 mg 雙 HCl 鹽形式之 5-氟-N,N-二異丙基-2-(3-(六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺。LCMS 方法 B： t_R ：0.60 min； $(M+H)^+ = 423.1$ 。

步驟 7：5-氟-2-(3-(1-((1-(2-羥基乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N,N-二異丙基苯甲醯胺

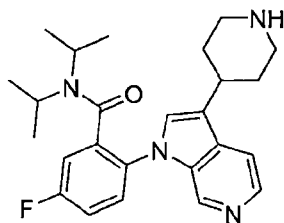
【0378】 向雙 HCl 鹽形式之 5-氟-N,N-二異丙基-2-(3-(六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(50 mg, 0.10 mmol)於 MeOH (2.5 mL)中之溶液中添加 TEA (30 μ L)、HOAc (1 滴)、甲酸 2-(5-甲醯基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基酯(中間體 24, 35 mg, 0.14 mmol)及 NaBH_3CN (70 mg, 1.11 mmol)。在 40°C 下將混合物加熱 24 h。在減壓下濃縮反應混合物，並藉由製備型 HPLC 方法 A 純化殘餘物以得到 43.5 mg TFA 鹽形式之期望產物。LCMS 方法 B： t_R ：0.62 min； $(M+H)^+ = 613.1$ 。 ^1H NMR (CD_3OD) δ ：8.58 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.40 (td, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.21-3.10 (m, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.13-1.81 (m, 10H), 1.52 (m, 2H), 1.45 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.29 (m, 2H), 1.07-1.01 (m, 8H), 0.25 (m, 2H)。

實例 84A. 5-氟-N,N-二異丙基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺



【0379】 此化合物係藉由類似於實例 84 之方法來合成。在步驟 7 中，使用 2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛。LCMS 方法 B： t_R ：0.61 min； $(M+H)^+ = 569.2$ 。 1H NMR (CD_3OD) δ ：8.99 (brs, 1H), 8.37 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.48 (td, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.41 (td, $J = 8.0, 2.8$ Hz, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.30-3.14 (m, 3H), 2.95 (s, 1H), 2.20-1.87 (m, 4H), 1.38 (m, 3H), 1.09 (m, 3H), 0.90-0.51 (m, 6H)。

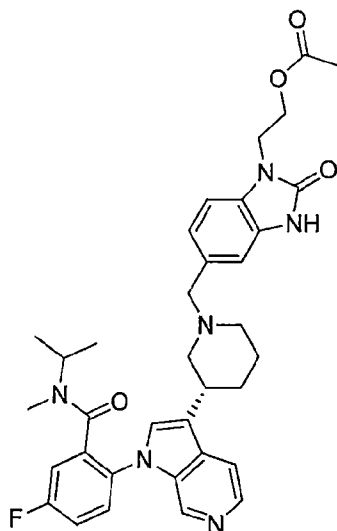
實例 84B. 5-氟-N,N-二異丙基-2-(3-(六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺



【0380】 該標題化合物係藉由實例 84 中所闡述之方法自步驟 1 至 6 來合成。在步驟 4 中，利用 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼[4,1-a]吡啶-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯。LCMS 方法 B： t_R ：0.58 min； $(M+H)^+ = 423.2$ 。

實例 85. (R)-乙酸 2-(5-((3-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并

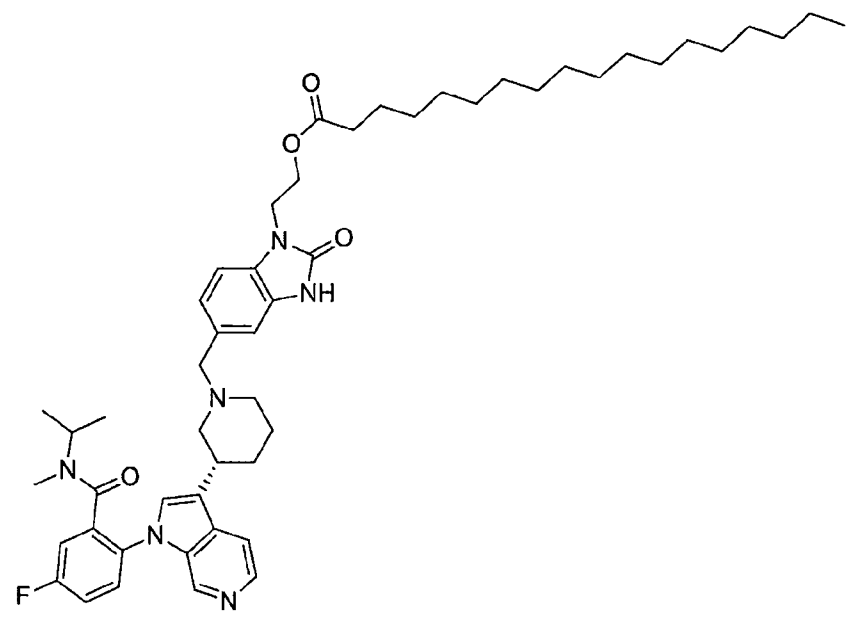
[2,3-**c**]吡啶-3-基)六氢吡啶-1-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙酯



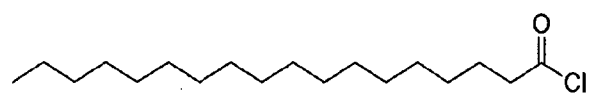
【0381】 在 0°C 下向 5-氟-2-(3-(1-((1-(2-羥基乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(實例 44, 50 mg, 0.085 mmol)於 DCM (2 mL)中之溶液中相繼添加吡啶 (3 滴)及 Ac₂O (3 滴)。將混合物攪拌 30 min 並添加 MeOH (1 mL)以淬滅反應。將混合物再攪拌 20 min, 然後將反應混合物濃縮至乾燥。用 EtOAc 萃取殘餘物, 用 NaHCO₃ 水溶液及鹽水接續洗滌。將有機相經無水 Na₂SO₄ 乾燥並過濾。將濾液濃縮至乾燥並藉由急速層析純化所得殘餘物以得到 36 mg (R)-乙酸 2-(5-((3-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙酯。LCMS 方法 B: t_R: 0.61 min; (M+H)⁺ = 627.1。 ¹H NMR (CD₃OD) δ: 8.62 及 8.54 (brs, 1H), 8.17 (brs, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 3H), 7.15 (m, 3H), 4.84-4.74 (m, 2H), 4.37 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.77-3.52 (m, 2H), 3.24-3.03 (m, 4H), 2.60 及 2.57 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 2H), 1.90-1.73 (m, 5H), 1.58 (m, 1H), 0.98 (m, 3H), 0.40 (m, 1H), 0.14 (m, 1H)。

實例 86. (R)-硬脂酸 2-(5-((3-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并

[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙酯



步驟 1：硬脂酰氯



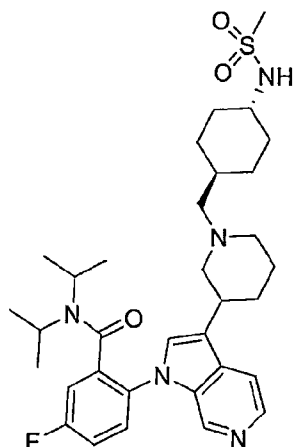
【0382】 向硬脂酸(409 mg，1.44 mmol)於冷卻至 0°C之無水 DCM (6 mL)中之懸浮液中添加草酰氯(0.21 mL，2.88 mmol)，隨後添加一小滴 DMF，並將混合物在室溫下攪拌 16 h。將反應混合物蒸發至乾燥，並將所得殘餘物溶解於無水 DCM (10 mL)中以得到於 DCM 中之硬脂酰氯溶液(約 0.144 M)。

步驟 2：(R)-硬脂酸 2-(5-((3-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲酰基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙酯

【0383】 向冷凍至 0°C之(R)-5-氟-2-(3-(1-((1-(2-羥基乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲酰胺(實例 44A, 50 mg，0.085 mmol)之溶液中逐滴添加上文硬脂酰氯溶液(0.6 mL，約 0.086 mmol)。將混合物攪拌 10 min，之後用 MeOH (0.2 mL)將其淬滅。用 EtOAc (10 mL)稀釋反應混合物並用 NaHCO₃ 水溶液及鹽水接續洗

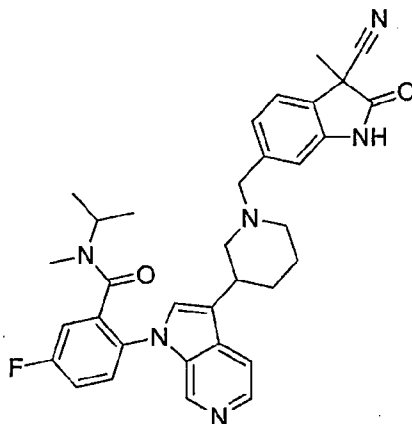
滌。將有機相經無水 Na_2SO_4 乾燥並過濾。將濾液濃縮至乾燥，並藉由急速層析純化所得殘餘物以得到 47 mg (R)-硬脂酸 2-(5-((3-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙酯。LCMS 方法 B: t_R : 1.48 min; $(M+H)^+ = 851.2$ 。 ^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.60 及 8.52 (brs, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.67-7.45 (m, 3H), 7.13-7.09 (m, 3H), 4.37 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.71-3.51 (m, 2H), 3.17-2.99 (m, 4H), 2.57 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.21-2.08 (m, 5H), 1.82 (m, 2H), 1.52-1.14 (m, 34H), 0.98 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 0.40 (m, 1H), 0.11 (m, 1H)。

實例 87. 5-氟-N,N-二異丙基-2-(3-(1-(((1r,4r)-4-(甲基磺醯胺基)環己基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺



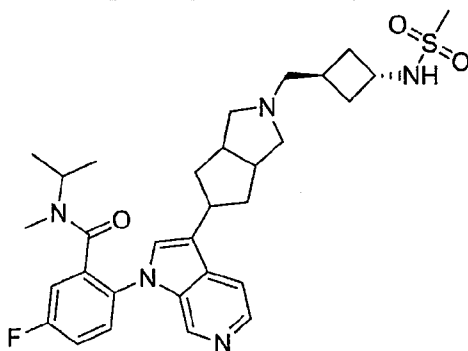
【0384】 該標題化合物係藉由類似於實例 72 之方法利用 5-氟-N,N-二異丙基-2-(3-(六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(實例 84B)及 N-(((1r,4r)-4-甲醯基環己基)甲磺醯胺)來合成。LCMS 方法 B: t_R : 0.67 min; $(M+H)^+ = 612.2$ 。 ^1H NMR (CD_3OD) δ : 8.58 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.40 (td, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.21-3.10 (m, 3 H), 2.95 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.13-1.81 (m, 10H), 1.52 (m, 2H), 1.45 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.29 (m, 2H), 1.07-1.01 (m, 8H), 0.25 (m, 2H)。

實例 88. 2-(3-(1-((3-氟基-3-甲基-2-側氧基吡啶-6-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺

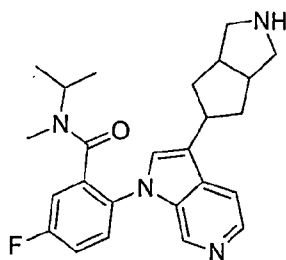


【0385】 該標題化合物係藉由類似於實例 84A 之方法自 6-甲醯基-3-甲基-2-側氧基吡啶-3-甲腈(中間體 20)來製備。LCMS 方法 B : t_R : 0.68 min ; $(M+H)^+ = 579.2$ 。 1H NMR (CD_3OD) δ : 8.58 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.40 (td, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.21-3.10 (m, 3 H), 2.95 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.13-1.81 (m, 10H), 1.52 (m, 2H), 1.45 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.29 (m, 2H), 1.07-1.01 (m, 8H), 0.25 (m, 2H) 。

實例 89. 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(2-((反式-3-(甲基磺醯胺基)環丁基)甲基)八氫環戊[c]吡咯-5-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺

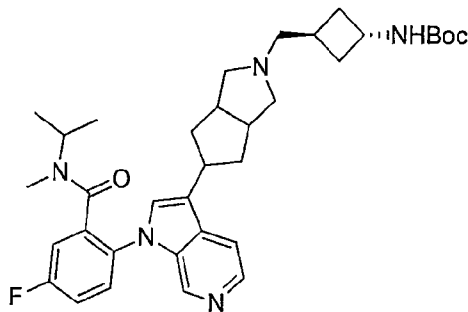


步驟 1 : 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(八氫環戊[c]吡咯-5-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺



【0386】 向 5-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫環戊[c]吡咯-2(1H)-甲酸第三丁基酯(中間體 15, 300 mg, 0.58 mmol)於無水 DCM (6 mL)中之混合物中添加 HCl/二噁烷(2 mL, 4 N), 並將混合物在室溫下攪拌 1 h。在減壓下濃縮混合物並用 10% NaOH 溶液將殘餘物鹼化至 pH = 12-14, 且然後用 DCM/*i*-PrOH (v/v = 10/1, 3 × 80 mL)萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 並在減壓下濃縮以得到白色固體狀 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(八氫環戊[c]吡咯-5-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺, 其不經進一步純化即直接用於下一步驟。產量: 240 mg (99%粗製物); LCMS 方法 B: t_R : 0.86 min; $(M+H)^+ = 421.3$ 。 1H NMR (CD_3OD): δ ppm 8.50-8.65 (m, 1H), 8.15-8.25 (m, 1H), 7.76 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.35-7.50 (m, 3H), 4.40-4.55 (m, 0.5H), 3.55-3.65 (m, 0.5H), 3.25-3.30 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 6H), 2.40-2.70 (m, 5H), 1.00-1.50 (m, 5H), 0.20-0.55 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (CD_3OD): δ ppm -113.35。

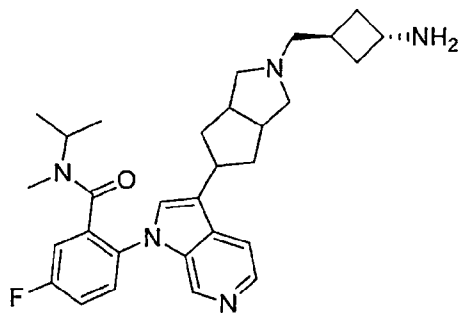
步驟2：(反式-3-((5-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫環戊[c]吡咯-2(1H)-基)甲基)環丁基)胺基甲酸第三丁基酯



【0387】 將 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(八氫環戊[c]吡咯-5-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(60 mg, 0.14 mmol)、(反式3-甲醯基環丁基)胺基甲酸

第三丁基酯(中間體 22, 56 mg, 0.28 mmol)及 NaBH_3CN (44 mg, 0.7 mmol)於無水 MeOH (4 mL)中之混合物在 70°C 下攪拌 18 h。在減壓下濃縮混合物並將 H_2O (20 mL)添加至殘餘物中，且然後用 EtOAc (3×30 mL)萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由在矽膠上管柱層析(用 DCM/MeOH = 10/1 溶析)來純化殘餘物以得到無色油狀(反式-3-((5-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫環戊[c]吡咯-2(1H)-基)甲基)環丁基)胺基甲酸第三丁基酯。產量：65 mg (76%)；LCMS 方法 B： t_R ：0.620 min； $(M+H)^+ = 604.3$ 。

步驟 3：2-(3-(2-((反式-3-胺基環丁基)甲基)八氫環戊[c]吡咯-5-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺



【0388】 在 0°C 下向於 DCM (4 mL, 無水)中之(反式-3-((5-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫環戊[c]吡咯-2(1H)-基)甲基)環丁基)胺基甲酸第三丁基酯(65 mg, 0.11 mmol)中添加 TFA (1 mL)，並將混合物在 $22-27^\circ\text{C}$ 下攪拌 2 h。用 10% NaOH 溶液將混合物鹼化至 $\text{pH} = 12-14$ ，用 DCM/*i*-PrOH ($v/v = 10/1.4 \times 30$ mL)萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到無色油狀 2-(3-(2-((反式-3-胺基環丁基)甲基)八氫環戊[c]吡咯-5-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。產量：40 mg (74%粗製物)；

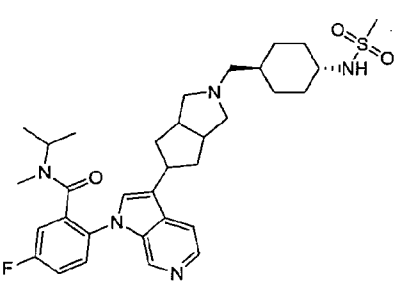
步驟 4：5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(2-((反式-3-(甲基磺醯胺基)環丁基)甲基)八氫環戊[c]吡咯-5-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺

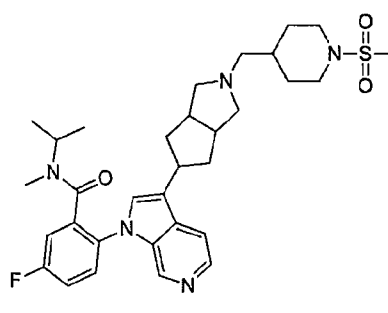
【0389】 在 0°C下向 2-(3-(2-((反式-3 胺基環丁基)甲基)八氫環戊[c]吡咯-5-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(40 mg , 0.08 mmol)及 Et₃N (40 mg , 0.56 mL , 0.4 mmol)於無水 DCM (3 mL)中之混合物中添加(MeSO₂)₂O (38 mg , 0.24 mmol)並將混合物在室溫下攪拌 1 h。將混合物添加至 H₂O (20 mL)中，並用 DCM (3 × 30 mL)萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，並藉由鹼性製備型 HPLC 方法 D 純化殘餘物以得到白色固體狀 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(2-((反式-3-(甲基磺醯胺基)環丁基)甲基)八氫環戊[c]吡咯-5-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺。產量：6.3 mg (14%)；LCMS 方法 D：t_R：1.965 min；(M+H)⁺ = 582.2。 ¹H NMR (CD₃OD)：δ ppm 8.50-8.65 (m, 1H), 8.15-8.20 (m, 1H), 7.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.35-7.50 (m, 3H), 4.45-4.55 (m, 0.5H), 3.90-4.00 (m, 1H), 3.55-3.65 (m, 0.5H), 3.25-3.30 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.75-2.85 (m, 2H), 2.40-2.70 (m, 12H), 2.15-2.25 (m, 4H), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.00-1.10 (m, 3H), 0.20-0.60 (m, 3H)。 ¹⁹F NMR (CD₃OD)：δ ppm -113.53。

實例 90-91.

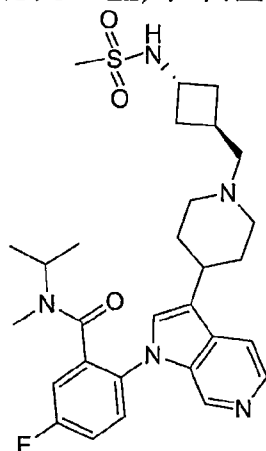
【0390】 以下實例係藉由上文針對實例 89 所闡述之方法來合成。

表 10.

實例 編號	結構式	名稱	LCMS 方 法； Rt = min； [M+H] ⁺
			NMR 光譜細節
90		5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(2-((反式-4-(甲基磺醯胺基)環己基)甲基)八氫環戊[c]吡咯-5-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺	E；2.185 min；610.3

實例 編號	結構式	名稱	LCMS 方 法； Rt = min； [M+H] ⁺
		NMR 光譜細節	
		¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.55-8.70 (m, 1H), 8.15-8.20 (m, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.30-7.50 (m, 3H), 4.45-4.55 (m, 0.5H), 3.55-3.60 (m, 0.5H), 3.15-3.30 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.30-2.75 (m, 13H), 2.00-2.10 (m, 4H), 1.90-1.95 (m, 3H), 1.60-1.65 (m, 2H), 1.00-1.10 (m, 5H), 0.20-0.60 (m, 3H)。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -113.53。	
91		5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)甲基)八氫環戊[c]吡咯-5-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺 (TFA 鹽)	D ; 0.921 min ; 596.4
		¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.80-9.00 (m, 1H), 8.30-8.35 (m, 2H), 8.10-8.15 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 4.35-4.45 (m, 0.5H), 3.60-4.00 (m, 5H), 3.40-3.55 (m, 0.5H), 3.00-3.35 (m, 6H), 2.50-2.90 (m, 10H), 1.65-2.05 (m, 5H), 1.30-1.45 (m, 2H), 0.45-1.15 (m, 6H)。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -110.71, -76.99。	

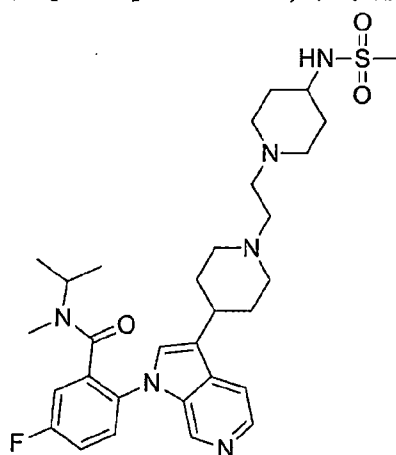
實例 92. 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((順式-3-(甲基磺醯胺基)環丁基)甲基)六
氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺



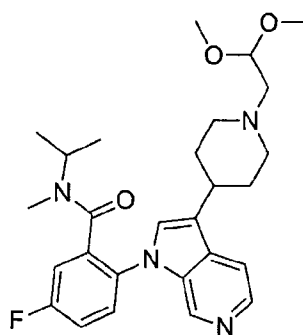
【0391】 該標題化合物係藉由針對實例 1 所闡述之方法自 5-氟-N-異丙基-N-

甲基-2-(3-(六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(實例 1，步驟 1) 及 N-((1r,3r)-3-甲醯基環丁基)甲磺醯胺開始來合成。LCMS 方法 D： t_R ：1.757 min； $(M+H)^+ = 556.2$ 。 1H NMR (CD_3OD)： δ ppm 8.50-8.70 (m, 1H), 8.15-8.25 (m, 1H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.30-7.50 (m, 3H), 4.35-4.55 (m, 0.5H), 3.70-3.85 (m, 1H), 3.55-3.65 (m, 0.5H), 3.00-3.10 (m, 2H), 2.92-3.00 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.70-2.95 (m, 3H), 2.40-2.70 (m, H), 2.20-2.35 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 2H), 1.65-1.80 (m, 2H), 0.95-1.15 (m, 3H), 0.15-0.60 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (CD_3OD)： δ ppm -113.39。

實例 93. 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(2-(4-(甲基磺醯胺基)六氫吡啶-1-基)乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺



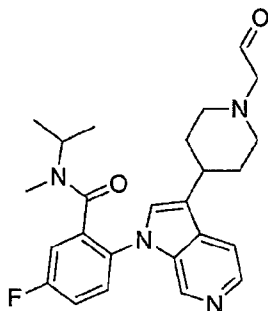
步驟 1：2-(3-(1-(2,2-二甲氧基乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺



【0392】 向 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(實例 1，步驟 1，200 mg，0.51 mmol，HCl 鹽)於 DMF (10 mL)

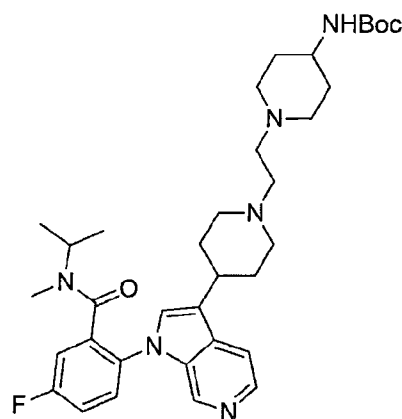
中之混合物中添加 2-溴-1,1-二甲氧基乙烷(171 mg, 1.01 mmol)及 K_2CO_3 (211 mg, 1.53 mmol)。用 N_2 將混合物脫氣並吹掃 3 次且然後在 N_2 下在 $110^\circ C$ 下加熱 17 h。將混合物添加至水(30mL)中並用 EtOAc (3×30 mL)萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由在矽膠上管柱層析(用 DCM/MeOH = 10/1 溶析)來純化殘餘物以得到紅色油狀 2-(3-(1-(2,2-二甲氧基乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺。產量：115 mg (47%)；LCMS 方法 B： t_R ：0.528 min； $(M+H)^+ = 483.1$ 。

步驟 2：5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(2-側氧基乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺



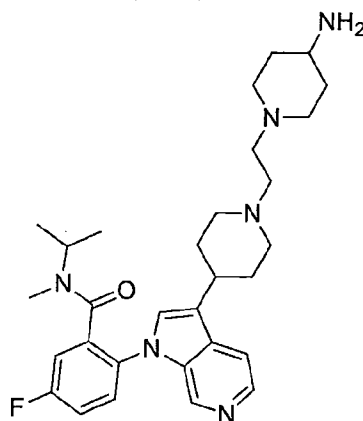
【0393】 向 2-(3-(1-(2,2-二甲氧基乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(115 mg, 0.24 mmol)於 THF (10 mL)中之混合物中添加 HCl 水溶液(4 mL, 3 M)。用 N_2 將混合物脫氣並吹掃 3 次且然後在 N_2 下在 $70^\circ C$ 下加熱 17 h。在減壓下濃縮混合物以得到紅色固體狀 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(2-側氧基乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(211 mg 粗製物，100%粗製產率) (HCl 鹽)。產量：211 mg (100%粗製物)；LCMS 方法 B： t_R ：0.474 min； $(M+H)^+ = 455.1$ 。

步驟 3：(1-(2-(4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙基)六氫吡啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯



【0394】 向 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(2-側氧基乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(211 mg, 0.48 mmol, HCl 鹽)於 MeOH (15 mL) 中之混合物中添加 Et₃N (146 mg, 1.44 mmol)、六氫吡啶-4-基胺基甲酸第三丁基酯(194 mg, 0.97 mmol)及 NaBH₃CN (119 mg, 1.92 mmol)。用 N₂ 將混合物脫氣並吹掃 3 次且然後在 N₂ 下在 70°C 下加熱 15 h。在減壓下濃縮混合物並藉由在矽膠上管柱層析(用 DCM/MeOH = 10/1 溶析)純化殘餘物以得到紅色固體狀(1-(2-(4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙基)六氫吡啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯。產量：156 mg (51%)；LCMS 方法 B：t_R：0.572 min；(M+H)⁺ = 621.3。

步驟 4：2-(3-(1-(2-(4-胺基六氫吡啶-1-基)乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺



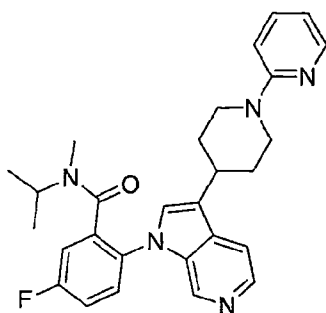
【0395】 在 0°C 下向(1-(2-(4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙基)六氫吡啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(156

mg, 0.25 mmol)於 CH₂Cl₂ (15 mL)中之混合物中添加 HCl-二噁烷(3 mL)。用 N₂ 將混合物脫氣並吹掃隨後在 N₂ 下在室溫下攪拌 2 h。在減壓下濃縮混合物並藉由製備型 HPLC 方法 A 純化殘餘物以得到紅色固體狀 2-(3-(1-(2-(4-胺基六氫吡啶-1-基)乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(TFA 鹽)。產量：118 mg (90%)；LCMS 方法 B：t_R：0.790 min；(M+H)⁺ = 521.5。

步驟 5：5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(2-(4-(甲基磺醯胺基)六氫吡啶-1-基)乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺

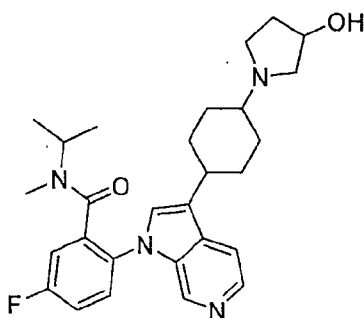
【0396】 向 2-(3-(1-(2-(4-胺基六氫吡啶-1-基)乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(80 mg, 0.15 mmol, TFA 鹽)於 CH₂Cl₂ (10 mL)中之混合物中添加 Et₃N (76 mg, 0.75 mmol)及(MeSO₂)₂O (80 mg, 0.46 mmol)。用 N₂ 將混合物脫氣並吹掃 3 次且然後在 N₂ 氣氛下在室溫下攪拌 0.5 h。在減壓下濃縮混合物並藉由鹼性製備型 HPLC 方法 D 純化殘餘物以得到白色固體狀 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(2-(4-(甲基磺醯胺基)六氫吡啶-1-基)乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺)。產量：19.3 mg (21%)；LCMS 方法 D：t_R：0.820 min；(M+H)⁺ = 599.3。¹H NMR (CD₃OD)：δ ppm 8.50-8.65 (m, 1H), 8.15-8.25 (m, 1H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.30-7.50 (m, 3H), 4.40-4.55 (m, 0.5H), 3.50-3.65 (m, 0.5H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.05-3.20 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.90-2.96 (m, 2H), 2.40-2.70 (m, 7H), 2.15-2.40 (m, 4H), 2.05-2.15 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 1.80-1.95 (m, 2H), 1.55-1.70 (m, 2H), 0.95-1.10 (m, 3H), 0.15-0.60 (m, 3H)。¹⁹F NMR (CD₃OD)：δ ppm -113.37。

實例 94. 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺



【0397】 將 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(實例 1, 步驟 1, 50 mg, 0.13 mmol, HCl 鹽)、2-氟吡啶(49 mg, 0.25 mmol)及 Cs_2CO_3 (330 mg, 1.01 mmol)於無水 DMF (3 mL)中之溶液在 80°C 下攪拌 36 h。在減壓下濃縮混合物並藉由鹼性製備型 HPLC 方法 D 純化殘餘物以得到白色固體狀 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺。產量：12.4 mg (21%)；LCMS 方法 D： t_R ：1.978 min； $(M+H)^+ = 472.2$ 。 ^1H NMR (CD_3OD)： δ ppm 8.61, 8.53 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.35-7.70 (m, 5H), 6.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.35-4.45 (m, 2.5H), 3.50-3.60 (m, 0.5H), 3.00-3.10 (m, 3H), 2.62, 2.43 (s, 3H), 2.05-2.15 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 0.95-1.05 (m, 3H), 0.20-0.55 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (CD_3OD)： δ ppm -113.40。

實例 95A-95B. 5-氟-2-(3-(4-(3-羥基吡咯啶-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(異構物 1-2)



【0398】 向 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(4-側氧基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(中間體 17B, 60 mg, 0.15 mmol)於 5 mL 無水 MeOH 中之溶液中添加吡咯啶-3-醇(16 mg, 0.18 mmol)及 NaBH_3CN (19 mg, 0.30 mmol)。將所

得混合物在 45-50°C (油溫)下攪拌 18 h。藉由製備型 HPLC 方法 D 純化混合物以得到 5-氟-2-(3-(4-(3-羥基吡咯啉-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺之兩種白色固體狀異構物。

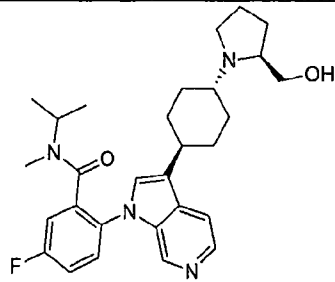
【0399】 實例 95A (異構物 1)：產量：22.4 mg (32%)；LCMS 方法 D：t_R：1.171 min；(M+H)⁺ = 479.2。 ¹H NMR (CD₃OD)：δ ppm 8.50-8.70 (m, 1H), 8.10-8.25 (m, 1H), 7.60-7.80 (m, 2H), 7.30-7.50 (m, 3H), 4.35-4.55 (m, 1.5H), 3.50-3.65 (m, 0.5H), 2.95-3.05 (m, 1H), 2.80-2.95(m, 2H), 2.70-2.80 (m, 1H), 2.35-2.70 (m, 4H), 2.05-2.30 (m, 6H), 1.40-1.85 (m, 5H), 0.95-1.15 (m, 3H), 0.10-0.65 (m, 3H)。 ¹⁹F NMR (CD₃OD)：δ ppm -113.46。

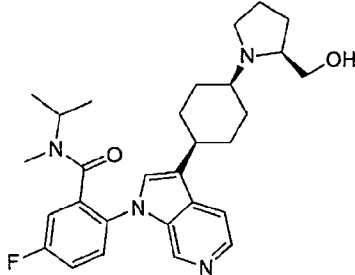
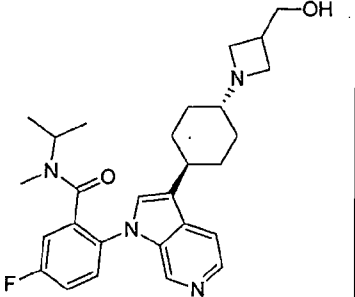
【0400】 實例 95B (異構物 2)：產量：14.1 mg (20%)；LCMS 方法 D：t_R：1.119 min；(M+H)⁺ = 479.2。 ¹H NMR (CD₃OD)：δ ppm 8.50-8.65 (m, 1H), 8.10-8.20 (m, 1H), 7.60-7.80 (m, 2H), 7.30-7.50 (m, 3H), 4.30-4.55 (m, 1.5H), 3.55-3.65 (m, 0.5H), 3.05-3.15 (m, 1H), 2.75-2.95(m, 2H), 2.40-2.70 (m, 5H), 2.05-2.40 (m, 4H), 1.70-2.00 (m, 7H), 0.95-1.10 (m, 3H), 0.20-0.60 (m, 3H)。 ¹⁹F NMR (CD₃OD)：δ ppm -113.59。

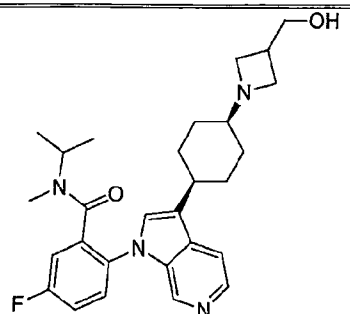
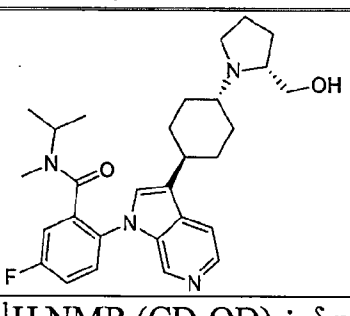
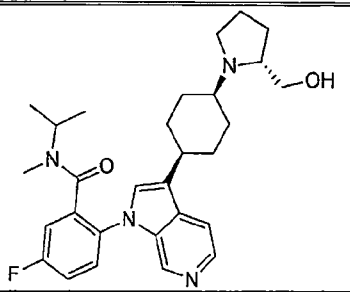
實例 96-120.

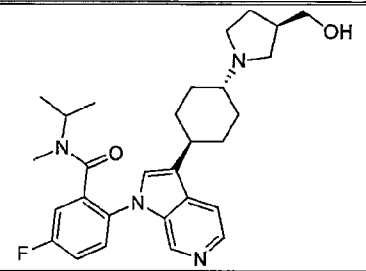
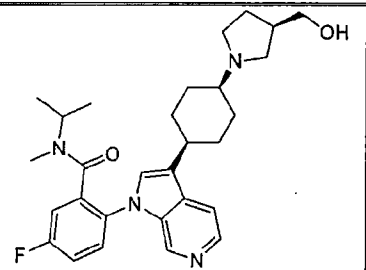
【0401】 以下實例係藉由上文針對實例 95A-95B 所闡述之方法來合成。

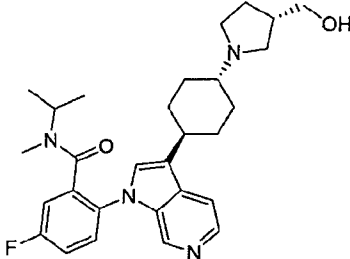
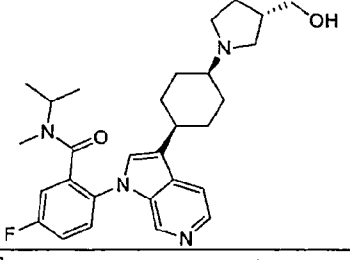
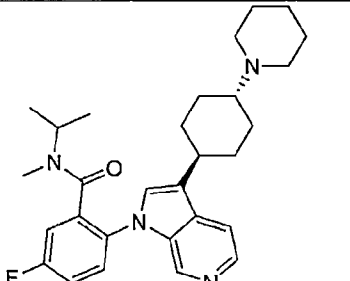
表 11.

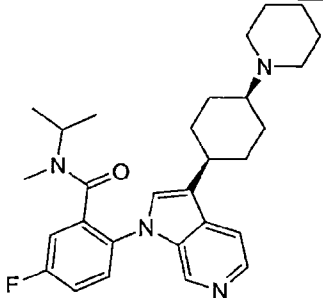
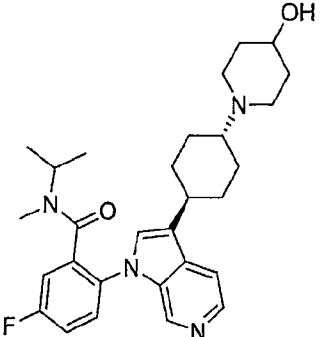
實例 編號	結構	名稱	LCMS 方 法； Rt = min； [M+H] ⁺
			NMR 光譜細節
96		5- 氟 -2-(3-(反 式 -4-((S)-2-(羥基甲基)吡咯 啉-1-基)環己基)-1H-吡 咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N- 異丙基-N-甲基苯甲醯胺	D；1.479； 493.2

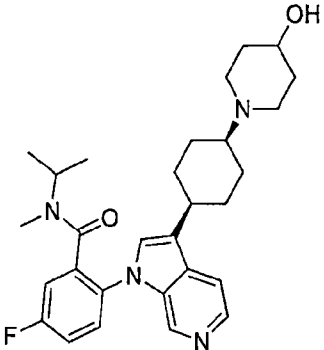
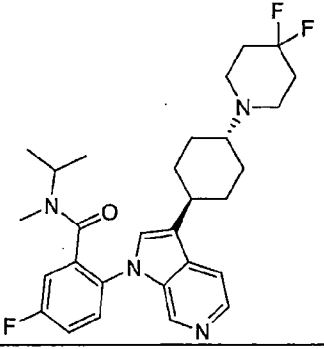
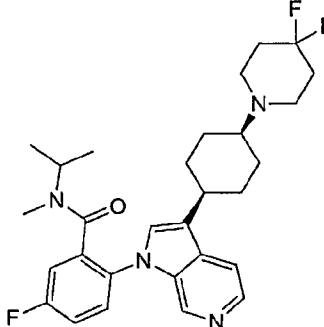
實例 編號	結構	名稱	LCMS 方 法； Rt = min； [M+H] ⁺
	NMR 光譜細節		
	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.50-8.65 (m, 1H), 8.10-8.25 (m, 1H), 7.60-7.80 (m, 2H), 7.30-7.50 (m, 3H), 4.40-4.55 (m, 0.5H), 3.50-3.60 (m, 1.5H), 3.35-3.40 (m, 1H), 3.00-3.10 (m, 2H), 2.80-2.95 (m, 1H), 2.40-2.75 (m, 5H), 2.05-2.25 (m, 4H), 1.45-1.90 (m, 8H), 0.95-1.10 (m, 3H), 0.15-0.60 (m, 3H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -113.48 。		
97		5- 氟 -2-(3-(順 式 -4-((S)-2-(羥基甲基)吡咯 啉-1-基)環己基)-1H-吡 咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N- 異丙基-N-甲基苯甲醯胺	D ; 1.687 ; 493.2
	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.50-8.65 (m, 1H), 8.10-8.20 (m, 1H), 7.60-7.80 (m, 2H), 7.30-7.50 (m, 3H), 4.30-4.55 (m, 1.5H), 3.55-3.65 (m, 0.5H), 3.05-3.15 (m, 1H), 2.75-2.95 (m, 2H), 2.40-2.70 (m, 5H), 2.05-2.40 (m, 4H), 1.70-2.00 (m, 7H), 0.95-1.10 (m, 3H), 0.20-0.60 (m, 3H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -113.49 。		
98		5-氟-2-(3-(反式-4-(3-(羥 基甲基)氮雜環丁-1-基) 環己基)-1H-吡咯并 [2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙 基-N-甲基苯甲醯胺(TFA 鹽)	D ; 0.876 ; 479.4
	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.95-9.05 (m, 1H), 8.30-8.35 (m, 2H), 8.05-8.15 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.40-7.55 (m, 2H), 4.05-4.45 (m, 4.5H), 3.60-3.80 (m, 2.5H), 3.30-3.35 (m, 1H), 2.85-3.20 (m, 2H), 2.60-2.65 (m, 3H), 2.00-2.30 (m, 4H), 1.45-1.75 (m, 4H), 0.55-1.15 (m, 6H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -110.75, -76.86 。		

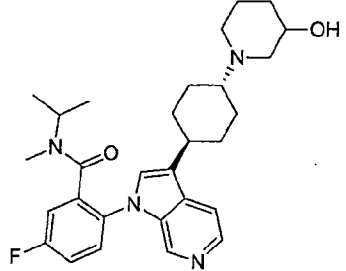
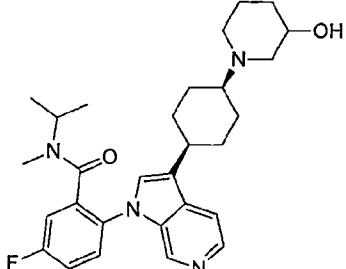
實例 編號	結構	名稱	LCMS 方 法； Rt = min ； [M+H] ⁺
			NMR 光譜細節
99		5-氟-2-(3-(<i>順式</i> -4-(3-(<i>羥</i> 基甲基)氮雜環丁-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3- <i>c</i>]吡啶-1-基)- <i>N</i> -異丙基- <i>N</i> -甲基苯甲醯胺(TFA鹽)	D ; .870 ; 479.4
			¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.95-9.05 (m, 1H), 8.30-8.35 (m, 2H), 8.05-8.15 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.40-7.55 (m, 2H), 4.05-4.45 (m, 4.5H), 3.60-3.80 (m, 2.5H), 3.30-3.35 (m, 1H), 2.85-3.20 (m, 2H), 2.60-2.65 (m, 3H), 2.00-2.30 (m, 4H), 1.45-1.75 (m, 4H), 0.55-1.15 (m, 6H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -110.75, -76.86 。
100		5- 氟 -2-(3-(<i>反 式</i> -4-((<i>R</i>)-2-(<i>羥</i> 基甲基)吡咯啉-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3- <i>c</i>]吡啶-1-基)- <i>N</i> -異丙基- <i>N</i> -甲基苯甲醯胺	D ; 1.469 ; 493.2
			¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.50-8.65 (m, 1H), 8.10-8.20 (m, 1H), 7.60-7.75 (m, 2H), 7.30-7.50 (m, 3H), 4.40-4.55 (m, 0.5H), 3.50-3.60 (m, 1.5H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.00-3.20 (m, 2H), 2.70-3.00 (m, 3H), 2.35-2.70 (m, 3H), 2.05-2.25 (m, 4H), 1.50-2.00 (m, 8H), 0.90-1.15 (m, 3H), 0.15-0.60 (m, 3H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -113.49 。
101		5- 氟 -2-(3-(<i>順 式</i> -4-((<i>R</i>)-2-(<i>羥</i> 基甲基)吡咯啉-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3- <i>c</i>]吡啶-1-基)- <i>N</i> -異丙基- <i>N</i> -甲基苯甲醯胺	D ; 1.768 ; 493.3

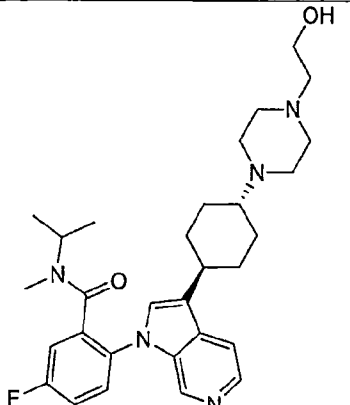
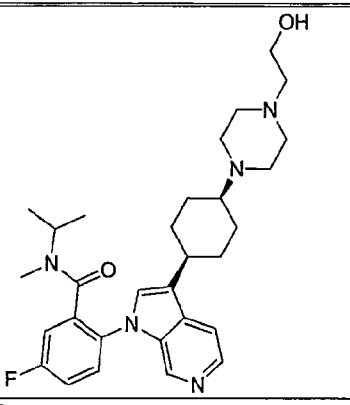
實例 編號	結構	名稱	LCMS 方 法； Rt = min； [M+H] ⁺
	NMR 光譜細節		
	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.50-8.70 (m, 1H), 8.10-8.25 (m, 1H), 7.60-7.80 (m, 2H), 7.30-7.55 (m, 3H), 4.40-4.55 (m, 0.5H), 3.50-3.65 (m, 1.5H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 2H), 2.75-2.90 (m, 1H), 2.40-2.75 (m, 4H), 2.05-2.25 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 1.70-1.90 (m, 8H), 0.95-1.10 (m, 3H), 0.15-0.65 (m, 3H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -113.32 。		
		5- 氟 -2-(3-(反 式 -4-((R)-3-(羥基甲基)吡咯 啉-1-基)環己基)-1H-吡 咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N- 異丙基-N-甲基苯甲醯胺	D ; 0.880 ; 493.3
102	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.50-8.65 (m, 1H), 8.10-8.20 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 4.40-4.50 (m, 0.5H), 3.40-3.65 (m, 2.5H), 2.95-3.05 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 2H), 2.40-2.70 (m, 6H), 2.10-2.30 (m, 5H), 1.90-2.05 (m, 1H), 1.40-1.70 (m, 5H), 0.90-1.10 (m, 3H), 0.10-0.60 (m, 3H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -113.44 。		
		5- 氟 -2-(3-(順 式 -4-((R)-3-(羥基甲基)吡咯 啉-1-基)環己基)-1H-吡 咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N- 異丙基-N-甲基苯甲醯胺	D ; 0.876 ; 493.4
103	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.50-8.65 (m, 1H), 8.10-8.20 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 1H), 4.40-4.50 (m, 0.5H), 3.40-3.65 (m, 2.5H), 3.05-3.20 (m, 1H), 2.75-2.85 (m, 2H), 2.40-2.70 (m, 6H), 2.30-2.35 (m, 2H), 1.70-2.25 (m, 9H), 1.45-1.60 (m, 1H), 0.90-1.10 (m, 3H), 0.10-0.60 (m, 3H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -113.59 。		

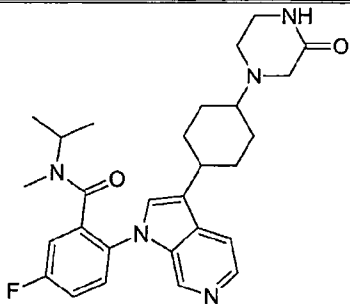
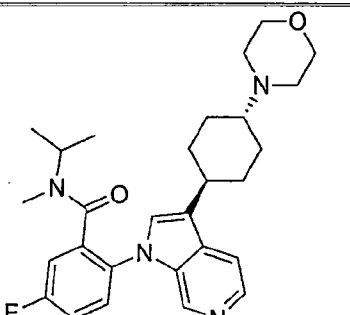
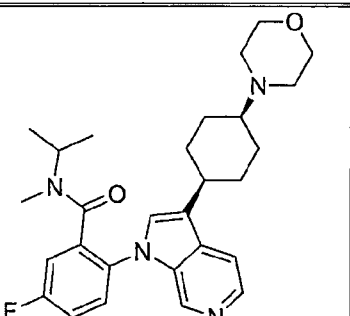
實例 編號	結構	名稱	LCMS 方 法； Rt = min； [M+H] ⁺
			NMR 光譜細節
104		5- 氟 -2-(3-(反 式 -4-((S)-3-(羥基甲基)吡咯 啉-1-基)環己基)-1H-吡 咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N- 異丙基-N-甲基苯甲醯胺	D；0.880 493.4
	¹ H NMR (CD ₃ OD)：δ ppm 8.50-8.65 (m, 1H), 8.10-8.20 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 4.40-4.50 (m, 0.5H), 3.40-3.65 (m, 2.5H), 2.95-3.05 (m, 1H), 2.75-2.90 (m, 2H), 2.40-2.70 (m, 6H), 2.10-2.30 (m, 5H), 1.90-2.05 (m, 1H), 1.40-1.70 (m, 5H), 0.90-1.10 (m, 3H), 0.10-0.60 (m, 3H)。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD)：δ ppm -113.46。		
105		5- 氟 -2-(3-(順 式 -4-((S)-3-(羥基甲基)吡咯 啉-1-基)環己基)-1H-吡 咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N- 異丙基-N-甲基苯甲醯胺	D；0.874； 493.3
	¹ H NMR (CD ₃ OD)：δ ppm 8.50-8.65 (m, 1H), 8.10-8.20 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 1H), 4.40-4.50 (m, 0.5H), 3.40-3.65 (m, 2.5H), 3.05-3.20 (m, 1H), 2.75-2.85 (m, 2H), 2.40-2.70 (m, 6H), 2.30-2.35 (m, 2H), 1.70-2.25 (m, 9H), 1.45-1.60 (m, 1H), 0.90-1.10 (m, 3H), 0.10-0.60 (m, 3H)。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD)：δ ppm -113.51。		
106		5-氟-N-異丙基-N-甲基 -2-(3-(反式-4-(六氫吡啶 -1-基)環己基)-1H-吡咯 并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲 醯胺	D；0.914； 477.4

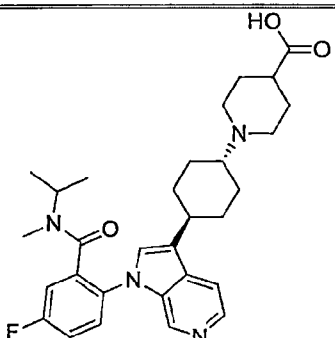
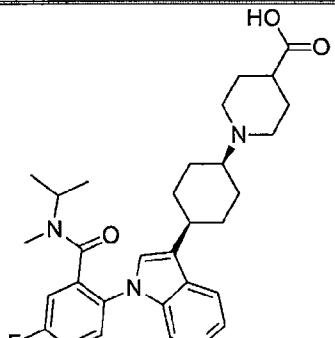
實例 編號	結構	名稱	LCMS 方 法； Rt = min； [M+H] ⁺
	NMR 光譜細節		
	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.50-8.65 (m, 1H), 8.10-8.20 (m, 1H), 7.60-7.75 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H), 4.40-4.50 (m, 0.5H), 3.55-3.65 (m, 0.5H), 2.80-2.90 (m, 1H), 2.40-2.70 (m, 8H), 2.05-2.20 (m, 4H), 1.50-1.70 (m, 10H), 0.95-1.05 (m, 3H), 0.15-0.55 (m, 3H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -113.49 。		
107		5- 氟 -N- 異丙基 -N- 甲基 -2-(3-(<i>順式</i> -4-(六氫吡啶 -1-基)環己基)-1H-吡咯 并[2,3- <i>c</i>]吡啶-1-基)苯甲 醯胺	D ; 0.914 ; 477.4
	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.50-8.65 (m, 1H), 8.15-8.20 (m, 1H), 7.60-7.75 (m, 2H), 7.30-7.55 (m, 3H), 4.40-4.55 (m, 0.5H), 3.55-3.65 (m, 0.5H), 2.40-2.70 (m, 8H), 2.05-2.20 (m, 2H), 1.45-1.95 (m, 13H), 0.95-1.05 (m, 3H), 0.15-0.60 (m, 3H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -113.40 。		
108		5- 氟 -2-(3-(<i>反式</i> -4-(4-羥 基六氫吡啶-1-基)環己 基)-1H-吡咯并[2,3- <i>c</i>]吡 啶-1-基)-N-異丙基-N-甲 基苯甲醯胺(TFA 鹽)	D ; 0.621 ; 493.4
	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ 8.93-9.02 (m, 1H), 8.23-8.33 (m, 1H), 8.34-8.35 (m, 2H), 7.78-7.80 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 4.37-4.41 (m, 0.5H), 4.08-4.09 (m, 0.5H), 3.70-3.81 (m, 1H), 3.59-3.62 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.12-3.15 (m, 1H), 2.60-2.63 (m, 3H), 1.74-2.29 (m, 12H), 0.50-1.11 (m, 6H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ -76.75, -110.60 。		

實例 編號	結構	名稱	LCMS 方 法； Rt = min； [M+H] ⁺
			NMR 光譜細節
109		5-氟-2-(3-(<i>順式</i> -4-(4-羥基六氫吡啶-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3- <i>c</i>]吡啶-1-基)- <i>N</i> -異丙基- <i>N</i> -甲基苯甲醯胺(TFA 鹽)	D；0.561； 493.4
			¹ H NMR (CD ₃ OD)：δ 8.85-8.95 (m, 1H), 8.32-8.34 (m, 2H), 8.09-8.11 (m, 1H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 4.36-4.38 (m, 0.5H), 4.11-4.12 (m, 0.5H), 3.71-3.84 (m, 1H), 3.57-3.60 (m, 2H), 3.40-3.43 (s, 3H), 3.11-3.22 (m, 1H), 2.61-2.63 (m, 3H), 1.75-2.31(m, 12H), 0.58-1.10 (m, 6H)。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD)：δ -76.99, -110.70。
110		2-(3-(<i>反式</i> -4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3- <i>c</i>]吡啶-1-基)-5-氟- <i>N</i> -異丙基- <i>N</i> -甲基苯甲醯胺	D；0.928； 513.3
			¹ H NMR (CD ₃ OD)：δ ppm 8.50-8.65 (m, 1H), 8.15-8.20 (m, 1H), 7.65-7.75 (m, 2H), 7.35-7.50 (m, 3H), 4.40-4.55 (m, 0.5H), 3.50-3.60 (m, 0.5H), 2.70-2.85 (m, 5H), 2.40-2.70 (m, 4H), 1.95-2.30 (m, 8H), 1.50-1.70 (m, 4H), 0.95-1.10 (m, 3H), 0.10-0.65 (m, 3H)。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD)：δ ppm -113.60, -99.27。
111		2-(3-(<i>順式</i> -4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3- <i>c</i>]吡啶-1-基)-5-氟- <i>N</i> -異丙基- <i>N</i> -甲基苯甲醯胺	D；0.931； 513.3

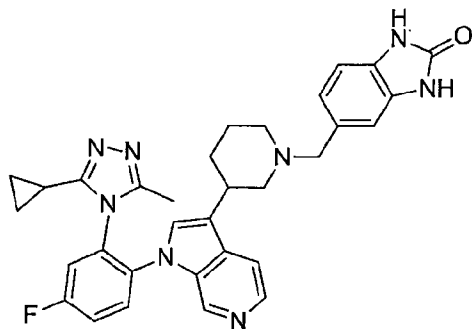
實例 編號	結構	名稱	LCMS 方 法； Rt = min ； [M+H] ⁺
NMR 光譜細節			
¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.50-8.65 (m, 1H), 8.15-8.25 (m, 1H), 7.60-7.75 (m, 2H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 1H), 4.40-4.55 (m, 0.5H), 3.55-3.65 (m, 0.5H), 3.20-3.30 (m, 1H), 2.60-2.75 (m, 6H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 2H), 1.75-2.05 (m, 10H), 1.00-1.10 (m, 3H), 0.10-0.55 (m, 3H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -113.39, -99.43 。			
112		5-氟-2-(3-(反式-4-(3-羥基六氫吡啶-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(TFA 鹽)	E ; 1.788 ; 493.3
¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.85-9.00 (m, 1H), 8.30-8.35 (m, 2H), 8.05-8.15 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 4.40-4.45 (m, 0.5H), 4.38-4.40 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.33-3.45 (m, 2H), 3.15-3.35 (m, 3H), 2.70-2.85 (m, 0.5H), 2.60-2.65 (m, 3H), 2.30-2.35 (m, 5H), 1.75-1.95 (m, 7H), 0.35-1.15 (m, 6H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -110.74, -76.89 。			
113		5-氟-2-(3-(順式-4-(3-羥基六氫吡啶-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(TFA 鹽)	E ; 1.842 ; 493.3
¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.85-9.05 (m, 1H), 8.25-8.40 (m, 3H), 7.75-7.85 (m, 1H), 7.45-7.60 (m, 2H), 4.20-4.50 (m, 1H), 3.35-3.75 (m, 5H), 2.90-3.30 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 3H), 1.65-2.40 (m, 12H), 0.35-1.15 (m, 6H) 。			
¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -110.62, -76.81 。			

實例 編號	結構	名稱	LCMS 方 法； Rt = min； [M+H] ⁺
			NMR 光譜細節
114		5-氟-2-(3-(反式-4-(4-(2- 羥基乙基)六氫吡嗪-1- 基)環己基)-1H-吡咯并 [2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙 基-N-甲基苯甲醯胺	E；1.592； 522.3
			¹ H NMR (CD ₃ OD)：δ ppm 8.50-8.65 (m, 1H), 8.10-8.20 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 4.40-4.50 (m, 0.5H), 3.65-3.75 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 0.5H), 2.85-2.95 (m, 1H), 2.70-2.80 (m, 4H), 2.60-2.65 (m, 4H), 2.50-2.55 (m, 2H), 2.40-2.45 (m, 2H), 2.10-2.35 (m, 4H), 1.50-1.70 (m, 4H), 1.20-1.35 (m, 2H), 0.95-1.10 (m, 3H), 0.45-0.55 (m, 1H), 0.10-0.20 (m, 2H)。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD)：δ ppm -113.42。
115		5-氟-2-(3-(順式-4-(4-(2- 羥基乙基)六氫吡嗪-1- 基)環己基)-1H-吡咯并 [2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙 基-N-甲基苯甲醯胺(TFA 鹽)	E；0.988； 522.4
			¹ H NMR (CD ₃ OD)：δ ppm 8.85-9.05 (m, 1H), 8.25-8.35 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.70-7.85 (m, 1H), 7.40-7.55 (m, 2H), 4.35-4.45 (m, 0.5H), 3.80-3.90 (m, 2H), 3.65-3.75 (m, 0.5H), 3.30-3.50 (m, 8H), 3.00-3.20 (m, 4H), 2.55-2.65 (m, 3H), 2.15-2.25 (m, 2H), 1.80-2.20 (m, 6H), 0.30-1.30 (m, 6H)。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD)：δ ppm -77.06, -110.71。

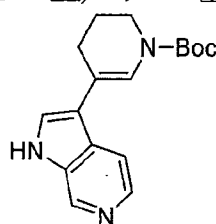
實例編號	結構	名稱	LCMS 方法； Rt = min ； [M+H] ⁺
			NMR 光譜細節
116		5-氟-N-異丙基-N-甲基 -2-(3-(4-(3-側氧基六氫 吡嗪-1-基)環己基)-1H- 吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基) 苯甲醯胺(HCl 鹽)	E ； 0.851 ； 492.4
			¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ 8.80-9.05 (m, 1H), 8.10-8.40 (m, 3H), 7.75-7.90 (m, 1H), 7.40-7.60 (m, 2H), 4.30-4.45 (m, 0.5H), 3.80-4.05 (m, 2H), 3.45-3.80 (m, 4.5H), 3.10-3.25 (m, 1H), 2.55-2.70 (m, 3H), 2.25-2.45 (m, 4H), 2.05-2.25 (m, 2H), 1.70-2.00 (m, 3H), 0.50-1.20 (m, 6H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ -110.78 。
117		5-氟-N-異丙基-N-甲基 -2-(3-(反式-4-嗎啉基環 己基)-1H-吡咯并[2,3-c] 吡啶-1-基)苯甲醯胺	E ； 1.092 ； 479.3
			¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.53-8.62 (m, 1H), 8.15-8.18 (m, 1H), 7.72-7.73 (m, 1H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.44-7.45 (m, 1H), 7.33-7.37 (m, 2H), 4.44-4.50 (m, 0.5H), 3.72-3.75 (m, 4H), 3.52-3.59 (m, 0.5H), 2.84-2.90 (m, 1H), 2.38-2.67 (m, 8H), 2.11-2.18 (m, 4H), 1.47-1.60 (m, 4H), 0.98-1.04 (m, 3H), 0.19-0.53 (m, 3H) 。
¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -113.48 。			
118		5-氟-N-異丙基-N-甲基 -2-(3-(順式-4-嗎啉基環 己基)-1H-吡咯并[2,3-c] 吡啶-1-基)苯甲醯胺	E ； 1.251 ； 479.3

實例編號	結構	名稱	LCMS 方法； Rt = min； [M+H] ⁺
	NMR 光譜細節		
	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.54-8.62 (m, 1H), 8.15-8.19 (m, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.45 -7.46 (m, 2H), 7.34-7.35 (m, 1H), 4.45-4.52 (m, 0.5H), 3.74 (s, 4H), 3.54-3.61 (m, 0.5H), 3.17-3.18 (m, 1H), 2.32-3.69 (m, 8H), 2.01-2.13 (m, 2H), 1.70-2.18 (m, 6H), 0.99-1.05 (m, 3H), 0.20-0.53 (m, 3H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -113.50 。		
119		1-(反式-4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)環己基)六氫吡啶-4-甲酸	E；1.178； 521.3
	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ 8.53-8.61 (m, 1H), 8.16-8.18 (s, 1H), 7.38-7.51 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.65-7.66 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 4.42-4.49 (m, 0.5H), 3.50-3.56 (m, 0.5H), 3.29-3.47 (m, 2H), 3.28-3.29 (m, 1H), 3.03-3.11 (m, 2H), 2.93-2.96 (m, 1H), 2.43-2.66 (m, 4H), 1.99-2.40 (m, 8H), 1.70-1.82 (m, 4H), 0.99-1.04 (m, 3H), 0.18-0.52 (m, 3H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD, 376 MHz) : δ -113.25 。		
120		1-(順式-4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)環己基)六氫吡啶-4-甲酸	E；1.190； 521.3
	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ 8.53-8.60 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.60-7.71 (m, 2H), 7.58-7.60 (m, 1H), 7.46-7.48 (m, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 4.43-4.48 (m, 0.5H), 3.60-3.63 (m, 0.5H), 3.43-2.44 (m, 3H), 3.25-3.26 (m, 1H), 3.02-3.08 (m, 2H), 2.47-2.65 (m, 3H), 2.26-2.33 (m, 3H), 1.79-2.11 (m, 10H), 0.88-1.04 (m, 3H), 0.18-0.25 (m, 3H) 。		
	¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ -112.84 。		

實例 121. 5-((3-(1-(2-(3-環丙基-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

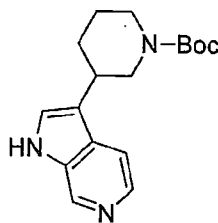


步驟 1 : 5-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



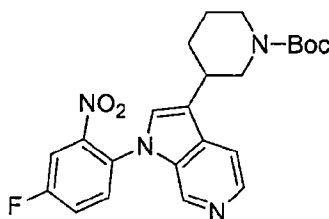
【0402】 向 1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(500 mg, 4.23 mmol)於 MeOH/H₂O (30 mL, v/v = 2/1)中之溶液中添加 3-側氧基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(4.225 g, 21.15 mmol)、KOH (2.375 g, 42.3 mmol)。用 N₂將所得混合物脫氣並在 75°C下攪拌 48 h。在減壓下濃縮混合物並添加 H₂O (50 mL)並用 EtOAc (3 × 30 mL)萃取。將合併之有機層經無水 Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由 ISCO 管柱在矽膠上(用二氯甲烷/甲醇= 1/0 至 10/1 溶析)來純化殘餘物以得到褐色固體狀 5-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯。產量：1.1 g (87%)；LCMS 方法 D：t_R：0.636 min；(M+H)⁺ = 300.1。¹H NMR (CD₃OD)：δ ppm 8.67-8.69 (m, 1H), 8.09-8.15 (m, 1H), 7.84 (d, J = 5.6 Hz, 0.5H), 7.10 (d, J = 5.6 Hz, 0.5H), 7.55 (s, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H), 3.62-3.67 (m, 2H), 2.50-2.53 (m, 2H), 1.98-2.03 (m, 2H), 1.51-1.56 (m, 9H)。

步驟 2 : 3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



【0403】 向 5-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(1.1 g, 3.67 mmol)於 50 mL 無水 MeOH 及 50 mL 無水 THF 中之溶液中添加 Pd(OH)₂/C (110 mg, 0.156 mmol, 20 wt%)。用 H₂ 將混合物脫氣並吹掃三次，隨後在 45°C 下在 H₂ (50 psi) 下攪拌 48 h。藉助矽藻土過濾混合物並在減壓下濃縮以得到黃色固體狀 3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯，其不經進一步純化即用於下一步驟。產量：1.05 g (95%)；LCMS 方法 D：t_R：0.669 min；(M+H)⁺ = 302.2。

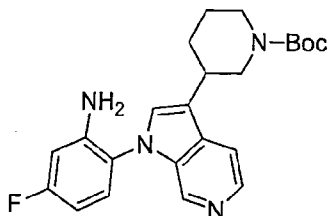
步驟 3：3-(1-(4-氟-2-硝基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



【0404】 在 N₂ 下向 3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(500 mg, 1.66 mmol)於 16 mL 無水 DMF 中之溶液中添加 2,5-二氟硝基苯(396 mg, 2.49 mmol)並將混合物在 75°C 下攪拌 17 h。然後用水(50 mL)淬滅混合物並用 EtOAc (3 × 30 mL)萃取。將合併之有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠(ISCO)上之急速管柱(用石油醚：乙酸乙酯= 1/0 至 1/1 溶析)純化所得殘餘物以得到褐色油狀 3-(1-(4-氟-2-硝基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。產量：450 mg (62%)；LCMS 方法 D：t_R：0.773 min；(M+H)⁺ = 441.2。¹H NMR (CDCl₃)：δ ppm 8.4 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H),

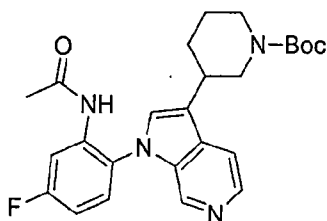
7.05 (s, 2H), 2.95-2.96 (m, 4H), 2.88-2.92 (m, 5H), 1.49 (m, 9H)。

步驟4 :3-(1-(2-胺基-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



【0405】 向 3-(1-(4-氟-2-硝基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(400 mg, 908.13 μmol)於 8 mL H_2O 及 16 mL $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 中之溶液中添加 Fe (253.6 mg, 4.54 mmol)及 NH_4Cl (485.8 mg, 9.08 mmol)。將混合物在 90°C 下攪拌 16 h。藉助矽藻土過濾混合物並在減壓下濃縮。將所得殘餘物溶解於 H_2O (20 mL)中並用 EtOAc (3×20 mL)萃取。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到粗製褐色固體狀 3-(1-(2-胺基-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。產量：360 mg (86%)；LCMS 方法 D： t_R ：0.734 min； $(M+H)^+ = 411.2$ 。

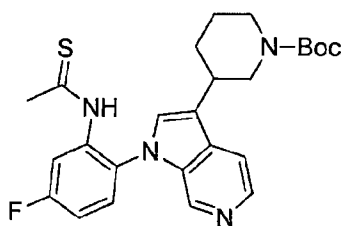
步驟5 :3-(1-(2-乙醯胺基-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



【0406】 向 3-(1-(2-胺基-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(180 mg, 438.51 μmol)於 5 mL 無水 CH_2Cl_2 中之溶液中添加 Ac_2O (223.8 mg, 2.19 mmol)及吡啶(173.4 mg, 2.19 mmol)並將混合物在 20°C 下攪拌 16 h。然後在減壓下濃縮混合物並藉由矽膠上之 ISCO 管柱(用石油醚/EtOAc = 1/0 至 0/1 溶析)純化所得殘餘物以得到褐色固體狀 3-(1-(2-乙醯胺基-4-氟苯基)-1H-

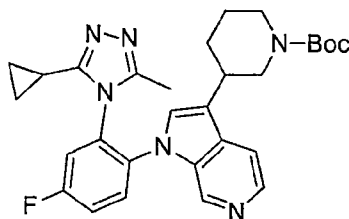
吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。產量：63 mg (32%)；LCMS 方法 E： t_R ：0.710 min； $(M+H)^+ = 453.2$ 。 1H NMR ($CDCl_3$)： δ 8.37 (m, 1H), 8.23-8.25 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.91-6.96 (m, 1H), 2.91-3.04 (m, 4H), 1.49 (m, 13H)。

步驟 6：3-(1-(2-乙烷硫基醯胺基-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



【0407】 向 3-(1-(2-乙醯胺基-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(63 mg, 139.22 μ mol)於 5 mL 無水甲苯中之溶液中添加勞森氏試劑(Lawesson's reagent) (61.9 mg, 153.14 μ mol)。用 N_2 將混合物脫氣並吹掃 3 次，隨後在 N_2 下在 125°C 下攪拌 16 h。在減壓下去除溶劑並藉由矽膠(ISCO)上之急速管柱(用 DCM：MeOH = 1：0 至 10：1 溶析)純化所得殘餘物以得到褐色固體狀 3-(1-(2-乙烷硫基醯胺基-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。產量：30 mg (46%)；LCMS 方法 E： t_R ：0.745 min； $(M+H)^+ = 469.2$ 。

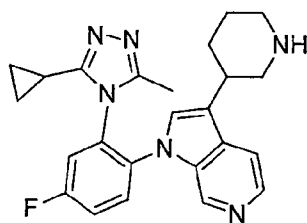
步驟 7：3-(1-(2-(3-環丙基-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



【0408】 向 3-(1-(2-乙烷硫基醯胺基-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(20 mg, 42.68 μ mol)於 2 mL 無水二噁烷中之溶液中添加

加環丙烷碳醯肼(8.6 mg, 85.36 μmol)。用 N_2 將混合物脫氣並吹掃 3 次，隨後在 N_2 下在 120°C 下攪拌 12 h。在減壓下濃縮混合物，藉由製備型 TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10/1$) 純化殘餘物以得到褐色固體狀 3-(1-(2-(3-環丙基-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。產量：5 mg (23%)；LCMS 方法 E： t_{R} ：0.667 min； $(\text{M}+\text{H})^+ = 517.1$ 。

步驟 8：1-(2-(3-環丙基-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-4-氟苯基)-3-(六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶



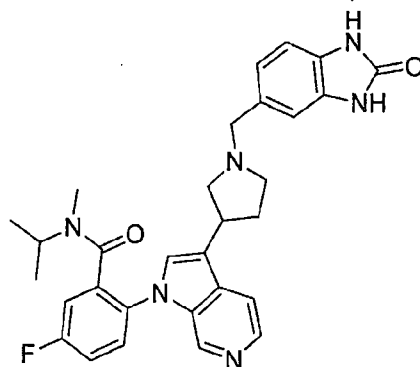
【0409】 向 3-(1-(2-(3-環丙基-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(5 mg, 9.68 μmol)於 4 mL 無水 CH_2Cl_2 中之溶液中添加 HCl-二噁烷(1 mL, 4 N)並將混合物在 20°C 下攪拌 2 h。然後在減壓下濃縮混合物以得到黃色油狀 1-(2-(3-環丙基-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-4-氟苯基)-3-(六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶，其係直接用於下一步驟。產量：4 mg (粗製物, 100%)；LCMS 方法 D： t_{R} ：2.070 min； $(\text{M}+\text{H})^+ = 417.2$ 。

步驟 9：5-((3-(1-(2-(3-環丙基-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

【0410】 向 1-(2-(3-環丙基-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-4-氟苯基)-3-(六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(4 mg, 9.6 μmol)於 1 mL 無水 MeOH 中之溶液中添加吡啶(3.8 mg, 48.02 μmol)、2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(2.3 mg, 14.41 μmol)及 NaBH_3CN (3 mg, 48.02 μmol)並在 N_2 下在 50°C 下將混合物攪拌 16 h。在減壓下去除溶劑並藉由製備型 HPLC 方法 E 純化所得殘餘物，隨後凍乾以得到白色固體狀 5-((3-(1-(2-(3-環丙基-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-4-氟苯基)-1H-

吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮。產量：1.60 mg (30%)；LCMS 方法 D： t_R ：1.517 min； $(M+H)^+ = 563.2$ 。 1H NMR (CD_3OD)： δ ppm 8.59 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.16-8.18 (m, 1H), 7.92-7.96 (m, 1H), 7.60-7.71 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.99-7.00 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.88-3.08 (m, 3H)。1.93-2.15 (m, 6H), 1.74-1.75 (m, 2H)。1.34-1.40 (m, 2.5H), 0.86-0.95 (m, 2.5H)。 ^{19}F NMR (CD_3OD)： δ ppm -110.97。

實例 122. 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)吡咯啉-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺

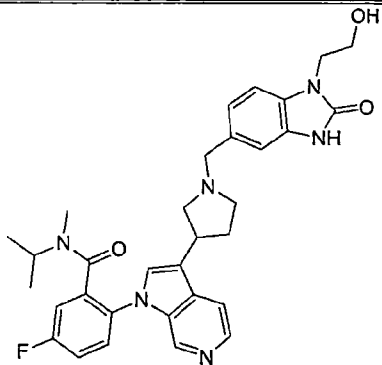
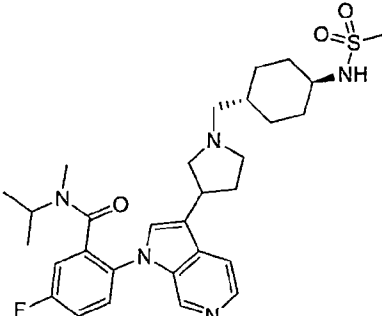
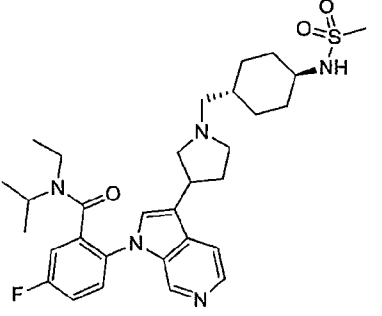


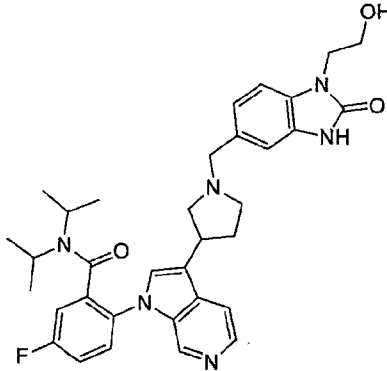
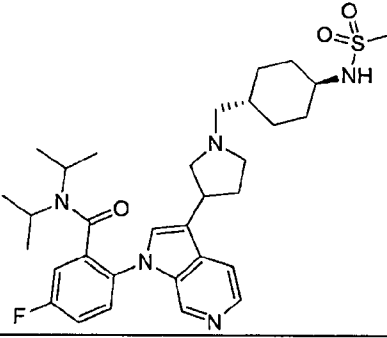
【0411】 該標題化合物係藉由實例 1 中所闡述之方法自中間體 4 及 2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛開始來合成。LCMS 方法 D： t_R ：1.627 min； $(M+H)^+ = 527.2$ 。 1H NMR (CD_3OD)： δ ppm 8.54-8.61 (m, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 7.75 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.01-7.14 (m, 3H), 4.42-4.47 (m, 0.5H), 3.66-3.83 (m, 3H), 3.50-3.61 (m, 0.5H), 3.14-3.24 (m, 1H), 2.77-2.96 (m, 2H), 2.60-2.69 (m, 2H), 2.42-2.49 (m, 3H), 1.95-2.06 (m, 1H), 1.01 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.21-0.54 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (CD_3OD)： δ ppm -113.34。

實例 123-127.

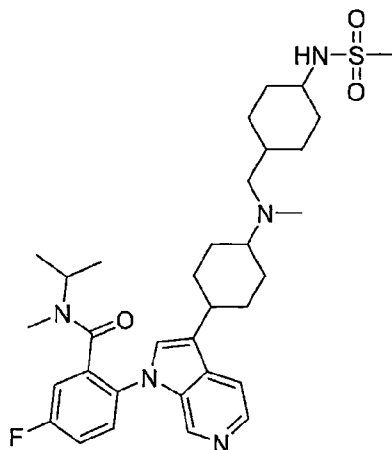
【0412】 以下實例係藉由上文針對實例 122 所闡述之方法來合成。

表 12.

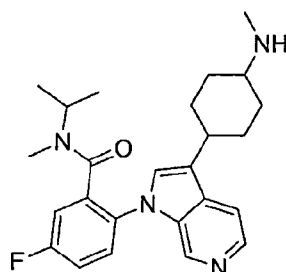
實例 編號	結構式	名稱	LCMS 方法; Rt = min ; [M+H] ⁺
NMR 光譜細節			
123		5- 氟 -2-(3-(1-((1-(2- 羥基乙基)-2-側氧基 -2,3- 二氫 -1H- 苯并 [d]咪唑-5-基)甲基) 吡咯啉-3-基)-1H-吡 咯并 [2,3-c]吡啶-1- 基)-N-異丙基-N-甲 基苯甲醯胺	D ; 1.600 ; 571.2
	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ 8.54-8.61 (m, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 7.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.12-7.18 (m, 3H), 4.44-4.47 (m, 0.5H), 3.98-4.01 (m, 2H), 3.76-3.85 (m, 4H), 3.56-3.72 (m, 1.5H), 3.14-3.20 (m, 1H), 2.79-2.92 (m, 2H), 2.60-2.69 (m, 2H), 2.40-2.52 (m, 3H), 1.95-2.06 (m, 1H), 1.01 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 0.21-0.54 (m, 3H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ -113.34 。		
124		N-甲基-5-氟-N-異丙 基 -2-(3-(1-((反 式 -4-(甲基磺醯胺基) 環己基)甲基)吡咯 啉-3-基)-1H-吡咯并 [2,3-c]吡啶-1-基)苯 甲醯胺	E ; 1.855 ; 570.3
125		N-乙基-5-氟-N-異丙 基 -2-(3-(1-((反 式 -4-(甲基磺醯胺基) 環己基)甲基)吡咯 啉-3-基)-1H-吡咯并 [2,3-c]吡啶-1-基)苯 甲醯胺	E ; 1.900 ; 584.4
	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ 8.60 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 1H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.55-3.61 (m, 1H), 3.43-3.48 (m, 1H), 3.13-3.22 (m, 2H), 2.88-2.98 (m, 5H), 2.70-2.76 (m, 1H), 2.58-2.65 (m, 1H), 2.37-2.49 (m, 3H), 1.95-2.08 (m, 5H), 1.47-1.53 (m, 1H), 1.27-1.37 (m, 2H), 0.98-1.13 (m, 5H), 0.76-0.90 (m, 3.5H), 0.31-0.34 (m, 2.5H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ -113.21 。		

實例編號	結構式	名稱	LCMS 方法; Rt = min ; [M+H] ⁺
NMR 光譜細節			
126		5- 氟 -2-(3-(1-((1-(2- 羥基 乙基)-2-側氧基-2,3-二氫 -1H- 苯并[d]咪唑-5-基)甲 基)吡咯啉-3-基)-1H-吡咯 并[2,3-c]吡啶-1-基)-N,N- 二異丙基苯甲醯胺	D ; 0.760 ; 599.4
¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ 8.60 (s, 1 H), 8.19 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.11-7.18 (m, 3H), 3.98-4.00 (m, 2H), 3.83-3.87 (m, 2H), 3.64-3.78 (m, 3H), 3.50-3.56 (m, 1H), 3.28-3.31 (m, 1H), 3.14-3.20 (m, 1H), 2.90-2.95 (m, 1H), 2.72-2.83 (m, 1H), 2.60-2.67 (m, 1H), 2.39-2.48 (m, 1H), 1.98-2.07 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 11.6, 6.4 Hz, 6H), 0.15-0.25 (m, 3H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ -113.21 。			
127		5- 氟 -N,N- 二 異 丙 基 -2-(3-(1-((反式-4-(甲基磺 醯胺基)環己基)甲基)吡 咯啉 -3- 基)-1H- 吡咯 并 [2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯 胺	D ; 0.765 ; 598.4
¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ 8.61 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 3.66-3.71 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.15-3.22 (m, 2H), 2.89-2.96 (m, 4H), 2.58-2.76 (m, 2H), 2.37-2.50 (m, 3H), 1.95-2.07 (m, 5H), 1.45-1.54 (m, 4H), 1.27-1.38 (m, 2H), 1.02-1.14 (m, 8H), 0.22-0.24 (m, 3H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ -113.33 。			

實例 128-128A. 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(4-(甲基((4-(甲基磺醯胺基)環己基)甲基)胺基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(異構物 1-2)



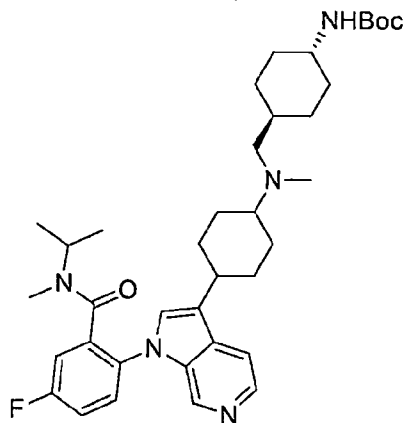
步驟 1：5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(4-(甲基胺基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺



【0413】 向 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(4-側氧基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(中間體 17B, 50 mg, 0.12 mmol)於 MeOH (3 mL, 無水)中之溶液中添加甲胺(0.3 mL, 0.60 mmol, 2M 於 THF 中)及 NaBH₃CN (15 mg, 0.24 mmol)並在 N₂下在 23-27°C下將所得混合物攪拌 24 h。藉由 1N HCl 水溶液中中和反應混合物，藉由製備型 HPLC 方法 D 純化隨後凍乾以得到黃色固體狀 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(4-(甲基胺基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺。產量：35 mg (69%)；LCMS 方法 D：t_R：0.882 min；(M+H)⁺ = 423.4。¹H NMR (CD₃OD)：δ ppm 8.55-8.65 (m, 1H), 8.15-8.25 (m, 1H), 7.60-7.75 (m, 2H), 7.30-7.50 (m, 3H), 4.45-4.50 (m, 0.5H), 3.50-3.60 (m, 0.5H), 2.65-3.20 (m, 1H), 2.40-2.60 (m, 7H), 2.10-2.20 (m, 3H), 1.60-1.90 (m, 2H), 1.45-1.55 (m, 2H), 1.35-1.40 (m, 1H), 0.95-1.10 (m, 3H), 0.10-0.60 (m, 3H)。¹⁹F NMR (CD₃OD)：δ ppm -113.48。

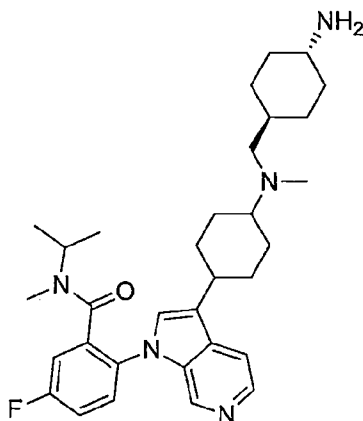
步驟 2：(反式-4-(((4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]

吡啶-3-基)環己基)(甲基)胺基)甲基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯



【0414】 向 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(4-(甲基胺基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(25 mg, 0.059 mmol)於 MeOH (2 mL, 無水)中之溶液中添加(反式-4-甲醯基環己基)胺基甲酸第三丁基酯(20 mg, 0.088 mmol)及 NaBH₃CN (8 mg, 0.118 mmol)並將所得混合物在 N₂ 下在 40°C (油溫)下攪拌 20 h。濃縮反應混合物並藉由在矽膠上進行製備型 TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 10/1)來純化以得到無色固體狀(反式-4-(((4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)環己基)(甲基)胺基)甲基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯。產量: 40 mg (100%產率, 80%純度); LCMS 方法 C: t_R: 0.678 min; (M+H)⁺ = 634.2。

步驟 3: 2-(3-(4-(((反式-4-胺基環己基)甲基)(甲基)胺基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺



【0415】 向(反式-4-(((4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)環己基)(甲基)胺基)甲基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯(40 mg,

0.063 mmol, 80%純度)於 CH_2Cl_2 (6 mL, 無水)中之溶液中添加 HCl-二噁烷(2 mL, 4 M)並將所得混合物在 18-25°C下攪拌 2 h。在減壓下濃縮反應混合物以得到黃色油狀 2-(3-(4-(((反式-4-胺基環己基)甲基)(甲基)胺基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺。產量：40 mg (100%粗製物)；LCMS 方法 F： t_R ：0.838 min； $(M+H)^+ = 534.4$ 。

步驟 4：5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(4-(甲基((4-(甲基磺醯胺基)環己基)甲基)胺基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺

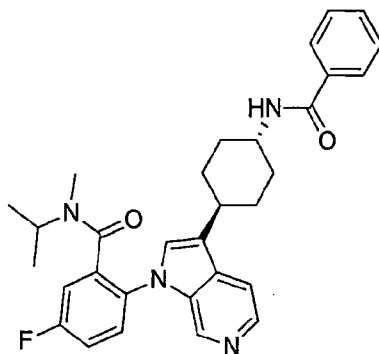
【0416】 向 2-(3-(4-(((反式-4-胺基環己基)甲基)(甲基)胺基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(40 mg, 0.075 mmol, HCl 鹽)於 CH_2Cl_2 (5 mL, 無水)中之溶液中添加 $(\text{MeSO}_2)_2\text{O}$ (13 mg, 0.075 mmol)及 Et_3N (38 mg, 0.375 mmol)並將所得混合物在 N_2 下在室溫下攪拌 20 h。在減壓下濃縮反應混合物並藉由製備型 HPLC 方法 D 來純化以得到 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(4-(甲基((4-(甲基磺醯胺基)環己基)甲基)胺基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺之兩種白色固體狀異構物。

【0417】 實例 128 (異構物 1)：產量：3.4 mg (7%)；LCMS 方法 D： t_R ：2.229 min； $(M+H)^+ = 612.3$ 。 ^1H NMR (CD_3OD)： δ ppm 8.50-8.65 (m, 1H), 8.15-8.25 (m, 1H), 7.60-7.75 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 4.40-4.55 (m, 0.5H), 3.50-3.60 (m, 0.5H), 3.10-3.20 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.70-2.85 (m, 1H), 2.40-2.52 (m, 4H), 2.25-2.40 (m, 5H), 2.15-2.25 (m, 2H), 1.95-2.15 (m, 6H), 1.25-2.65 (m, 7H), 1.00-1.10 (m, 5H), 0.15-0.60 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (CD_3OD)： δ ppm -113.48。

【0418】 實例 128A (異構物 2)：產量：10.60 mg (23%)；LCMS 方法 D： t_R ：1.927 min； $(M+H)^+ = 612.3$ 。 ^1H NMR (CD_3OD)： δ ppm 8.50-8.65 (m, 1H), 8.15-8.25 (m, 1H), 7.65-7.75 (m, 2H), 7.35-7.50 (m, 3H), 4.40-4.55 (m, 0.5H), 3.50-3.60 (m, 0.5H), 3.10-3.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.40-2.65 (m, 4H), 2.20-2.40 (m, 5H),

2.00-2.20 (m, 4H), 1.60-1.95 (m, 8H), 1.40-1.55 (m, 1H), 1.25-1.40 (m, 2H), 0.95-1.10 (m, 5H), 0.15-0.60 (m, 3H)。¹⁹F NMR (CD₃OD) : δ ppm -113.35。

實例 129. 2-(3-(反式-4-苯甲醯胺基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺

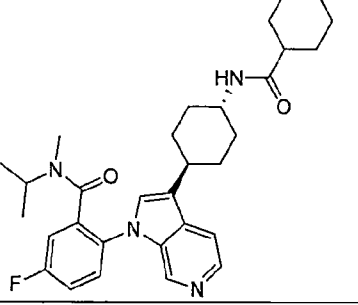
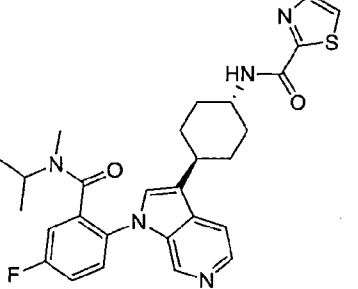
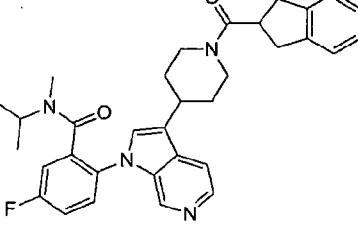


【0419】 向 2-(3-(反式-4-胺基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(實例 57, 20 mg, 0.05 mmol)及 HATU (23 mg, 0.06 mmol) 於 CH₂Cl₂ (3 mL, 無水)中之溶液中添加 DIEA (19 mg, 0.15 mmol)及苯甲酸(10 mg, 0.08 mmol)並將所得混合物在室溫下攪拌 18 h。濃縮反應混合物並藉由製備型 HPLC 方法 B 來純化殘餘物以得到白色固體狀 2-(3-(反式-4-苯甲醯胺基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(TFA 鹽)。產量 : 23.9 mg (80%) ; LCMS 方法 C : t_R : 0.707 min ; (M+H)⁺ = 513.1。¹H NMR (CD₃OD) : δ ppm 8.80-8.95 (m, 1H), 8.10-8.35 (m, 3H), 7.70-7.90 (m, 3H), 7.40-7.50 (m, 5H), 4.35-4.50 (m, 0.5H), 3.95-4.10 (m, 1H), 3.70-3.85 (m, 0.5H), 3.05-3.20 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.15-2.30 (m, 4H), 1.60-1.90 (m, 4H), 0.45-1.25 (m, 6H)。¹⁹F NMR (CD₃OD) : δ ppm -110.82, -76.98。

實例 130 至 133.

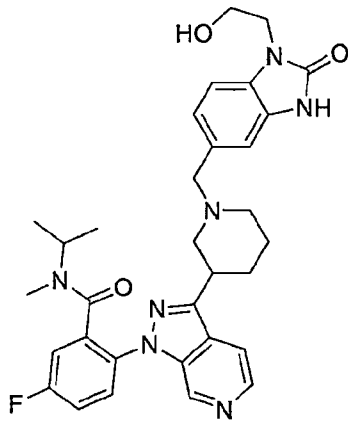
【0420】 以下實例係藉由上文針對實例 129 所闡述之方法來合成。

表 13.

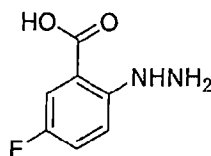
實例編號	結構	名稱	LCMS 方法 ; Rt = min ; [M+H] ⁺
NMR 光譜細節			
130		2-(3-(反式-4-(環己烷甲醯胺基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺	C ; 0.730 ; 519.1
¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.50-8.65 (m, 1H), 8.15-8.25 (m, 1H), 7.60-7.80 (m, 2H), 7.30-7.50 (m, 3H), 4.40-4.55 (m, 0.5H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.50-3.65 (m, 0.5H), 2.85-2.95 (m, 1H), 2.40-2.70 (m, 3H), 2.00-2.25 (m, 5H), 1.75-1.90 (m, 4H), 1.60-1.75 (m, 3H), 1.40-1.55 (m, 4H), 1.20-1.40 (m, 3H), 0.95-1.10 (m, 3H), 0.15-0.65 (m, 3H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -113.43 。			
131		2-(3-(反式-4-噻吩甲醯胺基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺 (TFA 鹽)	C ; 0.694 ; 520.1
¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.80-8.95 (m, 1H), 8.10-8.40 (m, 3H), 7.70-8.05 (m, 3H), 7.40-7.60 (m, 2H), 4.35-4.45 (m, 0.5H), 3.95-4.10 (m, 1H), 3.70-3.85 (m, 0.5H), 2.65 (s, 3H), 2.10-2.30 (m, 4H), 1.70-1.90 (m, 4H), 0.50-1.20 (m, 6H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -110.86, -76.92 。			
132		2-(3-(1-(2,3-二氫-1H-茚-2-羰基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺	E ; 2.016 ; 539.2

實例編號	結構	名稱	LCMS 方法 ; Rt = min ; [M+H] ⁺
NMR 光譜細節			
	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.55-8.70 (m, 1H), 8.15-8.25 (m, 1H), 7.75-7.85 (m, 1H), 7.60-7.75 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.65-7.80 (m, 1H), 4.65-4.80 (m, 1H), 4.40-4.55 (m, 0.5H), 4.25-4.35 (m, 1H), 3.70-3.85 (m, 1H), 3.55-3.65 (m, 0.5H), 3.35-3.50 (m, 1H), 3.15-3.30 (m, 5H), 2.85-3.00 (m, 1H), 2.40-2.75 (m, 3H), 2.10-2.30 (m, 2H), 1.60-1.85 (m, 2H), 0.95-1.15 (m, 3H), 0.20-0.65 (m, 3H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -113.27 。		
133		5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(2-苯基乙基)-1H-吡啶并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺	E ; 1.837 ; 513.2
	¹ H NMR (CD ₃ OD) : δ ppm 8.50-8.60 (m, 1H), 8.10-8.20 (m, 1H), 7.60-7.70 (m, 2H), 7.20-7.50 (m, 8H), 4.65-4.75 (m, 1H), 4.35-4.50 (m, 0.5H), 4.05-4.20 (m, 1H), 3.75-3.95 (m, 2H), 3.45-3.60 (m, 0.5H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 2.80-2.95 (m, 1H), 2.40-2.65 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H), 1.55-1.70 (m, 1H), 1.30-1.45 (m, 1H), 0.95-1.10 (m, 3H), 0.10-0.55 (m, 3H) 。 ¹⁹ F NMR (CD ₃ OD) : δ ppm -113.29 。		

實例 134. 5-氟-2-(3-(1-((1-(2-羥基乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N,N-二異丙基苯甲醯胺

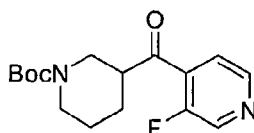


步驟 1. 5-氟-2-胼基苯甲酸(HCl 鹽)



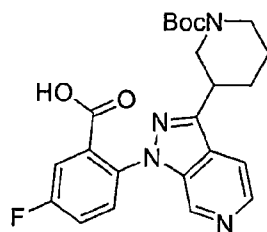
【0421】 以此一將反應溫度維持在 -5°C 以下之速度向 2-胺基-5-氟苯甲酸(7.00 g, 45.13 mmol)於冷凍至 -15°C 之濃 HCl (50 mL)及 H_2O (30 mL)中之懸浮液中逐滴添加亞硝酸鈉溶液(3.11 g, 45.13 mmol)。在添加之後，將其再攪拌 30 min。在將溫度維持在 -5°C 以下之同時緩慢添加剛剛製備之氯化錫(II) (25.67 g, 135.39 mmol)於濃 HCl (13 mL)中之溶液。在添加之後，在 -5°C 下將其再攪拌 2h。藉由過濾收集沈澱物，用冷水及乙酸乙酯洗滌，經真空乾燥以得到 6.64 g 灰白色固體狀 5-氟-2-肼基苯甲酸 HCl 鹽。LCMS 方法 B： t_{R} ：0.41 min； $(\text{M}+\text{H})^{+} = 171.1$

步驟 2：3-(3-氟異菸鹼基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



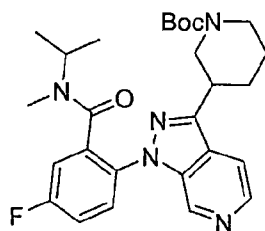
【0422】 在 N_2 氣氛下在 -78°C 下向剛剛製備之 LDA 於 THF 中之溶液(30.0 mmol, 60 mL)中逐滴添加 3-氟吡啶(2.43 g, 25 mmol)並在 -78°C 下攪拌 30 min。然後添加 3-(甲氧基(甲基)胺甲鹼基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(5.99 g, 22.0 mmol)於無水 THF (40 mL)中之溶液。使所得混合物緩慢升溫至室溫過夜，之後用 NH_4Cl 水溶液淬滅。用 EA 對其進行萃取，用 H_2O 、鹽水接續洗滌，並經無水 Na_2SO_4 乾燥，並過濾，並蒸發至乾燥。藉由急速層析純化殘餘物以得到 4.91 g 3-(3-氟異菸鹼基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。LCMS 方法 D： t_{R} ：1.45 min； $(\text{M}+\text{H})^{+} = 309.1$

步驟 3：2-(3-(1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-1-基)-5-氟苯甲酸



【0423】 將 5-氟-2-胍基苯甲酸 HCl 鹽(1.18 g, 5.71 mmol)、3-(3-氟異菸醯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(1.76 mmol, 5.71 mmol)及 K_2CO_3 (2.36 g, 17.13 mmol) 於 DMF (20 ml)中之混合物在 $130^\circ C$ 下加熱 48 h。用 1 M HCl 水溶液中中和反應混合物並用 EtOAc 萃取兩次。用鹽水洗滌合併之有機相並經無水 Na_2SO_4 乾燥，並過濾，並蒸發以得到 1.87 g 粗製產物 2-(3-(1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)-5-氟苯甲酸，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS 方法 B： t_R ：1.19 min； $(M+H)^+ = 441.1$

步驟 4：3-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



【0424】 向 2-(3-(1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)-5-氟苯甲酸(1.01 g, 2.29 mmol)於 DMF (12 mL)中之溶液中添加 TEA (0.7 mL, 5.05 mmol)、異丙基甲胺(0.35 mmol, 3.44 mmol)及 BOP (1.22 g, 2.75 mmol)。將所得混合物攪拌 30 min 並用 EtOAc 稀釋，並用 H_2O 、鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並蒸發。藉由急速層析純化殘餘物以得到 0.617 g 期望之產物。LCMS 方法 B： t_R ：1.134 min； $(M+H)^+ = 496$ 。

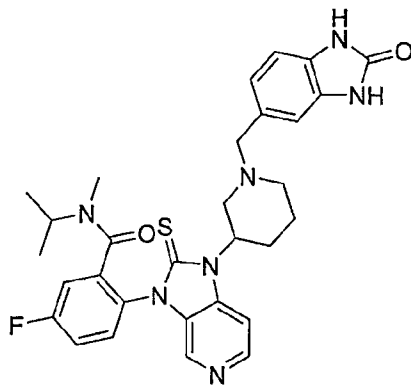
步驟 5-6：5-氟-2-(3-(1-((1-(2-羥基乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺

【0425】 該標題化合物係藉由實例 1 中所闡述之方法利用步驟 1 及 2 來合成。

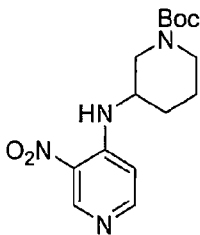
在步驟 2 中，利用 2-(5-甲醯基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基甲酸酯(中間體 24)。

【0426】 LCMS 方法 B : t_R : 0.67 min ; $(M+H)^+ = 586.1$ 。 1H NMR (CD_3OD) δ : 9.30 (brs, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 3H), 4.54-4.30 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.98-3.68 (m, 5H), 3.49-3.31 (m, 3H), 3.13 (m, 1H), 2.76-2.57 (m, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.16-1.88 (m, 3H), 1.15 (m, 1H), 0.9-0.68 (m, 5H) 。

實例 135. 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(1-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-2-硫酮基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)苯甲醯胺

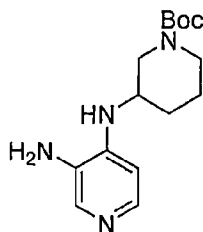


步驟 1 : 3-((3-硝基吡啶-4-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



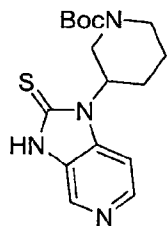
【0427】 用 4-氯-3-硝基吡啶(0.36 g, 2.3 mmol)、3-胺基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(0.46 g, 2.3 mmol)及三甲胺(1 mL)裝填 CEM 10 mL 管。將所得溶液在微波反應器中在 100°C 下加熱 90 min。在冷卻至室溫後，用 EtOAc (約 50 mL)將混合物轉移至單獨漏斗，用水(4×10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，並經 Na_2SO_4 乾燥。在過濾後，在真空下去除溶劑以獲得粗製產物 3-((3-硝基吡啶-4-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(0.7 g, 95%) ; LCMS 方法 B : $R_t = 0.95$ min ; $(M+H)^+ = 323.1$ 。

步驟 2 : 3-((3-胺基吡啶-4-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



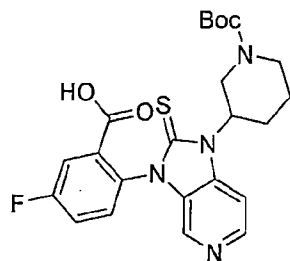
【0428】 向 3-((3-胺基吡啶-4-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(0.7 g, 2.17 mmol)於 MeOH (10 mL)中之溶液中添加 Pd-C (50 mg)；將混合物在 H₂ 氣球下在室溫下攪拌 1.5 h，藉助矽藻土墊過濾，並在真空下將濾液蒸發至乾燥以得到 3-((3-胺基吡啶-4-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(0.72 g)，其不經純化即用於下一步驟。LCMS 方法 B：R_t = 0.75 min；(M+H)⁺ = 293.3。

步驟 3 : 3-(2-硫酮基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



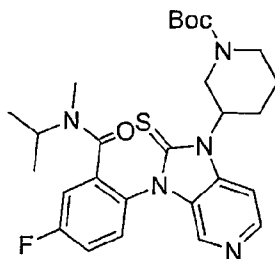
【0429】 向 3-((3-胺基吡啶-4-基)胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(167.5 mg, 0.57 mmol)於 THF (6 mL)中之溶液中相繼添加 Et₃N (250 μL)及二(1H-咪唑-1-基)甲烷硫酮(123 mg, 0.68 mmol)，並將所得溶液在室溫下攪拌過夜。然後用 EtOAc (10 mL)稀釋反應混合物並用水(4×10 mL)洗滌。去除溶劑並在急速管柱上純化殘餘物以得到 3-(2-硫酮基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(74.9 mg, 45%)；LCMS 方法 B：R_t = 0.88 min；(M+H)⁺ = 335.2。

步驟 4 : 2-(1-(1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-3-基)-2-硫酮基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)-5-氟苯甲酸



【0430】 在氮下向隔片密封小瓶中之 3-(2-硫酮基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(74.9 mg, 0.22 mmol)、2-溴-5-氟苯甲酸(59 mg, 0.26 mmol)、Cs₂CO₃ (110 mg, 0.33 mmol)、1,10-菲咯啉(5 mg)、CuI (20 mg)之混合物中添加 DMF (2 mL)，並將所得混合物脫氣 10 min，並在密封小瓶中在 70°C下加熱過夜。在高真空下去除溶劑，在 EtOAc 中漿液化殘餘物，藉助矽藻土過濾，並用 MeOH 洗滌矽藻土墊。去除合併之有機溶劑以得到粗製產物，其用於下一步驟。LC-MS tR = 0.97 min。

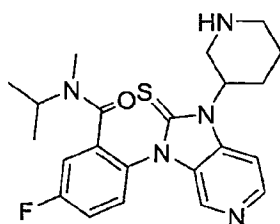
步驟 5：3-(3-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-2-硫酮基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



【0431】 向來自步驟 4 之粗製產物中相繼添加 N-甲基丙烷-2-胺(100 μL)及 Et₃N (200 μL)以及偶合試劑 BOP (50 mg)，並將所得溶液在室溫下攪拌過夜。然後添加 EtOAc 並用水洗滌混合物。在真空下蒸發有機層，藉助急速管柱純化殘餘物，並在於 DCM 中之 10% MeOH 下將產物溶析出，以得到 3-(3-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-2-硫酮基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(34.7 mg，約 30%產率來自步驟 4)；LCMS 方法 B：R_t = 1.03 min；(M+H)⁺ = 528.3。

步驟 6：5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(1-(六氫吡啶-3-基)-2-硫酮基-1,2-二氫-3H-咪唑

并[4,5-c]吡啶-3-基)苯甲醯胺

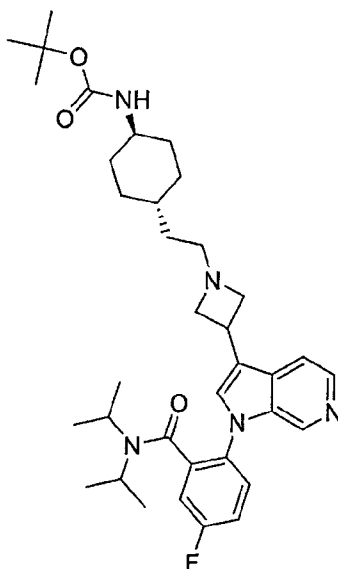


【0432】 向 3-(3-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-2-硫酮基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(34.7 mg, 0.066 mmol)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (200 μ L)；將溶液在室溫下攪拌 30 min，去除溶劑且粗製產物不經進一步純化即用於下一步驟；LCMS 方法 B： R_t = 0.52 min； $(M+H)^+ = 428.1$ 。

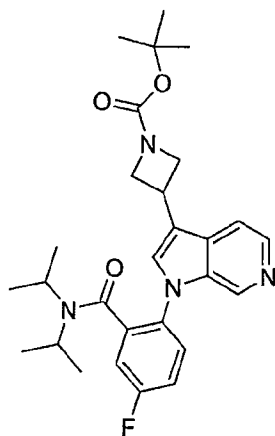
步驟 7：5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(1-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-2-硫酮基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)苯甲醯胺

【0433】 向來自步驟 6 之粗製產物於 MeOH (2 mL)中之溶液中添加 NaOAc (14 mg)及 2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(21 mg)。將所得混合物在室溫下攪拌 15 min，此時將 NaCNBH₃ (15 mg)添加至溶液中。將所得混合物在 50°C 下加熱過夜以得到澄清溶液，藉由製備型 RP-HPLC 方法 E 對其進行直接純化以得到 TFA 鹽形式之 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(1-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-2-硫酮基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)苯甲醯胺(1.20 mg)；LCMS 方法 B： R_t = 0.54 min； $(M+H)^+ = 574.6$ ；¹H NMR (MeOH-*d*₄)： δ 9.01 (br, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.38-7.04 (m, 5 H), 4.65 (m, 1 H), 4.48 (m, 1 H), 4.31 (m, 2 H), 3.83 (m, 4 H), 2.87 (m, 2 H), 2.52 (m, 1 H), 2.15 (m, 3 H), 1.99 (m, 1 H), 1.32-0.82 (m, 6 H)。

實例 136. ((1*r*,4*r*)-4-(2-(3-(1-(2-(二異丙基胺甲醯基)-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)氮雜環丁-1-基)乙基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯



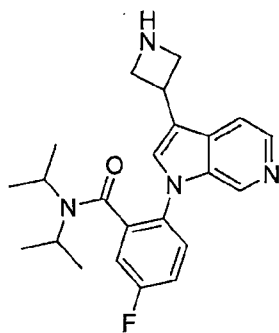
步驟 1：3-(1-(2-(二異丙基胺甲醯基)-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯



【0434】 用 2-(3-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N,N-二異丙基苯甲醯胺 (實例 84，步驟 3) (0.58 g，1.39 mmol)、(1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁-3-基)三氟硼酸鉀 (0.46 g，1.81 mmol)、Ru-Phos-Pd (50.5 mg，0.07 mmol) 及 K_3PO_4 (1.47 g，6.95 mmol) 裝填經密封 25 mL 小瓶，並密封小瓶並用氮吹掃。在氮氣氛下添加 1,4-二噁烷/水 (6 mL:2.2 mL) 之經脫氣混合物。將小瓶在 120°C 下加熱過夜。LC-MS 顯示約 20% 轉化率。在冷卻至室溫後，用 EtOAc (約 50 mL) 將混合物轉移至單獨漏斗，並用水 (4×10 mL) 及鹽水 (10 mL) 洗滌。在真空下去除溶劑並藉由急速管柱 (10% MeOH/DCM) 來純化殘餘物以獲得 3-(1-(2-(二異丙基胺甲醯基)-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯 (120 mg，

17%)，同時回收起始材料。LCMS 方法 B： $R_t = 1.07$ min； $(M+H)^+ = 495.5$ ； 1H NMR (MeOH- d_4)： δ 8.94 (br, 1 H), 8.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.72 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1 H), 7.45 (ddd, $J = 8.4, 8.0, 2.8$ Hz, 1 H), 7.37 (dd, $J = 8.0, 2.8$ Hz, 1 H), 4.47 (m, 2 H), 4.19 (m, 1 H), 4.04 (m, 2 H), 3.64 (m, 1 H), 3.34 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H), 1.37 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 1.08 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 0.79, 0.61 (兩個 br, 6 H)。

步驟 2：2-(3-(氮雜環丁-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N,N-二異丙基苯甲醯胺



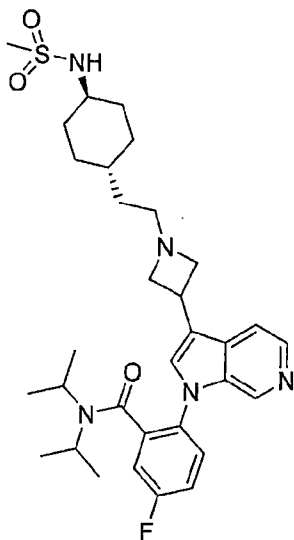
【0435】 向 3-(1-(2-(二異丙基胺甲醯基)-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯(實例 136, 120 mg, 0.24 mmol)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 TFA (100 μ L)。將溶液在室溫下攪拌過夜，去除溶劑且粗製產物不經進一步純化即用於下一步驟；LCMS 方法 B： $R_t = 0.54$ min； $(M+H)^+ = 395.5$ 。

步驟 3：((1r,4r)-4-(2-(3-(1-(2-(二異丙基胺甲醯基)-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)氮雜環丁-1-基)乙基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯

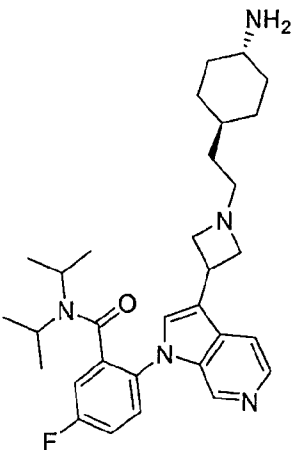
【0436】 向上述粗製產物(約 0.10 mmol)於 MeOH (1 mL)中之溶液中添加 NaOAc (24 mg)、((1r,4r)-4-(2-(側氧基乙基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯(36 mg, 0.15 mmol)，並將所得混合物在室溫下攪拌 15 min，此時將 NaCNBH₃ (15 mg)添加至溶液中。將所得混合物在室溫下攪拌 1 h 以得到澄清溶液，藉由製備型 RP-HPLC 方法 E 對其進行直接純化以得到 TFA 鹽形式之((1r,4r)-4-(2-(3-(1-(2-(二

異丙基胺甲鹽基)-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)氮雜環丁-1-基)乙基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯(26.3 mg)；LCMS 方法 B：R_t = 0.87 min；(M+H)⁺ = 620.7。

實例 137. 5-氟-N,N-二異丙基-2-(3-(1-(2-((1r,4r)-4-(甲基磺醯胺基)環己基)乙基)氮雜環丁-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺



步驟 1：2-(3-(1-(2-((1r,4r)-4-胺基環己基)乙基)氮雜環丁-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N,N-二異丙基苯甲醯胺



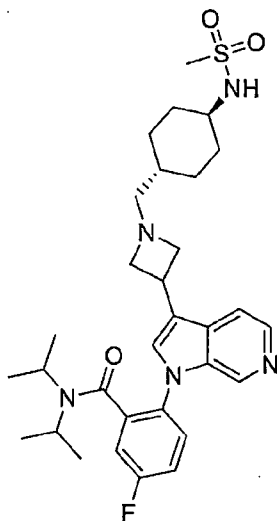
【0437】 向((1r,4r)-4-(2-(3-(1-(2-(二異丙基胺甲鹽基)-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)氮雜環丁-1-基)乙基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯(24 mg，0.038 mmol)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 TFA (50 μL)。將溶液在室溫下攪拌過夜，去除溶劑並將殘餘物溶解於 DCM (5 mL)中並用 1 N NaOH 水溶液洗滌。將有機

層經 Na_2SO_4 乾燥，並在真空中濃縮以得到游離胺形式之 2-(3-(1-(2-((1*r*,4*r*)-4-胺基環己基)乙基)氮雜環丁-3-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)-5-氟-*N,N*-二異丙基苯甲醯胺，其不經純化即用於下一步驟；LCMS 方法 B： $R_t = 0.50 \text{ min}$ ； $(\text{M}+\text{H})^+ = 520.5$ 。

步驟 2：5-氟-*N,N*-二異丙基-2-(3-(1-(2-((1*r*,4*r*)-4-(甲基磺醯胺基)環己基)乙基)氮雜環丁-3-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)苯甲醯胺

【0438】 向上文 2-(3-(1-(2-((1*r*,4*r*)-4-胺基環己基)乙基)氮雜環丁-3-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)-5-氟-*N,N*-二異丙基苯甲醯胺(約 18 mg)於 DCM (1 mL)中之溶液中添加 Et_3N (50 μL)。使所得溶液冷卻至 -30°C 並添加甲磺酸酐。使溶液升溫至室溫並攪拌過夜。在去除溶劑之後，藉由製備型 RP-HPLC 方法 E 來純化殘餘物以得到 TFA 鹽形式之 5-氟-*N,N*-二異丙基-2-(3-(1-(2-((1*r*,4*r*)-4-(甲基磺醯胺基)環己基)乙基)氮雜環丁-3-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)苯甲醯胺；LCMS 方法 B： $R_t = 0.67 \text{ min}$ ； $(\text{M}+\text{H})^+ = 598.7$ 。

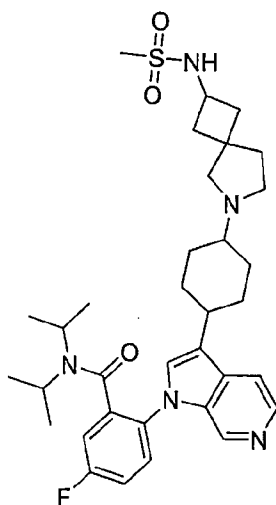
實例 138. 5-氟-*N,N*-二異丙基-2-(3-(1-(((1*r*,4*r*)-4-(甲基磺醯胺基)環己基)甲基)氮雜環丁-3-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)苯甲醯胺



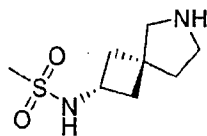
【0439】 該標題化合物係根據闡述於實例 136、步驟 3 中之方法自 2-(3-(氮雜環丁-3-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)-5-氟-*N,N*-二異丙基苯甲醯胺(0.05 mmol)

及((1*r*,4*r*)-4-甲磺基環己基)胺基甲酸第三丁基酯(14 mg)開始來合成。藉由製備型 RP-HPLC 方法 E 來純化產物以得到 TFA 鹽形式之 5-氟-N,N-二異丙基-2-(3-(1-(((1*r*,4*r*)-4-(甲磺基環己基)環己基)甲基)氮雜環丁-3-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)苯甲磺胺；LCMS 方法 B： $R_t = 0.63$ min； $(M+H)^+ = 584.6$ 。

實例 139-139A. 5-氟-N,N-二異丙基-2-(3-(4-(2-(甲磺基環己基)-6-氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)環己基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)苯甲磺胺(異構物 1-2)



步驟 1：N-((2*s*,4*r*)-6-氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲磺基胺



【0440】 在室溫下使 1.0 mmol (2*s*,4*r*)-2-胺基-6-氮雜螺[3.4]辛烷-6-甲酸第三丁基酯與吡啶/DCM (5mL, 1:10)中之甲磺酸酐(1.0 mmol)反應 30 min。添加水並將產物分離至 DCM 中，用鹽水洗滌並經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下去除溶劑。在室溫下用 1.0 mL TFA 將粗製產物處理 2 h 並去除過量 TFA。

步驟 2. 5-氟-N,N-二異丙基-2-(3-(4-(2-(甲磺基環己基)-6-氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)環己基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)苯甲磺胺(異構物 1-2)

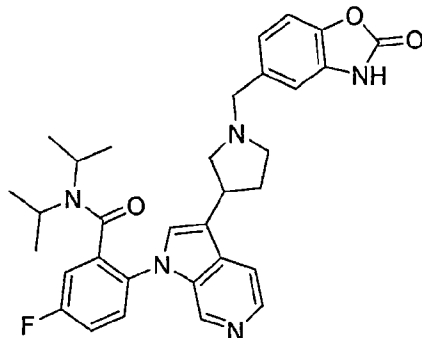
【0441】 藉由實例 1 之步驟 2 中所闡述之方法自中間體 17B 及 N-((2*s*,4*r*)-6-氮雜螺[3.4]辛烷-2-基)甲磺基胺開始來合成標題化合物。藉由 SFC 方法 A 分離兩

種異構物。

【0442】 實例 139 (異構物 1): LCMS 方法 D: $R_t = 1.254 \text{ min}$; $(M+H)^+ = 624.3$ 。

【0443】 實例 139A (異構物 2): LCMS 方法 D: $R_t = 1.284 \text{ min}$; $(M+H)^+ = 624.3$ 。

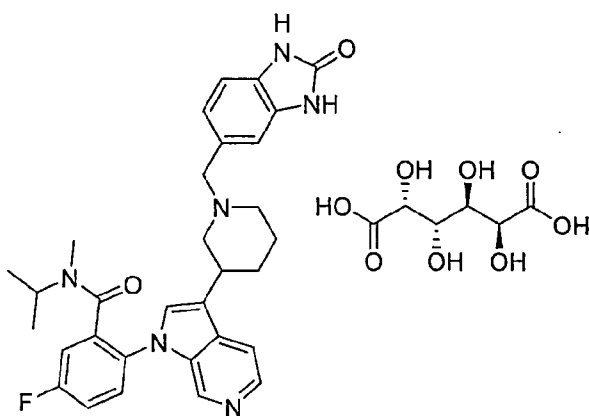
實例 140. 5-氟-N,N-二異丙基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯啉-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺



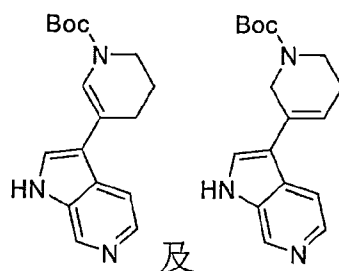
【0444】 該標題化合物係藉由實例 1 中所闡述之方法自中間體 4 及 5-苯并噁唑甲醛、2,3-二氫-2-側氧基-開始來合成。

LCMS 方法 B: $t_R: 0.817 \text{ min}$; $(M+H)^+ = 556.3$ 。

實例 141. 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺單-(2R,3S,4R,5S)-2,3,4,5-四羥基己二酸(黏酸)鹽



步驟 1. 5-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯及 5-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



及

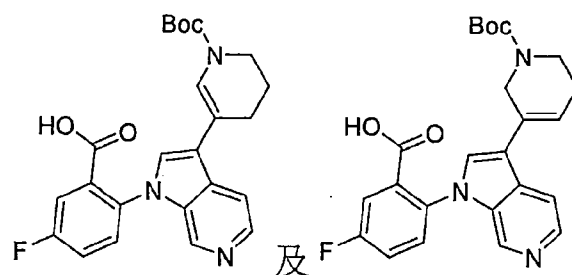
【0445】 向 1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(70 g, 0.59 mol)於 MeOH (1,050 mL)及 H₂O (350 mL)中之溶液中添加 KOH (83 g, 1.48 mol)及 3-側氧基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(259 g, 1.30 mol)。將所得混合物在 75-80°C (油浴溫度)下攪拌 18 h。在減壓下濃縮反應混合物以去除 MeOH，然後添加 H₂O (700 mL)並用 EtOAc (3 × 1000 mL)萃取混合物。過濾有機層並用 EtOAc (2 × 150 mL)洗滌濾餅以得到白色固體狀 5-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(75 g, 42%產率)。將有機層在減壓下濃縮至約 250 mL。將殘餘物在 5-9°C下攪拌 18 h。過濾殘餘物並用 EtOAc (2 × 60 mL)洗滌濾餅以得到 5-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯及 5-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯之白色固體狀混合物(1:3.5，經由 LCMS；28 g, 16%產率)。

【0446】 5-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯：產量：75 g (42%)；R_t值：0.570 (LCMS 方法 C)；(M+H)⁺ = 300.1；¹H NMR (MeOD, 400 MHz)：δ ppm 8.65-8.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.05-8.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.70-7.90 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35-7.50 (m, 1H), 3.60-3.75 (m, 2H), 2.50-2.60 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 1.55-1.60 (m, 9H)。

【0447】 5-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯及 5-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯之混合物：R_t值：0.568 (LCMS 方法 C)；(M+H)⁺ = 300.1。

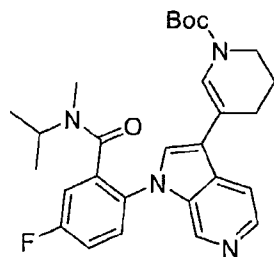
步驟 2. 2-(3-(1-(第三丁氧基羰基)-1,4,5,6-四氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

-1-基)-5-氟苯甲酸及 2-(3-(1-(第三丁氧基羰基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟苯甲酸



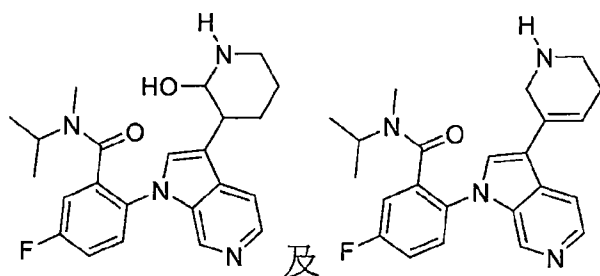
【0448】 用 N_2 將 5-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯及 5-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(1 g, 3.34 mmol, 約 10:1 比率之異構物)、5-氟-2-碘苯甲酸(977 mg, 3.67 mmol)、 K_2CO_3 (1.15 g, 8.33 mmol)、CuI (63 mg, 0.334 mmol) 及 1,10-菲咯啉(60 mg, 0.334 mmol) 於 DMF (13 mL, 0.26 M 反應濃度) 中之懸浮液脫氣 15 min。然後將反應混合物置於 N_2 下並將其加熱至 $70^\circ C$ 並保持 24 h。然後使反應物冷卻至室溫並藉助矽藻土®(Celite®) 塞使用少量用來沖洗濾餅之 DMF 來過濾。使 DMF 溶液冷卻至 $0^\circ C$ 並添加 1N HCl 水溶液(約 10 mL), 維持約 5 之 pH, 隨後添加 H_2O (約 10 mL) 及 EtOAc 用於萃取。分離 EtOAc 層並用 EtOAc 將水層(pH 約 5)再萃取三次。合併 EtOAc 層並相繼用 H_2O 及鹽水洗滌。在經 Na_2SO_4 乾燥之後, 蒸發 EtOAc 層並在高真空下將所得殘餘物乾燥過夜以得到約 2 克粗製 2-(3-(1-(第三丁氧基羰基)-1,4,5,6-四氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟苯甲酸及 2-(3-(1-(第三丁氧基羰基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟苯甲酸(>10:1 比率之異構物)。粗製物質不經進一步純化即直接用於下一步驟。LCMS : 5.748 min (LCMS 方法 G): 438.47 ($M + 1$)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.52-8.48 (m, 1H), 8.20-8.15 (m, 1H), 8.07 (bs, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.76 (s, 1H), 7.55 (bs, 1H), 7.42 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 3.67 (bs, 2H), 2.50-2.47 (m, 2H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.54 (s, 9H)。

步驟 3. 5-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



【0449】 在約 10°C 下向來自步驟 2 之粗製混合物(3.34 mmol)、N-甲基丙烷-2-胺(731 mg, 10.02 mmol)及 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1.74 mL, 10.02 mmol) 於 EtOAc (9 mL) 中之溶液中逐滴添加 T3P 於 EtOAc 中之 50 wt% 溶液(6 mL, 10.02 mmol)。將反應物攪拌 2 h, 冷卻至 0°C, 並緩慢添加 1N NaOH 水溶液(約 10 mL)。分離 EtOAc 層並用 EtOAc 將水層萃取兩次。合併 EtOAc 層並用飽和 NH_4Cl 、 H_2O 及然後鹽水洗滌。在經 Na_2SO_4 乾燥之後, 蒸發 EtOAc 層以得到 1.65 克粗製 5-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(純度: 約 90%, 基於 LCMS 分析)。此物質不經進一步純化即直接用於下一步驟。LCMS: 6.247 min (LCMS 方法 G); 493.55 (M+1)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)。藉由 NMR 觀察到該標題化合物為旋轉異構物之混合物, 對主要旋轉異構物峰進行製表並提供: δ 8.07-8.68 (m, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.88 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 7.62 (bs, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.29-7.18 (m, 2H), 4.65-4.75 (m, 1H), 3.60-3.65 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.40-2.45 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 1.57 (s, 9H), 0.95-0.94 (m, 3H), 0.56-0.59 (m, 3H)。

步驟 4. 5-氟-2-(3-(2-羥基六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺及 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺

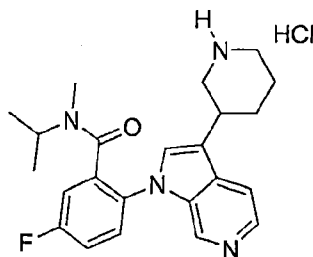


【0450】 在室溫下向粗製 5-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(步驟 3, 550 mg, 1.01 mmol, >10:1 比率之六氫吡啶烯烴異構物)於 MeOH (5 mL)中之溶液中緩慢添加濃 HCl (0.50 mL)。將反應物在 40°C下加熱 4 h。LCMS 顯示自起始材料對 BOC 基團之去保護, 及自起始材料中>10:1 比率之烯烴異構物形成半胺縮醛 5-氟-2-(3-(2-羥基六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺及 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺。去除溶劑以得到 5-氟-2-(3-(2-羥基六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺及 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺之鹽酸鹽之玻璃泡沫狀物質形式之混合物。此粗製物質不經進一步純化即直接用於下一步驟。LCMS : 1.68 min (LCMS 方法 G) :

【0451】 5-氟-2-(3-(2-羥基六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺(M+1) : 411.18。

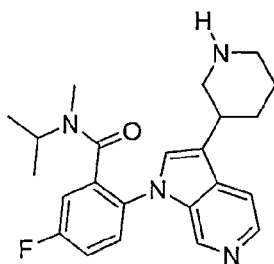
【0452】 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(M+1) : 393.15。

步驟 5. 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺鹽酸鹽



【0453】 將來自步驟 4 之粗製產物(1.10 mmol)及 5 mol% Pd/C (100 mg, 50% H₂O)於 EtOH (4 mL, 0.25 M 反應濃度)中之懸浮液抽真空並用 H₂ 氣球回填兩次。將懸浮液置於 1 atm 之 H₂ 下並在 40°C 與 45°C 之間加熱 15 h。藉助矽藻土®過濾反應混合物並蒸發以得到玻璃泡沫狀物。用 IPAC 研磨此 HCl 鹽物質以得到灰白色固體(450 mg; 藉由 LCMS 測得純度為約 86%)。LCMS: 1.68 min (LCMS 方法 G); (M+1): 395.25. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), 藉由 NMR 觀察到該標題化合物為旋轉異構物之混合物; 對主要旋轉異構物峰進行製表並闡述提供: δ 8.62 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.20-8.16 (m, 1H), 7.74 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, 7.66-7.65 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 4.49-4.42 (m, 1H), 3.10 (bs, 1H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.15 (bs, 1H), 1.84-1.68 (m, 3H), 1.00 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz), 0.20 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz)。

步驟 6. 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)苯甲醯胺(游離鹼)

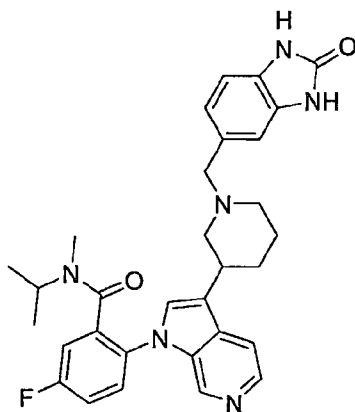


【0454】 向 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)苯甲醯胺鹽酸鹽(4.36 g, 9.33 mmol)於 MeCN (50 mL)中之懸浮液中添加 K₂CO₃ (5.59 g, 40.4 mmol)。將混合物攪拌 30 min 並過濾, 並用 MeCN 洗滌。濃縮濾液以得到 5.84 g 淺色固體狀 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(六氫吡啶-3-

基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺雙碳酸鹽。

【0455】 將雙碳酸鹽(4.28 g, 8.25 mmol)懸浮於 EtOAc (50 mL)中並添加 1 M NaOH 水溶液(30 mL)。將混合物攪拌 10 min 並分離有機相並用鹽水(3 × 30 mL)洗滌，並經無水 Na₂SO₄ 乾燥，並過濾。濃縮濾液以得到 3.01 g 灰白色泡沫狀 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺。

步驟 7. 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺



【0456】 向 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(555 mg, 1.407 mmol)、2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(273 mg, 1.688 mmol)於 EtOAc/DMF (5/5 mL)中之溶液中添加 TFA (209 mL, 2.814 mmol, 2 當量)，並將混合物攪拌 10 min，之後添加 NaBH(OAc)₃ (745 mg, 3.158 mmol, 2.5 當量)。將混合物在 N₂ 氣氛下在 50°C 下加熱 2.5 天，且然後在減壓下自反應混合物去除 EtOAc。將 6 M HCl/H₂O (3 mL)添加至殘餘物中並將混合物在 90°C 下攪拌 16 h。然後使反應混合物冷卻至室溫，並用 EtOAc (每次 30 mL)萃取，直至在水相與有機相之間無固體沈澱出為止。用 NaOH 水溶液將水相鹼化至 pH 約 10。添加鹽水(30 mL)，並用含有 MeOH (10 mL)之 EtOAc (100 mL)萃取混合物。用鹽水(3 × 30 mL)洗滌經分離有機相，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，

並過濾。濃縮濾液以得到 681 mg 灰白色泡沫狀 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(產量 89% ; 純度 $\geq$ 99%) LCMS t_R = 7.25 min (LCMS 方法 G)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.62 及 8.54 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.47-7.33 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 7.05-6.98 (m, 2H), 4.36 (m, 0.5 H), 3.72-3.52 (m, 2.5H), 3.21-2.88 (m, 3.5H), 2.68 (m, 1.5H), 2.57-2.47 (m, 1.5H), 2.17-2.10 (m, 3.5H), 1.85 (m, m, 2.5H), 1.57 (m, 1H), 1.00 (m, 2.5H), 0.37 (m, 1H), 0.13 (m, 1H)。

步驟 8. 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(2R,3S,4R,5S)-2,3,4,5-四羥基己二酸(黏酸)鹽

【0457】 向 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(步驟 7, 681 mg, 1.26 mmol)中添加(2R,3S,4R,5S)-2,3,4,5-四羥基己二酸(亦即, 黏酸; 265 mg, 1.26 mmol)、去離子 H_2O (4 mL)及 EtOH (1 mL)。在 80-90°C 下加熱混合物直至達成澄清溶液為止。使溶液冷卻至室溫且在攪拌(300 r/min)下緩慢添加 EtOH (7 mL)。將混合物在室溫下攪拌 24 h, 然後藉助濾紙過濾。用 $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ (1/2, v/v, 20 mL)、EtOH (10 mL)及 Et_2O (10 mL)接續洗滌濾餅。收集所得濾餅並乾燥, 以得到 774 mg 呈 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(2R,3S,4R,5S)-2,3,4,5-四羥基己二酸鹽(1:1)形式之期望產物。產量 81.8% ; 純度 99.9%。 ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 8.85 及 8.76 (br, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 3H), 4.61-4.51 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.73-3.40 (m, 4 H), 3.18 (m, 2H), 2.49 (m, 3H), 2.31-2.17 (m, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.02-0.98 (m, 3H), 0.19 (m,

2H)。

【0458】 測定結晶 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺 (2R,3S,4R,5S)-2,3,4,5-四羥基己二酸鹽之代表性試樣之 X 射線粉末繞射(XRPD) 圖案(XRPD 方法 A)，且其顯示於圖 1 中。發現代表性試樣之 XRPD 圖案基本上相同且展現離散結晶峰。2 θ 峰之代表性清單提供於表 14 中。

表 14.

峰號	2 θ (°)	相對高度(%)	峰號	2 θ (°)	相對高度(%)
1	7.2	83.1	31	24.6	43.7
2	7.9	7.6	32	24.8	43.7
3	9.2	10.8	33	25.5	3.2
4	11.4	28.9	34	26.5	9.2
5	11.9	16.7	35	27.6	9.0
6	12.4	35.7	36	27.8	16.5
7	14.3	15.7	37	28.0	23.4
8	14.5	29.7	38	28.8	2.5
9	15.0	1.8	39	29.2	1.3
10	15.7	31.8	40	29.5	1.5
11	16.2	32.4	41	29.9	33.0
12	16.8	29.4	42	30.2	11.4
13	17.6	50.6	43	30.6	7.3
14	18.0	24.4	44	31.7	4.6
15	18.4	40.9	45	32.5	2.4
16	18.8	31.8	46	32.9	2.0
17	19.3	7.6	47	33.4	1.3
18	19.4	6.4	48	34.4	4.4
19	19.8	4.6	49	35.0	9.7
20	20.4	15.7	50	35.4	1.5
21	20.9	40.6	51	36.2	2.3
22	21.6	45.9	52	36.4	2.9
23	21.8	100.0	53	37.3	12.3
24	22.2	1.7	54	38.2	2.5
25	22.7	7.9	55	38.8	1.8
26	22.9	11.8	56	39.1	0.8
27	23.3	2.7	57	39.8	1.9
28	23.4	8.3%	58	40.0	3.8%
29	23.9	58.8%	59	40.7	2.1%
30	24.4	32.5%	60	41.6	2.8%

實例 142. 結晶反應分析

【0459】 測定實例 141 中所闡述之 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺(2R,3S,4R,5S)-2,3,4,5-四羥基己二酸鹽之兩個代表性試樣(試樣 A 及試樣 B)之結晶反應百分比。在 X 射線粉末繞射數據中，結晶物質之存在係藉由充分界定之尖銳繞射峰之存在來指示。結晶反應百分比基本上為所有結晶峰中所含有之總繞射信號，其表示為關於試樣之總繞射信號之百分比。為測定試樣之繞射反應，首先藉由去除儀器背景來預處理所量測數據且然後將其正規化為公用面積。然後使預處理之數據通過兩個數位濾波器，一者用於去除康普頓及熱擴散散射(Compton and thermal diffuse scattering)且另一者用於去除圖案之非結晶試樣反應。在使數據通過數位濾波器之後剩餘之總正規化強度之百分比指示試樣中完全結晶物質之百分比。使用數位濾波器測定之結晶反應值之百分比概述於表 15 中。該等數值不包括有缺陷之結晶物質，且因此不為試樣之絕對百分比結晶度值。如表 15 中所提供之結晶度值百分比容許相對比較含有相同結晶多形體之試樣之間之結晶度百分比。

表 15.

試樣	結晶度百分比(%)
A	87.0
B	79.9

生物分析

分析 1 (結合分析)

【0460】 藉由 AlphaLISA 分析使用生物素化之(1)野生型梅嫩蛋白或(2)突變型梅嫩蛋白(闡述於 Nature (2012)第 482 卷,第 542-548 頁中)及在 C 末端具有 FLAG 表位之 MLL-AF9 融合蛋白，來評價抑制劑化合物抵抗梅嫩蛋白/MLL 結合之效能。梅嫩蛋白蛋白係在大腸桿菌 (*E.coli*) 中表現且係使用 EZ-Link™

Sulfo-NHS-Biotin (ThermoFisher 目錄號 21217)根據製造商之方案利用生物素來共價改質。融合至 AF91-92 及 FLAG 肽 C 末端之 MLL1-1,396 係在 HEK293 細胞中表現且係作為以 $21,000 \times g$ 澄清 10 min 之溶解物來使用。

【0461】 將化合物(2 μL 於 DMSO 中之溶液)分配於白色 96 孔半區板(Corning 目錄號 3693)中並在室溫下在 40 μL 含有 5%(v/v) DMSO、50 mM NaCl、0.01%(w/v)牛血清白蛋白(BSA)及 1 mM DTT 之 50 mM Tris-HCl 緩衝液(pH 7.4)中與 5 nM 生物素化之梅嫩蛋白及適當量之 MLL-AF9-FLAG 溶解物一起培育 30 min。向此培育混合物中添加 40 μL AlphaLISA 抗 FLAG 受體(PerkinElmer 目錄號 AL112C)及鏈黴親和素供體(PerkinElmer 目錄號 6760002)珠粒(各 10 $\mu\text{g/mL}$)並在室溫下繼續培育 60 min。在培育結束時在 Envision 多標記讀板儀上量測 Alpha (放大發光近似均質分析)信號。所有步驟皆在暗淡螢光下實施。

【0462】 基於未抑制(DMSO)及完全抑制(10 μM MI-2-2, EMD Millipore 目錄號 444825)的對照來計算抑制百分比值。在該分析中使用四參數邏輯非線性曲線擬合(XLFit, IDBS)針對化合物濃度將該等抑制百分比值回歸。自曲線擬合以劑量反應曲線上之拐點推導出 IC_{50} 值且其示於下表 14 中。

分析 2：(細胞增殖分析)

【0463】 針對人類急性單核球性白血病細胞系 MV-4-11 (ATCC® CRL-9591™)基於 ATP 定量來評價抑制劑化合物針對細胞增殖之效能。在 37°C、5% CO_2 下在具有或沒有測試化合物之 96 孔組織培養板(1.67×10^4 個細胞/孔於 200 μL 含有 10% FBS 之培養基中)中將 MV-4-11 細胞或毒性對照 HL-60 細胞(ATCC® CCL-240™)培育 72 h。在培育之後，藉由抽吸混合每一孔並將每一孔之 95 μL 轉移至 96 孔黑色 OptiPlate® 板(PerkinElmer)中之一個孔中。將等體積之 CellTiter-Glo®發光細胞活力分析試劑(Promega)添加至每一孔中，隨後在軌道板式振盪器上混合 5 min。在 Wallac EnVision 2104 Multilabel Reader (PerkinElmer)

上量測發光以對 ATP 進行定量。基於未抑制之細胞生長(DMSO)對經產生至少 $100 \times LD_{50}$ 之濃度之高效梅嫩蛋白抑制劑處理的細胞來計算測試化合物對細胞增殖抑制之百分比。基於抑制百分比對化合物濃度之劑量反應曲線來計算 EC_{50} 值且其示於下表 14 中。

【0464】 分析 1 及 2 之數據提供於下表 14 中(「n/a」係指數據不可用；「+++」意指<100 nM；「++」意指≥100 nM 且<1000 nM；且「+」意指≥1000 nM)。

表 14.

實例	分析 1	分析 2
中間體 1	++	n/a
中間體 2	+	n/a
中間體 10	+	n/a
中間體 13	++	n/a
中間體 17A	+	n/a
中間體 17B	+	n/a
中間體 17C	++	n/a
1	+++	+++
2	+++	+++
3	+++	++
4	+++	+
5	+++	++
6	+++	++
7	+++	+++
8	+++	+++
9	+++	++
10	+++	++
11	+++	n/a
12	+++	++
13	++	n/a
14	+++	++
15	+++	++
16	+++	++
17	++	n/a
18	+++	++
18A	+++	++

實例	分析 1	分析 2
19	+++	+++
20	+++	++
30A	+++	+
21	+++	++
22	+++	n/a
23	+++	+
24	+++	++
25	+++	n/a
26	+++	++
27	+++	+
27A	+++	+
28	+++	++
29	+++	++
30	+++	++
31	+++	+++
32	+++	+++
33	+++	+++
34	+++	++
35	+++	n/a
36	+++	+++
37	+++	++
38	++	n/a
39	++	n/a
40	++	n/a
41A	++	n/a
41	+++	+++
42	+++	++
43	+++	+++
43A	+++	+++
43B	+++	+++
44	+++	+++
44A	+++	+++
44B	+++	+++
45	+++	++
46	+++	++
47	+++	+++
47A	+++	+++
47B	+++	+++
49	+++	+++
49A	+++	+++
49B	+++	+++
51	++	n/a

實例	分析 1	分析 2
51A	++	n/a
52	++	n/a
53	+	n/a
53A	+	n/a
54	+++	+
54A	++	+
55	+++	++
56	+++	++
57	+++	+
58	++	+
59	++	n/a
60	+++	++
60A	+++	+
61	+++	++
62	+++	+
63	+++	+++
64	+++	n/a
65	+	n/a
66	++	n/a
67	+	n/a
68	+	n/a
69	++	n/a
70	++	n/a
71	+	n/a
72	+	n/a
73	+	n/a
74	+++	+
78	+++	++
79	+	n/a
80	+++	+
81	+++	n/a
82	+++	+++
83	++	n/a
84	+++	+++
84A	+++	+++
85	+++	+++
86	+++	+++
87	+++	+++
88	+++	+++
89	+++	n/a
89A	++	n/a
90	+++	n/a

實例	分析 1	分析 2
91	+++	n/a
92	+++	n/a
93	+++	++
94	+++	n/a
95	+++	++
95A	+++	n/a
96	+++	++
97	+++	n/a
98	+++	n/a
99	++	n/a
100	+++	++
101	+++	n/a
102	+++	n/a
103	+++	n/a
104	+++	++
105	++	n/a
106	+++	++
107	+++	n/a
108	++	n/a
109	+++	++
110	+++	++
111	++	n/a
112	+++	+
113	+++	++
114	+++	n/a
115	++	n/a
116	++	n/a
117	+++	+
118	+++	n/a
119	++	n/a
120	++	n/a
121	+++	+++
122	+++	+++
123	+++	+++
124	+++	++
125	+++	+++
126	+++	+++
127	+++	+++
128	+++	+++
128A	+++	n/a
129	+	n/a
130	+	n/a

實例	分析 1	分析 2
131	+	n/a
132	+++	n/a
133	++	n/a
134	+++	++
135	++	n/a
136	+++	+++
137	+++	+++
138	+++	++
139	+++	n/a
139A	+++	n/a
140	+++	+++

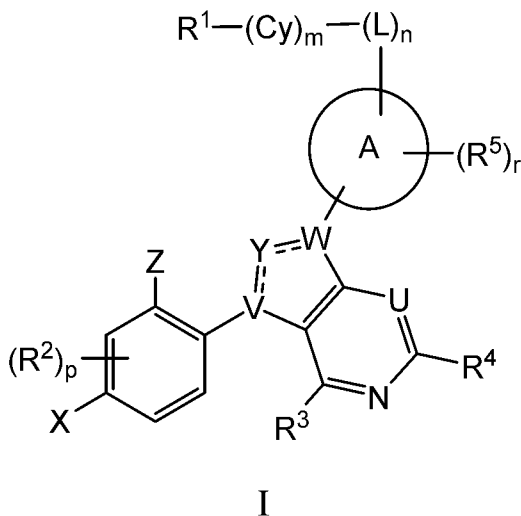
【0465】 儘管吾人已闡述本發明之大量實施例，但顯而易見可改變基本實例以提供利用本發明化合物及方法之其他實施例。因此，應瞭解本發明之範圍係由隨附申請專利範圍而非由以實例方式表示之特定實施例來界定。

【0466】 此申請案通篇引用之所有參考文獻(包括文獻參考文獻、所發表專利、所公開專利申請案及共同未決之專利申請案)之內容皆以其全文引用方式明確併入本文中。除非另有定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語皆被賦予熟習此項技術者通常已知之含義。

【符號說明】

無

【第 1 項】一種式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽，



環 A 為 C₆₋₁₀ 芳基、5 至 14 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜芳基、C₃₋₁₄ 環烷基或 4 至 14 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜環烷基；

U 為 N 或 CR^U，其中 R^U 為 H、鹵基、CN、OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、
 胺基、C₁₋₄ 烷基胺基或 C₂₋₈ 二烷基胺基；

A Feynman diagram showing a triangle loop with vertices labeled V, W, and Y. Wavy lines connect each vertex to an external source, represented by a squiggly line.


 及
 其中 R^Y 為 H、鹵基、CN、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、

胺基、C₁₋₄ 烷基胺基或 C₂₋₈ 二烷基胺基；

X 為 F 或 Cl；

L 係選自 -C₁₋₆ 伸烷基- 及 -(C₁₋₄ 伸烷基)_a-Q-(C₁₋₄ 伸烷基)_b-，其中該 C₁₋₆ 伸烷基及該 -(C₁₋₄ 伸烷基)_a-Q-(C₁₋₄ 伸烷基)_b- 基團中之任一 C₁₋₄ 伸烷基視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、OH、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羥基烷基、C₁₋₃ 鹵烷基、C₁₋₃ 鹵烷氧基、胺基、C₁₋₃ 烷基胺基及二(C₁₋₃ 烷基)胺基；

Q 為 -O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)-、-C(=O)NR^{q1}-、-C(=O)O-、-OC(=O)NR^{q1}-、-NR^{q1}-、-NR^{q1}C(=O)O-、-NR^{q1}C(=O)NR^{q1}-、-S(=O)₂NR^{q1}-、-C(=NR^{q2})-或-C(=NR^{q2})-NR^{q1}-，其中每一 R^{q1} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₃ 羥基烷基，且其中每一 R^{q2} 獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基及 CN；

Cy 為連接性 C₆₋₁₄ 芳基、連接性 C₃₋₁₈ 環烷基、連接性 5 至 16 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜芳基或連接性 4 至 18 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜環烷基，其每一者視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{Cy} 之取代基取代；

各 R^{Cy} 獨立地選自鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₄ 氰基烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 至 10 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜芳基、4 至 10 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜環烷基、CN、NO₂、OR^{al}、SR^{al}、C(O)R^{bl}、C(O)NR^{cl}R^{dl}、C(O)OR^{al}、OC(O)R^{bl}、OC(O)NR^{cl}R^{dl}、C(=NR^{cl})NR^{cl}R^{dl}、NR^{cl}C(=NR^{cl})NR^{cl}R^{dl}、NR^{cl}R^{dl}、NR^{cl}C(O)R^{bl}、NR^{cl}C(O)OR^{al}、NR^{cl}C(O)NR^{cl}R^{dl}、NR^{cl}S(O)R^{bl}、NR^{cl}S(O)₂R^{bl}、NR^{cl}S(O)₂NR^{cl}R^{dl}、S(O)R^{bl}、S(O)NR^{cl}R^{dl}、S(O)₂R^{bl} 及 S(O)₂NR^{cl}R^{dl}，其中該 C₁₋₆ 烷基、該 C₂₋₆ 烯基、該 C₂₋₆ 炔基、該 C₆₋₁₀ 芳基、該 C₃₋₁₀ 環烷基、該 5 至 10 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜芳基及該 4 至 10 員具有

1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(O)R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1} 及 S(O)₂NR^{c1}R^{d1}；

R¹ 為 H、Cy¹、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₄ 氰基烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、CN、NO₂、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2}R^{d2}、C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}S(O)R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2} 及 S(O)₂NR^{c2}R^{d2}，其中該 C₁₋₆ 烷基、該 C₂₋₆ 烯基及該 C₂₋₆ 炔基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、NO₂、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2}R^{d2}、C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}S(O)R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2} 及 S(O)₂NR^{c2}R^{d2}；

Z 為 Cy²、OR^{a3} 或 C(O)NR^{c3}R^{d3}，其中 Cy² 視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{Cy2} 之取代基取代；

各 R²、R³、R⁴ 及 R⁵ 獨立地選自 H、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₄ 氰基烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、CN、NO₂、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、

$S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基及該 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：
 鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、
 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、
 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、
 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ；

各 Cy^1 獨立地選自 C_{6-14} 芳基、 C_{3-18} 環烷基、5 至 16 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜芳基及 4 至 18 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜環烷基，其每一者視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{Cy1} 之取代基取代；

各 Cy^2 獨立地選自 C_{6-14} 芳基、 C_{3-18} 環烷基、5 至 16 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜芳基及 4 至 18 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜環烷基，其每一者視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{Cy2} 之取代基取代；

各 R^{Cy1} 及 R^{Cy2} 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-7} 環烷基、5 至 6 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜芳基及 4 至 7 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、
 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、
 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、
 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 及
 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該苯基、該 C_{3-7} 環烷基、該 5 至 6 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜芳基及該 4 至 7 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜環烷基各自視情況經 1 個、

2 個、3 個或 4 個獨立地選自以下之取代基取代： CN 、 NO_2 、 $\text{OR}^{\text{a}5}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}5}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}5}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}5})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}5})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}5}$ 及 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ ；

各 $\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{R}^{\text{c}1}$ 、 $\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{R}^{\text{a}2}$ 、 $\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{R}^{\text{c}2}$ 、 $\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{R}^{\text{a}3}$ 、 $\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{R}^{\text{c}3}$ 、 $\text{R}^{\text{d}3}$ 、 $\text{R}^{\text{a}4}$ 、 $\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{R}^{\text{c}4}$ 、 $\text{R}^{\text{d}4}$ 、 $\text{R}^{\text{a}5}$ 、 $\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{R}^{\text{c}5}$ 及 $\text{R}^{\text{d}5}$ 獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員具有 1 至 4 個選自 N 、 S 及 O 之雜原子的雜芳基、4 至 10 員具有 1 至 4 個選自 N 、 S 及 O 之雜原子的雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基、(5 至 10 員具有 1 至 4 個選自 N 、 S 及 O 之雜原子的雜芳基)- C_{1-6} 烷基及(4 至 10 員具有 1 至 4 個選自 N 、 S 及 O 之雜原子的雜環烷基)- C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 至 10 員具有 1 至 4 個選自 N 、 S 及 O 之雜原子的雜芳基、該 4 至 10 員具有 1 至 4 個選自 N 、 S 及 O 之雜原子的雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基、該(5 至 10 員具有 1 至 4 個選自 N 、 S 及 O 之雜原子的雜芳基)- C_{1-6} 烷基及該(4 至 10 員具有 1 至 4 個選自 N 、 S 及 O 之雜原子的雜環烷基)- C_{1-6} 烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個獨立地選自 R^{g} 之取代基取代；

各 $\text{R}^{\text{e}1}$ 、 $\text{R}^{\text{e}2}$ 、 $\text{R}^{\text{e}3}$ 、 $\text{R}^{\text{e}4}$ 及 $\text{R}^{\text{e}5}$ 獨立地選自 H 、 C_{1-4} 烷基及 CN ；

各 R^{g} 獨立地選自由以下組成之群： OH 、 NO_2 、 CN 、鹵基、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、氰基- C_{1-3} 烷基、 HO-C_{1-3} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫醇基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基及 C_{1-6} 烷氧基羰基；

n 為 0 或 1；

m 為 0 或 1；

p 為 0、1、2 或 3；

r 為 0、1 或 2；

a 為 0 或 1；且

b 為 0 或 1，

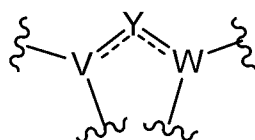
其中任一環烷基或具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜環烷基視情況進一步經 1 或 2 個側氧基取代。

【第 2 項】如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

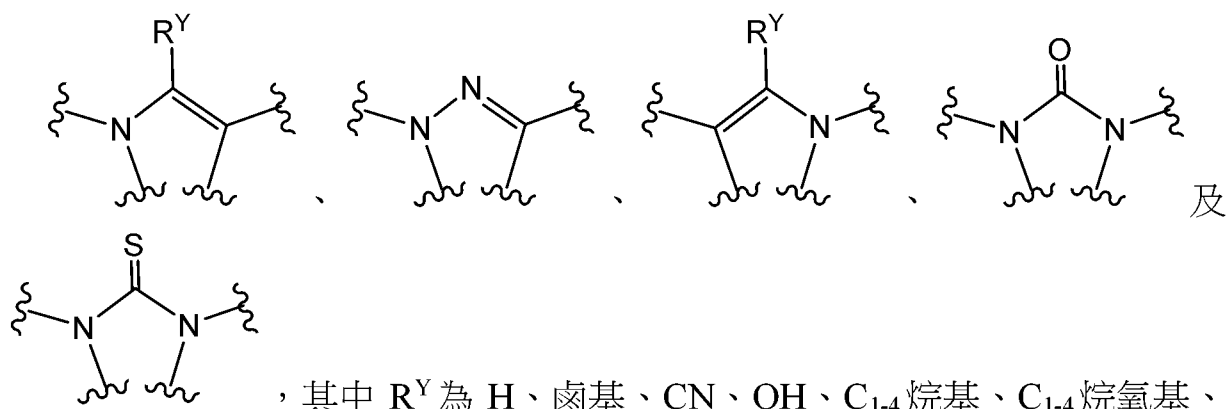
環 A 為 C₆₋₁₀ 芳基、5 至 14 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜芳基、C₃₋₁₄ 環烷基或 4 至 14 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜環烷基；

U 為 N 或 CR^U，其中 R^U 為 H、鹵基、CN、OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、胺基、C₁₋₄ 烷基胺基或 C₂₋₈ 二烷基胺基；

該部分



係選自：



，其中 R^Y 為 H、鹵基、CN、OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、胺基、C₁₋₄ 烷基胺基或 C₂₋₈ 二烷基胺基；

X 為 F 或 Cl；

L 係選自 $-C_{1-6}$ 伸烷基-及 $-(C_{1-4}$ 伸烷基)_a-Q- $(C_{1-4}$ 伸烷基)_b-，其中該 C_{1-6} 伸烷基及該 $-(C_{1-4}$ 伸烷基)_a-Q- $(C_{1-4}$ 伸烷基)_b-基團中之任一 C_{1-4} 伸烷基視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{1-3} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基及二(C_{1-3} 烷基)胺基；

Q 為 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{q1}-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)NR^{q1}-$ 、 $-NR^{q1}-$ 、 $-NR^{q1}C(=O)O-$ 、 $-NR^{q1}C(=O)NR^{q1}-$ 、 $-S(=O)_2NR^{q1}-$ 、 $-C(=NR^{q2})-$ 或 $-C(=NR^{q2})-NR^{q1}-$ ，其中每一 R^{q1} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基，且其中每一 R^{q2} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基及 CN；

Cy 為連接性 C_{6-14} 芳基、連接性 C_{3-18} 環烷基、連接性 5 至 16 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜芳基或連接性 4 至 18 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜環烷基，其每一者視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{Cy} 之取代基取代；

各 R^{Cy} 獨立地選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜芳基、4 至 10 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜環烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{c1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{c1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 及 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 至 10 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜芳基及該 4 至 10 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、

$C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 及 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ；

R^1 為 H 、 Cy^1 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基及該 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ；

Z 為 Cy^2 、 OR^{a3} 或 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ，其中 Cy^2 視情況經 1 或 2 個獨立地選自 R^{Cy2} 之取代基取代；

各 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 獨立地選自 H 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 氰基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基及該 C_{2-6} 炔基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：

鹵基、CN、NO₂、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}及S(O)₂NR^{c4}R^{d4}；

各 Cy¹ 獨立地選自 C₆₋₁₄ 芳基、C₃₋₁₈ 環烷基、5 至 16 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜芳基及 4 至 18 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜環烷基，其每一者視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{Cy1} 之取代基取代；

各 Cy² 獨立地選自 C₆₋₁₄ 芳基、C₃₋₁₈ 環烷基、5 至 16 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜芳基及 4 至 18 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜環烷基，其每一者視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{Cy2} 之取代基取代；

各 R^{Cy1} 及 R^{Cy2} 獨立地選自鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₄ 氰基烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、苯基、C₃₋₇ 環烷基、5 至 6 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜芳基及 4 至 7 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜環烷基、CN、NO₂、OR^{a5}、SR^{a5}、C(O)R^{b5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(O)OR^{a5}、OC(O)R^{b5}、OC(O)NR^{c5}R^{d5}、C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(O)R^{b5}、NR^{c5}C(O)OR^{a5}、NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(O)R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(O)R^{b5}、S(O)NR^{c5}R^{d5}、S(O)₂R^{b5}及S(O)₂NR^{c5}R^{d5}，其中該 C₁₋₆ 烷基、該 C₂₋₆ 烯基、該 C₂₋₆ 炔基、該苯基、該 C₃₋₇ 環烷基、該 5 至 6 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜芳基及該 4 至 7 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜環烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：CN、NO₂、OR^{a5}、SR^{a5}、C(O)R^{b5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(O)OR^{a5}、OC(O)R^{b5}、OC(O)NR^{c5}R^{d5}、

$C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ；

各 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、 R^{d2} 、 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 、 R^{d3} 、 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 、 R^{d4} 、 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 及 R^{d5} 獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜芳基、4 至 10 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基、(5 至 10 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜芳基)- C_{1-6} 烷基及(4 至 10 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜環烷基)- C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、該 C_{2-6} 烯基、該 C_{2-6} 炔基、該 C_{6-10} 芳基、該 C_{3-10} 環烷基、該 5 至 10 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜芳基、該 4 至 10 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜環烷基、該 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基、該 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基、該(5 至 10 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜芳基)- C_{1-6} 烷基及該(4 至 10 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜環烷基)- C_{1-6} 烷基各自視情況經 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個獨立地選自 R^g 之取代基取代；

各 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 、 R^{e4} 及 R^{e5} 獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基及 CN；

各 R^g 獨立地選自由以下組成之群：OH、 NO_2 、CN、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、氰基- C_{1-3} 烷基、HO- C_{1-3} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、硫醇基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基羧基及 C_{1-6} 烷氧基羧基，其中該 C_{1-6} 烷基進一步經 C_{1-6} 烷基取代；

n 為 0 或 1；

m 為 0 或 1；

p 為 0、1、2 或 3；

r 為 0、1 或 2；

a 為 0 或 1；且

b 為 0 或 1，

其中任一環烷基或具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜環烷基視情況進一步經 1 或 2 個側氧基取代。

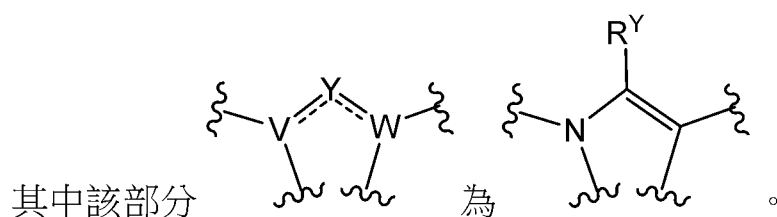
【第 3 項】如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 U 為 N。

【第 4 項】如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 U 為 CR^U。

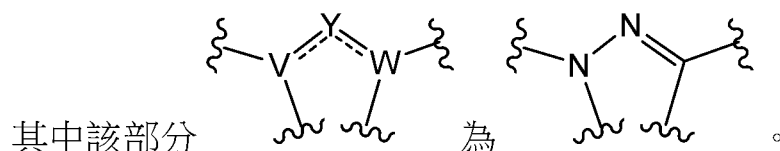
【第 5 項】如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 X 為 F。

【第 6 項】如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 X 為 Cl。

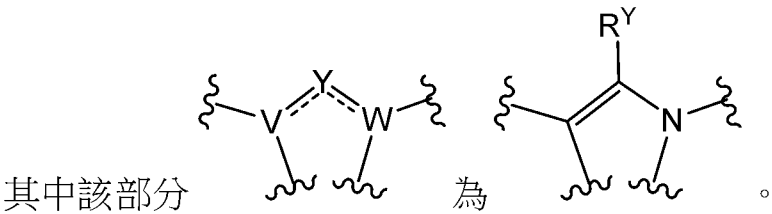
【第 7 項】如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，



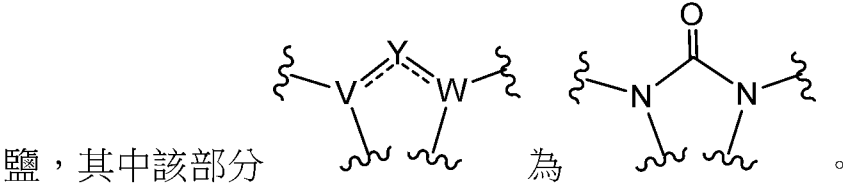
【第 8 項】如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，



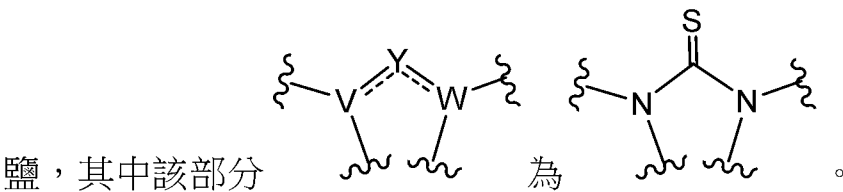
【第 9 項】如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，



【第 10 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之

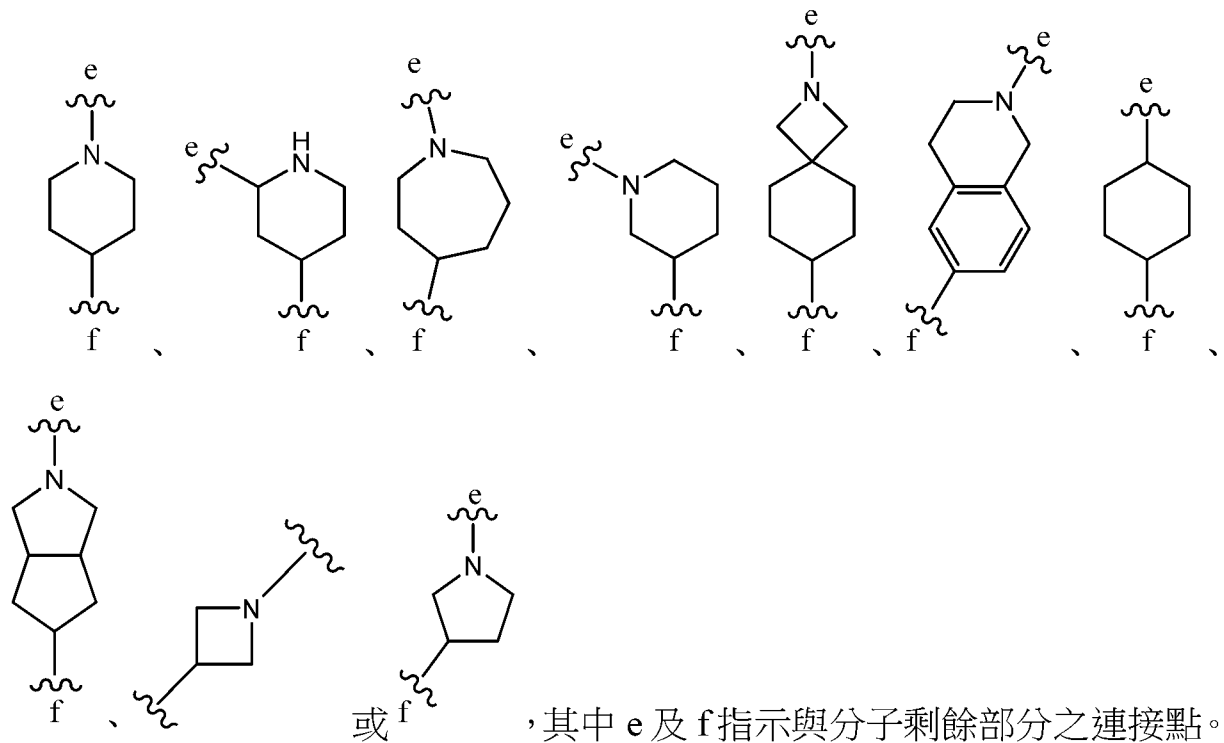


【第 11 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之

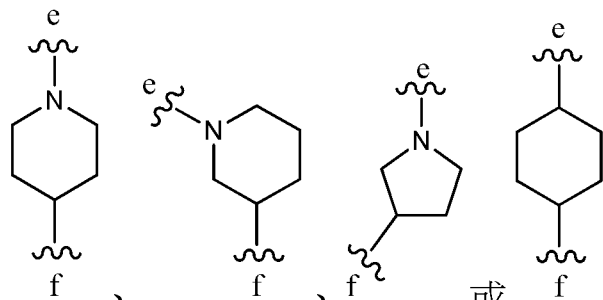


【第 12 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環 A 為 5 至 10 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜芳基、C₃₋₁₀ 環烷基或 4 至 10 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜環烷基。

【第 13 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環 A 為具有下式之基團：



【第 14 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環 A 為具有下式之基團：



，其中 e 及 f 指示與分子剩餘部分之連接點。

【第 15 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 L 為視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自以下之取代基取代之-C₁₋₆伸烷基-：鹵基、CN、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵烷基、C₁₋₃鹵烷氧基、胺基、C₁₋₃烷基胺基及二(C₁₋₃烷基)胺基。

【第 16 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 L 為-C₁₋₆伸烷基-。

【第 17 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 L 係選自亞甲基、伸乙基及伸丁基。

【第 18 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 L 為-(C₁₋₄伸烷基)_a-Q-(C₁₋₄伸烷基)_b-，其中該-(C₁₋₄伸烷基)_a-Q-(C₁₋₄伸烷基)_b-基團中之任一 C₁₋₄伸烷基視情況經 1 個、2 個或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵烷基、C₁₋₃鹵烷氧基、胺基、C₁₋₃烷基胺基及二(C₁₋₃烷基)胺基。

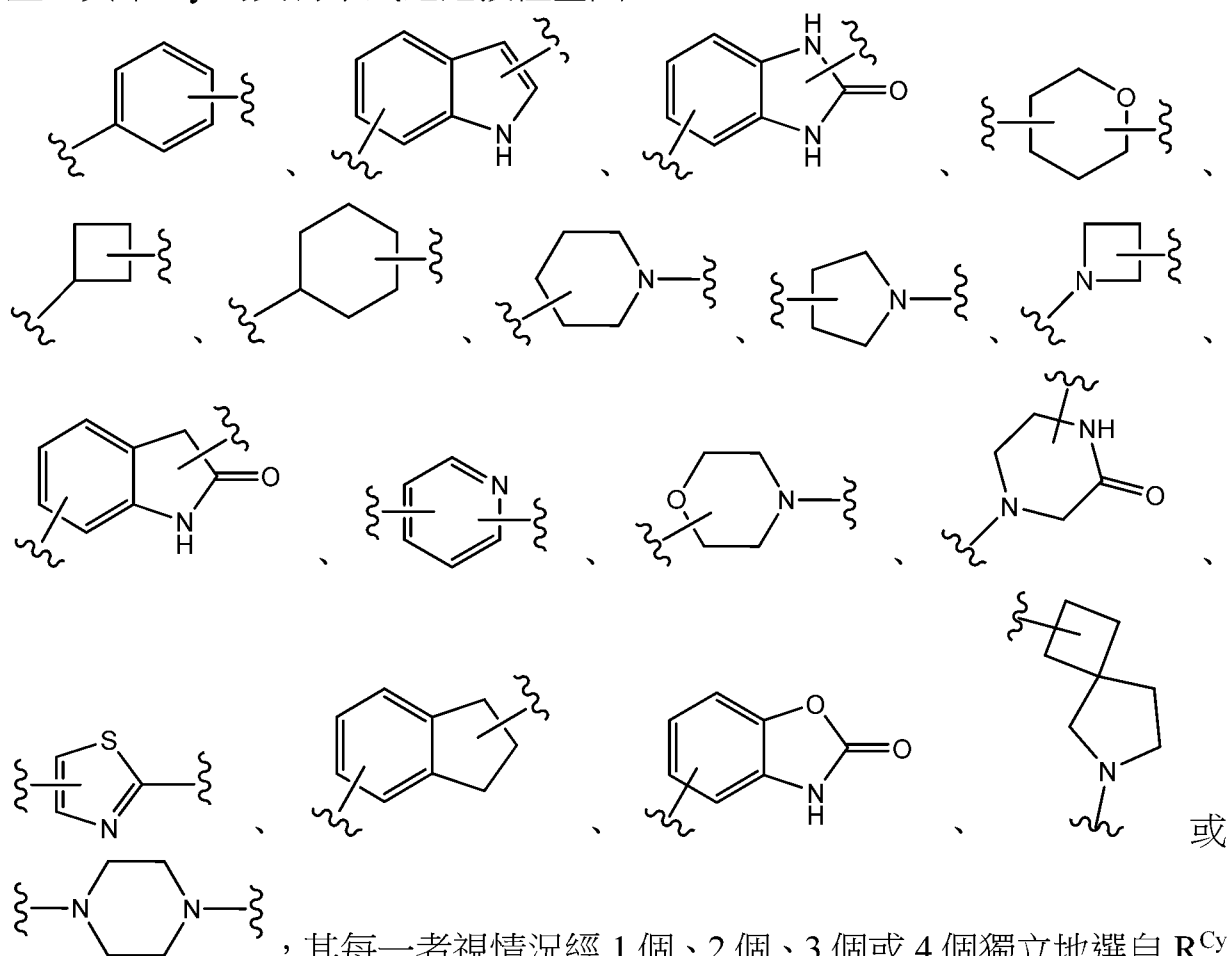
【第 19 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 L 係選自-NH₂CH₂-、-N(CH₃)CH₂-、-NHC(O)-、-O-、-C(O)-及-C(O)CH₂-。

【第 20 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之

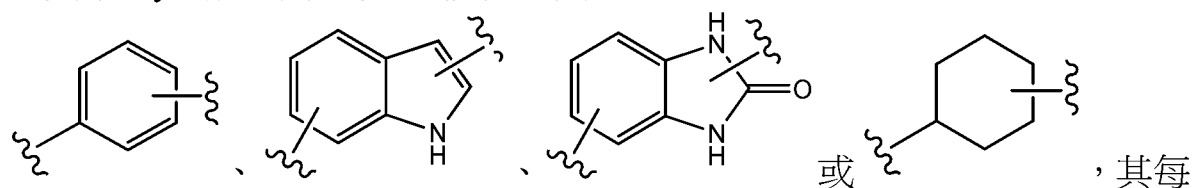
鹽，其中 Cy 為連接性 C₆₋₁₀ 芳基、連接性 C₃₋₁₀ 環烷基、連接性 5 至 10 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜芳基或連接性 4 至 10 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜環烷基，其每一者視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{Cy} 之取代基取代。

【第 21 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 Cy 為連接性苯基、連接性 C₃₋₁₀ 環烷基、連接性 5 至 10 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜芳基或連接性 4 至 10 員具有 1 至 4 個選自 N、S 及 O 之雜原子的雜環烷基，其每一者視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{Cy} 之取代基取代。

【第 22 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 Cy 為具有下式之連接性基團：



【第 23 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 Cy 為具有下式之連接性基團：



一者視情況經 1 個、2 個、3 個或 4 個獨立地選自 R^{Cy} 之取代基取代。

【第 24 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 Z 為 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 。

【第 25 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 Z 為 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ，且 R^{c3} 及 R^{d3} 獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基。

【第 26 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 Z 為 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ，且 R^{c3} 及 R^{d3} 均為 C_{1-6} 烷基。

【第 27 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 Z 為 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ ，且 R^{c3} 及 R^{d3} 獨立地選自甲基及異丙基。

【第 28 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 為 H。

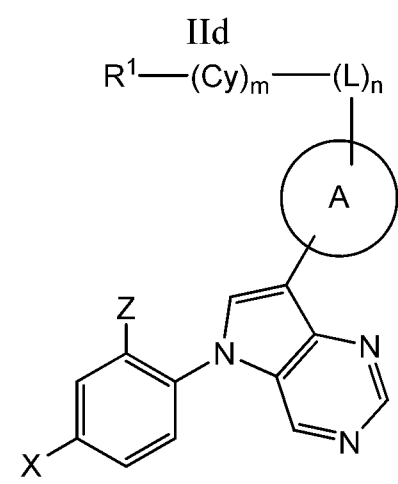
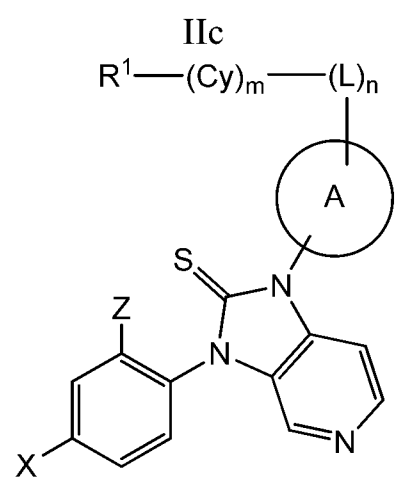
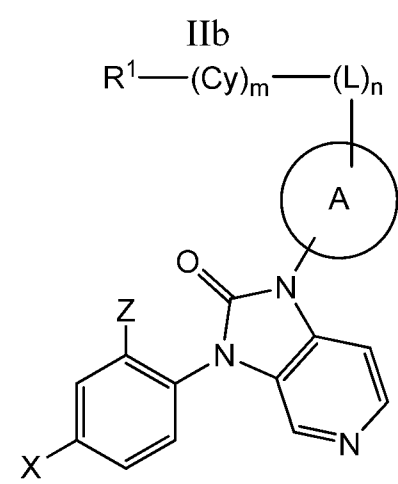
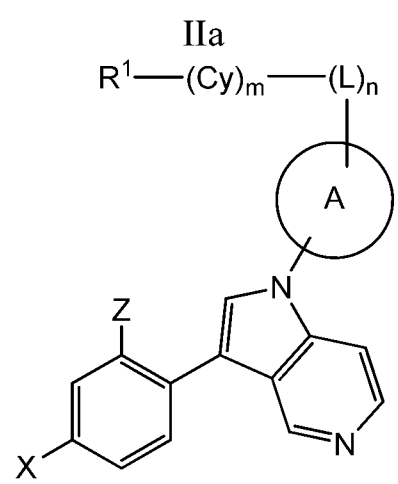
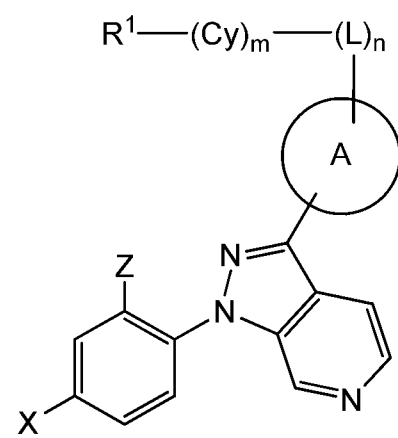
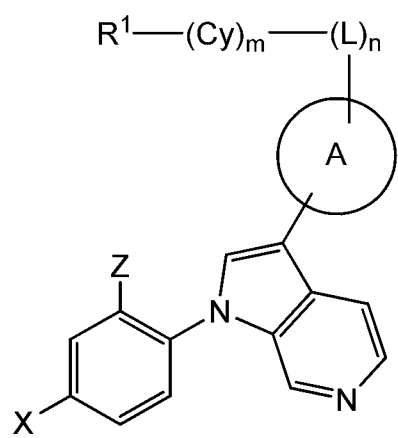
【第 29 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 為 H。

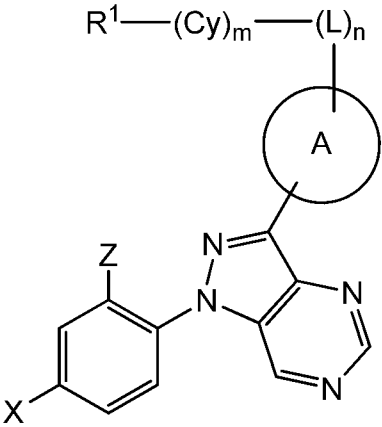
【第 30 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 n 為 0。

【第 31 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 n 為 1。

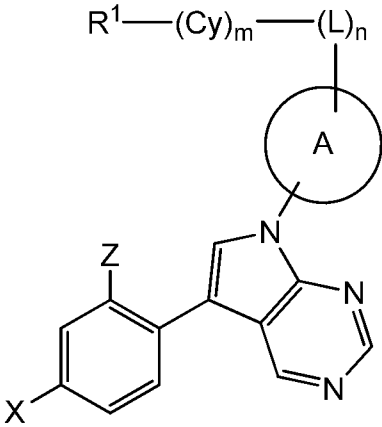
【第 32 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 m 為 0。

- 【第 33 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 m 為 1。
- 【第 34 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 p 為 0。
- 【第 35 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 p 為 1。
- 【第 36 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 r 為 0。
- 【第 37 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 r 為 1。
- 【第 38 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 a 為 0。
- 【第 39 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 a 為 1。
- 【第 40 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 b 為 0。
- 【第 41 項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 b 為 1。
- 【第 42 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式 IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIIa、IIIb、IIIc 或 IIId：

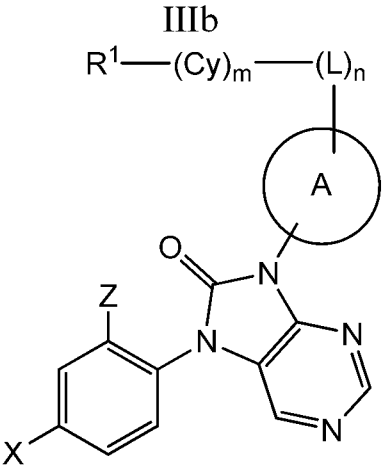




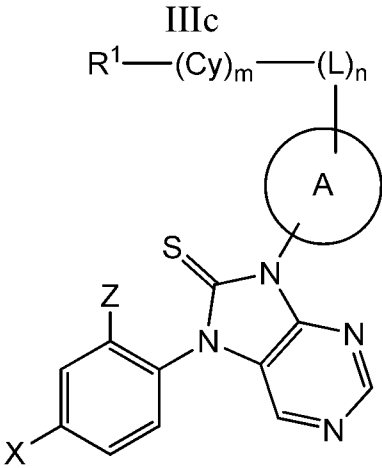
IIIb



IIIc

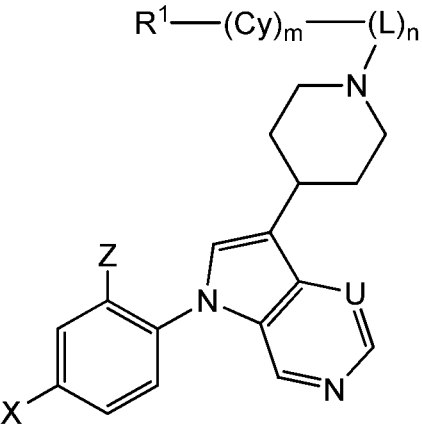


IIIId

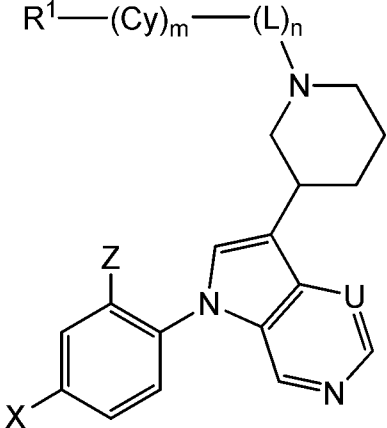


IIIe。

【第 43 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有式 IVa、IVb、IVc、IVd、Va、Vb 或 Vc：



IVa



IVb



2-(3-(1-((2-氰基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)六氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并

[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-((7-(5-(2,4-二氯苯氧基)嘧啶-4-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷基-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

2-(3-(1-((2-氰基-1H-吡咯-5-基)甲基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

2-(3-(1-((2-氰基-1H-吡咯-6-基)甲基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-2-(3-(1-(4-氟苄基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

2-(3-(1-(4-氯苄基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(4-(三氟甲基)苄基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

2-(3-(1-(4-氰基苄基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(4-(甲基磺醯基)苄基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(2-甲基苄基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并

[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

2-(3-(1-(2-氯苄基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

2-(3-(1-((3,3-二氟環丁基)甲基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

(反式-4-(2-(4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯；

2-(3-(1-(2-(反式-4-乙醯胺基環己基)乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(2-(反式-4-(甲基磺醯胺基)環己基)乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

(反式-4-((4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)甲基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯；

2-(3-(1-(1-(反式-4-乙醯胺基環己基)甲基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((反式-4-(甲基磺醯胺基)環己基)甲基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

2-(3-(1-(4-乙醯胺基苄基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(4-(甲基磺醯胺基)苄基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(4-(甲基磺醯基)苄基)六氫吡啶-4-基)-1H-

吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

2-(3-(1-(3-氟基苯乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(3-(甲基胺甲醯基)苯乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

反式-(5-氟-2-(3-(1-((4-羟基環己基)甲基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺)；

順式-(5-氟-2-(3-(1-((4-羟基環己基)甲基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺)；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(2-(1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

2-(3-(1-(4-(2-氟基丙烷-2-基)苯乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(1-苯基乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

2-(3-(2-苄基六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

2-(3-(1-苄基六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-乙基-5-氟-N-異丙基苯甲醯胺；

2-(3-(1-苄基六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N,N-二異丙基苯甲醯胺；

N-(反式-4-(2-(4-(1-(2-(環丙基甲氧基)-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)乙基)環己基)甲磺醯胺；

1-(2-(環丙基甲氧基)-4-氟苯基)-3-(1-(4-氟苄基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并

[2,3-c]吡啶；

2-(3-(1-苄基六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-(2-羥基乙基)-N-異丙基苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(((1r,4r)-4-(甲基磺醯胺基)環己基)甲基)氮雜環庚-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

2-(3-(氮雜環庚-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-((4-(1-(4-氟-2-異丁基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-4-甲基-1H-吡啶-2-甲腈；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

5-氟-2-(3-(1-((1-(2-羥基乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

2-(3-(1-苄基六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

2-(3-(1-(環己基甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

N-乙基-5-氟-N-異丙基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

(S)-N-乙基-5-氟-N-異丙基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

(R)-N-乙基-5-氟-N-異丙基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

N-乙基-5-氟-2-(3-(1-((1-(2-羥基乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑

-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基苯甲醯胺；

(S)-N-乙基-5-氟-2-(3-(1-((1-(2-羥基乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基苯甲醯胺；

(R)-N-乙基-5-氟-2-(3-(1-((1-(2-羥基乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基苯甲醯胺；

2-(3-(2-氮雜螺[3.5]壬烷基-7-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(2-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷基-7-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

5-氟-2-(3-(4-羥基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

2-(3-(4-(二甲胺基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(反式-4-(吡咯啉-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(順式-4-(吡咯啉-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

2-(3-(反式-4-胺基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

2-(3-(順式-4-胺基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-

甲基苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(4-苯氧基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)

苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(4-(((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)

甲基)胺基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(4-(((4-(甲基磺醯胺基)環己基)甲基)胺基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

2-(7-(1-((2-氰基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)六氫吡啶-4-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

2-(7-(1-((2-氰基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)六氫吡啶-4-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)-5-氟-N,N-二甲基苯甲醯胺；

5-(4-氟苯基)-7-(1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)六氫吡啶-4-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶；

5-((4-(5-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-4-甲基-1H-吡啶-2-甲腈；

5-((4-(5-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮；

7-(1-((1H-吡啶-6-基)甲基)六氫吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶；

7-(1-((1H-吡啶-5-基)甲基)六氫吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶；

5-((4-(5-(4-氟-2-甲基苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-4-甲基-1H-吡啶-2-甲腈；

5-((4-(5-(3-氟苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-4-甲

基-1H-吡啶-2-甲腈；

4-甲基-5-((4-(5-苯基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-2-甲腈；

5-((4-(5-苯基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(1-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(1-(1-(2-((1r,4r)-4-(甲基磺醯胺基)環己基)乙基)六氫吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(2-側氧基-1-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-4-基)-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)苯甲醯胺；

5-((4-(3-(4-氟苯基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-4-甲基-1H-吡啶-2-甲腈；

2-(1-(1-(環己基甲基)六氫吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

2-(1-(1-((2-氟基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)六氫吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-2-(1-(1-(4-氟苄基)六氫吡啶-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-2-(3-(1-((1-(2-羥基乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N,N-二異丙基苯甲醯胺；

5-氟-N,N-二異丙基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

5-氟-N,N-二異丙基-2-(3-(六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

(R)-乙酸 2-(5-((3-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙酯；

(R)-2-(5-((3-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基硬脂酸酯；

5-氟-N,N-二異丙基-2-(3-(1-(((1r,4r)-4-(甲基磺醯胺基)環己基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

2-(3-(1-((3-氰基-3-甲基-2-側氧基吡啶-6-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(2-((反式-3-(甲基磺醯胺基)環丁基)甲基)八氫環戊[c]吡咯-5-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(2-((反式-4-(甲基磺醯胺基)環己基)甲基)八氫環戊[c]吡咯-5-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(2-((1-(甲基磺醯基)六氫吡啶-4-基)甲基)八氫環戊[c]吡咯-5-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((順式-3-(甲基磺醯胺基)環丁基)甲基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(2-(4-(甲基磺醯胺基)六氫吡啶-1-基)乙基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

5-氟-2-(3-(4-(3-羥基吡咯啉-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-2-(3-(反式-4-((S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-2-(3-(順式-4-((S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-2-(3-(反式-4-(3-(羥基甲基)氮雜環丁-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-2-(3-(順式-4-(3-(羥基甲基)氮雜環丁-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-2-(3-(反式-4-((R)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-2-(3-(順式-4-((R)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-2-(3-(反式-4-((R)-3-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-2-(3-(順式-4-((R)-3-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-2-(3-(反式-4-((S)-3-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-2-(3-(順式-4-((S)-3-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(反式-4-(六氫吡啶-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(順式-4-(六氫吡啶-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

5-氟-2-(3-(反式-4-(4-羥基六氫吡啶-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-2-(3-(順式-4-(4-羥基六氫吡啶-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

2-(3-(反式-4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

2-(3-(順式-4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-2-(3-(反式-4-(3-羥基六氫吡啶-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-2-(3-(順式-4-(3-羥基六氫吡啶-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-2-(3-(反式-4-(4-(2-羥基乙基)六氫吡嗪-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-2-(3-(順式-4-(4-(2-羥基乙基)六氫吡嗪-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(4-(3-側氧基六氫吡嗪-1-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(反式-4-嗎啉基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(順式-4-嗎啉基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

1-(反式-4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)環己基)六氫吡啶-4-甲酸；

1-(順式-4-(1-(4-氟-2-(異丙基(甲基)胺甲醯基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)環己基)六氫吡啶-4-甲酸；

5-((3-(1-(2-(3-環丙基-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)吡咯啉-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

5-氟-2-(3-(1-((1-(2-羥基乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)吡咯啉-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

N-甲基-5-氟-N-異丙基-2-(3-(1-((反式-4-(甲基磺醯胺基)環己基)甲基)吡咯啉-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

N-乙基-5-氟-N-異丙基-2-(3-(1-((反式-4-(甲基磺醯胺基)環己基)甲基)吡咯啉-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

5-氟-2-(3-(1-((1-(2-羥基乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)吡咯啉-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N,N-二異丙基苯甲醯胺；

5-氟-N,N-二異丙基-2-(3-(1-((反式-4-(甲基磺醯胺基)環己基)甲基)吡咯啉-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(4-(甲基((4-(甲基磺醯胺基)環己基)甲基)胺基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

2-(3-(反式-4-苯甲醯胺基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

2-(3-(反式-4-(環己烷甲醯胺基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

2-(3-(反式-4-苯甲醯胺基環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

2-(3-(1-(2,3-二氫-1H-茚-2-羰基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-(2-苯基乙醯基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

5-氟-2-(3-(1-((1-(2-羥基乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-N,N-二異丙基苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(1-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-2-硫酮基-1,2-二氫-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)苯甲醯胺；

((1r,4r)-4-(2-(3-(1-(2-(二異丙基胺甲醯基)-4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)氮雜環丁-1-基)乙基)環己基)胺基甲酸第三丁基酯；

5-氟-N,N-二異丙基-2-(3-(1-(2-((1r,4r)-4-(甲基磺醯胺基)環己基)乙基)氮雜環丁-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

5-氟-N,N-二異丙基-2-(3-(1-(((1r,4r)-4-(甲基磺醯胺基)環己基)甲基)氮雜環丁-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

5-氟-N,N-二異丙基-2-(3-(4-(2-(甲基磺醯胺基)-6-氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)環己基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；及

5-氟-N,N-二異丙基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-5-基)甲基)吡咯啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺。

【第 45 項】 一種化合物或其醫藥上可接受之鹽，其選自由以下組成之群：

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

2-(3-((2S,6R)-2,6-二甲基六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氟-N-異丙基-N-甲基苯甲醯胺；

5-氟-N,N-二異丙基-2-(3-(六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(八氫環戊[c]吡咯-5-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺；

5-((4-(1-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-4-甲基-1H-吡啶-2-甲腈；

5-((4-(1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-4-甲基-1H-吡啶-2-甲腈；

1-(4-氟苯基)-3-(1-異戊基六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶；

1-(4-氟苯基)-3-(1-苯乙基六氫吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶；

5-(4-氟苯基)-7-(1-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)六氫吡啶-4-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶；

5-((4-(5-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-4-甲基-1H-吡啶-2-甲腈；

5-((4-(5-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮；

7-(1-((1H-吡啶-6-基)甲基)六氫吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶；

7-(1-((1H-吡啶-5-基)甲基)六氫吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶；

5-((4-(5-(3-氟苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-4-甲基-1H-吡啶-2-甲腈；

甲基-5-((4-(5-苯基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-1H-吡
啉-2-甲腈；

4-甲基-5-((4-(5-苯基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-基)甲基)-1H-
吡啉-2-甲腈；及

5-((4-(3-(4-氟苯基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)六氫吡
啶-1-基)甲基)-4-甲基-1H-吡啉-2-甲腈。

【第 46 項】 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係
5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲
基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺或其醫藥上可接受
之鹽。

【第 47 項】 一種 5-氟-N-異丙基-N-甲基-2-(3-(1-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并
[d]咪唑-5-基)甲基)六氫吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)苯甲醯胺之單
-(2R,3S,4R,5S)-2,3,4,5-四羥基己二酸鹽。

【第 48 項】 一種如申請專利範圍第 47 項之鹽之結晶型，其中該結晶型之特
徵在於 X 射線粉末繞射(XRPD)圖案具有如下列之 2θ 峰：

峰號	2θ (°)	相對高度(%)	峰號	2θ (°)	相對高度(%)
1	7.2	83.1	31	24.6	43.7
2	7.9	7.6	32	24.8	43.7
3	9.2	10.8	33	25.5	3.2
4	11.4	28.9	34	26.5	9.2
5	11.9	16.7	35	27.6	9.0
6	12.4	35.7	36	27.8	16.5
7	14.3	15.7	37	28.0	23.4
8	14.5	29.7	38	28.8	2.5
9	15.0	1.8	39	29.2	1.3
10	15.7	31.8	40	29.5	1.5
11	16.2	32.4	41	29.9	33.0
12	16.8	29.4	42	30.2	11.4
13	17.6	50.6	43	30.6	7.3

峰號	2θ (°)	相對高度(%)	峰號	2θ (°)	相對高度(%)
14	18.0	24.4	44	31.7	4.6
15	18.4	40.9	45	32.5	2.4
16	18.8	31.8	46	32.9	2.0
17	19.3	7.6	47	33.4	1.3
18	19.4	6.4	48	34.4	4.4
19	19.8	4.6	49	35.0	9.7
20	20.4	15.7	50	35.4	1.5
21	20.9	40.6	51	36.2	2.3
22	21.6	45.9	52	36.4	2.9
23	21.8	100.0	53	37.3	12.3
24	22.2	1.7	54	38.2	2.5
25	22.7	7.9	55	38.8	1.8
26	22.9	11.8	56	39.1	0.8
27	23.3	2.7	57	39.8	1.9
28	23.4	8.3%	58	40.0	3.8%
29	23.9	58.8%	59	40.7	2.1%
30	24.4	32.5%	60	41.6	2.8%

。

【第 49 項】 一種如申請專利範圍第 47 項之鹽之結晶型，其中該結晶型之特徵在於 X 射線粉末繞射(XRPD)圖案具有至少一種、至少二種、至少三種或至少四種選自約 7.2°、約 11.4°、約 12.4°、約 14.5°、約 15.7°、約 16.2°、約 17.6°、約 18.4°、約 18.8°、約 20.9°、約 21.6°、約 21.8°、約 23.9°、約 24.6°、約 24.8°、約 29.9°、約 28.0°、約 35.0°及約 37.3°之 2θ 峰。

【第 50 項】 一種如申請專利範圍第 47 項之鹽之結晶型，其中該結晶型之特徵在於 X 射線粉末繞射(XRPD)圖案具有至少一種、至少二種、至少三種或至少四種選自約 7.2°、約 12.4°、約 17.6°、約 18.4°、約 20.9°、約 21.6°、約 21.8°、約 23.9°、約 24.6°、約 24.8°及約 29.9°之 2θ 峰。

【第 51 項】 一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 46 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽及至少一種醫藥上可接受之載劑。

【第 52 項】 一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第 47 項之鹽或如申請專利範圍第 48 項至第 50 項中任一項之結晶型及至少一種醫藥上可接受之載

劑。

【第 53 項】 一種於活體外抑制梅嫩蛋白(menin)與 MLL 之間之相互作用之方法，其包括使該梅嫩蛋白及 MLL 與如申請專利範圍第 1 項至第 46 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽接觸。

【第 54 項】 一種於活體外抑制梅嫩蛋白與 MLL 之間之相互作用之方法，其包括使該梅嫩蛋白及 MLL 與如申請專利範圍第 47 項之鹽或如申請專利範圍第 48 項至第 50 項中任一項之結晶型接觸。

【第 55 項】 一種如申請專利範圍第 1 項至第 46 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其係用以製備用於治療癌症之藥物。

【第 56 項】 一種如申請專利範圍第 47 項之鹽或如申請專利範圍第 48 項至第 50 項中任一項之結晶型之用途，其係用以製備用於治療癌症之藥物。

【第 57 項】 如申請專利範圍第 55 項或第 56 項之用途，其中該癌症係血液癌症。

【第 58 項】 如申請專利範圍第 55 項或第 56 項之用途，其中該癌症係白血病。

【第 59 項】 如申請專利範圍第 55 項或第 56 項之用途，其中該癌症係淋巴瘤。

【第 60 項】 如申請專利範圍第 55 項或第 56 項之用途，其中該癌症係混合譜系白血病(MLL)、MLL 相關白血病(MLL-related leukemia)、MLL 關聯白血病(MLL-associated leukemia)、MLL 陽性白血病、MLL 誘導之白血病、重排型混合譜系白血病(MLL-r)、與 MLL 重排或 MLL 基因重排相關之白血病、急性白血病、慢性白血病、緩型白血病、淋巴母細胞性白血病、淋巴球性白血病、髓樣白血病、骨髓性白血病、兒童期白血病、急性淋巴球性白血病(ALL)、急性髓樣白血病(AML)、急性顆粒球性白血病、急性非淋巴球性白血病、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、療法相關白血病、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增生性疾病(MPD)、骨髓增生性贅瘤(MPN)、

漿細胞贅生物、多發性骨髓瘤、脊髓發育不良、皮膚 T 細胞淋巴瘤、淋巴贅生物、AIDS 相關淋巴瘤、胸腺瘤、胸腺癌瘤、蕈狀肉芽腫、阿-巴二氏症候群(Alibert-Bazin syndrome)、蕈狀肉芽腫、塞紮里症候群(Sézary Syndrome)、毛細胞白血病、T 細胞早幼淋巴球性白血病(T-PLL)、大顆粒淋巴球性白血病、腦膜白血病、白血病性軟腦膜炎、白血病性腦膜炎、多發性骨髓瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤(惡性淋巴瘤)或沃爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)。

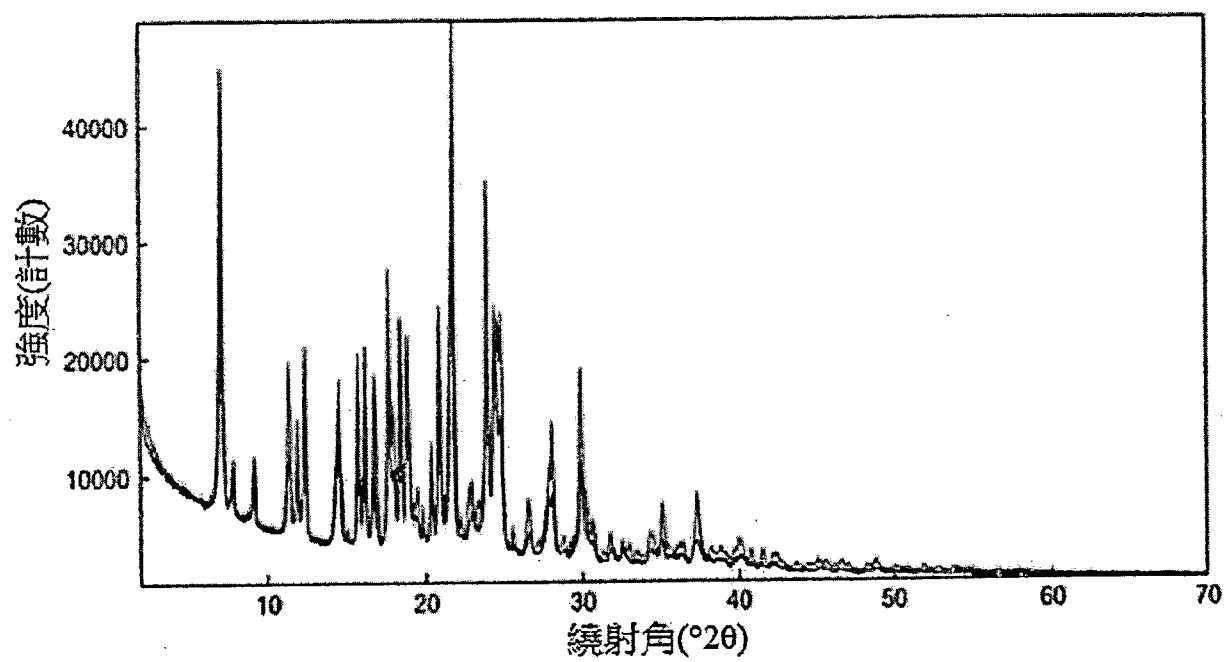
【第 61 項】 一種如申請專利範圍第 1 項至第 46 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其係用以製備用於治胰島素抗性、糖尿病前期、糖尿病或糖尿病風險之藥物。

【第 62 項】 一種如申請專利範圍第 47 項之鹽或如申請專利範圍第 48 項至第 50 項中任一項之結晶型之用途，其係用以製備用於治療胰島素抗性、糖尿病前期、糖尿病或糖尿病風險之藥物。

【第 63 項】 一種如申請專利範圍第 1 項至第 46 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其係用以製備用於治療高血糖之藥物。

【第 64 項】 一種如申請專利範圍第 47 項之鹽或如申請專利範圍第 48 項至第 50 項中任一項之結晶型之用途，其係用以製備用於治療高血糖之藥物。

【發明圖式】



【圖 1】