



(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 I753016 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 01 月 21 日

(21)申請案號：106131464

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 09 月 13 日

(51)Int. Cl.：

C07D519/00 (2006.01)**A61K31/519 (2006.01)****A61P3/10 (2006.01)****A61P35/00 (2006.01)**

(30)優先權：2016/09/14

美國

62/394,291

2016/10/05

歐洲專利局

16192424.6

2017/07/07

歐洲專利局

17180228.3

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

(72)發明人：安吉邦德 派崔克 ANGIBAUD, PATRICK RENE (FR)；潘德 維尼特 PANDE, VINEET (NL)；赫克特 芭芭拉 HERKERT, BARBARA (DE)；克羅斯基 丹尼爾 KROSKY, DANIEL JASON (US)；克羅利 奧立維爾 QUEROLLE, OLIVIER ALEXIS GEORGES (FR)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

(56)參考文獻：

US 2014/0275070A1

審查人員：陳世芹

申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 156 頁

(54)名稱

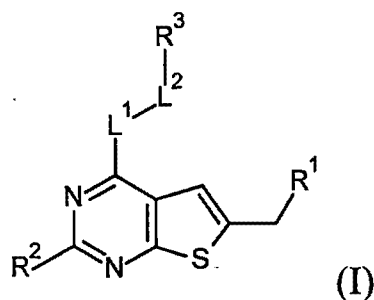
MENIN-MLL 相互作用之稠合二環抑制劑

(57)摘要

本發明涉及用於在哺乳動物中進行治療和/或預防的藥物試劑，並且具體來說涉及稠合二環化合物，包含這樣的化合物的醫藥組成物，以及它們作為 menin/MLL 蛋白/蛋白相互作用抑制劑用於治療如下疾病：例如，癌症、骨髓增生異常綜合症(MDS)和糖尿病之用途。

The present invention relates to pharmaceutical agents useful for therapy and/or prophylaxis in a mammal, and in particular to fused bicyclic compounds, pharmaceutical composition comprising such compounds, and their use as menin/MLL protein/protein interaction inhibitors, useful for treating diseases such as cancer, myelodysplastic syndrome (MDS) and diabetes.

特徵化學式：



I753016

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

MENIN-MLL相互作用之稠合二環抑制劑

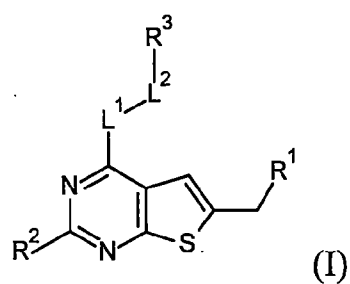
FUSED BICYCLIC INHIBITORS OF MENIN-MLL
INTERACTION

【中文】

本發明涉及用於在哺乳動物中進行治療和/或預防的藥物試劑，並且具體來說涉及稠合二環化合物，包含這樣的化合物的醫藥組成物，以及它們作為menin/MLL蛋白/蛋白相互作用抑制劑用於治療如下疾病：例如，癌症、骨髓增生異常綜合症（MDS）和糖尿病之用途。

【英文】

The present invention relates to pharmaceutical agents useful for therapy and/or prophylaxis in a mammal, and in particular to fused bicyclic compounds, pharmaceutical composition comprising such compounds, and their use as menin/MLL protein/protein interaction inhibitors, useful for treating diseases such as cancer, myelodysplastic syndrome (MDS) and diabetes.

【代表圖】**【本案指定代表圖】：**無**【本代表圖之符號簡單說明】：**無**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：**

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

MENIN-MLL相互作用之稠合二環抑制劑

FUSED BICYCLIC INHIBITORS OF MENIN-MLL
INTERACTION

【技術領域】

【0001】 本發明涉及用於在哺乳動物中進行治療和/或預防的藥物試劑，並且具體來說涉及稠合二環化合物，包含這樣的化合物的醫藥組成物，以及它們作為menin/MLL蛋白/蛋白相互作用抑制劑用於治療如下疾病：例如，癌症、骨髓增生異常綜合症（MDS）和糖尿病之用途。

【先前技術】

【0002】 影響混合譜系（lineage）白血病基因（*MLL*；*MLL1*；*KMT2A*）的染色體重排導致所有年齡組的侵襲性急性白血病，並且仍然主要表現為強調迫切需要新型治療方法的不治之症。攜帶該等*MLL*染色體易位的急性白血病代表淋巴、骨髓或雙表型疾病，並且在成人急性白血病中占5%至10%，並且在嬰兒中占大約70%（Marschalek, Br J Haematol 2011, 152(2), 141-54；Tomizawa等人，Pediatr Blood Cancer [兒科血液與癌症] 2007. 49(2), 127-32）。

【0003】 *MLL*係在賴胺酸4（H3K4）上甲基化組蛋白H3並在多蛋白複合物中起作用的組蛋白甲基轉移酶。使用*Mll1*的可誘導的功能喪失功能等位基因表明，*Mll1*在維持造血幹細胞（HSC）和發育B細胞中起重要作用，儘管其組蛋白甲基轉移酶活性對於造血係非必要的（Mishra等人，Cell Rep [細胞報告] 2011. 7(4), 1239-47）。

【0004】 迄今已報導*MLL*與多於60種不同配偶體進行融合，並與白血病的形成/進展有關（Meyer等人，Leukemia [白血病] 2013. 27, 2165-2176）。有趣的是，*MLL*的SET（Su(var)3-9, zeste的增強子和trithorax）結構域不保留在嵌合蛋白中，而是被融合配偶體替換（Thiel等人，Bioessays [生物學分析] 2012, 34, 771-80）。藉由融合配偶體募

集染色質修飾酶如Dot1L和/或pTEFb複合物導致包括作為最突出的*HOXA*基因（例如*HOXA9*）和*HOX*輔因子*MEIS1*的MLL靶基因的增強的轉錄和轉錄延伸。該等基因的異常表現反過來又阻斷造血分化並增強增殖。

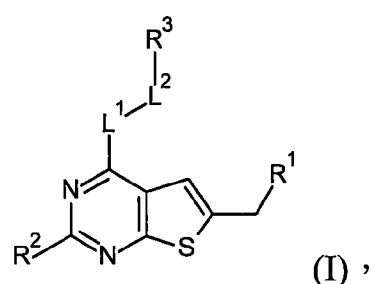
【0005】 由多發性內分泌腫瘤1型（*MEN1*）基因編碼的Menin被普遍表現，並且主要位於細胞核中。已經顯示與許多蛋白質相互作用，並且因此涉及多種細胞過程。對menin最佳理解的功能係其作為MLL融合蛋白的致癌輔因子的作用。Menin與保留在所有融合蛋白、MBM1（menin結合基序1）和MBM2中的MLL的N端片段內的兩種基序相互作用（Thiel等人，Bioessays [生物測定] 2012，34，771-80）。Menin/MLL相互作用導致了用於晶狀體上皮衍生的生長因子（LEDGF）的新的相互作用表面的形成。儘管MLL直接與LEDGF結合，但是menin對於MLL和LEDGF之間的穩定相互作用以及藉由LEDGF的PWWP結構域的MLL複合物的基因特異性染色質募集係必須的（Cermakova等人，Cancer Res [癌症研究] 2014. 15, 5139-51；Yokoyama & Cleary，Cancer Cell [癌症細胞] 2008. 8，36-46）。此外，許多遺傳學研究已經表明，menin係嚴格要求藉由MLL融合蛋白進行致癌性轉化，表明menin/MLL相互作用係有吸引力的治療靶。例如，*Men1*的條件性缺失預防異位表現MLL融合的骨髓祖細胞中的白血病發生（Chen等人，Proc Natl Acad Sci [美國國家科學院院刊] 2006. 103，1018-23）。類似地，藉由功能缺失突變的menin/MLL融合相互作用的遺傳破壞消除了MLL融合蛋白的致癌特性，阻斷了體內白血病的發展，並釋放了MLL轉化的白血病母細胞的分化阻滯。該等研究還表明，要求menin藉由MLL融合蛋白維持*HOX*基因表現係必需的（Yokoyama等人，Cell [細胞] 2005，123，207-18）。另外，已經開發了表明這種蛋白/蛋白相互作用的藥物性的menin/MLL相互作用的小分子抑制劑，並且還證明了在AML的臨床前模型中的功效（Borkin等人，Cancer Cell [癌症細胞] 2015. 27, 589-602；Cierpicki和Grembecka，Future Med Chem [未來醫藥化學] 2014. 6，447-462）。連同在正常造血期間，menin不是MLL1的必需輔因子（Li等人，Blood [血液] 2013. 122，2039-2046）的觀察結果一起，

該等數據證實了menin/MLL相互作用的破壞用於治療MLL重排的白血病和其他具有活性HOX/MEIS1基因標記的癌症係有希望的新治療方法。例如，在MLL基因的5'區域內的內部部分串聯重複（PTD）表示主要發生在從頭性和繼發性AML以及骨髓發育不良綜合症中的另一個主要畸變。儘管MLL-PTD的分子機制和生物學功能尚未得到充分的瞭解，但影響MLM-MLL相互作用的新治療靶向策略也可以在MLL-PTD相關的白血病治療中有效。此外，已經顯示去勢抗性前列腺癌依賴於menin/MLL相互作用（Malik等人，Nat Med [自然醫學雜誌] 2015. 21，344-52）。

【0006】 若干參考文獻描述了靶向menin-MLL相互作用的抑制劑：WO 2011029054，J Med Chem [醫藥化學雜誌] 2016，59，892-913描述了噻吩并嘧啶和苯二氮吡衍生物的製備；WO 2014164543描述了噻吩并嘧啶和噻吩并吡啶衍生物；Nature Chemical Biology [自然化學生物學] 2012年3月，8，277-284和Ren, J.等人Bioorg Med Chem Lett [生物有機和藥物化學通訊] (2016)，<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.07.074>描述了噻吩并嘧啶衍生物；J Med Chem [醫藥化學雜誌] 2014，57，1543-1556描述了羥基-和胺甲基嘧啶衍生物；以及Future Med Chem [未來醫藥化學] 2014，6，447-462綜述了小分子和模擬肽化合物。

【發明內容】

【0007】 本發明涉及新穎的具有式 (I) 之化合物

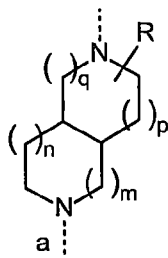


以及其互變異構物和立體異構物形式，其中

R¹選自由以下各項組成之群組：CH₃、CH₂F、CHF₂和CF₃；

R²選自由以下各項組成之群組：氫和CH₃；

L¹係具有式 (a) 之7員至9員稠合的雜環



(a)

其中

a表示連接至噻吩并嘧啶基雜環的位置；

m等於0或1；

n等於0或1；

p等於0、1或2；

q等於0或1；

R選自由以下各項組成之群組：氫和側氧基；並且

--L²-R³選自 (a)、(b)、(c)、(d) 或 (e)，其中

(a) L²選自由以下各項組成之群組：>SO₂、>CR^{4a}R^{4b}、和 -CHR^{4a}CHR⁵-；其中

R^{4a}選自由以下各項組成之群組：氫；-C(=O)NR^{7a}R^{7b}；

視情況被選自下組的取代基取代的C₁₋₄烷基，該組由以下各項組成：氟、-CN、-OR⁸、和-NR^{9a}R^{9b}；以及含有至少一個氮、氧或硫原子的C-連接的4員至7員非芳香族雜環基；

R^{4b}選自由以下各項組成之群組：氫和甲基；或

R^{4a}和R^{4b}連同它們所附接的碳原子一起形成C₃₋₅環烷基或含有氧原子的C-連接的4員至6員雜環基；

R⁵選自由以下各項組成之群組：氫；-OR⁶；-NR^{7a}R^{7b}；

-C(=O)NR^{7a}R^{7b}；視情況被選自下組的取代基取代的C₁₋₄烷基，該組由以下各項組成：氟、-CN、-OR⁸、和-NR^{9a}R^{9b}；和含有至少一個氮、氧或硫原子的C-連接的4員至7員非芳香族雜環基；其中

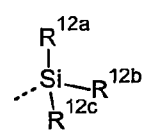
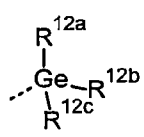
R⁶、R^{7a}、R^{7b}、R⁸、R^{9a}和R^{9b}各自獨立地選自由以下各項組成之群組：氫；視情況被選自下組的取代基取代的C₁₋₄烷基，該組由以下各項

組成：氟、-CN和-C(=O)NR^{10a}R^{10b}；和被選自下組的取代基取代的C₂₋₄烷基，該組由以下各項組成：-OR¹¹和-NR^{10a}R^{10b}；其中

R^{10a}、R^{10b}和R¹¹各自獨立地選自由以下各項組成之群組：氫；C₁₋₄烷基；和含有至少一個氮、氧或硫原子的C-連接的4員至7員非芳香族雜環基；並且

R³選自由以下各項組成之群組：Ar；Het¹；Het²；和7員至10員飽和螺碳二環系統；或

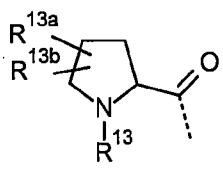
(b) L²選自 >CR^{4c}R^{4d}和-CHR^{4c}CHR^{5a}-；其中R^{4c}、R^{4d}和R^{5a}各自獨立地選自由以下各項組成之群組：氫和C₁₋₄烷基；並且

R³選自由以下各項組成之群組：和；其中

R^{12a}、R^{12b}、和R^{12c}各自獨立地選自由以下各項組成之群組：

視情況被-OH或-NH₂取代基取代的C₁₋₆烷基；和-OC₁₋₆烷基；或

(c) --L²-R³係視情況被一個、兩個或三個氟或-OH取代基取代的C₁₋₆烷基；或

(d) --L²-R³係，其中

R¹³選自由以下各項組成之群組：氫；視情況被氟或-CN取代基取代的C₁₋₄烷基；和被選自下組的取代基取代的C₂₋₄烷基，該組由以下各項組成：-OR¹⁴和-NR^{15a}R^{15b}；其中

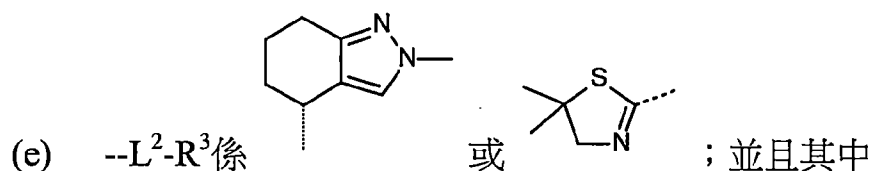
R¹⁴、R^{15a}和R^{15b}各自獨立地選自由以下各項組成之群組：氫；視情況被選自下組的取代基取代的C₁₋₄烷基，該組由以下各項組成：氟、-CN和-C(=O)NR^{16a}R^{16b}；被選自下組的取代基取代的C₂₋₄烷基，該組由以下各項組成：-OR¹⁷和NR^{16a}R^{16b}；以及含有至少一個氮、氧或硫原子的C-連接的4員至7員非芳香族雜環基；其中

R^{16a}、R^{16b}和R¹⁷各自獨立地選自由以下各項組成之群組：氫和C₁₋₄烷基；並且

R^{13a}選自由以下各項組成之群組：氫、氟和C₁₋₄烷基；

R^{13b} 選自由以下各項組成之群組：氫、氟、 $-OC_{1-4}$ 烷基、和視情況被1、2或3個氟取代基取代的 C_{1-4} 烷基；或

R^{13a} 和 R^{13b} 與相同的碳原子結合並且一起形成 C_{3-5} 環烷基或含有氧原子的C-連接的4員至6員雜環基；或



Ar係苯基或萘基，其各自可以視情況被一個、兩個或三個取代基取代，每個取代基獨立地選自由以下各項組成之群組：鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-NR^{19a}R^{19b}$ 、和視情況被選自下組的取代基取代的 C_{1-4} 烷基，該組由以下各項組成：氟、 $-CN$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-NR^{21a}R^{21b}$ 、和 $-C(=O)NR^{21a}R^{21b}$ ；

Het¹係選自下組的單環雜芳基，該組由以下各項組成：吡啶基、4-、5-或6-嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、4-或5-噁唑基、異噁唑基、和異噁唑基；或選自下組的二環雜芳基，該組由以下各項組成：咪唑并噁唑基、咪唑并咪唑基、苯并呋喃基、苯并苯硫基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、異苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、異苯并呋喃基、吲哚基、異吲哚基、呋喃基、二氫呋喃基、異二氫呋喃基、呋喃基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并吡嗪基、咪唑并噻吩基；其各自可以視情況被一個、兩個，或三個取代基取代，每個取代基各自獨立地選自由以下各項組成之群組：鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-NR^{19a}R^{19b}$ 、 C_{3-6} 環烷基、和視情況被選自下組的取代基取代的 C_{1-4} 烷基，該組由以下各項組成：氟、 $-CN$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-NR^{21a}R^{21b}$ 、和 $-C(=O)NR^{21a}R^{21b}$ ；並且

Het²係視情況被一個、兩個，或三個取代基取代的非芳香族雜環基，每個取代基各自獨立地選自由以下各項組成之群組：鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-NR^{19a}R^{19b}$ 、 $-C(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-C_{3-6}$ 環烷基、 $-C(=O)-Ar^2$ 、 $-C(=O)-Het^3$ 、 $-C(=O)-Het^4$ 、和視情況被選自下組的取代基取代的 C_{1-4} 烷基，該組由以下各項組成：氟、 $-CN$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-NR^{21a}R^{21b}$ 、和 $-C(=O)NR^{21a}R^{21b}$ ；

Ar^2 係苯基；

Het³係吡啶基；

Het⁴係氧雜環丁烷基、四氫呋喃基，或四氫吡喃基；

其中

R¹⁸、R^{19a}、R^{19b}、R²⁰、R^{21a}、和R^{21b}各自獨立地選自由以下各項組成之群組：氫；視情況被選自下組的取代基取代的C₁₋₄烷基，該組由以下各項組成：氟和-C(=O)NR^{22a}R^{22b}；和被選自下組的取代基取代的C₂₋₄烷基，該組由以下各項組成：-OR²³和-NR^{22a}R^{22b}；其中

R^{22a}、R^{22b}和R²³各自獨立地選自由以下各項組成之群組：氫；C₁₋₄烷基；以及含有至少一個氮、氧或硫原子的C-連接的4員至7員非芳香族雜環基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0008】 本發明還涉及一種醫藥組成物，包含治療有效量的式 (I) 化合物、其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，和藥學上可接受的載體或賦形劑。

【0009】 另外，本發明涉及具有式 (I) 之化合物、其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，用作藥物，並且涉及具有式 (I) 之化合物、其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，用於在治療或預防癌症、骨髓增生異常綜合症 (MDS) 和糖尿病中使用。

【0010】 在特定的實施方式中，本發明涉及具有式 (I) 之化合物、其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，用於在治療或預防癌症中使用。

【0011】 在具體的實施方式中，所述癌症選自以下各項：白血病，骨髓瘤或實體瘤癌症（例如，前列腺癌、肺癌、乳癌、胰腺癌、結腸癌、肝癌、黑色素瘤和膠質母細胞瘤 (glioblastoma) 等）。在一些實施方式中，白血病包括急性白血病、慢性白血病、骨髓白血病、髓性白血病、淋巴母細胞白血病、淋巴細胞白血病、急性骨髓性白血病 (AML)、慢性髓性白血病 (CML)、急性淋巴母細胞白血病 (ALL)、慢性淋巴細胞白血病 (CLL)、T細胞前淋巴細胞白血病 (T-PLL)、大顆粒淋巴細胞白血病、毛細胞白血病 (HCL)、MLL-重排白血病、MLL-PTD白血病、MLL增加的白血病、MLL-陽性白血病，展示 *HOX/MEIS1* 基因表現標記等的白血病。

【0012】 本發明還涉及具有式 (I) 之化合物、其藥學上可接受的鹽或溶劑化物與另外的藥物試劑的組合之用途，該用途用於治療或預防癌症、骨髓增生異常綜合症 (MDS) 和糖尿病。

【0013】 此外，本發明涉及一種用於製備根據本發明的醫藥組成物的方法，其特徵在於藥學上可接受的載體與治療有效量的式 (I) 化合物、其藥學上可接受的鹽或溶劑化物緊密地混合。

【0014】 本發明還涉及包含具有式 (I) 之化合物、其藥學上可接受的鹽或溶劑化物以及另外的藥物試劑的產品，作為用於同時、單獨或連續用於治療或預防癌症、骨髓增生異常綜合症 (myelodysplastic syndrome) (MDS) 和糖尿病的組合製劑。

【0015】 另外，本發明涉及一種治療或預防溫血動物的細胞增殖疾病之方法，該方法包括向該所述動物給予有效量的如在此定義的式 (I) 化合物、其藥學上可接受的鹽或溶劑化物或如在此定義的醫藥組成物或組合。

【實施方式】

【0016】 如在此所用的術語 ‘鹵基’ 或 ‘鹵素’ 代表氟、氯、溴以及碘。

【0017】 如在此所用的首碼 ‘C_{x-y}’ (其中x和y係整數) 係指一個給定基團中碳原子的數目。因此，C₁₋₆烷基含有從1到6個碳原子，C₃₋₆環烷基含有從3到6個碳原子，等等。

【0018】 如在此用作基團或基團的一部分的術語 ‘C₁₋₄烷基’ 表示具有從1到4個碳原子的直鏈或支鏈飽和烴基，如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、三級丁基等。

【0019】 如在此用作基團或基團的一部分的術語 ‘C₂₋₄烷基’ 表示具有從2個至4個碳原子的直鏈或支鏈飽和烴基，如乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、三級丁基等。

【0020】 如在此用作基團或基團的一部分的術語 ‘C₁₋₆烷基’ 表示具有從1個至6個碳原子的直鏈或支鏈飽和烴基，如關於C₁₋₄烷基定義的基團以及正戊基、正己基，2-甲基丁基等。

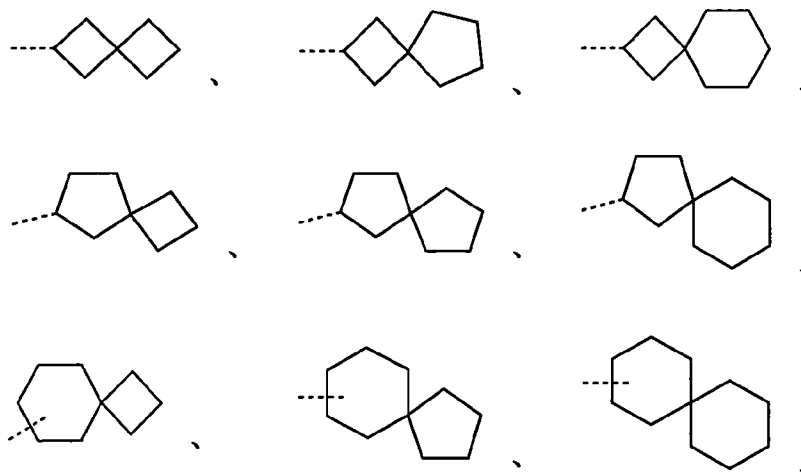
【0021】 如在此用作基團或基團的一部分的術語 ‘C₃₋₅環烷

基’定義了具有從3個至5個碳原子的飽和的環狀烴基，如環丙基、環丁基和環戊基。

【0022】 如在此用作基團或基團的一部分的術語 ‘C₃₋₆環烷基’ 定義了具有從3個至6個碳原子的飽和的環狀烴基，如環丙基、環丁基、環戊基和環己基。

【0023】 ‘側氧基’ 表示=O。

【0024】 如在此使用的‘螺二環’系統係環系統，其中兩個環在單個原子處連接。7員至10員飽和螺碳二環系統的實例包括，但不限於



等。

【0025】 通常，每當術語‘取代的’用於本發明時，除非另外指明或從上下文是清楚的，它意為指明在使用‘取代的’的表述中指示的原子或基團上的一個或多個氫（特別是從1至4個氫、更特別是從1至3個氫、較佳的是1或2個氫、更較佳的是1個氫）被選自所指示組的選擇項替代，其條件是未超過正常的化合價，並且該取代導致了化學穩定的化合物（即足夠穩健以承受從反應混合物分離至有用的純度的化合物）。

【0026】 取代基和/或變數的組合係可容許的，只要這樣的組合產生化學上穩定化合物即可。‘穩定化合物’意欲指示足夠穩健以經受住從反應混合物分離到適用純度程度的化合物。

【0027】 技術人員將理解，當原子或基團被‘取代基’取代時，係指所提及的原子或基團被選自指定基團的一個取代基取代。

【0028】 技術人員將理解術語‘視情況取代的’係指使用‘視情況取代的’表示的原子或基團可以是或可以不是取代的（這分別表示取代的或未取代的）。

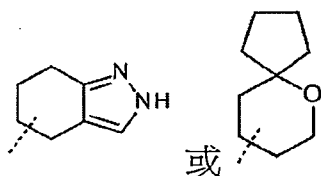
【0029】 當一個部分上存在兩個或更多個取代基時，在可能的情况下並且除非另外指明或上下文中是明確的，該等取代基可以取代相同原子上的氫，或者該等取代基可以取代在該部分不同原子上的氫原子。

【0030】 技術人員將清楚，除非另外指明或從上下文是清楚的，雜環基上的取代基可以取代環碳原子上或環雜原子上的任何氫原子（例如，氮原子上的氫可以被取代基替代）。

【0031】 在本發明的上下文中，如果沒有另外說明‘飽和’意指‘完全飽和’。

【0032】 ‘非芳香族基團’包含無芳香族性質的不飽和環系統，部分飽和和完全飽和的碳環和雜環系統。術語‘部分飽和’意指其中一種或多種環結構包含至少一個多重鍵（例如C=C，N=C鍵）的環。術語‘完全飽和’意指其中環原子之間不存在多重鍵的環。因此，除非另有說明，‘非芳香族雜環基’係具有例如，3個至12個環成員，更通常是5個至10個環成員的非芳香族單環或二環系統。單環基團的實例係含有4個至7個環成員，更通常是5個或6個環成員的基團。二環基團的實例係含有8個至12個，更通常是9個或10個環成員的那些。

【0033】 含有選自氮、氧或硫（N、O、S）的至少一個雜原子的單環雜環基系統的非限制性實例包括，但不限於4員至7員雜環基系統，如氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、吡咯啉基、四氫呋喃基、哌啶基、哌嗪基、哌喃基、二氫哌喃基、四氫哌喃基、咪啉基、硫代咪啉基。含有選自氮、氧或硫（N、O、S）的至少一個雜原子的二環雜環基系統的非限制性實例包括，但不限於八氫-1H-吡啶基，二氫吡啶基，



。除非另外說明，每個可以藉由任何可用的環碳原子（C-連接的）或氮原子（N-連接的）結合至具有式 (I) 之分子的剩餘部分，並且在可能的情況下在根據實施方式的碳原子和/或氮原子上可以視情況被取代。

【0034】 含有至少一個氮原子的C-連接的4員至7員非芳香族雜環基的實例包括，但不限於，氮雜環丁烷基、吡咯啉基和哌啶基，藉由可用的碳原子結合至分子的剩餘部分。

【0035】 如在此單獨使用或作為另一個基團的一部分使用的術語‘含有氧原子的C-連接的4員至6員雜環基’定義了含有氧原子的飽和環烴基，該環烴基具有從4個至6個環成員，如氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、和四氫哌喃基。

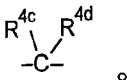
【0036】 每當取代基由化學結構表示時，‘---’代表連接到式 (I) 分子的剩餘部分的鍵。

【0037】 畫在環系統中的線（例如‘---’）指示該鍵可以附接至任何適合的環原子。

【0038】 如果沒有另外說明，Het¹、Het²和Het³可以藉由任何可用的環碳或氮原子適當地附接至具有式 (I) 分子的剩餘部分。

【0039】 將清楚的是，在可能的情況下飽和的環部分可以在碳原子和N-原子上都具有取代基，除非另有說明或者從上下文中清楚。

【0040】 將清楚的是，當L²係 >SO₂時，這相當於L²係-SO₂-。將清楚的是，當L²係 >CR^{4a}R^{4b}，這相當於L係 。例如，在化合物1中，L²係 >CR^{4a}R^{4b}，其中R^{4a}和R^{4b}二者係氫。

【0041】 類似地，將清楚的是，當L²係 >CR^{4c}R^{4d}時，這相當於L係 。

【0042】 當任何變數在任何成分中出現多於一次時，每條定義

係獨立的。

【0043】 當任何變數在任何式（例如式 (I)）中出現多於一次時，每條定義係獨立的。

【0044】 如在此所用，術語“受試者”係指是或已經是治療、觀察或實驗的物件的動物，較佳的是哺乳動物（例如貓、狗、靈長類動物或人類），更較佳的是人類。

【0045】 如在此所用，術語“治療有效量”意指活性化合物或藥物試劑的引發組織系統（動物或人類）的生物或醫藥應答的量，該生物或醫藥應答正為研究者、獸醫、醫藥醫生或其他臨床醫生所尋求，包括所治療的疾病或障礙的症狀的減輕或逆轉。

【0046】 術語“組成物”旨在涵蓋包含指定量的指定成分的產品，以及任何直接或間接由指定量的指定成分的組合產生的產品。

【0047】 如在此所用，術語“治療”旨在係指其中可能減緩、中斷、遏制或阻止疾病的進展的所有過程，但未必指示所有症狀都全部消除。

【0048】 如在此所用，術語“（本）發明的一種或多種化合物”或“根據（本）發明的一種或多種化合物”意指包括具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0049】 如在此所用，任何具有僅僅顯示為實線並且不顯示為實楔形鍵或虛楔形鍵的鍵的式，或者另外表示為圍繞一個或多個原子具有特殊組態（例如*R*，*S*）的化學式，考慮每種可能的立體異構物，或者兩種或更多種立體異構物的混合物。

【0050】 在上文和下文中，術語“一種或多種具有式 (I) 之化合物”意指包括其互變異構和其立體異構物形式。

【0051】 在上文或下文中，術語“立體異構物”、“立體異構形式”或“立體化學異構形式”可互換使用。

【0052】 本發明包括本發明的化合物呈純立體異構物形式或呈兩種或更多種立體異構物的混合物形式的所有立體異構物。

【0053】 鏡像異構物係作為彼此的不可重疊鏡像的立體異構物。鏡像異構物對的1:1混合物係外消旋體或外消旋混合物。

【0054】 阻轉異構物 (Atropisomer) (或限制組態異構物 (atropoisomer)) 係具有特定空間組態的立體異構物，該特定空間組態由大位阻所致的圍繞單鍵受限制的旋轉所產生。具有式 (I) 之化合物的所有阻轉異構形式意欲包括在本發明的範圍內。

【0055】 非鏡像物 (或非鏡像異構物) 係不為鏡像物的立體異構物，即它們不以鏡像形式相關。如果化合物含有雙鍵，那麼取代基可以呈 *E* 或 *Z* 組態。

【0056】 在二價環飽和的或部分飽和的基團上的取代基可以具有順式- (*cis*-) 或反式- (*trans*-) 組態，例如，如果化合物包含雙取代的環烷基，則取代基可以處於順式或反式組態。

【0057】 因此，本發明包括鏡像異構物、阻轉異構物、非鏡像異構物、外消旋體、*E* 異構物、*Z* 異構物、順式異構物、反式異構物以及其混合物，只要化學上可能即可。

【0058】 所有那些術語 (即鏡像異構物、阻轉異構物、非鏡像異構物、外消旋體、*E* 異構物、*Z* 異構物、順式異構物、反式異構物以及其混合物) 的含義為熟練的人員所已知。

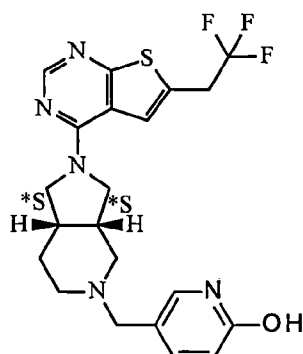
【0059】 絕對組態係根據卡恩-英戈爾德-普雷洛格 (Cahn-Ingold-Prelog) 系統指定的。不對稱原子處的組態由 *R* 或 *S* 規定。絕對組態未知的已拆分的立體異構物可以根據它們旋轉平面偏振光的方向而由 (+) 或 (-) 指定。例如，絕對組態未知的已拆分的鏡像異構物可以根據它們旋轉平面偏振光的方向而由 (+) 或 (-) 指定。

【0060】 當鑒別特定立體異構物時，這意指所述立體異構物基本上不含其他立體異構物，即與少於50%、較佳的是少於20%、更較佳的是少於10%、甚至更較佳的是少於5%、特別是少於2%並且最較佳的是少於1%的其他立體異構物相關。因此，當式 (I) 化合物例如規定為 (*R*) 時，這意指該化合物實質上不含 (*S*) 異構物；當式 (I) 化合物例如規定為 *E* 時，這意指該化合物實質上不含 *Z* 異構物；當式 (I) 化合物例如規定為順式時，這意指該化合物實質上不含反式異構物。

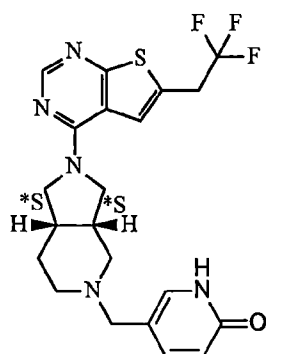
【0061】 一些根據式 (I) 之化合物還能以其互變異構形式存在。儘管在以上式 (I) 中未明確指示，但是此類形式在它們可能存在

的情況下旨在包括在本發明的範圍內。由此得出，單一化合物可以按立體異構和互變異構形式存在。

例如



還涵蓋其他的互變異構物形式



【0062】 藥學上可接受的鹽包括酸加成鹽和鹼加成鹽。可以藉由常規手段，例如藉由使游離酸或游離鹼形式與一個或多個當量的適當的鹼或酸、視情況在溶劑中或在其中該鹽不可溶的介質中進行反應，接著使用標準技術（例如，在真空中，藉由冷凍乾燥或藉由過濾）去除所述溶劑或所述介質來形成此類鹽。還可以藉由將處於鹽形式的本發明的化合物的一種反離子與另一種反離子進行交換，例如使用適合的離子交換樹脂，來製備多種鹽。

【0063】 如在上文或下文提及的藥學上可接受的鹽意在包括具有式 (I) 之化合物及其溶劑化物能夠形成的有治療活性的無毒的酸加成鹽和鹼鹽形式。

【0064】 適當的酸包括例如無機酸，諸如氫鹵酸（例如氫氯酸或氫溴酸）、硫酸、硝酸、磷酸以及類似酸；或有機酸，諸如例如乙酸、丙酸、羥基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸（即乙二酸）、丙二酸、琥珀酸

(即丁二酸)、馬來酸、富馬酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對-甲苯磺酸、環己胺基磺酸、水楊酸、對胺基水楊酸、撲酸以及類似酸。相反地，藉由用合適的鹼處理，所述鹽形式可以被轉化為游離鹼形式。

【0065】 還可以藉由用適當的有機和無機鹼處理將包含酸性質子的具有式 (I) 之化合物及其溶劑化物轉化為它們的無毒金屬或胺鹽形式。

【0066】 適當的鹼鹽形式包括，例如銨鹽、鹼金屬及鹼土金屬鹽，例如鋰、鈉、鉀、銻、鎂、鈣鹽及類似物，以下有機鹼的鹽類：例如一級、二級及三級脂肪族與芳香族胺類例如甲胺、乙胺、丙胺、異丙胺、四種丁胺異構物、二甲胺、二乙胺、二乙醇胺、二丙胺、二異丙胺、二正丁胺、吡咯啉、哌啶、咪啉、三甲胺、三乙胺、三丙胺、吡啶、吡啶、喹啉及異喹啉；苄星青黴素 (benzathine)、*N*-甲基-*D*-葡萄糖胺、海巴胺鹽 (hydrabamine salt)、及以下胺基酸的鹽類：例如像精胺酸、賴胺酸等。相反地，該鹽形式可以藉由用酸處理而轉化成游離酸形式。

【0067】 術語溶劑化物包括具有式 (I) 之化合物能夠形成的其溶劑加成形式以及其鹽。這樣的溶劑加成形式的實例係例如水合物、醇化物等。

【0068】 如在以下描述的方法中製備的本發明的化合物可以合成為鏡像異構物的混合物形式，特別是鏡像異構物的外消旋混合物，該等鏡像異構物可以根據本領域中已知的拆分程序相互分離。一分離具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物的鏡像異構形式的方式涉及使用手性固定相的液相層析。所述純的立體化學異構形式還可以衍生自適當起始材料的相對應的純的立體化學異構形式，其前提係反應立體特異性地發生。較佳的是，如果特定立體異構物係所希望的，所述化合物將藉由製備的立體定向方法合成。該等方法將有利地使用鏡像異構物純的起始材料。

【0069】 本發明還包括本發明的同位素標記的化合物，該等同位素標記的化合物與在此列舉的那些相同，但是事實上一個或多個原

子由具有原子質量或質量數不同於自然中通常發現（或自然中發現的最多的那一個）的原子質量或質量數的原子所代替。

【0070】 在此所指定的任何具體的原子或元素的所有同位素和同位素混合物都被認為係在本發明的範圍之內，不論是天然存在的或是合成地產生的，具有天然豐度或呈同位素富集的形式。可以包含在本發明化合物中的示例性同位素包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素，諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br ，以及 ^{82}Br 。較佳的是，放射性同位素選自下組： ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 和 ^{18}F 。更較佳的是，該放射性同位素係 ^2H 。具體地說，氘化的化合物旨在包括在本發明的範圍內。

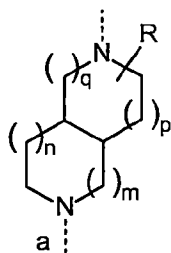
【0071】 本發明的某些同位素標記的化合物（例如，用 ^3H 和 ^{14}C 標記的那些）例如在底物組織分佈測定中可以用到的。氘化（ ^3H ）和碳-14（ ^{14}C ）同位素係有用的，因為它們使得製備和可檢測性變得容易。此外，用更重同位素（諸如氙）（即， ^2H ）取代可以提供由於更大的代謝穩定性而產生的某些治療優點（例如，增加的體內半衰期或降低的劑量需求）並且因此在一些環境下可以是較佳的。因此，在本發明的具體實施方式中， R^2 選自氫或氘，特別是氘。在另一個實施方式中， L^2 可以是 $>\text{C}(^2\text{H})_2$ 。正電子發射同位素（比如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 和 ^{18}F ）對於正電子發射斷層術（PET）研究係有用的。癌症中的PET成像在幫助定位和鑒別腫瘤，疾病的階段並確定合適的治療方法中有效用。人類癌細胞過量表現許多潛在的疾病特異性分子靶的受體或蛋白質。以高親和力和特異性結合腫瘤細胞上的這種受體或蛋白質的放射標記的示蹤劑具有診斷成像和靶向放射性核素治療的巨大潛力（Charron, Carlie L. 等人，Tetrahedron Lett. [四面體通訊] 2016, 57(37), 4119-4127）。另外，靶特異性PET放射性示蹤劑可以用作生物標誌物來檢查和評估病理學，例如藉由測量靶標表現和治療反應（Austin R. 等人，Cancer Letters [癌症通訊] (2016), doi: 10.1016/j.canlet.2016.05.008）。

【0072】 本發明特別涉及如在此定義的具有式 (I) 之化合物，及其互變異構物以及立體異構形式，其中

R^1 選自由以下各項組成之群組： CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 和 CF_3 ；

R^2 選自由以下各項組成之群組：氫和 CH_3 ；

L^1 係具有式 (a) 之7員至9員稠合的雜環



(a)

其中

a表示連接至噻吩并嘧啶基雜環的位置；

m等於0或1；

n等於0或1；

p等於0、1或2；

q等於0或1；

R選自由以下各項組成之群組：氫和側氧基；並且

-- L^2 - R^3 選自 (a)、(b)、(c)、(d) 或 (e)，其中

(a) L^2 選自由以下各項組成之群組： $>SO_2$ 、 $>CR^{4a}R^{4b}$ 、和
- $CHR^{4a}CHR^5$ -；其中

R^{4a} 選自由以下各項組成之群組：氫；- $C(=O)NR^{7a}R^{7b}$ ；

視情況被選自下組的取代基取代的 C_{1-4} 烷基，該組由以下各項組成：氟、-CN、- OR^8 、和- $NR^{9a}R^{9b}$ ；以及含有至少一個氮、氧或硫原子的C-連接的4員至7員非芳香族雜環基；

R^{4b} 選自由以下各項組成之群組：氫和甲基；或

R^{4a} 和 R^{4b} 連同它們所附接的碳原子一起形成 C_{3-5} 環烷基或含有氧原子的C-連接的4員至6員雜環基；

R^5 選自由以下各項組成之群組：氫；- OR^6 ；- $NR^{7a}R^{7b}$ ；
- $C(=O)NR^{7a}R^{7b}$ ；視情況被選自下組的取代基取代的 C_{1-4} 烷基，該組由以下各項組成：氟、-CN、- OR^8 、和- $NR^{9a}R^{9b}$ ；和含有至少一個氮、氧或

硫原子的C-連接的4員至7員非芳香族雜環基；其中

R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^8 、 R^{9a} 和 R^{9b} 各自獨立地選自由以下各項組成之群組：氫；視情況被選自下組的取代基取代的 C_{1-4} 烷基，該組由以下各項組成：氟、-CN和-C(=O)NR^{10a}R^{10b}；和被選自下組的取代基取代的 C_{2-4} 烷基，該組由以下各項組成：-OR¹¹和-NR^{10a}R^{10b}；其中

R^{10a} 、 R^{10b} 和 R^{11} 各自獨立地選自由以下各項組成之群組：氫； C_{1-4} 烷基；和含有至少一個氮、氧或硫原子的C-連接的4員至7員非芳香族雜環基；並且

R^3 選自由以下各項組成之群組：Ar；Het¹；Het²；和7員至10員飽和螺碳二環系統；或

(b) L^2 選自 $>CR^{4c}R^{4d}$ 和-CHR^{4c}CHR^{5a}-；其中 R^{4c} 、 R^{4d} 和 R^{5a} 各自獨立地選自由以下各項組成之群組：氫和 C_{1-4} 烷基；並且

R^3 選自由以下各項組成之群組：

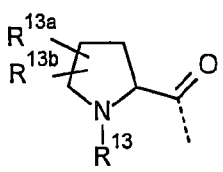
$$\begin{array}{c} R^{12a} \\ | \\ \text{---} \text{Si} \text{---} R^{12b} \\ | \\ R^{12c} \end{array} \quad \text{和} \quad \begin{array}{c} R^{12a} \\ | \\ \text{---} \text{Ge} \text{---} R^{12b} \\ | \\ R^{12c} \end{array}$$

；其中
 R^{12a} 、 R^{12b} 、和 R^{12c} 各自獨立地選自由以下各項組成之群組：

視情況被-OH或-NH₂取代基取代的 C_{1-6} 烷基；和-OC₁₋₆烷基；或

(c) --L²-R³係視情況被一個、兩個或三個氟取代基取代的 C_{1-6} 烷基；或

(d) --L²-R³係



，其中

R^{13} 選自由以下各項組成之群組：氫；視情況被氟或-CN取代基取代的 C_{1-4} 烷基；和被選自下組的取代基取代的 C_{2-4} 烷基，該組由以下各項組成：-OR¹⁴和-NR^{15a}R^{15b}；其中

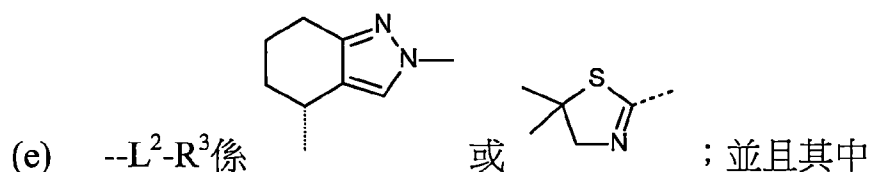
R^{14} 、 R^{15a} 和 R^{15b} 各自獨立地選自由以下各項組成之群組：氫；視情況被選自下組的取代基取代的 C_{1-4} 烷基，該組由以下各項組成：氟、-CN和-C(=O)NR^{16a}R^{16b}；被選自下組的取代基取代的 C_{2-4} 烷基，該組由以下各項組成：-OR¹⁷和NR^{16a}R^{16b}；以及含有至少一個氮、氧或硫原子的C-連接的4員至7員非芳香族雜環基；其中

R^{16a} 、 R^{16b} 和 R^{17} 各自獨立地選自由以下各項組成之群組：氫和 C_{1-4} 烷基；並且

R^{13a} 選自由以下各項組成之群組：氫、氟和 C_{1-4} 烷基；

R^{13b} 選自由以下各項組成之群組：氟、 $-OC_{1-4}$ 烷基和視情況被1、2或3個氟取代基取代的 C_{1-4} 烷基；或

R^{13a} 和 R^{13b} 與相同的碳原子結合並且一起形成 C_{3-5} 環烷基或含有氧原子的C-連接的4員至6員雜環基；或



Ar係苯基或萘基，其各自可以視情況被一個、兩個或三個取代基取代，每個取代基獨立地選自由以下各項組成之群組：鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-NR^{19a}R^{19b}$ 、和視情況被選自下組的取代基取代的 C_{1-4} 烷基，該組由以下各項組成：氟、 $-CN$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-NR^{21a}R^{21b}$ 、和 $-C(=O)NR^{21a}R^{21b}$ ；

Het¹係選自下組的單環雜芳基，該組由以下各項組成：吡啶基、4-、5-或6-噻啶基、吡嗪基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、4-或5-噻唑基、異噻唑基、和異噁唑基；或選自下組的二環雜芳基，該組由以下各項組成：咪唑并噻唑基、咪唑并咪唑基、苯并呋喃基、苯并苯硫基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、異苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、異苯并呋喃基、吲哚基、異吲哚基、呋喃基、二氫呋喃基、異二氫呋喃基、呋喃基、吡唑并吡啶基、吡唑并噻啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并吡嗪基、咪唑并噻吩基；其各自可以視情況被一個、兩個，或三個取代基取代，每個取代基各自獨立地選自由以下各項組成之群組：鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-NR^{19a}R^{19b}$ 、和視情況被選自下組的取代基取代的 C_{1-4} 烷基，該組由以下各項組成：氟、 $-CN$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-NR^{21a}R^{21b}$ 、和 $-C(=O)NR^{21a}R^{21b}$ ；並且

Het²係視情況被一個、兩個或三個取代基取代的非芳香族雜環基，每個取代基獨立地選自由以下各項組成之群組：鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-NR^{19a}R^{19b}$ 、和視情況被選自下組的取代基取代的 C_{1-4} 烷基，該組由以下各項組成：氟、 $-CN$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-NR^{21a}R^{21b}$ 、和 $-C(=O)NR^{21a}R^{21b}$ ；

其中

R^{18} 、 R^{19a} 、 R^{19b} 、 R^{20} 、 R^{21a} 、和 R^{21b} 各自獨立地選自由以下各項組成之群組：氫；視情況被選自下組的取代基取代的 C_{1-4} 烷基，該組由以下各項組成：氟和 $-C(=O)NR^{22a}R^{22b}$ ；和被選自下組的取代基取代的 C_{2-4} 烷基，該組由以下各項組成： $-OR^{23}$ 和 $-NR^{22a}R^{22b}$ ；其中

R^{22a} 、 R^{22b} 和 R^{23} 各自獨立地選自由以下各項組成之群組：氫； C_{1-4} 烷基；以及含有至少一個氮、氧或硫原子的C-連接的4員至7員非芳香族雜環基；

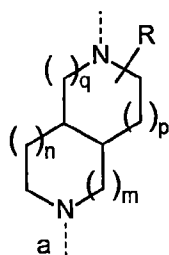
及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0073】 本發明特別涉及如在此定義的具有式 (I) 之化合物，及其互變異構物以及立體異構形式，其中

R^1 選自由以下各項組成之群組： CF_3 ；

R^2 選自由以下各項組成之群組：氫；

L^1 係具有式 (a) 之7員至9員稠合的雜環



(a)

其中

a表示連接至噻吩并嘧啶基雜環的位置；

m等於0或1；

n等於0或1；

p等於0、1或2；

q等於0或1；

R選自由以下各項組成之群組：氫和側氧基；並且

-- L^2-R^3 選自 (a)、(b)、(c) 或 (d)，其中

(a) L^2 選自由以下各項組成之群組： $>SO_2$ 、 $>CR^{4a}R^{4b}$ 、和

-CHR^{4a}CHR⁵-；其中

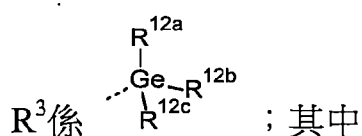
R^{4a}選自由以下各項組成之群組：氫和C₁₋₄烷基；

R^{4b}係氫；或

R⁵選自由以下各項組成之群組：氫和C₁₋₄烷基；並且

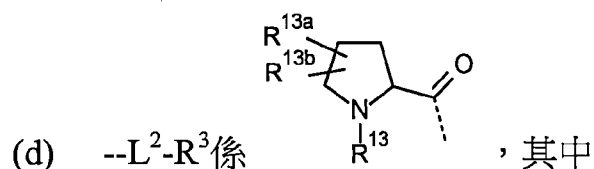
R³選自由以下各項組成之群組：Ar；Het¹；和Het²；或

(b) L²係 >CR^{4c}R^{4d}；其中R^{4c}和R^{4d}係氫；並且



R^{12a}、R^{12b}、和R^{12c}係C₁₋₆烷基；或

(c) --L²-R³係視情況被一個、兩個或三個氟或-OH取代基取代的C₁₋₆烷基；或



R¹³係氫；並且

R^{13a}係氫；

R^{13b}係氫；或

R^{13a}和R^{13b}與相同的碳原子結合並且一起形成C₃₋₅環烷基；

Ar係可以視情況被一個、兩個，或三個取代基取代的苯基，每個取代基各自獨立地選自鹵素；

Het¹係選自下組的單環雜芳基，該組由以下各項組成：吡啶基、4-、5-或6-嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、吡咯基、呋喃基、4-或5-噁唑基、異噁唑基、和異噻唑基；其各自可以視情況被一個、兩個，或三個取代基取代，每個取代基各自獨立地選自由以下各項組成之群組：鹵素、-CN、-OR¹⁸、-NR^{19a}R^{19b}、C₃₋₆環烷基、和視情況被選自下組的取代基取代的C₁₋₄烷基，該組由以下各項組成：-OR²⁰、和-NR^{21a}R^{21b}；並且

Het²係視情況被一個、兩個，或三個取代基取代的非芳香族雜環基，每個取代基各自獨立地選自由以下各項組成之群組：鹵素、-OR¹⁸、

$-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{Ar}^2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}^3$ 、和 $-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}^4$ ；

Ar^2 係苯基；

Het^3 係吡啶基；

Het^4 係氧雜環丁烷基，或四氫吡喃基；

其中

R^{18} 、 R^{20} 、 R^{21a} 、和 R^{21b} 各自獨立地選自由以下各項組成之群組：

氫；和 C_{1-4} 烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物；

本發明特別涉及如在此定義的具有式 (I) 之化合物，及其互變異構物以及立體異構形式，其中

(a) L^2 選自由以下各項組成之群組： $>\text{SO}_2$ 、 $>\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 、和 $-\text{CHR}^{4a}\text{CHR}^5-$ ；其中

R^{4a} 選自由以下各項組成之群組：氫； $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ ；

視情況被選自下組的取代基取代的 C_{1-4} 烷基，該組由以下各項組成：氟、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^8$ 、和 $-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ ；和含有至少一個氮、氧或硫原子的C-連接的4員至7員非芳香族雜環基；

R^{4b} 選自由以下各項組成之群組：氫和甲基；或

R^{4a} 和 R^{4b} 連同它們所附接的碳原子一起形成 C_{3-5} 環烷基或含有氧原子的C-連接的4員至6員雜環基；

R^5 選自由以下各項組成之群組：氫； $-\text{OR}^6$ ； $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ ；

$-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ ；視情況被選自下組的取代基取代的 C_{1-4} 烷基，該組由以下各項組成：氟、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^8$ 、和 $-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ ；和含有至少一個氮、氧或硫原子的C-連接的4員至7員非芳香族雜環基；其中

R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^8 、 R^{9a} 和 R^{9b} 各自獨立地選自由以下各項組成之群組：氫；視情況被選自下組的取代基取代的 C_{1-4} 烷基，該組由以下各項組成：氟、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ ；並且被選自下組的取代基取代的 C_{2-4} 烷基，該組由以下各項組成： $-\text{OR}^{11}$ 和 $-\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ ；其中

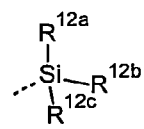
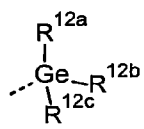
R^{10a} 、 R^{10b} 和 R^{11} 各自獨立地選自由以下各項組成之群組：氫和 C_{1-4} 烷基；並且

R^3 選自由以下各項組成之群組： Ar ； Het^1 ； Het^2 ；和7員至10-員飽

和螺碳二環系統；或

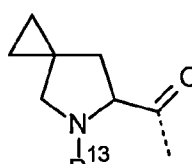
(b) L^2 選自 $>CR^{4c}R^{4d}$ 、和 $-CHR^{4c}CHR^{5a}-$ ；其中 R^{4c} 、 R^{4d} 和 R^{5a} 各自獨立地選自由以下各項組成之群組：氫；和

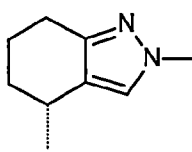
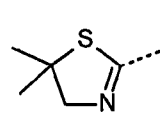
C_{1-4} 烷基；並且

R^3 選自由以下各項組成之群組：和；其中 R^{12a} 、 R^{12b} 、和 R^{12c} 各自獨立地選自由以下各項組成之群組：

視情況被-OH或-NH₂取代基取代的 C_{1-6} 烷基；或

(c) $--L^2-R^3$ 係視情況被一個、兩個或三個氟取代基取代的 C_{1-6} 烷基；或

(d) $--L^2-R^3$ 係，其中 R^{13} 係氫；或

(e) $--L^2-R^3$ 係或；並且其中

Ar係視情況被一個、兩個或三個取代基取代的苯基，每個取代基獨立地選自由以下各項組成之群組：鹵素，-CN，和視情況被選自下組的取代基取代的 C_{1-4} 烷基，該組由以下各項組成：氟、-CN、-OR²⁰、-NR^{21a}R^{21b}、和-C(=O)NR^{21a}R^{21b}；

Het¹係選自下組的單環雜芳基，該組由以下各項組成：吡啶基、4-、5-或6-嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、4-或5-噁唑基、異噁唑基、和異噁唑基；其各自可以視情況被一個、兩個，或三個取代基取代，每個取代基各自獨立地選自由以下各項組成之群組：鹵素、-CN、和視情況被選自下組的取代基取代的 C_{1-4} 烷基，該組由以下各項組成：氟、-CN、-OR²⁰、-NR^{21a}R^{21b}、和-C(=O)NR^{21a}R^{21b}；並且

Het²係選自氮雜環丁烷基、吡咯啶基和哌啶基的非芳香族雜環基；

其中

R^{20} 、 R^{21a} 、和 R^{21b} 各自獨立地選自由以下各項組成之群組：氫和 C_{1-4} 烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0074】 本發明特別涉及如在此定義的具有式 (I) 之化合物，及其互變異構物以及立體異構形式，其中

R^1 係 CF_3 ；

(a) L^2 係 $>CR^{4a}R^{4b}$ ；其中

R^{4a} 選自由以下各項組成之群組：氫； $-C(=O)NR^{7a}R^{7b}$ ； C_{1-4} 烷基；和含有至少一個氮、氧或硫原子的C-連接的4員至7員非芳香族雜環基；並且

R^{4b} 選自由以下各項組成之群組：氫和甲基；其中

R^{7a} 和 R^{7b} 各自獨立地選自由以下各項組成之群組：氫； C_{1-4} 烷基；和被選自下組的取代基取代的 C_{2-4} 烷基，該組由以下各項組成： $-OR^{11}$ 和 $-NR^{10a}R^{10b}$ ；其中

R^{10a} 、 R^{10b} 和 R^{11} 各自獨立地選自由以下各項組成之群組：氫和 C_{1-4} 烷基；並且

R^3 選自由以下各項組成之群組：Ar；Het¹；和7員至10員飽和螺碳二環系統；或

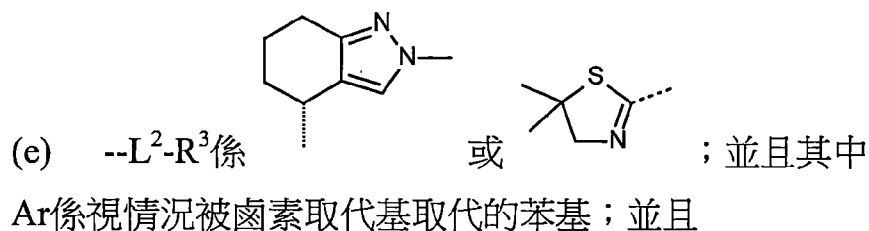
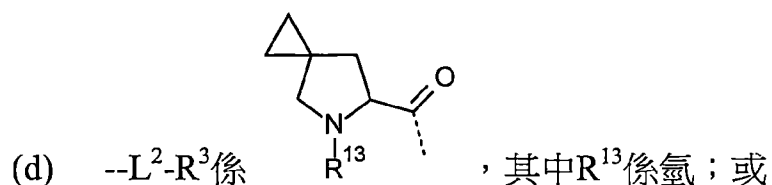
(b) L^2 係 $>CR^{4c}R^{4d}$ ，其中 R^{4c} 和 R^{4d} 各自獨立地選自由以下各項組成之群組：氫；和 C_{1-4} 烷基；並且

R^3 選自由以下各項組成之群組：

$$\begin{array}{c} R^{12a} \\ | \\ \cdots Si - R^{12b} \\ | \\ R^{12c} \end{array} \quad \text{和} \quad \begin{array}{c} R^{12a} \\ | \\ \cdots Ge - R^{12b} \\ | \\ R^{12c} \end{array} ; \text{其中}$$

R^{12a} 、 R^{12b} 、和 R^{12c} 各自獨立地選自由以下各項組成之群組：視情況被 $-NH_2$ 取代基取代的 C_{1-6} 烷基；或

(c) $--L^2-R^3$ 係視情況被一個、兩個或三個氟取代基取代的 C_{1-6} 烷基；或



Het¹ 係選自下組的單環雜芳基，該組由以下各項組成：吡啶基、4-、5-或6-嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、和4-或5-噻唑基；其各自可以視情況被一個或兩個取代基取代，每個取代基各自獨立地選自由以下各項組成之群組：鹵素和視情況被選自下組的取代基取代的C₁₋₄烷基，該組由以下各項組成： $-CN$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-NR^{21a}R^{21b}$ 、和 $-C(=O)NR^{21a}R^{21b}$ ；其中

R^{20} 、 R^{21a} 、和 R^{21b} 各自獨立地選自由以下各項組成之群組：氫和C₁₋₄烷基；

及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0075】 本發明特別涉及如在此定義的具有式 (I) 之化合物，及其互變異構物以及立體異構形式，其中

R^1 係 CF_3 ；

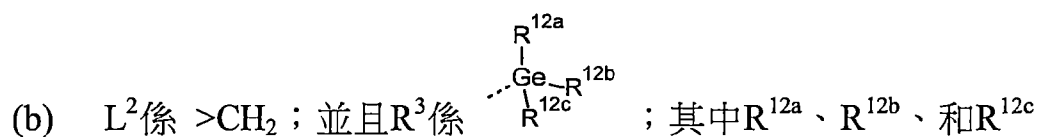
L^1 係如在此描述的具有式 (a) 之7員至9員稠合的雜環，其中
 m 等於0或1；

n 等於0或1；

p 係1，並且 q 係0；

R 係氫；並且

(a) L^2 係 $>CH_2$ ；並且 R^3 係Ar；或Het¹；或



各自獨立地選自C₁₋₆烷基；或

(c) --L²-R³係視情況被一個、兩個或三個氟取代基取代的C₁₋₆烷基；其中

Ar係視情況被鹵素取代基取代的苯基；並且

Het¹係選自下組的單環雜芳基，該組由以下各項組成：吡啶基、4-、5-或6-嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、和4-或5-噁唑基；其各自可以視情況被鹵素或C₁₋₄烷基取代基取代；

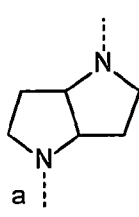
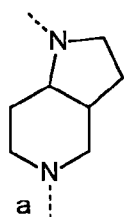
及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物；

【0076】 本發明特別涉及如在此定義的具有式 (I) 之化合物，及其互變異構物以及立體異構形式，其中

R¹係CF₃；

R²係氫；

L¹係具有式 (a-1) 或 (a-2) 之8員至9員稠合的雜環



(a-1)

(a-2)

(a) L²係 >CH₂；並且R³係Ar；或Het¹；或

(b) L²係 >CH₂；並且R³係-Ge(CH₃)₃；其中

Ar係視情況被鹵素取代基取代的苯基；並且

Het¹係選自下組的單環雜芳基，該組由以下各項組成：吡啶基、4-、5-或6-嘧啶基、吡咯基、吡唑基、和4-或5-噁唑基；其各自可以視情況被鹵素或C₁₋₄烷基取代基取代；

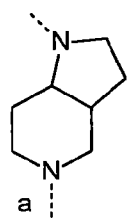
及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物；

【0077】 本發明特別涉及如在此定義的具有式 (I) 之化合物，及其互變異構物以及立體異構形式，其中

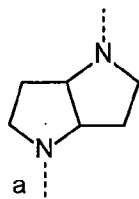
R¹係CF₃；

R²係氫；

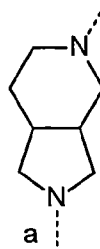
L¹係具有式 (a-1)、(a-2) 或 (a-3) 之8員至9員稠合的雜環



(a-1)



(a-2)



(a-3)

(a) L^2 係 $>CH_2$ ；並且 R^3 係Ar；Het¹；或Het²；或

(b) L^2 係 $>CH_2$ ；並且 R^3 係-Ge(CH₃)₃；或

(c) $--L^2-R^3$ 係C₁₋₆烷基；

其中

Ar係視情況被鹵素取代基取代的苯基；並且

Het¹係選自下組的單環雜芳基，該組由以下各項組成：吡啶基、4-、5-或6-嘧啶基、吡咯基、吡唑基、和4-或5-噻唑基；其各自可以視情況被鹵素、OR¹⁸或C₁₋₄烷基取代基取代；

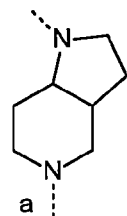
Het²係選自下組的非芳香族雜環基，該組由以下各項組成：4-哌啶基和4-四氫哌喃基；

R¹⁸係氫或C₁₋₄烷基；

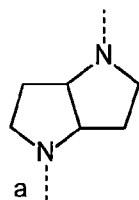
及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物。

【0078】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中

L^1 係具有式 (a-1) 或 (a-2) 之8員至9員稠合的雜環

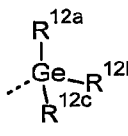


(a-1)



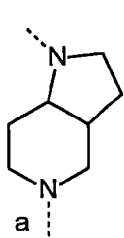
(a-2)

$L^2 > CH_2$ ；並且 R^3 係Ar或Het¹；或

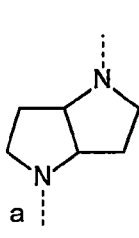
L^2 係 $>CH_2$ ，並且 R^3 係 ；其中 R^{12a} 、 R^{12b} 、和 R^{12c} 各自獨立地選自 C_{1-6} 烷基。

【0079】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中

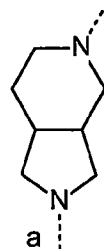
L^1 係具有式 (a-1)、(a-2) 或 (a-3) 之8員至9員稠合的雜環



(a-1)

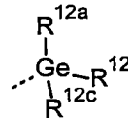


(a-2)



(a-3)

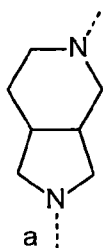
$L^2 > CH_2$ ；並且 R^3 係Ar、Het¹或Het²；或

L^2 係 $>CH_2$ ，並且 R^3 係 ；其中 R^{12a} 、 R^{12b} 、和 R^{12c} 各自獨立地選自 C_{1-6} 烷基；或

-- L^2-R^3 係 C_{1-6} 烷基。

【0080】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中

L^1 係具有式 (a-3) 之8員至9員稠合的雜環

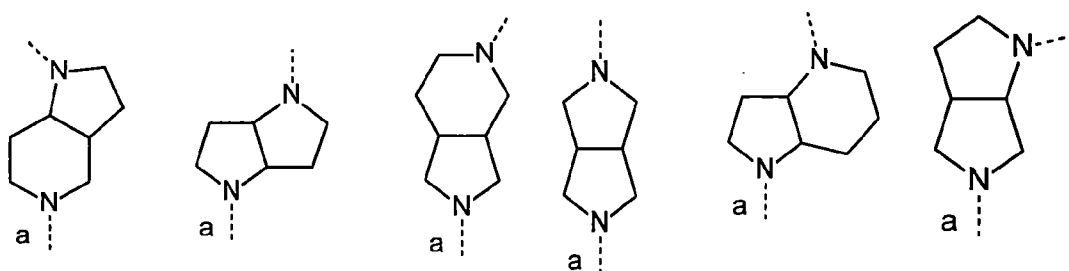


(a-3)

。

【0081】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中

L^1 係具有式 (a-1)、(a-2)、(a-3)、(a-4)、(a-5)、(a-6)、(a-7)、(a-8)、(a-9)、(a-10) 或 (a-11) 之8員至9員稠合的雜環



(a-1)

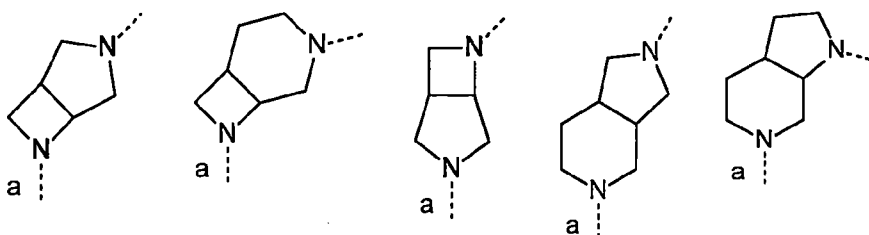
(a-2)

(a-3)

(a-4)

(a-5)

(a-6)



(a-7)

(a-8)

(a-9)

(a-10)

(a-11)

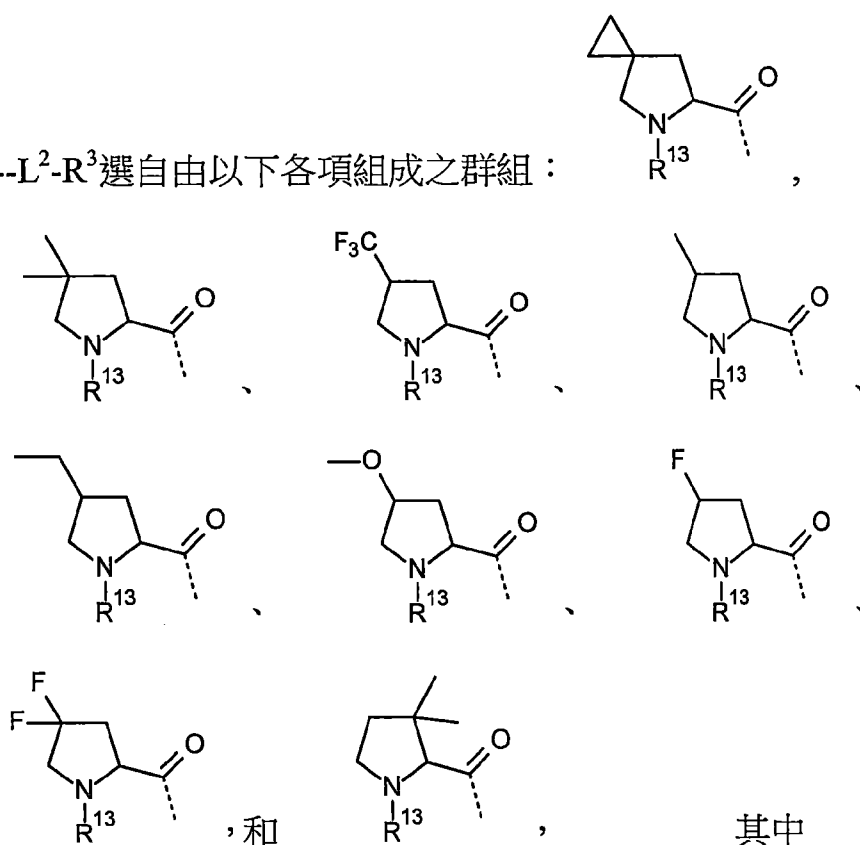
。

【0082】 本發明的另一個實施方式涉及任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中以下限制中的一者或多者適用：

- (a) R^1 係 CF_3 ；
- (b) R^2 係氫；
- (c) m 係0或1； n 係1； p 係1並且 q 係0；
- (d) L^1 係(a-1)；
- (e) L^1 係(a-2)；
- (f) L^2 係 $>CH_2$ ；

(g) R^3 係 Ar 或 Het¹；

(h) $-L^2-R^3$ 選自由以下各項組成之群組：

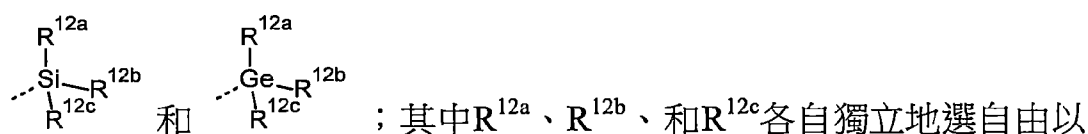


R^{13} 選自由以下各項組成之群組：氫；視情況被氟或-CN取代基取代的C₁₋₄烷基；和被選自下組的取代基取代的C₂₋₄烷基，該組由以下各項組成： $-OR^{14}$ 和 $-NR^{15a}R^{15b}$ ；其中

R^{14} 、 R^{15a} 和 R^{15b} 各自獨立地選自由以下各項組成之群組：氫；視情況被選自下組的取代基取代的C₁₋₄烷基，該組由以下各項組成：氟、-CN、和 $-C(=O)NR^{16a}R^{16b}$ ；被選自下組的取代基取代的C₂₋₄烷基，該組由以下各項組成： $-OR^{17}$ 和 $-NR^{16a}R^{16b}$ ；和含有至少一個氮、氧或硫原子的C-連接的4員至7員非芳香族雜環基；其中

R^{16a} 、 R^{16b} 和 R^{17} 各自獨立地選自由以下各項組成之群組：氫和C₁₋₄烷基；

(i) $-L^2R^3$ 係 $-CH_2R^3$ ，其中 R^3 選自由以下各項組成之群組：



下各項組成之群組：視情況被-NH₂取代的C₁₋₆烷基；

(j) Ar係視情況被一個或兩個取代基取代的苯基，每個取代基各自獨立地選自由以下各項組成之群組：鹵素和視情況被選自下組的取代基取代的C₁₋₄烷基，該組由以下各項組成：-CN、-OR²⁰、-NR^{21a}R^{21b}、和-C(=O)NR^{21a}R^{21b}；其中R²⁰、R^{21a}、和R^{21b}各自獨立地選自由以下各項組成之群組：氫和C₁₋₄烷基；

(k) Ar係視情況被一個或兩個鹵素取代基取代的苯基；

(l) Ar係視情況被鹵素取代基取代的苯基；

(m) Het¹係選自下組的單環雜芳基，該組由以下各項組成：吡啶基、咪啶基、吡咯基、4-或5-噻啶基、吡啶基、嗒吡基、4-、5-或6-嘧啶基、和吡嗪基，其各自可以視情況被一個或兩個取代基取代，每個取代基各自獨立地選自由以下各項組成之群組：鹵素和視情況被選自下組的取代基取代的C₁₋₄烷基，該組由以下各項組成：-CN、-OR²⁰、-NR^{21a}R^{21b}、和-C(=O)NR^{21a}R^{21b}；

其中R²⁰、R^{21a}、和R^{21b}各自獨立地選自由以下各項組成之群組：氫和C₁₋₄烷基；

(n) Het¹係選自下組的單環雜芳基，該組由以下各項組成：吡啶基、咪啶基、吡咯基、4-或5-噻啶基、吡啶基、嗒吡基、4-、5-或6-嘧啶基、和吡嗪基，其各自可以視情況被一個或兩個取代基取代，每個取代基各自獨立地選自由以下各項組成之群組：鹵素和C₁₋₄烷基；

(o) Het¹係選自下組的單環雜芳基，該組由以下各項組成：吡啶基、吡咯基、4-或5-噻啶基、吡啶基、和4-、5-或6-嘧啶基，其各自可以視情況被一個或兩個取代基取代，每個取代基各自獨立地選自由以下各項組成之群組：鹵素和C₁₋₄烷基；

(p) Het¹係選自下組的單環雜芳基，該組由以下各項組成：吡啶基、吡咯基、4-或5-噻啶基、吡啶基、和4-、5-或6-嘧啶基，其各自可以視情況被鹵素或C₁₋₄烷基取代。

【0083】 在一個實施方式中、本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中m、n、q和p中至少一個不是0。

【0084】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中

m等於1；

n等於0；

p等於1；

q等於1。

【0085】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中m係1。

【0086】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中n係1。

【0087】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中p係1或2。

【0088】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中q係1。

【0089】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中R¹係CF₃。

【0090】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中R¹係CF₃，並且其中R²係氫。

【0091】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中

R¹係CF₃；R²係氫；

m等於1；

n等於0；

p等於1；

q等於1。

【0092】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中Ar係根據其他實施方式中任一項視情況被取代的苯基。

【0093】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中 $--L^2-R^3$ 係 (a)。

【0094】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中 $--L^2-R^3$ 係 (b)。在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中 $--L^2-R^3$ 係 (c)。

【0095】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中 $--L^2-R^3$ 係 (d)。

【0096】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中 $--L^2-R^3$ 係 (e)。

【0097】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中 $--L^2-R^3$ 係 (a)； R^3 係Het¹或Het²。

【0098】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中 $--L^2-R^3$ 係 (a)； R^3 係Het¹。

【0099】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中

Ar係苯基，該苯基可以視情況被一個、兩個，或三個取代基取代，每個取代基各自獨立地選自由以下各項組成之群組：鹵素、-CN、-OR¹⁸、-NR^{19a}R^{19b}、和視情況被選自下組的取代基取代的C₁₋₄烷基，該組由以下各項組成：氟、-CN、-OR²⁰、-NR^{21a}R^{21b}、和-C(=O)NR^{21a}R^{21b}；

Het¹係選自下組的單環雜芳基，該組由以下各項組成：吡啶基、4-、5-或6-嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、4-或5-噁唑基、異噁唑基、和異噁唑基；其各自可以視情況被一個、兩個，或三個取代基取代，每個取代基各自獨立地選自由以下各項組成之群組：鹵素、-CN、-OR¹⁸、-NR^{19a}R^{19b}、C₃₋₆環烷基、和視情況被選自下組的取代基取代的C₁₋₄烷基，該組由以下各項組成：氟、-CN、-OR²⁰、-NR^{21a}R^{21b}、和-C(=O)NR^{21a}R^{21b}；並且

Het²係視情況被一個、兩個，或三個取代基取代的非芳香族雜環基，每個取代基各自獨立地選自由以下各項組成之群組：鹵素、-CN、-OR¹⁸、-NR^{19a}R^{19b}、-C(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)-O-C₁₋₆烷基、-C(=O)-C₃₋₆環烷基、-C(=O)-Ar²、-C(=O)-Het³、-C(=O)-Het⁴、和視情況被選自下組的取代基取代的C₁₋₄烷基，該組由以下各項組成：氟、-CN、-OR²⁰、-NR^{21a}R^{21b}、和-C(=O)NR^{21a}R^{21b}。

【0100】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中

R¹係CF₃；

R²係氫；

m等於1；n等於0；p等於1；q等於1；

R係氫。

【0101】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中

R¹係CF₃；

R²係氫；

m等於1；n等於0；p等於1；q等於1；

R係氫；

L^2 係 $>CR^{4a}R^{4b}$ ； R^3 係Het¹或Het²；或-- L^2 - R^3 係C₁₋₆烷基。

【0102】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中

R^1 係CF₃；

R^2 係氫；

m等於1；n等於0；p等於1；q等於1；

R係氫；

L^2 係 $>CR^{4a}R^{4b}$ ； R^3 係Het¹或Het²；或-- L^2 - R^3 係C₁₋₆烷基；

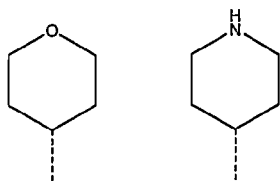
R^{4a} 和 R^{4b} 係氫。

【0103】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中Het²係哌啶基或四氫哌喃基，其各自視情況被如在其他實施方式中所述的一個、兩個，或三個取代基取代。

【0104】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的那些具有式 (I) 之化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中Het²係視情況被如在其他實施方式中所述的一個、兩個，或三個取代基取代的單環雜環基。

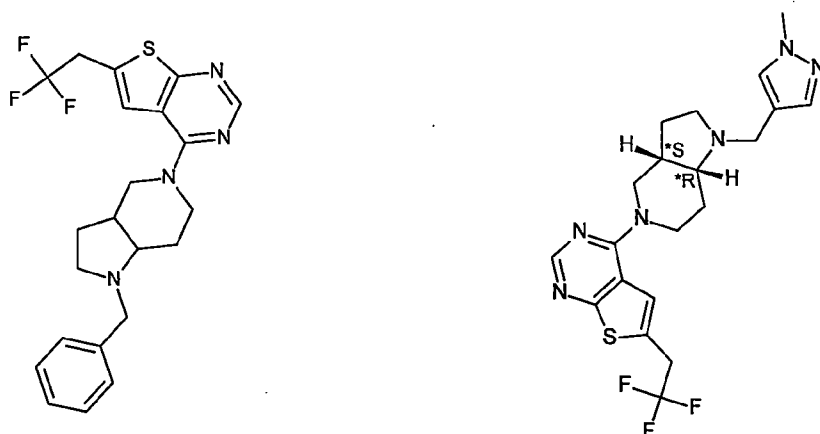
【0105】 在一個實施方式中，本發明涉及任何其他實施方式中所提及的具有式 (I) 之那些化合物及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，或其任何子組，其中

Het²係非芳香族雜環基，選自以下各項：



其各自如在其他實施方式中描述的視情況被一個、兩個或三個取代基取代。

【0106】 具有式 (I) 之具體的化合物係：



包括立體異構形式、其藥學上可接受的鹽，特別是其鹽酸鹽形式，及其溶劑化物。

【0107】 具有式 (I) 之具體的化合物係化合物70、71B、36、87和102，包括立體異構形式、其藥學上可接受的鹽，特別是其鹽酸鹽，及其溶劑化物。

【0108】 具有式 (I) 之具體的化合物係化合物70、71B、36、87和102。

【0109】 在一個實施方式中，具有式 (I) 之化合物選自由以下各項組成之群組：任何示例性化合物、

及其游離鹼、藥學上可接受的加成鹽以及溶劑化物。

【0110】 以上指示的實施方式的所有可能組合都視為包涵在本發明的範圍內。

用於製備具有式 (I) 之化合物之方法

【0111】 在這一部分中，如在所有其他部分中，除非上下文另有說明，否則提及式 (I) 還包括所有其他的子組和其實例，如在此所定義的。

【0112】 具有式 (I) 之化合物的一些典型實例的一般製備在下文以及在具體實例中進行了描述，並且通常製備自可商購的或藉由熟習該項技術者常用的標準合成過程製備的起始材料。以下方案僅意在代表本發明的實例並且決不意在係本發明的限制。

【0113】 可替代地，還可以藉由將如在下面的通用方案中所描述的類似反應試驗方案與有機化學領域的普通技術人員常用的標準合

成過程組合來製備本發明的化合物。

【0114】 技術人員將認識到，在方案中描述的反應中，儘管並不總是明確地顯示，但是保護在終產物中所希望的反應性官能團（例如羥基、胺基、或羧基基團）可能是必要的，以避免它們參與所不希望的反應。例如在方案1中，可以用三級丁氧基羰基保護基團保護在L¹ 7-至9-稠合雜環上的NH部分。通常，可根據標準實踐使用常規保護基團。可使用本領域已知的方法在方便的後續階段除去保護基團。這在具體的實例中進行說明。

【0115】 技術人員將認識到，在方案裡所描述的反應中，在惰性氣氛（例如像在N₂氣氛下）下進行反應或許是可取的或必要的。

【0116】 技術人員將清楚的是，可能需要在反應處理（指的是分離和純化化學反應的一種或多種產物所必須的一系列操作，例如像淬滅、柱層析、萃取）前，冷卻反應混合物。

【0117】 技術人員將認識到，在攪拌下加熱該反應混合物可增加反應產出。在一些反應中，可使用微波加熱替代常規的加熱以縮短整個反應時間。

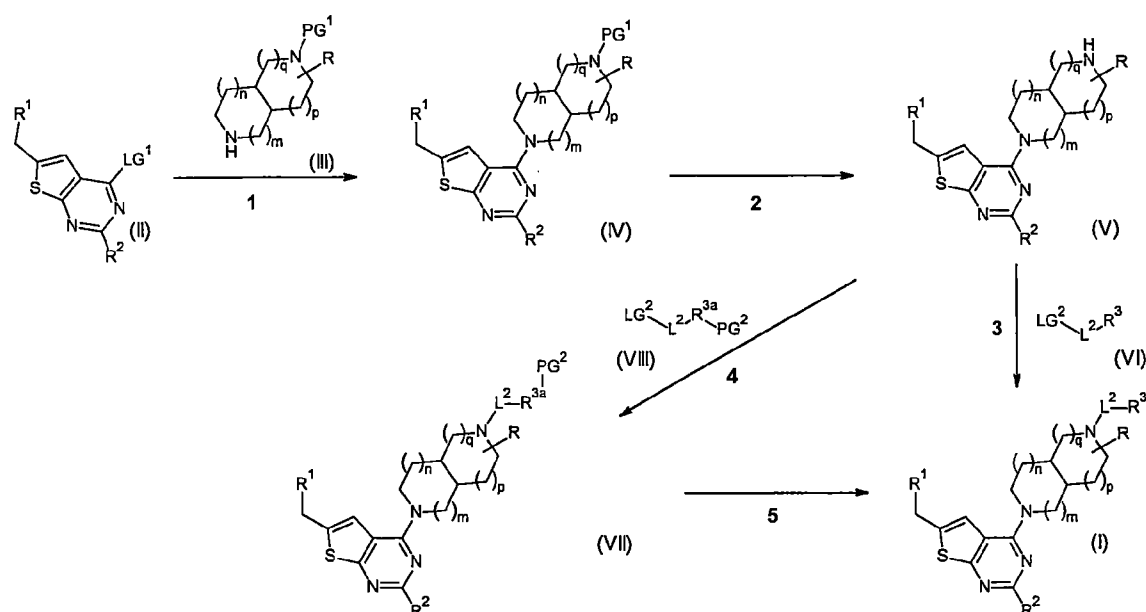
【0118】 熟練人員將認識到在以下方案中示出的另一序列的化學反應也可能導致所希望的式 (I) 之化合物。

【0119】 熟練人員將認識到，在以下方案中示出的中間體和最終化合物可以根據熟習該項技術者眾所周知的方法進一步功能化。在此描述的中間體和化合物可以按游離形式或呈鹽形式進行分離。

方案1

【0120】 通常，具有式 (I) 之化合物（其中所有的變數根據本發明的範圍進行定義）可以根據以下反應方案1進行製備。在方案1中，LG¹和LG²各自表示合適的離去基團，例如像鹵素；PG¹表示合適的保護基團，例如像三級丁氧基羰基；R^{3a}-PG²表示如在式 (I) 中定義的具有適當的保護基團（例如像三級丁氧基羰基）的R³（當R³取代基帶有胺基集團）。在方案1中所有的其他變數都根據本發明的範圍進行定義。

在方案1中，以下反應條件適用：



1：在合適的溫度（例如像在90°C下）下，在合適的鹼（例如像二異丙基乙胺）的存在下，在合適的溶劑（例如像乙腈或異丙醇）中。

2：在合適的溫度範圍（例如像從0°C至室溫）下，在適當的裂解條件（例如像酸，如HCl或三氟乙酸）的存在下，在適當的溶劑（如乙腈或二氯甲烷或甲醇）中（當PG¹係三級丁氧基羰基時）；

3：在合適的溫度（例如像室溫）下，在合適的鹼（例如像碳酸鉀或二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯）的存在下，在合適的溶劑（例如像乙腈、二甲基甲醯胺或二甲亞砷）中；

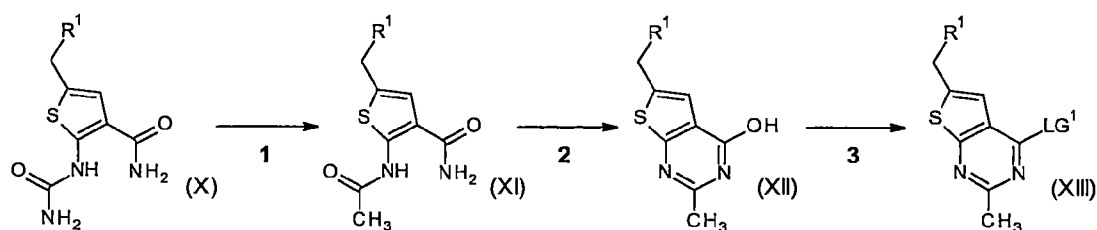
4：在合適的溫度（例如像室溫）下，在合適的鹼（例如像碳酸鉀或二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯）的存在下，在合適的溶劑（例如像乙腈、二甲基甲醯胺或二甲亞砷）中；

5：在合適的反應溫度範圍（例如像從0°C至室溫）下，在合適的裂解條件（例如像酸，比如HCl或三氟乙酸）的存在下，在合適的溶劑（比如乙腈、二噁呋喃或甲醇）中，當PG²係三級丁氧基羰基。

方案2

【0121】 具有式 (II) 之中間體（其中R²係甲基）可以根據以下反應方案2製備，其中LG¹表示適當的離去基團（例如像鹵素或甲磺醯基）。在方案2中所有的其他變數都根據本發明的範圍進行定義。

在方案2中，以下反應條件適用：



1：在合適的溫度（例如像在回流溫度下）下，在乙酸酐和適當的鹼（例如像三甲胺）的存在下，在適當的溶劑（例如像甲苯）中；

2：在合適的溫度（例如像在回流溫度下）下，在適當的鹼（如氫氧化鉀）的存在下，在適當的溶劑（例如像乙醇）中；

3：在適當的反應條件下以形成離去基團（例如像氯），例如藉由在合適的溫度（如110°C）下用三氯磷醯進行反應。

【0122】 將理解的是，在存在適當官能團時，具有不同式的化合物或用於其製備的任何中間體可以藉由一種或多種標準合成方法採用縮合、取代、氧化、還原或裂解反應來進一步衍生。具體取代方法包括常規烷基化、芳基化、雜芳基化、醯化、磺醯化、鹵化、硝化、甲醯化以及偶合程序。

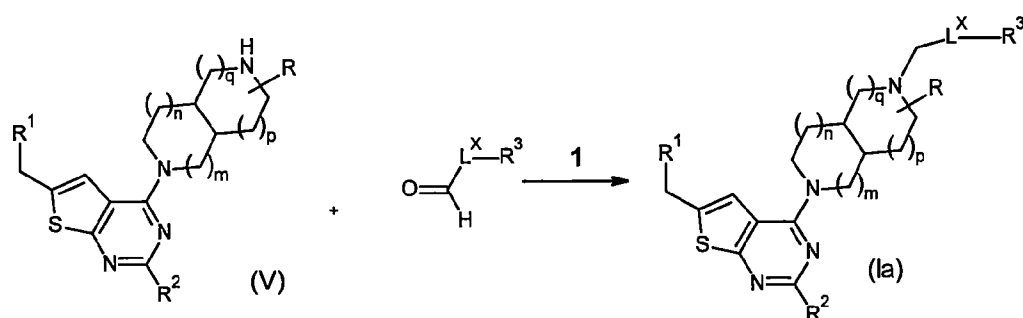
【0123】 具有式 (I) 之化合物能以鏡像異構物的可以遵循領域已知的拆分程序與彼此分離的外消旋混合物形式合成。具有式 (I) 之外消旋化合物（含有基礎氮原子）可藉由與合適的手性酸反應而轉化成相應的非鏡像異構鹽形式。所述非鏡像異構鹽形式隨後例如藉由選擇性或分步結晶法分離，且藉由鹼使鏡像異構物從其中釋出。分離具有式 (I) 之化合物的鏡像異構形式的替代性方式涉及使用手性固定相的液相層析法。所述純的立體化學異構形式還可以衍生自適當起始材料的相對應的純的立體化學異構形式，其前提係反應立體特異性地發生。

【0124】 在本發明的化合物的製備中，中間體的遠端官能團（例如一級或二級胺）的保護可能是必需的。這樣的保護的需要將取決於遠端官能團的性質和製備方法的條件而不同。適合的胺基保護基（NH-Pg）包括乙醯基、三氟乙醯基、三級丁氧基羰基（BOC）、苯甲氧基羰基（CBz）以及9-芴基亞甲基氧基羰基（Fmoc）。這樣的保護的需要容易由熟習該項技術者確定。關於保護基和其用途的一般說明，

參見T. W. Greene和P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* [有機合成中的保護基], 第4版, 威利出版社, 霍博肯 (Hoboken), 新澤西 (New Jersey), 2007。

方案3

【0125】 通常, 具有式 (I) 之化合物 (其中所有的變數根據本發明的範圍進行定義) 可以根據以下反應方案3進行製備。在方案3中, L^x 係 L^2 , 該 L^2 經 CH_2 基團 (該 CH_2 基團也是 L^2 的一部分) 附接至 L^1 。在方案3中所有的其他變數都根據本發明的範圍進行定義。在方案3中, 以下反應條件適用:

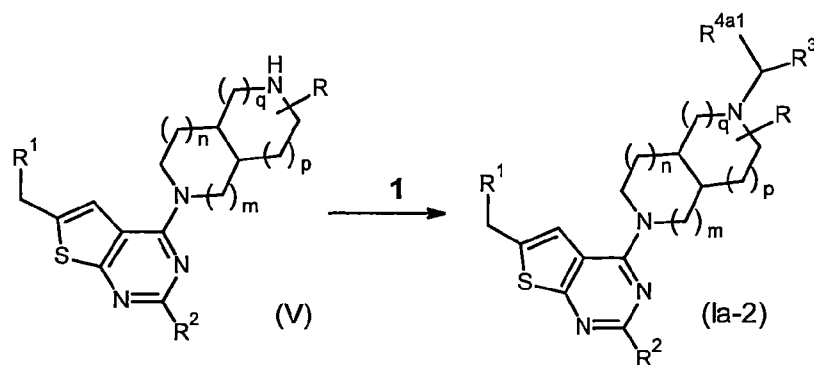


1: 在合適的溫度 (例如室溫) 下, 視情況在合適的酸 (例如像乙酸) 的存在下, 在合適的溶劑 (如THF、或二氯甲烷, 或二氯甲烷和甲醇的混合物) 中, 隨後添加合適的還原劑 (例如像 $NaBH(OAc)_3$), 在合適的溫度 (例如室溫) 下, 在合適的溶劑 (如THF、或二氯甲烷, 或二氯甲烷和甲醇的混合物) 中, 產出具有式 (Ia) 之化合物。

【0126】 可替代地, 步驟1可以在合適的催化劑 (如鉑氧化物) 的存在下, 在合適的溶劑 (例如像乙醇), 在合適的溫度 (例如像 $60^\circ C$) 下進行;

方案4

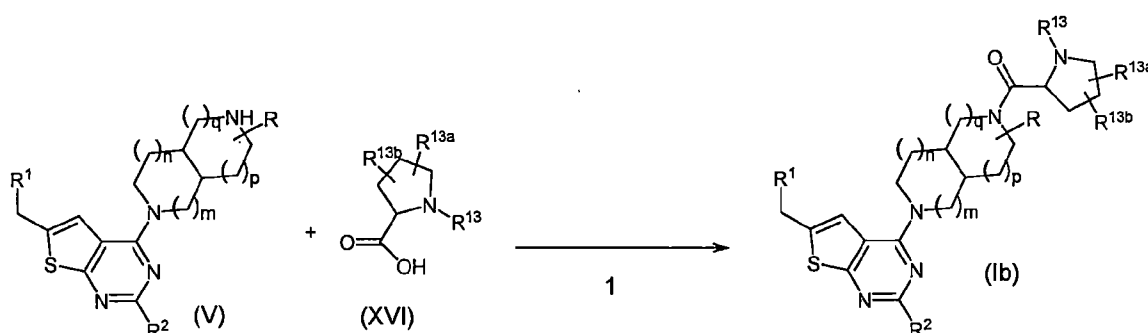
【0127】 通常, 具有式 (Ia-2) 之化合物 (其中所有的變數根據本發明的範圍進行定義) 可以根據以下反應方案4製備。在方案4中, R^{4a1} 被定義為 C_{1-4} 烷基或含有至少一個氮、氧或硫原子的C-連接的4員至7員非芳香族雜環基。在方案4中所有的其他變數都根據本發明的範圍進行定義。在方案4中, 以下反應條件適用:



1：在合適的溫度（例如室溫）下，在乙醇鈦(IV)的存在下，在合適的溶劑（如THF）中，隨後添加合適的有機鋰（ R^{4a1} -Li）或格氏試劑（ R^{4a1} -Mg-鹵素），該等試劑係可商購的或可以藉由技術人員已知的方法而製備，產出具有式 (Ia-2) 之化合物。

方案5

【0128】 通常，具有式 (I) 之化合物（其中所有的變數根據本發明的範圍進行定義），從而命名為具有式 (Ib) 之化合物，可以根據以下反應方案5製備。在方案5中所有的變數根據本發明的範圍進行定義。在方案5中，以下反應條件適用：

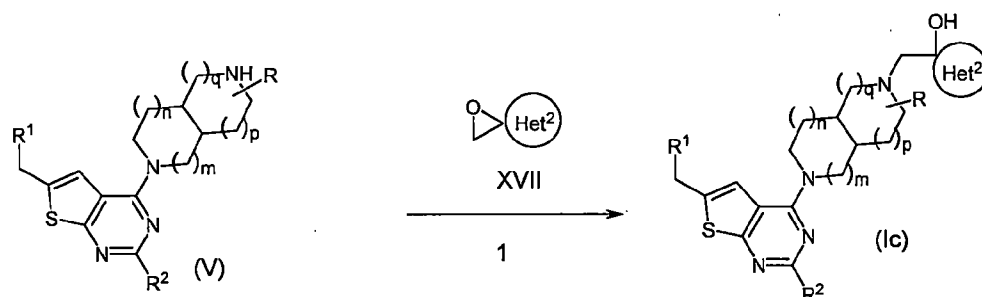


1：在合適的溫度（例如室溫）下，在合適的酸偶合劑（例如像1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑鎗六氟磷酸鹽(1-)-3-氧化物 (HBTU)) 的存在下，在合適的溶劑（如N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)) 中；具有合適的鹼（如N-乙基-N-(1-甲基乙基)-2-丙胺 (DIPEA)) 產出具有式 (Ib) 之化合物。

方案6

【0129】 通常，具有式 (Ic) 之化合物（其中 L^2 係如在方案6中示出，並且 R^3 限制為Het²）可以根據以下方案6製備。在方案6中所有的其他變數都根據本發明的範圍進行定義。

在方案6中，以下反應條件適用：

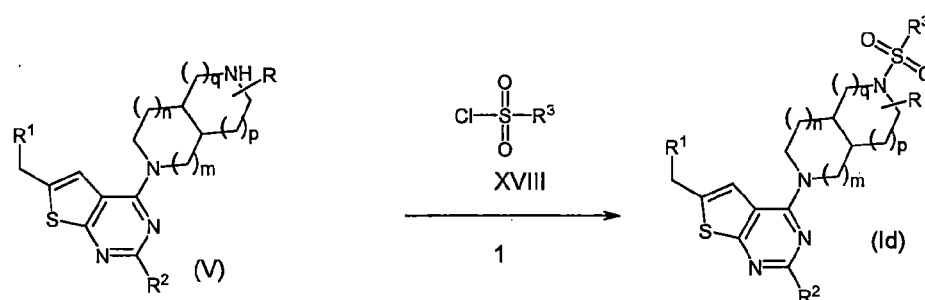


1：在合適的溫度（例如65°C）下，在合適的鹼（例如像三乙胺）的存在下，在合適的溶劑（例如像甲醇）中。

方案7

【0130】 通常，具有式 (Id) 之化合物（其中 L^2 係如在方案7中示出，並且其中所有的變數根據本發明的範圍進行定義）可以根據以下反應方案7製備。

在方案7中，以下反應條件適用：

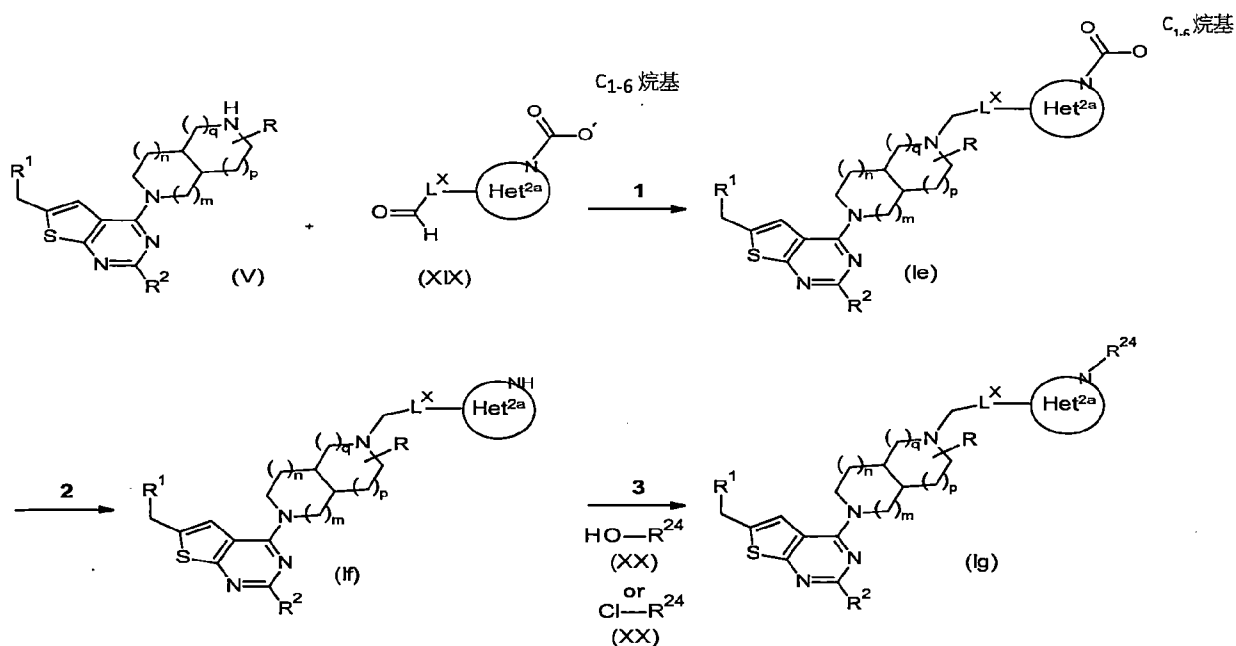


1：在合適的溫度（例如室溫）下，在合適的鹼（例如像碳酸鉀）的存在下，在合適的溶劑（例如像乙腈）中。

方案8

【0131】 通常，具有式 (Ic)、(If) 和 (Ig) 之化合物（其中 R^3 限制為 Het^{2a} 為視情況經取代的含有氮原子的非芳香族雜環基）可以根據以下反應方案8製備。在方案8中， R^{24} 被定義為係 $-C(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-C_{3-6}$ 環烷基、 $-C(=O)-Ar^2$ 、 $-C(=O)-Het^3$ ， $-C(=O)-Het^4$ 。 L^x 係鍵或 $-CHR^{5a}$ ，其中 R^{5a} 係H或 C_{1-4} 烷基。在方案8中所有的其他變數都根據本發明的範圍進行定義。

在方案8中，以下反應條件適用：



藥理學

【0132】 已經發現，本發明的化合物阻斷了menin與MLL蛋白質和致癌MLL融合蛋白的相互作用。因此，根據本發明的化合物和包含這樣的化合物的醫藥組成物可用於治療或預防，特別是治療如癌症、骨髓增生異常綜合症（MDS）和糖尿病等疾病。

【0133】 特別地，根據本發明的化合物及其醫藥組成物可用於治療或預防癌症。根據一個實施方式，可以受益於用本發明的menin/MLL抑制劑治療的癌症包括白血病、骨髓瘤或實體瘤癌症（例如，前列腺癌、肺癌、乳癌、胰腺癌、結腸癌、肝癌、黑色素瘤和膠質母細胞瘤等）。在一些實施方式中，白血病包括急性白血病、慢性白血病、骨髓白血病、髓性白血病、淋巴母細胞白血病、淋巴細胞白血病、急性骨髓性白血病（AML）、慢性髓性白血病（CML）、急性淋巴母細胞白血病（ALL）、慢性淋巴細胞白血病（CLL）、T細胞前淋巴細胞白血病（T-PLL）、大顆粒淋巴細胞白血病、毛細胞白血病（HCL）、MLL-重排白血病、MLL-PTD白血病、MLL增加的白血病、MLL-陽性白血病，展示HOX/MEIS1基因表現標記等的白血病。

【0134】 因此，本發明涉及具有式 (I) 之化合物、其互變異構物和立體異構形式以及其藥學上可接受的鹽和溶劑化物，用作藥劑。

【0135】 本發明還涉及一種式 (I) 化合物、其互變異構物或立體異構形式或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物或根據本發明的醫藥組成物的用途，用於製造藥劑。

【0136】 本發明該涉及根據本發明的具有式 (I) 之化合物、其互變異構物或立體異構形式，或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，或醫藥組成物，用於治療、預防、改善、控制或降低哺乳動物（包括人類）的與menin和MLL蛋白質以及致癌MLL融合蛋白的相互作用相關的病症的風險，該等病症的治療或預防藉由阻斷menin和MLL蛋白質以及致癌MLL融合蛋白的相互作用來影響或促進。

【0137】 同樣，本發明涉及根據本發明的具有式 (I) 之化合物、其互變異構物或立體異構形式、或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，或醫藥組成物，用於生產用於治療、預防、改善、控制或降低哺乳動物（包括人類）的與menin和MLL蛋白質以及致癌MLL融合蛋白的相互作用相關的病症的風險的藥物的用途，該等病症的治療或預防藉由阻斷menin和MLL蛋白質以及致癌MLL融合蛋白的相互作用來影響或促進。

【0138】 本發明還涉及一種具有式 (I) 之化合物、其互變異構物或立體異構形式或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，用於治療或預防上文中提及的疾病中任一者。

【0139】 本發明還涉及一種具有式 (I) 之化合物、其互變異構物或立體異構形式或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，用於治療或預防上文中提及的疾病中任一者。

【0140】 本發明還涉及一種具有式 (I) 之化合物、其互變異構物或立體異構形式或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物之用途，用於製造用於治療或預防上文中提及的疾病病狀中任一者的藥劑。

【0141】 可以將本發明的化合物給予哺乳動物、較佳的是人類以便治療或預防上文中提及的疾病中任一者。

【0142】 鑒於具有式 (I) 之化合物、其互變異構物或立體異構形式，和其藥學上可接受的鹽和溶劑化物的效用，提供了一種治療罹患上文中提及的疾病中任一者的溫血動物（包括人類）之方法。

【0143】 所述方法包括將治療有效量的具有式 (I) 之化合物、其互變異構物或立體異構形式、或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物給予（即全身性或局部給予）、較佳的是經口給予到溫血動物（包括人類）。

【0144】 因此，本發明還涉及一種用於治療或預防上文中提及的疾病中任一者之方法，包括將治療有效量的根據本發明的化合物給予到對其有需要的患者。

【0145】 熟習該項技術者將認識到，本發明的化合物的治療有效量係足以具有治療活性的量，並且這個量取決於疾病類型、治療性配製物中化合物的濃度以及患者的病狀而特別不同。一般來說，本發明的化合物的作為治療劑形式給予用於治療在此提及的病症的量將由主治醫生根據情況來確定。

【0146】 在此類疾病的治療中，熟習該項技術者可以從下文提供的測試結果確定有效治療日用量。有效治療日用量應是從約0.005 mg/kg至100 mg/kg體重，特別是0.005 mg/kg至50 mg/kg體重，特別是0.01 mg/kg至50 mg/kg體重，更特別是從0.01 mg/kg至25 mg/kg體重，較佳的是從約0.01 mg/kg至約15 mg/kg，更較佳的是從約0.01 mg/kg至約10 mg/kg，甚至更較佳的是從約0.01 mg/kg至約1 mg/kg，最較佳的是從約0.05 mg/kg至約1 mg/kg體重。特別的有效治療日用量應是1 mg/kg體重、2 mg/kg體重、4 mg/kg體重或8 mg/kg體重。根據本發明的化合物（此處也稱為活性成分）的達到治療作用所需的量可以根據情況隨例如具體化合物、給藥途徑、接受者的年齡和病狀以及所治療的具體病症或疾病而不同。治療方法還包括以每天一到四次攝入之間方案給予活性成分。在該等治療方法中，根據本發明的化合物較佳的是在給予之前進行配製。如在此下文所述的，適合的藥物配製物藉由已知程序使用熟知並且容易可得的成分來製備。

【0147】 本發明還提供了用於預防或治療在此提及的病症之組成物。所述組成物包含治療有效量的具有式 (I) 之化合物、其互變異構物或立體異構形式、或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，以及藥學上可接受的載體或稀釋劑。

【0148】 雖然活性成分可以單獨給予，但其較佳的是作為醫藥組成物存在。因此，本發明進一步提供了醫藥組成物，該醫藥組成物包含根據本發明的化合物連同藥學上可接受的載體或稀釋劑。該載體或稀釋劑在與該組成物的其他成分相容的意義上必須是“可接受的”並且對於其接受者是無害的。

【0149】 可以藉由製藥領域所熟知的任何方法來製備本發明的醫藥組成物，例如使用像在那羅 (Gennaro) 等人中所描述的那些方法。Remington's Pharmaceutical Sciences [雷明頓藥學大全] (第18版，麥克出版公司 (Mack Publishing Company)，1990，參見尤其是Part 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture [部分8：藥物製劑及其製造])。治療有效量的呈鹼形式或鹽形式的作為活性成分的具體化合物與藥學上可接受的載體組合成緊密混合物，該載體可以取決於給藥所希望的製劑形式而採用多種多樣的形式。該等醫藥組成物合意地呈整體劑型，較佳的是適用於全身性給予，如經口、經皮或腸胃外給予；或局部給予，如經由吸入、鼻用噴霧、滴眼劑或經由乳膏、凝膠、香波 (shampoo) 等。例如，在製備呈經口劑型的組成物時，可以使用任何常見藥物介質，例如像在經口液體製劑（如懸浮液、糖漿、酏劑以及溶液）的情況下，是水、二醇、油、醇等；或在散劑、丸劑、膠囊以及片劑的情況下，是固體載體，如澱粉、糖、高嶺土、潤滑劑、粘合劑、崩解劑等。片劑和膠囊由於其給藥簡易性而代表了最有利的經口單位劑型，在該情況下，顯然使用固體藥物載體。對於腸胃外組成物來說，載體通常將包括至少呈大部分的無菌水，但也可以包括其他成分例如以輔助溶解性。例如可製備注射溶液，其中該載體包括鹽溶液、葡萄糖溶液或鹽水和葡萄糖溶液的混合物。也可以製備可注射懸浮液，在該情況下可以採用適當的液體載體、助懸劑以及類似物。在適合於經皮給予的組成物中，載體視情況包括滲透增強劑和/或適合的可濕潤劑，視情況與小比例的具有任何性質的適合添加劑組合，該等添加劑不會對皮膚造成任何顯著有害作用。所述添加劑可促進向皮膚給藥和/或可有助於製備期望的組成物。該等組成物能夠以不同方式，例如作為透皮貼劑、作為滴劑或作為軟膏劑給予。

【0150】 尤其有利的是將以上提及的醫藥組成物配製成單位劑型以實現給藥簡易性和劑量均一性。如本說明書和申請專利範圍中所用的單位劑型在此是指適合作為整體劑量的物理離散單位，每一單位含有經計算以與所需的藥物載體結合而產生所希望的治療作用的預定量的活性成分。此類單位劑型的實例係片劑（包括刻痕或包衣片劑）、膠囊、丸劑、散劑包、糯米紙囊劑（wafer）、可注射溶液或懸浮液、茶匙劑（teaspoonfuls）、湯匙劑（tablespoonfuls）以及類似劑型，及其分開的多個。

【0151】 本發明化合物可以用於全身性給予，如經口、經皮或腸胃外給予；或局部給予，如經由吸入、鼻用噴霧、滴眼劑或經由乳膏、凝膠、香波等。化合物較佳的是經口給予。給藥的確切劑量和頻率取決於所用的具體的具有式 (I) 之化合物、所治療的具體病狀、所治療的病狀的嚴重程度、具體患者的年齡、體重、性別、病症程度和一般物理病狀以及個體可以服用的如熟習該項技術者所熟知的其他藥物。此外，顯而易見的是，所述有效日用量可以降低或提高，這取決於所治療的受試者的響應和/或取決於給出本發明化合物處方的醫生的評估。

【0152】 本發明的化合物可以單獨或與一種或多種另外的治療劑組合給予。組合療法包括給予含有根據本發明的化合物和一種或多種另外的治療劑的單一藥物劑量配製物，以及給予根據本發明的化合物和每種另外的治療劑（呈其自身單獨藥物劑量配製物形式）。舉例來說，根據本發明的化合物和治療劑可以按一種單一經口劑量組成物（如片劑或膠囊）形式一起給予患者，或每種藥劑可以按單獨經口劑量配製物形式給予。

【0153】 因此，本發明的一個實施方式涉及一種產品，包含根據本發明的化合物作為第一活性成分和一種或多種抗癌劑作為另一種活性成分，以組合製劑形式用於同時、單獨或連續用於治療罹患癌症的患者。

【0154】 一種或多種其他醫藥劑與根據本發明的化合物可以同時（例如以單獨或整體組成物形式）或以任一順序依序給予。在後一

種情況下，兩種或更多種化合物將在一個時間段內並且以一定量和方式給予，以便足以確保實現一種有利或協同作用。應瞭解，組合的每種組分的較佳的給予方法和順序以及對應的劑量和方案將取決於所給予的具體其他醫藥劑和本發明的化合物、其給藥途徑、具體條件，所治療的具體腫瘤以及所治療的具體宿主。最佳給藥方法和順序以及劑量和方案可以由熟習該項技術者使用常規方法並且鑒於在此陳述的資訊而容易地確定。

【0155】 當以組合形式給出時，根據本發明的化合物與一種或多種其他抗癌劑的重量比可以由熟習該項技術者確定。如熟習該項技術者所熟知的，所述比率以及精確的給予劑量和頻率取決於所用的具體的根據本發明的化合物以及其他一種或多種抗癌劑、所治療的具體病症、所治療的病症的嚴重程度、具體患者的年齡、體重、性別、飲食、給藥時間和一般身體狀況、給藥方式連同個體可以服用的其他藥物。此外，顯然該有效日用量可以降低或提高，這取決於所治療的受試者的響應和/或取決於給出本發明化合物處方的醫生的評估。本發明的具有式 (I) 之化合物與另一種抗癌劑的具體重量比可以在從1/10到10/1，更尤其從1/5到5/1，甚至更尤其從1/3到3/1的範圍內。

【0156】 以下實例進一步展示了本發明。

【實例】

【0157】 數種用於製備本發明的化合物的方法在以下實例中進行了展示。除非另外指出，所有的起始材料係從商業供應商獲得並且不進行進一步純化而使用。

【0158】 以下，術語：‘AcN’ 或 ‘ACN’ 表示乙腈；‘DCM’ 表示二氯甲烷；‘DIEA’ 或 ‘DIPEA’ 表示N,N-二異丙基乙胺；‘h’ 表示一個或多個小時；‘min’ 表示一分鐘或多分鐘；‘DMF’ 表示二甲基甲醯胺；‘DSC’ 表示差示掃描量熱法；‘Et₃N’ 或 ‘TEA’ 表示三乙胺；‘EtOAc’ 或 ‘EA’ 表示乙酸乙酯；‘Et₂O’ 表示二乙醚；‘EtOH’ 表示乙醇；‘FA’ 表示甲酸；‘HOBt’ 或 ‘HOBT’ 表示1-羥基-1H-苯并三唑；‘HPLC’ 表示高效液相層析法；‘prep-HPLC’ 表示製備型HPLC；‘prep-TLC’ 表示製備型薄層層析法；‘IPA’ 或

‘iPrOH’ 或 ‘iPrOH’ 表示異丙醇；‘IBX’ 表示2-碘醯基苯甲酸；
 ‘LC/MS’ 或 ‘LC-MS’ 表示液相層析/質譜；‘MeOH’ 表示甲醇；
 ‘NMR’ 表示核磁共振；‘rt’ 表示室溫；‘SFC’ 表示超臨界流體層析；
 ‘M.P.’ 或 ‘m.p.’ 表示熔點；‘OR’ 表示旋光度；‘iPrNH₂’ 表示異丙胺；
 ‘THF’ 表示四氫呋喃；‘EDCI’ 表示*N*-(乙基碳亞胺基)-*N,N*-二甲基-1,3-丙二胺單鹽酸鹽；‘BOC’ 或 ‘boc’ 表示三級丁氧基羰基；
 ‘DEA’ 表示二乙胺；‘DCE’ 表示二氯乙烷；
 ‘NaBH(OAc)₃’ 表示三乙醯氧基硼氫化鈉；‘Int.’ 表示中間體；
 ‘DBU’ 表示1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一烷-7；‘HBTU’ 表示1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-苯并三唑鎢六氟磷酸鹽(1-)-3-氧化物；‘TBAF’ 表示四丁基氟化銨；
 ‘TFA’ 表示三氟乙酸；‘PE’ 表示石油醚；
 ‘min’ 表示一分鐘或多分鐘；‘Pd(dppf)Cl₂’ 表示[1,1'-雙(二苯基膦基)-κP]二茂鐵]二氯化鈾；‘PE’ 表示石油醚；‘LAH’ 表示氫化鋁鋰；
 ‘v/v’ 表示體積/體積。

【0159】 如熟習該項技術者所理解的，使用所示方案合成的化合物可以作為溶劑化物（例如水合物和/或含有殘餘溶劑或微量雜質）存在。以鹽形式分離的化合物可以是整數化學計量的，即單鹽或二鹽，或中間化學計量。

【0160】 當立體中心用 ‘RS’ 表示時，這表明在指定的中心處獲得外消旋混合物，除非另有說明。

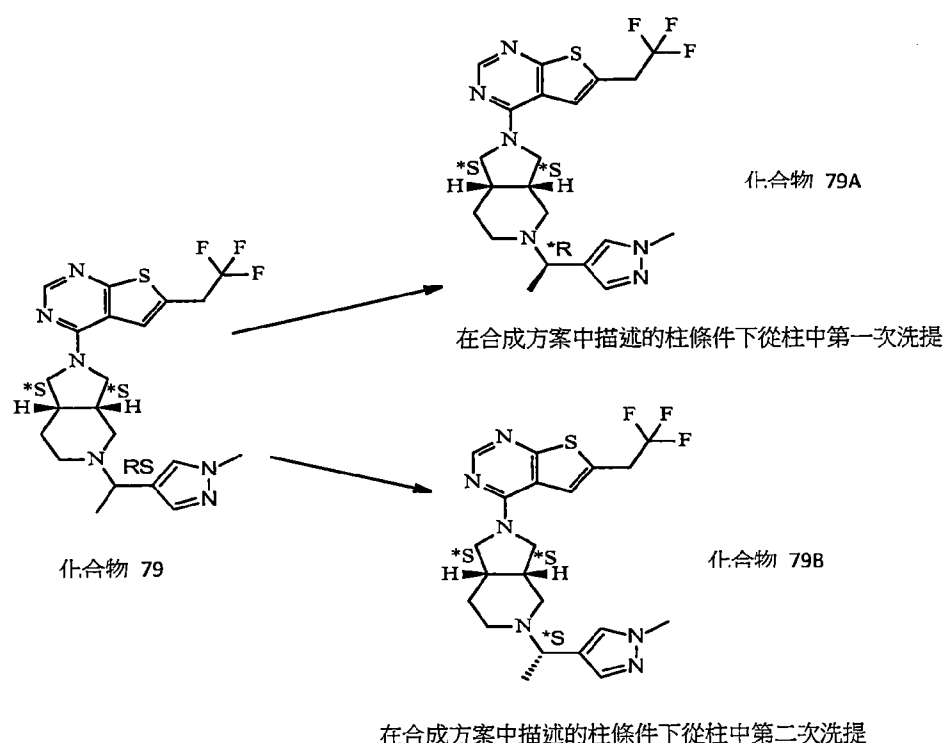
【0161】 當將一種或多種混合物被分離時，將在一些化合物中心的立體化學組態指定為 “*R*” 或 “*S*”；對於某些化合物，當絕對立體化學係未確定的（即使該等鍵被立體選擇性地繪製出），儘管化合物本身已被分離為單一的立體異構物並且是鏡像物異構物純的，將在所示中心處的立體化學組態指定為 “**R*”（首先在合成方案描述的柱條件的情況下並且當僅存在一種立體中心時從柱中洗提出來）或 “**S*”（第二次在合成方案描述的柱條件的情況下並且當僅存在一種立體中心時從柱中洗提出來）。

【0162】 如在此使用的術語“鏡像異構物純的”表示該產物含有至少按重量計80%的一種鏡像異構物和按重量計20%或更少的另一

種鏡像異構物。較佳的是該產物含有至少按重量計90%的一種鏡像異構物和按重量計10%或更少的另一種鏡像異構物。在最較佳的實施方式中，術語“鏡像異構物純的”表示該組成物含有至少按重量計99%的一種鏡像異構物和1%或更少的另一種鏡像異構物。

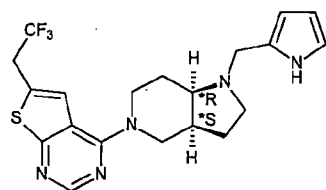
【0163】 類似地，當單個立體中心與在稠合雜環 L^1 中的2個鄰近的手性橋聯原子結合而存在，並且當單個立體中心的絕對立體化學係未確定的（即使該等鍵被立體選擇性地繪製出）但是鏡像異構物純的，在指定中心處的立體化學組態還已經指定為“*R”或“*S”。

例如化合物79A/79B

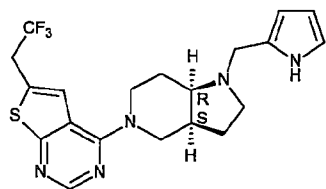


【0164】 如果在稠合雜環 L^1 中的2個鄰近的手性橋聯原子的立體化學相對於彼此是唯一已知的，並且對於每個中心係非絕對的，這兩個立體中心的立體化學組態由*（例如，*R或*S）指示。即使該等鍵被立體選擇性地繪製出，*R和*S表明相對於在稠合雜環 L^1 中的其他立體中心，第一個立體中心的組態唯一是已知的，儘管該化合物本身已經作為單個立體異構物被分離。

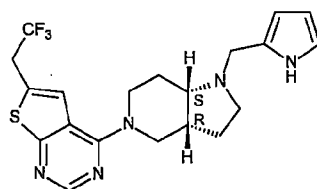
例如，對於化合物85



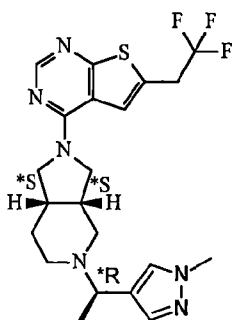
這表明該化合物係



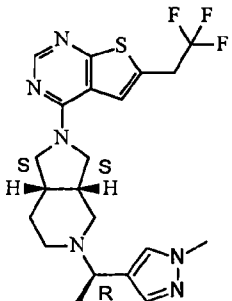
或



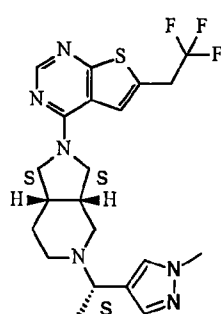
例如，對於化合物79A，



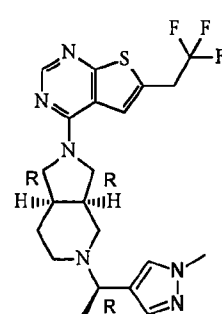
這表明該化合物係



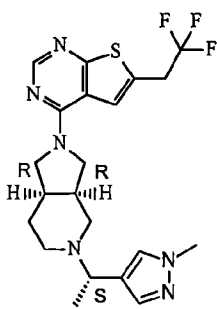
或



或



或



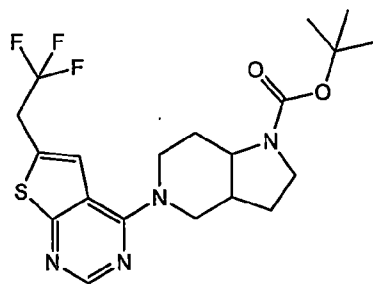
以上關於立體化學組態的段落還適用於中間體。

【0165】 當在以下實驗部分中的中間體或化合物被表示為“HCl鹽”或“TFA鹽”，沒有指示HCl或TFA的當量數時，這表明沒

有確定HCl或TFA的當量數。

【0166】 技術人員將意識到，即使在下面的實驗方案中沒有明確提及的情況下，典型地在柱層析純化之後，將所希望的級分收集並蒸發溶劑。

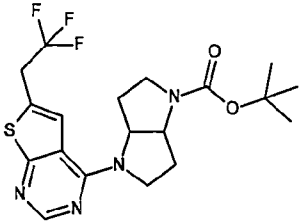
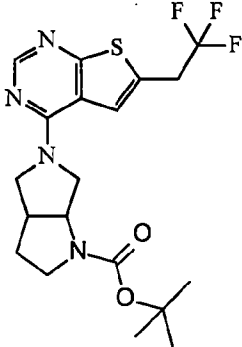
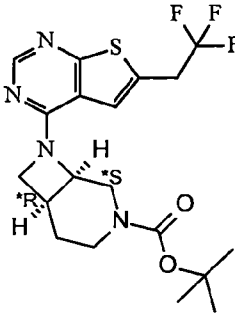
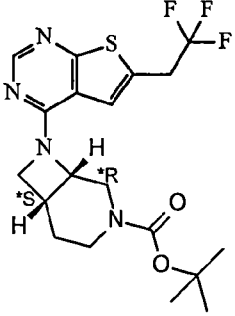
A. 中間體的製備

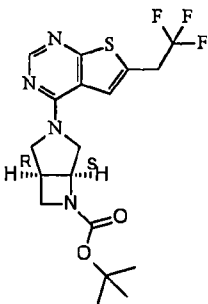
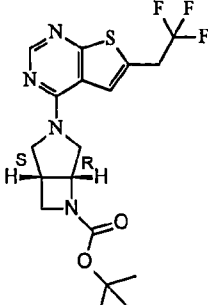
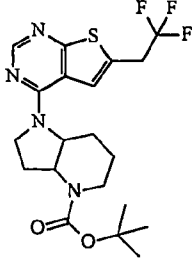


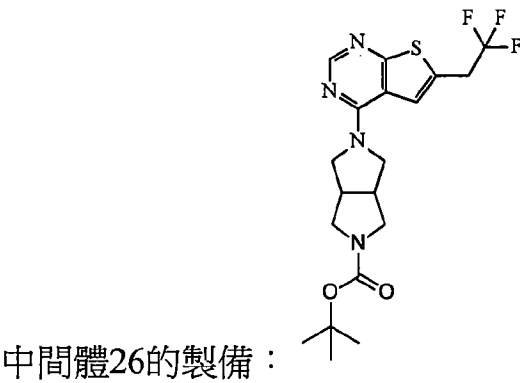
中間體1的製備：

【0167】 在密封管中，將三級丁基八氫-1H-吡咯並[3,2-c]吡啶-1-甲酸酯 (3 g, 13.3 mmol)、如在Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters [生物有機化學與醫藥化學通訊]，2005, 15(4), 977-982中所述製備的順式相對混合物 (CAS [848410-13-9])；如在Journal of Medicinal Chemistry [醫藥化學雜誌] (2016), 59(3), 892-913中所述製備的4-氯-6-(2,2,2-三氟乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶 (CAS [1628317-85-0]) (3.5 g, 13.9 mmol)；DIEA (6.9 mL, 39.8 mmol) 在*i*PrOH (60 mL) 中在90°C下加熱過夜。將混合物冷卻至室溫，傾倒進冰水中，然後添加EtOAc，並且用EtOAc萃取 (x2)。將有機層分離，用水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發直到乾燥以給出9 g的殘餘物。將殘餘物藉由矽膠層析法 (固定相：不規則SiOH 40 μm 120 g，流動相：70%庚烷，30% EtOAc) 進行純化。收集含有產物的級分並且蒸發至乾燥產出5 g (產率85%) 呈順式相對混合物的三級丁基5-(6-(2,2,2-三氟乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)八氫-1H-吡咯並[3,2-c]吡啶-1-甲酸酯 (I-1)。

使用與用於製備I-1所述的類似方法，從指示的起始材料開始，製備下表中的中間體

中間體編號	結構
中間體2（來自CAS [1628317-85-0]和CAS [885277-81-6]，商業可購的）	
中間體20（來自CAS [185693-02-1]）	
中間體21A和中間體21B（來自順式-3-boc-3,7-二氮雜雙環[4.2.0]辛烷CAS [1250993-51-1]）相對組態	 I-21A  I-21B

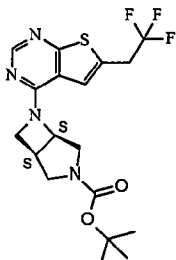
中間體編號	結構
中間體23 (來自 (1R,5S)-6-boc-3,6-二氮 雜雙環[3.2.0]庚烷 CAS [799279-81-5])	
中間體24 (來自 (1S,5R)-6-boc-3,6-二氮 雜雙環[3.2.0]庚烷 CAS [799279-81-5])	
中間體25 (來自5-Boc- 八氫-吡咯並[3,2-b]吡啶 CAS [1277168-52-1]) -	

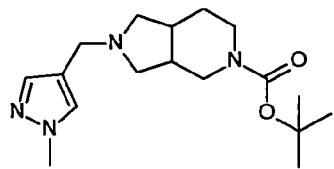


【0168】 在80°C下，將三級丁基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸酯（3 g，13.3 mmol）（CAS [141449-85-6]），4-氯-6-(2,2,2-三氟乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶（CAS [1628317-85-0]）（3.5 g，13.9 mmol）（如在Journal of Medicinal Chemistry [醫藥化學雜誌] (2016), 59(3), 892-913 中所述製備）；在ACN（10 mL）中的DIEA（2 mL，11.9 mmol）加熱過夜。將混合物冷卻至室溫，傾倒進冰水中，然後添加EtOAc添加，並

且用EtOAc萃取兩次。將有機層分離，用水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發直到乾燥。將殘餘物（1.83 g）由Et₂O結晶，將沈澱物過濾並乾燥以給出1.6 g的中間體26。

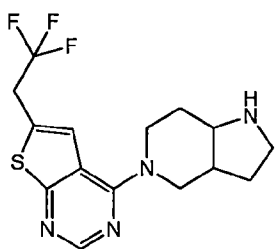
使用與用於製備中間體26所述的類似方法，從指示的起始材料開始，製備下表中的中間體。

中間體編號	結構
中間體27（來自 (1S,5S)-3-Boc-3,6- 二氫雜雙環[3.2.0]庚 烷（CAS [956276-42-9]）	



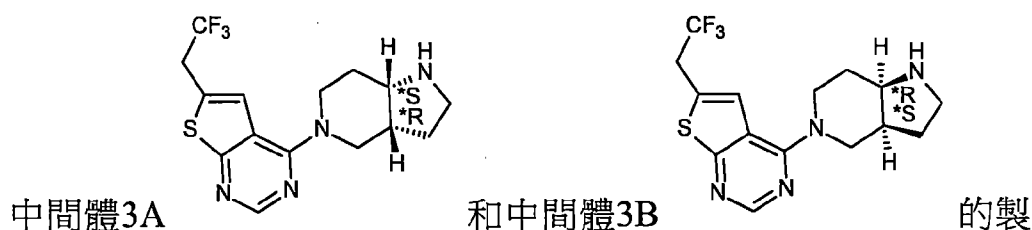
中間體28的製備：

【0169】 在N₂流下，將5-Boc-八氫-吡咯並[3,4-*c*]吡啶（CAS [351370-99-5]）（339 mg；1.5 mmol）和1-甲基-1H-吡啶-4-甲醛（CAS [25016-11-9]）（150 mg；1.4 mmol）在DCE（5 mL）中的溶液在室溫下攪拌。10 min後，添加NaBH(OAc)₃（867 mg；4.1 mmol），並將該混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物傾倒進冰水中，用NaHCO₃的飽和溶液鹼化，並且添加DCM。將有機層分離，用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物（500 mg）藉由矽膠層析（固定相：不規則二氧化矽12 g，流動相梯度從：100%石油醚、0% EtOAc至0%石油醚、100% EtOAc然後100% EtOAc 0% MeOH至90% EtOAc，10% MeOH）進行純化。收集含有產物的級分並蒸發至乾燥產出230 mg（27%）的中間體28。



中間體3的製備：

【0170】 在0°C下，將在二噁唑（25 mL，113 mmol）中的HCl的4 N溶液逐滴添加至中間體1（5 g；11.3 mmol）在ACN（40 mL）中的溶液裡。將混合物在室溫下攪拌1.5 h。然後將混合物濃縮，傾倒進冰水中，用NaHCO₃的飽和溶液鹼化，並且將產物用EtOAc萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且蒸發至乾燥以給出3 g（產率78%）的中間體3。

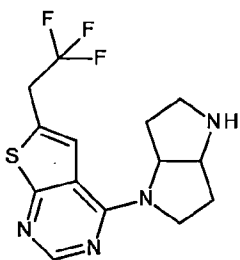
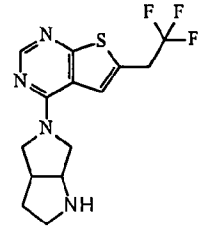
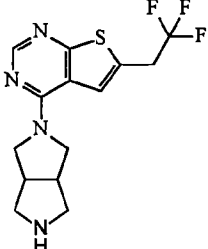
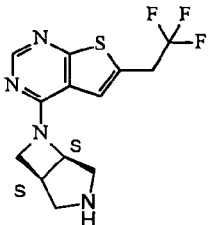
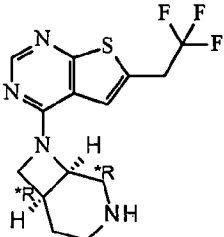


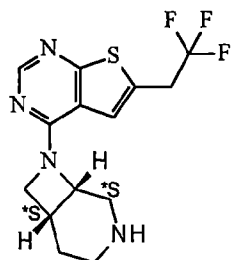
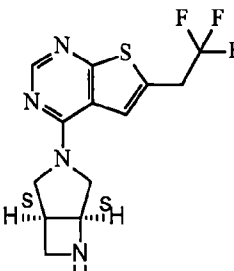
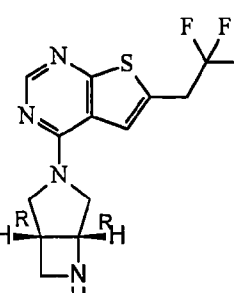
備

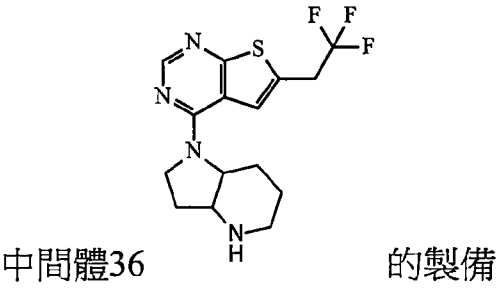
【0171】 在0°C下，將在二噁唑（38.5 mL，154 mmol）中的HCl的4 N溶液逐滴添加至中間體1（6.81 g；15.4 mmol）在ACN（50 mL）中的溶液裡。將混合物在室溫下攪拌1.5 h。然後將混合物濃縮，並且然後傾倒進冰水中，用NaHCO₃的飽和溶液鹼化，並且將產物用EtOAc萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且蒸發至乾燥以給出3.1 g（產率59%）的中間體3（如黃色油）。

【0172】 將水層用NaHCO₃飽和，然後用DCM（3次）萃取，經MgSO₄乾燥，過濾並且蒸發至乾燥以給出另外批次的2.2 g（產率41%）的中間體3（呈黃色油）使這兩個批次經受手性SFC（固定相：Chiralpak AD-H 5 μm 250*30 mm，流動相：78% CO₂，22% MeOH（0.50% iPrNH₂））。收集含有產物的級分並蒸發至乾燥產出2.15 g（產率42%）的中間體3A和2.23 g（產率42%）的中間體3B。

使用與用於製備中間體3所述的類似方法，從指示的起始材料開始，製備下表中的中間體。

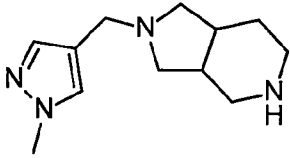
中間體編號	結構
中間體4（來自中間體2）	
中間體29（來自中間體20）	
中間體30（來自中間體26）	
中間體31（來自中間體27）	
中間體32（來自中間體21A）	

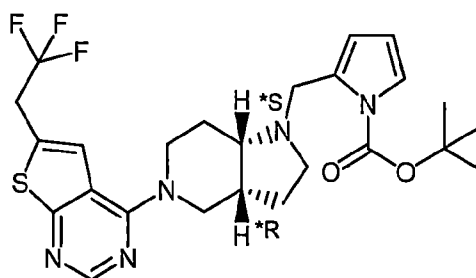
中間體編號	結構
中間體33 (來自中間體21B)	
中間體34 (來自中間體23)	
中間體35 (來自中間體24)	



【0173】 在0°C下，將在二噁呋（10 mL，40 mmol）中的HCl的4 N溶液逐滴添加至中間體25（530 mg；1.2 mmol）在DCM（2 mL）中的溶液裡。將混合物在室溫下攪拌1 h。將混合物濃縮以給出500 mg的中間體36。

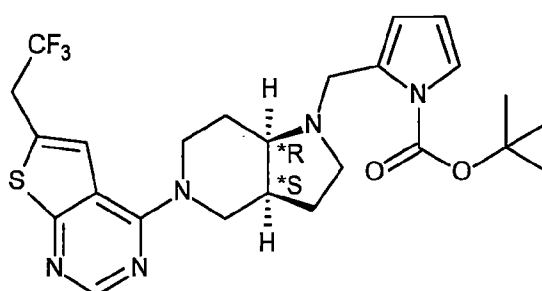
使用與用於製備中間體36所述的類似方法，從指示的起始材料開始，製備下表中的中間體。

中間體編號	結構
中間體37 (來自中間體28)	



中間體5的製備：

【0174】 在室溫下，將中間體3A (100 mg, 0.29 mmol)、三級丁基2-(氯甲基)-1H-吡咯-1-甲酸酯 (CAS [1420899-93-9]，如在Chemical Communications [化學通訊] 2015, 51(18), 3842-3845中所述製備) (95 mg, 0.44 mmol)，和 K_2CO_3 (121 mg, 0.88 mmol) 在ACN (8 mL) 攪拌48 h。將反應混合物傾倒進冰水中並且添加EtOAc。將有機層分離，用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並且蒸發直到乾燥以給出殘餘物(0.15 g)。將殘餘物藉由矽膠層析(固定相：不規則SiOH 15 μm 至40 μm 24 g，流動相：98% DCM，2% MeOH) 進行純化。收集含有產物的級分並蒸發至乾燥產出40 mg (產率26%) 的中間體5。

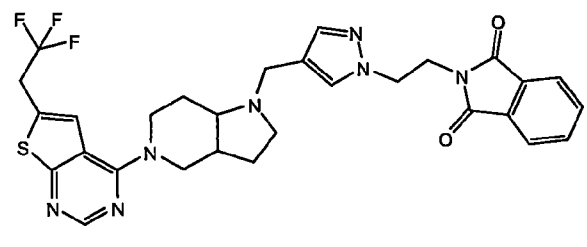


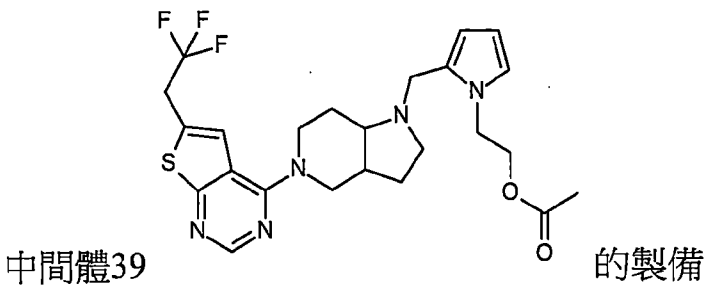
中間體45的製備：

【0175】 在 N_2 流下，在室溫下，將中間體3B (300 mg; 0.9 mmol) 和N-boc-吡咯-2-甲醛 (CAS [161282-57-1]) (206 mg; 1.0 mmol) 在DCM (12 mL) 中攪拌。4 h後，將混合物冷卻至5°C，並添加 $NaBH(OAc)_3$

(372 mg; 1.7 mmol) 並且將混合物在室溫下攪拌24 h。將混合物傾倒進冰水中，添加NaHCO₃飽和溶液和DCM。將有機層分離，用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物 (500 mg) 藉由矽膠層析法 (固定相：不規則二氧化矽24 g，流動相：0.1% NH₄OH，98% DCM，2% MeOH) 進行純化。收集含有產物的級分並蒸發至乾燥產出140 mg的中間體45。

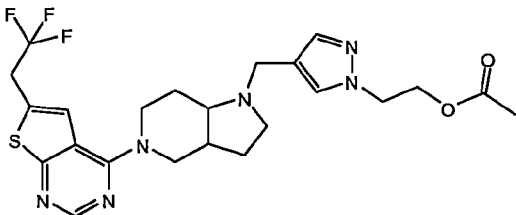
使用與用於製備中間體45所述的類似方法，從指示的起始材料開始，製備下表中的中間體。

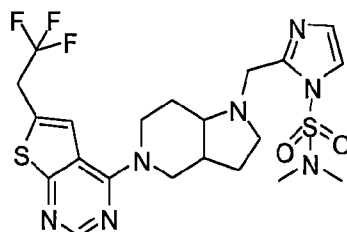
中間體編號	結構
中間體38 (來自中間體3和1 <i>H</i> -吡啶-4-甲醛，1-[2-(1,3-二氫-1,3-二側氧基-2 <i>H</i> -異吲哚-2基)乙基] (CAS [1899833-28-3]))	



【0176】 在氮氣流下，將2-(2-甲醯基-1*H*-吡咯-1-基)乙酸乙酯 (274 mg，1.35 mmol) 添加至中間體3 (500 mg，1.23 mmol) 在乾燥DCM (20 mL) 中的溶液裡。將混合物在室溫下攪拌2 h。然後，添加NaBH(OAc)₃ (520 mg，2.45 mmol) 並且將混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物傾倒進冰水中並且將混合物分離。將水層用DCM萃取兩次。收集有機層，然後用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥並且蒸發以給出250 mg (產率67%) 的中間體39。

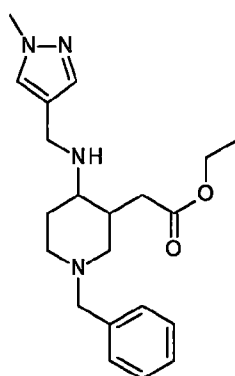
使用與用於製備中間體39所述的類似方法，從指示的起始材料開始，製備下表中的中間體。

中間體編號	結構
中間體40 (來自中間體3B)	



中間體41的製備：

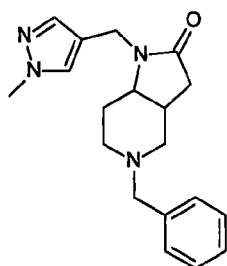
【0177】 將2-(氯甲基)-N,N-二甲基-1H-咪唑-1-磺醯胺 (CAS [935862-81-0]) (67 mg, 0.51 mmol) 添加至中間體3 (300 mg, 0.9 mmol) 和K₂CO₃ (363 mg, 2.6 mmol) 在ACN (10 mL) 中的溶液裡。將溶液在90°C下加熱過夜。將反應混合物傾倒進冰水中並添加EtOAc。將有機層分離，用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物 (500 mg) 藉由矽膠層析法 (固定相：不規則裸二氧化矽24 g，流動相：0.1% NH₄OH，97% DCM，3% MeOH) 進行純化。收集含有產物的級分並蒸發至乾燥產出250 mg的中間體41。



中間體42的製備：

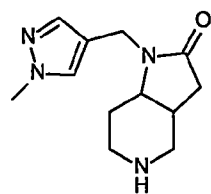
【0178】 在N₂流下，將(1-苄基-4-側氧基-哌啶-3-基)-乙酸乙酯 (CAS [6947-75-7]) (3.7 g; 10 mmol) 和(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲胺 (CAS [400877-05-6]) (1.4 g; 12 mmol) 以及乙酸 (300 mg; 5 mmol) 在DCE (70 mL) 中的溶液在室溫下攪拌。30 min後，添加NaBH(OAc)₃ (10.6 g; 50 mmol) 並將該混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物傾倒

進冰水中並且用 NaHCO_3 的飽和溶液 ($\text{pH} = 8$) 鹼化。添加DCM並且將有機層分離，用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾並且蒸發直到乾燥。將殘餘物 (5 g) 藉由矽膠層析 (固定相：不規則裸二氧化矽 80 g，流動相梯度：100% DCM、0% MeOH至75% DCM，25% MeOH) 進行純化。收集含有產物的級分並且蒸發至乾燥，並且乾燥給出3.34 g (產率90%) 的中間體42。



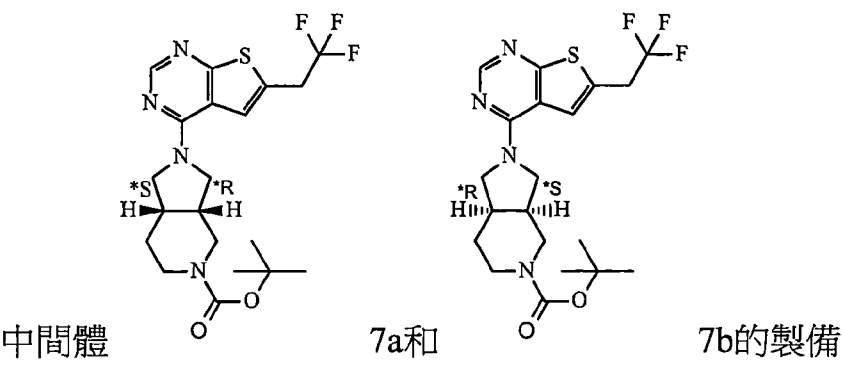
中間體43的製備：

【0179】 在 N_2 流下，在室溫下，將 NaH (1.1 g ; 27 mmol) 添加至中間體42 (3.34 g ; 9 mmol) 在THF (100 mL) 中的溶液裡。將反應混合物在 80°C 下加熱3 h。將混合物傾倒進冰水中，添加 NH_4Cl 和EtOAc的溶液。將有機層分離，用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物 (3.5 g) 藉由矽膠層析 (固定相：不規則裸二氧化矽 80 g，流動相梯度：100% DCM，0% MeOH至85% DCM，15% MeOH) 進行純化。收集含有產物的級分並蒸發至乾燥並且乾燥給出2.37 g (產率81%) 的中間體43。



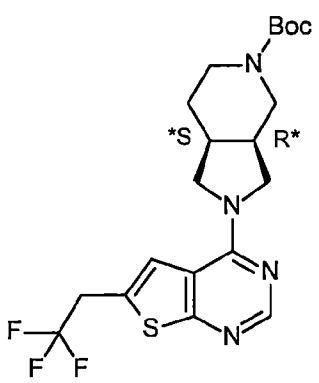
中間體44的製備：

【0180】 在 20°C (50 psi) 下，將中間體43 (2.37 g ; 7.3 mmol) 在MeOH (50 mL) 中的混合物用載鈀活性炭 (2 g ; 1.9 mmol) 氫化。吸收氫氣 (1當量) 後，將催化劑過濾出並將濾液蒸發以給出1.5 g (產率88%) 的中間體44。



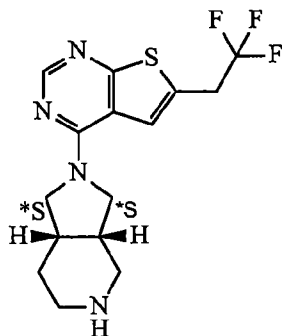
【0181】 在90°C下，將(3aR,7aS)-八氫-吡咯並[3,4-*c*]吡啶-5-甲酸酯順式相對混合物 (CAS [1257389-94-8]) (5.1 g; 22.5 mmol); 4-氯-6-(2,2,2-三氟乙基)噻吩并[2,3-*d*]嘧啶 (CAS [1628317-85-0]) (5.2 g, 20.5 mmol), DIEA (10.7 mL, 61.5 mmol) 在*i*PrOH (150 mL) 中加熱過夜。將混合物冷卻至室溫然後濃縮。將殘餘物傾倒進冰水中然後添加DCM。將有機層分離，用水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發直到乾燥。將殘餘物 (10.64 g) 藉由矽膠層析法 (固定相：不規則SiOH 40 μm 220 g, 流動相：60%庚烷, 35% EtOAc) 進行純化。收集含有產物的級分並蒸發至乾燥。將所得殘餘物 (7.3 g) 藉由手性SFC (固定相：Chiralpak AD-H 5 μm 250*30 mm, 流動相：76% CO₂, 24% *i*-PrOH) 分離。收集含有產物的級分並蒸發至乾燥產出3.54 g的鏡像異構物中間體7A和3.71 g的鏡像異構物中間體7B。

中間體7A的替代製備



【0182】 向4-氯-6-(2,2,2-三氟乙基)噻吩并[2,3-*d*]嘧啶 (4.00 g, 15.0 mmol) 在*i*PrOH (30 mL) 中的溶液裡添加三級丁基八氫-5*H*-吡咯並[3,4-*c*]吡啶-5-甲酸酯 (3.90 g, 17.3 mmol) 和DIPEA (6.20 g, 48.0 mmol)。在室溫下攪拌2 h後，去除溶劑以得到粗產物。將該物質藉由

快速層析法進行純化。將獲得的混合物藉由SFC: SFC80 (沃特斯 (Waters)) (AD 2.5*25 cm, 10 μ m) 柱: 流動相: A: 超臨界CO₂, B: IPA/ACN/DEA = 80/20/0.2, 梯度A : B = 65/35保持; 流速70 mL/min; 柱溫度25°C; 堆疊注射; 背壓100 bar, 進行分離。收集所希望的部分並將該溶劑蒸發。產量: 3.00 g的中間體7A (6.78 mmol; 42.8%產率)。

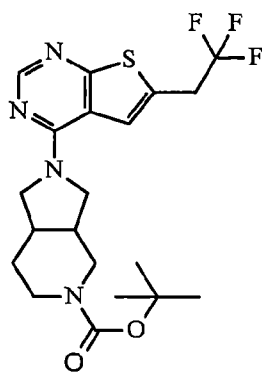


中間體8的製備:

【0183】 在0°C下, 將在二噁唑 (18.6 mL, 74.6 mmol) 中的HCl的4 N溶液逐滴添加至中間體7A (3.3 g; 7.4 mmol) 在DCM (25 mL) 中的溶液裡。將混合物在室溫下攪拌3 h。將混合物濃縮然後傾倒進冰水中, 用NaOH 3 N的飽和溶液鹼化, 並且將產物用DCM萃取。收集有機層, 經MgSO₄乾燥, 過濾並且蒸發至乾燥。將殘餘物 (3.2 g) 藉由矽膠層析法 (固定相: 不規則SiOH 40 μ m 40 g, 流動相: 90% DCM, 10% MeOH (+10% NH₄OH)) 進行純化。收集含有產物的級分並蒸發至乾燥產出2.17 g (產率85%) 的中間體8。

使用與用於製備化合物8所述的類似方法, 從指示的起始材料開始, 製備下表中的中間體。

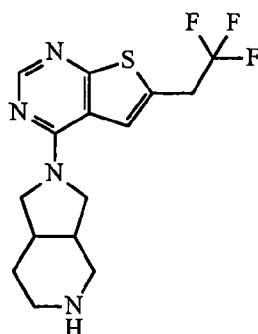
中間體編號	結構
中間體9 (來自中間體7b)	



中間體10

的製備

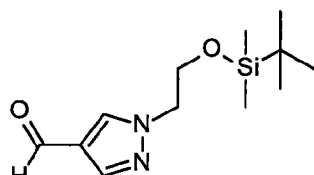
【0184】 在90°C下，將5-boc-八氫-吡咯並[3,4-c]吡啶 (CAS [351370-99-5]) (1.2 g; 5.4 mmol); 4-氯-6-(2,2,2-三氟乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶 (CAS [1628317-85-0]) (1.3 g, 5. mmol), DIEA (2.7 mL, 15.2 mmol) 在*i*PrOH (20 mL) 中加熱過夜。將混合物冷卻至室溫然後濃縮。將殘餘物 (2.5 g) 藉由矽膠層析法 (流動相梯度從: 100%石油醚, 0% EtOAc 至10%石油醚, 90% EtOAc) 進行純化。收集含有產物的級分並蒸發至乾燥產出200 mg的中間體10和600 mg的中間體10 (係不純的) 的不純級分。



中間體11的製備:

HCl鹽

【0185】 在0°C下，將在二噁咄 (8 mL, 32 mmol) 中的HCl的4 N溶液逐滴添加至中間體10 (600 mg; 1.4 mmol) 在DCM (1 mL) 中的溶液裡。將混合物在室溫下攪拌1.5 h。將混合物蒸發直到乾燥產出720 mg呈HCl鹽的中間體11。

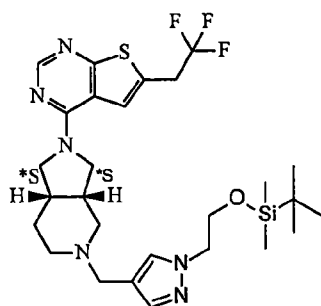


中間體12

的製備

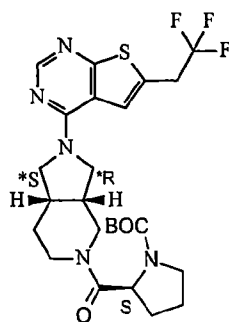
【0186】 將 2- 溴 乙 氧 基 - 三 級 丁 基 二 甲 基 矽 烷 (CAS

[86864-60-0]) (2.4 mL; 11.4 mmol) 添加至1H-吡啶-4-甲醛 (CAS [35344-95-7]) (910 mg; 9.5 mmol) 和 K_2CO_3 (1.6 g; 11.4 mmol) 在ACN (18 mL) 中的溶液裡。將該反應在80°C下加熱2 h。將反應混合物在 $NaHCO_3$ 飽和溶液和EtOAc之間分配。將有機層分離，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並且蒸發直到乾燥。將殘餘物藉由矽膠層析法 (固定相：不規則 $SiOH$ 40 μm 120 g，流動相梯度從：100% DCM，0% MeOH至95% DCM，5% MeOH) 進行純化。收集含有產物的級分並蒸發至乾燥產出1.6 g (65%) 的中間體12。



中間體13的製備：

【0187】 在 N_2 流下，將中間體8 (112 mg; 0.3 mmol) 和中間體12 (100 mg; 0.4 mmol) 在THF (5 mL) 中的溶液在室溫下攪拌。3 h後，添加 $NaBH(OAc)_3$ (139 mg; 0.7 mmol) 並且將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物傾倒進冰水中，用 $NaOH$ 的3 N溶液鹼化並且添加EtOAc。將有機層分離，用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物 (170 g) 藉由矽膠層析法 (固定相：不規則二氧化矽12 g，流動相梯度從：0.1% NH_4OH ，97% DCM，3% MeOH至0.1% NH_4OH ，95% DCM，5% MeOH) 進行純化。收集含有產物的級分並蒸發至乾燥產出71 mg的中間體13。

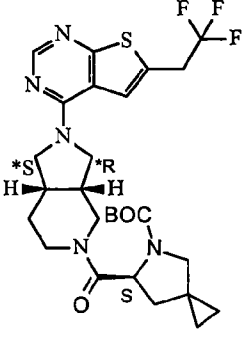
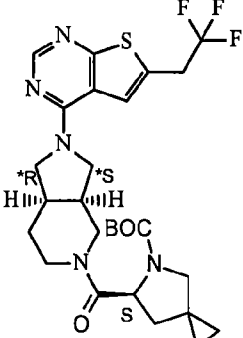


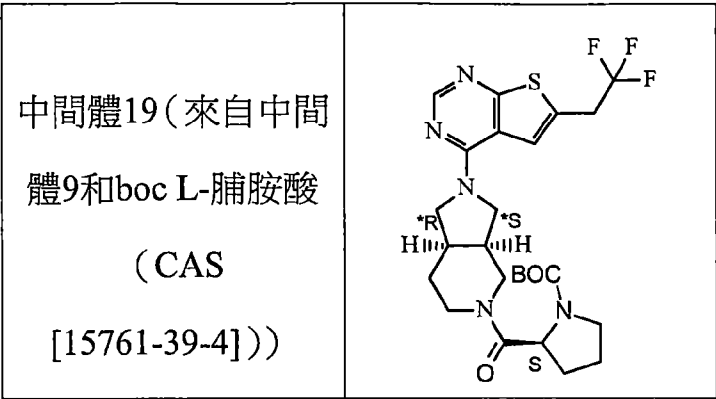
中間體16的製備：

【0188】 在 N_2 流下，在10°C下，將HBTU (101 mg; 0.3 mmol)

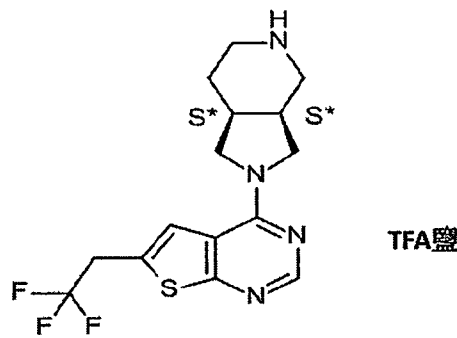
添加至Boc-L-脯胺酸（CAS [15761-39-4]）（57 mg；0.3 mmol）和DIEA（0.2 mL；1.3 mmol）在DMF（3 mL）中的溶液裡。將溶液在10°C下攪拌30 min，然後添加中間體8（100 mg；0.3 mmol），並且將反應混合物在室溫下攪拌15 h。將溶液傾倒進冷水中，添加K₂CO₃的10%溶液和EtOAc。將有機層分離，用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發直到乾燥以給出114 mg的中間體16。將中間體無需任何純化用於下一步驟中。

使用與用於製備中間體16所述的類似方法，從指示的起始材料開始，製備下表中的中間體。

中間體編號	結構
中間體17（來自中間體8和(S)-5-boc 氮雜螺[2.4]庚烷-6-甲酸（CAS [1129634-44-1]））	
中間體18 （來自中間體9和(S)-5-boc氮雜螺[2.4]庚烷-6-甲酸（CAS [1129634-44-1]））	

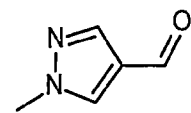


中間體47 (中間體8的TFA鹽) 的製備



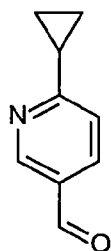
【0189】 向中間體7A (3.00 g, 6.78 mmol) 在CH₃OH (100 mL) 中的溶液中添加TFA (10 ml)。在室溫下攪拌過夜後，將溶劑去除以得到中間體47 (2.70 g, 4.26 mmol, TFA鹽)，將該中間體47無需進一步純化用於下一步驟中。

中間體48的製備



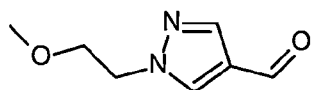
【0190】 向1*H*-吡唑-4-甲醛(1.00 g, 10.4 mmol)在DMF(40 mL) 中的溶液裡添加碘甲烷 (1.48 g, 10.4 mmol) 和Cs₂CO₃ (10 g, 31.2 mmol)。在60°C下攪拌過夜後，向反應混合物中添加水 (20 mL) 並且用EtOAc (50 mL x 3) 萃取。將有機相用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並且濃縮以給出中間體48 (1.00 g, 87%產率)。

中間體49的製備



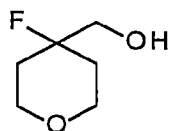
【0191】 向6-溴煙鹼醛 (500 mg, 2.70 mmol) 在1,4-二噁啉 (10 mL) 在的溶液裡添加環丙基硼酸 (258 mg, 8.10 mmol)、Cs₂CO₃ (2.616 g, 8.10 mmol), 和Pd(dppf)Cl₂ (50 mg, 10%)。將混合物在90°C下攪拌過夜。隨後, 將混合物用H₂O稀釋, 並且用EA萃取兩次。將合併的萃取物在真空中濃縮並且藉由製備型-TLC進行純化以產出中間體49 (300 mg, 75.2%產率)。

中間體50的製備



【0192】 向1H-吡唑-4-甲醛 (500 mg, 5.20 mmol) 在DMF (20 mL) 中的溶液裡添加1-溴-2-甲氧基乙烷 (713 mg, 5.2 mmol) 和Cs₂CO₃ (3.40 g, 10.4 mmol)。在60°C下攪拌過夜後, 將水 (20 mL) 添加至混合物中, 並且將該混合物用EtOAc (50 ml x 3) 萃取。將有機相用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 並且濃縮以產出中間體50 (520 mg, 65%產率)。

中間體51的製備

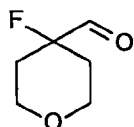


【0193】 在N₂下, 在0°C下, 向甲基4-氟四氫-2H-哌喃-4-甲酸酯 (840 mg, 5.18 mmol) 在THF (20 mL) 中的混合物裡添加LAH (394 mg, 10.36 mmol)。將該混合物在0°C攪拌3 h。小心添加10 mL飽和的NH₄Cl水性溶液。將混合物過濾, 並用EA (10 mL * 2) 萃取。將合併的有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾並且蒸發以產出呈油狀物的中間體51 (4-

氟四氫-2H-呓喃-4-基)甲醇) (550 mg, 4.10 mmol, 80%產率), 將該中間體51直接用於下一步驟。

¹H NMR CD₃OD (400 MHz): δ 3.81-3.85 (m, 2H), 3.70-3.76 (m, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 1.67-1.90(m, 4H)。

中間體52的製備

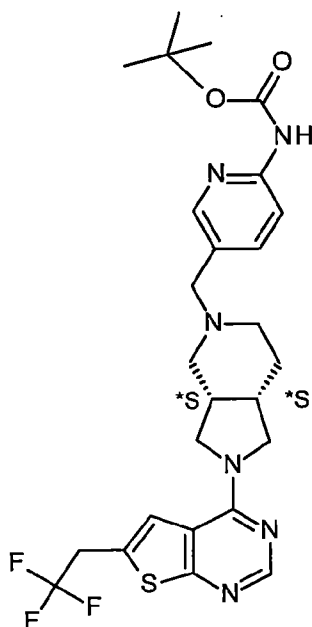


【0194】 向中間體51 (550 mg, 4.10 mmol) 在丙酮 (50 mL) 中的混合物中添加IBX (4.59 g, 16.4 mmol)。將混合物在60°C下攪拌過夜。將混合物冷卻至室溫並過濾。將溶液濃縮，並且將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (洗提液: EA: PE = 10:1) 進行純化以產出呈油狀物的中間體52 (250 mg, 1.896 mmol, 45%產率)。

中間體53的製備

參見實例B10的表。

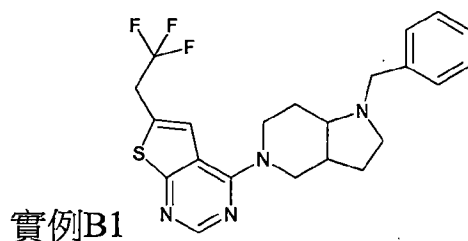
中間體54的製備



【0195】 向中間體47 (170 mg, 0.5 mmol) 和三級丁基(5-甲酰基吡啶-2基)胺基甲酸酯 (166.5 mg, 0.75 mmol) 在DCM (10 mL) 中的混合物裡添加異丙醇鈦(IV) (284 mg, 1 mmol)。將混合物在室溫下

攪拌1 h，並且然後添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (212 mg, 1 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌4 h。將殘餘物稀釋於水中 (20 mL)，用DCM (30 mL x 2) 萃取，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮以產出呈油狀物的中間體54 (140 mg, 0.25 mmol, 50%產率)，將該中間體54無需進一步純化用於下一步驟中。

B. 化合物的製備



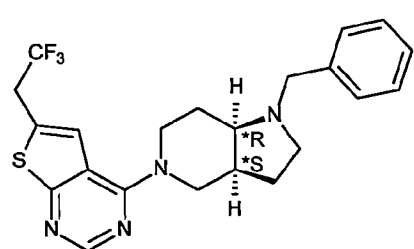
化合物1的製備：

【0196】 將溴化苄基 (26.9 mg, 0.16 mmol) 和之後的碳酸鉀 (59.3 mg, 0.43 mmol) 連續地添加至中間體3A (50 mg, 0.14 mmol) 在ACN (1 mL) 中的溶液裡，並且將混合物在室溫下攪拌過夜。然後將混合物與另一個試驗按相同量合併，並且蒸發以給出黃色油。將殘餘物藉由矽膠層析法 (柱C18 150*25 mm*5 μm ，流動相梯度：從37%水 (0.05%氫氧化銨v/v) 和63% AcN至7%水 (0.05%氫氧化銨v/v) 和93% AcN) 進行純化。收集含有產物的級分並蒸發至乾燥。然後將殘餘物凍乾以給出30 mg呈黃色固體的化合物1 (24%產率)。

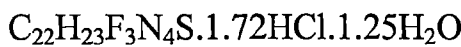
^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ = 8.43 (s, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 6H), 3.97 (br d, J =12.3 Hz, 3H), 3.78 (br s, 2H), 3.63 (q, J =10.2 Hz, 2H), 3.41 (br s, 1H), 2.96 (br s, 1H), 2.79 (br s, 1H), 2.54 (br s, 1H), 2.22 (br s, 1H), 2.07 - 1.84 (m, 3H), 1.57 - 1.44 (m, 1H)。

使用與用於製備化合物1所述的類似方法，由各自的起始材料開始，製備下表中的化合物。

化合物編號	結構
化合物2 (來自中間體4)	



實例B2

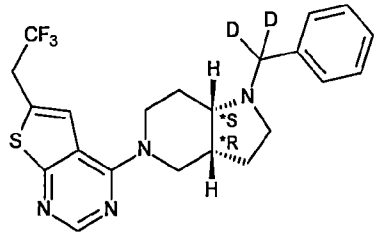
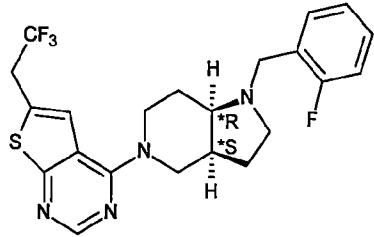
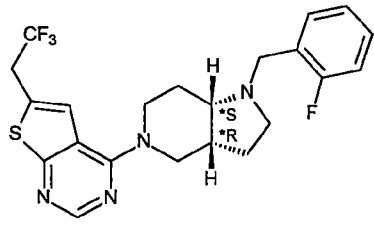


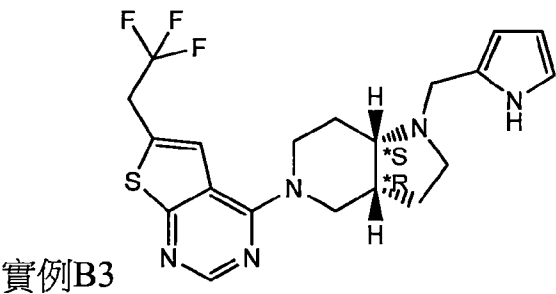
化合物3和3a的製備：

【0197】 將溴化苄基(0.14 mL, 1.2 mmol)添加至中間體3B(372 mg, 1.1 mmol) 和 K_2CO_3 (450 mg, 3.26 mmol) 在ACN (8 mL) 中的溶液裡。將該混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物傾倒進冰水中並添加EtOAc。將有機層分離，用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由矽膠層析法(固定相：不規則SiOH 15-40 μm 300 g, 流動相：梯度從98% DCM, 2% MeOH (+10% NH_4OH) 至96% DCM, 4% MeOH (+10% NH_4OH)) 進行純化。收集含有產物的級分並蒸發至乾燥產出315 mg(產率67%)的化合物3。將化合物溶解於5 mL 的丙酮中，並且在10°C下逐滴添加在二噁咁(2當量, 0.36 mL, 1.45 mmol) 中的4 N HCl。添加 Et_2O ，並且30 min後，將沈澱物過濾並乾燥給出185 mg (產率33%) 呈HCl鹽的化合物3 ($C_{22}H_{23}F_3N_4S \cdot 1.72 HCl \cdot 1.25 H_2O$)。將母層蒸發直到乾燥以給出殘餘物，將該殘餘物用 NH_4OH 鹼化並且用DCM萃取。將有機層分離，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並且蒸發直到乾燥以給出100 mg (產率21%) 的化合物3 (化合物3A) 的游離鹼級分。

藉由使用與用於製備化合物3所述的類似方法，由各自的起始材料開始，製備下表中的化合物。

化合物編號	結構
呈HCl鹽的化合物4 (1.7 HCl .1.1 H ₂ O) (來自中間體3A) (MP = 128°C/科夫勒)	 1.7 HCl .1.1 H ₂ O

化合物編號	結構
呈HCl鹽的化合物5（來自中間體3A）	 HCl鹽
呈HCl鹽的化合物6（來自中間體3B） （MP = 140°C/科夫勒）	 HCl鹽
呈HCl鹽的化合物7（1.5 HCl .1.5H ₂ O）（來自中間體3A） （MP = 135°C/科夫勒）	 1.5 HCl .1.5 H ₂ O



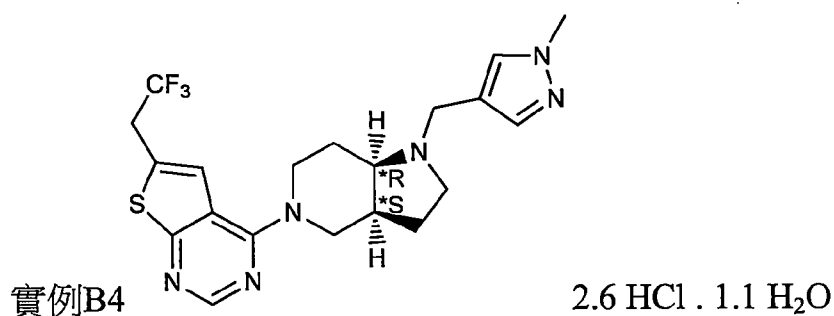
化合物8的製備：

【0198】 在0°C下，將在二噁吡（0.19 mL，0.08 mmol）中的HCl的4 N溶液逐滴添加至中間體5（40 mg，0.08 mmol）在二噁吡（2 mL）中的溶液裡，並且在室溫下攪拌4 h。然後，添加另外量的在二噁吡（0.95 mL，0.04 mmol）中的HCl的4 N溶液，並且將該混合物在室溫下攪拌過夜。將該反應混合物進行濃縮。然後，將殘餘物用DCM吸收，用NaHCO₃（10%）溶液洗滌，並且將有機層傾析，經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發至

乾燥。將殘餘物藉由矽膠層析法（固定相：不規則SiOH 15 μ m至40 μ m 10 g流動相：梯度從0.1% NH_4OH ，97% DCM，3% MeOH至0.1% NH_4OH ，90% DCM，10% MeOH）進行純化。收集含有產物的級分並蒸發至乾燥產出25 mg（產率77%）的化合物8。

使用與用於製備化合物8所述的類似方法，由各自的起始材料開始，製備下表中的化合物。

化合物編號	結構
化合物85（來自中間體45）	
化合物84（來自中間體53）	



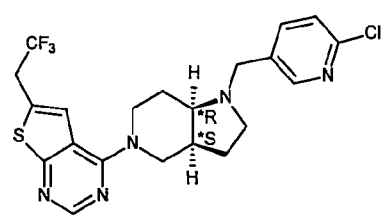
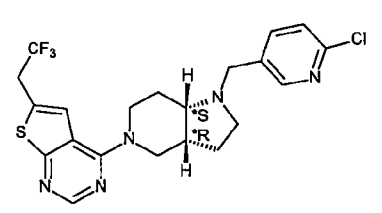
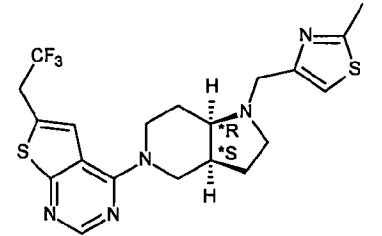
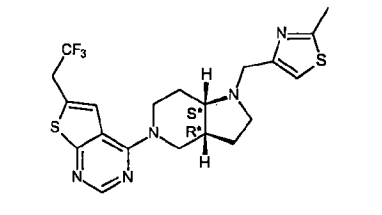
化合物9的製備：

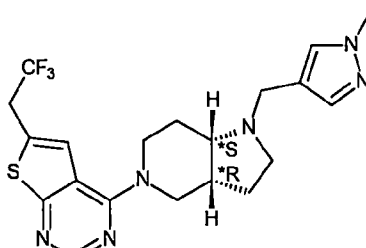
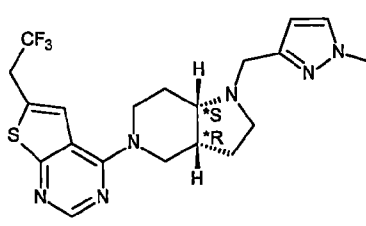
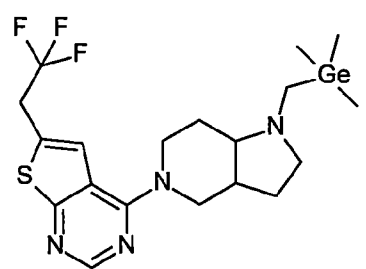
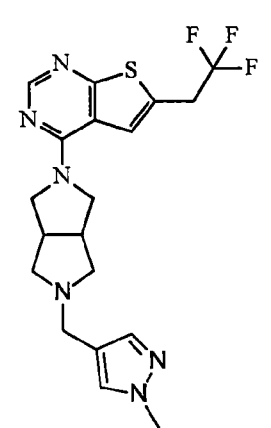
【0199】 將4-(氯甲基)-1-甲基-1H-吡啶（67 mg，0.51 mmol）添加至中間體3B（135 mg，0.39 mmol）和 K_2CO_3 （164 mg，1.18 mmol）在ACN（4 mL）中的溶液裡。將黃色的溶液在室溫下攪拌24 h。將反應混合物傾倒進冰水中並且添加EtOAc。將有機層分離，用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由矽膠層析法（固定相：不規則裸二氧化矽40 g，流動相：0.1% NH_4OH ，95% DCM，5% MeOH）進行純化。收集含有產物的級分並蒸發至乾燥產出98 mg的化合物9。將化合物溶解於丙酮中，並且藉由用HCl處理轉化為鹽酸鹽，將沈澱物過濾，並且將該固體乾燥提供64 mg（產率29%）呈HCl鹽的

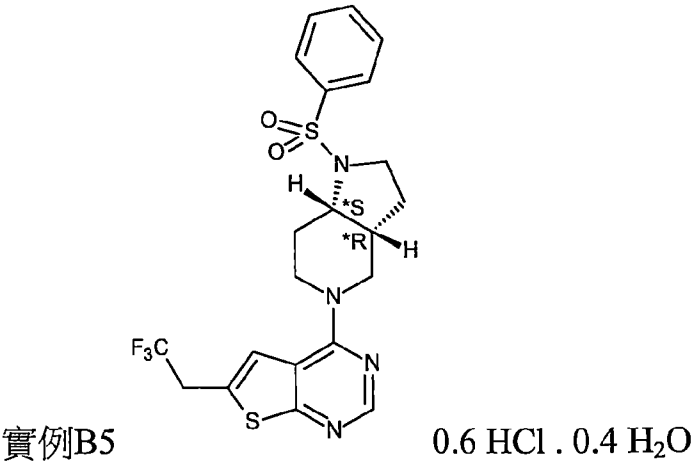
化合物9 (2.6 HCl . 1.1 H₂O)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.00 (br s, 1H) 8.47 (s, 1H) 7.94 (s, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.65 (s, 1H) 4.24 - 4.41 (m, 4H) 4.04 - 4.12 (m, 4H) 3.86 (s, 3H) 3.65 - 3.76 (m, 2H) 3.35 - 3.46 (m, 1H) 2.95 - 3.07 (m, 1H) 2.73 - 2.85 (m, 1H) 2.14 - 2.33 (m, 2H) 1.62 - 1.75 (m, 1H)

使用與用於製備化合物9所述的類似方法，由各自的起始材料開始，製備下表中的化合物。

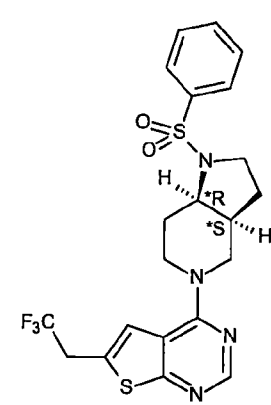
化合物編號	結構
化合物10 (來自中間體3B)	
化合物11 (來自中間體3A)	
呈HCl鹽的化合物 12 (1.8HCl . 2.7H ₂ O) (來自中間體3B)	 1.8HCl . 2.7H ₂ O
呈HCl鹽的化合物 12B (來自中間體 3A)	 呈HCl鹽

化合物編號	結構
化合物13 (來自中間體3A)	
呈HCl鹽的化合物14 (來自中間體3A)	
呈油狀物的化合物15 (來自中間體3)	
化合物18 (來自中間體30)	

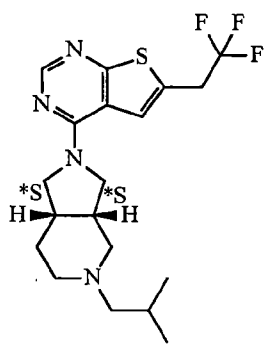


【0200】 化合物16的製備：將苯磺醯氯（45 μ L，0.32 mmol）添加至中間體3A（0.1 g，0.29 mmol）和 K_2CO_3 （120 mg，0.88 mmol）在ACN（3 mL）中的溶液裡。將該混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物傾倒進冰水中並添加EtOAc。將有機層分離，用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由矽膠層析法（固定相：不規則裸二氧化矽40 g，流動相：62%庚烷，3% MeOH（+10% NH_4OH ），35% EtOAc）進行純化。收集含有產物的級分並且蒸發至乾燥產出105 mg（產率74%）的化合物16。將化合物溶解於丙酮中，並且藉由用HCl處理轉化為鹽酸鹽，將沈澱物過濾，並且將該固體乾燥提供70 mg（產率47%）呈HCl鹽的化合物16（ $C_{21}H_{21}F_3N_4O_2S_2 \cdot 0.6 HCl \cdot 0.4 H_2O$ ）（MP = 152°C/科夫勒）。

使用與用於製備化合物16所述的類似方法，由各自的起始材料開始，製備下表中的化合物。

化合物編號	結構
呈HCl鹽的化合物 17（0.9 HCl .0.3 H_2O ）（來自中間體 3 鏡像異構物B）	 0.9 HCl . 0.3 H_2O

實例B6



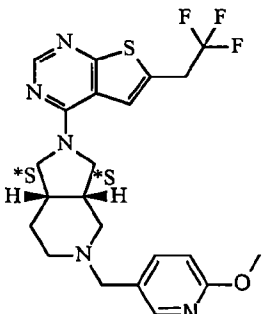
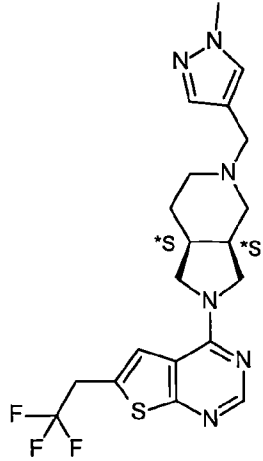
化合物36

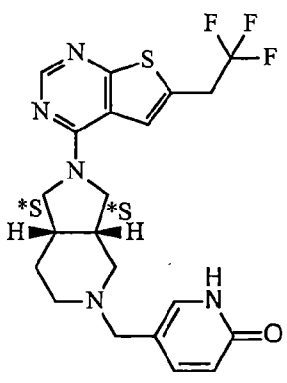
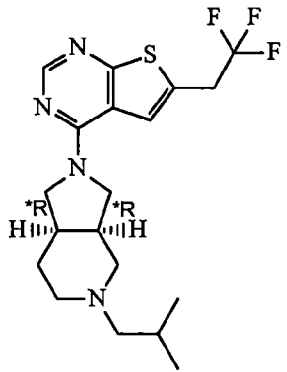
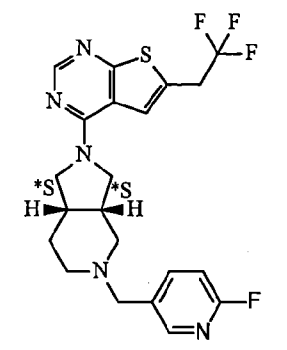
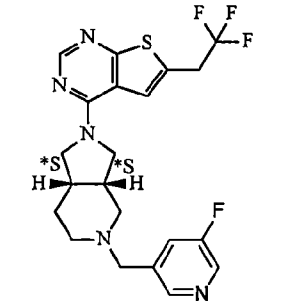
的製備

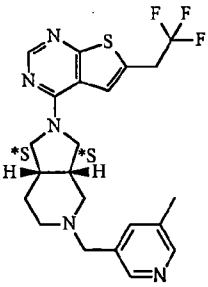
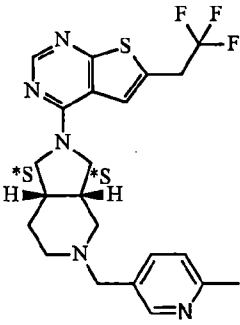
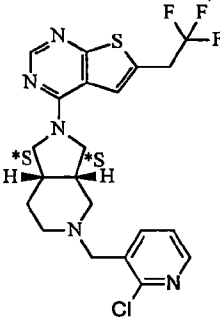
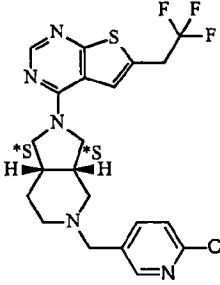
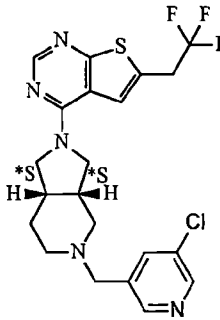
【0201】 在N₂流下，將中間體8（250 mg；0.7 mmol）和異丁醛（CAS [78-84-2]）（75 μL；0.82 mmol）在THF（7 mL）中的溶液在室溫下攪拌。3 h後，添加NaBH(OAc)₃（290 mg；1.4 mmol）並且將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物傾倒進冰水中並且添加EtOAc。將有機層分離，用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物（280 mg）藉由矽膠層析法（固定相：不規則裸二氧化矽12 g，流動相：0.1% NH₄OH，97% DCM，3% MeOH）進行純化。收集含有產物的級分並蒸發至乾燥產出190 mg的產物，將該產物用ACN/水20/80冷凍-乾燥以給出137 mg（51%）的化合物36。

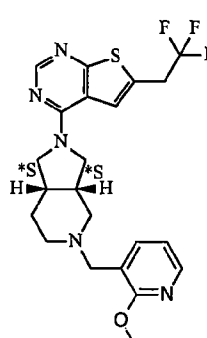
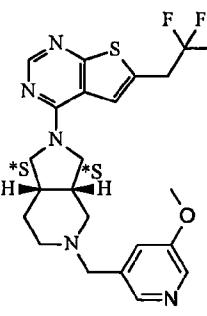
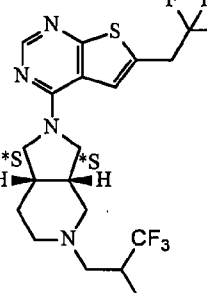
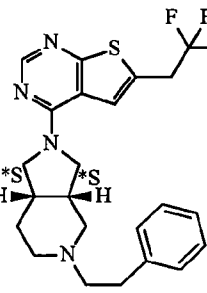
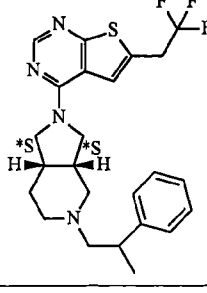
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.31 (s, 1H) 7.68 (br s, 1H) 3.99 - 4.14 (m, 2H) 3.55 - 3.99 (m, 4H) 2.37 - 2.49 (m, 4H) 2.24 - 2.32 (m, 1H) 2.12 (br s, 1H) 2.02 (d, *J*=7.6 Hz, 2H) 1.63 - 1.84 (m, 2H) 1.49 (br s, 1H) 0.85 (d, *J*=6.6 Hz, 6H)

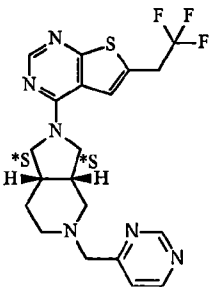
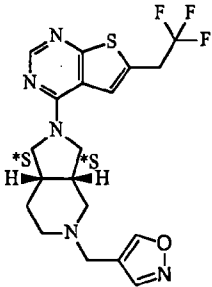
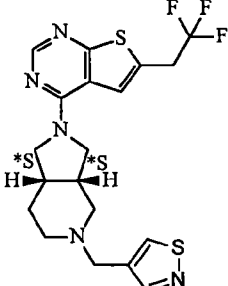
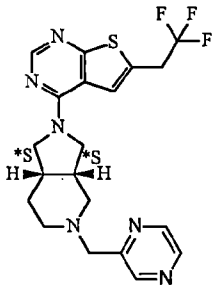
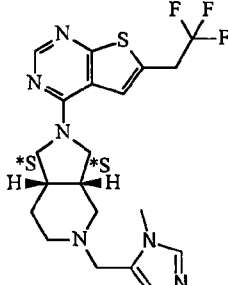
使用與用於製備化合物36所述的類似方法，由各自的起始材料開始，製備下表中的化合物。

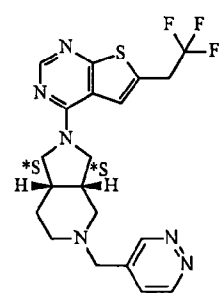
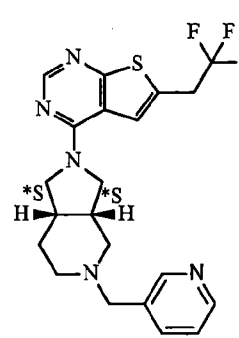
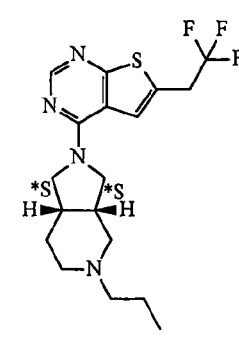
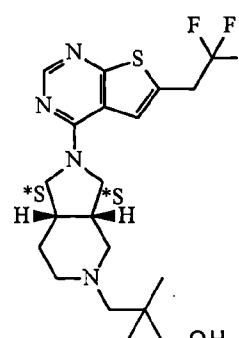
化合物編號	結構
化合物45（來自中間體8）	
化合物71B（來自中間體8）	

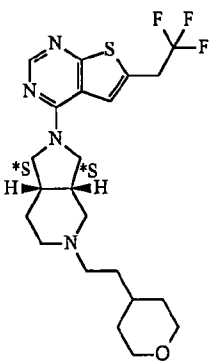
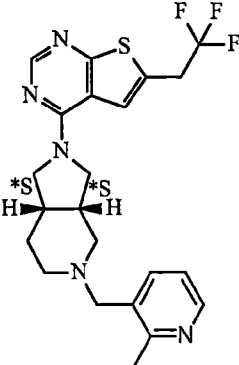
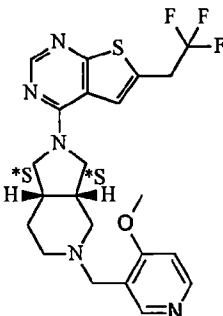
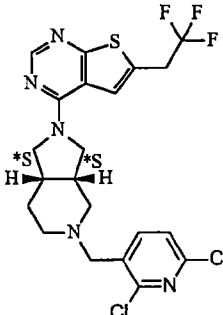
化合物編號	結構
化合物67 (來自中間體8)	
化合物69 (來自中間體9) (熔點109°C科夫勒)	
化合物37 (來自中間體8)	
化合物38 (來自中間體8)	

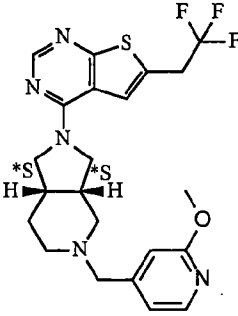
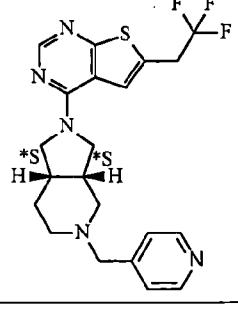
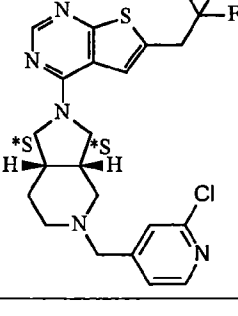
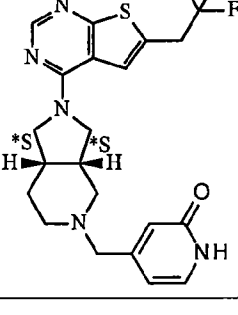
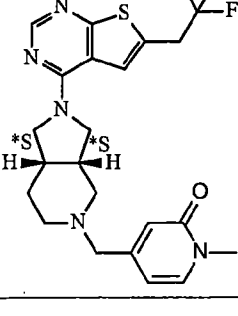
化合物編號	結構
化合物39 (來自中間體8)	
化合物40 (來自中間體8)	
化合物41 (來自中間體8)	
化合物42 (來自中間體8)	
化合物43 (來自中間體8)	

化合物編號	結構
化合物44 (來自中間體8)	
化合物46 (來自中間體8)	
化合物47 (來自中間體8)	
化合物48 (來自中間體8)	
化合物49 (來自中間體8)	

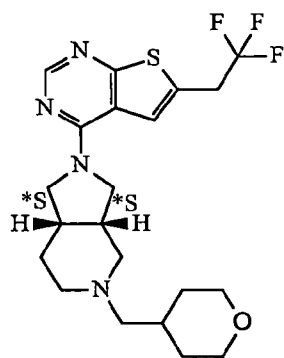
化合物編號	結構
化合物50 (來自中間體8)	
化合物51 (來自中間體8)	
化合物52 (來自中間體8)	
化合物53 (來自中間體8)	
化合物54 (來自中間體8)	

化合物編號	結構
化合物55 (來自中間體8)	
化合物56 (來自中間體8)	
化合物57 (來自中間體8)	
化合物58 (來自中間體8)	

化合物編號	結構
化合物59 (來自中間體8)	
化合物60 (來自中間體8)	
化合物61 (來自中間體8)	
化合物62 (來自中間體8)	

化合物編號	結構
化合物63 (來自中間體8)	
化合物64 (來自中間體8)	
化合物65 (來自中間體8)	
化合物66 (來自中間體8)	
化合物68 (來自中間體8)	

實例B7

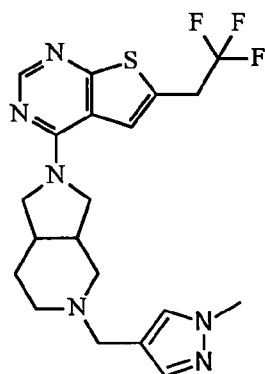


化合物70

的製備

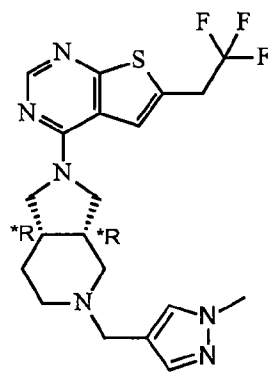
【0202】 在N₂流下，將中間體8（107 mg；0.3 mmol）和四氫嘧喃-4-甲醛（CAS [50675-18-8]）（39 μ L；0.37 mmol）在THF（3 mL）中的溶液在室溫下攪拌。3 h後，添加NaBH(OAc)₃（130 mg；0.6 mmol）並且將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物傾倒進冰水中並且添加EtOAc。將有機層分離，用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將化合物（82 mg）用Et₂O吸收，將沈澱物過濾並且乾燥以給出32 mg的化合物70（M.P：160°C/科夫勒）。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.29 (s, 1H) 7.63 (s, 1H) 3.99 (q, *J*=11.0 Hz, 2H) 3.63 - 3.92 (m, 6H) 3.22 - 3.37 (m, 2H) 2.51 - 2.59 (m, 2H) 2.29 - 2.47 (m, 4H) 2.08 - 2.24 (m, 2H) 1.42 - 1.84 (m, 5H) 1.16 (br d, *J*=12.3 Hz, 2H)

實例B8

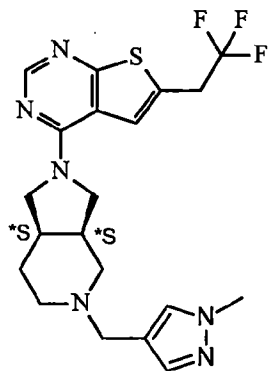


化合物71

的製備



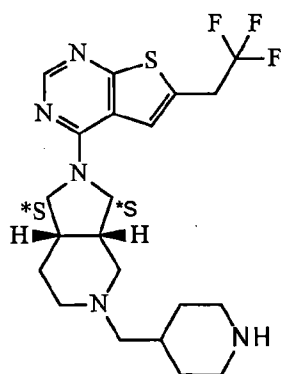
和化合物71A



和化合物71B

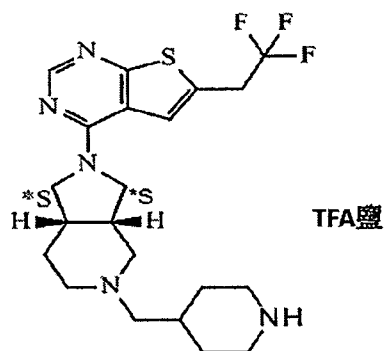
【0203】 在 N_2 流下，將 $NaBH(OAc)_3$ (2.4 g, 11 mmol) 添加至中間體11 (840 mg; 2.2 mmol)、1-甲基-1H-吡啶-4-甲醛 (CAS [25016-11-9]) (786 mg; 7.1 mmol) 和 Et_3N (1 mL; 6.7 mmol) 在DCE (20 mL) 中的溶液裡並且在室溫下攪拌過夜。將混合物傾倒進冰水中同時添加 $NaHCO_3$ 的飽和溶液和DCM。將有機層分離，用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物 (1.2 g) 藉由矽膠層析法 (固定相：不規則裸二氧化矽80 g，流動相梯度：100%石油醚、0% EtOAc至0%石油醚、100% EtOAc然後100% EtOAc、0% MeOH至80% EtOAc，20% MeOH) 進行純化。收集含有產物的級分並蒸發至乾燥給出500 mg的化合物71，使該化合物71經受SFC手性相 (固定相10 μm 250*30 mm，流動相：55% CO_2 ，45% MeOH (0.10% $iPrNH_2$))。收集含有產物的級分並蒸發至乾燥。將第一洗提產物用ACN/水20/80冷凍乾燥產出240 mg (24%) 的化合物71A。將第二洗提化合物用ACN/水20/80冷凍-乾燥給出200 mg (21%) 的化合物71B。將化合物71用ACN/水20/80冷凍乾燥產出20 mg (2%) 的化合物71。

實例B9



化合物70B (轉化) 的製備

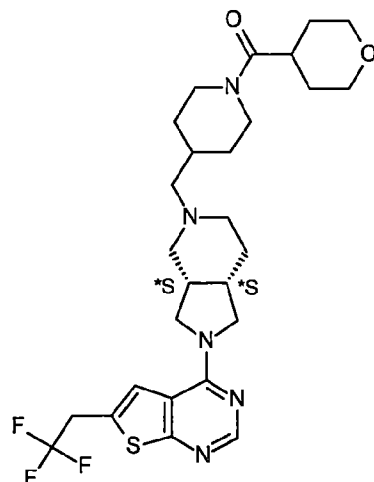
【0204】 在0°C下，將在二噁唑 (0.4 mL, 1.4 mmol) 中的HCl的4 N溶液逐滴添加至化合物20 (67 mg; 0.1 mmol) 在MeOH (2 mL) 中的溶液裡。將該混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物傾倒進冰水中，用NaOH 3N的溶液鹼化，並且添加DCM。將有機層分離，經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發直到乾燥以給出45 mg的化合物70B。



TFA鹽

化合物70C (轉化) 的製備

【0205】 向化合物20 (1.90 g, 3.53 mmol) 在20 ml DCM的溶液中添加5 ml的TFA。在室溫下攪拌0.5 h後，將混合物濃縮以產出呈黃色油的化合物70C (2.00 g, 100%產率)，將該化合物70C無需進一步純化用於下一步驟中。

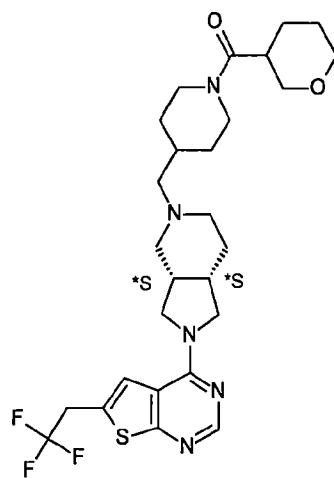


化合物91

的製備：

【0206】 向四氫-2H-嘔喃-4-甲酸 (44.0 mg, 0.335 mmol) 在DCM (10 mL) 中的溶液裡添加HOBt (68.0 mg, 0.502 mmol)、EDCI (96.0 mg, 0.502 mmol) 和TEA (0.28 ml, 2 mmol)。在室溫下攪拌後，添加化合物70C (300 mg, 0.335 mmol) 並且將該混合物在室溫下攪拌2 h。將混合物濃縮以給出殘餘物，將該殘餘物藉由製備型-HPLC (沃特斯 2767/Qda, 柱：沃特斯Xbridge19*150 mm 10 um, 流動相A: H₂O (0.1% NH₄OH), B: ACN) 進行純化以產出呈白色固體的化合物91 (43.0 mg, 23.6%產率)。

¹H NMR CD₃OD (400 MHz): δ 8.30 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.56-4.52 (m, 1H), 4.11-4.07 (m, 2H), 3.98-3.96 (m, 3H), 3.94-3.86 (m, 3H), 3.82-3.80 (m, 2H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.16-3.09 (m, 1H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.69-2.63 (m, 4H), 2.51-2.50 (m, 2H), 2.29-2.23 (m, 3H), 1.94-1.73 (m, 6H), 1.66-1.60 (m, 3H), 1.15-1.04 (m, 2H)。

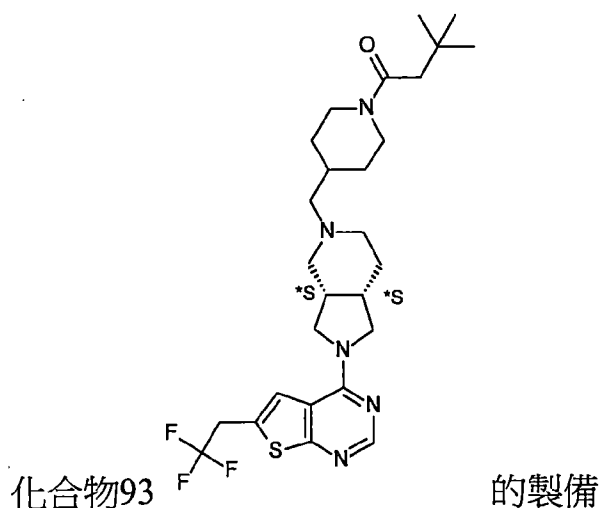


化合物92

的製備

【0207】 向四氫-2H-嘓喃-3-甲酸(44.0 mg, 0.335 mmol)在DCM (10 mL) 中的溶液裡添加HOBt (68.0 mg, 0.502 mmol)、EDCI (96.0 mg, 0.502 mmol) 和TEA (0.28 ml, 2 mmol)。在室溫下攪拌後，添加化合物70C (300 mg, 0.335 mmol) 並且將該混合物在室溫下攪拌2 h。將混合物濃縮以給出殘餘物，將該殘餘物藉由製備型-HPLC (沃特斯 2767/Qda, 柱: 沃特斯Xbridge19*150 mm 10 um, 流動相A: H₂O (0.1% NH₄OH), B: ACN) 進行純化以產出呈白色固體的化合物92 (45 mg, 24.3%產率)。

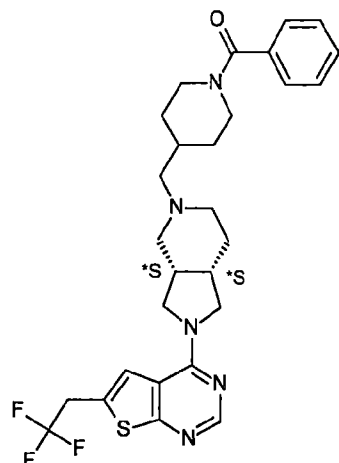
¹H NMR CD₃OD (400 MHz) δ 8.30 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.52-4.49 (m, 1H), 4.08-4.00 (m, 5H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.53-3.39 (m, 2H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 4H), 2.51-2.48 (m, 2H), 2.29-2.22 (m, 3H), 1.94-1.76 (m, 5H), 1.82-1.69 (m, 4H), 1.15-1.03 (m, 2H)。



【0208】 向化合物70C (300 mg, 0.335 mmol) 在DCM (10 mL) 中的溶液裡添加3,3-二甲基丁醯氯(45.0 mg, 0.335 mmol)和TEA (0.28 ml, 2 mmol)。在室溫下攪拌2 h後，將混合物濃縮以給出殘餘物，將該殘餘物藉由製備型-HPLC (沃特斯 2767/Qda, 柱: 沃特斯 Xbridge19*150 mm 10 um, 流動相A: H₂O (0.1%NH₄OH), B: ACN) 進行純化以產出呈白色固體的化合物93 (57 mg, 31.6%產率)。

¹H NMR CD₃OD (400 MHz): δ 8.30 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.61-4.58 (m, 1H), 4.10-3.80 (m, 7H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.67-2.23 (m, 11H),

1.91-1.83 (m, 4H), 1.69-1.64 (m, 1H), 1.19-1.06 (m, 11H)。

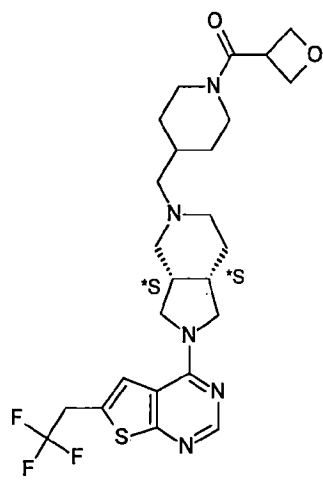


化合物94

的製備

【0209】 向化合物70C (300 mg, 0.335 mmol) 在DCM (10 mL) 中的溶液裡添加苯甲酰氯 (47.0 mg, 0.335 mmol) 和TEA (0.28 ml, 2 mmol)。在室溫下攪拌2 h後，將混合物濃縮以給出殘餘物，將該殘餘物藉由製備型-HPLC (沃特斯2767/Qda, 柱: 沃特斯Xbridge19*150 mm 10 um, 流動相A: H₂O (0.1% NH₄OH), B: ACN) 進行純化以產出呈白色固體的化合物94 (70.0 mg, 38.8%產率)。

¹H NMR CD₃OD (400 MHz): δ 8.29 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49-7.47 (m, 3H), 7.42-7.40 (m, 2H), 4.66-4.63 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 3H), 3.80-3.73 (m, 3H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.61-2.48 (m, 5H), 2.30-2.26 (m, 3H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 1H), 1.25-1.14 (m, 2H)。



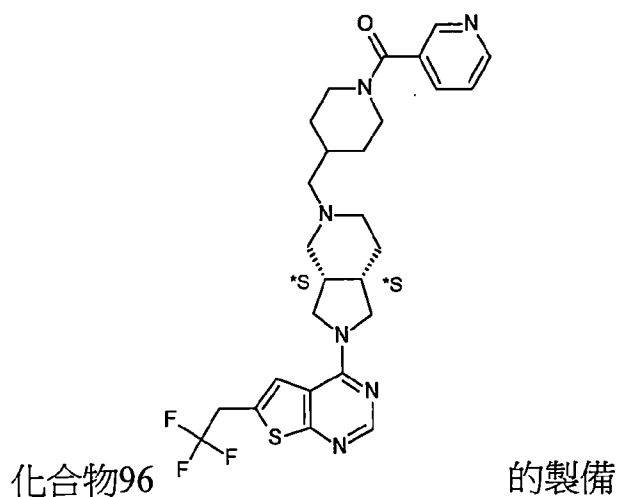
化合物95

的製備

【0210】 向氧雜環丁烷-3-甲酸 (35.0 mg, 0.335 mmol) 在DCM

(10 mL)中的溶液裡添加HOBt(68.0 mg, 0.502 mmol)、EDCI(96 mg, 0.502 mmol)和TEA(0.28 ml, 2.00 mmol)。在室溫下攪拌後，添加化合物70C(300 mg, 0.335 mmol)，並且將混合物在室溫下攪拌2 h。將該混合物濃縮以給出殘餘物，將該殘餘物藉由製備型-HPLC(沃特斯2767/Qda, 柱: 沃特斯Xbridge19*150 mm 10 μ m, 流動相A: H₂O(0.1% NH₄OH), B: ACN)進行純化以產出呈白色固體的化合物95(41 mg, 23.4%產率)。

¹H NMR CD₃OD (400 MHz): δ 8.29 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.86-4.80 (m, 4H), 4.54-4.51 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 3H), 3.79-3.75 (m, 2H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.74-2.46 (m, 6H), 2.28-2.21 (m, 3H), 1.87-1.84 (m, 4H), 1.66-1.63 (m, 1H), 1.13-1.02 (m, 2H)。

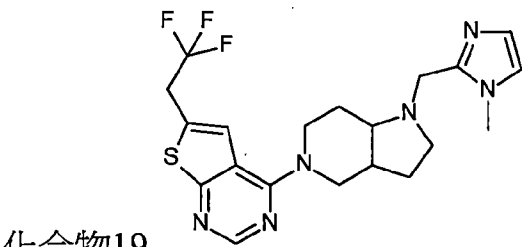


【0211】 向煙鹼酸(35.0 mg, 0.335 mmol)在DCM(10 mL)中的溶液裡添加HOBt(68 mg, 0.502 mmol)、EDCI(96 mg, 0.502 mmol)和TEA(0.28 ml, 2 mmol)。在室溫下攪拌後，添加化合物70C(300 mg, 0.335 mmol)並且將混合物在室溫下攪拌2 h。將混合物濃縮以給出殘餘物，將該殘餘物藉由製備型-HPLC(沃特斯2767/Qda, 柱: 沃特斯Xbridge19*150 mm 10 μ m, 流動相A: H₂O(0.1% NH₄OH), B: ACN)進行純化以產出呈白色固體的化合物96(65.0 mg, 35.1%產率)。

¹H NMR CD₃OD (400 MHz) δ 8.64-8.60 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 5.2 Hz, 7.6 Hz, 1H),

4.65-4.55 (m, 1H), 4.02-3.77 (m, 6H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.21-3.14 (m, 1H), 3.00-2.86 (m, 1H), 2.68-2.47 (m, 5H), 2.26-2.25 (m, 3H), 1.92-1.82 (m, 4H), 1.66-1.62 (m, 1H), 1.29-1.11 (m, 2H)。

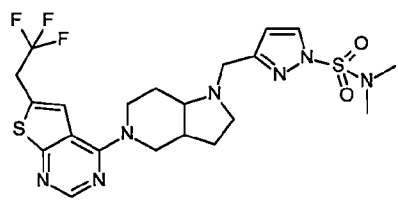
實例B10

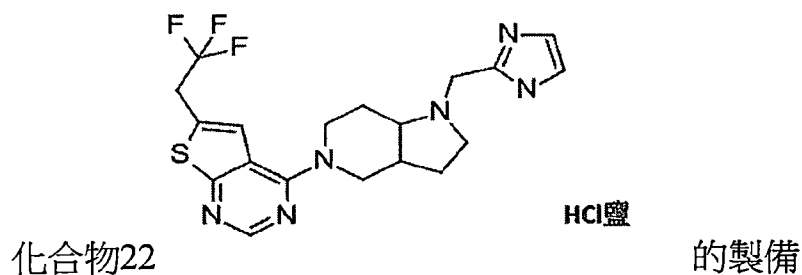
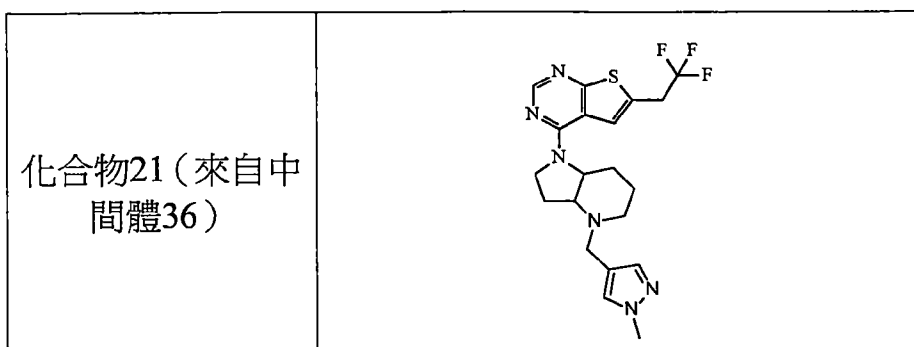


的製備：

【0212】 在氮氣流下，將1-甲基-2-咪唑甲醛（137,4 mg，1.25 mmol）添加至中間體3（250 mg，0.61 mmol）在乾燥DCM（10 mL）中的溶液裡。將混合物在室溫下攪拌5 h。然後分部分地添加NaBH(OAc)₃（260 mg；1.23 mmol），並且將該混合物在室溫下攪拌72 h。將反應混合物傾倒進冰水中，並且將有機層分離，將水層用DCM萃取兩次。將該等有機層進行合併，用鹽水洗滌，然後經MgSO₄乾燥，蒸發。將殘餘物藉由矽膠層析法（固定相：不規則SiOH 15 μm至40 μm 24 g，流動相：梯度從0.5% NH₄OH、97% DCM、3% MeOH至0.5% NH₄OH、95% DCM，5% MeOH）進行純化。收集含有產物的級分並蒸發至乾燥產出75 mg（產率21%）的產物，將該產物用乙腈/水20/80冷凍-乾燥以給出45 mg的化合物19。

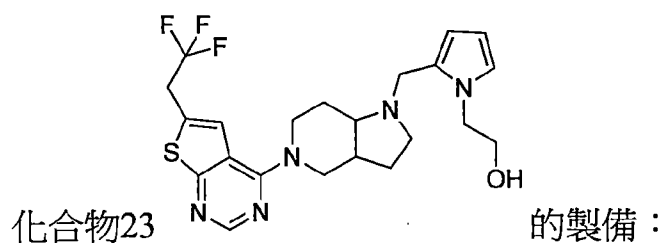
藉由使用與用於製備化合物19所述的類似方法，由各自的起始材料開始，製備下表中的化合物和中間體。

化合物編號	結構
中間體53（來自中間體3）	



【0213】 在5°C下，將在二噁唑 (1.2 mL; 4.7 mmol) 中的HCl的4 N溶液逐滴添加至中間體41 (250 mg; 0.5 mmol) 在ACN (15 mL) 中的溶液裡。將反應混合物在室溫下攪拌15 h。將溶液蒸發至乾燥並且用Et₂O吸收。將殘餘物 (200 mg) 用Et₂O和戊烷吸收，將沈澱物過濾並且乾燥以給出182 mg (66%) 的化合物22 (HCl鹽)。M.P: 140°C (科夫勒)。

實例B11

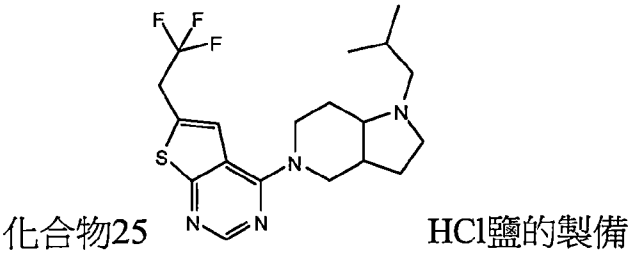


【0214】 在60°C下，將中間體39 (250 mg, 0.5 mmol)，NaOH的3 N溶液 (0.8 mL; 2.5 mmol) 在MeOH (10 mL) 中加熱45 min。將該混合物冷卻至室溫，傾倒進水中，用EtOAc萃取兩次。將有機層經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物 (200 mg) 藉由矽膠-層析法 (固定相: 不規則裸二氧化矽40 g, 流動相: 0.1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH) 進行純化。收集含有產物的級分並蒸發至乾燥產出100 mg純的產物和另一部分90 mg不純的產物。將純的產物用乙腈/水20/80冷凍-乾燥以給出75 mg的化合物23。

使用與用於製備化合物23所述的類似方法，由各自的起始材料開始，製備下表中的化合物。

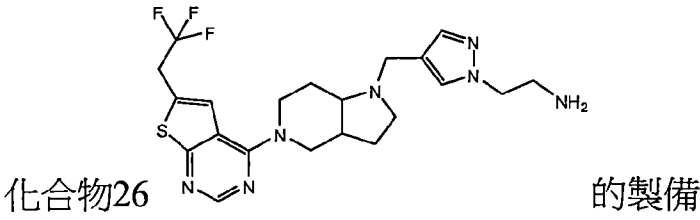
中間體 化合物	結構
化合物24 (來自中間體40)	

實例B12



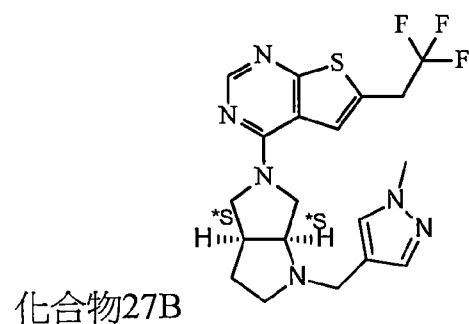
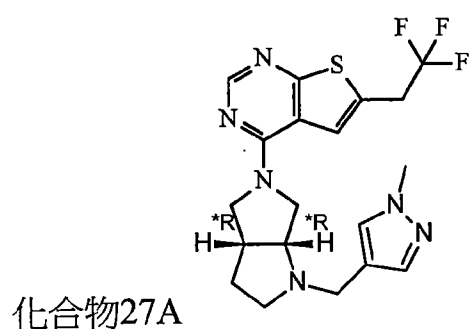
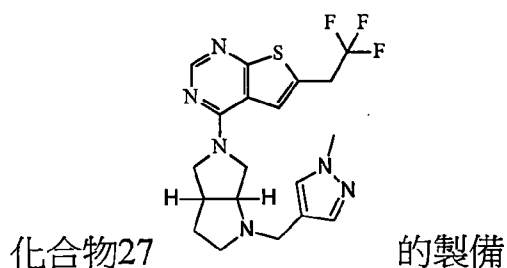
【0215】 在N₂流下，將中間體3 (200 mg ; 0.6 mmol) 和異丁醛 (CAS [78-84-2]) (107 μL ; 1.2 mmol) 和乙酸 (67 μL ; 1.2 mmol) 在 THF (5 mL) 中的溶液在室溫下攪拌。4 h後，添加NaBH(OAc)₃ (372 mg ; 1.7 mmol) 並且將該混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物傾倒進冰水中並且添加EtOAc。將有機層分離，用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物 (235 mg) 藉由矽膠層析法 (固定相：不規則裸二氧化矽24 g，流動相：0.1% NH₄OH，97% DCM，3% MeOH) 進行純化。收集含有產物的級分並蒸發至乾燥。將化合物溶解於2 mL的ACN中，並且在10°C下逐滴添加HCl 4 N (1當量，62 μL，0.25 mmol)。添加Et₂O並且15 h後，將沈澱物過濾並且乾燥給出55 mg呈HCl鹽的化合物25 (M.P : 140°C (科夫勒))。

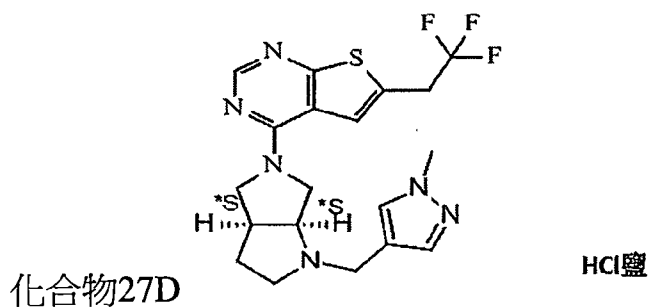
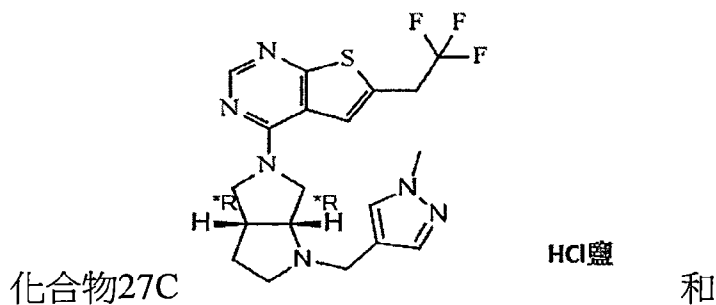
實例B13



【0216】 將水合肼 (CAS [302-01-2]) (18 μ L ; 3 mmol) 添加至中間體38 (180 mg ; 0.3 mmol) 在EtOH (5 mL) 中的溶液裡。將溶液在70°C下加熱1 h 30 min.將反應混合物冷卻至室溫，傾倒進冰水中並且添加DCM。將有機層分離，用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物 (120 mg) 藉由矽膠層析法 (固定相：不規則裸二氧化矽12 g，流動相梯度：0.1% NH₄OH，95% DCM，5% MeOH至1% NH₄OH，90% DCM，10% MeOH) 進行純化。收集含有產物的級分並蒸發至乾燥。將殘餘物 (65 mg) 藉由反相 (固定相：10 μ m 30*150 mm，流動相梯度從60% NH₄CO₃ (0.2%)、40% ACN至0% NH₄CO₃ (0.2%)，100% ACN) 進行純化。收集含有產物的級分並且蒸發至乾燥產出32 mg的產物。將該產物用乙腈/水20/80冷凍乾燥以給出26 mg (19%) 的化合物26。

實例B14



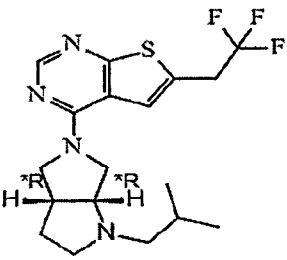
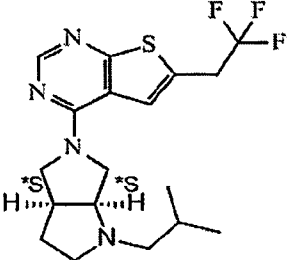


【0217】 在N₂流下，將中間體29 (500 mg; 1.4 mmol)、1-甲基-1H-吡啶-4-甲醛 (CAS [25016-11-9]) (181 mg; 1.6 mmol) 和Et₃N (0.4 mL; 2.7 mmol) 在DCM (12 mL) 中的溶液在室溫下攪拌。4 h後，添加NaBH(OAc)₃ (581 mg; 2.8 mmol) 並且將該混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物傾倒進冰水中並且添加DCM。將有機層分離，用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物 (500 mg) 藉由矽膠層析法 (固定相：不規則裸二氧化矽12 g，流動相梯度：0.1% NH₄OH、97% DCM、3% MeOH至0.1% NH₄OH、95% DCM，5% MeOH) 進行純化。收集含有產物的級分並且蒸發至乾燥以給出290 mg的化合物27。

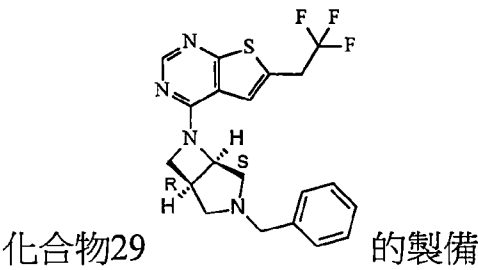
【0218】 使化合物27經受手性SFC (固定相：CHIRACEL® OJ-H 15 μm 250*20 mm，流動相：85% CO₂，15% MeOH (0.30% iPrNH₂))。收集含有產物的級分，蒸發至乾燥產出114 mg (20%) 的化合物27A和128 mg (22%) 的化合物27B。將化合物27A溶解於ACN中，並且藉由用HCl處理轉化為鹽酸鹽。將沈澱物過濾並且乾燥提供80 mg的化合物27C。

【0219】 將化合物27B溶解於ACN中並且藉由用HCl處理轉化為鹽酸鹽。將沈澱物過濾並且乾燥提供75 mg的化合物27D。

使用與用於製備化合物27、27A和27B所述的類似方法，由指示的起始材料開始，製備下表中的化合物。

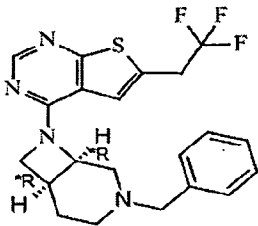
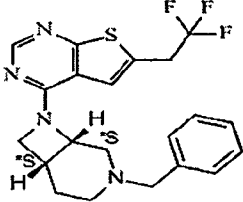
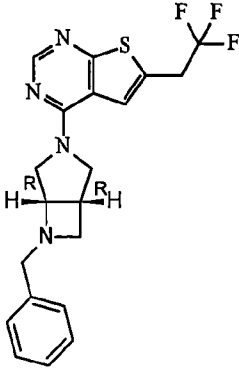
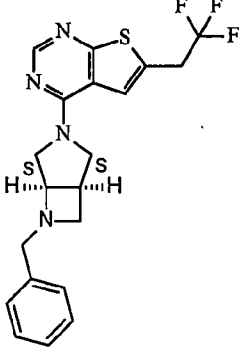
化合物編號	結構
化合物28A和化合物28B（來自中間體29）	
	化合物 28A
	
	化合物 28B

實例B15

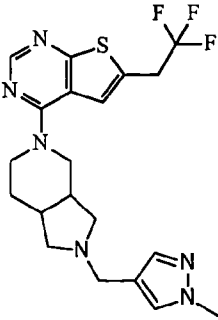


【0220】 將溴化苄基（CAS：[100-39-0]）（95 μ L，0.8 mmol）並且然後碳酸鉀（205 mg，1.5 mmol）連續添加至中間體31（235 mg，0.7 mmol）在ACN（12 mL）中的溶液裡並且將該混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物傾倒進冰水中並且添加EtOAc。將有機層分離，用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物（330 mg）藉由矽膠層析法（固定相：不規則裸二氧化矽 10 g，流動相梯度：0% NH₄OH·100% DCM·0% MeOH至0.1% NH₄OH·97% DCM·3% MeOH）進行純化，收集含有產物的級分並蒸發至乾燥。將化合物由Et₂O和戊烷結晶，將沈澱物過濾並且乾燥以給出139 mg的化合物29（46%產率）。M.P：134°C（科夫勒）。

使用與用於製備化合物29所述的類似方法，由各自的起始材料開始，製備下表中的化合物。

化合物編號	結構
化合物30 (來自中間體32)	 HCl鹽
化合物31 (來自中間體33)	 HCl鹽
化合物32 (來自中間體35)	
化合物33 (來自中間體34)	

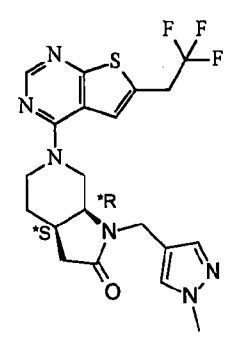
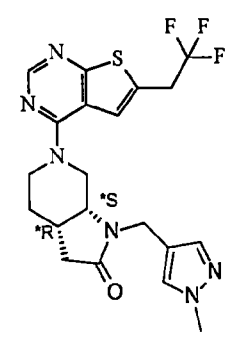
實例B16



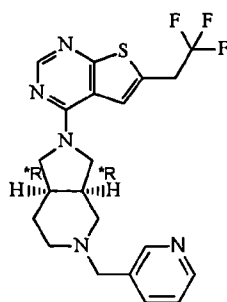
化合物34的製備：

【0221】 在90°C下，將中間體37(270 mg, 1 mmol)、4-氯-6-(2,2,2-三氟乙基)噻吩并[2,3-*d*]嘧啶(CAS [1628317-85-0])(220 mg, 0.9 mmol) (如在Journal of Medicinal Chemistry[醫藥化學雜誌] (2016), 59(3), 892-913中所述製備); 在*i*PrOH (5 mL) 中的DIEA (0.5 mL, 2.6 mmol) 加熱過夜。將該混合物蒸發至乾。將殘餘物 (700 mg) 藉由反相 (固定相: 不規則5 μm 150*25 mm, 流動相梯度: 70% NH₄HCO₃ (0.05%), 30% ACN至40% NH₄HCO₃ (0.05%), 60% ACN) 進行純化。收集含有產物的級分並蒸發至乾燥產出95 mg (產率25%) 的化合物34。

使用與用於製備化合物34所述的類似方法，由各自的起始材料開始，製備下表中的化合物。

化合物編號	結構
化合物35A和化合物35B (來自中間體44)	 化合物35A
	 化合物35B

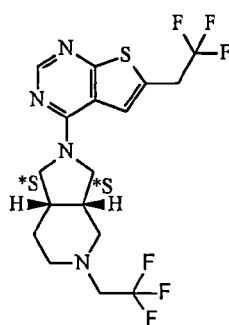
實例B17



化合物72的製備

【0222】 在N₂流下，將中間體9 (100 mg ; 0.3 mmol) 和吡啶-3-甲醛 (CAS [500-22-1]) (34 μ L ; 0.4 mmol) 在DCM (2.5 mL) 和MeOH (2.5 mL) 中的溶液在室溫下攪拌。3 h後，添加NaBH(OAc)₃ (124 mg ; 0.6 mmol) 並且將混合物在室溫下攪拌24 h。將混合物傾倒進冰水中並且添加EtOAc。將有機層分離，用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物 (145 mg) 藉由矽膠層析法 (固定相：不規則裸二氧化矽12 g，流動相梯度：0.1% NH₄OH、97% DCM、3% MeOH至0.1% NH₄OH、95% DCM，5% MeOH) 進行純化。收集含有產物的級分並蒸發至乾燥。將殘餘物 (71 mg) 藉由矽膠層析法 (固定相：不規則裸二氧化矽12 g，流動相梯度：0.1% NH₄OH、97% DCM、3% MeOH至0.1% NH₄OH、95% DCM，5% MeOH) 進行純化。收集含有產物的級分並蒸發至乾燥。將化合物用ACN/水 (20/80) 冷凍-乾燥產出30 mg 的化合物72。

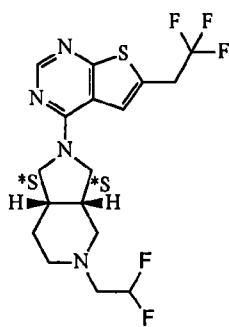
實例B18



化合物73 的製備

【0223】 將中間體8 (105 mg ; 0.31 mmol)、2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯 (CAS [6226-25-1]) (55 μ L ; 0.4 mmol) 和DBU (92 μ L ; 0.6 mmol) 在DMSO (3 mL) 中的溶液在室溫下攪拌過夜。將反應混合物

傾倒進冰水中並添加EtOAc。將有機層分離，用水洗滌若干次，然後用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且蒸發直到乾燥。將殘餘物(169 mg)藉由矽膠層析法(固定相：不規則裸二氧化矽12 g，流動相梯度從：0% NH₄OH、100% DCM、0% MeOH至0.1% NH₄OH、95% DCM、5% MeOH)進行純化。收集含有產物的級分並蒸發至乾燥產出72 mg的化合物，將該化合物用乙腈/水(20/80)冷凍-乾燥以給出43 mg(34%)的化合物73

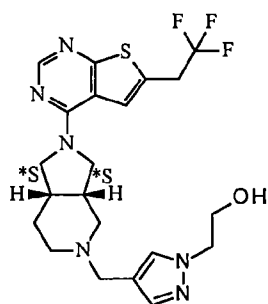


化合物74

的製備

【0224】 將中間體8(100 mg; 0.29 mmol)、2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯(CAS [74427-22-8])(47 μ L; 0.4 mmol)和DIEA(103 μ L; 0.6 mmol)在DMF(4 mL)中的溶液在室溫下攪拌過夜。將反應混合物傾倒進冰水中並添加EtOAc。將有機層分離，用水洗滌若干次，然後用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發直到乾燥。將殘餘物(139 mg)藉由矽膠層析法(固定相：不規則裸二氧化矽12 g，流動相梯度從：0.1% NH₄OH、98% DCM、2% MeOH至0.1% NH₄OH、95% DCM、5% MeOH)進行純化。收集含有產物的級分並蒸發至乾燥產出83 mg的產物，將該產物用乙腈/水(20/80)冷凍乾燥以給出40 mg(34%)的化合物74。

實例B19



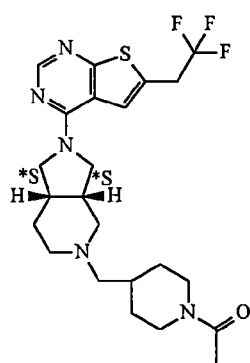
化合物75

的製備

【0225】 將TBAF(在THF中1 M)(0.24 mL; 0.24 mmol)的溶

液逐滴添加至中間體13 (71 mg; 0.1 mmol) 在THF (2 mL) 中的溶液裡。將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物傾倒進冰水中，用10%的 K_2CO_3 溶液鹼化並且添加EtOAc。將有機層分離，用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並且蒸發直到乾燥以給出殘餘物 (67 mg)，將該殘餘物藉由矽膠層析法 (固定相：不規則裸二氧化矽40 g，流動相：0.7% NH_4OH 、93% DCM，7% MeOH) 進行純化。收集含有產物的級分並蒸發至乾燥。將殘餘物藉由反相 (固定相：C18 10 μm 30*150 mm，流動相：梯度從75% NH_4HCO_3 0.2%、25% ACN至35% NH_4HCO_3 0.2%，65% ACN) 進行純化。收集含有產物的級分並且蒸發至乾燥以給出11 mg的化合物，將該化合物用 Et_2O 吸收，並且蒸發直到乾燥以給出10 mg的化合物75。

實例B20

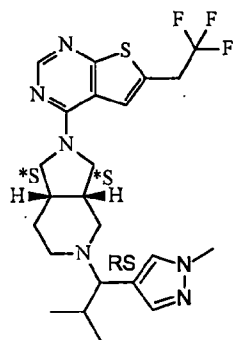


化合物76

的製備

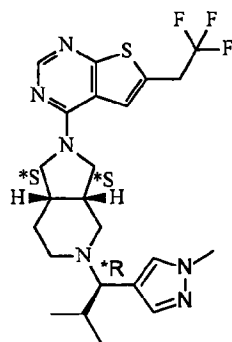
【0226】 在5°C下，將乙醯氯 (CAS [75-36-5]) (25 μL ; 0.3 mmol) 添加至化合物70B (100 mg; 0.2 mmol) 和DIEA (79 μL ; 0.5 mmol) 在DCM (5 mL) 中的溶液裡。將該反應混合物在室溫下攪拌4 h。將該反應物傾倒進冰水中，用 K_2CO_3 的10%水性溶液鹼化並添加DCM。將有機層分離，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並且蒸發直到乾燥。將殘餘物 (194 mg) 藉由矽膠層析法 (固定相：不規則裸二氧化矽12 g，流動相梯度從：0.1% NH_4OH 、97% DCM、3% MeOH至0.1% NH_4OH 、95% DCM，5% MeOH) 進行純化。收集含有產物的級分並蒸發至乾燥。將化合物用ACN/水 (20/80) 冷凍-乾燥產出65 mg的化合物76。

實例B21

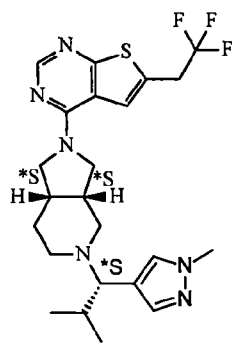


化合物77

的製備



和化合物77A

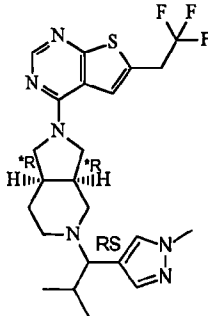
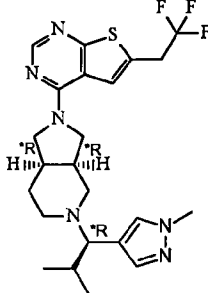
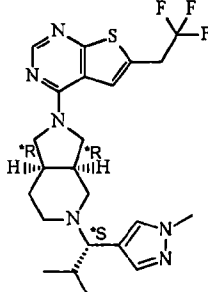


和化合物77B

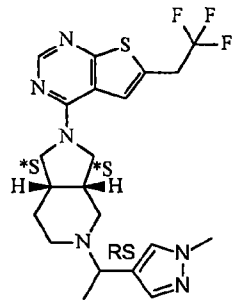
【0227】 在 N_2 流下，在室溫下，將1-甲基-1H-吡啶-4-甲醛（CAS [25016-11-9]）（98 mg；0.9 mmol）和乙醇鈦(IV)（CAS [3087-36-3]）（0.3 mL；1.2 mmol）添加至中間體8（202 mg；0.6 mmol）在THF（5 mL）中的溶液裡。將該反應混合物在室溫下攪拌20 h。將該溶液冷卻至 0°C ，並且逐滴添加異丙基氯化鎂溶液（在THF中2 M）（CAS [1068-55-9]）（1.5 mL；3 mmol）。將該反應混合物在 0°C 下攪拌30 min，並且允許緩慢升至室溫保持24 h。將該溶液傾倒進冰水中，添加EtOAc並且通過Celite[®]墊過濾。將有機層分離，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，並且蒸發直到乾燥。將殘餘物（226 mg）藉由矽膠層析法（固定相：不規則裸二氧化矽12 g，流動相：0.1% NH_4OH 、97% DCM，3% MeOH）進行純化。收集含有

產物的級分並且蒸發至乾燥以提供25 mg (9%) 的化合物77，使該化合物77經受手性SFC (固定相：CHIRACEL OJ-H 15 μm 250*20 mm，流動相：88% CO₂，12% MeOH (0.30% iPrNH₂))。收集含有產物的級分，蒸發至乾燥以提供2種級分，各自用Et₂O吸收，並且蒸發直到乾燥產出9 mg的化合物77A和6 mg的化合物77B。

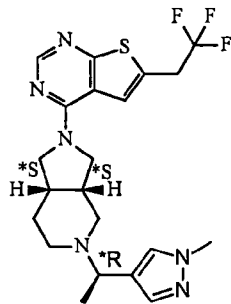
使用與用於製備化合物77、77A和77B所述的類似方法，由指示的起始材料開始，製備下表中的化合物。

化合物編號	結構
化合物78 (來自中間體9)、化合物78A和化合物78B	
	化合物78
	
	化合物78A
	
	化合物78B

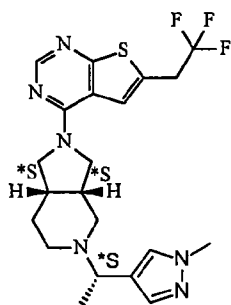
實例B22



化合物79 的製備



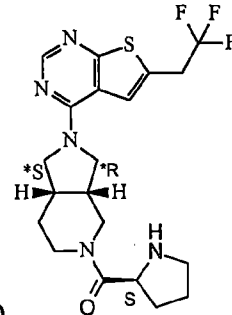
和化合物79A



和化合物79B

【0228】 使用與用於製備化合物77、77A和77B所述的類似方法，由在Et₂O中的3 M溶液中的中間體8和甲基溴化鎂起始，製備該等化合物。

實例B23

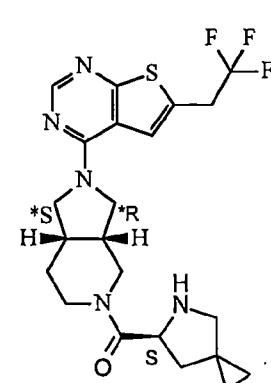
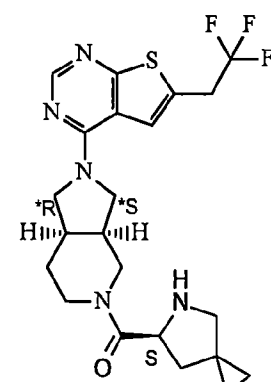
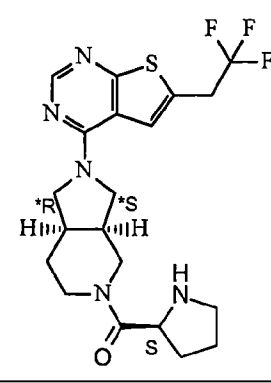


化合物80 的製備

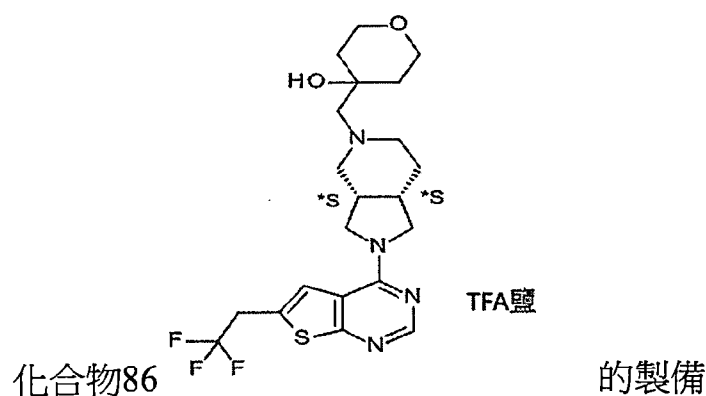
【0229】 在5°C下，將在二噁唑（0.6 mL；2.1 mmol）中的HCl 4 N溶液逐滴添加至中間體16（114 mg；0.2 mmol）在DCM（4 mL）中

的溶液裡。將反應混合物在室溫下攪拌15 h。將溶液傾倒進冰水中，用NaOH 3 N的溶液鹼化並且添加DCM。將有機層分離，經MgSO₄乾燥，過濾，並且蒸發直到乾燥。將殘餘物用Et₂O吸收，將沈澱物過濾並且乾燥以給出43 mg（46%）的化合物80。

使用與用於製備化合物80所述的類似方法，由指示的起始材料開始，製備下表中的化合物。

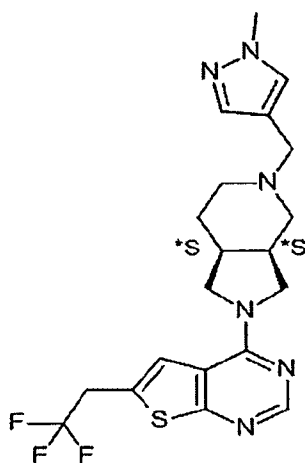
化合物編號	結構
化合物81（來自中間體17）	
化合物82（來自中間體18）	
化合物83（來自中間體19）	

實例B24



【0230】 向中間體47 (150 mg, 0.44 mmol) 在MeOH (5 mL) 的溶液中添加1,6-二氧雜螺環[2.5]辛烷 (100 mg, 0.88 mmol) 和Et₃N (266 mg, 2.63 mmol)。在65°C下攪拌過夜後，將混合物濃縮，用EA和H₂O稀釋，分離並且用EA萃取兩次。將合併的萃取物在真空中濃縮並且藉由製備型-HPLC (沃特斯2767/Qda, 柱: SunFire 19*150 mm 10 μ m, 流動相A: H₂O (0.1% TFA), B: ACN) 進行純化以給出呈無色油的化合物86 (64.69 mg, TFA鹽)。

¹H NMR CD₃OD (400 MHz): δ 8.41 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.87-3.99 (m, 4H), 3.61-3.84 (m, 6H), 3.18 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.32-2.42 (m, 1H), 2.06-2.18 (m, 1H), 2.06-2.18 (m, 1H), 1.64-1.82 (m, 5H)。



化合物71B (游離鹼)
化合物87 (HCl鹽)

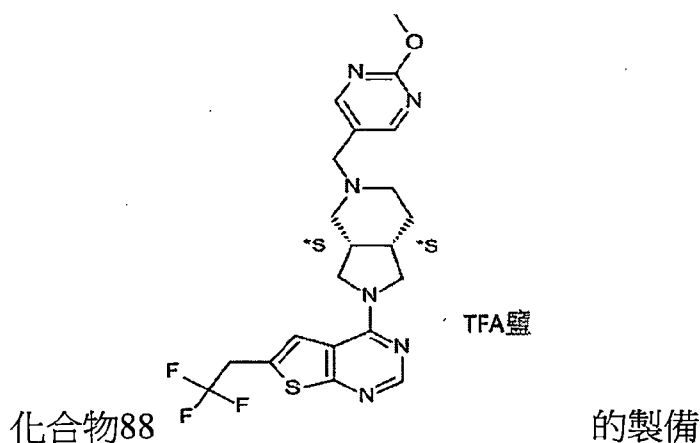
的製備

【0231】 向中間體47 (1.20 g, 1.76 mmol) 在DCM (20 mL) 中

的溶液裡添加中間體48 (220 mg, 2.00 mmol) 和NaBH(OAc)₃ (746 mg, 3.52 mmol)。在室溫下攪拌過夜後，將混合物濃縮以給出殘餘物，將該殘餘物藉由矽膠柱層析法 (洗提液: DCM: MeOH = 20:1, v/v) 進行純化以產出呈黃色油的化合物71B (550 mg, 72%產率, 游離鹼)。

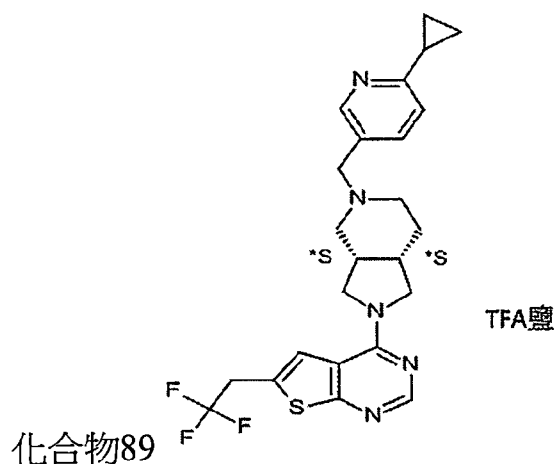
【0232】 向化合物71B (550 mg, 1.26 mmol) 在EA (20 mL) 中的溶液裡添加HCl/二噁唑 (4 M, 1 mL, 4 mmol)。添加完成後，將該反應混合物在室溫下攪拌過夜，過濾並且乾燥以產出呈黃色固體的化合物87 (480 mg, HCl鹽)。

¹H NMR Co 87 CDCl₃ (400 MHz): δ 8.41 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.76-3.88 (m, 6H), 3.71-3.75 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.61-2.30 (m, 7H), 1.81-1.84 (m, 1H)。



【0233】 向中間體47 (200 mg, 0.292 mmol) 在DCM (8 mL) 中的溶液裡添加2-甲氧基嘧啶-5-甲醛 (48.5 mg, 0.350 mmol) 和NaBH(OAc)₃ (155 mg, 0.73 mmol)。在室溫下攪拌過夜後，將混合物濃縮以給出殘餘物，將該殘餘物藉由製備型-HPLC (沃特斯 2767/Qda, 柱: SunFire 19*250 mm 10 um, 流動相A: 0.1% TFA/H₂O, B: ACN) 進行純化以產出呈黃色油的化合物88 (54 mg, TFA鹽)。

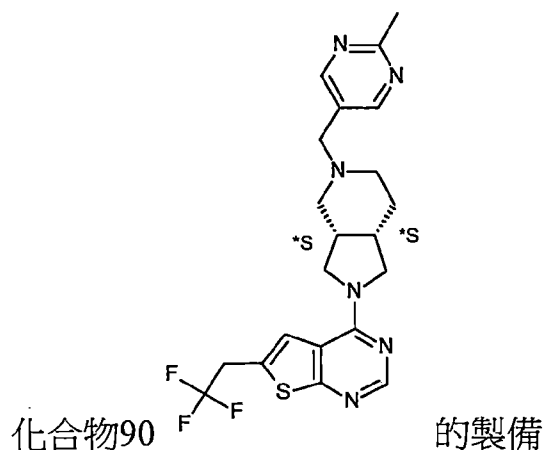
¹H NMR CD₃OD (400 MHz): δ 8.71 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.42-4.34 (m, 2H), 4.11-4.01 (m, 6H), 3.97-3.89 (m, 3H), 3.51-3.31 (m, 3H), 3.00-2.79 (m, 3H), 2.27-2.14 (m, 2H)。



的製備

【0234】 向中間體49 (300 mg, 2.04 mmol) 在EtOH (5 ml) 中的溶液中添加中間體47 (698 mg, 2.04 mmol) 和Pt₂O (30 mg, 10%)。在60°C下攪拌過夜後，在H₂下，將混合物過濾，並且將濾液在真空中濃縮以給出殘餘物，將該殘餘物藉由製備型-HPLC (沃特斯2767/Qda, 柱: SunFire 19*250 mm 10 um, 流動相A: 0.1% TFA/H₂O, B: ACN) 進行純化以產出呈黃色油的化合物89 (59.16 mg, TFA鹽)。

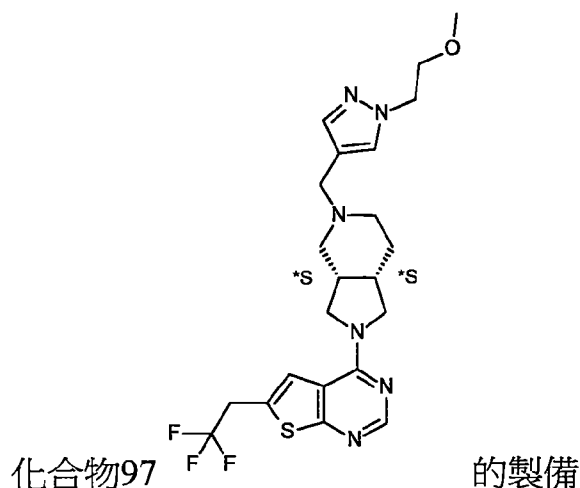
¹H NMR CD₃OD (400 MHz): δ 8.55 (s, 1H) 8.42 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.42-4.33 (m, 2H), 4.10-4.04 (m, 2H), 4.01-3.87 (m, 4H), 3.45-3.42 (m, 2H), 2.87-2.76 (m, 3H), 2.13-2.19 (m, 2H), 2.19-2.17 (m, 1H), 1.20-1.17 (m, 2H), 1.08-1.07 (m, 2H)。



【0235】 向中間體47 (200 mg, 0.292 mmol) 在DCM (8 mL) 中的溶液裡添加2-甲基嘧啶-5-甲醛 (42.8 mg, 0.350 mmol) 和NaBH(OAc)₃ (155 mg, 0.73 mmol)。在室溫下攪拌過夜後，將該混合物濃縮以給出殘餘物，將該殘餘物藉由製備型-HPLC (沃特斯

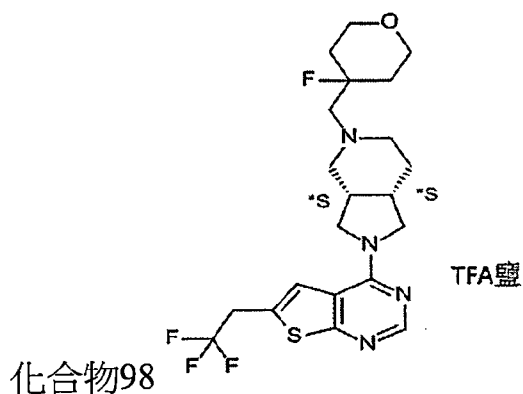
2767/Qda，柱：沃特斯Xbridge 19*150 mm 10 um，流動相A：H₂O（0.1% NH₄OH），B：ACN）進行純化以產出呈淺黃色固體的化合物90（35 mg，26.7%產率）。

¹H NMR CD₃OD (400 MHz): δ 8.66 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.10-3.71 (m, 6H), 3.56 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.62-2.33 (m, 6H), 1.89-1.61 (m, 2H)



【0236】 向中間體47（300 mg，0.44 mmol）在二氯甲烷（5 mL）中的溶液裡添加中間體50（80.0 mg，0.530 mmol）和NaBH(OAc)₃（186 mg，0.880 mmol）。在室溫下攪拌過夜後，將混合物濃縮以給出殘餘物，將該殘餘物藉由製備型-HPLC（沃特斯2767/Qda，柱：沃特斯Xbridge 19*150 mm 10 um，流動相A：H₂O（0.1% NH₄OH），B：ACN）進行純化以產出呈黃色油的化合物97（53.0 mg，24.6%產率）。

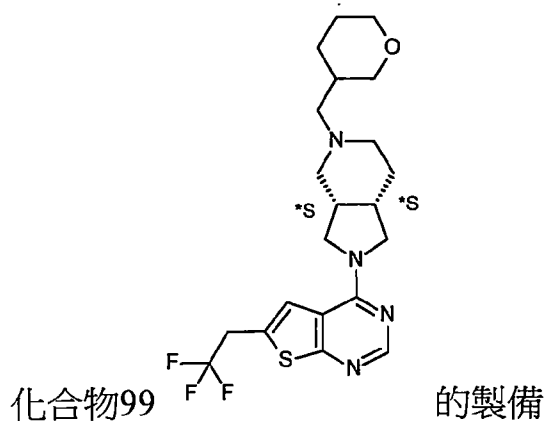
¹H NMR CDCl₃ (400 MHz): δ 8.42 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 4.26 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.91-3.83 (m, 3H), 3.75-3.73 (m, 3H), 3.64 (q, *J* = 10.4 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.54-2.49 (m, 4H), 2.37-2.32 (m, 2H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.70-1.63 (s, 1H)。



的製備

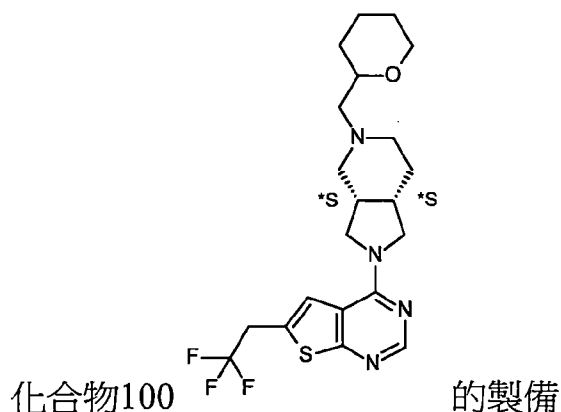
【0237】 向中間體52 (250 mg, 1.896 mmol) 和中間體47 (642 mg, 1.00 mmol) 在DCM (10 mL) 中的混合物裡添加NaBH(OAc)₃ (636 mg, 3.00 mmol)。將混合物在室溫下攪拌18 h並且蒸發。將殘餘物稀釋於水中 (20 mL)，用DCM (30 mL*2) 萃取。將合併的有機層經Na₂SO₄ 乾燥，過濾並且蒸發，將該殘餘物藉由HPLC (沃特斯2767/Qda, 柱: SunFire 19*250 mm 10 um, 流動相A: 0.1% TFA/H₂O, B: ACN) 進行純化以產出呈白色固體的化合物98 (36 mg, TFA鹽)。

¹HNMR CD₃OD (400 MHz): δ 8.47 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 3.84-4.13 (m, 8H), 3.61-3.75 (m, 3H), 3.49-3.54 (m, 5H), 2.84-2.97 (m, 2H), 2.3-2.34 (m, 1H), 1.80-2.10 (m, 5H)。



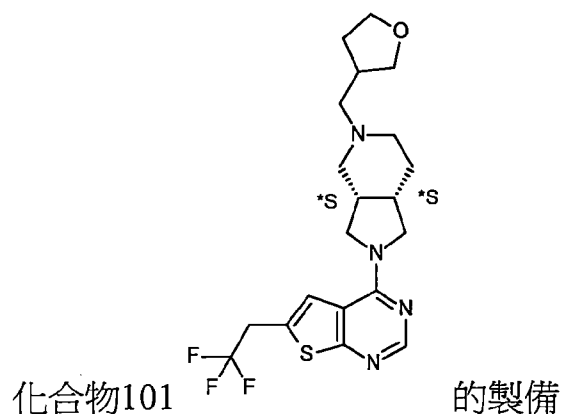
【0238】 向中間體47 (300 mg, 0.44 mmol) 在DCM (5 mL) 中的溶液裡添加四氫-2H-嘔喃-3-甲醛 (50 mg, 0.44 mmol) 和NaBH(OAc)₃ (140 mg, 0.66 mmol)。在室溫下攪拌過夜後，將反應混合物濃縮以給出殘餘物，將該殘餘物藉由製備型-HPLC (沃特斯2767/Qda, 柱: 沃特斯Xbridge19*150 mm 10 um, 流動相A: H₂O (0.1% NH₄OH), B: ACN) 進行純化以產出呈黃色固體的化合物99 (38 mg, 20%產率)。

^1H NMR CD_3OD (400 MHz) δ 8.27 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.96-3.77 (m, 8H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.39-3.13 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 4H), 2.44-2.30 (m, 2H), 1.86-1.84 (m, 3H), 1.64-1.60 (m, 3H), 1.27-1.20 (m, 1H)。



【0239】 向中間體47 (300 mg, 0.44 mmol) 在DCM (5 mL) 中的溶液裡添加四氫-2H-嘓喃-2-甲醛 (50 mg, 0.44 mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (140 mg, 0.66 mmol)。在室溫下攪拌過夜後，將該反應混合物濃縮以給出殘餘物，將該殘餘物藉由製備型-HPLC (沃特斯 2767/Qda, 柱: 沃特斯Xbridge 19*150 mm 10 μm , 流動相A: H_2O (0.1% NH_4OH), B: ACN) 進行純化以產出呈黃色固體的化合物100 (63 mg, 32.6%產率)。

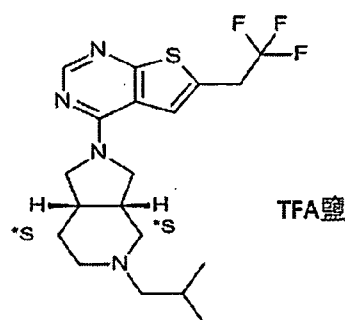
^1H NMR CDCl_3 (400 MHz) δ 8.42 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 2H), 3.48-3.39 (m, 2H), 2.58-2.48 (m, 5H), 2.41-2.36 (m, 2H), 2.30-2.26 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.62-1.48 (m, 4H), 1.31-1.22 (m, 1H)。



【0240】 向中間體47 (300 mg, 0.44 mmol) 在DCM (5 mL) 中

的溶液裡添加四氫-2H-嘓喃-2-甲醛 (44 mg, 0.44 mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (140 mg, 0.66 mmol)。在室溫下攪拌過夜後，將反應混合物濃縮以給出殘餘物，將該殘餘物藉由製備型-HPLC (沃特斯2767/Qda, 柱: 沃特斯Xbridge 19*150 mm 10 μm , 流動相A: H_2O (0.1% NH_4OH), B: ACN) 進行純化以產出呈黃色固體的化合物101 (48 mg, 25.7%產率)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.99-3.70 (m, 9H), 3.53-3.50 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 6H), 2.47-2.30 (m, 3H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 2H)。

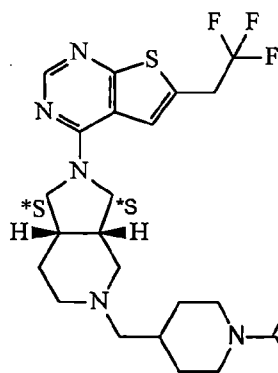


化合物102 (化合物36的TFA鹽) 的製備

【0241】 向中間體47 (300 mg, 0.44 mmol) 在DCM (5 mL) 中的溶液裡添加異丁醛 (50 mg, 0.53 mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (186 mg, 0.88 mmol)。在室溫下攪拌過夜後，將反應混合物濃縮以給出殘餘物，將該殘餘物藉由製備型-HPLC (沃特斯2767/Qda, 柱: SunFire 19*250 mm 10 μm , 流動相A: 0.1% TFA/ H_2O , B: ACN) 進行純化以產出呈黃色固體的化合物102 (80 mg, TFA鹽)。

^1H NMR CD_3OD (400 MHz) δ 8.27 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.99-3.70 (m, 9H), 3.53-3.50 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 6H), 2.47-2.30 (m, 3H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 2H)。

實例B25



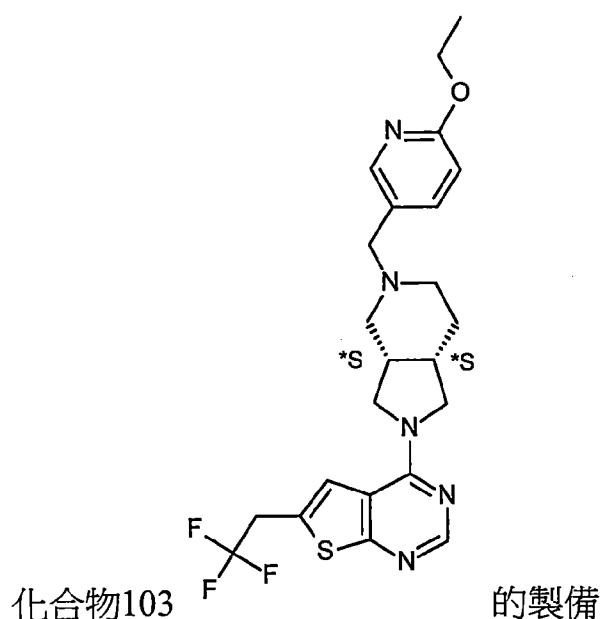
化合物20 的製備

【0242】 在N₂流下，將中間體8（329 mg；1 mmol）和1-boc-4-哌啶甲醛（CAS [123855-51-6]）（246 mg；1.1 mmol）在THF（7 mL）中在室溫下進行攪拌。4 h後，添加NaBH(OAc)₃（407 mg；1.9 mmol）並且將該混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物傾倒進冰水中，用NaOH的3 N溶液鹼化並且添加EtOAc。將有機層分離，用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發至乾燥。將殘餘物（662 mg）藉由矽膠層析法（固定相：不規則二氧化矽12 g，流動相：0.1% NH₄OH，97% DCM，3% MeOH）進行純化。收集含有產物的級分並蒸發至乾燥產出386 mg的化合物20。

化合物20的替代製備：

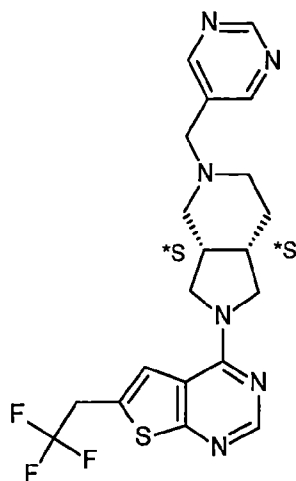
【0243】 向中間體47（3.00 g，4.39 mmol）、三級丁基4-甲醯基哌啶-1-甲酸酯（1.10 g，5.30 mmol）在20 ml的DCM中的溶液裡添加NaBH(OAc)₃（1.80 g，8.80 mmol）。在室溫下攪拌2 h後，將混合物濃縮並且藉由矽膠層析法（用PE/EtOAc = 10/1至5/1作為梯度）進行純化以產出呈黃色固體的化合物20（1.90 g，79%產率）。

實例B26



【0244】 向6-乙氧基-3-吡啶甲醛 (195 mg, 1.29 mmol) 在DCM (10 mL) 中的溶液裡添加中間體47 (340 mg, 0.99 mmol) 和四異丙醇鈦 (2滴)。在室溫下攪拌2 h後，在0°C下將NaBH(OAc)₃添加至混合物中並且攪拌過夜。將混合物濃縮，用EA和H₂O稀釋，並且將水層用EA萃取兩次。將合併的萃取物在真空中濃縮並且藉由製備型-HPLC(沃特斯2767/Qda，柱：沃特斯Xbridge 19*150 mm 10 um，流動相A：H₂O (0.1% NH₄OH)，B：ACN) 進行純化以產出呈白色固體的化合物103 (69.9 mg, 11.3%產率)。

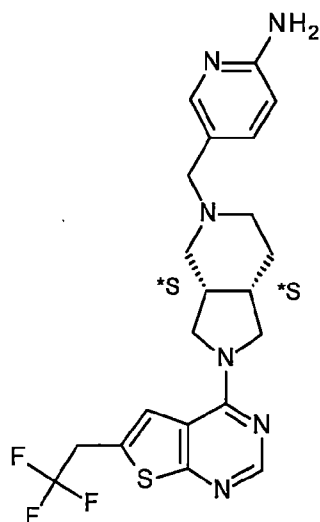
¹H NMR CD₃OD (400 MHz): δ 8.26 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 6.51-6.66 (m, 1H), 3.98-4.00 (dd, *J* = 6.8 Hz, 14.2 Hz, 3H), 3.71-3.90 (m, 3H), 3.82-3.91 (m, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.48-2.64 (m, 5H), 2.28-2.40 (m, 1H), 1.79-1.90 (m, 1H), 1.60-1.72 (m, 1H), 1.29-1.33 (m, 3H)。



化合物104 的製備

【0245】 向中間體47 (200 mg, 0.292 mmol) 在DCM (8 mL) 中的溶液裡添加嘧啶-5-甲醛 (37.9 mg, 0.350 mmol) 和NaBH(OAc)₃ (155 mg, 0.73 mmol)。在室溫下攪拌過夜後，將混合物濃縮以給出殘餘物，將該殘餘物藉由製備型-HPLC (沃特斯2767/Qda, 柱: 沃特斯Xbridge 19*150 mm 10 um, 流動相A: H₂O (0.1% NH₄OH), B: ACN) 進行純化以產出呈淺黃色固體的化合物104 (74 mg, 58.3%產率)。

¹H NMR CD₃OD (400 MHz): δ 9.06 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.95-3.78 (m, 6H), 3.60 (s, 2H), 2.63-2.35 (m, 6H), 1.83-1.65 (m, 2H)

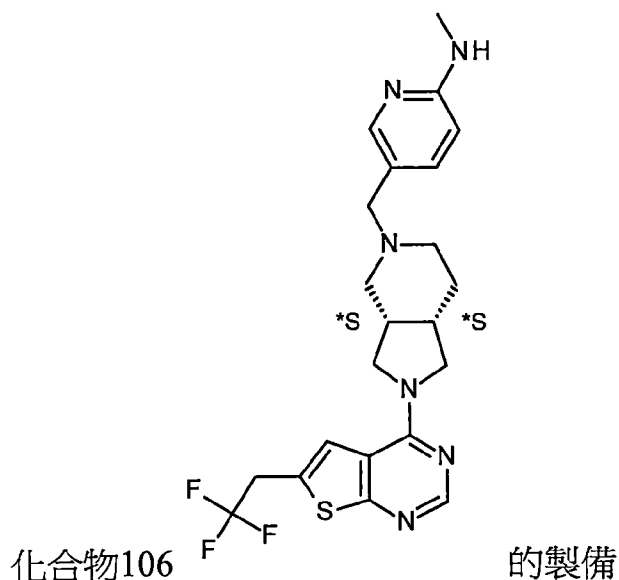


化合物105 的製備

【0246】 向中間體54 (140 mg, 0.25 mmol) 在DCM (10 mL) 中的混合物裡添加CF₃COOH (285 mg, 2.50 mmol)。將該反應混合物攪拌過夜，並且然後將溶劑在減壓下去除。將殘餘物藉由製備型-HPLC

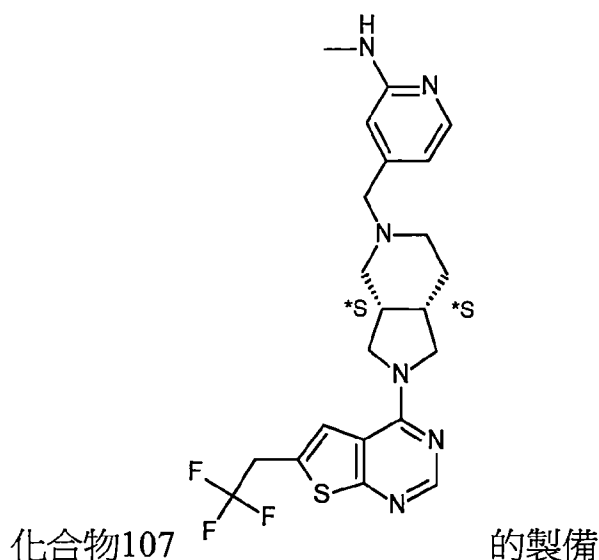
(沃特斯2767/Qda, 柱: 沃特斯Xbridge 19*150 mm 10 μ m, 流動相A: H_2O (0.1% NH_4OH), B: ACN) 進行純化以產出呈白色固體的化合物 105 (65.0 mg, 0.145 mmol, 29.0%產率)。

^1H NMR CD_3OD (400 MHz): δ 8.27 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46-7.48 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.77-3.96 (m, 6H), 3.39 (s, 2H), 2.36-2.56 (m, 6H), 1.81-1.85 (m, 1H), 1.65-1.68 (m, 1H)



【0247】 向中間體47 (170 mg, 0.5 mmol) 和6-(甲胺基)煙鹼醛 (102 mg, 0.75 mmol) 在DCM (10 mL) 中的混合物裡添加異丙醇鈦 (IV) (284 mg, 1 mmol)。將該混合物在室溫下攪拌1 h, 並且然後添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (212 mg, 1 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌4 h。將殘餘物稀釋於水中 (20 mL), 用DCM (30 mL x 2) 萃取。將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並且蒸發。將殘餘物藉由製備型-HPLC (沃特斯2767/Qda, 柱: 沃特斯Xbridge 19*150 mm 10 μ m, 流動相A: H_2O (0.1% NH_4OH), B: ACN) 進行純化以產出呈白色固體的化合物106 (52.3 mg, 0.11 mmol, 22.6%產率)。

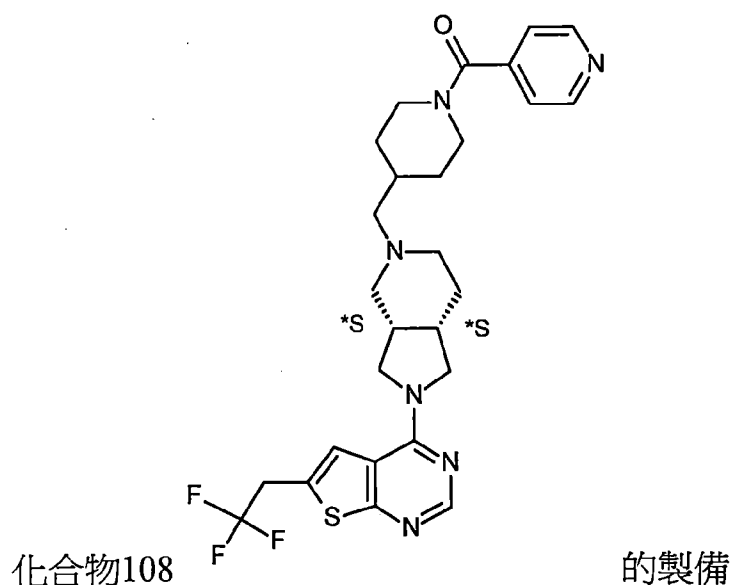
^1H NMR CD_3OD (400 MHz): δ 8.26 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43-7.46 (m, 1H), 6.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.77-3.95 (m, 6H), 3.39 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.36-2.56 (m, 6H), 1.81-1.85 (m, 1H), 1.65-1.68 (m, 1H)



【0248】 向中間體47 (170 mg, 0.5 mmol) 和2-(甲胺基)異煙鹼醛 (102 mg, 0.75 mmol) 在DCM (10 mL) 中的混合物裡添加異丙醇鈦(IV) (284 mg, 1 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1 h, 並且然後添加NaBH(OAc)₃ (212 mg, 1 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌4 h。將殘餘物稀釋於水中 (20 mL), 用DCM (30 mL x 2) 萃取。將合併的有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾並且蒸發。將殘餘物藉由製備型-HPLC (沃特斯2767/Qda, 柱: 沃特斯Xbridge19*150 mm 10 um, 流動相A: H₂O (0.1% NH₄OH), B: ACN) 進行純化以產出呈白色固體的化合物107 (92.0 mg, 0.19 mmol, 38.0%產率)。

¹H NMR CD₃OD (400 MHz): δ 8.27 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.82-3.97 (m, 6H), 3.42 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.30-2.60 (m, 6H), 1.81-1.85 (m, 1H), 1.65-1.68 (m, 1H)

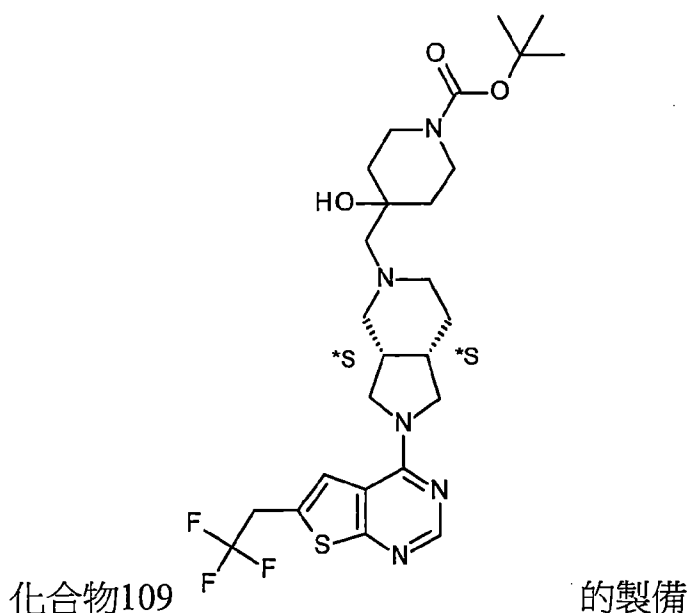
實例B27 (轉化)



【0249】 向異煙鹼酸 (35.0 mg, 0.335 mmol) 在DCM (10 mL) 中的溶液裡添加HOBt (68 mg, 0.502 mmol)、EDCI (96 mg, 0.502 mmol) 和TEA (0.28 ml, 2 mmol)。在室溫下攪拌一會兒後，添加化合物70C (化合物70B的TFA鹽) (300 mg, 0.335 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2 h，並且然後濃縮以給出殘餘物，將該殘餘物藉由製備型-HPLC (沃特斯2767/Qda, 柱：沃特斯Xbridge 19*150 mm 10 μ m, 流動相A：H₂O (0.1% NH₄OH), B：ACN) 進行純化以產出呈白色固體的化合物 108 (40.0 mg, 22.2%產率)。

¹H NMR CD₃OD (400 MHz) δ 8.65 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.64-4.61 (m, 1H), 3.96-3.77 (m, 6H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.60-2.43 (m, 5H), 2.35-2.25 (m, 3H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.64-1.62 (m, 1H), 1.30-1.11 (m, 2H)。

實例B28



【0250】 向中間體47 (400 mg, 0.585 mmol) 在10 ml EtOH中的溶液裡添加三級丁基1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸酯 (250 mg, 1.17 mmol) 和 K_2CO_3 (323 mg, 2.34 mmol)。在110°C下在微波反應器中攪拌1 h後，將混合物濃縮以給出殘餘物，將該殘餘物藉由製備型-HPLC (沃特斯2767/Qda, 柱: 沃特斯Xbridge 19*150 mm 10 μ m, 流動相A: H_2O (0.1% NH_4OH), B: ACN) 進行純化以產出呈白色固體的化合物109 (58 mg, 17.8%產率)。

^1H NMR $CDCl_3$ (400 MHz) δ 8.43 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.97-3.88 (m, 4H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 2H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.71-2.33 (m, 8H), 1.84-1.61 (m, 3H), 1.53-1.40 (m, 13H), 1.30-1.25 (m, 1H)。

分析部分

NMR

【0251】 使用以下儀器進行NMR試驗: Bruker Avance 500光譜儀 (配備有具有z梯度的Bruker 5 mm BBFO探頭) 並且針對質子在500 MHz下工作, 並且針對碳在125 MHz下工作, 或使用Bruker Avance DRX 400光譜儀, 使用內部氬鎖並配備有具有z梯度的反向雙重共振 (^1H 、 ^{13}C 、SEI) 探頭, 並且針對質子在400 MHz下工作, 並且針對碳在100 MHz下工作。化學位移 (δ) 以百萬分率 (ppm) 報告。J值以Hz表示。

【0252】 可替代地，一些NMR試驗使用以下儀器進行：在環境溫度下（298.6 K）使用Bruker Avance III 400光譜儀，使用內部氘鎖，並且配備有具有z梯度的5 mm PABBO BB-探頭，並且針對質子在400 MHz下工作，並且針對碳在100 MHz下工作。化學位移（ δ ）以百萬分率（ppm）報告。J值以Hz表示。

LCMS（液相層析/質譜）

通用程序

【0253】 使用LC泵、二極體陣列（DAD）或UV檢測器以及如在對應的方法中所指定的柱進行高效液相層析（HPLC）測量。如果必要的話，包括另外的檢測器（參見以下的方法表格）。

【0254】 將來自柱的流帶至配置有大氣壓離子源的質譜儀（MS）。設置調諧參數（例如掃描範圍、停留時間等）以便獲得允許鑒定化合物的標稱單一同位素分子量（MW）的離子在熟練人員的知識內。使用適當的軟體進行數據採集。

【0255】 藉由其實驗保留時間（ R_t ）和離子描述化合物。如果未在數據表中不同地指定，那麼報導的分子離子對應於 $[M+H]^+$ （質子化的分子）和/或 $[M-H]^-$ （去質子的分子）。在該化合物不是直接可電離的情況下，指定加合物類型（即 $[M+NH_4]^+$ 、 $[M+HCOO]^-$ 等）。對於具有多種同位素模式的分子（Br、Cl等）來說，報導的值係針對最低同位素質量獲得的值。獲得的所有結果具有與使用的方法通常相關的實驗不確定性。

【0256】 在下文中，“SQD”意思係單四極檢測器，“RT”室溫，“BEH”橋連的乙基矽氧烷/二氧化矽雜合體，“HSS”高強度二氧化矽，“DAD”二極體陣列檢測器。

表1a. LCMS方法代碼（以mL/min表示流量；以°C表示柱溫度（T）；以分鐘表示執行時間）。

方法代碼	儀器	柱	流動相	梯度	流量	執行時間
					柱T	
1	安捷倫：	Phenomenex：	A： CF ₃ COO	90% A持續0.8 min，在3.7 min	0.8 ----	10

方法代	儀器	柱	流動相	梯度	流量	執行
	1200-D AD和 MSD61 10	Luna-C1 8 (5 μm , 2 x 50 mm)	H 0.1%在 水中, B : CF ₃ COO H 0.05% 在CH ₃ CN 中	內至20% A , 保持3 min , 在 2 min內回到 90% A 。	50	
2	沃特斯 : Acquity UPLC [®] - DAD和 Quattro Micro [™]	沃特斯 BEH C18 (1.7 μm , 2.1 x 100 mm)	A : 95% CH ₃ COON H ₄ 7 mM/5% CH ₃ CN , B : CH ₃ CN	84.2% A持續 0.49 min , 在2.18 min內至10.5% A , 保持1.94 min , 在0.73 min 內回到84.2% A , 保持0.73 min	0.343 ---- 40	6.2
3	沃特斯 : Acquity [®] H-Class-D AD和 SQD2 [™]	沃特斯 : BEH C18 (1.7 μm , 2.1 x 100 mm)	A : 95% CH ₃ COON H ₄ 7 mM/5% CH ₃ CN , B : CH ₃ CN	在2.18 min內從 84.2% A至 10.5% A , 保持 1.96 min , 在0.73 min內返回至 84.2% A保持 0.73 min 。	0.343 ---- 40	6.1
4	沃特斯 : Acquity UPLC [®] H-Class-D AD和 QDa	BEH [®] -C1 8 (1.7 μm , 2.1 x 100 mm)	A : 95% CH ₃ COON H ₄ 7 mM/5% CH ₃ CN , B : CH ₃ CN	在1 min內95% A至5% A , 保持 1.6 min , 在0.2 min內返回至 95% A , 保持0.5 min 。	0.5 ---- 40	3.3
5	沃特斯 : Acquity UPLC [®] H-Class - DAD和 SQD 2	沃特斯 BEH [®] C18 (1.7 μm , 2.1 x 50 mm)	A : 95% CH ₃ COON H ₄ 7 mM/5% CH ₃ CN , B : CH ₃ CN	在1 min內從 95% A至5% A , 保持1.6 min , 在0.2 min 內返回至95% A , 保持0.5 min 。	0.5 ---- 40	3.3

方法代	儀器	柱	流動相	梯度	流量	執行
6	安捷倫： 1200-DA D和 MSD6110	Phenomen ex: Luna-C18 (5 μ m, 2 x 50 mm)	A： CF ₃ COOH 0.1%在水 中，B： CF ₃ COOH 0.05%在 CH ₃ CN中	100% A持續1 min，在4 min內 至40% A，在2.5 min內至15% A，在2 min內回 到100% A。	0.8 ---- 50	10
7	Shimadzu: LC-MS20 20 - SPD-M20 A和 Alltech 3300ELS D	SunFire C18 5 μ m 50*4.6 mm	A：HCOOH 0.1%，在水 中，B： HCOOH 0.1%在 CH ₃ CN中	90% A保持0.4 min，在1.2 min 內至5% A，在 1.0 min內至1% A。	2.0 ---- 40	2.6
8	Shimadzu: LC-MS20 20 - SPD-M20 A和 Alltech 3300ELS D	SunFire C18 5 μ m 50*4.6 mm	A：HCOOH 0.1%，在水 中，B： HCOOH 0.1%在 CH ₃ CN中	80% A保持0.4 min，在1.2 min 內至5% A，在 1.0 min內至1% A。	2.0 ---- 40	2.6
9	Shimadzu: LC-MS20 20 - SPD-M20 A和 Alltech 3300ELS D	SunFire C18 5 μ m 50*4.6 mm	A：HCOOH 0.1%，在水 中，B： HCOOH 0.1%在 CH ₃ CN中	70% A保持0.4 min，在1.2 min 內至5% A，在 1.0 min內至1% A。	2.0 ---- 40	2.6
10	Shimadzu: LC-MS20 20 - SPD-M20 A	SunFire C18 3.5 μ m 50*4.6 mm	A：HCOOH 0.1%，在水 中，B： HCOOH 0.1%在 CH ₃ CN中	90% A保持0.4 min，在1.2 min 內至5% A，在 1.0 min內至1% A。	2.0 ---- 40	2.6

方法代	儀器	柱	流動相	梯度	流量	執行
11	Shimadzu: LC-MS20 20 - SPD-M20 A	SunFire C18 3.5 μ m 50*4.6 mm	A : HCOOH 0.1%，在水中，B : HCOOH 0.1%在CH ₃ CN中	70% A保持0.4 min，在1.2 min內至5% A，在1.0 min內至1% A。	2.0 ---- 40	2.6
12	沃特斯 UPLC-Q Da-PDA 檢測器	ACQUITY UPLC BEH C18 1.7 μ m 2.1*50 mm	A : HCOOH 0.1%，在水中，B : HCOOH 0.1%在CH ₃ CN中	80% A保持0.1 min，在1.1 min內至5% A，在0.8 min.內保持5% A。	0.6 ---- 50	2.0
13	Shimadzu: LC-MS20 20 - SPD-M20 A	SunFire C18 3.5 μ m 50*4.6 mm	A : HCOOH 0.1%，在水中，B : HCOOH 0.1%在CH ₃ CN中	80% A保持0.4 min，在1.2 min內至5% A，在1.0 min內至1% A。	2.0 ---- 40	2.6

熔點

【0257】 對於多種化合物，熔點（MP）係用DSC1（梅特勒-托利多（Mettler-Toledo））來確定的。使用10°C/分鐘的溫度梯度來測量熔點。最大溫度係300°C。值係峰值。

【0258】 對於許多化合物，熔點係用科夫勒熱台（Kofler hot bench）獲得的（用(K)指示），科夫勒熱台由具有線性溫度梯度的加熱板、滑動指標以及單位係攝氏度的溫度標組成：

表1b. LCMS和熔點數據.Co. No.表示化合物編號；R_t表示以min計的保留時間。

p

化合物編號	M.P (°C)	R _t	[M+H] ⁺	加合物	LCMS方法
1		2.752	433		1
2		2.714	419		1

化合物 編號	M.P (°C)	R _t	[M+H] ⁺	加合物	LCMS 方法
3		3.62	433.2	491.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
4		3.61	433.2	491.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
5		3.6	435.3	493.5 [M+ CH ₃ COO] ⁻	2
6		3.64	451.2	509.5 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
7		3.63	451.3	509.5 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
8		2.88	343	480.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
9		2.42	437.2	495.4 [M+ CH ₃ COO] ⁻	2
10		3.33	468.2	526.4 [M+ CH ₃ COO] ⁻	2
11		3.33	466.2	526.4 [M+ CH ₃ COO] ⁻	2
12		2.98	454.2	512.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
12B		2.85	454	512 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
13		2.42	437.2	495.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
14		2.59	437.2	495.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
15		3.62	475	533.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
16		3.11	483.2	541.5 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
17		2.96	483.4	541.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
18		2.27	423.2	481.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
19		2.60	437.1	495.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
中間體 53		2.94	530.6	588.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
21		3.46	437	/	6
22	140(K)	2.35	423.2	/	2
23		2.8	466.5	524.[M+CH ₃ COO] ⁻	3
24		1.13	467.4	525.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
25	140 (K)	3.71	399.2	457.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
26		2.14	466.2	/	2

化合物 編號	M.P (°C)	R _t	[M+H] ⁺	加合物	LCMS 方法
27C		2.33	423.5	481.3 [M+CH ₃ COO]-	3
27A		2.34	423.5	481.3 [M+CH ₃ COO]-	3
27D		2.33	423.5	481.3 [M+CH ₃ COO]-	3
27B		2.34	423.5	481.3 [M+CH ₃ COO]-	3
28A		3.6	385.2	443.3 [M+CH ₃ COO]-	2
28B		3.59	385.1	443.3 [M+CH ₃ COO]-	2
29	134 (K)	2.58	405.4	463.3 [M+CH ₃ COO]-	3
30	140 (K)	3.36	419.2	477.4 [M+CH ₃ COO]-	2
31	150 (K)	3.36	419.1	477.4 [M+CH ₃ COO]-	2
32		2.96	405.5	463.3 [M+CH ₃ COO]-	3
33		2.96	405.4	463.3 [M+CH ₃ COO]-	3
34		3.79	437	/	6
35A		3.99	451	/	6
35B		3.99	451	/	6
36		3.34	399.1	457.2 [M+CH ₃ COO]-	2
37		2.88	452.4	510.3 [M+CH ₃ COO]-	3
38		2.94	452.1	510.3 [M+CH ₃ COO]-	2
39		2.74	448.4	506.4 [M+CH ₃ COO]-	3
40		2.8	448.1	506.4 [M+CH ₃ COO]-	2
41		3.10	468.3	562.3 [M+CH ₃ COO]-	3
42		3.04	468.4	526.2 [M+CH ₃ COO]-	3
43		3.05	468.3	526.2 [M+CH ₃ COO]-	3
44		3.17	464.1	522.2 [M+CH ₃ COO]-	2
45		2.97	464.3	522.4 [M+CH ₃ COO]-	3
46		2.81	464.1	522.3 [M+CH ₃ COO]-	2
47		3.57	453.1	511.3 [M+CH ₃ COO]-	2
48		3.29	447.2	505.4 [M+CH ₃ COO]-	2

化合物 編號	M.P (°C)	R _t	[M+H] ⁺	加合物	LCMS 方法
49		3.8	461.3	519.4 [M+CH ₃ COO]-	2
50		2.58	435.1	493.1 [M+CH ₃ COO]-	2
51		2.55	424.4	482.4 [M+CH ₃ COO]-	3
52		2.81	440.1	498.3 [M+CH ₃ COO]-	2
53		2.6	435.1	493.3 [M+CH ₃ COO]-	2
54		2.53	437.1	495.3 [M+CH ₃ COO]-	2
55		2.48	435.1	493.3 [M+CH ₃ COO]-	2
56		2.7	434.1	492.4 [M+CH ₃ COO]-	2
57		2.51	385.5	443.3 [M+CH ₃ COO]-	3
58		2.93	429.1	487.3 [M+CH ₃ COO]-	2
59		2.55	455.1	513.3 [M+CH ₃ COO]-	2
60		2.86	448.3	506.4 [M+CH ₃ COO]-	3
61		2.63	464.1	522.3 [M+CH ₃ COO]-	3
62		3.62	502.1	560.3 [M+CH ₃ COO]-	3
63		3.21	464.1	522.4 [M+CH ₃ COO]-	2
64		2.78	434.1	492.3 [M+CH ₃ COO]-	2
65		3.22	468.1	526.3 [M+CH ₃ COO]-	2
66		2.37	450.1	/	2
67		2.26	450.1	/	2
68		2.49	464.1	522.3 [M+CH ₃ COO]-	2
69	109 (K)	3.32	399.2	457.3 [M+CH ₃ COO]-	2
70	160 (K)	2.81	441.1	499.2 [M+CH ₃ COO]-	2
71		3.36	437	/	6
71A		3.48	437	/	6
71B		3.49	437	/	6
72		2.7	434.1	492.3 [M+CH ₃ COO]-	2
73		3.22	425.1	483.2 [M+CH ₃ COO]-	2

化合物 編號	M.P (°C)	R _t	[M+H] ⁺	加合物	LCMS 方法
74		2.88	407.4	465.2 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
75		2.13	467.2	525.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
76		2.52	482.2	540.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
77A		3.17	479.2	573.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
77B		3.21	479.2	537.5 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
78A		3.18	479.2	537.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
78B		3.22	479.2	537.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
79A		2.3	451.4	509.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
79B		2.29	451.4	509.5 [M+CH ₃ COO] ⁻	3
80		2.13	440.1	498.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
81	112 (K)	2.27	466.1	524.5 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
82	105 (K)	2.24	466.2	524.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
83		2.11	440.1	498.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
84		2.47	423.2	481.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
85		1.31	422.4	480.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	5
中間體 5		1.7	522.5	580.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	5
中間體 7A		3.21	443.1	501.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
中間體 7B		3.21	443.1	501.4 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
中間體 8		1.71	343.2	/	4
中間體 13		1.59	581.4	/	5
20		3.66	540.3	598.5 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
70B		2.22	440.2	498.3 [M+CH ₃ COO] ⁻	2
中間體		1.22	540.5	584.3 [M+HCOO] ⁻	4

化合物 編號	M.P (°C)	R _t	[M+H] ⁺	加合物	LCMS 方法
16					
中間體 17		1.27	566.5	624.5 [M+CH ₃ COO]-	4
中間體 18		1.35	566.5	624.3 [M+CH ₃ COO]-	5
中間體 19		1.21	540.6	598.4 [M+CH ₃ COO]-	4
中間體 20		1.4	429.4	487.2 [M+CH ₃ COO]-	5
中間體 26		1.38	429.4	487.3 [M+CH ₃ COO]-	5
中間體 34		0.84	315.3	/	4
中間體 35		0.83	315.3	/	4
中間體 38		2.76	596.4	654.5 [M+CH ₃ COO]-	2
中間體 40		0.98	509.5	553.3 [M+HCOO]-	4
中間體 45		1.70	522.5	580.3 [M+CH ₃ COO]-	5
86		0.45	475.4	/	12
87		1.05	437.1	/	7
88		1.18	465.2	/	10
89		0.83	473.56	/	9
90		1.18	449.2	/	10
91		1.53	552.2	/	7
92		1.43	552.2	/	7
93		1.47	538.2	/	7
94		1.49	544.2	/	7

化合物 編號	M.P (°C)	R _t	[M+H] ⁺	加合物	LCMS 方法
95		1.06	524.2	/	7
96		1.02	545.3	/	8
97		1.083	481.2	/	7
98		0.932	459.2	/	11
99		0.853	441.2	/	8
100		0.893	441.2	/	8
101		0.823	427.1	/	8
102		0.823	427.1	/	8
103		0.83	478.0	/	8
104		1.18	435.2	/	10
105		0.80	449.2	/	13
106		0.77	463.2	/	13
107		0.79	463.2	/	13
108		1.03	545.1	/	7
109		0.98	556.1	/	8

SFCMS-方法：

用於SFC-MS方法的通用程序

【0259】 使用分析型超臨界流體層析（SFC）系統來進行SFC測量，該系統由以下構成：用於遞送二氧化碳（CO₂）和改性劑的二元泵、自動進樣器、柱烘箱、配備有經得起400巴的高壓流動池的二極體陣列檢測器。如果配置有質譜儀（MS），來自該柱的流被引至該（MS）。設置調諧參數（例如掃描範圍、停留時間等）以便獲得允許鑒別化合物的標稱單一同位素分子量（MW）的離子在技術人員的知識內。使用適當的軟體進行數據採集。

表2a.分析型SFC-MS方法（以mL/min表示流量；以°C表示柱溫度（T）；以分鐘表示執行時間，以巴表示背壓（BPR）；所有其他使用的縮寫詞如前文的定義）。

方法代碼	柱	流動相	梯度	流量	執行時間
				柱溫度	BPR
1	Daicel Chiralcel® OJ-3柱(3 μm, 100 x 4.6 mm)	A : CO ₂ B : MeOH (+0.3% iPrNH ₂)	20% B保持3 min ,	3.5 ----- 35	3 ----- 103
2	Phenomenex Luxcellulose-2柱(3 μm, 100 x 4.6 mm)	A : CO ₂ B : EtOH (+0.3% iPrNH ₂)	40% B保持3 min ,	3.5 ----- 35	3 ----- 103
3	Daicel Chiralcel® AD-3柱(3 μm, 100 x 4.6 mm)	A : CO ₂ B : EtOH (+0.3% iPrNH ₂)	25% B保持3 min ,	3.5 ----- 35	3 ----- 103
4	Phenomenex Luxcellulose-2柱(3 μm, 100 x 4.6 mm)	A : CO ₂ B : MeOH (+0.3% iPrNH ₂)	30% B保持3 min ,	3.5 ----- 35	3 ----- 103
5	Daicel Chiralpak® IC-3(3 μm, 100 x 4.6 mm)	A : CO ₂ B : MeOH (0.3% iPrNH ₂)	20% B保持3 min ,	3.5 ----- 35	3 ----- 105
6	Daicel Chiralcel® OD-3(3 μm, 100 x 4.6 mm)	A : CO ₂ B : MeOH (0.3% iPrNH ₂)	15% B保持3 min ,	3.5 ----- 35	3 ----- 105
7	Daicel Chiralcel® OJ-3(3 μm, 100 x 4.6 mm)	A : CO ₂ B : MeOH (0.3% iPrNH ₂)	20% B保持3 min ,	3.5 ----- 35	3 ----- 105

方法代碼	柱	流動相	梯度	流量 ----- 柱溫度	執行時間 ----- BPR
8	Daicel Chiralpak® AD-3 (3 µm, 100 x 4.6 mm)	A : CO ₂ B: iPrOH (0.3% iPrNH ₂)	50% B保 持3 min ,	3.5 ----- 35	3 ----- 105
9	Daicel Chiralpak® AS-3 (3 µm, 100 x 4.6 mm)	A : CO ₂ B : MeOH (0.3% iPrNH ₂)	15% B保 持3 min ,	3.5 ----- 35	3 ----- 105
10	Daicel Chiralcel® OJ-3 (3 µm, 100 x 4.6 mm)	A : CO ₂ B : EtOH (0.3% iPrNH ₂)	10% B保 持3 min ,	3.5 ----- 35	3 ----- 105
11	Daicel Chiralcel® AD-3 (3 µm, 100 x 4.6 mm)	A : CO ₂ B : EtOH (0.3% iPrNH ₂)	20% B保 持3 min	3.5 ----- 35	3 ----- 105
12	Daicel Chiralcel® AD-3 (3 µm, 100 x 4.6 mm)	A : CO ₂ B : EtOH (0.3% iPrNH ₂)	20% B保 持3 min	3.5 ----- 35	3 ----- 105
14	Daicel Chiralcel® OJ-3 (3 µm, 100 x 4.6 mm)	A : CO ₂ B : EtOH (0.3% iPrNH ₂)	15% B保 持3 min ,	3.5 ----- 35	3 ----- 105
16	Daicel Chiralcel® OD-3 (3 µm, 100 x 4.6 mm)	A : CO ₂ B : MeOH (0.3% iPrNH ₂)	10% B保 持3 min ,	3.5 ----- 35	3 ----- 105

方法代碼	柱	流動相	梯度	流量	執行時間
				----- 柱溫度	----- BPR
17	UPC ² (沃特斯) AD, 5 μ m, 4.6*250 (Daicel)	CO ₂ /IPA/AC N/DEA 85/12/3/0.03	保持25 min	2.8	25
				----- 35	----- 100
18	Daicel Chiralcel® AD-3柱 (3 μ m, 100 x 4.6 mm)	A : CO ₂ B : MeOH (+0.3% iPrNH ₂)	20% B保 持3 min,	3.5	3
				----- 35	----- 103

表2b. SFC-MS數據.(洗提順序在所述條件下 'A' 在 'B' 之前洗提)。

化合物編號	R _t (min)	UV%面積	異構物洗提順序	SFCMS方法
3	1.27	99.36	A	1
4	1.55	99.24	B	1
6	0.9	99.39	A	1
7	1.05	98.73	B	1
13	1.68	99.53	A	2
9	2.43	100	B	2
11	2.69	97.46	A	3
10	3.2	98.57	B	3
12	2.17	100	A	4
12B	2.62	100	B	4
16	1.60	98.69	B	1
17	1.34	99.33	A	1
30	2.19	100	A	6
31	2.52	100	B	6
32	1.46	99.67	B	1

化合物編號	R _t (min)	UV%面積	異構物洗提順序	SFCMS方法
33	1.32	100	A	1
69	2.18	98.87	A	5
36	2.4	99.7	B	5
80	1.45	100	B	8
81	1.35	100	A	9
82	1.81	98.88	B	9
83	0.83	98.7	A	8
78A	1.57	100	A	12
78B	1.86	98.4	B	12
77A	0.96	100	A	14
77B	1.2	98.0	B	14
79A*	1.77	100	A	14
79B*	2.24	99	B	14
中間體7A	1.27	100	A	11
中間體7B	1.57	98	B	11
中間體47	5.044	-	A	17
中間體3A	1.50	99.5	A	18
中間體3B	2.05	99.6	B	18

* 當化合物79被分離時，獲得化合物79A和79B。在所述SFC-MS條件下，化合物79A（異構物洗提順序A）在化合物79B（異構物洗提順序B）之前洗提。

旋光度（OR）

【0260】 旋光度用偏振計341 Perkin Elmer進行測量。使偏振光通過樣品，路徑長度為1分米並且樣品濃度為0.2至0.4克/100毫升。將2 mg至4 mg的小瓶中的產物稱重，然後用1 ml至1.2 ml的光譜溶劑（例如DMF）溶解。將電池填充溶液，並在20°C的溫度下放入偏光計。以0.004的精度讀出OR。

濃度的計算：重量以克 x 100/體積（以ml計）

比旋光度（OR）： $[\alpha]_d^{20} : (\text{旋光讀數} \times 100) / (1.000 \text{ dm} \times \text{濃度})$ 。

^d係鈉D線（589奈米）。

表3. OR數據：溶劑：DMF；溫度：20°C；‘conc’表示濃度（g/100 mL）；‘OR’表示旋光度。

化合物編號	OR (°C)	波長 (nm)	濃縮的
3	+39.36	365	0.282
4	-40.44	365	0.272
7	-52.3	365	0.283
9	-11.36	589	0.308
10	-17.19	589	0.285
11	+15.45	589	0.246
12	-13.22	589	0.295
12B	+5	589	0.24
13	+34.75	589	0.282
16	+96.99	589	0.266
17	-99.64	589	0.28
30	+70.46	589	0.369
31	-73.68	589	0.285
32	-12.67	589	0.3
33	+4.62	589	0.26
36	+23.29	589	0.292
37	+32.09	589	0.215
38	+26.28	589	0.228
39	+30.25	589	0.225
41	+20.04	589	0.235
42	+44.3	589	0.221
43	+20.16	589	0.238
44	+23.21	589	0.232

化合物編號	OR (°C)	波長 (nm)	濃縮的
45	+41.42	589	0.249
46	+21.24	589	0.235
48	+22.51	589	0.235
50	+29.74	589	0.235
51	+27.13	589	0.258
52	+35.71	589	0.266
53	+32.64	589	0.288
54	+15.2	589	0.296
55	+30.38	589	0.293
56	+28.99	589	0.276
57	+28.74	589	0.209
59	+24.83	589	0.242
60	+22.51	589	0.231
61	+24.01	589	0.212
62	+25.47	589	0.216
66	+33.0	589	0.221
67	+45.44	589	0.253
68	+32.11	589	0.234
69	-30.37	589	0.27
70	+32.69	589	0.26
71B	+31.67	589	0.24
72	-7.09	589	0.240
73	+26.78	589	0.243
74	+32.16	589	0.224
76	+31.81	589	0.239
78A	-8.8	589	0.25
78B	-17.04	589	0.27
79A	+5.75	589	0.243

化合物編號	OR (°C)	波長 (nm)	濃縮的
79B	+28.82	589	0.219
80	+19.08	589	0.262
81	+11.11	589	0.288
82	-76.95	589	0.295
83	-66.31	589	0.279
中間體7A	+29.73	589	0.296
中間體7B	-29.43	589	0.265
20	+13.1	589	0.247
70B	+38.06	589	0.250

藥理學部分

1) Menin/MLL螢光偏振測定

【0261】 向非表面結合，黑色384孔微量滴定板上添加在DMSO中的50 nL 160X測試化合物和在測定緩衝液（40 mM Tris·HCl, pH 7.5, 50 mM NaCl, 1 mM DTT和0.001%吐溫20）中的4 μ L 2X menin。在環境溫度下，將測試化合物和menin孵育10 min之後，添加在測定緩衝液中的4 μ L 2X FITC-MBM1 肽（FITC- β -丙胺酸-SARWRFPARPGT-NH₂），在1000 rpm將微量滴定板離心1 min，並且將測定混合物在環境溫度下孵育15 min。在環境溫度下，藉由用BMG Pherastar平板讀數儀（ex. 485 nm/em. 520 nm）測量FITC標記的螢光偏振（FP）來確定在測定混合物中存在的menin·FITC-MBM1複合物的相對量。在結合測定中試劑的終濃度係在測定緩衝液中100 nM menin、5 nM FITC-MBM1肽和0.625% DMSO。使用11個點，三倍連續稀釋方案，在31 μ M處開始進行測試化合物的劑量-反應滴定。

【0262】 根據以下公式1藉由首先計算在每個化合物濃度處的%抑制來確定化合物效能：

$$\% \text{抑制} = ((\text{HC} - \text{LC}) - (\text{FP}^{\text{化合物}} - \text{LC})) / (\text{HC} - \text{LC}) * 100 \quad (\text{公式1})$$

其中化合物的飽和濃度存在或缺失的情況下測定的LC和HC係FP值，該化合物與FITC-MBM1競爭對menin結合，並且在測試化合物的

存在下用 $FP^{化合物}$ 測定FP值。HC和LC FP值表示至少16個重複/平板的平均值。對於每種測試化合物，對比測試化合物濃度的對數繪製%抑制值，並且 IC_{50} 值來源於將該等數據根據公式2擬合：

$$\% \text{抑制} = \text{底部} + (\text{頂部} - \text{底部}) / (1 + 10^{((\log IC_{50} - \log [cmpd]) * h)})$$

(公式2)

其中底部和頂部分別是劑量-反應曲線的較低和較高的漸近線， IC_{50} 係產生50%信號抑制的化合物濃度，並且 h 係希爾係數 (Hill coefficient)。

2) 增殖測定

【0263】 在人類白血病細胞系中評價menin/MLL蛋白/蛋白相互作用抑制劑測試化合物的抗增殖效應。細胞系MV-4-11和MOLM14分別帶有MLL易位並且表現MLL融合蛋白MLL-AF4和MLL-AF9，以及來自第二個等位基因的野生型蛋白質。因此，MLL重排的細胞系MV-4-11和MOLM14展示幹細胞樣 $HOXA/MEIS1$ 基因表現標記。將K562和KG1用作含有兩種MLL野生型等位基因的對照細胞系，以便於排除顯示一般細胞毒性效應的化合物。

【0264】 將MV-4-11和MOLM14在補充有10%胎牛血清 (HyClone)、2 mM L-穀胺醯胺 (西格瑪奧德里奇公司 (Sigma Aldrich)) 和50 $\mu\text{g/ml}$ 慶大黴素 (Gibco) 的RPMI-1640 (西格瑪奧德里奇公司) 中進行培養。將K562在補充有20%胎牛血清 (HyClone)、2 mM L-穀胺醯胺 (西格瑪奧德里奇公司) 和50 $\mu\text{g/ml}$ 慶大黴素 (希思生物測定技術有限公司 (Gibco)) 的RPMI-1640 (西格瑪奧德里奇公司) 中繁殖。將KG1在補充有20%胎牛血清 (HyClone)、2 mM L-穀胺醯胺 (西格瑪奧德里奇公司) 和50 $\mu\text{g/ml}$ 慶大黴素 (希思生物測定技術有限公司 (Gibco)) 的Iscove's MDM (希思生物測定技術有限公司 (Gibco)) 中進行培養。在培養過程中將細胞保持在0.3至250萬細胞/ml，並且傳代數不超過25。

【0265】 為了評價抗增殖效應，將1,500 MV-4-11、300 MOLM14、750 K562或1,300 KG1細胞以200 μl 介質/孔接種在96孔圓底，超低附接板中 (Costar，目錄編號7007)。基於生長曲線選擇細胞

接種數，以確保貫穿實驗中的線性增長。在不同的濃度下添加測試化合物，並且將DMSO含量標準化至0.3%。在37°C和5% CO₂下將細胞孵育8 d。藉由活細胞成像（IncuCyteZOOM，Essenbio，4x物鏡）即時監測球形樣生長，持續8 d每四小時獲取一次圖像。使用整合的分析工具確定作為球形尺寸度量的融合度（%）。

【0266】 為了確定測試化合物隨時間的累積效應，計算在融合度對時間的圖的曲線下面積（AUC）。在試驗的開始（t = 0）將融合度用作用於AUC計算的基線。

根據以下方法計算絕對IC₅₀值：

$$\% \text{對照} = (\text{AUC}_{\text{樣品}} / \text{AUC}_{\text{對照}}) * 100$$

AUC對照 = 對照值的平均AUC（不含有化合物/DMSO的細胞作為載體對照）

【0267】 使用最小二乘法（普通）擬合方法將非線性曲線擬合應用於%對照對比化合物濃度的圖。基於此，計算絕對IC₅₀值（相對於載體對照物，引起相對於載體對照50%的抗增殖效應的測試化合物的一半最大抑制濃度）

3) Menin/MLL均相時間分辨螢光（HTRF）測定

【0268】 向未經處理的，白色384-孔微量滴定板中添加在DMSO中的40 nL 200X測試化合物和在在測定緩衝液（40 mM Tris·HCl，pH 7.5，50 mM NaCl，1 mM DTT和0.05% Pluronic F-127）中的4 μL 2X鈹螯合標記的menin（見下文用於製備）。在環境溫度下，將測試化合物和鈹螯合標記的menin孵育5 min之後，添加在測定緩衝液中的4 μL 2X FITC-MBM1肽（FITC-β-丙氨酸-SARWRFPARPGT-NH₂），在1000 rpm下將微量滴定板離心1 min，並且將測定混合物在環境溫度下孵育15 min。在環境溫度下，使用BMG Pherastar平板讀數儀（ex. 337 nm/鈹em. 490 nm/FITC em. 520 nm），藉由測量鈹/FITC供體/受體螢光對的均相時間分辨螢光（HTRF）來確定存在於測定混合物中的menin·FITC-MBM1複合物的相對量。將螢光能量共振轉移（HTRF值）度表示為FITC的螢光發射強度和鈹螢光（ $F^{\text{em}} 520 \text{ nm} / F^{\text{em}} 490 \text{ nm}$ ）的比率。在結合測定中試劑的終濃度係在測定緩衝液中100 pM鈹螯合標記的menin、75 nM

FITC-MBM1肽和0.5% DMSO。使用11個點，三倍連續稀釋方案，在31 μM處開始進行測試化合物的劑量-反應滴定。

根據以下公式1藉由首先計算在每個化合物濃度處的%抑制來確定化合物效能：

$$\%抑制 = ((HC - LC) - (HTRF^{化合物} - LC)) / (HC - LC) * 100 \quad (\text{公式1})$$

其中化合物的飽和濃度存在或缺失的情況下測定的LC和HC係HTRF值，該化合物與FITC-MBM1競爭對menin結合，並且在測試化合物的存在下用HTRF^{化合物}測定HTRF值。HC和LC HTRF值表示至少16個重複/平板的平均值。對於每種測試化合物，對比測試化合物濃度的對數繪製%抑制值，並且IC₅₀值來源於將該等數據根據公式2擬合：

$$\%抑制 = 底部 + (頂部 - 底部) / (1 + 10^{((\log IC_{50} - \log [cmpd]) * h)}) \quad (\text{公式2})$$

其中底部和頂部分別是劑量-反應曲線的較低和較高的漸近線，IC₅₀係產生50%信號抑制的化合物濃度，並且h係希爾係數。

【0269】 Menin的鉍穴狀化合物標記的製備：將Menin（a.a. 1-610-6xhis標籤）用鉍穴狀化合物標記如下。將2 mg Menin的緩衝液交換為1x磷酸鹽緩衝鹽水。在室溫下，將16 μM Menin用4倍莫耳過量的NHS-鉍穴狀化合物（希思生物測定技術有限公司（Cisbio Bioassays），貝德福德，麻塞諸塞州）孵育2小時。將經標記的蛋白質藉由經Superdex 200 Increase 10/300 GL柱，以0.75 ml/min.運行反應從游離標記中純化澄清。收集峰級分，等分並且在-80°C下冷凍。

MENIN蛋白質序列（SEQ ID NO: 1）：

MGLKAAQKTLFPLRSIDDVVRLFAAELGREEPDLVLLSLVLGF
VEHFLAVNRVIPTNVPELTFQSPAPDPPGGLTYFPVADLSIIAALYAR
FTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRELVKKVSDVIWNSLSRSYFKDRAH
IQSLFSFITGTKLDSSGVAFVVGACQALGLRDVHLALSEDHAWVVF
GPNGEQTA EVTWHGKG NEDRRGQTVNAGVAERSWLYLKGSYMRC
DRKMEVAFMVCAINPSIDLHTDSLELLQLQQKLLWLLYDLGHLERY
PMALGNLADLEELEPTPGRPDPLTYHKG IASAKTYRDEHIYPYM

YLAGYHCRNRNVREALQAWADTATVIQDYNKYCREDEEIIYKEFFEY
ANDVIPNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQGTQSQGSALQDPECFAHL
LRFYDGICKWEEGSPTPVLHVGWATFLVQSLGRFEGQVRQKVRIVS
REAEAAEAEPEPWGEEAREGRRRGPRRESKPEEPPPPKKPALDKGLG
TGQGAVSGPPRKPPGTVAGTARGPEGGSTAQVPAPAAASPPEGPVLT
FQSEKMKGMKELLVATKINSSAIKLQLTAQSQVQMKKQKVSTPSDY
TLSFLKRQRKGLHHHHHH

表4.在Menin螢光偏振(FP)測定 (1) 中的生物學數據、Menin/MLL
同質時間分辨螢光 (HTRF) 測定 (3) 和增殖測定 (2)。Co. No.表示化
合物編號。表4中的值係所有測量值的平均值。

化 合 物 編 號	(1) Menin FP 測 定 (IC ₅₀ (μM))	(3) Menin HTRF 測 定 (IC ₅₀ (nM))	(2) Spheroid 測 定 MV-4-11 (IC ₅₀ (μM))	(2) Spheroid 測 定 MOLM14 (IC ₅₀ (μM))	(2) Spheroid 測定K562 (IC ₅₀ (μM))	(2) Spheroid 測定KG1 (IC ₅₀ (μM))
1	0.033	113	1.5	4.4	13.1	
2	0.34	797	7.3	9.8	> 15	
4	0.23	69	8.3	12.8		
3	0.089	61	2.0	3.8		
7	0.63	510		14.6	> 15	
6	0.21	476	1.4	3.3	9.0	
16	1.53					
17	1.85					
13	0.52		13.7	> 15		
10	0.25	118	4.4	2.0		
11	0.59	680	> 15	> 15		
12	0.43	860	2.1	9.2		
9	0.098	106	3.5	10.3		
14	1.12					
15	0.13	120	3.9	5.9	14	

化合物編號	(1) Menin FP 測定 (IC_{50} (μM))	(3) Menin HTRF 測定 (IC_{50} (nM))	(2) Spheroid 測定 MV-4-11 (IC_{50} (μM))	(2) Spheroid 測定 MOLM14 (IC_{50} (μM))	(2) Spheroid 測定K562 (IC_{50} (μM))	(2) Spheroid 測定KG1 (IC_{50} (μM))
84	1.02	906				
23	0.22	366	1.7	4.3		
19	1.77	4571				
18	0.52	1133	> 15	> 15		
22	2.41					
34	0.78	1976				
21	1.77	2124				
32	1.56	2776				
33	1.19	2100				
27A	4.54	10046				
27C		4530				
27B	3.65	8989				
27D		約6912				
28A	1.17	1727				
28B	1.38	2487				
29		3448				
71	0.088	70	0.84	6.7		
85		103	3.1			
30		約1259				
31		1084				
71B		54	0.42	2.2	> 15	> 15
87		20				
71A		985				
69		57	1.8			

化 合 物 編 號	(1) Menin FP 測 定 (IC ₅₀ (μ M))	(3) Menin HTRF 測 定 (IC ₅₀ (nM))	(2) Spheroid 測 定 MV-4-11 (IC ₅₀ (μ M))	(2) Spheroid 測 定 MOLM14 (IC ₅₀ (μ M))	(2) Spheroid 測定K562 (IC ₅₀ (μ M))	(2) Spheroid 測定KG1 (IC ₅₀ (μ M))
36		15	0.22	1.4	> 15	> 15
102		13	0.24			
82		653	7.9			
81		410	5.7			
80		933				
83		985				
26		54	4.7	5.6		
35A		8327				
35B		> 25000				
25		546				
78A		520				
78B		1319				
77A		201				
77B		1625				
56		41	1.4			
55		75	3.3			
54		97	2.1			
70		18	0.56	1.4	> 15	> 15
53		252				
52		41	0.86			
75		28	1.0			
51		62	2.3			
20		31	0.38	0.98	> 15	
48		446				

化合物編號	(1) Menin FP 測定 (IC_{50} (μM))	(3) Menin HTRF 測定 (IC_{50} (nM))	(2) Spheroid 測定 MV-4-11 (IC_{50} (μM))	(2) Spheroid 測定 MOLM14 (IC_{50} (μM))	(2) Spheroid 測定K562 (IC_{50} (μM))	(2) Spheroid 測定KG1 (IC_{50} (μM))
73		2455				
70B		24	0.28	2	> 15	
72		991				
49		44	1.9			
46		105	1.5			
38		208	2.3			
47		55	2.3			
50		281				
45		16	0.28	1.8		> 15
44		87	2.1			> 15
76		105	2.9			
40		25	0.26	1.6		8.1
79A		955				
79B		964				
74		2220				
43		97	1.3			
42		21	0.47	1.6		> 15
41		74	0.84	1.2		4.5
39		165	0.67			2.5
37		41	0.48	1.3		> 15
60		95	0.66	0.22		1.8
57		67	0.59	2.1		> 15
58		63	0.99			> 15
59		212	1.8			

化合物編號	(1) Menin FP 測定 (IC_{50} (μM))	(3) Menin HTRF 測定 (IC_{50} (nM))	(2) Spheroid 測定 MV-4-11 (IC_{50} (μM))	(2) Spheroid 測定 MOLM14 (IC_{50} (μM))	(2) Spheroid 測定K562 (IC_{50} (μM))	(2) Spheroid 測定KG1 (IC_{50} (μM))
61		146	1.7			
67		27	0.32	3.2		> 15
64		25	0.55	0.77		8.4
65		56	1.2			
63		61	0.65	0.8		9.5
66		492				
62		36	2.2			
68		266	2.9			
99		33	0.24			> 15
100		57	0.93			> 15
101		28	0.41			> 15
97		150	2			
98		504				
88		267				
89		24	0.24			
90		317				
86		198	6.6			
91		30	1.2			
92		14	0.45			
93		20	0.58			
94		18	0.43			
95		69	2.1			
96		45	1.0			
104		375				

化 合 物 編 號	(1) Menin FP 測 定 (IC ₅₀ (μM))	(3) Menin HTRF 測 定 (IC ₅₀ (nM))	(2) Spheroid 測 定 MV-4-11 (IC ₅₀ (μM))	(2) Spheroid 測 定 MOLM14 (IC ₅₀ (μM))	(2) Spheroid 測定K562 (IC ₅₀ (μM))	(2) Spheroid 測定KG1 (IC ₅₀ (μM))
105		11	0.22			
106		10	0.19			
107		23	0.34			
108		23	0.87			
103		106	1.1			
109		714				

表5.在Menin螢光偏振(FP)測定 (1) 中的生物學數據、Menin/MLL同質時間分辨螢光(HTRF)測定 (3) 和增殖測定 (2)。Co. No.表示化合物編號。表5中的值係針對單個測量值(未平均化)的值：如果將值確定超過1次，則每個值在表5中單獨記錄。

化 合 物 編 號	(1) Menin FP 測 定 (IC ₅₀ (μM))	(3) Menin HTRF 測 定 (IC ₅₀ (nM))	(2) Spheroid 測 定 MV-4-11 (IC ₅₀ (μM))	(2) Spheroid 測 定 MOLM14 (IC ₅₀ (μM))	(2) Spheroid 測定K562 (IC ₅₀ (μM))	(2) Spheroid 測定KG1 (IC ₅₀ (μM))
8	0.101	48	2.1 2.3	5.7 > 15	> 15	
5	約0.17 6.0	9	2.1 2.1 > 15	4.3 4.3	> 15	
24		244	0.09 8.2			

序列表

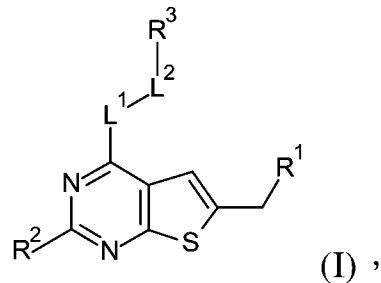
- <110> 比利時商健生藥品公司
- <120> MENIN-MLL相互作用之耦合二環抑制劑
- <130> JAB6090PCT
- <150> US62/394291
- <151> 2016-09-14
- <150> EP16192424.6
- <151> 2016-10-05
- <150> EP17180228.3
- <151> 2017-07-07
- <160> 1
- <170> BiSSAP 1.2
- <210> 1
- <211> 616
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 具有組氨酸標籤之MENIN蛋白質序列

<400> 1
Met Gly Leu Lys Ala Ala Gln Lys Thr Leu Phe Pro Leu Arg Ser Ile
1 5 10 15
Asp Asp Val Val Arg Leu Phe Ala Ala Glu Leu Gly Arg Glu Glu Pro
20 25 30
Asp Leu Val Leu Leu Ser Leu Val Leu Gly Phe Val Glu His Phe Leu
35 40 45
Ala Val Asn Arg Val Ile Pro Thr Asn Val Pro Glu Leu Thr Phe Gln
50 55 60
Pro Ser Pro Ala Pro Asp Pro Pro Gly Gly Leu Thr Tyr Phe Pro Val
65 70 75 80
Ala Asp Leu Ser Ile Ile Ala Ala Leu Tyr Ala Arg Phe Thr Ala Gln
85 90 95
Ile Arg Gly Ala Val Asp Leu Ser Leu Tyr Pro Arg Glu Gly Gly Val
100 105 110
Ser Ser Arg Glu Leu Val Lys Lys Val Ser Asp Val Ile Trp Asn Ser
115 120 125
Leu Ser Arg Ser Tyr Phe Lys Asp Arg Ala His Ile Gln Ser Leu Phe
130 135 140
Ser Phe Ile Thr Gly Thr Lys Leu Asp Ser Ser Gly Val Ala Phe Ala
145 150 155 160
Val Val Gly Ala Cys Gln Ala Leu Gly Leu Arg Asp Val His Leu Ala
165 170 175
Leu Ser Glu Asp His Ala Trp Val Val Phe Gly Pro Asn Gly Glu Gln
180 185 190
Thr Ala Glu Val Thr Trp His Gly Lys Gly Asn Glu Asp Arg Arg Gly
195 200 205
Gln Thr Val Asn Ala Gly Val Ala Glu Arg Ser Trp Leu Tyr Leu Lys
210 215 220
Gly Ser Tyr Met Arg Cys Asp Arg Lys Met Glu Val Ala Phe Met Val
225 230 235 240

Cys	Ala	Ile	Asn	Pro	Ser	Ile	Asp	Leu	His	Thr	Asp	Ser	Leu	Glu	Leu
				245					250					255	
Leu	Gln	Leu	Gln	Gln	Lys	Leu	Leu	Trp	Leu	Leu	Tyr	Asp	Leu	Gly	His
			260					265					270		
Leu	Glu	Arg	Tyr	Pro	Met	Ala	Leu	Gly	Asn	Leu	Ala	Asp	Leu	Glu	Glu
		275					280					285			
Leu	Glu	Pro	Thr	Pro	Gly	Arg	Pro	Asp	Pro	Leu	Thr	Leu	Tyr	His	Lys
	290					295					300				
Gly	Ile	Ala	Ser	Ala	Lys	Thr	Tyr	Tyr	Arg	Asp	Glu	His	Ile	Tyr	Pro
305					310					315					320
Tyr	Met	Tyr	Leu	Ala	Gly	Tyr	His	Cys	Arg	Asn	Arg	Asn	Val	Arg	Glu
				325					330					335	
Ala	Leu	Gln	Ala	Trp	Ala	Asp	Thr	Ala	Thr	Val	Ile	Gln	Asp	Tyr	Asn
			340					345					350		
Tyr	Cys	Arg	Glu	Asp	Glu	Glu	Ile	Tyr	Lys	Glu	Phe	Phe	Glu	Val	Ala
		355					360					365			
Asn	Asp	Val	Ile	Pro	Asn	Leu	Leu	Lys	Glu	Ala	Ala	Ser	Leu	Leu	Glu
	370					375					380				
Ala	Gly	Glu	Glu	Arg	Pro	Gly	Glu	Gln	Ser	Gln	Gly	Thr	Gln	Ser	Gln
385					390					395					400
Gly	Ser	Ala	Leu	Gln	Asp	Pro	Glu	Cys	Phe	Ala	His	Leu	Leu	Arg	Phe
			405						410					415	
Tyr	Asp	Gly	Ile	Cys	Lys	Trp	Glu	Glu	Gly	Ser	Pro	Thr	Pro	Val	Leu
		420					425						430		
His	Val	Gly	Trp	Ala	Thr	Phe	Leu	Val	Gln	Ser	Leu	Gly	Arg	Phe	Glu
		435				440						445			
Gly	Gln	Val	Arg	Gln	Lys	Val	Arg	Ile	Val	Ser	Arg	Glu	Ala	Glu	Ala
	450					455					460				
Ala	Glu	Ala	Glu	Glu	Pro	Trp	Gly	Glu	Glu	Ala	Arg	Glu	Gly	Arg	Arg
465					470					475					480
Arg	Gly	Pro	Arg	Arg	Glu	Ser	Lys	Pro	Glu	Glu	Pro	Pro	Pro	Pro	Lys
				485					490					495	
Lys	Pro	Ala	Leu	Asp	Lys	Gly	Leu	Gly	Thr	Gly	Gln	Gly	Ala	Val	Ser
		500					505						510		
Gly	Pro	Pro	Arg	Lys	Pro	Pro	Gly	Thr	Val	Ala	Gly	Thr	Ala	Arg	Gly
	515						520					525			
Pro	Glu	Gly	Gly	Ser	Thr	Ala	Gln	Val	Pro	Ala	Pro	Ala	Ala	Ser	Pro
	530					535					540				
Pro	Pro	Glu	Gly	Pro	Val	Leu	Thr	Phe	Gln	Ser	Glu	Lys	Met	Lys	Gly
545					550					555					560
Met	Lys	Glu	Leu	Leu	Val	Ala	Thr	Lys	Ile	Asn	Ser	Ser	Ala	Ile	Lys
			565						570					575	
Leu	Gln	Leu	Thr	Ala	Gln	Ser	Gln	Val	Gln	Met	Lys	Lys	Gln	Lys	Val
		580						585					590		
Ser	Thr	Pro	Ser	Asp	Tyr	Thr	Leu	Ser	Phe	Leu	Lys	Arg	Gln	Arg	Lys
		595					600					605			
Gly	Leu	His	His	His	His	His	His								
	610					615									

申請專利範圍

1. 一種具有式 (I) 之化合物或其互變異構物、立體異構形式、藥學上可接受的鹽或水合物

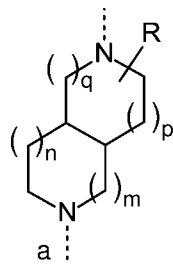


其中

R^1 表示 CF_3 ；

R^2 表示氫；

L^1 係具有式 (a) 之7員至9員稠合的雜環



(a)

其中

a表示連接至噻吩并嘧啶基雜環的位置；

m等於0或1；

n等於0或1；

p等於0、1或2；

q等於0或1；

R選自由以下各項組成之群組：氫和側氧基；並且

-- L^2 - R^3 選自 (a)、(b)、(c)或(d)，其中

(a) L^2 選自由以下各項組成之群組： $>SO_2$ 、 $>CR^{4a}R^{4b}$ 、和
 $-CHR^{4a}CHR^5-$ ；其中

R^{4a} 選自由以下各項組成之群組：氫和 C_{1-4} 烷基；

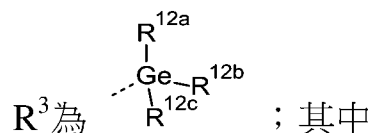
R^{4b} 為氫；

R^5 選自由以下各項組成之群組：氫和 C_{1-4} 烷基並且

R^3 選自由以下各項組成之群組：Ar；Het¹；和 Het²；

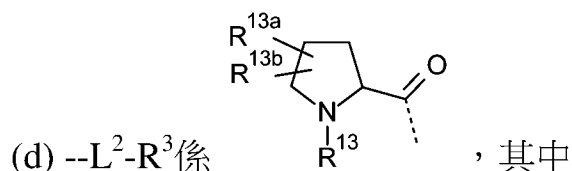
或

(b) L^2 為 $>CR^{4c}R^{4d}$ ；其中 R^{4c} 和 R^{4d} 為氫；並且



R^{12a} 、 R^{12b} 、和 R^{12c} 為 C_{1-6} 烷基；或

(c) $-L^2-R^3$ 係視情況被一個、兩個或三個氟或 -OH 取代基取代的 C_{1-6} 烷基；或



R^{13} 為氫；並且

R^{13a} 為氫；

R^{13b} 為氫；或

R^{13a} 和 R^{13b} 與相同的碳原子結合並且一起形成 C_{3-5} 環烷基；

基；

並且其中

Ar 係苯基，其可以視情況被一個、兩個或三個取代基取代，每個取代基獨立地選自鹵素；

Het¹ 係選自由以下各項組成之群組的單環雜芳基：吡啶基、4-、5-或6-嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、4-或5-噁唑基、異噁唑基、和異噁唑基；其各自可以視情況被一個、兩個，或三個取代基取代，每個取代基各自獨立地選自由以下各項組成之群組：鹵素、-CN、-OR¹⁸、-NR^{19a}R^{19b}、 C_{3-6} 環烷基、和視情況被選自以下各項組成之群組的取代基取代的 C_{1-4} 烷基：-OR²⁰和-NR^{21a}R^{21b}；並且

Het²係視情況被一個、兩個，或三個取代基取代的非芳香族雜環基，每個取代基各自獨立地選自由以下各項組成之群組：鹵素、-OR¹⁸、-C(=O)-O-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-Ar²、-C(=O)-Het³ 和 -C(=O)-Het⁴，其中該非芳香族雜環基具有3個至12個環成員且含有選自N、O或S的至少一個雜原子；

Ar²係苯基；

Het³係吡啶基；

Het⁴係氧雜環丁烷基，或四氫吡喃基；

其中

R¹⁸、R^{19a}、R^{19b}、R²⁰、R^{21a}、和R^{21b}各自獨立地選自由以下各項組成之群組：氫和C₁₋₄烷基。

2. 如申請專利範圍第1項所述之化合物或其互變異構物、立體異構形式、藥學上可接受的鹽或水合物，其中

L¹係如申請專利範圍1中任一項所定義的具有式(a)之7員至9員稠合的雜環，其中

m等於0或1；

n等於0或1；

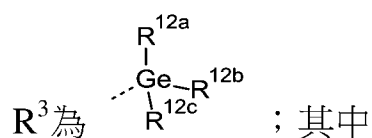
p係1，並且q係0；

R係氫；並且

(a) L²為>CH₂；並且

R³為Ar或Het¹；或

(b) L²為>CH₂；並且



R^{12a}、R^{12b}、和R^{12c}各自獨立地選自C₁₋₆烷基；或

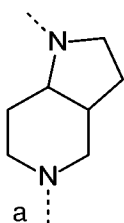
(c) --L²-R³係視情況被一個、兩個或三個氟取代基取代的C₁₋₆

烷基；其中

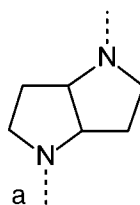
Ar係視情況被鹵素取代基取代的苯基；並且

Het¹係選自由以下各項組成之群組的單環雜芳基：吡啶基、4-、5-或6-嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、和4-或5-噻唑基；其各自可以視情況被鹵素或C₁₋₄烷基取代基所取代。

3. 如申請專利範圍第1至2項中任一項所述之化合物或其互變異構物、立體異構形式、藥學上可接受的鹽或水合物，其中L¹係具有式 (a-1) 或 (a-2) 之8員至9員稠合的雜環



(a-1)



(a-2)

(a) L²係 >CH₂；並且R³係Ar；或Het¹；或

(b) L²係 >CH₂；並且R³係-Ge(CH₃)₃；其中

Ar係視情況被鹵素取代基取代的苯基；並且

Het¹係選自由以下各項組成之群組的單環雜芳基：吡啶基、4-、5-或6-嘧啶基、吡咯基、吡唑基、和4-或5-噻唑基；其各自可以視情況被鹵素或C₁₋₄烷基取代基取代。

4. 如申請專利範圍第1項所述之化合物或其互變異構物、立體異構形式、藥學上可接受的鹽或水合物，其中
m、n、q和p中至少一個不是0。
5. 一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第1至4項中任一項所述之化合物或其互變異構物、立體異構形式、藥學上可接受的鹽或水合物以及藥學上可接受的載體或稀釋劑。
6. 一種用於製備如在申請專利範圍第5項所述之醫藥組成物之方法，該方法包括：將藥學上可接受的載體與治療有效量的如申請專利範圍第1至4項中任一項所述之化合物或其互變異構物、立體異構形式、藥學上可接受的鹽或水合物混合。
7. 如申請專利範圍第1或2項中任一項所述之化合物或其互變異構物、立體異構形式、藥學上可接受的鹽或水合物或如申請專利範

圍第5項所述之醫藥組成物，其係用作藥物。

8. 如申請專利範圍第1或2項中任一項所述之化合物或其互變異構物、立體異構形式、藥學上可接受的鹽或水合物或如申請專利範圍第5項所述之醫藥組成物，其係用於治療癌症、骨髓增生異常綜合症（MDS）和糖尿病。
9. 如申請專利範圍第8項所述之化合物或其互變異構物、立體異構形式、藥學上可接受的鹽或水合物或醫藥組成物，其中癌症選自以下各項：白血病，骨髓瘤或實體瘤癌症。
10. 如申請專利範圍第9項所述之化合物或其互變異構物、立體異構形式、藥學上可接受的鹽或水合物或醫藥組成物，其中實體瘤癌症係選自由以下各項所組成之群組：前列腺癌、肺癌、乳癌、胰腺癌、結腸癌、肝癌、黑色素瘤和膠質母細胞瘤。
11. 如申請專利範圍第9項所述之化合物或其互變異構物、立體異構形式、藥學上可接受的鹽或水合物或醫藥組成物，其中該白血病選自以下各項：急性白血病、慢性白血病、骨髓白血病、髓性白血病、淋巴母細胞白血病、淋巴細胞白血病、急性骨髓性白血病（AML）、慢性髓性白血病（CML）、急性淋巴母細胞白血病（ALL）、慢性淋巴細胞白血病（CLL）、T細胞前淋巴細胞白血病（T-PLL）、大顆粒淋巴細胞白血病、毛細胞白血病（HCL）、MLL-重排白血病、MLL-PTD白血病、MLL增加的白血病、MLL-陽性白血病，以及展示*HOX/MEIS1*基因表現標記的白血病。