



(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 I606045 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 11 月 21 日

(21)申請案號：102137062

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 10 月 15 日

(51)Int. Cl. : *C07D401/10 (2006.01)* *C07D401/14 (2006.01)*
C07D409/14 (2006.01) *C07D417/14 (2006.01)*
A61K31/4709 (2006.01) *A61P17/06 (2006.01)*
A61P19/02 (2006.01)

(30)優先權：2012/10/16 美國 61/714,419
 2012/11/13 美國 61/725,528
 2013/03/14 美國 61/782,257

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

(72)發明人：黎歐娜德 克里斯堤 LEONARD, KRISTI A. (US)；巴貝 肯特 BARBAY, KENT (US)；愛德嘉斯 詹姆士 EDWARDS, JAMES P. (US)；克魯特 凱文 KREUTTER, KEVIN D. (US)；庫默 大衛 KUMMER, DAVID A. (US)；馬哈魯夫 鳩瑪 MAHAROOF, UMAR (LK)；西村 瑞秋 NISHIMURA, RACHEL (US)；厄本斯基 穆德 URBANSKI, MAUD (US)；汎卡堤山 哈里哈倫 VENKATESAN, HARIHARAN (IN)；王 愛華 WANG, AIHUA (US)；沃琳 萊諾德 WOLIN, RONALDL. (US)；伍茲 克雷吉 WOODS, CRAIG R. (US)；皮爾斯 喬安 PIERCE, JOAN (US)；戈登伯格 史蒂芬 GOLDBERG, STEVEN (US)；弗里 安娜 FOURIE, ANNE (ZA)；薛曉華 XUE, XIAOHUA (CA)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

(56)參考文獻：

WO 2012/064744A2

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 372 頁

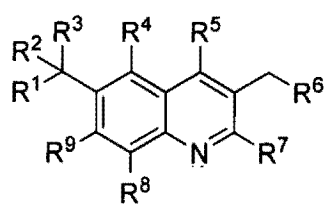
(54)名稱

ROR γ t 之亞甲基聯結的喹啉基調節劑

METHYLENE LINKED QUINOLINYL MODULATORS OF ROR γ T

(57)摘要

本發明包含式 I 化合物

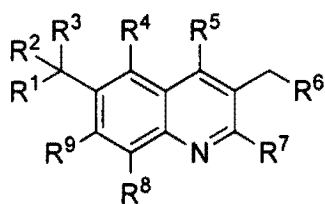


式 I

其中：R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 及 R⁹ 係在說明書中定義。

本發明亦包含一種治療或改善一症候群、病症或疾病之方法，其中該症候群、病症或疾病係類風濕性關節炎或牛皮癬。本發明亦包含一種藉由投予一治療有效量之至少一如申請專利範圍第 1 項之化合物來調節哺乳動物體內 ROR γ t 活性的方法。

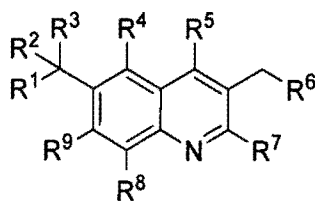
The present invention comprises compounds of Formula I.



Formula I

wherein: R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, and R⁹ are defined in the specification. The invention also comprises a method of treating or ameliorating a syndrome, disorder or disease, wherein said syndrome, disorder or disease is rheumatoid arthritis or psoriasis. The invention also comprises a method of modulating ROR γ t activity in a mammal by administration of a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 1.

特徵化學式：



式 I

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】

ROR γ t之亞甲基聯結的喹啉基調節劑

METHYLENE LINKED QUINOLINYL MODULATORS OF
ROR γ t

【技術領域】

【0001】 本發明係關於經取代的喹啉化合物（其為核受體 ROR γ t 的調節子），其醫藥組成物以及其使用方法。更具體地來說，該 ROR γ t 調節子可用於預防、治療或改善由 ROR γ t 媒介的發炎症候群、病症或疾病。

【先前技術】

【0002】 視網酸相關的核受體伽瑪 t (ROR γ t) 係一種核受體，只在免疫系統的細胞中表達，為驅動 Th17 細胞分化的關鍵轉錄因子。Th17 細胞為 CD4⁺ T 細胞的一個子集，其表面上表達有 CCR6 以介導他們遷移到發炎部位，並且依賴 IL-23 對 IL-23 受體的刺激來維持及擴展細胞。Th17 細胞會產生幾種促炎性細胞介素 (proinflammatory cytokines)，包括 IL-17A、IL-17F、IL-21 及 IL-22 (Korn, T., E. Bettelli, et al. (2009). "IL-17 and Th17 Cells." Annu Rev Immunol 27: 485-517.)，其刺激組織細胞產生一組發炎趨化激素、細胞介素及金屬蛋白酶，並促進顆粒球的召集 (Kolls, J. K. and A. Linden (2004). "Interleukin-17 family

members and inflammation." *Immunity* 21(4): 467-76; Stamp, L. K., M. J. James, et al. (2004). "Interleukin-17: the missing link between T-cell accumulation and effector cell actions in rheumatoid arthritis" *Immunol Cell Biol* 82(1): 1-9)。已知 Th17 細胞在自體免疫發炎反應的幾種模型中為主要致病群，包括膠原蛋白誘發之關節炎 (CIA) 及實驗性自體免疫腦脊髓炎 (EAE) (Dong, C. (2006). "Diversification of T-helper-cell lineages: finding the family root of IL-17-producing cells." *Nat Rev Immunol* 6(4): 329-33; McKenzie, B. S., R. A. Kastelein, et al. (2006). "Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway." *Trends Immunol* 27(1): 17-23.)。ROR γ t 缺陷小鼠是健康的且能正常繁殖，但顯示出 Th17 的細胞分化在體外減弱，體內的 Th17 細胞群顯著減少，並且對 EAE 的易感性下降 (Ivanov, II, B. S. McKenzie, et al. (2006). "The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells." *Cell* 126(6): 1121-33.)。IL-23 (一種 Th17 細胞存活所需之細胞介素) 缺陷的小鼠無法產生 Th17 細胞，並對 EAE、CIA 及發炎性腸道疾病 (IBD) 具有抗性 (Cua, D. J., J. Sherlock, et al. (2003). "Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain." *Nature* 421(6924): 744-8. ; Langrish, C. L., Y. Chen, et al. (2005). "IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation." *J Exp Med* 201(2): 233-40; Yen, D., J. Cheung, et al. (2006). "IL-23 is

essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6." *J Clin Invest* 116(5): 1310-6.)。與這些發現一致的是，在鼠類的疾病模型中抗 IL23 的專一性單株抗體會阻止類牛皮癬發炎的發展 (Tonel, G., C. Conrad, et al. "Cutting edge: A critical functional role for IL-23 in psoriasis." *J Immunol* 185(10): 5688-91)。

【0003】 在人類中，許多觀察結果都支持 IL-23/Th17 路徑在發炎疾病的發病機制中所扮演的角色。IL-17 係由 Th17 細胞產生的關鍵細胞介素，在各種過敏性和自體免疫疾病中的表達量升高 (Barczyk, A., W. Pierzchala, et al. (2003). "Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine." *Respir Med* 97(6): 726-33. ; Fujino, S., A. Andoh, et al. (2003). "Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease." *Gut* 52(1): 65-70. ; Lock, C., G. Hermans, et al. (2002). "Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis." *Nat Med* 8(5): 500-8. ; Krueger, J. G., S. Fretzin, et al. "IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis." *J Allergy Clin Immunol* 130(1): 145-154 e9.)。此外，人類基因的研究顯示出 Th17 細胞表面受體 IL-23R 及 CCR6 的基因多型性與對 IBD、多發性硬化症 (MS)、類風濕性關節炎 (RA) 及牛皮癬的易感性有關 (Gazouli, M., I. Pachoula, et al. "NOD2/CARD15, ATG16L1 and IL23R gene polymorphisms and childhood-onset of

Crohn's disease." World J Gastroenterol 16(14): 1753-8. Nunez, C., B. Dema, et al. (2008). "IL23R: a susceptibility locus for celiac disease and multiple sclerosis?" Genes Immun 9(4): 289-93. ; Bowes, J. and A. Barton "The genetics of psoriatic arthritis: lessons from genome-wide association studies." Discov Med 10(52): 177-83; Kochi, Y., Y. Okada, et al. "A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility." Nat Genet 42(6): 515-9.)。

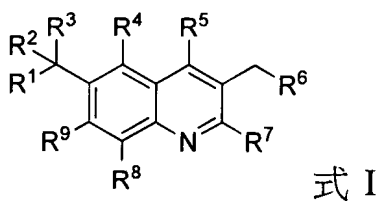
【0004】 Ustekinumab (Stelara®)，一種阻斷 IL-12 及 IL-23 的抗 p40 單株抗體，已被批准用於治療具有中度至重度斑塊型乾癬 (plaque psoriasis) 正等待接受光療或全身治療的成年患者 (18 歲以上)。目前，專一性地只針對 IL-23 以更選擇性地抑制該 Th17 類群的單株抗體也正臨床發展用於牛皮癬 (Garber K. (2011). "Psoriasis: from bed to bench and back" Nat Biotech 29, 563-566)，進一步暗示了 IL-23 及 ROR γ t 驅動的 Th17 路徑在該疾病中扮演著重要的角色。最近的第二期臨床研究結果強力支持該假設，因為抗 IL-17 受體與抗 IL-17 的治療性抗體在慢性牛皮癬患者中皆證實具有高度療效 (Papp, K. A., "Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis." N Engl J Med 2012 366(13): 1181-9. ; Leonardi, C., R. Matheson, et al. "Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis." N Engl J Med 366(13): 1190-9.)。抗 IL-17 的抗體亦證實在 RA 及葡萄膜炎的早期試驗中具有臨床相關的反應 (Hueber, W., Patel, D.D., Dryja, T., Wright, A.M., Koroleva, I.,

Bruin, G., Antoni, C., Draelos, Z., Gold, M.H., Durez, P., Tak, P.P., Gomez-Reino, J.J., Foster, C.S., Kim, R.Y., Samson, C.M., Falk, N.S., Chu, D.S., Callanan, D., Nguyen, Q.D., Rose, K., Haider, A., Di Padova, F. (2010) Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med* **2**, 5272.) °

【0005】 上面所有的證據皆支持藉由調節 ROR γ t 活性來抑制 Th17 路徑係一治療免疫介導之發炎疾病的有效策略。

【發明內容】

【0006】 本發明包含式 I 化合物



其中：

R^1 係吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、吡啶基、
吡啶基 N-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、噁嗪基、哌啶基、喹啉
基、𫂰啉基、苯并噻唑基、𪔐唑基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、
呋喃基、苯基、噁唑基、異噁唑基、苯硫基、苯并噁唑基、苯
并咪唑基、𪔐噪基、噻二唑基、噁二唑基或喹啉基；其中該吡
啶基、吡啶基 N-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、噁嗪基、哌啶基、
喹啉基、𫂰啉基、苯并噻唑基、𪔐唑基、咪唑基、苯基、苯
硫基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、𪔐噪基、喹啉基及吡唑基係

選擇性地經 C(O)C₍₁₋₄₎烷基、C(O)NH₂、C(O)NHC₍₁₋₂₎烷基、C(O)N(C₍₁₋₂₎烷基)₂、NHC(O)C₍₁₋₄₎烷基、NH₂SO₂C₍₁₋₄₎烷基、C₍₁₋₄₎烷基、CF₃、CH₂CF₃、Cl、F、-CN、OC₍₁₋₄₎烷基、N(C₍₁₋₄₎烷基)₂、-(CH₂)₃OCH₃、SC₍₁₋₄₎烷基、OH、CO₂H、CO₂C₍₁₋₄₎烷基、C(O)CF₃、SO₂CF₃、OCF₃、OCHF₂、SO₂CH₃、SO₂NH₂、SO₂NHC₍₁₋₂₎烷基、SO₂N(C₍₁₋₂₎烷基)₂、C(O)NH₂SO₂CH₃ 或 OCH₂OCH₃ 取代；並選擇性地經至多兩個獨立選自由 Cl、C₍₁₋₂₎烷基、SCH₃、OC₍₁₋₂₎烷基、CF₃、-CN 及 F 所組成群組之額外取代基取代；且其中該三唑基、噁唑基、異噁唑基、吡咯基及噻唑基係選擇性地經至多兩個獨立選自由 SO₂CH₃、SO₂NH₂、C(O)NH₂、-CN、OC₍₁₋₂₎烷基、(CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃、SCH₃、CF₃、F、Cl 及 C₍₁₋₂₎烷基所組成群組之取代基取代；且該噻二唑基及噁二唑基係選擇性地經 C₍₁₋₂₎烷基取代；且該吡啶基、吡啶基-N-氧化物、嘧啶基、噻嗪基及吡嗪基係選擇性地經至多三個獨立選自由 C(O)NHC₍₁₋₂₎烷基、C(O)N(C₍₁₋₂₎烷基)₂、NHC(O)C₍₁₋₄₎烷基、NH₂SO₂C₍₁₋₄₎烷基、C(O)CF₃、SO₂CF₃、SO₂NHC₍₁₋₂₎烷基、SO₂N(C₍₁₋₂₎烷基)₂、C(O)NH₂SO₂CH₃、SO₂CH₃、SO₂NH₂、C(O)NH₂、-CN、OC₍₁₋₄₎烷基、(CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃（包括-(CH₂)₃OCH₃）、SC₍₁₋₄₎烷基、CF₃、F、Cl 及 C₍₁₋₄₎烷基所組成群組之額外取代基取代；

R² 係三唑基、吡啶基、吡啶基-N-氧化物、吡唑基、嘧啶基、噁唑基、異噁唑基、吡嗪-3-基、N-乙醯基吡嗪-3-基、N-甲磺醯基吡嗪-3-基、N-Boc-吡嗪-3-基、N-乙醯基哌啶基、1-H-哌啶基、N-Boc-哌啶基、N-C₍₁₋₃₎烷基哌啶基、噻唑基、噻嗪基、吡嗪基、1-(3-甲氧基丙基)-咪唑基、噻二唑基、噁二唑基或咪唑

基；其中該咪唑基係選擇性地經至多三個獨立選自由 $C_{(1-2)}$ 烷基、 SCH_3 、 $OC_{(1-2)}$ 烷基、 CF_3 、 $-CN$ 、 F 及 Cl 所組成群組之額外取代基取代；且該吡啶基、吡啶基-N-氧化物、嘧啶基、噻嗪基及吡嗪基係選擇性地經至多三個獨立選自由 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、 $OC_{(1-2)}$ 烷基、 $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ 、 SCH_3 、 CF_3 、 F 、 Cl 或 $C_{(1-2)}$ 烷基所組成群組之額外取代基取代；且該三唑基、噁唑基、噁唑基及異噁唑基係選擇性地經至多兩個獨立選自由 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、 $OC_{(1-2)}$ 烷基、 $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ 、 SCH_3 、 CF_3 、 F 、 Cl 及 $C_{(1-2)}$ 烷基所組成群組之取代基取代；且該噻二唑基及噁二唑基係選擇性地經 $C_{(1-2)}$ 烷基取代；且該吡唑基係選擇性地經至多三個 CH_3 基團取代；

R^3 係 H 、 OH 、 OCH_3 或 NH_2 ；

R^4 係 H 或 F ；

R^5 係 H 、 Cl 、 $-CN$ 、 CF_3 、 $SC_{(1-4)}$ 烷基、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 OH 、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $N(CH_3)OCH_3$ 、 $NH(C_{(1-4)} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{(1-4)} \text{ 烷基})_2$ 、或 4-羥哌啶基；

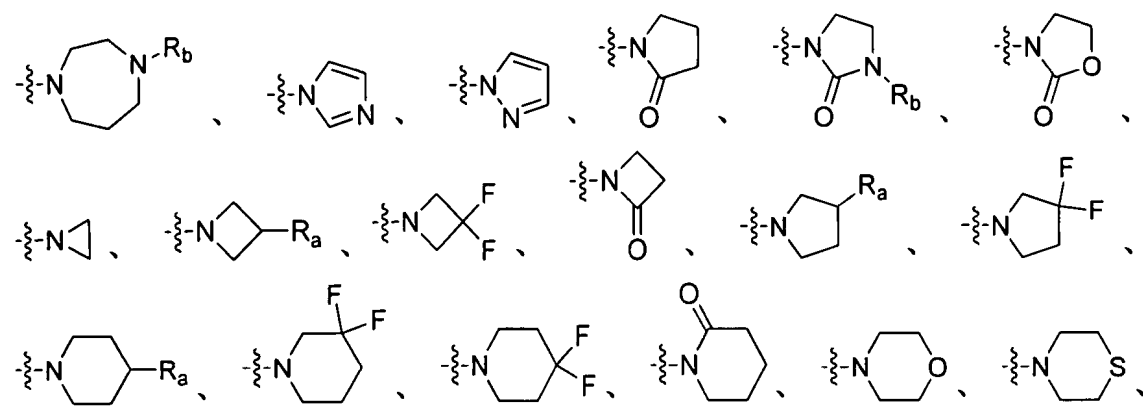
R^6 係苯基、吡啶基、苯并噻吩基、苯硫基、嘧啶基、噻嗪基或吡嗪基；其中該嘧啶基、噻嗪基或吡嗪基係選擇性地經 Cl 、 F 、 CH_3 、 SCH_3 、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 $-CN$ 、 $CONH_2$ 、 SO_2NH_2 或 SO_2CH_3 取代；且其中該苯基或該吡啶基係選擇性地經 OCF_3 、 $SO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、吡唑基、三唑基、咪唑基、四唑基、噁唑基、噻唑基、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $C_{(3-4)}$ 環烷基、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 $N(CH_3)_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHCH_3 、 $SO_2N(CH_3)_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHCH_3$ 、 $CON(CH_3)_2$ 、 Cl 、 F 、 $-CN$ 、 CO_2H 、 OH 、 CH_2OH 、 $NHCOC_{(1-2)}$

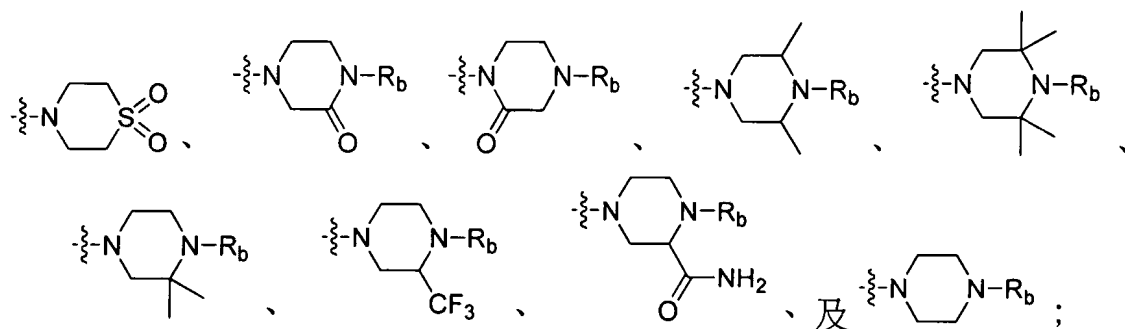
烷基、 $\text{COC}_{(1-2)}$ 烷基、 SCH_3 、 $\text{CO}_2\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 NH_2 、 $\text{NHC}_{(1-2)}$ 烷基或 OCH_2CF_3 取代至多兩次；其中各個選擇性地取代基的選擇係獨立的；且其中該吡唑基、三唑基、咪唑基、四唑基、噁唑基及噻唑基係選擇性地經 CH_3 取代；

R^7 係 H 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基 CF_3 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 SCH_3 、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基 NA^1A^2 (包括 $\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$)、 $\text{CH}_2\text{OC}_{(2-3)}$ 烷基 NA^1A^2 、 NA^1A^2 、 $\text{C}(\text{O})\text{NA}^1\text{A}^2$ 、 $\text{CH}_2\text{NHC}_{(2-3)}$ 烷基 NA^1A^2 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_{(2-3)}$ 烷基 NA^1A^2 、 $\text{NHC}_{(2-3)}$ 烷基 NA^1A^2 、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_{(2-4)}$ 烷基 NA^1A^2 、 $\text{OC}_{(2-4)}$ 烷基 NA^1A^2 、 $\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基、 OCH_2 -(1-甲基)-咪唑-2-基、苯基、苯硫基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、噻嗪基、吡嗪基或嘧啶基；其中該苯基、苯硫基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、噻嗪基、吡嗪基及嘧啶基係選擇性地經至多三個獨立選自由 F 、 Cl 、 CH_3 、 CF_3 及 OCH_3 所組成群組之取代基取代；

A^1 係 H 或 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基；

A^2 係 H 、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基 $\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基 OH 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}$ 烷基或 $\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基；或 A^1 及 A^2 可與彼等相連接之氮一起形成一環，該環選自由以下所組成之群組：





R_a 係 H、OC₍₁₋₄₎烷基、CH₂OH、NH(CH₃)、N(CH₃)₂、NH₂、CH₃、F、CF₃、SO₂CH₃ 或 OH；

R_b 係 H 、 $CO_2C(CH_3)_3$ 、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $C(O)C_{(1-4)}$ 烷基、 $SO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 $CH_2CH_2CF_3$ 、 CH_2CF_3 、 CH_2 -環丙基、苯基、 CH_2 -苯基或 $C_{(3-6)}$ 環烷基；

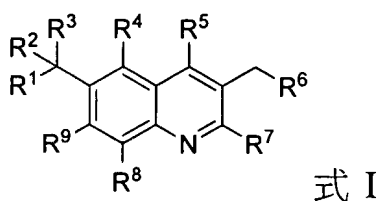
R⁸ 係 H、C₍₁₋₃₎烷基(包括 CH₃)、OC₍₁₋₃₎烷基(包括 OCH₃)、CF₃、NH₂、NHCH₃、-CN 或 F；

R^9 係 H 或 F ;

及其醫藥上可接受之鹽類；

惟實施例不包含(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)雙(1,2,5-三甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇、N-(2-((3-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-6-((4-氯苯基)(羥基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-4-羥基喹啉-2-基)氧)乙基)乙醯胺及(3-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-6-基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇。

【0007】 本發明包含式 I 化合物



其中：

R^1 係吡咯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、噻唑基、吡啶基、吡啶基 N-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、哌啶基、喹啉基、吡啶基、苯并噻唑基、吲唑基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、呋喃基、苯基、噁唑基、異噁唑基、苯硫基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、吲哚基、噻二唑基、噁二唑基或喹啉基；其中該吡啶基、吡啶基 N-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、哌啶基、喹啉基、吡啶基、苯并噻唑基、吲唑基、咪唑基、苯基、苯硫基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、吲哚基、喹啉基及吡啶基係選擇性地經 $C(O)C_{(1-4)}$ 烷基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHC_{(1-2)}$ 烷基、 $C(O)N(C_{(1-2)}\text{烷基})_2$ 、 $NHC(O)C_{(1-4)}$ 烷基、 $NHSO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 Cl 、 F 、 $-CN$ 、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 $N(C_{(1-4)})_2$ 、 $-(CH_2)_3OCH_3$ 、 $SC_{(1-4)}$ 烷基、 OH 、 CO_2H 、 $CO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 $C(O)CF_3$ 、 SO_2CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $SO_2NHC_{(1-2)}$ 烷基、 $SO_2N(C_{(1-2)}\text{烷基})_2$ 、 $C(O)NHSO_2CH_3$ 或 OCH_2OCH_3 取代；並選擇性地經至多兩個獨立選自由 Cl 、 $C_{(1-2)}$ 烷基、 SCH_3 、 $OC_{(1-2)}$ 烷基、 CF_3 、 $-CN$ 及 F 所組成群組之額外取代基取代；且其中該三唑基、噁唑基、異噁唑基、吡咯基及噻唑基係選擇性地經至多兩個獨立選自由 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、 $OC_{(1-2)}$ 烷基、 $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ 、 SCH_3 、 CF_3 、 F 、 Cl 及 $C_{(1-2)}$ 烷基所組成群組之取代基取代；且該噻二唑基及噁二唑基係選擇性地經 $C_{(1-2)}$ 烷基取代；且該吡啶基、吡啶基-N-氧化物、嘧啶基、噻嗪基及吡嗪基係選擇性地經至多三個獨立選自由 $C(O)NHC_{(1-2)}$ 烷基、 $C(O)N(C_{(1-2)}\text{烷基})_2$ 、 $NHC(O)C_{(1-4)}$ 烷基、 $NHSO_2C_{(1-4)}$ 烷基、

$C(O)CF_3$ 、 SO_2CF_3 、 $SO_2NHC_{(1-2)}$ 烷基、 $SO_2N(C_{(1-2)} \text{ 烷基})_2$ 、 $C(O)NH SO_2CH_3$ 、 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ (包括 $-(CH_2)_3OCH_3$)、 $SC_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 F 、 Cl 及 $C_{(1-4)}$ 烷基所組成群組之額外取代基取代；

R^2 係三唑基、吡啶基、吡啶基-N-氧化物、吡唑基、嘧啶基、噁唑基、異噁唑基、吡嗪-3-基、N-乙醯基吡嗪-3-基、N-甲磺醯基吡嗪-3-基、N-Boc-吡嗪-3-基、N-乙醯基哌啶基、1-H-哌啶基、N-Boc-哌啶基、N- $C_{(1-3)}$ 烷基哌啶基、噻唑基、噻嗪基、吡嗪基、1-(3-甲氧基丙基)-咪唑基、噻二唑基、噁二唑基或咪唑基；其中該咪唑基係選擇性地經至多三個獨立選自由 $C_{(1-2)}$ 烷基、 SCH_3 、 $OC_{(1-2)}$ 烷基、 CF_3 、 $-CN$ 、 F 及 Cl 所組成群組之額外取代基取代；且該吡啶基、吡啶基-N-氧化物、嘧啶基、噻嗪基及吡嗪基係選擇性地經至多三個獨立選自由 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、 $OC_{(1-2)}$ 烷基、 $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ 、 SCH_3 、 CF_3 、 F 、 Cl 或 $C_{(1-2)}$ 烷基所組成群組之額外取代基取代；且該三唑基、噻唑基、噁唑基及異噁唑基係選擇性地經至多兩個獨立選自由 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、 $OC_{(1-2)}$ 烷基、 $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ 、 SCH_3 、 CF_3 、 F 、 Cl 及 $C_{(1-2)}$ 烷基所組成群組之取代基取代；且該噻二唑基及噁二唑基係選擇性地經 $C_{(1-2)}$ 烷基取代；且該吡唑基係選擇性地經至多三個 CH_3 基團取代；

R^3 係 H 、 OH 、 OCH_3 或 NH_2 ；

R^4 為 H 或 F ；

R^5 係 H、Cl、-CN、 CF_3 、 $SC_{(1-4)}$ 烷基、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、OH、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $N(CH_3)OCH_3$ 、 $NH(C_{(1-4)}\text{烷基})$ 、 $N(C_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 、或 4-脛哌啶基；

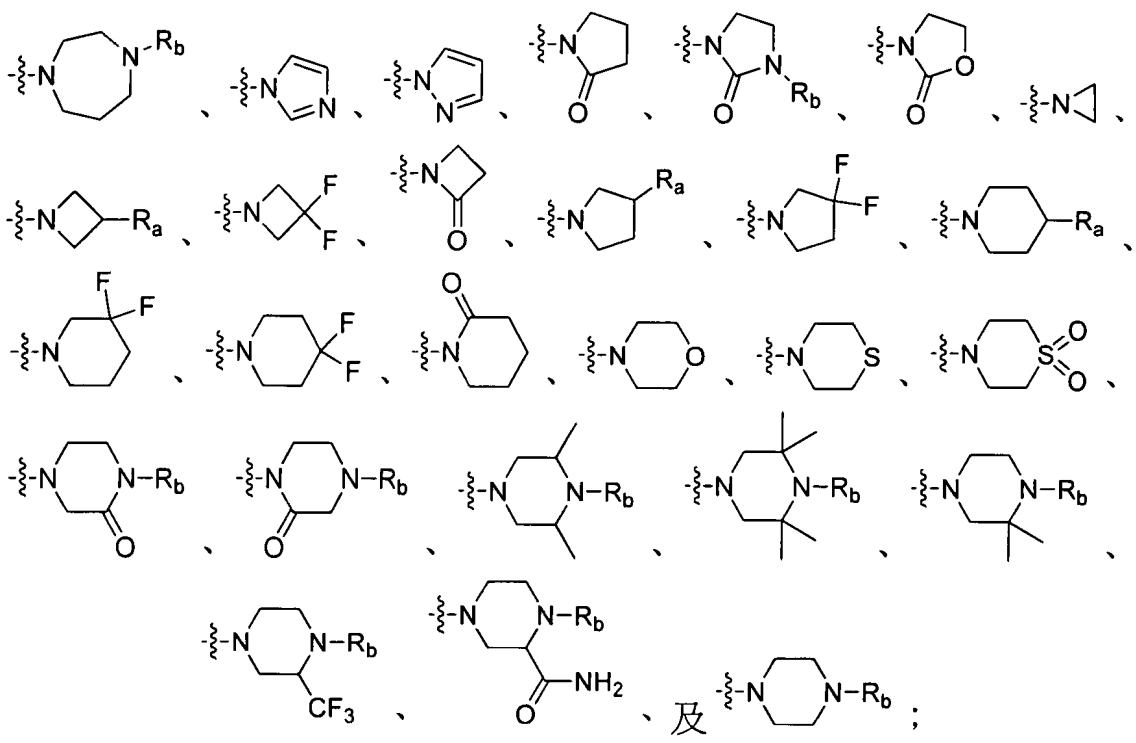
R^6 係苯基、吡啶基、苯并噻吩基、苯硫基、嘧啶基、噻嗪基或吡嗪基；其中該嘧啶基、噻嗪基或吡嗪基係選擇性地經 Cl、F、 CH_3 、 SCH_3 、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、-CN、 $CONH_2$ 、 SO_2NH_2 或 SO_2CH_3 取代；且其中該苯基或該吡啶基係選擇性地經 OCF_3 、 $SO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、吡唑基、三唑基、咪唑基、四唑基、噁唑基、噻唑基、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $C_{(3-4)}$ 環烷基、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 $N(CH_3)_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHCH_3 、 $SO_2N(CH_3)_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHCH_3$ 、 $CON(CH_3)_2$ 、Cl、F、-CN、 CO_2H 、OH、 CH_2OH 、 $NHCOC_{(1-2)}$ 烷基、 $COC_{(1-2)}$ 烷基、 SCH_3 、 $CO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 NH_2 、 $NHC_{(1-2)}$ 烷基或 OCH_2CF_3 取代至多兩次；其中各個選擇性地取代基的選擇係獨立的；且其中該吡唑基、三唑基、咪唑基、四唑基、噁唑基及噻唑基係選擇性地經 CH_3 取代；

R^7 係 H、Cl、-CN、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $OCH_2CH_2OC_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 SCH_3 、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 NA^1A^2 （包括 $CH_2NA^1A^2$ ）、 $CH_2OC_{(2-3)}$ 烷基、 NA^1A^2 、 NA^1A^2 、 $C(O)NA^1A^2$ 、 $CH_2NHC_{(2-3)}$ 烷基、 NA^1A^2 、 $CH_2N(CH_3)C_{(2-3)}$ 烷基、 NA^1A^2 、 $NHC_{(2-3)}$ 烷基、 NA^1A^2 、 $N(CH_3)C_{(2-4)}$ 烷基、 NA^1A^2 、 $OC_{(2-4)}$ 烷基、 NA^1A^2 、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 OCH_2 -(1-甲基)-咪唑-2-基、苯基、苯硫基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、噻嗪基、吡嗪基或嘧啶基；其中該苯基、苯硫基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、噻嗪基、吡

嗟基及嘧啶基係選擇性地經至多三個獨立選自由 F、Cl、CH₃、CF₃ 及 OCH₃ 所組成群組之取代基取代；

A¹ 係 H 或 C₍₁₋₄₎烷基；

A² 係 H、C₍₁₋₄₎烷基、C₍₁₋₄₎烷基 OC₍₁₋₄₎烷基、C₍₁₋₄₎烷基 OH、C(O)C₍₁₋₄₎烷基或 OC₍₁₋₄₎烷基；或 A¹ 及 A² 可與彼等相連接之氮一起形成一環，該環選自由以下所組成之群組：



R_a 係 H、OC₍₁₋₄₎烷基、CH₂OH、NH(CH₃)、N(CH₃)₂、NH₂、CH₃、F、CF₃、SO₂CH₃ 或 OH；

R_b 係 H、CO₂C(CH₃)₃、C₍₁₋₄₎烷基、C(O)C₍₁₋₄₎烷基、SO₂C₍₁₋₄₎烷基、CH₂CH₂CF₃、CH₂CF₃、CH₂-環丙基、苯基、CH₂-苯基或 C₍₃₋₆₎環烷基；

R⁸ 係 H、C₍₁₋₃₎烷基(包括 CH₃)、OC₍₁₋₃₎烷基(包括 OCH₃)、CF₃、NH₂、NHCH₃、-CN 或 F；

R⁹ 係 H 或 F；

及其醫藥上可接受之鹽類；

惟實施例不包含(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)雙(1,2,5-三甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇、N-(2-((3-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-6-((4-氯苯基)(羥基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-4-羥基喹啉-2-基)氧)乙基)乙醯胺及(3-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-6-基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇。

【0008】 在本發明另一實施例中：

R^1 係吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、吡啶基、吡啶基 N-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、哌啶基、四氫哌喃基、苯基、噁唑基、異噁唑基、苯硫基、苯并噁唑基或喹啉基；其中該哌啶基、咪唑基、苯基、苯硫基、苯并噁唑基、吡唑基、吡啶基、吡啶基 N-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基或喹啉基係選擇性地經 $C(O)C_{(1-4)}$ 烷基、 $C(O)NH_2$ 、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 CH_2CF_3 、Cl、F、-CN、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 $N(C_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 、 $-(CH_2)_3OCH_3$ 、 $SC_{(1-4)}$ 烷基、OH、 CO_2H 、 $CO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 或 OCH_2OCH_3 取代；並選擇性地經至多兩個獨立選自由 Cl、 $C_{(1-2)}$ 烷基（包括 CH_3 ）、 SCH_3 、 $OC_{(1-2)}$ 烷基（包括 OCH_3 ）、 CF_3 、-CN 及 F 所組成群組之額外取代基取代；且其中該三唑基、噁唑基、異噁唑基、吡咯基及噻唑基係選擇性地經至多兩個獨立選自由 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、-CN、 $OC_{(1-2)}$ 烷基、 $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ 、 SCH_3 、 CF_3 、F、Cl 及 $C_{(1-2)}$ 烷基（包括 CH_3 ）所組成群組之取代基取代；且該吡啶基及吡啶基-N-氧化物係選擇性地經至多三個獨立選自由 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、-CN、

$\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基、 $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$ (包括 $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$)、 $\text{SC}_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、F、Cl 及 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基所組成群組之額外取代基取代；

R^2 係 1-甲基三唑基、吡啶基、吡啶基-N-氧化物、1-甲基吡唑基、嘧啶基、噁唑基、異噁唑基、N-乙醯基吡啶-3-基、N-甲磺醯基吡啶-3-基、N-Boc-吡啶-3-基、N-乙醯基哌啶基、1-H-哌啶基、N-Boc-哌啶基、N- $\text{C}_{(1-3)}$ 烷基哌啶基 (包括 N- $\text{C}_{(1-2)}$ 烷基哌啶基)、噻唑基、噻嗪基、吡嗪基、1-(3-甲氧基丙基)-咪唑基或 1- $\text{C}_{(1-2)}$ 烷基咪唑基；其中該 1- $\text{C}_{(1-2)}$ 烷基咪唑基係選擇性地經至多兩個獨立選自由 $\text{C}_{(1-2)}$ 烷基 (包括 CH_3)、 SCH_3 、 $\text{OC}_{(1-2)}$ 烷基、 CF_3 、-CN、F 及 Cl 所組成群組之額外取代基取代；且該吡啶基及吡啶基-N-氧化物係選擇性地經至多三個獨立選自由 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、-CN、 $\text{OC}_{(1-2)}$ 烷基 (包括 OCH_3)、 $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$ 、 SCH_3 、 CF_3 、F、Cl 及 $\text{C}_{(1-2)}$ 烷基 (包括 CH_3) 所組成群組之額外取代基取代；且該噻唑基、噁唑基及異噁唑基係選擇性地經至多兩個獨立選自由 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、-CN、 $\text{OC}_{(1-2)}$ 烷基、 $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$ 、 SCH_3 、 CF_3 、F、Cl 及 $\text{C}_{(1-2)}$ 烷基 (包括 CH_3) 所組成群組之取代基取代；且該 1-甲基吡唑基係選擇性地經至多兩個額外的 CH_3 基團取代；

R^3 係 H、OH、 OCH_3 或 NH_2 ；

R^4 為 H 或 F；

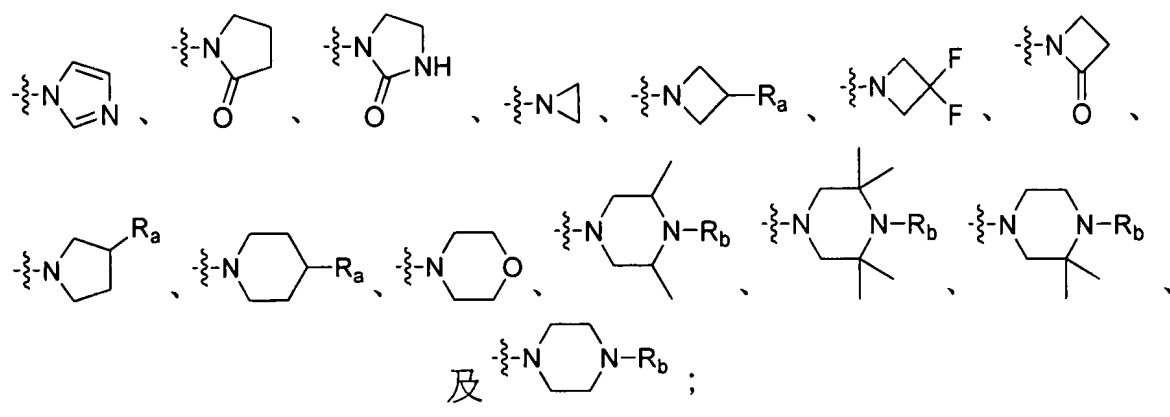
R^5 係 H、Cl、-CN、 CF_3 、 $\text{SC}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基、OH、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{(1-4)}\text{烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 或 4-脛哌啶基；

R^6 係 苯基、吡啶基、苯并噁吩基、苯硫基、嘧啶基、噻吩基或吡嗪基；其中該苯基或該吡啶基係選擇性地經 OCF_3 、 $SO_2C_{(1-4)}$ 烷基（包括 SO_2CH_3 ）、 CF_3 、 CHF_2 、吡唑基、三唑基、咪唑基、四唑基、噁唑基、噻唑基、 $C_{(1-4)}$ 烷基（包括 CH_3 ）、 $C_{(3-4)}$ 環烷基、 $OC_{(1-4)}$ 烷基（包括 OCH_3 ）、 $N(CH_3)_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHCH_3 、 $SO_2N(CH_3)_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHCH_3$ 、 $CON(CH_3)_2$ 、 Cl 、 F 、 $-CN$ 、 CO_2H 、 OH 、 CH_2OH 、 $NHCOC_{(1-2)}$ 烷基（包括 $NHCOCH_3$ ）、 $COC_{(1-2)}$ 烷基（包括 $COCH_3$ ）或 SCH_3 取代；

R^7 係 H 、 Cl 、 $-CN$ 、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 $OCH_2CH_2OC_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 SCH_3 、 $CH_2NA^1A^2$ 、 $CH_2OC_{(2-3)}$ 烷基、 NA^1A^2 、 NA^1A^2 、 $C(O)NA^1A^2$ 、 $N(CH_3)C_{(2-4)}$ 烷基、 NA^1A^2 、 $OC_{(2-4)}$ 烷基、 NA^1A^2 、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 $OCH_2-(1-甲基)-咪唑-2-基$ 、呋喃基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、噻吩基、吡嗪基或嘧啶基；其中該咪唑基或吡唑基係選擇性地經一個 CH_3 基團取代；

A^1 係 H 或 $C_{(1-4)}$ 烷基；

A^2 係 H 、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 OH 、 $C(O)C_{(1-4)}$ 烷基或 $OC_{(1-4)}$ 烷基；或 A^1 及 A^2 可與彼等相連接之氮一起形成一環，該環選自由以下所組成之群組：



R_a 係 H 、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 CH_2OH 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 NH_2 、 CH_3 、 F 或 OH ；

R_b 係 H 、 $CO_2C(CH_3)_3$ 、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $C(O)C_{(1-4)}$ 烷基（包括 $C(O)CH_3$ ）、 $SO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 $CH_2CH_2CF_3$ 、 CH_2CF_3 、 CH_2 -環丙基、苯基、 CH_2 -苯基或 $C_{(3-6)}$ 環烷基；

R^8 係 H 、 CH_3 、 OCH_3 或 F ；

R^9 係 H 或 F ；

及其醫藥上可接受之鹽類；

惟實施例不包含(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)雙(1,2,5-三甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇、N-(2-((3-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-6-((4-氯苯基)(羥基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-4-羥基喹啉-2-基)氧)乙基)乙醯胺及(3-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-6-基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇。

【0009】 在本發明另一實施例中：

R^1 係吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、吡啶基、吡啶基 N-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、哌啶基、四氫哌喃基、苯基、噁唑基、異噁唑基、苯硫基、苯并噁唑基或喹啉基；其中該哌啶基、吡啶基、吡啶基 N-氧化物、咪唑基、苯基、苯硫基、苯并噁唑基及吡唑基係選擇性地經 $C(O)C_{(1-4)}$ 烷基（包括 $C(O)CH_3$ ）、 $C(O)NH_2$ 、 $C_{(1-4)}$ 烷基（包括 CH_3 及 CH_2CH_3 ）、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 Cl 、 F 、 $-CN$ 、 $OC_{(1-4)}$ 烷基（包括 OCH_3 ）、 $N(C_{(1-4)}烷基)_2$ （包括 $N(CH_3)_2$ ）、 $-(CH_2)_3OCH_3$ 、 $SC_{(1-4)}$ 烷基（包括 SCH_3 ）、 OH 、 CO_2H 、 $CO_2C_{(1-4)}$ 烷基（包括 $CO_2C(CH_3)_3$ ）、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 SO_2CH_3 、

SO₂NH₂ 或 OCH₂OCH₃ 取代；並選擇性地經至多兩個獨立選自由 Cl、OCH₃ 及 CH₃ 所組成群組之額外取代基取代；且其中該三唑基、噁唑基、異噁唑基及噻唑基係選擇性地經一或兩個 CH₃ 基團取代；

R² 係 1-甲基三唑基、吡啶基、吡啶基-N-氧化物、1-甲基吡唑基、嘧啶基、吡嗪基、噁唑基、異噁唑基、N-乙醯基吡啶-3-基、N-甲磺醯基吡啶-3-基、N-Boc-吡啶-3-基、N-乙醯基哌啶基、1-H-哌啶基、N-Boc-哌啶基、N-C₍₁₋₂₎烷基哌啶基、噻唑基、噻嗪基、1-(3-甲氧基丙基)-咪唑基或 1-C₍₁₋₂₎烷基咪唑基；其中該 1-C₍₁₋₂₎烷基咪唑基係選擇性地經至多兩個額外的 CH₃ 基團取代，或經一選自由 SCH₃ 及 Cl 所組成群組之取代基取代；且該吡啶基及吡啶基-N-氧化物係選擇性地經至多兩個獨立選自由 SO₂CH₃、SO₂NH₂、C(O)NH₂、-CN、OCH₃、CF₃、Cl 及 CH₃ 所組成群組之取代基取代；且該噻唑基、噁唑基及異噁唑基係選擇性地經至多兩個 CH₃ 基團取代；且該 1-甲基吡唑基係選擇性地經至多兩個額外的 CH₃ 基團取代；

R³ 係 H、OH、OCH₃ 或 NH₂；

R⁴ 係 H 或 F；

R⁵ 係 H、Cl、-CN、CF₃、SC₍₁₋₄₎烷基（包括 SCH₃）、OC₍₁₋₄₎烷基、（包括 OC₍₁₋₃₎烷基）OH、C₍₁₋₄₎烷基、N(CH₃)OCH₃、NH(C₍₁₋₄₎烷基）（包括 NH(C₍₁₋₂₎烷基））、N(C₍₁₋₄₎烷基)₂（包括 N(C₍₁₋₂₎烷基)₂）或 4-羥基哌啶基；

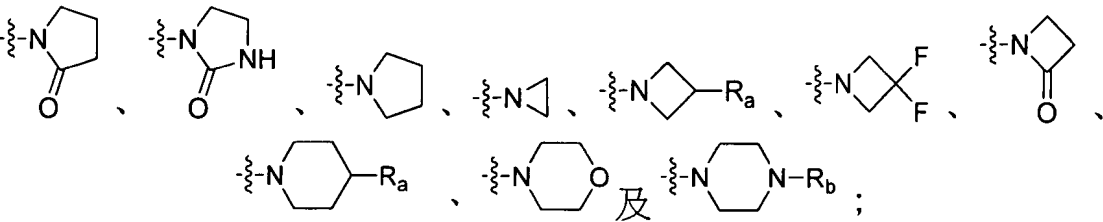
R⁶ 係苯基、吡啶基、苯并噻吩基、苯硫基、嘧啶基、噻嗪基或吡嗪基；其中該苯基或該吡啶基係選擇性地經 OCF₃、

SO₂CH₃、CF₃、CHF₂、吡唑基、三唑基、咪唑基、四唑基、噁唑基、噻唑基、CH₃、OCH₃、N(CH₃)₂、SO₂NH₂、CONH₂、Cl、F、-CN、CO₂H、OH、CH₂OH、NHCOCH₃ 或 COCH₃ 取代；

R⁷ 係 H、Cl、-CN、C₍₁₋₄₎烷基、OC₍₁₋₄₎烷基 CF₃（包括 OCH₂CF₃）、OCH₂CH₂OC₍₁₋₄₎烷基（包括 OCH₂CH₂OCH₃）、CF₃、SCH₃、NA¹A²、C(O)NA¹A²（包括 C(O)NHCH₃）、N(CH₃)C₍₂₋₄₎烷基 NA¹A²（包括 N(CH₃)CH₂CH₂NA¹A²）、OC₍₂₋₄₎烷基 NA¹A²（包括 OCH₂CH₂NA¹A²）、OC₍₁₋₄₎烷基（包括 OC₍₁₋₃₎烷基）、OCH₂-(1-甲基)-咪唑-2-基、咪唑基、呋喃基、吡唑基、吡啶基或嘧啶基；其中該咪唑基或吡唑基係選擇性地經一個 CH₃ 基團取代；

A¹ 係 H 或 C₍₁₋₄₎烷基；

A² 係 H、C₍₁₋₄₎烷基、C₍₁₋₄₎烷基 OC₍₁₋₄₎烷基、C₍₁₋₄₎烷基 OH、C(O)C₍₁₋₄₎烷基(包括 C(O)C₍₁₋₂₎烷基)或 OC₍₁₋₄₎烷基(包括 OCH₃)；或 A¹ 及 A² 可與彼等相連接之氮一起形成一環，該環選自由以下所組成之群組：



R_a 係 H、F、OC₍₁₋₄₎烷基（包括 OCH₃）或 OH；

R_b 係 C₍₁₋₄₎烷基（包括 CH₃）、C(O)CH₃ 或苯基；

R⁸ 係 H、CH₃、OCH₃ 或 F；

R⁹ 係 H 或 F；

及其醫藥上可接受之鹽類；

惟實施例不包含(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)雙(1,2,5-三甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇、N-(2-((3-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-6-((4-氯苯基)(羥基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-4-羥基喹啉-2-基)氧)乙基)乙醯胺及(3-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-6-基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇。

【0010】 在本發明另一實施例中：

R^1 係吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、吡啶基、吡啶基 N-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、哌啶基、四氫哌喃基、苯基、噁唑基、異噁唑基、苯硫基、苯并噁唑基或喹啉基；其中該哌啶基、吡啶基、吡啶基 N-氧化物、咪唑基、苯基、苯硫基、苯并噁唑基及吡唑基係選擇性地經 SO_2CH_3 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)NH_2$ 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CF_3 、 Cl 、 F 、 $-CN$ 、 OCH_3 、 $N(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3OCH_3$ 、 SCH_3 、 OH 、 CO_2H 、 $CO_2C(CH_3)_3$ 或 OCH_2OCH_3 取代；並選擇性地經至多兩個獨立選自由 Cl 、 OCH_3 及 CH_3 所組成群組之額外取代基取代；且其中該三唑基、噁唑基、異噁唑基及噻唑基係選擇性地經一或兩個 CH_3 基團取代；

R^2 係 1-甲基-1,2,3-三唑基、吡啶基、吡啶基-N-氧化物、1-甲基吡唑-4-基、嘧啶-5-基、噻嗪基、吡嗪-2-基、異噁唑基、N-乙醯基吡啶-3-基、N-甲磺醯基吡啶-3-基、N-Boc-吡啶-3-基、N-乙醯基哌啶基、1-H-哌啶基、N-Boc-哌啶基、N- $C_{(1-2)}$ 烷基哌啶基、噻唑-5-基、1-(3-甲氧基丙基)-咪唑-5-基或 1- $C_{(1-2)}$ 烷基咪唑-5-基（包括 1-乙基咪唑-5-基及 1-甲基咪唑-5-基）；其中該

1-C₍₁₋₂₎烷基咪唑-5-基（包括 1-甲基咪唑-5-基）係選擇性地經至多兩個額外的 CH₃ 基團取代，或經一選自由 SCH₃ 及 Cl 所組成群組之取代基取代；且該吡啶基及吡啶基-N-氧化物係選擇性地經至多兩個獨立選自由 C(O)NH₂、-CN、OCH₃、CF₃、Cl 及 CH₃ 所組成群組之取代基取代；且該噻唑-5-基及該異噻唑基係選擇性地經至多兩個 CH₃ 基團取代；且該 1-甲基吡唑-4-基係選擇性地經至多兩個額外的 CH₃ 基團取代；

R³ 係 H、OH、OCH₃ 或 NH₂；

R⁴ 係 H 或 F；

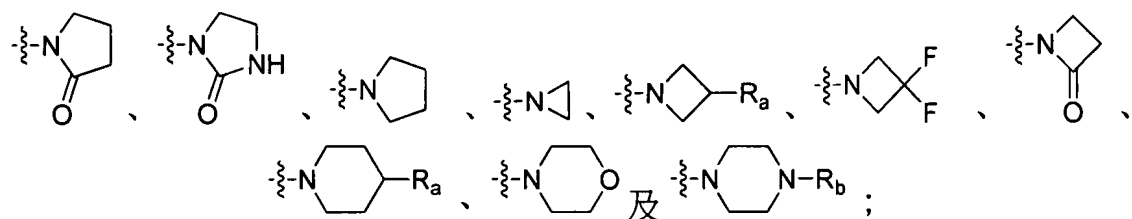
R⁵ 係 H、Cl、-CN、CF₃、SCH₃、OC₍₁₋₃₎烷基（包括 OCH₃）、OH、C₍₁₋₄₎烷基（包括 CH₃）、N(CH₃)OCH₃、NH(C₍₁₋₂₎烷基)、N(C₍₁₋₂₎烷基)₂ 或 4-羥基哌啶基；

R⁶ 係吡啶基、苯基、苯并噻吩基或苯硫基；其中該吡啶基或苯基係選擇性地經 OCF₃、SO₂CH₃、CF₃、CHF₂、咪唑-1-基、吡唑-1-基、1,2,4-三唑-1-基、CH₃、OCH₃、Cl、F 或 -CN 取代；

R⁷ 係 H、Cl、-CN、C₍₁₋₄₎烷基（包括 C₍₁₋₃₎烷基）、OCH₂CF₃、OCH₂CH₂OCH₃、CF₃、SCH₃、NA¹A²、C(O)NHCH₃、N(CH₃)CH₂CH₂NA¹A²、OCH₂CH₂NA¹A²、OC₍₁₋₃₎烷基、OCH₂-(1-甲基)-咪唑-2-基、咪唑-2-基、呋喃-2-基、吡唑-4-基、吡啶-3-基或嘧啶-5-基；其中該咪唑基或吡唑基係選擇性地經一個 CH₃ 基團取代；

A¹ 係 H 或 C₍₁₋₄₎烷基；

A² 係 H、C₍₁₋₄₎烷基、C₍₁₋₄₎烷基 OC₍₁₋₄₎烷基、C₍₁₋₄₎烷基 OH、C(O)C₍₁₋₂₎烷基或 OCH₃；或 A¹ 及 A² 可與彼等相連接之氮一起形成一環，該環選自由以下所組成之群組：



R_a 係 H、F、 OCH_3 或 OH；

R_b 係 CH_3 或苯基；

R^8 係 H 、 CH_3 、 OCH_3 或 F ；

R^9 係 H 或 F ;

及其醫藥上可接受之鹽類；

惟實施例不包含(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)雙(1,2,5-三甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇、N-(2-((3-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-6-((4-氯苄基)(羥基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-4-羥基喹啉-2-基)氧)乙基)乙醯胺及(3-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-6-基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇。

【0011】 在本發明另一實施例中：

R^1 係咪唑基、嘧啶基、三唑基、四氫吡喃基、噻唑基、吡啶基、哌啶基、苯基或噁唑基；其中該哌啶基、吡啶基、咪唑基及苯基係選擇性地經 SO_2CH_3 、 $C(O)CH_3$ 、 CH_3 、 CF_3 、 Cl 、 F 、 $-CN$ 、 OCH_3 、 $-CF_3$ 或 $N(CH_3)_2$ 取代；並選擇性地經至多一個獨

立選自 Cl、OCH₃ 及 CH₃ 的額外基團取代；且其中該三唑基、噁唑基及噻唑基係選擇性地經一或兩個 CH₃ 基團取代；

R² 係 1-甲基-1,2,3-三唑-5-基、吡啶-3-基、1-甲基吡啶-4-基、噻唑-5-基、N-乙醯基哌啶-4-基、N-乙醯基吡啶-3-基、N-甲磺醯基吡啶-3-基、N-Boc-吡啶-3-基、1,2-二甲基咪唑-5-基或 1-甲基咪唑-5-基；

R³ 係 OH 或 NH₂；

R⁴ 為 H；

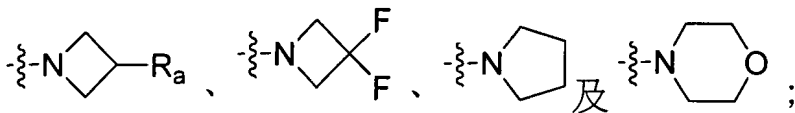
R⁵ 係 H、Cl、-CN、CF₃、CH₃、OH、N(CH₃)OCH₃ 或 OCH₃；

R⁶ 係吡啶基、苯基、苯并噻吩基或苯硫基；其中該吡啶基或苯基係選擇性地經吡啶-1-基、1,2,4-三唑-1-基、CF₃、OCH₃、SO₂CH₃、Cl、F 或 -CN 取代；

R⁷ 係 Cl、-CN、CF₃、C₍₁₋₄₎烷基、NA¹A²、C(O)NHCH₃、OCH₂CH₂OCH₃、1-甲基咪唑-2-基、1-甲基吡啶-4-基或 OC₍₁₋₂₎烷基；

A¹ 係 C₍₁₋₂₎烷基；

A² 係 C₍₁₋₂₎烷基、CH₂CH₂OCH₃ 或 OCH₃；或 A¹ 及 A² 可與彼等相連接之氮一起形成一環，該環選自由以下所組成之群組：



R_a 係 OH、OCH₃、F 或 H；

R⁸ 係 H、CH₃、OCH₃ 或 F；

R^9 係 H；

及其醫藥上可接受的鹽類。

【0012】 在本發明另一實施例中：

R^1 係咪唑基、三唑基、噻唑基、吡啶基、哌啶基、苯基或噁唑基；其中該哌啶基、吡啶基、咪唑基及苯基係選擇性地經 $C(O)CH_3$ 、 CH_3 、 CF_3 、 Cl 、 F 、 $-CN$ 、 OCH_3 或 $N(CH_3)_2$ 取代；並選擇性地經至多一個獨立選自 Cl 、 OCH_3 及 CH_3 的額外基團取代；且其中該三唑基、噁唑基及噻唑基係選擇性地經一或兩個 CH_3 基團取代；

R^2 係 1-甲基-1,2,3-三唑-5-基、吡啶-3-基、1-甲基吡啶-4-基、噻唑-5-基、N-乙醯基哌啶-4-基、1,2-二甲基咪唑-5-基或 1-甲基咪唑-5-基；

R^3 係 OH；

R^4 係 H；

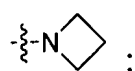
R^5 係 H、 Cl 、 $-CN$ 、 CF_3 、 CH_3 或 OCH_3 ；

R^6 係苯基、噻吩-2-基或苯并噻吩-2-基；其中該苯基係選擇性地經吡啶-1-基、1,2,4-三唑-1-基、 OCH_3 、 SO_2CH_3 、 Cl 、 F 、 CF_3 或 $-CN$ 取代；

R^7 係 Cl 、 $-CN$ 、 CH_3 、 NA^1A^2 、 $C(O)NHCH_3$ 或 $OC_{(1-2)}\text{烷基}$ ；

A^1 係 $C_{(1-2)}\text{烷基}$ ；

A^2 係 $C_{(1-2)}\text{烷基}$ 或 OCH_3 ；或 A^1 及 A^2 可與彼等相連接之氮一起形成一環，該環係：



R^8 係 H、 CH_3 、 OCH_3 或 F；

R^9 係 H；

及其醫藥上可接受的鹽類。

【0013】 在本發明另一實施例中：

R^1 係吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、吡啶基、吡啶基 N-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、哌啶基、喹啉基、吡啶基、苯并噻唑基、吲唑基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、呋喃基、苯基、噁唑基、異噁唑基、苯硫基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、吲哚基、噻二唑基、噁二唑基或喹啉基；其中該吡啶基、吡啶基 N-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、哌啶基、喹啉基、吡啶基、苯并噻唑基、吲唑基、咪唑基、苯基、苯硫基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、吲哚基、喹啉基及吡唑基係選擇性地經 $C(O)C_{(1-4)}$ 烷基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHC_{(1-2)}$ 烷基、 $C(O)N(C_{(1-2)}\text{烷基})_2$ 、 $NHC(O)C_{(1-4)}$ 烷基、 $NHSO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 CH_2CF_3 、Cl、F、 $-CN$ 、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 $N(C_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 、 $-(CH_2)_3OCH_3$ 、 $SC_{(1-4)}$ 烷基、OH、 CO_2H 、 $CO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 $C(O)CF_3$ 、 SO_2CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $SO_2NHC_{(1-2)}$ 烷基、 $SO_2N(C_{(1-2)}\text{烷基})_2$ 、 $C(O)NHSO_2CH_3$ 或 OCH_2OCH_3 取代；並選擇性地經至多兩個獨立選自由 Cl、 $C_{(1-2)}$ 烷基、 SCH_3 、 $OC_{(1-2)}$ 烷基、 CF_3 、 $-CN$ 及 F 所組成群組之額外取代基取代；且其中該三唑基、噁唑基、異噁唑基、吡咯基及噻唑基係選擇性地經至多兩個獨立選自由 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、 $OC_{(1-2)}$ 烷基、 $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ 、 SCH_3 、 CF_3 、F、Cl 及 $C_{(1-2)}$ 烷基所組成群組之取代基取代；且該噻二唑基及噁二唑基係選擇性地經 $C_{(1-2)}$ 烷基

取代；且該吡啶基、吡啶基-N-氧化物、嘧啶基、噻嗪基及吡嗪基係選擇性地經至多三個獨立選自由 C(O)NHC₍₁₋₂₎烷基、C(O)N(C₍₁₋₂₎烷基)₂、NHC(O)C₍₁₋₄₎烷基、NH₂SO₂C₍₁₋₄₎烷基、C(O)CF₃、SO₂CF₃、SO₂NHC₍₁₋₂₎烷基、SO₂N(C₍₁₋₂₎烷基)₂、C(O)NH₂SO₂CH₃、SO₂CH₃、SO₂NH₂、C(O)NH₂、-CN、OC₍₁₋₄₎烷基、(CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃（包括-(CH₂)₃OCH₃）、SC₍₁₋₄₎烷基、CF₃、F、Cl 及 C₍₁₋₄₎烷基所組成群組之額外取代基取代；

R² 係三唑基、吡啶基、吡啶基-N-氧化物、吡唑基、嘧啶基、噁唑基、異噁唑基、N-乙醯基哌啶基、1-H-哌啶基、N-Boc-哌啶基、N-C₍₁₋₃₎烷基哌啶基、噻唑基、噻嗪基、吡嗪基、1-(3-甲氧基丙基)-咪唑基、噻二唑基、噁二唑基或咪唑基；其中該咪唑基係選擇性地經至多三個獨立選自由 C₍₁₋₂₎烷基、SCH₃、OC₍₁₋₂₎烷基、CF₃、-CN、F 及 Cl 所組成群組之額外取代基取代；且該吡啶基、吡啶基-N-氧化物、嘧啶基、噻嗪基及吡嗪基係選擇性地經至多三個獨立選自由 SO₂CH₃、SO₂NH₂、C(O)NH₂、-CN、OC₍₁₋₂₎烷基、(CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃、SCH₃、CF₃、F、Cl 或 C₍₁₋₂₎烷基所組成群組之額外取代基取代；且該三唑基、噻唑基、噁唑基及異噁唑基係選擇性地經至多兩個獨立選自由 SO₂CH₃、SO₂NH₂、C(O)NH₂、-CN、OC₍₁₋₂₎烷基、(CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃、SCH₃、CF₃、F、Cl 及 C₍₁₋₂₎烷基所組成群組之取代基取代；且該噻二唑基及噁二唑基係選擇性地經 C₍₁₋₂₎烷基取代；且該吡唑基係選擇性地經至多三個 CH₃ 基團取代；

R³ 係 H、OH、OCH₃ 或 NH₂；

R⁴ 為 H 或 F；

R^5 係 H、Cl、-CN、 CF_3 、 $SC_{(1-4)}$ 烷基、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、OH、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $N(CH_3)OCH_3$ 、 $NH(C_{(1-4)}\text{烷基})$ 、 $N(C_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 、或 4-
 脛哌啶基；

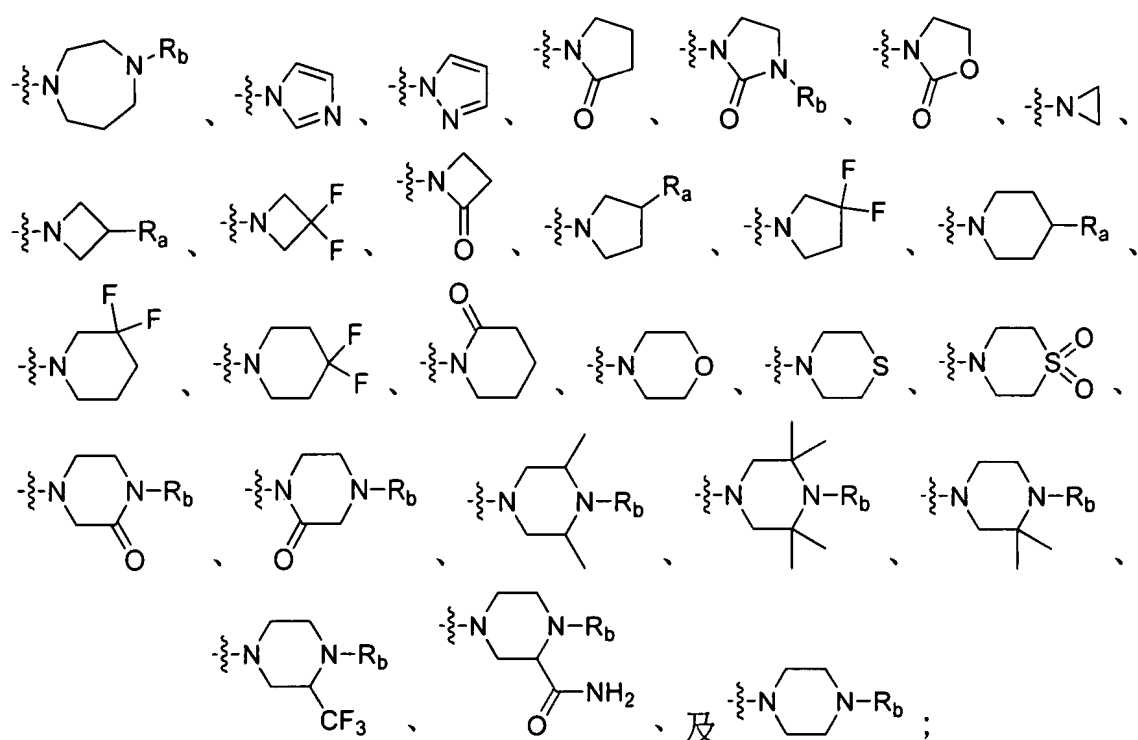
R^6 係苯基、吡啶基、苯并噻吩基、苯硫基、嘧啶基、噻嗪基或吡嗪基；其中該嘧啶基、噻嗪基或吡嗪基係選擇性地經 Cl、
 F、 CH_3 、 SCH_3 、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、-CN、 $CONH_2$ 、 SO_2NH_2 或 SO_2CH_3
 取代；且其中該苯基或該吡啶基係選擇性地經 OCF_3 、 $SO_2C_{(1-4)}$
 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、吡唑基、三唑基、咪唑基、四唑基、噁唑
 基、噻唑基、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $C_{(3-4)}$ 環烷基、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 $N(CH_3)_2$ 、
 SO_2NH_2 、 SO_2NHCH_3 、 $SO_2N(CH_3)_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHCH_3$ 、
 $CON(CH_3)_2$ 、Cl、F、-CN、 CO_2H 、OH、 CH_2OH 、 $NHCOC_{(1-2)}$
 烷基、 $COC_{(1-2)}$ 烷基、 SCH_3 、 $CO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 NH_2 、 $NHC_{(1-2)}$ 烷基
 或 OCH_2CF_3 取代至多兩次；其中各個選擇性地取代基的選擇係
 獨立的；且其中該吡唑基、三唑基、咪唑基、四唑基、噁唑基
 及噻唑基係選擇性地經 CH_3 取代；

R^7 係 H、Cl、-CN、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 OCF_3 、
 $OCHF_2$ 、 $OCH_2CH_2OC_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 SCH_3 、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 NA^1A^2
 (包括 $CH_2NA^1A^2$)、 $CH_2OC_{(2-3)}$ 烷基、 NA^1A^2 、 NA^1A^2 、 $C(O)NA^1A^2$ 、
 $CH_2NHC_{(2-3)}$ 烷基、 NA^1A^2 、 $CH_2N(CH_3)C_{(2-3)}$ 烷基、 NA^1A^2 、 $NHC_{(2-3)}$
 烷基、 NA^1A^2 、 $N(CH_3)C_{(2-4)}$ 烷基、 NA^1A^2 、 $OC_{(2-4)}$ 烷基、 NA^1A^2 、 $OC_{(1-4)}$
 烷基、 OCH_2 -(1-甲基)-咪唑-2-基、苯基、苯硫基、呋喃基、吡
 唑基、咪唑基、吡啶基、噻嗪基、吡嗪基或嘧啶基；其中該苯
 基、苯硫基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、噻嗪基、吡

噻基及嘧啶基係選擇性地經至多三個獨立選自由 F、Cl、CH₃、CF₃ 及 OCH₃ 所組成群組之取代基取代；

A¹ 係 H 或 C₍₁₋₄₎烷基；

A² 係 H、C₍₁₋₄₎烷基、C₍₁₋₄₎烷基 OC₍₁₋₄₎烷基、C₍₁₋₄₎烷基 OH、C(O)C₍₁₋₄₎烷基或 OC₍₁₋₄₎烷基；或 A¹ 及 A² 可與彼等相連接之氮一起形成一環，該環選自由以下所組成之群組：



R_a 係 H、OC₍₁₋₄₎烷基、CH₂OH、NH(CH₃)、N(CH₃)₂、NH₂、CH₃、F、CF₃、SO₂CH₃ 或 OH；

R_b 係 H、CO₂C(CH₃)₃、C₍₁₋₄₎烷基、C(O)C₍₁₋₄₎烷基、SO₂C₍₁₋₄₎烷基、CH₂CH₂CF₃、CH₂CF₃、CH₂-環丙基、苯基、CH₂-苯基或 C₍₃₋₆₎環烷基；

R⁸ 係 H、C₍₁₋₃₎烷基(包括 CH₃)、OC₍₁₋₃₎烷基(包括 OCH₃)、CF₃、NH₂、NHCH₃、-CN 或 F；

R⁹ 係 H 或 F；

及其醫藥上可接受之鹽類的方法；

惟實施例不包含(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)雙(1,2,5-三甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇、N-(2-((3-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-6-((4-氯苯基)(羥基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-4-羥基喹啉-2-基)氧)乙基)乙醯胺及(3-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-6-基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇。

【0014】 在本發明另一實施例中：

R^1 係吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、吡啶基、吡啶基 N-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、哌啶基、四氫哌喃基、苯基、噁唑基、異噁唑基、苯硫基、苯并噁唑基或喹啉基；其中該哌啶基、咪唑基、苯基、苯硫基、苯并噁唑基、吡唑基、吡啶基、吡啶基 N-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基或喹啉基係選擇性地經 $C(O)C_{(1-4)}$ 烷基、 $C(O)NH_2$ 、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 CH_2CF_3 、Cl、F、-CN、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 $N(C_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 、 $-(CH_2)_3OCH_3$ 、 $SC_{(1-4)}$ 烷基、OH、 CO_2H 、 $CO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 或 OCH_2OCH_3 取代；並選擇性地經至多兩個獨立選自由 Cl、 $C_{(1-2)}$ 烷基（包括 CH_3 ）、 SCH_3 、 $OC_{(1-2)}$ 烷基（包括 OCH_3 ）、 CF_3 、-CN 及 F 所組成群組之額外取代基取代；且其中該三唑基、噁唑基、異噁唑基、吡咯基及噻唑基係選擇性地經至多兩個獨立選自由 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、-CN、 $OC_{(1-2)}$ 烷基、 $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ 、 SCH_3 、 CF_3 、F、Cl 及 $C_{(1-2)}$ 烷基（包括 CH_3 ）所組成群組之取代基取代；且該吡啶基及吡啶基-N-氧化物係選擇性地經至多三個獨立選自由 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、-CN、

$\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基、 $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$ (包括 $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$)、 $\text{SC}_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、F、Cl 及 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基所組成群組之額外取代基取代；

R^2 係 1-甲基三唑基、吡啶基、吡啶基-N-氧化物、1-甲基吡唑基、嘧啶基、噁唑基、異噁唑基、N-乙醯基哌啶基、1-H-哌啶基、N-Boc-哌啶基、N- $\text{C}_{(1-3)}$ 烷基哌啶基 (包括 N- $\text{C}_{(1-2)}$ 烷基哌啶基)、噻唑基、噻嗪基、吡嗪基、1-(3-甲氧基丙基)-咪唑基或 1- $\text{C}_{(1-2)}$ 烷基咪唑基；其中該 1- $\text{C}_{(1-2)}$ 烷基咪唑基係選擇性地經至多兩個獨立選自由 $\text{C}_{(1-2)}$ 烷基 (包括 CH_3)、 SCH_3 、 $\text{OC}_{(1-2)}$ 烷基、 CF_3 、-CN、F 及 Cl 所組成群組之額外取代基取代；且該吡啶基及吡啶基-N-氧化物係選擇性地經至多三個獨立選自由 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、-CN、 $\text{OC}_{(1-2)}$ 烷基 (包括 OCH_3)、 $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$ 、 SCH_3 、 CF_3 、F、Cl 及 $\text{C}_{(1-2)}$ 烷基 (包括 CH_3) 所組成群組之額外取代基取代；且該噻唑基、噁唑基及異噁唑基係選擇性地經至多兩個獨立選自由 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、-CN、 $\text{OC}_{(1-2)}$ 烷基、 $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$ 、 SCH_3 、 CF_3 、F、Cl 及 $\text{C}_{(1-2)}$ 烷基 (包括 CH_3) 所組成群組之取代基取代；且該 1-甲基吡唑基係選擇性地經至多兩個額外的 CH_3 基團取代；

R^3 係 H、OH、 OCH_3 或 NH_2 ；

R^4 為 H 或 F；

R^5 係 H、Cl、-CN、 CF_3 、 $\text{SC}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基、OH、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{(1-4)}\text{烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 、或 4-羥哌啶基；

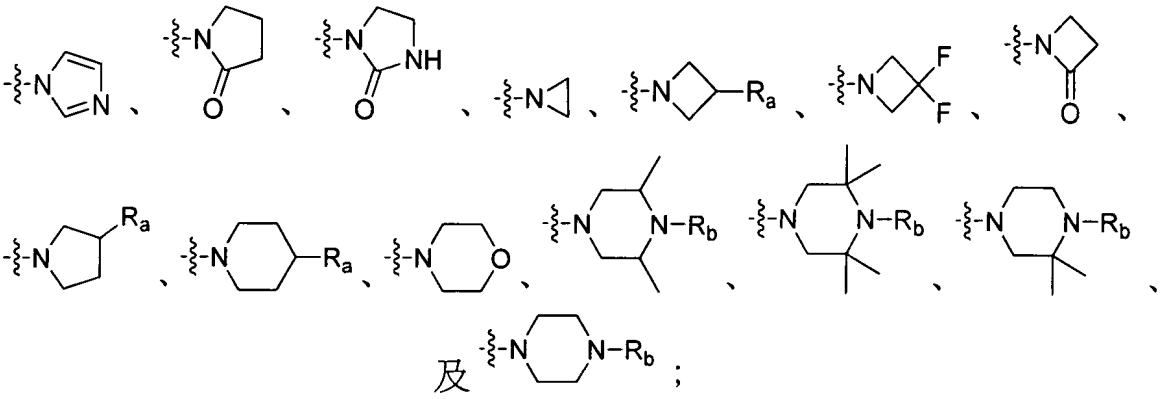
R^6 係苯基、吡啶基、苯并噻吩基、苯硫基、嘧啶基、噻嗪基或吡嗪基；其中該苯基或該吡啶基係選擇性地經 OCF_3 、

SO₂C₍₁₋₄₎烷基（包括 SO₂CH₃）、CF₃、CHF₂、吡唑基、三唑基、咪唑基、四唑基、噁唑基、噻唑基、C₍₁₋₄₎烷基（包括 CH₃）、C₍₃₋₄₎環烷基、OC₍₁₋₄₎烷基（包括 OCH₃）、N(CH₃)₂、SO₂NH₂、SO₂NHCH₃、SO₂N(CH₃)₂、CONH₂、CONHCH₃、CON(CH₃)₂、Cl、F、-CN、CO₂H、OH、CH₂OH、NHCOC₍₁₋₂₎烷基（包括 NHCOCH₃）、COC₍₁₋₂₎烷基（包括 COCH₃）或 SCH₃ 取代；

R⁷ 係 H、Cl、-CN、C₍₁₋₄₎烷基、OC₍₁₋₄₎烷基、CF₃、OCH₂CH₂OC₍₁₋₄₎烷基、CF₃、SCH₃、CH₂NA¹A²、CH₂OC₍₂₋₃₎烷基、NA¹A²、NA¹A²、C(O)NA¹A²、N(CH₃)C₍₂₋₄₎烷基、NA¹A²、OC₍₂₋₄₎烷基、NA¹A²、OC₍₁₋₄₎烷基、OCH₂-(1-甲基)-咪唑-2-基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、噻嗪基、吡嗪基或嘧啶基；其中該咪唑基或吡唑基係選擇性地經一個 CH₃ 基團取代；

A¹ 係 H 或 C₍₁₋₄₎烷基；

A² 係 H、C₍₁₋₄₎烷基、C₍₁₋₄₎烷基、OC₍₁₋₄₎烷基、C₍₁₋₄₎烷基、OH、C(O)C₍₁₋₄₎烷基或 OC₍₁₋₄₎烷基；或 A¹ 及 A² 可與彼等相連接之氮一起形成一環，該環選自由以下所組成之群組：



R_a 係 H、OC₍₁₋₄₎烷基、CH₂OH、NH(CH₃)、N(CH₃)₂、NH₂、CH₃、F 或 OH；

R_b 係 H 、 $CO_2C(CH_3)_3$ 、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $C(O)C_{(1-4)}$ 烷基（包括 $C(O)CH_3$ ）、 $SO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 $CH_2CH_2CF_3$ 、 CH_2CF_3 、 CH_2 -環丙基、苯基、 CH_2 -苯基或 $C_{(3-6)}$ 環烷基；

R^8 係 H 、 CH_3 、 OCH_3 或 F ；

R^9 係 H 或 F ；

及其醫藥上可接受之鹽類的方法；

惟實施例不包含(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)雙(1,2,5-三甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇、N-(2-((3-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-6-((4-氯苯基)(羥基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-4-羥基喹啉-2-基)氧)乙基)乙醯胺及(3-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-6-基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇。

【0015】 在本發明另一實施例中：

R^1 係吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、吡啶基、吡啶基 N-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、哌啶基、四氫哌喃基、苯基、噁唑基、異噁唑基、苯硫基、苯并噁唑基或喹啉基；其中該哌啶基、吡啶基、吡啶基 N-氧化物、咪唑基、苯基、苯硫基、苯并噁唑基及吡唑基係選擇性地經 $C(O)C_{(1-4)}$ 烷基（包括 $C(O)CH_3$ ）、 $C(O)NH_2$ 、 $C_{(1-4)}$ 烷基（包括 CH_3 及 CH_2CH_3 ）、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 Cl 、 F 、 $-CN$ 、 $OC_{(1-4)}$ 烷基（包括 OCH_3 ）、 $N(C_{(1-4)}\text{烷基})_2$ （包括 $N(CH_3)_2$ ）、 $-(CH_2)_3OCH_3$ 、 $SC_{(1-4)}$ 烷基（包括 SCH_3 ）、 OH 、 CO_2H 、 $CO_2C_{(1-4)}$ 烷基（包括 $CO_2C(CH_3)_3$ ）、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 或 OCH_2OCH_3 取代；並選擇性地經至多兩個獨立選自由 Cl 、 OCH_3 及 CH_3 所組成群組之額外取代基取代；且其中該三唑

基、噁唑基、異噁唑基及噻唑基係選擇性地經一或兩個 CH_3 基團取代；

R^2 係 1-甲基三唑基，吡啶基，吡啶基-N-氧化物，1-甲基吡唑基，嘧啶基，吡嗪基，噁唑基，異噁唑基，N-乙醯基哌啶基，1-H-哌啶基，N-Boc-哌啶基，N- $\text{C}_{(1-2)}$ 烷基哌啶基，噻唑基，噻嗪基，1-(3-甲氧基丙基)-咪唑基，或 1- $\text{C}_{(1-2)}$ 烷基咪唑基；其中該 1- $\text{C}_{(1-2)}$ 烷基咪唑基係選擇性地經至多兩個額外的 CH_3 基團取代，或經一選自由 SCH_3 及 Cl 所組成群組之取代基取代；且該吡啶基及吡啶基-N-氧化物係選擇性地經至多兩個獨立選自由 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 OCH_3 、 CF_3 、 Cl 及 CH_3 所組成群組之取代基取代；且該噻唑基、噁唑基及異噁唑基係選擇性地經至多兩個 CH_3 基團取代；且該 1-甲基吡唑基係選擇性地經至多兩個額外的 CH_3 基團取代；

R^3 係 H 、 OH 、 OCH_3 或 NH_2 ；

R^4 為 H 或 F ；

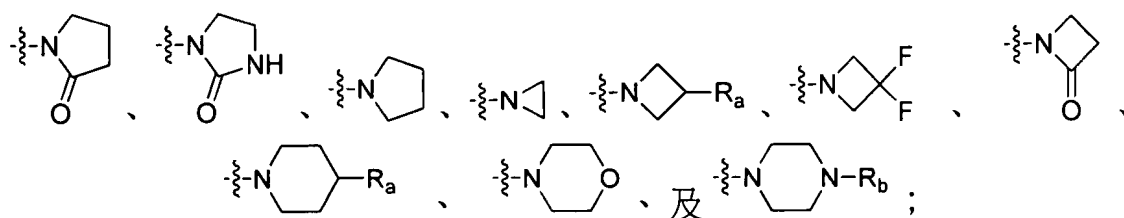
R^5 係 H 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 CF_3 、 $\text{SC}_{(1-4)}$ 烷基（包括 SCH_3 ）、 $\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基、（包括 $\text{OC}_{(1-3)}$ 烷基） OH 、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{(1-4)})$ 烷基（包括 $\text{NH}(\text{C}_{(1-2)})$ 烷基）、 $\text{N}(\text{C}_{(1-4)})_2$ （包括 $\text{N}(\text{C}_{(1-2)})_2$ ）或 4-羥基哌啶基；

R^6 係苯基、吡啶基、苯并噻吩基、苯硫基、嘧啶基、噻嗪基或吡嗪基；其中該苯基或該吡啶基係選擇性地經 OCF_3 、 SO_2CH_3 、 CF_3 、 CHF_2 、吡唑基、三唑基、咪唑基、四唑基、噁唑基、噻唑基、 CH_3 、 OCH_3 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 SO_2NH_2 、 CONH_2 、 Cl 、 F 、 $-\text{CN}$ 、 CO_2H 、 OH 、 CH_2OH 、 NHCOCH_3 或 COCH_3 取代；

R^7 係 H、Cl、-CN、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $OC_{(1-4)}$ 烷基 CF_3 (包括 OCH_2CF_3)、 $OCH_2CH_2OC_{(1-4)}$ 烷基 (包括 $OCH_2CH_2OCH_3$)、 CF_3 、 SCH_3 、 NA^1A^2 、 $C(O)NA^1A^2$ (包括 $C(O)NHCH_3$)、 $N(CH_3)C_{(2-4)}$ 烷基 NA^1A^2 (包括 $N(CH_3)CH_2CH_2NA^1A^2$)、 $OC_{(2-4)}$ 烷基 NA^1A^2 (包括 $OCH_2CH_2NA^1A^2$)、 $OC_{(1-4)}$ 烷基 (包括 $OC_{(1-3)}$ 烷基)、 OCH_2 -(1-甲基)-咪唑-2-基、咪唑基、呋喃基、吡唑基、吡啶基或嘧啶基；其中該咪唑基或吡唑基係選擇性地經一個 CH_3 基團取代；

A^1 係 H 或 $C_{(1-4)}$ 烷基；

A^2 係 H、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $C_{(1-4)}$ 烷基 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 $C_{(1-4)}$ 烷基 OH、 $C(O)C_{(1-4)}$ 烷基 (包括 $C(O)C_{(1-2)}$ 烷基) 或 $OC_{(1-4)}$ 烷基 (包括 OCH_3)；或 A^1 及 A^2 可與彼等相連接之氮一起形成一環，該環選自由以下所組成之群組：



R_a 係 H、F、 $OC_{(1-4)}$ 烷基 (包括 OCH_3) 或 OH；

R_b 係 $C_{(1-4)}$ 烷基 (包括 CH_3)、 $C(O)CH_3$ 或苯基；

R^8 係 H、 CH_3 、 OCH_3 或 F；

R^9 係 H 或 F；

及其醫藥上可接受之鹽類的方法；

惟實施例不包含(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)雙(1,2,5-三甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇、N-(2-((3-(4-(1H-吡唑-1-基)

苄基)-6-((4-氯苄基)(羥基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-4-羥基喹啉-2-基)氧)乙基)乙醯胺及(3-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-6-基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇。

【0016】 在本發明另一實施例中：

R^1 係吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、吡啶基、吡啶基 N-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、哌啶基、四氫哌喃基、苯基、噁唑基、異噁唑基、苯硫基、苯并噁唑基或喹啉基；其中該哌啶基、吡啶基、吡啶基 N-氧化物、咪唑基、苯基、苯硫基、苯并噁唑基及吡唑基係選擇性地經 SO_2CH_3 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)NH_2$ 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CF_3 、 Cl 、 F 、 $-CN$ 、 OCH_3 、 $N(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3OCH_3$ 、 SCH_3 、 OH 、 CO_2H 、 $CO_2C(CH_3)_3$ 或 OCH_2OCH_3 取代；並選擇性地經至多兩個獨立選自由 Cl 、 OCH_3 及 CH_3 所組成群組之額外取代基取代；且其中該三唑基、噁唑基、異噁唑基及噻唑基係選擇性地經一或兩個 CH_3 基團取代；

R^2 係 1-甲基-1,2,3-三唑基、吡啶基、吡啶基-N-氧化物、1-甲基吡唑-4-基、嘧啶-5-基、噻嗪基、吡嗪-2-基、異噁唑基、N-乙醯基哌啶基、1-H-哌啶基、N-Boc-哌啶基、N- $C_{(1-2)}$ 烷基哌啶基、噻唑-5-基、1-(3-甲氧基丙基)-咪唑-5-基,或 1- $C_{(1-2)}$ 烷基咪唑-5-基（包括 1-乙基咪唑-5-基及 1-甲基咪唑-5-基）；其中該 1- $C_{(1-2)}$ 烷基咪唑-5-基（包括 1-甲基咪唑-5-基）係選擇性地經至多兩個額外的 CH_3 基團取代，或經一選自由 SCH_3 及 Cl 所組成群組之取代基取代；且該吡啶基及吡啶基-N-氧化物係選擇性地經至多兩個獨立選自由 $C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、 OCH_3 、 CF_3 、 Cl 及 CH_3

所組成群組之取代基取代；且該噻唑-5-基及該異噁唑基係選擇性地經至多兩個 CH_3 基團取代；且該 1-甲基吡唑-4-基係選擇性地經至多兩個額外的 CH_3 基團取代；

R^3 係 H 、 OH 、 OCH_3 或 NH_2 ；

R^4 係 H 或 F ；

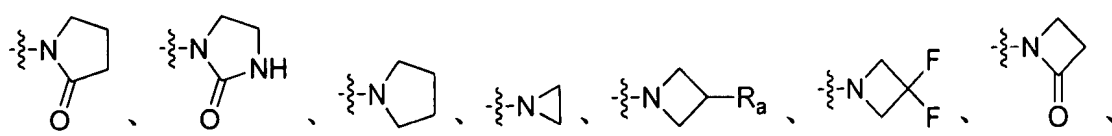
R^5 係 H 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 CF_3 、 SCH_3 、 $\text{OC}_{(1-3)}$ 烷基（包括 OCH_3 ）、 OH 、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基（包括 CH_3 ）、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{(1-2)}$ 烷基)、 $\text{N}(\text{C}_{(1-2)}$ 烷基) $_2$ 或 4-羥基哌啶基；

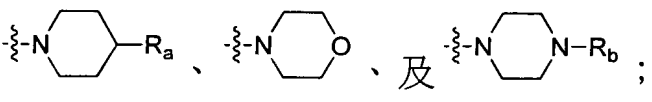
R^6 係吡啶基、苯基、苯并噻吩基或苯硫基；其中該吡啶基或苯基係選擇性地經 OCF_3 、 SO_2CH_3 、 CF_3 、 CHF_2 、咪唑-1-基、吡唑-1-基、1,2,4-三唑-1-基、 CH_3 、 OCH_3 、 Cl 、 F 或 $-\text{CN}$ 取代；

R^7 係 H 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基（包括 $\text{C}_{(1-3)}$ 烷基）、 OCH_2CF_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 CF_3 、 SCH_3 、 NA^1A^2 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$ 、 $\text{OC}_{(1-3)}$ 烷基、 OCH_2 -(1-甲基)-咪唑-2-基、咪唑-2-基、呋喃-2-基、吡唑-4-基、吡啶-3-基或嘧啶-5-基；其中該咪唑基或吡唑基係選擇性地經一個 CH_3 基團取代；

A^1 係 H 或 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基；

A^2 係 H 、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基 $\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基 OH 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{(1-2)}$ 烷基或 OCH_3 ；或 A^1 及 A^2 可與彼等相連接之氮一起形成一環，該環選自由以下所組成之群組：





R_a 係 H、F、OCH₃ 或 OH；

R_b 係 CH₃ 或苯基；

R⁸ 係 H、CH₃、OCH₃ 或 F；

R⁹ 係 H 或 F；

及其醫藥上可接受之鹽類；

惟實施例不包含(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)雙(1,2,5-三甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇、N-(2-((3-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-6-((4-氯苯基)(羥基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-4-羥基喹啉-2-基)氧)乙基)乙醯胺及(3-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-6-基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇。

【0017】 在本發明另一實施例中：

R¹ 係咪唑基、嘧啶基、三唑基、四氫哌喃基、噻唑基、吡啶基、哌啶基、苯基或噁唑基；其中該哌啶基、吡啶基、咪唑基及苯基係選擇性地經 SO₂CH₃、C(O)CH₃、CH₃、CF₃、Cl、F、-CN、OCH₃ 或 N(CH₃)₂ 取代；並選擇性地經至多一個獨立選自 Cl、OCH₃ 及 CH₃ 的額外基團取代；且其中該三唑基、噁唑基及噻唑基係選擇性地經一或兩個 CH₃ 基團取代；

R² 係 1-甲基-1,2,3-三唑-5-基、吡啶-3-基、1-甲基吡唑-4-基、噻唑-5-基、N-乙醯基哌啶-4-基、1,2-二甲基咪唑-5-基或 1-甲基咪唑-5-基；

R³ 係 OH；

R^4 為 H ；

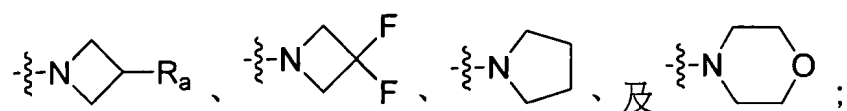
R^5 係 H、Cl、-CN、 CF_3 、 CH_3 、OH、 $N(CH_3)OCH_3$ 或 OCH_3 ；

R^6 係吡啶基、苯基、苯并噻吩基或苯硫基；其中該吡啶基或苯基係選擇性地經吡啶-1-基、1,2,4-三唑-1-基、 CF_3 、 OCH_3 、 SO_2CH_3 、Cl、F 或 -CN 取代；

R^7 係 Cl、-CN、 CF_3 、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 NA^1A^2 、 $C(O)NHCH_3$ 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、1-甲基咪唑-2-基、1-甲基吡啶-4-基或 $OC_{(1-2)}$ 烷基；

A^1 係 $C_{(1-2)}$ 烷基；

A^2 係 $C_{(1-2)}$ 烷基、 $CH_2CH_2OCH_3$ 或 OCH_3 ；或 A^1 及 A^2 可與彼等相連接之氮一起形成一環，該環選自由以下所組成之群組：



R_a 係 OH、 OCH_3 、F ；

R^8 係 H、 CH_3 、 OCH_3 或 F ；

R^9 係 H ；

與其醫藥上可接受的鹽類。

【0018】 在本發明另一實施例中：

R^1 係咪唑基、三唑基、噻唑基、吡啶基、哌啶基、苯基或噁唑基；其中該哌啶基、吡啶基、咪唑基及苯基係選擇性地經 $C(O)CH_3$ 、 CH_3 、 CF_3 、Cl、F、-CN、 OCH_3 或 $N(CH_3)_2$ 取代；並選擇性地經至多一個獨立選自 Cl、 OCH_3 及 CH_3 的額外基團取

代；且其中該三唑基、噁唑基及噻唑基係選擇性地經一或兩個 CH_3 基團取代；

R^2 係 1-甲基-1,2,3-三唑-5-基、吡啶-3-基、1-甲基吡啶-4-基、噻唑-5-基、N-乙醯基哌啶-4-基、1,2-二甲基咪唑-5-基或 1-甲基咪唑-5-基；

R^3 係 OH；

R^4 為 H；

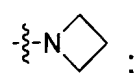
R^5 係 H、Cl、-CN、 CF_3 、 CH_3 或 OCH_3 ；

R^6 係苯基、噻吩-2-基或苯并噻吩-2-基；其中該苯基係選擇性地經吡啶-1-基、1,2,4-三唑-1-基、 OCH_3 、 SO_2CH_3 、Cl、F、 CF_3 或 -CN 取代；

R^7 係 Cl、-CN、 CH_3 、 NA^1A^2 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 或 $\text{OC}_{(1-2)}\text{烷基}$ ；

A^1 係 $\text{C}_{(1-2)}\text{烷基}$ ；

A^2 係 $\text{C}_{(1-2)}\text{烷基}$ 或 OCH_3 ；或 A^1 及 A^2 可與彼等相連接之氮一起形成一環，該環係：

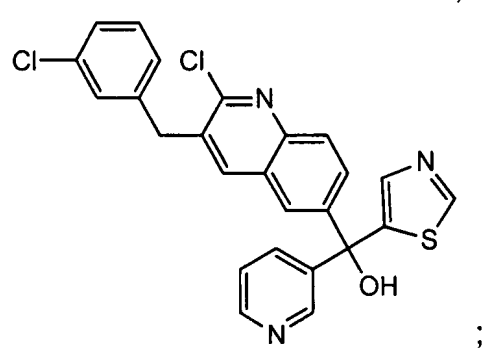
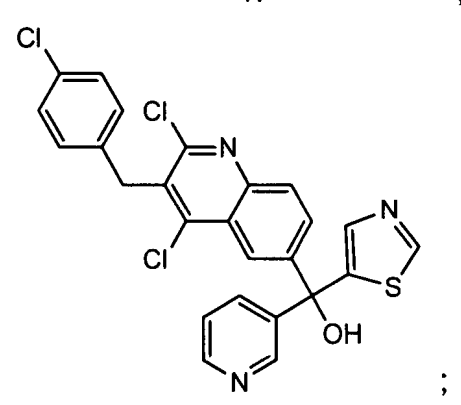
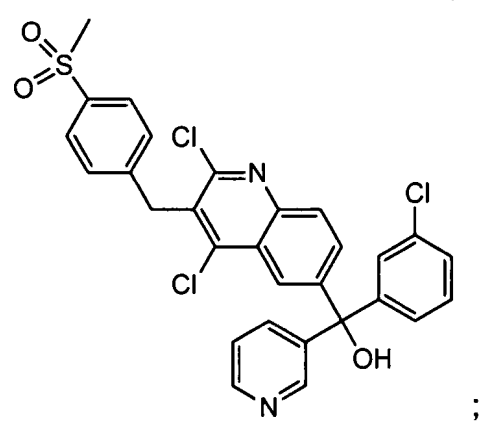
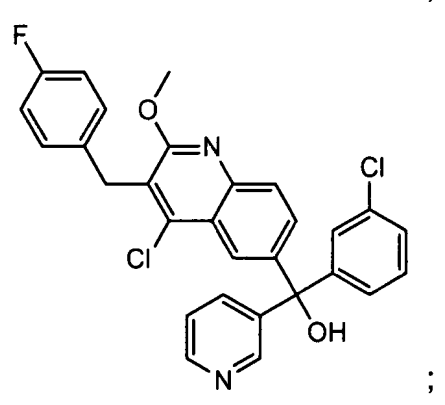
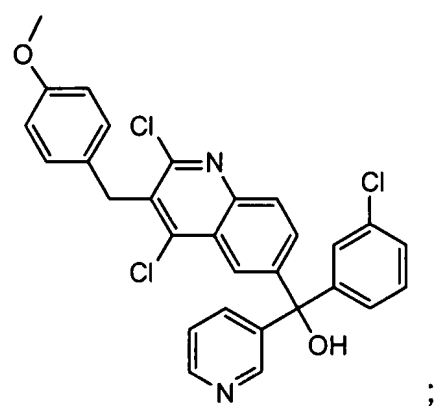
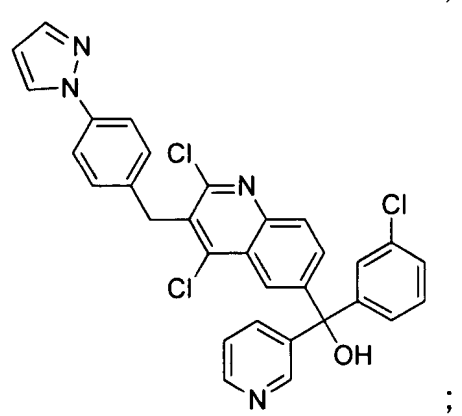
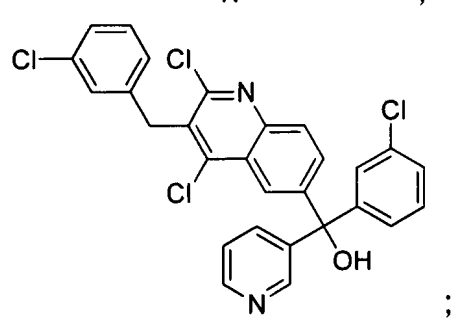
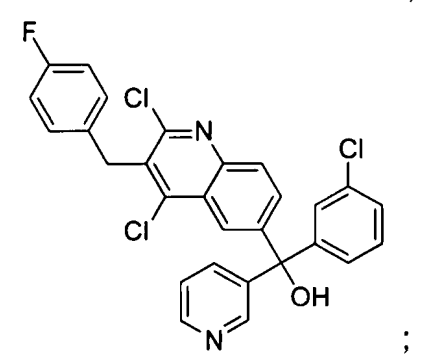
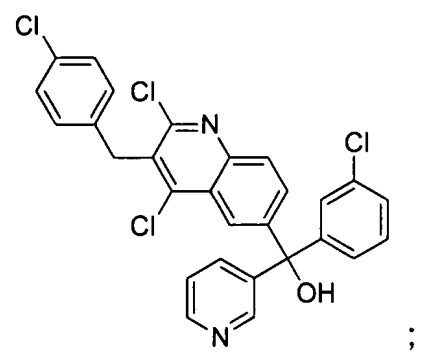
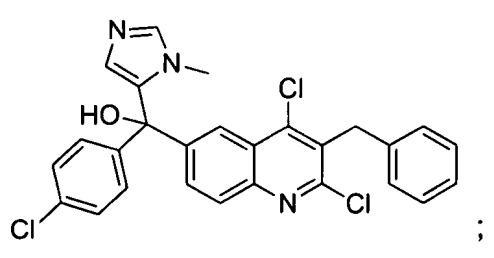


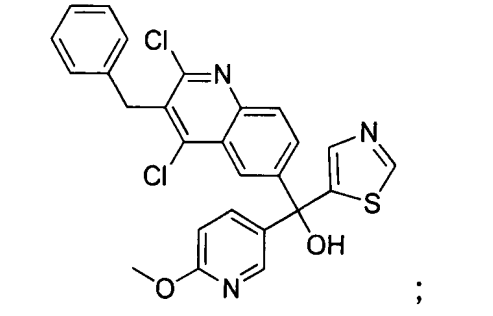
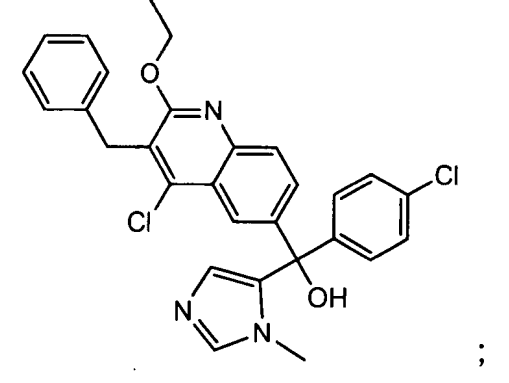
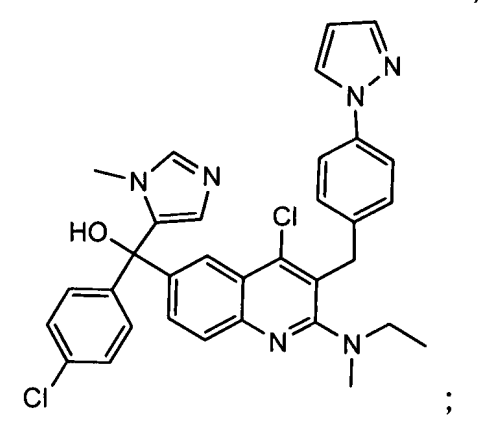
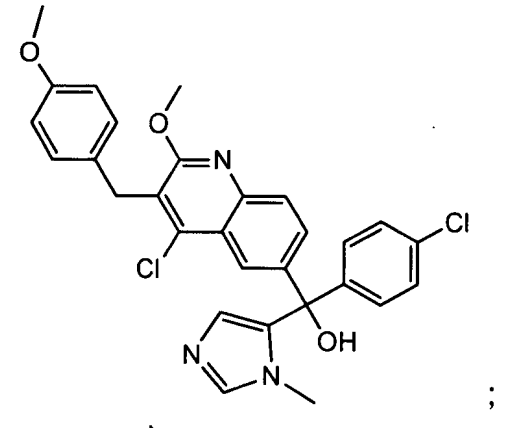
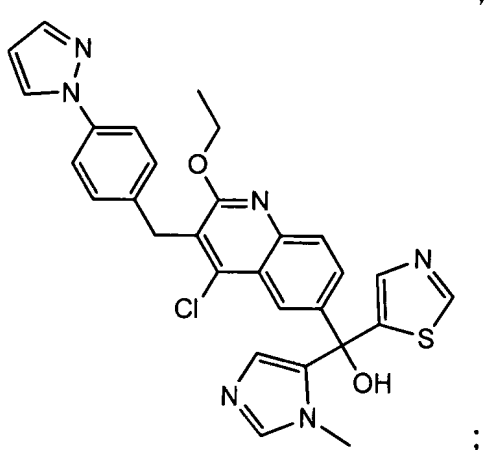
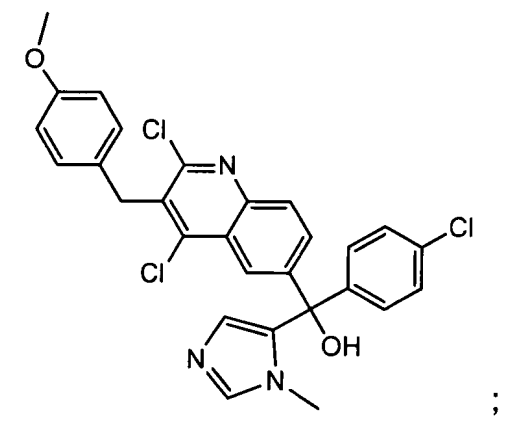
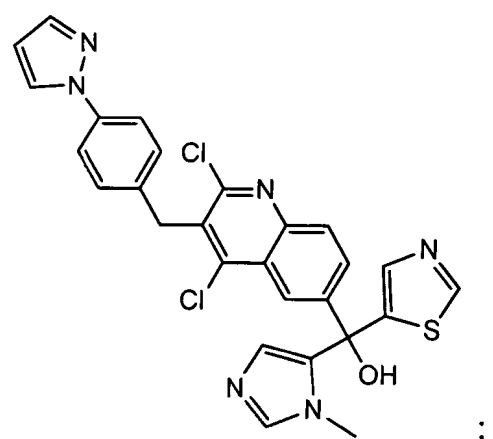
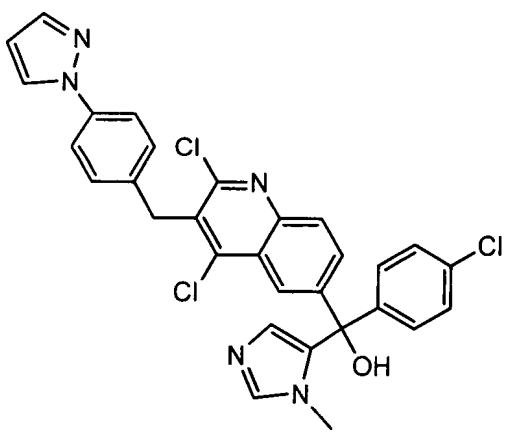
R^8 係 H、 CH_3 、 OCH_3 或 F；

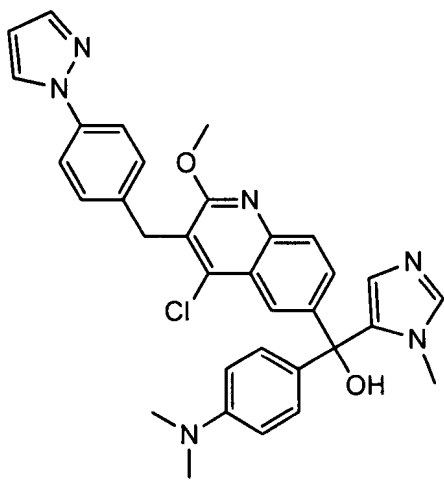
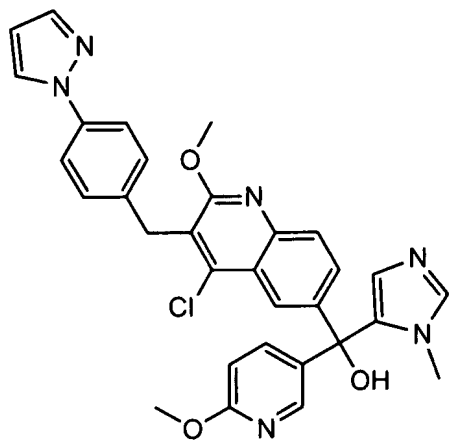
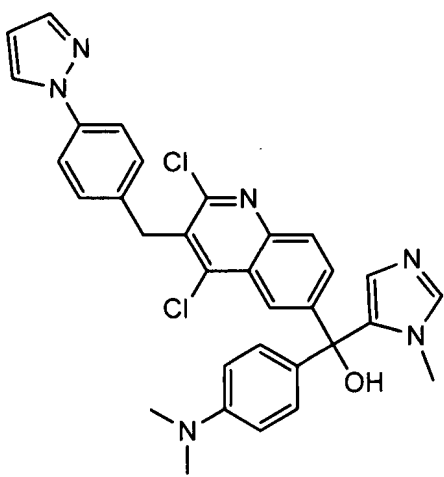
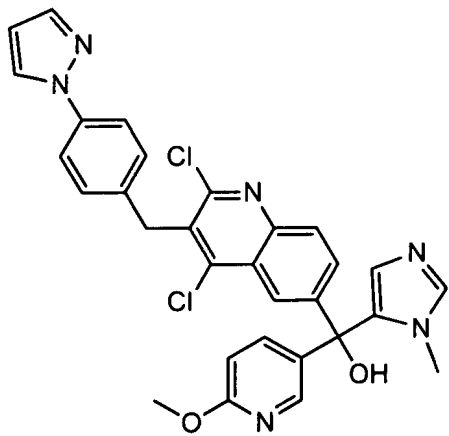
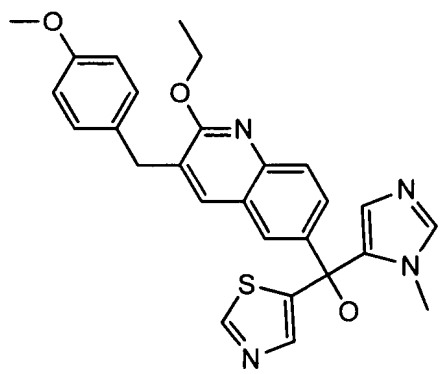
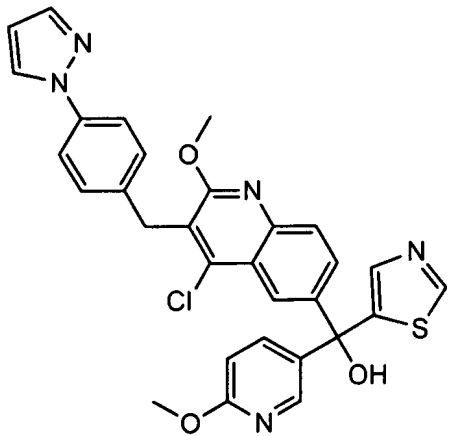
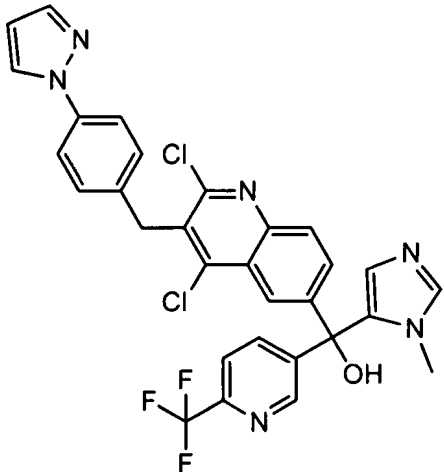
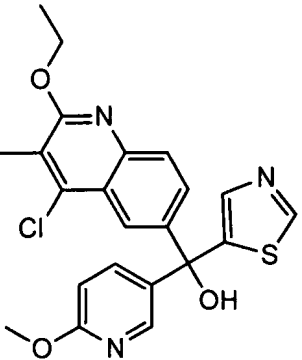
R^9 係 H；

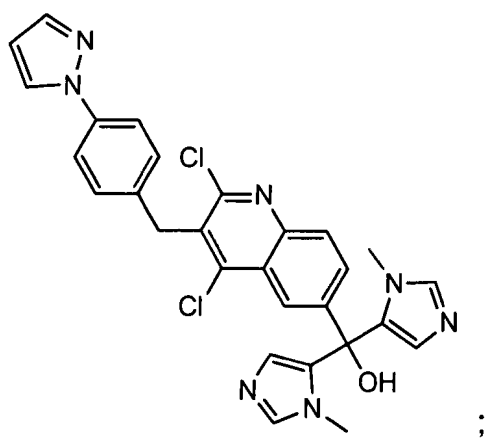
及其醫藥上可接受的鹽類。

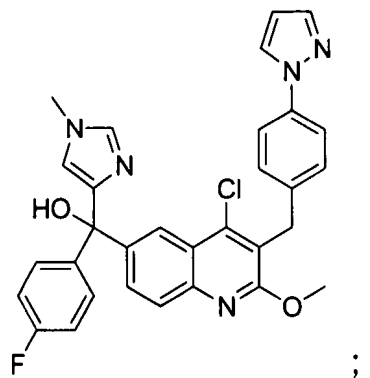
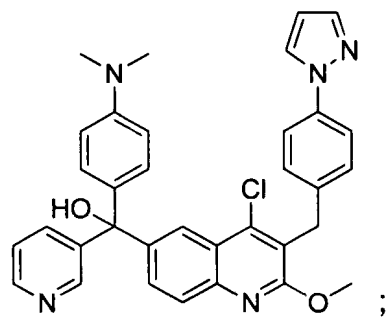
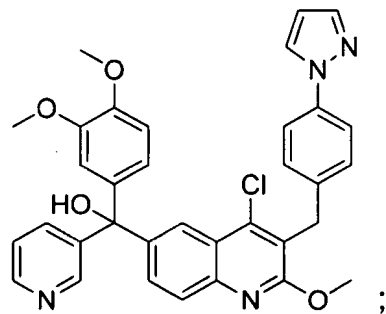
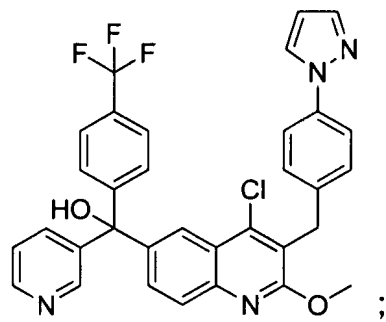
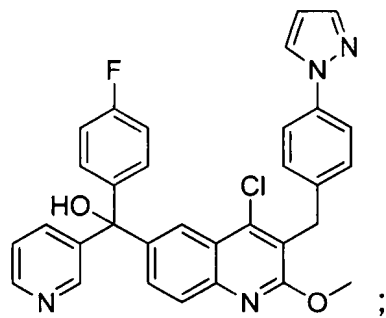
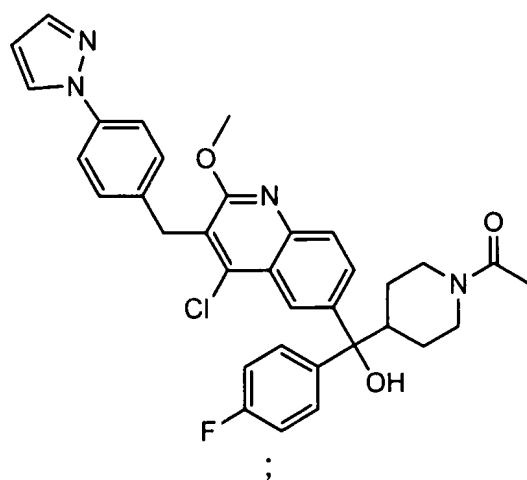
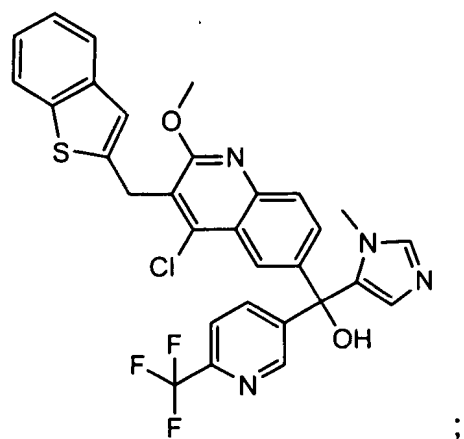
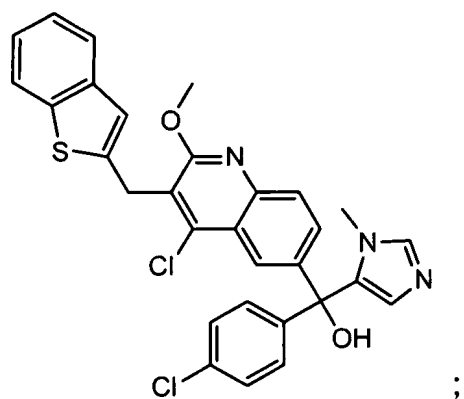
【0019】 本發明之另一實施例為一化合物，該化合物係選自由以下所組成之群組：

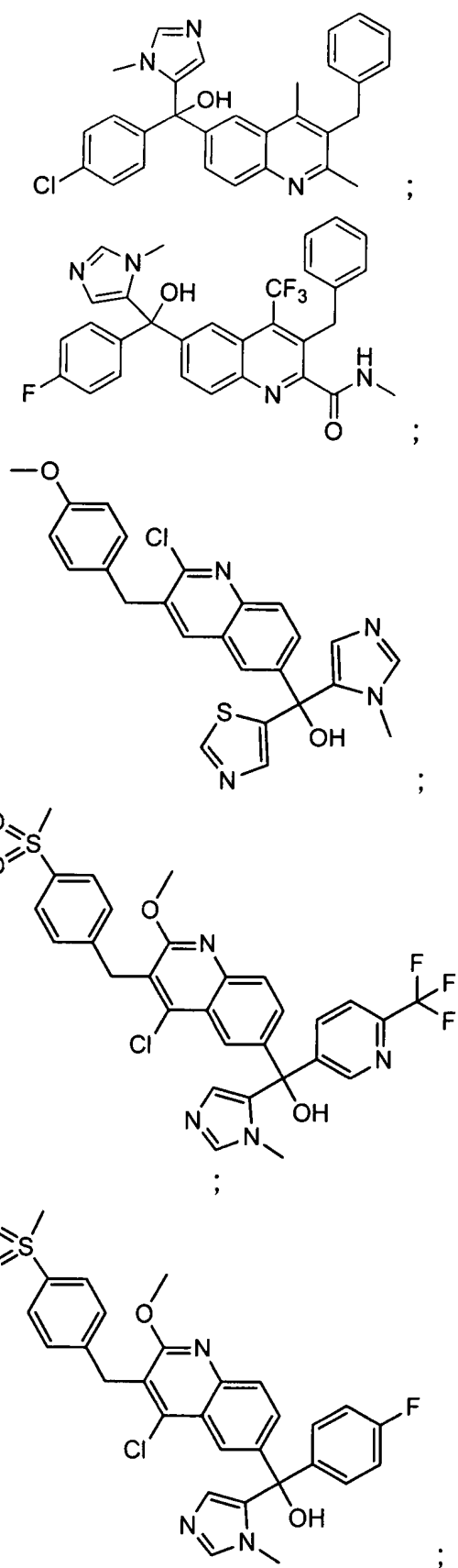


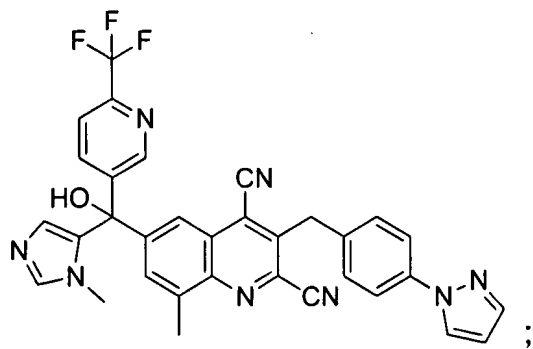
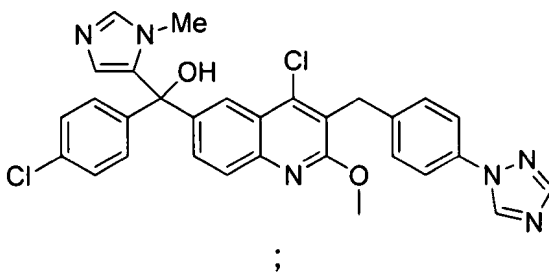
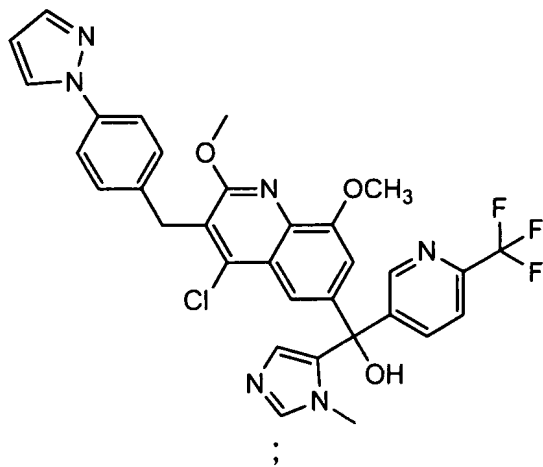
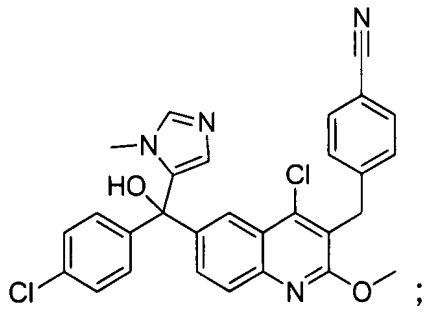
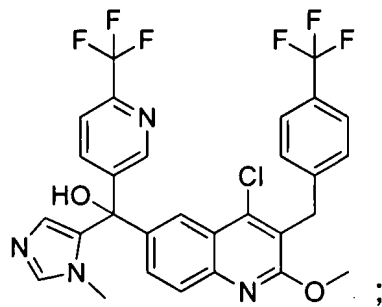
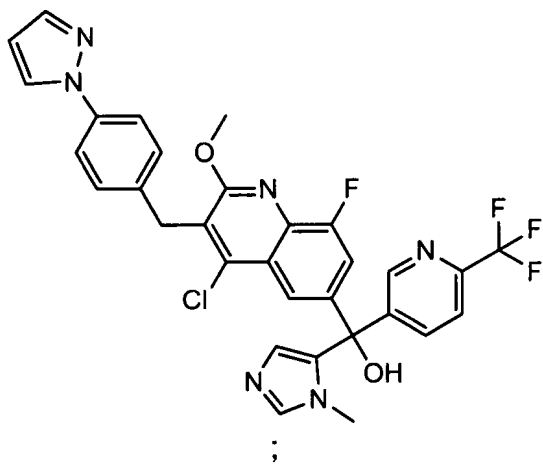
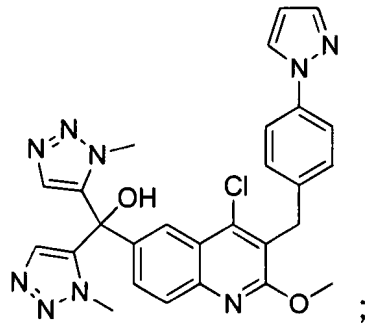
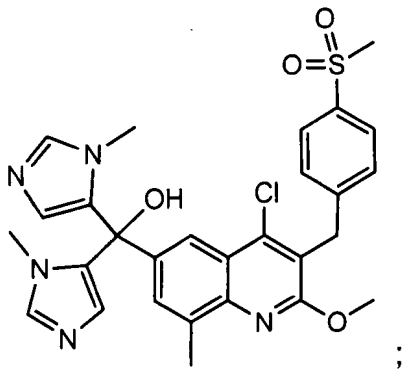
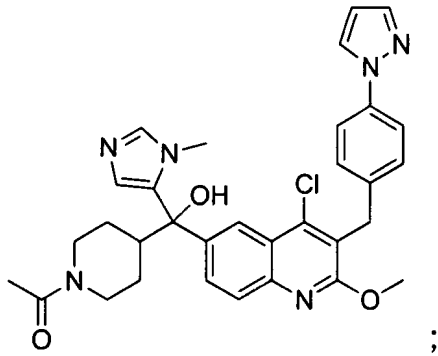
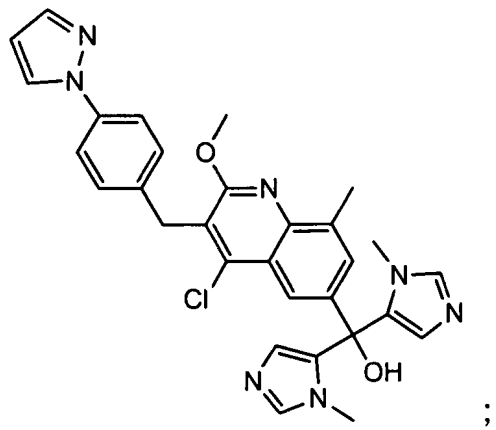


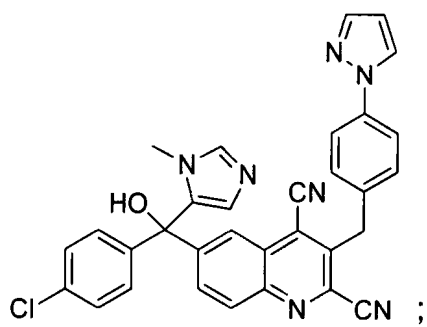


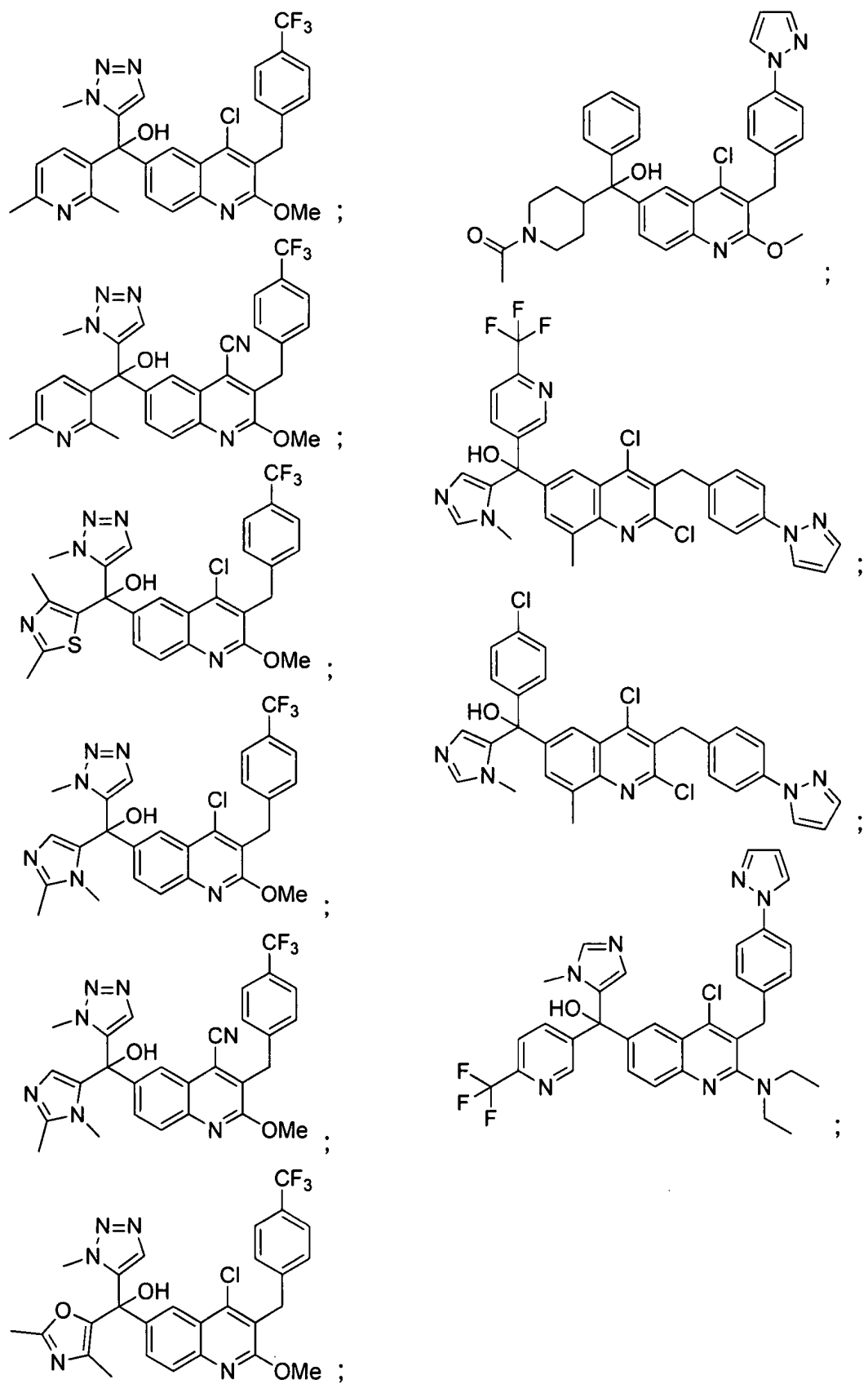






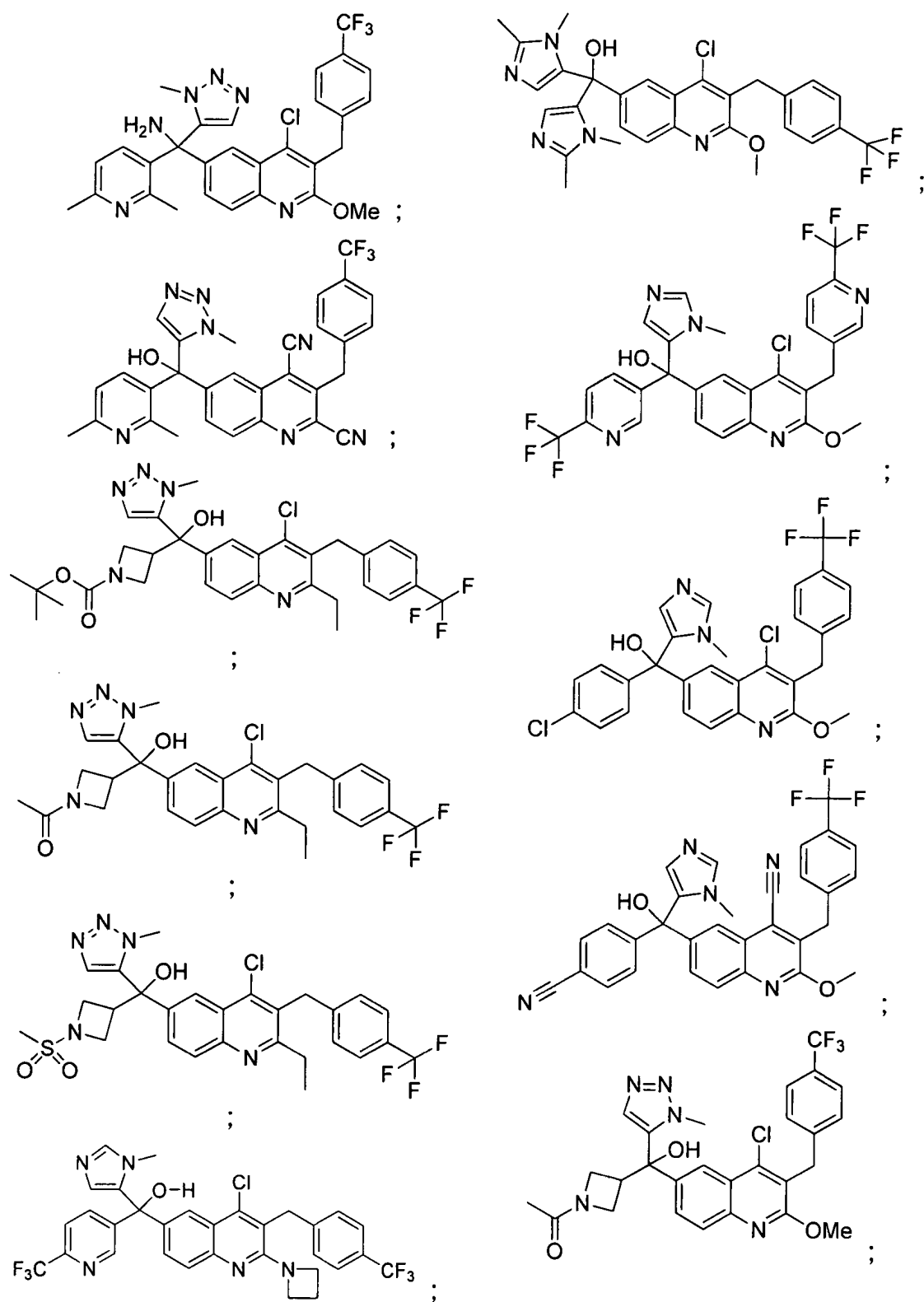






及其醫藥上可接受的鹽類。

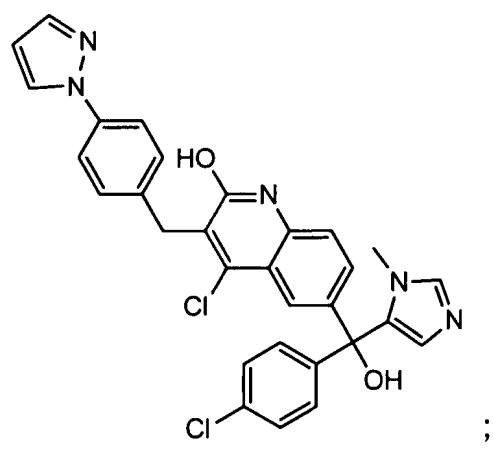
【0020】 本發明之另一實施例為一化合物，該化合物係選自由以下所組成之群組：



及其醫藥上可接受的鹽類。

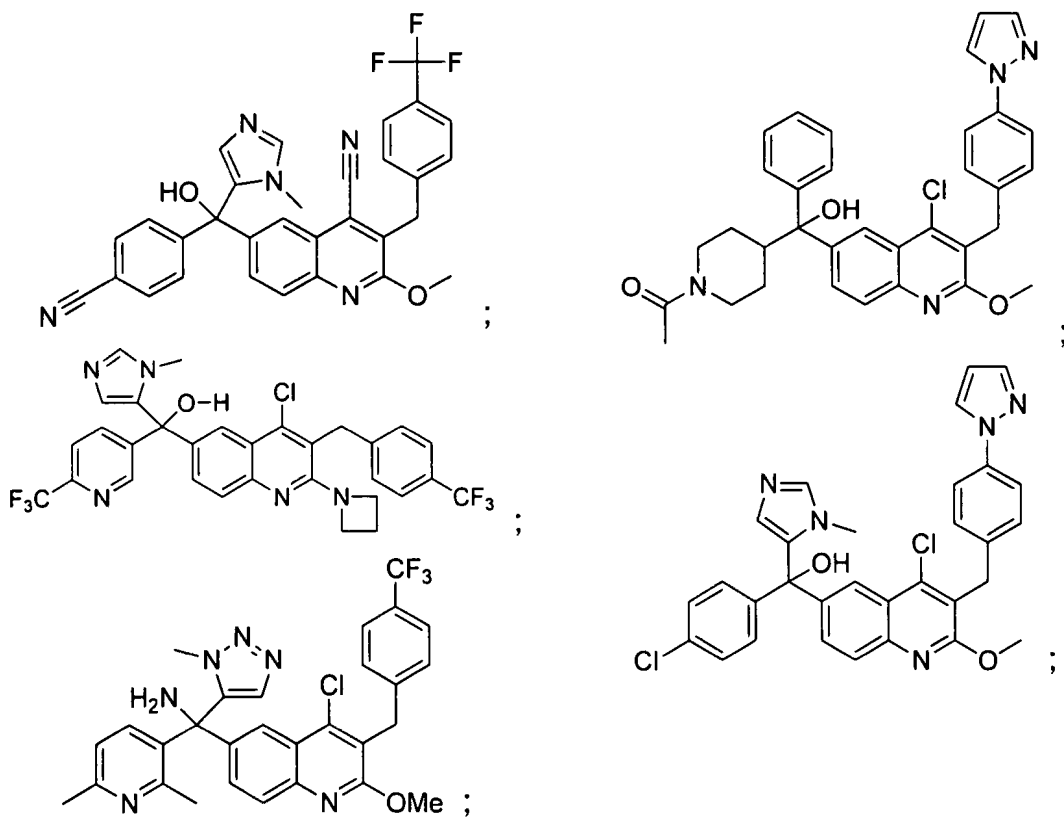
【0021】 本發明之另一實施例係前述兩個實施例結合的總和。

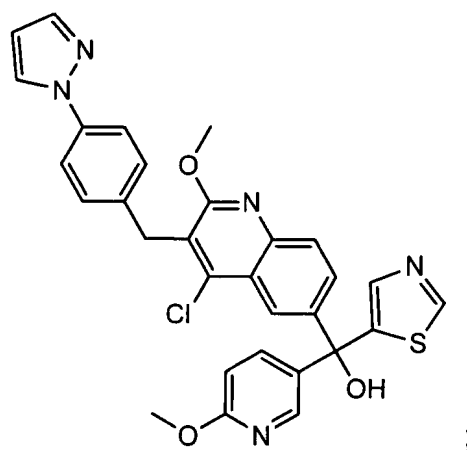
【0022】 本發明之另一實施例包含一化合物，其係

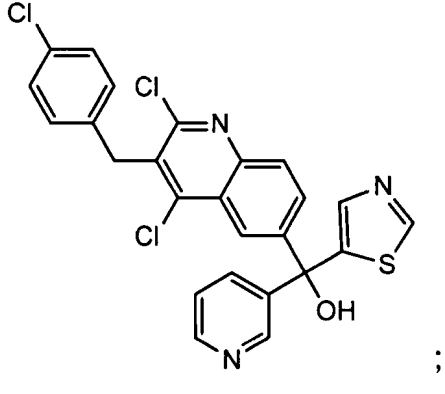
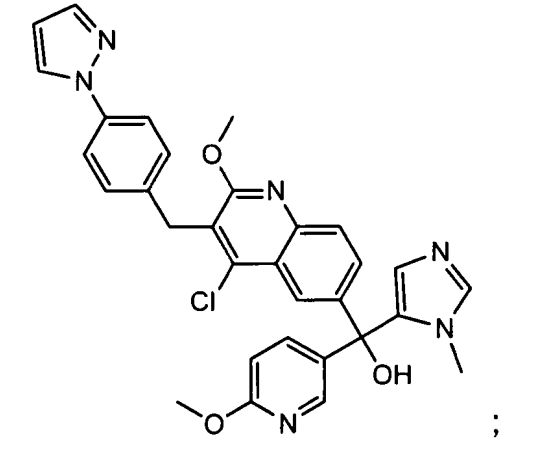
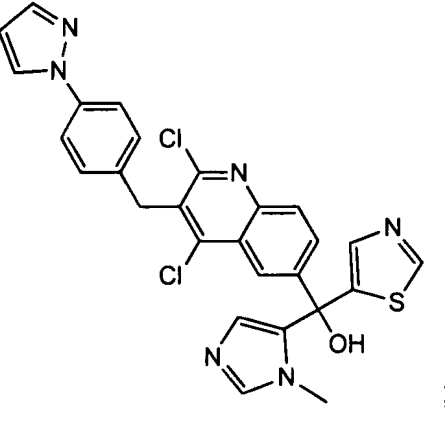
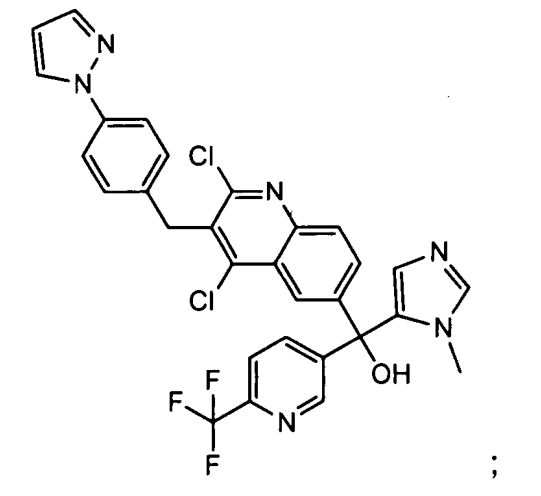
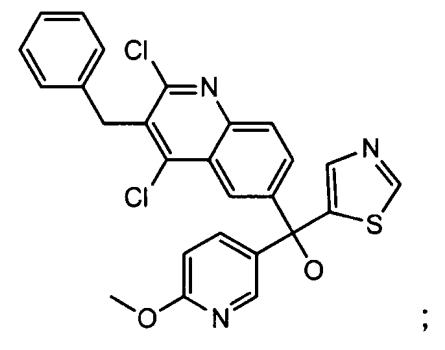
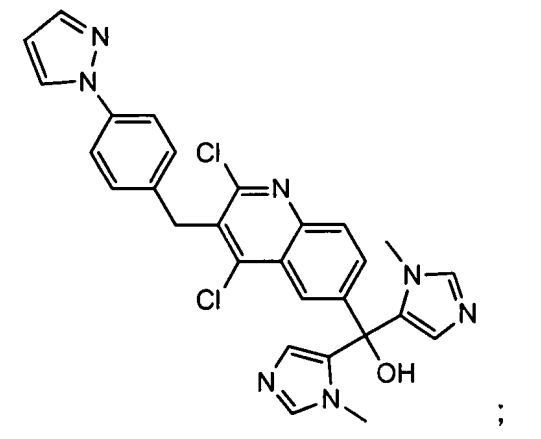
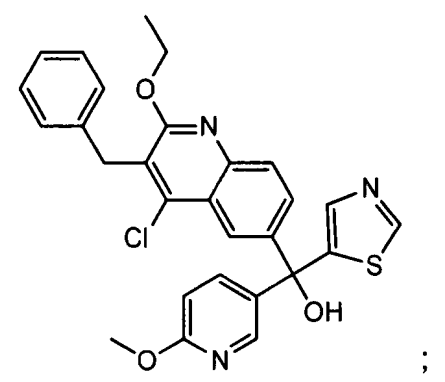
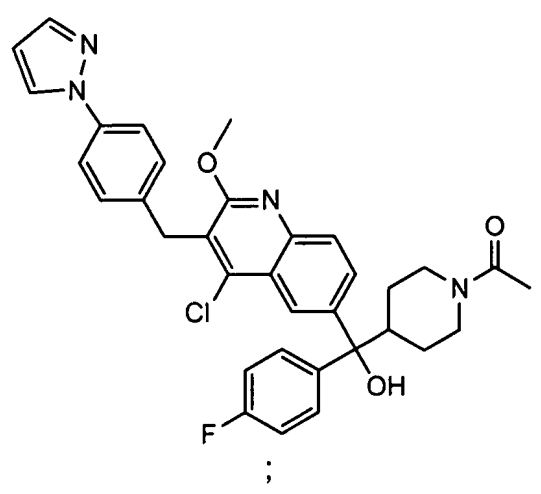


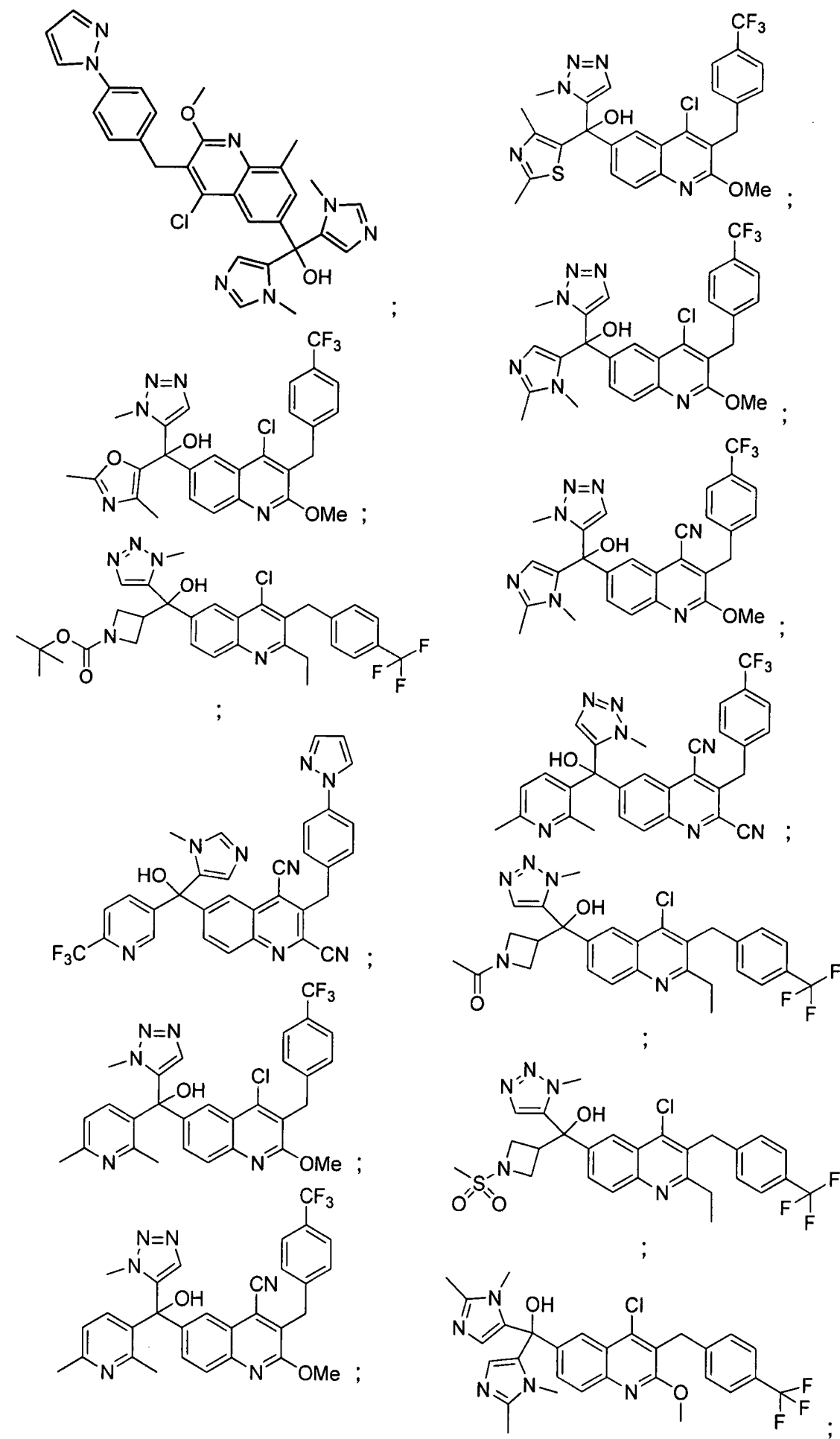
及其醫藥上可接受的鹽類。

【0023】 本發明之另一實施例為一化合物，該化合物係選自由以下所組成之群組：



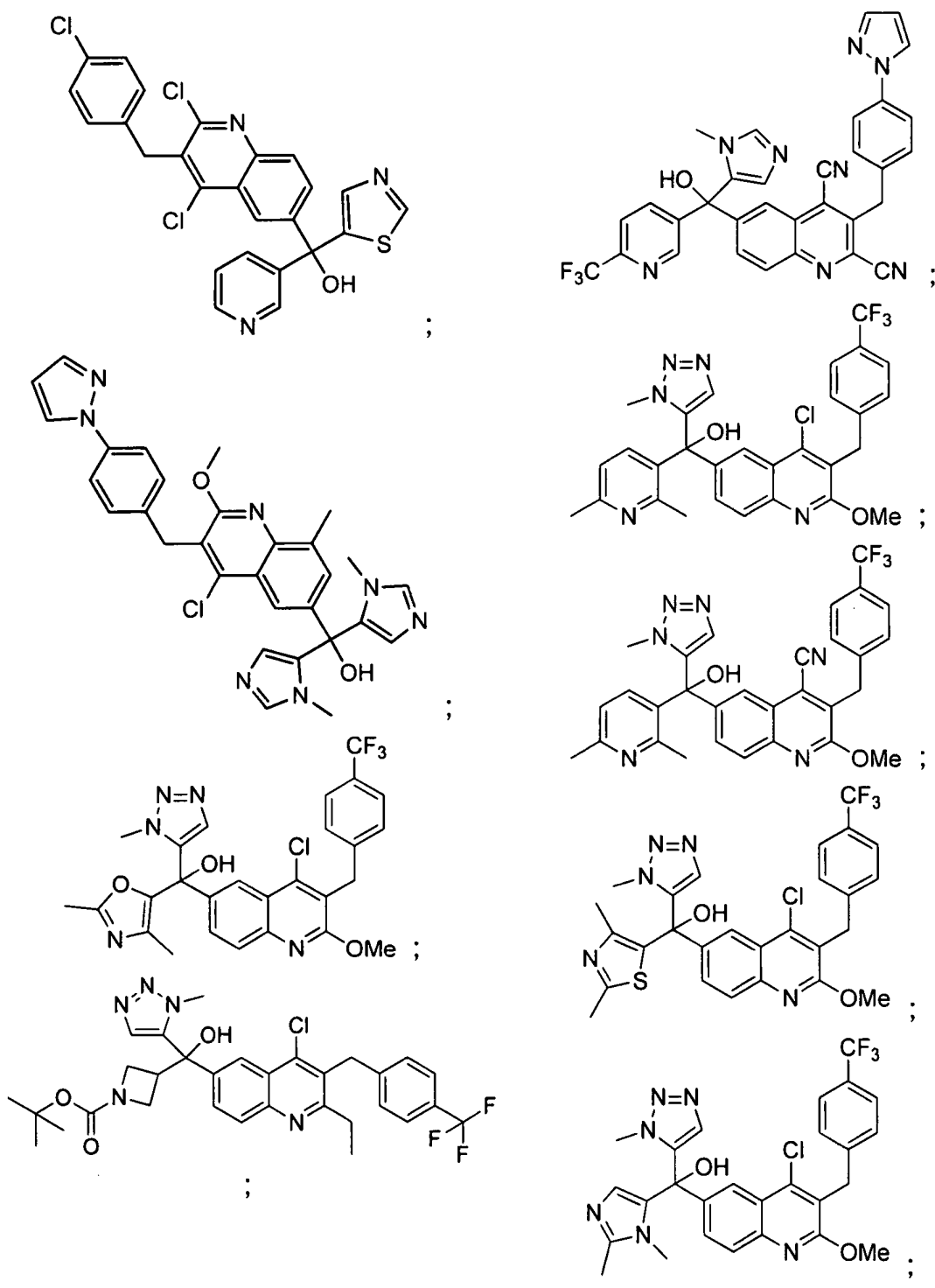


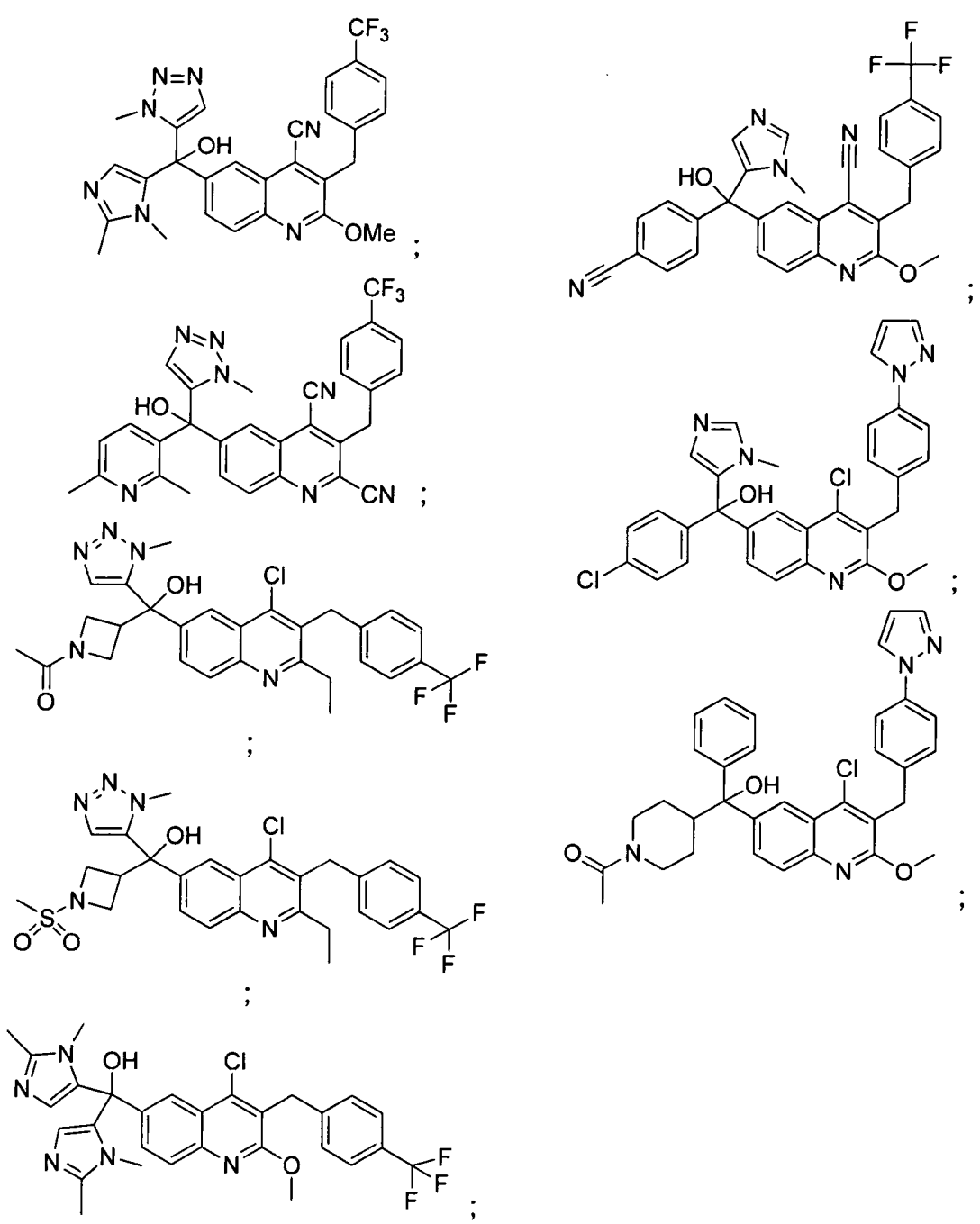




及其醫藥上可接受的鹽類。

【0024】 本發明之另一實施例為一化合物，該化合物係選自由以下所組成之群組：





及其醫藥上可接受的鹽類。

【0025】 在本發明之另一實施例中：

R¹ 係苯基，吡啶基，1-甲基咪唑-5-基，1-甲基-1,2,3 三唑-5-基，2,4-二甲基噁唑基或噻唑基，其中該苯基係選擇性地經-CN 或 Cl 取代；其中該吡啶基係選擇性地經至多兩個 CH₃ 基團或一個 CF₃ 基團

取代；其中該 1-甲基咪唑-5-基係選擇性地經一額外的甲基基團取代；
且其中該噻唑基係選擇性地經至多兩個 CH_3 基團取代；

R^2 係 N-乙醯基哌啶基，N-乙醯基吡啶-3-基，N-甲磺醯基吡啶-3-基，N-Boc-吡啶-3-基，吡啶基，1-甲基-1,2,3 三唑-5-基或 1-甲基咪唑-5-基，其中該 1-甲基咪唑-5-基係選擇性地經一額外的甲基基團取代；

R^3 係 OH

R^4 係 H

R^5 係 Cl、-CN 或 OCH_3 ；

R^6 為苯基；其中該苯基係經吡啶基、Cl 或 CF_3 取代；

R^7 係 Cl、-CN、 CH_2CH_3 或 OCH_3 ；

R^8 係 H 或 CH_3 ；

R^9 係 H；

及其醫藥上可接受之鹽類；

在本發明另一實施例中：

R^1 係苯基，吡啶基，1-甲基咪唑-5-基，1-甲基-1,2,3 三唑-5-基，2,4-二甲基噁唑基或噻唑基，其中該苯基係選擇性地經-CN 或 Cl 取代；其中該吡啶基係選擇性地經至多兩個 CH_3 基團或一個 CF_3 基團取代；其中該 1-甲基咪唑-5-基係選擇性地經一額外的甲基基團取代；且其中該噻唑基係選擇性地經至多兩個 CH_3 基團取代；

R^2 係吡啶基、1-甲基-1,2,3 三唑-5-基或 1-甲基咪唑-5-基，其中該 1-甲基咪唑-5-基係選擇性地經一額外的甲基基團取代；

R^3 係 OH

R^4 係 H

R^5 係 Cl、-CN 或 OCH_3 ；

R^6 係苯基；其中該苯基係經吡啶基、Cl 或 CF_3 取代；

R^7 係 Cl、-CN、 CH_2CH_3 或 OCH_3 ；

R^8 係 H 或 CH_3 ；

R^9 係 H；

及其醫藥上可接受之鹽類；

在本發明另一實施例中：

R^1 係苯基，吡啶基，1-甲基咪唑-5-基，1-甲基-1,2,3 三唑-5-基，2,4-二甲基噁唑基或噻唑基，其中該苯基係選擇性地經-CN 或 Cl 取代；其中該吡啶基係選擇性地經至多兩個 CH_3 基團或一個 CF_3 基團取代；其中該 1-甲基咪唑-5-基係選擇性地經一額外的甲基基團取代；且其中該噻唑基係選擇性地經至多兩個 CH_3 基團取代；

R^2 係吡啶基、1-甲基-1,2,3 三唑-5-基或 1-甲基咪唑-5-基，其中該 1-甲基咪唑-5-基係選擇性地經一額外的甲基基團取代；

R^3 係 OH

R^4 係 H

R^5 係 Cl、-CN 或 OCH_3 ；

R^6 為苯基；其中該苯基係經吡啶基、Cl 或 CF_3 取代；

R^7 係 Cl、-CN 或 CH_2CH_3 ；

R^8 係 H 或 CH_3 ；

R^9 係 H；

及其醫藥上可接受之鹽類；

在本發明另一實施例中：

R^1 係苯基，吡啶基，1-甲基咪唑-5-基，1-甲基-1,2,3 三唑-5-基，2,4-二甲基噁唑基或噻唑基，其中該苯基係選擇性地經-CN 或 Cl 取代；其中該吡啶基係選擇性地經至多兩個 CH_3 基團或一個 CF_3 基團取代；其中該 1-甲基咪唑-5-基係選擇性地經一額外的甲基基團取代；且其中該噻唑基係選擇性地經至多兩個 CH_3 基團取代；

R^2 係 N-乙醯基哌啶基、N-乙醯基吡啶-3-基、N-甲磺醯基吡啶-3-基或 N-Boc-吡啶-3-基；

R^3 係 OH

R^4 為 H

R^5 係 Cl、-CN 或 OCH_3 ；

R^6 為苯基；其中該苯基係經吡啶基、Cl 或 CF_3 取代；

R^7 係 Cl、-CN 或 CH_2CH_3 ；

R^8 係 H 或 CH_3 ；

R^9 係 H；

及其醫藥上可接受之鹽類；

在本發明另一實施例中：

R^1 係苯基吡啶基，1-甲基咪唑-5-基，1-甲基-1,2,3 三唑-5-基，2,4-二甲基噁唑基或噻唑基，其中該苯基係選擇性地經-CN 或 Cl 取代；其中該吡啶基係選擇性地經至多兩個 CH_3 基團或一個 CF_3 基團

取代；其中該 1-甲基咪唑-5-基係選擇性地經一額外的甲基基團取代；
且其中該噻唑基係選擇性地經至多兩個 CH_3 基團取代；

R^2 係 N-乙醯基哌啶基、N-乙醯基吡啶-3-基、N-甲磺醯基吡啶-3-基或 N-Boc-吡啶-3-基；

R^3 係 OH

R^4 係 H

R^5 係 Cl、-CN 或 OCH_3 ；

R^6 為苯基；其中該苯基係經吡啶基、Cl 或 CF_3 取代；

R^7 係 Cl、-CN、 CH_2CH_3 或 OCH_3 ；

R^8 係 H 或 CH_3 ；

R^9 係 H；

及其醫藥上可接受之鹽類；

本發明之另一實施例包含一式 I 化合物及一醫藥上可接受之載體。

【0026】 本發明亦提供一種預防、治療或改善由 ROR1T 媒介之發炎症候群、病症或疾病的方法，包含向一有需要之對象投予一有效量之式 I 化合物或其各型式、組成物或藥劑。

【0027】 本發明提供一種預防、治療或改善症候群、病症或疾病的方法，其中該症候群、病症或疾病係選自由以下所組成之群組：眼科疾病、葡萄膜炎、動脈粥狀硬化、類風濕性關節炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、異位性皮膚炎、多發性硬化症、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、僵直性脊椎炎、腎炎、器官移植排斥反應、肺纖維化、囊腫性纖維化 (cystic fibrosis)、腎功能不全、糖尿病及糖尿病併發

症、糖尿病腎病變、糖尿病視網膜病變、糖尿病性視網膜炎、糖尿病微血管病變、結核病、慢性阻塞性肺部疾病、類肉瘤病、侵染性葡萄球菌感染、白內障手術後發炎、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、慢性蕁麻疹、全身性紅斑狼瘡、氣喘、過敏性氣喘、抗類固醇氣喘、嗜中性白血球性氣喘、牙周病、牙周炎、齒齦炎、牙齦疾病、舒張性心肌病（diastolic cardiomyopathies）、心肌梗塞、心肌炎、慢性心衰竭、血管狹窄、再狹窄、再灌注性疾病、腎小球性腎炎、固態腫瘤和癌症、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、惡性骨髓瘤、霍奇金氏病及膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、肺癌、前列腺癌或胃癌，包含向有需要之對象投予一有效量的式 I 化合物或其各型式、組成物或藥劑。

【0028】 本發明提供一種治療或改善症候群、病症或疾病的方法，其中該症候群、病症或疾病係選自由以下所組成之群組：類風濕性關節炎、牛皮癬、慢性阻塞性肺部疾病、牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎、克隆氏病及潰瘍性結腸炎。

【0029】 本發明提供一種治療或改善症候群、病症或疾病的方法，其中該症候群、病症或疾病係選自由以下所組成之群組：類風濕性關節炎、牛皮癬、慢性阻塞性肺部疾病、牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎、克隆氏病及潰瘍性結腸炎，包含向有需要之對象投予一有效量的式 I 化合物或其各型式、組成物或藥劑。

【0030】 本發明提供一種治療或改善症候群、病症或疾病的方法，其中該症候群、病症或疾病係選自由以下所組成之群組：類風

濕性關節炎、牛皮癬、慢性阻塞性肺部疾病、牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎、克隆氏病、嗜中性白血球性氣喘、抗類固醇氣喘、多發性硬化症、全身性紅斑狼瘡及潰瘍性結腸炎，包含向有需要之對象投予一有效量的式 I 化合物或其各型式、組成物或藥劑。

【0031】 本發明提供一種治療或改善症候群、病症或疾病的方法，其中該症候群、病症或疾病係選自由以下所組成之群組：類風濕性關節炎及牛皮癬，包含向有需要之對象投予一有效量的式 I 化合物或其各型式、組成物或藥劑。

【0032】 本發明提供一種在有需要之對象中治療或改善症候群、病症或疾病的方法，包含向該對象投予一有效量的式 I 化合物或其組成物或藥劑，並與一或多種抗發炎劑或免疫抑制劑形成組合療法，其中該症候群、病症或疾病係選自由以下所組成之群組：類風濕性關節炎及牛皮癬。

【0033】 本發明提供一種治療或改善症候群、病症或疾病的方法，其中該症候群、病症或疾病係類風濕性關節炎，包含向有需要之對象投予一有效量的式 I 化合物或其各型式、組成物或藥劑。

【0034】 本發明提供一種治療或改善症候群、病症或疾病的方法，其中該症候群、病症或疾病係牛皮癬，包含向有需要之對象投予一有效量的式 I 化合物或其各型式、組成物或藥劑。

【0035】 本發明提供一種治療或改善症候群、病症或疾病的方法，其中該症候群、病症或疾病係慢性阻塞性肺部疾病，包含向有

需要之對象投予一有效量的式 I 化合物或其各型式、組成物或藥劑。

【0036】 本發明提供一種治療或改善症候群、病症或疾病的方法，其中該症候群、病症或疾病係牛皮癬性關節炎，包含向有需要之對象投予一有效量的式 I 化合物或其各型式、組成物或藥劑。

【0037】 本發明提供一種治療或改善症候群、病症或疾病的方法，其中該症候群、病症或疾病係僵直性脊椎炎，包含向有需要之對象投予一有效量的式 I 化合物或其各型式、組成物或藥劑。

【0038】 本發明提供一種治療或改善症候群、病症或疾病的方法，其中該症候群、病症或疾病係克隆氏病，包含向有需要之對象投予一有效量的式 I 化合物或其各型式、組成物或藥劑。

【0039】 本發明提供一種治療或改善症候群、病症或疾病的方法，其中該症候群、病症或疾病係潰瘍性結腸炎，包含向有需要之對象投予一有效量的式 I 化合物或其各型式、組成物或藥劑。

【0040】 本發明提供一種治療或改善症候群、病症或疾病的方法，其中該症候群、病症或疾病係嗜中性白血球性氣喘，包含向有需要之對象投予一有效量的式 I 化合物或其各型式、組成物或藥劑。

【0041】 本發明提供一種治療或改善症候群、病症或疾病的方法，其中該症候群、病症或疾病係抗類固醇氣喘，包含向有需要之對象投予一有效量的式 I 化合物或其各型式、組成物或藥劑。

【0042】 本發明提供一種治療或改善症候群、病症或疾病的方法，其中該症候群、病症或疾病係多發性硬化症，包含向有需要之對象投予一有效量的式 I 化合物或其各型式、組成物或藥劑。

【0043】 本發明提供一種治療或改善症候群、病症或疾病的方法，其中該症候群、病症或疾病係全身性紅斑狼瘡，包含向有需要之對象投予一有效量的式 I 化合物或其各型式、組成物或藥劑。

【0044】 本發明亦關於投予一有效量的至少一式 I 化合物來調節哺乳動物中 ROR γ t 活性的方法。

【0045】 本發明提供一種治療或改善症候群、病症或疾病的方法，其中該症候群、病症或疾病係選自由以下所組成之群組：發炎性腸道疾病 (inflammatory bowel diseases)、類風濕性關節炎、牛皮癬、慢性阻塞性肺部疾病、牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎、嗜中性白血球性氣、抗類固醇氣喘、多發性硬化症及全身性紅斑狼瘡，包含向有需要之對象投予一有效量的式 I 化合物或其各型式、組成物或藥劑。

【0046】 本發明提供一種治療或改善發炎性腸道疾病的方法，其中該發炎性腸道疾病係克隆氏病，包含向有需要之對象投予一有效量的式 I 化合物或其各型式、組成物或藥劑。

【0047】 本發明提供一種治療或改善發炎性腸道疾病的方法，其中該發炎性腸道疾病係潰瘍性結腸炎，包含向有需要之對象投予一有效量的式 I 化合物或其各型式、組成物或藥劑。

定義

【0048】 本發明的方法中之術語「投予」，係指一種藉由使用式 I 化合物或其各型式、組成物或藥劑以治療地或預防地預防、治療或改善如本文所述之症候群、病症或疾病的方法。這類方法包括在療法期間或同時於組合物型式下，在不同的時間下投與有效量的所述化合物、化合物型式、其組成物或藥物。本發明的方法可知道包括所有已知的治療處理方式。

【0049】 術語「對象」意指一病患，其可能為動物，典型地為哺乳動物，典型地為人類，其為治療、觀察或實驗的對象並有危險（或易感於）發展一與異常 ROR γ t 表達或 ROR γ t 過度表達有關的症候群、病症或疾病，或具有伴隨著與異常 ROR γ t 表達或 ROR γ t 過度表達有關的症候群、病症或疾病的發炎狀態的病患。

【0050】 術語「有效量」意指在組織系統、動物或人類中，引發生物或醫學反應之活性化合物或藥劑的量，其為研究者、獸醫師、醫師或其他的臨床師所尋求，其包括預防、治療或改善欲治療之症候群、病症或疾病的症狀。

【0051】 在此所述，術語「組成物」涵蓋包含特定含量之特定成分的產品，以及由特定含量之特定成分的混合物所直接或間接形成之產品。

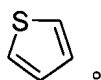
【0052】 術語「烷基」，指的是線性和支鏈兩者之自由基，最高有 12 個碳原子，較佳為 6 個碳原子，除非另有說明，其包括但不限於甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基、三級

丁基、戊基、異戊基、己基、異己基、庚基、辛基、2,2,4 三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基和十二烷基。任何烷基可選擇性地經一個 OCH_3 、一個 OH 或至多兩個氟原子取代。

【0053】 術語「 $\text{C}_{(a-b)}$ 」(其中 a 與 b 為整數，意指一指定數目的碳原子)，係指烷基、烯基、炔基、烷氧基、環烷基自由基或烷基的一部分有自由基，其中烷基為根的前綴，從 a 到 b 的碳原子皆具有包容性。例如， $\text{C}_{(1-4)}$ 表示一自由基，含有 1、2、3 或 4 個碳原子。

【0054】 術語「環烷基」是指由單一的碳原子環去除一氫原子所產生的飽和或部分不飽和單環或雙環的烴類自由基。典型環烷基基元包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基以及環辛基。額外的實例包括 $\text{C}_{(3-6)}$ 環烷基、 $\text{C}_{(5-8)}$ 環烷基、十氫萘基及 2,3,4,5,6,7-六氫-1H-茚基。任何環烷基可選擇性地經一個 OCH_3 、一個 OH 或至多兩個氟原子取代。

【0055】 本文中所使用之術語「苯硫基」係意在描述從具有以下結構之分子中移除一氫原子而形成之基團：



醫藥上可接受之鹽類

【0056】 藥學上可接受之酸鹽/陰離子鹽包括但不限於醋酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、重酒石酸鹽、溴化物、依地酸鈣、右旋樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、二氫氯化物、依地酸鹽、乙二磺酸鹽、依托酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、

葡萄糖酸鹽、穀氨酸鹽、對羥乙醯氨基苯砷酸鹽、己基間苯二酚鹽、海巴明鹽、氫溴化物、氫氯化物、羥基萘甲酸苯酯、碘化物、乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、雙羥萘酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、次醋酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、單寧酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽、甲苯磺酸鹽以及三碘化物。有機或無機酸亦包括但不限於氫碘酸、高氯酸、硫酸、磷酸、丙酸、乙醇酸、甲磺酸、羥乙基磺酸、草酸、2-萘磺酸、對-甲苯磺酸、環己烷氨基磺酸、糖精酸或三氟乙酸。

【0057】 藥學上可接受之鹼鹽/陽離子鹽包括但不限於鋁、2-胺-2-羥甲基丙烷-1,3-二醇（亦稱為參(羥甲基)胺基甲烷、TROMETHANE 或「TRIS」）、氨、苯札辛（BENZATHINE）、三級丁胺、鈣、葡萄糖酸鈣、氫氧化鈣、氯普魯卡因、膽鹼、膽鹼碳酸氫鹽、氯化膽鹼、環己胺、二乙醇胺、乙二胺、鋰、LIOME、L-離胺酸、鎂、美古明（MEGLUMINE）、 NH_3 、 NH_4OH 、N-甲-D-還原葡糖胺、吡啶、鉀、三級丁氧化鉀、氫氧化鉀（水溶液）、普魯卡因、奎寧、鈉、碳酸鈉、鈉-2-己酸乙酯、氫氧化鈉、三乙醇胺或鋅。

使用方法

【0058】 本發明亦關於一種預防、治療或改善 ROR γ t 媒介之發炎候群、病症或疾病的方法，包含向一有需要之對象投予一有效量之式 I 化合物或其各型式、組成物或藥劑。

【0059】 因為 ROR γ t 係 ROR γ 的 N 端同型異構物，應瞭解到本發明之化合物為 ROR γ t 的調節子的同時亦可能為 ROR γ 的調節子。因此，「ROR γ t 調節子」的機制描述也意在涵蓋 ROR γ 調節子。

【0060】 當本發明之化合物用作 ROR γ t 調節子時，可投予一在劑量範圍約 0.5 mg 至約 10 g（較佳在約 0.5 mg 至約 5 g）內的有效量，其為單一或分次的每日劑量。劑量會受到投與途徑、受藥者的健康、體重及年齡、治療的頻率以及同時進行及無相關治療的因素影響。

【0061】 同樣於技術領域之人中顯而易見的，本發明之化合物或其醫藥組成物的治療有效劑量會受到預期作用的影響。因此，適宜的投與劑量可隨技術領域之人做立即的調整，並可因特定化合物的使用、投與途徑、治療強度以及病情的好轉做調整。除此之外，正接受治療之特定個體的因素包括有個體年齡、體重、飲食、服藥時間，將導致劑量的調整已達到適當的治療水平。因此，上述劑量為平均情況下的例示性說明。當然，個別情況下需要高或低劑量皆為可行的，此也包含於本發明之範疇中。

【0062】 式 I 化合物可調配為醫藥組成物，其包含任何已知醫藥上可接受的載體。例示性載體包括但不限於任何適當的溶劑、分

散介質、塗層、抗菌和抗真菌劑以及等滲劑。例示性賦型劑亦可為劑型的成分，包含填料、黏合劑、崩散劑以及潤滑劑。

【0063】 式 I 化合物其醫藥上可接受之鹽類包括傳統的無毒性鹽類或四級銨鹽，其係形成自無機或有機的酸或鹼。這些酸鹽的例子包括乙酸鹽、己二酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、十二烷基硫酸鹽、氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽以及酒石酸鹽。鹼性鹽類包括銨鹽，鹼金屬鹽類如鈉和鉀鹽，鹼土金屬鹽類包括鈣和鎂鹽，有機鹼類的鹽類如雙環己胺鹽，以及胺基酸鹽類如精胺酸。此外，鹼性含氮之基團可被四級化，如鹵化烷基。

【0064】 本發明的醫藥組成物可藉任何途徑投與，而達到其預期的目的。投與的例子包過腸外、皮下、靜脈注射、肌肉注射、腹腔、經皮、經頰或眼之途徑。投與口服途徑可交替或同時進行。適宜的腸外投與劑型包含活性成分於水溶性型式的水性溶液，例如，水溶性鹽、酸性溶液、鹼性溶液、葡萄糖水溶液等滲透性碳水化合物溶液以及環糊精包含複合物。

【0065】 本發明另包含一種製造醫藥組成物的方法，包含將本發明中任一化合物與醫藥上可接受之載體混合。此外，本發明包括透過混合本發明化合物與藥學上可接受之載體而製成之醫藥組成物。

多形體及溶劑化物

【0066】 此外，本發明的化合物可以有一種或多種的多形體或無定形結晶形式等，亦列入本發明之範疇中。另外，這些化合物例如與水(如水合物)或常見的有機溶劑形成溶劑化物。在此所述，術語「溶劑合物」意指本發明化合物與一或多個溶劑分子的物理性結合。此物理性結合包含不同程度的離子或共價鍵結，包括氫鍵。在一些特別的狀況下，溶劑化物可被分離出來，舉例來說，當一個或多個溶劑分子納入晶格之結晶固體。術語「溶劑化物」意指包含溶液態相和可分離出之溶劑化物兩者。非限定的例子包括合適的溶劑化物，包含乙氧基化物和甲氧基化物等等。

【0067】 本發明的目的包含本發明中化合物的多形體以及溶劑化物為其範疇。因此，於本發明中的治療方法，術語「投與」應包含使用本發明的化合物或其多形體或其溶劑化物來治療、緩解及預防於此所述之症狀、病症或疾病，儘管不特別揭露然其為顯然被包含於本發明中的範圍。

【0068】 在另一實施例中，本發明係關於一種如式 I 所述之化合物作為藥物之用途。

【0069】 在另一實施例中，本發明係關於如式 I 所述之化合物在製備用於治療與 ROR1T 活性升高或異常相關的疾病的藥物的用途。

【0070】 本發明中包含本發明之化合物其前驅藥物的範疇。通常而言，這種前驅藥物為化合物的功能性衍生物，可容易地於體內

轉換為所需之化合物。因此，本發明中的治療方法，術語「投與」應包含以特別揭露之化合物或一化合物並未特別揭露，但可於投與病人後，於體內轉變為特異的化合物，以治療不同的疾病。選擇及製備適宜前驅藥物衍生物之習知程序已描述於如“Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985。

【0071】 此外，在本發明之範疇中，任何元素，尤其是當提及與式I化合物有關時，應包含該元素所有的同位素和同位素混合物，無論是天然存在的或合成產生的，無論其為天然豐度或同位素富集的形式。例如，提及氫時其範圍包括 ^1H 、 ^2H (D)及 ^3H (T)。同樣地，提及碳及氧時其範圍分別包括 ^{12}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C 以及 ^{16}O 及 ^{18}O 。該同位素可以是放射性或非放射性。放射性標記的式(I)化合物可包含一放射性同位素，其選自由以下所組成之群組： ^3H 、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 及 ^{82}Br 。較佳地，該放射性同位素係選自由 ^3H 、 ^{11}C 及 ^{18}F 所組成之群組。

【0072】 本發明的一些化合物可能以阻轉異構物(atropisomer)存在。阻轉異構物係由單鍵之受阻轉動所產生的立體異構物，其中旋轉的立體應變障壁高到足以讓構形分離。應理解的是所有此類異構物以及其混合物都包含於本發明的範疇中。

【0073】 本發明之化合物具有至少一立體中心，它們可因此存在為鏡像異構物或非鏡像異構物。已理解的是所有此類異構物以及其混合物皆涵括於本發明的範疇中。

【0074】 根據本發明用於化合物製程可製備得到立體異構物的混合物，這些異構物可透過傳統方法如製備性層析法來分離。該化合物可製備為外消旋形式，或是個別之鏡像異構物可透過鏡像選擇合成(enantiospecific synthesis)或解析法(resolution)來製備。舉例來說，化合物可由標準技術解析成為其成分的鏡像異構物，如具有光學活性酸的鹽類形成來合成非光學異構物對，如(-)-二-p-甲醯基-D-酒石酸及/或(+)-二-p 甲醯基-L 酒石酸接著以分級結晶及游離鹼再生。該化合物亦可藉由形成非鏡像異構物的酯或醯胺，接著使用層析法分離並移除該掌性助劑(chiral auxiliary)而解析。或者，該化合物可使用掌性 HPLC 管柱解析。

【0075】 在任何製備本發明化合物的製程中，可能需要和/及有利於任何相關分子的保護敏感或反應性的基團。此可藉由常規的保護基團來達成，諸如該等描述於 Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973；以及 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991 中的保護基團。該保護基團可在一便利的後續階段中利用該項技術習知的方法來去除。

縮寫字

【0076】 在本文與整個申請案中可能使用下列縮寫。

Å	埃
Ac	乙醯基
Ac ₂ O	乙酐

Boc	三級丁氧羰基
BHT	丁基化羥基甲
br	寬
Bu	丁基
n-BuLi	正丁基鋰
d	雙重峰
dba	二亞苺基丙酮
DCM	二氯甲烷
戴斯-馬丁氧化劑 (Dess-Martin periodinane)	1,1,1-三(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3-(1H)-酮
DMA	二甲基乙醯胺
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砷
dppf	(二苺基膦)二茂鐵
伊頓試劑 (Eaton's Reagent)	7.7 重量百分比的五氧化二磷於甲磺酸
中的溶液 EDCI	<i>N</i> -(3-二甲胺丙基)- <i>N'</i> -乙基碳二亞胺鹽酸鹽
EtMgBr	溴化乙鎂
ESI	電噴射離子化(electrospray ionization)
Et	乙基
Et ₂ O	二乙基醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Et ₃ SiCl	氯三乙基矽烷
HATU	<i>O</i> -(7-氮雜苺并三唑-1-基)- <i>N,N,N'</i> , <i>N'</i> -四甲基脲六 氟磷酸鹽
HPLC	高壓液相層析術
Hz	赫茲
<i>i</i> Pr、 <i>i</i> -Pr、 <i>i</i> Pr 或 <i>i</i> -Pr	異丙基
<i>i</i> -PrOH	異丙醇
KHMDS	鉀六甲基二矽氮烷 (potassium hexamethyldisilazane)
LCMS	液相層析-質譜測定法
LDA	鋰二異丙基胺
m	多重峰
M	莫耳濃度 (莫耳/公升)
Me	甲基
米氏酸 (Meldrum's acid)	2,2-二甲-1,3-二噁烷-4,6-二酮
MeOH	甲醇
MHz	百萬赫(megahertz)
min	分鐘
mL	毫升

MTBE	甲基三級丁基醚
nBu、n-Bu、nBu 或 n-Bu	正丁基
NaOiPr	異丙醇鈉
nm	奈米
NMR	核磁共振
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)
Pd ₂ (dba) ₃	三(二亞苺基丙酮)二鈀(0)
Ph	苯基
ppm	百萬分點
Pr	丙基
q	四重峰
RP-HPLC	反相高壓液相層析術
s	單峰
TEA	三乙胺
TEMPO	(2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基)氧烷基
TFA	三氟醋酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析法
UV	紫外線
X-Phos	2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯

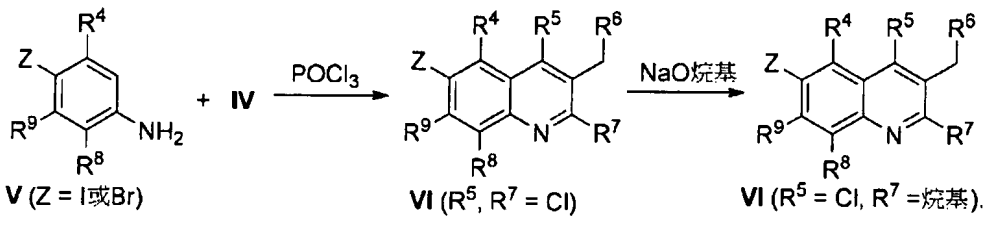
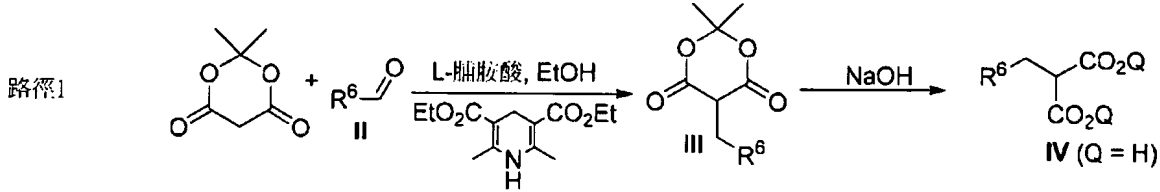
一般方案：

【0077】 本發明之式 I 化合物可根據熟諳此技藝者習知之一般合成方法來合成。下列的反應式僅為代表性，但不用於限制本發明。

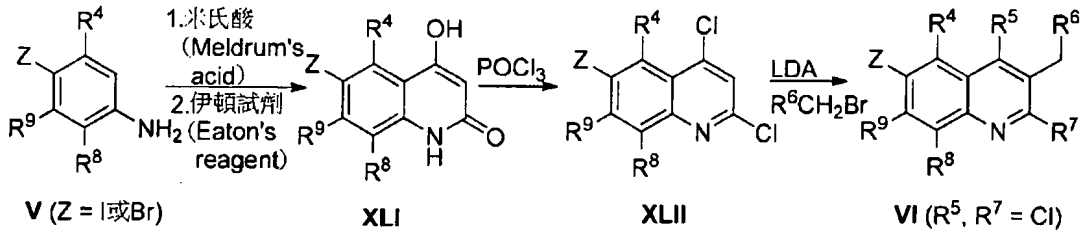
【0078】 方案 1 描述製備式 VI 的 6-溴或 6-碘喹啉的各種方法（路徑 1 至 5）。如路徑 1 所描繪，可藉由將芳香醛類加入至米氏酸（Meldrum's acid）或丙二酸二烷酯，如 D. B. Ramachary 等人所述（*Tetrahedron Letters* **47** (2006) 651–656），然後進行鹼水溶液水解，無論是在微波條件下或在 100 及 115℃ 的溫度之間加熱，或是在室溫至 100℃ 的溫度範圍內加入像是三氟乙酸的酸，來製備出 2-取代的丙二酸 IV（Q = H）。鹵苯胺 V（Z = Br 或 I）可以在磷醯氯中於 80 – 120℃ 之間的溫度用丙二酸 IV（Q = H）濃縮，得出 6-鹵喹啉

VI (其中 R^5 及 R^7 係 Cl)。可以在醇溶劑中 (如甲醇、乙醇或異丙醇) 或在升高的溫度下於非極性溶劑中 (如甲苯) 完成用烷氧化鈉取代 2,4-二氯喹啉 **VI** 的 2-Cl (Alan Osborne et.al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1993) 181 – 184 及 *J. Chem. Research (S)*, 2002, 4) 以得出經取代的喹啉 **VI** (其中 R^5 係 Cl 且 R^7 係 O 烷基)。或者, 如路徑 2 中所示, 鹵苯胺 **V** 可以在罐子中直接以米氏酸 (Meldrum's acid) 處理, 隨後在伊頓試劑 (Eaton's Reagent) 的存在下加熱, 如 W.T. Gao 等人所述 (*Synthetic Communications* **40** (2010) 732), 以形成 4-羥-2(1*H*)-喹啉酮 **XLI**。一旦如先前所述以磷醯氯處理後, 可將所生成的 2,4-二氯喹啉 **XLII** 用強鹼 (如二異丙胺鋰) 去質子化, 並接著將其加入至經取代的溴化苄基以得出中間物喹啉 **VI** (其中 R^5 及 R^7 係氯基)。在路徑 3 中, 2-胺-5-鹵苯甲酸甲酯 **VII** 可與酸氯化物 **VIII** 在鹼 (如三乙胺) 的存在下進行醯化作用以形成一醯胺中間物, 其可進一步以鹼 (如乙醇鈉或雙(三甲矽)醯胺化鉀) 處理, 得出 6-鹵-4-羥基喹啉-2(1*H*)-酮 **IX**。在升高的溫度下於磷醯氯中可將羥基喹啉-2(1*H*)-酮 **IX** 轉換成 2,4-二氯喹啉 **VI**。可在熱極性溶劑 (如 MeOH、EtOH 或 DMF) 中將 2,4-二氯喹啉 **VI** 的 Cl 以雙取代胺 (如 NHMe_2 、 NHEt_2 或 NHMeEt) 取代以得出 2-N(烷基)₂ 喹啉 **VI** (其中 R^7 係 N(烷基)₂)。在路徑 4 中, 在適當的耦合劑 (如 EDCI 或 HATU) 與鹼 (如 Et_3N) 的存在下, 醯胺 **XI** 可產生自苯胺 **V** 及酸 **X**。在 Vilsmeier-Haack 條件下 (POCl_3/DMF) 原位甲醯化, 接著如在 WO2007014940 中所述加熱以促進環化, 可得出 2-氯喹啉 **VI** (其中 R^5 係 H 且 R^7 係 Cl)。

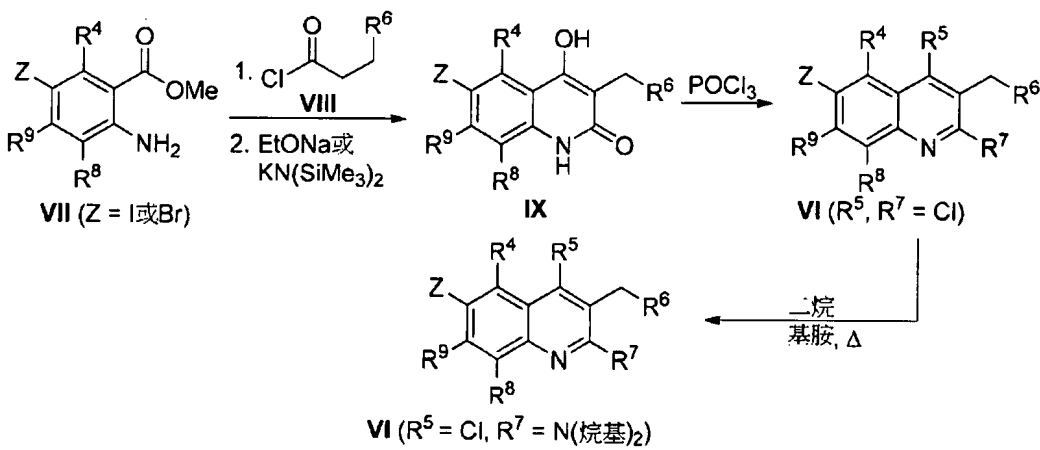
方案I



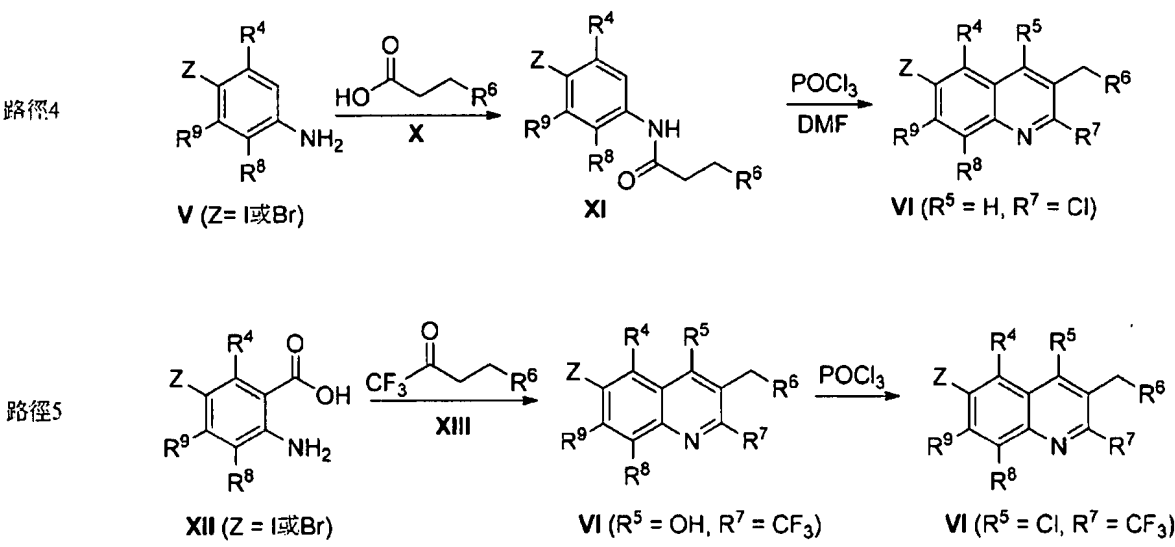
路徑2



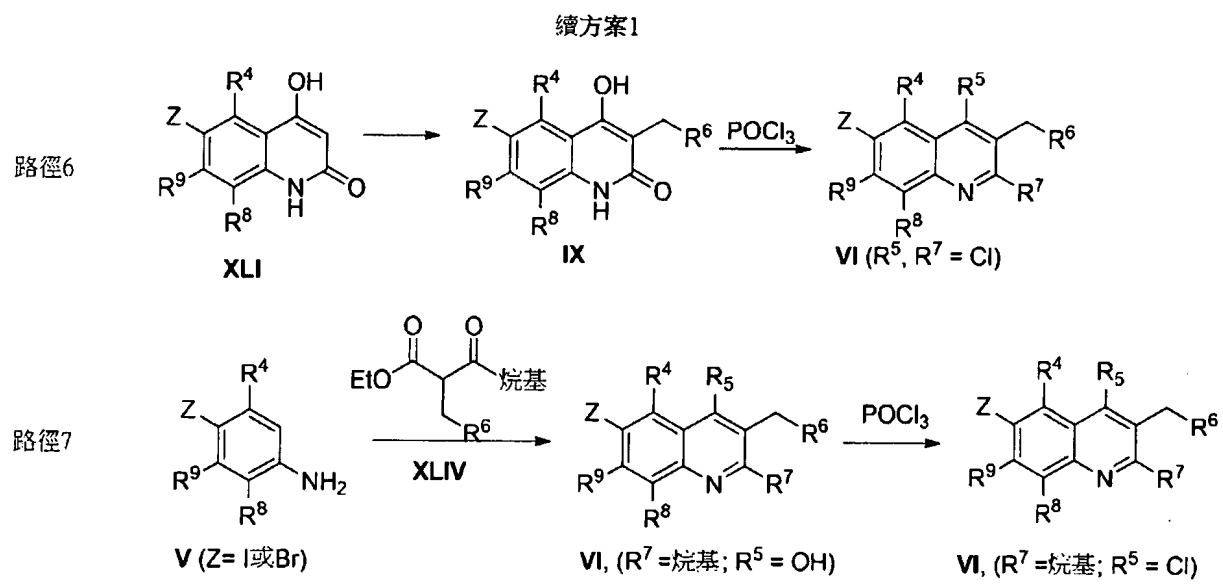
路徑3



續方案1



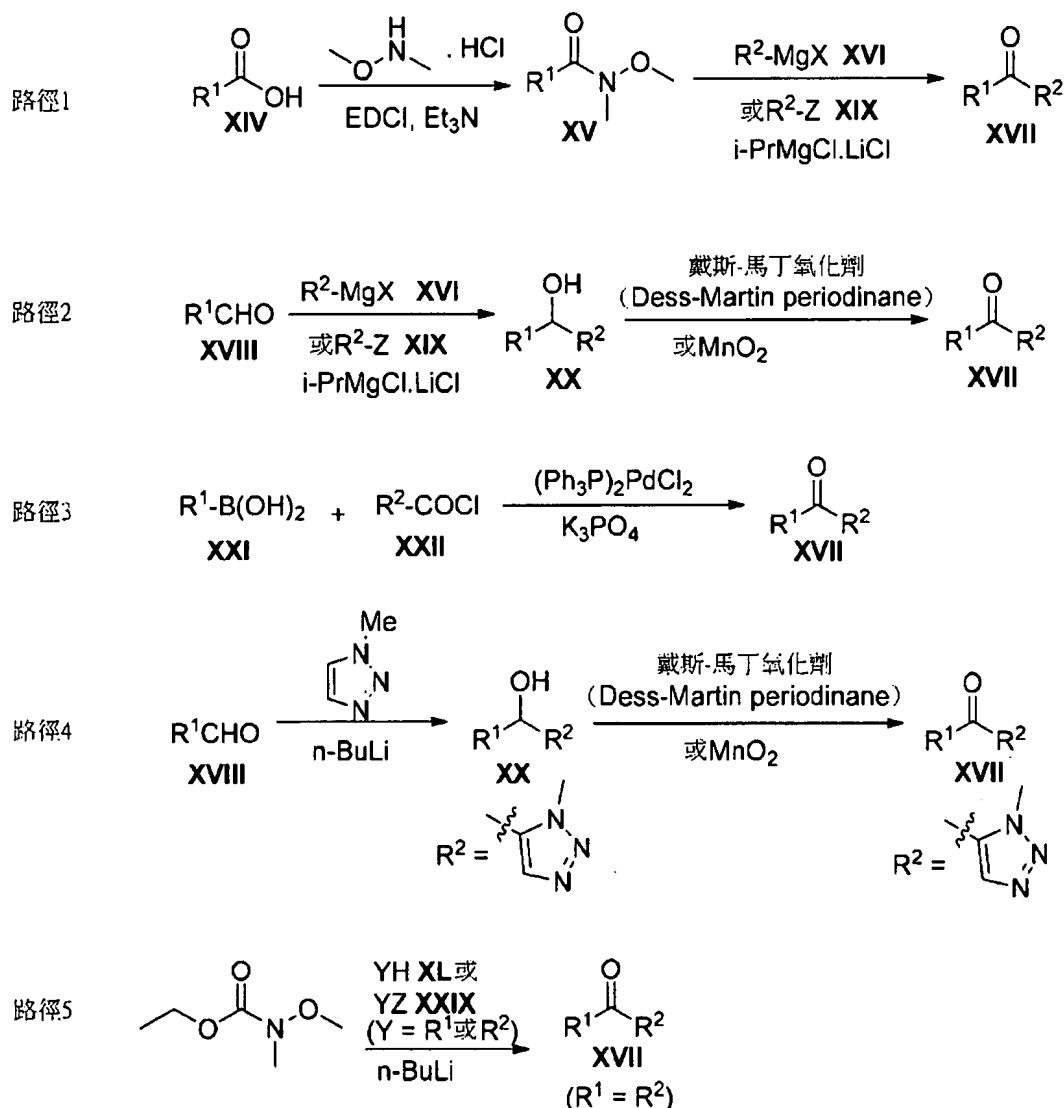
【0079】 如路徑 5 所述，式 **VI** 化合物（其中 R^7 係三氟甲基）可自 2-羧基苯胺 **XII** 開始製備。將 1,1,1-三氟-4-芳基丁-2-酮 **XIII** 一鍋式（One pot）加入至 2-胺基苯甲酸 **XII** 並在升高的溫度下以伊頓試劑（Eaton's Reagent）環化，產生 4-羥-2-三氟甲基喹啉 **VI**（其中 R^5 係 OH 且 R^7 係 CF_3 。）接著在磷醯氯中加熱可將羥基轉換成氯基以得出 6-溴或 6-碘喹啉 **VI**（其中 R^5 係 Cl 且 R^7 係 CF_3 。）



【0080】 如路徑 6 中所示，式 **VI** 化合物亦可製備自 4-羥-2(1*H*)-喹啉酮 **XLI**，在 Hantzsch 酯（如 2,6-二甲-1,4-二氫吡啶-3,5-二羧酸二乙酯）的存在下，在像是乙醇及吡啶的溶劑中，藉由以式 R^6CHO 之經取代的醛縮合，以得出 2,4-二羥基喹啉 **IX**。如先前所述進一步以磷醯氯處理可得出式 **VI** 的喹啉（其中 R^5 及 R^7 係氯基）。

【0081】 式 **VI** 化合物（其中 R^7 係烷基）可如路徑 7 所描繪來製備。中間物式 **XLIV** 可藉由將 β -酮酸酯（如 3-側氧丁酸乙酯或 3-側氧戊酸乙酯）以鹼（如氫化鈉）去質子化，接著以經取代的鹵烷（如 $\text{R}^6\text{CH}_2\text{Br}$ 或 $\text{R}^6\text{CH}_2\text{I}$ 烷化來製備。在酸（如對甲苯磺酸（PTSA））的存在下，在作為溶劑的甲苯中（伴隨除去水）以 4-鹵苯胺（**V**）縮合，接著在升高的溫度下進行分子內環化，得出 4-羥喹啉 **VI**（其中 R^5 係 OH 且 R^7 係烷基。）接著可在乙腈中與磷醯氯加熱，將羥基轉換成氯基以得出 6-溴或 6-碘喹啉 **VI**（其中 R^5 係 Cl 且 R^7 係烷基）。

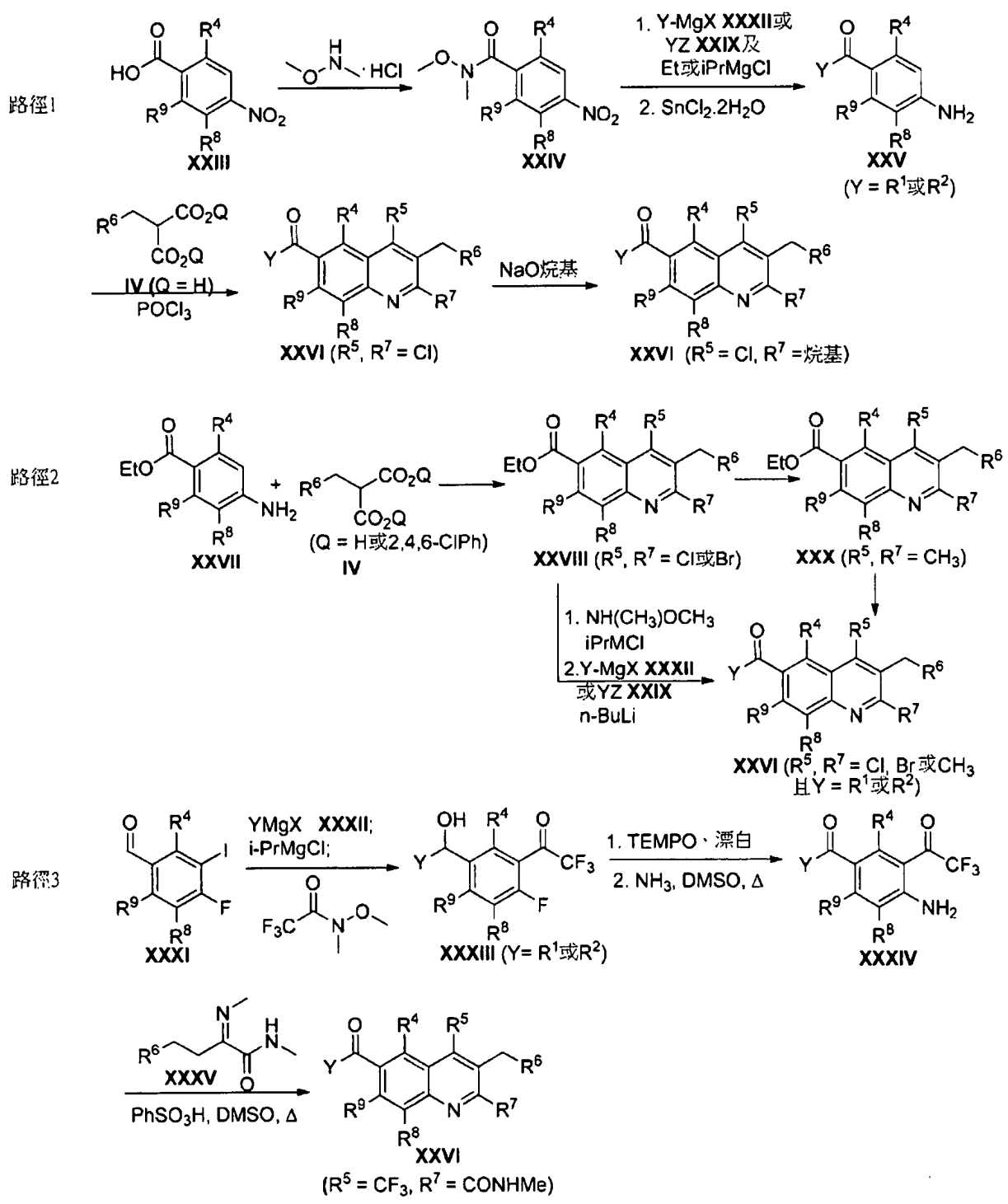
方案2



【0082】 方案 2 概述了式 **XVII** 芳基酮的合成路線（路徑 1 至 5）。於路徑 1 中，在鹼（如三乙胺或 Hunig 氏鹼（Hunig's base））及耦合試劑（如 EDCI）的存在下，可從羧酸 **XIV** 及 N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽製備出 Weinreb 醯胺 **XV**。醯胺 **XV** 可進一步以 Grignard 試劑（如可在市面購得的 R^2MgX （X 係 Br 或 Cl）**XVI**）處理或在 THF 或二氯甲烷中以 R^2Z **XIX**（Z = Br 或 I）及有機金屬試劑（如 *i*-PrMgCl 或 EtMgCl）處理來預先成形以得出酮 **XVII**（其中 R^1 及

R^2 係如上面所定義)。如路徑 2 所示，醛 **XVIII** 亦可以 Grignard 試劑處理（如路徑 1 中所述）以得出中間物醇 **XX**。隨後以戴斯-馬丁氧化劑（Dess-Martin periodinane）或 MnO_2 在一適合溶劑（如 1,4-二噁烷或四氫呋喃）中在升高的溫度下氧化可得出酮 **XVII**。路徑 3 亦可用來產生酮 **XVII**，其在一高沸點的非極性溶劑（如甲苯）中採用鈀催化芳基硼酸 **XXI** 與酸氯化物 **XXII** 的交叉耦合，使用 K_3PO_4 作為鹼且 $(Ph_3P)_2PdCl_2$ 作為催化劑。在路徑 4 中，可藉由將 1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑（根據 PCT 國際專利申請號 2008098104 所製備）以 *n*-丁基鋰處理，接著與醛 **XVIII** 反應以產出醇 **XX**，其可與戴斯-馬丁氧化劑（Dess-Martin periodinane）或 MnO_2 進行氧化作用來製備出芳基酮 **XVII**（其中 R^2 係三唑基）。路徑 5 例示了對稱酮 **XVII**（其中 R^1 與 R^2 相同）的製備。如繪示，含有酸性質子的芳基或雜芳基 **XL**（ $Y = R^1$ 或 R^2 ）一旦溶解於一較佳溶劑（如四氫呋喃）中後，可在強鹼（如 *n*-丁基鋰）的存在下於 0 及 $-78^\circ C$ 之間的溫度去質子化，然後以過量加入至甲氧基(甲基)胺甲酸乙酯中以得出芳基酮 **XVII**（其中 R^1 與 R^2 相同）。芳基或雜芳基溴化物 **XXIX** 也可透過與 *n*-丁基鋰/鹵素交換來鋰化，然後再如先前所述以過量加入至甲氧基(甲基)胺甲酸乙酯，以得出對稱的酮 **XVII**。

反應式3



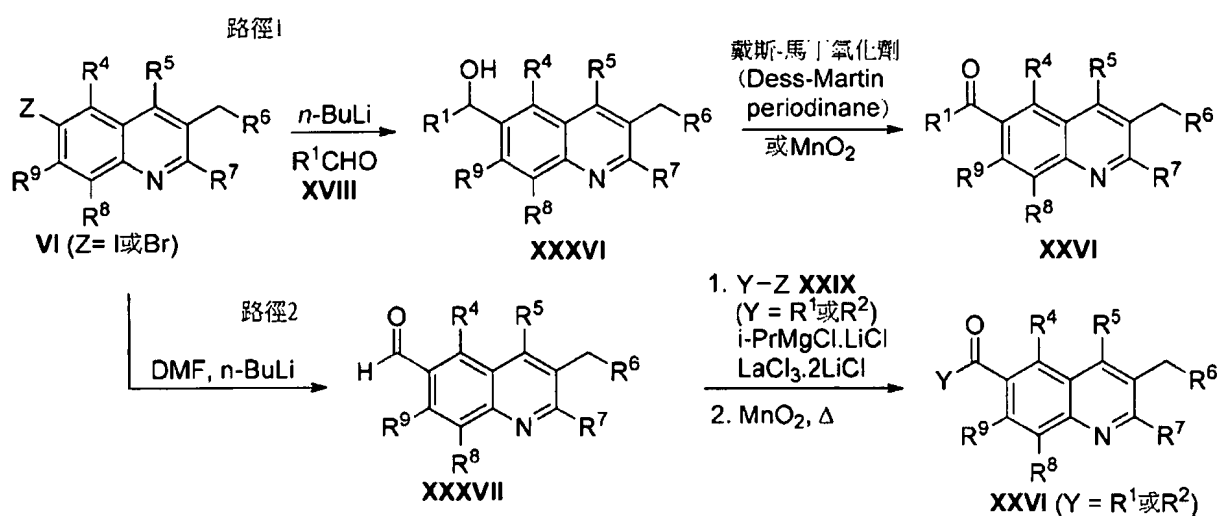
【0083】 方案 3 顯示用來導入 R¹ 或 R² 以形成式 XXVI 之酮基喹啉的方法實例（路徑 1 至 3）。如路徑 1 所顯示，在耦合試劑（例如 EDCI）及鹼（如三乙胺或 Hunig 氏鹼）的存在下，於環境溫度的

氯化溶劑中，可從 4-硝基苯甲酸 **XXIII** 及 N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽形成 Weinreb 醯胺 **XXIV**。酮基苯胺 **XXV** 可藉由兩步驟製備，藉由將 Weinreb 醯胺 **XXIV** 與 Grignard 試劑（如 YMgX **XXXII**（X 係溴化物或氯化物且 Y 係 R^1 或 R^2 ）或酮（其係藉由將 YZ **XXIX**（Z = Br 或 I 且 Y 係 R^1 或 R^2 ）與一有機金屬試劑（如 EtMgCl 或 iPrMgCl ）於 0°C 至環境溫度結合來預先形成）反應以導入酮功能性，然後使用適當的還原劑（如 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ）在一極性溶劑（如乙醇或 THF）中於回流溫度下還原硝基。接著可將酮基苯胺 **XXV** 於磷醯氯中在升高的溫度下以丙二酸 **IV** 處理以得出酮基喹啉 **XXVI**（其中 R^5 及 R^7 係 Cl 且 Y 係 R^1 或 R^2 ）。在適當的熱酒精溶劑（如甲醇、乙醇或異丙醇）中或在非極性溶劑（如甲苯）中，於升高的溫度下，該 2-Cl 基團可被 NaO 烷基取代以得出喹啉 **XXVI**（其中 R^5 係 Cl 且 R^7 係 O 烷基）。或者，如路徑 2 中所描繪，4-胺基苯甲酸乙酯 **XXVII** 可在磷醯氯中於升高的溫度下用丙二酸 **IV**（Q = H）縮合或以活化的丙二酸酯（如雙(2,4,6-三氯苯基)2-丙二酸苄酯（Q = 2,4,6-三氯苯基））於高溫下微波處理來縮合，接著在三溴化磷醯或磷醯氯中加熱以得出環化的喹啉 **XXVIII**（其中 R^5 及 R^7 係 Cl 或 Br）（路徑 2）。該 2,4-二溴喹啉 **XXVIII** 可進一步以三甲基硼環氧烷在 Suzuki 反應條件下處理以得出 2,4-二甲基喹啉 **XXX**。喹啉 **XXVIII** 及 **XXX** 之乙基酯可接著使用 N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽及異丙基氯化鎂然後再如先前所述加入芳基溴化鎂或芳基氯化鎂 YMgX **XXXII**（Y = R^1 或 R^2 ）將其轉換為 Weinreb 醯胺，或者直接以芳基鹵化物 **XXIX**（Z = Br 或 I

且 $Y = R^1$ 或 R^2) 及 n -丁基鋰於 -78 至 0°C 處理以得出酮基喹啉 **XXVI** (其中 R^5 及 R^7 係 Cl 、 Br 或 CH_3 且 $Y = R^1$ 或 R^2 並且如上面所定義)。

【0084】 在路徑 3 中，將醛 **XXXI** 與 Grignard 試劑 (如 YMgX **XXXII** (X 係溴化物或氯化物且 Y 係 R^1 或 R^2) 進行一鍋反應 (one-pot reaction) 然後再以 $i\text{-PrMgCl}$ 處理並加入 2,2,2-三氟- N -甲氧基- N -甲基乙醯胺，產出羥基化合物 **XXXIII**。利用 (例如) 漂白及 TEMPO 可將該羥基氧化。在熱 DMSO 中用氨取代氟以得出苯胺 **XXXIV**。在苯磺酸的存在下，將苯胺 **XXXIV** 及 N -甲-2-(甲亞胺基)-4-芳基丁醯胺 **XXXV** 在熱 DMSO 中縮合，得出酮基喹啉 **XXVI** (其中 R^5 係 CF_3 、 R^7 係 CONHMe 且 Y 係 R^1 或 R^2 並且如上面所定義)。

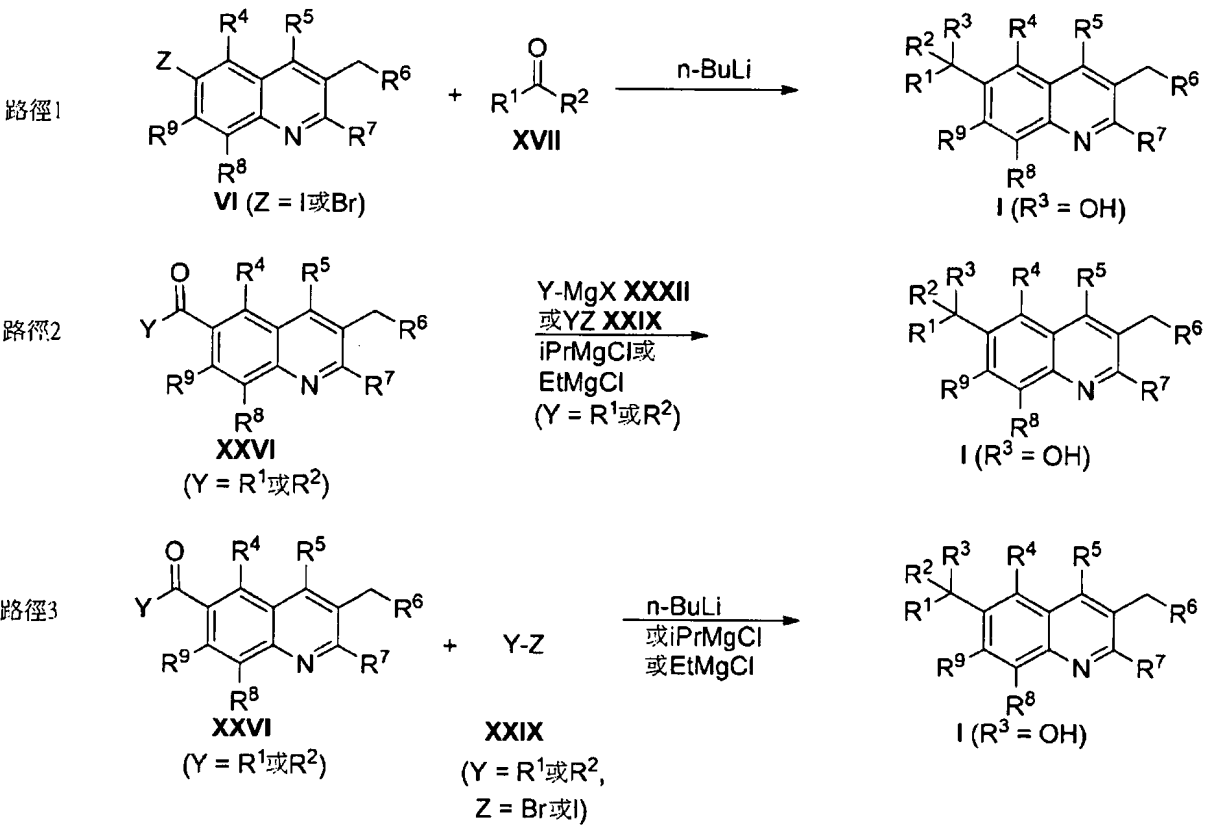
方案4



【0085】 透過方案 4 中所示之化學路徑亦可合成中間物酮基喹啉 **XXVI**。在路徑 1 中，將 6-溴或 6-碘喹啉 **VI** 以 $n\text{-BuLi}$ 處理，然後於 0 及 -78°C 之間的溫度加入醛 **XVIII**，得出二級醇喹啉 **XXXVI**。如先前所述，以戴斯-馬丁氧化劑 (Dess-Martin periodinane) 或 MnO_2

可將其最終氧化成酮基喹啉 **XXVI**。或者，6-溴或 6-碘喹啉 **VI** 可用 *n*-BuLi 於 -78°C 處理，接著用 DMF 終止反應以得出喹啉羧醛 **XXXVII**。接著再經過兩步驟程序，將醛 **XXXVII** 加入至芳基鹵化物 **XXIX** ($Y = R^1$ 或 R^2 且 $Z = \text{Br}$ 或 I) 與 *i*-PrMgCl.LiCl 的反應混合物中，然後以 MnO_2 氧化，可得到酮基喹啉 **XXVI** (其中 Y 係 R^1 或 R^2) (路徑 2)。

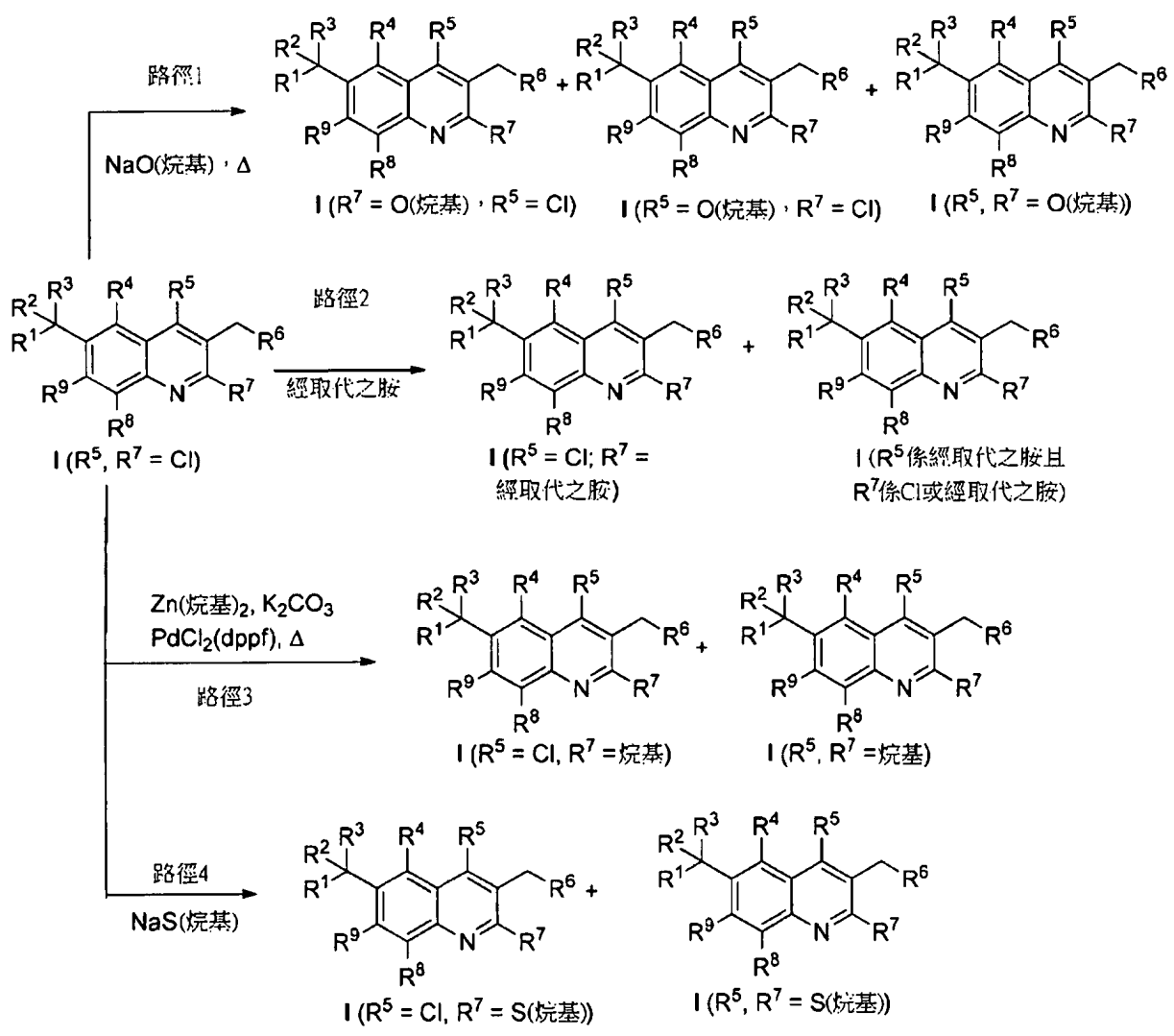
方案5



【0086】 方案 5 示例可用來製備式 **I** 化合物的合成方法 (路徑 1 - 3)。如路徑 1 所描繪，在適當溶劑 (如 THF) 中的 6-溴或 6-碘喹啉 **VI** 混合物可與酮 **XVII** 於 -78°C 預混合然後再加入 BuLi，或者可以 BuLi 於 -78°C 先預處理然後再加入酮 **XVII**，以得出式 **I** 之三級醇 (其中 R^3 係 OH)。

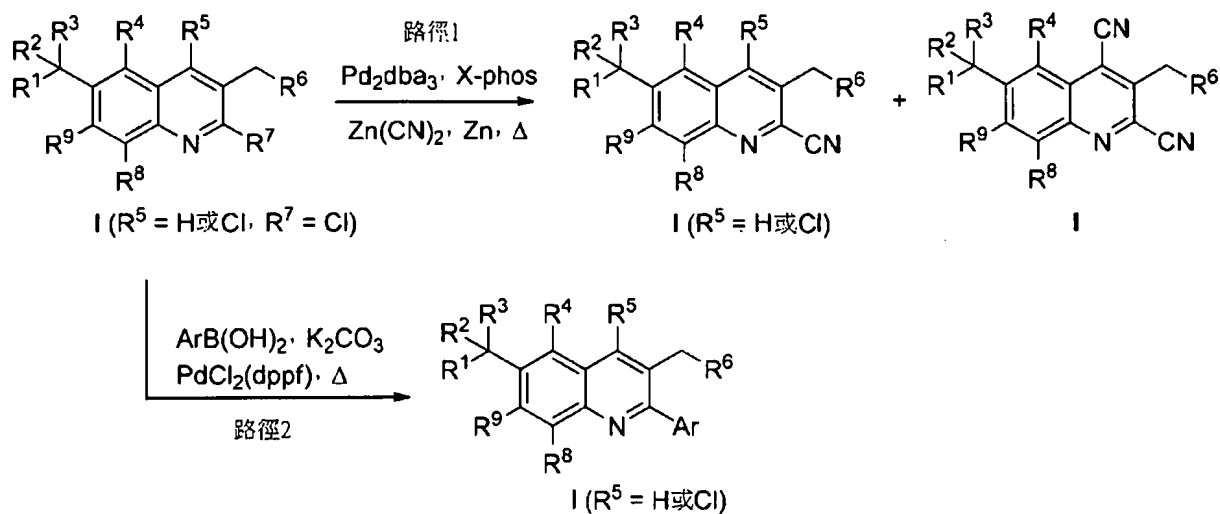
【0087】 路徑 2 描繪式 I 之三級醇的形成，其係藉由將酮基喹啉 **XXVI** (Y 係 R¹ 或 R²) 以 Grignard 試劑 **XXXII** (可在市面購得或可如先前所述製備自芳基鹵化物 **XXIX** 與乙基或異丙基氯化鎂的鹵素金屬交換) 處理。同樣地，如路徑 3 中所示，可於 -78℃ 與環境溫度之間的溫度在較佳溶劑 (如四氫呋喃) 中將有機金屬試劑 (如 n-BuLi) 加入至芳基鹵化物 **XXIX**，然後加入喹啉酮 **XXVI** 以得出式 I 之三級醇 (其中 R³ 係 OH 且 R¹ 及 R² 係如上面所定義)。

方案6



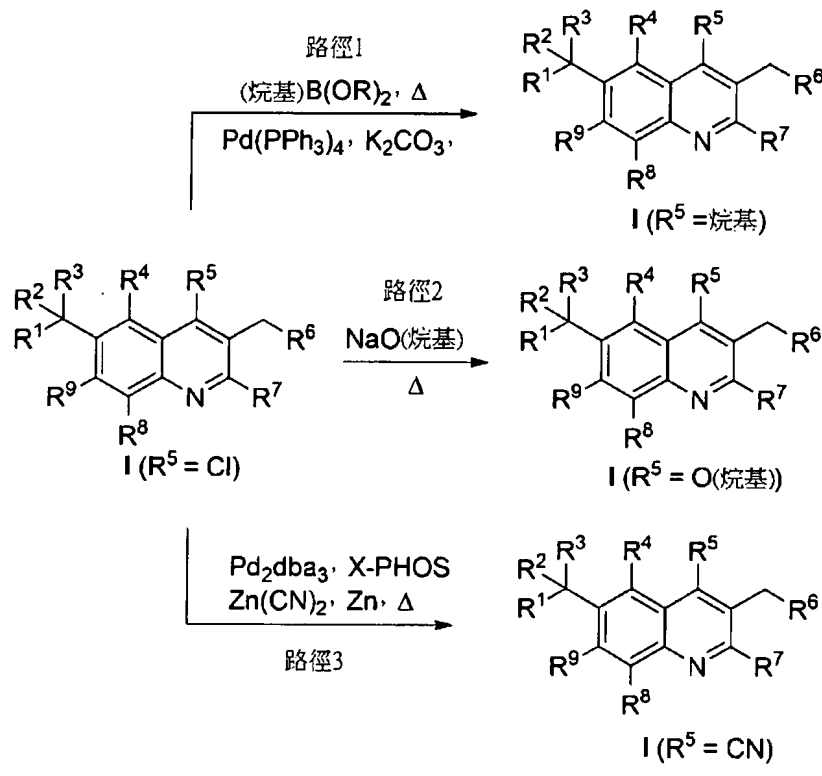
【0088】 方案 6 描繪用來合成式 I 化合物的方法，其中在 R^7 或 R^5 位置的氯或同時存在於 R^5 及 R^7 位置的氯係被取代為氨基、氧基、硫基或烷基。在路徑 1 與路徑 4 中，將 2,4-二氯喹啉 I (R^5 及 R^7 係 Cl) 以 NaO(烷基)、NaS(烷基) (如 NaOMe、NaSMe、NaOEt 或 NaOiPr) 在適當溶劑 (如 MeOH、EtOH、*i*-PrOH 或 DMF) 中於升高的溫度下進行親核取代，或者以經取代的羥基試劑 (如 2-甲氧基乙醇) 在鹼 (如氫化鈉) 的存在下於非極性溶劑 (如甲苯) 中進行親核取代，得出式 I 化合物 (其中 R^5 係 Cl 且 R^7 係 O(烷基)、O(CH₂)₂OCH₃ 或 S(烷基)) 以及式 I 化合物 (其中 R^5 及 R^7 係 O(烷基) 或 S(烷基))。同樣地，將 2,4-二氯喹啉 I (R^5 及 R^7 係 Cl) 以一級或二級烷基胺、雜環胺或 N,O-二甲基羥胺在極性溶劑 (如 MeOH、EtOH 或 Et₂NCHO 或 DMF) 中進行親核取代，得出式 I 之喹啉 (路徑 2)，其中 R^5 係 NH(烷基)、N(烷基)₂、N(CH₃)OCH₃ 或 Cl，且 R^7 係 NH(烷基)、N(烷基)₂、N(CH₃)OCH₃、NA¹A²、NHC₍₂₋₃₎ 烷基 NA¹A² 或 N(CH₃)C₍₂₋₄₎ 烷基 NA¹A²，其中 A¹ 及 A² 係如上面所定義。利用 Buchwald 鈀催化的耦合條件可以導入環醯胺以得出式 I 化合物 (其中 R^7 為像是吡啶-2-酮或吡咯啉-2-酮的環)。使用 Zn(烷基)₂ 在 K₂CO₃ 及鈀催化劑 (如 PdCl₂(dppf)) 的存在下可在喹啉 I (R^5 及 R^7 係 Cl) 的位置 2 及 4 將氯以烷基取代以得出式 I 之 2-烷基及 2,4-二烷基喹啉 (路徑 3)。

方案7



【0089】 方案 7 中描繪式 I 化合物(其中 R⁵ 係 H 或 Cl 或 CN，且 R⁷ 係 CN 或芳基)的合成路徑。在路徑 1 中，將 2,4-二氯喹啉 I 以 Zn(CN)₂ 在 Zn、鈀催化劑(如 Pd₂dba₃)及配體(如 dppf 或 X-phos)的存在下，於高溫中氰化可得出式 I 之 2-CN 及 2,4-二 CN 喹啉。該 2,4-二氯喹啉 I 亦可與 ArB(OH)₂ 或 ArB(OR)₂ 與鈀催化劑(如 PdCl₂(dppf))進行 Suzuki 鈀催化的交叉耦合反應，產出式 I 化合物(其中 R⁷ 係苯基、經取代的苯基及五或六員雜芳基(如呋喃、吡啶、噻吩、吡嗪、嘧啶、吡咯、吡唑或咪唑))(路徑 2)。

方案8



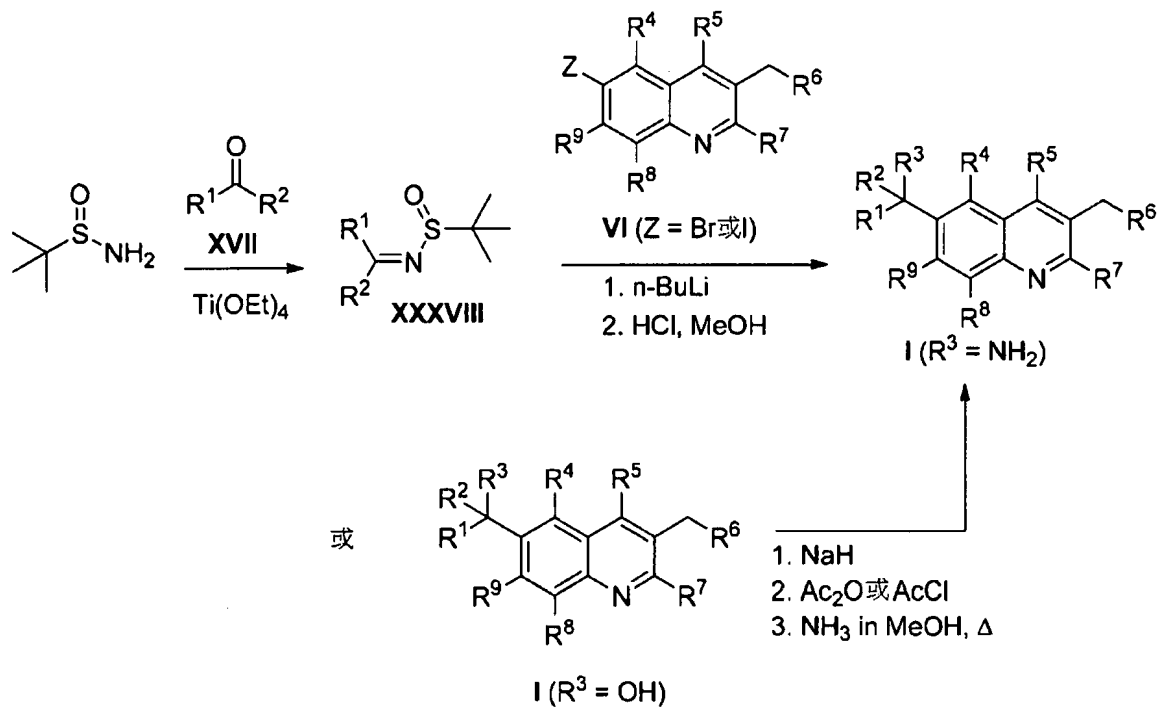
【0090】 如方案 8 中所示，在方案 6 及方案 7 中製備的式 I 化合物（其中只有 R⁵ 為氯）可藉由以烷基硼酸或酯在 Suzuki 反應條件下處理（路徑 1），以醇鈉處理（路徑 2）或利用先前所述之條件以氰化鋅處理（路徑 3）來進一步被取代以得出式 I 化合物（其中 R⁵ 係烷基、O(烷基)或 CN 且 R⁷ 係如上面所定義）。

方案9



【0091】 如方案 9 中所示，式 **I** 之三級醇可以鹼（如 NaH）處理，並用 MeI 於 DMF 中烷化以得出式 **I** 化合物（其中 R³ 係 OMe。

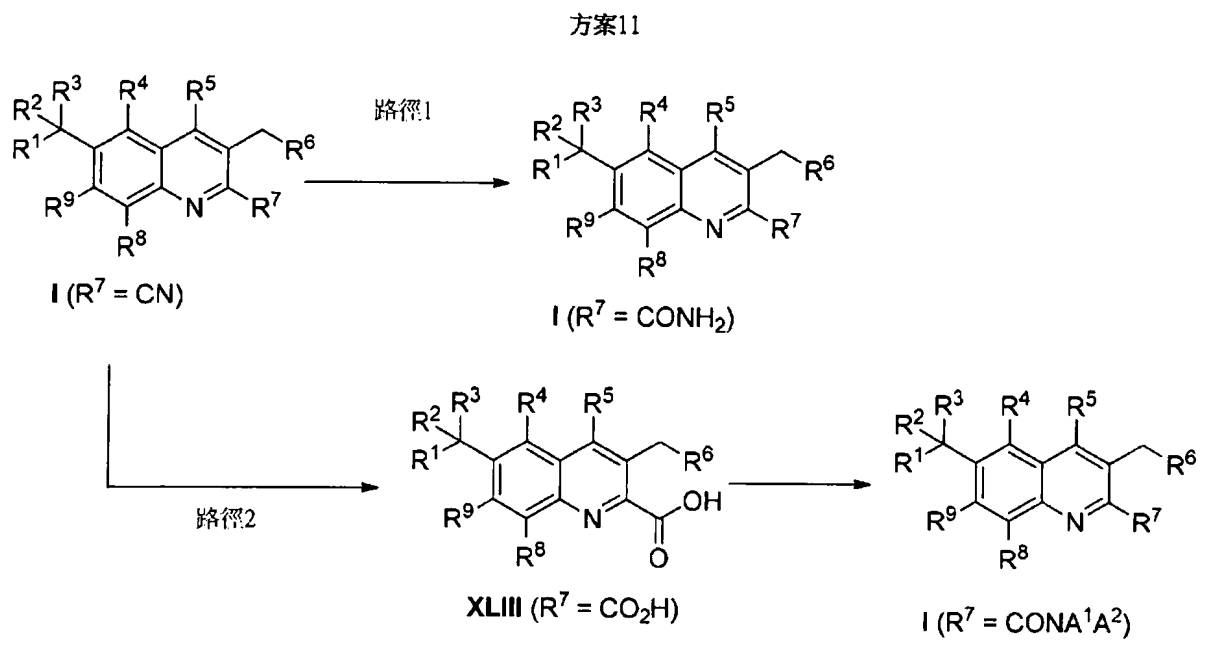
方案10



【0092】 方案 10 中描繪式 **I** 化合物（其中 R³ 係 NH₂）的合成路徑。在回流的 THF 中可藉由 Ti(OEt)₄ 介導酮 **XVII** 與 2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的縮合反應來製備出酮亞胺 **XXXVIII**。將 *n*-BuLi 於 -78 °C 加入至酮亞胺 **XXXVIII** 與 6-溴或 6-碘喹啉 **VI** 的反應混合物中，然後在 MeOH 中以 HCl 切下三級丁烷亞磺醯基，釋放出式 **I** 之三級胺。

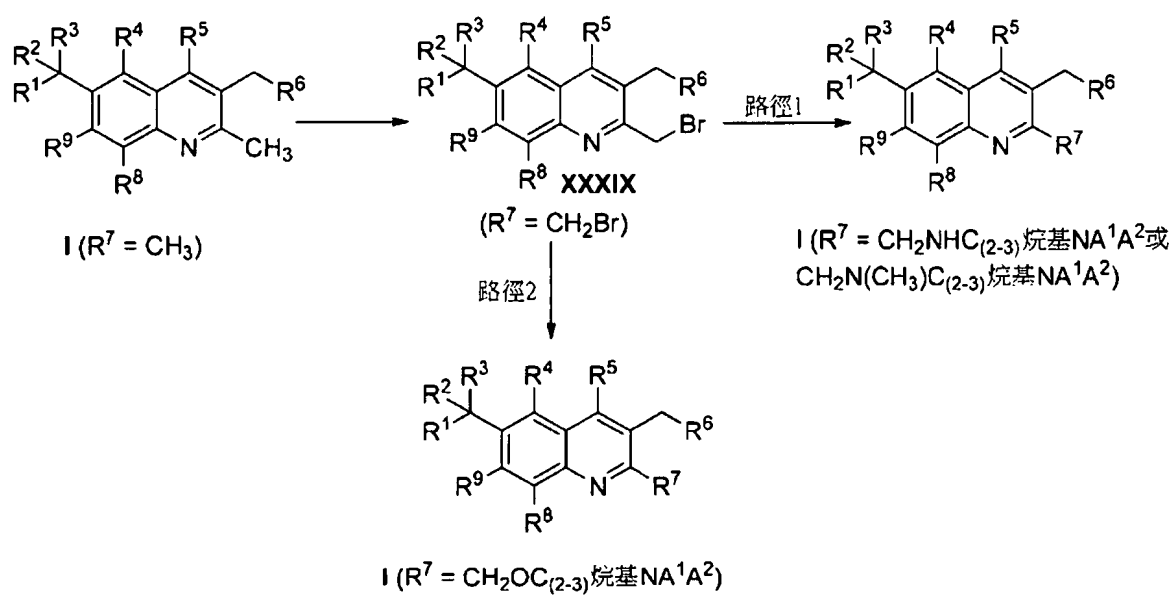
【0093】 或者，式 **I** 化合物（其中 R³ 係 OH）可以氫化鈉處理，然後加入乙酐或乙醯氯並在 24 至 72 小時的期間內於室溫下攪拌以得出中間物醋酸鹽（其中 R³ 係 OAc）。接著可將該醋酸鹽與氨於甲

醇中的溶液結合，並於 60 至 85℃ 之間的溫度加熱以得出式 **I** 化合物（其中 R^3 係 NH_2 ）。



【0094】 如方案 11 中所示，式 **I** 之喹啉（其中 R^7 係 CN ）可以如 US20080188521 中所述藉由以碳酸鈉及過氧化氫處理來水解以得出式 **I** 化合物（其中 R^7 係 $CONH_2$ ）（路徑 1），或者可用強酸（如 HCl ）處理以將 CN 轉換為羧酸 **XLIII**（路徑 2）。一旦形成後，可使用適當的耦合試劑（如 $EDCI$ 或 $HATU$ ）在鹼（如三乙胺或 Hunig 氏鹼）的存在下將該酸進一步耦合至經取代的胺以得出式 **I** 化合物（其中 R^7 係 $CONA^1A^2$ ）。

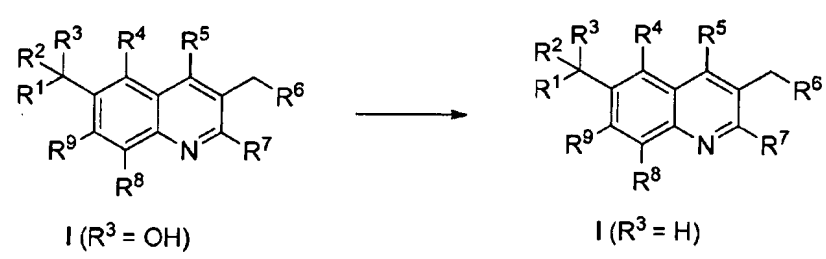
方案12



【0095】 如方案 12 中所示，可從 2-甲基喹啉製備出式 **I** 化合物（其中 R⁷ 係胺烷基胺亞甲基或胺烷氧基亞甲基）。如 WO2010151740 中所述，可用 N-琥珀醯胺在醋酸中於升高的溫度下將式 **I** 之 2-甲基喹啉溴化以得出溴化甲烷中間物 **XXXIX**。在鹼性條件下利用該領域中習知之程序進行該溴化物之親核取代可得出式 **I** 化合物（其中 R⁷ 係 -CH₂NHC₍₂₋₃₎烷基 NA¹A² 或 -CH₂N(CH₃)C₍₂₋₃₎烷基 NA¹A²（路徑 1）或 CH₂OC₍₂₋₃₎烷基 NA¹A²（路徑 2）且 A¹ 及 A² 係如上面所定義）。

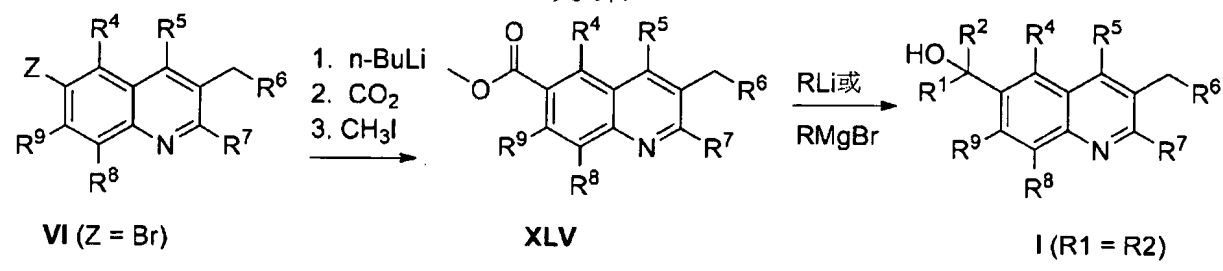
【0096】 可將式 **I** 化合物（其中 R¹、R² 或 R⁶ 係吡啶基）在氯化的溶劑中於環境溫度到 40℃ 之間的溫度以 m-氯過氧苯甲酸處理以形成式 **I** 之吡啶基-N-氧化物。

方案13



【0097】 如方案 13 中所示，將式 **I** 化合物（其中 R³ 係 OH）在溶劑（如二氯甲烷）中於室溫下或加熱下以酸（如三氟乙酸）處理可製備出式 **I** 化合物（其中 R³ 係 H）（WO2009091735）。

方案 14



【0098】 式 **I** 化合物（其中 R¹ 與 R² 相同）也可如方案 14 中所述來製備。如 US4710507 A1（1987）中所述，可將起始的 6 溴喹啉以丁基鋰處理，用二氧化碳終止反應隨後以碘甲烷處理，以得出中間物喹啉甲酯 **XLV**。在三氯化鏷的存在下（或沒有三氯化鏷的存在下），將該甲酯進一步以過量的 R¹Li、R²Li、R¹MgBr 或 R²MgBr 處理，可得出對稱的式 **I** 化合物。

【圖式簡單說明】

無

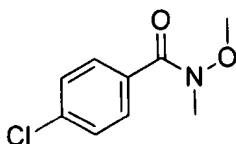
【實施方式】

實例

【0099】 本發明之化合物可藉由熟諳此技藝者習知之方法來製備。以下的實例僅為發明代表性的例子，並不透過任何方式來限制發明。

中間物 1：步驟 a

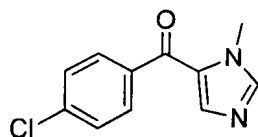
4-氯-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺



【0100】 將吡啶(27.6 mL, 343 mmol)加入至於 DCM(400 mL) 中的 N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽 (16.7 g, 172 mmol)。接著加入 4-氯苯甲醯氯 (20 mL, 156 mmol) 並將該混合物於室溫下攪拌 3 天。藉由真空過濾移除固體，用 DCM 清洗。將濾液以 1 N HCl 水溶液清洗，之後再以水清洗。將該有機階段乾燥 (Na_2SO_4)、過濾並濃縮，得出粗製的呈無色液體的標題化合物，其在下一步驟中使用時不經過純化。

中間物 1：步驟 b

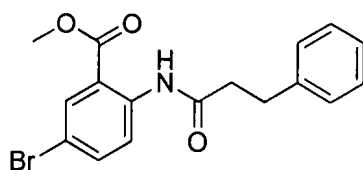
(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮



【0101】 在氮氣大氣下，於冰浴中，將溴化乙基鎂（3.0 M 於二乙基醚中，21.5 mL，64.4 mmol）透過注射器在幾分鐘的時間內加入至 5-溴-1-甲基-1*H*-咪唑（10.4 g, 64.4 mmol）於 THF（100 mL）中的乾淨無色溶液中。添加期間會形成白色沉澱物。將該混合物自冰浴移出並攪拌 20 分鐘，接著再次在冰浴中冷卻，之後加入 4-氯-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺（10.7 g，53.6 mmol，中間物 1：步驟 a）。將所生成的白色懸浮液於室溫攪拌整夜。加入飽和的 NH_4Cl 水溶液以終止反應，並以水稀釋。將混合物部分濃縮以除去 THF，並用 DCM 稀釋。將該混合物用 1 N HCl 水溶液酸化至 pH 1，接著用飽和的 NaHCO_3 水溶液中和。進行相分離並以 DCM 進一步萃取出水相。將該有機萃取物以水清洗，接著乾燥（ Na_2SO_4 ）、過濾並濃縮，得出白色的固體。將該粗產物以 EtOAc：庚烷（1:1, 150 mL）的混合物磨碎。藉由真空過濾收集沉澱的固體，用庚烷清洗以得出該標題化合物。

中間物 2：步驟 a

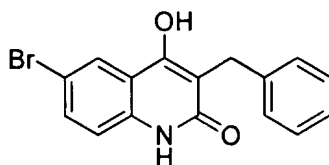
5-溴-2-(3-苯基丙醯胺)苯甲酸甲酯



【0102】 在一 100-mL 的圓底燒瓶中放入 2-胺-5-溴苯甲酸甲酯 (5.0 g, 21.73 mmol)、三乙胺 (4.39 g, 43.38 mmol)、3-苯丙醯基氯 (3.67 g, 21.76 mmol) 於二氯甲烷 (50 mL) 中的溶液。將所生成之混合物於室溫攪拌 12 小時。接著加入 50 mL 的水以終止反應。將所生成的混合物以 3×50 mL 的二氯甲烷萃取。將合併的有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮。將殘渣藉由矽凝膠管柱層析術以乙酸乙酯/石油醚 (2:1) 純化以得出呈白色固體狀的標題化合物。

中間物 2：步驟 b

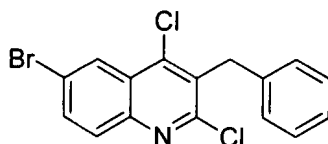
3-苄-6-溴-4-羥-1,2-二氫喹啉-2-酮



【0103】 在以惰性氮氣大氣清洗並維護的 50-mL 的圓底燒瓶中加入 5-溴-2-(3-苯基丙醯胺)苯甲酸甲酯 (2.8 g, 7.8 mmol，中間物 2：步驟 a)、KHMDS (47 mL，15%於甲苯中) 於四氫呋喃 (50 mL) 中的溶液。將所生成的溶液於室溫攪拌 12 小時。接著加入 2 mL 的甲醇及 10 mL 的 HCl 水溶液 (1M) 以終止反應。將所生成的溶液以 2×100 mL 的乙酸乙酯萃取。將合併的有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮。將粗產物從乙酸乙酯再結晶純化以得出呈白色固體狀之標題化合物。

中間物 2：步驟 c

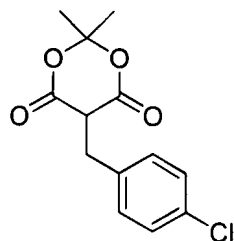
3-苳-6-溴-2,4-二氯喹啉



【0104】 在 100-mL 的圓底燒瓶中放入 3-苳-6-溴-4-羥-1,2-二氯喹啉-2-酮 (2.9 g, 8.78 mmol, 中間物 2：步驟 b) 於 POCl_3 (20 mL) 中的溶液。將所生成的溶液於 110°C 攪拌 1 小時。接著加入 50 mL 的水/冰以終止該反應。以氨水溶液將該溶液之 pH 值調整至 7-8。將所生成的溶液以 3×50 mL 的乙酸乙酯萃取。將合併的有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮。將殘渣藉由矽凝膠管柱層析術以乙酸乙酯/石油醚 (2:1) 純化以得出呈白色固體狀的標題化合物。

中間物 3：步驟 a

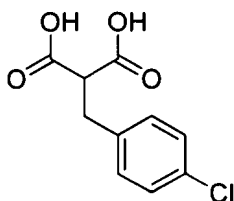
5-(4-氯苳基)-2,2-二甲-1,3-二噁烷-4,6-二酮



【0105】 將脯胺酸 (0.165 g, 1.42 mmol) 加入至 4-氯苯甲醛 (1.00 g, 7.11 mmol) 及米式酸 (Meldrum's acid) (1.03 g, 7.11 mmol) 於 EtOH (10 mL) 中的溶液中。將該混合物於室溫攪拌 1 小時並加入 1,4-二氫-2,6-二甲-3,5-吡啶二羧酸二乙酯 (1.80 g, 7.11 mmol)。持續攪拌 3 小時並在減壓下除去 EtOH。將殘渣以 i-PrOH 稀釋並過濾以得出呈白色固體狀的所欲化合物。

中間物 3：步驟 b

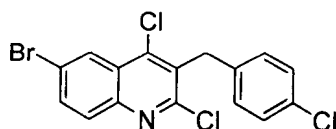
2-(4-氯苄基)丙二酸



【0106】 將 5-(4-氯苄基)-2,2-二甲-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (1.50 g, 5.58 mmol, 中間物 3：步驟 a) 與 3 M NaOH 水溶液 (16 mL) 的溶液於 75 W 的微波爐中以 120°C 加熱 20 分鐘。將該混合物水溶液以 EtOAc (1x) 萃取，接著用濃縮 HCl 水溶液酸化至 pH 1 並以 EtOAc (2 x) 萃取。將合併的 EtOAc 萃取物以 H₂O、鹽水清洗並用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾。在減壓下除去溶劑以得出呈白色固體狀的標題化合物。

中間物 3：步驟 c

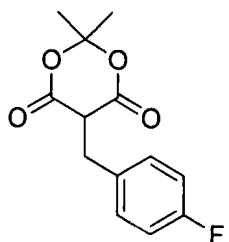
6-溴-2,4-二氯-3-(4-氯苄基)喹啉



【0107】 將 2-(4-氯苄基)丙二酸(1.16 g, 5.07 mmol, 中間物 3 : 步驟 b) 及 4-溴苯胺 (0.872 g, 5.07 mmol) 於 POCl_3 (4.72 mL, 50.7 mmol) 中的混合物於 80°C 加熱 5 小時，冷卻至室溫並在真空中蒸發以移除過量的 POCl_3 。將殘渣倒入冰的 H_2O 中，並用 NH_4OH 水溶液處理成 pH 值為 8 - 9。將該混合物水溶液以 EtOAc (2 x) 萃取。將合併的有機萃取物以 H_2O 、鹽水清洗，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中蒸發。從 Et_2O 中會沉澱出標題化合物，藉由過濾收集並乾燥以得出一淡黃色固體。

中間物 4：步驟 a

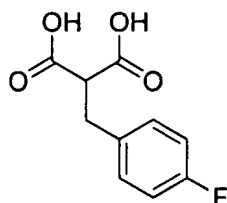
5-(4-氟苄基)-2,2-二甲-1,3-二噁烷-4,6-二酮



【0108】 利用所述製備 5-(4-氯苄基)-2,2-二甲-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (中間物 3:步驟 a) 的程序，但將 4-氯苯甲醛替換成 4-氟苯甲醛以製備出標題化合物。步驟 a)。

中間物 4：步驟 b

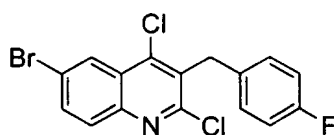
2-(4-氟苄基)丙二酸



【0109】 將 5-(4-氯苄基)-2,2-二甲-1,3-二噁烷-4,6-二酮（中間物 3:步驟 a）以 5-(4-氟苄基)-2,2-二甲-1,3-二噁烷-4,6-二酮（中間物 4:步驟 a）替換，接著按照所述製備 2-(4-氯苄基)丙二酸（中間物 3:步驟 b）的程序來製備標題化合物。

中間物 4：步驟 c

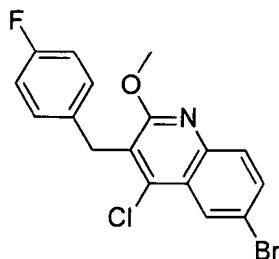
6-溴-2,4-二氯-3-(4-氟苄基)喹啉



【0110】 將 2-(4-氯苄基)丙二酸（中間物 3：步驟 b）以 2-(4-氟苄基)丙二酸（中間物 4：步驟 b）替換，接著按照所述製備 6-溴-2,4-二氯-3-(4-氯苄基)喹啉（中間物 3：步驟 c）的程序來製備標題化合物。

中間物 4：步驟 d

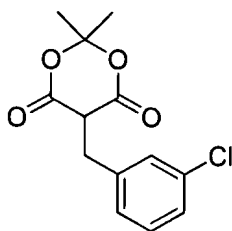
6-溴-4-氯-3-(4-氟苄基)-2-甲氧喹啉



【0111】 將 6-溴-2,4-二氯-3-(4-氟苄基)喹啉 (0.350 g, 0.909 mmol, 中間物 4: 步驟 c) 與 0.5 M 甲醇鈉於甲醇溶液 (9.09 mL, 4.55 mmol) 中的混合物在回流下攪拌 16 小時。將該混合物倒入冰水中並以 EtOAc (2 x) 萃取。將合併的 EtOAc 萃取物乾燥 (Na_2SO_4)，過濾並在真空下蒸發並以管柱層析術用矽凝膠 (庚烷/ CH_2Cl_2) 純化以得出呈白色固體狀的標題化合物。

中間物 5：步驟 a

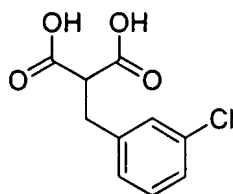
5-(3-氯苄基)-2,2-二甲-1,3-二噁烷-4,6-二酮



【0112】 利用所述製備 5-(4-氯苄基)-2,2-二甲-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (中間物 3: 步驟 a) 的程序，但將 4-氯苯甲醛替換成 3-氯苯甲醛以製備出標題化合物。步驟 a)。

中間物 5：步驟 b

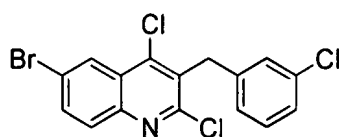
2-(3-氯苄基)丙二酸



【0113】 將 5-(4-氯苄基)-2,2-二甲-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (中間物 3:步驟 a) 替換成 5-(3-氯苄基)-2,2-二甲-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (中間物 5:步驟 a), 接著按照所述製備 2-(4-氯苄基)丙二酸 (中間物 3:步驟 b) 的程序來製備標題化合物。

中間物 5: 步驟 c

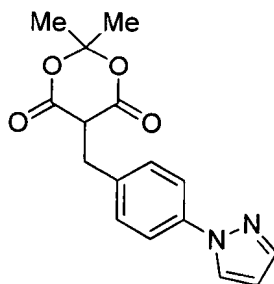
6-溴-2,4-二氯-3-(3-氯苄基)喹啉



【0114】 將 2-(4-氯苄基)丙二酸(中間物 3:步驟 b)替換成 2-(3-氯苄基)丙二酸(中間物 5:步驟 b)替換, 接著按照所述製備 6-溴-2,4-二氯-3-(4-氯苄基)喹啉 (中間物 3:步驟 c) 的程序來製備標題化合物。

中間物 6: 步驟 a

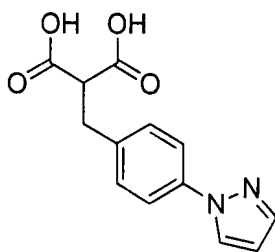
5-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-2,2-二甲-1,3-二噁烷-4,6-二酮



【0115】 將 L-脯胺酸 (4.07 g, 35.0 mmol) 於室溫下加入 4-(1*H*-吡唑-1-基)苯甲醛 (30.0 g, 174 mmol) 與 2,2-二甲-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (25.6 g, 174 mmol) 於乙醇 (996 mL) 的半異質混合物中。40 分鐘後，一次性加入 1,4-二氫-2,6-二甲-3,5-吡啶二羧酸二乙酯 (44.1 g, 174 mmol)，接著再加入乙醇 (125 mL)。攪拌整晚後，將該混合物於減壓下濃縮以得出黃色的固體。加入異丙醇 (300 mL) 並將該異質混合物以超聲波處理 30 分鐘。過濾該混合物並將濾餅以異丙醇清洗。收集固體並在真空下乾燥以得出呈白色固體狀的標題化合物。

中間物 6：步驟 b

2-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)丙二酸

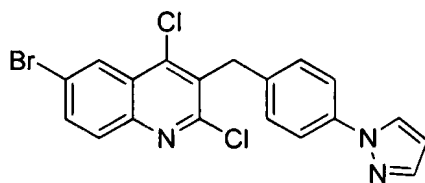


【0116】 將 5-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-2,2-二甲-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (41.4 g, 137 mmol, 中間物 6:步驟 a) 與 3 M NaOH 水溶液 (300

mL, 900 mmol) 的混合物於 110°C 加熱 48 小時。將該混合物冷卻至室溫，用水 (200 mL) 稀釋並以 EtOAc (1×100 mL) 萃取，接著於 0°C 用濃縮的 HCl 水溶液將其酸化至 pH 1。將所生成的混合物於 0°C 攪拌 1.5 小時，過濾並將濾餅以水清洗。收集固體並在真空下於 40°C 乾燥以得出呈白色固體狀的標題化合物。

中間物 6：步驟 c

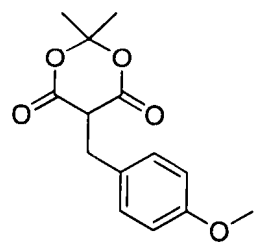
3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-2,4-二氯喹啉



【0117】 將 2-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)丙二酸(3.37 g, 19.6 mmol，中間物 6：步驟 b)與 4-溴苯胺(5.10 g, 19.6 mmol)於 POCl₃(18 mL)中的混合物在 105°C 加熱 3 小時，冷卻至室溫並在真空下蒸發以除去過量的 POCl₃。將殘渣倒入冰的 H₂O 中並以 NH₄OH 水溶液處理至 pH 值成為 8 - 9 (在添加過程中該混合物水溶液的溫度均保持冰冷)。收集沉澱物，用 H₂O 沖洗並在減壓下乾燥。乾燥後，將生成的粗製淡黃色固體用 Et₂O 清洗幾次，接著再用乙腈清洗並乾燥以得出呈淡黃色固體的標題化合物。

中間物 7：步驟 a

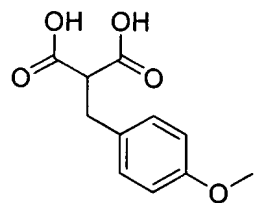
5-(4-甲氧苄基)-2,2-二甲-1,3-二噁烷-4,6-二酮



【0118】 利用所述製備 5-(4-氯苄基)-2,2-二甲-1,3-二噁烷-4,6-二酮（中間物 3：步驟 a）的程序，但將 4-氯苯甲醛替換成 4-甲氧苯甲醛以製備出標題化合物。步驟 a）。

中間物 7：步驟 b

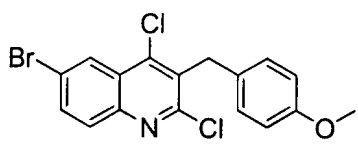
2-(4-甲氧苄基)丙二酸



【0119】 將 5-(4-氯苄基)-2,2-二甲-1,3-二噁烷-4,6-二酮（中間物 3:步驟 a）替換成 5-(4-甲氧苄基)-2,2-二甲-1,3-二噁烷-4,6-二酮（中間物 7:步驟 a），接著按照所述製備 2-(4-氯苄基)丙二酸（中間物 3：步驟 b）的程序來製備標題化合物。

中間物 7：步驟 c

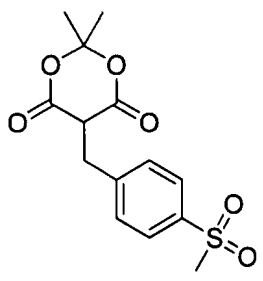
6-溴-2,4-二氯-3-(4-甲氧苄基)喹啉



【0120】 將 2-(4-氯苄基)丙二酸(中間物 3:步驟 b)替換成 2-(4-甲氧苄基)丙二酸 (中間物 7: 步驟 b)，接著按照所述製備 6-溴-2,4-二氯-3-(4-氯苄基)喹啉 (中間物 3: 步驟 c) 的程序來製備標題化合物。

中間物 8：步驟 a

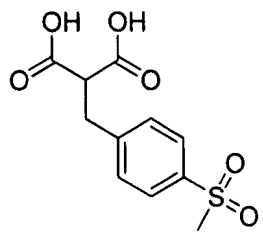
5-(4-甲磺醯苄基)-2,2-二甲-1,3-二噁烷-4,6-二酮



【0121】 利用所述製備 5-(4-氯苄基)-2,2-二甲-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (中間物 3: 步驟 a) 的程序，但將 4-氯苯甲醛替換成 4-(甲磺醯基)苯甲醛以製備出標題化合物。步驟 a)。

中間物 8：步驟 b

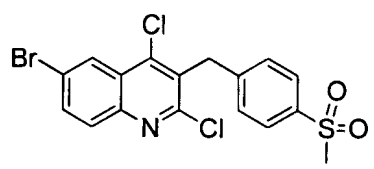
2-(4-甲磺醯苄基)丙二酸



【0122】 將 5-(4-氯苄基)-2,2-二甲-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (中間物 3:步驟 a) 替換成 5-(4-甲磺醯苄基)-2,2-二甲-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (中間物 8: 步驟 a), 接著按照所述製備 2-(4-氯苄基)丙二酸 (中間物 3: 步驟 b) 的程序來製備標題化合物。

中間物 8: 步驟 c

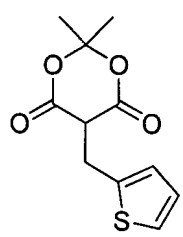
6-溴-2,4-二氯-3-(4-(甲磺醯基)苄基)喹啉



【0123】 將 2-(4-氯苄基)丙二酸(中間物 3:步驟 b)替換成 2-(4-甲磺醯苄基)丙二酸(中間物 8:步驟 b), 接著按照所述製備 6-溴-2,4-二氯-3-(4-氯苄基)喹啉 (中間物 3: 步驟 c) 的程序來製備標題化合物。

中間物 9: 步驟 a

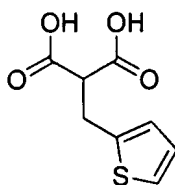
2,2-二甲-5-(噻吩-2-基甲基)-1,3-二噁烷-4,6-二酮



【0124】 利用所述製備 5-(4-氯苄基)-2,2-二甲-1,3-二噁烷-4,6-二酮（中間物 3：步驟 a）的程序，但將 4-氯苯甲醛替換成噻吩-2-醛以製備出標題化合物。步驟 a）。

中間物 9：步驟 b

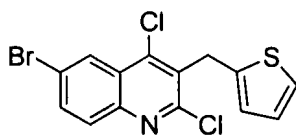
2-(噻吩-2-基甲基)丙二酸



【0125】 將 5-(4-氯苄基)-2,2-二甲-1,3-二噁烷-4,6-二酮（中間物 3：步驟 a）替換成 2,2-二甲-5-(噻吩-2-基甲基)-1,3-二噁烷-4,6-二酮（中間物 9：步驟 a），接著按照所述製備 2-(4-氯苄基)丙二酸（中間物 3：步驟 b）的程序來製備標題化合物。

中間物 9：步驟 c

6-溴-2,4-二氯-3-(噻吩-2-基甲基)喹啉

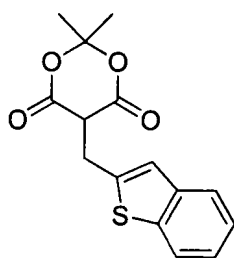


【0126】 將 2-(4-氯苄基)丙二酸（中間物 3：步驟 b）替換成 2-(噻吩-2-基甲基)丙二酸（中間物 9：步驟 b），接著按照所述製備 6-溴-2,4-

二氯-3-(4-氯苄基)喹啉（中間物 3：步驟 c）的程序來製備標題化合物。

中間物 10：步驟 a

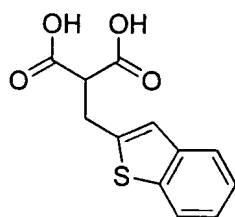
5-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-2,2-二甲-1,3-二噁烷-4,6-二酮



【0127】 利用所述製備 5-(4-氯苄基)-2,2-二甲-1,3-二噁烷-4,6-二酮（中間物 3：步驟 a）的程序，但將 4-氯苯甲醛替換成苯并[b]噻吩-2-醛以製備出標題化合物。步驟 a）。

中間物 10：步驟 b

2-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)丙二酸

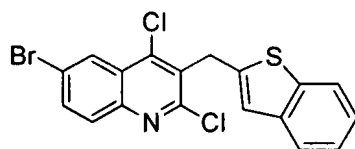


【0128】 將 5-(4-氯苄基)-2,2-二甲-1,3-二噁烷-4,6-二酮（中間物 3:步驟 a）替換成 5-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-2,2-二甲-1,3-二噁烷

-4,6-二酮（中間物 10：步驟 a），接著按照所述製備 2-(4-氯苄基)丙二酸（中間物 3:步驟 b）的程序來製備標題化合物。

中間物 10：步驟 c

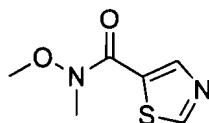
3-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-6-溴-2,4-二氯喹啉



【0129】 將 2-(4-氯苄基)丙二酸(中間物 3:步驟 b)替換成 2-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)丙二酸（中間物 10：步驟 b），接著按照所述製備 6-溴-2,4-二氯-3-(4-氯苄基)喹啉（中間物 3：步驟 c）的程序來製備標題化合物。

中間物 11：步驟 a

N-甲氧基-N-甲基噻唑-5-羧醯胺

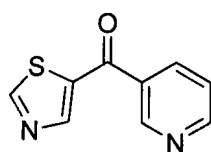


【0130】 將三乙胺（2.77 mL, 19.9 mmol）緩慢加入市售的噻唑-5-羧酸（1.03 g, 7.98 mmol）、N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽（0.778 g, 7.98 mmol）及 EDCI（1.83 g, 9.57 mmol）於 CH₂Cl₂（10 mL）中的混合物中。將該混合物於室溫攪拌 72 小時，接著以飽和的 NaHCO₃ 水溶液終止反應。加入水（50 mL），接著加入額外的 CH₂Cl₂。攪拌該混

合物 10 分鐘，將層分離。將 CH_2Cl_2 層用 Na_2SO_4 乾燥，接著過濾。在減壓下移除溶劑並將殘油層析（ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ ）以得出呈白色固體狀的標題化合物。

中間物 11：步驟 b

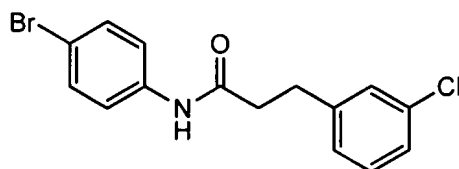
吡啶-3-基(噻唑-5-基)甲酮



【0131】 將 $n\text{-BuLi}$ 溶液（2.37 mL，3.80 mmol，1.6 M solution 於己烷中）緩慢加入至 -78°C 的 3-溴吡啶（0.600 g, 3.80 mmol）於 Et_2O （10 mL）中的溶液中。加入後，再繼續額外攪拌 40 分鐘，緩慢加入溶解於 Et_2O （10 mL）中的 $N\text{-甲氧基-}N\text{-甲基噻唑-5-羧醯胺}$ （0.752 g，4.37 mmol，中間物 11：步驟 a）。將該混合物於 -78°C 攪拌 10 分鐘，接著回溫至 0°C 並攪拌 1 小時。在該冰冷溶液中用飽和的 NH_4Cl 水溶液終止反應並回溫至室溫。加入 H_2O ，將層分離。用 EtOAc 萃取水層，將合併的有機萃取物以鹽水清洗，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾，在真空中蒸發並層析（ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ ）以得出呈黃色固體的標題化合物（沉澱自 Et_2O 並在減壓下乾燥）。

中間物 12：步驟 a

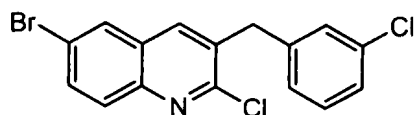
$N\text{-(4-溴苯基)-3-(3-氯苯基)丙醯胺}$



【0132】 將三乙胺 (1.01 mL, 7.27 mmol) 緩慢加入至 4-溴苯胺 (0.500 g, 2.91 mmol)、3-(3-氯苯基)丙酸 (0.643 g, 2.91 mmol) 及 EDCI (0.669 g, 3.49 mmol) 於 CH_2Cl_2 (20 mL) 中的混合物中。將該混合物於室溫攪拌 48 小時，並加入飽和的 NaHCO_3 水溶液。加入水 (50 mL)，接著加入額外的 CH_2Cl_2 。攪拌該混合物 10 分鐘，將層分離。將 CH_2Cl_2 層用 Na_2SO_4 乾燥，接著過濾。在減壓下移除溶劑並將殘油層析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$) 以得出呈白色毛茸固體狀的標題化合物。

中間物 12：步驟 b

6-溴-2-氯-3-(3-氯苄基)喹啉

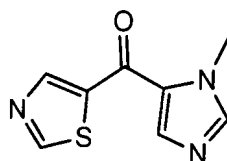


【0133】 將磷醯氯(V) (1.69 mL, 18.2 mmol) 加入至一冰冷的 (冰浴) DMF (0.60 mL, 7.8 mmol) 溶液中。讓該混合物回溫至室溫並加入 N-(4-溴苯基)-3-(3-氯苯基)丙醯胺 (0.879 g, 2.60 mmol, 中間物 12：步驟 a)。將所生成的混合物於 80°C 油浴中加熱整夜，倒在冰上並以 CH_2Cl_2 (2 x) 萃取。將該 CH_2Cl_2 萃取物乾燥 (Na_2SO_4)，

過濾，在真空中蒸發並層析（EtOAc/Heptane）以得出呈白色固體狀的標題化合物。

中間物 13：

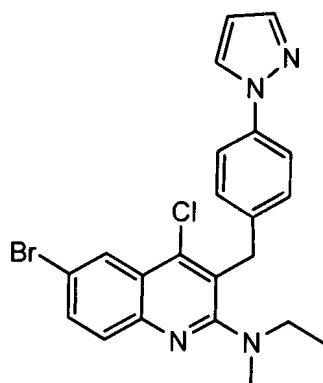
(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(噻唑-5-基)甲酮



【0134】 在 5-溴-1-甲基-1*H*-咪唑（1.14 g, 7.11 mmol）於 DCM 中的溶液中於 10 分鐘期間內滴加加入溴化乙基鎂（2.34 mL，7.11 mmol；3.0 M 於二乙基醚中）。將所生成的淡黃色溶液於室溫攪拌 15 分鐘，於冰浴中冷卻至 0°C 並滴加加入溶解於 DCM（3 mL）中的 *N*-甲氧基-*N*-甲基噻唑-5-羧醯胺（1.02 g，5.92 mmol，中間物 11：步驟 a）。移除冷浴並在室溫下攪拌該反應混合物 48 小時。在所生成的黃色懸浮液中加入水，接著加入 6 M 的 HCl 水溶液使 pH 值呈中性（pH = 6 - 7）。將該混合物水溶液以 DCM 萃取，用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。加入 Et₂O 並將該混合物以超聲波處理。藉由過濾收集沉澱物並乾燥以得出呈棕褐色固體狀的標題化合物。

中間物 14：

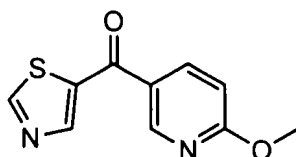
3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-4-氯-*N*-乙-*N*-甲基喹啉-2-胺



【0135】 將 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-2,4-二氯喹啉(中間物 6：步驟 c，0.100 g，0.231 mmol)、*N*-乙基甲基胺 (1.5 mL) 及 DMF (0.5 mL) 的混合物在一密封管中以 80℃ 加熱 8 小時，冷卻至室溫，在真空中蒸發，用乙腈稀釋並過濾。將濾液在真空中蒸發並層析 (EtOAc/庚烷) 以得出標題化合物。

中間物 15：

(6-甲氧基吡啶-3-基)(噻唑-5-基)甲酮

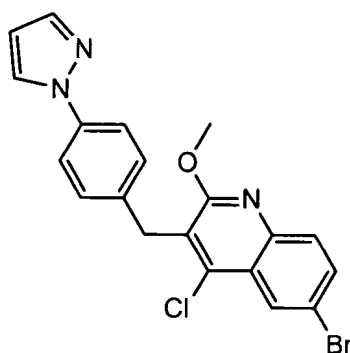


【0136】 將 *n*-BuLi 溶液 (1.89 mL，3.03 mmol，1.6 M 溶液於己烷中) 緩慢加入至 -78℃ 的於乾 THF (10 mL) 中的 5-溴-2-甲氧基吡啶 (0.392 mL, 3.03 mmol) 溶液中。加入後，再繼續額外攪拌 40 分鐘並緩慢加入溶解於 THF (10 mL) 中的 *N*-甲氧基-*N*-甲基噻唑-5-羧醯胺 (0.600 g，3.48 mmol，中間物 11：步驟 a)。將該混合物於 -78℃ 攪拌 10 分鐘，接著回溫至 0℃ 並攪拌 1 小時。在該冰冷溶液

中用飽和的 NH_4Cl 水溶液終止反應並回溫至室溫。加入 H_2O ，將層分離。將水層用 EtOAc (3 x) 萃取並將合併的有機萃取物以鹽水清洗，乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，在真空中蒸發，預吸附至矽凝膠上並層析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$) 以得出產物。從 MeOH 沉澱出純的白色固體狀標題化合物，將其過濾並在減壓下乾燥。

中間物 16：

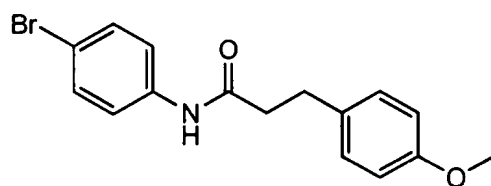
3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-4-氯-2-甲氧基喹啉



【0137】 將 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-2,4-二氯喹啉 (13.0 g, 30.0 mmol, 中間物 6：步驟 c)、甲醇鈉 (9.73 g, 180 mmol) 及甲苯 (120 mL) 的異質混合物在 110°C 加熱。5.5 小時後，將該混合物冷卻至室溫，接著透過矽藻土 Celite® 以二氯甲烷沖洗過濾。將濾液濃縮以得出粗製的黃色固體。將該粗製固體藉由快速管柱層析術 (矽凝膠，初始為 50% 二氯甲烷-己烷，逐漸轉變為 100% 二氯甲烷) 純化以得出呈白色固體狀的標題化合物。

中間物 17：步驟 a

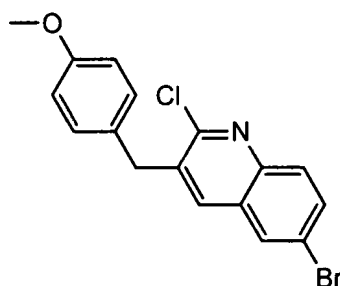
N-(4-溴苯基)-3-(4-甲氧苯基)丙醯胺



【0138】 將 3-(3-氯苯基)丙酸替換成 3-(4-甲氧苯基)丙酸，接著按照在中間物 12：步驟 a 中所述之程序來製備標題化合物。

中間物 17：步驟 b

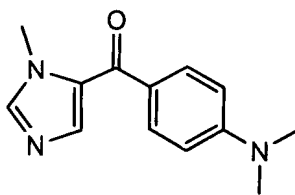
6-溴-2-氯-3-(4-甲氧苄基)喹啉



【0139】 將 N-(4-溴苯基)-3-(3-氯苯基)丙醯胺 (中間物 12:步驟 a)替換成 N-(4-溴苯基)-3-(4-甲氧苯基)丙醯胺(中間物 17:步驟 a)，接著按照在製備中間物 12：步驟 b 中所述之程序來製備標題化合物。

中間物 18：

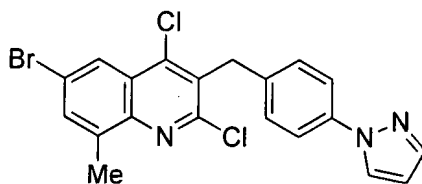
(4-(二甲胺基)苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮



【0140】 將 N-甲氧基-N-甲基噁唑-5-羧醯胺(中間物 11:步驟 a) 替換成 4-(二甲胺基)-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺，接著按照在製備 (1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(噁唑-5-基)甲酮(中間物 13)時所述之程序來製備標題化合物。

中間物 19：步驟 a

3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-2,4-二氯-8-甲基喹啉

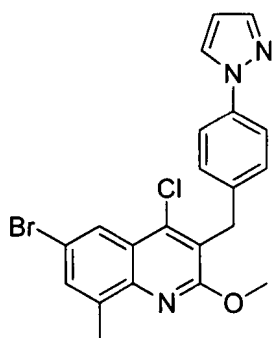


【0141】 將 2-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)丙二酸(20.0 g, 71.5 mmol，中間物 6，步驟 b) 及 4-溴-2-甲苯胺(13.3 g, 71.5 mmol) 於磷醯氯(66.8 mL, 712 mmol) 中的混合物於 105°C 加熱。5 小時後，將該混合物冷卻至室溫並在冷卻下加入水(600 mL) 中，使得內部溫度不超過 35°C。緩慢加入飽和的氨水溶液將該混合物的 pH 值調整至 8-9，使得內部溫度不超過 35°C。在室溫攪拌 30 分鐘後，過濾該混合物，使固態物質懸浮於乙腈(200 mL) 中，以超聲波處理並過濾。收集該固態物質並使其懸浮於 DCM(80 mL) 中，以超聲波處理並過濾，並以乙醚(40 mL) 清洗。將濾液濃縮，懸浮於 DCM(40 mL) 中，

以超聲波處理並過濾以得出更多的所需產物。在 5 g 的分離固體中加入 DCM (300 mL) 及飽和的 NaHCO_3 (100 mL) 水溶液，將該混合物轉移至一分液漏斗並將層分離。將 DCM 層進一步以鹽水 (100 mL) 清洗，乾燥 (MgSO_4)，過濾並在減壓下移除溶劑。將該粗製物質利用快速管柱層析術在矽凝膠上以 DCM 沖提 (eluting) 來純化以得出呈灰白色固體狀的 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-2,4-二氯-8-甲基喹啉。

中間物 19：步驟 b

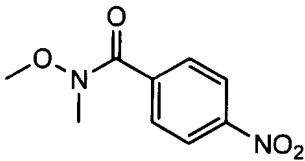
3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-4-氯-2-甲氧基-8-甲基喹啉



【0142】 使用 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-2,4-二氯-8-甲基喹啉 (中間物 19：步驟 a) 取代 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-2,4-二氯喹啉 (中間物 6：步驟 c)，接著按照在製備 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-4-氯-2-甲氧基喹啉 (中間物 16) 時所述之程序來製備標題化合物。

中間物 20：步驟 a

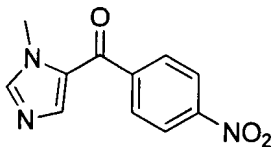
N-甲氧基-N-甲-4-硝苯甲醯胺



【0143】 將噻唑-5-羧酸替換成 4-硝苯甲酸，接著按照在製備 N-甲氧基-N-甲基噻唑-5-羧醯胺（中間物 11:步驟 a）時所述之程序來製備標題化合物。

中間物 20：步驟 b

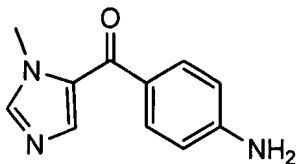
(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(4-硝苯基)甲酮



【0144】 將 N-甲氧基-N-甲基噻唑-5-羧醯胺(中間物 11:步驟 a) 替換成 N-甲氧基-N-甲-4-硝苯甲醯胺（中間物 20：步驟 a），接著按照在製備(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(噻唑-5-基)甲酮（中間物 13）時所述之程序來製備標題化合物。

中間物 20：步驟 c

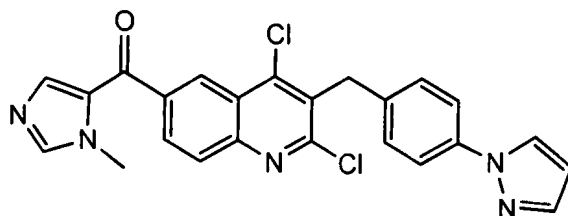
(4-胺苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮



【0145】 將(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(4-硝苯基)甲酮 (1.30 g, 5.62 mmol, 中間物 20, 步驟 b) 及氯化亞錫 (6.54 g, 28.1 mmol) 於 EtOH (35 mL) 中的混合物在回流下攪拌 1 小時, 冷卻至室溫並在真空中蒸發以移除大部分的 EtOH。將該殘渣倒入 3 M 的 NaOH/冰水溶液中, 以 EtOAc 沖洗。該混合物在室溫下攪拌 15 分鐘, 接著將層分離。將水層再次用 EtOAc 萃取。將合併的 EtOAc 萃取物以鹽水清洗, 乾燥 (Na₂SO₄), 過濾並在真空中蒸發以得出呈黃色固體狀的標題化合物。

中間物 20 : 步驟 d

(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-2,4-二氯喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮

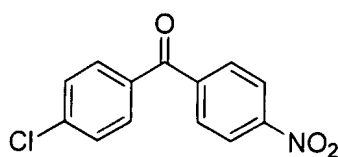


【0146】 將(4-胺苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮 (0.160 g, 0.795 mmol, 中間物 20: 步驟 c) 及 2-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)丙二酸 (0.207 g, 0.795 mmol, 中間物 6 : 步驟 b) 於 POCl₃ (3 mL) 中的混合物在 105°C 加熱 4 小時, 冷卻至室溫並濃縮以移除過量的 POCl₃。將殘渣倒入冰的 H₂O 中並以 NH₄OH 水溶液處理至 pH 值成為 8 - 9 (在添加過程中該混合物水溶液的溫度均保持冰冷)。將該混合物水

溶液以 DCM(2 x) 萃取。將合併的二氯甲烷萃取物用 Na_2SO_4 乾燥，過濾，在減壓下蒸發至乾燥並層析 (0 – 5% MeOH 於 CH_2Cl_2 中) 以得出呈黃色固體狀的標題化合物。

中間物 21：步驟 a

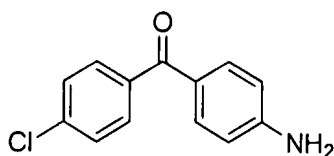
(4-氯苯基)(4-硝苯基)甲酮



【0147】 將(4-氯苯基)硼酸 (1.50 g, 9.59 mmol)、4-硝苯甲酰氯 (1.78 g, 9.59 mmol)、雙(三苯膦)氯化鈣(II) (0.137 g, 0.192 mmol) 及 K_3PO_4 (3.34 g, 19.2 mmol) 於甲苯 (30 mL) 中的混合物如在 WO 2010/015355 中所述處理以得出標題化合物。

中間物 21：步驟 b

(4-胺苯基)(4-氯苯基)甲酮

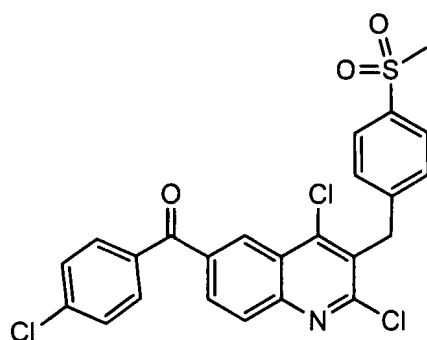


【0148】 使用(4-氯苯基)(4-硝苯基)甲酮 (中間物 21：步驟 a) 取代(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(4-硝苯基)甲酮 (中間物 20：步驟 b)，

接著按照所述製備(4-胺苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮(中間物 20：步驟 c) 的程序來製備標題化合物。

中間物 22：步驟 a

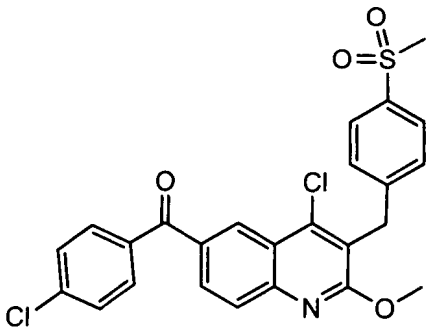
(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-(4-(甲磺醯基)苄基)喹啉-6-基)甲酮



【0149】 將(4-胺苯基)(4-氯苯基)甲酮 (0.351 g, 1.52 mmol, 中間物 21：步驟 b) 及 2-(4-(甲磺醯基)苄基)丙二酸 (0.413 g, 1.52 mmol, 中間物 8：步驟 b) 於 POCl₃ (4 mL) 中的混合物在 105℃ 加熱 4 小時，冷卻至室溫並濃縮以移除過量的 POCl₃。將殘渣倒入冰的 H₂O 中並以 NH₄OH 水溶液處理至 pH 值成為 8 - 9 (在添加過程中該混合物水溶液的溫度均保持冰冷)。藉由過濾分離出固體沉澱物，進一步以 H₂O 沖洗並乾燥以得出呈棕褐色固體狀之標題化合物。

中間物 22：步驟 b

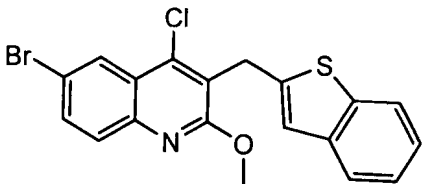
(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(甲磺醯基)苄基)喹啉-6-基)(4-氯苯基)甲酮



【0150】 將 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-2,4-二氯喹啉(中間物 6：步驟 c) 替換成(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-(4-(甲磺醯基)苄基)喹啉-6-基)甲酮 (中間物 22：步驟 a)，接著按照所述製備 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-4-氯-2-甲氧基喹啉 (中間物 16) 之程序來製備標題化合物。

中間物 23：

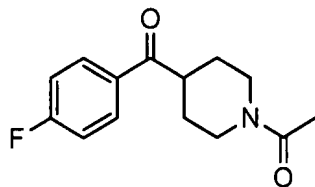
3-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-6-溴-4-氯-2-甲氧基喹啉



【0151】 將 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-2,4-二氯喹啉(中間物 6：步驟 c) 替換成 3-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-6-溴-2,4-二氯喹啉 (中間物 10：步驟 c)，接著按照所述製備 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-4-氯-2-甲氧基喹啉 (中間物 16) 之程序來製備標題化合物。

中間物 24：

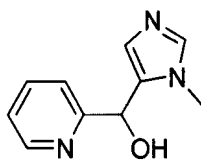
1-(4-(4-氟苯甲醯基)哌啶-1-基)乙酮



【0152】 將乙酐 (2.32 g, 24.6 mmol) 滴加加入至(4-氟苯基)(哌啶-4-基)甲酮 (5.00 g, 20.5 mmol) 於 DCM (33 mL) 中及三乙胺 (10.0 mL, 71.8 mmol) 的冰冷 (0°C) 溶液中。5 分鐘後自冰浴移出所生成的混合物並於室溫下攪拌 2 小時。接著將該反應物加入至 1 M 的 K_3PO_4 (100 mL)、 H_2O 的混合物中，並加入 DCM。將層分離並將水層再次用 DCM 萃取。將合併的有機層乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，在減壓下濃縮並層析 ($CH_2Cl_2/EtOAc$) 以得出呈透明油狀的標題化合物。

中間物 25：步驟 a

(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-2-基)甲醇

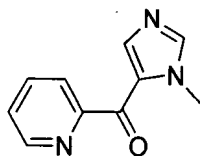


【0153】 將異丙基氯化鎂/氯化鋰複合物 (1.3 M 於 THF 中, 19.5 mL, 25.35 mmol) 於 0°C 用注射器滴加加入至 5-溴-1-甲基-1*H*-咪唑 (4.12 g, 25.58 mmol) 於乾 THF (130 mL) 中的溶液中。15 分鐘後，

透過管子於 0 °C 將格氏 (Grignard) 溶液加入至甲吡啶醛 (picolinaldehyde) (2.0 ml, 20.93 mmol) 於乾 THF (55 mL) 中的溶液中。將該反應混合物於 0 °C 攪拌 5 分鐘，接著回溫 1 小時至室溫。接著將該反應混合物於冰浴中冷卻並用飽和的氯化銨水溶液終止反應。該混合物分層於鹽水與乙酸乙酯之間。將分離的水相進一步以乙酸乙酯萃取。將該有機階段乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並濃縮。將粗產物藉由快速管柱層析術 (矽凝膠，0-5% MeOH-DCM) 純化以得出呈白色固體狀的標題化合物。

中間物 25：步驟 b

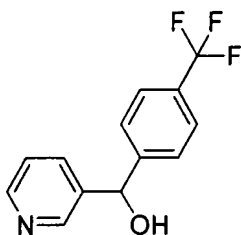
(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-2-基)甲酮



【0154】 將(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-2-基)甲醇(1.41 g, 7.45 mmol，中間物 25：步驟 a) 及二氧化錳 (3.24 g, 37.27 mmol) 於 1,4-二噁烷 (52 mL) 中的異質混合物於 100 °C 攪拌 2 小時。接著將該反應混合物冷卻至室溫，透過矽藻土 Celite®過濾，以 DCM 清洗，以及濃縮以得出呈灰白色固體狀的標題化合物。

中間物 26：步驟 a

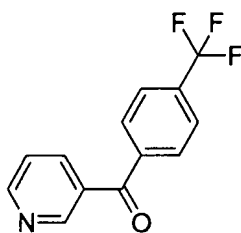
吡啶-3-基(4-(三氟甲基)苯基)甲醇



【0155】 以類似於中間物 25: 步驟 a 中的方法製備標題化合物，使用 3-溴吡啶及 4-(三氟甲基)苯甲醛分別取代 5-溴-1-甲基-1*H*-咪唑及甲吡啶醛。

中間物 26: 步驟 b

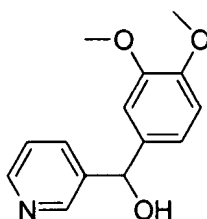
吡啶-3-基(4-(三氟甲基)苯基)甲酮



【0156】 以類似於中間物 25: 步驟 b 中的方法製備標題化合物，使用吡啶-3-基(4-(三氟甲基)苯基)甲醇（中間物 26: 步驟 a）取代(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-2-基)甲醇。

中間物 27: 步驟 a

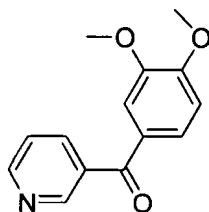
(3,4-二甲氧苯基)(吡啶-3-基)甲醇



【0157】 用注射器將(3,4-二甲氧苯基)溴化鎂 (0.5 M 於 THF 中, 9.5 mL, 4.75 mmol) 於 0°C 滴加加入至菸鹼醛 (nicotinaldehyde) (0.88 mL, 9.37 mmol) 於乾 THF (20 mL) 中的溶液中。將該反應混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘, 接著用飽和的氯化銨水溶液終止反應。將該混合物分層於水與乙酸乙酯之間。將分離的水相進一步以乙酸乙酯萃取。將該有機階段乾燥 (Na_2SO_4), 過濾並濃縮。將粗產物藉由快速管柱層析術 (矽凝膠, 0-60% EtOAc-己烷) 純化以得出呈棕色油狀的標題化合物。

中間物 27: 步驟 b

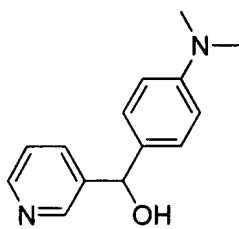
(3,4-二甲氧苯基)(吡啶-3-基)甲酮



【0158】 以類似於中間物 25: 步驟 b 之方法製備標題化合物, 利用(3,4-二甲氧苯基)(吡啶-3-基)甲醇 (中間物 27: 步驟 a) 取代(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-2-基)甲醇。

中間物 28: 步驟 a

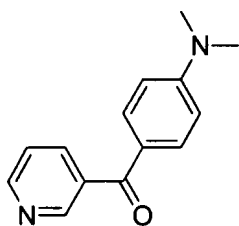
(4-(二甲胺基)苯基)(吡啶-3-基)甲醇



【0159】 以類似於中間物 27：步驟 a 之方法製備標題化合物，利用(4-(二甲胺基)苯基)溴化鎂取代(3,4-二甲氧苯基)溴化鎂。

中間物 28：步驟 b

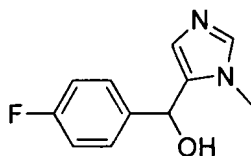
(4-(二甲胺基)苯基)(吡啶-3-基)甲酮



【0160】 以類似於中間物 25：步驟 b 之方法製備標題化合物，利用(4-(二甲胺基)苯基)(吡啶-3-基)甲醇（中間物 28：步驟 a）取代(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-2-基)甲醇。

中間物 29：步驟 a

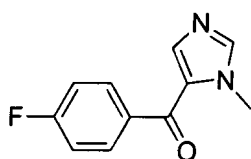
(4-氟苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇



【0161】 以類似於中間物 27：步驟 a 之方法製備標題化合物，利用(4-氟苯基)溴化鎂及 1-甲基-1*H*-咪唑-5-醛分別取代(3,4-二甲氧苯基)溴化鎂及菸鹼醛。

中間物 29：步驟 b

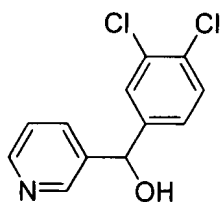
(4-氟苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮



【0162】 以類似於中間物 25：步驟 b 之方法製備標題化合物，利用(4-氟苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇（中間物 29：步驟 a）取代(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-2-基)甲醇。

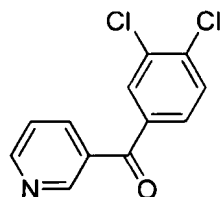
中間物 30：步驟 a

(3,4-二氯苯基)(吡啶-3-基)甲醇

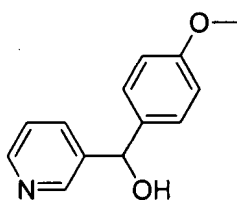


【0163】 以類似於中間物 27：步驟 a 之方法製備標題化合物，利用(3,4-二氯苯基)溴化鎂取代(3,4-二甲氧苯基)溴化鎂。

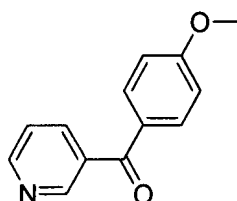
中間物 30：步驟 b

(3,4-二氯苯基)(吡啶-3-基)甲酮

【0164】 以類似於中間物 25：步驟 b 之方法製備標題化合物，利用(3,4-二氯苯基)(吡啶-3-基)甲醇（中間物 30：步驟 a）取代(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-2-基)甲醇。

中間物 31：步驟 a**(4-甲氧苯基)(吡啶-3-基)甲醇**

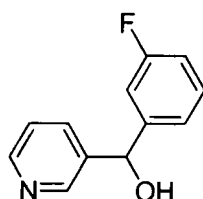
【0165】 以類似於中間物 27：步驟 a 之方法製備標題化合物，利用(4-甲氧苯基)溴化鎂取代(3,4-二甲氧苯基)溴化鎂。

中間物 31：步驟 b**(4-甲氧苯基)(吡啶-3-基)甲酮**

【0166】 以類似於中間物 25：步驟 b 之方法製備標題化合物，利用(4-甲氧苯基)(吡啶-3-基)甲醇（中間物 31：步驟 a）取代(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-2-基)甲醇。

中間物 32：步驟 a

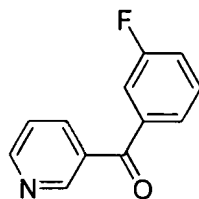
(3-氟苯基)(吡啶-3-基)甲醇



【0167】 以類似於中間物 27：步驟 a 之方法製備標題化合物，利用(3-氟苯基)溴化鎂取代(3,4-二甲氧苯基)溴化鎂。

中間物 32：步驟 b

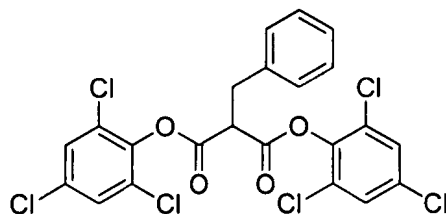
(3-氟苯基)(吡啶-3-基)甲酮



【0168】 以類似於中間物 25：步驟 b 之方法製備標題化合物，利用(3-氟苯基)(吡啶-3-基)甲酮(中間物 32：步驟 a)取代(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-2-基)甲酮。

中間物 33：步驟 a

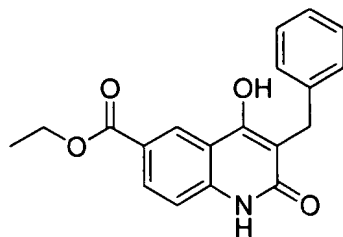
雙(2,4,6-三氯苯基) 2-苄基丙二酸酯



【0169】 將 2-苄基丙二酸 (10.0 g, 51.5 mmol)、2,4,6-三氯酚 (20.3 g, 103 mmol) 及 POCl_3 (12.0 mL, 129 mmol) 的混合物在空氣下於 105°C 攪拌 2 小時。接著將該反應物冷卻至室溫，倒在 150 mL 的冰上，並用 4 : 1 的乙醚/DCM (3 × 150 mL) 萃取。將合併的有機層以水 (1 × 400 mL) 及 4 M 的 NaCl (1 × 100 mL) 水溶液清洗，將黃色的有機層乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，以及於 40°C 藉由旋轉蒸發濃縮以得出呈棕褐色厚油狀並在靜置後變為米色固體狀的標題化合物。

中間物 33：步驟 b

3-苄-4-羥-2-側氧-1,2-二氫喹啉-6-羧酸乙酯

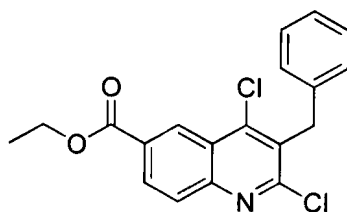


【0170】 將 4-胺苯甲酸乙酯 (2.85 g, 17.2 mmol) 及雙(2,4,6-三氯苯基) 2-苄基丙二酸酯 (11.4 g, 20.7 mmol，中間物 33:步驟 a)

的混合物於 250°C 微波 15 分鐘 (Biotage Initiator)。接著讓反應冷卻至室溫，將所生成的棕褐色半固體散佈在乙醚 (15 mL) 中並過濾。將米色濾餅用乙醚 (1 × 15 mL) 清洗並於 100°C 乾燥以得出呈淺米色粉末狀的標題化合物。

中間物 33：步驟 c

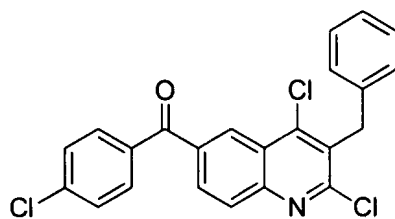
3-苄-2,4-二氯喹啉-6-羧酸乙酯



【0171】 將 3-苄-4-羥-2-側氧-1,2-二氫喹啉-6-羧酸乙酯 (0.746 g, 2.31 mmol, 中間物 33：步驟 b) 於 POCl₃ (4.29 mL, 46.1 mmol) 中的混合物在回流下 (130°C 鋁塊溫度) 攪拌 30 分鐘。將該清澈的黃色溶液冷卻至室溫，用冰 (50 mL) 稀釋並在冰上以濃縮的 NH₄OH (1 × 12 mL) 終止反應。將該混合物用 DCM (2 × 50 mL) 萃取，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾，以及濃縮以得出呈黃色固體狀的標題化合物。

中間物 33：步驟 d

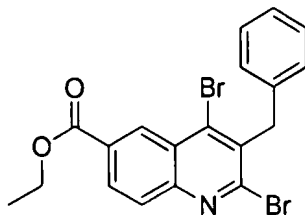
(3-苄-2,4-二氯喹啉-6-基)(4-氯苯基)甲酮



【0172】 將 1-氯-4-碘苯(146 mg, 0.611 mmol)於 THF(0.8 mL) 中的溶液在氬氣下滴加加入至 -72°C 的 $n\text{-BuLi}$ (2.59 M 於己烷中 , 0.236 mL , 0.611 mmol) 於 THF (1.5 mL) 的溶液中。將所生成的清澈黃色溶液於 -72°C 攪拌 25 分鐘 , 接著滴加加入 3-苄-2,4-二氯喹啉-6-羧酸乙酯 (200 mg , 0.555 mmol , 中間物 33:步驟 c) 於 THF (0.8 mL) 中的溶液。將所生成的深色溶液於 -72°C 攪拌 30 分鐘 , 接著在 15 分鐘的時間內讓其回溫至 0°C 並接著以 5 M 的 NH_4Cl (3 mL) 水溶液終止反應。將該混合物用二乙基醚 (5 mL) 稀釋 , 並將水層以乙醚 (1×5 mL) 萃取。將合併的有機層乾燥 (Na_2SO_4) , 過濾以及濃縮以得出一殘渣 , 將該殘渣以庚烷至 30% EtOAc/庚烷的梯度進行快速層析以得出約 1 : 1 莫耳比率的標題化合物以及回收的 3-苄-2,4-二氯喹啉-6-羧酸乙酯。

中間物 34 : 步驟 a

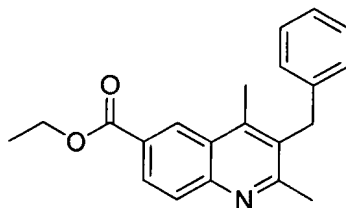
3-苄-2,4-二溴喹啉-6-羧酸乙酯



【0173】 將 3-苄-4-羥-2-側氧-1,2-二氫喹啉-6-羧酸乙酯 (0.749 g, 2.32 mmol, 中間物 33: 步驟 b) 於 POBr_3 (13.3 g, 46.3 mmol) 中的混合物於 130°C 攪拌 30 分鐘, 接著讓其冷卻整夜至室溫, 此時其會凝固。將其分層於 50 mL 的 DCM 及 50 mL 的冰中, 將水層用 DCM (1×50 mL) 萃取。將合併的混濁有機層過濾並將清澈的黃色濾液濃縮以得出黃色固體, 將該黃色固體於 50 mL 的熱甲苯中磨碎。讓該混合物冷卻至室溫並過濾以得出呈米色粉末狀的標題化合物。

中間物 34: 步驟 b

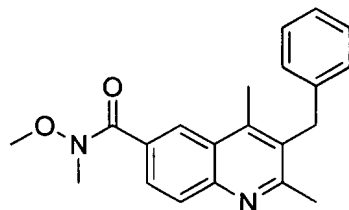
3-苄-2,4-二甲基喹啉-6-羧酸乙酯



【0174】 在 3-苄-2,4-二溴喹啉-6-羧酸乙酯 (0.245 g, 0.545 mmol, 中間物 34: 步驟 a)、2,4,6-三甲-1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼環己烷 (0.229 mL, 1.64 mmol) 及 5 M 的 K_2CO_3 (0.436 mL, 2.18 mmol) 的混合物中加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (63 mg, 0.055 mmol) 及二噁烷 (3 mL)。在氫氣下將其以 140°C 微波 15 分鐘 (Biotage Initiator)。將該反應物以 1:1 庚烷/ EtOAc (5 mL) 稀釋, 過濾, 並將有機層乾燥 (Na_2SO_4), 過濾以及濃縮。將殘渣以庚烷至 70% EtOAc /庚烷的梯度進行快速層析以得出呈清澈琥珀色油狀的標題化合物, 其在靜置後會結晶。

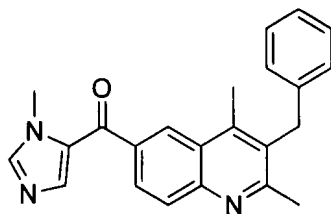
中間物 34：步驟 c

3-苄-N-甲氧基-N,2,4-三甲基喹啉-6-羧醯胺



【0175】 將 3-苄-2,4-二甲基喹啉-6-羧酸乙酯 (99.5 mg, 0.312 mmol, 中間物 34：步驟 b) 及 N,O-二甲基羥胺·HCl (42.2 mg, 0.433 mmol) 於 THF (1 mL) 中的漿體在 0°C 於氬氣下攪拌並一邊滴加加入 iPrMgCl (2.01 M in THF, 0.43 mL, 0.864 mmol)。將所生成的深色溶液於 0°C 攪拌整夜，儘管冰浴會失效。接著用 5 M 的 NH₄Cl (4 mL) 水溶液終止反應並以 EtOAc (2 × 3 mL) 萃取。將合併的有機層乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並濃縮，將殘渣以庚烷至 100% EtOAc 的梯度進行快速層析以產出呈琥珀色油狀的標題化合物。

中間物 34：步驟 d

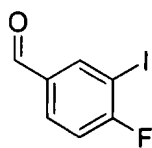
(3-苄-2,4-二甲基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮

【0176】 將 5-碘-1-甲基-1*H*-咪唑 (197 mg, 0.946 mmol) 於 THF (1.5 mL) 中的半透明溶液於 0°C 攪拌並一邊在氬氣下滴加加入

iPrMgCl (2.01 M 於 THF 中, 0.43 mL, 0.864 mmol)。立即將冰浴移除並將該白色混合物在室溫下攪拌 15 分鐘, 接著將其快速地滴加入至 3-苄-N-甲氧基-N,2,4-三甲基喹啉-6-羧醯胺 (71.9 mg, 0.215 mmol, 中間物 34: 步驟 c) 於 THF (0.5 mL) 中的溶液中。將所生成的乳白色不透明混合物在室溫下攪拌 1.5 小時, 接著以 1 M 的 NaHCO_3 水溶液 (6 mL) 終止反應並用 EtOAc (2 × 6 mL) 萃取。LCMS 顯示該合併的有機層為標題化合物與起始物質的混合物, 因此將該物質自 THF (3x) 濃縮並重新以上述控制條件處理, 但在 50 °C 反應 2 小時。接著如上述逐步發展該反應, 將殘渣以庚烷至 100% EtOAc 的梯度進行快速層析以得出莫耳比率為 1:4 的標題化合物與 N-甲基咪唑。

中間物 35: 步驟 a

4-氟-3-碘苯甲醛

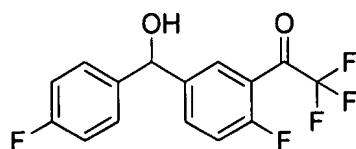


【0177】 將 NaIO_4 (61.6 g, 288 mmol) 於 Ac_2O (120 mL, 1.27 mol) 中的混合物在空氣下於室溫中以 KI (63.8 g, 384 mmol) 處理並用頂置攪拌 (overhead stirring), 將所生成的棕褐色混合物在乾冰- CH_3CN 浴上攪拌並一邊在 20 分鐘的期間內滴加加入 H_2SO_4 , 使內部溫度保持低於 20 °C。在加入 H_2SO_4 完成後, 立即將深棕色的反應物在室溫

水浴上攪拌 5 分鐘，接著在約 30 秒的時間內一次性加入 4-氟苯甲醛（59.1 mL, 560 mmol）接著再加入 BHT（617 mg, 2.8 mmol），接著將所生成的紫褐色反應物在室溫下攪拌 21 小時，前幾個小時以間歇的冰浴攪拌直到溫和的放熱停止，以使內部溫度保持低於 30°C。接著將所生成的淡黃色不透明漿體在冰浴上攪拌並在 1.5 分鐘的時間內快速地滴加加入 12 N 的 HCl 水溶液（40 mL）。額外攪拌 5 分鐘後，在該黃色漿體中加入 CHCl_3 （200 mL）、BHT（600 mg）及冰水（200 mL）並攪拌 5 分鐘。接著將該橙色混合物分層於 CHCl_3 （200 mL）及水（800 mL）之間。將該黃色有機層用水（1 × 1 L；pH ~2）及 2 M 的 K_2CO_3 水溶液/0.5 M 的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液（1 × 500 mL；pH >11）清洗，並將清澈的黃色有機層乾燥（ Na_2SO_4 ），過濾並在室溫下以旋轉蒸發濃縮以得出黃色固體。將其置於庚烷（250 mL）中並在低於 40°C 再次濃縮以得出粗製的呈黃色固體狀的標題化合物。在以庚烷（1 × 80 mL）清洗該結晶濾餅後，將其從庚烷（600 mL）及 BHT（600 mg）中再結晶以得出呈灰白色粉末狀的標題化合物。

中間物 35：步驟 b

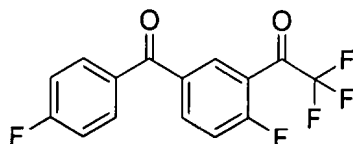
2,2,2-三氟-1-(2-氟-5-((4-氟苯基)(羥基)甲基)苯基)乙酮



【0178】 將 4-氟苯基溴化鎂 (3.64 mL, 1.1 M 於 THF 中, 4.0 mmol) 於 THF (3.6 mL) 中的溶液於氫氣下在乾冰/丙酮浴上攪拌並一邊在 1.5 分鐘的時間內快速地滴加加入 4-氟-3-碘苯甲醛(1.00 g, 4.00 mmol, 中間物 35: 步驟 a) 於 THF (6.4 mL) 中的溶液, 接著將該反應物立即轉移到室溫水浴中並攪拌 5 分鐘。接著將該清澈無色的反應物在乾冰/丙酮浴中冷卻並在 2.5 分鐘的時間內快速地滴加加入 iPrMgCl (2.04 mL, 2.06 M 於 THF 中, 4.20 mmol)。將該黃色反應物攪拌 30 分鐘, 接著在約 30 秒的時間內滴加加入 2,2,2-三氟-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺。接著立即將該同質的黃色反應物自冷浴中移出並攪拌使其回溫至室溫。2.5 小時後, 將該暗黃色的同質反應物於乾冰/丙酮浴中冷卻並一次性加入 1 M 的 NaH_2PO_4 水溶液 (10 mL) 以終止反應。將該反應物回溫至室溫並用 MTBE (1 × 10 mL, 1 × 5 mL) 萃取, 將合併的有機層以 5 M 的 NaCl (1 × 3 mL) 清洗, 乾燥 (Na_2SO_4), 過濾, 以及自 DCM 濃縮兩次以得出呈清澈黃色油狀的粗製標題化合物。

中間物 35: 步驟 c

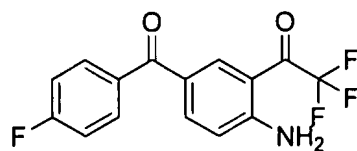
2,2,2-三氟-1-(2-氟-5-(4-氟苯甲醯基)苯基)乙酮



【0179】 將粗製的 2,2,2-三氟-1-(2-氟-5-((4-氟苯基)(羥基)甲基)苯基)乙酮 (1.15 g, 3.64 mmol, 中間物 35: 步驟 b) 及 TEMPO (18.4 mg, 0.118 mmol) 於 DCM (7.3 mL) 中的同質黃色溶液在冰浴上攪拌並同時一次性加入 KBr 水溶液 (43 mg, 0.36 mmol) 於 1 M NaHCO₃ 水溶液 (1.27 mL, 1.27 mmol) 中的溶液。接著在 5 分鐘的時間內將 NaOCl [4.6 mL, 0.89 M (6.15% w/w Clorox 漂白劑), 4.1 mmol] 滴加加入至該同質雙層中。在冰浴上攪拌 20 分鐘後, 收集該清澈的黃色有機層並以 DCM (1 × 6 mL) 萃取水層。將合併的有機層用 5 M 的 NaCl (1 × 3 mL) 水溶液清洗, 乾燥 (Na₂SO₄), 過濾並濃縮以得出呈清澈黃色油狀的粗製標題化合物。

中間物 35: 步驟 d

1-(2-胺-5-(4-氟苯甲醯基)苯基)-2,2,2-三氟乙酮

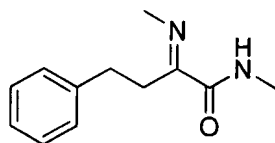


【0180】 在一 200 mL 容量的圓底壓力燒瓶中將粗製的 2,2,2-三氟-1-(2-氟-5-(4-氟苯甲醯基)苯基)乙酮 (1.09 g, 3.47 mmol, 中間物 35: 步驟 c) 於 DMSO (1 mL) 中的溶液以 NH₃ 氣體打泡 1 分鐘, 接著在空氣下密封。將該反應物於 100°C 攪拌 2 小時, 接著讓其冷卻至室溫。將該反應物分層於 MTBE (6 mL) 及 1 M 的 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) 之間, 用 MTBE (2 × 6 mL) 萃取水層並將合併的有

機層乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，濃縮。將殘渣以庚烷至 40%丙酮/庚烷的梯度進行快速層析以得出呈黃色固體狀的標題化合物。

中間物 35：步驟 e

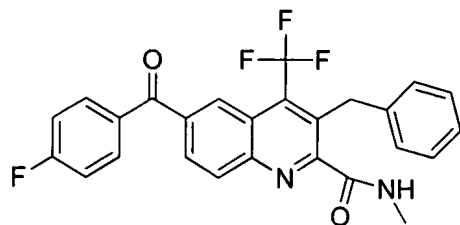
N-甲-2-(甲亞胺基)-4-苯基丁醯胺



【0181】 將甲胺 (1.9 mL, 7.8 M 於 EtOH 中, 15 mmol) 於室溫下一次性加入至 2-側氧-4-苯基丁酸乙酯 (1.02 g, 4.94 mmol)，在室溫下攪拌後該溶液會自動升溫並在 10 秒內變成結實的灰白色糊狀物。攪拌約 1 分鐘後，將該反應物用乙醚 (10 mL) 稀釋並過濾。將白色的濾餅用乙醚 (2 × 3 mL) 清洗並在真空下乾燥以得出呈白色固體狀的標題化合物。

中間物 35：步驟 f

3-苄-6-(4-氟苯甲醯基)-N-甲-4-(三氟甲基)喹啉-2-羧醯胺

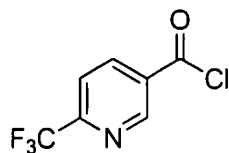


【0182】 將 1-(2-胺-5-(4-氟苯甲醯基)苯基)-2,2,2-三氟乙酮 (107 mg, 0.345 mmol, 中間物 35：步驟 d)、N-甲-2-(甲亞胺基)-4-

苯基丁醯胺 (85.5 mg, 0.418 mmol, 中間物 35: 步驟 e) 與 DMSO (0.17 mL) 的混合物於 100°C 攪拌約 1 分鐘以形成一清澈黃色溶液。在室溫下加入苯磺酸 (216 mg, 1.37 mmol) 並將該混合物於 130°C 攪拌 3 小時。將該橙色的濃稠溶液冷卻至室溫, 分層於 2 M 的 K_2CO_3 水溶液 (3 mL) 及 EtOAc (4 mL) 之間, 並將有機層用 5 M 的 NaCl 水溶液 (1×4 mL) 清洗, 乾燥 (Na_2SO_4), 過濾, 以及濃縮。將殘渣以等位 (isocratic) DCM 接著以 DCM 至 40% EtOAc/DCM 梯度進行快速層析以得出呈黃色結晶固體狀的標題化合物。

中間物 36: 步驟 a

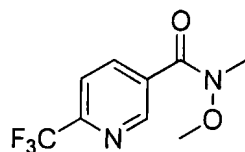
6-(三氟甲基)菸鹼醯氯



【0183】 在一配備有頂部攪拌器、Claisen 應接管、氮氣起泡器、60 mL 加料漏斗及熱電偶的 1L3 頸燒瓶中透過注射器加入 6-(三氟甲基)菸鹼酸 (45 g, 235.5 mmol)、二氯甲烷 (540 mL) 及 DMF (0.910 mL, 11.77 mmol)。在該溶液中加入草醯氯 (24.51 mL, 282.56 mmol) 並在環境溫度下攪拌該反應物整晚。接著過濾該反應物並將乾淨的濾液在真空下凝結以得出呈褐色半固體狀的標題化合物。

中間物 36: 步驟 b

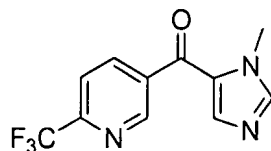
N-甲氧基-N-甲-6-(三氟甲基)菸鹼醯胺



【0184】 在一配備有頂部攪拌器、Claisen 應接管、氮氣起泡器、125 mL 加料漏斗及熱電偶的 1L3 頸燒瓶中加入 6-(三氟甲基)菸鹼醯氯 (49.3 g, 235.2 mmol, 中間物 36: 步驟 a)、二氯甲烷 (493 mL) 及 N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽 (25.63 g, 258.8 mmol)。將該混合物冷卻至 7°C 後再加入二異丙基乙胺 (90.263 mL, 517.6 mmol)，這樣的話加入過程中的溫度就不會超過 16°C。加入後，讓該反應物回溫至室溫。接著將該反應物轉移至一分液漏斗並將有機層用飽和的 NaHCO₃ 水溶液 (2 × 100 mL) 清洗，然後再用水 (100 mL) 清洗，接著用硫酸鈉乾燥，之後再過濾。移除溶劑後得出呈褐色油狀的標題化合物。

中間物 36: 步驟 c

(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲酮

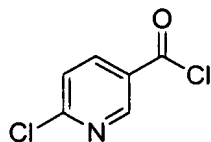


【0185】 在一配備有頂部攪拌器、氮氣起泡器及熱電偶的 3L4 頸燒瓶中加入 5-溴-1-甲基-1*H*-咪唑 (47.96 g, 297.9 mmol) 接著再

加入 THF (537 mL)。在該室溫溶液中加入異丙基氯化鎂/氯化鋰複合物[1.3 M 於 THF 中] (246.8 mL, 320.8 mmol) (加入溫度保持在 16.6°C 及 25°C 之間) 以得出一乳白色懸浮液，將該反應物攪拌 60 分鐘並接著在冰浴中冷卻至 5.3°C。在該混合物中加入 N-甲氧基-N-甲-6-(三氟甲基)菸鹼鹽胺 (53.66 g, 229.14 mmol, 中間物 36：步驟 b) 於 THF (268.3 mL) 中的溶液 (加入溫度在 5.3°C 及 5.6°C 之間) 以得出一橙色混合物。加入後，使該反應物在 2 小時的時間內回溫至室溫。在室溫下攪拌 18 小時後，加入 THF (200 mL) 並攪拌該反應物 2 小時。將該反應物以冰浴冷卻至 4°C 並用 2N 的 HCl 水溶液小心地終止反應直至 pH =7，終止反應的溫度達到 12°C。將該混合物用乙酸乙酯 (500 mL) 稀釋，分離相並將有機層用鹽水 (2 × 200 mL) 清洗並用硫酸鈉乾燥，過濾並移除溶劑。加入熱乙醚並接著過濾以得出呈固體狀的標題化合物。

中間物 37：步驟 a

6-氯吡啶-3-氯化羰基

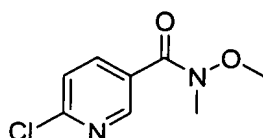


【0186】 在一 250-mL 的圓底燒瓶中置入 6-氯吡啶-3-羧酸 (15.8 g, 100.28 mmol) 於亞硫醯氯 (100 mL) 中的溶液。將所生成的溶液

加熱至回流 5 小時。在真空下濃縮所生成的混合物以得出呈黃色油狀的標題化合物。

中間物 37：步驟 b

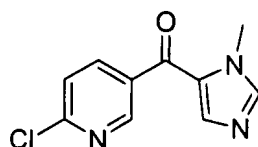
6-氯-N-甲氧基-N-甲吡啶-3-羧醯胺



【0187】 在一 1000-mL 的圓底燒瓶中置入甲氧基(甲基)胺鹽酸鹽 (12 g, 123.02 mmol)、三乙胺 (40 g, 395.30 mmol)。接著於攪拌下滴加加入 6-氯吡啶-3-氯化羰基 (17.6 g, 100.00 mmol, 中間物 37：步驟 a) 於二氯甲烷 (100 mL) 中的溶液。將所生成的溶液於室溫攪拌 12 小時。過濾掉固體。在真空下濃縮所生成的混合物以得出呈黃色油狀的標題化合物。

中間物 37：步驟 c

2-氯-5-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)羰基]吡啶

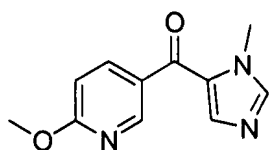


【0188】 在一 250-mL 的 3 頸圓底燒瓶中置入 1-甲基-1H-咪唑 (5 g, 60.90 mmol) 於四氫呋喃 (40 mL) 中的溶液。接著於 -78℃

加入 *n*-BuLi (29.3 mL, 2.5 M 於己烷中)，然後攪拌 45 分鐘。在其中加入 Et₃SiCl (9.15 g, 61.00 mmol, 100%)，接著於 -78°C 攪拌該溶液 1 小時。在該混合物中加入 *n*-BuLi (26 mL, 2.5M 於己烷中) 並另外再攪拌 45 分鐘。於 -78°C 在該混合物中加入 6-氯-N-甲氧基-N-甲吡啶-3-羧醯胺 (8.13 g, 40.52 mmol, 中間物 37：步驟 b) 於四氫呋喃 (20 mL) 中的溶液。將所生成的溶液於室溫攪拌整夜。將該溶液的 pH 值用氯化氫水溶液 (1 mol/L) 調整至 3-4，然後於室溫下攪拌 2 小時。採用氫氧化鈉水溶液 (1.5 mol/L) 來調整 pH 值至 9-10。將所生成的溶液用 100 mL 的 H₂O 稀釋。將所生成的溶液用 3×100 mL 的二氯甲烷萃取並將合併的有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮。將殘渣放到矽凝膠管柱上以二氯甲烷/甲醇 (100:0~15:1) 沖提以得出呈黃色固體狀的標題化合物。

中間物 37：步驟 d

(6-甲氧基吡啶-3-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮

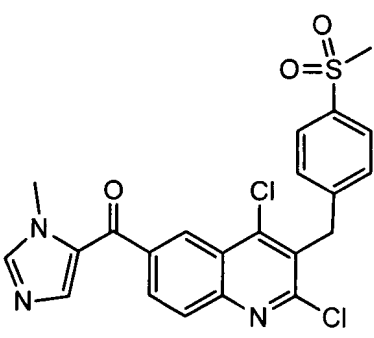


【0189】 在一 50-mL 的圓底燒瓶中置入 Na (260 mg, 11.30 mmol) 於甲醇 (15 mL) 中的溶液，於室溫下將該溶液攪拌 30 分鐘。接著加入 2-氯-5-[(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)羰基]吡啶 (250 mg, 1.13 mmol, 中間物 37：步驟 c)。將所生成的溶液於 75°C 油浴中攪拌 4

小時。將所生成的混合物在真空下濃縮。將殘渣放到矽凝膠管柱上以二氯甲烷/甲醇（100:0-20:1）沖提以得出呈淺黃色固體狀的標題化合物。

中間物 38：步驟 a

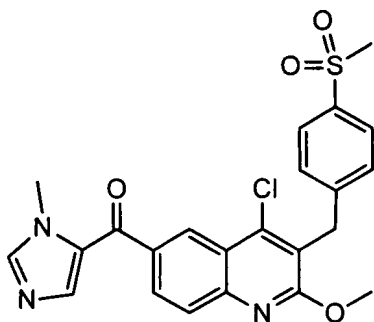
(2,4-二氯-3-(4-(甲磺醯基)苄基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮



【0190】 將(4-胺苄基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮（0.80 g，3.976 mmol，中間物 20：步驟 c）與 2-(4-甲磺醯苄基)丙二酸（1.08 g，3.976 mmol，中間物 8：步驟 b）於 POCl₃（10 mL）中的混合物於 105℃ 加熱 4 小時，冷卻至室溫並濃縮以移除過量的 POCl₃。將殘渣倒入冰的 H₂O 中並以 NH₄OH 水溶液處理至 pH 值成為 8 - 9（在添加過程中該混合物水溶液的溫度均保持冰冷）。將該混合物攪拌 2 小時並過濾以得出粗製的褐色固體。將該粗製固體在減壓下乾燥整夜，以 Et₂O 沖洗並乾燥。將該固體用 DCM 稀釋並過濾，沖洗數次。將含有產物之濾液蒸發至乾燥以得出標題化合物，其後續不再進一步純化

中間物 38：步驟 b

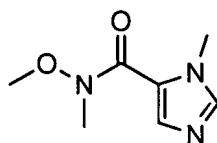
(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(甲磺醯基)苄基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮



【0191】 將(2,4-二氯-3-(4-(甲磺醯基)苄基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮 (1 g, 2.085 mmol, 中間物 38：步驟 a) 與固態甲醇鈉 (0.56 g, 10.42 mmol) 於甲苯 (10 mL) 中的混合物在一密封管中於 105°C 加熱 12 小時，冷卻至室溫，用 DCM 稀釋並將所生成的懸浮液透過矽藻土 Celite®過濾，用 CH₂Cl₂ 沖洗數次。在減壓下移除溶劑並將殘渣層析 (庚烷/EtOAc) 以得出呈白色固體狀的標題化合物。

中間物 39：步驟 a

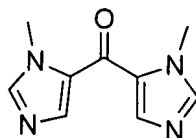
N-甲氧基-N,1-二甲-1*H*-咪唑-5-羧醯胺



【0192】 將三乙胺 (5.51 mL, 39.646 mmol) 緩慢加入至市售的 1-甲基-1*H*-咪唑-5-羧酸 (2 g, 15.859 mmol)、*N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽 (1.55 g, 15.859 mmol) 與 EDCI (3.65 g, 19.03 mmol) 於 CH₂Cl₂ (10 mL) 中的混合物中。將該混合物於室溫攪拌 72 小時，接著以飽和的 NaHCO₃ 水溶液終止反應。加入水 (50 mL)，接著加入額外的 CH₂Cl₂。攪拌該混合物 10 分鐘，將層分離。將 CH₂Cl₂ 層用 Na₂SO₄ 乾燥，接著過濾。在減壓下移除溶劑並將殘油層析 (CH₂Cl₂/EtOAc) 以得出呈固體狀的產物。

中間物 39：步驟 b

雙(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮

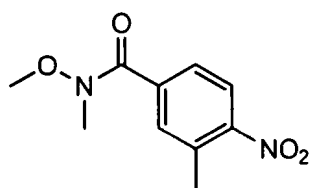


【0193】 在 5-溴-1-甲基-1*H*-咪唑 (1.2 g, 7.448 mmol) 於 DCM (10 mL) 中的溶液中在 10 分鐘的期間內滴加加入溴化乙基鎂 (2.5 mL, 7.448 mmol; 3.0 M 於二乙基醚中)。將所生成的淡黃色溶液於室溫攪拌 15 分鐘，於冰浴中冷卻至 0°C 並滴加加入溶解於 DCM (3 mL) 中的 *N*-甲氧基-*N*,1-二甲-1*H*-咪唑-5-羧醯胺 (1.0 g, 6.206 mmol, 中間物 39：步驟 a)。移除冷浴並在室溫下攪拌該反應混合物 48 小時。在所生成的黃色懸浮液中加入水，接著加入 6 M 的 HCl 水溶液使 pH 值呈中性 (pH = 6 - 7)。將該混合物水溶液以 DCM (2X) 萃

取。將合併的 DCM 萃取物用 MgSO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將產物用 Et_2O 沉澱，過濾並乾燥以得出呈棕褐色固體狀的標題化合物。

中間物 40：步驟 a

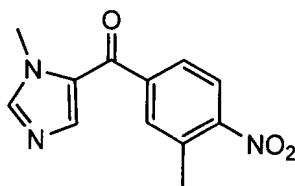
N-甲氧基-N,3-二甲-4-硝苯甲醯胺



【0194】 將三乙胺 (7.6 mL, 54.651 mmol) 緩慢加入 3-甲-4-硝苯甲酸(5 g, 27.326 mmol)、N,O-二甲基脛胺鹽酸鹽(2.99 g, 30.058 mmol) 與 EDCI (6.28 g, 32.791 mmol) 於 DCM (30 mL) 中的混合物中。將該混合物於室溫攪拌整晚，用飽和的 NaHCO_3 水溶液終止反應並於室溫攪拌 30 分鐘。加入水(50 mL)，接著加入額外的 DCM。攪拌該混合物 10 分鐘，將層分離。將水層再次用 DCM 萃取。將合併的有機層用 Na_2SO_4 乾燥，接著過濾。移除溶劑並將殘油層析 (DCM/EtOAc) 以得出呈白色固體狀的產物。

中間物 40：步驟 b

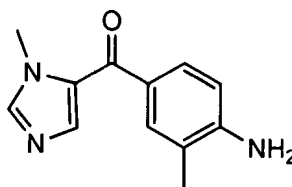
(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(3-甲-4-硝苯基)甲酮



【0195】 在 25 分鐘的期間內將 EtMgBr (3.0 M 於二乙醚中，8.5 mL, 25.689 mmol) 滴加加入至 5-溴-1-甲基-1*H*-咪唑(4.1 g, 25.689 mmol) 於乾 DCM (25 mL) 中的溶液中。將該混合物在室溫下攪拌 15 分鐘，在冰鹽水浴中冷卻並滴加加入溶解於 10 mL DCM 中的 *N*-甲氧基-*N*,3-二甲-4-硝苯甲醯胺(4.8 g, 21.408 mmol，中間物 40：步驟 a)。形成一暗棕色的固體團塊。移除該冰浴並在室溫下攪拌該混合物 48 小時。在該懸浮液中加入水，接著緩慢加入 6M 的 HCl 水溶液以中和該混合物 (pH = 6-7)。加入更多的 DCM，將層分離。將有機層以 Na₂SO₄ 乾燥，過濾及濃縮。加入 Et₂O，將該漿體以超聲波處理，並過濾沉澱物以得出呈棕褐色固體狀的標題化合物。

中間物 40：步驟 c

(4-胺-3-甲基苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮

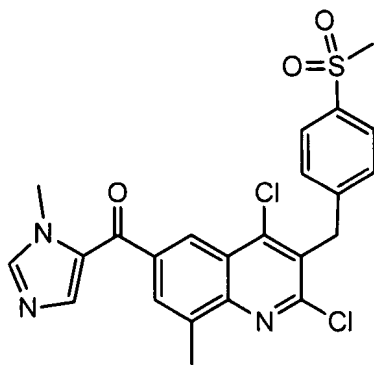


【0196】 將(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(3-甲-4-硝苯基)甲酮(3.3 g，13.456 mmol，中間物 40：步驟 b)與氯化亞錫二水合物(15.6 g, 67.282 mmol) 於 EtOH (80 mL) 中的混合物在回流下攪拌 1 小時，冷卻整

夜至室溫並在真空中蒸發以移除大部分的 EtOH。將該殘渣倒入 3M 的 NaOH/冰水溶液中，以 EtOAc 沖洗。將該混合物在室溫下攪拌 15 分鐘，將層分離。將水層再次用 EtOAc 萃取。將合併的 EtOAc 萃取物用鹽水清洗，乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，並在真空中蒸發以得出粗製產物。自 Et_2O 沉澱出棕褐色固體狀的標題化合物，藉由過濾收集並乾燥。

中間物 40：步驟 d

(2,4-二氯-8-甲-3-(4-(甲磺醯基)苄基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮

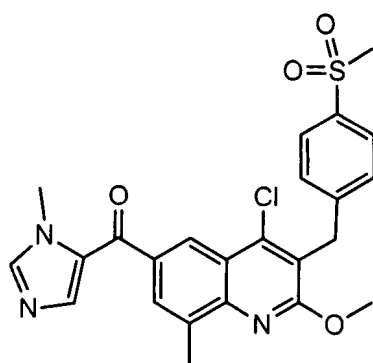


【0197】 將(4-胺-3-甲基苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮 (0.8 g, 3.717 mmol, 中間物 40：步驟 c)、2-(4-甲磺醯苄基)丙二酸 (1.0 g, 3.717 mmol, 中間物 8：步驟 b) 與 POCl_3 (10 mL) 的異質混合物於 105°C 加熱 4 小時，冷卻至室溫，濃縮，加入冰水並在該混合物中加入 NH_4OH 水溶液 (在加入過程中持續添加冰塊) 直至呈鹼性 pH 值 8 - 9。將該混合物攪拌 2 小時並過濾以得出粗製的棕褐色固體。使該粗製固體完全乾燥，以 Et_2O 沖洗並在減壓下乾燥。將該

固體用 DCM 稀釋並過濾，沖洗數次。將該濾液蒸發至乾燥並用 MeOH 沉澱出棕褐色的固體產物，過濾並乾燥。

中間物 40：步驟 e

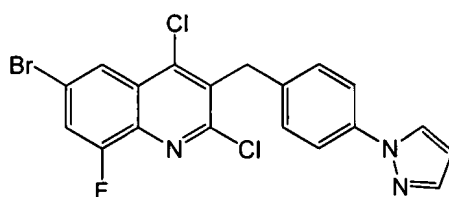
(4-氯-2-甲氧基-8-甲-3-(4-(甲磺醯基)苄基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮



【0198】 將(2,4-二氯-8-甲-3-(4-(甲磺醯基)苄基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮 (1.1 g, 2.15 mmol，中間物 40：步驟 d) 及乾甲醇鈉 (0.58 g, 10.75 mmol) 於甲苯中的混合物在一密封管中於 110°C 加熱 12 小時，冷卻至室溫，用 DCM 稀釋，於室溫攪拌 30 分鐘並將生成的懸浮液透過矽藻土 Celite®過濾，用 DCM 沖洗數次。在減壓下移除溶劑並將殘渣層析 (10% MeOH 於 DCM 中，梯度)，自 MeOH 再結晶並在減壓下乾燥整晚後得出呈白色固體狀的標題化合物。

中間物 41：步驟 a

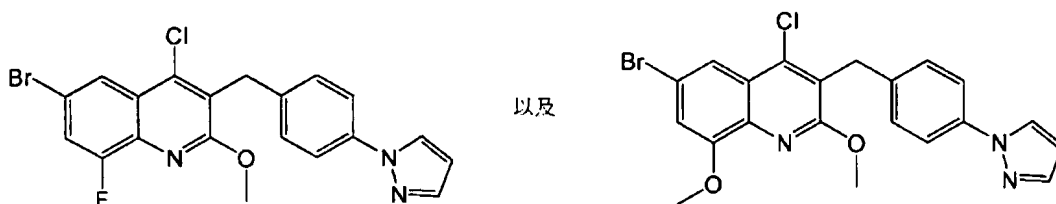
3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-2,4-二氯-8-氟喹啉



【0199】 將 2-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)丙二酸(4 g, 15.37 mmol , 中間物 6：步驟 b) 與 4-溴-2-氟苯胺 (2.7 g, 13.973 mmol) 於 POCl₃ (20 mL) 中的混合物於 105°C 加熱 3 小時，冷卻至室溫並在真空中蒸發以移除過量的 POCl₃。將殘渣倒入冰的 H₂O 中並以 NH₄OH 水溶液處理至 pH 值成為 8 - 9 (在添加過程中該混合物水溶液的溫度均保持冰冷)。收集沉澱物，用 H₂O 沖洗並在減壓下乾燥。用 DCM 稀釋固體並將不溶的固體過濾掉。將濾液蒸發至乾燥以得出呈棕褐色固體狀的產物。

中間物 41：步驟 b

3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-4-氯-8-氟-2-甲氧基喹啉及 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-4-氯-2,8-二甲氧基喹啉

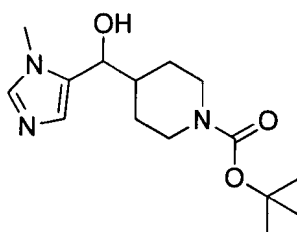


【0200】 將 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-2,4-二氯-8-氟喹啉 (1.25 g, 2.771 mmol , 中間物 41：步驟 a) 與乾甲醇鈉於甲苯中的混合物在一密封的圓底燒瓶中於 108 - 110°C 加熱 12 小時並將該反

應冷卻至室溫。加入 DCM 並將該反應混合物透過矽藻土 Celite® 過濾，用 DCM 沖洗數次。將濾液在真空中蒸發，用 MeOH 稀釋並過濾以得出呈灰白色固體狀的產物混合物（比率約 1:9）。產物混合物後續不再進一步純化。

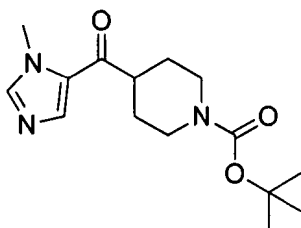
中間物 42：步驟 a

4-(羥基(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)哌啶-1-羧酸三級丁酯



【0201】 將 5-溴-1-甲基-1*H*-咪唑（25.0 g，155 mmol；用 3Å 分子篩乾燥，接著過濾）於 DCM（310 mL）中的溶液於冰浴上攪拌並同時在氬氣下透過壓力平衡加料漏斗快速地滴加加入 iPrMgCl（72 mL，2.01 M 溶液於 THF 中，145 mmol）。用 50 mL THF 將殘餘的 iPrMgCl 沖洗下來，移除冰浴並攪拌該反應物 25 分鐘。在約 5 分鐘的時間內於室溫下透過壓力平衡加料漏斗滴加加入 4-甲醯基哌啶-1-羧酸三級丁酯（27.6 g，130 mmol）（PharmaCore）於 THF（65 mL）中的溶液。於室溫下攪拌 1 小時後，在該黃色的混合物中一次性加入 5 M 的 NH₄Cl 水溶液（250 mL）以終止反應。將有機層乾燥（Na₂SO₄），過濾以及濃縮以得出呈清澈淺琥珀色油狀的粗製標題化合物。

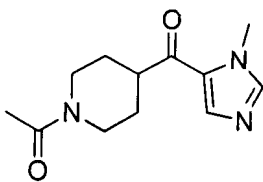
中間物 42：步驟 b

4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-羰基)哌啶-1-羧酸三級丁酯

【0202】 在 4-(羥基(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)哌啶-1-羧酸三級丁酯 (32.2 g, 109 mmol；中間物 42，步驟 a) 於二噁烷 (436 mL) 中的同質溶液中加入 MnO_2 (47.6 g, 547 mmol) 並在空氣下於 100 °C 攪拌整夜 (17 小時)。藉由 NMR 得知該反應僅完成約 50%，因此將該反應冷卻至室溫並加入額外的 MnO_2 (48.0 g, 552 mmol)，在空氣下於 100 °C 攪拌 6.5 小時，接著於室溫下攪拌 18 天，接著透過矽藻土 Celite® 墊過濾並將黑色濾餅以 EtOAc 清洗。在粗製濾液中加入第三部分的 MnO_2 (28.5 g, 327 mmol) 並於室溫下攪拌整夜。接著如上述過濾該反應物並濃縮以得出呈清澈暗黃色油狀的粗製標題化合物。將其以 EtOAc 至 50% 丙酮/EtOAc 梯度快速層析以得出呈清澈暗黃色油狀的標題化合物。

中間物 42：步驟 c

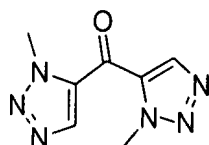
1-(4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-羰基)哌啶-1-基)乙酮



【0203】 在 4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-羰基)哌啶-1-羧酸三級丁酯 (10.1 g, 34.4 mmol; 中間物 42, 步驟 b) 於 DCM (172 mL) 中的同質黃色溶液中加入 TFA (26.4 mL, 344 mmol) 並於室溫攪拌 2.5 小時。將該反應物自甲苯 (2×100 mL) 濃縮, 將所生成的乾淨淺琥珀色殘渣置於 DCM (344 mL) 及 TEA (23.9 mL, 172 mmol) 中。滴加加入乙酐 (3.91 mL, 41.3 mmol) 並於室溫下攪拌該反應物 1 小時。在高真空下濃縮該反應物並將殘渣用 2% TEA 的洗提液以 95 : 5 DCM/MeOH 快速層析。將合併的分萃物 (fractions) 濃縮, 溶解於 DCM (200 mL) 中並用水 (2×200 mL) 清洗以移除 TEA。將有機層乾燥 (Na_2SO_4), 過濾並濃縮, 並將殘渣用 MTBE (75 mL) 於回流下磨碎 15 分鐘, 接著使其冷卻至室溫。過濾該混合物並將灰白色濾餅用 MTBE (2×3 mL) 清洗, 於 100°C 風乾後得出呈灰白色細粉狀的標題化合物。

中間物 43 :

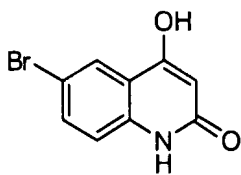
雙(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲酮



【0204】 將 1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑（0.954 g，11.4 mmol，根據 PCT 國際申請號 2008098104 製備）於 THF（22 mL）中的溶液在氬氣下於約-70℃攪拌並同時在 5 分鐘的時間內滴加加入 *n*-BuLi（2.56 M 於己烷中；4.29 mL, 11.0 mmol）。另外再攪拌 5 分鐘後，在 5 分鐘的時間內滴加加入甲氧基(甲基)胺甲酸乙酯（0.665 g, 4.99 mmol）（Aldrich）於 THF（3 mL）中的溶液。於約-70℃額外再攪拌 5 分鐘後，移除冷浴並攪拌 1 小時 20 分鐘使該淺色漿體回溫至室溫。接著用 5 M 的 NH₄Cl 水溶液（3 mL）於室溫終止該反應物的反應並將水層用 THF（1 × 6 mL）萃取。將合併的有機層乾燥（Na₂SO₄），過濾並濃縮。從約 30 mL 的甲苯中結晶出一部分的殘渣，將濾餅以乙醚（1 × 3 mL）及庚烷（1 × 3 mL）清洗後得出呈鈍針狀的標題化合物。

中間物 44：步驟 a

6-溴-4-羥基喹啉-2(1*H*)-酮

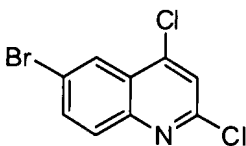


【0205】 根據 Synthetic Communications 2010, 40, 732 中所述之一般方法，將 4-溴苯胺（30.0 g, 174 mmol）與 2,2-二甲-1,3-二氧陸園-4,6-二酮（25.1 g, 174 mmol）的混合物加熱至 80℃歷時 1.5 小時並冷卻至環境溫度以得到 3-((4-溴苯基)胺基)-3-氧代丙酸。在真空

下移除丙酮副產物以得到呈乾燥固體狀的中間產物。在該固體中加入伊頓試劑 (Eaton's Reagent) (100 mL)，接著加熱至 70°C 整夜並冷卻至室溫。將該混合物倒入水中，過濾出棕色沉澱物並用水沖洗。將該棕色沉澱物用乙醇磨碎，接著過濾以得出呈淺棕色固體狀的標題化合物。

中間物 44：步驟 b

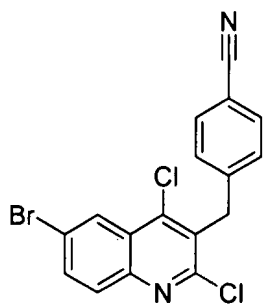
6-溴-2,4-二氯喹啉



【0206】 將 6-溴-4-羥基喹啉-2(1*H*)-酮 (18.0 g, 75.1 mmol，中間物 44：步驟 a) 及 POCl₃ (84 mL) 的溶液於 105°C 加熱整夜。將該溶液冷卻至室溫，接著緩慢地分批倒入水浴中，視需要加入冰塊以調節放熱反應。加入濃縮的氫氧化銨水溶液以將該混合物鹼化至 pH 值 9-10。過濾沉澱出的固體，以水沖洗並乾燥以得出呈棕色固體狀的標題化合物。

中間物 44：步驟 c

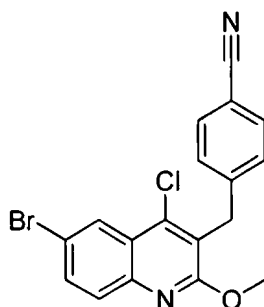
4-((6-溴-2,4-二氯喹啉-3-基)甲基)苯甲腈



【0207】 在二異丙胺(1.40 mL, 9.96 mmol)於冷卻至 0°C 的 THF (12 mL) 中的溶液中透過注射器滴加加入 *n*-丁基鋰 (2.5 M 溶液於己烷中, 3.80 mL, 9.50 mmol)。將該反應混合物於 0°C 攪拌 10 分鐘, 接著冷卻至 -78°C, 此時透過注射器滴加加入 6-溴-2,4-二氯喹啉 (1.80 g, 6.51 mmol, 中間物 44: 步驟 b) 於 THF (29 mL) 中的分離溶液。將該混合物於 -78°C 攪拌 30 分鐘, 接著加入於 THF (5 mL) 中的 4-(溴甲基)苯甲腈 (1.52 g, 7.74 mmol)。於 -78°C 額外攪拌 10 分鐘後, 將該反應物轉移至冰浴並在 5 小時的時間內回溫至環境溫度。用水終止該反應物的反應並用 DCM 萃取水相。將該有機階段乾燥 (Na₂SO₄), 過濾並濃縮。將粗產物藉由快速管柱層析術 (矽凝膠, 0-5% EtOAc-己烷) 純化以得出呈白色固體狀的標題化合物。

中間物 44 步驟 d

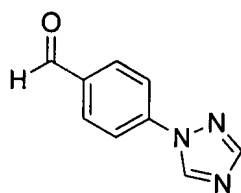
4-((6-溴-4-氯-2-甲氧基喹啉-3-基)甲基)苯甲腈



【0208】 將 4-((6-溴-2,4-二氯喹啉-3-基)甲基)苯甲腈 (650 mg, 1.16 mmol, 中間物 44: 步驟 c) 與甲醇鈉 (314 mg, 5.81 mmol) 於乾甲苯 (2.2 mL) 中的異質混合物於 105°C 加熱。9 小時後, 將該混合物冷卻至環境溫度並透過矽藻土 Celite® 過濾, 用 DCM 沖洗。將濾液濃縮並將粗產物藉由快速管柱層析術 (矽凝膠, 0-5% EtOAc-己烷) 純化以得出呈白色固體狀的標題化合物。

中間物 45: 步驟 a

4-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲醛

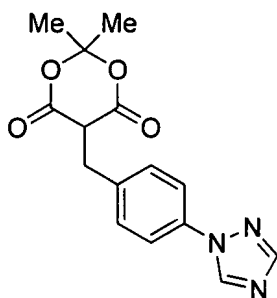


【0209】 於 23°C 將 4-氟苯甲醛 (12.0 mL, 112 mmol) 透過注射器滴加加入至一攪拌中的 1,2,4-三唑 (11.6 g, 168 mmol) 與碳酸鉀 (24.7 g, 179 mmol) 於二甲基甲醯胺 (220 mL) 的異質混合物中。將該混合物加熱至 105°C。3.5 小時後, 使該混合物冷卻至 23°C。將該冷卻的溶液轉移至一 2 L 錐形燒瓶中並用水 (500 mL) 及乙酸乙酯 (1200 mL) 稀釋。攪拌該兩相混合物直到層跟層清楚分開。將層分離。將有機層用半飽和的氯化鈉水溶液 (3 × 100 mL) 清洗。將洗過的溶液用硫酸鈉乾燥, 並過濾乾燥過的溶液。將濾液濃縮以得出灰白色的固體。將該固體懸浮於庚烷與乙酸異丙酯 (5:1, 600 mL)

的混合物中。過濾該混合物並將濾餅用庚烷-乙酸異丙酯（5：1）清洗。收集固體並在真空下乾燥以得出呈白色固體狀的標題化合物。

中間物 45：步驟 b

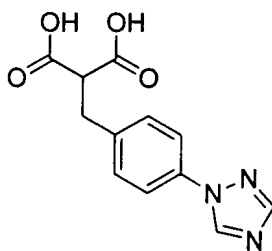
5-(4-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苄基)-2,2-二甲-1,3-二噁烷-4,6-二酮



【0210】 於 23℃ 將 L-脯胺酸（1.81 g, 15.6 mmol）加入至一攪拌中的 4-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯甲醛（13.5 g, 78.0 mmol, 中間物 45，步驟 a）與 2,2-二甲-1,3-二噁烷-4,6-二酮（11.2 g, 78.0 mmol）於乙醇（520 mL）中的異質混合物中。1.5 小時後，一次性加入 1,4-二氫-2,6-二甲-3,5-吡啶二羧酸二乙酯（19.7 g, 78.0 mmol）。16 小時後，藉由 35℃ 旋轉蒸發移除乙醇以得出黃色固體。加入異丙醇（300 mL）並將該異質混合物於 23℃ 攪拌 10 分鐘。過濾該混合物並將濾餅以異丙醇（150 mL）清洗。收集固體並在真空下乾燥以得出呈白色固體狀的標題化合物。

中間物 45：步驟 c

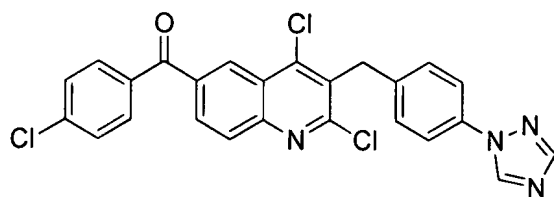
2-(4-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苄基)丙二酸



【0211】 將 5-(4-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苄基)-2,2-二甲-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (10.0 g, 33.2 mmol, 中間物 45, 步驟 b) 溶解於水 (30 mL) 與三氟乙酸 (50 mL) 的混合物中。將該混合物加熱至 65°C。2.5 小時後, 使該混合物冷卻至 23°C。藉由 45°C 旋轉蒸發移除水與三氟乙酸。將甲苯 (100 mL) 加入至該殘渣, 接著將該混合物藉由 45°C 旋轉蒸發濃縮。依序將四氫呋喃 (100 mL) 及 6 M 的鹽酸水溶液 (28 mL) 加入至該殘渣。將所生成的異質混合物於 23°C 攪拌。10 分鐘後, 將該混合物藉由 45°C 旋轉蒸發濃縮。將四氫呋喃 (100 mL) 加入至該殘渣並將該混合物藉由 45°C 旋轉蒸發濃縮。將甲苯 (100 mL) 加入至該殘渣並將該混合物藉由 45°C 旋轉蒸發濃縮。將所生成的白色固體於 40°C 真空下乾燥。該固體產物不再進一步純化, 直接於下一步驟中使用。

中間物 45: 步驟 d

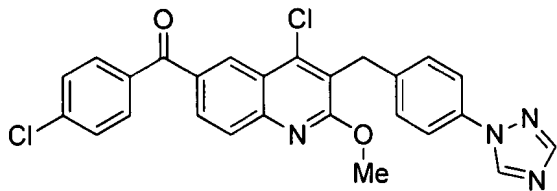
(3-(4-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苄基)-2,4-二氯喹啉-6-基)(4-氯苯基)甲酮



【0212】 將 2-(4-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苄基)丙二酸(1.50 g, 5.74 mmol, 中間物 45, 步驟 c) 與(4-胺苯基)(4-氯苯基)甲酮(1.0 g, 4.32 mmol, 中間物 21: 步驟 b) 於磷醯氯(16 mL)中的混合物於 95°C 加熱。16 小時後, 將該混合物冷卻至 23°C, 接著用二氯甲烷(50 mL)稀釋。將該混合物藉由 33°C 旋轉蒸發濃縮。將所生成的橙色油溶解於 100 mL 的二氯甲烷中, 接著一邊緩慢加入至冰水(100 mL)中一邊強力攪拌。藉由緩慢加入飽和的氨水溶液將 pH 值調整到 8。將層分離。以二氯甲烷(30 mL)萃取水層。合併有機層並將合併的溶液用硫酸鈉乾燥。將乾燥過的溶液過濾並在 5 g 的矽凝膠上吸收濾液以進行乾填式(dry-load)快速管柱層析術, 起始用 100%己烷沖提, 在 30 分鐘的時間內漸次轉變為 80%乙酸乙酯-己烷以得出呈黃色固體狀的標題化合物。

中間物 45: 步驟 e

(3-(4-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基喹啉-6-基)(4-氯苯基)甲酮

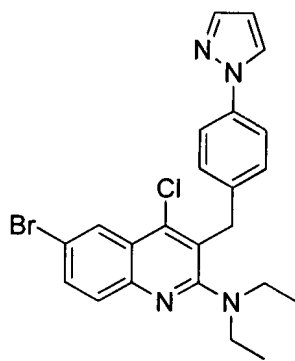


【0213】 將(3-(4-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苄基)-2,4-二氯喹啉-6-基)(4-氯苯基)甲酮(370 mg, 0.749 mmol, 中間物 45, 步驟 d) 與甲醇鈉(405 mg, 7.49 mmol)於甲苯(3.7 mL)中的異質混合物於 110

℃加熱。30 分鐘後，將該混合物冷卻至 23℃並接著透過矽藻土 Celite®過濾，用二氯甲烷沖洗。在 5 g 的矽凝膠上吸收濾液以進行乾填式 (dry-load) 快速管柱層析術，起始用 30%乙酸乙酯-己烷沖提，在 20 分鐘的時間內漸次轉變為 80%乙酸乙酯-己烷以得出呈灰白色固體狀的標題化合物。

中間物 46：

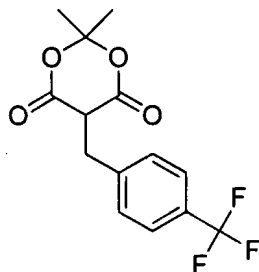
3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-4-氯-*N,N*-二乙基喹啉-2-胺



【0214】 將於一密封管中的 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-2,4-二氯喹啉 (1.44 g, 3.33 mmol, 中間物 6, 步驟 c) 與二乙胺 (6.91 mL, 66.5 mmol) 於 DMF (10 mL) 中的混合物在 115℃的油浴中加熱 23 小時。將該混合物用 EtOAc 稀釋並用水萃取 (5X, 選擇性地加入飽和的 NaCl 水溶液以達到相分離)。將該有機階段乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並濃縮。將殘渣以快速管柱層析術 (矽凝膠，乾填，第一管柱為 2-10% EtOAc-庚烷，第二管柱為 0-4% EtOAc-庚烷) 純化以得出呈白色固體狀的標題化合物。

中間物 47：步驟 a

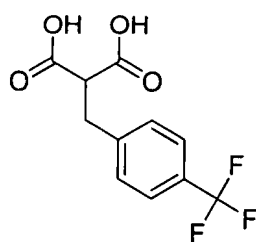
2,2-二甲-5-(4-(三氟甲基)苄基)-1,3-二噁烷-4,6-二酮



【0215】 採用在 Tett. Lett. (2006), 651, D. Ramachary ; Eur. J. Org. Chem. (2008), 975, D. Ramachary 中所提及程序之相似程序。在一裝有頂部機械攪拌器的 5L 3 頸燒瓶中倒入 4-(三氟甲基)苯甲醛 (43.5 g, 250 mmol)，接著再加入無水 EtOH (3,000 mL) 及米氏酸 (Meldrum's acid) (37.5 g, 260 mmol)、2,6-二甲-1,4-二氫吡啶-3,5-二羧酸二乙酯 (67.5 g, 266 mmol)，最後加入 L-脯氨酸 (6.0 g, 51 mmol)，全部皆於室溫下進行。於室溫 N₂ 下攪拌該淡黃色的反應混合物。4 小時後，移出一等分試樣並用 EtOH 沖洗，接著再用 Et₂O 沖洗並風乾。該等分試樣的 ¹H NMR 顯示該反應是完全的。停止全部反應，藉由過濾收集反應生成的白色沉澱物並用 EtOH 沖洗，接著再用 Et₂O 沖洗並於真空下乾燥以在第一次收成時得出呈精細白色固體狀的標題化合物。將微黃的母液濃縮並使其自 EtOH 結晶整夜，如同之前所述收集固體物質以得出標題化合物。

中間物 47：步驟 b

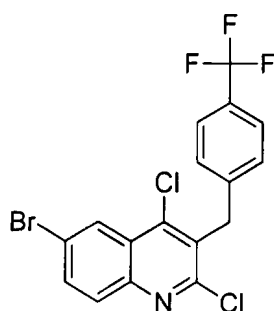
2-(4-(三氟甲基)苄基)丙二酸



【0216】 在一含有 2,2-二甲-5-(4-(三氟甲基)苄基)-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (65 g, 215 mmol, 中間物 47: 步驟 a) 的 2L 燒瓶中於室溫下加入 TFA/水溶液 (v/v, 560 mL/280 mL) 並將白色的懸浮液在大型油浴中於 70°C 至 78°C 之間加熱。該懸浮體直到溫度達到 72°C 時才會溶解。約 40 分鐘之後, 該懸浮液變成清澈的同質溶液。3 小時後, 由 HPLC 可看出該反應已完成。將該混合物在旋轉蒸發器上濃縮並與甲苯 (4 × 100 mL) 共沸以得出白色固體, 其後續使用時不再進一步純化。

中間物 47: 步驟 c

6-溴-2,4-二氯-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉

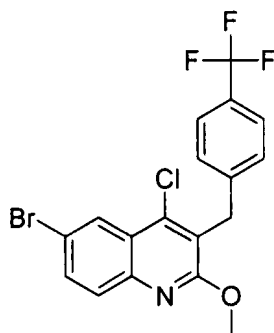


【0217】 在一裝配有回流冷凝器及 Drierite® 乾燥管的 500 mL 3 頸燒瓶中倒入 POCl₃ (190 mL), 接著於室溫下加入 2-(4-(三氟甲基)苄基)丙二酸 (28.5 g, 109 mmol, 中間物 47: 步驟 b) 後再加入 4-

溴苯胺 (19 g, 110 mmol)。將該異質混合物於一鋁罩 (aluminum mantle) 中加熱至 100°C，約 10 分鐘後會生成淺琥珀色的同質溶液。將該反應物於 110°C 攪拌 6.5 小時，之後移出一等分試樣，TLC (20% 己烷-DCM) 顯示該反應是完全的。將內容物轉移至一 1L 單頸圓底燒瓶中並藉由蒸發移除 POCl₃。接著將所生成的暗褐色物質倒在預冷卻至 0°C 的 2L 錐形燒瓶中的冰碎片 (約 500 g) 上。加入 DCM (約 500 mL) 並於 0°C 攪拌該溶液，同時小心地加入 6 M 的 KOH 水溶液 (約 500 mL)。亦加入 5N 的 NH₄OH 水溶液 (約 100 mL) 以將 pH 值調整至約 8-9。在整個中和過程中均保持 0°C。加入更多的 DCM 並分離該有機階段。將水的部份以 DCM (3 × 250 mL) 清洗並將合併的有機物以鹽水清洗，用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮以得出棕色的固體。將該粗製固體用 CH₃CN 磨碎，過濾後得出白色的蓬鬆固體。

中間物 47：步驟 d

6-溴-4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉

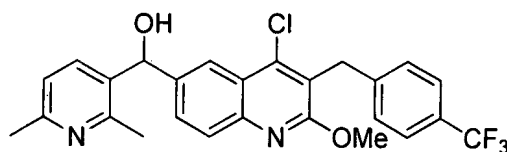


【0218】 在一含有 6-溴-2,4-二氯-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉 (32.5 g, 74.7 mmol，中間物 47：步驟 c) 的 1L 燒瓶中於室溫下加

入甲苯 (550 mL)，接著再加入固體甲醇鈉 (40 g, 740 mmol, 97%純度)。在鋁罩 (aluminum mantle) 中將該懸浮液於回流下 (約 118°C) 攪拌。5.5 小時後，TLC (50%己烷-DCM) 及 HPLC 顯示該反應已完成。在該反應混合物仍溫熱時 (約 80°C) 透過矽藻土 Celite® 過濾，並以溫熱的甲苯 (約 70°C, 500 mL) 沖洗。將該無色的濾液濃縮，接著將其固化以得出灰白色的固體。

中間物 47：步驟 e

(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(2,6-二甲基吡啶-3-基)甲醇

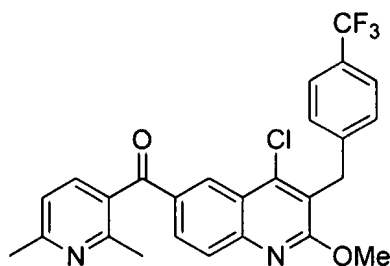


【0219】 在一含有 6-溴-4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉 (2.5 g, 5.8 mmol, 中間物 47：步驟 d) 的 100 mL 燒瓶中於室溫下加入 THF (55 mL)，生成一無色的同質混合物。將該溶液冷卻至 -70°C (仍維持同質) 並接著滴加加入 *n*-丁基鋰 (2.5 M 於己烷中，2.6 mL, 6.5 mmol)。該溶液的顏色變成紅褐色。1 分鐘後，加入 2,6-二甲基吡啶-3-羧醛 (1.01 g, 7.5 mmol 於 2 mL THF 中) 並且該混合物的顏色變成淡綠黃色。15 分鐘後，HPLC 及 TLC (50%丙酮-己烷) 表示該反應已完成。使該混合物在 40 分鐘的時間內回溫至 -20°C，此時以 NH₄Cl 水溶液終止反應。將該反應物進一步以水稀釋並用

EtOAc (3 × 50 mL) 萃取。將合併的有機物以鹽水清洗，用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮以得出橙色泡沫。將該粗製產物在矽凝膠上層析 (10%丙酮-己烷增加至 30%丙酮) 以得出呈淺黃色泡沫狀的標題化合物。

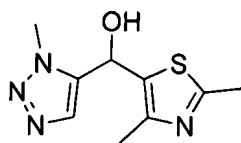
中間物 47：步驟 f

(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(2,6-二甲基吡啶-3-基)甲酮



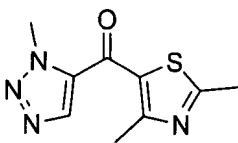
【0220】 在一含有(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(2,6-二甲基吡啶-3-基)甲醇 (1.51 g, 3.1 mmol，中間物 47：步驟 e) 的 100 mL 燒瓶中加入 1,4-二噁烷 (50 mL) 接著再加入活化的 MnO₂ (1.3 g, 15 mmol) 並將該混合物在一鋁加熱罩中於 N₂ 下加熱至回流。1 小時後，TLC (25%丙酮：己烷) 表示該反應已完成。趁內容物還是熱的時候透過矽藻土 Celite®過濾並用 THF 沖洗。將所生成的淺黃色溶液濃縮並通過矽凝膠管柱層析 (10%丙酮-己烷增加至 25%丙酮) 以得出呈淡黃色非晶固體狀的標題化合物。

中間物 48：步驟 a

(2,4-二甲基噻唑-5-基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲醇

【0221】 根據參考文獻 WO2008/98104 製備 1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑。在一含有 1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑 (9 g, 108.3 mmol) 的 2L 燒瓶中加入 THF (1500 mL) 並將該溶液冷卻至 -40°C。在該無色同質溶液中滴加加入 *n*-丁基鋰 (2.5 M 於己烷中, 45 mL, 112.5 mmol), 立刻得出一黑褐色的粘稠混合物。將該混合物保持在 -10°C 至 -20°C 之間歷時 60 分鐘, 接著透過套管加入 2,4-二甲基噻唑-5-醛的 THF 溶液 (17.2 g, 121.8 mmol 於 200 mL THF 中)。一旦加入該醛類後, 使該反應物回溫至室溫。3 小時後, 倒入 NH₄Cl 水溶液的飽和溶液以終止反應。將水的部份分次用 EtOAc (7 × 400 mL) 萃取。將合併的有機物以鹽水清洗, 用 MgSO₄ 乾燥, 過濾並濃縮以得出棕色的油狀物。在矽凝膠上層析 (10%丙酮-DCM 增加至 50%丙酮並增加至 10%MeOH-DCM) 得出呈琥珀色固體狀的標題化合物。

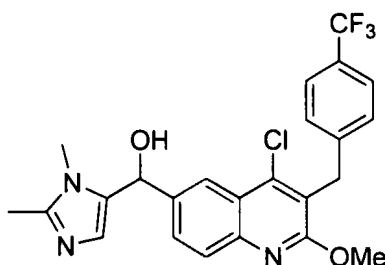
中間物 48: 步驟 b

(2,4-二甲基噻唑-5-基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲酮

【0222】 在一含有(2,4-二甲基噻唑-5-基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三噻-5-基)甲醇 (10.5 g, 46.8 mmol, 中間物 48: 步驟 a) 的 500 mL 燒瓶中加入 1,4-二噁烷 (400 mL) 並將該內容物溫熱至形成一同質溶液。加入活化的 MnO₂ (18 g, 207 mmol) 並將該深褐色的混合物在一鋁加熱罩中於 N₂ 大氣下加熱至回流。1.5 小時後, 趁該內容物還是熱的時候透過矽藻土 Celite® 過濾並用溫熱的 THF 沖洗。將所生成的淺橙色溶液濃縮並通過矽凝膠管柱 (25% 丙酮-DCM) 以得出呈淺橙色固體狀的標題化合物。

中間物 49: 步驟 a

(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(1,2-二甲-1*H*-咪唑-5-基)甲醇

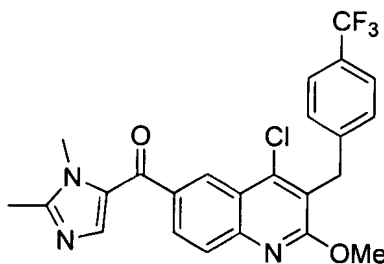


【0223】 在一含有 6-溴-4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉 (2 g, 4.64 mmol, 中間物 47: 步驟 d) 的 50 mL 燒瓶中於室溫下加入 THF (25 mL), 生成一無色同質的混合物。將該溶液冷卻至 -70 °C (仍維持同質) 並接著滴加加入 *n*-BuLi (2.5 M 於己烷中, 1.8 mL, 4.5 mmol)。該溶液的顏色變成暗紅褐色。1 分鐘後, 加入 1,2-二甲-1*H*-咪唑-5-醛 (710 mg, 5.72 mmol 於 4 mL THF 中), 該混合物的顏

色在 1 分鐘之內變成微綠色再變成淺橙色。使該混合物在 45 分鐘的時間內回溫至 0°C，此時以 NH_4Cl 水溶液終止反應。將該反應物進一步以水稀釋並用 EtOAc ($3 \times 45 \text{ mL}$) 萃取。將合併的有機物以鹽水清洗，用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮以得出淡黃色的固體。將該固體用 Et_2O 磨碎並藉由過濾收集，以額外的 Et_2O 沖洗並乾燥以得出白色粉末狀的標題化合物。

中間物 49：步驟 b

(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(1,2-二甲-1*H*-咪唑-5-基)甲酮

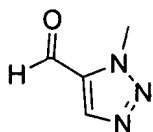


【0224】 在一含有(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(1,2-二甲-1*H*-咪唑-5-基)甲醇 (1.68 g, 3.53 mmol，中間物 49：步驟 a) 的 100 mL 燒瓶中於室溫下加入 1,4-二噁烷 (85 mL) 以得出一懸浮液。加熱至約 45°C，形成一清澈的同質溶液。加入活化的 MnO_2 (1.5 g, 17.2 mmol) 並將該混合物在一鋁加熱罩中於 N_2 大氣下加熱至回流。70 分鐘後，將該內容物冷卻至 60°C 並接著透過矽藻土墊 (Celite® pad) 過濾並用 THF 沖洗。將所生成的溶液濃縮並通

過矽凝膠管柱（5% MeOH-DCM）以得出呈白色粉末狀的標題化合物。

中間物 50：步驟 a

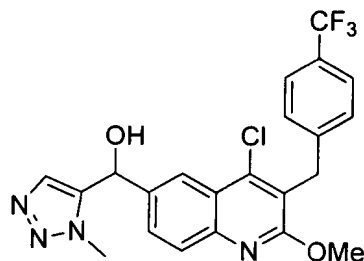
1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-醛



【0225】 根據 WO2008/135826 專利申請案來製備標題化合物。在一含有 1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑（1.0 g，12.0 mmol，根據 PCT 國際專利申請案 2008098104 所述製備）的 50 mL 2 頸燒瓶中加入 THF（45 mL）並將該無色溶液冷卻至 -40°C。接著滴加加入 *n*-BuLi（2.5 M 於己烷中，4.8 mL），得出一深紅褐色的粘稠溶液。將該混合物於 -30°C 至 -20°C 之間攪拌 45 分鐘，接著於 -10°C 加入純 DMF（3 mL，38.5 mmol）。使該混合物回溫至室溫並攪拌 60 分鐘，接著倒入水。將水份用 EtOAc（4 × 50 mL）萃取並將合併的有機物以鹽水清洗，用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮。將水份用 DCM（3 × 50 mL）反萃取並如上述乾燥。將合併的有機物濃縮以得出淺棕色油狀物，其比起始物質更具有 UV 活性。無論是 25% CH₃CN-DCM 或 25% EtOAc-DCM 的 TLC 均顯示出該產物比起始物質具有稍高的 R_f。在矽凝膠上層析（100% DCM 增加至 25% CH₃CN-DCM），得出呈無色油狀的標題物質。

中間物 50：步驟 b

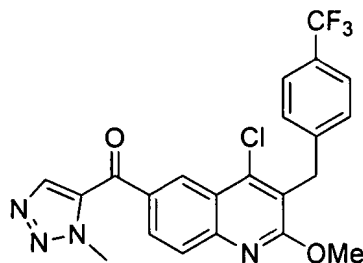
(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲醇



【0226】 在一含有 6-溴-4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉 (1.45 g, 3.37 mmol, 中間物 47：步驟 d) 的 50 mL 燒瓶中於室溫下加入 THF (25 mL)，生成一無色的同質混合物。將該溶液冷卻至 -70°C (仍維持同質) 並接著滴加加入 *n*-BuLi (2.5 M 於己烷中，1.3 mL, 3.25 mmol)。該溶液的顏色變成暗紅褐色。2 分鐘後，加入 1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-醛 (580 mg, 5.22 mmol, 於 3 mL THF 中，中間物 50：步驟 a) 且該混合物的顏色在約 2 分鐘之內從深褐色至淺綠再至黃色。使該混合物在 45 分鐘的時間內回溫至 -20°C，此時以 NH₄Cl 水溶液終止該內容物的反應。將該混合物進一步以水稀釋並用 EtOAc (5 × 40 mL) 萃取。將合併的有機物以鹽水清洗，用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮以得出淡黃色的油狀物。將該粗製物質在矽凝膠上層析 (5% CH₃CN-DCM 增加至 30% CH₃CN+2% MeOH) 以得出呈灰白色泡沫狀的標題化合物。

中間物 50：步驟 c

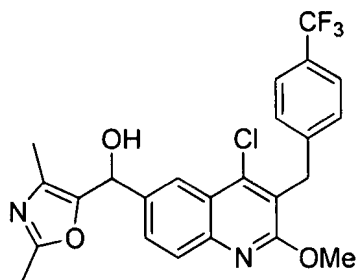
(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲酮



【0227】 在一含有(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲醇 (745 mg, 1.61 mmol, 中間物 50: 步驟 b) 的 100 mL 燒瓶中於室溫下加入 1,4-二噁烷 (36 mL) 及 THF (11 mL) 以得出一懸浮液。加熱至約 45°C, 形成一同質溶液。接著加入活化的 MnO_2 (719 mg, 8.3 mmol) 並將該混合物在一鋁加熱罩中於 N_2 大氣下加熱至 80°C。2 小時後, 將該混合物透過矽藻土墊 (Celite® pad) 過濾, 用 THF 沖洗並濃縮以得出白色的固體。用 Et_2O 磨碎, 得出呈白色固體狀的標題化合物。

中間物 51: 步驟 a

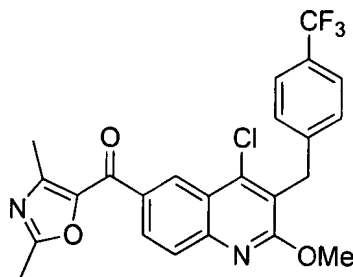
(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(2,4-二甲基噁唑-5-基)甲醇



【0228】 在一含有 6-溴-4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉 (1.5 g, 3.48 mmol, 中間物 47: 步驟 d) 的 50 mL 燒瓶中於室溫下加入 THF (65 mL), 生成一無色的同質混合物。將該溶液冷卻至 -70°C (仍維持同質) 並接著滴加加入 *n*-丁基鋰 (2.5 M 於己烷中, 1.62 mL, 4.04 mmol)。該溶液的顏色變成深色不透明的紅褐色。2 分鐘後, 加入 2,4-二甲基噁唑-5-醛 (520 mg, 4.16 mmol, 於 3 mL THF 中) 且該混合物的顏色在約 1 分鐘內從不透明的深褐色變成均勻的淺黃色。25 分鐘後, 將該混合物以 NH_4Cl 水溶液終止反應。將該反應物進一步以水稀釋並用 EtOAc (5×40 mL) 萃取。將合併的有機物以鹽水清洗, 用 MgSO_4 乾燥, 過濾並濃縮以得出淡黃色的泡沫。將該粗製物質在矽凝膠上層析 (10% CH_3CN -DCM 漸次變為 30% CH_3CN (含有 1% MeOH)) 以得出呈白色非晶固體狀的標題化合物。

中間物 51: 步驟 b

(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(2,4-二甲基噁唑-5-基)甲酮

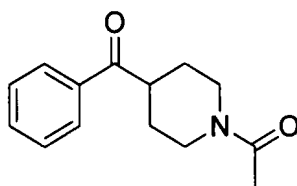


【0229】 在一含有 (4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(2,4-二甲基噁唑-5-基)甲醇 (960 mg, 2.01 mmol, 中間物 51:

步驟 a) 的 100 mL 燒瓶中於室溫下加入 1,4-二噁烷 (50 mL) 及活化的 MnO_2 (900 mg, 10.3 mmol)。將該混合物在一鋁加熱罩中於氮氣大氣下加熱至 85°C 。60 分鐘後，趁該溶液還溫熱時將內容物透過矽藻土 Celite® 過濾並用 THF 沖洗，濃縮以得出灰白色的固體。將該粗製物質用 Et_2O 磨碎以得出白色的固體。

中間物 52：

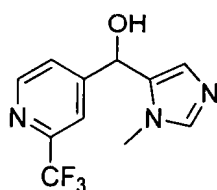
1-(4-苯甲醯基哌啶-1-基)乙酮



【0230】 將苯基(哌啶-4-基)甲酮鹽酸鹽 (743 mg, 3.29 mmol) 於二氯甲烷 (13.2 mL) 與三乙胺 (1.10 mL, 7.90 mmol) 中的混合物於氮氣下冰浴中在 1 分鐘的時間內滴加加入 Ac_2O (0.373 mL, 3.95 mmol)，並將所生成的半透明混合物立即自冰浴中移出並於室溫下攪拌整晚。接著將該反應物用 1 M 的 HCl 水溶液 (1×8 mL) 與 1 M 的 NaOH 水溶液 (1×8 mL) 萃取，將有機層乾燥 (Na_2SO_4)，過濾並濃縮以得出半透明米色油狀的標題化合物，其在靜置後會結晶。

中間物 53：步驟 a

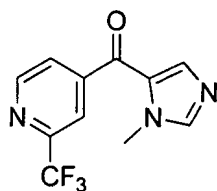
(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲醇



【0231】 將異丙基氯化鎂/氯化鋰複合物(1.3 M 於 THF 中, 10.6 mL, 13.8 mmol) 的溶液於 0°C 透過注射器滴加加入至 4-溴-2-(三氟甲基)吡啶 (3.12 g, 13.8 mmol) 於乾 THF (50 mL) 中的溶液中。30 分鐘後, 將 1-甲基-1*H*-咪唑-5-醛於 THF (1.38 g, 12.5 mmol) 中的溶液於 0°C 透過注射器加入至格氏 (Grignard) 溶液中。將該反應混合物在 2 小時的時間內回溫至室溫, 然後用飽和的氯化銨水溶液終止反應。將該混合物分層於水與乙酸乙酯之間。將分離的該有機階段進一步用乙酸乙酯萃取並用飽和的 NaCl 水溶液清洗。將該有機階段乾燥 (MgSO₄), 過濾並濃縮。將粗產物藉由快速管柱層析術 (矽凝膠, 0-10% MeOH-DCM) 純化以得出標題化合物。

中間物 53：步驟 b

(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲酮

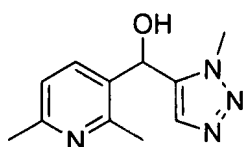


【0232】 將(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲酮 (0.300 g, 1.16 mmol, 中間物 53：步驟 a) 與二氧化錳 (0.506 g, 5.83 mmol) 於 1,4-二噁烷 (12 mL) 中的異質混合物於 100°C 攪拌 1

小時。接著將該反應混合物冷卻至室溫，透過矽藻土 Celite®過濾，用 EtOAc 清洗並濃縮。將該有機階段乾燥 (MgSO_4)，過濾並濃縮。將粗產物藉由快速管柱層析術（矽凝膠，0-100% EtOAc-DCM）純化以得出呈白色固體狀的標題化合物。

中間物 54：步驟 a

(2,6-二甲基吡啶-3-基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲醇

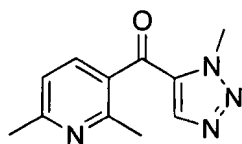


【0233】 將 *n*-丁基鋰於己烷（2.5 M, 22.5 mL, 56.3 mmol）中的溶液藉由注射器於 -55°C 滴加加入至 1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑（5.00 g，60.2 mmol，根據 PCT 國際專利申請案 2008098104 號製備）於乾四氫呋喃（400 mL）中的攪拌溶液中。將生成的灰白色漿體於 -45°C 攪拌 20 分鐘，在那之後藉由注射器滴加加入 2,6-二甲基吡啶-3-醛（8.33 g, 61.7 mmol）於乾四氫呋喃（10 mL）中的溶液。5 分鐘後，移除冷卻浴並使該反應混合物緩慢地回溫。45 分鐘後，加入飽和的氯化銨水溶液（10 mL）以及乙酸乙酯（100 mL）。將全體物質用旋轉蒸發法濃縮。將殘渣溶解於乙酸乙酯（300 mL）中。將該有機溶液以飽和的氯化鈉水溶液（100 mL，含有過量的固體氯化鈉）清洗。將水層用乙酸乙酯（2 × 100 mL）萃取。合併有機層並將合併的溶液濃縮。加入乙醚（100 mL）至該殘渣中並將該混合物以超聲波處

理 20 分鐘，在此期間會出現白色固體。藉由過濾收集該固體。在該收集的固體中加入乙醚（100 mL）並將該混合物作第二次的超聲波處理。20 分鐘後，過濾該混合物並收集固體以得出呈細粉狀之標題化合物。

中間物 54：步驟 b

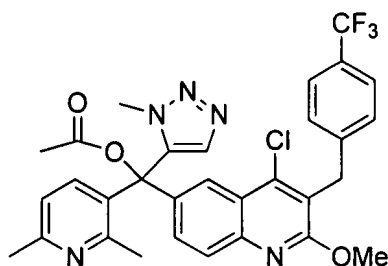
(2,6-二甲基吡啶-3-基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲酮



【0234】 將含有(2,6-二甲基吡啶-3-基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲醇（9.8 g, 44.9 mmol，中間物 54：步驟 a）及二氧化錳（18.8 g, 184 mmol）於乾二噁烷（225 mL）中的混合物在攪拌下加熱至 100 °C。1 小時後，將該混合物冷卻至 40°C。將冷卻的混合物透過 2 cm 的矽藻土墊過濾，用四氫呋喃（100 mL）沖洗。將濾液濃縮以得出呈灰白色固體狀的標題化合物。

中間物 55

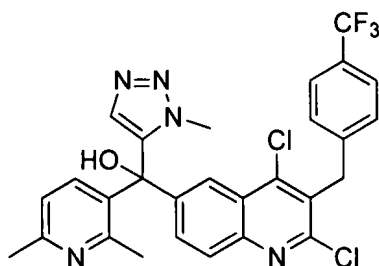
(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(2,6-二甲基吡啶-3-基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)乙酸甲酯



【0235】 在 (4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(2,6-二甲基吡啶-3-基)(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇 (544 mg, 0.960 mmol, 實例 77B) 於 20 mL 乾 DMF 中的溶液中於室溫下加入 NaH (75 mg, 1.9 mmol, 60%於礦油中)。攪拌 20 分鐘後，加入乙酐 (0.18 mL, 1.9 mmol)。攪拌該混合物一小時，形成一些懸浮物。在用幾滴水終止該混合物的反應後，過濾掉該懸浮物並將濾液在真空下濃縮。將殘渣分層於二氯甲烷及飽和的 NaHCO_3 (水溶液) 之間。將萃取物乾燥 (Na_2SO_4)，過濾並濃縮以得出呈半固體狀的標題化合物。

中間物 56

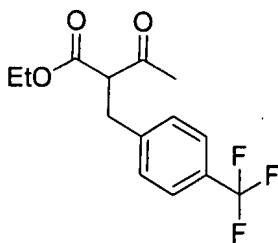
(2,4-二氯-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(2,6-二甲基吡啶-3-基)(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇



【0236】 將在一 250 mL 的 3 頸燒瓶中的 6-溴-2,4-二氯-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉 (2.00 g, 4.60 mmol, 中間物 47: 步驟 c) 與 90 mL THF 的溶液用 N_2 清洗並冷卻至 -78°C 。在該清澈溶液中滴加加入 $n\text{-BuLi}$ (3.05 mL, 4.88 mmol, 1.6 M 於己烷中), 其會變成幾乎是黑色的深綠色。約 5 分鐘後, 加入 (2,6-二甲基吡啶-3-基)(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲酮 (0.950 g, 4.39 mmol, 中間物 54: 步驟 b) 於 THF (約 4 mL) 中的懸浮液, 其顏色轉變為綠色。移除該冷卻浴。攪拌約 5 分鐘後, 將該燒瓶浸入冰水浴中。在 4°C 攪拌約 40 分鐘後, 該顏色逐漸轉變為淺綠色。加入飽和的 NH_4Cl (水溶液) 並分離黃色有機層。以二氯甲烷萃取水層。將合併的該有機階段乾燥 (Na_2SO_4), 過濾並濃縮。將該粗產物在週末期間固化。加入 15 mL 的 CH_3CN 及 5 mL 的二氯甲烷。將黃色固體過濾, 用 Et_2O 清洗並在真空下乾燥整晚以得出標題化合物。

中間物 57: 步驟 a

3-側氧-2-(4-(三氟甲基)苄基)丁酸乙酯

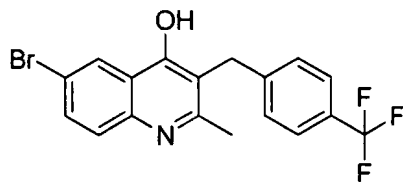


【0237】 在 2 分鐘的時間內將氫化鈉 (60% 散佈於礦油中, 1.5 g, 38.4 mmol) 分批加入至 3-氧代丁酸乙酯 (5 g, 38.4 mmol) 於乾

二甲氧乙烷 (65 mL) 中的冰浴冷卻的攪拌溶液中。30 分鐘後，在 2 分鐘的時間內滴加加入 4-(三氟甲基)溴化苄基 (9.2 g, 38.4 mmol) 於乾二甲氧乙烷 (10 mL) 中的溶液。將該燒瓶自冷卻浴中移除。2 小時後，加入水 (10 mL)。將該混合物分層於半飽和的氯化鈉水溶液 (50 mL) 與乙酸乙酯 (150 mL) 之間。將層分離。將有機層用硫酸鎂乾燥並過濾乾燥的溶液。將濾液濃縮並將殘渣以快速管柱層析術在矽凝膠上用己烷-乙酸乙酯沖提來純化以得出呈無色液體狀的標題化合物。

中間物 57：步驟 b

6-溴-2-甲-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-4-醇

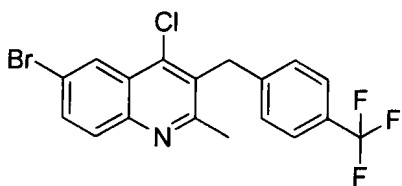


【0238】 在裝有 Dean-Stark 裝置的圓底燒瓶中倒入 3-側氧-2-(4-(三氟甲基)苄基)丁酸乙酯 (7.00 g, 24.3 mmol，中間物 57：步驟 a)、4-溴苯胺 (4.20 g, 24.2 mmol)、對甲苯磺酸 (0.418 g, 2.4 mmol) 及甲苯 (121 mL)。將該混合物加熱至 125℃。16 小時後，將該燒瓶冷卻至室溫。以旋轉蒸發移除甲苯以得出橙色固體。將二苯基醚 (48.4 mL) 與該固體的混合物加熱至 220℃。60 分鐘後，將該混合物冷卻至室溫，此時在溶液中會生出黃色固體。加入己烷 (150 mL)。

將整個混合物透過紙過濾，用己烷沖洗。收集該黃色固體，乾燥並接著在下個步驟中使用而不再進一步純化。

中間物 57：步驟 c

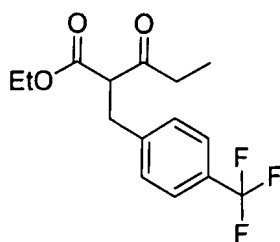
6-溴-4-氯-2-甲-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉



【0239】 將含有 6-溴-2-甲-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-4-醇 (5.00 g, 12.6 mmol，中間物 57：步驟 b)、三氯一氧化磷 (5.90 mL, 63.1 mmol) 與乙腈 (42 mL) 的混合物的圓底燒瓶加溫至 90°C。3 小時後，將該反應混合物冷卻至室溫。藉由旋轉蒸發移除乙腈及過量的三氯一氧化磷。將殘渣溶解於二氯甲烷 (100 mL) 中並將該溶液在冰水浴中冷卻。加入冰 (100 mL)。滴加加入濃縮的氨水溶液直到石蕊試紙測試的 pH 值等於約 9。分離該兩相混合物並將水層用二氯甲烷 (50 mL) 萃取。將合併的有機物用硫酸鎂乾燥並過濾乾燥的溶液。加入矽藻土 (5 g) 至該濾液中並用旋轉蒸發移除溶劑以得出自由流動的粉末。將該粉末裝到矽凝膠管柱上。一開始先用己烷沖提，漸次轉變為 20% 乙酸乙酯-己烷以得出呈灰白色固體狀的標題化合物。

中間物 58：步驟 a

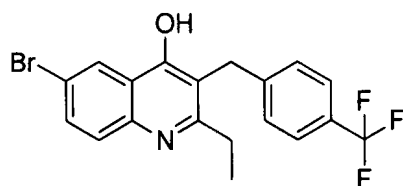
3-側氧-2-(4-(三氟甲基)苄基)戊酸乙酯



【0240】 將氫化鈉（60%散佈於礦油中，1.75 g，43.7 mmol）於 1 分鐘的時間內分批加入至 3-氧代戊酸乙酯（6.30 g, 43.7 mmol）於乾二甲氧乙烷（87 mL）中的冰浴冷卻的攪拌溶液中。5 分鐘後，將該燒瓶自冰浴中移出並於室溫下持續攪拌。30 分鐘後，在 2 分鐘的時間內滴加加入 4-(三氟甲基)溴化苄基（10.4 g, 43.7 mmol）於乾二甲氧乙烷（10 mL）中的溶液。2.5 小時後，加入乙酸乙酯（300 mL）及水（100 mL）。將層分離。將有機層用硫酸鈉乾燥並過濾乾燥過的溶液。將濾液濃縮並將殘渣以快速管柱層析術在矽凝膠上純化，一開始先用己烷沖提，漸次轉變為 50%二氯甲烷-己烷以得出呈無色液體狀的標題化合物。

中間物 58：步驟 b

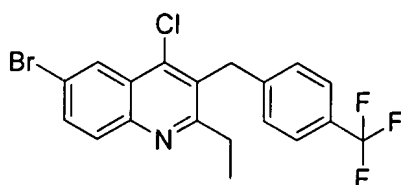
6-溴-2-乙-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-4-醇



【0241】 在裝有 Dean-Stark 裝置的圓底燒瓶中倒入 3-側氧-2-(4-(三氟甲基)苄基)戊酸乙酯 (8.84 g, 29.2 mmol, 中間物 58: 步驟 a)、4-溴苯胺 (5.00 g, 29.2 mmol)、對甲苯磺酸 (0.503 g, 2.9 mmol) 及甲苯 (146 mL)。將該混合物加熱至 125°C。18 小時後，將該燒瓶冷卻至室溫。以旋轉蒸發移除甲苯以得出琥珀色固體。將二苯基醚 (29.1 mL) 與該固體的混合物加熱至 220°C。70 分鐘後，將該混合物冷卻至室溫。加入乙醚 (100 mL) 及己烷 (50 mL)。將該混合物攪拌 30 分鐘，此時在溶液中會生成白色固體。將整個混合物透過紙過濾，用乙醚沖洗。收集該粘性固體。加入乙腈 (20 mL) 並將該混合物以超聲波處理 5 分鐘。將該漿體透過紙過濾，用乙腈沖洗該固體。收集該灰白色固體，乾燥並接著在下個步驟中使用而不再進一步純化。

中間物 58: 步驟 c

6-溴-4-氯-2-乙-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉

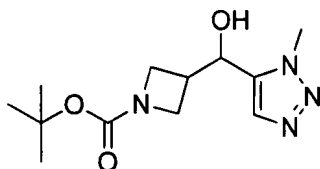


【0242】 將含有 6-溴-2-乙-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-4-醇 (4.00 g, 8.29 mmol, 中間物 58: 步驟 b)、三氯一氧化磷 (3.50 mL, 37.3 mmol) 與乙腈 (27 mL) 的混合物的圓底燒瓶置入一 90°C 的金屬加熱組中。65 分鐘後，將該反應混合物冷卻至室溫。藉由旋轉蒸

發移除乙腈及過量的三氯一氧化磷。將殘渣溶解於二氯甲烷（100 mL）中並將該溶液在冰水浴中冷卻。加入冰（50 mL）。滴加加入濃縮的氨水溶液直到石蕊試紙測試的 pH 值等於 8-9。分離該兩相混合物並將水層用二氯甲烷（50 mL）萃取。將合併的有機物用硫酸鈉乾燥並過濾乾燥的溶液。加入矽凝膠（8 g）至該濾液中並用旋轉蒸發移除溶劑以得出自由流動的粉末。將該粉末裝到矽凝膠管柱上。一開始先用己烷沖提，漸次轉變為 20%乙酸乙酯-己烷以得出呈灰白色固體狀的標題化合物。

中間物 59：步驟 a

3-(羥基(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲基)吡啶-1-羧酸三級丁酯

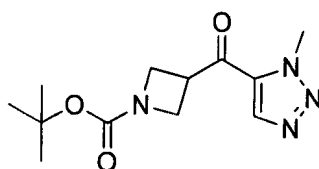


【0243】 將 2.5 M 的 *n*-丁基鋰於己烷（9.60 mL, 24.0 mmol）中的溶液於 -50°C 滴加加入至 1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑（2.00 g, 24.0 mmol，根據 PCT 國際專利申請案 2008098104 號製備）於乾 THF（100 mL）中的攪拌溶液中。在加入期間該反應物變成異質且呈現黃色。15 分鐘後，用注射器滴加加入 3-甲醯基吡啶-1-羧酸三級丁酯（4.45 g, 24.0 mmol）於乾 THF（10 mL）中的溶液。該反應混合物變成同質，使其緩慢回溫至 0°C。加入水（10 mL）及乙酸乙酯（100 mL）。將該兩相混合物溫熱至 23°C。將該混合物分層於半飽和的氯化鈉水溶液

(100 mL) 與乙酸乙酯 (300 mL) 之間。將層分離。將有機層用硫酸鈉乾燥並過濾乾燥的溶液。加入矽藻土 (14 g) 至該濾液中並用旋轉蒸發移除溶劑以得出自由流動的粉末。將該粉末裝到矽凝膠管柱上。一開始先用乙酸乙酯沖提，漸次轉變為 5% 甲醇-乙酸乙酯以得出呈白色泡沫狀的標題化合物。

中間物 59：步驟 b

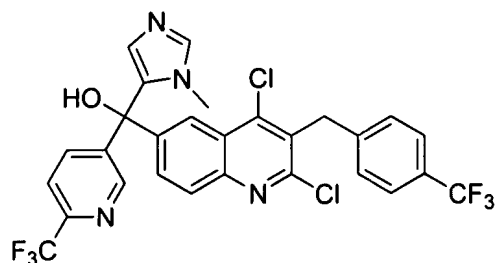
3-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-羰基)吡啶-1-羧酸三級丁酯



【0244】 將戴斯-馬丁氧化劑 (Dess-Martin periodinane) (10.9 g, 25.7 mmol) 一次性加入至 3-(羥基(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲基)吡啶-1-羧酸三級丁酯 (4.60 g, 17.1 mmol, 中間物 59：步驟 a) 於乾二氯甲烷 (86 mL) 中的攪拌溶液中。將所生成的混合物於 23°C 攪拌。18 小時後，加入含有等份水、飽和硫代硫酸鈉水溶液與飽和碳酸氫鈉水溶液的混合物 (200 mL)。加入二氯甲烷 (100 mL)。將所生成的兩相混合物攪拌 15 分鐘。將層分離。將有機層用硫酸鈉乾燥並濃縮乾燥的溶液。將殘渣藉由快速管柱層析術在矽凝膠上純化，一開始先用二氯甲烷沖提，漸次轉變為 5% 甲醇-二氯甲烷以得出呈清澈無色油狀的標題化合物。

中間物 60

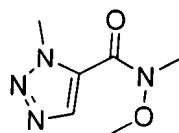
(2,4-二氯-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇



【0245】 在一含有 6-溴-2,4-二氯-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉 (2.99 g, 6.87 mmol, 中間物 47, 步驟 c)、(1-甲基-1H-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲酮 (1.95 g, 7.66 mmol, 中間物 36, 步驟 c) 的燒瓶中加入四氫呋喃 (150 mL) 並將該溶液冷卻至 -45°C。在五分鐘的時間內滴加加入 *n*-BuLi (1.6M, 5.58 mL) 並使該內容物於 -45°C 攪拌十分鐘。將該反應混合物升溫至 0°C 並於該溫度下攪拌一小時。將該反應物用氯化銨水溶液終止反應, 回溫至室溫, 接著轉移至分液漏斗並用乙酸乙酯稀釋。將該有機階段分離並用乙酸乙酯萃取水相兩次。將合併的有機層用硫酸鎂乾燥, 過濾並在減壓下蒸發至乾燥。在矽凝膠上層析 (二氯甲烷增加至 10% ((2M 氨於甲醇中) 於二氯甲烷中)) 以得出標題化合物。

中間物 61

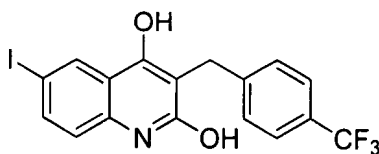
N-甲氧基-*N*,1-二甲-1*H*-1,2,3-三唑-5-羧醯胺



【0246】 將 1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑（12.9 g, 155 mmol）於 THF（260 mL）中的溶液冷卻至 -45°C 。維持溫度為 $<-35^{\circ}\text{C}$ ，在 10 分鐘的時間內加入 *n*BuLi（62.1 mL, 2.5 M 於己烷中，155 mmol）。將該反應混合物邊冷卻至 -45°C 邊攪拌 30 分鐘，接著以表面下的 $\text{CO}_{2(g)}$ 流處理 2 小時。將該 -35°C 的漿體用 $\text{N}_{2(g)}$ 沖洗 5 分鐘後，加入亞硫酸氫（11.8 mL, 163 mmol）。在 1.25 小時的時間內攪拌該混合物使其回溫至室溫。加入 *N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽（18.14 g, 186 mmol）及 *N,N*-二異丙基乙胺（68.3 mL, 396 mmol），接著攪拌 15 小時。接著加入碳酸鈉水溶液（500 mL, 10 重量百分比），將層混合並分離。以二氯甲烷（250 mL，然後 125 mL）清洗水層，並將合併的有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮。將濃縮物置於乙酸乙酯（225 mL）中，加入 MgSO_4 並透過矽凝膠墊（115 g）過濾。將該矽凝膠墊以額外的乙酸乙酯（800 mL）清洗。將洗提液濃縮以得出呈黃色固體狀的標題化合物。

中間物 62：步驟 a

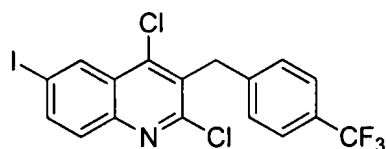
6-碘-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-2,4-二醇



【0247】 在 6-碘喹啉-2,4-二醇 (498.2 g, 1.736 mol) 及 2,6-二甲-1,4-二氫吡啶-3,5-二羧酸二乙酯 (439.6 g, 1.736 mol) 於吡啶 (3.5 L) 的懸浮液中加入 4-(三氟甲基)苯甲醛 (332.4 g, 1.909 mol)。將所生成的混合物攪拌並升溫至 105°C 歷時 6 小時。冷卻至室溫後，在該異質混合物中加入乙醇 (4.6 L)。藉由過濾分離出白色固體，用 57 : 43 的乙醇 : 吡啶 (800 mL) 清洗並於 65°C 真空下乾燥。得出與吡啶的比率為 1 : 0.92 的標題化合物，並直接使用於後續步驟中。

中間物 62：步驟 b

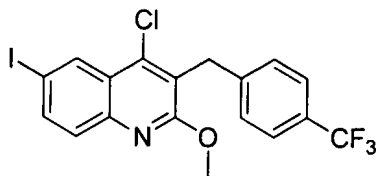
2,4-二氯-6-碘-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉



【0248】 在 6-碘-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-2,4-二醇 (580.8 g, 1.122 mol，中間物 62：步驟 a) 於乙腈 (5.8 L) 的濃稠漿體中加入三氯一氧化磷 (312.8 mL, 3.366 mol)。將所生成的溶液升溫至 80°C 歷時 7 小時並接著在 1 小時的時間內冷卻至室溫。將此刻的異質混合物攪拌 4 小時並接著用水 (5.8 L) 稀釋。攪拌 1.5 小時後，過濾該漿體，用 1 : 1 的乙腈 : 水 (4 L) 清洗並於 65°C 真空烘箱中乾燥整夜以得出呈白色固體狀的標題化合物。

中間物 62：步驟 c

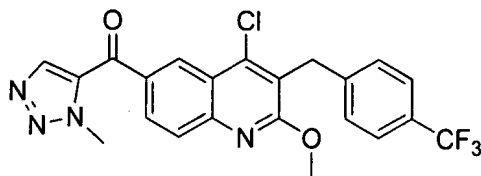
4-氯-6-碘-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉



【0249】 將 2,4-二氯-6-碘-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉 (515 g, 1.068 mol, 中間物 62：步驟 b) 及甲醇鈉 (577.1 g, 10.68 mol) 於甲苯 (5.34 L) 中的異質混合物加熱至 92°C 歷時 18 小時，然後再加熱至 100°C 歷時 13 小時。冷卻至室溫後，將該漿體倒到碳酸氫鈉 (11.54 kg, 7 重量百分比, 9.615 mol) 水溶液上。混合兩相系統並接著將層分離。將有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮以得出呈白色固體狀的標題化合物。

中間物 63

(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲酮

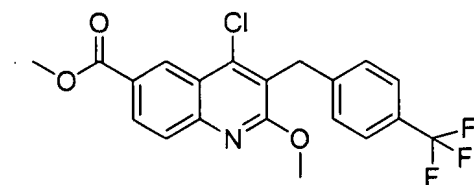


【0250】 將 4-氯-6-碘-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉 (41.39 g, 86.6 mL, 中間物 62：步驟 c) 於 THF (800 mL) 中的溶液冷卻至 4°C，並在 10 分鐘的時間內加入異丙基氯化鎂 (44.2 mL,

88.4 mmol, 2 M 於 THF 中)。將該混合物攪拌 20 分鐘並接著加入於 THF (150 mL) 中的 *N*-甲氧基-*N*,1-二甲-1*H*-1,2,3-三唑-5-羧醯胺 (14.74 g, 86.6 mmol, 中間物 61)。回溫至室溫並攪拌 15 小時後，加入氯化銨水溶液 (900 mL, 13 重量百分比)。將所生成的兩相混合物攪拌 15 分鐘。接著將層分離，用鹽水 (450 mL) 清洗有機層。將有機層用庚烷 (500 mL) 稀釋並攪拌 1 小時。將所生成的懸浮液過濾，用庚烷 (100 mL) 清洗並於 60°C 真空烘箱中乾燥以得出呈白色固體狀的標題化合物。

中間物 64

4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-羧酸甲酯

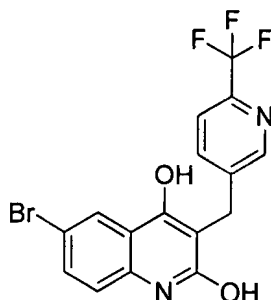


【0251】 在約-70°C 的氬氣下將 *n*-BuLi (2.66 M 於己烷中, 0.883 mL, 2.35 mmol) 滴加加入至 6-溴-4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉 (1.01 g, 2.35 mmol, 中間物 47, 步驟 d) 於 THF (11.5 mL) 中的攪拌溶液中。經過額外 1 分鐘後，將乾冰片 (約 4 g, 約 90 mmol) 加入至該深色溶液中，並將燒瓶迅速地再封好，抽真空並用氬氣沖洗。經過另外一分鐘後，將所生成的同質黃色反應物自冷浴中移出並在環境條件下攪拌 5 分鐘，接著轉移至冰浴中並用碘甲烷 (0.146 mL, 2.35 mmol) 及 DMSO (4.6 mL) 終止反應。將該清澈的黃色反

應物於 0°C 攪拌 5 分鐘，接著在室溫下旋轉蒸發以得出濃稠的淺黃色漿體。加入 Li_2CO_3 (173 mg, 2.35 mmol) 及碘甲烷 (0.438 mL, 7.03 mmol) 並於 40°C 攪拌 30 分鐘。接著將所生成的不透明薄漿體以 DCM (15 mL) 稀釋，用水 (2×25 mL) 清洗，乾燥 (Na_2SO_4)，過濾並濃縮以得出白色的固體。將其自熱庚烷 (10 mL) 再結晶，過濾出球狀晶體並用庚烷 (2×6 mL) 清洗以得出呈灰白色粉末狀的標題化合物。

中間物 65：步驟 a

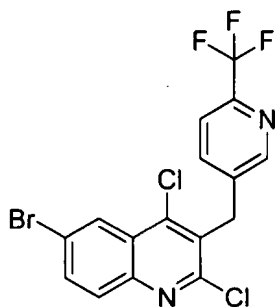
6-溴-3-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)喹啉-2,4-二醇



【0252】 將於吡啶 (34 mL) 中的 6-溴-4-羥基喹啉-2(1*H*)-酮 (3.2 g, 18.3 mmol，中間物 44：步驟 a)、6-(三氟甲基)菸鹼醛 (4.0 g, 16.7 mmol) 及 2,6-二甲-1,4-二氫吡啶-3,5-二羧酸二乙酯 (4.2 g, 16.7 mmol) 加熱至 105°C 歷時 3 小時。使該溶液冷卻至環境溫度，從而形成固態。在該混合物中加入最少的異丙醇並將該漿體攪拌 1 小時，以超聲波處理並過濾。將過濾出的固體以異丙醇沖洗並在持續的空氣流下乾燥以得出呈灰白色固體狀的標題化合物。自該濾液中再結晶出額外的產物，過濾並用異丙醇沖洗。

中間物 65：步驟 b

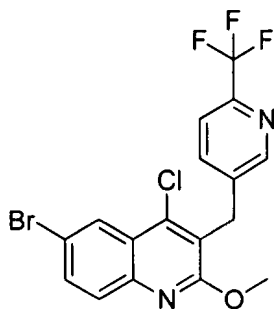
6-溴-2,4-二氯-3-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)喹啉



【0253】 將 POCl_3 (1.5 mL) 加入至 6-溴-3-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)喹啉-2,4-二醇 (1.8 g, 4.6 mmol, 中間物 65：步驟 a) 於乙腈 (23 mL) 中的混合物中。將該混合物加熱至 80°C 並回流整夜，形成琥珀色的溶液。使該溶液冷卻至環境溫度並用水終止反應，從而形成沉澱物。加入濃縮的氫氧化銨至該懸浮液中以使 pH 值達到 9-10，並將該漿體攪拌 1 小時。過濾該固體產物並接著用 50：50 的乙腈/水清洗，接著再用額外的水清洗，並於高真空烘箱中乾燥。

中間物 65：步驟 c

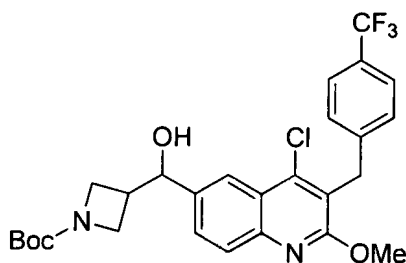
6-溴-4-氯-2-甲氧基-3-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)喹啉



【0254】 將於乾甲苯 (12 mL) 中的 6-溴-2,4-二氯-3-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)喹啉酮 (1.0 g, 2.3 mmol, 中間物 65: 步驟 b) 及甲醇鈉 (1.2 g, 22 mmol) 加熱至 80°C 並在氮氣正壓下回流整夜。使該混合物冷卻至環境溫度。將飽和的碳酸氫鈉水溶液加入至該混合物中並將層分離。用乙酸乙酯萃取水層。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮至乾燥。將粗製物質藉由快速管柱層析術 (矽凝膠, 0-20% EtOAc-Hex) 純化以得出呈白色固體狀的標題化合物。

中間物 66: 步驟 a

三級丁基-3-((4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(羥基)甲基)吡啶-1-羧酸酯



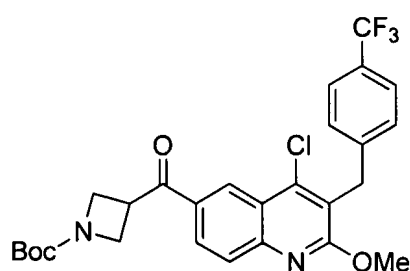
【0255】 在含有 6-溴-4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉 (1.0 g, 2.32 mmol, 中間物 47: 步驟 d) 的燒瓶中加入 THF (30 mL), 生成一無色同質的混合物。將該溶液冷卻至 -70°C 並接著滴加加入 *n*-BuLi (2.5M 於己烷中, 1.08 mL, 2.69 mmol)。該溶液的顏色變成深色不透明的紅褐色。2 分鐘後, 加入 3-甲醯基吡啶-1-羧酸三級丁酯 (545 mg, 2.94 mmol, 於 3 mL THF 中)。5 分鐘後, 將該反應混合物置於冰水浴中並將其攪拌 30 分鐘, 此時將該混合物用 NH₄Cl

溶液終止反應。將內容物進一步以水稀釋並用 EtOAc (5 × 40 mL) 萃取。將合併的有機物以鹽水清洗，用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮以得出黃色的泡沫。將該粗製物質在矽凝膠上層析 (20% EtOAc-己烷增加至 50% EtOAc) 以得出呈白色固體狀的標題化合物 (950 mg)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.99 (dd, *J* = 8.0, 3.3 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.05 (bs, 2H), 3.82 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.74 – 3.67 (m, 1H), 2.99 – 2.90 (m, 1H), 2.20 – 2.15 (m, 1H), 1.41 (s, 9H)。MS (ESI): C₂₇H₂₈ClF₃N₂O₄ 所計算之質量為：536.98，*m/z* 發現為 537.2 [M+H]⁺。

中間物 66：步驟 b

三級丁基-3-(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-羰基)吡啶-1-羧酸酯

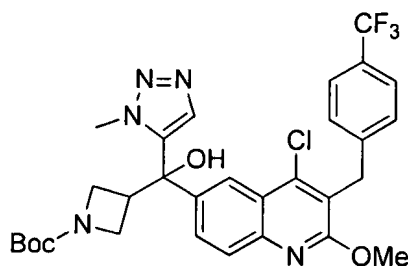


【0256】 在含有三級丁基-3-((4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(羥基)甲基)吡啶-1-羧酸酯 (525 mg, 0.98 mmol，中間物 66：步驟 a) 的燒瓶中於室溫下加入 1,4-二噁烷 (40 mL) 以得出一同質溶液。接著加入二氧化錳 (715 mg, 8.23 mmol) 並將該混

合物在一鋁加熱罩中於氮氣下加熱至 85°C。60 分鐘後，趁該溶液還溫熱的時候將內容物透過矽藻土墊過濾並用 THF 沖洗。將流出液濃縮並通過矽凝膠短管柱純化（10%丙酮-己烷增加至 25%丙酮）以得出 505 mg 呈白色非晶固體狀的標題化合物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.29 (s, 4H), 4.11 (s, 3H), 1.58 (s, 2H), 1.45 (s, 9H)。MS (ESI) : C₂₇H₂₆ClF₃N₂O₄ 之測得質量 : 534.97, *m/z* 發現為 535.1 [M+H]⁺。

中間物 66：步驟 c

三級丁基-3-((4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(羥基)(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)吡啶-1-羧酸酯

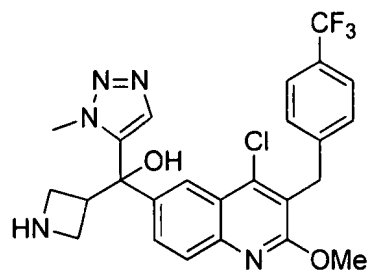


【0257】 在含有 1-甲基-1H-1,2,3-三唑 (150 mg, 1.81 mmol) 的燒瓶中加入 THF (15 mL) 並將該無色的同質溶液利用 CH₃CN-CO₂ 浴冷卻至 -43°C。透過注射器滴加加入 *n*-BuLi (2.5M 於己烷中, 0.7 mL, 1.75 mmol)，得出一不透明的混合物。將該懸浮液於 -40°C 攪拌 30 分鐘，接著於 -40°C 加入三級丁基-3-(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)

苄基)喹啉-6-羰基)吡啶-1-羧酸酯 (430 mg, 0.8 mmol, 於 2 mL THF 中, 中間物 66: 步驟 b) 的 THF 溶液。在 45 分鐘的時間內使該反應混合物漸漸回溫至室溫並接著用 NH_4Cl 溶液終止反應。將水部份用 EtOAc (3 × 30 mL) 萃取並將合併的有機物以鹽水清洗, 用 MgSO_4 乾燥, 過濾並濃縮以得出琥珀色的膠狀物。在矽凝膠上層析 (10% 丙酮-己烷增加至 30% 丙酮) 以得出呈白色非晶固體狀的標題化合物 (170 mg)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 3H), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.35 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.20 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.00 (dd, $J = 9.3, 5.6$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 8.9, 5.7$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.62 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.52 - 3.38 (m, 1H), 1.38 (s, 9H)。MS (ESI): $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_4$ 所計算出的質量為: 618.06, m/z 發現為 619.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

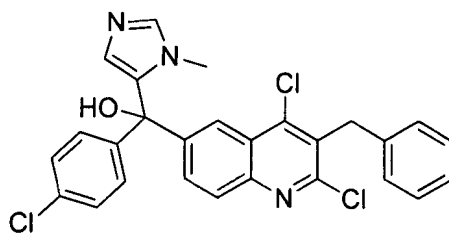
中間物 66: 步驟 d

吡啶-3-基(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇



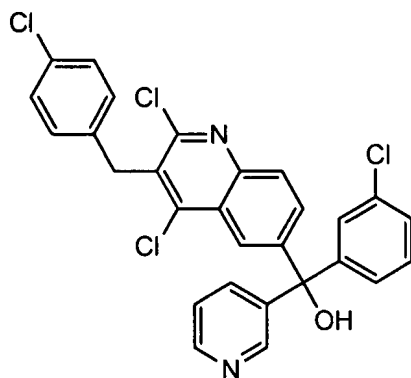
【0258】 在含有 3-((4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(羥基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲基)吡啶-1-羧酸三級丁酯 (165 mg, 0.27 mmol, 中間物 66: 步驟 c) 的燒瓶中於室溫下加入 蟻酸 (5 ml, 136 mmol), 接著再加入 6*N* HCl (210 mL, 1.24 mmol)。將該無色的混合物於室溫下攪拌 40 分鐘, 此時 LCMS 及 TLC (25% 丙酮-己烷) 顯示該反應已完成。加入 MeOH (5 mL) 並將該混合物攪拌 20 分鐘後濃縮。將所生成的油狀物直接在矽凝膠上層析 (使用 10% 2*M* NH₃-MeOH-二氯甲烷增加至 12% 2*M* NH₃-MeOH) 以得出 161 mg 的初始物質。將該物質溶解於 CHCl₃/MeOH 中並透過矽藻土塞過濾以得出 144 mg 呈灰白色粉末狀的標題化合物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 3H), 4.52 - 4.34 (m, 2H), 4.33 - 4.16 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.96 - 3.80 (m, 1H), 3.71 (s, 4H)。MS (ESI): C₂₅H₂₃ClF₃N₅O₂ 所計算出的質量為: 517.94, *m/z* 發現為 518.9 [M+H]⁺。

實例 1: (3-苄-2,4-二氯喹啉-6-基)(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基) 甲醇



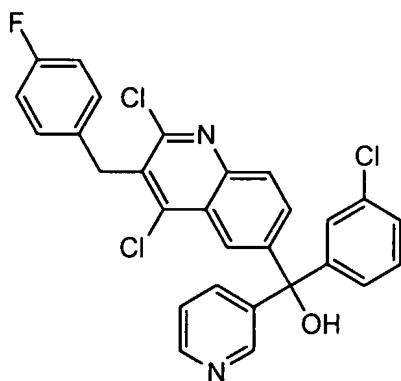
【0259】 在以惰性氮氣大氣清洗並維護的 25-mL 圓底燒瓶中置入 3-苄-6-溴-2,4-二氯喹啉 (500 mg, 1.36 mmol, 中間物 2: 步驟 c) 於四氫呋喃(10 mL)中的溶液。接著於 -78°C 加入 *n*-BuLi (0.6 mL, 2.5 M 於己烷中)。將所生成的溶液於 -78°C 攪拌 1 小時。將(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮 (301 mg, 1.36 mmol, 中間物 1: 步驟 b) 加入至該溶液中。將所生成的溶液在室溫下邊攪拌邊額外再反應 8 小時。接著加入 10 mL 的水/冰以終止反應。將所生成的溶液以 3×20 mL 的乙酸乙酯萃取。將合併的有機層以無水硫酸鈉乾燥, 過濾並在真空下濃縮。將殘渣藉由矽凝膠管柱層析術以二氯甲烷/甲醇純化以得出呈白色固體狀的標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.20 (s, 1 H), 8.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.69 - 7.79 (m, 2 H), 7.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.25 - 7.37 (m, 4 H), 7.14 - 7.25 (m, 4 H), 6.20 (s, 1 H), 4.47 (s, 2 H), 3.31 (s, 3 H); MS *m/e* 508 [M+H]⁺。

實例 2: (3-氯苯基)-(2,4-二氯-3-(4-氯苄基)喹啉-6-基)-(吡啶-3-基)甲醇·TFA



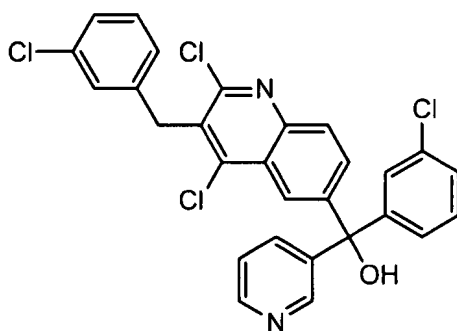
【0260】 將 6-溴-2,4-二氯-3-(4-氯苄基)喹啉 (0.10 g, 0.249 mmol, 中間物 3: 步驟 c) 及 (3-氯苄基)(3-吡啶基)甲酮 (0.059 g, 0.274 mmol) 於乾 THF 中的混合物冷卻至 -78°C 並在 30 分鐘的期間內加入 *n*-BuLi (1.6 M 於己烷中, 0.202 mL)。在 78°C 持續再攪拌額外一小時, 將該混合物回溫至室溫並加入飽和的 NH₄Cl 水溶液。將層分離並將混合物水溶液再次用 EtOAc 萃取。將合併的有機萃取物用 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾, 在真空中蒸發並層析 (2% MeOH 於二氯甲烷中)。將含有所欲產物的分萃物合併並進一步以 Gilson HPLC 純化 (H₂O/乙腈/1% TFA) 以得出呈白色固體狀的標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.46 (s, 2 H) 7.12 - 7.28 (m, 3 H) 7.35 (d, *J*=8.08 Hz, 2 H) 7.43 (dd, *J*=6.32, 3.79 Hz, 4 H) 7.65 (dd, *J*=8.08, 5.05 Hz, 1 H) 7.78 (dd, *J*=8.59, 2.02 Hz, 1 H) 7.91 - 8.07 (m, 2 H) 8.16 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) 8.62 (br. s., 1 H) 8.67 (d, *J*=4.55 Hz, 1 H); MS (ESI) 540。

實例 3 : (3-氯苄基)-(2,4-二氯-3-(4-氟苄基)喹啉-6-基)-(吡啶-3-基)甲醇 • TFA



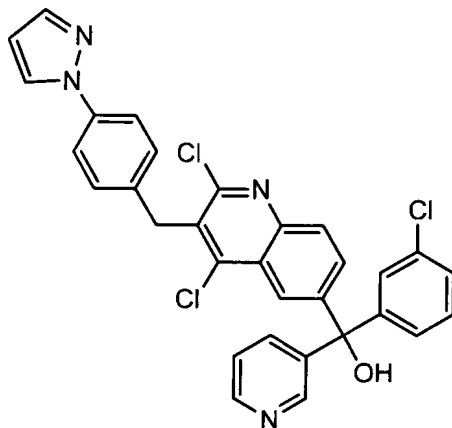
【0261】 將 6-溴-2,4-二氯-3-(4-氯苄基)喹啉(中間物 3:步驟 c) 替換成 6-溴-2,4-二氯-3-(4-氟苄基)喹啉 (中間物 4:步驟 c), 接著按照製備實例 2 所述之程序來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.45 (s, 2 H) 7.03 - 7.17 (m, 2 H) 7.17 - 7.30 (m, 3 H) 7.35 - 7.49 (m, 4 H) 7.61 - 7.74 (m, 1 H) 7.79 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 7.94 - 8.09 (m, 2 H) 8.16 (s, 1 H) 8.55 - 8.81 (m, 2 H); MS (ESI) 524。

實例 4: (3-氯苄基)-(2,4-二氯-3-(3-氯苄基)喹啉-6-基)-(吡啶-3-基)甲醇·TFA



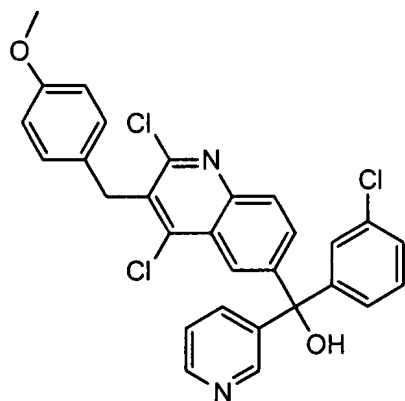
【0262】 將 6-溴-2,4-二氯-3-(4-氯苄基)喹啉(中間物 3:步驟 c) 替換成 6-溴-2,4-二氯-3-(3-氯苄基)喹啉 (中間物 5:步驟 c), 接著按照製備實例 2 所述之程序來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.48 (s, 2 H) 7.10 (d, *J*=6.06 Hz, 1 H) 7.19 - 7.34 (m, 4 H) 7.38 - 7.50 (m, 4 H) 7.66 (br. s., 1 H) 7.79 (dd, *J*=8.59, 2.02 Hz, 1 H) 7.98 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 8.04 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 8.16 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) 8.58 - 8.73 (m, 2 H); MS (ESI) 541。

實例 5 : (3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-2,4-二氯喹啉-6-基)(3-氯苯基)(吡啶-3-基)甲醇 · TFA



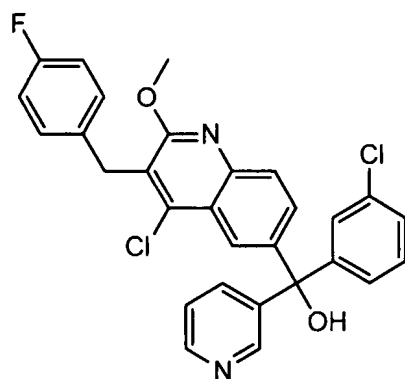
【0263】 將 6-溴-2,4-二氯-3-(4-氯苄基)喹啉(中間物 3:步驟 c) 替換成 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-2,4-二氯喹啉 (中間物 6:步驟 c), 接著按照製備實例 2 所述之程序來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4.50 (s, 2 H) 6.36 - 6.64 (m, 1 H) 7.17 - 7.26 (m, 1 H) 7.29 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H) 7.38 - 7.51 (m, 4 H) 7.65 (dd, *J*=7.58, 5.05 Hz, 1 H) 7.69 - 7.83 (m, 4 H) 7.98 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 8.04 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H) 8.17 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) 8.43 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H) 8.63 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) 8.67 (d, *J*=3.54 Hz, 1 H); MS (ESI) 571。

實例 6 : (3-氯苯基)-(2,4-二氯-3-(4-甲氧苄基)喹啉-6-基)-(吡啶-3-基) 甲醇 · TFA



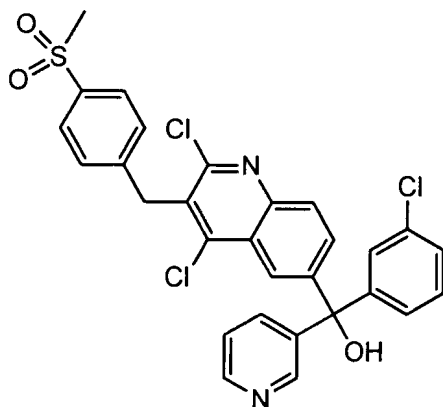
【0264】 將 6-溴-2,4-二氯-3-(4-氯苄基)喹啉(中間物 3:步驟 c)替換成 6-溴-2,4-二氯-3-(4-甲氧苄基)喹啉(中間物 7:步驟 c),接著按照製備實例 2 所述之程序來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.69 (s, 3H) 4.39 (s, 2 H) 6.85 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H) 7.10 (d, *J*=9.09 Hz, 2 H) 7.23 (d, *J*=5.56 Hz, 1 H) 7.38 - 7.49 (m, 4 H) 7.66 (dd, *J*=8.08, 5.05 Hz, 1 H) 7.77 (dd, *J*=8.59, 2.02 Hz, 1 H) 7.96 - 8.06 (m, 2 H) 8.15 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 8.68 (d, *J*=5.05 Hz, 1 H); MS (ESI) 535。

實例 7: (4-氯-3-(4-氟苄基)-2-甲氧基喹啉-6-基)(3-氯苯基)(吡啶-3-基)甲醇



【0265】 將 6-溴-2,4-二氯-3-(4-氯苄基)喹啉(中間物 3:步驟 c) 替換成 6-溴-4-氯-3-(4-氟苄基)-2-甲氧基喹啉(中間物 4:步驟 d), 接著按照製備實例 2 所述之程序來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.02 (s, 3 H) 4.22 (s, 2 H) 7.08 (t, *J*=8.84 Hz, 2 H) 7.16 - 7.33 (m, 4 H) 7.36 - 7.47 (m, 3 H) 7.54 - 7.70 (m, 2 H) 7.84 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H) 7.95 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 8.00 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) 8.61 (br. s., 1 H) 8.65 (br. s., 1 H); MS (ESI) 519。

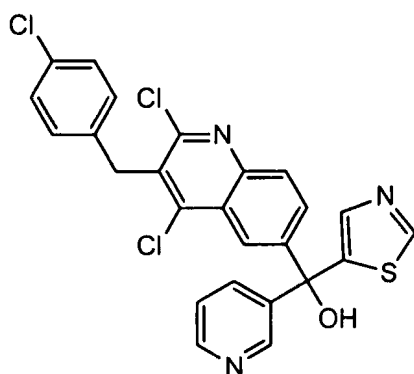
實例 8: (3-氯苄基)(2,4-二氯-3-(4-(甲磺醯基)苄基)喹啉-6-基)(吡啶-3-基)甲醇·TFA



【0266】 將 6-溴-2,4-二氯-3-(4-氯苄基)喹啉(中間物 3:步驟 c) 替換成 6-溴-2,4-二氯-3-(4-(甲磺醯基)苄基)喹啉(中間物 8:步驟 c), 接著按照製備實例 2 所述之程序來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.19 (s, 3 H) 4.59 (s, 2 H) 7.18 - 7.29 (m, 1 H) 7.36 - 7.48 (m, 6 H) 7.65 (br. s., 1 H) 7.76 - 7.82 (m, 1 H) 7.85 (d,

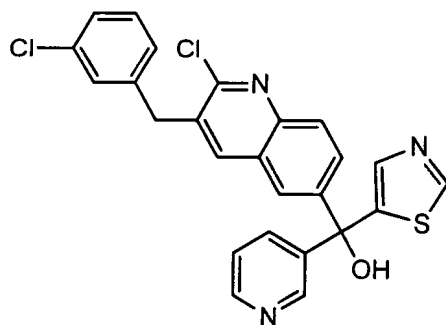
$J=8.08$ Hz, 2 H) 7.95 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H) 8.05 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 8.56 - 8.71 (m, 2 H) ; MS (ESI) 585 。

實例 9：(2,4-二氯-3-(4-氯苄基)喹啉-6-基)(吡啶-3-基)(噻唑-5-基)甲醇 · TFA



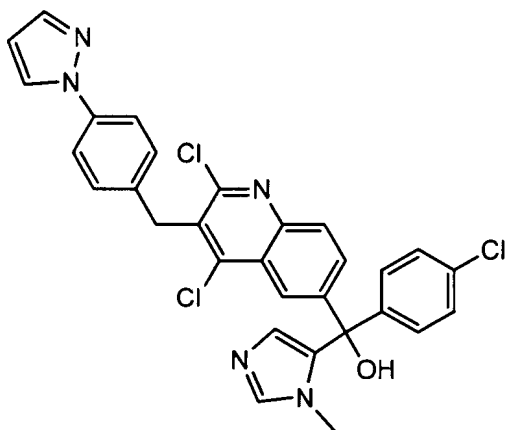
【0267】 使用吡啶-3-基(噻唑-5-基)甲酮 (中間物 11：步驟 b) 取代(3-氯苄基)(3-吡啶基)甲酮並按照製備實例 2 所述之程序來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.47 (s, 2 H) 7.20 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.35 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.60 (s, 1 H) 7.65 - 7.74 (m, 1 H) 7.79 - 7.94 (m, 2 H) 7.98 - 8.14 (m, 2 H) 8.29 (s, 1 H) 8.63 - 8.82 (m, 2 H) 9.17 (s, 1 H) ; MS (ESI) 514 。

實例 10：(2,4-二氯-3-(3-氯苄基)喹啉-6-基)(吡啶-3-基)(噻唑-5-基)甲醇 · TFA



【0268】 將 6-溴-2-氯-3-(3-氯苄基)喹啉(0.095 g, 0.259 mmol , 中間物 12: 步驟 b)及吡啶-3-基(噻唑-5-基)甲酮(0.044 g, 0.207 mmol , 中間物 11: 步驟 b) 於乾 THF (3 mL) 中的混合物冷卻至 -78°C 並在 30 分鐘的期間內加入 *n*-BuLi(0.21 mL, 0.336 mmol, 1.6 M 於己烷中)。在 -78°C 持續攪拌 30 分鐘，將該混合物回溫至 0°C ，攪拌 1 小時並加入飽和的 NH_4Cl 水溶液。將層分離並將混合物水溶液再次用 EtOAc 萃取。將合併的有機萃取物用 Na_2SO_4 乾燥，過濾，在真空中蒸發並層析 (EtOAc/ CH_2Cl_2) 以得出產物。以 Gilson HPLC 進一步純化 (H_2O /乙腈/1% TFA)，得出呈白色固體狀的標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.22 (s, 2 H) 7.16 - 7.27 (m, 1 H) 7.26 - 7.42 (m, 3 H) 7.56 (s, 1 H) 7.59 - 7.73 (m, 2 H) 7.75 - 7.84 (m, 1 H) 7.88 - 7.99 (m, 2 H) 7.99 - 8.08 (m, 1 H) 8.37 - 8.44 (m, 1 H) 8.62 - 8.76 (m, 2 H) 9.09 - 9.19 (m, 1 H) ; MS (ESI) 478。

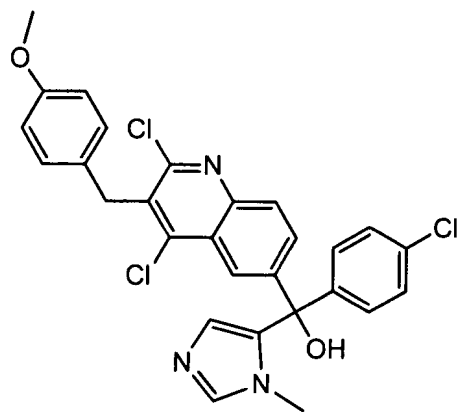
實例 11：(3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-2,4-二氯喹啉-6-基)(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇 · TFA



【0269】 將 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-2,4-二氯喹啉(0.2 g, 0.462 mmol, 中間物 6 : 步驟 c) 及(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮 (0.113 g, 0.462 mmol, 中間物 1 : 步驟 b) 於乾 THF (5 mL) 中的混合物冷卻至 -78℃ 並在 30 分鐘的期間內滴加加入 *n*-BuLi (0.375 mL, 0.6 mmol, 1.6 M 於己烷中)。在 -78℃ 持續攪拌 30 分鐘, 將該混合物回溫至 0℃, 攪拌 1 小時並加入飽和的 NH₄Cl 水溶液。將層分離並將混合物水溶液再次用 EtOAc 萃取。將合併的有機萃取物用 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾, 在真空中蒸發並層析 (EtOAc/CH₂Cl₂) 以得出產物。以 Gilson HPLC 進一步純化 (H₂O/乙腈/1% TFA), 得出呈白色固體狀的標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.55 (s, 3H) 4.51 (s, 2 H) 6.53 (s, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.31 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H) 7.41 (d, *J*=8.56 Hz, 2 H) 7.47 - 7.58 (m, 2 H) 7.66 - 7.84 (m, 5 H) 8.08 (d, *J*=8.80 Hz, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 8.44 (d, *J*=1.96 Hz, 1 H) 9.15 (s, 1 H); MS (ESI) 574; 576。

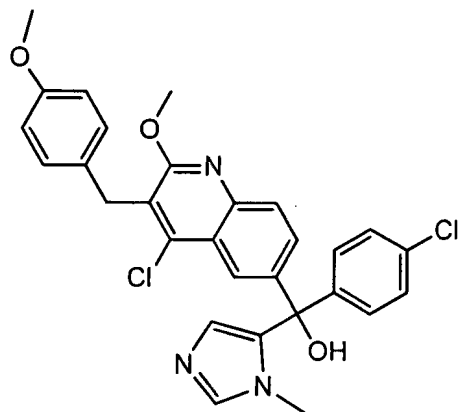
實例 12 : (4-氯苯基)(2,4-二氯-3-(4-甲氧苄基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-

咪唑-5-基)甲醇・TFA



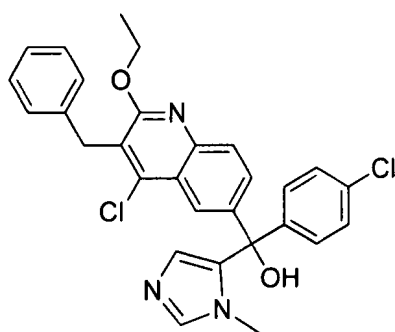
【0270】 將 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-2,4-二氯喹啉(中間物 6：步驟 c)替換成 6-溴-2,4-二氯-3-(4-甲氧苄基)喹啉(中間物 7：步驟 c)，接著按照製備實例 11 所使用之程序來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.54 (s, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 4.40 (s, 2 H) 6.85 (d, *J*=8.56 Hz, 2 H) 7.03 (s, 1 H) 7.11 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H) 7.41 (d, *J*=8.56 Hz, 2 H) 7.46 - 7.55 (m, 2 H) 7.70 - 7.79 (m, 2 H) 8.06 (d, *J*=8.80 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 9.15 (s, 1 H)；MS (ESI) 540。

實例 13：(4-氯-2-甲氧基-3-(4-甲氧苄基)喹啉-6-基)(4-氯苄基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇・TFA



【0271】 將(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-(4-甲氧苄基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇·TFA (0.050 g, 0.093 mmol, 實例 12) 與 0.5 M 於甲醇溶液中的甲醇鈉 (3.3 mL, 1.67 mmol) 的混合物在一密封管中於 80°C 加熱整夜。將該混合物冷卻至室溫並倒入冰水 (20 mL) 中。將該混合物水溶液攪拌 2 小時, 接著過濾以得出單取代和雙取代產物的褐色固體狀混合物。進一步以 Gilson HPLC 純化該混合物以得出呈固體狀的標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.53 (s, 3 H) 3.68 (s, 3 H) 4.03 (s, 3 H) 4.17 (s, 2 H) 6.82 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H) 6.97 (s, 1 H) 7.15 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H) 7.37 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H) 7.49 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H) 7.54 - 7.69 (m, 2 H) 7.85 (d, *J*=8.80 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 9.13 (s, 1 H); MS (ESI) 534。

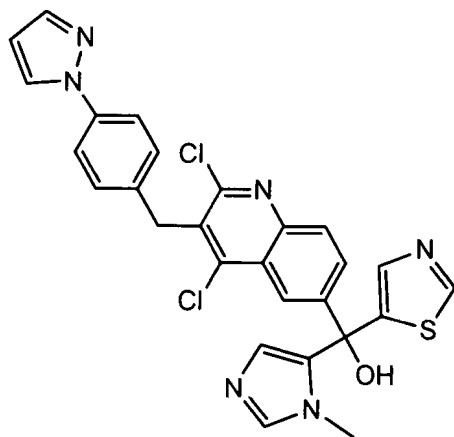
實例 14 : (3-苄-4-氯-2-乙氧基喹啉-6-基)(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇·TFA



【0272】 將(3-苄-2,4-二氯喹啉-6-基)(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇 (0.053 g, 0.104 mmol, 實例 1) 與於 EtOH (1 mL) 中的乙醇鈉溶液 (0.1 mL, 21 重量百分比溶液) 的混合物在一密封管

中於 80°C 加熱整夜，冷卻至室溫並倒在冰水上 (20 mL)。攪拌該混合物 30 分鐘，接著過濾以產出固體狀的粗產物。以 Gilson HPLC 進一步純化以得出呈白色固體狀的標題化合物。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 1.38 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 3.69 (s, 3 H) 4.29 (s, 2 H) 4.52 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 6.87 (s, 1 H) 7.11 - 7.18 (m, 1 H) 7.19 - 7.29 (m, 4 H) 7.35 - 7.42 (m, 2 H) 7.42 - 7.49 (m, 2 H) 7.63 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.13 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.95 (s, 1 H); MS (ESI) 518。

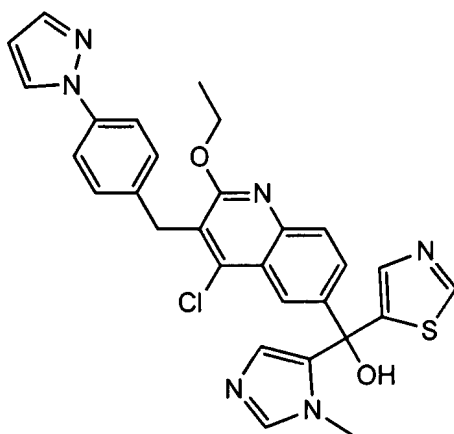
實例 15：(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-2,4-二氯喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(噻唑-5-基)甲醇·TFA



【0273】 將(4-氯苄基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮替換成(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(噻唑-5-基)甲酮 (中間物 13)，接著按照製備實例 11 所述之程序來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 2.66 (s, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 4.62 (s, 2 H) 6.50 (s, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 7.34 (d, J=8.31 Hz, 2 H) 7.65 (d, J=8.31 Hz, 2 H) 7.70 (d, J=6.85 Hz, 2

H) 7.89 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 9.01 (s, 1 H) 9.11 (s, 1 H) ; MS (ESI) 546 。

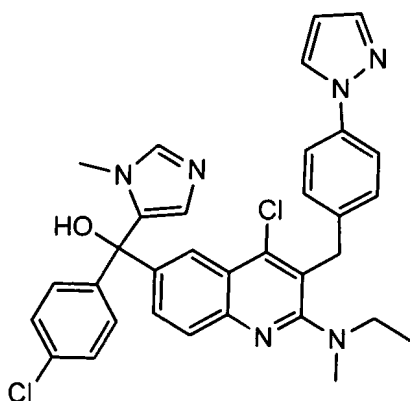
實例 16：(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-乙氧基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(噻唑-5-基)甲醇·TFA



【0274】 使用(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-2,4-二氯喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(噻唑-5-基)甲醇·TFA (實例 15) 取代(3-苄基-2,4-二氯喹啉-6-基)(4-氯苄基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇，接著按照製備實例 14 所述之程序來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 1.42 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 4.37 (s, 2 H) 4.56 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 6.49 (t, J=2.27 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.61 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.65 - 7.75 (m, 3 H) 7.90 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.14 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.30 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.98 (s, 1 H) 9.08 (s, 1 H) ; MS (ESI) 557 。

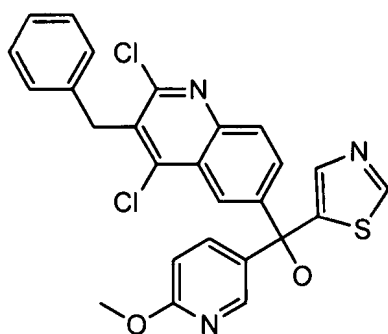
實例 17：(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-(乙基(甲基)胺基)喹啉-6-

基)(4-氯苄基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇 · TFA



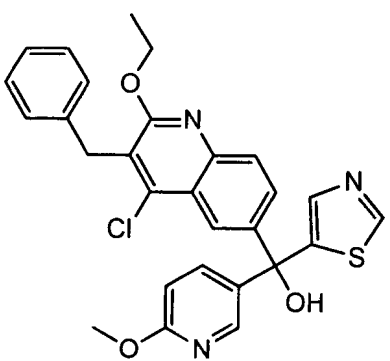
【0275】 將 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-2,4-二氯喹啉(中間物 6：步驟 c) 替換成 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-4-氯-*N*-乙-*N*-甲基喹啉-2-胺(中間物 14)，接著按照製備實例 11 述之程序來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.08 (t, *J*=6.82 Hz, 3 H) 2.87 (s, 3 H) 3.16 (q, *J*=6.91 Hz, 2 H) 3.55 (s, 3 H) 4.34 (s, 2 H) 6.47 - 6.56 (m, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.25 (d, *J*=8.08 Hz, 2 H) 7.33 - 7.43 (m, 2 H) 7.49 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H) 7.53 - 7.60 (m, 2 H) 7.68 - 7.78 (m, 3 H) 7.82 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.43 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H) 9.13 (s, 1 H)；MS (ESI) 597。

實例 18：(3-苄-2,4-二氯喹啉-6-基)(6-甲氧基吡啶-3-基)(噻唑-5-基)甲醇



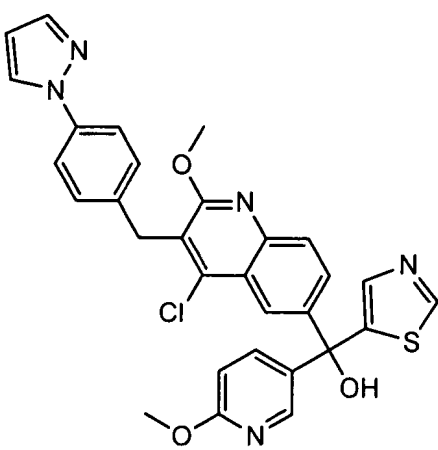
【0276】 將 3-苄-6-溴-2,4-二氯喹啉 (0.168 g, 0.458 mmol, 中間物 2: 步驟 c) 與(6-甲氧基吡啶-3-基)(噻唑-5-基)甲酮 (0.112 g, 0.458 mmol, 中間物 15) 於乾 THF (5 mL) 中的混合物冷卻至 -78 °C 並滴加加入 *n*-BuLi (0.37 mL, 0.595 mmol, 1.6 M 於己烷中)。於 -78 °C 持續攪拌 5 分鐘, 將該混合物回溫至 0 °C, 攪拌 1 小時並加入飽和的 NH₄Cl 水溶液。將層分離並將混合物水溶液再次用 EtOAc 萃取。將合併的有機萃取物用 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾, 在真空中蒸發並層析(EtOAc/CH₂Cl₂)以得出產物。以 Gilson HPLC 進一步純化(H₂O/乙腈/1% TFA), 得出呈白色固體狀的標題化合物之 TFA 鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.17 (s, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 4.48 (s, 1 H) 6.83 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=7.58 Hz, 2 H) 7.21 - 7.24 (m, 1 H) 7.28 (d, J=7.58 Hz, 2 H) 7.55 (s, 2 H) 7.67 (dd, J=8.84, 2.78 Hz, 1 H) 7.83 (dd, J=9.09, 2.02 Hz, 1 H) 7.95 - 8.11 (m, 2 H) 8.28 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 9.12 (s, 1 H); MS (ESI) 508。

實例 19: (3-苄-4-氯-2-乙氧基喹啉-6-基)(6-甲氧基吡啶-3-基)(噻唑-5-基)甲酮



【0277】 將(3-苄-2,4-二氯喹啉-6-基)(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇替換成(3-苄-2,4-二氯喹啉-6-基)(6-甲氧基吡啶-3-基)(噻唑-5-基)甲醇 (實例 18)，接著按照製備實例 14 所述之程序來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.33 (t, *J*=6.82 Hz, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 4.24 (s, 2 H) 4.47 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 6.81 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 7.14 - 7.31 (m, 5 H) 7.51 (s, 2 H) 7.64 (dd, *J*=8.84, 2.27 Hz, 2 H) 7.78 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 8.05 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) 8.13 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) 9.10 (s, 1 H)；MS (ESI) 518。

實例 20A：(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基喹啉-6-基)(6-甲氧基吡啶-3-基)(噻唑-5-基)甲醇

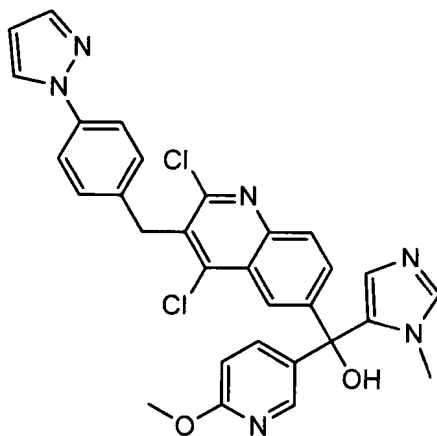


【0278】 在 5 分鐘的期間內於-78℃將 *n*-丁基鋰 (0.154 mL, 0.246 mmol; 1.6 M 於己烷中) 滴加加入至 3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-6-溴-4-氯-2-甲氧基喹啉 (0.081 g, 0.189 mmol, 中間物 16) 於乾 THF (4 mL) 中的溶液中。完全加入後, 於-78℃持續攪拌 30 分鐘, 接著緩慢加入溶解於 THF (1.9 mL) 中的(6-甲氧基吡啶-3-基)(噻啶-5-基)甲酮 (0.046 g, 0.189 mmol, 中間物 15) 並將該反應物於冰浴中升溫至 0℃。攪拌該混合物 30 分鐘, 以飽和的 NH₄Cl 水溶液終止反應, 接著回溫至室溫。攪拌 10 分鐘後, 將層分離並將水層用 EtOAc 萃取。將合併的有機萃取物用 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾, 在真空中蒸發並層析 (0 - 100% EtOAc 於 DCM 中) 以得出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 3.94 (s, 3 H) 4.08 (s, 3 H) 4.35 (s, 2 H) 6.43 - 6.52 (m, 1 H) 6.88 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H) 7.37 (d, *J*=8.08 Hz, 2 H) 7.54 - 7.63 (m, 3 H) 7.66 - 7.72 (m, 2 H) 7.77 (dd, *J*=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 7.85 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 8.12 (dd, *J*=13.14, 2.53 Hz, 2 H) 8.20 (s, 1 H) 9.08 (s, 1 H); MS (ESI) 570。

【0279】 將(3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基喹啉-6-基)(6-甲氧基吡啶-3-基)(噻啶-5-基)甲醇藉由 HPLC 純化 (Chiralpak AD 管柱, 500 克, 41 cm, 乙醇洗提液, 每分鐘 80 mL, 波長 230 nm) 以得出兩個鏡像異構物。第一個洗脫出的鏡像異構物為**實例 20B**:
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.15 (br. s., 1 H) 3.94 (s, 3 H) 4.08 (s, 3 H) 4.32 (s, 2 H) 6.43 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) 6.74 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 7.35 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H) 7.51 - 7.65 (m, 5 H) 7.69 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H)

7.82 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 7.86 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 8.12 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 8.18 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 8.84 (s, 1 H)而第二個洗脫出的鏡像異構物為**實例 20C**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.11 (br. s, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 4.08 (s, 3 H) 4.32 (s, 2 H) 6.43 (s, 1 H) 6.74 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 7.35 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.50 - 7.66 (m, 5 H) 7.69 (s, 1 H) 7.76 - 7.93 (m, 2 H) 8.12 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 8.18 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 8.84 (s, 1 H)。

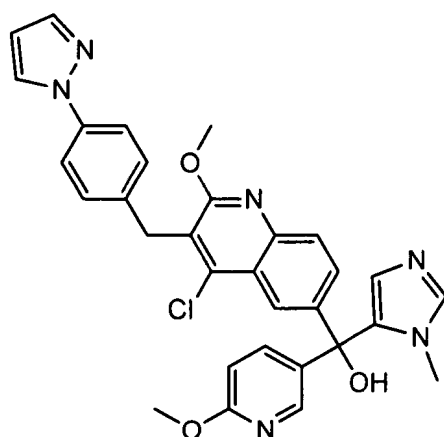
實例 21 : (3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-2,4-二氯喹啉-6-基)(6-甲氧基吡啶-3-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇 · TFA



【0280】 將(4-氯苄基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮替換成(6-甲氧基吡啶-3-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮 (中間物 37 : 步驟 d), 接著按照製備實例 11 所述之程序來製備標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.56 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 4.05 (s, 3 H) 4.29 (s, 2 H) 6.52 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 6.88 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 7.34 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.50 - 7.63 (m, 2 H) 7.65 - 7.80 (m, 4 H) 7.88

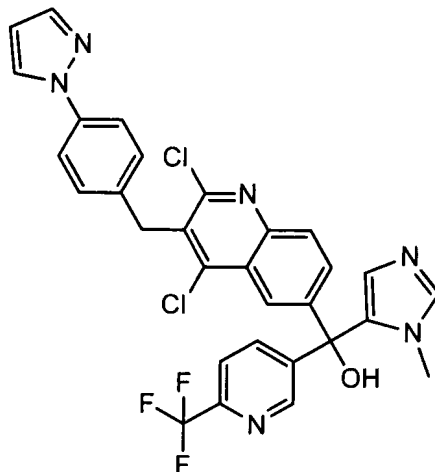
(d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 8.06 (br. s., 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.13 (br. s., 1 H) ; MS (ESI) 567 。

實例 22：(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基喹啉-6-基)(6-甲氧基吡啶-3-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇 • TFA



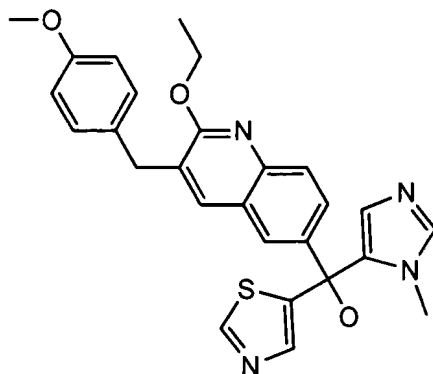
【0281】 將實例 21 中製備之標題化合物(0.030 g, 0.053 mmol) 與於 MeOH (3 mL) 中的甲醇鈉溶液 (0.1 mL, 25%於甲醇中) 的混合物在一密封管中於 80°C 加熱整夜。將該混合物冷卻至室溫，移除過量的 MeOH，用冰 H₂O 稀釋並用 EtOAc 萃取。將有機萃取物用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，在真空中蒸發並藉由 Gilson HPLC 純化以得出呈固體狀的標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.56 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 4.05 (s, 3 H) 4.29 (s, 2 H) 6.52 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 6.88 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 7.34 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.50 - 7.63 (m, 2 H) 7.65 - 7.80 (m, 4 H) 7.88 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 8.06 (br. s., 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.13 (br. s., 1 H) ; MS (ESI) 567 。

實例 23：(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-2,4-二氯喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇·TFA



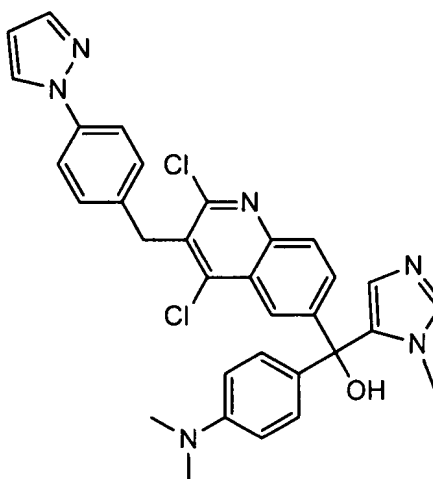
【0282】 將(4-氯苄基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮替換成(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲酮(中間物 36:步驟 c)，接著按照製備實例 11 所述之程序來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 3.71 (s, 3 H) 4.61 (s, 2 H) 6.50 (t, *J*=2.27 Hz, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.33 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H) 7.60 - 7.72 (m, 3 H) 7.79 - 7.92 (m, 2 H) 8.08 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H) 8.16 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 8.84 (s, 1 H) 9.03 (s, 1 H)；MS (ESI) 609。

實例 24：(2-乙氧基-3-(4-甲氧苄基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(噻唑-5-基)甲醇·TFA



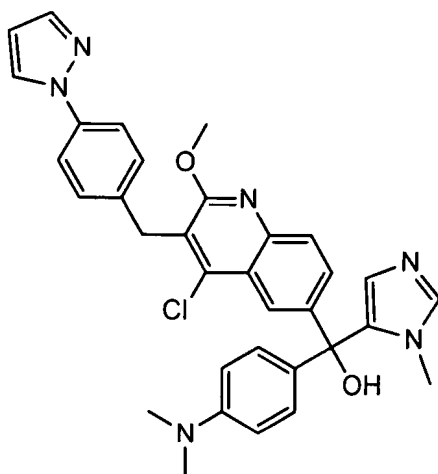
【0283】 使用(2-氯-3-(4-甲氧苄基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(噻唑-5-基)甲醇·TFA (實例 52) 取代(3-苄-2,4-二氯喹啉-6-基)(4-氯苄基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇), 接著按照製備實例 14 所述之程序來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 1.42 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 3.66 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 3.97 (s, 2 H) 4.52 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 6.84 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H) 7.12 - 7.20 (m, 3 H) 7.60 - 7.68 (m, 2 H) 7.71 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.84 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 8.94 (s, 1 H) 9.05 (s, 1 H); MS (ESI) 487。

實例 25 : (3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-2,4-二氯喹啉-6-基)(4-(二甲胺基)苄基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇·TFA



【0284】 將(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮替換成 4-(二甲胺基)苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮 (中間物 18)，接著按照製備實例 11 所述之程序來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 2.97 (s, 6 H) 3.71 (s, 3 H) 4.60 (s, 2 H) 6.42 - 6.58 (m, 1 H) 6.79 - 6.92 (m, 3 H) 7.19 (d, *J*=9.09 Hz, 2 H) 7.33 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H) 7.59 - 7.73 (m, 3 H) 7.83 (dd, *J*=9.09, 2.02 Hz, 1 H) 8.01 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H) 8.16 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) 8.33 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) 8.94 (s, 1 H) ; MS (ESI) 583 。

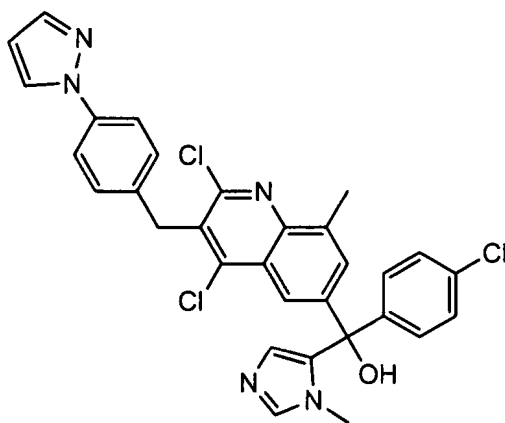
實例 26：(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基喹啉-6-基)(4-(二甲胺基)苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇·TFA



【0285】 將(6-甲氧基吡啶-3-基)(噻唑-5-基)甲酮 (中間物 15) 替換成(4-(二甲胺基)苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮(中間物 18)，接著按照製備實例 20A 所述之程序來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 2.99 (s, 6 H) 3.70 (s, 3 H) 4.09 (s, 3 H) 4.35 (s,

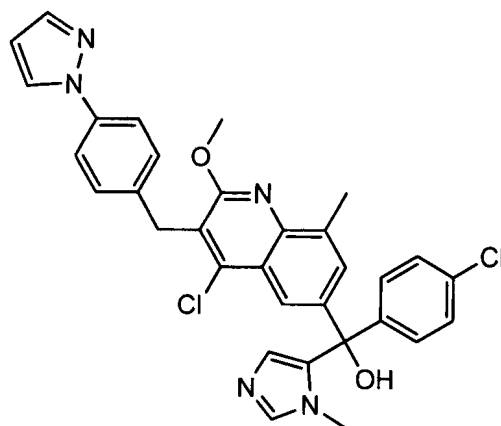
2 H) 6.45 - 6.54 (m, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 6.88 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.21 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.37 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.52 - 7.75 (m, 4 H) 7.87 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 8.15 (dd, $J=10.11, 2.02$ Hz, 2 H) 8.92 (s, 1 H) ; MS (ESI) 579 。

實例 27：(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-2,4-二氯-8-甲基喹啉-6-基)(4-氯苄基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇 · TFA 鹽



【0286】 將 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-2,4-二氯喹啉(中間物 6：步驟 c) 替換成 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-2,4-二氯-8-甲基喹啉(中間物 19：步驟 a)，接著按照製備實例 11 所述之程序來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.67 (s, 3 H) 3.54 (s, 3 H) 4.51 (s, 2 H) 6.52 (s, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.30 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.38 - 7.46 (m, 2 H) 7.46 - 7.58 (m, 2 H) 7.59 - 7.87 (m, 5 H) 8.05 (s, 1H) 8.43 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 9.12 (s, 1 H) ; MS (ESI) 589 。

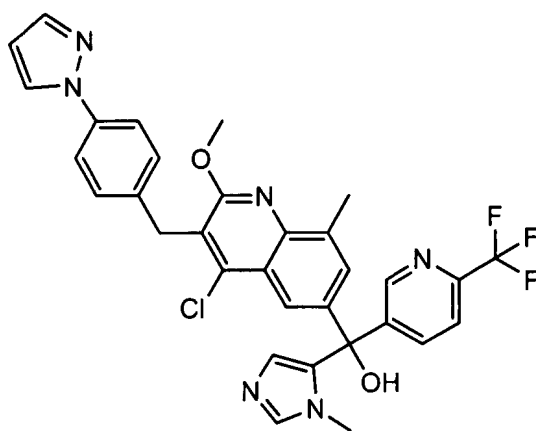
實例 28A：(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基-8-甲基喹啉-6-

基)(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇 • TFA

【0287】 於-78℃在2分鐘的期間內將 *n*-丁基鋰 (1.6 M 於己烷中；0.315 mL, 0.503 mmol) 滴加加入至 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-4-氯-2-甲氧基-8-甲基喹啉 (0.1 g, 0.226 mmol, 中間物 19；步驟 b) 與(4-氯苯基)-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮 (0.055 g, 0.248 mmol, 中間物 1；步驟 b) 於乾 THF (3 mL) 中的混合物中。完全加入後，於-78℃持續攪拌 10 分鐘，接著於冰浴中回溫至 0℃。攪拌該混合物 1 小時，接著以飽和的 NH₄Cl 水溶液終止反應並回溫至室溫。攪拌 10 分鐘後，將層分離並將水層用 EtOAc 萃取。將合併的有機萃取物用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，在真空中蒸發並層析 (0 - 100% EtOAc 於 DCM 中) 以得出產物。以 Gilson HPLC 進一步純化以得出呈固體狀的標題化合物。¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 2.69 (s, 3 H) 3.69 (s, 3 H) 4.11 (s, 3 H) 4.35 (s, 2 H) 6.49 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 6.87 (s, 1 H) 7.30 - 7.41 (m, 4 H) 7.41 - 7.47 (m, 2 H) 7.55 (s, 1 H) 7.60 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H) 7.68 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.14 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H) 8.95 (s, 1 H)；MS (ESI) 584。

【0288】 將(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基-8-甲基喹啉-6-基)(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇藉由 HPLC 純化 (550 克 Chiralpak AD 20 mM Diacel 管柱, 50:50 的乙醇洗提液, 每分鐘 80 mL, 波長 240 nm) 以得出 2 個鏡像異構物。第一個洗脫出的鏡像異構物為**實例 28B**: ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 2.67 (s, 3 H) 3.54 - 3.68 (m, 4 H) 4.10 (s, 3 H) 4.34 (s, 2 H) 6.49 (t, $J=2.27$ Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 7.29 - 7.47 (m, 6 H) 7.51 - 7.65 (m, 3 H) 7.68 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.13 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 8.50 (s, 1 H)而第二個洗脫出的鏡像異構物為**實例 28C**: ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 2.68 (s, 3 H) 3.64 (s, 3 H) 4.10 (s, 3 H) 4.34 (s, 2 H) 6.43 - 6.53 (m, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 7.29 - 7.47 (m, 6 H) 7.52 - 7.64 (m, 3 H) 7.68 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.14 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 8.67 (s, 1 H)。

實例 29A : (3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基-8-甲基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇

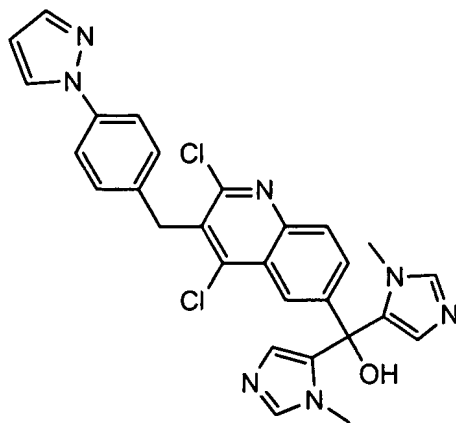


【0289】 於-78°C 在 2 分鐘的期間內將 *n*-丁基鋰 (1.6 M 於己烷中；1.84 mL, 2.936 mmol) 滴加加入至 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-4-氯-2-甲氧基-8-甲基喹啉 (1 g, 2.26 mmol, 中間物 19：步驟 b) 及(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲酮 (0.63 g, 2.49 mmol, 中間物 36：步驟 c) 於乾 THF (23 mL) 中的懸浮液中。完全加入後，於-78°C 持續攪拌 10 分鐘，接著於冰浴中回溫至 0°C。攪拌該混合物 1 小時，接著以飽和的 NH₄Cl 水溶液終止反應並回溫至室溫。攪拌 10 分鐘後，將層分離並將水層用 EtOAc 萃取。將合併的有機萃取物用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，在真空中蒸發並層析 (0 - 5% MeOH 於乙腈中) 以得出呈非晶固體狀的標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.00 - 8.07 (m, 1H), 7.92 - 7.99 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.40 - 6.59 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.53 (s, 3H) 2.65 (s, 3H)；MS (ESI) 619。

【0290】 將(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基-8-甲基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇藉由 HPLC 純化 (Chiralpak AD 管柱，250 克，50：50 % 的甲醇：乙醇作為洗提液，每分鐘 80 mL，波長 265 nm) 以得出 2 個鏡像異構物。第一個洗脫出的鏡像異構物為**實例 29B**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.82 (br. s., 1H), 7.82 - 7.99 (m, 3H), 7.63 - 7.71 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.32 - 7.45 (m, 4H), 6.41 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 4.54

(br. s., 1H), 4.30 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.63 (s, 3H) $C_{32}H_{26}ClF_3N_6O_2$ 所計算出的質量為 619.04 ; m/z 發現為 619.2 , 而第二個洗脫出的鏡像異構物為**實例 29C** : 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.81 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 - 7.93 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.61 - 7.73 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 3H), 6.28 - 6.52 (m, 2H), 4.83 (br. s., 1H), 4.30 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.63 (s, 3H) $C_{32}H_{26}ClF_3N_6O_2$ 所計算出的質量為 619.04 ; m/z 發現為 619.2 。

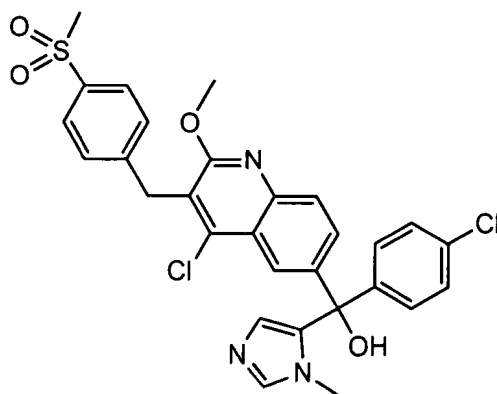
實例 30 : (3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-2,4-二氯喹啉-6-基)雙(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇 · TFA



【0291】 在 5-溴-1-甲基-1*H*-咪唑(0.084 g, 0.519 mmol)於 DCM (5 mL)中的溶液中於 10 分鐘的期間內滴加加入溴化乙基鎂(0.173 mL, 0.519 mmol ; 3M 於二乙基醚中)。將所生成的混濁混合物於室溫下攪拌 20 分鐘，在冰浴中冷卻至 0℃ 並加入溶解於 THF (3 mL)中的(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-2,4-二氯喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑

-5-基)甲酮 (0.12 g, 0.26 mmol, 中間物 20: 步驟 d)。移除冷浴並將該反應混合物於室溫下攪拌 10 分鐘, 接著於 60°C 油浴中加熱 8 小時。加入水, 然後再加入 6M 的 HCl 水溶液以調整至中性 pH 值。將該混合物水溶液以 DCM (2 x) 萃取。將合併的 DCM 萃取物用 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾, 在減壓下濃縮, 層析 (0 – 10% MeOH 於 CH₂Cl₂ 中), 接著進一步以 Gilson HPLC 純化 (H₂O/乙腈/1% TFA) 以得出呈白色固體狀的標題化合物。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 3.81 (s, 6 H) 4.63 (s, 2 H) 6.51 (s, 1 H) 7.13 (s, 2 H) 7.35 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.58 - 7.81 (m, 4 H) 8.11 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.49 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.85 (s, 2 H); MS (ESI) 544。

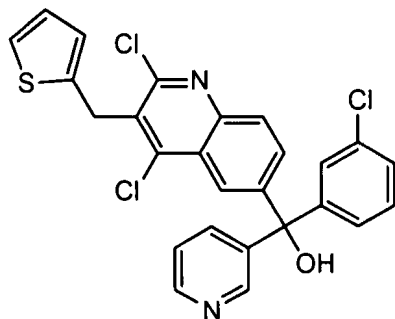
實例 31: (4-氯-2-甲氧基-3-(4-(甲磺醯基)苄基)喹啉-6-基)(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇 · TFA



【0292】 在 5-溴-1-甲基-1*H*-咪唑 (0.074 g, 0.46 mmol) 於 DCM (5 mL) 中的溶液中於 10 分鐘的期間內滴加加入溴化乙基鎂 (0.153 mL, 0.46 mmol; 3M 於二乙基醚中)。將所生成的混濁混合物於室溫

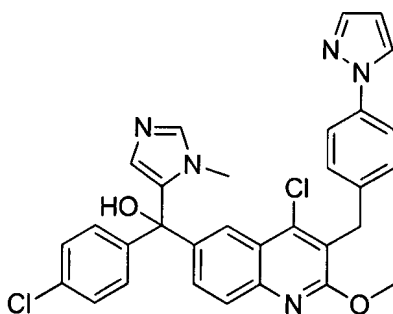
下攪拌 20 分鐘，在冰浴中冷卻至 0°C 並加入溶解於 THF (3 mL) 中的(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(甲磺醯基)苄基)喹啉-6-基)(4-氯苯基)甲酮 (0.10 g, 0.20 mmol，中間物 22：步驟 b)。移除冷浴並將該反應混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，接著於 80°C 油浴中加熱 16 小時。將該混合物冷卻至室溫，加入 H₂O，然後再加入 6M 的 HCl 水溶液以調整至中性 pH 值。將該混合物水溶液以 DCM (2 x) 萃取。將合併的 DCM 萃取物用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，在減壓下濃縮，層析 (0 – 10% MeOH 於 CH₂Cl₂ 中)，接著進一步以 Gilson HPLC 純化 (H₂O/乙腈 /1% TFA) 以得出呈白色固體狀的標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.17 (s, 3 H) 3.53 (s, 3 H) 4.03 (s, 3 H) 4.36 (br. s., 2 H) 6.96 (s, 1 H) 7.38 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.48 (t, J=8.84 Hz, 4 H) 7.55 - 7.68 (m, 2 H) 7.76 - 7.94 (m, 3 H) 8.11 (s, 1 H) 9.12 (br. s., 1 H)；MS (ESI) 582。

實例 32：(3-氯苯基)(2,4-二氯-3-(噻吩-2-基甲基)喹啉-6-基)(吡啶-3-基)甲醇·TFA



【0293】 將 6-溴-2,4-二氯-3-(4-氯苄基)喹啉(中間物 3:步驟 c) 替換成 6-溴-2,4-二氯-3-(噻吩-2-基甲基)喹啉(中間物 9:步驟 c), 接著按照製備實例 2 所述之程序來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.61 (s, 2 H) 6.90 - 6.99 (m, 2 H) 7.19 - 7.27 (m, 1 H) 7.33 - 7.39 (m, 1 H) 7.43 (d, J=6.06 Hz, 4 H) 7.62 - 7.69 (m, 1 H) 7.77 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 7.93 - 8.06 (m, 2 H) 8.15 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 8.68 (d, J=4.55 Hz, 1 H); MS (ESI) 511。

實例 33A : (3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基喹啉-6-基)(4-氯苄基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇



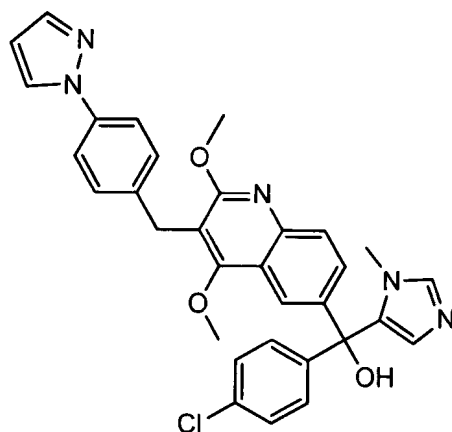
【0294】 將 *n*-BuLi 溶液(2.5 M 於己烷中, 2.67 mL, 6.66 mmol) 透過注射器於-78°C 滴加加入至 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-4-氯-2-甲氧基喹啉(3.00 g, 7.00 mmol, 中間物 16) 於乾 THF (80 mL) 中的溶液中。3 分鐘後, 在 3 分鐘的時程內滴加加入(4-氯苄基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮(1.65 g, 7.48 mmol, 中間物 1: 步驟 b) 於乾 THF (80 mL) 中的溶液。將該反應混合物於-78°C 攪拌 10 分鐘, 接著自冷卻浴中移出該反應燒瓶。10 分鐘後, 將該反應燒瓶置入冰

水浴中。30 分鐘後，加入飽和的氯化銨水溶液（10 mL）。將該兩相混合物回溫至室溫，接著分層於半飽和的氯化銨水溶液（300 mL）與乙酸乙酯（300 mL）之間。將層分離。將水層用乙酸乙酯（150 mL）萃取。合併有機層。將合併的溶液用硫酸鈉乾燥。將乾燥過的溶液過濾並濃縮濾液。將殘渣用快速管柱層析術純化（矽凝膠，一開始先用 20% 丙酮-二氯甲烷，漸次轉變為 100% 丙酮）以得出呈灰白色固體狀的標題化合物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.11 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.58–7.54 (m, 2H), 7.54–7.51 (m, 1H), 7.40–7.34 (m, 3H), 7.33–7.27 (m, 4H), 6.43 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.41–6.38 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.72 (s, 1H), 3.38 (s, 3H)。MS (ESI) : C₃₁H₂₅Cl₂N₅O₂ 所計算出的質量為 569.1 ; m/z 發現為 570.1 [M+H]⁺。

【0295】 將(3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基喹啉-6-基)(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇藉由 HPLC 純化(Chiralpak AD 管柱，500 克，41 cm × 5 cm，乙醇洗提液，每分鐘 80 mL，波長 230 nm) 以得出 2 個鏡像異構物。第一個洗脫出的鏡像異構物為**實例 33B**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.11 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.60–7.48 (m, 3H), 7.43–7.27 (m, 7H), 6.50–6.31 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 3.38 (s, 3H)。MS (ESI) : C₃₁H₂₅Cl₂N₅O₂ 所計算出的質量為：569.1 ; m/z 發現為 570.1 [M+H]⁺，而第二個洗脫出的鏡像異構物為**實例 33C**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm

8.10 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.60–7.49 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.40–7.27 (m, 6H), 6.50–6.34 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.55–3.24 (br s, 1H), 3.40 (s, 3H)。MS (ESI) : $C_{31}H_{25}Cl_2N_5O_2$ 所計算出的質量為：569.1； m/z 發現為 570.1 $[M+H]^+$ 。

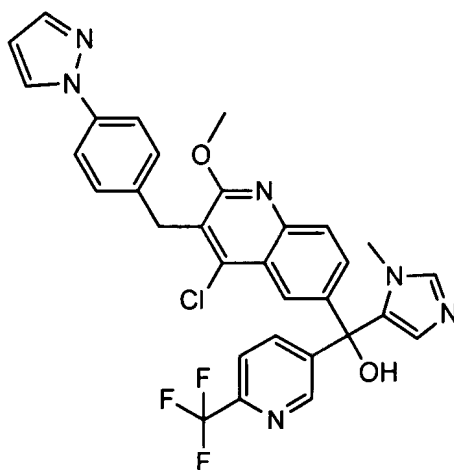
實例 34：(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-2,4-二甲氧基喹啉-6-基)(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇·TFA



【0296】 藉由將(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-2,4-二氯喹啉-6-基)(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇·TFA (0.058 g, 0.101 mmol，實例 11)與於 MeOH 溶液中 (3.027 mL, 1.513 mmol) 的 0.5 M 甲醇鈉在一密封管中結合並於 80°C 加熱 16 小時以製備出標題化合物。接著加入固體甲醇鈉 (0.016 g, 0.303 mmol) 並於 80°C 持續加熱額外 16 小時，冷卻至室溫，接著倒進冰 H_2O 中。邊回溫至室溫邊持續攪拌。收集固體沉澱物，乾燥並用 Gilson HPLC 純化 (H_2O /乙腈/1% TFA) 以得出標題化合物。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm

3.55 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 4.08 (s, 2 H) 6.51 (s, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.30 (d, $J=8.07$ Hz, 2 H) 7.38 (d, $J=8.31$ Hz, 2 H) 7.46 - 7.56 (m, 4 H) 7.65 - 7.74 (m, 3 H) 7.82 (d, $J=8.56$ Hz, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 9.14 (s, 1 H) ; MS (ESI) 566 .

實例 35A : (3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇 • TFA

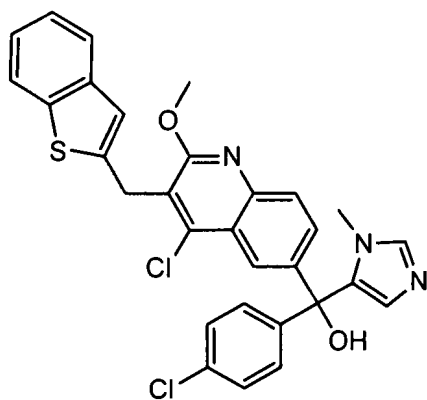


【0297】 將(4-氯苄基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮替換成(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲酮(中間物 36:步驟 C) , 接著按照製備實例 33A 所述之程序來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.82 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.87–7.79 (m, 2H), 7.70–7.61 (m, 2H), 7.60–7.50 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.38–7.32 (m, 2H), 6.48–6.38 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.38 (s, 3H) . MS (ESI):

$C_{31}H_{24}ClF_3N_6O_2$ 所計算出的質量為：604.2； m/z 發現為 605.2 $[M+H]^+$ 。

【0298】 將(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇藉由 HPLC 純化 (Chiralpak AD 管柱，500 克，41 cm × 5 cm，乙醇洗提液，每分鐘 80 mL，波長 242 nm) 以得出 2 個鏡像異構物。第一個洗脫出的鏡像異構物為**實例 35B**： 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.82 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.93–7.88 (m, 1H), 7.85 (dd, $J = 2.5, 0.7$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.70–7.63 (m, 2H), 7.59–7.51 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.38–7.33 (m, 2H), 6.50–6.36 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.01 (s, 1H), 3.39 (s, 3H)。MS (ESI)： $C_{31}H_{24}ClF_3N_6O_2$ 所計算出的質量為：604.2； m/z 發現為 605.2 $[M+H]^+$ ，而第二個洗脫出的鏡像異構物為**實例 35C**： 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.82 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.94–7.88 (m, 1H), 7.86–7.84 (m, 1H), 7.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70–7.64 (m, 2H), 7.58–7.51 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.39–7.33 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.44–6.42 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.84 (s, 1H), 3.40 (s, 3H)。MS (ESI)： $C_{31}H_{24}ClF_3N_6O_2$ 所計算出的質量為：604.2； m/z 發現為 605.2 $[M+H]^+$ 。

實例 36A：(3-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-4-氯-2-甲氧基喹啉-6-基)(4-氯苄基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇

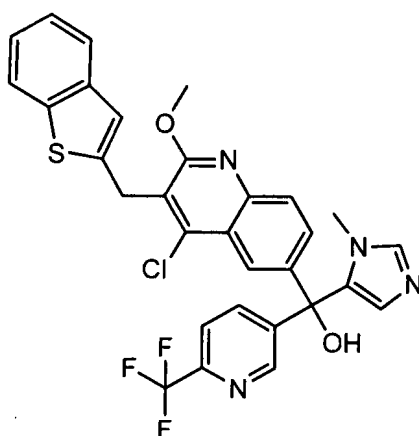


【0299】 將 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-4-氯-2-甲氧基-8-甲基喹啉 (中間物 19: 步驟 b) 替換成 3-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-6-溴-4-氯-2-甲氧基喹啉 (中間物 23), 接著按照製備實例 28A 所述之程序來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 3.45 (s, 3 H) 4.09 (s, 3 H) 4.53 (s, 2 H) 6.26 (s, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.15 - 7.29 (m, 2 H) 7.31 - 7.43 (m, 4 H) 7.56 - 7.77 (m, 4 H) 7.83 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H): MS (ESI) 560。

【0300】 將(3-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-4-氯-2-甲氧基喹啉-6-基)(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇藉由 HPLC 純化 (250 克 Chiralpak AD 20 mM Diacel 管柱, 50:50 的乙醇:MeOH 洗提液, 每分鐘 80 mL, 波長 240 nm) 以得出 2 個鏡像異構物。第一個洗脫出的鏡像異構物為**實例 36B**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.41 (s, 3 H) 4.14 (s, 3 H) 4.52 (s, 2 H) 6.42 (s, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.17 - 7.37 (m, 8 H) 7.47 - 7.59 (m, 1 H) 7.63 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 7.70 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 7.79 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H); MS (ESI) 560 而第二個洗脫出的鏡像異構物為**實例 36C**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.50 (s, 3 H) 4.15 (s, 3 H) 4.52 (s, 2 H) 6.45 (s, 1 H)

7.10 (s, 1 H) 7.18 - 7.27 (m, 4 H) 7.28 - 7.39 (m, 4 H) 7.49 - 7.59 (m, 1 H) 7.63 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 7.70 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=2.02 Hz, 1 H) ; MS (ESI) 560 .

實例 37A : (3-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-4-氯-2-甲氧基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇 · TFA

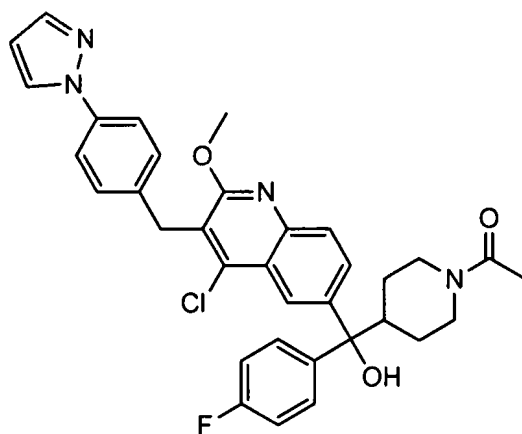


【0301】 使用(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲酮 (中間物 36 : 步驟 C) 取代(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮, 接著按照製備實例 36A 所述之程序來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.53 (s, 3 H) 4.10 (s, 3 H) 4.52 (s, 2 H) 7.12 (s, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.23 - 7.36 (m, 2 H) 7.59 - 7.67 (m, 1 H) 7.72 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.88 - 7.99 (m, 3 H) 8.00 - 8.07 (m, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.83 (s, 1 H) 9.12 (s, 1 H) ; MS (ESI) 595 .

【0302】 將(3-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-4-氯-2-甲氧基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇藉由 HPLC

純化 (Chiralpak AD 管柱, 550 克, 20 mM, 乙醇洗提液, 每分鐘 80 mL, 波長 240 nm) 以得出 2 個鏡像異構物。第一個洗脫出的鏡像異構物為**實例 37B**: ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 3.47 (s, 3 H) 4.13 (s, 3 H) 4.54 (s, 2 H) 6.34 (br. s., 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.15 - 7.32 (m, 2 H) 7.57 - 7.77 (m, 4 H) 7.78 - 7.93 (m, 2 H) 7.99 (d, $J=6.57$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 8.78 (s, 1 H) 而第二個洗脫出的鏡像異構物為**實例 37C**: ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 3.47 (s, 3 H) 4.13 (s, 3 H) 4.54 (s, 2 H) 6.27 - 6.42 (br. s., 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.16 - 7.30 (m, 2 H) 7.56 - 7.78 (m, 4 H) 7.79 - 7.91 (m, 2 H) 8.00 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.78 (s, 1 H)。

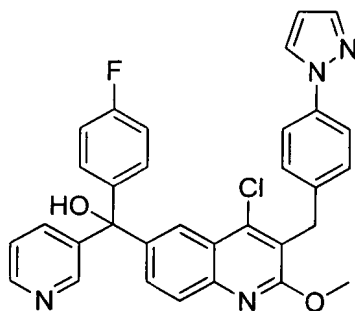
實例 38 : 1-(4-((3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基喹啉-6-基)(4-氟苯基)(羥基)甲基)哌啶-1-基)乙酮



【0303】 將(6-甲氧基吡啶-3-基)(噻啶-5-基)甲酮 (中間物 15) 替換成 1-(4-(4-氟苯甲醯基)哌啶-1-基)乙酮 (中間物 24), 接著按照製備實例 20A 所述之程序來製備標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ ppm 1.28 - 1.44 (m, 2 H) 1.58 - 1.71 (m, 2 H) 2.05 (s, 3 H) 2.51 - 2.65 (m, 1 H) 2.72 (br. s., 1 H) 3.00 - 3.19 (m, 1 H) 3.73 - 3.92 (m, 1 H) 4.09 (s, 3 H) 4.32 (s, 2 H) 4.60 - 4.79 (m, 1 H) 6.44 (s, 1 H) 7.01 (t, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.36 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.49 (dd, $J=8.34, 5.31$ Hz, 2 H) 7.56 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.65 (br. s., 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.79 - 7.89 (m, 2 H) 8.26 (s, 1 H) ; MS(ESI) 599 .

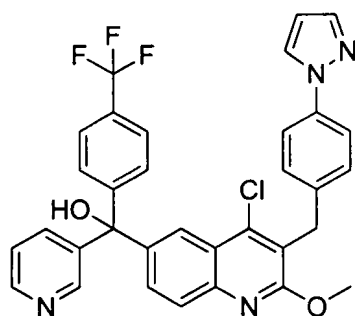
實例 39：(3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基喹啉-6-基)(4-氟苄基)(吡啶-3-基)甲醇



【0304】 將 *n*-BuLi 溶液(2.5 M 於己烷中, 0.095 mL, 0.238 mmol) 透過注射器滴加加入至於乾冰-丙酮浴中的 3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-6-溴-4-氯-2-甲氧基喹啉 (105.5 mg, 0.246 mmol , 中間物 16) 於乾 THF (2.5 mL) 中的溶液中。1.5 分鐘後, 滴加加入市售的於乾 THF(0.2 mL) 中的(4-氟苄基)(吡啶-3-基)甲酮(58.7 mg, 0.292 mmol)。將該反應混合物於乾冰-丙酮浴中攪拌 5 分鐘, 接著將該反應燒瓶置入冰水浴中。10 分鐘後, 將該混合物回溫至室溫並用甲醇及水終止反應。將該混合物分層於水與乙酸乙酯之間。將分離的水相進一步

以乙酸乙酯萃取。將該有機階段乾燥 (Na_2SO_4)，過濾並濃縮。將粗產物藉由快速管柱層析術 (矽凝膠，10-50% EtOAc-己烷，然後是 0-10% MeOH-DCM) 純化以得出呈白色固體狀的標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.50 – 8.48 (m, 1H), 8.43 (dd, $J = 4.8$, 1.6 Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.67 – 7.64 (m, 2H), 7.55 – 7.52 (m, 2H), 7.50 (dd, $J = 8.8$, 2.2 Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 3H), 7.03 – 6.96 (m, 2H), 6.42 – 6.40 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.07 (s, 3H); MS m/e 551.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

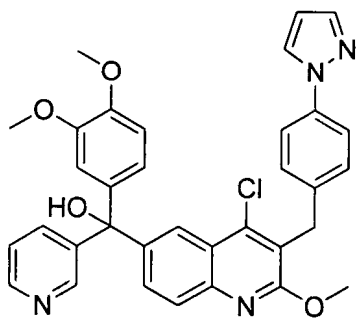
實例 40：((3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基喹啉-6-基)(吡啶-3-基)(4-(三氟甲基)苯基)甲醇



【0305】 將 *n*-BuLi 溶液 (2.5 M 於己烷中, 0.07 mL, 0.175 mmol) 透過注射器滴加加入至於乾冰-丙酮浴中的 3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-6-溴-4-氯-2-甲氧基喹啉 (75.9 mg, 0.177 mmol, 中間物 16) 於乾 THF (3 mL) 中的溶液中。1.5 分鐘後，滴加加入吡啶-3-基(4-(三氟甲基)苯基)甲酮 (48.0 mg, 0.191 mmol, 中間物 26：步驟 b) 於乾

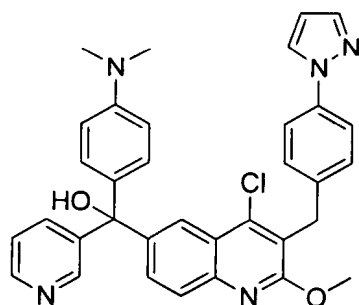
THF (0.2 mL) 中的溶液。將該反應混合物於乾冰-丙酮浴中攪拌 5 分鐘，接著將該反應燒瓶置入冰水浴中。10 分鐘後，將該混合物回溫至室溫並用甲醇及水終止反應。將該混合物分層於水與乙酸乙酯之間。將分離的水相進一步以乙酸乙酯萃取。將該有機階段乾燥 (Na_2SO_4)，過濾並濃縮。將粗產物藉由快速管柱層析術 (矽凝膠，10-50% EtOAc-己烷) 純化以得出呈白色固體狀的標題化合物。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.51 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.48 (dd, $J = 4.8, 1.4$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.66 – 7.63 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.49 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.26 – 7.23 (m, 1H), 6.42 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.08 (s, 3H); MS m/e 602.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 41：(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基喹啉-6-基)(3,4-二甲氧苯基)(吡啶-3-基)甲醇



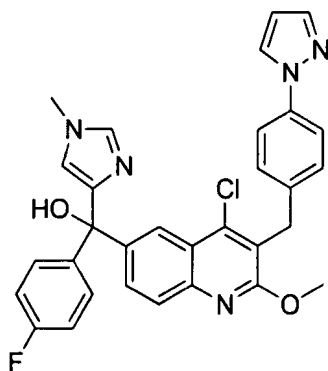
【0306】 將 *n*-BuLi 溶液(2.5 M 於己烷中, 0.05 mL, 0.125 mmol) 透過注射器滴加加入至於乾冰-丙酮浴中的 3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-6-溴-4-氯-2-甲氧基喹啉 (32.9 mg, 0.135 mmol , 中間物 16) 於乾 THF (2 mL) 中的溶液中。5 分鐘後, 滴加加入(3,4-二甲氧苯基)(吡啶-3-基)甲酮 (32.9 mg, 0.135 mmol , 中間物 27 : 步驟 b) 於乾 THF (0.2 mL) 中的溶液。將該反應混合物於乾冰-丙酮浴中攪拌 5 分鐘, 接著將該反應燒瓶置入冰水浴中。10 分鐘後, 將該混合物回溫至室溫並用飽和的氯化銨終止反應。將該混合物分層於水與乙酸乙酯之間。將分離的水相進一步以乙酸乙酯萃取。將該有機階段乾燥 (Na₂SO₄), 過濾並濃縮。將粗產物藉由快速管柱層析術 (矽凝膠, 20-100% EtOAc-己烷) 純化以得出呈白色固體狀的標題化合物。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.61 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 2H), 7.57 - 7.52 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.44 - 6.42 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (s, 3H); MS *m/e* 593.2 [M+H]⁺。

實例 42 : (3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基喹啉-6-基)(4-(二甲胺基)苯基)(吡啶-3-基)甲醇



【0307】 以類似於實例 41 中的方法製備標題化合物，使用 (4-(二甲胺基)苯基)(吡啶-3-基)甲酮（中間物 28：步驟 b）取代(3,4-二甲氧苯基)(吡啶-3-基)甲酮（中間物 27：步驟 b），此外粗產物係利用 0-5% MeOH-DCM 的溶劑系統純化以得出呈白色固體狀的標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.52 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.44 - 6.41 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.96 (s, 6H); MS *m/e* 576.3 [M+H]⁺。

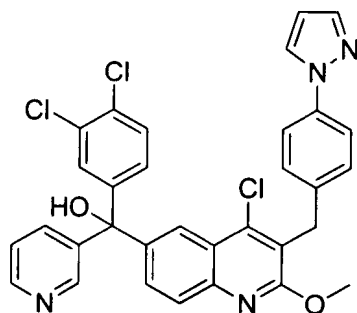
實例 43：(3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基喹啉-6-基)(4-氟苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇



【0308】 將 *n*-BuLi 溶液(2.5 M 於己烷中, 0.07 mL, 0.175 mmol) 透過注射器滴加加入至於乾冰-丙酮浴中的 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-4-氯-2-甲氧基喹啉 (75.8 mg, 0.177 mmol , 中間物 16) 於乾 THF (3 mL) 中的溶液中。1 分鐘後, 滴加加入(4-氟苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮 (37.8 mg, 0.185 mmol , 中間物 29 : 步驟 b) 於乾 THF (0.6 mL) 中的溶液。將該反應混合物於乾冰-丙酮浴中攪拌 5 分鐘, 接著回溫至室溫並用甲醇及水終止反應。將該混合物分層於水與乙酸乙酯之間。將分離的水相進一步以乙酸乙酯萃取。將該有機階段乾燥 (Na₂SO₄), 過濾並濃縮。將粗產物藉由快速管柱層析術 (矽凝膠, 0-50% EtOAc-己烷) 純化以得出呈清透泡沫狀的標題化合物。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.12 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.45 - 6.40 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.34 (s, 3H) ; MS *m/e* 554.1 [M+H]⁺。

實例 44 : (3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基喹啉-6-基)(3,4-

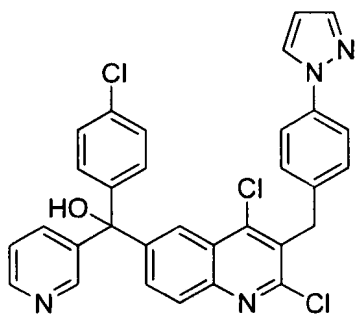
二氯苯基)(吡啶-3-基)甲醇



【0309】 將 *n*-BuLi 溶液(2.5 M 於己烷中, 0.07 mL, 0.175 mmol) 透過注射器滴加加入至於乾冰-丙酮浴中的 3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-6-溴-4-氯-2-甲氧基喹啉 (78.6 mg, 0.183 mmol , 中間物 16) 於乾 THF (3 mL) 中的溶液中。1 分鐘後, 滴加加入(3,4-二氯苯基)(吡啶-3-基)甲酮 (50.2 mg, 0.199 mmol , 中間物 30 : 步驟 b) 於乾 THF (0.2 mL) 中的溶液。將該反應混合物於乾冰-丙酮浴中攪拌 10 分鐘, 接著將該反應燒瓶置入冰水浴中。20 分鐘後, 將該混合物回溫至室溫並用甲醇終止反應。將該混合物分層於水與乙酸乙酯之間。將分離的水相進一步以乙酸乙酯萃取。將該有機階段乾燥 (Na₂SO₄), 過濾並濃縮。將粗產物藉由快速管柱層析術 (矽凝膠, 0-50% EtOAc-己烷) 純化以得出呈清澈油狀的標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 2.5, 0.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 3H), 7.17 (dd, *J* =

7.8, 4.7 Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 6.39 (dd, $J = 2.4, 1.9$ Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.07 (s, 3H); MS m/e 601.1 $[M+H]^+$ 。

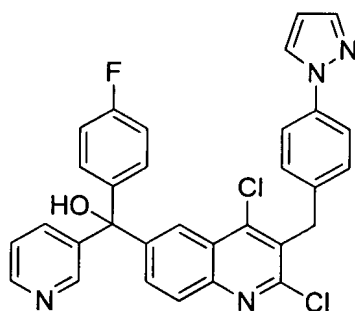
實例 45：(3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-2,4-二氯喹啉-6-基)(4-氯苯基)(吡啶-3-基)甲醇



【0310】 將 3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-6-溴-2,4-二氯喹啉 (214.5 mg, 0.495 mmol, 中間物 6：步驟 c) 於乾 THF (5 mL) 中的懸浮液用熱風器加熱以形成一溶液。將該溶液於乾冰-丙酮浴中冷卻 2 分鐘，接著透過注射器滴加加入 *n*-BuLi 溶液 (2.5 M 於己烷中, 0.18 mL, 0.45 mmol)。1 分鐘後，滴加加入市售的於乾 THF (0.2 mL) 中的 (4-氯苯基)(吡啶-3-基)甲酮 (0.117 mg, 0.541 mmol)。將該反應混合物於乾冰-丙酮浴中攪拌 5 分鐘，接著將該反應燒瓶置入冰水浴中並使其回溫至室溫。用飽和的氯化銨終止反應。將該混合物分層於水與乙酸乙酯之間。將分離的水相進一步以乙酸乙酯萃取。將該有機階段乾燥 (Na_2SO_4)，過濾並濃縮。將粗產物藉由快速管柱層析術 (矽凝膠, 50-100% EtOAc-己烷) 純化，然後再用反相層析術 (乙腈 w/ 0.05% TFA 於水中) 純化。形成游離鹼產物以得出呈清澈

油狀的標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 3H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.33 - 7.20 (m, 7H), 6.44 - 6.41 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.03 (s, 1H); MS *m/e* 571.1 [M+H]⁺。

實例 46：(3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-2,4-二氯喹啉-6-基)(4-氟苯基)(吡啶-3-基)甲醇

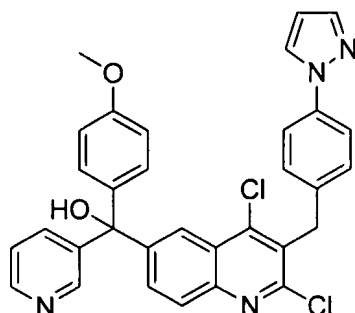


【0311】 以類似於實例 45 中的方法來製備標題化合物，使用市售的(4-氟苯基)(吡啶-3-基)甲酮取代(4-氯苯基)(吡啶-3-基)甲酮。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.47 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 2.5, 0.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 3H), 7.58 - 7.54 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.26-7.21 (m, 3H), 7.03 - 6.96 (m, 2H), 6.42 (dd, *J* = 2.4, 1.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H); MS *m/e* 555.1 [M+H]⁺。

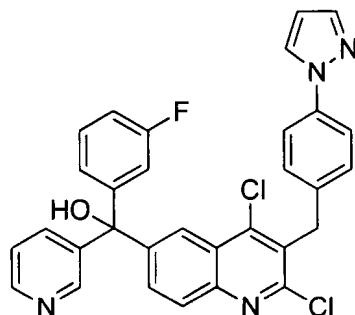
實例 47：(3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-2,4-二氯喹啉-6-基)(4-甲氧苯

基)(吡啶-3-基)甲醇



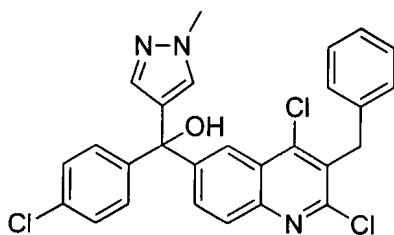
【0312】 以類似於實例 45 中的方法製備標題化合物，使用(4-甲氧苯基)(吡啶-3-基)甲酮（中間物 31：步驟 b）取代(4-氯苯基)(吡啶-3-基)甲酮。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 2H), 6.84 – 6.78 (m, 2H), 6.42 – 6.39 (m, J = 4.3, 2.1 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.77 (s, 3H) ; MS m/e 567.1 [M+H]⁺。

實例 48：(3-(4-(1H-吡啶-1-基)苄基)-2,4-二氯喹啉-6-基)(3-氟苯基)(吡啶-3-基)甲醇



【0313】 以類似於實例 45 中的方法製備標題化合物，使用(3-氯苯基)(吡啶-3-基)甲酮（中間物 32：步驟 b）取代(4-氯苯基)(吡啶-3-基)甲酮，此外使用 1.2 當量的中間物 32：步驟 b 及 1.1 當量的 *n*-BuLi 於 3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-6-溴-2,4-二氯喹啉（中間物 6：步驟 c)的相關程序。步驟 c)的程序來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 8.84 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.46 - 8.42 (m, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.2, 5.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.44 (td, *J* = 8.1, 6.0 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 6.51 - 6.49 (m, 1H), 4.59 (s, 2H); MS *m/e* 555.1 [M+H]⁺。

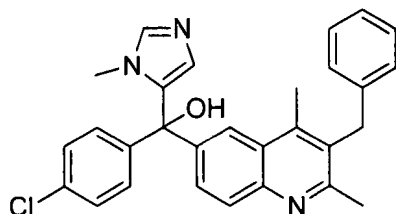
實例 49：(3-苄-2,4-二氯喹啉-6-基)(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基) 甲醇·TFA



【0314】 將 4-碘-1-甲基-1*H*-吡啶 (83.8 mg, 0.403 mmol) 於 THF (0.8 mL) 中的溶液在氬氣下滴加加入至 *n*-BuLi (0.156 mL, 0.403 mmol, 2.6 M 於己烷中) 於 THF (0.5 mL) 中的 -72°C 溶液。將所生

成的混合物於-72℃攪拌 25 分鐘，接著滴加加入(3-苄-2,4-二氯喹啉-6-基)(4-氯苯基)甲酮 (79 mg, 0.185 mmol，中間物 33：步驟 d) 與 3-苄-2,4-二氯喹啉-6-羧酸乙酯 (66 mg, 0.183 mmol，中間物 33：步驟 c) 之不可分離混合物於 THF (0.8 mL) 中的溶液並於-72℃攪拌 30 分鐘。接著使黃色反應物在 15 分鐘的時間內回溫至 0℃並於 0℃額外攪拌 15 分鐘。接著將清澈的琥珀色反應物以 5 M 的 NH₄Cl 水溶液 (3 mL) 終止反應。將水層用 4：1 的乙醚/DCM (2 × 3 mL) 萃取，並將合併的有機層乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並濃縮。將殘渣進行快速層析，使用庚烷至 20% EtOAc/庚烷梯度，並進一步以 C18 HPLC (20%至 100% CH₃CN，全程有 0.1% TFA) 純化以得出冷凍乾燥後呈黃色粉末狀的標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.33 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 1.96, 8.80 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 4H), 7.16 - 7.31 (m, 6H), 4.53 (s, 2H), 3.96 (s, 3H); MS *m/e* 507.7 [M+H]⁺。

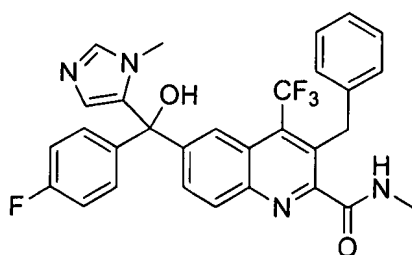
實例 50：(3-苄-2,4-二甲基喹啉-6-基)(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇·TFA



【0315】 將(3-苄-2,4-二甲基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮 (12.4 mg, 0.0349 mmol，中間物 34：步驟 d) 及 4-氯碘苯 (33.3

mg, 0.14 mmol) 於 THF (0.5 mL) 中的溶液於約-70℃ 邊攪拌邊於氬氣下滴加加入 *n*-BuLi (53.9 mL, 2.59 M 於己烷中, 0.14 mmol)。將生成的黃色溶液邊攪拌邊於乾冰/乙醚浴中回溫至室溫整夜。接著將該清澈的黃色反應物以 1 M 的 NaHCO₃ 水溶液 (3 mL) 終止反應並用 EtOAc (1 × 5 mL) 萃取, 將有機層乾燥 (Na₂SO₄), 過濾並濃縮。將殘渣藉由 C18 HPLC (20%至 100% CH₃CN, 全程有 0.1% TFA) 純化以得出冷凍乾燥後呈白色粉末狀的標題化合物。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 9.00 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 7.99 - 8.07 (m, 1H), 7.42 - 7.50 (m, 4H), 7.27 - 7.35 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.07 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.08 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.88 (s, 3H); MS *m/e* 468.0 [M+H]⁺。

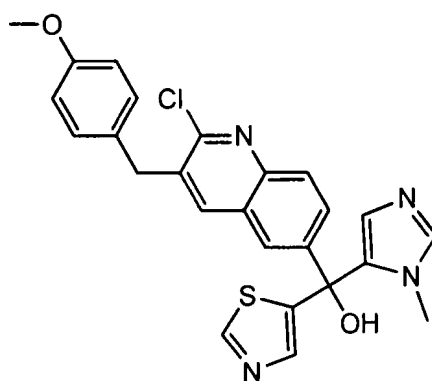
實例 51：3-苄-6-((4-氟苯基)(羥基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-*N*-甲-4-(三氟甲基)喹啉-2-羧醯胺



【0316】 在 5-溴-1-甲基-1*H*-咪唑 (1.36 mL, 0.5 M 於 3Å 分子篩上的 DCM 中, 0.678 mmol) 中於室溫氬氣下在 1 分鐘的時間內邊攪拌邊滴加加入 EtMgCl (0.325 mL, 2.09 M 於 THF 中, 0.678 mmol), 將所生成的半透明/半不透明反應物於室溫攪拌 20 分鐘。在 2 分鐘

的時間內於室溫下邊攪拌邊滴加加入 3-苄-6-(4-氟苯甲醯基)-N-甲-4-(三氟甲基)喹啉-2-羧醯胺 (90.4 mg, 0.194 mmol, 中間物 35: 步驟 f) 於 DCM (1.2 mL) 中的溶液, 將所生成的橙色反應物立即於 40°C 攪拌 13 小時。將所生成的橙色不透明混合物冷卻至室溫, 以 5 M 的 NH_4Cl 水溶液 (3 mL) 分層, 並將水層以 DCM (1 × 5 mL) 萃取。將合併的有機層乾燥 (Na_2SO_4), 過濾並濃縮。將殘渣進行乾填快速層析, 使用 2:3 的甲苯/丙酮 (等度沖提) 以產出呈淡黃色泡沫狀的標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 9.09$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 10.61$ Hz, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 3H), 7.10 - 7.24 (m, 4H), 6.97 - 7.09 (m, 4H), 6.29 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.89 (d, $J = 5.05$ Hz, 3H); MS m/e 549.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

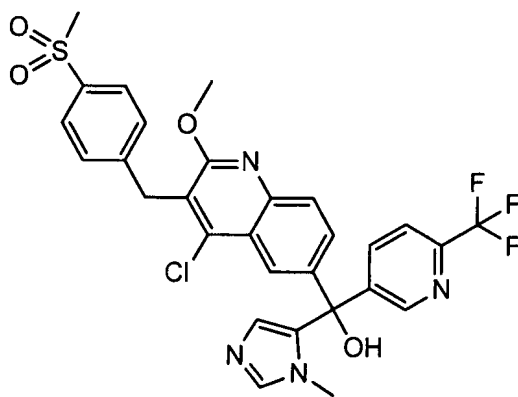
實例 52: (2-氯-3-(4-甲氧苄基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(噻唑-5-基)甲醇 · TFA



【0317】 將 6-溴-2-氯-3-(4-甲氧苄基)喹啉 (0.200 g, 0.551 mmol, 中間物 17: 步驟 a) 及 (1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(噻唑-5-基)甲酮 (0.135 g, 0.662 mmol, 中間物 13) 於乾 THF (5 mL) 中結合, 冷卻至 -78

℃，接著滴加加入 $n\text{-BuLi}$ (0.448 mL, 0.717 mmol; 1.6 M 於己烷中)。將該混合物攪拌 30 分鐘，接著回溫至 0℃。持續攪拌 1 小時，接著用飽和的 NH_4Cl 水溶液終止反應並回溫至室溫。攪拌 10 分鐘後，將層分離並將水層用 EtOAc 萃取。將合併的有機萃取物用 Na_2SO_4 乾燥，過濾，在真空中蒸發並層析 (0 - 100% EtOAc 於 DCM 中)，利用 Gilson HPLC 法 (H_2O /乙腈/1% TFA) 進一步純化後產出標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 2.03 (s, 1 H) 3.66 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 4.19 (s, 2 H) 6.88 (d, $J=8.31$ Hz, 2 H) 7.14 - 7.22 (m, 3 H) 7.65 (s, 1 H) 7.86 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 8.00 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 8.97 (s, 1 H) 9.07 (s, 1 H); MS (EI) 476。

實例 53：(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(甲磺醯基)苄基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇

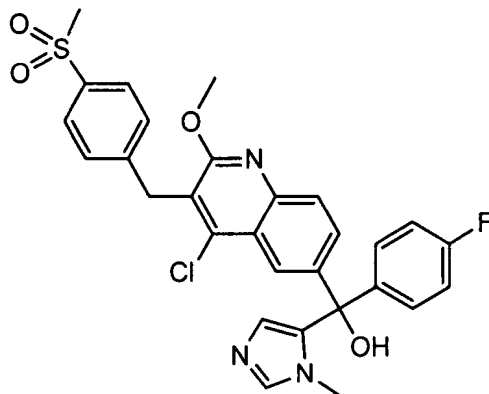


【0318】 將異丙基氯化鎂 LiCl 複合物 (1.3 M 於 THF 中, 0.7 mL, 0.904 mmol) 於 0℃ 滴加加入至 5-溴-2-(三氟甲基)吡啶 (0.2 g, 0.904 mmol) 於乾 THF (5 mL) 中的溶液中。將該混合物於 0℃ 攪拌五分

鐘，接著於室溫下攪拌 30 分鐘。於 0°C 快速加入(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(甲磺醯基)苄基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮 (0.085 g, 0.181 mmol，中間物 38：步驟 b) 於 THF (5 mL) 中的懸浮液並攪拌該反應混合物使其回溫至室溫。將該同質的琥珀色溶液於室溫攪拌 4 小時，接著於 45°C 加熱 12 小時。一旦冷卻後，將該反應混合物用飽和的 NH₄Cl 水溶液終止反應，以 H₂O 稀釋並用 EtOAc (2x) 萃取。將該 EtOAc 萃取物用鹽水清洗，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾，在真空中蒸發並層析 (DCM/MeOH) 以得出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.87 - 8.00 (m, 1H), 7.78 - 7.87 (m, 3H), 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.01 (s, 3H) ; MS (ESI) 617.9。

實例 54A

(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(甲磺醯基)苄基)喹啉-6-基)(4-氟苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇 · TFA

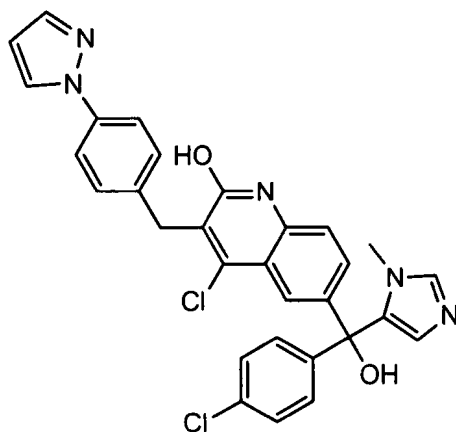


【0319】 在(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(甲磺醯基)苄基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮 (0.12 g, 0.253 mmol, 中間物 38: 步驟 b) 於乾 THF (5 mL) 中的溶液中緩慢加入 4-氟苄基溴化鎂 (1 M 於 THF 中, 1.15 mL)。將該混合物於室溫下攪拌整夜, 接著於 50°C 攪拌 2 小時。一旦冷卻後, 將該混合物用飽和的 NH₄Cl 水溶液終止反應, 以 H₂O 稀釋並用 EtOAc (2x) 萃取。將該 EtOAc 萃取物用鹽水清洗, 乾燥 (Na₂SO₄), 過濾, 在真空中蒸發並層析 (DCM/MeOH) 以得出產物, 將該產物進一步用 HPLC 純化以得出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.12 (br. s., 1H), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 2H), 7.21 - 7.30 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.17 (s, 3H); MS (ESI) 565.9。

【0320】 將(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(甲磺醯基)苄基)喹啉-6-基)(4-氟苄基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇藉由 HPLC (Chiralpak AD 管柱, 250 克, 50:50% 的甲醇:乙醇作為洗提液, 流速每分鐘 80 mL, 波長 240 nm) 純化以得出兩個鏡像異構物。第一個洗脫出的鏡像異構物為**實例 54B**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.03 - 8.14 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.52 - 7.62 (m, 2H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 6.96 - 7.10 (m, 2H), 6.35 - 6.49 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), C₂₉H₂₅ClFN₃O₄S 所計算出的質量為: 566.05; m/z 發現為 566.1, 而第二個洗脫出的鏡像異構物

為實例 54C：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 - 7.86 (m, 3H), 7.52 - 7.62 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 8.6, 5.1 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.01 (s, 3H) C₂₉H₂₅ClFN₃O₄S 所計算出的質量為：566.05；m/z 發現為 566.1。

實例 55A：3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-6-((4-氯苯基)(羥基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)喹啉-2-ol

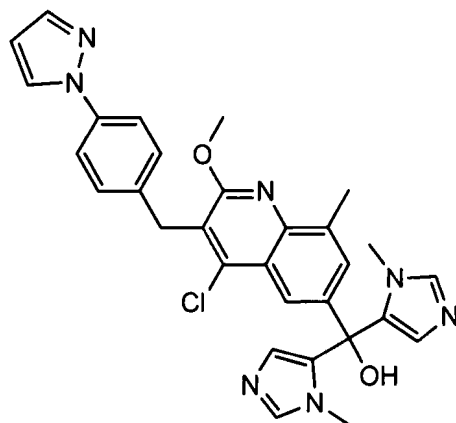


【0321】 在(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基喹啉-6-基)(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇 (0.32 g, 0.561 mmol，實例 33A) 於甲醇 (1.5 mL) 中的混合物中加入 6.6 M 的 HCl 水溶液 (5 mL)。將所生成的溶液攪拌 4 天，於冰浴中冷卻並滴加加入 NaOH 水溶液 (3 M) 以達到鹼性 pH 值。將粗產物藉由過濾分離然後層析 (10%MeOH 於 DCM 中，梯度) 以得出產物，¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.23 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.58 - 7.77 (m, 4H), 7.32 - 7.48 (m, 6H), 7.28 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.97

(s, 1H), 6.51 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.32 (s, 3H) ;
MS (ESI) 556 。

【0322】 將 3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-4-氯-6-((4-氯苯基)(羥基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)喹啉-2-醇藉由 HPLC (Diacel OD 管柱, 250 克, 100% 甲醇洗提液, 每分鐘 80 mL, 波長 240 nm) 純化以得出 2 個鏡像異構物。第一個洗脫出的鏡像異構物為**實例 55B** :
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.13 - 12.33 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 - 7.76 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.38 - 7.45 (m, 4H), 7.32 - 7.37 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.31 (s, 3H) $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ 所計算出的質量為 : 556.45 ; m/z 發現為 556.2 , 而第二個洗脫出的鏡像異構物為**實例 55C** : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.18 (br. s., 1H), 8.40 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 - 7.74 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.37 - 7.45 (m, 5H), 7.32 - 7.37 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.30 (s, 3H) 。
 $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ 所計算出的質量為 : 556.45 ; m/z 發現為 556.2

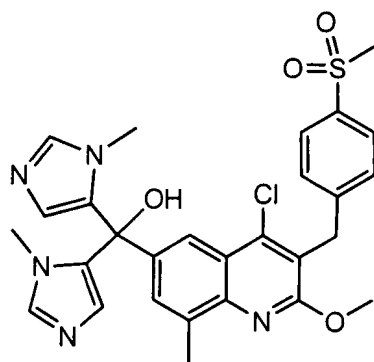
實例 56 : (3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基-8-甲基喹啉-6-基)雙(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇



【0323】 於-78℃在 2 分鐘的期間內將 *n*-丁基鋰 (1.6 M 於己烷中；0.5 mL, 0.718 mmol) 滴加加入至 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-4-氯-2-甲氧基-8-甲基喹啉 (0.29 g, 0.653 mmol, 中間物 19；步驟 b) 於乾 THF (4 mL) 中的懸浮液中。加入雙(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮 (0.14 g, 0.653 mmol, 中間物 39；步驟 b) 於 THF (3 mL) 中的異質混合物作為漿體並於-78℃持續攪拌 5 分鐘。將所生成的同質混合物回溫至 0℃並攪拌 10 分鐘。將該混合物回溫至室溫並加入飽和的 NH₄Cl 水溶液，然後再加入 EtOAc。加入 H₂O，將層分離。將水層以 EtOAc 再次萃取並將合併的有機萃取物以鹽水清洗，用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，蒸發至乾燥。將粗產物以層析術 (10% MeOH 於 CH₂Cl₂ 梯度) 純化以得出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.95 - 8.04 (m, 1H), 7.79 - 7.89 (m, 1H), 7.65 - 7.71 (m, 1H), 7.50 - 7.60 (m, 2H), 7.34 - 7.45 (m, 5H), 7.32 (s, 1H), 6.36 - 6.52 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.53 (s, 6H), 2.62 (s, 3H)。C₃₀H₂₈ClN₇O₂ 所計算出的質量為：554.05；m/z 發現為 554.2

實例 57：(4-氯-2-甲氧基-8-甲-3-(4-(甲磺醯基)苄基)喹啉-6-基)bis(1-

甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇·琥珀酸酯

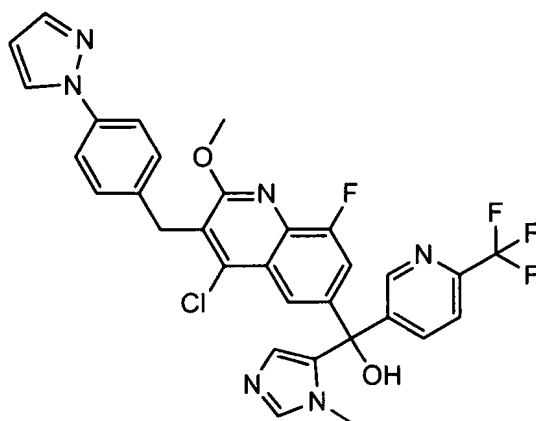


【0324】 在 5-溴-1-甲基-1*H*-咪唑 (0.13 g, 0.82 mmol) 於乾 THF (2 mL) 中的冰冷 (冰浴) 混合物中滴加加入異丙基氯化鎂 (2M 於 THF 中, 0.37 mL, 0.773 mmol)。將所生成的混濁混合物於冷浴中攪拌 10 分鐘並緩慢加入(4-氯-2-甲氧基-8-甲-3-(4-(甲磺醯基)苄基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮 (0.27 g, 0.468 mmol, 中間物 40: 步驟 e) 及 $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$ (0.86 mL, 0.515 mmol) 於乾 THF (2 mL) 中的溶液。於 0°C 持續攪拌 40 分鐘並加入飽和的 NH_4Cl 水溶液。加入水並將該混合物用 EtOAc (2X) 萃取。將合併的有機萃取物以鹽水清洗, 用 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並在真空中蒸發。將產物用乙腈沉澱並過濾, 用乙腈沖洗並乾燥以得出呈白色固體狀的標題化合物游離鹼。將標題化合物懸浮於 THF (1 mL) 中並加入琥珀酸 (1 當量)。將所生成的清澈同質溶液於室溫攪拌十五分鐘並在減壓下移除溶劑以得出標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.02 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.28 - 7.38 (m, 3H), 6.36 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.02 - 4.14 (m, 3H), 3.50 (s, 6H), 3.01 (s,

3H), 2.60 (s, 3H); $C_{28}H_{28}ClN_5O_4S$ 所計算出的質量為：566.08； m/z 發現為 566.2。

實例 58A

(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-8-氟-2-甲氧基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇

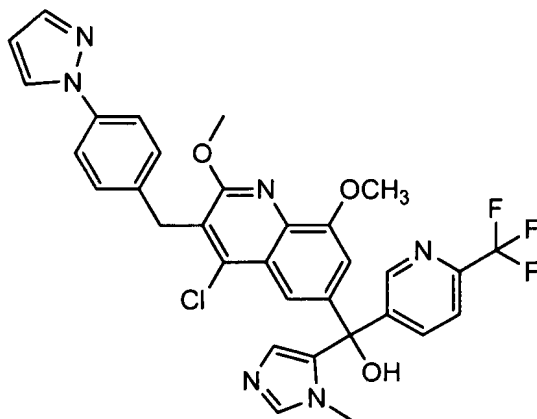


【0325】 於-78℃在2分鐘的期間內將 *n*-BuLi(1.6 M於己烷中，1.45 mL)加入至 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-4-氯-8-氟-2-甲氧基喹啉與 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-4-氯-2,8-二甲氧基喹啉(0.82 g, 1.781 mmol，中間物 41：步驟 b)與(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲酮(0.5 g, 1.96 mmol，中間物 36：步驟 c)於乾 THF(20 mL)中的混合物中，生成琥珀色的溶液。於-78℃持續攪拌 10 分鐘並將該反應物回溫至 0℃，生成淡黃色的溶液。攪拌該混合物 40 分鐘，加入飽和的 NH_4Cl 水溶液並將該混合物回溫至室溫。加入水，將層分離。以 EtOAc 萃取水層。將合併的有機萃取物用 Na_2SO_4 乾燥，過濾，在真空中蒸發並將所生成的粗製混合物層析

(DCM/5% MeOH 於 EtOAc 中，梯度) 以得出呈混合物狀的標題化合物。藉由反相 HPLC 進一步純化以產出上述標題化合物(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-8-氟-2-甲氧基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.81 (s, 1H), 7.79 - 7.96 (m, 3H), 7.62 - 7.74 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 6.26 - 6.57 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.00 - 4.22 (m, 3H), 3.36 (s, 3H); MS (ESI), 623.2。將(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-8-氟-2-甲氧基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇藉由 HPLC (Diacel OD 管柱，0.2% 異丙胺於乙腈中，每分鐘 80 mL，波長 254 nm) 純化以得出兩個鏡像異構物。第一個洗脫出的鏡像異構物為**實例 58B**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.71 - 8.90 (m, 1H), 7.81 - 8.00 (m, 4H), 7.60 - 7.73 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 6.24 - 6.52 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.39 (s, 3H)。623.2 C₃₁H₂₃ClF₄N₆O₂ 所計算出的質量為：623.0；*m/z* 發現為 623.1，而第二個洗脫出的鏡像異構物為**實例 58C**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.83 (br. s., 1H), 7.86 (d, *J* = 2.5 Hz, 4H), 7.69 (s, 2H), 7.48 - 7.63 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 6.43 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.42 (br. s., 3H) C₃₁H₂₃ClF₄N₆O₂ 所計算出的質量為：623.0；*m/z* 發現為 623.2。

實例 59A

(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2,8-二甲氧基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇



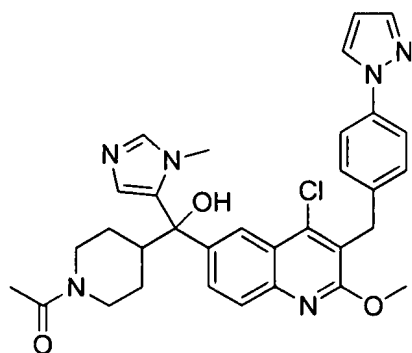
【0326】 於-78℃在2分鐘的期間內將 *n*-BuLi(1.6 M於己烷中，1.45 mL)加入至 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-4-氯-8-氟-2-甲氧基喹啉與 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-4-氯-2,8-二甲氧基喹啉(0.82 g, 1.781 mmol，中間物 41：步驟 b)與(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲酮(0.5 g, 1.96 mmol，中間物 36：步驟 c)於乾 THF(20 mL)中的混合物中，生成琥珀色的溶液。於-78℃持續攪拌 10 分鐘並將該反應物回溫至 0℃，生成淡黃色的溶液。攪拌該混合物 40 分鐘，加入飽和的 NH₄Cl 水溶液並將該混合物回溫至室溫。加入水，將層分離。以 EtOAc 萃取水層。將合併的有機萃取物用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，在真空中蒸發並將所生成的粗製混合物層析(DCM/5% MeOH 於 EtOAc 中，梯度)以得出呈混合物狀的標題化合物。藉由反相 HPLC 進一步純化以產出上述標題化合物(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2,8-二甲氧基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm

8.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.80 - 7.98 (m, 2H), 7.58 - 7.72 (m, 3H), 7.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.04 - 4.20 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.37 (s, 3H); MS (ESI) 635.2

【0327】 將(3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苺基)-4-氯-2,8-二甲氧基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇藉由掌性 HPLC (Diacel OD 管柱, 0.2% 異丙胺於乙腈中, 每分鐘 80 mL, 波長 254 nm) 純化以得出兩個鏡像異構物。將琥珀酸 (1 當量) 加入至游離鹼於乾 THF 中的懸浮液中, 使每個鏡像異構物轉變成琥珀酸鹽。攪拌所生成的同質混合物 15 分鐘並在減壓下移除溶劑以得出呈非晶固體狀的鹽。第一個洗脫出的鏡像異構物為**實例 59B**: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.21 (br. s., 2H), 8.80 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.80 - 8.04 (m, 2H), 7.63 - 7.80 (m, 3H), 7.10 - 7.58 (m, 5H), 6.50 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.94 - 4.09 (m, 3H), 3.74 - 3.94 (m, 3H), 3.10 - 3.44 (m, 3H), 2.41 (m, 4H)。C₃₂H₂₆ClF₃N₆O₃/C₄H₆O₄ 所計算出的質量為: 635.04/753.13; m/z 發現為 635.2, 而第二個洗脫出的鏡像異構物為**實例 59C**: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.10 - 12.38 (broad s, 1H), 8.69 - 8.87 (m, 1H), 8.34 - 8.47 (m, 1H), 7.84 - 8.01 (m, 2H), 7.65 - 7.79 (m, 3H), 7.43 - 7.53 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.12 - 7.24 (m, 1H), 6.42 - 6.58 (m, 1H), 6.18 - 6.33 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.34 (d, $J = 9.6$

Hz, 3H), 2.41 (m, 4H) $C_{32}H_{26}ClF_3N_6O_3$ / $C_4H_6O_4$ 所計算出的質量為：
635.04/753.13； m/z 發現為 635.2。

實例 60A：1-(4-((3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基喹啉-6-基)(羥基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)哌啶-1-基)乙酮



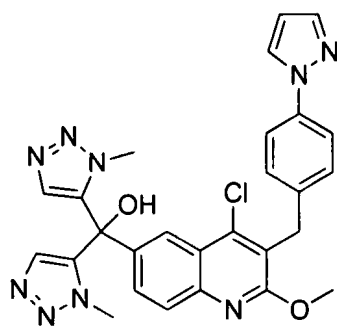
【0328】 將 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-4-氯-2-甲氧基喹啉 (0.558 g, 1.30 mmol；中間物 16) 於 THF (13 mL) 中的溶液在氬氣下於約 -70°C 邊攪拌邊在 1.5 分鐘的時間內滴加加入 *n*-BuLi (2.56 M 於己烷中，0.484 mL, 1.24 mmol)。在另一個 2.5 分鐘後，在 2.5 分鐘的時間內滴加加入 1-(4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-羧基)哌啶-1-基)乙酮 (0.322 g, 1.37 mmol，中間物 42：步驟 c) 於 THF (4.5 mL) 中的溶液，並將該深色混合物於冷浴中額外再攪拌 5 分鐘。接著移除該乾冰/丙酮浴並將該反應物在環境條件下攪拌 5 分鐘，然後轉移至冰浴中。於約 0°C 攪拌 2.5 小時後，用 5 M 的 NH_4Cl 水溶液 (2 mL) 終止反應並將有機層乾燥 (Na_2SO_4)，過濾並濃縮。將殘渣以 DCM 至 10% MeOH/DCM 梯度快速層析以得出呈淺黃色泡沫狀的標題化合物。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) (兩種構形異構物) δ ppm 8.17 (br.

s, ~0.5H), 8.12 (br. s, ~0.5H), 7.85 (d, $J = 2.53$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 2.78, 8.84$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H), 7.44-7.36 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 5.05$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.43 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 13.14$ Hz, ~0.5H), 4.47 - 4.61 (m, ~0.5H), 4.32 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.89 (d, $J = 13.41$ Hz, ~0.5H), 3.69 (d, $J = 13.14$ Hz, ~0.5H), 3.25 (s, ~1.5H), 3.21 (s, ~1.5H), 3.10 - 3.18 (m, ~0.5H), 2.87 - 3.00 (m, ~0.5H), 2.60 (t, $J = 12.13$ Hz, ~0.5H), 2.35 - 2.51 (m, ~1.5H), 2.29 (d, $J = 13.40$ Hz, ~0.5H), 2.21 (d, $J = 13.14$ Hz, ~0.5H), 2.00 (s, ~1.5H), 1.95 (s, ~1.5H), 1.10 - 1.46 (m, 3H) 。 MS m/e 585.3 $[M+H]^+$ 。

【0329】 將實例 60A 以掌性 HPLC(Chiralpak OD, 100% EtOH) 純化以得出 2 個鏡像異構物。為了將該些鏡像異構物轉變為彼等之琥珀酸鹽, 將其溶解於 CH_3CN 中, 加入 1.0 當量的於 95:5 v/v CH_3CN / 水中的 0.1 M 琥珀酸以得出同質溶液, 冷凍 (根據需要加入水以確保完全凍結) 並凍乾。第一個洗脫出的鏡像異構物為實例 60B•琥珀酸: 1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) (兩種構形異構物) d ppm 8.22 (d, $J = 5.56$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 2.53$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 9.09$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 7.56 - 7.63 (m, 3H), 7.51 (d, $J = 9.09$ Hz, 1H), 7.32 - 7.40 (m, 3H), 6.49 (m, 1H), 4.62 (d, $J = 12.6$ Hz, ~0.5H), 4.43 (d, $J = 12.6$ Hz, ~0.5H), 4.35 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.01 (d, $J = 13.4$ Hz, ~0.5H), 3.81 (d, $J = 13.4$ Hz, ~0.5H), 3.33 (s, ~1.5H), 3.32 (s, ~1.5H), 3.25 (m, ~0.5H), 3.01 (td, $J = 13.14, 2.78$ Hz, ~0.5H), 2.74 (m, ~0.5H), 2.45 - 2.64 (m, ~1.5H), 2.55 (s, 4H), 2.26 (m, 1H), 2.06 (s,

~1.5H), 2.00 (s, ~1.5H), 1.09 – 1.56 (m, 3H) ; MS m/e 584.8 [M+H]⁺ ,
而第二個洗脫出的鏡像異構物為**實例 60C•琥珀酸** : ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) (兩種構形異構物) d ppm 8.22 (d, *J* = 6.06 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 9.09 Hz, 1H), 7.33 – 7.39 (m, 3H), 6.48 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 13.14 Hz, ~0.5 H), 4.43 (d, *J* = 13.0 Hz, ~0.5H), 4.32 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.00 (d, *J* = 13.64 Hz, ~0.5H), 3.79 (d, *J* = 13.64 Hz, ~0.5H), 3.34 (s, ~1.5H), 3.33 (s, ~1.5H), 3.25 (m, ~0.5H), 2.99 (td, *J* = 2.53, 13.14 Hz, ~0.5H), 2.73 (m, ~0.5H), 2.44 - 2.64 (m, ~1.5H), 2.56 (s, 4H), 2.25 (m, 1H), 2.05 (s, ~1.5H), 1.99 (s, ~1.5H), 1.08 - 1.57 (m, 3H) ; MS m/e 585.3 [M+H]⁺ 。

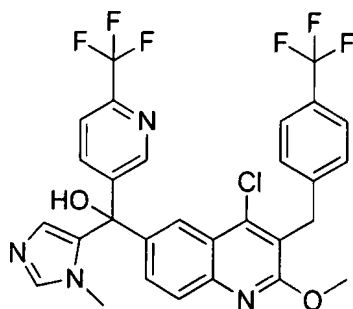
實例 61 : (3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基喹啉-6-基)雙(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲醇



【0330】 將 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-4-氯-2-甲氧基喹啉 (0.271 g, 0.632 mmol ; 中間物 16) 於 THF (6 mL) 中的溶液在氬氣下於約 -70℃ 邊攪拌邊在 1.分鐘的時間內透過注射器滴加加入

n-BuLi (1.63 M 於己烷中，0.368 mL, 0.6 mmol)。另一個 2 分鐘後，在 2 分鐘的時間內滴加加入雙(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲酮 (0.128 g, 0.664 mmol；中間物 43) 於 THF (6 mL) 中的溶液，並使該反應物隨著乾冰/丙酮浴的緩慢升溫回溫至室溫整夜(11 小時)。將所生成的黃色混合物於 0°C 一次性加入 5 M 的 NH₄Cl 水溶液(1 mL) 來終止反應，將有機層乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並濃縮。將殘渣以 DCM 至 100% EtOAc 的梯度進行乾填快速層析以產出不純的標題化合物。接著將其以約 0.5 mL 的 DMSO 加上約 2 mL 的 MeOH 於 70°C 磨碎，使該不透明的乳白色混合物冷卻至室溫，過濾，將白色濾餅以 MeOH (2 × 2 mL) 清洗。將該濾餅於 110°C 風乾以得出呈白色粉末狀的標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.41 (d, *J* = 2.53 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 4.55 Hz, 2H), 7.46 (dd, *J* = 2.27, 8.84 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.59 Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.84 (s, 6H)；MS *m/e* 542.3 [M+H]⁺。

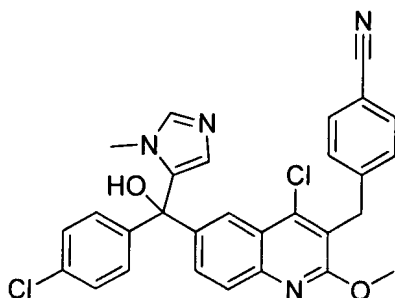
實例 62A: (4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇



【0331】 將 *n*-BuLi 溶液(2.5 M 於己烷中, 1.85 mL, 4.62 mmol) 透過注射器滴加加入至於乾冰-丙酮浴中的 6-溴-4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉(2.00 g, 4.65 mmol, 中間物 47: 步驟 d) 於乾 THF (30 mL) 中的溶液中。1.5 分鐘後, 滴加加入(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲酮(1.26 g, 4.92 mmol, 中間物 36: 步驟 c) 於乾 THF (5 mL) 中的溶液。將該反應混合物於乾冰-丙酮浴中攪拌 2 分鐘, 接著將該反應燒瓶置入冰水浴中。10 分鐘後, 將該混合物回溫至室溫並用飽和的氯化銨終止反應。將該混合物分層於水及 DCM 之間。將分離的水相進一步以 DCM 萃取。將該有機階段乾燥 (Na₂SO₄), 過濾並濃縮以得出呈粗製白色固體狀的標題化合物。MS *m/e* 607.2 [M+H]⁺將實例 62A 藉由掌性 HPLC(ChiralPak AD, 50 : 50 的甲醇/乙醇) 純化以得出兩個鏡像異構物: 實例 62B 及實例 62C。第一個洗脫出的鏡像異構物為**實例 62B**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.80 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.29 (s, 3H); MS *m/e* 607.2 [M+H]⁺, 而第二個洗脫出的鏡像異構物為**實例 62C**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.80 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, *J*

= 8.1 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.30 (s, 3H) 。 ; MS m/e 607.2 $[M+H]^+$ 。

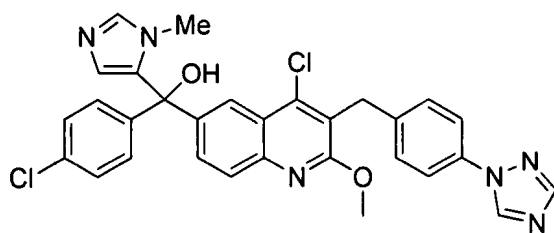
實例 63A : 4-((4-氯-6-((4-氯苯基)(羥基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-2-甲氧基喹啉-3-基)甲基)苯甲腈 · TFA



【0332】 將 *n*-BuLi 溶液 (1.6 M 溶液於己烷中 , 0.32 mL, 0.80 mmol) 於 -78°C 透過注射器滴加加入至 4-((6-溴-4-氯-2-甲氧基喹啉-3-基)甲基)苯甲腈 (310. mg, 0.800 mmol , 中間物 44 : 步驟 d) 及 (4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮 (196 mg, 0.800 mmol , 中間物 1 , 步驟 b) 於乾 THF (8 mL) 中的溶液中。將該反應混合物於 -78°C 攪拌 30 分鐘並使其回溫至室溫整夜。使用飽和的 NH_4Cl 水溶液終止反應 , 接著加入 DCM 。將層分離 , 將有機物乾燥 (MgSO_4) , 過濾並濃縮。使用反相 HPLC 純化 , 分離出為 TFA 鹽的標題化合物。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.37 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 3H), 7.39 - 7.36 (m, 4H), 7.37 (dd, J = 8.5, 3.4 Hz, 4H), 7.29 - 7.27 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.61 (s, 3H) 。

【0333】 ； MS m/e 529.2 $[M+H]^+$ 。將實例 63A 藉由掌性 HPLC (ChiralPak AD, 50:50 甲醇/乙醇) 純化以得出兩個鏡像異構物。第一個洗脫出的鏡像異構物為實例 63B: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.09 (s, 1H), 8.06 - 8.04 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 3H), 7.37 (d, $J = 9.2$ Hz, 4H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.55 (s, 3H); MS m/e 529.2 $[M+H]^+$, 而第二個洗脫出的鏡像異構物為實例 63C: 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 8.11 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 6H), 6.37 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.50 (s, 3H); MS m/e 529.1 $[M+H]^+$ 。

實例 64A: (3-(4-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基喹啉-6-基)(4-氯苄基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇



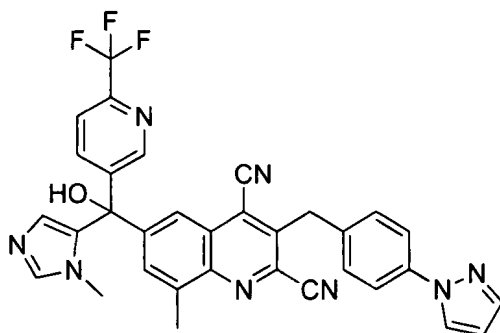
【0334】 將異丙基氯化鎂氯化鋰複合物(1.3 M於四氫呋喃中, 2.0 mL, 2.60 mmol)加入至 5-溴-1-甲基-1*H*-咪唑(444 mg, 2.76 mmol)於四氫呋喃(12 mL)中的經冰水冷卻的溶液中。將所生成的白色懸浮液攪拌 5 分鐘, 接著移除冷卻浴。10 分鐘後, 將該懸浮液透過

注射器滴加加入至(3-(4-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基喹啉-6-基)(4-氯苯基)甲酮 (772 mg, 1.59 mmol, 中間物 45, 步驟 e) 與氯化鏷(III)雙(氯化鋰)複合物溶液 (0.6 M 於四氫呋喃中, 5.25 mL, 3.16 mmol) 於四氫呋喃 (15 mL) 中的經冰水冷卻的混合物中。20 分鐘後, 加入飽和的氯化銨水溶液 (2 mL) 接著將該冷卻浴移除。將該混合物用水 (25 mL) 及乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋。將層分離。將水層用乙酸乙酯 (25 mL) 萃取。合併有機層並將合併的溶液用硫酸鈉乾燥。將乾燥過的溶液過濾並將濾液吸收至 6 g 的矽凝膠上以進行乾填快速管柱層析術, 在矽凝膠上一開始先以 100% 的二氯甲烷沖提 5 分鐘, 在 30 分鐘的時間內漸次轉變為 7% 甲醇-二氯甲烷以得出呈白色固體狀的標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.58–7.50 (m, 3H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 4H), 6.38 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.38 (s, 3H); MS *m/e* 571.1 [M+H]⁺。將(3-(4-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基喹啉-6-基)(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇藉由 HPLC (Chiralpak IA 管柱, 50 mm × 250 mm, 帶有 0.2% 三乙胺的乙醇作為洗提液, 每分鐘 30 mL, 波長 254 nm) 純化以得出兩個鏡像異構物。第一個洗脫出的鏡像異構物為**實例 64B**:
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.56–7.50 (m, 3H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 4H), 6.38 (d, *J* = 1.1

Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.38 (s, 3H); MS m/e 571.1 [M+H]⁺而第二個洗脫出的鏡像異構物為**實例 64C**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.58–7.49 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (s, 4H), 6.38 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.21 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.38 (s, 3H); MS m/e 571.1 [M+H]⁺。

實例 65A

3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-6-(羥基(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-8-甲基喹啉-2,4-二甲腈



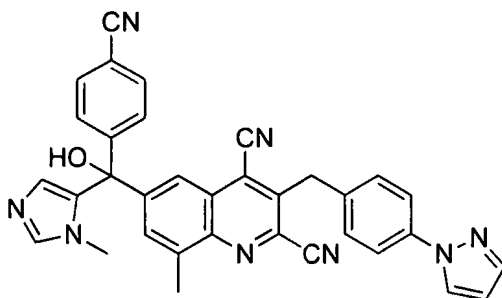
【0335】 在一微波小瓶中倒入(3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-2,4-二氫-8-甲基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇 (310 mg, 0.497 mmol、實例 84)、Zn(CN)₂ (75.9 mg, 0.646 mmol)、Pd₂dba₃ (46.6 mg, 0.0510 mmol)、鋅粉 (6.52 mg, 0.0990 mmol) 及二環己基 (2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦 (X-Phos, 24.5 mg, 0.0500 mmol)。接著加入二甲基乙醯胺 (2.6 mL) 並將該混合物以氮氣沖洗 5 分鐘, 將其置入一預熱好的 120°C 鋁塊中歷時 1.5 小時。

將該混合物冷卻至室溫並透過矽藻土 Celite®過濾，用 EtOAc 清洗並在減壓下移除溶劑。LCMS 分析表示轉換並不完全，因此加入額外的 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 、 Pd_2dba_3 、鋅粉、X-Phos 及 DMA（用量如同上述），將氮氣通過該混合物打泡 5 分鐘，並將該混合物於 120°C 加熱 4 小時。將該混合物冷卻至室溫並透過矽藻土 Celite®過濾，用 EtOAc 清洗。藉由快速管柱層析術（5% MeOH 於二氯甲烷中）嘗試分離，產出不純的混合物。藉由 RP-HPLC（1 至 99% 乙腈/水/ 0.05% TFA）進一步純化，接著轉換為游離鹼（以飽和的 NaHCO_3 水溶液中中和並用乙酸乙酯萃取），將有機分萃物濃縮以得出標題化合物。MS (ESI) 605.3。

【0336】 將 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-(羥基(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基))(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-8-甲基喹啉-2,4-二甲腈以掌性 HPLC（Chiralcel OD, 100% 乙醇）純化以得出 2 個鏡像異構物。第一個洗脫出的鏡像異構物為**實例 65B**： ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.73–7.58 (m, 5H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.52–6.38 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.76 (s, 3H)；MS m/e 605.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 而第二個洗脫出的鏡像異構物為**實例 65C**： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.75–7.58 (m, 5H), 7.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 3H), 6.50 (br s, 1H), 6.45 (br s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.76 (s, 3H)；MS m/e 605.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 66A

3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-((4-氰苯基)(羥基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-8-甲基喹啉-2,4-二甲腈

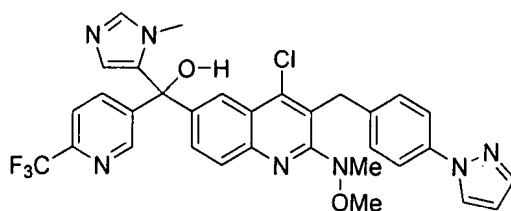


【0337】 在一微波小瓶中倒入(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-2,4-二氯-8-甲基喹啉-6-基)(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇 (240 mg, 0.408 mmol, 實例 85)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (62.2 mg, 0.530 mmol)、 Pd_2dba_3 (38.2 mg, 0.0420 mmol)、鋅粉 (5.34 mg, 0.0820 mmol) 及二環己基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦 (X-Phos, 20.1 mg, 0.0410 mmol)。接著加入二甲基乙醯胺 (2.1 mL) 並將該混合物以氮氣沖洗 10 分鐘，將其置入一預熱好的 120°C 鋁塊中歷時 1.5 小時。將該混合物冷卻至室溫並透過矽藻土 Celite®過濾，用 EtOAc 清洗。LCMS 分析表示轉換並不完全，因此加入額外的 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 、 Pd_2dba_3 、鋅粉、X-Phos 及 DMA (用量如同上述)，將氮氣通過該混合物打泡 5 分鐘，並將該混合物於 120°C 再次加熱 4 小時。將該混合物冷卻至室溫並透過矽藻土 Celite®過濾，用 EtOAc 清洗。藉由快速管柱層析術 (5% MeOH 於二氯甲烷中) 嘗試分離，產出不純的混合物。藉由 RP-HPLC (1 至 99% 乙腈/水/0.05% TFA) 進一步純化，接著轉換

為游離鹼（以飽和的 NaHCO_3 水溶液中中和並用乙酸乙酯萃取），將有機分萃物濃縮以得出標題化合物。MS (ESI) 561.3。

【0338】 將 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-((4-氰苯基(羥基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-8-甲基喹啉-2,4-二甲腈以掌性 HPLC（Chiralcel OD, 50%乙醇/50%甲醇）純化以得出 2 個鏡像異構物。第一個洗脫出的鏡像異構物為**實例 66B**： ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.19 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 11.6, 8.6$ Hz, 5H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.45 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.74 (s, 3H)；MS m/e 561.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 而第二個洗脫出的鏡像異構物為**實例 66C** ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.19 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.70–7.63 (m, 5H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.48–6.40 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.75 (s, 3H)；MS m/e 561.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

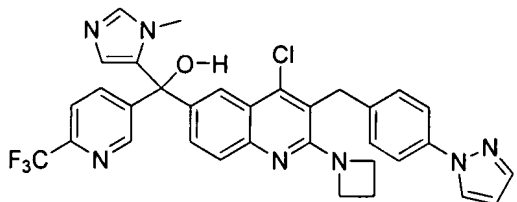
實例 67A：(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-(甲氧基(甲基)胺基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇 TFA？



【0339】 在一 5 mL 的密封管中加入(3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-2,4-二氯喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇 (250 mg, 0.41 mmol, 1 當量, 實例 23, 游離鹼)、N,O-二甲基脛胺鹽酸鹽(327 mg, 3.28 mmol, 10 當量)及二甲基甲醯胺(2 mL)。將該反應容器密封並於 100℃ 的油浴中加熱。反應整夜後, 將該容器冷卻, 將內容物轉移至分液漏斗並以乙酸乙酯稀釋。將該有機階段以飽和的氯化銨水溶液及去離子水萃取。將該有機階段分離, 用硫酸鎂乾燥, 過濾並在減壓下蒸發至乾燥。將粗製物質藉由逆相層析術純化, 使用水中帶有 0.05% 三氟乙酸的乙腈作為洗提液, 得出外消旋(3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-4-氯-2-(甲氧基(甲基)胺基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇; MS (ESI): $C_{32}H_{27}ClF_3N_7O_2$ 所計算出的質量為 633.19; m/z 發現為 634.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (600 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 8.79 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.13 – 8.10 (m, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.59 – 7.56 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.50 – 6.45 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.16 (s, 3H)。將外消旋(3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-4-氯-2-(甲氧基(甲基)胺基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇在 Chiralcel OD 管柱(20 μ m, Diacel)上以乙醇/庚烷純化以得出兩個鏡像異構物。第一個洗脫出的鏡像異構物為**實例 67B**: MS (ESI): $C_{32}H_{27}ClF_3N_7O_2$ 所計算出的質量為

633.19 ; m/z 發現為 634.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (600 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 2.5, 0.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 6.46 (dd, *J* = 2.4, 1.9 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.16 (s, 3H)而第二個洗脫出的鏡像異構物為**實例 67C** : MS (ESI): C₃₂H₂₇ClF₃N₇O₂ 所計算出的質量為 633.19 ; m/z 發現為 634.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (600 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.12 – 8.09 (m, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 6.47 (dd, *J* = 2.4, 1.9 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.16 (s, 3H)。

實例 68A : (3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-2-(吡啶-1-基)-4-氯喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇

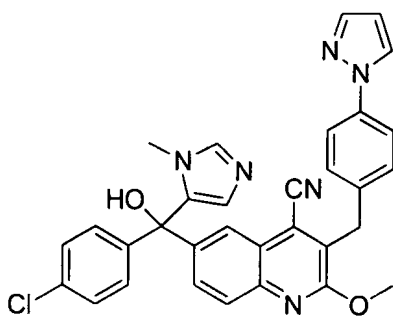


【0340】 在一 5 mL 的密封管中加入(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-2,4-二氯喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-

基)甲醇(200 mg, 0.33 mmol, 1 當量,實例 23,游離鹼)、吡啶(93.7 mg, 1.64 mmol, 5 當量)及二甲基甲醯胺(2 mL)。將該反應容器密封並於 100°C 的油浴中加熱。兩天後,將該容器冷卻,將內容物轉移至分液漏斗並以乙酸乙酯稀釋。將該有機階段以飽和的氯化銨水溶液及去離子水萃取。將該有機階段分離,用硫酸鎂乾燥,過濾並在減壓下蒸發至乾燥。將粗製物質藉由逆相層析術純化,使用水中帶有氫氧化銨的乙腈作為洗提液,得出外消旋(3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-2-(吡啶-1-基)-4-氯喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇。MS (ESI): $C_{33}H_{27}ClF_3N_7O$ 所計算出的質量為: 629.19; m/z 發現為 630.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (600 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 8.78 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.65 – 7.62 (m, 2H), 7.57 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 6.51 – 6.49 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.25 – 4.20 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 2.30 – 2.21 (m, 2H)。將外消旋(3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-2-(吡啶-1-基)-4-氯喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇在 Chiralcel OD 管柱 (20 μ m, Diacel) 上以乙醇/庚烷純化以得出兩個鏡像異構物。第一個洗脫出的鏡像異構物為**實例 68B**: MS (ESI): $C_{33}H_{27}ClF_3N_7O$ 所計算出的質量為: 629.19; m/z 發現為 630.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (600 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 8.78 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 2.5, 0.4$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J =$

8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.84 – 7.78 (m, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 2H), 7.69 – 7.66 (m, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 2H), 7.56 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.48 (dd, $J = 2.4, 1.9$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.20 – 4.14 (m, 4H), 3.48 (s, 3H), 2.25 – 2.15 (m, 2H), 而第二個洗脫出的鏡像異構物為**實例 68C** : MS (ESI) : $C_{33}H_{27}ClF_3N_7O$ 所計算出的質量為 : 629.19 ; m/z 發現為 630.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (600 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 8.78 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.15 – 8.11 (m, 1H), 8.05 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 2H), 7.56 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.48 (dd, $J = 2.4, 1.9$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H), 3.48 (s, 3H), 2.24 – 2.17 (m, 2H)。

實例 69 : 3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-6-((4-氯苯基)(羥基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-2-甲氧基喹啉-4-甲腈



【0341】 在一圓底燒瓶中倒入(3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基喹啉-6-基)(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇 (147 mg,

0.257 mmol, 實例 33A)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (36 mg, 0.31 mmol)、 Pd_2dba_3 (9.4 mg, 0.010 mmol)、鋅奈米粉 (4.0 mg, 0.062 mmol) 及 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵 (dppf, 11.4 mg, 0.021 mmol)。將燒瓶抽真空並用氬氣再填充 (三次循環)。接著加入二甲基乙醯胺 (0.5 mL) 並將該混合物於 120°C 加熱 2 天。LCMS 分析表示轉換並不完全, 因此加入額外的 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 、 Pd_2dba_3 、鋅奈米粉及 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵 (用量如同上述), 將氬氣通過該混合物打泡 5 分鐘, 並將該混合物於 120°C 再次加熱 3 天。將該混合物冷卻至室溫, 用 EtOAc 稀釋並依次用 2 M 的 NH_4OH 水溶液、水及飽和的 NaCl 水溶液清洗。將該有機階段乾燥 (Na_2SO_4), 過濾並濃縮。將殘渣以反相 HPLC (30-70% $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$, 0.1% TFA) 純化。將產物轉變為游離鹼 (以飽和的 NaHCO_3 水溶液中中和並用 DCM 萃取) 並將有機分萃物濃縮以得出標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.16 (d, $J = 1.71$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 1.22$ Hz, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 7.53 - 7.58 (m, 1H), 7.41 - 7.48 (m, 3H), 7.30 - 7.38 (m, 4H), 6.40 - 6.51 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.37 - 3.46 (m, 4H); MS m/e 561.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 70A

3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-6-(羥基(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基))(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)喹啉-2-甲腈

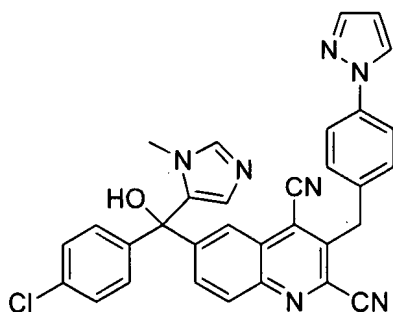
【0342】 使用(3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-2,4-二氯喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇(實例 23 游離鹼)取代(3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基喹啉-6-基)(4-氯苄基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇,利用實例 69 中所述之程序(反應時間 18 小時)來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.78 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 9.05 Hz, 1H), 7.90 - 7.96 (m, 2H), 7.88 (dd, *J* = 2.08, 8.19 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 2.08, 8.93 Hz, 1H), 7.61 - 7.74 (m, 5H), 7.30 - 7.41 (m, 3H), 6.47 (t, *J* = 2.08 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.74 (br. s., 1H), 4.40 (s, 2H), 3.34 (s, 3H); MS *m/e* 566.0 [M+H]⁺。

【0343】 將實例 70A 以掌性 HPLC(Chiralpak AD, 100% EtOH) 純化以得出 2 個鏡像異構物。接著將該鏡像異構物進一步在矽凝膠管柱上 (0-1% MeOH-DCM) 純化以得出：**實例 70B**：(掌性管柱沖提出的第一個鏡像異構物) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.78 (d, $J = 2.20$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 7.86 - 7.99 (m, 3H), 7.80 (dd, $J = 2.20, 9.05$ Hz, 1H), 7.63 - 7.76 (m, 5H), 7.33 - 7.45 (m, 3H), 6.44 - 6.54 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.34 - 4.47 (m, 3H), 3.36 (s, 3H) ; MS m/e 566.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 及**實例 70C**：(掌性管柱沖提出的第二個鏡像

異構物) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.78 (d, $J = 2.20$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 7.86 - 7.96 (m, 3H), 7.80 (dd, $J = 2.20$, 9.05 Hz, 1H), 7.63 - 7.75 (m, 5H), 7.33 - 7.42 (m, 3H), 6.45 - 6.53 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.35 - 4.46 (m, 3H), 3.36 (s, 3H); MS m/e 566.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 71A

3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-((4-氯苯基)(羥基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)喹啉-2,4-二甲腈



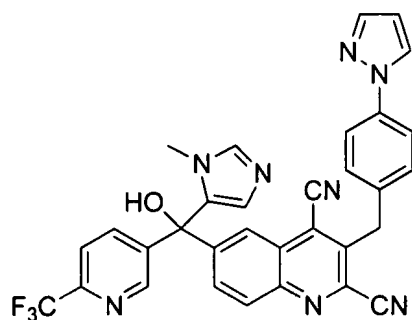
【0344】 在一圓底燒瓶中倒入(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-2,4-二氯喹啉-6-基)(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇(425 mg, 0.740 mmol, 實例 11 游離鹼)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (104 mg, 0.888 mmol)、 Pd_2dba_3 (27.1 mg, 0.0296 mmol)、鋅奈米粉(11.6 mg, 0.178 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(dppf, 32.8 mg, 0.0592 mmol)。將燒瓶抽真空並用氫氣再填充(三次循環)。接著加入二甲基乙醯胺(1.5 mL)並將該混合物於120°C加熱19小時。將該混合物冷卻至室溫,用EtOAc稀釋並依次用2 M的 NH_4OH 水溶液及飽和的NaCl水溶液清洗。將

該有機階段乾燥 (Na_2SO_4)，過濾並濃縮。將殘渣以反相 HPLC (30-70% $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$, 0.1% TFA) 純化。將產物轉變為游離鹼 (以飽和的 NaHCO_3 水溶液中和並用 DCM 萃取) 並將有機分萃物濃縮以得出標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.41 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 9.05$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.45$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 1.96, 8.80$ Hz, 1H), 7.61 - 7.73 (m, 3H), 7.50 (d, $J = 8.56$ Hz, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 5H), 6.41 - 6.49 (m, 1H), 6.39 (d, $J = 0.98$ Hz, 1H), 4.55 - 4.68 (m, 3H), 3.39 (s, 3H); MS m/e 556.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0345】 將實例 71A 以掌性 HPLC (Chiralpak AD, 80%庚烷, 20% EtOH) 純化以得出 2 個鏡像異構物。接著將該鏡像異構物進一步在矽凝膠管柱 (0-10% MeOH-DCM) 上純化以得出**實例 71B**: (掌性管柱沖提出的第二個鏡像異構物) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.42 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.45$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 1.96, 8.80$ Hz, 1H), 7.63 - 7.73 (m, 3H), 7.51 (d, $J = 8.56$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.30 - 7.39 (m, 4H), 6.45 - 6.49 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.41 (s, 3H); MS m/e 556.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 及**實例 71C**: (掌性管柱沖提出的第一個鏡像異構物) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.42 (d, $J = 1.71$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.45$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 1.96, 9.05$ Hz, 1H), 7.61 - 7.75 (m, 3H), 7.51 (d, $J = 8.80$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 4H), 6.39 - 6.52 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.18 (br. s., 1H), 3.41 (s, 3H); MS m/e 556.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 72A

3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-(羥基(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基))(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基喹啉-2,4-二甲腈



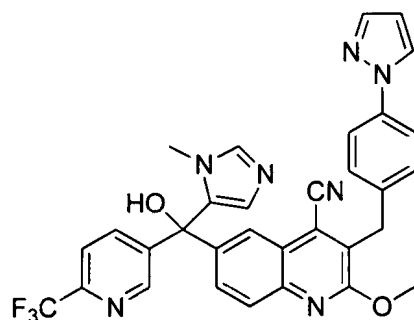
【0346】 在一圓底燒瓶中倒入(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-2,4-二氯喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇 (712 mg, 1.17 mmol, 實例 23 游離鹼)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (247 mg, 2.10 mmol)、 Pd_2dba_3 (107 mg, 0.117 mmol)、鋅奈米粉 (15.3 mg, 0.234 mmol) 及二環己基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦 (X-Phos, 115 mg, 0.234 mmol)。將燒瓶抽真空並用氬氣再填充 (三次循環)。接著加入二甲基乙醯胺 (6 mL, 通過氬氣鼓泡 30 分鐘來排氣) 並將該混合物於 120°C 加熱 3 小時。將該混合物冷卻至室溫並透過矽藻土 Celite® 過濾, 用 EtOAc 清洗。將濾液依次以 2 M 的 NH_4OH 水溶液、水及飽和的 NaCl 水溶液清洗。將該有機階段乾燥 (Na_2SO_4), 過濾並濃縮。以快速管柱層析術嘗試分離, 產出標題化合物與起始二氯喹啉的混合物; 將該混合物再次以上述反應條件反應, 所不同的是使用 1.3 當量的 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 。反應後, 將殘渣以快速管柱層析術 (矽凝

膠, 50-60% CH₃CN 於[於 DCM 中的 2%濃 NH₄OH 水溶液, 已移除水相]) 純化以得出標題化合物。MS m/e 591.2 [M+H]⁺。

【0347】 將實例 72A 藉由掌性 HPLC (Chiralpak IC, 70% CO₂/30% iPrOH + 0.2%異丙胺) 純化以得出 2 個鏡像異構物。接著將該鏡像異構物進一步在塞式(plug)矽凝膠管柱(0-5% MeOH-DCM)上純化以得出實例 72B: (掌性管柱沖提出的第一個鏡像異構物) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.78 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 1.71 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 9.05 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 1.96, 8.31 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 2.45 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 1.96, 9.05 Hz, 1H), 7.62 - 7.74 (m, 4H), 7.50 (d, *J* = 8.56 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.42 - 6.50 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.79 (br. s., 1H), 4.65 (s, 2H), 3.39 (s, 3H); MS m/e 591.2 [M+H]⁺及實例 72C: (掌性管柱沖提出的第二個鏡像異構物) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.79 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 1.96, 8.07 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 2.45 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 1.96, 9.05 Hz, 1H), 7.62 - 7.74 (m, 4H), 7.50 (d, *J* = 8.56 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.42 - 6.48 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.53 (br. s., 1H), 4.65 (s, 2H), 3.39 (s, 3H); MS m/e 591.2 [M+H]⁺。

實例 73A

3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-6-(羥基(1-甲基-1*H*-咪啶-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2-甲氧基喹啉-4-甲腈



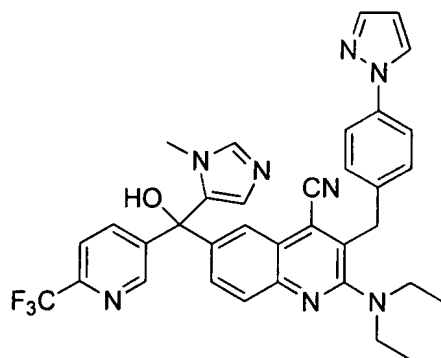
【0348】 使用(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇 (實例 35A 游離鹼) 取代(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基喹啉-6-基)(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇，利用實例 69 中所述之程序 (反應時間 20 小時) 來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.80 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 1.83, 8.19 Hz, 1H), 7.80 - 7.89 (m, 2H), 7.64 - 7.72 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.56 Hz, 2H), 7.47 - 7.53 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.56 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.39 - 6.46 (m, 2H), 4.91 (br. s., 1H), 4.36 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.39 (s, 3H); MS *m/e* 596.0 [M+H]⁺。

【0349】 將實例 73A 以掌性 HPLC (Chiralcel OD, 100% CH₃CN) 純化以得出 2 個鏡像異構物。接著將該鏡像異構物進一步在矽凝膠管柱上 (0-10% MeOH-DCM) 純化。**實例 73B:** (掌性管柱沖提出的第一個鏡像異構物) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.80 (d, *J* = 1.71 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H), 7.93 - 7.99 (m, 1H), 7.82 - 7.90 (m, 2H), 7.66 - 7.74 (m, 2H), 7.57 - 7.64 (m, 2H), 7.52 (dd, *J* = 1.71, 8.56 Hz, 1H), 7.38 - 7.48 (m, 3H), 6.42 - 6.47 (m, 2H), 4.51 (br. s., 1H), 4.37 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.41 (s, 3H); MS *m/e* 596.3 [M+H]⁺。

及實例 73C: (掌性管柱沖提出的第二個鏡像異構物) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.81 (d, $J = 1.47$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 7.91 - 8.00 (m, 1H), 7.82 - 7.91 (m, 2H), 7.70 (dd, $J = 3.30, 5.01$ Hz, 2H), 7.58 - 7.64 (m, 2H), 7.50 - 7.57 (m, 1H), 7.40 - 7.50 (m, 3H), 6.47 - 6.55 (m, 1H), 6.43 - 6.47 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.86 (s, 1H), 3.42 (s, 3H); MS m/e 596.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 74

3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-2-(二乙胺基)-6-(羥基(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)喹啉-4-甲腈



【0350】 在一圓底燒瓶中倒入(3-(4-(1*H*-吡啶-1-基)苄基)-4-氯-2-(二乙胺基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇 (165 mg, 0.255 mmol, 實例 86)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (15.6 mg, 0.133 mmol)、 Pd_2dba_3 (23.4 mg, 0.0255 mmol)、鋅奈米粉 (3.3 mg, 0.051 mmol) 及二環己基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦 (X-Phos, 14.2 mg, 0.0255 mmol)。將該燒瓶抽真空再以氬氣填充(三次循環)。接著加入二甲基乙醯胺(1.0 mL), 將氬氣通過該混合物鼓泡 5 分鐘,

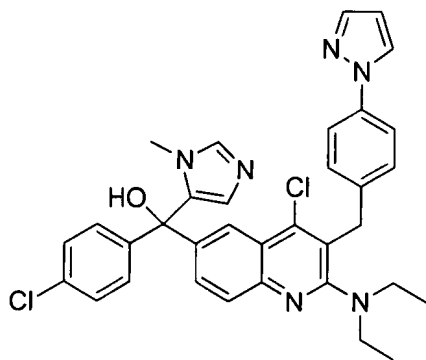
並將該混合物於 120°C 加熱 4 小時。將該混合物冷卻至室溫，用 EtOAc 稀釋並透過矽藻土 Celite® 過濾。將濾液依次用 2 M 的 NH_4OH 水溶液及半飽和的 NaCl 水溶液清洗。將該有機階段乾燥 (Na_2SO_4)，過濾並濃縮。將殘渣以反相 HPLC (30-70% CH_3CN - H_2O , 0.1% TFA) 純化。將產物轉變為游離鹼 (以飽和的 NaHCO_3 水溶液中中和並用 DCM 萃取) 並將有機分萃物濃縮以得出呈黃色固體狀的標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.79 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 1.96, 8.31$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 2.45$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 9.05$ Hz, 1H), 7.63 - 7.70 (m, 2H), 7.56 - 7.63 (m, 2H), 7.47 (dd, $J = 1.96, 8.80$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.56$ Hz, 2H), 6.45 (d, $J = 0.98$ Hz, 1H), 6.42 - 6.44 (m, 1H), 4.87 (br. s., 1H), 4.42 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.33 (q, $J = 6.85$ Hz, 4H), 1.11 (t, $J = 6.97$ Hz, 6H); MS m/e 637.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0351】 將實例 74A 以掌性 HPLC (Chiralcel OD, 80%庚烷, 20% EtOH) 純化以得出 2 個鏡像異構物。接著將該鏡像異構物進一步在矽凝膠管柱 (3-8% MeOH-DCM) 上純化以得出實例 74B: (掌性管柱沖提出的第一個鏡像異構物) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.79 (d, $J = 2.20$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 2.08, 8.19$ Hz, 1H), 7.79 - 7.90 (m, 2H), 7.63 - 7.73 (m, 2H), 7.56 - 7.63 (m, 2H), 7.48 (dd, $J = 2.20, 8.80$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 8.56$ Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.43 - 6.45 (m, 1H), 4.79 (br. s., 1H), 4.43 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.34 (q, $J = 6.85$ Hz, 4H), 1.12 (t, $J = 7.09$ Hz,

6H) ; MS m/e 637.3 $[M+H]^+$ 及實例 74C: (掌性管柱沖提出的第二個鏡像異構物) 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.79 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 1.96, 8.31$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 2.45$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 7.65 - 7.73 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 8.56$ Hz, 2H), 7.48 (dd, $J = 1.96, 8.80$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 - 7.35 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.40 - 6.45 (m, 1H), 4.72 (br. s., 1H), 4.43 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.34 (q, $J = 7.01$ Hz, 4H), 1.12 (t, $J = 6.97$ Hz, 6H) ; MS m/e 637.3 $[M+H]^+$ 。

實例 75A

(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-(二乙胺基)喹啉-6-基)(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇



【0352】 使用(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮(中間物 1: 步驟 b) 取代(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲酮, 利用實例 86 中所述之程序來製備標題化合物。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.07 (d, $J = 2.20$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 1.71$ Hz, 1H), 7.55 - 7.61 (m,

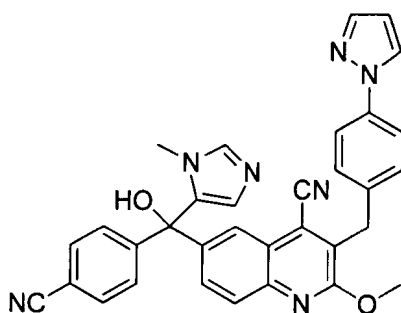
2H), 7.52 (dd, $J = 2.20, 8.80$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29 - 7.35 (m, 4H), 7.24 (d, $J = 8.80$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J = 0.98$ Hz, 1H), 6.41 - 6.46 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.19 - 3.31 (m, 5H), 1.08 (t, $J = 6.97$ Hz, 6H); MS m/e 611.2 $[M+H]^+$ 。

【0353】 將實例 75A 以掌性 HPLC (Chiralpak AD, 50% MeOH, 50% EtOH) 純化以得出 2 個鏡像異構物。第一個洗脫出的鏡像異構物為實例 75B: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.08 (d, $J = 2.20$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.20$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 1.47$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.56$ Hz, 2H), 7.53 (dd, $J = 2.20, 8.80$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 4H), 7.25 (d, $J = 8.80$ Hz, 2H), 6.49 (d, $J = 0.98$ Hz, 1H), 6.41 - 6.47 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.27 (q, $J = 7.01$ Hz, 4H), 3.11 - 3.20 (m, 1H), 1.09 (t, $J = 7.09$ Hz, 6H); MS m/e 611.2 $[M+H]^+$ 而第二個洗脫出的鏡像異構物為實例 75C: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.07 (d, $J = 1.22$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 2.45$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 1.47$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.56$ Hz, 2H), 7.49 - 7.55 (m, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 4H), 7.21 - 7.26 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.39 - 6.46 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.26 (q, $J = 7.01$ Hz, 4H), 1.09 (t, $J = 6.97$ Hz, 6H); MS m/e 611.2 $[M+H]^+$ 。

實例 76A

3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-((4-氰苯基)(羥基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)

甲基)-2-甲氧基喹啉-4-甲腈

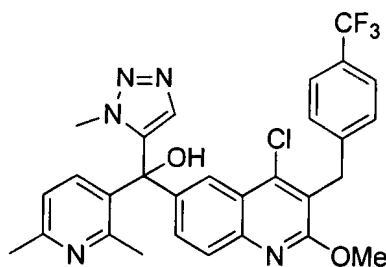


【0354】 在一圓底燒瓶中倒入(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基喹啉-6-基)(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇 (207 mg, 0.363 mmol, 實例 33A)、Zn(CN)₂ (76.7 mg, 0.653 mmol)、Pd₂dba₃ (49.8 mg, 0.0544 mmol)、鋅奈米粉 (7.1 mg, 0.109 mmol) 及二環己基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦 (X-Phos, 35.7 mg, 0.0726 mmol)。將燒瓶抽真空並用氬氣再填充 (三次循環)。接著加入二甲基乙醯胺 (1.9 mL, 通過氬氣鼓泡 30 分鐘來排氣) 並將該混合物於 120°C 加熱 4 小時。將該混合物冷卻至室溫並透過矽藻土 Celite® 過濾, 用 EtOAc 清洗。將濾液依次以 2 M 的 NH₄OH 水溶液、水及飽和的 NaCl 水溶液清洗。將該有機階段乾燥 (Na₂SO₄), 過濾並濃縮。將殘渣以快速管柱層析術 (矽凝膠, 45-60% CH₃CN 於 [於 DCM 中的 2% 濃 NH₄OH 水溶液, 已移除水相]) 純化以得出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.14 (d, *J* = 2.20 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.45 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.47 Hz, 1H), 7.63 - 7.68 (m, 2H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.49 - 7.55 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.56 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.42 - 6.46 (m, 1H), 6.41 (d, *J* =

1.22 Hz, 1H), 4.31 - 4.41 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.37 (s, 3H); MS m/e 552.3 $[M+H]^+$ 。

【0355】 將實例 76A 藉由掌性 HPLC (Chiralpak AD, 80% CO_2 /20% iPrOH + 0.2% 異丙胺) 純化以得出 2 個鏡像異構物。為了將該些鏡像異構物轉變為彼等之琥珀酸鹽，將其溶解於 EtOH 中，加入於 EtOH 中的 1.05 當量的琥珀酸溶液，並濃縮該混合物以得出
實例 76B•琥珀酸：(掌性管柱沖提出的第一個鏡像異構物) 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.43 (d, $J = 2.69$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.56$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.56$ Hz, 2H), 7.69 - 7.73 (m, 2H), 7.64 (dd, $J = 1.96, 8.80$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.31$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.56$ Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.46 - 6.55 (m, 1H), 6.18 (d, $J = 0.98$ Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.38 (s, 4H) (一個甲基信號被水峰掩蓋); MS m/e 552.2 $[M+H]^+$
 及**實例 76C•琥珀酸**：(掌性管柱沖提出的第二個鏡像異構物) 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.43 (d, $J = 2.45$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 1.71$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.56$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.56$ Hz, 2H), 7.69 - 7.73 (m, 2H), 7.64 (dd, $J = 2.08, 8.93$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.56$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.56$ Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.48 - 6.56 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.39 (s, 4H) (一個甲基信號被水峰掩蓋); MS m/e 552.3 $[M+H]^+$ 。

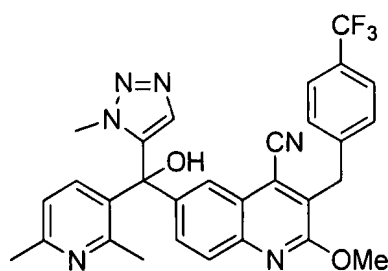
實例 77A：(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(2,6-二甲

基吡啶-3-基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲醇

【0356】 在一含有 1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑 (275 mg, 3.31 mmol, 根據 PCT 國際專利申請案 2008098104 所述製備) 的燒瓶中加入 THF (35 mL) 並將該無色溶液冷卻至 -50°C。接著滴加加入 *n*-丁基鋰 (2.5 M 於己烷中, 1.2 mL, 3.0 mmol), 得出一深紅褐色的粘稠溶液。將該混合物於 -20°C 至 -10°C 之間攪拌 30 分鐘, 接著於 0°C 加入 (4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(2,6-二甲基吡啶-3-基)甲酮 (700 mg, 1.44 mmol 於 4 mL THF 中, 中間物 47: 步驟 f) 的同質 THF 溶液。該反應混合物變成深褐色, 使其逐漸回溫至室溫。將該混合物於室溫下攪拌 60 分鐘, 接著用 NH₄Cl 水溶液終止反應。將水的部份用 EtOAc (3 × 50 mL) 萃取。將合併的有機物以鹽水清洗, 用 MgSO₄ 乾燥, 過濾並濃縮以得出棕色的油狀物。在矽凝膠上層析 (1% MeOH-DCM 增加至 5% MeOH-DCM), 得出呈淺棕色固體狀的產物。MS *m/e* 586.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.13 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 3H), 6.93 (q, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.36 – 4.22 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。利用下面的控制條件, 將外消旋 (4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲

基)苄基)喹啉-6-基)(2,6-二甲基吡啶-3-基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲醇分離成其個別的鏡像異構物: Chiralcel OD, 20 μ M (Diacel), 使用乙醇在 242 nM 偵測以得出第一個沖提出的鏡像異構物**實例 77B**: ^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.09 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 6.95 (q, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); 而第二個洗脫出的鏡像異構物為**實例 77C**: ^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.09 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 6.95 (q, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

實例 78A: 6-((2,6-二甲基吡啶-3-基)(羥基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲基)-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-4-甲腈

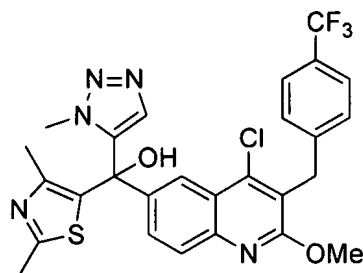


【0357】 將 (4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(2,6-二甲基吡啶-3-基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲醇 (250 mg, 0.44 mmol, **實例 77A**)、氰化鋅 (90 mg, 0.77 mmol)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯 (X-phos, 40 mg, 0.084 mmol)、鋅粉 (8 mg,

0.12 mmol)、三(二亞苺基丙酮)二鈀(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$; 60 mg, 0.066 mmol) 加入至一大型微波小瓶中，接著加入二甲基乙醯胺 (7 mL，用氬氣排氣) 並將該小瓶密封及抽真空。將該混合物在一鋁加熱罩中加熱至 125°C。將該混合物冷卻至 80°C 並透過矽藻土 Celite® 墊過濾，用 EtOAc-MeOH (10:1, v/v) 沖洗並將淺棕色濾液在真空下濃縮以得出棕色油狀物。將粗製物質直接在矽凝膠上層析 (100%DCM 增加至 10%MeOH-DCM)，得出帶有二甲基乙醯胺的產物。將該物質進一步以 RP-HPLC 純化以得出呈白色泡沫狀的標題化合物。MS m/e 559.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.05 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。利用下面的控制條件，將外消旋物質分離成其個別的鏡像異構物：Chiralpack OD，80%庚烷：20%乙醇；波長 220 nm 以得出兩個鏡像異構物。第一個洗脫出的鏡像異構物為實例 78B 而第二個洗脫出的鏡像異構物為實例 78C。

實例 79A

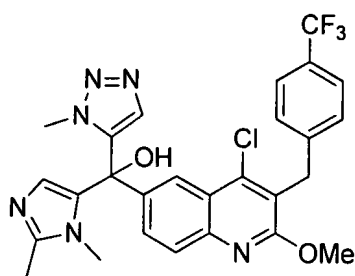
(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苺基)喹啉-6-基)(2,4-二甲基噻唑-5-基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲醇



【0358】 在含有 6-溴-4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉 (500 mg, 116 mmol, 中間物 47:步驟 d) 的燒瓶中於室溫下加入 THF (15 mL), 生成一無色同質的混合物。將該溶液冷卻至 -70°C (仍維持同質) 並接著滴加加入 *n*-丁基鋰 (2.5 M 於己烷中, 0.45 mL, 1.13 mmol)。該溶液的顏色變成深褐色。1 分鐘後, 加入(2,4-二甲基噻唑-5-基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲酮 (275 mg, 1.24 mmol 於 2 mL THF 中, 中間物 48:步驟 b), 該混合物的顏色在 1 分鐘內從深褐色變成淺綠色再變成淺橙色。使該混合物在 45 分鐘的時間內回溫至 0°C , 此時以 NH_4Cl 水溶液終止反應。將該混合物進一步以水稀釋並用 EtOAc (3 $\times$ 45 mL) 萃取。將合併的有機物以鹽水清洗, 用 MgSO_4 乾燥, 過濾並濃縮以得出淺橙色的泡沫。將粗產物在矽凝膠上層析 (一開始使用 10% CH_3CN -甲苯, 接著轉變為 80% CH_3CN -DCM) 以得出呈灰白色固體狀的標題化合物。MS m/e 574.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.14 (d, $J = 2.1\text{ Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.56-7.48 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.21-7.13 (m, 1H), 4.44-4.64 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。利用下面的控制條件, 將實例 79A 分離成其個別的鏡像異構物: Chiralpack OD, 80%庚烷:20%乙醇; 波

長為 242 nM，以得出兩個鏡像異構物。第一個洗脫出的鏡像異構物為**實例 79B**而第二個洗脫出的鏡像異構物為**實例 79C**。

實例 80A：(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(1,2-二甲-1*H*-咪唑-5-基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲醇



程序 A

【0359】 在一含有 1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑 (400 mg, 4.81 mmol, 根據 PCT 國際專利申請案 2008098104 所述製備) 的燒瓶中加入 THF (25 mL) 並將該無色溶液冷卻至 -50°C。接著滴加加入 *n*-BuLi (2.5 M 於己烷中, 1.88 mL), 得出一深紅褐色的溶液。使該混合物在 30 分鐘的時間內逐漸回溫至 -10°C, 接著於 -10°C 加入 (4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(1,2-二甲-1*H*-咪唑-5-基)甲酮 (750 mg, 1.58 mmol, 中間物 49:步驟 b) 於 THF (5 mL) 中的溶液。該反應混合物變成深褐色, 使其逐漸回溫至室溫。將該混合物於室溫下攪拌 60 分鐘, 接著用 NH₄Cl 水溶液終止反應。將水的部份用 EtOAc-THF (約 10:2, v/v) (5 × 50 mL) 萃取。將合併的有機物以鹽水清洗, 用 MgSO₄ 乾燥, 過濾並濃縮以得出褐色的泡沫。在矽凝膠上層析 (5% MeOH-DCM 增加至 10% MeOH), 得出呈黃色固

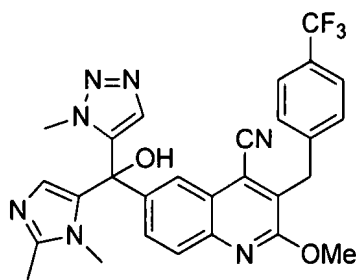
體狀的標題化合物。MS m/e 557.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.33 – 4.19 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。利用下面的控制條件，將外消旋物質分離成其個別的鏡像異構物：Chiralpack OD 管柱；80%庚烷：20%乙醇；波長為 242 nm，以得出兩個鏡像異構物。第一個洗脫出的鏡像異構物為實例 80B 而第二個洗脫出的鏡像異構物為實例 80C。

程序 B

【0360】 將 5-溴-1,2-二甲-1*H*-咪唑 (10.6 g, 60.8 mmol) 於 THF (400 mL) 中的溶液冷卻至 $-77^\circ C$ 。維持溫度為 $< -70^\circ C$ ，在 10 分鐘的時間內加入 $nBuLi$ (27.7 mL, 72.0 mmol, 2.5 M 於己烷中)。10 分鐘後，在 10 分鐘的時間內加入 (4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲酮 (20.0 g, 43.4 mmol, 中間物 63) 於 THF (290 mL) 中的溶液並維持溫度為 $< -60^\circ C$ 。使該反應混合物在 1 小時的時間內回溫至 $0^\circ C$ 並接著用氯化銨水溶液 (500 mL, 13 重量百分比) 終止反應。將所生成的層分離，用鹽水 (400 mL) 清洗有機層。將有機層以 $MgSO_4$ 乾燥、過濾及濃縮。將殘渣置於丙酮 (200 mL) 中並將其攪拌 2 小時。將所生成的懸浮液過濾並用丙酮 (20 mL) 清洗。在 $60^\circ C$ 真空烘箱中乾燥後，得出呈白色固體狀的標題化合物。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.24 (d, $J =$

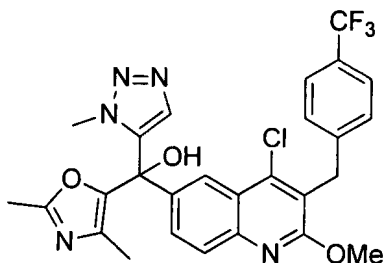
2.2 Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 3H), 7.42 – 7.33 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.32 – 4.22 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); MS m/e 557.1 (M+H)。將(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(1,2-二甲-1*H*-咪唑-5-基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲醇藉由掌性 HPLC [Chiralcel OD, 流動相: 85%庚烷, 15%乙醇] 分解成其組成的鏡像異構物。分解後, 將個別的鏡像異構物自丙酮 (7.5 mL / g) 結晶並在加入庚烷 (15 mL / g) 後藉由過濾分離。第一個洗脫出的鏡像異構物為實例 80B: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.23 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (bs, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); MS m/e 557.1 (M+H)。第二個洗脫出的鏡像異構物為實例 80C: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.19 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.43 – 7.35 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.32 (bs, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); MS m/e 557.1 (M+H)。

實例 81A: 6-((1,2-二甲-1*H*-咪唑-5-基)(羥基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲基)-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-4-甲腈



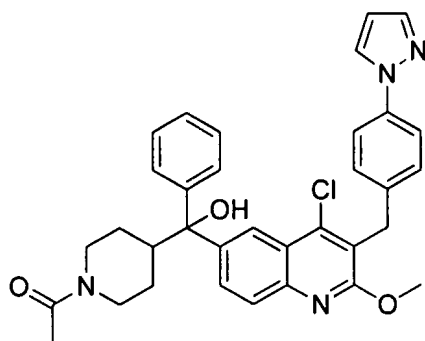
【0361】 將(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(1,2-二甲-1*H*-咪唑-5-基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲醇 (370 mg, 0.66 mmol, 實例 80A)、氰化鋅(147 mg, 1.26 mmol)、X-phos(64.5 mg, 0.14 mmol)、鋅粉(12 mg, 0.19 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (Pd₂(dba)₃, 98 mg, 0.11 mmol) 加入至一大型微波小瓶中，接著加入 DMA (8 mL，用氬氣排氣) 並將該小瓶密封及抽真空。將該混合物在一鋁加熱罩中加熱至 125°C。趁該混合物仍溫熱時將其透過矽藻土 Celite® 墊過濾，用 EtOAc-MeOH (10:1) 沖洗並在真空下濃縮，得出褐色的油狀物。將該粗製物質以 RP-HPLC 純化以得出呈灰白色固體狀的標題化合物。MS *m/e* 548.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.19 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.42 (apparent d, 8.1 Hz, 3H), 7.3-7.4 (m, 1H) 6.41 (s, 1H), 4.41 – 4.26 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)。利用下面的控制條件，將外消旋物質分離成其個別的鏡像異構物：Chiralpak IA SFC 管柱 (5 u)，85% 己烷：15% EtOH (含有 0.2% Et₃N) 以得出兩個鏡像異構物。第一個洗脫出的鏡像異構物為實例 81B 而第二個洗脫出的鏡像異構物為實例 81C。

實例 82：(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(2,4-二甲基噁唑-5-基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲醇



【0362】 在一含有 1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑 (200 mg, 2.41 mmol, 根據 PCT 國際專利申請案 2008098104 所述製備) 的燒瓶中加入 THF (20 mL) 並將該無色溶液冷卻至 -40°C。接著滴加加入 *n*-BuLi (2.5 M 於己烷中, 1.0 mL, 2.5 mmol), 得出一深紅褐色的粘稠溶液。將該混合物於 -30°C 攪拌 35 分鐘, 接著於 -20°C 加入 (4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(2,4-二甲基噁唑-5-基)甲酮 (500 mg, 1.05 mmol, 於 4 mL THF 中, 中間物 51: 步驟 b) 的同質 THF 溶液。該反應混合物變成深褐色, 接著將其置入冰水浴中並使其逐漸回溫至室溫。45 分鐘後, 將該混合物用 NH₄Cl 水溶液終止反應並用 EtOAc : THF (10 : 2) (4 × 50 mL) 萃取。將合併的有機物以鹽水清洗, 用 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並濃縮以得出棕色的油狀物。在矽凝膠上層析 (3% MeOH-DCM 增加至 5% MeOH-DCM) 以得出呈淡琥珀色固體狀的標題化合物。MS *m/e* 558.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 3H), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.03 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.54 (s, 3H)。

實例 83A：1-(4-((3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-甲氧基喹啉-6-基)(羥基)(苯基)甲基)哌啶-1-基)乙酮

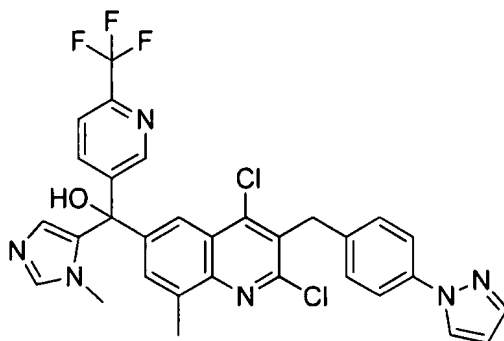


【0363】 將 *n*-BuLi 溶液(2.5 M 於己烷中, 0.208 mL, 0.333 mmol) 透過注射器於 -78°C 滴加加入至 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-4-氯-2-甲氧基喹啉(150 mg, 0.350 mmol, 中間物 16) 於乾 THF (3.5 mL) 中的溶液中。3 分鐘後, 滴加加入 1-(4-苯甲醯基哌啶-1-基)乙酮(80.9 mg, 0.350 mmol, 中間物 52) 於乾 THF (3.5 mL) 中的溶液。使用額外 0.5 mL 的乾 THF 來定量該轉移。將該反應混合物於 -78°C 攪拌 5 分鐘, 將燒瓶置入冰水浴中。30 分鐘後, 加入水 (5 mL)。將該兩相混合物回溫至室溫, 接著分層於水 (25 mL) 及乙酸乙酯 (40 mL) 之間。將層分離。將有機層用硫酸鈉乾燥。將乾燥過的溶液過濾並濃縮濾液。將殘渣以快速管柱層析術 (矽凝膠, 一開始先用 50% 乙酸乙酯-己烷, 漸次轉變為 100% 乙酸乙酯) 純化並接著以反相 HPLC [一開始先用 5% 乙腈-水 (含有 0.05% TFA v/v), 漸次轉變為 5% 水 (含有 0.05% TFA v/v) - 乙腈] 純化以得出呈白色固體狀的標題化合物。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.31–8.25 (m, 1H), 7.85 (d, J =

2.4 Hz, 1H), 7.80–7.72 (m, 1H), 7.71–7.61 (m, 2H), 7.59–7.47 (m, 4H), 7.39–7.29 (m, 4H), 7.27–7.19 (m, 1H), 6.46–6.40 (m, 1H), 4.76–4.62 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.83 (t, $J = 16.3$ Hz, 1H), 3.17–3.00 (m, 1H), 2.83–2.71 (m, 1H), 2.66–2.53 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.75–1.29 (m, 4H)。MS (ESI) : $C_{34}H_{33}ClN_4O_3$ 所計算出的質量為：580.2； m/z 發現為 581.2 $[M+H]^+$ 。將該外消旋物以掌性 HPLC(Chiralpak AD 管柱，250 克，50 mm × 21 cm，乙醇洗提液，每分鐘 80 mL，波長 240 nm) 分離以得出兩個鏡像異構物。第一個洗脫出的鏡像異構物為**實例 83B**： 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.29 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.87–7.82 (m, 1H), 7.79–7.72 (m, 1H), 7.71–7.61 (m, 2H), 7.59–7.48 (m, 4H), 7.38–7.29 (m, 4H), 7.26–7.18 (m, 1H), 6.46–6.39 (m, 1H), 4.75–4.61 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.81 (t, $J = 16.2$ Hz, 1H), 3.14–3.00 (m, 1H), 2.82–2.69 (m, 1H), 2.64–2.51 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.76–1.20 (m, 4H)；MS (ESI) : $C_{34}H_{33}ClN_4O_3$ 所計算出的質量為：580.2； m/z 發現為 581.2 $[M+H]^+$ 而第二個洗脫出的鏡像異構物為**實例 83C**： 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.29 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.79–7.72 (m, 1H), 7.71–7.61 (m, 2H), 7.59–7.48 (m, 4H), 7.38–7.29 (m, 4H), 7.26–7.18 (m, 1H), 6.45–6.40 (m, 1H), 4.75–4.60 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.89–3.75 (m, 1H), 3.15–2.98 (m, 1H), 2.82–2.70 (m, 1H), 2.64–2.49 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.75–1.28 (m, 4H)；MS (ESI) : $C_{34}H_{33}ClN_4O_3$ 所計算出的質量為：580.2； m/z 發現為 581.2 $[M+H]^+$ 。

實例 84

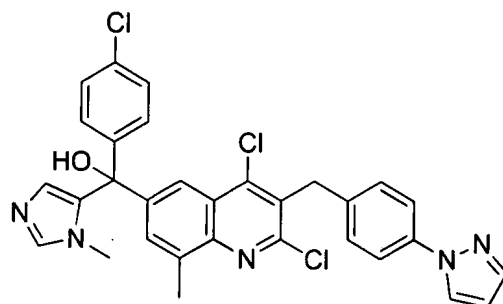
(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-2,4-二氯-8-甲基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇



【0364】 將 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-2,4-二氯-8-甲基喹啉 (393 mg, 0.880 mmol, 中間物 19: 步驟 a) 與 (1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲酮 (224 mg, 0.880 mmol, 中間物 36: 步驟 c) 於排氣的乾 THF (16 mL, THF 係以氮氣排氣 1 小時) 中的混合物冷卻至 -78°C 並在 1.5 分鐘的時間內加入 *n*-BuLi (1.6 M 於己烷中, 0.5 mL, 0.8 mmol)。於 -78°C 持續攪拌 10 分鐘並將該乾冰浴以冰水浴取代。持續攪拌 1 小時, 之後將該反應混合物用飽和的 NH₄Cl 水溶液終止反應。加入 EtOAc 並將層分離, 將水溶液混合物再次用 EtOAc 萃取。將合併的有機萃取物用 MgSO₄ 乾燥, 過濾並在減壓下移除溶劑。利用快速管柱層析術 (5% MeOH 於二氯甲烷中) 純化, 產出實質上純的標題化合物。MS (ESI) 623.2。

實例 85: (3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-2,4-二氯-8-甲基喹啉-6-基)(4-

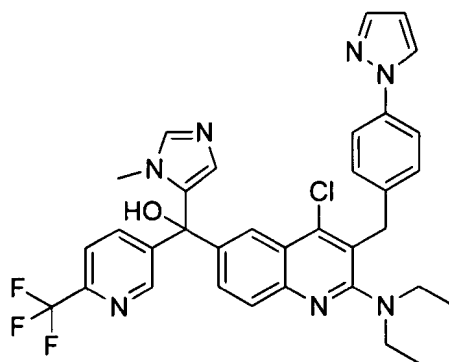
氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇



【0365】 將 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-2,4-二氯-8-甲基喹啉 (393 mg, 0.880 mmol, 中間物 19:步驟 a) 與(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮 (194 mg, 0.880 mmol, 中間物 1:步驟 b) 於排氣的乾 THF (16 mL) 中的混合物冷卻至 -78°C 並在 1.5 分鐘的時間內加入 *n*-BuLi (1.6 M 於己烷中, 0.5 mL, 0.8 mmol)。於 -78°C 持續攪拌 10 分鐘並將該乾冰丙酮浴以冰水浴取代。持續攪拌 1 小時, 將該反應混合物用飽和的 NH₄Cl 水溶液終止反應。加入 EtOAc 並將層分離, 將水溶液混合物再次用 EtOAc 萃取。將合併的有機萃取物用 MgSO₄ 乾燥, 過濾並在減壓下移除溶劑。利用快速管柱層析術 (5% MeOH 於二氯甲烷中) 純化, 產出實質上純的標題化合物。MS (ESI) 588.2。

實例 86

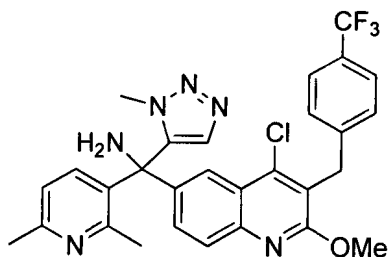
(3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-(二乙胺基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇



【0366】 在一圓底燒瓶中倒入 3-(4-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)-6-溴-4-氯-*N,N*-二乙基喹啉-2-胺 (380 mg, 0.809 mmol, 中間物 46) 及(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲酮 (206 mg, 0.809 mmol, 中間物 36, 步驟 c), 將其抽真空並用氬氣再填充。加入 THF (13.5 mL) 並將該溶液於乾冰丙酮浴中冷卻 10 分鐘。透過注射器滴加加入 *n*-BuLi (1.6 M 於己烷中, 0.506 mL, 0.809 mmol)。將該混合物於-78℃攪拌 30 分鐘, 接著於冰水浴中攪拌 30 分鐘。加入飽和的 NH₄Cl 水溶液終止反應, 用水稀釋並以 EtOAc (3X) 萃取。將該有機階段乾燥 (Na₂SO₄), 過濾並濃縮。將殘渣用快速管柱層析術 (矽凝膠, 50-100% EtOAc-庚烷) 純化以得出呈白色泡沫狀的標題化合物。

實例 87A

(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(2,6-二甲基吡啶-3-基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲胺



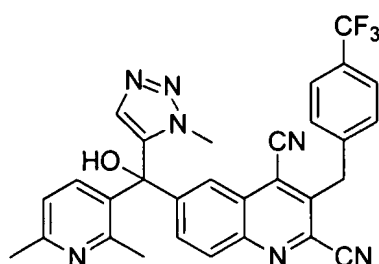
【0367】 將於一密封壓力管中的(S)-(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(2,6-二甲基吡啶-3-基)(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙酸甲酯 (646 mg, 1.06 mmol, 中間物 55) 與氨於 MeOH (3.3 mL, 23 mmol, 7.0 M) 中的混合物於 65°C 加熱 18 小時並在真空中濃縮。將殘渣用快速管柱層析術 (40 g 矽凝膠管柱, 50-100% EtOAc 於庚烷中, 及 5-10% MeOH 於 CH₂Cl₂ 中) 純化以得出呈油狀的標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.09 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.08 Hz, 2H), 7.37 - 7.44 (m, 3H), 7.08 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

【0368】 以掌性 HPLC (Chiralcel OD, 100% MeOH) 純化, 得出兩個純的鏡像異構物。**實例 87B**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.09 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.08 Hz, 2H), 7.37 - 7.44 (m, 3H), 7.07 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.52 (s, 2H), 2.29 (s, 3H); MS *m/e* 567.2 (M+H) 及 **實例 87C**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.08 Hz, 2H), 7.37 - 7.44 (m, 3H), 7.07 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.09

(s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 2.29 (s, 3H) ; MS m/e 567.2 (M+H)。

實例 88A

6-((2,6-二甲基吡啶-3-基)(羥基)(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-2,4-二甲腈



【0369】 將含有 (2,4-二氯-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(2,6-二甲基吡啶-3-基)(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇 (900 mg, 1.57 mmol, 中間物 56)、Pd₂dba₃ (145 mg, 0.160 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦 (X-Phos, 75 mg, 0.16 mmol)、氰化鋅 (98 mg, 0.83 mmol) 及鋅奈米粉 (18 mg, 0.28 mmol) 於 N,N-二甲基乙醯胺 (11 mL) 中的壓力管用氮氣清洗 8 分鐘，接著於 94 °C 加熱 4 小時。使該混合物冷卻至室溫並過濾。將濾液在真空中濃縮，加入 EtOAc 及飽和的 NH₄Cl (水溶液)。將有機層分離並將水層以 EtOAc 萃取。將合併的有機層乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並濃縮。將殘渣以反相 HPLC (水/乙腈/0.1% TFA) 純化以得出標題化合物的 TFA 鹽。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.37 - 8.40 (m, 1H), 8.31 (d, *J* = 9.09 Hz, 1H), 7.80 - 7.88 (m, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 7.66

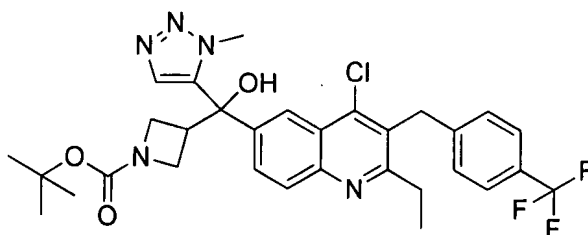
(d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.53 – 7.57 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.65 (s, 3H); MS m/e 554.2 (M+H)。

【0370】 將上述的 TFA 鹽溶解於二氯甲烷中並用飽和的 NaHCO_3 (水溶液) 清洗。以二氯甲烷萃取水層。將合併的有機層乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，濃縮並以掌性 HPLC (Chiralpak OD-H 管柱，80%庚烷/20% EtOH) 純化以得出兩個純的鏡像異構物。

【0371】 實例 88B: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 9.09$ Hz, 1H), 7.58 - 7.68 (m, 3H), 7.52 - 7.58 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 7.58$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.17 (br. s., 1H), 4.67 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); MS m/e 554.1 (M+H) 及實例 88C: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.58 - 7.66 (m, 3H), 7.52 - 7.57 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.96 (br. s., 1H), 4.67 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); MS m/e 554.1 (M+H)。

實例 89

3-((4-氯-2-乙-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(羥基)(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)吡啶-1-羧酸三級丁酯

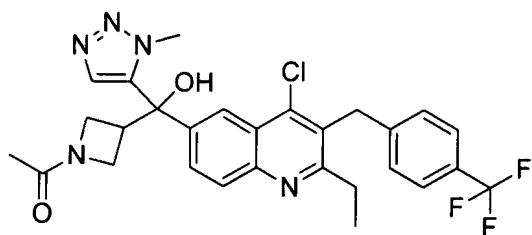


【0372】 將 *n*-BuLi 溶液(2.5 M 於己烷中, 0.746 mL, 1.87 mmol) 於 -78°C 透過注射器滴加加入至 6-溴-4-氯-2-乙-3-(4-(三氟甲基)苄基) 喹啉 (0.800 g, 1.87 mmol, 中間物 58: 步驟 c) 於乾 THF (18 mL) 中的攪拌溶液中。5 分鐘後, 透過注射器滴加加入 3-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-羰基)吡啶-1-羧酸三級丁酯 (0.604 g, 2.27 mmol, 中間物 59: 步驟 b) 於乾 THF (5 mL) 中的溶液。5 分鐘後, 將該燒瓶自冷卻浴中移出並使其回溫。5 分鐘後, 將該燒瓶置入冰水浴中。20 分鐘後, 加入水 (20 mL) 及乙酸乙酯 (100 mL)。將層分離。將有機層用硫酸鈉乾燥並過濾乾燥的溶液。加入矽藻土 (5 g) 至該濾液中並用旋轉蒸發移除溶劑以得出自由流動的粉末。將該粉末裝到矽凝膠管柱上。一開始先用 30% 乙酸乙酯-己烷沖提, 漸次轉變為 80% 乙酸乙酯-己烷, 得出呈黃色固體狀的標題化合物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 2.97 - 2.89 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.33 - 1.28 (m, 3H), 1.71 - 1.63 (m, 1H); MS (ESI): C₃₁H₃₃ClF₃N₅O₃ 所計算出的質量為: 615.2; *m/z* 發現為 616.0 [M+H]⁺。

實例 90A

1-(3-((4-氯-2-乙-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(羥基)(1-甲基

-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲基)吡啶-1-基)乙酮



【0373】 將三氟乙酸（0.442 mL, 5.78 mmol）透過注射器滴加入至 3-((4-氯-2-乙-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(羥基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲基)吡啶-1-羧酸三級丁酯（0.356 g, 0.578 mmol, **實例 89**）於二氯甲烷（2.9 mL）中的冰冷攪拌溶液中。20 分鐘後，將該燒瓶自冷卻浴中移出並使其回溫至室溫。18 小時後，依次加入二氯甲烷（15 mL）及飽和的碳酸氫鈉水溶液（10 mL）。將該兩相混合物攪拌 10 分鐘。將該混合物分層於水（10 mL）及二氯甲烷（10 mL）之間。將層分離。將有機層用硫酸鈉乾燥。將乾燥過的溶液過濾並將濾液濃縮以得出油性殘渣。將該殘渣溶解於二氯甲烷（5.8 mL）中。依次加入三乙胺（0.401 mL, 2.89 mmol）及乙酐（0.218 mL, 2.31 mmol）並將該溶液加熱至 46°C。2 小時後，將該反應物冷卻至室溫。依次加入二氯甲烷（50 mL）及飽和的碳酸氫鈉水溶液。將該兩相混合物攪拌 10 分鐘。將層分離。將有機層用硫酸鈉乾燥並將乾燥過的溶液過濾。加入矽藻土（4 g）至該濾液中並用旋轉蒸發移除溶劑以得出自由流動的粉末。將該粉末裝到矽凝膠管柱上。一開始先用二氯甲烷沖提，漸次轉變為 10% 甲醇-二氯甲烷，得出呈白色固體狀的標題化合物。¹H NMR（500 MHz, CDCl₃，

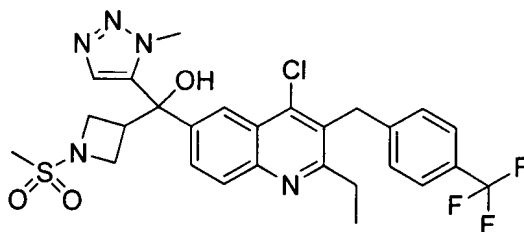
3:1 的醯胺旋轉異構體混合物, *表示次要的旋轉異構體) δ ppm 8.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.39* (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 3H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.48* (s, 1H), 4.56 – 4.46 (m, 2H), 4.43 – 4.36* (m, 1H), 4.36 – 4.31* (m, 1H), 4.26 – 4.19 (m, 1H), 4.19 – 4.13 (m, 1H), 4.07 – 3.99 (m, 1H), 3.81 – 3.62 (m, 4H), 3.61 – 3.46 (m, 1H), 2.97 – 2.90 (m, 2H), 1.81* (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.35 – 1.26 (m, 3H); MS (ESI): $C_{28}H_{27}ClF_3N_5O_2$ 所計算出的質量為: 557.2; m/z 發現為 558.0 $[M+H]^+$ 。

【0374】 將 1-(3-((4-氯-2-乙-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(羥基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲基)吡啶-1-基)乙酮以掌性 SFC [Chiracel OD-H 管柱, 5 μ m, 250 mm $\times$ 20 mm, 流動相: 60% 二氧化碳, 40%乙醇 (含有 0.3%二異丙胺)] 純化以得出兩個鏡像異構物。第一個洗脫出的鏡像異構物為**實例 90B**: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 1.5:1 的醯胺旋轉異構體混合物, *表示次要的旋轉異構體) δ ppm 8.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.37* (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.51* (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.18* (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.66 (s, 1H), 5.22* (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.48* (s, 2H), 4.42 - 4.35* (m, 1H), 4.34 - 4.28* (m, 1H), 4.23 - 4.08 (m, 3H), 4.04 - 3.98* (m, 1H), 3.81 - 3.67 (m, 4H), 3.63 - 3.48 (m, 1H), 2.98 - 2.88 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.76* (s, 3H), 1.34 - 1.26 (m, 3H); MS (ESI):

$C_{28}H_{27}ClF_3N_5O_2$ 所計算出的質量為：557.2； m/z 發現為 558.2 $[M+H]^+$ 而第二個洗脫出的鏡像異構物為**實例 90C**： 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 1.5 : 1 的醯胺旋轉異構體混合物, *表示次要的旋轉異構體) δ ppm 8.42 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.38* (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.03 - 7.98 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.51* (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.18* (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.95 (s, 1H), 5.51* (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.48* (s, 2H), 4.41 - 4.36* (m, 1H), 4.35 - 4.31* (m, 1H), 4.22 - 4.10 (m, 3H), 4.04 - 3.99* (m, 1H), 3.80 - 3.67 (m, 4H), 3.62 - 3.56* (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 2.93 (app p, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.75* (s, 3H), 1.33 - 1.27 (m, 3H) ; MS (ESI) : $C_{28}H_{27}ClF_3N_5O_2$ 所計算出的質量為：557.2； m/z 發現為 558.2 $[M+H]^+$ 。

實例 91A

(4-氯-2-乙-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)(1-(甲磺醯基)吡咁-3-基)甲醇



【0375】 將三氟乙酸 (0.511 mL, 6.67 mmol) 透過注射器滴加入至 3-((4-氯-2-乙-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(經基)(1-甲基

-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲基)吡啶-1-羧酸三級丁酯 (0.411 g, 0.667 mmol, 實例 89) 於二氯甲烷 (3.3 mL) 中的冰冷攪拌溶液中。20 分鐘後，將該燒瓶自冷卻浴中移出並使其回溫至室溫。18 小時後，依次加入二氯甲烷 (15 mL) 及飽和的碳酸氫鈉水溶液 (10 mL)。將該兩相混合物攪拌 10 分鐘。將該混合物分層於水 (10 mL) 及二氯甲烷 (10 mL) 之間。將層分離。將有機層用硫酸鈉乾燥。將乾燥過的溶液過濾並將濾液濃縮以得出灰白色的固體。將該固體溶解於乾二氯甲烷 (6.1 mL) 中。將所生成的溶液於冰水浴中冷卻。依次加入三乙胺 (0.257 mL, 1.85 mmol) 及甲磺醯氯 (0.072 mL, 0.924 mmol)。25 分鐘後，加入二氯甲烷 (50 mL) 及水 (25 mL)。將層分離。以二氯甲烷 (15 mL) 萃取水層。合併有機層並將合併的溶液用硫酸鈉乾燥。將乾燥過的溶液過濾。加入矽藻土 (5 g) 至該濾液中並用旋轉蒸發移除溶劑以得出自由流動的粉末。將該粉末裝到矽凝膠管柱上。一開始先用二氯甲烷沖提，漸次轉變為 7% 甲醇-二氯甲烷，得出呈白色固體狀的不純標題化合物。以 *rp*-HPLC (H₂O/乙腈/TFA) 額外進行純化，接著分層於二氯甲烷與飽和的碳酸氫鈉水溶液之間以中和任何銨鹽，得出呈白色固體狀的標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.25 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.27 – 4.08 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.63 – 3.51 (m, 2H), 2.99 – 2.87 (m, 5H), 1.35 – 1.27 (m,

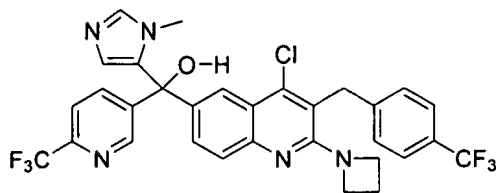
3H) ; MS (ESI) : $C_{27}H_{27}ClF_3N_5O_3S$ 所計算出的質量為 : 593.1 ; m/z 發現為 594.0 $[M+H]^+$ 。

【0376】 將(4-氯-2-乙-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)(1-(甲磺醯基)吡啶-3-基)甲醇以掌性 SFC (Chiralpak AD-H 管柱, 5 μ m, 250 mm $\times$ 20 mm, 流動相 : 75% 二氧化碳, 25% 異丙醇) 純化以得出兩個鏡像異構物。第一個洗脫出的鏡像異構物為**實例 91B** : 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.41 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.28 - 4.22 (m, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.67 - 3.54 (m, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.34 - 1.28 (m, 3H) ; MS (ESI) : $C_{27}H_{27}ClF_3N_5O_3S$ 所計算出的質量為 : 593.1 ; m/z 發現為 594.0 $[M+H]^+$ 而第二個洗脫出的鏡像異構物為**實例 91C** : 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.30 - 4.23 (m, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.69 - 3.55 (m, 3H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.33 - 1.28 (m, 3H) ; MS (ESI) : $C_{27}H_{27}ClF_3N_5O_3S$ 所計算出的質量為 : 593.1 ; m/z 發現為 594.0 $[M+H]^+$ 。

實例 92A

(2-(吡啶-1-基)-4-氯-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪

啞-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇



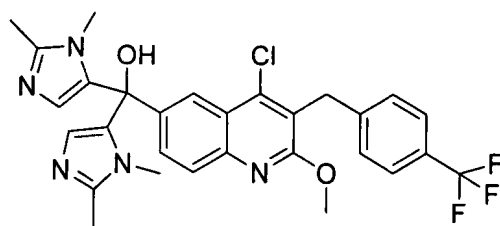
【0377】 在一 75 mL 的密封管中加入(2,4-二氯-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇 (2.50 g, 4.09 mmol, 中間物 60)、吡啶 (0.83 mL, 12.3 mmol) 及二甲基甲醯胺 (30 mL)。將該反應容器密封並於 100℃ 的油浴中加熱。加熱整夜後，將該容器冷卻，將內容物轉移至分液漏斗並以乙酸乙酯稀釋。將該有機階段以飽和的氯化銨水溶液及去離子水萃取。將該有機階段分離，用硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下蒸發至乾燥。在矽凝膠上層析 (二氯甲烷增加至 10% ((2M 氨於甲醇中) 於二氯甲烷中)) 以得出標題化合物。MS (ESI): $C_{31}H_{24}ClF_6N_5O$ 所計算出的質量為：631.16； m/z 發現為 632.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (600 MHz, 氯仿- d) δ 8.81 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.46 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.13 (t, $J = 7.7$ Hz, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H)。

【0378】 將外消旋(2-(吡啶-1-基)-4-氯-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇透過掌性 SFC (固定相：CHIRALPAK AD-H 5 μm 250×20 mm，流動相：

60% CO₂，40%的 MeOH/iPrOH 50/50 v/v 混合物) 純化以得出兩個鏡像異構物：**實例 92B**：MS (ESI)：C₃₁H₂₄ClF₆N₅O 所計算出的質量為：631.16；m/z 發現為 632.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.79 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.24 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H)，及**實例 92C**：MS (ESI)：C₃₁H₂₄ClF₆N₅O 所計算出的質量為：631.16；m/z 發現為 632.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.18 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 3.30 (s, 3H), 2.24 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H)。

實例 93

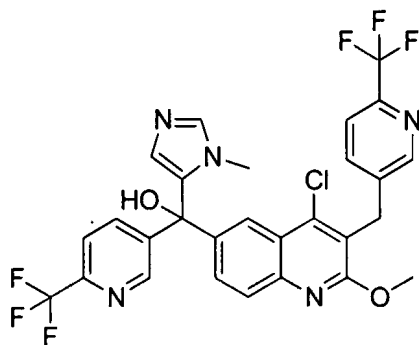
(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)雙(1,2-二甲-1H-咪唑-5-基)甲醇



【0379】 將 $n\text{-BuLi}$ (2.66 M 於己烷中, 0.963 mL, 2.56 mmol) 於約 -70°C 的氬氣下滴加加入至 5-溴-1,2-二甲-1H-咪唑(470 mg, 2.68 mmol) 於 THF (7 mL) 中的攪拌漿體中。額外攪拌 7 分鐘後，於 5 分鐘的時間內在該漿體中滴加加入 4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基) 苄基) 喹啉-6-羧酸甲酯(500 mg, 1.22 mmol, 中間物 64) 於 THF (6 mL) 中的溶液。將該反應物於乾冰/丙酮浴中額外攪拌 10 分鐘，接著自冷浴中移出並攪拌 6 分鐘，接著於冰浴中攪拌 2 分鐘，然後用 5 M 的 NH_4Cl (0.77 mL, 3.85 mmol) 終止反應以得出一橙色溶液。將該反應物乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，濃縮，並將殘渣以矽石快速管柱層析術 (0-10% MeOH/DCM) 純化以得出標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (d, $J = 1.97$ Hz 1H), 7.68 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.37 - 7.44 (m, 3H), 6.19 (s, 2H), 4.90 (br s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.41 (s, 6H), 2.30 (s, 6H); MS m/e 570.2 ($\text{M}+\text{H}$)。

實例 94A

(4-氯-2-甲氧基-3-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)喹啉-6-基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇



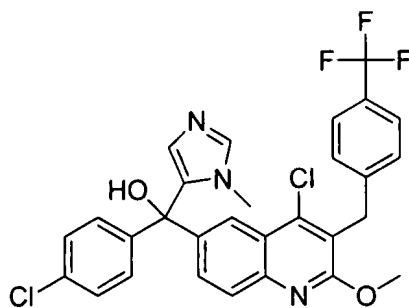
【0380】 將 *n*-BuLi 溶液(2.5 M 於己烷中, 2.75 mL, 6.88 mmol) 透過注射器滴加加入至於乾冰-丙酮浴中的 6-溴-4-氯-2-甲氧基-3-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)喹啉酮 (3.00 g, 6.95 mmol, 中間物 65:步驟 c) 於乾 THF (35 mL) 中的溶液中。1.5 分鐘後, 透過注射器滴加加入 1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲酮 (1.69 g, 6.61 mmol, 中間物 36:步驟 c) 於乾 THF (25 mL) 中的溶液。使用額外 10 mL 的 THF 來完成定量加入。將該反應混合物於乾冰-丙酮浴中攪拌 7 分鐘, 接著將其置入冰水浴中。10 分鐘後, 移除該冰水浴並使該混合物回溫至環境溫度。以飽和的氯化銨水溶液終止反應並將該混合物分層於水及 DCM 之間。將層分離並以 DCM 進一步萃取出水相。將該有機階段乾燥 (Na₂SO₄), 過濾並濃縮至乾燥。將粗產物藉由快速管柱層析術 (矽凝膠, 0-5% MeOH-DCM) 純化以得出標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.88 (ddd, *J* = 8.3, 2.4, 0.9 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 2H), 7.17 – 7.15 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.22 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.32 (s, 3H)。MS *m/e* 608.0 (M+H)。

【0381】 將實例 94A 以掌性 SFC (ChiralPak AD, 75:25 CO₂/乙醇) 純化以得出兩個純的鏡像異構物。第一個洗脫出的鏡像異構物為實例 94B: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.72 – 8.70 (m, 1H), 8.17 – 8.15 (m, 1H), 7.91 – 7.88 (m, 1H), 7.81 (dd,

$J = 8.7, 0.6$ Hz, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.29 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.34 (s, 3H). MS m/e 608.1 (M+H)而第二個洗脫出的鏡像異構物為**實例 94C** : ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.91 - 7.88 (m, 1H), 7.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.35 (s, 3H). MS m/e 608.1 (M+H)。

實例 95

(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇

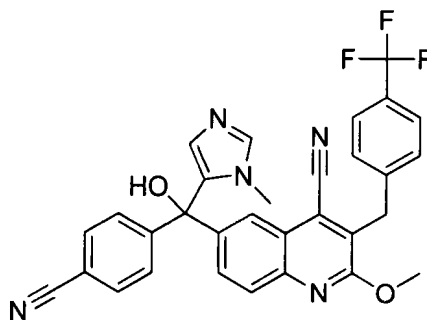


【0382】 將 $n\text{-BuLi}$ 溶液 (2.5 M 於己烷中, 4.6 mL, 11.5 mmol) 透過注射器滴加加入至於乾冰-丙酮浴中的 6-溴-4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉 (5.0 g, 11.6 mmol, 中間物 47:步驟 d) 於乾 THF (58 mL) 中的溶液中。1 分鐘後, 透過注射器滴加加入(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮 (2.6 g, 11.6 mmol, 中間物 1:步驟

b) 於乾 THF (58 mL) 中的溶液。使用額外 10 mL 的 THF 來完成定量加入。將該反應混合物於乾冰-丙酮浴中攪拌 5 分鐘，接著將其置入冰水浴中。10 分鐘後，移除該冰水浴並使該混合物回溫至環境溫度。以飽和的氯化銨水溶液終止反應並將該混合物分層於水及 DCM 之間。將層分離並以 DCM 進一步萃取出水相。將該有機階段乾燥 (Na_2SO_4)，過濾並濃縮。將粗產物藉由快速管柱層析術 (矽凝膠, 0-3% MeOH-DCM) 純化以得出標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.28 - 7.32 (m, 4H), 7.23 - 7.21 (m, 1H), 6.29 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.33 (s, 3H). MS m/e 572.0 ($\text{M}+\text{H}$)。

實例 96

6-((4-氟苯基)(羥基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-4-甲腈



【0383】 將(4-氟-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇 (2.8 g, 4.9 mmol, 實例 95)、氰化

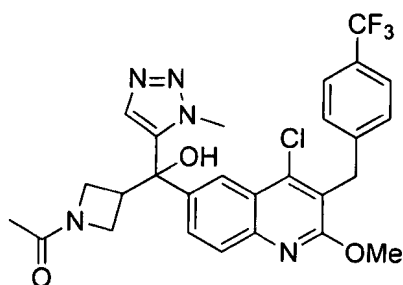
鋅 (1.7 g, 9.9 mmol)、鋅粉 (82.6 mg, 1.3 mmol)、X-Phos (457.8 mg, 1.0 mmol) 及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (457 mg, 0.5 mmol) 倒入一圓底燒瓶中。將該燒瓶抽真空並以氬氣回填。將二甲基乙醯胺 (34 mL) 噴入氬氣並將其加至該混合物中。將氬氣通過該反應混合物鼓泡 1 分鐘，接著將燒瓶密封並置於氬氣正壓下。將該反應混合物於 120°C 攪拌並加熱整夜。使該混合物冷卻至環境溫度，透過矽藻土 Celite® 過濾並用過量的 DCM 沖洗。將濾液以飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗，將層分離並以 DCM 萃取水層。將合併的有機層乾燥 (Na_2SO_4)，過濾並濃縮至乾燥。將粗產物藉由快速管柱層析術 (矽凝膠, 0-5% MeOH-DCM) 純化以得出標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 - 8.15 (m, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 4H), 7.51 - 7.44 (m, 3H), 7.18 - 7.16 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.27 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.33 (s, 3H). MS m/e 554.2 (M+H)。

【0384】 將實例 96A 以掌性 SFC (ChiralPak IC, 60:40 CO_2 /異丙醇 (0.3% 異丙胺)) 純化以得出兩個鏡像異構物。第一個洗脫出的鏡像異構物為實例 96B: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.16 - 8.14 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 2H), 7.56 - 7.52 (m, 4H), 7.50 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 6.34 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.35 (s, 3H). MS m/e 554.2 (M+H) 而第二個洗脫出的鏡像異構物為實例 96C: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H),

7.67 – 7.63 (m, 2H), 7.57 – 7.52 (m, 4H), 7.49 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.35 (s, 3H). MS m/e 554.2 (M+H)。

實例 97A

1-(3-((4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(羥基)(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)吡啶-1-基)乙酮



【0385】 在一含有吡啶-3-基(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇 (140 mg, 0.27 mmol, 中間物 66:步驟 d) 的燒瓶中加入二氯甲烷 (8 mL)，於室溫下得出一懸浮液。加入 Et_3N (0.13 mL, 0.9 mmol)，接著加入乙酐 (0.3 mL, 0.32 mmol)。於室溫下攪拌 4 小時後，加入更多的 Et_3N (200 mL) 以及更多的乙酐 (25 mL) 並將該懸浮液於 35°C 加熱 18 小時。加入 1N NaOH (2 mL) 及水 (5 mL) 來終止反應。將水的部份用二氯甲烷 (3 × 25 mL) 萃取。將合併的有機物用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮。將粗製物質在矽凝膠上層析 (5% MeOH-二氯甲烷) 以得出呈灰白色固體狀的標題化合物 (88 mg)。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3CN ,

外消旋物) δ 8.25 (dd, $J = 14.0, 1.9$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.33 (m, 3H), 5.17 (s, .5H), 5.06 (s, 0.5H), 4.43 - 4.28 (m, 3H), 4.22 - 4.10 (m, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 4H), 3.93 (dd, $J = 9.9, 6.0$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 9.1, 5.6$ Hz, 1H), 3.72 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.65 - 3.48 (m, 5H). MS (ESI) 560.1 $[M+H]^+$ 。

【0386】 將外消旋物質利用 SFC(固定相: CHIRALCEL OJ-H 5 μm 250 $\times$ 20 mm, 流動相: 70% CO_2 , 30% MeOH (0.3% iPrNH_2)) 分解, 產出**實例 97B**: 第一個洗脫出的鏡像異構物及**實例 97C**: 第二個洗脫出的鏡像異構物。

體外生物數據

ThermoFluor®分析

【0387】 ThermoFluor®係一種基於螢光的檢測方法, 其藉由測量配體對蛋白質熱穩定性的效果來估計配體的結合親和力 (Pantoliano, M. W., Patrella, E. C., Kwanoski, J. D., Lobanov, V. S., Myslik, J., Graf, E., Carver, T., Asel, E., Springer, B. A., Lane, P., and Salemme, F. R. (2001) High-density miniaturized thermal shift assays as a general strategy for drug discovery. *J Biomol Screen* 6, 429-40 及 Matulis, D., Kranz, J. K., Salemme, F. R., and Todd, M. J. (2005) Thermodynamic stability of carbonic anhydrase: measurements of binding affinity and stoichiometry using Thermo Fluor. *Biochemistry*

44, 5258-66)。這種方法適用於各種各樣的系統，並且因為定量平衡結合常數 (K_D) 因而在理論闡釋上是嚴密的。

【0388】 在 ThermoFluor®實驗中會隨著溫度的穩步增長監測蛋白質的穩定性，一個平衡的結合配體會造成展開過渡態的中點(T_m) 在較高的溫度發生。這種熔點的轉變係以 ΔT_m 表示，其與配體的濃度和親和力成比例關係。可以用 ΔT_m 值在單一化合物濃度的排名順序或由濃度反應曲線估計出的 K_D 值的排名順序來比較該化合物的效力。

ROR γ t ThermoFluor®分析建構

【0389】 關於在 ThermoFluor®分析中所使用之 ROR γ t 建構，核苷酸序列的編號係基於人類 ROR γ t 轉錄變異體 2 的參考序列，NCBI 登錄號為 NM_001001523.1 (SEQ ID NO:1)。將編碼野生型人類 ROR γ t 配體結合區域 (ROR γ t LBD) 的核苷酸 850-1635 (SEQ ID NO:2) 選殖進 pHIS1 載體，其係一種修改過的 pET *E. coli* 表達載體 (Accelagen, San Diego)，含有一讀框內 (in-frame) 的 N 端 His 標籤以及一在該選殖的插入序列上游的 TurboTEV 蛋白酶切割位點 (ENLYFQG, SEQ ID NO:3)。在 ThermoFluor 分析中所使用之 ROR γ t 建構之胺基酸序列係顯示於 SEQ ID NO:4。

【0390】 使用 Janssen Research and Discovery, L.L.C. 透過收購 3-Dimensional Pharmaceuticals, Inc. 所擁有之儀器進行 ThermoFluor®實驗。使用 1,8-ANS (Invitrogen) 作為螢光染料。將

蛋白質及化合物溶液分注到黑色 384 孔的聚丙烯 PCR 微孔盤 (Abgene) 並以矽油 (1 μ L, Fluka, 型號 DC 200) 覆蓋以防止蒸發。

【0391】 在所有實驗中，以自動機將設有條碼之分析盤裝載於恆溫控制之 PCR 型熱塊上，然後以每分鐘 1°C 的典型升溫率加熱。藉由 UV 光 (Hamamatsu LC6) 連續照射以測量螢光，該 UV 光係經由光纖提供並透過帶通濾波器 (380-400 nm ; $\geq$ 6 OD 截斷) 過濾。整個 384 孔盤之螢光發射係藉由使用 CCD 照相機 (Sensys, Roper Scientific) 測量光強度而偵測，其係經濾光以偵測 500 ± 25 nm，得到所有 384 孔之同時與獨立讀值。在每個溫度收集影像，並隨著溫度紀錄分析盤給定區域內的像素強度總和。參考孔含有 ROR γ t 但不含化合物，該分析的控制條件如下：

0.065 mg/mL ROR γ t

60 μ M 1,8-ANS

100 mM Hepes, pH 7.0

10 mM NaCl

2.5 mM GSH

0.002% Tween-20

【0392】 將計畫化合物分配到預先給藥的母盤中 (Greiner Bio-one)，其中化合物係從 10 mM 的高濃度以 100% DMSO 以 1 : 2 連續稀釋一系列 12 欄 (欄 12 係參考欄，含有 DMSO 但不含化合物)。使用 Hummingbird 毛細管液相處理儀器 (Digilab) 將化合物自動化地直接分配到分析盤中 (1x = 46 nL)。分配完化合物後，加入於緩

衝液中的蛋白質和染料，然後再加入 1 μ L 的矽油，使最終分析體積達到 3 mL。

【0393】 如先前所述來估計結合親和力 (Matulis, D., Kranz, J. K., Salemme, F. R., and Todd, M. J. (2005) Thermodynamic stability of carbonic anhydrase: measurements of binding affinity and stoichiometry using ThermoFluor®. *Biochemistry* 44, 5258-66)，使用下面的蛋白質展開的熱力學參數：

參考 ROR γ t T_m : 47.8°C

$\Delta H_{(T_m)} = 115$ kcal/mol

$\Delta C_{p(T_m)} = 3$ kcal/mol

以細胞為基礎的生物數據

ROR γ t 報導基因分析

【0394】 使用報導基因分析來測試 ROR γ t 調節化合物對 ROR γ t LBD 驅動的轉錄活性的功能活性。將該分析中使用的細胞以兩種構造共轉染。第一種構造為 pBIND-ROR γ t LBD，其含有融合至 GAL4 蛋白之 DNA 結合區域的野生型人類 ROR γ t LBD。第二種構造為 pGL4.31 (Promega 貨號 C935A)，其含有多個在螢火蟲螢光素酶上游的 GAL4 反應 DNA 元件。為了產生背景控制，將細胞同時共轉染兩種構造，但是在第一種構造中，將 ROR γ t LBD 中的 AF2 胺基酸結構從 LYKELF(SEQ ID NO:5)轉變成 LFKELF(SEQ ID NO:6)。該 AF2 的突變已顯示出可預防增感劑結合至 ROR γ t LBD，因而防止螢火蟲螢光素酶的轉錄。該突變的構造稱為 pBIND-ROR γ t-AF2。

【0395】 關於在報導基因分析中所使用之 ROR γ t 建構，核苷酸序列的編號同樣係基於人類 ROR γ t 轉錄變異體 2 的參考序列，NCBI 登錄號為 NM_001001523.1 (SEQ ID NO:1)。關於野生型人類 ROR γ t LBD 的建構，將 pBIND-ROR γ t LBD (即核苷酸 850-1635 (SEQ ID NO:2)，其編碼野生型人類 ROR γ t LBD)選殖進 pBIND 載體(Promega 貨號 E245A)中的 EcoRI 及 NotI 位點。該 pBIND 載體含有 GAL4 DNA 結合區域 (GAL4 DBD) 以及在 SV40 啟動子控制下的海腎螢光素酶基因。海腎螢光素酶的表達係作為轉染效率和細胞存活率的對照。關於背景控制的建構，將 pBIND-ROR γ t-AF2 (ROR γ t LBD 的 AF2 區域)利用 Quik Change II 定點突變系統 (Stratagene 貨號 200519) 突變。編碼帶有突變 AF2 區域的 ROR γ t LBD 序列的核苷酸序列係顯示如 SEQ ID NO:7。帶有突變 AF2 區域的野生型 ROR γ t LBD 及 ROR γ t LBD 的胺基酸序列係分別顯示如 SEQ ID NO:8 及 SEQ ID NO:9。

【0396】 進行報導基因分析，在一 T-75 燒瓶中使用 Fugene 6 (Invitrogen 貨號 E2691) 將 HEK293T 細胞瞬時轉染 5 mg 的 pBIND-ROR γ t LBD 或 pBIND-ROR γ t LBD-AF2 以及 5 μ g pGL4.31 (Promega 貨號 C935A)，DNA：Fugene 6 的比率為 1：6，其中細胞至少匯合 (confluent) 80%。大量轉染二十四小時後，將細胞塗於 96 孔盤中，每孔 50,000 個細胞，培養於含有 5%脂質減少 FCS 及 Pen/Strep 的無酚紅 DMEM 中。塗盤六小時後，將化合物加入細胞並培養 24 小時。移除培養基並將細胞以 50 μ L 1x Glo 裂解緩衝液

(Promega) 溶解。接著加入 Dual Glo 螢光素酶試劑 (每孔 50 μ L) 並在培養十分鐘後在 Envision 上讀取螢火蟲螢光素酶的發光。最後加入 Stop 及 Glo 試劑 (每孔 50 μ L) 並在培養十分鐘後在 Envision 上讀取海腎螢光素酶的發光。為了計算化合物對 ROR γ t 活性的效果, 測定螢火蟲到海腎螢光素酶的比率並相對於化合物濃度來繪製。促效劑化合物會增加 ROR γ t 驅動的螢光素酶表達, 拮抗劑或反相促效劑化合物則會減少螢光素酶表達。

人類 Th17 分析

【0397】 用人類 Th17 分析測試 ROR γ t 調節化合物在 CD4 T 細胞傾向 Th17 細胞分化的控制條件下對 CD4 T 細胞生產 IL-17 的效果。

【0398】 全部的 CD4⁺ T 細胞皆分離自健康捐贈者的周邊血液單核細胞 (PBMC), 分離方法係使用 CD4⁺ T 細胞分離套組 II (Miltenyi Biotec) 並按照製造商的指示。將細胞重新懸浮於添加有 10%胎牛血清、青黴素、鏈黴素、麩胺酸鹽及 b-巰乙醇的 RPMI-1640 培養基中, 並將其加入至 96 孔培養盤中, 使每孔每 100 mL 有 1.5×10^5 個細胞。在每孔中加入於 DMSO 中滴定濃度的 50 mL 化合物, 使最終 DMSO 濃度為 0.2%。培養細胞 1 小時, 接著在每孔中加入 50 mL 的 Th17 細胞分化培養基。在分化培養基中的抗體和細胞介素 (R&D 系統) 的最終濃度為: 3×10^6 /mL 抗 CD3/CD28 球珠 (利用人類 T 細胞活化/擴展套組 (Miltenyi Biotec) 製備)、10 mg/mL 抗 IL4、10

mg/mL 抗 IFN γ 、10 ng/mL IL1 β 、10 ng/mL IL23、50 ng/mL IL6、3 ng/mL TGF β 及 20 U/mL IL2。將細胞培養於 37°C 及 5% CO $_2$ 3 天。收集上清液，使用 MULTI-SPOT®細胞介素盤，按照製造商的指示（Meso Scale Discovery）測量培養液中累積的 IL-17。使用 Sector Imager 6000 讀取培養盤，並從標準曲線外推 IL-17 的濃度。以 GraphPad 測定 IC $_{50}$ 。

表 1

實例編號	ThermoFluor® 分析, Kd μ M	ROR γ t 報導基因分析, IC $_{50}$ μ M	ROR γ t 報導基因分析,抑制百分比@ 6 μ M	人類 Th17 分析, IC $_{50}$ μ M
1	0.018	0.35	72	0.59
2	0.017	0.05	70	ND
3	0.032	>6	30	ND
4	0.0077	~6	46	ND
5	0.011	0.057	117	0.066
6	0.015	~2	96	ND
7	0.04	>6	32	ND
8	0.043	0.068	103	0.079

續表 1

實例編號	ThermoFluor® 分析, Kd μ M	ROR γ t 報導基因分析, IC $_{50}$ μ M	ROR γ t 報導基因分析,抑制百分比@ 6 μ M	人類 Th17 分析, IC $_{50}$ μ M
9	0.00083	0.0065	85	0.085
10	0.099	2.3	77	ND
11	0.075	0.16	104	0.3
12	0.016	~7	77	ND
13	0.031	~1	70	ND
14	0.091	0.56	74	ND
15	0.0043	0.013	104	0.024
16	0.0066	0.038	104	0.054
17	0.31	0.38	96	1.2
18	0.0045	>6	41	ND
19	0.0027	6.6	57	ND
20A	0.0038	0.026	101	0.015

20B	0.0014	0.047	100	0.039
20C	0.0053	0.06	102	0.069
21	0.0061	0.036	103	ND
22	0.0028	0.091	96	0.016
23	0.004	0.014	95	0.15
24	0.75	>6	35	ND
25	0.44	0.33	87	0.38
26	0.22	0.48	85	ND
27	0.085	0.29	97	0.3

續表 1

實例編號	ThermoFluor® 分析, Kd μ M	RORyt 報導基因 分析, IC ₅₀ μ M	RORyt 報導基 因分析,抑制百 分比@ 6 μ M	人類 Th17 分 析, IC ₅₀ μ M
28A	0.053	0.18	100	0.2
28B	1.6	1.1	90	ND
28C	0.0058	0.087	97	0.066
29A	0.0048	0.091	96	ND
29B	0.093	0.13	102	0.19
29C	0.0049	0.081	97	0.09
30	0.0022	0.025	98	0.063
31	0.064	0.19	103	0.28
32	0.033	0.11	103	1.8
33A	0.043	0.19	101	0.14
33B	0.81	0.67, ~4	87	ND
33C	0.02	0.073	99	0.067
34	0.25	0.46	101	1.8
35A	0.008	0.16	97	0.3
35B	0.07	0.17	99	0.074
35C	0.005	0.089	97	0.051
36A	0.04	0.18	98	0.1
36B	0.4	0.74	62	ND
36C	0.011	0.1	101	0.066
37A	0.0078	0.028	100	0.12
37B	0.044	0.16	99	0.11

續表 1

實例編號	ThermoFluor® 分析, Kd μ M	RORyt 報導基因 分析, IC ₅₀ μ M	RORyt 報導基 因分析,抑制百 分比@ 6 μ M	人類 Th17 分 析, IC ₅₀ μ M
37C	0.0035	0.11	102	0.15
38	0.0039	~0.007	93	ND

39	0.021	0.057	97	ND
40	0.02	0.31	90	0.25
41	0.029	0.12	107	0.2
42	0.36	0.18	96	ND
43	0.049	0.059	112	0.089
44	0.015	0.057	96	0.082
45	0.068	0.13	103	0.1
46	0.022	0.052	89	ND
47	0.14	0.17	102	0.18
48	0.01	0.058	100	0.04
49	0.33	1.8	77	ND
50	0.32	>6	71	ND
51	1.1	1.9	98	ND
52	1.9	>6	34	ND
53	0.037	0.046	101	ND
54A	ND	ND	ND	ND
54B	0.84	2	86	ND
54C	0.023	0.098	93	0.057
55A	7.6	1.7	94	ND

續表 1

實例編號	ThermoFluor® 分析, Kd μ M	ROR γ t 報導基因 分析, IC ₅₀ μ M	ROR γ t 報導基 因分析,抑制百 分比@ 6 μ M	人類 Th17 分 析, IC ₅₀ μ M
55B	>81	2.4	85	ND
55C	3.5	3.2	92	ND
56	0.00029	0.012	102	ND
57	0.0084	0.057	100	ND
58A	ND	ND	ND	ND
58B	0.014	0.055	103	0.1
58C	0.27	0.66	109	ND
59A	ND	ND	ND	ND
59B	0.0044	0.14	106	0.098
59C	0.22	0.57	108	ND
60A	0.018	0.069	102	ND
60B	0.033	0.059	107	0.17
60C	0.02	0.046	100	0.16
61	0.005	0.0066, <0.002	91	0.0042
62A	0.0095	0.098	97	ND
62B	0.033	0.13	99	0.1
62C	0.0015	0.12	102	0.064
63A	0.037	0.11	90	ND
63B	0.35	0.77	88	ND
63C	0.0062	0.14	94	0.038
64A	0.063	0.033	99	ND

續表 1

實例編號	ThermoFluor® 分析, Kd μ M	ROR γ t 報導基因 分析, IC ₅₀ μ M	ROR γ t 報導基 因分析,抑制百 分比@ 6 μ M	人類 Th17 分 析, IC ₅₀ μ M
64B	0.45	0.56	101	ND
64C	0.016	0.096, ~0.5	94	0.086
65A	ND	ND	ND	ND
65B	0.14	0.13	101	0.22
65C	0.0042	0.046	100	0.045
66A	ND	ND	ND	ND
66B	0.27	0.42	95	1.1
66C	0.0079	0.029	101	0.04
67A	0.018	0.044	115	ND
67B	0.0063	0.035	101	0.01
67C	0.057	0.12	101	0.1
68A	0.0083	0.21	99	ND
68B	0.0021	~0.05	96	0.01
68C	0.03	0.21	100	0.2
69	0.05	0.17	103	ND
70A	ND	ND	ND	ND
70B	1.1	1	101	ND
70C	16	1.6	85	ND
71A	ND	0.11	97	ND
71B	0.0016	0.011	105	0.011
71C	0.13	0.26	103	0.3

續表 1

實例編號	ThermoFluor® 分析, Kd μ M	ROR γ t 報導基因 分析, IC ₅₀ μ M	ROR γ t 報導基 因分析,抑制百 分比@ 6 μ M	人類 Th17 分 析, IC ₅₀ μ M
72A	ND	ND	ND	ND
72B	0.00071	0.031	99	0.025
72C	0.0071	0.047	100	0.055
73A	ND	ND	ND	ND
73B	0.0045	0.046	97	0.02
73C	0.034	0.31	99	0.13
74A	ND	ND	ND	ND
74B	1.3	0.17	95	0.091
74C	21	0.93	90	ND
75A	ND	ND	ND	ND
75B	8.6	>6	39	ND

75C	0.15	0.18	90	0.14
76A	ND	ND	ND	ND
76B	0.076	0.12	102	ND
76C	0.015	0.045	101	0.033
77A	0.0011	0.032, ~0.008	103	ND
77B	0.32	0.25	98	0.36
77C	0.00014	0.0075, ~0.003	100	0.0021
78A	0.00052	0.011	97	ND
78B	0.12	0.15	94	ND
78C	0.00028	0.0017	99	0.004

續表 1

實例編號	ThermoFluor® 分析, Kd μ M	ROR γ t 報導基因 分析, IC ₅₀ μ M	ROR γ t 報導基 因分析, 抑制百 分比@ 6 μ M	人類 Th17 分 析, IC ₅₀ μ M
79A	ND	ND	ND	ND
79B	0.057	0.038	99	0.052
79C	0.000024	0.0025	94	0.0015
80A	0.00014	0.011	103	ND
80B	0.00011	0.0030, ~0.004	92	0.05
80C	0.000026	0.0048, ~0.08	93	0.002
81A	0.00012	0.0021	104	ND
81B	0.00005	0.0020, ~0.0002	104	0.0022
81C	0.00012	0.0050, ~0.0001	103	0.002
82	0.00063	0.0066	94	ND
83A	0.012	0.039	104	ND
83B	0.0047	0.024, ~0.07	100	0.016
83C	0.077	0.14	103	0.12
84	ND	ND	ND	ND
85	0.085	0.29	97	0.3
86	ND	ND	ND	ND
87A	ND	ND	ND	ND
87B	2.3	0.85	95	ND
87C	0.0013	0.012	99	0.0045

續表 1

實例編號	ThermoFluor® 分析, Kd μ M	ROR γ t 報導基因 分析, IC ₅₀ μ M	ROR γ t 報導基 因分析,抑制百 分比@ 6 μ M	人類 Th17 分 析, IC ₅₀ μ M
88A	ND	ND	ND	ND
88B	0.029	0.14	96	ND
88C	0.00004	0.0088	95	0.0028
89	0.00077	0.021	102	ND
90A	0.00044	0.011	98	ND
90B	0.00056	~0.004	98	0.012
90C	0.00032	0.0054	98	0.0061
91A	0.00025	0.0022	100	ND
91B	0.0061	0.029	97	0.022
91C	0.00023	~0.006	102	0.0025
92A	0.0025	0.029	100	ND
92B	0.012	0.1	96	0.034
92C	0.0014	0.017	97	0.0086
93	0.000017	0.16	87	0.01
94A	0.012	0.069	98	ND
94B	0.098	0.21	96	1.9
94C	0.0065	0.16	95	0.048
95	0.018	0.16	99	ND
96A	0.0019	0.0078	99	ND
96B	0.048	0.16	97	0.05
96C	0.0022	0.018	97	0.0045

續表 1

實例編號	ThermoFluor® 分析, Kd μ M	ROR γ t 報導基因 分析, IC ₅₀ μ M	ROR γ t 報導基 因分析,抑制百 分比@ 6 μ M	人類 Th17 分 析, IC ₅₀ μ M
97A	0.0014	0.0042	100	0.0014
97B	0.0014	0.0059	98	0.0034
97C	0.00064	~0.004	99	0.015

【0399】 表 1 中顯示的所有數據係一個數據點的值或一個以上數據點的平均值。在表格單元格中顯示多個值的情況時，顯示於右邊的帶有如~>或<修飾的值不能被包括在顯示在表格單元格中左邊的值的平均計算中。

ND - 無數據

【0400】 雖然上述說明書教示本發明的理論並提供實例以作說明之用，但應理解本發明之實際運用涵括所有通常之變化、改變及/或修改，上述皆落入於下列申請專利範圍及其均等物之範疇中。

【0401】 本發明引用所有文件均併入本發明參考。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無

【序列表】(請換頁單獨記載)

序列表

<110> Organization

<120> Title of Invention

<130> 申請案編號

<140> 申請號

<141> YYYY-MM-DD

<160> 9

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1

<211> 3054

<212> DNA

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 1

agagagctag gtgcagagct tcaggctgag gcgctgctga gagggcctcg ccccgctctc	60
gccgccagct gcaccccaact cctggaccac cccctgctga gaaggacagg gagccaaggc	120
cggcagagcc aaggctcagt catgagaaca caaattgaag tgatcccttg caaaatctgt	180
ggggacaagt cgtctgggat ccactacggg gttatcacct gtgaggggtg caagggttc	240
ttccgccgga gccagcgctg taacgcggcc tactcctgca cccgtcagca gaactgcccc	300
atcgaccgca ccagccgaaa ccgatgccag cactgccgcc tgcagaaatg cctggcgctg	360
ggcatgtccc gagatgctgt caagttcggc cgcattgtcca agaagcagag ggacagcctg	420
catgcagaag tgcagaaaca gctgcagcag cggcaacagc agcaacagga accagtggtc	480
aagaccctc cagcaggggc ccaaggagca gataccctca cctacacctt ggggctccca	540
gacgggcagc tgcccttggg ctctcgcct gacctgcctg aggtttctgc ctgtccccct	600
ggctcctga aagcctcagg ctctggggcc tcatattcca acaacttggc caaggcagg	660
ctcaatgggg cctcatgcc ccttgaatac agccctgagc ggggcaaggc tgagggcaga	720
gagagcttct atagcacagg cagccagctg acccctgacc gatgtggact tcgttttgag	780
gaacacaggc atcctgggct tggggaactg ggacagggcc cagacagcta cggcagcccc	840
agtttccgca gcacaccgga ggcaccctat gcctccctga cagagataga gcacctggtg	900
cagagcgtct gcaagtccta caggagagaca tgccagctgc ggctggagga cctgctgcgg	960
cagcgtcca acatcttctc ccgggaggaa gtgactggct accagaggaa gtccatgtgg	1020
gagatgtggg aacggtgtgc ccaccacctc accgaggcca ttcagtacgt ggtggagttc	1080

gccaagaggc tctcaggctt tatggagctc tgccagaatg accagattgt gctttctcaa	1140
gcaggagcaa tggaagtggg gctgggttagg atgtgccggg cctacaatgc tgacaaccgc	1200
acggtctttt ttgaaggcaa atacggtggc atggagctgt tccgagcctt gggctgcagc	1260
gagctcatca gctccatctt tgacttctcc cactccctaa gtgccttgca cttttccgag	1320
gatgagattg ccctctacac agcccttggt ctcatcaatg cccatcgccc agggctccaa	1380
gagaaaagga aagtagaaca gctgcagtac aatctggagc tggcctttca tcatcatctc	1440
tgcaagactc atcgccaaag catcctggca aagctgccac ccaaggggaa gcttcggagc	1500
ctgtgtagcc agcatgtgga aaggctgcag atcttccagc acctccaccc catcgtggtc	1560
caagccgctt tccctccact ctacaaggag ctcttcagca ctgaaaccga gtcacctgtg	1620
gggctgtcca agtgacctgg aagagggact ccttgccctc ccctatggcc tgctggccca	1680
cctccctgga ccccgttcca cctcacccct tttcctttcc catgaacctt ggaggggtgg	1740
ccccaccagc tctttggaag tgagcagatg ctgcggctgg ctttctgtca gcaggccggc	1800
ctggcagtgg gacaatcgcc agagggtggg gctggcagaa caccatctcc agcctcagct	1860
ttgacctgtc tcatttccca tattccttca caccagctt ctggaaggca tgggggtggc	1920
gggattttaag gacttctggg ggaccaagac atcctcaaga aaacaggggc atccagggt	1980
ccctggatga atagaatgca attcattcag aagctcagaa gctaagaata agcctttgaa	2040
atacctcatt gcatttccct ttgggcttcg gcttggggag atggatcaag ctgagagact	2100
ggcagtgaga gcccagaagg acctgtataa aatgaatctg gagctttaca ttttctgcct	2160
ctgccttctt cccagctcag caaggaagta tttgggcacc ctacccttta cctgggggtct	2220
aacccaaaat ggatgggatg aggatgagag gctggagata attgttttat gggatttggg	2280
tgtgggacta ggggtacaatg aaggccaaga gcatctcaga catagagtta aaactcaaac	2340
ctcttatgtg cacttttaaag atagacttta ggggtggca caaatctgat cagagacaca	2400
tatccataca caggtgaaac acatacagac tcaacagcaa tcatgcagtt ccagagacac	2460
atgaacctga cacaatctct cttatccttg aggccacagc ttggaggagc ctagaggcct	2520
caggggaaag tcccaatcct gagggaccct cccaaacatt tccatggtgc tccagtccac	2580
tgatcttggg tctggggtga tccaaatacc accccagctc cagctgtctt ctaccactag	2640
aagacccaag agaagcagaa gtcgctcgca ctggtcagtc ggaaggcaag atcagatcct	2700
ggaggacttt cctggcctgc ccgccagccc tgctcttggt gtggagaagg aagcagatgt	2760

gatcacatca ccccgtcatt gggcaccgct gactccagca tggaggacac cagggagcag 2820
ggcctgggcc tgtttcccca gctgtgatct tgcccagaac ctctcttggc ttcataaaca 2880
gctgtgaacc ctccccctgag ggattaacag caatgatggg cagtcgtgga gttggggggg 2940
ttgggggtgg gattgtgtcc tctaagggga cgggttcac tgagtaaaca taaaccccaa 3000
cttgtgccat tctttataaa atgattttta aggcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 3054

<210> 2
<211> 786
<212> DNA
<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 2
agcacaccgg aggcacccta tgcctccctg acagagatag agcacctggg gcagagcgctc 60
tgcaagtccct acagggagac atgccagctg cggctggagg acctgctgcg gcagcgctcc 120
aacatcttct cccgggagga agtgactggc taccagagga agtccatgtg ggagatgtgg 180
gaacggtgtg cccaccacct caccgaggcc attcagtacg tgggtggagtt cgccaagagg 240
ctctcaggct ttatggagct ctgccagaat gaccagattg tgcttctcaa agcaggagca 300
atggaagtgg tgctgggttag gatgtgccgg gcctacaatg ctgacaaccg cacggtcttt 360
tttgaaggca aatacgggtg catggagctg ttccgagcct tgggctgcag cgagctcatc 420
agctccatct ttgacttctc ccactcccta agtgccttgc acttttccga ggatgagatt 480
gccctctaca cagcccttgt tctcatcaat gcccatcggc cagggtcca agagaaaagg 540
aaagtagaac agctgcagta caatctggag ctggcctttc atcatcatct ctgcaagact 600
catcgccaaa gcatcctggc aaagctgcc cccaagggga agcttcggag cctgtgtagc 660
cagcatgtgg aaaggctgca gatcttccag cacctccacc ccatcgtggg ccaagccgct 720
ttccctccac tctacaagga gctcttcagc actgaaaccg agtcacctgt ggggctgtcc 780
aagtga 786

<210> 3
<211> 7
<212> 蛋白質
<213> 人工序列

<220>
<223> TurboTEV 蛋白酶切割位點
<400> 3

Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
1 5

<210> 4
<211> 283
<212> 蛋白質
<213> 人工序列

<220>
<223> Thermofluor 分析中使用之構造

<400> 4

Met Ala His His His His His His Ala Gly Gly Ala Glu Asn Leu Tyr
1 5 10 15

Phe Gln Gly Ala Met Asp Ser Thr Pro Glu Ala Pro Tyr Ala Ser Leu
20 25 30

Thr Glu Ile Glu His Leu Val Gln Ser Val Cys Lys Ser Tyr Arg Glu
35 40 45

Thr Cys Gln Leu Arg Leu Glu Asp Leu Leu Arg Gln Arg Ser Asn Ile
50 55 60

Phe Ser Arg Glu Glu Val Thr Gly Tyr Gln Arg Lys Ser Met Trp Glu
65 70 75 80

Met Trp Glu Arg Cys Ala His His Leu Thr Glu Ala Ile Gln Tyr Val
85 90 95

Val Glu Phe Ala Lys Arg Leu Ser Gly Phe Met Glu Leu Cys Gln Asn
100 105 110

Asp Gln Ile Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Met Glu Val Val Leu Val
115 120 125

Arg Met Cys Arg Ala Tyr Asn Ala Asp Asn Arg Thr Val Phe Phe Glu
130 135 140

Gly Lys Tyr Gly Gly Met Glu Leu Phe Arg Ala Leu Gly Cys Ser Glu
145 150 155 160

Leu Ile Ser Ser Ile Phe Asp Phe Ser His Ser Leu Ser Ala Leu His
165 170 175

Phe Ser Glu Asp Glu Ile Ala Leu Tyr Thr Ala Leu Val Leu Ile Asn
180 185 190

Ala His Arg Pro Gly Leu Gln Glu Lys Arg Lys Val Glu Gln Leu Gln
195 200 205

Tyr Asn Leu Glu Leu Ala Phe His His His Leu Cys Lys Thr His Arg
210 215 220

Gln Ser Ile Leu Ala Lys Leu Pro Pro Lys Gly Lys Leu Arg Ser Leu
225 230 235 240

Cys Ser Gln His Val Glu Arg Leu Gln Ile Phe Gln His Leu His Pro
245 250 255

Ile Val Val Gln Ala Ala Phe Pro Pro Leu Tyr Lys Glu Leu Phe Ser
260 265 270

Thr Glu Thr Glu Ser Pro Val Gly Leu Ser Lys
275 280

- <210> 5
- <211> 6
- <212> 蛋白質
- <213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 5

Leu Tyr Lys Glu Leu Phe
1 5

- <210> 6
- <211> 6
- <212> 蛋白質
- <213> 人工序列

<220>
<223> 突變的 AF2 區域

<400> 6

Leu Phe Lys Glu Leu Phe
1 5

<210> 7

<211> 786
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有突變 AF2 區域的 LBD

<400> 7
agcacaccgg aggcacccta tgcctccctg acagagatag agcacctggt gcagagcgtc 60
tgcaagtcct acagggagac atgccagctg cggctggagg acctgctgcg gcagcgctcc 120
aacatcttct cccgggagga agtgactggc taccagagga agtccatgtg ggagatgtgg 180
gaacggtgtg cccaccacct caccgaggcc attcagtacg tggaggagtt cgccaagagg 240
ctctcaggct ttatggagct ctgccagaat gaccagattg tgcttctcaa agcaggagca 300
atggaagtgg tgctggttag gatgtgccgg gcctacaatg ctgacaaccg cacggtcttt 360
tttgaaggca aatacggtag catggagctg ttccgagcct tgggctgcag cgagctcatc 420
agctccatct ttgacttctc ccactcccta agtgccttgc acttttccga ggatgagatt 480
gccctctaca cagcccttgt tctcatcaat gcccatcggc cagggctcca agagaaaagg 540
aaagtagaac agctgcagta caatctggag ctggcctttc atcatcatct ctgcaagact 600
catcgccaaa gcacacctggc aaagctgcc aaccaagggga agcttcggag cctgtgtagc 660
cagcatgtgg aaaggctgca gatcttccag cacctccacc ccatcgtggt ccaagccgct 720
ttccctccac tcttcaagga gctcttcagc actgaaaccg agtcacctgt ggggctgtcc 780
aagtga 786

<210> 8
<211> 261
<212> 蛋白質
<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 8

Ser Thr Pro Glu Ala Pro Tyr Ala Ser Leu Thr Glu Ile Glu His Leu
1 5 10 15
Val Gln Ser Val Cys Lys Ser Tyr Arg Glu Thr Cys Gln Leu Arg Leu
20 25 30
Glu Asp Leu Leu Arg Gln Arg Ser Asn Ile Phe Ser Arg Glu Glu Val
35 40 45

Thr Gly Tyr Gln Arg Lys Ser Met Trp Glu Met Trp Glu Arg Cys Ala
50 55 60

His His Leu Thr Glu Ala Ile Gln Tyr Val Val Glu Phe Ala Lys Arg
65 70 75 80

Leu Ser Gly Phe Met Glu Leu Cys Gln Asn Asp Gln Ile Val Leu Leu
85 90 95

Lys Ala Gly Ala Met Glu Val Val Leu Val Arg Met Cys Arg Ala Tyr
100 105 110

Asn Ala Asp Asn Arg Thr Val Phe Phe Glu Gly Lys Tyr Gly Gly Met
115 120 125

Glu Leu Phe Arg Ala Leu Gly Cys Ser Glu Leu Ile Ser Ser Ile Phe
130 135 140

Asp Phe Ser His Ser Leu Ser Ala Leu His Phe Ser Glu Asp Glu Ile
145 150 155 160

Ala Leu Tyr Thr Ala Leu Val Leu Ile Asn Ala His Arg Pro Gly Leu
165 170 175

Gln Glu Lys Arg Lys Val Glu Gln Leu Gln Tyr Asn Leu Glu Leu Ala
180 185 190

Phe His His His Leu Cys Lys Thr His Arg Gln Ser Ile Leu Ala Lys
195 200 205

Leu Pro Pro Lys Gly Lys Leu Arg Ser Leu Cys Ser Gln His Val Glu
210 215 220

Arg Leu Gln Ile Phe Gln His Leu His Pro Ile Val Val Gln Ala Ala
225 230 235 240

Phe Pro Pro Leu Tyr Lys Glu Leu Phe Ser Thr Glu Thr Glu Ser Pro
245 250 255

Val Gly Leu Ser Lys
260

<210> 9

<211> 261
 <212> 蛋白質
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 具有突變 AF2 區域的 LBD

<400> 9

Ser Thr Pro Glu Ala Pro Tyr Ala Ser Leu Thr Glu Ile Glu His Leu
 1 5 10 15

Val Gln Ser Val Cys Lys Ser Tyr Arg Glu Thr Cys Gln Leu Arg Leu
 20 25 30

Glu Asp Leu Leu Arg Gln Arg Ser Asn Ile Phe Ser Arg Glu Glu Val
 35 40 45

Thr Gly Tyr Gln Arg Lys Ser Met Trp Glu Met Trp Glu Arg Cys Ala
 50 55 60

His His Leu Thr Glu Ala Ile Gln Tyr Val Val Glu Phe Ala Lys Arg
 65 70 75 80

Leu Ser Gly Phe Met Glu Leu Cys Gln Asn Asp Gln Ile Val Leu Leu
 85 90 95

Lys Ala Gly Ala Met Glu Val Val Leu Val Arg Met Cys Arg Ala Tyr
 100 105 110

Asn Ala Asp Asn Arg Thr Val Phe Phe Glu Gly Lys Tyr Gly Gly Met
 115 120 125

Glu Leu Phe Arg Ala Leu Gly Cys Ser Glu Leu Ile Ser Ser Ile Phe
 130 135 140

Asp Phe Ser His Ser Leu Ser Ala Leu His Phe Ser Glu Asp Glu Ile
 145 150 155 160

Ala Leu Tyr Thr Ala Leu Val Leu Ile Asn Ala His Arg Pro Gly Leu
 165 170 175

Gln Glu Lys Arg Lys Val Glu Gln Leu Gln Tyr Asn Leu Glu Leu Ala
 180 185 190

Phe His His His Leu Cys Lys Thr His Arg Gln Ser Ile Leu Ala Lys
195 200 205

Leu Pro Pro Lys Gly Lys Leu Arg Ser Leu Cys Ser Gln His Val Glu
210 215 220

Arg Leu Gln Ile Phe Gln His Leu His Pro Ile Val Val Gln Ala Ala
225 230 235 240

Phe Pro Pro Leu Phe Lys Glu Leu Phe Ser Thr Glu Thr Glu Ser Pro
245 250 255

Val Gly Leu Ser Lys
260

發明摘要

※ 申請案號：102137062

※ 申請日：102/10/15

※IPC 分類：

C07D 401/10 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

【發明名稱】

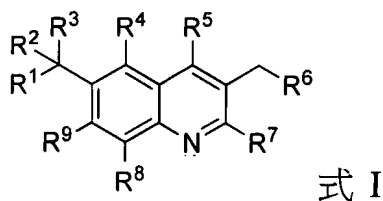
ROR γ t之亞甲基聯結的喹啉基調節劑

METHYLENE LINKED QUINOLINYL MODULATORS OF

ROR γ t

【中文】

本發明包含式 I 化合物



其中：

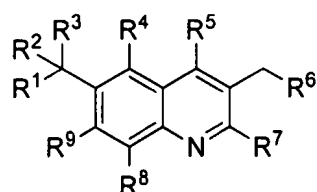
R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸及 R⁹ 係在說明書中定義。

本發明亦包含一種治療或改善一症候群、病症或疾病之方法，其中該症候群、病症或疾病係類風濕性關節炎或牛皮癬。

本發明亦包含一種藉由投予一治療有效量之至少一如申請專利範圍第 1 項之化合物來調節哺乳動物體內 ROR γ t 活性的方法。

【英文】

The present invention comprises compounds of Formula I.



Formula I

wherein:

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, and R⁹ are defined in the specification.

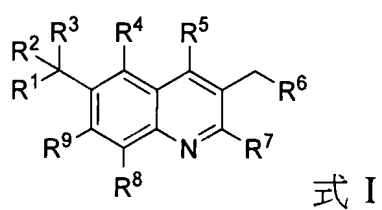
The invention also comprises a method of treating or ameliorating a syndrome, disorder or disease, wherein said syndrome, disorder or disease is rheumatoid arthritis or psoriasis. The invention also comprises a method of modulating ROR γ t activity in a mammal by administration of a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 1.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

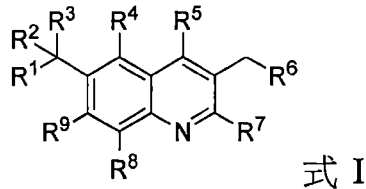
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



式 I

申請專利範圍

1. 一種式 I 化合物，其中：



R^1 係吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、吡啶基、吡啶基 N-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、哌啶基、喹啉基、吡啶基、苯并噻唑基、吡唑基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、呋喃基、苯基、噁唑基、異噁唑基、苯硫基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、吡啶基、噻二唑基、噁二唑基或喹啉基；其中該吡啶基、吡啶基 N-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、哌啶基、喹啉基、吡啶基、苯并噻唑基、吡唑基、咪唑基、苯基、苯硫基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、吡啶基、喹啉基及吡唑基係選擇性地經 $C(O)C_{(1-4)}$ 烷基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHC_{(1-2)}$ 烷基、 $C(O)N(C_{(1-2)}\text{烷基})_2$ 、 $NHC(O)C_{(1-4)}$ 烷基、 $NHSO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 CH_2CF_3 、Cl、F、-CN、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 $N(C_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 、 $-(CH_2)_3OCH_3$ 、 $SC_{(1-4)}$ 烷基、OH、 CO_2H 、 $CO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 $C(O)CF_3$ 、 SO_2CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $SO_2NHC_{(1-2)}$ 烷基、 $SO_2N(C_{(1-2)}\text{烷基})_2$ 、 $C(O)NHSO_2CH_3$ 或 OCH_2OCH_3 取代；並選擇性地經至多兩個獨立選自由 Cl、 $C_{(1-2)}$ 烷基、 SCH_3 、 $OC_{(1-2)}$ 烷基、 CF_3 、-CN 及 F 所組成群組之額外取代基取代；且其中該三唑基、噁唑

基、異噁唑基、吡咯基及噻唑基係選擇性地經至多兩個獨立選自由 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{OC}_{(1-2)}$ 烷基、 $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$ 、 SCH_3 、 CF_3 、 F 、 Cl 及 $\text{C}_{(1-2)}$ 烷基所組成群組之取代基取代；且該噻二唑基及噁二唑基係選擇性地經 $\text{C}_{(1-2)}$ 烷基取代；且該吡啶基、吡啶基-N-氧化物、嘧啶基、噻嗪基及吡嗪基係選擇性地經至多三個獨立選自由 $\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{(1-2)}$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{(1-2)}\text{烷基})_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{NHSO}_2\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、 SO_2CF_3 、 $\text{SO}_2\text{NHC}_{(1-2)}$ 烷基、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{(1-2)}\text{烷基})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 、 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基、 $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$ 、 $\text{SC}_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 F 、 Cl 及 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基所組成群組之額外取代基取代；

R^2 係三唑基、吡啶基、吡啶基-N-氧化物、吡唑基、嘧啶基、噁唑基、異噁唑基、吡啶-3-基、N-乙醯基吡啶-3-基、N-甲磺醯基吡啶-3-基、N-Boc-吡啶-3-基、N-乙醯基嘧啶基、1-H-嘧啶基、N-Boc-嘧啶基、N- $\text{C}_{(1-3)}$ 烷基嘧啶基、噻唑基、噻嗪基、吡嗪基、1-(3-甲氧基丙基)-咪唑基、噻二唑基、噁二唑基或咪唑基；其中該咪唑基係選擇性地經至多三個獨立選自由 $\text{C}_{(1-2)}$ 烷基、 SCH_3 、 $\text{OC}_{(1-2)}$ 烷基、 CF_3 、 $-\text{CN}$ 、 F 及 Cl 所組成群組之額外取代基取代；且該吡啶基、吡啶基-N-氧化物、嘧啶基、噻嗪基及吡嗪基係選擇性地經至多三個獨立選自由 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{OC}_{(1-2)}$ 烷基、 $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$ 、 SCH_3 、 CF_3 、 F 、 Cl 或 $\text{C}_{(1-2)}$ 烷基所組成群組之額外取代基取代；且該三唑基、噻唑基、噁唑基及異噁唑基係選擇性地經至多兩個獨立選自由 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{OC}_{(1-2)}$

烷基、 $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$ 、 SCH_3 、 CF_3 、 F 、 Cl 及 $\text{C}_{(1-2)}$ 烷基所組成群組之取代基取代；且該噻二唑基及噁二唑基係選擇性地經 $\text{C}_{(1-2)}$ 烷基取代；且該吡唑基係選擇性地經至多三個 CH_3 基團取代；

R^3 係 H 、 OH 、 OCH_3 或 NH_2 ；

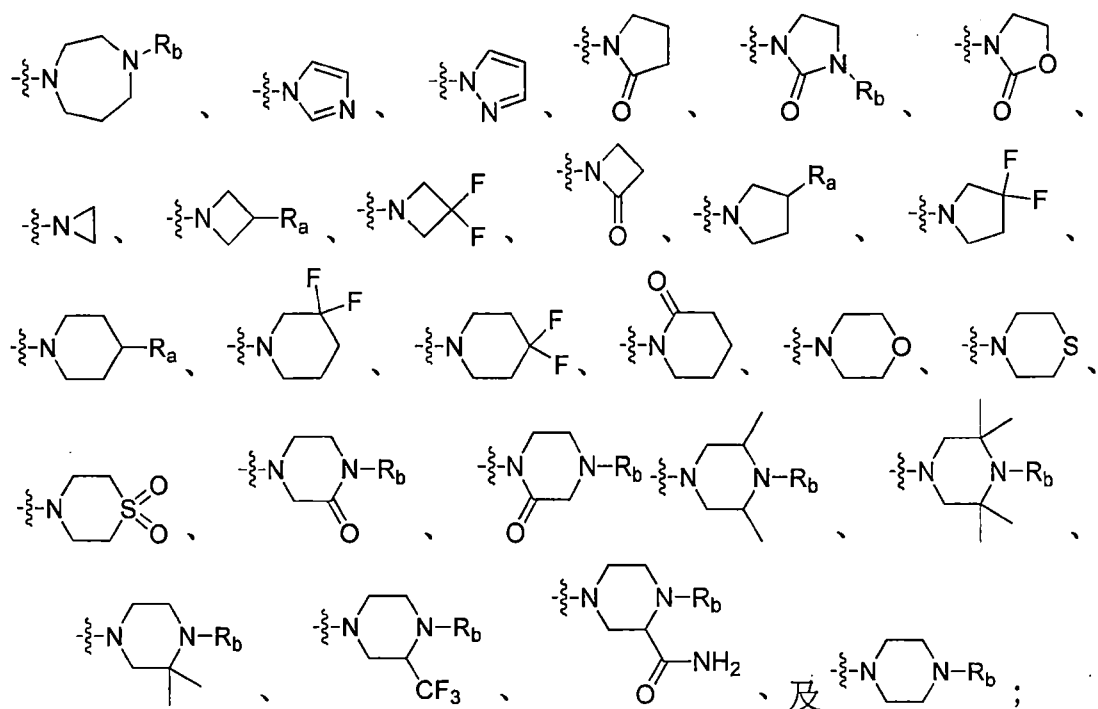
R^4 為 H 或 F ；

R^5 係 H 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 CF_3 、 $\text{SC}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基、 OH 、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{(1-4)}\text{烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 、或 4-脛哌啶基；

R^6 係苯基、吡啶基、苯并噻吩基、苯硫基、嘧啶基、噻嗪基或吡嗪基；其中該嘧啶基、噻嗪基或吡嗪基係選擇性地經 Cl 、 F 、 CH_3 、 SCH_3 、 $\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基、 $-\text{CN}$ 、 CONH_2 、 SO_2NH_2 或 SO_2CH_3 取代；且其中該苯基或該吡啶基係選擇性地經 OCF_3 、 $\text{SO}_2\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、吡唑基、三唑基、咪唑基、四唑基、噁唑基、噻唑基、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{C}_{(3-4)}$ 環烷基、 $\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHCH_3 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 CONH_2 、 CONHCH_3 、 $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 Cl 、 F 、 $-\text{CN}$ 、 CO_2H 、 OH 、 CH_2OH 、 $\text{NHCOC}_{(1-2)}$ 烷基、 $\text{COC}_{(1-2)}$ 烷基、 SCH_3 、 $\text{CO}_2\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 NH_2 、 $\text{NHC}_{(1-2)}$ 烷基或 OCH_2CF_3 取代至多兩次；其中各個選擇性地取代基的選擇係獨立的；且其中該吡唑基、三唑基、咪唑基、四唑基、噁唑基及噻唑基係選擇性地經 CH_3 取代；

R^7 係 H 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 SCH_3 、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 NA^1A^2 、 $\text{CH}_2\text{OC}_{(2-3)}$ 烷基、 NA^1A^2 、 NA^1A^2 、 $\text{C}(\text{O})\text{NA}^1\text{A}^2$ 、 $\text{CH}_2\text{NHC}_{(2-3)}$ 烷

A² 係 H、C₍₁₋₄₎烷基、C₍₁₋₄₎烷基 OC₍₁₋₄₎烷基、C₍₁₋₄₎烷基 OH、C(O)C₍₁₋₄₎烷基或 OC₍₁₋₄₎烷基；或 A¹ 及 A² 可與彼等相連接之氮一起形成一環，該環選自由以下所組成之群組：



4

R_b 係 H 、 $CO_2C(CH_3)_3$ 、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $C(O)C_{(1-4)}$ 烷基、 $SO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 $CH_2CH_2CF_3$ 、 CH_2CF_3 、 CH_2 -環丙基、苯基、 CH_2 -苯基或 $C_{(3-6)}$ 環烷基；

R^8 係 H 、 $C_{(1-3)}$ 烷基、 $OC_{(1-3)}$ 烷基、 CF_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $-CN$ 或 F ；

R^9 係 H 或 F ；

及其醫藥上可接受之鹽類；

前提是申請專利範圍中不包括(4-氯-2-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)苄基)喹啉-6-基)雙(1,2,5-三甲-1H-咪唑-4-基)甲醇、 N -(2-((3-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-6-((4-氯苯基)(羥基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-4-羥基喹啉-2-基)氧)乙基)乙醯胺及(3-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-4-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-6-基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

R^1 係吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、吡啶基、吡啶基 N -氧化物、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、哌啶基、四氫哌喃基、苯基、噁唑基、異噁唑基、苯硫基、苯并噁唑基或喹啉基；其中該哌啶基、咪唑基、苯基、苯硫基、苯并噁唑基、吡唑基、吡啶基、吡啶基 N -氧化物、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基或喹啉基係選擇性地經 $C(O)C_{(1-4)}$ 烷基、 $C(O)NH_2$ 、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 Cl 、 F 、 $-CN$ 、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 $N(C_{(1-4)}烷基)_2$ 、 $-(CH_2)_3OCH_3$ 、 $SC_{(1-4)}$ 烷基、 OH 、 CO_2H 、 $CO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 或 OCH_2OCH_3 取代；並選擇性地經至多兩個獨立選自由 Cl 、 $C_{(1-2)}$ 烷基、 SCH_3 、

OC₍₁₋₂₎烷基、CF₃、-CN 及 F 所組成群組之額外取代基取代；且其中該三唑基、噁唑基、異噁唑基、吡咯基及噻唑基係選擇性地經至多兩個獨立選自由 SO₂CH₃、SO₂NH₂、C(O)NH₂、-CN、OC₍₁₋₂₎烷基、(CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃、SCH₃、CF₃、F、Cl 及 C₍₁₋₂₎烷基所組成群組之取代基取代；且該吡啶基及吡啶基-N-氧化物係選擇性地經至多三個獨立選自由 SO₂CH₃、SO₂NH₂、C(O)NH₂、-CN、OC₍₁₋₄₎烷基、(CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃、SC₍₁₋₄₎烷基、CF₃、F、Cl 及 C₍₁₋₄₎烷基所組成群組之額外取代基取代；

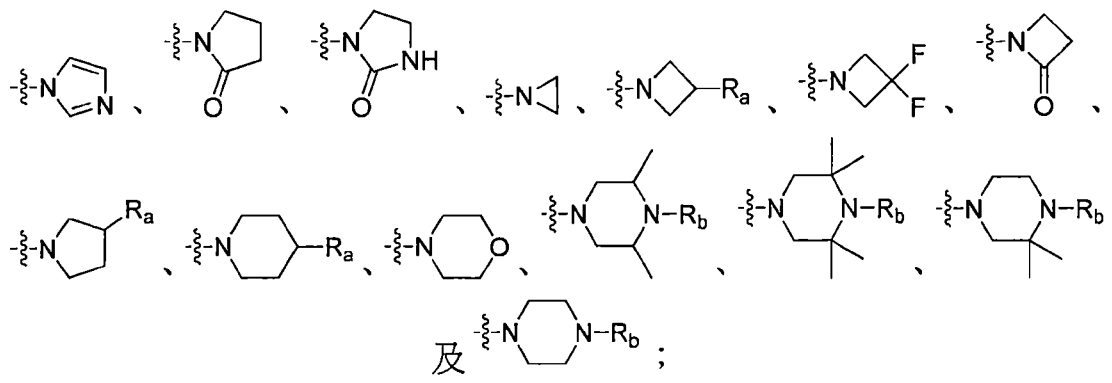
R² 係 1-甲基三唑基、吡啶基、吡啶基-N-氧化物、1-甲基吡唑基、嘧啶基、噁唑基、異噁唑基、N-乙醯基吡啶-3-基、N-甲磺醯基吡啶-3-基、N-Boc-吡啶-3-基、N-乙醯基哌啶基、1-H-哌啶基、N-Boc-哌啶基、N-C₍₁₋₃₎烷基哌啶基、噻唑基、噻嗪基、吡嗪基、1-(3-甲氧基丙基)-咪唑基或 1-C₍₁₋₂₎烷基咪唑基；其中該 1-C₍₁₋₂₎烷基咪唑基係選擇性地經至多兩個獨立選自由 C₍₁₋₂₎烷基、SCH₃、OC₍₁₋₂₎烷基、CF₃、-CN、F 及 Cl 所組成群組之額外取代基取代；且該吡啶基及吡啶基-N-氧化物係選擇性地經至多三個獨立選自由 SO₂CH₃、SO₂NH₂、C(O)NH₂、-CN、OC₍₁₋₂₎烷基、(CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃、SCH₃、CF₃、F、Cl 及 C₍₁₋₂₎烷基所組成群組之額外取代基取代；且該噻唑基、噁唑基及異噁唑基係選擇性地經至多兩個獨立選自由 SO₂CH₃、SO₂NH₂、C(O)NH₂、-CN、OC₍₁₋₂₎烷基、(CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃、SCH₃、CF₃、F、Cl 及 C₍₁₋₂₎烷基所組成群組之取代基取代；且該 1-甲基吡唑基係選擇性地經至多兩個額外的 CH₃ 基團取代；

R^6 係苯基、吡啶基、苯并噻吩基、苯硫基、嘧啶基、噻嗪基或吡嗪基；其中該苯基或該吡啶基係選擇性地經 OCF_3 、 $SO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、吡唑基、三唑基、咪唑基、四唑基、噁唑基、噻唑基、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $C_{(3-4)}$ 環烷基、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 $N(CH_3)_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHCH_3 、 $SO_2N(CH_3)_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHCH_3$ 、 $CON(CH_3)_2$ 、 Cl 、 F 、 $-CN$ 、 CO_2H 、 OH 、 CH_2OH 、 $NHCOC_{(1-2)}$ 烷基、 $COC_{(1-2)}$ 烷基或 SCH_3 取代；

R^7 係 H 、 Cl 、 $-CN$ 、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 $OCH_2CH_2OC_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 SCH_3 、 $CH_2NA^1A^2$ 、 $CH_2OC_{(2-3)}$ 烷基、 NA^1A^2 、 NA^1A^2 、 $C(O)NA^1A^2$ 、 $N(CH_3)C_{(2-4)}$ 烷基、 NA^1A^2 、 $OC_{(2-4)}$ 烷基、 NA^1A^2 、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 $OCH_2-(1-甲基)-咪唑-2-基$ 、 $呋喃基$ 、 $吡唑基$ 、 $咪唑基$ 、 $吡啶基$ 、 $噻嗪基$ 、 $吡嗪基$ 或嘧啶基；其中該咪唑基或吡唑基係選擇性地經一個 CH_3 基團取代；

A^1 係 H 或 $C_{(1-4)}$ 烷基；

A^2 係 H 、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 OH 、 $C(O)C_{(1-4)}$ 烷基或 $OC_{(1-4)}$ 烷基；或 A^1 及 A^2 可與彼等相連接之氮一起形成一環，該環選自由以下所組成之群組：



R_a 係 H、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 CH_2OH 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 NH_2 、 CH_3 、F 或 OH；

R_b 係 H、 $CO_2C(CH_3)_3$ 、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $C(O)C_{(1-4)}$ 烷基、 $SO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 $CH_2CH_2CF_3$ 、 CH_2CF_3 、 CH_2 -環丙基、苯基、 CH_2 -苯基或 $C_{(3-6)}$ 環烷基；

R^8 係 H、 CH_3 、 OCH_3 或 F；

及其醫藥上可接受的鹽類。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中：

R^1 係吡咯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、噻唑基、吡啶基、吡啶基 N-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、哌啶基、四氫哌喃基、苯基、噁唑基、異噁唑基、苯硫基、苯并噁唑基或喹啉基；其中該哌啶基、吡啶基、吡啶基 N-氧化物、咪唑基、苯基、苯硫基、苯并噁唑基及吡啶基係選擇性地經 $C(O)C_{(1-4)}$ 烷基、 $C(O)NH_2$ 、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 CH_2CF_3 、Cl、F、 $-CN$ 、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 $N(C_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 、 $-(CH_2)_3OCH_3$ 、 $SC_{(1-4)}$ 烷基、OH、 CO_2H 、 $CO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 或 OCH_2OCH_3 取代；並選擇性地經至多兩個獨立選自由 Cl、 OCH_3 及 CH_3 所組成群組之額外取代基取代；且其中該三唑基、噁唑基、異噁唑基及噻唑基係選擇性地經一或兩個 CH_3 基團取代；

R^2 係 1-甲基三唑基、吡啶基、吡啶基-N-氧化物、1-甲基吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噁唑基、異噁唑基、N-乙醯基吡啶-3-基、N-甲磺醯基吡啶-3-基、N-Boc-吡啶-3-基、N-乙醯基哌啶基、1-H-哌啶基、N-Boc-哌啶基、N- $C_{(1-2)}$ 烷基哌啶基、

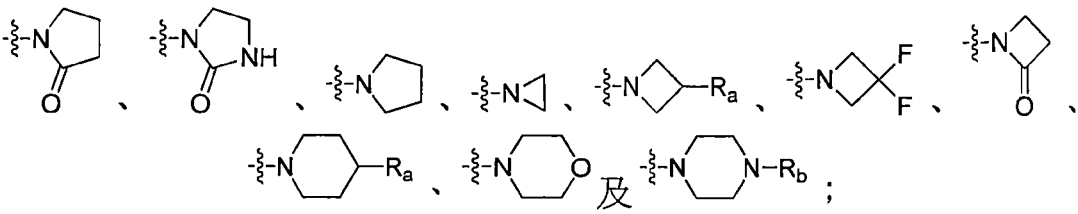
噻唑基、噻嗪基、1-(3-甲氧基丙基)-咪唑基或 1-C₍₁₋₂₎烷基咪唑基；其中該 1-C₍₁₋₂₎烷基咪唑基係選擇性地經至多兩個額外的 CH₃ 基團取代，或經一選自由 SCH₃ 及 Cl 所組成群組之取代基取代；且該吡啶基及吡啶基-N-氧化物係選擇性地經至多兩個獨立選自由 SO₂CH₃、SO₂NH₂、C(O)NH₂、-CN、OCH₃、CF₃、Cl 及 CH₃ 所組成群組之取代基取代；且該噻唑基、噁唑基及異噁唑基係選擇性地經至多兩個 CH₃ 基團取代；且該 1-甲基吡唑基係選擇性地經至多兩個額外的 CH₃ 基團取代；

R⁶ 係苯基、吡啶基、苯并噻吩基、苯硫基、嘧啶基、噻嗪基或吡嗪基；其中該苯基或該吡啶基係選擇性地經 OCF₃、SO₂CH₃、CF₃、CHF₂、吡唑基、三唑基、咪唑基、四唑基、噁唑基、噻唑基、CH₃、OCH₃、N(CH₃)₂、SO₂NH₂、CONH₂、Cl、F、-CN、CO₂H、OH、CH₂OH、NHCOCH₃ 或 COCH₃ 取代；

R⁷ 係 H、Cl、-CN、C₍₁₋₄₎烷基、OC₍₁₋₄₎烷基、CF₃、OCH₂CH₂OC₍₁₋₄₎烷基、CF₃、SCH₃、NA¹A²、C(O)NA¹A²、N(CH₃)C₍₂₋₄₎烷基、NA¹A²、OC₍₂₋₄₎烷基、NA¹A²、OC₍₁₋₄₎烷基、OCH₂-(1-甲基)-咪唑-2-基、咪唑基、呋喃基、吡唑基、吡啶基或嘧啶基；其中該咪唑基或吡唑基係選擇性地經一個 CH₃ 基團取代；

A¹ 係 H 或 C₍₁₋₄₎烷基；

A² 係 H、C₍₁₋₄₎烷基、C₍₁₋₄₎烷基、OC₍₁₋₄₎烷基、C₍₁₋₄₎烷基、OH、C(O)C₍₁₋₄₎烷基或 OC₍₁₋₄₎烷基；或 A¹ 及 A² 可與彼等相連接之氮一起形成一環，該環選自由以下所組成之群組：



R_a 係 H、F、OC₍₁₋₄₎烷基或 OH；

R_b 係 C₍₁₋₄₎烷基、C(O)CH₃ 或苯基；

及其醫藥上可接受的鹽類。

4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中：

R¹ 係吡咯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、噻唑基、吡啶基、吡啶基 N-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、哌啶基、四氫哌喃基、苯基、噁唑基、異噁唑基、苯硫基、苯并噁唑基或喹啉基；其中該哌啶基、吡啶基、吡啶基 N-氧化物、咪唑基、苯基、苯硫基、苯并噁唑基及吡啶基係選擇性地經 SO₂CH₃、C(O)CH₃、C(O)NH₂、CH₃、CH₂CH₃、CF₃、Cl、F、-CN、OCH₃、N(CH₃)₂、-(CH₂)₃OCH₃、SCH₃、OH、CO₂H、CO₂C(CH₃)₃ 或 OCH₂OCH₃ 取代；並選擇性地經至多兩個獨立選自由 Cl、OCH₃ 及 CH₃ 所組成群組之額外取代基取代；且其中該三唑基、噁唑基、異噁唑基及噻唑基係選擇性地經一或兩個 CH₃ 基團取代；

R² 係 1-甲基-1,2,3-三唑基、吡啶基、吡啶基-N-氧化物、1-甲基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、噻嗪基、吡嗪-2-基、異噁唑基、N-乙醯基吡啶-3-基、N-甲磺醯基吡啶-3-基、N-Boc-吡啶-3-基、N-乙醯基哌啶基、1-H-哌啶基、N-Boc-哌啶基、N-C₍₁₋₂₎烷基哌啶基、噻唑-5-基、1-(3-甲氧基丙基)-咪唑-5-基或 1-C₍₁₋₂₎

烷基咪唑-5-基；其中該 1- $C_{(1-2)}$ 烷基咪唑-5-基係選擇性地經至多兩個額外的 CH_3 基團或一選自由 SCH_3 及 Cl 所組成群組之取代基取代；且該吡啶基及吡啶基-N-氧化物係選擇性地經至多兩個獨立選自由 $C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、 OCH_3 、 CF_3 、 Cl 及 CH_3 所組成群組之取代基取代；且該噻唑-5-基及該異噻唑基係選擇性地經至多兩個 CH_3 基團取代；且該 1-甲基吡唑-4-基係選擇性地經至多兩個額外的 CH_3 基團取代；

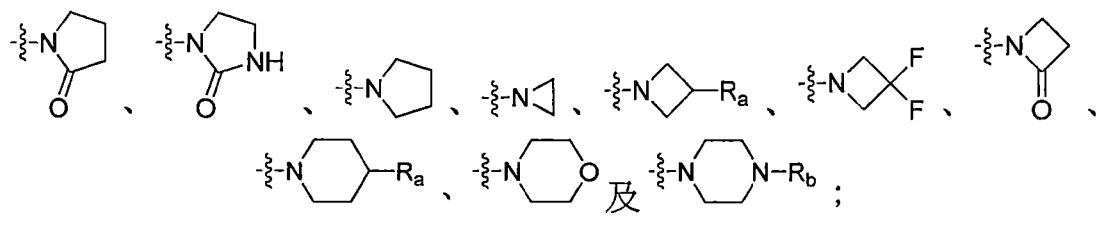
R^5 係 H 、 Cl 、 $-CN$ 、 CF_3 、 SCH_3 、 $OC_{(1-3)}$ 烷基、 OH 、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $N(CH_3)OCH_3$ 、 $NH(C_{(1-2)}\text{烷基})$ 、 $N(C_{(1-2)}\text{烷基})_2$ 或 4-羥基哌啶基；

R^6 係吡啶基、苯基、苯并噻吩基或苯硫基；其中該吡啶基或苯基係選擇性地經 OCF_3 、 SO_2CH_3 、 CF_3 、 CHF_2 、咪唑-1-基、吡唑-1-基、1,2,4-三唑-1-基、 CH_3 、 OCH_3 、 Cl 、 F 或 $-CN$ 取代；

R^7 係 H 、 Cl 、 $-CN$ 、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 CF_3 、 SCH_3 、 NA^1A^2 、 $C(O)NHCH_3$ 、 $N(CH_3)CH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $OCH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $OC_{(1-3)}$ 烷基、 OCH_2 -(1-甲基)-咪唑-2-基、咪唑-2-基、呋喃-2-基、吡唑-4-基、吡啶-3-基或嘧啶-5-基；其中該咪唑基或吡唑基係選擇性地經一個 CH_3 基團取代；

A^1 係 H 或 $C_{(1-4)}$ 烷基；

A^2 係 H 、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $C_{(1-4)}$ 烷基 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 $C_{(1-4)}$ 烷基 OH 、 $C(O)C_{(1-2)}$ 烷基或 OCH_3 ；或 A^1 及 A^2 可與彼等相連接之氮一起形成一環，該環選自由以下所組成之群組：



R_a 係 H、F、OCH₃ 或 OH；

R_b 係 CH₃ 或苯基；

及其醫藥上可接受的鹽類。

5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中：

R¹ 係咪唑基、嘧啶基、三唑基、四氫吡喃基、噻唑基、吡啶基、哌啶基、苯基或噁唑基；其中該哌啶基、吡啶基、咪唑基及苯基係選擇性地經 SO₂CH₃、C(O)CH₃、CH₃、CF₃、Cl、F、-CN、OCH₃、-CF₃ 或 N(CH₃)₂ 取代；並選擇性地經至多一個獨立選自 Cl、OCH₃ 及 CH₃ 的額外基團取代；且其中該三唑基、噁唑基及噻唑基係選擇性地經一或兩個 CH₃ 基團取代；

R² 係 1-甲基-1,2,3-三唑-5-基、吡啶-3-基、1-甲基吡啶-4-基、噻唑-5-基、N-乙醯基哌啶-4-基、N-乙醯基吡啶-3-基、N-甲磺醯基吡啶-3-基、N-Boc-吡啶-3-基、1,2-二甲基咪唑-5-基或 1-甲基咪唑-5-基；

R³ 係 OH 或 NH₂；

R⁴ 為 H；

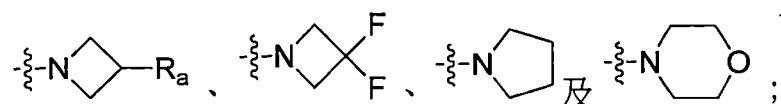
R⁵ 係 H、Cl、-CN、CF₃、CH₃、OH、N(CH₃)OCH₃ 或 OCH₃；

R^6 係吡啶基、苯基、苯并噻吩基或苯硫基；其中該吡啶基或苯基係選擇性地經吡啶-1-基、1,2,4-三唑-1-基、 CF_3 、 OCH_3 、 SO_2CH_3 、Cl、F 或-CN 取代；

R^7 係 Cl、-CN、 CF_3 、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 NA^1A^2 、 $C(O)NHCH_3$ 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、1-甲基咪唑-2-基、1-甲基吡啶-4-基或 $OC_{(1-2)}$ 烷基；

A^1 係 $C_{(1-2)}$ 烷基；

A^2 係 $C_{(1-2)}$ 烷基、 $CH_2CH_2OCH_3$ 或 OCH_3 ；或 A^1 及 A^2 可與彼等相連接之氮一起形成一環，該環選自由以下所組成之群組：



R_a 係 OH、 OCH_3 、F 或 H；

R^9 係 H；

及其醫藥上可接受的鹽類。

6. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中：

R^1 係咪唑基、三唑基、噻唑基、吡啶基、哌啶基、苯基或噁唑基；其中該哌啶基、吡啶基、咪唑基及苯基係選擇性地經 $C(O)CH_3$ 、 CH_3 、 CF_3 、Cl、F、-CN、 OCH_3 或 $N(CH_3)_2$ 取代；並選擇性地經至多一個獨立選自 Cl、 OCH_3 及 CH_3 的額外基團取代；且其中該三唑基、噁唑基及噻唑基係選擇性地經一或兩個 CH_3 基團取代；

R^2 係 1-甲基-1,2,3-三唑-5-基、吡啶-3-基、1-甲基吡啶-4-基、噻唑-5-基、N-乙醯基哌啶-4-基、1,2-二甲基咪唑-5-基或 1-甲基咪唑-5-基；

R_3 係 OH；

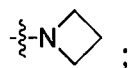
R^5 係 H、Cl、-CN、 CF_3 、 CH_3 或 OCH_3 ；

R^6 係苯基、噻吩-2-基、苯并噻吩-2-基；其中該苯基係選擇性地經吡啶-1-基、1,2,4-三唑-1-基、 OCH_3 、 SO_2CH_3 、Cl、F、 CF_3 或 -CN 取代；

R^7 係 Cl、-CN、 CH_3 、 NA^1A^2 、 $C(O)NHCH_3$ 或 $OC_{(1-2)}$ 烷基；

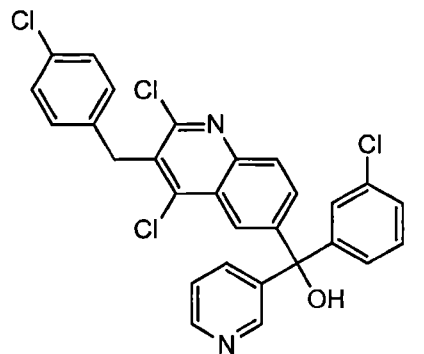
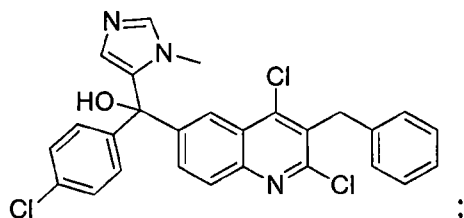
A^1 係 $C_{(1-2)}$ 烷基；

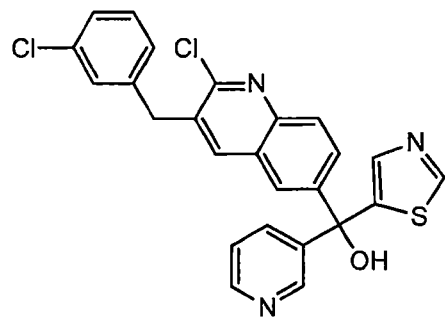
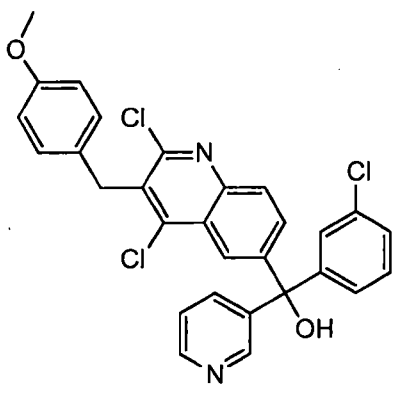
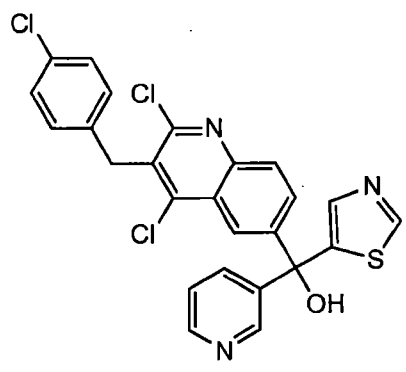
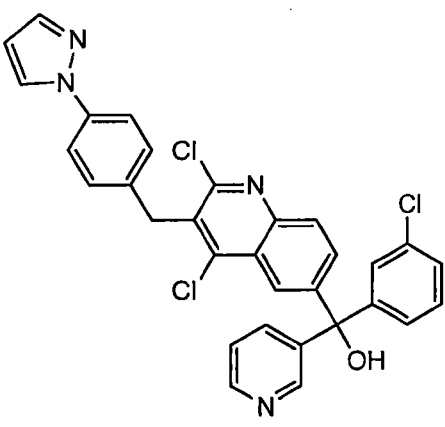
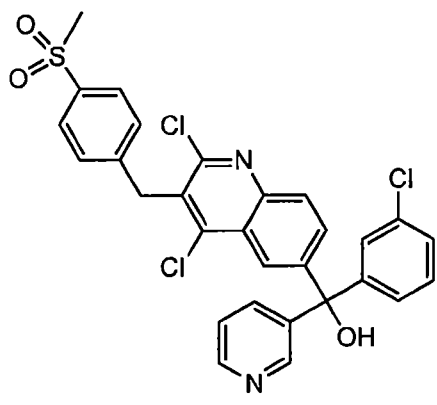
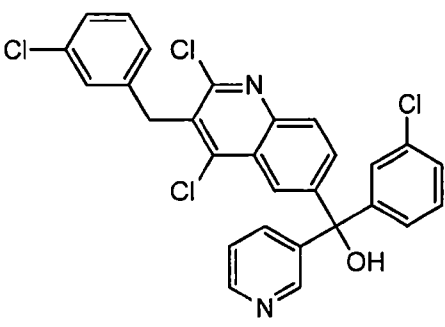
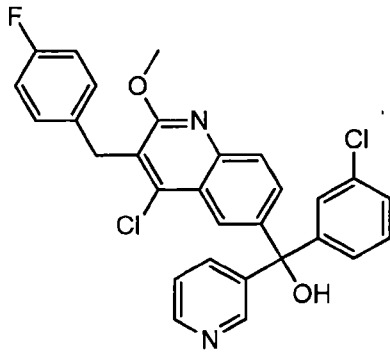
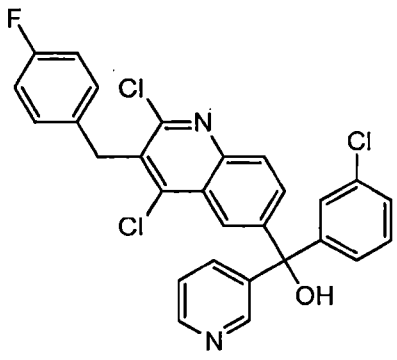
A^2 係 $C_{(1-2)}$ 烷基或 OCH_3 ；或 A^1 及 A^2 可與彼等相連接之氮一起形成一環，該環係：

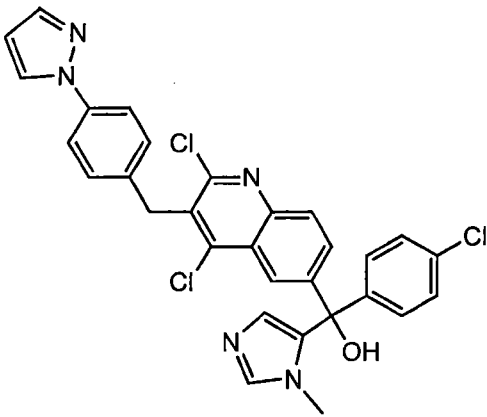


及其醫藥上可接受的鹽類。

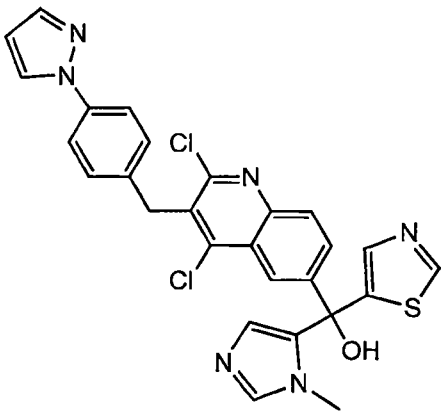
7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自由以下所組成之群組：



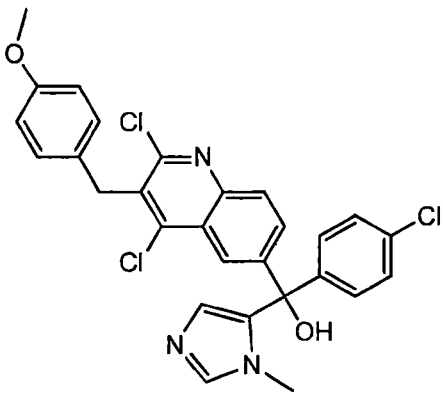




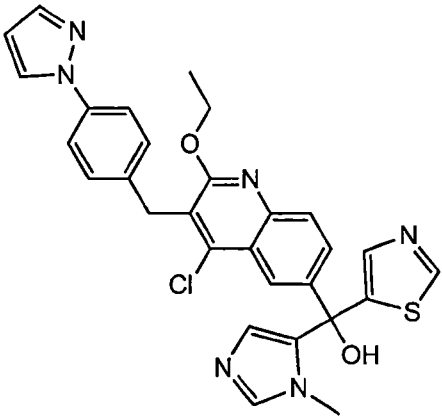
;



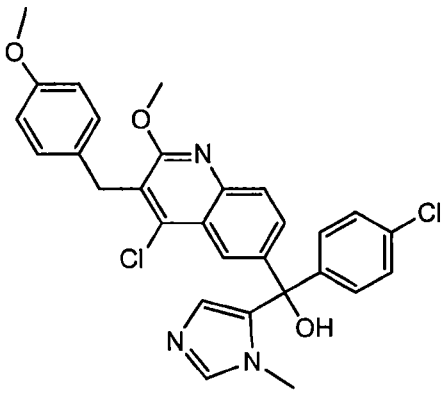
;



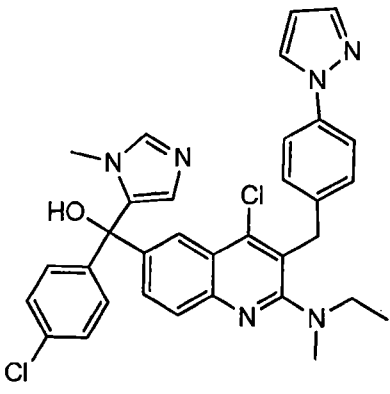
;



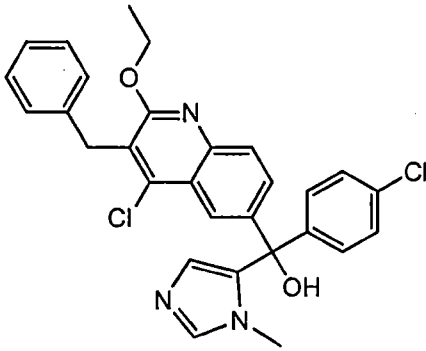
;



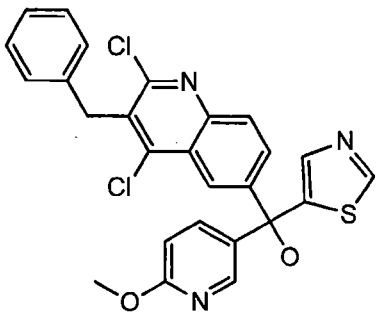
;



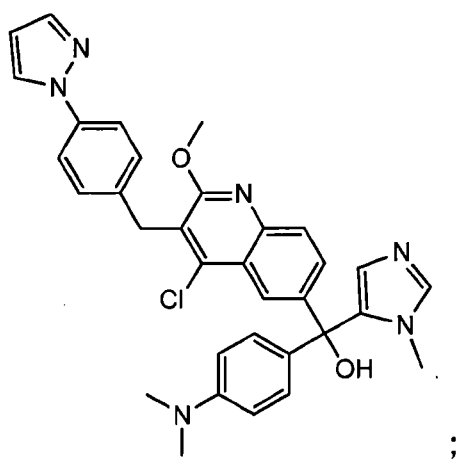
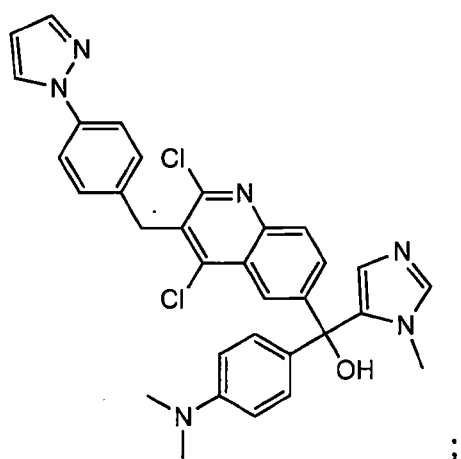
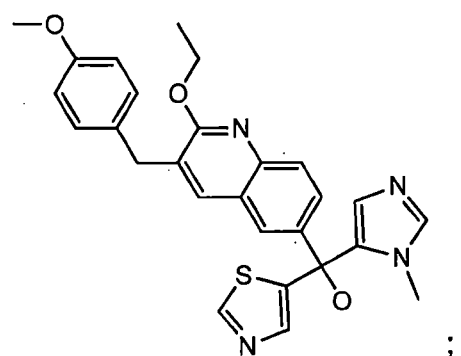
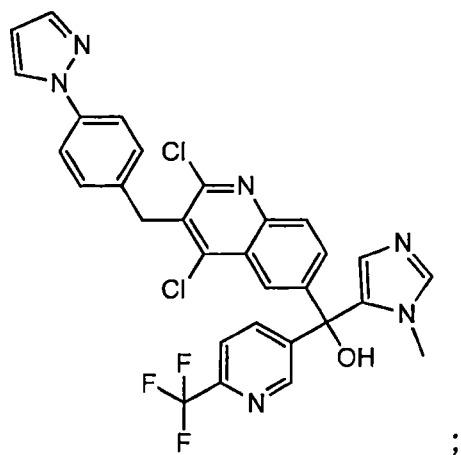
;

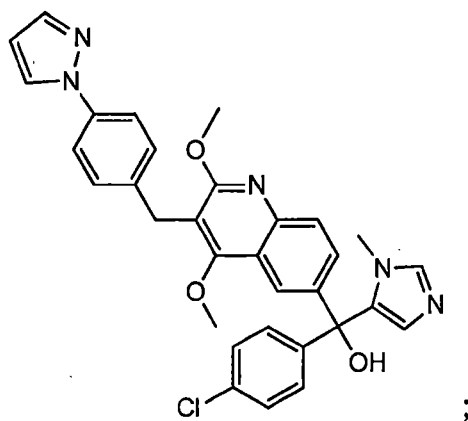
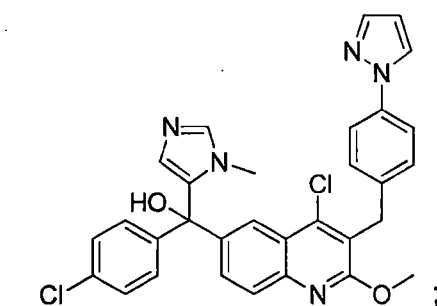
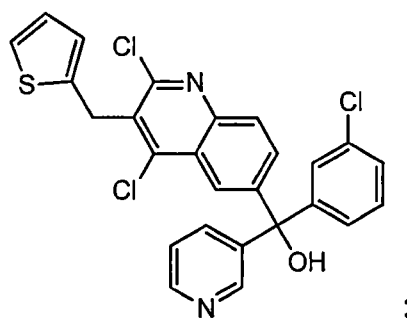
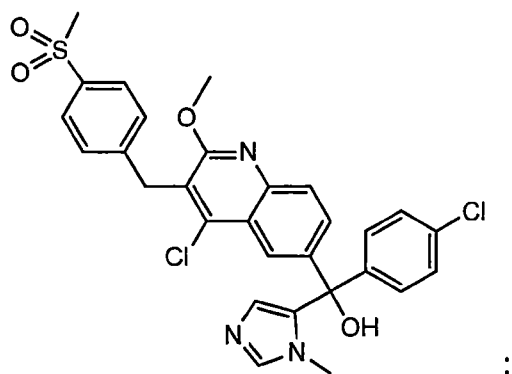


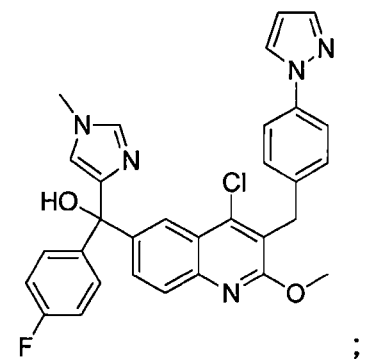
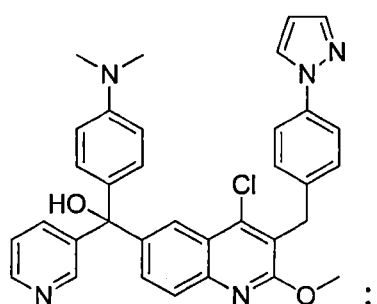
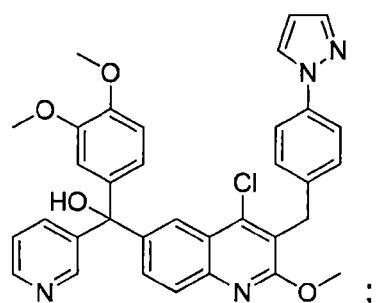
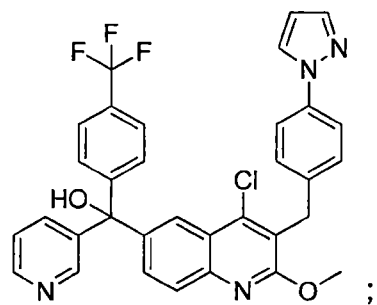
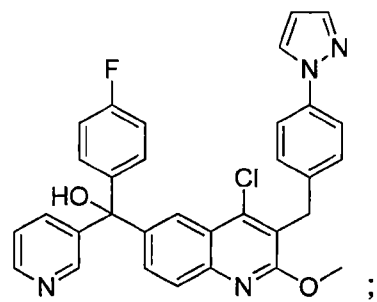
;



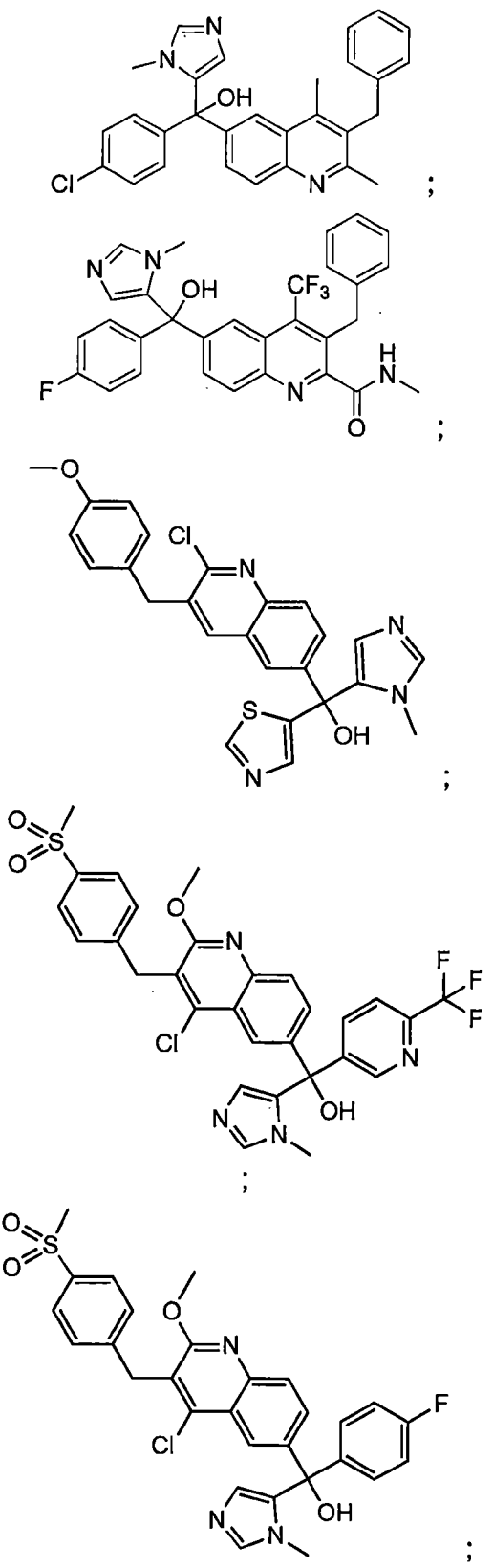
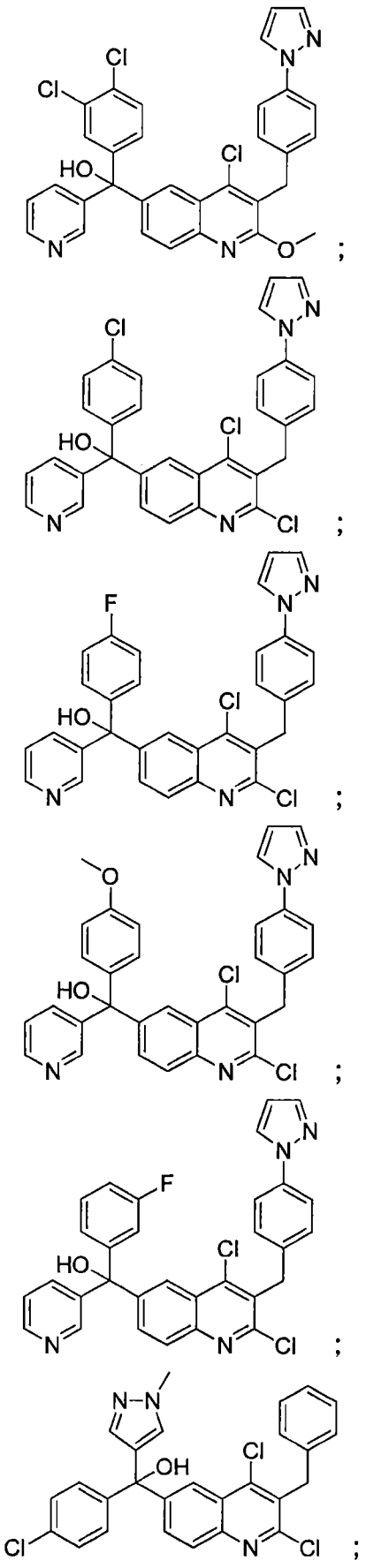
;

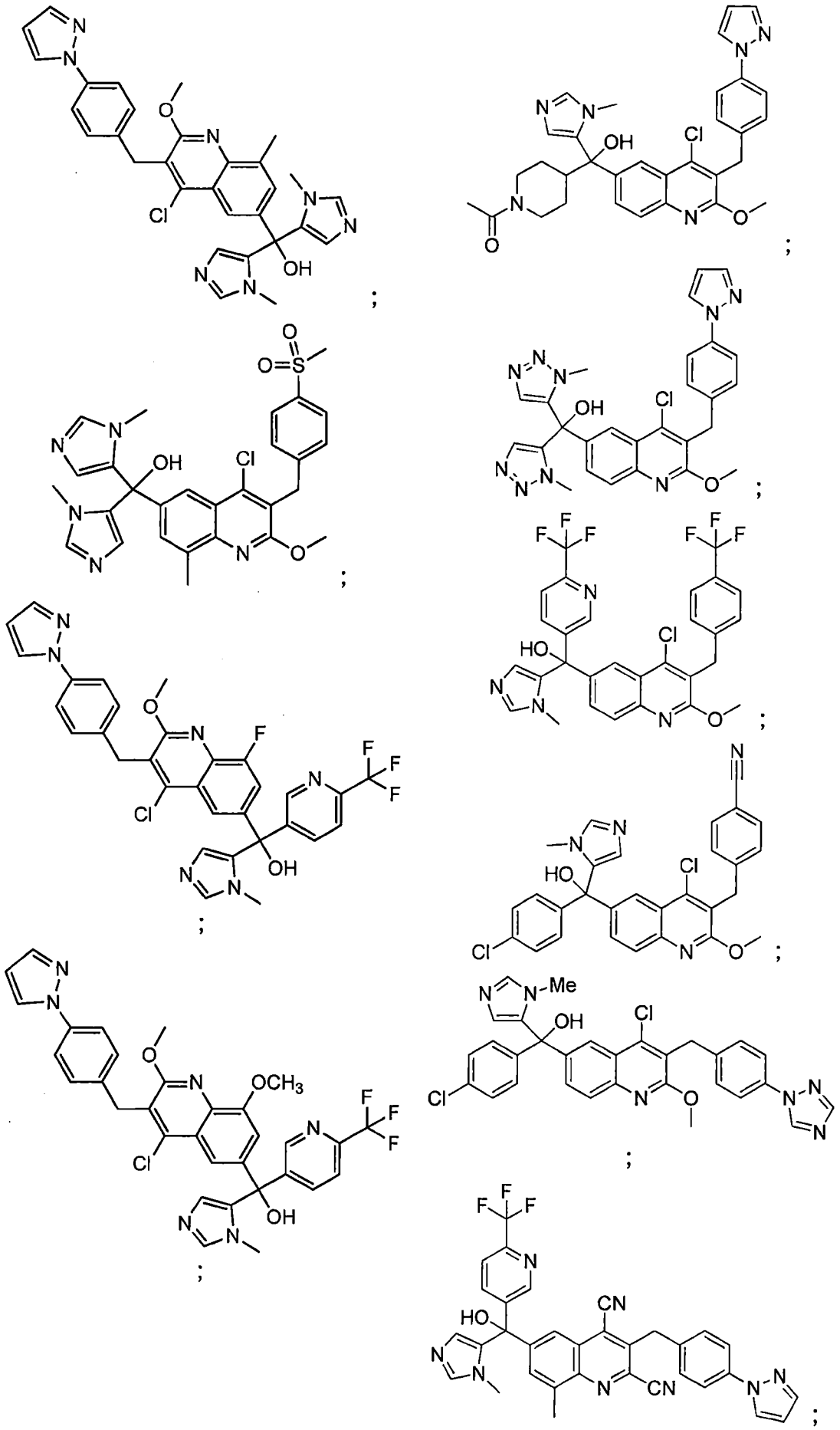


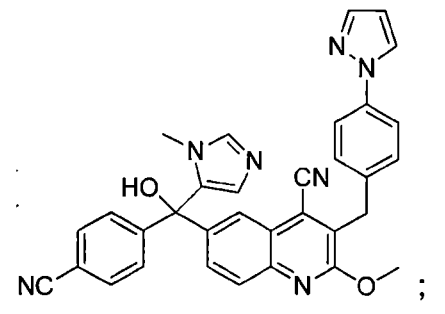
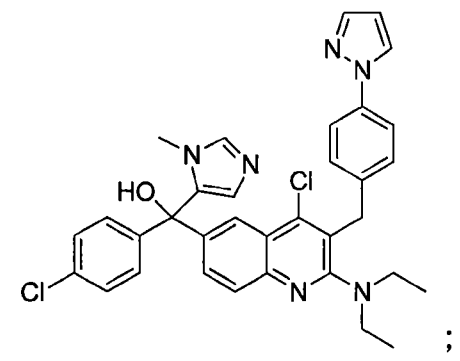
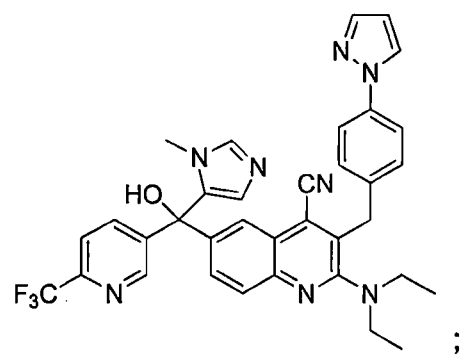
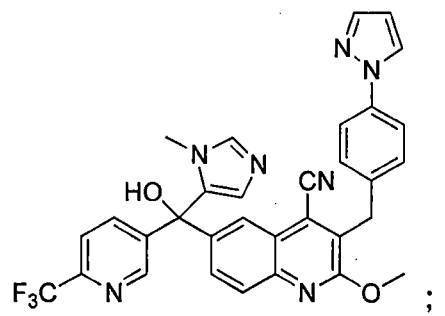
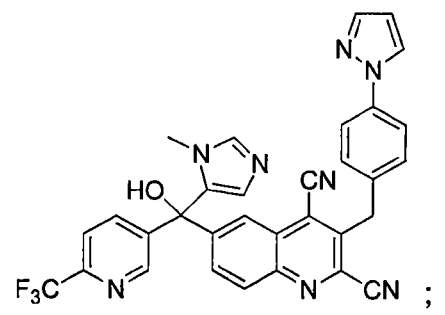
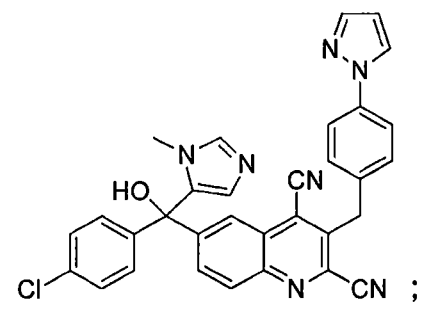
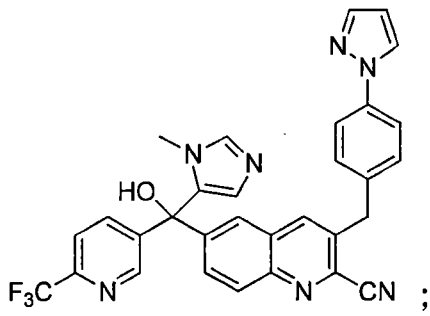
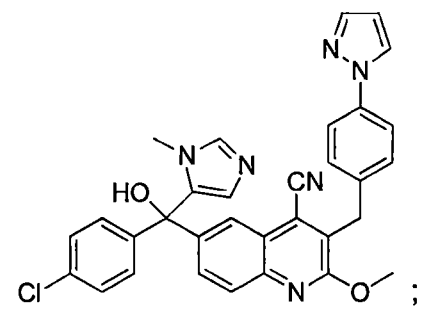
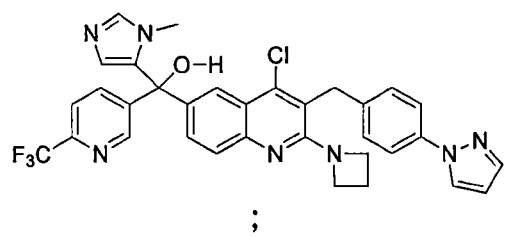
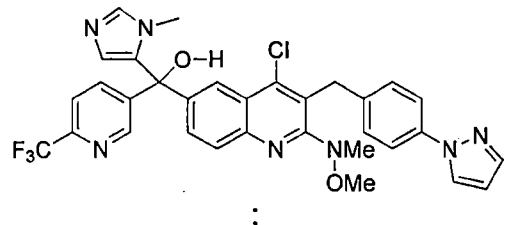
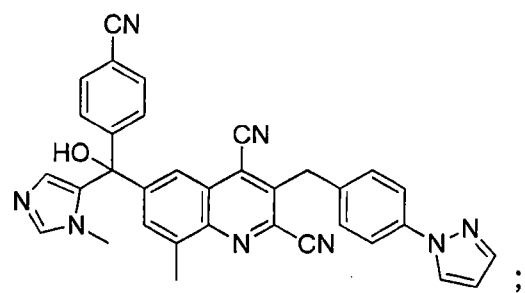


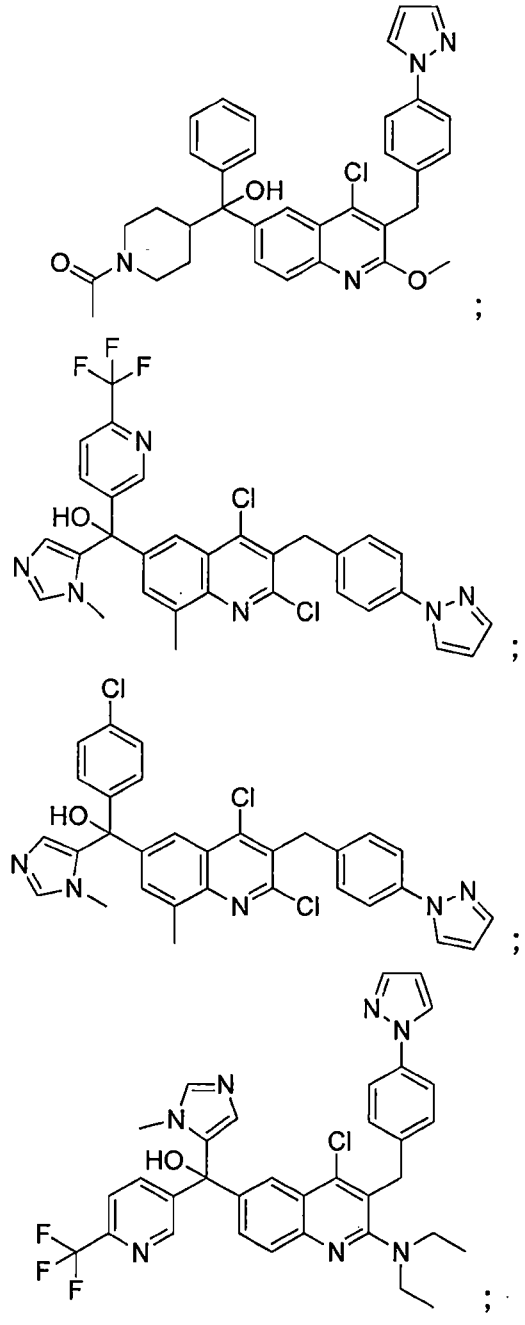
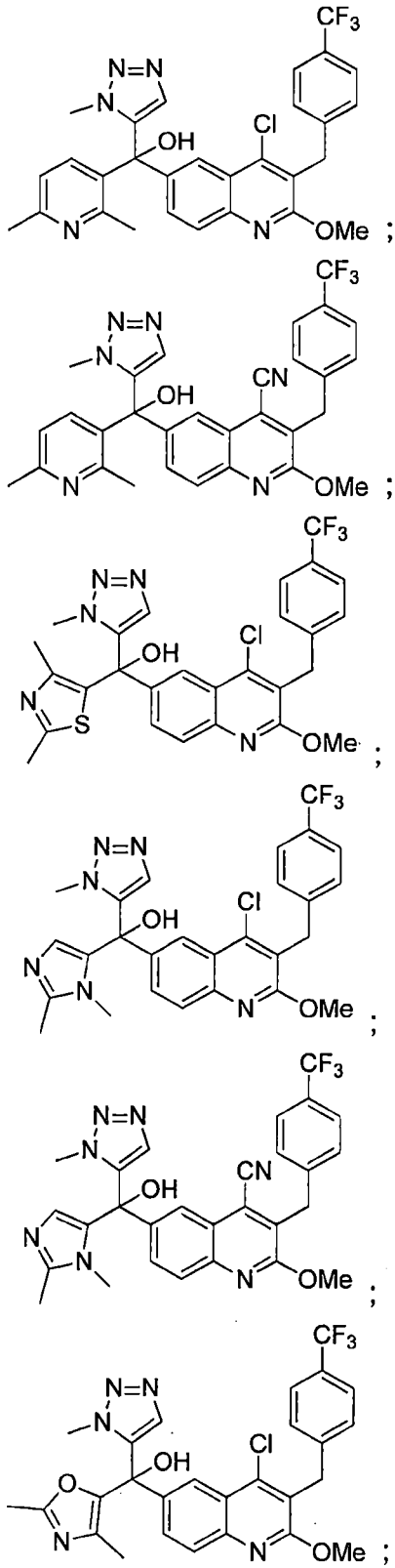


106 年 06 月 08 日修正



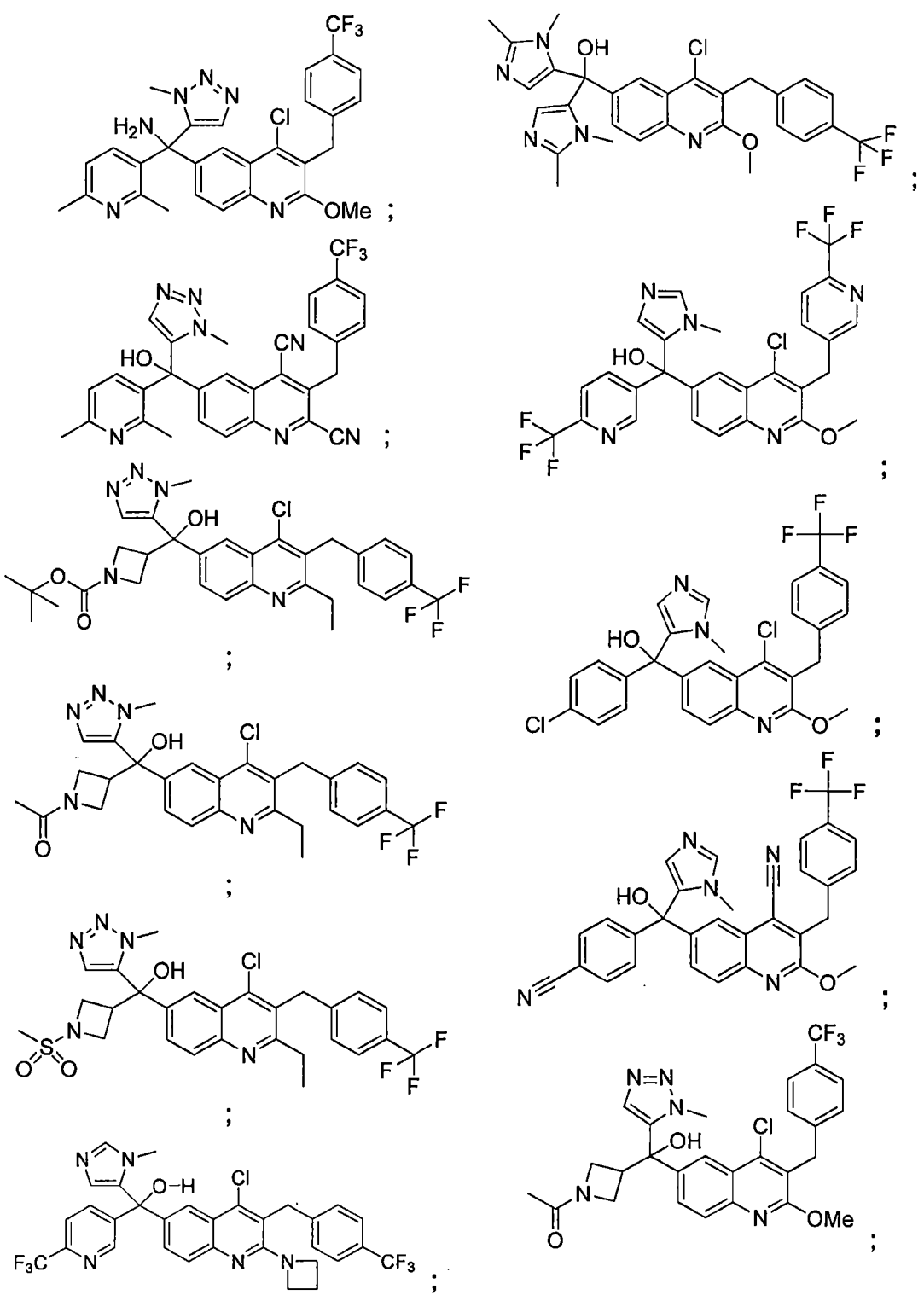






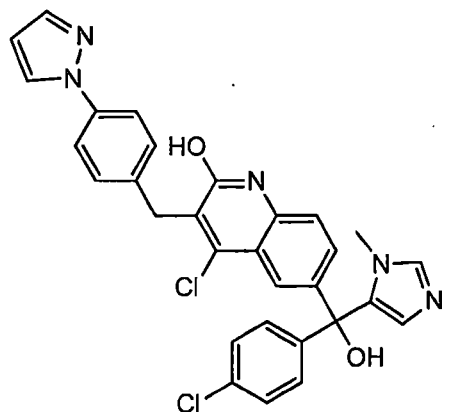
與其醫藥上可接受的鹽類。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自由以下所組成之群組：



及其醫藥上可接受的鹽類。

9. 一種化合物，其係



及其醫藥上可接受的鹽類。

10. 一種醫藥組成物，其包含一如申請專利範圍第 1 項之化合物及一藥學上可接受之載體。
11. 一種醫藥組成物，其係藉由混合如申請專利範圍第 1 項之化合物及一藥學上可接受之載體而製造。
12. 一種製造醫藥組成物的方法，其包含混合如申請專利範圍第 1 項之化合物及一藥學上可接受之載體。
13. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物用於製造治療或改善由 ROR γ t 媒介之發炎症候群、病症或疾病的藥劑之用途。
14. 如申請專利範圍第 13 項之用途，其中該疾病係選自由以下所組成之群組：類風濕性關節炎、牛皮癬、慢性阻塞性肺部疾病、牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎、克隆氏病、嗜中性白血球性氣喘、抗類固醇氣喘、多發性硬化症、全身性紅斑狼瘡及潰瘍性結腸炎。
15. 如申請專利範圍第 13 項之用途，其中該疾病係牛皮癬。

16. 如申請專利範圍第 13 項之用途，其中該疾病係類風濕性關節炎。
17. 如申請專利範圍第 13 項之用途，其中該疾病係潰瘍性結腸炎。
18. 如申請專利範圍第 13 項之用途，其中該疾病係克隆氏病。
19. 如申請專利範圍第 13 項之用途，其中該疾病係多發性硬化症。
20. 如申請專利範圍第 13 項之用途，其中該疾病係嗜中性白血球性氣喘。
21. 如申請專利範圍第 13 項之用途，其中該疾病係抗類固醇氣喘。
22. 如申請專利範圍第 13 項之用途，其中該疾病係牛皮癬性關節炎。
23. 如申請專利範圍第 13 項之用途，其中該疾病係僵直性背椎炎。
24. 如申請專利範圍第 13 項之用途，其中該疾病係全身性紅斑狼瘡。
25. 如申請專利範圍第 13 項之用途，其中該疾病係慢性阻塞性肺部疾病。
26. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物或其組成物或藥劑、與一或多種抗發炎劑或免疫抑制劑形成組合之用途，其係用於製造在有需要之對象中治療或改善症候群、病症或疾病的藥劑，其中該症候群、病症或疾病係選自由以下所組成之群組：類風濕性關節炎及牛皮癬。