



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202000658 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：108105099

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 02 月 15 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)

A61K31/404 (2006.01)

A61K31/415 (2006.01)

A61K31/4164(2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/451 (2006.01)

A61K31/4709(2006.01)

A61K31/495 (2006.01)

A61K31/50 (2006.01)

A61K31/505 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

C07D231/12 (2006.01)

C07D233/64 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

C07D237/08 (2006.01)

C07D239/26 (2006.01)

C07D241/04 (2006.01)

C07D211/32 (2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

A61P3/00 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P31/12 (2006.01)

(30)優先權：2018/02/16

美國

62/631,596

2018/11/12

美國

62/758,885

(71)申請人：美商星座製藥公司(美國) CONSTELLATION PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：威爾森 強納森 E WILSON, JONATHAN E. (US)；布魯塞勒 弗朗克斯

BRUCELLE, FRANCOIS (FR)；萊菲爾 朱莉安 R LEVELL, JULIAN R. (US)

(74)代理人：陳長文

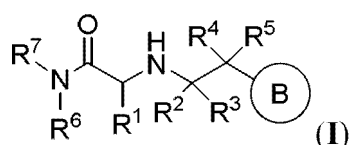
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：64 項 圖式數：0 共 182 頁

(54)名稱

P300/CBP HAT 抑制劑及其使用方法

(57)摘要

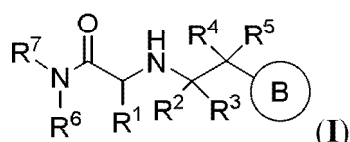
本發明提供式(I)化合物：



；

及其醫藥學上可接受之鹽及組合物，其適用於治療與組蛋白乙醯基轉移酶(HAT)相關的多式病況。

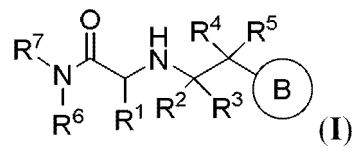
Provided are compounds of Formula (I):



；

and pharmaceutically acceptable salts and compositions thereof, which are useful for treating a variety of conditions associated with histone acetyltransferase (HAT).

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

P300/CBP HAT 抑制劑及其使用方法

【英文發明名稱】

P300/CBP HAT INHIBITORS AND METHODS FOR THEIR USE

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 染色質為DNA及構成染色體之蛋白質的複合物組合。其可見於真核細胞之細胞核內部且分在異染色質(縮合)與常染色質(延展)形式之間。染色質之主要組分為DNA及蛋白質。組蛋白為染色質之主要蛋白質組分，充當DNA環繞之線軸。染色質之作用為將DNA封裝成較小體積以裝配於細胞中，增強DNA以允許有絲分裂及減數分裂，及充當控制表現及DNA複製之機制。染色質結構藉由對組蛋白，尤其組蛋白H3及H4且最常在延伸超過核小體結構之「組蛋白尾部」中的一系列轉譯後修飾控制。組蛋白尾部往往會游離的以便於蛋白質-蛋白質相互作用且亦為最易於轉譯後修飾之組蛋白之部分(Goll及Bestor, 2002, Genes Dev. 16:1739-1742; Grant, 2001, Genome Biol. 2:)。此等修飾包括乙醯化、甲基化、磷酸化、泛素化、蘇素化。此等表觀遺傳標記藉由特異性酶書寫及抹除，該等特異性酶在組蛋白尾部內的特異性殘基上放置標籤，由此形成表觀遺傳碼，其隨後由細胞解譯以允許染色質結構之基因特異性調節且藉此轉錄。

【0002】 組蛋白之共價修飾為基因表現控制之基本機制及真核細胞中發揮之主要表觀遺傳機制中之一者(Kouzarides, Cell, 128, 693-705 (2007))。因為不同轉錄狀態限定基本細胞過程，諸如細胞類型分類、譜

系定型、細胞活化及細胞死亡，其異常調節為一系列疾病之核心 (Medzhitov等人, *Nat. Rev. Immunol.*, 9, 692-703 (2009)；Portela等人, *Nat. Biotech.*, 28, 1057-1068 (2010))。不同類別酶(亦即，組蛋白乙醯基轉移酶(HATS)及組蛋白脫乙醯基酶(HDAC))使特異性組蛋白離胺酸殘基乙醯化或脫乙醯化(Struhl K., *Genes Dev.*, 1998, 12, 5, 599-606)。

【0003】 組蛋白乙醯基轉移酶(HAT)催化受質組蛋白內目標離胺酸側鏈之 ϵ -胺基上的乙醯化(轉移乙醯基)，且組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)催化乙醯基自離胺酸殘基移除。隨後，乙醯化核心組蛋白顯示優先與轉錄活性染色質締合。參見*Nucleic Acids Res.* 5:1863-1876 (1978)；*Proc. Natl. Acad. Sci.* 75:2239-2243 (1978)；及*EMBO J.* 7:1395-1402 (1988)。HAT基於一級序列同源性、共用結構特徵及功能作用分類為四個主要家族：Gcn5/PCAF (一般控制非抑制蛋白5與p300及CBP相關因子)；MYST (針對基本成員MOZ、Ybf2/Sas3、Sas2及Tip60命名)；p300/CBP (300kDa之蛋白及CREB結合蛋白)；及Rtt109 (Tyl轉位基因產生之調節因子109)。

【0004】 旁系同源物p300及CBP (CREB結合蛋白)原先分別鑑別為腺病毒早期區域1A (E1A)蛋白質之結合搭配物(Yee及Branton, 1985, *Virology* 147:142-153；Harlow等人, 1986, *Mol. Cell Biol.* 6:1579-1589)及cAMP調節之強化子(CRE)結合蛋白(Chrivia等人, 1993, *Nature* 365:855-859)。p300及CBP HAT區域具有>90%序列一致性且在後生動物中保留多種重疊作用。除了HAT區域之外，p300/CBP含有其他蛋白質相互作用區域，包括三個半胱胺酸組胺酸豐富區域(CH1、CH2及CH3)、KIX區域、溴結構域(bromodomain)及類固醇受體共活化劑相互作用區域(SID，亦稱SRC-1相互作用區域)(Arany等人, *Cell.* 1994年6月17

日;77(6):799-800)，發現p300/CBP具有固有HAT活性(Ogryzko等人, 1996, Cell 87:953-959; Bannister及Kouzarides, 1996, Nature 384:641-643)。除了使全部四種核心組蛋白(H2A、H2B、H3及H4)上之多個離胺酸乙醯化以外，已展示p300/CBP對>70種受質具有乙醯基轉移酶活性(Wang等人, 2008, Curr. Opin. Struct. Biol. 18:741-747)，包括例如p53(Gu等人, 1997, Cell 90:595-606)、MyoD(Polesskaya等人, 2002, J. Biol. Chem. 275:34359-64)、STAT3(Yuan等人, 2005, Science 307:269-73)及NF κ B(Chen等人, 2002, EMBO J. 21:6539-48)。此兩種乙醯基轉移酶負責與活性啟動子及強化子相關的大部分組蛋白H3離胺酸18乙醯化(H3K18ac)及H3K27ac修飾(Horwitz等人 2008; Jin等人 2011)。

【0005】 除充當乙醯基轉移酶以外，p300亦充當轉錄因子之架構或連接轉錄因子與基本轉錄機構以活化轉錄的橋接物(Chan及Thangue, 2001, J. Cell Sci. 114:2363-2373; Chen及Li, 2011, Epigenetics 6:957-961)。多種細胞過程，包括細胞生長、增殖及分化中涉及P300/CBP蛋白質(綜述於Chan及Thangue, 2001, J. Cell Sci. 114:2363-2373中)。已在許多人類疾病中觀測到p300/CBP突變，尤其癌症頻率高達30%。此等突變之較高頻率出現在HAT區域內，表明在癌症中改變此活性之選擇性壓力。此等突變大部分為單等位基因，同時第二對偶基因雜合性缺失，符合典型腫瘤抑制基因之努特生氏假設(Knudson's hypothesis)。參見Nature 376, 348-351, 1995; Oncogene 12, 1565-1569, 1996; 及Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 8732-8737, 1997。CBP之異型接合突變首先描述於RTS(常染色體顯性疾病，其特徵在於智力遲鈍、骨骼異常及贅瘤之較高發生率)中(Nature 376, 348-351, 1995)。此表明正常發育需要CBP基因劑量之完

全補充。P300/CBP基因亦參與各種染色體易位，尤其在血液惡性病中且可能經由功能獲得型促進異常生長(Kitabayashi等人 2001；Panagopoulos等人 2001)。

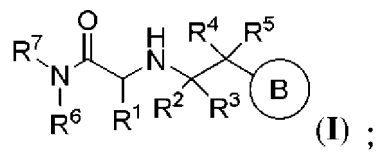
【0006】已在前列腺癌(Debes等人2003；Cancer Res. 63: 7638-7640；Heemers等人, 2008, Adv. Exp. Med. Biol. 617:535-40；Isharwal等人, 2008, Prostate 68:1097-104)、肝癌(Yokomizo等人, 2011, Cancer Lett. 310:1407；Li等人, 2011, J. Transl. Med. 9:5)、乳癌(Fermento等人, 2010, Exp. Mol. Pathol. 88:256-64)、食道癌(Li等人, 2011, Ann Thorac Surg. 91: 1531-1538)及皮膚鱗狀細胞癌(Chen等人, 2014, Br J Dermatol. 172: 111-119)中觀測到與不佳存活率及侵襲性表型相關的較高p300表現。抑制p300/CBP在癌症(Iyer等人, 2004, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101:7386-7391；Stimson等人, 2005, Mol. Cancer Ther. 4:1521-1532；Zheng等人, 2004, Methods Enzymol. 376:188-199)、心臟病(Davidson等人, 2005, Chembiochem. 6:162-170)、糖尿病(Zhou等人, 2004, Nat. Med. 10:633-637)及 HIV (Varier 及 Kundu, 2006, Curr. Pharm. Des. 12:1975-1993)中具有治療潛能。P300/CBP亦涉及調節炎性介體(Deng等人, 2004, Blood WO 2016/044770 PCT/US2015/051028 103:2135-42；Tumer-Brannen等人, 2011, J. Immunol. 186:7127-7135)。P300/CBP亦已與其他疾病有關，諸如纖維化(Ghosh及Varga, 2007, J. Cell. Physiol. 213:663-671)、代謝症候群(Bricambert等人, 2010, J. Clin. Invest. 120:4316-4331)及進行性神經退化性疾病，諸如亨廷頓病(Huntington Disease) (Cong等人, 2005, Mol. Cell. Neurosci. 30:12-23)、肯尼迪氏病(Kennedy's disease) (Lieberman等人, 2002, Hum. Mol. Genet. 11:1967-

76)及阿茲海默氏病(Alzheimer's disease) (Francis等人, 2007, Neurosci. Lett. 413:137-140)。

【0007】 p300/CBP活性在疾病發病機制中之關聯表明p300/CBP作為治療靶標的可能效用。然而，鑑定有效的特異性組蛋白乙醯基轉移酶抑制劑已具有挑戰性(Cole, 2008, Nat. Chem. Biol. 4:590-97)。衍生自天然化合物之P300 HAT抑制劑具有中等效能，但缺乏特異性(Dekker及Haisma, 2009, Dmg Disc. Today 14:942-8)。藉由Tat肽附接轉化成細胞可滲透形式的離胺酸-CoA更具選擇性，但由於其複雜性在藥理學研究中之使用受限。近來，在虛擬配位體篩選途徑中使用Lys-CoA/p300 HAT結構鑑定選擇性p300抑制劑C646 (Bowers等人, 2010, Chemistry & Biology 17:471-482)。雖然已在本領域中取得進展，但此項技術中仍需要改良的HAT抑制劑。

【發明內容】

【0008】 本文提供具有式I之化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽及組合物，其中B、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶及R⁷如本文所描述。本發明化合物及組合物調節組蛋白乙醯基轉移酶(參見例如表8)且適用於多種治療應用，諸如治療癌症。

【實施方式】

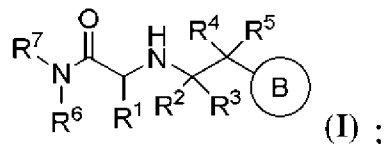
相關申請案

【0009】 本申請案主張2018年2月16日申請之美國臨時申請案第62/631,596號及2018年11月12日申請之美國臨時申請案第62/758,885號的

優先權，其中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

1. 化合物之通用描述

【0010】 本文提供式I化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

環B為芳基、雜環基或雜芳基，其中之每一者可視情況經1至4個選自R^b之基團取代；

R^6 為氫或 C_{1-6} 烷基；

R^7 為芳基或雜芳基，其中之每一者經一個選自 R^f 之基團取代，且其中對於 R^7 之該芳基及雜芳基亦可視情況經 1 至 4 個選自 R^a 之基團取代；或 R^6 及 R^7 與其所連接之氮環一起形成視情況經 1 至 4 個選自 R^a 之基團取代之稠合雙環雜環基；

R^1 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^c 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(O)OR^d$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 OC_{1-6} 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 SOR^d 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $S(O)_2R^d$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $SON(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $SO_2N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基雜環基、 $-C_{1-6}$ 烷基雜芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基芳基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基，其中該環烷基、雜環基、芳基及雜芳基中之每一者單獨且結合 $-C_{1-6}$ 烷基環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基雜芳基及 $-C_{1-6}$ 烷基雜環基視情況經 1 至 3 個選自 R^c 之基團取代；

R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 中之每一者獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經1或2個選自鹵基、 $-C(O)OR^d$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-SOR^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-SON(R^d)_2$ 、

-SO₂N(R^d)₂、C₃₋₁₀環烷基、C₅₋₁₀雜環基、C₅₋₁₀雜芳基及C₆₋₁₀芳基之基團取代；

R^a、R^b及R^c中之每一者各自獨立地為鹵基、CN、側氧基、NO₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、C₁₋₆鹵烷基、-C₁₋₆烷基OR^d、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-C₁₋₆烷基C(O)OR^d、-C(O)N(R^d)₂、-C(O)NR^dC₁₋₆烷基OR^d、-OC₁₋₆烷基N(R^d)₂、-C₁₋₆烷基C(O)N(R^d)₂、-C₁₋₆烷基N(R^d)₂、-N(R^d)₂、-C(O)NR^dC₁₋₆烷基N(R^d)₂、-NR^dC₁₋₆烷基N(R^d)₂、-NR^dC₁₋₆烷基OR^d、-SOR^d、-S(O)₂R^d、-SON(R^d)₂、-SO₂N(R^d)₂、SF₅、-O環烷基、-O-C₁₋₄烷基芳基、-C₁₋₆烷基環烷基、-C₁₋₆烷基芳基、-C₁₋₆烷基雜芳基、-C₁₋₆烷基雜環基、環烷基、雜環基、雜芳基或芳基，其中該環烷基、雜環基、芳基及雜芳基中之每一者單獨且結合-O環烷基、-C₁₋₆烷基環烷基、-C₁₋₆烷基芳基、-C₁₋₆烷基雜芳基及-C₁₋₆烷基雜環基視情況經1至3個選自鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、-N(R^d)₂、-C(O)R^d及-C₁₋₆烷基OR^d之基團取代；

各R^d獨立地為氫、C₁₋₆鹵烷基或C₁₋₆烷基；及

各R^f獨立地為環烷基、雜環基、雜芳基或芳基，其中該環烷基、雜環基、芳基及雜芳基中之每一者視情況經1至3個選自鹵基、CN、側氧基、NO₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、C₁₋₆鹵烷基、-C₁₋₆烷基OR^d、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-C₁₋₆烷基C(O)OR^d、-C(O)N(R^d)₂、-C(O)NR^dC₁₋₆烷基OR^d、-OC₁₋₆烷基N(R^d)₂、-C₁₋₆烷基C(O)N(R^d)₂、-C₁₋₆烷基N(R^d)₂、-N(R^d)₂、-C(O)NR^dC₁₋₆烷基N(R^d)₂、-NR^dC₁₋₆烷基N(R^d)₂、-NR^dC₁₋₆烷基OR^d、-SOR^d、-S(O)₂R^d、-SON(R^d)₂、-SO₂N(R^d)₂、SF₅、-O環烷基之基團取代；

限制條件為化合物不為N-[1,1'-聯苯]-2-基-2-[[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]胺基]-丙醯胺或2-[(2-苯丙基)胺基]-N-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]-丙醯胺或其鹽。

2. 定義

【0011】 當結合描述可具有多個連接點之化學基團使用時，連字符(-)表明基團與其定義之變數之連接點。舉例而言， $-N(R^d)_2$ 及 $-NR^dC_{1-6}$ 烷基OR^d意謂氮原子上存在之此基團之連接點。

【0012】 術語「鹵基」及「鹵素」係指選自氟(氟基，-F)、氯(氯基，-Cl)、溴(溴基，-Br)及碘(碘基，-I)之原子。

【0013】 當單獨或作為較大部分之一部分使用時，術語「烷基」，諸如「鹵烷基」、「烷基C₅₋₁₀雜環基」及其類似基團意謂飽和直鏈或分支鏈單價烴基。除非另外說明，否則烷基典型地具有1至6個碳原子，亦即，(C₁-C₆)烷基。

【0014】 「烷氧基」意謂經由氧鍵聯原子連接之烷基，其由-O-烷基表示。舉例而言，「(C₁-C₄)烷氧基」包括甲氧基、乙氧基、丙氧基及丁氧基。

【0015】 術語「鹵烷基」包括單、聚及全鹵烷基，其中鹵素獨立地選自氟、氯、溴及碘。

【0016】 「鹵烷氧基」為經由氧原子，諸如例如但不限於-OCHCF₂或-OCF₃連接至另一部分之鹵烷基。

【0017】 術語「側氧基」係指雙基=O。

【0018】 術語「芳基」係指含有6至10個碳原子之芳族碳環單環或兩個稠環系統。實例包括苯基、茛滿基、四氫萘及萘基。

【0019】 術語「碳環」意謂完全飽和或含有一或多個不飽和單位但其中不存在芳族環之單環、雙環(例如橋連或螺環雙環)、多環(例如三環)或稠合烴環系統。環烷基為完全飽和碳環。單環環烷基包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。橋連雙環環烷基包括(但不限於)雙環[3.2.1]辛烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[3.1.0]己烷、雙環[1.1.1]戊烷及其類似基團。螺環雙環環烷基包括例如螺[3.6]癸烷、螺[4.5]癸烷及其類似基團。稠合環烷基環包括例如十氫萘、八氫并環戊二烯及其類似者。應理解，當指定時，碳環上之視情況存在之取代基(例如在視情況經取代之環烷基之情況下)可存在於任何可取代位置上，且包括例如連接碳環基團之位置。

【0020】 單獨或作為較大部分之一部分使用之術語「雜芳基」係指含有1至4個選自N、O及S之雜原子之5員至12員芳基。雜芳基可為單或雙環。單環雜芳基包括例如噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基等。雙環雜芳基包括其中單環雜芳基環稠合至一或多種芳基或雜芳基環之基團。非限制性實例包括吲哚基、咪唑并吡啶基、苯并噁唑基、苯并側氧基二唑基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、喹唑啉基、喹啉基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、吡唑并吡啶基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吲哚基、嘌呤基、萘啶基及喋啶基。應理解，當指定時，雜芳基上之視情況存在之取代基可存在於任何可取代位置上，且包括例如連接雜芳基之位置。

【0021】 術語「雜環基」意謂含有1至4個獨立地選自N、O及S之雜原子之5員至12員飽和或部分不飽和雜環。其可為單環、雙環(例如橋連、

稠合或螺環雙環)或三環。雜環可在產生穩定結構之任何雜原子或碳原子處連接至其側基。此類飽和或部分不飽和雜環基團之實例包括(但不限於)四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫吡喃基、吡咯啉基、吡啶酮基、吡咯啉酮基、哌啶基、噁唑啉基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊環基、嗎啉基、二氫呋喃基、二氫哌喃基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、二氫嘧啶基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁基及四氫嘧啶基。雜環基可為單環或雙環的。術語「雜環基」亦包括例如稠合至另一不飽和雜環基團或芳基或雜芳環之不飽和雜環基團，諸如四氫喹啉、吲哚啉酮、二氫吡咯并三唑、咪唑并嘧啶、喹啉酮、二氮雜螺癸烷。亦將理解，當指定時，雜環基上視情況存在之取代基可存在於任何可取代位置上，且包括例如連接雜環基之位置(例如在視情況經取代之雜環基或雜環基(其視情況經取代)之情況下)。

【0022】術語「螺」係指共有一個環原子(例如碳)之兩個環。

【0023】術語「稠合」係指彼此共有兩個相鄰環原子之兩個環。

【0024】術語「橋連」係指彼此共有三個環原子之兩個環。

【0025】本發明化合物以各種立體異構形式存在。立體異構體為僅在其空間排列方面不同的化合物。對映異構體為鏡像不可重疊之立體異構體對，最常見的原因係其含有充當對掌性中心之不對稱取代的碳原子。

「對映異構體」意謂為彼此之鏡像且不可重疊的分子對中之一者。非對映異構體係含有兩個或多於兩個不對稱取代之碳原子的立體異構體。結構式中之符號「*」表示存在對掌性碳中心。「R」及「S」表示一或多個對掌性碳原子周圍之取代基之構形。因此，「R*」及「S*」表示一或多個對掌性碳原子周圍之取代基之相對構形。

【0026】「外消旋體」或「外消旋混合物」意謂等莫耳數量之兩種

對映異構體之化合物，其中此類混合物不展現光學活性，亦即，其並不使偏光平面旋轉。

【0027】 本文中之化合物可藉由對映體特定合成或自對映異構性增濃混合物解析而製備為個別對映異構體。習知解析技術包括使用光學活性酸形成對映異構體對之各異構體之游離鹼之鹽(繼而分步結晶及游離鹼再生)，使用光學活性胺形成對映異構體對之各對映異構體之酸形式之鹽(繼而分步結晶及游離酸再生)，使用光學純酸、胺或醇形成對映異構體對之對映異構體中之每一者之酯或鹽胺(繼而層析分離及移除對掌性助劑)，或使用各種眾所周知的層析方法解析起始材料或最終產物之對映異構體混合物。另外，化合物可藉由使用習知對掌性層析技術分離外消旋混合物製備為個別對映異構體。

【0028】 當藉由結構命名或描繪所揭示化合物之立體化學時，經命名或經描繪之立體異構體相對於所有其他立體異構體為至少60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%或99.9重量%純。相對於所有其他立體異構體之重量百分比純度為一種立體異構體之重量相比於其他立體異構體之重量的比率。當藉由結構命名或描繪單一對映異構體時，經描繪或經命名之對映異構體為至少60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%或99.9重量%光學純。按重量計之光學純度百分比為對映異構體之重量相比於對映異構體之重量加其光學異構體之重量的比率。

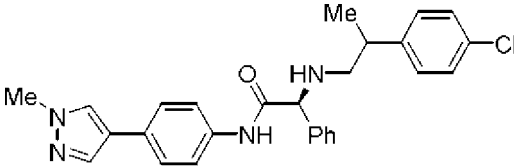
【0029】 當藉由結構命名或描繪所揭示化合物之立體化學，且經命名或經描繪之結構涵蓋多於一個立體異構體(例如，作為非對映異構對)時，應理解包括所涵蓋立體異構體或所涵蓋立體異構體之任何混合物中之一者。應進一步理解，經命名或經描繪之立體異構體之立體異構純度相對

於所有其他立體異構體為至少60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%或99.9重量%純。藉由將該名稱或結構涵蓋之立體異構體之混合物的總重量除以所有立體異構體之混合物的總重量來測定在此狀況下之立體異構純度。

【0030】 當藉由不指示立體化學之結構命名或描繪所揭示化合物，且該化合物具有一個對掌性中心時，應理解，該名稱或結構涵蓋化合物之不含對應光學異構體的一種對映異構體、化合物之外消旋混合物或相對於其對應光學異構體富集一種對映異構體之混合物。

【0031】 當藉由不指示立體化學之結構命名或描繪所揭示化合物，且例如該化合物具有多於一個對掌性中心(例如至少兩個對掌性中心)時，應理解，該名稱或結構涵蓋不含其他立體異構體的一種立體異構體、立體異構體之混合物或相對於其他立體異構體富集一或多種立體異構體之立體異構體的混合物。舉例而言，該名稱或結構可涵蓋不含其他非對映異構體之一種立體異構體、立體異構體之混合物或相對於其他非對映異構體富集一或多種非對映異構體之立體異構體的混合物。

【0032】 除非另外說明，否則當僅藉由結構描繪或命名所揭示化合物中之一些立體化學中心時，經命名或經描繪之結構相對於其餘構形富集例如至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%之莫耳過量。舉例而言，以下結構：



意謂圍繞對掌性碳之構形(其中描繪立體化學)立體化學上富集為S(例如藉由至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%之莫耳過量)，且另

一對掌性中心處(未鑑別出立體化學)之立體化學可為R或S或其混合物。

【0033】術語「個體」及「患者」可互換使用，且意謂需要治療之哺乳動物，例如伴侶動物(例如狗、貓及其類似物)、農畜(例如母牛、豬、馬、綿羊、山羊及其類似物)及實驗室動物(例如大鼠、小鼠、天竺鼠及其類似物)。典型地，個體為需要治療之人類。

【0034】術語「抑制(inhibit)」、「抑制(inhibition)」或「抑制(inhibiting)」包括生物活動或過程之基線活性降低。

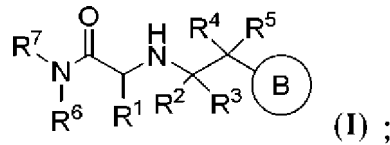
【0035】如本文所使用，術語「治療(treatment)」、「治療(treat)」及「治療(treating)」係指逆轉、減輕如本文所描述之疾病或病症或其一或多種症狀，延遲其發作，或抑制其進展。在一些態樣中，可在已出現一或多種症狀之後投與治療，亦即，治療性治療。在其他態樣中，可在症狀不存在時投與治療。舉例而言，可在症狀發作之前向易患病個體投與治療(例如鑒於症狀病史及/或鑒於曝露於特定生物體或其他易感性因子)，亦即，預防性治療。亦可在症狀已消退之後繼續治療，例如以延緩其復發。

【0036】術語「醫藥學上可接受之載劑」係指不破壞與其一起調配之化合物之藥理學活性的無毒載劑、佐劑或媒劑。可用於本文所描述之組合物中之醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑包括(但不限於)離子交換劑；氧化鋁；硬脂酸鋁；卵磷脂；血清蛋白質，諸如人類血清白蛋白；緩衝物質，諸如磷酸鹽；甘胺酸；山梨酸；山梨酸鉀；飽和植物脂肪酸、水、鹽或電解液之偏甘油酯混合物，諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀；氯化鈉；鋅鹽；膠態二氧化矽；三矽酸鎂；聚乙烯吡咯啉酮；纖維素類物質；聚乙二醇；羧甲基纖維素鈉；聚丙烯酸酯；蠟；聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段共聚物；聚乙二醇及羊毛脂。

【0037】術語「有效量」或「治療有效量」係指將誘發個體之生物學或醫學反應的本文所描述之化合物之量，例如0.01-100 mg/kg體重/天之間的劑量。

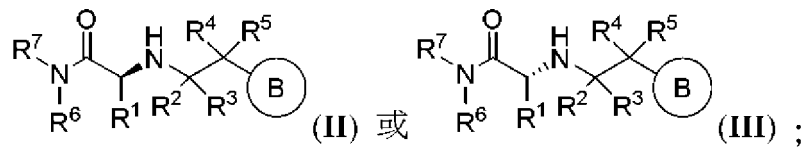
3. 化合物

【0038】在第一實施例中，本文提供一種式I化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中變量如上文所描述。

【0039】在第二實施例中，式I化合物具有式II或III：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中其餘變量如針對式I所描述。

【0040】在第三實施例中，式I、II或III化合物中之R⁶為氫；且R⁷為芳基或雜芳基，其中之每一者經一個選自R^f之基團取代，且其中對於R⁷之該芳基及雜芳基亦可視情況經1至4個選自R^a之基團取代；或R⁶及R⁷與其所連接之氮環一起形成視情況經1至4個選自R^a之基團取代之稠合雙環雜環基，其中其餘變量如上文針對式I所描述。替代地，式I、II或III化合物中之R⁶為氫；且R⁷為苯基、吡啶基、嘧啶基或喹啉基，其中之每一者經一個選自R^f之基團取代，且其中對於R⁷之該苯基、吡啶基、嘧啶基及喹啉基亦可視情況經1至4個選自R^a之基團取代；或R⁶及R⁷與其所連接之氮環一起形成視情況經1至4個選自R^a之基團取代之5,6-或6,6-稠合雙環雜環基，其中其餘變量如上文針對式I所描述。在另一替代方案中，式I、II或III化合物中之R⁶為氫；R⁷選自苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、嘧啶-5-基及喹啉

-6-基，其中之每一者經一個來自 R^f 之基團取代，且其中對於 R^7 之該苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、嘧啶-5-基及喹啉-6-基亦可視情況經1至4個選自 R^a 之基團取代；或 R^6 及 R^7 與其所連接之氮環一起形成吡啶-1-基或二氫喹啉-1(2H)-基，其中之每一者可視情況經1至4個選自 R^a 之基團取代，其中其餘變量如上文針對式I所描述。

【0041】在第四實施例中，式I、II或III化合物中之環B為視情況經1至3個選自 R^b 之基團取代之苯基，其中其餘變量如上文針對式I或第三實施例所描述。

【0042】在第五實施例中，式I、II或III化合物中之 R^1 為視情況經1至3個選自 R^c 之基團取代之苯基，其中其餘變量如上文針對式I或第三或第四實施例所描述。

【0043】在第六實施例中，式I、II或III化合物中之 R^3 為氫，其中其餘變量如上文針對式I或第三、第四或第五實施例所描述。

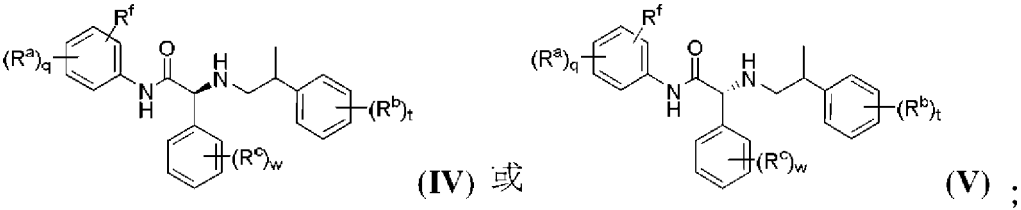
【0044】在第七實施例中，式I、II或III化合物中之 R^5 為氫，其中其餘變量如上文針對式I或第三、第四、第五或第六實施例所描述。

【0045】在第八實施例中，式I、II或III化合物中之 R^2 為氫或 C_{1-4} 烷基，其中其餘變量如上文針對式I或第三、第四、第五、第六或第七實施例所描述。替代地，式I、II或III化合物中之 R^2 為氫或甲基，其中其餘變量如上文針對式I或第三、第四、第五、第六或第七實施例所描述。在另一替代方案中，式I、II或III化合物中之 R^2 為氫，其中其餘變量如上文針對式I或第三、第四、第五、第六或第七實施例所描述。

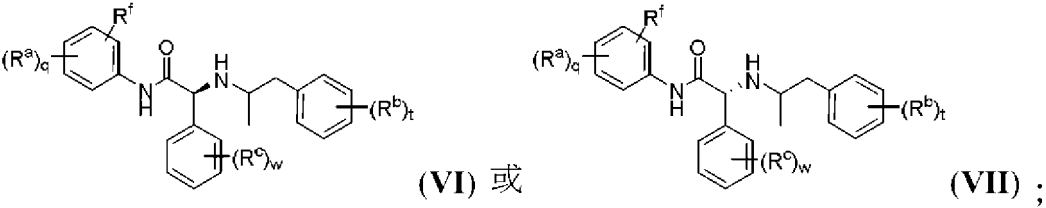
【0046】在第九實施例中，式I、II或III化合物中之 R^4 為氫或 C_{1-4} 烷基，其中其餘變量如上文針對式I或第三、第四、第五、第六、第七或第

八實施例所描述。替代地，式**I**、**II**或**III**化合物中之 R^4 為氫、甲基或乙基，其中其餘變量如上文針對式**I**或第三、第四、第五、第六、第七或第八實施例所描述。在另一替代方案中，式**I**、**II**或**III**化合物中之 R^4 為氫，其中其餘變量如上文針對式**I**或第三、第四、第五、第六、第七或第八實施例所描述。

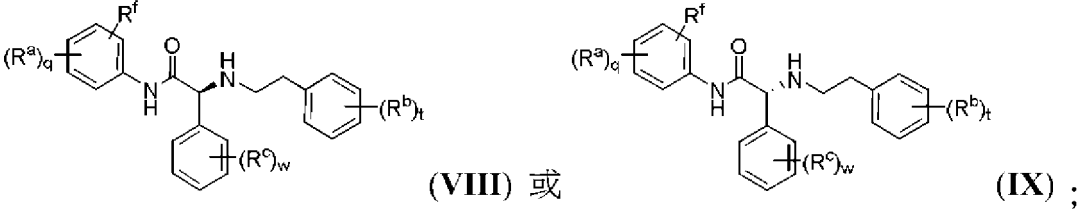
【0047】 在第十實施例中，式**I**化合物具有式**IV**或**V**：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 w 、 q 及 t 各自獨立地為0、1或2，且其中其餘變量如上文針對式**I**或第三、第四、第五、第六、第七、第八或第九實施例所描述。替代地，式**I**化合物具有式**VI**或**VII**：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 w 、 q 及 t 各自獨立地為0、1或2，且其中其餘變量如上文針對式**I**或第三、第四、第五、第六、第七、第八或第九實施例所描述。在另一替代方案中，式**I**化合物具有式**VIII**或**IX**：

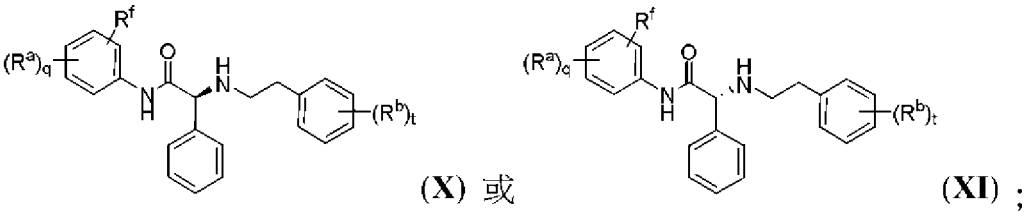


或其醫藥學上可接受之鹽，其中 w 、 q 及 t 各自獨立地為0、1或2，且其中其餘變量如上文針對式**I**或第三、第四、第五、第六、第七、第八、

第九或第十實施例所描述。

【0048】 在第十一實施例中，式**I**、**II**、**III**、**IV**、**V**、**VI**、**VII**、**VIII**或**IX**中之 R^c (若存在)化合物為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基或 C_{1-6} 鹵烷基，其中其餘變量如上文針對式**I**或第三、第四、第五、第六、第七、第八或第九實施例所描述。

【0049】 在第十二實施例中，式**I**化合物具有式**X**或**XI**：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中其餘變量如上文針對式**I**或第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十或第十一實施例所描述。

【0050】 在第十三實施例中，式**IV**、**V**、**VI**、**VII**、**VIII**或**IX**化合物中之 q 為0或1，其中其餘變量如上文針對式**I**或第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二實施例所描述。

【0051】 在第十四實施例中，式**I**、**II**、**III**、**IV**、**V**、**VI**、**VII**、**VIII**、**IX**、**X**及**XI**化合物中之 R^a 為 C_{1-4} 烷氧基或鹵基，其中其餘變量如上文針對式**I**或第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二或第十三實施例所描述。

【0052】 在第十五實施例中，式**I**、**II**、**III**、**IV**、**V**、**VI**、**VII**、**VIII**、**IX**、**X**及**XI**化合物中之 R^f 為雜芳基或雜環基，其中之每一者可視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、CN、側氧基、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(O)OR^d$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-C(O)NR^dC_{1-6}$

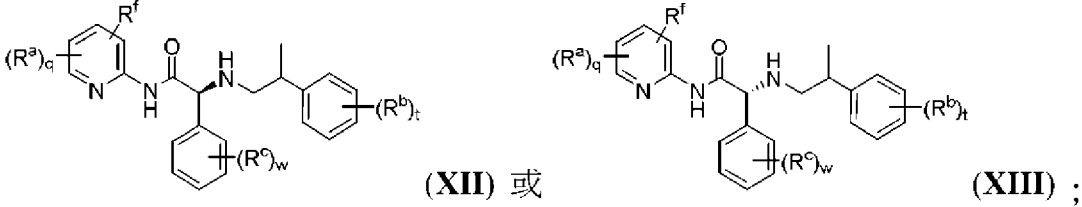
烷基OR^d、-OC₁₋₆烷基N(R^d)₂、-C₁₋₆烷基C(O)N(R^d)₂、-C₁₋₆烷基N(R^d)₂、-N(R^d)₂、-C(O)NR^dC₁₋₆烷基N(R^d)₂、-NR^dC₁₋₆烷基N(R^d)₂、-NR^dC₁₋₆烷基OR^d、-SOR^d、-S(O)₂R^d、-SON(R^d)₂、-SO₂N(R^d)₂、SF₅、-O環烷基，其中其餘變量如上文針對式**I**或第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三或第十四實施例所描述。替代地，式**I**、**II**、**III**、**IV**、**V**、**VI**、**VII**、**VIII**、**IX**、**X**及**XI**化合物中之R^f為吡唑基、咪唑基、噻嗪基、哌嗪基或哌啶基，其中之每一者可視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、CN、側氧基、NO₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、C₁₋₆鹵烷基、-C₁₋₆烷基OR^d、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-C₁₋₆烷基C(O)OR^d、-C(O)N(R^d)₂、-C(O)NR^dC₁₋₆烷基OR^d、-OC₁₋₆烷基N(R^d)₂、-C₁₋₆烷基C(O)N(R^d)₂、-C₁₋₆烷基N(R^d)₂、-N(R^d)₂、-C(O)NR^dC₁₋₆烷基N(R^d)₂、-NR^dC₁₋₆烷基N(R^d)₂、-NR^dC₁₋₆烷基OR^d、-SOR^d、-S(O)₂R^d、-SON(R^d)₂、-SO₂N(R^d)₂、SF₅、-O環烷基，其中其餘變量如上文針對式**I**或第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三或第十四實施例所描述。

【0053】 在第十六實施例中，式**I**、**II**、**III**、**IV**、**V**、**VI**、**VII**、**VIII**、**IX**、**X**及**XI**化合物中之R^f為吡唑基、咪唑基、噻嗪基、哌嗪基或哌啶基，其中之每一者可視情況經1至3個選自以下之基團取代：C₁₋₄烷基及-C(O)R^d，其中R^d為C₁₋₄烷基，其中其餘變量如上文針對式**I**或第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四或第十五實施例所描述。

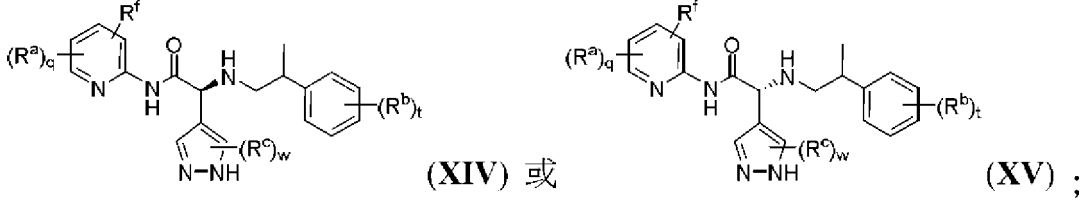
【0054】 在第十七實施例中，式**I**、**II**、**III**、**IV**、**V**、**VI**、**VII**、**VIII**、**IX**、**X**及**XI**化合物中之R^b為鹵基，其中其餘變量如上文針對式**I**或

第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五或第十六實施例所描述。

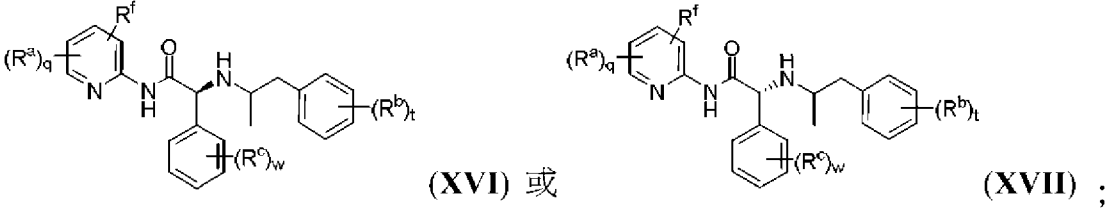
【0055】 在第十八實施例中，式**I**化合物具有式**XII**或**XIII**：



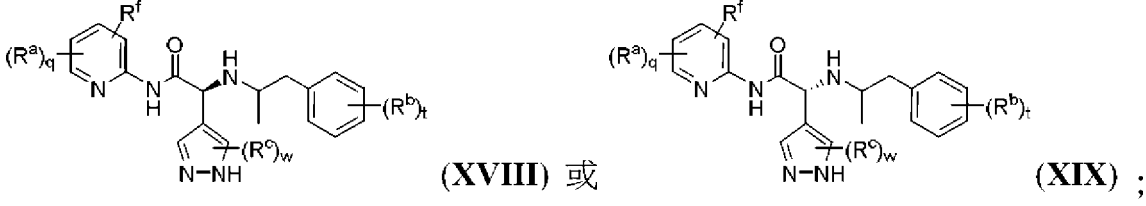
或其醫藥學上可接受之鹽，其中w、q及t各自獨立地為0、1或2，且其中其餘變量如上文針對式**I**或第三、第四、第五、第六、第七、第八或第九實施例所描述。替代地，式**I**化合物具有式**XIV**或**XV**：



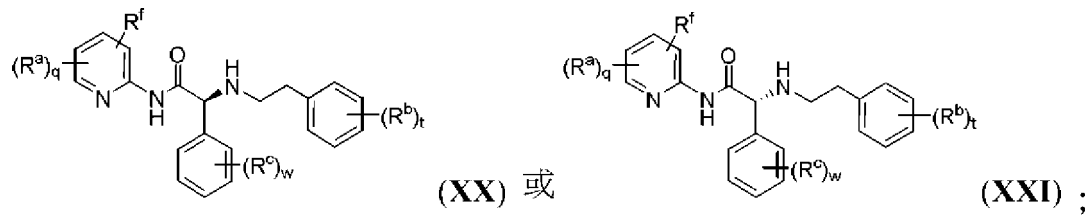
或其醫藥學上可接受之鹽，其中w、q及t各自獨立地為0、1或2，且其中其餘變量如上文針對式**I**或第三、第四、第五、第六、第七、第八或第九實施例所描述。在另一替代方案中，式**I**化合物具有式**XVI**或**XVII**：



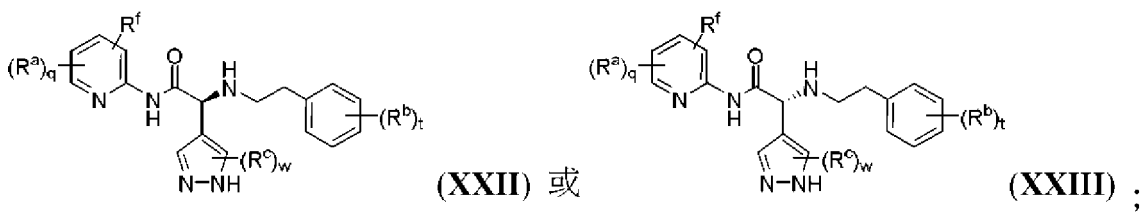
或其醫藥學上可接受之鹽，其中w、q及t各自獨立地為0、1或2，且其中其餘變量如上文針對式**I**或第三、第四、第五、第六、第七、第八或第九實施例所描述。在另一替代方案中，式**I**化合物具有式**XVIII**或**XIX**：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中w、q及t各自獨立地為0、1或2，且其中其餘變量如上文針對式I或第三、第四、第五、第六、第七、第八或第九實施例所描述。在另一替代方案中，式I化合物具有式XX或XXI：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中w、q及t各自獨立地為0、1或2，且其中其餘變量如上文針對式I或第三、第四、第五、第六、第七、第八或第九實施例所描述。在另一替代方案中，式I化合物具有式XXII或XXIII：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中w、q及t各自獨立地為0、1或2，且其中其餘變量如上文針對式I或第三、第四、第五、第六、第七、第八或第九實施例所描述。

【0056】 在第十九實施例中，式XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII及XXIII化合物中之R^c (若存在)獨立地為C₁₋₆烷基、鹵基或CN，其中其餘變量如上文針對式I或第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九或第十八實施例所描述。替代地，式XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII及XXIII化合物中之R^c (若存在)為C₁₋₄烷基，其中其餘變量如上文針對式I或第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九或第十八實施例所描述。

【0057】 在第二十實施例中，式**XII**、**XIII**、**XIV**、**XV**、**XVI**、**XVII**、**XVIII**、**XIX**、**XX**、**XXI**、**XXII**及**XXIII**化合物中之 w 為0或1，其中其餘變量如上文針對式**I**或第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十八或第十九實施例所描述。

【0058】 在第二十一實施例中，式**XII**、**XIII**、**XIV**、**XV**、**XVI**、**XVII**、**XVIII**、**XIX**、**XX**、**XXI**、**XXII**及**XXIII**化合物中之 R^b 為氰基，其中其餘變量如上文針對式**I**或第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十八、第十九或第二十實施例所描述。

【0059】 在第二十二實施例中，式**XII**、**XIII**、**XIV**、**XV**、**XVI**、**XVII**、**XVIII**、**XIX**、**XX**、**XXI**、**XXII**及**XXIII**化合物中之 t 為1，其中其餘變量如上文針對式**I**或第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十八、第十九、第二十或第二十一實施例所描述。

【0060】 在第二十三實施例中，式**XII**、**XIII**、**XIV**、**XV**、**XVI**、**XVII**、**XVIII**、**XIX**、**XX**、**XXI**、**XXII**及**XXIII**化合物中之 q 為1，其中其餘變量如上文針對式**I**或第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十八、第十九、第二十、第二十一或第二十二實施例所描述。

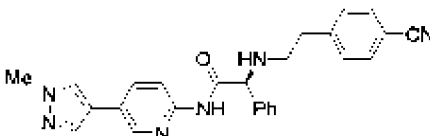
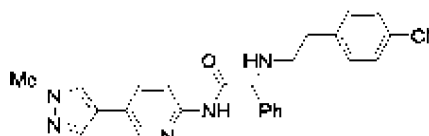
【0061】 在第二十四實施例中，式**XII**、**XIII**、**XIV**、**XV**、**XVI**、**XVII**、**XVIII**、**XIX**、**XX**、**XXI**、**XXII**及**XXIII**化合物中之 R^f 為環烷基、苯基、雜芳基或雜環基，其中之每一者可視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、CN、側氧基、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(O)OR^d$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-C(O)NR^dC_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-OC_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(O)N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)NR^dC_{1-6}$

烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-SOR^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-SON(R^d)_2$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 SF_5 、 $-O$ 環烷基，其中其餘變量如上文針對式**I**或第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二或第二十三實施例所描述。替代地，式**XII**、**XIII**、**XIV**、**XV**、**XVI**、**XVII**、**XVIII**、**XIX**、**XX**、**XXI**、**XXII**及**XXIII**化合物中之 R^f 為嘧啶基、苯基、環丁烷基、環丙基、吡唑基、咪唑基、氮雜環丁基、哌啶基、吡咯啶基、哌嗪基、三唑吡嗪基、三唑基、咪唑啶基、噻二唑啶基、嗎啉基、氧雜氮雜螺庚基、氧雜氮雜螺辛基、二氫嘧啶基、噁二唑基、異噁唑基或二氫噻嗪基，其中之每一者可視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、 CN 、側氧基、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(O)OR^d$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-C(O)NR^dC_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-OC_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(O)N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)NR^dC_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-SOR^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-SON(R^d)_2$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 SF_5 、 $-O$ 環烷基，其中其餘變量如上文針對式**I**或第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二或第二十三實施例所描述。在另一替代方案中，式**XII**、**XIII**、**XIV**、**XV**、**XVI**、**XVII**、**XVIII**、**XIX**、**XX**、**XXI**、**XXII**及**XXIII**化合物中之 R^f 為嘧啶基、苯基、吡唑基、咪唑基、氮雜環丁基、哌啶基、吡咯啶基、哌嗪基、三唑吡嗪基、三唑基、咪唑啶基、噻二唑啶基、嗎啉基、氧雜氮雜螺庚基、氧雜氮雜螺辛基、二氫嘧啶基、噁二唑基、異噁唑基或二氫噻嗪基，其中之每一者可視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、側氧

基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(O)N(R^d)_2$ 及 $-S(O)_2R^d$ ，其中其餘變量如上文針對式**I**或第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二或第二十三實施例所描述。在另一替代方案中，式**XII**、**XIII**、**XIV**、**XV**、**XVI**、**XVII**、**XVIII**、**XIX**、**XX**、**XXI**、**XXII**及**XXIII**化合物中之 R^f 為吡啶基或三唑基，其中之每一者可視情況經 C_{1-3} 烷基或 $-C(O)N(R^d)_2$ 取代，其中其餘變量如上文針對式**I**或第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二或第二十三實施例所描述。

【0062】 在第二十五實施例中，式**XII**、**XIII**、**XIV**、**XV**、**XVI**、**XVII**、**XVIII**、**XIX**、**XX**、**XXI**、**XXII**及**XXIII**化合物中之 R^d 為氫或 C_{1-3} 烷基，其中其餘變量如上文針對式**I**或第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三或第二十四實施例所描述。替代地，式**XII**、**XIII**、**XIV**、**XV**、**XVI**、**XVII**、**XVIII**、**XIX**、**XX**、**XXI**、**XXII**及**XXIII**化合物中之 R^d 為 C_{1-3} 烷基，其中其餘變量如上文針對式**I**或第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三或第二十四實施例所描述。

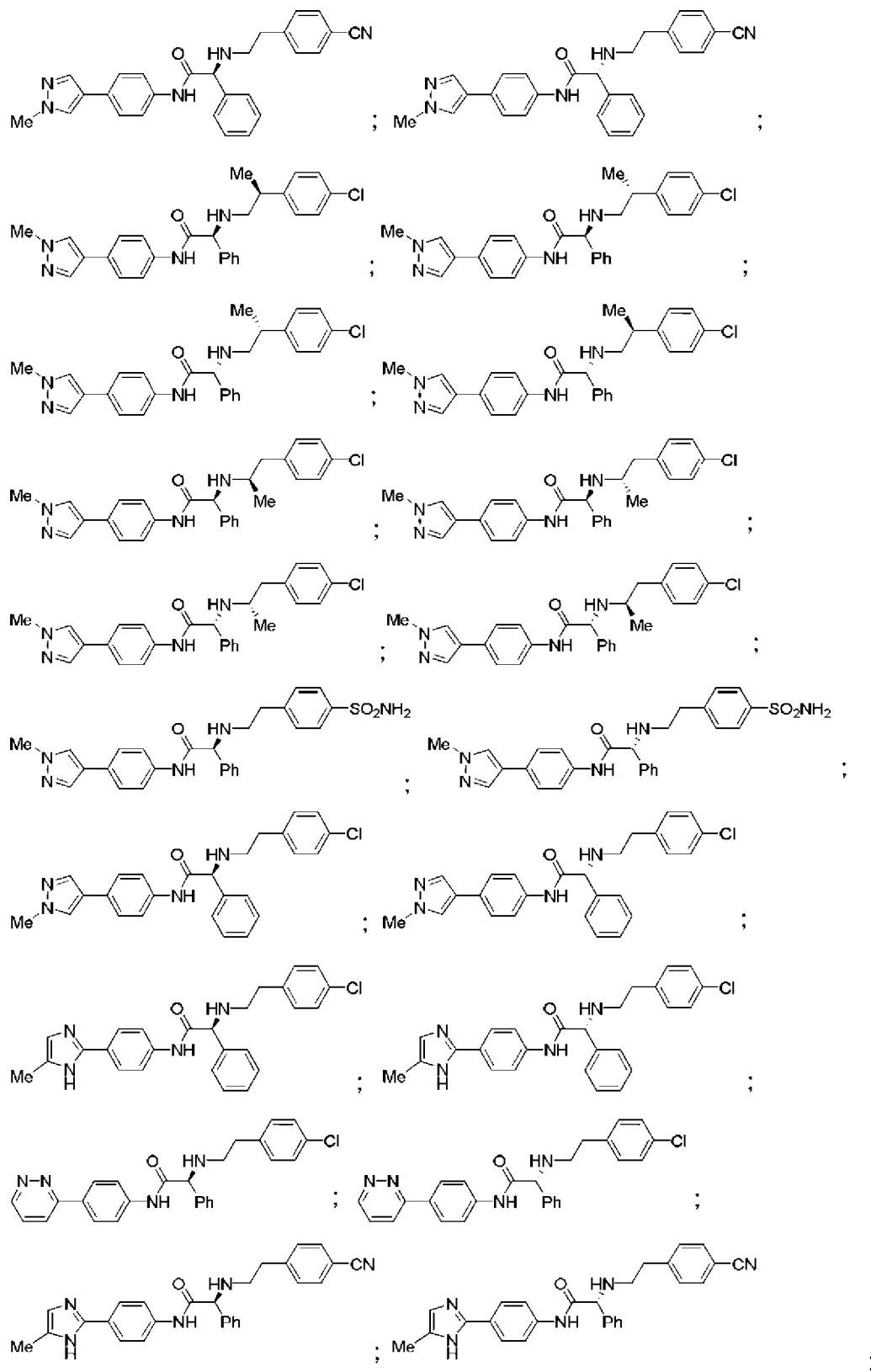
【0063】 在第二十六實施例中，式**XX**或**XXI**化合物不包括具有下式之化合物：

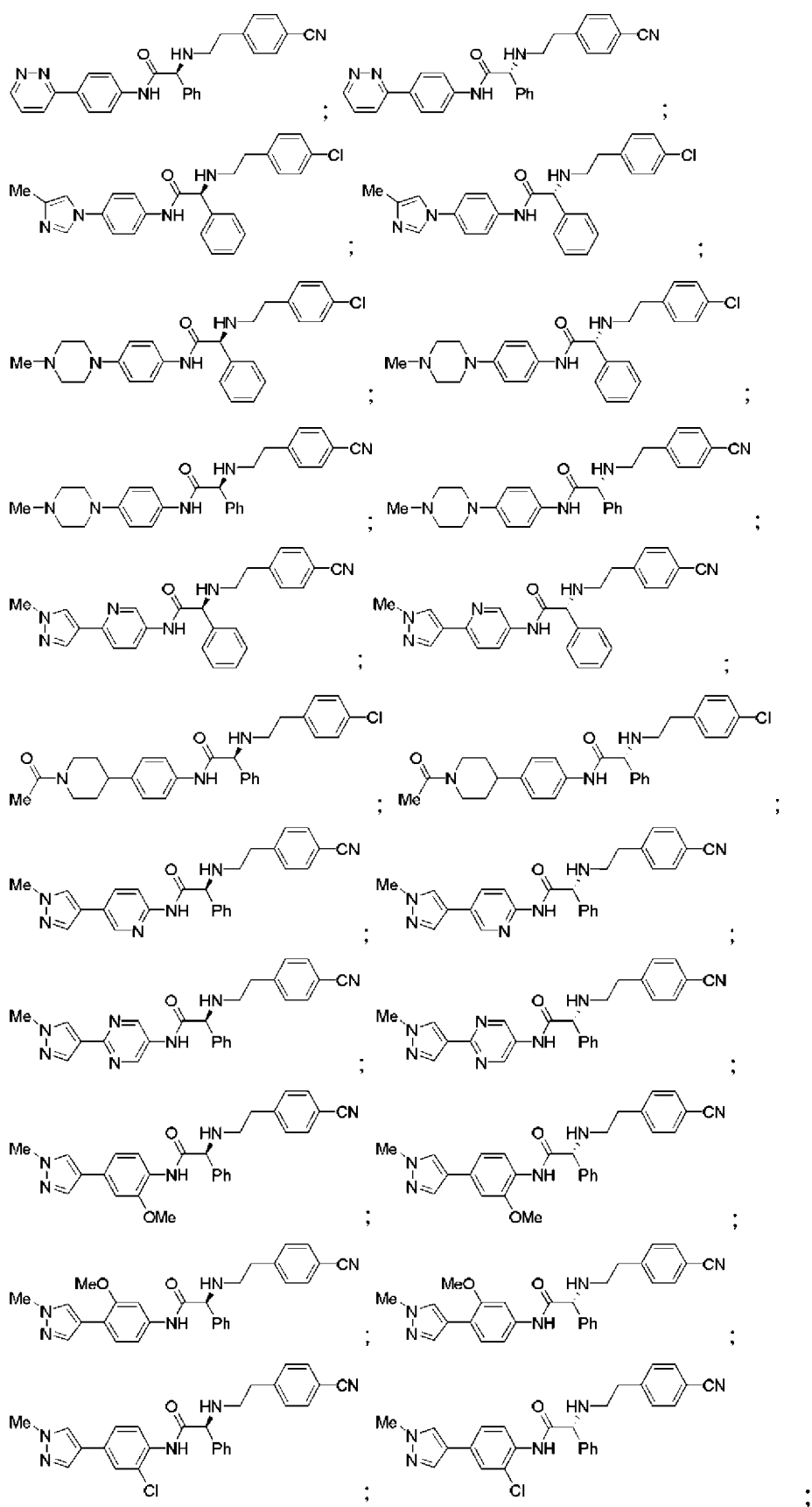

;


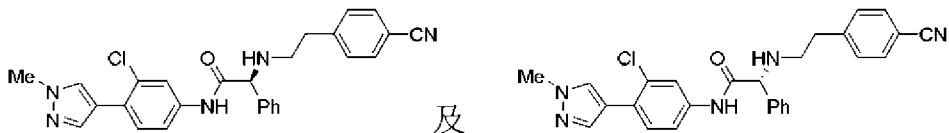
；或其醫藥學上可接受之鹽，其中其餘變量如上文針對式**I**或第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十

二、第二十三、第二十四或第二十五實施例所描述。

【0064】在第二十七實施例中，式I化合物選自下式：



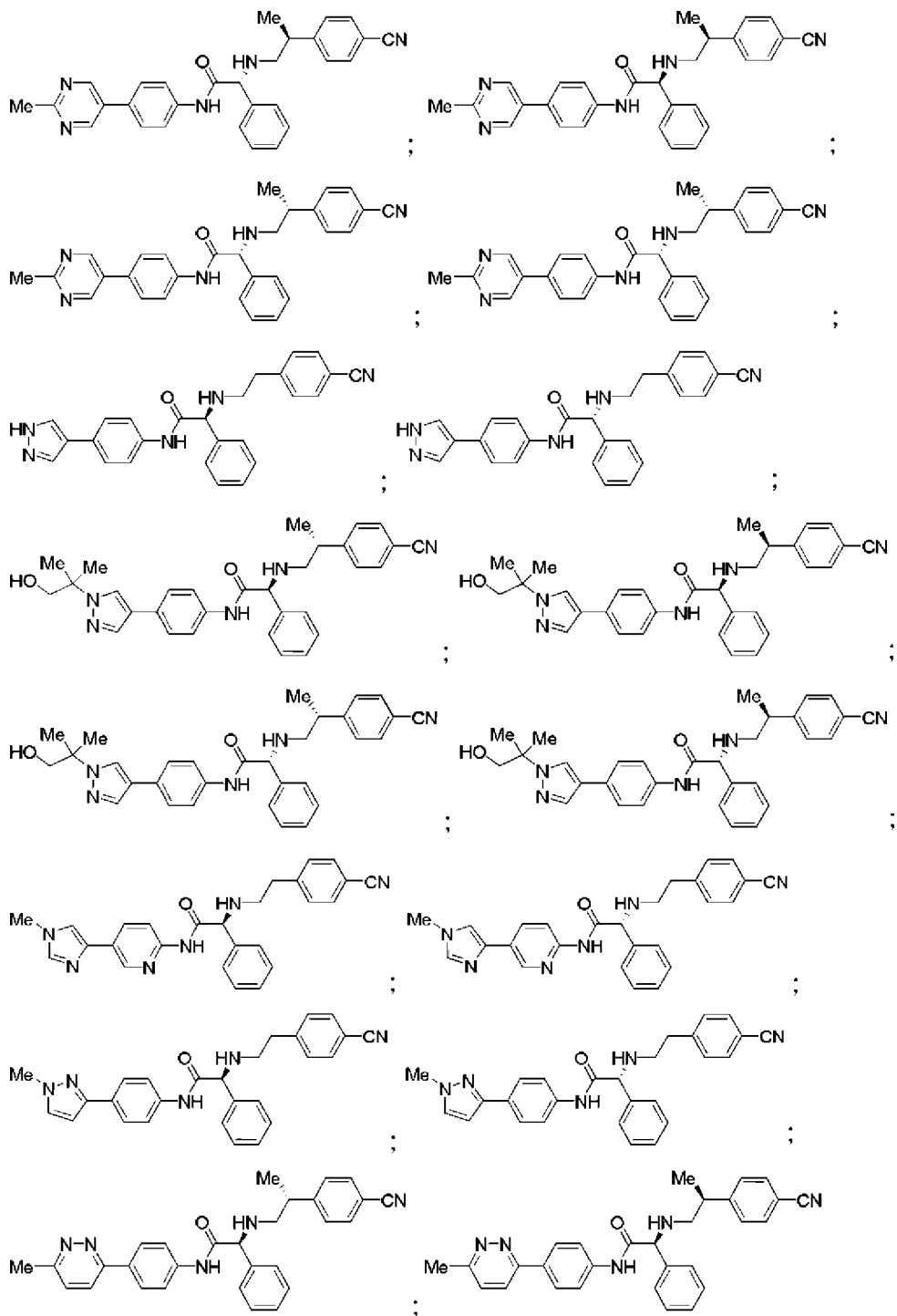


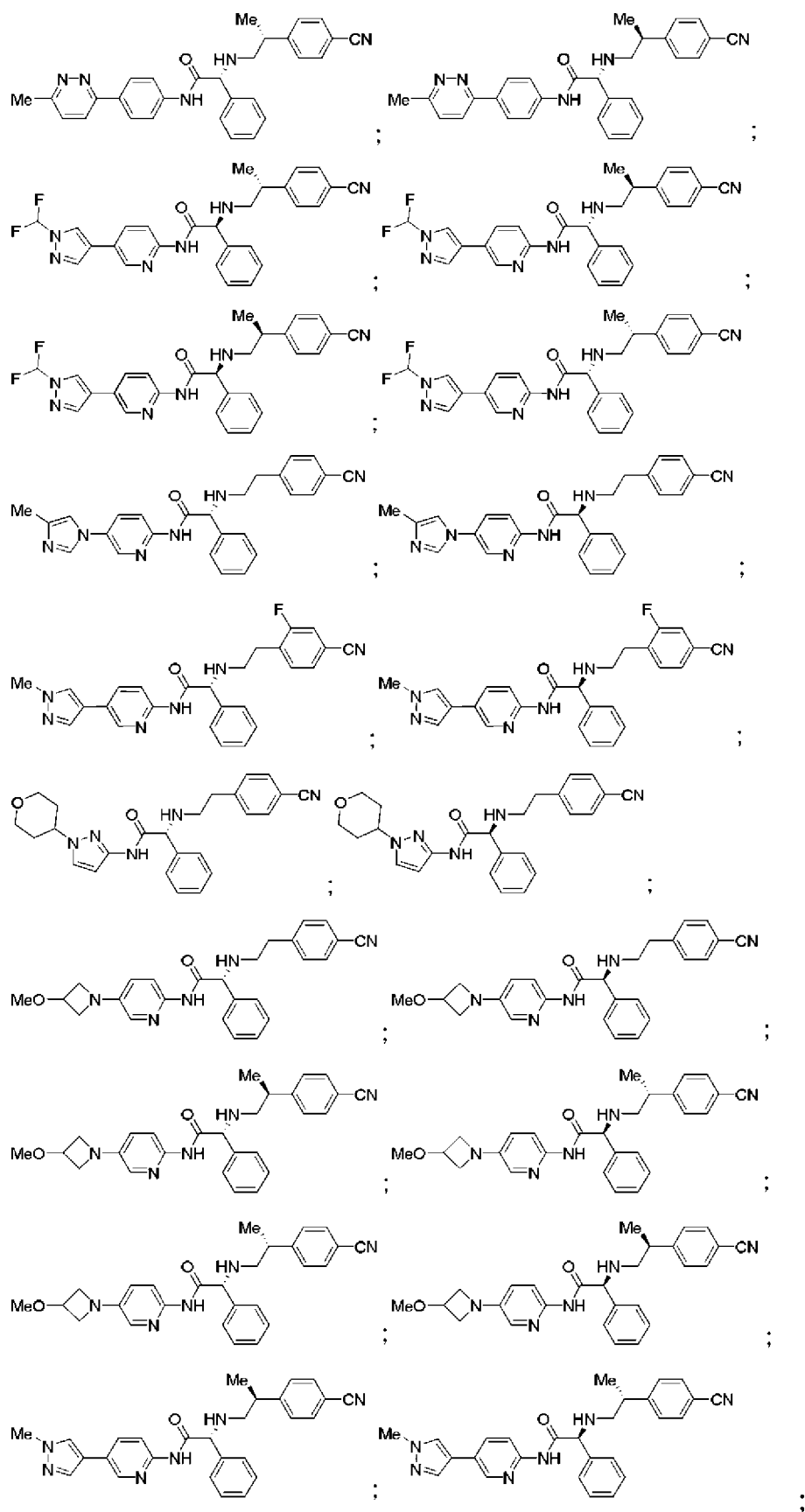


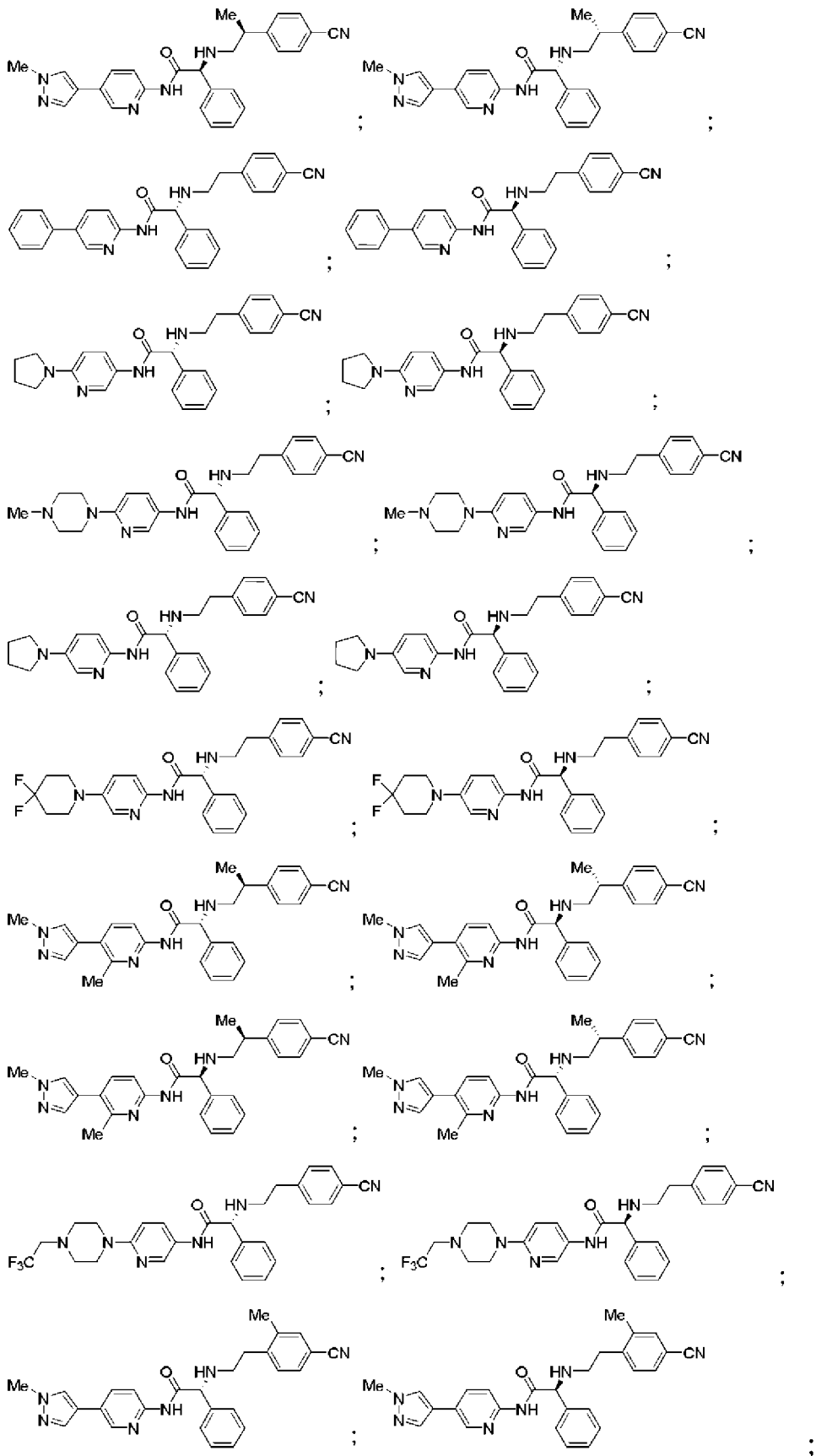
；或前述任一

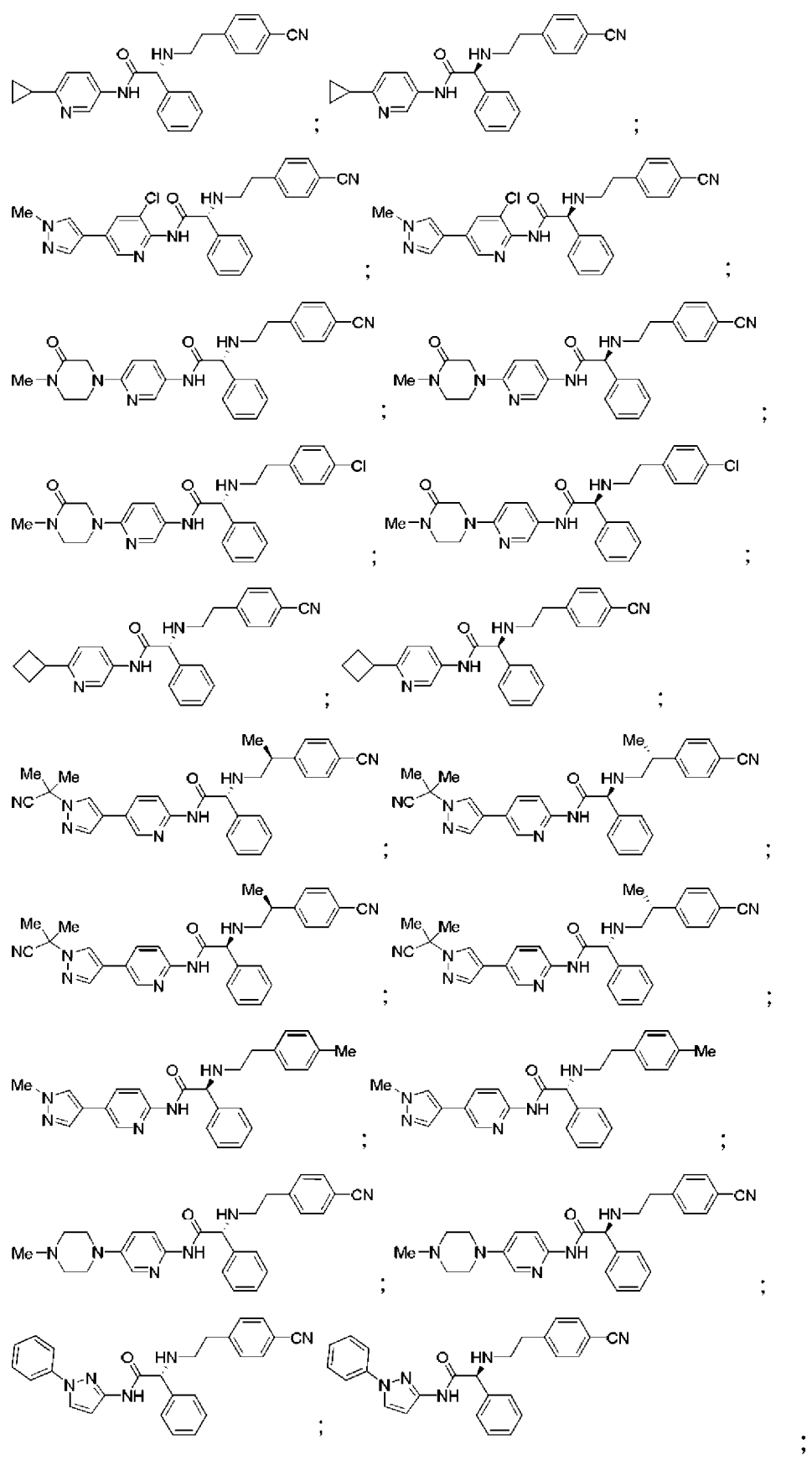
者之其醫藥學上可接受之鹽。

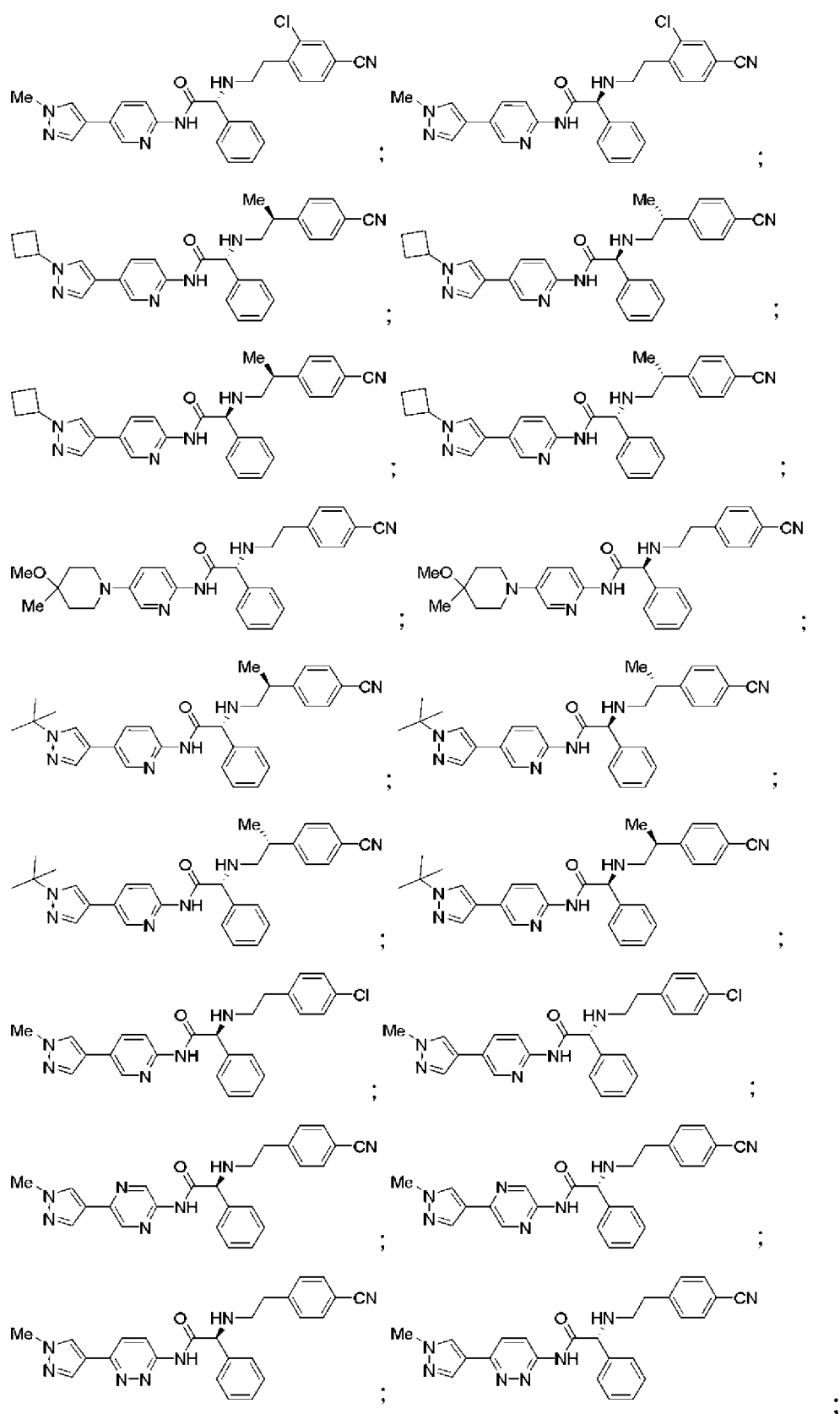
【0065】 在第二十八實施例中，式I化合物選自下式：

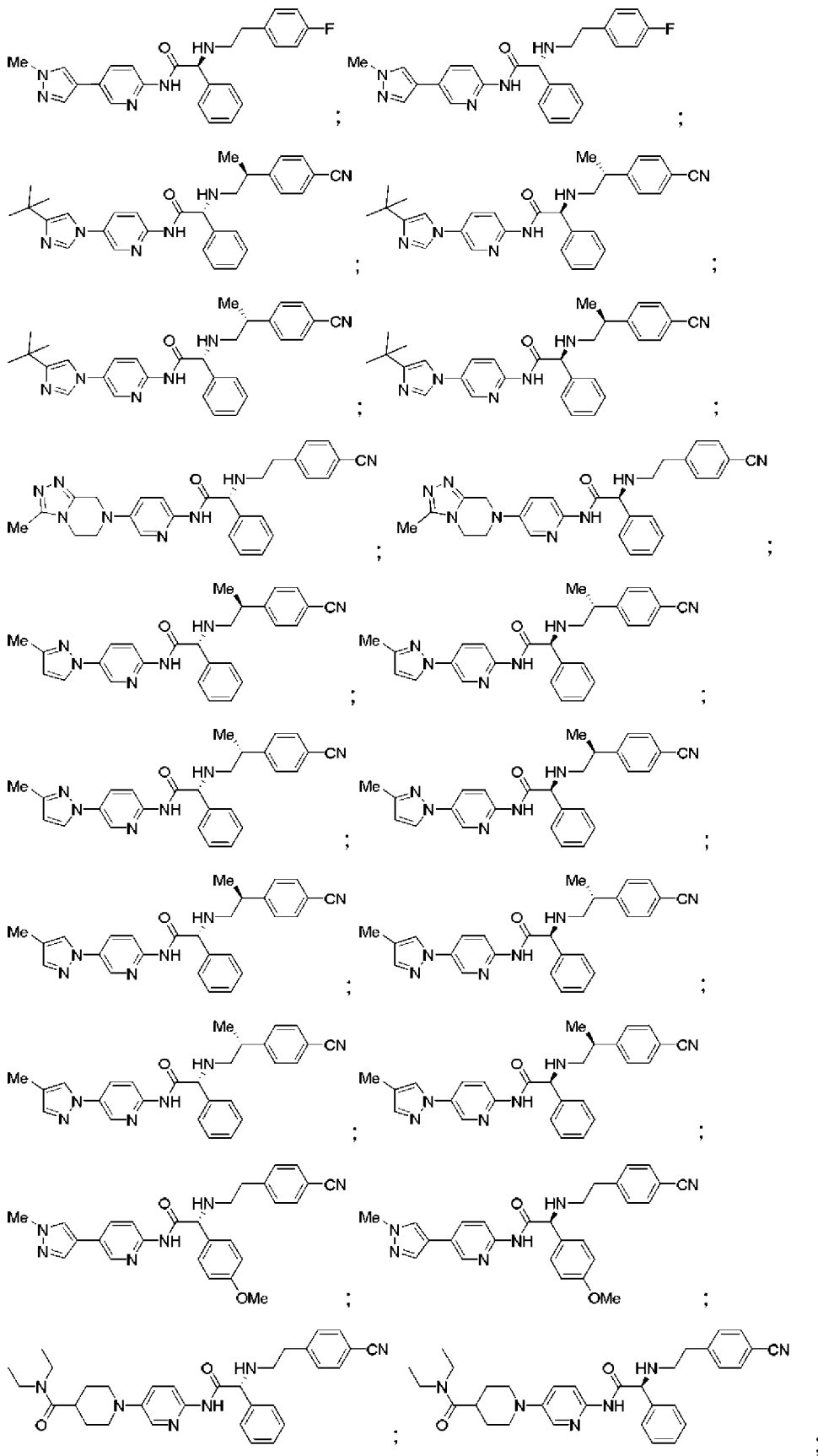


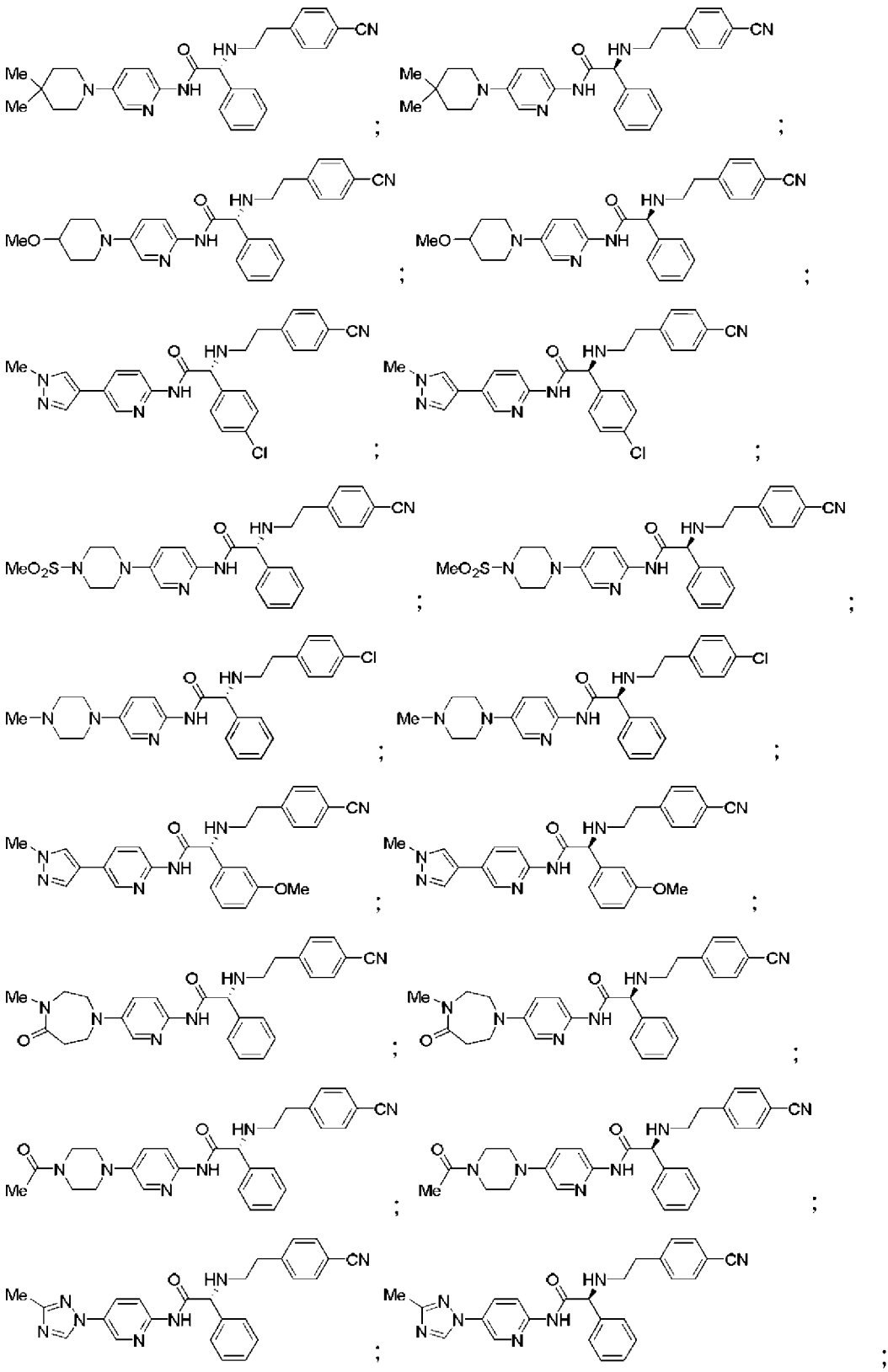


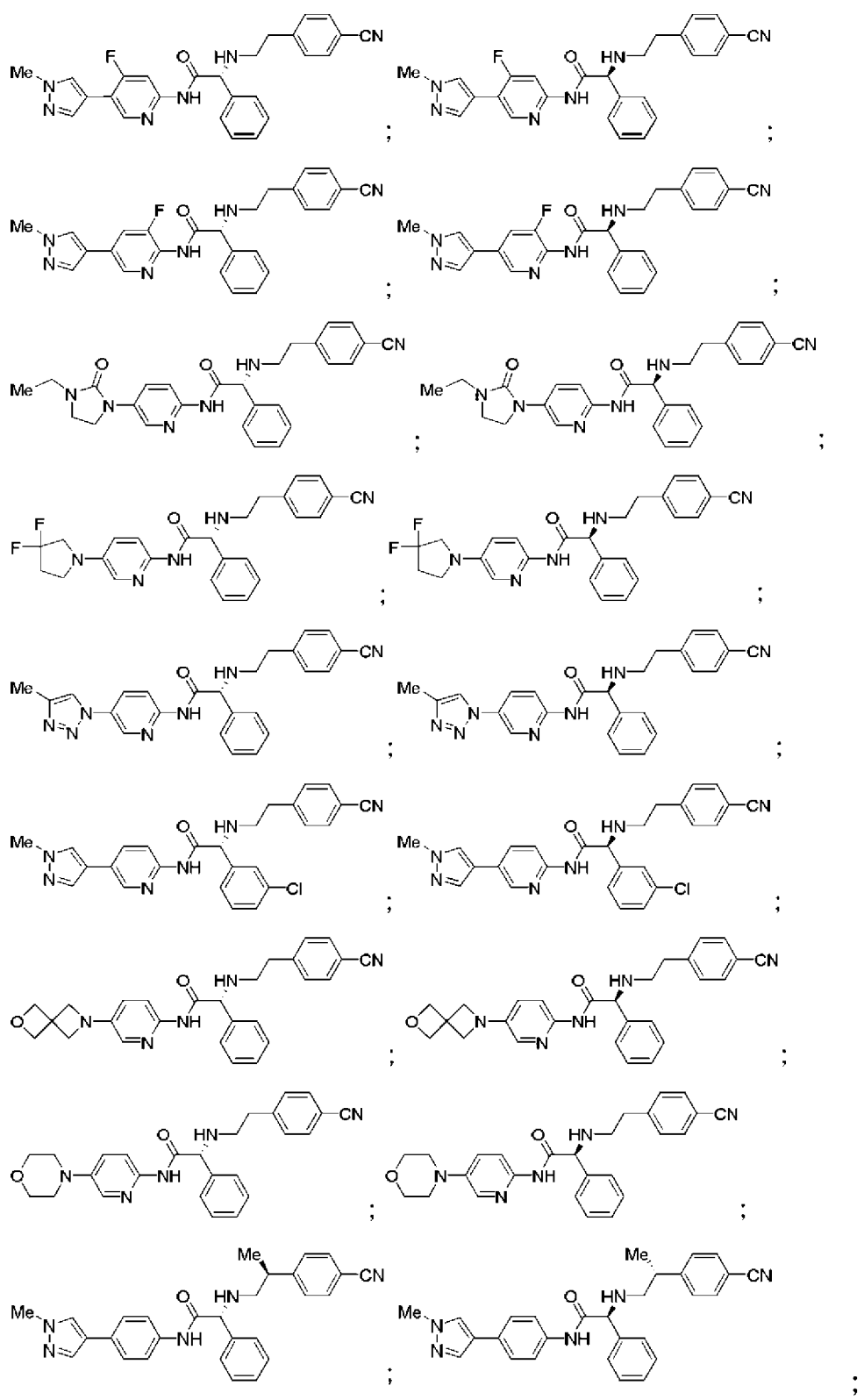


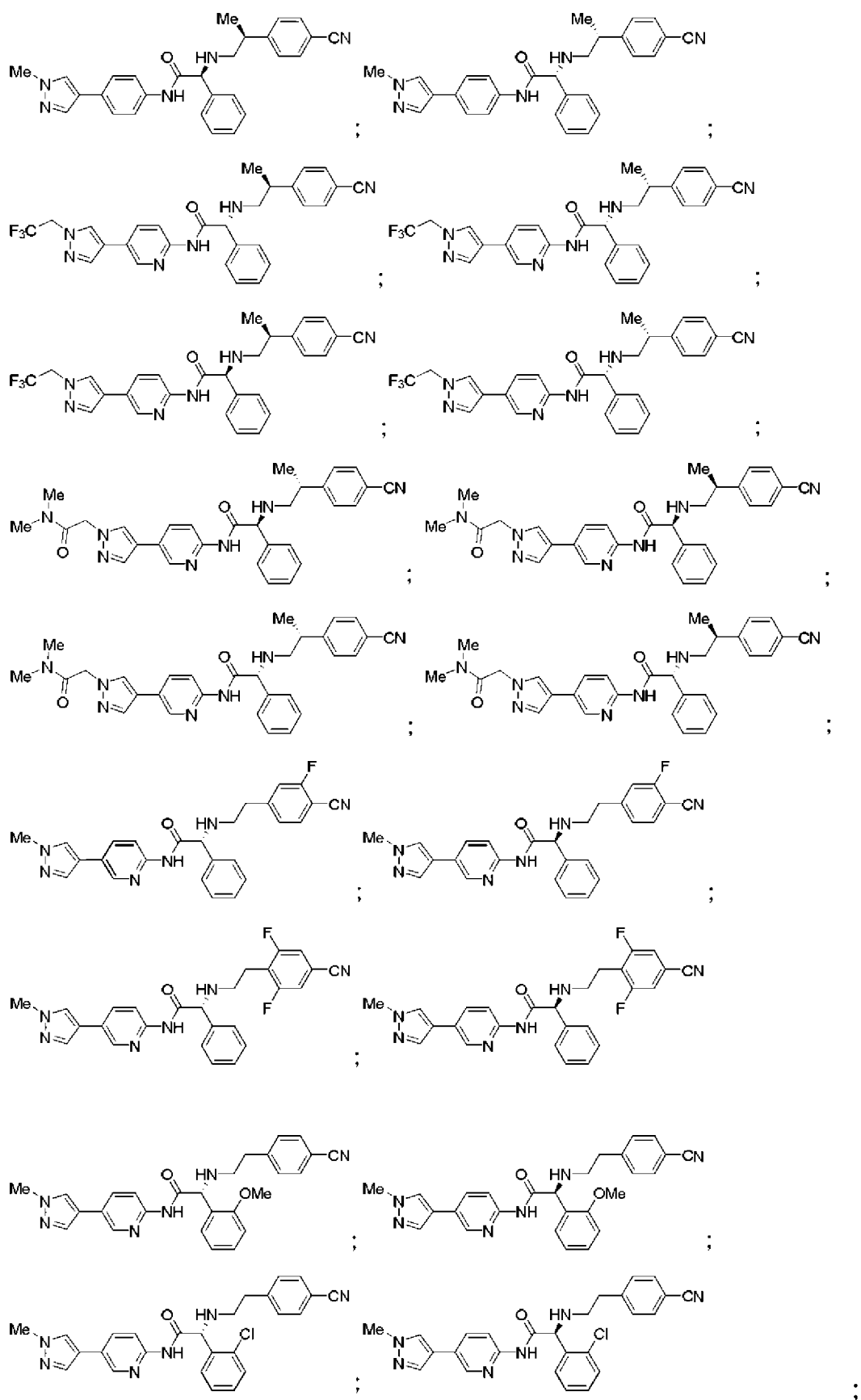


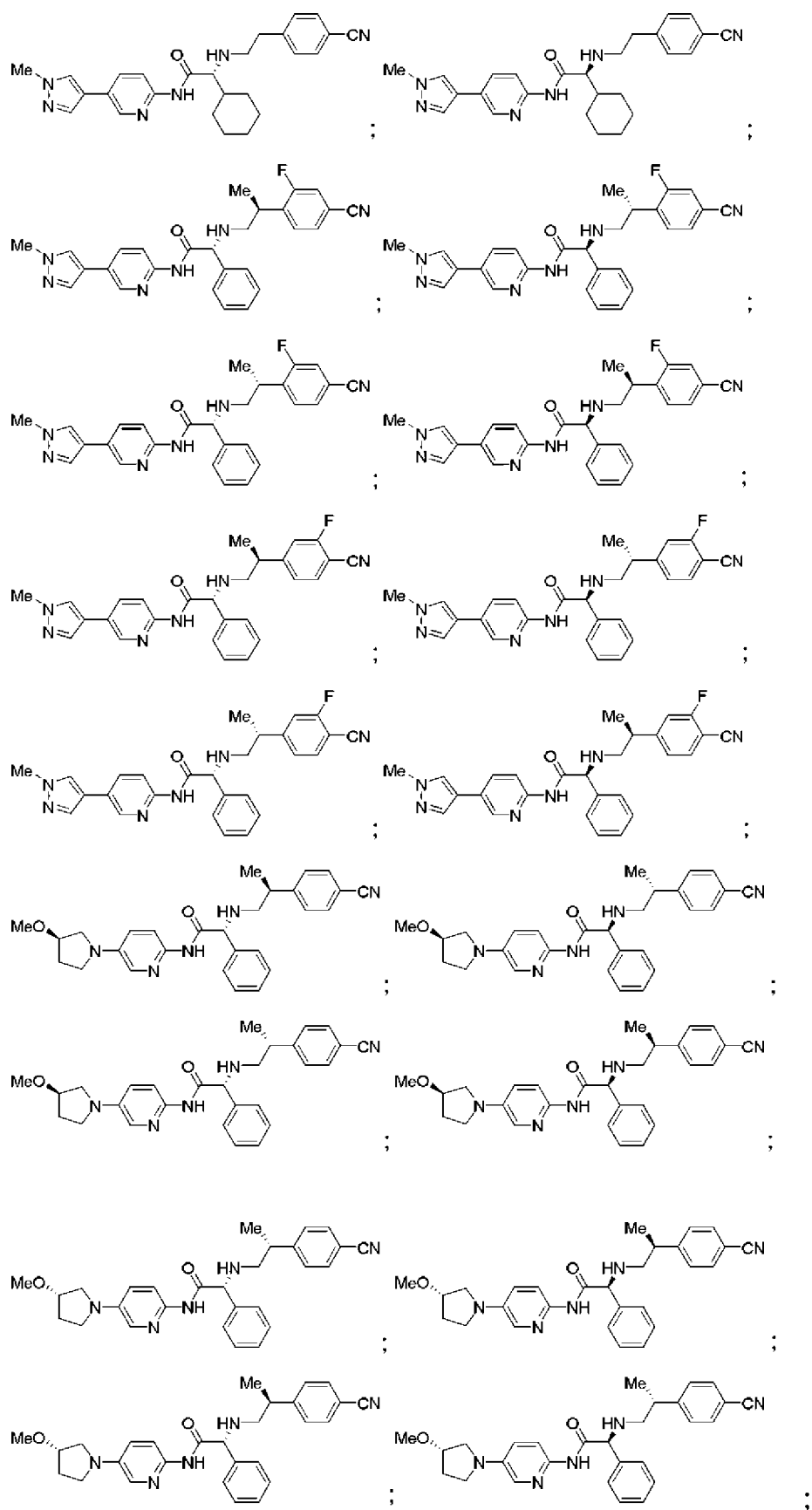


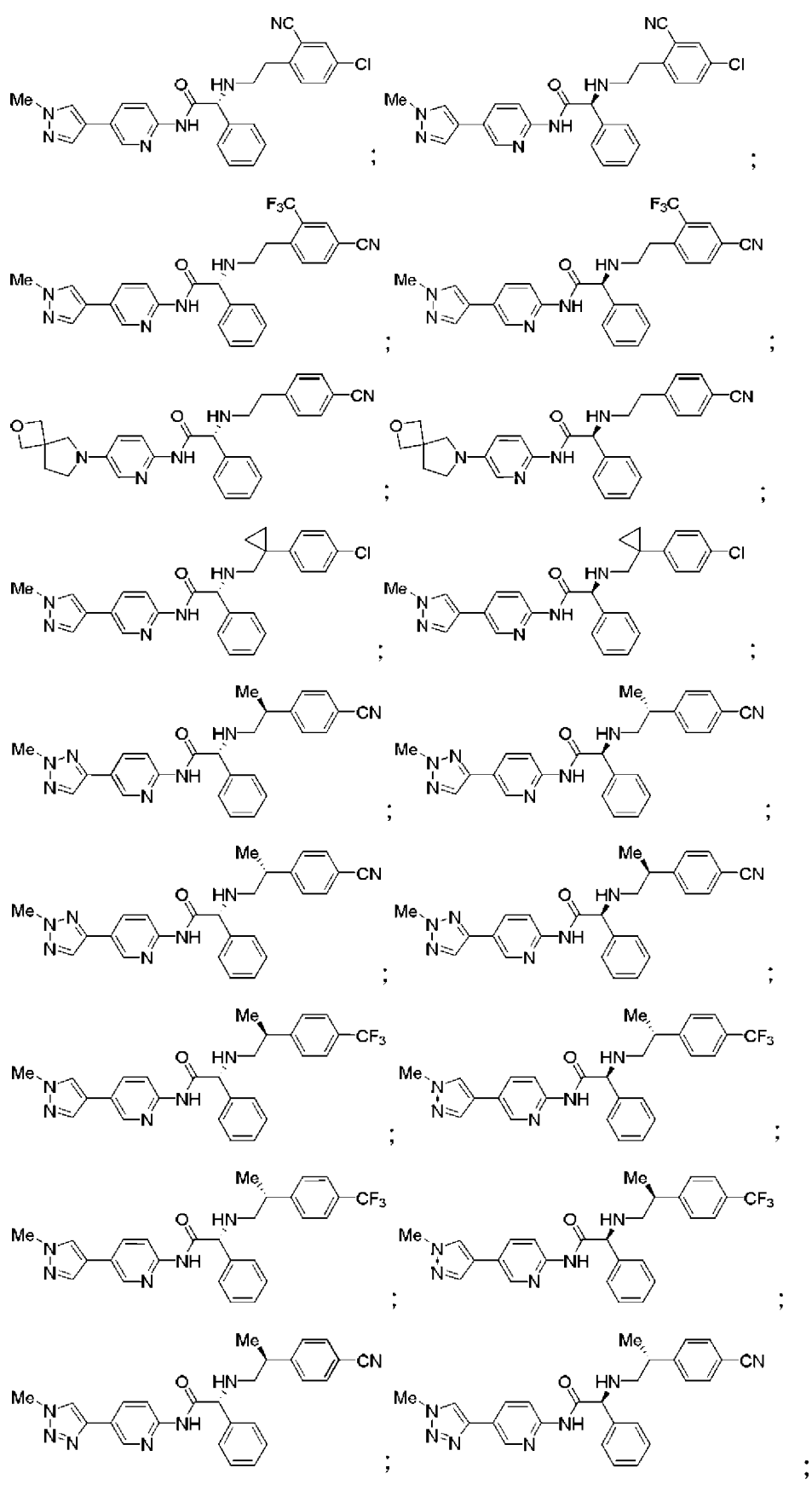


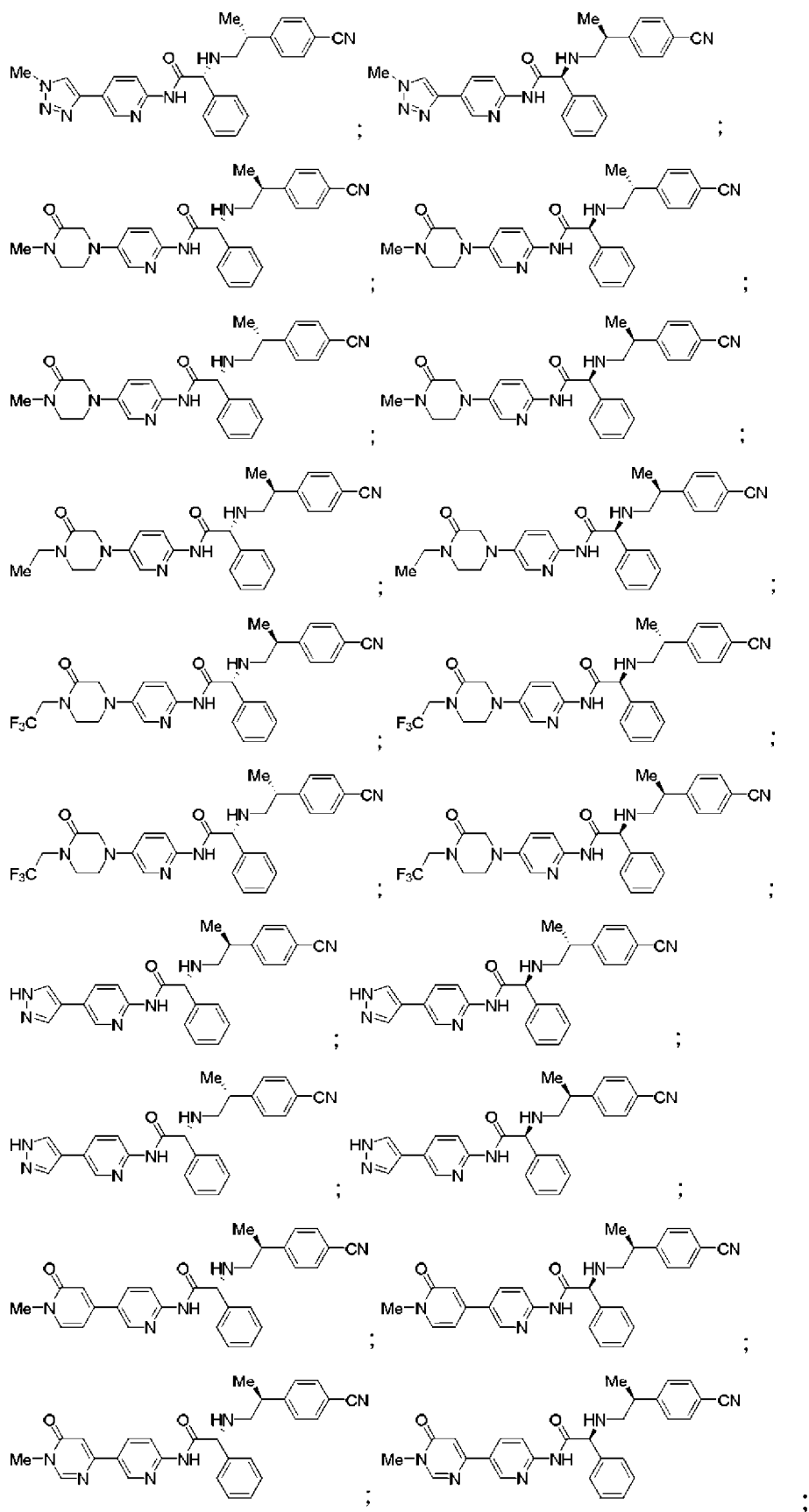


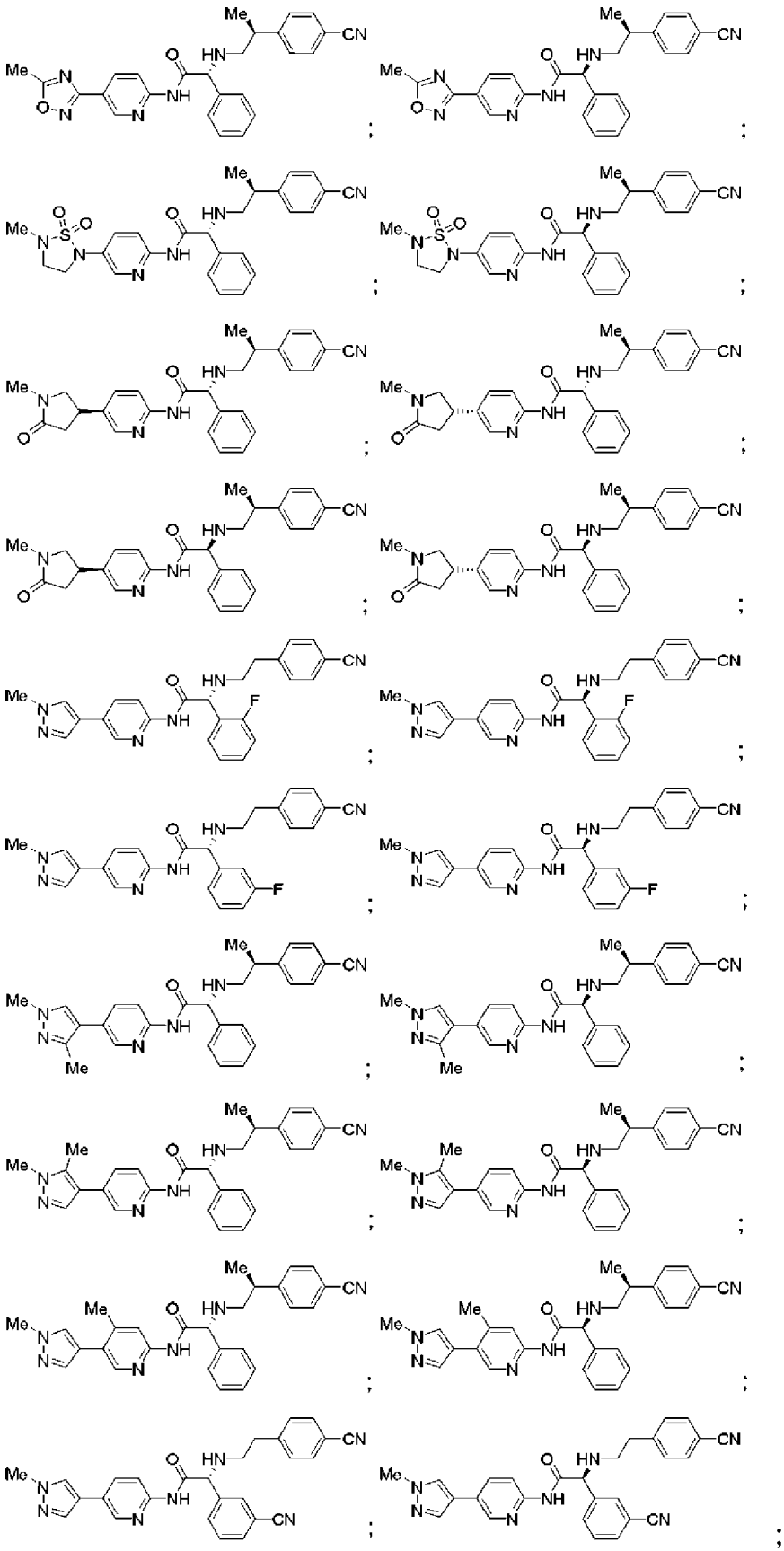


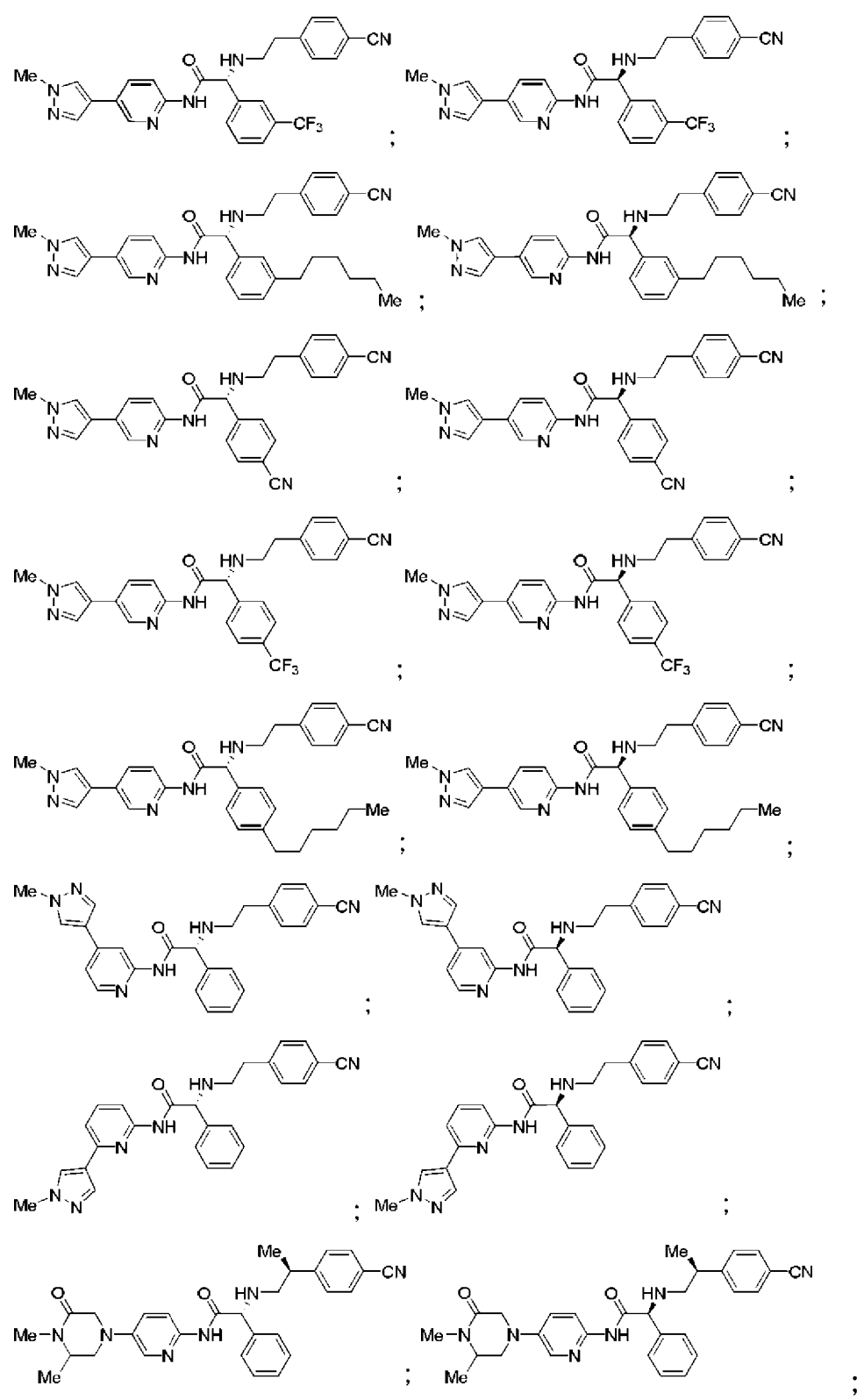


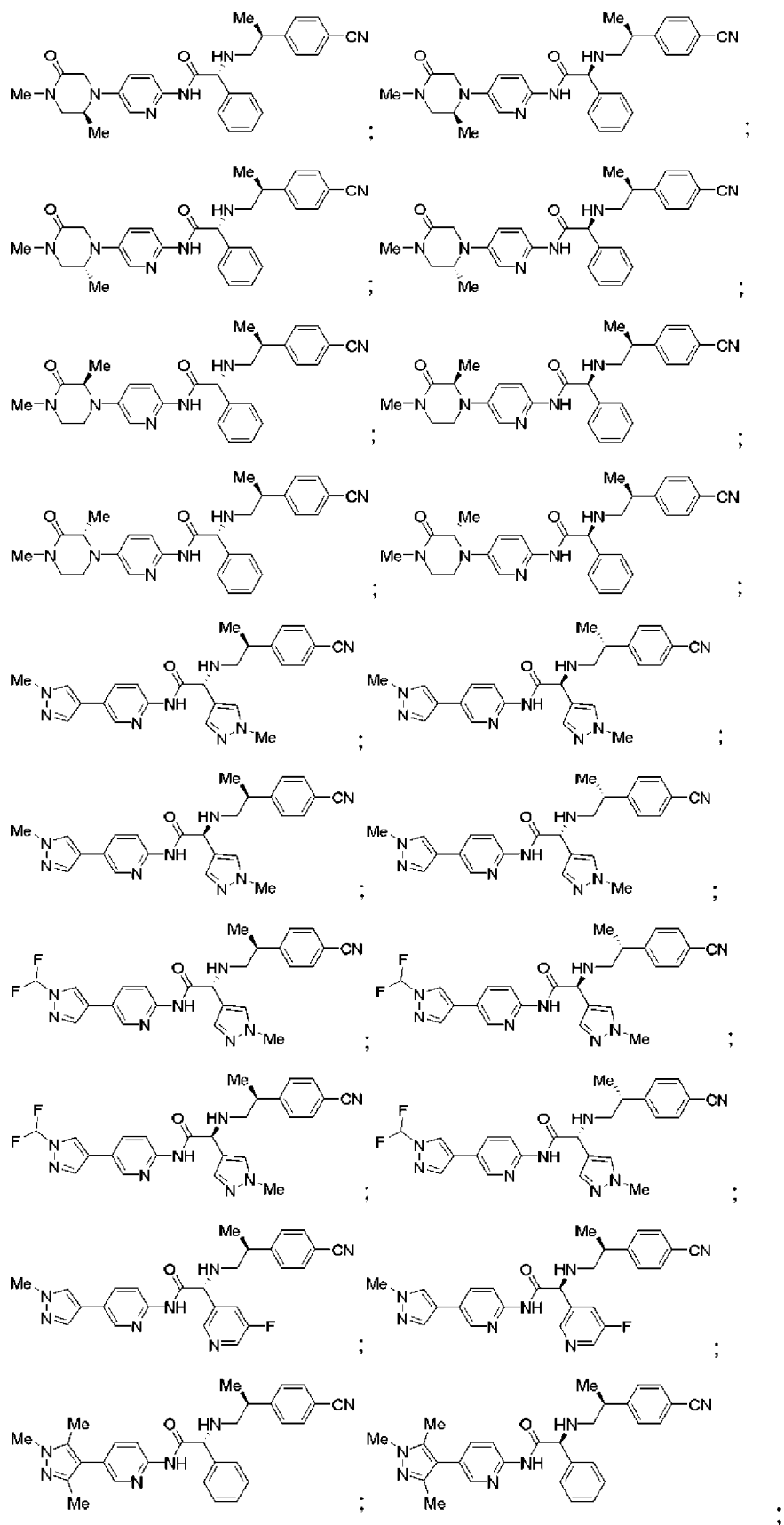


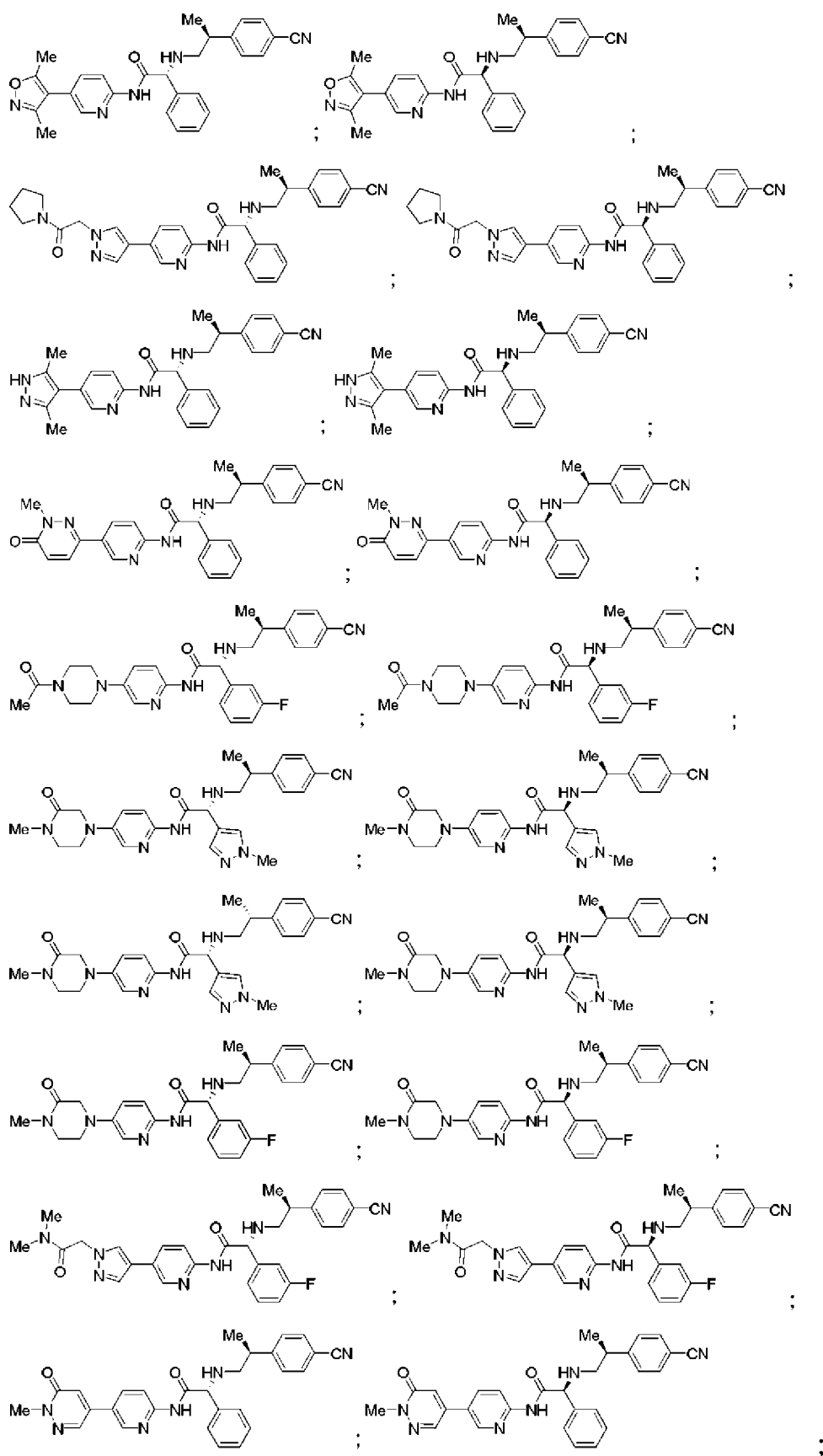


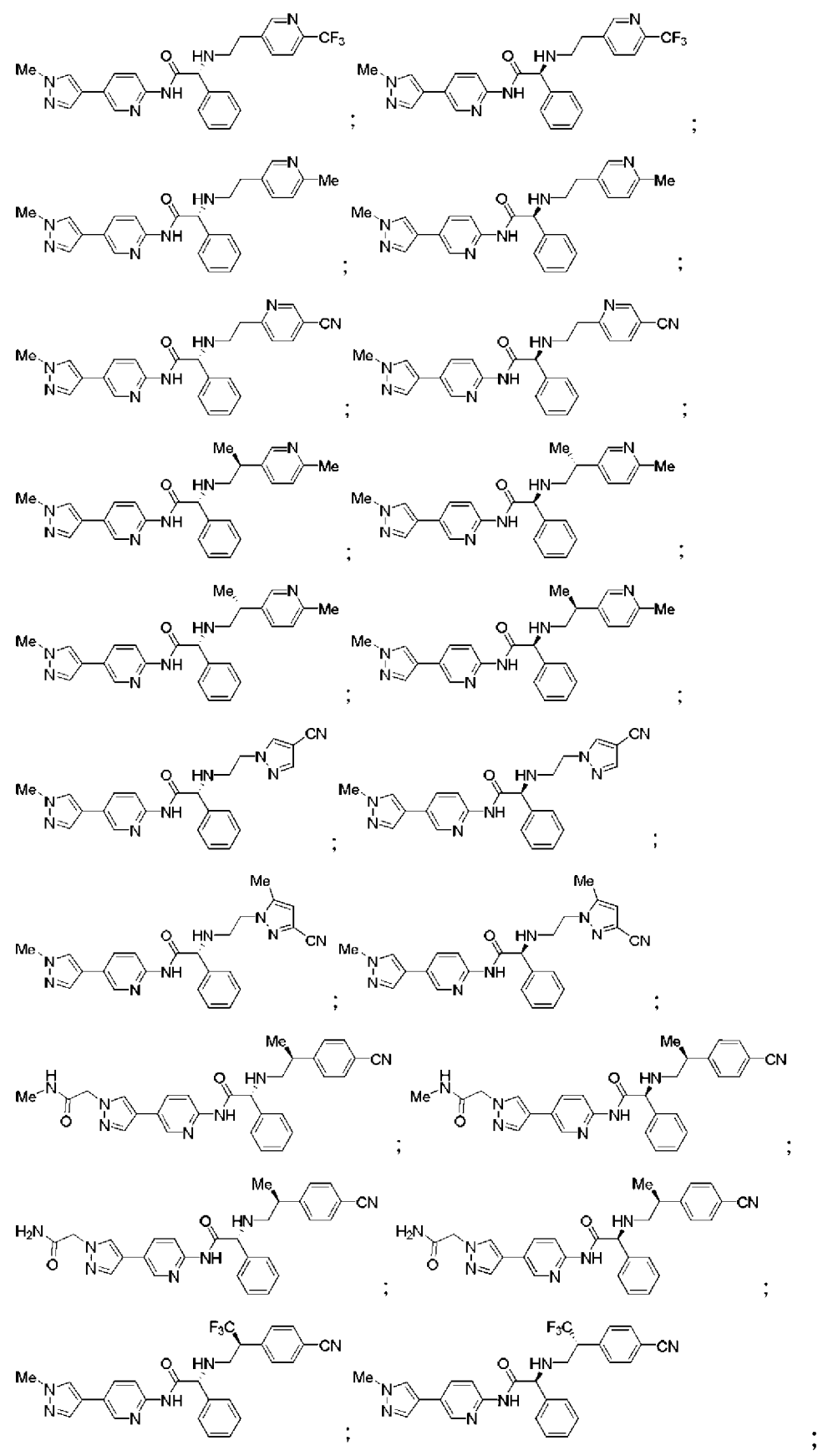


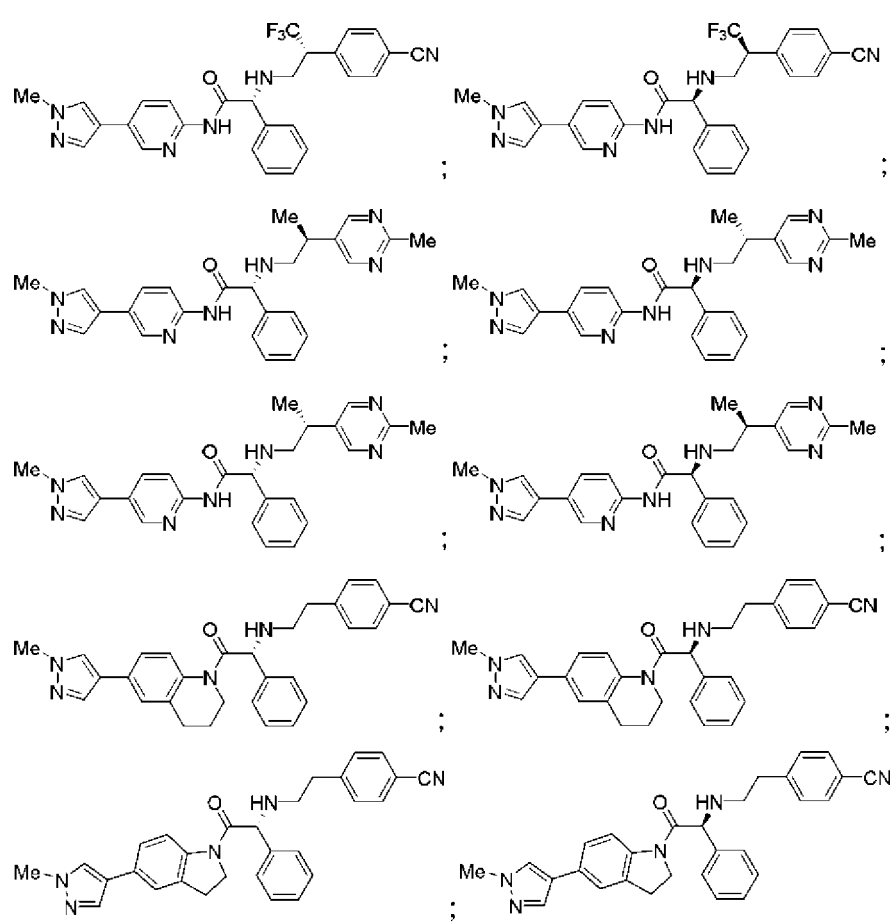












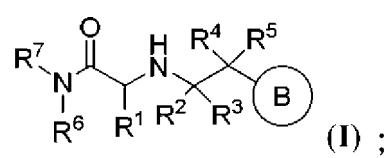
；或前述任一者

之其醫藥學上可接受之鹽。

【0066】 化合物之特定實例提供於範例章節中且包括為本文中第二十九實施例之部分。亦包括醫藥學上可接受之鹽以及此等化合物之中性形式。

【0067】 本文亦提供包含以下之醫藥組合物：

1)具有式I之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

環B為芳基、雜環基或雜芳基，其中之每一者可視情況經1至4個選自R^b之基團取代；

R^6 為氫或 C_{1-6} 烷基；

R^7 為芳基或雜芳基，其中之每一者經一個選自 R^f 之基團取代，且其中對於 R^7 之該芳基及雜芳基亦可視情況經1至4個選自 R^a 之基團取代；或 R^6 及 R^7 與其所連接之氮環一起形成視情況經1至4個選自 R^a 之基團取代之稠合雙環雜環基；

R^1 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^c 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(O)OR^d$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 OC_{1-6} 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 SOR^d 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $S(O)_2R^d$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $SON(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $SO_2N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基雜環基、 $-C_{1-6}$ 烷基雜芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基芳基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基，其中該環烷基、雜環基、芳基及雜芳基中之每一者單獨且結合 $-C_{1-6}$ 烷基環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基雜芳基及 $-C_{1-6}$ 烷基雜環基視情況經1至3個選自 R^c 之基團取代；

R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 中之每一者獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經1或2個選自鹵基、 $-C(O)OR^d$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-SOR^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-SON(R^d)_2$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 C_{3-10} 環烷基、 C_{5-10} 雜環基、 C_{5-10} 雜芳基及 C_{6-10} 芳基之基團取代；

R^a 、 R^b 及 R^c 中之每一者各自獨立地為鹵基、CN、側氧基、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(O)OR^d$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-C(O)NR^dC_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-OC_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(O)N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)NR^dC_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-SOR^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-SON(R^d)_2$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 SF_5 、

-O環烷基、-O-C₁₋₆烷基芳基、-C₁₋₆烷基環烷基、-C₁₋₆烷基芳基、-C₁₋₆烷基雜芳基、-C₁₋₆烷基雜環基、環烷基、雜環基、雜芳基或芳基，其中該環烷基、雜環基、芳基及雜芳基中之每一者單獨且結合-O環烷基、-C₁₋₆烷基環烷基、-C₁₋₆烷基芳基、-C₁₋₆烷基雜芳基及-C₁₋₆烷基雜環基視情況經1至3個選自鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、-N(R^d)₂、-C(O)R^d及-C₁₋₆烷基OR^d之基團取代；

各R^d獨立地為氫、C₁₋₆鹵烷基或C₁₋₆烷基；及

各R^f獨立地為環烷基、雜環基、雜芳基或芳基，其中該環烷基、雜環基、芳基及雜芳基中之每一者視情況經1至3個選自鹵基、CN、側氧基、NO₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、C₁₋₆鹵烷基、-C₁₋₆烷基OR^d、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-C₁₋₆烷基C(O)OR^d、-C(O)N(R^d)₂、-C(O)NR^dC₁₋₆烷基OR^d、-OC₁₋₆烷基N(R^d)₂、-C₁₋₆烷基C(O)N(R^d)₂、-C₁₋₆烷基N(R^d)₂、-N(R^d)₂、-C(O)NR^dC₁₋₆烷基N(R^d)₂、-NR^dC₁₋₆烷基N(R^d)₂、-NR^dC₁₋₆烷基OR^d、-SOR^d、-S(O)₂R^d、-SON(R^d)₂、-SO₂N(R^d)₂、SF₅、-O環烷基之基團取代；及

2)醫藥學上可接受之載劑。

【0068】 在一個態樣中，所揭示之組合物中之式I之化合物及變量選自第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三、第二十四、第二十五或第二十六實施例中所描述或如以下範例章節中所提供之彼等者中之任一者。

4. 用途、調配及投與

【0069】 本文所描述之化合物及組合物一般適用於調節p300及/或

CBP HAT之活性。在一些態樣中，本文所描述之化合物及組合物抑制p300及/或CBP HAT之活性。

【0070】 在一些態樣中，本文所描述之化合物及組合物適用於治療與p300及/或CBP HAT功能相關之病症。因此，本文提供治療與p300及/或CBP HAT功能相關之病症之方法，其包含向有需要之個體投與本文所描述之治療有效量之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包含所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合物。亦提供本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包含所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合物之用途，其用於製造供治療與p300及/或CBP HAT功能相關之病症用之藥物。亦提供本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包含所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合物，其用於治療與p300及/或CBP HAT相關之病症。

【0071】 在一些態樣中，本文所描述之化合物及組合物適用於治療與由p300及/或CBP酶起作用之染色質之鹼性殘基上H3K27、H3K18及其他乙醯化位點處之染色質乙醯化相關之病症。因此，本文提供治療與由p300及/或CBP酶起作用之染色質之鹼性殘基上H3K27、H3K18及其他乙醯化位點處之染色質乙醯化相關之病症之方法，其包含向有需要之個體投與本文所描述之治療有效量之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包含所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合物。亦提供本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包含所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合物之用途，其用於製造供治療與由p300及/或CBP酶起作用之染色質之鹼性殘基上H3K27、H3K18及其他乙醯化位點處之染色質乙醯化相關之病症用之藥物。亦提供本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之

鹽或包含所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合物，其用於治療與由p300及/或CBP酶起作用之染色質之鹼性殘基上H3K27、H3K18及其他乙醯化位點處之染色質乙醯化相關之病症。

【0072】 在一些態樣中，本文所描述之化合物及組合物適用於治療與已知藉由p300及/或CBP乙醯化的染色質高度乙醯化及/或蛋白質高度乙醯化相關之病症。因此，本文提供治療與已知藉由p300及/或CBP乙醯化的染色質高度乙醯化及/或蛋白質高度乙醯化相關之病症之方法，其包含向有需要之個體投與本文所描述之治療有效量之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包含所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合物。亦提供本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包含所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合物之用途，其用於製造供治療與已知藉由p300及/或CBP乙醯化的染色質高度乙醯化及/或蛋白質高度乙醯化相關之病症用之藥物。亦提供本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包含所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合物，其用於治療與已知藉由p300及/或CBP乙醯化的染色質高度乙醯化及/或蛋白質高度乙醯化相關之病症。

【0073】 在一些態樣中，本文所描述之化合物及組合物適用於治療癌症、心臟疾病、代謝疾病、纖維化疾病、發炎疾病或病毒感染。

【0074】 在一些態樣中，藉由本文所描述之化合物及組合物治療之癌症選自乳房、前列腺及結腸之腺癌；肺臟之支氣管癌；骨髓瘤；黑色素瘤；肝癌；神經母細胞瘤；乳頭瘤；胺前體攝取與脫羧細胞瘤(apudoma)；迷芽瘤；鰓瘤；惡性類癌症候群；類癌心臟病；癌瘤(例如沃克(Walker)、基底細胞、基底鱗狀、布朗-皮爾斯(Brown-Pearce)、乳腺

管、艾利希氏瘤(Ehrlich tumor)、克雷布斯(Krebs) 2、梅克爾細胞、黏液性、非小細胞肺、燕麥細胞、乳頭狀、硬癌、細支氣管、支氣管原、鱗狀細胞及移行細胞)；組織細胞病症；白血病；惡性組織細胞增多病；霍奇金氏病(Hodgkin's disease)；較小免疫增殖性；非霍奇金氏淋巴瘤；漿細胞瘤；網狀內皮細胞增生病；黑色素瘤；軟骨母細胞瘤；軟骨瘤；軟骨肉瘤；纖維瘤；纖維肉瘤；巨細胞腫瘤；組織細胞瘤；脂肪瘤；脂肪肉瘤；間皮瘤；黏液瘤；黏液肉瘤；骨瘤；骨肉瘤；脊索瘤；顱咽管瘤；無性細胞瘤；錯構瘤；間質瘤；中腎瘤；肌肉瘤；成釉細胞瘤；齒莖質瘤；齒瘤；畸胎瘤；胸腺瘤；滋養細胞腫瘤；腺瘤；膽管瘤；膽脂瘤；圓柱瘤；囊腺癌；囊腺瘤；粒層細胞腫瘤；半陰陽胚細胞瘤；肝癌；汗腺瘤；胰島細胞腫瘤；雷迪格細胞腫瘤；乳頭瘤；塞特利氏細胞腫瘤；鞘細胞腫瘤；平滑肌瘤；平滑肌肉瘤；成肌細胞瘤；肌瘤；肌肉瘤；橫紋肌瘤；橫紋肌肉瘤；室管膜瘤；神經節細胞瘤；神經膠瘤；神經管胚細胞瘤；脊膜瘤；神經鞘瘤；神經母細胞瘤；神經上皮瘤；神經纖維瘤；神經瘤；副神經節瘤；非嗜鉻性副神經節瘤；血管角質瘤；血管淋巴樣增生伴嗜酸性球增多症；硬化性血管瘤；血管瘤病；血管球瘤；血管內皮瘤；血管瘤；血管外皮瘤；血管肉瘤；淋巴管瘤；淋巴管肌瘤；淋巴管肉瘤；松果體瘤；癌肉瘤；軟骨肉瘤；葉狀囊肉瘤；纖維肉瘤；血管肉瘤；平滑肌肉瘤；白血病性肉瘤；脂肪肉瘤；淋巴管肉瘤；肌肉瘤；黏液肉瘤；卵巢癌；橫紋肌肉瘤；肉瘤；贅瘤；多發性神經纖維瘤；及子宮頸發育不良。

【0075】 在其他態樣中，藉由本文所描述之化合物及組合物治療之癌症選自聽覺神經瘤、急性白血病、急性淋巴球性白血病、急性骨髓細胞性白血病、急性T細胞白血病、基底細胞癌、膽管癌瘤、膀胱癌、腦癌、

乳癌、支氣管癌、子宮頸癌、軟骨肉瘤、脊索瘤、絨膜癌、慢性白血症、慢性淋巴球性白血症、慢性骨髓細胞性白血症、慢性骨髓性白血症、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、囊腺癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤、增殖異常變化、胚胎性瘤、子宮內膜癌、內皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、紅白血症、食道癌、雌激素受體陽性乳癌、原發性血小板增多症、尤文氏腫瘤、纖維肉瘤、濾泡性淋巴瘤、生殖細胞睪丸癌、神經膠瘤、神經膠母細胞瘤、神經膠質肉瘤、重鏈疾病、頭頸癌、血管母細胞瘤、肝癌、肝細胞癌、激素不敏感前列腺癌、平滑肌肉瘤、白血症、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴母細胞白血症、淋巴瘤、T細胞或B細胞源之淋巴惡性疾病、髓性癌、神經管胚細胞瘤、黑色素瘤、脊膜瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤、骨髓性白血症、骨髓瘤、黏液肉瘤、神經母細胞瘤、NUT中線癌(NMC)、非小細胞肺癌、少突神經膠質瘤、口腔癌、骨原性肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀腺癌、乳頭狀癌、松果體瘤、真性紅細胞增多症、前列腺癌、直腸癌、腎細胞癌、視網膜胚細胞瘤、橫紋肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌瘤、精細胞癌、皮膚癌、小細胞肺臟癌瘤、實體腫瘤(癌瘤及肉瘤)、小細胞肺癌、胃癌、鱗狀細胞癌、滑膜瘤、汗腺癌瘤、甲狀腺癌、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、睪丸腫瘤、子宮癌及威耳姆士腫瘤(Wilms' tumor)。

【0076】 在一些態樣中，藉由本文所描述之化合物及組合物治療之癌症選自結腸癌、胃癌、甲狀腺癌、肺癌、白血症、胰臟癌、黑色素瘤、多發性黑色素瘤、腦癌、CNS癌症、腎癌、前列腺癌、卵巢癌、白血症及乳癌。

【0077】 在一些態樣中，藉由本文所描述之化合物及組合物治療之

癌症選自肺癌、乳癌、胰臟癌、結腸直腸癌及黑色素瘤。

【0078】 在一些態樣中，藉由本文所描述之化合物及組合物治療之癌症選自前列腺癌、強化子驅動癌症、多發性骨髓瘤及淋巴瘤(例如套細胞淋巴瘤)。參見例如 Santer 等人 2011, *Mol Cancer Ther.* 10: 1644-1655 ; Lasko 等人, 2017, *Nature*.10月5號;550(7674):128-132 ; Tie F, 等人 2009 *Development* 136:3131-3141 ; Bergsagel PL, Kuehl WM 2001, *Oncogene*, 20(40):5611-22 ; Chesi 及 Bergsagel 2013, *Int J Hematol.* 97(3): 313-323 ; 及 Jares P 等人 2007, *Nat Rev Cancer.* 7(10):750-762 。

【0079】 在一個態樣中，藉由本文所描述之化合物及組合物治療之心臟疾病選自心臟肥大及心臟衰竭。

【0080】 在一個態樣中，藉由本文所描述之化合物及組合物治療之代謝疾病選自肥胖症、肝臟脂肪變性、血脂異常、高血壓、冠心病、肝臟發炎及2型糖尿病。

【0081】 在一個態樣中，藉由本文所描述之化合物及組合物治療之纖維化疾病選自輻射誘發之肺炎、放射性纖維化、急性呼吸窘迫症候群、慢性阻塞性肺病、特發性肺纖維化、間質性肺病、心肌梗塞、缺血性中風、局部缺血腎臟疾病、移植排斥反應、利什曼體病(*Leishmaniasis*)、I 型糖尿病、類風濕性關節炎、慢性肝炎、肝硬化、發炎性腸病、克羅恩氏病(*Crohn's disease*)、硬皮病、癍痕瘤、手術後纖維化、化學療法誘發之纖維化(例如化學療法誘發之肺纖維化或卵巢皮質纖維化)、腎源性全身性纖維化、腹膜後纖維化、骨髓纖維化、縱隔纖維化、囊腫性纖維化、石棉沉著病、哮喘及肺高血壓。

【0082】 在一個態樣中，藉由本文所描述之化合物及組合物治療之

發炎疾病選自哮喘、發炎性腸病(克羅恩氏病或潰瘍性結腸炎)、慢性阻塞性肺病、類風濕性關節炎及牛皮癬。在另一態樣中，藉由本文所描述之化合物及組合物治療之發炎疾病選自艾迪森氏病(Addison's disease)、急性痛風、僵直性脊椎炎、哮喘、動脈粥樣硬化、白塞氏病(Behcet's disease)、大皰性皮膚病、慢性阻塞性肺病、克羅恩氏病、皮膚炎、濕疹、巨大細胞動脈炎、纖維化、絲球體腎炎、肝臟血管閉塞、肝炎、垂體炎、免疫缺陷症候群、發炎性腸病、川崎病(Kawasaki disease)、狼瘡性腎炎、多發性硬化症、心肌炎、肌炎、腎炎、器官移植排斥反應、骨關節炎、胰臟炎、心包炎、結節性多動脈炎、肺炎、原發性膽汁性肝硬化、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、類風濕性關節炎、鞏膜炎、硬化性膽管炎、敗血症、全身性紅斑性狼瘡症、高安氏動脈炎(Takayasu's Arteritis)、中毒性休克、甲狀腺炎、I型糖尿病、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、白斑病、血管炎及韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)。

【0083】 在一個態樣中，藉由本文所描述之化合物及組合物治療之病毒感染選自人類免疫不全病毒、C型肝炎病毒及人類乳頭狀瘤病毒。

【0084】 在某些態樣中，調配本文所描述之組合物用於向需要此類組合物之患者投與。本文所描述之組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或經由植入式貯器投與。如本文所使用之術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術。在一些實施例中，經口、腹膜內或靜脈內投與組合物。本文所描述之組合物之無菌可注射形式可為水性或油性懸浮液。此等懸浮液可根據此項技術中已知之技術使用適合的分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配。

【0085】 在一些態樣中，經口投與組合物。

【0086】 任何特定患者之特定劑量及治療方案將視多種因素而定，包括所採用之特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康、性別、飲食、投與時間、分泌速率、藥物組合及治療醫師之判斷及所治療之特定疾病之嚴重程度。組合物中本文所描述之化合物之量亦視組合物中之特定化合物而定。

【0087】 本文所描述之化合物可以醫藥學上可接受之鹽形式存在。對於用於藥物中，本文所描述之化合物之鹽係指無毒「醫藥學上可接受之鹽」。醫藥學上可接受之鹽形式包括醫藥學上可接受之酸性/陰離子或鹼性/陽離子鹽。本文所描述之化合物之適合的醫藥學上可接受之酸加成鹽包括例如無機酸(諸如，氫氯酸、氫溴酸、磷酸、硝酸及硫酸)之鹽及有機酸(諸如，乙酸、苯磺酸、苯甲酸、甲磺酸及對甲苯磺酸)之鹽。具有諸如羧酸之酸基的本發明教示之化合物可與醫藥學上可接受之鹼形成醫藥學上可接受之鹽。適合的醫藥學上可接受之鹼性鹽包括例如銨鹽、鹼金屬鹽(諸如鈉鹽及鉀鹽)及鹼土金屬鹽(諸如鎂鹽及鈣鹽)。具有四級銨基之化合物亦含有諸如氯離子、溴離子、碘離子、乙酸根、過氯酸根及其類似者之抗衡離子。此類鹽之其他實例包括氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、苯甲酸鹽及具有胺基酸(諸如麩胺酸)之鹽。

【0088】 本文中亦包括使用治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及有效量之一或多種額外醫藥活性劑的組合療法。可與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽組合之額外活性劑包括例如靶向雌激素受體(ER)之彼等者。此等包括(但不限於)選擇性雌激素受體下調劑(SERD)、ER拮抗劑、選擇性雌激素受體調節劑(SERM)及芳香酶抑制劑(AI)。

SERD及ER拮抗劑之實例包括(但不限於)氟維司群(fulvestrant)、RAD-1901 (艾拉司群(elacestrant))、GDC-0927 ((2S)-2-(4-{2-[3-(氟甲基)-1-氮雜環丁基]乙氧基}苯基)-3-(3-羥基苯基)-4-甲基-2H-吡啶-6-醇)、GDC-0810 (布萊恩司群(brilanestrant))、AZD-9496 ((2E)-3-[3,5-二氟-4-[(1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-2,3,4,9-四氫-3-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基]苯基]-2-丙烯酸)、OP-1250 (US 9,018,244中可見之(S)-3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-(2-((R)-3-甲基吡咯啉-1-基)乙氧基)苯基)-2H-吡啶-7-醇之前藥，其內容以引用之方式併入本文中)、(S)-3-(4-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-(2-((R)-3-甲基吡咯啉-1-基)乙氧基)苯基)-2H-吡啶-7-醇，亦可見於US 9,018,244中，其內容以引用之方式併入本文中)、LSZ102 ((E)-3-(4-((2-(2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基)-6-羥基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸)及H3B-6545((E)-N,N-二甲基-4-((2-((5-((Z)-4,4,4-三氟-1-(3-氟-1H-吡啶-5-基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙基)胺基)丁-2-烯醯胺)。

SERM之實例包括(但不限於)他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、雷諾昔酚(raloxifene)、巴多昔芬(bazedoxifene)、奧培米芬(ospemifene)、及萘福昔定(nafoxidene)。AI之實例包括(但不限於)阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、依西美坦(exemestane)、伏羅唑(vorozole)、福美司坦(formestane)及法屈唑(fadrozole)。在一個態樣中，提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及選自以下之額外治療劑：氟維司群、RAD-1901、GDC-0927、GDC-0810、AZD-9496、OP-1250、LSZ102、H3B-6545、他莫昔芬、托瑞米芬、雷諾昔酚、巴多昔芬、奧培米芬、萘福昔定、阿那曲唑、來曲唑、依西美坦、伏羅唑、福美司坦及法屈唑。在一個態樣中，額外治療劑為氟維司群。使用上文所論述

之組合療法中之一或多者來治療本文所列舉之病況亦包括於本發明之範疇內。舉例而言，在一個態樣中，上文所提及之組合治療適用於治療癌症，例如乳癌。

範例

【0089】 所揭示之化合物之代表性實例說明於以下非限制性方法、流程及實例中。

【0090】 除非另外指出，否則所使用之一般起始材料獲自市售來源或在其他實例中製備。

【0091】 以下縮寫具有指定含義：

Ac=乙醯基；ACN=乙腈；AcO乙酸酯；BOC=第三丁氧基羰基；CBZ=苄氧羰基；CDI=羰基二咪唑；DBU=1,8-二氮雜雙環十一-7-烯；DCC=1,3-二環己基碳化二亞胺；DCE=1,2-二氯乙烷；DI=去離子化；DIAD=偶氮二甲酸二異丙酯；DIBAL=二異丁基氫化鋁；DIPA=二異丙基胺；DIPEA或DIEA=N,N-二異丙基乙基胺，亦稱為惠寧氏鹼(Hunig's base)；DMA=二甲基乙醯胺；DMAP=4-(二甲胺基)吡啶；DMF=二甲基甲醯胺；DMP=戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)；DPPA=聯苯基磷醯基疊氮化物；DPPP=1,3-雙(聯苯基膦基)丙烷；Dtbbpy=4,4'-二-/e/7-丁基-2,2'-二吡啶基；EDC或EDCI=1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽；EDTA=乙二胺四乙酸，四鈉鹽；EtOAc=乙酸乙酯；FAB=高速原子轟擊；FMOC=9-芴基甲氧基羰基；HMPA=六甲基磷醯胺；HATU=六氟磷酸(9-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲錄；HOAt=1-羥基-7-氮雜苯并三唑或3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇；HOBt=1-羥基苯并三唑；HRMS=高解析度質譜分析；KHMDs=六甲基二

矽氮烷鉀；LC-MS=液相層析質法；LDA=二異丙基胺基鋰；LiHMDS=六
甲基二矽氮烷鋰；MCPBA=間位氯過苯甲酸；MMPP=單過氧基鄰苯二甲
酸鎂六水合物；Ms=甲烷磺醯基=甲磺醯基；MsO=甲烷磺酸鹽=甲磺酸
鹽；MTBE=甲基第三丁基醚；NBS=N-溴丁二醯亞胺；NMM=4-甲基嗎
啉；NMP=N-甲基吡咯啉酮；NMR=核磁共振；PCC=氯鉻酸吡啶；PDC=
重鉻酸吡啶鎘；Ph =苯基；PPTS=對甲苯磺酸吡啶鎘；pTSA=對甲苯磺
酸；r.t./RT=室溫；rac.=外消旋；T3P=2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三
磷雜環己烷2,4,6-三氧化物；TEA=三乙胺；TFA=三氟乙酸；TfO=三氟甲
烷磺酸酯=三氟甲磺酸酯；THF=四氫呋喃；TLC=薄層層析；TMSCl=三
甲基氯矽烷。

【0092】 除非另外陳述，否則在以下實施例中未鑑別各溶離立體異
構體之絕對組態。

【0093】 通常藉由TLC或LC-MS監測反應進程。使用以下方法中之
一者記錄LC-MS。

方法-C3：

移動相	(A)	2 mM乙酸銨+0.1%甲酸水溶液		
	(B)	含0.1%甲酸之乙腈		
管柱	:	BEH C18 (50×2.1 mm) 1.7 μm		
管柱流	:	0.55 ml/min		
梯度	:	時間(分鐘)	% A	% B
		0.01	98	2
		0.30	98	2
		0.60	50	50
		1.10	25	75
		2.00	0	100
		2.70	0	100
		2.71	98	2
		3.00	98	2

PDS方法-J：

移動相	(A)	5 mM乙酸鉍+0.1%甲酸水溶液		
	(B)	含0.1%甲酸之乙腈		
管柱	:	BEH C18 (50×2.1 mm)，1.7 μm或當量		
管柱流	:	0.45 ml/min		
梯度	:	時間(分鐘)	% A	% B
		0.01	98	2
		0.50	98	2
		5.00	10	90
		6.00	5	95
		7.00	5	95
		7.01	98	2
		8.00	98	2

方法-H：

移動相	(A)	5 mM碳酸氫鉍水溶液		
	(B)	乙腈		
管柱	:	X-Bridge C18 (50×4.6 mm)，3.5 μm		
管柱流	:	1.0 ml/min		
梯度	:	時間(分鐘)	% A	% B
		0.01	95	5
		5.00	10	90
		5.80	5	95
		7.20	5	95
		7.21	95	5
		10.00	95	5

方法-F：

移動相	(A)	10 mM乙酸鉍水溶液		
	(B)	100%乙腈		
管柱	:	X-Bridge C18 (150×4.6 mm)，5 μm或當量		
管柱流	:	1.0 ml/min		
梯度	:	時間(分鐘)	% A	% B
		0.01	90	10
		5.00	10	90
		7.00	0	100
		11.00	0	100
		11.01	90	10
		12.00	90	10

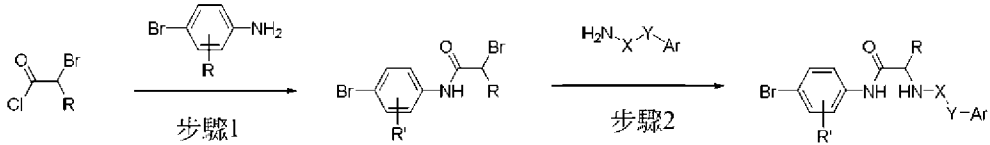
方法-G：

移動相	(A)	10 mM乙酸鉍水溶液		
	(B)	100%乙腈		
管柱	:	X-Bridge C18 (150×4.6 mm) , 5 μm或當量		
管柱流	:	1.0 ml/min		
梯度	:	時間(分鐘)	% A	% B
		0.01	100	0
		7.00	50	50
		9.00	0	100
		11.00	0	100
		11.01	100	0
		12.00	100	0

【0094】 除非另外提及，否則在具有用作參考之溶劑峰之 Varian Inova 400或500 MHz光譜儀上或在具有用作內部參考之TMS峰之Bruker 300或400 MHz光譜儀上在室溫下記錄NMR。

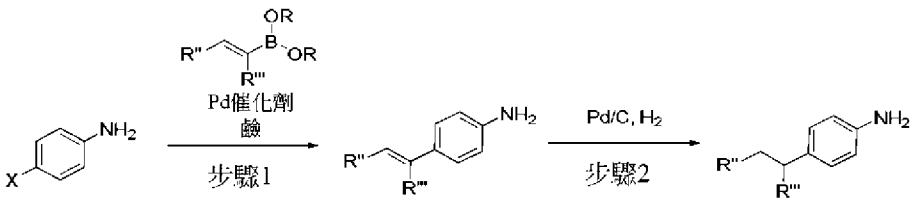
【0095】 可使用以下方法及流程製備本文所描述之化合物。除非另外規定，否則所有所使用之起始材料為市售的。

方法1



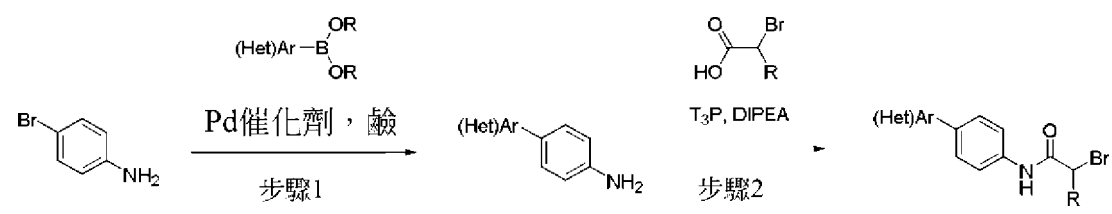
【0096】 方法1為2步驟方案，其由與2-溴醯氯之醯化反應及與經取代之乙胺之後續烷基化反應組成，用於製備適用於合成本文所描述之化合物之途中中間物的N-(鹵芳基)-2-(芳乙胺基)-2-經取代乙醯胺或N-(鹵雜芳基)-2-(芳乙胺基)-2-經取代乙醯胺。

方法2



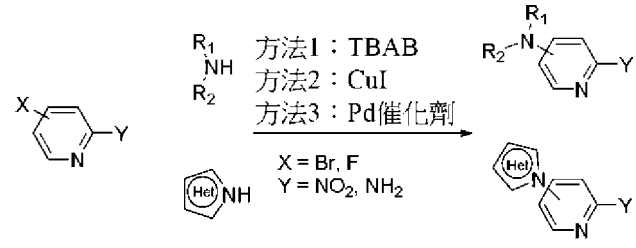
【0097】 方法2為2步驟方案，其由鈴木交叉偶合反應及鈀催化之氫化反應組成，用於製備以鹵苯胺及烯基硼酸酯為起始物質、適用於合成本文所描述之化合物之途中中間物的甲基4-烷基苯胺。

方法3



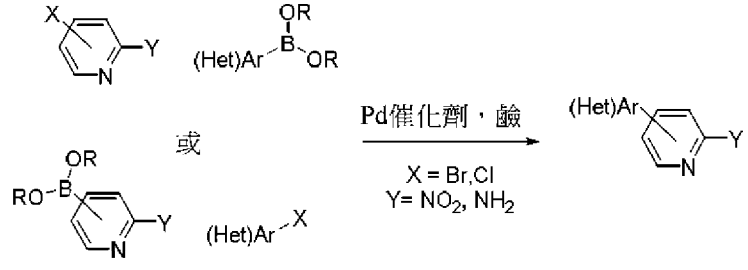
【0098】 方法3為2步驟方案，其由鈴木交叉偶合反應及醯胺偶合組成，用於製備以鹵苯胺及雜芳基硼酸酯為起始物質、適用於合成本文所描述之化合物之途中中間物的2-溴-N-(4-雜芳基)-2-經取代乙醯胺。

方法4、5及6



【0099】 方法4、5及6為用於經取代之硝基吡啶或胺基吡啶與脂族及雜芳族胺之偶合之方案，其用於製備適用於合成本文所描述之化合物之途中中間物的經取代之吡啶。

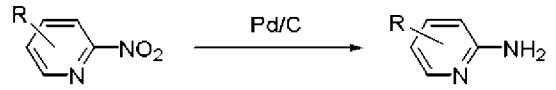
方法7



【0100】 方法7為用於製備經取代之吡啶之方案，其為吡啶硼酸及酯與芳基及雜芳基鹵化物之鈴木交叉偶合反應或鹵基吡啶與芳基或雜芳基

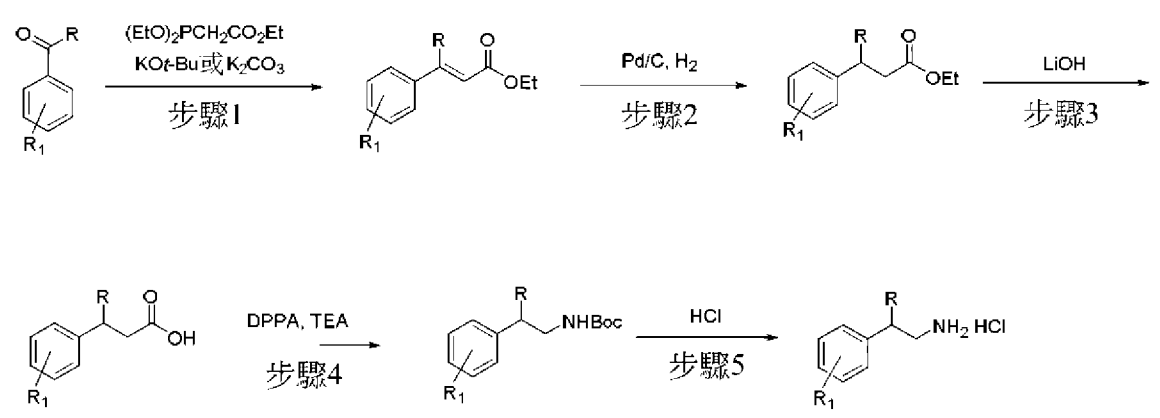
酮酸及酯之鈴木交叉偶合反應，其適用於合成本文所描述之化合物之途中中間物。

方法8



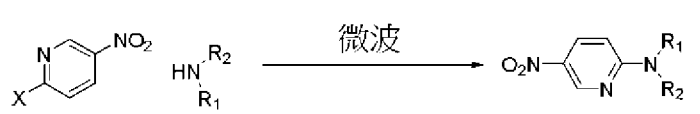
【0101】 方法8為經由適用於合成本文所描述之化合物之途中中間物之鈀催化之氫化反應由2-硝基吡啶製備經取代之2-胺基吡啶的方案。

方法9



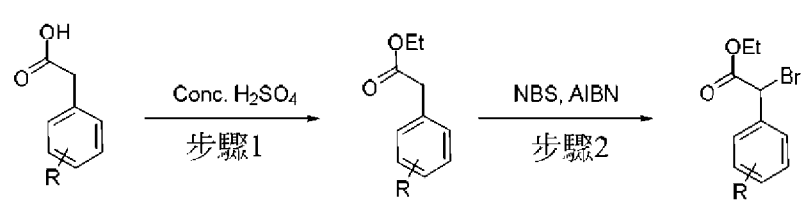
【0102】 方法9為5步驟方案，用於採用經取代之苯甲醛或酮製備適用於合成本文所描述之化合物之途中中間物的經取代之2-芳基乙胺及2-雜芳基乙胺。

方法10



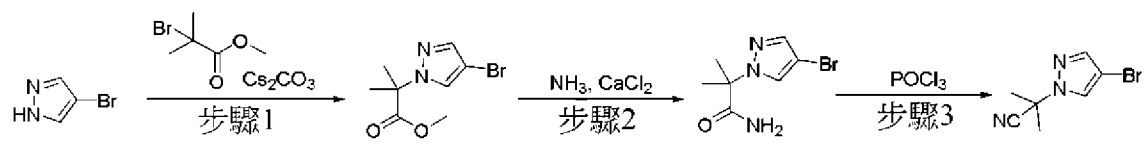
【0103】 方法10為由適用於合成本文所描述之化合物之途中中間物之2-鹵硝基吡啶及胺製備2-經取代之硝基吡啶的方案。

方法11



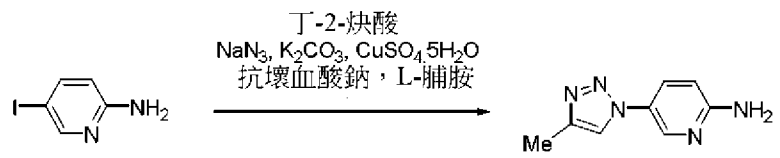
【0104】 方法11為2步驟方案，其用於由適用於合成本文所描述之化合物之途中中間物之經取代之苯基乙酸衍生物製備經取代之2-溴-2-苯乙酸乙酯。

方法12



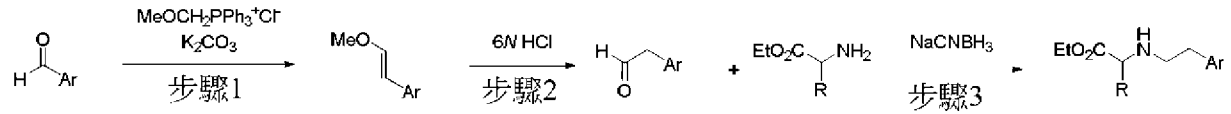
【0105】 方法12為3步驟方案，其用於由適用於合成本文所描述之化合物之途中中間物之4-溴-1H-吡啶合成甲基2-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙腈。

方法13



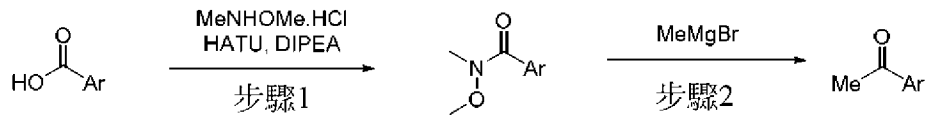
【0106】 方法13為用於由適用於合成本文所描述之化合物之途中中間物之5-碘吡啶-2-胺製備5-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-胺的方案。

方法14



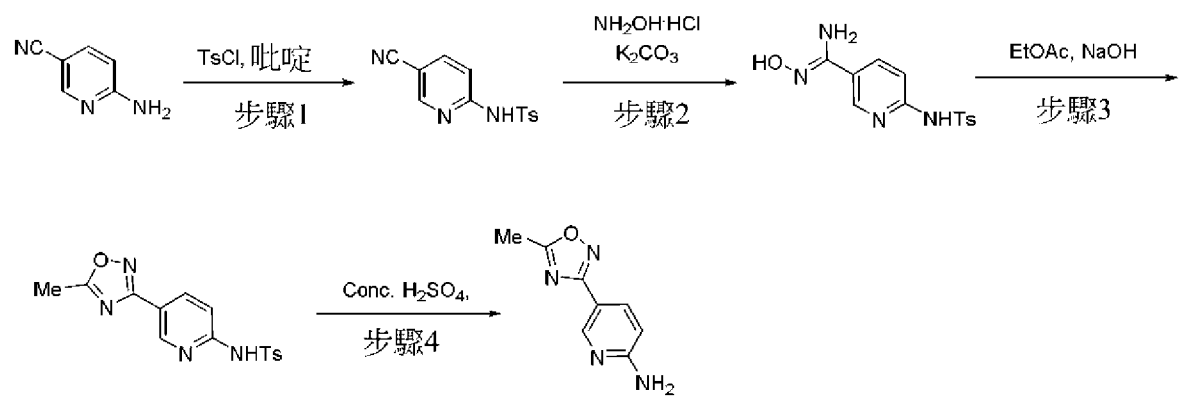
【0107】 方法14為3步驟方案，其用於以適用於合成本文所描述之化合物之途中中間物之經取代之苯甲醛為起始物質製備經取代之苯乙基胺基-2-苯乙酸乙酯。

方法15



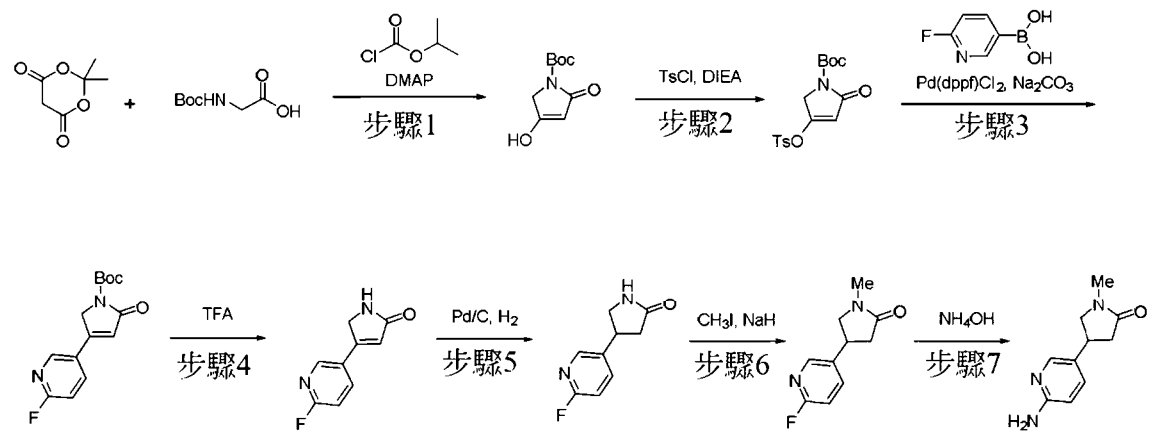
【0108】 方法15為2步驟方案，其用於以適用於合成本文所描述之化合物之途中中間物之經取代之苯甲酸為起始物質製備經取代之苯乙酮。

方法16



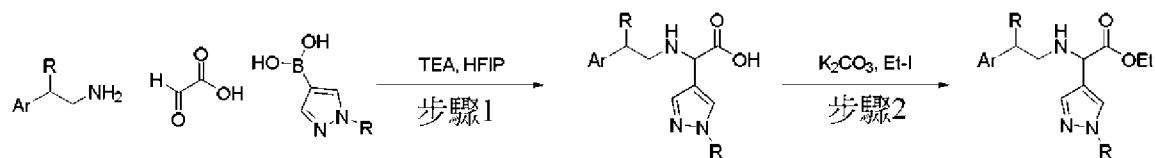
【0109】 方法16為4步驟方案，其用於以適用於合成本文所描述之化合物之途中中間物之經取代之6-氨基菸鹼腈為起始物質製備5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-胺。

方法17



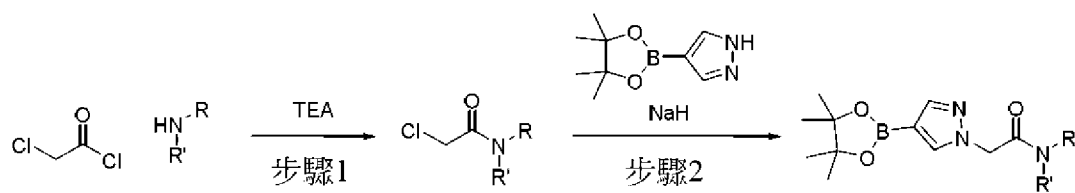
【0110】 方法17為7步驟方案，其用於以適用於合成本文所描述之化合物之途中中間物之2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮為起始物質製備4-(6-氨基吡啶-3-基)-1-甲基吡咯啉-2-酮。

方法18



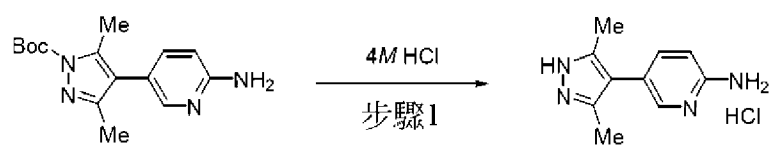
【0111】 方法18為2步驟方案，其用於以適用於合成本文所描述之化合物之途中中間物之芳基乙胺及經取代之硼酸酯(或硼酸)吡唑為起始物質製備經取代之2-(芳乙胺基)-2-(1-經取代之-1H-吡唑-4-基)乙酸乙酯。

方法19



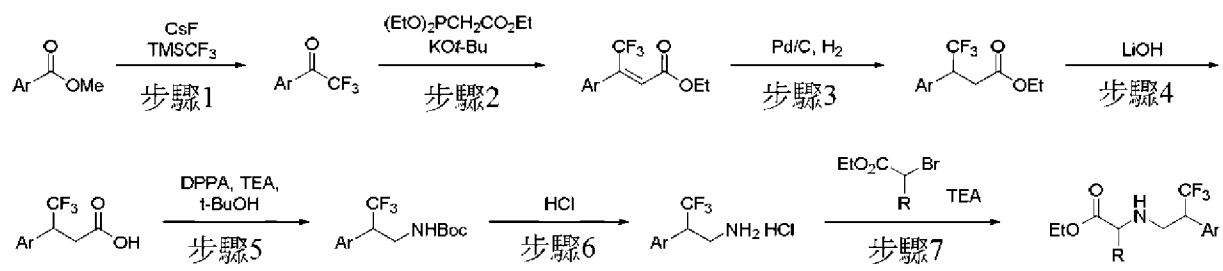
【0112】 方法19為2步驟方案，其用於以適用於合成本文所描述之化合物之途中中間物之胺為起始物質製備經取代之1-(胺基)-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮。

方法20



【0113】 方法20為方案，其用於以適用於合成本文所描述之化合物之途中中間物之4-(6-胺基吡啶-3-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-甲酸第三丁酯為起始物質製備5-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺。

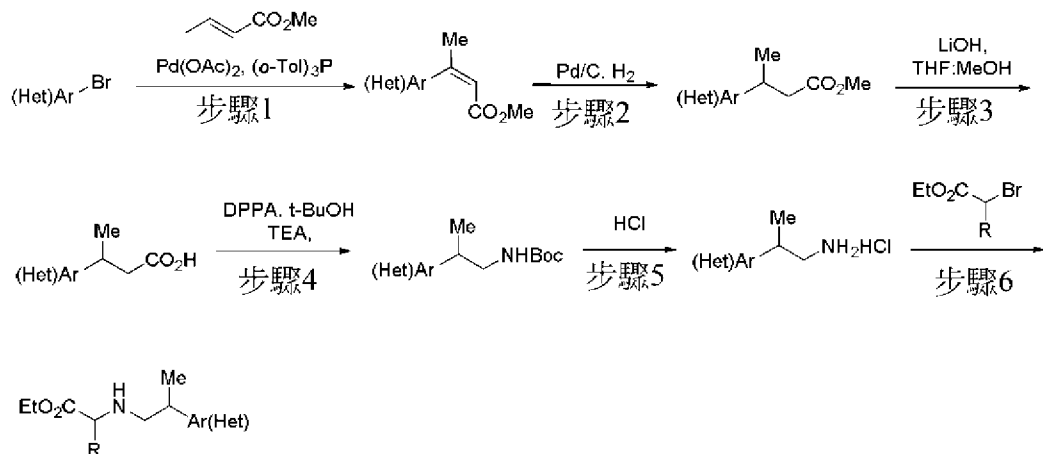
方法21



【0114】 方法21為七步驟方案，其用於由適用於合成本文所描述之

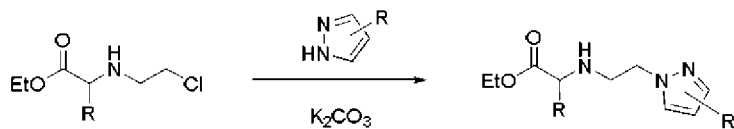
化合物之途中中間物之苯甲酸甲酯衍生物製備乙基三氟甲基苯乙基丙胺酸衍生物。

方法22



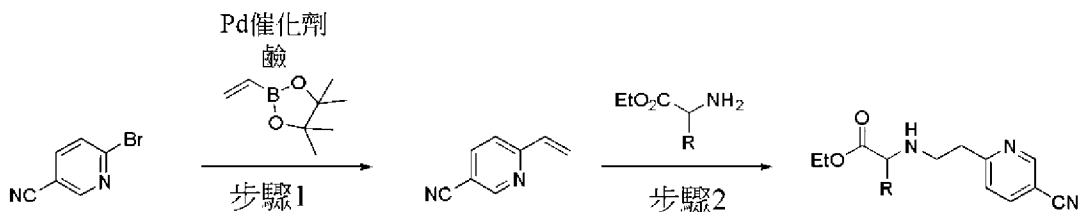
【0115】 方法22為六步驟方案，其用於由適用於合成本文所描述之化合物之途中中間物之芳基及雜芳基溴化物合成乙基芳基(雜芳基)丙基丙胺酸衍生物。

方法23



【0116】 方法23為用於由適用於合成本文所描述之化合物之途中中間物之2-((2-氯乙基)胺基)-乙酸乙酯合成2-((2-(1H-吡唑-1-基)乙基)胺基)-2-乙酸乙酯衍生物之方案。

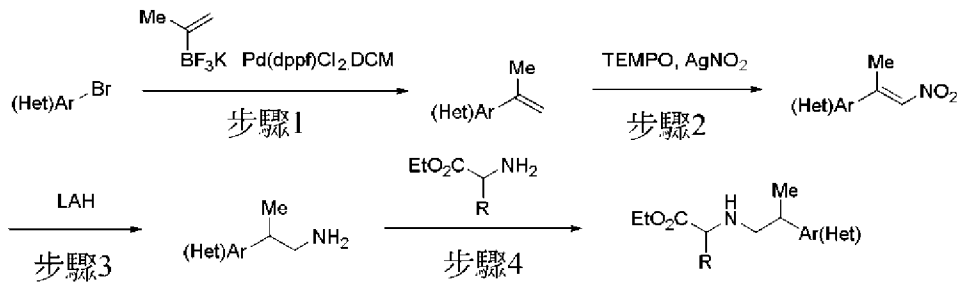
方法24



【0117】 方法24為兩步驟方案，其用於由適用於合成本文所描述之化合物之途中中間物之2-溴-5-氰基吡啶合成2-((2-(5-氰基吡啶-2-基)乙基)胺基)-2-乙酸乙酯衍生物之方案。

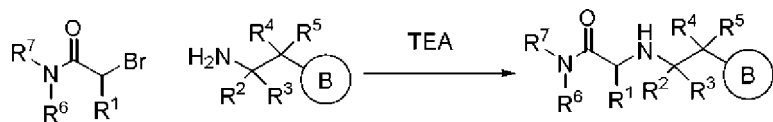
胺基)-2-乙酸乙酯衍生物。

方法25



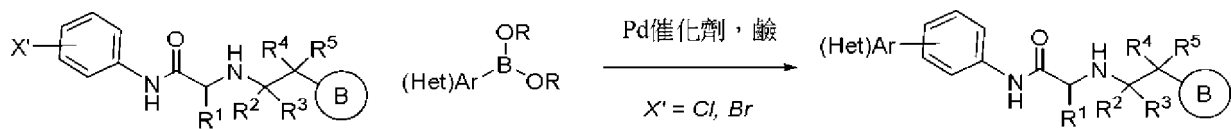
【0118】 方法25為四步驟方案，其用於由適用於合成本文所描述之化合物之途中中間物之芳基或雜芳基溴化物合成乙基芳基(雜芳基)丙基丙胺酸衍生物。

流程1



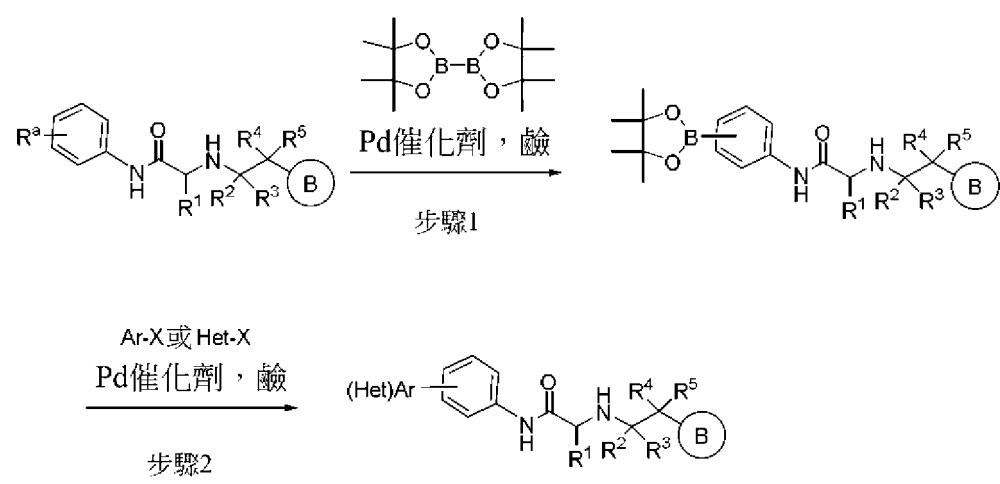
【0119】 流程1說明經由胺與 α -溴酮或 α -溴醯胺之烷基化合成本發明之化合物之通用方法，其中B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 如本文所描述。

流程2



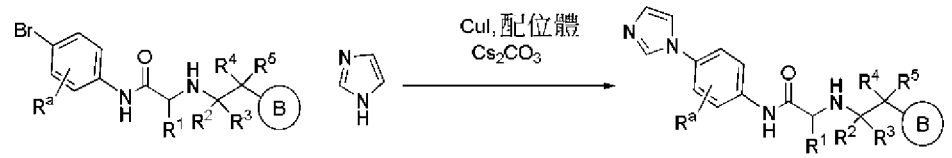
【0120】 流程2說明經由多種芳基或雜芳基酰胺及酸與經取代之式I化合物子集之鈴木反應合成本文所描述之化合物子集之通用方法，其中B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 如本文所描述。

流程3



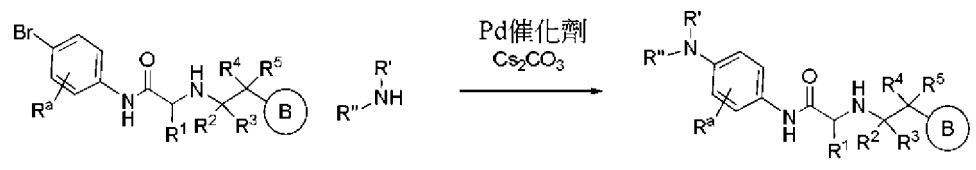
【0121】 流程3說明兩步驟序列，其適用於合成本文所描述之化合物子集，其由式I化合物之鈀催化之硼醯化反應組成，其中B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 如本文所描述。

流程4



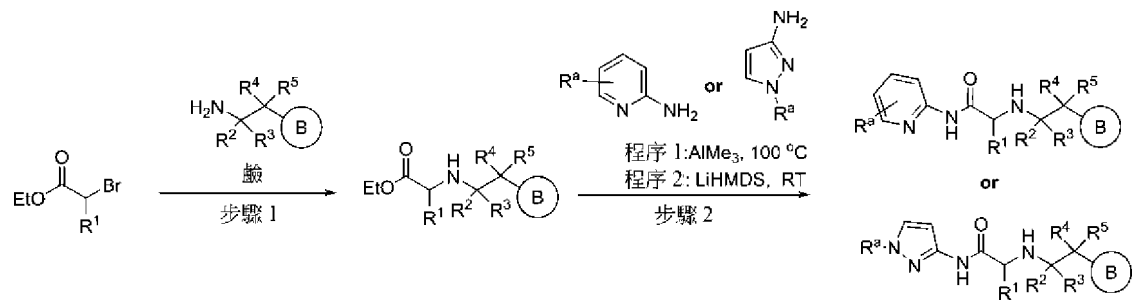
【0122】 流程4說明經由多種唑與經取代之式I化合物(其中B、 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 如本文所描述)之家族之銅催化之偶合反應合成本文所描述之化合物子集的通用方法。

流程5



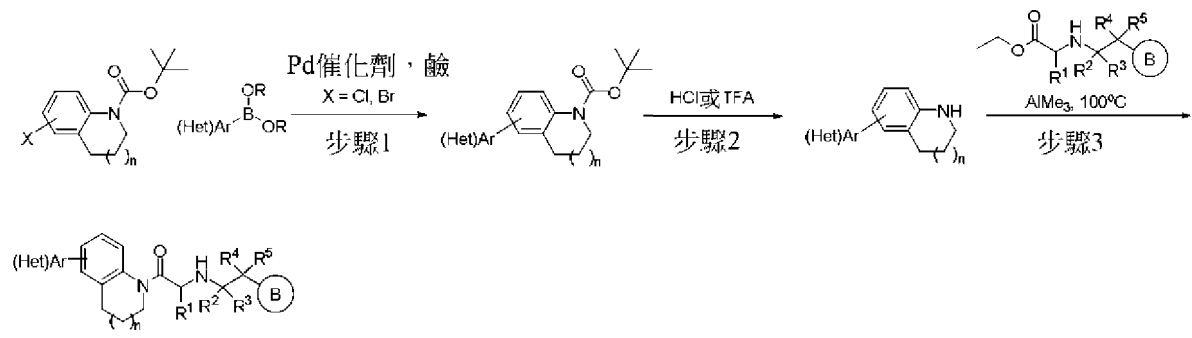
【0123】 流程5說明經由胺與經取代之式I化合物(其中B、 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 如本文所描述)之家族之鈀催化之C-N偶合反應合成本發明之化合物子集的方法。

流程6



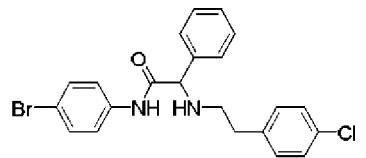
【0124】 流程6說明用於將 α -溴酯轉化成N-芳基-2-(烷基胺基)乙醯胺之2步驟合成序列。該方法適用於合成式I化合物子集，其中R¹為經取代之苯基且B、R^a、R²、R³、R⁴及R⁵如本文所描述。

流程7



【0125】 流程7說明用於將鹵化胺(諸如溴四氫喹啉(n=1)或溴吲哚啉(n=0))轉化成式I化合物子集之合成序列，其中R¹為經取代之苯基且B、R²、R³、R⁴及R⁵如本文所描述。

方法1



N-(4-溴苯基)-2-((4-氯苯乙基)胺基)-2-苯基乙醯胺

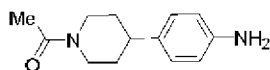
【0126】 方法1，步驟1. 2-溴-N-(4-溴苯基)-2-苯基乙醯胺：

【0127】 0℃下，向2-溴-2-苯乙酸(1 g，2.32 mmol)於無水DCM (10 ml)中之經攪拌溶液中逐滴添加亞硫醯氯(1.1 ml，3.95 mmol)且在40℃下攪拌反應混合物隔夜。反應完成後，在減壓下蒸發過量亞硫醯氯及DCM。隨後向此中添加THF (10 ml)及4-溴苯胺(0.79 g，4.64 mmol)且在室溫下攪拌所得反應混合物4小時。反應完成後，緩慢添加1 N HCl水溶液且分離DCM層。用DCM (2 × 30 ml)萃取水層且經合併之有機層用2 N NaOH水溶液洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮，得到標題化合物(1 g，65%)。LCMS: m/z = 367.98 [M+1]。

【0128】 方法1，步驟2. N-(4-溴苯基)-2-((4-氯苯乙基)胺基)-2-苯基乙醯胺：

【0129】 在60℃下加熱2-溴-N-(4-溴苯基)-2-苯基乙醯胺(0.8 g，2.17 mmol)、2-(4-氯苯基)乙-1-胺(0.680 g，4.35 mmol)及TEA (0.7 ml，4.35 mmol)於DMF (15 ml)中之混合物2小時。反應完成後，將反應混合物倒入冰冷水(10 ml)中且用乙酸乙酯(2 × 30 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 ml)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠層析純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(0.7 g，67%)。LCMS: m/z = 443.5 [M+1]及445.5 [M+2]。

方法2



1-(4-(4-胺基苯基)哌啶-1-基)乙-1-酮

【0130】 方法2，步驟1. 1-(4-(4-胺基苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)

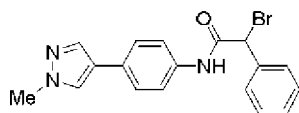
乙-1-酮：

【0131】 用氫氣沖洗4-溴苯胺(0.3 g, 1.74 mmol)、1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(0.525 g, 2.09 mmol)及碳酸鉀(1.70 g, 5.23 mmol)於4:1二噁烷:水(15 ml)中之混合物20分鐘。隨後添加S-Phos Pd-預催化劑G3 (0.066 g, 0.087 mmol)且繼續用氫氣再沖洗10分鐘。在90℃下加熱反應混合物隔夜。反應完成後(藉由TLC監測)，反應混合物用水(6 ml)處理且用乙酸乙酯(2 × 15 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 ml)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠層析純化，得到呈固體狀之標題化合物(0.35 g, 92%)。LCMS: m/z = 217.32 [M + 1]。

【0132】 方法2，步驟2. 1-(4-(4-胺基苯基)吡啶-1-基)乙-1-酮：

【0133】 在高壓釜中使1-(4-(4-胺基苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(350 mg, 1.62 mmol)溶解於1:1 MeOH:乙酸乙酯(3.5 ml)中且添加10% Pd/C (35 mg, 50%濕氣)。在50℃下在氫氣壓力之100 PSI下加熱反應物2小時。反應完成後(藉由TLC監測)，經由矽藻土墊過濾反應混合物且濃縮濾液，得到標題化合物(300 mg, 85%)。LCMS: m/z = 219.3 [M + 1]。

方法3



2-溴-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-苯基乙醯胺

【0134】 方法3，步驟1. 4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺：

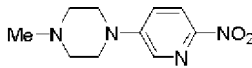
【0135】 用氫氣沖洗4-溴苯胺(1.0 g, 5.81 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑(1.3 g, 6.39 mmol)及碳酸

鉍(5.68 g, 17.43 mmol)於4:1二噁烷:水(20 ml)中之混合物20分鐘。添加S-Phos Pd-預催化劑G3 (0.213 g, 0.29 mmol)且繼續再沖洗10分鐘。在100°C下加熱反應混合物2小時。將反應混合物倒入水(15 ml)中且用乙酸乙酯(2×20 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 ml)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠層析純化，得到呈固體狀之標題化合物(0.965 g, 95%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 3.81 (s, 3H), 5.01 (s, 2H, -NH₂), 6.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.86 (s, 1H). LCMS: m/z = 174.2 [M + 1]。

【0136】 方法3，步驟2. 2-溴-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-苯基乙醯胺：

【0137】 向4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺(0.95 g, 5.48 mmol)及2-溴-2-苯乙酸(1.3 g, 6.03 mmol)於乙酸乙酯(10 ml)中之經攪拌溶液中添加T₃P (5.22 g, 8.22 mmol; 50%於乙酸乙酯中)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。在30分鐘之後，添加DIPEA (1.41 g, 10.96 mmol)且在60°C下加熱反應混合物3小時。將反應混合物倒入水(15 ml)中且用乙酸乙酯(2×10 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 ml)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠層析純化，得到呈固體狀之標題化合物(1.2 g, 59%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 3.85 (s, 3H), 5.79 (s, 1H), 7.38-7.44 (m, 3H), 7.52-7.59 (m, 4H), 7.65 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 10.54 (s, 1H, -NH)。LCMS: m/z = 370.1 [M + 1]及372.4 [M + 2]。

方法4

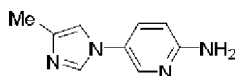


1-甲基-4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪

【0138】 方法4，步驟1. 1-甲基-4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪：

【0139】 室溫下，向5-溴-2-硝基吡啶(0.5 g，2.46 mmol)於DMSO (5 ml)中之經攪拌溶液中添加1-甲基哌嗪 (0.369 g，3.69 mmol)、K₂CO₃ (0.679 g，4.92 mmol)及TBAB (0.079 g，0.0246 mmol)。在100℃下攪拌反應混合物6小時。反應完成後(藉由TLC監測)，反應物用1 N HCl (15 ml)淬滅且用乙酸乙酯(2 × 15 ml)萃取。水層用1 N NaOH溶液處理且用乙酸乙酯(2 × 25 ml)萃取。經合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮，得到標題化合物(0.5 g，91%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.39 (s, 3H), 2.61 (t, J=5.2 Hz, 4H), 3.50 (t, J=5.2 Hz, 4H), 7.22 (dd, J=8.8 Hz, 2.8 Hz, 1H), 8.15-8.20 (m, 2H)。

方法5

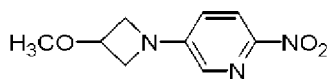


5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-2-胺

【0140】 方法5，步驟1. 5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-2-胺：

【0141】 室溫下，向5-溴吡啶-2-胺(0.5 g，2.89 mmol)於DMF (10 ml)中之經攪拌溶液中添加4-甲基-1H-咪唑(1.19 g，14.45 mmol)、Cs₂CO₃ (0.94 g，2.89 mmol)、CuI (0.276 g，1.45 mmol)及1-(5,6,7,8-四氫喹啉-8-基)乙酮(0.11 g，0.58 mmol)。用氫氣淨化反應混合物30分鐘且將其在135℃下加熱隔夜。反應完成後，添加水(15 mL)，且用乙酸乙酯(2×25 mL)萃取混合物。經合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠層析純化，得到標題化合物(0.23 g，46%)。 LCMS: m/z = 175.3 [M+1]。

方法6

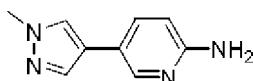


5-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-2-硝基吡啶

【0142】 方法6，步驟1. 5-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-2-硝基吡啶：

【0143】 室溫下，向5-溴-2-硝基吡啶(0.55 g，4.44 mmol)於1,4-二噁烷(2.5 ml)中之經攪拌溶液中添加3-甲氧基氮雜環丁烷(1.08 g，5.33 mmol)、Cs₂CO₃ (4.38 g，13.49 mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.162 g，0.17 mmol)及氧雜蒽膦(0.257 g，0.44 mmol)。用氬氣淨化反應混合物30分鐘且將其在100℃下加熱3小時。反應完成後，添加水(15 ml)且用乙酸乙酯(2 × 25 ml)萃取水層。經合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠層析純化，得到標題化合物(0.77 g，74%)。LCMS: m/z = 210.1 [M+1]。

方法7

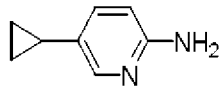


5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺

【0144】 方法7. 5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺：

【0145】 用氬氣沖洗5-溴吡啶-2-胺(18.0 g，104.04 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑(32.47 g，156.06 mmol)及碳酸鉍(101.75 g，312.12 mmol)於二噁烷:水(4:1，360 ml)中之混合物20分鐘。向此混合物中添加Pd(dppf)Cl₂ (7.61 g，10.40 mmol)且繼續再沖洗10分鐘。在80℃下加熱反應混合物1.5小時。將反應混合物倒入水(200 ml)中且用乙酸乙酯(2×200 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(150 ml)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化粗

產物，得到呈固體狀之標題化合物(15 g，82%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 3.83 (s, 3H), 5.86 (s, 2H, -NH₂), 6.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.09 Hz, 1H). LCMS: m/z = 175.1 [M+1]。

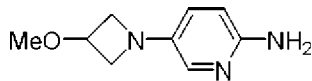


5-環丙基吡啶-2-胺

【0146】 方法7. 5-環丙基吡啶-2-胺：

【0147】 在甲苯:水(4:1，10 ml)之混合物中組合5-溴吡啶-2-胺(0.5 g，2.89 mmol)、環丙基硼酸(0.49 g，5.78 mmol)及K₃PO₄ (1.84 g，8.67 mmol)且用氫氣使混合物脫氣20分鐘。向反應混合物中添加乙酸鈹(0.032 g，0.144 mmol)及三環己基磷(0.081 g，0.289 mmol)且繼續再脫氣10分鐘。於密封管中在100°C下加熱反應混合物16小時。用水(15 ml)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2×15 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(15 ml)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(0.3 g，77%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.49-0.56 (m, 2H), 0.75-0.83 (m, 2H), 1.70-1.77 (m, 1H), 5.65 (s, 2H, -NH₂), 6.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H). LCMS: m/z = 135.2 [M+1]。

方法8

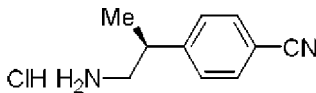


【0148】 方法8. 5-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)吡啶-2-胺：

【0149】 向5-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-2-硝基吡啶(1.0 g，4.78 mmol)於甲醇(10 ml)之混合物中之經攪拌溶液中添加10% Pd/C (0.10 g，

10% w/w，50%濕氣)。隨後在室溫下在H₂氣體氛圍下攪拌反應混合物3小時。反應完成後(藉由TLC監測)，反應混合物用乙酸乙酯稀釋且經由矽藻土墊過濾。矽藻土墊用乙酸乙酯(2 × 25 ml)洗滌。在減壓下濃縮經合併之濾液，得到呈固體狀之標題化合物(0.22 g，44%)。LCMS: m/z = 180.3 [M+1]。

方法9



(S)-4-(1-胺基丙-2-基)苯甲腈鹽酸鹽

【0150】 方法9，步驟1.(E,Z)-3-(4-氰基苯基)丁-2-烯酸乙酯：

【0151】 0℃下，在氮氣氛圍下，向第三丁醇鉀(10.09 g，89.7 mmol)於無水THF (90 ml)中之經攪拌溶液中添加膦鹽基乙酸三乙酯(20.08 g，89.7 mmol)。隨後在相同溫度下攪拌反應混合物15分鐘。隨後使反應物升溫至室溫且攪拌1小時。隨後以於THF (50 ml)中之溶液形式添加4-乙鹽基苯甲腈(10.0 g，69.0 mmol)且將反應物加熱至70℃持續3小時。反應完成後(藉由TLC監測)，用1 N HCl將反應混合物之pH調節至3-4。在減壓下移除THF且用乙酸乙酯(2 × 50 ml)萃取水層。經合併之有機層用鹽水(50 ml)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，得到標題化合物(8.5 g，58%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.15 (t, J = 6.8 Hz, 1.5 H), 1.36 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 2.21 (s, 1.5 H), 2.60 (s, 3H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.01 (s, 0.5 H), 6.19 (s, 1H), 7.30-7.71 (m, 6 H)。

【0152】 方法9，步驟2. 3-(4-氰基苯基)丁酸乙酯：

【0153】 向(E,Z)3-(4-氰基苯基)丁-2-烯酸乙酯(8.0 g，37.2 mmol)

於甲醇:乙酸乙酯(1:4, 140 ml)中之經攪拌溶液中添加Pd/C (0.8 g, 10% w/w, 50%濕氣)。在室溫下在氫氣氛圍下攪拌反應物3小時。反應混合物用乙酸乙酯稀釋且經由矽藻土墊過濾。在減壓下濃縮經合併之有機層, 得到標題化合物(4.5 g, 56%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.62 (dd, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 2H), 3.70 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.07-4.15 (m, 2 H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

【0154】 方法9, 步驟3. 3-(4-氰基苯基)丁酸:

【0155】 5°C至10°C下, 向3-(4-氰基苯基)丁酸乙酯(4.5 g, 20.71 mmol)於MeOH:THF:H₂O (4:2:1, 100 ml)之混合物中之經攪拌溶液中添加LiOH (3.48 g, 82.95 mmol)。在室溫下攪拌所得反應混合物1.5小時。反應完成後(藉由TLC監測), 蒸發反應物溶劑。使殘餘物溶解於水(10 ml)中且用乙酸乙酯(2 × 15 ml)萃取。用濃HCl將水層之pH調節至3-4。濾出所形成之沈澱物, 得到呈白色固體狀之標題化合物(3.8 g, 97%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.23 (d, J = 6.8, 3H), 2.58 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.24 (q, J = 7.2, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 12.15 (s, 1H)。

【0156】 方法9, 步驟4.(2-(4-氰基苯基)丙基)胺基甲酸第三丁酯:

【0157】 室溫下, 向3-(4-氰基苯基)丁酸(5.0 g, 26.45 mmol)於第三丁醇(65 ml)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(11.0 ml, 79.36 mmol)。隨後使反應混合物冷卻至5-10°C且逐滴添加DPPA (12.30 g, 44.97 mmol)。在形成醯基疊氮化物之後, 在90°C下攪拌反應物隔夜。反應混合物用水(40 ml)稀釋且用乙酸乙酯(2×40 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(25 ml)

洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠層析純化，得到呈固體狀之標題化合物(4.5 g, 66%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.33 (s, 9H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.04-3.15 (m, 2H), 6.91 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H, -NH), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H)。

【0158】 方法9，步驟5. 4-(1-胺基丙-2-基)苯甲腈鹽酸鹽：

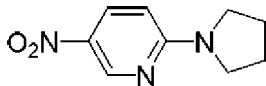
【0159】 0°C 下，向第三丁基-(2-(4-氰基苯基)丙基)胺基甲酸酯(4.5 g, 17.29 mmol)於甲醇(9 ml)中之經攪拌溶液中逐滴添加4 M HCl於二噁烷(10.8 ml, 2.4 vol)中之溶液。在室溫下攪拌所得混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈固體狀之標題化合物(2.81 g, 83%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.03 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.15-3.26 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.21 (s, 3H). LCMS: $m/z = 161.6$ [$M + 1$]。

【0160】 方法9，步驟6. 4-(1-胺基丙-2-基)苯甲腈：

【0161】 用飽和碳酸氫鈉水溶液處理4-(1-胺基丙-2-基)苯甲腈鹽酸鹽且用乙酸乙酯(3×30 ml)萃取以獲得呈液體狀之粗化合物，其藉由矽膠層析($\text{DCM}:\text{MeOH}=90:10$)進一步純化，得到外消旋標題化合物濃稠油狀物(2.29 g, 83%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.85 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 7.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 7.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H)。LCMS: $m/z = 161.5$ [$M + 1$]。外消旋胺可藉由製備型對掌性SFC使用CHIRALPAK AD-H管柱(250 mm, 50 mm, 5微米；移動相25%乙腈:甲醇:二甲胺(80:20:0.1)於75% CO_2 中)解析成對映純標題化合物。藉由獲得具有實例22 (異構體1；(S)-2-((4-氰基苯乙基)胺基)-N-(5-(1-甲基-

1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-2-苯基乙醯胺)及實例33 (異構體4；(R,S)-2-((2-(4-氰基苯基)-丙基)胺基)-N-(5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-2-苯基乙醯胺)之p300之截短形式之x射線共晶體結構，早期溶離異構體已明確指定為(S)-4-(1-胺基丙-2-基)苯甲腈。

方法10

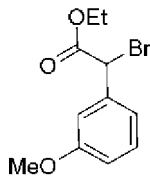


5-硝基-2-(吡咯啶-1-基)吡啶

【0162】 方法10. 5-硝基-2-(吡咯啶-1-基)吡啶：

【0163】 室溫下，向2-溴-5-硝基吡啶(0.5 g，2.46 mmol)於DMSO (2 ml)中之經攪拌溶液中添加吡咯啶(0.262 g，3.69 mmol)。於微波中將反應混合物加熱至120℃持續1小時。反應完成後，添加冰冷水(15 ml)且經由布氏漏斗(Buchner funnel)過濾所得沈澱物以獲得粗化合物。藉由濕磨使用正己烷(10 ml)純化所得粗化合物，得到標題化合物(0.370 g，77%)。LCMS: m/z = 194.01 [M+1]。

方法11



2-溴-2-(3-甲氧基苯基)乙酸乙酯

【0164】 方法11，步驟1. 2-(3-甲氧基苯基)乙酸乙酯：

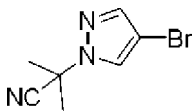
【0165】 0℃下，向3-甲氧基-2-苯乙酸(5 g，30 mmol)於純乙醇(50 ml)中之經攪拌溶液中添加硫酸(0.3 ml)且在70℃下使反應混合物回流2小時。藉由TLC監測反應進程。反應完成後，在減壓下藉由蒸發移除乙醇。隨後反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液中中和且用DCM (2 × 15 ml)萃取，經

無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮，得到呈無色液體狀之標題化合物(3.82 g, 81%)。LCMS: $m/z = 195.26$ [M+1]。

【0166】 方法11，步驟2. 2-溴-2-(3-甲氧基苯基)乙酸乙酯：

【0167】 使2-(3-甲氧基苯基)乙酸乙酯(0.5 g, 2.5 mmol)、N-溴琥珀二醯胺(0.50 g, 2.80 mmol)及2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈) (0.02, 0.12 mmol)於 CCl_4 (10 ml)中之混合物回流2小時。反應完成後(藉由TLC監測)，反應混合物用正己烷稀釋且經由矽藻土墊過濾。濾液經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。所得化合物藉由矽膠層析純化，得到呈淺黃色液體狀之標題化合物(0.8 g, 99%)。LCMS: $m/z = 273.2$ [M+1]。

方法12



2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙腈

【0168】 方法12，步驟1. 2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙酸甲酯：

【0169】 室溫下，在氮氣氛圍下，向4-溴-1H-吡唑(3.0 g, 20.41 mmol)於無水DMF (30 ml)中之經攪拌溶液中添加 Cs_2CO_3 (19.95 g, 61.23 mmol)及2-溴-2-甲基丙酸甲酯(3.96 ml, 30.61 mmol)。隨後在80℃下攪拌反應混合物18小時。反應完成後(藉由TLC監測)，反應混合物用冰冷水(30 ml)稀釋且用乙酸乙酯(2 × 50 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(50 ml)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠層析純化，得到標題化合物(3.0 g, 60%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.76 (s, 6H), 4.63 (s, 3H), 7.61 (s, 1H), 8.21 (s, 1H)。

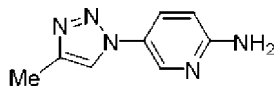
【0170】 方法12，步驟2. 2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙醯胺：

【0171】 向烘箱乾燥的高壓釜中裝入2-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙酸甲酯(1.0 g, 4.05 mmol)及含CaCl₂ (0.5 g, 4.46 mmol)之甲醇(10 ml)。使反應混合物冷卻-78℃且將NH₃氣體沖洗至其中。隨後在室溫下攪拌反應物20小時。反應完成後(藉由TLC監測)，反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯(2 × 30 ml)萃取。在減壓下濃縮經合併之有機層且藉由矽膠層析純化，得到標題化合物(0.55 g, 59%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.70 (s, 6H), 6.96 (s, NH, 1H), 7.22 (s, NH, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.09 (s, 1H)。

【0172】 方法12，步驟3. 2-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙腈：

【0173】 將2-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙腈胺(0.5 g, 2.16 mmol)於POCl₃ (5 ml)中之溶液加熱至90℃持續1.5小時。反應完成後(藉由TLC確定)，用NaHCO₃飽和水溶液淬滅反應物。用乙酸乙酯(2×20 ml)萃取所得混合物。經合併之有機層用水(2×20 ml)洗滌，用鹽水(20 ml)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮，得到呈固體狀之標題化合物(0.35 g, 75%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.98 (s, 6H), 7.78 (s, 1H), 8.34 (s, 1H)。

方法13



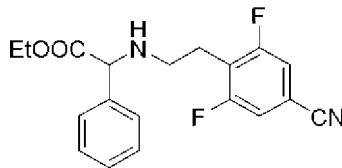
5-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶2-胺

【0174】 方法13. 5-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶2-胺：

【0175】 在室溫下將5-碘-2-胺基吡啶(0.5 g, 2.28 mmol)、NaN₃ (0.22 g, 3.41 mmol)、K₂CO₃ (0.38 g, 2.76 mmol)、CuSO₄·5H₂O (0.06 g, 0.23 mmol)、抗壞血酸鈉(0.09 g, 0.46 mmol)、L-脯胺酸(0.06 g,

0.46 mmol)及2-丁炔酸(0.28 g, 3.41 mmol)組合於DMSO (6 ml)中。隨後在65°C下加熱反應混合物6小時。反應完成後(藉由TLC監測),反應物用水(20 ml)稀釋且用乙酸乙酯(4×25 ml)萃取。經合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮,得到殘餘物,其藉由矽膠層析純化,得到標題化合物(0.25 g, 71%)。LCMS: m/z = 176.1 [M+1]。

方法14



2-((4-氰基-2,6-二氟苯乙基)胺基)-2-苯基乙酸乙酯

【0176】 方法14, 步驟1. (E)-3,5-二氟-4-(2-甲氧基乙烯基)苯甲腈:

【0177】 0°C下,向甲氧基甲基三苯基磷氯化物(1.47 g, 4.31 mmol)於THF (6 ml)中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀(0.594 g, 4.31 mmol)且在室溫下攪拌30分鐘。室溫下,向此中添加3,5-二氟-4-甲醯基苯甲腈(0.6 g, 3.59 mmol)且在60°C下加熱至回流16小時。反應混合物用水(30 ml)淬滅且用乙酸乙酯(2 × 30 ml)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化粗產物,得到標題化合物(0.24 g, 34%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.72-7.72 (m, 2H), 6.65 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H)。

【0178】 方法14, 步驟2. 3,5-二氟-4-(2-側氧基乙基)苯甲腈:

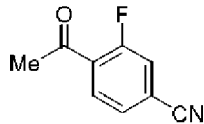
【0179】 使(E)-3,5-二氟-4-(2-甲氧基乙烯基)苯甲腈(0.120 g, 0.614 mmol)溶解於THF (3 ml)中且將6 N HCl (0.6 ml)添加至其中。在60°C下加熱反應混合物2小時。反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液(10 ml)中和

且用乙酸乙酯(2×20 ml)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，得到粗標題化合物，其不經進一步純化即用於下一步驟中(0.120 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.71 (s, 1H), 7.84-7.86 (m, 2H), 4.10 (s, 2H)。

【0180】 方法14，步驟3. 2-((4-氰基-2,6-二氟苯乙基)胺基)-2-苯基乙酸乙酯

【0181】 向3,5-二氟-4-(2-側氧基乙基)苯甲腈(0.120 g，0.66 mmol)及2-胺基-2-苯基乙酸乙酯(0.171 g，0.79 mmol)於1:1甲醇:DCE (4 ml)混合物中之溶液中添加乙酸(4滴)，繼而粉末狀分子篩(0.1 g)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。向此中添加氰基硼氫化鈉(0.061 g，0.99 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應混合物用碳酸氫鈉溶液(5 ml)淬滅且用乙酸乙酯(3×10 ml)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，得到標題化合物(0.1 g，44%)。LCMS: m/z = 345.5 [M+1]。

方法15



4-乙醯基-3-氟苯甲腈

【0182】 方法15，步驟1. 4-氰基-2-氟基-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺：

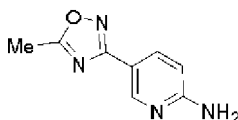
【0183】 向4-氰基-2-氟苯甲酸(15 g，90.84 mmol)於DMF (100 ml)中之經攪拌溶液中添加HATU (51.81 g，136.36 mmol)及DIPEA (58.70 g，454.21 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1小時。0℃下，向此中添加N,O-二甲基脛胺鹽酸鹽(26.60 g，272.7 mmol)，且在室溫下，攪拌反應

混合物5小時。反應混合物用冷水(200 ml)稀釋且用乙酸乙酯(2×250 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(100 ml)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，得到標題化合物(12.5 g，66%)。LCMS: $m/z = 209.1$ [M+1]。

【0184】 方法15，步驟2. 4-乙醯基-3-氟苯甲腈：

【0185】 0℃下，向4-氰基-2-氟基-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺(15 g，72.11 mmol)於THF (150 ml)中之經攪拌溶液中逐滴添加甲基溴化鎂(154.53 ml，1.4 M於3:1 THF:甲苯中，216.34 mmol)且攪拌30分鐘。反應混合物用冰冷水(150 ml)淬滅且用乙酸乙酯(2×250 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(100 ml)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，得到標題化合物(8.1 g，69%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.05-8.07 (m, 1H), 7.94-7.96 (m, 1H), 7.82-7.84 (m, 1H), 2.62 (s, 3H)。

方法16



5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-胺

【0186】 方法16，步驟1.N-(5-氰基吡啶-2-基)-4-甲基苯磺醯胺：

【0187】 0℃下，向6-胺基菸鹼腈(1 g，8.39 mmol)於無水吡啶(30 ml)中之經攪拌溶液中添加對甲苯磺醯氯 (3.2 g，16.7 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。在30分鐘之後，將反應混合物加熱至90℃隔夜。移除溶劑且用水(25 ml)處理殘餘物。藉由過濾採集所獲得之沈澱物且用水(25 ml)洗滌，得到純標題化合物(1.1 g，50%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.36 (s, 3H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8

Hz, 2H), 7.78-7.88 (m, 2H), 8.10 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 11.89 (s, 1H). LCMS: $m/z = 274.26$ [M+1]。

【0188】 方法16，步驟2.(Z)-N'-羥基-6-((4-甲基苯基)磺醯胺基)-菸醯胺：

【0189】 將羥胺鹽酸鹽(0.106 g，1.53 mmol)及碳酸鉀(0.11 g，0.80 mmol)於水(2 ml)中之混合物添加至N-(5-氰基吡啶-2-基)-4-甲基苯磺醯胺(0.2 g，0.732 mmol)於乙醇(8 ml)中之溶液中。將反應混合物加熱至回流隔夜。濃縮反應混合物且用水(10 ml)處理殘餘物。藉由過濾收集沈澱固體且用水洗滌以獲得純標題化合物(0.14 g，62%)。LCMS: $m/z = 307.61$ [M+1]。

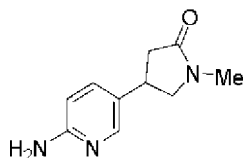
【0190】 方法16，步驟3. 4-甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)苯-磺醯胺：

【0191】 向(Z)-N'-羥基-6-((4-甲基苯基)磺醯胺基)-菸醯胺(0.72 g，2.35 mmol)於DMSO (15 ml)中之經攪拌溶液中添加乙酸乙酯(0.35 ml，3.52 mmol)且攪拌反應混合物15分鐘。向此中一次性添加NaOH (0.141 g，3.52 mmol)粉末。反應完成後，用冰冷水(20 ml)淬滅反應物且用乙酸乙酯(2 × 50 ml)萃取水層。經合併之有機層用鹽水(25 ml)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，得到標題化合物(0.25 g，33%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.36 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8.21 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 11.74 (s, 1H). LCMS: $m/z = 331.66$ [M+1]。

【0192】 方法16，步驟4. 5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-胺：

【0193】 將4-甲基-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)苯磺醯胺(0.25 g, 0.75 mmol)放入小瓶中且在0℃下添加濃H₂SO₄ (2.5 ml)。反應完成後，將反應物倒入50% NaOH (水性)之冷卻溶液中。過濾所獲得之沈澱物且用冷卻水(20 ml)洗滌。固體經高真空乾燥，得到標題化合物(0.12 g, 90%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.60 (s, 3H), 6.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 7.86 (dd, J = 8.4 Hz, 6.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2 Hz, 1H). LCMS: m/z = 177.51 [M+1]。

方法17



4-(6-氟吡啶-3-基)-1-甲基吡咯啉-2-酮

【0194】 方法17，步驟1. 4-羥基-2-側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯：

【0195】 室溫下，向(第三丁氧基羰基)甘胺酸(0.5 g, 2.85 mmol)於DCM中之經攪拌溶液中添加2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(0.62 g, 4.28 mmol)及DMAP (0.52 g, 4.28 mmol)。攪拌反應混合物15分鐘且在0℃下添加EDC.HCl (0.82 g, 4.28 mmol)。在室溫下進一步攪拌反應混合物5小時。反應完成後，反應混合物用乙酸乙酯(100 ml)稀釋且用鹽水(50 ml)、20%水性檸檬酸溶液(50 ml)及鹽水(50 ml)洗滌有機層。有機層經硫酸鈉乾燥且蒸發以獲得粗產物。使所獲得之粗產物於乙酸乙酯(50 ml)中回流1小時。在1小時之後，濃縮反應混合物，得到純所需化合物(0.5 g, 88%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.45-1.47 (m, 9H), 4.16 (s, 2H), 4.89 (s, 1H), 12.17 (s, 1H). LCMS: m/z = 144.25 [M-56]。

【0196】 方法17，步驟2. 2-側氧基-4-(甲苯磺醯基氧基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯：

【0197】 室溫下，向4-羥基-2-側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(0.5 g，2.51 mmol)於DCM (25 ml)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (0.86 ml，5.02 mmol)。攪拌反應混合物15分鐘且冷卻至0℃。隨後將對甲苯磺醯氯 (0.47 g，2.51 mmol)分批添加至反應混合物中且在室溫下攪拌混合物隔夜。反應完成後，用飽和碳酸氫鈉(50 ml)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(2 × 50 ml)萃取產物。經合併之有機層用鹽水(50 ml)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，得到標題化合物(0.42 g，48%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.44 (s, 9H), 2.46 (s, 3H), 4.36 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 7.56-7.58 (m, 2H), 8.01-8.03 (m, 2H). LCMS: m/z = 298.36 [M-56]。

【0198】 方法17，步驟3. 4-(6-氟吡啶-3-基)-2-側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯：

【0199】 室溫下，向2-側氧基-4-(甲苯磺醯基氧基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，2.83 mmol)及(6-氟吡啶-3-基)硼酸(0.598 g，4.24 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(30 ml)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂-DCM複合物(0.41 g，0.56 mmol)。向反應混合物中添加2 M碳酸鈉溶液(10 ml)且用氬氣淨化反應混合物30分鐘。將反應混合物加熱至90℃且攪拌3小時。反應混合物用水(50 ml)稀釋且用乙酸乙酯(2×50 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(50 ml)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到標題化合物(0.36 g，57%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.52 (s, 9H), 4.84 (s, 2H), 6.82 (s, 1H),

7.37 (dd, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 6.0 Hz , 1H), 8.37-8.42 (m, 1H), 8.67 (s, 1H).
LCMS: $m/z = 223.07$ [M-56]。

【0200】 方法17，步驟4. 4-(6-氟吡啶-3-基)-1,5-二氫-2H-吡咯-2-酮：

【0201】 室溫下，向4-(6-氟吡啶-3-基)-2-側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(1.5 g, 5.39 mmol)於DCM (25 ml)中之經攪拌溶液中逐滴添加TFA (5 ml)。在室溫下進一步攪拌反應混合物3小時。濃縮混合物且殘餘物用甲苯共蒸餾兩次，得到標題化合物，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS: $m/z = 179.16$ [M+1]。

【0202】 方法17，步驟5. 4-(6-氟吡啶-3-基)吡咯啉-2-酮：

【0203】 向4-(6-氟吡啶-3-基)-1,5-二氫-2H-吡咯-2-酮(0.25 g, 1.40 mmol)於甲醇(2.5 ml)中之經攪拌溶液中添加10% Pd/C (0.25 g, 50%濕氣)。隨後在室溫下在氫氣氛圍下攪拌反應物3小時。反應混合物用甲醇稀釋且經由矽藻土墊過濾。在減壓下濃縮溶離劑，得到標題化合物(0.16 g, 44%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.33-2.40 (m, 1H), 3.18-3.27 (m, 2H), 3.60-3.74 (m, 2H), 7.17 (dd, $J = 8.4 \text{ Hz}$, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.98-8.02 (m, 1H), 8.19 (s, 1H). LCMS: $m/z = 181.16$ [M+1]。

【0204】 方法17，步驟6. 4-(6-氟吡啶-3-基)-1-甲基吡咯啉-2-酮：

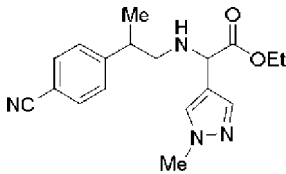
【0205】 0℃下，向4-(6-氟吡啶-3-基)吡咯啉-2-酮(0.16 g, 0.88 mmol)於DMF (3 ml)中之經攪拌溶液中添加60% NaH (0.053 g, 1.32 mmol)。在相同溫度下攪拌反應混合物30分鐘且添加碘甲烷(0.25 g, 1.77 mmol)。在室溫下再攪拌反應混合物2小時。反應物用冷水(30 ml)淬滅且用乙酸乙酯(2 × 50 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 ml)洗滌，經硫

酸鈉乾燥並濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，得到標題化合物(0.12 g，70%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.38-2.44 (m, 1H), 2.63-2.70 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.61-3.74 (m, 2H), 7.17-7.19 (m, 1H), 7.96-8.01 (m, 1H), 8.19 (s, 1H). LCMS: m/z = 195.56 [M⁺+1]。

【0206】 方法17，步驟7. 4-(6-胺基吡啶-3-基)-1-甲基吡咯啉-2-酮：

【0207】 在140℃下攪拌4-(6-氟吡啶-3-基)-1-甲基吡咯啉-2-酮(0.30 g，1.54 mmol)於氫氧化銨溶液(3 ml)中之溶液48小時。在減壓下濃縮反應混合物且藉由逆相HPLC純化殘餘物，得到標題化合物(0.10 g，34%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.23-2.29 (m, 1H), 2.54-2.56 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 3.19-3.24 (m, 1H), 3.36-3.41 (m, 1H), 3.58-3.62 (m, 1H), 5.79 (s, 2H, -NH₂), 6.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.8 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H). LCMS: m/z = 192.20 [M+1]。

方法18



2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)乙酸乙酯

【0208】 方法18，步驟1. 2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)乙酸：

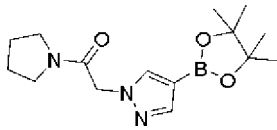
【0209】 室溫下，向4-(1-胺基丙-2-基)苯甲腈鹽酸鹽(5 g，30.86 mmol)於DCM (75 ml)中之經攪拌溶液中添加TEA (3.12 g，30.86 mmol)、2-側氧基乙酸(2.28 g，30.86 mmol)及(1-甲基-1H-吡啶-4-基)硼酸(3.80 g，30.86 mmol)。在相同溫度下攪拌反應混合物15分鐘。此後添

加HFIP (13.48 g, 80.24 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16小時。濃縮反應物且用DCM:戊烷(3:7; 150 ml)攪拌殘餘物30分鐘。在布氏漏斗上過濾之固體沈澱且用正戊烷洗滌，得到標題化合物(5.5 g, 59%)。LCMS: $m/z = 299 [M+1]$ 。

【0210】 方法18，步驟2. 2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)乙酸乙酯：

【0211】 在80℃下加熱2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)乙酸(5 g, 16.77 mmol)於DMF (100 ml)中之混合物直至反應混合物變為澄清溶液。在相同溫度下添加 K_2CO_3 (5.79 g, 41.94 mmol)及乙基碘化物(2.61 g, 16.77 mmol)且攪拌混合物30分鐘。隨後在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應物用冰冷水(200 ml)淬滅且用乙酸乙酯(2 × 75 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(100 ml)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，得到呈濃稠液體狀之標題化合物(2.5 g, 45%)。LCMS: $m/z = 327.7 [M+1]$ 。

方法19



1-(吡咯啉-1-基)-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-1-基)乙-1-酮

【0212】 方法19，步驟1. 2-氯-1-(吡咯啉-1-基)乙-1-酮：

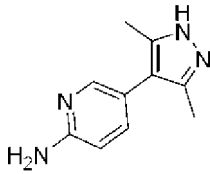
【0213】 將氯乙醯氯(3.4 ml, 42.18 mmol)逐滴添加至吡咯啉(2 g, 28.12 mmol)及三乙胺(11.7 ml, 84.36 mmol)於冷卻至0℃之DCM (20 ml)中之經攪拌溶液中。在室溫下攪拌反應混合物2小時。將反應混合物倒

入冷1 N HCl溶液(20 ml)中且用DCM (2 × 30 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 ml)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，得到標題化合物(1.1 g，26%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.30 (s, 2H), 3.44-3.47 (m, 2H), 3.30-3.35 (m, 2H), 1.86-1.93(m, 2H), 1.77-1.82 (m, 2H). LCMS: m/z =148.05 [M+1]。

【0214】 方法19，步驟2. 1-(吡咯啉-1-基)-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮：

【0215】 0°C下，向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑(0.943 g，4.86 mmol)於無水DMF (10 ml)中之經攪拌溶液中添加NaH (0.213 g，60%，5.34 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物15分鐘。0°C下，向此中添加2-氯-1-(吡咯啉-1-基)乙-1-酮(1.0 g，7.29 mmol)且在相同溫度下攪拌30分鐘。隨後在室溫下再攪拌反應混合物1小時。將反應混合物倒入冰冷水(20 ml)中且用DCM (2 × 30 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 ml)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化粗產物，得到標題化合物(0.81 g，58%)。LCMS: m/z = 306.28 [M+1]。

方法20



5-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺

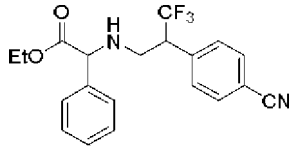
【0216】 方法24，步驟1. 5-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺：

【0217】 將4-(6-胺基吡啶-3-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-甲酸第三丁酯(0.3 g，1.04 mmol)於DCM (3 ml)中之經攪拌溶液冷卻至0°C且逐滴添

加HCl (2.2 ml, 8.79 mmol; 4 M於1,4-二噁烷中)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌3.5小時。在減壓下濃縮反應混合物以獲得粗產物。使用正戊烷(3 × 5 ml)濕磨粗產物且濾出固體，得到標題化合物(175 mg, 75%)。

LCMS: $m/z = 189.21$ [M+1]。

方法21



2-((2-(4-氰基苯基)-3,3,3-三氟丙基)胺基)-2-苯基乙酸乙酯

【0218】 方法21，步驟1. 4-(2,2,2-三氟乙醯基)苯甲腈：

【0219】 室溫下，向4-腈基苯甲酸甲酯(1.5 g, 9.31 mmol)於無水THF (30 ml)中之經攪拌溶液中添加三氟甲基三甲基矽烷(1.98 g, 13.97 mmol)及氟化鉀(0.14 g, 0.93 mmol)且攪拌反應混合物一小時。用1 N HCl將反應混合物pH調節至5-6且用乙酸乙酯(2 × 50 ml)萃取水層。經合併之有機層用鹽水(50 ml)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。室溫下，向所得殘餘物中添加TBAF (9.31 ml, 1 M於THF中, 9.31 mmol)及水(10 ml)。攪拌反應混合物一小時。添加水(50 ml)且用乙酸乙酯(2 × 50 ml)萃取混合物。經合併之有機層用鹽水(50 ml)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，得到標題化合物(1 g, 51%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H)。

【0220】 方法21，步驟2. (Z)-3-(4-氰基苯基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸乙酯：

【0221】 -5至0°C下，在氮氣氛圍下，向第三丁醇鉀(0.12 g, 1.1

mmol)於無水THF (4 ml)中之經攪拌溶液中添加膦醯基乙酸三乙酯(0.27 g, 1.1 mmol)。隨後在相同溫度下攪拌反應混合物15分鐘。隨後使反應物升溫至室溫且攪拌額外一小時。將含4-(2,2,2-三氟乙醯基)苯甲腈(0.2 g, 0.92 mmol)之THF (2 ml)添加至反應混合物中且將反應物加熱至70°C持續2小時。用1 N HCl將反應混合物pH調節至3至4且隨後在減壓下移除THF。用乙酸乙酯(2 × 50 ml)萃取水層且經合併之有機層用鹽水(50 ml)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠層析純化，得到標題化合物(0.1 g, 37%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 4.08-4.14 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H)。

【0222】 方法21，步驟3. 3-(4-氰基苯基)-4,4,4-三氟丁酸乙酯：

【0223】 小心地向(Z)-3-(4-氰基苯基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸乙酯(0.1 g, 0.37 mmol)於1:4甲醇:乙酸乙酯(1.5 ml)中之經攪拌溶液中添加Pd/C (0.02 g, 20% w/w, 50%濕氣)。在氫氣氛圍下在室溫下攪拌反應混合物3小時。隨後用乙酸乙酯(5 ml)稀釋反應混合物且經由矽藻土墊過濾。用乙酸乙酯(2 × 10 ml)洗滌矽藻土墊。在減壓下濃縮經合併之濾液，得到標題化合物(0.1 g, 定量)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.07 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 3.13-3.15 (m, 2H), 3.95-4.04 (m, 2H), 4.27-4.33 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

【0224】 方法21，步驟4. 3-(4-氰基苯基)-4,4,4-三氟丁酸：

【0225】 5至10°C下，向3-(4-氰基苯基)-4,4,4-三氟丁酸乙酯(0.28 g, 1.03 mmol)於MeOH:THF:H₂O混合物(4:2:1, 10 ml)中之經攪拌溶液中添加LiOH.H₂O (0.08 g, 1.93 mmol)。在室溫下攪拌所得反應混合物

1.5小時。隨後藉由蒸發移除有機溶劑。使粗物質溶解於水(10 ml)中且用乙酸乙酯(2 × 15 ml)萃取。用濃HCl將水層之pH調節至3-4。所需化合物在此過程期間沈澱且濾出固體產物，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.2 g，74%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.02 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.21-4.25 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.4, 2H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 12.52 (s, 1H)。

【0226】 方法21，步驟5.(2-(4-氰基苯基)-3,3,3-三氟丙基)胺基甲酸第三丁酯：

【0227】 室溫下，向3-(4-氰基苯基)-4,4,4-三氟丁酸(0.5 g，2.05 mmol)於第三丁醇(5 ml)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(0.86 ml，5.96 mmol)。隨後使反應混合物冷卻至5-10°C且逐滴添加DPPA (0.96 g，3.49 mmol)。在如藉由TLC所確定之醯疊氮形成之後(在1小時之後)，在90°C下攪拌反應物隔夜。隨後反應混合物用水(30 ml)稀釋且用乙酸乙酯(2 × 30 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(25 ml)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠層析純化，得到呈固體狀之標題化合物(0.3 g，46%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.33 (s, 9H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.04-3.15 (m, 2H), 6.91 (t, J = 5.2 Hz, 1H, -NH), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 2H)。

【0228】 方法21，步驟6. 4-(3-胺基-1,1,1-三氟丙-2-基)苯甲腈鹽酸鹽：

【0229】 0°C下，向(2-(4-氰基苯基)-3,3,3-三氟丙基)胺基甲酸第三丁酯(0.1 g，0.31 mmol)於甲醇(1 ml)中之經攪拌溶液中逐滴添加4 M HCl於二噁烷(0.24 ml，2.4 vol)中之溶液。在室溫下攪拌所得混合物2小時。

在減壓下濃縮反應混合物，得到呈固體狀之標題化合物(0.05 g，63%)。

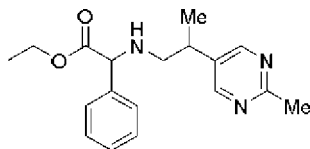
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.52-3.57 (m, 2H), 4.33-4.41 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.36 (s, 3H, -HCl).

LCMS: m/z = 215.1 [M+1]。

【0230】 方法21，步驟7. 2-((2-(4-氰基苯基)-3,3,3-三氟丙基)胺基)-2-苯基乙酸乙酯：

【0231】 在60°C下加熱2-溴-2-苯基乙酸乙酯(0.40 g，1.44 mmol)、4-(3-胺基-1,1,1-三氟丙-2-基)苯甲腈鹽酸鹽(0.3 g，1.20 mmol)及三乙胺(0.58 ml，4.20 mmol)於DMF (3 ml)中之混合物3小時。將反應混合物倒入冰冷水(50 ml)中且用乙酸乙酯(2 × 50 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(25 ml)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化所得殘餘物，得到呈濃稠黃色油狀之標題化合物(0.40 g，76%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.08-1.11 (m, 3H), 2.59-2.61 (m, 2H), 2.99-3.10 (m, 3H), 4.01-4.11 (m, 3H), 4.40-4.47 (m, 1H), 7.23-7.36 (m, 5H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.88 (t, J = 8 Hz, 2H). LCMS: m/z = 377.62 [M+1]。

方法22



2-((2-(2-甲基嘧啶-5-基)丙基)胺基)-2-苯基乙酸乙酯

【0232】 方法22，步驟1. (Z)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)丁-2-烯酸甲酯：

【0233】 室溫下，向5-溴-2-甲基嘧啶(5 g，28.9 mmol)於無水DMF (3 ml)中之經攪拌溶液中添加巴豆酸甲酯(3.75 g，37.57 mmol)。室溫

下，向此混合物中添加Pd(OAc)₂ (0.64 g, 2.89 mmol)、三(鄰甲苯基)膦(0.88 g, 2.89 mmol)及三乙胺(4.80 ml, 34.68 mmol)。隨後用氫氣淨化反應混合物20分鐘。隨後將混合物加熱至100°C隔夜。隨後將反應混合物倒入冰冷水(50 ml)中且用乙酸乙酯(3×50 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化所得殘餘物，得到標題化合物(1.8 g, 32%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.61 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.20 (s, 1H), 8.77 (s, 2H). LCMS: m/z = 193.3 [M+1]。

【0234】 方法22，步驟2. 3-(2-甲基嘧啶-5-基)丁酸甲酯：

【0235】 室溫下，向(Z)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)丁-2-烯酸甲酯(1.8 g, 9.37 mmol)於1:1甲醇:乙酸乙酯(20 ml)中之經攪拌溶液中添加10% Pd/C (0.18 g, 10% w/w, 50%濕氣)。在氫氣氣體壓力(100 psi)下攪拌反應混合物隔夜。隨後經由矽藻土墊過濾反應混合物且用1:1甲醇:乙酸乙酯(50 ml)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到標題化合物(1.2 g, 66%)。LCMS: m/z = 195.5 [M+1]。

【0236】 方法22，步驟3. 3-(2-甲基嘧啶-5-基)丁酸：

【0237】 5至10°C下，向3-(2-甲基嘧啶-5-基)丁酸甲酯(1.2 g, 6.18 mmol)於MeOH:THF:H₂O混合物(4:2:1, 10 ml)中之經攪拌溶液中添加LiOH.H₂O (0.38 g, 9.23 mmol)。在室溫下攪拌所得反應混合物2小時。隨後蒸發反應物溶劑且使所得殘餘物溶解於水(10 ml)中且用乙酸乙酯(2 × 15 ml)萃取。用濃HCl將水層之pH調節至3-4。所需化合物在此過程期間沈澱且濾出固體，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.6 g, 54%)。LCMS: m/z = 181.2 [M+1]。

【0238】 方法22，步驟4. (2-(2-甲基嘧啶-5-基)丙基)胺基甲酸第三丁基酯：

【0239】 室溫下，向3-(2-甲基嘧啶-5-基)丁酸(0.6 g，3.33 mmol)於第三丁醇(6 ml)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(1.37 ml，9.99 mmol)。隨後使反應混合物冷卻至5-10°C且逐滴添加DPPA (1.5 g，5.45 mmol)。在如藉由TLC所確定之醯疊氮形成之後，在90°C下攪拌反應混合物隔夜。隨後反應混合物用水(30 ml)稀釋且用乙酸乙酯(2 × 30 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(25 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化所得殘餘物，得到呈濃稠油狀之標題化合物(0.4 g，47%)。LCMS: $m/z = 252.2$ [M+1]。

【0240】 方法22，步驟5. 2-(2-(2-甲基嘧啶-5-基)丙-1-胺)鹽酸鹽：

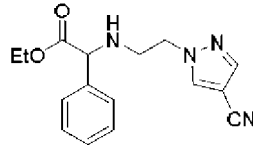
【0241】 0°C下，向(2-(2-甲基嘧啶-5-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(0.4 g，1.59 mmol)於甲醇(4 ml)中之經攪拌溶液中逐滴添加4 M HCl於二噁烷(0.96 ml，2.4 vol)中之溶液。在室溫下攪拌所得混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈固體狀之標題化合物(0.26 g)。LCMS: $m/z = 152.1$ [M+1]。

【0242】 方法22，步驟6. 2-((2-(2-甲基嘧啶-5-基)丙基)胺基)-2-苯基乙酸乙酯：

【0243】 在60°C下加熱2-溴-2-苯基乙酸乙酯(0.37 g，1.52 mmol)、2-(2-甲基嘧啶-5-基)丙-1-胺鹽酸鹽(0.26 g，1.38 mmol)及三乙胺(0.41 ml，3.04 mmol)於DMF (3 ml)中之混合物3小時。將反應混合物倒入冰冷水(50 ml)中且用乙酸乙酯(2 × 50 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(25 ml)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮以獲得粗產物(0.32 g)。

LCMS: $m/z = 314.6 [M+1]$ 。

方法23

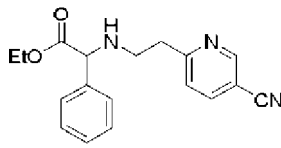


2-((2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)乙基)胺基)-2-苯基乙酸乙酯

【0244】 方法23. 2-((2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)乙基)胺基)-2-苯基乙酸乙酯：

【0245】 25℃下，向2-((2-氯乙基)胺基)-2-苯基乙酸乙酯(0.10 g，0.413 mmol)於DMF (1 ml)中之經攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (0.114 g，0.827 mmol)。在攪拌15分鐘之後，在25℃下添加1H-吡唑-4-甲腈(0.046 g，0.496 mmol)。在60℃下加熱反應混合物3小時。隨後將反應混合物倒入冰水(15 ml)中且用乙酸乙酯(2 × 30 ml)萃取產物。經合併之有機層用鹽水(20 ml)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，得到標題化合物(0.050 g，40%)。LCMS: $m/z = 299.76 [M+1]$ 。

方法24



2-((2-(5-氰基吡啶-2-基)乙基)胺基)-2-苯基乙酸乙酯

【0246】 方法24，步驟1. 6-乙炔基菸鹼腈：

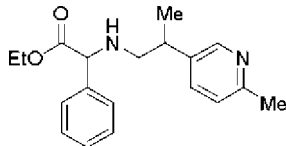
【0247】 用氬氣沖洗6-溴菸鹼腈(2.0 g，10.92 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙炔基-1,3,2-二氧硼啉(2.5 g，16.39 mmol)及碳酸鈉(1.4 g，13.50 mmol)於4:1二噁烷:水(25 ml)中之混合物20分鐘。向反應混合物中添加 $Pd(PPh_3)_4$ (0.63 g，0.54 mmol)且繼續用氬氣再沖洗10分鐘。在90℃

下加熱反應混合物12小時。將反應混合物倒入水(50 ml)中且用乙酸乙酯(2×100 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(50 ml)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化粗產物，得到呈固體狀之標題化合物(0.7 g，49%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.72 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 6.82-6.89 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H). LCMS: m/z = 131.3 [M+1]。

【0248】 方法24，步驟2. 2-((2-(5-氰基吡啶-2-基)乙基)胺基)-2-苯基乙酸乙酯：

【0249】 25℃下，向6-乙基基菸鹼腈(0.20 g，15.0 mmol)於乙醇(2 ml)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(2.0 ml，15.0 mmol)及2-胺基-2-苯基乙酸乙酯(0.30 g，16.7 mmol)。在90℃下加熱反應混合物5小時。在減壓下濃縮反應混合物且向殘餘物中添加水(25 ml)。用乙酸乙酯(2 × 30 ml)萃取水層。經合併之有機層用鹽水(20 ml)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化粗產物，得到標題化合物(0.3 g，40%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.93-2.98 (m, 1H), 3.03-3.11 (m, 3H), 4.12-4.26 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 7.30-7.43 (m, 7H), 7.89 (dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), LCMS: m/z = 310.36 [M+1]。

方法25



2-((2-(6-甲基吡啶-3-基)丙基)胺基)-2-苯基乙酸乙酯

【0250】 方法25，步驟1. 2-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶：

【0251】 用氫氣沖洗5-溴-2-甲基吡啶(2.0 g, 11.62 mmol)、異丙烯基三氟硼酸鉀(2.5 g, 17.43 mmol)及碳酸鉍(11.3 g, 34.88 mmol)於4:1 異丙醇:水(50 ml)中之混合物20分鐘。向反應混合物中添加Pd(dppf)Cl₂·DCM (0.84 g, 1.16 mmol)且繼續用氫氣再沖洗10分鐘。在100°C下加熱反應混合物2-3小時。將反應混合物倒入水(50 ml)中且用乙酸乙酯(2 × 100 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(50 ml)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(1.03 g, 49%)。LCMS: m/z = 134.5 [M+1]。

【0252】 方法25，步驟2. (E)-2-甲基-5-(1-硝基丙-1-烯-2-基)吡啶：

【0253】 室溫下，在氮氣氛圍下，向1-氯-4-(丙-1-烯-2-基)苯(0.5 g, 3.73 mmol)於乾燥DCE (5.0 ml)中之經攪拌溶液中添加AgNO₂ (1.72 g, 11.19 mmol)、TEMPO (0.23 g, 1.49 mmol)、4Å分子篩(1.5 g)。在室溫下攪拌所得反應混合物10分鐘，且隨後將其加熱至70°C隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且其用二氯甲烷(50 ml)稀釋。隨後經由矽藻土墊過濾混合物且用二氯甲烷(50 ml)洗滌墊。隨後在減壓下濃縮溶離劑。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(0.4 g, 30%)。LCMS: m/z = 179.5 [M+1]。

【0254】 方法25，步驟3. 2-(6-甲基吡啶-3-基)丙-1-胺：

【0255】 0°C下，在氮氣氛圍下，向(E)-1-氯-4-(1-硝基丙-1-烯-2-基)苯(0.45 g, 2.52 mmol)於無水THF (5 ml)中之溶液中逐滴添加LAH (5.0 ml, 1 M於THF中, 5.05 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(50 ml)且用乙酸乙酯(3×50 ml)萃取反應混合物。

經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之標題化合物(0.35 g)。此不經進一步純化即用於下一步驟中。

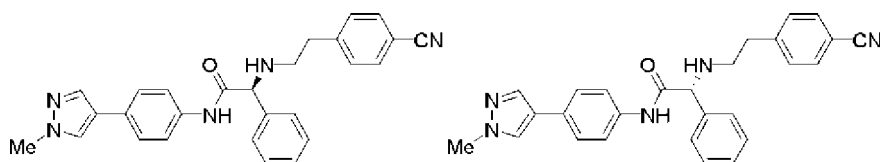
【0256】 方法25，步驟4. 2-((2-(6-甲基吡啶-3-基)丙基)胺基)-2-苯基乙酸乙酯：

【0257】 在60°C下加熱2-溴-2-苯基乙酸乙酯(0.37 g，1.55 mmol)、2-(6-甲基吡啶-3-基)丙-1-胺(0.35 g，2.32 mmol)及三乙胺(0.58 ml，3.10 mmol)於DMF (5 ml)中之混合物3小時。將反應混合物倒入冰冷水(50 ml)中且用乙酸乙酯(2 × 50 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(25 ml)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析純化，得到標題化合物(0.15 g，20%)。LCMS: $m/z = 313.1 [M+1]$ 。

流程1

【0258】 使用流程1製備之實例之合成所需的起始物質為市售的或使用方法1至3製備。

實例1



(S)-及(R)-2-((4-氰基苯乙基)胺基)-N-(4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基)-2-苯基乙醯胺

【0259】 流程1.(S)-及(R)-2-((4-氰基苯乙基)胺基)-N-(4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基)-2-苯基乙醯胺：

【0260】 在60°C下加熱2-溴-N-(4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基)-2-苯基乙醯胺(0.5 g，1.35 mmol)、4-(2-胺基乙基)苯甲腈鹽酸鹽(0.296 g，2.7 mmol)及TEA (0.6 ml，4.05 mmol)於DMF (5 ml)中之混合物2小時。

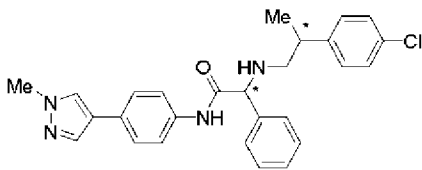
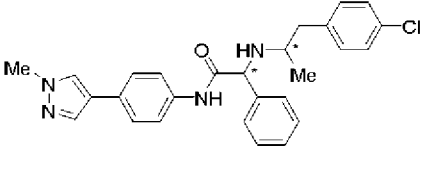
反應完成後，將反應混合物倒入冰冷水(15 ml)中且用乙酸乙酯(2 × 30 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(15 ml)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化所得殘餘物，得到呈固體狀、呈外消旋形式之標題化合物(0.35 g, 59%)。

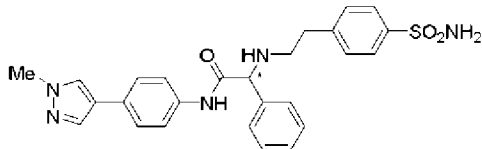
【0261】 藉由對掌性 HPLC (CHIRALPAK AD-H ; 30% (50:50 ACN:IPA 於液體CO₂+0.1% DEA 中) 解析外消旋標題化合物，得到對映純化合物。獲得呈固體狀之標題化合物之更快溶離對映異構體(異構體1)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.76-2.78 (m, 2H), 2.86-2.88 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.38 (s, 1H), 7.28-7.37 (m, 3H), 7.45-7.49 (m, 6H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 10.04 (s, 1H)。LCMS: m/z = 436.5 [M + 1]。獲得呈固體狀之標題化合物之更慢溶離對映異構體(異構體2)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.76-2.79 (m, 2H), 2.86-2.89 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.38 (s, 1H), 7.28-7.37 (m, 3H), 7.44-7.49 (m, 6H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 10.03 (s, 1H)。LCMS: m/z = 436.5 [M + 1]。

【0262】 使用與針對實例1所描述之彼等者類似的程序，使用適當的起始物質製備以下化合物。各化合物之分離的異構體以其溶離順序列出。舉例而言，在存在兩種異構體之情況下，異構體1為更快溶離異構體且異構體2為更慢溶離異構體。在存在四種異構體之情況下，異構體1為最快溶離異構體，繼而異構體2，隨後異構體3，且隨後異構體4。另外，當列出多於一種對掌性管柱時，管柱以如所列出之依序次序使用。舉例而言，若列出三個用於純化具有2個立體異構中心之化合物之管柱，則第一

個用於將混合物分離成兩種混合物(立體異構體1及2及立體異構體3及4)。立體異構體1及2之混合物隨後藉由列出的第二個管柱進一步分離成純立體異構體且立體異構體3及4之混合物藉由列出之第三個管柱分離成純立體異構體。在一些情況下，單一對掌性管柱可解析所有四種立體異構體。另外，一個管柱可將混合物解析成純立體異構體1、純立體異構體2及立體異構體3及4之混合物，且第二個對掌性管柱用於解析混合物。化合物之各異構體之立體化學圖示(亦即，R或S)未繪製在表中且相當命名以清楚預期支持兩者。藉由星號(*)指定對掌性碳原子。在一些情況下，對掌性建構嵌段用於製備具有多個立體異構中心之化合物且尚未製備某些立體異構體。在已知一個立構中心之立體化學之此等實例中，將如此繪製且將藉由星號(*)指定尚未明確指派之其他立體異構中心。在化合物為外消旋之情況下，其已如此標註。在一個態樣中，本發明係關於本文所描述之任何化合物之外消旋形式。在本申請案之全部內容全篇中遵循此等定則。

表1

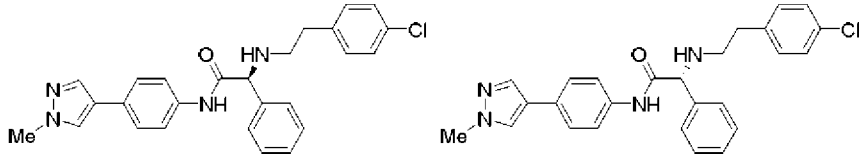
實例號	結構 (製備方法及流程)	IUPAC 名稱	精確質量 [M+ 1]	對掌性管 柱；移動相
2 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(S, S)-、(S, R)-、(R, R)-及 (R, S)-2-((2-(4-氯苯基)丙基)胺基)-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-苯基乙醯胺	計算值：459.2，實驗值：459.4、459.2、459.5 及 459.5	CHIRALPA K AD-H；30% (50:50 MeOH:IPA) 於己烷中+ 0.1% DEA
3 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(S, S)-、(S, R)-、(R, R)-及 (R, S)-2-((1-(4-氯苯基)丙-2-基)胺	計算值：459.2，實驗值：459.5、459.5	1-CHIRALCE LIC；25% MeOH 於液態 CO ₂

		基)-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-苯基乙醯胺	459.5 及 459.5	中 + 0.1% DEA 2-CHIRALPA K AD-H ; 40% (50:50 MeOH:IPA) 於己烷中 + 0.1% DEA
4 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-N-(4-(1- 甲 基 -1H- 吡 唑 -4-基)苯基)-2-苯基-2-((4-胺磺醯基苯乙基)胺基)乙醯胺	計算值： 490.6，實 驗 值： 490.5 及 490.5	CHIRALPA K AD-H ; 50% (50:50 MeOH:IPA) 於己烷中 + 0.1% DEA

流程2

【0263】 使用流程2製備之實例之合成所需的起始物質為市售的或使用方法1至3製備。

實例5



(S)-及(R)-2-((4-氯苯乙基)胺基)-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-苯基乙醯胺

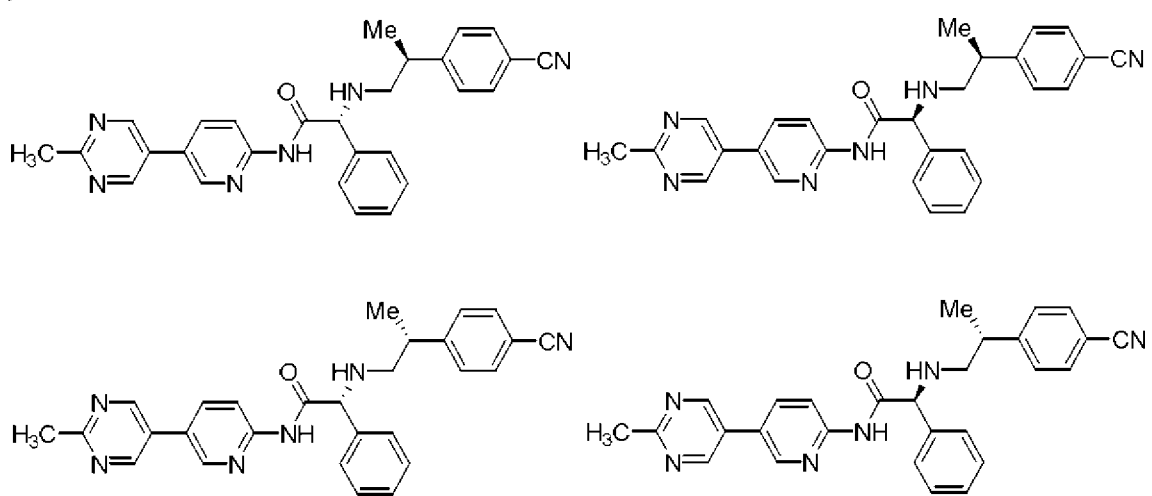
【0264】 流程2.(S)-及(R)-2-((4-氯苯乙基)胺基)-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-苯基乙醯胺：

【0265】 用氬氣沖洗N-(4-溴苯基)-2-((4-氯苯乙基)胺基)-2-苯基乙
醯胺(0.2 g, 0.90 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-
基)-1H-吡唑(0.205 g, 0.99 mmol)及碳酸銨(0.9 g, 2.69 mmol)於4:1二噁
烷:水(5 ml)中之混合物20分鐘。添加S-Phos Pd-預催化劑G3 (0.070 g,

0.089 mmol)且繼續再沖洗10分鐘。於密封管中在100℃下加熱反應混合物2小時。反應完成後(藉由TLC監測)，反應混合物用水(10 ml)處理且用乙酸乙酯(2 × 15 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 ml)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化所得殘餘物，得到呈固體狀、呈外消旋形式之標題化合物(0.090 g，55%)。

藉由對掌性HPLC (CHIRALPAK IB；30% (50:50 MeOH:IPA)於己烷中+0.1% DEA)解析外消旋標題化合物，得到對映純化合物。獲得呈固體狀之標題化合物之更快溶離對映異構體(異構體1)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.68-2.78 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 4.37 (s, 1H), 7.25 - 7.30 (m, 3H), 7.33 - 7.37 (m, 4H), 7.44 - 7.49 (m, 4H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 10.01 (s, 1H)。LCMS: m/z = 445.57 [M+1]。獲得呈固體狀之標題化合物之更慢溶離對映異構體(異構體2)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.72-2.78 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 4.37 (s, 1H), 7.25 - 7.30 (m, 3H), 7.33 - 7.37 (m, 4H), 7.44 - 7.54 (m, 6H), 7.80 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 10.01 (s, 1H)。LCMS: m/z = 445.62 [M+1]。

實例6



(S, S)-、(R, R)-、(S, R)-及(R, S)-2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-N-(5-(2-

甲基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-2-苯基乙醯胺

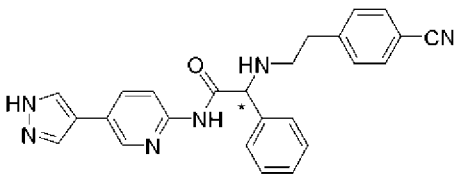
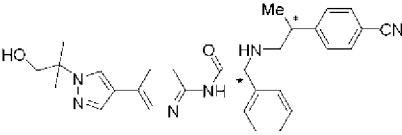
【0266】 流程3，步驟1. 2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-N-(5-(2-甲基嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-2-苯基乙醯胺：N-(5-溴吡啶-2-基)-2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-2-苯基乙醯胺(0.300 g，0.66 mmol)、2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)嘧啶(0.293 g，1.33 mmol)及碳酸鉍(0.650 g，2.0 mmol)於二噁烷:水(4:1，7.5 ml)中之混合物用氬氣脫氣20分鐘。添加PdCl₂(dppf) (0.049 g，0.066 mmol)且繼續再脫氣10分鐘。在100℃下加熱反應混合物1小時。反應完成後(藉由TLC監測)，反應混合物用水(20 ml)稀釋且用乙酸乙酯(2 × 30 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化粗產物，得到呈灰白色固體狀、呈外消旋形式之標題化合物(0.270 g，78%)。

【0267】 藉由對掌性 HPLC (CHIRALCEL OX-H；30% (30:70 ACN:IPA) 於己烷中 +0.1% DEA)，隨後 (CHIRALCEL OJ-H；25% (MeOH) 於液態CO₂中 +0.1% DEA) 解析外消旋標題化合物，得到對映純化合物。獲得呈固體狀之標題化合物之第一溶離對映異構體(異構體1)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.21 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.69-2.71 (m, 3H), 3.03 - 3.05 (m, 1H), 4.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25-7.41 (m, 7H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.12-8.30 (m, 2H), 8.74 (d, J = 2 Hz, 1H), 9.05 (s, 2H), 10.52 (s, 1H)。LCMS: m/z = 463.4 [M+1]；獲得呈固體狀之標題化合物之第二溶離對映異構體(異構體2)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.69-2.73 (m, 3H), 3.04-3.06 (m, 1H), 4.52 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.25-7.49 (m, 7H), 7.77 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.12-8.30 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 9.06 (s, 2H),

10.54 (s, 1H) 。 LCMS: m/z = 463.6 [M+1] 。獲得呈固體狀之標題化合物之第三溶離對映異構體(異構體3) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.70-2.72 (m, 2H), 3.04-3.06 (m, 1H), 4.51 (d, J = 6.0 Hz,, 1H), 7.25-7.49 (m, 7H), 7.77 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.12-8.30 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 10.55 (s, 1H) 。 LCMS: m/z = 463.5 [M+1] ; 獲得呈固體狀之標題化合物之第四溶離對映異構體(異構體4) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.70-2.72 (m, 2H), 3.04-3.06 (m, 1H), 4.51 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.25-7.49 (m, 7H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.14-8.24 (m, 2H), 8.76 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 10.55 (s, 1H). LCMS: m/z = 463.4 [M+1] 。

【0268】 使用與針對實例5及6所描述之彼等者類似的程序，使用適當的起始物質製備表2中之化合物。

表2

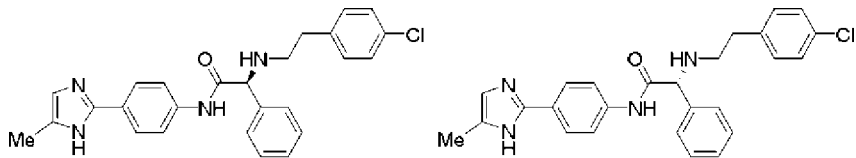
實例號	結構 (製備方法及流程)	IUPAC 名稱	精確質量 [M+1]	對掌性管 柱及移動 相
7 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-N-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-((4-氰基苯乙基)胺基)-2-苯基乙醯胺	計算值 : 423.5 , 實驗值 : 423.6 及 423.5	CHIRALCEL OJ-H ; 15% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
8 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(S, S) 、(S, R) 、(R, R) 及 (R, S)-2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-N-(5-(1-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-苯基乙醯胺	計算值 : 509.6 , 實驗值 : 509.5 、 509.5 、 509.9 及 509.9	1-CHIRALPAK IC ; 30% (50:50 MeOH:IPA) 於己烷中 + 0.1% DEA 2-CHIRALPAK IC ;

				20% (30:70 ACN:IPA) 於己烷中+ 0.1% DEA
--	--	--	--	---

流程3

【0269】 使用流程3製備之實例之合成所需的起始物質為市售的或使用方法1至3製備。

實例9



(S)-及(R)-2-((4-氯苯乙基)胺基)-N-(4-(5-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)-2-苯基乙醯胺

【0270】 流程3，步驟1. 2-((4-氯苯乙基)胺基)-2-苯基-N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙醯胺：用氫氣沖洗N-(4-溴苯基)-2-((4-氯苯乙基)胺基)-2-苯基乙醯胺(1.5 g，3.39 mmol)、雙(頻哪醇根基)乙硼烷(1.2 g，5.09 mmol)及KOAc (0.83 g，8.47 mmol)於1,4-二噁烷(30 ml)中之混合物20分鐘。向此混合物中添加1,1'-雙(聯苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈣(II)(0.248 g，0.33 mmol)且繼續再沖洗10分鐘。於密封管中在90℃下加熱反應混合物6小時。反應完成後(藉由TLC監測)，反應混合物用水(20 ml)處理且用乙酸乙酯(3 × 20 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 ml)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化粗殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物(1.2 g，72%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.28 (s, 12H), 2.69-2.76 (m, 4H), 4.38 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 3H), 7.33-7.36 (m, 4H), 7.44 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 10.09 (s, -NH). LCMS: m/z =

491.5 [M+1]。

【0271】 流程3，步驟2. (S)-及(R)-2-((4-氯苯乙基)胺基)-N-(4-(5-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)-2-苯基乙醯胺：

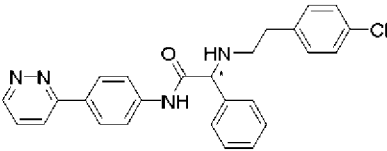
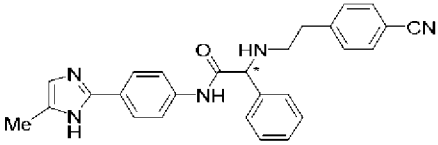
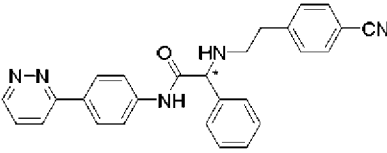
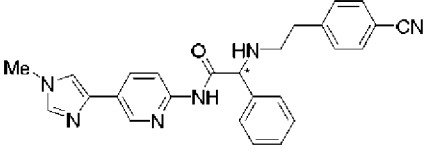
【0272】 用氫氣淨化2-((4-氯苯乙基)胺基)-2-苯基-N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙醯胺(0.2 g, 0.40 mmol)、2-溴-5-甲基-1H-咪唑(0.131 g, 0.81 mmol)及碳酸鉀(0.332 g, 1.02 mmol)於4:1二噁烷:水(10 ml)中之混合物20分鐘。添加1,1'-雙(聯苯基膦基)-二茂鐵-二氯化鈣(II)(0.029 g, 0.04 mmol)且繼續再沖洗10分鐘。於具有微波輻射之密封管中在135℃下加熱反應混合物2小時。反應完成後(藉由TLC監測)，反應混合物用水(20 ml)處理且用乙酸乙酯(2 × 20 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 ml)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化粗殘餘物，得到呈固體狀、呈外消旋形式之標題化合物(0.080 g, 44%)。

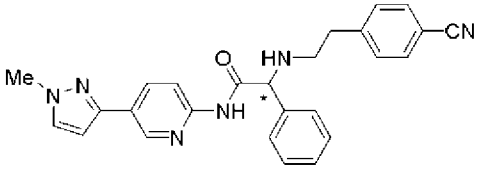
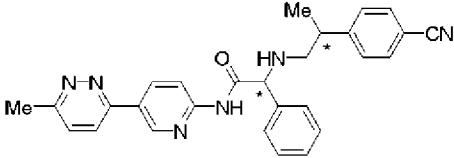
【0273】 藉由對掌性 HPLC (CHIRALPAK AD-H ; (50:50 ACN:IPA)於液態CO₂中+0.1% DEA)解析外消旋標題化合物，得到對映純化合物。獲得呈固體狀之標題化合物之更快溶離對映異構體(異構體1)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.13-2.21 (m, 3H), 2.67-2.77 (m, 4H), 4.37 (s, 1H), 6.64-6.88 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 3H), 7.33-7.36 (m, 4H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 10.08 (s, 1H, -NH), 12.06-12.12 (m, 1H, -NH)。LCMS: m/z = 445.4 [M+1]。獲得呈固體狀之標題化合物之更慢溶離對映異構體(異構體2)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.13-2.21 (m, 3H), 2.73-2.77 (m, 4H), 4.37 (s, 1H), 6.64-6.88 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 3H), 7.33-7.36 (m,

4H), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78-7.80 (m, 2H), 10.08 (s, 1H, -NH), 12.06-12.13 (m, 1H, -NH). LCMS: m/z = 445.5 [M+1]。

【0274】 使用與針對實例9所描述之彼等者類似的程序，使用適當的起始物質製備以下化合物。

表3

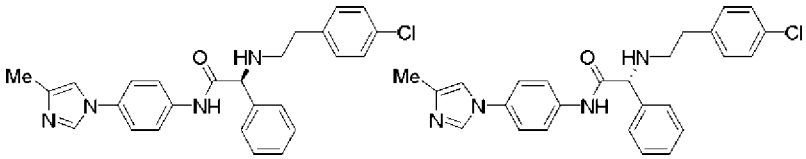
實例號	結構 (製備方法及流程)	IUPAC 名稱	精確質量 [M+ 1]	對掌性管柱 及移動相
10 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氯 苯 乙 基) 胺 基)-2- 苯 基 -N-(4-(噻 吩-3- 基) 苯 基) 乙 醯 胺	計算值： 443.2，實 驗 值： 443.3 及 443.4	CHIRALPAK IC； 45% (50:50 MeOH:IPA) 於己烷中 + 0.1% DEA
11 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰 基 苯 乙 基) 胺 基)-N-(4-(5- 甲 基 - 1H- 咪 唑 -2- 基) 苯 基)-2- 苯 乙 醯 胺	計算值： 436.3，實 驗 值： 436.3 及 436.2	CHIRALPAK AD-H； 35% (50:50 ACN:IPA) 於 液態CO ₂ 中+ 0.1% DEA
12 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰 基 苯 乙 基) 胺 基)-2- 苯 基 -N-(4-(噻 吩-3- 基) 苯 基) 乙 醯 胺	計算值： 434.2，實 驗 值： 434.3 及 434.3	CHIRALPAK IC； 40% (70:30 MeOH:IPA) 於己烷中 + 0.1% DEA
13 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰 基 苯 乙 基) 胺 基)-N-(5-(1- 甲 基 - 1H- 咪 唑 -4- 基) 吡 啶 -2- 基)-2- 苯 乙 醯 胺	計算值： 437.2，實 驗 值： 437.6 及 437.6	CHIRALPAK IB； 35% (25:75 MeOH:IPA) 於己烷中 + 0.1% DEA

14 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4-氰基苯乙基)胺基)-N-(5-(1- 甲基 -1H- 吡 唑 -3-基)吡 啶 -2-基)-2-苯乙醯胺	計算值： 437.2，實 驗 值： 437.5 及 437.4	CHIRALPAK IB； 15% (50:50 MeOH:IPA) 於液態 CO ₂ 中 + 0.1% DEA
15 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(S, S)-, (S, R)-, (R, R)-及 (R, S)-2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-N-(5-(6-甲基 嘧 嗪 -3-基)吡 啶 -2- 基)-2-苯乙醯胺	計算值： 463.6，實 驗 值： 463.8 、 463.8 、 463.8 及 463.8	1- CHIRALCEL OX-H； 20% (70:30 IPA:ACN) 於 己 烷 中 + 0.1% DEA 2- CHIRALPAK IC； 37% MeOH 於液態 CO ₂ 中 + 0.1% DEA

流程4

【0275】 使用流程4製備之實例之合成所需的起始物質為市售的或使用方法1至3製備。

實例16



(S)-及(R)-2-((4-氯苯乙基)胺基)-N-(4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-2-苯基乙醯胺

【0276】 流程4. (S)-及(R)-2-((4-氯苯乙基)胺基)-N-(4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-2-苯基乙醯胺：

【0277】 用氫氣沖洗N-(4-溴苯基)-2-((4-氯苯乙基)胺基)-2-苯基乙醯胺(0.15 g，0.33 mmol)、4-甲基-1H-咪唑(0.14 g，1.69 mmol)、CuI

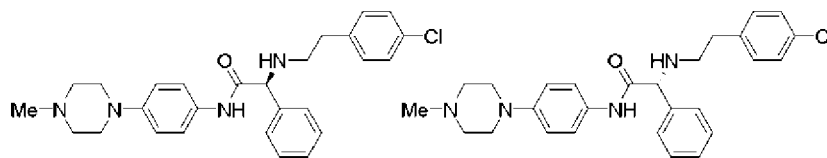
(0.032 g, 0.16 mmol)及碳酸銨(0.11 g, 0.33 mmol)於DMF (3 ml)中之混合物20分鐘。添加1-(5,6,7,8-四氫喹啉-8-基)乙酮(0.011 g, 0.06 mmol)且繼續再沖洗10分鐘。於密封管中在135℃下加熱反應混合物16小時。反應完成後(藉由TLC監測)，混合物用水(10 ml)處理且用乙酸乙酯(2 × 10 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 ml)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化所得殘餘物，得到呈固體狀、呈外消旋形式之標題化合物(0.1 g, 66%)。

【0278】 藉由對掌性HPLC (CHIRALPAK OJ-H; 20% MeOH於液態CO₂中+0.1% DEA)解析外消旋標題化合物，得到對映純化合物。獲得呈固體狀之標題化合物之更快溶離對映異構體(異構體1)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.15 (s, 3H), 2.68-2.78 (m, 4H), 4.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25-7.31 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 4H), 7.45-7.47 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.66-7.77 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 10.21 (s, -NH)。LCMS: m/z = 445.4 [M+1]。獲得呈固體狀之標題化合物之更慢溶離對映異構體(異構體2)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.15 (s, 3H), 2.72-2.82 (m, 4H), 4.40 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 4H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.66-7.70 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 10.26 (s, -NH)。LCMS: m/z = 445.4 [M+1]。

流程5

【0279】 使用流程5製備之實例之合成所需的起始物質為市售的或使用方法1至3製備。

實例17



(S)-及(R)-2-((4-氯苯乙基)胺基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-苯基乙醯胺

【0280】 流程6. (S)-及(R)-2-((4-氯苯乙基)胺基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-苯基乙醯胺：

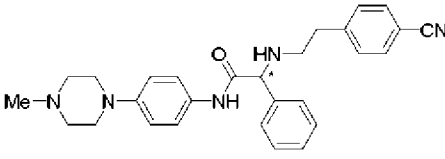
【0281】 用氫氣沖洗N-(4-溴苯基)-2-((4-氯苯乙基)胺基)-2-苯基乙醯胺(0.4 g, 0.79 mmol)、1-甲基哌嗪(0.1 g, 1.01 mmol)及碳酸銨(0.55 g, 1.69 mmol)於二噁烷(4 ml)中之混合物20分鐘。添加Brett-Phos Pd-預催化劑G3 (0.061 g, 0.067 mmol)且繼續再沖洗10分鐘。於具有微波輻射之密封管中在135℃下加熱反應混合物2小時。反應完成後(藉由TLC監測)，混合物用水(15 ml)處理且用乙酸乙酯(2 × 15 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(15 ml)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化所得殘餘物以提供呈固體狀、呈外消旋形式之標題化合物(0.08 g, 25%)。

【0282】 藉由對掌性HPLC (CHIRALCEL OX-H；35% (50:50 MeOH:IPA)於己烷中+0.1% DEA)解析外消旋標題化合物，得到對映純化合物。獲得呈固體狀之標題化合物之更快溶離對映異構體(異構體1)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.21 (s, 3H), 2.42-2.45 (m, 4H), 2.68-2.77 (m, 5H), 3.04-3.06 (m, 4H), 4.32 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 7.24-7.44 (m, 11H), 9.83 (s, 1H)。LCMS: m/z = 463.1 [M+1]。獲得呈固體狀之標題化合物之更慢溶離對映異構體(異構體2)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.23 (s, 3H), 2.46-2.51 (m, 4H), 2.69-

2.77 (m, 5H), 3.04-3.06 (m, 4H), 4.33 (s, 1H), 6.86 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 7.24-7.44 (m, 11H), 9.83 (s, 1H). LCMS: m/z = 463.5 [M+1]。

【0283】 使用與針對實例17所描述之彼等者類似的程序，使用適當的起始物質製備以下化合物。

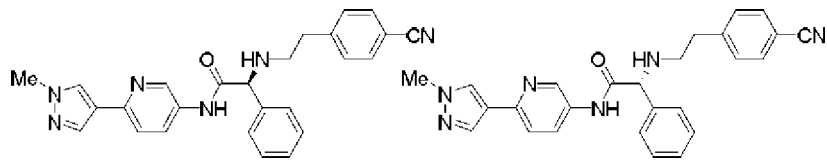
表4

實例號	結構 (製備方法及流程)	IUPAC 名稱	精確質量 [M+ 1]	對掌性管柱 及移動相
18 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基苯乙基)胺基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-苯基乙醯胺	計算值： 454.3，實 驗 值： 454.5 及 454.5	CHIRALCEL OX-H ； MeOH於液 態CO ₂ 中 + 0.1% DEA

流程6

【0284】 使用流程7製備之實例之合成所需的起始物質一般使用方法1至3製備或為市售的。

實例19



(S)-及(R)-2-((4-氰基苯乙基)胺基)-N-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)-2-苯基乙醯胺

【0285】 流程6，步驟1. 2-((4-氰基苯乙基)胺基)-2-苯基乙酸乙酯：

【0286】 在60℃下加熱2-溴-2-苯基乙酸乙酯(2.0 g，8.22 mmol)、4-(2-胺基乙基)苯甲腈鹽酸鹽(2.25 g，12.33 mmol)及TEA (2.50 g，24.66 mmol)於DMF (20 ml)中之混合物3小時。將反應混合物倒入冰冷水(50 ml)中且用乙酸乙酯(2 × 50 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(25 ml)洗

滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化所得殘餘物，得到呈濃稠液體狀之標題化合物(2.2 g，86%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.62-2.82 (m, 4H), 4.02-4.09 (m, 2H), 4.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.35 (m, 5H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H). LCMS: m/z = 309.28 [M+1]。

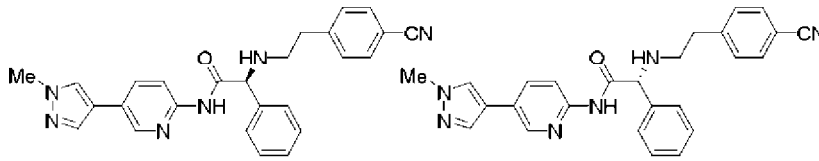
【0287】 流程6，步驟2，程序1. (S)-及(R)-2-((4-氰基苯乙基)胺基)-N-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-3-基)-2-苯基乙醯胺：

【0288】 氮氣氛圍下，在室溫下，向6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-3-胺(250 mg，1.44 mmol)及2-((4-氰基苯乙基)胺基)-2-苯基乙酸乙酯(531 mg，1.72 mmol)於甲苯中之混合物中添加三甲基鋁(2.9 ml，2.870 mmol；1 M於甲苯中)。將所得反應混合物加熱至100℃持續2小時。反應完成後(藉由TLC監測)，用乙酸乙酯(20 ml)稀釋混合物且在室溫下緩慢用水(20 ml)淬滅。用乙酸乙酯(2 × 20 ml)萃取水層。經合併之有機層用鹽水(20 ml)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化所得殘餘物，得到呈外消旋形式之標題化合物(150 mg，30%)。

【0289】 藉由對掌性 HPLC (CHIRALPAK IB；55% (50:50 MeOH:IPA)於己烷中+0.1% DEA)解析外消旋標題化合物，得到對映純化合物。獲得呈固體狀之標題化合物之更快溶離對映異構體(異構體1)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.61-2.82 (m, 2H), 2.87-2.89 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.43 (s, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.44-7.48 (m, 4H), 7.57-7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74-7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 10.34 (s, 1H, -NH)。LCMS: m/z = 437.24 [M+1]。

獲得呈固體狀之標題化合物之更慢溶離對映異構體(異構體2)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.77-2.78 (m, 2H), 2.87-2.89 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.42 (s, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.44-7.48 (m, 4H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 10.34 (s, 1H, -NH). LCMS: m/z = 437.24 [M+1]。

實例22



(S)-及(R)-2-((4-氰基苯乙基)胺基)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-苯基乙醯胺

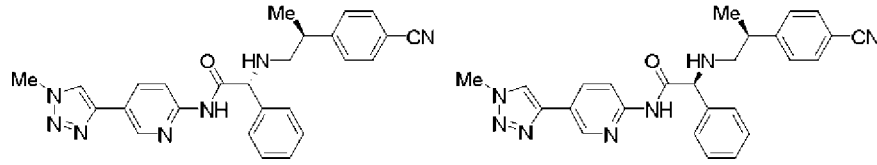
【0290】 流程6，步驟2，程序1. (S)-及(R)-2-((4-氰基苯乙基)胺基)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-苯基乙醯胺：

【0291】 0°C下，向5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(1.0 g，5.74 mmol)、2-((4-氰基苯乙基)胺基)-2-苯基乙酸乙酯(2.12 g，6.88 mmol)於無水甲苯(10 ml)中之經攪拌溶液中添加三甲基鋁(5.8 ml，2 M於甲苯中，11.48 mmol)。在100°C下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，將反應混合物倒入冰冷水(50 ml)中且用乙酸乙酯(2 × 100 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(50 ml)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化所得殘餘物，得到呈外消旋混合物狀之標題化合物(0.30 g，12%)。

【0292】 藉由對掌性HPLC (CHIRALCEL OJ-H；14% MeOH於液態CO₂中+0.1% DEA)解析外消旋標題化合物，得到對映純化合物。獲得

呈固體狀之標題化合物之更快溶離對映異構體(實例22，以下表5及8中之異構體1)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.73-2.80 (m, 2H), 2.85-2.88 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.92-7.95 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 10.48 (s, 1H). LCMS: m/z = 437.22 [M+1]。

實例100



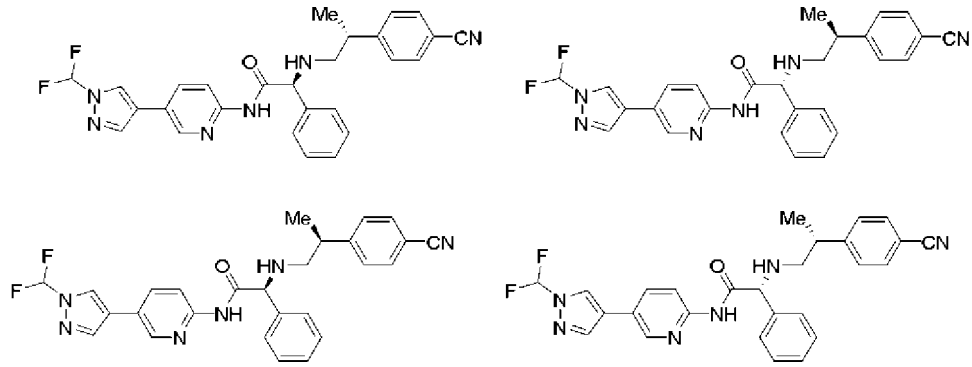
【0293】 流程6，步驟2，程序1. (R,S)-, (S,S)-2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-N-(5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-2-苯基乙醯胺：

【0294】 0℃下，向5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-胺(0.1 g，0.56 mmol)、(S,R)-及(S,S)-2-((4-氰基苯基)胺基)-2-苯基乙酸乙酯(0.27 g，0.85 mmol)之1:1混合物於無水甲苯(2 ml)中之經攪拌溶液中添加三甲基鋁(0.6 ml，2 M於甲苯中，1.13 mmol)。在100℃下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，將反應混合物倒入冰冷水(25 ml)中且用乙酸乙酯(2 × 50 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(25 ml)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化所得殘餘物，得到呈混合物狀之標題化合物(0.078 g，31%)。

【0295】 藉由對掌性 HPLC (CHIRALPAK IC；10% (70:30 IPA:ACN)於正己烷中+0.1% DEA)解析標題化合物。獲得呈固體狀之標題化合物之更慢溶離對映異構體(實例100，以下表5及8中之異構體2)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.24 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.51-2.66 (m,

3H), 3.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28-7.47 (m, 7H), 7.76 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.12-8.18 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 10.64 (s, 1H). LCMS: m/z = 452.52 = [M+1]。

實例20



(S, R)-, (R, S)-, (S, S)-, (R, R)-(2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-N-(5-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-2-苯基乙醯胺

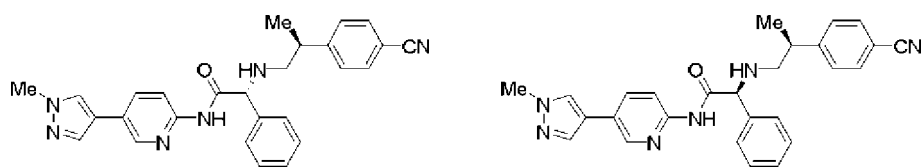
【0296】 流程6，步驟2，程序2. (S, R)-, (R, S)-, (S, S)-, (R, R)-(2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-N-(5-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-2-苯基乙醯胺：

【0297】 0℃下，向5-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-胺(0.35 g，1.67 mmol)、2-((4-氰基苯基)胺基)-2-苯基乙酸乙酯(0.59 g，1.83 mmol)於無水THF (4 ml)中之經攪拌溶液中添加LiHMDS (2 ml，1 M於THF中，3.34 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物倒入冰冷水(15 ml)中且用乙酸乙酯(2 × 25 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(15 ml)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化所得殘餘物，得到標題化合物之混合物(0.5 g，61%)。

【0298】 藉由對掌性HPLC (CHIRALCEL OX-H；45% (50:50

MeOH:IPA)於己烷中+0.1% DEA)隨後(CHIRALPAK IC ; 30% (50:50 MeOH:IPA)於己烷中+0.1% DEA)解析混合物，得到對映純化合物。獲得呈固體狀之標題化合物之第一溶離對映異構體(異構體1)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.69-2.71 (m, 3H), 3.03-3.07 (m, 1H), 4.49 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.26-7.49 (m, 7H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.02-8.12 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 10.46 (s, 1H)。LCMS: m/z = 487.7 [M+1]；獲得呈固體狀之標題化合物之第二溶離對映異構體(異構體2)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.60-2.71 (m, 3H), 3.01-3.07 (m, 1H), 4.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21-7.49 (m, 7H), 7.72-7.80 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.02-8.12 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 10.61 (s, 1H)。LCMS: m/z = 487.7 [M+1]；獲得呈固體狀之標題化合物之第三溶離對映異構體(異構體3)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.69 - 2.71 (m, 3H), 3.04 - 3.07 (m, 1H), 4.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.49 (m, 7H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.02-8.12 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 10.46 (s, 1H)。LCMS: m/z = 487.7 [M+1]；獲得呈固體狀之標題化合物之第四溶離對映異構體(異構體4)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.62-2.70 (m, 3H), 3.01-3.07 (m, 1H), 4.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22-7.49 (m, 7H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.02-8.13 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 10.61 (s, 1H)。LCMS: m/z = 487.7 [M+1]。

實例33



(R, S)-, (S, S)-2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-苯基乙醯胺

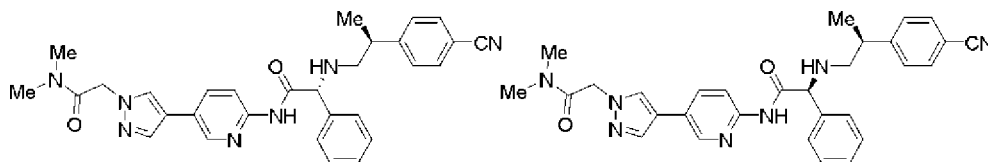
【0299】 流程6，步驟1. (R, S)-, (S, S)-2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-2-苯基乙酸乙酯：在60℃下加熱2-溴-2-苯基乙酸乙酯(9.11 g，37.5 mmol)、(S)-4-(1-胺基丙-2-基)苯甲腈(5.0 g，31.2 mmol)及TEA (13.1 ml，93.7 mmol)於DMF (50 ml)中之混合物3小時。將反應混合物倒入冰冷水(150 ml)中且用乙酸乙酯(2×150 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(150 ml)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化所得殘餘物，得到呈濃稠液體狀之標題化合物之混合物(7.0 g，70%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.08 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.35-2.44 (m, 1H), 2.49-2.66 (m, 1H), 2.96 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.96-4.06 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 7.26-7.42 (m, 7H), 7.74 (t, J = 7.6 Hz, 2H). LCMS: m/z = 323.6 [M+1]。

【0300】 流程6，步驟2，程序2. (R, S)-, (S, S)-2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-苯基乙醯胺：0℃下，向5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(2.5 g，14.4 mmol)、(S,R)-及(S,S)-2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-2-苯基乙酸乙酯(7.0 g，21.7 mmol)之1:1混合物於無水THF (50 ml)中之經攪拌溶液中添加LiHMDS (37 ml，1 M於THF中，36.2 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，將反應混合物倒入冰冷水(100 ml)中且用乙酸乙酯(2 × 75 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(100 ml)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。藉

由矽膠層析純化所得殘餘物，得到標題化合物之混合物(5.0 g，51%)。

【0301】藉由對掌性HPLC (CHIRALCEL OJ-H；15% MeOH於液態CO₂中+0.1% DEA)解析標題化合物以獲得更慢溶離異構體(實例33，以下表5及8中之異構體4)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.64-2.69 (m, 3H), 3.02 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24-7.45 (m, 7H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.90 (s, 1H), 7.92-8.03 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 10.52 (s, -NH, 1H). LCMS: m/z = 451.5 [M+1]。

實例84



(S, S)-, (R, S)-2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-N-(5-(1-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-苯基乙醯胺

【0302】流程6，步驟2，程序2. (S, S)-, (R, S)-2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-N-(5-(1-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-苯基乙醯胺：

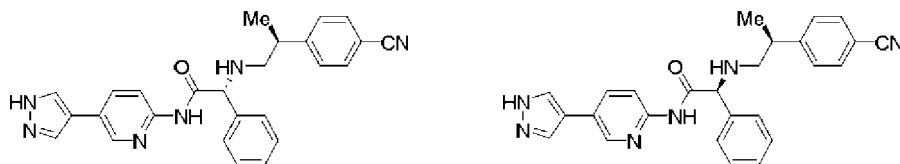
【0303】0℃下，向2-(4-(6-胺基吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)-N,N-二甲基乙醯胺(2.0 g，8.15 mmol)、(S,R)-及(S,S)-2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-2-苯基乙酸乙酯之1:1混合物(3.94 g，12.23 mmol)於無水THF (30 ml)中之經攪拌溶液中添加LiHMDS (16.3 ml，1 M於THF中，16.30 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，將反應混合物倒入冰冷水(50 ml)中且用乙酸乙酯(2 × 100 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(50 ml)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化

所得殘餘物，得到標題化合物之混合物(2.5 g，59%)。

【0304】藉由對掌性HPLC (CHIRALCEL OJ-H；15% MeOH於液態CO₂中+0.1% DEA)解析混合物，得到對映純化合物。獲得呈固體狀之標題化合物之更慢溶離對映異構體(實例84，以下表5及8中之異構體2)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.67 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.01-3.05 (m, 4H), 4.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.25-7.46 (m, 7H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.93-8.05 (m, 3H), 8.12 (s, 1H), 8.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 10.50 (s, 1H). LCMS: m/z = 522.61 [M+1]。

實例104



(R, S)-, (S, S)-N-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-2-苯基乙醯胺

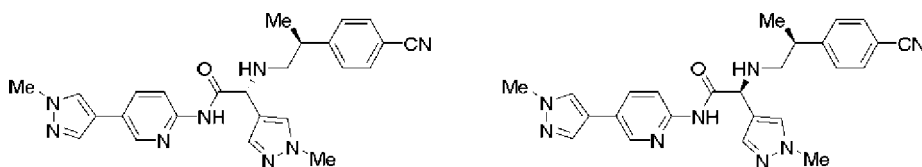
【0305】流程6，步驟2，程序2. (R, S)-, (S, S)-N-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-2-苯基乙醯胺：

【0306】0℃下，向4-(6-胺基吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁酯(0.8 g，3.07 mmol)、(S,R)-及(S,S)-2-((4-氰基苯乙基)胺基)-2-苯基乙酸乙酯之1:1混合物(1.38 g，4.30 mmol)於無水THF (20 ml)中之經攪拌溶液中添加LiHMDS (7.6 ml，1 M於THF中，7.69 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，將反應混合物倒入冰冷水(50 ml)中且用乙酸乙酯(2 × 50 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(50 ml)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化所得殘餘物，得到標題化合物

之混合物(0.52 g, 40%)。

【0307】藉由對掌性 HPLC (CHIRALPAK IG ; 100% (70:30 MeOH:ACN)解析混合物，得到對映純化合物。獲得呈固體狀之標題化合物之更慢溶離對映異構體(實例104，以下表5及8中之異構體2)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.24 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.01-3.06 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 7.25-7.46 (m, 7H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.97-8.04 (m, 3H), 8.25 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 13.02 (s, 1H). LCMS: m/z = 437.46 [M+1]。

實例127



(R, S)-, (S, S)-2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)乙醯胺：

【0308】流程6，步驟2，程序2.(R, S)-, (S, S)-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)乙醯胺：

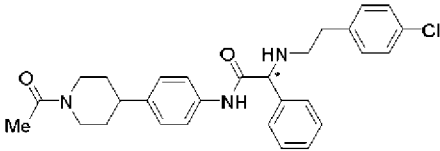
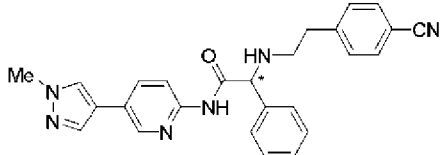
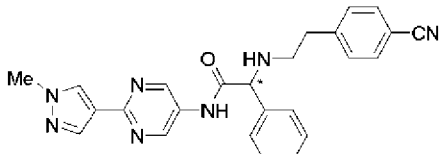
【0309】0℃下，向5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(1.5 g, 8.61 mmol)、(S,R)-及(S,S)-2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酸乙酯之1:1混合物(3.37 g, 10.33 mmol)於無水THF (30 ml)中之經攪拌溶液中添加LiHMDS (22.0 ml, 1 M於THF中, 21.52 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，將反應混合物倒入冰冷水(50 ml)中且用乙酸乙酯(2 × 100 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(50 ml)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化所得殘餘

物，得到標題化合物之混合物(2.9 g，74%)。

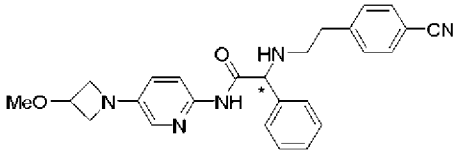
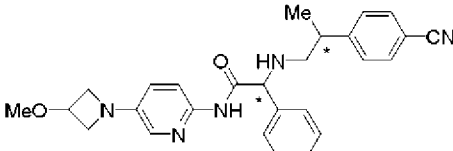
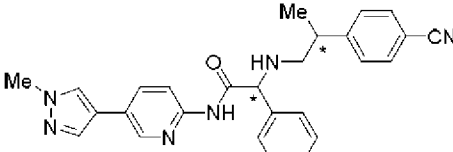
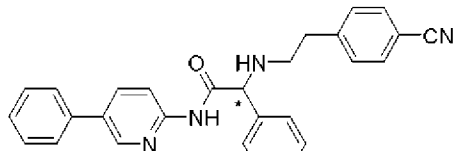
【0310】藉由對掌性HPLC (CHIRALCEL OJ-H；10% MeOH於液態CO₂中+0.1% DEA)解析混合物，得到對映純化合物。獲得呈固體狀之標題化合物之更慢溶離對映異構體(實例127，以下表5及8中之異構體4)。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.68 (s, 2H), 2.97-3.03 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.36 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 10.36 (s, 1H). LCMS: m/z = 455.51 [M+1]。

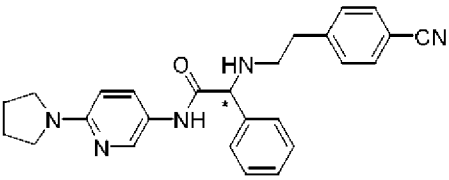
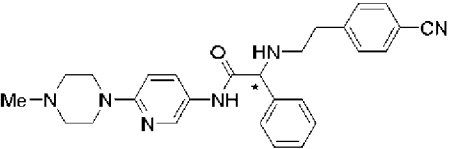
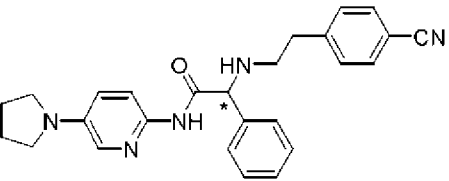
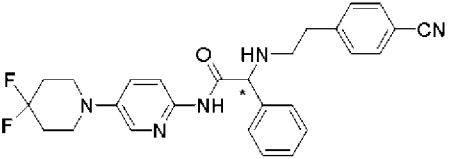
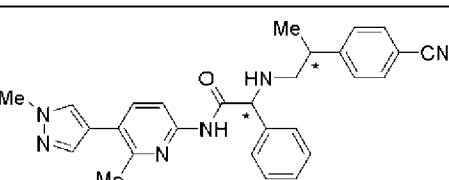
【0311】使用與針對實例19、22、100、20、33、84、104及127所描述之彼等者類似的程序，使用適當的起始物質製備以下化合物。

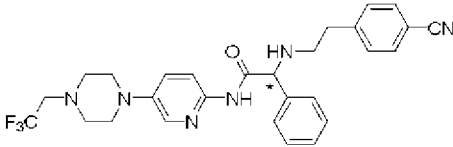
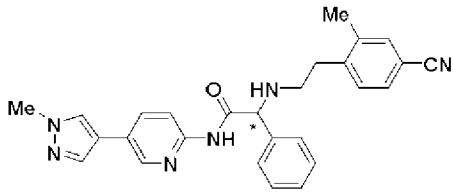
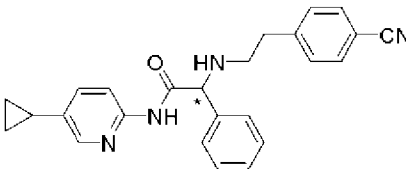
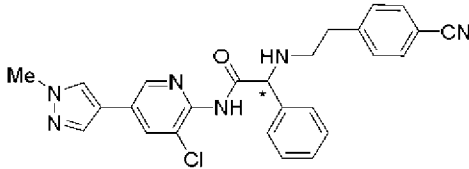
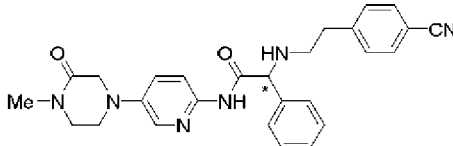
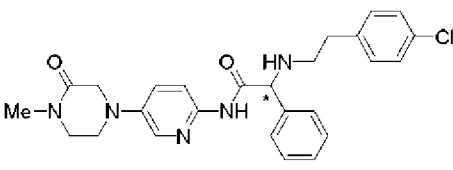
表5

實例號	結構 (製備方法及流程)	IUPAC 名稱	精確質量 [M+1]	對掌性管柱 及移動相
21 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-N-(4-(1-乙醯基哌啶-4-基) 苯基)-2-((4-氯苯乙基)胺基)-2-苯乙醯胺	計算值： 490.2，實 驗 值： 490.5 及 490.5	CHIRALCEL OJ-H； 18% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
22 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4-氰基苯乙基)胺基)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-苯乙醯胺	計算值： 437.2，實 驗 值： 437.3 及 437.3	CHIRALCEL OJ-H； 15% (50:50 ACN:IPA) 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
23 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4-氰基苯乙基)胺基)-N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-5-基)-2-苯乙醯胺	計算值： 438.2，實 驗 值： 438.3 及 438.3	CHIRALCEL OJ-H； 20% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA

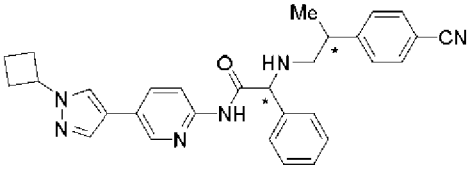
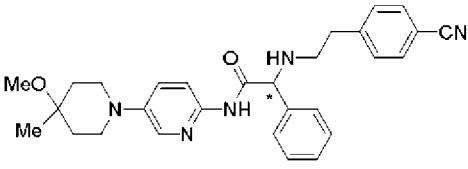
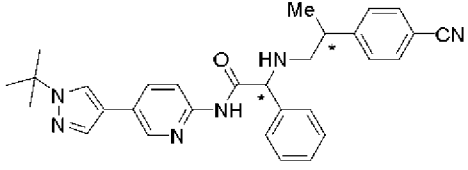
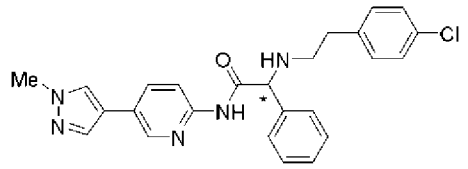
24 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基苯乙基)胺 基)-N-(2-甲氧基 -4-(1- 甲基 -1H- 吡 啶 -4- 基) 苯 基)-2-苯乙醯胺	計算值： 466.2，實 驗 值： 466.2 及 466.2	CHIRALPAK AD-H； 35% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
25 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基苯乙基)胺 基)-N-(3-甲氧基 -4-(1- 甲基 -1H- 吡 啶 -4- 基) 苯 基)-2-苯乙醯胺	計算值： 466.2，實 驗 值： 466.5 及 466.5	CHIRALPAK AD-H； 25% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
26 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-N-(2- 氯 -4-(1- 甲基 - 1H-吡 啶 -4- 基) 苯 基)-2-((4- 氰 基 - 苯 乙 基) 胺 基)-2-苯乙醯胺	計算值： 470.2，實 驗 值： 470.2 及 470.2	CHIRALPAK IB； 20% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
27 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-N-(3- 氯 -4-(1- 甲基 - 1H-吡 啶 -4- 基) 苯 基)-2-((4- 氰 基 - 苯 乙 基) 胺 基)-2-苯乙醯胺	計算值： 470.2，實 驗 值： 470.5 及 470.5	CHIRALPAK AD-H； 38% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
28 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基苯乙基)胺 基)-N-(5-(4- 甲 基 -1H- 咪 啶 -1- 基) 吡 啶 -2- 基)- 2-苯乙醯胺	計算值： 437.2，實 驗 值： 437.6 及 437.6	CHIRALCEL OJ-H；20% MeOH於液 態 CO ₂ 中 + 0.1% DEA
29 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基 -2- 氟 苯 乙 基) 胺 基)-N-(5- (1- 甲基 -1H- 吡 啶 -4- 基) 吡 啶 -2- 基)-2-苯乙醯胺	計算值： 455.2，實 驗 值： 455.4 及 455.4	CHIRALCEL OX-H； 40% (50:50 MeOH:IPA) 於己烷中 + 0.1% DEA
30 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基苯乙基)胺 基)-2- 苯 基 -N- (1-(四 氫 -2H- 哌 喃 -4- 基)-1H- 吡	計算值： 430.2，實 驗 值： 430.3 及 430.2	CHIRALCEL OX-H； 18% (50:50 ACN:MeO H) 於 液 態 CO ₂ 中 +

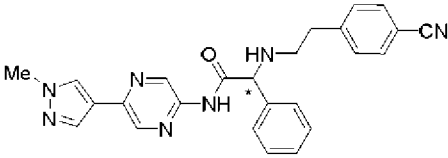
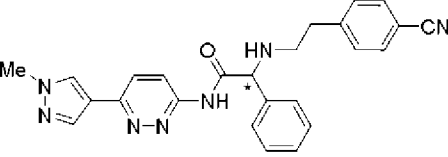
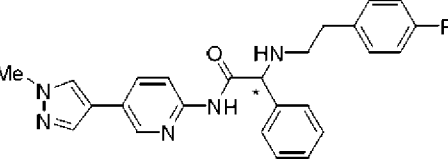
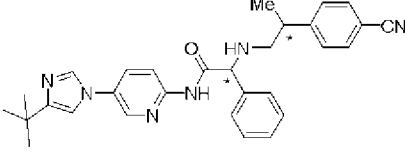
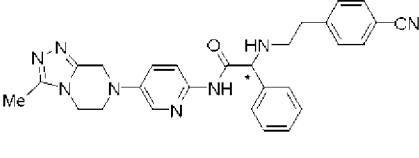
		唑-3-基)乙醯胺		0.1% DEA
31 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基苯乙基)胺基)-N-(5-(3- 甲 氧基氮雜環丁- 1- 基) 吡 啶 -2- 基)-2-苯乙醯胺	計算值： 442.5，實 驗 值： 442.4 及 442.4	CHIRALCEL OX-H； 60% (50:50 MeOH:IPA) 於己烷中+ 0.1% DEA
32 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(S, S)-, (S, R)-, (R, R)- 及 (R, S)- 2-((2-(4- 氰基苯 基)丙基)胺基)- N-(5-(3- 甲 氧 基 氮雜環丁-1-基) 吡啶-2-基)-2-苯 乙醯胺	計算值： 456.3，實 驗 值： 456.3、 456.3、 456.7 及 456.7	1- CHIRALCEL OX-H； 25% (70:30 IPA:ACN) 於己烷中+ 0.1% DEA 2- CHIRALCEL OX-H； 50% (50:50 MeOH:IPA) 於己烷中+ 0.1% DEA
33 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(S, S)-, (S, R)-, (R, R)- 及 (R, S)- 2-((2-(4- 氰基苯 基)丙基)胺基)- N-(5-(1- 甲 基 - 1H- 吡 唑 -4- 基) 吡 啶 -2-基)-2-苯 乙醯胺	計算值： 451.2，實 驗 值： 451.3、 451.3、 449.1 及 451.2	1- CHIRALPAK IC； 40% (50:50 IPA: MeOH) 於 己 烷 中 + 0.1% DEA 2- CHIRALCEL OJ-H； 15% MeOH 於液態CO2 中 + 0.1% DEA
34 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基苯乙基)胺基)-2- 苯 基 -N- (5- 苯 基 吡 啶 -2- 基)乙醯胺	計算值： 433.2，實 驗 值： 433.2 及 433.2	CHIRALPAK IC； 25% MeOH 於液態CO2 中 + 0.1% DEA

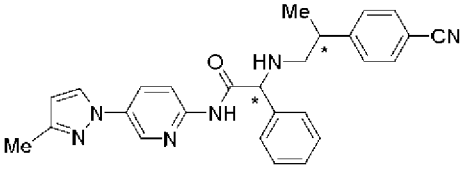
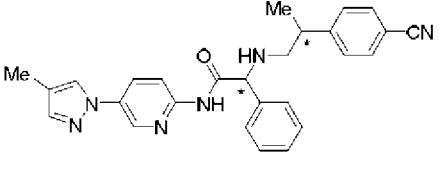
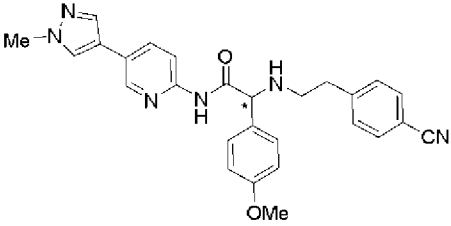
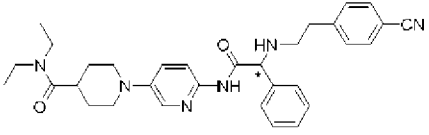
35 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基苯乙基)胺 基)-2- 苯基 -N- (6-(吡 咯 啉 -1- 基)吡啶-3-基)乙 醯胺	計算值： 426.2，實 驗 值： 426.2 及 426.2	CHIRALPAK IB； 30% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
36 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基苯乙基)胺 基)-N-(6-(4- 甲 基哌嗪-1-基)吡 啶-3-基)-2-苯乙 醯胺	計算值： 455.3，實 驗 值： 455.5 及 455.5	CHIRALCEL OX-H； 20% (50:50 ACN:IPA) 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
37 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基苯乙基)胺 基)-2- 苯基 -N- (5-(吡 咯 啉 -1- 基)吡啶-2-基)乙 醯胺	計算值： 426.2，實 驗 值： 426.3 及 426.3	CHIRALCEL OJ-H； 15% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
38 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基苯乙基)胺 基)-N-(5-(4,4- 二 氟哌啶-1-基)吡 啶-2-基)-2-苯乙 醯胺	計算值： 476.2，實 驗 值： 476.5 及 476.3	CHIRALCEL OX-H； 25% (30:70 ACN:IPA) 於己烷中+ 0.1% DEA
39 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(S, S)-, (S, R)-, (R, R)- 及 (R, S)- 2-((2-(4- 氰基 苯 基)丙基)胺基)- N-(6- 甲基 -5-(1- 甲基 -1H- 吡 唑 - 4- 基) 吡 啶 -2- 基)-2-苯乙醯胺	計算值： 465.3，實 驗 值： 465.4 、 465.4 、 465.6 及 465.7	1- CHIRALPAK IC； 40% (50:50 MeOH:IPA) 於己烷中+ 0.1% DEA 2- CHIRALCEL OX-H； 30% (30:70 ACN:IPA) 於己烷中+ 0.1% DEA 3- CHIRALPAK AD-H； 20% MeOH 於液態CO ₂

				中 + 0.1% DEA
40 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基苯乙基)胺 基)-2- 苯基 -N- (5-(4-(2,2,2- 三 氟乙基)吡啶-1- 基)吡啶-2-基)乙 醯胺	計算值： 523.2，實 驗 值： 523.4 及 523.4	CHIRALCEL OX-H； 15% (50:50 ACN:IPA) 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
41 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基-2- 甲基苯 乙基)胺基)-N- (5-(1- 甲基 -1H- 吡唑-4-基)吡啶- 2-基)-2- 苯乙醯 胺	計算值： 451.2，實 驗 值： 451.5 及 451.4	CHIRALCEL OX-H； 55% (50:50 MeOH:IPA) 於己烷中+ 0.1% DEA
42 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基苯乙基)胺 基)-N-(5-環丙基 吡啶-2-基)-2- 苯 乙醯胺	計算值： 397.2，實 驗 值： 397.4 及 397.4	CHIRALCEL OJ-H； 10% (50:50 ACN:IPA) 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
43 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-N-(3- 氯 -5-(1- 甲基 - 1H- 吡唑 -4- 基) 吡 啶 -2- 基)-2- ((4-氰基苯乙基) 胺基)-2- 苯乙醯 胺	計算值： 471.2，實 驗 值： 471.5 及 471.5	CHIRALCEL OX-H； 70% (25:75 MeOH:IPA) 於己烷中+ 0.1% DEA
44 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基苯乙基)胺 基)-N-(5-(4- 甲 基-3- 側氧基吡 啶-1-基)吡啶-2- 基)-2- 苯乙醯胺	計算值： 469.6，實 驗 值： 469.7 及 469.8	CHIRALPAK IC ； 45% (30:70 ACN:IPA) 於己烷中+ 0.1% DEA
45 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氯 苯 乙 基) 胺 基)-N-(5-(4- 甲 基-3- 側氧基吡 啶-1-基)吡啶-2- 基)-2- 苯乙醯胺	計算值： 479.2，實 驗 值： 478.8 及 478.7	CHIRALCEL OX-H； 60% (50:50 MeOH:IPA) 於己烷中+ 0.1% DEA

46 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基苯乙基)胺基)-N-(5-環丁基 吡啶-2-基)-2-苯 乙醯胺	計算值： 411.2，實 驗 值： 411.3 及 411.3	CHIRALPAK IB ； 10% MeOH於液 態 CO ₂ 中 + 0.1% DEA
47 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(S, S)-, (S, R)-, (R, R)- 及 (R, S)- 2-((2-(4- 氰基 苯 基)丙基)胺基)- N-(5-(1-(2- 氰基 丙 -2- 基)-1H-吡 啶-4-基)吡啶-2- 基)-2-苯乙醯胺	計算值： 504.2，實 驗 值： 504.4 、 504.7 、 504.7 及 504.6	1- CHIRALPAK IC ； 20% MeOH於液 態 CO ₂ 中 + 0.1% DEA 2- CHIRALPAK AD-H ； 35% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
48 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-N-(5- (1- 甲 基 -1H- 吡 啶-4-基)吡啶-2- 基)-2-((4- 甲 基 苯乙基)胺基)-2- 苯乙醯胺	計算值： 426.2，實 驗 值： 426.4 及 426.4	CHIRALCEL OJ-H ； 30% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
49 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基苯乙基)胺 基)-N-(5-(4- 甲 基哌嗪-1-基)吡 啶-2-基)-2-苯乙 醯胺	計算值： 455.3，實 驗 值： 455.6 及 455.5	CHIRALCEL OJ-H ； 18% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
50 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基苯乙基)胺 基)-2- 苯 基 -N- (1- 苯 基 -1H- 吡 啶-3-基)乙醯胺	計算值： 422.3，實 驗 值： 422.6 及 422.3	CHIRALCEL OJ-H ； 30% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
51 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((2- 氯-4- 氰基 苯 乙 基)胺基)-N-(5- (1- 甲 基 -1H- 吡 啶-4-基)吡啶-2- 基)-2-苯乙醯胺	計算值： 471.2，實 驗 值： 471.3 及 471.3	CHIRALCEL OX-H ； 50% (50:50 IPA: MeOH) 於 己 烷 中 + 0.1% DEA

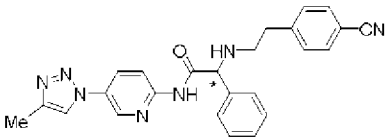
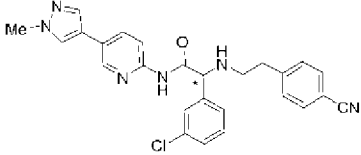
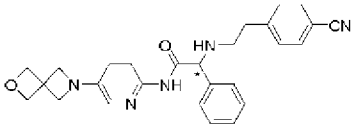
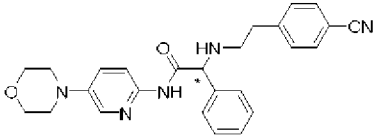
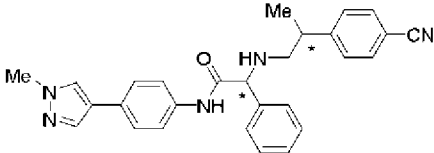
52 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(S, S)-, (S, R)-, (R, R)- 及 (R, S)-2-((2-(4- 氰基 苯基)丙基)胺基)-N-(5-(1-環丁基-1H- 吡 啶 -4- 基)吡 啶 -2-基)-2- 苯 乙 醯 胺	計算值： 491.3，實 驗 值： 491.6、 491.5、 491.6 及 491.6	1- CHIRALCEL OX-H； 20% (50:50； ACN:IPA) 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA 2- CHIRALCEL OX-H； 45% (50:50 MeOH:IPA) 於己烷中+ 0.1% DEA
53 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基 苯 乙 基)胺 基)-N-(5-(4- 甲 氧 基 -4- 甲 基 哌 啶 -1-基)吡 啶 -2-基)-2- 苯 乙 醯 胺	計算值： 484.3，實 驗 值： 484.5 及 484.6	CHIRALCEL OX-H； 55% (50:50 MeOH:IPA) 於己烷中+ 0.1% DEA
54 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(S, S)-, (S, R)-, (R, R)- 及 (R, S)-N-(5-(1-(第三丁基)-1H- 吡 啶 -4- 基)吡 啶 -2- 基)-2-((2-(4- 氰基 苯基)丙基)胺基)-2- 苯 乙 醯 胺	計算值： 493.3，實 驗 值： 493.6、 493.4、 493.7 及 493.7	1- CHIRALCEL OX-H； 35% (50:50 IPA:MeOH) 於己烷中+ 0.1% DEA 2- CHIRALPAK IC； 30% (50:50 IPA:MeOH) 於己烷中+ 0.1% DEA
55 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰 苯 乙 基)胺 基)-N-(5-(1- 甲 基 -1H- 吡 啶 -4- 基)吡 啶 -2- 基)-2- 苯 乙 醯 胺	計算值： 446.2，實 驗 值： 446.5 及 446.5	CHIRALCEL OJ-H； 30% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA

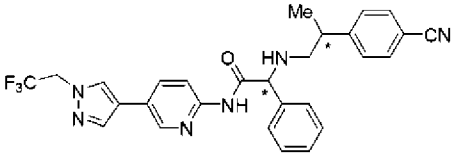
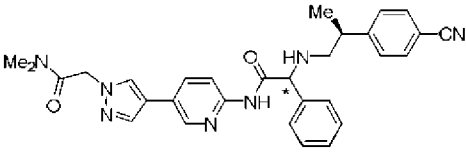
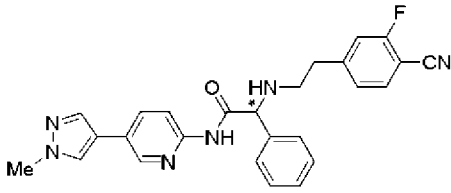
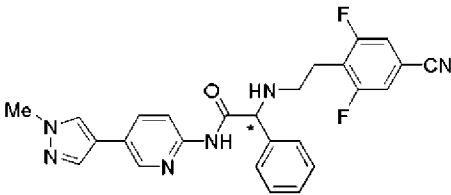
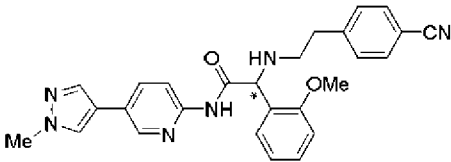
56 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基苯乙基)胺 基)-N-(5-(1- 甲 基 -1H- 吡 啶 -4- 基)吡 嗪 -2- 基)- 2-苯乙醯胺	計算值： 438.2，實 驗 值：438.5 及 438.5	CHIRALPAK IB； 45% (50:50 MeOH:IPA) 於己烷中+ 0.1% DEA
57 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基苯乙基)胺 基)-N-(6-(1- 甲 基 -1H- 吡 啶 -4- 基)噻 嗪 -3- 基)- 2-苯乙醯胺	計算值： 438.2，實 驗 值：438.3 及 438.3	CHIRALPAK IC； 35% (50:50 ACN:IPA) 於己烷中+ 0.1% DEA
58 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氟 苯 乙 基) 胺 基)-N-(5-(1- 甲 基 -1H- 吡 啶 -4- 基)吡 啶 -2- 基)- 2-苯乙醯胺	計算值： 430.2，實 驗 值：430.3 及 430.5	CHIRALCEL OJ-H； 20% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
59 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(S, S)-, (S, R)-, (R, R)- 及 (R, S)- N-(5-(4-(第三丁 基)-1H-咪 啉 -1- 基)吡 啶 -2- 基)- 2-((2-(4- 氰 基 苯 基)丙基)胺基)- 2-苯乙醯胺	計算值： 493.3，實 驗 值：493.7 、 493.6 、 493.7 及 493.8	1- CHIRALCEL OJ-H； 10% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA 2- CHIRALCEL OX-H； 25% (70:30 IPA:ACN) 於己烷中+ 0.1% DEA
60 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基苯乙基)胺 基)-N-(5-(3- 甲 基 -5,6- 二 氫 - [1,2,4] 三 唑 并 [4,3-a] 吡 嗪 - 7(8H)- 基)吡 啶 - 2- 基)-2- 苯 乙 醯 胺	計算值： 493.2，實 驗 值：493.2 及 493.4	CHIRALCEL OX-H； 100% (50:50 MeOH:IPA) + 0.1% DEA

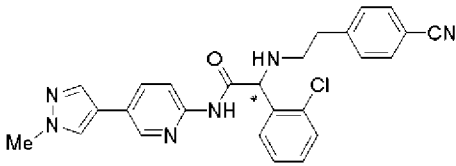
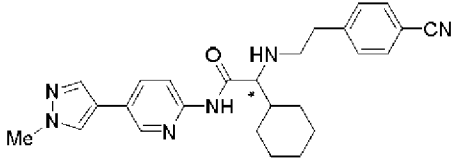
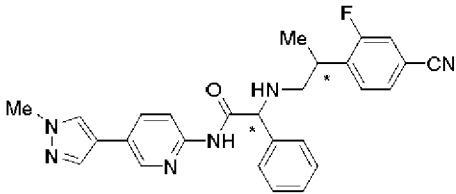
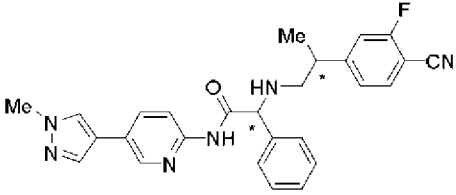
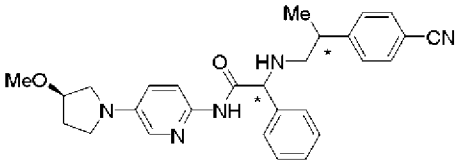
61 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(S, S)-, (S, R)-, (R, R)- 及 (R, S)-2-((2-(4- 氰基苯基)丙基)胺基)-N-(5-(3- 甲基 -1H- 吡唑 -1- 基)吡啶-2-基)-2-苯乙醯胺	計算值： 451.2，實 驗 值： 451.2、 451.2、 451.2 及 451.2	1- CHIRALCEL OX-H； 35% (50:50 MeOH:IPA) 於己烷中+ 0.1% DEA 2- CHIRALCEL OX-H； 15% (50:50 MeOH:IPA) 於己烷中+ 0.1% DEA
62 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(S, S)-, (S, R)-, (R, R)- 及 (R, S)-2-((2-(4- 氰基苯基)丙基)胺基)-N-(5-(4- 甲基 -1H- 吡唑 -1- 基)吡啶-2-基)-2-苯乙醯胺	計算值： 451.2，實 驗 值： 451.4、 451.2、 451.3 及 451.3	1- CHIRALCEL OX-H； 20% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA 2- CHIRALPAK IC；15% (30:70 ACN:IPA) 於己烷中+ 0.1% DEA
63 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基苯乙基)胺基)-2-(4- 甲氧基 苯 基)-N-(5-(1- 甲基-1H- 吡唑 -4-基)吡啶-2-基)乙醯胺	計算值： 467.2，實 驗 值： 467.5 及 467.6	CHIRALPAK IC；37% MeOH於液 態 CO ₂ 中 + 0.1% DEA
64 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-1-(6-(2-((4- 氰基苯乙基)胺基)-2-苯基乙醯胺基)吡啶-3-基)-N,N-二乙基哌啶-4- 甲 醯 胺	計算值： 539.3，實 驗 值： 539.9 及 539.9	CHIRALPAK AD-H； 35% (50:50 ACN:IPA) 於液態CO ₂ 中 + 0.3% DEA

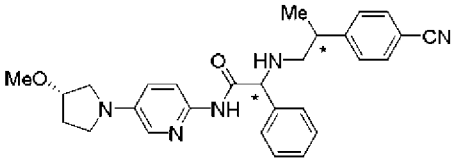
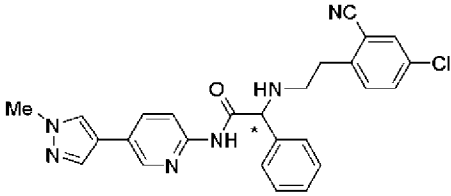
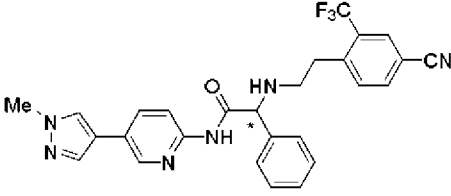
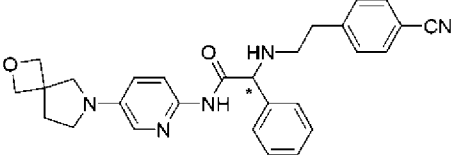
65 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基苯乙基)胺 基)-N-(5-(4,4-二 甲基哌啶-1-基) 吡啶-2-基)-2-苯 乙醯胺	計算值： 468.3，實 驗 值： 468.5 及 468.6	CHIRALCEL OX-H； 35% (50:50 MeOH:IPA) 於己烷中+ 0.1% DEA
66 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基苯乙基)胺 基)-N-(5-(4-甲 氧基哌啶-1-基) 吡啶-2-基)-2-苯 乙醯胺	計算值： 470.3，實 驗 值： 470.5 及 470.5	CHIRALCEL OX-H； 45% (50:50 MeOH:IPA) 於己烷中+ 0.1% DEA
67 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-(4- 氯 苯 基)-2-((4- 氰基苯乙基)胺 基)-N-(5-(1-甲 基-1H-吡唑-4- 基)吡啶-2-基)乙 醯胺	計算值： 471.2，實 驗 值： 471.5 及 471.3	CHIRALCEL OX-H； 35% (30:70 ACN:IPA) 於己烷中+ 0.1% DEA
68 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基苯乙基)胺 基)-N-(5-(4-(甲 基磺醯基)哌啶- 1-基)吡啶-2-基)-2-苯乙醯胺	計算值： 519.2，實 驗 值： 519.5 及 519.6	CHIRALPAK IC； 35% (70:30 IPA:ACN) 於己烷中+ 0.1% DEA
69 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氯 苯 乙 基) 胺 基)-N-(5-(4-甲 基哌啶-1-基)吡 啶-2-基)-2-苯乙 醯胺	計算值： 464.2，實 驗 值： 464.5 及 464.5	CHIRALCEL OX-H； 35% (50:50 MeOH:IPA) 於己烷中+ 0.1% DEA
70 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基苯乙基)胺 基)-2-(3-甲氧基 苯 基)-N-(5-(1- 甲基-1H-吡唑- 4-基)吡啶-2-基) 乙醯胺	計算值： 467.2，實 驗 值： 467.3 及 467.3	CHIRALCEL OJ-H； 20% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
71 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基苯乙基)胺 基)-N-(5-(4-甲	計算值： 483.2，實 驗 值：	CHIRALCEL OJ-H； 35% MeOH 於液態CO ₂

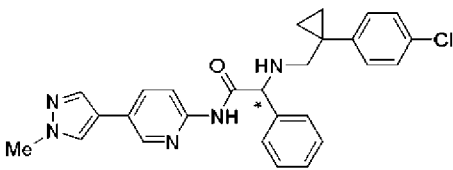
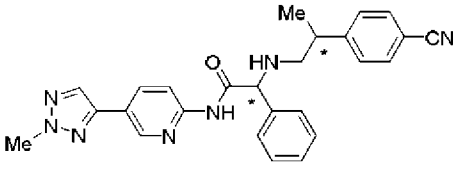
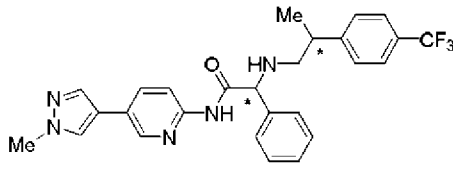
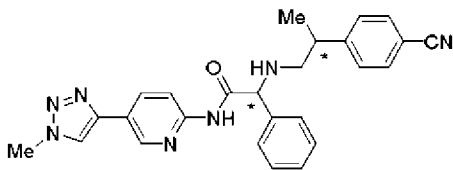
		基-5-側氧基-1,4-二氮雜環庚-1-基)吡啶-2-基)-2-苯乙醯胺	483.6 及 483.6	中 + 0.1% DEA
72 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-((4-氰基苯乙基)胺基)-2-苯乙醯胺	計算值： 483.2，實 驗 值： 483.4 及 483.6	CHIRALCEL OX-H； 55% (50:50 MeOH:IPA) 於己烷中+ 0.1% DEA
73 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4-氰基苯乙基)胺基)-N-(5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)-2-苯乙醯胺	計算值： 438.2，實 驗 值： 438.4 及 438.5	CHIRALCEL OX-H； 25% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
74 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4-氰基苯乙基)胺基)-N-(4-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-苯乙醯胺	計算值： 455.2，實 驗 值： 455.7 及 455.3	CHIRALCEL OJ-H； 10% (50:50 MeOH:IPA) 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
75 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4-氰基苯乙基)胺基)-N-(3-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-苯乙醯胺	計算值： 455.2，實 驗 值： 455.7 及 455.3	CHIRALCEL OX-H； 60% (30:70 ACN:IPA) 於己烷中+ 0.1% DEA
76 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4-氰基苯乙基)胺基)-N-(5-(3-乙基-2-側氧基咪唑啉-1-基)吡啶-2-基)-2-苯乙醯胺	計算值： 469.2，實 驗 值： 469.6 及 469.6	CHIRALCEL OJ-H； 20% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
77 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4-氰基苯乙基)胺基)-N-(5-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)吡啶-2-基)-2-苯乙醯胺	計算值： 462.2，實 驗 值： 462.7 及 462.7	CHIRALCEL OX-H； 25% (70:30 IPA:ACN) 於己烷中+ 0.1% DEA

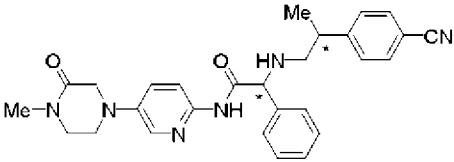
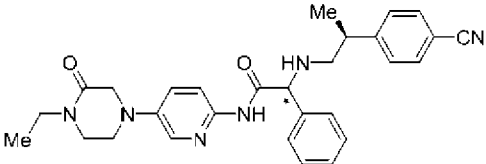
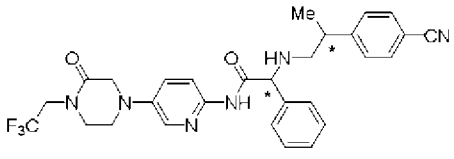
78 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基苯乙基)胺 基)-N-(5-(4- 甲 基 -1H-1,2,3- 三 唑-1-基)吡啶-2- 基)-2-苯乙醯胺	計算值： 438.2，實 驗 值： 438.5 及 438.4	CHIRALCEL OX-H； 15% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
79 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-(3- 氯 苯 基)-2-((4- 氰基苯乙基)胺 基)-N-(5-(1- 甲 基 -1H- 吡 唑 -4- 基)吡啶-2-基)乙 醯胺	計算值： 471.2，實 驗 值： 471.4 及 471.5	CHIRALCEL OX-H； 20% (70:30 IPA:ACN) 於己烷中+ 0.1% DEA
80 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-N-(5- (2-噁唑-6-氮雜 螺[3.3]庚-6-基) 吡 啶 -2- 基)-2- ((4-氰基苯乙基) 胺基)-2-苯乙醯 胺	計算值： 454.2，實 驗 值： 454.7 及 454.7	CHIRALCEL OX-H； 28% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
81 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基苯乙基)胺 基)-N-(5-N-嗎 啉基吡啶-2-基)-2- 苯乙醯胺	計算值： 442.2，實 驗 值： 442.6 及 442.6	CHIRALCEL OJ-H； 13% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
82 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(S, S)-, (S, R)-, (R, R)-及(R, S)- 2-((2-(4- 氰基 苯 基)丙基)胺基)- N-(4-(1- 甲 基 - 1H- 吡 唑 -4- 基) 苯基)-2- 苯 乙 醯 胺	計算值： 450.2，實 驗 值： 450.5 、 450.3 、 450.3 及 450.4	1- CHIRALPAK IC； 20% (30:70 ACN:IPA) 於己烷中+ 0.1% DEA 2- CHIRALCEL OJ-H； 15% (50:50 IPA:ACN) 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA

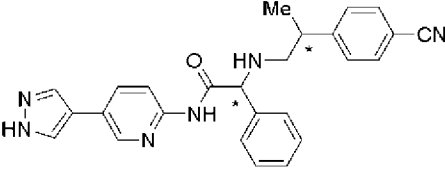
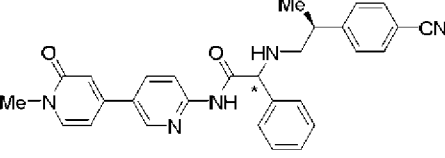
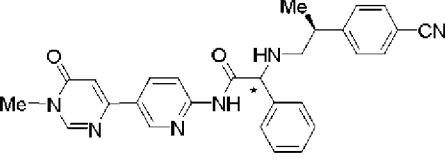
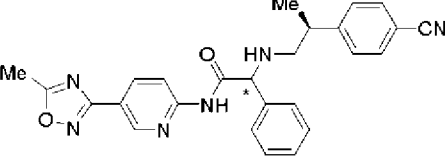
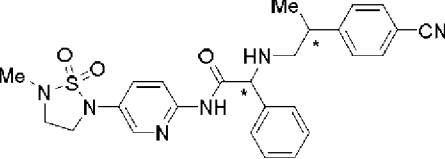
83 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(S, S)-, (S, R)-, (R, R)- 及 (R, S)-2-((2-(4- 氰基 苯基)丙基)胺基)-2- 苯基-N-(5-(1-(2,2,2- 三 氟 乙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)乙醯胺	計算值： 519.2，實 驗 值： 519.4、 519.4、 519.3 及 519.4	1- CHIRALCEL OX-H； 8% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA 2- CHIRALCEL OX-H； 40% (70:30 IPA:ACN) 於己烷中+ 0.1% DEA
84 異構體1 異構體2		(R, S)- 及 (S, S)-((2-(4- 氰基 苯基)丙基)胺基)-N-(5-(1-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-苯乙醯胺	計算值： 522.3，實 驗 值： 522.8 及 522.6	CHIRALCEL OJ-H； 15% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
85 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基-3- 氟 苯 乙基)胺基)-N-(5-(1- 甲 基 -1H- 吡 唑-4-基)吡啶-2-基)-2-苯乙醯胺	計算值： 455.2，實 驗 值： 455.3 及 455.3	CHIRALCEL OX-H； 30% (70:30 IPA:ACN) 於己烷中+ 0.1% DEA
86 外消旋		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基-2,6-二氟 苯 乙基)胺基)-N-(5-(1- 甲 基 -1H- 吡 唑-4-基)吡啶-2-基)-2-苯乙醯胺	計算值： 473.2，實 驗值： 473.3	外消旋
87 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基 苯 乙基)胺基)-2-(2- 甲 氧 基 苯 基)-N-(5-(1- 甲 基 -1H- 吡 唑-4-基)吡啶-2-基)乙醯胺	計算值： 467.2，實 驗 值： 467.4 及 467.4	CHIRALCEL OX-H； 20% (50:50 IPA:MeOH) 於己烷中+ 0.1% DEA

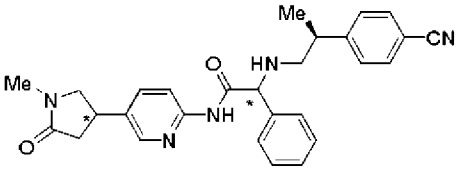
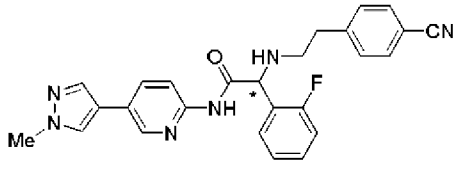
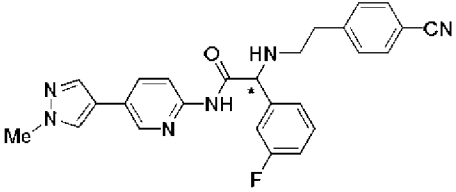
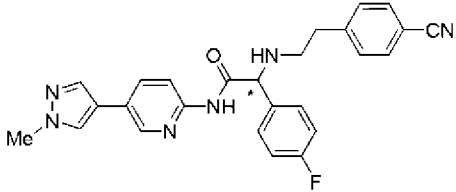
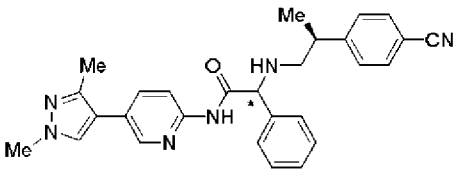
88 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰 苯 基)-2-((4- 氰 基 苯 乙 基)胺 基)-N-(5-(1- 甲 基 -1H- 吡 唑 -4- 基)吡 啶 -2-基)乙 醯 胺	計 算 值 : 471.2 , 實 驗 值 : 471.3 及 471.3	CHIRALCEL OJ-H ; 20% MeOH 於 液 態 CO ₂ + 0.1% DEA
89 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰 基 苯 乙 基)胺 基)-2-環 己 基 -N- (5-(1- 甲 基 -1H- 吡 唑 -4-基)吡 啶 - 2-基)乙 醯 胺	計 算 值 : 443.3 , 實 驗 值 : 443.6 及 443.5	CHIRALCEL OX-H ; 25% (70:30 IPA:ACN) 於 己 烷 中 + 0.1% DEA
90 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(S, S)-, (S, R)-, (R, R)- 及 (R, S)- 2-((2-(4- 氰 基 -2- 氟 苯 基)丙 基)胺 基)-N-(5-(1- 甲 基 -1H- 吡 唑 -4- 基)吡 啶 -2- 基)- 2-苯 乙 醯 胺	計 算 值 : 469.2 , 實 驗 值 : 469.6 、 469.7 、 469.7 及 469.7	1- CHIRALCEL OX-H ; 40% (50:50 IPA:MeOH) 於 己 烷 中 + 0.1% DEA 2- CHIRALCEL OJ-H ; 18% MeOH 於 液 態 CO ₂ + 0.1% DEA
91 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(S, S)-, (S, R)-, (R, R)- 及 (R, S)- 2-((2-(4- 氰 基 -3- 氟 苯 基)丙 基)胺 基)-N-(5-(1- 甲 基 -1H- 吡 唑 -4- 基)吡 啶 -2- 基)- 2-苯 乙 醯 胺	計 算 值 : 469.2 , 實 驗 值 : 469.5 、 469.5 、 469.5 及 469.4	1- CHIRALCEL OX-H ; 35% (50:50 IPA:MeOH) 於 己 烷 中 + 0.1% DEA 2- CHIRALCEL OX-H ; 45% (50:50 IPA:MeOH) 於 己 烷 中 + 0.1% DEA
92 異構體1 異構體2 異構體3		(S, S, R)-, (S, R, R)-, (R, R, R)- 及 (R, S, R)-2-((2- (4- 氰 基 苯 基)丙	計 算 值 : 470.3 , 實 驗 值 : 470.3 、	1- CHIRALCEL OX-H ; 28% MeOH

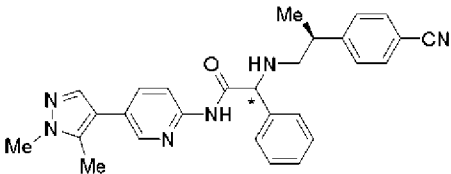
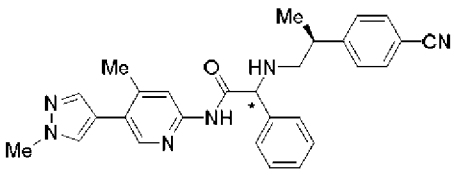
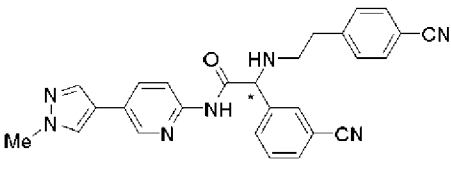
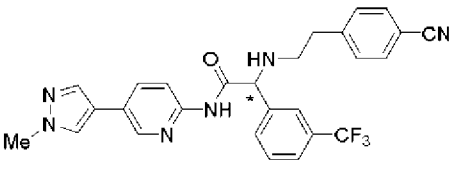
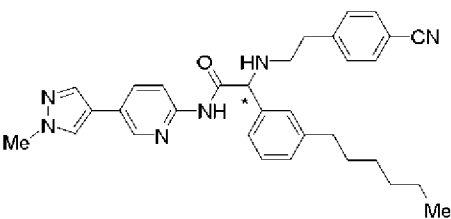
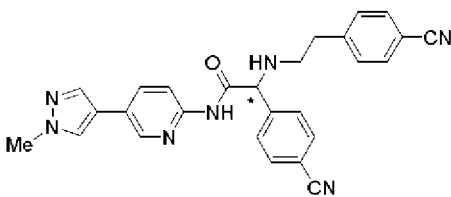
異構體4		基)胺基)-N-(5-((R)-3-甲氧基吡咯啉-1-基)吡啶-2-基)-2-苯乙醯胺	470.4、 470.8 及 470.8	於液態CO ₂ + 0.1% DEA 2-CHIRALPAK AD-H； 100% (80:20 ACN:MeOH)+ 0.1% DEA
93 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(S, S, S)-, (S, R, S)-, (R, R, S)-及 (R, S, S)-2-((4-氰基苯基)丙基)胺基)-N-(5-((S)-3-甲氧基吡咯啉-1-基)吡啶-2-基)-2-苯乙醯胺	計算值： 470.3，實 驗值： 470.7、 470.7、 470.7 及 470.7	1-CHIRALCEL OX-H； 35% (50:50 MeOH:IPA) 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA 2-CHIRALCEL OS-H； 35% (50:50 MeOH:IPA) 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
94 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4-氯-2-氰基苯乙基)胺基)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-苯乙醯胺	計算值： 471.2，實 驗值： 471.4 及 471.4	CHIRALCEL OX-H； 45% (50:50 MeOH:IPA) 於己烷中+ 0.1% DEA
95 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4-氰基-2-(三氟甲基)-苯乙基)胺基)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-苯乙醯胺	計算值： 505.2，實 驗值： 505.7 及 505.7	CHIRALCEL OX-H； 25% (70:30 IPA:ACN) 於己烷中+ 0.1% DEA
96 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)- N-(5-(2-噁唑-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啶-2-基)-2-((4-氰基苯乙基)	計算值： 468.2，實 驗值： 468.5 及 468.4	CHIRALCEL OJ-H； 35% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1%

		胺基)-2-苯乙醯胺		DEA
97 異構體1 異構體2		(S)-及(R)-2-(((1-(4-氯苯基)環丙基)氨基)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-苯乙醯胺	計算值：472.2，實驗值：472.3 及 472.3	CHIRALCEL OX-H；65% (50:50 IPA:MeOH) 於己烷中+ 0.1% DEA
98 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(S, S)-, (S, R)-, (R, R)-及(R, S)-2-(((2-(4-氰基苯基)丙基)氨基)-N-(5-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-2-苯乙醯胺	計算值：452.2，實驗值：452.3、452.3、452.6 及 452.6	1-CHIRALCEL OJ-H；18% MeOH 於液態CO ₂ 中+ 0.1% DEA 2-CHIRALPAK IC；35% (50:50 IPA:MeOH) 於己烷中+ 0.1% DEA
99 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(S, S)-, (S, R)-, (R, R)-及(R, S)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-苯基-2-((2-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)氨基)乙醯胺	計算值：494.2，實驗值：494.4、494.3、494.5 及 494.5	1-CHIRALCEL OX-H；35% (50:50 IPA:MeOH) 於己烷中+ 0.1% DEA 2-CHIRALCEL OJ-H；15% MeOH 於液態CO ₂ 中+ 0.1% DEA
100 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(S, S)-, (S, R)-, (R, R)-及(R, S)-2-(((2-(4-氰基苯基)丙基)氨基)-N-(5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-2-苯乙醯胺	計算值：452.2，實驗值：452.5、452.5、452.5 及 452.5	1-CHIRALPAK IC；10% (70:30 IPA:ACN) 於己烷中+ 0.1% DEA 2-

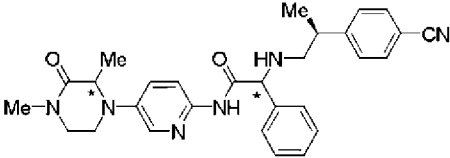
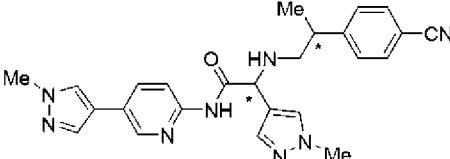
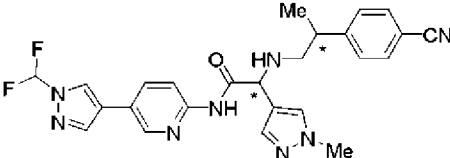
				CHIRALPAK IC ; 28% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
101 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(S, S)-, (S, R)-, (R, R)- 及 (R, S)-2-((2-(4- 氰基 苯基)丙基)胺基)-N-(5-(4- 甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-苯乙醯胺	計算值： 483.2，實 驗 值： 483.5、 483.4、 483.8 及 483.8	1- CHIRALCEL OJ-H； 20% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA 2- CHIRALCEL OJ-H； 20% (50:50 IPA:MeOH) 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
102 異構體1 異構體2		(S, S)-及(R, S)-2-((2-(4- 氰基 苯基)丙基)胺基)-N-(5-(4- 乙基-3-側氧基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-苯乙醯胺	計算值： 497.3，實 驗 值： 497.5 及 497.9	CHIRALCEL OJ-H； 20% (50:50 IPA:MeOH) 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
103 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(S, S)-, (S, R)-, (R, R)- 及 (R, S)-2-((2-(4- 氰基 苯基)丙基)胺基)-N-(5-(3-側氧基-4-(2,2,2- 三氟 乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-苯乙醯胺	計算值： 551.2，實 驗 值： 551.9、 551.6、 551.8 及 551.7	1- CHIRALPAK IB； 40% (50:50 IPA:MeOH) 於己烷中+ 0.1% DEA 2- CHIRALCEL OX-H； 80% (50:50 IPA:MeOH) 於己烷中+ 0.1% DEA

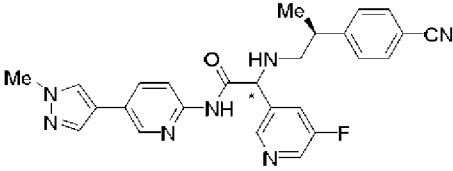
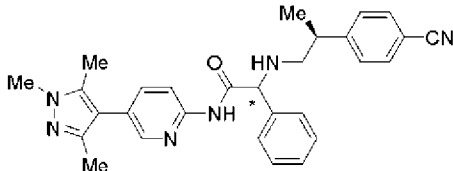
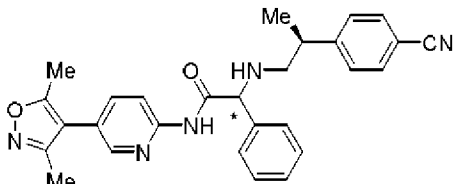
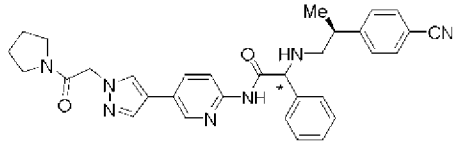
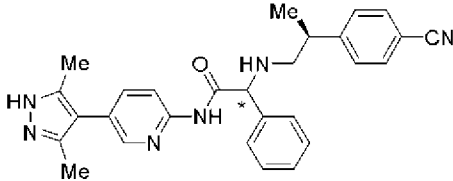
104 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(S, S)-, (S, R)-, (R, R)- 及 (R, S)-N-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-2-苯乙醯胺	計算值： 437.2，實驗值： 437.6、437.6、437.4 及 437.4	1-CHIRALPAK AD-H； 25% (70:30 IPA:ACN) 於己烷中+ 0.1% DEA 2-CHIRALCEL OX-H； 25% (70:30 IPA:ACN) 於己烷中+ 0.1% DEA
105 異構體1 異構體2		(R, S)-及(S, S)-2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-N-(1'-甲基-2'-側氧基-1',2'-二氫-[3,4'-聯吡啶]-6-基)-2-苯乙醯胺	計算值： 478.2，實驗值： 478.8 及 478.8	CHIRALCEL OX-H； 50% (70:30 IPA:ACN) 於己烷中+ 0.1% DEA
106 異構體1 異構體2		(R, S)-及(S, S)-2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-N-(5-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘍啶-4-基)吡啶-2-基)-2-苯乙醯胺	計算值： 479.2，實驗值： 479.7 及 479.7	CHIRALPAK IC； 35% (70:30 IPA:ACN) 於己烷中+ 0.1% DEA
107 異構體1 異構體2		(R, S)-及(S, S)-2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-N-(5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-2-苯乙醯胺	計算值： 453.2，實驗值： 453.7 及 453.4	CHIRALCEL OJ-H； 35% (50:50 IPA:MeOH) 於己烷中+ 0.1% DEA
108 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(S, S)-, (S, R)-, (R, R)- 及 (R, S)-2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-N-(5-(5-甲基-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑啶-2-基)吡啶-2-	計算值： 505.2，實驗值： 505.5、505.5、506.2 及 505.5	1-CHIRALCEL OJ-H； 20% MeOH 於液態CO ₂ 中+ 0.1% DEA 2-

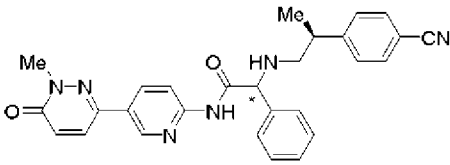
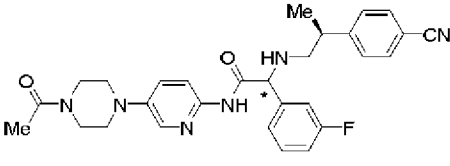
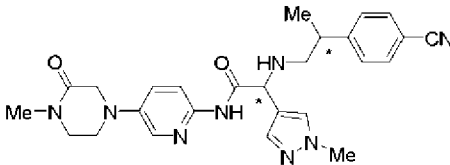
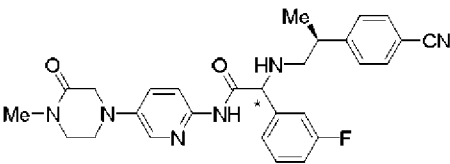
		基)-2-苯乙醯胺		CHIRALCEL OJ-H ; 15% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
109 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(R, S, S)-, (R, S, R), (S, S, S)- 及 (S, S, R)-2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-N-(5-(1-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基)吡啶-2-基)-2-苯乙醯胺	計算值： 468.3，實 驗 值： 468.9、 468.9、 468.8 及 468.8	CHIRALPAK IC ; 35% (70:30 IPA:ACN) 於己烷中+ 0.1% DEA
110 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4-氰基苯乙基)胺基)-2-(2-氟苯基)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)乙醯胺	計算值： 455.2，實 驗 值： 455.4 及 455.5	CHIRALCEL OX-H ; 40% (70:30 IPA:ACN) 於己烷中+ 0.1% DEA
111 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4-氰基苯乙基)胺基)-2-(3-氟苯基)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)乙醯胺	計算值： 455.2，實 驗 值： 455.4 及 455.7	CHIRALCEL OX-H ; 25% (70:30 IPA:ACN) 於己烷中+ 0.1% DEA
112 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4-氰基苯乙基)胺基)-2-(4-氟苯基)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)乙醯胺	計算值： 455.2，實 驗 值： 455.8 及 455.4	CHIRALCEL OJ-H ; 50% (50:50 IPA:MeOH) 於己烷中+ 0.1% DEA
113 異構體1 異構體2		(R, S)-及(S, S)-2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-N-(5-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-	計算值： 465.2，實 驗 值： 465.6 及 465.9	CHIRALCEL OJ-H ; 18% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA

		2-苯乙醯胺		
114 異構體1 異構體2		(R, S)-及(S, S)-2-((2-(4- 氰 基 苯 基)丙基)胺基)-N-(5-(1,5- 二 甲 基 -1H- 吡 唑 -4- 基)吡 啶 -2- 基)-2-苯乙醯胺	計算值： 465.2，實 驗 值：465.8 及 465.6	CHIRALPAK IB； 18% (50:50 IPA:MeOH) 於己烷中+ 0.1% DEA
115 異構體1 異構體2		(R, S)-及(S, S)-2-((2-(4- 氰 基 苯 基)丙基)胺基)-N-(4- 甲 基 -5-(1- 甲 基 -1H- 吡 唑 -4- 基)吡 啶 -2- 基)-2-苯乙醯胺	計算值： 465.2，實 驗 值：465.4 及 465.4	CHIRALCEL OJ-H； 35% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
116 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰 基 苯 乙 基)胺 基)-2-(3- 氰 基 苯 基)-N-(5-(1- 甲 基 -1H- 吡 唑 -4- 基)吡 啶 -2- 基)乙 醯 胺	計算值： 462.2，實 驗 值：462.7 及 462.7	CHIRALCEL OX-H； 60% (50:50 IPA:MeOH) 於己烷中+ 0.1% DEA
117 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰 基 苯 乙 基)胺 基)-N-(5-(1- 甲 基 -1H- 吡 唑 -4- 基)吡 啶 -2- 基)-2-(3-(三 氟 甲 基) 苯 基)乙 醯 胺	計算值： 505.2，實 驗 值：505.7 及 505.2	CHIRALCEL OX-H； 15% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
118 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰 基 苯 乙 基)胺 基)-2-(3- 己 基 苯 基)-N-(5-(1- 甲 基 -1H- 吡 唑 -4- 基)吡 啶 -2- 基)乙 醯 胺	計算值： 521.3，實 驗 值：521.8 及 521.8	CHIRALCEL OX-H； 20% (70:30 IPA:ACN) 於己烷中+ 0.1% DEA
119 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰 基 苯 乙 基)胺 基)-2-(4- 氰 基 苯 基)-N-(5-(1- 甲 基 -1H- 吡 唑 -4-	計算值： 462.2，實 驗 值：462.7 及 462.6	CHIRALCEL OX-H； 55% (50:50 IPA:MeOH) 於己烷中+ 0.1% DEA

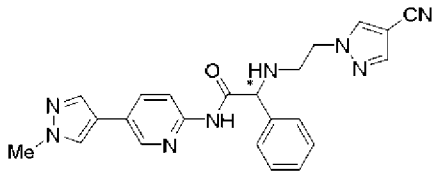
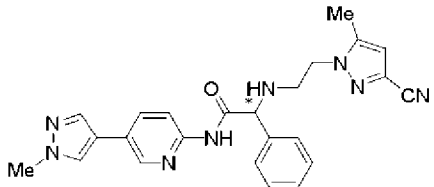
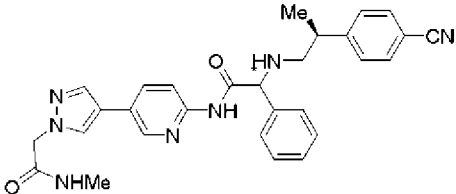
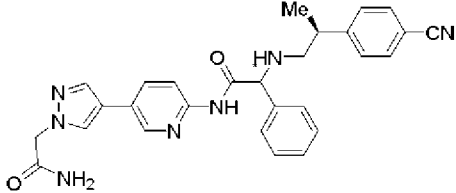
		基)吡啶-2-基)乙 醯胺		
120 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基苯乙基)胺 基)-N-(5-(1- 甲 基 -1H- 吡 啶 -4- 基)-吡啶-2-基)- 2-(4-(三氟甲基) 苯基)乙醯胺	計算值： 505.2，實 驗 值： 505.2 及 505.2	CHIRALCEL OX-H； 20% (50:50 IPA:ACN) 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
121 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基苯乙基)胺 基)-2-(4-己基苯 基)-N-(5-(1- 甲 基 -1H- 吡 啶 -4- 基)-吡啶-2-基)乙 醯胺	計算值： 521.3，實 驗 值： 521.7 及 522.0	CHIRALPAK IC； 28% (50:50 MeOH:ACN) 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
122 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基苯乙基)胺 基)-N-(4-(1- 甲 基 -1H- 吡 啶 -4- 基)-吡啶-2-基)- 2-苯乙醯胺	計算值： 437.2 實 驗 值： 437.7 及 437.7	CHIRALCEL OX-H； 20% (70:30 IPA:ACN) 於己烷中+ 0.1% DEA
123 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4- 氰基苯乙基)胺 基)-N-(6-(1- 甲 基 -1H- 吡 啶 -4- 基)-吡啶-2-基)- 2-苯乙醯胺	計算值： 437.2，實 驗 值： 437.6 及 437.5	CHIRALCEL OJ-H； 15% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
124 異構體1 異構體2		(R, S, rac)-及(S, S, rac)-2-((2-(4- 氰基苯基)丙基) 胺基)-N-(5-(3,4- 二甲基-5-側氧 基哌嗪-1-基)吡 啶-2-基)-2-苯乙 醯胺	計算值： 497.3，實 驗 值： 497.7 及 497.7	CHIRALCEL OJ-H； 25% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
125 異構體1 異構體2 異構體3		(R, S, S)-, (R, S, R), (S, S, S)- 及 (S, S, R)-2-((2- (4- 氰基苯基)丙	計算值： 497.3，實 驗 值： 497.7 、	1- CHIRALCEL OX-H； 40% (70:30 IPA:ACN)

異構體4		基)胺基)-N-(5-(2,4-二甲基-5-側氧基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-苯乙醯胺	497.7、 497.7 及 497.5	於己烷中+ 0.1% DEA 2- CHIRALCEL OJ-H; 20% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
126 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(R, S, S)-, (R, S, R), (S, S, S)-及 (S, S, R)-2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-N-(5-(2,4-二甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-苯乙醯胺	計算值： 497.3，實 驗值： 497.2、 497.2、 497.2 及 497.2	1- CHIRALCEL OJ-H; 30% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA 2- CHIRALCEL OX-H; 35% (70:30 IPA:ACN) 於己烷中+ 0.1% DEA
127 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(S, S)-, (S, R)-, (R, R)-及 (R, S)-2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)乙醯胺	計算值： 455.2，實 驗值： 455.5、 455.5、 455.7 及 455.7	1- CHIRALCEL OJ-H; 15% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA 2- CHIRALPAK IC; 32% (50:50 MeOH:ACN) 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
128 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(S, S)-, (S, R)-, (R, R)-及 (R, S)-2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-N-(5-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-(1-甲基-1H-吡	計算值： 491.2，實 驗值： 491.6、 491.7、 491.7 及 491.8	1- CHIRALCEL OJ-H; 15% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA 2-

		唑-4-基)乙醯胺		CHIRALPAK AD-H ; 22% (50:50 MeOH:ACN) 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
129 異構體1 異構體2		(R, S)-及(S, S)-2-((2-(4- 氰 基 苯 基)丙基)胺基)-2-(5- 氟 吡 啶 -3-基)-N-(5-(1- 甲 基 -1H- 吡 唑 -4-基)吡啶-2-基)乙醯胺	計算值 : 470.2 , 實 驗 值 : 470.5 及 470.5	CHIRALCEL OX-H ; 45% (70:30 IPA:ACN) 於己烷中+ 0.1% DEA
130 異構體1 異構體2		(R, S)-及(S, S)-2-((2-(4- 氰 基 苯 基)丙基)胺基)-2- 苯 基 -N-(5-(1,3,5- 三 甲 基 -1H- 吡 唑 -4-基)吡啶-2-基)乙醯胺	計算值 : 479.3 , 實 驗 值 : 479.9 及 479.9	CHIRALPAK IC ; 24% (50:50 MeOH:ACN) 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
131 異構體1 異構體2		(R, S)-及(S, S)-2-((2-(4- 氰 基 苯 基)丙基)胺基)-N-(5-(3,5- 二 甲 基 異 噁 唑 -4-基)吡啶-2-基)-2- 苯 乙醯胺	計算值 : 466.2 , 實 驗 值 : 466.6 及 466.6	CHIRALPAK AD-H ; 100% MeOH + 0.1% DEA
132 異構體1 異構體2		(R, S)-及(S, S)-2-((2-(4- 氰 基 苯 基)丙基)胺基)-N-(5-(1-(2- 側 氧 基-2-(吡咯啶-1-基)乙基)-1H-吡 唑 -4-基)吡啶-2-基)-2- 苯 乙醯胺	計算值 : 548.3 , 實 驗 值 : 549.0 及 548.9	CHIRALCEL OJ-H ; 15% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
133 異構體1 異構體2		(R, S)-及(S, S)-2-((2-(4- 氰 基 苯 基)丙基)胺基)-N-(5-(3,5- 二 甲	計算值 : 465.2 , 實 驗 值 : 465.7 及	CHIRALCEL OJ-H ; 15% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1%

		基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-2-苄乙醯胺	465.8	DEA
134 異構體1 異構體2		(R, S)-及(S, S)-2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-N-(5-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-3-基)吡啶-2-基)-2-苄乙醯胺	計算值： 479.2，實 驗 值：479.7 及 479.6	CHIRALCEL OJ-H； 18% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
135 異構體1 異構體2		(R, S)-及(S, S)-N-(5-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-2-(3-氟苯基)乙醯胺	計算值： 515.3，實 驗 值：515.6 及 515.6	CHIRALCEL OJ-H； 20% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
136 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(S, S)-, (S, R)-, (R, R)-及(R, S)-2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-N-(5-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)乙醯胺	計算值： 487.3，實 驗 值：487.6、 487.7、 487.6 及 487.6	1- CHIRALPAK IG； 100% (30:70 MeOH:ACN) + 0.1% DEA 2- CHIRALPAK AD-H； 35% (50:50 MeOH:ACN) 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
137 異構體1 異構體2		(R, S)-及(S, S)-2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-2-(3-氟苯基)-N-(5-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)乙醯胺	計算值： 501.3，實 驗 值：501.7 及 501.7	CHIRALCEL OJ-H； 15% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA

138 異構體1 異構體2		(R, S)-及(S, S)-2-((2-(4- 氰 基 苯 基)丙基)胺基)-N-(5-(1-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-2-(3- 氟 苯 基)乙醯胺	計算值： 540.2，實 驗 值： 540.8 及 540.8	CHIRALCEL OJ-H； 20% MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
139 異構體1 異構體2		(R, S)-及(S, S)-2-(2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-N-(5-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-4-基)吡啶-2-基)-2-苯乙醯胺	計算值： 479.2，實 驗 值： 479.5 及 479.5	CHIRALCEL OJ-H； 50:50 ACN:IPA 於 液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
140 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-N-(5-(1- 甲 基 -1H- 吡 啶 -4- 基) 吡 啶 -2- 基) -2- 苯 基 -2-((2-(6-(三 氟 甲 基) 吡 啶 -3- 基) 乙 基) 胺 基) 乙 醯 胺	計算值： 481.2，實 驗 值： 481.8 及 481.8	CHIRALCEL OJ-H； MeOH於液 態CO ₂ 中+ 0.1% DEA
141 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)- (5-(1- 甲 基 -1H- 吡 啶 -4- 基) 吡 啶 -2- 基) -2-((2-(6- 甲 基 吡 啶 -3- 基) 乙 基) 胺 基) -2- 苯 乙 醯 胺	計算值： 427.2，實 驗 值： 427.8 及 427.6	CHIRALCEL OJ-H； 50:50 MeOH:IPA 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
142 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((2-(5- 氰 基 吡 啶 -2- 基) 乙 基) 胺 基) -N-(5-(1- 甲 基 -1H- 吡 啶 -4- 基) 吡 啶 -2- 基) -2- 苯 乙 醯 胺	計算值： 438.2，實 驗 值： 438.8 及 438.7	CHIRALCEL OX-H ； 35% (70:30 IPA: ACN) 於己烷中+ 0.1% DEA
143 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(S, S)-, (S, R)-, (R, R)- 及 (R, S)-N-(5-(1- 甲 基 -1H- 吡 啶 -4- 基) 吡 啶 -2- 基) -2-	計算值： 441.2，實 驗 值： 441.8 、 441.8 、	1- CHIRALCEL OX-H ； 40% (70:30 IPA: ACN)

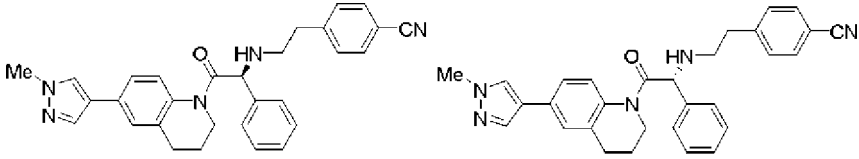
		((2-(6-甲基吡啶-3-基)丙基)胺基)-2-苄乙醯胺	441.9 及 441.9	於己烷中+ 0.1% DEA 隨後 2-CHIRALCEL AD-H ; 35% IPA 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
144 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)乙基)胺基)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-苄乙醯胺	計算值：427.2，實驗值：427.8 及 427.8	CHIRALPAK IG； 90:10 ACN:MeOH 於液態CO ₂ 中 + 0.1% DEA
145 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((2-(3-氰基-5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙基)胺基)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-苄乙醯胺	計算值：441.2，實驗值：441.7 及 441.7	CHIRALCEL OX-H； 50:50 MeOH:IPA 於己烷中+ 0.1% DEA
146 異構體1 異構體2		(R, S)-及(S, S)-2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-N-(5-(1-(2-(甲氧基羰基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-苄乙醯胺	計算值：508.2，實驗值：508.4 及 508.4	CHIRALCEL OJ-H； MEOH於液態CO ₂ 中+ 0.1% DEA
147 異構體1 異構體2		(R, S)-及(S, S)-N-(5-(1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-((2-(4-氰基苯基)丙基)胺基)-2-苄乙醯胺	計算值：494.2，實驗值：494.2 及 494.2	CHIRALCEL OJ-H； MeOH於液態CO ₂ 中+ 0.1% DEA

148 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-2-((4-氯 苯 乙 基) 胺 基)-2-(1- 甲 基 -1H-吡 啶 -4- 基)-N-(5-(1- 甲 基 -1H-吡 啶 -4- 基) 吡 啶 -2-基)乙 醯 胺	計 算 值 : 450.2 , 實 驗 值 : 450.2 及 450.2	Regis (S,S)-Whelk O-1 ; 35% MeOH於液 態 CO ₂ 中 + 0.1% 異 丙 胺
149 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(S, S)-, (S, R)-, (R, R)- 及 (R, S)-2-((2-(4- 氰 基 苯 基)-3,3,3- 三 氟 丙 基) 胺 基)-N-(5-(1- 甲 基 -1H-吡 啶 -4-基)吡 啶 -2-基)-2- 苯 乙 醯 胺	計 算 值 : 505.5 , 實 驗 值 : 505.7 、 505.7 及 505.7	1-CHIRALCEL OX-H ; 33% (50:50 MeOH: IPA)於己烷 中 + 0.1% DEA隨後 2-CHIRALCEL OJ-H ; 10% MeOH於液 態 CO ₂ 中 + 0.1% DEA)
150 異構體1 異構體2 異構體3 異構體4		(S, S)-, (S, R)-, (R, R)- 及 (R, S)-N-(5-(1- 甲 基 -1H-吡 啶 -4- 基) 吡 啶 -2- 基)-2-((2-(2-甲 基 嘧 啶 -5- 基) 丙 基) 胺 基)-2- 苯 乙 醯 胺	計 算 值 : 442.5 , 實 驗 值 : 442.8 、 442.8 及 442.8	CHIRALPAK IG ; 100% (70:30 MeOH: ACN) + 0.1% 二 乙 胺

流程7

【0312】 起始物質需要合成使用流程8製備之實例。該等實例一般使用方法1至16製備或為市售的。

實例151



(S)-及(R)-4-(2-((2-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-2-

側氧基-1-苯基乙基)胺基)乙基)苯甲腈

【0313】 流程7，步驟1. 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-甲酸第三丁酯

【0314】 用氫氣沖洗6-溴-3,4-二氫喹啉-1(2H)-甲酸第三丁酯(0.55 g, 1.76 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶(0.439 g, 2.11 mmol)及碳酸鉍(1.43 g, 4.40 mmol)於4:1二噁烷:水(10 ml)之混合物中之混合物20分鐘。添加S-Phos Pd-G3-預催化劑(0.066 g, 0.08 mmol)且繼續再沖洗10分鐘。在100°C下加熱反應混合物2小時。將反應混合物倒入水(25 ml)中且用乙酸乙酯(2×30 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 ml)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠層析純化，得到呈固體狀之標題化合物(0.55 g, 99%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.08 (s, 9H), 1.81-1.87 (m, 2H), 2.74 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.07 (s, 1H); LCMS: m/z = 314.2 [M+1]。

【0315】 流程7，步驟2. 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉：

【0316】 0°C下，向6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-甲酸第三丁酯(0.1 g, 0.31 mmol)於乾燥1,4-二噁烷(1 ml)中之經攪拌溶液中逐滴添加含4 M HCl之二噁烷(1 ml)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。濃縮反應混合物且用飽和碳酸氫鈉中和且用乙酸乙酯(3×10 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 ml)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮，得到標題化合物(0.050 g, 73%)。LCMS: m/z = 214.2 [M+1]。

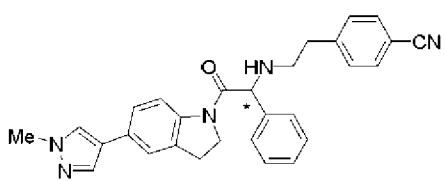
【0317】 方法7，步驟3. (S)-及(R)-4-(2-((2-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-2-側氧基-1-苯乙基)胺基)乙基)苯甲腈：

【0318】 氮氣氛圍下，在0℃下，向6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉(0.05 g，0.23 mmol)及2-((4-氰基苯乙基)胺基)-2-苯基乙酸乙酯(0.060 g，0.19 mmol)於甲苯(0.6 ml)中之混合物中添加TMA(0.19 ml，2 M於甲苯中，0.39 mmol)。在100℃下加熱所得反應混合物2小時。反應完成後(藉由TLC監測)，用飽和碳酸氫鈉(10 ml)緩慢淬滅混合物且用乙酸乙酯(2 × 10 ml)萃取水層。經合併之有機層用鹽水(10 ml)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化所得殘餘物，得到呈外消旋混合物狀之標題化合物(0.03 g，32%)。藉由對掌性HPLC (CHIRALCEL OJ-H；15% (50:50 ACN:IPA)於液態CO₂中+0.1% DEA)解析外消旋化合物，得到對映純化合物。獲得呈固體狀之標題化合物之更快溶離對映異構體(異構體1)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.71-1.77 (m, 2H), 2.58-2.79 (m, 6H), 3.36-3.52 (m, 1H), 3.79-3.85 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.86 (s, 1H), 6.85-7.19 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 6H), 7.41 (d, , J = 7.6 Hz, 2H), 7.75 (d, , J = 8.0 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.12 (s, 1H)。LCMS: m/z = 476.3 [M+1]。獲得呈固體狀之標題化合物之更慢溶離對映異構體(異構體2)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.71-1.77 (m, 2H), 2.65-2.79 (m, 6H), 3.36-3.46 (m, 1H), 3.79-3.81 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.86 (s, 1H), 6.85-7.15 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 6H), 7.41 (d, , J = 8.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.12 (s, 1H)。LCMS: m/z = 476.3 [M+1]。

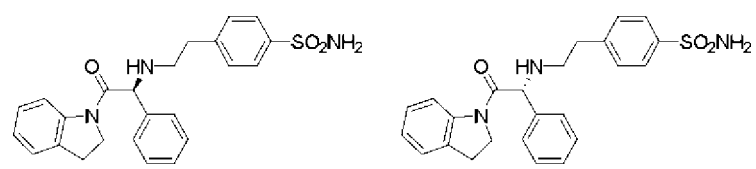
【0319】 使用與針對實例151所描述之彼等者類似的程序，使用適

當的起始物質製備以下化合物。

表6

實例號	結構 (製備方法及流程)	IUPAC 名稱	精確質量 [M+ 1]	對掌性管柱及 移動相
152 異構體1 異構體2		(S)- 及 (R)-4-(2-((2-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-側氧基-1-苯乙基)胺基)乙基)苯基)乙基)苯甲腈	計算值： 462.2，實驗值： 462.4 及 462.4	CHIRALPAK IB； 40% (50:50 IPA:MeOH) 於己烷中+ 0.1% DEA

實例153



(S)-及(R)-4-(2-((2-(**吡啶啉-1-基**)-2-側氧基-1-苯乙基)胺基)乙基)苯磺醯胺

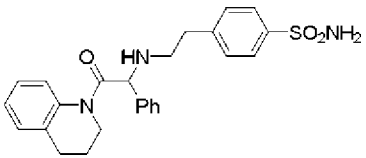
【0320】 0℃ 下，向**吡啶啉**(0.5 g，4.19 mmol)及TEA (0.849 g，8.39 mmol)於DMF (10 ml)中之溶液中逐滴添加**2-氯-2-苯乙醯氯**(0.79 g，4.19 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物2小時。在室溫下在10分鐘的時間段內將上述反應混合物逐滴添加至**4-(2-胺基乙基)苯磺醯胺**(1.67 g，8.38 mmol)於DMF (5 ml)中之經攪拌溶液中。在室溫下攪拌所得反應混合物2小時。將反應混合物倒入冰冷水(15 ml)中且用乙酸乙酯(2 × 15 ml)萃取。經合併之有機層用鹽水(15 ml)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化所得殘餘物，得到呈固體狀、呈外消旋形式之標題化合物(0.25 g，14%)。

【0321】 藉由對掌性 HPLC (CHIRALPAK IB；40% (50:50 MeOH:IPA)於己烷中+0.1% DEA)解析外消旋標題化合物，得到對映純化

合物。獲得呈固體狀之標題化合物之更快溶離對映異構體(異構體1)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.61-2.84 (m, 4H), 2.99-3.15 (m, 2H), 3.68-3.75 (m, 1H), 4.31-4.38 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 7.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 - 7.25 (m, 2H), 7.28 - 7.44 (m, 8H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H)。LCMS: (方法C-3): R_T 1.54分鐘；m/z 436.5 [M + 1]。獲得呈固體狀之標題化合物之更慢溶離對映異構體(異構體2)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.64-2.83 (m, 4H), 2.99-3.18 (m, 2H), 3.68-3.75 (m, 1H), 4.31-4.38 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 7.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.22 (m, 2H), 7.28 - 7.41 (m, 8H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H)。LCMS: m/z = 436.5 [M+1]。

【0322】 使用與針對實例153所描述之彼等者類似的程序，使用適當的起始物質製備以下化合物。

表7

實例號	結構 (製備方法及流程)	IUPAC 名稱	精確質量 [M+ 1]	對掌性管柱 及移動相
154		4-(2-((2-(3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-2-側氧基-1-苯乙基)胺基)乙基)苯磺醯胺	計算值： 450.6，實驗值： 450.3	外消旋

生物化學及細胞分析

【0323】 可容易地使用閃爍近接分析(SPA)方法測定本文所描述之化合物作為p300/CBP HAT抑制劑之活性(Udenfriend, S.; Gerber, L.; Nelson, N. Scintillation Proximity Assay: A Sensitive and Continuous Isotopic Method for Monitoring Ligand/Receptor and Antigen/Antibody Interactions. Anal. Biochem. **1987**, 161, 494-500)。特定言之，藉由展現

藉由p300酶(p300 HAT)之截短形式抑制組蛋白肽之乙醯化的能力，以下實例之化合物在參考分析中具有活性。展現約100 μ M或更低IC₅₀之任何化合物均將考慮為如本文所定義之p300/CBP-HAT抑制劑。

【0324】 在典型的實驗中，根據以下實驗方法測定本文所描述之化合物之p300 HAT抑制活性。

【0325】 表現p300 HAT區域(殘基1287-1666)且用來自大腸桿菌(*Escherichia coli*)細胞之N端His標記物純化。表現之蛋白質藉由Ni²⁺親和性，繼而陰離子交換層析純化。混合適當溶離份且緩衝液換成20 mM Hepes pH 7.5、150 mM NaCl及1 mM TCEP。

【0326】 以10點一式兩份劑量反應使用Echo 550 (Labcyte)將溶解於DMSO中之相關化合物壓印於Greiner黑色384孔盤中。在反應緩衝液(50 mM Tris pH 8.0、100 mM NaCl、1 mM DTT、0.069 mM Brij-35、0.1 mM EDTA、0.1 mg/mL BSA)中將內部純化之p300-HAT區域(aa 1287-1666)稀釋至6 nM，與4.14 μ M AcCoA (Sigma-Aldrich)及0.46 μ M ³H-AcCoA (PerkinElmer)組合，且將12.5 μ L添加至各孔中且在室溫下培育30分鐘。用12.5 μ L 2 μ M生物素化H3 (1-21)肽(New England Peptide)引發反應且在室溫下運行1小時，隨後用20 μ L停止溶液(200 mM Tris pH 8.0、200 mM EDTA、2M NaCl、160 μ M漆樹酸)淬滅。使用Bravo液體處理器(速度11)將35 μ L反應物體積轉移至384孔抗生蛋白鏈菌素FlashPlate(PerkinElmer)中且在室溫下培育1.5小時。抽吸培養盤，用95 μ L洗滌緩衝液(15 mM Tris pH 8.5、0.069 μ M Brij-35)洗滌，抽吸，密封，且在Topcount (PerkinElmer)上讀取閃爍計數。在Genedata中分析資料以確定抑制劑IC₅₀值。

【0327】 在與p300 HAT SPA分析相同的方案之後運行全長p300 SPA分析，但使用6 nM純化全長p300 (購自Active Motif)而非純化p300-HAT區域。

【0328】 亦在量測化合物抑制H3K18處之染色質之乙醯化(藉由p300及CBP催化之過程)之能力的H3K18Ac MSD細胞分析中評估選擇化合物。在典型的實驗中，根據以下實驗方法測定本文所描述之化合物在細胞內部之p300 HAT抑制活性。處理前夜，每孔20k HCT-116細胞接種於75 μ L RPMI+10% FBS培養基中。使以4 $\times$ 最終濃度接種於DMSO中之化合物再懸浮於30 μ L RPMI+10% FBS中，隨後25 μ L與含有細胞之對應孔合併。在37 $^{\circ}$ C下培育經處理之細胞2小時，隨後以500 μ L最終體積裂解且冷凍在-80 $^{\circ}$ C下。在4 $^{\circ}$ C下用含60 μ L 1:500 α -總組蛋白抗體(Millipore MAB3422)之PBS塗佈MSD培養盤(Meso Scale Discovery)隔夜。培養盤隨後用含5% BSA之TBST阻斷，在室溫下震盪1小時，洗滌，且將30 μ L裂解物添加至各孔中，在室溫下震盪2小時。洗滌培養盤且添加含25 μ L 1:216 α -H3K18ac抗體(CST 9675)之PBS，隨後培育1小時，在室溫下震盪。再次洗滌培養盤，隨後添加含25 μ L 1:1000磺酸基標記物山羊 α -家兔抗體(Meso Scale Discovery R32Ab-1)之PBS持續1小時，在室溫下震盪。再次洗滌培養盤，隨後將150 μ L 1 $\times$ 讀取緩衝液(MSD #R92TD-3)添加至所有孔中且在MSD SECTOR成像儀2400上使用習知讀取設備讀取。

【0329】 以下實例之化合物在抑制在前述分析中具有小於約100 μ M之IC₅₀之p300酶之HAT區域方面具有活性。多種本文所描述之化合物在抑制在前述分析中具有小於約10 μ M，較佳小於或約0.1 μ M之IC₅₀之p300酶之HAT區域方面具有活性。在以下實例中提供額外資料。此類結果指示化合物在用作p300酶之組蛋白乙醯基轉移酶區域之抑制劑方面的固有活

性。一般而言，一般熟習此項技術者將瞭解，若物質具有小於或約1μM，較佳小於或約0.1μM之IC₅₀，則將該物質視為有效地抑制p300 HAT活性。本發明亦包括具有作為其他組蛋白乙醯基轉移酶，諸如CBP-HAT之抑制劑之活性的化合物。p300 HAT IC₅₀為測試化合物抑制p300酶作用之能力之量度。

【0330】 表8顯示由P300 HAT SPA分析評估之本文所描述之化合物之P300抑制活性。所有活性為至少2次重複滴定之平均值。

表8

實例號	異構體	P300 HAT SPA IC ₅₀ (μM)	FL P300 IC ₅₀ (μM)	H3K18Ac MSD EC ₅₀ (μM)
1	異構體1	4.99		
	異構體2	0.130	0.004	0.107
2	異構體1	>5		
	異構體2	0.119		0.324
	異構體3	2.74		
	異構體4	>5		
3	異構體1	0.196		
	異構體2	>5		
	異構體3	>5		
	異構體4	3.89		
4	異構體1	4.99		
	異構體2	1.37		
5	異構體1	0.239	0.009	0.059
	異構體2	>5		
6	異構體1	1.68		
	異構體2	>2		
	異構體3	>2		
	異構體4	0.0209		
7	異構體1	0.026	<0.002	0.0193
	異構體2	0.376	0.0134	
8	異構體1	0.309		
	異構體2	1.35		
	異構體3	1.23		
	異構體4	0.0196		
9	異構體1	>5		
	異構體2	0.133		
10	異構體1	>5		
	異構體2	0.580		

11	異構體1	0.279		
	異構體2	>5		
12	異構體1	>5		
	異構體2	0.479		1.80
13	異構體1	>5	0.273	
	異構體2	0.066	<0.002	0.0923
14	異構體1	>5	0.176	
	異構體2	0.191		0.479
15	異構體1	>2		
	異構體2	>2		
	異構體3	>2		
	異構體4	0.0413	0.0015	
16	異構體1	0.614		1.13
	異構體2	>5		
17	異構體1	0.655		0.998
	異構體2	>5		
18	異構體1	0.576		0.230
	異構體2	>5		
19	異構體1	3.07	0.104	
	異構體2	>5		
20	異構體1	0.925		
	異構體2	0.0137	0.00164	0.0226
	異構體3	1.63		
	異構體4	>2		
21	異構體1	3.48		
	異構體2	>5		
22	異構體1	0.0194	<0.0005	0.0246
	異構體2	0.421		0.0668
23	異構體1	>5		
	異構體2	>5		
24	異構體1	>5		
	異構體2	0.607		
25	異構體1	1.59	0.0401	
	異構體2	>5		
26	異構體1	0.0889	0.003	0.265
	異構體2	1.85		
27	異構體1	0.576		2.02
	異構體2	>5		
28	異構體1	0.046	<0.002	0.0596
	異構體2	2.83	0.024	
29	異構體1	0.0229		
	異構體2	2.76		
30	異構體1	>5		
	異構體2	>5		

31	異構體1	0.0714	0.00257	
	異構體2	>5	0.167	
32	異構體1	>2		
	異構體2	0.0188		
	異構體3	>2		
	異構體4	>2		
33	異構體1	0.330	0.0127	0.936
	異構體2	1.8	0.078	>2
	異構體3	0.455	0.169	>2
	異構體4	0.0083	<0.0005	0.014
34	異構體1	>5	7.25	
	異構體2	0.361	0.011	
35	異構體1	>5		
	異構體2	>5		
36	異構體1	3.27		
	異構體2	>5		
37	異構體1	0.0654		0.118
	異構體2	3.73		
38	異構體1	0.206		
	異構體2	>2		
39	異構體1	>2		
	異構體2	>2		
	異構體3	0.0177		
	異構體4	0.304		
40	異構體1	0.190		
	異構體2	>5		
41	異構體1	0.0103		
	異構體2	1.79		
42	異構體1	0.0536		0.333
	異構體2	3.0		
43	異構體1	0.185		
	異構體2	>5		
44	異構體1	>2	0.278	
	異構體2	0.0416	0.00266	
45	異構體1	0.026	0.00146	
	異構體2	1.02	0.0431	
46	異構體1	>5		
	異構體2	0.486		
47	異構體1	0.448		
	異構體2	0.0242		
	異構體3	>2		
	異構體4	0.425		
48	異構體1	0.042	<0.002	0.046
	異構體2	1.56	0.0318	

49	異構體1	0.0793		0.0484
	異構體2	>5		
50	異構體1	0.279		
	異構體2	>5		
51	異構體1	0.015		0.0229
	異構體2	0.237		
52	異構體1	0.612		
	異構體2	>2		
	異構體3	0.0311		
	異構體4	>2		
53	異構體1	0.121	0.00516	
	異構體2	>2	>1	
54	異構體1	0.383		
	異構體2	0.0239		
	異構體3	>2		
	異構體4	1.97		
55	異構體1	0.019		0.0315
	異構體2	>5		
56	異構體1	0.416		0.444
	異構體2	>5		
57	異構體1	0.815		
	異構體2	>5		
58	異構體1	0.0407		0.082
	異構體2	>5		
59	異構體1	1.5		
	異構體2	>2		
	異構體3	>2		
	異構體4	0.0393		
60	異構體1	0.0325		
	異構體2	>2		
61	異構體1	2.41	0.120	
	異構體2	>5	0.123	
	異構體3	0.0315	<0.002	
	異構體4	1.34	0.0685	
62	異構體1	>2	0.224	
	異構體2	0.565	0.0167	
	異構體3	>2	0.618	
	異構體4	0.0526	<0.002	
63	異構體1	0.086		
	異構體2	>2		
64	異構體1	>2		
	異構體2	0.568		
65	異構體1	0.477		
	異構體2	>5		

66	異構體1	0.144		
	異構體2	>5		
67	異構體1	>2		
	異構體2	0.216		
68	異構體1	>2		
	異構體2	0.070	0.0019	
69	異構體1	0.0358		
	異構體2	>2		
70	異構體1	>2		
	異構體2	0.243		
71	異構體1	0.0869		
	異構體2	>2		
72	異構體1	0.0852	0.00413	
	異構體2	>2	0.0469	
73	異構體1	>2		
	異構體2	0.197		
74	異構體1	>2	0.214	
	異構體2	0.146	0.005	
75	異構體1	0.149	0.0042	
	異構體2	>2	0.387	
76	異構體1	0.088		
	異構體2	>2		
77	異構體1	0.0394		
	異構體2	1.98		
78	異構體1	0.296		
	異構體2	>2		
79	異構體1	>2		
	異構體2	0.0977		
80	異構體1	0.201		
	異構體2	>2		
81	異構體1	0.139		
	異構體2	>2		
82	異構體1	>5		
	異構體2	>5		
	異構體3	0.604		
	異構體4	0.0116		0.0236
83	異構體1	>2		
	異構體2	>2		
	異構體3	0.503		
	異構體4	0.0206		
84	異構體1	0.395		
	異構體2	0.0162	0.00215	0.0347
85	異構體1	0.0319		
	異構體2	0.470		

86	外消旋	0.169		
87	異構體1	0.264		
	異構體2	>2		
88	異構體1	0.0654		
	異構體2	>2		
89	異構體1	>2		
	異構體2	1.43		
90	異構體1	0.210		
	異構體2	0.0096		0.0151
	異構體3	1.6		
	異構體4	>2		
91	異構體1	0.473		
	異構體2	0.0064	0.00075	
	異構體3	1.02		
	異構體4	0.401		
92	異構體1	0.881		
	異構體2	0.0115		
	異構體3	0.599		
	異構體4	>2		
93	異構體1	0.412		
	異構體2	>2		
	異構體3	0.036		
	異構體4	>2		
94	異構體1	0.0851		
	異構體2	>2		
95	異構體1	0.0414		
	異構體2	1.01		
96	異構體1	0.0674		
	異構體2	>2		
97	異構體1	0.191		
	異構體2	>2		
98	異構體1	0.571		
	異構體2	0.00659	0.001	
	異構體3	>2		
	異構體4	1.46		
99	異構體1	0.869		
	異構體2	1.02		
	異構體3	>2		
	異構體4	0.0283		
100	異構體1	0.668		
	異構體2	0.0169	0.000565	0.0297
	異構體3	>2		
	異構體4	>2		
101	異構體1	0.0169	0.00114	0.0307

	異構體2	0.245		
	異構體3	0.355		
	異構體4	>2		
102	異構體1	0.0308		
	異構體2	1.55		
103	異構體1	>2		
	異構體2	0.0143		
	異構體3	1.0		
	異構體4	>2		
104	異構體1	1.37		
	異構體2	0.0091	<0.0005	0.014
	異構體3	0.415		
	異構體4	1.02		
105	異構體1	>2		
	異構體2	0.0164	0.0007	
106	異構體1	>2		
	異構體2	0.0255		
107	異構體1	>2		
	異構體2	0.0723		
108	異構體1	>2		
	異構體2	0.0237		
	異構體3	>2		
	異構體4	>2		
109	異構體1	>2		
	異構體2	>2		
	異構體3	0.0613		
	異構體4	0.0261	0.0033	
110	異構體1	>2		
	異構體2	0.036		
111	異構體1	0.257		
	異構體2	0.0094	0.000917	0.0239
112	異構體1	0.0385		
	異構體2	1.53		
113	異構體1	1.80		
	異構體2	0.0102	0.00074	
114	異構體1	0.528		
	異構體2	0.0105	0.00073	
115	異構體1	>2		
	異構體2	0.0327	0.0012	
116	異構體1	0.443		
	異構體2	>2		
117	異構體1	>2		
	異構體2	>2		
118	異構體1	>2		

	異構體2	1.9		
119	異構體1	0.374		
	異構體2	1.59		
120	異構體1	>2		
	異構體2	>2		
121	外消旋	>2		
122	異構體1	>60		
	異構體2	48.9		
123	異構體1	>2	2.02	
	異構體2	>2	13.5	
124	異構體1	0.011	0.00178	
	異構體2	0.768		
125	異構體1	1.65		
	異構體2	>2		
	異構體3	0.0174		
	異構體4	0.0196		
126	異構體1	0.0211		
	異構體2	>2		
	異構體3	>2		
	異構體4	0.022		
127	異構體1	>2		
	異構體2	>2		
	異構體3	>2		
	異構體4	0.0219	<0.00324	0.0188
128	異構體1	0.572		
	異構體2	>2		
	異構體3	>2		
	異構體4	0.0249	<0.00324	0.0296
129	異構體1	0.0754		
	異構體2	0.0202		
130	異構體1	<2		
	異構體2	0.014	<0.00324	
131	異構體1	0.367		
	異構體2	0.038		
132	異構體1	0.932		
	異構體2	0.0133		0.0291
133	異構體1	1.23		
	異構體2	0.0144	<0.00324	0.0406
134	異構體1	>2		
	異構體2	0.0321	<0.00324	0.0777
135	異構體1	0.855		
	異構體2	0.0093	<0.00324	0.056
136	異構體1	>2		
	異構體2	>2		

	異構體3	0.0264	<0.00324	0.0701
	異構體4	>2		
137	異構體1	0.783		
	異構體2	0.00862	<0.00324	0.0273
138	異構體1	0.435		
	異構體2	0.00608	<0.00324	0.0482
139	異構體1	0.026	<0.00324	
	異構體2	>2		
140	異構體1	0.153		
	異構體2	>2		
141	異構體1	0.0951		
	異構體2	>2		
142	異構體1	>2		
	異構體2	0.210		
143	異構體1	>2		
	異構體2	0.0212	<0.00324	0.0248
	異構體3	>2		
	異構體4	0.171		
144	異構體1	>2		
	異構體2	1.07		
145	異構體1	0.783		
	異構體2	>2		
146	異構體1	0.993		
	異構體2	0.00776		
147	異構體1	1.88		
	異構體2	0.00616		
148	異構體1	0.0508	0.00235	0.0845
	異構體2	0.140		
149	異構體1	>2		
	異構體2	0.019	<0.00324	
	異構體3	0.647		
	異構體4	>2		
150	異構體1	>2		
	異構體2	>2		
	異構體3	>2		
	異構體4	0.622		
151	異構體1	>5		
	異構體2	>5		
152	異構體1	0.966	0.0406	
	異構體2	0.0318	<0.002	
153	異構體1	>60		
	異構體2	1.93		
154	外消旋	>60		

【0331】 儘管吾等已描述多種實施例，顯而易見，可改變吾等基礎實例以提供利用本發明之化合物及方法之其他實施例。因此，應瞭解，本發明之範疇應由隨附申請專利範圍而非作為實例之特定實施例界定。

【0332】 貫穿本申請案所引用之所有參考文獻(包括文獻參考、頒予之專利、公開之專利申請案及同在申請中之專利申請案)之全部內容在此以全文引用之方式明確地併入本文中。除非另外定義，否則本文所用之所有技術術語及科學術語與一般熟悉此項技術者通常已知之含義一致。



202000658

【發明摘要】

【中文發明名稱】

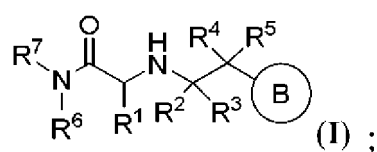
P300/CBP HAT 抑制劑及其使用方法

【英文發明名稱】

P300/CBP HAT INHIBITORS AND METHODS FOR THEIR USE

【中文】

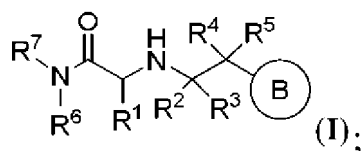
本發明提供式(I)化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽及組合物，其適用於治療與組蛋白乙醯基轉移酶(HAT)相關的多式病況。

【英文】

Provided are compounds of Formula (I):



and pharmaceutically acceptable salts and compositions thereof, which are useful for treating a variety of conditions associated with histone acetyltransferase (HAT).

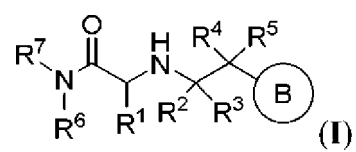
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

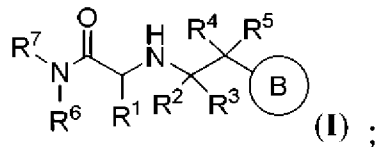
【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種化合物，其具有式I：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

環B為芳基、雜環基或雜芳基，其中每一者可視情況經1至4個選自R^b之基團取代；

R⁶為氫或C₁₋₆烷基；

R⁷為芳基或雜芳基，其中每一者經一個選自R^f之基團取代，且其中對於R⁷之該芳基及雜芳基亦可視情況經1至4個選自R^a之基團取代；或R⁶及R⁷與其等所連接之氮環一起形成視情況經1至4個選自R^a之基團取代之稠合雙環雜環基；

R¹為C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基、-C₁₋₆烷基OR^c、-C₁₋₆烷基N(R^d)₂、-C₁₋₆烷基C(O)OR^d、-C₁₋₆烷基OC₁₋₆烷基N(R^d)₂、-C₁₋₆烷基SOR^d、-C₁₋₆烷基S(O)₂R^d、-C₁₋₆烷基SON(R^d)₂、-C₁₋₆烷基SO₂N(R^d)₂、-C₁₋₆烷基環烷基、-C₁₋₆烷基雜環基、-C₁₋₆烷基雜芳基、-C₁₋₆烷基芳基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基，其中該環烷基、雜環基、芳基及雜芳基中之每一者單獨且結合-C₁₋₆烷基環烷基、-C₁₋₆烷基芳基、-C₁₋₆烷基雜芳基及-C₁₋₆烷基雜環基視情況經1至3個選自R^c之基團取代；

R²、R³、R⁴及R⁵中之每一者獨立地為氫或C₁₋₆烷基，其中該C₁₋₆烷基視情況經1或2個選自鹵基、-C(O)OR^d、-OC₁₋₆烷基N(R^d)₂、-C₁₋₆

烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-SOR^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-SON(R^d)_2$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 C_{3-10} 環烷基、 C_{5-10} 雜環基、 C_{5-10} 雜芳基及 C_{6-10} 芳基之基團取代；

R^a 、 R^b 及 R^c 中之每一者各自獨立地為鹵基、CN、側氧基、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(O)OR^d$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-C(O)NR^dC_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-OC_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(O)N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)NR^dC_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-SOR^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-SON(R^d)_2$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 SF_5 、 $-O$ 環烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基雜芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基雜環基、環烷基、雜環基、雜芳基或芳基，其中該環烷基、雜環基、芳基及雜芳基中之每一者單獨且結合 $-O$ 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基雜芳基及 $-C_{1-6}$ 烷基雜環基視情況經1至3個選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^d$ 及 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^d 之基團取代；

各 R^d 獨立地為氫、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{1-6} 烷基；及

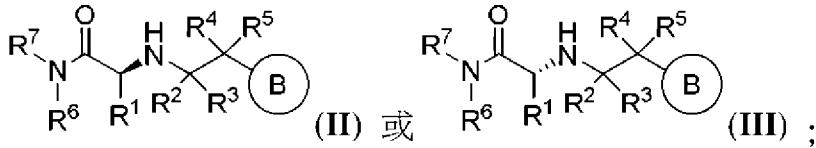
各 R^f 獨立地為環烷基、雜環基、雜芳基或芳基，其中該環烷基、雜環基、芳基及雜芳基中之每一者視情況經1至3個選自鹵基、CN、側氧基、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{1-6} 鹵 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(O)OR^d$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-C(O)NR^dC_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-OC_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(O)N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、

-C(O)NR^dC₁₋₆ 烷基 N(R^d)₂、-NR^dC₁₋₆ 烷基 N(R^d)₂、-NR^dC₁₋₆ 烷基 OR^d、-SOR^d、-S(O)₂R^d、-SON(R^d)₂、-SO₂N(R^d)₂、SF₅、-O環烷基之基團取代；

限制條件為該化合物不為N-[1,1'-聯苯]-2-基-2-[[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]胺基]-丙醯胺或2-[(2-苯丙基)胺基]-N-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]-丙醯胺或其鹽。

【第2項】

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式II或III：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【第3項】

如請求項1或2之化合物，其中R⁶為氫；且R⁷為芳基或雜芳基，其中每一者經一個選自R^f之基團取代，且其中對於R⁷之該芳基及雜芳基亦可視情況經1至4個選自R^a之基團取代；或R⁶及R⁷與其等所連接之氮環一起形成視情況經1至4個選自R^a之基團取代之稠合雙環雜環基。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中R⁶為氫；且R⁷為苯基、吡啶基、嘧啶基或喹啉基，其中每一者經一個選自R^f之基團取代，且其中對於R⁷之該苯基、吡啶基、嘧啶基及喹啉基亦可視情況經1至4個選自R^a之基團取代；或R⁶及R⁷與其等所連接之氮環一起形成視情況經1至4個選自R^a之基團取代之5,6-或6,6-稠合雙環雜環基。

【第5項】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中 R^6 為氫； R^7 選自苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、嘧啶-5-基及喹啉-6-基，其中每一者經一個來自 R^f 之基團取代，且其中對於 R^7 之該苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、嘧啶-5-基及喹啉-6-基亦可視情況經1至4個選自 R^a 之基團取代；或 R^6 及 R^7 與其所連接之氮環一起形成吡啶-1-基或二氫喹啉-1(2H)-基，其中之每一者可視情況經1至4個選自 R^a 之基團取代。

【第6項】

如請求項1至5中任一項之化合物，其中環B為視情況經1至3個選自 R^b 之基團取代之苯基。

【第7項】

如請求項1至6中任一項之化合物，其中 R^1 為視情況經1至3個選自 R^c 之基團取代之苯基。

【第8項】

如請求項1至7中任一項之化合物，其中 R^3 為氫。

【第9項】

如請求項1至8中任一項之化合物，其中 R^5 為氫。

【第10項】

如請求項1至9中任一項之化合物，其中 R^2 為氫或 C_{1-4} 烷基。

【第11項】

如請求項1至10中任一項之化合物，其中 R^2 為氫或甲基。

【第12項】

如請求項1至11中任一項之化合物，其中 R^2 為氫。

【第13項】

如請求項1至12中任一項之化合物，其中 R^4 為氫或 C_{1-4} 烷基。

【第14項】

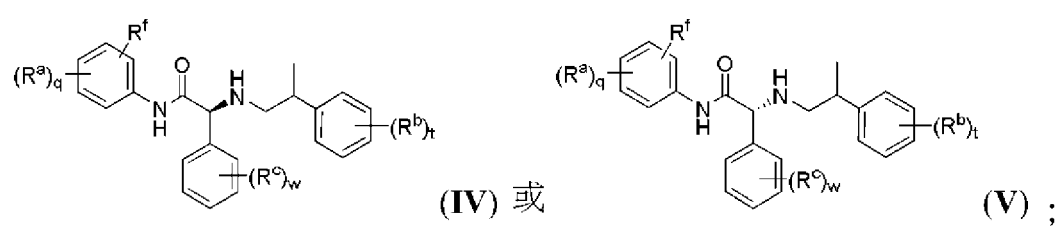
如請求項1至13中任一項之化合物，其中 R^4 為氫或甲基。

【第15項】

如請求項1至14中任一項之化合物，其中 R^4 為氫。

【第16項】

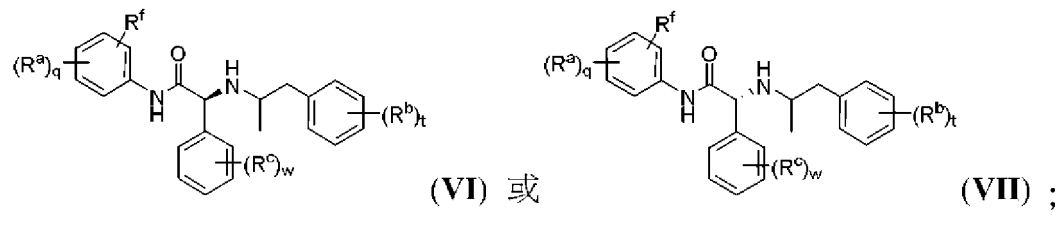
如請求項1至15中任一項之化合物，其中該化合物具有式IV或V：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中w、q及t各自獨立地為0、1或2。

【第17項】

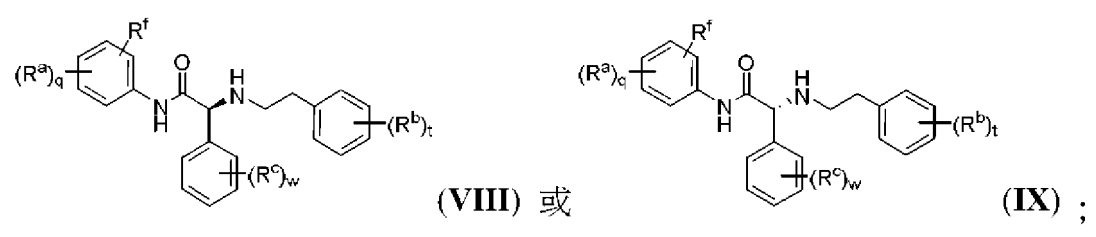
如請求項1至15中任一項之化合物，其中該化合物具有式VI或VII：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中w、q及t各自獨立地為0、1或2。

【第18項】

如請求項1至15中任一項之化合物，其中該化合物具有式VIII或IX：



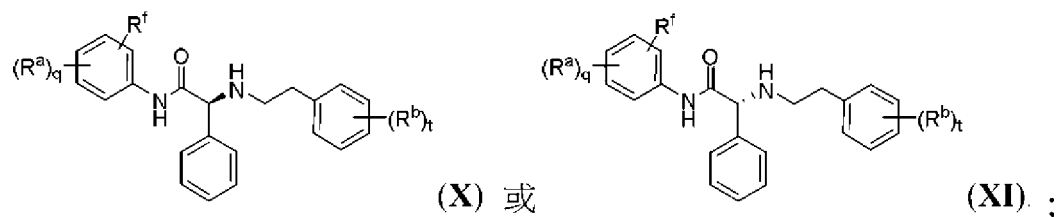
或其醫藥學上可接受之鹽，其中w、q及t各自獨立地為0、1或2。

【第19項】

如請求項1至18中任一項之化合物，其中 R^c (若存在)為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基或 C_{1-6} 鹵烷基。

【第20項】

如請求項1至15中任一項之化合物，其中該化合物具有式X或XI：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【第21項】

如請求項1至20中任一項之化合物，其中 q 為0或1。

【第22項】

如請求項1至21中任一項之化合物，其中 R^a 為 C_{1-4} 烷氧基或鹵基。

【第23項】

如請求項1至22中任一項之化合物，其中 R^f 為雜芳基或雜環基，其中之每一者可視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、CN、側氧基、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(O)OR^d$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-C(O)NR^dC_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-OC_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(O)N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)NR^dC_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-SOR^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-SON(R^d)_2$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 SF_5 、 $-O$ 環烷基。

【第24項】

如請求項1至23中任一項之化合物，其中 R^f 為吡唑基、咪唑基、噻嗪基、哌嗪基或哌啶基，其中之每一者可視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、CN、側氧基、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(O)OR^d$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-C(O)NR^dC_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-OC_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(O)N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)NR^dC_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-SOR^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-SON(R^d)_2$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 SF_5 、 $-O$ 環烷基。

【第25項】

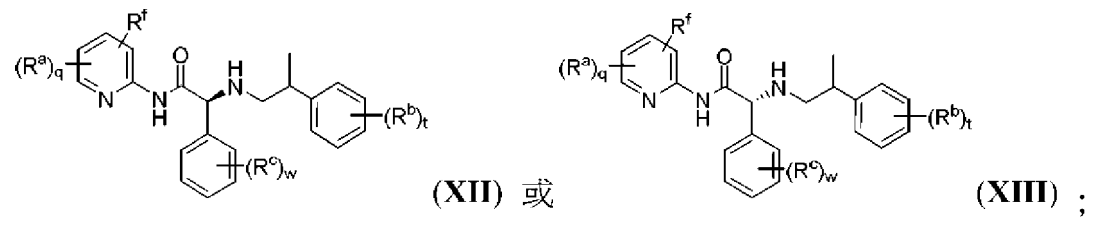
如請求項1至24中任一項之化合物，其中 R^f 為吡唑基、咪唑基、噻嗪基、哌嗪基或哌啶基，其中之每一者可視情況經1至3個選自 C_{1-4} 烷基及 $-C(O)R^d$ 之基團取代，其中 R^d 為 C_{1-4} 烷基。

【第26項】

如請求項1至25中任一項之化合物，其中 R^b 為鹵基、氰基或 $-SO_2NH_2$ 。

【第27項】

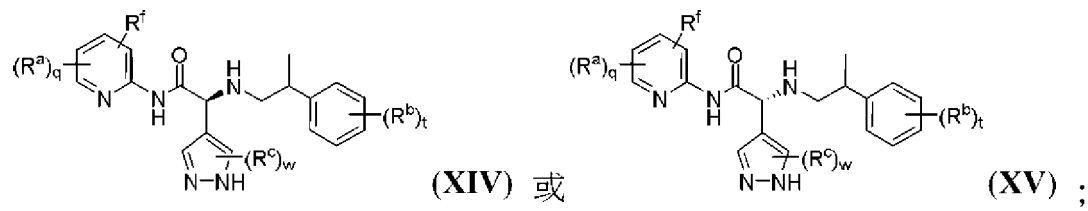
如請求項1至15中任一項之化合物，其中該化合物具有式**XII**或**XIII**：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中w、q及t各自獨立地為0、1或2。

【第28項】

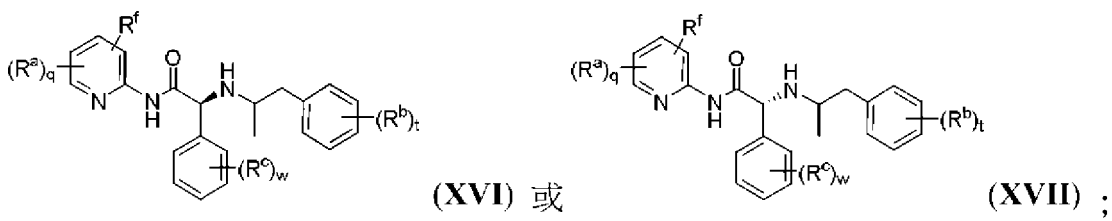
如請求項1至15中任一項之化合物，其中該化合物具有式**XIV**或**XV**：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中w、q及t各自獨立地為0、1或2。

【第29項】

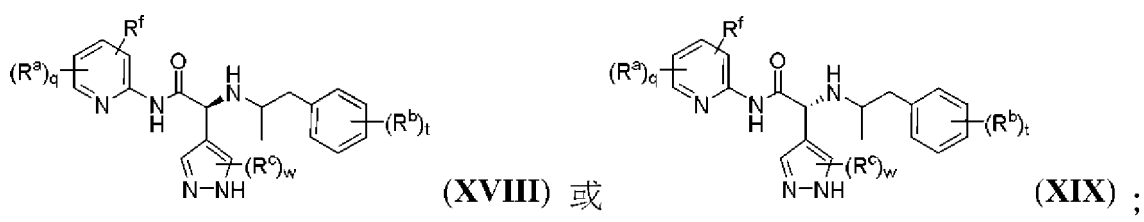
如請求項1至15中任一項之化合物，其中該化合物具有式**XVI**或**XVII**：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中w、q及t各自獨立地為0、1或2。

【第30項】

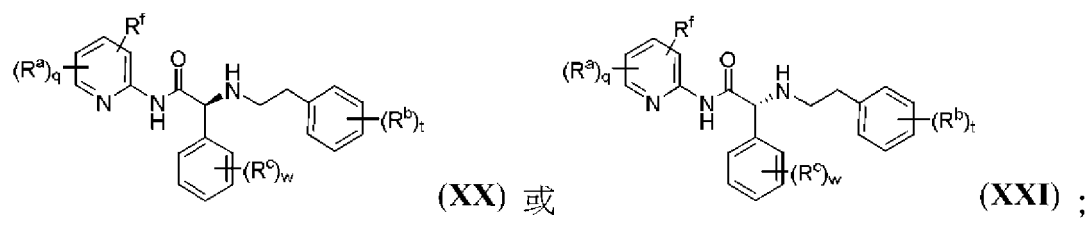
如請求項1至15中任一項之化合物，其中該化合物具有式**XVIII**或**XIX**：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中w、q及t各自獨立地為0、1或2。

【第31項】

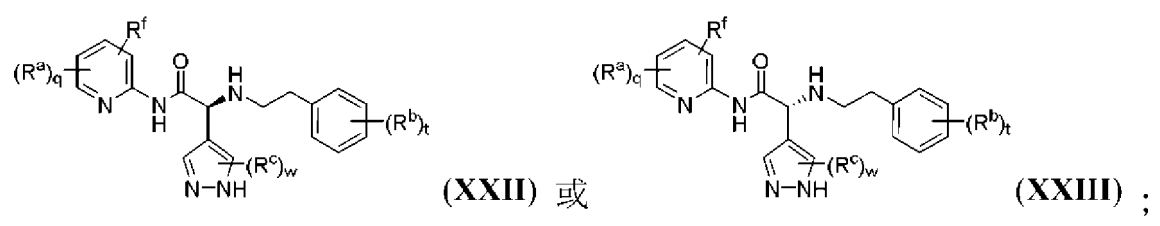
如請求項1至15中任一項之化合物，其中該化合物具有式**XX**或**XXI**：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中w、q及t各自獨立地為0、1或2。

【第32項】

如請求項1至15中任一項之化合物，其中該化合物具有式XXII或XXIII：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中w、q及t各自獨立地為0、1或2。

【第33項】

如請求項27至32中任一項之化合物，其中R^c (若存在)獨立地為C₁₋₆烷基、鹵基或CN。

【第34項】

如請求項27至33中任一項之化合物，其中R^c (若存在)為C₁₋₄烷基。

【第35項】

如請求項27至34中任一項之化合物，其中w為0或1。

【第36項】

如請求項27至35中任一項之化合物，其中R^b為鹵基、氰基或-SO₂NH₂。

【第37項】

如請求項27至36中任一項之化合物，其中R^b為氰基。

【第38項】

如請求項27至37中任一項之化合物，其中 t 為1。

【第39項】

如請求項27至38中任一項之化合物，其中 q 為1。

【第40項】

如請求項27至39中任一項之化合物，其中 R^f 為環烷基、苯基、雜芳基或雜環基，其中之每一者可視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、CN、側氧基、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(O)OR^d$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-C(O)NR^dC_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-OC_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(O)N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)NR^dC_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-SOR^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-SON(R^d)_2$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 SF_5 、 $-O$ 環烷基。

【第41項】

如請求項27至40中任一項之化合物，其中 R^f 為嘧啶基、苯基、環丁烷基、環丙基、吡唑基、咪唑基、氮雜環丁基、哌啶基、吡咯啶基、哌嗪基、三唑吡嗪基、三唑基、咪唑啶基、噻二唑啶基、嗎啉基、氧雜氮雜螺庚基、氧雜氮雜螺辛基、二氫嘧啶基、噁二唑基、異噁唑基或二氫噻嗪基，其中之每一者可視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、CN、側氧基、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(O)OR^d$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-C(O)NR^dC_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-OC_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(O)N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)NR^dC_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、

$-\text{NR}^d\text{C}_{1-6}$ 烷基 $\text{N}(\text{R}^d)_2$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-\text{SOR}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{SON}(\text{R}^d)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^d)_2$ 、 SF_5 、 $-\text{O}$ 環烷基。

【第42項】

如請求項27至41中任一項之化合物，其中 R^f 為嘧啶基、苯基、吡唑基、咪唑基、氮雜環丁基、哌啶基、吡咯啶基、哌嗪基、三唑吡嗪基、三唑基、咪唑啶基、噻二唑啶基、嗎啉基、氧雜氮雜螺庚基、氧雜氮雜螺辛基、二氫嘧啶基、噁二唑基、異噁唑基或二氫噻嗪基，其中之每一者可視情況經1至3個選自以下之基團取代：鹵基、側氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^d)_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^d)_2$ 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 。

【第43項】

如請求項27至42中任一項之化合物，其中 R^f 為吡唑基或三唑基，其中之每一者可視情況經 C_{1-3} 烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^d)_2$ 取代。

【第44項】

如請求項27至43中任一項之化合物，其中 R^d 為氫或 C_{1-3} 烷基。

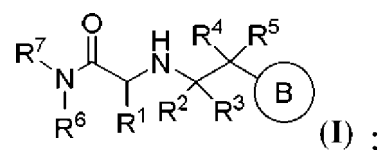
【第45項】

如請求項27至44中任一項之化合物，其中 R^d 為 C_{1-3} 烷基。

【第46項】

一種醫藥組合物，其包含

1)具有式I之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

環B為芳基、雜環基或雜芳基，其中之每一者可視情況經1至4個選自 R^b 之基團取代；

R^6 為氫或 C_{1-6} 烷基；

R^7 為芳基或雜芳基，其中之每一者經一個選自 R^f 之基團取代，且其中對於 R^7 之該芳基及雜芳基亦可視情況經1至4個選自 R^a 之基團取代；或 R^6 及 R^7 與其所連接之氮環一起形成視情況經1至4個選自 R^a 之基團取代之稠合雙環雜環基；

R^1 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^c 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(O)OR^d$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 OC_{1-6} 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 SOR^d 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $S(O)_2R^d$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $SON(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $SO_2N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基雜環基、 $-C_{1-6}$ 烷基雜芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基芳基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基，其中該環烷基、雜環基、芳基及雜芳基中之每一者單獨且結合 $-C_{1-6}$ 烷基環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基雜芳基及 $-C_{1-6}$ 烷基雜環基視情況經1至3個選自 R^c 之基團取代；

R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 中之每一者獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經1或2個選自鹵基、 $-C(O)OR^d$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-SOR^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-SON(R^d)_2$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 C_{3-10} 環烷基、 C_{5-10} 雜環基、 C_{5-10} 雜芳基及 C_{6-10} 芳基之基團取代；

R^a 、 R^b 及 R^c 中之每一者各自獨立地為鹵基、CN、側氧基、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(O)OR^d$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-C(O)NR^dC_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-OC_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(O)N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$

烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)NR^dC_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-SOR^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-SON(R^d)_2$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 SF_5 、 $-O$ 環烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基雜芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基雜環基、環烷基、雜環基、雜芳基或芳基，其中該環烷基、雜環基、芳基及雜芳基中之每一者單獨且結合 $-O$ 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基雜芳基及 $-C_{1-6}$ 烷基雜環基視情況經1至3個選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^d$ 及 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^d 之基團取代；

各 R^d 獨立地為氫、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{1-6} 烷基；及

各 R^f 獨立地為環烷基、雜環基、雜芳基或芳基，其中該環烷基、雜環基、芳基及雜芳基中之每一者視情況經1至3個選自鹵基、 CN 、側氧基、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(O)OR^d$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-C(O)NR^dC_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-OC_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(O)N(R^d)_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)NR^dC_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC_{1-6}$ 烷基 $N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC_{1-6}$ 烷基 OR^d 、 $-SOR^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-SON(R^d)_2$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 SF_5 、 $-O$ 環烷基之基團取代；及

2)醫藥學上可接受之載劑。

【第47項】

如請求項46之醫藥組合物，其中該式I化合物之變量如請求項2至45中任一項中所描述。

【第48項】

如請求項46或47之醫藥組合物，其用於治療CBP及/或EP300介導之

病症。

【第49項】

一種治療有需要之個體中CBP及/或EP300介導之病症的方法，其包含向該個體投與治療有效量之如請求項1至45中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項46或47之組合物。

【第50項】

一種如請求項1至45中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項46或47之組合物之用途，其用於製造供治療個體之CBP及/或EP300介導之病症用之藥物。

【第51項】

如請求項1至45中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項46或47之組合物，其用於治療CBP及/或EP300介導之病症。

【第52項】

如請求項48至51中任一項之供使用之醫藥組合物、供使用之方法、用途及化合物，其中該CBP及/或EP300介導之病症選自癌症、心臟疾病、代謝疾病、纖維化疾病、發炎疾病及病毒感染。

【第53項】

如請求項48至52中任一項之供使用之醫藥組合物、供使用之方法、用途及化合物，其中該CBP及/或EP300介導之病症為癌症。

【第54項】

如請求項48至53中任一項之供使用之醫藥組合物、供使用之方法、用途及化合物，其中該CBP及/或EP300介導之病症為選自以下之癌症：聽覺神經瘤、急性白血病、急性淋巴母細胞白血病、急性骨髓白血病、急性

T細胞白血病、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、腦癌、乳癌、支氣管癌、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、子宮頸癌、軟骨肉瘤、脊索瘤、絨膜癌、慢性白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓細胞性白血病、慢性骨髓性白血病、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、囊腺癌、發育不良、組織化生、胚胎性瘤、子宮內膜癌、內皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、紅白血病、食道癌、雌激素受體陽性乳癌、原發性血小板增多症、尤文氏腫瘤(Ewing's tumor)、纖維肉瘤、胃癌、生殖細胞睪丸癌、妊娠期滋養細胞疾病、神經膠母細胞瘤、頭頸癌、重鏈疾病、血管母細胞瘤、肝癌、肝細胞癌、激素不敏感前列腺癌、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管內皮細胞肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴母細胞白血病、淋巴瘤、膀胱、乳房、結腸、肺臟、卵巢、胰腺、前列腺、皮膚及子宮之惡性病及過度增殖性病、T細胞或B細胞源之淋巴惡性疾病、白血病、髓性癌、神經管胚細胞瘤、黑色素瘤、脊膜瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、黏液肉瘤、神經母細胞瘤、少突神經膠質瘤、口腔癌、骨原性肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀腺癌、乳頭狀癌、外周T細胞淋巴瘤、松果體瘤、真性紅細胞增多症、前列腺癌、直腸癌、腎細胞癌、視網膜胚細胞瘤、橫紋肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精細胞癌、皮膚癌、小細胞肺臟癌、實體腫瘤、胃癌、鱗狀細胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、睪丸癌、甲狀腺癌、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、睪丸腫瘤、子宮癌及威耳姆士腫瘤(Wilms' tumor)。

【第55項】

如請求項48至52中任一項之供使用之醫藥組合物、供使用之方法、用途及化合物，其中該CBP及/或EP300介導之病症為心臟疾病。

【第56項】

如請求項55之供使用之醫藥組合物、供使用之方法、用途及化合物，其中該心臟疾病為心臟肥大或心臟衰竭。

【第57項】

如請求項48至52中任一項之供使用之醫藥組合物、供使用之方法、用途及化合物，其中該CBP及/或EP300介導之病症為代謝疾病。

【第58項】

如請求項57之供使用之醫藥組合物、供使用之方法、用途及化合物，其中該代謝疾病選自肥胖症、肝臟脂肪變性、血脂異常、高血壓、冠心病、肝臟發炎及2型糖尿病。

【第59項】

如請求項48至52中任一項之供使用之醫藥組合物、供使用之方法、用途及化合物，其中該CBP及/或EP300介導之病症為纖維化疾病。

【第60項】

如請求項59之供使用之醫藥組合物、供使用之方法、用途及化合物，其中該纖維化疾病選自輻射誘發之肺炎、放射性纖維化、急性呼吸窘迫症候群、慢性阻塞性肺病、特發性肺纖維化、間質性肺病、心肌梗塞、缺血性中風、局部缺血腎臟疾病、移植排斥反應、利什曼體病(Leishmaniasis)、I型糖尿病、類風濕性關節炎、慢性肝炎、肝硬化、發炎性腸病、克羅恩氏病(Crohn's disease)、硬皮病、癥痕瘤、手術後纖維化、化學療法誘發之纖維化(例如化學療法誘發之肺纖維化或卵巢皮質纖維化)、腎源性全身性纖維化、腹膜後纖維化、骨髓纖維化、縱隔纖維化、囊腫性纖維化、石棉沉著病、哮喘及肺高血壓。

【第61項】

如請求項48至52中任一項之供使用之醫藥組合物、供使用之方法、用途及化合物，其中該CBP及/或EP300介導之病症為發炎疾病。

【第62項】

如請求項61之供使用之醫藥組合物、供使用之方法、用途及化合物，其中該發炎疾病選自艾迪森氏病(Addison's disease)、急性痛風、僵直性脊椎炎、哮喘、動脈粥樣硬化、白塞氏病(Behcet's disease)、大皰性皮膚病、慢性阻塞性肺病、克羅恩氏病(Crohn's disease)、皮膚炎、濕疹、巨大細胞動脈炎、纖維化、絲球體腎炎、肝臟血管閉塞、肝炎、垂體炎、免疫缺陷症候群、發炎性腸病、川崎病(Kawasaki disease)、狼瘡性腎炎、多發性硬化症、心肌炎、肌炎、腎炎、器官移植排斥反應、骨關節炎、胰臟炎、心包炎、結節性多動脈炎、肺炎、原發性膽汁性肝硬化、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、類風濕性關節炎、鞏膜炎、硬化性膽管炎、敗血症、全身性紅斑性狼瘡症、高安氏動脈炎(Takayasu's Arteritis)、中毒性休克、甲狀腺炎、I型糖尿病、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、白斑病、血管炎及韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)。

【第63項】

如請求項48至52中任一項之供使用之醫藥組合物、供使用之方法、用途及化合物，其中該CBP及/或EP300介導之病症為病毒感染。

【第64項】

如請求項63之供使用之醫藥組合物、供使用之方法、用途及化合物，其中該病毒感染選自人類免疫不全病毒、C型肝炎病毒及人類乳頭狀瘤病毒。