



(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 201028401 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：098143782

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 18 日

(51)Int. Cl.：

C07D403/10 (2006.01)

C07D413/10 (2006.01)

C07D209/82 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

A61K31/403 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P37/06 (2006.01)

(30)優先權：2008/12/19 美國 61/139,047

2009/12/17 美國 12/640,119

(71)申請人：必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國

(72)發明人：劉慶杰 LIU, QINGJIE (US)；巴特 道格拉斯 G BATT, DOUGLAS G. (US)；提班
安德魯 J TEBBEN, ANDREW J. (US)；德魯卡 喬治 V DELUCCA, GEORGE
V. (US)；石清 SHI, QING (CA)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 360 頁

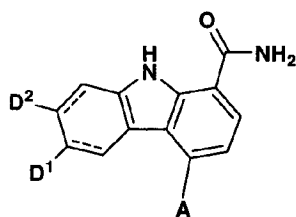
(54)名稱

可作為激酶抑制劑之咪唑甲醯胺化合物

CARBAZOLE CARBOXAMIDE COMPOUNDS USEFUL AS KINASE INHIBITORS

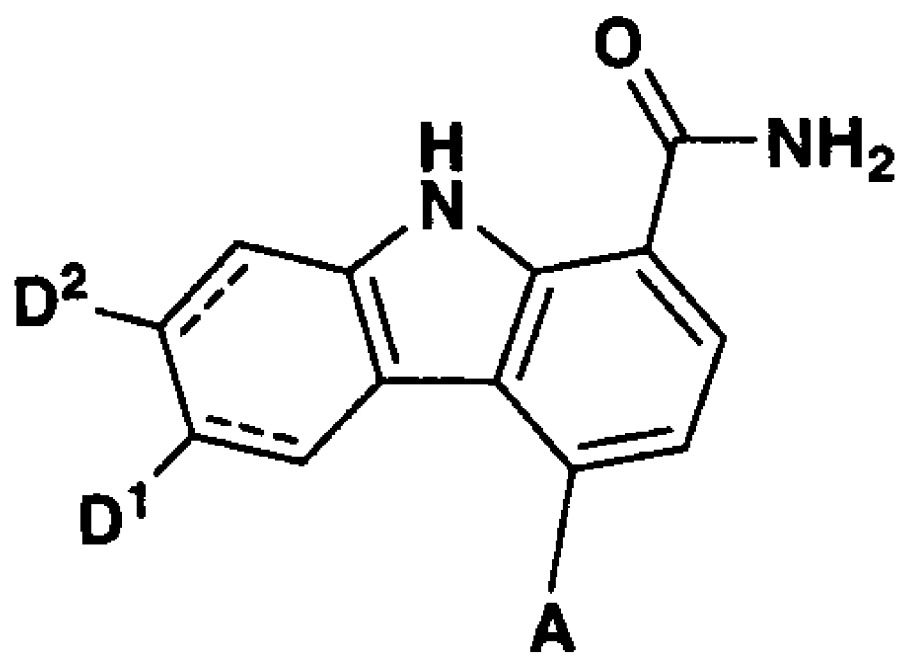
(57)摘要

具有式(I)之化合物及其對掌異構物與非對映異構物、藥學上可接受之鹽



(I)

可作為激酶調制劑使用，包括 Btk 調制。



(I)



(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 201028401 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：098143782

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 18 日

(51)Int. Cl.：

C07D403/10 (2006.01)

C07D413/10 (2006.01)

C07D209/82 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

A61K31/403 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P37/06 (2006.01)

(30)優先權：2008/12/19 美國 61/139,047

2009/12/17 美國 12/640,119

(71)申請人：必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國

(72)發明人：劉慶杰 LIU, QINGJIE (US)；巴特 道格拉斯 G BATT, DOUGLAS G. (US)；提班
安德魯 J TEBBEN, ANDREW J. (US)；德魯卡 喬治 V DELUCCA, GEORGE
V. (US)；石清 SHI, QING (CA)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 360 頁

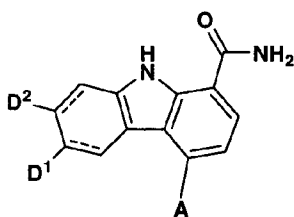
(54)名稱

可作為激酶抑制劑之咪唑甲醯胺化合物

CARBAZOLE CARBOXAMIDE COMPOUNDS USEFUL AS KINASE INHIBITORS

(57)摘要

具有式(I)之化合物及其對掌異構物與非對映異構物、藥學上可接受之鹽



(I)

可作為激酶調制劑使用，包括 Btk 調制。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於經稠合之吡啶甲醯胺化合物，可作為激酶抑制劑使用，包括 Bruton 氏酪胺酸激酶 (Btk) 及其他 Tec 族群激酶 (譬如 Itk) 之調制。本文中所提供者為經稠合之雜環族化合物，包含此種化合物之組合物，及其使用方法。本發明係進一步關於含有至少一種根據本發明化合物之醫藥組合物，其可用於治療與激酶調制有關聯之症狀，及在哺乳動物中抑制激酶活性之方法，包括 Btk 及其他 Tec 族群激酶，譬如 Itk。

【先前技術】

蛋白質激酶，人類酵素之最大族群，係涵蓋遠超過 500 種蛋白質。Btk 為酪胺酸激酶之 Tec 族群之一員，且為早期 B-細胞發展，以及成熟 B-細胞活化作用、發出訊息及存活之調節子。

經過 B-細胞受體 (BCR) 之 B-細胞發出訊息係導致廣範圍之生物輸出，其係依次依 B-細胞之發展階段而定。BCR 訊息之量與延續時間必須精確地被調節。迷行 BCR 所媒介之發出訊息可造成失調之 B-細胞活化作用及 / 或致病自身抗體之形成，導致多重自身免疫及 / 或炎性疾病。Btk 在人類中之突變會造成 X-連結之無 γ 球蛋白血症 (XLA)。此疾病係與減弱之 B-細胞成熟，減少之免疫球蛋白生產，受到危害之 T-細胞-獨立免疫回應，及在 BCR 刺激時，持續鈣跡象之顯著減弱有關聯。

關於 Btk 在過敏性病徵及 / 或自身免疫疾病及 / 或炎性疾病中之角色之証據，已被建立於 Btk 缺乏之老鼠模式中。例如，在系統性紅斑狼瘡 (SLE) 之標準老鼠臨床前模式中，Btk 缺乏已被証實會造成疾病進展之顯著改善。再者，Btk 缺乏之老鼠亦對發展膠原所引致之關節炎具抵抗性，且較不容易感染葡萄球菌屬所引致之關節炎。

大量証據支持 B-細胞與體液免疫系統在自身免疫及 / 或炎性疾病之發病原理中之角色。經發展以耗乏 B-細胞之蛋白質為基礎之治療劑 (譬如利圖散 (Rituxan))，係表示治療許多自身免疫及 / 或炎性疾病之重要途徑。由於 Btk 在 B-細胞活化作用中之角色，故 Btk 之抑制劑可作為 B-細胞所媒介致病活性 (譬如自身抗體生產) 之抑制劑使用。

Btk 亦被表現於肥大細胞與單細胞中，且已被証實對於此等細胞之功能為重要的。例如，在老鼠中之 Btk 缺乏係與減弱之 IgE 所媒介肥大細胞活化作用 (TNF- α 及其他炎性細胞活素釋出之顯著減少) 有關聯，而在人類中之 Btk 缺乏係與藉由經活化單細胞之大為降低之 TNF- α 生產有關聯。

因此，Btk 活性之抑制可用於治療過敏性病徵及 / 或自身免疫及 / 或炎性疾病，包括但不限於：SLE、風濕性關節炎、多發性脈管炎、原發性血小板減少紫癍病 (ITP)、重症肌無力、過敏性鼻炎、多發性硬化 (MS)、移植排斥、第 I 型糖尿病、膜狀腎炎、炎性腸疾病、自身免疫溶血性貧血、自身免疫甲狀腺炎、冷型與溫型凝集素疾病、Evan 氏徵候簇、溶血性尿毒症徵候簇 / 血栓形成性血小板減少紫癍病

(HUS/TTP)、肉狀瘤病、Sjogren氏徵候簇、末梢神經病(例如 Guillain-Barre 徵候簇)、尋常天庖瘡及氣喘。

此外，已報告 Btk 係在某些 B-細胞癌症中，於控制 B-細胞存活上扮演一項角色。例如，Btk 已被証實對於 BCR-Abl-陽性 B-細胞急性淋巴胚細胞白血病患者之存活為重要的。因此，Btk 活性之抑制可用於治療 B-細胞淋巴瘤與白血病。

鑒於意欲被涵蓋在內之許多症狀係得利於涉及蛋白質激酶調制之治療，故立即顯而易見的是，能夠調制蛋白質激酶(譬如 Btk)之新穎化合物與使用此等化合物之方法，應會對極多種病患提供實質治療利益。

蛋白質激酶之抑制劑係被廣泛地尋求，且許多公報係報告有效調制蛋白質激酶之化合物。例如，專利公報 WO 2005/047290、WO 2005/014599、WO 2005/005429、WO 2006/099075、WO 2006/053121 及 US 2006/0183746 係揭示據稱會抑制蛋白質激酶活性(包括 Btk 活性)之某些咪唑并吡啶化合物。專利公報 WO 2008/033858 係揭示以各種 Btk 結合之化合物抑制 Btk 活性之方法。專利公報 US 2006/0084650 係揭示以咪唑并嘧啶類與吡咯并三吡啶類為例之經稠合雜環族化合物可作為蛋白質激酶抑制劑使用。此外，某些咪唑并噻吩與咪唑并三吡啶化合物係被揭示於 WO 2007/038314 (2007 年 4 月 5 日公告)與 WO 2008/0045536 (2008 年 2 月 21 日公告)中，此兩者均歸屬於本發明讓受人。

本發明係關於新穎種類之經取代稠合雜環族化合物，其係被發現為蛋白質激酶(包括 Btk 及其他 Tec 族群激酶(譬如

Itk)) 之有效抑制劑。

【發明內容】

可一般性地被描述為經取代之吡啶、四氫吡啶及相關化合物之激酶活性之調制劑係提供於本文中。

本發明係針對式I化合物，其可作為BTK之抑制劑使用，且可用於治療增生疾病、過敏性疾病、自身免疫疾病及炎症疾病，或其立體異構物、互變異構物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

本發明亦提供關於製造本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物之方法與中間物。

本發明亦提供醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑與至少一種本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

本發明亦提供一種抑制BTK之方法，其包括對需要此種治療之宿主投予治療上有效量之至少一種本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

本發明亦提供一種治療增生疾病、過敏性疾病、自身免疫疾病及炎症疾病之方法，其包括對需要此種治療之宿主投予治療上有效量之至少一種本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

本發明亦提供本發明化合物或其立體異構物、互變異構

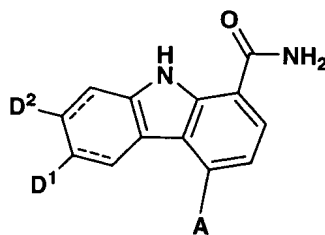
物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，供使用於治療上。

本發明亦提供本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療癌症。

本發明之此等及其他特徵，當本揭示內容持續時，將以擴大形式敘述。

本發明具體實施例之詳細說明

本文中所提供者為至少一種選自式(I)化合物之化學個體：



(I)

或其對掌異構物、非對映異構物、前體藥物、鹽或藥學上可接受之鹽，其中
虛線為單或雙鍵；

A 為鹵基、被 0-3 個 B 取代之 C_{3-10} 碳環，被 0-3 個 B 取代之 C_{6-10} 單-或雙環狀芳基，被 0-3 個 B 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-14 員雜環基，被 0-3 個 B 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基；

B 為 R^1 、鹵素、氰基、硝基、 $-O-R^1$ 、 $-C(=O)-R^1$ 、 $-C(=O)O-R^1$ 、 $-C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-S(=O)_2-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)O-R^1$ 、 $-N(C(=O)O-R^1)_2$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^1$ 、 $-N(S(=O)_2-R^1)_2$

或 $-\text{NR}^{11}-\text{R}^1$;

R^1 為氫、被 0-3 個 R^{1a} 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、被 0-3 個 R^{1a} 取代之 C_{2-6} 烯基、被 0-3 個 R^{1a} 取代之 C_{2-6} 炔基、被 0-3 個 R^{1a} 取代之 C_{3-10} 環烷基、被 0-3 個 R^{1a} 取代之 C_{6-10} 芳基，被 0-3 個 R^{1a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，被 0-3 個 R^{1a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基；

R^{1a} 為氫、 $\text{C}=\text{O}$ 、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{SR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、被 0-2 個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、被 0-1 個 R^a 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -3-14 員碳環，或被 0-1 個 R^a 取代而包含碳原子與 1-4 個選自 N、O 及 $\text{S}(\text{O})_p$ 之雜原子之 $-(\text{CH}_2)_r$ -5-7 員雜環；

D^1 與 D^2 之一為 D，而另一個為 H 或鹵基；

D 為 $-\text{R}^2$ 、鹵素、 $-(\text{C}(\text{R}^{11})_2)_r-\text{R}^2$ 、 $-\text{O}-\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}-\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})-\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}-\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^{11}-\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}-\text{O}-\text{R}^2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-\text{R}^2$ 、 $-\text{O}^1\text{C}(=\text{O})-\text{R}^2$ 或 $\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ ；

其附帶條件是當 D 為 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{R}^2$ 時，A 不為鹵基，

R^2 為氫、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{2-6} 烯基、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{2-6} 炔基、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{3-10} 環烷基、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{6-10} 芳基，被 0-3 個 R^{2a} 取代

而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，被 0-3 個 R^{2a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基；

R^{2a} 為 氫、C=O、F、Cl、Br、OCF₃、CN、NO₂、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、被 0-2 個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、被 0-1 個 R^a 取代之 $-(CH_2)_r$ -3-14 員碳環，或被 0-2 個 R^a 取代而包含碳原子與 1-4 個選自 N、O 及 $S(O)_p$ 之雜原子之 $-(CH_2)_r$ -5-7 員雜環；

R^{11} 係獨立為 氫或被 0-1 個 R^f 取代之 C_{1-4} 烷基、 CH_2 -苯基，或包含碳原子與 1-4 個選自 N、O 及 $S(O)_p$ 之雜原子之 $-(CH_2)_r$ -5-7 員雜環；

或者， R^{11} 伴隨著在相同氮原子上之另一個 R^{11} 、 R^1 或 R^2 可接合以形成一氮四園基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、嗎福啉基或 4- $(C_{1-6}$ 烷基)六氫吡啶基；

R^a 為 氫、F、Cl、Br、OCF₃、CF₃、CHF₂、CN、NO₂、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、被 0-1 個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-(CH_2)_r$ -3-14 員碳環，或包含碳原子與 1-4 個選自 N、O 及 $S(O)_p$ 之雜原子之 $-(CH_2)_r$ -5-7 員雜環，或者，在相鄰

或相同碳原子上之兩個 R^a 形成式 $-O-(CH_2)_n-O-$ 或 $-O-CF_2-O-$ 環狀縮醛，其中 n 係選自 1 或 2；

R^b 為氫、被 0-2 個 R^d 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、被 0-2 個 R^d 取代之 C_{3-6} 環烷基或被 0-2 個 R^d 取代之 $(CH_2)_r$ -苯基；

R^c 為被 0-1 個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或被 0-1 個 R^f 取代之 $(CH_2)_r$ -苯基；

R^d 為氫、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^c$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^c$ 、 C_{1-6} 烷基或 $(CH_2)_r$ -苯基；

R^e 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 $(CH_2)_r$ -苯基；

R^f 為氫、鹵基、 NH_2 、OH 或 OCH_3 ；

r 為 0, 1, 2, 3 或 4；且

p 為 0, 1 或 2。

於另一項具體實施例中，係提供式 I 化合物，其中虛線為單或雙鍵；

A 為鹵基、被 0-3 個 B 取代之 C_{3-10} 環烷基、被 0-3 個 B 取代之 C_{6-10} 單-或雙環狀芳基，被 0-3 個 B 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，被 0-3 個 B 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基；

B 為 R^1 、鹵素、氰基、硝基、 $-O-R^1$ 、 $-C(=O)-R^1$ 、 $-C(=O)O-R^1$ 、 $-C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-S(=O)_2-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)O-R^1$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^1$ 、 $-N(S(=O)_2-R^1)_2$ 或 $-NR^{11}-R^1$ ；

R^1 為氫、被 0-3 個 R^{1a} 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、被 0-3 個 R^{1a} 取代之 C_{2-6} 烯基、被 0-3 個 R^{1a} 取代之 C_{2-6} 炔基、被 0-3 個 R^{1a} 取代之 C_{3-10} 環烷基、被 0-3 個 R^{1a} 取代之 C_{6-10} 芳基，被

0-3 個 R^{1a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，被 0-3 個 R^{1a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基；

R^{1a} 為 氫、 $C=O$ 、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_r OR^b$ 、 $-(CH_2)_r SR^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_r OC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)OR^c$ 、 $-NR^b C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_p NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^b S(O)_p R^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2 R^c$ 、被 0-2 個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、被 0-1 個 R^a 取代之 $-(CH_2)_r$ -3-14 員碳環，或被 0-1 個 R^a 取代而包含碳原子與 1-4 個選自 N、O 及 $S(O)_p$ 之雜原子之 $-(CH_2)_r$ -5-7 員雜環；

D^1 與 D^2 之一為 D，而另一個為 H；

D 為 $-R^2$ 、鹵素、 $-(C(R^{11}))_2$ 、 $-R^2$ 、 $-O-R^2$ 、 $-C(=O)-R^2$ 、 $-C(=O)O-R^2$ 、 $-C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-S(=O)_2-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)O-R^2$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^2$ 或 $-NR^{11}-R^2$ ；

R^2 為 氫、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{2-6} 烯基、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{2-6} 炔基、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{6-10} 芳基，被 0-3 個 R^{2a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，被 0-3 個 R^{2a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基；

R^{2a} 為 氫、 $C=O$ 、F、Cl、Br、 OCF_3 、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_r OR^b$ 、 $-(CH_2)_r SR^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_r OC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)OR^c$ 、 $-NR^b C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_p NR^{11}R^{11}$ 、

$-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、被 0-2 個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、被 0-1 個 R^a 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -3-14 員碳環，或被 0-1 個 R^a 取代而包含碳原子與 1-4 個選自 N、O 及 $\text{S}(\text{O})_p$ 之雜原子之 $-(\text{CH}_2)_r$ -5-7 員雜環；

R^{11} 係獨立為氫或 C_{1-4} 烷基；

或者， R^{11} 伴隨著在相同氮原子上之另一個 R^{11} 、 R^1 或 R^2 可接合以形成一氮四圓基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、嗎福啉基或 4-(C_{1-6} 烷基)六氫吡啶基； R^a 為氫、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{SR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-(\text{CH}_2)_r$ -3-14 員碳環，或包含碳原子與 1-4 個選自 N、O 及 $\text{S}(\text{O})_p$ 之雜原子之 $-(\text{CH}_2)_r$ -5-7 員雜環，或者，在相鄰或相同碳原子上之兩個 R^a 形成式 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ 或 $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{O}-$ 環狀縮醛，其中 n 係選自 1 或 2；

R^b 為氫、被 0-2 個 R^d 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、被 0-2 個 R^d 取代之 C_{3-6} 環烷基或被 0-2 個 R^d 取代之 $(\text{CH}_2)_r$ -苯基；

R^c 為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 $(\text{CH}_2)_r$ -苯基；

R^d 為氫、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $-\text{OR}^e$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 C_{1-6} 烷基或 $(\text{CH}_2)_r$ -苯基；

R^e 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 $(\text{CH}_2)_r$ -苯基；

r 為 0, 1, 2, 3 或 4；且

p 為 0, 1 或 2。

於另一項具體實施例中，係提供式I化合物，其中

D 為 $-R^2$ 、 $-(CH_2)_r-R^2$ 、 $-O-R^2$ 、 $-C(=O)-R^2$ 、 $-C(=O)O-R^2$ 、 $-C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-S(=O)_2-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)O-R^2$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^2$ 或 $-NR^{11}-R^2$ ；

R^2 為 氫、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{6-10} 芳基，被 0-3 個 R^{2a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，被 0-3 個 R^{2a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基；

R^{2a} 為 氫、 $C=O$ 、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 OR^b 、 SR^b 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-NR^{11}R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bC(O)R^c$ 、 $-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、被 0-2 個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基，被 0-1 個 R^a 取代之 $-(CH_2)_r$ -3-14 員碳環，其中碳環為環丙基、環丁基、環戊基或環己基；或被 0-1 個 R^a 取代而包含碳原子與 1-4 個選自 N、O 及 $S(O)_p$ 之雜原子之 $-(CH_2)_r$ -5-7 員雜環；

r 為 0, 1 或 2。

於另一項具體實施例中，係提供式I化合物，其中

A 為 鹵基、被 0-3 個 -B 取代之 C_{6-10} 單-或雙環狀芳基，被 0-3 個 -B 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，被 0-3 個 -B 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基；

B 為 R^1 、鹵素、氰基、硝基、 $-O-R^1$ 、 $-C(=O)-R^1$ 、 $-C(=O)O-R^1$ 、 $-C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-S(=O)_2-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^1$ 、

$-\text{NR}^{11}\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^1$ 、 $-\text{N}(\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^1)_2$ 或 $-\text{NR}^{11}-\text{R}^1$ ；

R^1 為氫、被 0-3 個 R^{1a} 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、被 0-3 個 R^{1a} 取代之 C_{6-10} 芳基，被 0-3 個 R^{1a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，被 0-3 個 R^{1a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基。

於另一項具體實施例中，係提供式 I 化合物，其中

R^2 為氫、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{2-6} 烷基、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{6-10} 芳基，被 0-3 個 R^{2a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，其中雜環基為四氫吡咯基、六氫吡啶基、嗎福啉基或六氫吡嗪基；被 0-3 個 R^{2a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基，其中雜芳基為吡啶基、喹啉基、異喹啉基或噻唑基；

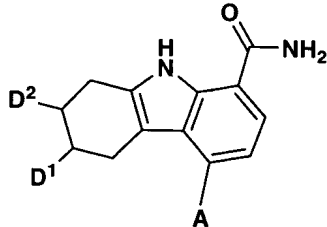
於另一項具體實施例中，係提供式 I 化合物，其中

A 為被 0-3 個 -B 取代之 C_{6-10} 單-或雙環狀芳基，被 0-3 個 -B 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，其中雜環基為四氫吡咯基、六氫吡啶基、嗎福啉基或六氫吡嗪基；被 0-3 個 -B 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基，其中雜芳基為吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、咪唑基、吡唑基或噻唑基；

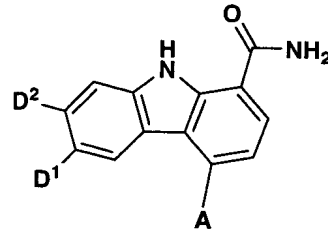
R^1 為氫、被 0-3 個 R^{1a} 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、被 0-3 個 R^{1a} 取代之 C_{6-10} 芳基，被 0-3 個 R^{1a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，其中雜環基為四氫吡咯基、六氫吡啶基、嗎福啉基或六氫吡嗪基；被 0-3 個 R^{1a}

取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基，其中雜芳基為吡啶基或噻唑基。

於另一項具體實施例中，係提供式 I 化合物，其中式 I 化合物為式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其藥學上可接受之鹽。



(Ia)



(Ib)

於另一項具體實施例中，係提供式 I 化合物，其中

R^a 為氫、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-NR^{11}R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bC(O)R^c$ 、 $-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-(CH_2)_r$ -3-6 員碳環，或包含碳原子與 1-4 個選自 N、O 及 $S(O)_p$ 之雜原子之 $-(CH_2)_r$ -5-7 員雜環，其中雜環為四氫吡咯基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、嘔唑基、異嘔唑基、噻唑基、異噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗎福啉基、硫基嗎福啉基、三唑基、吡啶基、苯并噻唑基、苯并嘔唑基、苯并噻吩基、喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并異噻唑基、苯并異嘔唑基、苯并二吡嗪基或苯并呋喃基；

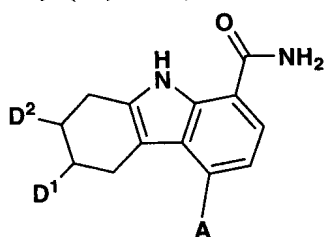
R^b 為氫、被 0-2 個 R^d 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、被 0-2 個 R^d 取代之 C_{3-6} 環烷基或被 0-2 個 R^d 取代之 $(CH_2)_r$ -苯基；

R^c 為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 $(CH_2)_r$ -苯基；

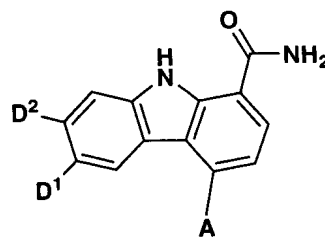
R^d 為 氫、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $-\text{OR}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 C_{1-6} 烷基或 $(\text{CH}_2)_r$ -苯基；

R^e 為 氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 $(\text{CH}_2)_r$ -苯基；

於另一項具體實施例中，係提供式 I 化合物，其中式 (I) 化合物為 (Ia) 或 (Ib)



(Ia)



(Ib)

A 為被 0-3 個 -B 取代之 C_{6-10} 單-或雙環狀芳基，其中芳基為苯基或萘基；被 0-3 個 -B 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，其中雜環基為四氫吡咯基或六氫吡啶基；或被 0-3 個 -B 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基，其中雜芳基為吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、咪唑基、吡唑基或噻唑基；

B 為 R^1 、鹵素、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{R}^1$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})-\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}-\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^1$ 、 $\text{N}(\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^1)_2$ 或 $-\text{NR}^{11}-\text{R}^1$ ；

R^1 為 氫、三氟甲基、被 0-1 個 R^{1a} 取代之 C_{1-4} 烷基、被 0-3 個 R^{1a} 取代之苯基，被 0-3 個 R^{1a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基，其中雜芳基為吡啶基或噻唑基；

D^1 與 D^2 之一為 D，而另一個為氫；

D 為 R^2 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^2$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})$

$\text{NR}^{11}\text{-R}^2$ 、 $\text{NR}^{11}\text{S(=O)}_2\text{-R}^2$ 或 $\text{-NR}^{11}\text{-R}^2$ ；

R^2 為氫、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{2-6} 烷基，被 0-3 個 R^{2a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，其中雜環基為四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基或嗎福啉基；

R^{2a} 為被 0-1 個 R^a 取代之 C_{1-4} 烷基，其中烷基為甲基、乙基、丙基、異-丙基、丁基及第三-丁基。

於另一項具體實施例中，係提供式 I 化合物，其中

D 為 -R^2 、 $\text{-(CH}_2\text{)}_r\text{-R}^2$ 、 -O-R^2 、 -C(=O)-R^2 、 -C(=O)O-R^2 、 $\text{-C(=O)NR}^{11}\text{-R}^2$ 、 $\text{-S(=O)}_2\text{-R}^2$ 、 $\text{-NR}^{11}\text{C(=O)-R}^2$ 、 $\text{-NR}^{11}\text{C(=O)NR}^{11}\text{-R}^2$ 、 $\text{-NR}^{11}\text{C(=O)O-R}^2$ 、 $\text{-NR}^{11}\text{S(=O)}_2\text{-R}^2$ 或 $\text{-NR}^{11}\text{-R}^2$ ；

R^2 為氫、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{2-6} 烯基、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{3-10} 環烷基、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 -C_{6-10} 芳基，被 0-3 個 R^{2a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，被 0-3 個 R^{2a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基；

R^{2a} 為氫、 C=O 、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 OR^b 、 SR^b 、 -C(O)R^b 、 -C(O)OR^b 、 -OC(O)R^b 、 $\text{-NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{-C(O)NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{-NR}^b\text{C(O)R}^c$ 、 $\text{-NR}^b\text{C(O)OR}^c$ 、 $\text{-NR}^b\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{-S(O)}_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $\text{-NR}^b\text{S(O)}_p\text{R}^c$ 、 -S(O)R^c 、 $\text{-S(O)}_2\text{R}^c$ 、被 0-2 個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基，被 0-1 個 R^a 取代之 $\text{-(CH}_2\text{)}_r\text{-3-14}$ 員碳環，其中碳環為環丙基、環丁基、環戊基或環己基；或被 0-2 個 R^a 取代而包含碳原子與 1-4 個選自 N、O 及 S(O)_p 之雜原子之 $\text{-(CH}_2\text{)}_r\text{-5-7}$ 員雜環；

r 為 0, 1 或 2。

於另一項具體實施例中，係提供式 I 化合物，其中

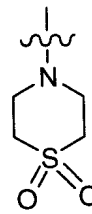
A 為鹵基、被 0-3 個 B 取代之 C_{3-10} 碳環、被 0-3 個 -B 取代之 C_{6-10} 單-或雙環狀芳基，被 0-3 個 -B 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-14 員雜環基，被 0-3 個 -B 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基；

B 為 R^1 、鹵素、氰基、硝基、 $-O-R^1$ 、 $-C(=O)-R^1$ 、 $-C(=O)O-R^1$ 、 $-C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-S(=O)_2-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^1$ 、 $-N(S(=O)_2-R^1)_2$ 或 $-NR^{11}-R^1$ ；

R^1 為氫、被 0-3 個 R^{1a} 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、被 0-3 個 R^{1a} 取代之 C_{6-10} 芳基，被 0-3 個 R^{1a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，被 0-3 個 R^{1a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基。

於另一項具體實施例中，係提供式 I 化合物，其中

R^2 為氫、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基、乙烯基、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{3-10} 環烷基、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{6-10} 芳基，被 0-3 個 R^{2a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，其中雜環基為四氫吡咯基、六氫吡啶基、嗎福啉基或六氫吡啶基、四氫哌喃基、四氫嘧啶基(四氫嘧啶-酮)、四

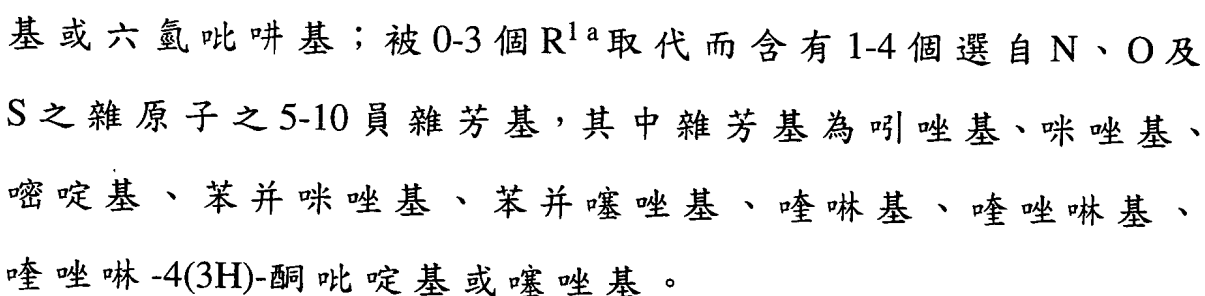


氫咪唑基(四氫咪唑-酮)、二氧伍園基或 R^{2a} ；被 0-3 個 R^{2a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基，其中雜芳基為嘧啶基、咪唑基、吡啶基、噻二唑基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基或噻唑基。

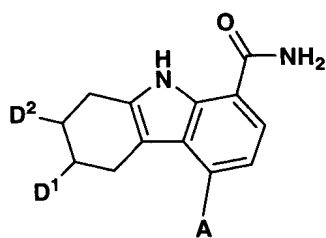
於另一項具體實施例中，係提供式 I 化合物，其中



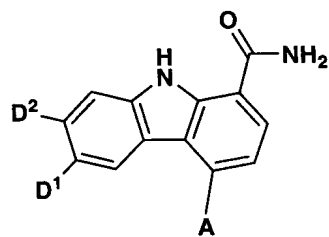
酮、喹唑啉-4(3H)-酮、、、、



144911



(Ia)



(Ib)

於另一項具體實施例中，係提供式I化合物，其中

R^a 為氫、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-NR^{11}R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bC(O)R^c$ 、 $-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、被 0-1 個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-(CH_2)_r$ -3-6 員碳環，或包含碳原子與 1-4 個選自 N、O 及 $S(O)_p$ 之雜原子之 $-(CH_2)_r$ -5-7 員雜環，其中雜環為四氫吡咯基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、嘔唑基、異嘔唑基、噻唑基、異噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗎福啉基、硫基嗎福啉基、三唑基、𪔐𪔐𪔐基、苯并噻唑基、苯并嘔唑基、苯并噻吩基、喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并異噻唑基、苯并異嘔唑基、苯并二𪔐𪔐基或苯并呋𪔐𪔐基；

R^b 為氫、被 0-2 個 R^d 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、被 0-2 個 R^d 取代之 C_{3-6} 環烷基或被 0-2 個 R^d 取代之 $(CH_2)_r$ -苯基；

R^c 為被 0-1 個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或被 0-1 個 R^f 取代之 $(CH_2)_r$ -苯基；

R^d 為氫、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^e$ 、 C_{1-6} 烷基或 $(CH_2)_r$ -苯基；

R^e 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 $(CH_2)_r$ -苯基；

R^f 為氫、鹵基或 NH_2 ；

r 為 0 或 1 。

於另一項具體實施例中，係提供式 I 化合物，其中

R^a 為氫、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-NR^{11}R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bC(O)R^c$ 、 $-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-(CH_2)_r$ -3-6 員碳環苯基，或包含碳原子與 1-4 個選自 N、O 及 $S(O)_p$ 之雜原子之 $-(CH_2)_r$ -5-7 員雜環，其中雜環為噻唑基、吡啶基、六氫吡啶基、嗎福啉基、六氫吡嗪基、四氫吡咯基、四氫吡咯-酮，

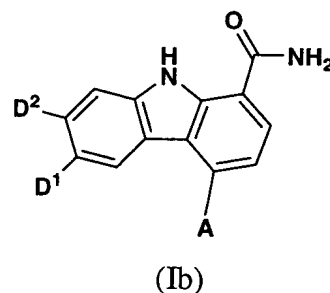
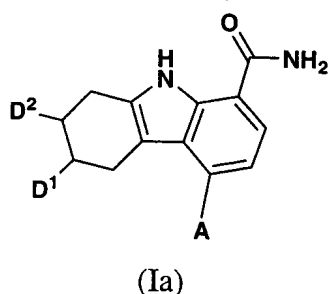
R^b 為氫、被 0-2 個 R^d 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、被 0-2 個 R^d 取代之 C_{3-6} 環烷基或被 0-2 個 R^d 取代之 $(CH_2)_r$ -苯基；

R^c 為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 $(CH_2)_r$ -苯基；

R^d 為氫、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^e$ 、 C_{1-6} 烷基或 $(CH_2)_r$ -苯基；

R^e 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 $(CH_2)_r$ -苯基。

於另一項具體實施例中，係提供式 I 化合物，其中式 (I) 化合物為 (Ia) 或 (Ib)



A 為被 0-3 個 B 取代之 C_{3-10} 碳環，其中碳環為環己基或環

己烯基，被 0-3 個 -B 取代之 C_{6-10} 單-或雙環狀芳基，其中芳基為苯基或萘基；被 0-3 個 -B 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，其中雜環基為吡嗪基、3,4-二氫-2H-苯并[e][1,3]噁吡-2-酮、四氫吡咯基或六氫吡啶基；或被 0-3 個 -B 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基，其中雜芳基為吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、吡唑基、苯并咪唑基、呋喃基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、咪唑基、吡唑基或噻唑基；

B 為 R^1 、鹵素、 $-C(=O)OR^1$ 、 $-S(=O)_2-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^1$ 、 $N(S(=O)_2-R^1)_2$ 或 $-NR^{11}-R^1$ ；

R^1 為氫、三氟甲基、被 0-1 個 R^{1a} 取代之 C_{1-4} 烷基、被 0-3 個 R^{1a} 取代之苯基，被 0-3 個 R^{1a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基，其中雜芳基為吡啶基或噻唑基；

D^1 與 D^2 之一為 D，而另一個為氫；

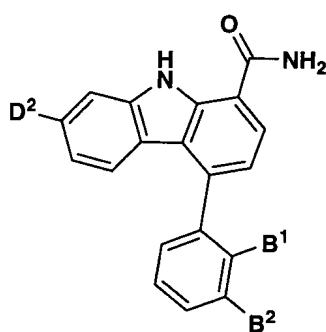
D 為 R^2 、 $-C(=O)-R^2$ 、 $-OR^2$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^2$ 、 $NR^{11}C(=O)R^2$ 、 $NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $NR^{11}S(=O)_2-R^2$ 或 $-NR^{11}-R^2$ ；

R^2 為氫、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{2-6} 烷基，被 0-3 個 R^{2a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，其中雜環基為四唑基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基或嗎福啉基；

R^{2a} 為被 0-1 個 R^a 取代之 C_{1-4} 烷基，其中烷基為甲基、乙基、丙基、異-丙基、丁基及第三-丁基。

於另一項具體實施例中，係提供式 I 化合物，其中式 (I)

化合物為式 (Ic) 化合物：

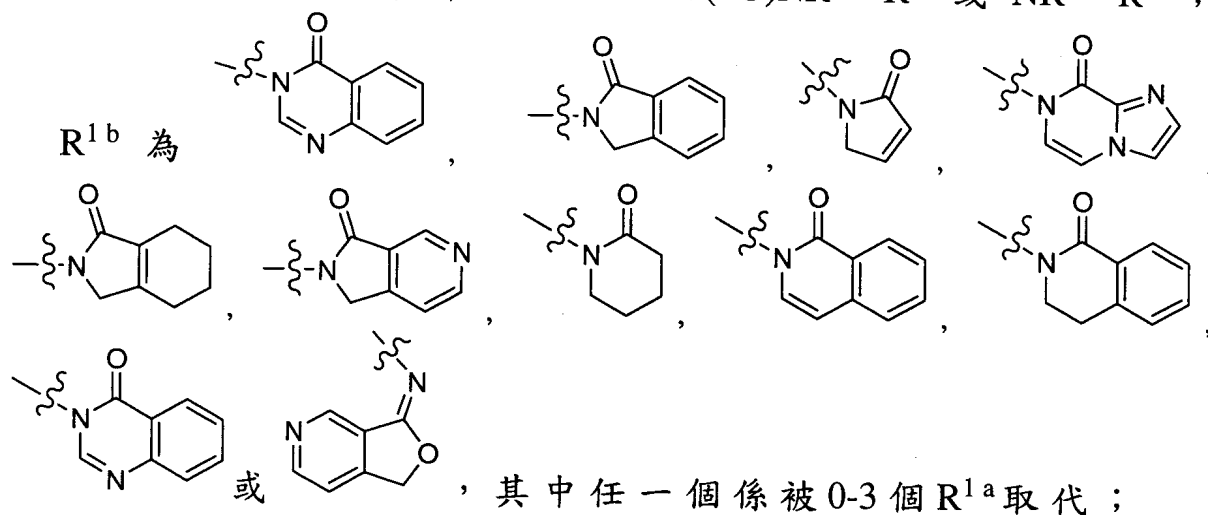


(Ic)

或其鹽，其中

B¹ 為 甲 基 或 氟 ；

B² 為 R^{1b}、-NR¹¹C(=O)-R^{1c}、-NR¹¹C(=O)NR¹¹-R^{1d} 或 -NR¹¹-R^{1e}；



R^{1c} 為 C_{1-6} 烷基、被 0-2 個 R^a 取代之苯基、環丙基、 CH_2 -四唑基或吡啶基、噻唑基、咪唑基、苯并咪唑基、嘧啶基，其中任一個係被 0-2 個 R^a 取代；

R^{1d}為被 0-1 個 R^{1a}取代之噻唑基；

R^{1e} 為被 0-1 個 R^{1a} 取代之喹唑啉基；

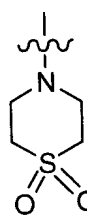
R^{1a} 係選自氫、鹵基、CN、甲基、乙基、 CF_3 、OH、O-
甲基、 CO_2CH_3 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NC(O)CH_3$ ，

D² 為 -R²、-(C(R¹¹)₂)_r-R²、-OR²、-C(=O)-R²、-C(=O)NR¹¹-R²、

$-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})-\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}-\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^{11}-\text{R}^2$ 或 $-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}^2$ ；

其條件是 D^2 不為氫；

R^2 為氫、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{3-10} 環丙基，被 0-3 個 R^{2a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，其中雜環基係選自六氫吡啶基、四氫吡咯基、四氫呋喃基、嗎福啉基、二氧伍園基、六氫吡啶基、四氫嘔唑基(四氫嘔唑-酮)、四氫咪唑基(四氫咪



唑-酮)、 $\text{O}=\text{O}$ ，被 0-3 個 R^{2a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基，其中雜芳基係選自吡啶基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、四唑基、噻二唑基；

R^{2a} 為氫、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、被 0-2 個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基，或被 0-2 個 R^a 取代而包含碳原子與 1-4 個選自 N、O 及 $\text{S}(\text{O})_p$ 之雜原子之 $-(\text{CH}_2)_r$ -5-7 員雜環，其中雜環係選自吡啶基、四氫吡咯基、四氫吡咯酮基、嗎福啉基、咪唑基、六氫吡啶基；

R^{11} 為氫或被 0-1 個 R^f 取代之 C_{1-4} 烷基；

R^a 為氫、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ ，或包含碳原子與 1-4 個選自 N、O 及 $\text{S}(\text{O})_p$ 之雜原子之 $-(\text{CH}_2)_r$ -5-7 員雜環，其中雜環為咪唑基或嗎福啉基；

R^b 為氫或被 0-2 個 R^d 取代之 C_{1-6} 烷基；

R^c 為 C_{1-6} 烷基；

R^d 為氫、 $-\text{OR}^e$ 或 $-\text{NR}^e\text{R}^e$ ；

R^e 為氫或 C_{1-6} 烷基；

R^f 為氫、 NH_2 、 OH 或 OCH_3 。

於另一項具體實施例中，係提供式 I 化合物，其中 D^1 為氫，且 D^2 為 D 。

於另一項具體實施例中，係提供式 I 化合物，其中 D^2 為氫，且 D^1 為 D 。

於另一項具體實施例中，係提供式 I 化合物，其中式 I 化合物為式 (Ia) 化合物。於另一項具體實施例中，式 (I) 化合物為式 (Ib) 化合物。於另一項具體實施例中，式 (I) 化合物為式 (Ic) 化合物。

於另一項具體實施例中，係提供式 I 化合物，其中 A 為被 0-3 個 B 取代之 C_6 碳環、被 0-3 個 -B 取代之 C_{6-10} 單-或雙環狀芳基，被 0-3 個 -B 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-14 員雜環基，其中雜環基為吡嗪基、3,4-二氫-2H-苯并[e][1,3]嘧啶-2-酮、四氫吡咯基、六氫吡啶基、嗎福啉基或六氫吡啶基；被 0-3 個 -B 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基，其中雜芳基為吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、呋喃基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、咪唑基、吡唑基或噻唑基。

於另一項具體實施例中，係提供式 I 化合物，其中 A 為被 0-3 個 B 取代之 C_{3-10} 碳環，其中碳環為環己基或環己烯基，被 0-3 個 -B 取代之 C_{6-10} 單-或雙環狀芳基，其中芳基為苯基或萘基；被 0-3 個 -B 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，其中雜環基為吡嗪基、3,4-二氫-2H-苯并

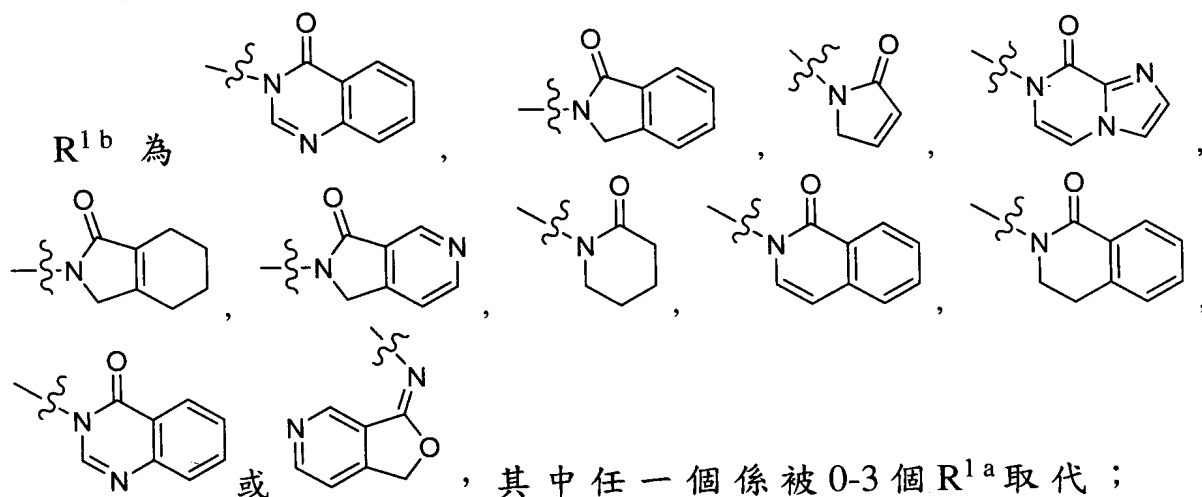
[e][1,3]𪗇啉-2-酮、四氫吡咯基或六氫吡啶基；或被0-3個-B取代而含有1-4個選自N、O及S之雜原子之5-10員雜芳基，其中雜芳基為吡啶基、喹啉基、異喹啉基、𪗇啉基、𪗇唑基、苯并咪唑基、呋喃基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、咪唑基、吡唑基或噻唑基。

於另一項具體實施例中，係提供式I化合物，其中B為 R^1 、鹵素、氰基、硝基、 $-O-R^1$ 、 $-C(=O)-R^1$ 、 $-C(=O)O-R^1$ 、 $-C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-S(=O)_2-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^1$ 、 $-N(S(=O)_2-R^1)_2$ 或 $-NR^{11}-R^1$ 。

於另一項具體實施例中，係提供式I化合物，其中B為 R^1 、鹵素、 $-C(=O)O-R^1$ 、 $-S(=O)_2-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^1$ 、 $-N(S(=O)_2-R^1)_2$ 或 $-NR^{11}-R^1$ ；

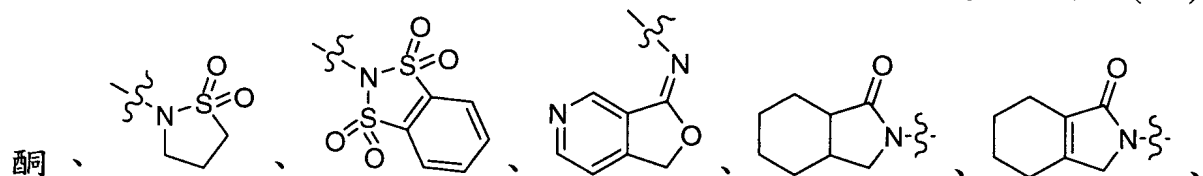
於另一項具體實施例中，係提供式(Ic)化合物，其中 B^1 為甲基或氟；

B^2 為 R^{1b} 、 $-NR^{11}C(=O)-R^{1c}$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^{1d}$ 或 $-NR^{11}-R^{1e}$ ；



於另一項具體實施例中，係提供式I化合物，其中 R^1 為氫、被0-3個 R^{1a} 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、被0-3個 R^{1a} 取代

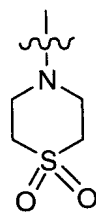
之 C_{6-10} 芳基，被 0-3 個 R^{1a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，其中雜環基為 4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑基、異吲哚啉基、咪唑并[1,2-a]吡啉-8(7H)-酮、1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮、1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶、吡啶、異喹啉-1(2H)-酮、異吲哚啉基、異吲哚啉-1,3-二酮、喹啉-4(3H)-



四氫吡咯基、六氫吡啶基、嗎福啉基或六氫吡啶基；被 0-3 個 R^{1a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基，其中雜芳基為吲唑基、咪唑基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、喹啉基、喹啉-4(3H)-酮吡啶基或噻唑基。

於另一項具體實施例中，係提供式 I 化合物，其中 R^1 為氫、三氟甲基、被 0-1 個 R^{1a} 取代之 C_{1-4} 烷基、被 0-3 個 R^{1a} 取代之苯基，被 0-3 個 R^{1a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基，其中雜芳基為吡啶基或噻唑基。

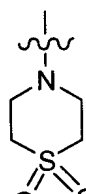
於另一項具體實施例中，係提供式 I 化合物，其中 R^2 為氫、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基、乙烯基、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{3-10} 環烷基、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{6-10} 芳基，被 0-3 個 R^{2a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，其中雜環基為四氫吡咯基、六氫吡啶基、嗎福啉基或六氫吡啶基、四氫呋喃基、四氫噻唑基(四氫噻唑-酮)、四氫咪唑基



(四氫咪唑-酮)、二氧伍園基或 ；被 0-3 個 R^{2a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基，其中雜芳基為嘧啶基、咪唑基、吡咭基、噻二唑基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基或噻唑基。

於另一項具體實施例中，係提供式 I 化合物，其中 R^2 為氫、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{2-6} 烷基，被 0-3 個 R^{2a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，其中雜環基為四唑基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡咭基或嗎福啉基。

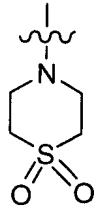
於另一項具體實施例中，係提供式 I 化合物，其中 R^2 為氫、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{2-6} 烯基、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{2-6} 炔基、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{3-10} 環烷基、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{6-10} 芳基，被 0-3 個 R^{2a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，其中雜環基係選自六氫吡咭基、四氫吡咯基、四氫呋喃基、嗎福啉基、二氧伍園基、六氫吡啶基、四氫嘧啶基(四氫嘧啶-酮)、四



氫咪唑基(四氫咪唑-酮)、，被 0-3 個 R^{2a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基，其中雜芳基係選自吡啶基、咪唑基、吡咭基、噻二唑基。

於另一項具體實施例中，係提供式 (I) 化合物，其中 R^2 為

氫、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{3-10} 環丙基，被 0-3 個 R^{2a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，其中雜環基係選自六氫吡啶基、四氫吡咯基、四氫呋喃基、嗎福啉基、二氧伍園基、六氫吡啶基、四氫喹唑基(四氫喹唑-酮)、四氫咪唑基(四氫咪唑-酮)、



，被 0-3 個 R^{2a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基，其中雜芳基係選自吡啶基、咪唑基、吡嗪基、嘧啶基、四唑基、噻二唑基。

於另一項具體實施例中， R^{2a} 為氫、 $-(CH_2)_r OR^b$ 、 $-(CH_2)_r OC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^b C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^b S(O)_p R^c$ 、被 0-2 個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基，或被 0-2 個 R^a 取代而包含碳原子與 1-4 個選自 N、O 及 $S(O)_p$ 之雜原子之 $-(CH_2)_r$ -5-7 員雜環，其中雜環係選自吡啶基、四氫吡咯基、四氫吡咯酮基、嗎福啉基、咪唑基、六氫吡啶基。

於另一項具體實施例中， D^1 與 D^2 之一為 D，而另一個為 H；其條件是 D 不為氫。

於另一項具體實施例中，D 為 $-R^2$ 、 $-(CH_2)_r -R^2$ 、 $-O-R^2$ 、 $-C(=O)-R^2$ 、 $-C(=O)O-R^2$ 、 $-C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-S(=O)_2-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)O-R^2$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^2$ 或 $-NR^{11}-R^2$ 。

於另一項具體實施例中，D 為 R^2 、 $-C(=O)-R^2$ 、 $-OR^2$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^2$ 、 $NR^{11}C(=O)R^2$ 、 $NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $NR^{11}S(=O)_2-R^2$

或 $-\text{NR}^{11}-\text{R}^2$ 。

於另一項具體實施例中， D^2 為 $-\text{R}^2$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^{11})_2)_r-\text{R}^2$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}-\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})-\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}-\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^{11}-\text{R}^2$ 或 $-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}^2$ 。

於另一項具體實施例中， D^2 為 $-\text{R}^2$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^{11})_2)_r-\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}-\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})-\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}-\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^{11}-\text{R}^2$ 或 $-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}^2$ 。

於另一項具體實施例中，係提供一種醫藥組合物，其包含一或多種式 I 化合物與藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

本發明亦針對醫藥組合物，其可用於治療與激酶調制（包括 Btk 及其他 Tec 族群激酶（譬如 Itk）調制（尤其是抑制））有關聯之疾病，其包含式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽與藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

本發明係進一步關於治療與激酶調制（包括 Btk 及其他 Tec 族群激酶（譬如 Itk）調制）有關聯之疾病之方法，其包括對需要此種治療之病患投予治療上有效量之根據式 (I) 之化合物。

本發明亦提供關於製造本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物之方法與中間物。

本發明亦提供一種治療增生疾病、過敏性疾病、自身免疫疾病及炎性疾病之方法，其包括對需要此種治療之宿主投予治療上有效量之至少一種本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

物。

本發明亦提供一種治療疾病之方法，其包括對需要此種治療之病患投予治療上有效量之式I化合物，其中疾病為系統性紅斑狼瘡(SLE)、風濕性關節炎、多發性硬化(MS)或移植排斥。

本發明亦提供一種治療與增生疾病、過敏性疾病、自身免疫疾病或炎性疾病有關聯症狀之方法，其包括對需要此種治療之病患投予治療上有效量之式I化合物。

本發明亦提供一種治療症狀之方法，其包括對需要此種治療之病患投予治療上有效量之式I化合物，其中症狀係選自急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、轉移性黑色素瘤、卡波西氏肉瘤、多發性骨髓瘤、固態腫瘤、眼部新血管形成及嬰兒血管瘤、B細胞淋巴瘤、系統性紅斑狼瘡(SLE)、風濕性關節炎、牛皮癬關節炎、多發性脈管炎、原發性血小板減少紫癜病(ITP)、重症肌無力、過敏性鼻炎、多發性硬化(MS)、移植排斥、第I型糖尿病、膜狀腎炎、炎性腸疾病、自身免疫溶血性貧血、自身免疫甲狀腺炎、冷型與溫型凝集素疾病、Evan氏徵候簇、溶血性尿毒症徵候簇/血栓形成性血小板減少紫癜病(HUS/TTP)、肉狀瘤病、Sjogren氏徵候簇、末梢神經病、尋常天疱瘡及氣喘。

本發明亦提供一種治療風濕性關節炎之方法，其包括對需要此種治療之病患投予治療上有效量之式I化合物。

本發明亦提供一種治療B-細胞所媒介疾病之方法，其包括對需要此種治療之病患投予治療上有效量之式I化合物。

本發明亦提供一種治療B-細胞所媒介疾病之方法，包括對需要此種治療之病患投予治療上有效量之式I化合物，其中B-細胞所媒介之疾病為藉由選自Btk、Bmx、Itk、Txk及Tec之激酶所調制之疾病。

本發明亦提供一種治療疾病之方法，其包括對需要此種治療之病患投予治療上有效量之式I化合物或其藥學上可接受之鹽，且併用其他治療劑。

本發明亦提供本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，供使用於治療上。

本發明亦提供本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療癌症、過敏性疾病、自身免疫疾病或炎性疾病。

本發明可在未偏離其精神或基本特質下，以其他特定形式具體表現。本發明係涵蓋本文中所指出之本發明較佳方面及/或具體實施例之所有組合。應明瞭的是，本發明之任何與所有具體實施例，均可搭配任何其他一或多個具體實施例加以採用，以描述其他更佳具體實施例。亦應明瞭的是，較佳具體實施例之各個別要件係為其自有獨立較佳具體實施例。再者，一項具體實施例之任何要件，係意欲併用來自任何具體實施之任何與所有其他要件，以描述另一項具體實施例。

發明詳述

下文係為本專利說明書與隨文所附請求項中所使用術語之定義。對本文中基團或術語所提供之最初定義，係適用於整個本專利說明書與請求項中之基團或術語，個別地或作為另一種基團之一部份，除非另有指出。

本發明化合物可具有一或多個不對稱中心。除非另有指出，否則本發明化合物之所有對掌性(對掌異構與非對映異構)及外消旋形式均被包含在本發明中。烯烴、C=N雙鍵等之許多幾何異構物，亦可存在於該化合物中，且所有此種安定異構物均意欲被涵蓋在本發明中。本發明化合物之順式與反式幾何異構物係經描述，且可以異構物之混合物或以經分離之異構形式單離。本發明化合物可以光學活性或外消旋形式單離。此項技藝中習知如何製備光學活性形式，譬如藉由外消旋形式之解析，或藉由從光學活性起始物質合成。結構之所有對掌性(對掌異構與非對映異構)及外消旋形式以及所有幾何異構形式均為所意欲的，除非明確指出特定立體化學或異構物形式。

當任何變數(例如 R^3)在化合物之任何組成或化學式中發生超過一次時，其在每一存在處之定義，係與其在每一個其他存在處之定義無關。因此，例如，若一種基團被說明為被0-2個 R^3 取代，則該基團可視情況被至高兩個 R^3 基團取代，且 R^3 在每一存在處係獨立選自 R^3 之定義。而且，取代基及/或變數之組合，只有在此種組合會造成安定化合物下才可允許。

當一個對取代基之鍵結被顯示為越過連接環中之兩個原

子之鍵結時，則此種取代基可被結合至環上之任何原子。當取代基經列示，而未顯示此種取代基被結合至所予化學式化合物之其餘部份所經由之原子時，則此種取代基可經由此種取代基中之任何原子結合。取代基及/或變數之組合，只有在此種組合會造成安定化合物下才可允許。

於其中有氮原子(例如胺類)在本發明化合物上之情況中，其可經由以氧化劑(例如 MCPBA 及/或氫過氧化物)處理，而被轉化成 N-氧化物，以獲得本發明之其他化合物。因此，全部所顯示及所請求之氮原子係被認為涵蓋所顯示之氮及其 N-氧化物(N→O)衍生物兩者。

根據此項技藝中所使用之慣用法



係被使用於本文結構式中以描繪鍵結，其係為部份基團或取代基對核心或主鏈結構之連接點。

不在兩個字母或符號間之破折號 "-" 係用以表示取代基之連接點。例如，-CONH₂ 係經過碳原子連接。

關於式 I 化合物之特定部份基團(例如視情況經取代之雜芳基)，"視情況經取代"一詞係指具有 0, 1, 2 或更多個取代基之部份基團。例如，"視情況經取代之烷基"係涵蓋如下文定義之"烷基"與"經取代之烷基"兩者。關於含有一或多個取代基之任何基團，熟諳此藝者應明瞭的是，此種基團並非意欲引進立體上不實用、合成上不可行及/或本性上不安定之任何取代或取代型式。

當於本文中使用时，"至少一種化學個體"一詞可與"化合

物"一詞交換。

於本文中使用的"烷基"或"伸烷基"術語係意欲包括分枝狀與直鏈飽和脂族烴基兩者，具有所指定之碳原子數。例如，" C_{1-10} 烷基"(或伸烷基)係意欲包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 及 C_{10} 烷基。此外，例如" C_1 - C_6 烷基"表示具有1至6個碳原子之烷基。烷基可為未經取代或經取代，以致其氫之一或多個係被另一種化學基團置換。烷基實例包括但不限於甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正-丙基與異丙基)、丁基(例如正-丁基、異丁基、第三-丁基)、戊基(例如正-戊基、異戊基、新戊基)等。

"烯基"或"伸烯基"係意欲包括直鏈或分枝狀組態之烴鏈，且具有一或多個碳-碳雙鍵，其可出現在沿著鏈之任何安定點上。例如，" C_{2-6} 烯基"(或伸烯基)係意欲包括 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 及 C_6 烯基。烯基之實例包括但不限於乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基、4-甲基-3-戊烯基等。

"炔基"或"伸炔基"係意欲包括直鏈或分枝狀組態之烴鏈，且具有一或多個碳-碳參鍵，其可出現在沿著鏈之任何安定點上。例如，" C_{2-6} 炔基"(或伸炔基)係意欲包括 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 及 C_6 炔基；譬如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。

熟諳此領域者將明瞭的是，當名稱" CO_2 "係被使用於本文中時，其係意欲指稱基團 $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—O—}$ 。

當"烷基"一詞係與另一種基團一起使用時，譬如在"芳烷基"中，此併用係更明確地界定經取代烷基所含有之至少一個取代基。例如，"芳烷基"係指如上文定義之經取代烷基，其中至少一個取代基為芳基，譬如苄基。因此，芳基(C₀₋₄)烷基一詞包括具有至少一個芳基取代基之經取代低碳烷基，且亦包括直接結合至另一種基團之芳基，意即芳基(C₀)烷基。"雜芳烷基"一詞係指如上文定義之經取代烷基，其中至少一個取代基為雜芳基。

當參考經取代之烯基、炔基、伸烷基、伸烯基或伸炔基時，此等基團係被一至三個如上文關於經取代烷基所定義之取代基取代。

"烷氧基"一詞係指被如本文定義之烷基或經取代烷基取代之氧原子。例如，"烷氧基"一詞包括基團-O-C₁₋₆烷基，譬如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正-丁氧基、第二-丁氧基、第三-丁氧基、戊氧基、2-戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、己氧基、2-己氧基、3-己氧基、3-甲基戊氧基等。"低碳烷氧基"係指具有一至四個碳之烷氧基。

應明瞭的是，對於所有基團之選擇，包括例如烷氧基、硫基烷基及胺基烷基，將由熟諳此領域者施行，以提供安定化合物。

於本文中使用的"經取代"一詞，係意謂在所指定原子或基團上之任一個或多個氫係被選自所指示之基團取代，其條件是不超過所指定原子之正常價鍵。當取代基為酮基(oxo)或酮基(keto)(意即=O)時，則在該原子上之2個氫係被置換。

酮基取代基並不存在於芳族部份基團上。除非另有指明，否則取代基係被命名至核心結構中。例如，應明瞭的是，當(環烷基)烷基係經列示為可能取代基時，此取代基對核心結構之連接點係在烷基部份中。於本文中使用的環雙鍵為在兩個相鄰環原子間形成之雙鍵(例如 $C=C$ 、 $C=N$ 或 $N=N$)。

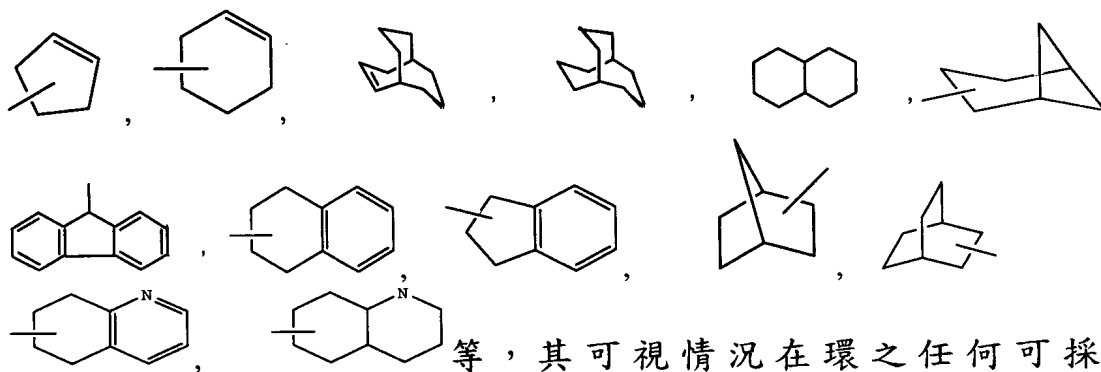
取代基及/或變數之組合，只有在此種組合會造成安定化合物或可用合成中間物下才可允許。安定化合物或安定結構係意謂一種化合物，其足夠強健而自反應混合物留存著，至有用純度，及接著調配成有效治療劑。現在所敘述之化合物較佳係未含有 N-鹵基、 $S(O)_2H$ 或 $S(O)H$ 基團。

"環烷基"一詞係指經環化之烷基，包括單-、雙-或多環狀環系統。 C_{3-7} 環烷基係意欲包括 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 及 C_7 環烷基。環烷基實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、正苈基等。於本文中使用的"碳環"或"碳環族殘基"係意指任何安定 3, 4, 5, 6 或 7-員單環狀或雙環狀，或 7, 8, 9, 10, 11, 12 或 13-員雙環狀或三環狀環，其中任一種可為飽和、部份不飽和、不飽和或芳族。此種碳環之實例包括但不限於環丙基、環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、環己基、環庚烯基、環庚基、環庚烯基、金剛烷基、環辛基、環辛烯基、環辛二烯基、[3.3.0]雙環辛烷、[4.3.0]雙環壬烷、[4.4.0]雙環癸烷、[2.2.2]雙環辛烷、蒾基、苯基、萘基、氫茛基、金剛烷基、蒽基及四氫萘基(四氫萘)。如上文所示，橋接環亦被包含在碳環之定義中(例如 [2.2.2]雙環辛烷)。較佳碳環，除非另有指明，否則係為環丙基、環丁基、環戊基、

環己基及苯基。當使用"碳環"一詞時，其係意欲包括"芳基"。經橋接環係發生於一或多個碳原子連結兩個非相鄰碳原子時。較佳橋基為一或兩個碳原子。應注意的是，橋基總是使單環狀環轉化成雙環狀環。當環係經橋接時，關於該環所列舉之取代基亦可存在於橋基上。

"芳基"一詞係指單環狀或雙環狀芳族烴基，具有6至12個碳原子在環部份中，譬如苯基與萘基，其每一個可經取代。

因此，在式(I)化合物中，"環烷基"一詞包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、雙環辛基等，以及下列環系統



等，其可視情況在環之任何可採用原子上被取代。較佳環烷基包括環丙基、環戊基、環己基及

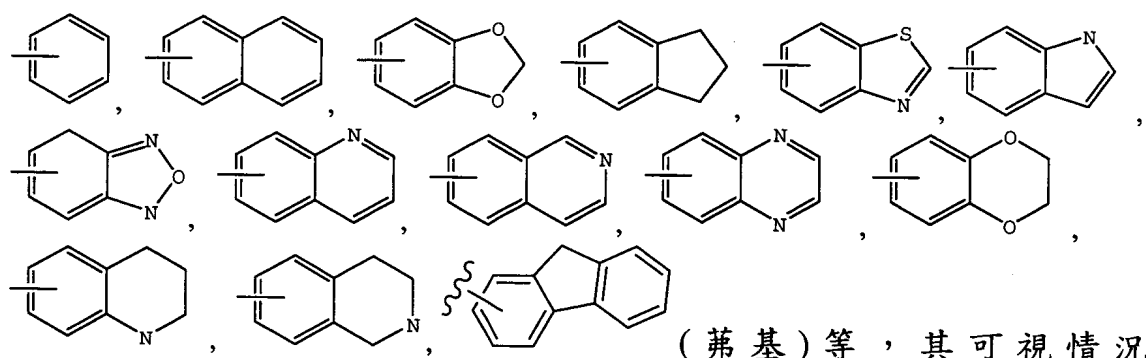


"鹵基"或"鹵素"術語係指氯基、溴基、氟基及碘基。

"鹵烷基"一詞係意謂經取代之烷基，具有一或多個鹵基取代基。例如，"鹵烷基"包括單、雙及三氟甲基。

"鹵烷氧基"一詞係意謂具有一或多個鹵基取代基之烷氧基。例如，"鹵烷氧基"包括 OCF_3 。

因此，芳基之實例包括：



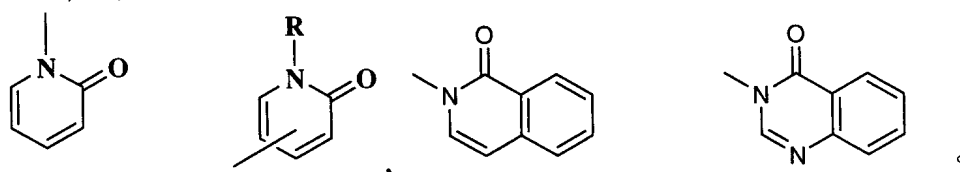
任何可採用之碳或氮原子上被取代。較佳芳基為視情況經取代之苯基。

"雜環烷基"、"雜環"、"雜環族"或"雜環基"術語可交換地使用，且係指經取代與未經取代之非芳族3-至7-員單環狀基團、7-至11-員雙環狀基團及10-至15-員三環狀基團，其中至少一個環具有至少一個雜原子(O、S或N)，該含有雜原子之環較佳係具有1,2或3個選自O、S及N之雜原子。含有雜原子之此種基團之各環可含有一或兩個氧或硫原子及/或一至四個氮原子，其條件是於各環中之雜原子之總數為四個或較少，及進一步條件是該環含有至少一個碳原子。氮與硫原子可視情況被氧化，且氮原子可視情況被四級化。

完成雙環狀與三環狀基團之稠合環可僅含有碳原子，且可為飽和、部份飽和或不飽和。雜環基可被連接在任何可採用之氮或碳原子上。"雜環"一詞包括"雜芳基"。當價鍵允許時，若該其他環為環烷基或雜環基，則其係另外視情況被=O(酮基)取代。

舉例之單環狀雜環基包括一氮四環基、四氮吡咯基、環氧丙烷基、二氮咪唑基、四氮嘓唑基、異二氮嘓唑基、噻唑啉基、異噻唑啉基、四氮呋喃基、六氮吡啶基、六氮吡

吡基、2-酮基六氫吡吡基、2-酮基六氫吡啶基、2-酮基四氫吡咯基、2-氧一氮七元烯基、一氮七元烯基、1-吡啶酮基、4-六氫吡啶酮基、四氫吡喃基、嗎福啉基、硫基嗎福啉基、硫基嗎福啉基亞砷、硫基嗎福啉基砷、1,3-二氧五元及四氫-1,1-二酮基噻吩基等。舉例之雙環狀雜環基包括吡啶基。其他單環狀雜環基包括



"雜芳基"一詞係指經取代與未經取代之芳族5-或6-員單環狀基團、9-或10-員雙環狀基團及11-至14-員三環狀基團，其具有至少一個雜原子(O、S或N)在至少一個環中，該含雜原子之環較佳係具有1,2或3個選自O、S及N之雜原子。含有雜原子之雜芳基之各環可含有一或兩個氧或硫原子及/或一至四個氮原子，其條件是於各環中之雜原子之總數為四個或較少，且各環具有至少一個碳原子。完成雙環狀與三環狀基團之稠合環可僅含有碳原子，且可為飽和、部份飽和或不飽和。氮與硫原子可視情況被氧化，且氮原子可視情況被四級化。為雙環狀或三環狀之雜芳基必須包含至少一個全芳族環，但其他一或多個稠合環可為芳族或非芳族。雜芳基可被連接在任何環之任何可採用之氮或碳原子上。當價鍵允許時，若該其他環為環烷基或雜環基，則其係另外視情況被=O(酮基)取代。

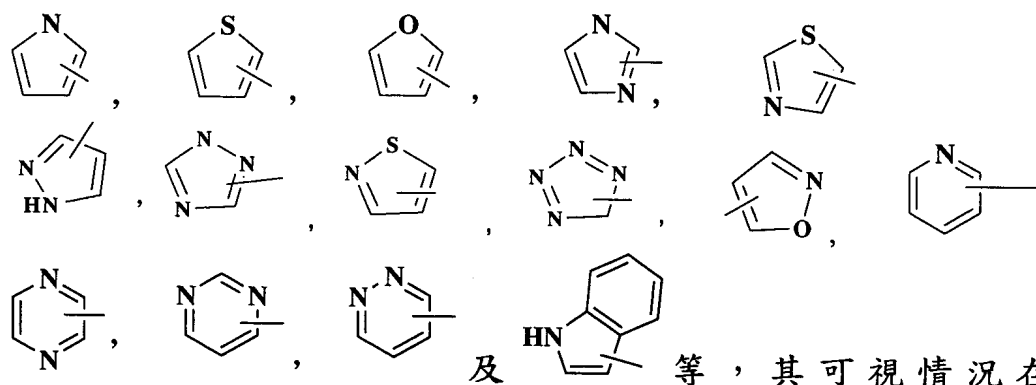
舉例之單環狀雜芳基包括吡咯基、吡唑基、二氫吡唑基、咪唑基、嘧啶基、異嘧啶基、噻唑基、噻二唑基、異噻唑

基、呋喃基、噻吩基、𫏓二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、三嗪基等。

舉例之雙環狀雜芳基包括吲哚基、苯并噻唑基、苯并二氧伍園烯基、苯并𫏓唑基、苯并噻吩基、喹啉基、四氫異喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、吲哚基、苯并呋喃基、色酮基、香豆基、苯并呋喃基、喹啉基、喹啉基、吲哚基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、二氫異吲哚基、四氫喹啉基等。

舉例之三環狀雜芳基包括卟啉基、苯并吲哚基、啡啉基、𫏓啶基、啡啶基、吡嗪基等。

在式(I)化合物中，較佳雜芳基包括



採用之碳或氮原子上被取代。

除非另有指出，否則當指稱經明確地指名之芳基(例如苯基)、環烷基(例如環己基)、雜環基(例如四氫吡咯基、六氫吡啶基及嗎福啉基)或雜芳基(例如四唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、噻唑基及呋喃基)時，該指稱係意欲包括具有0至3個，較佳為0-2個取代基之環，取代基選自上文關於芳基、環烷基、雜環基及/或雜芳基所列舉者，按適當方式。

"碳環基"或"碳環族"術語係指飽和或不飽和單環狀或

雙環狀環，其中所有環之全部原子均為碳。因此，此術語包括環烷基與芳基環。單環狀碳環具有3至6個環原子，又更典型上為5或6個環原子。雙環狀碳環具有7至12個環原子，例如經排列為雙環并[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系統，或9或10個環原子，經排列為雙環并[5,6]或[6,6]系統。單-與雙環狀碳環之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、1-環戊-1-烯基、1-環戊-2-烯基、1-環戊-3-烯基、環己基、1-環己-1-烯基、1-環己-2-烯基、1-環己-3-烯基、苯基及萘基。碳環可經取代，於此種情況中，取代基係選自上文關於環烷基與芳基所列舉者。

"雜原子"一詞係包括氧、硫及氮。

當"不飽和"一詞係被使用於本文中以指稱環或基團時，該環或基團可為完全不飽和或部份不飽和。

在整個本專利說明書中，基團及其取代基可由熟諳此領域者加以選擇，以提供安定部份基團與化合物，及可作為藥學上可接受化合物使用之化合物，及/或可用於製造藥學上可接受化合物之中間化合物。

式(I)化合物可以自由態形式(未使用離子化作用)存在，或可形成鹽，其亦在本發明之範圍內。除非另有指出，否則應明瞭對本發明化合物之指稱係包括對其自由態形式及鹽之指稱。"鹽"一詞表示與無機及/或有機酸與鹼所形成之酸性及/或鹼性鹽。此外，"鹽"一詞可包括兩性離子(內鹽)，例如當式(I)化合物含有鹼性部份基團(譬如胺或吡啶或咪唑環)與酸性部份基團(譬如羧酸)兩者時。藥學上可接受

(意即無毒性、生理學上可接受)之鹽係為較佳，例如可接受之金屬與胺鹽，其中陽離子不會顯著地助長鹽之毒性或生物學活性。但是，其他鹽可使用，例如在單離或純化步驟中，其可於製備期間被採用，且因此係意欲被涵蓋在本發明之範圍內。式(I)化合物之鹽可以形成，例如經由使式(I)化合物與一數量之酸或鹼，譬如等量，在媒質中，譬如鹽會沉澱於其中者，或在水性媒質中，接著為冷凍乾燥。

舉例之酸加成鹽包括醋酸鹽(譬如與醋酸，或三鹵基醋酸，例如三氟醋酸所形成者)、己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、酸性硫酸鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽(與鹽酸形成)、氫溴酸鹽(與溴化氫形成)、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽(與順丁烯二酸形成)、甲烷磺酸鹽(與甲烷磺酸形成)、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、果膠酯酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、三甲基醋酸鹽、丙酸鹽、柳酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽(譬如與硫酸所形成者)、磺酸鹽(譬如本文中所提及者)、酒石酸鹽、硫氰酸鹽，甲苯磺酸鹽，譬如甲苯磺酸鹽，十一烷酸鹽等。

舉例之鹼性鹽包括銨鹽，鹼金屬鹽，譬如鈉、鋰及鉀鹽；鹼土金屬鹽，譬如鈣與鎂鹽；鋇、鋅及鋁鹽；與有機鹼(例如有機胺類)之鹽，該有機鹼譬如三烷基胺類，譬如三乙

胺、普魯卡因、二苄胺、N-苄基- β -苯乙胺、1-麻黃胺、N,N'-二苄基乙二胺、脫氫松香胺、N-乙基六氫吡啶、苄胺、二環己基胺或類似之藥學上可接受胺類，及與胺基酸之鹽，該胺基酸譬如精胺酸、離胺酸等。鹼性含氮基團可以作用劑四級化，該作用劑譬如低碳烷基鹵化物(例如甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物)、二烷基硫酸鹽(例如二甲基、二乙基、二丁基及二戊基硫酸鹽)、長鏈鹵化物(例如癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(例如苄基與苯乙基溴化物)及其他。較佳鹽包括單鹽酸鹽、氫硫酸鹽、甲烷磺酸鹽、磷酸鹽或硝酸鹽。

"藥學上可接受"之措辭係被採用於本文中，以指稱此等化合物、物質、組合物及/或劑型，其係在安全可靠醫學判斷之範圍內，適用於與人類及動物之組織接觸而不會有過度毒性、刺激性、過敏性回應或其他問題或併發症，伴隨著合理利益/風險比。

於本文中使用之"藥學上可接受之鹽"係指所揭示化合物之衍生物，其中母體化合物係經由製造其酸或鹼鹽而被改質。藥學上可接受鹽之實例，包括但不限於鹼性基團(譬如胺類)之磺酸或有機酸鹽；與酸性基團(譬如羧酸類)之鹼或有機鹽。藥學上可接受之鹽，包括例如自無毒性無機或有機酸類所形成之母體化合物之習用無毒性鹽或四級銨鹽。例如，此種習用無毒性鹽係包括衍生自無機酸者，該無機酸譬如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺基磺酸、磷酸及硝酸；及

製自有機酸類之鹽，該有機酸譬如醋酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、雙羥萘酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、苯基醋酸、麩胺酸、苯甲酸、柳酸、磺胺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、反丁烯二酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、草酸及羥乙磺酸等。

本發明之藥學上可接受鹽可自含有鹼性或酸性部份基團之母體化合物，藉習用化學方法合成而得。一般而言，此種鹽可經由使此等化合物之自由態酸或鹼形式與化學計量之適當鹼或酸，在水中或在有機溶劑中，或在此兩者之混合物中反應而製成；一般而言，非水性媒質，例如醚、醋酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈係為較佳。適當鹽之清單可參閱 *Remington 氏醫藥科學*，第 18 版，Mack 出版公司，Easton, PA, 1990，其揭示內容係據此併入供參考。

本發明化合物之所有立體異構物均意欲涵蓋在內，呈互混物或呈純或實質純式。立體異構物可包括經過具有一或多個對掌性原子而為光學異構物之化合物，以及因環繞一或多個鍵結之限制旋轉而為光學異構物之化合物（非向性異構物）。根據本發明化合物之定義係包含所有可能之立體異構物及其混合物。其係極特別地包含外消旋形式與具有所指定活性之經單離光學異構物。外消旋形式可藉由物理方法解析，例如非對映異構衍生物之分級結晶、分離或結晶化作用，或藉對掌性管柱層析之分離。個別光學異構物可自習用方法得自外消旋物，例如以光學活性酸之鹽形

成，接著為結晶化作用。

本發明係意欲包括出現在本發明化合物中之原子之所有同位素。同位素包括具有相同原子序，但不同質量數之原子。作為一般實例而非限制，氫之同位素包括氕與氘。碳之同位素包括 ^{13}C 與 ^{14}C 。以同位素方式標識之本發明化合物可一般性地藉熟諳此藝者已知之習用技術，或藉由類似本文中所述之方法製成，使用適當以同位素方式標識之試劑替代在其他情況下所採用之未經標識試劑。

本發明化合物之前體藥物與溶劑合物亦意欲涵蓋在內。"前體藥物"一詞表示一種化合物，其在投予病患時係藉由代謝或化學過程進行化學轉化，而產生式(I)化合物及/或其鹽及/或溶劑合物。於活體內被轉化以提供生物活性劑(意即關於式(I)之化合物)之任何化合物，係為在本發明範圍與精神內之前體藥物。例如，含有羧基之化合物可形成生理學上可水解之酯類，其係充作前體藥物，經由在身體中水解，而產生式(I)化合物本身。此種前體藥物較佳係以經口方式投予，因為水解作用在許多情況中主要係在消化酵素之影響下發生。非經腸投藥可在該酯本身為活性之情況下，或在水解係發生於血液中之情況下使用。式(I)化合物之生理學上可水解酯類之實例，包括 C_{1-6} 烷基苄基、4-甲氧基苄基、氫茛基、鄰苯二甲醯基、甲氧基甲基， C_{1-6} 烷醯氧基- C_{1-6} 烷基，例如乙醯氧基甲基、三甲基乙醯基氧基甲基或丙醯氧基甲基， C_{1-6} 烷氧羰基氧基- C_{1-6} 烷基，例如甲氧羰基-氧基甲基或乙氧羰基氧基甲基、甘胺醯基氧基甲基、苯基甘

胺鹽基氧基甲基、(5-甲基-2-酮基-1,3-二氧五環烯-4-基)-甲基，及其他習知生理學上可水解之酯類，用於例如青黴素與頭孢菌素技藝中。此種酯類可藉此項技藝中已知之習用技術製成。

各種形式之前體藥物係為此項技藝中所習知。關於此種前體藥物衍生物之實例，可參閱：

a) 前體藥物之設計，由 H. Bundgaard 編著 (Elsevier, 1985)，*酶學方法*，第 112 卷，第 309-396 頁，由 K. Widder 等人編著 (大學出版社, 1985)；

b) 藥物設計與發展之教科書，由 Krosgaard-Larsen 與 H. Bundgaard 編著，第 5 章，"前體藥物之設計與應用"，H. Bundgaard, 第 113-191 頁 (1991)；及

c) H. Bundgaard, *已發展之藥物傳輸回顧*，第 8 卷，第 1-38 頁 (1992)，其每一件均併於本文供參考。

式(I)化合物及其鹽可以其互變異構形式存在，其中氫原子係被轉換至分子之其他部份，而在分子之原子間之化學鍵係因此被重排。應明瞭的是，所有互變異構形式，就其可能存在而論，係被包含在本發明中。此外，本發明化合物可具有反式與順式異構物。

應進一步明瞭的是，式(I)化合物之溶劑合物(例如水合物)亦在本發明之範圍內。溶劑化合作用之方法係為此項技藝中一般已知。

利用性

本發明化合物會調制激酶活性，包括 Btk 之調制。可藉由

本發明化合物調制之其他類型之激酶活性包括但不限於 Tec 激酶族群，譬如 Bmx、Btk、Itk、Txk 及 Tec，以及其突變體。

因此，式 (I) 化合物在治療與激酶活性之調制，及特別是 Btk 活性之抑制或 Btk 及其他 Tec 族群激酶（譬如 Itk）之抑制有關聯之症狀上係具有利用性。此種症狀包括 B-細胞所媒介之疾病，其中細胞活素含量係由於胞內發出訊息之結果而被調制。再者，式 (I) 化合物對於 Btk 活性及其他 Tec 族群激酶（譬如 Itk）具有有利選擇性，勝過 Mk2 活性，較佳為至少 20 倍至超過 1,000 倍更具選擇性。

於本文中使用的 "進行治療" 或 "治療作業" 術語係涵蓋在哺乳動物中，特別是在人類中之疾病狀態之治療，且包括：(a) 預防或延遲疾病狀態發生於哺乳動物中，特別是當此種哺乳動物易罹患該疾病狀態，但尚未被診斷為具有該疾病時，(b) 抑制該疾病狀態，意即遏制其發展；及 / 或 (c) 達成病徵或疾病狀態之完全或部份降低，及 / 或減輕、改善、減少或治療該疾病或病症及 / 或其病徵。

鑒於式 (I) 化合物作為 Btk 或 Btk 與其他 Tec 族群激酶（譬如 Itk）之選擇性抑制劑之活性，故其可用於治療細胞活素有有關聯之症狀，包括但不限於炎症疾病，譬如克隆氏病與潰瘍性結腸炎、氣喘、移植物對宿主疾病、慢性阻塞肺病；自身免疫疾病，譬如格雷武司氏病、風濕性關節炎、系統性狼瘡紅斑病、牛皮癬；破壞性骨質病症，譬如骨質耗損疾病、骨關節炎、骨質疏鬆症、多發性骨髓瘤相關之骨質病

症；增生病症，譬如急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病；血管生成病症，譬如血管生成病症，包括固態腫瘤、眼部新血管形成及嬰兒血管瘤；傳染性疾病，譬如敗血病、敗血性休克及志賀桿菌病；神經變性疾病，譬如阿耳滋海默氏病、巴金生氏病、大腦絕血或因外傷性損傷所造成之神經變性疾病，腫瘤學與病毒疾病，譬如個別為轉移性黑色素瘤、卡波西氏肉瘤、多發性骨髓瘤與HIV感染及CMV視網膜炎、AIDS。

更特定言之，可以本發明化合物治療之特定症狀或疾病，係包括而不限於胰腺炎(急性或慢性)、氣喘、過敏反應、成人呼吸困難徵候簇、慢性阻塞肺病、絲球體性腎炎、風濕性關節炎、系統性狼瘡紅斑病、硬皮病、慢性甲狀腺炎、格雷武司氏病、自身免疫胃炎、糖尿病、自身免疫溶血性貧血、自身免疫嗜中性白血球減少症、血小板減少症、異位性皮炎、慢性活性肝炎、重症肌無力、多發性硬化、炎症腸疾病、潰瘍性結腸炎、克隆氏病、牛皮癬、移植物對宿主疾病、因內毒素所引致之炎症反應、結核病、動脈粥瘤硬化、肌肉退化、惡病質、牛皮癬關節炎、賴透氏徵候簇、痛風、外傷性關節炎、風疹關節炎、急性滑膜炎、胰 β 細胞疾病；特徵為大量嗜中性白血球浸潤之疾病；風濕性脊椎炎、痛風性關節炎及其他關節炎症狀、腦型瘧、慢性肺炎疾病、矽土沉著病、肺肉瘤病、骨質耗損疾病、同種移植排斥、由於感染所致之發熱與肌痛、感染所續發之惡病質、meloid形成、傷疤組織形成、潰瘍性結腸炎、熱病、

流行性感冒、骨質疏鬆症、骨關節炎、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、轉移性黑色素瘤、卡波西氏肉瘤、多發性骨髓瘤、敗血病、敗血性休克及志賀桿菌病；阿耳滋海默氏病、巴金森氏病、大腦絕血或因外傷性損傷所造成之神經變性疾病；血管生成病症，包括固態腫瘤、眼部新血管形成及嬰兒血管瘤；病毒疾病，包括急性肝炎感染(包括A型肝炎、B型肝炎及C型肝炎)、HIV感染及CMV視網膜炎、AIDS、ARC或惡性病以及疱疹；中風、心肌絕血、在中風心臟病發作中之絕血、器官缺氧、血管增生、心臟與腎再灌注傷害、血栓形成、心臟肥大、凝血酶所引致之血小板聚集、內毒血症及/或毒性休克徵候簇、與前列腺素內向過氧化酶合成酶-2有關聯之症狀及尋常天疱瘡。較佳治療方法為其中症狀係選自克隆氏病與潰瘍性結腸炎、同種移植排斥、風濕性關節炎、牛皮癬、關節黏連脊椎炎、牛皮癬關節炎及尋常天疱瘡者。或者，較佳治療方法為其中症狀係選自絕血再灌注損傷，包括由於中風而發生之大腦絕血再灌注損傷與由於心肌梗塞而發生之心臟絕血再灌注損傷者。另一種較佳治療方法係為其中症狀為多發性骨髓瘤者。

此外，本發明之激酶抑制劑會抑制可引致預發炎蛋白質之表現，譬如前列腺素內向過氧化物合成酶-2 (PGHS-2)，亦被稱為環氧化酶-2 (COX-2)。因此，其他Btk有關聯之症狀包括水腫、痛覺缺失、發熱，及疼痛，譬如神經肌肉疼痛、頭痛、因癌症所造成之疼痛、牙痛及關節炎疼痛。本發明

化合物亦可用以治療獸醫病毒感染，譬如慢病毒感染，包括但不限於馬傳染性貧血病毒；或反轉錄酶病毒感染，包括貓免疫不全病毒、牛免疫不全病毒及犬免疫不全病毒。

當 "Btk 有關聯之症狀" 或 "Btk 有關聯之疾病或病症" 係被使用於本文中時，各係意欲涵蓋所有上文確認之症狀，猶如詳細地重複一般，以及受 Btk 激酶活性所影響之任何其他症狀。

因此，本發明係提供治療此種症狀之方法，其包括對有需要之病患投予治療上有效量之至少一種式 (I) 化合物或其鹽。"治療上有效量" 係意欲包括當單獨或合併投藥，以抑制 Btk 及其他 Tec 族群激酶及 / 或治療疾病時，係為有效之本發明化合物量。

治療 Btk 激酶有關聯症狀之方法可包括單獨投予式 (I) 化合物，或與彼此及 / 或其他可用於治療此種症狀之適當治療劑合併。因此，"治療上有效量" 亦意欲包括會有效抑制 Btk 及 / 或治療與 Btk 有關聯疾病之所請求化合物之組合量。

此種其他治療劑之舉例包括皮質類固醇、羅利普蘭 (rolipram)、鈣磷素 (calphostin)、細胞活素-抑制消炎藥物 (CSAID)、間白血球活素-10、類皮質糖、柳酸鹽、一氧化氮及其他免疫壓抑劑；核移位作用抑制劑，譬如去氧史伯加林 (deoxyspergualin) (DSG)；非類固醇消炎藥物 (NSAID)，譬如異丁苯丙酸 (ibuprofen)、塞拉庫西比 (celecoxib) 及羅費庫西比 (rofecoxib)；類固醇，譬如潑尼松或地塞米松；抗病毒劑，譬如阿巴卡伐 (abacavir)；抗增生劑，譬如胺甲喋呤、列弗諾醯

胺 (leflunomide)、FK506 (塔可利馬斯 (tacrolimus), Prograf); 細胞毒性藥物, 譬如氮硫普林 (azathioprine) 與環磷醯胺; TNF- α 抑制劑, 譬如天尼達普 (tenidap)、抗-TNF 抗體或可溶性 TNF 受體及雷帕黴素 (喜洛利莫斯 (sirolimus) 或瑞巴目臬 (Rapamune)) 或其衍生物。

上述其他治療劑, 當與本發明化合物合併採用時, 可以例如醫師桌上參考資料 (PDR) 所指示之量使用, 或如一般熟諳此藝者以其他方式所測得者。在本發明之方法中, 此種其他治療劑可在本發明化合物投藥之前、同時或之後投予。本發明亦提供能夠治療 Btk 激酶有關聯之症狀, 包括 IL-1、IL-6、IL-8、IFN γ 及 TNF- α 所媒介症狀之醫藥組合物, 如上文所述。

本發明組合物可含有如上文所述之其他治療劑, 且可根據譬如醫藥配方技藝中所習知之技術, 例如藉由採用習用固體或液體媒劑或稀釋劑, 以及對於所要之投藥模式適當類型之醫藥添加劑 (例如賦形劑、黏合劑、防腐劑、安定劑、矯味劑等) 調配而成。

因此, 本發明係進一步包括組合物, 其包含一或多種式 (I) 化合物與藥學上可接受之載劑。

"藥學上可接受之載劑" 係指此項技藝中一般所接受之媒質, 用於傳輸生物活性劑至動物, 特別是哺乳動物。藥學上可接受之載劑係根據良好地在一般熟諳此項技藝者之範圍內之許多因素進行調配。其包括而不限於被調配活性劑之類型與性質; 含該藥劑之組合物所欲投予之病患; 組合

物之所意欲投藥途徑；及被作為標的之治療適應徵。藥學上可接受之載劑包括水性與非水性液體媒質兩者，以及多種固體與半固體劑型。除了活性劑以外，此種載劑可包含多種不同成份與添加劑，此種其他成份係被加入配方中，因多種理由，例如活性劑之安定化作用、黏合劑等，其為一般熟諳此項技藝者所習知。適當藥學上可接受載劑之描述，與涉及其選擇之因素，可參閱多種易於取得之來源，例如 *Remington 氏醫藥科學*，第 17 版，1985，其係以全文併於本文供參考。

式 (I) 化合物可藉適合欲被治療症狀之任何方式投予，其可依對於位置專一性治療之需求或欲被傳輸藥物之量而定。局部投藥對於皮膚相關之疾病通常為較佳，而系統治療對於癌性或癌前症狀為較佳，惟其他傳輸模式係意欲被涵蓋在內。例如，化合物可以經口方式，譬如以片劑、膠囊、顆粒、粉末或液體配方（包括糖漿）形式；局部方式，譬如以溶液、懸浮液、凝膠或軟膏形式；舌下方式；面頰方式；非經腸方式，譬如藉由皮下、靜脈內、肌內或胸骨內注射或灌注技術（例如作成無菌可注射含水或非含水溶液或懸浮液）；經鼻方式，譬如藉由吸入噴霧；局部方式，譬如以乳膏或軟膏形式；直腸方式，譬如以栓劑形式；或微脂粒方式傳輸。可投予含有無毒性、藥學上可接受之媒劑或稀釋劑之劑量單位配方。該化合物可以適合立即釋出或長期釋出之形式投予。立即釋出或長期釋出可以適當醫藥組合物達成，或特別是在長期釋出之情況中，使用譬如

皮下植入物或滲透泵之裝置。

供局部投藥用之舉例組合物包括局部載劑，譬如 PLASTIBASE®(以聚乙烯凝膠化之礦油)。

供口服投藥用之舉例組合物包括懸浮液，其可含有例如賦予膨鬆度之微晶性纖維素、作為懸浮劑之海藻酸或海藻酸鈉、作為黏度增強劑之甲基纖維素及增甜劑或矯味劑，譬如此項技藝中已知者；與立即釋出片劑，其可含有例如微晶性纖維素、磷酸二鈣、澱粉、硬脂酸鎂及/或乳糖及/或其他賦形劑、黏合劑、增量劑、崩解劑、稀釋劑及潤滑劑，譬如此項技藝中已知者。本發明化合物亦可以經口方式，藉由舌下及/或面頰投藥傳輸，例如使用經模製、壓縮或凍乾之片劑。舉例之組合物可包含快速溶解稀釋劑，譬如甘露醇、乳糖、蔗糖及/或環糊精。亦被加入此種配方中者可為高分子量賦形劑，譬如纖維素(AVICEL®)或聚乙二醇(PEG)；幫助黏膜黏著性之賦形劑，譬如羥丙基纖維素(HPC)、羥丙甲基纖維素(HPMC)、羧甲基纖維素鈉(SCMC)及/或順丁烯二酐共聚物(例如 GANTREZ®)；及控制釋出之作用劑，譬如聚丙烯酸共聚物(例如 CARBOPOL 934®)。為易於製造與使用，亦可添加潤滑劑、助流劑、矯味劑、著色劑及安定劑。

供鼻氣溶膠或吸入投藥用之舉例組合物包括溶液，其可含有例如苧醇或其他適當防腐劑、增強吸收及/或生物利用率之吸收促進劑及/或其他促溶或分散劑，譬如此項技藝中已知者。

供非經腸投藥用之舉例組合物包括可注射溶液或懸浮

液，其可含有例如適當無毒性、非經腸上可接受之稀釋劑或溶劑，譬如甘露醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液、等滲氯化鈉溶液或其他適當分散或潤濕與懸浮劑，包括合成單或二酸甘油酯與脂肪酸類，包括油酸。

供直腸投藥用之舉例組合物包括栓劑，其可含有例如適當無刺激性賦形劑，譬如可可豆脂、合成甘油酯類或聚乙二醇，其在一般溫度下為固體，但會在直腸腔中液化及/或溶解，以釋出藥物。

本發明化合物之治療上有效量可由一般熟諳此藝者決定，且包括關於哺乳動物之舉例劑量為每天約0.05至1000毫克/公斤；1-1000毫克/公斤；1-50毫克/公斤；5-250毫克/公斤；250-1000毫克/公斤體重之活性化合物，其可以單一劑量，或以個別分離劑量形式，譬如每天1至4次投予。應明瞭的是，對任何特定病患之特定劑量程度與服藥頻率可以改變，且係依多種因素而定，包括所採用特定化合物之活性、該化合物之代謝安定性與作用長度，病患之物種、年齡、體重、一般健康狀態、性別及飲食，投藥模式與時間、排泄速率、藥物組合及特定症狀之嚴重性。關於治療之較佳病患包括動物，最佳為哺乳動物物種，譬如人類，與家中動物，譬如狗、貓、馬等。因此，當"病患"一詞係被使用於本文中時，此術語係意欲包括所有病患，最佳為哺乳動物物種，其係受Btk酵素含量之媒介所影響。

如下文"實例"段落中所指定之式(I)實例已在一或多種下文所述之檢測中被測試，且具有作為Btk酵素抑制劑之活

性。

生物學檢測

人類重組 Btk 酵素檢測

於 V 型底 384-井板中，添加待測化合物、人類重組 Btk (1 nM, Invitrogen 公司)、螢光素化肽 (1.5 μM)、ATP (20 μM) 及檢測緩衝液 (20 mM HEPES pH 7.4, 10 mM MgCl_2 , 0.015% Brij35 及 4 mM DTT, 在 1.6% DMSO 中)，具有最後體積為 30 微升。於室溫下培養 60 分鐘之後，藉由添加 45 微升 35 mM EDTA 至各試樣中使反應終止。反應混合物係在 Caliper LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) 上，藉由螢光受質與經磷醯基化產物之電泳分離而進行分析。抑制數據係藉由與用於 100% 抑制之無酵素對照組反應及用於 0% 抑制之無抑制劑對照組比較計算而得。產生劑量回應曲線，以測定抑制激酶活性之 50% 所需要之濃度 (IC_{50})。使化合物在 10 mM 下，溶於二甲亞砜 (DMSO) 中，並於十一種濃度下評估。

下文所述之實例在上述 BTK 檢測中具有 $\text{IC}_{50} \leq 10 \mu\text{M}$ 。

使用此項檢測，測得下列化合物之 IC_{50} 值。參閱表 1。

表 1

實例	關於 Btk 抑制之 IC_{50} , μM
1-3	0.49
2-2	1.3
2-12	0.016
2-13	0.015
2-16	0.016
2-18	0.016
2-24	0.80
2-25	3.1

2-35	0.016
2-43	0.52
3-9	0.017
3-18	2.7
3-19	1.8
3-39	0.016
3-45	0.016
3-48	0.39
3-49	0.69
3-69	0.015
3-75	0.92
3-83	0.94
3-101	0.018
3-114	0.54
3-116	1.6
3-122	0.018
3-124	1.8
3-130	0.002
4-3	0.39
5-2	0.016
5-7	0.018
5-9	0.0019
5-16	0.018
5-19	0.017
5-42	0.015
5-44	0.016
5-58	0.0022
5-62	0.017
5-69	0.002
5-73	0.018
5-86	0.91
8-3	0.016
10-2	4.5
10-3	4.9
10-4	0.017

11-1	0.015
12-1	0.018
17-1	1.1
19-1	0.017
20-1	0.51
24-1	0.017
24-17	0.015
24-33	0.47
24-34	0.41
31-2	0.70
31-3	1.5
33-1	0.0019
34-2	0.0020
38-2	0.0021
38-3	0.0014
39-4	0.0017
41-1	0.016
47-2	4.2
48-2	1.7
50-3	1.3
51-1	0.40
51-4	1.6
52-1	0.52
52-2	0.52
54-7	0.83
57-3	0.0021
57-13	0.015
57-16	0.0021
57-18	0.0022
57-20	0.015
57-37	0.0018
60-1	0.018
61-2	0.0022
66-2	0.016
66-16	0.0020

66-34	0.016
66-37	0.015
67-1	0.0022
70-2	0.0022
70-3	0.0023
70-5	0.0016
70-6	0.00080
70-9	0.0015
70-10	0.0010
70-11	0.0014
70-12	0.0013
70-13	0.00070
70-14	0.00090
73-1	0.54
75-3	0.0011
76-2	0.0013
76-10	0.018
76-15	0.0024
76-18	0.0018
76-41	0.018
76-44	0.018
77-2	0.0019
78-2	0.0016
79-2	0.0169
79-3	0.015
79-4	0.016
80-1	0.0019
81-3	0.0019
81-20	0.0022
82-1	0.0019
83-3	0.0014
83-4	0.0011

老鼠脾B細胞增生檢測

將得自 Balb/c 老鼠 (<12 週大) 之脾臟經過篩網磨碎，並將紅

血球以 RBC 溶解緩衝劑 (Sigma-Aldrich 化學公司, St. Louis, MO) 自脾細胞移除。使 T 細胞藉由在尼龍毛織物管柱 (Wako, Richmond, VA) 上培養而耗乏。當藉由 FACS 分析度量時, 以此方式製成之所形成脾 B 細胞為例行性地 $>90\%$ CD19⁺。將 B 細胞 (每井 1×10^5 個細胞) 於經補充 10% 熱失活牛胎兒血清 (FCS, Summit 生物技術, Fort Collins, CO), 含有 1% L-麩醯胺 (Invitrogen)、50 微克/毫升健大黴素 (gentamicin) (Invitrogen) 及 5×10^{-5} M β -巰基乙醇 (Sigma-Aldrich) 之 RPMI 1640 (Invitrogen, Grand Island, NY) 中, 在 96-井平底板中, 以一式三份添加至化合物之連續稀釋液內。將細胞以 10 微克/毫升之 Affinipure F(ab')₂ 片段山羊抗-老鼠 IgG IgM (Jackson 免疫研究, West Grove, PA) 刺激。將培養物培養 72 小時, 並在 Packard 細胞採集器 (PerkinElmer) 上採集之前, 以一份 μCi /井之 ³[H]-胸苷 (PerkinElmer, Boston, MA) 脈衝最後 6 小時, 且在 Packard TopCount NXT (PerkinElmer) 上, 藉由液體閃爍計數。已發現最有效類似物為活性, 低於 1 μM 。

人類扁桃腺 B 細胞增生檢測

將扁桃腺自接受例行扁桃腺切除術之病患切除。將扁桃腺組織切碎, 經過篩網磨碎, 並將單核細胞在聚蔗糖密度梯度液 (淋巴細胞分離媒質; Mediatech 公司, Herndon VA) 上分離。藉由以綿羊紅血球 (SRBC, 柯羅拉多 (Colorado) 血清公司; Denver, CO) 形成薔薇穗狀, 使 T 細胞自單核細胞耗乏。當藉由 FACS 分析度量時, 藉此方法所製成之扁桃腺 B 細胞為例行性地 $>95\%$ CD19⁺。將 B 細胞 (每井 1×10^5 個細胞) 於經補充 10% 熱失活牛胎兒血清 (FCS, Summit 生物技術, Fort

Collins, CO)，且含有抗生素/抗黴菌 (Invitrogen，1:100 稀釋) 與健大黴素 (gentamicin) (Invitrogen，5 微克/毫升) 之 RPMI 1640 (Invitrogen, Grand Island, NY) 中，在 96-井平底板中，以一式三份添加至化合物之連續稀釋液內。將細胞以 40 微克/毫升 AffinPure F(ab')₂ 片段山羊抗人類 IgG + IgM (Jackson 免疫研究, West Grove, PA)，於 0.2 毫升之總體積中刺激。將培養物培養 72 小時，並在 Packard 細胞採集器 (PerkinElmer) 上採集之前，以一份 $\mu\text{Ci/井}$ 之 ³[H]-胸苷 (PerkinElmer, Boston, MA) 脈衝最後 6 小時，且在 Packard TopCount NXT (PerkinElmer) 上，藉由液體閃爍計數。

Btk 磷醯化作用檢測

於 37°C 下，以 50 微克/毫升下之抗人類 IgM+IgG (F(ab')₂ 片段 (Jackson 免疫研究，目錄 #109-006-127) 刺激剛好 2 分鐘之前，將 Ramos 細胞 (~6 x 10⁶ 個細胞/毫升) 在 37°C 下，於 Btk 抑制劑存在下培養 1 小時。使細胞立即藉由添加等體積之經預熱 BD PhosFlow 固定緩衝劑 I (BD Biosciences，目錄編號 557870) 至細胞懸浮液中而被固定。在 37°C 下培養 10 分鐘之後，將細胞以 3 毫升 FACS 洗滌緩衝劑 (1% FBS/PBS) 洗滌一次，並藉由添加 0.5 毫升冷 BDTM Phosflow Perm 緩衝劑 III (BD Biosciences，目錄編號 558050) 滲透，且在冰上培養 30 分鐘。將細胞以 3 毫升 BD FACS 洗滌緩衝劑洗滌另外兩次，再懸浮於 100 微升 FACS 洗滌緩衝劑中，以 20 微升 Alexa647 抗-Btk (pY551) (BD Biosciences，目錄編號 558134) 染色，在室溫下，於黑暗中培養 30 分鐘，並以 3 毫升 FACS 洗滌緩衝劑洗滌一次。使細胞再懸浮於 400 微升

FACS 洗滌緩衝劑中，並使用 FACSCalibur (BD Biosciences) 分析。收集關於 Alexa 647 (FL-4) 數據之平均螢光強度 (MFI)，並使用於抑制之計算。

Ramos FLIPR 檢測

將在 2×10^6 個細胞/毫升之密度下，於含有 0.1% BSA (Sigma A8577) 之 RPMI 減去酚紅 (Invitrogen 11835-030) 與 50 mM HEPES (Invitrogen 15630-130) 中之 Ramos RA1 B 細胞 (ATCC CRL-1596) 添加至一半體積之鈣裝填緩衝劑 (關於羧苯磺胺 (probenecid) 敏感性檢測之 BD 散裝套件，#640177) 中，並在室溫下，於黑暗中培養 1 小時。使經染料裝填之細胞粒化 (Beckmann GS-CKR，1200 rpm，室溫，5 分鐘)，並再懸浮於具有 50 mM HEPES 與 10% FBS 之 RT RPMI 減去酚紅中，至密度為 1×10^6 個細胞/毫升。將 150 微升液份 (150,000 個/井) 覆蓋至 96 井聚-D-離胺酸塗覆之檢測板 (BD 35 4640) 中，並短暫地離心 (Beckmann GS-CKR 800 rpm，5 分鐘，未具有制動器)。將 0.4% DMSO/RPMI 減去酚紅 + 50 mM HEPES + 10% FBS 中之 50 微升化合物稀釋液添加至井中，並將板在室溫下，於黑暗中培養 1 小時。在度量鈣含量之前，使檢測板如上述短暫地離心。

使用 FLIPR (分子裝置公司)，使細胞藉由添加山羊抗人類 IgM (Invitrogen AHI0601) 至 2.5 微克/毫升而被刺激。度量胞內鈣濃度上之變化，歷經 180 秒，且抑制百分比係相對於只有刺激存在下所見及之尖峰鈣含量而測得。當使用此項檢測評估時之某些化合物之生物學活性係示於表 2 中。

表 2

實例	關於 Ramos FLIPR 檢測法 抑制之 IC_{50} , μM
3-61	3.0
3-62	2.9
3-65	1.2
3-66	1.4
3-92	1.4
3-98	1.9
3-120	1.3
3-121	1.5
5-48	1.4
8-1	5.4
11-6	0.28
38-3	0.023
62-1	0.25
66-5	0.26
66-10	0.27
66-14	0.26
66-39	0.26
66-40	0.27
70-13	0.011
70-14	0.014
75-3	0.016
76-7	0.24
76-26	0.018
76-43	0.26
76-49	0.014
80-2	0.016
81-1	0.015
81-7	0.26
81-14	0.021
82-1	0.017

NFAT-bla RA1 報告子檢測

於 37°C 下，以 2.5 微克 / 毫升下之 F(ab')₂ 抗人類 IgM (Jackson 免疫研究，109-006-129) 刺激 4.5 小時之前，將在 NFAT 回應元素 (NFAT-bla RA1, Invitrogen, K1434) 之控制下，於 100 x 10³ 個細胞 / 井之密度下，含有 β -內鹼胺酶報告子基因之安定整合之 Ramos B 細胞與待測化合物在 37°C 下一起培養 30 分鐘。於刺激之後，將 LiveBLAzerTM-FRET B/G 受質 (CCF2/AM 或 CCF4/AM，Invitrogen) 添加至各井中，並在室溫下，於黑暗中培養 90 分鐘。檢測板係在 LJI Analyst 上讀取，其中係將原始發射值自含有受質在檢測培養基 (沒有細胞) 中之只有培養基之空白試驗扣除。460 毫微米 / 530 毫微米發射 (405 毫微米激發) 之比例係用以計算刺激量。

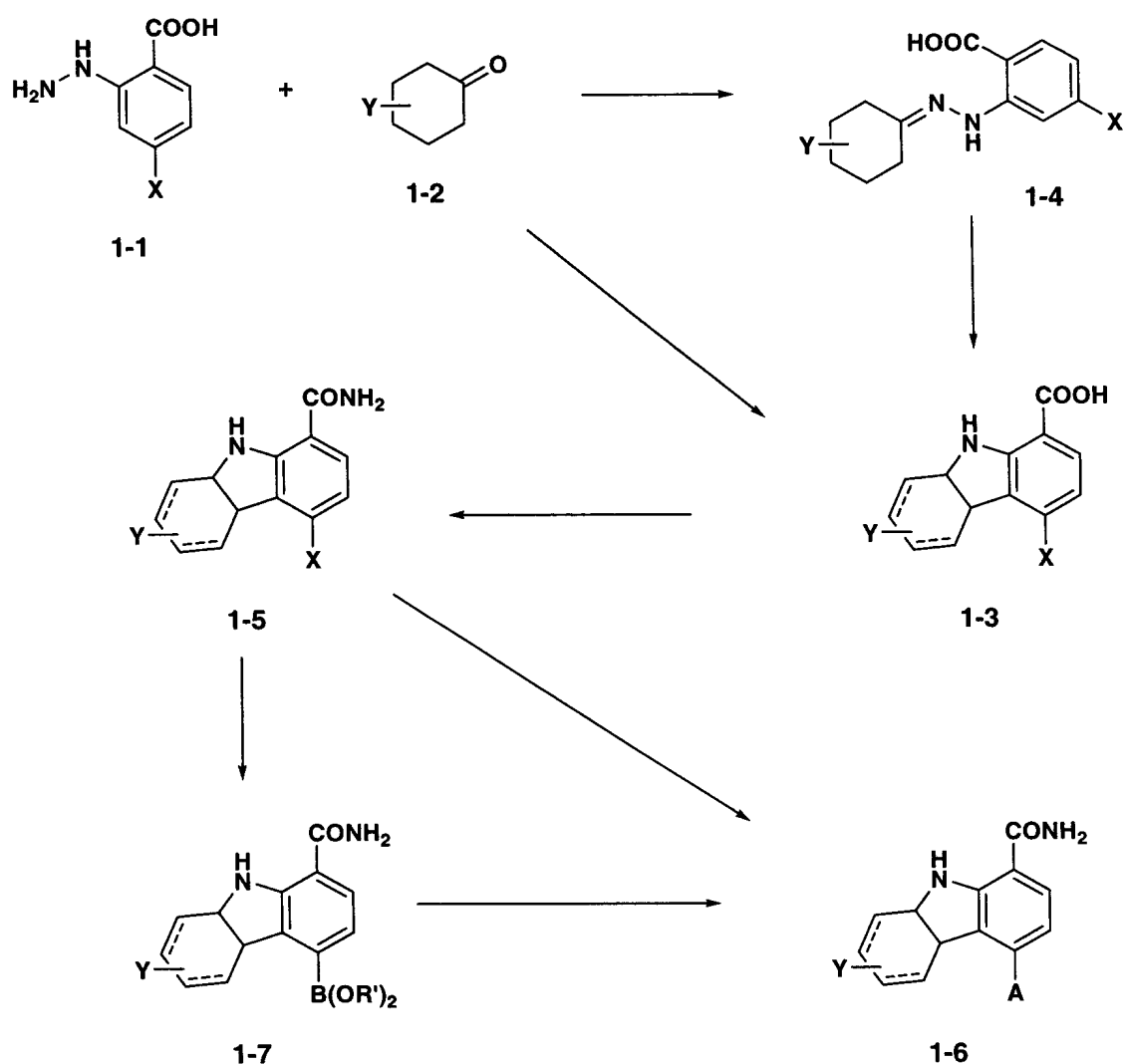
KLH 抗原激發與抗體度量

使雌性 BALB/c 老鼠 (6-8 週大) 以 250 微克在磷酸鹽緩衝之鹽水 (PBS) 中之鍵孔限制血藍質 (KLH) (Pierce, Rockford, IL)，以腹膜腔內方式 (IP) 免疫。使適當組群中之老鼠按所指示服藥。於免疫後 14 天收集血液，分離血清，並藉由 ELISA 分析關於抗-KLH IgG 滴定度。簡言之，將 96 井板以 PBS 中之 KLH 塗覆，阻斷，並添加試驗血清試樣之連續稀釋液。所捕獲之抗-KLH 抗體係使用對老鼠 IgG 專一之辣根過氧化酶-共軛抗體 (Southern Biotechnology Associates, Birmingham, AL) 與 TMB 過氧化酶受質系統 (Kirkegaard 與 Perry 實驗室, Gaithersburg, MD) 偵測。已發展板之光學密度係在 SpectraMax Plus ELISA 板讀取器 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 中定量。當每日投藥兩次時，實例 76-15 之化合物係個別在 10 毫克 / 公斤與 30 毫克 / 公斤下

抑制抗-KLH IgG 回應達 29% 與 56%。

製備方法

式 (I) 化合物可藉由圖式 1 中所概述之途徑製成。2-胼基苯甲酸 **1-1** (其中 X 為式 (I) 之取代基 A 或對此種取代基之適當先質, 譬如溴基) 可與適當環己酮 **1-2** (其中 Y 表示式 (I) 之取代基 D¹ 及 / 或 D² 或對此種取代基之先質), 在具有適當觸媒之適當溶劑中, 例如具有鹽酸或醋酸之乙醇 (於此種情況中溶劑亦可充作觸媒), 於適當溫度 (例如溶劑之回流溫度) 下反應, 以提供其相應之四氫吡啶衍生物 **1-3** (其中虛線表示單鍵)。此反應係一般稱為 Fischer 吡啶合成, 且係為化學文獻中所習知 (例如參閱 J. Kamata 等人, *Chem. Pharm. Bull.* 2004, 52, 1071)。或者, Fischer 吡啶合成可在兩個連續步驟中進行: **1-1** 可與 **1-2**, 於適當條件下 (譬如在適當溶劑中, 譬如乙醇或水, 視情況具有適當觸媒, 譬如對-甲苯磺酸) 反應, 以形成脞 **1-4**, 其可接著在適當條件 (例如具有鹽酸之乙醇, 具有氯化鋅之醋酸, 或三氟醋酸) 下進一步反應, 以形成 **1-3** (例如參閱 J. Lancelot 等人, *Chem. Pharm. Bull.* 1983, 31, 2652; X. Li 與 R. Vince, *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 2942; 或 G. Romeo 等人, *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 5211)。



圖式 1.

在圖式 1 中所示之起始物質可使用化學文獻中已知之方法製成。例如，化合物 **1-1** 可製自其相應之鄰胺基苯甲酸(參閱，例如 L. Street 等人, *J. Med. Chem.* 1993, 36, 1529)。作為另一項實例，化合物 **1-2**，其中 Y 為經連接在 3-位置處之乙氧羰基，可製自 3-羥基苯甲酸乙酯(參閱，例如 J. Hirsch 等人, *J. Org. Chem.* 1986, 51, 2218)。

若需要，則四氫吡啶 **1-3** (其中虛線表示單鍵) 可經由在適當氧化條件下處理，而被轉化成吡啶 **1-3** (其中虛線表示雙鍵)，例如經由以 2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌，在適當溶劑譬如

甲苯中，於適當溫度下處理(例如參閱J. Kamata 等人, *Chem. Pharm. Bull.* 2004, 52, 1071)。此四氫吡啶之轉化成吡啶亦可以不同順序，使用圖式1中所概述之其他合成轉變，例如於結構1-5或1-6之階段下進行。

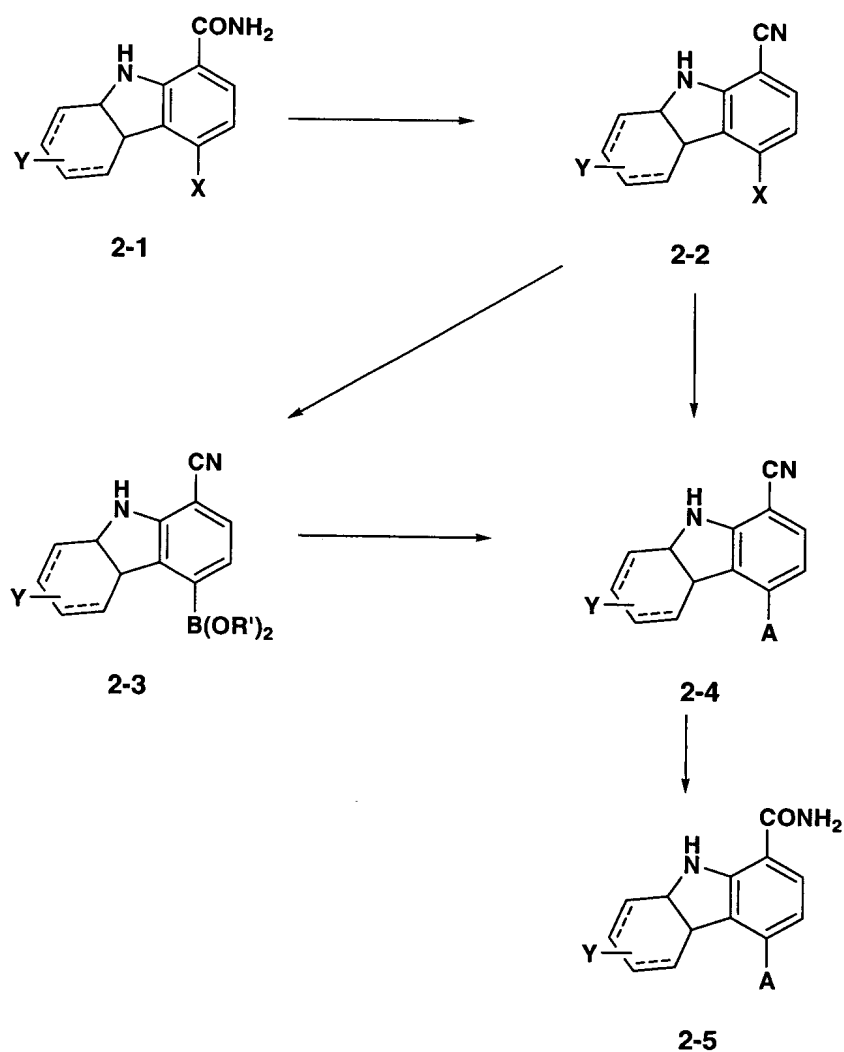
羧酸1-3可使用化學文獻中習知之方法被轉化成羧醯胺1-5，例如藉由1-3之轉化成氯化醯，其方式是以氯化草醯或氯化磺醯處理，接著以氨處理；或經由以氨，於偶合試劑譬如碳化二亞胺或N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽與1-羥基苯并三唑或1-羥基-7-氮苯并三唑存在下處理。

在X為對A之適當先質(譬如溴基)之情況中，1-5可使用文獻上已知之方法被轉化成1-6。例如，1-5 (X=Br) 可以六氫吡啶加熱，以提供1-6 (A=1-六氫吡啶基)。1-5 (X=Br) 亦可經由以適當芳基二羥基硼烷或芳基二羥基硼烷酯，於適當觸媒存在下，譬如(1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵)二氯鈹或肆(三苯膦)鈹，以適當鹼，譬如碳酸鉀或磷酸三鉀，在適當溶劑或混合物或多種溶劑譬如甲苯、1,4-二氧陸圈或甲苯-乙醇-水中處理，而被轉化成1-6 (A=例如芳族基團，譬如視情況經取代之苯基、萘基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基或其類似基團)。此反應，一般稱為Suzuki偶合，係為化學文獻中所習知。或者，化合物1-5 (X=Br) 可被轉化成二羥基硼烷酯1-7 (其中B(OR')₂為例如4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)，例如經由以4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼伍圈)，於觸媒與配位體之適當組合存在下，譬如參(二苯亞

甲基丙酮)二鉍與三環己基磷，以適當鹼，譬如醋酸鉀，在適當溶劑譬如1,4-二氧陸園中處理(參閱，例如L. Wang等人, *J. Med. Chem.* 2007, 50, 4162)。使用文獻上已知之方法，藉由二羥基硼烷酯之水解作用所製成之二羥基硼烷酯**1-7**或所衍生之二羥基硼烷**1-7** ($R' = H$)，可接著使用Suzuki偶合反應或如上文關於**1-5**之直接轉化成**1-6**所述之類似反應，被轉化成化合物**1-6**。

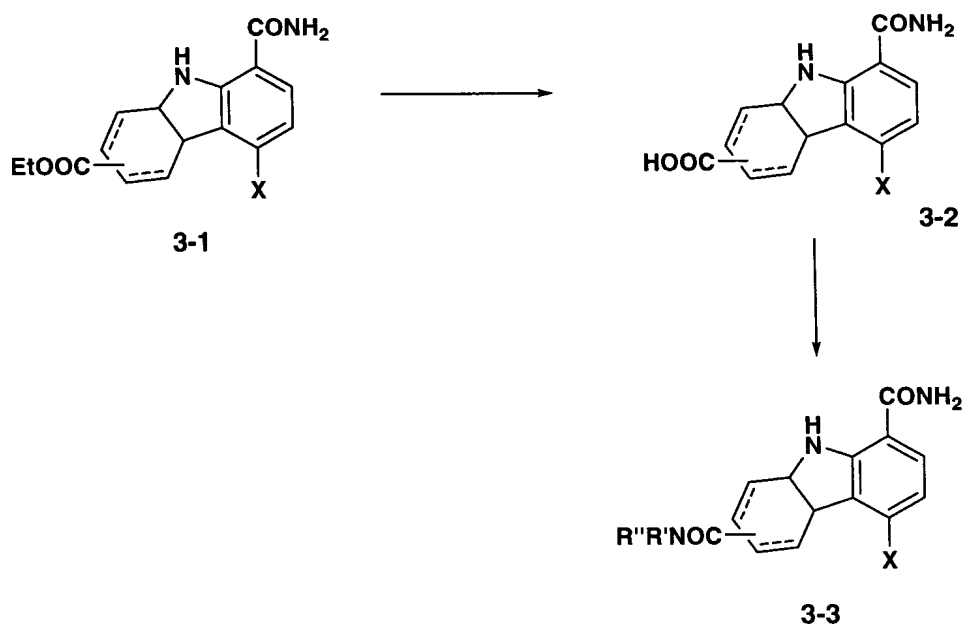
許多適合使用於**1-5**之轉化成**1-6** (其中A為芳基或雜芳基)之二羥基硼烷與二羥基硼烷酯係為市購可得，或可使用文獻上已知之方法，例如上文關於**1-5**之轉化成**1-7**所述，製自相應之芳基或雜芳基衍生物，譬如溴化物、氯化物或三氟甲烷磺酸鹽。此種芳基溴化物、氯化物或三氟甲烷磺酸鹽為可市購而得，或為化學文獻上已知，或可使用習知合成轉變而製成。

在一些情況中，一般可能期望使結構**1-5**之一級醯胺轉化成不同官能基，例如為防止不想要之反應，或增強溶解度以供隨後合成轉變。一項實例係示於圖式2中。化合物**2-1** (相當於圖式1中之化合物**1-5**)可被轉化成其相應之腓**2-2**，例如經由在適當條件下，以氯化磷醯處理。然後，化合物**2-2** ($X = Br$)可被轉化成化合物**2-4**，直接地或經過轉化成中間物二羥基硼烷酯或二羥基硼烷**2-3**，如上文所述，接著使用化學文獻中已知之方法，使腓**2-4**水解成羧醯胺**2-5**。



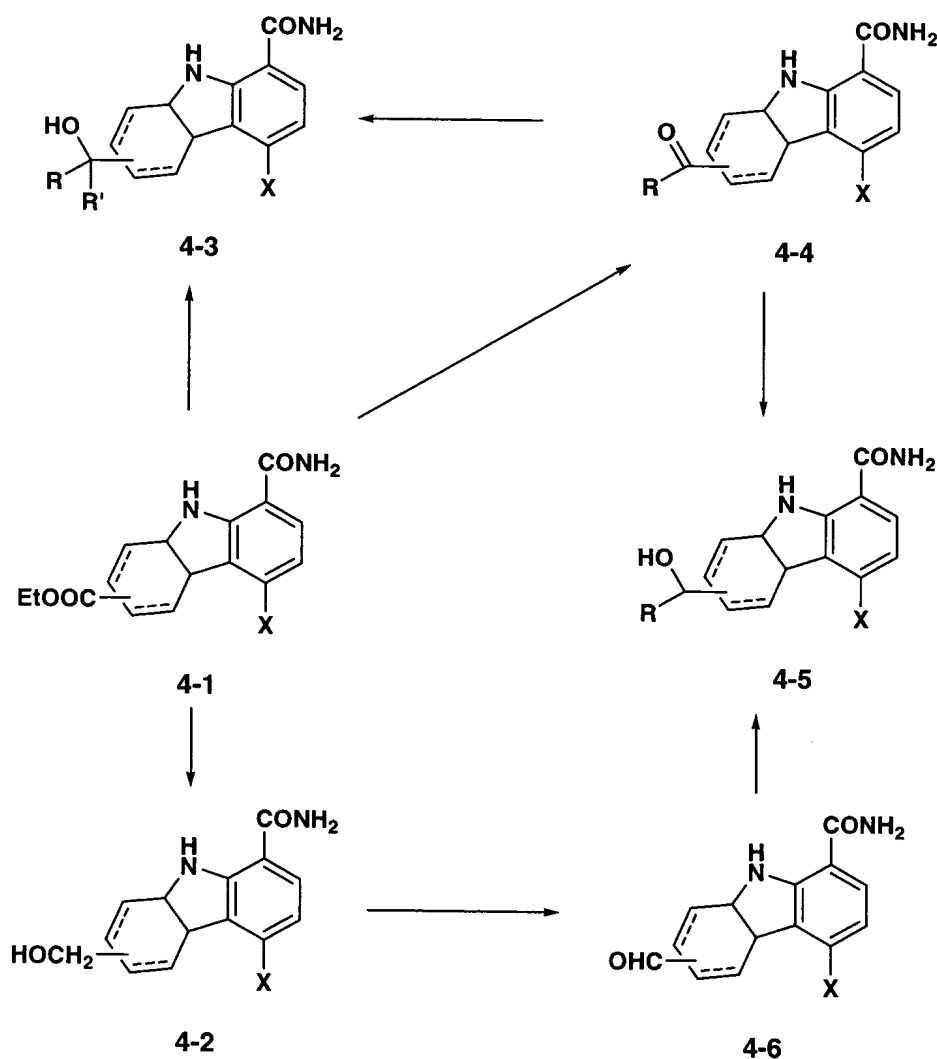
圖式 2.

在式(I)化合物中之取代基之操控可使用多種化學文獻中習知之方法進行。例如，如圖式3中所示，若在化合物1-5(其中X為式(I)之A或對A之先質)中之取代基Y為酯，譬如乙酯(化合物3-1)，則此酯可被轉化成另一種取代基，例如藉由水解成其相應之酸3-2，例如使用鹼，譬如氫氧化鋰或氫氧化鈉，在水中，接著使用任何極多種化學文獻中所習知之方法轉化成醯胺3-3。



圖式 3.

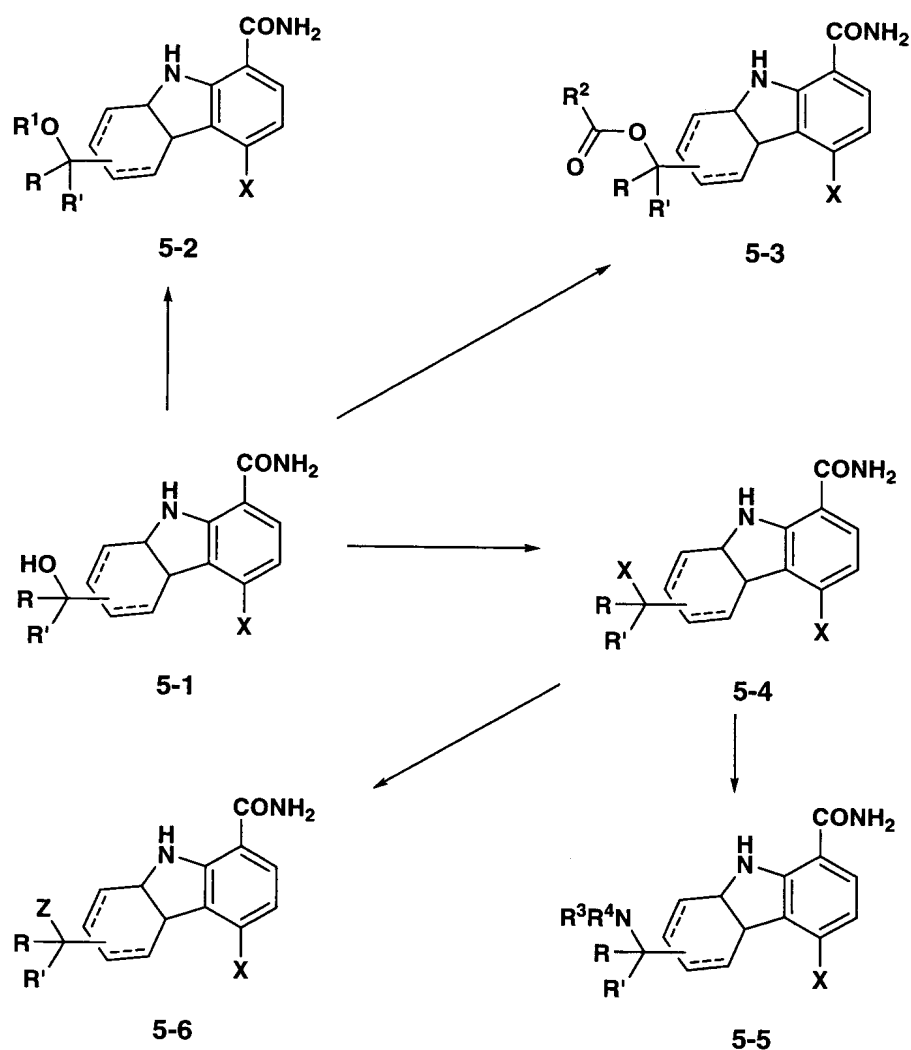
取代基操控之其他實例係示於圖式 4 中。一種酯，譬如乙酯(化合物 **4-1**)，可使用文獻中習知之標準合成方法被轉化成醇、醛或酮。例如，該酯以還原劑譬如氫化鋰鋁之處理，可提供一級甲醇 **4-2**。或者，該酯可經由以適當有機金屬試劑譬如烷基鎂鹵化物或烷基鋰處理，而被轉化成三級甲醇 **4-3**(其中 R 與 R' 為相同)。或者，該酯可被轉化成酮 **4-4**，例如藉由水解成羧酸，轉化成 N,O-二烷基羥醯胺，及此中間物以適當有機金屬試劑處理。酮 **4-4** 可經由以適當有機金屬試劑處理，而被轉化成三級醇 **4-3**(其中 R 與 R' 為相同或不同)，或經由以還原劑譬如硼氫化鈉或氫化鋰鋁處理，而被轉化成二級醇 **4-5**。或者，一級醇 **4-2** 可被轉化成醛 **4-6**，其可經由以適當有機金屬試劑處理，而被轉化成二級醇 **4-5**。



圖式 4.

取代基操控之其他實例係示於圖式 5 中，其係利用化學文獻中習知之轉變。例如，甲醇 **5-1** (其中 R 與 R' 可為例如氫或烷基；使用圖式 4 中所舉例之轉變而衍生自酯) 可經由以烷基化劑，譬如烷基鹵化物或烷基三氟甲烷磺酸鹽，於鹼譬如氫化鈉存在下處理，或經由以甲醇 R¹OH，於觸媒譬如三氟醋酸存在下處理，而被轉化成醚 **5-2** (R¹ = 例如烷基)。或者，甲醇 **5-1** 可經由以醯化劑，譬如酸酐、氯化醯或氯化胺甲醯，於鹼譬如三烷基胺或吡啶存在下處理，或經由以酸，於偶合劑譬如碳化二亞胺或 N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽與 1-羥基苯并三唑或 1-羥基-7-氮苯并三

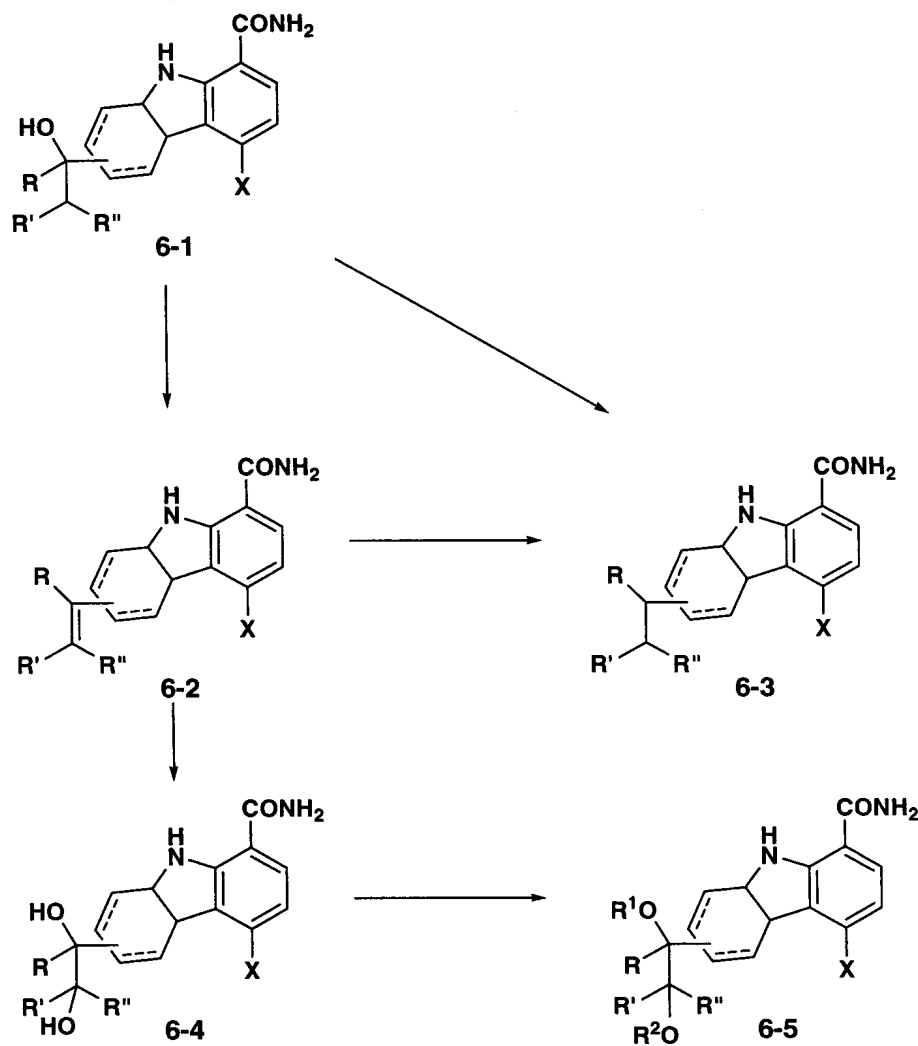
唑存在下處理，而被轉化成酯 **5-3** (R^2 =例如烷基或芳基)或胺基甲酸酯 **5-3** (R^2 =例如烷胺基或二烷胺基)。或者，甲醇 **5-1** 可被轉化成衍生物 **5-4**，其中 X 為脫離基，譬如溴化物、甲烷磺酸鹽、甲苯磺酸鹽或三氟甲烷磺酸鹽。然後，化合物 **5-4** 可經由以適當胺 HNR^3R^4 處理，而被轉化成胺 **5-5** (其中 R^3 與 R^4 為例如氫、烷基或芳基，或 R^3 與 R^4 形成雜環)。或者，化合物 **5-4** 可被轉化成一級胺 **5-5** (其中 R^3 與 R^4 均為氫)，其方式是以疊氮化鈉處理，以提供 **5-4** (其中 X 為 N_3)，接著以還原劑，譬如三苯膦，於水存在下處理 (一般稱為 Staudinger 還原作用)。化合物 **5-4** 亦可被轉化成雜環族衍生物 **5-6**，例如經由以雜環 ZH，在適當條件下處理。於結構 **5-6** 中之 Z 之實例為 2-酮基四氫吡咯-1-基、2-酮基六氫吡啶-1-基、吡唑-1-基及咪唑-1-基。



圖式 5.

取代基操控之其他實例係示於圖式 6 中，其係利用化學文獻中習知之轉變。例如，具有至少一個對羥基在 β 位之氫之甲醇 **6-1** (其中 R、R' 及 R'' 可為例如氫或烷基；例如使用圖式 4 中所舉例之轉變製成) 可被轉化成烯烴 **6-2**，例如藉由於酸性觸媒存在下之脫水作用，或經由羥基之轉化成脫離基，譬如甲烷磺酸鹽、甲苯磺酸鹽或三氟甲烷磺酸鹽，接著以適當鹼處理。烯烴 **6-2** 可藉由雙鍵之還原作用，例如經由以氫，於適當觸媒譬如鈀/炭存在下處理，而被轉化成 **6-3**。或者，甲醇 **6-1** 可被直接地還原成 **6-3**，例如經由以三烷基矽烷，於酸譬如三氟醋酸存在下處理。或者，烯烴，

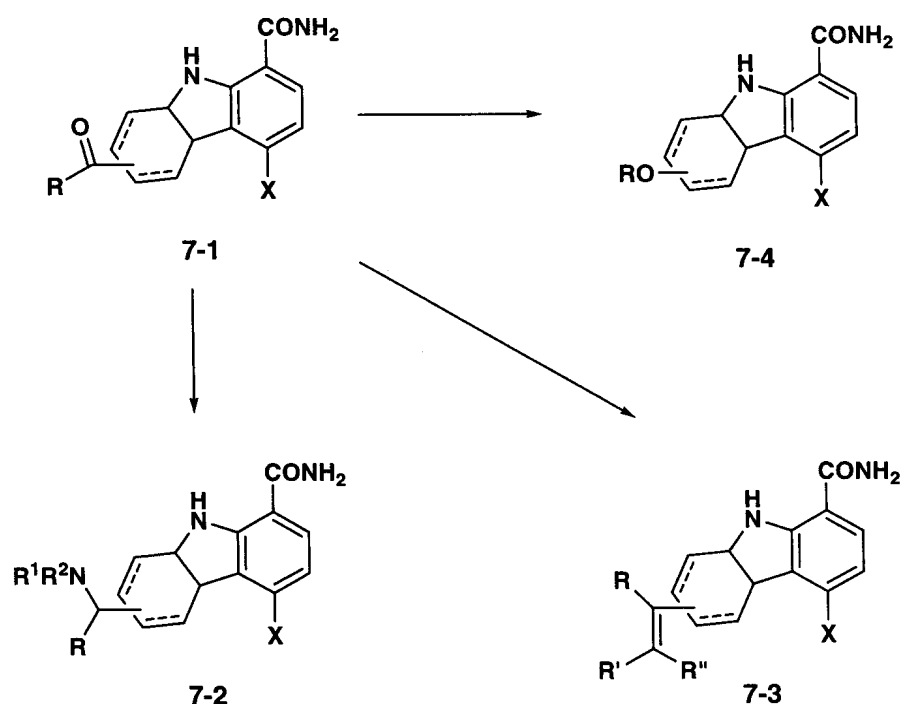
譬如 **6-2**，可被轉化成二醇 **6-4**，例如經由以 4-甲基嗎福啉 N-氧化物，於四氧化鐵存在下處理。二醇 **6-4** 可使用化學文獻中習知之標準方法，被轉化成單酯或二酯 **6-5** (其中 R^1 與 R^2 之一或兩者為鹼基)，或轉化成單醚或二醚 **6-5** (其中 R^1 與 R^2 之一或兩者為例如烷基)，或轉化成單胺基甲酸酯或二胺基甲酸酯 **6-5** (其中 R^1 與 R^2 之一或兩者為胺甲鹼基)，或轉化成一種化合物，其中 R^1 與 R^2 係獨立為烷基、鹼基或胺甲鹼基，或轉化成一種化合物，其中 R^1 與 R^2 係形成雜環，譬如 1,3-二氧伍園、1,3-二氧陸園或 1,3-二氧伍園-2-酮。



圖式 6.

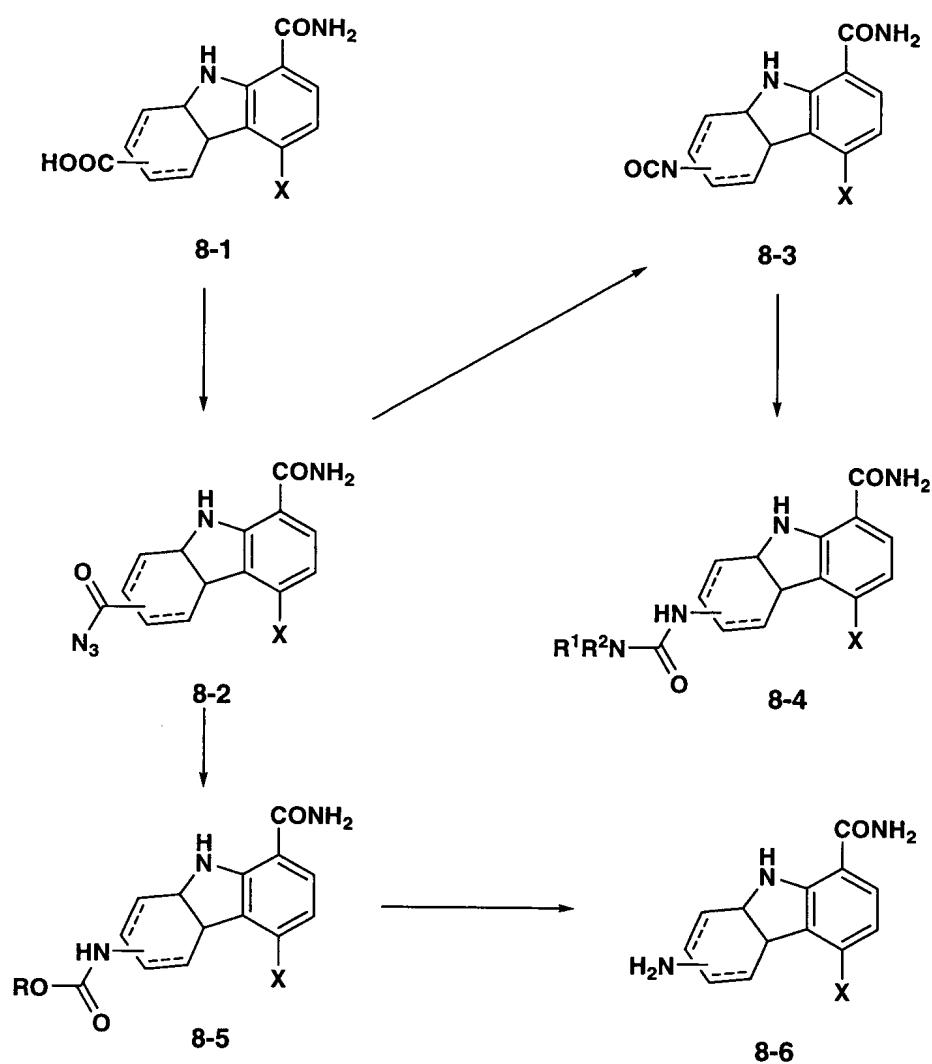
取代基操控之其他實例係示於圖式 7 中，其係利用化學

文獻中習知之轉變。例如，醛或酮 **7-1** ($R =$ 個別為氫或例如烷基，例如使用圖式 4 中所示之轉變製成) 可被轉化成胺 **7-2** (其中例如 R^1 與 R^2 係獨立為氫或烷基，或 R^1 與 R^2 一起為雜環，譬如六氫吡啶、四氫吡咯或嗎福啉)，其方式是 **7-1** 以胺 HNR^1R^2 ，於還原劑譬如三乙醯氧基硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉存在下處理，或 **7-1** 以胺 HNR^1R^2 處理，並移除水，以形成中間物亞胺，接著為亞胺以適當還原劑之還原作用。或者，**7-1** 可經由以適當試劑，譬如烷基三芳基磷鹵化物或二烷基磷酸鹽，於適當鹼存在下處理，而被轉化成烯烴 **7-3**，其係為文獻上習知為 Wittig 反應之轉變。然後，所形成之烯烴 **7-3** 可被轉化成多種其他化合物，例如藉由如上述圖式 6 中之 **6-2** 之轉變。或者，**7-1** 可經由以氧化劑，譬如 3-氯基過氧苯甲酸、過氧醋酸、過氧三氯醋酸或過氧化氫與強酸 (譬如硫酸) 之混合物，在化學文獻上習知為 Baeyer-Villiger 重排之反應中處理，而被轉化成酚酯或甲醇酯 **7-4** (其中 $R =$ 甲醯基或醯基)。化合物 **7-4** ($R =$ 甲醯基或醯基) 可在習知方法下，藉由水解作用，被轉化成酚或甲醇 **7-4** ($R = \text{H}$)。接著，酚或甲醇 **7-4** 可使用習知方法被轉化成例如酯 **7-4** ($R =$ 醯基)、醚 **7-4** ($R =$ 例如烷基) 或胺基甲酸酯 **7-4** ($R =$ 胺甲醯基)。



圖式 7.

取代基操控之其他實例係示於圖式 8 中，其係利用化學文獻中習知之轉變。羧酸 **8-1** (例如按圖式 3 中所示製成) 可被轉化成鹽基疊氮化物 **8-2**，例如經由以疊氮磷酸二苯酯 (疊氮化二苯基磷鹽) 處理。鹽基疊氮化物可未經單離而被轉化成異氰酸酯 **8-3**，例如藉由加熱。異氰酸酯可被轉化成脲 **8-4** (其中 R 與 R' 係獨立為例如氫或烷基，或一起採用可形成環，譬如六氫吡啶、四氫吡咯或嗎福啉)。或者，鹽基疊氮化物 **8-2** 可於醇存在下加熱，以提供胺基甲酸酯 **8-5** (其中 R 為例如烷基或苄基)。胺基甲酸酯 **8-5** 可藉由水解作用，或 (在 R 為苄基之情況中) 經由以例如氫或甲酸銨，於觸媒譬如鈦 / 炭存在下，或以溴化氫，在醋酸中處理，而被轉化成一級胺 **8-6**。在此等轉變中，中間物鹽基疊氮化物 **8-2** 及 / 或異氰酸酯 **8-3** 可被單離，或可進行使酸 **8-1** 轉化成脲 **8-4** 或胺基甲酸酯 **8-5** 之步驟之全部順序，無需單離中間物。



圖式 8.

取代基操控之另一項實例係示於圖式 9 中。化合物 9-1 (其中 Y 可表示式 (I) 之 D^1 及 / 或 D^2 或對 D^1 及 / 或 D^2 之先質) 之硝基取代基，該化合物係例如藉由圖式 1 中化合物 1-5 與硝基取代之苯二羥基硼烷之 Suzuki 偶合而製成，可使用習知方法被還原，以提供相應之胺 9-2，例如經由以氫，於觸媒譬如鈀 / 炭存在下處理，或經由以還原劑，譬如在酸譬如鹽酸中之氯化鋅或錫 (II)，或在醋酸中之鐵處理。

任何胺取代基(例如在圖式5中之**5-5**，在圖式7中之**7-2**，在圖式8中之**8-6**，或在圖式9中之**9-2**)，其中胺為一級或二級，可使用化學文獻中習知之方法被轉化成其他取代基。此等實例為與羧酸、羧酸鹵化物或羧酸酐反應，以提供醯胺；與異氰酸酯、芳基胺基甲酸酯或氯化胺甲醯反應，以提供脲；與氯甲酸酯反應，以提供胺基甲酸酯；與磺醯基鹵化物或磺酸酐反應，以提供磺醯胺或磺醯亞胺；與胺磺醯基鹵化物反應，以提供磺胺醯胺；及與醛或酮，於適當還原劑存在下反應，以提供烷基化胺。

此種胺取代基轉變之另一項實例係為與芳基或雜芳基鹵化物(例如 2-氯吡啶、2-氯喹啉、2-氯基異喹啉或 4-氯基喹啉)，於適當觸媒譬如鈀觸媒存在或不存在下反應，以提供芳基化胺(其中使用鈀觸媒之情況在化學文獻中係一般稱為 Buchwald 胺化作用)。另一項實例係為與雙官能性試劑，例如羧酸或內酯或鹵醯基氯化物或鹵烷酸(以形成內醯胺)或二乙烯基砜(以形成硫代嗎福啉二氧化物)，於適當條件下反應。在與此種雙官能性試劑反應之情況中，兩個反應步驟可在一次合成操作中達成，或者，與一種官能基反應可接著為中間物之單離，接著為與其他官能基反應。

取代基之進一步操控之另一項實例係為在芳基上之適當取代基(譬如溴基、氯基或三氟甲烷磺酸鹽)之轉化成芳基或雜芳基,例如經由如前述之Suzuki偶合。在芳基上之適當取代基(譬如溴基、氯基或三氟甲烷磺酸鹽)之進一步操控,其另一項實例係為此取代基之轉化成胺或苯胺取代基(經由以一級或二級胺或苯胺處理,在廣泛地被報告於化學文獻中之適當條件下,及當於適當觸媒譬如鈀觸媒存在下進行時,其係一般稱為Buchwald胺化作用)。在芳基上之適當取代基(譬如溴基、氯基或三氟甲烷磺酸鹽)之進一步操控,其另一項實例係為此取代基之轉化成醯胺,其方式是與一級或二級醯胺或內醯胺,在廣泛地被報告於化學文獻中之適當條件下(例如於銅(I)鹽與二胺配位體存在下)反應。

合成轉變之順序(例如在化合物1-3中之X與Y取代基及羧酸基之操控順序)可依欲被製成化合物之性質而改變,且可由熟諳此藝者經過考量各種取代基對欲被進行之反應條件之安定性而決定。

在一些情況中,一般可能期望在起始物質或中間物中之一或多個官能基係以經保護形式存在。於此種情況中,保護基之移除可在合成順序之適當階段下進行,若需要,則接著為官能基之進一步操控。此種保護基及其使用與移除係為熟諳此藝者所習知。

在所有上述之轉變中,及在相關轉變中,反應可於針對反應物與試劑之溶解度或與其之相容性,或針對其他性質,譬如沸點或促進欲被進行反應之能力所選擇之適當溶

劑中進行。反應係通常在經選擇之溫度下進行，以提供合宜反應速率，經常為自低於環境室溫至溶劑之沸點，或若反應係在密封容器中進行，則為高於沸點。所述之轉變係為化學文獻中一般習知，且熟諳有機合成技藝者係熟悉適合進行所要轉變之適當溶劑、觸媒、試劑及條件，以及用以提供所要產物之轉變順序之適當變型。

在式(I)之虛線表示單鍵，且取代基 D^1 及/或 D^2 係存在，或若取代基 D^1 及/或 D^2 帶有對掌中心，或若取代基A帶有對掌中心之情況中，對掌異構物係為可能。若虛線表示單鍵及另外一或多個取代基A， D^1 及/或 D^2 帶有對掌中心，或若虛線表示雙鍵及兩個或多個取代基A， D^1 及/或 D^2 帶有對掌中心，則非對映異構物係為可能。此外，在一些情況中，環繞某些鍵結之經限制旋轉，特別是連接式(I)中之取代基A之鍵結，可獲致稱為非向性異構物之光學異構物，即使當無對掌性原子存在時亦然。對掌異構上或非對映異構上富含之化合物可利用對掌異構上或非對映異構上富含之起始物質製成(例如1-2用於圖式1中所概述之合成，或1-5或1-7與對掌異構上富含反應物之偶合，或胺或羥基取代基以對掌異構上富含鹼化劑之鹼化作用)。或者，可使用外消旋起始物質或試劑，接著為對掌異構物或非對映異構物之分離，例如利用對掌性HPLC或使用化學文獻中所習知之化學方法。此種分離可在合成順序中之任何適當階段下進行，或最後式(I)化合物可被分離成對掌異構物或非對映異構物。

【實施方式】

實例

式(I)化合物及在製備式(I)化合物中所使用中間物之製備，可使用下述實例與相關程序中所示之程序製成。於此等實例中所使用之方法與條件，及在此等實例中所製成之實際化合物並非意謂限制，而係意欲說明式(I)化合物可如何被製成。於此等實例中所使用之起始物質與試劑，當未藉由本文中所述之程序製備時，一般為市購可得，或係被報告於化學文獻中，或可利用化學文獻中所述之程序製備。

在所予之實例中，"脫水乾燥及濃縮"之措辭一般係指在有機溶劑中之溶液，以硫酸鈉或硫酸鎂之脫水乾燥，接著為過濾，及自濾液移除溶劑(通常在減壓下，並在適合被製成物質安定性之溫度下)。管柱層析係以預填充之矽膠藥筒，使用 Isco 中壓層析裝置(Teledyne 公司)進行，以所指示之溶劑或溶劑混合物溶離。製備型高性能液相層析法(HPLC)係使用對被分離物質之量適當大小之逆相管柱(Waters Sunfire C₁₈，Waters Xbridge C₁₈，Phenomenex Axia C₁₈，YMC S5 ODS 或其類似管柱)進行，通常以漸增濃度之甲醇或乙腈在水中之梯度液溶離，亦含有 0.05% 或 0.1% 三氟醋酸或 10 mM 醋酸銨，在適合管柱大小及欲被達成分離之溶離速率下。化學名稱係使用 ChemDraw Ultra, 9.0.5 版 (CambridgeSoft) 決定。使用下列縮寫：

NaHCO₃ (水溶液) - 飽和碳酸氫鈉水溶液

鹽水 - 飽和氯化鈉水溶液

DCM - 二氯甲烷

DIEA - N,N-二異丙基乙胺

DMAP - 4-(N,N-二甲胺基)吡啶

DMF - N,N-二甲基甲醯胺

DMSO - 二甲亞砜

EDC - N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽

EtOAc - 醋酸乙酯

HOAT - 1-羥基-7-氮苯并三唑

HOBT - 1-羥基苯并三唑水合物

rt - 環境室溫(一般為約 20-25°C)

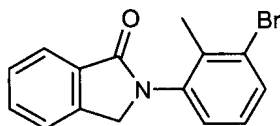
TEA - 三乙胺

TFA - 三氟醋酸

THF - 四氫呋喃

中間物 1-1

2-(3-溴基-2-甲基苯基)異二氮吡啶-1-酮之製備

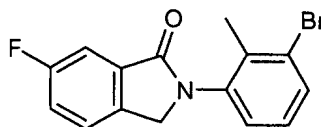


將 3-溴基-2-甲基苯胺 (10 克，53.7 毫莫耳) 在 DCM (200 毫升) 中之溶液，在 0°C 下，以 TEA (14.98 毫升，107 毫莫耳) 處理，接著逐滴添加 DCM (50 毫升) 中之氯化 2-(氯基甲基) 苯甲醯 (10.16 克，53.7 毫莫耳)，歷經 1 小時。以 DCM (約 1 升) 稀釋混合物，以 NaHCO₃ (水溶液) 與水洗滌，及濃縮，以移除大部份溶劑。藉過濾收集沉澱物，並以 DCM (2 x 10 毫升) 洗滌，以提供 N-(3-溴基-2-甲基苯基)-2-(氯基甲基) 苯甲醯胺，為白色固體 (8.0 克)。使濾液進一步濃縮，造成另外之沉澱物，將

其藉過濾收集，且以 DCM (2 x 10 毫升) 洗滌，以提供另外之 N-(3-溴基-2-甲基苯基)-2-(氯基甲基)苯甲醯胺，為白色固體 (3.06 克)，關於合併之產率為 61%。質譜 338, 340, 342。使濾液濃縮，並藉管柱層析純化 (己烷-EtOAc)，以提供 2-(3-溴基-2-甲基苯基)異二氫吲哚-1-酮，為黃色固體 (2.0 克，12%)。使 N-(3-溴基-2-甲基苯基)-2-(氯基甲基)苯甲醯胺 (11.06 克，32.7 毫莫耳) 在 DMF (50 毫升) 中之溶液冷卻至 0°C，並以氫化鈉 (60% 油分散液，以己烷預洗滌，1.70 克，42.5 毫莫耳) 與 DMF (10 毫升) 之混合物處理。將混合物在 0°C 下攪拌 1.5 小時，然後以水處理。藉過濾收集沉澱物，乾燥，及與藉管柱層析純化之物質 (參閱上文) 合併，以提供 2-(3-溴基-2-甲基苯基)異二氫吲哚-1-酮，為黃色固體 (9.41 克，95%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.96 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.58-7.67 (2H, m), 7.49-7.57 (2H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.15 (1H, t, J=7.9 Hz), 4.72 (2H, s), 2.31 (3H, s). 質譜 m/z 302, 304 (M+H)⁺。

中間物 1-2

2-(3-溴基-2-甲基苯基)-6-氟基異二氫吲哚-1-酮之製備



步驟 1 將 5-氟基-2-甲基苯甲酸 (500 毫克，3.24 毫莫耳)、N-溴基琥珀醯亞胺 (606 毫克，3.41 毫莫耳) 及過氧化二苯甲醯 (47 毫克，0.195 毫莫耳) 在四氯甲烷 (10 毫升) 中之懸浮液，於 78°C 下加熱 4 小時。將熱混合物過濾，並使濾液濃縮，以提供粗製 2-(溴基甲基)-5-氟苯甲酸，為白色固體 (730 毫克)，使

用之而無需進一步純化。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 7.81 (1H, dd, $J=9.2, 2.9$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J=8.5, 5.4$ Hz), 7.23-7.30 (1H, m), 4.98 (2H, s)。

步驟2 將粗製 2-(溴基甲基)-5-氟苯甲酸 (3.05 克, 13.1 毫莫耳) 在 DCM (50 毫升) 中之溶液, 以氯化草醯 (1.66 克, 13.1 毫莫耳) 與 6 滴 DMF 處理。將混合物在室溫下攪拌 1 小時, 然後濃縮。使殘留物再溶於 DCM (50 毫升) 中, 並以 3-溴基-2-甲基苯胺 (1.705 克, 9.16 毫莫耳) 處理。將混合物在室溫下攪拌 1 小時, 接著分次添加 TEA (2.19 毫升, 15.7 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌 2 小時, 然後以 DCM (100 毫升) 稀釋, 以 NaHCO_3 (水溶液) 與水洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮。將殘留物以 DCM 研製, 以提供 N-(3-溴基-2-甲基苯基)-2-(溴基甲基)-5-氟基苯甲醯胺, 為白色固體 (0.9 克)。使母液濃縮, 且將殘留物再一次以 DCM 研製, 以提供另外之 N-(3-溴基-2-甲基苯基)-2-(溴基甲基)-5-氟基苯甲醯胺, 為白色固體 (0.46 克)。使母液濃縮, 並將殘留物藉管柱層析純化 (以己烷至 70:30 EtOAc-己烷之梯度液溶離), 以提供另外之 N-(3-溴基-2-甲基苯基)-2-(溴基甲基)-5-氟基苯甲醯胺, 為粉紅色固體 (1.18 克), 提供總計 2.54 克 (48%)。質譜 m/z 400, 402, 404 ($M+H$) $^+$ 。

步驟3 將 N-(3-溴基-2-甲基苯基)-2-(溴基甲基)-5-氟基苯甲醯胺 (2.54 克, 6.33 毫莫耳) 與第三-丁醇鈉 (0.913 克, 9.50 毫莫耳) 在 THF (80 毫升) 中之混合物, 於室溫下攪拌 30 分鐘。以水稀釋混合物, 並以 DCM 萃取兩次。將合併之有機相以水洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化 (以己

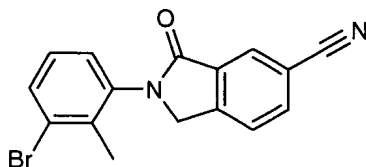
烷-EtOAc 溶離)，以提供 2-(3-溴基-2-甲基苯基)-6-氟基異二氫
 吲哚-1-酮，為白色固體 (1.18 克，58%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯
 仿-d) δ 7.59-7.65 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.33 (1H, td, $J=8.6, 2.5$ Hz),
 7.19-7.24 (1H, m), 7.15 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 4.68 (2H, s), 2.31 (3H, s). 質譜
 m/z 320, 322 ($M+H$) $^+$ 。

下列中間物亦使用用以製備中間物 1-1 與 1-2 之程序製成。

中間物	化合物名稱	質譜
1-3	2-(3-溴基-2-甲基苯基)-5-甲氧基異二氫 吲哚-1-酮	332, 334 ($M+H$) $^+$
1-4	2-(3-溴基-2-甲基苯基)-6-(三氟甲基)異二 氫吲哚-1-酮	370, 372 ($M+H$) $^+$
1-5	2-(3-溴基-2-甲基苯基)-6-甲基異二氫吲 哚-1-酮	316, 318 ($M+H$) $^+$

中間物 2-1

2-(3-溴基-2-甲基苯基)-3-酮基異吲哚啉-5-甲腈之製備



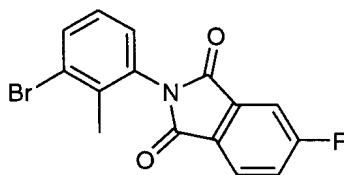
步驟 1 將 3-溴基-2-甲基苯胺 (0.67 克，3.60 毫莫耳) 在 DCM
 (18 毫升) 中之溶液以三甲基鋁 (2M，在甲苯中，1.801 毫升，
 3.60 毫莫耳) 逐滴處理，並將所形成之溶液在室溫下攪拌 30
 分鐘。添加 3-酮基-1,3-二氫異苯并呋喃-5-甲腈 (0.573 克，3.60
 毫莫耳) 在 DCM (18.00 毫升) 中之溶液，且將所形成之混合物
 在室溫下攪拌過夜。以 DCM 稀釋混合物，以酒石酸鉀鈉水
 溶液 (Fehling 氏試劑 II) 與水洗滌，接著脫水乾燥，及濃縮。
 將殘留物藉管柱層析純化 (以 80:20 己烷-EtOAc 至 EtOAc 之梯

度液溶離)，以提供 N-(3-溴基-2-甲基苯基)-5-氟基-2-(羥甲基)苯甲醯胺，為白色固體 (170 毫克，14%)，使用之而無需進一步純化。質譜 m/z 345, 347 ($M+H$)⁺。

步驟 2 將 N-(3-溴基-2-甲基苯基)-5-氟基-2-(羥甲基)苯甲醯胺 (170 毫克，0.492 毫莫耳) 在 THF (20 毫升) 中之溶液，以偶氮二羧酸二-第三-丁酯 (113 毫克，0.492 毫莫耳) 與三丁基磷 (0.119 毫升，0.492 毫莫耳) 處理，並於室溫下攪拌。2 小時後，使混合物濃縮，且使殘留物管柱層析 (以 90:10 至 50:50 己烷-EtOAc 之梯度液溶離)，以提供 2-(3-溴基-2-甲基苯基)-3-酮基異吲哚啉-5-甲腈 (100 毫克，62%)，為白色固體。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.07 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.82-7.89 (2H, m), 7.64 (1H, dd, $J=7.8, 1.4$ Hz), 7.13-7.25 (2H, m), 4.78 (2H, s), 2.30 (3H, s). 質譜 m/z 327, 329 ($M+H$)⁺。

中間物 3-1

2-(3-溴基-2-甲基苯基)-5-氟基異吲哚啉-1,3-二酮之製備



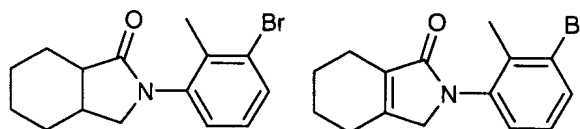
將 3-溴基-2-甲基苯胺 (200 毫克，1.075 毫莫耳) 與 5-氟基異苯并呋喃-1,3-二酮 (179 毫克，1.075 毫莫耳) 在醋酸 (2 毫升) 中之混合物，於 100°C 下加熱 4.5 小時。使混合物濃縮，並將殘留物藉管柱層析純化 (以己烷至 60:40 己烷-EtOAc 之梯度液溶離)，獲得 2-(3-溴基-2-甲基苯基)-5-氟基異吲哚啉-1,3-二酮，為白色固體 (235 毫克，59%)。質譜 m/z 334, 336 ($M+H$)⁺。

下列中間物亦使用用以製備中間物 3-1 之程序製成。

中間物	化合物名稱	質譜
3-2	2-(3-溴基-2-甲基苯基)-5-第三-丁基異吲哚啉-1,3-二酮	372, 374 (M+H) ⁺
3-3	2-(3-溴基-2-甲基苯基)-5-氯基異吲哚啉-1,3-二酮	350, 352 (M+H) ⁺
3-4	2-(3-溴基-2-甲基苯基)-5-甲基異吲哚啉-1,3-二酮	330, 332 (M+H) ⁺
3-5	2-(3-溴基-2-甲基苯基)-4-氯基異吲哚啉-1,3-二酮	334, 336 (M+H) ⁺
3-6	2-(3-溴基-2-甲基苯基)六氫-1H-異吲哚啉-1,3(2H)-二酮	322, 324 (M+H) ⁺
3-7	2-(3-溴基-2-甲基苯基)-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1,3(2H)-二酮	317, 319 (M+H) ⁺

中間物 4-1 與 4-2

2-(3-溴基-2-甲基苯基)八氫-1H-異吲哚啉-1-酮與 2-(3-溴基-2-甲基苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-異吲哚啉-1-酮之製備

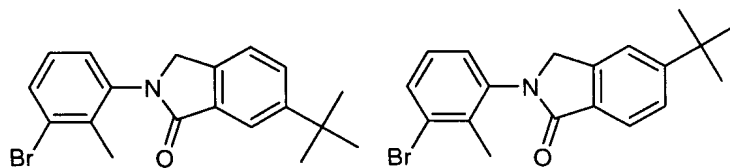


將 2-(3-溴基-2-甲基苯基)六氫-1H-異吲哚啉-1,3(2H)-二酮 (中間物 3-6, 4.5 克, 13.97 毫莫耳) 在甲醇 (150 毫升) 中之懸浮液, 以硼氫化鈉 (2.64 克, 69.8 毫莫耳) 處理, 並於室溫下攪拌 4 小時。使混合物濃縮, 且使殘留物溶於 DCM 中, 以 NaHCO₃ (水溶液) 與水洗滌, 並脫水乾燥, 及濃縮, 以提供 2-(3-溴基-2-甲基苯基)-3-羥基八氫-1H-異吲哚啉-1-酮, 為黃色固體 (3.94 克, 87%)。質譜 m/z 324, 326 (M+H)⁺。無需純化, 使一部份此物質 (1.8 克, 5.55 毫莫耳) 溶於 DCM (50 毫升) 中, 且以三乙基矽烷 (6.46 克, 55.5 毫莫耳) 處理。將溶液在室溫下以 TFA (2.14 毫升, 27.8 毫莫耳) 逐滴處理, 並於室溫下攪拌 30 分鐘。使

混合物濃縮，且使殘留物溶於DCM中，以NaHCO₃(水溶液)與水洗滌。使有機相脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以己烷-EtOAc溶離)，以提供2-(3-溴基-2-甲基苯基)八氫-1H-異吲哚-1-酮(中間物4-1，1.35克，79%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.48-7.53 (1H, m), 7.06-7.09 (2H, m), 3.78 (1H, dd, J=9.5, 5.7 Hz), 3.19 (1H, dd, J=9.5, 2.4 Hz), 2.64-2.70 (1H, m), 2.45-2.54 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.10-2.17 (1H, m), 1.80-1.88 (1H, m), 1.62-1.71 (2H, m), 1.56-1.62 (1H, m), 1.40-1.51 (1H, m), 1.31 (2H, s). 質譜 m/z 308, 310 (M+H)⁺。亦經單離者為2-(3-溴基-2-甲基苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-異吲哚-1-酮(中間物4-2，224毫克，13%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.51-7.55 (1H, m), 7.05-7.14 (2H, m), 4.09 (2H, t, J=1.9 Hz), 2.28-2.37 (4H, m), 2.28 (3H, s), 1.73-1.85 (4H, m). 質譜 m/z 306, 308 (M+H)⁺。

中間物4-3與4-4

2-(3-溴基-2-甲基苯基)-6-第三-丁基異二氫吲哚-1-酮與2-(3-溴基-2-甲基苯基)-5-第三-丁基異二氫吲哚-1-酮之製備



將2-(3-溴基-2-甲基苯基)-5-第三-丁基異吲哚啉-1,3-二酮(中間物3-2，1.0克，2.69毫莫耳)在甲醇(20毫升)中之懸浮液，以硼氫化鈉(203毫克，5.37毫莫耳)處理，並於室溫下攪拌。數分鐘後，添加另外之硼氫化鈉(203毫克，5.37毫莫耳)。40分鐘後，使混合物濃縮，且使殘留物溶於DCM中，以水與鹽水洗滌，並脫水乾燥，及濃縮，以提供白色固體。使

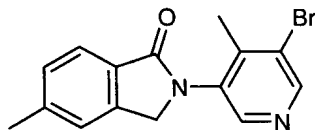
此物質溶於DCM(10毫升)中，且以TFA(10毫升)處理，及在室溫下攪拌數分鐘，接著以三乙基矽烷(6.40毫升，40.1毫莫耳)處理，並於室溫下攪拌2.5小時。使混合物濃縮，且使殘留物溶於DCM中，以NaHCO₃(水溶液)與水洗滌。使有機相脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以己烷-EtOAc溶離)，以提供2-(3-溴基-2-甲基苯基)-6-第三-丁基異二氫吡啶-1-酮(中間物4-3，134毫克，28%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.99 (1H, d, J=1.32 Hz), 7.68 (1H, dd, J=7.91, 1.76 Hz), 7.60 (1H, dd, J=7.69, 1.10 Hz), 7.45 (1H, d, J=7.91 Hz), 7.19-7.23 (1H, m), 7.15 (1H, t, J=7.69 Hz), 4.68 (2H, s), 2.31 (3H, s), 1.39 (9H, s). 質譜 m/z 358, 360 (M+H)⁺。亦經單離者為2-(3-溴基-2-甲基苯基)-5-第三-丁基異二氫吡啶-1-酮(中間物4-4，250毫克，52%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.88 (1H, d, J=7.91 Hz), 7.59 (2H, dd, J=8.13, 2.86 Hz), 7.53 (1H, s), 7.20-7.23 (1H, m), 7.12-7.17 (1H, m), 4.69 (2H, s), 2.31 (3H, s), 1.40 (9H, s). 質譜 m/z 358, 260 (M+H)⁺。

下列中間物亦使用用以製備中間物4-1至4-4之程序製成。

中間物	化合物名稱	質譜
4-5	2-(3-溴基-2-甲基苯基)-7-氟基異二氫吡啶-1-酮	320, 322 (M+H) ⁺
4-6	2-(3-溴基-2-甲基苯基)-4-氟基異二氫吡啶-1-酮	320, 322 (M+H) ⁺
4-7	2-(3-溴基-2-甲基苯基)-5-甲基異二氫吡啶-1-酮	316, 318 (M+H) ⁺
4-8	2-(3-溴基-2-甲基苯基)-5-氟基異二氫吡啶-1-酮	320, 322 (M+H) ⁺

中間物 5-1

2-(5-溴基-4-甲基吡啶-3-基)-5-甲基異二氫吡啶-1-酮之製備



步驟1 將5-甲基異吡啶啉-1,3-二酮(5.00克，31.0毫莫耳)與錫屑片(8.84克，74.5毫莫耳)在醋酸(30毫升)與濃鹽酸(15毫升)中之混合物，於回流下加熱3小時。將熱溶液過濾，並將殘留錫屑片以醋酸洗滌。使濾液濃縮，且將殘留物以DCM(200毫升)稀釋，並以水(20毫升)與鹽水(20毫升)洗滌，脫水乾燥，及濃縮。將在濃縮期間所形成之沉澱物藉過濾收集，且以DCM(5毫升)洗滌，及在真空下乾燥，而得5-甲基異二氫吡啶-1-酮(2.3克，50%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.70 (1H, d, J=7.77 Hz), 7.43 (1H, s), 7.35 (1H, d, J=7.77 Hz), 4.46 (2H, s), 2.48 (3H, s). 質譜 m/z 148.0 (M+H)⁺。

步驟2 將3,5-二溴基-4-甲基吡啶(2.00克，7.97毫莫耳)、6-甲基異二氫吡啶-1-酮(1.173克，7.97毫莫耳)、碘化銅(I)(0.076克，0.399毫莫耳)、碳酸鉀(2.203克，15.94毫莫耳)及N¹,N²-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.070克，0.797毫莫耳)在1,4-二氧陸園(20毫升)中之混合物，於100°C下加熱15小時。使混合物冷卻至室溫，經過矽藻土過濾，並以DCM洗滌。將濾液以DCM(100毫升)稀釋，且以水(10毫升)與鹽水(10毫升)洗滌，接著脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以80:20己烷-EtOAc至EtOAc之梯度液溶離)，獲得2-(5-溴基-4-甲基吡啶-3-基)-5-甲基異二氫吡啶-1-酮(760毫克，30%)。¹H NMR (400 MHz,

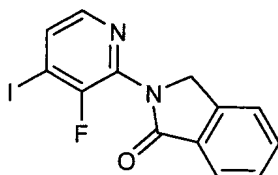
氯仿 -d) δ 8.68 (1H, s), 8.42 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J=7.77$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=7.77$ Hz), 7.34 (1H, s), 4.73 (2H, s), 2.50 (3H, s), 2.35 (3H, s). 質譜 m/z 317, 319 (M+H)⁺。

下列中間物亦使用用以製備中間物 5-1 之程序製成。

中間物	化合物名稱	質譜
5-2	2-(5-溴基-4-甲基吡啶-3-基)異二氫吡啶-1-酮	351.2 (M+H) ⁺

中間物 6-1

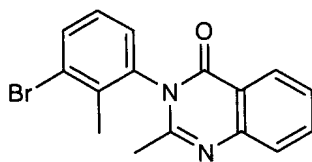
2-(3-氟基-4-碘基吡啶-2-基)異二氫吡啶-1-酮之製備



將 3-氟基-2,4-二碘基吡啶 (300 毫克, 0.860 毫莫耳)、異二氫吡啶-1-酮 (114 毫克, 0.860 毫莫耳)、碘化銅 (I) (8.19 毫克, 0.043 毫莫耳)、碳酸鉀 (238 毫克, 1.720 毫莫耳) 及 N¹, N²-二甲基乙烷-1,2-二胺 (7.58 毫克, 0.086 毫莫耳) 在 1,4-二氧陸園 (5 毫升) 中之混合物, 於密封管中, 在 110°C 下加熱 15 小時。使混合物冷卻至室溫, 經過矽藻土過濾, 並以 DCM 洗滌。使濾液濃縮, 且將殘留物藉管柱層析純化 (以 80:20 己烷-EtOAc 至 EtOAc 之梯度液溶離), 獲得 2-(3-氟基-4-碘基吡啶-2-基)異二氫吡啶-1-酮 (125 毫克, 41%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ 7.86-8.06 (2H, m), 7.41-7.71 (4H, m), 5.04 (2H, s). 質譜 m/z 354.9 (M+H)⁺。

中間物 7-1

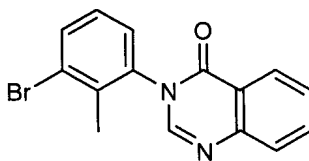
3-(3-溴基-2-甲基苯基)-2-甲基喹啉-4(3H)-酮之製備



將 2-甲基-4H-苯并[d][1,3]嘔吩-4-酮 (300 毫克, 1.862 毫莫耳)、3-溴基-2-甲基苯胺 (346 毫克, 1.862 毫莫耳) 及三乙氧基甲烷 (276 毫克, 1.862 毫莫耳) 在 THF (2 毫升) 中之溶液, 於密封管中, 在 100°C 下加熱過夜。使混合物冷卻至室溫, 並以 DCM 稀釋。將溶液以水與 NaHCO₃ (水溶液) 洗滌, 且脫水乾燥, 及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化 (以 90:10 至 50:50 己烷-EtOAc 之梯度液溶離), 並將粗產物在己烷中研製, 獲得 3-(3-溴基-2-甲基苯基)-2-甲基喹唑啉-4(3H)-酮, 為灰白色固體 (120 毫克, 20%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.28 (1H, dd, J=7.92, 1.10 Hz), 7.77-7.82 (1H, m), 7.68-7.73 (2H, m), 7.47-7.52 (1H, m), 7.22-7.25 (1H, m), 7.13-7.17 (1H, m), 2.20 (6H, s). 質譜 m/z 329, 331 (M+H)⁺。

中間物 8-1

3-(3-溴基-2-甲基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮之製備



將 1H-苯并[d][1,3]嘔吩-2,4-二酮 (200 毫克, 1.226 毫莫耳)、3-溴基-2-甲基苯胺 (228 毫克, 1.226 毫莫耳) 及三甲氧基甲烷 (390 毫克, 3.68 毫莫耳) 在 THF (2 毫升) 中之混合物, 於密封管中, 在 100°C 下加熱過夜。使混合物冷卻至室溫, 並濃縮, 且將殘留物藉管柱層析純化 (以 90:10 至 50:50 己烷-EtOAc 溶離), 獲得 3-(3-溴基-2-甲基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮 (140 毫克, 36%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.37 (1H, dd, J=8.3, 1.2 Hz), 7.97

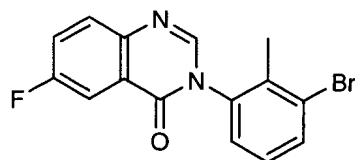
(1H, s), 7.76-7.86 (2H, m), 7.72 (1H, t, J=4.6 Hz), 7.57 (1H, ddd, J=8.0, 6.7, 1.5 Hz), 7.21-7.28 (2H, m), 2.26 (3H, s). 質譜 m/z 315, 317 (M+H)⁺。

下列中間物亦使用用以製備中間物 8-1 之程序製成。

中間物	化合物名稱	質譜
8-2	3-(3-溴基-2-甲基苯基)-5-氟基喹啉-4(3H)-酮	333, 335 (M+H) ⁺
8-3	3-(3-溴基-2-甲基苯基)-6-氟基喹啉-4(3H)-酮	349, 351, 353 (M+H) ⁺

中間物 9-1

3-(3-溴基-2-甲基苯基)-6-氟基喹啉-4(3H)-酮之製備



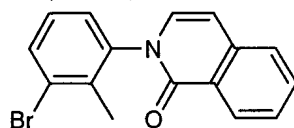
將 2-胺基-5-氟苯甲酸 (1.00 克, 6.45 毫莫耳)、3-溴基-2-甲基苯胺 (1.199 克, 6.45 毫莫耳) 及三乙氧基甲烷 (0.955 克, 6.45 毫莫耳) 在 THF (2 毫升) 中之混合物, 於密封管中, 在 110°C 下加熱過夜。使混合物冷卻至室溫, 並以 EtOAc 稀釋。將溶液以 NaHCO₃ (水溶液) 與水洗滌, 接著脫水乾燥, 及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化 (以 80:20 至 70:30 己烷-EtOAc 之梯度液溶離), 獲得 3-(3-溴基-2-甲基苯基)-6-氟基喹啉-4(3H)-酮, 為白色固體 (1.2 克, 56%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.00 (1H, dd, J=8.4, 3.1 Hz), 7.93 (1H, s), 7.81 (1H, dd, J=9.0, 4.8 Hz), 7.74 (1H, dd, J=6.9, 2.3 Hz), 7.50-7.58 (1H, m), 7.21-7.26 (2H, m), 2.25 (3H, s). 質譜 m/z 333, 335 (M+H)⁺。

下列中間物亦使用用以製備中間物 9-1 之程序製成。

中間物	化合物名稱	質譜
9-2	3-(3-溴基-2-甲基苯基)-6-甲基喹唑啉-4(3H)-酮	329, 331 (M+H) ⁺
9-3	3-(3-溴基-2-甲基苯基)-8-氟基喹唑啉-4(3H)-酮	333, 335 (M+H) ⁺
9-4	3-(3-溴基-2-甲基苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮	345, 347 (M+H) ⁺
9-5	3-(3-溴基-2-甲基苯基)-5-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮	345, 347 (M+H) ⁺
9-6	3-(3-溴基-2-甲基苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮	345, 347 (M+H) ⁺
9-7	3-(3-溴基-2-甲基苯基)-6-(三氟甲氧基)喹唑啉-4(3H)-酮	399, 401 (M+H) ⁺

中間物 10-1

2-(3-溴基-2-甲基苯基)異喹啉-1(2H)-酮之製備



步驟1 將3-溴基-2-甲基苯胺(1克, 5.37毫莫耳)與異吡啶-1,3-二酮(0.872克, 5.37毫莫耳)在醋酸(15毫升)中之混合物, 於密封管中, 在100°C下加熱過夜。使混合物冷卻至室溫, 並濃縮, 且將殘留物藉管柱層析純化(以80:20己烷-EtOAc至EtOAc之梯度液溶離), 獲得2-(3-溴基-2-甲基苯基)異喹啉-1,3(2H,4H)-二酮, 為黃褐色固體(630毫克, 36%)。質譜 m/z 330, 332 (M+H)⁺。

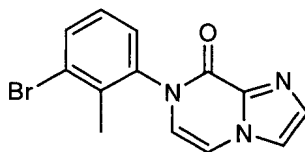
步驟2 於室溫下, 將2-(3-溴基-2-甲基苯基)異喹啉-1,3(2H,4H)-二酮(630毫克, 1.908毫莫耳)在甲醇(100毫升)中之懸浮液, 以硼氫化鈉(217毫克, 5.72毫莫耳)處理。1.5小時後, 添加另外之硼氫化鈉(120毫克)。7小時後, 使混合物濃縮, 並

使殘留物於水與DCM之間作分液處理。使有機相脫水乾燥，及濃縮，而得2-(3-溴基-2-甲基苯基)-3-羥基-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮，為淡黃色泡沫物(600毫克，95%)，使用之而無需進一步純化。質譜 m/z 332, 334 ($M+H$)⁺。

步驟3 將粗製2-(3-溴基-2-甲基苯基)-3-羥基-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮(600毫克，1.806毫莫耳)在DCM(30毫升)中之溶液，以三乙基矽烷(15毫升，94毫莫耳)處理，並將所形成之混合物慢慢地以TFA(1.392毫升，18.06毫莫耳)處理。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後濃縮，且使殘留物溶於DCM中。將溶液以NaHCO₃(水溶液)與水洗滌，接著脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以80:20至60:40己烷-EtOAc之梯度液溶離)，獲得2-(3-溴基-2-甲基苯基)異喹啉-1(2H)-酮，為白色固體(380毫克，67%)。質譜 m/z 314, 316 ($M+H$)⁺。

中間物 11-1

(3-溴基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啉-8(7H)-酮之製備



步驟1 將3-溴基-2-甲基苯胺(0.63克，3.39毫莫耳)、1H-咪唑-2-羧酸(0.455克，4.06毫莫耳)、HOAT(0.830克，6.10毫莫耳)及EDC(1.298克，6.77毫莫耳)在2:1 DCM-THF(100毫升)中之溶液，以DIEA(1.774毫升，10.16毫莫耳)處理，並於室溫下攪拌過夜。添加另外之1H-咪唑-2-羧酸(0.6當量，0.228克)、EDC(0.64克)、HOAT(0.41克)及DIEA(0.8毫升)，且將混合物在室溫下攪拌6天。使混合物於NaHCO₃(水溶液)與DCM之間作

分液處理，並將有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以 DCM 至 94:6 DCM-甲醇之梯度液溶離)，以提供 N-(3-溴基-2-甲基苯基)-1H-咪唑-2-羧醯胺，為固體(80%純度，0.76克，64%)。質譜 m/z 280, 282 ($M+H$)⁺。

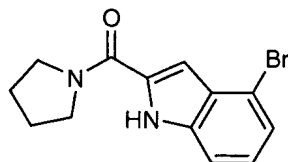
步驟2 將 N-(3-溴基-2-甲基苯基)-1H-咪唑-2-羧醯胺(0.70克，2.499毫莫耳)在 DMF (12.5毫升)中之溶液，以碳酸鉀(0.794克，5.75毫莫耳)與 2-溴基-1,1-二乙氧基乙烷(0.395毫升，2.62毫莫耳)處理。將此懸浮液在 100°C 下加熱過夜。使混合物冷卻至室溫，以水稀釋，並以 EtOAc 萃取。將有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以 85:15 至 20:80 己烷-EtOAc 之梯度液溶離)，以提供 N-(3-溴基-2-甲基苯基)-1-(2,2-二乙氧基乙基)-1H-咪唑-2-羧醯胺，為白色固體(0.81克，82%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.17 (1H, s), 7.51 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.49 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=1.1$ Hz), 7.18 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=1.1$ Hz), 4.75 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 4.52 (2H, d, $J=5.3$ Hz), 3.63 (2H, dq, $J=9.7, 7.0$ Hz), 3.35-3.44 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.05 (6H, t, $J=7.0$ Hz). 質譜 m/z 396, 398 ($M+H$)⁺。

步驟3 將 N-(3-溴基-2-甲基苯基)-1-(2,2-二乙氧基乙基)-1H-咪唑-2-羧醯胺(0.81克，2.044毫莫耳)在水(10.2毫升)中之懸浮液，以 1M 鹽酸(8.2毫升，8.2毫莫耳)處理，並將混合物於回流下加熱過夜。使混合物冷卻至室溫，以 NaHCO₃ (水溶液)處理，且以 EtOAc 萃取。藉過濾收集沉澱物，以提供白色固體(0.33克)，其為 7-(3-溴基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-*a*]吡啉-8(7H)-酮與 7-(3-溴基-2-甲基苯基)-6-羥基-6,7-二氫咪唑并[1,2-*a*]

吡啶-8(5H)-酮之混合物(約 1:1)(質譜 m/z 322, 324 ($M+H$)⁺)。使濾液脫水乾燥, 及濃縮, 而得 7-(3-溴基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8(7H)-酮, 為白色固體(0.34 克, 66%), 被少量 7-(3-溴基-2-甲基苯基)-6-羥基-6,7-二氫咪唑并[1,2-a]吡啶-8(5H)-酮污染。質譜 m/z 304, 306 ($M+H$)⁺。混合物可經由與 TFA 於回流下一起加熱 2 小時, 而被轉化成 7-(3-溴基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8(7H)-酮, TFA 鹽。

中間物 12-1

(4-溴基-1H-吡啶-2-基)(四氫吡咯-1-基)甲酮之製備



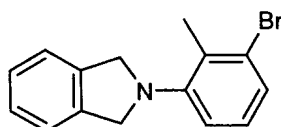
將 4-溴基-1H-吡啶-2-羧酸(250 毫克, 1.04 毫莫耳)、四氫吡咯(0.129 毫升, 1.56 毫莫耳)及 HOAT(213 毫克, 1.56 毫莫耳)在乙腈(5 毫升)中之混合物, 以 DIEA(0.364 毫升, 2.08 毫莫耳)與 EDC(399 毫克, 2.08 毫莫耳)處理, 並將混合物在室溫下攪拌。18.25 小時後, 將混合物以 EtOAc 稀釋, 過濾, 以移除若干黃褐色固體, 並相繼以 1M 鹽酸與 NaHCO₃(水溶液)洗滌, 且脫水乾燥, 及濃縮, 以提供 (4-溴基-1H-吡啶-2-基)(四氫吡咯-1-基)甲酮, 為黃褐色固體(205 毫克, 67%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.96 (s, 1H) 7.46 (d, $J=7.9$ Hz, 1H) 7.27 (d, $J=7.5$ Hz, 1H) 7.06-7.17 (m, 1H) 6.82 (s, 1H) 3.85 (t, $J=6.8$ Hz, 2H) 3.55 (t, $J=6.8$ Hz, 2H) 1.93-2.04 (m, 2H) 1.81-1.92 (m, 2H). 質譜 m/z 293, 295 ($M+H$)⁺。

下列中間物亦使用用以製備中間物 12-1 之程序製成。

中間物	化合物名稱	質譜
12-2	4-溴-N-乙基-1H-吡啶-2-羧醯胺	267, 269 (M+H) ⁺
12-3	4-溴-N-(4-氟苯基)-1H-吡啶-2-羧醯胺	333, 335 (M+H) ⁺

中間物 13-1

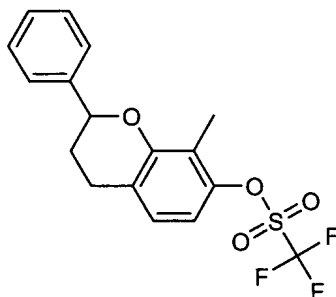
2-(3-溴基-2-甲基苯基)異吲哚啉之製備



將 3-溴基-2-甲基苯胺 (372 毫克，2.00 毫莫耳)、1,2-雙(氯基甲基)苯 (385 毫克，2.20 毫莫耳) 及碳酸鉀 (304 毫克，2.20 毫莫耳) 在水 (2 毫升) 中之混合物，於密封管中，在 120°C 下藉由微波照射加熱 25 分鐘。以 EtOAc 萃取混合物，並將有機相以水洗滌，脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化 (以己烷至 30:70 EtOAc-己烷之梯度液溶離)，以提供 2-(3-溴基-2-甲基苯基)異吲哚啉，為淡黃色油 (360 毫克，63%)。質譜 m/z 288, 290 (M+H)⁺。

中間物 14-1

三氟甲烷磺酸 8-甲基-2-苯基吡喃-7-基酯之製備



步驟 1 將 (E)-3-苯基丙-2-烯-1-醇 (2.22 克，16.51 毫莫耳) 與 2-甲基苯-1,3-二醇 (2.05 克，16.51 毫莫耳) 在 1,2-二氯乙烷 (100 毫升) 中之懸浮液，以對-甲苯磺酸單水合物 (0.157 克，0.826 毫莫耳)

處理，並將混合物於回流下加熱1小時。使混合物冷卻至室溫，且濃縮，及使殘留物接受管柱層析(以90:10至75:25己烷-EtOAc之梯度液溶離)，提供4-桂皮基-2-甲苯-1,3-二醇與4,6-二桂皮基-2-甲苯-1,3-二醇之混合物(2:1，1.97克)。使此物質(1.89克)溶於甲苯(60毫升)中，並以對-甲苯磺酸單水合物(299毫克，1.57毫莫耳)處理，且於回流下加熱6小時。使混合物冷卻至室溫，以EtOAc(100毫升)稀釋，以NaHCO₃(水溶液)(2x30毫升)、水(30毫升)及鹽水(30毫升)洗滌，脫水乾燥，及濃縮。管柱層析(以95:5至70:30己烷-EtOAc之梯度液溶離)，提供8-甲基-2-苯基吡啶-7-醇，為褐色液體(約85%純度，672毫克，17%)，使用之而無需進一步純化。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.35-7.50 (4H, m), 7.27-7.35 (1H, m), 6.79 (1H, d, J=8.36 Hz), 6.38 (1H, d, J=8.14 Hz), 5.07 (1H, dd, J=10.12, 2.42 Hz), 4.64 (1H, s), 2.83- 3.02 (1H, m), 2.71 (1H, ddd, J=16.01, 4.90, 3.74 Hz), 2.16-2.27 (1H, m), 2.14 (3H, s), 1.86-2.04 (1H, m). 質譜 m/z 241.0 (M+H)⁺。

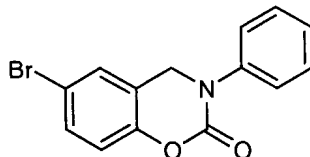
步驟2 於0°C下，將三氟甲烷磺酸酐(0.613毫升，3.63毫莫耳)逐滴添加至8-甲基-2-苯基吡啶-7-醇(671毫克，2.79毫莫耳)在DCM(10毫升)與吡啶(10毫升)中之溶液內。30分鐘後，將混合物以EtOAc(70毫升)稀釋，以水(2x30毫升)與鹽水(30毫升)洗滌，脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以95:5至85:15己烷-EtOAc之梯度液溶離)，獲得三氟甲烷磺酸8-甲基-2-苯基吡啶-7-基酯，為無色液體(925毫克，89%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.28-7.61 (5H, m), 6.97 (1H, d, J=8.58 Hz), 6.79 (1H, d, J=8.58 Hz), 5.11 (1H, dd, J=10.23, 2.31 Hz), 2.99 (1H, ddd, J=16.73,

11.11, 5.83 Hz), 2.68-2.88 (1H, m), 2.17-2.32 (4H, m), 1.88-2.12 (1H, m).

質譜 m/z 390.0 (M+H)⁺。

中間物 15-1

6-溴基-3-苯基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,3]嘔啡-2-酮之製備



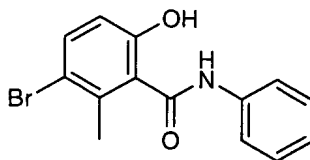
步驟1 將苯胺 (1.50 毫升, 16.42 毫莫耳) 添加至 5-溴基-2-羥基苯甲醛 (3.00 克, 14.92 毫莫耳) 在 1,2-二氯乙烷 (100 毫升) 中之溶液內。10 分鐘後, 在室溫下, 添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (4.74 克, 22.39 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌。四天後, 添加另外之苯胺 (1.50 毫升, 16.42 毫莫耳) 與三乙醯氧基硼氫化鈉 (4.74 克, 22.39 毫莫耳)。再兩天後, 添加飽和氯化銨水溶液 (200 毫升)。將混合物在室溫下攪拌 3 小時。分離液相, 並將水相以 DCM (2x50 毫升) 萃取。使合併之有機相脫水乾燥, 及濃縮。將殘留物以甲苯 (25 毫升) 與己烷 (25 毫升) 處理, 且將混合物攪拌 30 分鐘。以甲苯-己烷之 1:1 混合物 (3 毫升) 洗滌沉澱物, 及在真空下乾燥, 獲得 4-溴基-2-((苯基胺基)甲基)酚, 為白色固體 (2.64 克, 64%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (1H, 寬廣 s.), 7.18-7.46 (4H, m), 6.95 (1H, t, J=7.48 Hz), 6.80-6.90 (2H, m), 6.77 (1H, d, J=8.58 Hz), 4.39 (2H, s), 3.98 (1H, 寬廣 s.)。質譜 m/z 278, 280 (M+H)⁺。

步驟2 將羰基二咪唑 (0.874 克, 5.39 毫莫耳) 與 DMAP (0.088 克, 0.719 毫莫耳) 添加至 4-溴基-2-((苯基胺基)甲基)酚 (1.00 克, 3.60 毫莫耳) 在 DCM (100 毫升) 中之溶液內, 並將所形成之混

合物在室溫下攪拌60小時。以己烷(100毫升)稀釋混合物，以NaHCO₃(水溶液)(2x25毫升)、1M鹽酸(25毫升)及鹽水(25毫升)洗滌，脫水乾燥，及經過矽膠墊片過濾。將固體以1:1 EtOAc-己烷沖洗，並使濾液濃縮，獲得6-溴基-3-苯基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,3]嘑咩-2-酮，為白色固體(1.09克，100%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.41-7.56 (3H, m), 7.30-7.41 (3H, m), 7.21-7.29 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=8.80 Hz), 4.80 (2H, s). 質譜 m/z 304, 306 (M+H)⁺。

中間物 16-1

3-溴基-6-羥基-2-甲基-N-苯基苯甲醯胺之製備



步驟1 將2-羥基-6-甲基苯甲酸乙酯(2.04克，11.32毫莫耳)在甲醇(25毫升)中之溶液，於室溫下，以1M氫氧化鈉水溶液(45.3毫升，45.3毫莫耳)處理，並將混合物於回流下加熱6小時。使混合物冷卻至室溫，且在真空下移除甲醇。將含水殘留物以1M鹽酸處理至pH約1。藉過濾收集沉澱物，以水洗滌，及在真空下乾燥，獲得2-羥基-6-甲基苯甲酸，為白色固體(1.62克，94%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.26 (1H, t, J=7.92 Hz), 6.75 (2H, t, J=7.92 Hz), 2.55 (3H, s). 質譜 m/z 153.1 (M+H)⁺。

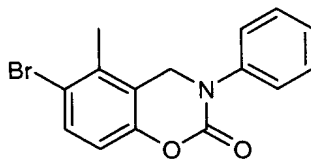
步驟2 將2-羥基-6-甲基苯甲酸(1.32克，8.68毫莫耳)在乙腈(20毫升)中之懸浮液，於-20℃下，以四氟硼酸二甲基醚複合物(1.109毫升，9.11毫莫耳)處理，接著分次添加N-溴基琥珀醯亞胺(1.699克，9.54毫莫耳)，歷經30分鐘。使混合物溫

熱至 0°C，並攪拌 1 小時，然後以 40% 亞硫酸氫鈉水溶液 (10 毫升) 處理。在真空下移除乙腈，且以 EtOAc (3x40 毫升) 萃取消水殘留物。將合併之有機層以水與鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮，獲得 3-溴基-6-羥基-2-甲基苯甲酸，為白色固體 (1.60 克，80%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.47 (1H, d, J=8.80 Hz), 6.67 (1H, d, J=8.80 Hz), 2.50 (3H, s). 質譜 m/z 231, 233 (M-H)⁻。

步驟 3 於室溫下，將二氯化亞硫醯 (0.111 毫升，1.524 毫莫耳) 添加至苯并三唑 (594 毫克，4.99 毫莫耳) 在 DCM (8 毫升) 中之溶液內，並將混合物攪拌 30 分鐘。添加 3-溴基-6-羥基-2-甲基苯甲酸 (320 毫克，1.385 毫莫耳) 在 THF (8.00 毫升) 中之溶液，且將混合物在室溫下攪拌 2 小時。過濾混合物，及將固體以 DCM (3 毫升) 洗滌。使濾液濃縮，並使殘留物溶於苯胺 (2 克，21.48 毫莫耳) 中，且在密封管中於 150°C 下藉由微波照射加熱 10 分鐘。將混合物以 EtOAc (100 毫升) 稀釋，並以 2M 鹽酸 (20 毫升)、水 (10 毫升) 及鹽水 (10 毫升) 洗滌，脫水乾燥，及濃縮。將殘留物以 DCM (4 毫升) 研製，獲得 3-溴基-6-羥基-2-甲基-N-苯基苯甲醯胺，為淡色顏色固體 (290 毫克，68%)。質譜 m/z 306, 308 (M+H)⁺。

中間物 17-1

6-溴基-5-甲基-3-苯基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,3]嘔吩-2-酮之製備

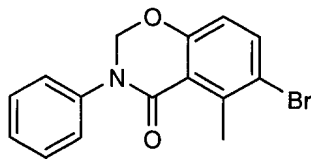


將 3-溴基-6-羥基-2-甲基-N-苯基苯甲醯胺 (中間物 16-1，50 毫克，0.163 毫莫耳) 在 THF (2 毫升) 中之溶液，於室溫下，以

氫化鋰鋁(50毫克, 1.317毫莫耳)處理, 並將混合物於回流下加熱2小時。然後, 使其冷卻至室溫, 且以飽和氯化銨水溶液(2毫升)小心地處理。將混合物以DCM(60毫升)稀釋, 並以水(5毫升)與鹽水(5毫升)洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮, 獲得4-溴基-3-甲基-2-((苯基胺基)甲基)酚(45毫克)。無需純化, 使此物質溶於DCM(3毫升)中, 且在室溫下, 以羰基二咪唑(30.5毫克, 0.188毫莫耳)與DMAP(2.091毫克, 0.017毫莫耳)處理, 及將混合物攪拌1小時。將混合物以DCM(60毫升)稀釋, 並以NaHCO₃(水溶液)(5毫升)與鹽水(5毫升)洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以95:5至50:50己烷-EtOAc之梯度液溶離), 獲得6-溴基-5-甲基-3-苯基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,3]嘧啶-2-酮(25毫克)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.33-7.57 (6H, m), 6.88 (1H, d, J=8.88 Hz), 4.82 (2H, s), 2.30 (3H, s). 質譜 m/z 318, 320 (M+H)⁺。

中間物 18-1

6-溴基-5-甲基-3-苯基-2H-苯并[e][1,3]嘧啶-4(3H)-酮之製備

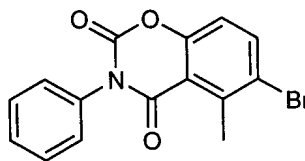


將3-溴基-6-羥基-2-甲基-N-苯基苯甲醯胺(中間物16-1, 40毫克, 0.131毫莫耳)與聚甲醛(11.77毫克, 0.392毫莫耳)在TFA(1毫升)中之混合物, 於100°C下加熱4小時。在真空下移除TFA, 並將殘留物以EtOAc(80毫升)稀釋, 以NaHCO₃(水溶液)(10毫升)、水(10毫升)及鹽水(10毫升)洗滌, 且脫水乾燥, 及濃縮。使殘留物藉管柱層析純化(以95:5至70:30己烷-EtOAc

之梯度液溶離)，獲得6-溴基-5-甲基-3-苯基-2H-苯并[e][1,3]𪗇啉-4(3H)-酮(25毫克，45%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.63 (1H, d, $J=8.80$ Hz), 7.37-7.50 (3H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 6.81 (1H, d, $J=8.80$ Hz), 5.48 (2H, s), 2.80 (3H, s). 質譜 m/z 318, 320 ($M+H$) $^+$ 。

中間物 19-1

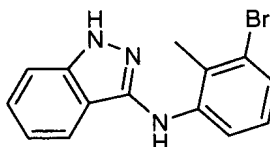
6-溴基-5-甲基-3-苯基-2H-苯并[e][1,3]𪗇啉-2,4(3H)-二酮之製備



步驟1 於室溫下，將3-溴基-6-羥基-2-甲基-N-苯基苯甲醯胺(中間物 16-1，40毫克，0.131毫莫耳)在吡啶(1毫升)中之溶液，以氯甲酸乙酯(0.015毫升，0.157毫莫耳)處理，並將混合物加熱至100°C，歷經2小時。添加另外之氯甲酸乙酯(0.015毫升，0.157毫莫耳)，且將混合物在100°C下攪拌15小時。使混合物冷卻，及以EtOAc(80毫升)稀釋，並將溶液以NaHCO₃(水溶液)(10毫升)、水(2x10毫升)及鹽水(10毫升)洗滌，且脫水乾燥，及濃縮。使殘留物藉管柱層析純化(以95:5至70:30己烷-EtOAc之梯度液溶離)，獲得6-溴基-5-甲基-3-苯基-2H-苯并[e][1,3]𪗇啉-2,4(3H)-二酮(19毫克，44%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.90 (1H, d, $J=9.02$ Hz), 7.43-7.68 (3H, m), 7.27-7.40 (2H, m), 7.12 (1H, d, $J=8.80$ Hz), 2.90 (3H, s). 質譜 m/z 332, 334 ($M+H$) $^+$ 。

中間物 20-1

N-(3-溴基-2-甲基苯基)-1H-𪗇唑-3-胺之製備



步驟1 將3-溴基-2-甲基苯胺(1.66毫升, 13.4毫莫耳)、2-氟苯甲酸(1.883克, 13.4毫莫耳)及HOAT(2.74克, 20.2毫莫耳)在EtOAc(60毫升)中之混合物, 以DIEA(4.7毫升, 26.9毫莫耳)與EDC(5.15克, 26.9毫莫耳)處理, 並將混合物在室溫下攪拌。19小時後, 將混合物以EtOAc稀釋, 且以水、1M鹽酸(兩次)、NaHCO₃(水溶液)(兩次)及鹽水洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮, 以提供N-(3-溴基-2-甲基苯基)-2-氟基苯甲醯胺, 為黃褐色絨毛狀針狀物(4.11克, 99%)。¹H NMR(400 MHz, 氯仿-d) δ 8.34-8.50(1H, m), 8.20(1H, td, J=7.9, 1.8 Hz), 7.96(1H, d, J=8.1 Hz), 7.50-7.59(1H, m), 7.44(1H, dd, J=8.0, 0.8 Hz), 7.30-7.37(1H, m), 7.21(1H, dd, J=12.8, 7.9 Hz), 7.12(1H, t, J=8.0 Hz), 2.45(3H, s). 質譜 m/z 308, 310 (M+H)⁺。

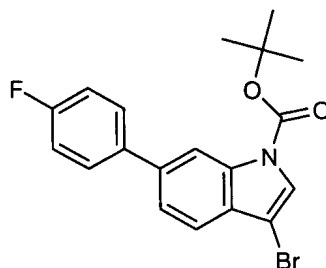
步驟2 將N-(3-溴基-2-甲基苯基)-2-氟基苯甲醯胺(2.00克, 6.49毫莫耳)與2,4-雙-(4-甲氧基)-1,3-二硫-2,4-二磷四環2,4-二硫化物(Lawesson試劑, 1.575克, 3.89毫莫耳)在甲苯(25毫升)中之混合物, 於回流下加熱。3.5小時後, 使溶液冷卻至室溫, 及濃縮, 以提供暗黃色固體。使其藉管柱層析純化(以95:5至90:10己烷-EtOAc之梯度液溶離), 以提供N-(3-溴基-2-甲基苯基)-2-氟基苯并硫醯胺, 為黃色固體(1.892克, 90%)。¹H NMR(400 MHz, 氯仿-d) δ 9.18(1H, d, J=7.7 Hz), 8.23(1H, td, J=8.0, 1.8 Hz), 7.60(1H, d, J=7.9 Hz), 7.45-7.52(1H, m), 7.43(1H, d, J=7.7 Hz), 7.23-7.30(1H, m), 7.11-7.21(2H, m), 2.41(3H, s). 質譜 m/z 324, 326 (M+H)⁺。

步驟3 將N-(3-溴基-2-甲基苯基)-2-氟基苯并硫醯胺(500毫

克，1.542 毫莫耳) 在 DMSO (5 毫升) 中之黃色溶液，以無水肼 (0.484 毫升，15.42 毫莫耳) 處理，並在 150°C 下加熱。2 小時又 20 分鐘後，使溶液冷卻至室溫，以 NaHCO₃ (水溶液) 稀釋，且以 EtOAc 萃取兩次。將合併之有機相以水洗滌兩次，並以鹽水一次，脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化 (以 85:15 至 50:50 己烷-EtOAc 之梯度液溶離)，以提供 N-(3-溴基-2-甲基苯基)-1H-吲唑-3-胺，為黃褐色蠟狀固體 (162 毫克，35%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.38 (1H, 寬廣 s.), 7.49 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.45 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.40 (2H, d, J=3.5 Hz), 7.19 (1H, dd, J=7.9, 0.9 Hz), 7.10 (1H, dt, J=8.1, 4.0 Hz), 6.98 (1H, t, J=8.1 Hz), 6.10 (1H, s), 2.49 (3H, s). 質譜 m/z 302, 304 (M+H)⁺。

中間物 21-1

3-溴基-6-(4-氟苯基)-1H-吲唑-1-羧酸第三-丁酯之製備



步驟 1 將 6-溴基-1H-吲唑 (0.25 克，1.275 毫莫耳)、4-氟苯基二羥基硼烷 (0.178 克，1.275 毫莫耳) 及 2M 碳酸鈉水溶液 (2.0 毫升，4.00 毫莫耳) 在甲苯 (10 毫升) 與乙醇 (2.500 毫升) 中之混合物，以氬滌氣，並以肆(三苯膦)鈀 (0.074 克，0.064 毫莫耳) 處理。將混合物在 90°C 下加熱。17 小時後，使混合物冷卻至室溫，且於水與 EtOAc 之間作分液處理。使有機相脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化 (以 95:5 至 60:40 己烷

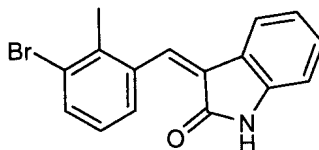
-EtOAc 之梯度液溶離)，以提供 6-(4-氟苯基)-1H-吡啶，為白色固體 (175.5 毫克，65%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.17 (1H, 寬廣 s.), 7.65-7.71 (2H, m), 7.56-7.62 (2H, m), 7.37 (1H, t, $J=2.9$ Hz), 7.22-7.31 (3H, m), 6.44 (1H, t, $J=2.0$ Hz). 質譜 m/z 212.2 ($M+H$) $^+$ 。

步驟 2 將 6-(4-氟苯基)-1H-吡啶 (172 毫克，0.814 毫莫耳) 在 THF (5 毫升) 中之溶液，以二碳酸二-第三-丁酯 (213 毫克，0.977 毫莫耳) 與 DMAP (24.87 毫克，0.204 毫莫耳) 處理，並於室溫下攪拌。21 小時後，使混合物濃縮，且使殘留物溶於 EtOAc 中，並以 0.2M 鹽酸洗滌。使有機相脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化 (以 95:5 至 50:50 己烷-EtOAc 之梯度液溶離)，以提供 6-(4-氟苯基)-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯，為無色膠質 (199.7 毫克，79%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 8.39 (1H, 寬廣 s.), 7.54-7.67 (4H, m), 7.43 (1H, dd, $J=8.1, 1.5$ Hz), 7.13 (2H, t, $J=8.6$ Hz), 6.58 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 1.68 (9H, s). 質譜 m/z 312.2 ($M+H$) $^+$ 。

步驟 3 將 6-(4-氟苯基)-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (187.8 毫克，0.603 毫莫耳) 在 THF (4 毫升) 中之溶液，以 N-溴基琥珀醯亞胺 (118 毫克，0.663 毫莫耳) 處理，並於室溫下攪拌。18 小時後，將溶液以醚稀釋，以 2 x 10 毫升亞硫酸氫鈉水溶液 (約 1.5M)，接著以 NaHCO_3 (水溶液) 洗滌，脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化 (以己烷至 90:10 己烷-EtOAc 之梯度液溶離)，提供 3-溴基-6-(4-氟苯基)-1H-吡啶-1-羧酸第三-丁酯，為白色玻璃態泡沫物 (134 毫克，57%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 8.39 (1H, 寬廣 s.), 7.59-7.68 (3H, m), 7.54-7.59 (1H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.14 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 1.67 (9H, s)。

中間物 22-1

3-(3-溴基-2-甲基苯亞甲基)二氫吲哚-2-酮之製備



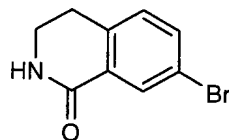
步驟1 將(3-溴基-2-甲基苯基)甲醇(根據美國專利申請案 2006/0173183 中所報告之程序製成，500 毫克，2.49 毫莫耳)在 THF (20 毫升)中之混合物，於室溫下攪拌，並以 1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧伍園-3-(1H)-酮 (Dess-Martin 過碘烷，1.58 克，3.73 毫莫耳)處理。2 小時後，將混合物以醚(約 100 毫升)稀釋，且以 5% 亞硫酸氫鈉水溶液、NaHCO₃ (水溶液)及鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以己烷至 55:45 己烷-EtOAc 之梯度液溶離)，以提供 3-溴基-2-甲基苯甲醛，為無色油(343 毫克，70%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.26 (1H, s), 7.78 (2H, ddd, J=9.7, 8.0, 1.2 Hz), 7.20-7.27 (1H, m), 2.75 (3H, s)。

步驟2 將 3-溴基-2-甲基苯甲醛(200 毫克，1.01 毫莫耳)與二氫吲哚-2-酮(134 毫克，1.01 毫莫耳)在乙醇(10 毫升)中之溶液，以六氫吡啶(0.099 毫升，1.01 毫莫耳)處理，並在 80-85°C 下加熱。15.25 小時後，使溶液冷卻至室溫，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以 80:20 至 30:70 己烷-醋酸乙酯之梯度液溶離)，以提供 3-(3-溴基-2-甲基苯亞甲基)二氫吲哚-2-酮，為鮮明黃色固體(94.9 毫克，30%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.89 (1H, 寬廣 s.), 7.85 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.47 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.20 (1H, td, J=7.7, 1.1 Hz), 7.07-7.16 (2H, m), 6.87 (1H, d, J=7.9

Hz), 6.81 (1H, td, J=7.6, 1.0 Hz), 2.43 (3H, s). 質譜 m/z 314, 316 (M+H)⁺。

中間物 23-1

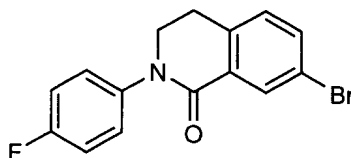
7-溴基-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮之製備



於 0°C 下，將疊氮化鈉 (0.431 克，6.63 毫莫耳) 慢慢添加至 6-溴基-2,3-二氫-1H-茛-1-酮 (1 克，4.74 毫莫耳) 與甲烷磺酸 (15 毫升，231 毫莫耳) 在 DCM (30 毫升) 中之混合物內。將混合物在室溫下攪拌 15 小時，然後以 1M 氫氧化鈉水溶液 (50 毫升) 小心地使反應淬滅。以 DCM (3x50 毫升) 萃取水層，並將合併之有機層以水 (20 毫升) 與鹽水 (20 毫升) 洗滌，脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化 (以 90:10 己烷-EtOAc 至 EtOAc 之梯度液溶離)，獲得 7-溴基-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮，為白色固體 (650 毫克，61%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.35 (1H, 寬廣 s.), 7.08-7.17 (1H, m), 6.98-7.06 (1H, m), 6.95 (1H, d, J=1.98 Hz), 2.93 (2H, t, J=7.59 Hz), 2.49-2.68 (2H, m). 質譜 m/z 226, 228 (M+H)⁺。

中間物 24-1

7-溴基-2-(4-氟苯基)-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮之製備

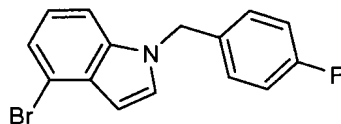


將 7-溴基-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮 (中間物 23-1，60 毫克，0.265 毫莫耳)、1-氟基-4-碘苯 (118 毫克，0.531 毫莫耳)、碳酸鉀 (36.7 毫克，0.265 毫莫耳) 及碘化銅 (I) (10.11 毫克，0.053 毫莫耳)

耳) 在 DMF (1.000 毫升) 中之混合物，於 130°C 下加熱 5 小時。使混合物冷卻至室溫，並經過矽藻土墊過濾，且以 EtOAc 洗滌固體。將濾液以水與鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化 (以 90:10 至 60:40 己烷-EtOAc 之梯度液溶離)，獲得 7-溴基-2-(4-氟苄基)-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮 (40 毫克，47%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.15-7.27 (4H, m), 7.04-7.13 (2H, m), 6.48 (1H, d, $J=1.94$ Hz), 2.96-3.08 (2H, m), 2.73-2.84 (2H, m). 質譜 m/z 320, 322 ($M+H$)⁺。

中間物 25-1

4-溴基-1-(4-氟苄基)-1H-吲哚之製備

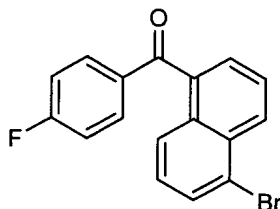


將氫化鈉 (60% 油分散液，112 毫克，2.81 毫莫耳) 在 THF (12 毫升) 中之懸浮液，於室溫下攪拌，並以 4-溴基-1H-吲哚 (500 毫克，2.55 毫莫耳) 在 THF (3 毫升) 中之溶液處理。1-2 分鐘後，將混合物以溴化 4-氟苄 (0.318 毫升，2.55 毫莫耳) 處理，並將稍微混濁溶液在室溫下攪拌。20 小時後，使混合物濃縮。使殘留物於 EtOAc 與 0.1M 鹽酸之間作分液處理，且再一次以 EtOAc 萃取水相。將合併之有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化 (以 90:10 至 50:50 己烷-EtOAc 之梯度液溶離)，以提供 4-溴基-1-(4-氟苄基)-1H-吲哚，為無色油 (461.4 毫克，85% 純度，51%)，被約 15 重量 % 之 4-溴基-1,3-雙(4-氟苄基)-1H-吲哚污染。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.28 (1H, dd, $J=7.6, 0.8$ Hz), 7.19 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.16 (1H, d, $J=3.3$

Hz), 6.94-7.09 (5H, m), 6.60 (1H, dd, $J=3.1, 0.9$ Hz), 5.28 (2H, s). 質譜 m/z 304, 306 ($M+H$)⁺。

中間物 26-1

(5-溴基萘-1-基)(4-氟苯基)甲酮之製備

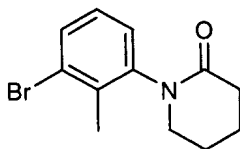


步驟 1 將 5-溴基-1-萘甲酸 (根據 Hausmann, *Chem. Ber.*, 1876, 9, 1519 之程序製成; 2.00 克, 7.97 毫莫耳) 在 THF (50 毫升) 中之溶液, 以 TEA (2.22 毫升, 15.93 毫莫耳), 接著以氯甲酸異丁酯 (1.088 克, 7.97 毫莫耳) 處理, 並將所形成之懸浮液在室溫下攪拌。25 分鐘後, 將混合物以另外之 TEA (2.22 毫升, 15.93 毫莫耳), 然後以 N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽 (0.777 克, 7.97 毫莫耳) 在水 (5 毫升) 中之溶液處理, 且將混合物在室溫下攪拌。2.5 小時後, 使混合物濃縮, 並使殘留物溶於 EtOAc 與水中。過濾混合物, 分離液層, 且將有機相以 NaHCO₃ (水溶液) 洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮, 以提供 5-溴-N-甲氧基-N-甲基-1-萘甲醯胺, 為糊狀固體 (1.03 克, 30%), 被約 30% 之 5-溴基-1-萘甲酸異丁酯污染。質譜 m/z 294, 296 ($M+H$)⁺。無需進一步純化, 將此物質 (1.01 克, 2.404 毫莫耳) 在 THF (15 毫升) 中之溶液於冰上攪拌, 並以醚中之 (4-氟苯基) 溴化鎂 2M (7.21 毫升, 14.42 毫莫耳) 處理。將溶液在冰上攪拌, 且使其慢慢溫熱至室溫。16 小時後, 將混合物以 1M 鹽酸處理, 並以 EtOAc 萃取兩次。使合併之有機層脫水乾燥, 及濃縮。將殘

留物藉管柱層析純化(以己烷至 85:15 己烷-EtOAc 之梯度液溶離)，以提供(5-溴基萘-1-基)(4-氟苯基)甲酮，為淡黃色黏稠油(658 毫克，83%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.49 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.86-7.93 (3H, m), 7.74 (1H, dd, $J=8.5, 7.2$ Hz), 7.64-7.68 (1H, m), 7.40 (1H, dd, $J=8.5, 7.6$ Hz), 7.25 (2H, t, $J=8.8$ Hz). 質譜 m/z 329, 331 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

中間物 27-1

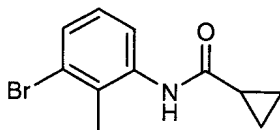
1-(3-溴基-2-甲基苯基)六氫吡啶-2-酮之製備



將 3-溴基-2-甲基苯胺(1 克，5.37 毫莫耳)在 DCM (15 毫升)中之溶液，以 TEA (0.749 毫升，5.37 毫莫耳)，接著逐滴以氯化 5-溴基戊醯(1.072 克，5.37 毫莫耳)在 DCM (4 毫升)中之溶液處理。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，然後以 DCM 稀釋，以水與鹽水洗滌，並脫水乾燥，及濃縮。使殘留物溶於 THF (100 毫升)中，並添加至氫化鈉(60% 油分散液，以己烷預洗滌，0.430 克，10.75 毫莫耳)在 THF (50 毫升)中之懸浮液內。將所形成之混合物在室溫下攪拌過夜。使混合物濃縮，並以 1M 鹽酸使殘留物酸化。以 DCM 萃取混合物，且將有機相以水洗滌，脫水乾燥，及濃縮，獲得 1-(3-溴基-2-甲基苯基)六氫吡啶-2-酮，為黃褐色油(1.4 克，97%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 7.49-7.54 (1H, m), 7.07-7.13 (2H, m), 3.38-3.60 (2H, m), 2.54-2.59 (2H, m), 2.26 (3H, s), 1.91-2.02 (4H, m). 質譜 m/z 268, 270 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

中間物 28-1

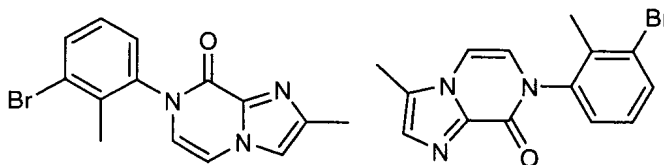
N-(3-溴基-2-甲基苯基)環丙烷羧醯胺之製備



將 3-溴基-2-甲基苯胺 (2.00 克，10.75 毫莫耳) 在 DCM (20 毫升) 中之溶液，以 TEA (3.00 毫升，21.50 毫莫耳)，接著以氯化 4-溴基丁醯 (2.392 克，12.90 毫莫耳) 在 DCM (10 毫升) 中之溶液處理，並將所形成之混合物在室溫下攪拌。2.5 小時後，將混合物以 DCM 稀釋，以 NaHCO₃ (水溶液) 與水洗滌，且脫水乾燥，及濃縮。使殘留物溶於 THF (20 毫升) 中，並以經己烷洗滌之氫化鈉 (60% 油分散液，0.860 克，21.50 毫莫耳) 處理。將混合物在室溫下攪拌 1.5 小時，然後濃縮。使殘留物溶於 DCM 中，以水、1M 鹽酸及鹽水洗滌，且乾燥，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化 (以 80:20 己烷-EtOAc 至 EtOAc 之梯度液溶離)，以提供 N-(3-溴基-2-甲基苯基)環丙烷羧醯胺 (900 毫克，33%)，為白色固體。質譜 m/z 254, 256 (M+H)⁺。

中間物 29-1 與 29-2

7-(3-溴基-2-甲基苯基)-2-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啉-8(7H)-酮與 7-(3-溴基-2-甲基苯基)-3-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啉-8(7H)-酮之製備

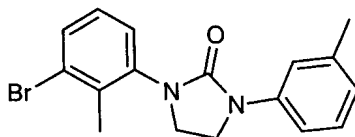


按照用以製備中間物 11-1 之程序，但以 4-甲基-1H-咪唑-2-羧酸取代 1H-咪唑-2-羧酸，7-(3-溴基-2-甲基苯基)-2-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啉-8(7H)-酮與 7-(3-溴基-2-甲基苯基)-3-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啉-8(7H)-酮與 7-(3-溴基-2-甲基苯基)-3-甲基咪唑并 [1,2-a] 吡啉-8(7H)-酮。

[1,2-a]吡 咩 -8(7H)-酮之混合物係以 5% 總產率製成。質譜 m/z 318, 320 ($M+H$)⁺。

中間物 30-1

1-(3-溴基-2-甲基苯基)-3-間-甲基四氫咪唑-2-酮之製備

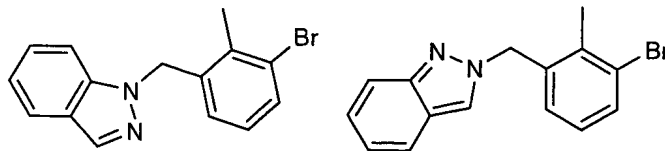


將 1,3-二溴基-2-甲基苯 (185 毫克, 0.740 毫莫耳)、1-間-甲基四氫咪唑-2-酮 (50 毫克, 0.284 毫莫耳)、碘化銅(I) (5.40 毫克, 0.028 毫莫耳)、磷酸三鉀 (120 毫克, 0.567 毫莫耳) 及 (+/-)-反式-1,2-二胺基環己烷 (3.4 微升, 0.028 毫莫耳) 在 1,4-二氧陸園 (1 毫升) 中之懸浮液, 以氮滌氣, 並在密封管中於 120°C 下加熱。21.5 小時後, 使混合物濃縮, 且將殘留物藉管柱層析純化 (以己烷至 50:50 己烷-EtOAc 之梯度液溶離), 以提供 1-(3-溴基-2-甲基苯基)-3-間-甲基四氫咪唑-2-酮, 為白色固體 (70 毫克, 70%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.51-7.54 (1H, m), 7.49 (1H, s), 7.34 (1H, dd, $J=8.05, 1.94$ Hz), 7.24 (2H, d, $J=8.05$ Hz), 7.11 (1H, t, $J=7.91$ Hz), 6.90 (1H, d, $J=7.49$ Hz), 3.98-4.04 (2H, m), 3.81-3.87 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.36 (3H, s). 質譜 m/z 345, 347 ($M+H$)⁺。

下列中間物亦使用用以製備中間物 30-1 之程序製成。

中間物	化合物名稱	質譜
30-2	1-(3-溴基-2-甲基苯基)-3-苯基四氫咪唑-2-酮	331, 333 ($M+H$) ⁺
30-3	1-(3-溴基-2-甲基苯基)-3-第三-丁基四氫咪唑-2-酮	311, 313 ($M+H$) ⁺

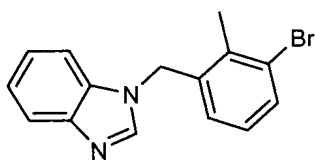
中間物 31-1 與 31-2

1-(3-溴基-2-甲苄基)-1H-吡啶與 2-(3-溴基-2-甲苄基)-2H-吡啶
之製備

將 1-溴基-3-(溴基甲基)-2-甲苯 (根據美國專利申請案 2006/0173183 中所報告之程序製成, 250 毫克, 0.947 毫莫耳)、1H-吡啶 (112 毫克, 0.947 毫莫耳) 及碳酸鉀 (131 毫克, 0.947 毫莫耳) 在乙腈 (5 毫升) 中之混合物加熱, 並於 80°C 下攪拌。18.25 小時後, 使混合物冷卻至室溫, 以水稀釋, 且以 EtOAc 萃取三次。使合併之有機層脫水乾燥, 及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化 (以 95:5 至 65:35 己烷-EtOAc 之梯度液溶離), 以提供 1-(3-溴基-2-甲苄基)-1H-吡啶, 為油狀物, 其係在靜置時結晶 (中間物 31-1, 74 毫克, 26%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.06 (1H, d, J=0.9 Hz), 7.76 (1H, dt, J=8.1, 1.0 Hz), 7.48 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.30-7.37 (1H, m), 7.26-7.30 (1H, m), 7.16 (1H, ddd, J=8.0, 6.8, 1.0 Hz), 6.93 (1H, t, J=7.8 Hz), 6.70 (1H, d, J=7.7 Hz), 5.61 (2H, s), 2.45 (3H, s). 質譜 m/z 301, 303 (M+H)⁺。亦獲得者為 2-(3-溴基-2-甲苄基)-2H-吡啶, 為淡黃色膠質 (中間物 31-2, 164 毫克, 58%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.68-7.76 (2H, m), 7.54-7.63 (2H, m), 7.28 (1H, ddd, J=8.2, 7.2, 1.1 Hz), 6.97-7.10 (3H, m), 5.63 (2H, s), 2.37 (3H, s). 質譜 m/z 301, 303 (M+H)⁺。

中間物 31-3

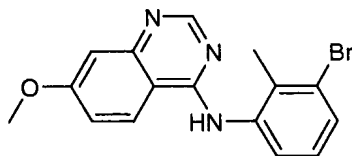
1-(3-溴基-2-甲苄基)-1H-苯并[d]咪唑之製備



將 1-溴基-3-(溴基甲基)-2-甲苯 (250 毫克, 0.947 毫莫耳)、1H-苯并[d]咪唑 (336 毫克, 2.84 毫莫耳) 及碳酸鉀 (131 毫克, 0.947 毫莫耳) 在乙腈 (5 毫升) 中之混合物, 於室溫下攪拌 5 小時。以 EtOAc 稀釋混合物, 並過濾, 且以 EtOAc 洗滌固體。將濾液以水洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化 (以 60:40 己烷-EtOAc 至 EtOAc 之梯度液溶離), 以提供 1-(3-溴基-2-甲苄基)-1H-苯并[d]咪唑, 為白色固體 (233 毫克, 82%)。
 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.14 (1H, s), 7.68-7.78 (1H, m), 7.56 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.36-7.44 (1H, m), 7.25-7.34 (2H, m), 7.03 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 6.82 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 5.58 (2H, s), 2.45 (3H, s). 質譜 m/z 301, 303 ($M+H$) $^+$ 。

中間物 32-1

N-(3-溴基-2-甲基苯基)-7-甲氧基喹啉-4-胺之製備



步驟 1 將 2-胺基-4-甲氧基苯甲酸 (0.5 克, 2.99 毫莫耳) 與甲脒醋酸鹽 (0.623 克, 5.98 毫莫耳) 在 2-甲氧基乙醇 (4 毫升) 中之混合物, 於 130°C 下加熱。15.25 小時後, 使混合物冷卻至室溫。將所形成之沉澱物藉過濾收集, 以甲醇洗滌, 並乾燥, 以提供 7-甲氧基喹啉-4-醇, 為黃褐色固體 (473 毫克, 90%)。
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.08 (1H, 寬廣 s.), 8.06 (1H, s), 8.03 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.03-7.14 (2H, m), 3.90 (3H, s)。

步驟2 將7-甲氧基喹唑啉-4-醇(400毫克, 2.271毫莫耳)在氯化磷醯(7毫升, 75毫莫耳)中之懸浮液, 於回流下加熱3小時。使溶液濃縮, 並使殘留物懸浮於EtOAc中, 且與NaHCO₃(水溶液)在冰浴上一起攪拌, 直到使所有固體溶解, 且氣體釋出停止。分離液層, 並使有機相脫水乾燥, 及濃縮, 以提供4-氯基-7-甲氧基喹唑啉, 為淡黃色-黃褐色固體(438毫克, 99%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.94 (1H, s), 8.15 (1H, d, J=9.7 Hz), 7.29-7.37 (2H, m), 4.00 (3H, s)。

步驟3 將4-氯基-7-甲氧基喹唑啉(200毫克, 1.028毫莫耳)與3-溴基-2-甲基苯胺(0.253毫升, 2.055毫莫耳)在異丙醇(11毫升)中之混合物, 以氯化氫(4M, 在1,4-二氧陸園中, 0.385毫升, 1.541毫莫耳)處理, 並在密封管中於140°C下藉由微波照射加熱45分鐘。於冷卻時, 沉澱物形成, 將其藉過濾收集, 及在真空下乾燥, 以提供N-(3-溴基-2-甲基苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺之鹽酸鹽, 為黃褐色固體(281毫克, 68%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.65 (1H, s), 8.48 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.69 (1H, dd, J=8.0, 1.0 Hz), 7.51 (1H, dd, J=9.4, 2.5 Hz), 7.37 (1H, dd, J=7.9, 0.9 Hz), 7.26-7.30 (1H, m), 7.24 (1H, d, J=2.4 Hz), 4.08 (3H, s), 2.36 (3H, s). 質譜 m/z 344, 346 (M+H)⁺。使濾液濃縮, 並使殘留物於NaHCO₃(水溶液)與EtOAc之間作分液處理。使有機相脫水乾燥, 且濃縮, 及將殘留物藉管柱層析純化(以75:25至25:75己烷-EtOAc之梯度液溶離), 以提供N-(3-溴基-2-甲基苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺, 為灰白色固體(61毫克, 17%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.64 (1H, s), 7.76 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.62 (1H, dd, J=8.0, 0.8 Hz),

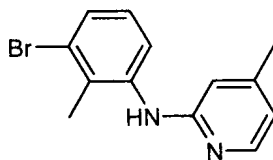
7.51 (1H, dd, J=8.1, 0.9 Hz), 7.08-7.20 (3H, m), 5.30 (1H, s), 3.96 (3H, s), 2.41 (3H, s). 質譜 m/z 344, 346 (M+H)⁺。

下列中間物亦使用用以製備中間物 32-1 之程序製成。

中間物	化合物名稱	質譜
32-2	N-(3-溴基-2-甲基苯基)-6-甲基喹啉-4-胺	328, 330 (M+H) ⁺
32-3	N-(3-溴基-2-甲基苯基)-7-氟基喹啉-4-胺	332, 334 (M+H) ⁺
32-4	N-(3-溴基-2-甲基苯基)-6-氟基喹啉-4-胺	332, 334 (M+H) ⁺
32-5	N-(3-溴基-2-甲基苯基)-7-甲基喹啉-4-胺	328, 330 (M+H) ⁺
32-6	N-(3-溴基-2-甲基苯基)-5-氟基喹啉-4-胺	332, 334 (M+H) ⁺
32-7	N-(3-溴基-2-甲基苯基)-8-氟基喹啉-4-胺	332, 334 (M+H) ⁺
32-8	N-(3-溴基-2-甲基苯基)-6-甲氧基喹啉-4-胺	344, 346 (M+H) ⁺
32-9	N-(3-溴基-2-甲基苯基)喹啉-4-胺	314, 316 (M+H) ⁺

中間物 33-1

N-(3-溴基-2-甲基苯基)-4-甲基吡啶-2-胺之製備



將 3-溴基-2-甲基苯胺 (200 毫克, 1.075 毫莫耳)、2-氟基-4-甲基吡啶 (155 毫克, 1.397 毫莫耳) 及第三-丁醇鉀 (193 毫克, 1.72 毫莫耳) 在 DMSO (4 毫升) 中之混合物, 於密封管中, 在 190°C 下經由微波照射加熱 40 分鐘。使混合物於 EtOAc 與水

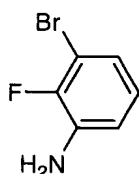
之間作分液處理，並將有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以己烷至 85:15 己烷-EtOAc 之梯度液溶離)，以提供 N-(3-溴基-2-甲基苯基)-4-甲基吡啶-2-胺，為黃色固體(100 毫克，34%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.05 (1H, d, J=5.3 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.06 (1H, t, J=8.0 Hz), 6.58 (1H, d, J=5.3 Hz), 6.40 (1H, s), 6.23 (1H, 寬廣 s.), 2.37 (3H, s), 2.23 (3H, s). 質譜 m/z 277, 279 (M+H)⁺。

下列中間物亦使用用以製備中間物 33-1 之程序製成。

中間物	化合物名稱	質譜
33-2	N-(3-溴基-2-甲基苯基)-5-甲基吡啶-2-胺	277, 279 (M+H) ⁺
33-3	N-(3-溴基-2-甲基苯基)吡啶-2-胺	263, 265 (M+H) ⁺
33-4	N-(3-溴基-2-甲基苯基)-3-甲基吡啶-2-胺	277, 279 (M+H) ⁺

中間物 34-1

3-溴基-2-氟苯胺之製備

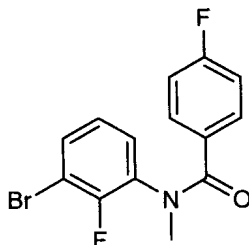


將 1-溴基-2-氟基-3-硝基苯(1.10 克，5.00 毫莫耳)在乙醇-醋酸-水(2:2:1)(25 毫升)中之溶液，以鐵粉(1.396 克，25.0 毫莫耳)處理，並將混合物於回流下加熱 1 小時。使混合物冷卻至室溫，且經過矽藻土墊過濾。使濾液濃縮，並使殘留物於 EtOAc 與 NaHCO₃(水溶液)之間作分液處理。將有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮，以提供 3-溴基-2-氟苯胺，為褐色油(880

毫克，93%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 6.85-6.92 (1H, m), 6.80 (1H, td, $J=8.0, 1.2$ Hz), 6.66-6.73 (1H, m), 3.81 (2H, 寬廣 s.)。

中間物 35-1

N-(3-溴基-2-氟苯基)-4-氟-N-甲基苯甲醯胺之製備



步驟 1 將中間物 34-1 (205 毫克，1.079 毫莫耳) 在甲酸 (0.611 毫升，16.18 毫莫耳) 中之溶液，於 90°C 下加熱 5.5 小時。使混合物濃縮，並於 EtOAc 與 NaHCO_3 (水溶液) 之間作分液處理。將有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥，且濃縮，及使殘留物藉管柱層析純化 (以 85:15 至 70:30 己烷-EtOAc 之梯度液溶離)，以提供 N-(3-溴基-2-氟苯基)甲醯胺，為灰白色固體 (216 毫克，92%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.49 (1H, s), 8.27-8.37 (1H, m), 7.44 (1H, 寬廣 s.), 7.30 (1H, ddd, $J=8.1, 6.6, 1.5$ Hz), 7.04 (1H, td, $J=8.2, 1.5$ Hz), 1.58 (3H, s). 質譜 m/z 218, 220 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

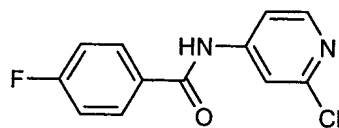
步驟 2 將 N-(3-溴基-2-氟苯基)甲醯胺 (216 毫克，0.991 毫莫耳) 在 THF (8 毫升) 中之懸浮液，以硼烷硫化二甲烷複合物 (2.0M，在 THF 中，1.486 毫升，2.97 毫莫耳) 處理，並將所形成之混合物於回流下加熱 2 小時。添加 1M 鹽酸，且將混合物再一次於回流下加熱 1 小時。使混合物冷卻至室溫，及濃縮，並使殘留物在 NaHCO_3 (水溶液) 與 EtOAc 之間作分液處理。將有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮，以提供 3-溴基-2-氟-N-甲基苯胺，為淡黃色油 (60 毫克，30%)。質譜 m/z

204, 206 (M+H)⁺。

步驟3 將3-溴基-2-氟-N-甲基苯胺(32毫克, 0.157毫莫耳)與二異丙基胺(0.055毫升, 0.314毫莫耳)在DCM(2毫升)中之溶液, 以氯化4-氟苯甲醯(0.028毫升, 0.235毫莫耳)處理, 並將混合物在室溫下攪拌2小時。使混合物於DCM與NaHCO₃(水溶液)之間作分液處理。將有機相以鹽水洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以90:10至80:20己烷-EtOAc之梯度液溶離), 以提供N-(3-溴基-2-氟苯基)-4-氟-N-甲基苯甲醯胺, 為白色固體(35毫克, 68%)。質譜m/z 326, 328 (M+H)⁺。

中間物 35-2

N-(2-氯基吡啶-4-基)-4-氟基苯甲醯胺之製備

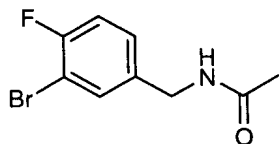


將2-溴基吡啶-4-胺(500毫克, 2.89毫莫耳)在吡啶(8毫升)中之溶液, 於冰上攪拌, 並以氯化4-氟苯甲醯(0.376毫升, 3.18毫莫耳)處理。將所形成之溶液在室溫下攪拌20.25小時, 然後濃縮, 且使殘留物於EtOAc與水之間作分液處理。將有機相以NaHCO₃(水溶液)與水洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以80:20至20:80己烷-EtOAc之梯度液溶離), 以提供N-(2-氯基吡啶-4-基)-4-氟基苯甲醯胺, 為白色玻璃態固體(532毫克, 73%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.29 (d, J=5.5 Hz, 1H) 8.14 (寬廣 s., 1H) 7.89 (dd, J=8.8, 5.1 Hz, 2H) 7.77 (d, J=2.0 Hz, 1H) 7.48 (dd, J=5.7, 2.0 Hz, 1H) 7.18 (t, J=8.6 Hz, 2H)。質譜

m/z 251, 253 (M+H)⁺。

中間物 35-3

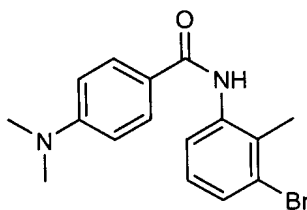
N-(3-溴基-4-氟苄基)乙醯胺之製備



將(3-溴基-4-氟苄基)甲胺鹽酸鹽(500毫克，2.079毫莫耳)在吡啶(6毫升)中之溶液，於冰上攪拌，並以醋酸酐(0.235毫升，2.495毫莫耳)處理。將所形成之溶液在室溫下攪拌17小時，然後濃縮。將殘留物在1M鹽酸中攪拌，形成沉澱物，將其藉過濾收集，以水沖洗，及乾燥，以提供N-(3-溴基-4-氟苄基)乙醯胺，為白色固體(435毫克，85%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.47 (dd, J=6.6, 2.2 Hz, 1H) 7.20 (ddd, J=8.6, 4.6, 2.2 Hz, 1H) 7.07 (t, J=8.3 Hz, 1H) 5.84 (寬廣 s., 1H) 4.38 (d, J=5.9 Hz, 2H) 2.04 (s, 3H). 質譜 m/z 246, 248 (M+H)⁺。

中間物 35-4

N-(3-溴基-2-甲基苄基)-4-(二甲胺基)苯甲醯胺之製備



將4-(二甲胺基)苯甲酸(100毫克，0.605毫莫耳)在DCM(3毫升)中之懸浮液，以1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(0.120毫升，0.908毫莫耳)處理，並將所形成之溶液在室溫下攪拌1.5小時。添加3-溴基-2-甲基苄胺(0.053毫升，0.432毫莫耳)，接著為DIEA(0.264毫升，1.513毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌1

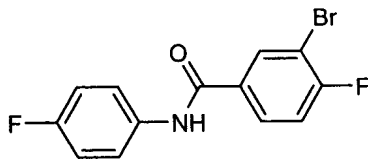
小時，然後以 DCM 與 NaHCO₃ (水溶液) 稀釋。分離液層，且將有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化 (以 85:15 至 65:35 己烷 -EtOAc 之梯度液溶離)，以提供 N-(3-溴基-2-甲基苯基)-4-(二甲胺基)苯甲醯胺，為淡黃色固體 (77 毫克，53%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.75 (s, 1H) 7.85 (d, J=9.0 Hz, 2H) 7.49 (dd, J=8.0, 1.0 Hz, 1H) 7.30 (dd, J=7.9, 0.9 Hz, 1H) 7.15 (t, J=7.9 Hz, 1H) 6.75 (d, J=9.0 Hz, 2H) 2.99 (s, 6H) 2.25 (s, 3H). 質譜 m/z 331, 333 (M-H)⁻。

下列中間物亦使用用以製備中間物 35-1 至 35-4 之程序製成。

中間物	化合物名稱	質譜
35-5	N-(3-溴基-4-氟苯基)乙醯胺	232, 234 (M+H) ⁺
35-6	N-(3-溴苯基)-4-氟基苯甲醯胺	294, 296 (M+H) ⁺
35-7	N-(3-溴基-2-氟苯基)-4-氟基苯甲醯胺	312, 314 (M+H) ⁺
35-8	N-(3-溴基-2-氟苯基)-4-(二甲胺基)苯甲醯胺	337, 339 (M+H) ⁺
35-9	N-(3-溴苯基)-4-氟-N-甲基苯甲醯胺	308, 310 (M+H) ⁺
35-10	N-(5-溴基-2-氟苯基)-4-氟基苯甲醯胺	312, 314 (M+H) ⁺
35-11	N-(3-溴基-4-氟苯基)-4-氟基苯甲醯胺	312, 314 (M+H) ⁺
35-12	N-(3-溴基-4-氟苄基)-4-氟基苯甲醯胺	326, 328 (M+H) ⁺
35-13	N-(3-溴基-2-氟苯基)乙醯胺	232, 234 (M+H) ⁺

中間物 36-1

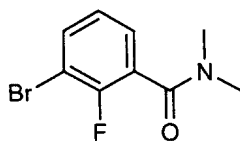
3-溴基-4-氟-N-(4-氟苯基)苯甲醯胺之製備



將 3-溴基-4-氟苯甲酸 (976 毫克，4.46 毫莫耳) 在 DCM (25 毫升) 中之溶液，於室溫下攪拌，並以氯化草醯 (1.950 毫升，22.28 毫莫耳)，接著以一滴 DMF 處理，造成氣體釋出開始。2.5 小時後，將溶液加熱至沸騰，歷經 1-2 分鐘，並使其冷卻至室溫。總計 3 小時後，使溶液濃縮，以提供氯化 3-溴基-4-氟苯甲醯，為白色固體 (1.00 克，94%)。將一部份此物質 (200 毫克，0.842 毫莫耳) 添加至 4-氟苯胺 (0.081 毫升，0.842 毫莫耳) 在吡啶 (4 毫升) 中之冰冷溶液內，且將此溶液在室溫下攪拌 65 小時。使溶液濃縮，並將殘留物在 1M 鹽酸中攪拌，形成沉澱物，將其藉過濾收集，以水洗滌，及乾燥，以提供 3-溴基-4-氟-N-(4-氟苯基)苯甲醯胺，為灰白色固體 (227.5 毫克，80%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.38 (s, 1H) 8.29 (dd, J=6.7, 2.1 Hz, 1H) 8.01 (ddd, J=8.6, 4.8, 2.2 Hz, 1H) 7.75 (dd, J=9.0, 5.1 Hz, 2H) 7.55 (t, J=8.6 Hz, 1H) 7.20 (t, J=8.9 Hz, 2H)。質譜 m/z 312, 314 (M+H)⁺。

中間物 36-2

3-溴基-2-氟-N,N-二甲基苯甲醯胺之製備



將 3-溴基-2-氟苯甲酸 (1.009 克，4.61 毫莫耳) 在 DCM (25 毫升) 中之懸浮液，於室溫下攪拌，並以氯化草醯 (2.016 毫升，

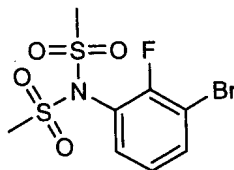
23.04 毫莫耳)，接著以一滴 DMF 處理，造成氣體釋出開始。2.5 小時後，將溶液加熱至沸騰，歷經 1-2 分鐘，且使其冷卻至室溫。總計 3 小時後，使溶液濃縮，以提供氯化 3-溴基-2-氟苯甲醯，為暗黃色液體 (1.078 克，99%)。使一部份此物質 (200 毫克，0.842 毫莫耳) 溶於 THF (1.5 毫升) 中，並添加至二甲胺 (2M，在甲醇中，2.0 毫升，4.00 毫莫耳) 在 THF (2 毫升) 中之溶液內。將混合物在室溫下攪拌 18 小時，然後濃縮。使殘留物溶於 EtOAc 中，相繼以 1M 鹽酸、NaHCO₃ (水溶液) 及鹽水洗滌，且脫水乾燥，及濃縮，以提供 3-溴基-2-氟-N,N-二甲基苯甲醯胺，為淡黃色油 (192 毫克，93%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.60 (ddd, J=8.1, 6.5, 1.6 Hz, 1H) 7.32 (ddd, J=7.6, 5.9, 1.6 Hz, 1H) 7.09 (td, J=7.8, 0.7 Hz, 1H) 3.14 (s, 3H) 2.93 (d, J=1.5 Hz, 3H). 質譜 m/z 246, 248 (M+H)⁺。

下列中間物亦使用用以製備中間物 36-1 與 36-2 之程序製成。

中間物	化合物名稱	質譜
36-3	3-溴基-2-氟-N-(4-氟苯基)苯甲醯胺	312, 314 (M+H) ⁺
36-4	3-溴基-4-氟基苯甲醯胺	218, 220 (M+H) ⁺
36-5	3-溴基-2-氟基苯甲醯胺	218, 220 (M+H) ⁺
36-6	3-溴基-2-氟-N-甲基苯甲醯胺	232, 234 (M+H) ⁺
36-7	3-溴基-4-氟-N,N-二甲基苯甲醯胺	246, 248 (M+H) ⁺

中間物 37-1

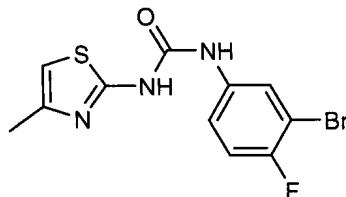
N-(3-溴基-2-氟苯基)-N-(甲磺醯基)甲烷磺醯胺之製備



將 3-溴基-2-氟苯胺 (中間物 34-1, 160 毫克, 0.842 毫莫耳) 與 DIEA (0.368 毫升, 2.105 毫莫耳) 在 DCM (3 毫升) 中之溶液, 於約 -5°C 下攪拌, 並以氯化甲烷磺醯 (0.098 毫升, 1.263 毫莫耳) 處理, 且於該溫度下攪拌 2 小時。使混合物於 DCM 與 NaHCO_3 (水溶液) 之間作分液處理。將有機相以鹽水洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮, 以提供 N-(3-溴基-2-氟苯基)-N-(甲磺醯基) 甲烷磺醯胺, 為黃色固體 (308 毫克, 定量), 使用之而無需進一步純化。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.70 (1H, ddd, $J=8.1, 6.4, 1.5$ Hz), 7.33 (1H, ddd, $J=8.1, 6.5, 1.6$ Hz), 7.15 (1H, td, $J=8.1, 1.4$ Hz), 3.46 (6H, s). 質譜 m/z 363, 365 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^{+}$ 。

中間物 38-1

1-(3-溴基-4-氟苯基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)脲之製備



步驟 1 使 2-胺基-4-甲基噻唑 (11.42 克, 0.10 莫耳) 在 DCM 中之溶液冷卻至 0°C , 並以 TEA (12.1 克, 0.12 莫耳) 處理, 接著逐滴添加氯甲酸苯酯 (15.6 克, 0.10 莫耳), 且攪拌。將混合物攪拌 10 分鐘, 然後以 NaHCO_3 (水溶液)、水及鹽水洗滌, 並脫水乾燥, 及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化 (以 60:40

己烷-EtOAc 溶離)，獲得 4-甲基噻唑-2-基胺基甲酸苯酯，為白色固體 (12 克，51%)。 ^1H NMR (300 MHz, 氯仿- d) δ 12.38 (bs, 1H) 7.47-7.40 (m, 2H) 7.30-7.19 (m, 3H) 6.52 (d, $J=1.1$ Hz, 1H) 2.41 (d, $J=0.8$ Hz, 3H)。

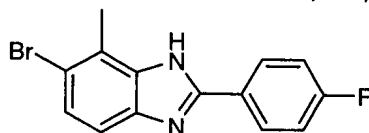
步驟 2 將 3-溴基-4-氟苯胺 (250 毫克，1.316 毫莫耳) 在 THF (6 毫升) 中之溶液於冰上攪拌，並以 TEA (0.367 毫升，2.63 毫莫耳)，接著以 4-甲基噻唑-2-基胺基甲酸苯酯 (308 毫克，1.316 毫莫耳) 處理，且將所形成之溶液在室溫下攪拌 70 小時。使混合物濃縮，並將殘留物在 1M 鹽酸中攪拌，形成沉澱物，將其藉過濾收集，以水沖洗，及在真空下乾燥，以提供 1-(3-溴基-4-氟苯基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)脲，為灰白色固體 (400 毫克，92%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.62 (s, 1H) 7.94 (dd, $J=6.3$, 2.5 Hz, 1H) 7.37-7.45 (m, 1H) 7.32 (t, $J=8.7$ Hz, 1H) 6.67 (d, $J=1.1$ Hz, 1H) 2.23 (d, $J=1.1$ Hz, 3H)。質譜 m/z 330, 332 ($M+H$) $^+$ 。

下列中間物亦使用用以製備中間物 38-1 之程序製成。

中間物	化合物名稱	質譜
38-2	1-(3-溴基-4-氟苯基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)脲	344, 346 ($M+H$) $^+$

中間物 39-1

6-溴基-2-(4-氟苯基)-7-甲基-1H-苯并[d]咪唑之製備

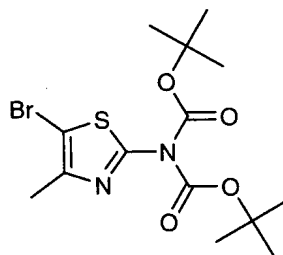


將 4-溴基-3-甲苯-1,2-二胺 (根據 PCT 專利申請案 WO 2008/021851 之程序製成，400 毫克，1.989 毫莫耳) 在 DCM (10 毫升) 中之溶液，以 TEA (0.693 毫升，4.97 毫莫耳) 處理，然後以氣

化4-氟苯甲醯(0.282毫升，2.387毫莫耳)逐滴處理。將混合物在室溫下攪拌70分鐘，然後濃縮。使殘留物懸浮於乙醇(25毫升)中，以濃鹽酸(3毫升，36.5毫莫耳)處理，並在90-95°C下加熱。42.5小時後，使混合物冷卻至室溫，且在真空下移除乙醇。使殘留糊劑懸浮於水中，並以NaHCO₃(水溶液)調整pH值至約8。藉過濾收集沉澱物，以水洗滌，及在真空下乾燥，以提供6-溴基-2-(4-氟苯基)-7-甲基-1H-苯并[d]咪唑，為淡粉紅色固體(636毫克，95%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (2H, dd, J=8.9, 5.4 Hz), 7.33-7.45 (4H, m), 2.57 (3H, s). 質譜 m/z 305, 307 (M+H)⁺。

中間物 40-1

N,N-雙(第三-丁氧羰基)-5-溴基-4-甲基噻唑-2-基胺之製備



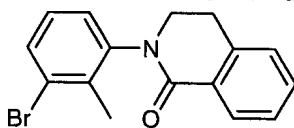
步驟1 將5-溴基-4-甲基噻唑-2-胺(2.00克，10.36毫莫耳)在吡啶(10毫升)中之溶液，於室溫下，以二碳酸二-第三-丁酯(2.487克，11.40毫莫耳)分次處理。在室溫下攪拌過夜後，顯著起始物質殘留。使混合物冷卻至0°C，並以六甲基二矽氮化鋰(1M，在THF中，25.9毫升，25.9毫莫耳)，接著以二碳酸二-第三-丁酯(2.487克，11.40毫莫耳)處理。使混合物溫熱至室溫，歷經1小時，然後以EtOAc稀釋，以0.5M鹽酸洗滌兩次，接著以1M氫氧化鈉水溶液洗滌，脫水乾燥，及濃縮。使殘留物藉管柱層析純化(以己烷-EtOAc溶離)，提供5-

溴基-4-甲基噻唑-2-基胺基甲酸第三-丁酯(814毫克, 27%)。
 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 2.27 (3H, s), 1.53 (9H, s). 質譜 m/z 293, 295 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

步驟2 將二碳酸二-第三-丁酯(667毫克, 3.05毫莫耳)、5-溴基-4-甲基噻唑-2-基胺基甲酸第三-丁酯(814毫克, 2.78毫莫耳)及 DMAP(339毫克, 2.78毫莫耳)在 DCM(10毫升)中之混合物, 於室溫下攪拌過夜。使混合物濃縮, 並將殘留物藉管柱層析純化(以己烷-EtOAc 溶離), 以提供 N,N-雙(第三-丁氧羰基)-5-溴基-4-甲基噻唑-2-基胺。質譜 m/z 393, 395 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

中間物 41-1

2-(3-溴基-2-甲基苯基)-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮之製備



步驟1 將 2,3-二氫-1H-茛-1-酮(1克, 7.57毫莫耳)在 DCM (10毫升)中之溶液, 以甲烷磺酸(10毫升)處理, 並冷卻至 0°C 。添加疊氮化鈉(0.984克, 15.13毫莫耳), 且將混合物在 0°C 下攪拌2小時, 然後在室溫下過夜。以 20% 氫氧化鈉水溶液使混合物呈鹼性, 並以 DCM 萃取。將有機相以水洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以己烷-EtOAc 溶離), 以提供 3,4-二氫異喹啉-2(1H)-酮, 為白色固體(655毫克, 60%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.08-7.19 (2H, m), 6.92-6.99 (1H, m), 6.85 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 5.47 (1H, s), 2.92 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.49-2.58 (2H, m). 質譜 m/z 148.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。亦獲得者為 3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮, 為無色油(162毫克, 15%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇

-d₄) δ 7.93 (1H, dd, J=7.8, 1.0 Hz), 7.44-7.52 (1H, m), 7.35 (1H, td, J=7.6, 1.2 Hz), 7.29 (1H, d, J=7.7 Hz), 3.50 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.98 (2H, t, J=6.7 Hz). 質譜 m/z 148.1 (M+H)⁺。

步驟 2 將 1,3-二溴基-2-甲苯 (340 毫克, 1.359 毫莫耳)、3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮 (100 毫克, 0.679 毫莫耳) 及碳酸鉀 (94 毫克, 0.679 毫莫耳) 在 DMSO (2 毫升) 中之混合物, 以氮滌氣, 以碘化銅(I) (25.9 毫克, 0.136 毫莫耳) 處理, 並在 150°C 下加熱 3.5 小時。將混合物與得自第二個反應者合併, 使用 1,3-二溴基-2-甲苯 (2.59 克, 10.36 毫莫耳) 與 3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮 (508 毫克, 3.45 毫莫耳), 以 DCM 稀釋, 且經過矽藻土過濾。將濾液以 5% 氫氧化銨水溶液洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化 (以己烷-EtOAc 溶離), 以提供 2-(3-溴基-2-甲基苯基)-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮, 為黃色固體 (142 毫克, 11%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.15 (1H, dd, J=7.70, 1.10 Hz), 7.55 (1H, dd, J=7.92, 1.10 Hz), 7.46-7.51 (1H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.17-7.21 (1H, m), 7.09-7.16 (1H, m), 3.95 (1H, ddd, J=12.21, 10.12, 4.73 Hz), 3.73 (1H, ddd, J=11.94, 6.33, 5.28 Hz), 3.26 (1H, ddd, J=15.74, 10.23, 5.28 Hz), 3.06-3.14 (1H, m), 2.36 (3H, s). 質譜 m/z 316, 318 (M+H)⁺。

下列中間物亦使用用以製備中間物 41-1 之程序製成。

中間物	化合物名稱	質譜
41-2	2-(3-溴基-2-甲基苯基)-6-甲氧基-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮	346, 348 (M+H) ⁺
41-3	2-(3-溴基-2-甲基苯基)-5-羥基-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮	332, 334 (M+H) ⁺

41-4 ^[a]	5-(3-溴基-2-甲基苯氧基)-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮	332, 334 (M+H) ⁺
41-5	2-(3-溴基-2-甲基苯基)-7-氯基-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮	350, 352 (M+H) ⁺
41-6	2-(3-溴基-2-甲基苯基)-6-氯基-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮	334, 336 (M+H) ⁺

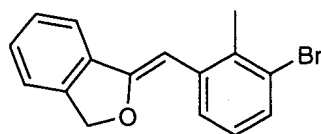
^[a]得自用以製備中間物 41-3 之相同反應

下列中間物亦使用用以製備中間物 41-1 之步驟 2 之程序製成。

中間物	化合物名稱	質譜
41-7	1-(3-溴基-2-甲基苯基)-3,4-二甲基-1H-吡咯-2(5H)-酮	280, 282 (M+H) ⁺
41-8	1-(3-溴基-2-甲基苯基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮	278, 280 (M+H) ⁺
41-9	1-(3-溴基-2-甲基苯基)-4,4-二甲基四氫吡咯-2-酮	282, 284 (M+H) ⁺
41-10	1-(3-溴基-2-甲基苯基)-5-酮基四氫吡咯-3-羧酸	298, 300 (M+H) ⁺

中間物 42-1

1-(3-溴基-2-甲基苯亞甲基)-1,3-二氫異苯并呋喃之製備



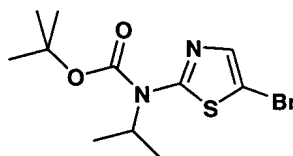
步驟 1 將 (2-乙炔基苯基) 甲醇 (100 毫克, 0.757 毫莫耳)、1,3-二溴基-2-甲苯 (189 毫克, 0.757 毫莫耳) 及 TEA (0.211 毫升, 1.513 毫莫耳) 在 THF (2 毫升) 中之混合物, 以氮滌氣, 並以碘化銅 (I) (2.88 毫克, 0.015 毫莫耳) 與氯化雙(三苯膦)鉀 (II) (26.6 毫克, 0.038 毫莫耳) 處理。將混合物在密封管中於 60°C 下加熱 1.5 小時。過濾混合物, 將濾液以 NaHCO₃ (水溶液) 與水洗滌,

且脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以己烷-EtOAc 溶離)，以提供(2-((3-溴基-2-甲基苯基)乙炔基)苯基)甲醇，為白色固體(130 毫克，57%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.44-7.58 (4H, m), 7.39 (1H, td, $J=7.54, 1.43$ Hz), 7.27-7.34 (1H, m), 7.00-7.09 (1H, m), 4.93 (2H, d, $J=6.38$ Hz), 2.64 (3H, s). 質譜 m/z 323, 325 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

步驟2 將(2-((3-溴基-2-甲基苯基)乙炔基)苯基)-甲醇(50 毫克，0.166 毫莫耳)與 THF 中之氟化四丁基銨 1.0M (0.332 毫升，0.332 毫莫耳)在 THF (0.5 毫升)中之溶液，於 67°C 下加熱 2 小時。將混合物以 EtOAc 稀釋，以水洗滌兩次，且以鹽水一次，脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以己烷至 80:20 EtOAc-己烷之梯度液溶離)，以提供 1-(3-溴基-2-甲基苯亞甲基)-1,3-二氫異苯并呋喃，為淡黃色固體(36 毫克，72%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.00-8.06 (1H, m), 7.58-7.64 (1H, m), 7.32-7.41 (4H, m), 7.04 (1H, t, $J=7.92$ Hz), 6.07 (1H, s), 5.49 (2H, s), 2.51 (3H, s). 質譜 m/z 301, 303 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

中間物 43-1

5-溴基噻唑-2-基(異丙基)胺基甲酸第三-丁酯之製備



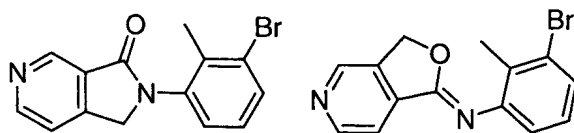
步驟1 於室溫下，將二碳酸二-第三-丁酯(28.90 克，132.4 毫莫耳)分次添加至 2-胺基-5-溴基噻唑氫溴酸鹽(28.64 克，110.3 毫莫耳)在吡啶(100 毫升)中之懸浮液內，歷經 20 分鐘。將混合物在室溫下攪拌過夜，然後濃縮。使殘留物於 0.5M

鹽酸(200 毫升)與 EtOAc (200 毫升)之間作分液處理。使有機層脫水乾燥，且濃縮，及使用 90:10 己烷-EtOAc，使殘留物經過矽膠墊片過濾。使濾液濃縮，獲得 5-溴基噻唑-2-基胺基甲酸第三-丁酯，為白色固體(19.5 克，63%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.27 (s, 1H) 1.60 (s, 9H). 質譜 m/z 223, 225 ($M+H$) $^+$ 。

步驟 2 於 0°C 下，將 5-溴基噻唑-2-基胺基甲酸第三-丁酯(3 克，10.7 毫莫耳)、異丙醇(6.40 克，107.4 毫莫耳)及三苯膦(5.63 克，21.5 毫莫耳)在 THF (30 毫升)中之溶液，以偶氮二羧酸二乙酯(3.74 克，21.5 毫莫耳)逐滴處理，並攪拌過夜，同時慢慢溫熱至室溫。使混合物濃縮，且使殘留物溶於 DCM (20 毫升)中，過濾，以移除未溶解之固體，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以己烷溶離)，獲得 5-溴基噻唑-2-基(異丙基)胺基甲酸第三-丁酯，為淡黃色油(3.10 克，90%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.34 (s, 1H) 5.29 (m, 1H) 1.59 (s, 9H) 1.45 (d, 6.8 Hz, 6H). 質譜 m/z 265, 267 ($M+H-C_4H_9$) $^+$ 。

中間物 44-1 與 44-2

2-(3-溴基-2-甲基苯基)-2,3-二氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮與 (Z)-3-溴-N-(呋喃并[3,4-c]亞吡啶-1(3H)-基)-2-甲基苯胺之製備

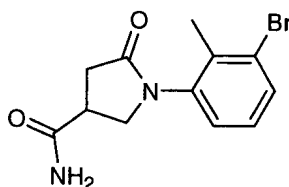


將 2-(3-溴基-2-甲基苯基)-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1,3(2H)-二酮(4.7 克，14.82 毫莫耳)在甲醇(200 毫升)中之懸浮液，以硼氫化鈉(2 克，52.9 毫莫耳)處理，並於室溫下攪拌 1 小時。使混合物濃縮，且將殘留物以 NaHCO_3 (水溶液)處理。將混合物

以 DCM 與 甲 醇 之 混 合 物 萃 取 數 次。以 水 洗 滌 合 併 之 有 機 相，脫 水 乾 燥，及 濃 縮，獲 得 N-(3-溴 基 -2-甲 基 苯 基)-4-(羥 甲 基)-菸 鹼 鹽 胺 與 N-(3-溴 基 -2-甲 基 苯 基)-3-(羥 甲 基)異 菸 鹼 鹽 胺 之 混 合 物，為 灰 白 色 固 體。質 譜 m/z 321, 323 ($M+H$)⁺。無 需 純 化，使 此 物 質 懸 浮 於 THF (250 毫 升) 中，並 以 三 苯 磷 (聚 合 體 所 承 載，3 毫 莫 耳 P/ 克 樹 脂，18.44 克，54.8 毫 莫 耳) 與 偶 氮 二 羧 酸 二 乙 酯 (6.45 克，37.1 毫 莫 耳) 處 理，且 將 混 合 物 在 室 溫 下 攪 拌 4 小 時。過 濾 混 合 物，及 濃 縮，並 使 殘 留 物 溶 於 DCM 中，以 水、NaHCO₃ (水 溶 液) 及 鹽 水 洗 滌，且 脫 水 乾 燥，及 濃 縮。使 殘 留 物 接 受 管 柱 層 析 (以 EtOAc 溶 離)，以 提 供 2-(3-溴 基 -2-甲 基 苯 基)-2,3-二 氫 -1H-吡 咯 并 [3,4-c] 吡 啶 -1-酮，為 白 色 固 體 (中 間 物 44-1，2.7 克，60%)。¹H NMR (400 MHz, 氯 仿 -d) δ 9.21 (1H, d, $J=0.88$ Hz), 8.84 (1H, d, $J=5.06$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J=7.70, 1.32$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J=5.06, 0.88$ Hz), 7.22 (1H, dt, $J=7.70, 1.32$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=7.92$ Hz), 4.76 (2H, s), 2.31 (3H, s)。質 譜 m/z 303, 305 ($M+H$)⁺。亦 獲 得 者 為 (Z)-3-溴 -N-(呋 喃 并 [3,4-c] 亞 吡 啶 -1(3H)-基)-2-甲 基 苯 胺，為 白 色 固 體 (中 間 物 44-2，760 毫 克，17%)，其 亦 含 有 異 構 物 (Z)-3-溴 -N-(呋 喃 并 [3,4-c] 亞 吡 啶 -3(1H)-基)-2-甲 基 苯 胺。¹H NMR (400 MHz, 氯 仿 -d) δ 9.26 (1H, s), 8.80 (1H, d, $J=5.06$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J=5.06, 0.88$ Hz), 7.31-7.35 (1H, m), 7.02-7.08 (2H, m), 5.39 (2H, s), 2.35 (3H, s)。質 譜 m/z 303, 305 ($M+H$)⁺。

中 間 物 45-1

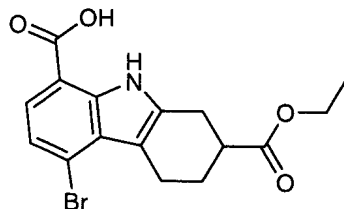
1-(3-溴 基 -2-甲 基 苯 基)-5-酮 基 四 氫 吡 咯 -3-羧 鹽 胺 之 製 備



將 1-(3-溴基-2-甲基苯基)-5-酮基四氫吡咯-3-羧酸(中間物 41-10, 100 毫克, 0.335 毫莫耳)、EDC (129 毫克, 0.671 毫莫耳)、HOBT (103 毫克, 0.671 毫莫耳) 及 THF 中之 28% 氨水 (2 毫升) 之混合物, 在室溫下攪拌 5 小時。以醋酸乙酯稀釋混合物, 以 NaHCO_3 (水溶液) 與水洗滌, 並脫水乾燥, 及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化 (以 90:10 DCM-甲醇溶離), 以提供 1-(3-溴基-2-甲基苯基)-5-酮基四氫吡咯-3-羧醯胺, 為白色固體 (26 毫克, 26%)。質譜 m/z 297, 299 ($M+H$)⁺。

中間物 46-1

5-溴基-2-(乙氧羰基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-8-羧酸之製備



步驟 1 於 -5°C 下, 將亞硝酸鈉 (2.448 克, 35.5 毫莫耳) 在水 (12 毫升) 中之溶液, 逐滴添加至 2-氨基-4-溴苯甲酸 (7.30 克, 33.8 毫莫耳) 在濃鹽酸 (34 毫升) 中之懸浮液內, 其速率係致使溫度不超過 0°C 。將所形成之懸浮液在 -5°C 下攪拌 10 分鐘, 然後於 -5°C 下, 逐滴添加至氯化錫 (II) (13.46 克, 71.0 毫莫耳) 在濃鹽酸 (10 毫升) 中之經快速攪拌溶液內, 其速率係致使溫度不超過 0°C 。使所形成之懸浮液溫熱至室溫, 並攪拌 1 小時。藉過濾收集沉澱物, 以水洗滌, 及乾燥, 以提供 4-溴基-2-呋基苯甲酸鹽酸鹽, 為淡黃褐色固體 (7.79 克, 86%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (寬廣 s., 1H) 7.79 (d, $J=8.35$ Hz, 1H) 7.34 (d, $J=1.76$ Hz, 1H) 7.13 (dd, $J=8.35, 1.76$ Hz, 1H). 質譜 m/z 231, 233 ($M+H$) $^+$ 。

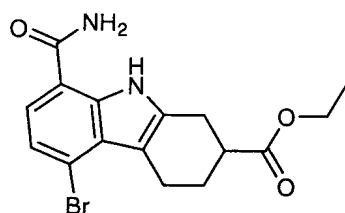
步驟2 於室溫下，將4-溴基-2-胼基苯甲酸鹽酸鹽(16.35克，58.1毫莫耳)在醋酸(171毫升)中之經攪拌懸浮液，以3-酮基環己烷羧酸乙酯(9.88克，58.1毫莫耳)處理。將混合物於回流下攪拌2.5小時，然後冷卻至室溫，及濃縮，而得褐色固體。使其懸浮於EtOAc(20毫升)中，並藉過濾收集沉澱物，以EtOAc洗滌，及風乾，以提供5-溴基-2-(乙氧羰基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧酸(11.46克)。使濾液濃縮，且使殘留物再懸浮於EtOAc中，藉過濾收集沉澱物，及乾燥，以提供另外之產物(0.82克)，提供總計12.28克(58%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.10 (寬廣 s., 1H) 11.06 (s, 1H) 7.50 (d, $J=8.13$ Hz, 1H) 7.19 (d, $J=8.13$ Hz, 1H) 4.07-4.15 (m, 2H) 3.08-3.19 (m, 1H) 2.99-3.08 (m, 1H) 2.89-2.99 (m, 2H) 2.79-2.89 (m, 1H) 2.09-2.22 (m, 1H) 1.75-1.89 (m, 1H) 1.20 (t, $J=7.14$ Hz, 3H). 質譜 m/z 366.0, 368.0 ($M+H$) $^+$ 。

下列中間物亦使用用以製備中間物46-1之程序製成，但使用適當酮替代3-酮基環己烷羧酸乙酯。

中間物	化合物名稱	質譜
46-2	5-溴基-3-(乙氧羰基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧酸	366, 368 ($M+H$) $^+$
46-3	5-溴基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧酸	294, 296 ($M+H$) $^+$

中間物 47-1

5-溴基-8-胺甲醯基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-2-羧酸乙酯之製備



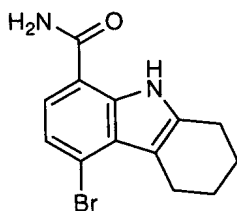
將 5-溴基-2-(乙氧羰基)-2,3,4,9-四氫-1H-卡唑-8-羧酸 (中間物 46-1, 12.28 克, 33.5 毫莫耳)、EDC (7.71 克, 40.2 毫莫耳) 及 HOBT (6.16 克, 40.2 毫莫耳) 在 THF-DCM (4:1, 335 毫升) 中之懸浮液, 以 28% 氫氧化銨水溶液 (7.83 毫升, 201 毫莫耳) 處理, 並將所形成之懸浮液在室溫下攪拌過夜。使混合物濃縮, 且使殘留物懸浮於水中。藉過濾收集沉澱物, 以水與 EtOAc 洗滌, 及乾燥, 獲得 5-溴基-8-胺甲醯基-2,3,4,9-四氫-1H-卡唑-2-羧酸乙酯 (8.92 克)。使濾液濃縮, 並使殘留物懸浮於甲醇中。將固體藉過濾收集, 以甲醇洗滌, 及風乾, 而得另外之產物 (0.39 克), 提供總計 9.31 克 (76%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H) 8.02 (寬廣 s., 1H) 7.43 (d, J=8.13 Hz, 1H) 7.39 (寬廣 s., 1H) 7.14 (d, J=8.13 Hz, 1H) 4.02-4.17 (m, 2H) 3.07-3.18 (m, 1H) 2.97-3.06 (m, 1H) 2.86-2.98 (m, 2H) 2.77-2.86 (m, 1H) 2.09-2.19 (m, 1H) 1.72-1.86 (m, 1H) 1.20 (t, J=7.14 Hz, 3H)。質譜 m/z 365, 367 (M+H)⁺。

下列中間物亦使用用以製備中間物 47-1 之程序製成, 但使用中間物 46-2 替代中間物 46-1。

中間物	化合物名稱	質譜
47-2	5-溴基-8-胺甲醯基-2,3,4,9-四氫-1H-卡唑-3-羧酸乙酯	365, 367 (M+H) ⁺

中間物 47-3

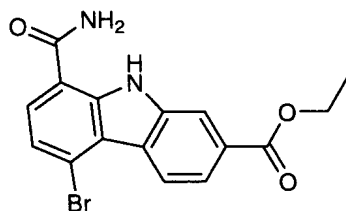
5-溴基-2,3,4,9-四氫-1H-卡唑-8-羧醯胺之製備



將 5-溴基 -2,3,4,9-四氫 -1H-咔唑 -8-羧酸 (中間物 46-3, 70% 純度, 與得自根據用以製備中間物 47-1 之程序所進行之不完全反應之中間物 47-3 混合; 3 克, 7.14 毫莫耳) 在 THF (80 毫升) 與 DCM (20 毫升) 中之混合物, 以 HOAT (1.166 克, 8.57 毫莫耳) 與 EDC (1.642 克, 8.57 毫莫耳) 處理。將混合物在室溫下攪拌 2.5 小時, 然後以無水氨氣體處理約 2 分鐘, 形成極濃稠漿液。將混合物攪拌 30 分鐘, 接著再一次以氨氣處理約 1 分鐘。再攪拌一小時後, 將混合物以水與 EtOAc 稀釋 (以使固體溶解)。分離液層, 並再一次以 EtOAc 萃取水相。將合併之有機層以 0.1M 氫氧化鈉水溶液洗滌兩次, 然後以 1M 鹽酸與鹽水洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮, 以提供 5-溴基 -2,3,4,9-四氫 -1H-咔唑 -8-羧醯胺, 為淡橘色 - 黃褐色固體 (2.47 克, 84%, 包含得自不完全反應之產物, 產生起始物質)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (1H, s), 8.02 (1H, 寬廣 s.), 7.44 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.38 (1H, 寬廣 s.), 7.14 (1H, d, J=8.1 Hz), 2.99 (2H, 寬廣 s.), 2.75 (2H, 寬廣 s.), 1.78 (4H, 寬廣 s.). 質譜 m/z 293, 295 (M+H)⁺。

中間物 48-1

5-溴基 -8-胺甲醯基 -9H-咔唑 -2-羧酸乙酯之製備



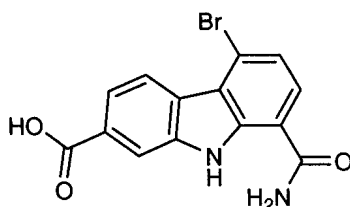
將 5-溴基 -8-胺甲醯基 -2,3,4,9-四氫 -1H-呋唑 -2-羧酸乙酯 (中間物 47-1, 9.31 克, 25.5 毫莫耳) 與 2,3-二氯 -5,6-二氯基 -1,4-苯醌 (12.73 克, 56.1 毫莫耳) 在甲苯 (127 毫升) 中之經攪拌懸浮液, 於回流下加熱 3 小時。使混合物冷卻至室溫, 並藉過濾收集沉澱物, 以甲苯與水洗滌, 及風乾。使固體懸浮於甲醇中, 並藉過濾收集沉澱物, 以甲醇洗滌, 且風乾, 以提供 5-溴基 -8-胺甲醯基 -9H-呋唑 -2-羧酸乙酯 (7.68 克)。使濾液濃縮, 並使殘留物懸浮於甲醇中。藉過濾收集沉澱物, 以甲醇洗滌, 及風乾, 以提供另外之產物 (0.60 克), 提供總計 8.28 克 (90%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.03 (s, 1H) 8.69 (d, J=8.57 Hz, 1H) 8.51 (d, J=1.10 Hz, 1H) 8.26 (寬廣 s., 1H) 7.93 (d, J=8.13 Hz, 1H) 7.87 (dd, J=8.57, 1.54 Hz, 1H) 7.63 (寬廣 s., 1H) 7.50 (d, J=8.13 Hz, 1H) 4.37 (q, J=7.03 Hz, 2H) 1.37 (t, J=7.14 Hz, 3H). 質譜 m/z 361, 363 (M+H)⁺。

下列中間物亦使用用以製備中間物 48-1 之程序製成, 但使用適當物質替代中間物 47-1。

中間物	化合物名稱	質譜
48-2	5-溴基 -8-胺甲醯基 -9H-呋唑 -3-羧酸乙酯	361, 363 (M+H) ⁺
48-3	4-溴基 -9H-呋唑 -1-羧醯胺	289, 291 (M+H) ⁺

中間物 49-1

5-溴基 -8-胺甲醯基 -9H-呋唑 -2-羧酸之製備



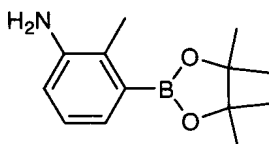
將 5-溴基-8-胺甲醯基-9H-吡啶-2-羧酸乙酯 (中間物 48-1, 1.81 克, 5.01 毫莫耳) 與氫氧化鋰單水合物 (0.601 克, 15.03 毫莫耳) 在 THF-乙醇-水 (3:1:1, 50 毫升) 中之懸浮液, 於回流下加熱 2 小時。使混合物冷卻至室溫, 並濃縮。將殘留物在水中攪拌, 且以 1M 鹽酸處理至 pH 1-2。藉過濾收集沉澱物, 以水洗滌, 及乾燥, 而得 5-溴基-8-胺甲醯基-9H-吡啶-2-羧酸, 為淡褐色固體 (1.84 克, 約 90% 純度, 99%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.95 (寬廣 s., 1H) 12.02 (s, 1H) 8.69 (d, J=8.53 Hz, 1H) 8.47 (s, 1H) 8.28 (寬廣 s., 1H) 7.94 (d, J=8.28 Hz, 2H) 7.87 (d, J=8.28 Hz, 1H) 7.65 (寬廣 s., 1H) 7.51 (d, J=8.03 Hz, 1H)。質譜 m/z 331, 333 (M-H)⁻。

下列中間物亦使用用以製備中間物 49-1 之程序製成, 但使用適當物質替代中間物 48-1。

中間物	化合物名稱	質譜
49-2	5-溴基-8-胺甲醯基-9H-吡啶-3-羧酸	331, 333 (M-H) ⁻
49-3	5-溴基-8-胺甲醯基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-2-羧酸	335, 337 (M-H) ⁻

中間物 50-1

2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯胺之製備



將 3-溴基-2-甲基苯胺 (4.00 克，21.5 毫莫耳)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼伍園)(6.55 克，25.8 毫莫耳)及醋酸鉀(4.22 克，43.0 毫莫耳)在 1,4-二氧陸園(44.8 毫升)與 DMSO (9.0 毫升)中之混合物以氮滌氣 10 分鐘。添加 [1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]-二氯鈹 DCM 加成物 (0.527 克，0.645 毫莫耳)，將混合物再滌氣 5 分鐘，然後於回流下加熱 2 小時。使混合物冷卻，並經過矽藻土過濾。以 EtOAc 洗滌固體，且將合併之濾液以水與鹽水洗滌，並脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以己烷-EtOAc 溶離，使用 95:5 至 85:15 之梯度液)，以提供 2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯胺，為淡黃色蠟狀固體(4.4 克，88%)，使用之而無需進一步純化。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.21 (1H, dd, J=7.3, 1.0 Hz), 7.02 (1H, t, J=7.7 Hz), 6.75 (1H, dd, J=7.8, 1.0 Hz), 3.54 (2H, 寬廣 s.), 2.37 (3H, s), 1.34 (12H, s). 質譜 m/z 233.3, 234.3, 235.3 (M+H)⁺。

下列中間物亦使用用以製備中間物 50-1 之程序或密切相關之程序製成。

中間物	起始物質 ^[a]	化合物名稱	質譜 ^[b]
50-2		2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯甲腈	
50-3		3,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯胺	256.3 (M+H) ⁺
50-4	中間物 1-1	2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)異二氫吲哚-1-酮	350.3 (M+H) ⁺

50-5	中間物 1-2	6-氟基-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)異二氫吲哚-1-酮	368.1 (M+H) ⁺
50-6	中間物 1-3	5-甲氧基-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)異二氫吲哚-1-酮	380.1 (M+H) ⁺
50-7	中間物 1-4	2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)-6-(三氟甲基)異二氫吲哚-1-酮	418.1 (M+H) ⁺
50-8	中間物 1-5	6-甲基-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)異二氫吲哚-1-酮	364.0 (M+H) ⁺
50-9	中間物 2-1	2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)-3-酮基異吲哚啉-5-甲腈	375.3 (M+H) ⁺
50-10	中間物 3-1	5-氟基-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)異吲哚啉-1,3-二酮	382.1 (M+H) ⁺
50-11	中間物 3-2	5-第三-丁基-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)異吲哚啉-1,3-二酮	420.2 (M+H) ⁺
50-12	中間物 4-1	2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)八氫-1H-異吲哚-1-酮	356.1 (M+H) ⁺
50-13	中間物 4-2	2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-異吲哚-1-酮	354.2 (M+H) ⁺
50-14	中間物 4-3	6-第三-丁基-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)異二氫吲哚-1-酮	406.2 (M+H) ⁺
50-15	中間物 4-4	5-第三-丁基-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)異二氫吲哚-1-酮	406.2 (M+H) ⁺

50-16	中間物 4-5	7-氟基-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)異二氮吡啶-1-酮	368.3 (M+H) ⁺
50-17	中間物 4-6	4-氟基-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)異二氮吡啶-1-酮	368.3 (M+H) ⁺
50-18	中間物 4-7	5-甲基-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)異二氮吡啶-1-酮	364.2 (M+H) ⁺
50-19	中間物 4-8	5-氟基-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)異二氮吡啶-1-酮	368.2 (M+H) ⁺
50-20	中間物 5-1	5-甲基-2-(4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)吡啶-3-基)異二氮吡啶-1-酮	365.2 (M+H) ⁺
50-21	中間物 5-2	2-(4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)吡啶-3-基)異二氮吡啶-1-酮	351.2 (M+H) ⁺
50-22	中間物 6-1	2-(3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)吡啶-2-基)異二氮吡啶-1-酮	355 (M+H) ⁺
50-23	中間物 7-1	2-甲基-3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)喹啉-4(3H)-酮	377.3 (M+H) ⁺
50-24	中間物 8-1	3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)喹啉-4(3H)-酮	363.3 (M+H) ⁺
50-25	中間物 8-2	5-氟基-3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)喹啉-4(3H)-酮	381.3 (M+H) ⁺
50-26	中間物 8-3	6-氟基-3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)喹啉-4(3H)-酮	397, 399 (M+H) ⁺

50-27	中間物 9-1	6-氟基-3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮	381.3 (M+H) ⁺
50-28	中間物 9-2	6-甲基-3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮	377.3 (M+H) ⁺
50-29	中間物 10-1	2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)異喹啉-1(2H)-酮	362.3 (M+H) ⁺
50-30	中間物 11-1	7-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啉-8(7H)-酮	352.1 (M+H) ⁺
50-31	中間物 12-1	四氫吡咯-1-基(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1H-吡啉-2-基)甲酮	341.1 (M+H) ⁺
50-32	中間物 13-1	2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)異吡啉	336.2 (M+H) ⁺
50-33	中間物 17-1	5-甲基-3-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,3]噁吡-2-酮	366.1 (M+H) ⁺
50-34	中間物 18-1	5-甲基-3-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-2H-苯并[e][1,3]噁吡-4(3H)-酮	366.1 (M+H) ⁺
50-35	中間物 19-1	5-甲基-3-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-2H-苯并[e][1,3]噁吡-2,4(3H)-二酮	380.1 (M+H) ⁺
50-36	中間物 20-1	N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)-1H-吡啉-3-胺	350.3 (M+H) ⁺
50-37	中間物 21-1	6-(4-氟苯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1H-吡啉-1-羧酸第三-丁酯	438.2 (M+H) ⁺

50-38	中間物 9-7	3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)-6-(三氟甲氧基)喹唑啉-4(3H)-酮	447.1 (M+H) ⁺
50-39	中間物 23-1	7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮	274.1 (M+H) ⁺
50-40	中間物 24-1	2-(4-氟苯基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮	368.1 (M+H) ⁺
50-41	中間物 25-1	1-(4-氟苄基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1H-吡啶	352.2 (M+H) ⁺
50-42	中間物 26-1	(4-氟苯基)(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)萘-1-基)甲酮	377.24 (M+H) ⁺
50-43	中間物 27-1	1-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)六氫吡啶-2-酮	316.3 (M+H) ⁺
50-44	中間物 28-1	N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)環丙烷羧醯胺	302.2 (M+H) ⁺
50-45	中間物 34-1	2-氟基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯胺	238.1 (M+H) ⁺
50-46	中間物 39-1	2-(4-氟苯基)-7-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1H-苯并[d]咪唑	353.2 (M+H) ⁺
50-47	中間物 40-1	N,N-雙(第三-丁氧羰基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-4-甲基噻唑-2-基胺	441.2 (M+H) ⁺
50-48	中間物 9-3	8-氟基-3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮	381.2 (M+H) ⁺
50-49	中間物 44-1	2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮	351.5 (M+H) ⁺

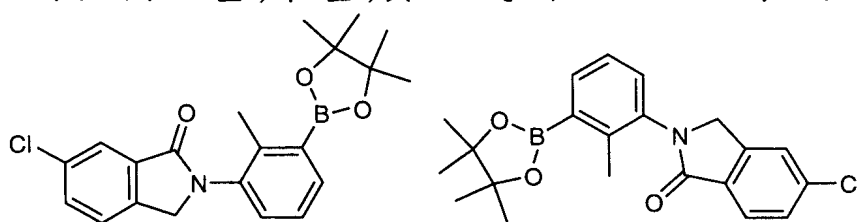
50-50	中間物 44-2	(Z)-N-(呋喃并[3,4-c]亞吡啶-1(3H)-基)-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯胺	351.3 (M+H) ⁺
50-51	中間物 9-4	8-甲氧基-3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮	393.1 (M+H) ⁺
50-52	中間物 9-5	5-甲氧基-3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮	393.1 (M+H) ⁺
50-53	中間物 9-6	7-甲氧基-3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮	393.1 (M+H) ⁺

[a] 若市購可得，則不指示起始物質。

[b] ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.96 (1H, dd, J=7.59, 1.21 Hz), 7.72 (1H, dd, J=7.70, 1.32 Hz), 7.33 (1H, t, J=7.37 Hz), 2.72 (3H, s), 1.37 (12H, s)。

中間物 51-1 與 51-2

6-氯基-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)異二氫吡啶-1-酮與5-氯基-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)異二氫吡啶-1-酮之製備

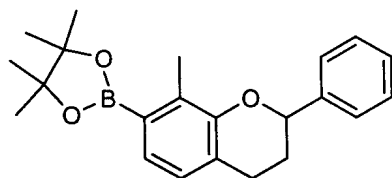


將粗製 2-(3-溴基-2-甲基苯基)-5-氯基異吡啶啉-1,3-二酮 (中間物 3-3, 3.77 克, 10.75 毫莫耳) 在甲醇 (100 毫升) 中之懸浮液, 以硼氫化鈉 (1.017 克, 26.9 毫莫耳) 處理, 並於室溫下攪拌 2 小時。使混合物濃縮, 以獲得固體, 使其懸浮於 DCM (20 毫升) 中, 且以三乙基矽烷 (18.12 毫升, 113 毫莫耳) 處理, 及在

室溫下攪拌。數分鐘後，將混合物慢慢地以 TFA (4.37 毫升，56.7 毫莫耳) 處理，並攪拌 10 分鐘。添加另外之 TFA (4.37 毫升，56.7 毫莫耳)，且將此溶液在室溫下攪拌 1.5 小時。使混合物濃縮，並使殘留物溶於 DCM 中。將溶液以 NaHCO₃ (水溶液) 與水洗滌，且脫水乾燥，及濃縮。使殘留物藉管柱層析純化 (以 25:75 EtOAc-己烷溶離)，獲得固體，含有 2-(3-溴基-2-甲基苯基)-6-氯基異二氫吡啶-1-酮與 2-(3-溴基-2-甲基苯基)-5-氯基異二氫吡啶-1-酮兩者。使用用以製備中間物 50-1 之程序，使此物質 (0.85 克，2.53 毫莫耳) 轉化成 6-氯基-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)苯基)異二氫吡啶-1-酮與 5-氯基-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)苯基)異二氫吡啶-1-酮之混合物，將其藉管柱層析分離 (以 95:5 至 75:25 己烷-EtOAc 之梯度液溶離)，6-氯基-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)苯基)異二氫吡啶-1-酮 (中間物 51-1，126 毫克，13%)：¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.94 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.83 (1H, dd, J=7.1, 1.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J=8.0, 1.9 Hz), 7.44 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.27-7.33 (2H, m), 4.66 (2H, s), 2.41 (3H, s), 1.35 (12H, s). 質譜 m/z 384, 386 (M+H)⁺。5-氯基-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)苯基)異二氫吡啶-1-酮 (中間物 51-2，315 毫克，33%)：¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.88 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.82 (1H, dd, J=7.1, 1.8 Hz), 7.48-7.54 (2H, m), 7.27-7.32 (2H, m), 4.66 (2H, s), 2.41 (3H, s), 1.35 (12H, s). 質譜 m/z 384, 386 (M+H)⁺。

中間物 52-1

4,4,5,5-四甲基-2-(8-甲基-2-苯基吡啶-7-基)-1,3,2-二氧硼伍圈之製備



將三氟甲烷磺酸 8-甲基-2-苯基吡喃-7-基酯(中間物 14-1, 0.300 克, 0.806 毫莫耳)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼伍園)(0.246 克, 0.967 毫莫耳)、[1,1'-雙(二苯基磷基)二環戊二烯鐵]-二氯鈹 DCM 加成物(0.066 克, 0.081 毫莫耳)、二苯基磷鹽基二環戊二烯鐵(0.045 克, 0.081 毫莫耳)及磷酸三鉀(0.342 克, 1.611 毫莫耳)在 DMF 中之混合物, 於密封管中, 在氮氣下, 於 80°C 下加熱 15 小時。使混合物冷卻, 並以 EtOAc (30 毫升)稀釋, 以飽和氯化銨水溶液(10 毫升)、水(10 毫升)及鹽水(10 毫升)洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以 97.5:2.5 至 95:5 己烷-EtOAc 之梯度液溶離), 獲得 4,4,5,5-四甲基-2-(8-甲基-2-苯基吡喃-7-基)-1,3,2-二氧硼伍園, 為無色液體(約 85% 純度)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.35-7.46 (4H, m), 7.26-7.35 (2H, m), 6.92 (1H, d, J=7.48 Hz), 5.11 (1H, dd, J=9.79, 2.31 Hz), 2.98 (1H, ddd, J=16.84, 11.11, 6.16 Hz), 2.70-2.83 (1H, m), 2.40-2.54 (3H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 1.92-2.04 (1H, m), 1.34 (12H, s). 質譜 m/z 351.1 (M+H)⁺。

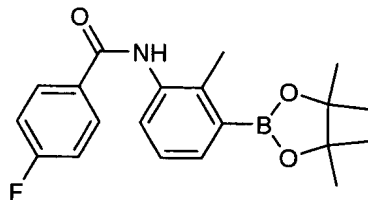
下列中間物亦使用用以製備中間物 52-1 之程序製成。

中間物	起始物質	化合物名稱	質譜
52-2	中間物 15-1	3-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,3]吡啶-2-酮	352.3 (M+H) ⁺

中間物 53-1

4-氟-N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)苯

甲醯胺之製備

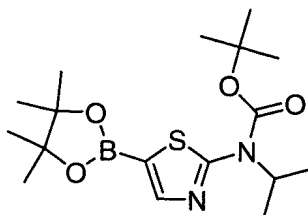


將 2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯胺 (中間物 50-1, 1.10 克, 4.72 毫莫耳) 在 EtOAc (25 毫升) 中之溶液, 以 TEA (0.789 毫升, 5.66 毫莫耳), 接著以氯化 4-氟苯甲醯 (0.577 毫升, 4.81 毫莫耳) 處理, 並將混合物在室溫下攪拌。22 小時後, 將混合物以 EtOAc 稀釋, 以水洗滌兩次, 接著以鹽水洗滌, 且脫水乾燥, 及濃縮, 以提供 4-氟-N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)苯甲醯胺, 為玻璃態泡沫物 (1.705 克, 約 90% 純度, 92%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.96 (d, J=7.5 Hz, 1H) 7.90 (dd, J=8.6, 5.3 Hz, 2H) 7.66 (dd, J=7.4, 1.2 Hz, 1H) 7.63 (寬廣 s., 1H) 7.22-7.29 (m, 1H) 7.18 (t, J=8.6 Hz, 2H) 2.53 (s, 3H) 1.36 (s, 12H). 質譜 m/z 356.1 (M+H)⁺。

中間物 54-1

異丙基 (5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)噻唑-2-基)胺基甲酸第三-丁酯

基甲酸第三-丁酯之製備

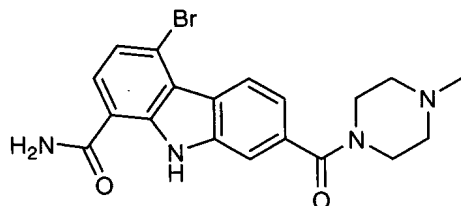


於 -78°C 下, 將 5-溴基噻唑-2-基(異丙基)胺基甲酸第三-丁酯

(中間物 43-1, 7.5 克, 23.3 毫莫耳) 在 THF (50 毫升) 中之溶液, 以正-丁基鋰 (1.6M, 在己烷中, 21.8 毫升, 34.88 毫莫耳) 逐滴處理。將所形成之溶液於 -78°C 下攪拌 10 分鐘, 接著以 2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園 (6.49 克, 34.9 毫莫耳) 逐滴處理。將混合物於 -78°C 下攪拌 2 小時, 然後溫熱至室溫, 並以 50% 氯化銨水溶液 (50 毫升) 處理。以 EtOAc (100 毫升) 萃取混合物, 且將有機層以水與鹽水洗滌, 並脫水乾燥, 及濃縮。將殘留物在己烷 (30 毫升) 中配成漿液, 並藉過濾收集沉澱物, 以己烷 (20 毫升) 洗滌, 及乾燥, 獲得異丙基 (5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基) 噻唑-2-基) 胺基甲酸第三-丁酯, 為黃色固體 (4.17 克, 48%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 11.83 (s, 1H) 5.37 (m, 1H) 1.60 (s, 9H) 1.44 (d, 6.7 Hz, 6H) 1.34 (s, 12H)。

實例 1-1

4-溴基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺之製備



將 5-溴基-8-胺甲醯基-9H-呋唑-2-羧酸 (中間物 49-1, 1.84 克, 4.97 毫莫耳)、EDC (1.334 克, 6.96 毫莫耳) 及 HOBt (1.066 克, 6.96 毫莫耳) 在 THF-DCM-DMF (4:1:1) (124 毫升) 中之懸浮液, 以 1-甲基六氫吡啶 (1.656 毫升, 14.91 毫莫耳) 處理, 並將混合物在室溫下攪拌 3 天。使混合物濃縮, 且使殘留物於 DCM 與 NaHCO_3 (水溶液) 之間作分液處理。將有機相以鹽水洗滌,

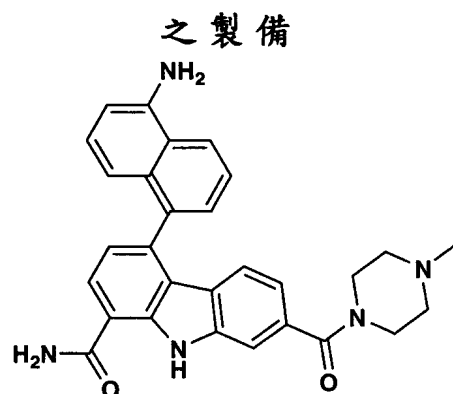
脫水乾燥，及濃縮，而得油狀物。使其藉管柱層析純化 (DCM-2M 甲醇性氨，100:0 至 95:5 至 92.5:7.5)。使所形成之固體懸浮於 EtOAc 中，藉過濾收集，並乾燥，以提供 4-溴基-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (1.57 克，76%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.83 (s, 1H) 8.57 (d, J=8.13 Hz, 1H) 8.20 (寬廣 s., 1H) 7.84 (d, J=8.35 Hz, 1H) 7.79 (s, 1H) 7.56 (寬廣 s., 1H) 7.42 (d, J=8.13 Hz, 1H) 7.22 (d, J=8.13 Hz, 1H) 3.30-3.70 (m, 4H) 2.19-2.39 (m, 4H) 2.16 (s, 3H). 質譜 m/z 415, 417 (M+H)⁺。

下列實例亦使用用以製備實例 1-1 之程序或密切相關之程序製成。

實例	起始物質	化合物名稱	質譜
1-2	中間物 49-2	4-溴基-6-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	415, 417 (M+H) ⁺
1-3	中間物 49-3	5-溴基-2-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺	419, 421 (M+H) ⁺
1-4	中間物 49-1	4-溴基-7-(嗎福啉-4-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	402, 404 (M+H) ⁺
1-5	中間物 49-3	5-溴-N ² -(3-(二甲胺基)丙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-2,8-二羧醯胺	421, 423 (M+H) ⁺
1-6	中間物 49-3	5-溴-N ² -(4-(二甲胺基)丁基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-2,8-二羧醯胺	435, 437 (M+H) ⁺
1-7	中間物 49-3	5-溴-N ² -(四氫-2H-呋喃-4-基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-2,8-二羧醯胺	420, 422 (M+H) ⁺
1-8	中間物 49-3	5-溴-N ² -(1-甲基六氫吡啶-4-基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-2,8-二羧醯胺	433, 435 (M+H) ⁺
1-9	中間物 49-3	5-溴-N ² -甲基-N ² -(1-甲基六氫吡啶-4-基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-2,8-二羧醯胺	447, 449 (M+H) ⁺

實例 2-1

4-(5-胺基萆-1-基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺



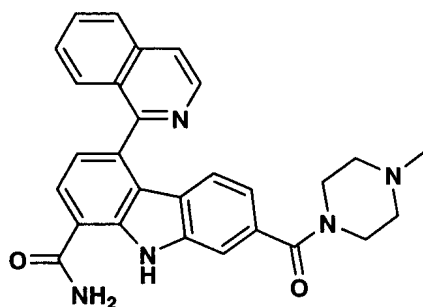
步驟 1 將參(二苯亞甲基丙酮)二鈹 (27.6 毫克, 0.031 毫莫耳) 與三環己基膦 (1.0M, 在甲苯中, 0.144 毫升, 0.144 毫莫耳) 在 1,4-二氧陸園 (8 毫升) 中之溶液, 以氫滌氣 10 分鐘。添加 4-溴基-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 1-1, 500 毫克, 1.204 毫莫耳)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼伍園) (336 毫克, 1.324 毫莫耳) 及醋酸鉀 (177 毫克, 1.806 毫莫耳), 持續起泡另外 5 分鐘, 並將混合物在密封管中加熱, 且在 85-90°C 下攪拌 18 小時。使混合物冷卻至室溫, 並以水與 EtOAc 稀釋, 且分離液層。將水相以 EtOAc 萃取兩次, 並使合併之有機相脫水乾燥, 及濃縮。使殘留物溶於乙腈中, 過濾, 且使濾液濃縮, 獲得 7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺, 為黃色-黃褐色玻璃態泡沫物 (602 毫克), 使用之而無需進一步純化。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.65 (s, 1H) 8.86 (d, J=8.3 Hz, 1H) 8.25 (寬廣 s., 1H) 7.95 (d, J=7.7 Hz, 1H) 7.90-7.94 (m, 2H) 7.58 (d, J=7.5 Hz, 1H) 7.16 (d, J=6.8 Hz, 1H) 3.36-3.72 (m, 4H) 2.34 (寬廣

s., 4H) 2.21 (s, 3H) 1.43 (s, 12H); 發現脂族不純物。質譜 m/z 463.34 ($M+H$)⁺。

步驟 2 將 7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺(根據步驟 1 製成之粗產物, 40 毫克, 0.065 毫莫耳)、5-溴基萘-1-胺(21.61 毫克, 0.097 毫莫耳)及碳酸鉀(13.45 毫克, 0.097 毫莫耳)在甲苯(1.5 毫升)與乙醇(0.75 毫升)中之混合物, 以 [1,1'-雙(二苯基膦基)-二環戊二烯鐵]二氯鉀(II) DCM 複合物(5.3 毫克, 0.007 毫莫耳)處理, 並以氬滌氣約 5 分鐘。將混合物於 90°C 下加熱 19 小時, 然後冷卻至室溫, 及濃縮。使殘留物藉製備型 HPLC 純化, 接著, 於 EtOAc 與 NaHCO₃ (水溶液)之間作分液處理, 將水相再一次以 EtOAc 萃取, 且使合併之有機相脫水乾燥, 及濃縮以提供 4-(5-胺基萘-1-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-吡啶-1-羧醯胺, 為淡黃色固體(13.1 毫克, 42%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.71 (s, 1H) 8.22-8.27 (m, 2H) 8.07 (d, $J=7.7$ Hz, 1H) 7.73 (s, 1H) 7.55 (寬廣 s., 1H) 7.52 (dd, $J=8.6, 6.8$ Hz, 1H) 7.42 (dd, $J=6.9, 1.0$ Hz, 1H) 7.09 (d, $J=7.7$ Hz, 1H) 6.96 (dd, $J=8.2, 7.6$ Hz, 1H) 6.64-6.70 (m, 2H) 6.49 (d, $J=8.3$ Hz, 1H) 6.38 (d, $J=8.1$ Hz, 1H) 5.85 (s, 2H) 3.48-3.59 (m, 4H) 2.17-2.37 (m, 4H) 2.14 (s, 3H). 質譜 m/z 478.10 ($M+H$)⁺。

實例 2-2

4-(異喹啉-1-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備

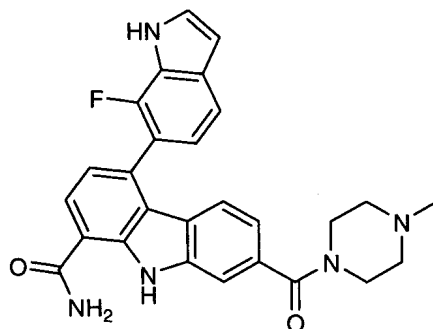


使用實例 2-1 步驟 2 之程序，使 7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)-9H-吡唑-1-羧醯胺(根據實例 2-1 步驟 1 製成之粗產物，40 毫克，0.065 毫莫耳)與 1-氯基異喹啉(15.92 毫克，0.097 毫莫耳)轉化成 4-(異喹啉-1-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡唑-1-羧醯胺(6 毫克，20%)。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.82 (s, 1H) 8.71 (d, $J=5.5$ Hz, 1H) 8.32 (寬廣 s., 1H) 8.15 (d, $J=7.7$ Hz, 2H) 8.06 (d, $J=5.3$ Hz, 1H) 7.80 (ddd, $J=8.2$, 6.5, 1.5 Hz, 1H) 7.77 (s, 1H) 7.63 (寬廣 s., 1H) 7.46-7.55 (m, 2H) 7.25 (d, $J=7.9$ Hz, 1H) 6.71 (dd, $J=8.2$, 1.4 Hz, 1H) 6.24 (d, $J=8.1$ Hz, 1H) 3.46-3.62 (m, 4H) 2.18-2.34 (m, 4H) 2.16 (s, 3H). 質譜 m/z 464.3 ($M+H$) $^+$ 。

實例 2-3

4-(7-氟基-1H-吡啶-6-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡唑-1-

羧醯胺之製備

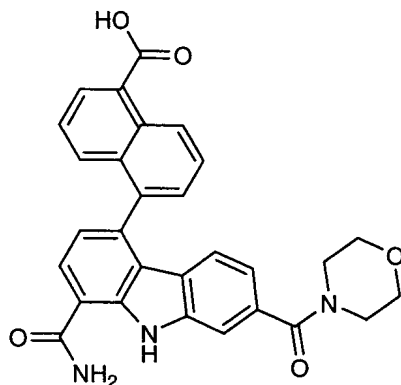


將 7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)-9H-吡唑-1-羧醯胺(根據實例 2-1 步驟 1 之程序製成，75 毫克，0.065 毫莫耳)、6-溴基-7-氟基-1H-吡啶(根據美

國專利申請案 2007/112005 製成，18.7 毫克，0.087 毫莫耳) 及 2M 碳酸鈉水溶液 (0.081 毫升，0.162 毫莫耳) 在甲苯 (0.8 毫升) 與乙醇 (0.2 毫升) 中之混合物以氫滌氣，以肆(三苯磷)鈀 (7.5 毫克，0.007 毫莫耳) 處理，並於 90°C 下加熱。16 小時後，使混合物冷卻至室溫。使殘留物藉製備型 HPLC 純化。使所形成之 TFA 鹽於 NaHCO₃ (水溶液) 與 EtOAc 之間作分液處理，且使有機萃液脫水乾燥，及濃縮，以提供 4-(7-氟基-1H-吡啶-6-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，為灰白色固體 (9 毫克，30%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.99 (d, J=7.5 Hz, 1H) 7.68 (d, J=0.9 Hz, 1H) 7.52 (d, J=7.9 Hz, 1H) 7.39 (d, J=3.5 Hz, 1H) 7.25 (dd, J=8.1, 1.1 Hz, 1H) 7.21 (d, J=7.5 Hz, 1H) 7.08 (dd, J=8.1, 6.4 Hz, 1H) 6.92 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H) 6.63 (t, J=3.3 Hz, 1H) 3.77 (寬廣 s., 2H) 3.49 (寬廣 s., 2H) 2.51 (寬廣 s., 2H) 2.39 (寬廣 s., 2H) 2.30 (s, 3H). 質譜 m/z 470.1 (M+H)⁺。

實例 2-4

5-(1-胺甲醯基-7-(嗎福啉-4-羰基)-9H-吡啶-4-基)-1-萘甲酸之製備



使用實例 2-1 之程序，使 4-溴基-7-(嗎福啉-4-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 1-4) 與 4-溴基-1-萘甲酸 (根據 Hausmann, *Chem. Ber.*, 1876, 9, 1519 之程序製成) 轉化成 5-(1-胺甲醯基-7-(嗎福啉

-4-羰基)-9H-吡啶-4-基)-1-萘甲酸，42%總產率。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 13.32 (寬廣 s., 1H) 11.80 (s, 1H) 9.03 (d, J=9.0 Hz, 1H) 8.29 (寬廣 s., 1H) 8.08-8.17 (m, 2H) 7.82 (dd, J=8.7, 7.1 Hz, 1H) 7.78 (s, 1H) 7.64 (d, J=6.4 Hz, 1H) 7.61 (寬廣 s., 1H) 7.55 (d, J=8.3 Hz, 1H) 7.37 (dd, J=8.3, 7.3 Hz, 1H) 7.16 (d, J=7.7 Hz, 1H) 6.72 (dd, J=8.3, 1.3 Hz, 1H) 6.28 (d, J=8.3 Hz, 1H) 3.53 (寬廣 s., 8H). 質譜 m/z 494.3 (M+H)⁺。

下表中之實例亦使用用以製備實例 2-1 至 2-4 之程序或密切相關之程序製成。

實例	起始物質	化合物名稱	質譜
2-5	實例 1-1 [a]	3-(1-胺甲醯基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-4-基)-2-氟苯甲酸 (以 TFA 鹽製成)	475.3 (M+H) ⁺
2-6	實例 1-1 [a]	2-(3-(1-胺甲醯基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-4-基)-4-氟苯基)醋酸 (以 TFA 鹽製成)	489.3 (M+H) ⁺
2-7	實例 1-1 [a]	4-(5-胺基-2-氟苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	446.3 (M+H) ⁺
2-8	實例 1-1 [a]	4-(2-氟基-5-(三氟甲基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	499.3 (M+H) ⁺
2-9	實例 1-1 [a]	4-(2-氟基-5-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	445.3 (M+H) ⁺
2-10	實例 1-1 [a]	4-(5-氟基-2-氟苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	456.3 (M+H) ⁺
2-11	實例 1-1 [a]	4-(5-乙醯基-2-氟苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	473.3 (M+H) ⁺
2-12	實例 1-1 [a]	4-(2,5-二氟苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	449.2 (M+H) ⁺

2-13	實例 1-1 [a]	4-(5-氯基-2-氟苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	465, 467 (M+H) ⁺
2-14	實例 1-1 [a]	4-(2,6-二氟苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	449.2 (M+H) ⁺
2-15	實例 1-1 [a]	4-(5-乙醯胺基異喹啉-8-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	521.4 (M+H) ⁺
2-16	實例 1-4 [a]	3-(1-胺甲醯基-7-(嗎福啉-4-羰基)-9H-吡啶-4-基)-4-氟苯甲酸	462.2 (M+H) ⁺
2-17	實例 1-4 [a]	2-(3-(1-胺甲醯基-7-(嗎福啉-4-羰基)-9H-吡啶-4-基)-4-氟苯基)醋酸	476.2 (M+H) ⁺
2-18	實例 1-2 [a]	4-(2-氟苯基)-6-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	431.2 (M+H) ⁺
2-19	實例 1-1 [a]	4-(1H-吡啶-6-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	453.1 (M+H) ⁺
2-20	實例 1-1 [a]	4-(4-胺基-2-氟苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	446.1 (M+H) ⁺
2-21	實例 1-1 [a]	4-(4-乙醯胺基-2-氟苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	488.1 (M+H) ⁺
2-22	實例 1-1 [a]	4-(異喹啉-8-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	464.3 (M+H) ⁺
2-23	實例 1-1 [a]	3-(1-胺甲醯基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-4-基)-4-氟苯甲酸 (以 TFA 鹽製成)	475.3 (M+H) ⁺
2-24	實例 1-1, 中間物 12-2	4-(2-(乙基胺甲醯基)-1H-吡啶-4-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	523.2 (M+H) ⁺
2-25	實例 1-1, 中間物 12-3	4-(2-(4-氟苯基胺甲醯基)-1H-吡啶-4-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	589.2 (M+H) ⁺
2-26	實例 1-1, 中間物 30-1	4-(2-甲基-3-(2-酮基-3-間-甲苯基四氫咪唑-1-基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	601.5 (M+H) ⁺

2-27	實例 1-1, 中間物 6-1	4-(3-氟基-2-(1-酮基異二氫吲哚-2-基)吡啶-4-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	563.3 (M+H) ⁺
2-28	實例 1-1[b]	5-(1-胺甲醯基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-4-基)-1-萘甲酸(以 TFA 鹽製成)	507.3 (M+H) ⁺
2-29	實例 1-1[a]	4-(1-胺甲醯基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-4-基)-3-氟苯甲酸(以 TFA 鹽製成)	475.3 (M+H) ⁺
2-30	實例 1-1, 中間物 33-1	4-(2-甲基-3-(4-甲基吡啶-2-基胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	533.3 (M+H) ⁺
2-31	實例 1-1, 中間物 33-2	4-(2-甲基-3-(5-甲基吡啶-2-基胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	533.3 (M+H) ⁺
2-32	實例 1-1, 中間物 33-3	4-(2-甲基-3-(吡啶-2-基胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	519.3 (M+H) ⁺
2-33	實例 1-1, 中間物 33-4	4-(2-甲基-3-(3-甲基吡啶-2-基胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	519.3 (M+H) ⁺
2-34	實例 1-1, 中間物 35-4	4-(3-(4-(二甲胺基)苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	589.4 (M+H) ⁺
2-35	實例 1-1, 中間物 35-5	4-(5-乙醯胺基-2-氟苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	488.3 (M+H) ⁺
2-36	實例 1-1, 中間物 35-6	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	550.3 (M+H) ⁺
2-37	實例 1-1, 中間物 35-3	4-(5-(乙醯胺基甲基)-2-氟苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	502.3 (M+H) ⁺

2-38	實例 1-1, 中間物 35-7	4-(2-氟基-3-(4-氟基苯甲醯胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	568.2 (M+H) ⁺
2-39	實例 1-1, 中間物 35-8	4-(3-(4-(二甲胺基)苯甲醯胺基)-2-氟苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	593.3 (M+H) ⁺
2-40	實例 1-1, 中間物 35-1	4-(2-氟基-3-(4-氟-N-甲基苯甲醯胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	582.3 (M+H) ⁺
2-41	實例 1-1, 中間物 35-9	4-(3-(4-氟-N-甲基苯甲醯胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	564.1 (M+H) ⁺
2-42	實例 1-1, 中間物 35-10	4-(4-氟基-3-(4-氟基苯甲醯胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	568.1 (M+H) ⁺
2-43	實例 1-1, 中間物 35-2	4-(4-(4-氟基苯甲醯胺基)吡啶-2-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	551.3 (M+H) ⁺
2-44	實例 1-1, 中間物 35-11	4-(2-氟基-5-(4-氟基苯甲醯胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	568.1 (M+H) ⁺
2-45	實例 1-1, 中間物 35-12	4-(2-氟基-5-((4-氟基苯甲醯胺基)甲基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	582.1 (M+H) ⁺
2-46	實例 1-1, 中間物 35-13	4-(3-乙醯胺基-2-氟苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	488.3 (M+H) ⁺
2-47	實例 1-1, 中間物 36-1	4-(2-氟基-5-(4-氟苯基胺甲醯基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	568.2 (M+H) ⁺
2-48	實例 1-1, 中間物 36-3	4-(2-氟基-3-(4-氟苯基胺甲醯基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	568.2 (M+H) ⁺

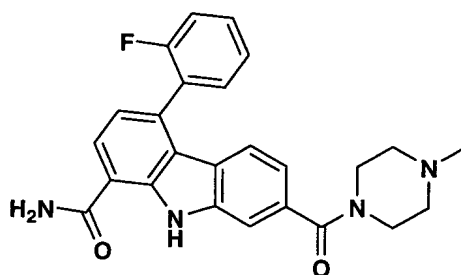
2-49	實例 1-1, 中間物 36-4	4-(5-胺甲醯基-2-氟苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	474.2 (M+H) ⁺
2-50	實例 1-1, 中間物 36-5	4-(3-胺甲醯基-2-氟苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	474.2 (M+H) ⁺
2-51	實例 1-1, 中間物 36-6	4-(2-氟基-3-(甲基胺甲醯基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	488.2 (M+H) ⁺
2-52	實例 1-1, 中間物 36-7	4-(5-(二甲基胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	502.2 (M+H) ⁺
2-53	實例 1-1, 中間物 36-2	4-(3-(二甲基胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	502.2 (M+H) ⁺
2-54	實例 1-1, 中間物 37-1	4-(2-氟基-3-(甲基磺醯胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	524.1 (M+H) ⁺
2-55	實例 1-1, 中間物 38-1	4-(2-氟基-5-(3-(4-甲基噻唑-2-基)脲基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	586.1 (M+H) ⁺
2-56	實例 1-1, 中間物 38-2	4-(2-氟基-5-((3-(4-甲基噻唑-2-基)脲基)甲基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	600.1 (M+H) ⁺

[a] 市購可得之芳基鹵化物。

[b] 4-溴基-1-萘甲酸(根據 Hausmann, *Chem. Ber.*, 1876, 9, 1519 之程序製成)。

實例 3-1

4-(2-氟苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺之 製備



將 4-溴基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 1-1, 25 毫克, 0.06 毫莫耳)、2-氟苯基-二羥基硼烷 (0.17 毫克, 0.12 毫莫耳)、碳酸鉀 (21 毫克, 0.15 毫莫耳) 及 [1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈹 (5 毫克, 0.006 毫莫耳) 在甲苯-乙醇 (2:1, 2.4 毫升) 中之懸浮液以氮滌氣 5 分鐘, 然後在 90°C 下加熱過夜。使混合物濃縮, 並藉製備型 HPLC 純化, 以提供 4-(2-氟苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺, TFA 鹽, 為白色固體 (23 毫克, 70%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.79 (s, 1H) 8.26 (寬廣 s., 1H) 8.06 (d, J=7.91 Hz, 1H) 7.86 (s, 1H) 7.57-7.67 (m, 2H) 7.55 (td, J=7.58, 1.76 Hz, 1H) 7.39-7.49 (m, 2H) 7.13 (d, J=7.69 Hz, 1H) 7.07-7.11 (m, 1H) 7.02-7.07 (m, 1H) 3.81 (寬廣 s., 4H) 3.10-3.30 (m, 4H) 2.79 (s, 3H)。質譜 m/z 431.2 (M+H)⁺。

實例 3-2

4-(3-胺基-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備

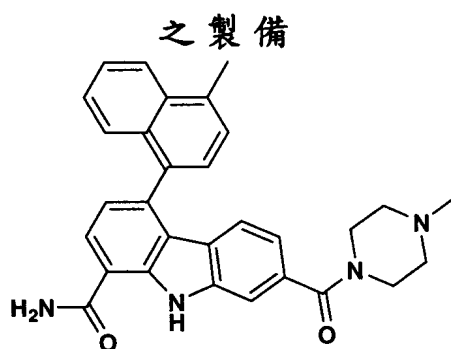


將 4-溴基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實

例 1-1，300 毫克，0.722 毫莫耳)、肆-(三苯膦)鈀(33.4 毫克，0.029 毫莫耳)、2M 碳酸鈉水溶液(0.9 毫升，1.806 毫莫耳)及 2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)苯胺(中間物 50-1，253 毫克，1.084 毫莫耳)在甲苯-乙醇(4:1，15 毫升)中之懸浮液，以氮滌氣 5 分鐘，接著於回流下加熱 7.5 小時。使混合物濃縮，並使殘留物於氯仿與水之間作分液處理。以氯仿萃取水相，且將合併之有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以 DCM-2M 甲醇性氮溶離，100:0 至 95:5 之梯度液)，以提供 4-(3-胺基-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呿啞-1-羧醯胺，為白色固體(207 毫克，65%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.65 (s, 1H) 8.16 (寬廣 s., 1H) 7.97 (d, $J=7.91$ Hz, 1H) 7.78 (s, 1H) 7.48 (寬廣 s., 1H) 7.08 (t, $J=7.80$ Hz, 1H) 6.81-6.97 (m, 4H) 6.49-6.65 (m, 1H) 3.12-3.25 (m, 4H) 2.92-3.10 (m, 4H) 2.76 (s, 3H) 1.70 (s, 3H). 質譜 m/z 442.2 ($M+H$) $^+$ 。

實例 3-3

4-(4-甲基萘-1-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呿啞-1-羧醯胺

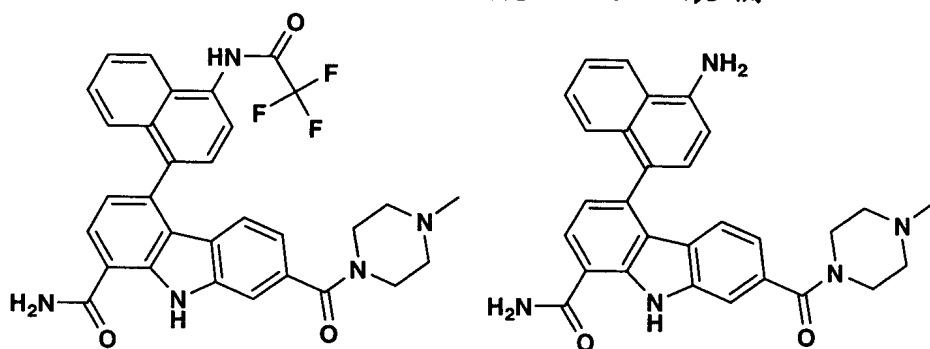


使用實例 3-1 之程序，使 4-溴基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呿啞-1-羧醯胺(實例 1-1，25 毫克，0.06 毫莫耳)與 4-甲基萘二羥基硼烷(23 毫克，0.12 毫莫耳)轉化成 4-(4-甲基萘-1-

基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，在 HPLC 純化之後，單離成 TFA 鹽。使此物質於 EtOAc 與 NaHCO₃ (水溶液) 之間作分液處理，並將水相以 EtOAc 萃取兩次。使合併之有機相脫水乾燥，及濃縮，以提供 4-(4-甲基萘-1-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (23 毫克，79%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.76 (s, 1H) 8.26 (寬廣 s., 1H) 8.16 (d, J=8.3 Hz, 1H) 8.10 (d, J=7.7 Hz, 1H) 7.75 (s, 1H) 7.52-7.62 (m, 3H) 7.45 (d, J=7.0 Hz, 1H) 7.28-7.38 (m, 2H) 7.11 (d, J=7.7 Hz, 1H) 6.67 (dd, J=8.2, 1.4 Hz, 1H) 6.37 (d, J=8.1 Hz, 1H) 3.32-3.67 (m, 4H) 2.80 (s, 3H) 2.16-2.35 (m, 4H) 2.14 (s, 3H). 質譜 m/z 477.3 (M+H)⁺。

實例 3-4 與 3-5

7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙醯胺基)萘-1-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺與 4-(4-胺基萘-1-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備

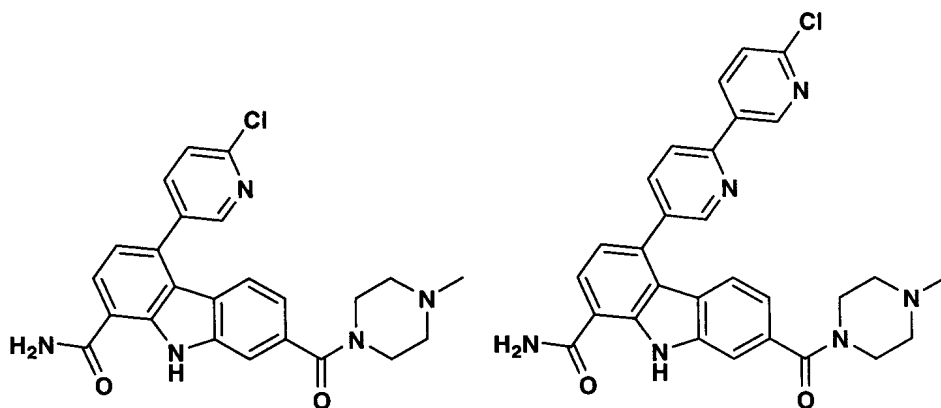


使用實例 3-3 之程序，使 4-溴基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 1-1，25 毫克，0.06 毫莫耳) 與 4-(2,2,2-三氟乙醯胺基)萘-1-基二羥基硼烷 (34 毫克，0.12 毫莫耳) 轉化成 7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙醯胺基)萘-1-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (9.7 毫克，28%)。¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ 11.76 (s, 1H) 11.63 (寬廣 s., 1H) 8.25 (寬廣 s., 1H) 8.09 (d, J=7.7 Hz, 1H) 8.04 (d, J=8.3 Hz, 1H) 7.75 (d, J=7.5 Hz, 1H) 7.73 (d, J=0.7 Hz, 1H) 7.54-7.61 (m, 3H) 7.31-7.38 (m, 2H) 7.14 (d, J=7.7 Hz, 1H) 6.63 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H) 6.33 (d, J=8.1 Hz, 1H) 3.44-3.56 (m, 4H) 2.14-2.31 (m, 4H) 2.11 (s, 3H). 質譜 m/z 574.3 (M+H)⁺. 亦獲得者為 4-(4-胺基萘-1-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-卡啉-1-羧醯胺 (14 毫克, 50%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.63 (s, 1H) 8.15 (d, J=8.3 Hz, 2H) 8.01 (d, J=7.5 Hz, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.48 (寬廣 s., 1H) 7.32 (t, J=7.3 Hz, 1H) 7.11-7.23 (m, 3H) 7.03 (d, J=7.7 Hz, 1H) 6.79 (d, J=7.7 Hz, 1H) 6.64 (d, J=8.3 Hz, 1H) 6.49 (d, J=7.9 Hz, 1H) 5.93 (s, 2H) 3.34-3.60 (m, 4H) 2.13-2.31 (m, 4H) 2.10 (s, 3H). 質譜 m/z 478.3 (M+H)⁺。

實例 3-6 與 3-7

4-(6-氯基吡啶-3-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-卡啉-1-羧醯胺
與 4-(6'-氯基-2,3'-聯吡啶-5-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-卡啉-1-羧醯胺之製備



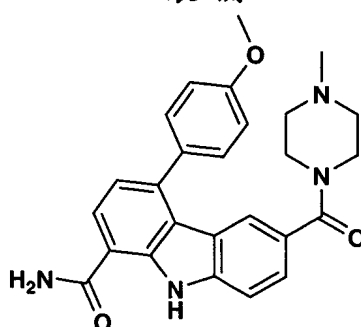
使用實例 3-2 之程序，使 4-溴基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-卡啉-1-羧醯胺 (實例 1-1, 25 毫克, 0.060 毫莫耳) 與 6-氯基吡啶-3-基二羥基硼烷 (19 毫克, 0.120 毫莫耳) 轉化成 4-(6-氯基吡啶-3-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-卡啉-1-羧醯胺,

TFA 鹽，為淡黃色固體 (11 毫克，26%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.87 (s, 1H) 9.85 (寬廣 s., 1H) 8.65 (d, $J=2.0$ Hz, 1H) 8.29 (寬廣 s., 1H) 8.13 (dd, $J=8.2, 2.5$ Hz, 1H) 8.09 (d, $J=7.9$ Hz, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.77 (d, $J=8.3$ Hz, 1H) 7.62 (寬廣 s., 1H) 7.30 (d, $J=8.3$ Hz, 1H) 7.16 (d, $J=7.9$ Hz, 1H) 7.10 (dd, $J=8.2, 1.4$ Hz, 1H) 3.03-3.27 (m, 8H) 2.82 (s, 3H). 質譜 m/z 448.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。亦經單離者為 4-(6'-氯基-2,3'-聯吡啶-5-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，TFA 鹽，為黃色固體 (6 毫克，11%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.89 (s, 1H) 9.99 (寬廣 s., 1H) 9.26 (d, $J=2.4$ Hz, 1H) 8.96 (d, $J=2.2$ Hz, 1H) 8.66 (dd, $J=8.3, 2.4$ Hz, 1H) 8.35 (d, $J=8.1$ Hz, 1H) 8.30 (寬廣 s., 1H) 8.22 (dd, $J=8.1, 2.2$ Hz, 1H) 8.12 (d, $J=7.9$ Hz, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.72 (d, $J=8.6$ Hz, 1H) 7.62 (寬廣 s., 1H) 7.41 (d, $J=8.3$ Hz, 1H) 7.22 (d, $J=7.7$ Hz, 1H) 7.09 (dd, $J=8.2, 1.4$ Hz, 1H) 3.02-3.53 (m, 8H) 2.82 (s, 3H). 質譜 m/z 525.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 3-8

4-(4-甲氧苯基)-6-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺

之製備

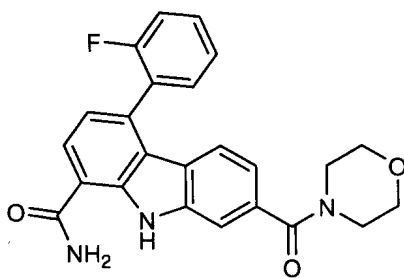


使用實例 3-1 之程序，使 4-溴基-6-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 1-2，25 毫克，0.06 毫莫耳) 與 4-甲氧苯基二羥基硼烷 (14 毫克，0.09 毫莫耳) 轉化成 4-(4-甲氧苯基)-6-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，TFA 鹽 (8 毫

克，22%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.84 (s, 1H) 8.22 (寬廣 s., 1H) 8.03 (d, $J=7.69$ Hz, 1H) 7.83 (d, $J=8.35$ Hz, 1H) 7.53-7.62 (m, 4H) 7.51 (dd, $J=8.57, 1.54$ Hz, 1H) 7.14 (d, $J=8.79$ Hz, 2H) 7.06 (d, $J=7.69$ Hz, 1H) 4.11-4.38 (m, 2H) 3.88 (s, 3H) 3.10-3.28 (m, 4H) 2.87-3.04 (m, 2H) 2.81 (s, 3H). 質譜 m/z 443.3 ($M+H$) $^+$ 。

實例 3-9

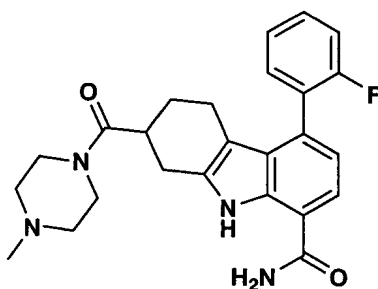
4-(2-氟苯基)-7-(嗎福啉-4-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備



使用實例 3-1 之程序，使 4-溴基-7-(嗎福啉-4-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 1-4，25 毫克，0.06 毫莫耳) 與 2-氟苯基二羥基硼烷 (17.4 毫克，0.124 毫莫耳) 轉化成 4-(2-氟苯基)-7-(嗎福啉-4-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (15.9 毫克，61%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (s, 1H) 8.25 (寬廣 s., 1H) 8.06 (d, $J=7.9$ Hz, 1H) 7.82 (s, 1H) 7.53-7.66 (m, 3H) 7.40-7.48 (m, 2H) 7.12 (d, $J=7.7$ Hz, 1H) 7.09 (dd, $J=8.2, 0.8$ Hz, 1H) 6.99 (dd, $J=8.2, 1.0$ Hz, 1H) 3.59 (寬廣 s., 8H). 質譜 m/z 418.2 ($M+H$) $^+$ 。

實例 3-10

5-(2-氟苯基)-2-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺之製備

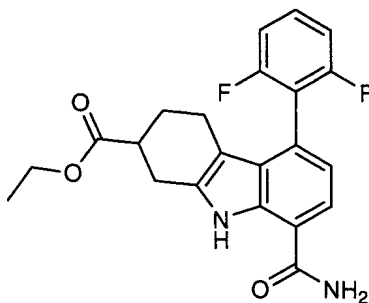


按照實例 3-1 之程序，使 5-溴基-2-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺(實例 1-3，30 毫克，0.072 毫莫耳)與 2-氟苯基二羥基硼烷(20 毫克，0.143 毫莫耳)轉化成 5-(2-氟苯基)-2-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺，TFA 鹽，為白色固體(25 毫克，62%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.92 (d, 1H) 8.04 (寬廣 s., 1H) 7.62 (d, J=7.47 Hz, 1H) 7.42-7.50 (m, 1H) 7.17-7.41 (m, 4H) 6.76-6.89 (m, 1H) 4.37-4.57 (m, 1H) 4.09-4.29 (m, 2H) 3.46-3.62 (m, 2H) 2.83-3.15 (m, 6H) 2.80 (s, 3H) 2.10-2.42 (m, 1H) 1.86-2.07 (m, 1H) 1.68-1.84 (m, 1H) 1.27-1.60 (m, 1H). 質譜 m/z 435.3 (M+H)⁺。

實例 3-11

8-胺甲醯基-5-(2,6-二氟苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-2-羧酸乙酯

之製備

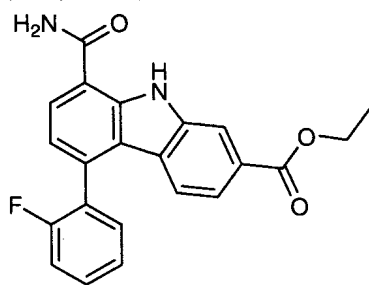


將 5-溴基-8-胺甲醯基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(中間物 47-1，20 毫克，0.055 毫莫耳)、2,6-二氟苯基二羥基硼烷(17.3 毫克，0.110 毫莫耳)、二環己基(2',6'-二甲氧基聯苯-2-基)

膦(4.5 毫克, 11.0 毫莫耳)、碳酸鉀(15.1 毫克, 0.110 毫莫耳)及參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(5.0 毫克, 0.005 毫莫耳)在 THF (2 毫升)中之混合物, 以氮滌氣 2 分鐘, 然後在密封管中加熱過夜。過濾混合物, 並濃縮, 且使殘留物藉製備型 HPLC 純化。以 1M 氫氧化鈉水溶液使適當流出之溶離份呈鹼性, 並以 DCM 萃取兩次。將合併之有機相以水洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮, 以提供 8-胺甲醯基-5-(2,6-二氟苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-2-羧酸乙酯, 為淡黃色固體(10 毫克, 44%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.10 (1H, 寬廣 s.), 7.31-7.44 (2H, m), 6.95-7.06 (3H, m), 4.10-4.22 (2H, m), 2.96-3.12 (2H, m), 2.80 (1H, dddd, J=17.52, 5.99, 3.08, 2.86 Hz), 2.27-2.41 (1H, m), 2.15-2.27 (1H, m), 2.04-2.14 (1H, m), 1.69-1.85 (1H, m), 1.26 (3H, t, J=7.25 Hz)。質譜 m/z 399.1 (M+H)⁺。

實例 3-12

8-胺甲醯基-5-(2-氟苯基)-9H-吡啶-2-羧酸乙酯之製備

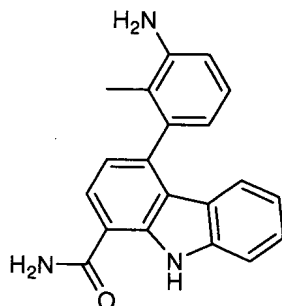


按照實例 3-1 之程序, 使 5-溴基-8-胺甲醯基-9H-吡啶-2-羧酸乙酯(中間物 48-1, 1.00 克, 2.35 毫莫耳)與 2-氟苯基二羥基硼烷(395 毫克, 2.82 毫莫耳)轉化成 8-胺甲醯基-5-(2-氟苯基)-9H-吡啶-2-羧酸乙酯, 為白色固體(72%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.91 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.26 (1H, 寬廣 s.), 8.09 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.52-7.68 (4H, m), 7.39-7.49 (2H, m), 7.15 (2H, d, J=7.9 Hz), 4.32

(2H, q, J=7.0 Hz), 1.33 (3H, t, J=7.1 Hz). 質譜 m/z 377.1 (M+H)⁺。

實例 3-13

4-(3-胺基-2-甲基苯基)-9H-咔唑-1-羧醯胺之製備

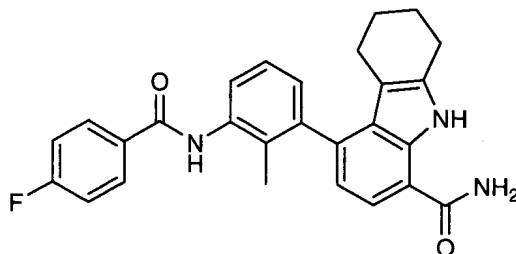


使用實例 3-2 之程序，使 4-溴基-9H-咔唑-1-羧醯胺 (中間物 48-3，100 毫克，0.35 毫莫耳) 轉化成 4-(3-胺基-2-甲基苯基)-9H-咔唑-1-羧醯胺，為灰白色固體 (109 毫克，64%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.33 (1H, ddd, J=8.2, 7.1, 1.2 Hz), 7.16 (1H, t, J=7.8 Hz), 6.98-7.02 (2H, m), 6.95 (1H, dd, J=7.9, 0.9 Hz), 6.87-6.93 (1H, m), 6.72 (1H, dd, J=7.5, 0.9 Hz), 1.85 (3H, s). 質譜 m/z 316.2 (M+H)⁺。

實例 3-14

5-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-咔唑-8-

羧醯胺之製備



使用實例 3-2 之程序，使 5-溴基-2,3,4,9-四氫-1H-咔唑-8-羧醯胺 (中間物 47-3，30 毫克，0.102 毫莫耳) 與 4-氟-N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)苯基)苯甲醯胺 (中間物 53-1，36.3 毫克，0.102 毫莫耳) 轉化成 5-(3-(4-氟基苯甲醯胺

基)-2-甲基苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-8-羧醯胺，為灰白色固體(5.7毫克，12%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04-8.15 (2H, m), 7.62 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.32-7.43 (3H, m), 7.27 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.09 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.73 (1H, d, J=7.7 Hz), 4.06 (2H, s), 2.74 (2H, 寬廣 s.), 1.89 (3H, s), 1.65-1.75 (2H, m), 1.48-1.60 (2H, m). 質譜 m/z 442.3 (M+H)⁺。

下列化合物亦使用實例3-1至3-14中所展現之程序及類似程序製成。

實例	起始物質	化合物名稱	質譜
3-15	實例 1-1 [a]	4-(2,3-二氯苯基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羧基)-9H-呿唑-1-羧醯胺(以TFA鹽製成)	449.2 (M+H) ⁺
3-16	實例 1-1 [a]	4-(2,3-二氯苯基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羧基)-9H-呿唑-1-羧醯胺(以TFA鹽製成)	481.1 (M+H) ⁺
3-17	實例 1-1 [a]	4-(2,4-二氯苯基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羧基)-9H-呿唑-1-羧醯胺(以TFA鹽製成)	481.1 (M+H) ⁺
3-18	實例 1-1 [a]	4-(2-乙氧基萘-1-基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羧基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	507.4 (M+H) ⁺
3-19	實例 1-1 [a]	7-(4-甲基六氫吡咩-1-羧基)-4-(喹咩-8-基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	464.3 (M+H) ⁺
3-20	實例 1-1 [a]	4-(異喹咩-5-基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羧基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	464.3 (M+H) ⁺
3-21	實例 1-1 [a]	7-(4-甲基六氫吡咩-1-羧基)-4-(喹咩-5-基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	464.3 (M+H) ⁺
3-22	實例 1-1 [a]	4-(異喹咩-4-基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羧基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	464.3 (M+H) ⁺

3-23	實例 1-1 [a]	7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-4-(喹啉-4-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	464.3 (M+H) ⁺
3-24	實例 1-1 [a]	4-(4-胺基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (以 TFA 鹽製成)	428.2 (M+H) ⁺
3-25	實例 1-1 [a]	7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-4-(吡啶-3-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺, TFA 鹽	414.2 (M+H) ⁺
3-26	實例 1-1 [a]	4-(4-羥苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (以 TFA 鹽製成)	429.2 (M+H) ⁺
3-27	實例 1-2 [a]	4-(3-甲氧基苯基)-6-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (以 TFA 鹽製成)	443.3 (M+H) ⁺
3-28	實例 1-2 [a]	4-(4-乙醯胺基苯基)-6-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (以 TFA 鹽製成)	470.3 (M+H) ⁺
3-29	實例 1-2 [a]	4-(3-乙醯胺基苯基)-6-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (以 TFA 鹽製成)	470.3 (M+H) ⁺
3-30	實例 1-2 [a]	6-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-4-(萘-1-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (以 TFA 鹽製成)	463.3 (M+H) ⁺
3-31	實例 1-1 [a]	4-(1H-吡啶-6-基)-6-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	452.2 (M+H) ⁺
3-32	實例 1-1 [a]	4-(1H-吡啶-4-基)-6-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	452.2 (M+H) ⁺
3-33	實例 1-1 [a]	4-(3-氟基吡啶-4-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	432.1 (M+H) ⁺
3-34	實例 1-1 [a]	7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-4-(3-甲基吡啶-4-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	428.1 (M+H) ⁺
3-35	實例 1-1 [a]	4-(3-氯苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (以 TFA 鹽製成)	447.2 (M+H) ⁺

3-36	實例 1-1 [a]	4-(4-氯苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	447.2 (M+H) ⁺
3-37	實例 1-1, 中間物 50-45	4-(3-胺基-2-氟苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	446.1 (M+H) ⁺
3-38	實例 1-1 [a]	4-(2-氟基-5-甲氧苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	461.2 (M+H) ⁺
3-39	實例 1-1 [a]	4-(5-乙氧基-2-氟苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	475.1 (M+H) ⁺
3-40	實例 1-1 [a]	4-(2-氟基-5-(羥甲基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	461.1 (M+H) ⁺
3-41	實例 1-1 [a]	4-(4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑-5-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	578.2 (M+H) ⁺
3-42	實例 1-1 [a]	4-(2-乙基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	441.2 (M+H) ⁺
3-43	實例 1-1 [a]	7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-4-(2-(三氟甲基)苯基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	481.2 (M+H) ⁺
3-44	實例 1-1 [a]	4-(2,6-二甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	441.2 (M+H) ⁺
3-45	實例 1-1 [a]	7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-4-苯基-9H-呋唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	413.1 (M+H) ⁺
3-46	實例 1-1 [a]	4-(5-胺基-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	442.2 (M+H) ⁺
3-47	實例 1-1 [a]	4-(1H-吡啶-4-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	452.2 (M+H) ⁺
3-48	實例 1-1 [a]	4-(聯苯-3-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	489.4 (M+H) ⁺
3-49	實例 1-1 [a]	4-(二苯并[b,d]呋喃-4-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	503.4 (M+H) ⁺

3-50	實例 1-1, 中間物 50-2	4-(3-氟基-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六 氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (以 TFA 鹽製成)	452.3 (M+H) ⁺
3-51	實例 1-1, 中間物 50-3	4-(4-胺基-2,6-二氟苯基)-7-(4-甲基 六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	464.3 (M+H) ⁺
3-52	實例 1-1 [a]	4-(4-甲氧基苯基)-7-(4-甲基六氫吡 啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	443.3 (M+H) ⁺
3-53	實例 1-1 [a]	4-(3-甲氧基苯基)-7-(4-甲基六氫吡 啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	443.3 (M+H) ⁺
3-54	實例 1-1 [a]	4-(2,4-二氟苯基)-7-(4-甲基六氫吡 啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	449.3 (M+H) ⁺
3-55	實例 1-1 [a]	7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-4-(4-苯 氧基苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	505.3 (M+H) ⁺
3-56	實例 1-1 [a]	4-(3,4-二氟苯基)-7-(4-甲基六氫吡 啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	481.2 (M+H) ⁺
3-57	實例 1-1 [a]	4-(1-胺甲醯基-7-(4-甲基六氫吡 啶-1-羰基)-9H-吡啶-4-基)苯甲酸(以 TFA 鹽製成)	457.3 (M+H) ⁺
3-58	實例 1-1 [a]	3-(1-胺甲醯基-7-(4-甲基六氫吡 啶-1-羰基)-9H-吡啶-4-基)苯甲酸(以 TFA 鹽製成)	457.3 (M+H) ⁺
3-59	實例 1-1 [a]	4-(4-乙醯胺基苯基)-7-(4-甲基六氫 吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (以 TFA 鹽製成)	470.3 (M+H) ⁺
3-60	實例 1-1 [a]	4-(3-乙醯胺基苯基)-7-(4-甲基六氫 吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (以 TFA 鹽製成)	470.4 (M+H) ⁺

3-61	實例 1-1 [a]	4-(4-(甲基胺甲醯基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呿唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	470.3 (M+H) ⁺
3-62	實例 1-1 [a]	4-(3-(甲基胺甲醯基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呿唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	470.4 (M+H) ⁺
3-63	實例 1-1 [a]	7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-4-(萘-2-基)-9H-呿唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	463.3 (M+H) ⁺
3-64	實例 1-1 [a]	7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-4-(萘-1-基)-9H-呿唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	463.3 (M+H) ⁺
3-65	實例 1-1 [a]	4-(4-第三-丁基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	469.4 (M+H) ⁺
3-66	實例 1-1 [a]	7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-4-(3-(甲基磺醯胺基)苯基)-9H-呿唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	506.3 (M+H) ⁺
3-67	實例 1-1 [a]	7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-4-鄰-甲基苯基-9H-呿唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	427.4 (M+H) ⁺
3-68	實例 1-1 [a]	4-(3-氯基-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呿唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	461.2 (M+H) ⁺
3-69	實例 1-1 [a]	4-(2-氯苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呿唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	447.2 (M+H) ⁺
3-70	實例 1-1 [a]	4-(2-甲氧基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呿唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	443.2 (M+H) ⁺
3-71	實例 1-3 [a]	5-(2,4-二氟苯基)-2-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-8-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	453.2 (M+H) ⁺
3-72	實例 1-3 [a]	5-(2,3-二氟苯基)-2-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-8-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	453.2 (M+H) ⁺

3-73	實例 1-3 [a]	5-(4-乙醯胺基苯基)-2-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿啞-8-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	474.3 (M+H) ⁺
3-74	實例 1-3 [a]	2-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-5-(萘-1-基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿啞-8-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	467.3 (M+H) ⁺
3-75	實例 1-1, 中間物 50-31	7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-4-(2-(四氫吡咯-1-羰基)-1H-呿啞-4-基)-9H-呿啞-1-羧醯胺	549.2 (M+H) ⁺
3-76	實例 1-1, 中間物 50-4	4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫呿啞-2-基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-呿啞-1-羧醯胺	558.2 (M+H) ⁺
3-77	實例 1-1, 中間物 50-32	4-(3-(異二氫呿啞-2-基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-呿啞-1-羧醯胺	544.3 (M+H) ⁺
3-78	實例 1-1, 中間物 50-5	4-(3-(6-氟基-1-酮基異二氫呿啞-2-基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-呿啞-1-羧醯胺	576.3 (M+H) ⁺
3-79	實例 1-1, 中間物 50-15	4-(3-(5-第三-丁基-1-酮基異二氫呿啞-2-基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-呿啞-1-羧醯胺	614.4 (M+H) ⁺
3-80	中間物 48-3, 中間物 50-4	4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫呿啞-2-基)苯基)-9H-呿啞-1-羧醯胺	432.2 (M+H) ⁺
3-81	實例 1-1, 中間物 52-1	4-(8-甲基-2-苯基吡啶-7-基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-呿啞-1-羧醯胺	559.2 (M+H) ⁺
3-82	實例 1-1, 中間物 50-33	7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-4-(2-酮基-3-苯基-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,3]呿咩-6-基)-9H-呿啞-1-羧醯胺	560.4 (M+H) ⁺
3-83	實例 1-1, 中間物 50-37	4-(6-(4-氟苯基)-1H-呿啞-3-基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-呿啞-1-羧醯胺	546.3 (M+H) ⁺

3-84	中間物 48-1, 中間物 50-4	8-胺甲醯基-5-(2-甲基-3-(1-酮基異 二氫吲哚-2-基)苯基)-9H-吡啶-2-羧 酸乙酯	526.1 (M+Na) ⁺
3-85	實例 1-1, 中間物 50-46	4-(2-(4-氟苯基)-7-甲基-1H-苯并[d] 咪啉-6-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧 基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	561.2 (M+H) ⁺
3-86	實例 1-1, 中間物 50-39	7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-4-(1-酮 基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-9H-吡 啶-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	482.2 (M+H) ⁺
3-87	實例 1-1, 中間物 50-40	4-(2-(4-氟苯基)-1-酮基-1,2,3,4-四氫 異喹啉-7-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1- 羧基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	576.3 (M+H) ⁺
3-88	實例 1-1, 中間物 50-41	4-(1-(4-氟苄基)-1H-吲哚-4-基)-7-(4- 甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-吡啶-1- 羧醯胺	560.3 (M+H) ⁺
3-89	實例 1-1, 中間物 50-33	4-(5-甲基-2-酮基-3-苯基-3,4-二氫 -2H-苯并[e][1,3]嘧啶-6-基)-7-(4-甲 基六氫吡啶-1-羧基)-9H-吡啶-1-羧 醯胺(以 TFA 鹽製成)	574.3 (M+H) ⁺
3-90	實例 1-1, 中間物 50-34	4-(5-甲基-4-酮基-3-苯基-3,4-二氫 -2H-苯并[e][1,3]嘧啶-6-基)-7-(4-甲 基六氫吡啶-1-羧基)-9H-吡啶-1-羧 醯胺(以 TFA 鹽製成)	574.3 (M+H) ⁺
3-91	實例 1-1, 中間物 50-35	4-(4-羥基-2-甲基-3-(苯胺甲醯基)苯 基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H- 吡啶-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	562.3 (M+H) ⁺
3-92	實例 1-1, 中間物 50-21	4-(4-甲基-5-(1-酮基異二氫吲哚-2- 基)吡啶-3-基)-7-(4-甲基六氫吡啶 -1-羧基)-9H-吡啶-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	559.4 (M+H) ⁺
3-93	實例 1-4, 中間物 50-21	4-(4-甲基-5-(1-酮基異二氫吲哚-2- 基)吡啶-3-基)-7-(嗎福啉-4-羧基)- 9H-吡啶-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	546.4 (M+H) ⁺

3-94	實例 1-1, 中間物 50-20	4-(4-甲基-5-(5-甲基-1-酮基異二氫 吡啶-2-基)吡啶-3-基)-7-(4-甲基六 氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺 (以 TFA 鹽製成)	573.4 (M+H) ⁺
3-95	實例 1-4, 中間物 50-20	4-(4-甲基-5-(5-甲基-1-酮基異二氫 吡啶-2-基)吡啶-3-基)-7-(嗎福啉-4- 羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽 製成)	560.3 (M+H) ⁺
3-96	實例 1-1, 中間物 50-42	4-(5-(4-氟苯甲醯基)萘-1-基)-7-(4-甲 基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧 醯胺	585.4 (M+H) ⁺
3-97	中間物 48-3, 中間物 53-1	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯 基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	438.2 (M+H) ⁺
3-98	實例 1-1, 中間物 50-36	4-(3-(1H-吡啶-3-基胺基)-2-甲基苯 基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H- 呋唑-1-羧醯胺	558.5 (M+H) ⁺
3-99	中間物 47-3, 中間物 50-4	5-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2- 基)苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-8-羧 醯胺	436.3 (M+H) ⁺
3-100	中間物 48-1, 中間物 53-1	8-胺甲醯基-5-(3-(4-氟基苯甲醯胺 基)-2-甲基苯基)-9H-呋唑-2-羧酸 乙酯	510.13 (M+H) ⁺
3-101	實例 1-5, 中間物 50-4	N ² -(3-(二甲胺基)丙基)-5-(2-甲基 -3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)- 2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-2,8-二羧醯胺	564.2 (M+H) ⁺
3-102	實例 1-6, 中間物 50-4	N ² -(4-(二甲胺基)丁基)-5-(2-甲基 -3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)- 2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-2,8-二羧醯胺	578.2 (M+H) ⁺
3-103	實例 1-5[a]	N ² -(3-(二甲胺基)丙基)-5-(2-氟基-5- 甲氧基苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-2,8- 二羧醯胺	467.2 (M+H) ⁺

3-104	實例 1-5 [a]	N ² -(3-(二甲胺基)丙基)-5-(5-乙氧基-2-氟苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-2,8-二羧醯胺	481.2 (M+H) ⁺
3-105	實例 1-5 [a]	N ² -(3-(二甲胺基)丙基)-5-(2-氟基-5-(羥甲基)苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-2,8-二羧醯胺	467.2 (M+H) ⁺
3-106	實例 1-7, 中間物 50-4	5-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫呿咻-2-基)苯基)-N ² -(四氫-2H-呿喃-4-基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-2,8-二羧醯胺	563.2 (M+H) ⁺
3-107	實例 1-7, 中間物 50-32	5-(3-(異二氫呿咻-2-基)-2-甲基苯基)-N ² -(四氫-2H-呿喃-4-基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-2,8-二羧醯胺	549.3 (M+H) ⁺
3-108	實例 1-8, 中間物 53-1	5-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-N ² -(1-甲基六氫吡啶-4-基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-2,8-二羧醯胺	582.3 (M+H) ⁺
3-109	實例 1-8 [a]	5-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-N ² -(1-甲基六氫吡啶-4-基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-2,8-二羧醯胺	466.2 (M+H) ⁺
3-110	實例 1-8, 中間物 50-4	5-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫呿咻-2-基)苯基)-N ² -(1-甲基六氫吡啶-4-基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-2,8-二羧醯胺	576.3 (M+H) ⁺
3-111	實例 1-8, 中間物 54-1	5-(8-胺甲醯基-2-(1-甲基六氫吡啶-4-基)胺甲醯基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-5-基)噻唑-2-基(異丙基)胺基甲酸第三-丁酯	595.3 (M+H) ⁺
3-112	實例 1-8, [a]	5-(呿喃-3-基)-N ² -(1-甲基六氫吡啶-4-基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-2,8-二羧醯胺	421.1 (M+H) ⁺
3-113	實例 1-8, [a]	5-(苯并呿喃-2-基)-N ² -(1-甲基六氫吡啶-4-基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-2,8-二羧醯胺	471.2 (M+H) ⁺
3-114	實例 1-7, [a]	5-(3-甲醯基呿喃-2-基)-N ² -(四氫-2H-呿喃-4-基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-2,8-二羧醯胺	436.1 (M+H) ⁺

3-115	實例 1-7, [a]	5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N ² -(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-2,8-二羧醯胺	422.2 (M+H) ⁺
3-116	實例 1-7, [a]	4-(8-胺甲醯基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺甲醯基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-5-基)-1H-吡唑-1-羧酸第三-丁酯	408.2 (M+H-Boc) ⁺
3-117	實例 1-7, [a]	5-環己烯基-N ² -(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-2,8-二羧醯胺	422.3 (M+H) ⁺
3-118	實例 1-3, 中間物 50-19	5-(3-(5-氟基-1-酮基異二氫吲哚-2-基)-2-甲基苯基)-2-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-8-羧醯胺	580.4 (M+H) ⁺
3-119	實例 1-3, 中間物 50-5	5-(3-(6-氟基-1-酮基異二氫吲哚-2-基)-2-甲基苯基)-2-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-8-羧醯胺	580.4 (M+H) ⁺
3-120	實例 1-3, 中間物 50-18	5-(2-甲基-3-(5-甲基-1-酮基異二氫吲哚-2-基)苯基)-2-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-8-羧醯胺	576.4 (M+H) ⁺
3-121	實例 1-3, 中間物 50-8	5-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氫吲哚-2-基)苯基)-2-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-8-羧醯胺	576.4 (M+H) ⁺
3-122	實例 1-3, 中間物 50-4	5-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吲哚-2-基)苯基)-2-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-8-羧醯胺	562.4 (M+H) ⁺
3-123	實例 1-3, 中間物 50-43	5-(2-甲基-3-(2-酮基六氫吡啶-1-基)苯基)-2-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-8-羧醯胺	528.4 (M+H) ⁺
3-124	實例 1-7, 中間物 50-47	5-(2-(N,N-雙(第三-丁氧羰基)胺基)-4-甲基噻唑-5-基)-2-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-8-羧醯胺	654.4 (M+H) ⁺

3-125	實例 1-9, 中間物 50-4	N ² -甲基-5-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫 吲哚-2-基)苯基)-N ² -(1-甲基六氫吡 啶-4-基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-2,8-二 羧醯胺	590.4 (M+H) ⁺
3-126	實例 1-9, 中間物 50-19	5-(3-(5-氟基-1-酮基異二氫吲哚-2- 基)-2-甲基苯基)-N ² -甲基-N ² -(1-甲 基六氫吡啶-4-基)-2,3,4,9-四氫-1H- 呋唑-2,8-二羧醯胺	608.4 (M+H) ⁺
3-127	實例 1-9, 中間物 50-18	N ² -甲基-5-(2-甲基-3-(5-甲基-1-酮基 異二氫吲哚-2-基)苯基)-N ² -(1-甲基 六氫吡啶-4-基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋 唑-2,8-二羧醯胺	604.5 (M+H) ⁺
3-128	實例 1-9, 中間物 50-29	N ² -甲基-5-(2-甲基-3-(1-酮基異喹啉 -2(1H)-基)苯基)-N ² -(1-甲基六氫吡 啶-4-基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-2,8-二 羧醯胺	602.5 (M+H) ⁺
3-129	實例 1-9, 中間物 50-9	5-(3-(6-氟基-1-酮基異二氫吲哚-2- 基)-2-甲基苯基)-N ² -甲基-N ² -(1-甲 基六氫吡啶-4-基)-2,3,4,9-四氫-1H- 呋唑-2,8-二羧醯胺	615.5 (M+H) ⁺
3-130	實例 1-9, 中間物 50-7	N ² -甲基-5-(2-甲基-3-(1-酮基-6-(三 氟甲基)異二氫吲哚-2-基)苯基)- N ² -(1-甲基六氫吡啶-4-基)-2,3,4,9- 四氫-1H-呋唑-2,8-二羧醯胺	658.3 (M+H) ⁺
3-131	實例 1-3, 中間物 50-20	5-(4-甲基-5-(5-甲基-1-酮基異二氫 吲哚-2-基)吡啶-3-基)-2-(4-甲基六 氫吡啶-1-羧基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋 唑-8-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	577.3 (M+H) ⁺
3-132	中間物 48-1, 中間物 50-24	8-胺甲醯基-5-(2-甲基-3-(4-酮基喹 啉-3(4H)-基)苯基)-9H-呋唑-2-羧 酸乙酯	517.0 (M+H) ⁺
3-133	中間物 48-1, 中間物 50-48	8-胺甲醯基-5-(3-(8-氟基-4-酮基喹 啉-3(4H)-基)-2-甲基苯基)-9H-呋 唑-2-羧酸乙酯	535.1 (M+H) ⁺

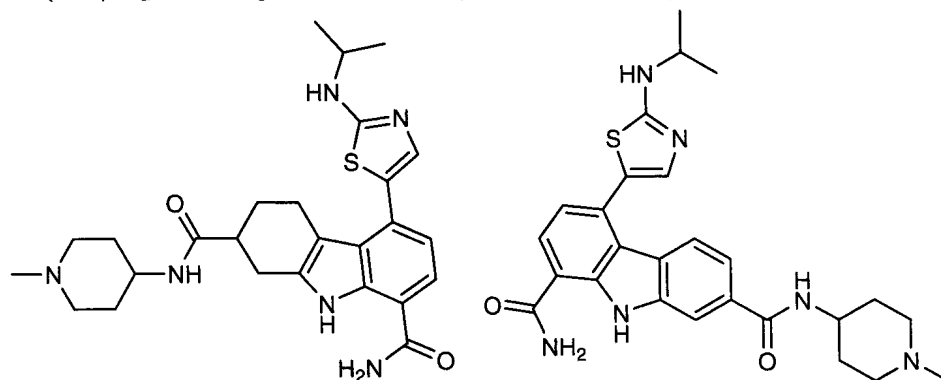
3-134	中間物 48-1, 中間物 50-27	8-胺甲醯基-5-(3-(6-氟基-4-酮基噻 唑啉-3(4H)-基)-2-甲基苯基)-9H-呋 唑-2-羧酸乙酯	535.3 (M+H) ⁺
3-135	中間物 48-1, 中間物 50-29	8-胺甲醯基-5-(2-甲基-3-(6-甲基-4- 酮基噻唑啉-3(4H)-基)苯基)-9H-呋 唑-2-羧酸乙酯	531.3 (M+H) ⁺
3-136	實例 1-7, 中間物 50-10	4-(3-(5-氟基-1,3-二酮基異吲哚啉-2- 基)-2-甲基苯基)-N ⁷ -(四氫-2H-哌喃 -4-基)-9H-呋唑-1,7-二羧醯胺 ^[b]	591.3 (M+H) ⁺
3-137	實例 1-1 [a]	4-(2-氟基-3-甲氧基苯基)-7-(4-甲基六 氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	461.2 (M+H) ⁺
3-138	中間物 48-1, 中間物 50-8	8-胺甲醯基-5-(2-甲基-3-(6-甲基-1- 酮基異二氫吲哚-2-基)苯基)-9H-呋 唑-2-羧酸乙酯	518.1 (M+H) ⁺
3-139	中間物 48-1, 中間物 50-5	8-胺甲醯基-5-(3-(6-氟基-1-酮基異 二氫吲哚-2-基)-2-甲基苯基)-9H-呋 唑-2-羧酸乙酯	544.1 (M+Na) ⁺
3-140	中間物 48-1, 中間物 50-17	8-胺甲醯基-5-(3-(4-氟基-1-酮基異 二氫吲哚-2-基)-2-甲基苯基)-9H-呋 唑-2-羧酸乙酯	544.1 (M+Na) ⁺

[a] 市購可得之二羥基硼烷或二羥基硼烷酯。

[b] 以副產物得自 5-氟基-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧
硼伍園-2-基)苯基)異吲哚啉-1,3-二酮(中間物 50-10)與 5-溴
-N²-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-2,8-二羧醯胺(實
例 1-7)之反應。

實例 4-1 與 4-2

5-(2-(異丙基胺基)噻唑-5-基)-N²-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-2,3,4,9-
四氫-1H-呋唑-2,8-二羧醯胺與 4-(2-(異丙基胺基)噻唑-5-

基)-N⁷-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-9H-吡唑-1,7-二羧醯胺之製備

將 5-(8-胺甲醯基-2-(1-甲基六氫吡啶-4-基胺甲醯基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡唑-5-基)噻唑-2-基(異丙基)胺基甲酸第三-丁酯(實例 3-111, 35 毫克, 0.059 毫莫耳)在 DCM (1 毫升)與 TFA (1 毫升)中之溶液, 於室溫下攪拌 2 小時。使溶液濃縮, 並使殘留物於 DCM 與 1M 碳酸氫鈉水溶液之間作分液處理。濃縮有機相, 且使殘留物藉製備型 HPLC 純化。以 1M 氫氧化鈉水溶液使適當流出之溶離份呈鹼性, 以 DCM 萃取兩次, 並將合併之有機相以水洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮, 以提供 5-(2-(異丙基胺基)噻唑-5-基)-N²-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡唑-2,8-二羧醯胺(實例 4-1, 18 毫克, 61%), 為白色固體。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.51 (1H, d, J=7.91 Hz), 6.95 (1H, d, J=7.91 Hz), 6.89 (1H, s), 3.81-3.89 (1H, m), 3.64-3.73 (1H, m), 2.79-3.07 (4H, m), 2.59-2.75 (3H, m), 2.27 (3H, s), 2.09-2.18 (2H, m), 1.97-2.06 (1H, m), 1.84-1.92 (2H, m), 1.70-1.83 (1H, m), 1.48-1.61 (2H, m), 1.27 (6H, d, J=6.15 Hz). 質譜 m/z 495.2 (M+H)⁺。亦獲得者為 4-(2-(異丙基胺基)噻唑-5-基)-N⁷-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-9H-吡唑-1,7-二羧醯胺, 為白色固體(實例 4-2, 5.2 毫克, 18%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.04-8.10 (2H, m), 7.88-7.93 (1H, m), 7.52-7.58 (1H, m), 7.25

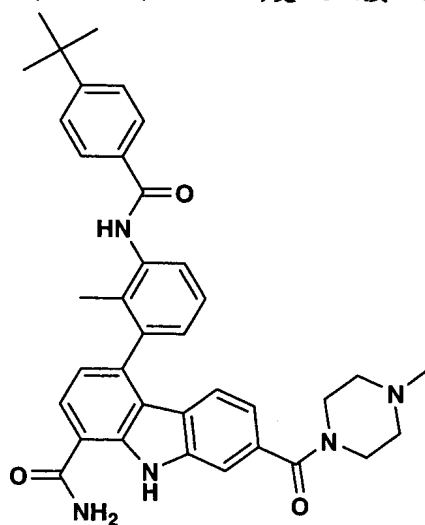
(1H, s), 7.14-7.20 (1H, m), 3.87-3.98 (2H, m), 2.88-2.97 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.15-2.24 (2H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 1.64-1.79 (2H, m), 1.32 (6H, d, J=6.59 Hz). 質譜 m/z 491.2 (M+H)⁺。

下列化合物亦使用用以製備實例 4-1 之程序，製自實例 3-124：

實例	化合物名稱	質譜
4-3	5-(2-胺基-4-甲基噻唑-5-基)-N ² -(四氫-2H-嘧啶-4-基)-2,3,4,9-四氫-1H-咕唑-2,8-二羧醯胺	454.2 (M+H) ⁺

實例 5-1

4-(3-(4-第三-丁基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-咕唑-1-羧醯胺之製備

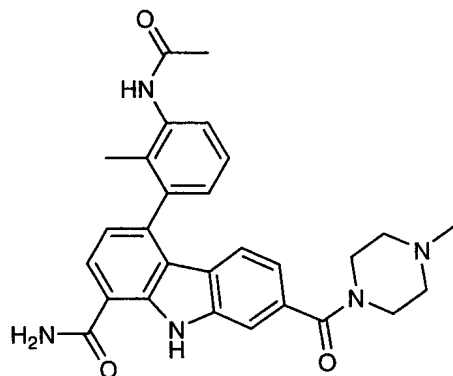


將 4-(3-胺基-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-咕唑-1-羧醯胺 (實例 3-2，40 毫克，0.045 毫莫耳) 與 TEA (0.013 毫升，0.091 毫莫耳) 在 THF (2 毫升) 中之溶液，以氯化 4-第三-丁基苯甲醯 (0.016 毫升，0.091 毫莫耳) 處理。將混合物在室溫下攪拌 1 小時，然後濃縮，並藉製備型 HPLC 純化，以提供 4-(3-(4-第三-丁基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-咕唑-1-羧醯胺，TFA 鹽，為白色固體 (22 毫

克，65%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (s, 1H) 10.03 (s, 1H) 8.25 (寬廣 s., 1H) 8.08 (d, $J=7.69$ Hz, 1H) 7.94 (d, $J=8.57$ Hz, 2H) 7.85 (s, 1H) 7.47-7.61 (m, 4H) 7.41 (t, $J=7.69$ Hz, 1H) 7.20 (d, $J=7.03$ Hz, 1H) 6.98-7.07 (m, 3H) 2.93-3.50 (m, 8H) 2.81 (s, 3H) 1.90 (s, 3H) 1.30 (s, 9H). 質譜 m/z 602.4 ($M+H$) $^+$ 。

實例 5-2

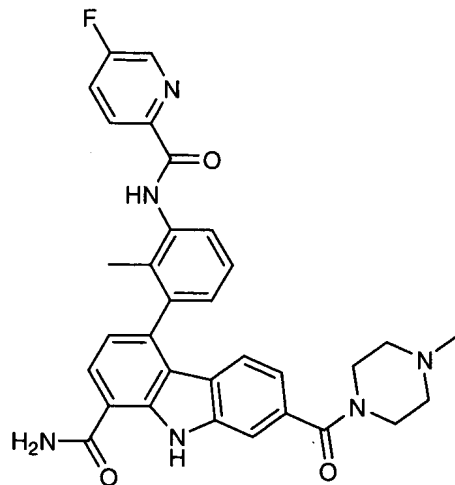
4-(3-乙醯胺基-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備



將 4-(3-胺基-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 3-2, 20 毫克, 0.045 毫莫耳) 與 DIEA (0.024 毫升, 0.136 毫莫耳) 在 DCM (2 毫升) 中之溶液, 以氯化乙醯 (4 微升, 0.054 毫莫耳) 處理。將混合物在室溫下攪拌 2 小時, 然後濃縮, 並藉製備型 HPLC 純化, 以提供 4-(3-乙醯胺基-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-吡啶-1-羧醯胺, TFA 鹽, 為白色固體 (18 毫克, 66%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.69 (1H, s), 9.44 (1H, s), 8.18 (1H, 寬廣 s.), 8.00 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.50 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.28 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 7.05 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 6.88-6.98 (2H, m), 6.83 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 2.86-3.11 (4H, m), 2.75 (3H, s), 2.02 (3H, s), 1.80 (3H, s). 質譜 m/z 484.3 ($M+H$) $^+$ 。

實例 5-3

4-(3-(5-氟基甲基吡啶醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備



將 4-(3-胺基-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 3-2, 100 毫克, 0.204 毫莫耳)、5-氟基吡啶羧酸 (43.1 毫克, 0.306 毫莫耳) 及 HOAT (41.6 毫克, 0.306 毫莫耳) 在乙腈 (2 毫升) 中之混合物, 以 DIEA (0.053 毫升, 0.306 毫莫耳) 與 EDC (78 毫克, 0.408 毫莫耳) 處理, 並將混合物在室溫下攪拌。18 小時後, 將混合物以甲醇稀釋, 且藉製備型 HPLC 純化。以 NaHCO_3 (水溶液) 使得自適當流出之溶離份濃縮之含水殘留物呈鹼性, 並以 EtOAc 萃取三次。使合併之有機相脫水乾燥, 及濃縮, 以提供 4-(3-(5-氟基甲基吡啶醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺, 為淡灰色粉末 (111.5 毫克, 92%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.58 (d, $J=3.1$ Hz, 1H) 8.31 (dd, $J=8.8, 4.8$ Hz, 1H) 7.96-8.03 (m, 2H) 7.82 (td, $J=8.6, 2.6$ Hz, 1H) 7.68 (d, $J=0.9$ Hz, 1H) 7.45 (t, $J=7.9$ Hz, 1H) 7.23 (dd, $J=7.5, 0.9$ Hz, 1H) 7.09 (d, $J=7.9$ Hz, 1H) 7.03-7.08 (m, 1H) 6.95-7.00 (m, 1H) 3.78 (寬廣 s., 2H) 3.49 (寬廣 s., 2H) 2.52 (寬廣 s., 2H) 2.40 (寬廣

s., 2H) 2.31 (s, 3H) 2.04 (s, 3H). 質譜 m/z 565.2 (M+H)⁺。

下列化合物亦使用實例 5-1 至 5-3 中所展現之程序及類似程序製成。於此表中，"起始物質"係指與適當市購可得之羧酸或氯化醯反應之胺。

實例	起始物質	化合物名稱	質譜
5-4	實例 3-2	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	564.3 (M+H) ⁺
5-5	實例 3-2	4-(2-甲基-3-(甲基吡啶醯胺基)苯基)-6-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	547.2 (M+H) ⁺
5-6	實例 3-2	N-(3-(1-胺甲醯基-6-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-2-羧醯胺	553.2 (M+H) ⁺
5-7	實例 3-2	4-(2-甲基-3-(菸醯胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	547.2 (M+H) ⁺
5-8	實例 3-2	4-(3-(異菸鹼醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	547.2 (M+H) ⁺
5-9	實例 3-2	4-(3-(1H-咪唑-2-羧醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	536.3 (M+H) ⁺
5-10	實例 3-2	4-(2-甲基-3-(嘧啶-4-羧醯胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	548.2 (M+H) ⁺
5-11	實例 3-2	4-(3-(1H-苯并[d]咪唑-2-羧醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	586.2 (M+H) ⁺

5-12	實例 3-2	4-(2-氟基-4-(4-氟基苯甲醯胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	568.1 (M+H) ⁺
5-13	實例 3-2	4-(3-(5-乙基甲基吡啶醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	575.2 (M+H) ⁺
5-14	實例 3-2	4-(3-(5-丁基甲基吡啶醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	603.3 (M+H) ⁺
5-15	實例 3-2	4-(2-甲基-3-(1-甲基-1H-呋唑-2-羧醯胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	550.2 (M+H) ⁺
5-16	實例 3-2	N-(3-(1-胺甲醯基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-4-基)-2-甲基苯基)-4-異丙基噻唑-2-羧醯胺	595.2 (M+H) ⁺
5-17	實例 3-2	N-(3-(1-胺甲醯基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-4-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-羧醯胺	607.2 (M+H) ⁺
5-18	實例 3-2	N-(3-(1-胺甲醯基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-4-基)-2-甲基苯基)-5-甲基噻唑-2-羧醯胺	567.2 (M+H) ⁺
5-19	實例 3-2	4-(3-(3-羥基甲基吡啶醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	563.2 (M+H) ⁺
5-20	實例 3-2	4-(2-甲基-3-(嘧啶-2-羧醯胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	548.2 (M+H) ⁺
5-21	實例 3-2	N-(3-(1-胺甲醯基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-4-基)-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-羧醯胺	603.2 (M+H) ⁺

5-22	實例 3-2	4-(2-甲基-3-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-羧醯胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-卡唑-1-羧醯胺	600.2 (M+H) ⁺
5-23	實例 3-2	4-(3-(5-氯基甲基吡啶醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-卡唑-1-羧醯胺	581.2 (M+H) ⁺
5-24	實例 3-2	4-(3-(5-溴基甲基吡啶醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-卡唑-1-羧醯胺	625, 627 (M+H) ⁺
5-25	實例 3-2	4-(2-甲基-3-(5-(三氟甲基)甲基吡啶醯胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-卡唑-1-羧醯胺	615.2 (M+H) ⁺
5-26	實例 3-2	4-(3-(6-羥基甲基吡啶醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-卡唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	563.2 (M+H) ⁺
5-27	實例 3-2	4-(3-(5-羥基甲基吡啶醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-卡唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	563.2 (M+H) ⁺
5-28	實例 3-2	4-(2-甲基-3-(5-甲基甲基吡啶醯胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-卡唑-1-羧醯胺	561.3 (M+H) ⁺
5-29	實例 3-2	4-(3-(5-溴基嘧啶-2-羧醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-卡唑-1-羧醯胺	626, 628 (M+H) ⁺
5-30	實例 3-2	N-(3-(1-胺甲醯基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-卡唑-4-基)-2-甲基苯基)-2-氯基噻唑-5-羧醯胺	587.1 (M+H) ⁺
5-31	實例 3-2	4-(3-(5-氯基甲基吡啶醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-卡唑-1-羧醯胺	572.2 (M+H) ⁺

5-32	實例 3-2	4-(2-甲基-3-(5-(四氫吡咯-1-基)甲基吡啶鹽胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呋唑-1-羧鹽胺	616.3 (M+H) ⁺
5-33	實例 3-37	4-(2-氟基-3-(甲基吡啶鹽胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呋唑-1-羧鹽胺	551.2 (M+H) ⁺
5-34	實例 3-37	4-(2-氟基-3-(5-氟基甲基吡啶鹽胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呋唑-1-羧鹽胺	569.2 (M+H) ⁺
5-35	實例 3-37	4-(3-(5-氟基甲基吡啶鹽胺基)-2-氟苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呋唑-1-羧鹽胺	576.2 (M+H) ⁺
5-36	實例 3-37	4-(2-氟基-3-(5-(四氫吡咯-1-基)甲基吡啶鹽胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呋唑-1-羧鹽胺	620.3 (M+H) ⁺
5-37	實例 3-37	4-(2-氟基-3-(嘧啶-4-羧鹽胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呋唑-1-羧鹽胺	552.2 (M+H) ⁺
5-38	實例 3-37	N-(3-(1-胺甲鹽基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呋唑-4-基)-2-氟苯基)噻唑-2-羧鹽胺	557.1 (M+H) ⁺
5-39	實例 3-37	4-(2-氟基-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-羧鹽胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呋唑-1-羧鹽胺	554.2 (M+H) ⁺
5-40	實例 3-2	4-(2-甲基-3-(2-(吡啶-2-基)乙鹽胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呋唑-1-羧鹽胺	561.2 (M+H) ⁺
5-41	實例 3-2	4-(2-甲基-3-(1-(吡啶-2-基)環丙烷羧鹽胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呋唑-1-羧鹽胺	587.3 (M+H) ⁺
5-42	實例 3-2	4-(3-(1-(4-氟苯基)環丙烷羧鹽胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呋唑-1-羧鹽胺	604.2 (M+H) ⁺

5-43	實例 3-2	4-(3-(1-(4-氟苯基)環丁烷羧醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	618.2 (M+H) ⁺
5-44	實例 3-2	4-(3-(2-(4-氟苯基)-2-甲基丙醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	622.2 (M+H) ⁺
5-45	實例 3-2	4-(3-苯甲醯胺基-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	546.3 (M+H) ⁺
5-46	實例 3-13	4-(2-甲基-3-(1-甲基-1H-苯并[d]呋唑-2-羧醯胺基)苯基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	474.4 (M+H) ⁺
5-47	實例 3-13	4-(2-甲基-3-(1-甲基-1H-呋唑-2-羧醯胺基)苯基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	424.3 (M+H) ⁺
5-48	實例 3-51	4-(2,6-二氟-4-(4-氟基苯甲醯胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	586.4 (M+H) ⁺
5-49	實例 3-2	4-(3-(環丙烷羧醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呋唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	509.9 (M+H) ⁺
5-50	實例 3-2	4-(3-(環己基甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呋唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	551.9 (M+H) ⁺
5-51	實例 3-2	4-(3-(2-氯基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呋唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	579.8 (M+H) ⁺
5-52	實例 3-2	4-(3-(3-氯基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呋唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	579.8 (M+H) ⁺

5-53	實例 3-2	4-(3-(3-(二甲胺基)苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	588.9 (M+H) ⁺
5-54	實例 3-2	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	570.8 (M+H) ⁺
5-55	實例 3-2	4-(3-(4-氯基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	579.8 (M+H) ⁺
5-56	實例 3-2	4-(3-(4-乙醯胺基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	602.8 (M+H) ⁺
5-57	實例 3-2	4-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	575.8 (M+H) ⁺
5-58	實例 3-2	4-(2-甲基-3-(4-甲基苯甲醯胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	559.8 (M+H) ⁺
5-59	實例 3-2	4-(3-異丁醯胺基-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	511.9 (M+H) ⁺
5-60	實例 3-2	4-(3-(2-氟基乙醯胺)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	508.8 (M+H) ⁺
5-61	實例 3-2	4-(3-(3,3-二甲基丁醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	539.9 (M+H) ⁺

5-62	實例 3-2	4-(2-甲基-3-(3-甲基丁醯胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	525.8 (M+H) ⁺
5-63	實例 3-2	4-(2-甲基-3-(4-甲基戊醯胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	539.9 (M+H) ⁺
5-64	實例 3-2	4-(2-甲基-3-三甲基乙醯胺基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	525.9 (M+H) ⁺
5-65	實例 3-2	4-(3-(2-(二甲胺基)乙醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	526.9 (M+H) ⁺
5-66	實例 3-2	4-(2-甲基-3-(2-苯基乙醯胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	559.8 (M+H) ⁺
5-67	實例 3-2	4-(2-甲基-3-戊-4-炔醯胺基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	521.9 (M+H) ⁺
5-68	實例 3-2	4-(2-甲基-3-戊醯胺基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	525.9 (M+H) ⁺
5-69	實例 3-2	4-(2-甲基-3-(4-胺磺醯基苯甲醯胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	624.8 (M+H) ⁺
5-70	實例 3-2	4-(2-甲基-3-(2-甲基-2-苯基丙醯胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	587.9 (M+H) ⁺

5-71	實例 3-2	4-(3-(2-(二甲胺基)苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	588.8 (M+H) ⁺
5-72	實例 3-2	N-(3-(1-胺甲醯基-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-呿唑-4-基)-2-甲基苯基)-2-苯基噻唑-4-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	628.8 (M+H) ⁺
5-73	實例 3-2	4-(3-(1-氫基環丙烷羧醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	534.8 (M+H) ⁺
5-74	實例 3-2	N-(3-(1-胺甲醯基-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-呿唑-4-基)-2-甲基苯基)噻唑-4-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	552.8 (M+H) ⁺
5-75	實例 3-2	4-(2-甲基-3-(3-嗎福咩基丙醯胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	582.9 (M+H) ⁺
5-76	實例 3-2	4-(3-(3-(1H-咪唑-1-基)丙醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	563.8 (M+H) ⁺
5-77	實例 3-2	4-(3-(2-(1H-四唑-5-基)乙醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	551.8 (M+H) ⁺
5-78	實例 3-2	4-(2-甲基-3-(3-(2-酮基四氫吡咯-1-基)丙醯胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	580.8 (M+H) ⁺
5-79	實例 3-2	4-(2-甲基-3-(2-(吡咩-2-基)乙醯胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	561.8 (M+H) ⁺

5-80	實例 3-2	4-(3-聯苯-4-基羧醯胺基-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呋唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	622.0 (M+H) ⁺
5-81	實例 3-2	4-(3-(1-胺甲醯基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呋唑-4-基)-2-甲基苯胺甲醯基)苯甲酸甲酯(以 TFA 鹽製成)	603.9 (M+H) ⁺
5-82	實例 3-2	4-(2-甲基-3-(3-苯基丙醯胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呋唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	573.9 (M+H) ⁺
5-83	實例 3-46	4-(2-甲基-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-羧醯胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	550.2 (M+H) ⁺
5-84	實例 3-46	4-(5-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	564.2 (M+H) ⁺
5-85	實例 4-1	5-(2-(N-異丙基乙醯胺基)噻唑-5-基)-N ² -(1-甲基六氫吡啶-4-基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-2,8-二羧醯胺	495.2 (M+H) ⁺
5-86	實例 4-3	5-(2-苯甲醯胺基-4-甲基噻唑-5-基)-N ² -(四氫-2H-呋喃-4-基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-2,8-二羧醯胺	558.1 (M+H) ⁺

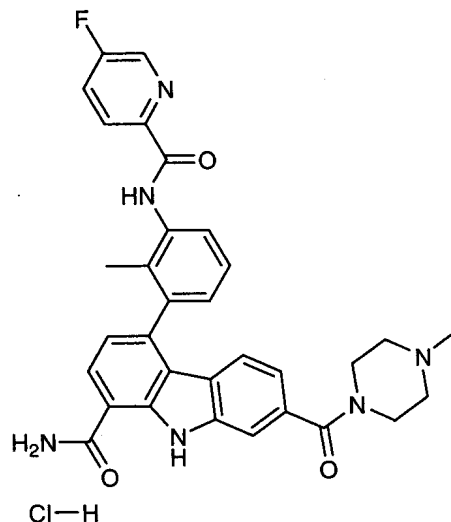
實例 6-1

4-(1-(4-氟基苯甲醯基)-1H-呋唑-4-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呋唑-1-羧醯胺之製備



實例 7-1

作為鹽酸鹽之 4-(3-(5-氟基甲基吡啶鹽胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-卡唑-1-羧鹽胺之製備

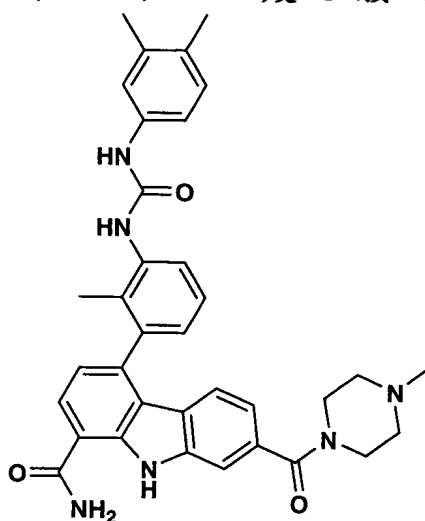


將 4-(3-(5-氟基甲基吡啶鹽胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-卡唑-1-羧鹽胺 (實例 5-3, 32.7 毫克, 0.058 毫莫耳) 在 EtOAc (1 毫升) 中之溶液, 以 1,4-二氧陸園中之氯化氫 4M (0.1 毫升, 0.400 毫莫耳) 處理。伴隨著音振, 使所形成之固體懸浮於另外之 EtOAc 中, 並藉過濾收集沉澱物, 以 EtOAc 沖洗, 及乾燥, 以提供 4-(3-(5-氟基甲基吡啶鹽胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-卡唑-1-羧鹽胺之鹽酸鹽, 為灰白色粉末 (30.5 毫克, 88%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.58 (d, J=2.6 Hz, 1H) 8.31 (dd, J=8.8, 4.4 Hz, 1H) 8.03 (d, J=7.5 Hz, 1H) 7.99 (d, J=8.3 Hz, 1H) 7.82 (td, J=8.6, 2.6 Hz, 1H) 7.76 (s, 1H) 7.46 (t, J=7.7 Hz, 1H) 7.23 (d, J=7.5 Hz, 1H) 7.10 (s, 3H) 3.32-3.61 (m, 4H) 3.09-3.24 (m, 2H) 2.94 (s, 3H) 2.03 (s, 3H)。質譜 m/z 565.2 (M+H)⁺。

實例 8-1

4-(3-(3-(3,4-二甲基苯基)脲基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶

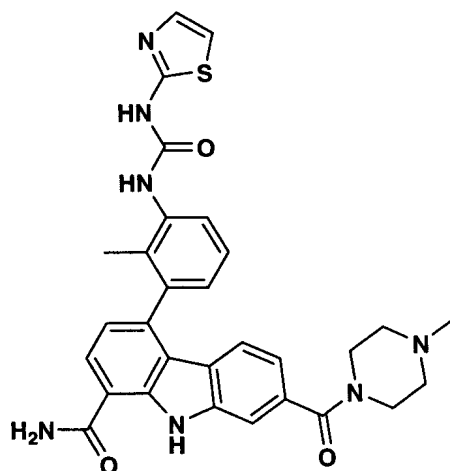
-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備



將 4-(3-胺基-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 3-2, 25 毫克, 0.028 毫莫耳) 與 TEA (8 微升, 0.057 毫莫耳) 在 DCM (2 毫升) 中之溶液, 以 4-異氰酸基-1,2-二甲苯 (8.33 毫克, 0.057 毫莫耳) 處理, 並將混合物在室溫下攪拌過夜。使混合物濃縮, 且藉製備型 HPLC 純化, 以提供 4-(3-(3-(3,4-二甲基苯基)脲基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺, TFA 鹽, 為白色固體 (11 毫克, 53%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.70 (s, 1H) 8.87 (s, 1H) 8.19 (寬廣 s., 1H) 8.00 (t, J=7.40 Hz, 3H) 7.78 (s, 1H) 7.51 (寬廣 s., 1H) 7.27 (t, J=7.78 Hz, 1H) 7.19 (s, 1H) 7.13 (d, J=6.78 Hz, 1H) 6.87-7.00 (m, 4H) 6.81 (d, J=8.03 Hz, 1H) 3.34-3.57 (m, 4H) 2.97-3.17 (m, 4H) 2.69 (寬廣 s., 3H) 2.13 (s, 3H) 2.09 (s, 3H) 1.85 (s, 3H)。質譜 m/z 589.4 (M+H)⁺。

實例 8-2

4-(2-甲基-3-(3-噻唑-2-基脲基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備



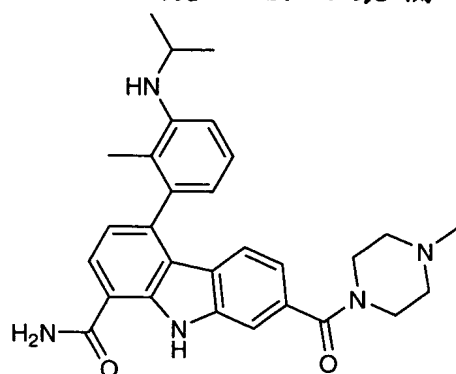
將 4-(3-胺基-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡喃-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 3-2, 25 毫克, 0.028 毫莫耳) 與 TEA (8 微升, 0.057 毫莫耳) 在 DCM (2 毫升) 中之溶液, 以噻唑-2-基胺基甲酸苯酯 (12.47 毫克, 0.057 毫莫耳) 處理, 並於室溫下攪拌過夜。使混合物濃縮, 且藉製備型 HPLC 純化, 以提供 4-(2-甲基-3-(3-噻唑-2-基脲基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡喃-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺, TFA 鹽, 為白色固體 (10 毫克, 45%), 被約 15% 之 4-(3-胺基-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡喃-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺污染。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.80 (s, 1H) 8.58 (寬廣 s., 1H) 8.28 (寬廣 s., 1H) 8.08 (t, J=7.40 Hz, 2H) 7.87 (s, 1H) 7.60 (寬廣 s., 1H) 7.36-7.44 (m, 2H) 7.15 (d, J=3.51 Hz, 1H) 7.00-7.10 (m, 4H) 6.88 (d, J=8.28 Hz, 1H) 2.98-3.56 (m, 8H) 2.83 (寬廣 s., 3H) 1.94 (s, 3H). 質譜 m/z 568.3 (M+H)⁺。

下列化合物亦使用實例 8-1 至 8-2 中所展現之程序及類似程序製成。於此表中, "起始物質" 係指與適當可形成脲之試劑反應之胺。

實例	起始物質	化合物名稱	質譜
8-3	實例 3-2	4-(2-甲基-3-(3-苯脲基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-咔唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	560.8 (M+H) ⁺
8-4	實例 3-2	4-(3-(3-(4-氯苯基)脲基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-咔唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	594.8 (M+H) ⁺
8-5	實例 3-2	4-(3-(3-(4-甲氧苯基)脲基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-咔唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	590.8 (M+H) ⁺

實例 9-1

4-(3-(異丙基胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-
 咔唑-1-羧醯胺之製備



將三乙醯氧基硼氫化鈉(41毫克, 0.193毫莫耳)添加至4-(3-胺基-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-咔唑-1-羧醯胺(實例 3-2, 30毫克, 0.068毫莫耳)、醋酸(0.03毫升, 0.524毫莫耳)及丙酮(0.170毫升, 2.315毫莫耳)在DCM(0.3毫升)中之溶液內, 並將混合物在室溫下攪拌4小時。蒸發溶劑, 且使殘留物溶於水中, 及藉製備型HPLC純化, 並凍乾, 以提供4-(3-(異丙基胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-咔唑-1-羧醯胺, TFA鹽, 為白色粉末(31.7毫克, 56%)。

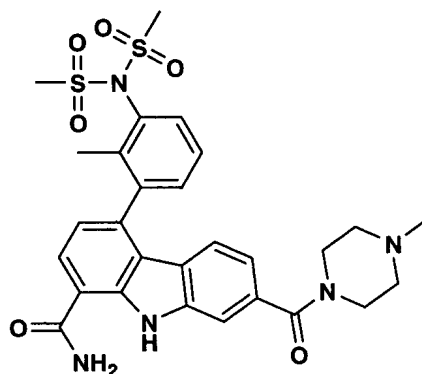
^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.07 (1H, d, $J=7.70$ Hz), 7.79 (1H, s), 7.58-7.66 (2H, m), 7.50-7.54 (1H, m), 7.11 (1H, d, $J=7.70$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J=8.14, 1.54$ Hz), 6.82 (1H, d, $J=7.92$ Hz), 3.84 (1H, dt, $J=13.04, 6.57$ Hz), 3.37-3.69 (4H, m), 3.05-3.27 (4H, m), 2.94 (3H, s), 2.11 (3H, s), 1.50 (3H, d, $J=6.38$ Hz), 1.45 (3H, d, $J=6.60$ Hz). 質譜 m/z 484.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

下列化合物亦使用實例 9-1 中所展現之程序及類似程序，以適當醛或酮取代丙酮而製成。

實例	化合物名稱	質譜
9-2	4-(3-(4-氟苄基胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	550.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
9-3	4-(3-(1-(4-氟苯基)乙胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	564.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

實例 10-1

4-(2-甲基-3-(N-(甲磺醯基)甲基磺醯胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺之製備

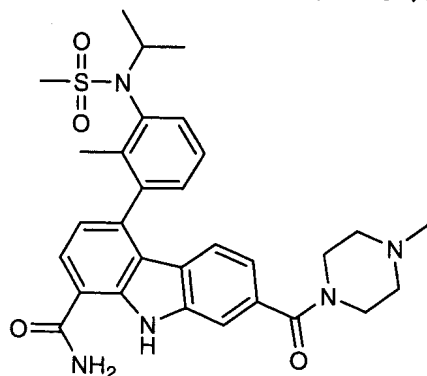


將 4-(3-胺基-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺 (實例 3-2, 20 毫克, 0.045 毫莫耳) 與 DIEA (0.024 毫升, 0.136 毫莫耳) 在 DCM (2 毫升) 中之溶液，以氯化甲烷磺醯 (4 微升, 0.054 毫莫耳) 處理，並於室溫下攪拌 2 小時。添加另外之氯化甲烷磺醯，且將混合物在室溫下攪拌過

夜。使混合物濃縮，及藉製備型 HPLC 純化，以提供 4-(2-甲基-3-(N-(甲磺醯基)甲基磺醯胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，TFA 鹽，為白色固體 (16 毫克，46%)。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.72 (s, 1H) 8.21 (寬廣 s., 1H) 8.04 (d, $J=7.9$ Hz, 1H) 7.77 (s, 1H) 7.63 (dd, $J=7.9, 1.1$ Hz, 1H) 7.53 (寬廣 s., 1H) 7.45 (t, $J=7.8$ Hz, 1H) 7.37 (d, $J=8.6$ Hz, 1H) 7.03 (d, $J=7.7$ Hz, 1H) 6.83-6.88 (m, 1H) 6.76-6.83 (m, 1H) 3.53 (s, 6H) 2.93-3.20 (m, 8H) 2.75 (s, 3H) 1.97 (s, 3H). 質譜 m/z 598.2 ($M+H$) $^+$ 。

實例 10-2 與 10-3

4-(3-(N-異丙基甲基磺醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之兩種旋轉異構物之製備

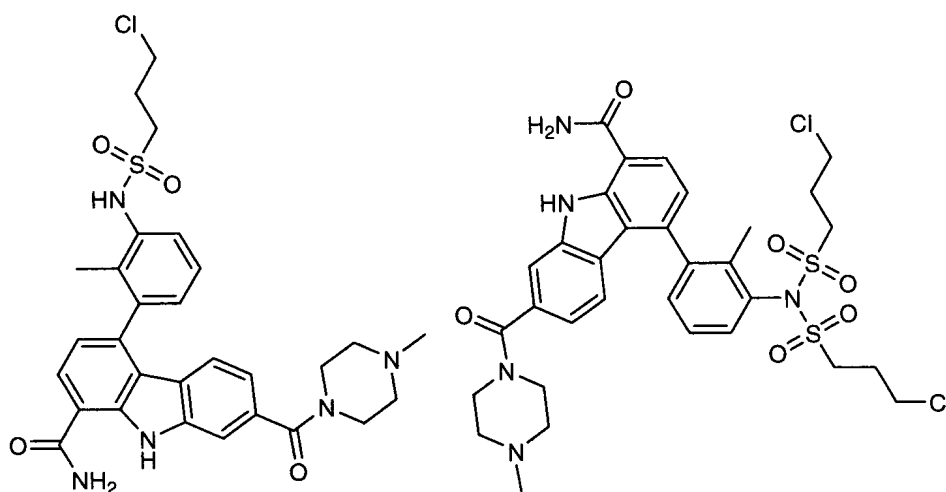


於室溫下，將氯化甲烷磺醯 (1.3 微升，0.016 毫莫耳) 添加至 4-(3-(異丙基胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，TFA 鹽 (實例 9-1，13 毫克，0.016 毫莫耳) 在吡啶 (0.2 毫升) 中之經攪拌溶液內。30 分鐘後，添加另外之氯化甲烷磺醯 (2.4 微升)，並將混合物攪拌過夜。將混合物以 1M 鹽酸 (0.56 毫升) 處理，溶於甲醇中，且藉製備型 HPLC 純化，以提供 4-(3-(N-異丙基甲基磺醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之兩種旋轉異構

物，於凍乾後，個別以 TFA 鹽單離。異構物 A (3.3 毫克，31%)
 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.58 (1H, s), 7.81 (1H, d, $J=7.70$ Hz), 7.68 (1H, s), 7.41-7.47 (1H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.11 (1H, d, $J=7.70$ Hz), 7.05 (1H, d, $J=8.14$ Hz), 6.86 (1H, d, $J=8.14$ Hz), 4.60-4.72 (1H, m), 3.66 (3H, 寬廣 s.), 3.05 (8H, 寬廣 s.), 2.90 (3H, s), 1.91 (3H, s), 1.40 (3H, d, $J=6.60$ Hz), 1.12 (3H, d, $J=6.82$ Hz). 質譜 m/z 562.1 ($M+H$) $^+$ 。異構物 B (2.9 毫克，27%) ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.41 (1H, 寬廣 s.), 7.84 (1H, d, $J=7.70$ Hz), 7.69 (1H, s), 7.46 (1H, t, $J=7.81$ Hz), 7.36 (2H, t, $J=8.25$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=7.70$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J=8.25, 1.21$ Hz), 6.92 (1H, d, $J=8.36$ Hz), 4.71-4.82 (1H, m), 3.67 (3H, 寬廣 s.), 2.59-3.07 (11H, m), 1.90 (3H, s), 1.43 (3H, d, $J=6.60$ Hz), 1.10 (3H, d, $J=6.60$ Hz). 質譜 m/z 562.2 ($M+H$) $^+$ 。

實例 10-4 與 10-5

4-(3-(3-氯基丙基磺醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-卡啉-1-羧醯胺與 4-(3-(3-氯-N-(3-氯基丙基磺醯基)丙基磺醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-卡啉-1-羧醯胺之製備



使用實例 10-2 與 10-3 之程序，使 4-(3-胺基-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-卡啉-1-羧醯胺 (實例 3-2，33.5 毫

克，0.076 毫莫耳)轉化成 4-(3-(3-氯基丙基磺醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-吡啶-1-羧醯胺(實例 10-4，12.6 毫克，24%)，於 HPLC 純化與凍乾後，單離成 TFA 鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.77 (1H, s), 9.79 (1H, 寬廣 s.), 9.41 (1H, s), 8.26 (1H, 寬廣 s.), 8.07 (1H, d, J=7.92 Hz), 7.85 (1H, s), 7.53-7.62 (1H, m), 7.47-7.51 (1H, m), 7.41 (1H, t, J=7.70 Hz), 7.21 (1H, dd, J=7.48, 1.10 Hz), 7.03 (1H, d, J=7.70 Hz), 6.97 (1H, dd, J=8.14, 1.32 Hz), 6.83 (1H, d, J=8.14 Hz), 3.80 (2H, t, J=6.49 Hz), 3.36-3.64 (8H, m), 3.30-3.36 (2H, m), 2.82 (3H, 寬廣 s.), 2.18-2.29 (2H, m), 2.00 (3H, s). 質譜 m/z 582.1 (M+H)⁺。亦經單離成 TFA 鹽者為 4-(3-(3-氯-N-(3-氯基丙基磺醯胺基)丙基磺醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，為白色粉末(實例 10-5，3.7 毫克，6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.79 (1H, s), 9.85 (1H, 寬廣 s.), 8.28 (1H, 寬廣 s.), 8.11 (1H, d, J=7.92 Hz), 7.84 (1H, s), 7.70 (1H, dd, J=7.92, 1.10 Hz), 7.58-7.63 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=7.81 Hz), 7.45 (1H, dd, J=7.59, 0.99 Hz), 7.09 (1H, d, J=7.70 Hz), 6.92 (1H, dd, J=8.14, 1.54 Hz), 6.83 (1H, d, J=8.14 Hz), 3.76-4.04 (10H, m), 2.96-3.66 (5H, m), 2.81 (3H, 寬廣 s.), 2.23-2.35 (4H, m), 2.06 (3H, s). 質譜 m/z 722.0 (M+H)⁺。

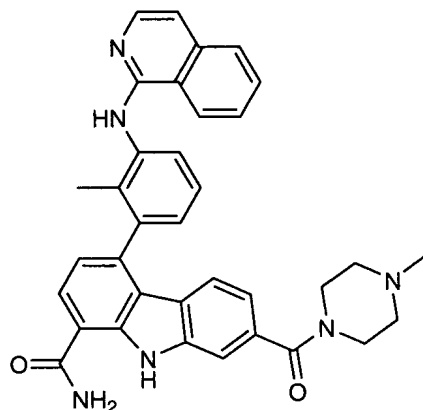
下列化合物亦使用實例 10-1 至 10-5 中所展現之程序，使用適當氯化磺醯製成。

實例	化合物名稱	質譜
10-6	4-(2-甲基-3-(苯基磺醯胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-吡啶-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	581.8 (M+H) ⁺

10-7	4-(3-(4-氯苯基磺醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (以 TFA 鹽製成)	615.7 (M+H) ⁺
10-8	4-(3-(4-甲氧苯基磺醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (以 TFA 鹽製成)	611.8 (M+H) ⁺
10-9	4-(3-(1,1,3,3-四酮基苯并[d][1,3,2]二噻唑-2-基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (以 TFA 鹽製成)	644.0 (M+H) ⁺

實例 11-1

4-(3-(異喹啉-1-基胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備

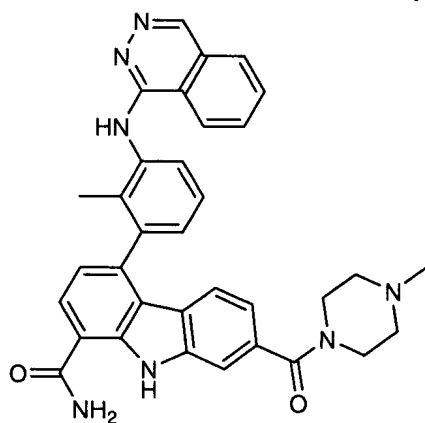


將 4-(3-胺基-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 3-2, 35 毫克, 0.079 毫莫耳) 與 1-氯基異喹啉 (19.45 毫克, 0.119 毫莫耳) 在異丙醇 (0.5 毫升) 中之懸浮液, 以 1,4-二氧陸園中之 4M 氯化氫 (3 滴) 處理, 並將混合物在密封管中於 140°C 下藉由微波照射加熱 45 分鐘。添加另外之在 1,4-二氧陸園中之 4M 氯化氫 (1 滴), 且將混合物在密封管中於 140°C 下藉由微波照射再一次加熱 60 分鐘。使混合物濃縮, 並使殘留物藉製備型 HPLC 純化。使適當流出之溶離份濃縮, 且使殘留物於 NaHCO₃ (水溶液) 與 EtOAc 之間作分液

處理並將水相以 EtOAc 再萃取兩次。使合併之有機相脫水乾燥，及濃縮，以提供 4-(3-(異喹啉-1-基胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺，為白色固體(16 毫克，32%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.28 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.91 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.72 (1H, d, J=6.1 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.56-7.61 (2H, m), 7.48 (1H, ddd, J=8.0, 7.2, 0.8 Hz), 7.44 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.34 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.22 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.14 (1H, d, J=6.7 Hz), 7.06 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.97 (1H, d, J=6.1 Hz), 6.94 (1H, dd, J=8.2, 1.5 Hz), 3.71 (2H, 寬廣 s.), 3.42 (2H, 寬廣 s.), 2.45 (2H, 寬廣 s.), 2.32 (2H, 寬廣 s.), 2.23 (3H, s), 1.81 (3H, s). 質譜 m/z 569.4 (M+H)⁺。

實例 11-2

4-(2-甲基-3-(呋唑-1-基胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺之製備

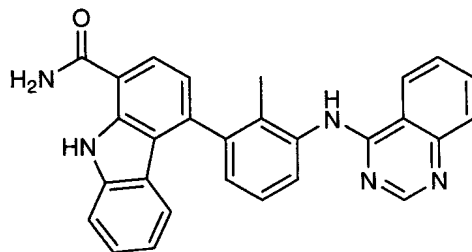


使用實例 11-1 之程序，但僅在 140°C 下加熱 45 分鐘，使 4-(3-胺基-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺(實例 3-2，35 毫克，0.079 毫莫耳)與 1-氯基呋唑(19.57 毫克，0.119 毫莫耳)轉化成 4-(2-甲基-3-(呋唑-1-基胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺，為淡黃色固體(7.3 毫

克，15%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.88 (1H, 寬廣 s.), 8.47 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.91-8.01 (3H, m), 7.70 (1H, s), 7.51-7.59 (1H, m), 7.47 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 7.24-7.34 (2H, m), 7.18 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J=8.1, 1.3$ Hz), 3.83 (2H, 寬廣 s.), 3.54 (2H, 寬廣 s.), 2.57 (2H, 寬廣 s.), 2.44 (2H, 寬廣 s.), 2.35 (3H, s), 1.96 (3H, s). 質譜 m/z 570.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 11-3

4-(2-甲基-3-(喹唑啉-4-基胺基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備



使用實例 11-1 之程序，但在 140°C 下加熱兩次，歷經 30 分鐘，及一次，歷經 45 分鐘，使 4-(3-胺基-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 3-13，26.4 毫克，0.084 毫莫耳) 與 4-氯基喹唑啉 (20.67 毫克，0.126 毫莫耳) 轉化成 4-(2-甲基-3-(喹唑啉-4-基胺基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，為白色固體 (8.0 毫克，20%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.37 (1H, s), 8.31 (1H, dd, $J=8.4, 0.9$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.75-7.83 (1H, m), 7.66-7.73 (1H, m), 7.56 (1H, ddd, $J=8.3, 7.0, 1.2$ Hz), 7.49 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.35-7.46 (2H, m), 7.22-7.31 (2H, m), 7.12 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.00 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 6.84-6.92 (1H, m), 1.84 (3H, s). 質譜 m/z 444.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

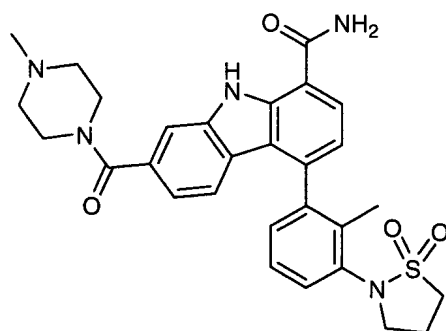
下列化合物亦使用實例 11-1 至 11-3 中所展現之程序，以實例 3-2 與適當取代之氯基喹唑啉 (根據中間物 32-1 步驟 1 與 2 之程序製成) 開始而製成。

實例	化合物名稱	質譜
11-4	4-(2-甲基-3-(喹唑啉-4-基胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	570.4 (M+H) ⁺
11-5	4-(3-(6-氯基喹唑啉-4-基胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	604.4 (M+H) ⁺
11-6	4-(3-(7-氯基喹唑啉-4-基胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	604.5 (M+H) ⁺
11-7	4-(3-(7-氟基喹唑啉-4-基胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	588.5 (M+H) ⁺
11-8	4-(3-(6-氟基喹唑啉-4-基胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	588.5 (M+H) ⁺
11-9	4-(2-甲基-3-(7-甲基喹唑啉-4-基胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	584.5 (M+H) ⁺
11-10	4-(2-甲基-3-(6-甲基喹唑啉-4-基胺基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	584.5 (M+H) ⁺

實例 12-1

4-(3-(1,1-二酮基異噻唑啉-2-基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡

啶-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺之製備

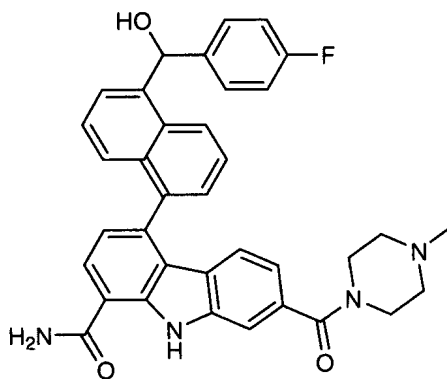


於室溫下，將4-(3-(3-氯基丙基磺醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺，TFA鹽(實例10-4，

10.7 毫克，0.015 毫莫耳) 在 THF (0.5 毫升) 中之溶液，以六甲基二矽氮化鋰溶液 (1M，在 THF 中，0.092 毫升，0.092 毫莫耳) 處理。於溫熱至 60°C，並添加 DMF (0.2 毫升)，且攪拌 5 小時後，使混合物濃縮，並使殘留物藉製備型 HPLC 純化，以提供 4-(3-(1,1-二酮基異噻唑啉-2-基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，單離成 TFA 鹽 (3.5 毫克，34%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.77 (1H, s), 9.85 (1H, 寬廣 s.), 8.26 (1H, 寬廣 s.), 8.08 (1H, d, J=7.70 Hz), 7.85 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J=8.03, 0.99 Hz), 7.48 (1H, t, J=7.70 Hz), 7.30-7.34 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=7.70 Hz), 6.97 (1H, dd, J=8.25, 1.43 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.14 Hz), 3.69-3.76 (2H, m), 3.29-3.64 (10H, m), 2.82 (3H, s), 2.42-2.48 (2H, m), 2.00 (3H, s). 質譜 m/z 546.1 (M+H)⁺。

實例 13-1 與 13-2

4-(5-((4-氟苯基)(羥基)甲基)萘-1-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之兩種非對映異構物之製備



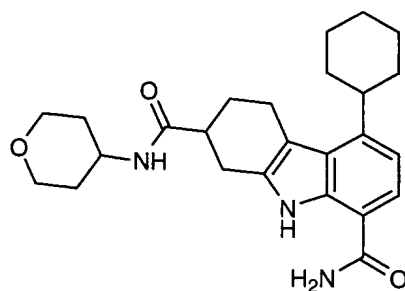
將 4-(5-(4-氟苯甲醯基)萘-1-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 3-96，30 毫克，0.051 毫莫耳) 在乙醇 (0.5 毫升) 中之溶液，以數顆之硼氮化鈉處理，並於室溫下攪拌。90 分鐘後，將混合物以 2 滴 1M 鹽酸處理，且藉製

備型 HPLC 純化，以提供 4-(5-((4-氟苯基)(羥基)甲基)萘-1-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之兩種非對映異構物。非對映異構物 1 (實例 13-1) 係被單離成白色粉末 (10.4 毫克, 31%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.23 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.48-7.61 (3H, m), 7.36-7.46 (3H, m), 7.31 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J=8.4, 7.0$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.02 (2H, t, $J=8.8$ Hz), 6.59 (1H, dd, $J=8.1, 1.5$ Hz), 6.51 (1H, s), 6.31 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 3.68 (2H, 寬廣 s.), 3.35 (2H, 寬廣 s.), 2.43 (2H, 寬廣 s.), 2.28 (2H, 寬廣 s.), 2.23 (3H, s). 質譜 m/z 587.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。非對映異構物 2 (實例 13-2) 係被單離成白色粉末 (8 毫克, 23%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.19 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 7.59 (1H, s), 7.49-7.56 (1H, m), 7.43 (1H, dd, $J=6.8, 0.7$ Hz), 7.38 (2H, dd, $J=8.5, 5.4$ Hz), 7.26-7.32 (1H, m), 7.16-7.24 (1H, m), 7.11 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.00 (2H, t, $J=8.8$ Hz), 6.61 (1H, dd, $J=8.1, 1.3$ Hz), 6.58 (1H, s), 6.36 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 3.68 (2H, 寬廣 s.), 3.35 (2H, 寬廣 s.), 2.43 (2H, 寬廣 s.), 2.28 (2H, 寬廣 s.), 2.22 (3H, s). 質譜 m/z 587.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 14-1

5-環己基- N^2 -(四氫-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-2,8-二羧

醯胺之製備



將 5-環己烯基- N^2 -(四氫-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶

-2,8-二羧醯胺(實例 3-117, 28 毫克, 0.066 毫莫耳)在甲醇(10 毫升)中之溶液與 10% 鈹/炭(80 毫克)合併, 且於氬大氣(45 psi)下振盪 1 小時。過濾混合物, 將固體以甲醇沖洗, 並使濾液濃縮, 以提供 5-環己基-N²-(四氫-2H-呋喃-4-基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-2,8-二羧醯胺, 為灰白色固體(28 毫克, 定量)。

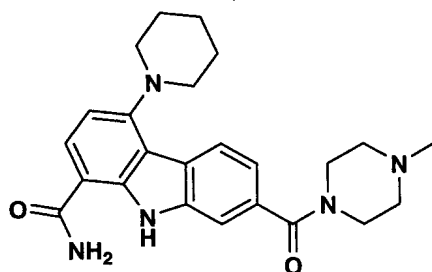
¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.46-7.50 (1H, m), 6.91 (1H, d, J=8.05 Hz), 3.89-3.98 (3H, m), 3.46-3.54 (2H, m), 3.13 (1H, dd, J=14.43, 4.16 Hz), 2.95-3.06 (2H, m), 2.87-2.94 (1H, m), 2.65-2.73 (1H, m), 2.15 (1H, dd, J=11.10, 3.05 Hz), 1.77-1.99 (8H, m), 1.47-1.61 (6H, m), 1.26-1.40 (2H, m)。

質譜 m/z 424.3 (M+H)⁺。

實例 15-1

7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-4-(六氫吡啶-1-基)-9H-呋唑-1-羧醯胺

胺之製備



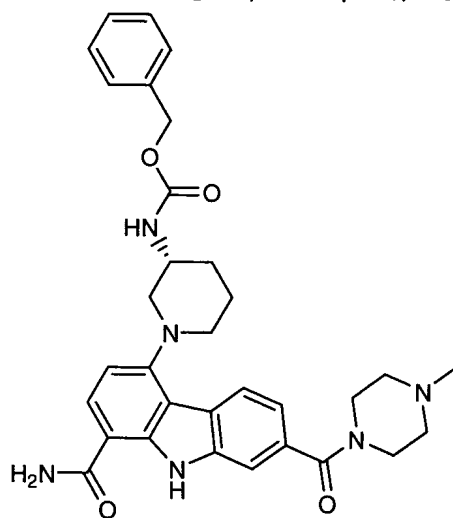
將 4-溴基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呋唑-1-羧醯胺(實例 1-1, 30 毫克, 0.072 毫莫耳)與六氫吡啶(1 毫升)之混合物, 在密封管中, 於 170°C 下經由微波照射加熱過夜。使混合物冷卻至室溫, 並藉製備型 HPLC 純化, 以提供 7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-4-(六氫吡啶-1-基)-9H-呋唑-1-羧醯胺, TFA 鹽, 為白色固體(22 毫克, 56%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.61 (s, 1H) 8.05 (d, J=8.35 Hz, 2H) 7.95 (d, J=8.13 Hz, 1H) 7.85 (d, J=1.32 Hz, 1H)

7.32 (dd, $J=8.13, 1.54$ Hz, 2H) 6.82 (d, $J=8.35$ Hz, 1H) 3.92-4.13 (m, 4H)
 3.21-3.57 (m, 6H) 3.14 (d, $J=13.40$ Hz, 6H) 2.84 (s, 3H) 1.66 (寬廣 s., 2H).
 質譜 m/z 420.3 ($M+H$)⁺。

實例 16-1

(R)-1-(1-胺甲鹽基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-4-基)六

氫吡啶-3-基胺基甲酸苄酯之製備



步驟 1 將 5-溴基-8-胺甲鹽基-9H-吡啶-2-羧酸乙酯 (中間物 48-1, 2.2 克, 6.09 毫莫耳) 在氯化磷鹽 (45.4 毫升, 487 毫莫耳) 中之懸浮液, 於 105°C 下加熱 1 小時。使此懸浮液冷卻至室溫, 並濃縮, 而得褐色固體, 使其懸浮於水中。藉過濾收集沉澱物, 以水洗滌, 及乾燥, 以提供 5-溴基-8-氨基-9H-吡啶-2-羧酸乙酯 (2.05 克, 98%), 為淡褐色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.78 (s, 1H) 8.71 (d, $J=8.57$ Hz, 1H) 8.24 (s, 1H) 7.95 (d, $J=8.57$ Hz, 1H) 7.89 (d, $J=8.13$ Hz, 1H) 7.61 (d, $J=8.13$ Hz, 1H) 4.39 (q, $J=7.10$ Hz, 2H) 1.37 (t, 2H). 質譜 m/z 360, 362 ($M+NH_4$)⁺。

步驟 2 使碳酸鉍 (0.960 克, 2.95 毫莫耳)、(RS)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘 (0.059 克, 0.095 毫莫耳)、參(二苯亞甲基丙

酮)二鈹(0.058 克, 0.063 毫莫耳)、5-溴基-8-氟基-9H-吡啶-2-羧酸乙酯(0.85 克, 2.105 毫莫耳)及(R)-六氫吡啶-3-基胺基甲酸苄酯(0.493 克, 2.105 毫莫耳)之混合物懸浮於1,4-二氧陸圓(70 毫升)中。將混合物以氮滌氣, 並於100°C下加熱18小時。使混合物冷卻至室溫, 及濃縮。使殘留物於EtOAc與NaHCO₃(水溶液)之間作分液處理。將有機相以鹽水洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以80:20至60:40己烷-EtOAc之梯度液溶離), 以提供(R)-5-(3-(苄氧羰基胺基)六氫吡啶-1-基)-8-氟基-9H-吡啶-2-羧酸乙酯, 為褐色固體(0.68 克, 70%純度, 37%產率), 使用之而無需進一步純化。質譜 m/z 497.2 (M+H)⁺。

步驟3 將(R)-5-(3-(苄氧羰基胺基)六氫吡啶-1-基)-8-氟基-9H-吡啶-2-羧酸乙酯(0.67 克, 1.349 毫莫耳)與氫氧化鉀(0.379 克, 6.75 毫莫耳)在10:1乙醇-水(33 毫升)中之溶液, 於85°C下加熱2小時。使混合物冷卻至室溫, 並藉過濾收集沉澱物, 以乙醇洗滌, 及乾燥, 而得(R)-5-(3-(苄氧羰基胺基)六氫吡啶-1-基)-8-氟基-9H-吡啶-2-羧酸, 為黃色固體(130 毫克, 21%)。質譜 m/z 469.1 (M+H)⁺。亦自濾液單離(R)-5-(3-胺基六氫吡啶-1-基)-8-氟基-9H-吡啶-2-羧酸(150 毫克, 33%)。質譜 m/z 335.2 (M+H)⁺。

步驟4 將(R)-5-(3-(苄氧羰基胺基)六氫吡啶-1-基)-8-氟基-9H-吡啶-2-羧酸(130 毫克, 0.277 毫莫耳)、EDC(74.5 毫克, 0.388 毫莫耳)、HOBT(59.5 毫克, 0.388 毫莫耳)及1-甲基六氫吡啶(0.092 毫升, 0.832 毫莫耳)在THF-DCM-DMF(4:1:1, 6 毫升)中

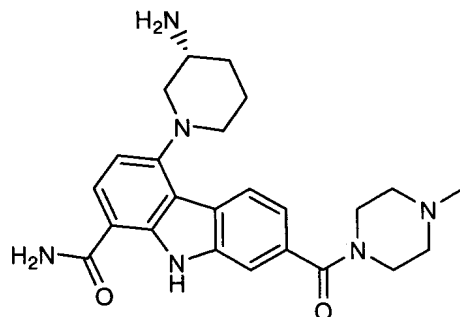
之溶液，於室溫下攪拌度過週末。使混合物濃縮，並於 EtOAc 與 NaHCO₃ (水溶液) 之間作分液處理。將有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化 (以 100:0 至 92.5:7.5 DCM-2M 甲醇性氨之梯度液溶離)，以提供 (R)-1-(1-氟基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-4-基)六氫吡啶-3-基胺基甲酸苄酯，為黃色固體 (60 毫克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.31 (s, 1H) 8.09 (d, J=8.13 Hz, 1H) 7.82 (d, J=8.35 Hz, 1H) 7.64 (s, 1H) 7.49 (d, J=7.69 Hz, 1H) 7.24-7.40 (m, 6H) 6.93 (d, J=8.35 Hz, 1H) 4.87-5.11 (m, 2H) 3.00-3.96 (m, 12H) 2.83 (s, 3H) 2.55-2.70 (m, 1H) 1.73-2.08 (m, 3H) 1.34-1.57 (m, 1H). 質譜 m/z 551.2 (M+H)⁺。

步驟 5 將 (R)-1-(1-氟基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-4-基)六氫吡啶-3-基胺基甲酸苄酯 (108 毫克，0.196 毫莫耳) 在 DMSO (2 毫升) 中之溶液，以 22% 氫氧化鉀水溶液 (0.208 毫升，0.981 毫莫耳)，接著逐滴以 30% 過氧化氫水溶液 (0.200 毫升，1.961 毫莫耳) 處理。將混合物在室溫下攪拌 2.5 小時。添加水，將所形成之懸浮液在室溫下攪拌 15 分鐘，並藉過濾收集固體，以水洗滌，及乾燥，而得 (R)-1-(1-胺甲醯基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-4-基)六氫吡啶-3-基胺基甲酸苄酯，為灰白色固體 (89 毫克，80%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.17 (d, J=8.13 Hz, 1H) 7.81 (d, J=8.35 Hz, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.30 (d, J=7.91 Hz, 1H) 7.09-7.26 (m, 5H) 6.82 (d, J=8.35 Hz, 1H) 4.90-5.03 (m, 2H) 3.87-3.99 (m, 1H) 3.57-3.68 (m, 1H) 3.27-3.54 (m, 5H) 3.06-3.19 (m, 4H) 2.69-2.82 (m, 1H) 2.47-2.65 (m, 1H) 1.98-2.11 (m, 1H) 1.83-1.97 (m, 2H) 1.32-1.53 (m, 1H). 質譜 m/z 569.3 (M+H)⁺。

實例 17-1

(R)-4-(3-胺基六氫吡啶-1-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡

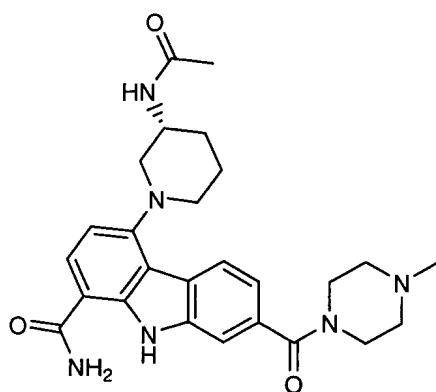
啞-1-羧醯胺之製備



將 (R)-1-(1-胺基六氫吡啶-3-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啞-4-基)六氫吡啶-3-基胺基甲酸苄酯(實例 16-1, 80 毫克, 0.141 毫莫耳)、10% 鈀/碳(14.97 毫克, 0.014 毫莫耳)及甲酸銨(53.2 毫克, 0.844 毫莫耳)在甲醇(8 毫升)中之混合物, 以氮沖洗, 並在 75°C 下加熱 1 小時。使混合物冷卻至室溫, 以甲醇稀釋, 及經過矽藻土墊過濾。使濾液濃縮, 以提供 (R)-4-(3-胺基六氫吡啶-1-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啞-1-羧醯胺, 為白色固體(75 毫克, 98%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.13 (d, J=8.13 Hz, 1H) 7.86 (d, J=8.35 Hz, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.29 (d, J=9.67 Hz, 1H) 6.86 (d, J=8.35 Hz, 1H) 3.54-3.72 (m, 2H) 3.24-3.53 (m, 5H) 2.88 (s, 3H) 2.11-2.29 (m, 1H) 1.92-2.11 (m, 2H) 1.44-1.73 (m, 1H). 質譜 m/z 435.2 (M+H)⁺。

實例 18-1

(R)-4-(3-乙醯胺基六氫吡啶-1-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啞-1-羧醯胺之製備



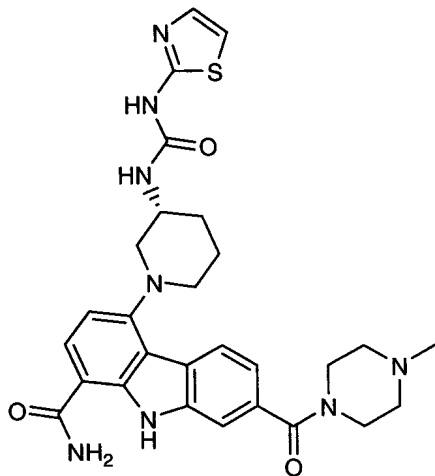
將 (R)-4-(3-胺基六氫吡啶-1-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 17-1, 25 毫克, 0.058 毫莫耳) 與 TEA (0.016 毫升, 0.115 毫莫耳) 在 DCM-THF (2:1, 3 毫升) 中之溶液, 以氯化乙醯 (4.9 微升, 0.069 毫莫耳) 處理。將混合物在室溫下攪拌 1.5 小時, 然後濃縮, 並使殘留物藉製備型 HPLC 純化。使單離成 TFA 鹽之產物於 DCM 與 NaHCO₃ (水溶液) 之間作分液處理。將有機相以鹽水洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮, 以提供 (R)-4-(3-乙醯胺基六氫吡啶-1-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺, 為白色固體 (12 毫克, 39%)。¹H NMR (500 MHz, 乙醇-d₆) δ 8.24 (d, J=7.97 Hz, 1H) 7.89 (d, J=8.52 Hz, 1H) 7.69 (s, 1H) 7.32 (d, J=9.35 Hz, 1H) 6.90 (d, J=8.52 Hz, 1H) 4.21-4.32 (m, 1H) 3.73-3.93 (m, 2H) 3.42-3.72 (m, 5H) 2.96-3.11 (m, 1H) 2.39-2.63 (m, 4H) 2.35 (s, 3H) 2.06-2.15 (m, 1H) 1.97-2.06 (m, 2H) 1.95 (s, 3H) 1.48-1.59 (m, 1H). 質譜 m/z 477.3 (M+H)⁺。

下列化合物亦使用實例 18-1 中所展現之程序, 以氯化苯甲醯取代氯化乙醯而製成。

實例	化合物名稱	質譜
18-2	(R)-4-(3-苯甲醯胺基六氫吡啶-1-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	539.3 (M+H) ⁺

實例 19-1

(R)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-4-(3-(3-噻唑-2-基脲基)-1-基)-9H-吡嗪-1-羧醯胺之製備

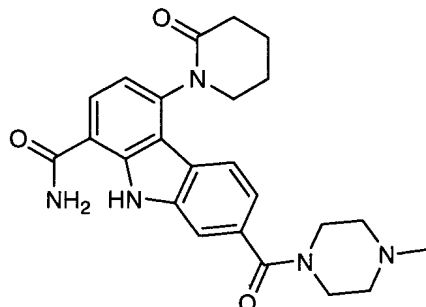


將 (R)-4-(3-胺基六氫吡啶-1-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡嗪-1-羧醯胺 (實例 17-1, 23 毫克, 0.053 毫莫耳) 與 TEA (0.015 毫升, 0.106 毫莫耳) 在 THF (3 毫升) 中之溶液, 以噻唑-2-基胺基甲酸苯酯 (17.49 毫克, 0.079 毫莫耳) 處理。將混合物在 60°C 下攪拌 1.5 小時, 然後於 70°C 下 2 小時, 接著濃縮, 並藉製備型 HPLC 純化。使經單離之 TFA 鹽於 DCM 與 NaHCO₃ (水溶液) 之間作分液處理, 且使有機相脫水乾燥, 及濃縮, 以提供 (R)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-4-(3-(3-噻唑-2-基脲基)-1-基)-9H-吡嗪-1-羧醯胺, 為白色固體 (14 毫克, 43%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.27 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.68 (1H, d, J=1.1 Hz), 7.28 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.18 (1H, 寬廣 s.), 6.93 (1H, d, J=3.7 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.3 Hz), 4.25 (1H, 寬廣), 3.82 (2H, 寬廣), 3.41-3.68 (3H, m), 3.19 (3H, 寬廣), 2.36-2.63 (4H, m), 2.33 (3H, s), 1.84-2.20 (3H, m), 1.71 (1H, 寬廣 s.)。質譜 m/z 561.3 (M+H)⁺。

實例 20-1

7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-4-(2-酮基六氫吡啶-1-基)-9H-咔唑-1-

羧醯胺之製備



步驟 1 將 4-溴基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-咔唑-1-羧醯胺 (實例 1-1, 118.1 毫克, 0.284 毫莫耳)、疊氮化鈉 (37.0 毫克, 0.569 毫莫耳)、碘化銅 (I) (36.4 毫克, 0.191 毫莫耳)、(RS)-脯氨酸 (24.6 毫克, 0.214 毫莫耳)、1M 氫氧化鈉水溶液 (0.191 毫升, 0.191 毫莫耳)、乙醇 (1.5 毫升) 及水 (0.191 毫升) 之混合物以氫滌氣, 並在密封管中於 95°C 下加熱。17.5 小時後, 使混合物冷卻至室溫, 經過矽膠墊片過濾, 及將固體以甲醇沖洗。使濾液濃縮並以 1M 鹽酸處理, 且將所形成之沉澱物藉過濾收集, 及乾燥, 以提供不純 4-疊氮基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-咔唑-1-羧醯胺, 鹽酸鹽, 為淡褐色固體 (31.8 毫克, 27%)。使濾液藉製備型 HPLC 純化, 以提供 4-疊氮基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-咔唑-1-羧醯胺, TFA 鹽, 為褐色固體 (20.7 毫克, 15%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.37 (1H, d, J=8.14 Hz), 7.97 (1H, d, J=8.14 Hz), 7.73 (1H, s), 7.33 (1H, dd, J=8.14, 1.32 Hz), 7.06 (1H, d, J=8.36 Hz), 3.34-3.72 (6H, m), 3.26 (2H, 寬廣 s.), 2.96 (3H, s). 質譜 m/z 378.2 (M+H)⁺。

步驟 2 將不純 4-疊氮基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-咔唑

-1-羧醯胺，鹽酸鹽(31.8 毫克，0.060 毫莫耳)、氯化銨(25 毫克，0.467 毫莫耳)及粉末狀鋅(60 毫克，0.918 毫莫耳)在甲醇(1 毫升)與 THF(1 毫升)中之懸浮液，於室溫下攪拌。1 小時後，使混合物藉管柱層析純化(以 DCM 至 80:20 DCM-甲醇之梯度液溶離)，以提供 4-胺基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，為淡黃色固體(11.8 毫克，56%)。質譜 m/z 352.3 ($M+H$)⁺。

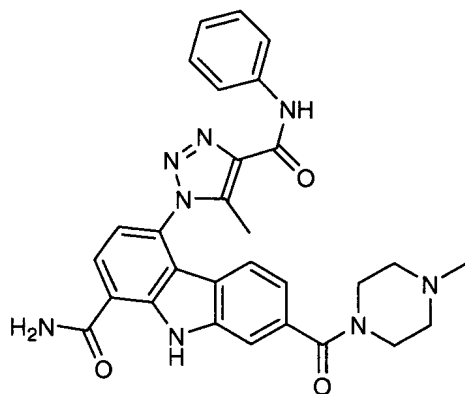
步驟 3 將 4-胺基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-吡啶-1-羧醯胺(11.8 毫克，0.034 毫莫耳)與 TEA (0.047 毫升，0.336 毫莫耳)在 DCM (0.5 毫升)與 DMF (0.25 毫升)中之溶液，以氯化 5-氯基戊醯(0.017 毫升，0.134 毫莫耳)處理，並於室溫下攪拌。3 小時後，添加另外之氯化 5-氯基戊醯(0.017 毫升，0.134 毫莫耳)，且將混合物在室溫下攪拌過夜。使混合物濃縮，並於 EtOAc 與飽和氯化銨水溶液之間作分液處理。使水相藉製備型 HPLC 純化，以提供 4-(5-氯基戊醯胺基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，TFA 鹽，為淡黃色固體(6.6 毫克，34%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.15 (1H, d, $J=8.14$ Hz), 7.96 (1H, d, $J=8.14$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=0.88$ Hz), 7.27-7.38 (2H, m), 3.68 (2H, 寬廣 s.), 3.33-3.63 (4H, m), 3.12-3.29 (2H, m), 2.97 (3H, s), 2.68 (2H, 寬廣 s.), 1.98 (4H, 寬廣 s.)。質譜 m/z 470.4 ($M+H$)⁺。

步驟 4 將 4-(5-氯基戊醯胺基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，TFA 鹽(6.6 毫克，0.011 毫莫耳)在 DMF (0.5 毫升)中之溶液，以氫化鈉(60% 油分散液，12.7 毫克，0.318 毫莫耳)處理，並將混合物在室溫下攪拌 35 分鐘。使混合物

濃縮，溶於飽和氯化銨水溶液中，及藉製備型 HPLC 純化，於凍乾後，提供 7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-4-(2-酮基六氫吡啶-1-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，單離成 TFA 鹽，為白色粉末 (4.3 毫克，69%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.03 (1H, d, J=7.92 Hz), 7.96 (1H, d, J=8.14 Hz), 7.79 (1H, d, J=0.88 Hz), 7.36 (1H, dd, J=8.03, 1.43 Hz), 7.17 (1H, d, J=7.92 Hz), 3.84-3.93 (1H, m), 3.73-3.82 (1H, m), 3.34-3.64 (4H, m), 3.13-3.27 (2H, m), 2.97 (3H, s), 2.60-2.82 (2H, m), 2.08-2.25 (4H, m). 質譜 m/z 434.4 (M+H)⁺。

實例 21-1

4-(5-甲基-4-(苯胺甲醯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備

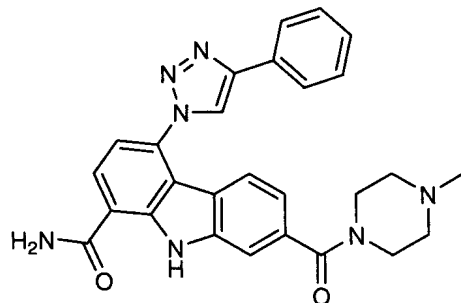


將 4-疊氮基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (自由態鹼，製自根據實例 20-1 步驟 1 所製成之物質，24.1 毫克，0.036 毫莫耳) 與 3-酮基-N-苯基丁醯胺 (17.5 毫克，0.099 毫莫耳) 在乙醇 (0.5 毫升) 與 THF (0.5 毫升) 中之溶液，於 0°C 下，添加至製自鈉之乙醇鈉 (6.7 毫克，0.291 毫莫耳) 與乙醇 (0.5 毫升) 之溶液中。2 小時後，使混合物溫熱至室溫，並攪拌過夜。使混合物濃縮，且使殘留物藉製備型 HPLC 純化，於凍乾後，提供 4-(5-甲基-4-(苯胺甲醯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-(4-

甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，TFA 鹽，為淡黃色粉末 (2.6 毫克，10%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.19 (1H, d, J=7.92 Hz), 7.85 (1H, s), 7.77-7.82 (2H, m), 7.41 (3H, t, J=7.70 Hz), 7.17-7.23 (2H, m), 6.75 (1H, d, J=8.14 Hz), 3.34-3.64 (4H, m), 3.09-3.27 (2H, m), 2.95 (3H, s), 2.48 (3H, s). 質譜 m/z 537.3 (M+H)⁺。

實例 22-1

7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-4-(4-苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備

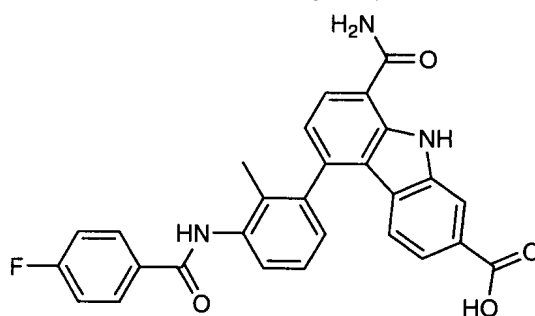


將 4-疊氮基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (自由態鹼，製自根據實例 20-1 步驟 1 所製成之物質，10 毫克，0.026 毫莫耳)、乙炔基苯 (3.2 微升，0.029 毫莫耳)、硫酸銅 (II) (0.42 毫克，0.003 毫莫耳) 及 L-抗壞血酸鈉 (1.1 毫克，0.005 毫莫耳) 在 THF (0.5 毫升) 與水 (0.1 毫升) 中之溶液，於 45°C 下攪拌過夜。反應並未完成，故將混合物於 45°C 下攪拌 4.5 小時，然後在 95°C 下過夜。使混合物濃縮，並使殘留物溶於甲醇與 1M 鹽酸 (2:1) 之混合物中，過濾，且藉製備型 HPLC 純化，及凍乾，以提供 7-(4-甲基六氫吡啶-1-羧基)-4-(4-苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，TFA 鹽，為白色粉末 (5.2 毫克，33%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.90 (1H, s), 8.16 (1H, d, J=7.92 Hz), 8.00-8.04 (2H, m), 7.84 (1H, s), 7.50-7.55 (2H, m), 7.48 (1H, d,

$J=7.92$ Hz), 7.40-7.46 (1H, m), 7.36 (1H, d, $J=8.80$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J=8.25$, 1.43 Hz), 3.33-3.68 (4H, m), 3.10-3.28 (2H, m), 2.95 (3H, s). 質譜 m/z 480.3 (M+H)⁺。

實例 23-1

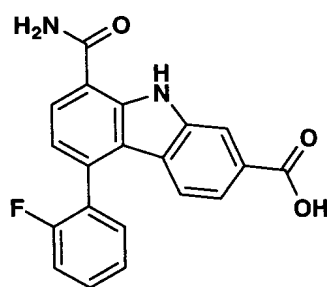
8-胺甲醯基-5-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-卡啉-2-羧酸之製備



將 8-胺甲醯基-5-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-卡啉-2-羧酸乙酯 (實例 3-100, 1.63 克, 3.20 毫莫耳) 在乙醇 (12 毫升) 中之懸浮液, 以 1M 氫氧化鈉水溶液 (1.5 毫升, 1.500 毫莫耳) 處理, 形成黃色懸浮液, 將其在 90-95°C 下加熱 30 分鐘。使混合物冷卻至室溫, 並以 1M 鹽酸酸化。藉過濾收集沉澱物, 以水洗滌, 及乾燥, 以提供 8-胺甲醯基-5-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-卡啉-2-羧酸, 為灰白色固體 (1.496 克, 92%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.76 (寬廣 s., 1H) 11.84 (s, 1H) 10.15 (s, 1H) 8.38 (s, 1H) 8.24 (寬廣 s., 1H) 8.03-8.13 (m, 3H) 7.56 (寬廣 s., 1H) 7.46-7.54 (m, 2H) 7.42 (t, $J=7.7$ Hz, 1H) 7.35 (t, $J=9.0$ Hz, 2H) 7.23 (dd, $J=7.5$, 1.3 Hz, 1H) 7.04 (d, $J=7.5$ Hz, 1H) 7.01 (d, $J=8.3$ Hz, 1H) 1.88 (s, 3H). 質譜 m/z 482.1 (M+H)⁺。

實例 23-2

8-胺甲醯基-5-(2-氟苯基)-9H-卡啉-2-羧酸之製備



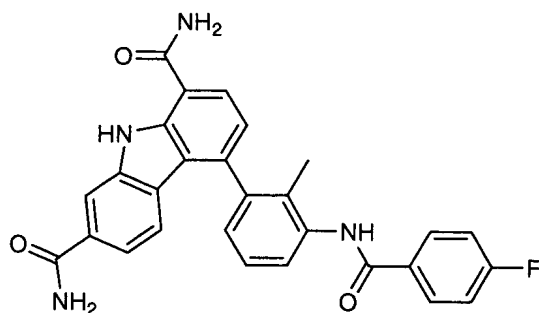
將 8-胺甲醯基-5-(2-氟苯基)-9H-吡啶-2-羧酸乙酯(實例 3-12, 0.8 克, 2.126 毫莫耳)與氫氧化鋰單水合物(0.255 克, 6.38 毫莫耳)在 THF-乙醇-水(3:1:1)(25.0 毫升)中之懸浮液, 於回流下加熱 4 小時。使混合物濃縮, 並使殘留物懸浮於水中。藉由添加 1M 鹽酸調整 pH 值至 1-2。藉過濾收集沉澱物, 以水洗滌, 及乾燥, 以提供 8-胺甲醯基-5-(2-氟苯基)-9H-吡啶-2-羧酸, 為黃色固體(520 毫克, 71%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.77 (寬廣 s., 1H) 11.87 (s, 1H) 8.41 (m, 1H) 8.26 (寬廣 s., 1H) 8.08 (d, J=7.69 Hz, 1H) 7.50-7.67 (m, 4H) 7.40-7.49 (m, 2H) 7.09-7.17 (m, 2H). 質譜 m/z 349.1 (M+H)⁺。

下列化合物亦使用實例 23-1 中所展現之程序, 使用下列物質製成。

實例	起始物質	化合物名稱	質譜
23-3	實例 3-11	8-胺甲醯基-5-(2,6-二氟苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-2-羧酸	371.1 (M+H) ⁺

實例 24-1

4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1,7-二羧醯胺之製備

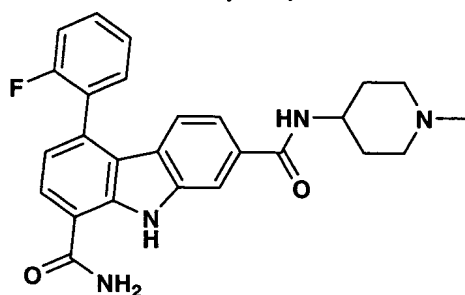


將 8-胺甲醯基-5-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-2-羧酸(實例 23-1, 30 毫克, 0.062 毫莫耳)與 HOAT(12.72 毫克, 0.093 毫莫耳)在 THF (0.4 毫升)中之混合物, 以 28% 氫氧化銨水溶液(0.052 毫升, 0.374 毫莫耳)與 EDC (23.89 毫克, 0.125 毫莫耳)處理, 並將混合物在室溫下攪拌。22.5 小時後, 使混合物濃縮, 且藉製備型 HPLC 純化。使適當流出之溶離份濃縮, 並將殘留物以 NaHCO_3 (水溶液)處理, 且以 EtOAc 萃取三次。使合併之有機相脫水乾燥, 及濃縮, 以提供 4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1,7-二羧醯胺, 為灰白色固體(9.6 毫克, 29%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.11 (d, $J=1.3$ Hz, 1H) 8.03-8.08 (m, 2H) 8.01 (d, $J=7.9$ Hz, 1H) 7.51-7.55 (m, 1H) 7.41-7.48 (m, 2H) 7.29 (dd, $J=7.5, 1.3$ Hz, 1H) 7.24 (t, $J=8.8$ Hz, 2H) 7.08-7.12 (m, 2H) 1.98 (s, 3H). 質譜 m/z 481.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 24-2

4-(2-氟苯基)- N^7 -(1-甲基六氫吡啶-4-基)-9H-吡啶-1,7-二羧醯胺

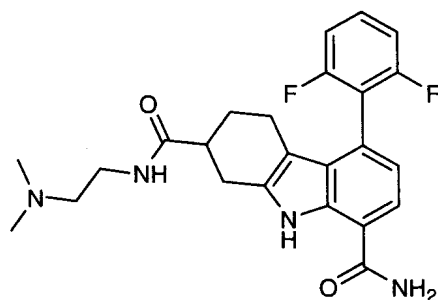
之製備



將 8-胺甲醯基-5-(2-氟苯基)-9H-吡啶-2-羧酸(實例 23-2, 30 毫克, 0.086 毫莫耳)、EDC (23.11 毫克, 0.121 毫莫耳)、HOBT (18.46 毫克, 0.121 毫莫耳)、DIEA (30 微升, 0.172 毫莫耳) 及 1-甲基六氫吡啶-4-胺 (9.83 毫克, 0.086 毫莫耳) 在 THF 與 DMF (4:1, 2 毫升) 中之混合物, 於室溫下攪拌過夜。使混合物濃縮, 並藉製備型 HPLC 純化。使經單離之產物於 DCM 與 NaHCO₃ (水溶液) 之間作分液處理。使有機相脫水乾燥, 及濃縮, 以提供 4-(2-氟苯基)-N⁷-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-9H-吡啶-1,7-二羧醯胺, 為白色固體 (25 毫克, 62%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.75 (s, 1H) 8.24 (寬廣 s., 1H) 8.20 (s, 1H) 8.13 (d, J=7.69 Hz, 1H) 8.05 (d, J=7.91 Hz, 1H) 7.52-7.68 (m, 3H) 7.33-7.48 (m, 3H) 7.13 (d, J=7.69 Hz, 1H) 7.05 (d, J=8.35 Hz, 1H) 3.64-3.80 (m, 1H) 2.69-2.79 (m, 2H) 1.87-2.00 (m, 2H) 1.70-1.80 (m, 2H) 1.48-1.65 (m, 2H)。質譜 m/z 445.2 (M+H)⁺。

實例 24-3

5-(2,6-二氟苯基)-N²-(2-(二甲胺基)乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-2,8-二羧醯胺之製備



使用實例 24-2 之程序, 使 8-胺甲醯基-5-(2,6-二氟苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-2-羧酸(實例 23-3, 20 毫克, 0.054 毫莫耳) 與 N¹,N¹-二甲基乙烷-1,2-二胺 (7.1 毫克, 0.081 毫莫耳) 轉化成 5-(2,6-二氟苯基)-N²-(2-(二甲胺基)乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶

-2,8-二羧醯胺 (25 毫克, 62%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.08 (1H, 寬廣 s.), 7.35-7.39 (2H, m), 6.99 (3H, d, $J=8.35$ Hz), 6.20 (2H, 寬廣 s.), 3.28-3.43 (3H, m), 2.84-3.13 (2H, m), 2.54-2.62 (1H, m), 2.27-2.45 (3H, m), 2.18 (6H, s), 1.91-2.03 (1H, m), 1.74-1.86 (1H, m). 質譜 m/z 441.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

下列化合物亦使用實例 24-1 至 24-3 中所展現之程序, 以適當羧酸 (根據實例 23-1 至 23-3 製成) 與適當胺開始而製成。

實例	起始物質	化合物名稱	質譜
24-4	實例 23-2	N^7 -(2-(二甲胺基)乙基)-4-(2-氟苯基)- N^7 -甲基-9H-呿唑-1,7-二羧醯胺	432.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
24-5	實例 23-2	4-(2-氟苯基)-7-(4-(2-甲氧基乙基)六氫吡咩-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	475.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
24-6	實例 23-2	4-(2-氟苯基)-7-(4-(3-甲氧基丙基)六氫吡咩-1-羰基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	489.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
24-7	實例 23-2	7-(4-(二甲胺基)六氫吡咩-1-羰基)-4-(2-氟苯基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	459.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
24-8	實例 23-2	4-(2-氟苯基)- N^7 -甲基- N^7 -(2-(甲磺醯基)乙基)-9H-呿唑-1,7-二羧醯胺	468.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
24-9	實例 23-2	7-((S)-3-(二甲胺基)四氫吡咯-1-羰基)-4-(2-氟苯基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	445.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
24-10	實例 23-2	7-((R)-3-(二甲胺基)四氫吡咯-1-羰基)-4-(2-氟苯基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	445.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
24-11	實例 23-3	5-(2,6-二氟苯基)- N^2 -(4-(二甲胺基)丁基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-2,8-二羧醯胺	469.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
24-12	實例 23-3	5-(2,6-二氟苯基)-2-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-8-羧醯胺	453.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
24-13	實例 23-3	5-(2,6-二氟苯基)- N^2 -(3-(二甲胺基)丙基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-2,8-二羧醯胺	455.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

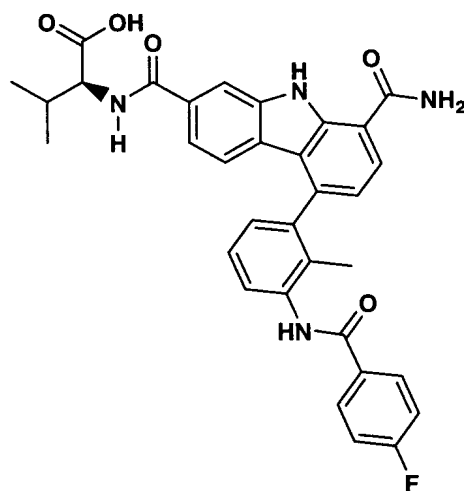
24-14	實例 23-3	5-(2,6-二氟苯基)-N ² -(1-甲基六氫吡啶-4-基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-2,8-二羧醯胺	467.2 (M+H) ⁺
24-15	實例 23-3	5-(2,6-二氟苯基)-N ² -(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-2,8-二羧醯胺	454.2 (M+H) ⁺
24-16	實例 23-1	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-N ⁷ -(2-(1-(RS)-甲基四氫吡咯-2-基)乙基)-9H-呋唑-1,7-二羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	592.0 (M+H) ⁺
24-17	實例 23-1	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-(2-羥乙基)六氫吡啶-1-羰基)-9H-呋唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	594.0 (M+H) ⁺
24-18	實例 23-1	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-N ⁷ -(2-嗎福啉基乙基)-9H-呋唑-1,7-二羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	594.0 (M+H) ⁺
24-19	實例 23-1	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-N ⁷ -(吡啶-3-基甲基)-9H-呋唑-1,7-二羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	572.0 (M+H) ⁺
24-20	實例 23-1	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-N ⁷ -(吡啶-4-基甲基)-9H-呋唑-1,7-二羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	572.0 (M+H) ⁺
24-21	實例 23-1	N ⁷ -(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-呋唑-1,7-二羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	589.0 (M+H) ⁺
24-22	實例 23-1	7-(4-(二甲胺基)六氫吡啶-1-羰基)-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-呋唑-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	592.0 (M+H) ⁺
24-23	實例 23-1	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-N ⁷ -甲基-N ⁷ -(吡啶-3-基甲基)-9H-呋唑-1,7-二羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	586.1 (M+H) ⁺
24-24	實例 23-1	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-N ⁷ -甲基-N ⁷ -(1-(RS)-甲基四氫吡咯-3-基)-9H-呋唑-1,7-二羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	578.0 (M+H) ⁺

24-25	實例 23-1	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-N ⁷ -(2-苯基丙-2-基)-9H-呿唑-1,7-二羧醯胺(以TFA鹽製成)	599.0 (M+H) ⁺
24-26	實例 23-1	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-N ⁷ -(吡啶-3-基)-9H-呿唑-1,7-二羧醯胺(以TFA鹽製成)	557.9 (M+H) ⁺
24-27	實例 23-1	N ⁷ -(3-(二甲胺基)苯基)-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-呿唑-1,7-二羧醯胺(以TFA鹽製成)	600.0 (M+H) ⁺
24-28	實例 23-1	N ⁷ -(2-胺基-2-酮基乙基)-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-呿唑-1,7-二羧醯胺(以TFA鹽製成)	537.9 (M+H) ⁺
24-29	實例 23-1	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-(羥甲基)六氫吡啶-1-羧基)-9H-呿唑-1-羧醯胺(以TFA鹽製成)	580.0 (M+H) ⁺
24-30	實例 23-1	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-N ⁷ -(3-羥苄基)-9H-呿唑-1,7-二羧醯胺(以TFA鹽製成)	586.9 (M+H) ⁺
24-31	實例 23-1	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(3-酮基六氫吡啶-1-羧基)-9H-呿唑-1-羧醯胺(以TFA鹽製成)	563.9 (M+H) ⁺
24-32	實例 23-1	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-N ⁷ -(噻唑-2-基)-9H-呿唑-1,7-二羧醯胺(以TFA鹽製成)	563.9 (M+H) ⁺
24-33	實例 23-1	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-N ⁷ -(3-甲氧基)-9H-呿唑-1,7-二羧醯胺(以TFA鹽製成)	586.9 (M+H) ⁺
24-34	實例 23-1	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-N ⁷ -(4-氟基)-9H-呿唑-1,7-二羧醯胺(以TFA鹽製成)	575.0 (M+H) ⁺
24-35	實例 23-1	N ⁷ -第三-丁基-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-呿唑-1,7-二羧醯胺(以TFA鹽製成)	537.0 (M+H) ⁺

24-36	實例 23-1	N ⁷ -苄基-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1,7-二羧醯胺(以TFA鹽製成)	571.0 (M+H) ⁺
24-37	實例 23-1	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-N ⁷ -甲基-N ⁷ -苄基-9H-吡啶-1,7-二羧醯胺(以TFA鹽製成)	571.0 (M+H) ⁺
24-38	實例 23-1	N ⁷ -環丙基-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1,7-二羧醯胺(以TFA鹽製成)	520.9 (M+H) ⁺
24-39	實例 23-1	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-N ⁷ -(吡啶-2-基)-9H-吡啶-1,7-二羧醯胺(以TFA鹽製成)	558.0 (M+H) ⁺
24-40	實例 23-1	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-N ⁷ -(吡啶-2-基甲基)-9H-吡啶-1,7-二羧醯胺(以TFA鹽製成)	572.1 (M+H) ⁺

實例 25-1

(2S)-2-(8-胺甲醯基-5-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-2-羧醯胺基)-3-甲基丁酸之製備



將 8-胺甲醯基-5-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-2-羧酸(實例 23-1, 19.3 毫克, 0.04 毫莫耳)、EDC (9.6 毫克, 0.05 毫莫耳)、HOBT (7.7 毫克, 0.05 毫莫耳)、DIEA (25.8 毫克, 0.20 毫莫耳) 及 (S)-2-胺基-3-甲基丁酸第三-丁酯鹽酸鹽 (10.5 毫

克，0.05 毫莫耳) 在 DMF (0.36 毫升) 中之混合物，於室溫下攪拌 21 小時。使混合物濃縮，並將殘留物在 DCM (0.5 毫升) 與 TFA (0.5 毫升) 中攪拌 2 小時。使混合物濃縮，且使殘留物藉製備型 HPLC 純化，以提供 (2S)-2-(8-胺甲鹽基-5-(3-(4-氟基苯甲鹽胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-2-羧鹽胺基)-3-甲基丁酸，TFA 鹽 (15.3 毫克，55%)。質譜 m/z 581.0 (M+H)⁺。

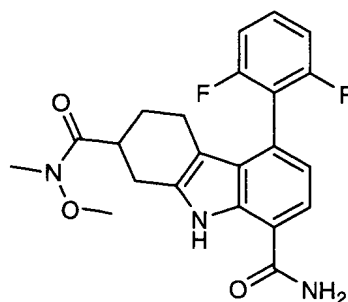
下列化合物亦使用實例 25-1 中所展現之程序製成。

實例	化合物名稱	質譜
25-2	(2S,3S)-2-(8-胺甲鹽基-5-(3-(4-氟基苯甲鹽胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-2-羧鹽胺基)-3-甲基戊酸(以 TFA 鹽製成)	595.0 (M+H) ⁺
25-3	2-(8-胺甲鹽基-5-(3-(4-氟基苯甲鹽胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-2-羧鹽胺基)醋酸(以 TFA 鹽製成)	538.9 (M+H) ⁺
25-4	(2R)-1-(8-胺甲鹽基-5-(3-(4-氟基苯甲鹽胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-2-羧基)四氫吡咯-2-羧酸(以 TFA 鹽製成)	579.0 (M+H) ⁺
25-5	(2S)-1-(8-胺甲鹽基-5-(3-(4-氟基苯甲鹽胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-2-羧基)四氫吡咯-2-羧酸(以 TFA 鹽製成)	578.9 (M+H) ⁺

實例 26-1

5-(2,6-二氟苯基)-N²-甲氧基-N²-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-2,8-

二羧鹽胺之製備

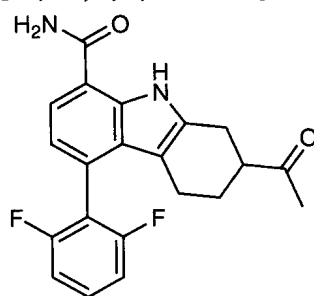


於 0°C 下，將 8-胺甲鹽基-5-(2,6-二氟苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡

唑-2-羧酸(實例 23-3, 720 毫克, 1.944 毫莫耳)與 TEA (1.084 毫升, 7.78 毫莫耳)在 THF (5 毫升)中之溶液, 以氯甲酸異丁酯 (266 毫克, 1.944 毫莫耳)處理。在攪拌 10 分鐘後, 添加 N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽 (190 毫克, 1.944 毫莫耳)在 THF (2 毫升)與水 (0.5 毫升)中之溶液。將混合物攪拌 30 分鐘, 然後以 DCM 稀釋, 以 NaHCO₃ (水溶液)與水洗滌, 並脫水乾燥, 及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以 EtOAc 溶離), 以提供 5-(2,6-二氟苯基)-N²-甲氧基-N²-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-2,8-二羧醯胺, 為白色固體 (802 毫克, 93%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 1.70-1.82 (m, 1H) 1.90-1.99 (m, 1H) 2.19-2.25 (m, 2H) 2.32-2.42 (m, 1H) 2.84-2.92 (m, 1H) 3.05-3.19 (m, 1H) 3.23 (s, 3H) 3.70 (s, 3H) 6.98-7.06 (m, 3H) 7.35-7.42 (m, 2H) 10.10 (s, 1H). 質譜 m/z 414.2 (M+H)⁺。

實例 27-1

2-乙酰基-5-(2,6-二氟苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺之製備

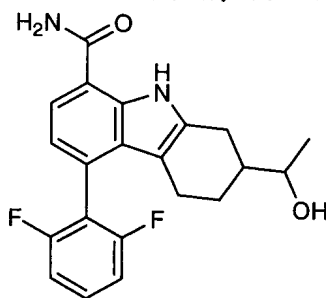


於 0°C 下, 將 5-(2,6-二氟苯基)-N²-甲氧基-N²-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-2,8-二羧醯胺(實例 26-1, 719 毫克, 1.739 毫莫耳)在 THF (1 毫升)中之溶液, 以溴化甲基鎂 (3M, 在乙醚中, 2.90 毫升, 8.70 毫莫耳)處理。20 分鐘後, 添加另外之溴化甲基鎂 (2.90 毫升, 8.70 毫莫耳), 並再持續攪拌 30 分鐘。將混合物以 1M 鹽酸處理, 且以 DCM 萃取四次。將合併之有機相以

水洗滌，脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以己烷-EtOAc溶離)，並將所形成之物質以DCM研製，以提供2-乙醯基-5-(2,6-二氟苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿啉-8-羧醯胺，為灰白色固體(210毫克，33%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.59 (1H, d, $J=7.91$ Hz), 7.39-7.49 (2H, m), 7.01-7.09 (3H, m), 6.90 (1H, d, $J=7.91$ Hz), 2.86-2.97 (3H, m), 2.24-2.33 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.01-2.18 (2H, m), 1.54-1.66 (1H, m). 質譜 m/z 369.1 ($M+H$) $^+$ 。

實例 28-1 與 28-2

5-(2,6-二氟苯基)-2-(1-羥乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿啉-8-羧醯胺之 兩種非對映異構物之製備



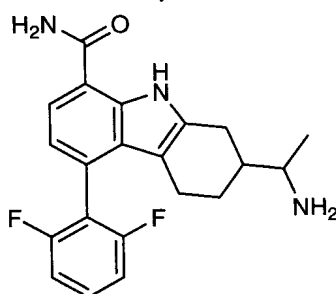
將2-乙醯基-5-(2,6-二氟苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿啉-8-羧醯胺(實例 27-1, 30 毫克, 0.081 毫莫耳)與硼氫化鈉(6.2 毫克, 0.163 毫莫耳)在甲醇(1 毫升)中之懸浮液，於室溫下攪拌1小時。以DCM稀釋混合物，以 NaHCO_3 (水溶液)與水洗滌，並脫水乾燥，及濃縮。使殘留物藉製備型HPLC純化，以提供5-(2,6-二氟苯基)-2-(1-羥乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿啉-8-羧醯胺之兩種非對映異構物。使每一份於1M氫氧化鈉水溶液與DCM之間作分液處理，接著脫水乾燥，及濃縮，以提供5-(2,6-二氟苯基)-2-(1-羥乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿啉-8-羧醯胺之已分離外消旋非對映異構物。較具極性非對映異構物(實例 28-1)為白色

固體 (10 毫克, 33%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 1.26 (d, $J=6.59$ Hz, 3H) 1.30-1.43 (m, 1H) 1.78-1.89 (m, 1H) 1.97-2.05 (m, $J=12.74$ Hz, 1H) 2.14-2.22 (m, 1H) 2.24-2.35 (m, 1H) 2.57 (dd, $J=16.04, 10.77$ Hz, 1H) 2.81 (dd, $J=16.48, 5.05$ Hz, 1H) 3.70-3.79 (m, 1H) 6.96-7.04 (m, 3H) 7.32-7.41 (m, 2H) 10.05 (s, 1H). 質譜 m/z 371.1 ($M+H$) $^+$ 。較不具極性非對映異構物 (實例 28-2) 為白色固體 (8 毫克, 27%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 1.26 (d, $J=6.15$ Hz, 3H) 1.34-1.40 (m, 1H) 1.42-1.53 (m, 1H) 1.75-1.90 (m, 2H) 2.24-2.35 (m, 1H) 2.68 (dd, $J=16.26, 10.11$ Hz, 1H) 2.94 (dd, $J=16.26, 5.27$ Hz, 1H) 3.80 (s, 1H) 6.96-7.05 (m, 3H) 7.34-7.40 (m, 2H) 10.05 (s, 1H). 質譜 m/z 371.1 ($M+H$) $^+$ 。

實例 29-1

2-(1-胺基乙基)-5-(2,6-二氟苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺

之製備



將 2-乙醯基-5-(2,6-二氟苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺 (實例 27-1, 30 毫克, 0.081 毫莫耳)、醋酸銨 (25.1 毫克, 0.326 毫莫耳) 及三乙醯氧基硼氫化鈉 (25.9 毫克, 0.122 毫莫耳) 在 DCM (1 毫升) 中之懸浮液, 於 50°C 下加熱 1 小時。使混合物冷卻, 以 DCM 稀釋, 以 NaHCO_3 (水溶液) 與水洗滌, 並脫水乾燥, 及濃縮。使殘留物藉製備型 HPLC 純化, 且以 1M 氫氧化鈉水溶液使適當流出之溶離份呈鹼性, 並以 DCM 萃取兩

次。將合併之有機相以水洗滌，脫水乾燥，及濃縮，以提供 2-(1-胺基乙基)-5-(2,6-二氟苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-8-羧醯胺之非對映異構物之混合物，為白色固體(20 毫克，67%)。

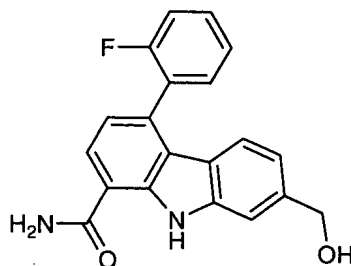
^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.59 (1H, d, $J=7.47$ Hz), 7.39-7.49 (1H, m), 7.01-7.09 (2H, m), 6.89 (1H, d), 2.78-2.94 (2H, m), 2.46-2.61 (1H, m), 2.06-2.28 (2H, m), 1.77-1.94 (1H, m), 1.62-1.74 (1H, m), 1.26-1.40 (1H, m), 1.13 (3H, d, $J=6.59$ Hz). 質譜 m/z 370.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

下列化合物亦使用實例 29-1 中所展現之程序，使用適當胺替代醋酸銨而製成。

實例	化合物名稱	質譜
29-2	5-(2,6-二氟苯基)-2-(1-(1-甲基六氫吡啶-4-基胺基)乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-8-羧醯胺 (以非對映異構物之混合物製成)	467.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
29-3	5-(2,6-二氟苯基)-2-(1-嗎福啉基乙基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-8-羧醯胺 (以非對映異構物之混合物製成)	440.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

實例 30-1

4-(2-氟苯基)-7-(羥甲基)-9H-呋唑-1-羧醯胺之製備



將 8-胺甲醯基-5-(2-氟苯基)-9H-呋唑-2-羧酸乙酯 (實例 3-12，0.81 克，2.152 毫莫耳) 在 THF (26.9 毫升) 中之溶液，於 0°C 下，以氫化鋰鋁 (1.0M，在 THF 中，3.01 毫升，3.01 毫莫耳) 處理，並將混合物在室溫下攪拌 5 小時。添加另外之氫化鋰鋁 (1.3

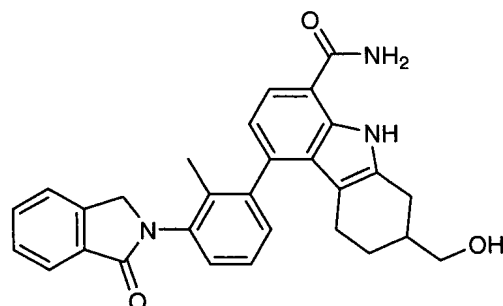
毫升，1.3 毫莫耳)，且將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物以甲醇與 TFA 處理，並以 EtOAc 稀釋，以鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮，以提供被起始物質污染之不純 4-(2-氟苯基)-7-(羥甲基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (0.78 克)。使少量藉製備型 HPLC 純化，以提供 4-(2-氟苯基)-7-(羥甲基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，單離成 TFA 鹽。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.82 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.51 (1H, s), 7.44-7.50 (1H, m), 7.42 (1H, td, J=7.5, 1.9 Hz), 7.25-7.30 (1H, m), 7.22 (1H, t, J=9.2 Hz), 7.05 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.99 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.85 (1H, dd, J=8.0, 1.4 Hz), 4.62 (2H, s). 質譜 m/z 334.9 (M+H)⁺。

下列化合物亦使用實例 30-1 中所展現之程序製成。

實例	起始物質	化合物名稱	質譜
30-2	中間物 48-1	4-溴基-7-(羥甲基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	319, 321 (M+H) ⁺
30-3	中間物 47-1	5-溴基-2-(羥甲基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺	323, 325 (M+H) ⁺

實例 31-1

2-(羥甲基)-5-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺之製備

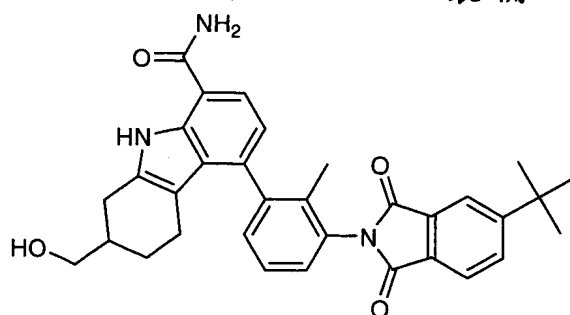


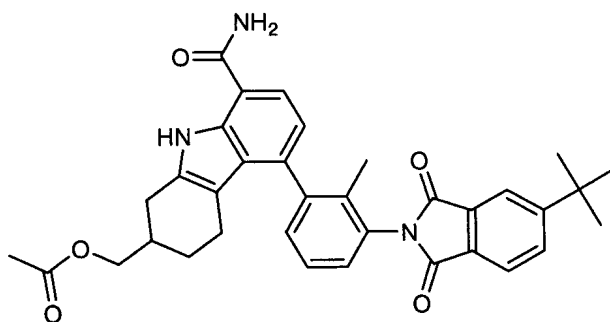
將 5-溴基-2-(羥甲基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺 (實例 30-3, 80 毫克, 0.248 毫莫耳)、2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-

二氧硼伍圓-2-基)苯基)異二氫吲哚-1-酮(中間物 50-4, 130 毫克, 0.371 毫莫耳)、2M 磷酸三鉀水溶液(0.371 毫升, 0.743 毫莫耳)及肆(三苯膦)鉀(14.30 毫克, 0.012 毫莫耳)在甲苯(3 毫升)與乙醇(1 毫升)中之混合物密封於小玻瓶中, 並在 100°C 下加熱 6 小時。使混合物冷卻, 且以 EtOAc 稀釋, 並將溶液以水洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以 DCM 至 96:3.6:0.4 DCM-甲醇-28% 氫氧化銨水溶液之梯度液溶離), 以提供 2-(羥甲基)-5-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吲哚-2-基)苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-8-羧醯胺, 為淡黃色固體(68 毫克, 53%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.79 (1H, d, J=7.91 Hz), 7.46-7.53 (1H, m), 7.38-7.44 (2H, m), 7.30 (1H, dd, J=7.91, 3.08 Hz), 7.14-7.26 (3H, m), 6.77 (1H, dd, J=7.69, 2.86 Hz), 4.59-4.74 (2H, m), 3.39-3.54 (3H, m), 2.72-2.80 (2H, m), 2.30-2.44 (2H, m), 1.80-2.10 (3H, m), 1.75 (3H, d, J=8.35 Hz). 質譜 m/z 466.1 (M+H)⁺。

實例 31-2 與 31-3

5-(3-(5-第三-丁基-1,3-二酮基異吲哚啉-2-基)-2-甲基苯基)-2-(羥甲基)-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-8-羧醯胺與 5-(3-(5-第三-丁基-1,3-二酮基異吲哚啉-2-基)-2-甲基苯基)-8-胺甲醯基-2,3,4,9-四氫-1H-呋唑-2-基)mEtOAc 之製備





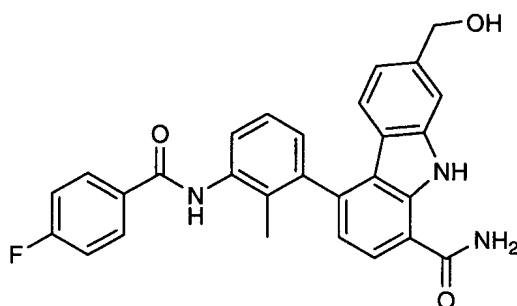
將 5-溴基-2-(羥甲基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺 (實例 30-3, 50 毫克, 0.155 毫莫耳)、5-第三-丁基-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓-2-基)苯基)異吲哚啉-1,3-二酮 (中間物 50-11, 97 毫克, 0.232 毫莫耳)、2M 磷酸三鉀水溶液 (0.232 毫升, 0.464 毫莫耳) 及 肆(三苯膦)鉀 (8.9 毫克, 7.7 微莫耳) 在 甲苯 (3 毫升) 與 乙醇 (1 毫升) 中之混合物, 於密封管中, 在 100 °C 下加熱過夜。使混合物冷卻至室溫, 以 1M 鹽酸處理, 以 EtOAc 萃取, 並使有機相脫水乾燥, 及濃縮, 以提供 5-第三-丁基-2-(3-(8-胺甲醯基-2-(羥甲基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-5-基)-2-甲基苯胺甲醯基)苯甲酸 (質譜 m/z 554.4 ($M+H$)⁺)。無需純化, 使此物質溶於醋酸 (4 毫升) 中, 並於 100 °C 下加熱 2 小時, 然後濃縮。將殘留物藉管柱層析純化 (以 DCM 至 90:9:1 DCM-甲醇-28% 氫氧化銨水溶液之梯度液溶離), 接著藉製備型 HPLC 純化。以 NaHCO₃ (水溶液) 使適當流出之溶離份呈鹼性, 並以 DCM 萃取, 脫水乾燥, 及濃縮, 以提供 5-(3-(5-第三-丁基-1,3-二酮基異吲哚啉-2-基)-2-甲基苯基)-2-(羥甲基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺 (實例 31-2), 為淡黃色固體 (18 毫克, 18%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.05 (1H, s), 7.98-8.02 (1H, m), 7.86-7.91 (1H, m), 7.79-7.84 (1H, m), 7.33-7.45 (4H, m), 7.24-7.28 (2H, m), 6.89-6.94 (1H, m), 3.56-3.71 (2H, m), 2.91 (1H, dd, $J=16.70$, 4.83

Hz), 2.48-2.61 (1H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 1.88-1.99 (2H, m), 1.86 (3H, s), 1.43-1.55 (2H, m), 1.41 (9H, s). 質譜 m/z 536.3 ($M+H$)⁺。亦獲得者為 (5-(3-(5-第三-丁基-1,3-二酮基異吲哚啉-2-基)-2-甲基苯基)-8-胺甲醯基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-2-基)mEtOAc (實例 31-3)，為淡黃色固體 (15 毫克，14%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.05 (1H, s), 7.97-8.05 (1H, m), 7.86-7.91 (1H, m), 7.79-7.84 (1H, m), 7.33-7.41 (3H, m), 7.26-7.28 (1H, m), 4.00-4.13 (2H, m), 2.90 (2H, td, $J=10.88$, 5.05 Hz), 2.46-2.71 (2H, m), 2.12-2.34 (2H, m), 2.08 (4H, s), 1.87 (3H, d, $J=7.03$ Hz), 1.45-1.54 (1H, m), 1.41 (9H, s). 質譜 m/z 578.3 ($M+H$)⁺。

實例 31-4

4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(羥甲基)-9H-吡啶-1-羧

醯胺之製備



使用實例 3-2 之程序，使 4-溴基-7-(羥甲基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 30-2，800 毫克，2.51 毫莫耳) 與 4-氟-N-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)苯甲醯胺 (中間物 53-1，979 毫克，2.76 毫莫耳) 轉化成 4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(羥甲基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (550 毫克，47%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.50 (1H, s), 10.15 (1H, s), 8.21 (1H, 寬廣 s), 8.05-8.15 (2H, m), 7.99 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.70 (1H, s), 7.46-7.57 (2H, m), 7.32-7.46 (3H, m), 7.22 (1H, dd, $J=7.6$, 1.0 Hz), 6.97 (1H, d, $J=7.7$ Hz),

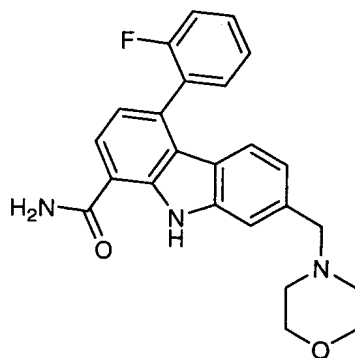
6.80-6.93 (2H, m), 5.18 (1H, t, J=5.7 Hz), 4.58 (2H, d, J=5.5 Hz), 1.90 (3H, s). 質譜 m/z 466.3 (M-H)⁻。

下列化合物亦使用實例 31-1 至 31-4 中所展現之程序，製自所指示之起始物質。

實例	起始物質	化合物名稱	質譜
31-5	實例 30-3, 中間物 50-15	5-(3-(5-第三-丁基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-2-(羥甲基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺	522.3 (M+H) ⁺
31-6	實例 30-3, 中間物 50-14	5-(3-(6-第三-丁基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-2-(羥甲基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺	522.3 (M+H) ⁺
31-7	實例 30-3, 中間物 50-19	5-(3-(5-氟基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-2-(羥甲基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺	484.2 (M+H) ⁺
31-8	實例 30-3, 中間物 50-18	2-(羥甲基)-5-(2-甲基-3-(5-甲基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺	480.2 (M+H) ⁺
31-9	實例 30-2, 中間物 50-24	7-(羥甲基)-4-(2-甲基-3-(4-酮基喹啉-3(4H)-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	475.0 (M+H) ⁺
31-10	實例 30-2, 中間物 50-27	4-(3-(6-氟基-4-酮基喹啉-3(4H)-基)-2-甲基苯基)-7-(羥甲基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	493.0 (M+H) ⁺
31-11	實例 30-2, 中間物 50-8	7-(羥甲基)-4-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	458.0 (M+H-H ₂ O) ⁺

實例 32-1

4-(2-氟苯基)-7-(嗎福啉基甲基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備



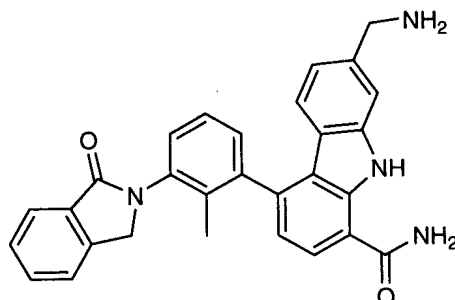
將 4-(2-氟苯基)-7-(羥甲基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 30-1, 223 毫克, 0.667 毫莫耳) 與 TEA (0.279 毫升, 2.001 毫莫耳) 在 THF (8 毫升) 中之溶液, 以氯化甲烷磺醯 (0.104 毫升, 1.334 毫莫耳) 處理。將所形成之懸浮液在室溫下攪拌 15 分鐘。以 EtOAc 稀釋混合物, 以水與鹽水洗滌, 並脫水乾燥, 及濃縮, 以提供粗製甲烷磺酸 (8-胺甲醯基-5-(2-氟苯基)-9H-吡啶-2-基) 甲酯, 為黃色玻璃態泡沫物 (300 毫克, 約 50% 純度)。使一部份此物質 (80 毫克, 0.097 毫莫耳) 溶於 DMF (1 毫升) 中, 以嗎福啉 (84 毫克, 0.970 毫莫耳) 處理, 且在 45°C 下加熱 3 天。使混合物藉製備型 HPLC 純化, 以提供 4-(2-氟苯基)-7-(嗎福啉基甲基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (9.6 毫克, 23%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.94 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.59 (1H, s), 7.52-7.58 (1H, m), 7.48-7.52 (1H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 7.30 (1H, t, J=9.0 Hz), 7.21 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.14 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.99 (1H, dd, J=8.3, 1.5 Hz), 3.81 (2H, s), 3.71-3.77 (4H, m), 2.66 (4H, 寬廣 s.)。質譜 m/z 404.2 (M+H)⁺。

下列化合物亦使用實例 32-1 中所展現之程序, 使用適當胺替代嗎福啉而製成。

實例	化合物名稱	質譜
32-2	4-(2-氟苯基)-7-((4-甲基六氫吡咩-1-基)甲基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	417.2 (M+H) ⁺
32-3	4-(2-氟苯基)-7-(六氫吡啶-1-基甲基)-9H-吡啶-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	402.2 (M+H) ⁺

實例 33-1

7-(胺基甲基)-4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備



步驟 1 將 4-溴基-7-(羥甲基)-9H-吡啶-1-羧醯胺(實例 30-2, 300 毫克, 0.940 毫莫耳)與 TEA (0.262 毫升, 1.880 毫莫耳)在 THF (9.4 毫升)中之懸浮液, 以氯化甲烷磺醯(0.077 毫升, 0.987 毫莫耳)逐滴處理, 並將混合物在室溫下攪拌 1 小時。將其以 NaHCO₃ (水溶液)處理, 且以 EtOAc 萃取。將有機相以鹽水洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮, 以提供粗製甲烷磺酸(5-溴基-8-胺基-9H-吡啶-2-基)甲酯, 為淡黃色固體(390 毫克, 89%)。使此物質懸浮於 DMF (8.3 毫升)中, 並以疊氮化鈉(271 毫克, 4.17 毫莫耳)處理。在室溫下攪拌過夜後, 將混合物以水稀釋, 且以 EtOAc 萃取。將有機相以鹽水洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮, 以提供粗製 7-(疊氮基甲基)-4-溴基-9H-吡啶-1-羧醯胺, 為淡黃色固體(350 毫克, 97%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.80 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.22 (1H, 寬廣 s.), 7.88 (1H, d,

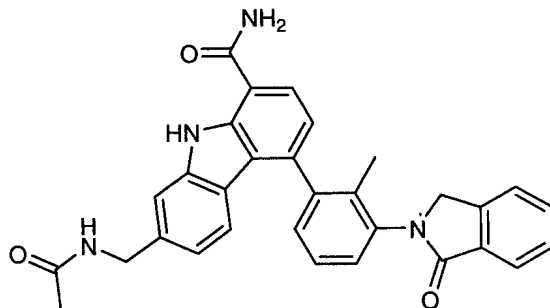
$J=8.1$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.58 (1H, 寬廣 s.), 7.46 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J=8.1, 1.5$ Hz), 4.63 (2H, s)。

步驟2 將 7-(疊氮基甲基)-4-溴基-9H-吡啶-1-羧醯胺 (350 毫克, 0.814 毫莫耳)、三苯膦 (427 毫克, 1.627 毫莫耳) 及水 (18 微升, 0.976 毫莫耳) 在 THF (10 毫升) 中之混合物, 於 70°C 下加熱 3.5 小時。使混合物冷卻至室溫, 並於 EtOAc 與 1M 鹽酸之間作分液處理。以氫氧化鈉丸粒使水相之 pH 值提升至 8-9, 且以 EtOAc 萃取。使有機相脫水乾燥, 及濃縮, 以提供粗製 7-(胺基甲基)-4-溴基-9H-吡啶-1-羧醯胺, 為黃色玻璃態泡沫物 (320 毫克, 99%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.61 (1H, 寬廣), 8.47-8.55 (1H, m), 8.19 (1H, 寬廣 s.), 7.81-7.84 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.63-7.66 (1H, m), 7.53-7.59 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J=8.4, 1.3$ Hz), 3.90 (2H, s)。

步驟3 使用實例 3-2 之程序, 使粗製 7-(胺基甲基)-4-溴基-9H-吡啶-1-羧醯胺 (320 毫克, 0.805 毫莫耳) 與中間物 50-4 (309 毫克, 0.885 毫莫耳) 轉化成粗製 7-(胺基甲基)-4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺, 為淡黃色固體 (約 50% 純, 570 毫克, 77%)。使少量藉製備型 HPLC 純化, 以提供 TFA 鹽。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.64 (1H, s), 8.11 (3H, 寬廣), 7.98 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.68-7.74 (2H, m), 7.62 (2H, d, $J=4.0$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J=7.9, 1.1$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J=7.8, 3.6$ Hz), 7.44 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J=7.6, 1.0$ Hz), 6.96-7.08 (3H, m), 4.78-5.00 (2H, m), 4.06 (2H, d, $J=5.3$ Hz), 1.76 (3H, s)。質譜 m/z 483.2 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

實例 34-1

7-(乙醯胺基甲基)-4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備



將粗製 7-(胺基甲基)-4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 33-1, 60 毫克, 0.065 毫莫耳) 與 TEA (23 微升, 0.163 毫莫耳) 在 THF (1.3 毫升) 中之溶液, 以醋酸酐 (7.4 微升, 0.078 毫莫耳) 處理, 並將混合物在室溫下攪拌過夜。濃縮混合物, 且使殘留物藉製備型 HPLC 純化。濃縮適當流出之溶離份, 並使殘留物於 NaHCO₃ (水溶液) 與 EtOAc 之間作分液處理。將有機相以鹽水洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮, 以提供 7-(乙醯胺基甲基)-4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺, 為灰白色固體 (12 毫克, 36%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.51 (1H, s), 8.29-8.45 (1H, m), 8.18 (1H, 寬廣 s), 8.01 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.81 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.69 (2H, d, J=4.0 Hz), 7.60-7.65 (2H, m), 7.57 (1H, ddd, J=7.9, 4.2, 4.0 Hz), 7.50 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.34 (1H, dd, J=7.7, 1.1 Hz), 6.94-7.06 (2H, m), 6.87 (1H, dd, J=8.3, 1.4 Hz), 4.90-5.04 (2H, m), 4.35 (2H, t, J=5.2 Hz), 1.89 (3H, s), 1.84 (3H, s). 質譜 m/z 503.2 (M+H)⁺。

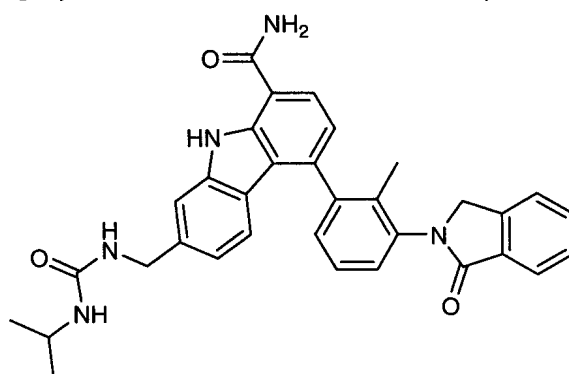
實例 34-2

7-((2-羥基乙醯胺基)甲基)-4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-

實例	化合物名稱	質譜
34-3	4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-7-(三甲基乙醯胺基甲基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	545.3 (M+H) ⁺
34-4	7-(異丁醯胺基甲基)-4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	531.3 (M+H) ⁺

實例 35-1

7-((3-異丙基脲基)甲基)-4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備

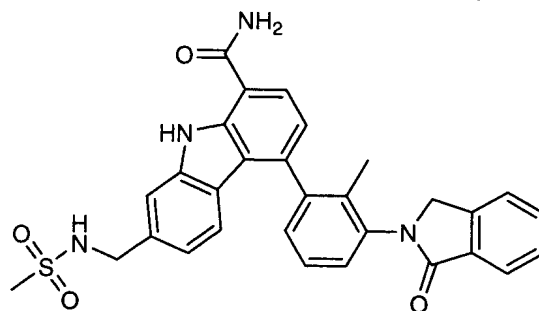


將 7-(胺基甲基)-4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 33-1, 30 毫克, 0.065 毫莫耳) 與 2-異氰酸基丙烷 (0.019 毫升, 0.195 毫莫耳) 在 THF (3 毫升) 中之溶液, 於 40°C 下攪拌過夜。使混合物濃縮, 並藉製備型 HPLC 純化。使適當流出之溶離份濃縮, 且於 EtOAc 與 NaHCO₃ (水溶液) 之間作分液處理。使有機相脫水乾燥, 及濃縮, 以提供 7-((3-異丙基脲基)甲基)-4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺, 為白色固體 (5.8 毫克, 14%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.84 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.77 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.53-7.63 (2H, m), 7.38-7.51 (4H, m), 7.30 (1H, dd, J=7.2, 1.7 Hz), 6.93-6.99 (2H, m), 6.85 (1H, dd, J=8.3, 1.4 Hz), 4.79-4.91 (2H, m), 4.33 (2H, s), 3.69-3.78 (1H, m), 1.79 (3H, s), 1.03 (6H, d, J=6.4 Hz). 質譜 m/z 546.3

(M+H)⁺。

實例 36-1

4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-7-(甲基磺醯胺基甲基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備

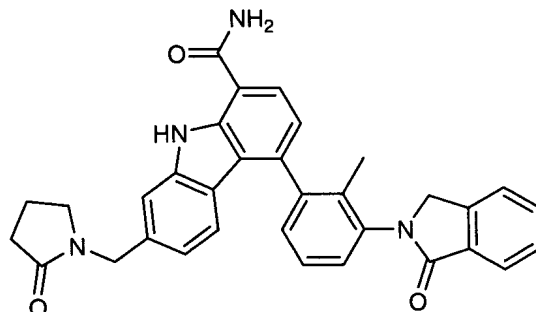


將 7-(胺基甲基)-4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 33-1, 60 毫克, 0.065 毫莫耳) 與 TEA (23 微升, 0.163 毫莫耳) 在 THF (1.3 毫升) 中之溶液, 以氯化甲烷磺醯 (5.6 微升, 0.072 毫莫耳) 處理, 並將混合物在室溫下攪拌過夜。使混合物濃縮, 且藉製備型 HPLC 純化。使適當流出之溶離份濃縮, 並於 EtOAc 與 NaHCO₃ (水溶液) 之間作分液處理。使有機相脫水乾燥, 及濃縮, 並使殘留物進一步藉管柱層析純化 (以 40:60 己烷-EtOAc 至 EtOAc 之梯度液溶離), 以提供 4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-7-(甲基磺醯胺基甲基)-9H-吡啶-1-羧醯胺, 為灰白色固體 (7 毫克, 18%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.57 (1H, s), 8.19 (1H, 寬廣 s.), 8.02 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.81 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.73 (1H, s), 7.69 (2H, d, J=3.7 Hz), 7.61-7.65 (1H, m), 7.54-7.61 (2H, m), 7.51 (2H, t, J=7.7 Hz), 7.35 (1H, dd, J=7.5, 1.1 Hz), 7.00-7.08 (2H, m), 6.93-6.99 (1H, m), 4.88-5.05 (2H, m), 4.26 (2H, d, J=5.9 Hz), 2.87 (3H, s), 1.84 (3H, s). 質譜 m/z 539.2 (M+H)⁺。

實例 37-1

4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-7-((2-酮基四氫吡咯-1-基)甲基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備

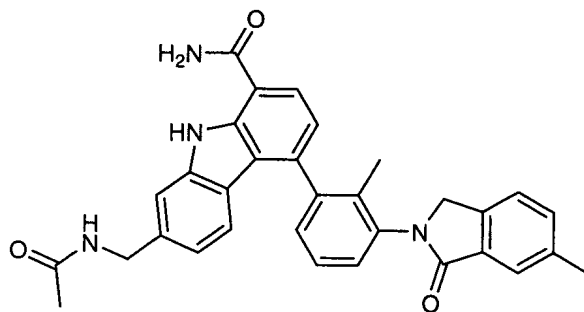


將 7-(胺基甲基)-4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 33-1, 80 毫克, 0.087 毫莫耳) 在 THF (3 毫升) 中之溶液, 以 DIEA (0.030 毫升, 0.174 毫莫耳) 與氯化 4-溴基丁醯 (10 微升, 0.087 毫莫耳) 在 DCM (1 毫升) 中之溶液處理, 並將混合物在室溫下攪拌 35 分鐘。以 EtOAc 稀釋反應混合物, 以 NaHCO₃ (水溶液) 與鹽水洗滌, 且脫水乾燥, 及濃縮。使殘留物溶於 THF (6 毫升) 中, 並以氫化鈉 (60% 油分散液, 24.32 毫克, 0.608 毫莫耳) 處理。將所形成之混合物在 50 °C 下攪拌 2 小時, 然後以水稀釋, 且以 EtOAc 萃取。使有機相脫水乾燥, 及濃縮, 並使殘留物藉製備型 HPLC 純化, 以提供 4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-7-((2-酮基四氫吡咯-1-基)甲基)-9H-吡啶-1-羧醯胺, 為白色固體 (2 毫克, 3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.44 (1H, s), 8.11 (1H, 寬廣 s.), 7.95 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.73 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.62 (2H, d, J=3.7 Hz), 7.46-7.57 (3H, m), 7.42 (2H, t, J=7.7 Hz), 7.23-7.29 (1H, m), 6.90-6.99 (2H, m), 6.74 (1H, dd, J=8.1, 1.5 Hz), 4.79-5.00 (2H, m), 4.25-4.51 (2H, m), 3.11-3.22 (2H, m), 2.19-2.29 (2H, m), 1.80-1.93 (2H, m), 1.77 (3H, s). 質譜 m/z 529.2

(M+H)⁺。

實例 38-1

7-(乙醯胺基甲基)-4-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備



步驟 1 將 7-(胺基甲基)-4-溴基-9H-吡啶-1-羧醯胺 (根據實例 33-1 步驟 2 製成，168 毫克，0.528 毫莫耳) 與 TEA (0.184 毫升，1.320 毫莫耳) 在 THF (18 毫升) 中之懸浮液，以醋酸酐 (0.080 毫升，0.845 毫莫耳) 處理。將混合物在室溫下攪拌 2 小時，然後於 EtOAc 與 1M 鹽酸之間作分液處理。將有機相以 NaHCO₃ (水溶液) 與鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮，以提供 7-(乙醯胺基甲基)-4-溴基-9H-吡啶-1-羧醯胺，為灰白色固體。質譜 m/z 359.9 (M+H)⁺。

步驟 2 使用實例 3-2 之程序，使 7-(乙醯胺基甲基)-4-溴基-9H-吡啶-1-羧醯胺 (25 毫克，0.069 毫莫耳) 與中間物 50-8 (30.3 毫克，0.083 毫莫耳) 轉化成 7-(乙醯胺基甲基)-4-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，以白色固體獲得 (19 毫克，52%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.51 (1H, s), 8.36 (1H, t, J=5.8 Hz), 8.18 (1H, 寬廣 s.), 8.01 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.54-7.66 (4H, m), 7.49 (3H, t, J=7.6 Hz), 7.33 (1H, dd, J=7.7, 1.1 Hz), 6.93-7.07 (2H, m), 6.87 (1H, dd, J=8.1, 1.3 Hz), 4.83-4.99 (2H, m), 4.27-4.43

(2H, m), 2.44 (3H, s), 1.89 (3H, s), 1.83 (3H, s). 質譜 m/z 517.2 (M+H)⁺。

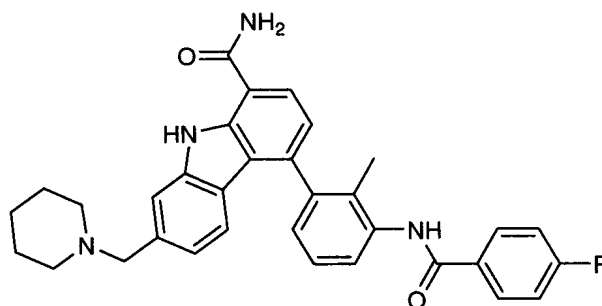
下列化合物亦使用實例 38-1 中所展現之程序及類似程序，使用所示之起始物質替代中間物 50-8 而製成。

實例	起始物質	化合物名稱	質譜
38-2	中間物 50-5	7-(乙醯胺基甲基)-4-(3-(6-氟基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	521.2 (M+H) ⁺
38-3	中間物 50-27	7-(乙醯胺基甲基)-4-(3-(6-氟基-4-酮基喹啉-3(4H)-基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	534.1 (M+H) ⁺
38-4	中間物 50-24	7-(乙醯胺基甲基)-4-(2-甲基-3-(4-酮基喹啉-3(4H)-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	516.1 (M+H) ⁺
38-5	中間物 50-48	7-(乙醯胺基甲基)-4-(3-(8-氟基-4-酮基喹啉-3(4H)-基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	534.1 (M+H) ⁺
38-6	中間物 50-51	7-(乙醯胺基甲基)-4-(3-(8-甲氧基-4-酮基喹啉-3(4H)-基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	546.1 (M+H) ⁺

實例 39-1

4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(六氫吡啶-1-基甲

基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備



步驟 1 於室溫下，將 4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(羥甲基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 31-4，0.54 克，1.155 毫

莫耳)在THF (38.5 毫升)中之溶液，以1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧伍園-3-(1H)-酮(Dess-Martin 過碘烷，0.784 克，1.848 毫莫耳)處理，並將混合物攪拌2小時。使混合物於NaHCO₃(水溶液)與EtOAc之間作分液處理。將有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮。將殘留物以甲醇研製，且藉過濾收集固體，及乾燥，以提供4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-甲醯基-9H-呿啉-1-羧醯胺，為橘色固體(458 毫克，85%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.98 (1H, s), 10.16 (1H, s), 10.03 (1H, s), 8.23-8.32 (2H, m), 8.05-8.14 (3H, m), 7.60 (1H, 寬廣 s.), 7.49-7.55 (1H, m), 7.39-7.49 (2H, m), 7.32-7.39 (2H, m), 7.21-7.27 (1H, m), 7.09 (2H, t, J=8.1 Hz), 1.88 (3H, s). 質譜 m/z 466.3 (M+H)⁺。

步驟 2 將4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-甲醯基-9H-呿啉-1-羧醯胺(30 毫克，0.064 毫莫耳)在THF (3 毫升)中之懸浮液，以六氫吡啶(16.46 毫克，0.193 毫莫耳)與三乙醯氧基硼氫化鈉(34.1 毫克，0.161 毫莫耳)處理。將混合物在室溫下攪拌3.5小時，再一次以另外之六氫吡啶(16.5 毫克，0.193 毫莫耳)與三乙醯氧基硼氫化鈉(20 毫克)處理。於攪拌過夜後，將混合物以水稀釋，並以EtOAc萃取。將有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮。使殘留物藉製備型HPLC純化，以提供4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(六氫吡啶-1-基甲基)-9H-呿啉-1-羧醯胺(14 毫克，39%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.06 (2H, dd, J=8.7, 5.4 Hz), 7.98 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.63 (1H, s), 7.52 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.44 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.18-7.31 (3H, m), 7.07 (2H, d, J=7.5 Hz), 6.96-7.02 (1H, m), 3.96 (2H, s), 2.72-2.88 (4H, m), 1.99 (3H, s),

1.63-1.75 (4H, m), 1.48-1.60 (2H, m). 質譜 m/z 535.2 (M+H)⁺。

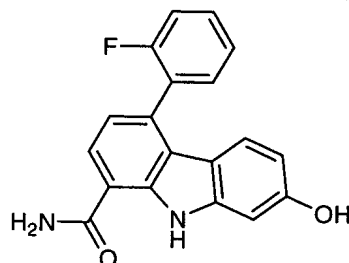
下列化合物亦使用實例 39-1 中所展現之程序，使用適當胺替代六氫吡啶而製成。

實例	化合物名稱	質譜
39-2	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(嗎福啉基甲基)-9H-吡唑-1-羧醯胺	537.1 (M+H) ⁺
39-3	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-((4-甲基六氫吡啶-1-基)甲基)-9H-吡唑-1-羧醯胺	550.1 (M+H) ⁺
39-4	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(四氫吡咯-1-基甲基)-9H-吡唑-1-羧醯胺	521.1 (M+H) ⁺
39-5	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-((2-羥乙基胺基)甲基)-9H-吡唑-1-羧醯胺	511.0 (M+H) ⁺
39-6	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-((2-甲氧基乙胺基)甲基)-9H-吡唑-1-羧醯胺	525.1 (M+H) ⁺
39-7	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(((RS)-3-羥基四氫吡咯-1-基)甲基)-9H-吡唑-1-羧醯胺	537.1 (M+H) ⁺
39-8	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)-9H-吡唑-1-羧醯胺	524.9 (M+H) ⁺
39-9	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(((RS)-2-(羥甲基)嗎福啉基)甲基)-9H-吡唑-1-羧醯胺	567.2 (M+H) ⁺
39-10	7-(環丁基胺基)-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡唑-1-羧醯胺	507.3 (M+H) ⁺
39-11	7-(環戊基胺基)-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡唑-1-羧醯胺	520.9 (M+H) ⁺
39-12	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(新戊基胺基)-9H-吡唑-1-羧醯胺	522.9 (M+H) ⁺
39-13	7-(環丙基甲胺基)-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡唑-1-羧醯胺	506.8 (M+H) ⁺
39-14	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(四氫-2H-呋喃-4-基胺基)-9H-吡唑-1-羧醯胺	536.8 (M+H) ⁺

39-15	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲胺基)-9H-咔唑-1-羧醯胺	546.8 (M+H) ⁺
39-16	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-((1-甲基六氫吡啶-4-基)甲胺基)-9H-咔唑-1-羧醯胺(以TFA鹽製成)	563.9 (M+H) ⁺
39-17	7-(環戊基甲胺基)-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-咔唑-1-羧醯胺	534.9 (M+H) ⁺
39-18	7-(環己基甲胺基)-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-咔唑-1-羧醯胺	534.9 (M+H) ⁺

實例 40-1

4-(2-氟苯基)-7-羥基-9H-咔唑-1-羧醯胺之製備



步驟 1 將 4-(2-氟苯基)-7-(羥甲基)-9H-咔唑-1-羧醯胺(實例 30-1, 147 毫克, 0.440 毫莫耳)在 DCM (3 毫升)、乙腈 (5 毫升) 及 THF (3 毫升) 中之溶液, 以 1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧伍圓-3-(1H)-酮 (Dess-Martin 過碘烷, 373 毫克, 0.879 毫莫耳) 處理。在室溫下 30 分鐘後, 將混合物以 EtOAc (30 毫升) 稀釋, 以 1M 亞硫酸鈉水溶液與鹽水洗滌兩次, 脫水乾燥, 及濃縮, 獲得 4-(2-氟苯基)-7-甲醯基-9H-咔唑-1-羧醯胺, 為黃褐色固體(約 80% 純度, 163 毫克, 87%), 使用之而無需純化。質譜 m/z 333.1 (M+H)⁺。

步驟 2 將粗製 4-(2-氟苯基)-7-甲醯基-9H-咔唑-1-羧醯胺 (25.2 毫克, 0.076 毫莫耳) 在甲醇 (2 毫升) 中之溶液, 於 0°C 下, 以 30% 過氧化氫水溶液 (0.039 毫升, 0.379 毫莫耳) 與硫酸 (0.020

毫升，0.379 毫莫耳)處理。1.5 小時後，添加另外之過氧化氫(0.100 毫升)與硫酸(0.050 毫升)，並將混合物在室溫下攪拌過夜。16 小時後，添加 1M 氫氧化鈉水溶液(2 毫升)，且將混合物攪拌 1 小時。調整 pH 值至約 4，及在真空下移除有機溶劑。將含水殘留物以水稀釋，並藉過濾收集沉澱物，以水洗滌，及乾燥。使殘留物藉製備型 HPLC 純化，於凍乾後，提供 4-(2-氟苯基)-7-羥基-9H-吡啶-1-羧醯胺，為黃褐色固體(5.1 毫克，21%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.81 (1H, d, $J=7.70$ Hz), 7.45-7.64 (2H, m), 7.21-7.42 (2H, m), 7.03 (1H, d, $J=7.92$ Hz), 6.90-6.99 (2H, m), 6.45 (1H, dd, $J=8.58, 2.20$ Hz). 質譜 m/z 321.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

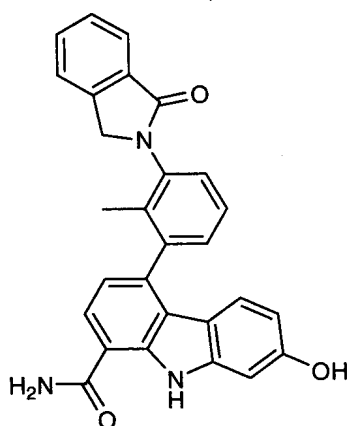
下列化合物亦使用實例 40-1 中所展現之程序，以實例 31-11 取代實例 30-1 作為起始物質而製成：

實例	化合物名稱	質譜
40-2	7-羥基-4-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	462.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

實例 41-1

7-羥基-4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧

醯胺之製備



步驟 1 將 4-溴基-7-(羥甲基)-9H-吡啶-1-羧醯胺(實例 30-2，

1.00 克，3.13 毫莫耳) 在 THF (75 毫升) 中之部份溶液，於室溫下攪拌，並以 1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧伍園-3-(1H)-酮 (Dess-Martin 過碘烷，1.993 克，4.70 毫莫耳) 處理。45 分鐘後，將溶液以 EtOAc 稀釋，且以 5% 亞硫酸鈉水溶液、NaHCO₃ (水溶液) 及鹽水洗滌，接著脫水乾燥，及濃縮。將殘留物以甲醇研製，並藉過濾收集沉澱物，以甲醇洗滌，及乾燥，以提供 4-溴基-7-甲醯基-9H-吡啶-1-羧醯胺，為黃褐色粉末 (約 85% 純度，948 毫克，81%)，使用之而無需純化。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.13 (1H, s), 10.14 (1H, s), 8.80 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.38 (1H, d, J=0.9 Hz), 8.28 (1H, 寬廣 s.), 7.97 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.3, 1.4 Hz), 7.64 (1H, 寬廣 s.), 7.54 (1H, d, J=8.1 Hz). 質譜 m/z 317, 319 (M+H)⁺。

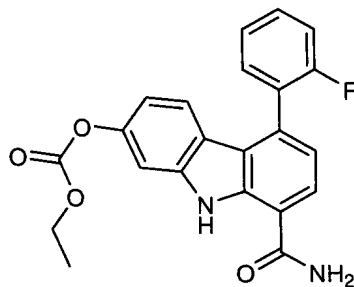
步驟 2 使用實例 3-2 之程序，使 4-溴基-7-甲醯基-9H-吡啶-1-羧醯胺 (75 毫克，0.236 毫莫耳) 與 2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)異二氫吲哚-1-酮 (中間物 50-4，83 毫克，0.236 毫莫耳) 轉化成 7-甲醯基-4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吲哚-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，為灰綠色粉末 (約 90% 純度，97 毫克，89%)，使用之而無需進一步純化。質譜 m/z 460.2 (M+H)⁺。

步驟 3 將 7-甲醯基-4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吲哚-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (30 毫克，0.052 毫莫耳) 在甲醇 (1 毫升) 中之懸浮液，以硫酸 (4.2 微升，0.078 毫莫耳)，接著以 30% 過氧化氫水溶液 (0.032 毫升，0.313 毫莫耳) 處理，並於室溫下攪拌 23 小時。將混合物以 1M 氫氧化鈉水溶液 (200 微升)

處理，且攪拌1小時。以水稀釋混合物，並藉過濾收集沉澱物，以水洗滌，及乾燥。使殘留物藉製備型HPLC純化，以提供7-羥基-4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，為黃褐色粉末(3.6毫克，15%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.90 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.86 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.65-7.76 (2H, m), 7.48-7.63 (3H, m), 7.42 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.03 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.98 (1H, s), 6.92 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.54 (1H, d, J=9.0 Hz), 4.97 (2H, s), 1.94 (3H, s). 質譜 m/z 448.1 (M+H)⁺。

實例 42-1

8-胺甲醯基-5-(2-氟苯基)-9H-吡啶-2-基碳酸乙酯之製備

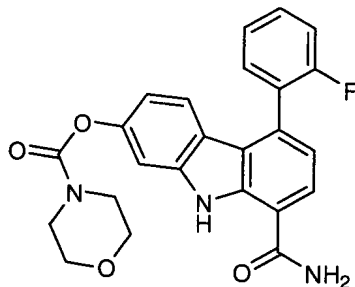


將氯甲酸乙酯(8.19毫克，0.075毫莫耳)添加至4-(2-氟苯基)-7-羥基-9H-吡啶-1-羧醯胺(實例 40-1，18.6毫克，0.058毫莫耳)在吡啶(1毫升)中之溶液內。17小時後，添加另外之氯甲酸乙酯(8.19毫克，0.075毫莫耳)。再5小時後，添加另外之氯甲酸乙酯(0.05毫升)。再15小時後，將混合物以EtOAc(30毫升)稀釋，以水(10毫升)與鹽水(5毫升)洗滌，脫水乾燥，及濃縮。使殘留物藉製備型HPLC純化，以提供8-胺甲醯基-5-(2-氟苯基)-9H-吡啶-2-基碳酸乙酯，為白色固體(7.0毫克，28%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.44 (1H, 寬廣 s.), 7.62 (1H, dd, J=7.92, 1.98 Hz), 7.41-7.57 (2H, m), 7.20-7.40 (4H, m), 7.16 (1H, dd, J=7.81,

1.65 Hz), 6.79-6.92 (1H, m), 6.60 (2H, 寬廣 s.), 4.34 (2H, q, $J=7.26$ Hz), 1.41 (3H, t, $J=7.15$ Hz). 質譜 m/z 393.0 ($M+H$)⁺。

實例 43-1

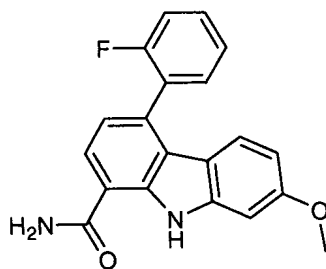
嗎福啉-4-羧酸 8-胺甲鹽基-5-(2-氟苯基)-9H-吡啶-2-基酯之製備



將嗎福啉-4-氯化碳鹽(11.29 毫克, 0.075 毫莫耳)添加至 4-(2-氟苯基)-7-羥基-9H-吡啶-1-羧酸鹽胺(實例 40-1, 18.6 毫克, 0.058 毫莫耳)在吡啶(1 毫升)中之溶液內。於室溫下 22 小時後, 添加另外之嗎福啉-4-氯化碳鹽(11.29 毫克, 0.075 毫莫耳)。15 小時後, 將混合物以 EtOAc (30 毫升)稀釋, 以水(10 毫升)與鹽水(5 毫升)洗滌, 並脫水乾燥, 及濃縮。使殘留物藉製備型 HPLC 純化, 以提供嗎福啉-4-羧酸 8-胺甲鹽基-5-(2-氟苯基)-9H-吡啶-2-基酯, 為白色固體(7.9 毫克, 27%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.94 (1H, 寬廣 s.), 7.41-7.65 (3H, m), 7.33 (2H, t, $J=8.14$ Hz), 7.20 (1H, d, $J=8.58$ Hz), 6.92-7.15 (4H, m), 6.73 (1H, dd, $J=8.58$, 1.98 Hz), 3.80 (4H, t, $J=4.62$ Hz), 3.67-3.76 (2H, m), 3.62 (2H, 寬廣 s.). 質譜 m/z 434.0 ($M+H$)⁺。

實例 44-1

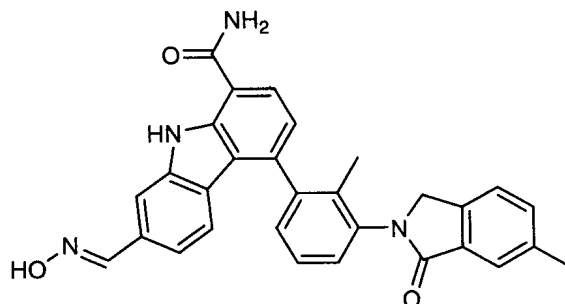
4-(2-氟苯基)-7-甲氧基-9H-吡啶-1-羧酸鹽胺之製備



將碳酸鉀(25.1 毫克, 0.182 毫莫耳)與碘甲烷(4.9 微升, 0.079 毫莫耳)添加至 4-(2-氟苯基)-7-羥基-9H-吡啶-1-羧醯胺(實例 40-1, 19.4 毫克, 0.061 毫莫耳)在 DMSO (1 毫升)中之溶液內, 並將混合物於室溫下攪拌。17 小時後, 將混合物以 EtOAc (30 毫升)稀釋, 以飽和氯化銨水溶液(5 毫升)、水(2x5 毫升)及鹽水(5 毫升)洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮。使殘留物藉製備型 HPLC 純化, 以提供 4-(2-氟苯基)-7-甲氧基-9H-吡啶-1-羧醯胺(1.9 毫克, 9%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.39 (1H, 寬廣 s.), 7.58 (1H, d, J=7.70 Hz), 7.44-7.55 (2H, m), 7.28-7.39 (2H, m), 7.07-7.22 (2H, m), 7.00 (1H, d, J=2.20 Hz), 6.65 (1H, dd, J=8.80, 2.42 Hz), 6.57 (2H, 寬廣 s.), 3.88 (3H, s). 質譜 m/z 335.0 (M+H)⁺。

實例 45-1

(E)-7-((羥亞胺基)甲基)-4-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備



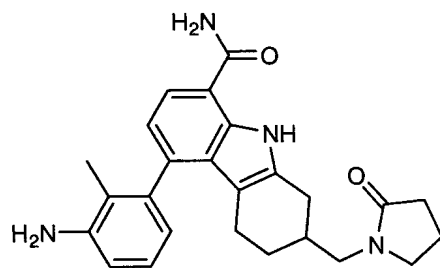
步驟 1 將 4-溴基-7-甲醯基-9H-吡啶-1-羧醯胺(根據實例 41-1 步驟 1 製成, 200 毫克, 0.631 毫莫耳)與羥胺鹽酸鹽(65.7 毫

克，0.946 毫莫耳)在乙醇(3 毫升)中之混合物，以 2M 碳酸鈉水溶液(0.236 毫升，0.473 毫莫耳)處理，並在 80-90°C 下加熱。17.5 小時後，使混合物冷卻至室溫，且於 EtOAc 與水之間作分液處理。使有機相脫水乾燥，及濃縮，並將殘留物以甲醇研製，且藉過濾收集沉澱物，以甲醇沖洗，及乾燥，以提供(E)-4-溴基-7-((羥亞胺基)甲基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，為灰黃褐色固體(110 毫克，53%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.87 (1H, s), 11.33 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.32 (1H, s), 8.28 (1H, 寬廣 s.), 8.09 (1H, s), 7.92 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.64 (1H, 寬廣 s.), 7.58 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.51 (1H, d, J=8.1 Hz). 質譜 m/z 332, 334 (M+H)⁺。

步驟 2 使用實例 3-2 之程序，使(E)-4-溴基-7-((羥亞胺基)甲基)-9H-吡啶-1-羧醯胺(82 毫克，0.247 毫莫耳)與 6-甲基-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)異二氫吡啶-1-酮(中間物 50-8，90 毫克，0.247 毫莫耳)轉化成(E)-7-((羥亞胺基)甲基)-4-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，為淡粉紅色固體(52 毫克，40%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.20 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.82 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.49-7.59 (4H, m), 7.43 (1H, dd, J=6.7, 2.1 Hz), 7.31 (1H, dd, J=8.3, 1.2 Hz), 7.11 (2H, d, J=7.7 Hz), 4.92 (2H, s), 2.50 (3H, s), 1.92 (3H, s). 質譜 m/z 489.3 (M+H)⁺。

實例 46-1

5-(3-胺基-2-甲基苯基)-2-((2-酮基四氫吡咯-1-基)甲基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺之製備



步驟1 於0°C下，將5-溴基-8-胺甲醯基-2,3,4,9-四氫-1H-咔唑-2-羧酸(中間物49-3，2克，5.93毫莫耳)與TEA(2.067毫升，14.83毫莫耳)在THF(20毫升)中之溶液，以氯甲酸異丁酯(0.810克，5.93毫莫耳)處理。將混合物攪拌10分鐘，然後以N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽(0.579克，5.93毫莫耳)在THF(2毫升)與水(1毫升)中之溶液處理。將混合物於0°C下攪拌1小時，接著以DCM稀釋，以NaHCO₃(水溶液)與水洗滌，脫水乾燥，及濃縮。將殘留物以DCM研製，以提供5-溴-N²-甲氧基-N²-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-咔唑-2,8-二羧醯胺，為淡黃色固體(1.73克，77%)。質譜 m/z 380, 382 (M+H)⁺。

步驟2 於0°C下，將5-溴-N²-甲氧基-N²-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-咔唑-2,8-二羧醯胺(1.73克，4.55毫莫耳)在THF(40毫升)中之懸浮液，以氫化鋰鋁(0.259克，6.82毫莫耳)分次處理，歷經30分鐘。20分鐘後，分次添加更多氫化鋰鋁(120毫克)，並將混合物在室溫下攪拌20分鐘。使反應混合物冷卻至0°C，且以0.5M鹽酸逐滴處理，並以DCM萃取所形成之混合物三次。將合併之有機相以NaHCO₃(水溶液)與水洗滌，脫水乾燥，及濃縮，以提供5-溴基-2-甲醯基-2,3,4,9-四氫-1H-咔唑-8-羧醯胺，為黃色固體(1.31克，90%)，使用之而無需進一步純化。質譜 m/z 321, 323 (M+H)⁺。

步驟3 於室溫下，將粗製 5-溴基-2-甲醯基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺 (1 克，3.11 毫莫耳) 在 DCM (20 毫升) 中之溶液，以醋酸銨 (3.60 克，46.7 毫莫耳) 與三乙醯氧基硼氫化鈉 (0.990 克，4.67 毫莫耳) 處理，並攪拌 10 分鐘。添加 THF (2 毫升)，以嘗試使起始物質溶解，但在 1 小時後，發現未反應。使混合物濃縮，並使殘留物溶於 DMSO (10 毫升) 中。添加另外之三乙醯氧基硼氫化鈉 (500 毫克)，且將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物以水稀釋，並藉過濾移除沉澱物。將濾液以 1M 氫氧化鈉水溶液處理，且以 EtOAc 萃取三次。將合併之有機相以水洗滌，脫水乾燥，及濃縮，以提供 2-(胺基甲基)-5-溴基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺，為白色固體 (130 毫克，13%)，使用之而無需進一步純化。質譜 m/z 322, 324 ($M+H$)⁺。

步驟4 將 2-(胺基甲基)-5-溴基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺 (130 毫克，0.403 毫莫耳) 與 TEA (0.067 毫升，0.484 毫莫耳) 在 THF (2 毫升) 中之懸浮液，以氯化 4-溴基丁醯 (74.8 毫克，0.403 毫莫耳) 處理。將混合物在室溫下攪拌 20 分鐘，以 DCM 稀釋，以 NaHCO₃ (水溶液) 洗滌，脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化 (以 EtOAc 溶離)，以提供 5-溴基-2-((4-溴基丁醯胺基)甲基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺，為白色固體 (80 毫克，42%)。質譜 m/z 470, 472, 474 ($M+H$)⁺。

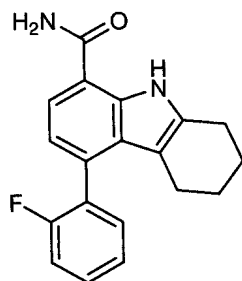
步驟5 將 5-溴基-2-((4-溴基丁醯胺基)甲基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺 (80 毫克，0.170 毫莫耳) 在 DMF (1 毫升) 中之溶液，以 NaH (60%，於礦油中，以己烷預洗滌，34 毫克，0.849 毫莫耳) 處理。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，以水稀釋，

並以 DCM 萃取三次。使合併之有機相脫水乾燥，且濃縮，及將殘留物藉管柱層析純化（以 5% 氫氧化銨水溶液-甲醇-DCM 溶離），以提供 5-溴基-2-((2-酮基四氫吡咯-1-基)甲基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-8-羧醯胺，為淡黃色固體，使用之而無需進一步純化(40 毫克，60%)。質譜 m/z 390, 392 ($M+H$)⁺。

步驟 6 使用實例 3-2 之程序，使 5-溴基-2-((2-酮基四氫吡咯-1-基)甲基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-8-羧醯胺(40 毫克，0.102 毫莫耳)與中間物 50-1 (22.5 毫克，0.102 毫莫耳)轉化成 5-(3-胺基-2-甲基苯基)-2-((2-酮基四氫吡咯-1-基)甲基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-8-羧醯胺，為白色固體(2 毫克，5%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.51-7.56 (1H, m), 6.94-7.01 (1H, m), 6.72-6.81 (2H, m), 6.57 (1H, t, $J=6.59$ Hz), 3.44-3.53 (2H, m), 3.28-3.32 (7H, m), 2.84 (1H, dd, $J=16.70, 4.83$ Hz), 2.36-2.50 (3H, m), 2.11-2.22 (1H, m), 1.96-2.10 (4H, m), 1.77-1.85 (3H, m), 1.65 (1H, 六重峰), 1.20-1.37 (2H, m). 質譜 m/z 417.3 ($M+H$)⁺。

實例 47-1

5-(2-氟苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-8-羧醯胺之製備



步驟 1 將 2-胺基-4-溴基苯甲酸甲酯(3.06 克，13.3 毫莫耳)、2-氟苯基二羥基硼烷(2.23 克，16.0 毫莫耳)、肆(三苯膦)鈰(1.54 克，1.33 毫莫耳)及 1M 碳酸鈉水溶液(16.6 毫升，16.6 毫莫耳)

在 1,2-二甲氧基乙烷 (66.5 毫升) 中之混合物，於 90°C 下攪拌過夜。使混合物冷卻至室溫，經過矽藻土墊過濾，並以 EtOAc 沖洗固體。將濾液以水與鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化 (以己烷至 90:10 己烷-EtOAc 之梯度液溶離)，以提供 3-胺基-2'-氟基聯苯基-4-羧酸甲酯 (2.63 克，81%)，為白色固體。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.90 (d, J=8.25 Hz, 1H), 7.38-7.46 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.08-7.22 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.82 (d, J=8.25 Hz, 1H), 5.83 (br s, 1H), 3.88 (s, 3H). 質譜 m/z 246.1 (M+H)⁺。

步驟 2 將 3-胺基-2'-氟基聯苯基-4-羧酸甲酯 (0.425 克，1.73 毫莫耳) 在 1M 氫氧化鈉水溶液 (6.9 毫升，6.9 毫莫耳) 與 THF (3.5 毫升) 中之溶液，於回流下加熱過夜。使混合物冷卻至室溫，及濃縮幾乎至乾涸。於 0°C 下，將 6M 鹽酸 (0.1 毫升) 添加至之溶液中，並藉過濾收集沉澱物，以水洗滌，及乾燥，獲得 3-胺基-2'-氟基聯苯基-4-羧酸 (0.338 克，84%)，為白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87, d, 8.25, 1H), 7.50 (t, J=7.97, 1H), 7.47-7.55 (m, 1H), 7.25-7.36 (m, 2H), 6.92 (br s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.59 (d, J=7.70, 1H). 質譜 m/z 232.1 (M+H)⁺。

步驟 3 將 3-胺基-2'-氟基聯苯基-4-羧酸 (0.104 克，0.452 毫莫耳) 在濃鹽酸 (1.13 毫升) 中之溶液，於 -10°C 下，以亞硝酸鈉 (0.037 克，0.542 毫莫耳) 在水 (1.13 毫升) 中之溶液處理。使混合物在約 0°C 下保持 30 分鐘，然後以氯化錫 (II) 二水合物 (0.306 克，1.355 毫莫耳) 在水 (1.13 毫升) 中之冷溶液處理，同時保持溫度在 0-3°C 之間。將混合物攪拌，同時溫熱至室溫

過夜。藉過濾收集沉澱物，以水與醚洗滌，並乾燥，獲得 2'-氟基-3-胼基聯苯基-4-羧酸，為鹽酸鹽 (0.068 克，48%)，為白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (br s, 1H), 7.91 (d, J=8.25 Hz, 1H), 7.58 (t, J=7.15 Hz, 1H), 7.38-7.49 (m, 1H), 7.19-7.33 (m, 3H), 7.12 (d, J=8.25 Hz, 1H). 質譜 m/z 247.1 (M+H)⁺。

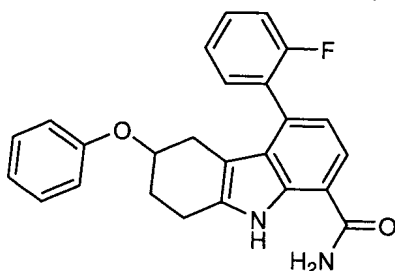
步驟 4 將 2'-氟基-3-胼基聯苯基-4-羧酸 (0.306 克，1.24 毫莫耳) 與環己酮 (0.183 克，1.86 毫莫耳) 在醋酸 (6.2 毫升) 中之溶液，於回流及氮氣下加熱 2 小時。使混合物冷卻至室溫，並濃縮。使殘留物於 EtOAc 與 1M 鹽酸之間作分液處理。將有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮。將殘留物以 EtOAc 與 DCM 研製，獲得 5-(2-氟苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-8-羧酸 (0.132 克)，為白色固體。使濾液藉管柱層析純化 (以己烷至 50:50 EtOAc-己烷之梯度液溶離)，獲得另外之產物 (0.029 克，總計 41%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.95 (br s, 1H), 10.79 (s, 1H), 7.68 (d, J=7.15, 1H), 7.42-7.51 (m, 1H), 7.24-7.34 (m, 3H), 6.87 (d, J=7.15, 1H), 2.67-2.82 (m, 2H), 1.89-2.10 (m, 2H), 1.65-1.81 (m, 2H), 1.44-1.63 (m, 2H). 質譜 m/z 310.1 (M+H)⁺。

步驟 5 將 5-(2-氟苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-8-羧酸 (0.097 克，0.314 毫莫耳)、EDC (0.072 克，0.376 毫莫耳) 及 HOBT (0.058 克，0.376 毫莫耳) 在 THF (2.5 毫升) 與 DCM (0.6 毫升) 中之溶液，以 28% 氫氧化銨水溶液 (0.073 毫升，1.88 毫莫耳) 處理。將混合物攪拌過夜。添加更多 EDC (0.072 克，0.376 毫莫耳)、HOBT (0.058 克，0.376 毫莫耳) 及 28% 氫氧化銨水溶液 (0.073 毫升，1.88 毫莫耳)，並將混合物在密封管中於 50°C 下加熱 2 天。使

混合物冷卻至室溫，溶於EtOAc中，以NaHCO₃ (水溶液)與鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以DCM至98:2 DCM-甲醇之梯度液溶離)，獲得5-(2-氟苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺(0.030克，30%)，為灰白色固體。質譜 m/z 309.0 (M+H)⁺。

實例 47-2

5-(2-氟苯基)-3-苯氧基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺之製備



步驟1 將1,4-二氧螺[4.5]癸-8-醇(1.00克，6.32毫莫耳)、酚(0.714克，7.59毫莫耳)及三苯膦(1.824克，6.95毫莫耳)在DCM(21.07毫升)中之溶液，以偶氮二羧酸二異丙酯(1.48毫升，7.59毫莫耳)處理，並將混合物在室溫下攪拌5天。使混合物濃縮，且將殘留物藉管柱層析純化(以己烷至80:20己烷-EtOAc之梯度液溶離)。使粗產物溶於EtOAc中，並將溶液以1M氫氧化鈉水溶液與鹽水洗滌兩次，脫水乾燥，及濃縮，以提供8-苯氧基-1,4-二氧螺[4.5]癸烷，為無色液體(0.468克，32%)。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.16-7.24 (2H, m), 6.81-6.89 (3H, m), 4.30-4.38 (1H, m), 3.85-3.93 (4H, m), 1.80-1.90 (6H, m), 1.50-1.59 (2H, m)。

步驟2 將8-苯氧基-1,4-二氧螺[4.5]癸烷(0.460克，1.963毫莫耳)在THF(5.0毫升)與3M鹽酸(5毫升)中之溶液，於室溫下

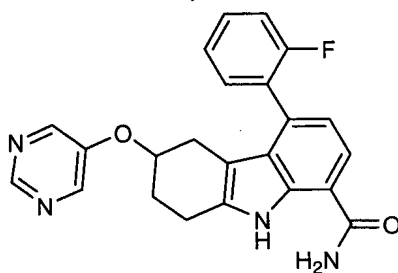
攪拌 2 天。以 EtOAc 萃取混合物，並將有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮，以提供 4-苯氧基環己酮，為無色油 (0.344 克，92%)。 ^1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.22-7.27 (2H, m), 6.87-6.94 (3H, m), 4.62-4.66 (1H, m), 2.59-2.68 (2H, m), 2.19-2.30 (4H, m), 1.96-2.04 (2H, m). 質譜 m/z 191.1 ($M+H$) $^+$ 。

步驟 3 使用實例 47-1 步驟 4 與 5 之程序，使 4-苯氧基環己酮轉化成 5-(2-氟苯基)-3-苯氧基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺，2.1% 總產率。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.06 (1H, s), 8.13 (1H, 寬廣 s.), 7.71 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 7.26-7.53 (7H, m), 6.89-6.97 (4H, m), 4.65-4.78 (1H, m), 2.95 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 2.48 (1H, dd, $J=15.4, 3.8$ Hz), 2.24-2.41 (1H, m), 2.13 (1H, 寬廣 s.), 1.91-2.04 (1H, m). 質譜 m/z 401.2 ($M+H$) $^+$ 。

實例 47-3

5-(2-氟苯基)-3-(嘓啶-5-基氧基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺

之製備



步驟 1 使用實例 47-1 步驟 4 之程序，使 2'-氟基-3-胼基聯苯基-4-羧酸 (0.190 克，0.770 毫莫耳) 與 4-羥基環己酮 (0.132 克，1.154 毫莫耳) 轉化成 5-(2-氟苯基)-3-羥基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧酸，為淡黃色固體 (0.089 克，36%)。質譜 m/z 326.1 ($M+H$) $^+$ 。

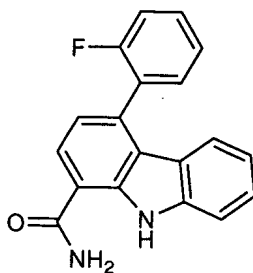
步驟 2 將 5-(2-氟苯基)-3-羥基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧酸 (0.069 克，0.213 毫莫耳) 在 DMF (1.07 毫升) 中之溶液，以氯化

鉅 (0.023 克, 0.427 毫莫耳)、HOAT (0.058 克, 0.427 毫莫耳)、EDC (0.082 克, 0.427 毫莫耳) 及 DIEA (0.149 毫升, 0.853 毫莫耳) 處理, 並攪拌度過週末。以 DCM 稀釋混合物, 以 5% 鹽酸、 NaHCO_3 (水溶液)、鹽水、及 10% 氯化鋰水溶液洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮, 獲得 5-(2-氟苯基)-3-羥基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺, 為淡黃色泡沫物 (0.045 克, 65%)。質譜 m/z 325.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步驟 3 使用實例 47-2 步驟 1 之程序, 使 5-(2-氟苯基)-3-羥基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺 (0.099 克, 0.306 毫莫耳) 與嘧啶-5-醇 (0.035 克, 0.368 毫莫耳) 轉化成 5-(2-氟苯基)-3-(嘧啶-5-基氧基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺, 為淡黃色泡沫物 (0.054 克, 34%)。質譜 m/z 403.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 48-1

4-(2-氟苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備



將 5-(2-氟苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺 (實例 47-1, 0.024 克, 0.078 毫莫耳) 在甲苯 (0.39 毫升) 中之溶液, 以 2,3-二氯-5,6-二氯基-1,4-苯醌 (0.039 克, 0.171 毫莫耳) 處理, 並將混合物加熱至回流。4 小時後, 使混合物冷卻至室溫。藉過濾移除固體, 且以 EtOAc 沖洗。使濾液濃縮, 以甲醇稀釋, 及使其接受製備型 HPLC。將含產物之流出物以 NaHCO_3 (水溶

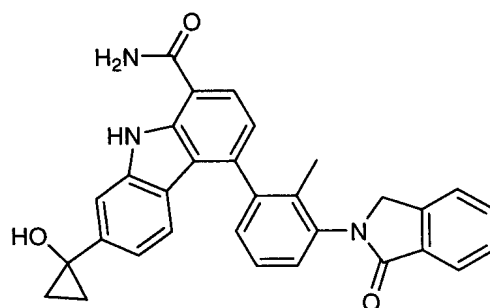
液)處理，並濃縮。將殘留物以DCM萃取三次，且使合併之有機層脫水乾燥，及濃縮，獲得4-(2-氟苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺(0.0045克，19%)，為淡黃褐色固體。質譜 m/z 305.0 (M+H)⁺。

下列化合物亦使用實例48-1中所展現之程序製成。

實例	起始物質	化合物名稱	質譜
48-2	實例 47-2	4-(2-氟苯基)-6-苯氧基-9H-吡啶-1-羧醯胺	397.0 (M+H) ⁺
48-3	實例 47-3	4-(2-氟苯基)-6-(嘧啶-5-基氧基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	399.0 (M+H) ⁺
48-4	實例 24-15	4-(2,6-二氟苯基)-N ⁷ -(四氫-2H-吡喃-4-基)-9H-吡啶-1,7-二羧醯胺	450.2 (M+H) ⁺

實例 49-1

7-(1-羥基環丙基)-4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氮吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備



步驟1 將5-溴基-8-胺甲醯基-9H-吡啶-2-羧酸乙酯(中間物48-1, 0.275克, 0.761毫莫耳)之溶液以異丙醇鈦(IV)(0.31毫升, 1.07毫莫耳), 接著以乙基氯化鎂(2M, 在THF中, 3.81毫升, 7.61毫莫耳)處理。將混合物於室溫下攪拌1小時, 然後在冰上冷卻, 並以水(10毫升)處理。30分鐘後, 藉過濾移除固體, 且以醚(150毫升)沖洗。使有機層脫水乾燥, 及濃縮, 獲得4-溴基-7-(1-羥基環丙基)-9H-吡啶-1-羧醯胺, 為黃色固體

(0.220 克, 79%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.65 (1H, s), 8.52 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.25 (1H, 寬廣 s.), 7.84-7.89 (2H, m), 7.61 (1H, 寬廣 s.), 7.45 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J=8.5, 1.7$ Hz), 6.11 (1H, s), 1.21-1.27 (2H, m), 1.06-1.11 (2H, m)。

步驟 2 將 4-溴基-7-(1-羥基環丙基)-9H-呋唑-1-羧醯胺 (0.151 克, 0.436 毫莫耳)、第三-丁基氯基二甲基矽烷 (0.079 克, 0.524 毫莫耳) 及咪唑 (0.074 克, 1.091 毫莫耳) 在 DMF (2.2 毫升) 中之溶液, 於室溫下攪拌 18 小時。添加另外之第三-丁基氯基二甲基矽烷 (0.079 克, 0.524 毫莫耳) 與咪唑 (0.074 克, 1.091 毫莫耳), 並持續攪拌 1 小時。將混合物以 EtOAc (75 毫升) 稀釋, 且以鹽水洗滌七次。使有機層脫水乾燥, 及濃縮, 並將殘留物藉管柱層析純化 (以 90:10 至 50:50 己烷-EtOAc 之梯度液溶離), 獲得 4-溴基-7-(1-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)環丙基)-9H-呋唑-1-羧醯胺 (0.144 克, 67%)。

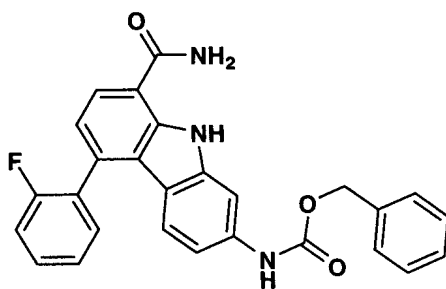
步驟 3 使用實例 31-1 之程序, 使 4-溴基-7-(1-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)環丙基)-9H-呋唑-1-羧醯胺 (0.059 克, 0.129 毫莫耳) 與 2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)苯基)異二氫吡啶-1-酮 (中間物 50-4, 0.054 克, 0.154 毫莫耳) 轉化成 7-(1-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)環丙基)-4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-呋唑-1-羧醯胺 (0.048 克, 60%)。

步驟 4 將 7-(1-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)環丙基)-4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-呋唑-1-羧醯胺 (0.039 克, 0.065 毫莫耳) 在 THF (0.66 毫升) 中之溶液, 以氟化四-正-丁基銨 (1M, 在 THF 中, 0.098 毫升, 0.098 毫莫耳) 處理。10

分鐘後，將混合物與在所述之22%規模下進行之相同反應混合物合併，且濃縮混合物。使殘留物藉製備型HPLC純化。將適當流出之溶離份以NaHCO₃（水溶液）處理，並部份濃縮。將含水殘留物以DCM萃取三次，且使合併之有機相脫水乾燥，及濃縮，獲得7-(1-羥基環丙基)-4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，為白色固體(23.3毫克，60%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.42 (1H, s), 8.18 (1H, 寬廣 s.), 7.98 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.80 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.72 (1H, s), 7.68 (2H, d, J=3.8 Hz), 7.60 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.56 (1H, ddd, J=7.8, 4.1, 4.0 Hz), 7.49 (2H, t, J=7.7 Hz), 7.33 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.01 (1H, d, J=7.7 Hz), 6.95 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.79 (1H, d, J=8.2 Hz), 5.95 (1H, s), 4.90-5.02 (2H, m), 1.84 (3H, s), 1.07-1.15 (2H, m), 0.91-1.00 (2H, m). 質譜 m/z 488.3 (M+H)⁺。

實例 50-1

8-胺甲醯基-5-(2-氟苯基)-9H-吡啶-2-基胺基甲酸苄酯之製備



將8-胺甲醯基-5-(2-氟苯基)-9H-吡啶-2-羧酸（實例 23-2，320毫克，0.919毫莫耳）與4Å分子篩（60毫克）在1,4-二氧陸園（15毫升）中之懸浮液，於50°C下，以TEA（0.316毫升，2.269毫莫耳）與疊氮化二苯基磷醯（0.491毫升，2.269毫莫耳）處理。將混合物在50°C下攪拌1.5小時，接著添加苯基甲醇（0.951毫升，9.19毫莫耳）。然後，將混合物於80°C下攪拌18小時。

使已冷卻之混合物於 EtOAc 與 NaHCO₃ (水溶液) 之間作分液處理。將有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化 (以 35:65 己烷-EtOAc 溶離)，在濃縮後，使殘留物懸浮於己烷中，並藉過濾收集沉澱物，以提供 8-胺甲醯基-5-(2-氟苯基)-9H-吡啶-2-基胺基甲酸苄酯，為灰白色固體 (400 毫克，83%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.50 (s, 1H) 9.83 (s, 1H) 8.15 (寬廣 s., 1H) 8.00 (s, 1H) 7.91 (d, J=7.69 Hz, 1H) 7.45-7.64 (m, 3H) 7.32-7.46 (m, 7H) 7.03 (d, J=7.91 Hz, 1H) 6.87-6.98 (m, 2H) 5.15 (s, 2H). 質譜 m/z 454.1 (M+H)⁺。

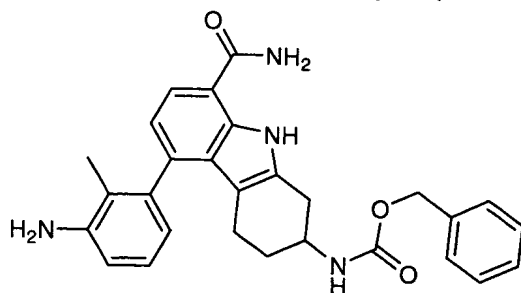
下列化合物亦使用實例 50-1 中所展現之程序製成。

實例	起始物質	化合物名稱	質譜
50-2	實例 23-3	8-胺甲醯基-5-(2,6-二氟苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-2-基胺基甲酸苄酯	476.1 (M+H) ⁺
50-3	中間物 49-1	5-溴基-8-胺甲醯基-9H-吡啶-2-基胺基甲酸苄酯	438, 440 (M+H) ⁺
50-4	中間物 49-3	5-溴基-8-胺甲醯基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-2-基胺基甲酸苄酯	442, 444 (M+H) ⁺

實例 51-1

5-(3-胺基-2-甲基苯基)-8-胺甲醯基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-2-基胺基

基甲酸苄酯之製備

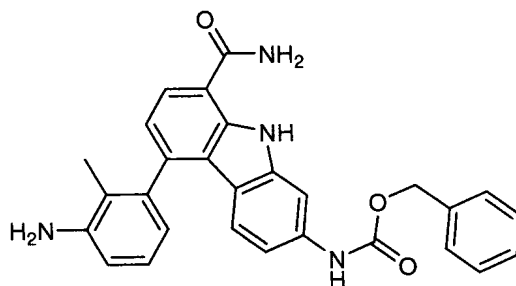


使用實例 3-2 之程序，使 5-溴基-8-胺甲醯基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-2-基胺基甲酸苄酯(實例 50-4，300 毫克，0.678 毫莫耳)與 2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯胺(中間物 50-1，237 毫克，1.017 毫莫耳)轉化成 5-(3-胺基-2-甲基苯基)-8-胺甲醯基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-2-基胺基甲酸苄酯，TFA 鹽，在製備型 HPLC 純化後，單離成白色固體(60 毫克，15%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.63 (1H, dd, J=7.7, 2.9 Hz), 7.18-7.46 (8H, m), 6.82 (1H, dd, J=7.5, 2.8 Hz), 5.10 (2H, s), 3.90 (1H, 寬廣 s.), 3.14 (1H, d, J=4.8 Hz), 2.72 (1H, 寬廣 s.), 1.77-2.19 (6H, m), 1.51-1.68 (1H, m). 質譜 m/z 469.3 (M+H)⁺。

實例 51-2

5-(3-胺基-2-甲基苯基)-8-胺甲醯基-9H-吡啶-2-基胺基甲酸苄酯

之製備

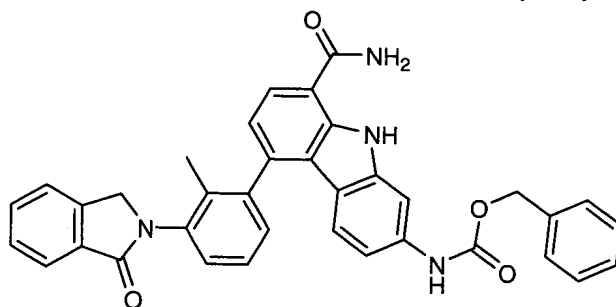


使用實例 3-2 之程序，使 5-溴基-8-胺甲醯基-9H-吡啶-2-基胺基甲酸苄酯(實例 50-3，1.00 克，2.28 毫莫耳)與 2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯胺(中間物 50-1，638 毫克，2.74 毫莫耳)轉化成 5-(3-胺基-2-甲基苯基)-8-胺甲醯基-9H-吡啶-2-基胺基甲酸苄酯，在甲醇研製後，單離成灰白色固體(約 80-85% 純度，860 毫克，65%)。使部份藉製備型 HPLC 純化，以提供 TFA 鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.45 (1H, s),

9.81 (1H, s), 8.13 (1H, 寬廣 s.), 7.95 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.29-7.51 (6H, m), 7.25 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.16 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 6.81-6.96 (3H, m), 6.65 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 5.14 (2H, s), 1.83 (3H, s). 質譜 m/z 465.1 ($M+H$)⁺。

實例 51-3

8-胺甲醯基-5-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡嗪-2-基胺基甲酸苄酯之製備



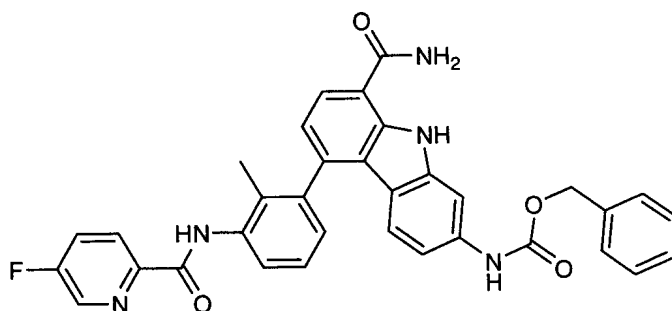
使用實例 31-1 之程序，使 5-溴基-8-胺甲醯基-9H-吡嗪-2-基胺基甲酸苄酯 (實例 50-3, 400 毫克, 0.913 毫莫耳) 與 2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)苯基)異二氫吡啶-1-酮 (中間物 50-4, 414 毫克, 1.19 毫莫耳) 轉化成 8-胺甲醯基-5-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡嗪-2-基胺基甲酸苄酯，為白色固體 (90% 純度, 530 毫克, 90%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.58 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J=7.91$ Hz), 7.85 (1H, 寬廣 s.), 7.61 (2H, d, $J=7.47$ Hz), 7.54 (2H, d, $J=4.83$ Hz), 7.33-7.45 (7H, m), 7.06 (2H, dd, $J=12.52, 8.13$ Hz), 6.93 (1H, s), 6.84-6.88 (1H, m), 5.22 (2H, s), 4.82 (2H, s), 1.94 (3H, s). 質譜 m/z 581.3 ($M+H$)⁺。

下列化合物亦使用實例 51-3 中所展現之程序，使用中間物 50-15 替代中間物 50-4 而製成。

實例	化合物名稱	質譜
51-4	5-(3-(5-第三-丁基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-8-胺甲醯基-9H-吡啶-2-基胺基甲酸苄酯	637.2 (M+H) ⁺

實例 52-1

8-胺甲醯基-5-(3-(5-氟基甲基吡啶醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-2-基胺基甲酸苄酯之製備

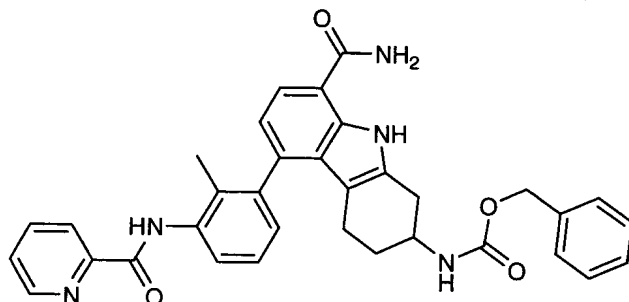


將 5-(3-胺基-2-甲基苯基)-8-胺甲醯基-9H-吡啶-2-基胺基甲酸苄酯 (實例 51-2, 100 毫克, 0.215 毫莫耳)、5-氟基吡啶羧酸 (45.6 毫克, 0.323 毫莫耳)、HOAT (44.0 毫克, 0.323 毫莫耳) 及 EDC (83 毫克, 0.431 毫莫耳) 在 DCM-THF (80:20, 12 毫升) 中之混合物, 以 DIEA (0.150 毫升, 0.861 毫莫耳) 處理, 並將溶液在室溫下攪拌過夜。使混合物濃縮, 且藉製備型 HPLC 純化, 以提供 8-胺甲醯基-5-(3-(5-氟基甲基吡啶醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-2-基胺基甲酸苄酯, 為白色固體 (47 毫克, 36%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.48 (1H, s), 10.41 (1H, s), 9.83 (1H, s), 8.74 (1H, d, J=3.0 Hz), 8.27 (1H, dd, J=8.8, 4.8 Hz), 8.09-8.21 (1H, m), 7.96-8.03 (2H, m), 7.94 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.85 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.29-7.51 (7H, m), 7.15-7.21 (1H, m), 6.91-6.98 (2H, m), 6.79 (1H, d, J=8.8 Hz), 5.16 (2H, s), 1.96 (3H, s). 質譜 m/z 588.1 (M+H)⁺。

實例 52-2

8-胺甲醯基-5-(2-甲基-3-(甲基吡啶醯胺基)苯基)-2,3,4,9-四氫
-1H-吡啶-2-基胺基甲酸苄酯之製備



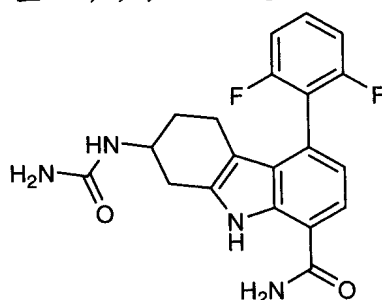
將 5-(3-胺基-2-甲基苯基)-8-胺甲醯基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-2-基胺基甲酸苄酯, TFA 鹽 (實例 51-1, 55 毫克, 0.094 毫莫耳)、TEA (0.066 毫升, 0.472 毫莫耳), 及氯化甲基吡啶醯鹽酸鹽 (50.4 毫克, 0.283 毫莫耳) 在 DCM (8 毫升) 中之溶液, 於室溫下攪拌過夜。使混合物濃縮, 並藉製備型 HPLC 純化, 以提供 8-胺甲醯基-5-(2-甲基-3-(甲基吡啶醯胺基)苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-2-基胺基甲酸苄酯, 單離成 TFA 鹽, 為白色固體 (26 毫克, 39%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.59 (1H, t, J=4.8 Hz), 8.14 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.89-7.99 (1H, m), 7.85 (1H, dd, J=9.9, 8.1 Hz), 7.50 (2H, dd, J=7.7, 2.0 Hz), 7.11-7.32 (6H, m), 7.01 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.74 (1H, d, J=7.5 Hz), 4.96 (2H, s), 3.68-3.87 (1H, m), 2.96-3.10 (1H, m), 2.49-2.66 (1H, m), 1.82-2.11 (5H, m), 1.73 (1H, 寬廣 s.), 1.34-1.62 (1H, m). 質譜 m/z 575.1 (M+H)⁺。

下列化合物亦使用實例 52-1 與 52-2 中所展現之程序, 使用適當羧酸或羧酸氯化物製成。

實例	化合物名稱	質譜
52-3	8-胺甲醯基-5-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-咔唑-2-基胺基甲酸苄酯	585.4 (M-H) ⁻
52-4	8-胺甲醯基-5-(2-甲基-3-(甲基吡啶醯胺基)苯基)-9H-咔唑-2-基胺基甲酸苄酯(以TFA鹽製成)	570.0 (M+H) ⁺
52-5	8-胺甲醯基-5-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-咔唑-2-基胺基甲酸苄酯	591.3 (M+H) ⁺
52-6	8-胺甲醯基-5-(2-甲基-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-羧醯胺基)苯基)-9H-咔唑-2-基胺基甲酸苄酯	573.4 (M+H) ⁺

實例 53-1

5-(2,6-二氟苯基)-2-脲基-2,3,4,9-四氫-1H-咔唑-8-羧醯胺之製備

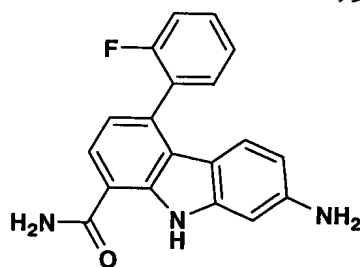


將 8-胺甲醯基-5-(2,6-二氟苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-咔唑-2-羧酸 (實例 23-3, 30 毫克, 0.081 毫莫耳)、疊氮磷酸二苯酯 (55.7 毫克, 0.203 毫莫耳) 及 TEA (0.028 毫升, 0.203 毫莫耳) 在 1,4-二氧陸園 (2 毫升) 中之溶液, 於 50°C 下加熱 2 小時。使混合物冷卻至室溫, 並以 28% 氫氧化銨水溶液 (2 毫升) 處理。20 分鐘後, 將混合物以 DCM 稀釋, 以水洗滌, 脫水乾燥, 且濃縮, 及使殘留物藉製備型 HPLC 純化。以 1M 氫氧化水鈉溶液使適當流出之溶離份呈鹼性, 並以 DCM 萃取兩次。將合併之有機相以水洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮, 以提供 5-(2,6-二氟苯基)-2-脲基-2,3,4,9-四氫-1H-咔唑-8-羧醯胺, 為白色固體 (9 毫克, 28%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 1.60-1.72 (m, 1H) 1.79-1.89

(m, 1H) 2.13-2.32 (m, 2H) 2.68 (dd, $J=16.48$, 7.25 Hz, 1H) 3.13 (dd, $J=16.70$, 5.27 Hz, 1H) 3.98-4.09 (m, $J=6.15$ Hz, 1H) 4.58 (s, 1H) 6.91 (d, $J=7.91$ Hz, 1H) 7.05 (t, $J=8.13$ Hz, 2H) 7.38-7.50 (m, 1H) 7.60 (d, $J=7.91$ Hz, 1H). 質譜 m/z 385.1 ($M+H$)⁺。

實例 54-1

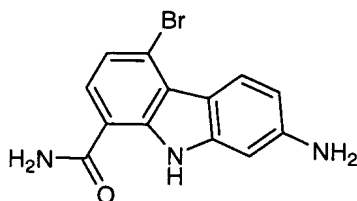
7-胺基-4-(2-氟苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備



將 8-胺基-5-(2-氟苯基)-9H-吡啶-2-基胺基甲酸苄酯 (實例 50-1, 400 毫克, 0.882 毫莫耳)、10% 鈦 / 炭 (94 毫克, 0.088 毫莫耳) 及 甲酸銨 (334 毫克, 5.29 毫莫耳) 在 甲醇 (20 毫升) 中之混合物, 於回流下加熱 1 小時。使混合物冷卻至室溫, 以 甲醇稀釋, 及經過矽藻土墊過濾。使濾液濃縮, 獲得 7-胺基-4-(2-氟苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺, 定量產率。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.07 (s, 1H) 8.11 (寬廣 s., 1H) 7.78 (d, $J=7.78$ Hz, 1H) 7.51 (d, $J=2.01$ Hz, 2H) 7.35-7.47 (m, 3H) 6.93 (d, $J=7.78$ Hz, 1H) 6.79-6.84 (m, 1H) 6.72 (d, $J=8.03$ Hz, 1H) 6.24 (dd, $J=8.41, 1.88$ Hz, 1H) 5.22 (s, 2H). 質譜 m/z 320.1 ($M+H$)⁺。

實例 54-2

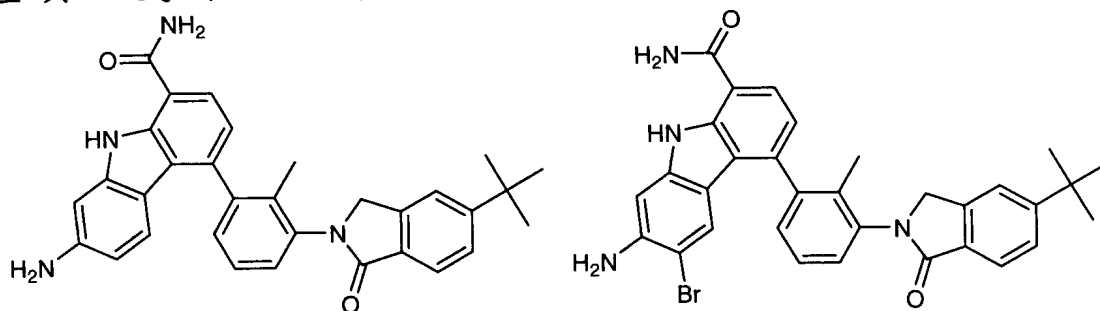
7-胺基-4-溴基-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備



將 5-溴基 -8-胺 甲 醯 基 -9H-吡 啶 -2-基 胺 基 甲 酸 苄 酯 (實 例 50-3, 2.18 克, 4.97 毫 莫 耳) 在 溴 化 氫 (30-35%, 在 醋 酸 中, 11.9 毫 升, 59.7 毫 莫 耳) 中 之 懸 浮 液, 於 室 溫 下 攪 拌 30 分 鐘。以 醚 (100 毫 升) 稀 釋 混 合 物, 並 藉 過 濾 收 集 沉 澱 物, 以 醚 洗 滌 且 乾 燥, 以 提 供 7-胺 基 -4-溴 基 -9H-吡 啶 -1-羧 醯 胺, 氫 溴 酸 鹽, 為 淡 黃 色 固 體 (2.20 克)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.02 (1H, s), 8.69 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.28 (1H, 寬 廣 s.), 7.91 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.65 (1H, 寬 廣 s.), 7.51 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J=8.4, 1.9$ Hz). 質 譜 m/z 304, 306 ($M+H$) $^+$ 。使 此 鹽 於 EtOAc 與 NaHCO_3 (水 溶 液) 之 間 作 分 液 處 理。將 殘 留 固 體 藉 過 濾 收 集, 以 EtOAc 與 水 洗 滌, 並 乾 燥。分 離 濾 液 之 有 機 相, 以 鹽 水 洗 滌, 且 脫 水 乾 燥, 及 濃 縮。將 固 體 殘 留 物 與 已 過 濾 之 固 體 合 併, 溶 於 丙 酮 中, 過 濾, 以 移 除 未 溶 解 固 體, 並 使 濾 液 濃 縮, 以 提 供 7-胺 基 -4-溴 基 -9H-吡 啶 -1-羧 醯 胺, 氫 溴 酸 鹽, 為 淡 黃 色 固 體 (1.62 克, 96%)。

實 例 54-3 與 54-4

7-胺 基 -4-(3-(5-第 三 -丁 基 -1-酮 基 異 二 氫 吡 啶 -2-基) -2-甲 基 苯 基) -9H-吡 啶 -1-羧 醯 胺 與 7-胺 基 -6-溴 基 -4-(3-(5-第 三 -丁 基 -1-酮 基 異 二 氫 吡 啶 -2-基) -2-甲 基 苯 基) -9H-吡 啶 -1-羧 醯 胺 之 製 備



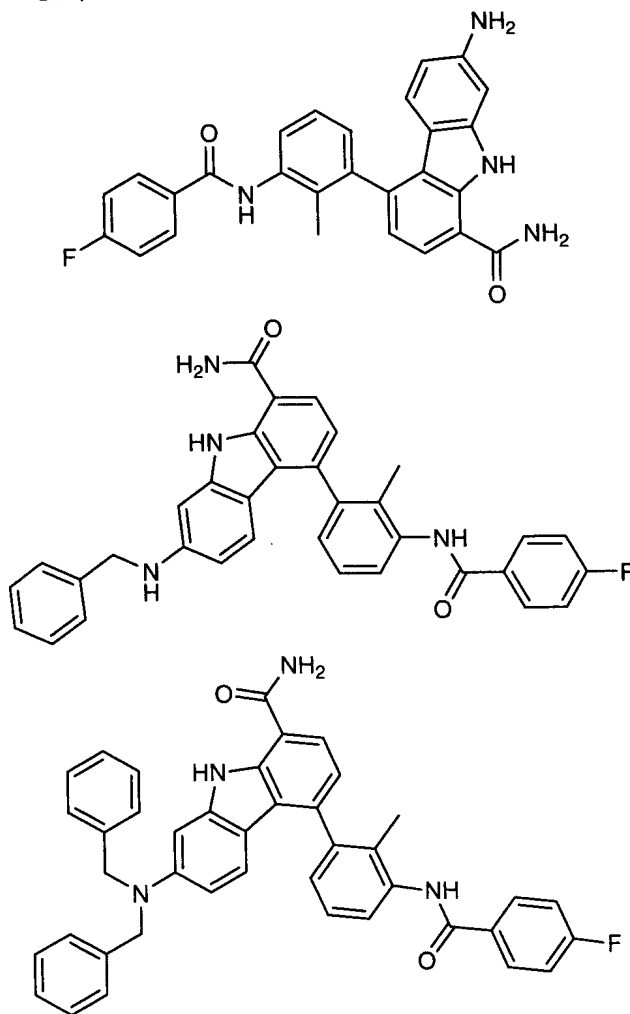
將 5-(3-(5-第 三 -丁 基 -1-酮 基 異 二 氫 吡 啶 -2-基) -2-甲 基 苯 基) -8-

胺甲醯基-9H-吡啶-2-基胺基甲酸苄酯(實例 51-4, 65 毫克, 0.102 毫莫耳)在溴化氫(30-35%, 在醋酸中, 5 毫升, 27.6 毫莫耳)中之溶液, 於室溫下攪拌 1.5 小時。以 DCM 稀釋混合物, 並濃縮。使殘留物溶於含有少量甲醇之 DCM 中, 且將溶液與 1M 氫氧化鈉水溶液混合。分離有機相, 以水洗滌, 脫水乾燥, 並濃縮, 及將殘留物以己烷研製。使殘留物藉管柱層析純化(以 97:2.7:0.3 至 90:9:1 DCM-甲醇-28% 氫氧化銨水溶液之梯度液溶離), 以提供 7-胺基-4-(3-(5-第三-丁基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺, 為白色固體(實例 54-3, 45 毫克, 88%), 為白色固體。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.32 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=8.35 Hz), 7.57 (1H, d, J=7.91 Hz), 7.49-7.55 (2H, m), 7.35-7.47 (3H, m), 7.04 (1H, d, J=7.47 Hz), 6.93 (1H, d, J=8.35 Hz), 6.74 (1H, d, J=1.76 Hz), 6.46 (1H, dd, J=8.57, 1.98 Hz), 4.79 (2H, d, J=2.20 Hz), 3.84 (2H, 寬廣 s.), 1.96 (3H, s), 1.40 (9H, s). 質譜 m/z 503.3 (M+H)⁺。亦獲得者為 7-胺基-6-溴基-4-(3-(5-第三-丁基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺, 為白色固體(實例 54-4, 5 毫克, 8%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.34 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=7.91 Hz), 7.53-7.59 (3H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.35 (1H, dd, J=5.71, 3.08 Hz), 7.05-7.08 (2H, m), 6.84 (1H, s), 4.83 (2H, s), 4.22 (2H, 寬廣 s.), 1.95 (3H, s), 1.40 (9H, s). 質譜 m/z 581, 583 (M+H)⁺。

實例 54-5、54-6 及 54-7

7-胺基-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺、7-(苄胺基)-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶

-1-羧醯胺及7-(二苄基胺基)-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備



使用實例 54-3 與 54-4 之程序，使 8-胺甲醯基-5-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-2-基胺基甲酸苄酯(實例 52-3，720 毫克，1.227 毫莫耳)轉化成 7-胺基-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，藉製備型 HPLC 純化，並轉化成自由態鹼(實例 54-5，330 毫克，59%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (1H, s), 10.10 (1H, s), 8.00-8.17 (3H, m), 7.77 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.43-7.48 (1H, m), 7.29-7.42 (4H, m), 7.17 (1H, d, J=6.6 Hz), 6.73-6.86 (2H, m), 6.60 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.21 (1H, dd, J=8.6, 2.0 Hz), 5.17 (2H, s), 1.90 (3H, s). 質譜 m/z 453.0 (M+H)⁺。亦獲得者為 7-(苄胺

基)-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-呿唑-1-羧醯胺
(實例 54-6, 4.1 毫克, 0.6%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (1H, 寬廣 s.), 10.09 (1H, s), 8.02-8.12 (3H, m), 7.79 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.43-7.48 (1H, m), 7.25-7.41 (8H, m), 7.18-7.24 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J=6.2$ Hz), 6.84 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 6.61 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.28-6.36 (1H, m), 4.29 (2H, s), 1.89 (3H, s). 質譜 m/z 543.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。亦獲得者為 7-(二苄基胺基)-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-呿唑-1-羧醯胺
(實例 54-7, 4.2 毫克, 0.5%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (1H, s), 10.04 (1H, s), 8.05 (3H, dd, $J=8.8, 5.3$ Hz), 7.79 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.16-7.45 (15H, m), 7.12 (1H, d, $J=6.2$ Hz), 7.04 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.83 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 6.57 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.33 (1H, dd, $J=8.8, 2.2$ Hz), 4.71 (4H, s), 1.88 (3H, s). 質譜 m/z 633.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

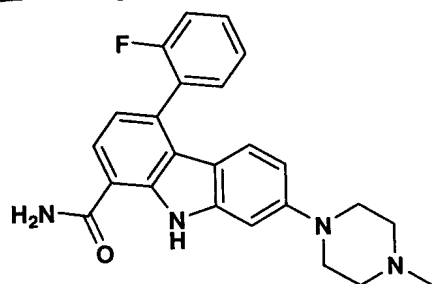
下列化合物亦使用實例 54-1 至 54-7 中所展現之程序製成。

實例	起始物質	化合物名稱	質譜
54-8	實例 52-4	7-胺基-4-(2-甲基-3-(甲基吡啶醯胺基)苯基)-9H-呿唑-1-羧醯胺 (以雙 TFA 鹽製成)	436.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
54-9	實例 52-5	2-胺基-5-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-8-羧醯胺 (以 TFA 鹽製成)	457.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
54-10	實例 51-2	7-胺基-4-(3-胺基-2-甲基苯基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	331.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
54-11	實例 52-1	7-胺基-4-(3-(5-氟基甲基吡啶醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	450.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
54-12	實例 52-1	7-(苄胺基)-4-(3-(5-氟基甲基吡啶醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	544.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

54-13	實例 52-2	2-胺基-5-(2-甲基-3-(甲基吡啶鹽胺基)苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-8-羧鹽胺(以雙TFA鹽製成)	440.1 (M+H) ⁺
54-14	實例 51-3	7-胺基-4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-呿唑-1-羧鹽胺	447.2 (M+H) ⁺
54-15	實例 52-6	7-胺基-4-(2-甲基-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-羧鹽胺基)苯基)-9H-呿唑-1-羧鹽胺	439.2 (M+H) ⁺
54-16	實例 50-2	2-胺基-5-(2,6-二氟苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-8-羧鹽胺	342.1 (M+H) ⁺

實例 55-1

4-(2-氟苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-9H-呿唑-1-羧鹽胺之製備



將 7-胺基-4-(2-氟苯基)-9H-呿唑-1-羧鹽胺(實例 54-1, 30 毫克, 0.094 毫莫耳)、2-氟-N-(2-氟乙基)-N-甲基乙胺鹽酸鹽(27.1 毫克, 0.141 毫莫耳)及碳酸鈉(49.8 毫克, 0.470 毫莫耳)在第三-丁醇(2 毫升)中之混合物, 於回流下加熱過夜。使混合物冷卻至室溫, 並濃縮。使殘留物藉製備型 HPLC 純化, 以提供 4-(2-氟苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-9H-呿唑-1-羧鹽胺, TFA 鹽, 為淡黃色固體(11 毫克, 20%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.28 (s, 1H) 8.13 (寬廣 s., 1H) 7.85 (d, J=7.91 Hz, 1H) 7.41-7.59 (m, 3H) 7.30-7.41 (m, 2H) 7.25 (d, J=2.20 Hz, 1H) 6.97 (d, J=7.91 Hz, 1H) 6.89 (d, J=0.88 Hz, 1H) 6.67 (d, J=2.20 Hz, 1H) 3.70-3.82 (m, 2H) 3.43-3.52 (m, 2H) 3.08-3.19 (m, 2H) 2.86-2.99 (m, 2H) 2.80 (s, 3H)。質譜 m/z 403.2 (M+H)⁺。

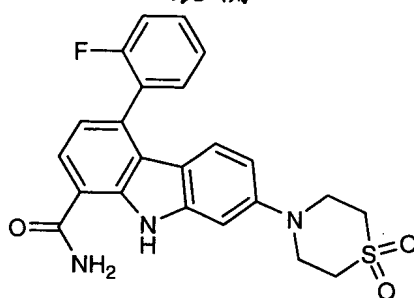
下列化合物亦使用實例 55-1 中所展現之程序，使用(在實例 55-2 之情況中) 1-氯基-2-(2-氯乙氧基)乙烷替代 2-氯-N-(2-氯乙基)-N-甲基乙胺鹽酸鹽而製成。

實例	起始物質	化合物名稱	質譜
55-2	實例 54-1	4-(2-氟苯基)-7-嗎福啉基-9H-吡啶-1-羧醯胺(以三氟醋酸鹽製成)	390.1 (M+H) ⁺
55-3	實例 54-2	4-溴基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	387, 389 (M+H) ⁺

實例 56-1

4-(2-氟苯基)-7-(1,1-二酮基硫代嗎福啉基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之

製備



於室溫下，將 7-胺基-4-(2-氟苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺(實例 54-1，36 毫克，0.113 毫莫耳)在 2-丙醇(1.0 毫升)中之懸浮液，以乙烯基磺醯基乙烯(20 微升，0.199 毫莫耳)處理。將反應混合物於 100°C 下加熱 26 小時。使混合物冷卻至室溫，濃縮，並使殘留物藉製備型 HPLC 純化，以提供 4-(2-氟苯基)-7-(1,1-二酮基硫代嗎福啉基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，為黃色固體(14 毫克，28%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.26 (1H, s), 8.17 (1H, 寬廣 s), 7.90 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.47-7.62 (3H, m), 7.37-7.46 (2H, m), 7.35 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.01 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.93 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.74 (1H, dd, J=9.0, 2.4 Hz), 3.77-3.81 (4H, m), 3.08-3.19 (4H, m). 質譜 m/z 438.1

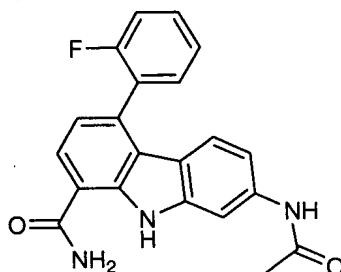
(M+H)⁺。

下列化合物亦使用實例 56-1 中所展現之程序，使用實例 54-5 替代實例 54-1 作為起始物質而製成。

實例	化合物名稱	質譜
56-2	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(1,1-二酮基硫代嗎福啉基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	571.3 (M-H) ⁻

實例 57-1

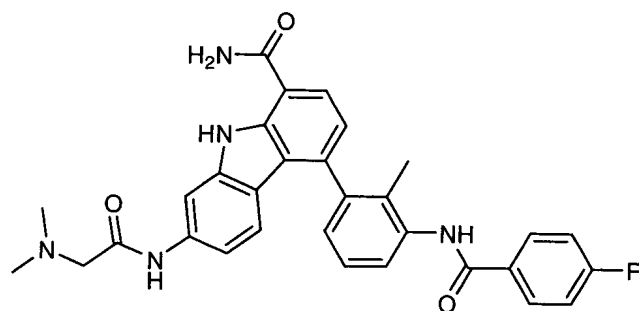
7-乙醯胺基-4-(2-氟苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備



將 7-胺基-4-(2-氟苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 54-1, 25 毫克, 0.078 毫莫耳) 與 TEA (0.022 毫升, 0.157 毫莫耳) 在 DCM-THF (2:1, 3 毫升) 中之溶液，以氯化乙醯 (6.7 微升, 0.094 毫莫耳) 處理。將混合物在室溫下攪拌 1 小時，然後濃縮。使殘留物藉製備型 HPLC 純化，以提供 7-乙醯胺基-4-(2-氟苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺, TFA 鹽，為白色固體 (13 毫克, 45%)。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.95 (s, 1H) 7.79 (d, J=7.91 Hz, 1H) 7.36-7.53 (m, 2H) 7.13-7.33 (m, 2H) 6.98 (d, J=7.69 Hz, 2H) 6.85 (d, J=10.33 Hz, 1H) 2.05 (s, 3H). 質譜 m/z 360.3 (M+H)⁺。

實例 57-2

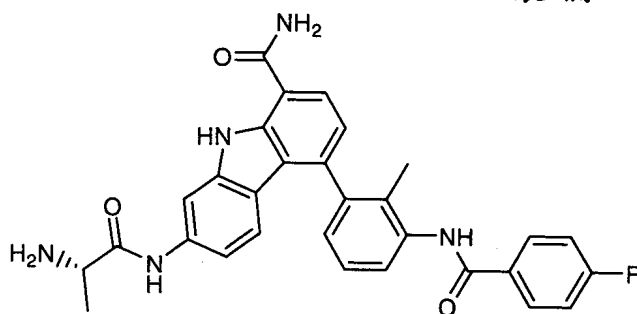
7-(2-(二甲胺基)乙醯胺基)-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備



將 7-胺基 -4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶 -1-羧醯胺 (實例 54-5, 30 毫克, 0.066 毫莫耳)、2-(二甲胺基)醋酸鹽酸鹽 (13.9 毫克, 0.099 毫莫耳)、HOAT (18.1 毫克, 0.133 毫莫耳)、EDC (31.8 毫克, 0.166 毫莫耳) 及 TEA (0.037 毫升, 0.265 毫莫耳) 在 DCM-THF (2:1, 3 毫升) 中之溶液, 於室溫下攪拌過夜。使混合物濃縮, 並藉製備型 HPLC 純化, 以提供 7-(2-(二甲胺基)乙醯胺基)-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶 -1-羧醯胺, TFA 鹽, 為白色固體 (22 毫克, 50%)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇 -d₄) δ 8.02 (1H, d, J=1.1 Hz), 7.96 (2H, dd, J=8.7, 5.4 Hz), 7.84 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.42 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.34 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.12-7.21 (3H, m), 6.95 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.86-6.94 (2H, m), 4.04 (2H, s), 2.91 (s, 6H), 1.90 (3H, s). 質譜 m/z 538.1 (M+H)⁺。

實例 57-3

7-((S)-2-胺基丙醯胺基)-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶 -1-羧醯胺之製備



將 7-胺基 -4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶 -1-

羧醯胺(實例 54-5, 21.8 毫克, 0.049 毫莫耳)、(S)-2-(第三-丁氧羰基胺基)丙酸(10.6 毫克, 0.056 毫莫耳)、HOBT(8.6 毫克, 0.056 毫莫耳)、EDC(10.8 毫克, 0.056 毫莫耳)及 DIEA(0.043 毫升, 0.250 毫莫耳)在 DMF(0.675 毫升)中之溶液, 於室溫下攪拌過夜。使混合物濃縮, 並以 TFA(0.5 毫升)與 DCM(0.5 毫升)處理。2 小時後, 使溶液濃縮, 且使殘留物藉製備型 HPLC 純化, 以提供 7-((S)-2-胺基丙醯胺基)-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺, TFA 鹽(5.7 毫克, 15%)。質譜 m/z 523.9 (M+H)⁺。

下列化合物亦使用實例 57-1 至 57-3 中所展現之程序, 使用適當酸或氯化醯製成。

實例	起始物質	化合物名稱	質譜
57-4	實例 54-16	2-乙醯胺基-5-(2,6-二氟苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺	384.2 (M+H) ⁺
57-5	實例 54-5	7-乙醯胺基-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	495.2 (M+H) ⁺
57-6	實例 54-5	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(菸醯胺基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (以 TFA 鹽製成)	558.1 (M+H) ⁺
57-7	實例 54-5	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(異菸鹼醯胺基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (以 TFA 鹽製成)	558.1 (M+H) ⁺
57-8	實例 54-5	7-(3-(二甲胺基)丙醯胺基)-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (以 TFA 鹽製成)	552.1 (M+H) ⁺
57-9	實例 54-5	7-(環丙烷羧醯胺基)-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	521.0 (M+H) ⁺

57-10	實例 54-1	7-丙烯醯胺基-4-(2-氟苯基)-9H-吡啶 -1-羧醯胺	374.0 (M+H) ⁺
57-11	實例 54-5	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯 基)-7-(3-(4-羥基)丙醯胺基)-9H-吡 啶-1-羧醯胺	600.9 (M+H) ⁺
57-12	實例 54-5	2-(8-胺甲醯基-5-(3-(4-氟基苯甲醯胺 基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-2-基胺基)- 2-酮基 EtOAc	552.9 (M+H) ⁺
57-13	實例 54-5	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯 基)-7-(2-(吡啶-4-基)乙醯胺基)-9H-吡 啶-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	571.9 (M+H) ⁺
57-14	實例 54-5	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯 基)-7-(3-羥基丙醯胺基)-9H-吡啶-1- 羧醯胺	524.9 (M+H) ⁺
57-15	實例 54-5	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯 基)-7-(2-(吡啶-3-基)乙醯胺基)-9H-吡 啶-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	571.9 (M+H) ⁺
57-16	實例 54-5	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯 基)-7-(4-嗎福啉基丁醯胺基)-9H-吡 啶-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	608.0 (M+H) ⁺
57-17	實例 54-5	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯 基)-7-(1-甲基-1H-咪唑-2-羧醯胺基)- 9H-吡啶-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	560.9 (M+H) ⁺
57-18	實例 54-5	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯 基)-7-(3-嗎福啉基丙醯胺基)-9H-吡 啶-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	594.0 (M+H) ⁺
57-19	實例 54-5	7-(4-氟基苯甲醯胺基)-4-(3-(4-氟基 苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶 -1-羧醯胺	590.9 (M+H) ⁺
57-20	實例 54-5	7-(4-氟基苯甲醯胺基)-4-(3-(4-氟基 苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶 -1-羧醯胺	581.9 (M+H) ⁺
57-21	實例 54-5	7-(4-(二甲胺基)苯甲醯胺基)-4-(3-(4- 氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H- 吡啶-1-羧醯胺	599.9 (M+H) ⁺

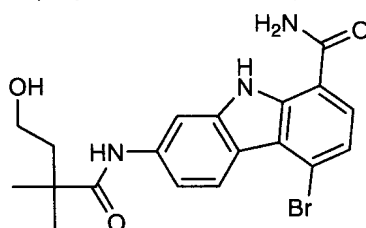
57-22	實例 54-5	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲氧基苯甲醯胺基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	586.9 (M+H) ⁺
57-23	實例 54-5	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-異丁醯胺基-9H-吡啶-1-羧醯胺	522.9 (M+H) ⁺
57-24	實例 54-5	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-三甲基乙醯胺基-9H-吡啶-1-羧醯胺	537.0 (M+H) ⁺
57-25	實例 54-5	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(2-苯基乙醯胺基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	570.9 (M+H) ⁺
57-26	實例 54-5	N-(8-胺甲醯基-5-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-2-基)-1,2,3-噁二唑-4-羧醯胺	564.8 (M+H) ⁺
57-27	實例 54-5	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(2-羥基-2-苯基乙醯胺基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	586.9 (M+H) ⁺
57-28	實例 54-5	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(嘧啶-5-羧醯胺基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	558.9 (M+H) ⁺
57-29	實例 54-5	7-(2-氟基乙醯胺)-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	519.9 (M+H) ⁺
57-30	實例 54-5	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(3-甲氧基丙醯胺基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	538.9 (M+H) ⁺
57-31	實例 54-5	7-(2-(1H-四唑-5-基)乙醯胺基)-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	562.8 (M+H) ⁺
57-32	實例 54-5	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(3-(2-酮基四氫吡咯-1-基)丙醯胺基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	591.9 (M+H) ⁺
57-33	實例 54-5	7-(3-(1H-咪唑-1-基)丙醯胺基)-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	574.9 (M+H) ⁺

57-34	實例 54-5	N-(8-胺甲醯基-5-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-2-基)嗎福啉-2-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	565.9 (M+H) ⁺
57-35	實例 54-5	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(六氫吡啶-3-羧醯胺基)-9H-吡啶-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	564.0 (M+H) ⁺
57-36	實例 54-5	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-((R)-六氫吡啶-2-羧醯胺基)-9H-吡啶-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	564.0 (M+H) ⁺
57-37	實例 54-5	7-(2-胺基乙醯胺基)-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	509.9 (M+H) ⁺
57-38	實例 54-5	7-(3-氟基苯甲醯胺基)-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	590.8 (M+H) ⁺
57-39	實例 54-5	7-苯甲醯胺基-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	556.9 (M+H) ⁺
57-40	實例 54-5	7-(2-氟基苯甲醯胺基)-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	590.8 (M+H) ⁺
57-41	實例 54-5	7-(4-乙醯胺基苯甲醯胺基)-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	613.9 (M+H) ⁺
57-42	實例 54-5	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(3-甲基丁醯胺基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	536.9 (M+H) ⁺
57-43	實例 54-5	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(吡啶-2-羧醯胺基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	558.9 (M+H) ⁺
57-44	實例 54-5	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(甲基吡啶醯胺基)-9H-吡啶-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	557.9 (M+H) ⁺
57-45	實例 54-5	N-(8-胺甲醯基-5-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-2-基)噻唑-4-羧醯胺	563.8 (M+H) ⁺

57-46	實例 54-5	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(2-(吡咉-2-基)乙醯胺基)-9H-吡咉-1-羧醯胺	572.9 (M+H) ⁺
57-47	實例 54-5	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(2-(吡啶-2-基)乙醯胺基)-9H-吡咉-1-羧醯胺	571.9 (M+H) ⁺
57-48	實例 54-14	7-異丁醯胺基-4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡咉-2-基)苯基)-9H-吡咉-1-羧醯胺	517.3 (M+H) ⁺
57-49	實例 54-14	4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡咉-2-基)苯基)-7-三甲基乙醯胺基-9H-吡咉-1-羧醯胺	531.3 (M+H) ⁺
57-50	實例 54-15	4-(2-甲基-3-(1-甲基-1H-吡咉-2-羧醯胺基)苯基)-7-三甲基乙醯胺基-9H-吡咉-1-羧醯胺(以 TFA 鹽製成)	523.4 (M+H) ⁺
57-51	實例 54-2	4-溴基-7-三甲基乙醯胺基-9H-吡咉-1-羧醯胺	388, 390 (M+H) ⁺
57-52	實例 54-2	4-溴基-7-(環丙烷羧醯胺基)-9H-吡咉-1-羧醯胺	372, 374 (M+H) ⁺

實例 58-1

4-溴基-7-(4-羥基-2,2-二甲基丁醯胺基)-9H-吡咉-1-羧醯胺之製備

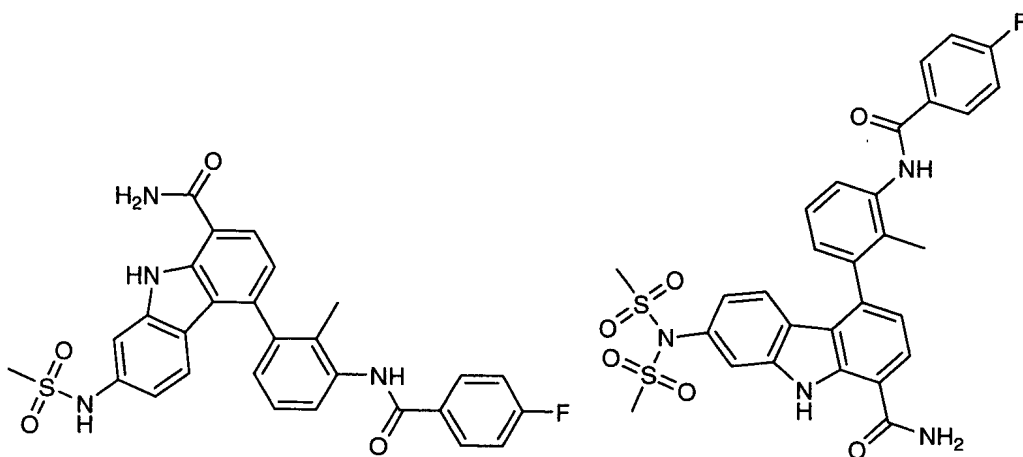


於室溫下，將7-胺基-4-溴基-9H-吡咉-1-羧醯胺氫溴酸鹽(實例 54-2，500 毫克，1.299 毫莫耳)與3,3-二甲基二氫吡喃-2(3H)-酮(222 毫克，1.948 毫莫耳)在 THF (10 毫升)中之混合物，以三甲基鋁(2M，在甲苯中，562 毫克，7.79 毫莫耳)逐滴處理。將混合物於 50°C 下加熱 1.5 小時，冷卻至室溫，並以水處理。使混合物經過矽藻土過濾，且將固體以 DCM 與甲醇充分洗

滌。以水洗滌濾液，脫水乾燥，及濃縮，並將殘留物藉管柱層析純化(以DCM至10%氯-甲醇-DCM之梯度液溶離)，以提供4-溴基-7-(4-羥基-2,2-二甲基丁醯胺基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，為黃色固體(250毫克，46%)。質譜 m/z 418, 420 ($M+H$)⁺。

實例 59-1 與 59-2

4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(甲基磺醯胺基)-9H-吡啶-1-羧醯胺與4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(N-(甲基磺醯基)甲基磺醯胺基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備



將7-胺基-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺(實例54-5，30毫克，0.066毫莫耳)與TEA(0.018毫升，0.133毫莫耳)在DCM-THF(2:1，3毫升)中之溶液，以氯化甲烷磺醯(10微升，0.133毫莫耳)處理。將混合物在室溫下攪拌1.5小時，並濃縮，且藉製備型HPLC純化，以提供4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(甲基磺醯胺基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，為白色固體(實例59-1，3.5毫克，9%)。¹H NMR(500 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.91-8.01 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.45 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.34 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.12-7.20 (3H, m), 6.95 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.73 (1H, dd, $J=8.5, 2.1$ Hz),

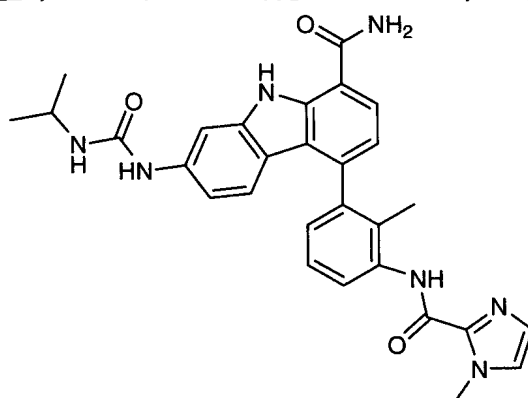
2.85 (3H, s), 1.90 (3H, s). 質譜 m/z 531.0 (M+H)⁺。亦獲得者為 4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(N-(甲磺醯基)甲基磺醯胺基)-9H-呿唑-1-羧醯胺，為白色固體(實例 59-2，14 毫克，28%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.67 (1H, s), 10.08 (1H, s), 8.21 (1H, 寬廣 s.), 7.97-8.08 (3H, m), 7.79 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.53 (1H, 寬廣 s.), 7.48 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.26-7.39 (3H, m), 7.15 (1H, d, J=6.5 Hz), 6.93-7.03 (2H, m), 6.86 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.46 (6H, d, J=9.0 Hz), 1.86 (3H, s). 質譜 m/z 607.2 (M-H)⁻。

下列化合物亦使用實例 59-1 與 59-2 中所展現之程序，以實例 54-1 取代實例 54-5 作為起始物質而製成：

實例	化合物名稱	質譜
59-3	4-(2-氟苯基)-7-(甲基磺醯胺基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	398.1 (M+H) ⁺

實例 60-1

7-(3-異丙基脲基)-4-(2-甲基-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-羧醯胺基)苯基)-9H-呿唑-1-羧醯胺之製備



將 7-胺基-4-(2-甲基-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-羧醯胺基)苯基)-9H-呿唑-1-羧醯胺(實例 54-15，29 毫克，0.066 毫莫耳)與 2-異氰酸基丙烷(0.019 毫升，0.198 毫莫耳)在 1,2-二氯乙烷(3 毫升)中之

溶液，於室溫下攪拌 2.5 小時，然後在 50°C 下 2 小時。添加另外之 2-異氰酸基丙烷，並將混合物於 40°C 下攪拌 16 小時。使混合物濃縮，且藉 HPLC 純化。使適當流出之溶離份部份濃縮，以 NaHCO₃ (水溶液) 處理，並以 EtOAc 萃取。使有機相脫水乾燥，及濃縮，以提供 7-(3-異丙基脲基)-4-(2-甲基-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-羧醯胺基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，為淡粉紅色固體 (15 毫克，43%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.32 (1H, s), 9.97 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.13 (1H, 寬廣 s.), 7.88 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.81 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.76 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.40-7.48 (2H, m), 7.38 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.13 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.06 (1H, s), 6.82-6.92 (2H, m), 6.73 (1H, d, J=8.3 Hz), 5.98 (1H, d, J=7.5 Hz), 4.01 (3H, s), 3.68-3.81 (1H, m), 1.89-1.95 (3H, m), 1.07 (6H, d). 質譜 m/z 524.3 (M+H)⁺。

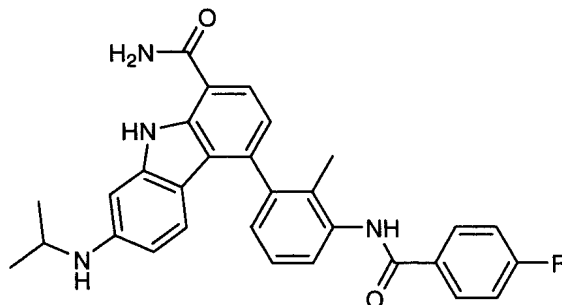
下列化合物亦使用實例 60-1 中所展現之程序，以實例 54-5 取代實例 54-15 作為起始物質，並使用適當異氰酸酯替代 2-異氰酸基丙烷而製成。

實例	化合物名稱	質譜
60-2	7-(3-(4-氯苯基)脲基)-4-(3-(4-氯基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	605.8 (M+H) ⁺
60-3	4-(3-(4-氯基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(3-苯脲基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	571.9 (M+H) ⁺
60-4	7-(3-乙基脲基)-4-(3-(4-氯基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	523.9 (M+H) ⁺
60-5	7-(3-第三-丁基脲基)-4-(3-(4-氯基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	551.9 (M+H) ⁺
60-6	4-(3-(4-氯基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(3-異丙基脲基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	537.9 (M+H) ⁺

實例 61-1

4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(異丙基胺基)-9H-吡啶

-1-羧醯胺之製備



將 7-胺基-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 54-5, 1 克, 2.210 毫莫耳)、丙酮 (3.4 毫升, 20 當量) 及醋酸 (0.443 毫升, 7.74 毫莫耳) 在 1,2-二氯乙烷 (220 毫升) 中之懸浮液, 以三乙醯氧基硼氫化鈉 (1.639 克, 7.74 毫莫耳) 處理, 並於 40°C 下攪拌 4 小時。添加另外之三乙醯氧基硼氫化鈉 (520 毫克, 1.1 當量) 與醋酸 (0.19 毫升, 1.5 當量), 且將混合物攪拌過夜。將混合物以 NaHCO₃ (水溶液) 處理, 並分離有機相, 以鹽水洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮。使殘留物藉製備型 HPLC 純化。以 NaHCO₃ (水溶液) 使適當流出之溶離份呈鹼性, 且以 EtOAc 萃取。將有機相以鹽水洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮。將殘留物以甲醇研製, 以提供 4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(異丙基胺基)-9H-吡啶-1-羧醯胺, 為灰白色固體 (520 毫克, 48%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (1H, s), 10.09 (1H, s), 8.07 (3H, dd, J=8.8, 5.3 Hz), 7.77 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.27-7.51 (5H, m), 7.17 (1H, d, J=6.2 Hz), 6.73-6.88 (2H, m), 6.60 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.23 (1H, dd, J=8.8, 2.2 Hz), 5.49 (1H, d, J=7.9 Hz), 3.53 (1H, dd, J=13.8, 6.4 Hz), 1.90 (3H, s), 1.04-1.21 (6H, m). 質譜 m/z 495.1

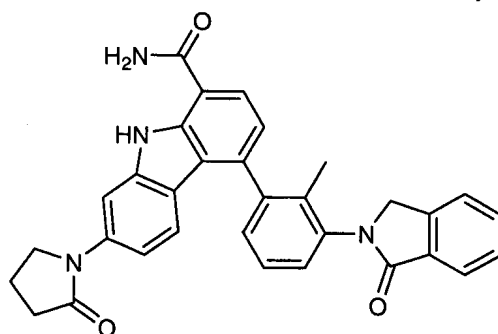
(M+H)⁺。

下列化合物亦使用實例 61-1 中所展現之程序，使用適當醛或酮替代丙酮而製成。

實例	起始物質	化合物名稱	質譜
61-2	實例 54-5	4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(1-甲基六氫吡啶-4-基胺基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	550.1 (M+H) ⁺
61-3	實例 54-14	7-(異丙基胺基)-4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	489.3 (M+H) ⁺
61-4	實例 54-15	7-(異丙基胺基)-4-(2-甲基-3-(1-甲基-1H-呿唑-2-羧醯胺基)苯基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	481.2 (M+H) ⁺
61-5	實例 54-2	4-溴基-7-(異丙基胺基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	346, 348 (M+H) ⁺
61-6	實例 54-2	(S)-4-溴基-7-((2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基甲基)胺基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	418, 420 (M+H) ⁺

實例 62-1

4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-7-(2-酮基四氫吡咯-1-基)-9H-呿唑-1-羧醯胺之製備



將 7-胺基-4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-呿唑-1-羧醯胺 (實例 54-14, 60 毫克, 0.134 毫莫耳) 在 THF (3 毫升) 中之溶液，以 TEA (0.019 毫升, 0.134 毫莫耳) 與氯化 4-溴基丁

鹽 (24.92 毫克, 0.134 毫莫耳) 在 DCM (1 毫升) 中之溶液處理。將混合物在室溫下攪拌 40 分鐘, 然後以 DCM 稀釋, 以水洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮。使殘留物溶於 THF (5 毫升) 中, 並添加至氫化鈉 (60% 油分散液, 40 毫克, 1.000 毫莫耳, 以己烷預洗滌) 在 THF (5 毫升) 中之懸浮液內。將混合物在室溫下攪拌過夜, 接著在 65°C 下加熱 30 分鐘。使混合物冷卻至室溫, 倒入水中, 且以 EtOAc 萃取。使有機相脫水乾燥, 及濃縮, 並將殘留物藉管柱層析純化 (以 99:0.9:0.1 至 90:9:1 DCM-甲醇-28% 氫氧化銨水溶液之梯度液溶離), 以提供 4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基) 苯基)-7-(2-酮基四氫吡咯-1-基)-9H-吡啶-1-羧酸鹽 (50 毫克, 66%), 為白色固體。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.67 (1H, s), 7.96 (1H, d, J=7.47 Hz), 7.91 (1H, s), 7.74 (1H, d, J=7.91 Hz), 7.62-7.67 (1H, m), 7.52-7.58 (2H, m), 7.45-7.48 (2H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J=8.79, 1.76 Hz), 7.11 (2H, d, J=7.91 Hz), 4.86 (2H, s), 3.90-4.02 (2H, m), 2.66 (2H, t, J=8.13 Hz), 2.16-2.25 (2H, m), 1.94 (3H, s). 質譜 m/z 515.3 (M+H)⁺。

下列化合物亦使用實例 62-1 中所展現之程序製成。

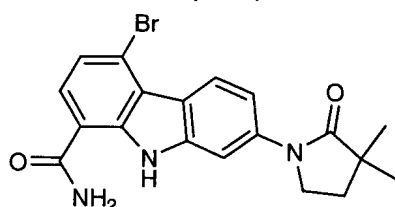
實例	起始物質	化合物名稱	質譜
62-2	實例 54-5	4-(3-(4-氟基苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-7-(2-酮基四氫吡咯-1-基)-9H-吡啶-1-羧酸鹽	521.1 (M+H) ⁺
62-3	實例 54-15	4-(2-甲基-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-羧酸鹽基) 苯基)-7-(2-酮基四氫吡咯-1-基)-9H-吡啶-1-羧酸鹽 (以 TFA 鹽製成)	507.1 (M+H) ⁺

62-4	實例 54-2	4-溴基-7-(2-酮基四氫吡咯-1-基)-9H- 呋唑-1-羧醯胺	372, 374(M+H) +
------	------------	---------------------------------------	-----------------------

實例 63-1

4-溴基-7-(3,3-二甲基-2-酮基四氫吡咯-1-基)-9H-呋唑-1-羧醯胺

之製備

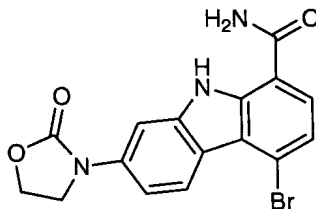


將 4-溴基-7-(4-羥基-2,2-二甲基丁醯胺基)-9H-呋唑-1-羧醯胺 (實例 58-1, 89 毫克, 0.213 毫莫耳)、偶氮二羧酸二乙酯 (0.051 毫升, 0.319 毫莫耳) 及三苯膦 (84 毫克, 0.319 毫莫耳) 在 THF (1 毫升) 中之溶液, 於室溫下攪拌 1 小時。添加更多偶氮二羧酸二乙酯 (0.051 毫升, 0.319 毫莫耳) 與三苯膦 (84 毫克, 0.319 毫莫耳), 且再 1 小時後, 再一次重複此等添加。將混合物以 DCM 稀釋, 以 NaHCO₃ (水溶液) 與水洗滌, 並脫水乾燥, 及濃縮。將殘留物藉管柱層析 (以 DCM 至 90:9:1 DCM-甲醇-28% 氫氧化銨水溶液之梯度液溶離), 接著藉製備型 HPLC 純化。以 1M 氫氧化鈉水溶液使適當流出之溶離份呈鹼性, 並以 DCM 萃取兩次。將合併之有機相以水洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮, 以提供 4-溴基-7-(3,3-二甲基-2-酮基四氫吡咯-1-基)-9H-呋唑-1-羧醯胺, 為黃色固體 (44 毫克, 52%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.66 (1H, d, J=8.58 Hz), 7.94 (1H, d, J=1.54 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.36 Hz), 7.55 (1H, dd, J=8.80, 1.98 Hz), 7.39 (1H, d, J=8.14 Hz), 3.97 (2H, t, J=6.93 Hz), 2.11 (2H, t, J=6.93 Hz), 1.28 (6H, s). 質譜 m/z

400, 402 (M+H)⁺。

實例 64-1

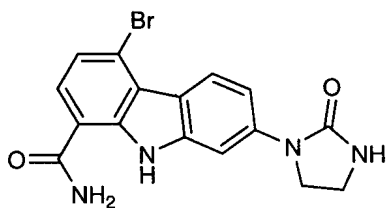
4-溴基-7-(2-酮基四氫呋唑-3-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備



使用實例 62-1 之程序，使 7-胺基-4-溴基-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 54-2，650 毫克，2.14 毫莫耳) 與 2-溴基氯甲酸乙酯 (534 毫克，2.56 毫莫耳) 轉化成 4-溴基-7-(2-酮基四氫呋唑-3-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，為淡黃色固體 (688 毫克，71%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.72 (1H, s), 8.55 (1H, d, J=8.88 Hz), 8.20 (1H, 寬廣 s.), 8.02 (1H, d, J=2.22 Hz), 7.82 (1H, d, J=8.32 Hz), 7.52-7.60 (2H, m), 7.42 (1H, d, J=8.05 Hz), 4.47-4.52 (2H, m), 4.14-4.20 (2H, m). 質譜 m/z 374, 376 (M+H)⁺。

實例 65-1

4-溴基-7-(2-酮基咪唑啉啉-1-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備

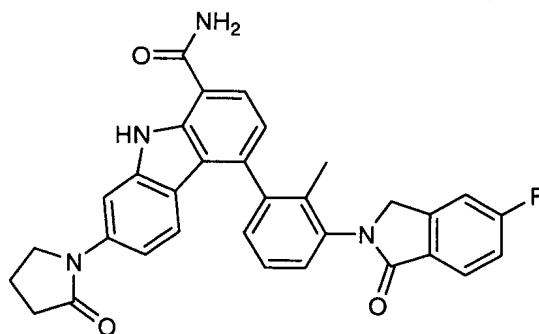


將 7-胺基-4-溴基-9H-吡啶-1-羧醯胺氫溴酸鹽 (實例 54-2，700 毫克，1.818 毫莫耳) 與 DIEA (0.381 毫升，2.182 毫莫耳) 在 DMF (5 毫升) 中之溶液，以 1-氯基-2-異氰酸基乙烷 (230 毫克，2.182 毫莫耳) 處理。2 小時後，將混合物以 NaH (60%，在礦油中，582 毫克，14.54 毫莫耳) 處理。10 分鐘後，將混合物以水稀

釋。藉過濾收集沉澱物，脫水乾燥，以甲醇研製，再一次藉過濾收集，及乾燥，以提供4-溴基-7-(2-酮基咪唑啉啉-1-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，為淡黃色固體(410毫克，60%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.55 (1H, s), 8.46 (1H, d, J=8.80 Hz), 8.16 (1H, 寬廣 s.), 7.92 (1H, s), 7.77 (1H, d, J=8.14 Hz), 7.63-7.68 (1H, m), 7.52 (1H, 寬廣 s.), 7.36-7.41 (1H, m), 6.99 (1H, s), 3.92-3.98 (2H, m), 3.43-3.50 (2H, m). 質譜 m/z 373, 375 (M+H)⁺。

實例 66-1

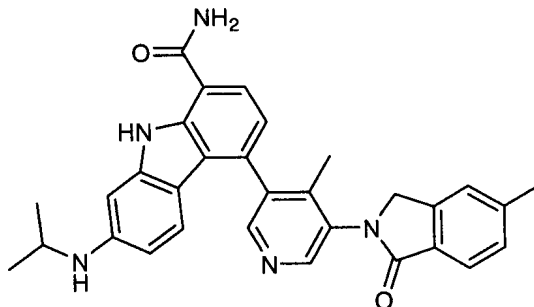
4-(3-(5-氟基-1-酮基異二氮吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-7-(2-酮基四氮吡咯-1-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備



使用實例 31-1 之程序，使4-溴基-7-(2-酮基四氮吡咯-1-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺(實例 62-4，40毫克，0.107毫莫耳)與5-氟基-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)異二氮吡啶-1-酮(中間物 50-19，51.3毫克，0.140毫莫耳)轉化成4-(3-(5-氟基-1-酮基異二氮吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-7-(2-酮基四氮吡咯-1-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺(30毫克，52%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.86-7.96 (3H, m), 7.46-7.53 (2H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.35 (1H, dd, J=8.03, 2.01 Hz), 7.25-7.32 (1H, m), 7.20 (1H, dd, J=8.53, 2.01 Hz), 7.07-7.13 (2H, m), 4.92 (2H, s), 3.97-4.06 (2H, m), 2.66 (2H, t, J=8.03 Hz), 2.18-2.29 (2H, m), 1.94 (3H, s). 質譜 m/z 533.1 (M+H)⁺。

實例 66-2

7-(異丙基胺基)-4-(4-甲基-5-(5-甲基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)吡啶-3-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備



使用實例 3-2 之程序，使 4-溴基-7-(異丙基胺基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 61-5，19.01 毫克，0.055 毫莫耳) 與 5-甲基-2-(4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)吡啶-3-基)異二氫吡啶-1-酮 (中間物 50-20，20 毫克，0.055 毫莫耳) 轉化成 7-(異丙基胺基)-4-(4-甲基-5-(5-甲基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)吡啶-3-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (18 毫克，65%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.65 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.79 (1H, d, J=7.92 Hz), 7.73 (1H, d, J=7.70 Hz), 7.40 (1H, s), 7.36 (1H, d, J=7.70 Hz), 6.96 (1H, d, J=7.92 Hz), 6.80 (1H, d, J=8.58 Hz), 6.74 (1H, d, J=1.98 Hz), 6.35-6.54 (1H, m), 4.81-4.97 (2H, m), 3.53-3.82 (1H, m), 2.45 (3H, s), 1.97 (3H, s), 1.06-1.24 (6H, m). 質譜 m/z 504.3 (M+H)⁺。

下列化合物係使用實例 66-1 與 66-2 中所展現之程序及密切相關之程序，並使用所示之實例與中間物作為起始物質而製成。

實例	起始物質	化合物名稱	質譜
66-3	實例 55-3, 中間物 50-1	4-(3-胺基-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-9H-呿啞-1-羧醯胺(以TFA鹽製成)	414.2 (M+H) ⁺
66-4	實例 61-5, 中間物 50-1	4-(3-胺基-2-甲基苯基)-7-(異丙基胺基)-9H-呿啞-1-羧醯胺	373.3 (M+H) ⁺
66-5	實例 62-4, 中間物 50-18	4-(2-甲基-3-(5-甲基-1-酮基異二氫吲哚-2-基)苯基)-7-(2-酮基四氫吡咯-1-基)-9H-呿啞-1-羧醯胺	529.3 (M+H) ⁺
66-6	實例 62-4, 中間物 51-2	4-(3-(5-氯基-1-酮基異二氫吲哚-2-基)-2-甲基苯基)-7-(2-酮基四氫吡咯-1-基)-9H-呿啞-1-羧醯胺	549.2 (M+H) ⁺
66-7	實例 62-4, 中間物 50-1	4-(3-胺基-2-甲基苯基)-7-(2-酮基四氫吡咯-1-基)-9H-呿啞-1-羧醯胺	399.1 (M+H) ⁺
66-8	實例 64-1, 中間物 50-18	4-(2-甲基-3-(5-甲基-1-酮基異二氫吲哚-2-基)苯基)-7-(2-酮基四氫呯啞-3-基)-9H-呿啞-1-羧醯胺	531.3 (M+H) ⁺
66-9	實例 64-1, 中間物 51-2	4-(3-(5-氯基-1-酮基異二氫吲哚-2-基)-2-甲基苯基)-7-(2-酮基四氫呯啞-3-基)-9H-呿啞-1-羧醯胺	551.2 (M+H) ⁺
66-10	實例 64-1, 中間物 50-4	4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吲哚-2-基)苯基)-7-(2-酮基四氫呯啞-3-基)-9H-呿啞-1-羧醯胺	517.3 (M+H) ⁺

66-11	實例 65-1, 中間物 50-4	4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-7-(2-酮基咪唑啉啉啉-1-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	516.3 (M+H) ⁺
66-12	實例 65-1, 中間物 50-18	4-(2-甲基-3-(5-甲基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-7-(2-酮基咪唑啉啉啉-1-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	530.3 (M+H) ⁺
66-13	實例 65-1, 中間物 51-2	4-(3-(5-氯基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-7-(2-酮基咪唑啉啉啉-1-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	550.3 (M+H) ⁺
66-14	實例 65-1, 中間物 50-19	4-(3-(5-氟基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-7-(2-酮基咪唑啉啉啉-1-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	534.3 (M+H) ⁺
66-15	實例 61-6, 中間物 50-4	7-(((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲胺基)-4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	561.3 (M+H) ⁺
66-16	實例 62-4, 中間物 50-8	4-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-7-(2-酮基四氫吡咯-1-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	529.3 (M+H) ⁺
66-17	實例 62-4, 中間物 50-44	4-(3-(環丙烷羧醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(2-酮基四氫吡咯-1-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	467.2 (M+H) ⁺
66-18	實例 62-4, 中間物 50-43	4-(2-甲基-3-(2-酮基六氫吡啶-1-基)苯基)-7-(2-酮基四氫吡咯-1-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	481.3 (M+H) ⁺
66-19	實例 62-4, 中間物 50-29	4-(2-甲基-3-(1-酮基異喹啉-2(1H)-基)苯基)-7-(2-酮基四氫吡咯-1-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	527.4 (M+H) ⁺

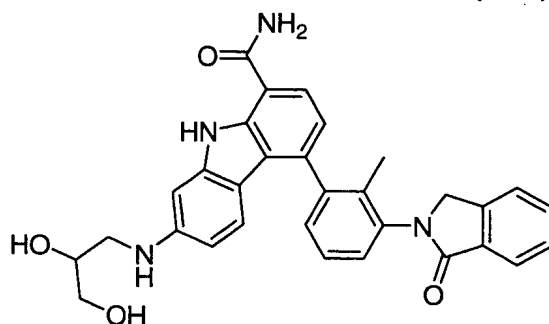
66-20	實例 62-4, 中間物 50-9	4-(3-(6-氟基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-7-(2-酮基四氫吡咯-1-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	540.4 (M+H) ⁺
66-21	實例 64-1, 中間物 50-44	4-(3-(環丙烷羧醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(2-酮基四氫吡啶-3-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	469.2 (M+H) ⁺
66-22	實例 64-1, 中間物 50-19	4-(3-(5-氟基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-7-(2-酮基四氫吡啶-3-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	535.1 (M+H) ⁺
66-23	實例 64-1, 中間物 50-29	4-(2-甲基-3-(1-酮基異喹啉-2(1H)-基)苯基)-7-(2-酮基四氫吡啶-3-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	529.3 (M+H) ⁺
66-24	實例 65-1, 中間物 50-29	4-(2-甲基-3-(1-酮基異喹啉-2(1H)-基)苯基)-7-(2-酮基咪唑啉啶-1-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	528.3 (M+H) ⁺
66-25	實例 64-1, 中間物 51-1	4-(3-(6-氟基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-7-(2-酮基四氫吡啶-3-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	551.1 (M+H) ⁺
66-26	實例 64-1, 中間物 50-8	4-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-7-(2-酮基四氫吡啶-3-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	531.2 (M+H) ⁺
66-27	實例 65-1, 中間物 50-8	4-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-7-(2-酮基咪唑啉啶-1-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	530.1 (M+H) ⁺
66-28	實例 65-1, 中間物 51-1	4-(3-(6-氟基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-7-(2-酮基咪唑啉啶-1-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	550.1 (M+H) ⁺

66-29	實例 65-1, 中間物 50-5	4-(3-(6-氟基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-7-(2-酮基咪唑啉啉-1-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	534.2 (M+H) ⁺
66-30	實例 57-51, 中間物 50-8	4-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-7-三甲基乙醯胺基-9H-吡啶-1-羧醯胺	545.2 (M+H) ⁺
66-31	實例 57-51, 中間物 50-5	4-(3-(6-氟基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-7-三甲基乙醯胺基-9H-吡啶-1-羧醯胺	549.2 (M+H) ⁺
66-32	實例 57-51, 中間物 50-18	4-(2-甲基-3-(5-甲基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-7-三甲基乙醯胺基-9H-吡啶-1-羧醯胺	545.2 (M+H) ⁺
66-33	實例 57-51, 中間物 51-2	4-(3-(5-氟基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-7-三甲基乙醯胺基-9H-吡啶-1-羧醯胺	565.2 (M+H) ⁺
66-34	實例 57-51, 中間物 50-19	4-(3-(5-氟基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-7-三甲基乙醯胺基-9H-吡啶-1-羧醯胺	549.3 (M+H) ⁺
66-35	實例 58-1, 中間物 50-5	4-(3-(6-氟基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-7-(4-羥基-2,2-二甲基丁醯胺基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	579.4 (M+H) ⁺
66-36	實例 58-1, 中間物 50-8	7-(4-羥基-2,2-二甲基丁醯胺基)-4-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	575.2 (M+H) ⁺
66-37	實例 63-1, 中間物 50-8	7-(3,3-二甲基-2-酮基四氫吡咯-1-基)-4-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	557.4 (M+H) ⁺

66-38	實例 63-1, 中間物 50-5	7-(3,3-二甲基-2-酮基四氫吡咯-1-基)- 4-(3-(6-氟基-1-酮基異二氫吡啶-2- 基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	561.4 (M+H) ⁺
66-39	實例 57-52, 中間物 50-4	7-(環丙烷羧醯胺基)-4-(2-甲基-3-(1-酮 基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1- 羧醯胺	515.1 (M+H) ⁺
66-40	實例 64-1, 中間物 50-20	4-(4-甲基-5-(5-甲基-1-酮基異二氫吡 啶-2-基)吡啶-3-基)-7-(2-酮基四氫 吡啶-3-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	532.2 (M+H) ⁺
66-41	實例 65-1, 中間物 50-20	4-(4-甲基-5-(5-甲基-1-酮基異二氫吡 啶-2-基)吡啶-3-基)-7-(2-酮基咪唑 啉-1-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	531.3 (M+H) ⁺

實例 67-1

7-(2,3-二羥基丙胺基)-4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯
基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備

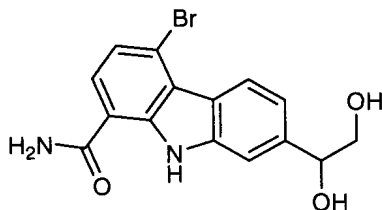


將 7-(((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)甲胺基)-4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 66-15, 50 毫克, 0.089 毫莫耳) 在 THF (1 毫升) 中之溶液, 以 2M 鹽酸 (4.46 毫升, 8.92 毫莫耳) 處理, 並將混合物在室溫下攪拌 1 小時。以 1M 氫氧化鈉水溶液使混合物呈鹼性, 且以 DCM 萃取兩次。使伴隨著若干不溶性沉澱物之已合併有機相脫水乾燥, 及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化 (以 DCM 至 90:9:1

DCM-甲醇-28% 氫氧化銨水溶液之梯度液溶離)，以提供 7-(2,3-二羥基丙胺基)-4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，為橘色固體(20 毫克，39%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.90 (1H, d, J=7.49 Hz), 7.79 (1H, d, J=7.77 Hz), 7.67-7.74 (2H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 7.49-7.55 (2H, m), 7.42 (1H, dd, J=6.94, 1.94 Hz), 6.99 (1H, d, J=7.77 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.32 Hz), 6.81 (1H, d, J=1.94 Hz), 6.45 (1H, dd, J=8.74, 1.80 Hz), 4.97 (2H, s), 3.88-3.93 (1H, m), 3.59-3.68 (2H, m), 3.36-3.39 (1H, m), 3.14-3.20 (1H, m), 1.95 (3H, s). 質譜 m/z 521.3 (M+H)⁺。

實例 68-1

4-溴基-7-((RS)-1,2-二羥基乙基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備



步驟 1 將第三-丁醇鉀(3.40 克，30.3 毫莫耳)在 THF (249 毫升)中之溶液，於 0°C 下，以溴化甲基三苯基磷(8.79 克，24.60 毫莫耳)處理，形成鮮明黃色懸浮液。1 小時後，添加 4-溴基-7-甲醯基-9H-吡啶-1-羧醯胺(根據實例 41-1 步驟 1 之程序製成，4 克，9.46 毫莫耳)，並使所形成之懸浮液溫熱至室溫，且攪拌 3 小時。添加水，並以 EtOAc 萃取混合物。將有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以 70:30 己烷-EtOAc 至 EtOAc 之梯度液溶離)。使粗製物質懸浮於甲醇中，且藉過濾收集沉澱物，及脫水乾燥。使濾液濃縮，以提供另外之固體，將其藉過濾收集，乾燥，

及與第一份收取產物合併，以提供4-溴基-7-乙烯基-9H-吡啶-1-羧醯胺，為淡褐色固體(1.66克，約90%純度，50%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.68 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.06-8.29 (1H, m), 7.79-7.88 (2H, m), 7.58 (1H, 寬廣 s.), 7.35-7.45 (2H, m), 6.78-6.98 (1H, m), 5.88 (1H, d, J=17.6 Hz), 5.32 (1H, d). 質譜 m/z 344, 346 (M+H)⁺。

步驟2 將4-溴基-7-乙烯基-9H-吡啶-1-羧醯胺(1.66克，4.74毫莫耳)與4-甲基嗎福啉N-氧化物(0.833克，7.11毫莫耳)在丙酮(172毫升)與水(17.2毫升)中之溶液，以第三-丁醇中之四氧化鐵2.5重量%(0.238毫升，0.019毫莫耳)處理。將混合物在室溫下攪拌過夜，然後以另外之4-甲基嗎福啉N-氧化物(0.8當量，0.42克)與四氧化鐵溶液(0.004當量，0.2毫升)處理。將混合物攪拌度過週末，接著以亞硫酸鈉(2.99克，23.70毫莫耳)處理，並攪拌30分鐘。使混合物經過矽藻土墊過濾，且將固體以丙酮與THF洗滌。使濾液濃縮，及藉管柱層析純化(以70:30 EtOAc-己烷至EtOAc，接著以95:5 EtOAc-甲醇之梯度液溶離)，而得4-溴基-7-((RS)-1,2-二羥基乙基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，為灰白色固體(1.47克，86%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.45 (1H, s), 8.33 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.00 (1H, 寬廣 s.), 7.58-7.68 (2H, m), 7.35 (1H, 寬廣 s.), 7.22 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.4 Hz), 5.14 (1H, d, J=4.0 Hz), 4.41-4.62 (2H, m), 3.32 (2H, t, J=5.7 Hz). 質譜 m/z 331, 333 (M+H-H₂O)⁺。

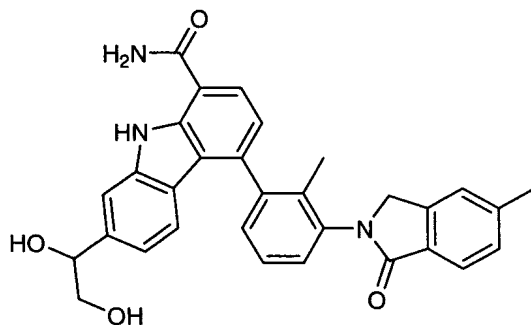
實例 69-1 與 69-2

4-溴基-7-(1,2-二羥基乙基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之經純化對掌異構物之製備

使 4-溴基-7-((RS)-1,2-二羥基乙基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 68-1, 453 毫克) 接受對掌性超臨界流體層析 (WhelkO-1 (R,R) 25 x 3 公分, 5 毫米管柱, 在 35°C 下, 以 75:25 二氧化碳-甲醇, 在 180 毫升/分鐘下溶離), 以提供較快速溶離之對掌異構物 (實例 69-1, 181 毫克) 與較緩慢溶離之對掌異構物 (實例 69-2)。對掌異構純度係藉由分析對掌性層析經測定為 >99.5%。並未測得絕對組態。

實例 70-1

7-((R,S)-1,2-二羥基乙基)-4-(2-甲基-3-(5-甲基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備



使用實例 3-2 之程序, 使 4-溴基-7-(1,2-二羥基乙基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 68-1, 40 毫克, 0.115 毫莫耳) 與 5-甲基-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)苯基)異二氫吡啶-1-酮 (中間物 50-18, 41.6 毫克, 0.115 毫莫耳) 轉化成 7-((RS)-1,2-二羥基乙基)-4-(2-甲基-3-(5-甲基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺, 為白色固體 (30 毫克, 49%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.96 (1H, d, J=7.70 Hz), 7.76 (1H, d, J=7.70 Hz), 7.66 (1H, d, J=4.18 Hz), 7.47-7.57 (3H, m), 7.38-7.44 (2H, m), 7.02-7.12 (3H, m), 4.81-4.85 (1H, m), 3.68-3.72 (2H, m), 2.52 (3H, s), 1.91 (3H, s). 質譜 m/z 488.3 (M+H)⁺。

下列化合物係使用實例 70-1 中所展現之程序及密切相關之程序，使用所示之中間物替代中間物 50-18 而製成。

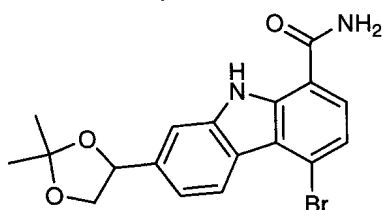
實例	起始物質	化合物名稱	質譜
70-2	中間物 53-1	7-((RS)-1,2-二羥基乙基)-4-(3-(4-氟基苯甲醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-呿啉-1-羧醯胺	520.3 (M+Na) ⁺
70-3	中間物 50-4	7-((RS)-1,2-二羥基乙基)-4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫呿啉-2-基)苯基)-9H-呿啉-1-羧醯胺	515.4 (M+Na) ⁺
70-4	中間物 50-1	4-(3-胺基-2-甲基苯基)-7-((RS)-1,2-二羥基乙基)-9H-呿啉-1-羧醯胺	376.3 (M+H) ⁺
70-5	中間物 50-8	7-((RS)-1,2-二羥基乙基)-4-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氫呿啉-2-基)苯基)-9H-呿啉-1-羧醯胺	529.2 (M+Na) ⁺
70-6	中間物 50-5	7-((RS)-1,2-二羥基乙基)-4-(3-(6-氟基-1-酮基異二氫呿啉-2-基)-2-甲基苯基)-9H-呿啉-1-羧醯胺	533.2 (M+Na) ⁺
70-7	中間物 50-19	7-((RS)-1,2-二羥基乙基)-4-(3-(5-氟基-1-酮基異二氫呿啉-2-基)-2-甲基苯基)-9H-呿啉-1-羧醯胺	492.3 (M+H-H ₂ O) ⁺
70-8	中間物 50-20	7-((RS)-1,2-二羥基乙基)-4-(4-甲基-5-(5-甲基-1-酮基異二氫呿啉-2-基)吡啶-3-基)-9H-呿啉-1-羧醯胺 (以 TFA 鹽製成)	507.2 (M+H) ⁺
70-9	中間物 50-5	7-(1,2-二羥基乙基)-4-(3-(6-氟基-1-酮基異二氫呿啉-2-基)-2-甲基苯基)-9H-呿啉-1-羧醯胺 [a]	532.2 (M+Na) ⁺
70-10	中間物 50-5	7-(1,2-二羥基乙基)-4-(3-(6-氟基-1-酮基異二氫呿啉-2-基)-2-甲基苯基)-9H-呿啉-1-羧醯胺 [b]	532.2 (M+Na) ⁺

70-11	中間物 50-8	7-(1,2-二羥基乙基)-4-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氮吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 ^[a]	529.2 (M+Na) ⁺
70-12	中間物 50-8	7-(1,2-二羥基乙基)-4-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氮吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 ^[b]	529.2 (M+Na) ⁺
70-13	中間物 50-27	7-(1,2-二羥基乙基)-4-(3-(6-氟基-4-酮基喹啉-3(4H)-基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	523.3 (M+H) ⁺
70-14	中間物 50-26	4-(3-(6-氟基-4-酮基喹啉-3(4H)-基)-2-甲基苯基)-7-(1,2-二羥基乙基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	539.0 (M+H) ⁺
70-15	中間物 50-13	7-(1,2-二羥基乙基)-4-(2-甲基-3-(1-酮基-4,5,6,7-四氫-1H-異吡啶-2(3H)-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	478.1 (M+H-H ₂ O) ⁺
70-16	中間物 50-6	7-(1,2-二羥基乙基)-4-(3-(5-甲氧基-1-酮基異二氮吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	504.1 (M+H-H ₂ O) ⁺

[a] 製自實例 69-1 [b] 製自實例 69-2

實例 71-1

4-溴基-7-(2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之 製備

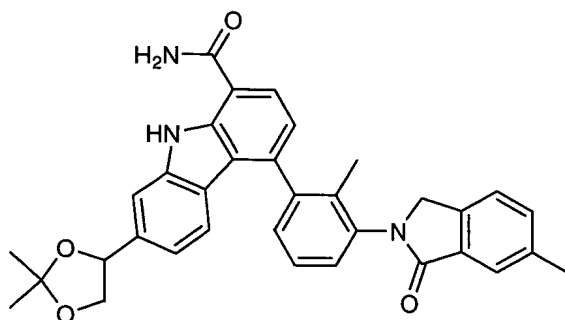


將 4-溴基-7-(1,2-二羥基乙基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 68-1, 50 毫克, 0.143 毫莫耳) 與對-甲苯磺酸單水合物 (8.2 毫克, 0.043 毫莫耳) 在 2,2-二甲氧基丙烷 (1.76 毫升, 14.32 毫莫耳) 中之混合物, 於室溫下攪拌。添加 DMF (0.5 毫升), 並將混合物攪拌過夜。以 EtOAc 稀釋混合物, 且以 NaHCO₃ (水溶液)

與鹽水洗滌，接著脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以 75:25 至 50:50 己烷-EtOAc 之梯度液溶離)，以提供 4-溴基-7-(2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，為淡黃色固體(40 毫克，75% 純度，54%)。質譜 m/z 389, 391 ($M+H$)⁺。

實例 72-1

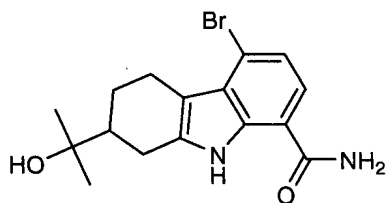
7-(2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基)-4-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備



使用實例 3-2 之程序，使 4-溴基-7-(2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺(實例 71-1，40 毫克，0.077 毫莫耳)與 6-甲基-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)異二氫吡啶-1-酮(中間物 50-8，30.8 毫克，0.085 毫莫耳)轉化成 7-(2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基)-4-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，為白色固體(23 毫克，88% 純度，43%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.60 (1H, s), 8.21 (1H, 寬廣 s.), 8.03 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.55-7.64 (3H, m), 7.44-7.55 (3H, m), 7.34 (1H, dd, $J=7.5, 1.1$ Hz), 6.98-7.07 (2H, m), 6.87-6.98 (1H, m), 5.11-5.20 (1H, m), 4.83-4.99 (2H, m), 4.32 (1H, ddd, $J=8.0, 6.3, 1.5$ Hz), 3.56-3.67 (1H, m), 2.44 (3H, s), 1.83 (3H, d, $J=2.9$ Hz), 1.51 (3H, d, $J=3.7$ Hz), 1.43 (3H, s). 質譜 m/z 568.2 ($M+Na$)⁺。

實例 73-1

5-溴基-2-(2-羥丙-2-基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺之製備



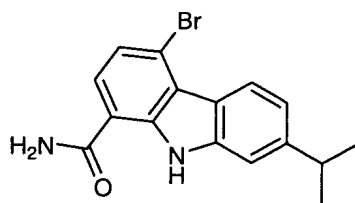
將 5-溴基-8-胺甲醯基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (中間物 46-1, 2 克, 5.48 毫莫耳) 在 THF (100 毫升) 中, 已於冰浴中冷卻之溶液, 以甲基鋰 (1.6M, 在乙醚中, 17.11 毫升, 27.4 毫莫耳) 處理。1 小時後, 將混合物慢慢地以 1M 鹽酸 (20 毫升) 與冰 (20 克) 之混合物處理。分離有機層, 並以 DCM 萃取水層兩次。將合併之有機相以水與鹽水洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮。將殘留物以 DCM 研製, 以提供 5-溴基-2-(2-羥丙-2-基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺, 為淡黃色固體 (1.72 克, 89%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.38 (1H, d, J=8.14 Hz), 7.16 (1H, d, J=8.14 Hz), 3.37-3.45 (1H, m), 2.90-2.97 (1H, m), 2.79-2.89 (1H, m), 2.54-2.64 (1H, m), 2.20-2.28 (1H, m), 1.80-1.90 (1H, m, J=11.94, 11.94, 4.95, 2.20 Hz), 1.41-1.53 (1H, m, J=12.43, 12.43, 12.32, 5.28 Hz), 1.30 (6H, s)。質譜 m/z 351, 353 (M+H)⁺。

下列化合物亦使用實例 73-1 中所展現之程序, 以中間物 48-1 取代中間物 46-1 作為起始物質而製成。

實例	化合物名稱	質譜
73-2	4-溴基-7-(2-羥丙-2-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	329, 331 (M+H-H ₂ O) ⁺

實例 74-1

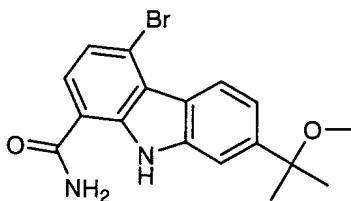
4-溴基-7-異丙基-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備



將 4-溴基-7-(2-羥丙-2-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 73-2, 300 毫克, 0.864 毫莫耳) 在 DCM (2 毫升) 中之懸浮液, 以三乙基矽烷 (1.380 毫升, 8.64 毫莫耳), 接著慢慢地以 TFA (0.666 毫升, 8.64 毫莫耳) 處理, 並將混合物在室溫下攪拌 40 分鐘。以 DCM 稀釋所形成之懸浮液, 且將所形成之溶液以 NaHCO_3 (水溶液) 洗滌。將有機相以水與鹽水洗滌, 並脫水乾燥, 及濃縮, 而得 4-溴基-7-異丙基-9H-吡啶-1-羧醯胺, 為白色固體 (280 毫克, 98%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 10.50 (1H, 寬廣 s.), 8.63 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.32-7.40 (3H, m), 7.22 (1H, dd, $J=8.4, 1.3$ Hz), 5.97 (2H, 寬廣 s.), 3.02-3.18 (1H, m), 1.35 (6H, d, $J=6.8$ Hz). 質譜 m/z 331, 333 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 75-1

4-溴基-7-(2-甲氧基丙-2-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備

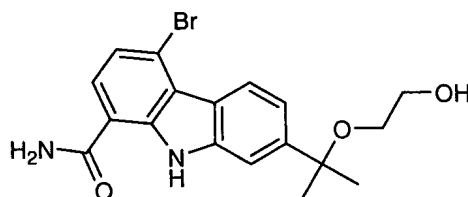


將 4-溴基-7-(2-羥丙-2-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 73-2, 120 毫克, 0.346 毫莫耳) 與 TFA (0.013 毫升, 0.173 毫莫耳) 在甲醇 (2 毫升) 中之溶液, 於室溫下攪拌度過週末。以 DCM 稀釋混合物, 以 1M 氫氧化鈉水溶液與水洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮。將殘留物與以 20 毫克實例 73-2 進行之另外反應之殘留物合併, 並藉管柱層析純化 (以己烷-EtOAc 溶離), 以提供 4-溴基

-7-(2-甲氧基丙-2-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，為白色固體(112毫克，77%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 10.53 (1H, 寬廣 s.), 8.68 (1H, d, $J=8.36$ Hz), 7.59 (1H, d, $J=1.10$ Hz), 7.36-7.44 (3H, m), 3.13 (3H, s), 1.64 (6H, s). 質譜 m/z 361, 363 ($M+H$) $^+$ 。

實例 75-2

4-溴基-7-(2-(2-羥乙氧基)丙-2-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備



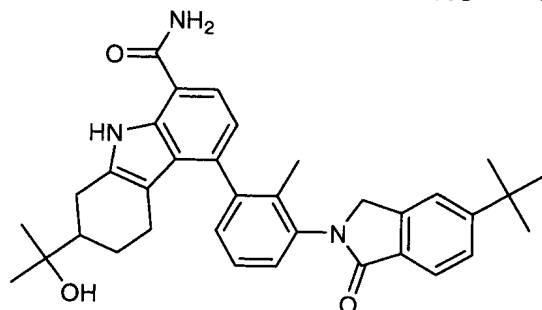
將 4-溴基-7-(2-羥丙-2-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺(實例 73-2，300 毫克，0.864 毫莫耳)、對-甲苯磺酸單水合物(8.2 毫克，0.043 毫莫耳)及乙二醇(1.45 毫升)之混合物在室溫下攪拌過夜。將所形成之懸浮液以 NaHCO_3 (水溶液)處理，並以水稀釋。藉過濾收集沉澱物，以水洗滌，及乾燥，以提供 4-溴基-7-(2-(2-羥乙氧基)丙-2-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，為白色固體(324 毫克，96%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.65 (1H, d, $J=8.58$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=1.10$ Hz), 7.75 (1H, d, $J=8.14$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J=8.36, 1.54$ Hz), 7.40 (1H, d), 3.69 (2H, t, $J=5.17$ Hz), 3.32-3.34 (2H, m), 1.68 (6H, s). 質譜 m/z 413, 415 ($M+Na$) $^+$ 。

下列化合物亦使用實例 75-1 與 75-2 中所展現之程序，使用實例 70-11 替代中間物 46-1 作為起始物質而製成。

實例	化合物名稱	質譜
75-3	(RS)-7-(2-羥基-1-甲氧基乙基)-4-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氫吲哚-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	543.1 ($M+Na$) $^+$

實例 76-1

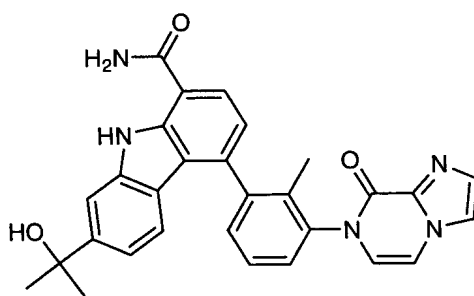
5-(3-(5-第三-丁基-1-酮基異二氫吲哚-2-基)-2-甲基苯基)-2-(2-羥丙-2-基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-8-羧醯胺之製備



使用實例 31-1 之程序，使 5-溴基-2-(2-羥丙-2-基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-8-羧醯胺 (實例 73-1，30 毫克，0.085 毫莫耳) 與 5-第三-丁基-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)異二氫吲哚-1-酮 (中間物 50-15，51.9 毫克，0.128 毫莫耳) 轉化成 5-(3-(5-第三-丁基-1-酮基異二氫吲哚-2-基)-2-甲基苯基)-2-(2-羥丙-2-基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-8-羧醯胺 (25 毫克，51%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.05 (1H, s), 7.88 (1H, dd, $J=8.35, 2.20$ Hz), 7.53-7.59 (2H, m), 7.36 (1H, dd, $J=7.47, 3.95$ Hz), 7.28-7.33 (2H, m), 7.26-7.28 (1H, m), 6.90 (1H, t, $J=7.91$ Hz), 4.69-4.83 (2H, m), 2.90 (1H, dd, $J=16.04, 5.05$ Hz), 2.54-2.67 (1H, m), 1.96-2.23 (3H, m), 1.93 (3H, d, $J=17.14$ Hz), 1.74-1.89 (1H, m), 1.58-1.68 (1H, m), 1.39 (9H, s), 1.31-1.37 (1H, m), 1.23-1.26 (6H, m). 質譜 m/z 550.3 (M+H)⁺。

實例 76-2

7-(2-羥丙-2-基)-4-(2-甲基-3-(8-酮基咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-基)苯基)-9H-呿唑-1-羧醯胺之製備



使用實例 3-2 之程序，使 4-溴基-7-(2-羥丙-2-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺(實例 73-2，30 毫克，0.086 毫莫耳)與 7-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8(7H)-酮(中間物 50-30，48.6 毫克，0.104 毫莫耳)轉化成 7-(2-羥丙-2-基)-4-(2-甲基-3-(8-酮基咪唑并[1,2-a]吡啶-7(8H)-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺(4.3 毫克，8.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.20 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.94 (1H, 寬廣 s.), 7.77 (1H, dd, J=9.7, 7.9 Hz), 7.66-7.70 (1H, m), 7.61-7.66 (1H, m), 7.49 (1H, dd, J=14.2, 5.8 Hz), 7.28-7.36 (3H, m), 7.15-7.29 (2H, m), 6.93-7.00 (1H, m), 6.85-6.90 (1H, m), 6.79 (1H, dd, J=15.4, 7.7 Hz), 6.57 (1H, d, J=8.4 Hz), 4.76 (1H, d, J=12.5 Hz), 1.52-1.60 (3H, m), 1.21-1.30 (6H, m). 質譜 m/z 514.2 (M+Na)⁺。

下列化合物係使用實例 76-1 與 76-2 中所展現之程序及密切相關之程序，並使用所示之實例與中間物作為起始物質而製成。

實例	起始物質	化合物名稱	質譜
76-3	實例 73-1, 中間物 50-14	5-(3-(6-第三-丁基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-2-(2-羥丙-2-基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺	550.3 (M+H) ⁺

76-4	實例 73-1, 中間物 50-5	5-(3-(6-氟基-1-酮基異二氫吲哚-2-基)-2-甲基苯基)-2-(2-羥丙-2-基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-8-羧醯胺	512.4 (M+H) ⁺
76-5	實例 73-1, 中間物 50-8	2-(2-羥丙-2-基)-5-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氫吲哚-2-基)苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-8-羧醯胺	508.4 (M+H) ⁺
76-6	實例 73-1, 中間物 50-49	2-(2-羥丙-2-基)-5-(2-甲基-3-(3-酮基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2(3H)-基)苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-8-羧醯胺	495.4 (M+H) ⁺
76-7	實例 73-1, 中間物 50-50	(Z)-5-(3-(呋喃并[3,4-c]亞吡啶-3(1H)-基胺基)-2-甲基苯基)-2-(2-羥丙-2-基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-8-羧醯胺	495.4 (M+H) ⁺
76-8	實例 74-1, 中間物 50-49	7-異丙基-4-(2-甲基-3-(3-酮基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2(3H)基)苯基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	475.4 (M+H) ⁺
76-9	實例 74-1, 中間物 50-50	(Z)-4-(3-(呋喃并[3,4-c]亞吡啶-3(1H)-基胺基)-2-甲基苯基)-7-異丙基-9H-呿唑-1-羧醯胺	475.4 (M+H) ⁺
76-10	實例 73-1, 中間物 50-23	2-(2-羥丙-2-基)-5-(2-甲基-3-(2-甲基-4-酮基喹啉-3(4H)-基)苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-8-羧醯胺	421.4 (M+H) ⁺
76-11	實例 73-2, 中間物 50-19	4-(3-(5-氟基-1-酮基異二氫吲哚-2-基)-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2-基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	490.3 (M+H-H ₂ O) ⁺
76-12	實例 73-2, 中間物 50-4	7-(2-羥丙-2-基)-4-(2-甲基-3-(1-酮基異二氫吲哚-2-基)苯基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	472.3 (M+H-H ₂ O) ⁺

76-13	實例 73-2, 中間物 51-2	4-(3-(5-氯基-1-酮基異二氫吲哚-2-基)-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	506.2 (M+H-H ₂ O) ⁺
76-14	實例 73-2, 中間物 50-8	7-(2-羥丙-2-基)-4-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氫吲哚-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	486.3 (M+H-H ₂ O) ⁺
76-15	實例 73-2, 中間物 50-5	4-(3-(6-氯基-1-酮基異二氫吲哚-2-基)-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	530.4 (M+Na) ⁺
76-16	實例 73-2, 中間物 50-18	7-(2-羥丙-2-基)-4-(2-甲基-3-(5-甲基-1-酮基異二氫吲哚-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	486.3 (M+H-H ₂ O) ⁺
76-17	實例 73-2, 中間物 50-29	7-(2-羥丙-2-基)-4-(2-甲基-3-(1-酮基異喹啉-2(1H)-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	502.4 (M+H) ⁺
76-18	實例 73-2, 中間物 50-49	7-(2-羥丙-2-基)-4-(2-甲基-3-(3-酮基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2(3H)-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	491.4 (M+H) ⁺
76-19	實例 73-2, 中間物 50-50	(Z)-4-(3-(呋喃并[3,4-c]亞吡啶-3(1H)-基胺基)-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	491.4 (M+H) ⁺
76-20	實例 73-2, 中間物 50-7	7-(2-羥丙-2-基)-4-(2-甲基-3-(1-酮基-6-(三氟甲基)異二氫吲哚-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	540.1 (M+H-H ₂ O) ⁺
76-21	實例 75-1, 中間物 50-7	7-(2-甲氧基丙-2-基)-4-(2-甲基-3-(1-酮基-6-(三氟甲基)異二氫吲哚-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	594.2 (M+Na) ⁺

76-22	實例 73-2, 中間物 50-23	7-(2-羥丙-2-基)-4-(2-甲基-3-(2-甲基-4-酮基喹啉-3(4H)-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	517.4 (M+H) ⁺
76-23	實例 73-2, 中間物 50-17	4-(3-(4-氟基-1-酮基異二氫吲哚-2-基)-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	490.3 (M+H-H ₂ O) ⁺
76-24	實例 73-2, 中間物 50-16	4-(3-(7-氟基-1-酮基異二氫吲哚-2-基)-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	490.4 (M+H-H ₂ O) ⁺
76-25	實例 73-2, 中間物 50-24	7-(2-羥丙-2-基)-4-(2-甲基-3-(4-酮基喹啉-3(4H)-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	503.4 (M+H) ⁺
76-26	實例 73-2, 中間物 50-25	4-(3-(5-氟基-4-酮基喹啉-3(4H)-基)-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	521.3 (M+H) ⁺
76-27	實例 73-2, 中間物 50-26	4-(3-(6-氟基-4-酮基喹啉-3(4H)-基)-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	537.4 (M+H) ⁺
76-28	實例 73-2, 中間物 50-28	7-(2-羥丙-2-基)-4-(2-甲基-3-(6-甲基-4-酮基喹啉-3(4H)-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	517.4 (M+H) ⁺
76-29	實例 74-1, 中間物 50-16	4-(3-(7-氟基-1-酮基異二氫吲哚-2-基)-2-甲基苯基)-7-異丙基-9H-吡啶-1-羧醯胺	492.4 (M+H) ⁺
76-30	實例 74-1, 中間物 50-5	4-(3-(6-氟基-1-酮基異二氫吲哚-2-基)-2-甲基苯基)-7-異丙基-9H-吡啶-1-羧醯胺	492.4 (M+H) ⁺

76-31	實例 74-1, 中間物 50-7	7-異丙基-4-(2-甲基-3-(1-酮基-6-(三 氟甲基)異二氮吡啶-2-基)苯基)- 9H-吡啶-1-羧醯胺	542.4 (M+H) ⁺
76-32	實例 73-2, 中間物 50-6	7-(2-羥丙-2-基)-4-(3-(5-甲氧基-1-酮 基異二氮吡啶-2-基)-2-甲基苯基)- 9H-吡啶-1-羧醯胺	502.1 (M+H- H ₂ O) ⁺
76-33	實例 73-2, 中間物 50-27	4-(3-(6-氟基-4-酮基喹啉-3(4H)- 基)-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2-基)-9H- 吡啶-1-羧醯胺	521.4 (M+H) ⁺
76-34	實例 74-1, 中間物 50-27	4-(3-(6-氟基-4-酮基喹啉-3(4H)- 基)-2-甲基苯基)-7-異丙基-9H-吡啶 -1-羧醯胺	505.4 (M+H) ⁺
76-35	實例 73-1, 中間物 50-27	5-(3-(6-氟基-4-酮基喹啉-3(4H)- 基)-2-甲基苯基)-2-(2-羥丙-2-基)- 2,3,4,9-四氫-1H-吡啶-8-羧醯胺	525.4 (M+H) ⁺
76-36	實例 73-2, 中間物 50-1	4-(3-胺基-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2- 基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	374.1 (M+H) ⁺
76-37	實例 75-1, 中間物 50-1	4-(3-胺基-2-甲基苯基)-7-(2-甲氧基 丙-2-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	356.1 (M+H- CH ₃ OH) ⁺
76-38	實例 73-2, 中間物 50-12	7-(2-羥丙-2-基)-4-(2-甲基-3-(1-酮基 -1H-異吡啶-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H, 7aH)-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	478.1 (M+H- H ₂ O) ⁺
76-39	實例 73-2, 中間物 50-13	7-(2-羥丙-2-基)-4-(2-甲基-3-(1-酮基 -4,5,6,7-四氫-1H-異吡啶-2(3H)-基)苯 基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	476.2 (M+H- H ₂ O) ⁺

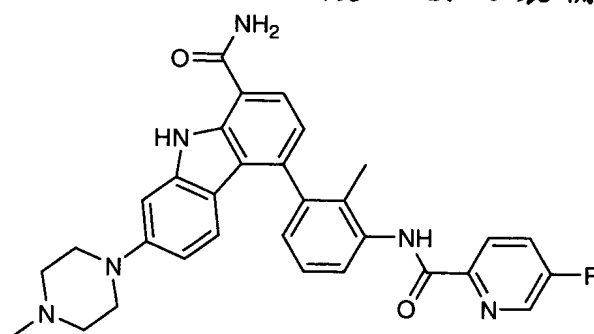
76-40	實例 73-1, 中間物 50-24	2-(2-羥丙-2-基)-5-(2-甲基-3-(4-酮基 喹唑啉-3(4H)-基)苯基)-2,3,4,9-四氫 -1H-呿唑-8-羧醯胺	507.4 (M+H) ⁺
76-41	實例 73-1, 中間物 50-25	5-(3-(5-氟基-4-酮基喹唑啉-3(4H)- 基)-2-甲基苯基)-2-(2-羥丙-2-基)- 2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-8-羧醯胺	525.4 (M+H) ⁺
76-42	實例 73-1, 中間物 50-26	5-(3-(6-氟基-4-酮基喹唑啉-3(4H)- 基)-2-甲基苯基)-2-(2-羥丙-2-基)- 2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-8-羧醯胺	541.4 (M+H) ⁺
76-43	實例 73-1, 中間物 50-28	2-(2-羥丙-2-基)-5-(2-甲基-3-(6-甲基 -4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基)- 2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-8-羧醯胺	521.4 (M+H) ⁺
76-44	實例 73-1, 中間物 50-7	2-(2-羥丙-2-基)-5-(2-甲基-3-(1-酮基 -6-(三氟甲基)異二氫吲哚-2-基)苯 基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-8-羧醯胺	562.4 (M+H) ⁺
76-45	實例 73-1, 中間物 50-12	2-(2-羥丙-2-基)-5-(2-甲基-3-(1-酮基 -1H-異吲哚-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H, 7aH)-基)苯基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑 -8-羧醯胺	500.2 (M+H) ⁺
76-46	實例 73-1, 中間物 50-13	2-(2-羥丙-2-基)-5-(2-甲基-3-(1-酮基 -4,5,6,7-四氫-1H-異吲哚-2(3H)-基)苯 基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-8-羧醯胺	498.2 (M+H) ⁺
76-47	實例 73-1, 中間物 50-1	5-(3-胺基-2-甲基苯基)-2-(2-羥丙-2- 基)-2,3,4,9-四氫-1H-呿唑-8-羧醯胺	378.2 (M+H) ⁺
76-48	實例 75-2, 中間物 50-7	7-(2-(2-羥乙氧基)丙-2-基)-4-(2-甲基 -3-(1-酮基-6-(三氟甲基)異二氫吲 哚-2-基)苯基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	624.2 (M+Na) ⁺

76-49	實例 75-2, 中間物 50-50	(Z)-4-(3-(呋喃并[3,4-c]亞吡啶-3(1H)- 基氨基)-2-甲基苯基)-7-(2-(2-羥乙 氧基)丙-2-基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	535.2 (M+H) ⁺
76-50	實例 75-1, 中間物 50-49	7-(2-甲氧基丙-2-基)-4-(2-甲基-3-(3- 酮基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2(3H)- 基)苯基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	473.1 (M+H- CH ₃ OH) ⁺
76-51	實例 73-2, 中間物 50-48	4-(3-(8-氟基-4-酮基喹啉-3(4H)- 基)-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2-基)-9H- 呋唑-1-羧醯胺	521.3 (M+H) ⁺
76-52	實例 75-2, 中間物 50-24	7-(2-(2-羥乙氧基)丙-2-基)-4-(2-甲基 -3-(4-酮基喹啉-3(4H)-基)苯基)- 9H-呋唑-1-羧醯胺	569.1 (M+Na) ⁺
76-53	實例 75-1, 中間物 50-27	4-(3-(6-氟基-4-酮基喹啉-3(4H)- 基)-2-甲基苯基)-7-(2-甲氧基丙-2- 基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	557.1 (M+Na) ⁺
76-54	實例 75-2, 中間物 50-27	4-(3-(6-氟基-4-酮基喹啉-3(4H)- 基)-2-甲基苯基)-7-(2-(2-羥乙氧基) 丙-2-基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	587.1 (M+Na) ⁺
76-55	實例 75-1, 中間物 50-24	7-(2-甲氧基丙-2-基)-4-(2-甲基-3-(4- 酮基喹啉-3(4H)-基)苯基)-9H-呋 唑-1-羧醯胺	517.1 (M+H) ⁺
76-56	實例 75-1, 中間物 50-5	4-(3-(6-氟基-1-酮基異二氫吲哚-2- 基)-2-甲基苯基)-7-(2-甲氧基丙-2- 基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	490.0 (M+H- CH ₃ OH) ⁺
76-57	實例 73-1, 中間物 50-51	7-(2-羥丙-2-基)-4-(3-(8-甲氧基-4-酮 基喹啉-3(4H)-基)-2-甲基苯基)- 9H-呋唑-1-羧醯胺	533.2 (M+H) ⁺

76-58	實例 73-1, 中間物 50-52	7-(2-羥丙-2-基)-4-(3-(5-甲氧基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基苯基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	533.2 (M+H) ⁺
76-59	實例 73-1, 中間物 50-53	7-(2-羥丙-2-基)-4-(3-(7-甲氧基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基苯基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	533.2 (M+H) ⁺
76-60	實例 73-1, 中間物 50-38	7-(2-羥丙-2-基)-4-(2-甲基-3-(4-酮基-6-(三氟甲氧基)喹唑啉-3(4H)-基)苯基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	587.1 (M+H) ⁺
76-61	實例 73-1, 中間物 50-43	7-(2-羥丙-2-基)-4-(2-甲基-3-(2-酮基六氫吡啶-1-基)苯基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	456.2 (M+H) ⁺

實例 77-1

4-(3-(5-氟基甲基吡啶醯胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-9H-呿唑-1-羧醯胺之製備

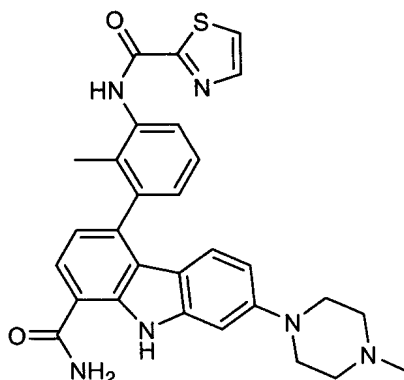


將 4-(3-胺基-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-9H-呿唑-1-羧醯胺, TFA 鹽 (實例 66-3, 40 毫克, 0.076 毫莫耳)、5-氟基吡啶羧酸 (16.1 毫克, 0.114 毫莫耳)、HOAT (15.5 毫克, 0.114 毫莫耳) 及 EDC (29.1 毫克, 0.152 毫莫耳) 在乙腈 (4 毫升) 中之混合物, 以 DIEA (0.265 毫升, 1.516 毫莫耳) 處理。將所形成之溶液在室溫下攪拌 4 小時, 然後濃縮, 並藉製備型 HPLC

純化，以提供 4-(3-(5-氟基甲基吡啶鹽胺基)-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-9H-呿啉-1-羧鹽胺，TFA 鹽，為淡褐色固體 (20 毫克，37%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.47 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 8.21 (1H, dd, $J=8.8, 4.5$ Hz), 7.85-7.91 (1H, m), 7.78 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.72 (1H, td, $J=8.6, 2.9$ Hz), 7.33 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.09-7.16 (1H, m), 7.07 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.91 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.81 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.59 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 3.71-3.84 (2H, m), 3.44-3.55 (2H, m), 3.10-3.19 (2H, m), 2.91-3.04 (2H, m), 2.87 (3H, s), 1.93 (3H, s). 質譜 m/z 537.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 77-2

N-(3-(1-胺甲鹽基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-9H-呿啉-4-基)-2-甲基苯基)噻啉-2-羧鹽胺之製備



將 4-(3-胺基-2-甲基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-9H-呿啉-1-羧鹽胺，TFA 鹽 (實例 66-3，30 毫克，0.047 毫莫耳) 與 TEA (0.026 毫升，0.187 毫莫耳) 在 DCM-THF (2:1，3 毫升) 中之溶液，以噻啉-2-氯化碳鹽，鹽酸鹽 (8.3 毫克，0.056 毫莫耳) 處理，並於室溫下攪拌 1.5 小時。使混合物濃縮，且藉製備型 HPLC 純化，以提供 N-(3-(1-胺甲鹽基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-9H-呿啉-4-基)-2-甲基苯基)噻啉-2-羧鹽胺，TFA 鹽，為白色固體 (19 毫克，56%)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ 11.24 (1H, s), 10.38 (1H, s),

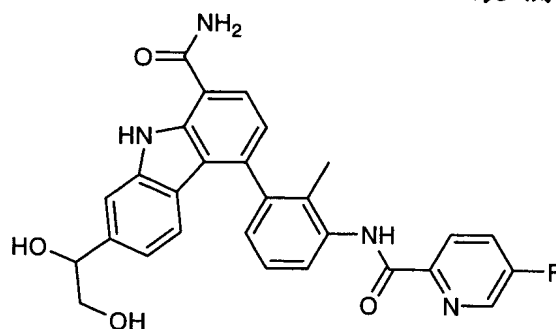
8.09-8.14 (1H, m), 8.07 (1H, d, J=3.1 Hz), 8.04 (1H, d, J=3.1 Hz), 7.86 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.57 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.41 (1H, 寬廣 s.), 7.34 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.23 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.13 (1H, d, J=6.7 Hz), 6.87 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.75 (1H, d, J=8.9 Hz), 6.63 (1H, dd, J=8.9, 2.2 Hz), 3.69-3.79 (2H, m), 3.43-3.50 (2H, m), 3.06-3.18 (2H, m), 2.87-2.97 (2H, m), 2.79 (3H, 寬廣 s.), 1.87 (3H, s). 質譜 m/z 525.1 (M+H)⁺。

下列化合物亦使用實例 77-1 中所展現之程序製成：

實例	化合物名稱	質譜
77-3	N-(3-(1-胺甲鹽基-7-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-9H-呋唑-4-基)-2-甲基苯基)-5-甲基噻唑-2-羧醯胺 (以 TFA 鹽製成)	539.1 (M+H) ⁺

實例 78-1

7-(1,2-二羥基乙基)-4-(3-(5-氟基甲基吡啶醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-呋唑-1-羧醯胺之製備



將 4-(3-胺基-2-甲基苯基)-7-(1,2-二羥基乙基)-9H-呋唑-1-羧醯胺 (實例 70-4, 28 毫克, 0.075 毫莫耳)、5-氟基吡啶羧酸 (15.8 毫克, 0.112 毫莫耳)、HOAT (18.3 毫克, 0.134 毫莫耳) 及 EDC (28.6 毫克, 0.149 毫莫耳) 在乙腈-THF (2:1, 3 毫升) 中之溶液, 以 DIEA (0.039 毫升, 0.224 毫莫耳) 處理, 並於室溫下攪拌過夜。使混合物濃縮, 且藉製備型 HPLC 純化。使得自適當流出之溶離份之濃縮之殘留物於 NaHCO₃ (水溶液) 與 EtOAc 之

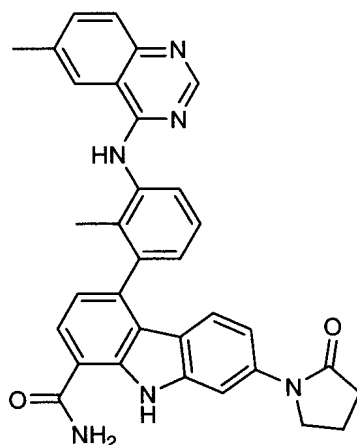
間作分液處理，且將有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮，以提供 7-(1,2-二羥基乙基)-4-(3-(5-氟基甲基吡啶醯胺基)-2-甲基苯基)-9H-呿唑-1-羧醯胺，為灰白色固體(20 毫克，53%)。
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.47 (1H, s), 10.38 (1H, s), 8.74 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.28 (1H, dd, $J=8.8, 4.8$ Hz), 8.10-8.23 (1H, m), 7.95-8.04 (2H, m), 7.87-7.93 (1H, m), 7.72 (1H, s), 7.46-7.52 (1H, m), 7.43 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.18 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 6.97 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 6.82-6.92 (2H, m), 5.22 (1H, t, $J=3.5$ Hz), 4.66-4.72 (1H, m), 4.56-4.64 (1H, m), 3.44 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 1.97 (3H, s). 質譜 m/z 521.3 ($M+\text{Na}$) $^+$ 。

下列化合物亦使用實例 78-1 中所展現之程序製成。

實例	化合物名稱	質譜
78-2	7-(1,2-二羥基乙基)-4-(2-甲基-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-羧醯胺基)苯基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	484.4 ($M+\text{H}$) $^+$

實例 79-1

4-(2-甲基-3-(6-甲基喹啉-4-基胺基)苯基)-7-(2-酮基四氫吡咯-1-基)-9H-呿唑-1-羧醯胺之製備



將 4-氯基-6-甲基喹啉(藉由中間物 32-1 之製備之步驟 1 與 2 中所使用之程序製成，16.81 毫克，0.094 毫莫耳)與 4-(3-胺基-2-甲基苯基)-7-(2-酮基四氫吡咯-1-基)-9H-呿唑-1-羧醯胺

(實例 65-1, 25 毫克, 0.063 毫莫耳) 在異丙醇 (0.75 毫升) 中之懸浮液, 以氯化氫 (4M, 在 1,4-二氧陸園中) (0.019 毫升, 0.075 毫莫耳) 處理, 並在密封管中於 140°C 下藉由微波照射加熱 45 分鐘。濃縮混合物, 且使殘留物藉製備型 HPLC 純化。使得自適當流出之溶離份之濃縮之殘留物於 NaHCO₃ (水溶液) 與 EtOAc 之間作分液處理, 並將水相以 EtOAc 再萃取兩次。使合併之有機相脫水乾燥, 及濃縮, 以提供 4-(2-甲基-3-(6-甲基喹啉-4-基胺基)苯基)-7-(2-酮基四氫吡咯-1-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺, 為黃褐色固體 (7.4 毫克, 20%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.43 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.97 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.84 (1H, d, J=1.3 Hz), 7.67-7.77 (2H, m), 7.46-7.58 (2H, m), 7.36 (1H, dd, J=7.3, 1.5 Hz), 7.21-7.30 (2H, m), 7.13 (1H, d, J=7.9 Hz), 3.98-4.07 (2H, m), 2.65 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.60 (3H, s), 2.18-2.28 (2H, m), 1.96 (3H, s). 質譜 m/z 541.5 (M+H)⁺。

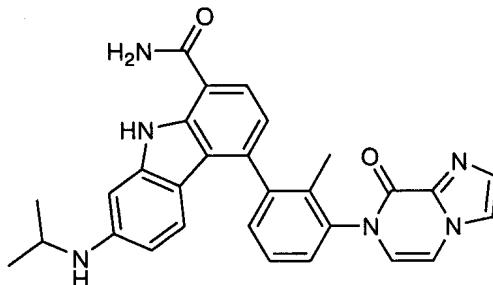
下列化合物亦使用實例 79-1 中所展現之程序, 使用適當氣基喹啉替代 4-氯基-6-甲基喹啉而製成。

實例	化合物名稱	質譜
79-2	4-(2-甲基-3-(7-甲基喹啉-4-基胺基)苯基)-7-(2-酮基四氫吡咯-1-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	541.5 (M+H) ⁺
79-3	4-(3-(6-氟基喹啉-4-基胺基)-2-甲基苯基)-7-(2-酮基四氫吡咯-1-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	545.4 (M+H) ⁺
79-4	4-(3-(7-氟基喹啉-4-基胺基)-2-甲基苯基)-7-(2-酮基四氫吡咯-1-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	545.4 (M+H) ⁺

實例 80-1

7-(異丙基胺基)-4-(2-甲基-3-(8-酮基咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-基)

苯基)-9H-咔唑-1-羧醯胺之製備



步驟1 將參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(33毫克，0.036毫莫耳)與三環己基磷(0.182毫升，0.173毫莫耳)在1,4-二氧陸園(9毫升)中，經氮滌氣之溶液，與4-溴基-7-(異丙基胺基)-9H-咔唑-1-羧醯胺(實例61-5，250毫克，0.722毫莫耳)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼伍園)(202毫克，0.794毫莫耳)及醋酸鉀(142毫克，1.444毫莫耳)合併。將混合物加熱，並在密封管中於90℃下攪拌5.5小時。使混合物冷卻至室溫，且於水與EtOAc之間作分液處理。將水相以EtOAc萃取兩次，並使合併之有機相脫水乾燥，及濃縮。使殘留物接受管柱層析(以60:40至20:80己烷-EtOAc之梯度液溶離)，以提供7-(異丙基胺基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-9H-咔唑-1-羧醯胺，為不純黃色固體(約35%純度，170毫克，21%)，使用之而無需進一步純化。質譜 m/z 394.2 ($M+H$)⁺。

步驟2 將不純7-(異丙基胺基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-9H-咔唑-1-羧醯胺(60毫克，0.053毫莫耳)、7-(3-溴基-2-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啉-8(7H)-酮TFA鹽(中間物11-1，22.3毫克，0.053毫莫耳)、肆(三苯磷)鈹(3.1毫克，0.003毫莫耳)

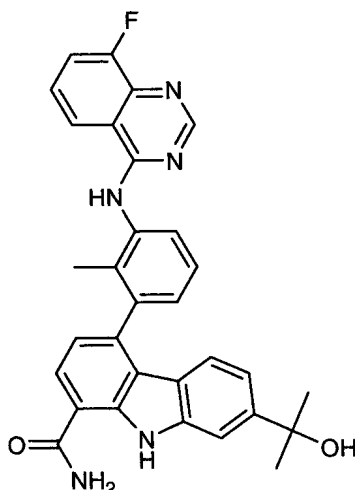
耳)及2M碳酸鈉水溶液(0.080毫升, 0.160毫莫耳)在甲苯-乙醇(4:1, 1.3毫升)中之懸浮液, 於氮氣及90°C下加熱過夜。濃縮混合物, 並使殘留物藉製備型HPLC純化。濃縮適當流出之溶離份, 且使殘留物於NaHCO₃(水溶液)與EtOAc之間作分液處理。使有機相脫水乾燥, 及濃縮, 以提供7-(異丙基胺基)-4-(2-甲基-3-(8-酮基咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺, 為淡黃色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.83-10.99 (1H, m), 8.01 (1H, 寬廣 s.), 7.83 (1H, dd, J=4.5, 1.0 Hz), 7.68-7.77 (1H, m), 7.59-7.67 (1H, m), 7.38-7.50 (3H, m), 7.24-7.38 (2H, m), 7.08 (1H, dd, J=8.4, 5.9 Hz), 6.76-6.87 (1.55H, m), 6.73 (1H, dd, J=7.4, 1.9 Hz), 6.48 (0.45H, d, J=8.8 Hz), 6.13-6.29 (1H, m), 5.44 (1H, t, J=8.3 Hz), 3.40-3.55 (1H, m), 1.70 (3H, d, J=11.4 Hz), 1.09 (6H, td, J=5.8, 3.4 Hz). 質譜 m/z 491.3 (M+H)⁺。

下列化合物亦使用實例80-1中所展現之程序, 使用中間物29-1替代中間物11-1而製成。

實例	化合物名稱	質譜
80-2	7-(異丙基胺基)-4-(2-甲基-3-(2-甲基-8-酮基咪唑并[1,2-a]吡啉-7(8H)-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	505.2 (M+H) ⁺

實例81-1

4-(3-(8-氟基喹啉-4-基胺基)-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備



步驟1 將參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(274毫克, 0.30毫莫耳)與三環己基膦(1.51毫升, 1.438毫莫耳)在1,4-二氧陸園(75毫升)中, 經氮滌氣之溶液, 與4-溴基-7-(2-羥丙-2-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺(實例73-1, 2.08克, 5.99毫莫耳)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼伍園)(1.826克, 7.19毫莫耳)及醋酸鉀(1.176克, 11.98毫莫耳)合併。將混合物加熱, 並在密封管中於90°C下攪拌5小時。使混合物冷卻至室溫, 經過矽藻土過濾, 且以EtOAc洗滌固體。濃縮濾液, 並使殘留物接受管柱層析(以60:40己烷-EtOAc至EtOAc之梯度液溶離), 以提供7-(2-羥丙-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺, 為不純黃色固體(2.03克, 72%), 使用之而無需進一步純化。質譜 m/z 377.2 ($M+H-H_2O$)⁺。

步驟2 將7-(2-羥丙-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺(約60%純度, 35毫克, 0.053毫莫耳)、N-(3-溴基-2-甲基苯基)-8-氟基喹啉-4-胺(中間物32-7, 17.69毫克, 0.053毫莫耳)及2M碳酸鈉水溶液(0.067毫升, 0.133毫莫耳)在甲苯(0.8毫升)與乙醇(0.200毫升)中之混合物以氮滌氣, 以肆(三苯膦)鈹(3.1毫克, 0.003毫莫耳)處理, 並在密

封管中於90°C下加熱16.5小時。使混合物冷卻至室溫，及濃縮。使殘留物藉製備型HPLC純化，且將適當流出之溶離份以NaHCO₃(水溶液)處理，及在室溫下部份濃縮。過濾所形成之含水懸浮液，並將沉澱物以水洗滌，且乾燥，以提供4-(3-(8-氟基喹唑啉-4-基胺基)-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2-基)-9H-呿唑-1-羧醯胺，為白色固體(18.0毫克，61%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.41 (1H, s), 10.08 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.35 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.16 (1H, 寬廣 s.), 7.99 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.87 (1H, s), 7.70 (1H, dd, J=10.2, 8.3 Hz), 7.60 (1H, td, J=8.1, 5.2 Hz), 7.42-7.54 (3H, m), 7.28 (1H, dd, J=7.3, 1.3 Hz), 7.11 (2H, s), 7.01 (1H, d, J=7.7 Hz), 5.00 (1H, s), 1.85 (3H, s), 1.49 (6H, s). 質譜 m/z 520.1 (M+H)⁺。

下列化合物係使用實例81-1中所展現之程序及密切相關之程序，並使用所示之中間物替代中間物32-7而製成。

實例	起始物質	化合物名稱	質譜
81-2	中間物 29-2	7-(2-羥丙-2-基)-4-(2-甲基-3-(2-甲基-8-酮基咪唑并[1,2-a]吡咩-7(8H)-基)苯基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	506.3 (M+H) ⁺
81-3	中間物 29-1	7-(2-羥丙-2-基)-4-(2-甲基-3-(3-甲基-8-酮基咪唑并[1,2-a]吡咩-7(8H)-基)苯基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	506.3 (M+H) ⁺
81-4	中間物 31-1	4-(3-((1H-呿唑-1-基)甲基)-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2-基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	489.3 (M+H) ⁺
81-5	中間物 31-2	4-(3-((2H-呿唑-2-基)甲基)-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2-基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	489.3 (M+H) ⁺

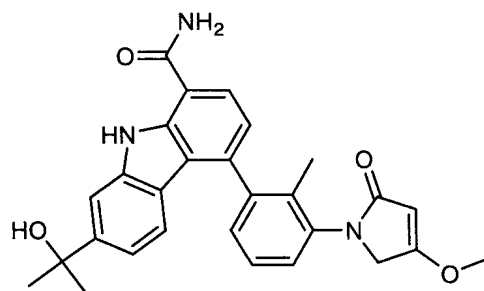
81-6	中間物 31-3	4-(3-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2-基)-9H-吡唑-1-羧醯胺	489.3 (M+H) ⁺
81-7	中間物 30-1	7-(2-羥丙-2-基)-4-(2-甲基-3-(2-酮基-3-間-甲苯基四氫咪唑-1-基)苯基)-9H-吡唑-1-羧醯胺	555.3 (M+Na) ⁺
81-8	中間物 32-2	7-(2-羥丙-2-基)-4-(2-甲基-3-(6-甲基喹啉-4-基胺基)苯基)-9H-吡唑-1-羧醯胺	516.4 (M+H) ⁺
81-9	中間物 32-5	7-(2-羥丙-2-基)-4-(2-甲基-3-(7-甲基喹啉-4-基胺基)苯基)-9H-吡唑-1-羧醯胺	516.5 (M+H) ⁺
81-10	中間物 32-4	4-(3-(6-氟基喹啉-4-基胺基)-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2-基)-9H-吡唑-1-羧醯胺	520.4 (M+H) ⁺
81-11	中間物 32-3	4-(3-(7-氟基喹啉-4-基胺基)-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2-基)-9H-吡唑-1-羧醯胺	520.4 (M+H) ⁺
81-12	中間物 32-8	7-(2-羥丙-2-基)-4-(3-(6-甲氧基喹啉-4-基胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡唑-1-羧醯胺	532.1 (M+H) ⁺
81-13	中間物 32-1	7-(2-羥丙-2-基)-4-(3-(7-甲氧基喹啉-4-基胺基)-2-甲基苯基)-9H-吡唑-1-羧醯胺	532.1 (M+H) ⁺
81-14	中間物 32-6	4-(3-(5-氟基喹啉-4-基胺基)-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2-基)-9H-吡唑-1-羧醯胺	520.1 (M+H) ⁺
81-15	中間物 41-2	7-(2-羥丙-2-基)-4-(3-(6-甲氧基-1-酮基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-甲基苯基)-9H-吡唑-1-羧醯胺	535.2 (M+H) ⁺
81-16	中間物 41-4	7-(2-羥丙-2-基)-4-(2-甲基-3-(1-酮基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基氧基)苯基)-9H-吡唑-1-羧醯胺	502.1 (M+H-H ₂ O) ⁺

81-17	中間物 41-3	4-(3-(5-羥基-1-酮基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2-基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	542.1 (M+Na) ⁺
81-18	中間物 41-5	4-(3-(7-氯基-1-酮基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2-基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	538.2 (M+H) ⁺
81-19	中間物 41-1	7-(2-羥丙-2-基)-4-(2-甲基-3-(1-酮基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)苯基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	504.1 (M+H) ⁺
81-20	中間物 41-6	4-(3-(6-氯基-1-酮基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2-基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	522.1 (M+H) ⁺
81-21	中間物 41-7	4-(3-(3,4-二甲基-2-酮基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2-基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	490.1 (M+Na) ⁺
81-22	中間物 41-8	7-(2-羥丙-2-基)-4-(2-甲基-3-(3-甲基-2-酮基吡啶-1(2H)-基)苯基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	466.1 (M+H) ⁺
81-23	中間物 41-9	4-(3-(4,4-二甲基-2-酮基四氫吡咯-1-基)-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2-基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	452.1 (M+H-H ₂ O) ⁺
81-24	中間物 42-1	7-(2-羥丙-2-基)-4-(3-(亞異苯并呋喃-1(3H)-基)甲基)-2-甲基苯基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	471.0 (M+H-H ₂ O) ⁺
81-25	2,6-二溴- 甲苯	4-(3-溴基-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2-基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	419, 421 (M+H) ⁺
81-26	中間物 32-9	7-(2-羥丙-2-基)-4-(2-甲基-3-(喹啉-4-基氨基)苯基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	502.2 (M+H) ⁺
81-27	中間物 41-10	1-(3-(1-胺甲醯基-7-(2-羥丙-2-基)-9H-呋唑-4-基)-2-甲基苯基)-5-酮基四氫吡咯-3-羧酸	468.3 (M+H-H ₂ O) ⁺
81-28	中間物 30-2	7-(2-羥丙-2-基)-4-(2-甲基-3-(2-酮基-3-苯基四氫咪唑-1-基)苯基)-9H-呋唑-1-羧醯胺	542.1 (M+Na) ⁺

81-29	中間物 30-3	4-(3-(3-第三-丁基-2-酮基咪唑啉-1-基)-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2-基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	521.1 (M+Na) ⁺
81-30	中間物 45-1	4-(3-(4-胺甲醯基-2-酮基四氫吡咯-1-基)-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2-基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	507.0 (M+Na) ⁺
81-31	中間物 22-1	7-(2-羥丙-2-基)-4-(2-甲基-3-((2-酮基亞二氫吡啶-3-基)甲基)苯基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	484.1 (M+H-H ₂ O) ⁺

實例 82-1

7-(2-羥丙-2-基)-4-(3-(4-甲氧基-2-酮基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-甲基苯基)-9H-呿唑-1-羧醯胺之製備

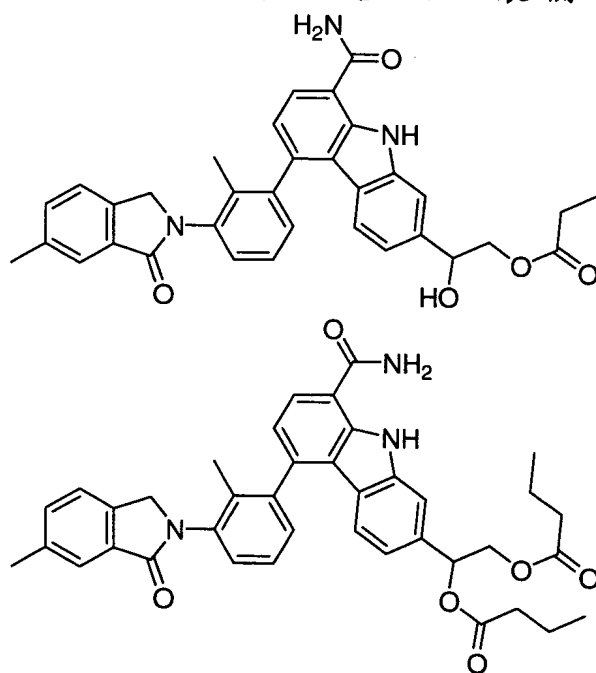


將 4-(3-溴基-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2-基)-9H-呿唑-1-羧醯胺 (實例 81-25, 70 毫克, 0.160 毫莫耳)、4-甲氧基-1H-吡咯-2(5H)-酮 (362 毫克, 3.20 毫莫耳)、碳酸鉍 (78 毫克, 0.24 毫莫耳)、參(二苯亞甲基丙酮)二鉍 (14.7 毫克, 0.016 毫莫耳) 及 4,5-雙(二苯基磷基)-9,9-二甲基二苯并呿喃 (黃磷 (xantphos), 27.8 毫克, 0.048 毫莫耳) 在 1,4-二氧陸園 (2 毫升) 中之混合物以氮滌氣, 並在密封管中於 100°C 下經由微波照射加熱 1 小時。以 DCM 稀釋混合物, 以 NaHCO₃ (水溶液) 洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮。使殘留物藉製備型 HPLC 純化, 並將適當流出之溶離份以 NaHCO₃ (水溶液) 處理, 且以 DCM 萃取。將合併之有機相以水洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮, 以提供白色固體 (20 毫克,

27%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.91 (1H, d, $J=7.70$ Hz), 7.73 (1H, d, $J=0.88$ Hz), 7.39-7.46 (2H, m), 7.31-7.34 (1H, m), 7.09 (1H, dd, $J=8.47, 1.65$ Hz), 7.01 (1H, d, $J=7.70$ Hz), 6.98 (1H, d, $J=8.36$ Hz), 5.29 (1H, s), 4.37-4.49 (2H, m), 3.91 (3H, s), 1.90 (3H, s), 1.58 (3H, s), 1.57 (3H, s). 質譜 m/z 492.0 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

實例 83-1 與 83-2

丁酸 (RS)-2-(8-胺甲醯基-5-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氮吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-2-基)-2-羧乙酯與二丁酸 (RS)-1-(8-胺甲醯基-5-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氮吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-2-基)乙烷-1,2-二基酯之製備

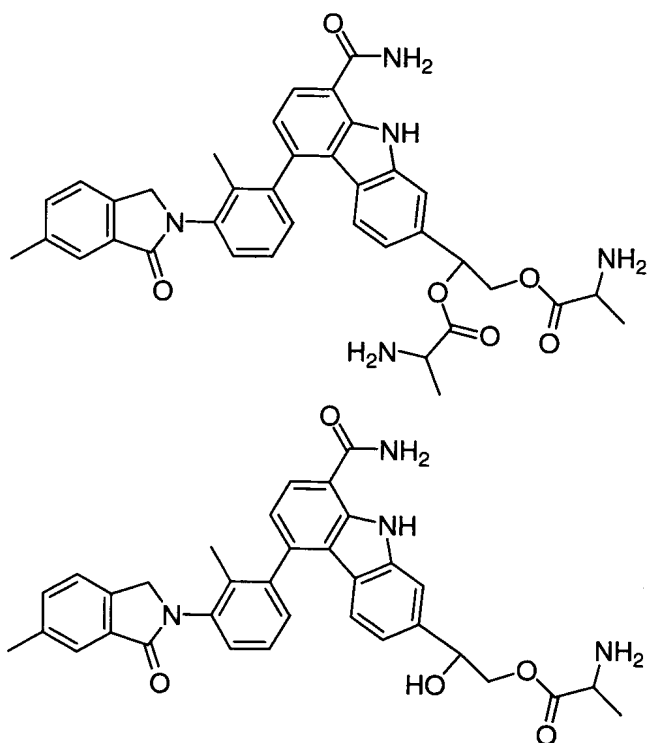


將 7-(1,2-二羧基乙基)-4-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氮吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 70-11, 30 毫克, 0.059 毫莫耳)、丁酸酐 (29 微升, 0.178 毫莫耳) 及吡啶 (48 微升, 0.593 毫莫耳) 在 THF-DCM (1:1, 2.4 毫升) 中之溶液, 於室溫下攪拌過夜。添加另外之丁酸酐 (0.03 毫升, 3 當量), 並將混合物

再一次於室溫下攪拌過夜。使混合物濃縮，且藉製備型 HPLC 純化。使適當流出之溶離份部份濃縮，並將所形成之含水懸浮液以 NaHCO_3 (水溶液) 處理。藉過濾收集沉澱物，以水洗滌，及乾燥，以提供丁酸(RS)-2-(8-胺甲醯基-5-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-2-基)-2-羥乙酯，為白色固體(實例 83-1，10.5 毫克，28%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.53 (1H, s), 8.19 (1H, 寬廣 s.), 8.02 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=10.1$ Hz), 7.54-7.64 (3H, m), 7.50 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J=7.7, 1.1$ Hz), 6.93-7.06 (3H, m), 5.60 (1H, dd, $J=8.9, 4.3$ Hz), 4.89-4.94 (2H, m), 4.82-4.89 (1H, m), 4.05-4.13 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.27 (2H, td, $J=7.3, 1.1$ Hz), 1.83 (3H, s), 1.51 (2H, qd, $J=7.3, 1.8$ Hz), 0.83 (3H, td, $J=7.4, 2.2$ Hz). 質譜 m/z 599.2 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。亦經單離者為二丁酸(RS)-1-(8-胺甲醯基-5-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-2-基)乙烷-1,2-二基酯，為白色固體(實例 83-2，16 毫克，41%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.87 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.57 (2H, d, $J=10.1$ Hz), 7.34-7.48 (4H, m), 7.30 (1H, dd, $J=6.9, 1.9$ Hz), 6.89-7.06 (3H, m), 5.95-6.11 (1H, m), 4.80 (2H, s), 4.21-4.36 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.24-2.33 (2H, m), 2.19 (2H, td, $J=7.3, 1.1$ Hz), 1.80 (3H, s), 1.44-1.63 (4H, m), 0.76-0.90 (6H, m). 質譜 m/z 668.3 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

實例 83-3 與 83-4

雙(2-胺基丙酸)1-(8-胺甲醯基-5-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-2-基)乙烷-1,2-二基酯與2-胺基丙酸2-(8-胺甲醯基-5-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-2-基)-2-羥乙酯之製備



將 7-(1,2-二羥基乙基)-4-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氮吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-1-羧酸(實例 70-11, 30 毫克, 0.059 毫莫耳)、2-(第三-丁氧羰基胺基)丙酸(11.8 毫克, 0.062 毫莫耳)、EDC (34.1 毫克, 0.178 毫莫耳)及 DMAP (2.2 毫克, 0.018 毫莫耳)在 DMF (2.4 毫升)中之溶液, 於室溫下攪拌過夜。添加另外之 2-(第三-丁氧羰基胺基)丙酸(16 毫克)與 EDC (17 毫克, 1.5 當量), 並將混合物再一次於室溫下攪拌過夜。添加 TFA (0.3 毫升), 且將混合物在室溫下攪拌 1 小時, 接著於 60°C 下 2 小時, 然後在室溫下過夜。使反應混合物濃縮, 並藉製備型 HPLC 純化。使適當流出之溶離份濃縮, 以氯化氫 (4M, 在 1,4-二氧陸園中)與水處理, 及使混合物凍乾, 以提供雙(2-胺基丙酸)-1-(8-胺甲酯基-5-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氮吡啶-2-基)苯基)-9H-吡啶-2-基)乙烷-1,2-二基酯, 鹽酸鹽, 為白色固體(17 毫克, 37%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ

11.44-11.63 (1H, m), 8.43 (6H, 寬廣 s.), 8.17 (1H, 寬廣 s.), 7.93-8.06 (1H, m), 7.69-7.85 (1H, m), 7.34-7.62 (6H, m), 7.16-7.29 (1H, m), 6.86-7.09 (3H, m), 5.98-6.17 (1H, m), 4.72-4.96 (2H, m), 4.31-4.65 (2H, m), 3.96-4.25 (2H, m), 2.38 (3H, s), 1.76 (3H, s), 1.43 (3H, dd, $J=7.0, 3.7$ Hz), 1.24-1.38 (3H, m). 質譜 m/z 648.2 ($M+H$)⁺。亦經單離者為 2-胺基丙酸 2-(8-胺甲醯基-5-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡嗪-2-基)-2-羥乙酯, TFA 鹽, 為白色固體 (4 毫克, 9%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.85-7.91 (1H, m), 7.53-7.60 (2H, m), 7.38-7.48 (4H, m), 7.26-7.33 (1H, m), 7.02-7.09 (1H, m), 6.94-7.02 (2H, m), 5.90-5.97 (0.3H, m), 4.99 (0.7H, dd, $J=7.3, 3.7$ Hz), 4.78-4.84 (2H, m), 3.72-4.42 (3H, m), 2.38 (3H, s), 1.75-1.82 (3H, m), 1.34-1.57 (3H, m). 質譜 m/z 577.2 ($M+H$)⁺。

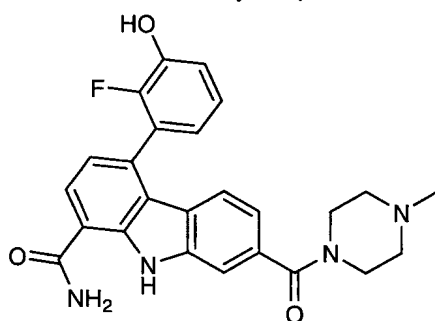
下列化合物亦使用實例 83-1 至 83-4 中所展現之程序, 使用適當酸或酸酐製成。

實例	化合物名稱	質譜
83-5	二醋酸 1-(8-胺甲醯基-5-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡嗪-2-基)乙烷-1,2-二基酯	612.2 ($M+Na$) ⁺
83-6	雙(2-胺基-3-甲基丁酸)1-(8-胺甲醯基-5-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡嗪-2-基)乙烷-1,2-二基酯(以鹽酸鹽製成)	704.2 ($M+H$) ⁺
83-7	2-胺基-3-甲基丁酸 2-(8-胺甲醯基-5-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-9H-吡嗪-2-基)-2-羥乙酯(以 TFA 鹽製成)	605.1 ($M+H$) ⁺

實例 84-1

4-(2-氟基-3-羥苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡嗪-1-羧醯

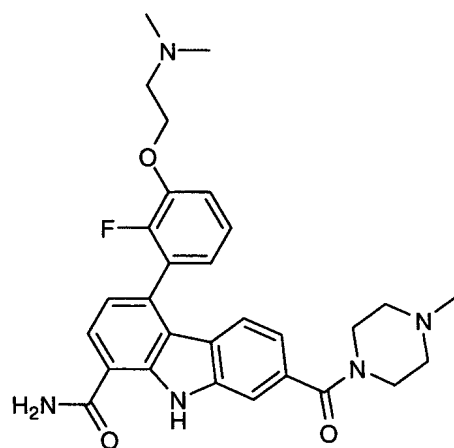
胺之製備



將 4-(2-氟基-3-甲氧苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡唑-1-羧醯胺 (實例 3-137, 3.6 克, 7.82 毫莫耳) 在 DCM (42 毫升) 中之溶液, 於 0°C 下攪拌, 並以三溴化硼 (1M, 在 DCM 中, 94 毫升, 94 毫莫耳) 處理, 且將混合物在室溫下攪拌過夜。使混合物再一次冷卻至 0°C, 並慢慢地以甲醇處理。使混合物濃縮, 且於中性氧化鋁上藉管柱層析純化 (以 90:10 EtOAc-甲醇溶離), 以提供 4-(2-氟基-3-羥苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡唑-1-羧醯胺, 為淡色固體 (2.0 克, 57%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.75 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.25 (寬廣 s., 1H), 8.05 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (寬廣 s., 1H), 7.17 (m, 3H), 7.11 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.91 (t, J=7.2 Hz, 1H), 3.51 (寬廣 s., 2H), 3.34 (m, 5H), 2.34 (寬廣 s., 4H)。質譜 m/z 447.0 (M+H)⁺。

實例 85-1

4-(3-(2-(二甲胺基)乙氧基)-2-氟苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡唑-1-羧醯胺之製備



將 4-(2-氟基-3-羥苯基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 84-1, 20 毫克, 0.045 毫莫耳) 與聚合體所承載之三苯膦 (2.63 毫莫耳/克, 0.358 毫莫耳) 在 1,4-二氧陸園中之混合物, 於 0°C 下, 以偶氮二羧酸二乙酯 (19.5 毫克, 0.157 毫莫耳) 在 THF (0.5 毫升) 中之溶液處理, 5 分鐘後, 接著以 2-(二甲胺基)乙醇 (10 毫克, 0.112 毫莫耳) 在 THF (0.5 毫升) 中之溶液處理。將混合物在密封管中於 90-100°C 下藉由微波照射加熱 30 分鐘。過濾所形成之混合物, 將固體以甲醇洗滌, 並使濾液濃縮, 且藉製備型 HPLC 純化, 以提供 4-(3-(2-(二甲胺基)乙氧基)-2-氟苯基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺。質譜 m/z 518.2 ($M+H$)⁺。

下列化合物亦使用實例 85-1 中所展現之程序, 使用適當醇替代 2-(二甲胺基)乙醇而製成。

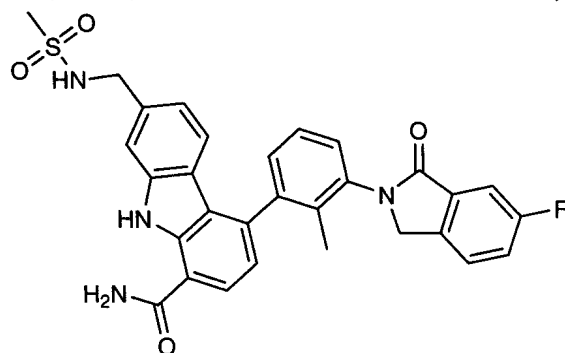
實例	化合物名稱	質譜
85-2	4-(2-氟基-3-苯乙氧基苯基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	551.2 ($M+H$) ⁺
85-3	4-(2-氟基-3-(異戊氧基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	517.2 ($M+H$) ⁺
85-4	4-(2-氟基-3-丙氧基苯基)-7-(4-甲基六氫吡咩-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	489.2 ($M+H$) ⁺

85-5	4-(2-氟基-3-(3-苯基丙氧基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	565.2 (M+H) ⁺
85-6	4-(2-氟基-3-(4-苯基丁氧基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	579.2 (M+H) ⁺
85-7	4-(2-氟基-3-(2-(1-甲基四氫吡咯-2-基)乙氧基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	558.2 (M+H) ⁺
85-8	4-(3-乙氧基-2-氟苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	475.2 (M+H) ⁺
85-9	4-(3-(苄氧基)-2-氟苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	537.2 (M+H) ⁺
85-10	4-(2-氟基-3-(4-甲氧基苄氧基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	567.2 (M+H) ⁺
85-11	4-(2-氟基-3-異丁氧基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	503.2 (M+H) ⁺
85-12	4-(2-氟基-3-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	544.2 (M+H) ⁺
85-13	4-(2-氟基-3-(2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	558.2 (M+H) ⁺
85-14	4-(2-氟基-3-異丙氧基苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	489.2 (M+H) ⁺
85-15	4-(3-(2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基)-2-氟苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	541.2 (M+H) ⁺
85-16	4-(2-氟基-3-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	539.2 (M+H) ⁺
85-17	4-(2-氟基-3-(噻唑-2-基甲氧基)苯基)-7-(4-甲基六氫吡啶-1-羰基)-9H-吡啶-1-羧醯胺	544.2 (M+H) ⁺

實例 86-1

4-(3-(6-氟基-1-酮基異二氫吲哚-2-基)-2-甲基苯基)-7-(甲基磺醯

胺基甲基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備



將 7-(胺基甲基)-4-溴基-9H-吡啶-1-羧醯胺 (實例 33-1 步驟 2, 100 毫克, 0.314 毫莫耳) 與 TEA (0.110 毫升, 0.786 毫莫耳) 在 DMF-THF-DCM (25:25:50, 6 毫升) 中之懸浮液, 以氯化甲磺醯 (37 微升, 0.471 毫莫耳) 逐滴處理, 並將所形成之混合物在室溫下攪拌 3 小時。使混合物於 NaHCO₃ (水溶液) 與 EtOAc 之間作分液處理, 且將有機相以鹽水洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮, 以提供粗製 4-溴基-7-(甲基磺醯胺基甲基)-9H-吡啶-1-羧醯胺, 為黃色固體 (130 毫克, 88%)。無需純化, 使用實例 3-2 之程序, 使此物質 (25 毫克, 0.063 毫莫耳) 與 6-氟基-2-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)苯基)異二氫吡啶-1-酮 (中間物 50-5, 27.8 毫克, 0.076 毫莫耳) 轉化成 4-(3-(6-氟基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-7-(甲基磺醯胺基甲基)-9H-吡啶-1-羧醯胺 (22 毫克, 58%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.58 (1H, s), 8.20 (1H, 寬廣 s.), 8.03 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.70-7.78 (2H, m), 7.45-7.67 (6H, m), 7.36 (1H, dd, J=7.7, 1.1 Hz), 7.00-7.07 (2H, m), 6.93-7.00 (1H, m), 4.86-5.04 (2H, m), 4.26 (2H, d, J=6.2 Hz), 2.87 (3H, s), 1.84 (3H, s)。質譜 m/z 557.1 (M+H)⁺。

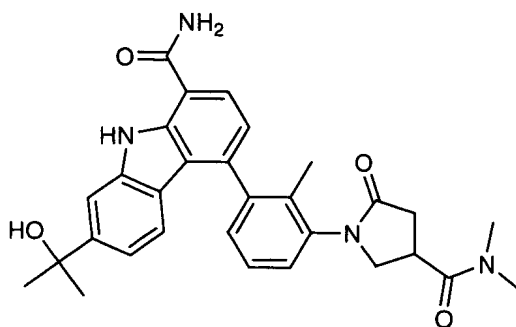
下列化合物亦使用實例 86-1 中所展現之程序及密切相關

之程序，並使用所示之中間物替代中間物 50-5 而製成。

實例	起始物質	化合物名稱	質譜
86-2	中間物 50-8	4-(2-甲基-3-(6-甲基-1-酮基異二氫吡啶-2-基)苯基)-7-(甲基磺醯胺基甲基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	553.1 (M+H) ⁺
86-3	中間物 50-51	4-(3-(8-甲氧基-4-酮基喹啉-3(4H)-基)-2-甲基苯基)-7-(甲基磺醯胺基甲基)-9H-呿唑-1-羧醯胺	582.1 (M+H) ⁺

實例 87-1

4-(3-(4-(二甲基胺甲醯基)-2-酮基四氫吡咯-1-基)-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2-基)-9H-呿唑-1-羧醯胺之製備

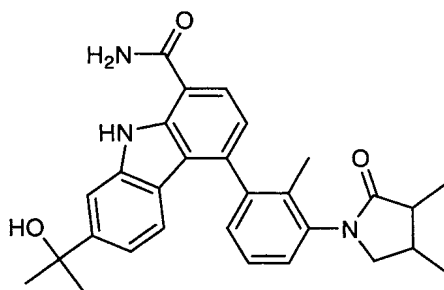


將 1-(3-(1-胺甲醯基-7-(2-羥丙-2-基)-9H-呿唑-4-基)-2-甲基苯基)-5-酮基四氫吡咯-3-羧酸(實例 81-27, 49 毫克, 0.101 毫莫耳)、二甲胺(2M, 在 THF 中, 0.252 毫升, 0.505 毫莫耳)、EDC (38.7 毫克, 0.202 毫莫耳)及 HOBT (30.9 毫克, 0.202 毫莫耳)在 THF (2 毫升)中之溶液, 於室溫下攪拌過夜。添加另外之二甲胺(2M, 在 THF 中, 0.252 毫升, 0.505 毫莫耳)、EDC (38.7 毫克, 0.202 毫莫耳)及 HOBT (30.9 毫克, 0.202 毫莫耳), 伴隨著 DMF (0.5 毫升), 並將混合物再一次攪拌過夜。以 DCM 稀釋混合物, 以 NaHCO₃ (水溶液)洗滌, 脫水乾燥, 及濃縮。使殘留物藉製備型 HPLC 純化, 且以 1M 氫氧化鈉水溶液使適

當流出之溶離份呈鹼性，並以 DCM 萃取兩次。將有機相以水洗滌，脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以 DCM-甲醇-氨溶離)，以提供 4-(3-(4-(二甲基胺甲鹽基)-2-酮基四氫吡咯-1-基)-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，為白色固體(8 毫克，15%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.91 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.73 (1H, d, J=1.1 Hz), 7.40-7.49 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J=6.5, 2.3 Hz), 7.07 (1H, ddd, J=8.5, 1.4, 1.3 Hz), 7.01 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.94 (1H, 寬廣 s.), 3.84-4.13 (3H, m), 3.13 (3H, 2s), 2.97 (3H, 2s), 2.85-2.94 (1H, m), 2.74-2.83 (1H, m), 1.93 (3H, s), 1.57 (6H, 2s). 質譜 m/z 495.1 (M+H-H₂O)⁺。

實例 88-1

4-(3-(3,4-二甲基-2-酮基四氫吡咯-1-基)-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺之製備



將 4-(3-(3,4-二甲基-2-酮基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺(實例 81-21，20 毫克，0.043 毫莫耳)與甲酸銨(27.0 毫克，0.428 毫莫耳)在甲醇(5 毫升)中之混合物，以 10% 鈹/炭(20 毫克，0.019 毫莫耳)處理。將混合物於氮氣及室溫下攪拌 2 小時。添加另外之甲酸銨(27.0 毫克，0.428 毫莫耳)，並將混合物在室溫下攪拌過夜。添加更多甲酸銨(57 毫克)與 10% 鈹/炭(40 毫克)，且於 6 小時

後，添加更多另外之甲酸銨(57毫克)。將混合物再一次攪拌過夜，接著以DCM稀釋，並經過矽藻土過濾。將濾液以水洗滌，脫水乾燥，及濃縮。使殘留物藉製備型HPLC純化，且以1M氫氧化鈉水溶液使適當流出之溶離份呈鹼性，並以DCM萃取兩次。將合併之有機相以水洗滌，脫水乾燥，及濃縮，以提供4-(3-(3,4-二甲基-2-酮基四氫吡咯-1-基)-2-甲基苯基)-7-(2-羥丙-2-基)-9H-吡啶-1-羧醯胺，為白色固體(11毫克，55%)，其為非對映異構物之混合物。質譜 m/z 452.1 ($M+H-H_2O$)⁺。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 98143782

※ 申請日： 98.12.18

※IPC 分類： ~~C07D~~ A61K

一、發明名稱：(中文/英文)

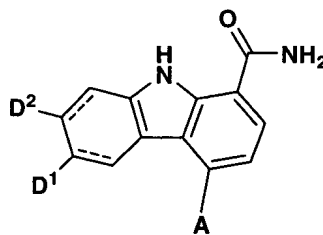
可作為激酶抑制劑之咪唑甲醯胺化合物

CARBAZOLE CARBOXAMIDE COMPOUNDS USEFUL AS KINASE INHIBITORS

Co7D 403/10 (2006.01) A61k 31/409 (2006.01)
Co7D 413/10 (2006.01) A61k 31/496 (2006.01)
Co7D 209/82 (2006.01) A61k 31/537 (2006.01)
Co7D 401/14 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
Co7D 417/14 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)

二、中文發明摘要：

具有式(I)之化合物及其對掌異構物與非對映異構物、藥學上可接受之鹽

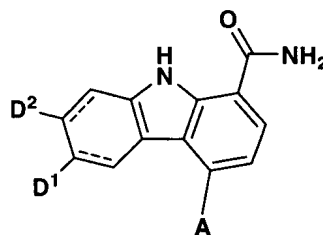


(I)

可作為激酶調制劑使用，包括 Btk 調制。

三、英文發明摘要：

Compounds having the formula (I), and enantiomers, and diastereomers, pharmaceutically-acceptable salts, thereof,

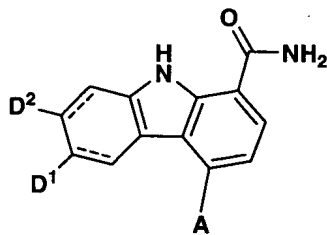


(I)

are useful as kinase modulators, including Btk modulation.

七、申請專利範圍：

1. 一種根據式(I)之化合物：



(I)

或其鹽，其中

虛線為單或雙鍵；

A 為鹵基、被 0-3 個 B 取代之 C_{3-10} 碳環、被 0-3 個 B 取代之 C_{6-10} 單-或雙環狀芳基，被 0-3 個 B 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-14 員雜環基，被 0-3 個 B 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基；

B 為 R^1 、鹵素、氰基、硝基、 $-O-R^1$ 、 $-C(=O)-R^1$ 、 $-C(=O)O-R^1$ 、 $-C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-S(=O)_2-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)O-R^1$ 、 $-N(C(=O)O-R^1)_2$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^1$ 、 $-N(S(=O)_2-R^1)_2$ 或 $-NR^{11}-R^1$ ；

R^1 為氫、被 0-3 個 R^{1a} 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、被 0-3 個 R^{1a} 取代之 C_{2-6} 烯基、被 0-3 個 R^{1a} 取代之 C_{2-6} 炔基、被 0-3 個 R^{1a} 取代之 C_{3-10} 環烷基、被 0-3 個 R^{1a} 取代之 C_{6-10} 芳基，被 0-3 個 R^{1a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，被 0-3 個 R^{1a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基；

R^{1a} 為氫、 $C=O$ 、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、

$-(\text{CH}_2)_r \text{OC(O)}\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}^{11} \text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C(O)}\text{NR}^{11} \text{R}^{11}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}^b \text{C(O)}\text{R}^c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}^b \text{C(O)}\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^b \text{C(O)}\text{NR}^{11} \text{R}^{11}$ 、
 $-\text{S(O)}_p \text{NR}^{11} \text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^b \text{S(O)}_p \text{R}^c$ 、 $-\text{S(O)}\text{R}^c$ 、 $-\text{S(O)}_2 \text{R}^c$ 、 被 0-2 個 R^a
 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、被 0-1 個 R^a 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -3-14
 員碳環，或被 0-1 個 R^a 取代而包含碳原子與 1-4 個選自 N、O
 及 S(O)_p 之雜原子之 $-(\text{CH}_2)_r$ -5-7 員雜環；

D^1 與 D^2 之一為 D，而另一個為 H 或鹵基；

D 為 $-\text{R}^2$ 、鹵素、 $-(\text{C}(\text{R}^{11})_2)_r -\text{R}^2$ 、 $-\text{O}-\text{R}^2$ 、 $-\text{C(=O)}-\text{R}^2$ 、 $-\text{C(=O)}\text{O}-\text{R}^2$
 $-\text{C(=O)}\text{NR}^{11}-\text{R}^2$ 、 $-\text{S(=O)}_2-\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^{11} \text{C(=O)}-\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^{11} \text{C(=O)}\text{NR}^{11}-$
 R^2 、 $-\text{NR}^{11} \text{C(=O)}\text{O}-\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^{11} \text{S(=O)}_2-\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^{11}-\text{R}^2$ 、 $-\text{C(=O)}\text{NR}^{11}-$
 $\text{O}-\text{R}^2$ 、 $-\text{OC(=O)}\text{O}-\text{R}^2$ 、 $-\text{O}^1 \text{C(=O)}-\text{R}^2$ 或 CH=N-OH ；

其附帶條件是當 D 為 $-\text{C(=O)}\text{O}-\text{R}^2$ 時，A 不為鹵基，

R^2 為氫、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基、被 0-3 個 R^{2a} 取代之
 C_{2-6} 烯基、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{2-6} 炔基、被 0-3 個 R^{2a} 取代之
 C_{3-10} 環烷基、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{6-10} 芳基，被 0-3 個 R^{2a} 取
 代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，被
 0-3 個 R^{2a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員
 雜芳基；

R^{2a} 為氫、 C=O 、F、Cl、Br、 OCF_3 、CN、 NO_2 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{OR}^b$ 、
 $-(\text{CH}_2)_r \text{SR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C(O)}\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C(O)}\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{OC(O)}\text{R}^b$ 、
 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}^{11} \text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C(O)}\text{NR}^{11} \text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}^b \text{C(O)}\text{R}^c$ 、
 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}^b \text{C(O)}\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^b \text{C(O)}\text{NR}^{11} \text{R}^{11}$ 、 $-\text{S(O)}_p \text{NR}^{11} \text{R}^{11}$ 、
 $-\text{NR}^b \text{S(O)}_p \text{R}^c$ 、 $-\text{S(O)}\text{R}^c$ 、 $-\text{S(O)}_2 \text{R}^c$ 、被 0-2 個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、
 C_{1-6} 鹵烷基、被 0-1 個 R^a 取代之 $-(\text{CH}_2)_r$ -3-14 員碳環，或被 0-2

個 R^a 取代而包含碳原子與 1-4 個選自 N、O 及 $S(O)_p$ 之雜原子之 $-(CH_2)_r$ -5-7 員雜環；

R^{11} 係獨立為氫或被 0-1 個 R^f 取代之 C_{1-4} 烷基、 CH_2 -苯基，或包含碳原子與 1-4 個選自 N、O 及 $S(O)_p$ 之雜原子之 $-(CH_2)_r$ -5-7 員雜環；

或者， R^{11} 伴隨著在相同氮原子上之另一個 R^{11} 、 R^1 或 R^2 可接合以形成一氮四圍基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、嗎福啉基或 4- $(C_{1-6}$ 烷基)六氫吡啶基；

R^a 為氫、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、被 0-1 個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-(CH_2)_r$ -3-14 員碳環，或包含碳原子與 1-4 個選自 N、O 及 $S(O)_p$ 之雜原子之 $-(CH_2)_r$ -5-7 員雜環，或者，在相鄰或相同碳原子上之兩個 R^a 形成式 $-O-(CH_2)_n-O-$ 或 $-O-CF_2-O-$ 環狀縮醛，其中 n 係選自 1 或 2；

R^b 為氫、被 0-2 個 R^d 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、被 0-2 個 R^d 取代之 C_{3-6} 環烷基或被 0-2 個 R^d 取代之 $(CH_2)_r$ -苯基；

R^c 為被 0-1 個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或被 0-1 個 R^f 取代之 $(CH_2)_r$ -苯基；

R^d 為氫、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^c$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^c$ 、 C_{1-6} 烷基或 $(CH_2)_r$ -苯基；

R^e 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 $(CH_2)_r$ -苯基；

R^f 為氫、鹵基、 NH_2 、OH 或 OCH_3 ；

r 為 0, 1, 2, 3 或 4；且

p 為 0, 1 或 2。

2. 如請求項 1 之化合物：

虛線為單或雙鍵；

A 為鹵基、被 0-3 個 B 取代之 C_{3-10} 環烷基、被 0-3 個 B 取代之 C_{6-10} 單-或雙環狀芳基，被 0-3 個 B 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，被 0-3 個 B 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基；

B 為 R^1 、鹵素、氰基、硝基、 $-O-R^1$ 、 $-C(=O)-R^1$ 、 $-C(=O)O-R^1$ 、 $-C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-S(=O)_2-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)O-R^1$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^1$ 、 $-N(S(=O)_2-R^1)_2$ 或 $-NR^{11}-R^1$ ；

R^1 為氫、被 0-3 個 R^{1a} 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、被 0-3 個 R^{1a} 取代之 C_{2-6} 烯基、被 0-3 個 R^{1a} 取代之 C_{2-6} 炔基、被 0-3 個 R^{1a} 取代之 C_{3-10} 環烷基、被 0-3 個 R^{1a} 取代之 C_{6-10} 芳基，被 0-3 個 R^{1a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，被 0-3 個 R^{1a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基；

R^{1a} 為氫、 $C=O$ 、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、被 0-2 個 R^a

取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、被 0-1 個 R^a 取代之 $-(CH_2)_r$ -3-14 員碳環，或被 0-1 個 R^a 取代而包含碳原子與 1-4 個選自 N、O 及 $S(O)_p$ 之雜原子之 $-(CH_2)_r$ -5-7 員雜環；

D^1 與 D^2 之一為 D，而另一個為 H；

D 為 $-R^2$ 、鹵素、 $-(C(R^{11}))_2$ - R^2 、 $-O-R^2$ 、 $-C(=O)-R^2$ 、 $-C(=O)O-R^2$ 、 $-C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-S(=O)_2-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)O-R^2$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^2$ 或 $-NR^{11}-R^2$ ；

R^2 為 氫、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{2-6} 烯基、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{2-6} 炔基、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{6-10} 芳基，被 0-3 個 R^{2a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，被 0-3 個 R^{2a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基；

R^{2a} 為 氫、 $C=O$ 、F、Cl、Br、 OCF_3 、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、被 0-2 個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、被 0-1 個 R^a 取代之 $-(CH_2)_r$ -3-14 員碳環，或被 0-1 個 R^a 取代而包含碳原子與 1-4 個選自 N、O 及 $S(O)_p$ 之雜原子之 $-(CH_2)_r$ -5-7 員雜環；

R^{11} 係獨立為 氫或 C_{1-4} 烷基；

或者， R^{11} 伴隨著在相同氮原子上之另一個 R^{11} 、 R^1 或 R^2 可接合以形成一 氮四園基、四 氫吡咯基、六 氫吡啶基、嗎 福啉基或 4-(C_{1-6} 烷基)六 氫吡啶基； R^a 為 氫、F、Cl、Br、

OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{SR}^b$ 、
 $-(\text{CH}_2)_r\text{C(O)R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C(O)OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC(O)R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_r\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^b\text{C(O)R}^c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^b\text{C(O)OR}^c$ 、
 $-\text{NR}^b\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S(O)}_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^b\text{S(O)}_p\text{R}^c$ 、 $-\text{S(O)R}^c$ 、
 $-\text{S(O)}_2\text{R}^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-(\text{CH}_2)_r$ -3-14員碳環，或
 包含碳原子與1-4個選自N、O及 S(O)_p 之雜原子之 $-(\text{CH}_2)_r$ -5-7
 員雜環，或者，在相鄰或相同碳原子上之兩個 R^a 形成式
 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ 或 $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{O}-$ 環狀縮醛，其中n係選自1或2；

R^b 為氫、被0-2個 R^d 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、被0-2
 個 R^d 取代之 C_{3-6} 環烷基或被0-2個 R^d 取代之 $(\text{CH}_2)_r$ -苯基；

R^c 為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 $(\text{CH}_2)_r$ -苯基；

R^d 為氫、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-\text{OR}^e$ 、
 $-(\text{CH}_2)_r\text{C(O)R}^b$ 、 $-\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^e\text{C(O)OR}^c$ 、 C_{1-6} 烷基或 $(\text{CH}_2)_r$ -苯
 基；

R^e 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 $(\text{CH}_2)_r$ -苯基；

r 為0, 1, 2, 3或4；且

p 為0, 1或2。

3. 如請求項1之化合物，其中

D 為 $-\text{R}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^2$ 、 $-\text{O}-\text{R}^2$ 、 $-\text{C(=O)}-\text{R}^2$ 、 $-\text{C(=O)O}-\text{R}^2$ 、
 $-\text{C(=O)NR}^{11}-\text{R}^2$ 、 $-\text{S(=O)}_2-\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C(=O)}-\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C(=O)NR}^{11}-\text{R}^2$ 、
 $-\text{NR}^{11}\text{C(=O)O}-\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{S(=O)}_2-\text{R}^2$ 或 $-\text{NR}^{11}-\text{R}^2$ ；

R^2 為氫、被0-3個 R^{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基、被0-3個 R^{2a} 取代之
 C_{2-6} 烯基、被0-3個 R^{2a} 取代之 C_{3-10} 環烷基、被0-3個 R^{2a} 取代
 之 C_{6-10} 芳基，被0-3個 R^{2a} 取代而含有1-4個選自N、O及S

之雜原子之5-10員雜環基，被0-3個 R^{2a} 取代而含有1-4個選自N、O及S之雜原子之5-10員雜芳基；

R^{2a} 為氫、C=O、F、Cl、Br、OCF₃、CF₃、CHF₂、CN、NO₂、OR^b、SR^b、-C(O)R^b、-C(O)OR^b、-OC(O)R^b、-NR¹¹R¹¹、-C(O)NR¹¹R¹¹、-NR^bC(O)R^c、-NR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR¹¹R¹¹、-S(O)_pNR¹¹R¹¹、-NR^bS(O)_pR^c、-S(O)R^c、-S(O)₂R^c、被0-2個 R^a 取代之C₁₋₆烷基，被0-1個 R^a 取代之-(CH₂)_r-3-14員碳環，其中碳環為環丙基、環丁基、環戊基或環己基；或被0-2個 R^a 取代而包含碳原子與1-4個選自N、O及S(O)_p之雜原子之-(CH₂)_r-5-7員雜環；

r 為0, 1或2。

4. 如請求項1或2之化合物，其中

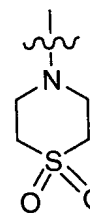
A為鹵基、被0-3個B取代之C₃₋₁₀碳環、被0-3個-B取代之C₆₋₁₀單-或雙環狀芳基，被0-3個-B取代而含有1-4個選自N、O及S之雜原子之5-14員雜環基，被0-3個-B取代而含有1-4個選自N、O及S之雜原子之5-10員雜芳基；

B為 R^1 、鹵素、氰基、硝基、-O- R^1 、-C(=O)- R^1 、-C(=O)O- R^1 、-C(=O)NR¹¹- R^1 、-S(=O)₂- R^1 、-NR¹¹C(=O)- R^1 、-NR¹¹C(=O)NR¹¹- R^1 、-NR¹¹S(=O)₂- R^1 、-N(S(=O)₂- R^1)₂或-NR¹¹- R^1 ；

R^1 為氫、被0-3個 R^{1a} 取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、被0-3個 R^{1a} 取代之C₆₋₁₀芳基，被0-3個 R^{1a} 取代而含有1-4個選自N、O及S之雜原子之5-10員雜環基，被0-3個 R^{1a} 取代而含有1-4個選自N、O及S之雜原子之5-10員雜芳基。

5. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中

R^2 為氫、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基、乙烯基、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{3-10} 環烷基、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{6-10} 芳基，被 0-3 個 R^{2a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，其中雜環基為四氫吡咯基、六氫吡啶基、嗎福啉基或六氫吡嗪基、四氫哌喃基、四氫噁唑基(四氫噁唑-酮)、



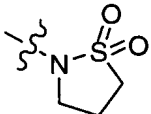
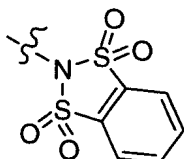
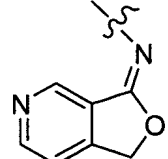
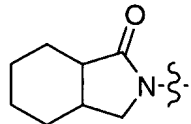
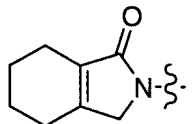
四氫咪唑基(四氫咪唑-酮)、二氧伍圓基或 R^{2a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基，其中雜芳基為嘧啶基、咪唑基、吡嗪基、噻二唑基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基或噻唑基。

6. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中

A 為被 0-3 個 B 取代之 C_6 碳環、被 0-3 個 -B 取代之 C_{6-10} 單-或雙環狀芳基，被 0-3 個 -B 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-14 員雜環基，其中雜環基為吡咯基、3,4-二氫-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-2-酮、四氫吡咯基、六氫吡啶基、嗎福啉基或六氫吡嗪基；被 0-3 個 -B 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基，其中雜芳基為吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、呋喃基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、咪唑基、吡唑基或噻唑基；

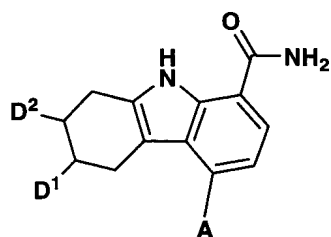
R^1 為氫、被 0-3 個 R^{1a} 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、被 0-3 個 R^{1a} 取代之 C_{6-10} 芳基，被 0-3 個 R^{1a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，其中雜環基為 4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑基、異吲哚啉基、咪唑并[1,2-a]吡嗪-8(7H)-

酮、1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮、1,3-二氫呋喃并[3,4-c]吡啶、吡啶、異喹啉-1(2H)-酮、異吲哚啉基、異吲哚啉-1,3-

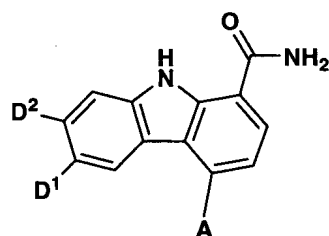
二酮、喹啉-4(3H)-酮、、、、、、四氫吡咯基、六氫吡啶基、嗎福啉

基或六氫吡啶基；被0-3個 R^{1a} 取代而含有1-4個選自N、O及S之雜原子之5-10員雜芳基，其中雜芳基為吲唑基、咪唑基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、喹啉基、喹啉-4(3H)-酮吡啶基或噻唑基。

7. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中式I化合物為式(I)化合物，為(Ia)或(Ib)



(Ia)



(Ib)

8. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中

R^a 為氫、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-NR^{11}R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bC(O)R^c$ 、 $-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、被0-1個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-(CH_2)_r$ -3-6員碳環，或包含碳原子與1-4個選自N、O及 $S(O)_p$ 之雜原子之 $-(CH_2)_r$ -5-7員雜環，其中雜環為四

氫吡咯基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋唑基、異呋唑基、噻唑基、異噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗎福啉基、硫基嗎福啉基、三唑基、吡啶基、苯并噻唑基、苯并呋唑基、苯并噻吩基、喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并異噻唑基、苯并異呋唑基、苯并二吡基或苯并呋喃基；

R^b 為氫、被 0-2 個 R^d 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、被 0-2 個 R^d 取代之 C_{3-6} 環烷基或被 0-2 個 R^d 取代之 $(CH_2)_r$ -苯基；

R^c 為被 0-1 個 R^f 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或被 0-1 個 R^f 取代之 $(CH_2)_r$ -苯基；

R^d 為氫、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^c$ 、 C_{1-6} 烷基或 $(CH_2)_r$ -苯基；

R^e 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 $(CH_2)_r$ -苯基；

R^f 為氫、鹵基或 NH_2 ；

r 為 0 或 1。

9. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中

R^a 為氫、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-NR^{11}R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bC(O)R^c$ 、 $-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-(CH_2)_r$ -3-6 員碳環苯基，或包含碳原子與 1-4 個選自 N、O 及 $S(O)_p$ 之雜原子之 $-(CH_2)_r$ -5-7 員雜環，其中雜環為噻唑基、吡啶基、六氫吡啶基、嗎福啉基、六氫吡嗪基、四氫吡咯基、四氫吡咯-酮，

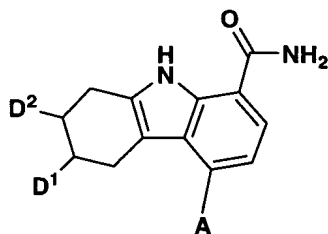
R^b 為氫、被 0-2 個 R^d 取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、被 0-2 個 R^d 取代之 C_{3-6} 環烷基或被 0-2 個 R^d 取代之 $(CH_2)_r$ -苯基；

R^c 為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 $(CH_2)_r$ -苯基；

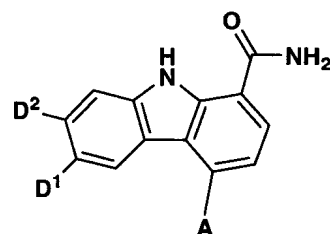
R^d 為氫、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^e$ 、 C_{1-6} 烷基或 $(CH_2)_r$ -苯基；

R^e 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 $(CH_2)_r$ -苯基。

10. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中式 (I) 化合物為 (Ia) 或 (Ib)



(Ia)



(Ib)

A 為被 0-3 個 B 取代之 C_{3-10} 碳環，其中碳環為環己基或環己烯基，被 0-3 個 -B 取代之 C_{6-10} 單-或雙環狀芳基，其中芳基為苯基或萘基；被 0-3 個 -B 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，其中雜環基為吡嗪基、3,4-二氫-2H-苯并[e][1,3]嘔咩-2-酮、四氫吡咯基或六氫吡啶基；或被 0-3 個 -B 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基，其中雜芳基為吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、呋喃基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、咪唑基、吡唑基或噻唑基；

B 為 R^1 、鹵素、 $-C(=O)O-R^1$ 、 $-S(=O)_2-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^1$ 、 $N(S(=O)_2-R^1)_2$ 或 $-NR^{11}-R^1$ ；

R^1 為氫、三氟甲基、被 0-1 個 R^{1a} 取代之 C_{1-4} 烷基、被 0-3

個 R^{1a} 取代之苯基，被 0-3 個 R^{1a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基，其中雜芳基為吡啶基或噻唑基；

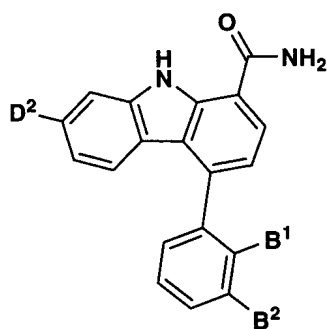
D^1 與 D^2 之一為 D，而另一個為氫；

D 為 R^2 、 $-C(=O)-R^2$ 、 $-OR^2$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^2$ 、 $NR^{11}C(=O)R^2$ 、 $NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $NR^{11}S(=O)_2-R^2$ 或 $-NR^{11}-R^2$ ；

R^2 為氫、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{2-6} 烷基，被 0-3 個 R^{2a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，其中雜環基為四唑基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基或嗎福啉基；

R^{2a} 為被 0-1 個 R^a 取代之 C_{1-4} 烷基，其中烷基為甲基、乙基、丙基、異-丙基、丁基及第三-丁基。

11. 如請求項 1 之化合物，其中化學式為式 (Ic)：

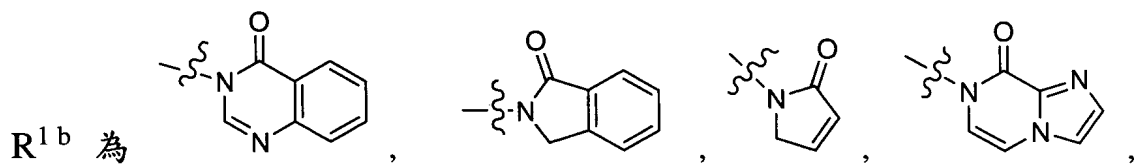


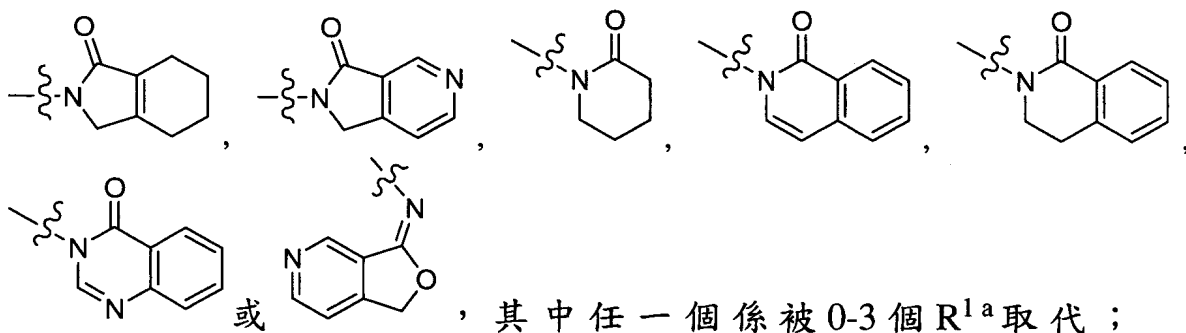
(Ic)

或其鹽，其中

B^1 為甲基或氟；

B^2 為 R^{1b} 、 $-NR^{11}C(=O)-R^{1c}$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^{1d}$ 或 $-NR^{11}-R^{1e}$ ；





R^{1c} 為 C₁₋₆ 烷基、被 0-2 個 R^a 取代之苯基、環丙基、CH₂-四唑基或吡啶基、噻唑基、咪唑基、苯并咪唑基、嘧啶基，其中任一個係被 0-2 個 R^a 取代；

R^{1d} 為被 0-1 個 R^{1a} 取代之噻唑基；

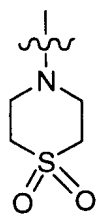
R^{1e} 為被 0-1 個 R^{1a} 取代之噻唑啉基；

R^{1a}係選自氫、鹵基、CN、甲基、乙基、CF₃、OH、O-
甲基、CO₂CH₃、N(CH₃)₂、NC(O)CH₃，

D² 為 -R²、-(C(R¹¹)₂)_r-R²、-OR²、-C(=O)-R²、-C(=O)NR¹¹-R²、-NR¹¹C(=O)-R²、-NR¹¹C(=O)NR¹¹-R²、-NR¹¹-R² 或 -OC(=O)-R²；

其條件是 D^2 不為氫；

R^2 為氫、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基、被 0-3 個 R^{2a} 取代之 C_{3-10} 環丙基，被 0-3 個 R^{2a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜環基，其中雜環基係選自六氫吡咩基、四氫吡咯基、四氫呋喃基、嗎福啉基、二氧伍園基、六氫吡啶基、四氫嘔唑基(四氫嘔唑-酮)、四氫咪唑基(四



氫咪唑-酮)、, 被 0-3 個 R^{2a} 取代而含有 1-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-10 員雜芳基，其中雜芳基係選自吡啶基、咪唑基、吡嗪基、嘧啶基、四唑基、噻二唑基；

R^{2a} 為氫、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、被 0-2 個 R^a 取代之 C_{1-6} 烷基，或被 0-2 個 R^a 取代而包含碳原子與 1-4 個選自 N、O 及 $S(O)_p$ 之雜原子之 $-(CH_2)_r$ -5-7 員雜環，其中雜環係選自吡啶基、四氫吡咯基、四氫吡咯酮基、嗎福啉基、咪唑基、六氫吡啶基；

R^{11} 為氫或被 0-1 個 R^f 取代之 C_{1-4} 烷基；

R^a 為氫、 $-OR^b$ 、 $-NR^{11}R^{11}$ ，或包含碳原子與 1-4 個選自 N、O 及 $S(O)_p$ 之雜原子之 $-(CH_2)_r$ -5-7 員雜環，其中雜環為咪唑基或嗎福啉基；

R^b 為氫或被 0-2 個 R^d 取代之 C_{1-6} 烷基；

R^c 為 C_{1-6} 烷基；

R^d 為氫、 $-OR^e$ 或 $-NR^eR^e$ ；

R^e 為氫或 C_{1-6} 烷基；

R^f 為氫、 NH_2 、 OH 或 OCH_3 。

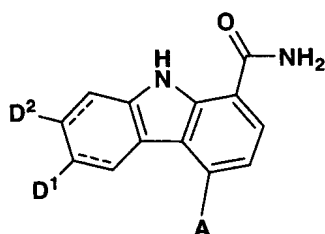
12. 如請求項 1 之化合物，其中化合物係被揭示於實例中，或其藥學上可接受之鹽。
13. 一種醫藥組合物，其包含一或多種如請求項 1 至 11 中任一項之化合物與藥學上可接受之載劑或稀釋劑。
14. 一種如請求項 1 至 11 中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療系統性紅斑狼瘡 (SLE)、風濕性關節炎、多發性硬化 (MS) 或移植排斥。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)