I726888

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本　**(11)證書號數：TW I726888 B**

(45)公告日： 中華民國 110 (2021) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：105118235　(22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 06 月 08 日

(51)Int. Cl.：　*C07D209/08 (2006.01)*　*C07D231/56 (2006.01)*
C07D235/06 (2006.01)　*C07D401/06 (2006.01)*
C07D401/10 (2006.01)　*C07D401/14 (2006.01)*
C07D403/10 (2006.01)　*C07D405/12 (2006.01)*
C07D405/14 (2006.01)　*C07D471/04 (2006.01)*
C07D487/04 (2006.01)　*C07D491/107(2006.01)*
A61K31/404 (2006.01)　*A61K31/4439(2006.01)*
A61K31/454 (2006.01)　*A61K31/496 (2006.01)*
A61K31/5377(2006.01)

(30)優先權：2015/06/09　世界智慧財產權組織　PCT/IB2015/001693
2015/11/20　美國　62/257,806
2016/06/01　美國　62/343,905

(71)申請人：美商艾伯維有限公司 (美國) ABBVIE INC.　(US)
美國

(72)發明人：雅吉莉亞迪　瑪麗亞 A ARGIRIADI, MARIA A. (US)；布林格　艾力克 C BREINLINGER, ERIC C. (US)；庫薩克　凱文 P CUSACK, KEVIN P. (US)；哈伯森　艾得雷恩 D HOBSON, ADRIAN D. (US)；波汀　多明尼克 POTIN, DOMINIQUE (FR)；巴斯　馬汀 BARTH, MARTINE (FR)；阿莫杜特　傑洛米 (FR)；普帕丁　奧莉維亞 POUPARDIN, OLIVIA (FR)；慕尼爾　羅倫 MOUNIER, LAURENT (FR)；高特　麥克 E KORT, MICHAEL E. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO　2012/076672A1　WO　2014/026328A1
WO　2015/036411A1

審查人員：官速貞

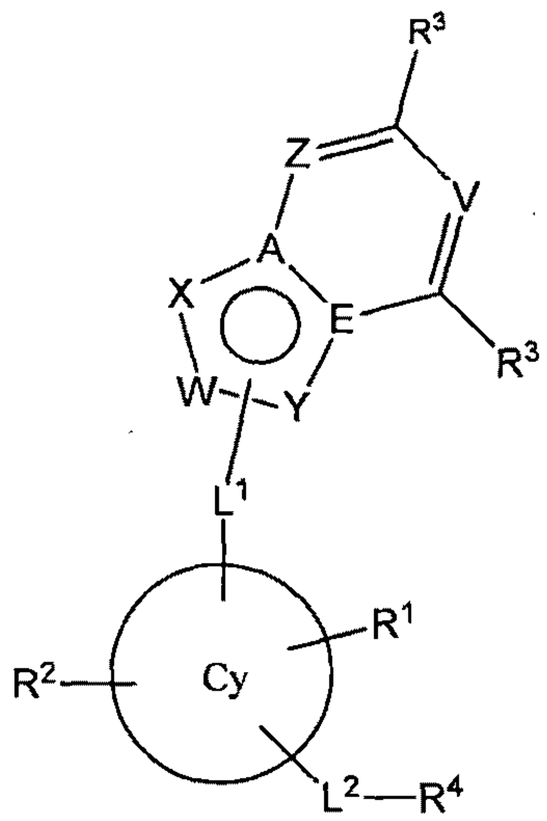
申請專利範圍項數：6 項　圖式數：0　共 705 頁

(54)名稱

核受體調節劑

(57)摘要

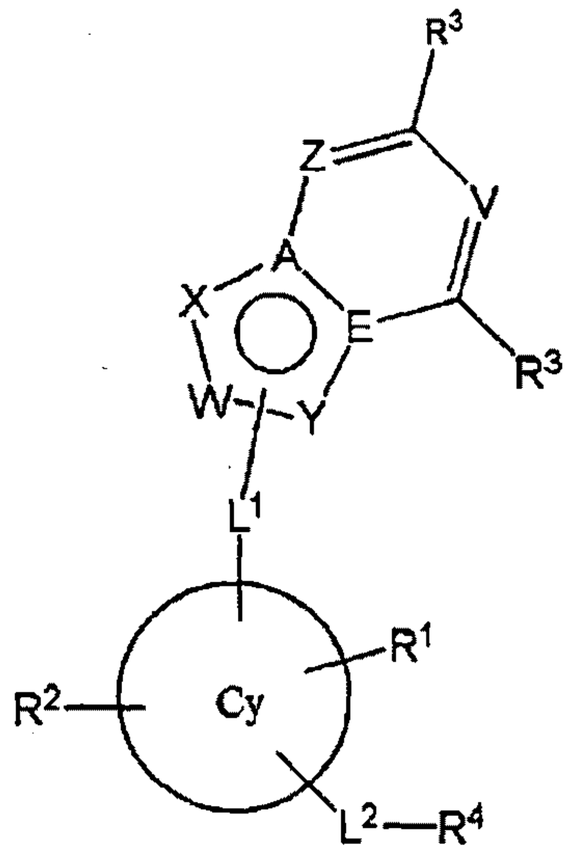
本發明提供式(I)化合物



式(I)

其醫藥學上可接受之鹽，其中變數在本文中定義。本發明化合物適用於治療免疫病狀。

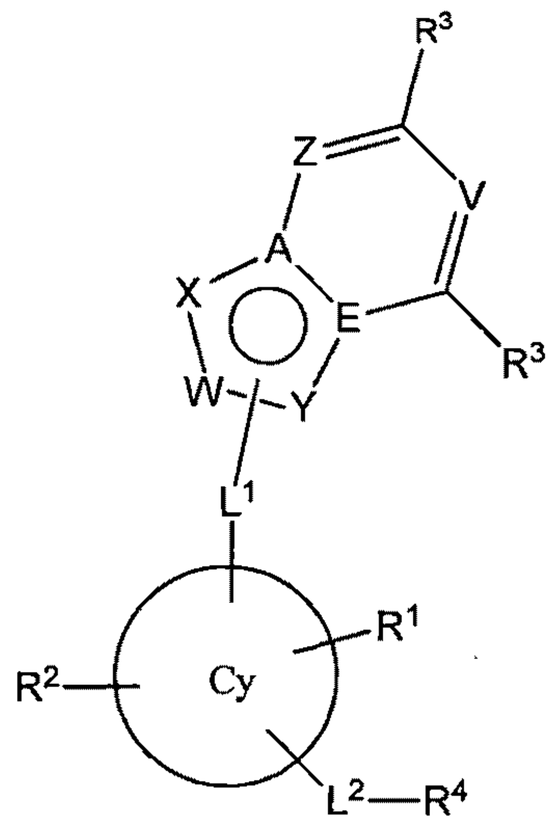
The invention provides compounds of Formula (I)



Formula (I)

pharmaceutically acceptable salts, thereof wherein the variable are defined herein. The compounds of the invention are useful for treating immunological conditions.

特徵化學式：



式(I)

公告本

I726888

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：　　※IPC 分類：

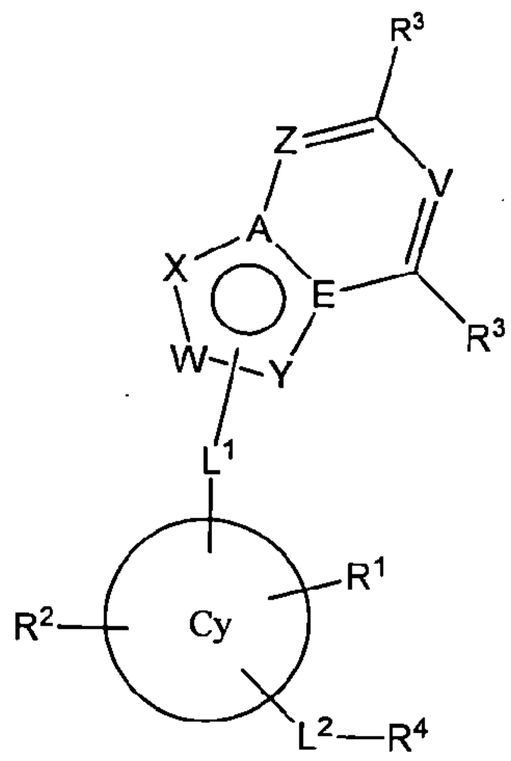
【發明名稱】

核受體調節劑

NUCLEAR RECEPTOR MODULATORS

【中文】

本發明提供式(I)化合物

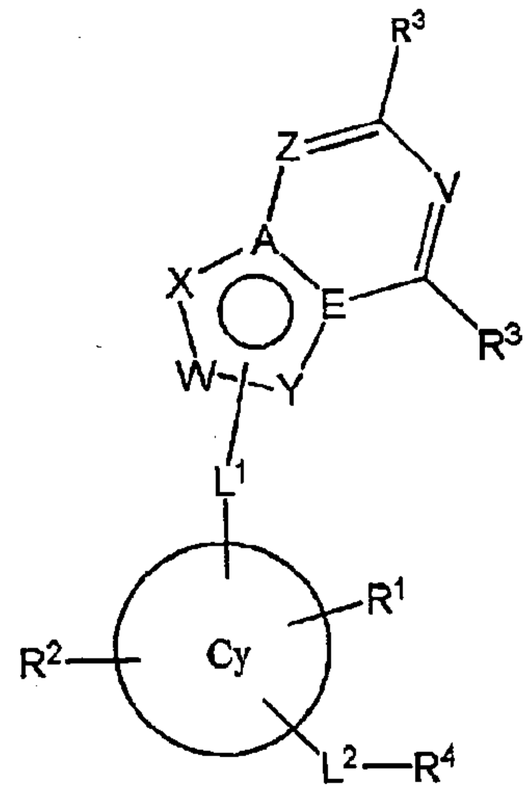


式(I)

其醫藥學上可接受之鹽，其中變數在本文中定義。本發明化合物適用於治療免疫病狀。

【英文】

The invention provides compounds of Formula (I)



Formula (I)

pharmaceutically acceptable salts, thereof wherein the variable are defined herein. The compounds of the invention are useful for treating immunological conditions.

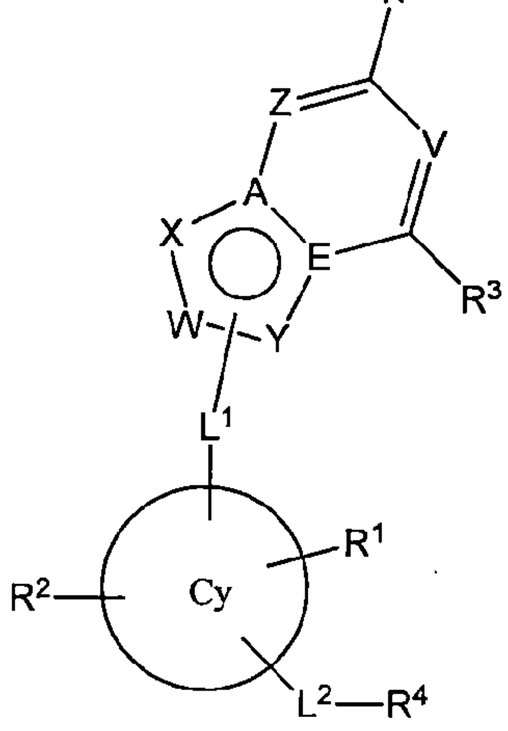
【代表圖】

【本案指定代表圖】：（無）。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



式(I)

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】

核受體調節劑

NUCLEAR RECEPTOR MODULATORS

相關申請案之參考

本申請案主張2015年11月20日申請的美國臨時申請案第62/257,806號及2016年6月1日申請的美國臨時申請案第62/343,905號之權利。本申請案亦主張2015年6月9日申請的國際申請案第PCT/IB2015/001693號之權利。前述申請案中之每一者的全部內容均以引用的方式併入本文中。

【技術領域】

本發明係關於調節*Rorc*及RORγt受體之活性的新穎化合物及其作為藥劑之用途。

【先前技術】

視黃酸相關孤兒受體(ROR)同功異型物RORα、RORβ及RORγ為類固醇核激素受體超家族之成員，且在包括器官發育、免疫、脂質穩態及代謝及晝夜節律中起突出作用(Jetten等人 *NURSA* 2009, 7, 1)。ROR家族成員由配位體結合域(LBD)及DNA結合域(DBD)組成。配位體結合引起構形變化，該構形變化調節共調節性蛋白質之結合：促效劑補充共活化劑；拮抗劑及反向促效劑破壞共活化劑之結合或增強共抑制劑之結合進而抑制靶基因轉錄(Fauber等人 *J. Med. Chem.* 2014, 57, 5871)。

視黃酸相關孤兒受體γ胸腺(RORγ，亦稱為RORc及NR1F3)由*Rorc*編碼；人類及小鼠RORγ共用高序列同源性且幾乎相同的結合位點同

源性(Jin, L.等人 *Mol. Endocrinol.* 2010, 24, 923)。哺乳動物RORγ以兩種不同的同功異型物RORγ及RORγt存在，其具有相同LBD且僅在其*N*端序列方面不同(Medvedev等人 *Gene* 1996, 181, 199)。RORγt同功異型物之表現限於淋巴器官，包括胸腺，而RORγ更廣泛地表現(肝、肌肉、腎)，類似於亦在腦及脂肪組織中發現之RORα (Kurebayashi, S.等人 *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.* 2000, 97, 10132)。RORβ定位於大腦皮質(Hirose, T.等人 *Biochem. Biophys Res. Commun.* 1993, 194, 1371)。RORγt對於淋巴結及集合淋巴結(Peyer's patches)之發育及T輔助17 (Th17)細胞、γδ T細胞及LTi細胞之正常分化為至關重要的(Sun等人 *Science* 2000, 288, 2369)。

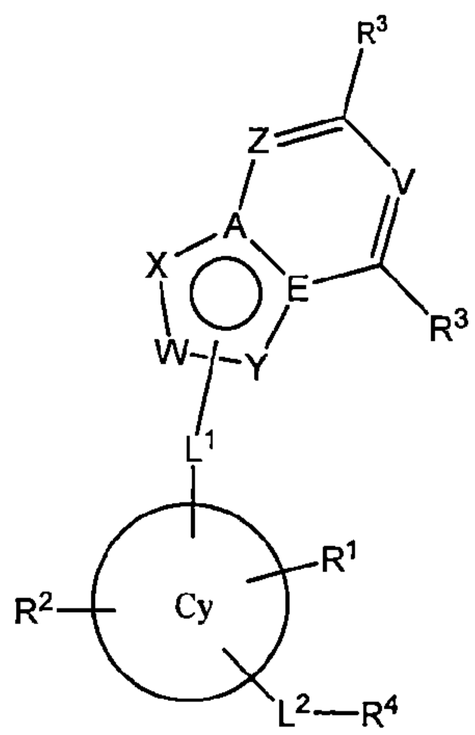
RORγt為控制未處理$CD4^+$ T細胞分化成Th17譜系且調節嚙齒動物及人類中之Th17細胞及先天性免疫反應細胞中效應細胞因子IL-17之轉錄的強制性轉錄因子(Ivanov, I.等人 *Cell* 2006, 126, 1121)。由Th17細胞及其他$ROR\gamma t^+$淋巴細胞產生之促炎性細胞因子，包括IL-17A、IL-17F及IL-22活化且導引對胞外病原體之免疫反應(Eberl, G.等人 *Nat. Immunol.* 2004, 5, 64)。在小鼠中藉由*Rorc*之遺傳消融來破壞RORγ，使自體免疫及炎症之鼠類模型中的疾病嚴重程度減輕，自體免疫及炎症包括由抗原性肽誘導之實驗性自體免疫腦脊髓炎(EAE)、咪喹莫特(imiquimod)誘導之牛皮癬樣皮炎及過敏性氣管疾病。IL-17轉錄及分泌之調節異常已牽涉多種人類自體免疫病症，包括牛皮癬、類風濕性關節炎、發炎性腸道疾病(IBD)、哮喘及多發性硬化症(MS)(例如，參見：Yang, X.等人 *Immunity* 2008, 28, 29；Pantelyushin, S.等人 *J. Clin. Invest.* 2012, 122, 2252；Leppkes, M.等人 *Gastroenterology* 2009, 136, 257；及Tilley, J.等人 *J. Immunol.* 2007, 178, 3208)。在針對IL-17A及其受體IL-17RA之中和抗體之情況下的最近臨床試驗之結果用於突出此細胞因子在牛皮癬病發病機制中之作用

(Papp, K.等人 *New. Engl. J. Med.* 2012, 366, 1181；Leonardi, C.等人 *New. Engl. J. Med.* 2012, 366, 1190)。舉例而言，經由抑制或RORγt使由經活化之T細胞和Th17產生的IL-17減少可提供類似治療益處。

存在治療劑以治療多種發炎性及自體免疫疾病，但仍顯著未滿足此等治療領域之醫學需要。倘若IL-17在人類疾病中起作用且證實IL-17及RORγ在鼠類疾病模型中作為標靶，預期能夠調節RORγt活性之化合物在治療多種免疫及發炎性病症中提供治療益處。

【發明內容】

在第一實施例中，本發明提供式(I)化合物



式(I)，

其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中

W為C或CR^a，L^1與W或Y連接；且

A及E獨立地為C或N，限制條件為兩者不均為N；

V為CR^3或N；

X為CR^a、NR^a、N或O；

Y為C、CR^a、NR^a、N、O或S；

Z為CR^3或N；或

W為N或NR^a，L^1與W或Y連接；且

A及E獨立地為C或N，限制條件為兩者不均為N；

V為CR^3或N；

X為CR^a、NR^a或N；

Y為C、CR^a或N；

Z為CR^3或N；或

Cy為經R^1及R^2取代之六員芳族、雜芳族或部分飽和環；

L^1為-CH(R^b)-、-C(R^b)(R^d)-、C(O)或-N(R^c)-；

L^2為-C(O)-、-O-、-C(R^b)(R^d)-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-；

R^1及R^2獨立地為鹵基、-O-(C_1-C_3)烷基、-O-(C_3-C_6)環烷基、視情況經取代之(C_3-C_6)環烷基或(C_1-C_3)烷基；

各R^3獨立地為H、CF_3、CN、鹵基、-C(=O)(C_1-C_3)烷基、-C(O)N(R^e)$_2$、-NR^eCOR^e、-$OCHF_2$、OCF_3、-O-(C_1-C_3)烷基、-O-(C_3-C_6)環烷基、-S-(C_1-C_3)烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_6)環烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

R^4為H、-OH、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、-NR^5R^6、視情況經取代之(C_3-C_6)環烷基或-(CH_2)$_m$-視情況經取代之雜環基；

其中R^5為H或-(C_1-C_3)烷基，且R^6為視情況經取代之(C_1-C_4)烷基、視情況經取代之(C_3-C_6)環烷基或-(CH_2)$_m$-視情況經取代之雜環基；或

R^5及R^6與其所連接之氮原子一起形成視情況經取代之雜環基；

各R^a獨立地為H、-C(O)CH_3、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_6)環烷基或-$S(O)_2$-苯基；

各R^b獨立地為H、F、OH、-O-(C_1-C_3)烷基或(C_1-C_3)烷基；

R^c獨立地為H或(C_1-C_3)烷基；

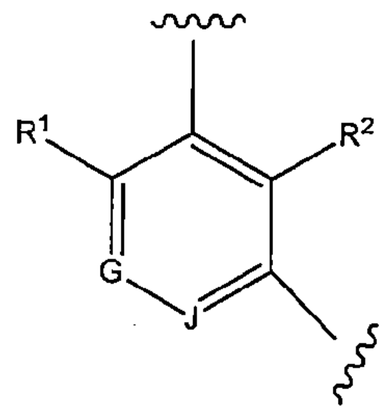
各R^d獨立地為H、F或(C_1-C_3)烷基；或R^d與R^b形成(C_3-C_5)螺環；

R^e獨立地為H或(C_1-C_3)烷基；且

m獨立地為0或1；

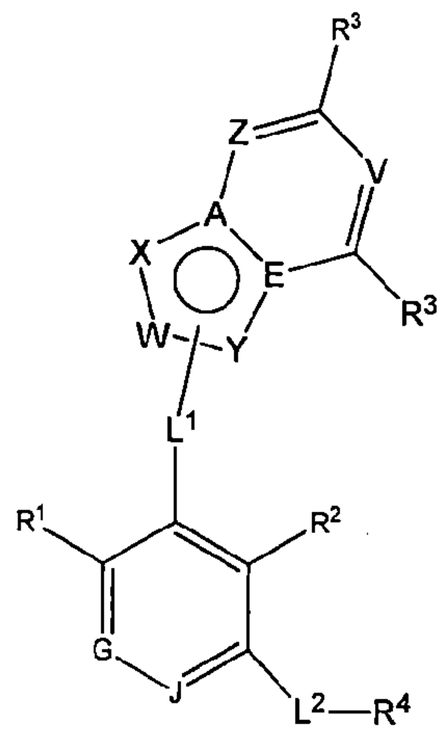
其限制條件為A、E、W、X及Y中之不超過兩者為N。

在第二實施例中，本發明提供一種根據第一實施例之化合物，其中Cy為



其中G及J獨立地為CH或N。

在第三實施例中，本發明提供一種根據前述實施例中任一者之化合物，其中該化合物為式(Ia)化合物



式(Ia)。

在第四實施例中，本發明提供一種根據前述實施例中任一者之化合物，其中L^1為$-CH_2-$、-C(O)-、-C(H)(OH)-、$-C(H)(OCH_3)-$或$-C(H)(CH_3)-$。

在第五實施例中，本發明提供一種根據前述實施例中任一者之化合物，其中L^2為-C(O)-、-O-或$-CH_2-$。

在第六實施例中，本發明提供一種根據前述實施例中任一者之化合物，其中R^1及R^2獨立地為鹵素、$-O-(C_1-C_3)$烷基、環丙基或(C_1-C_3)烷基。

在第七實施例中，本發明提供一種根據前述實施例中任一者之化合物，其中R^3獨立地為H、-CF_3、-CN、鹵素、-$OCHF_2$、-OCF_3、-$C(O)N(R^e)_2$、-NR^eCOR^e、-(C_1-C_3)烷基、-O-(C_1-C_3)烷基、-S-(C_1-C_3)烷基、(C_3-C_6)環烷基或嗎啉基。

在第八實施例中，本發明提供一種根據前述實施例中任一者之化合物，其中R^4為H、OH、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經-CH_2-取代之四氫-2H-哌喃基、-$N(CH_2CH_3)$-CH_2CH_2OH、視情況經-NH-CH_2-取代之四氫-2H-哌喃基、視情況經-N(H)-取代之(C_3-C_6)環烷基、視情況經-NH-取代之氧雜環丁烷基、視情況經-NH-取代之四氫-2H-哌喃基、視情況經取代之(C_3-C_6)環烷基、視情況經取代之氮雜雙環[2.2.1]庚基、視情況經取代之氮雜雙環[3.1.0]己基、視情況經取代之氮雜螺[3.3]庚基、視情況經取代之2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚基、視情況經取代之2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬基、視情況經取代之2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸基、視情況經取代之氮雜環庚烷基、視情況經取代之氮雜環丁烷基、視情況經取代之1,2-二氮雜環庚烷基、視情況經取代之1,4-二氮雜環庚烷基、視情況經取代之嗎啉基、視情況經取代之氧雜環丁烷基、視情況經取代之哌嗪基、視情況經取代之哌啶基、視情況經取代之吡咯啶基或硫代嗎啉1,1-二氧化物。

在第九實施例中，本發明提供一種根據前述實施例中任一者之化合物，其中(C_1-C_6)烷基視情況經一或多個鹵基、-CO_2H或-CO_2(C_1-C_4)烷基取代；

-NH-CH_2-四氫-2H-哌喃基視情況經一或兩個-OH或-O(C_1-C_4)烷基取代；

-N(H)-(C_3-C_6)環烷基視情況經一或多個F、-OH、-COOH或-CO_2(C_1-C_4)烷基取代；

(C_3-C_6)環烷基視情況經一或多個F、-OH、-COOH或-CO_2(C_1-C_4)

烷基取代；

氮雜雙環[2.2.1]庚基及氮雜雙環[3.1.0]己基各自獨立地視情況經-CO_2H或-$CO_2(C_1$-$C_4)$烷基取代；

氮雜螺[3.3]庚基視情況經-CH_2CO_2H、-$CH_2CO_2CH_3$、-CO_2H、-CO_2CH_3取代；

2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚基、2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬基、2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸基各自獨立地視情況經-CH_2CO_2H取代；

氮雜環丁烷基視情況經一或兩個-CH_3、-OH、-OCH_3、-$(C_1$-$C_4)$伸烷基-OH、-CH_2OCH_3、-$(C_1$-$C_4)$伸烷基$O(C_1$-$C_4)$烷基、-$CO_2(C_1$-$C_4)$烷基、-CO_2H、-$(C_1$-$C_4)$伸烷基-CO_2H、-$(C_1$-$C_4)$伸烷基-CO_2-$(C_1$-$C_4)$烷基、-$N(CH_3)_2$、吡咯啶基取代；

1,2-二氮雜環庚烷基或1,4-二氮雜環庚烷基視情況經-$(C_1$-$C_4)$伸烷基-OH取代；

嗎啉基視情況經=O取代；

哌嗪基、哌啶基及吡咯啶基各自獨立地視情況經一或多個-鹵基、-CN、-$(C_1$-$C_4)$烷基、-CH_2-環丙基、-$(C_1$-$C_4)$伸烷基-F、-CF_3、-CH_2CF_3、-COOH、-$(C_1$-$C_4)$伸烷基COOH、-$CH(OH)CO_2H$、-$COCH_3$、-$CO_2(C_1$-$C_4)$烷基、-$CH(OH)CO_2CH_3$、-$(C_1$-$C_4)$伸烷基-$C(=O)O(C_1$-$C_4)$烷基、-$(C_1$-$C_4)$伸烷基-OH、-OH、-$O(C_1$-$C_4)$烷基、-$(C_1$-$C_4)$伸烷基$O(C_1$-$C_4)$烷基、-$O(C_1$-$C_4)$伸烷基CO_2H、-$O(C_1$-$C_4)$伸烷基$C(=O)O(C_1$-$C_4)$烷基、-$CONHCH_3$、-SO_2-$(C_1$-$C_4)$烷基、-NH_2、-$NH(C_1$-$C_4)$烷基、-$N((C_1$-$C_4)$烷基$)_2$、環丁烷甲酸或氧雜環丁烷基取代。

在第十實施例中，本發明提供一種根據前述實施例中任一者之化合物，其中R^1及R^2均為鹵基或-CH_3。

在第十一實施例中，本發明提供一種根據前述實施例中任一者之化合物，其中W為C或CH，A為C且E為C。

在第十二實施例中，本發明提供一種根據前述實施例中任一者之化合物，其中L^1為CH_2或C(O)且L^2為C(O)。

在第十三實施例中，本發明提供一種根據前述實施例中任一者之化合物，其中G為CH。

在第十四實施例中，本發明提供一種根據前述實施例中任一者之化合物，其中J為CH。

在第十五實施例中，本發明提供一種根據第一實施例至第十四實施例中任一者之化合物，其中W為CH；X為CR^a，其中R^a為H或-CH_3；Y為N；A為C；E為C；V為CR^3，其中R^3為H；Z為N或CR^3，其中R^3為H、-CH_3或-CF_3；L^1與Y連接；L^1為-CH_2-或-C(O)-；L^2為-C(O)-；R^1為-Cl或-CH_3；R^2為-Cl或-CH_3；各R^3獨立地為H、-F、-Cl、-CN、-CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-CF_3、-$OCHF_2$、-OCF_3、-SCH_3或環丙基；且R^4為視情況經取代之2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚基、視情況經取代之哌啶基。

在第十六實施例中，本發明提供一種根據第十五實施例之化合物，其中視情況經取代之R^4 2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚基視情況經-CH_2CO_2H取代。

在第十七實施例中，本發明提供一種根據第十五實施例之化合物，其中R^4視情況經取代之哌啶基視情況經-CH_3、-COOH、-CH_2CO_2H、-$CH_2CH_2CO_2H$、-CO_2CH_3、-$CO_2CH_2CH_3$或-OH取代。

在第十八實施例中，本發明提供一種根據第一實施例至第十四實施例中任一者之化合物，其中W為C；X為NR^a，其中R^a為-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH(CH_3)_2$；Y為N；A為C；E為C；V為CR^3，其中R^3為H、Br、-CN或-CF_3；Z為CR^3或N，其中R^a為H或-CH_3；L^1與W連接；L^1為-CH_2-或-C(O)-；L^2為-CH_2-或-C(O)-；R^1為-Cl或-CH_3；R^2為-Cl或-CH_3；各R^3獨立地為-Br、-Cl、-CN、-CH_3或-CF_3；且R^4為-$N(CH_2CH_3)$-CH_2CH_2OH、視情況經-NH-取代之環己基、視情況經-NH-

取代之氧雜環丁烷基、視情況經取代之氮雜環丁烷基、視情況經取代之1,4-二氮雜環庚烷基、視情況經取代之3-氮雜雙環[3.1.0]己基、視情況經取代之嗎啉基、視情況經取代之2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚基、視情況經取代之2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬基、視情況經取代之2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸基、視情況經取代之哌嗪基、視情況經取代之哌啶基或視情況經取代之吡咯啶基。

在第十九實施例中，本發明提供一種根據第十八實施例之化合物，其中R^4視情況經取代之1,4-二氮雜環庚烷基視情況經-CH_2CH_2OH取代；R^4視情況經取代之氮雜環丁烷基視情況經-OH、-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-CH_2OCH_3、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$N(CH_3)_2$或吡咯啶基取代；R^4視情況經取代之1,4-二氮雜環庚烷基視情況經-CH_2CH_2OH取代；R^4視情況經取代之3-氮雜雙環[3.1.0]己基視情況經-COOH或-$CO_2CH_3CH_3$取代；R^4視情況經取代之嗎啉基視情況經=O取代；R^4視情況經取代之哌嗪基視情況經-F、-CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-CH_2CF_3、-COOH、-CH_2-環丙基、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH(OH)CH_3$、-$CH_2CH(F)CH_3$、環丁烷甲酸或氧雜環丁烷基取代；R^4視情況經取代之哌啶基視情況經-CH_3、-CH_2COOH、-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$C(CH_3)_2CH_2OH$、-$C(CH_3)_2OH$、-$C(CH_3)_2CH_2OH$、-$CH(OH)CH_3$、-$CH_2CH(OH)CH_3$、-$CH_2C(CH_3)_2OH$、-CH_2OCH_3、-COOH、-OH、-OCH_3、-$N(CH_3)_2$或氧雜環丁烷基取代；或R^4視情況經取代之吡咯啶基視情況經-CH_2CH_2OH、-CH_2OCH_3、-$CONHCH_3$、-OH或-OCH_3取代。

在第二十實施例中，本發明提供一種根據第一實施例至第十四實施例中任一者之化合物，其中W為C；X為NR^a，其中R^a為H、-CH_3、-CH_2CH_3、-$COCH_3$或-$CH_2CH(CH_3)_2$；Y為CR^a，其中R^a為H；Z為CR^3，其中R^3為H或-CH_3；A為C；E為C；V為CR^3，其中R^3為H、-

CN、-CH_3或-CF_3；L^1與W連接；L^1為-CH_2-、-C(O)-、-CH(OH)-或-$CH(OCH_3)$-；L^2為-O-、-CH_2-或-C(O)-；R^1為-Cl、-CH_3或環丙基；R^2為-Cl或-CH_3；各R^3獨立地為H、-F、-Br、-Cl、-CN、-CH_3、-CF_3、-OCH_3、-$OCHF_2$、-OCF_3、-$CONHCH_3$、-$CON(CH_3)_2$、-$NHCOCH_3$、環丙基或嗎啉基；且R^4為H、-OH、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基(-CO_2H)、視情況經-CH_2-取代之四氫-2H-哌喃基、視情況經-NH-CH_2-取代之四氫-2H-哌喃基、視情況經-NH-取代之四氫-2H-哌喃基、視情況經取代之氮雜雙環[2.2.1]庚基、視情況經取代之3-氮雜雙環[3.1.0]己基、視情況經取代之氮雜螺[3.3]庚基、視情況經取代之氮雜環丁烷基、視情況經取代之環丁基、視情況經取代之環己基、視情況經取代之環戊基、視情況經取代之1,4-二氮雜環庚烷基、視情況經取代之嗎啉基、視情況經取代之2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚基、視情況經取代之2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬基、視情況經取代之2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸基、視情況經取代之哌嗪基、視情況經取代之哌啶基或視情況經取代之吡咯啶基。

在第二十一實施例中，本發明提供一種根據第十九實施例之化合物，其中R^4視情況經取代之(C_1-C_6)烷基視情況經-CO_2H取代；R^4視情況經-NH-取代之環己基的環己基視情況經-OH或-COOH取代；視情況經取代之氮雜雙環[2.2.1]庚基(-CO_2H、-CO_2Me)；R^4視情況經取代之3-氮雜雙環[3.1.0]己基視情況經-CO_2H或-$CO_2CH_2CH_3$取代；R^4視情況經取代之氮雜螺[3.3]庚基視情況經-CH_2CO_2H、-$CH_2CO_2CH_3$、-CO_2H或-CO_2CH_3取代；R^4視情況經取代之氮雜環丁烷基視情況經-CH_3、-OH、-OCH_3、-CO_2CH_3、-CO_2H、-CO_2 CH_2CH_3、-CH_2CO_2H、-$CH_2CO_2CH_2CH_3$或吡咯啶基取代；R^4視情況經取代之環丁基視情況經-COOH或-CO_2(C_1-C_4)烷基取代；R^4視情況經取代之環己基視情況經-

COOH或-CO_2(C_1-C_4)烷基取代；R^4視情況經取代之環戊基視情況經-COOH或-CO_2(C_1-C_4)烷基取代；R^4視情況經取代之1,4-二氮雜環庚烷基視情況經-CH_2CH_2OH)取代；R^4視情況經取代之嗎啉基視情況經=O取代；視情況經取代之2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚基、視情況經取代之2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬基、R^4視情況經取代之2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸基、視情況經取代之哌嗪基視情況經-CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH(F)CH_3$、-$COCH_3$、-$CH_2CH_2OCH_3$、-CH_2CO_2H、-$CH(CH_3)CO_2H$、-$C(CH_3)_2CO_2H$、-CH_2CO_2Me、-$CH_2CO_2CH_2CH_3$、氧雜環丁烷基或環丁烷甲酸取代；R^4視情況經取代之哌啶基視情況經-CH_3、-F、-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2OCH_3$、-CH_2OCH_3、-$C(CH_3)_2CH_2OH$、-$CH_2C(CH_3)_2OH$、-$CH_2CH(OH)CH_3$、-$CH(OH)CH_3$、-$C(OH)(CH_3)_2$、-CO_2H、-CO_2Me、-$CO_2CH_2CH_3$、-CH_2CO_2H、-$CH_2CH_2CO_2H$、-$CH(CH_3)CO_2H$、-$C(CH_3)_2CO_2H$、-$CH(OH)CO_2H$、-$CH(OH)CO_2CH_3$、-$CH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$、-$CH_2CO_2CH_3$、-$CH_2CO_2CH_2CH_3$、-$N(CH_3)_2$、-OH、-OCH_3、-OCH_2CO_2H、-$OCH_2CO_2CH_2CH_3$、-SO_2CH_3或氧雜環丁烷基取代；或R^4視情況經取代之吡咯啶基視情況經-OH、-CH_2OH、-CO_2H、-CO_2CH_3、-CH_2CO_2H、-$CH_2CO_2CH_3$、-CH_2OCH_3、-$C(O)NHCH_3$或-$N(CH_3)_2$取代。

在第二十二實施例中，本發明提供一種根據第一實施例至第十四實施例中任一者之化合物，其中W為C；X為CR^a，其中R^a為H；Y為NR^a，其中R^a為H或-CH_3；Z為N；A為C；E為C；V為CR^3，其中R^3為H或-CF_3；L^1與W連接；L^1為-CH_2-、-C(O)-或-CH(OH)-；L^2為-C(O)-；R^1為Cl；R^2為Cl；各R^3獨立地為H或-CF_3；且R^4為視情況經取代之嗎啉基。

在第二十三實施例中，本發明提供一種根據第一實施例至第十

四實施例中任一者之化合物，其中W為CH；X為N；Y為N；Z為CR^3；A為C；E為C；V為CR^3；且L^1與Y連接。

在第二十四實施例中，本發明提供一種根據第一實施例至第十四實施例中任一者之化合物，其中W為C；X為NR^a，其中R^a為H或-CH_3；Y為CR^a，其中R^a為H；Z為N；A為C；E為C；V為CR^3，其中R^3為H；L^1與W連接；L^1為-CH_2-或-C(O)-；L^2為-C(O)-；R^1為-Cl；R^2為-Cl；各R^3獨立地為H、-CH_3或-CF_3；且R^4為視情況經取代之嗎啉基、視情況經取代之哌嗪基或視情況經取代之哌啶基。

在第二十五實施例中，本發明提供一種根據第二十三實施例之化合物，其中R4視情況經取代之哌嗪基視情況經-SO_2CH_3取代；視情況經取代之哌啶基視情況經-CN、-CH_3、-OH、-COOH、-CH_2COOH、-$CH_2CH_2OCH_3$或-SO_2CH_3取代。

在第二十六實施例中，本發明提供一種根據第一實施例至第十四實施例中任一者之化合物，其中W為C；X為CR^a，其中R^a為H或-CH_3；Y為N；A為N；E為C；Z為N；V為CR^3，其中R^3為H或-CH_3；L^1與W連接；L^1為-CH_2-或-C(O)-；L^2為-C(O)-；R^1為-Cl；R^2為-Cl；各R^3獨立地為H、-Cl、-CN、-CH_3或-CF_3；且R^4為視情況經取代之嗎啉基、視情況經取代之哌嗪基(例如，經-CH_3、-SO_2CH_3或氧雜環丁烷基取代)或視情況經取代之哌啶基(例如，經-CH_2COOH、氧雜環丁烷基取代)。

在第二十七實施例中，本發明提供一種根據第一實施例至第十四實施例中任一者之化合物，其中W為C；X為CR^a，其中R^a為H或-CH_3；Y為N；Z為CR^3，其中R^3為H；A為N；E為C；V為CR^3，其中R^3為H；L^1與W連接；L^1為-CH_2-；L^2為-C(O)-；R^1為-Cl；R^2為-Cl；各R^3獨立地為H、-CN、-CH_3或-CF_3；R^4為視情況經取代之嗎啉基、視情況經取代之哌嗪基(例如，經氧雜環丁烷基取代)、視情況經取代之

哌啶基(例如，經-OH、-OCH_3、-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH(OH)CH_3$、-$C(OH)(CH_3)_2$、-CH_2CO_2H、-CH_2CO_2Me、-$N(CH_3)_2$、氧雜環丁烷基取代)或視情況經取代之吡咯啶基(例如，經-OH取代)。

在第二十八實施例中，本發明提供一種根據第一實施例至第十四實施例中任一者之化合物，其中W為N；X為CR^a，其中R^a為H或-CH_3；Y為N；Z為CR^3，其中R^3為H；A為C；E為C；V為CR^3，其中R^3為H；L^1與W連接；L^1為-CH_2-或-C(O)-；L^2為-C(O)-；R^1為-Cl；R^2為-Cl；各R^3獨立地為H、-CH_3或-CF_3；且R^4為視情況經取代之嗎啉基或視情況經取代之哌啶基(例如，經-CH_2COOH取代)。

在第二十九實施例中，本發明提供一種根據第一實施例至第十四實施例中任一者之化合物，其中W為N；X為CR^a，其中R^a為H或-CH_3；Y為N；Z為CR^3，其中R^3為H；E為C；V為CR^3，其中R^3為H；L^1與Y連接；L^1為-CH_2-或-C(O)-；L^2為-C(O)-；R^1為-Cl；R^2為-Cl；各R^3獨立地為H、-CH_3或-CF_3；且R^4為視情況經取代之嗎啉基或視情況經取代之哌啶基(例如，經-CH_2COOH、氧雜環丁烷基取代)。

在第三十實施例中，本發明提供一種根據第一實施例至第十四實施例中任一者之化合物，其中W為N；X為NR^a，其中R^a為H或-CH_3；Y為C；Z為CR^3，其中R^3為H；A為C；E為C；V為CR^3，其中R^3為H；L^1與Y連接；L^1為-CH_2-；L^2為-C(O)-；R^1為-Cl；R^2為-Cl；各R^3獨立地為H、-CH_3或-CF_3；且R^4為視情況經取代之哌啶基(例如，經-CH_2COOH取代)。

在第三十一實施例中，本發明提供一種根據第一實施例至第十四實施例中任一者之化合物，其中W為C；X為NR^a，其中R^a為H或-CH_3；Y為CR^a，其中R^a為H；Z為CR^3，其中R^3為H；A為C；E為C；V為N；L^1與W連接；L^1為-CH_2-；L^2為-C(O)-；R^1為-Cl；R^2為-Cl；各

R^3獨立地為H、-CN、-CF_3或CH_3；且R^4為視情況經取代之嗎啉基或視情況經取代之哌嗪基(例如，經氧雜環丁烷基取代)。

在第三十二實施例中，本發明提供一種根據第一實施例至第十四實施例中任一者之化合物，其中W為C；X為CR^a，其中R^a為H或CH_3；Y為N；Z為CR^3，其中R^3為H；A為C；E為C；V為N；L^1與Y連接；L^1為-CH_2-或-C(O)-；L^2為-C(O)-；R^1為-Cl；R^2為-Cl；各R^3獨立地為H、-CF_3或-CH_3；且R^4為視情況經取代之嗎啉基或視情況經取代之哌啶基(例如，經-CH_2COOH取代)。

在第三十三實施例中，本發明提供一種根據第一實施例至第十四實施例中任一者之化合物，其中W為CR^a，其中R^a為H；X為O或NR^a，其中R^a為H或-CH_3；Y為C；Z為CR^3，其中R^3為H或-CF_3；A為C；E為C；V為CR^3，其中R^3為H；L^1與Y連接；L^1為-CH_2-；L^2為-C(O)-；R^1為-Cl；R^2為-Cl；各R^3獨立地為H、-CH_3、-CF_3或-OCF_3；且R^4為視情況經取代之哌啶基(例如，經-CH_3、-COOH、-CH_2COOH、-$CH_2CO_2CH_3$、-$CO_2CH_2CH_3$取代)。

在第三十四實施例中，本發明提供一種根據前述實施例中任一者之化合物，其中該化合物為

1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸；

2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-甲腈；

2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

(3R,4R)-1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-((5-氰基-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯

基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-(5-氰基-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)丙酸；

2-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸；

1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸；

3-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)環丁烷甲酸；

2-((1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)氧基)乙酸；

2-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)丙酸；

2-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)乙酸；

(3S,4S)-1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸；

(3R,4R)-1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-

基)甲基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮；

2-(2,6-二氯-3-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-羰基)苯甲醯基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)丙酸；

2-(2-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-基)乙酸；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲酮；

2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)

苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯；

(1R,5S)-3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯；

2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-基)乙酸乙酯；

1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-4-羥基哌啶-3-甲酸甲酯；

1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-3-甲酸甲酯；

1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲氧基氮雜環丁烷-3-甲酸甲酯；

1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯；

1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-4-氟哌啶-4-甲酸乙酯；

2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)丙酸乙酯；

2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-基)乙酸甲酯；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯基)(4(甲磺醯基)哌啶-1-基)甲酮；

1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)吡咯啶-3-甲酸；

1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-甲酸；

1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯

甲醯基)-3-甲基氮雜環丁烷-3-甲酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)吡咯啶-3-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

(1R,5S)-3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-基)乙酸；

1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-4-羥基哌啶-3-甲酸；

1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-3-甲酸；

1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲氧基氮雜環丁烷-3-甲酸；

1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-4-甲基哌啶-4-甲酸；

1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-4-氟哌啶-4-甲酸；

(3S,4S)-1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-4-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-甲酸；

(1R,4R)-2-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-4-甲酸；

2-(1-(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)

苯甲醯基)哌啶-4-基)-2-甲基丙酸；

3-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)丙酸；

(1s,4s)-4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯胺基)環己烷甲酸；

(2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1-乙基-4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

1-(2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)乙酮；

(2,4-二氯-3-((1-異丁基-4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

(1R,5S,6r)-3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-基)甲基)苯甲醯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸；

(3S,4S)-1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸；

(3R,4R)-1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸；

(3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二甲基苯

基)(N-嗎啉基)甲酮；

2,6-二甲基-3-(嗎啉-4-羰基)苯基)(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(4-(二甲胺基)哌啶-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(4-(二甲胺基)哌啶-1-基)甲酮；

(3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)-2,4-二甲基苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

(3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)(甲氧基)甲基)-2,4-二甲基苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯基)(4-(二甲胺基)哌啶-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯基)(4-(羥甲基)哌啶-1-基)甲酮；

1-(4-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)乙酮；

(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯基)(3-羥基哌啶-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯基)((3R,4R)-4-氟-3-羥基哌啶-1-基)甲酮；

1-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸；

1-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯

基)-3-羥基哌啶-4-甲酸；

3-(4-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)環丁烷甲酸；

(2,4-二氯-3-((1-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)吲唑啉-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

2-(1-(2,4-二氯-3-((4-氯-6-氰基-1-甲基-1H-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙酸；

1-(2,4-二氯-3-((1,5-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸；

2-(2,6-二氯-3-甲氧基苯甲基)-1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑；

2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯酚；

2-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯氧基)乙酸；

3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯氧基)丙酸；

2-((3,5-二氯-2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑；

2-(2,6-二氯-3-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲唑-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(1-羥乙基)哌啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲唑-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(2-羥基丙-2-基)哌啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-羥基哌啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(3-羥基哌啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(二甲胺基)哌啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(羥甲基)哌啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)哌啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-甲基哌嗪 -1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(3,4-二甲基哌嗪-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-異丙基哌嗪-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(2-羥乙基)哌嗪-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(2-羥乙基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(3-(二甲胺基)吡咯啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(3-(吡咯啶-1-基)氮雜環丁烷-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(2-氟丙基)哌嗪-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(3-羥基吡咯啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(3-(羥甲基)吡咯啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(3-羥基氮雜環丁烷-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)-N-(4-羥基環己基)苯甲醯胺；

2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯甲醯胺；

2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)-N-(氧雜環丁烷-3-基)苯甲醯胺；

2-(2,6-二氯-3-(2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(2-羥乙基)哌啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(甲氧基甲基)哌啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(2-羥基-2-甲基丙基)哌啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

(S)-1-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-N-甲基吡咯啶-2-甲醯胺；

1-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸甲酯；

1-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸甲酯；

2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(2-羥丙基)哌啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(1-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯；

(R)-2-(2,6-二氯-3-(3-羥基吡咯啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

(S)-2-(2,6-二氯-3-(3-羥基吡咯啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1-甲基-1*H*-吲哚-5-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1-甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲醯基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二甲基-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈；

順-4-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸；

反-3-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環戊烷甲酸；

順-3-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環戊烷甲酸；

反-3-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環丁烷甲酸；

順-3-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環丁烷甲酸；

反-4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸；

順-4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸；

反-4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸；

順-4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸；

反-3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環戊烷甲酸；

順-3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環戊烷甲酸；

2-((3,5-二氯-2-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-4-基)甲基)-1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚；

2-((1-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)氧基)乙酸；

1-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸；

1-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(2,6-二氯-3-(4-羥基哌啶-1-羰基)苯甲醯基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(3-羥基氮雜環丁烷-1-羰基)苯甲醯基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)哌啶-1-羰基)苯甲醯基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-羰基)苯甲醯基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(2-羥乙基)哌啶-1-羰基)苯甲醯基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(1-(2,4-二氯-3-(6-氰基-1,4-二甲基-1H-吲哚-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯；

2-(1-(2,4-二氯-3-(6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-羰基)苯基)(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲酮；

2-(1-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯；

2-(4-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-羰基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯；

(1R,5S,6r)-3-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-羰基)苯甲醯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯；

(3S,4S)-1-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-羰基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸甲酯；

(3S,4S)-1-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-羰基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸甲酯；

(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-羰基)苯基)(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-1-基)甲酮；

(3S,4S)-1-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-羰基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸乙酯；

(3R,4R)-1-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-羰基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸乙酯；

2-(1-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(4-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-羰基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)乙酸；

(1R,5S,6r)-3-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-羰基)苯甲醯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸；

(1R,5S,6r)-3-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-羰基)苯甲醯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸；

(3S,4S)-1-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-羰基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸；

(3R,4R)-1-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-羰基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸；

(2,6-二氯-3-(羥甲基)苯基)(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

2-(2,6-二氯-3-((3-側氧基(N-嗎啉基))甲基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-((3-側氧基(N-嗎啉基))甲基)苯甲醯基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈；

2-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯；

(3-((6-溴-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(N-嗎啉基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3,3-二氟哌啶-4-甲酸；

1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-氟哌啶-4-甲酸；

5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-4,6-二甲基吡啶-3-基)(N-嗎啉基)甲酮；

2-(1-(5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-4,6-二甲基菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-[2,4-二甲基-5-[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-1-羰基]吡啶-3-羰基]-1,4-二甲基-吲哚-6-甲腈；

(3,5-二氯-4-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶-2-基)(N-嗎啉基)甲酮；

2-[[3,5-二氯-2-(嗎啉-4-羰基)-4-吡啶基]甲基]-1,4-二甲基-吲哚-6-甲腈；

2-((3,5-二氯-2-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-1-羰基)吡啶-4-基)甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-((3,5-二氯-2-(4-羥基哌啶-1-羰基)吡啶-4-基)甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-((3,5-二氯-2-(3-羥基氮雜環丁烷-1-羰基)吡啶-4-基)甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-((3,5-二氯-2-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-羰基)吡啶-4-基)甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-((3,5-二氯-2-(3-羥基吡咯啶-1-羰基)吡啶-4-基)甲基)-1,4-二甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

2-(1-(3,5-二氯-4-((6-氰基-1,4-二甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)甲基吡啶醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯；

2-[1-[3,5-二氯-4-[(6-氰基-1,4-二甲基-吲哚-2-基)甲基]吡啶-2-羰基]-4-哌啶基]乙酸；

(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶-3-基)(N-嗎啉基)甲酮；

2-(1-(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)莎鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯；

(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)吡啶-3-基)(4-羥基-4-(2-羥乙基)哌啶-1-基)甲酮；

3-(3,5-二氯-4-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)丙酸；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

(S)-1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)-N-甲基吡咯啶-2-甲醯胺；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(3-(2-羥乙基)氮雜環丁烷-1-基)甲酮；

A(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(3-(2-羥乙基)吡咯啶-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(3-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(3-甲氧基吡咯啶-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(3-羥基吡咯啶-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(4-(2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)哌啶-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(4-(羥甲基)哌啶-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(4-(1-羥乙基)哌啶-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(4-(2-羥基-2-甲基丙基)哌啶-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(4-甲氧基哌啶-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(4-(2-羥乙基)哌啶-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(4-(2-羥丙基)哌啶-1-基)甲酮；

2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-N-(氧雜環丁烷-3-基)苯甲醯胺；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(3-(2-甲氧基乙基)氮雜環丁烷-1-基)甲酮；

2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-N-(4-甲氧基環己基)苯甲醯胺；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(3-(吡咯啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基)甲酮；

2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-N-(4-羥基環己基)苯甲醯胺；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲酮；

2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-N-((四氫呋喃-2-基)甲基)苯甲醯胺；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(3-(羥甲基)氮雜環丁烷-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(3-羥基哌啶-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(4-(二甲胺基)哌啶-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(4-(2-羥丙基)哌嗪-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(4-(2-氟丙基)哌嗪-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(4-異丙基哌嗪-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基)甲酮；

(4-(環丙基甲基)哌嗪-1-基)(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯基)(4-(2-羥乙基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)甲酮；

1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)-4-氟哌啶-4-甲酸；

1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸；

(1*R*,5*S*,6*r*)-3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸；

1-[2,4-二氯-3-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)苯并咪唑-2-基]甲基]苯甲醯基]-3-甲基-哌啶-4-甲酸；

2-(2,6-二氯-3-(4-(2-羥乙基)哌啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-N-((1s,4s)-4-羥基環己基)苯甲醯胺；

2-(2,6-二氯-3-(4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(甲氧基甲基)哌啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(羥甲基)哌啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)哌啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(2-羥基丙-2-基)哌啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(2-羥乙基)哌嗪-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(2-氟丙基)哌嗪-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(二甲胺基)哌啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(2-羥基-2-甲基丙基)哌啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-甲基哌嗪 -1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；

(2,4-二氯-3-((1,4,6-三甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

(3-((6-溴-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

(3-((6-溴-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二甲基苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-羰基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲醯基)-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲醯胺；

3-[4-[2,4-二氯-3-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)苯并咪唑-2-基]甲基]苯甲醯基]哌嗪-1-基]環丁烷甲酸；

2-[[2,6-二氯-3-[[4-(2-甲氧基乙基)-1-哌啶基]甲基]苯基]甲基]-1,4-二甲基-6-(三氟甲基)苯并咪唑；

2-(2,6-二氯-3-((4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-1-基)甲基)苯甲基)-1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑；

2-(2,6-二氯-3-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)苯甲基)-1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑；

2-(2,6-二氯-3-((4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)甲基)苯甲基)-1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑；

1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯甲基)哌啶-4-醇；

1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯甲基)哌啶-3-醇；

2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯甲基)哌啶-4-基)-2-甲基丙-1-醇；

2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯甲基)哌啶-4-基)丙-2-醇；

8-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯甲基)-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷；

2-(2,6-二氯-3-((4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)甲基)苯甲基)-1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑；

4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯甲基)嗎啉；

2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯甲基)哌啶-4-基)乙醇；

1-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯甲基)哌啶-4-基)-2-甲基丙-2-醇；

1-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯甲基)哌啶-4-基)乙醇；

(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯甲基)哌啶-4-基)甲醇；

2-(2,6-二氯-3-((4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基)甲基)苯甲基)-1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑；

1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺；

1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯甲基)-3-甲基哌啶-3-醇；

2-((2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)苯甲基)(乙基)胺基)乙醇；

4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲基)嗎啉-3-酮；

1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

(3-((5-溴-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲腈；

(3-((6-溴-1-甲基-4-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1-甲基-4-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1-乙基-4-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1-異丙基-4-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-3,7-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲腈；

4-氯-2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-甲腈；

(2,4-二氯-3-((1-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

2-(2,6-二氯-3-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲腈；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((6-氯-1,4-二甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

(2,4-二氯-3-(羥基(1-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

(2,4-二氯-3-(1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-羰基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-6-甲腈；

(2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)苯基)(4-(2-羥乙基)哌啶-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)苯基)(4-(2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[12-a]吡啶-2-基)甲基)苯基)(3-羥基吡咯啶-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)苯基)(4-(二甲胺基)哌啶-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)苯基)(4-甲氧基哌啶-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)苯基)(4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)苯基)(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)苯基)(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)苯基)(4-(羥甲基)哌啶-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)苯基)(4-(1-羥乙基)哌啶-1-基)甲酮；

2-(1-(2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯；

2-(1-(2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-[[2,6-二氯-3-[4-(2-羥乙基)哌啶-1-羰基]苯基]甲基]-3,8-二甲基-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(羥甲基)哌啶-1-羰基)苯甲基)-3,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)苯甲基)-3,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(2-羥基丙-2-基)哌啶-1-羰基)苯甲基)-3,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(1-羥乙基)哌啶-1-羰基)苯甲基)-3,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-1-羰基)苯甲基)-3,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-羰基)苯甲基)-3,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈；

(2,4-二氯-3-((6-氯-3,8-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((6-氯-3,7-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)甲基)苯基)(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)甲基)苯基)(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-1-基)甲酮；

(R)-(2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-2-基)甲基)苯基)(3-甲基-4-(甲磺醯基)哌嗪-1-基)甲酮；

2-(1-(2,4-二氯-3-(3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-3,8-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-6-甲腈；

2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-3,7-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-6-甲腈；

(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯基)(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸；

(3S,4S)-1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸乙酯；

(3R,4R)-1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸乙酯；

(3S,4S)-1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸；

(3R,4R)-1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸；

1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸甲酯；

(3S,4S)-1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸乙酯；

(3R,4R)-1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸乙酯；

1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸；

(3S,4S)-1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸；

(3R,4R)-1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸；

1-(2,6-二氯-3-(4-羥基哌啶-1-羰基)苯甲基)-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-5-甲腈；

1-(2,6-二氯-3-(4-羥基哌啶-1-羰基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-5-甲腈；

(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)吡啶-3-基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

(3*S*,4*S*)-1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

(3*S*,4*S*)-1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸；

(3*R*,4*R*)-1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸；

(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)吡啶-3-基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮；

1-[2,4-二氯-3-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-基]甲基]苯甲醯基]哌啶-4-甲酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲唑-3-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯；

(3R,4R)-1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲唑-3-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸乙酯；

2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲唑-3-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

(3R,4R)-1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲唑-3-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸；

2-[1-[4,6-二氯-5-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-3-基]甲基]吡啶-3-羰基]-4-哌啶基]乙酸；

2-[1-[3,5-二氯-4-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-3-基]甲基]吡啶-2-羰基]-4-哌啶基]乙酸；

2-[1-[3,5-二氯-4-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-基]甲基]吡啶-2-羰基]-4-哌啶基]乙酸；

2-[1-[4,6-二氯-5-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-3-基]甲基]吡啶-3-羰基]-4-哌啶基]乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)苯并呋喃-3-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲哚-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-((3-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-[1-[2,4-二氯-3-[[3,7-二甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基]甲基]苯甲醯基]-4-哌啶基]乙酸；

2-[1-[2,4-二氯-3-[3,7-二甲基-5-(三氟甲氧基)吲哚-1-羰基]苯甲醯基]-4-哌啶基]乙酸；

1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-((5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二甲基-3-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-(7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二甲基-3-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-(7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-((5-(二氟甲氧基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-((5-環丙基-7-氟-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-(5-環丙基-7-氟-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-((7-氟-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(4,6-二氯-5-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(4,6-二氯-5-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-(7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-5-甲腈；

2-(1-(2,4-二氯-3-((5-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

(2,4-二氯-3-((4,6-二氯-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮；

2-(1-(2,4-二氯-3-((4,6-二氯-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-((2,4-二氯-5-(2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羰基)吡啶-3-基)甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈；

2-((2,4-二氯-5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-1-羰基)吡啶-3-基)甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈；

2-(1-(2,4-二氯-3-((6-甲氧基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-((4-氟-1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-((6-(二氟甲氧基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(4,6-二氯-5-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(3,5-二氯-4-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)甲基吡啶醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)苯基)(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲酮；

N-(2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-基)乙醯胺；

2-(1-(2-氯-4-環丙基-3-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-((6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

1-(2,4-二氯-3-((6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸；

2-[[2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯基]甲基]-N,N,1,4-四甲基-吲哚-6-甲醯胺；

2-[[2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯基]甲基]-N,1,4-三甲基-吲哚-6-甲醯胺；

1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸；

2-(1-(3,5-二氯-4-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)甲基吡啶醯基)哌啶-4-基)乙酸；

1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸；

(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯基)(4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基)甲酮；

2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸乙酯；

2-(1-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

1-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈；

(3R,4R)-1-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸；

(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯基)(4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基)甲酮；

(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮；

2-((3R,4S)-1-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-基)乙酸；

(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯基)(4-(甲磺醯基)哌啶-1-基)甲酮；

2-((3S,4R)-1-(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)菸鹼醯基)-3-甲基哌啶-4-基)乙酸；

(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)吡啶-3-基)(N-嗎啉基)甲酮；

(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)吡啶-3-基)(4-(甲磺醯基)哌啶-1-基)甲酮；

(3,5-二氯-4-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)吡啶-2-基)(N-嗎啉基)甲酮；

2-(1-(2,4-二氯-3-(1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(4,6-二氯-5-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-(1-(4,6-二氯-5-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸；

2-[1-[2,4-二氯-3-[[1-甲基-7-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]苯甲醯基]-4-哌啶基]乙酸；

2-[1-[4,6-二氯-5-[(6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基]吡啶-3-羰基]-4-哌啶基]乙酸；

2-(1-(2,4-二氯-3-((4-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸；或

2-[1-[2,4-二氯-3-[[7-氯-5-(三氟甲基)吲哚-1-基]甲基]苯甲醯基]-4-哌啶基]乙酸。

在第三十五實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含根據前述實施例中任一者之化合物及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

在第三十六實施例中，本發明提供一種治療疾病之方法，其包含投與治療有效量之如技術方案1至29中任一項之化合物，其中該疾病為類風濕性關節炎、幼年型類風濕性關節炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、發炎性腸道疾病、潰瘍性結腸炎、僵直性脊椎炎、反應性關節炎、與發炎性腸道疾病相關之關節炎、未分化脊椎關節炎、全身性紅斑性狼瘡症、狼瘡性腎炎、葡萄膜炎、異位性皮膚炎、多發性硬化症、軸心型脊椎關節炎或化膿性汗腺炎。

在第三十七實施例中，本發明提供一種套組，其包含包裝產品，該包裝產品包含用於投與用於治療自體免疫病症之前述實施例中任一者之化合物的組分。

在第三十八實施例中，本發明提供根據第三十七實施例之套組，其中該包裝產品包含根據前述實施例中任一者之化合物及使用說明書。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

本發明化合物適用於預防、診斷及治療人類或動物之多種醫學病症。本發明化合物用於抑制或減少相對於在不存在相同化合物下之RORγt受體與RORγt受體相關之一或多種活性。因此，在本發明之一個態樣中，治療個體之選自自體免疫疾病或病症、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、哮喘、過敏性疾病或病症、代謝疾病或病症及癌症之疾病或病症的方法包含向該個體投與治療有效量之如本文所描述之根據式(I)化合物、立體異構形式、N-氧化物、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或醫藥組合物。在某些實施例中，自體免疫疾病或病症選自牛皮癬、牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎、類風濕性關節炎、多發性硬化症、發炎性腸道疾病、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、移植物抗宿主疾病及狼瘡。在某些實施例中，過敏性疾病或病症選自異位性皮膚炎、過敏性鼻炎、哮喘或慢性阻塞性肺病(COPD)。在某些實施例中，代謝疾病或病症選自肥胖症、肥胖症誘導之胰島素抗性、動脈粥樣硬化及II型糖尿病。在某些實施例中，腫瘤疾病或病症為黑素瘤。

在一個實施例中，疾病或病症為牛皮癬或牛皮癬性關節炎。參見例如：Pantelyushin, S.等人 「RORγt$^+$ innate lymphocytes and γδ T cells initiate psoriasiform plaque formation in mice」 *J. Clin. Invest.* 2012, 122:2252；及Raychaudhuri, S.等人 「Role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis,」 *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2013, 44: 183。

在一個實施例中，疾病或病症為異位性皮膚炎。參見例如：Ma, L.等人 「The imbalance of Th17 cells and CD4$^+$CD25highFoxp3$^+$ Treg cells in patients with atopic dermatitis」 *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014, 28:1079；及Peiser, M. 「Role of Th17 cells in skin

inflammation of allergic contact dermatitis」 *Clin. Dev. Immunol.* 2013, 261037。

在另一實施例中，疾病或病症為類風濕性關節炎。參見例如：Park, T.-Y.等人 「RORγt-specific transcriptional interactomic inhibition suppresses autoimmunity associated with TH17 cells」 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014, 111:18673；及Solt, L.等人 「Action of RORs and their ligands in (patho)\physiology」 *Trends Endocrinol. Metab.* 2012, 23:619；及Chang, M.等人 「Pharmacologic repression of retinoic acid receptor-related orphan nuclear receptor γ is therapeutic in the collagen-induced arthritis experimental model」 *Arthritis Rheumatol.*, 2014, 66:579。

在另一實施例中，疾病或病症為僵直性脊椎炎。參見例如：Bidad, K.等人 「Effect of all-transretinoic acid on Th17 and T regulatory cell subsets in patients with ankylosing spondylitis」 *J. Rheumatol.* 2013, 40:476；及Toussirot, E.等人 「The IL-23/Th17 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases,」 *Inflamm. Allergy Drug Targets* 2012, 1:159。

在另一實施例中，疾病或病症為多發性硬化症。參見例如：Martinez, N.等人 「RORγt, but not T-bet, overexpression exacerbates an autoimmune model for multiple sclerosis」 *J. Neuroimmunol.* 2014, 276:(1/2) 142-149；及Codarri, L.等人, 「RORγt drives production of the cytokine GM-CSF in helper T cells, which is essential for the effector phase of autoimmune neuroinflammation」 *Nat. Immunol.* 2011, 12:560。

在另一實施例中，疾病或病症為發炎性腸道疾病。參見例如：Troncone, E.等人 「Th17 cytokines in inflammatory bowel diseases:

discerning the good from the bad」 *Intl. Rev. Immunol.* 2013, 32:526；及Leppkes, M.等人 「RORgamma-expressing Th17 cells induce murine chronic intestinal inflammation via redundant effects of IL-17A and IL-17F」 *Gastroenterology* 2009, 136:257-267。

在另一實施例中，疾病或病症為潰瘍性結腸炎或克羅恩氏病。參見例如：Dong, Z.等人 「Aberrant expression of circulating Th17, Th1 and Tc1 cells in patients with active and inactive ulcerative colitis」 *Intl. J. Mol. Med.* 2013, 31:989；及Kumawat, A.等人 「Microscopic colitis patients demonstrate a mixed Th17/Tc17 and Th1/Tc1 mucosal cytokine profile」 *Mol Immunol.* 2013, 55:355。

在另一實施例中，疾病或病症為自體免疫葡萄膜炎。參見例如：Horai, R.等人 「Cytokines in autoimmune uveitis」 *J. Interferon Cytokine Res.* 2011, 31:733。

在另一實施例中，疾病或病症為狼瘡。參見例如：Yoh, K.等人 「Overexpression of RORγt under control of the CD2 promoter induces polyclonal plasmacytosis and autoantibody production in transgenic mice」 *Eur. J. Immunol.* 2012, 42:1999。

在另一實施例中，疾病或病症為移植物抗宿主疾病(GVHD)。參見例如：Yu, Y.等人 「Prevention of GVHD while sparing GVL effect by targeting Th1 and Th17 transcription factor T-bet and RORγt in mice」 *Blood* 2011, 118:5011。

在另一實施例中，疾病或病症為動脈粥樣硬化。參見例如：Erbel, C.等人 「IL-17A influences essential functions of the monocyte/macrophage lineage and is involved in advanced murine and human atherosclerosis」 *J. Immunol.* 2014, 193, 4344。

在另一實施例中，疾病或病症為過敏性鼻炎、哮喘或慢性阻塞

性肺病(COPD)。參見例如：Loubaki, L.等人 「Co-culture of human bronchial fibroblasts and $CD4^+$ T cells increases Th17 cytokine signature」 *PLoS One* 2013, 8:e81938/1；及Solt, L.等人 「Action of RORs and their ligands in (patho)\physiology」 *Trends Endocrinol. Metab.* 2012, 23:619。

在另一實施例中，疾病或病症為肥胖症及/或胰島素抗性及/或II型糖尿病。參見例如：Solt, L.等人 「ROR inverse agonist suppresses insulitis and prevents hyperglycemia in a mouse model of type 1 diabetes」 *Endocrinology* 2015, 156:869；及Meissburger, B.等人 「Adipogenesis and insulin sensitivity in obesity are regulated by retinoid-related orphan receptor gamma」 *EMBO Mol. Med.* 2011, 3:637；及Solt, L. 「Ligand regulation of retinoic acid receptor-related orphan receptors: implications for development of novel therapeutics」 *Curr. Opin. Lipidology* 2010, 21:204。

在另一實施例中，疾病或病症為黑素瘤。參見例如：Purwar, R.等人 「Robust tumor immunity to melanoma mediated by interleukin-9-producing T cells」 *Nat. Med.* 2012, 18:1248。

應進一步理解，將包括在本發明內之組合為適用於其預期目的之彼等組合。以下闡述之藥劑係出於說明性目的且不意欲為限制性的。作為本發明之一部分的組合可為本發明化合物及至少一種選自以下清單之額外藥劑。若組合使得所形成之組合物可執行其預期功能，則該組合亦可包括一種以上額外藥劑，例如兩種或三種額外藥劑。

較佳組合為非類固醇消炎藥(亦稱為NSAID)，其包括如布洛芬(ibuprofen)之藥物。其他較佳組合為包括潑尼松龍(prednisolone)之皮質類固醇；類固醇使用之熟知副作用可藉由在與本發明化合物組合治療患者時逐漸減小所需的類固醇劑量而減少或甚至消除。可與本發明

之式(I)化合物組合之類風濕性關節炎用治療劑之非限制性實例包括以下：細胞因子抑制性消炎藥(CSAID)；針對其他人類細胞因子或生長因子(例如，LT、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-21、IL-23、干擾素、EMAP-II、GM-CSF、FGF、MMP-13及PDGF)之抗體或其他人類細胞因子或生長因子之拮抗劑。本發明化合物可與細胞表面分子之抗體組合，細胞表面分子諸如CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80 (B7.1)、CD86 (B7.2)、CD90、CTLA或其配位體，包括CD154 (gp39或CD40L)。

治療劑之較佳組合可干擾自體免疫及後續發炎級聯反應中之不同點，較佳實例包括IL-1抑制劑(介白素-1轉化酶抑制劑，IL-1RA等)可出於相同原因為有效的。其他較佳組合包括介白素11。又其他較佳組合為自體免疫反應之其他關鍵參與者，其可與IL-18功能同時、視IL-18功能而定或與IL-18功能共同起作用；尤其較佳為IL-12拮抗劑，包括IL-12抗體或可溶性IL-12受體或IL-12結合蛋白。已展示IL-12及IL-18具有重疊但相異之功能且兩者之拮抗劑的組合可最有效。又一較佳組合為非消耗性抗CD4抑制劑。又其他較佳組合包括共刺激路徑CD80 (B7.1)或CD86 (B7.2)之拮抗劑，包括抗體、可溶性受體或拮抗配位體。

本發明之式(I)化合物亦可與如下藥劑組合，諸如甲胺喋呤、6-巰基嘌呤、硫唑嘌呤柳氮磺胺吡啶、美沙拉嗪(mesalazine)、奧沙拉嗪氯奎寧(olsalazine chloroquinine)/羥基氯奎、青黴胺、硫金蘋果酸鹽(肌肉內及經口)、硫唑嘌呤、秋水仙鹼、皮質類固醇(經口、吸入及局部注射)、β-2腎上腺素受體促效劑(沙丁胺醇、特布他林(terbutaline)、沙美特拉(salmeteral))、黃嘌呤(茶鹼、胺茶鹼)、色甘酸鹽、奈多羅米(nedocromil)、酮替芬、異丙托銨及氧托銨、環孢

素、FK506、雷帕黴素、黴酚酸嗎啉乙酯、來氟米特(leflunomide)、NSAID (例如，布洛芬)、皮質類固醇(諸如潑尼龍)、磷酸二酯酶抑制劑、腺苷促效劑、抗血栓劑、補體抑制劑、腎上腺素劑、藉由諸如IL-1之促炎性細胞因子干擾信號傳導之藥劑(例如，NIK、IKK、JAK1、JAK2、JAK3、p38或MAP激酶抑制劑)、IL-1β轉化酶抑制劑、T細胞信號傳導抑制劑(諸如激酶抑制劑)、金屬蛋白酶抑制劑、柳氮磺胺吡啶、6-巯基嘌呤、血管收縮素轉化酶抑制劑、可溶性細胞因子受體及其衍生物(例如，sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R)、抗炎細胞因子(例如，IL-4、IL-10、IL-11、IL-13)、塞內昔布(celecoxib)、葉酸、硫酸羥基氯奎、羅非昔布(rofecoxib)、萘普生、伐地昔布(valdecoxib)、柳氮磺胺吡啶、甲基潑尼松龍、美洛昔康(meloxicam)、乙酸甲基潑尼松龍、硫代蘋果酸金鈉、阿司匹林(aspirin)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、萘磺酸丙氧吩/apap、葉酸、萘丁美酮(nabumetone)、雙氯芬酸、吡羅昔康(piroxicam)、依託度酸(etodolac)、雙氯芬酸鈉、奧沙普嗪(oxaprozin)、鹽酸氧可酮、氫可酮酒石酸氫鹽/apap、雙氯芬酸鈉/米索前列醇、芬太尼(fentanyl)、阿那白滯素(anakinra)、鹽酸曲馬多(tramadol HCl)、雙水楊酸鹽、舒林酸、氰鈷胺素/fa/吡哆醇、乙醯胺苯酚、阿侖膦酸鈉、潑尼松龍、硫酸嗎啡、鹽酸利多卡因(lidocaine hydrochloride)、吲哚美辛(indomethacin)、硫酸葡糖胺/軟骨素、鹽酸阿米曲替林(amitriptyline HCl)、磺胺嘧啶、鹽酸氧可酮/乙醯胺苯酚、鹽酸奧洛他定(olopatadine HCl)米索前列醇、萘普生鈉、奧美拉唑(omeprazole)、環磷醯胺、利妥昔單抗(rituximab)、托法替尼(tofacitinib)、IL-1 TRAP、MRA、CTLA4-IG、IL-18 BP、抗IL-12、抗IL15、BIRB-796、SCIO-469、VX-702、AMG-548、VX-740、羅氟司特(Roflumilast)、IC-485、CDC-801、S1P1促效劑(諸如FTY720)、

PKC家族抑制劑(諸如魯伯斯塔(Ruboxistaurin)或AEB-071)及美索普蘭(Mesopram)。較佳組合包括甲胺喋呤或來氟米特，且在中度或重度類風濕性關節炎情況下，及環孢靈。

可與本發明之式(I)化合物組合之發炎性腸道疾病用治療劑之非限制性實例包括以下：布替耐德(budenoside)；表皮生長因子；皮質類固醇；環孢素、柳氮磺胺吡啶；胺基水楊酸鹽；6-巰基嘌呤；硫唑嘌呤；甲硝噠唑；脂肪加氧酶抑制劑；美沙拉嗪；奧沙拉嗪；巴柳氮；抗氧化劑；血栓素抑制劑；IL-1受體拮抗劑；抗IL-1β單株抗體；抗IL-6單株抗體；生長因子；彈性蛋白酶抑制劑；吡啶基-咪唑化合物；其他人類細胞因子或生長因子，例如LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-23、EMAP-II、GM-CSF、FGF及PDGF之抗體或拮抗劑；細胞表面分子，諸如CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD90或其配位體；甲胺喋呤；環孢靈；FK506；雷帕黴素；黴酚酸嗎啉乙酯；來氟米特；NSAID，例如布洛芬；皮質類固醇，諸如潑尼松龍；磷酸二酯酶抑制劑；腺苷促效劑；抗血栓劑；補體抑制劑；腎上腺素劑；藉由諸如IL-1之促炎性細胞因子干擾信號傳導之藥劑(例如，NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制劑)；IL-1β轉化酶抑制劑；T細胞信號傳導抑制劑，諸如激酶抑制劑；金屬蛋白酶抑制劑；柳氮磺胺吡啶；硫唑嘌呤；6-巰基嘌呤；血管收縮素轉化酶抑制劑；可溶性細胞因子受體及其衍生物(例如，sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R)及抗炎細胞因子(例如，IL-4、IL-10、IL-11、IL-13)。可與式(I)化合物組合之克羅恩氏病用治療劑之較佳實例包括PDE4抑制劑。式(I)化合物可與以下各者組合：皮質類固醇，例如布替耐德及地塞米松(dexamethasone)；柳氮磺胺吡啶、5-胺基水楊酸；奧沙拉嗪；及干擾促炎性細胞因子(諸如IL-1)之合成或作用之藥劑，例如IL-1β轉化酶抑制劑及IL-1ra；T細胞信號傳

導抑制劑，例如酪胺酸激酶抑制劑；6-巯基嘌呤；IL-11；美沙拉嗪；潑尼松；硫唑嘌呤；巯基嘌呤；英利昔單抗(infliximab)；甲基潑尼松龍丁二酸鈉；苯乙哌啶/硫酸阿托品(atrop sulfate)；鹽酸洛哌丁胺；甲胺喋呤；奧美拉唑；葉酸；環丙沙星/右旋糖-水；氫可酮酒石酸氫鹽/apap；鹽酸四環素；醋酸氟輕鬆；甲硝噠唑；硫柳汞/硼酸；消膽胺/蔗糖；鹽酸環丙沙星；硫酸莨菪鹼；鹽酸麥啶；鹽酸咪達唑侖；鹽酸氧可酮/乙醯胺苯酚；鹽酸普魯米近(promethazine hydrochloride)；磷酸鈉；磺胺甲基異噁唑/三甲氧苄二胺嘧啶；塞內昔布；聚卡波非(polycarbophil)；萘磺酸丙氧吩；氫化可的松；多維生素；巴柳氮二鈉；磷酸可待因(codeine phosphate)/apap；鹽酸考來維侖(colesevelam HCl)；氰鈷胺素；葉酸；左氧氟沙星；甲基潑尼松龍；那他珠單抗(natalizumab)及干擾素-γ。

可與式(I)化合物組合之多發性硬化症用治療劑之非限制性實例包括以下：皮質類固醇；潑尼松龍；甲基潑尼松龍；硫唑嘌呤；環磷醯胺；環孢靈；甲胺喋呤；4-胺基吡啶；替紮尼定(tizanidine)；干擾素 -β1a (AVONEX® ; Biogen) ; 干擾素 -β1b (BETASERON® ; Chiron/Berlex)；干擾素α-n3) (Interferon Sciences/Fujimoto)、干擾素-α (Alfa Wassermann/J&J)、干擾素 β1A-IF (Serono/Inhale Therapeutics)、聚乙二醇化干擾素α 2b (Enzon/Schering-Plough)、共聚物1 (Cop-1；COPAXONE®；Teva Pharmaceutical Industries, Inc.)；高壓氧；靜脈內免疫球蛋白；克拉屈濱(cladribine)；其他人類細胞因子或生長因子及其受體，例如LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL -7、IL-8、IL-12、IL-23、IL-15、IL-16、EMAP-II、GM-CSF、FGF及PDGF之抗體或拮抗劑。式(I)化合物可與細胞表面分子(諸如，CD2、CD3、CD4、CD8、CD19、CD20、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80、CD86、CD90或其配位體)之抗體組合。式(I)化合物亦可與如

下藥劑組合，諸如甲胺喋呤、環孢靈、FK506、雷帕黴素、黴酚酸嗎啉乙酯、來氟米特、S1P1促效劑、NSAID (例如，布洛芬)、皮質類固醇(諸如潑尼松龍)、磷酸二酯酶抑制劑、腺苷促效劑、抗血栓劑、補體抑制劑、腎上腺素劑、藉由諸如IL-1之促炎性細胞因子干擾信號傳導之藥劑(例如，NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制劑)、IL-1β轉化酶抑制劑、TACE抑制劑、T細胞信號傳導抑制劑(諸如激酶抑制劑)、金屬蛋白酶抑制劑、柳氮磺胺吡啶、硫唑嘌呤、6-巰基嘌呤、血管收縮素轉化酶抑制劑、可溶性細胞因子受體及其衍生物(例如，sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R)及抗炎細胞因子(例如，IL-4、IL-10、IL-13及TGFβ)。

可與式(I)化合物組合之多發性硬化症用治療劑之較佳實例包括干擾素-β，例如IFNβ1a及IFNβ1b；克帕松(copaxone)；皮質類固醇；卡斯蛋白酶抑制劑，例如卡斯蛋白酶-1抑制劑；IL-1抑制劑；及針對CD40配位體及CD80之抗體。

式(I)化合物亦可與如下藥劑組合，諸如阿侖單抗(alemtuzumab)、屈大麻酚、達利珠單抗(daclizumab)、米托蒽醌、鹽酸紮利羅登(xaliproden hydrochloride)、胺吡啶、乙酸格拉替雷(glatiramer acetate)、那他珠單抗、辛那比多(sinnabidol)、α-免疫因子NNSO3、ABR-215062、AnergiX.MS、趨化因子受體拮抗劑、BBR-2778、卡拉瓜林(calagualine)、CPI-1189、LEM (脂質體封裝之米托蒽醌)、THC.CBD (類大麻酚促效劑)、MBP-8298、美索普蘭(PDE4抑制劑)、MNA-715、抗IL-6受體抗體、紐羅瓦斯(neurovax)、吡非尼酮allotrap 1258 (RDP-1258)、sTNF-R1、抗體或小分子TNF抑制劑、他侖帕奈(talampanel)、特立氟胺、TGF-β2、替利莫肽(tiplimotide)、VLA-4拮抗劑(例如TR-14035、VLA4 Ultrahaler，Antegran-ELAN/Biogen)、干擾素γ拮抗劑及IL-4促效劑。

可與式(I)化合物組合之僵直性脊椎炎用治療劑之非限制性實例包括以下：布洛芬、雙氯芬酸、米索前列醇、萘普生、美洛昔康、吲哚美辛、雙氯芬酸、塞內昔布、羅非昔布、柳氮磺胺吡啶、甲胺喋呤、硫唑嘌呤、二甲胺四環素及潑尼松。

可與式(I)化合物組合之牛皮癬用治療劑之非限制性實例包括以下：鈣泊三醇(calcipotriene)、丙酸氯倍他索(clobetasol propionate)、曲安奈德、丙酸鹵貝他索(halobetasol propionate)、他紮羅汀(tazarotene)、甲胺喋呤、醋酸氟輕鬆、強化二丙酸倍他米松(betamethasone diprop augmented)、丙酮化氟新龍(fluocinolone acetonide)、阿曲汀(acitretin)、柏油洗髮劑、戊酸倍他米松、糠酸莫米松(mometasone furoate)、酮康唑、普拉莫星(pramoxine)/氟輕鬆(fluocinolone)、戊酸氫化可的松、氟氫縮松、脲、倍他米松、丙酸氯倍他索/潤膚劑、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、阿奇黴素、氫化可的松、保濕配方、葉酸、地奈德(desonide)、吡美莫司(pimecrolimus)、柏油、二乙酸二氟拉松(diflorasone diacetate)、葉酸依那西普(etanercept folate)、乳酸、甲氧沙林(methoxsalen)、hc/次沒食子酸鉍/znox/resor、乙酸甲基潑尼松龍、潑尼松、防曬劑、哈西奈德(halcinonide)、水楊酸、蒽三酚、特戊酸氯可托龍(clocortolone pivalate)、煤提取物、柏油/水楊酸、柏油/水楊酸/硫、去羥米松(desoximetasone)、安定(diazepam)、潤膚劑、醋酸氟輕鬆/潤膚劑、礦物油/蓖麻油/乳酸鈉、礦物油/花生油、石油/十四烷酸異丙酯、補骨脂素、水楊酸、皂/三溴沙侖(tribromsalan)、硫柳汞/硼酸、塞內昔布、英利昔單抗、環孢靈、阿法賽特(alefacept)、艾法珠單抗(efalizumab)、他克莫司(tacrolimus)、吡美莫司、PUVA、UVB、柳氮磺胺吡啶、ABT-874及烏茲泰吉納單抗(ustekinamab)。

可與式(I)化合物組合之牛皮癬性關節炎用治療劑之非限制性實

例包括以下：甲胺喋呤、依那西普、羅非昔布、塞內昔布、葉酸、柳氮磺胺吡啶、萘普生、來氟米特、乙酸酯甲基潑尼松龍、吲哚美辛、硫酸羥基氯奎、潑尼松、舒林酸、強化二丙酸倍他米松、英利昔單抗、甲胺喋呤、葉酸、曲安奈德、雙氯芬酸、二甲亞碸、吡羅昔康、雙氯芬酸鈉、酮洛芬、美洛昔康、甲基潑尼松龍、萘丁美酮、托美丁鈉(tolmetin sodium)、鈣泊三醇、環孢靈、雙氯芬酸鈉/米索前列醇、醋酸氟輕鬆、硫酸葡糖胺、硫代蘋果酸金鈉、氫可酮酒石酸氫鹽/apap、布洛芬、利塞膦酸鈉、磺胺嘧啶、硫鳥嘌呤、伐地昔布及阿法賽特。

可與式(I)化合物組合之再狹窄用治療劑之非限制性實例包括以下：西羅莫司(sirolimus)、太平洋紫杉醇、依維莫司(everolimus)、他克莫司、ABT-578及乙醯胺苯酚。

可與式(I)化合物組合之SLE (狼瘡)用治療劑之較佳實例包括以下：NSAID，例如雙氯芬酸、萘普生、布洛芬、吡羅昔康、吲哚美辛；COX2抑制劑，例如塞內昔布、羅非昔布、伐地昔布；抗瘧疾藥，例如羥基氯奎；類固醇，例如潑尼松、潑尼松龍、布替耐德、地塞米松；細胞毒劑，例如硫唑嘌呤、環磷醯胺、黴酚酸嗎啉乙酯、甲胺喋呤；PDE4抑制劑或嘌呤合成抑制劑，例如Cellcept®。式(I)化合物亦可與諸如柳氮磺胺吡啶、5-胺基水楊酸、奧沙拉嗪、Imuran®之藥劑及干擾促炎細胞因子(諸如IL-1)之合成、製備或作用之藥劑(例如卡斯蛋白酶抑制劑，如IL-1β轉化酶抑制劑及IL-1ra)組合。式(I)化合物亦可與T細胞信號傳導抑制劑(例如，酪胺酸激酶抑制劑)或靶向T細胞活化分子之分子(例如，CTLA-4-IgG或抗B7家族抗體、抗PD-1家族抗體)一起使用。式(I)化合物可與IL-11或抗細胞因子抗體(例如，豐妥珠單抗(fonotolizumab)(抗IFNg抗體))或抗受體之受體抗體(例如，抗IL-6受體抗體)及針對B細胞表面分子之抗體組合。式(I)化合物亦可與

LJP 394 (阿貝莫司(abetimus))、耗盡B細胞或使B細胞失活之藥劑(例如，利妥昔單抗(抗CD20抗體))及貝利單抗(lymphostat-B)(抗BlyS抗體)一起使用。

在本發明中，以下定義可適用：

「治療有效量」為完全或部分抑制病狀進展或至少部分緩解病狀之一或多種症狀的式(I)化合物或兩種或兩種以上此類化合物之組合的量。治療有效量亦可為預防有效量。治療有效量將視患者身材及性別、待治療之病狀、病狀之嚴重程度及尋求之結果而定。對於給定患者，治療有效量可藉由熟習此項技術者已知之方法確定。

「醫藥學上可接受之鹽」係指保留游離鹼之生物有效性及特性且藉由與無機酸或有機酸反應獲得之彼等鹽，無機酸為例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸及磷酸，有機酸為諸如磺酸、羧酸、有機磷酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、丁二酸、苯甲酸、水楊酸、乳酸、酒石酸(例如，(+)或(-)-酒石酸或其混合物)、胺基酸(例如，(+)或(-)-胺基酸或其混合物)及其類似物。此等鹽可藉由熟習此項技術者已知之方法製備。

具有酸性取代基之某些式(I)化合物可以與醫藥學上可接受之鹼形成的鹽形式存在。本發明包括此類鹽。此類鹽之實例包括鈉鹽、鉀鹽、離胺酸鹽及精胺酸鹽。此等鹽可藉由熟習此項技術者已知之方法製備。

某些式(I)化合物及其鹽可以一種以上結晶形式存在，且本發明包括各結晶形式及其混合物。

某些式(I)化合物及其鹽亦可以溶劑合物形式存在，例如水合物，且本發明包括各溶劑合物及其混合物。

某些式(I)化合物可含有一或多個對掌性中心，且以不同光活性形式存在。當式(I)化合物含有一個對掌性中心時，化合物以兩種對映

異構形式存在，且本發明包括對映異構體及對映異構體之混合物，諸如外消旋混合物。對映異構體可藉由熟習此項技術者已知之方法解析，例如藉由形成非對映異構體鹽，其可例如藉由結晶分離；形成非對映異構體衍生物或複合物，其可例如藉由結晶、氣液或液相層析分離；一種對映異構體與對映異構體特異性試劑之選擇性反應，例如酶促酯化；或在對掌性環境中，例如在對掌性載體上，例如具有結合對掌性配位體之二氧化矽上，或在對掌性溶劑存在下氣液或液相層析。應瞭解，當藉由上文所描述之分離程序中之一者將所要對映異構體轉化為另一化學實體時，需要另一步驟來釋放所要對映異構形式。或者，特定對映異構體可藉由使用光活性試劑、受質、催化劑或溶劑進行不對稱合成，或藉由不對稱轉化將一種對映異構體轉化成另一種對映異構體來合成。

當式(I)化合物含有一個以上對掌性中心時，其可以非對映異構形式存在。非對映異構化合物可藉由熟習此項技術者已知之方法(例如層析或結晶)分離，且個別對映異構體可如上文所描述分離。本發明包括式(I)化合物之各非對映異構體及其混合物。

某些式(I)化合物可以不同互變異構形式或不同幾何異構體形式存在，且本發明包括式(I)化合物之各互變異構體及/或幾何異構體及其混合物。

某些式(I)化合物可以不同穩定構形形式存在，該等構形形式可為可分離的。由於圍繞不對稱單鍵之受限旋轉，例如由於位阻或環應力所致之扭轉不對稱性可准許不同構象異構體分離。本發明包括式(I)化合物之各構形異構體及其混合物。

某些式(I)化合物可以兩性離子形式存在，且本發明包括式(I)化合物之各兩性離子形式及其混合物。

如本文所用，術語「前藥」係指藉由某種生理化學過程活體內

轉化成母體藥物之藥劑(例如，達到生理pH之前藥轉化成所要藥物形式)。前藥通常適用，因為在一些情況下其比母體藥物更容易投與。其可例如藉由經口投與而為生物可用的，而母體藥物並非如此。前藥亦可具有優於母體藥物之改良的於藥理學組合物中之溶解性。前藥之實例為(但不限於)如下本發明化合物，其中其以酯(「前藥」)形式投與以促進跨越細胞膜(其中水溶性並非有利的)傳遞，但隨後其在位於細胞(其中水溶性為有利的)內部後代謝水解為羧酸。

前藥具有多種適用特性。舉例而言，前藥可比最終藥物更具水溶性，進而有助於藥物之靜脈內投與。前藥之口服生物可用性水準亦高於最終藥物。在投與之後，前藥經酶促或化學裂解以在血液或組織中遞送最終藥物。

例示性前藥在裂解後釋放相應游離酸，且本發明化合物之此類形成可水解酯之殘基包括(但不限於)羧酸取代基，其中游離氫經以下基團置換：$(C_1\text{-}C_4)$烷基、$(C_1\text{-}C_{12})$烷醯氧基甲基、$(C_4\text{-}C_9)$1-(烷醯氧基)乙基、具有5至10個碳原子之1-甲基-1-(烷醯氧基)-乙基、具有3至6個碳原子之烷氧基羰氧基甲基、具有4至7個碳原子之1-(烷氧基羰氧基)乙基、具有5至8個碳原子之1-甲基-1-(烷氧基羰氧基)乙基、具有3至9個碳原子之*N*-(烷氧羰基)胺甲基、具有4至10個碳原子之1-(*N*-(烷氧羰基)胺基)乙基、3-酞基、4-巴豆酸內酯基、γ-丁內酯-4-基、二-*N*,*N*-$(C_1\text{-}C_2)$烷胺基$(C_2\text{-}C_3)$烷基(諸如β-二甲胺基乙基)、胺甲醯基-$(C_1\text{-}C_2)$烷基、*N*,*N*-二$(C_1\text{-}C_2)$-烷基胺甲醯基-$(C_1\text{-}C_2)$烷基及N-哌啶基-、N-吡咯啶基-或N-嗎啉基$(C_2\text{-}C_3)$烷基。

其他例示性前藥釋放式(I)之醇，其中羥基取代基(例如，R^1含有羥基)之游離氫經以下基團置換：$(C_1\text{-}C_6)$烷醯氧基甲基、1-$((C_1\text{-}C_6)$烷醯氧基)乙基、1-甲基-1-$((C_1\text{-}C_6)$烷醯氧基)乙基、$(C_1\text{-}C_{12})$烷氧基羰氧基甲基、N-$(C_1\text{-}C_6)$烷氧羰基胺基-甲基、丁二醯基、$(C_1\text{-}C_6)$烷醯基、

α-胺基(C_1-C_4)烷醯基、芳基乙醯基及α-胺醯基或α-胺醯基-α-胺醯基(其中該等α-胺醯基部分獨立地為在蛋白質中發現的天然存在之L-胺基酸中之任一者)、$P(O)(OH)_2$、$-P(O)(O(C_1-C_6)烷基)_2$或醣基(該基團由碳水化合物之半縮醛之羥基的脫離產生)。

如本文所用，術語「雜環」、「雜環基」或「伸雜環基」包括非芳族環系統，包括(但不限於)單環、雙環、三環及螺環，其可為完全飽和的或其可含有一或多個不飽和單元，為免生疑問，不飽和程度不產生芳環系統)，且具有5至12個包括至少一個雜原子(諸如氮、氧或硫)之原子。出於例證之目的(不應視為限制本發明之範疇)，以下為雜環之實例：氮雜卓基、氮雜環丁烷基、吲哚啉基、異吲哚啉基、嗎啉基、哌嗪基、哌啶基、吡咯啶基、喹克啶基(quinucludinyl)、硫代嗎啉基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、四氫吲哚基、硫代嗎啉基及莢菪烷基。

如本文所用，術語「雜芳基」或「伸雜芳基」包括芳環系統，包括(但不限於)單環、雙環及三環，且具有5至12個包括至少一個雜原子(諸如氮、氧或硫)之原子。出於例證之目的(不應視為限制本發明之範疇)：氮雜吲哚基、苯并(*b*)噻吩基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噁二唑基、呋喃基、咪唑基、咪唑并吡啶基、吲哚基、吲唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、噁唑基、嘌呤基、哌喃基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、吡咯并[2,3-*d*]嘧啶基、吡唑并[3,4-*d*]嘧啶基、喹啉基、喹唑啉基、三唑基、噻唑基、苯硫基、四唑基、噻二唑基、噻吩基、6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪基、6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪基、1,6-二氫吡唑并[3,4-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶、3*H*-3,4,6,8a-四氮雜-as-二環戊二烯并苯基、3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪基、吡唑并[3,4-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、1,6-二氫-1,2,5,6-四氮

雜-as-二環戊二烯并苯基、3*H*-3,4,8a-三氮雜-as-二環戊二烯并苯基、6*H*-3-氧雜-2,5,6-三氮雜-as-二環戊二烯并苯基、3,6-二氫-2,3,6-四氮雜-as-二環戊二烯并苯基、1,6-二氫-二吡咯并[2,3-*b*;2'3'-*d*]吡啶基、6*H*-3-硫雜-2,5,6-三氮雜-as-二環戊二烯并苯基、4,5-二氫-1*H*-苯并[b]氮呼-2(3*H*)-酮、3,4-二氫喹啉-2(1*H*)-酮、2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-3(4*H*)-酮或6,7-二氫-4*H*-吡唑并[5,1-*c*][1,4]噁嗪基或1,6-二氫咪唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶。

如本文所用，「烷基」、「伸烷基」或諸如「(C_1-C_8)」之符號包括完全飽和之直鏈或分支鏈烴。烷基之實例為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、戊基、己基及其異構體。如本文所用，「烯基」、「伸烯基」、「伸炔基」及「炔基」意謂C_2-C_8且包括含有一或多個不飽和單元、一或多個雙鍵(就烯基而言)及一或多個參鍵(就炔基而言)之直鏈或分支鏈烴。

如本文所用，「芳族」基團(或「芳基」或「伸芳基」)包括芳族碳環系統(例如，苯基)及稠合多環芳環系統(例如，萘基、聯苯及1,2,3,4-四氫萘基)。

如本文所用，「環烷基」或「伸環烷基」意謂完全飽和之C_3-C_{12}單環或多環(例如，雙環、三環、螺環等)烴。環烷基之實例為環丙基、環丁基、環戊基、雙環[1.1.1]戊基及環己基。

如本文所用，「環烯基」意謂具有一或多個不飽和鍵但未相當於芳族基之C_3-C_{12}單環或多環(例如，雙環、三環、螺環等)烴。環烯基之實例為環戊烯基及環己烯基。

如本文所用，許多部分或取代基被稱為「經取代」或「視情況經取代」。當部分藉由此等術語中之一者修飾時，除非另外指出，否則其表示熟習此項技術者已知可用於取代之該部分之任何部分可經取代，其包括一或多個取代基，其中若存在一個以上取代基，則獨立地

選擇各取代基。此類取代方法為此項技術中熟知及/或由本發明教示。出於例證之目的(不應視為限制本發明之範疇)，作為取代基之基團之一些實例為：$(C_1$-$C_8)$烷基、$(C_2$-$C_8)$烯基、$(C_2$-$C_8)$炔基、$(C_3$-$C_{10})$環烷基、鹵素(F、Cl、Br或I)、鹵化$(C_1$-$C_8)$烷基(例如(但不限於)-CF_3)、-O-$(C_1$-$C_8)$烷基、=O、$=CH_2$、-OH、$-CH_2OH$、$-CH_2NH_2$、$(C_1$-$C_4)$烷基-OH、$-CH_2CH_2OCH_2CH_3$、-S-$(C_1$-$C_8)$烷基、-SH、-NH$(C_1$-$C_8)$烷基、-N$((C_1$-$C_8)$烷基$)_2$基團、$-NH_2$、$-C(O)NH_2$、$-CH_2NHC(O)(C_1$-$C_4)$烷基、$-CH_2NHC(O)CH_2Cl$、$-CH_2NHC(O)CH_2CN$、$-CH_2NHC(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$、$-CH_2NHC(O)C(=CH_2)CH_3$、$-CH_2NHC(O)(C_2$-$C_4)$炔基、$-CH_2NHC(O)CH_2CH_2$-哌啶基、-$(C_1$-$C_4)$烷基-嗎啉基、$-CH_2NHC(O)CH_2O$-苯基(其中苯基視情況經鹵素取代)、$(C_1$-$C_4)$烷氧基、-C(O)$(C_1$-$C_4)$烷基、-C(O)$(C_1$-$C_4)$烷氧基、$-C(O)N(H)_2$、$-C(O)N(CH_3)_2$、-C(O)$(C_1$-$C_6)$雜芳基、$-N(CH_3)_2$、-NHC(O)$(C_1$-$C_4)$烷基、-NHC(O)$(C_2$-$C_4)$烯基、$-NHC(O)CH_2CN$、$-S(O)_2(C_1$-$C_4)$烷基、$-S(O)_2(C_1$-$C_6)$雜芳基、$-S(O)_2(C_1$-$C_6)(C_1$-$C_6)$雜環基、4-甲基哌嗪羰基、-$(C_1$-$C_4)$烷基$C(O)NH_2$、-C(O)NH$(C_1$-$C_8)$烷基、-C(O)N$((C_1$-$C_8)$烷基$)_2$、-C(O)N(H)$(C_3$-$C_8)$環烷基、-C(O)$(C_1$-$C_4)$烷氧基、-NHC(O)H、-NHC(O)$(C_1$-$C_8)$烷基、-NHC(O)$(C_3$-$C_8)$環烷基、-N$((C_1$-$C_8)$烷基$)C(O)H$、-N$((C_1$-$C_8)$烷基$)C(O)(C_1$-$C_8)$烷基、$-NHC(O)NH_2$、-NHC(O)NH$(C_1$-$C_8)$烷基、-N$((C_1$-$C_8)$烷基$)C(O)NH_2$基團、-NHC(O)N$((C_1$-$C_8)$烷基$)_2$基團、-N$((C_1$-$C_8)$烷基$)C(O)N((C_1$-$C_8)$烷基$)_2$基團、-N$((C_1$-$C_8)$烷基$)C(O)NH((C_1$-$C_8)$烷基)、$-NHCH_2$-雜芳基、苯甲基、$-OCH_2$-雜芳基、-C(O)H、-C(O)$(C_1$-$C_8)$烷基、-CN、$-NO_2$、-S(O)$(C_1$-$C_8)$烷基、$-S(O)_2(C_1$-$C_8)$烷基、$-S(O)_2N((C_1$-$C_8)$烷基$)_2$基團、$-S(O)_2NH(C_1$-$C_8)$烷基、$-S(O)_2NH(C_3$-$C_8)$環烷基、$-S(O)_2NH_2$基團、$-NHS(O)_2(C_1$-$C_8)$烷基、-N$((C_1$-$C_8)$烷基$)S(O)_2(C_1$-$C_8)$烷基、-$(C_1$-$C_8)$烷

基 -O-(C_1-C_8)烷基、-O-(C_1-C_8)烷基-O-(C_1-C_8)烷基、-C(O)OH、-C(O)O(C_1-C_8)烷基、NHOH、NHO(C_1-C_8)烷基、-O-鹵化(C_1-C_8)烷基(例如(但不限於)-OCF_3)、-$S(O)_2$-鹵化(C_1-C_8)烷基(例如(但不限於)-$S(O)_2CF_3$)、-S-鹵化(C_1-C_8)烷基(例如(但不限於)-SCF_3)、-(C_1-C_6)雜環基(例如(但不限於)吡咯啶、四氫呋喃、哌喃或嗎啉)、-(C_1-C_6)雜芳基(例如(但不限於)四唑、咪唑、呋喃、吡嗪或吡唑)、-苯基、視情況經取代之苯甲基、-NHC(O)O-(C_1-C_6)烷基、-N((C_1-C_6)烷基)C(O)O-(C_1-C_6)烷基、-C(=NH)-(C_1-C_6)烷基、-C(=NOH)-(C_1-C_6)烷基或-C(=N-O-(C_1-C_6)烷基)-(C_1-C_6)烷基。

如本文所用，術語「套組」係指一種包裝產品，其包含用於投與用於治療自體免疫病症之本發明式(I)化合物之組分。套組較佳包含容納套組之組分的盒子或容器。盒子或容器貼附有標籤或食品與藥物管理局(Food and Drug Administration)批准方案。盒子或容器容納本發明之組分，其較佳包含於塑膠、聚乙烯、聚丙烯、乙烯或丙烯容器內。容器可為加蓋管或瓶。套組亦可包括用於投與式(I)化合物之說明書。

一或多種本發明化合物可以治療或改善如本文所描述之疾病或病狀之劑量本身投與人類患者或以醫藥組合物(其中其與生物學上適合之載劑或賦形劑混合)之形式投與。此等化合物之混合物亦可以簡單混合物之形式或適合之經調配醫藥組合物形式投與患者。治療有效劑量係指足以使得預防或減少如本文所描述之疾病或病狀的化合物之量。調配及投與本申請案之化合物的技術可見於一般技術者熟知之參考文獻中，諸如「Remington's Pharmaceutical Sciences」，Mack Publishing Co., Easton, PA, 最新版。

適合之投與途徑可例如包括經口、滴眼劑、經直腸、經黏膜、局部或經腸投與；非經腸遞送，包括肌肉內、皮下、髓內注射以及鞘

內、直接室內、靜脈內、腹膜內、鼻內或眼內注射。

或者，吾人亦可以局部而非全身方式投與化合物，例如經由將化合物直接注射至水腫位點中，通常以積存式或持續釋放調配物形式注射。

此外，吾人可在靶向藥物遞送系統中，例如在塗有內皮細胞特異性抗體之脂質體中投與藥物。

本發明之醫藥組合物可以本身已知之方式製造，例如藉助於習知混合、溶解、粒化、糖衣藥丸製造、水磨、乳化、包封、包覆或凍乾過程。

因此，根據本發明使用之醫藥組合物可以習知方式使用一或多種生理學上可接受之載劑(包含便於將活性化合物加工成醫藥學上可使用之製劑的賦形劑及助劑)調配。適當調配物視所選投與途徑而定。

對於注射，本發明之藥劑可於水溶液，較佳於生理學上相容之緩衝液(諸如漢克氏溶液(Hank's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理食鹽水緩衝液)中調配。對於經黏膜投與，在調配物中使用適於待滲透之障壁的滲透劑。此類滲透劑一般為此項技術中已知。

對於經口投與，化合物可易於藉由組合活性化合物與此項技術中熟知之醫藥學上可接受之載劑來調配。此類載劑可使得本發明化合物能調配成用於待治療患者口服攝取之錠劑、丸劑、糖衣藥丸、膠囊、液體、凝膠、糖漿、漿料、懸浮液及其類似物。經口使用之醫藥製劑可藉由組合活性化合物與固體賦形劑，視情況研磨所得混合物且必要時在添加適合助劑之後加工顆粒之混合物以得到錠劑或糖衣藥丸芯來獲得。適合賦形劑尤其為填充劑，諸如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纖維素製劑，諸如玉米澱粉、小麥澱粉、大米澱

粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯吡咯啶酮(PVP)。必要時，可添加崩解劑，諸如交聯聚乙烯吡咯啶酮、瓊脂或褐藻酸或其鹽，諸如褐藻酸鈉。

糖衣藥丸芯具有適合包衣。出於此目的，可使用濃糖溶液，其可視情況含有阿拉伯膠、滑石、聚乙烯吡咯啶酮、卡波莫凝膠(carbopol gel)、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆液及適合之有機溶劑或溶劑混合物。可添加染料或顏料至錠劑或糖衣藥丸包衣中來鑑別或表徵活性化合物劑量之不同組合。

可經口使用之醫藥製劑包括由明膠製成之配合插入膠囊以及由明膠及塑化劑(諸如甘油或山梨糖醇)製成之密封軟膠囊。配合插入膠囊可含有活性成分與諸如乳糖之填充劑、諸如澱粉之黏合劑及/或諸如滑石或硬脂酸鎂之潤滑劑及視情況穩定劑的混雜物。在軟膠囊中，活性化合物可溶解或懸浮於諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇之適合液體中。此外，可添加穩定劑。用於經口投與之所有調配物均應呈適於此類投與之劑量。

對於經頰投與，組合物可呈以習知方式調配之錠劑或口含錠之形式。

對於吸入投與，根據本發明使用之化合物宜以來自加壓包裝或噴霧器之氣霧劑噴霧呈現形式，使用適合推進劑(例如，二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合氣體)遞送。在加壓氣霧劑之情況下，劑量單位可藉由提供遞送計量之量的閥來確定。用於吸入器或吹入器之例如明膠膠囊及藥筒可調配成含有化合物與適合粉末基質(諸如乳糖或澱粉)之粉末混合物。

化合物可經調配用於藉由注射(例如快速注射或連續輸注)非經腸投與。注射用調配物可呈現為單位劑型，例如安瓿或多劑量容器，其

中添加有防腐劑。組合物可採用諸如於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液之形式，且可含有諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑之調配劑。

用於非經腸投與之醫藥調配物包括水溶性形式之活性化合物的水溶液。另外，活性化合物之懸浮液可製備成適當的油性注射懸浮液。適合之親脂性溶劑或媒劑包括脂肪油，諸如芝麻油；或合成脂肪酸酯，諸如油酸乙酯或三酸甘油酯；或脂質體。水性注射懸浮液可含有增加懸浮液黏度之物質，諸如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇或葡聚糖。視情況，懸浮液亦可含有適合穩定劑或增加化合物溶解性以允許製備高度濃溶液之藥劑。

或者，活性成分可呈在使用之前用適合媒劑(例如，無菌無熱原質水)復原之粉末形式。

化合物亦可以經直腸組合物形式調配，諸如栓劑或保留灌腸劑，例如含有習知栓劑基質，諸如可可脂或其他甘油酯。

除先前所描述之調配物以外，化合物亦可調配成積存式製劑。此類長效調配物可藉由植入(例如皮下或肌肉內或藉由肌肉內注射)投與。因此，化合物可例如用適合之聚合或疏水性物質調配(例如調配成於可接受之油中的乳液)或用離子交換樹脂調配，或調配成微溶衍生物(例如微溶鹽)。

本發明之疏水性化合物之醫藥載劑之實例為共溶劑系統，其包含苯甲醇、非極性界面活性劑、水可混溶性有機聚合物及水相。共溶劑系統可為VPD共溶劑系統。VPD為3 w/v%苯甲醇、8 w/v%非極性界面活性劑聚山梨醇酯80及65 w/v%聚乙二醇300在絕對乙醇中補足體積之溶液。VPD共溶劑系統(VPD:5W)由用5%右旋糖水溶液1:1稀釋之VPD組成。此共溶劑系統良好溶解疏水性化合物，且本身在全身投與後產生低毒性。當然，共溶劑系統之比例可顯著變化而不破壞其溶解

性及毒性特徵。此外，共溶劑組分之身分可變化：例如可使用其他低毒性非極性界面活性劑替代聚山梨醇酯80；聚乙二醇之分率大小可變化；例如聚乙烯吡咯啶酮之其他生物相容性聚合物可置換聚乙二醇；且其他糖或多醣可取代右旋糖。

或者，可採用用於疏水性醫藥化合物之其他遞送系統。脂質體及乳液為用於疏水性藥物之遞送媒劑或載劑之熟知實例。亦可採用某些有機溶劑，諸如二甲亞碸，但通常以較大毒性為代價。另外，化合物可使用持續釋放系統遞送，諸如含有治療劑之固體疏水性聚合物之半滲透基質。已形成各種持續釋放物質且為熟習此項技術者所熟知。持續釋放膠囊可視其化學性質而定釋放化合物持續數週至超過100天。視治療劑之化學性質及生物穩定性而定，可採用使蛋白質穩定之額外策略。

醫藥組合物亦可包含適合之固體或凝膠相載劑或賦形劑。此類載劑或賦形劑之實例包括(但不限於)碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖、澱粉、纖維素衍生物、明膠及聚合物(諸如聚乙二醇)。

多種本發明化合物可以與醫藥學上相容之相對離子之鹽形式提供。醫藥學上相容之鹽可與如下多種酸形成，包括(但不限於)鹽酸、硫酸、乙酸、乳酸、酒石酸、蘋果酸、丁二酸等。與相應的游離鹼形式相比，鹽趨向於更溶於水性及其他質子溶劑中。

適用於本發明之醫藥組合物包括如下組合物，其中含有有效量之活性成分以達成其預期目的。更特定言之，治療有效量意謂有效預防所治療個體之現有症狀發展或緩解該等症狀的量。有效量之確定完全在熟習此項技術者之能力範圍內。

對於在本發明方法中使用之任何化合物，治療有效劑量可最初自細胞分析估算。舉例而言，可在細胞及動物模型中調配劑量以達成循環濃度範圍，其包括如在細胞分析中所測定之IC_{50} (例如，達成所

給蛋白激酶活性半最大抑制之測試化合物濃度)。在一些情況下，宜在3至5%血清白蛋白存在下測定IC_{50}，因為此測定接近血漿蛋白對化合物之結合作用。此類資訊可用於更準確地確定適用於人類之劑量。此外，用於全身投與之最佳化合物以可在血漿中安全達成之水準有效抑制完整細胞中之蛋白激酶信號傳導。

治療有效劑量係指使患者之症狀改善的化合物之量。此類化合物之毒性及治療功效可藉由在細胞培養物或實驗動物中進行標準醫藥程序以例如測定最大耐受劑量(MTD)及ED_{50} (50%最大反應之有效劑量)來確定。毒性與治療作用之間的劑量比為治療指數且其可表示為MTD與ED_{50}之間的比率。展現高治療指數之化合物較佳。自此等細胞培養分析及動物研究獲得之資料可用於調配一系列用於人類之劑量。此類化合物之劑量較佳處於循環濃度之範圍內，包括毒性很小或無毒性之ED_{50}。劑量可視所採用劑型及所用投與途徑而定在此範圍內變化。確切調配物、投與途徑及劑量可由個別醫師鑒於患者之病狀選擇(參見例如，Fingl等人，1975, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 第1章，第1頁)。在治療危症中，可能需要進行接近MTD之急性快速注射或輸注之投與以獲得快速反應。

給藥量及時間間隔可經個別調節以提供足以維持激酶調節作用或最少有效濃度(MEC)之活性部分之血漿含量。各化合物之MEC會不同，但可自活體外資料估算；例如使用本文所描述之分析達成50-90%蛋白激酶抑制之濃度。達成MEC所必需之劑量將視個別特徵及投與途徑而定。然而，可使用HPLC分析或生物分析來測定血漿濃度。

給藥時間間隔亦可使用MEC值確定。化合物應使用如下方案投與，其對於10-90%時間、較佳30-90%且最佳50-90%時間維持血漿含量高於MEC直至達成所要的症狀改善。在局部投與或選擇性吸收之情況下，藥物之有效局部濃度可能與血漿濃度無關。

所投與組合物之量當然將視所治療之個體、個體之體重、病痛之嚴重程度、投與方式及處方醫師之判斷而定。

必要時，組合物可於可含有一或多個單位劑型(含有活性成分)之包裝或分配器裝置中呈遞。包裝可例如包含金屬或塑膠箔，諸如泡殼包裝。包裝或分配器裝置可附有投藥說明書。亦可製備包含在相容性醫藥載劑中調配之本發明化合物的組合物，其置於適當容器中且經標記用於治療指定病狀。

在一些調配物中，可有利的為使用例如藉由流體能量研磨獲得之極小尺寸粒子形式之本發明化合物。

藉由以下描述來說明本發明化合物在製造醫藥組合物中之使用。在此描述中，術語「活性化合物」表示任何本發明化合物，但尤其作為以下實例中之一者之最終產物的任何化合物：

a) 膠囊

在製備膠囊中，可將10重量份活性化合物及240重量份乳糖去凝集且摻合。混合物可填充至硬明膠膠囊中，各膠囊含有單位劑量或單位劑量之一部分的活性化合物。

b) 錠劑

錠劑可例如由以下成分製備。

重量份	
活性化合物	10
乳糖	190
玉米澱粉	22
聚乙烯吡咯啶酮	10
硬脂酸鎂	3

可將活性化合物、乳糖及一些澱粉去凝集、摻合，且所得混合物可用聚乙烯吡咯啶酮於EtOH中之溶液粒化。可使乾燥顆粒與硬脂

酸鎂及剩餘澱粉摻合。隨後將混合物在製錠機中壓縮，得到各自含有單位劑量或單位劑量之一部分的活性化合物的錠劑。

c) 腸溶包衣錠劑

錠劑可藉由以上(b)中所描述之方法製備。錠劑可以習知方式使用20%鄰苯二甲酸乙酸纖維素及3%鄰苯二甲酸二乙酯於EtOH:DCM (1:1)中之溶液進行腸溶包衣。

d) 栓劑

在製備栓劑中，例如可將100重量份活性化合物併入1300重量份三酸甘油酯栓劑基質中，且混合物形成為各自含有治療有效量之活性成分的栓劑。

在本發明之組合物中，必要時活性化合物可與其他相容性藥理活性成分結合。舉例而言，本發明化合物可與已知治療本文所描述之疾病或病狀的另一治療劑組合投與。本發明化合物可在另一藥劑之前、之後或同時投與，無論何種投藥過程均為適當的。額外藥劑包括(但不限於)消水腫類固醇、NSAID、ras抑制劑、抗IL1劑、抗組織胺、PAF拮抗劑、COX-1抑制劑、COX-2抑制劑、NO合成酶抑制劑、Akt/PTB抑制劑、IGF-1R抑制劑、PKC抑制劑、PI3激酶抑制劑、鈣調神經磷酸酶抑制劑及免疫抑制劑。本發明化合物及額外藥劑累加或協同地起作用。

本發明亦包含式(I)化合物作為藥劑之用途。

本發明亦提供一種治療如下疾病之方法：類風濕性關節炎、幼年型類風濕性關節炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、克羅恩氏病、發炎性腸道疾病、潰瘍性結腸炎、僵直性脊椎炎、反應性關節炎、與發炎性腸道疾病相關之關節炎、未分化脊椎關節炎、全身性紅斑性狼瘡症、狼瘡性腎炎、葡萄膜炎、異位性皮膚炎、多發性硬化症、軸心型脊椎關節炎或化膿性汗腺炎，及/或其他免疫系統病症，該方法包含

向有需要之哺乳動物(尤其人類)投與治療有效量之式(I)化合物。

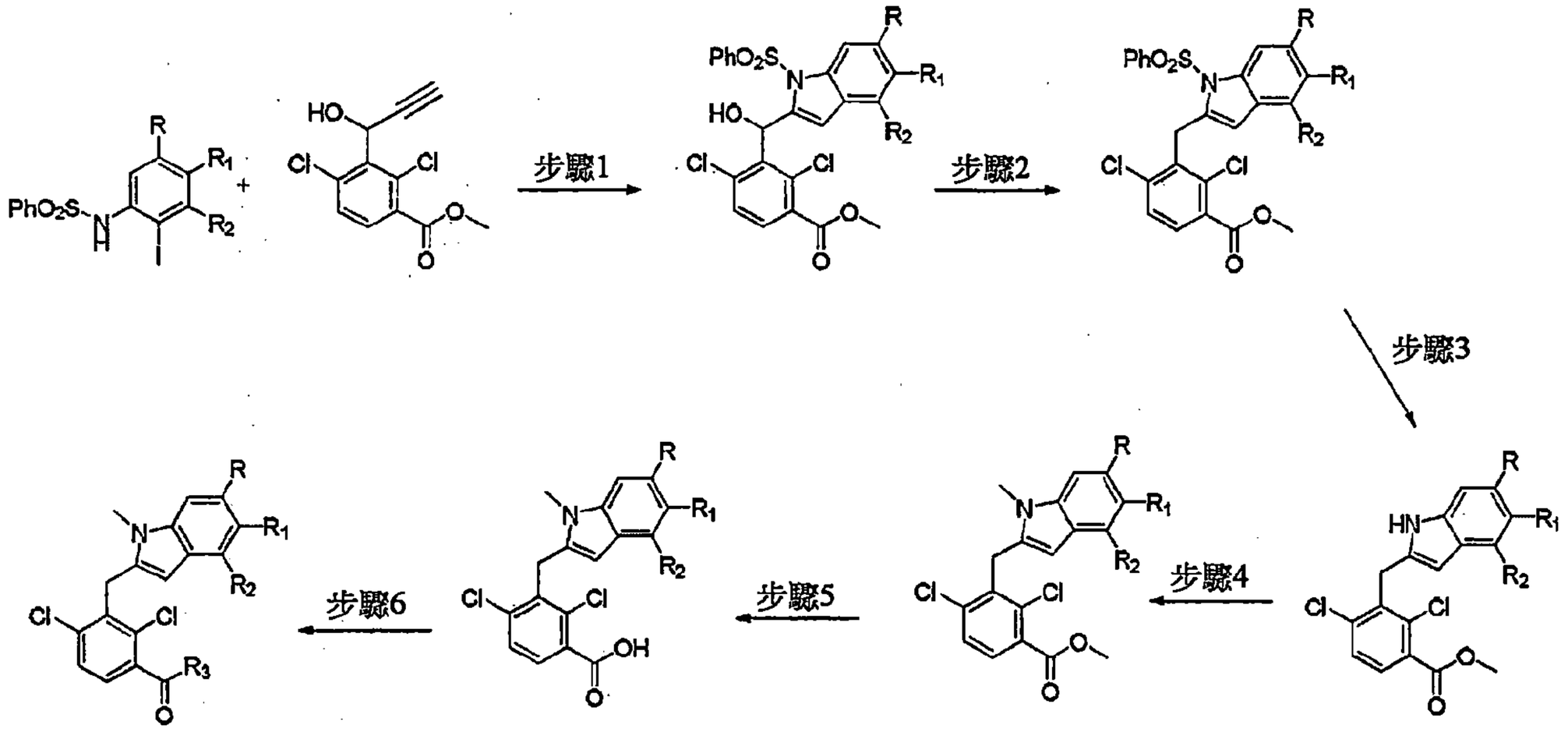
縮寫

ACN	乙腈	g	公克
AcOH	乙酸	HATU	六氟磷酸1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡錠3-氧化物
aq	水溶液	L	公升
BOC_2O	二碳酸二第三丁酯	LDA	二異丙基胺基鋰
BuLi	正丁基鋰	MeOH	甲醇
concd	濃縮	MTBE	甲基第三丁基醚
DCM	二氯甲烷	NBS	N-溴代丁二醯亞胺
DMAP	4-二甲胺基吡啶	NH_4OAc	乙酸銨
DME	二甲氧基乙烷	NMP	*N*-甲基-2-吡咯啶酮
DMF	二甲基甲醯胺	$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-雙(二苯膦基)-二茂鐵]二氯鈀(II)
DMSO	二甲亞碸	rt	室溫
Et_2O	乙醚	TBAF	四丁基氟化銨
EtOAc	乙酸乙酯	TFA	三氟乙酸
EtOH	EtOH	THF	四氫呋喃
eq	當量	TLC	薄層層析
FCC	急驟管柱層析	T3P	2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物
h	小時		

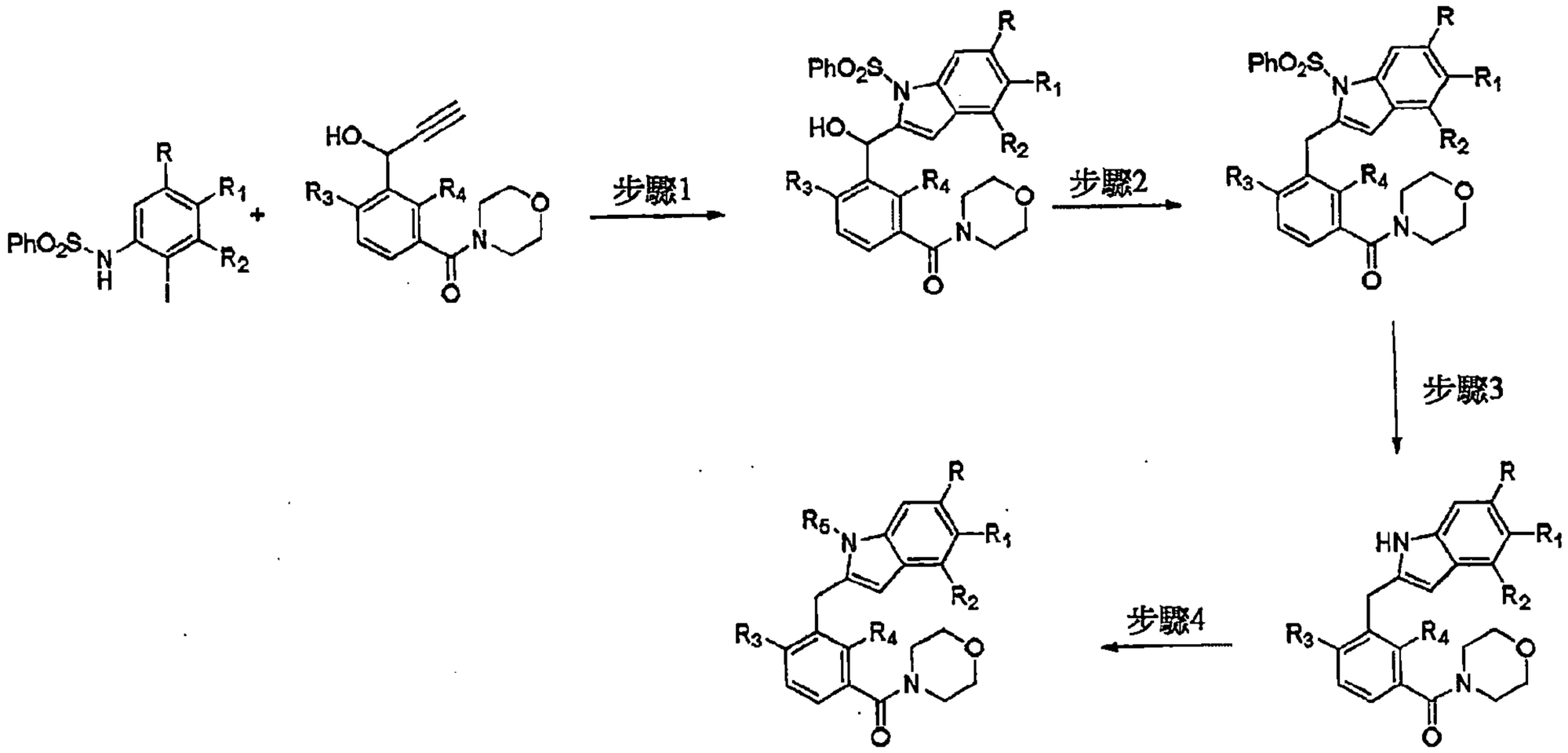
一般合成流程

本發明化合物可使用流程I至XXIII中說明之合成轉化製備。起始物質為市售的，可藉由本文所描述之程序、藉由文獻程序或藉由熟習有機化學技術者將熟知之程序製備。

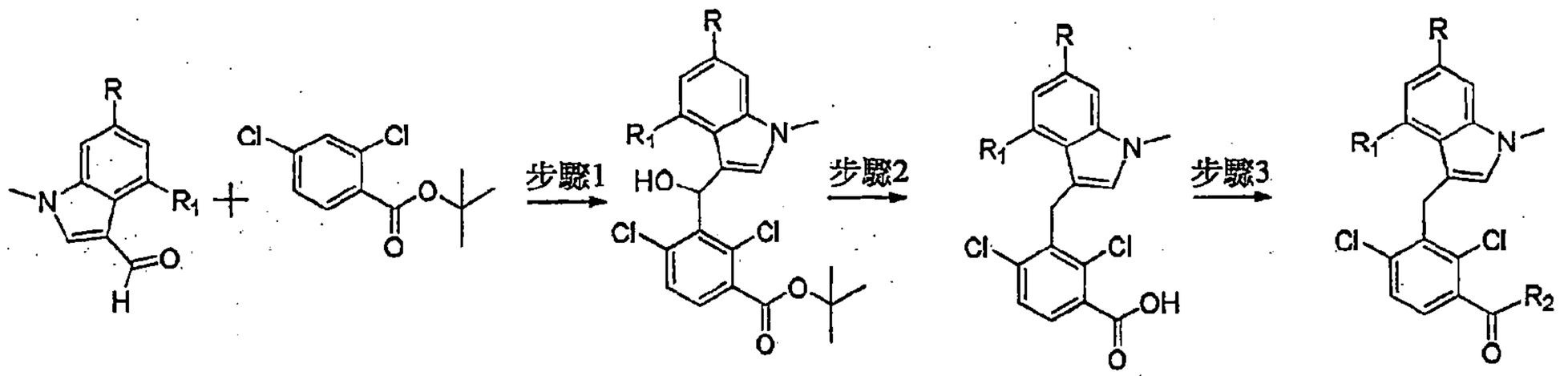
流程I. 流程I中說明製備本發明之2,4-二氯-3-((1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯胺化合物之一般方法，且該等方法進一步描述於實例A、A1、L、M、V、AA、AC、AX中：(R=Br、CN、CF_3、Me、H；R_1=CN、CF_3、Me、H；R_2=CN、CF_3、Me、H；R_3=一級或二級胺)。



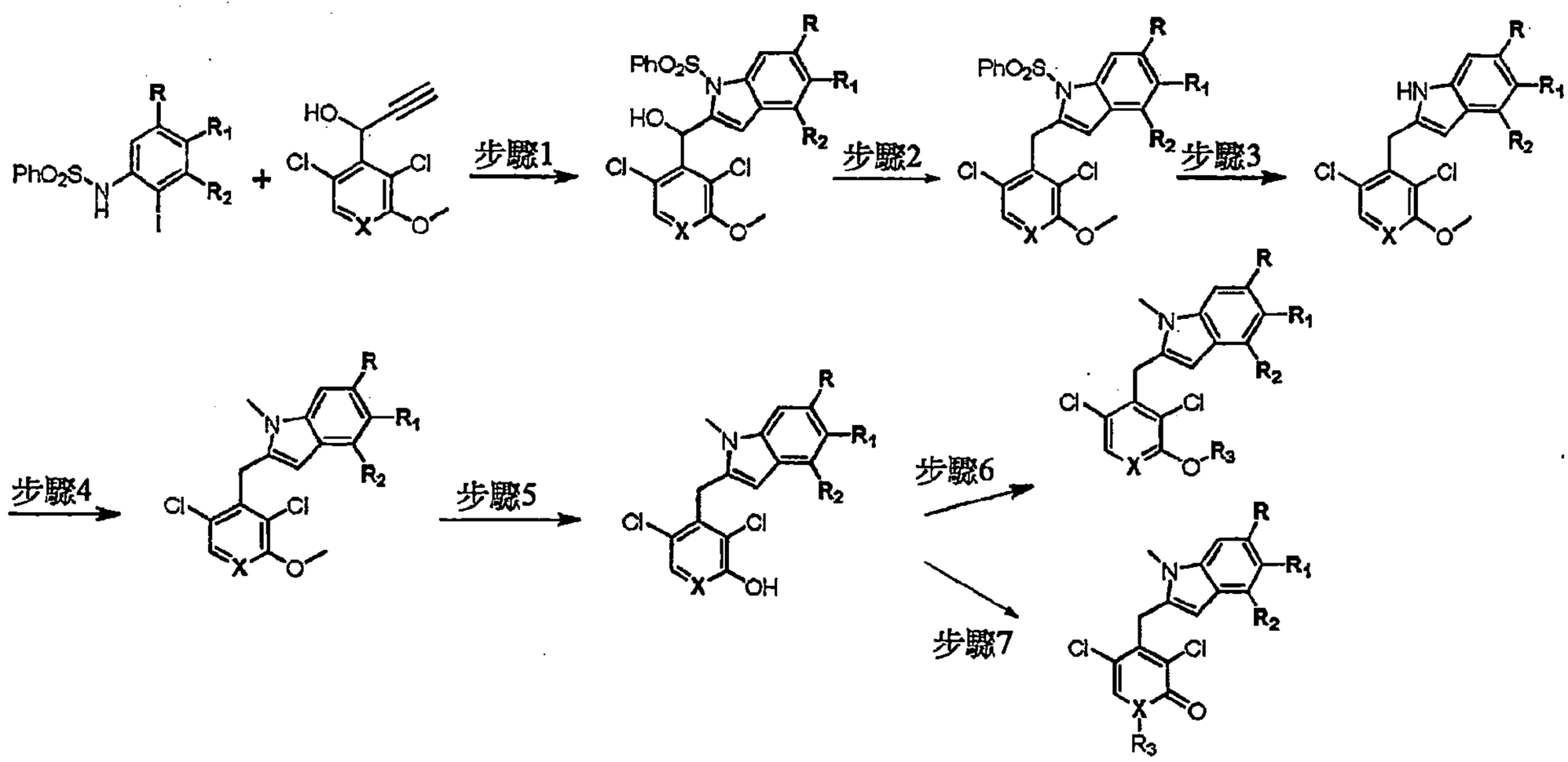
流程II. 流程II中說明製備本發明之(2,4-二氯-3-((1-烷基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮化合物之一般方法，且該等方法進一步描述於實例C、D、E、P、AB、AE中：(R=CN、CF_3、Me、H；R_1=CN、CF_3、Me、H；R_2=CN、CF_3、Me、H；R_3=Cl、Me、H；R_4=Cl、Me、H；R_5=H、烷基或醯基取代基)。



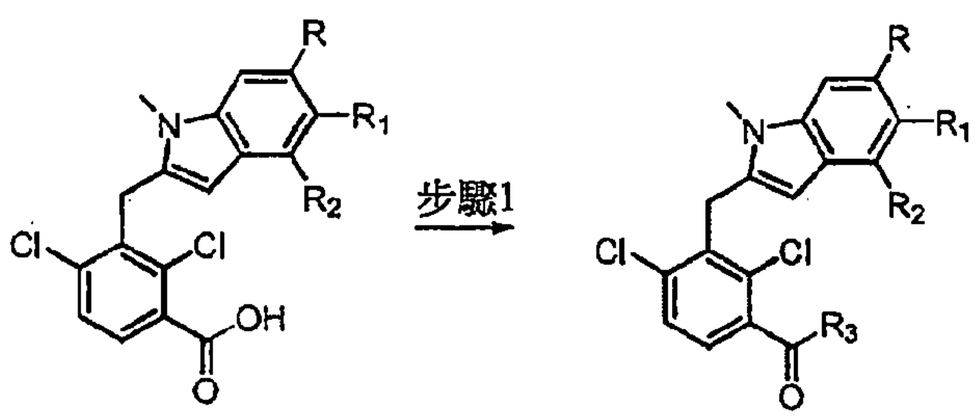
流程III. 流程III中說明製備本發明之2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-基)甲基)苯甲醯胺))化合物之一般方法，且該等方法進一步描述於實例F中：(R=CN、CF_3、Me、H；R_1=CN、CF_3、Me、H；R_2=一級或二級胺)。



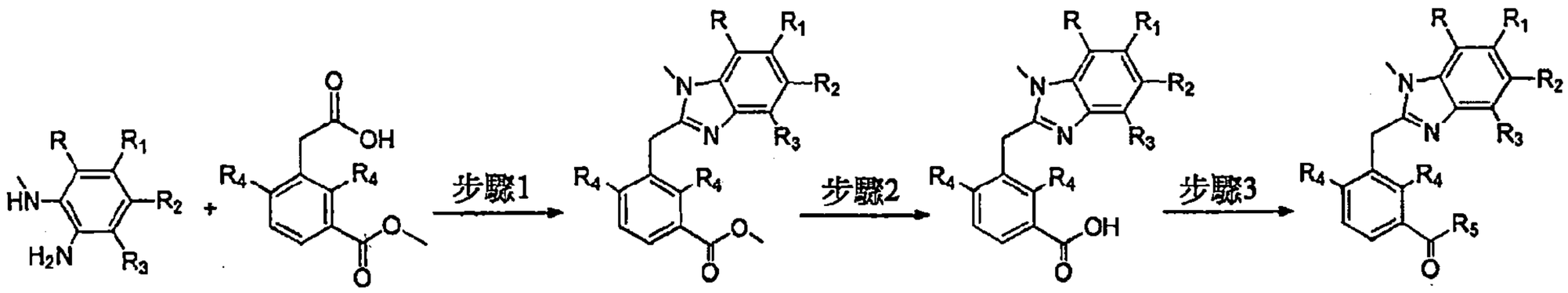
流程IV. 流程IV中說明製備本發明之2-(2,6-二氯-3-烷氧基苯甲基)-1-甲基-1*H*-吲哚化合物之一般方法，且該等方法進一步描述於實例W、X、Y、Z、AF、AG、AH、AI、AJ、AK、AL、BI中：(R=CN、CF_3、Me、H；R_1=CN、CF_3、Me、H；R_2=CN、CF_3、Me、H；R_3=H、烷基、環烷基、CH_2-雜環；X=C或N)。



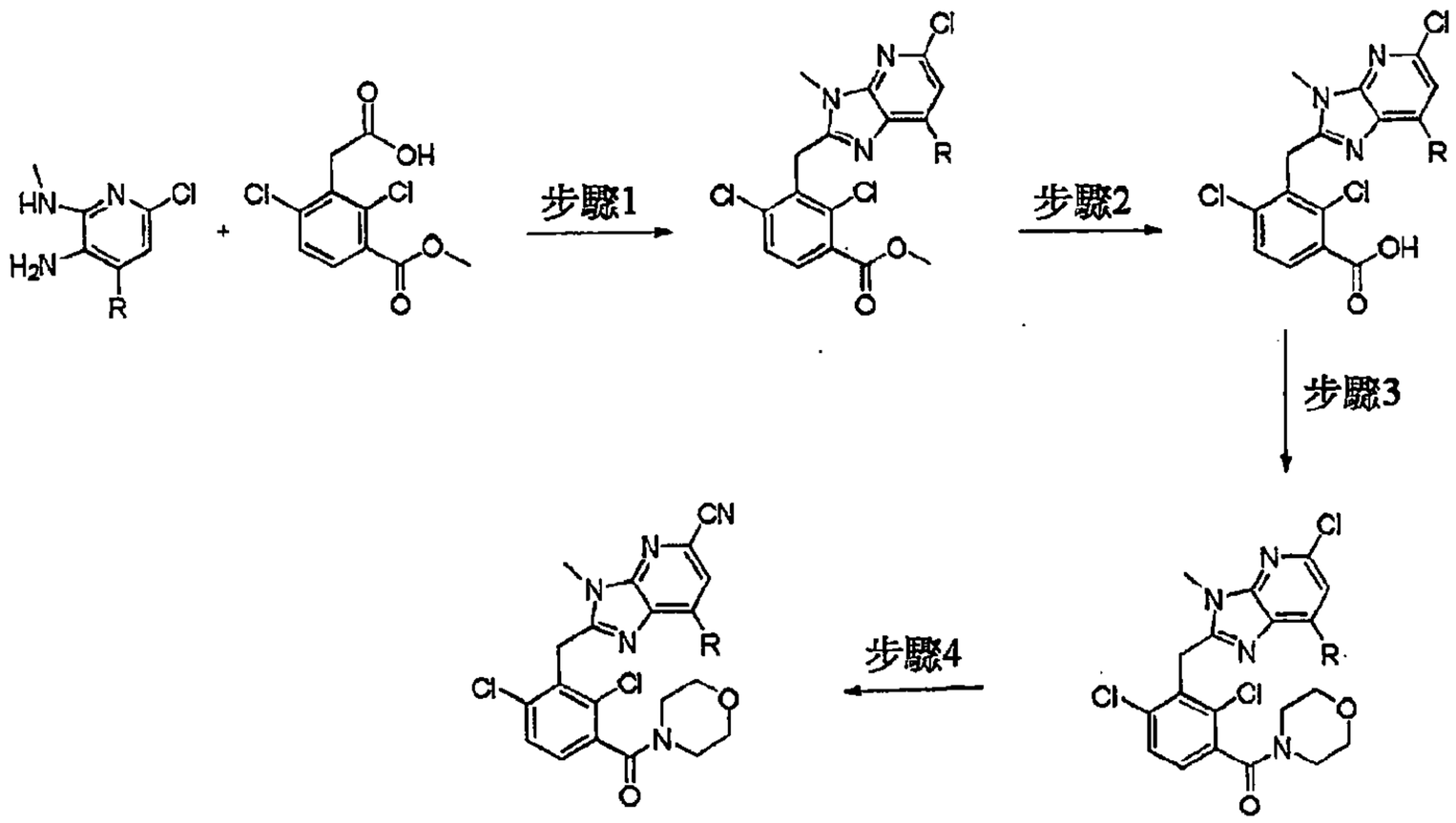
流程V. 流程V中說明製備本發明之3,5-二氯-4-((1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯胺化合物之一般方法，且該等方法進一步描述於實例R中：(R=CN、CF_3、Me、Cl、H；R_1=CN、CF_3、Me、Cl、H；R_2=CN、CF_3、Me、Cl、H；R_3=一級或二級胺)。



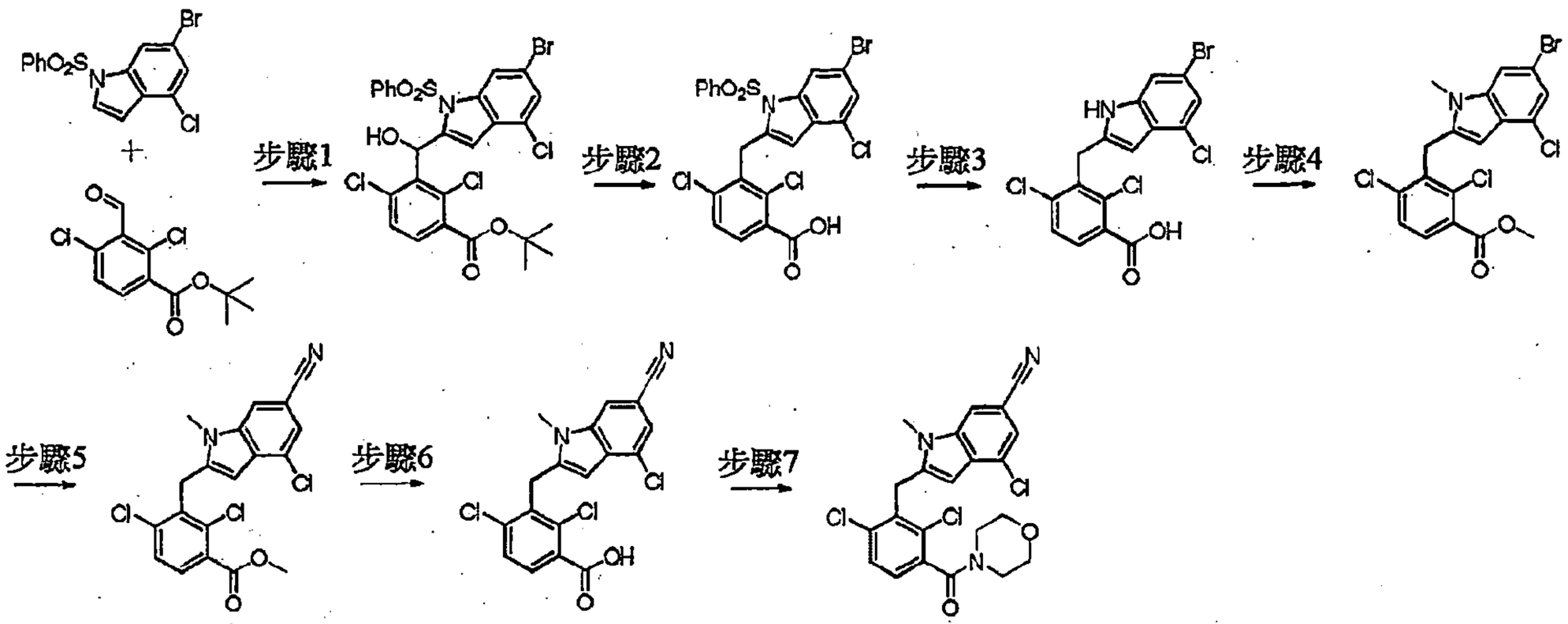
流程VI. 流程VI中說明製備本發明之2,4-雙取代-3-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯胺化合物之一般方法，且該等方法進一步描述於實例BJ、BK、BL、BM、BN、BQ、BR、BU、BV、BY、BZ、CA、CB中：(R=CN、CF_3、烷基、鹵化物、醯胺、H；R_1=CN、CF_3、烷基、鹵化物、醯胺、H；R_2=CN、CF_3、烷基、鹵化物、醯胺、H；R_3=CN、CF_3、烷基、鹵化物、醯胺、H；R_4=Cl、烷基；R_5為一級或二級胺)。



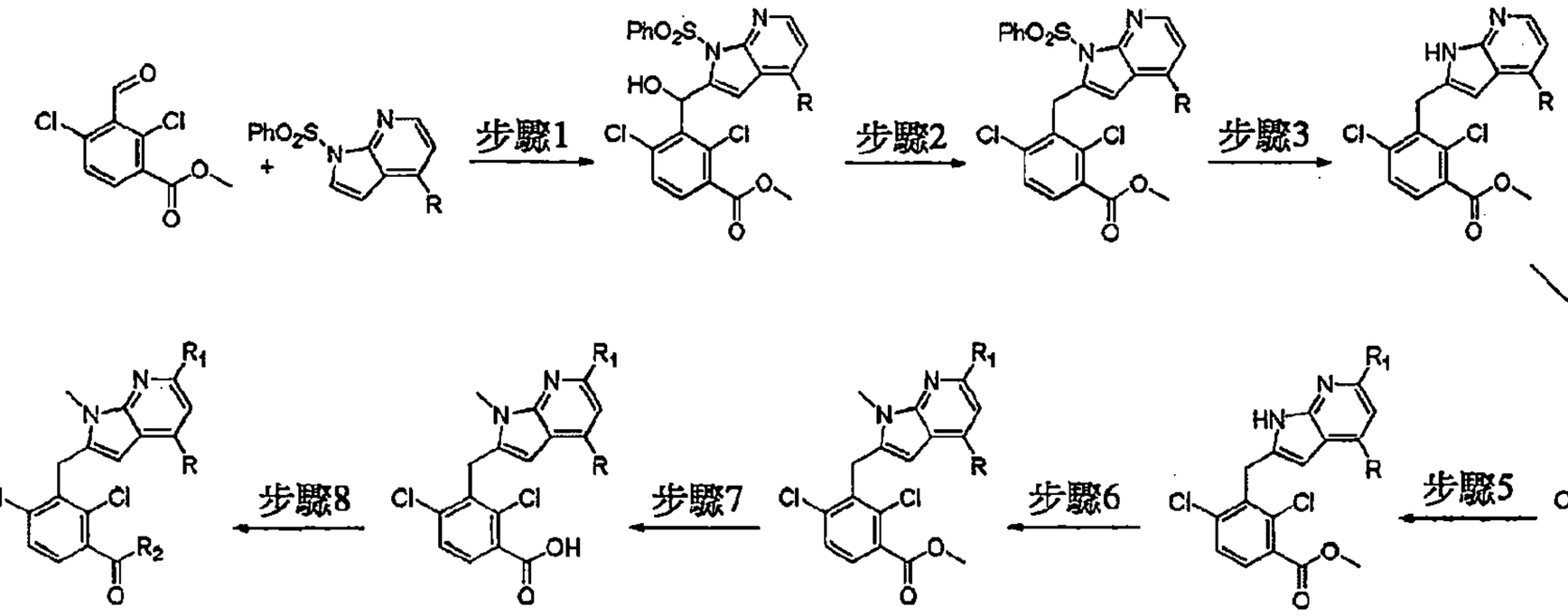
流程VII. 流程VII中說明製備本發明之(2,4-二氯-3-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮化合物之一般方法，且該等方法進一步描述於實例CI、DA中：(R=CN、CF_3、烷基、鹵化物、醯胺、H)。



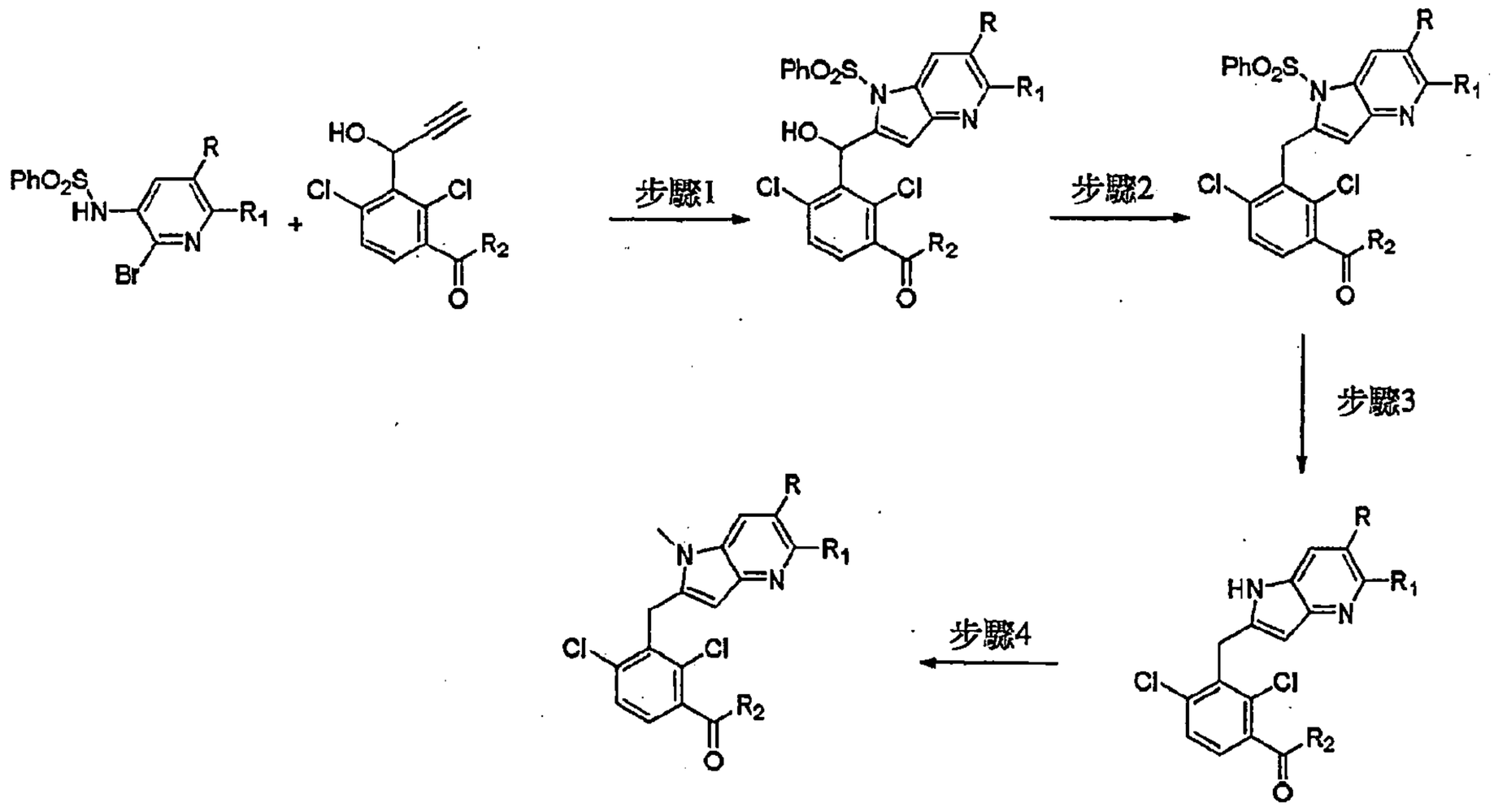
流程VIII. 流程VIII中說明製備本發明之*N*-(3,5-二氯-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯基)乙醯胺化合物之一般方法，且該等方法進一步描述於實例CJ中：(R=CN、CF_3、烷基、H；R_1=CN、CF_3、烷基、H；R_2=烷基或環烷基)。



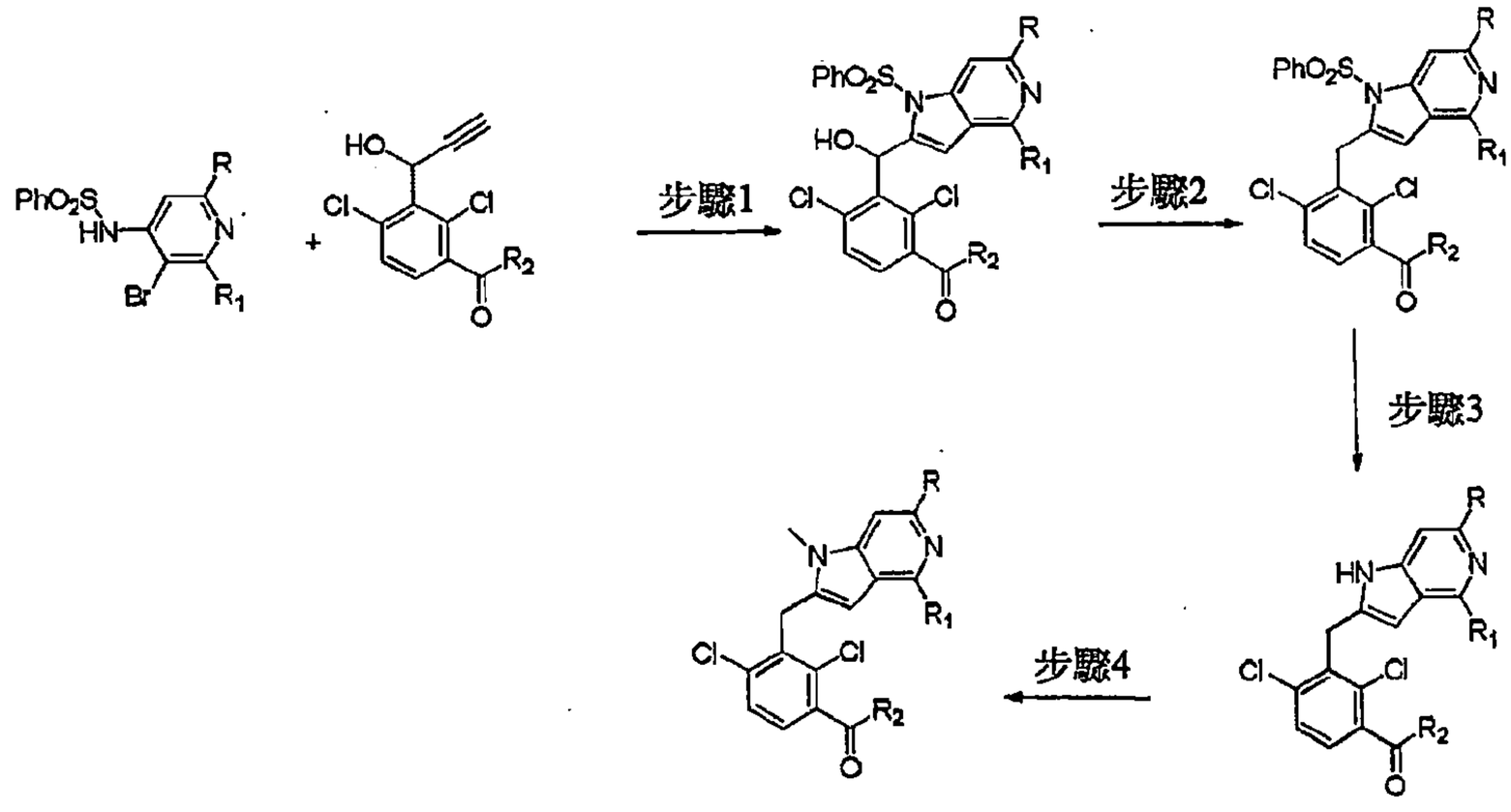
流程IX. 流程IX中說明製備本發明之2,4-二氯-3-((1-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲醯胺化合物之一般方法，且該等方法進一步描述於實例CL中：(R=CN、CF_3、烷基、H；R_1=CN、CF_3、烷基、H、鹵素；R_2=一級或二級胺)。



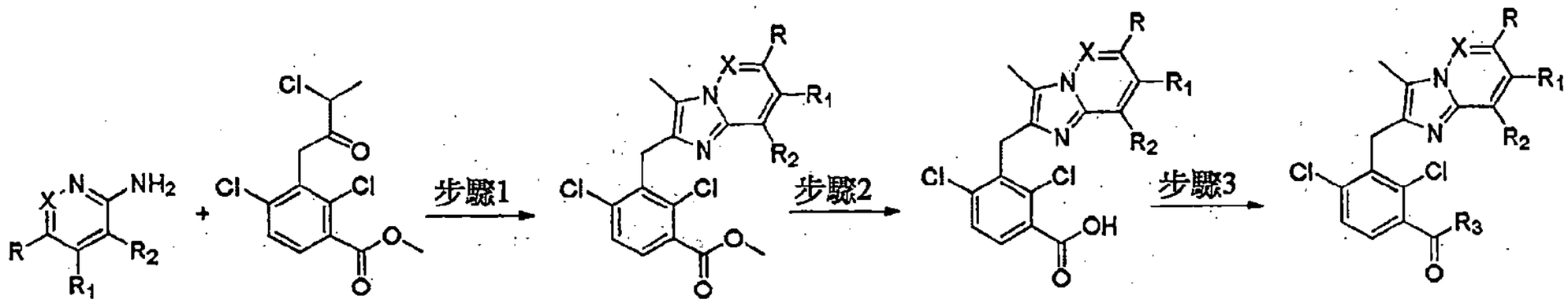
流程X. 流程X中說明製備本發明之(2,4-二氯-3-((1-甲基-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮化合物之一般方法，且該等方法進一步描述於實例CO中：(R=CN、CF_3、烷基、H；R_1=CN、CF_3、烷基、H；R_2=一級或二級胺)。



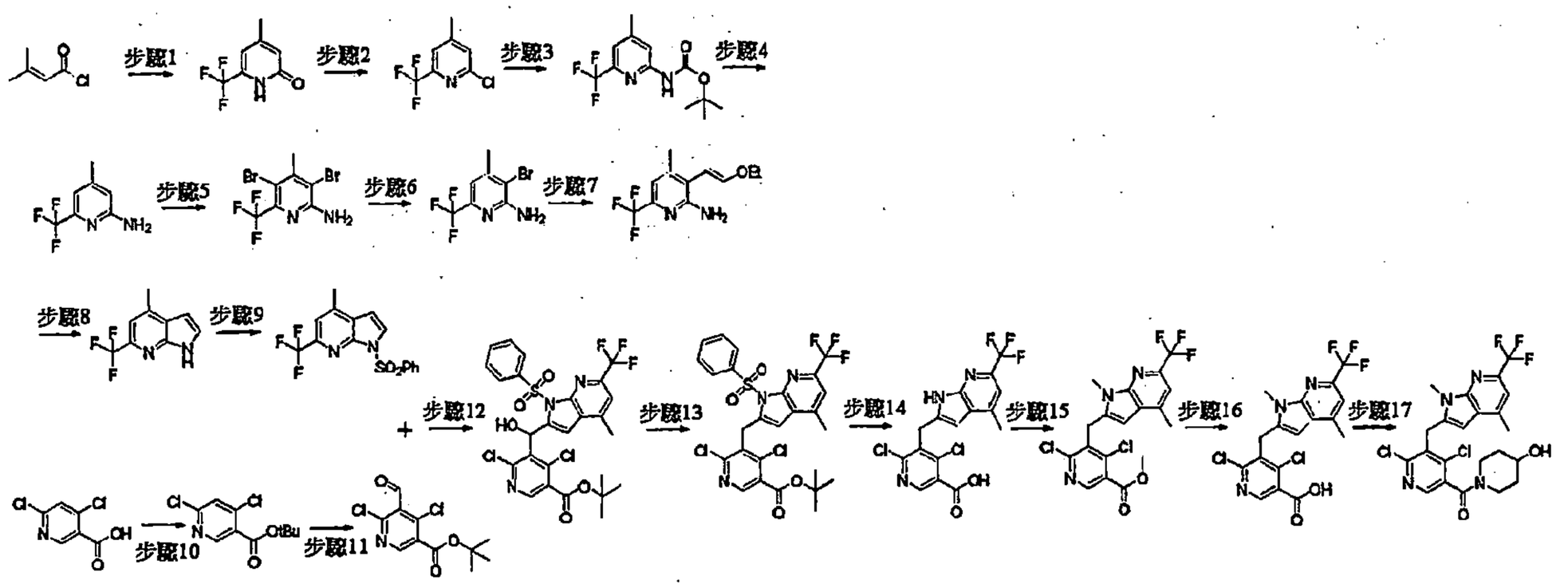
流程XI. 流程XI中說明製備本發明之2,4-二氯-3-((1-甲基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基)甲基)苯甲醯胺化合物之一般方法，且該等方法進一步描述於實例CQ、CR及CS中：(R=CN、CF_3、烷基、H；R_1=CN、CF_3、烷基、H；R_2=一級或二級胺)。



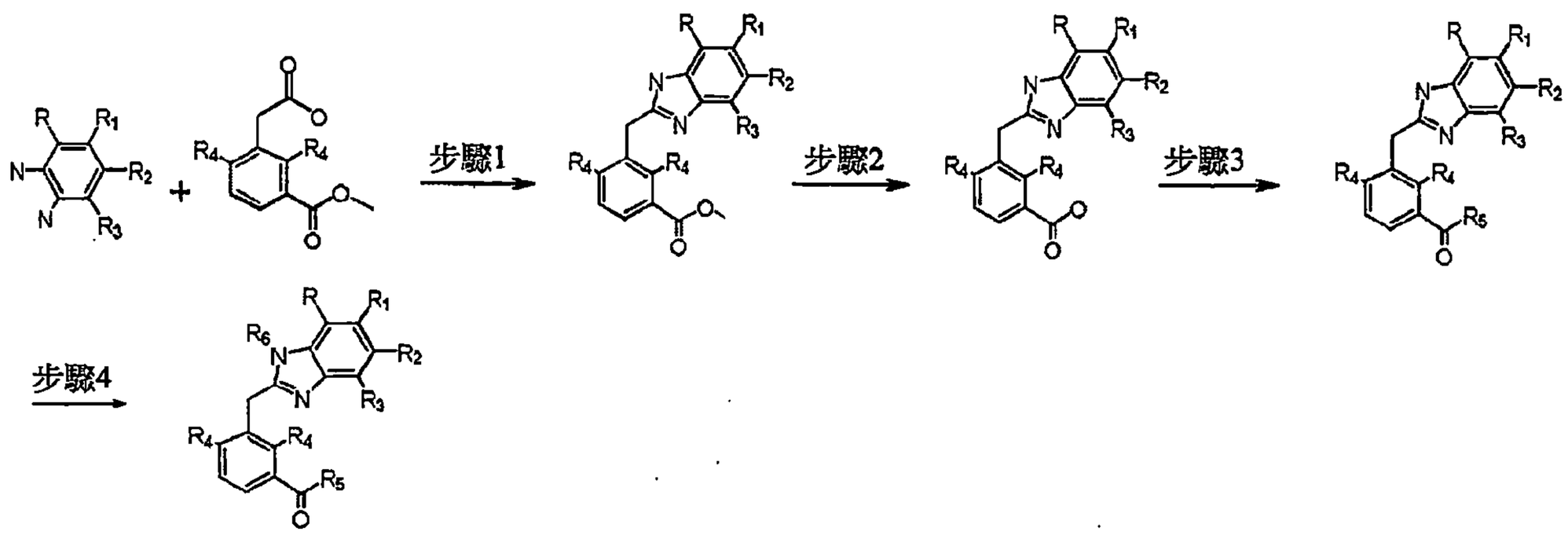
流程XII. 流程XII中說明製備本發明之2,4-二氯-3-((3-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)甲基)苯甲醯胺化合物之一般方法，且該等方法進一步描述於實例CT、CV、CW及CZ中：(R=CN、CF_3、烷基、鹵化物、H；R_1=CN、CF_3、烷基、鹵化物、H；R_2=CN、CF_3、烷基、鹵化物、H；R_3=一級或二級胺；X=C或N)。



流程XIII. 流程XIII中說明製備本發明之2,4-二氯-3-((1-甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)甲基)苯甲醯胺化合物之一般方法，且該等方法進一步描述於實例DO中：



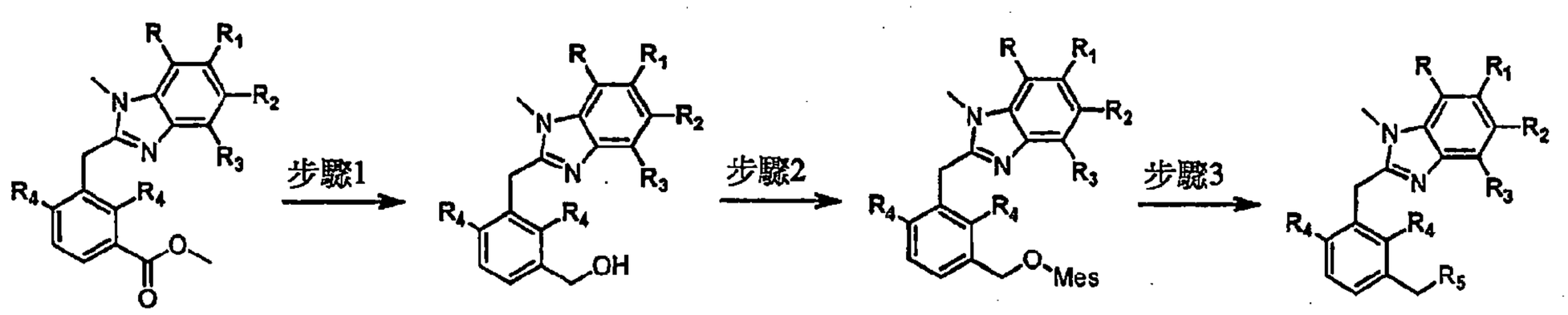
流程XIV. 流程XIV中說明製備本發明之2,4-雙取代-3-((1-烷基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯胺化合物之一般方法，且該等方法進一步描述於實例CG及CH中：(R=H；R_1=CN、CF_3、烷基、鹵化物、醯胺、H；R_2=CN、CF_3、烷基、鹵化物、醯胺、H；R_3=CN、CF_3、烷基、鹵化物、醯胺、H；R_4=Cl、烷基；R_5為一級或二級胺；R_6 =烷基)。



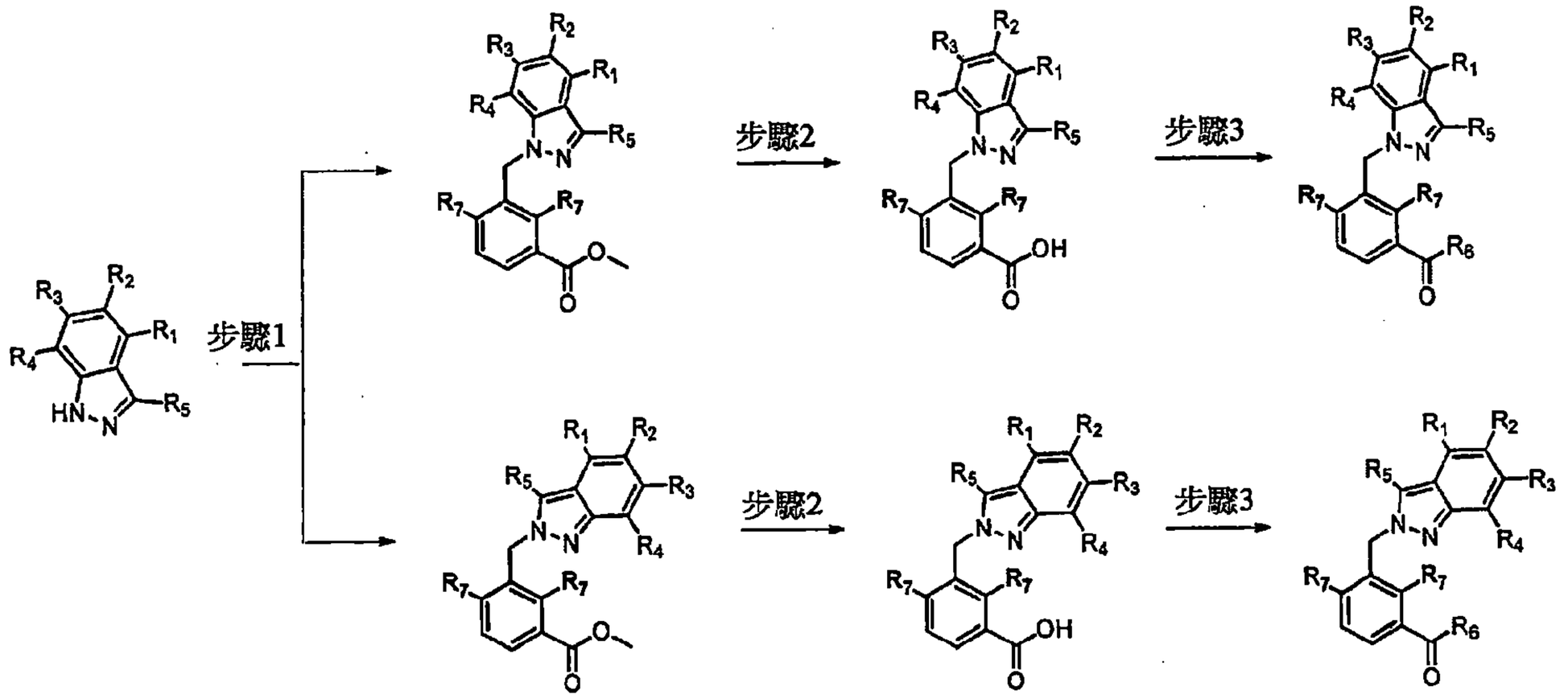
流程XV. 流程XV中說明製備本發明之2,4-雙取代-3-((1-甲基-1*H*-

苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲胺化合物之一般方法，且該等方法進一步描述於實例BW及BX中：(R=CN、CF_3、烷基、鹵化物、醯胺、H；R_1=CN、CF_3、烷基、鹵化物、醯胺、H；R_2=CN、CF_3、烷基、鹵化物、醯胺、H；R_3=CN、CF_3、烷基、鹵化物、醯胺、H；R_4=Cl、烷基；R_5為一級或二級胺)。

根據流程XII

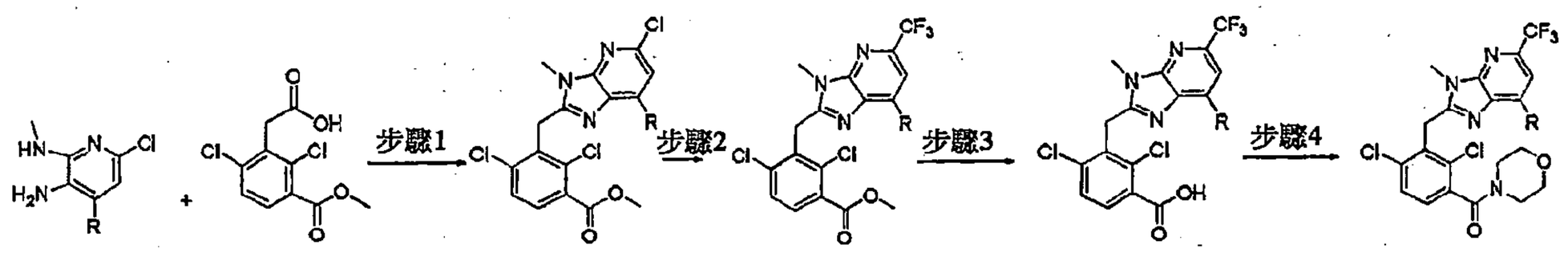


流程XVI. 流程XVI中說明製備本發明之(2,4-二氯-3-((3-甲基-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯甲醯胺或(2,4-二氯-3-((3-甲基-2*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯胺化合物之一般方法，且該等方法進一步描述於實例DD、DD1、DE、DF及DG中：(R_1=CN、CF_3、烷基、鹵化物、醯胺、H；R_2=CN、CF_3、烷基、鹵化物、醯胺、H；R_3=CN、CF_3、烷基、鹵化物、醯胺、H；R_4=CN、CF_3、烷基、鹵化物、醯胺、H；R_5=甲基；R_6 =一級或二級胺；R_7=氯基)。

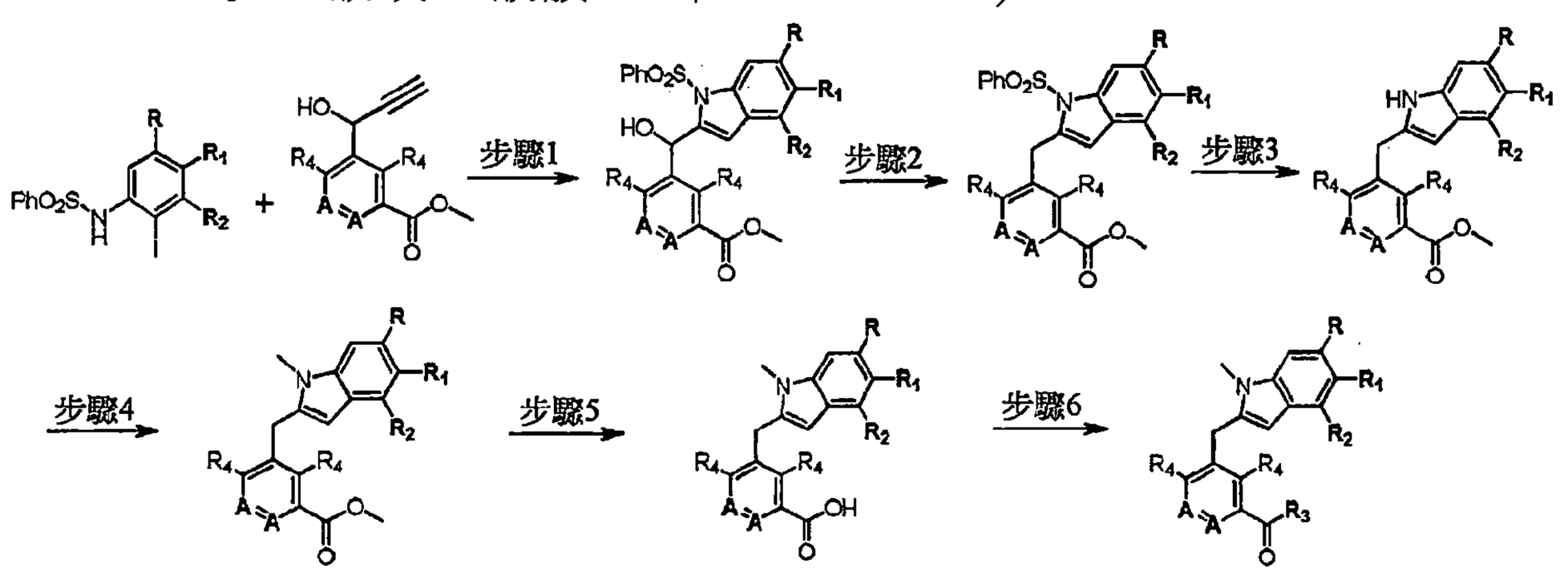


流程XVII. 流程XVII中說明製備本發明之(2,4-二氯-3-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮化合物之一般

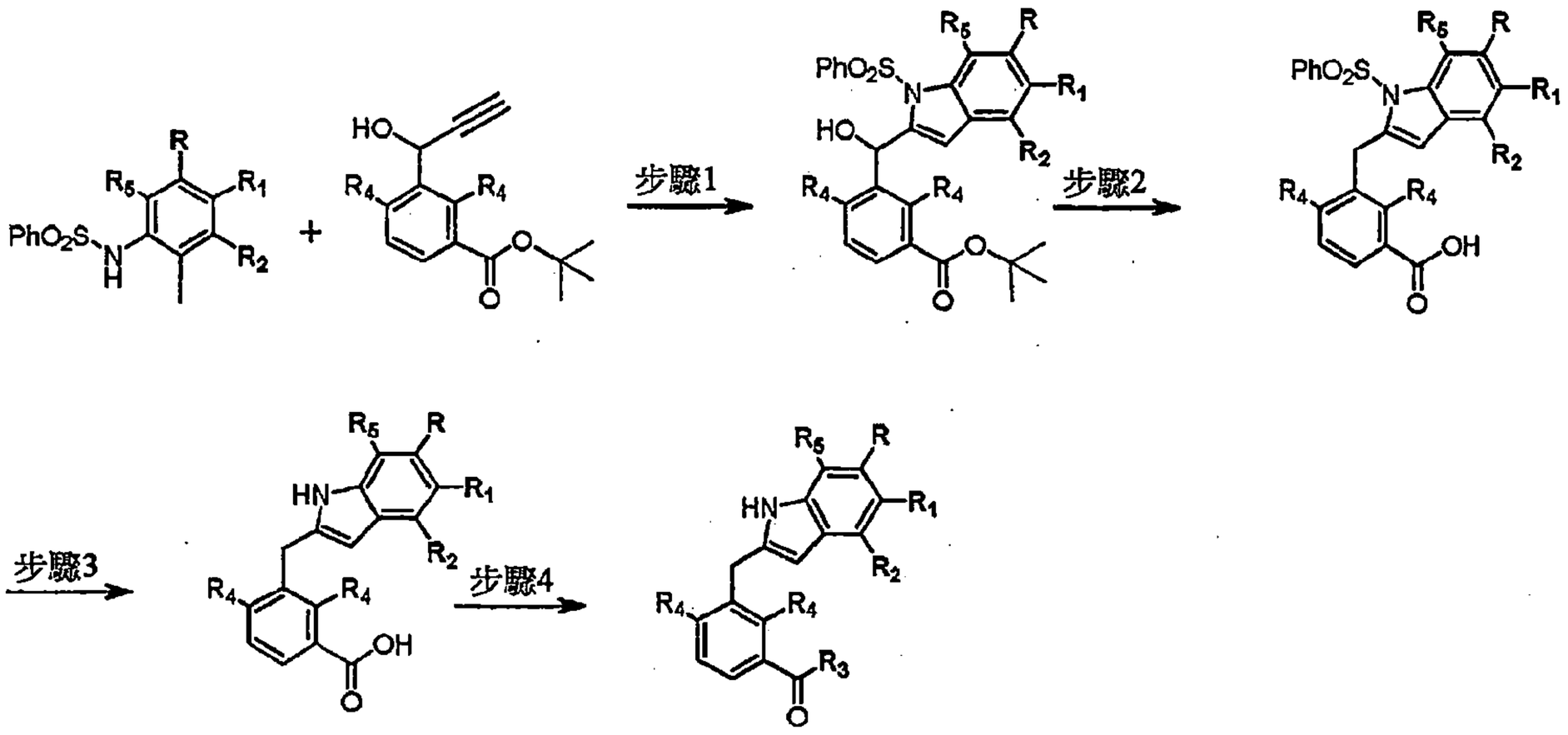
方法，且該等方法進一步描述於實例DC中：(R=CN、CF_3、烷基、鹵化物、醯胺、H)。



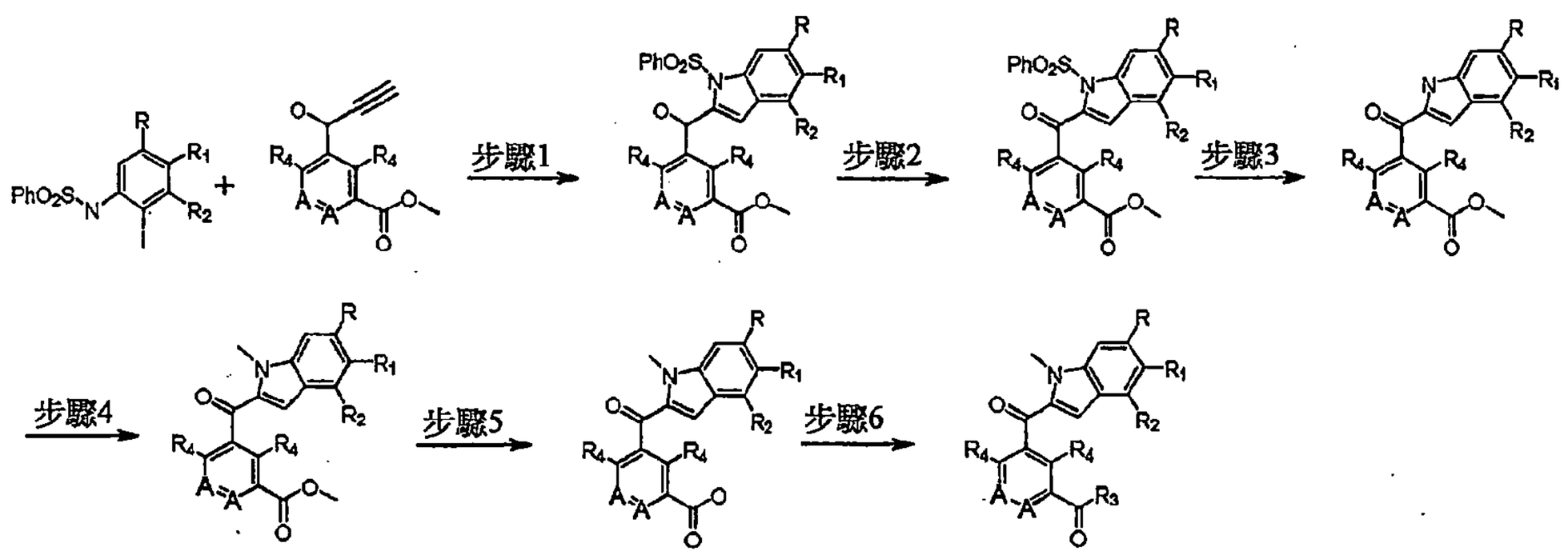
流程XVIII. 流程XVIII中說明製備本發明之2,4-二氯-3-((1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶基甲醯胺化合物之一般方法，且該等方法進一步描述於實例BB、BC、BE、BF、BG及BH中：(A=A =C=N或N=C；R=CN、CF_3、Me、H；R_1=CN、CF_3、Me、H；R_2=CN、CF_3、Me、H；R_3=一級或二級胺；R_4=Cl、Me、H)。



流程XIX. 流程XIX中說明製備本發明之2,4-雙取代-3-((1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯胺化合物之一般方法，且該等方法進一步描述於實例AS中：(R=CN、CF_3、Me、H；R_1=CN、CF_3、Me、H；R_2=CN、CF_3、Me、H；R_4=Cl、Me；R_5=CN、CF_3、Me、H；R_3=一級或二級胺)。

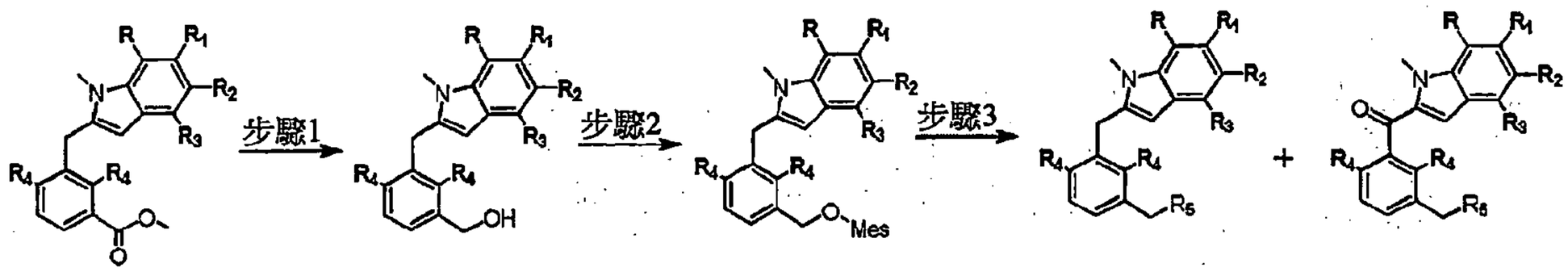


流程XX. 流程XX中說明製備本發明之2,4-二氯-3-(1-甲基-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲醯胺化合物之一般方法，且該等方法進一步描述於實例AN、AO、AP及AQ中：(A=C、N；R=CN、CF_3、Me、H；R_1=CN、CF_3、Me、H；R_2=CN、CF_3、Me、H；R_3=一級或二級胺)。

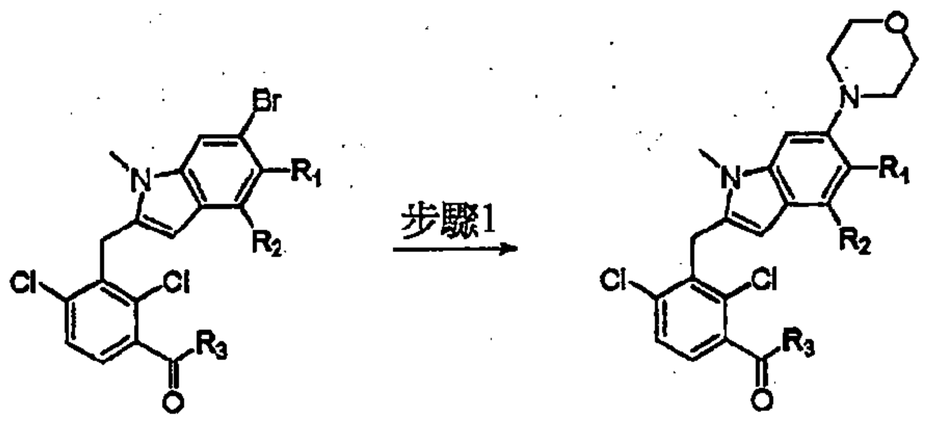


流程XXI. 流程XXI中說明製備本發明之2,4-雙取代-3-((1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲胺化合物之一般方法，且該等方法進一步描述於實例AU中：(R=CN、CF_3、烷基、鹵化物、醯胺、H；R_1=CN、CF_3、烷基、鹵化物、醯胺、H；R_2=CN、CF_3、烷基、鹵化物、醯胺、H；R_3=CN、CF_3、烷基、鹵化物、醯胺、H；R_4=Cl、烷基；R_5為一級或二級胺)。

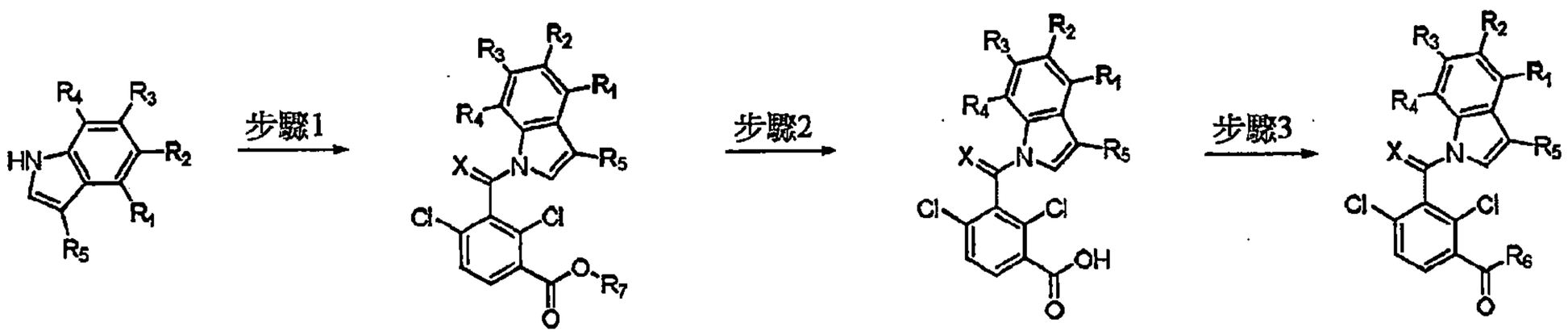
根據流程I



流程XXII. 流程XXII中說明製備本發明之2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(N-嗎啉基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯胺化合物之一般方法，且該等方法進一步描述於實例AY中：(R_1=CN、CF_3、Me、H；R_2=CN、CF_3、Me、H；R_3=一級或二級胺)。



流程XXIII. 流程XXIII中說明製備本發明之2,4-二氯-3-(1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯胺化合物之一般方法，且該等方法進一步描述於實例J、DH、DI、DJ、DK、DL、DM及DN中：(R_1=CN、CF_3、Me、H；R_2=CN、CF_3、Me、H；R_3=CN、CF_3、Me、H；R_4=CN、CF_3、Me、H；R_5=Me、H；R_6=一級或二級胺；X=H、O；R_7=Me或第三丁基)。



分析方法

以下程序、一般程序之說明或實例之表中包括分析資料。除非另外陳述，否則所有^{1}H NMR資料係在Varian Mercury Plus 400 MHz或Varian Inova 600 MHz儀器上收集，且化學位移係以百萬分率(ppm)引述。LC/MS及HPLC資料參考使用提供於表1中之小寫方法字母之

LC/MS及HPLC條件之表。

表1. LC/MS及HPLC方法。

方法	條件
a	LC/MS：梯度為5-60% B，1.5 min，隨後60-95% B，2.5 min，其中在95% B下保持1.2 min (1.3 mL/min流動速率)。移動相A為10 mM NH_4OAc，移動相B為HPLC級ACN。用於層析之管柱為4.6 × 50 mm MAC-MOD Halo C18管柱(2.7 gm粒子)。偵測方法為二極體陣列(DAD)及蒸發光散射(ELSD)偵測以及正性/負性電噴霧電離。
b	CP管柱：XBRIDGE C18 (4.6 × 50 mm，3.5 μm)；移動相：H_2O (10 mmol NH_4HCO_3) (A) / ACN (B)；溶離程式：梯度為10至95% B，1.5 min，在1.8 mL/min下；溫度：45℃；偵測：UV (214, 4 nm)及MS (ESI，Pos模式，70至900 amu)
c	LC/MS：梯度為10-95% B，1.5 min (1.8 mL/min流動速率)。移動相A為0.1% NH_4HCO_3/水，移動相B為HPLC級ACN。用於層析之管柱為4.6 × 50 mm Xbridge C18管柱(3.5 μm粒子)，在45℃之溫度下。偵測方法為UV (214 , 4 nm)及MS (ESI，Pos模式，70至900 amu)
d	LC/MS：梯度為5-95% B，1.4 min，隨後在95% B下保持1.4 min.，隨後返回至5% B，0.01 min. (1.8 mL/min流動速率)。移動相A為0.1% NH_4HCO_3/水，移動相B為HPLC級ACN。用於層析之管柱為4.6 × 50 mm Xbridge C18管柱(3.5 μm粒子)，在50℃之溫度下。偵測方法為UV (214 , 4 nm)及MS (ESI，Pos模式，70至900 amu)
e	LC/MS：梯度為5-100% B，1.3 min. (2.0 mL/min流動速率)。移動相A為0.05% TFA/水，移動相B為0.05% TFA/HPLC級ACN。用於層析之管柱為4.6 × 50 mm SunFire C18管柱(3.5 μm粒子)，在50℃之溫度下。偵測方法為UV (214, 4 nm)及MS (ESI，Pos模式，110至1000 amu)
f	LC/MS：梯度為5-95% B，1.2 min.，隨後95% B，1.3 min.，返回至5% B，0.01 min. (2.0 mL/min流動速率)。移動相A為0.01% TFA/水，移動相B為0.01% TFA/HPLC級MeCN。用於層析之管柱為4.6 × 50 mm SunFire C18管柱(3.5 μm粒子)，在50℃之溫度下。偵測方法為UV (214, 4 nm)及MS (ESI，Pos模式，110至1000 amu)
g	LC/MS：梯度為：0-0.1 min：5% B；0.1-2.3 min：5% B至95% B；2.3-2.5 min：95% B；2.51-3 min：5% B (0.8 ml/min流動速率)。移動相A：0.1% CH_3COOH/水。移動相B：0.1% CH_3COOH/ACN。管柱：ACQUITY UPLC BEH C18 (尺寸：50 × 2.1 mm × 1.7 μm)。管柱溫度：45℃。UV偵測：DAD 210-260 nm。MS偵測(ESI正性及負性)。
h	LC/MS：梯度為：0-3.5 min：10% B至90% B；3.5-4.2 min：90% B；4.21-5.2 min：10% B (1.4 mL/min流動速率)。移動相A：0.1% CH_3COOH/水。移動相B：0.1% CH3COOH/ACN。管柱：Kinetex XB-C18 (尺寸：30 × 3.0 mm，2.6 μm粒度)。管柱溫度：45℃。 UV偵測：DAD 210-260 nm。MS偵測(ESI正性及負性)。
i	LC/MS：梯度為：0-2.8 min：10% B至100% B (1.4 mL/min流動速率)；2.8-2.9 min：100% B (1.4 mL/min流動速率)；2.9.-3.5 min：100% B (2.5 mL/min流動速率)。移動相A：0.1% CH_3COOH/水。移動相B：0.1% CH3COOH/ACN。管柱：Kinetex XB-C18 (尺寸：30 × 3.0 mm，2.6 μm粒度)。管柱溫度：45℃。UV偵測：DAD 210-260 nm。MS偵測(ESI正性及負性)。

j	LC/MS：梯度為：0-3.0 min：40% B至100% B (1.4 ml/min流動速率)；3.0.-3.1 min：100% B (1.4 mL/min流動速率)；3.1.-3.4 min：100% B (2.5 ml/min流動速率)。移動相A：0.1% CH_3COOH/水。移動相B：0.1% CH_3COOH/ACN。管柱：Kinetex XB-C18 (尺寸：30 × 3.0 mm，2.6 μm粒度)。管柱溫度：45℃。UV偵測：DAD 210-260 nm。MS偵測(ESI正性及負性)。
k	LC/MS：梯度為：0-3.5 min：10% B至95% B；3.5-4.0 min：95% B；4.1-5.2 min：10% B (1.3 mL/min流動速率)。移動相A：0.1% HCOOH/水。移動相B：0.1% HCOOH/ACN。管柱：Kinetex XB-C18 (尺寸：30 × 3.0 mm，2.6 μm粒度)。管柱溫度：室溫。UV偵測：DAD 210-260 nm。MS偵測(ESI正性及負性)。
l	梯度為5-60% B，1.5 min，隨後60-95% B，2.5 min，其中在95% B下保持1.2 min (1.3 mL/min流動速率)。移動相A為10 mM NH_4OAc，移動相B為HPLC級MeCN。用於層析之管柱為4.6×50 mm MAC-MOD Halo C8 管柱(2.7 μm粒子)。偵測方法為二極體陣列(DAD)及蒸發光散射(ELSD)偵測以及正性/負性電噴霧電離。
l-2	梯度為30% B，1 min；隨後達到85% B，2 min；隨後在85% B下保持30 min；隨後達到50% B，1 min；隨後在50% B下保持9 min；隨後達到90% B，1 min；隨後在90%下保持2 min；隨後達到30% B，1 min (15 ml/min流動速率)。移動相A為HPLC級水，移動相B為HPLC級MeOH。用於層析之管柱為Discovery HS F5，21.2 × 25 mm 5 μm (Supelco)。
l-3	LC/MS：梯度為5-60% B，1.6 min，隨後60-95% B，2.2 min，其中在95% B下保持0.1 min (1.0 mL/min流動速率)。移動相A為10 mM NH_4OAc，移動相B為HPLC級ACN。用於層析之管柱為2.1 × 30 mm Waters Cortecs C18管柱(1.6 μm粒子)。偵測方法為二極體陣列(DAD)及蒸發光散射(ELSD)偵測以及正性/負性電噴霧電離。

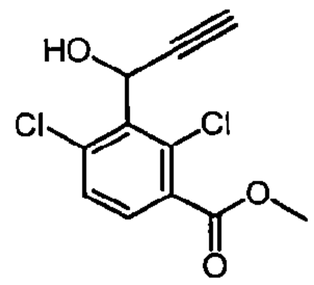
表2. 對掌性HPLC方法

方法	條件
m	等度50% A，25 min (20 mL/min流動速率)。移動相A為HPLC級MeOH與EtOH之50:50混合物(200標準強度)，移動相B為添加有0.1%二乙胺之HPLC級庚烷。用於層析之管柱為Daicel IA，20 × 250 mm管柱(5 gm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光。
n	(製備型) 5-10% B，1 min；隨後10-18% B，62.5 min；隨後步進至65% B，5 min。移動相B為HPLC級異丙醇與HPLC級ACN之80:20混合物，移動相A為添加有0.1%甲酸之HPLC級庚烷。用於層析之管柱為(R,R) Whelk-O 1 (Regis Technologies) 21 × 250 mm管柱(5 μm粒子)。
o	(分析型) 25% B共溶劑，6 min (4 mL/min流動速率，100巴，40℃)。溶劑A為SFC級CO_2。共溶劑B為HPLC級異丙醇與添加有0.1%甲酸之HPLC級ACN之80:20混合物。用於層析之管柱為(R,R) Whelk-O 1 (Regis Technologies) 4.6 × 100 mm管柱(3 μm粒子)。
p	(製備型) 5% B，0.3 min；隨後5-8% B，0.3 min；隨後8-11% B，27.5 min；隨後在11% B下保持5 min。移動相A為含0.2%甲酸調節劑之庚烷，移動相B為(80:20 (1:1甲醇:乙醇):二氯甲烷)。用於層析之管柱為Daicel IE管柱(20 × 250mm)。需要第二次純化(製備型)用於完全分離，且使用8-12% B，1 min；隨後1-18% B，24 min；隨後18-20% B，7 min；隨後在20% B下保持1 min；隨後步進至50% B，5 min。移動相A為含0.2%甲酸調節劑之庚烷，移動相B為(80:20異丙醇:二氯甲烷)。用於層析之管柱為Daicel IE管柱(20 × 250mm)。

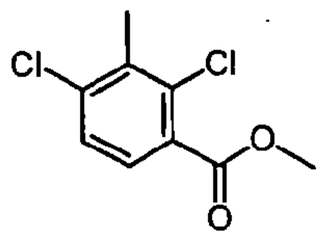
製備及實例

在各製備中使用之一般合成方法遵循且包括所合成之化合物的說明。本文中指出之特定條件及試劑均不應視為限制本發明之範疇且僅出於說明之目的而提供。除非另外指出，否則所有起始物質按照化學名稱可購自Sigma-Aldrich (包括Fluka及Discovery CPR)。所給出之試劑/反應物名稱係以商業瓶命名或如由IUPAC公約產生，CambridgeSoft® ChemDraw Ultra 9.0.7、CambridgeSoft® Chemistry E-Notebook 9.0.127或AutoNom 2000。指定為鹽(例如，鹽酸鹽、乙酸鹽)之化合物可含有一個以上莫耳當量之鹽。本發明化合物(其中絕對立體化學已藉由使用市售對映異構純起始物質或立體化學定義之中間物或藉由X射線繞射測定)藉由實例編號之後的星號表示。

製備#1. 2,4-二氯-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯甲酸甲酯：

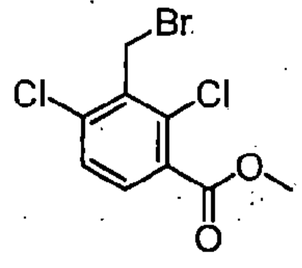


步驟A：2,4-二氯-3-甲基苯甲酸甲酯



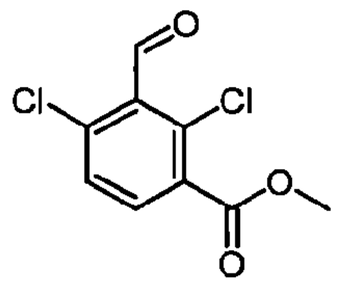
向2,4-二氯-3-甲基苯甲酸(250 g，1219 mmol)於MeOH (1.5 L)中之溶液中添加硫酸(78 mL，1463 mmol)，且在回流下攪拌反應物20小時。在真空下濃縮反應混合物。使粗產物溶解於二氯甲烷中。有機層用水洗滌，隨後用$NaHCO_3$飽和水溶液及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且在真空下濃縮，得到緩慢沈澱的呈無色油狀之2,4-二氯-3-甲基苯甲酸甲酯(196 g，73.4%)。LC/MS (方法h) R_t =2.78 min.; MS *m/z*: 217 $[M-H]^-$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.61 (d, *J* =8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* =8.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

步驟B：3-(溴甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯：



在室溫下向2,4-二氯-3-甲基苯甲酸甲酯(19.6 g，89 mmol)於ACN (100 mL)中之溶液中添加小部分的*N*-溴代丁二醯亞胺(20.70 g，116 mmol)及2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈) (0.735 g，4.47 mmol)。在回流下攪拌反應混合物18小時，隨後在真空下濃縮。用EtOAc稀釋粗產物，且過濾出固體且用EtOAc洗滌。有機層連續用$NaHCO_3$飽和水溶液、10% $Na_2S_2O_3$水溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發，得到呈破碎白色固體狀之3-(溴甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(24.9 g，93%產率)。無LC/MS ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.78 (d, J =9 Hz, 1H), 7.67 (d, J =9 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.88 (s, 3H)。

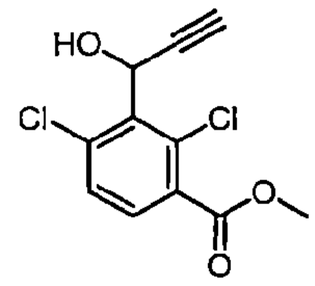
步驟C：2,4-二氯-3-甲醯基苯甲酸甲酯：



向3-(溴甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(51.6 g，173 mmol)於ACN (400 mL)中之溶液中添加4-甲基嗎啉*N*-氧化物(81 g，693 mmol)於水(160 mL)中之溶液。在回流下攪拌反應混合物1.5小時，冷卻至室溫且用水稀釋直至預期化合物沈澱。過濾出固體，用水洗滌且在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之2,4-二氯-3-甲醯基苯甲酸甲酯(25.48 g，63.1%)。

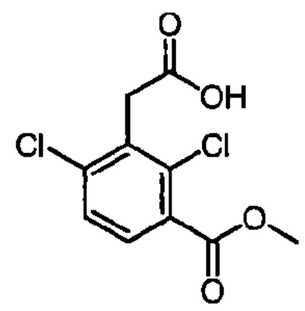
LC/MS (方法h) R_t =2.21 min.; 無電離 ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 10.33 (s, 1H), 7.95 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J =8.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H)。

步驟D：2,4-二氯-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯甲酸甲酯

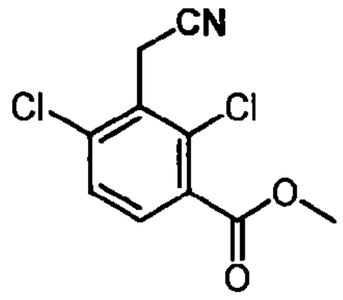


向2,4-二氯-3-甲醯基苯甲酸甲酯(19.36 g，83 mmol)於THF (80 mL)中之懸浮液中逐滴添加乙炔基溴化鎂(0.5 M於THF中，199 mL，100 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應混合物隨後用1 N HCl溶液稀釋且用EtOAc萃取。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-30% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2,4-二氯-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯甲酸甲酯(19.6 g，91%)。LC/MS (方法h) R_t =1.95 min.; MS *m/z*: 259 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.67 (d, *J* =9 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* =9 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.15 (d, *J*=2.48Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.51 (d, *J*=2.48Hz, 1H)。

製備#2. 2-(2,6-二氯-3-(甲氧羰基)苯基)乙酸



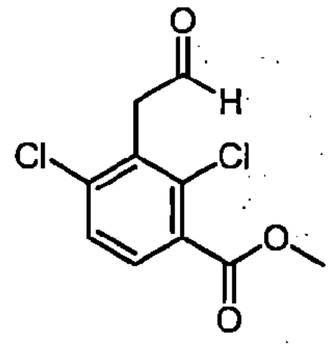
步驟A：2,4-二氯-3-(氰甲基)苯甲酸甲酯



向KCN (8.52 g，131 mmol)於DMSO (150 mL)中之加熱溶液(40℃)中逐滴添加3-(溴甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(製備#1，步驟B) (30 g，101 mmol)於DMSO (90 mL)中之溶液。在40℃下攪拌反應混合物2 h 30。隨後使其冷卻至室溫且添加$NaHCO_3$飽和水溶液。用EtOAc萃取產物。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用5-50% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之

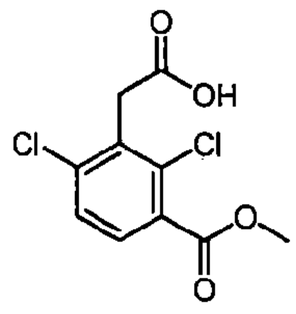
2,4-二氯-3-(氰甲基)苯甲酸甲酯(19.1 g，78%)。LC/MS (方法h) R_t =2.19 min.; MS *m/z*: 242 $[M-H]^-$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.83 (d, *J* =9 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* =9 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.89 (s, 3H)。

步驟B：2,4-二氯-3-(2-側氧基乙基)苯甲酸甲酯



向2,4-二氯-3-(氰甲基)苯甲酸甲酯(11 g，45.1 mmol)於吡啶(171 mL)、乙酸(85 mL)及水(85 mL)之混合物中之溶液中添加次磷酸鈉(31.7 g，361 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物15 min。添加活化阮尼鎳(Raney nickel) (13.13 mL，77 mmol)，且在80℃下攪拌反應混合物1.5小時。過濾反應混合物，用EtOAc及水洗滌。分離各層，且有機層用1 M HCl溶液洗滌，隨後經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用10-25% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到2,4-二氯-3-(2-側氧基乙基)苯甲酸甲酯(10.24 g，65.3%產率)。LC/MS (方法h) R_t =2.19 min., 1.59 min. (水合物); MS *m/z*: 323 $[M-H]^-$ $+CH_3COOH$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 9.76 (s, 1H), 7.72 (d, *J* =9 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* =9 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)。

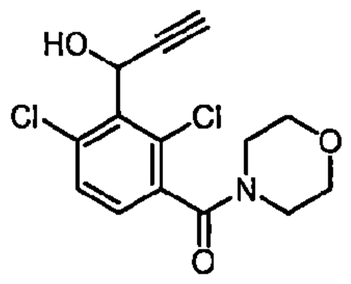
步驟C：2-(2,6-二氯-3-(甲氧羰基)苯基)乙酸



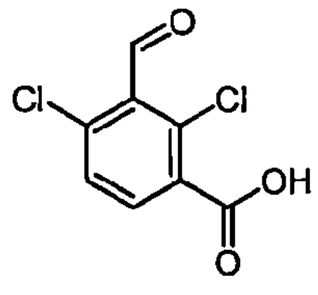
向2,4-二氯-3-(2-側氧基乙基)苯甲酸甲酯(3 g，12.14 mmol)於THF (50 mL)及水(50.0 mL)中之溶液中連續添加2-甲基-2-丁烯(60.7 mL，121 mmol)、亞氯酸鈉(8.79 g，97 mmol)及磷酸二氫鈉單水合物

(15.08 g，109 mmol)。在室溫下攪拌混合物1.5小時，隨後用二氯甲烷及NaHCO3飽和水溶液稀釋。分離各層，且水層用1 N HCl溶液再酸化且用二氯甲烷萃取。有機層經硫酸鎂乾燥且在減壓下濃縮。在戊烷中濕磨殘餘物，得到2-(2,6-二氯-3-(甲氧羰基)苯基)乙酸(3 g，94%)。LC/MS (方法h) R_t =1.91 min.; MS *m/z*: 263 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 12.78 (寬峰, 1H), 7.70 (d, *J* =9 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* =9 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)。

製備#3. (2,4-二氯-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮

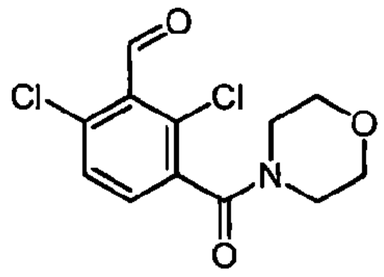


步驟A：2,4-二氯-3-甲醯基苯甲酸



向2,4-二氯-3-甲醯基苯甲酸甲酯(製備#1，步驟C) (20 g，86 mmol)於THF (240 mL)及水(120 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(3083 mg，129 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。部分地蒸發反應混合物。所得水層用二氯甲烷洗滌，隨後用1 M HCl溶液酸化至(pH =2-3)，且連續用二氯甲烷及EtOAc萃取化合物。有機層經硫酸鎂乾燥且在減壓下濃縮，得到2,4-二氯-3-甲醯基苯甲酸(17.6 g，94%)。LC/MS (方法h) R_t =1.02 min.; MS *m/z*: 217 $[M-H]^-$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 13.88 (寬峰, 1H), 10.36 (s, 1H), 7.92 (d, *J* =9 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* =9 Hz, 1H)。

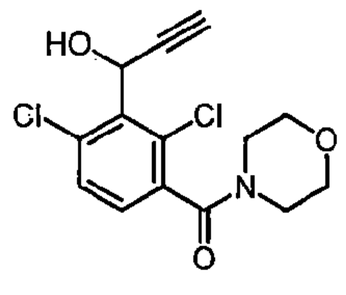
步驟B：2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲醛



向2,4-二氯-3-甲醯基苯甲酸(17.2 g，79 mmol)於二氯甲烷(340 mL)中之懸浮液中添加HATU (32.8 g，86 mmol)及4-甲基嗎啉(9.51 mL，86 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物歷經20分鐘，隨後添加嗎啉(10.19 mL，118 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物歷經一夜。反應混合物用二氯甲烷稀釋且用$NaHCO_3$飽和水溶液洗滌。所得有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用5-40% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲醛(23.8 g，100%)。

LC/MS (方法h) R_t =1.58 min.; MS *m/z*: 288 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 10.36(s, 1H), 7.69 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=9Hz, 1H), 3.66 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.16 (m, 2H)。

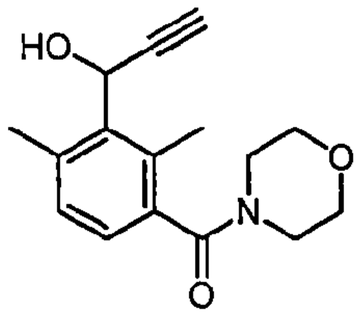
步驟C：(2,4-二氯-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮：



使用類似於製備#1之程序，由2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲醛(13 g，45.1 mmol)製備(2,4-二氯-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(14.1 g，99%)。LC/MS (方法h) R_t =1.43 min.; MS *m/z*: 314 $[M+H]^+$。

^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.55 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=9Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.09 (d d, *J*=3Hz, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.51 (d, *J*=3Hz, 1H), 3.12 (m, 2H)。

製備#4. (3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)-2,4-二甲基苯基)(N-嗎啉基)甲酮



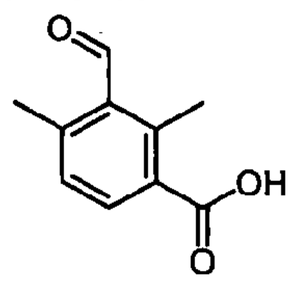
步驟A：3-溴-2,6-二甲基苯甲醛



在0℃下向三氯化鋁(14.91 g，112 mmol)於二氯甲烷(80 mL)中之懸浮液中逐滴添加2,6-二甲基苯甲醛(10 g，74.5 mmol)於二氯甲烷(80 mL)及二溴(3.72 mL，72.3 mmol)中之溶液。在0℃下攪拌混合物4小時。將反應混合物傾倒至冰上且用二氯甲烷萃取兩次。有機層用1 N HCl溶液、$NaHCO_3$飽和水溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之3-溴-2,6-二甲基苯甲醛(14.4 g，91%產率)。

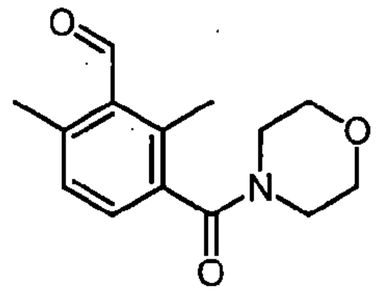
LC/MS (方法h) R_t =2.62 min.; 無電離。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 10.47 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=9Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)。

步驟B：3-甲醯基-2,4-二甲基苯甲酸



在微波反應器中添加乙酸鈀(II) (13.70 mg，0.061 mmol)、四氟硼酸三第三丁基鏻(17.70 mg，0.061 mmol)及六羰基鉬(354 mg，1.342 mmol)、3-溴-2,6-二甲基苯甲醛(260 mg，1.220 mmol)於二甲氧基乙烷(2 mL)及碳酸鈉(194 mg，1.830 mmol)於水(0.5 mL)中之溶液中之溶液。在微波照射下在120℃下攪拌反應混合物一小時。蒸發二甲氧基乙烷，且殘餘物用水稀釋且用EtOAc洗滌。水層用1 N HCl溶液酸化(pH 1)，且用二氯甲烷萃取，經硫酸鎂乾燥且在減壓下濃縮，得到呈白色粉末狀之3-甲醯基-2,4-二甲基苯甲酸(150 mg，69%)。LC/MS (方法h) R_t =1.50 min.; MS *m/z*: 177 $[M-H]^-$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 13.06(寬峰, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=9Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)。

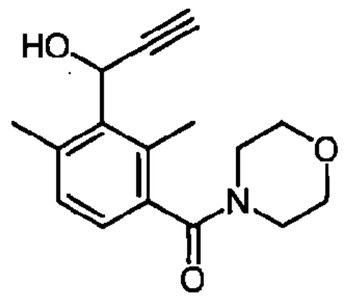
步驟C：2,6-二甲基-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲醛



向3-甲醯基-2,4-二甲基苯甲酸(1 g，5.61 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加1,1'-羰基二咪唑(1.183 g，7.30 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物4小時。添加嗎啉(0.971 mL，11.22 mmol)及三乙胺(1.564 mL，11.22 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物一夜。用水及EtOAc稀釋反應混合物。分離各層，且所得水層用EtOAc萃取。所得有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0.1-5% MeOH/二氯甲烷溶離)純化殘餘物，得到2,6-二甲基-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲醛(780 mg，56%)。

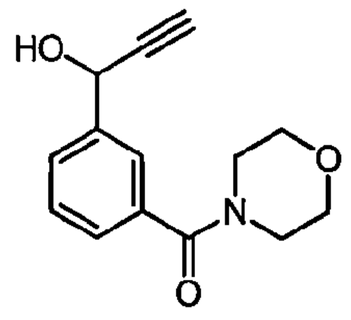
LC/MS (方法h) R_t =1.46 min.; MS *m/z*: 248 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 10.53 (s, 1H), 7.32 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=9Hz, 1H), 3.65(m, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

步驟D：(3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)-2,4-二甲基苯基)(N-嗎啉基)甲酮：



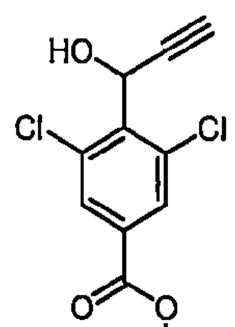
使用類似於製備#1之程序，由2,6-二甲基-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲醛(953 mg，3.85 mmol)製備(3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)-2,4-二甲基苯基)(N-嗎啉基)甲酮(680 mg，64%)。LC/MS (方法h) R_t =1.39 min.; MS *m/z*: 274 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.06 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.98 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.47 (m, 2H), 3.41 (d, *J*=2.3Hz, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

製備#5. (3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮：



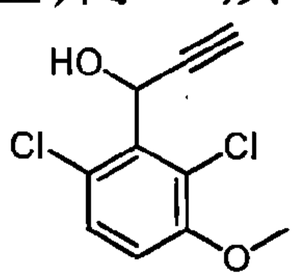
使用類似於製備#1之程序，由3-(嗎啉-4-羰基)苯甲醛(描述於WO2004/058762中) (2.54 g，11.59 mmol)製備(3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(2 g，73%)。LC/MS (方法h) R_t =1.09 min.; MS *m/z*: 246 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO d-, 300 MHz): δ 7.62 (m, 2H), 7.47-7.34 (m, 2H), 5.47 (d, *J*=2Hz, 1H), 3.90-3.30 (m 寬峰, 9H), 2.67 (d, *J*=2Hz, 1H)。

製備#6：3,5-二氯-4-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯甲酸甲酯：



使用類似於製備#1之程序，由3,5-二氯-4-甲醯基苯甲酸甲酯(描述於WO2013/149997中) (1.5 g，6.44 mmol)製備3,5-二氯-4-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯甲酸甲酯(1 g，60%)。LC/MS (方法h) R_t =2.14 min.; 無電離 ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.91 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.09 (d, *J*=2Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.54 (d, *J*=2Hz, 1H)。

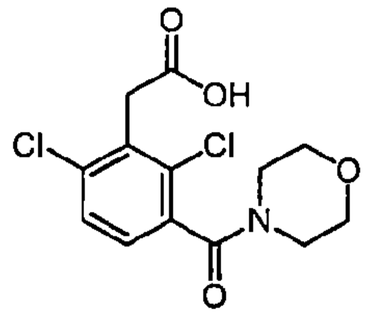
製備#7. 1-(2,6-二氯-3-甲氧苯基)丙-2-炔-1-醇：



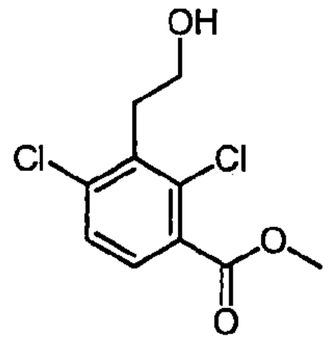
使用類似於製備#1之程序，由2,6-二氯-3-甲氧基苯甲醛(描述於WO2006/049952中) (1.6 g，7.80 mmol)製備1-(2,6-二氯-3-甲氧苯基)丙-2-炔-1-醇(1.68 g，93%)。LC/MS (方法h) R_t =1.95 min.; 無電離 ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.42 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=9Hz,

1H), 6.12 (s, 1H), 6.05 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.41 (d, *J*=2.4Hz, 1H)。

製備#8. 2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯基)乙酸

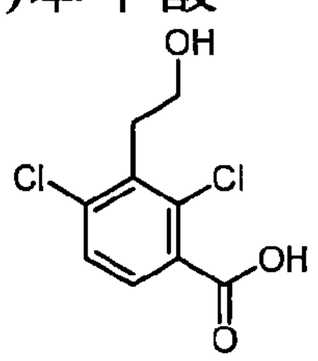


步驟A：2,4-二氯-3-(2-羥乙基)苯甲酸甲酯



向2,4-二氯-3-(2-側氧基乙基)苯甲酸甲酯(製備#2，步驟B) (1.88 g，7.61 mmol)於MeOH (28 mL)中且冷卻至0℃之溶液中添加硼氫化鈉(0.288 g，7.61 mmol)，且在0℃下攪拌反應混合物30分鐘。添加水且蒸發MeOH。用二氯甲烷萃取所得水層。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到2,4-二氯-3-(2-羥乙基)苯甲酸甲酯(1.6 g，84%)。LC/MS (方法h) R_t =1.93 min.; MS *m/z*: 249 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.61 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 4.92 (寬峰, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.13 (t, *J*=7.8Hz, 2H)

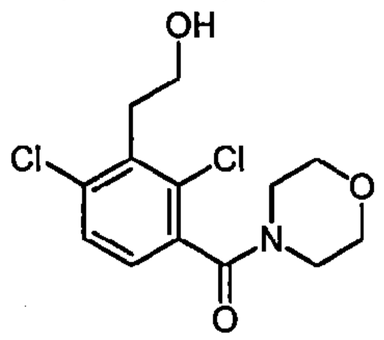
步驟B：2,4-二氯-3-(2-羥乙基)苯甲酸



使用類似於製備#3之步驟A的程序，由2,4-二氯-3-(2-羥乙基)苯甲酸甲酯(1.60 g，6.42 mmol)製備2,4-二氯-3-(2-羥乙基)苯甲酸(1.41 g，93%)。LC/MS (方法h) R_t =1.20 min.; MS *m/z*: 233 $[M-H]^-$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 13.56 (寬峰, 1H), 7.56 (d, *J*=8.4Hz, 1H),

7.51 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 4.92 (寬峰, 1H), 3.55 (t, *J*=2.7Hz, 2H), 3.12 (t, *J*=7.8Hz, 2H)

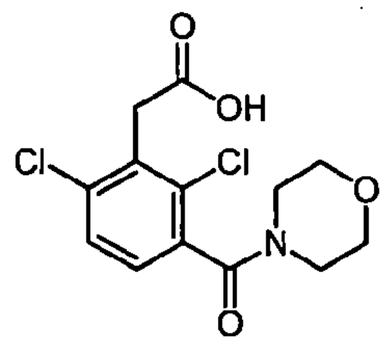
步驟C：(2,4-二氯-3-(2-羥乙基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



向2,4-二氯-3-(2-羥乙基)苯甲酸(1.4 g，5.96 mmol)於二氯甲烷(75 mL)中之懸浮液中添加1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(1.484 g，7.74 mmol)及1-羥基苯并三唑(1.046 g，7.74 mmol)、嗎啉(1.031 mL，11.91 mmol)及三乙胺(1.660 mL，11.91 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物一夜。隨後用二氯甲烷稀釋反應混合物。分離各層，且所得有機層用水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用5-40% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(2,4-二氯-3-(2-羥乙基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(1.2 g，66%)。

LC/MS (方法h) R_t =1.41 min.; MS *m/z*: 304 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.53 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=9Hz, 1H), 4.91 (t, *J*=6Hz, 1H), 3.65-3.50 (m, 8H), 3.10 (m, 4H)。

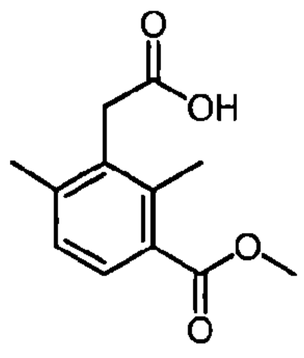
步驟D：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯基)乙酸



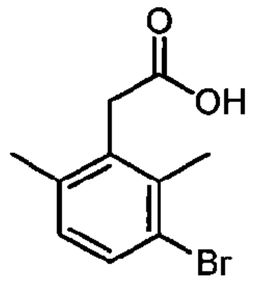
向氧化鉻(vi) (182 mg，1.816 mmol)於水(325 μl)中且在0℃下冷卻之溶液中添加硫酸(162 μL，3.05 mmol)，且在0℃下攪拌反應混合物10 min。將此溶液緩慢添加至(2,4-二氯-3-(2-羥乙基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(325 mg，1.068 mmol)於丙酮(3898 μL)中之冷卻至0℃的溶液中。在0℃下攪拌反應混合物15 min，隨後在室溫下攪拌30分鐘。過

濾反應混合物且用丙酮洗滌。濃縮濾液。在EtOAc中稀釋殘餘物，且用1 N HCl溶液洗滌。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯基)乙酸(283 mg，83%)。LC/MS (方法h) R_t =1.42 min.; MS *m/z*: 318 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 12.74 (寬峰, 1H), 7.59 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.36 (d, *J*=9Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.66 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.11 (m, 2H)。

製備#9. 2-(3-(甲氧羰基)-2,6-二甲基苯基)乙酸

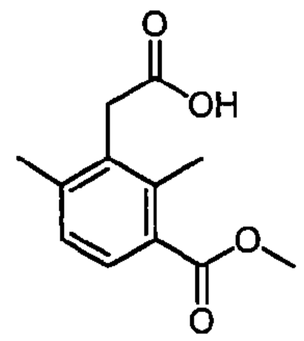


步驟A：2-(3-溴-2,6-二甲基苯基)乙酸



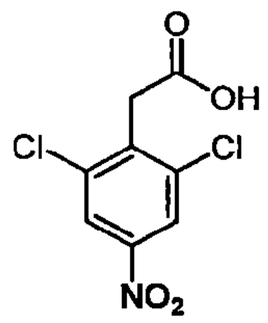
向2-(2,6-二甲基苯基)乙酸(2 g，12.18 mmol)於乙酸(12 mL)中之加熱(40℃)溶液中逐滴添加二溴(0.845 mL，16.44 mmol)於乙酸(5 mL)中之溶液歷經1小時。在45℃下攪拌反應混合物18小時，隨後濃縮至乾燥。在環己烷中濕磨殘餘物，且過濾固體且用環己烷洗滌，得到呈白色固體狀之2-(3-溴-2,6-二甲基苯基)乙酸(2.4 g，71%)。LC/MS (方法h) R_t =2.26 min.; MS *m/z*: 241 $[M-H]^-$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 12.45 (寬峰, 1H), 7.38 (d, *J*=8.1Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=8.1Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)

步驟B：2-(3-(甲氧羰基)-2,6-二甲基苯基)乙酸



在微波小瓶中添加含有2-(3-溴-2,6-二甲基苯基)乙酸(1.5 g，6.17 mmol)、反-雙(乙酸根)雙[o-(二鄰甲苯基膦基)苯甲基]二鈀(II) (0.289 g，0.309 mmol)、四氟硼酸三第三丁基鏻(0.358 g，1.234 mmol)及六羰基鉬(1.629 g，6.17 mmol)之MeOH (30 mL)。逐滴添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(2.82 g，18.51 mmol)，且在室溫下劇烈攪拌混合物5分鐘。隨後將小瓶在微波下在110℃下加熱30分鐘且在140℃下加熱15分鐘。在冷卻至室溫之後，過濾反應混合物且在減壓下移除溶劑。用水及EtOAc稀釋殘餘物。分離各相，且用EtOAc萃取水相。合併有機層且丟棄。用1 N HCl溶液將鹼性水層酸化至pH 2-3，且用EtOAc充分萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈綠色固體狀之2-(3-(甲氧羰基)-2,6-二甲基苯基)乙酸(1.17 g，79%)。LC/MS (方法h) R_t =1.86 min.; MS *m/z*: 223 $[M+H]^+$ ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.66 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=9Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

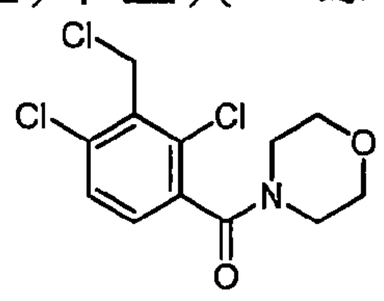
製備#10. 2-(2,6-二氯-4-硝基苯基)乙酸



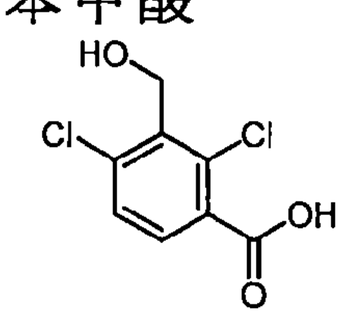
向丙二酸二乙酯(1.006 mL，6.62 mmol)及碳酸銫(3.60 g，11.04 mmol)於DMF (5 mL)中之在70℃下加熱之懸浮液中添加3,4,5-三氯硝基苯(1 g，4.42 mmol)，且在70℃下攪拌混合物3小時。使混合物冷卻至室溫。添加2 M HCl溶液，且用EtOAc萃取反應混合物。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。使殘餘物懸浮於鹽酸(7.36 mL，44.2 mmol)中且在100℃下攪拌24小時。使混合物冷卻至室溫，進入冷水中，且用EtOAc萃取反應混合物兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。使殘餘物溶解於二噁烷(15 mL)中。添

加氫氧化鈉(11.99 mL，11.99 mmol)，且在室溫下攪拌混合物48小時。添加過量氫氧化鈉(11.99 mL，11.99 mmol)，且繼續攪拌24小時。添加另一過量氫氧化鈉(11.99 mL，11.99 mmol)，且繼續攪拌48小時。混合物用水稀釋且用EtOAc洗滌兩次。水層用10 M HCl溶液酸化(pH =2)且用二氯甲烷萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮，得到呈白色固體狀之2-(2,6-二氯-4-硝基苯基)乙酸(465 mg，42%)。LC/MS (方法h) R_t =1.98 min.; MS *m/z*: 497 $[2M-H]^-$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 12.96 (寬峰, 1H), 8.32 (s, 2H), 4.03 (s, 2H)

製備#11. (2,4-二氯-3-(氯甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮

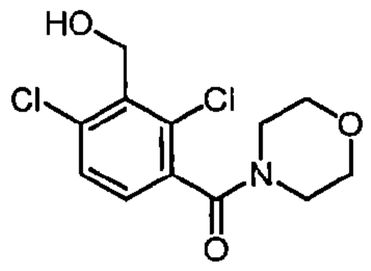


步驟A：2,4-二氯-3-(羥甲基)苯甲酸



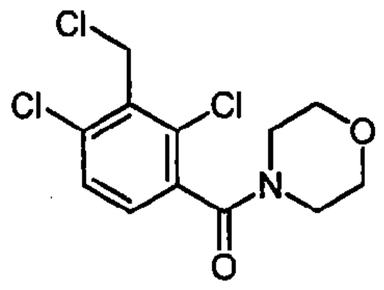
向3-(溴甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(製備#1，步驟B) (10 g，33.6 mmol)於二噁烷(100 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(84 mL，84 mmol)，且在回流下攪拌反應混合物5小時。將反應混合物濃縮至乾燥。使殘餘物溶解於水中且以pH 1酸化。過濾白色固體，用水洗滌且在真空下乾燥，得到2,4-二氯-3-(羥甲基)苯甲酸(5.9 g，80%)。LC/MS (方法h) R_t =0.70 min.; MS *m/z*: 219 $[M-H]^-$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 13.58 (寬峰, 1H), 7.67 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=9Hz, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.74 (s, 2H)。

步驟B：(2,4-二氯-3-(羥甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



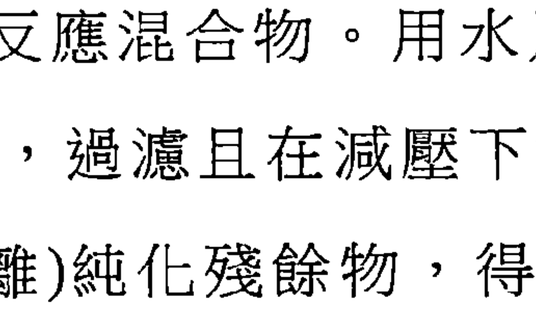
使用類似於製備#8之程序，由2,4-二氯-3-(羥甲基)苯甲酸(4.8 g，21.72 mmol)製備(2,4-二氯-3-(羥甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(2.6 g，41%)。LC/MS (方法h) R_t =1.19 min.; MS *m/z*: 290 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.53 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=9Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.12 (m, 2H)。

步驟C：(2,4-二氯-3-(氯甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



向(2,4-二氯-3-(羥甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(653 mg，2.251 mmol)於DCM (18 mL)中之溶液中添加甲磺醯氯(0.349 mL，4.50 mmol)及三乙胺(0.627 mL，4.50 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物歷經3小時。用DCM稀釋反應混合物。用水及鹽水洗滌所得有機層。所得有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用7-60% EtOAc/DCM溶離)純化殘餘物，得到(2,4-二氯-3-(氯甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(548 mg，79%)。LC/MS (方法h) R_t =2.12 min.; MS *m/z*: 308 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.62 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=9Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.12 (m, 2H)。

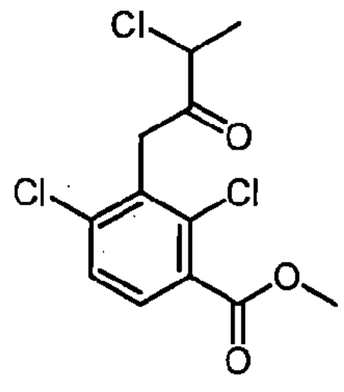
製備#12. 3-((甲磺醯基)氧基)環戊烷甲酸乙酯



向3-羥基環戊烷甲酸乙酯(0.8 g，5.06 mmol)及三乙胺(1.762 mL，12.64 mmol)於DCM (8 mL)中且在0℃下冷卻之溶液中添加甲磺

醯氯(0.588 mL，7.59 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應物1小時。添加水，且用DCM萃取反應混合物。有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發，得到呈無色液體狀之3-((甲磺醯基)氧基)環戊烷甲酸乙酯(1.1 g，92%)：無LC/MS。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 5.08 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.80 (m, 3H), 1.18 (m, 3H)。

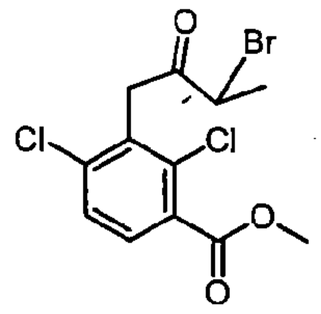
製備#13. 2,4-二氯-3-(3-氯-2-側氧基丁基)苯甲酸甲酯



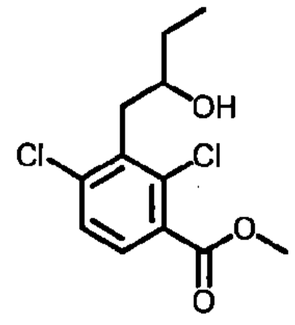
使鋅(0.241 g，3.69 mmol)於THF (1 mL)中之懸浮液加熱回流，且添加1,2-二溴乙烷(0.025 g，0.134 mmol)及三甲基氯矽烷(0.015 g，0.134 mmol)。攪拌反應混合物30分鐘。隨後逐滴添加3-(溴甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(1 g，3.36 mmol) (製備#1，步驟B)於THF (3 ml)中之溶液歷經5分鐘，且在回流下攪拌混合物2小時。在室溫下將此溶液添加至氰化銅(I)二(氯化鋰)複合物(3.36 ml，3.36 mmol)與N,N-二甲基甲醯胺(246 mg，3.36 mmol)之混合物中，且在室溫下攪拌溶液30分鐘。隨後，添加2-氯丙醯氯(427 mg，3.36 mmol)於甲苯(4 mL)中之溶液及肆(三苯基膦)鈀(0) (116 mg，0.101 mmol)。在室溫下攪拌反應物一小時，用10 mL己烷及10 mL EtOAc稀釋且添加固體矽膠。攪拌混合物5分鐘，且過濾固體且用EtOAc洗滌。濃縮有機層。藉由矽膠管柱層析(用0-20% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈無色油狀之2,4-二氯-3-(3-氯-2-側氧基丁基)苯甲酸甲酯(560 mg，54%)。LC/MS (方法h) R_t =2.75 min.; MS *m/z*: 309 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.71 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=9Hz, 1H), 5.05 (q, *J*=7Hz, 1H), 4.56 (d,

J=15Hz, 1H), 4.43 (d, *J*=15Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.63 (d, *J*=7Hz, 3H)。

製備#14. 3-(3-溴-2-側氧基丁基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯

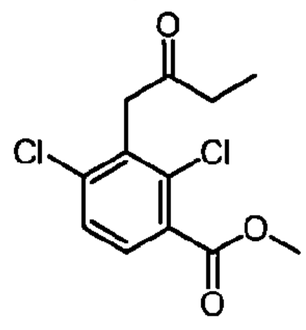


步驟A：2,4-二氯-3-(2-羥丁基)苯甲酸甲酯



向2,4-二氯-3-(2-側氧基乙基)苯甲酸甲酯(製備#2，步驟B) (100 mg，0.405 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加乙基溴化鎂(1 M於THF中，0.486 mL，0.486 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物歷經18小時。用1 N HCl水溶液稀釋反應混合物，且用EtOAc萃取所得水層。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用5-20% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈無色油狀之2,4-二氯-3-(2-羥丁基)苯甲酸甲酯(100 mg，89%)。LC/MS (方法h) R_t =2.39 min.; MS *m/z*: 277 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.58 (m, 2H), 4.65 (d, *J*=6Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.89 (t, *J*=6Hz, 3H)。

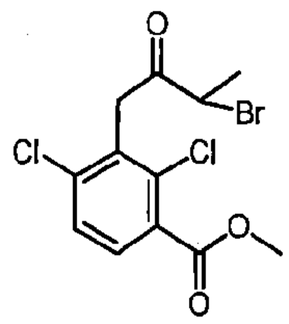
步驟B：2,4-二氯-3-(2-側氧基丁基)苯甲酸甲酯



向2,4-二氯-3-(2-羥丁基)苯甲酸甲酯(100 mg，0.361 mmol)於DCM (1.5 ml)中之溶液中添加戴斯-馬丁(Dess-Martin)高碘烷(0.750 ml，0.361 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。用DCM稀釋反

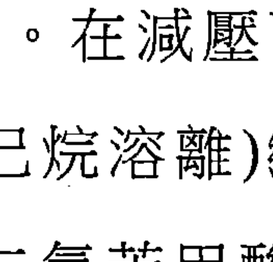
應混合物。有機層用$Na_2S_2O_3$飽和水溶液洗滌，隨後經$MgSO_4$乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用5-20% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈無色油狀之2,4-二氯-3-(2-側氧基丁基)苯甲酸甲酯(63 mg，63%)。LC/MS (方法h) R_t =2.53 min.; MS *m/z*: 275 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.69 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=9Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.64 (q, *J*=7.2Hz, 2H), 0.99 (t, *J*=7.2, 3H)。

步驟C：3-(3-溴-2-側氧基丁基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯

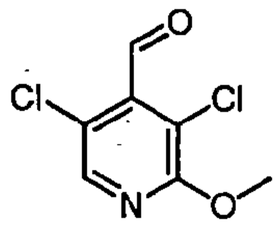


使溴化銅(81 mg，0.363 mmol)於氯仿(300 μL)及EtOAc (300 μL)中之懸浮液加熱回流。添加2,4-二氯-3-(2-側氧基丁基)苯甲酸甲酯(100 mg，0.363 mmol)於氯仿(80 μL)及EtOAc (80 μL)中之溶液，且在回流下攪拌反應混合物72小時。在減壓下濃縮反應混合物。藉由矽膠管柱層析(用5-20% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈無色油狀之3-(3-溴-2-側氧基丁基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(105 mg，47%)。LC/MS (方法h) R_t =2.82 min.; MS *m/z*: 353 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.70 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=9Hz, 1H), 5.10 (q, *J*=6.6Hz, 1H), 4.63 (d, *J*=18Hz, 1H), 4.46 (d, *J*=18Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.72 (d, *J*=6.65Hz, 3H)。

製備#15. 1-(3,5-二氯-2-甲氧基吡啶-4-基)丙-2-炔-1-醇

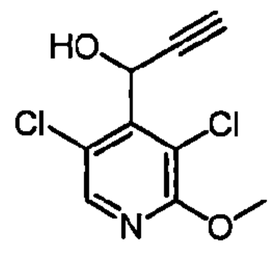


步驟A：3,5-二氯-2-甲氧基異菸鹼醛



在-78℃下將3,5-二氯-2-甲氧基吡啶(16 g，90 mmol)於THF (100 mL)中之溶液緩慢添加至LDA (53.9 mL，108 mmol) (2 M於THF中)溶液中。添加DMF (14 mL，180 mmol)至反應混合物中，且在-78℃下攪拌所得溶液約1 h。隨後將反應混合物傾入NH_4Cl飽和水溶液中。用EtOAc (3 × 20 mL)萃取水層。合併之有機溶離份經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到3,5-二氯-2-甲氧基異菸鹼醛(17.54 g，90%)。LC/MS (表1，方法d) R_t =1.86 min.; MS *m/z*: 205, 207 $[M+H]^+$。

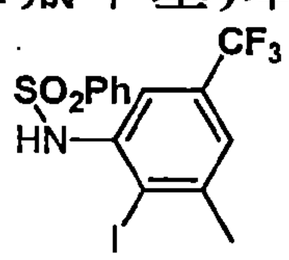
步驟B：1-(3,5-二氯-2-甲氧基吡啶-4-基)丙-2-炔-1-醇



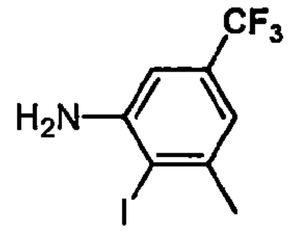
使用類似於製備#1之程序，由3,5-二氯-2-甲氧基異菸鹼醛(10 g，48.5 mmol)製備1-(3,5-二氯-2-甲氧基吡啶-4-基)丙-2-炔-1-醇(8.74 g，76%)。LC/MS (表1，方法b) R_t =1.90 min.; MS(M+1)=231, 233

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.24 (s,1H), 6.42 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.56 (s, 1H)。

製備#16. *N*-(2-碘-3-甲基-5-(三氟甲基)苯基)苯磺醯胺



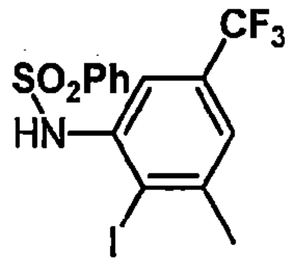
步驟A：2-碘-3-甲基-5-(三氟甲基)苯胺



向3-胺基-5-甲基三氟甲苯(10 g，57.1 mmol)於DCM (200 mL)及MeOH (50 mL)中之溶液中添加苯甲基三甲基二氯碘酸銨(39.7 g，114 mmol)及碳酸鈣(14.29 g，143 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔

夜，過濾且用DCM洗滌固體。用$Na_2S_2O_3$飽和水溶液洗滌濾液，且所得有機層用水洗滌，隨後經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用5-100% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈橙色液體狀之2-碘-3-甲基-5-(三氟甲基)苯胺(9.1 g，53%)。LC/MS (方法h) R_t =2.83 min.; MS *m/z*: 302 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 6.87 (d, *J* =1.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* =1.8 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 2.38 (s, 3H)。

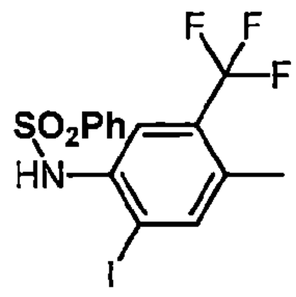
步驟B：*N*-(2-碘-3-甲基-5-(三氟甲基)苯基)苯磺醯胺



向2-碘-3-甲基-5-(三氟甲基)苯胺(9.1 g，30.2 mmol)於吡啶(50 mL)中之溶液中添加苯磺醯氯(7.75 mL，60.5 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜，隨後分配於水與EtOAc之間。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。使殘餘物溶解於1,4-二噁烷(66.7 mL)中，且添加3 N氫氧化鉀(40.3 mL，121 mmol)至反應混合物中。使反應物回流兩小時，隨後用水稀釋且用濃鹽酸酸化。用DCM萃取水層，且有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之*N*-(2-碘-3-甲基-5-(三氟甲基)苯基)苯磺醯胺(13.1 g，98%)。LC/MS (方法h) R_t =2.96 min.; MS *m/z*: 440 $[M-H]^-$。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 10.9 (s, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.59 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 2.46 (s, 3H)。

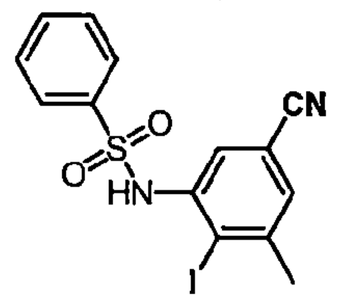
製備#17. *N*-(2-碘-4-甲基-5-(三氟甲基)苯基)苯磺醯胺



使用類似於製備#16之步驟B的程序，由2-碘-4-甲基-5-(三氟甲

基)苯胺(描述於WO2006/002342中) (2 g，6.64 mmol)製備*N*-(2-碘-4-甲基-5-(三氟甲基)苯基)苯磺醯胺(3 g，100%)。LC/MS (方法h) R_t =2.95 min.; MS *m/z*: 440 $[M-H]^-$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 10.02 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.66 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 2.33 (s, 3H)。

製備#18. *N*-(5-氰基-2-碘-3-甲基苯基)苯磺醯胺

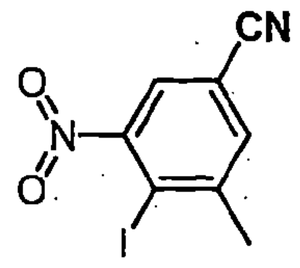


步驟A：4-胺基-3-甲基-5-硝基苯甲腈



向4-溴-2-甲基-6-硝基苯胺(25 g，108 mmol)於DMF (300 mL)中之懸浮液中添加碘化銅(I) (1.030 g，5.41 mmol)及氰化鋅(38.1 g，325 mmol)。在室溫下攪拌混合物15分鐘，隨後添加鈀催化劑(palladium tetrakis)(12.50 g，10.82 mmol)，且在100℃下攪拌混合物24小時。添加更多鈀催化劑(12.50 g，10.82 mmol)，且在130℃下攪拌混合物6小時。過濾反應混合物且用EtOAc洗滌。連續用$NaHCO_3$飽和水溶液及鹽水洗滌濾液，隨後經硫酸鎂乾燥且在減壓下濃縮。使殘餘物在600 mL EtOH中再結晶，且獲得呈黃色固體狀之4-胺基-3-甲基-5-硝基苯甲腈(12 g，63%)。LC/MS (方法h) R_t =1.77 min.; MS *m/z*: 176 $[M-H]^-$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.35 (s, 1H), 7.65 (寬峰, 2H), 7.68 (s, 1H), 2.22 (s, 3H)。

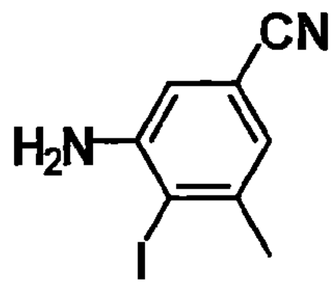
步驟B：4-碘-3-甲基-5-硝基苯甲腈



向4-胺基-3-甲基-5-硝基苯甲腈(12 g，67.7 mmol)於DMSO (176 mL)中且在0℃下冷卻之溶液中逐滴添加硫酸(240 mL，67.7 mmol)。使溫度維持在10℃下而不冷凍DMSO。隨後逐滴添加含亞硝酸鈉(7.01 g，102 mmol)之水(25 mL)至反應混合物中以使溫度保持在0℃下，且在0℃與5℃之間攪拌反應混合物1小時。逐滴添加碘化鉀(33.7 g，203 mmol)及碘(12.89 g，50.8 mmol)於水(100 mL)中之溶液，保持溫度在0℃與5℃之間，且在0℃下攪拌反應混合物1小時。添加20% $Na_2S_2O_3$水溶液至混合物中，且過濾固體且用水洗滌。使固體在純EtOH (150 mL)中再結晶，且藉由矽膠管柱層析(用5-100% EtOAc/環己烷溶離)純化所有母液。獲得呈黃色固體狀之4-碘-3-甲基-5-硝基苯甲腈(23.5 g，70%)。

LC/MS (方法h) R_t =1.77 min.; 無電離. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.69 (m, 2H), 2.64 (s, 3H)。

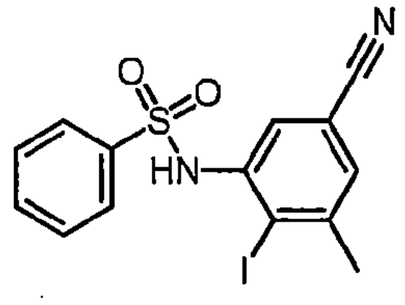
步驟C：3-胺基-4-碘-5-甲基苯甲腈



向4-碘-3-甲基-5-硝基苯甲腈(3.11 g，10.80 mmol)於EtOH (100 mL)中之溶液中添加鐵(6.03 g，108 mmol)、氯化銨(1.733 g，32.4 mmol)及水(30 mL)。在回流下攪拌反應混合物1小時。經由矽藻土過濾反應混合物，且用EtOH及EtOAc洗滌。濃縮濾液，使殘餘物溶解於EtOAc中且連續用2 M NH_4Cl水溶液及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(用10% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之3-胺基-4-碘-5-甲基苯甲腈(2.55 g，80%)。LC/MS (方

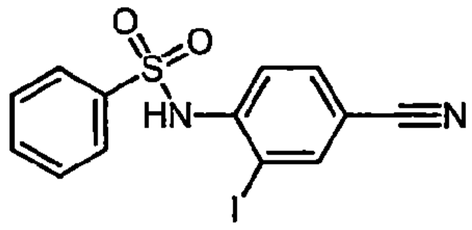
法h) R_t =2.29 min.; MS *m/z*: 259 $[M+H]^+$。^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 6.87 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.41 (寬峰, 2H), 2.24 (s, 3H)。

步驟D：*N*-(5-氰基-2-碘-3-甲基苯基)苯磺醯胺



使用類似於製備#16之步驟B的程序，自3-胺基-4-碘-5-甲基苯甲腈(6.7 g，26 mmol)獲得呈橙色固體狀之*N*-(5-氰基-2-碘-3-甲基苯基)苯磺醯胺(9.43 g，91%)。LC/MS (方法k) R_t =2.68 min.; MS *m/z*: 397 $[M-H]^-$ 。^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.72 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 2.34 (s, 3H)。

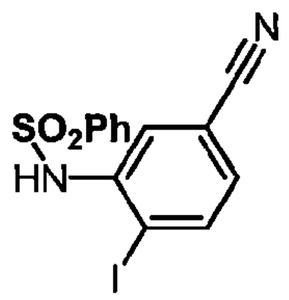
製備#19. *N*-(4-氰基-2-碘苯基)苯磺醯胺



使用類似於製備#16之步驟B的程序，自4-胺基-3-碘苯甲腈(2 g，8.20 mmol)獲得呈橙色固體狀之*N*-(4-氰基-2-碘苯基)苯磺醯胺(3.7 g，100%)。LC/MS (方法h) R_t =2.41 min.; MS m/z: 383 $[M-H]^-$

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.96 (m, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.17 (m, 1H)。

製備#20：*N*-(5-氰基-2-碘苯基)苯磺醯胺

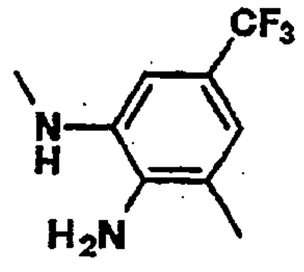


使用類似於製備#16之步驟B的程序，自3-胺基-4-碘苯甲腈(2 g，8.20 mmol)獲得呈橙色固體狀之*N*-(5-氰基-2-碘苯基)苯磺醯胺(1.6 g，51%)。LC/MS (方法h) R_t =2.38 min.; MS m/z: 383 $[M-H]^-$

^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 10.14 (寬峰, 1H), 8.05 (d, *J*

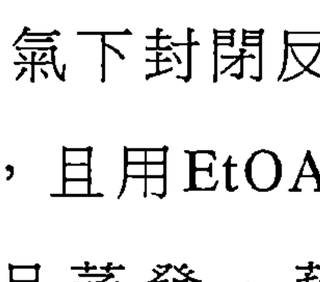
=6Hz, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.61 (m, 2H), 7.42 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.36 (d, *J* =3Hz, 1H)。

製備#21：*N*-1,3-二甲基-5-(三氟甲基)苯-1,2-二胺

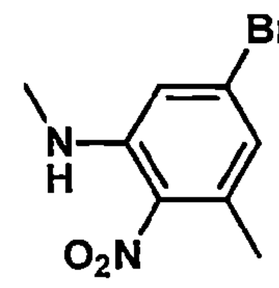


在帕爾(Parr)反應器中在氮氣下引入含2-溴-6-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(描述於WO2009/009411中) (14.5 g，57.1 mmol)之THF (14.5 mL)。添加甲胺(於水中40%) (72.5 mL，2094 mmol)及氧化銅(I) (0.817 g，5.71 mmol)。在氮氣下封閉反應器，且在110℃下升溫歷經16小時。添加水至混合物中，且用EtOAc萃取混合物。有機層用水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。藉由矽膠管柱層析(用5-40% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到*N*-1,3-二甲基-5-(三氟甲基)苯-1,2-二胺(2.26 g，19%)。LC/MS (方法h) R_t =2.07 min.; MS *m/z*: 205 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 6.68 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.99 (d, *J* =5Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.73 (d, *J* =5Hz, 3H).

製備#22：4-胺基-3-甲基-5-(甲胺基)苯甲腈



步驟A：5-溴-N,3-二甲基-2-硝基苯胺



向5-溴-1-氟-3-甲基-2-硝基苯(5 g，21.37 mmol)於EtOH (50 mL)中之溶液中添加甲胺(2 M於THF中) (32.0 mL，64.1 mmol)，且反應混合物在70℃下攪拌1.5小時且在室溫下攪拌隔夜。添加額外的甲胺(0.2

M於THF中) (32.0 mL, 64.1 mmol)，且在70℃下攪拌反應混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物。殘餘物用EtOAc稀釋且用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且蒸發，得到呈橙色固體狀之5-溴-*N*,3-二甲基-2-硝基苯胺(5.13 g，98%)。

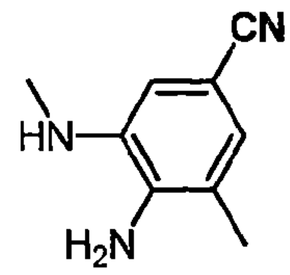
LC/MS (方法h) R_t =2.77 min.; MS *m/z*: 245 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 6.86 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (m, 1H), 2.77 (d, *J* =3Hz, 3H), 2.28 (s, 3H)

步驟B：3-甲基-5-(甲胺基)-4-硝基苯甲腈



在微波反應器中添加含亞鐵氰化鉀(3006 mg，8.16 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (179 mg，0.245 mmol)、碳酸鈉(865 mg，8.16 mmol)及5-溴-N,3-二甲基-2-硝基苯胺(2000 mg，8.16 mmol)之NMP (15 mL)。在微波下在130℃下攪拌反應混合物2小時。過濾反應混合物且用EtOAc洗滌。用水及鹽水洗滌濾液。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用5-25% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到3-甲基-5-(甲胺基)-4-硝基苯甲腈(1.21 g，64%)。LC/MS (方法h) R_t =2.28 min.; MS *m/z*: 192 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ.7.13 (s, 1H), 7.01(s, 1H), 6.60 (q, *J* =4.8Hz, 1H), 2.76 (d, *J* =4.8Hz, 3H), 2.25 (s, 3H)

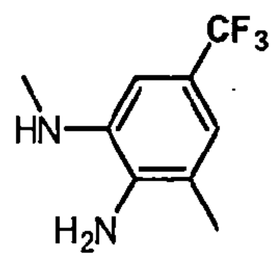
步驟C：4-胺基-3-甲基-5-(甲胺基)苯甲腈



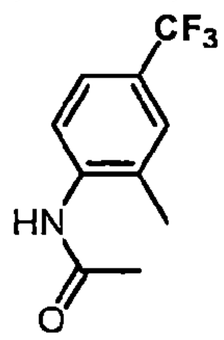
向3-甲基-5-(甲胺基)-4-硝基苯甲腈(1.795 g，9.39 mmol)於EtOAc (84 mL)及MeOH (84 mL)中之懸浮液中添加Pd/C (0.400 g，1.878

mmol)，且在室溫下在H_2 (1巴)下攪拌反應混合物1小時。過濾反應混合物且用EtOAc洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈紅色固體狀之4-胺基-3-甲基-5-(甲胺基)苯甲腈(1.51 g，100%)。LC/MS (方法h) R_t =1.40 min.; MS *m/z*: 162 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ.6.79 (s, 1H), 6.50(s, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.02(m, 1H), 2.72 (d, *J* =5.1Hz, 3H), 2.06 (s, 3H)。

製備#23：*N*-1,3,5-三甲苯-1,2-二胺



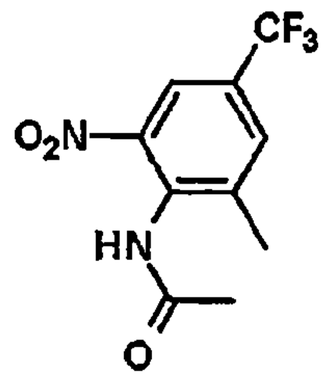
步驟A：*N*-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)乙醯胺



在0℃下添加乙酸酐(8.08 mL，86 mmol)至2-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(5 g，28.5 mmol)中，且在0℃下攪拌反應混合物20分鐘。用研缽碾碎所形成之固體，置於懸浮水溶液中且用氨中和。過濾沈澱物且在真空下乾燥，得到呈米色固體狀之*N*-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)乙醯胺(5.91 g，95%)。

LC/MS (方法h) R_t =1.99 min.; MS *m/z*: 218 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 9.45 (s, 1H), 7.76 (d, *J* =8.4Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (d, *J* =8.4Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)

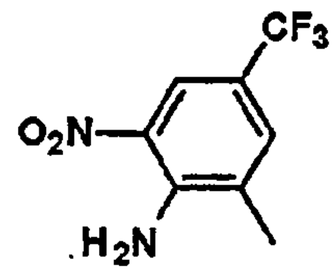
步驟B：*N*-(2-甲基-6-硝基-4-(三氟甲基)苯基)乙醯胺



在0℃下向*N*-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)乙醯胺(5.9 g，27.2 mmol)於硫酸(20 mL，375 mmol)中之溶液中逐滴添加硝酸(20 mL，448 mmol)。反應混合物在0℃下攪拌2小時且在室溫下攪拌隔夜。在水中稀釋反應混合物且用EtOAc萃取。分離各層，且用$NaHCO_3$飽和水溶液及鹽水洗滌有機層。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到*N*-(2-甲基-6-硝基-4-(三氟甲基)苯基)乙醯胺(6.6 g，93%)。

LC/MS (方法h) R_t =2.00 min.; MS *m/z*: 263 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 10.14 (寬峰, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

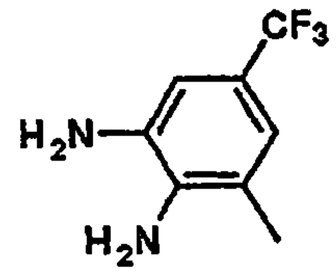
步驟C：2-甲基-6-硝基-4-(三氟甲基)苯胺



向*N*-(2-甲基-6-硝基-4-(三氟甲基)苯基)乙醯胺(2.95 g，11.25 mmol)於MeOH (2.5 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加氫氧化鉀(0.189 g，3.38 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物18小時。將冰傾入反應混合物中且形成沈澱物，過濾且用冷水洗滌。在真空下乾燥固體，得到2-甲基-6-硝基-4-(三氟甲基)苯胺(1.65 g，67%)。LC/MS (方法h) R_t =2.51 min.; MS *m/z*: 219 $[M-H]^-$。

^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 8.16 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 2.27 (s, 3H)。

步驟D：3-甲基-5-(三氟甲基)苯-1,2-二胺



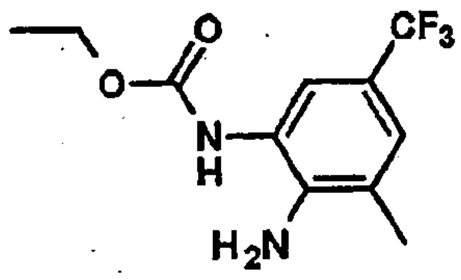
向2-甲基-6-硝基-4-(三氟甲基)苯胺(1.33 g，6.04 mmol)於EtOH

(22 mL)及水(11 mL)中之溶液中添加鐵(1.687 g，30.2 mmol)及氯化鈣(1.341 g，12.08 mmol)，且在回流下攪拌反應混合物5小時。過濾反應混合物且濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(用0-5% MeOH/DCM溶離)純化殘餘物，得到3-甲基-5-(三氟甲基)苯-1,2-二胺(862 mg，75%)。

LC/MS (方法h) R_t =1.86 min.; MS *m/z*: 191 $[M+H]^+$。

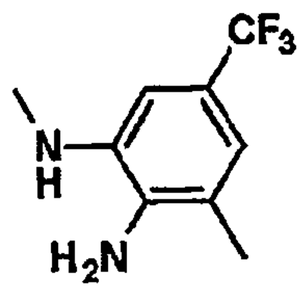
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 6.68 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.81 (m, 4H), 2.07 (s, 3H)。

步驟E：(2-胺基-3-甲基-5-(三氟甲基)苯基)胺基甲酸乙酯



向3-甲基-5-(三氟甲基)苯-1,2-二胺(860 mg，4.52 mmol)於DMF(9 mL)中且在0℃下冷卻之溶液中添加氫化鈉(109 mg，4.52 mmol)，在0℃下攪拌反應混合物1小時。添加氯甲酸乙酯(0.432 mL，4.52 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物18小時。反應混合物用NH_4Cl飽和水溶液水解且用EtOAc萃取。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-40% EtOAc/DCM溶離)純化殘餘物，得到(2-胺基-3-甲基-5-(三氟甲基)苯基)胺基甲酸乙酯(512 mg，43%) LC/MS (方法h) R_t =2.28 min.; MS *m/z*: 263 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 8.69 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.11 (q, *J* =7.2Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.24 (t, *J* =7.2Hz, 3H)。

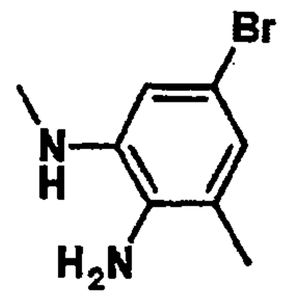
步驟F：*N*-1,3,5-三甲苯-1,2-二胺



向(2-胺基-3-甲基-5-(三氟甲基)苯基)胺基甲酸乙酯(510 mg，

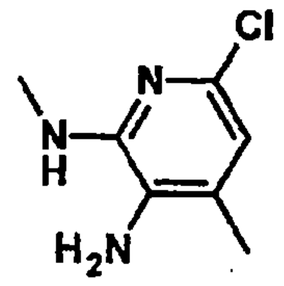
1.945 mmol)於THF (12 mL)中之在0℃下冷卻之溶液中添加$LiAlH_4$ (9.72 mL，9.72 mmol)於THF (5 mL)中之懸浮液，且使反應混合物回流18小時。反應混合物在室溫下用芒硝(Glauber salt)處理7小時且過濾。濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(用0-40% EtOAc於DCM中溶離)純化殘餘物，得到*N*-1,3,5-三甲苯-1,2-二胺(197 mg，67%)。LC/MS (方法h) R_t =1.05 min.; MS *m/z*: 151 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 6.16 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.67 (d, *J* =5.1Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)。

製備#24：5-溴-*N*-1,3-二甲苯-1,2-二胺

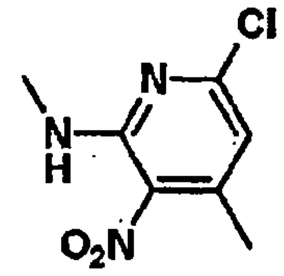


使用類似於製備#23之步驟D的程序，由5-溴-*N*,3-二甲基-2-硝基苯胺(製備#22，步驟A) (815 mg，3.33 mmol)製備5-溴-*N*-1,3-二甲苯-1,2-二胺(712 mg，100%)。LC/MS (方法h) R_t =1.93 min.; MS *m/z*: 215 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 6.49 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.34 (寬峰, 2H), 2.67 (d, *J* =4.8Hz, 3H), 2.03 (s, 3H)。

製備#25：6-氯-*N*-2,4-二甲基吡啶-2,3-二胺



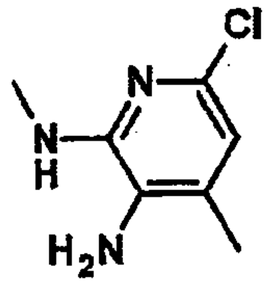
步驟A：6-氯-N,4-二甲基-3-硝基吡啶-2-胺



向2,6-二氯-4-甲基-3-硝基吡啶(2.2 g，10.63 mmol)於ACN (60 mL)中之溶液中添加三乙胺(4.44 mL，31.9 mmol)及甲胺(2 M於THF

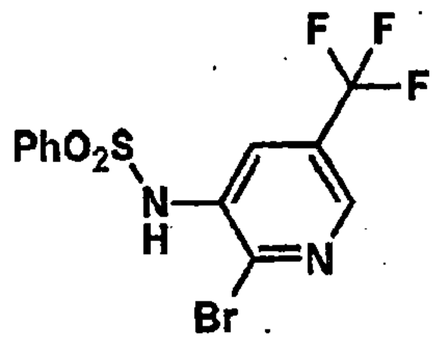
中) (6.38 mL，12.75 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物4小時。反應混合物用$NaHCO_3$飽和水溶液淬滅且用水及EtOAc稀釋。分離各層，且用EtOAc萃取水層。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-30% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之6-氯-*N*,4-二甲基-3-硝基吡啶-2-胺(2.05 g，43%)。LC/MS (方法h) R_t =2.45 min.; MS *m/z*: 202 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.93 (寬峰, 1H), 6.72 (s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

步驟B：6-氯-*N*2,4-二甲基吡啶-2,3-二胺

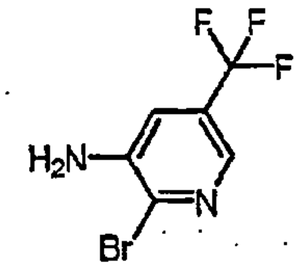


使用類似於例示性製備#23之步驟D的程序，由6-氯-*N*,4-二甲基-3-硝基吡啶-2-胺(200 mg，0.992 mmol)製備6-氯-*N*2,4-二甲基吡啶-2,3-二胺(90 mg，51%)。LC/MS (方法h) R_t =1.40 min.; MS *m/z*: 172 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 6.30 (s, 1H), 5.93 (寬峰, 1H), 4.48 (寬峰, 2H), 2.78 (d, *J* =3Hz, 3H), 2.00 (s, 3H)。

製備#26：*N*-(2-溴-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯磺醯胺



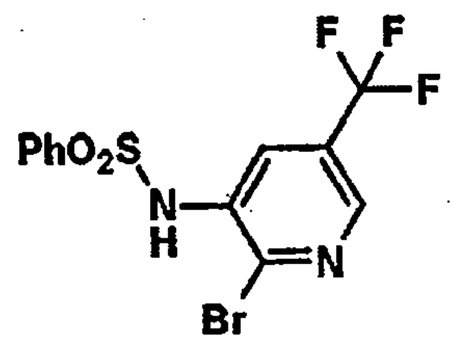
步驟A：2-溴-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺



向2-溴-3-硝基-5-(三氟甲基)吡啶(描述於WO2013/038381中) (2.6 g，9.59 mmol)於EtOH (40 mL)及水(16 mL)中之溶液中添加鐵(4.02

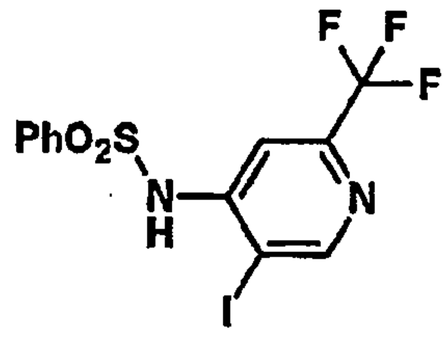
g，72.0 mmol)及乙酸(3.7 mL)。在110℃下攪拌反應混合物3小時，隨後過濾反應混合物且蒸發溶劑。殘餘物用EtOAc及$NaHCO_3$飽和水溶液稀釋，萃取，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發，得到呈白色固體狀之2-溴-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺(2.35 g，100%)。LC/MS (方法h) R_t =1.91 min.; MS *m/z*: 241 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 7.98(s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.06 (s, 2H)。

步驟B：*N*-(2-溴-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯磺醯胺



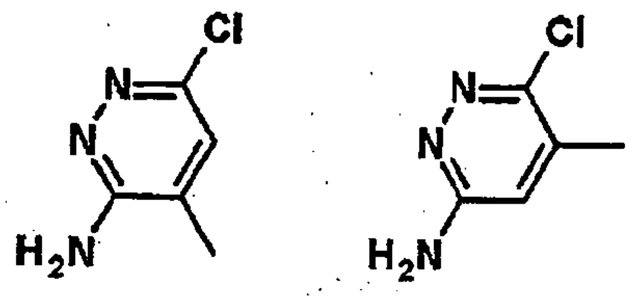
使用類似於製備#16之步驟B的程序，由2-溴-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺(1.2 g，4.98 mmol)製備*N*-(2-溴-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯磺醯胺(954 mg，50%)LC/MS (方法h) R_t =2.52 min.; MS *m/z*: 381 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 10.67 (寬峰, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.85 (d, *J* =2.3 Hz, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.59 (m, 2H)。

製備#27：*N*-(5-碘-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯磺醯胺



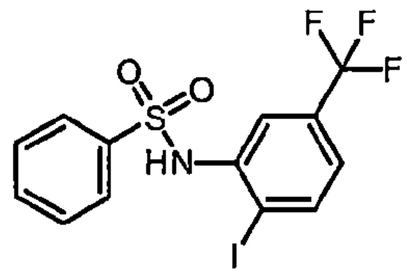
使用類似於製備#16之步驟B的程序，由5-碘-2-(三氟甲基)吡啶-4-胺(描述於WO2010/091310中) (17.3 g，60.1 mmol)製備*N*-(5-碘-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯磺醯胺(13.32 g，52%)LC/MS (方法h) R_t =2.57 min.; MS *m/z*: 429 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 8.99 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.66 (m, 3H), 7.48 (s, 1H)。

製備#28：6-氯-4-甲基噠嗪-3-胺及6-氯-5-甲基噠嗪-3-胺



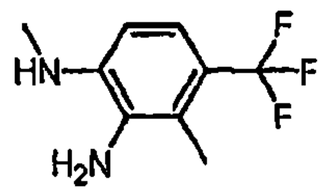
將3,6-二氯-4-甲基噠嗪(3.38 g，20.74 mmol)於氫氧化銨(55 mL，1412 mmol)中之懸浮液在反應器中在130℃下加熱歷經約16 h。使反應混合物冷卻至室溫。過濾所呈現之沈澱物，用水洗滌且在真空下乾燥，得到6-氯-4-甲基噠嗪-3-胺與6-氯-5-甲基噠嗪-3-胺之不可分離的混合物(比率為57/43) (2.25 g，76%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 7.30 (s, 1H), 6.45 (寬峰, 2H), 2.08 (s, 3H)及6.74 (s, 1H), 6.47 (寬峰, 2H), 2.19 (s, 3H)。

製備#29：*N*-(2-碘-5-(三氟甲基)苯基)苯磺醯胺

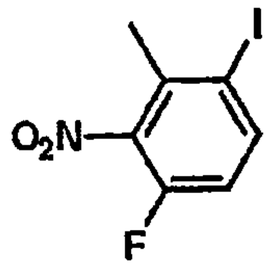


使用類似於製備#16之步驟B的程序，由2-碘-5-(三氟甲基)苯胺(85 g，296 mmol) (描述於US20070129334中)製備*N*-[2-碘-5-(三氟甲基)苯基]苯磺醯胺(136 g，100%)。

製備#30：*N*1,3-二甲基-4-(三氟甲基)苯-1,2-二胺



步驟A：1-氟-4-碘-3-甲基-2-硝基苯

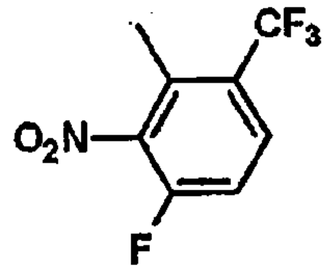


向3-氟-2-硝基甲苯(1 g，6.45 mmol)於三氟甲磺酸(2.83 ml，32.2 mmol)中且在0℃下冷卻之溶液中逐份添加*N*-碘代丁二醯亞胺(1.740 g，7.74 mmol)，且在室溫下攪拌混合物1小時。將混合物傾入水中且用乙醚萃取兩次。有機層連續用10% $Na_2S_2O_3$水溶液隨後鹽水洗滌且

濃縮，得到呈米色固體狀之1-氟-4-碘-3-甲基-2-硝基苯(1.86 g，74%)。

LC/MS (方法i) R_t =2.28 min.; 無電離 ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.16 (dd, *J*=6 Hz, 9Hz, 1H), 7.31 (t, *J*=9 Hz, 1H), 2.39 ppm (s, 3H)。

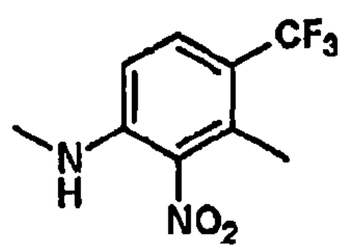
步驟B：1-氟-3-甲基-2-硝基-4-(三氟甲基)苯



向1-氟-4-碘-3-甲基-2-硝基苯(2.39 g，8.50 mmol)、碘化銅(I) (2.430 g，12.76 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(4.41 ml，25.5 mmol)於DMF (8 ml)中之懸浮液中添加2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯(3.25 ml，25.5 mmol)，且在密封管中在80℃下加熱混合物20小時。將反應混合物傾入水中且用EtOAc萃取兩次。有機層連續用10% $NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮，得到1-氟-3-甲基-2-硝基-4-(三氟甲基)苯(2.37 g，62%)。LC/MS (方法i) R_t =2.25 min.; 無電離

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.09 (dd, *J*=6 Hz, 9Hz, 1H), 7.71 (t, *J*=9 Hz, 1H), 2.43 (m, 1H)。

步驟C：*N*,3-二甲基-2-硝基-4-(三氟甲基)苯胺

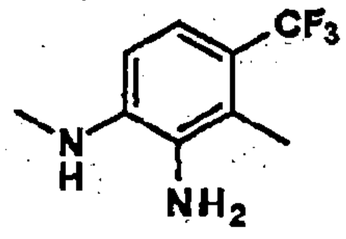


向1-氟-3-甲基-2-硝基-4-(三氟甲基)苯(2.3 g，10.31 mmol)於MeOH (15 ml)中之溶液中添加甲胺(15.46 ml，30.9 mmol) (2 M於THF中)，且在室溫下攪拌反應混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物，且用EtOAc稀釋殘餘物並用鹽水洗滌。有機相經硫酸鎂乾燥且蒸發。藉由矽膠管柱層析(用5% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈黃

色固體狀之*N*,3-二甲基-2-硝基-4-(三氟甲基)苯胺(1 g，43%)。LC/MS (方法i) R_t =2.29 min.; MS *m/z*: 235 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.63 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 6.59 (寬峰, 1H), 2.77 (d, *J*=4.5 Hz, 3H), 2.24 (m, 3H)。

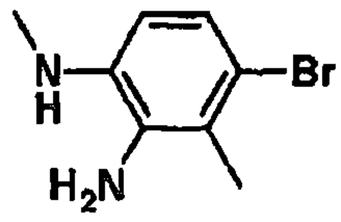
步驟D：*N*1,3-二甲基-4-(三氟甲基)苯-1,2-二胺



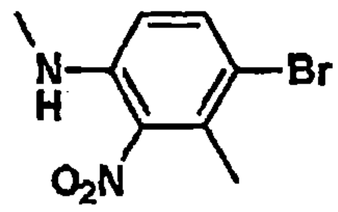
向*N*,3-二甲基-2-硝基-4-(三氟甲基)苯胺(1 g，4.27 mmol)於EtOH (48 ml)中之懸浮液中添加鐵(2.385 g，42.7 mmol)、氯化銨(0.685 g，12.81 mmol)及水(16 ml)，且在回流下攪拌反應混合物1小時。經由矽藻土過濾反應混合物且濃縮濾液。使殘餘物溶解於DCM中且連續用2 M NH_4Cl水溶液及鹽水洗滌；隨後有機相經硫酸鎂乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之*N*1,3-二甲基-4-(三氟甲基)苯-1,2-二胺(884 mg，77%)。LC/MS (方法i) R_t =1.96 min.; MS *m/z*: 205 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 6.87 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.33 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.28 (寬峰d, *J*=5.0 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 2.75 (d, *J*=5.0 Hz, 3H), 2.12 ppm (m, 3H)

製備#31：4-溴-*N*1,3-二甲苯-1,2-二胺



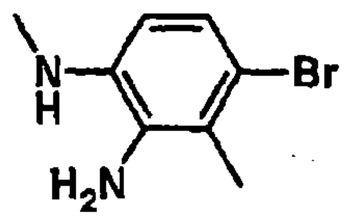
步驟A：4-溴-*N*,3-二甲基-2-硝基苯胺



使用類似於製備#30之步驟C的程序，由1-溴-4-氟-2-甲基-3-硝基苯(0.5 g，2.14 mmol)製備4-溴-*N*,3-二甲基-2-硝基苯胺(428 mg，

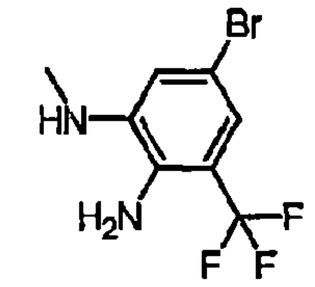
82%)。LC/MS (方法h) R_t =2.73 min.; MS *m/z*: 245 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.55 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 6.23 (m, 1H), 2.71 (d, *J*=4.8 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H)。

步驟B：4-溴-*N*1,3-二甲苯-1,2-二胺

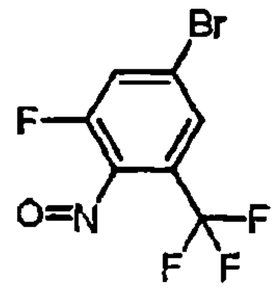


使用類似於製備#30之步驟D的程序，由4-溴-*N*,3-二甲基-2-硝基苯胺(425 mg，1.73 mmol)製備4-溴-*N*1,3-二甲苯-1,2-二胺(360 mg，82%)。LC/MS (方法h) R_t =1.73 min.; MS *m/z*: 215 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 6.73 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.21 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.60 (寬峰, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

製備#32：5-溴-*N*1-甲基-3-(三氟甲基)苯-1,2-二胺



步驟A：5-溴-1-氯-2-亞硝基-3-(三氟甲基)苯

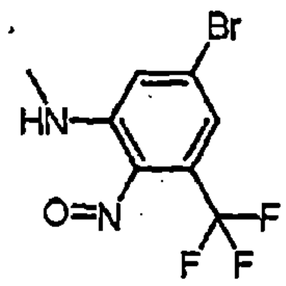


向4-溴-2-氯-6-(三氟甲基)苯胺(1.396 ml，9.00 mmol)於1,2-二氯乙烷(60 ml)中之溶液中添加3-氯過氧苯甲酸(4.66 g，27.0 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌20分鐘且在50℃下攪拌隔夜。添加DCM，且有機層連續用硫代硫酸銨飽和水溶液及碳酸氫鈉飽和溶液洗滌，隨後有機相經硫酸鎂乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(用5%至20% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈米色固體狀之5-溴-1-氯-2-亞硝基-3-(三氟甲基)苯(1.89 g，69%)。LC/MS (方法h) R_t =2.98

min.; 無電離

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.48 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.33 (d, *J*=1.8 Hz, 1H)。

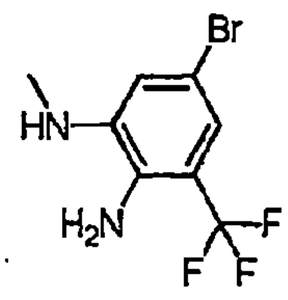
步驟B：5-溴-*N*-甲基-2-亞硝基-3-(三氟甲基)苯胺



向5-溴-1-氯-2-亞硝基-3-(三氟甲基)苯(2.7 g，9.36 mmol)於THF (25 ml)中之溶液中添加甲胺(10.30 ml，20.59 mmol) (2 M於THF中)，且在室溫下攪拌反應混合物5分鐘。反應混合物用水淬滅且用EtOAc萃取。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈棕色液體狀之5-溴-*N*-甲基-2-亞硝基-3-(三氟甲基)苯胺(2.65 g，89%)。

LC/MS (方法h) R_t =2.60 min.; MS *m/z*: 283 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11.56 (寬峰, 1H), 7.69 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 2.92 (d, *J*=5.3 Hz, 3H)。

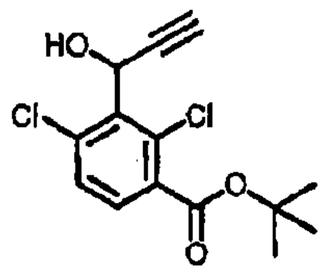
步驟C：5-溴-*N*1-甲基-3-(三氟甲基)苯-1,2-二胺



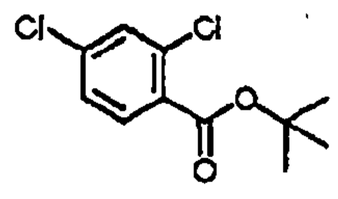
使用類似於製備#23之步驟D的程序，由5-溴-*N*-甲基-2-亞硝基-3-(三氟甲基)苯胺(2.65 g，9.36 mmol)製備5-溴-*N*1-甲基-3-(三氟甲基)苯-1,2-二胺(1.33 g，51%)。LC/MS (方法h) R_t =2.67 min.; MS *m/z*: 269 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 6.77 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.60 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.73 (d, *J*=4.8 Hz, 3H)。

製備#33：2,4-二氯-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯甲酸第三丁酯

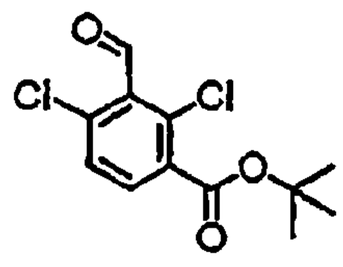


步驟A：2,4-二氯苯甲酸第三丁酯



向2,4-二氯苯甲酸(13.15 g，68.8 mmol)於THF (68.5 ml)中之溶液中添加二碳酸二第三丁酯(15.98 ml，68.8 mmol)及*N,N*-二甲基吡啶-4-胺(0.841 g，6.88 mmol)，且在40℃下攪拌反應物24小時，隨後蒸發至乾燥。藉由矽膠管柱層析(用5-10% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈無色油狀之2,4-二氯苯甲酸第三丁酯(13.1 g，72%)。LC/MS (方法i) R_t =2.60 min.; MS *m/z*: 247 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.75 (m, 2H), 7.53 (dd, *J*=8.3, 2.1 Hz, 1H), 1.55 ppm (s, 9H)。

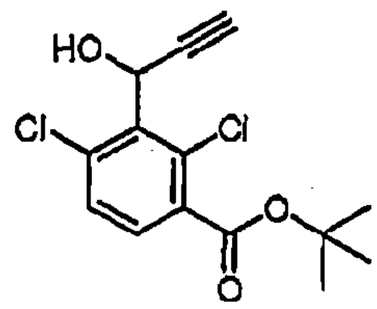
步驟B：2,4-二氯-3-甲醯基苯甲酸第三丁酯



向2,4-二氯苯甲酸第三丁酯(13.1 g，53.0 mmol)於THF (130 ml)中且冷卻至-78℃之溶液中逐滴添加於THF (25 mL)中稀釋且已冷卻至0℃之二異丙基胺基鋰(31.8 ml，63.6 mmol)歷經10分鐘。在-75℃下攪拌反應混合物90分鐘，隨後添加DMF (12.31 ml，159 mmol)且在-65℃與-75℃之間攪拌反應混合物10分鐘。反應混合物用乙酸(6 ml)淬滅且使升溫至室溫。使反應混合物分配於乙醚與1 N HCl溶液之間。水層用乙醚萃取，有機層經硫酸鎂乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(用5-10% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2,4-二氯-3-甲醯基苯甲酸第三丁酯(10.6 g，71%)。

LC/MS (方法h) R_t =2.88 min.; MS *m/z*: 275 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10.34 (s, 1H), 7.86 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 1.56 (s, 9H)。

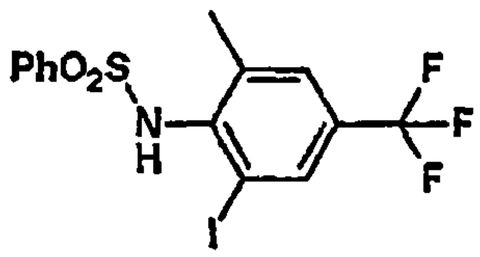
步驟C：2,4-二氯-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯甲酸第三丁酯



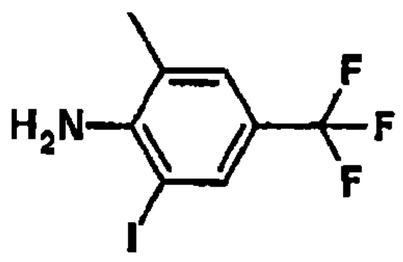
使用類似於製備#1之步驟D的程序，由2,4-二氯-3-甲醯基苯甲酸第三丁酯(3.39 g，12.3 mmol)製備2,4-二氯-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯甲酸第三丁酯(4 g，100%)。LC/MS (方法i) R_t =2.14 min.; MS *m/z*: 301 $[M+H]^+$。

^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.56 (s, 2H), 6.26 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.10 (dd, d, *J*=5.0 Hz及2.3 Hz, 1H), 3.51 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 1.55 (s, 9H)。

製備#34：*N*-(2-碘-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)苯磺醯胺



步驟A：2-碘-6-甲基-4-(三氟甲基)苯胺

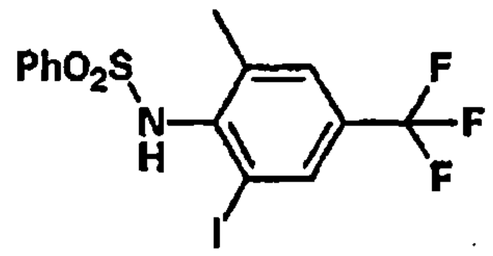


向2-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(3.5 g，19.98 mmol)於EtOH (80 ml)中之溶液中添加碘(5.07 g，19.98 mmol)及硫酸銀(6.23 g，19.98 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物2小時。用10% $Na_2S_2O_3$水溶液稀釋反應混合物。所得水層用EtOAc萃取，且有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈橙色樹脂狀之2-碘-6-甲基-4-(三氟甲基)苯

胺(6.3 g，90%)。LC/MS (方法i) R_t =2.32 min.; MS *m/z*: 302 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.70 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 2.20 (s, 3H)

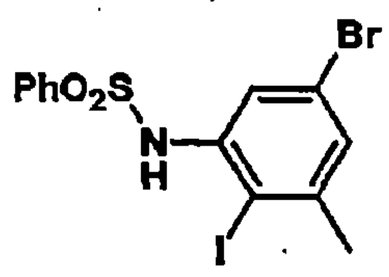
步驟B：*N*-(2-碘-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)苯磺醯胺



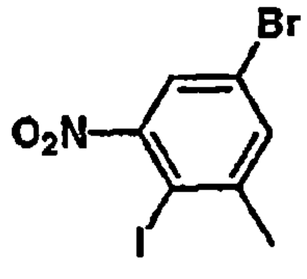
使用類似於製備#16之步驟B的程序，由2-碘-6-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(5.8 g，19.3 mmol)製備*N*-(2-碘-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)苯磺醯胺(2.73 g，32%)。LC/MS (方法i) R_t =2.35 min.; MS *m/z*: 442 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10.03 (s, 1H), 8.01 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.60 (m, 6H), 2.04 (s, 3H)。

製備#35：*N*-(5-溴-2-碘-3-甲基苯基)苯磺醯胺

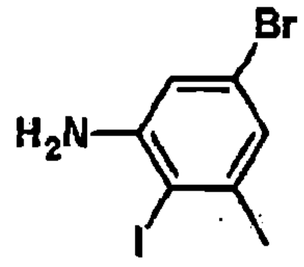


步驟A：5-溴-2-碘-1-甲基-3-硝基苯



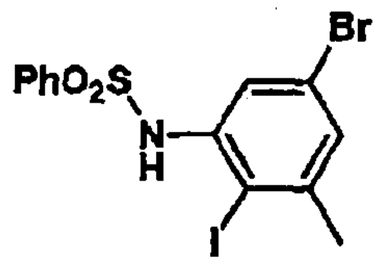
向4-溴-2-甲基-6-硝基苯胺(250 mg，1.082 mmol)於氯仿(1.6 ml)中之溶液中添加亞硝酸異戊酯(190 mg，1.623 mmol)及碘(549 mg，2.164 mmol)，且在回流下攪拌反應混合物3.5小時。用50% $Na_2S_2O_3$水溶液稀釋反應混合物。用EtOAc萃取所得水層。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈棕色樹脂狀之5-溴-2-碘-1-甲基-3-硝基苯(350 mg，30%)。其以粗製形式用於下一步驟。LC/MS (方法h) R_t =2.90 min.; 無電離

步驟B：5-溴-2-碘-3-甲基苯胺



使用類似於製備#23之步驟D的程序，由5-溴-2-碘-1-甲基-3-硝基苯(7.25 g，8.69 mmol)製備5-溴-2-碘-3-甲基苯胺(1.6 g，56%)。其以粗製形式用於下一步驟。LC/MS (方法h) R_t =2.74 min.; MS *m/z*: 312 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 6.76 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 6.70 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.29 (s, 3H)。

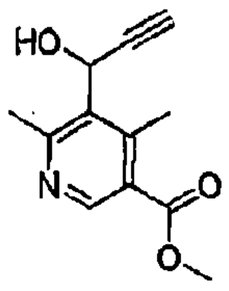
步驟C：*N*-(5-溴-2-碘-3-甲基苯基)苯磺醯胺



使用類似於製備#16之步驟B的程序，由5-溴-2-碘-3-甲基苯胺(1.6 g，5.13 mmol)製備*N*-(5-溴-2-碘-3-甲基苯基)苯磺醯胺(2.21 g，95%)。LC/MS (方法h) R_t =2.94 min.; MS *m/z*: 450 $[M-H]^-$。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 9.95 (s, 1H), 7.65 (m, 5H), 7.44 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.87 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H)。

製備#36：製備5-(1-羥基丙-2-炔-1-基)-4,6-二甲基菸鹼酸甲酯



步驟A：5-溴-4,6-二甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲腈



向4,6-二甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲腈(35 g，236 mmol)於乙酸(200 ml)中之溶液中添加溴(41.5 g，260 mmol)。在環境溫度下攪

拌反應混合物約30 min。隨後使反應混合物在減壓下濃縮至乾燥。從EtOH水溶液沈澱所得樹脂，獲得*5-溴-4,6-二甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲腈*(70 g，95%)。LCMS (表1, 方法c) RT=1.63 min.; MS m/z =226, 228 (M+H)。

步驟B：5-溴-2-氯-4,6-二甲基菸鹼腈



向5-溴-4,6-二甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲腈(14 g，61.7 mmol)於$POCl_3$ (10 mL)中之溶液中添加五氯化磷(12.84 g，61.7 mmol)。使反應物加熱回流約8 h。在減壓下濃縮$POCl_3$。使所得殘餘物分配於DCM (100 mL)與5%NaOH水溶液(100 mL)之間。合併之有機萃取物經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空中濃縮。使所得殘餘物溶解於$POCl_3$ (20 mL)中且用五氯化磷(13 g，62.4 mmol)處理。使反應物加熱回流約12 h。在減壓下濃縮$POCl_3$。使所得殘餘物分配於DCM (100 mL)與5%NaOH水溶液(100 mL)之間。合併之有機萃取物經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空中濃縮，提供*5-溴-2-氯-4,6-二甲基菸鹼腈* (12 g，79%)。LCMS (表1, 方法d) RT=2.12 min.; MS m/z =246, 248 (M+H)。

步驟C：5-溴-4,6-二甲基菸鹼腈



向5-溴-2-氯-4,6-二甲基菸鹼腈(10 g，40.7 mmol)與紅磷(12.62 g，407 mmol)之混合物中添加HI (44.7 mL，489 mmol)。在約120℃下攪拌反應物約4 h。使混合物冷卻至環境溫度，隨後傾入$NaHCO_3$飽和水溶液(500 mL)及Na_2SO_3 (10 g)中。過濾出固體且在真空中濃縮剩餘濾液。所得固體用MeOH萃取，隨後在減壓下濃縮，提供*5-溴-4,6-二*

甲基菸鹼腈(7 g，44.0%)。LCMS (表1, 方法f) RT=1.63 min.; MS m/z =211, 213 (M+H)。

步驟D：5-溴-4,6-二甲基菸鹼酸



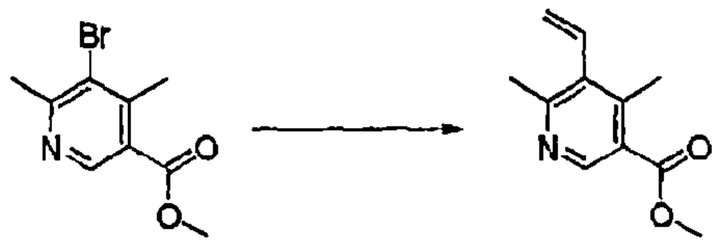
向5-溴-4,6-二甲基菸鹼腈(10 g，47.4 mmol)於水(20 mL)中之混合物中添加KOH (26.6 g，47.4 mmol)。在約110℃下攪拌反應物約16 h。隨後使反應混合物冷卻至環境溫度且藉由添加濃鹽酸來中和。過濾所得固體，提供*5-溴-4,6-二甲基菸鹼酸*(9 g，79%)。LCMS (表1, 方法e) RT=1.61 min.; MS m/z =232, 233 (M+H)。

步驟E：5-溴-4,6-二甲基菸鹼酸甲酯



在約0℃下向5-溴-4,6-二甲基菸鹼酸(10 g，43.5 mmol)於MeOH (10 ml)中之溶液中添加亞硫醯氯(5.17 g，43.5 mmol)。使反應混合物加熱至約80℃。約12 h後，在真空中濃縮反應混合物。所得殘餘物用DCM稀釋，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，提供*5-溴-4,6-二甲基菸鹼酸甲酯*(9.6 g，81%)。LCMS (表1, 方法e) RT=1.99 min.; MS m/z =245, 246 (M+H)。

步驟F：4,6-二甲基-5-乙烯基菸鹼酸甲酯



將5-溴-4,6-二甲基菸鹼酸甲酯(15 g，61.5 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼咗(14.2 g，92 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (7.1 g，6.1 mmol)及KF (5.4 g，92 mmol)合併於DMF (20 mL)中。使混合物加熱至約100℃後維持約16 h。使混合物冷卻至rt且在真空中濃縮溶劑。藉

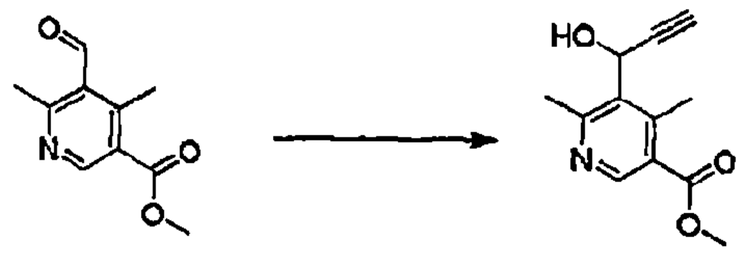
由矽膠層析(10:1石油醚/EtOAc)純化剩餘殘餘物，提供*4,6-二甲基-5-乙烯基菸鹼酸甲酯*(9 g，56%)。LC/MS (表1, 方法e) RT=1.23 min.; MS m/z =192 (M+H)。

步驟G：5-甲醯基-4,6-二甲基菸鹼酸甲酯



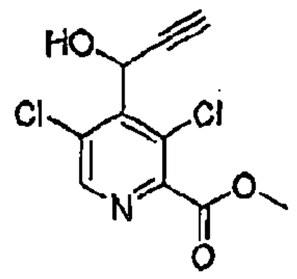
向4,6-二甲基-5-乙烯基菸鹼酸甲酯(12 g，62.8 mmol)及2,6-二甲基吡啶(8 mL，69 mmol)於1,4-二噁烷:水之3:1混合物(50.0 ml)中之溶液中添加OsO_4 (12 mL，0.94 mmol，0.08 M於t-BuOH中)及高碘酸鈉(40 g，188 mmol)。在rt下攪拌混合物約36 h。過濾反應混合物，且用$Na_2S_2O_3$飽和水溶液洗滌濾液。混合物用EtOAc萃取，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(5:1至2:1石油醚:EtOAc)純化粗物質，提供*5-甲醯基-4,6-二甲基菸鹼酸甲酯*(8 g，59%)。LCMS (表1, 方法d) RT=1.55 min.; MS m/z =194 (M+H)。

步驟H：5-(1-羥基丙-2-炔-1-基)-4,6-二甲基菸鹼酸甲酯

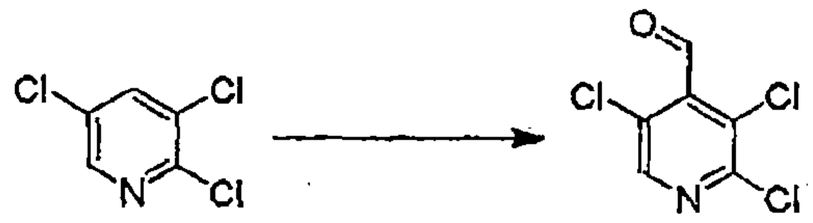


在約0℃下向5-甲醯基-4,6-二甲基菸鹼酸甲酯(8 g，37.3 mmol)於無水THF (100 ml)中之溶液中添加乙炔基溴化鎂(82 ml，41 mmol)。在約0℃下攪拌所得反應物約1 h。反應物用二氯甲烷稀釋，用NH_4Cl飽和水溶液(3 × 100 mL)洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(2:1己烷:EtOAc)純化粗物質，提供*5-(1-羥基丙-2-炔-1-基)-4,6-二甲基菸鹼酸甲酯*(6 g，73%)。LCMS (表1, 方法c) RT=1.73 min.; MS m/z =220 (M+H)。

製備#37：3,5-二氯-4-(1-羥基丙-2-炔-1-基)吡啶甲酸乙酯

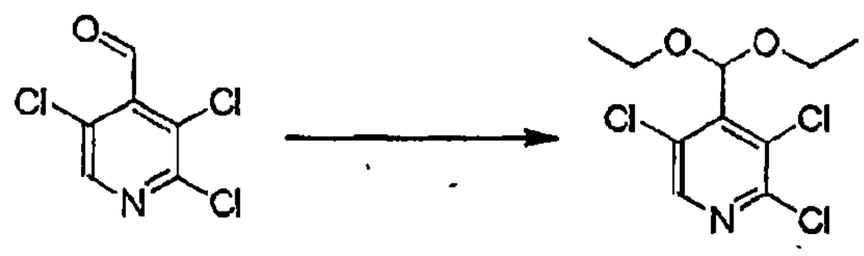


步驟A：2,3,5-三氯異菸鹼醛



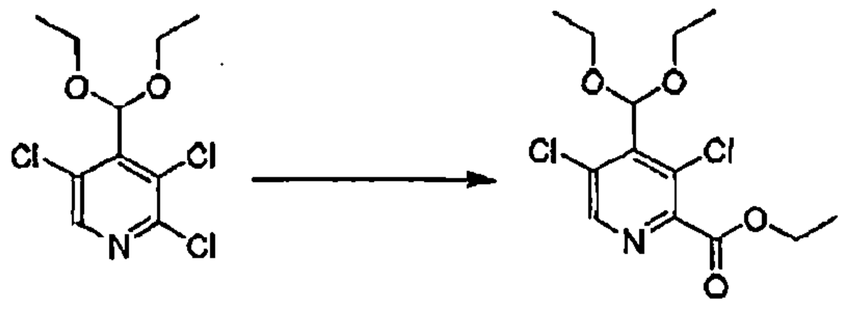
在約-78℃下向LDA (99 mL，197 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加2,3,5-三氯吡啶(30 g，164 mmol)於THF (200 mL)中之溶液。在約-78℃下攪拌所得反應物約1 h。小心地添加甲酸甲酯(20 mL，329 mmol)至反應物中，隨後在約-78℃下攪拌混合物約1 h，隨後升溫至rt且攪拌16 h。將反應物傾入NH_4Cl飽和水溶液中。用EtOAc (3 × 20 mL)萃取水層。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，經由燒結玻璃漏斗過濾且在減壓下濃縮，得到*2,3,5-三氯異菸鹼醛*(26.2 g，53%，70%純度)。LCMS (表1，方法c) RT=1.83 min.; MS m/z =209, 211 (M+H)。

步驟B：2,3,5-三氯-4-(二乙氧基甲基)吡啶



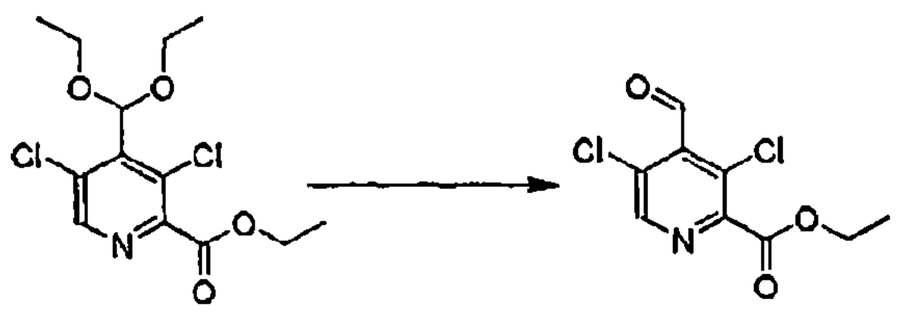
使2,3,5-三氯異菸鹼醛(26.2 g，87 mmol)、對甲苯磺酸單水合物(18.23 g，96 mmol)、$MgSO_4$ (11.54 g，96 mmol)及原甲酸三乙酯(21.77 mL，131 mmol)於DCE (300 mL)中之混合物加熱至約50℃後維持約5 h。溶液用水稀釋，用DCM (3 × 50 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到*2,3,5-三氯-4-(二乙氧基甲基)吡啶*(20.67 g，75%)。LCMS (表1，方法d) RT=2.12 min.; MS m/z =284, 286 (M+H)。

步驟C：3,5-二氯-4-(二乙氧基甲基)吡啶甲酸乙酯



將2,3,5-三氯-4-(二乙氧基甲基)吡啶(20 g，70.3 mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$ (4.93 g，7.03 mmol)及TEA (29 mL，211 mmol)於EtOH (200 mL)中之溶液在30巴壓力下用CO處理，且在密封管中加熱至約100℃後維持約24 h。反應物經由矽藻土墊過濾，且在減壓下濃縮濾液。經由矽膠層析(用5% EtOAc/庚烷溶離)純化粗物質，得到*3,5-二氯-4-(二乙氧基甲基)吡啶甲酸乙酯*(14 g，61.8%)。LCMS (表1, 方法d) RT=2.02 min.; MS m/z =322, 324 (M+H)。

步驟D：3,5-二氯-4-甲醯基吡啶甲酸乙酯



向圓底燒瓶中饋入3,5-二氯-4-(二乙氧基甲基)吡啶甲酸乙酯(14 g，43.5 mmol)與鹽酸(100 mL，3291 mmol)之混合物。在rt下攪拌反應物約1小時。反應物用EtOAc稀釋，用1 N NaOH水溶液(3 × 50 mL)洗滌。有機溶離份經無水Na_2SO_4乾燥，經由燒結玻璃漏斗過濾且在減壓下濃縮，得到*3,5-二氯-4-甲醯基吡啶甲酸乙酯*(10 g，93%)。LCMS (表1, 方法d) RT=1.92 min.; MS m/z =247, 249 (M+H)。

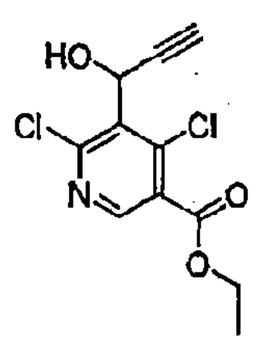
步驟E：3,5-二氯-4-(1-羥基丙-2-炔-1-基)吡啶甲酸乙酯



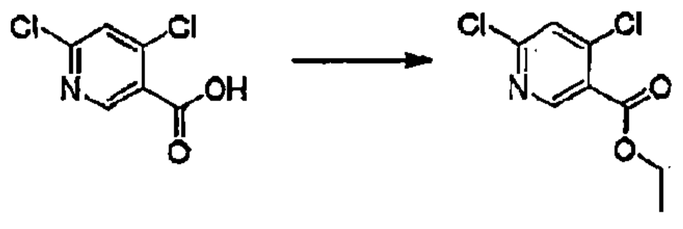
在約0℃下向3,5-二氯-4-甲醯基吡啶甲酸乙酯(9.6 g，32.9 mmol)於無水THF (100 ml)中之溶液中添加乙炔基溴化鎂(72 mL，36.2

mmol)。在約0℃下攪拌所得反應物約1 h。反應物用二氯甲烷稀釋，用NH_4Cl飽和水溶液(3 × 100 mL)洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(10% EtOAc/庚烷)純化粗物質，提供*3,5-二氯-4-(1-羥基丙-2-炔-1-基)吡啶甲酸乙酯*(7.9 g，88%)。LC/MS (表1，方法d) RT=1.65min.; MS m/z =274, 276 (M+H)。

製備#38：製備4,6-二氯-5-(1-羥基丙-2-炔-1-基)菸鹼酸乙酯

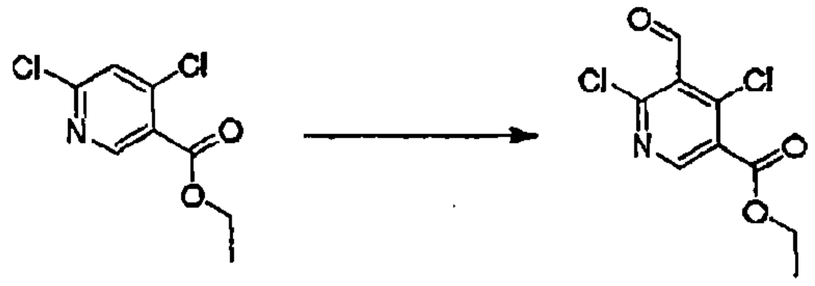


步驟A：4,6-二氯菸鹼酸乙酯



使4,6-二氯菸鹼酸(20 g，104 mmol)於DCM (200 mL)中之混合物冷卻至0℃，隨後添加DMF (0.807 ml，10.42 mmol)及乙二醯氯(10.94 ml，125 mmol)。在約0℃至25℃下攪拌所得反應物。約2 h後，緩慢地添加EtOH (48.7 ml，833 mmol)且在約25℃下攪拌2 h。用醚(50 mL)稀釋反應混合物，且用$NaHCO_3$飽和水溶液(3 × 50 mL)洗滌所得溶液。合併萃取物且經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，提供*4,6-二氯菸鹼酸乙酯*(18 g. 79%)：LC/MS (表1，方法d) Rt=1.91 min.; MS m/z =220 (M+H)。

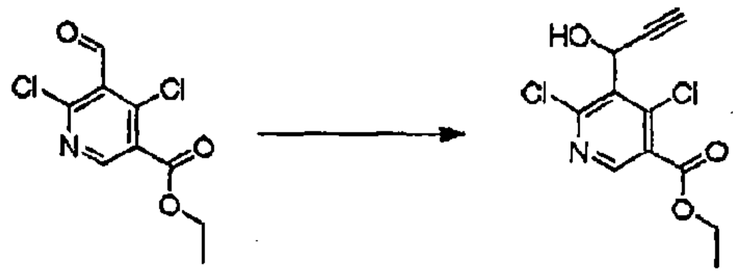
步驟B：4,6-二氯-5-甲醯基菸鹼酸乙酯



向含有含LDA (27.3 mL，54.5 mmol)的THF (100 mL)之燒瓶中添加4,6-二氯菸鹼酸乙酯(10 g，45.4 mmol)於THF (200 ml)中之溶液，

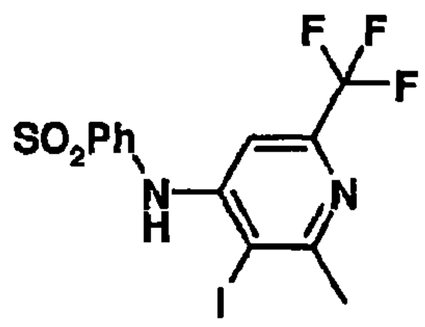
使得內部溫度維持在約-78℃。約30 min後，逐滴添加甲酸甲酯(5.57 ml，91 mmol)至反應混合物中且在-78℃下攪拌1 h。隨後將反應混合物傾入Na_2SO_4飽和水溶液中，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(20:1己烷:EtOAc)純化殘餘物，提供*4,6-二氯-5-甲醯基菸鹼酸乙酯*(5.19 g，46%)。LCMS (表1, 方法c) RT=1.95 min.; MS m/z =248 (M+H)。

步驟C：4,6-二氯-5-(1-羥基丙-2-炔-1-基)菸鹼酸乙酯

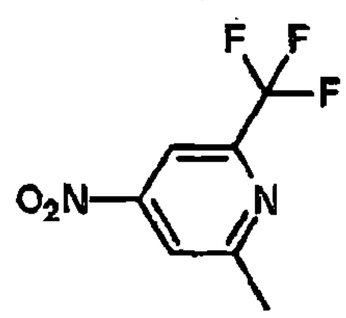


在約0℃下向4,6-二氯-5-甲醯基菸鹼酸乙酯(12.9 g，52.0 mmol)於無水THF (120 mL)中之溶液中添加乙炔基溴化鎂(114 mL，57.2 mmol)。在約0℃下攪拌所得反應物約1 h。反應物用二氯甲烷稀釋，用NH_4Cl飽和水溶液(3 × 100 mL)洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(10:1己烷/EtOAc)純化粗物質，提供*4,6-二氯-5-(1-羥基丙-2-炔-1-基)菸鹼酸乙酯*(11.1 g，78%)。LCMS (表1, 方法d) R_t=1.70 min.; MS m/z =274 (M+H)。

製備#39：*N*-(3-碘-2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯磺醯胺



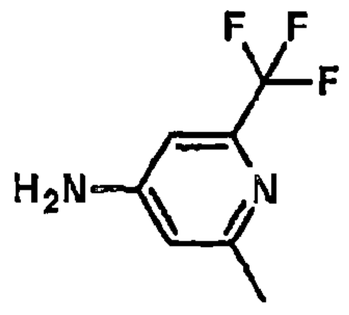
步驟A：2-甲基-4-硝基-6-(三氟甲基)吡啶



向2-溴-6-甲基-4-硝基吡啶(WO2013/059587) (1.84 g，8.48 mmol)

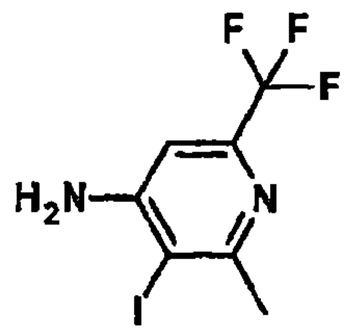
及碘化銅(I) (1.938 g，10.17 mmol)於NMP (15.73 ml)中之溶液中添加2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯(3.24 ml，25.4 mmol)，且在100℃下在微波下照射反應物5小時。反應混合物用水洗滌且用EtOAc萃取。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到2-甲基-4-硝基-6-(三氟甲基)吡啶(1.48 g，80%)。LC/MS (方法h) R_t =2.16 min; 無電離 ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.41 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.32 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H)

步驟B：2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-4-胺



使用類似於製備#18之步驟C中所描述之程序，由2-甲基-4-硝基-6-(三氟甲基)吡啶(1.05 g，5.09 mmol)製備甲基-6-(三氟甲基)吡啶-4-胺(409 mg，42%)。LC/MS (方法k) R_t =2.15 min.; MS *m/z*: 177 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 6.73 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 6.49 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 2.29 (s, 3H)。

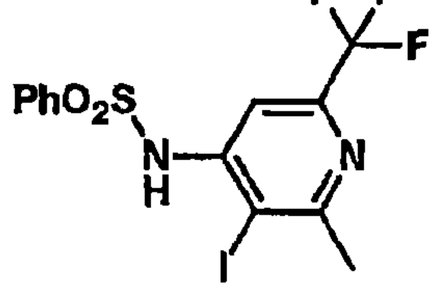
步驟C：3-碘-2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-4-胺



向2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-4-胺(405 mg，2.299 mmol)於EtOH (8 mL)中之溶液中添加硫酸銀(717 mg，2.299 mmol)及碘(584 mg，2.299 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物4小時。反應混合物用$Na_2S_2O_3$飽和水溶液淬滅且用EtOAc萃取兩次。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用5-40% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈非晶形固體狀之3-碘-2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-4-胺(608

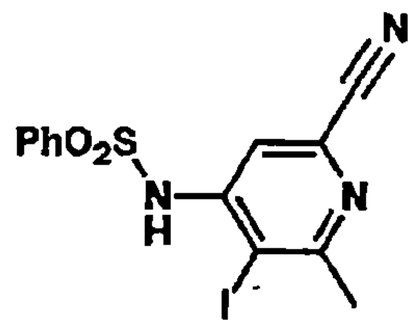
mg，88%)。LC/MS (方法i) R_t =1.78 min.; MS *m/z*: 303 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 6.86 (s, 1H), 6.63 (寬峰, 2H), 2.59 (s, 3H)。

步驟D：*N*-(3-碘-2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯磺醯胺

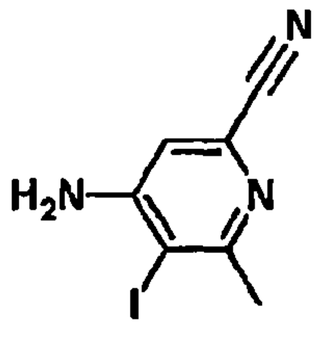


使用類似於製備#16之步驟B的程序，由3-碘-2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-4-胺(740 mg，2.45 mmol)製備*N*-(3-碘-2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯磺醯胺(414 mg，33%)。LC/MS (方法i) R_t =2.24 min.; MS *m/z*: 443 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.90 (m, 2H), 7.64 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 2.70 (s, 3H)。

製備#40：*N*-(6-氰基-3-碘-2-甲基吡啶-4-基)苯磺醯胺



步驟A：4-胺基-5-碘-6-甲基-2-氰基吡啶

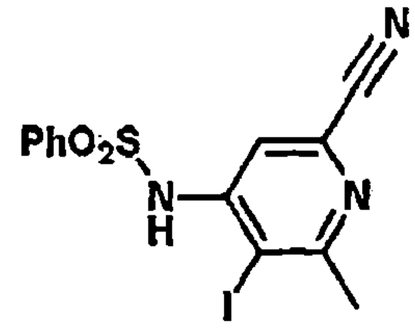


向4-胺基-6-甲基-2-氰基吡啶(1.756 g，13.19 mmol) (描述於WO2005/030213中)於ACN (44.0 ml)中之溶液中添加*N*-碘代丁二醯亞胺(3.26 g，14.51 mmol)，且在回流下攪拌反應混合物24小時。反應混合物用$Na_2S_2O_3$飽和水溶液水解且用EtOAc萃取。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用5-60% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之4-胺基-5-碘-6-甲基-2-氰

基吡啶(1.18 g，34%)。LC/MS (方法h) R_t =1.55 min.; MS *m/z*: 260 $[M+H]^+$。

^1H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 6.88 (s, 1H), 6.66 (寬峰, 2H), 2.55 (s, 3H)

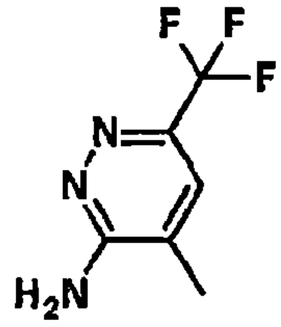
步驟B：*N*-(6-氰基-3-碘-2-甲基吡啶-4-基)苯磺醯胺



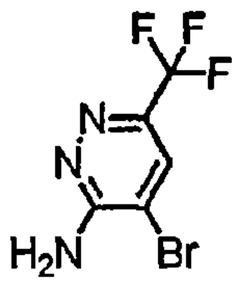
使用類似於製備#16之步驟B的程序，由4-胺基-5-碘-6-甲基-2-氰基吡啶(1.15 g，4.44 mmol)製備*N*-(6-氰基-3-碘-2-甲基吡啶-4-基)苯磺醯胺(400 mg，23%)。該化合物直接用於下一步驟。

LC/MS (方法h) R_t =2.28 min.; MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$。

製備#41：4-甲基-6-(三氟甲基)噠嗪-3-胺



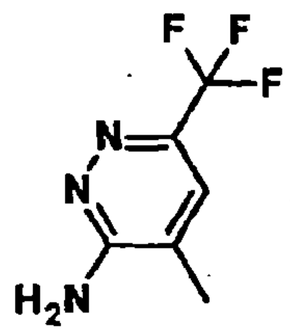
步驟A：4-溴-6-(三氟甲基)噠嗪-3-胺



向6-(三氟甲基)噠嗪-3-胺(730 mg，4.48 mmol)及碳酸氫鈉(752 mg，8.95 mmol)於MeOH (15 ml)中之溶液中逐滴添加溴(0.231 ml，4.48 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物一夜，隨後用$Na_2S_2O_3$飽和水溶液水解。蒸發MeOH且用EtOAc稀釋所得溶液，且分離兩相。有機層用$Na_2S_2O_3$飽和水溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用7-60% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得

到呈米色固體狀之4-溴-6-(三氟甲基)噠嗪-3-胺(513 mg，47%)。LC/MS (方法i) R_t =1.33 min.; MS *m/z*: 242 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.23 (s, 1H), 7.55 (寬峰, 2H)。

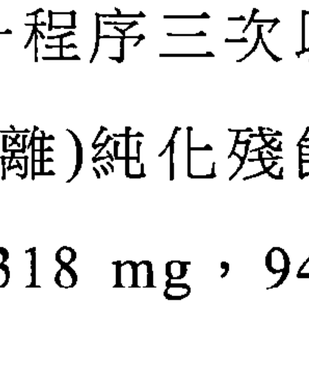
步驟B：4-甲基-6-(三氟甲基)噠嗪-3-胺



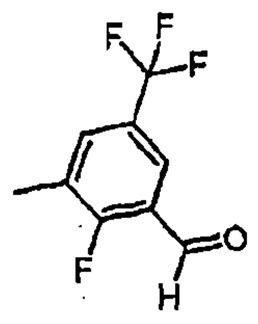
向4-溴-6-(三氟甲基)噠嗪-3-胺(460 mg，1.901 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (17.41 mg，0.019 mmol)、2-(二環已基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(36.2 mg，0.076 mmol)及磷酸三鉀(807 mg，3.80 mmol)於1,4-二噁烷(3.7 mL)中之溶液中添加三甲基環三硼氧烷(0.398 ml，2.85 mmol)。在100℃下攪拌反應混合物一夜，隨後用H_2O稀釋。所得水層用EtOAc萃取，且所得有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。所得殘餘物進行同一程序三次以增加轉化。藉由矽膠管柱層析(用7-60% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈米色固體狀之4-甲基-6-(三氟甲基)噠嗪-3-胺(318 mg，94%)。LC/MS (方法i) R_t =0.88 min.; MS *m/z*: 178 $[M+H]^+$。

^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.54 (s, 1H), 6.94 (br. s., 2H), 2.09 (s, 3H)

製備#42：3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑

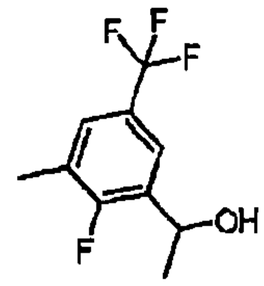


步驟A：2-氟-3-甲基-5-(三氟甲基)苯甲醛



向4-氟-3-甲基三氟甲苯(1.5 g，8.42 mmol)於THF (11 ml)中且在-78℃下冷卻之溶液中添加丁基鋰(5.42 ml，8.67 mmol)。在-78℃下攪拌混合物30分鐘，隨後逐滴添加DMF (0.724 ml，9.35 mmol)於THF (3 ml)中之溶液。在-78℃下攪拌反應物1小時且隨後升溫至0℃。在0℃下添加10%檸檬酸溶液至反應混合物中，且用EtOAc萃取混合物。有機層用鹽水洗滌且經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發，得到呈無色液體狀之2-氟-3-甲基-5-(三氟甲基)苯甲醛(2 g，100%)。LC/MS (方法h) R_t =2.52 min.; 無電離 ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10.23 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 2.39 ppm (m, 3H)

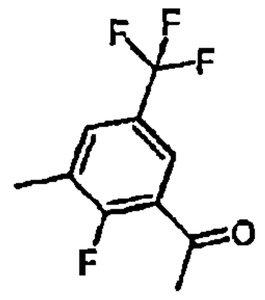
步驟B：1-(2-氟-3-甲基-5-(三氟甲基)苯基)乙醇



向2-氟-3-甲基-5-(三氟甲基)苯甲醛(2 g，9.70 mmol)於THF (42 ml)中且在-50℃下冷卻之溶液中添加甲基溴化鎂(3.88 ml，11.64 mmol)，且在室溫下攪拌混合物2小時。混合物用NH_4Cl飽和水溶液淬滅且用EtOAc萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發，得到呈無色液體狀之1-(2-氟-3-甲基-5-(三氟甲基)苯基)乙醇(1.21 g，41%)：LC/MS (方法h) R_t =2.42 min.; MS *m/z*: 281 $[M-H]^-$ +CH_3COOH

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.65 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 5.53 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 5.00 (m, 1H), 2.30 (d, *J*=2.3 Hz, 3H), 1.34 (d, *J*=6.6 Hz, 3H)。

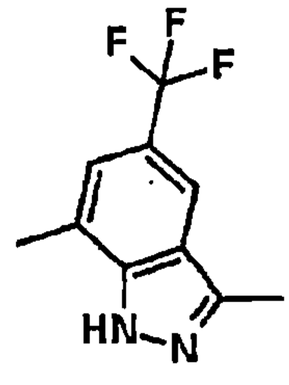
步驟C：1-(2-氟-3-甲基-5-(三氟甲基)苯基)乙酮



使用類似於製備#14之步驟B的程序，由1-(2-氟-3-甲基-5-(三氟甲基)苯基)乙醇(1.1 g，4.95 mmol)製備1-(2-氟-3-甲基-5-(三氟甲基)苯基)乙酮(854 mg，75%)。LC/MS (方法h) R_t =2.63 min.; 無電離

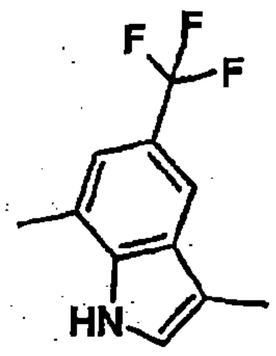
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.99 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 2.63 (d, *J*=4.3 Hz, 3H), 2.37 (d, *J*=2.5 Hz, 3H)。

步驟D：3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑

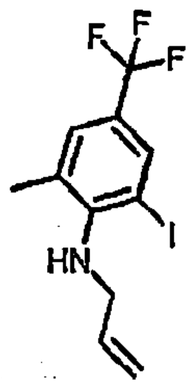


向1-(2-氟-3-甲基-5-(三氟甲基)苯基)乙酮(200 mg，0.908 mmol)於乙烷-1,2-二醇(700 µl，12.55 mmol)中之溶液中添加水合肼(53.0 µL，1.090 mmol)，且在室溫下攪拌混合物20小時。添加更多水合肼(53.0 µL，1.090 mmol)，且使混合物加熱至50℃後維持1小時。使加熱升高至170℃且持續2小時。使混合物冷卻至室溫：最終吲唑沈澱。其用水稀釋，過濾；且用水沖洗並在真空下在50℃下乾燥，得到呈白色固體狀之3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑(130 mg，61%)。LC/MS (方法i) R_t =1.99 min.; MS *m/z*: 215 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.14 (寬峰, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)。

製備#43：3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚



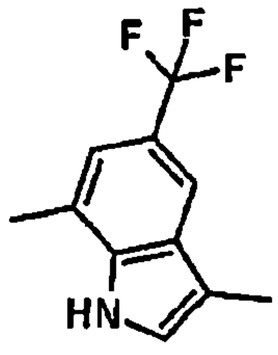
步驟A：*N*-烯丙基-2-碘-6-甲基-4-(三氟甲基)苯胺



向2-碘-6-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(製備#34，步驟A) (11.1 g，36.9 mmol)於甲苯(56 ml)中之溶液中添加碳酸鉀(7.64 g，55.3 mmol)、四丁基溴化銨(1.189 g，3.69 mmol)、氫氧化鉀(2.276 g，40.6 mmol)及烯丙基溴(5.80 g，47.9 mmol)。在65℃下攪拌反應混合物18小時。隨後添加更多的碳酸鉀(0.8 eq)、四丁基溴化銨(0.05 eq)、氫氧化鉀(0.5 eq)及烯丙基溴(0.6 eq)。在65℃下攪拌反應混合物18小時。隨後添加更多的碳酸鉀(0.8 eq)、四丁基溴化銨(0.05 eq)、氫氧化鉀(0.5 eq)及烯丙基溴(0.6 eq)。在65℃下攪拌反應混合物18小時。隨後添加更多的碳酸鉀(0.8 eq)、四丁基溴化銨(0.05 eq)、氫氧化鉀(0.5 eq)及烯丙基溴(0.6 eq)。在65℃下攪拌反應混合物18小時。使反應混合物冷卻至5℃。其用水稀釋且用5 N HCl溶液酸化直至pH =3-4。用EtOAc萃取水層。有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-30% EtOAc/環己烷溶離)隨後(用5-10% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物兩次，得到呈橙色油狀之*N*-烯丙基-2-碘-6-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(7.25 g，57%)。LC/MS (方法i) R_t =2.69 min.; MS *m/z*: 342 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (氯仿-d, 300MHz): δ 7.82 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.96 (dd, *J*=17.2, 10.2 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J*=17.2, 1.4 Hz, 1.4H, 1H), 5.16 (dd, *J*=10.2, 1.4 Hz, 1H), 3.84 (寬峰, 1H), 3.73 (d,

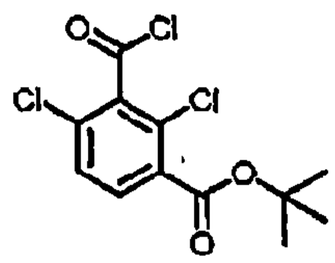
J=5.8 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H)，

步驟B：3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚

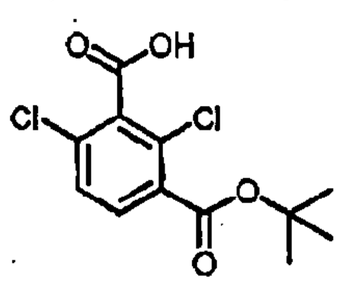


向*N*-烯丙基-2-碘-6-甲基-4-(三氟甲基)苯胺(1 g，2.93 mmol)於ACN (5 ml)中之溶液中添加乙酸鈀(II) (0.013 g，0.059 mmol)及三鄰甲苯基膦(0.036 g，0.117 mmol)。使反應混合物升溫至45℃，且添加三乙胺(1.5 ml)。在75℃下攪拌反應混合物15小時。添加更多的乙酸鈀(II) (0.05 eq)及三鄰甲苯基膦(0.1 eq)，且繼續攪拌2小時。使反應混合物冷卻至室溫，且在減壓下移除溶劑。添加EtOAc至殘餘物中，且過濾所得沈澱物並用EtOAc洗滌。在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(用0-15% EtOAc/環己烷溶離)純化此殘餘物，得到呈橙色油狀之3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚(460 mg，68%)。LC/MS (方法i) R_t =2.32 min.; MS *m/z*: 214 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11.18 (寬峰, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)

製備#44：2,4-二氯-3-(氯羰基)苯甲酸第三丁酯



步驟A：3-(第三丁氧基羰基)-2,6-二氯苯甲酸

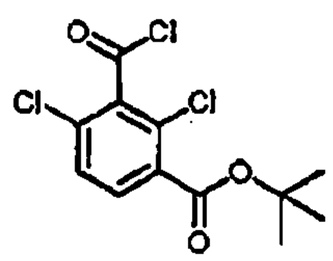


向2,4-二氯苯甲酸第三丁酯(製備#33，步驟A) (15 g，60.7 mmol)於THF (100 ml)中且在-70℃下冷卻之溶液中添加二異丙基胺基鋰

(36.4 mL，72.8 mmol)。在-70℃下攪拌反應混合物90分鐘，隨後添加經硫酸鎂乾燥之擠壓二氧化碳(30 g，682 mmol)。在-65℃與-70℃之間攪拌反應混合物15分鐘，隨後升溫至室溫。用水稀釋反應混合物，且蒸發THF。鹼性水層用乙醚洗滌，隨後藉由添加1 N HCl溶液來酸化至pH=1，且用EtOAc萃取。有機層用NaCl飽和溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮，得到米色固體狀之3-(第三丁氧基羰基)-2,6-二氯苯甲酸(13 g，74%)。LC/MS (方法i) R_t =1.53 min.; 無電離

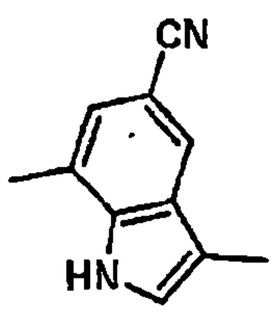
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.76 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 1.55 (s, 9H)。

步驟B：2,4-二氯-3-(氯羰基)苯甲酸第三丁酯



向3-(第三丁氧基羰基)-2,6-二氯苯甲酸(455 mg，1.563 mmol)於DCM (23 mL)中且在0℃下冷卻之溶液中添加於含2滴DMF的DCM (2 mL)中稀釋之乙二醯氯(0.205 mL，2.344 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物45分鐘。在真空中濃縮反應混合物，得到2,4-二氯-3-(氯羰基)苯甲酸第三丁酯，其直接以粗製形式用於下一步驟。

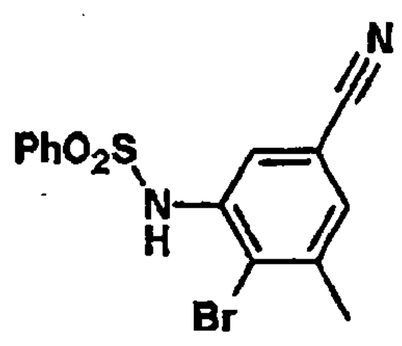
製備#45：3,7-二甲基-1*H*-吲哚-5-甲腈



使4-胺基-3-氯-5-甲基苯甲腈(250 mg，1.501 mmol)、碳酸鉀(622 mg，4.50 mmol)、3-溴丙-1-烯(0.130 mL，1.501 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦(71.5 mg，0.150 mmol)溶解於DME (7.5 ml)中，且添加乙酸鈀(II) (16.84 mg，0.075 mmol)。在微波照射下在150℃下攪拌反應混合物95分鐘。使反應混合物濃縮至乾

燥，且藉由矽膠管柱層析(用15-20% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之3,7-二甲基-1*H*-吲哚-5-甲腈(107 mg，25%)。LC/MS (方法i) R_t =1.91 min.; MS *m/z*: 171 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11.34 (寬峰, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)

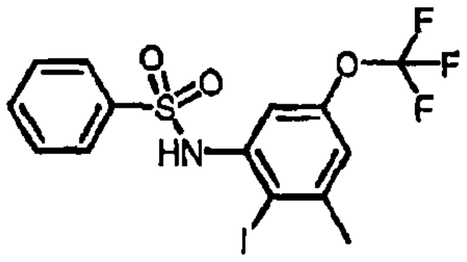
製備#46：*N*-(2-溴-5-氰基-3-甲基苯基)苯磺醯胺



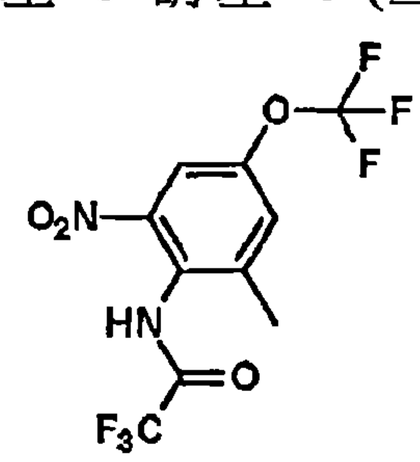
使用類似於製備#16之步驟B的程序，自3-胺基-4-溴-5-甲基苯甲腈(描述於Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50, 6519-6534中) (1.5 g，7.11 mmol)獲得呈橙色固體狀之*N*-(2-溴-5-氰基-3-甲基苯基)苯磺醯胺(2.03 g，67%)。LC/MS (方法h) R_t =2.48 min.; MS *m/z*: 349 $[M-H]^-$

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.81 (m, 3H), 7.59 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 2.36 (s, 3H)。

製備#47：N-(2-碘-3-甲基-5-(三氟甲氧基)苯基)苯磺醯胺



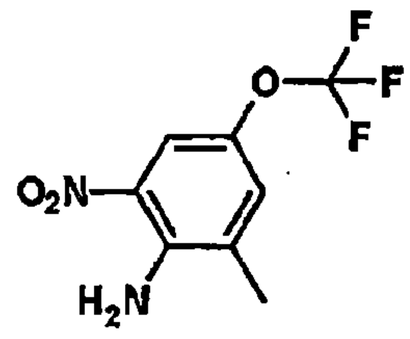
步驟A：2,2,2-三氟-N-(2-甲基-6-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基)乙醯胺



向2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯胺(1 g，5.23 mmol)於DCM (4 ml)中

且冷卻至0℃之溶液中添加2,2,2-三氟乙酸酐(1.921 mL，13.60 mmol)，且在0℃下攪拌混合物一小時。在0℃下緩慢地添加硝酸鉀(0.661 g，6.54 mmol)，且在室溫下攪拌混合物3小時。用水稀釋混合物且用DCM萃取三次。有機相用NaCl飽和溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發，得到呈黃色固體狀之2,2,2-三氟-N-(2-甲基-6-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基)乙醯胺(1.7 g，100%)。LC/MS (方法i) R_t =2.17 min.; MS *m/z*: 331 $[M-H]^-$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ =11.59 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 2.35 (s, 3H)。

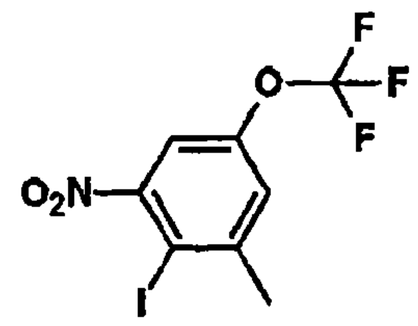
步驟B：2-甲基-6-硝基-4-(三氟甲氧基)苯胺



向2,2,2-三氟-N-(2-甲基-6-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基)乙醯胺(4 g，12.04 mmol)於MeOH (80 ml)中之溶液中添加碳酸鉀(6.66 g，48.2 mmol)，且在85℃下攪拌反應混合物36小時。蒸發溶劑，殘餘物用乙酸乙酯及水稀釋且藉由添加1 N HCl溶液中和。在用乙酸乙酯萃取兩次之後，有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且蒸發，得到2-甲基-6-硝基-4-(三氟甲氧基)苯胺(3.24 g，100%)。LC/MS (方法i) R_t =2.16 min.; MS *m/z*: 235 $[M-H]^-$

^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): d =7.83 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.33 (br, 2H), 2.25 (s, 3H)

步驟C：2-碘-1-甲基-3-硝基-5-(三氟甲氧基)苯

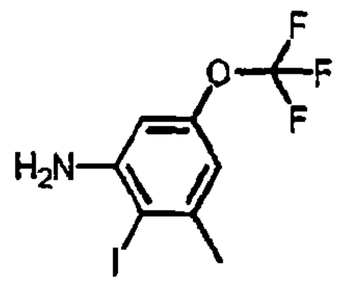


向2-甲基-6-硝基-4-(三氟甲氧基)苯胺(2.5 g，10.59 mmol)於水

(10.6 ml)中之溶液中逐滴添加濃鹽酸(10.61 ml，349 mmol)。使不溶性溶液冷卻至0℃，隨後逐滴添加亞硝酸鈉(1.169 g，16.94 mmol)於水(15 ml)中之溶液以便保持溫度低於10℃。在0℃與10℃之間攪拌反應混合物1小時。逐滴添加碘化鉀(5.27 g，31.8 mmol)於水(15 ml)中之溶液以便保持溫度低於10℃，且在5-10℃下攪拌反應混合物一小時。添加硫代硫酸鈉飽和溶液，且用EtOAc萃取反應物三次。有機層用NaCl飽和溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。藉由矽膠管柱層析(用5-20% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-碘-1-甲基-3-硝基-5-(三氟甲氧基)苯(2.81 g，76%)。LC/MS (方法i) R_t =2.43 min.; 無電離

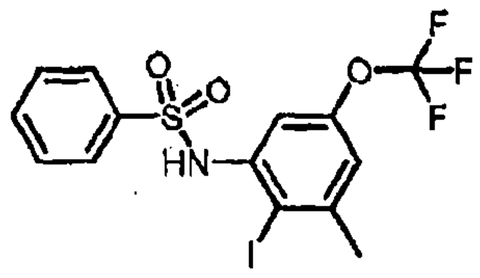
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): d =7.89 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J=2.0 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H)。

步驟D：2-碘-3-甲基-5-(三氟甲氧基)苯胺



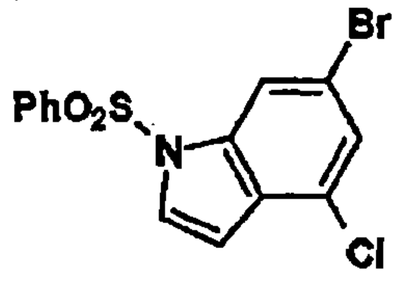
向2-碘-1-甲基-3-硝基-5-(三氟甲氧基)苯(2 g，5.76 mmol)於EtOH (50 ml)中之溶液中添加鐵(0.805 g，14.41 mmol)、水(10.42 ml)及鹽酸(0.154 ml，5.07mmol)，且在80℃下攪拌反應混合物一夜。過濾反應混合物且用EtOH洗滌固體。在減壓下濃縮濾液，且藉由矽膠管柱層析(用5-20% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈棕色液體狀之2-碘-3-甲基-5-(三氟甲氧基)苯胺(1.36 g，75%)。LC/MS (方法i) R_t =2.38 min.; MS *m/z*: 318 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 6.56 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)

步驟E：N-(2-碘-3-甲基-5-(三氟甲氧基)苯基)苯磺醯胺



使用類似於製備#16之步驟B的程序，由2-碘-3-甲基-5-(三氟甲氧基)苯胺(1.36 g，4.29 mmol)製備N-(2-碘-3-甲基-5-(三氟甲氧基)苯基)苯磺醯胺(1.98 g，100%)。LC/MS (方法i) R_t =2.47 min.; MS *m/z*: 456 $[M-H]^-$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10.02 (s, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.59 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.62-6.70 (m, 1H), 2.41 (s, 3H)。

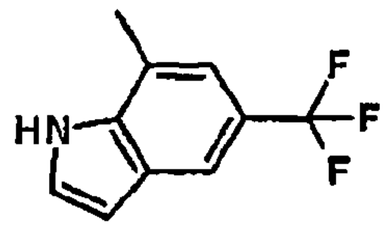
製備#48：6-溴-4-氯-1-(苯磺醯基)-1H-吲哚



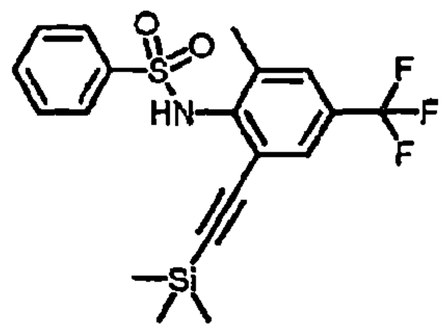
向6-溴-4-氯-1H-吲哚(1 g，4.34 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10 ml)中且冷卻至0℃之溶液中添加氫化鈉(0.208 g，5.21 mmol)，且在0℃下攪拌反應混合物歷經1小時。添加苯磺醯氯(0.668 ml，5.21 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應混合物用NH_4Cl飽和溶液稀釋且用EtOAc萃取。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用5-40% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈米色固體狀之6-溴-4-氯-1-(苯磺醯基)-1H-吲哚(1.57 g，98%)。LC/MS (方法i) R_t =2.71 min.; 無電離

^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.05 (m, 4H), 7.75 (m, 1H), 7.65 (m, 3H), 6.90 (dd, *J*=3.8, 0.8 Hz, 1H)

製備#49：7-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚



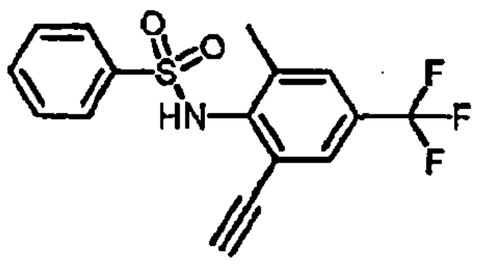
步驟A：N-(2-甲基-4-(三氟甲基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯基)苯磺醯胺



向N-(2-碘-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)苯磺醯胺(製備#34) (400 mg，0.907 mmol)於THF (4.5 mL)中之溶液中添加雙(三苯基膦)二氯化鈀(31.8 mg，0.045 mmol)、碘化銅(I) (17.27 mg，0.091 mmol)、三甲基矽烷基乙炔(351 µl，2.54 mmol)及三乙胺(4.5 ml)。在微波下在65℃下攪拌反應混合物1.5小時。過濾反應混合物，用EtOAc沖洗且蒸發濾液，得到呈棕色固體狀之N-(2-甲基-4-(三氟甲基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯基)苯磺醯胺(495 mg，100%)。LC/MS (方法i) R_t =2.76 min.; MS *m/z*: 412 $[M+H]^+$

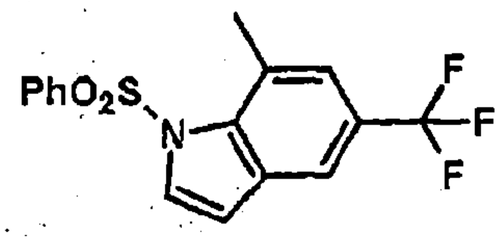
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 9.65 (br, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.55 (m, 5H), 2.07 (s, 3H), 0.15 (m, 9H)。

步驟B：N-(2-乙炔基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)苯磺醯胺



向N-(2-甲基-4-(三氟甲基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯基)苯磺醯胺(373 mg，0.906 mmol)於THF (3.2 mL)中且冷卻至0℃之溶液中添加四丁基氟化銨(4.08 ml，4.08 mmol)，且在0℃下攪拌反應混合物15分鐘。反應混合物用檸檬酸淬滅且用水稀釋。其隨後用EtOAc萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到N-(2-乙炔基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)苯磺醯胺(413 mg，100%)。該化合物以粗製形式用於下一步驟。LC/MS (方法i) R_t =2.28 min.; MS *m/z*: 338 $[M-H]^-$

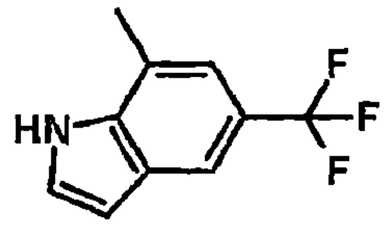
步驟C：7-甲基-1-(苯磺醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚



向N-(2-乙炔基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)苯磺醯胺(308 mg，0.908 mmol)於二氯乙烷(4.5 ml)中之溶液中添加乙酸銅(II) (165 mg，0.908 mmol)，且在微波下在150℃下加熱反應物。過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(用0-15% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈粉紅色油狀之7-甲基-1-(苯磺醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚(231 mg，75%)。LC/MS (方法i) R_t =2.59 min.; MS *m/z*: 340 $[M+H]^+$

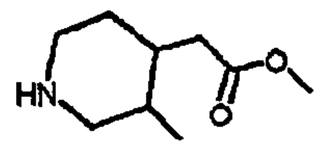
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.06 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.64 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.05 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H)。

步驟D：7-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚

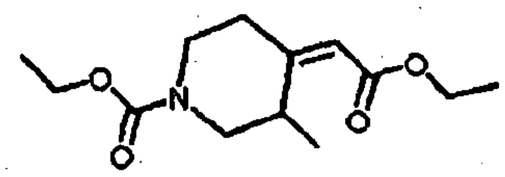


向7-甲基-1-(苯磺醯基)-5-(三氟甲基)-1H-吲哚(230 mg，0.68 mmol)於THF (8.4 mL)中之溶液中添加四丁基氟化銨(813 μL，0.813 mmol)，且在65 C下攪拌反應混合物2.5小時。在減壓下濃縮反應混合物。使殘餘物溶解於DCM中，且用$NaHCO_3$飽和溶液洗滌。隨後有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由矽膠管柱層析(用0-20% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到7-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚(83 mg，61%)。LC/MS (方法i) R_t =2.20 min.; MS *m/z*: 198 $[M-H]^-$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11.52 (br, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.60 (m, 1H), 2.54 (s, 3H)。

製備#50：2-(3-甲基哌啶-4-基)乙酸甲酯鹽酸鹽

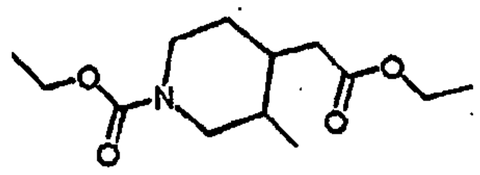


步驟A：(E)-4-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)-3-甲基哌啶-1-甲酸乙酯



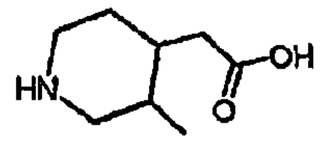
向氫化鈉(0.972 g，24.30 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(30 ml)中且冷卻至0℃之懸浮液中添加膦醯基乙酸三乙酯(4.52 mL，22.68 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(30.0 ml)中之溶液，且使反應混合物在0℃下攪拌歷經30分鐘並在室溫下攪拌1小時。使反應混合物冷卻至10℃，且逐滴添加含3-甲基-4-側氧基哌啶-1-甲酸乙酯(3 g，16.20 mmol)之1,2-二甲氧基乙烷(30.0 mL)至反應混合物中。在室溫下攪拌反應混合物歷經3小時。反應混合物用水淬滅且用EtOAc萃取。所得有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-20% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈淺黃色液體狀之(E)-4-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)-3-甲基哌啶-1-甲酸乙酯(3.6 g，87%)。LC/MS (方法i) R_t =2.05 min.; MS *m/z*: 256 $[M+H]^+$

步驟B：4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-甲基哌啶-1-甲酸乙酯



向(E)-4-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)-3-甲基哌啶-1-甲酸乙酯(3.60 g，14.10 mmol)於EtOH (100 mL)中之溶液中添加鈀/碳(0.36 g，3.38 mmol)，且在氫氣(1 atm)下攪拌反應物3小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮濾液，得到4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-甲基哌啶-1-甲酸乙酯(3.6 g，100%)。

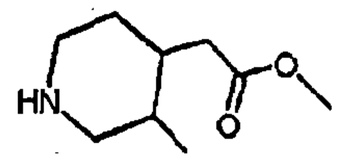
步驟C：2-(3-甲基哌啶-4-基)乙酸鹽酸鹽



在回流下攪拌4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-甲基哌啶-1-甲酸乙

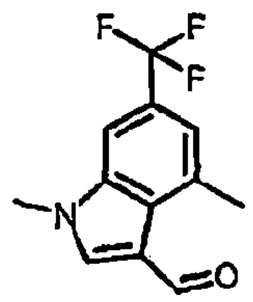
酯(200 mg，0.777 mmol)於鹽酸(1 mL，3.29 mmol)中之溶液歷經一夜。反應混合物用H2O稀釋且凍乾，得到2-(3-甲基哌啶-4-基)乙酸鹽酸鹽(151 mg，100%)。

步驟D：2-(3-甲基哌啶-4-基)乙酸甲酯鹽酸鹽

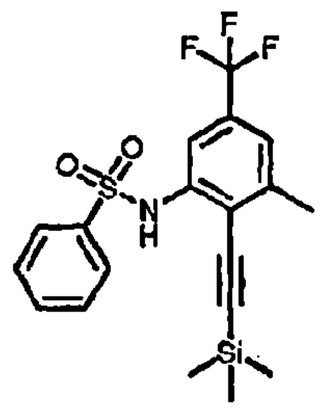


向2-(3-甲基哌啶-4-基)乙酸鹽酸鹽(151 mg，0.780 mmol)於MeOH (2 ml)中且冷卻至0℃之溶液中添加亞硫醯氯(0.566 mL，7.80 mmol)，且在回流4小時期間攪拌反應混合物。在真空下濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之2-(3-甲基哌啶-4-基)乙酸甲酯鹽酸鹽(151 mg，93%)。(70%順式，30%反式)。

製備#51：1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-甲醛



步驟A：N-(3-甲基-5-(三氟甲基)-2-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯基)苯磺醯胺

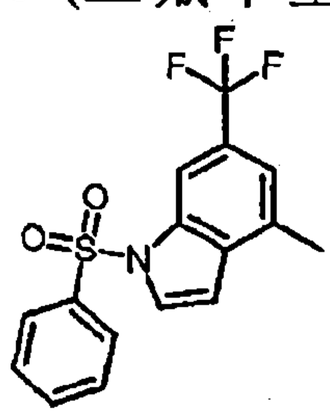


向N-(2-碘-3-甲基-5-(三氟甲基)苯基)苯磺醯胺(5 g，11.33 mmol)於THF (40 mL)中之溶液中添加雙(三苯基膦)二氯化鈀(II) (0.398 g，0.567 mmol)、碘化亞銅(0.216 g，1.133 mmol)、三甲基矽烷基乙炔(3.12 g，31.7 mmol)及三乙胺(40.0 mL)，且在微波下在65℃下攪拌反應混合物1.5小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈橙色樹脂狀之N-(3-甲基-5-(三氟甲基)-2-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯基)苯磺

醯胺(4.5 g，85%)。該產物以粗製形式用於下一步驟。

LC/MS (方法j) R_t =2.85 min.; MS *m/z*: 412 $[M+H]^+$

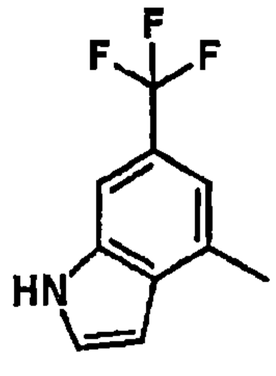
步驟B：4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚



向N-(3-甲基-5-(三氟甲基)-2-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯基)苯磺醯胺(4.5 g，10.94 mmol)於THF (40 mL)中且冷卻至0℃之溶液中添加四丁基氟化銨(12.87 g，49.2 mmol)，且使反應混合物在0℃下攪拌1小時並在室溫下攪拌1小時。反應混合物用檸檬酸淬滅且用水稀釋。其用EtOAc萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到呈棕色固體狀之4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚(3.5 g，84%)。LC/MS (方法i) R_t =2.58 min.; MS *m/z*: 338 $[M-H]^-$

^{1}H NMR (氯仿-d, 300MHz): δ 8.12 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.70 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.74 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H)

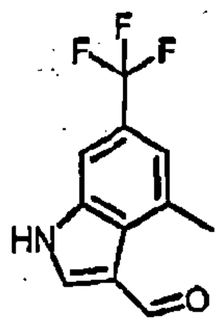
步驟C：4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚



向4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚(3.1 g，9.14 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加四丁基氟化銨(10.96 mL，10.96 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物1.5小時。添加更多四丁基氟化銨(0.6 eq)，且繼續攪拌3小時。添加更多四丁基氟化銨(0.9 eq)，且繼續攪拌18小時。添加更多四丁基氟化銨(0.9 eq)，且繼續攪拌3小時。在

減壓下濃縮反應混合物。使殘餘物溶解於二氯甲烷中且用$NaHCO_3$飽和溶液洗滌。隨後有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由矽膠管柱層析(用0-20% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈淺棕色油狀之4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚(1.18 g，62%)。LC/MS (方法i) R_t =2.24 min.; MS *m/z*: 198 $[M-H]^-$ ^1H NMR (氯仿-d, 300MHz): δ 8.30 (br, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (t, *J*=2.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.62 (td, *J*=2.9, 1.1 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H)

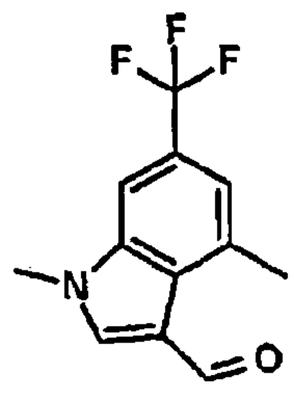
步驟D：4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-甲醛



向N,N-二甲基甲醯胺(1.431 mL，18.48 mmol)於DCM (15 ml)中且在0℃下冷卻之溶液中添加於DCM (15 mL)中稀釋之乙二醯氯(1.617 mL，18.48 mmol)，且攪拌反應混合物30分鐘。隨後逐滴添加反應混合物至4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚(920 mg，4.62 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液中，且在室溫下攪拌反應混合物1小時。添加5 N NaOH溶液直至pH 10。用DCM萃取水層。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-甲醛(1 g，78%)。該化合物以粗製形式用於下一步驟。

LC/MS (方法i) R_t =1.96 min.; MS *m/z*: 228 $[M+H]^+$

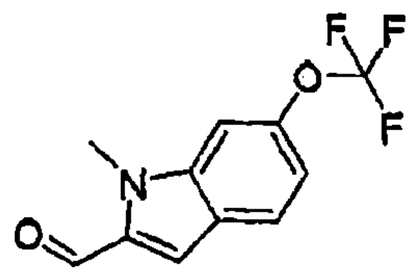
步驟E：1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-甲醛



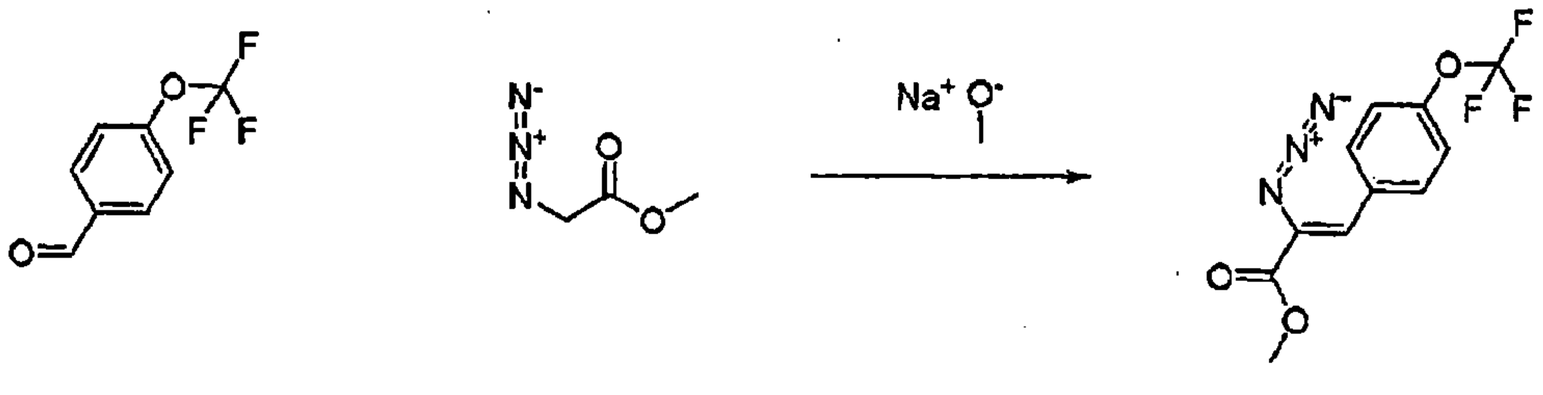
向4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-甲醛(1.09 g，4.80 mmol)於

DMF (60 ml)中之溶液中添加氫化鈉(0.192 g，4.80 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。添加碘甲烷(0.300 ml，4.80 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物一小時。用水稀釋反應混合物。過濾所得沈澱物，用水洗滌且濃縮至乾燥，得到呈粉紅色固體狀之1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-甲醛(815 mg，70%)。LC/MS (方法i) R_t =2.09 min.; MS *m/z*: 242 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 9.98 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.84 (s, 3H)

製備#52：1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-甲醛



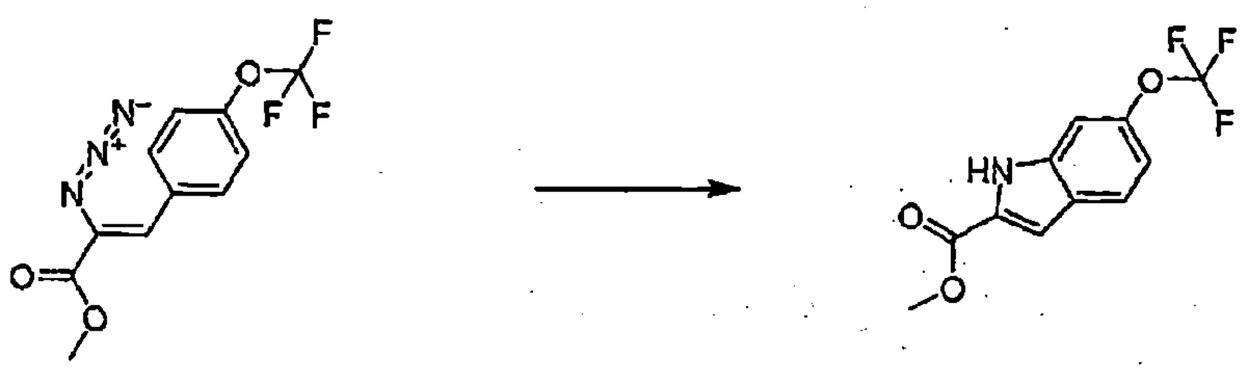
步驟A：(Z)-2-疊氮基-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙烯酸甲酯



在配備有機械攪拌之圓底燒瓶中，添加含25%甲醇鈉之MeOH (107 mL，480 mmol)至MeOH (MeOH) (80 mL)中得到無色溶液，且使其冷卻至大約-20℃。逐滴添加4-(三氟甲氧基)苯甲醛(38.8 g，204 mmol)與甲基-2-疊氮基乙酸酯(55.22 g，480 mmol)歷經15分鐘，保持溫度在大約-20℃。在完成添加之後，反應物變為黏稠的黃色油狀物。升溫至0-5℃。1 h後，將混合物傾入2 M HCl水溶液(400 mL)/MTBE (400 mL)混合物中。分離各層，且用MTBE (2 × 200 mL)萃取水相。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空中移除溶劑。得到80.43 g呈橙色油狀之粗物質。在Intelliflash 280系統上使用330 g Silicycle SiliaSep矽膠管柱使用以下梯度進行粗物質層析：A：庚烷；B：10% EtOAc/庚烷；0% B至100% B歷經30 min。在真空

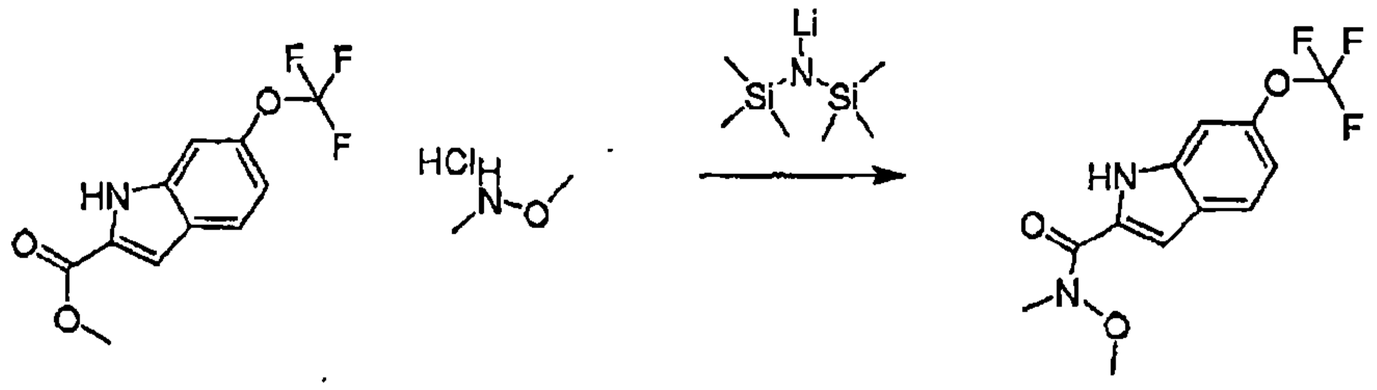
中濃縮合併之產物溶離份，得到37.85 g (65%產率) (Z)-2-疊氮基-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙烯酸甲酯。^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ 8.00 (d, J =9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J =8.0 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.87 (s, 3H)。

步驟B：6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-甲酸甲酯



在圓底燒瓶中，使已用分子篩經乾燥歷經週末且隨後用氮氣吹掃1小時之二甲苯(500 mL)加熱至140℃。逐滴添加(Z)-2-疊氮基-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙烯酸甲酯(37.85 g，132 mmol)於二甲苯(75 mL)中之溶液至該溶液中歷經45分鐘。在完成添加之後，物質之LC/MS展示起始物質完全消耗。使冷卻至環境溫度。在真空中移除溶劑，用庚烷(100 mL)濕磨歷經週末。過濾，用庚烷洗滌。在真空中乾燥。得到25.08 g (73%產率)呈結晶固體狀之6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-甲酸甲酯。^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ 12.15 (s, 1H), 7.78 (d, J =8.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 7.23 (dd, J =2.2, 0.9 Hz, 1H), 7.07 (ddt, J =8.7, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H);　　LC/MS (方法i) R_t =1.59 min.; MS *m/z*:　258.17 $(M-H)^-$。

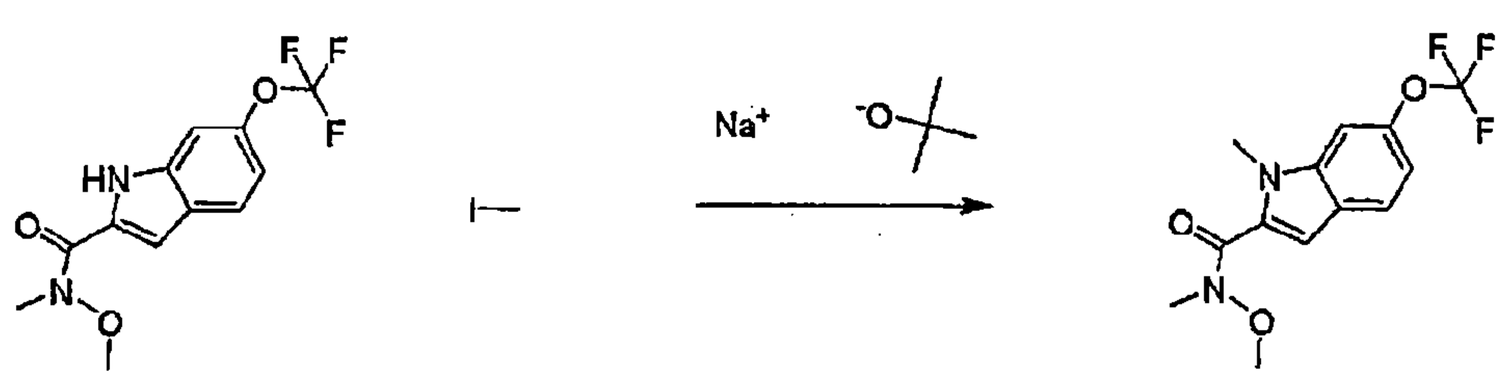
步驟C：N-甲氧基-N-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-甲醯胺



在圓底燒瓶中，添加含6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-甲酸甲酯(25.08 g，97 mmol)之THF (150 mL)，得到黃色溶液。添加N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(10.38 g，106 mmol)，且使混合物冷卻至0℃。逐滴添

加含1.0 M雙(三甲基矽烷基)胺基鋰之THF (300 mL，300 mmol)，保持溫度< 5℃。在完成添加之後10分鐘，LC/MS指示幾乎完全。添加2 N HCl水溶液(275 mL)，保持溫度< 25℃。用MTBE (275 mL)萃取水層，且用鹽水(75 mL)洗滌有機層。經硫酸鎂乾燥且在真空中移除溶劑。將殘餘物在庚烷(100 mL)中製成漿液持續20分鐘，隨後過濾，用最少庚烷洗滌。在真空中乾燥黃色固體，得到25.57 g (92%產率) N-甲氧基-N-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-甲醯胺，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ 11.77 (s, 1H), 7.78 (d, J =8.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.22 (dd, J =2.2, 0.9 Hz, 1H), 7.03 (ddt, J =8.8, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.34 (s, 3H); LC/MS (方法i) R_t =1.48 min.; MS *m/z*: 289.26 $(M+H)^+$; MS *m/z*: 287.17 $(M-H)^-$。

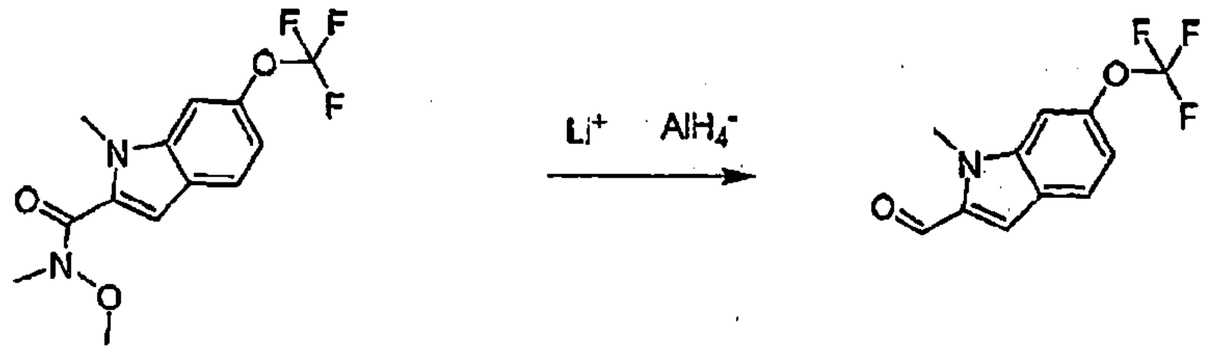
步驟D：N-甲氧基-N,1-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-甲醯胺



在圓底燒瓶中，添加含N-甲氧基-N-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-甲醯胺(25.57 g，89 mmol)之二甲基甲醯胺(DMF) (250 mL)，得到黃色溶液。冷卻至0℃且添加第三丁醇鈉(8.95 g，93 mmol)，保持溫度< 5℃。在0℃下攪拌溶液30分鐘，隨後逐滴添加含2.0 M碘甲烷之MTBE溶液(46.6 mL，93 mmol)，保持溫度< 5℃。在約0℃下攪拌。2小時後，消耗幾乎所有起始物質。添加MTBE (600 mL)及2 N鹽酸(250 mL)。分離各層，且用MTBE (200 mL)萃取水層，且隨後用鹽水(2 × 150 mL)洗滌合併之有機層。合併之有機層經硫酸鎂乾燥且在真空中移除溶劑。在Intelliflash 280系統上使用220 g Silicycle

SiliaSep矽膠管柱使用以下梯度進行粗物質層析：A：庚烷；B：EtOAc；20% B至100% B歷經30 min.，得到21.67 g (80%產率) N-甲氧基-N,1-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ 7.75 (dd, J =8.6, 0.5 Hz, 1H), 7.61 (tt, J =1.4, 0.8 Hz, 1H), 7.08 (ddq, J =8.6, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J =0.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.33 (s, 3H); LC/MS (方法i) R_t =1.57 min.; MS m/z: 303.14$(M+H)^+$。

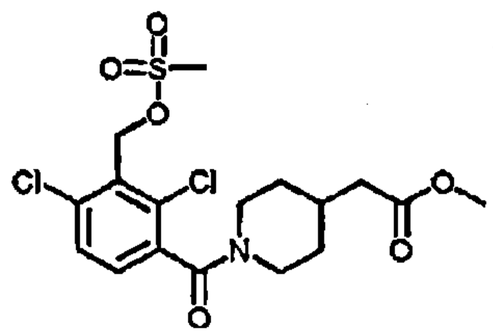
步驟E：1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-甲醛



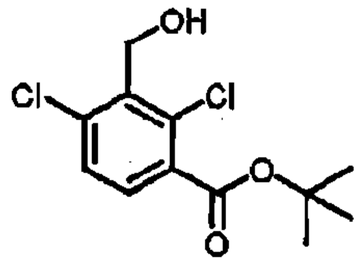
在圓底燒瓶中，添加含N-甲氧基-N,1-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-甲醯胺(21.67 g，71.7 mmol)之THF (200 mL)，得到黃色溶液。使溶液冷卻至-78℃，且逐滴添加含2.0 M氫化鋰鋁之THF (50.2 mL，100 mmol)，保持溫度< -65℃。在完成添加之後，LC/MS指示起始物質完全消耗。逐份添加硫酸鈉十水合物(23.10 g，71.7 mmol)，保持溫度< -60℃，隨後添加MTBE (300 mL)。使溶液升溫至環境溫度。在大約-10℃下形成沈澱物。添加額外MTBE直至其自由攪拌。經由Celite® 545墊過濾，用MTBE (2 × 120 mL)洗滌。在真空中移除溶劑，用庚烷(2 × 120 mL)追加，得到14.29 g黃色油狀混合物。在Intelliflash 280系統上使用220 g Grace矽膠管柱使用以下梯度進行粗物質層析：A：庚烷；B：EtOAc；0% B至60% B歷經30 min，得到11.21 g (64%產率) 1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-甲醛。^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ 9.93 (s, 1H), 7.89 (dd, J =8.7, 0.5 Hz, 1H), 7.68 (dp, J =2.5, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J =0.9 Hz, 1H), 7.14 (ddq, J =8.7, 2.1,

1.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H)。LC/MS (方法i) R_t =1.62 min.; MS *m/z*: 244.19 $(M+H)^+$。

製備#53：2-(1-(2,4-二氯-3-(((甲磺醯基)氧基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯

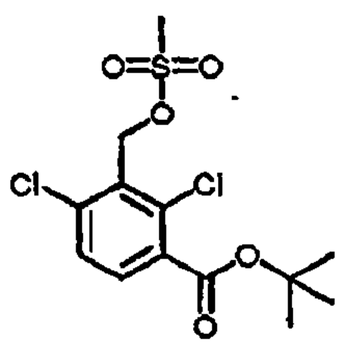


步驟A：2,4-二氯-3-(羥甲基)苯甲酸第三丁酯



使用類似於製備#8之步驟A的程序，由2,4-二氯-3-甲醯基苯甲酸第三丁酯(13.5 g，44 mmol) (製備#33，步驟B)製備2,4-二氯-3-(羥甲基)苯甲酸第三丁酯(11.8 g，97%)。LC/MS (方法i)：Rt =2.02 min; MS *m/z*: 277 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.55 (m, 2H), 5.28 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 1.54 (s, 9H)。

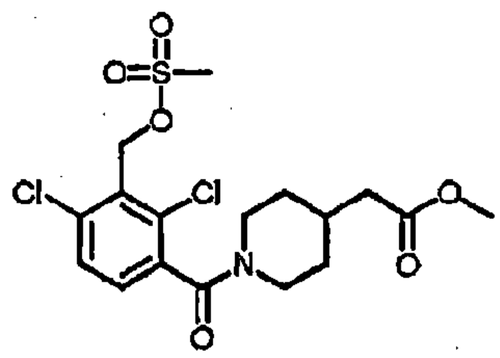
步驟B：2,4-二氯-3-(((甲磺醯基)氧基)甲基)苯甲酸第三丁酯



向2,4-二氯-3-(羥甲基)苯甲酸第三丁酯(11.9 g，42.9 mmol)於DCM (472 ml)中且冷卻至-10℃之溶液中添加三乙胺(8.98 ml，64.4 mmol)及甲磺醯氯(5.33 ml，68.7 mmol)。在-10℃下攪拌反應混合物1小時，隨後用DCM稀釋且用水洗滌。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀之2,4-二氯-3-(((甲磺醯基)氧基)甲基)苯甲酸第三丁酯(15.04 g，99%)。LC/MS (方法i)：Rt =2.25 min; MS

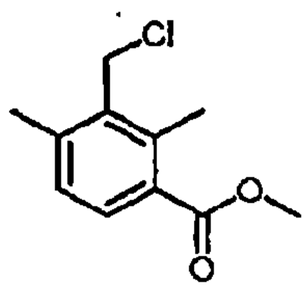
m/z: 355 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.76 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H) 3.32 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)。

步驟C：2-(1-(2,4-二氯-3-(((甲磺醯基)氧基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯

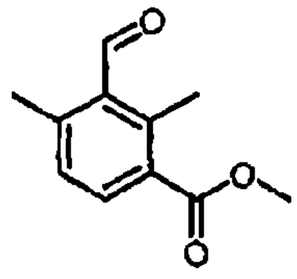


向2,4-二氯-3-(((甲磺醯基)氧基)甲基)苯甲酸(7.56 g，25.3 mmol)於DCM (145 ml)中且冷卻至0℃之溶液中添加1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(4.84 g，25.3 mmol)及1-羥基苯并三唑(3.42 g，25.3 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物10分鐘，隨後添加2-(哌啶-4-基)乙酸甲酯鹽酸鹽(4.89 g，25.3 mmol)及三乙胺(3.52 ml，25.3 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物50分鐘，且用水及DCM稀釋。分離各層，且有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-5% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到2-(1-(2,4-二氯-3-(((甲磺醯基)氧基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(6.74 g，61%)。LC/MS (方法i)：Rt =1.80 min; MS *m/z*: 438 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.66及7.64 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.53及7.45 (m, 1H), 5.46及5.45 (s, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.33 (寬峰, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.16 (m, 2H)。

製備#54：3-(氯甲基)-2,4-二甲基苯甲酸甲酯

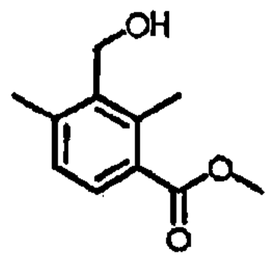


步驟A：3-甲醯基-2,4-二甲基苯甲酸甲酯



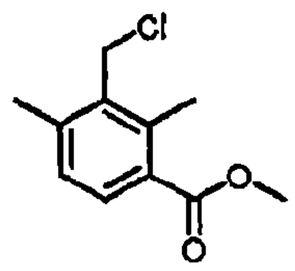
使用類似於製備#1之步驟A的程序，由3-甲醯基-2,4-二甲基苯甲酸(7 g，39.3 mmol) (製備#4，步驟B)製備3-甲醯基-2,4-二甲基苯甲酸甲酯(7 g，93%)。LC/MS (方法h)：R_t =2.15 min; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 10.55 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)。

步驟B：3-(羥甲基)-2,4-二甲基苯甲酸甲酯



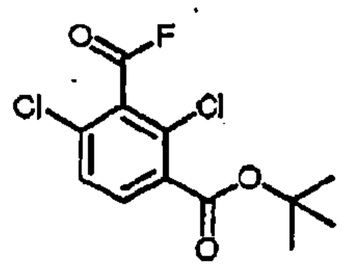
使用類似於製備#8之步驟A的程序，由3-甲醯基-2,4-二甲基苯甲酸甲酯(7 g，36.4 mmol)製備3-(羥甲基)-2,4-二甲基苯甲酸甲酯(6.08 g，86%)。LC/MS (方法h)：R_t =1.65 min; MS *m/z*: 195 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.52 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.83 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.53 (d, *J*=5.4 Hz , 2H), 3.80 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

步驟C：3-(氯甲基)-2,4-二甲基苯甲酸甲酯



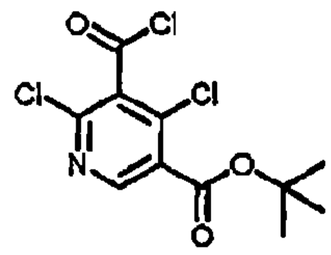
使用類似於製備#11之步驟C的程序，由3-(羥甲基)-2,4-二甲基苯甲酸甲酯(2.5 g，12.87 mmol)製備3-(氯甲基)-2,4-二甲基苯甲酸甲酯(2.6 g，88%)。LC/MS (方法h)：R_t =2.66 min; MS *m/z*: 213 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.60 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。

製備#55：2,4-二氯-3-(氟羰基)苯甲酸第三丁酯

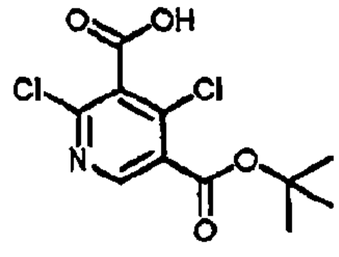


向3-(第三丁氧基羰基)-2,6-二氯苯甲酸(0.95 g，3.26 mmol) (製備#44，步驟A)於DCM (32.6 ml)中之溶液中逐滴添加二異丙基乙胺(2.26 mL，13.05 mmol)隨後雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫(2.65 ml，7.18 mmol)。反應物稍微放熱，在室溫下攪拌22小時。反應混合物用10%檸檬酸水溶液、$NaHCO_3$飽和溶液及鹽水洗滌。有機層經硫酸鎂乾燥且在減壓下濃縮，得到呈橙色油狀之2,4-二氯-3-(氟羰基)苯甲酸第三丁酯(1 g，100%)。LC/MS (方法j)：R_t=1.98 min; MS *m/z*: 291 $[M-H]^-$; H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.83 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 1.60 (s, 9H)。

製備#56：4,6-二氯-5-(氯羰基)菸鹼酸第三丁酯

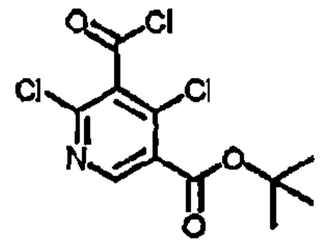


步驟A：5-(第三丁氧基羰基)-2,4-二氯菸鹼酸



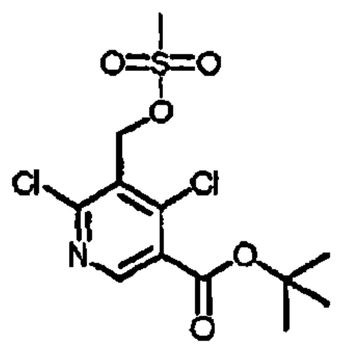
使用類似於製備#44之步驟A的程序，由4,6-二氯菸鹼酸第三丁酯(3.85 g，15.5 mmol) (實例DO，Step 11)製備5-(第三丁氧基羰基)-2,4-二氯菸鹼酸(1.96 g，43%)。LC/MS (方法i)：Rt =1.31 min; MS *m/z*: 292 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.78 (s, 1H), 1.56 (s, 9H)。

步驟2：4,6-二氯-5-(氯羰基)菸鹼酸第三丁酯

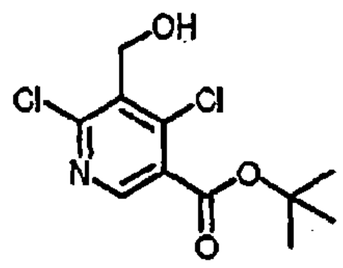


使用類似於製備#44之步驟B的程序，由5-(第三丁氧基羰基)-2,4-二氯菸鹼酸(1.96 g，6.71 mmol)製備4,6-二氯-5-(氯羰基)菸鹼酸第三丁酯(2 g，100%)。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟。

製備#57：4,6-二氯-5-(((甲磺醯基)氧基)甲基)菸鹼酸第三丁酯

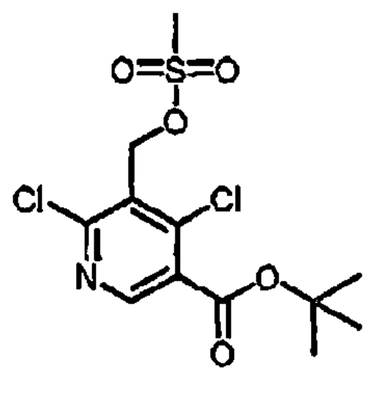


步驟A：4,6-二氯-5-(羥甲基)菸鹼酸第三丁酯



使用類似於製備#8之步驟A的程序，由4,6-二氯-5-甲醯基菸鹼酸第三丁酯(500 mg，1.8 mmol) (實例DO，步驟12)製備4,6-二氯-5-(羥甲基)菸鹼酸第三丁酯(503 mg，97%)。LC/MS (方法i)：R_t =1.83 min; MS *m/z*: 278 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 300MHz): δ 8.63 (s, 1H), 5.45 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.72 (d, *J*=5.4 Hz, 2H), 1.56 (s, 9H)。

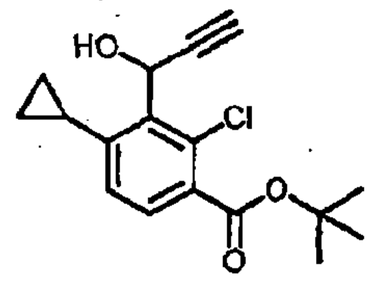
步驟B：4,6-二氯-5-(((甲磺醯基)氧基)甲基)菸鹼酸第三丁酯



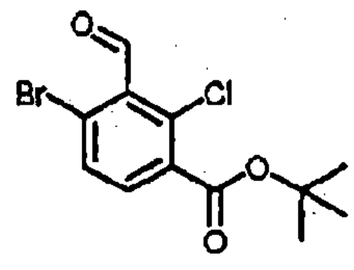
使用類似於製備#11之步驟C的程序，由4,6-二氯-5-(羥甲基)菸鹼酸第三丁酯(130 mg，0.47 mmol)製備4,6-二氯-5-(((甲磺醯基)氧基)甲基)菸鹼酸第三丁酯及4,6-二氯-5-(氯甲基)菸鹼酸第三丁酯(160 mg)。殘餘物以粗製形式用於下一步驟。LC/MS (方法j)：R_t =1.37 min; MS

m/z: 356 $[M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 8.73 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 161 (s, 9H)。

製備#58：2-氯-4-環丙基-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯甲酸第三丁酯

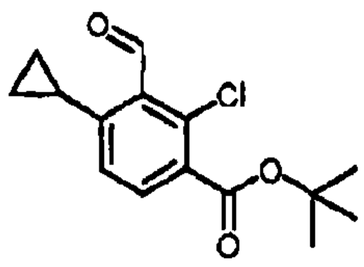


步驟A：4-溴-2-氯-3-甲醯基苯甲酸第三丁酯



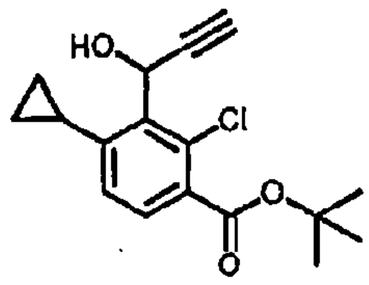
使用類似於製備#33之步驟B的程序，由4-溴-2-氯苯甲酸第三丁酯(5 g，17.15 mmol)製備4-溴-2-氯-3-甲醯基苯甲酸第三丁酯(2.66 g，32%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.38 min; MS *m/z*: 319 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10.23 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 1.55 (s, 9H)。

步驟B：2-氯-4-環丙基-3-甲醯基苯甲酸第三丁酯



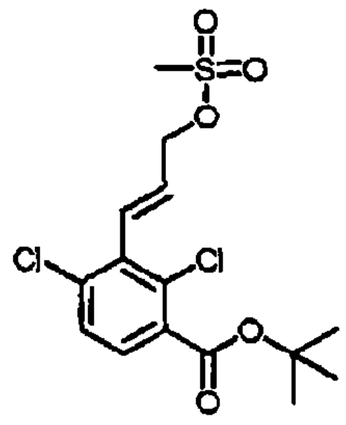
使用類似於製備#66之程序，由4-環丙基-2-氯苯甲酸第三丁酯(2 g，4.17 mmol)製備2-氯-4-環丙基-3-甲醯基苯甲酸第三丁酯(1.18 g，88%)。LC/MS (方法i)：Rt =2.49 min; MS *m/z*: 281 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10.56 (s, 1H), 7.71 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.53 (m, 9H), 1.03 (m, 2H), 0.77 (m, 2H)。

步驟C：2-氯-4-環丙基-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯甲酸第三丁酯

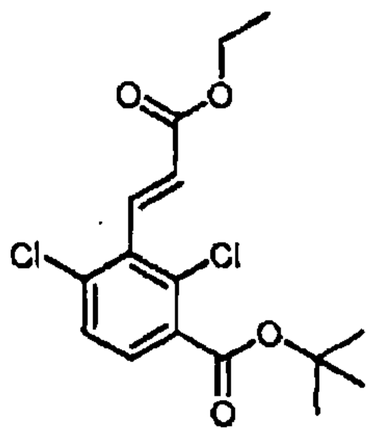


使用類似於製備#1之步驟D的程序，由2-氯-4-環丙基-3-甲醯基苯甲酸第三丁酯(1.18 g，4.2 mmol)製備2-氯-4-環丙基-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯甲酸第三丁酯(1.11 g，86%)。LC/MS (方法j)：R_t =1.28 min; MS *m/z*: 365 $[M-H]^-$+ CH_3COOH; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.41 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.91 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.26 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.49 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 2.73 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.03 (m, 2H), 0.83 (m, 1H), 0.70 (m, 1H)。

製備#59：(*E*)-2,4-二氯-3-(3-((甲磺醯基)氧基)丙-1-烯-1-基)苯甲酸第三丁酯



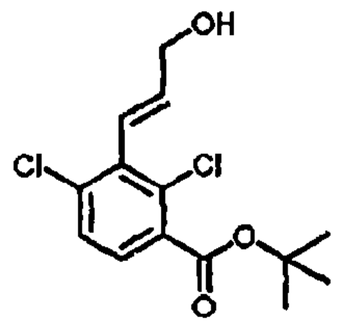
步驟A：(*E*)-2,4-二氯-3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯甲酸第三丁酯



向氫化鈉(0.407 g，10.18 mmol)於THF (6.2 mL)中且冷卻至0℃之懸浮液中逐滴添加膦醯基乙酸三乙酯(2.03 mL，10.18 mmol)，且使反應混合物升溫至室溫且攪拌直至其為均勻的。使反應混合物冷卻至0℃，且逐滴添加2,4-二氯-3-甲醯基苯甲酸第三丁酯(2.8 g，10.18 mmol) (製

備#33，步驟B)於THF (16 mL)中之溶液至反應混合物中，出現棕色膠狀物且其難以攪拌。使反應混合物升溫至室溫，且用$NaHCO_3$飽和溶液逐滴淬滅反應混合物。所得水層用EtOAc萃取三次，且合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用5-20% EtOAc/DCM溶離)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*E*)-2,4-二氯-3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯甲酸第三丁酯(2.6 g，77%)。LC/MS (方法i) : R_t =2.68 min; MS *m/z*: 345 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.66 (s, 2H), 7.62 (d, *J*=16.3 Hz, 1H), 6.48 (d, *J*=16.3 Hz, 1H), 4.24 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.27 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

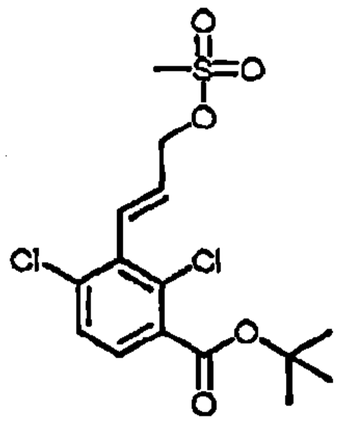
步驟B：(*E*)-2,4-二氯-3-(3-羥基丙-1-烯-1-基)苯甲酸第三丁酯



向(*E*)-2,4-二氯-3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯甲酸第三丁酯(2.59 g，7.50 mmol)於THF (68 mL)中且冷卻至-78℃之溶液中逐滴添加二異丁基氫化鋁(24.38 mL，29.3 mmol)，且在-78℃下攪拌反應混合物歷經30分鐘。緩慢地添加EtOAc，隨後68 mL 30%酒石酸鉀鈉溶液。攪拌混合物直至存在兩個層。混合物用EtOAc萃取兩次，且所得有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用7-60% EtOAc/DCM溶離)純化殘餘物，得到(*E*)-2,4-二氯-3-(3-羥基丙-1-烯-1-基)苯甲酸第三丁酯(2.19 g，96%)。LC/MS (方法i) : Rt =2.19 min; MS *m/z*: 303 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ =7.56 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J*=15, 3.3 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J*=15, 4.3 Hz, 1H), 5.08 (t, *J*=5.6Hz,1H), 4.19 (m, 2H), 1.54 (s, 9H)。

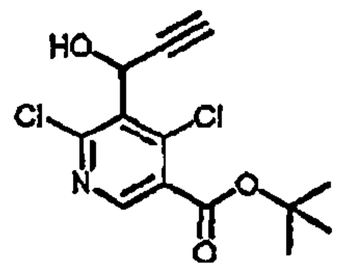
步驟C：(*E*)-2,4-二氯-3-(3-((甲磺醯基)氧基)丙-1-烯-1-基)苯甲酸第三

丁酯



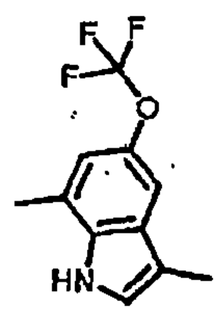
使用類似於製備53之步驟B的程序，由(*E*)-2,4-二氯-3-(3-羥基丙-1-烯-1-基)苯甲酸第三丁酯(2.18 g，7.19 mmol)製備(*E*)-2,4-二氯-3-(3-((甲磺醯基)氧基)丙-1-烯-1-基)苯甲酸第三丁酯(2.95 g，86%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.39 min; MS *m/z*: 381 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.60 (m, 2H), 6.77 (d, *J*=15 Hz, 1H), 6.26 (dt, *J*=15, 5.9 Hz, 1H), 4.98 (dd, *J*=5.9, 1.6 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)。

製備#60：4,6-二氯-5-(1-羥基丙-2-炔-1-基)菸鹼酸第三丁酯

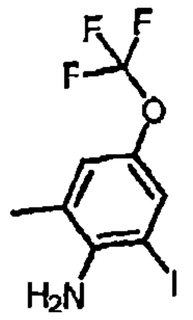


使用類似於製備#1之步驟D的程序，由4,6-二氯-5-甲醯基菸鹼酸第三丁酯(6.75 g，24.45 mmol) (實例DO，步驟12)製備4,6-二氯-5-(1-羥基丙-2-炔-1-基)菸鹼酸第三丁酯(5.8 g，79%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.00 min; MS *m/z*: 302 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.65 (s, 1H), 6.43 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J*=4.8, 2.5 Hz, 1H), 3.60 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 1.56 (s, 9H)。

製備#61：3,7-二甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚

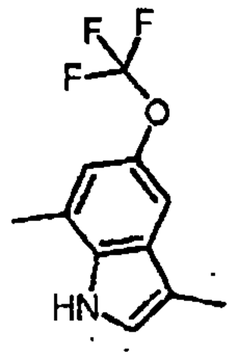


步驟A：2-碘-6-甲基-4-(三氟甲氧基)苯胺



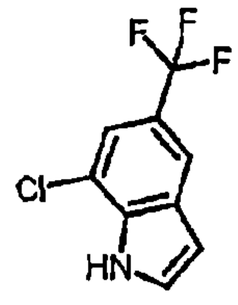
使用類似於製備#34之步驟A的程序，由2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯胺(4 g，20.9 mmol)製備2-碘-6-甲基-4-(三氟甲氧基)苯胺(5.25 g，79%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.32 min; MS *m/z*: 318 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.43 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 2.17 (s, 3H)。

步驟B：3,7-二甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚



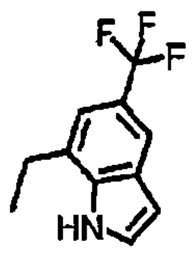
向2-碘-6-甲基-4-(三氟甲氧基)苯胺(500 mg，1.57 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液中添加乙酸鈀(II) (35.4 mg，0.16 mmol)、氯化鋰(66.9 mg，1.58 mmol)、三苯基膦(41.4 mg，0.16 mmol)、乙酸鈉(259 mg，3.15 mmol)及1-(三甲基矽烷基)-1-丙炔(0.470 ml，3.15 mmol)，且在微波照射下在140℃下加熱反應混合物1小時。反應混合物用水洗滌且用EtOAc萃取兩次。有機層連續用鹽水及水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。使殘餘物溶解於THF (8 mL)中，且添加四丁基氟化銨(0.718 mL，2.481 mmol)。在回流下攪拌反應混合物4小時，隨後在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用5-60% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈棕色液體狀之3,7-二甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚(285 mg，79%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.34 min; MS *m/z*: 230 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11.00 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

製備#62：7-氯-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚

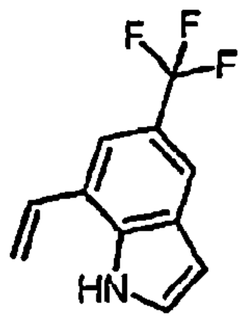


向2-氯-6-碘-4-(三氟甲基)苯胺(3.2 g，9.95 mmol)於DMF (64 mL)中之溶液中添加三甲基矽烷基乙炔(1.075 g，10.95 mmol)、乙酸鈀(II) (0.335 g，1.493 mmol)及碳酸鈉(3.17 g，29.9 mmol)，且在微波下在120℃下攪拌反應混合物20分鐘。使殘餘物懸浮於鹽水中且用DMC萃取兩次。隨後有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-5% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到7-氯-5-(三氟甲基)-2-(三甲基矽烷基)-1*H*-吲哚(1 g，20%)。使殘餘物溶解於THF (11 mL)中，添加四丁基氟化銨(3.65 ml，3.65 mmol)且在50℃下攪拌反應混合物30分鐘。在減壓下濃縮反應混合物。使殘餘物溶解於DCM中且用$NaHCO_3$水溶液洗滌。隨後有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由矽膠管柱層析(用0-10% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到7-氯-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚(470 mg，46%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.23 min; MS *m/z*: 218 $[M-H]^-$; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 8.54 (寬峰, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 6.70 (m, 1H)。

製備#63：7-乙基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚

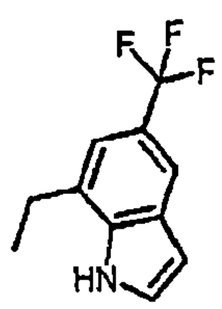


步驟A：5-(三氟甲基)-7-乙烯基-1*H*-吲哚



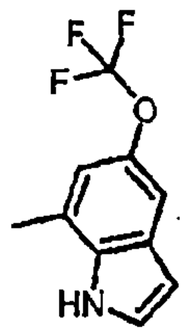
向7-氯-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚(115 mg，0.52 mmol) (製備#62)於1,4-二噁烷(3.4 mL)中之溶液中添加氟化銫(159 mg，1.05 mmol)及雙(三第三丁基膦)鈀(0) (53.5 mg，0.10 mmol)及三丁基(乙烯基)錫(830 mg，2.62 mmol)，且在120℃下攪拌反應混合物45分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，且隨後在減壓下移除溶劑。藉由矽膠管柱層析(用0-5% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之5-(三氟甲基)-7-乙烯基-1*H*-吲哚(110 mg，81%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.23 min; MS *m/z*: 212 $[M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 8.56 (寬峰, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.00 (dd, *J*=17.7, 11.2 Hz, 1H), 6.67 (m, 1H), 5.87 (d, *J*=17.7 Hz, 1H), 5.55 (d, *J*=11.2 Hz, 1H)。

步驟B：7-乙基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚

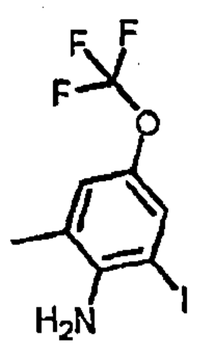


在氫氣下向5-(三氟甲基)-7-乙烯基-1*H*-吲哚(110 mg，0.52 mmol)於EtOH (2 mL)中之溶液中添加鈀/碳(11.09 mg，10.42 μmol)。在室溫下在氫氣大氣壓下攪拌反應混合物5小時。過濾反應混合物且用EtOH洗滌。在減壓下移除溶劑。藉由矽膠管柱層析(用0-1% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈米色樹脂狀之7-乙基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚(30 mg，18%)。LC/MS (方法i)：Rt =2.22 min; MS *m/z*: 214 $[M+H]^+$

製備#64：7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚

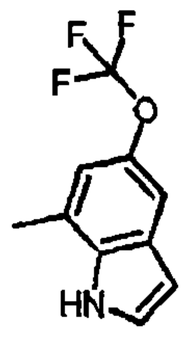


步驟A：2-碘-6-甲基-4-(三氟甲氧基)苯胺



使用類似於製備#34之步驟A的程序，由2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯胺(5 g，26.2 mmol)製備2-碘-6-甲基-4-(三氟甲氧基)苯胺(6.8 g，82%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.33 min; MS *m/z*: 318 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.43 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 2.17 (s, 3H)。

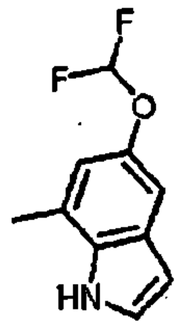
步驟B：7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚



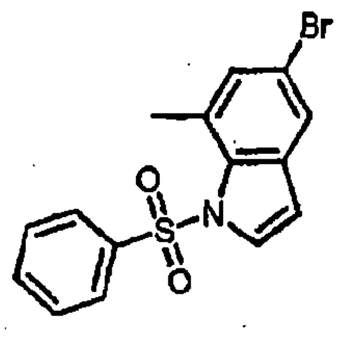
向2-碘-6-甲基-4-(三氟甲氧基)苯胺(3.3 g，10.41 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(24 ml)中之溶液中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.14 g，0.21 mmol)、碘化銅(I) (0.099 g，0.520 mmol)、乙炔基三甲基矽烷(1.584 mL，11.45 mmol)及二乙胺(2.392 mL，22.90 mmol)。在微波照射下在120℃下攪拌反應混合物40分鐘。過濾反應混合物且用EtOAc洗滌。混合物用水稀釋且用EtOAc萃取兩次。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。使殘餘物溶解於DMF (30 mL)中，且添加碳酸鈣(1.045 g，10.44 mmol)及碘化銅(I) (1.988 g，10.44 mmol)，且在微波照射下在150℃下攪拌反應混合物20分鐘。用水稀釋反應混合物。水層用EtOAc萃取兩次，且合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。藉由矽膠管柱層析(用5-20% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚(1 g，49%)。LC/MS (方法j)：R_t =1.49 min; MS *m/z*: 216 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz):

δ 11.34 (s, 1H), 7.46 (t, *J*=2.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 2.50 (s, 3H)。

製備#65：5-(二氟甲氧基)-7-甲基-1*H*-吲哚

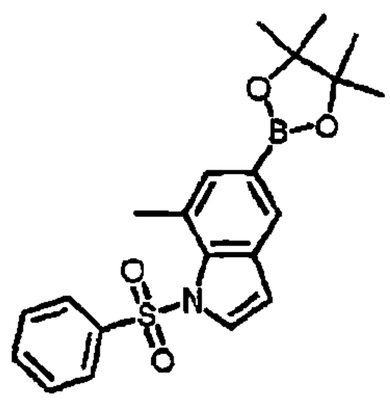


步驟A：5-溴-7-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚



使用類似於製備#48之程序，由5-溴-7-甲基-1*H*-吲哚(1 g，4.76 mmol)製備5-溴-7-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚(1.6 g，63%)。LC/MS(方法i)：R_t =2.58 min; MS *m/z*: 350 $[M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ =7.79 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 7.40-7.69 (m, 6H), 7.14 (m, 1H), 6.64 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H)。

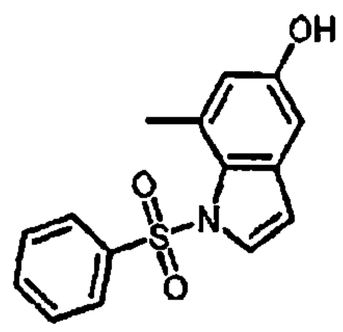
步驟B：7-甲基-1-(苯磺醯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1*H*-吲哚



向5-溴-7-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚(1.6 g，4.57 mmol)於THF (55 ml)中之溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼(2.32 g，9.14 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (0.83 g，1.14 mmol)及乙酸鉀(1.12 g，11.42 mmol)。將管密封且在80℃下升溫隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且用水淬滅其。用DCM萃取水層兩次。有機層用水及鹽

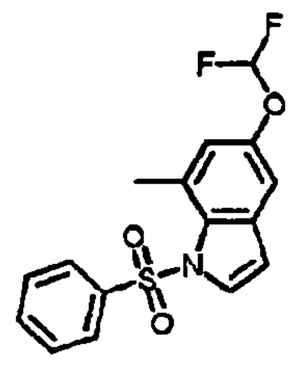
水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱層析(用0-10% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈黃色樹脂狀之7-甲基-1-(苯磺醯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1*H*-吲哚(1.45 g，74%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.73 min; MS *m/z*: 398 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ =7.88 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.61 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.94 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.28 (s, 12H)。

步驟C：7-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-5-醇



向7-甲基-1-(苯磺醯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1*H*-吲哚(1.6 g，4.6 mmol)於THF (40 mL)中且冷卻至5℃之溶液中添加過氧化氫(0.59 g，8.68 mmol)及氫氧化鈉(0.27 g，6.85 mmol)，且在5℃下攪拌反應混合物7小時。反應混合物用水淬滅且用DCM萃取兩次。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮至乾燥，得到呈棕色樹脂狀之7-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-5-醇(1.1 g，73%)。LC/MS (方法i)：R_t =1.96 min; MS *m/z*: 288 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ =9.27 (s, 1H), 7.68 (m, 4H), 7.57 (m, 2H), 6.72 (m, 2H), 6.52 (m, 1H), 2.42 (s, 3H)。

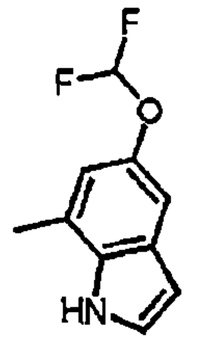
步驟D：5-(二氟甲氧基)-7-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚



向7-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-5-醇(1 g，3.48 mmol)於ACN (11

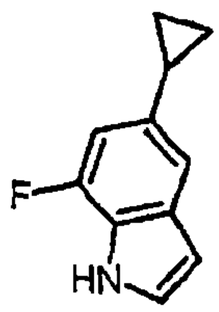
mL)及水(11 mL)中且冷卻至0℃之溶液中添加氫氧化鉀(3.91 g，69.6 mmol)，且在0℃下攪拌反應混合物15分鐘。添加(溴二氟甲基)膦酸二乙酯(1.67 g，6.26 mmol)，且在0℃下攪拌反應混合物5分鐘，隨後使其升溫至室溫。繼續攪拌1.5小時。反應混合物用水淬滅且用(1 N)鹽酸酸化直至pH =1。其隨後用DCM萃取兩次。有機層用水及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-10% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈黃色樹脂狀之5-(二氟甲氧基)-7-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚(550 mg，43%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.42 min; MS *m/z*: 338 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.93 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.61 (m, 2H), 7.29 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.17 (t, *J*=74 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=2.3 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H)。

步驟E：5-(二氟甲氧基)-7-甲基-1*H*-吲哚



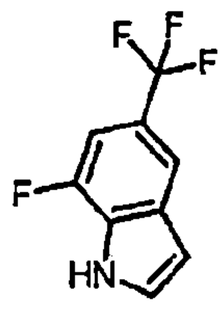
使用類似於製備#51之步驟C的程序，由5-(二氟甲氧基)-7-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚(550 mg，1.63 mmol)製備5-(二氟甲氧基)-7-甲基-1*H*-吲哚(280 mg，73%)。LC/MS (方法i)：R_t =1.98 min; MS *m/z*: 198 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11.19 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (t, *J*=74 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.43 (m, 1H), 2.47 (s, 3H)。

製備#66：5-環丙基-7-氟-1*H*-吲哚(10467249-0995



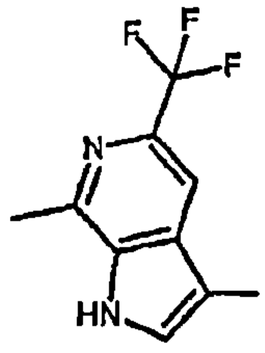
混合5-溴-7-氟吲哚(1 g，4.67 mmol)、環丙基硼酸(0.602 g，7.01 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (0.308 g，0.420 mmol)及碳酸銫(4.57 g，14.02 mmol)，且添加1,4-二噁烷(12.6 mL)及水(1.3 mL)。在微波照射下在110℃下攪拌反應混合物30分鐘。添加環丙基硼酸(0.201 g，2.336 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (0.154 g，0.210 mmol)，且在微波照射下在110℃下攪拌反應混合物30分鐘。用水稀釋反應混合物。用EtOAc萃取水層。所得有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-10% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈黃色液體狀之5-環丙基-7-氟-1*H*-吲哚(1.19 g，73%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.12 min; MS *m/z*: 174 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11.39 (寬峰, 1H), 7.33 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.63 (d, *J*=12.9, 1H), 6.39 (t, *J*=3.0 Hz, 1H), 1.97 (m, 1H), 0.89 (m, 2H), 0.63 (m, 2H)。

製備#67：7-氟-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚

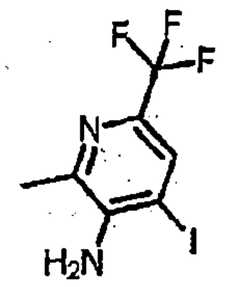


使用類似於製備64之步驟B的程序，由2-氟-6-碘-4-(三氟甲基)苯胺(1 g，3.61 mmol)製備7-氟-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚(230 mg，22%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.12 min; MS *m/z*: 202 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 12.10 (寬峰, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=11.5, 1H), 6.71 (t, *J*=3.1 Hz, 1H)。

製備#68：3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶

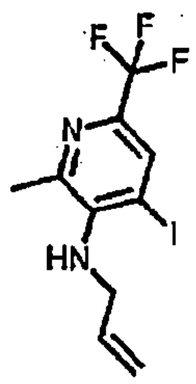


步驟A：4-碘-2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺



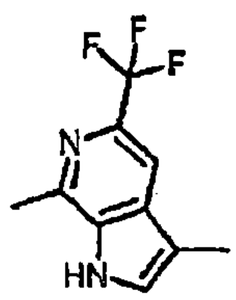
使用類似於製備#34之步驟A的程序，由2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(4.9 g，27.8 mmol)製備4-碘-2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(3.4 g，37%)。LC/MS (方法i)：R_t =1.92 min; MS *m/z*: 303 $[M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.79 (s, 1H), 4.43 (寬峰, 2H), 2.53 (s, 3H)。

步驟B：*N*-烯丙基-4-碘-2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺



使用類似於製備#43之步驟A的程序，由4-碘-2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(3.4 g，11.26 mmol)製備*N*-烯丙基-4-碘-2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(3.7 g，87%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.35 min; MS *m/z*: 343 $[M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.85 (s, 1H), 5.93 (m, 1H), 5.34 (d, *J*=17 Hz, 1H), 5.20 (d, *J*=9 Hz, 1H), 3.83 (寬峰, 3H), 2.62 (s, 3H)。

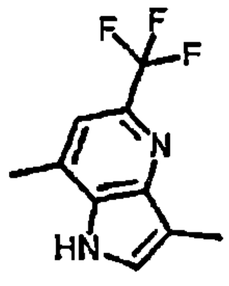
步驟C：3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶



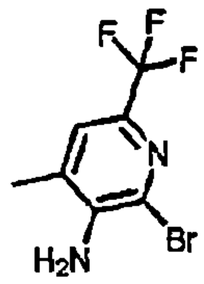
使用類似於製備#43之步驟B的程序，由*N*-烯丙基-4-碘-2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(3.7 g，10.82 mmol)製備3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶(2 g，85%)。LC/MS (方法i)：R_t =1.81 min; MS *m/z*: 215 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ =11.78 (寬峰,

1H), 7.84 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.30 ppm (s, 3H)

製備#69：3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶

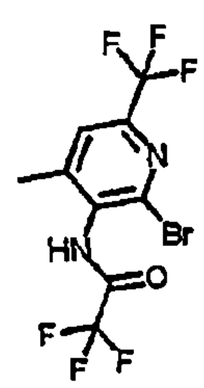


步驟A：2-溴-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺



向4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(3.4 g，19.30 mmol)於二甲亞碸(83 ml)及水(4.5 mL)中之溶液中添加1-溴吡咯啶-2,5-二酮(8.59 g，48.3 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物24小時。用水淬滅反應混合物，且過濾所形成之固體。用EtOAc萃取濾液兩次。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用10-30% EtOAc/環己烷溶離)純化兩種殘餘物，得到2-溴-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(4.3 g，85%)。LC/MS (方法i)：R_t =1.86 min; MS *m/z*: 255 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.52 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 2.23 (s, 3H)。

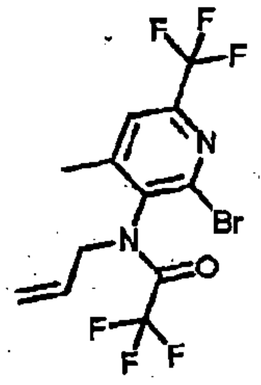
步驟B：*N*-(2-溴-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醯胺



向2-溴-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(522 mg，2.05 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中緩慢地添加吡啶(0.33 mL，4.09 mmol)及三氟乙酸酐(0.572 ml，4.09 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應混合物用水洗滌且用DCM萃取兩次。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈米色固體狀之*N*-(2-溴-4-甲基-6-(三氟甲基)

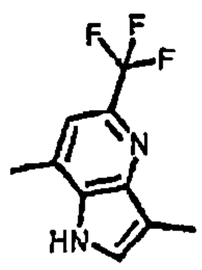
吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(764 mg，100%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.01 min; MS *m/z*: 351 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11.80 (寬峰, 1H), 8.09 (s, 1H), 2.37 (s, 3H)。

步驟C：*N*-烯丙基-*N*-(2-溴-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醯胺



向*N*-(2-溴-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(719 mg，2.048 mmol)於ACN (5 mL)中之溶液中添加碳酸鈉(651 mg，6.14 mmol)及烯丙基溴(0.71 mL，8.19 mmol)，且在70℃下攪拌反應混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物，且殘餘物在EtOAc中稀釋並用水洗滌。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到*N*-烯丙基-*N*-(2-溴-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(795 mg，99%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.40 min; MS *m/z*: 392 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.15 (s, 1H), 5.94 (m, 1H), 5.32 (dq, *J*=17, 1.5 Hz, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.53 (dd, *J*=14.2, 6.3 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J*=14.2, 7.6 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H)。

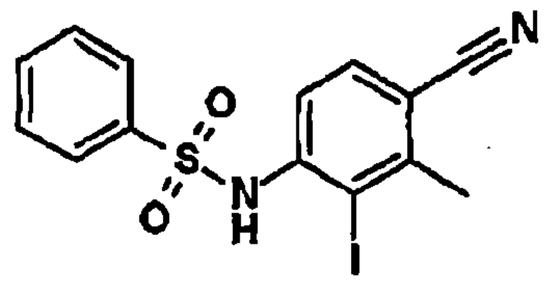
步驟D：3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶



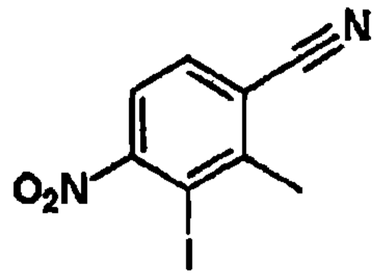
向*N*-烯丙基-*N*-(2-溴-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(200 mg，0.256 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1 ml)中之溶液中添加乙酸鈀(II) (2.296 mg，10.23 μmol)、四丁基氯化銨(78 mg，0.281

mmol)及三乙胺(0.078 ml，0.563 mmol)，且在110℃下攪拌反應混合物1.5小時。反應混合物用水洗滌且用EtOAc萃取。有機層用水洗滌，隨後經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用10-60% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-b]吡啶(29 mg，53%)。LC/MS (方法i)：R_t =1.86 min; MS *m/z*: 215 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11.53 (寬峰, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

製備#70：*N*-(4-氰基-2-碘-3-甲基苯基)苯磺醯胺



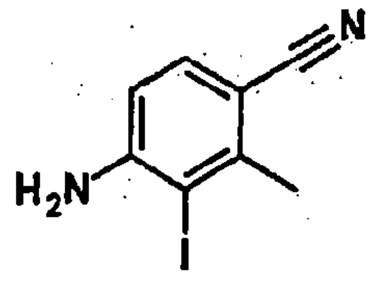
步驟A：3-碘-2-甲基-4-硝基苯甲腈



向3-胺基-2-甲基-4-硝基苯甲腈(870 mg，4.91 mmol)於THF (2.5 mL)中且冷卻至-10℃之溶液中逐滴添加三氟化硼合二乙醚(1.079 mL，8.59 mmol)，且在-10℃下攪拌反應物15分鐘。隨後逐滴添加亞硝酸異戊酯(0.986 mL，7.37 mmol)，且攪拌反應混合物2小時達到0℃。添加戊烷(2 mL)至反應混合物中且形成米色沈澱物，過濾且用乙醚洗滌幾次。在0℃下添加此殘餘物至碘(935 mg，3.68 mmol)及碘化鉀(1.6 g，9.82 mmol)於丙酮(6 mL)中之混合物中，且攪拌反應混合物直至N_2逸出停止(在0℃下15分鐘，隨後在室溫下1小時。添加10%硫代硫酸鈉水溶液至反應混合物中且攪拌15分鐘。隨後其用DCM萃取兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，且經硫酸鎂乾燥並濃縮，得到呈黃色固體狀之3-碘-2-甲基-4-硝基苯甲腈(1.3 g，88%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.06 min; MS *m/z*: 287 $[M-H]^-$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.08

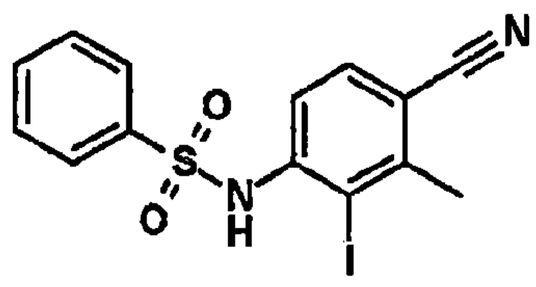
(d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H)。

步驟B：4-胺基-3-碘-2-甲基苯甲腈



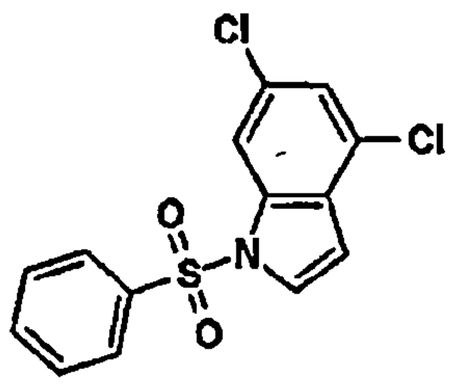
使用類似於製備#18之步驟C的程序，由3-碘-2-甲基-4-硝基苯甲腈(1.3 g，4.51 mmol)製備4-胺基-3-碘-2-甲基苯甲腈(990 mg，85%)。LC/MS (方法i)：R_t =1.84 min; MS *m/z*: 259 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.39 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 2.51 (s, 3H)。

步驟C：*N*-(4-氰基-2-碘-3-甲基苯基)苯磺醯胺



使用類似於製備#16之步驟B的程序，由4-胺基-3-碘-2-甲基苯甲腈(1.2 g，4.65 mmol)製備*N*-(4-氰基-2-碘-3-甲基苯基)苯磺醯胺(1.8 g，97%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.15 min; MS *m/z*: 397 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10.11 (m, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.01 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H)。

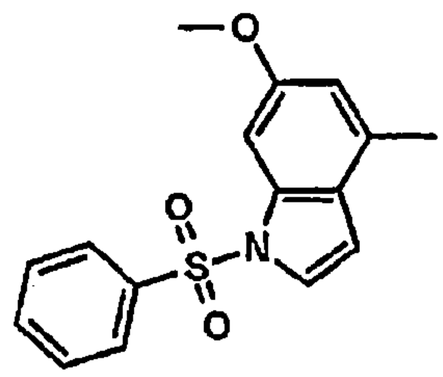
製備#71：4,6-二氯-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚



使用類似於製備#48之程序，由4,6-二氯-1*H*-吲哚(1 g，5.38 mmol)製備4,6-二氯-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚(1.3 g，74%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.67 min; MS *m/z*: 326 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6,

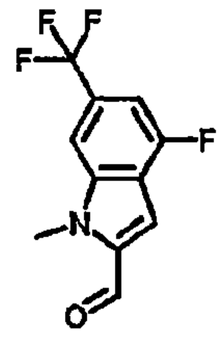
300MHz): δ 8.10 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.03 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 6.90 (m, 1H)。

製備#72：6-甲氧基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚

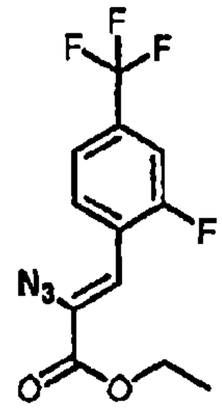


使用類似於製備#48之程序，由6-甲氧基-4-甲基-1*H*-吲哚(900 mg，5.58 mmol)製備6-甲氧基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚(1.3 g，81%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.36 min; MS *m/z*: 302 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.96 (m, 2H), 7.63 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 6.80 (dd, *J*=3.6, 0.8 Hz, 1H), 6.72 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

製備#73：4-氟-1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-甲醛



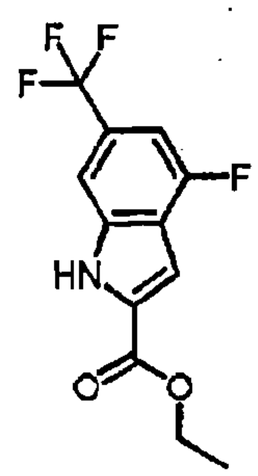
步驟A：(Z)-2-疊氮基-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)丙烯酸乙酯



向2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛(2.128 ml，15.62 mmol)於EtOH (40 mL)中之溶液中添加疊氮基乙酸乙酯(7.14 mL，62.5 mmol)及乙醇鈉(5.31 g，78 mmol)，在-5℃下用新鮮鹽冰浴冷卻反應混合物。反應混合物在0℃下攪拌1小時且在室溫下攪拌一夜。反應混合物用水洗滌且用EtOAc萃取。所得有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉

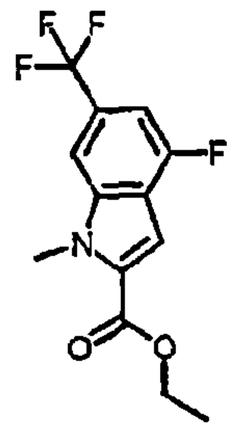
由矽膠管柱層析(用5-20% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈黃色液體狀之(Z)-2-疊氮基-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)丙烯酸乙酯(1.75 g，34%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.69 min; MS *m/z*: 276 $[M-N2+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.41 (dd, *J*=8.9, 7.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J*=10.7, 1 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J*=8.9, 1 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.35 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.33 ppm (t, *J*=7.1 Hz, 3H)

步驟B：4-氟-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-甲酸乙酯



在140℃下攪拌(Z)-2-疊氮基-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)丙烯酸乙酯(1.75 g，5.77 mmol)於二甲苯(5 mL)中之溶液5小時。直接藉由矽膠管柱層析(用0-40% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之4-氟-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-甲酸乙酯(1.2 g，64%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.41 min; MS *m/z*: 274 $[M-H]^-$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 12.74 (寬峰, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 4.39 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.36 ppm (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

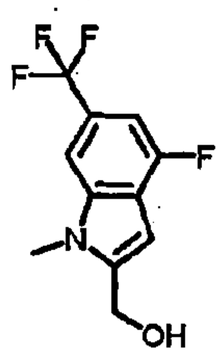
步驟C：4-氟-1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-甲酸乙酯



向4-氟-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-甲酸乙酯(1 g，3.63 mmol)於ACN (35 mL)中之溶液中添加硫酸二甲酯(1.7 mL，18.17 mmol)及碳酸銫(5.92 g，18.17 mmol)，且在50℃下攪拌反應混合物隔夜。反應混

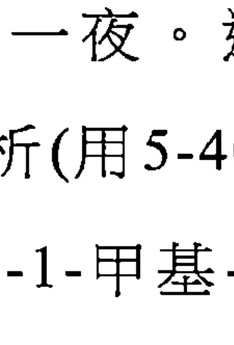
合物用H_2O稀釋且用EtOAc萃取。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用5-20% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到4-氟-1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-甲酸乙酯(240 mg，23%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.61 min; MS *m/z*: 290 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.99 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (d, *J*=10 Hz, 1H), 4.37 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 1.36 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

步驟D：(4-氟-1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲醇



向4-氟-1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-甲酸乙酯(232 mg，0.802 mmol)於THF (5 mL)中且冷卻至0℃之溶液中緩慢地添加氫化鋰鋁(91 mg，2.406 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物歷經30分鐘。逐份添加芒硝至反應混合物中且攪拌歷經一夜。過濾鹽且用DCM洗滌。在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(用5-40% EtOAc/DCM溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(4-氟-1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲醇(166 mg，84%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.02 min; MS *m/z*: 248 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ =7.78 (s, 1H), 7.13 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.43 (t, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.69 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H)。

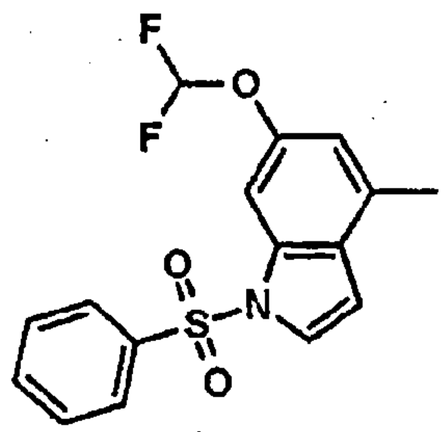
步驟E：4-氟-1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-甲醛



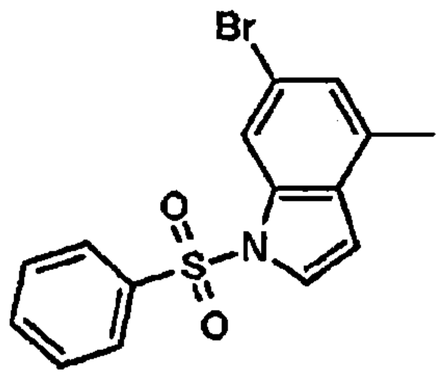
向(4-氟-1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲醇(162 mg，0.65

mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加二氧化錳(342 mg，3.93 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物2天。過濾反應混合物且用DCM洗滌固體。在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(用5-20% EtOAc/DCM溶離)純化殘餘物，得到呈米色固體狀之4-氟-1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-甲醛(117 mg，73%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.28 min; MS *m/z*: 246 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10.02 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.32 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H)。

製備#74：6-(二氟甲氧基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚

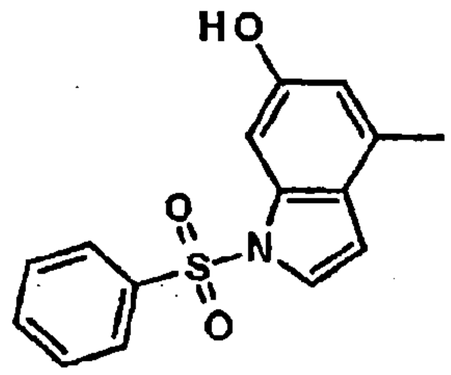


步驟A：6-溴-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚



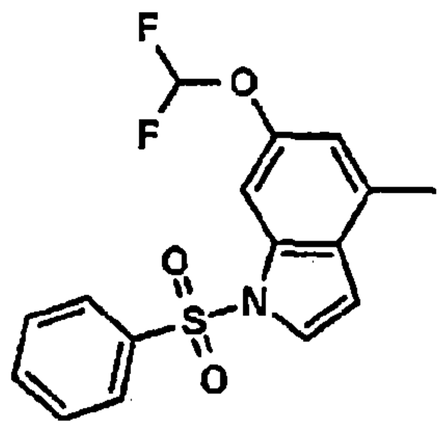
使用類似於製備#48中所描述之程序，由6-溴-4-甲基-1*H*-吲哚(2.5 g，11.9 mmol)製備6-溴-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚(3.49 g，84%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.41 min; MS *m/z*: 350 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.99 (m, 2H), 7.89 (m, 1H), 7.85 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.92 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H)。

步驟B：4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-6-醇



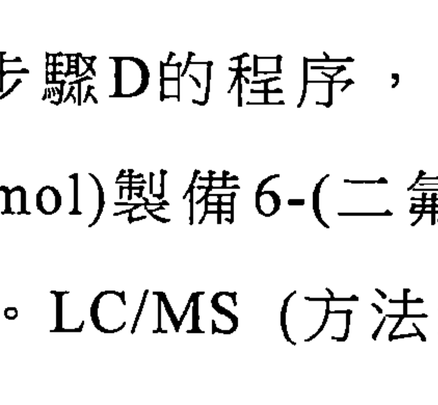
使用類似於製備#65之步驟B及步驟C中所描述之程序，由6-溴-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚(3.49 g，9.96 mmol)製備4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-6-醇(2.35 g，82%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.03 min; MS *m/z*: 288 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 9.48 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.54 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 6.74 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 6.55 (m, 1H), 2.32 (s, 3H)。

步驟C：6-(二氟甲氧基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚



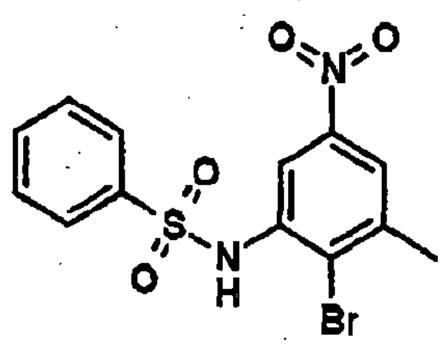
使用類似於製備65之步驟D的程序，由4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-6-醇(2.35 g，8.18 mmol)製備6-(二氟甲氧基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚(1.73 g，63%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.44 min; MS *m/z*: 338 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ =7.99 (m, 2H), 7.83 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.24 (t, *J*=74.0 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.91 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H)。

製備#75：*N*-(2-碘-5-(三氟甲氧基)苯基)苯磺醯胺



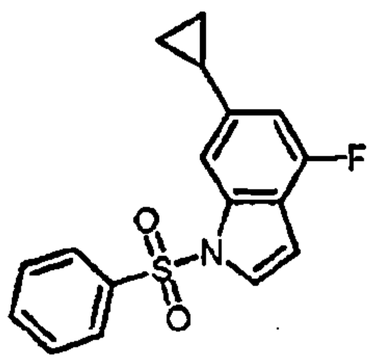
使用類似於製備#16之步驟B中所描述之程序，由2-碘-5-(三氟甲氧基)苯胺(3.2 g，10.56 mmol)製備*N*-(2-碘-5-(三氟甲氧基)苯基)苯磺醯胺(4.28 g，86%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.28 min; MS *m/z*: 444 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10.06 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.70 (m, 3H), 759 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.88 (m, 1H)。

製備#76：*N*-(2-溴-3-甲基-5-硝基苯基)苯磺醯胺

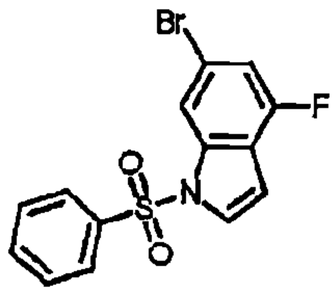


使用類似於製備#16之步驟B中所描述之程序，由2-溴-3-甲基-5-硝基苯胺(5.3 g，22.94 mmol)製備*N*-(2-溴-3-甲基-5-硝基苯基)苯磺醯胺(3.24 g，38%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.16 min; MS *m/z*: 369 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10.42 (寬峰, 1H), 8.10 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.99 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 2.42 (s, 3H)。

製備#77：6-環丙基-4-氟-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚



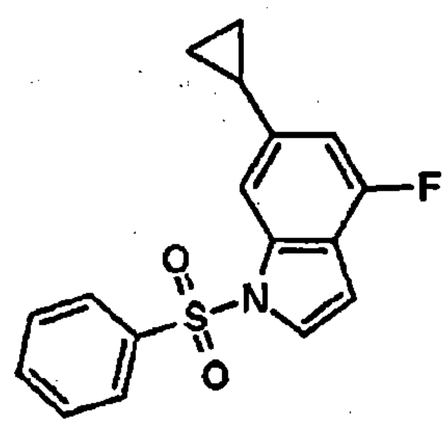
步驟A：6-溴-4-氟-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚



使用類似於製備#48中所描述之程序，由6-溴-4-氟-1*H*-吲哚(200 mg，0.93 mmol)製備6-溴-4-氟-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚(251 mg，76%)。LC/MS (方法j)：R_t =1.93 min; MS *m/z*: 354 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ =8.06 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.65

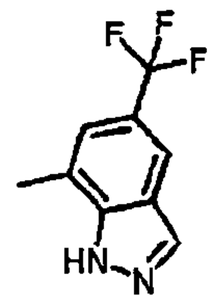
(m, 2H), 7.44 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 6.96 ppm (d, *J*=3.8 Hz, 1H)。

步驟B：6-環丙基-4-氟-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚



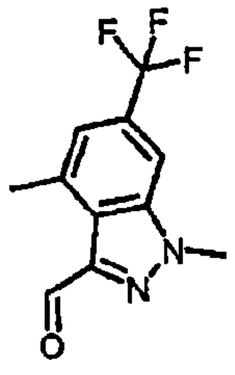
使用類似於製備#12中所描述之程序，由6-溴-4-氟-1*H*-吲哚(140 mg，0.39 mmol)製備6-環丙基-4-氟-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚(100 mg，80%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.01 (m, 2H), 7.78 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 6.84 (dd, *J*=3.6, 0.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J*=11.5, 1.2 Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.72 (m, 2H)。

製備#78：7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑

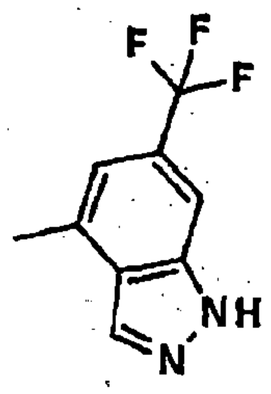


使用類似於製備#42之步驟D中所描述之程序，由2-氟-3-甲基-5-(三氟甲基)苯甲醛(1 g，4.85 mmol) (製備#42，步驟A)製備7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑(550 mg，46%)。LC/MS (方法i)：R_t =1.87 min; MS *m/z*: 201 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ =13.58 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 2.59 (s, 3H)。

製備#79：1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-3-甲醛

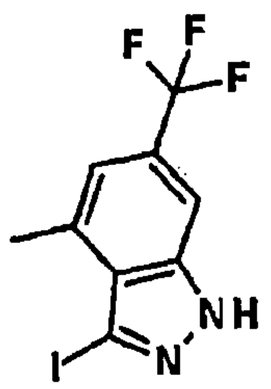


步驟A：4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑



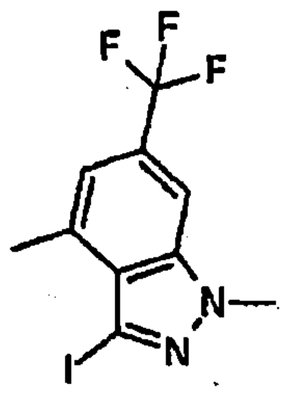
使用類似於製備#41之步驟B中所描述之程序，由4-溴-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑(9 g，34 mmol)製備4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑(4.91 g，72%)。LC/MS (方法i)：R_t =1.89 min; MS *m/z*: 201 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.49 (寬峰, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 2.64 (s, 3H)。

步驟B：3-碘-4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑



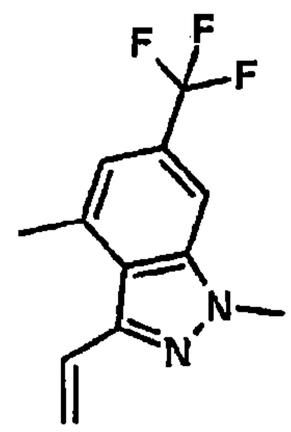
向4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑(3 g，14.99 mmol)於1,4-二噁烷(89.7 mL)中之溶液中添加2 N氫氧化鈉溶液(11.24 mL，22.48 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物1小時。隨後添加二碘(4.5 g，17.99 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物20小時。添加10% $Na_2S_2O_3$溶液，且在室溫下攪拌混合物15 min，隨後用EtOAc萃取。添加1 M HCl至水層中且用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用5-15% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色粉末狀之3-碘-4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑(4.33 g，89%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.22 min; MS *m/z*: 327 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.89 (寬峰, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 2.85 (s, 3H)。

步驟C：3-碘-1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑



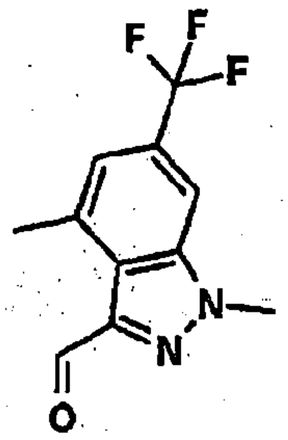
使用類似於製備#51之步驟E中所描述之程序，由3-碘-4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑(4.3 g，13.3 mmol)製備3-碘-1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑(3.5 g，67%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.44 min; MS *m/z*: 341 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.06 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.83 (s, 3H)。

步驟D：1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-3-乙烯基-1*H*-吲唑



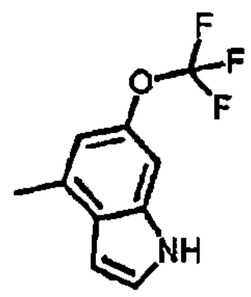
向3-碘-1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑(3.3 g，9.70 mmol)於甲苯(105 mL)中之溶液中添加雙(三苯基膦)氯化鈀(II) (681 mg，0.970 mmol)及三丁基(乙烯基)錫(3.97 mL，13.58 mmol)，且在90℃下攪拌反應混合物2小時。添加SiO_2，且使反應混合物蒸發至乾燥且藉由矽膠管柱層析(用0-20% EtOAc/環己烷溶離)純化，得到呈白色粉末狀之1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-3-乙烯基-1*H*-吲唑(2.33 g，90%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.33 min; MS *m/z*: 241 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.95 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.22 (dd, *J*=17.3, 11.1 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J*=17.3, 2.1 Hz, 1H), 5.40 (dd, *J*=11.1, 2.1 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.71 (s, 3H)。

步驟E：1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-3-甲醛



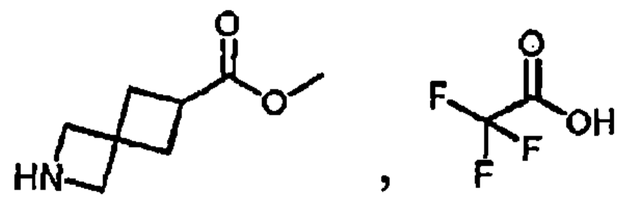
向1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-3-乙烯基-1*H*-吲唑(2.3 g，9.70 mmol)於ACN (66 mL)及水(14.51 mL)中之溶液中添加氯化釕(III)水合物(9.70 mL，0.388 mmol)於水(9.70 mL)中之溶液隨後高碘酸鈉(4.1 g，19.40 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。添加硫代硫酸鈉飽和溶液，且用EtOAc萃取混合物兩次。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-20% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色粉末狀之1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-3-甲醛(1.1 g，47%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.15 min; MS *m/z*: 243 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10.14 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.29 (s, 3H), 2.87 (s, 3H)。

製備#80：4-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚



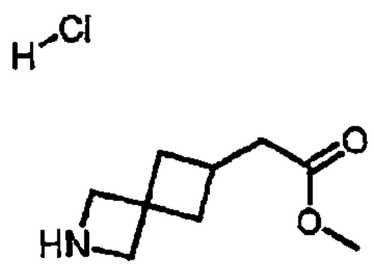
使用類似於製備64之步驟B中所描述之程序，由2-碘-3-甲基-5-(三氟甲氧基)苯胺(1.1 g，3.47 mmol) (製備#47，步驟D)製備4-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚(373 mg，57%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.24 min; MS *m/z*: 214 $[M-H]^-$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ =11.27 (寬峰, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 2.49 (s, 3H)。

製備#81：2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸甲酯2,2,2-三氟乙酸鹽



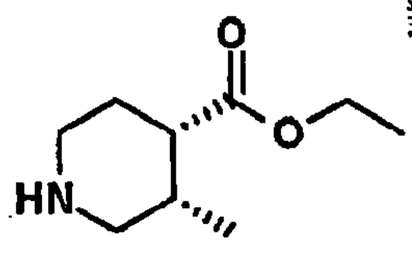
向2-boc-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-6-甲酸甲酯(400 mg，1.57 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中添加TFA (3.02 mL，39.2 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物18小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸甲酯2,2,2-三氟乙酸鹽(422 mg，100%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 3.98 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.90 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.01 (m, 1H), 2.50 (m, 4H)。

製備#82：2-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)乙酸甲酯鹽酸鹽

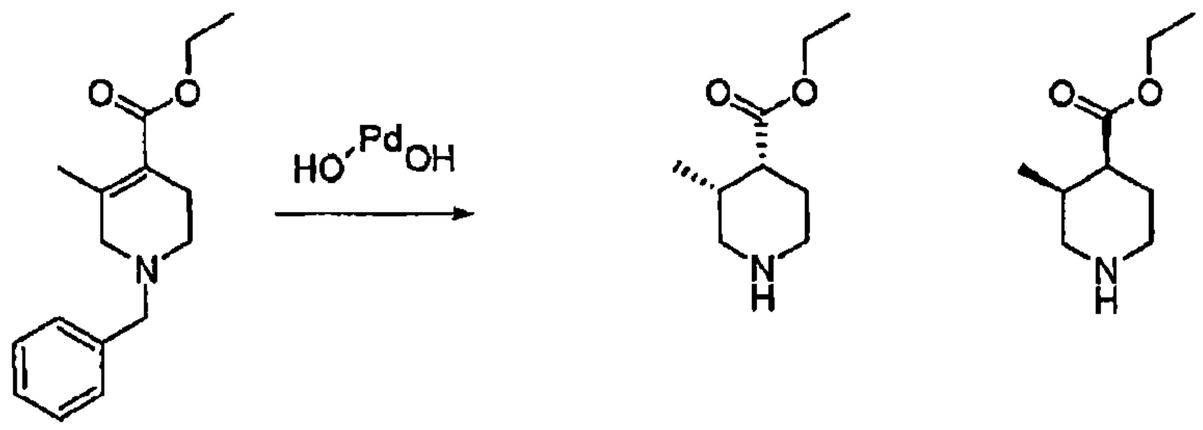


向2-(2-(第三丁氧基羰基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)乙酸(309 mg，1.21 mmol)於EtOHMeOH (2.3 mL)中之溶液中逐滴添加乙二醯氯(0.21 mL，2.42 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物20小時，隨後在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之2-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)乙酸甲酯鹽酸鹽(249 mg，100%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 3.94 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.76 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.38 (m, 4H), 1.88 (m, 2H)。

製備#83：(3S,4S)-3-甲基哌啶-4-甲酸乙酯，鹽酸

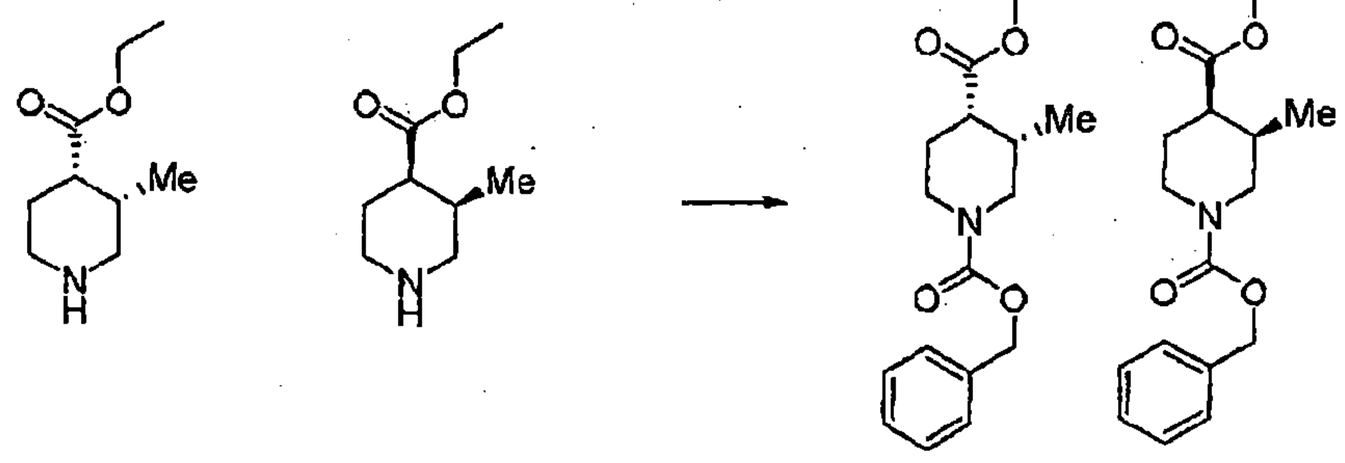


步驟1：(順)-3-甲基哌啶-4-甲酸乙酯



向燒瓶中饋入$Pd(OH)_2$ (2.71 g，3.86 mmol)，且在氮氣層下溶解於EtOH (100 mL)中。添加1-苯甲基-5-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-甲酸乙酯(10 g，38.6 mmol) (*Journal of Med Chem*, 2010, 第53卷, #21 第7682-7698頁)於EtOH (50 mL)中之溶液，且用氫氣球吹掃反應物並在室溫下攪拌。過濾出催化劑且在減壓下濃縮溶劑，得到油狀(順)-3-甲基哌啶-4-甲酸乙酯(29 g，169 mmol，97%產率)。LC/MS (方法i) R_t =0.1 min.; MS m/z: 130 $(M+H)^+$。

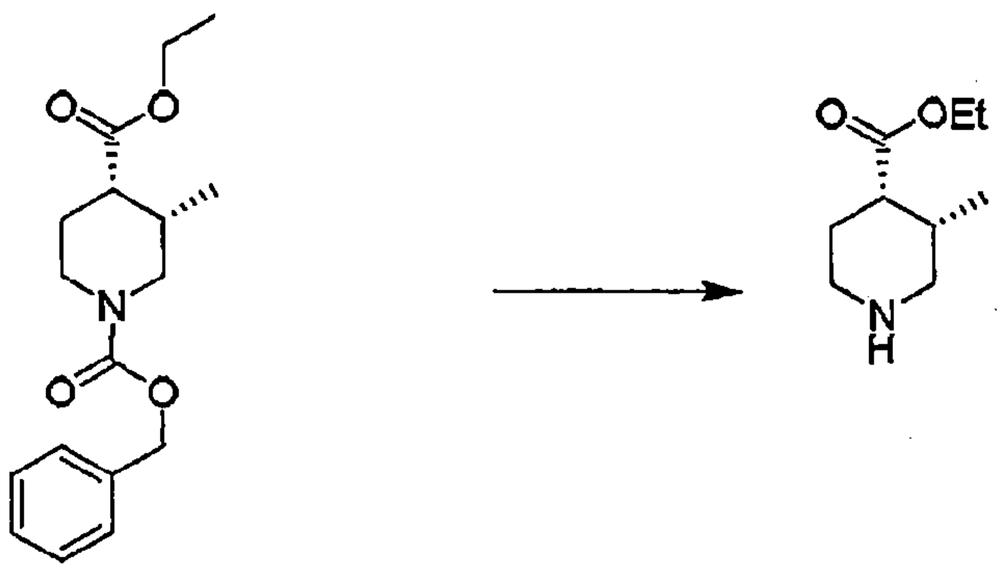
步驟2：(3R,4R)-3-甲基哌啶-4-甲酸乙酯，鹽酸；及(3S,4S)-3-甲基哌啶-4-甲酸乙酯，鹽酸



在250 mL燒瓶中在室溫下添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(5.35 ml，30.7 mmol)至外消旋-(3R,4R)-3-甲基哌啶-4-甲酸乙酯(5.00 g，29.2 mmol) (順/反式異構體之10:1混合物)溶解於DCM (97 mL)中之溶液中。在室溫下逐批添加2,5-二側氧基吡咯啶-1-甲酸苯甲酯(6.81 g，28.6 mmol)。3小時後，使反應物濃縮至乾燥，隨後再溶解於醚中。溶液用水、10%鹽酸溶液(2 × 20 mL)隨後鹽水溶液(20 mL)洗滌，且隨後經硫酸鎂乾燥。藉由製備型SFC分離順式異構體：10%異丙醇/CO_2 (60 mL/min，140巴，40℃)。週期為4.40 min，其中單運行時間為22 min。HPLC級異丙醇與SFC級CO_2一起使用。層析使用YMC-SC，30 × 150 mm管柱(5 μm粒子)。

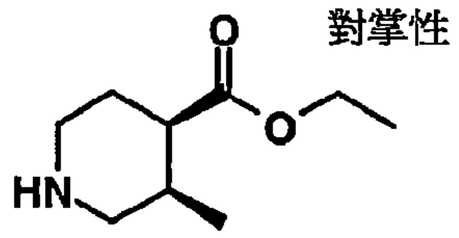
LC/MS (方法i) Rt =1.60 min.; MS m/z: 306 (M+H)+。

步驟3：(3S,4S)-3-甲基哌啶-4-甲酸乙酯，鹽酸

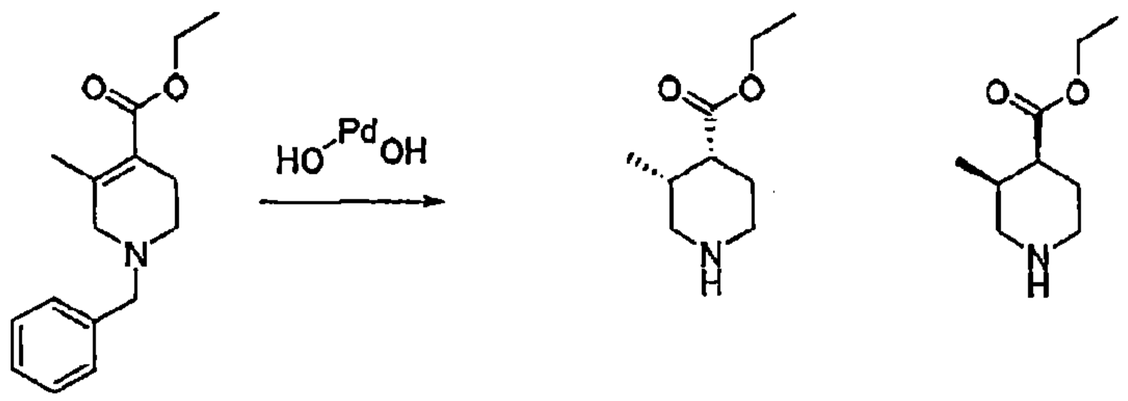


添加鈀/碳(4.18 g，3.93 mmol)至在氮氣空白下之50 mL圓底燒瓶中。使(3S,4S)-1-4-乙基3-甲基哌啶-1,4-二甲酸苯甲酯(12 g，39.3 mmol)溶解於EtOH (7 mL)中且添加至反應燒瓶中。用氫氣氛圍吹掃燒瓶且隨後攪拌約18小時。在完成之後，移除氫氣且經由Celite®墊過濾混合物。使溶液濃縮至乾燥。添加醚(10 mL)隨後含鹽酸之醚(58.9 mL，58.9 mmol)，沈澱出白色固體。在氮氣流下過濾固體且隨後在真空烘箱中乾燥約兩小時。收集呈純白色固體狀之物質(3S,4S)-3-甲基哌啶-4-甲酸乙酯，鹽酸(5.3 g，25.5 mmol，64.9%產率)。LC/MS (方法i)　R_t=0.1 min.; MS m/z: 130 (M+H)+。

製備#84：(3R,4R)-3-甲基哌啶-4-甲酸乙酯，鹽酸



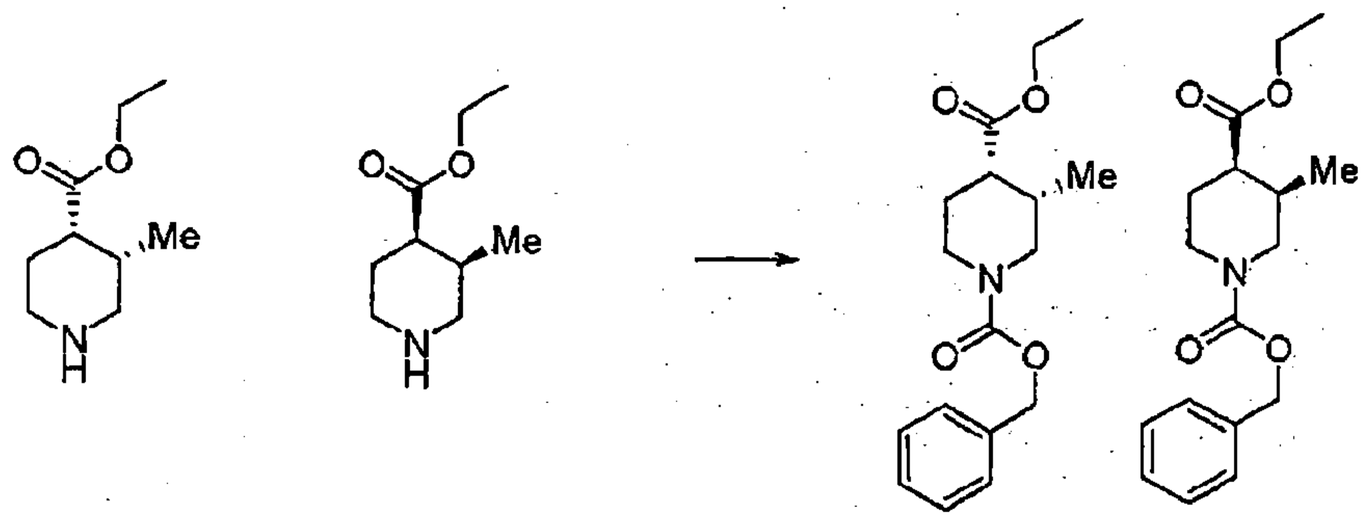
步驟1：(順)-3-甲基哌啶-4-甲酸乙酯



向燒瓶中饋入$Pd(OH)_2$ (2.71 g，3.86 mmol)，且在氮氣層下溶解於EtOH (100 mL)中。添加1-苯甲基-5-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-甲酸乙酯(10 g，38.6 mmol) (Journal of Med Chem, 2010, 第53卷, #21 第7682-7698頁)於EtOH (50 mL)中之溶液，且用氫氣球吹掃反應物並在

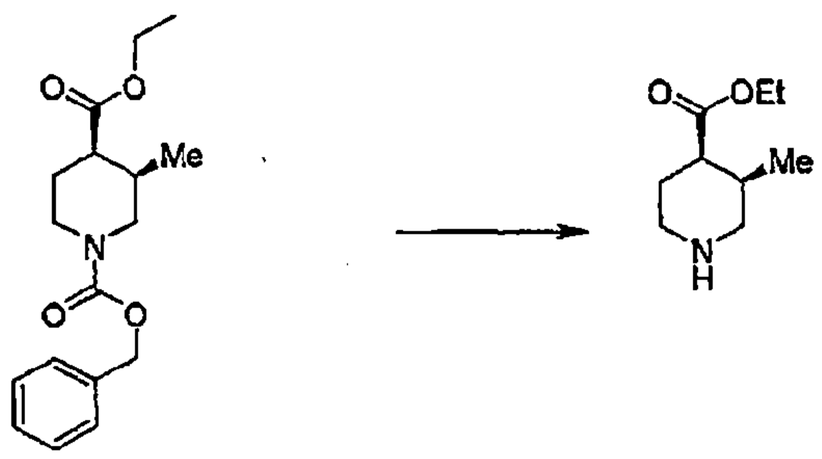
室溫下攪拌約18小時。過濾出催化劑且在減壓下濃縮溶劑，得到呈油狀之(順)-3-甲基哌啶-4-甲酸乙酯(29 g，169 mmol，97%)。LC/MS (方法i)　R_t =0.1 min.; MS m/z: 130 (M+H)+。

步驟2：(3R,4R)-3-甲基哌啶-4-甲酸乙酯，鹽酸



在250 mL燒瓶中在室溫下添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(5.35 mL，30.7 mmol)至外消旋-(3R,4R)-3-甲基哌啶-4-甲酸乙酯(5.00 g，29.2 mmol) (順/反式異構體之10:1混合物)溶解於DCM (97 mL)中之溶液中。在室溫下逐批添加2,5-二側氧基吡咯啶-1-甲酸苯甲酯(6.81 g，28.6 mmol)。3小時後，使反應物濃縮至乾燥，隨後再溶解於醚中。溶液用水、10%鹽酸溶液(2 × 20 mL)隨後鹽水溶液(20 mL)洗滌，且隨後經硫酸鎂乾燥。藉由製備型SFC分離順式異構體：10%異丙醇/CO_2 (60 mL/min，140巴，40℃)。週期為4.40 min，其中單運行時間為22 min。HPLC級異丙醇與SFC級CO_2一起使用。層析使用YMC-SC，30 × 150 mm管柱(5 μm粒子)。LC/MS (方法i)　R_t =1.60 min.; MS m/z: 306 (M+H)+。

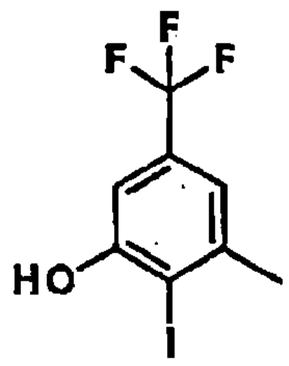
步驟3：(3R,4R)-3-甲基哌啶-4-甲酸乙酯，鹽酸



添加鈀/碳(2.67 g，2.505 mmol)至乾燥氮氣沖洗之2頸500 mL燒

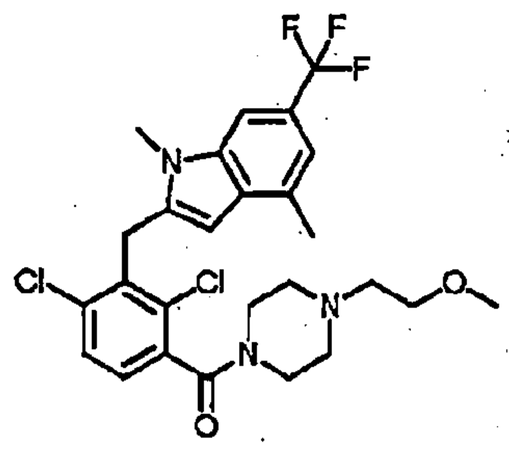
瓶中。添加最少量之EtOAc以潤濕催化劑，且隨後在攪拌時小心地添加EtOH (200 mL)至燒瓶中。添加(3R,4R)-1-4-乙基3-甲基哌啶-1,4-二甲酸苯甲酯(15.3 g，50.1 mmol)至50 mL EtOH中，且隨後用氫氣氛圍沖洗燒瓶三次。使反應物攪拌隔夜。隨後混合物用氮氣抽空，且隨後經由Celite®墊過濾並將濾液濃縮為粗油狀物。使該油狀物溶解於醚(50 mL)中且隨後添加含4 M HCl之醚。使溶液在氮氣流下過濾至燒結漏斗中，且隨後在真空烘箱中乾燥幾小時，提供(3R,4R)-3-甲基哌啶-4-甲酸乙酯，鹽酸(6.88 g，66%)。LC/MS (方法i)　Rt =0.1 min.; MS m/z: 130 (M+H)+。

製備#85：2-碘-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚

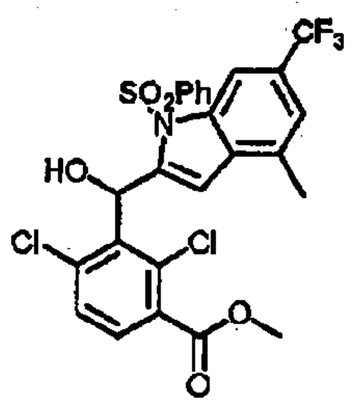


向2-碘-3-甲基-5-(三氟甲基)苯胺(3 g，9.97 mmol) (製備#16，步驟A)於乙酸(30 mL，9.97 mmol)中且冷卻至10℃之溶液中逐滴添加亞硝酸鈉(1.031 g，14.95 mmol)於硫酸(18 mL，9.97 mmol)中之溶液。在10℃與15℃之間攪拌反應混合物30分鐘。逐滴添加此溶液至回流水溶液(54 mL)中，且在回流下攪拌反應混合物30分鐘。使反應物冷卻至室溫，且用EtOAc萃取混合物兩次。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈橙色油狀之2-碘-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚(3 g，100%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.19 min; MS *m/z*: 301 $[M-H]^-$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10.96 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 2.44 (s, 3H)。

實例A：(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯基)(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)甲酮

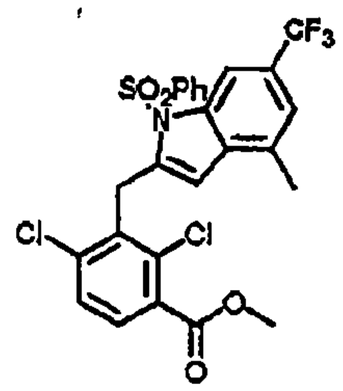


步驟1：2,4-二氯-3-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



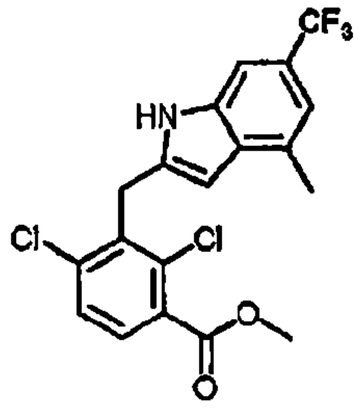
向*N*-(2-碘-3-甲基-5-(三氟甲基)苯基)苯磺醯胺(製備#16) (300 mg，0.680 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (23.86 mg，0.034 mmol)、碘化銅(I) (6.47 mg，0.034 mmol)、三乙胺(2 mL)及2,4-二氯-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯甲酸甲酯(229 mg，0.884 mmol) (製備#1)。在微波下在約110℃下加熱反應混合物20分鐘，且隨後用水稀釋。水層用EtOAc萃取，經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-60% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之2,4-二氯-3-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(400 mg，99%)。LC/MS (方法h) R_t =3.33 min.; MS *m/z*: 630 $[M-H]^-$ + CH_3COOH。^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.08 (s, 1H) 7.80 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 5.56 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)。

步驟2：2,4-二氯-3-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



向2,4-二氯-3-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(440 mg，0.769 mmol)於DCM (4.6 mL)中在0℃下冷卻之溶液中添加三乙基矽烷(0.613 mL，3.84 mmol)、三氟化硼合二乙醚(0.483 mL，3.84 mmol)及TFA (0.046 mL)。在室溫下攪拌反應混合物一小時，隨後用水稀釋。所得水層用DCM萃取，且有機層用$NaHCO_3$飽和水溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黑色固體狀之2,4-二氯-3-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(413 mg，94%)。LC/MS (方法h) R_t =3.79 min.; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$ 。^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.24 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.81 (m, 2H), 7.70 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

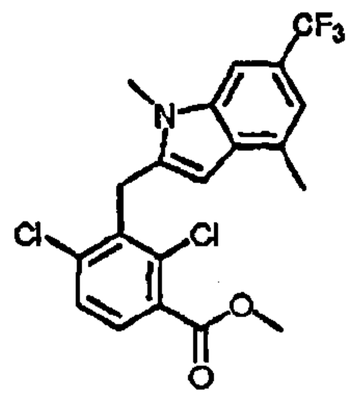
步驟3：2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



向2,4-二氯-3-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(6.16 g，11.07 mmol)於THF (200 mL)中之溶液中逐滴添加四丁基氟化銨(13.29 mL，13.29 mmol)。在回流下攪拌反應混合物一小時，且添加四丁基氟化銨(3.3 mL，3.3 mmol)且再回流一小時。在減壓下濃縮反應混合物，且使殘餘物溶解於EtOAc中並用

$NaHCO_3$飽和水溶液洗滌。隨後有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由矽膠管柱層析(用0-20% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(3.8 g，66%)。LC/MS (方法h) R_t =3.39 min.; MS *m/z*: 416 $[M+H]^+$ 。^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.36 (s, 1H), 7.64 (d, *J* =9.0 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)

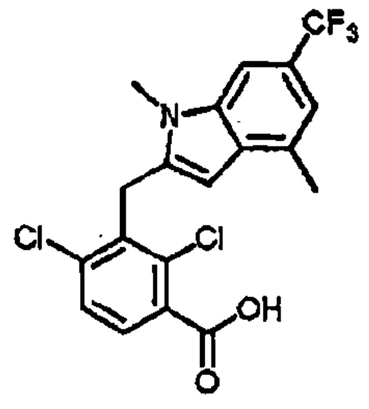
步驟4：2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



向2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(3.80 g，9.13 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液中逐份添加氫化鈉(0.402 g，10.04 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物10分鐘，隨後添加碘甲烷(0.628 mL，10.04 mmol)且攪拌反應混合物一小時。用水稀釋反應混合物。過濾所得沈澱物，用水洗滌且乾燥，獲得呈米色固體狀之2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(3.7 g，94%)。

LC/MS (方法h) R_t =3.51 min.; MS *m/z*: 430 $[M+H]^+$ 。^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.80 (d, *J* =9.0 Hz ,1H), 7.70 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)

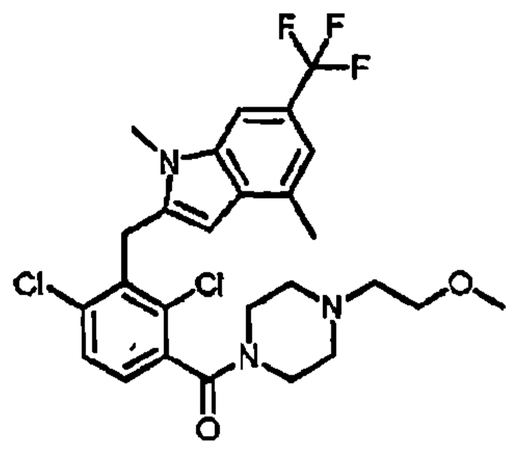
步驟5：2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸



向2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(3.7 g，8.60 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加含氫氧化鋰(0.722 g，17.20 mmol)之水(50 mL)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，隨後在減壓下濃縮。使殘餘物溶解於水中，且藉由添加1 N HCl溶液來酸化至pH =3-4。過濾所得沈澱物，用水洗滌且乾燥，得到呈白色粉末狀之2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(3.5 g，95%產率)。

LC/MS (方法h) R_t =3.08 min.; MS *m/z*: 416 $[M+H]^+$ 。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 13.55 (寬峰, 1H), 7.76 (d, *J* =9.0 Hz, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)

步驟6：(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)甲酮

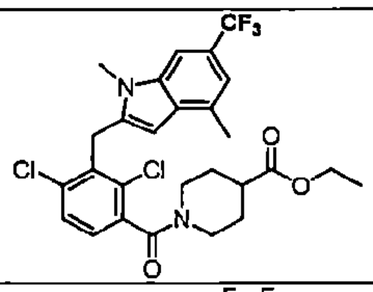
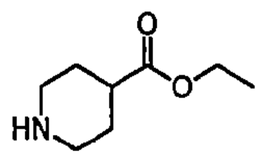
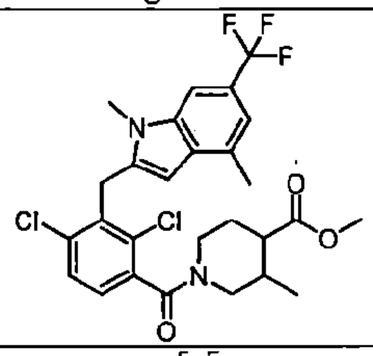
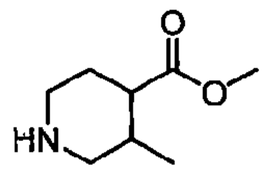
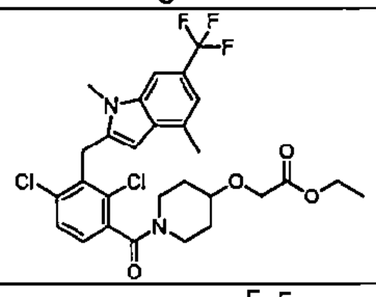
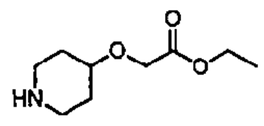
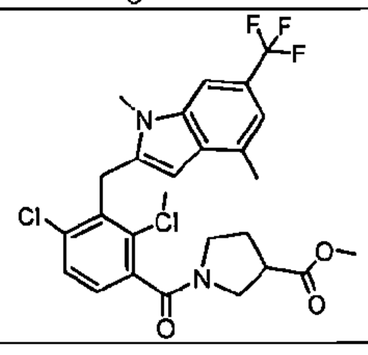
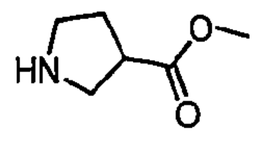


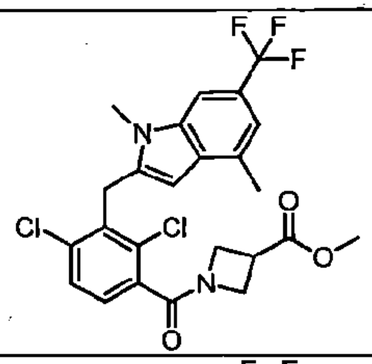
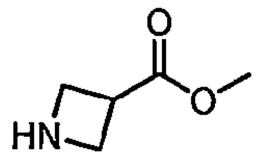
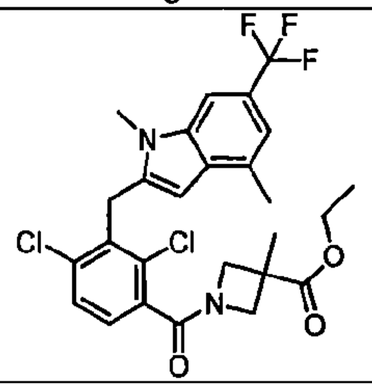
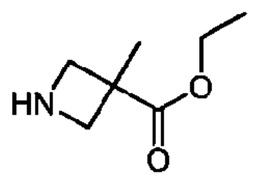
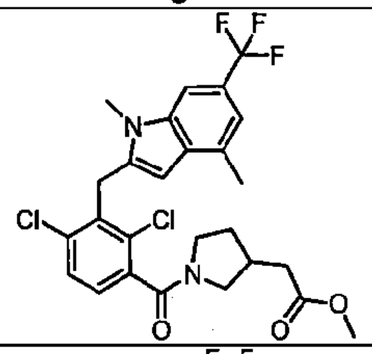
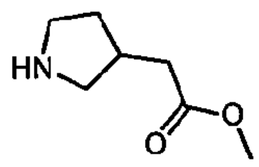
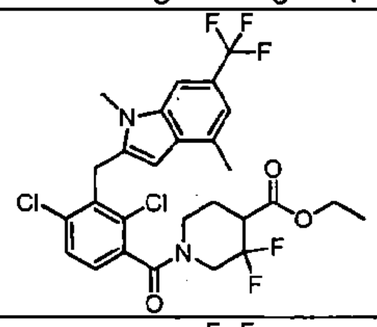
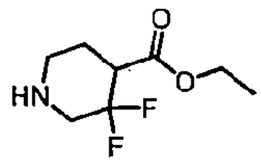
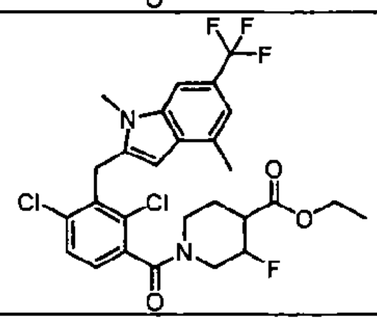
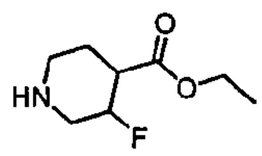
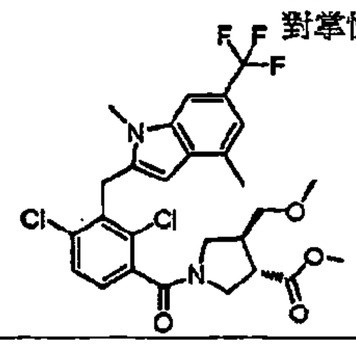
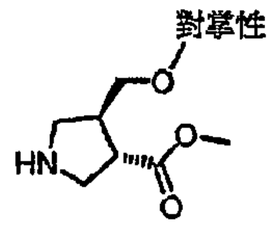
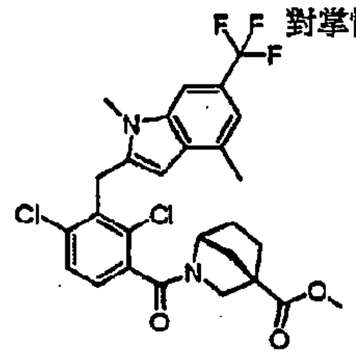
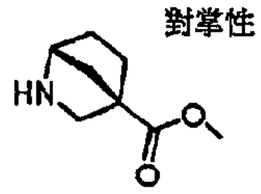
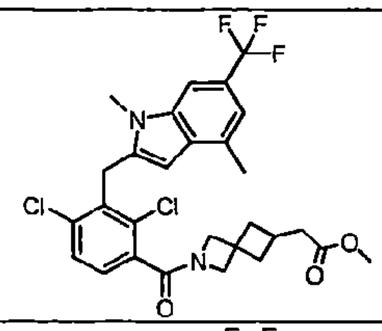
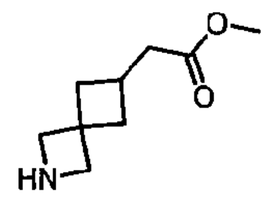
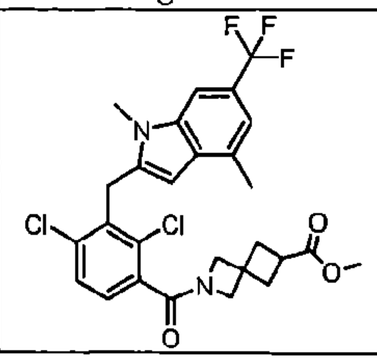
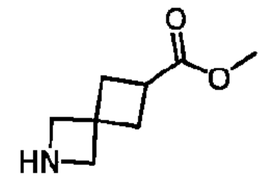
向2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(102 mg，0.245 mmol)於DCM (2 ml)中之溶液中添加三乙胺(0.044 ml，0.319 mmol)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺(49.5 mg，0.319 mmol)及1-羥基苯并三唑(43.0 mg，0.319 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。添加1-(2-甲氧基乙基)哌嗪(0.044 ml，0.294

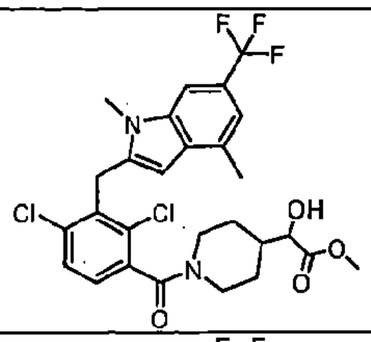
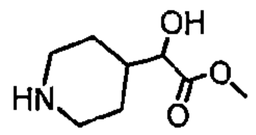
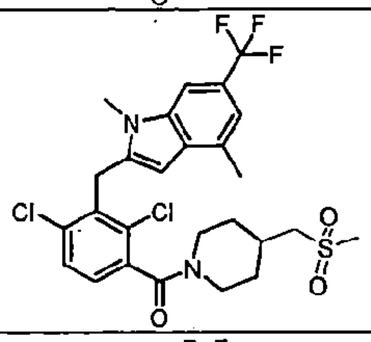
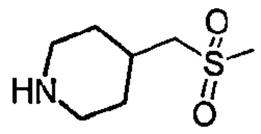
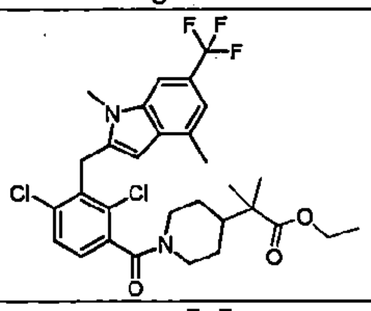
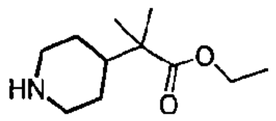
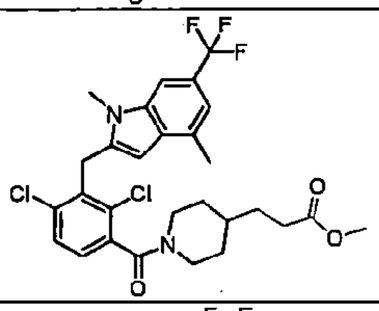
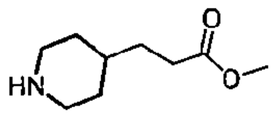
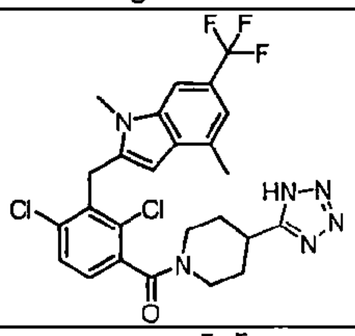
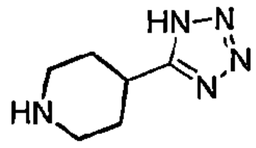
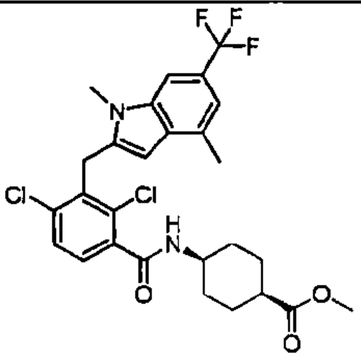
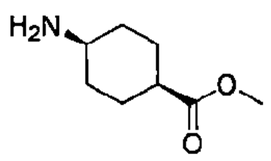
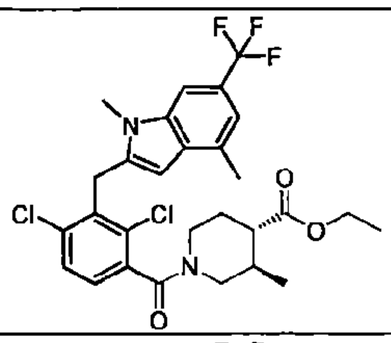
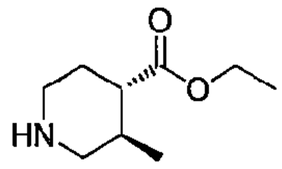
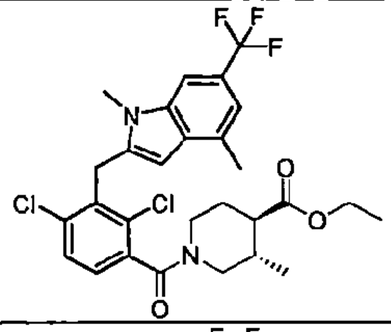
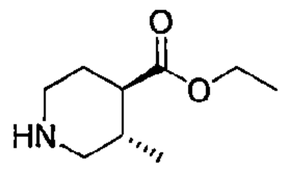
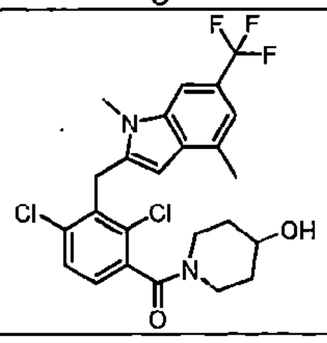
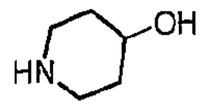
mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜，隨後用水稀釋且用DCM萃取。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-5% MeOH/DCM溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)甲酮(59 mg，43.6%)。LC/MS (方法g) R_t =1.34 min.; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.70 (s, 1H), 7.67 (d, *J* =8.1Hz, 1H), 7.41 (d, *J* =8.1Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.49 (d, *J* =16.7Hz,1H), 4.43 (d, *J* =16.7Hz,1H), 3.92 (s, 3H), 3.68-3.56 (m, 2H), 3.42 (t, *J* =5.7Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 2.50-2.34 (m, 6H), 2.36 (s, 3H)。

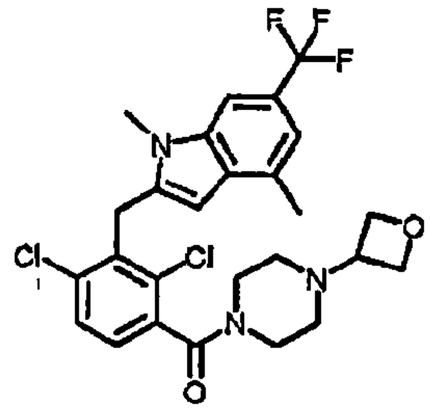
表A. 以下中間物係使用相同程序使用適當胺由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(實例A，步驟5)製備。

實例#	產物	胺	**R_t min**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
A-1			3.38 (方法h)	555
A-2			3.35 (方法h)	555
A-3			3.28 (方法h)	585
A-4			3.15 (方法h)	527

A-5			3.10 (方法h)	513
A-6			3.35 (方法h)	541
A-7			3.19 (方法h)	541
A-8			3.43 min (方法h)	591
A-9			2.72 min (方法i)	573
A-10			2.59 min (方法i)	571
A-11			2.63 (方法i)	553
A-12			2.66 (方法i)	567
A-13			2.60 (方法i)	553

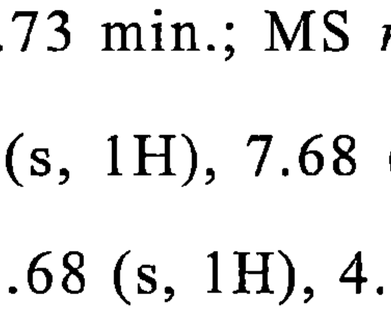
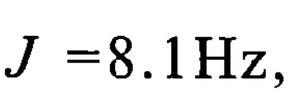
A-14			2.42 (方法i)	571
A-15			1.84 (方法g)	575
A-16			2.84 (方法i)	597
A-17			2.62 (方法i)	569
A-18			1.79 (方法g)	551
A-19	 及對映異構體	 及對映異構體	2.63 (方法i)	555
A-20			3.05 (方法i)	569
A-21			3.05 (方法i)	569
A-22			2.90 (方法g)	501

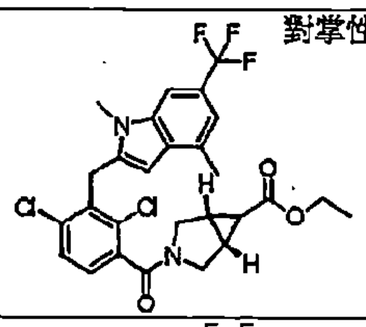
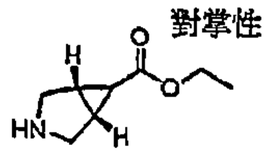
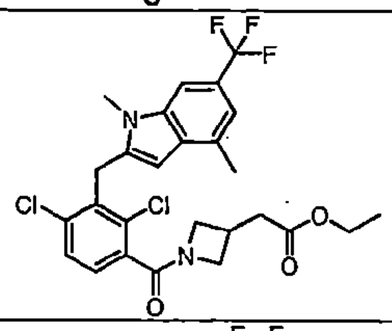
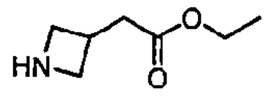
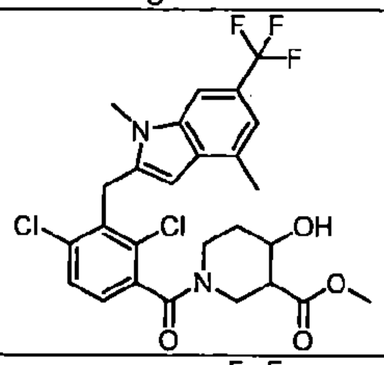
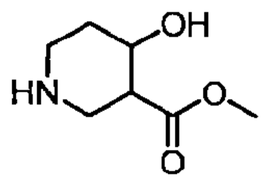
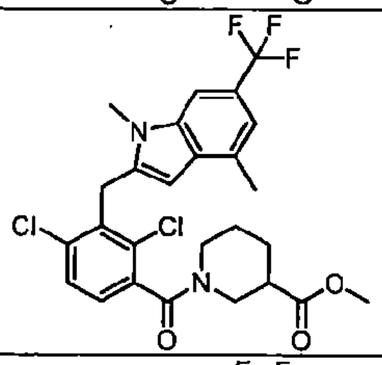
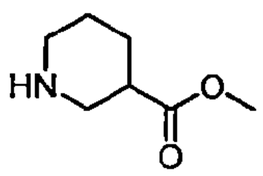
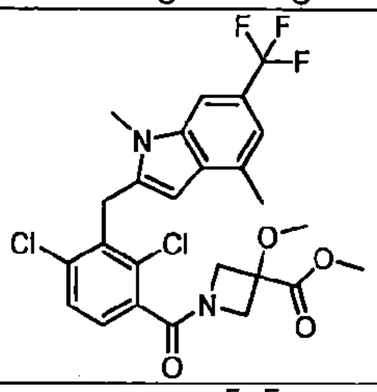
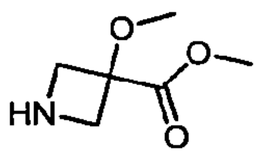
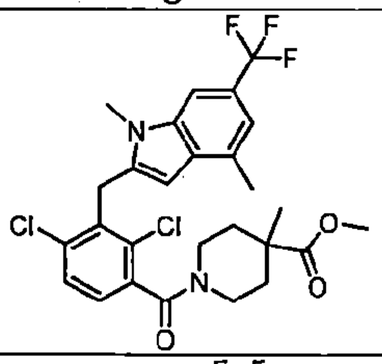
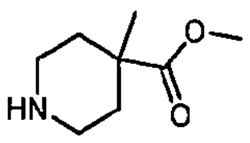
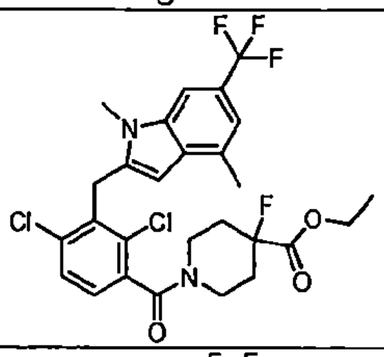
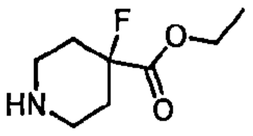
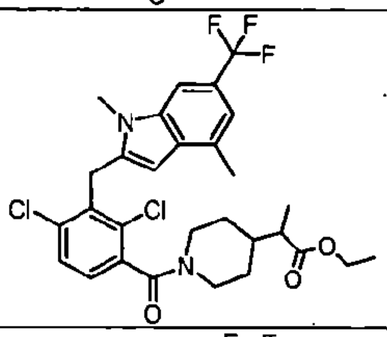
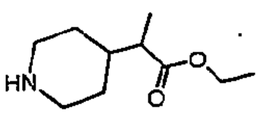
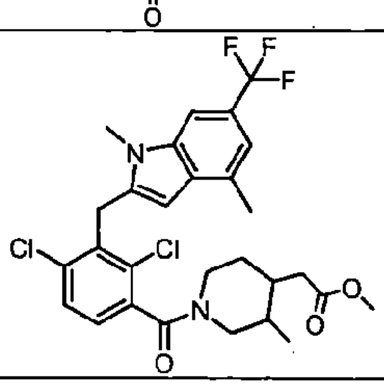
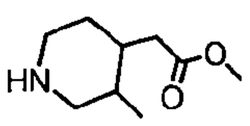
實例A1：(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯基)(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲酮

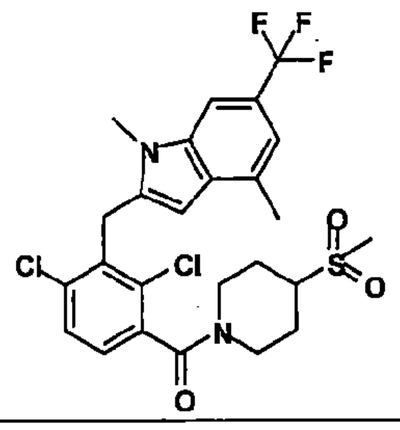
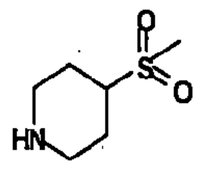


向2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲酸(實例A，Step 5) (100 mg，0.240 mmol)於DMF (519 μL)中之溶液中添加HATU (110 mg，0.288 mmol)及4-甲基嗎啉(106 μL，0.961 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物15分鐘，隨後添加1-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪(41.0 mg，0.288 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。添加水，且過濾所形成之沈澱物且用水洗滌並在乙醚中濕磨，得到呈白色固體狀之(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯基)(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲酮(81 mg，62%)。LC/MS (方法g) R_t =1.73 min.; MS *m/z*: 540 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.70 (s, 1H), 7.68 (d, *J* =8.1Hz, 1H), 7.43 (d, *J* =8.1Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.43 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.67 (m; 2H), 3.43 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.38-2.18 (m, 4H)。

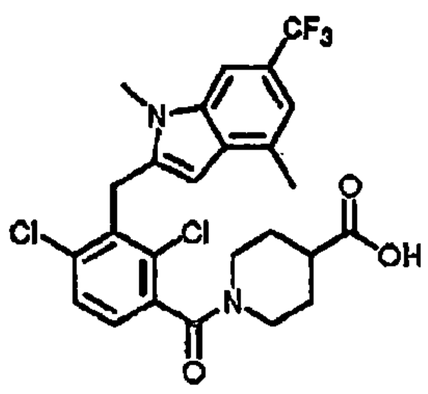
表A1. 以下中間物係使用相同程序用適當胺由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲酸(實例A，步驟5)製備。

實例#	產物	胺	R_t min	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
A1-1			3.30 (方法h)	555

A1-2	 對掌性	 對掌性	3.32 (方法h)	553
A1-3			3.24 (方法h)	541
A1-4			2.95 (方法h)	557
A1-5			3.30 (方法h)	541
A1-6			3.16 (方法h)	543
A1-7			3.41 (方法h)	555
A1-8			3.38 (方法h)	573
A1-9			2.80 (方法i)	583
A1-10		 (製備#50)	2.71 (方法i)	569

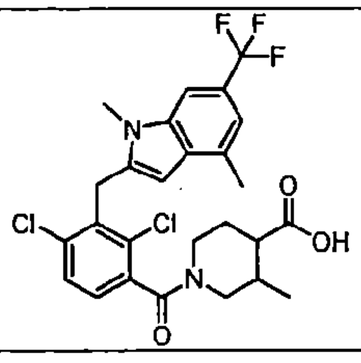
A1-11			1.78 (方法g)	561

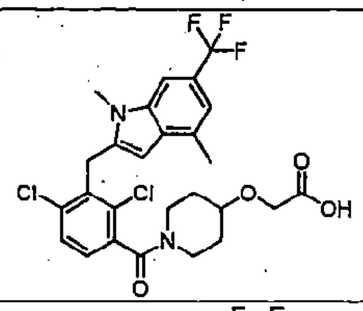
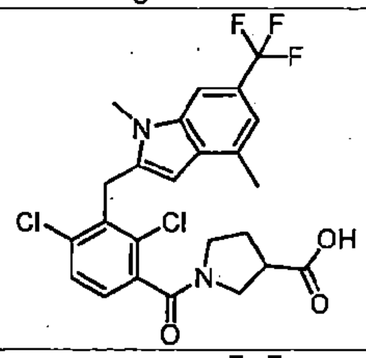
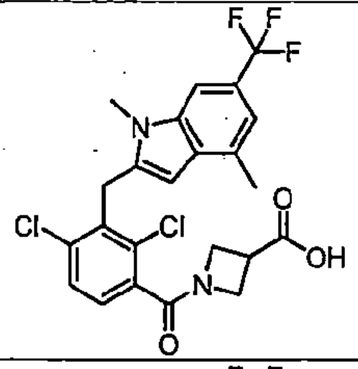
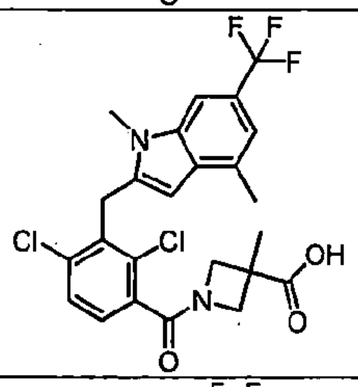
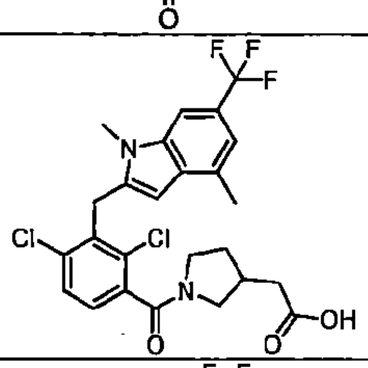
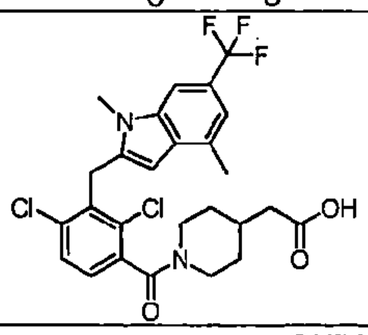
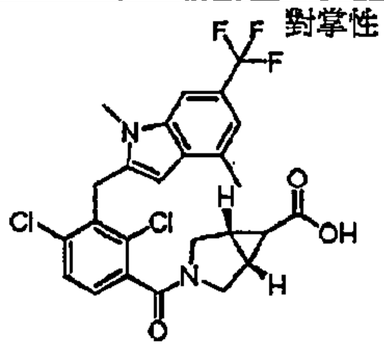
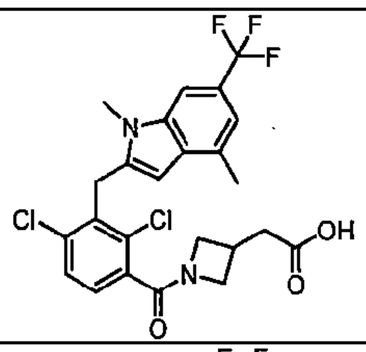
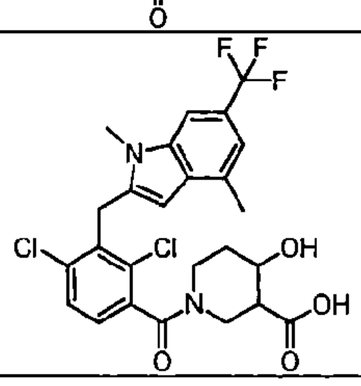
實例B：1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸

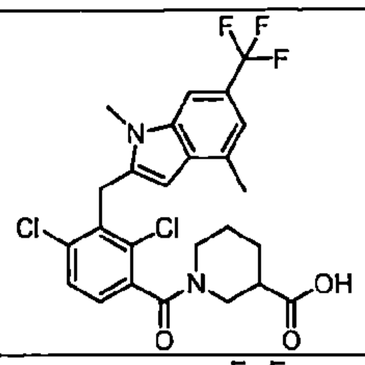
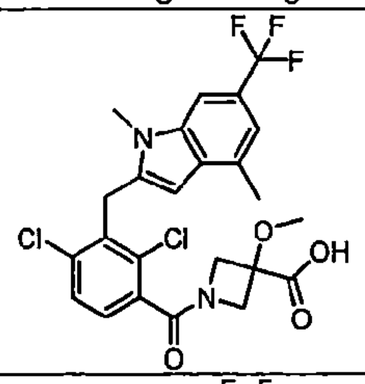
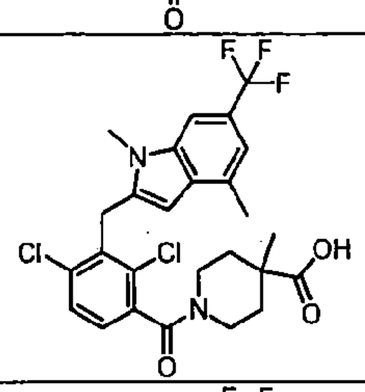
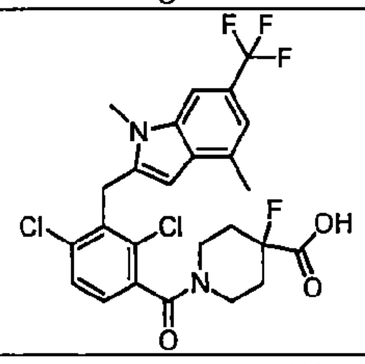
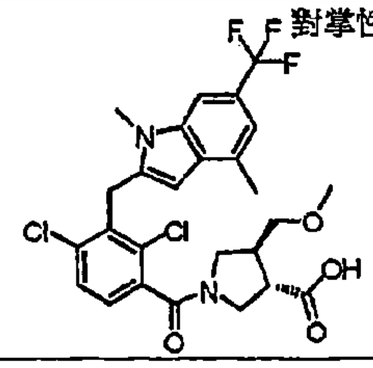
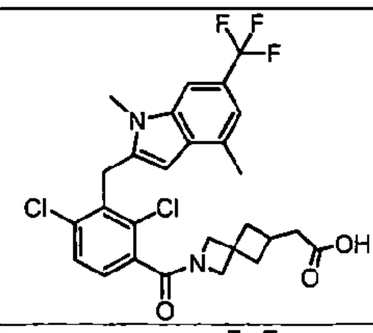
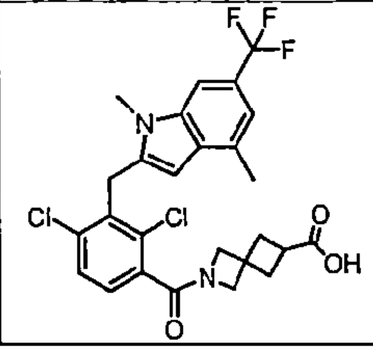


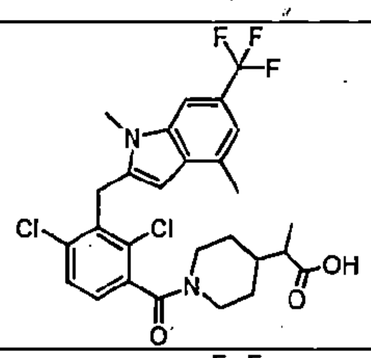
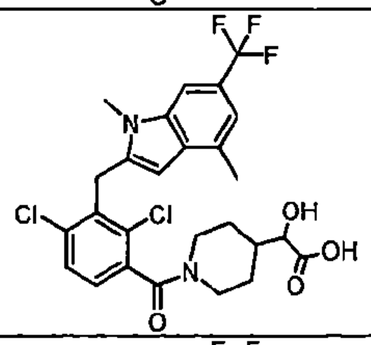
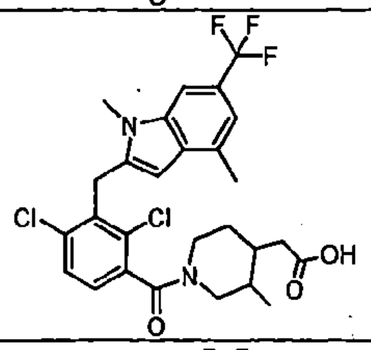
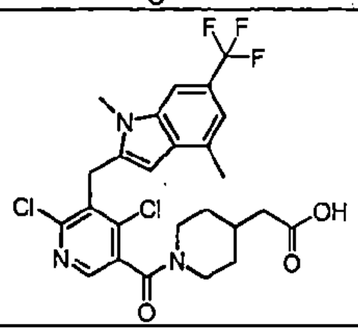
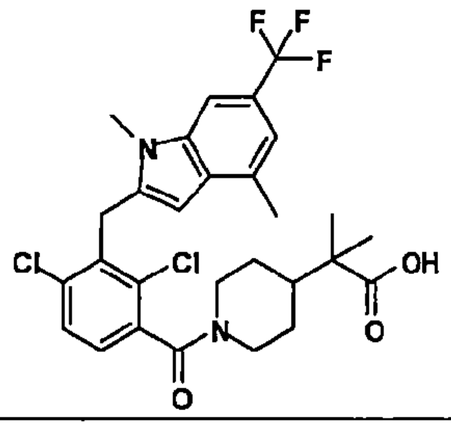
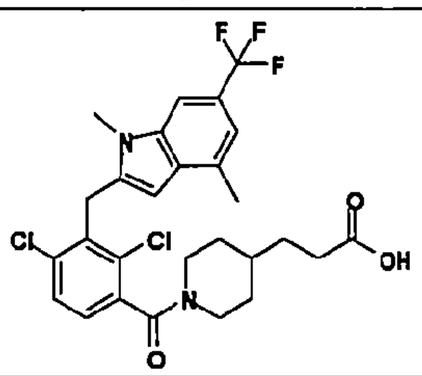
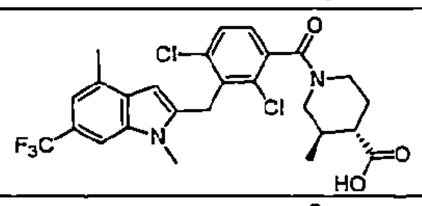
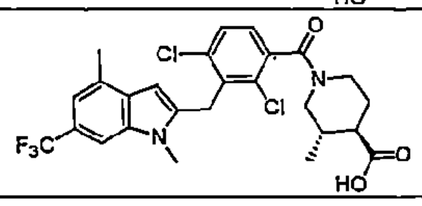
使用類似於實例A之步驟5的程序，由1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸乙酯(表A. A-1) (1.6 g，2.88 mmol)製備1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸(1.465 g，95%產率)。LC/MS (方法g) R_t =1.79 min.; MS *m/z*: 527 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 13.36 (寬峰, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.67 (m, 1H), 4.48 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.50 (m, 2H)

表B. 以下實例係以適當酯為起始物使用相同程序製備(如表A及A1、BH中所描述)。

實例	產物	酯	**R_t min (方法g)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
B-1		A-2	1.82	541

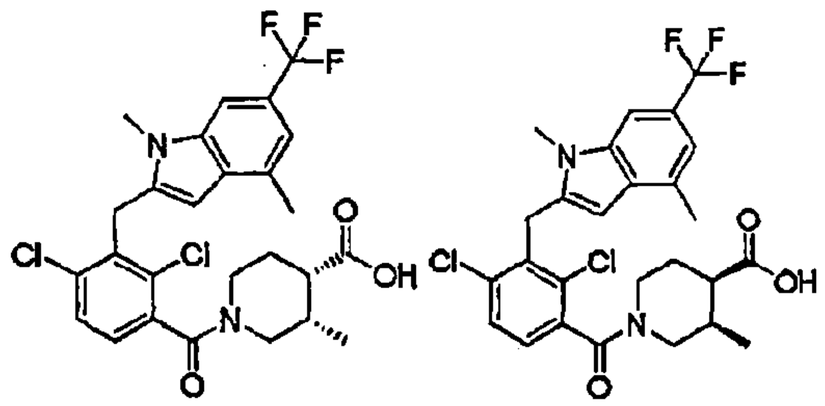
B-2		A-3	1.79	557
B-3		A-4	1.76	513
B-4		A-5	1.74	499
B-5		A-6	1.80	513
B-6		A-7	1.80	527
B-7		A1-1	1.82	541
B-8		A1-2	1.76	525
B-9		A1-3	1.74	513
B-10		A1-4	1.70	543

B-11		A1-5	2.92	527
B-12		A1-6	2.76	529
B-13		A1-7	1.86	541
B-14		A1-8	1.92	545
B-15		A-10	1.82	557
B-16		A-11	1.85	539
B-17		A-12	1.86	553
B-18		A-13	1.82	539

B-19		A1-9	1.87	555
B-20		A-14	1.79	557
B-21		A1-10	1.88	555
B-22		BH-1	1.74	542
B-23		A-16	2.51 (方法i)	569
B-24		A-17	1.89 (方法g)	555
B-25	 及對映異構體	A-19	1.84 (方法g)	541
B-26		A-20	2.32 (方法i)	541
B-27		A-21	2.32 (方法i)	541

實例B.2：(3S,4S)-1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-

2-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸及(3R,4R)-1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸



使1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸(實例B1，表B，400 mg)溶解於二氯甲烷中，且使用對掌性純化方法之方法o (表2)純化。合併第一溶離異構體之溶離份且分析。

(3S,4S)-1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸(0.123 g，0.227，mmol，28.7%產率) LC/MS (方法l) R_t =2.5 min.; MS *m/z*: 539 $[M-H]^-$, 541 $[M+H]^+$。^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 12.33 (bs, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.47-7.37 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.15-4.55 (m, 3H), 3.91-3.94 (m, 3H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.18-2.92 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.38-2.34 (m, 3H), 2.34-2.06 (m, 1H), 1.74-1.50 (m, 2H), 0.95-0.70 (m,4H)

對掌性HPLC 2.9 min (方法n，>99% ee)。

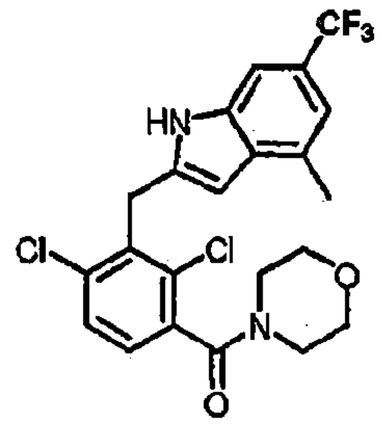
合併第二溶離峰之溶離份且分析。

(3R,4R)-1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸(0.138 g，0.255 mmol，32.2%產率) LC/MS (方法l) R_t =2.5 min.; MS *m/z*: 539 $[M-H]^-$, 541 $[M+H]^+$。^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 12.33 (bs, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.47-7.37 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.15-4.55 (m, 3H), 3.91-3.94 (m, 3H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.18-2.92 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.38-2.34 (m, 3H), 2.34-

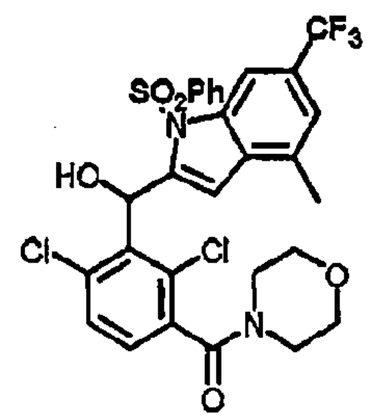
2.06 (m, 1H), 1.74-1.50 (m, 2H), 0.95-0.70 (m,4H)。

對掌性HPLC 3.7 min (方法n，>99% ee)。

實例C：(2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



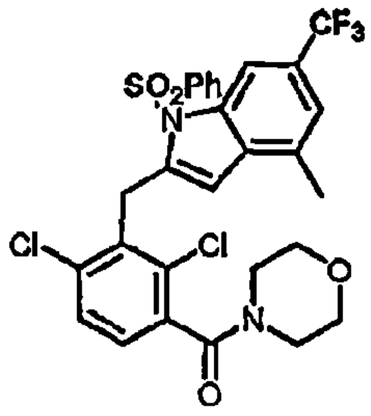
步驟1：(2,4-二氯-3-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



使用類似於實例A之步驟1的程序，由*N*-(2-碘-3-甲基-5-(三氟甲基)苯基)苯磺醯胺(製備#16) (3 g，6.80 mmol)及(2,4-二氯-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(2.78 g，8.84 mmol) (製備#3)製備(2,4-二氯-3-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(3.7 g，87%)。LC/MS (方法k) R_t =3.10 min.; MS *m/z*: 627$[M+H]^+$。

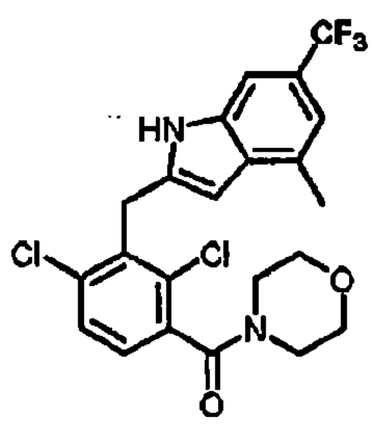
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.25 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.79 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.41 (s, 3H)。

步驟2：(2,4-二氯-3-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



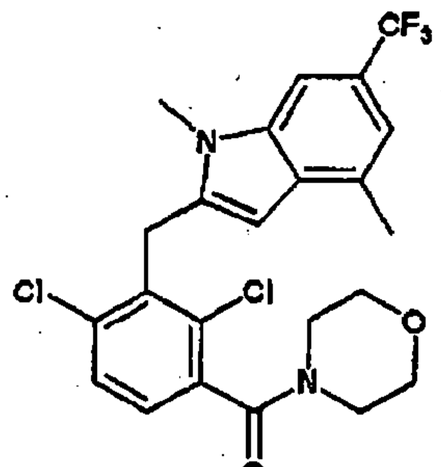
使用類似於實例A之步驟2的程序，由(2,4-二氯-3-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(3.67 g，5.85 mmol)製備(2,4-二氯-3-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(3 g，86%)。LC/MS (方法k) R_t =3.56 min.; MS *m/z*: 611[M+H]$^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.24 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.46 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.57 (m, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.47 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)。

步驟3：(2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



使用類似於實例A之步驟3的程序，由(2,4-二氯-3-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(286 mg，0.468 mmol)製備(2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(130 mg，59%)。LC/MS (方法g) R_t =1.36 min.; MS *m/z*: 471 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11.55 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.48 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).

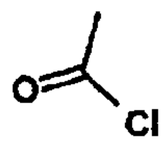
實例D：(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮

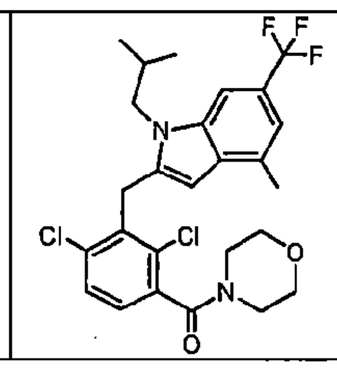
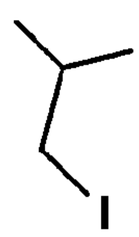


使用類似於實例A之步驟4的程序，由(2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(實例C) (50 mg，0.106 mmol)製備(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(26 mg，50%)。LC/MS (方法g) R_t =1.91 min.; MS *m/z*: 485$[M+H]^+$。

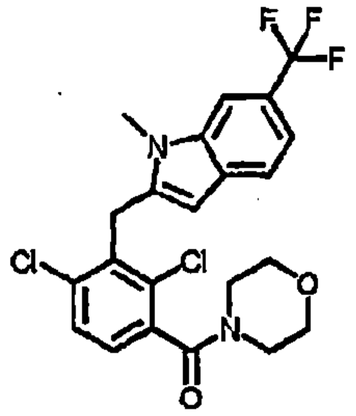
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.75 (s, 1H), 7.70 (d, J =9.0Hz, 1H), 7.49 (d, J =9.0Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.48 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.62 (m, 4H), 3.51 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.36 (s, 3H)。

表D. 以下類似物係使用相同程序且使用適當親電子試劑由(2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(實例C)製備。

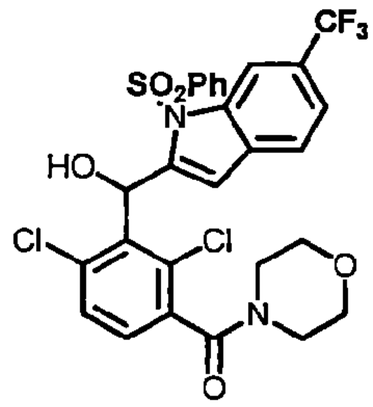
實例	產物	親電子試劑	**R_t min (方法g)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
D-1		EtI	1.96	499
D-2			1.86	513

D-3			2.11	527

實例E：(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮

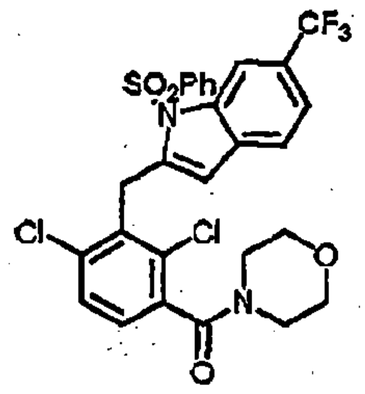


步驟1：(2,4-二氯-3-(羥基(1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮：



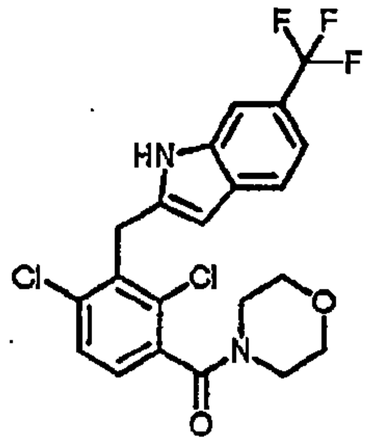
使用類似於實例A之步驟1的程序，由*N*-(2-碘-5-(三氟甲基)苯基)苯磺醯胺(420 mg，0.983 mmol) (製備#29)及(2,4-二氯-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(402 mg，1.28 mmol) (製備#3)製備(2,4-二氯-3-(羥基(1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(491 mg，81%)。LC/MS (方法g) R_t =1.77 min.; MS *m/z*: 612$[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.21 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.53 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 3.68 (m, 4H), 3.57 (m, 2H), 3.15 (m, 2H)。

步驟2：(2,4-二氯-3-((1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



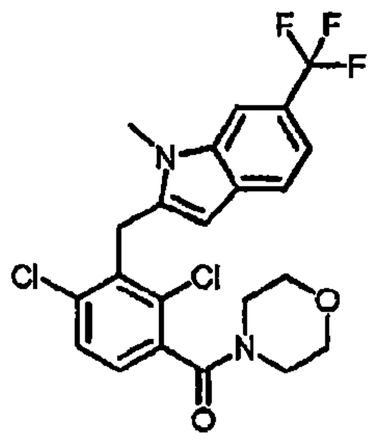
使用類似於實例A之步驟2的程序，由(2,4-二氯-3-(羥基(1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(430 mg，0.701 mmol)製備(2,4-二氯-3-((1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(196 mg，47%)。LC/MS (方法g) R_t =2.00 min.; MS *m/z*: 597 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.41 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.68 (m, 4H), 7.60 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.55 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.51 (m, 2H), 3.21 (m, 2H)。

步驟3：(2,4-二氯-3-((6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



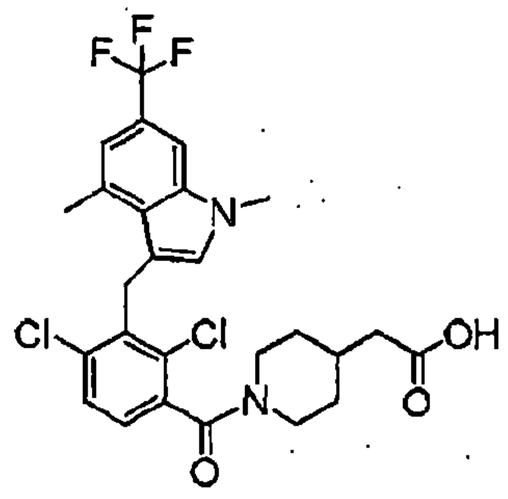
使用類似於實例A之步驟3的程序，由(2,4-二氯-3-((1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(182 mg，0.305 mmol)製備(2,4-二氯-3-((6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(103 mg，69%)。LC/MS (方法g) R_t =1.76 min.; MS *m/z*: 457 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11.53 (s, 1H),7.65 (m, 2H), 7.57 (d, *J* =8.0Hz, 1H), 7.41 (d, *J* =8.0Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* =8.0Hz, *J* =4.0Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.18 (m, 2H)。

步驟4：(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮

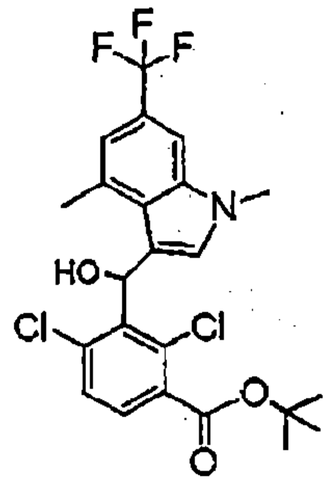


使用類似於實例A之步驟4的程序，由(2,4-二氯-3-((6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(86 mg，0.188 mmol)製備(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(68 mg，77%)。LC/MS (方法g) R_t =1.83 min.; MS *m/z*: 471 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.87 (s, 1H), 7.67 (d, *J* =8.0Hz, 1H), 7.56 (d, *J* =8.0Hz, 1H), 7.45 (d, *J* =8.0Hz, 1H), 7.25 (d, *J* =8.0Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.65 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.18 (m, 2H)。

實例F：2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲唑-3-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

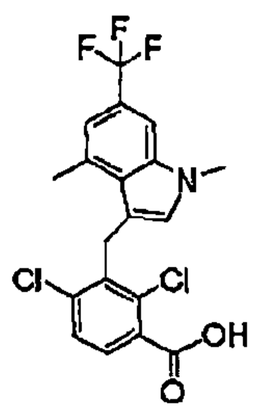


步驟1：2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲唑-3-基)(羥基)甲基)苯甲酸第三丁酯



向2,4-二氯苯甲酸第三丁酯(製備#33，步驟A) (748 mg，3.03 mmol)於THF (20 mL)中且冷卻至-78℃之溶液中添加於THF (10 mL)中稀釋且已冷卻至0℃之二異丙基胺基鋰(1.816 ml，3.63 mmol)。在-78℃下攪拌反應混合物1小時。在-78℃下，添加1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-甲醛(製備#51) (730 mg，3.03 mmol)，且攪拌反應混合物15分鐘。隨後使其升溫至室溫且繼續攪拌30分鐘。用NH_4Cl飽和溶液淬滅反應混合物。用EtOAc萃取水層。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱層析(用0-50% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈橙色固體狀之2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-基)(羥基)甲基)苯甲酸第三丁酯(355 mg，23%)。LC/MS (方法i) R_t =2.79 min.; MS *m/z*: 546 $[M-H]^-$ + CH_3COOH ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.87 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 5.93 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)

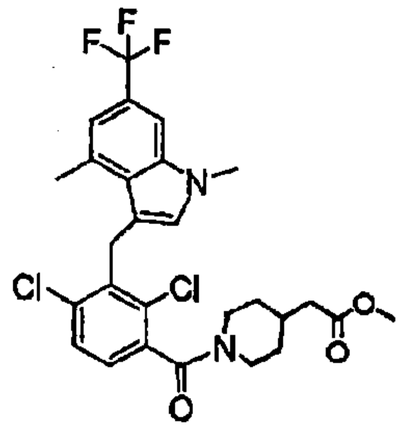
步驟2：2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟2的程序，由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-基)(羥基)甲基)苯甲酸第三丁酯(50 mg，0.10

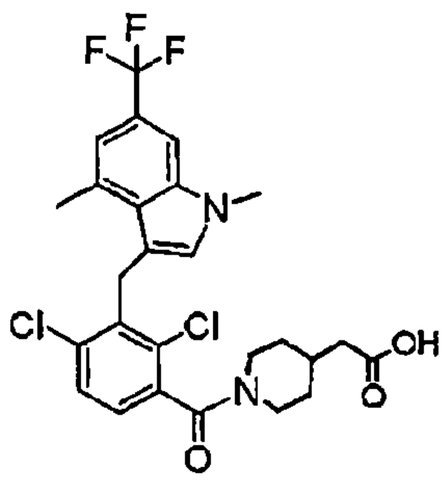
mmol)製備2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲唑-3-基)甲基)苯甲酸(20 mg，31%)。與相應吲唑啉(30%)之混合物　LC/MS (方法i) R_t =2.56 min.; MS *m/z*: 416 $[M+H]^+$

步驟3：2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲唑-3-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲唑-3-基)甲基)苯甲酸(50 mg，0.12 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(26 mg，0.13 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲唑-3-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(65 mg，77%)。與相應吲唑啉(22%)之混合物。 LC/MS (方法i) R_t =2.72 min.; MS *m/z*: 555 $[M+H]^+$

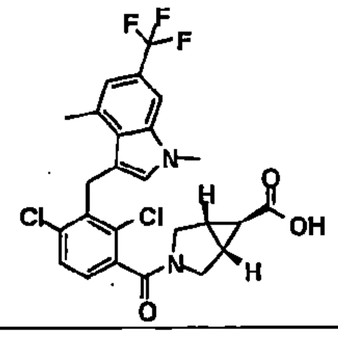
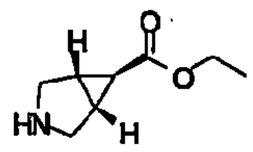
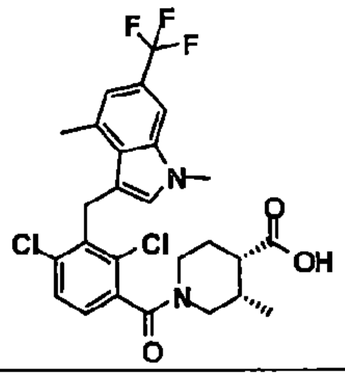
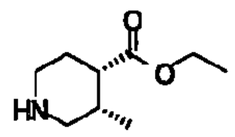
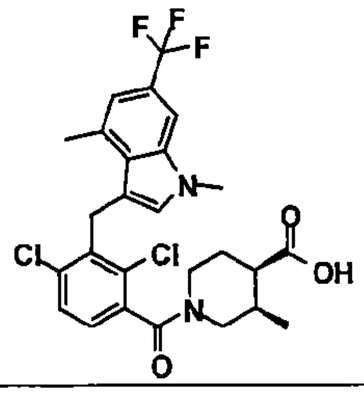
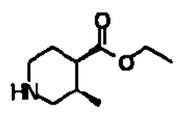
步驟4：2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲唑-3-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



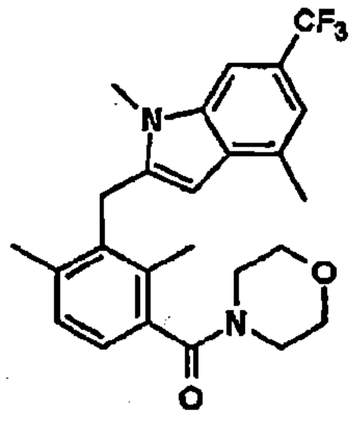
向2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲唑-3-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(65 mg，0.117 mmol)於二噁烷(1.25 ml)及水(0.5 ml)中之溶液中添加氫氧化鈉(11.70 mg，0.293 mmol)，且在45℃下攪拌反應混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物。使殘餘物溶解於水中，且藉由添加1 N HCl溶液來酸化直至pH =3-4。所得沈

澱物用水洗滌且在減壓下乾燥。藉由製備型LC/MS (方法12)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(18 mg，28%)。LC/MS (方法g) R_t =1.92 min.; MS *m/z*: 541 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.12 (br, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.39及7.32 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.53 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.70 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.78 (m, 4H), 2.17 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.16 (m, 2H)。

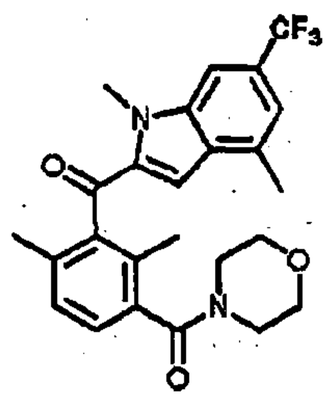
表F. 以下實例係使用相同程序使用適當胺由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基)甲基)苯甲酸(實例F，步驟2)製備。

	結構	起始物胺	**R_t min (方法)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
F1-1			1.87 (方法g)	525
F1-2			1.95 (方法g)	541
F1-3			1.90 (方法g)	541

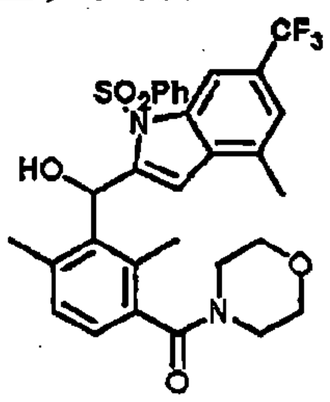
實例G：(3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二甲基苯基)(N-嗎啉基)甲酮



實例G1：(2,6-二甲基-3-(嗎啉-4-羰基)苯基)(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲酮

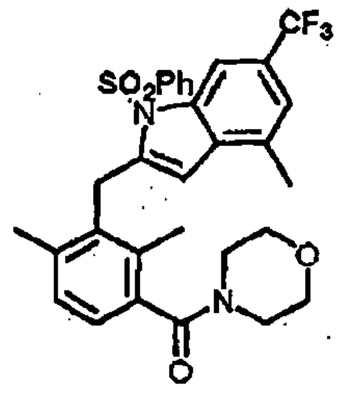


步驟1：(3-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二甲基苯基)(N-嗎啉基)甲酮



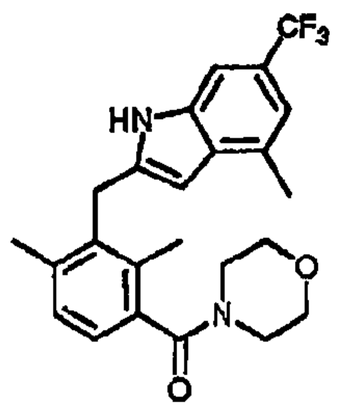
使用類似於實例A之步驟1的程序，由*N*-(2-碘-3-甲基-5-(三氟甲基)苯基)苯磺醯胺(製備#16) (300 mg，0.680 mmol)及(3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)-2,4-二甲基苯基)(N-嗎啉基)甲酮(223 mg，0.816 mmol) (製備#4)製備(3-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二甲基苯基)(N-嗎啉基)甲酮(374 mg，94%)。LC/MS (方法h) R_t =3.05 min.; MS *m/z*: 587 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.08 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 3.63 (m, 4H), 3.46 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.45 (m, 3H)。

步驟2：(2,4-二甲基-3-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



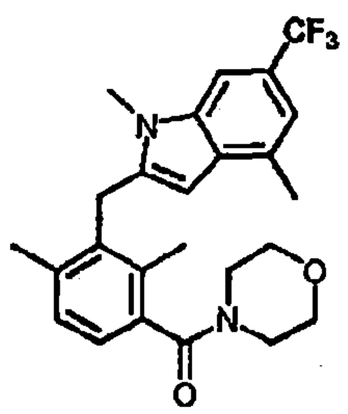
使用類似於實例A之步驟2的程序，由(3-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二甲基苯基)(N-嗎啉基)甲酮(374 mg，0.638 mmol)製備(2,4-二甲基-3-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(346 mg，95%)。LC/MS (方法h) R_t =3.30 min.; MS *m/z*: 571 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.29 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.44 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)。

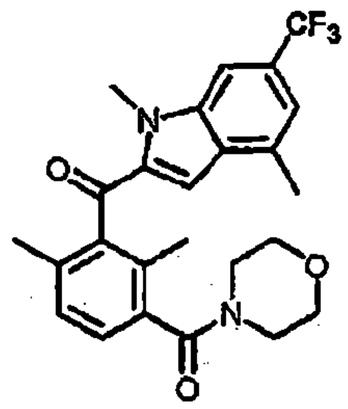
步驟3：(2,4-二甲基-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



使用類似於實例A之步驟3的程序，由(2,4-二甲基-3-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(346 mg，0.606 mmol)製備(2,4-二甲基-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(198 mg，76%)。LC/MS (方法g) R_t =1.80min.; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11.39 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.17 (d, *J* =8.0Hz, 1H), 7.02 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

步驟4：(3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二甲基苯基)(N-嗎啉基)甲酮及(2,6-二甲基-3-(嗎啉-4-羰基)苯基)(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲酮：



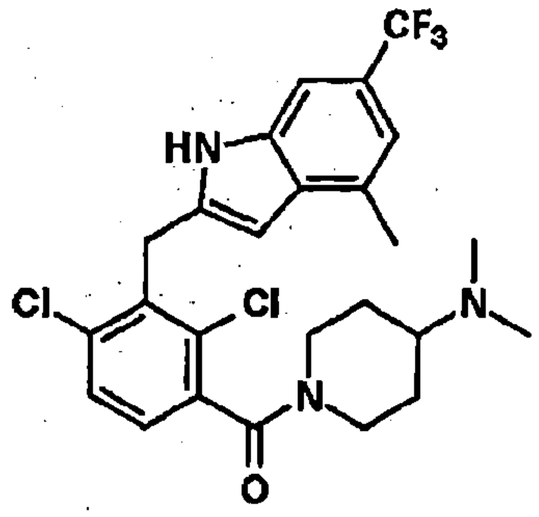


使用類似於實例A之步驟4的程序，由(2,4-二甲基-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(154 mg，0.358 mmol)製備(3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二甲基苯基)(N-嗎啉基)甲酮(30 mg，19%)。LC/MS (方法g) R_t =1.87 min.; MS *m/z*: 445[M+H]$^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.69 (s, 1H), 7.19 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.06 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

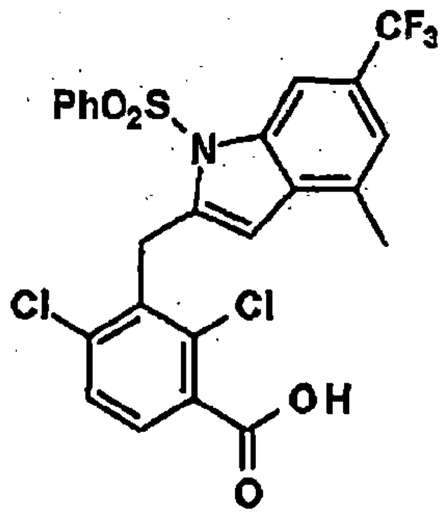
此外，此反應得到氧化產物，其經分離且其特徵在於：(2,6-二甲基-3-(嗎啉-4-羰基)苯基)(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲酮(32 mg，19%)。LC/MS (方法g) R_t =1.84 min.; MS *m/z*: 459[M+H]$^+$。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.95 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.62 (m, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)。

實例H：(2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(4-(二甲胺基)哌啶-1-基)甲酮

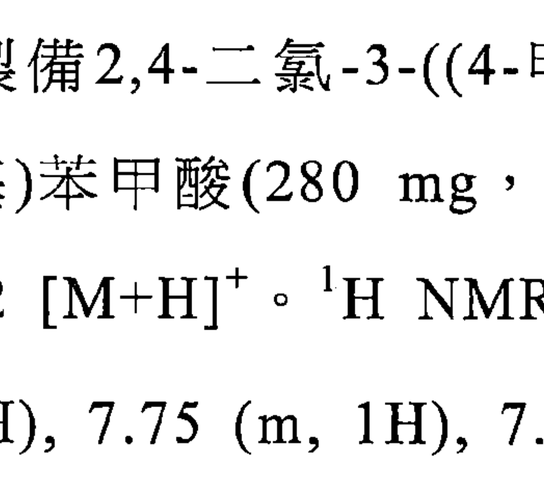


步驟1：2,4-二氯-3-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(實例A，步驟2)(350 mg，0.629 mmol)製備2,4-二氯-3-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(280 mg，82%)。LC/MS (方法h) R_t =3.33 min.; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.25 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.58 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)。

步驟2：(2,4-二氯-3-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(4-(二甲胺基)哌啶-1-基)甲酮

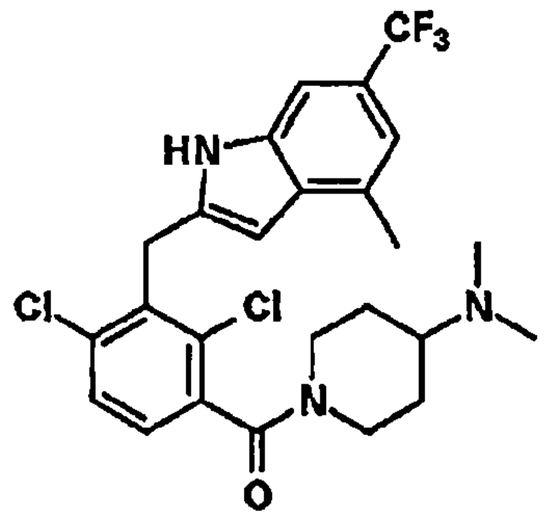


使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((4-甲基-1-(苯

磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(350 mg，0.645 mmol)及N,N-二甲基哌啶-4-胺(165 mg，1.29 mmol)製備(2,4-二氯-3-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(4-(二甲胺基)哌啶-1-基)甲酮(305 mg，72%)。LC/MS (方法h) R_t =3.34 min.; MS *m/z*: 652 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.25 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 5.98 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.41 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.27 (m, 2H)。

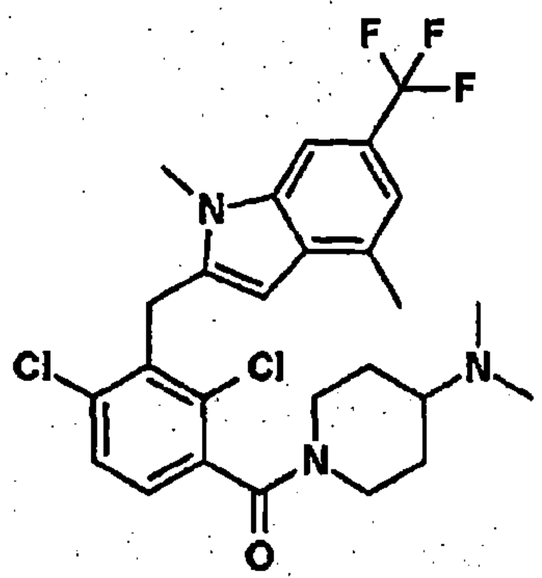
步驟3：(2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(4-(二甲胺基)哌啶-1-基)甲酮：



使用類似於實例A之步驟3的程序，由(2,4-二氯-3-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(4-(二甲胺基)哌啶-1-基)甲酮(280 mg，0.429 mmol)製備(2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(4-(二甲胺基)哌啶-1-基)甲酮(190 mg，86%)。

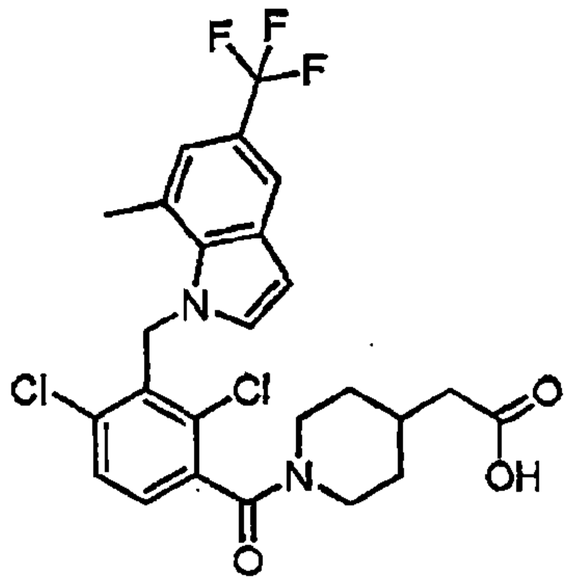
LC/MS (方法g) R_t =1.22 min.; MS *m/z*: 512 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11.40 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.46 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.32 (m, 2H)。

實例I：(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(4-(二甲胺基)哌啶-1-基)甲酮

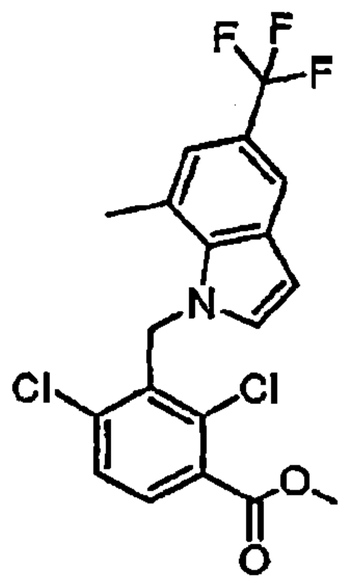


使用類似於實例A之步驟4的程序，由(2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(4-(二甲胺基)哌啶-1-基)甲酮(實例H，步驟3) (75 mg，0.146 mmol)製備(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(4-(二甲胺基)哌啶-1-基)甲酮(10 mg，13%)。LC/MS (方法g) R_t =1.29 min.; MS *m/z*: 526 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.70 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.46 (m, 3H), 3.92 (m, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.32 (m, 2H)。

實例J：2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸-

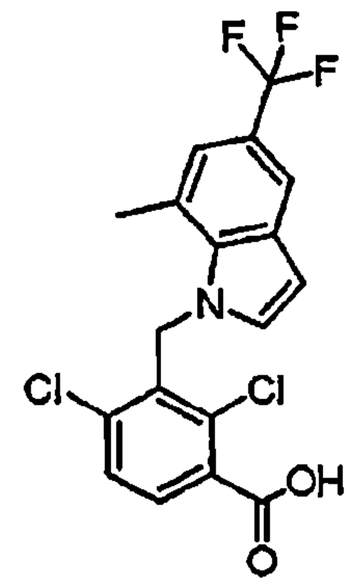


步驟1：2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸甲酯



向7-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚(製備#49) (0.850 g，4.27 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10.67 ml)中且冷卻至0℃之溶液中添加氫化鈉(0.188 g，4.69 mmol)，且攪拌反應物30分鐘。添加3-(溴甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(製備#1，步驟B) (1.272 g，4.27 mmol)，且在0℃下攪拌反應混合物1小時。用水及EtOAc稀釋反應混合物。分離各層，且用EtOAc萃取水層。合併之有機層用水隨後NaCl飽和溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-10% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(1.55 g，80%)。LC/MS (方法j) R_t =2.32 min.; MS *m/z*: 416 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.89 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.76 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.74 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 6.56 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.94 (s, 3H)。

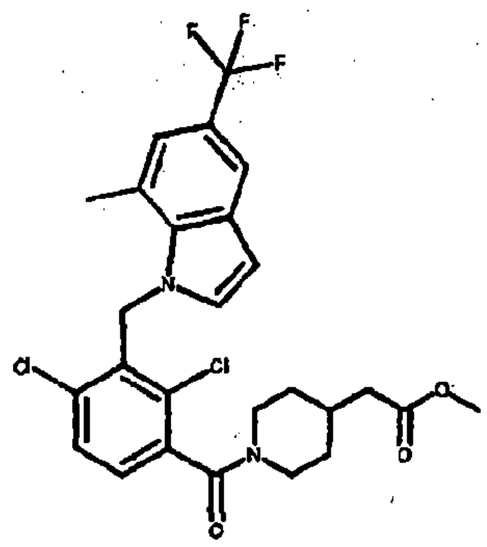
步驟2：2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例F之步驟4的程序，由2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三

氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(1.55 g，3.72 mmol)製備2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸(1.44 g，96%)。LC/MS (方法j) R_t =1.86 min.; MS *m/z*: 402 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.8 (br, 1H), 7.82 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.73 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 6.56 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 2.95 (s, 3H)。

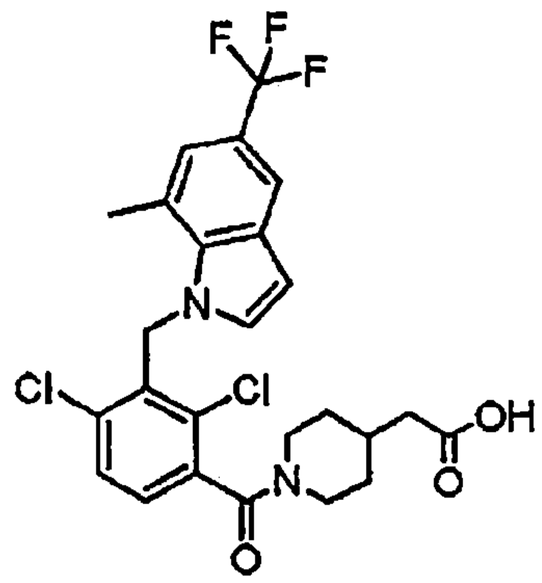
步驟3：2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸(100 mg，0.25 mmol)及2-(哌啶-4-基)乙酸甲酯鹽酸鹽(62.6 mg，0.32 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(118 mg，88%)。

LC/MS (方法j) R_t =2.10 min.; MS *m/z*: 541 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.79 (s, 1H), 7.70及7.69 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.53及7.46 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 5.94 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.59及3.57 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.17 (m, 2H)

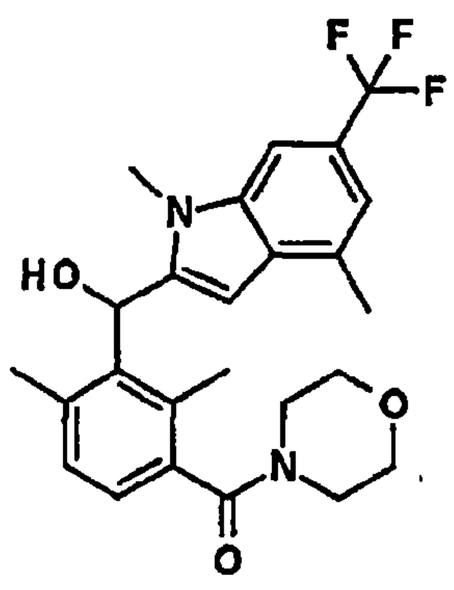
步驟4：2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



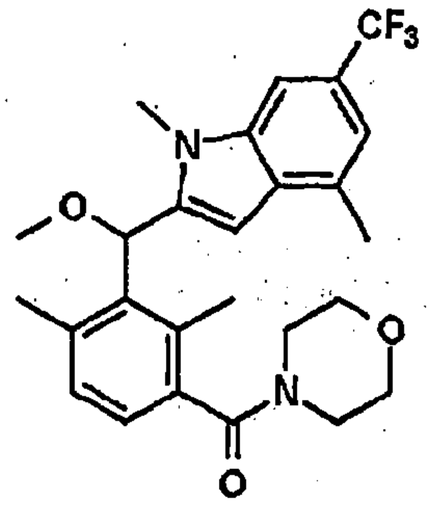
使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(114 mg，0.21 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(99 mg，89%)。LC/MS (方法g) R_t =1.85 min.; MS *m/z*: 527 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.10 (br, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70及7.69 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.53及7.46 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 5.94 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.14 (m, 2H)。

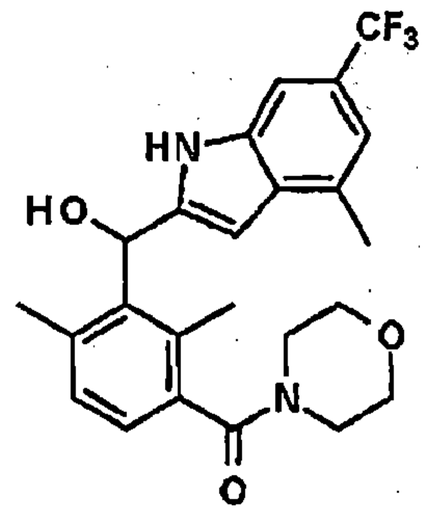
實例K：(3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)-2,4-二甲基苯基)(N-嗎啉基)甲酮



實例K1：(3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)(甲氧基)甲基)-2,4-二甲基苯基)(N-嗎啉基)甲酮

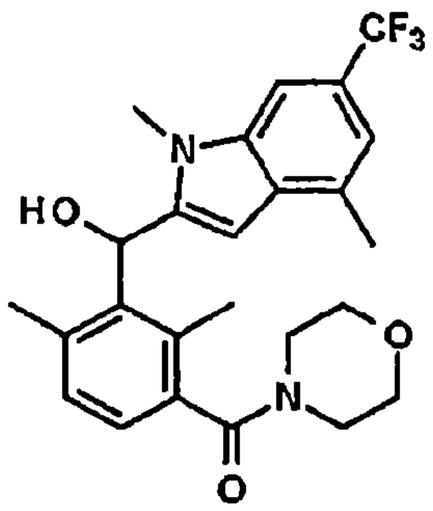


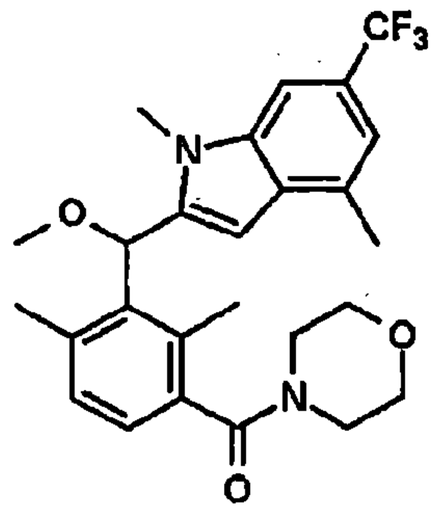
步驟1：(3-(羥基(4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二甲基苯基)(N-嗎啉基)甲酮



使用類似於實例A之步驟3的程序，由(3-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二甲基苯基)(N-嗎啉基)甲酮(實例G，步驟1) (629 mg，1.072 mmol)製備(3-(羥基(4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二甲基苯基)(N-嗎啉基)甲酮(189 mg，39%)。LC/MS (方法h) R_t =2.66 min.; MS *m/z*: 447 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11.32 (s, 1H), 7.52 (d, *J* =4.8Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.03 (m, 2H) 6.38 (s, 1H), 6.24 (d, *J* =4Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.62 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.136 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。

步驟2：(3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)-2,4-二甲基苯基)(N-嗎啉基)甲酮及(3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)(甲氧基)甲基)-2,4-二甲基苯基)(N-嗎啉基)甲酮

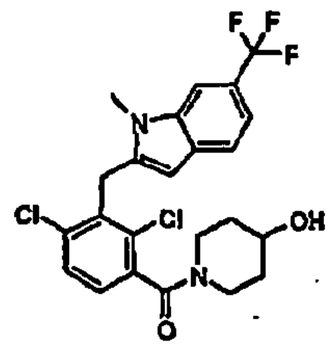




使用類似於實例A之步驟4的程序，由(3-(羥基(4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二甲基苯基)(N-嗎啉基)甲酮(189 mg，0.423 mmol)製備(3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)-2,4-二甲基苯基)(N-嗎啉基)甲酮(14 mg，7%)。LC/MS (方法g) R_t =1.70 min.; MS *m/z*: 461 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 7.68 (s, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.96及5.92 (s, 1H), 3.86及3.82 (s, 3H), 3.63 (m, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.39及2.38 (s, 3H), 2.34及2.31 (s, 3H), 2.21及2.19 (s, 3H)。

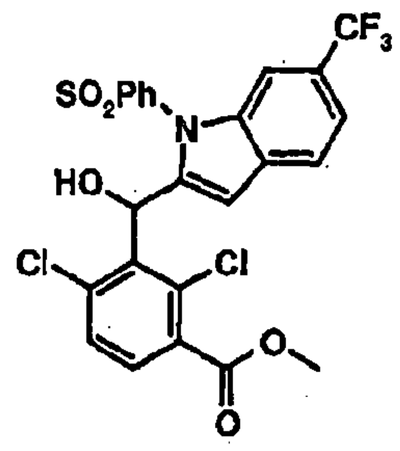
在此反應期間，亦使雙甲基化產物分離且其特徵在於(3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)(甲氧基)甲基)-2,4-二甲基苯基)(N-嗎啉基)甲酮(0.5 mg，0.2%)。LC/MS (方法g) R_t =1.85 min.; MS *m/z*: 475 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 7.72 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.65-3.48 (m, 6H), 3.33 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

實例L：(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮



步驟1：2,4-二氯-3-(羥基(1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲

基)苯甲酸甲酯

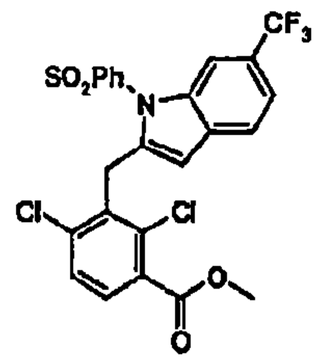


使用類似於實例A之步驟1的程序，由*N*-(2-碘-5-(三氟甲基)苯基)苯磺醯胺(製備#29) (7.00 g，16.4 mmol)及2,4-二氯-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯甲酸甲酯(製備#1) (4.7 g，18.1 mmol)製備2,4-二氯-3-(羥基(1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(7.8 g，78%)。

LC/MS (方法h) R_t =3.27 min.; MS *m/z*: 540 $[M-H]^-$ +CH_3COOH。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.24 (s, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.69 (m, 2H), 7.58 (m, 4H), 7.03 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.73 (m, 1H), 3.87 (s, 3H)。

步驟2：2,4-二氯-3-((1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯

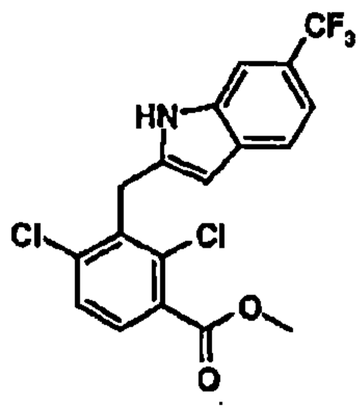


使用類似於實例A之步驟2的程序，由2,4-二氯-3-(羥基(1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(7.15 g，12.8 mmol)製備2,4-二氯-3-((1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(6.3 g，90%)。LC/MS (方法h) R_t =3.73 min.; MS *m/z*: 540 $[M-H]^-$。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.45 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.63 (d,

J =9Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.38 (m, 5H), 5.68 (s, 1H), 4.63 (m, 2H), 3.86 (s, 3H)。

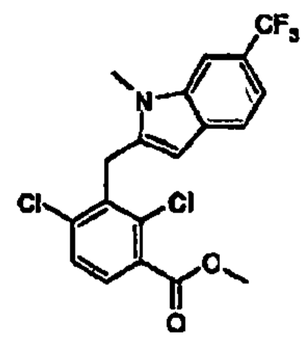
步驟3：2,4-二氯-3-((6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例A之步驟3的程序，由2,4-二氯-3-((1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(6.2 g，11.4 mmol)製備2,4-二氯-3-((6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(4.3 g，93%)。

LC/MS (方法h) R_t =3.23 min.; MS *m/z*: 402 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11.5 (寬峰, 1H), 7.75 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.69 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (d, *J* =6Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* =6Hz, *J* =1.5Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.87 (s, 3H)。

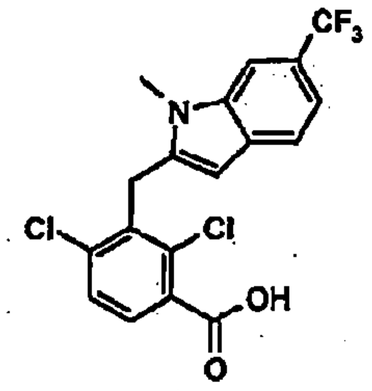
步驟4：2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例A之步驟4的程序，由2,4-二氯-3-((6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(4.17 g，10.37 mmol)製備2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(3.86 g，89%)。LC/MS (方法g) R_t =2.06 min.; MS *m/z*: 416 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.87 (s, 1H), 7.79 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.71 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.55 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.24 (d, *J* =9Hz, 1H), 5.68 (s, 1H),

4.50 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)。

步驟5：2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸

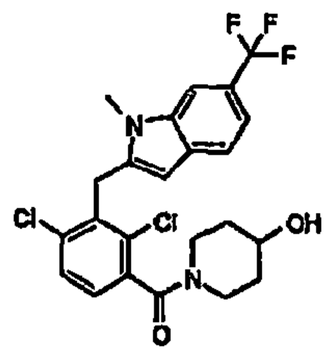


使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(1.81 g，4.35 mmol)製備2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(1.53 g，87%)。

LC/MS (方法h) R_t =3.08 min.; MS *m/z*: 402 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.87 (s, 1H), 7.74 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.67 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.56 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* =9Hz , *J* =1.5Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.94 (s, 3H)。

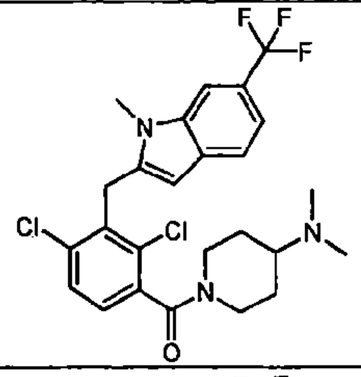
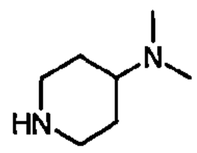
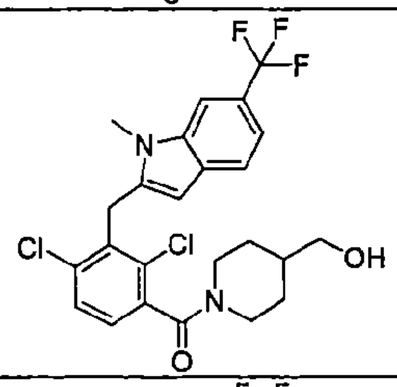
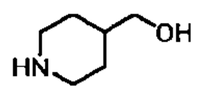
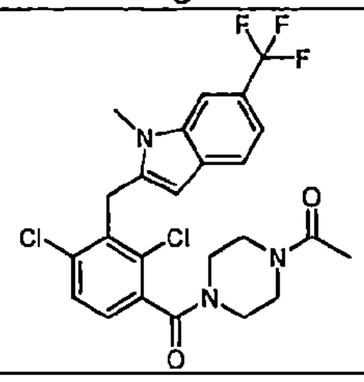
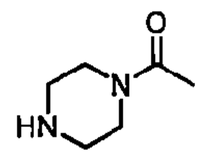
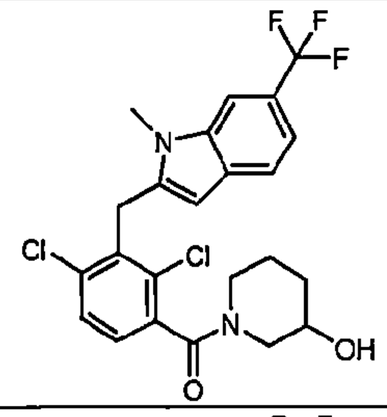
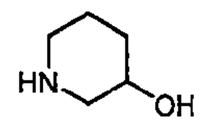
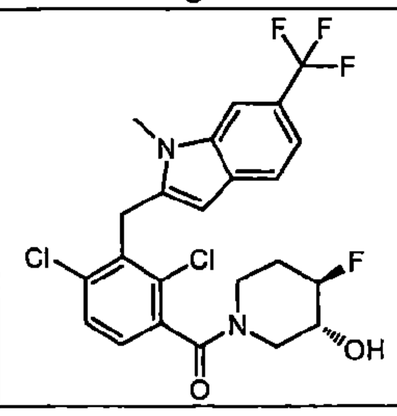
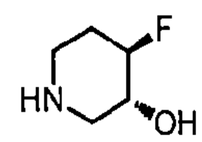
步驟6：(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮



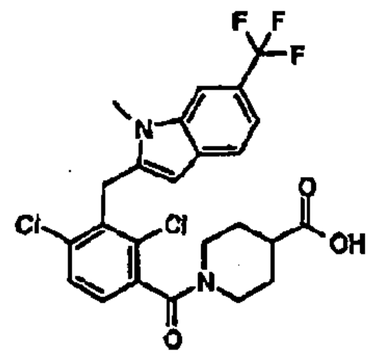
使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(100 mg，0.249 mmol)及哌啶-4-醇(37.7 mg，0.37 mmol)製備(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮(65 mg，53%)。LC/MS (方法g) R_t =1.70 min.; MS *m/z*: 485 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.87 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* =6.3Hz, *J* =1.8Hz, 1H), 7.56 (d, *J* =6.3Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.25 (d, *J* =6Hz, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.80 (m, 1H),

4.38 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.39 (m, 2H)。

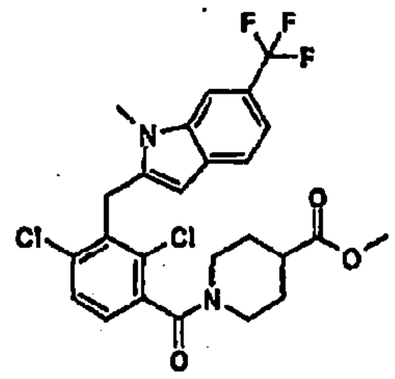
表L. 以下類似物係使用相同程序使用適當胺由2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(實例L，步驟5)製備。

實例#	產物	胺	**R_t min (方法g)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
L-1			1.21	512
L-2			1.74	499
L-3			1.69	510 (
L-4			1.75	485
L-5			1.76	503

實例M： 1-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸



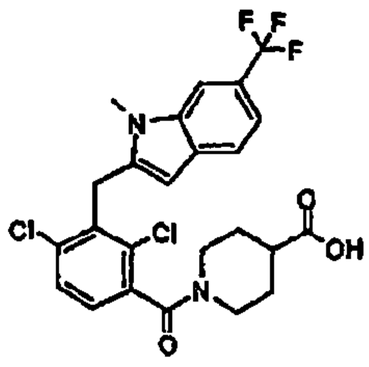
步驟1：1-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸甲酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(實例L，Step 5) (180 mg，0.448 mmol)及4-哌啶甲酸甲酯(96 mg，0.67 mmol)製備1-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸甲酯(172 mg，73%)。

LC/MS (方法h) R_t =3.17 min.; MS *m/z*: 527 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.81 (s, 1H), 7.65 (d, *J* =8.4Hz, 1H), 7.56 (d, *J* =7.8Hz, 1H), 7.46 (d, *J* =8.4Hz, 0.5H), 7.39 (d, *J* =8.4Hz, 0.5H), 7.26 (d, *J* =7.8Hz, 1H), 5.72及5.69 (s, 1H), 4.46 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.62及3.58 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.13-2.94 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.52 (m, 2H)。

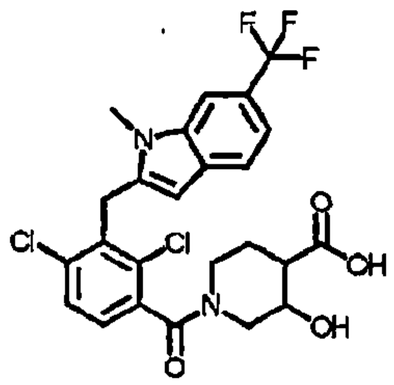
步驟2：1-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸



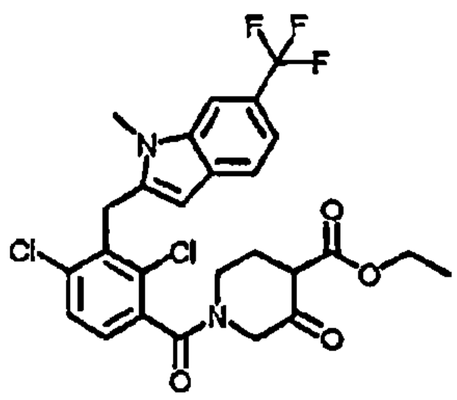
使用類似於實例A之步驟5的程序，由1-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-

(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸甲酯(170 mg，0.32 mmol)製備1-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸(154 mg，93%)。LC/MS (方法g) R_t =1.73 min.; MS *m/z*: 513 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12.32 (寬峰, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (d, *J* =8.4Hz, 1H), 7.56 (d, *J* =8.4Hz, 1H), 7.46 (d, *J* =8.4Hz, 0.5H), 7.39 (d, *J* =8.4Hz, 0.5H), 7.24 (d, *J* =8.4Hz, 1H), 5.71 (m, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.50 (m, 2H)。

實例N：1-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-羥基哌啶-4-甲酸



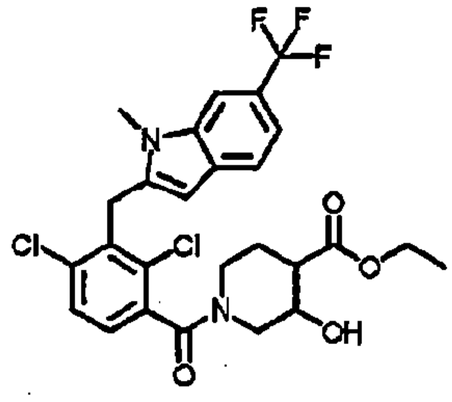
步驟1：1-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-側氧基哌啶-4-甲酸乙酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(實例L，步驟5) (250 mg，0.62 mmol)及3-側氧基哌啶-4-甲酸乙酯鹽酸鹽(194 mg，0.93 mmol)製備1-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-側氧基哌啶-4-甲酸乙酯(221 mg，59%)。LC/MS (方法h) R_t =3.52 min.; MS *m/z*: 555 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): 7.87 (s, 1H),

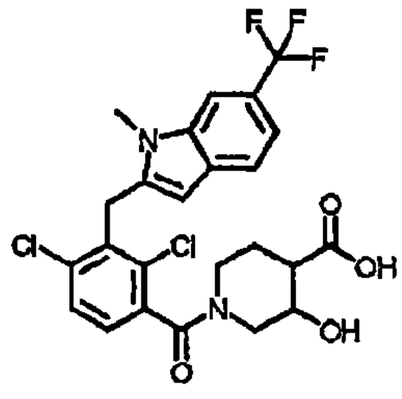
7.69 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.73及5.69 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.92 (m, 3H), 3.51 (m,2H), 3.32 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 1.20 (m, 3H)。

步驟2：1-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-羥基哌啶-4-甲酸乙酯



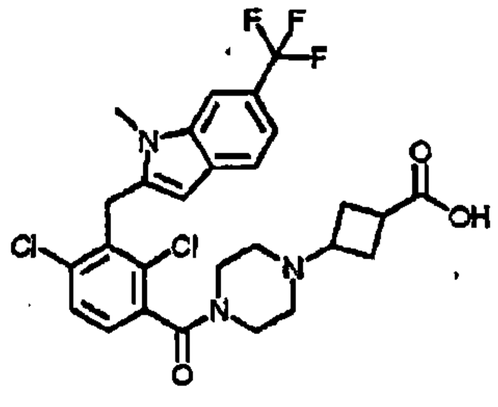
向1-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-側氧基哌啶-4-甲酸乙酯(218 mg，0.393 mmol)於EtOHMeOH (4 mL)中在0℃下冷卻之懸浮液中添加$NaBH_4$ (7.43 mg，0.196 mmol)，且在5℃下攪拌混合物4小時。再次添加$NaBH_4$ (7.43 mg，0.196 mmol)，且在5℃下攪拌反應物5小時。反應物用NH_4Cl飽和水溶液水解且用DCM萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-70% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到1-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-羥基哌啶-4-甲酸乙酯(150 mg，69%)。LC/MS (方法g) R_t =1.85 min.; MS *m/z*: 557 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.87 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 5.40及5.22及5.13及5.00及4.82 (m, 1H), 4.52-4.25 (m, 3H), 4.22-4.00 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.60 (m, 0.5H), 3.38-3.18 (m, 0.5H), 3.10-2.55 (m, 2.5H), 2.45 (m, 0.5H), 2.00-1.40 (m, 2H), 1.18 (m, 3H)。

步驟3：1-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-羥基哌啶-4-甲酸

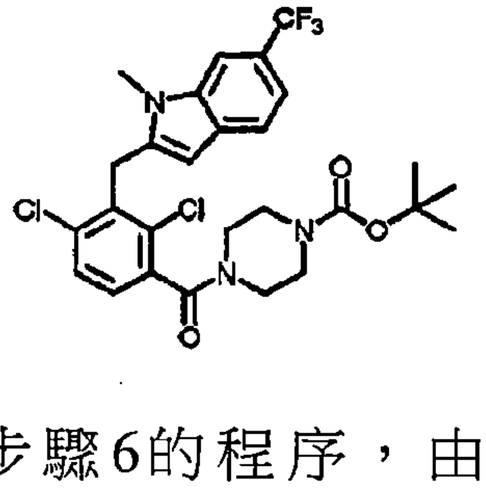


使用類似於實例A之步驟5的程序，由1-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-羥基哌啶-4-甲酸乙酯(實例M，步驟2) (116 mg，0.208 mmol)製備1-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-羥基哌啶-4-甲酸(73 mg，66%)。LC/MS (方法g) R_t =2.60 min.; MS *m/z*: 527 $[M-H]^-$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.87 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.47 (m, 3H), 4.19及4.02 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.63及1.50 (m, 1H)。

實例O：3-(4-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)環丁烷甲酸



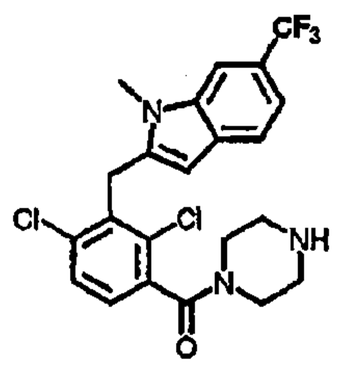
步驟1：4-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(實例L，步驟5) (500 mg，1.243

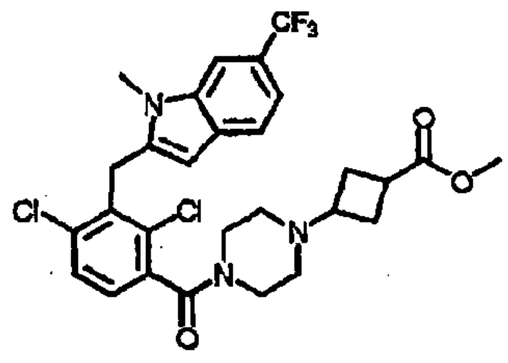
mmol)及1-boc-哌嗪(347 mg，1.86 mmol)製備4-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(840 mg，100%)。LC /MS (方法h) R_t =3.42 min.; MS *m/z*: 570 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.88 (s, 1H), 7.68 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.56 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.46 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.26 (*J* =9Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 1.40 (s, 9H)。

步驟2：(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(哌嗪-1-基)甲酮



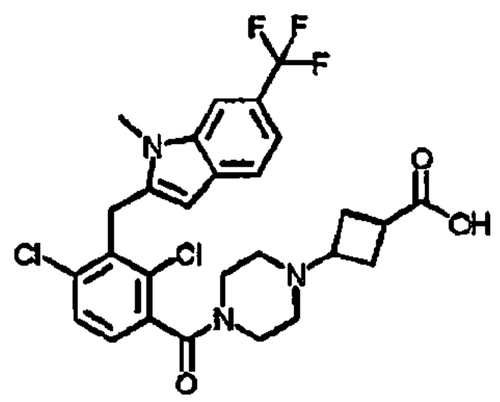
向4-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(840 mg，1.473 mmol)於DCM (32 mL)中且在0℃下冷卻之溶液中添加TFA (8 mL，104 mmol)。移除冰浴且在室溫下攪拌反應混合物1.5小時。在減壓下濃縮反應混合物。粗物質用DCM稀釋且其用$NaHCO_3$飽和水溶液洗滌。有機層用水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈橙色粉末狀之(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(哌嗪-1-基)甲酮(850 mg，100%)。LC/MS (方法h) R_t =2.07 min.; MS *m/z*: 470 $[M+H]^+$。^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.51 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.73 (m, 2H)。

步驟3：3-(4-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)環丁烷甲酸甲酯



向(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(哌嗪-1-基)甲酮(50 mg，0.106 mmol)及3-側氧基環丁烷甲酸甲酯(31.8 mg，0.149 mmol)於1,2-二氯乙烷(1.4 mL)中之溶液中添加乙酸(50 μl，0.873 mmol)，且在室溫攪拌反應混合物45分鐘。隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(33.8 mg，0.159 mmol)，且繼續攪拌2.5小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到3-(4-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)環丁烷甲酸甲酯(80 mg，100%)。LC/MS (方法h) R_t =2.46 min.; MS *m/z*: 582 $[M+H]^+$。^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.51 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.36-2.05 (m, 8H)。

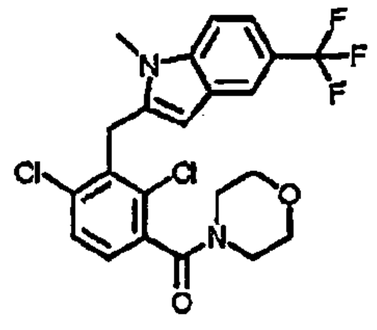
步驟4：3-(4-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)環丁烷甲酸



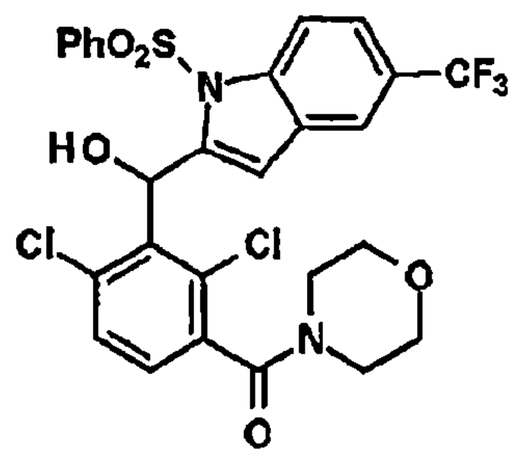
向3-(4-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)環丁烷甲酸甲酯(200 mg，0.343 mmol)於二噁烷(3.75 mL)及水(1.5 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(54.9 mg，1.374 mmol)。在室溫攪拌反應混合物1小時，且在減壓下濃縮。使殘餘物溶解於水中，且藉由添加1 N HCl溶液酸化直至pH =3-4。在用EtOAc萃取之後，有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管

柱層析(用0-10% MeOH於DCM中溶離)純化殘餘物，得到3-(4-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)環丁烷甲酸(115 mg，57%)。LC/MS (方法g) R_t =1.30 min., 1.33min; MS *m/z*: 568 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.87 (s, 1H), 7.65 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.56 (d, *J* =8.4Hz, 1H), 7.41 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.25 (d, *J* =8.4Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.21 (m, 4H), 1.90 (m, 2H)。

實例P：(2,4-二氯-3-((1-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



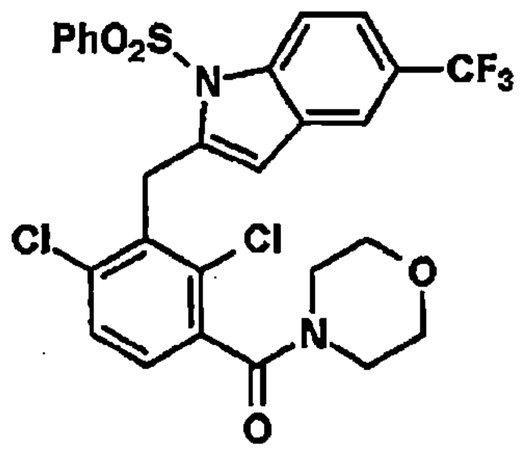
步驟1：(2,4-二氯-3-(羥基(1-(苯磺醯基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



使用類似於實例A之步驟1的程序，由*N*-(2-碘-4-(三氟甲基)苯基)苯磺醯胺(描述於專利FR2890071中) (800 mg，1.873 mmol)及(2,4-二氯-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(647 mg，2.060 mmol)(製備#3)製備(2,4-二氯-3-(羥基(1-(苯磺醯基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(850 mg，74%)。LC/MS (方法h) R_t =2.92 min.; MS *m/z*: 613 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.01 (m, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.53 (m, 1H),

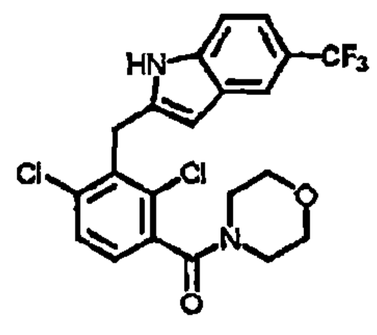
7.40 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.77及6.71 (s, 1H), 6.69 (m, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.16 (m, 2H)。

步驟2：(2,4-二氯-3-((1-(苯磺醯基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



使用類似於實例A之步驟2的程序，由(2,4-二氯-3-(羥基(1-(苯磺醯基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(840 mg，1.369 mmol)製備(2,4-二氯-3-((1-(苯磺醯基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(540 mg，58%)。LC/MS (方法h) R_t =3.33 min.; MS *m/z*: 597 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.33 (d, *J* =8.4Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.67 (m, 4H), 7.49 (d, *J* =8.1Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.59 (m, 2H), 3.63 (m, 4H), 3.51 (m, 2H), 3.17 (m, 2H)。

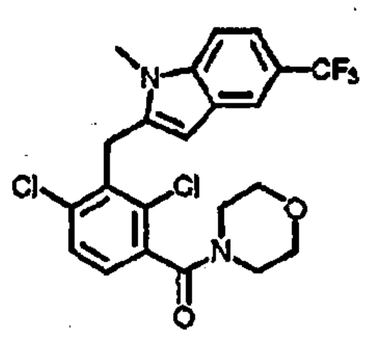
步驟3：(2,4-二氯-3-((5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



使用類似於實例A之步驟3的程序，由(2,4-二氯-3-((1-(苯磺醯基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(500 mg，0.837 mmol)製備(2,4-二氯-3-((5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(230 mg，69%)。LC/MS (方法h) R_t =2.86 min.; MS

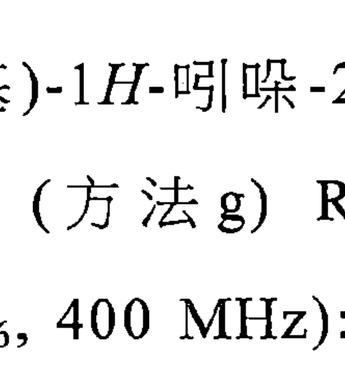
m/z: 457 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11.55 (寬峰, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (d, *J* =8.1Hz, 1H), 7.50 (d, *J* =8.7Hz, 1H), 7.41 (d, *J* =8.7Hz, 1H), 7.30 (d, *J* =8.1Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.17 (m, 2H)。

步驟4：(2,4-二氯-3-((1-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



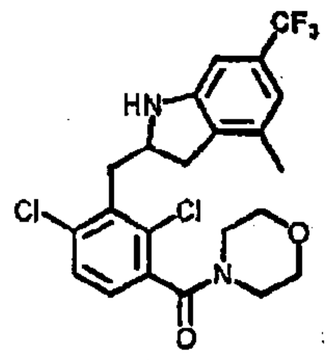
向(2,4-二氯-3-((5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(100 mg，0.219 mmol)於ACNACN (2 mL)中之溶液中添加硫酸二甲酯(0.031 mL，0.328 mmol)及碳酸銫(143 mg，0.437 mmol)。在室溫下攪拌混合物24小時，隨後用水稀釋且用DCM萃取。有機層用鹽水洗滌且經硫酸鎂乾燥。藉由製備型LC/MS純化殘餘物，得到(2,4-二氯-3-((1-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(50 mg，45%)。LC/MS (方法g) R_t =1.78 min.; MS *m/z*: 471 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.78 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.45 (d, *J* =8.4Hz, 1H), 7.38 (d, *J* =8.8Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.66 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.17 (m, 2H)。

實例Q：(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)吲哚啉-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



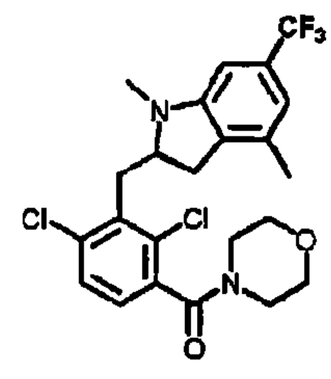
步驟1：(2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)吲哚啉-2-基)甲基)苯基)(N-

嗎啉基)甲酮



向(2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(實例C) (256 mg，0.543 mmol)於TFA (4 mL)中之溶液中每一部分添加氰基硼氫化鈉(170 mg，2.71 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物歷經2小時，且添加1 N NaOH水溶液(pH 7)。用DCM萃取水層。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型LC/MS純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)吲哚啉-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(82 mg，43%)。LC/MS (方法h) R_t =3.08 min.; MS *m/z*: 473 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.58 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.32 (*J* =9Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.49 (dm, 1H), 6.14 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.90 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.17 (s, 3H)。

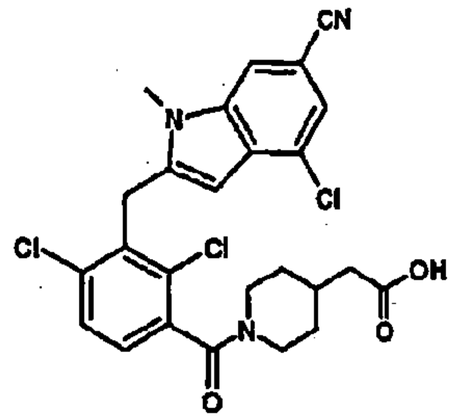
步驟2：(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)吲哚啉-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



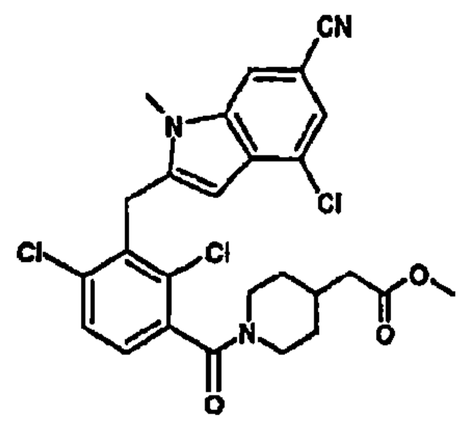
使用類似於實例A之步驟4的程序，由(2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)吲哚啉-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(24 mg，0.051 mmol)製備(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)吲哚啉-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(5 mg，20%)。LC/MS (方法g) R_t =1.97 min.; MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.61 (d, *J* =8.4Hz,

1H), 7.35 (d, *J* =8.4Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.69 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.13 (m, 3H), 2.93 (m, 1H), 2.82 (m, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.14 (s, 3H)。

實例R：2-(1-(2,4-二氯-3-((4-氯-6-氰基-1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



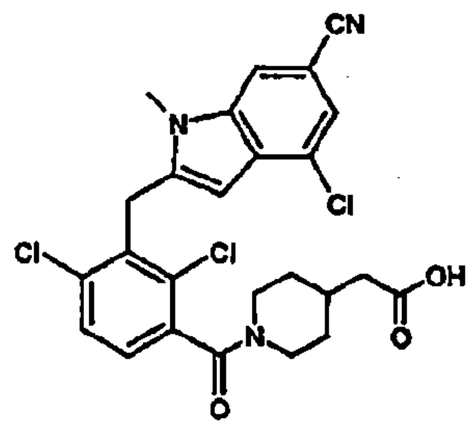
步驟1：2-(1-(2,4-二氯-3-((4-氯-6-氰基-1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A1之程序，由2,4-二氯-3-((4-氯-6-氰基-1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(實例DQ，步驟6) (90 mg，0.23 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(66.4 mg，0.34 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((4-氯-6-氰基-1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(101 mg，83%)。

LC/MS (方法i) R_t =2.43 min.; MS *m/z*: 532 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.17 (m, 1H), 7.68及7.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.51及7.50 (s, 1H), 7.47及7.40 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.68及5.65 (m, 1H), 4.47 (m, 3H), 3.96及3.95 (s, 3H), 3.59及3.56 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.17 (m, 2H)。

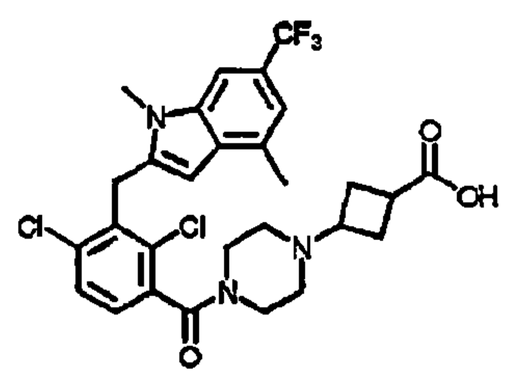
步驟2：2-(1-(2,4-二氯-3-((4-氯-6-氰基-1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



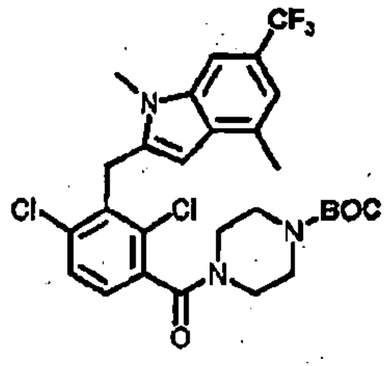
使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-((4-氯-6-氰基-1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(101 mg，0.19 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((4-氯-6-氰基-1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(93 mg，95%)。LC/MS (方法g) R_t =1.63 min.; MS *m/z*: 518 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.09 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.68及7.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.46及7.39 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.68及5.66 (m, 1H), 4.49 (m, 3H), 3.96及3.95 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 193 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.15 (m, 2H)。

實例S：3-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)環丁烷甲酸

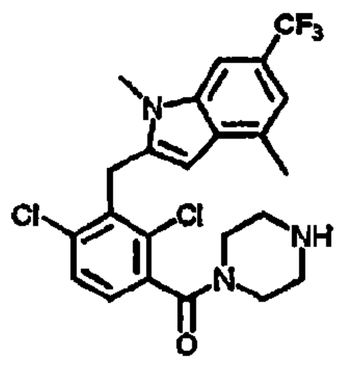


步驟1：4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



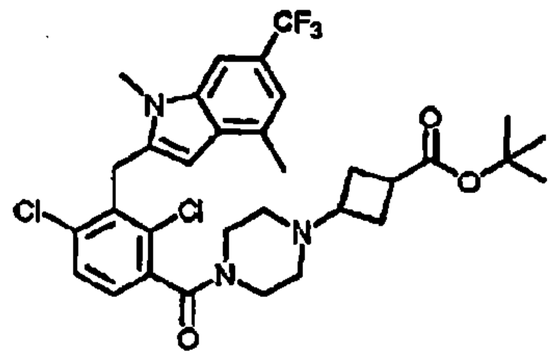
使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(實例A，步驟5) (500 mg，1.201 mmol)及1-boc-哌嗪(336 mg，1.8 mmol)製備4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(700 mg，100%)。LC/MS (方法h) R_t =3.49 min.; MS *m/z*: 584 $[M+H]^+$ ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.49 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.26 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.44 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.46 (m, 9H)。

步驟2：(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(哌嗪-1-基)甲酮



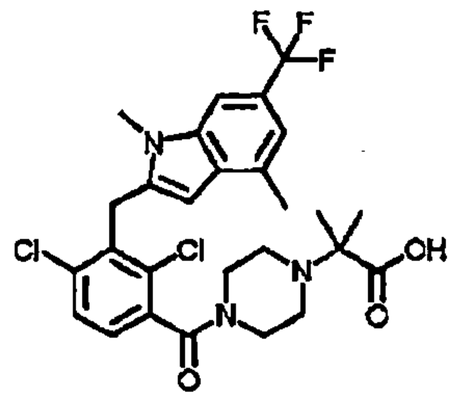
使用類似於實例O之步驟2的程序，由4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(700 mg，1.198 mmol)製備(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(哌嗪-1-基)甲酮(535 mg，92%)。LC/MS (方法h) R_t =2.73 min.; MS *m/z*: 483 $[M+H]^+$ ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.49 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.26 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.43 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.42 (s, 3H)。

步驟3：3-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)環丁烷甲酸第三丁酯



使用類似於實例O之步驟3的程序，由(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(哌嗪-1-基)甲酮(100 mg，0.206 mmol)及3-側氧基環丁烷甲酸第三丁酯(52.7 mg，0.310 mmol)製備3-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)環丁烷甲酸第三丁酯(105 mg，80%)。LC/MS (方法h) R_t =3.39 min.; MS *m/z*: 638 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.70 (s, 1H), 7.67 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.42 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (m, 6H), 2.17 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

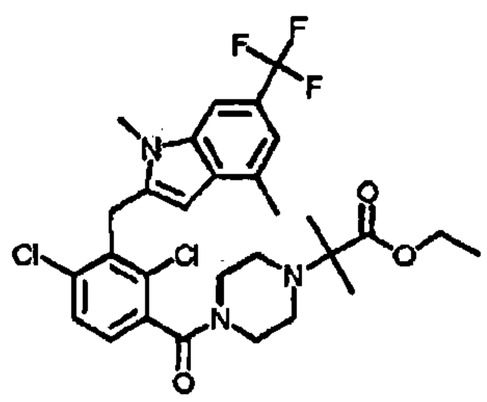
步驟4：3-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)環丁烷甲酸：



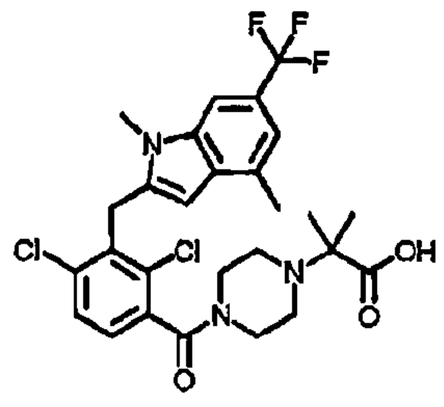
向3-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)環丁烷甲酸第三丁酯(105 mg，0.164 mmol)於DCM (3.5 mL)中且冷卻至0℃之溶液中添加TFA (0.8 mL，10.38 mmol)。移除冰浴且在室溫下攪拌反應混合物3小時。在減壓下濃縮反應混合物。粗物質用DCM稀釋且用$NaHCO_3$飽和水溶液洗滌。有機層用水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。使粗物質溶解於

水中，且將pH調節至7。用DCM萃取水層。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到3-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)環丁烷甲酸(45 mg，45.8%)。LC/MS (方法g) R_t =1.38 min.; MS *m/z*: 582 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (吡啶-d_5, 500 MHz): δ 7.66 (s, 1H), 7.53 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.44 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.48 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.32 (m, 8H), 2.26 (s, 3H)。

實例T：2-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙酸



步驟1：2-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙酸乙酯

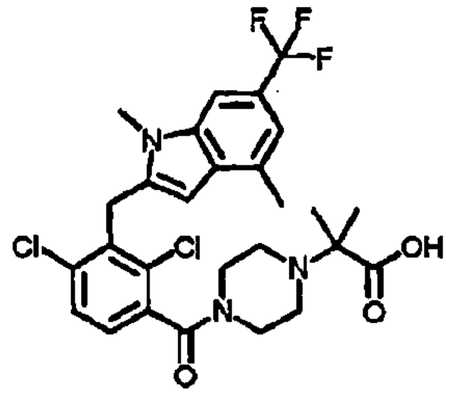


向(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯基)(哌嗪-1-基)甲酮(實例S，步驟2) (50 mg，0.103 mmol)及2-溴異丁酸乙酯(60.4 mg，0.310 mmol)於DMF (0.3 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(42.8 mg，0.310 mmol)，且在60℃下攪拌反應混合物隔夜。添加碳酸鉀(3 eq)及2-溴異丁酸乙酯(3 eq)，且繼續攪拌24小時。用水及EtOAc稀釋反應混合物。用EtOAc萃取水層。合併有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用20-80% EtOAc/環己烷溶

離)純化殘餘物，得到2-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙酸乙酯(30 mg，49%)。

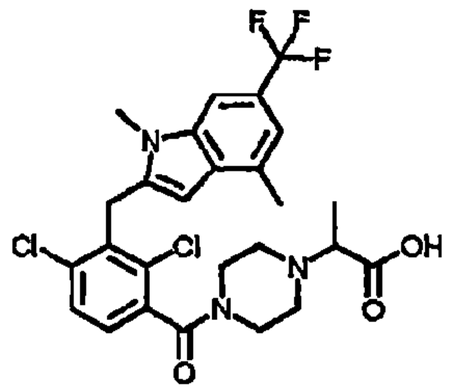
LC/MS (方法h) R_t =3.35 min.; MS *m/z*: 598 $[M+H]^+$

步驟2：2-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙酸

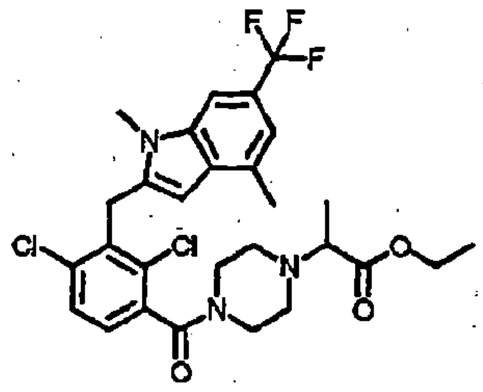


使用類似於實例O之步驟4的程序，由2-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙酸乙酯(60 mg，0.100 mmol)製備2-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙酸(60 mg，96%)。LC/MS (方法g) R_t =1.59 min.; MS *m/z*: 570 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.70 (s, 1H), 7.66 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.47 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.49 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.19 (s, 6H)。

實例U：2-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)丙酸

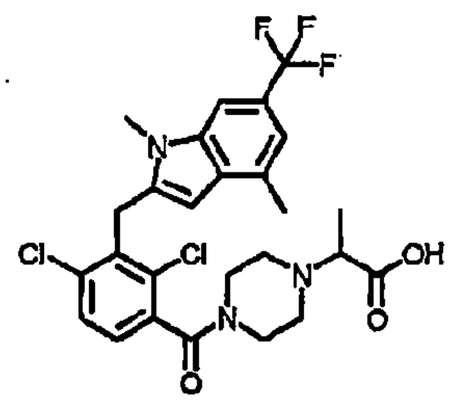


步驟1：2-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)丙酸乙酯



使用類似於實例T之步驟1的程序，由(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(哌嗪-1-基)甲酮(實例S，步驟2)(50 mg，0.103 mmol)及2-溴丙酸乙酯(28 mg，0.155 mmol)製備2-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)丙酸乙酯(43 mg，66%)。LC/MS (方法k) R_t =3.05 min.; MS *m/z*: 584 $[M+H]^+$ ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.48 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 3.28 (m, 3H), 2.71 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.28 (m, 6H)。

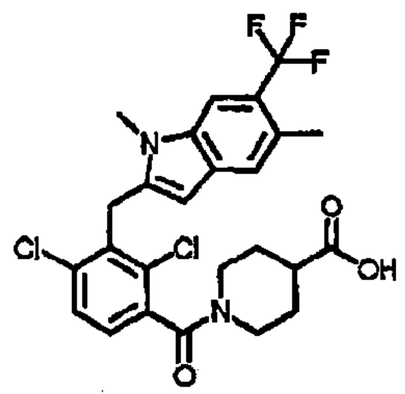
步驟2：2-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)丙酸



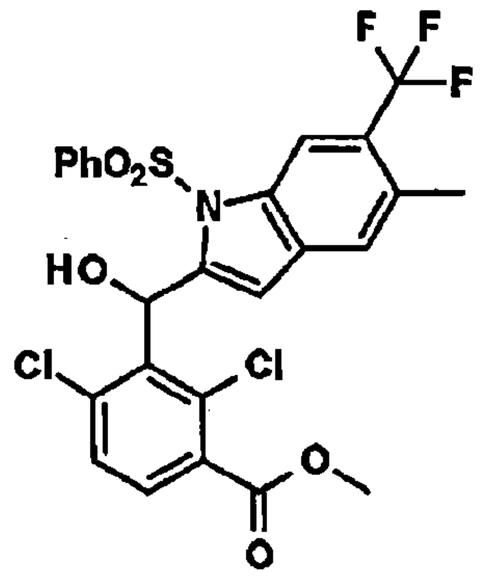
使用類似於實例O之步驟4的程序，由2-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)丙酸乙酯(85 mg，0.145 mmol)製備2-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)丙酸(45 mg，53%)。LC/MS (方法g) R_t =1.52 min.; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.70 (s, 1H), 7.66 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.40 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.63 (m, 3H), 3.16 (m,

4H), 2.57 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.73 (m, 3H)。

實例V：1-(2,4-二氯-3-((1,5-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸

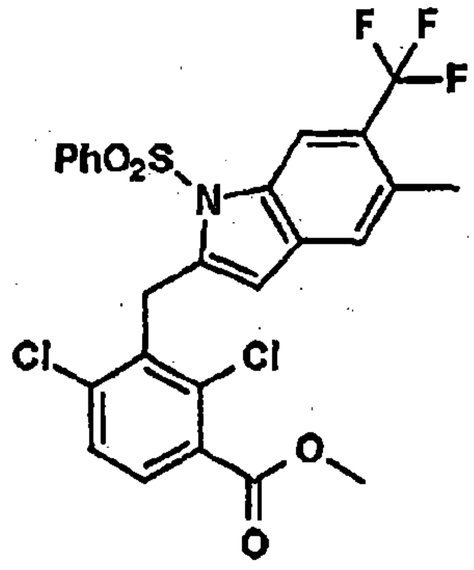


步驟1：2,4-二氯-3-(羥基(5-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



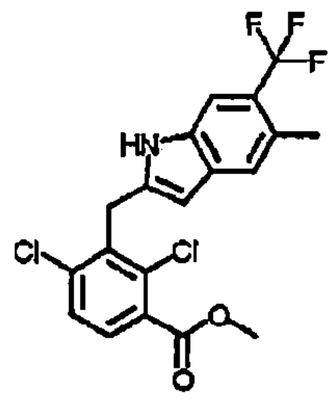
使用類似於實例A之步驟1的程序，由*N*-(2-碘-4-甲基-5-(三氟甲基)苯基)苯磺醯胺(製備#17) (800 mg，1.813 mmol)及2,4-二氯-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯甲酸甲酯(製備#1) (564 mg，2.176 mmol)製備2,4-二氯-3-(羥基(5-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(1 g，96%)。LC/MS (方法h) R_t =3.36 min.; MS *m/z*: 630 [M-H]$^-$+CH_3COOH ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.29 (s, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.68-7.53 (m, 6H), 6.97 (d, *J* =3Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (d, *J* =8Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)。

步驟2：2,4-二氯-3-((5-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例A之步驟2的程序，由2,4-二氯-3-(羥基(5-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(1 g，1.747 mmol)製備2,4-二氯-3-((5-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(841 mg，87%)。LC/MS (方法h) R_t =3.80 min.; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.38 (s, 1H), 7.90 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.79 (m, 3H), 7.69 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)。

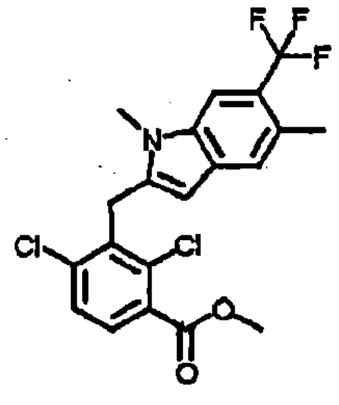
步驟3：2,4-二氯-3-((5-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例A之步驟3的程序，由2,4-二氯-3-((5-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(841 mg，1.512 mmol)製備2,4-二氯-3-((5-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(420 mg，67%) LC/MS (方法h) R_t =3.43 min.; MS *m/z*: 416 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11.35 (s, 1H), 7.75 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.68 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

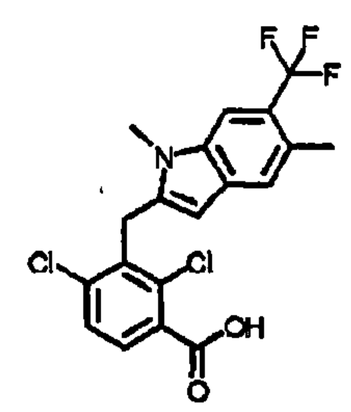
步驟4：2,4-二氯-3-((1,5-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯

甲酸甲酯



使用類似於實例P之步驟4的程序，由2,4-二氯-3-((5-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(592 mg，1.422 mmol)製備2,4-二氯-3-((1,5-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(530 mg，84%)。LC/MS (方法h) R_t =3.57 min.; MS *m/z*: 430 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.79 (s, 1H), 7.78 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.71 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

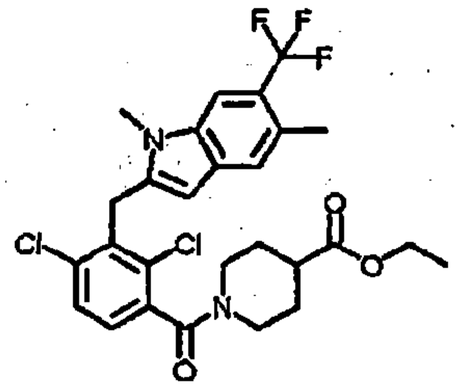
步驟5：2,4-二氯-3-((1,5-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((1,5-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(438 mg，1.018 mmol)製備2,4-二氯-3-((1,5-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(424 mg，100%)。LC/MS (方法h) R_t =3.13 min.; MS *m/z*: 416 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 13.67 (寬峰, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.75 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.67 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.47 (d, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。

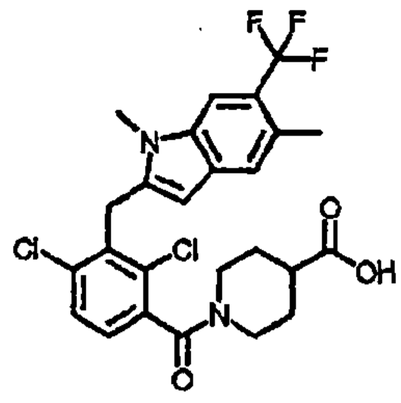
步驟6：1-(2,4-二氯-3-((1,5-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)

苯甲醯基)哌啶-4-甲酸乙酯



使用類似於實例A1之程序，由2,4-二氯-3-((1,5-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(100 mg，0.240 mmol)及哌啶-4-甲酸乙酯(37.8 mg，0.24 mmol)製備1-(2,4-二氯-3-((1,5-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸乙酯(133 mg，100%)。LC/MS (方法h) R_t =3.43 min.; MS *m/z*: 555 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.79 (s, 1H), 7.65 (d, *J* =6Hz, 1H), 7.46 (d, *J* =6Hz, 0.5H), 7.38 (m, 1.5H), 5.60及5.58 (s, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.51 (m, 2H), 1.18 (m, 3H)。

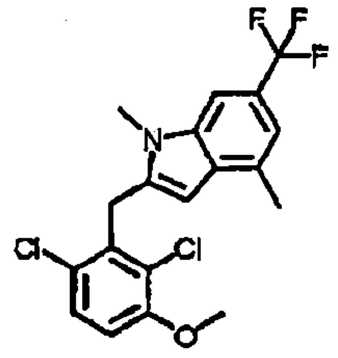
步驟7：1-(2,4-二氯-3-((1,5-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸



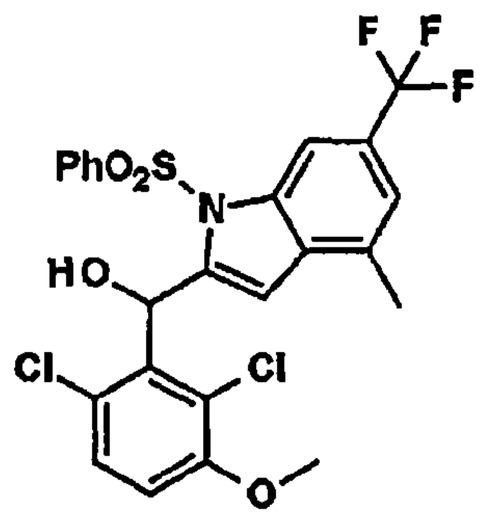
使用類似於實例A之步驟5的程序，由1-(2,4-二氯-3-((1,5-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸乙酯(133 mg，0.239 mmol)製備1-(2,4-二氯-3-((1,5-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸(102 mg，77%)。LC/MS (方法g) R_t =1.82 min.; MS *m/z*: 527 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12.40 (寬峰, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (d, *J* =10Hz, 1H), 7.45 (d, *J* =10Hz,

0.5H), 7.37 (m, 1.5H), 5.60及5.58 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.53 (m, 2H)。

實例W：2-(2,6-二氯-3-甲氧基苯甲基)-1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚



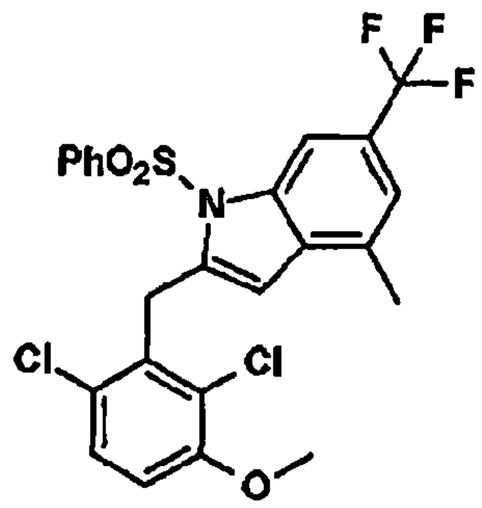
步驟1：(2,6-二氯-3-甲氧苯基)(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲醇



使用類似於實例A之步驟1的程序，由*N*-(2-碘-3-甲基-5-(三氟甲基)苯基)苯磺醯胺(製備#16) (2.262 g，5.13 mmol)及1-(2,6-二氯-3-甲氧苯基)丙-2-炔-1-醇(製備#7) (1.54 g，6.66 mmol)製備(2,6-二氯-3-甲氧苯基)(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲醇(2.51 g，90%)。LC/MS (方法h) R_t =3.39 min.; MS *m/z*: 602 $[M-H]^-$ +CH_3COOH ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.08 (m, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.14 (d, *J* =9Hz, 1H), 6.98 (d, 6Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.57 (d, *J* =6Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。

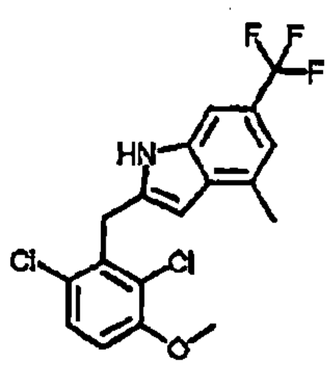
步驟2：2-(2,6-二氯-3-甲氧基苯甲基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲

基)-1*H*-吲哚



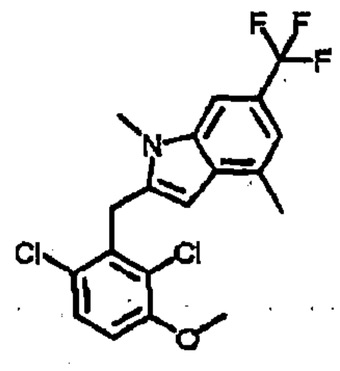
使用類似於實例A之步驟2的程序，由(2,6-二氯-3-甲氧苯基)(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲醇(2.5 g，4.59 mmol)製備2-(2,6-二氯-3-甲氧基苯甲基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚(2.12 g，87%)。LC/MS (方法h) R_t =3.85 min.; MS *m/z*: 528 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.24 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.53 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.23 (d, *J* =9Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

步驟3：2-(2,6-二氯-3-甲氧基苯甲基)-4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚



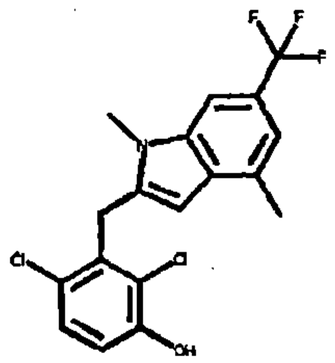
使用類似於實例A之步驟3的程序，由2-(2,6-二氯-3-甲氧基苯甲基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚(2.12 g，4.01 mmol)製備2-(2,6-二氯-3-甲氧基苯甲基)-4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚(1.52 g，98%)。LC/MS (方法h) R_t =3.47 min.; MS *m/z*: 388 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11.50 (寬峰, 1H), 7.52 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.17 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

步驟4：2-(2,6-二氯-3-甲氧基苯甲基)-1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚



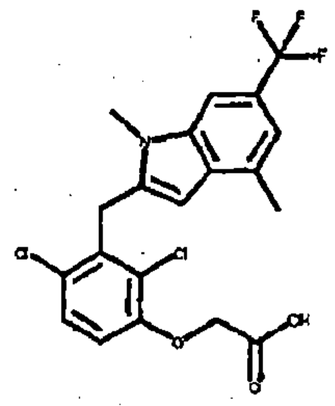
使用類似於實例P之步驟4的程序，由2-(2,6-二氯-3-甲氧基苯甲基)-4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚(1.36 g，3.50 mmol)製備2-(2,6-二氯-3-甲氧基苯甲基)-1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚(517 mg，93%)。LC/MS (方法g) R_t 2.17 min.; MS *m/z*: 402 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.69 (s, 1H), 7.54 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.22 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.91 (s, 6H), 2.35 (s, 3H)。

實例X：2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯酚

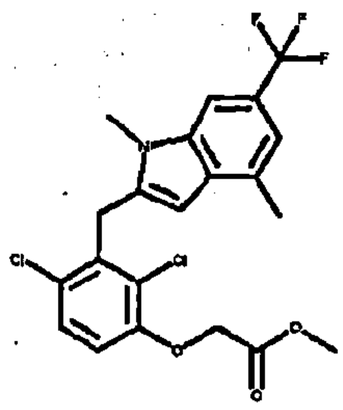


向2-(2,6-二氯-3-甲氧基苯甲基)-1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚(實例W) (0.517 g，1.285 mmol)於DCM (51.4 mL)中且在-10℃下冷卻之溶液中添加BBr_3 (3.86 mL，3.86 mmol)。在-10℃下攪拌反應物1小時，且在室溫下升溫1.5小時。藉由添加$NaHCO_3$飽和水溶液使反應物水解，且用DCM萃取鹼性混合物。有機層連續用水及NaCl飽和溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。藉由矽膠管柱層析(用0-30% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯酚(389 mg，78%)。LC/MS (方法g) R_t 1.97 min.; MS *m/z*: 388 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10.58 (寬峰, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.35 (d, *J* =8.8Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.01 (d, *J* =8.8Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

實例Y：2-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)乙酸

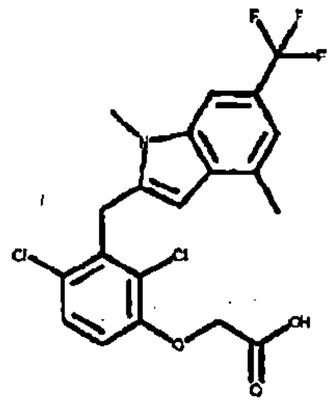


步驟1：2-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)乙酸甲酯



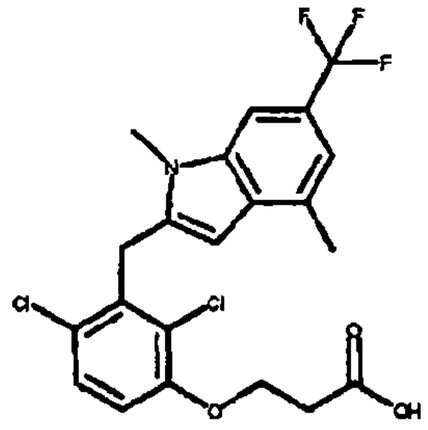
向2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯酚(實例X) (100 mg，0.258 mmol)於ACN (1 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (92 mg，0.283 mmol)，且在室溫下攪拌混合物10分鐘。添加溴乙酸甲酯(0.036 mL，0.386 mmol)，且在室溫下攪拌混合物7小時。反應混合物用水稀釋且用DCM萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-30% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到2-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)乙酸甲酯(98 mg，83%)。LC/MS (方法h) R_t 3.46 min.; MS *m/z*: 460 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.70 (s, 1H), 7.52 (d, J =9Hz, 1H), 7.16 (d, J =9Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

步驟2：2-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)乙酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯氧基)乙酸甲酯(98 mg，0.213 mmol)製備2-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯氧基)乙酸(88 mg，93%) LC/MS (方法g) R_t 1.98 min.; MS *m/z*: 446 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 13.30 (寬峰, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (d, *J* =8.8Hz, 1H), 7.09 (d, *J* =8.8Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

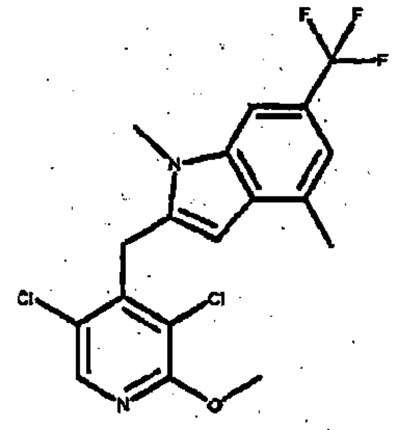
實例Y1：3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯氧基)丙酸



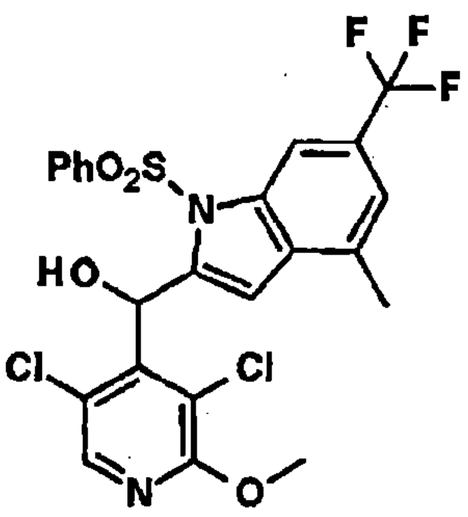
向2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯酚(實例X) (150 mg，0.386 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加NaH (23.18 mg，0.580 mmol)，且在室溫下攪拌混合物10分鐘。添加β-丙內酯(0.036 mL，0.580 mmol)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。添加水至混合物中，且混合物用1 N HCl溶液酸化至pH=3-4。過濾固體，用水及乙醚洗滌且在真空下乾燥。藉由矽膠管柱層析(用0-20% MeOH/DCM溶離)純化殘餘物，得到3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯氧基)丙酸(101 mg，37%)。LC/MS (方法g) R_t 1.97 min.; MS *m/z*: 460 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz):

δ 12.56 (寬峰, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52 (d, *J* =9.2Hz, 1H), 7.24 (d, *J* =9.2Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.30 (t, *J* =6Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.74 (t, *J* =6Hz, 2H), 2.36 (s, 3H)。

實例Z：2-((3,5-二氯-2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚

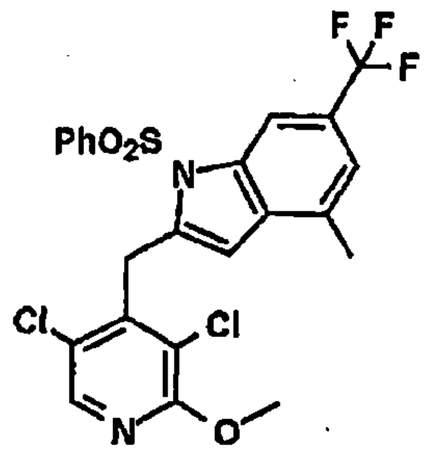


步驟1：(3,5-二氯-2-甲氧基吡啶-4-基)(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲醇



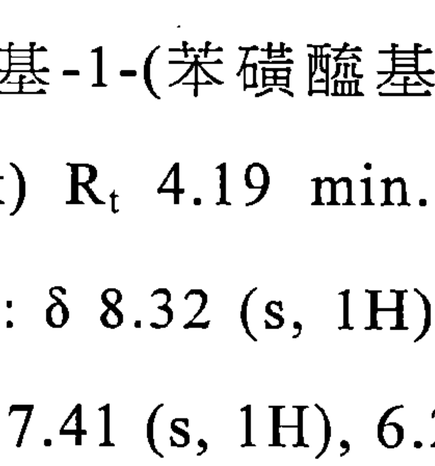
使用類似於實例A之步驟1的程序，由*N*-(2-碘-3-甲基-5-(三氟甲基)苯基)苯磺醯胺(製備#16) (3 g，6.80 mmol)及1-(3,5-二氯-2-甲氧基吡啶-4-基)丙-2-炔-1-醇(製備#15) (1.894 g，8.16 mmol)製備(3,5-二氯-2-甲氧基吡啶-4-基)(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲醇(3.47 g，94%)。LC/MS (方法k) R_t 3.59 min.; MS *m/z*: 545 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.21 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.87 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

步驟2：2-((3,5-二氯-2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚



向(3,5-二氯-2-甲氧基吡啶-4-基)(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲醇(50 mg，0.092 mmol)於氯仿(420 μL)中之溶液中添加亞硫醯氯(19.95 μL，0.275 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物歷經一夜。反應混合物用$NaHCO_3$飽和水溶液鹼化(pH 8)。用EtOAc萃取所得水層。所得有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。使殘餘物溶解於乙酸(420 μL)中，且添加鋅(30.0 mg，0.458 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物歷經2小時，隨後過濾，用DCM洗滌且在減壓下濃縮濾液。殘餘物用EtOAc稀釋且用水洗滌。所得有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈米色固體狀之2-((3,5-二氯-2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚(50 mg，94%)。LC/MS (方法k) R_t 4.19 min.; MS *m/z*: 529 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

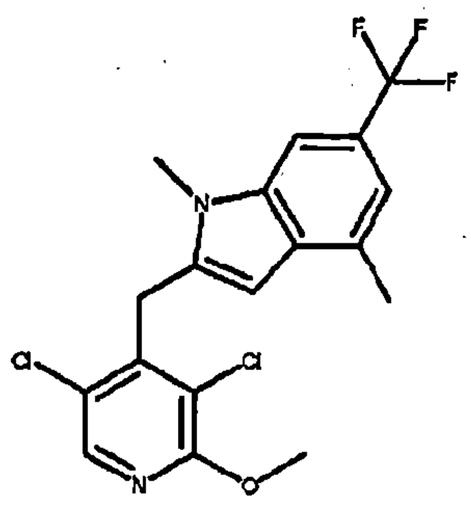
步驟3：2-((3,5-二氯-2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚



使用類似於實例A之步驟3的程序，由2-((3,5-二氯-2-甲氧基吡啶-

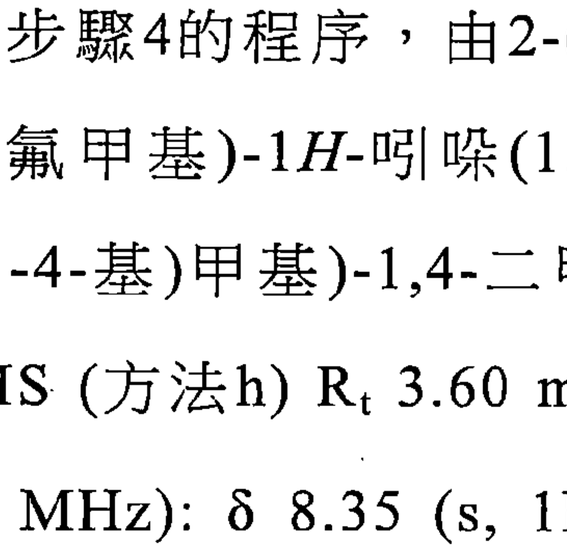
4-基)甲基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚(1.9 g，3.59 mmol)製備2-((3,5-二氯-2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚(1.2 g，86%) LC/MS (方法h) R_t 3.45 min.; MS *m/z*: 389 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11.49 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

步驟4：2-((3,5-二氯-2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚

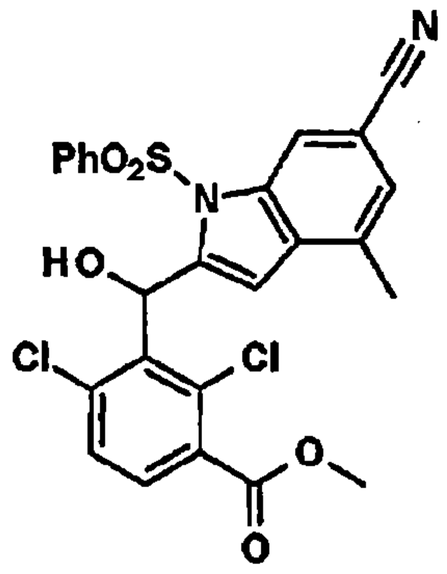


使用類似於實例A之步驟4的程序，由2-((3,5-二氯-2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚(1.2 g，3.08 mmol)製備2-((3,5-二氯-2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚(963 mg，77%)。LC/MS (方法h) R_t 3.60 min.; MS *m/z*: 403 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.35 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

實例AA：2-(2,6-二氯-3-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈



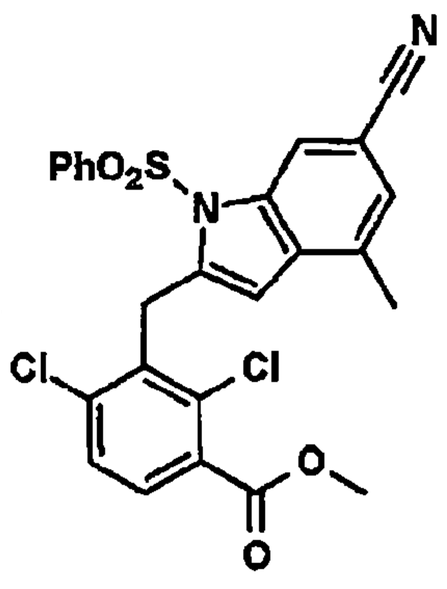
步驟1：2,4-二氯-3-((6-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例A之步驟1的程序，自*N*-(5-氰基-2-碘-3-甲基苯基)苯磺醯胺(製備#18) (1.4 g，3.52 mmol)及2,4-二氯-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯甲酸甲酯(製備#1) (1.093 g，4.22 mmol)獲得呈棕色固體狀之2,4-二氯-3-((6-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)苯甲酸甲酯(1.32 g，71%)。LC/MS (方法h) R_t =2.97 min.; MS *m/z*: 587[M-H]$^-$ + CH_3COOH。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.24 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.53 (m, 4H), 7.02 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.77 (d, *J* =6Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。

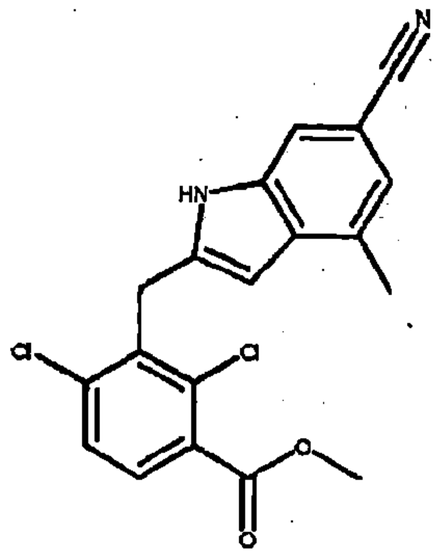
步驟2：2,4-二氯-3-((6-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例A之步驟2的程序，自2,4-二氯-3-((6-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)苯甲酸甲酯(1.52 g，2.87

mmol)獲得呈黃色固體狀之2,4-二氯-3-((6-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(1.6 g，100%)。LC/MS (方法h) R_t =3.45 min.; MS *m/z*: 513 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.36 (s, 1H), 8.07 (d, *J* =9Hz, 2H), 7.81 (m, 2H), 7.69 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

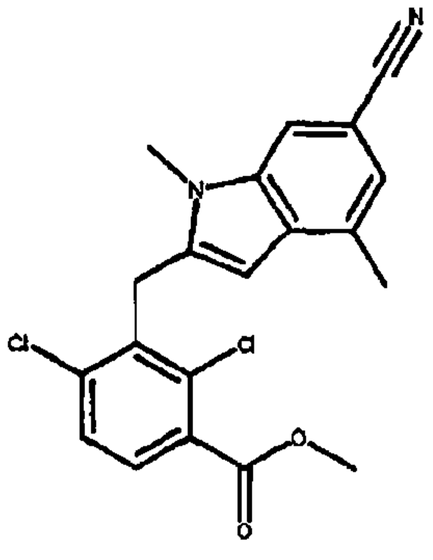
步驟3：2,4-二氯-3-((6-氰基-4-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例A之步驟3的程序，自2,4-二氯-3-((6-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(1.6 g，3.12 mmol)獲得呈棕色固體狀之2,4-二氯-3-((6-氰基-4-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(850 mg，67%)。

LC/MS (方法h) R_t =3.03 min.; MS *m/z*: 373 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11.66 (寬峰, 1H), 7.76 (d, *J* =6Hz, 1H), 7.68 (d, *J* =6Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

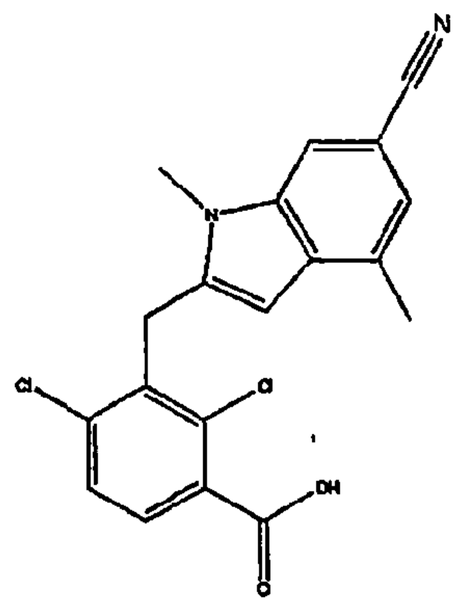
步驟4：2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例A之步驟4的程序，自2,4-二氯-3-((6-氰基-4-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(847 mg，2.27 mmol)獲得呈米色固體狀之2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(660 mg，75%)。

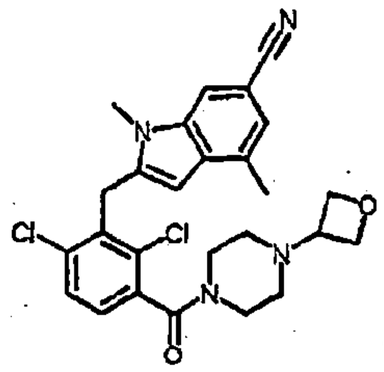
LC/MS (方法k) R_t =3.29 min.; MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.72 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

步驟5：2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸



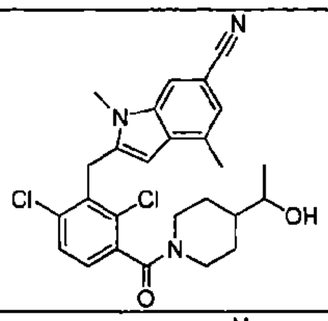
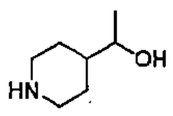
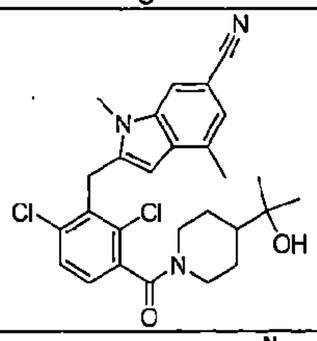
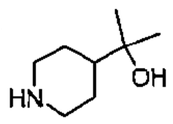
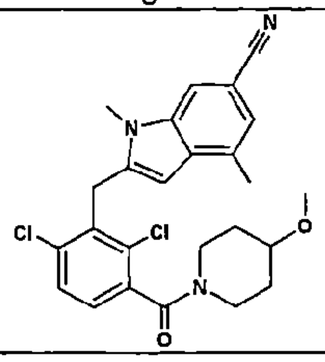
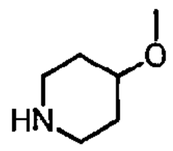
使用類似於實例A之步驟5的程序，自2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(655 mg，1.69 mmol)獲得呈白色固體狀之2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(660 mg，100%)。LC/MS (方法k) R_t =2.82 min.; MS *m/z*: 373 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.77 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.68 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

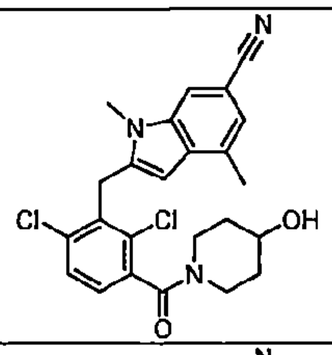
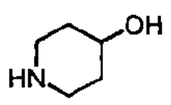
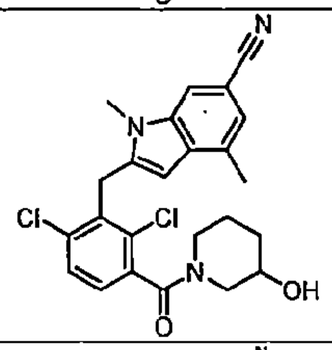
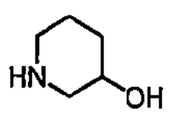
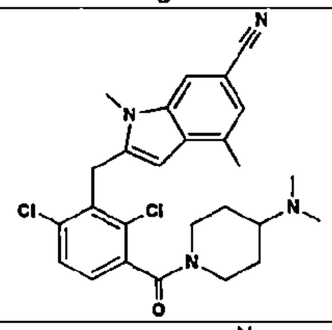
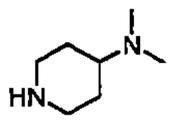
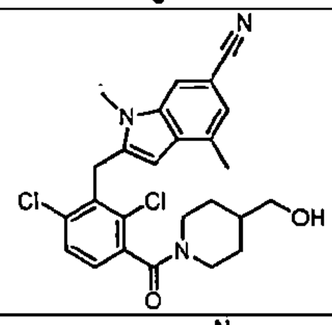
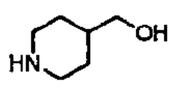
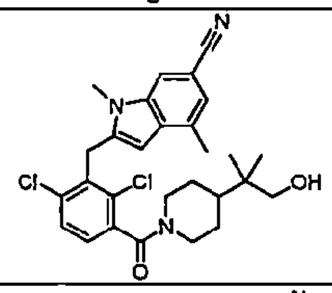
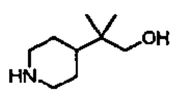
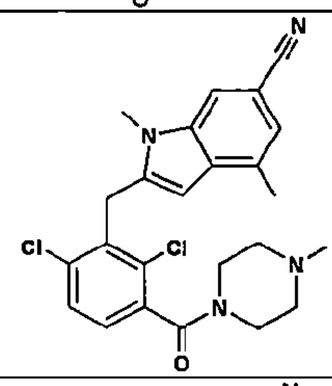
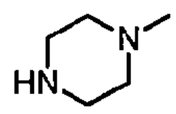
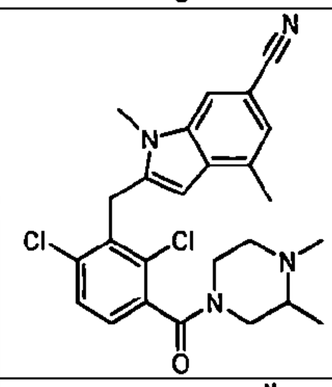
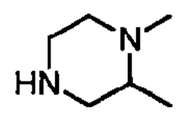
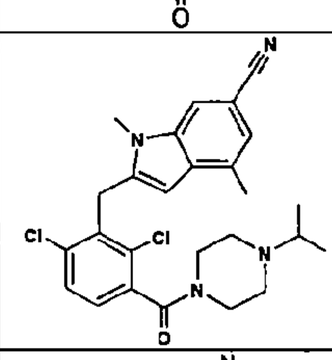
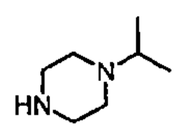
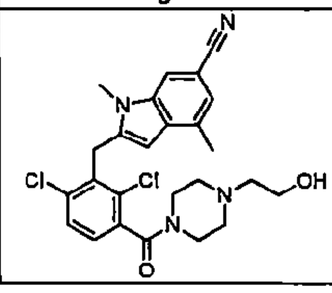
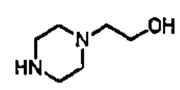
步驟6：2-(2,6-二氯-3-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈

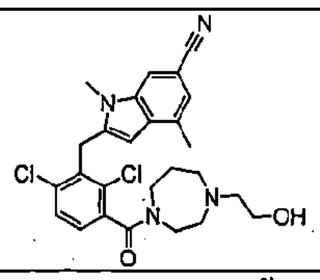
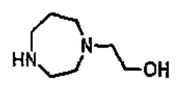
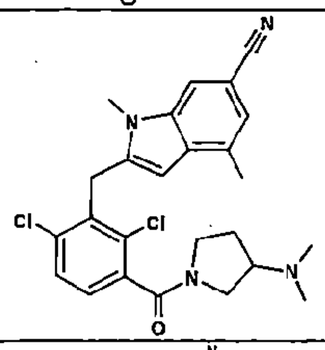
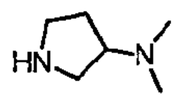
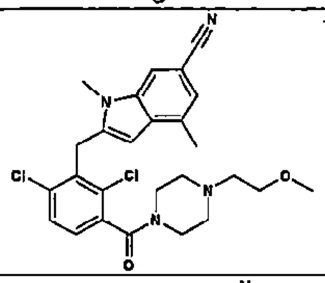
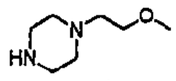
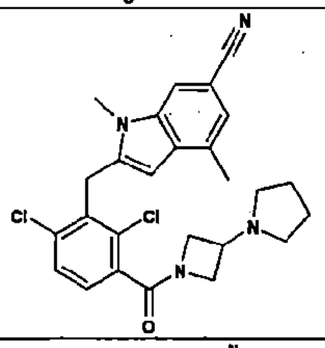
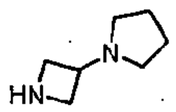
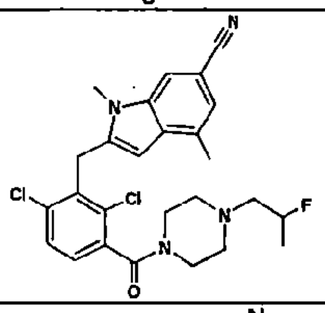
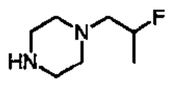
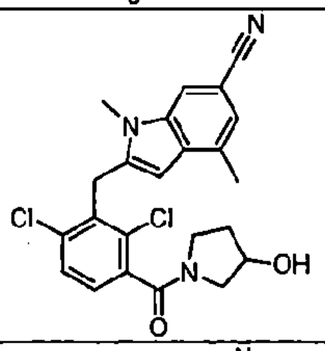
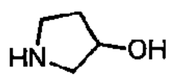
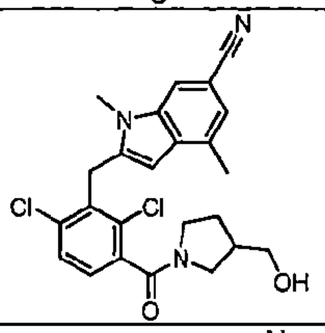
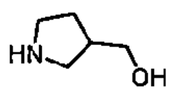
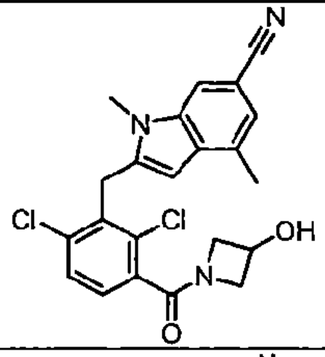
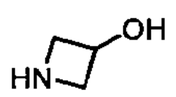
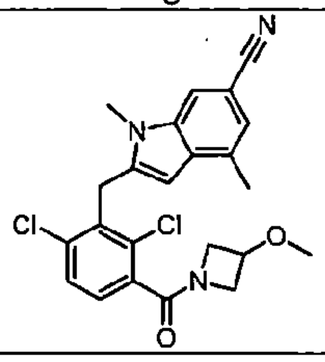
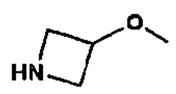


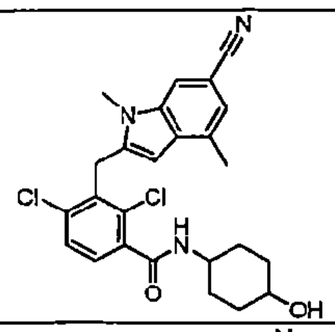
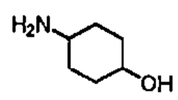
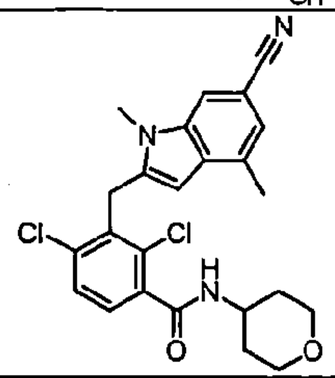
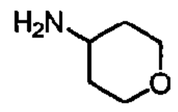
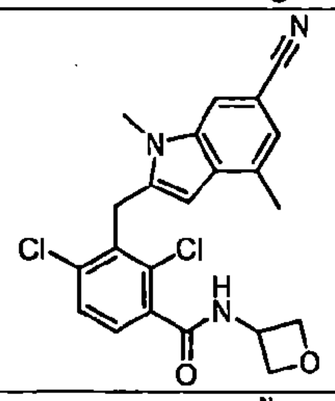
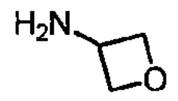
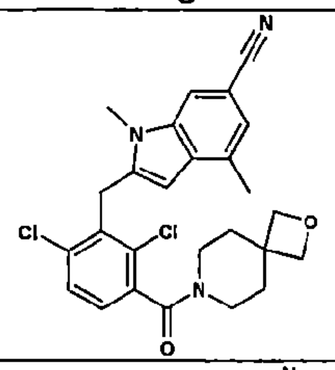
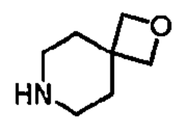
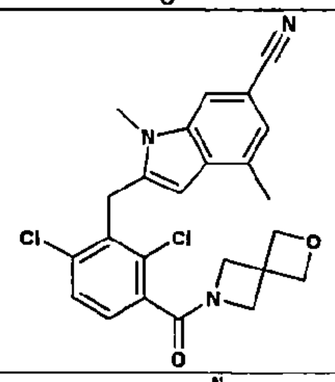
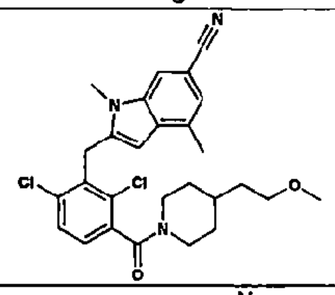
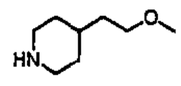
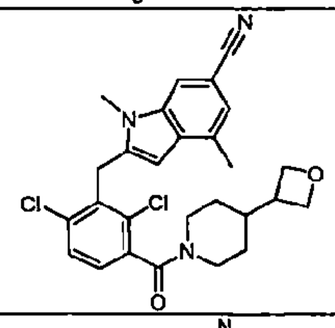
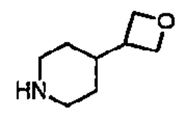
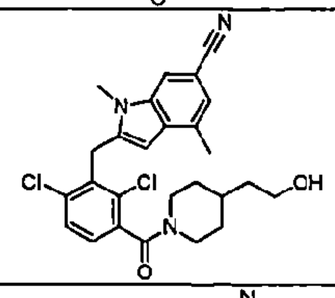
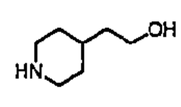
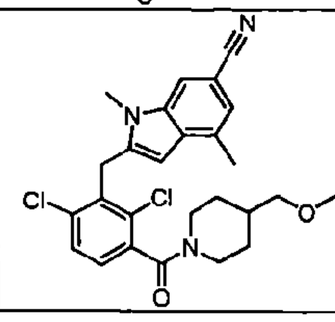
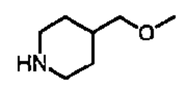
使用類似於實例A.1之程序，自2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(600 mg，1.608 mmol)及1-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪(260 mg，1.83 mmol)獲得呈白色固體狀之2-(2,6-二氯-3-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈(700 mg，88%)。LC/MS (方法g) R_t =1.47 min.; MS *m/z*: 497 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.67 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.43 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.47 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.69 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (m, 2H)。

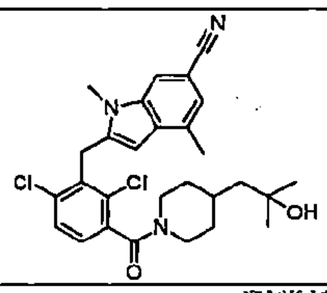
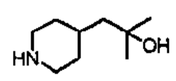
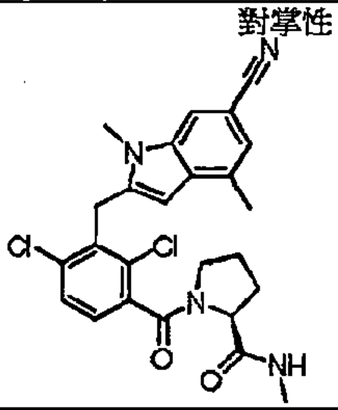
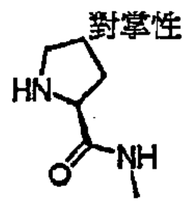
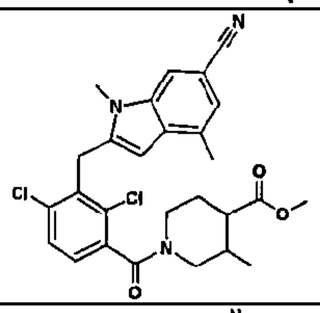
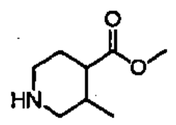
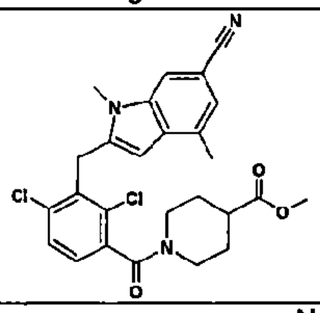
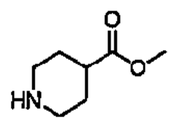
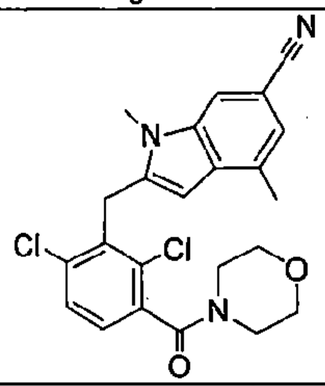
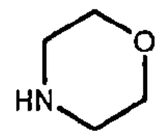
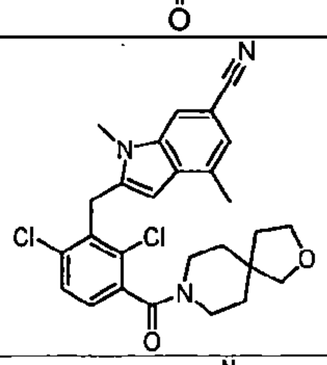
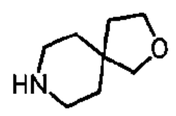
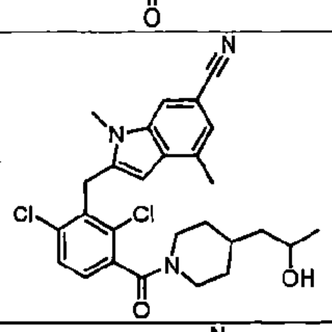
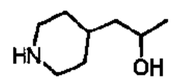
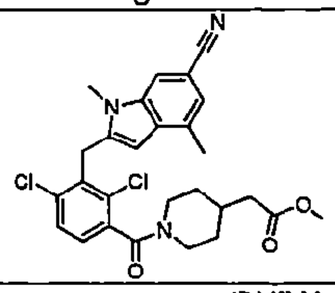
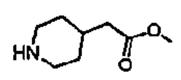
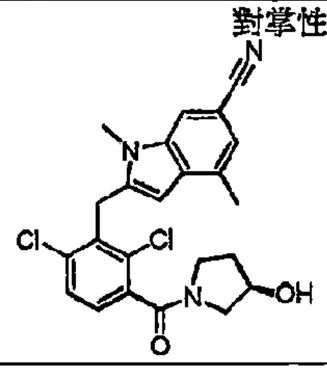
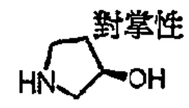
表AA. 以下實例係使用相同程序使用適當胺由2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(實例AA，步驟5)製備。

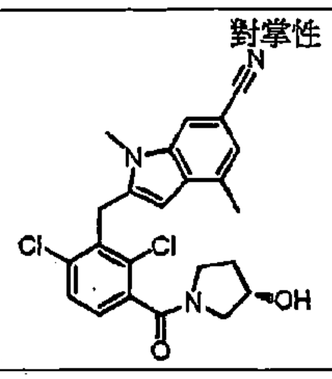
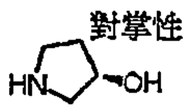
實例	產物	胺	**R_t min (方法)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
AA-1			1.62 (方法g)	484
AA-2			1.67 (方法g)	498
AA-3			1.73 (方法g)	470

AA-4			1.51 (方法g)	456
AA-5			1.56 (方法g)	456
AA-6			1.09 (方法g)	483
AA-7			1.55 (方法g)	470
AA-8			1.75 (方法g)	512
AA-9			1.08 (方法g)	455
AA-10			1.10 (方法g)	469
AA-11			1.12 (方法g)	483
AA-12			1.07 (方法g)	485

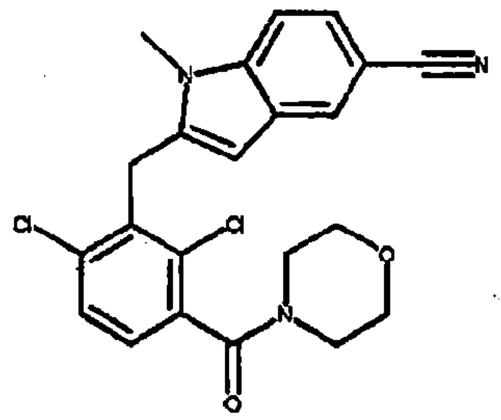
AA-13			1.08 (方法g)	499
AA-14			1.08 (方法g)	469
AA-15			1.15 (方法g)	499
AA-16			1.10 (方法g)	481
AA-17			1.38 (方法g)	501
AA-18			1.49 (方法g)	442
AA-19			1.52 (方法g)	456
AA-20			1.47 (方法g)	428
AA-21			1.65 (方法g)	442

AA-22			1.52 (方法g)	470
AA-23			1.60 (方法g)	456
AA-24			1.52 (方法g)	428
AA-25			1.63 (方法g)	482
AA-26			1.55 (方法g)	454
AA-27			1.85 (方法g)	498
AA-28			1.68 (方法g)	496
AA-29			1.60 (方法g)	484
AA-30			1.80 (方法g)	484

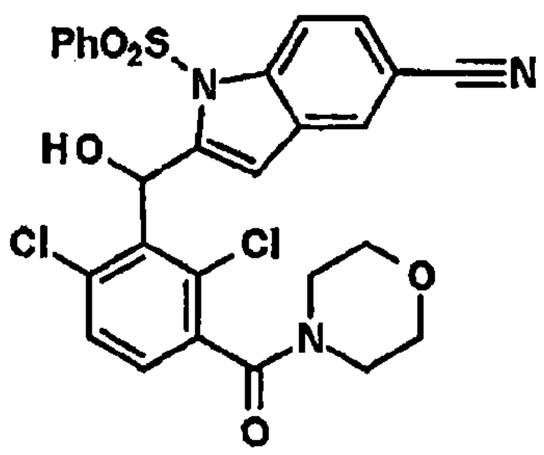
AA-31			1.74 (方法g)	512
AA-32			1.49 (方法g)	483
AA-33			1.80 (方法g)	512
AA-34			2.85 (方法h)	498
AA-35			1.61 (方法g)	442
AA-36			1.68 (方法g)	496
AA-37			1.63 (方法g)	498
AA-38			2.89 (方法h)	512
AA-39			1.46 min (方法g)	442

AA-40			1.46 min (方法g)	442

實例AB：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1-甲基-1*H*-吲哚-5-甲腈



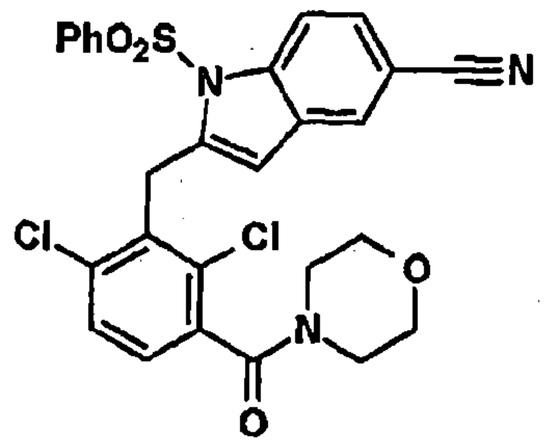
步驟1：2-((2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯基)(羥基)甲基)-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-5-甲腈



使用類似於實例A之步驟1的程序，自(2,4-二氯-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(製備#3) (319 mg，1.015 mmol)及*N*-(4-氰基-2-碘苯基)苯磺醯胺(製備#19) (300 mg，0.781 mmol)獲得呈棕色固體狀之2-((2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯基)(羥基)甲基)-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-5-甲腈(500 mg，100%)。LC/MS (方法h) R_t =2.52 min.; MS *m/z*: 570 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.14 (m, 2H), 7.94 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.52 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.17 (m, 2H)。

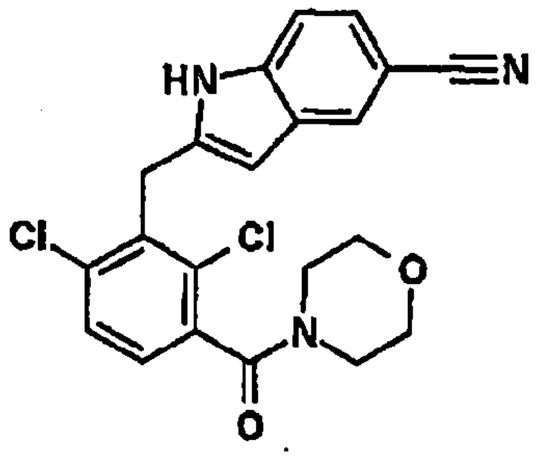
步驟2：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-5-甲腈



使用類似於實例A之步驟2的程序，自2-((2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯基)(羥基)甲基)-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-5-甲腈(70 mg，0.123 mmol)獲得呈白色固體狀之2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-5-甲腈(20 mg，29%)。LC/MS (方法g) R_t =1.78 min.; MS *m/z*: 554 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.30 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.98 (m, 3H), 7.77 (m, 2H), 7.68 (m, 3H), 7.48 (d, *J* =9Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.58 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.17 (m, 2H)。

步驟3：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1*H*-吲哚-5-甲腈

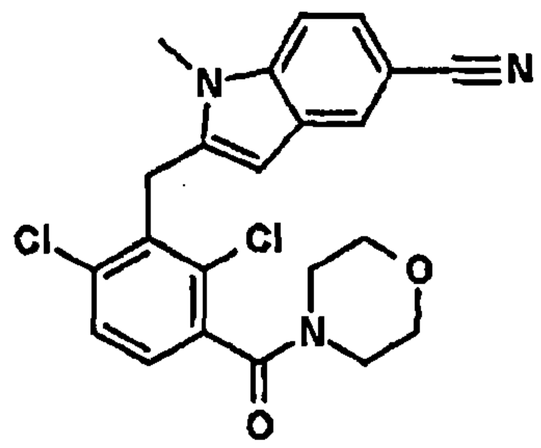


使用類似於實例A之步驟3的程序，自2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-5-甲腈(670 mg，1.208 mmol)獲得呈黃色固體狀之2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1*H*-吲哚-5-甲腈(465 mg，85%)。LC/MS (方法h) R_t =2.40 min.; MS *m/z*: 414 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11.70 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.64 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.17 (m, 2H)。

步驟4：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1-甲基-1*H*-吲哚-5-甲

腈：

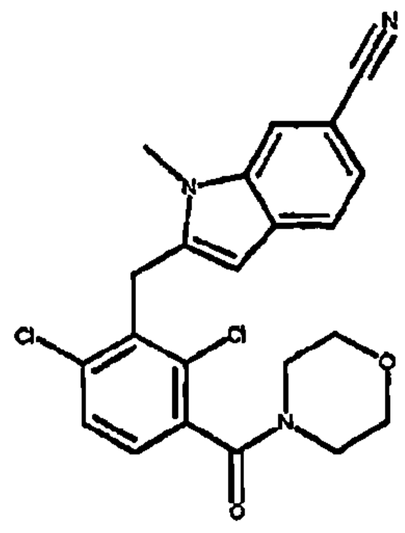


使用類似於實例P之步驟4的程序，自2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1*H*-吲哚-5-甲腈(200 mg，0.483 mmol)獲得呈白色固體狀之2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1-甲基-1*H*-吲哚-5-甲腈(115 mg，56%)。

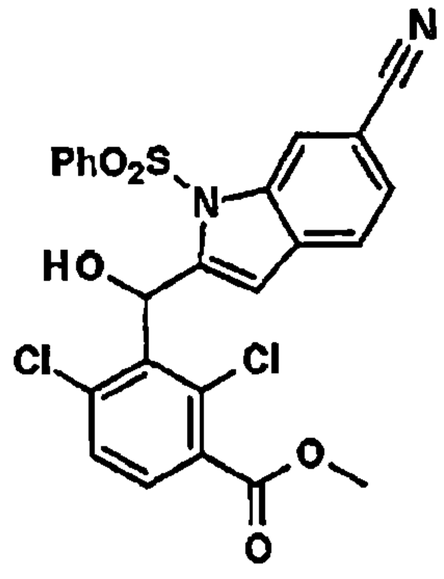
LC/MS (方法g) R_t =1.49 min.; MS *m/z*: 428 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.90 (m, 1H), 7.68 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.65 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.19 (m, 2H)。

實例AC：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1-甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈

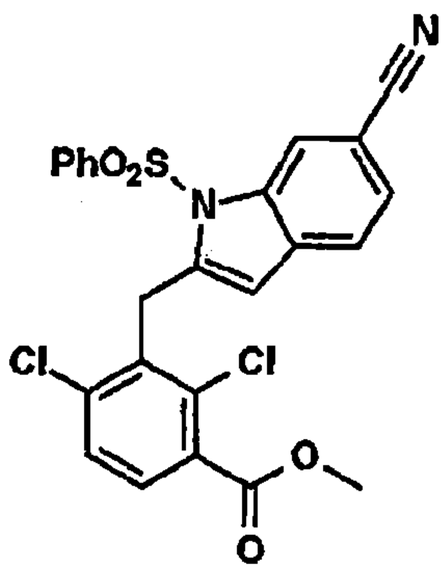


步驟1：2,4-二氯-3-((6-氰基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)苯甲酸甲酯



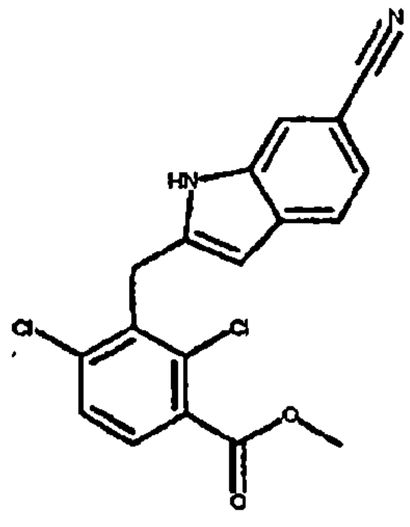
使用類似於實例A之步驟1的程序，自*N*-(5-氰基-2-碘苯基)苯磺醯胺(製備#20) (600 mg，1.562 mmol)及2,4-二氯-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯甲酸甲酯(製備#1) (445 mg，1.718 mmol)獲得呈白色固體狀之2,4-二氯-3-((6-氰基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)苯甲酸甲酯(715 mg，89%)。LC/MS (方法h) R_t =2.87 min.; MS *m/z*: 573 $[M-H]^-$ +CH_3COOH ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.40 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* =3Hz, 9Hz, 2H), 7.79 (d, *J* =6Hz, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.58 (m, 3H), 7.03 (dd, *J* =3Hz, 6Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.76 (d, *J* =6Hz, 1H), 3.86 (s, 3H)。

步驟2：2,4-二氯-3-((6-氰基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



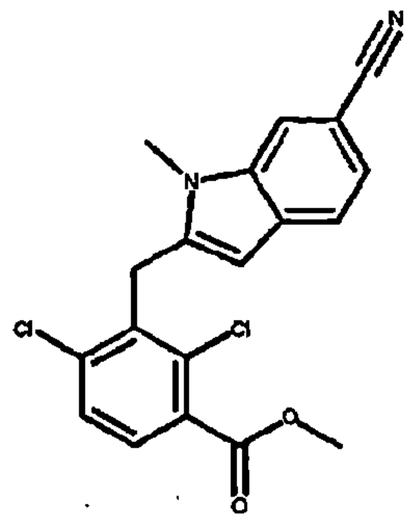
使用類似於實例A之步驟2的程序，自2,4-二氯-3-((6-氰基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)苯甲酸甲酯(400 mg，0.776 mmol)獲得呈黃色固體狀之2,4-二氯-3-((6-氰基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(400 mg，100%)。LC/MS (方法h) R_t =3.39 min.; MS *m/z*: 497 $[M-H]^-$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.51 (s, 1H), 8.07 (d, *J* =9Hz, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.68 (m, 5H), 6.00 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。

步驟3：2,4-二氯-3-((6-氰基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



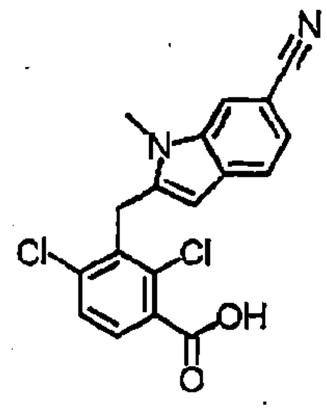
使用類似於實例A之步驟3的程序，自2,4-二氯-3-((6-氰基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(400 mg，0.801 mmol)獲得呈黃色固體狀之2,4-二氯-3-((6-氰基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(213 mg，74%)。LC/MS (方法h) R_t =2.93 min.; MS *m/z*: 359 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11.65 (寬峰, 1H), 7.79 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.54 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* =3Hz, 9Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)。

步驟4：2,4-二氯-3-((6-氰基-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例P之步驟4的程序，自2,4-二氯-3-((6-氰基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(210 mg，0.585 mmol)獲得呈白色固體狀之2,4-二氯-3-((6-氰基-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(210 mg，93%)。LC/MS (方法h) R_t =3.04 min.; MS *m/z*: 373 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.08 (s, 1H), 7.80 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.72 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.53 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* =3Hz, 9Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)。

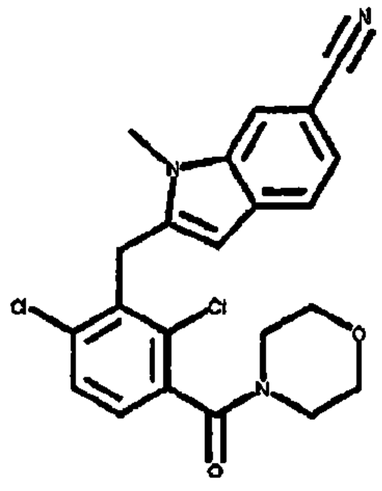
步驟5：2,4-二氯-3-((6-氰基-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，自2,4-二氯-3-((6-氰基-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(200 mg，0.536 mmol)獲得呈白色固體狀之2,4-二氯-3-((6-氰基-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(170 mg，88%)。LC/MS (方法h) R_t =2.61 min.; MS *m/z*: 359 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.08 (d, *J* =3Hz, 1H), 7.75 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.66 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.54 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* =3Hz, 9Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.92 (s, 3H)。

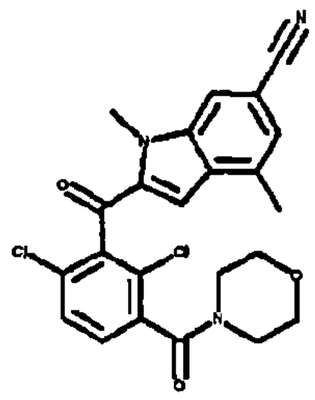
步驟6：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1-甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈：



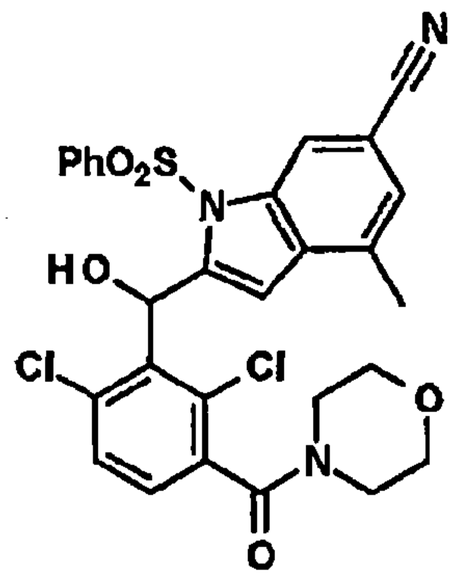
使用類似於實例A之步驟6的程序，自2,4-二氯-3-((6-氰基-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(165 mg，0.459 mmol)及嗎啉(80 mg，0.92 mmol)獲得呈白色固體狀之2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1-甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈(100 mg，50%)。LC/MS (方法g) R_t =1.53 min.; MS *m/z*: 428 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.08 (s, 1H), 7.67 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.54 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.45 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* =3Hz, 8Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.18 (m, 2H)。

實例AD：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲醯基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-

6-甲腈

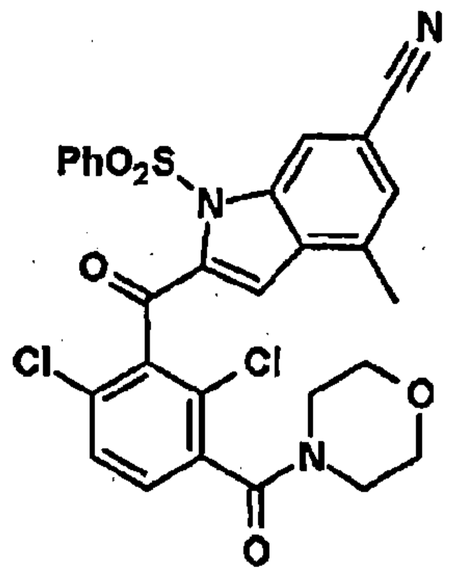


步驟1：2-((2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯基)(羥基)甲基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-6-甲腈



使用類似於實例A之步驟1的程序，自*N*-(2-溴-5-氰基-3-甲基苯基)苯磺醯胺(製備#46) (3.6 g，10.25 mmol)及(2,4-二氯-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(製備#3) (4.83 g，15.38 mmol)獲得呈橙色固體狀之2-((2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯基)(羥基)甲基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-6-甲腈(3 g，41%)。LC/MS (方法h) R_t =2.60 min.; MS *m/z*: 584 $[M+H]^+$ ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.30 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.28 (m, 3H), 6.43及6.31 (s, 1H), 3.81 (m, 4H), 3.67 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.40 (s, 3H)。

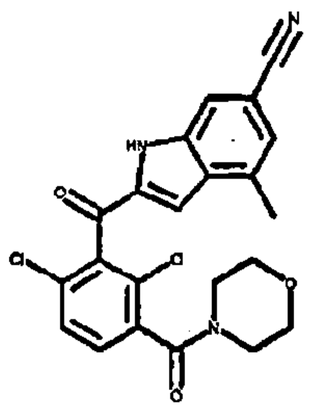
步驟2：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲醯基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-6-甲腈



向2-((2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯基)(羥基)甲基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-6-甲腈(321 mg，0.549 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(2.284 mL，1.098 mmol)。在室溫下攪拌反應物2小時，隨後過濾且用ACN洗滌。濾液用$NaHCO_3$飽和水溶液、鹽水洗滌且經硫酸鎂乾燥，隨後濃縮，得到呈黃色固體狀之2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲醯基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-6-甲腈(252 mg，72%)。LC/MS (方法h) R_t =2.79 min.; MS *m/z*: 582 $[M+H]^+$

^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.53 (s, 1H), 8.28 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.73 (m, 4H), 7.65 (m, 2H), 3.63 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.48 (s, 3H)。

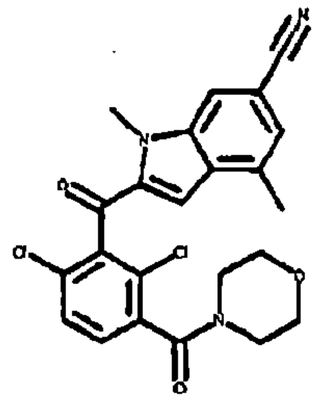
步驟3：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲醯基)-4-甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈



使用類似於實例A之步驟3的程序，自2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲醯基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-6-甲腈(250 mg，0.429 mmol)獲得呈黃色固體狀之2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲醯基)-4-甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈(165 mg，73%)。LC/MS (方法h) R_t =2.34 min.; MS *m/z*: 442 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 12.72 (寬峰, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.66 (d, J =6Hz, 1H), 7.33及7.12 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.66 (m, 4H), 3.56 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.48 (s, 3H)。

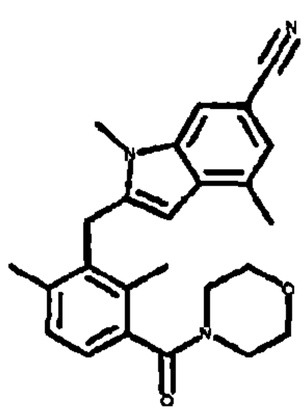
步驟4：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲醯基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈：



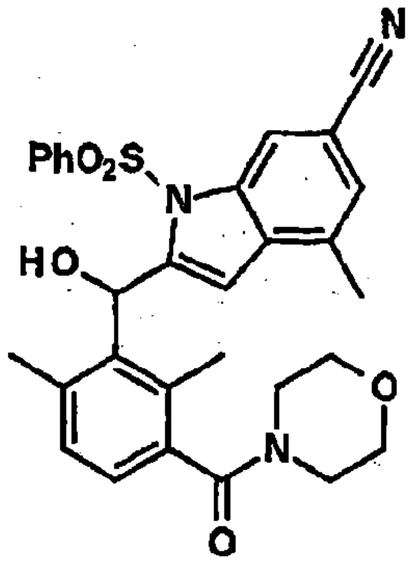
使用類似於實例A之步驟4的程序，自2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲醯基)-4-甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈(160 mg，0.362 mmol)獲得呈黃色固體狀之2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲醯基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈(49 mg，29%)。LC/MS (方法g) R_t =1.58 min.; MS *m/z*: 456 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.21 (s, 1H), 7.75 (d, J =8Hz, 1H), 7.65 (d, J =8Hz, 1H), 7.30及7.10 (寬峰, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.48 (s, 3H)。

實例AE：2-(2,6-二甲基-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈



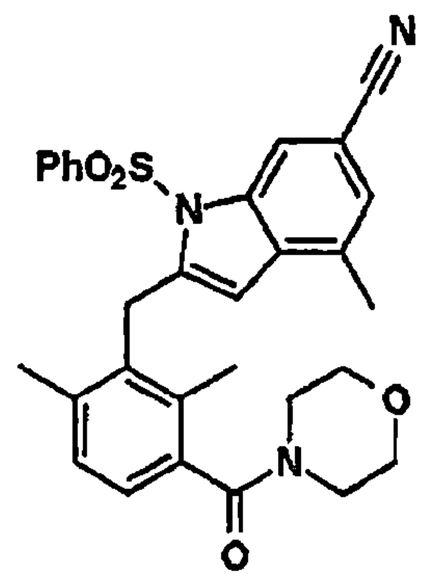
步驟1：2-((2,6-二甲基-3-(嗎啉-4-羰基)苯基)(羥基)甲基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-6-甲腈



使用類似於實例A之步驟1的程序，自*N*-(5-氰基-2-碘-3-甲基苯基)苯磺醯胺(製備#18) (730 mg，1.833 mmol)及(3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)-2,4-二甲基苯基)(N-嗎啉基)甲酮(製備#4) (601 mg，2.2 mmol)獲得呈黃色油狀之2-((2,6-二甲基-3-(嗎啉-4-羰基)苯基)(羥基)甲基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-6-甲腈(730 mg，71%)。

LC/MS (方法h) R_t =2.66 min.; MS *m/z*: 544 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.24 (d, *J* =9Hz, 1H), 8.08 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.97 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.71 (t, *J* =9Hz, 1H), 7.59 (t, *J* =9Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.78及6.72 (s, 1H), 6.80及6.42 (s, 1H), 6.30 (寬峰, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.47 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.36及2.39 (s, 3H)。

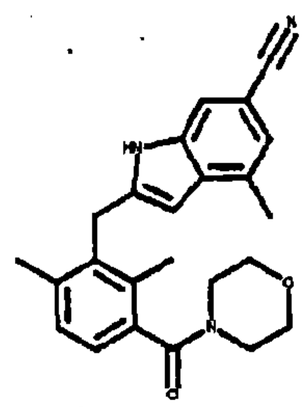
步驟2：2-(2,6-二甲基-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-6-甲腈



使用類似於實例A之步驟2的程序，自2-((2,6-二甲基-3-(嗎啉-4-羰基)苯基)(羥基)甲基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)吲哚啉-6-甲腈(725 mg，

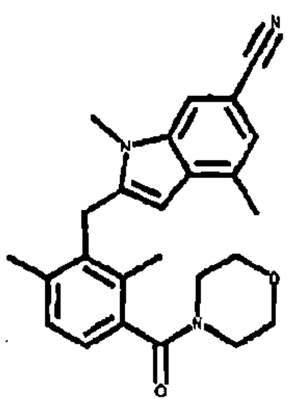
1.329 mmol)獲得呈黃色固體狀之2-(2,6-二甲基-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-6-甲腈(700 mg，100%)。LC/MS (方法h) R_t =2.94 min.; MS *m/z*: 528 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.39 (s, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.18 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.07 (d, *J* =9Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.44 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.89 (s, 3H)。

步驟3：2-(2,6-二甲基-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-4-甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈



使用類似於實例A之步驟3的程序，自2-(2,6-二甲基-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-6-甲腈(700 mg，1.327 mmol)獲得呈黃色固體狀之2-(2,6-二甲基-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-4-甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈(380 mg，64%)。LC/MS (方法h) R_t =2.52min.; MS *m/z*: 388 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11.56 (寬峰, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.17 (d, *J* =6Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.03 (d, *J* =6Hz, 1H), 5.83 (s,1H), 4.18 (s, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.47 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

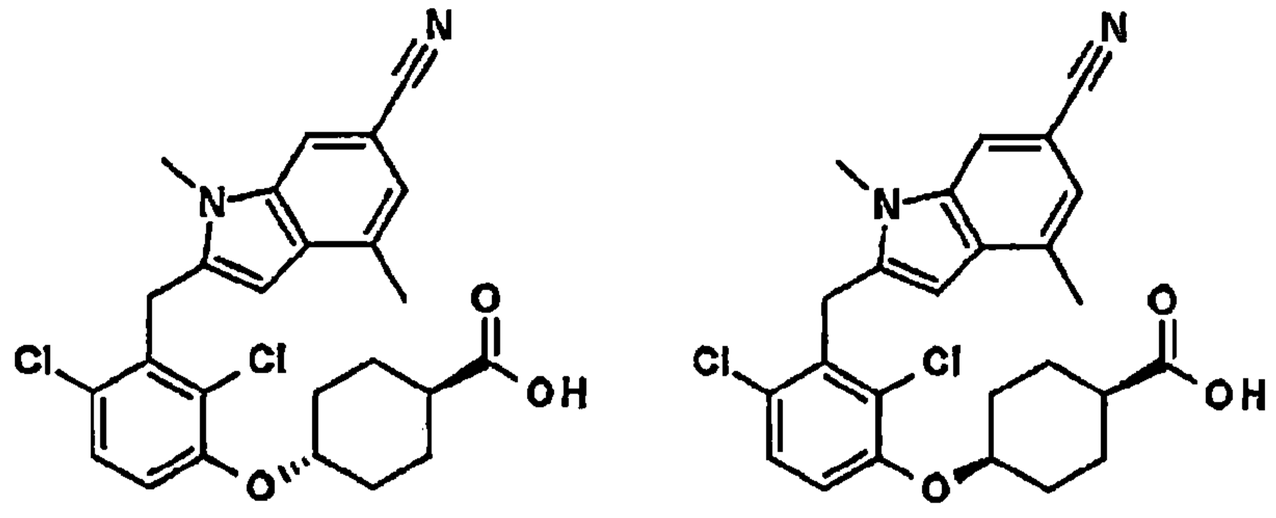
步驟4：2-(2,6-二甲基-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈



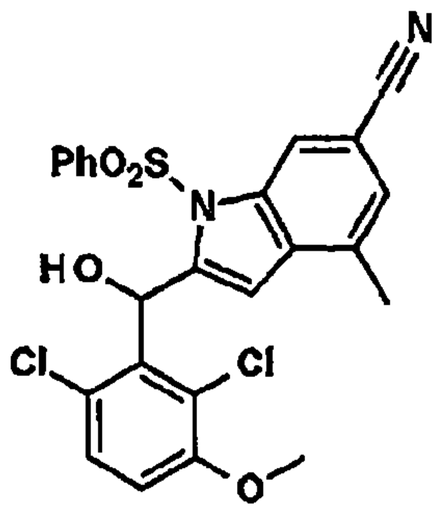
使用類似於實例P之步驟4的程序，自2-(2,6-二甲基-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-4-甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈(200 mg，0.516 mmol)獲得呈粉紅色固體狀之2-(2,6-二甲基-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈(70 mg，33%)。LC/MS (方法g) R_t =1.56min.; MS *m/z*: 402 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.90 (s, 1H), 7.19 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.07 (d, *J* =8Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。

實例AF：反-4-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸

實例AF1：順-4-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸



步驟1：2-((2,6-二氯-3-甲氧苯基)(羥基)甲基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-6-甲腈

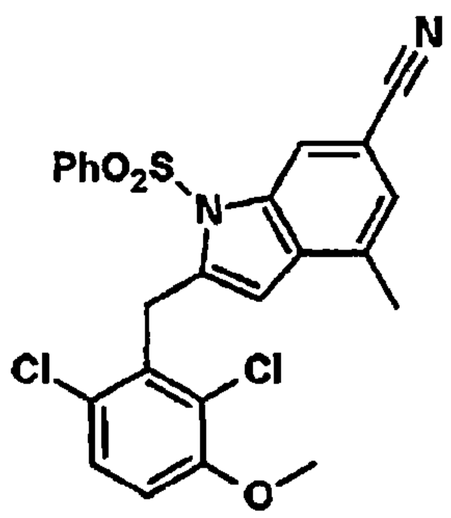


使用類似於實例A之步驟1的程序，自1-(2,6-二氯-3-甲氧苯基)丙-2-炔-1-醇(製備#7) (1.810 g，7.83 mmol)及*N*-(5-氰基-2-碘-3-甲基苯

基)苯磺醯胺(製備#18) (2.4 g，6.03 mmol)獲得呈米色固體狀之2-((2,6-二氯-3-甲氧苯基)(羥基)甲基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-6-甲腈(2.25 g，67%)。LC/MS (方法h) R_t =2.99min.; MS *m/z*: 559 $[M-H]^-$ +CH_3COOH。

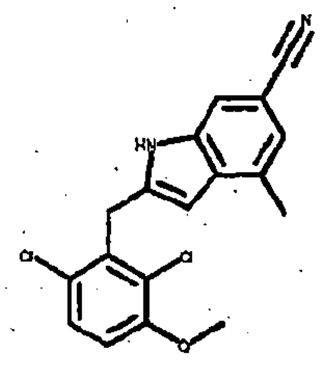
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.24 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.14 (d, *J* =9Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* =3Hz, 6Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.62 (d, *J* =6Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

步驟2：2-(2,6-二氯-3-甲氧基苯甲基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-6-甲腈



使用類似於實例A之步驟2的程序，自2-((2,6-二氯-3-甲氧苯基)(羥基)甲基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-6-甲腈(2.2 g，4.39 mmol)獲得呈黃色固體狀之2-(2,6-二氯-3-甲氧基苯甲基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-6-甲腈(1.99 g，84%)。LC/MS (方法h) R_t =3.50min.; MS *m/z*: 485 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.36 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.79 (t, *J* =9Hz, 1H), 7.67 (t, *J* =9Hz, 2H), 7.52 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.28 (d, *J* =9H, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

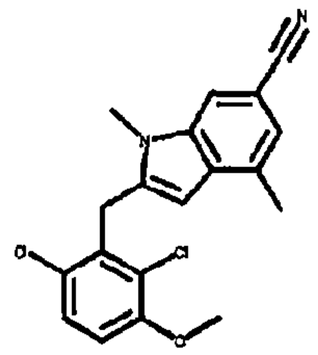
步驟3：2-(2,6-二氯-3-甲氧基苯甲基)-4-甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈



使用類似於實例A之步驟3的程序，自2-(2,6-二氯-3-甲氧基苯甲基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-6-甲腈(1.99 g，4.10 mmol)獲得呈米色固體狀之2-(2,6-二氯-3-甲氧基苯甲基)-4-甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈(1.22 g，78%)。

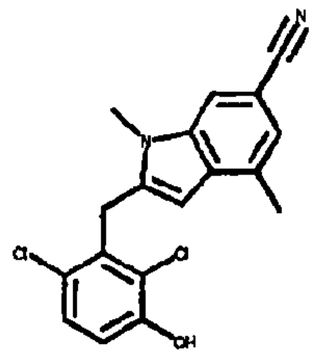
LC/MS (方法h) R_t =3.10 min.; MS *m/z*: 345 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11.61 (寬峰, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.18 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

步驟4：2-(2,6-二氯-3-甲氧基苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈



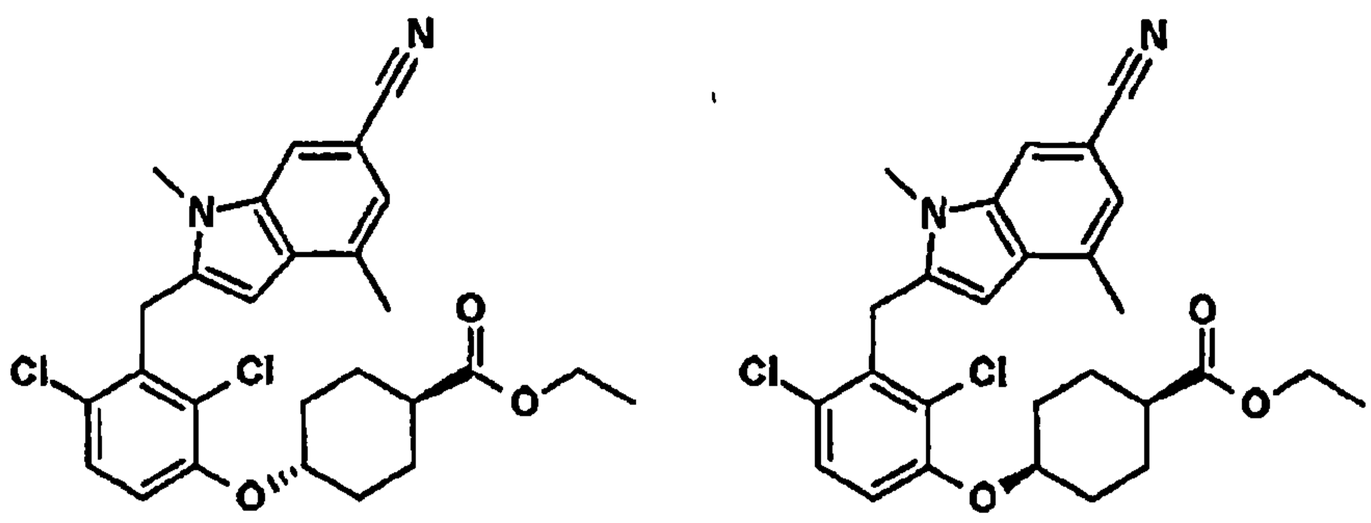
使用類似於實例P之步驟4的程序，自2-(2,6-二氯-3-甲氧基苯甲基)-4-甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈(1.2 g，3.48 mmol)獲得呈粉紅色固體狀之2-(2,6-二氯-3-甲氧基苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈(1.20 g，80%)。LC/MS (方法g) R_t =1.96 min.; MS *m/z*: 359 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.91 (s, 1H), 7.55 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.21 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

步驟5：2-(2,6-二氯-3-羥基苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈



使用類似於實例X之程序，自2-(2,6-二氯-3-甲氧基苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈(200 mg，0.557 mmol)獲得呈白色固體狀之2-(2,6-二氯-3-羥基苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈(63 mg，67%)。LC/MS (方法g) R_t =1.71 min.; MS *m/z*: 345 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10.58 (寬峰, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.36 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.02 (d, *J* =8Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

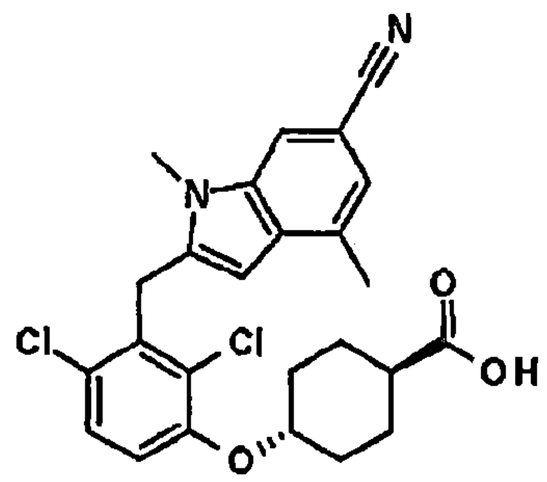
步驟6：反-4-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸乙酯及順-4-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸乙酯



向4-((甲磺醯基)氧基)環己烷甲酸乙酯(描述於WO2011/035159中)(75 mg，0.300 mmol)於DMSO (0.5 mL)中之溶液中添加含2-(2,6-二氯-3-羥基苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈(100 mg，0.290 mmol)及碳酸銫(123 mg，0.377 mmol)之DMSO (0.5 mL)。在90℃下攪拌反應物26小時。混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。有機層用鹽水洗滌且濃縮。藉由矽膠管柱層析(用10% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到反-4-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸乙酯(15 mg，10%) LC/MS (方法k) R_t =4.04 min.; MS *m/z*:

499 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.91 (s, 1H), 7.48 (d, J =9Hz, 1H), 7.31 (d, J =9Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.51 (m, 4H), 1.16 (m, 3H)及呈白色固體狀之順-4-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸乙酯(26 mg，18%)。LC/MS (方法k) R_t =4.04 min.; MS *m/z*: 499 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.91 (s, 1H), 7.48 (d, J =9Hz, 1H), 7.31 (d, J =9Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.51 (m, 4H), 1.16 (m, 3H)。

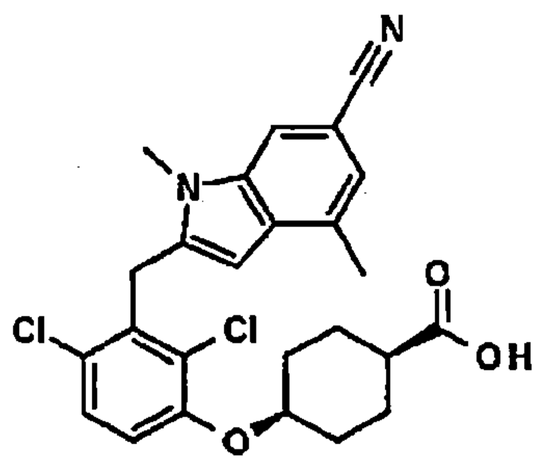
步驟7：反-4-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，自反-4-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸乙酯(37 mg，0.074 mmol)獲得呈白色固體狀之反-4-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸(16.5 mg，45%)。LC/MS (方法g) R_t =1.87 min.; MS *m/z*: 471 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 12.12 (寬峰, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.48 (d, J =9Hz, 1H), 7.30 (d, J =9Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.49 (m, 4H)。

步驟7a：順-4-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯

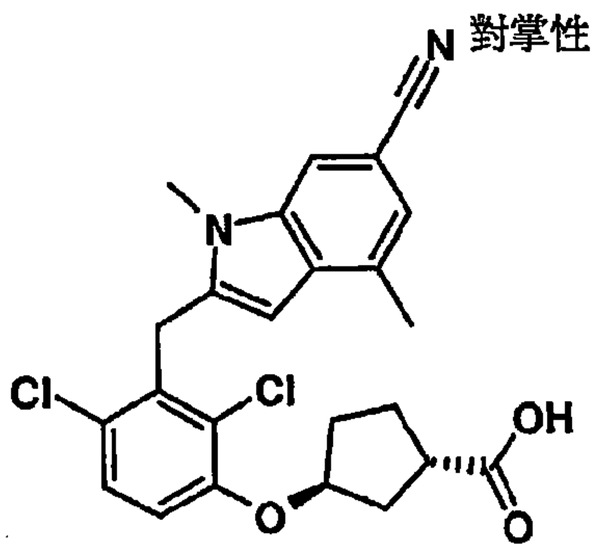
氧基)環己烷甲酸

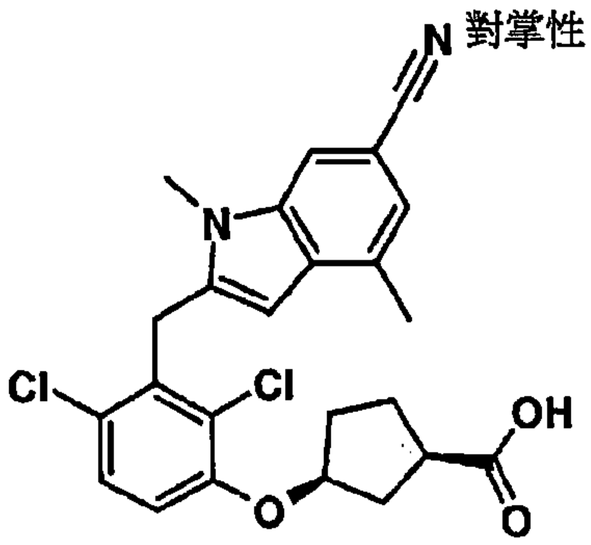


使用類似於實例A之步驟5的程序，自順-4-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸乙酯(26 mg，0.052 mmol)獲得呈白色固體狀之順-4-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸(14.5 mg，54%)。LC/MS (方法g) R_t =1.89 min.; MS *m/z*: 471 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 12.10 (寬峰, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.26 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.69 (m, 4H).

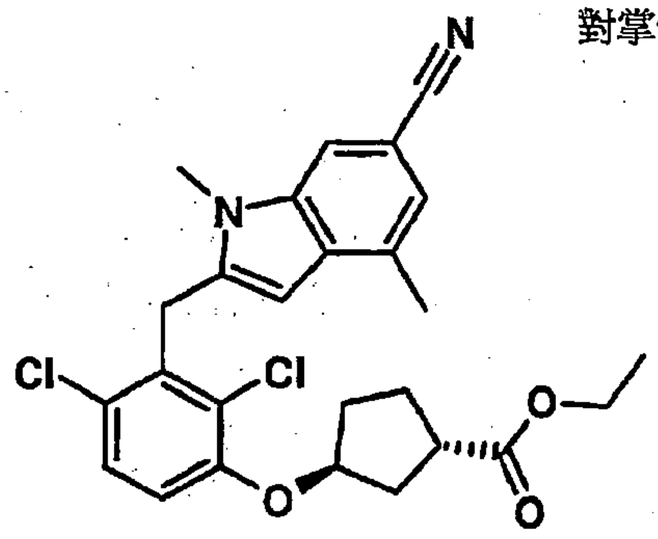
實例AG：反-3-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環戊烷甲酸

實例AG1：順-3-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環戊烷甲酸

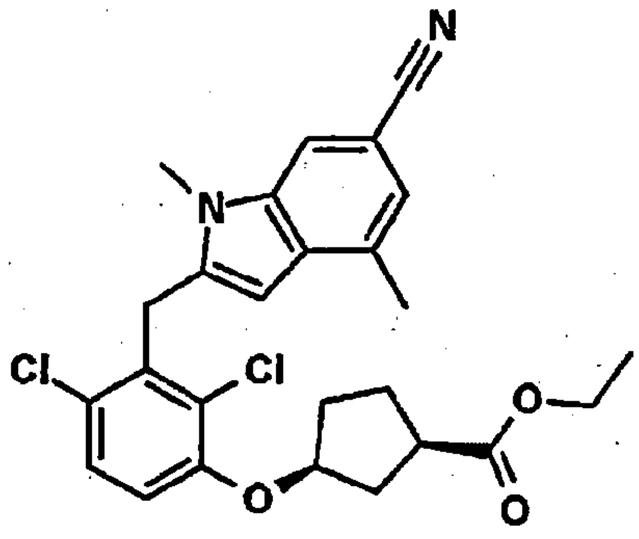




步驟1：反-3-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環戊烷甲酸乙酯及順-3-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環戊烷甲酸乙酯



對掌性

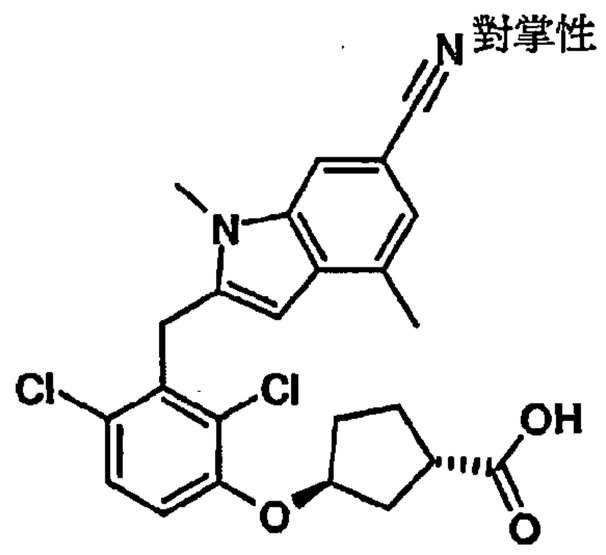


使用類似於實例AF之步驟6的程序，反-3-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環戊烷甲酸乙酯(52 mg，32%) LC/MS (方法h) R_t =3.62 min.; MS *m/z*: 485 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.90 (s, 1H), 7.51 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.21 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.07 (q, *J* =6Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.01 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.09 (m, 4H), 1.81 (m, 2H), 1.18 (t, *J* =6Hz, 3H)；

及順-3-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環戊烷甲酸乙酯(15 mg，9%)係自2-(2,6-二氯-3-羥基苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈(實例AF，步驟5) (100 mg，0.290 mmol)及3-((甲磺醯基)氧基)環戊烷甲酸乙酯(製備#12) (90 mg，0.381 mmol)獲得

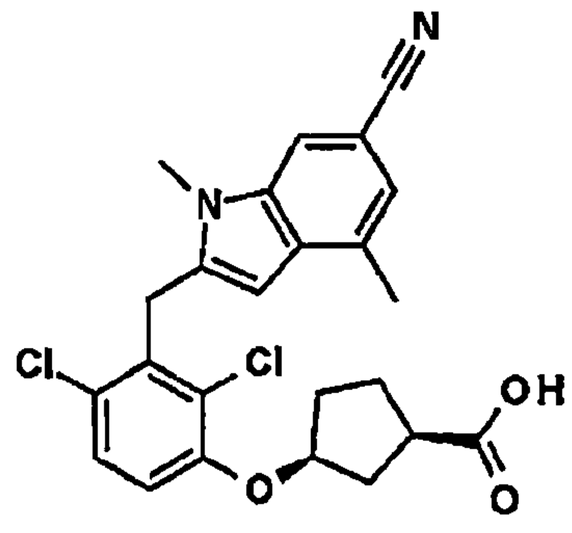
LC/MS (方法h) R_t =3.54 min.; MS *m/z*: 485 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.90 (s, 1H), 7.50 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.20 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.01 (q, *J* =6Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.94 (m, 3H), 1,10 (t, *J* =6Hz, 3H)。

步驟2：反-3-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環戊烷甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，自反-3-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環戊烷甲酸乙酯(73 mg，0.150 mmol)獲得反-3-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環戊烷甲酸(35 mg，48%)。LC/MS (方法g) R_t =1.85 min.; MS *m/z*: 457 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 12.21 (寬峰, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.22 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.94 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1;80 (m, 2H)。

步驟2a：順-3-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環戊烷甲酸

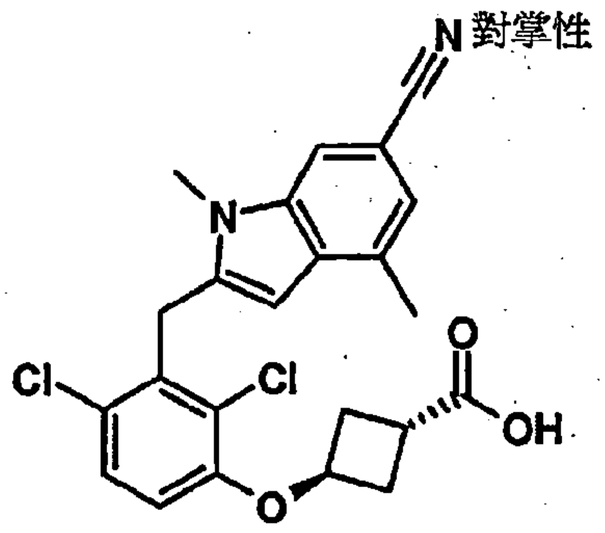


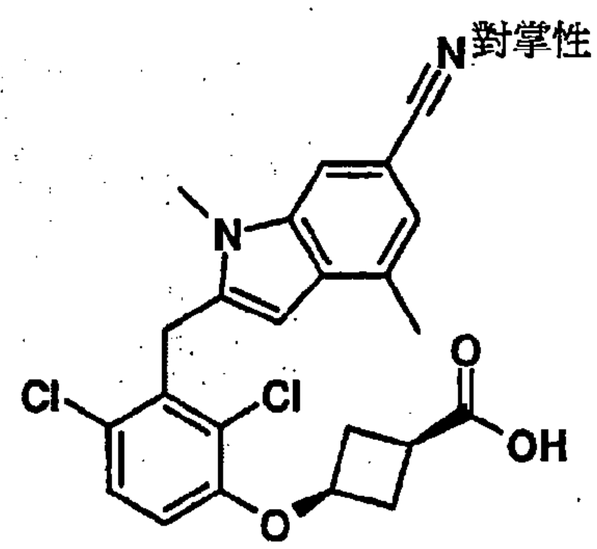
使用類似於實例A之步驟5的程序，自順-3-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環戊烷甲酸乙酯(24 mg，0.049 mmol)獲得順-3-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環戊烷甲酸(5 mg，21%)。LC/MS (方法g) R_t =1.83 min.; MS *m/z*: 457 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 12.15 (寬峰, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.19 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.10 (s, 1H),

5.69 (s, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.81 (s, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.94 (m, 5H)。

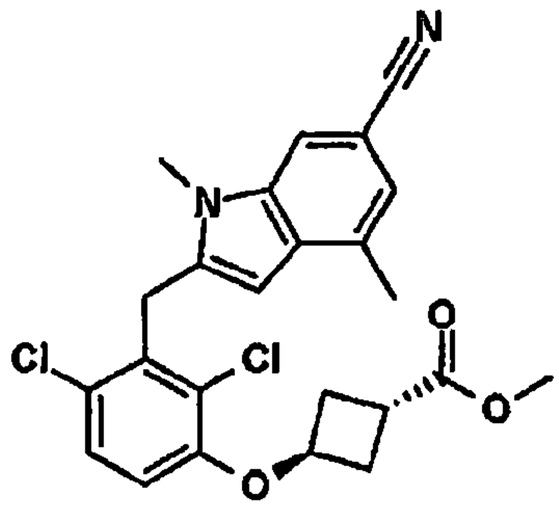
實例AH：反-3-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯氧基)環丁烷甲酸

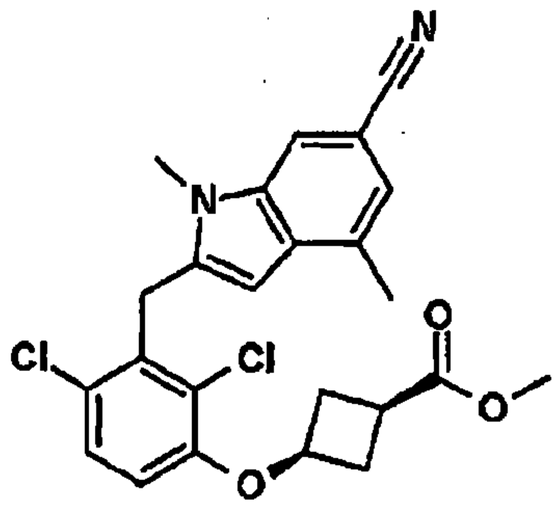
實例AH1：順-3-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯氧基)環丁烷甲酸





步驟1：反-3-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯氧基)環丁烷甲酸乙酯及順-3-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯氧基)環丁烷甲酸乙酯



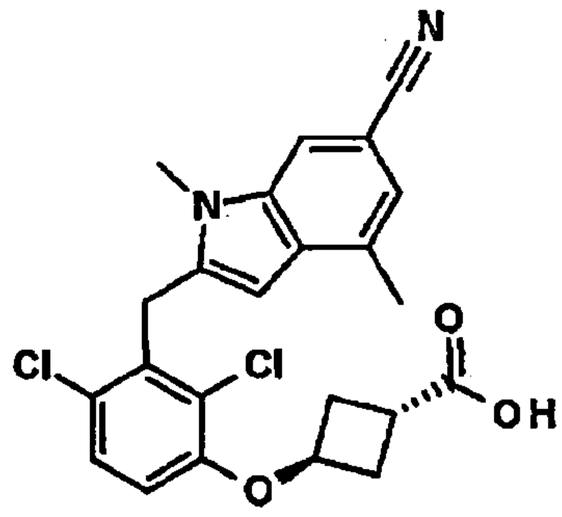


使用類似於實例AF之步驟6的程序，反-3-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯氧基)環丁烷甲酸甲酯(200 mg，29%)

LC/MS (方法h) R_t =3.37 min.; MS *m/z*: 457 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.91 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.99 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.43 (m, 2H),

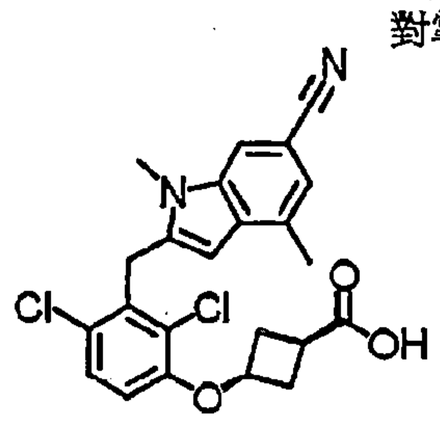
2.32 (s, 3H)及**順-3-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯氧基)環丁烷甲酸甲酯**(75 mg，11%) LC/MS (方法h) R_t =3.30 min.; MS *m/z*: 457 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.05 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.80 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (m, 2H)係自2-(2,6-二氯-3-羥基苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲唑-6-甲腈(實例AF，步驟5) (400 mg，1.16 mmol)及3-((甲磺醯基)氧基)環丁烷甲酸甲酯(描述於WO2011/035159中) (314 mg，1.50 mmol)獲得。

步驟2：反-3-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯氧基)環丁烷甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由反-3-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯氧基)環丁烷甲酸甲酯(180 mg，0.38 mmol)製備反-3-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯氧基)環丁烷甲酸(130 mg，71%)。LC/MS (方法g) R_t =1.79 min.; MS *m/z*: 443 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 12.40 (寬峰, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.00 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.33 (s, 3H)。

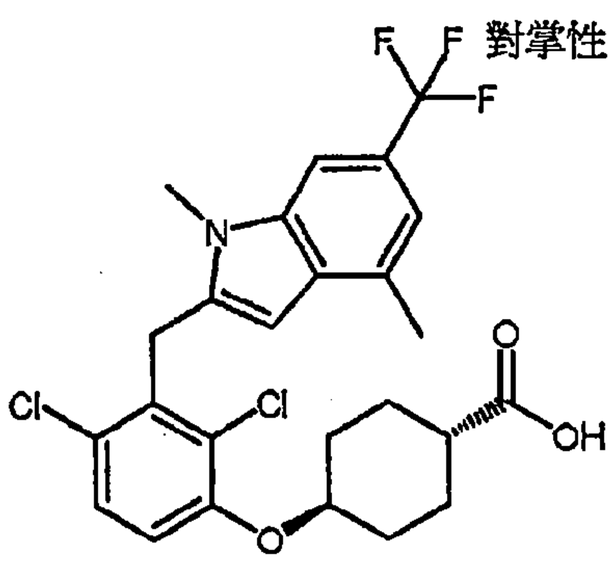
步驟2a：順-3-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯氧基)環丁烷甲酸

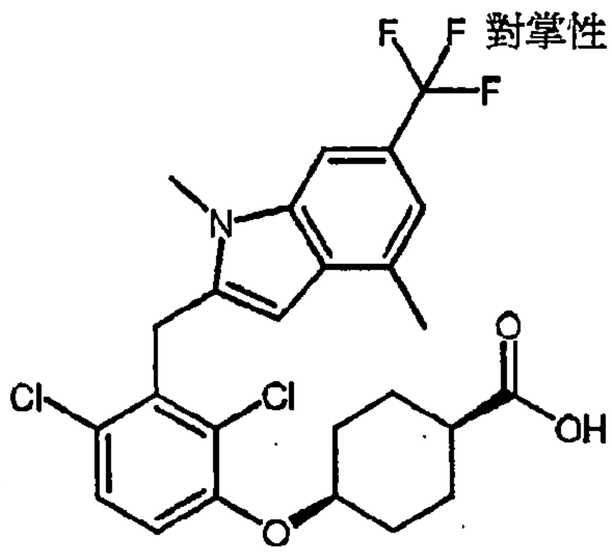


使用類似於實例A之步驟5的程序，由順-3-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環丁烷甲酸甲酯(70 mg，0.15 mmol)製備順-3-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環丁烷甲酸(35 mg，44%)。LC/MS (方法g) R_t =1.76 min.; MS *m/z*: 443 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 12.34 (寬峰, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 7.06 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.77 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (m, 2H)。

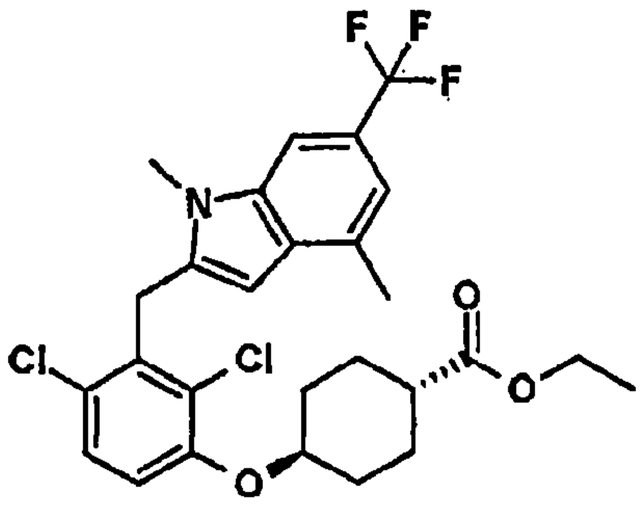
實例AI：反-4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸

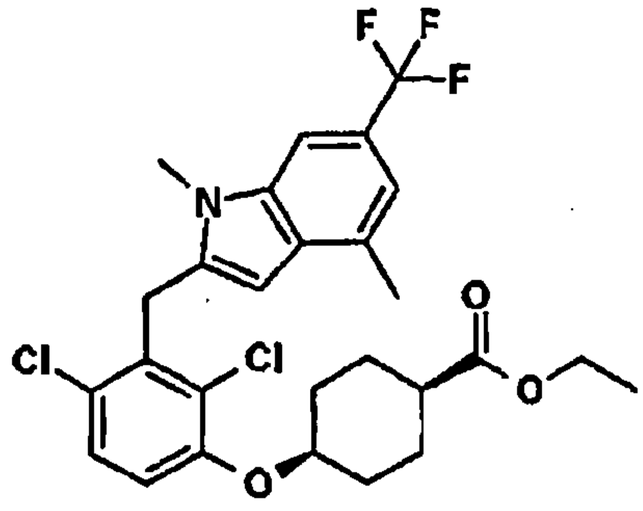
實例AI1：順-4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸





步驟1：反-4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸乙酯及順-4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸乙酯

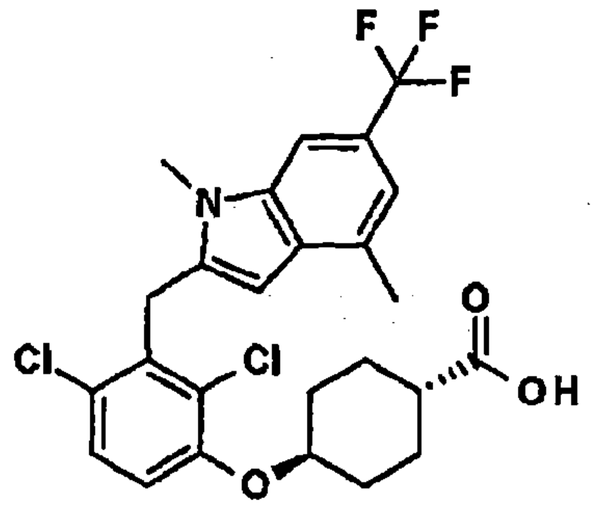




使用類似於實例AF之步驟6的程序，反-4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸乙酯(48 mg，14%)

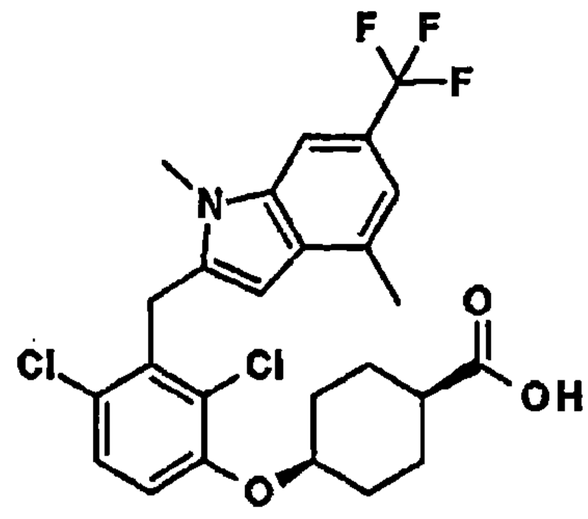
LC/MS (方法h) R_t =3.99 min.; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.69 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.40 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 2.32 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.52 (m, 4H), 1.19 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)及順-4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸乙酯(70 mg，25%) LC/MS (方法h) R_t =3.96 min.; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.69 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.26 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.05 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.91 (m, 4H), 3.30 (s, 1H), 2.36 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.16 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)係由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯酚(200 mg，0.51 mmol) (實例X)及4-((甲磺醯基)氧基)環己烷甲酸乙酯(193 mg，0.77 mmol)製備。

步驟7：反-4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由反-4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸乙酯(48 mg，0.088 mmol)製備反-4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸(13 mg，28%)。LC/MS (方法g) R_t =2.12 min.; MS *m/z*: 514 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.15 (寬峰1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 149 (m, 4H)。

步驟7a：順-4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸

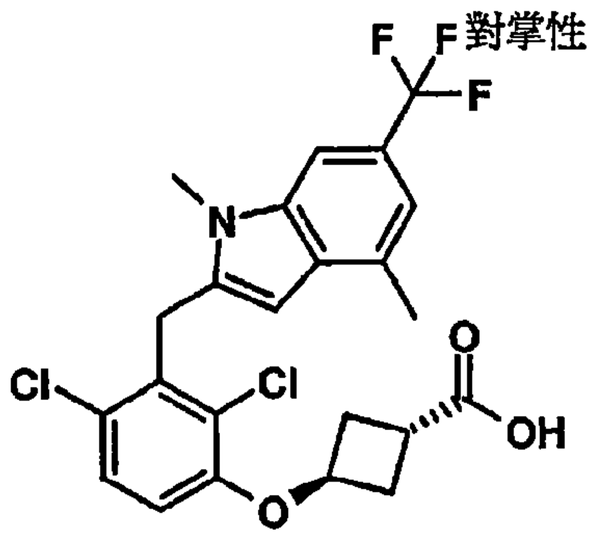


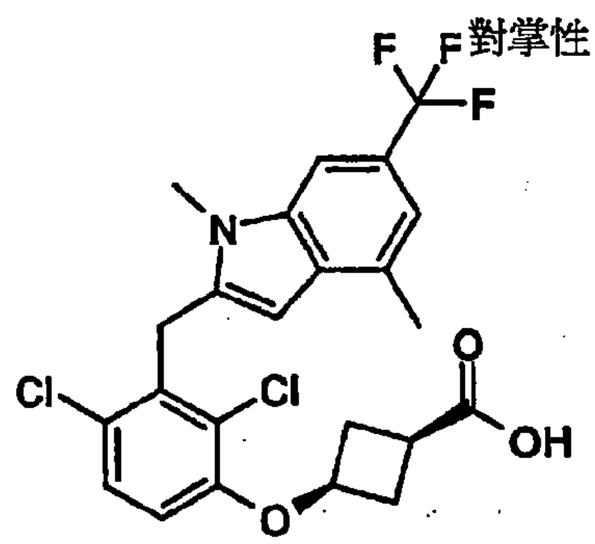
使用類似於實例A之步驟5的程序，由順-4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸乙酯(52 mg，0.096 mmol)製備順-4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸(23 mg，46%)。LC/MS (方法g) R_t =2.11 min.; MS *m/z*: 514 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.08 (寬峰, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J*=9.0

Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.36 (s, 4H), 1.87 (寬峰, 2H), 1.78 (t, *J*=10.2 Hz, 2H), 1.61-1.74 (m, 4H)。

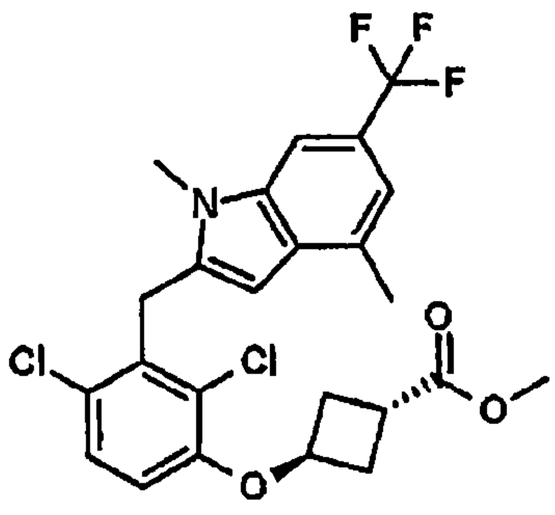
實例AJ：反-4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸

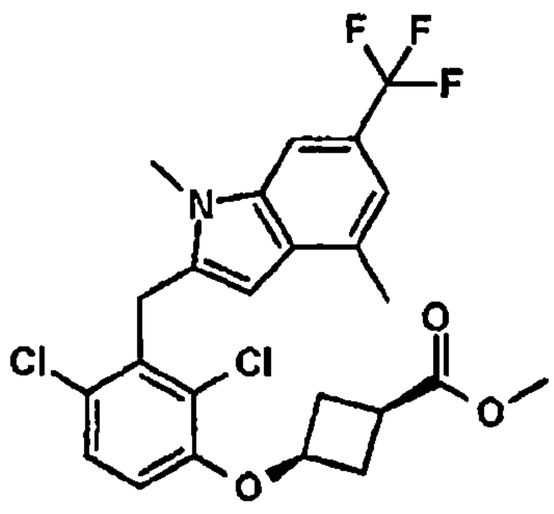
實例AJ1：順-4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸





步驟1：反-3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環丁烷甲酸甲酯及順-3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環丁烷甲酸甲酯





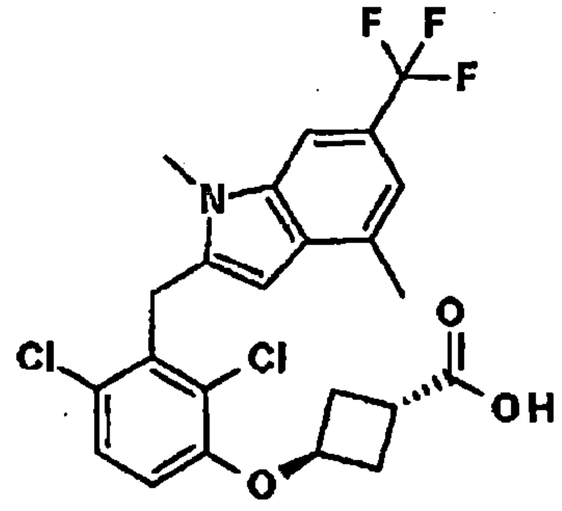
使用類似於實例AF之步驟6的程序，反-3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環丁烷甲酸甲酯(200 mg，63%)

LC/MS (方法h) R_t =3.72 min.; MS *m/z*: 500 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.69 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.41 (s, 2H),

3.91 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.36 (s, 3H)及順-3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯氧基)環丁烷甲酸甲酯

LC/MS (方法h) R_t =3.65 min.; MS *m/z*: 500 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.69 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.02-7.09 (m, 2H), 5.65 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.86 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (m, 2H)係由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯酚(實例AI，步驟5) (200 mg，0.51 mmol)及3-((甲磺醯基)氧基)環丁烷甲酸甲酯(161 mg，0.77 mmol)製備。

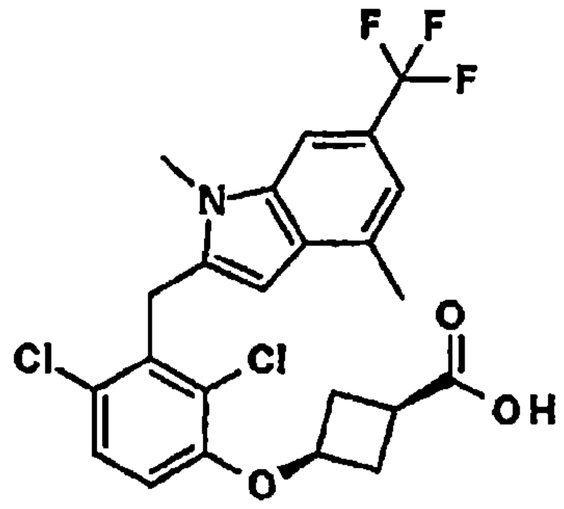
步驟2：反-4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由反-3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯氧基)環丁烷甲酸甲酯(130 mg，0.26 mmol)製備反-4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸(125 mg，98%)。LC/MS (方法g) R_t =2.05 min.; MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.36 (寬峰, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.36 (s, 3H)。

步驟2a：順-4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)

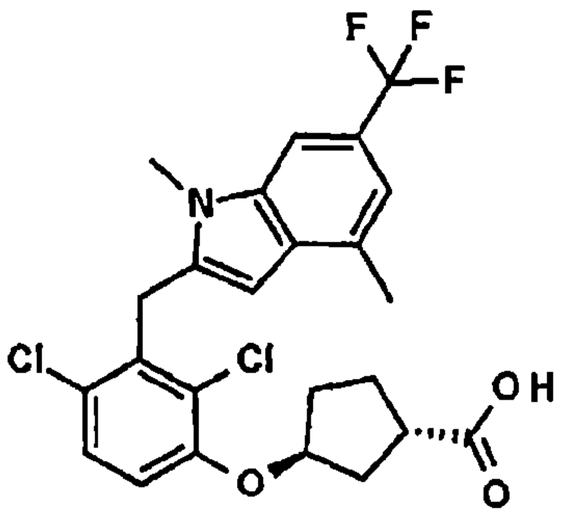
甲基)苯氧基)環己烷甲酸

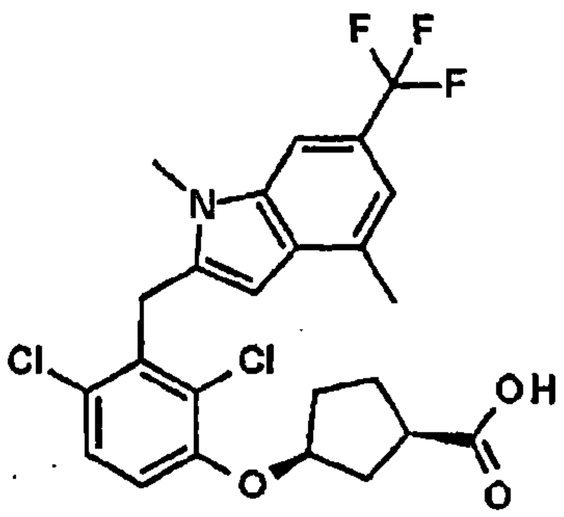


使用類似於實例A之步驟5的程序，由順-3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環丁烷甲酸甲酯(33 mg，0.066 mmol)製備順-4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環己烷甲酸(25 mg，70%)。LC/MS (方法g) R_t =2.02 min.; MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.35 (寬峰, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 5.66 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.76 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (m, 2H)。

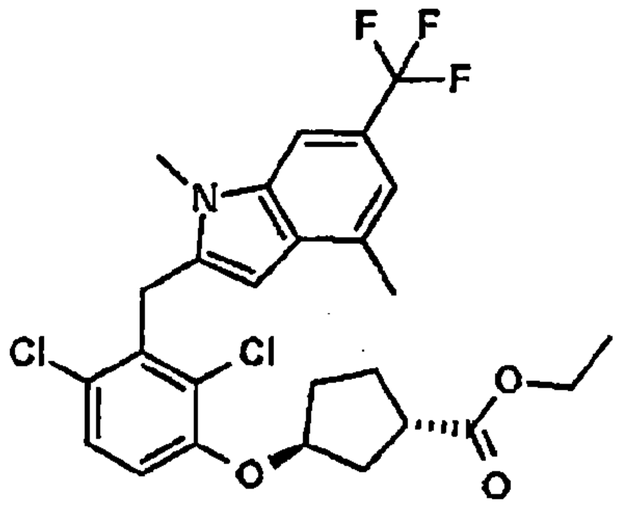
實例AK：反-3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環戊烷甲酸

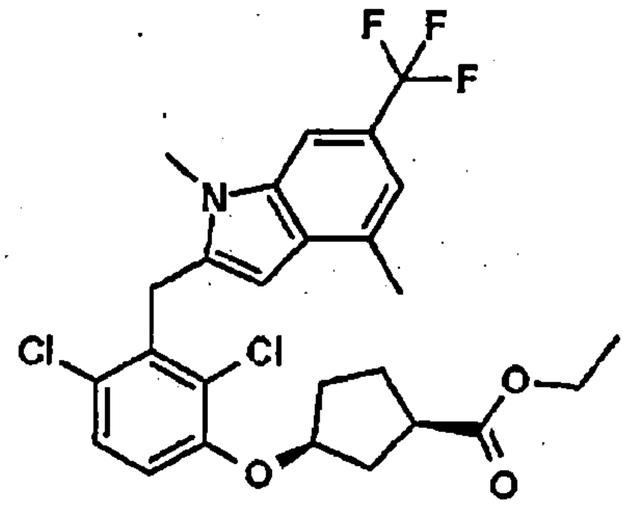
實例AK1：順-3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環戊烷甲酸





步驟1：反-3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環戊烷甲酸乙酯及順-3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環戊烷甲酸乙酯





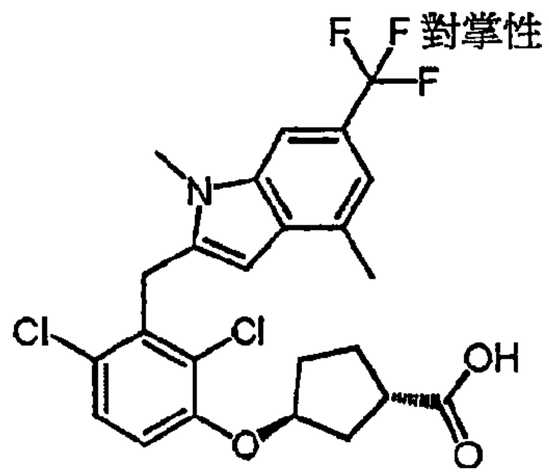
使用類似於實例AF之步驟6的程序，反-3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環戊烷甲酸乙酯(125 mg，46%)

LC/MS (方法h) R_t =3.94 min.; MS *m/z*: 528 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.69 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.03 (q, *J*=7.1Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.10 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.20 (t, *J*=7.1Hz, 3H)及順-3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環戊烷甲酸乙酯(55 mg，20%) (含有20%反式異構體)

LC/MS (方法h) R_t =3.86 min.; MS *m/z*: 528 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.69 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.39 (s, 3H), 3.02 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.32 (m, 4H), 1.95 (m, 4H), 1.11 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)

係由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯酚(實例AI，步驟5) (200 mg，0.51 mmol)及3-((甲磺醯基)氧基)環戊烷甲酸乙酯(製備#12) (183 mg，0.77 mmol)製備。

步驟2：反-3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯氧基)環戊烷甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由反-3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯氧基)環戊烷甲酸乙酯(122 mg，0.23 mmol)製備反-3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯氧基)環戊烷甲酸(80 mg，68%)。LC/MS (方法g) R_t =2.09 min.; MS *m/z*: 500 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.21 (寬峰, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.08 (m, 4H), 1.81 (m, 2H)。

步驟2a：順-3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯氧基)環戊烷甲酸

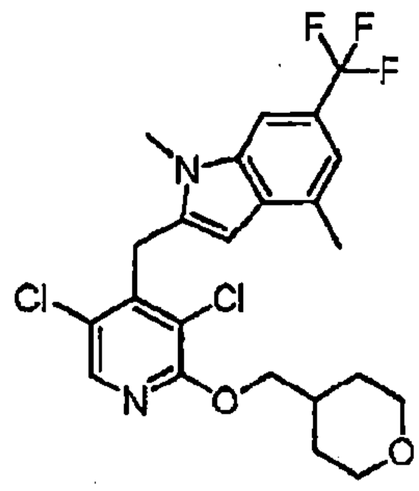


使用類似於實例A之步驟5的程序，由順-3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯氧基)環戊烷甲酸乙酯(52 mg，0.098 mmol)製備順-3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯氧基)環戊烷甲酸(18 mg，34%) (含有20%反式異構體)。

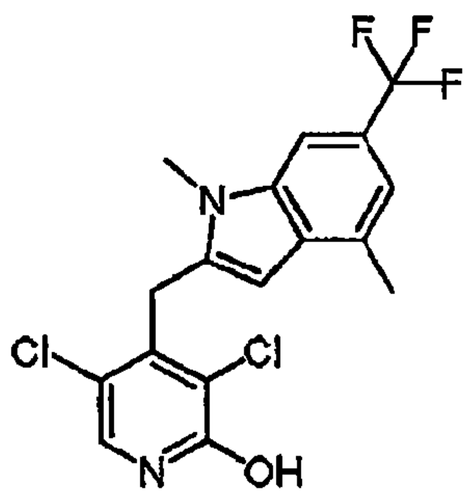
LC/MS (方法g) R_t =2.07 min.; MS *m/z*: 500 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.14 (寬峰, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.95 (m,

1H), 4.39 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.36 (m, 4H), 1.92 (m, 5H)。

實例AL：2-((3,5-二氯-2-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-4-基)甲基)-1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚

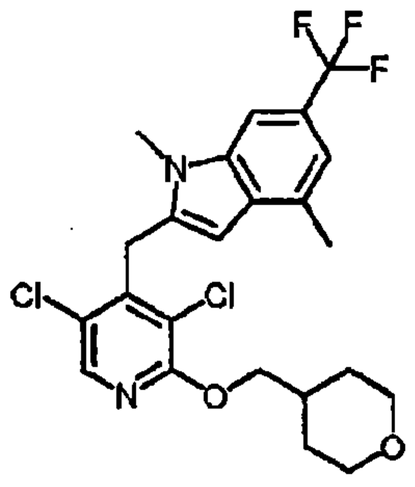


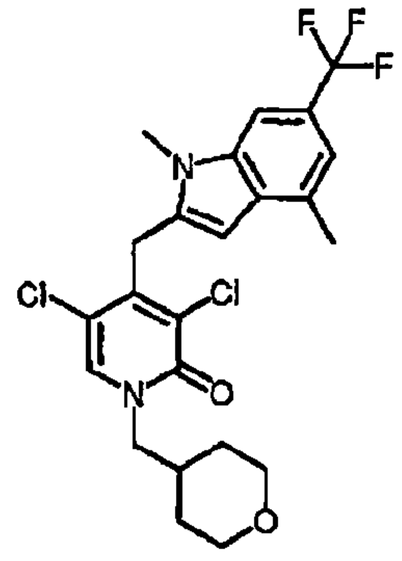
步驟1：3,5-二氯-4-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶-2-醇



使用類似於實例X之程序，由2-((3,5-二氯-2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚(實例Z，步驟4) (647 mg，1.6 mmol)製備3,5-二氯-4-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶-2-醇(716 mg，100%)。LC/MS (方法h) R_t =2.68 min.; MS *m/z*: 389 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 12.60 (寬峰, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

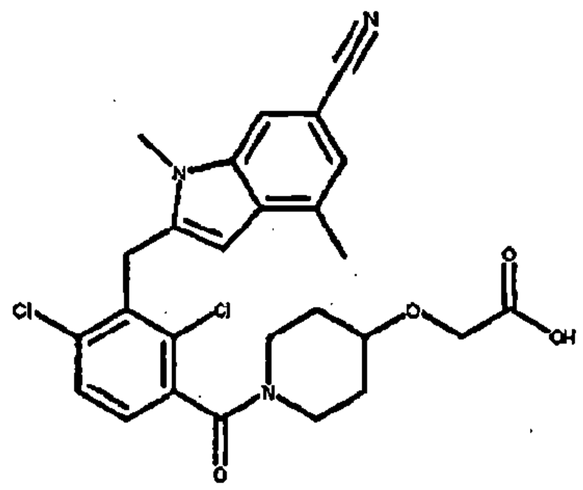
步驟2：2-((3,5-二氯-2-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-4-基)甲基)-1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚及3,5-二氯-4-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮



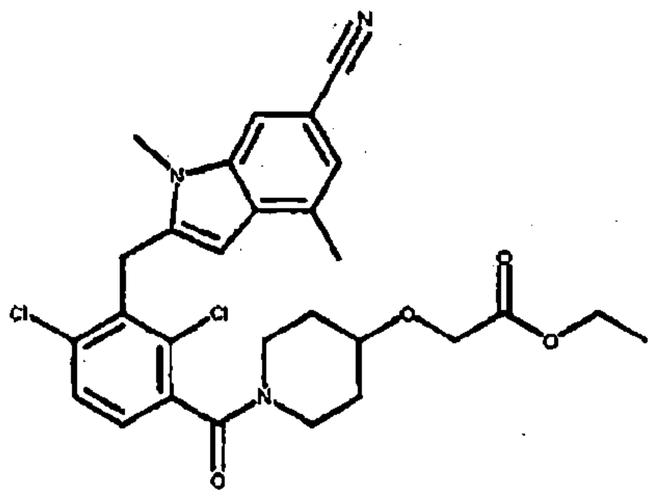


向3,5-二氯-4-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶-2-醇(200 mg，0.514 mmol)於DMF (2.6 ml)中之溶液中添加碳酸鉀(284 mg，2.056 mmol)及4-(溴甲基)四氫哌喃(0.135 ml，1.028 mmol)，且在100℃下攪拌反應混合物2小時。用水稀釋反應混合物，且用EtOAc萃取所得水層。所得有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用5-100% EtOAc/DCM溶離)隨後藉由製備型LCMS純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-((3,5-二氯-2-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-4-基)甲基)-1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚(108 mg，40%) LC/MS (方法g) R_t =2.26 min.; MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8.32 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.24 (d, *J*=6.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.39 (m, 2H)及呈白色固體狀之3,5-二氯-4-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-1-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(46 mg，18%)。LC/MS (方法g) R_t =1.84 min.; MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8.14 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.82-3.95 (m, 7H), 3.20-3.30 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.30 (m, 2H)。

實例AM：2-((1-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)氧基)乙酸



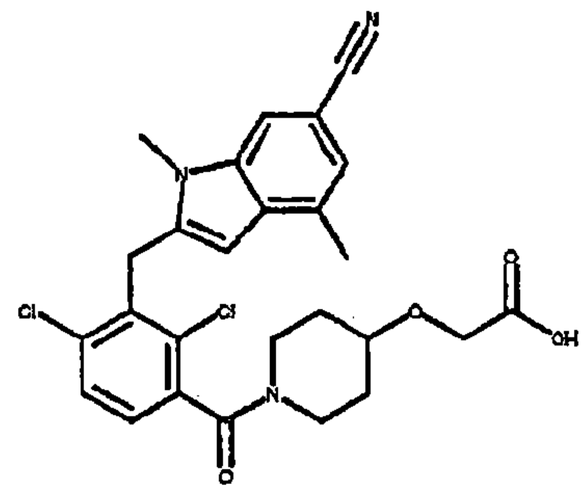
步驟1：2-((1-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)氧基)乙酸乙酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，自2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(實例AA，步驟5) (150 mg，0.402 mmol)及*N*-1-((乙基亞胺基)亞甲基)-*N*3,*N*3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(100 mg，0.52 mmol)獲得呈橙色油狀之2-((1-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)氧基)乙酸乙酯(337 mg，88%)，且以粗製形式用於下一步驟。

LC/MS (方法h) R_t =2.90 min.; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$

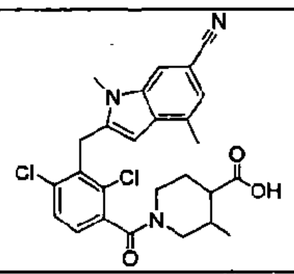
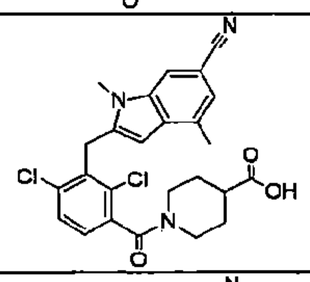
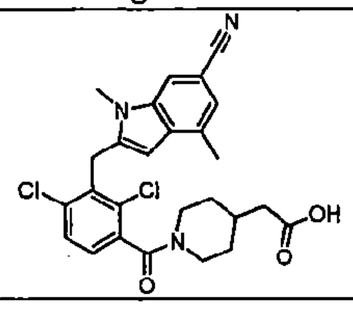
步驟2：2-((1-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)氧基)乙酸



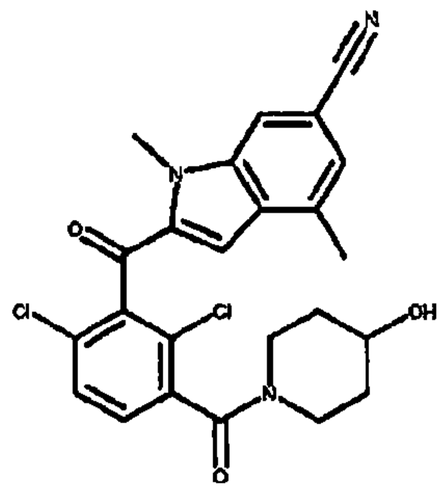
使用類似於實例A之步驟5的程序，自2-((1-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)氧基)乙酸乙酯

(336 mg，0.353 mmol)獲得呈白色固體狀之2-((1-(2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)氧基)乙酸(33 mg，18%)。LC/MS (方法g) R_t =1.52 min.; MS *m/z*: 514 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12.57 (寬峰, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.66 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.46及7.42 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.05及4.03 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.60-1.40 (m, 2H)。

表AM. 以下實例係使用相同程序以表AA的適當酯為起始物製備。

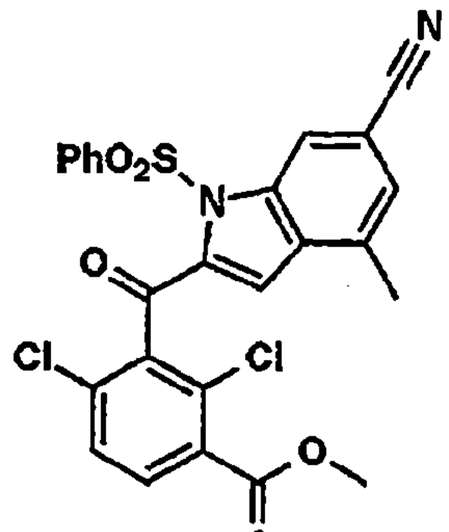
實例	結構	起始物酯	**R_t min (方法g)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
AM-1		AA-33	1.60	498
AM-2		AA-34	1.56	484
AM-3		AA-38	1.55	498

實例AN：2-(2,6-二氯-3-(4-羥基哌啶-1-羰基)苯甲醯基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈



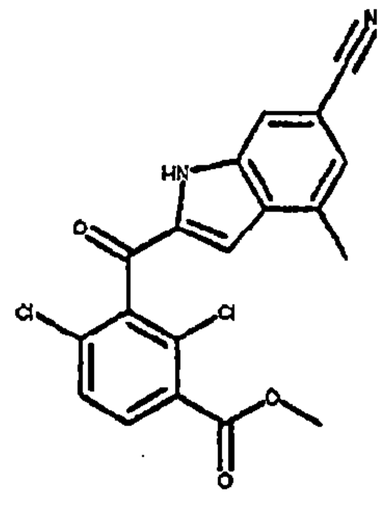
步驟1：2,4-二氯-3-(6-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-羰基)苯

甲酸甲酯



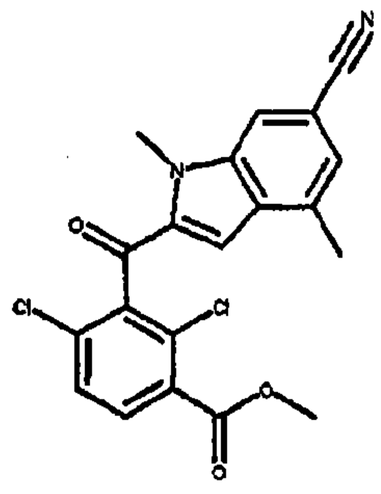
使用類似於實例AD之步驟2的程序，自2,4-二氯-3-((6-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)苯甲酸甲酯(實例AA，步驟1) (6 g，11.33 mmol)獲得呈米色泡沫狀之2,4-二氯-3-(6-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲酸甲酯(5.98 g，100%)。LC/MS (方法i) R_t =2.57 min.; MS *m/z*: 527 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.54 (s, 1H), 8.29 (m, 2H), 8.05 (m, 2H), 7.68-7.91 (m, 4H), 7.63 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)

步驟2：2,4-二氯-3-(6-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例A之步驟3的程序，自2,4-二氯-3-(6-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲酸甲酯(5.98 g，11.34 mmol)獲得呈米色泡沫狀之2,4-二氯-3-(6-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲酸甲酯(3.32 g，76%)。LC/MS (方法i) R_t =2.33 min.; MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 12.72 (s, 1H), 8.03 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。

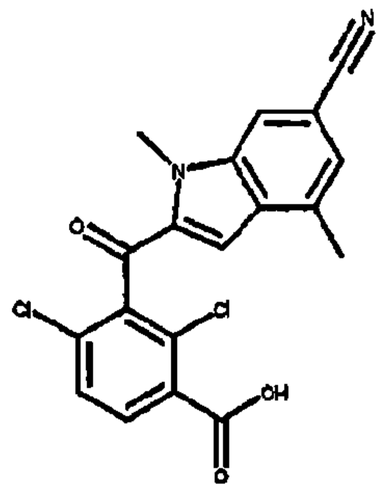
步驟3：2,4-二氯-3-(6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例A之步驟4的程序，自2,4-二氯-3-(6-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲酸甲酯(3.32 g，8.57 mmol)獲得呈白色固體狀之2,4-二氯-3-(6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲酸甲酯(3.34 g，97%)。

LC/MS (方法i) R_t =2.49 min.; MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.20 (s, 1H), 8.03 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)

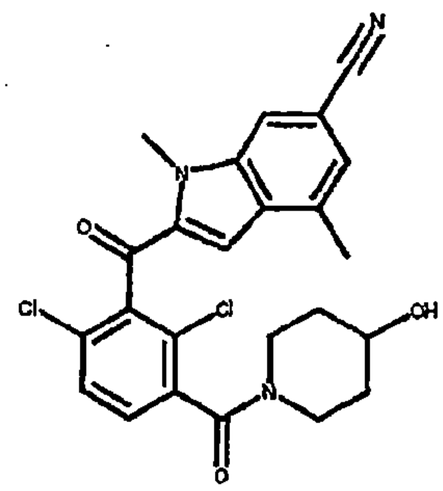
步驟4：2,4-二氯-3-(6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，自2,4-二氯-3-(6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲酸甲酯(3.34 g，8.32 mmol)獲得呈白色固體狀之2,4-二氯-3-(6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲酸(3.22 g，100%)。

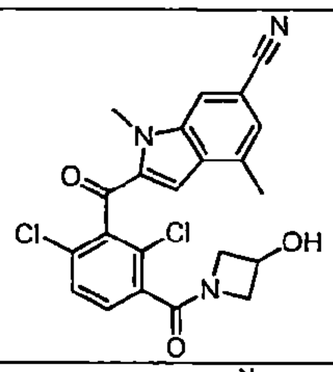
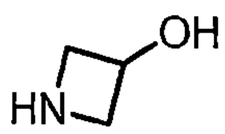
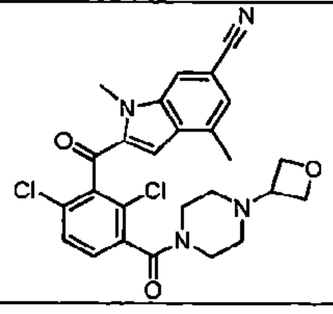
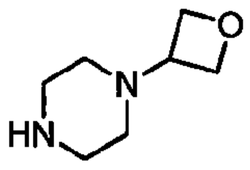
LC/MS (方法i) R_t =2.12 min.; MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.20 (s, 1H), 8.00 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)。

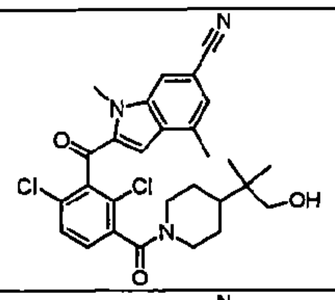
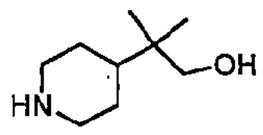
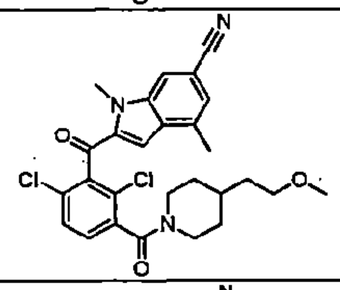
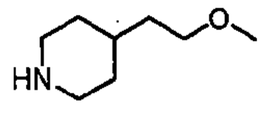
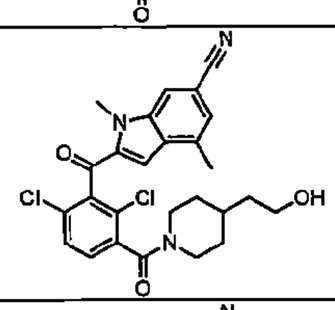
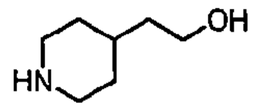
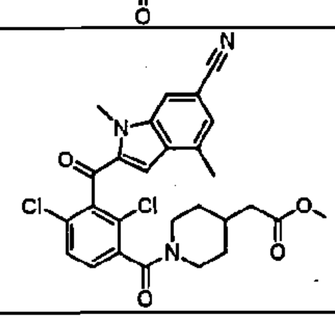
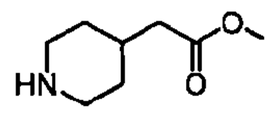
步驟5：2-(2,6-二氯-3-(4-羥基哌啶-1-羰基)苯甲醯基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈



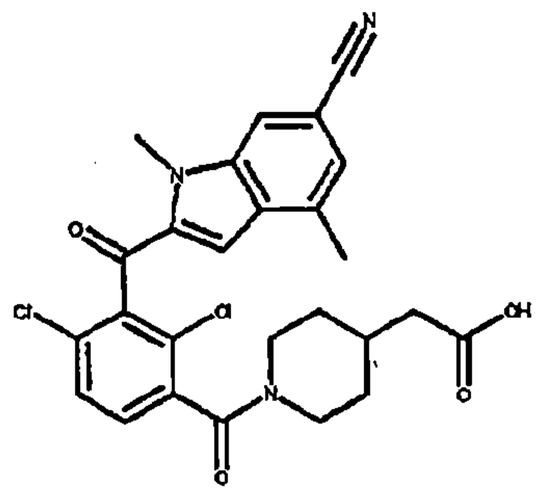
使用類似於實例A之步驟6的程序，自2,4-二氯-3-(6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲酸(100 mg，0.26 mmol)及哌啶-4-醇(39 mg，0.38 mmol)獲得呈黃色固體狀之2-(2,6-二氯-3-(4-羥基哌啶-1-羰基)苯甲醯基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈(101 mg，83%)。LC/MS (方法g) R_t =1.47 min.; MS *m/z*: 470 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8.20 (s, 1H), 7.74 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.20及7.07 (m, 1H), 4.81及4.76 (m, 1H), 4.20及4.19 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.35 (m, 2H)。

表AN. 以下中間物係使用相同程序使用適當胺由2,4-二氯-3-(6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲酸(實例AN，步驟4)製備。

實例#	產物	胺	**R_t min**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
AN-1			1.43 (方法g)	442
AN-2			1.42 (方法g)	511

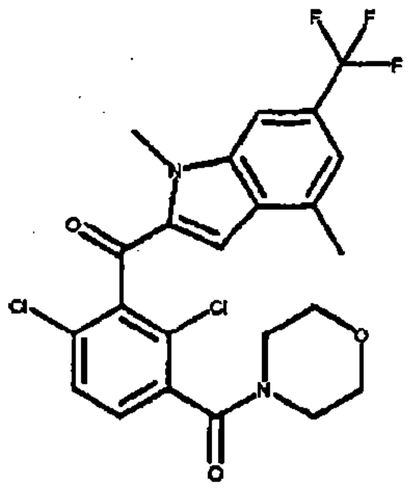
AN-3			1.70 (方法g)	526
AN-4			1.80 (方法g)	512
AN-5			1.56 (方法g)	498
AN-6			2.36 (方法i)	526

實例AO：2-(1-(2,4-二氯-3-(6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

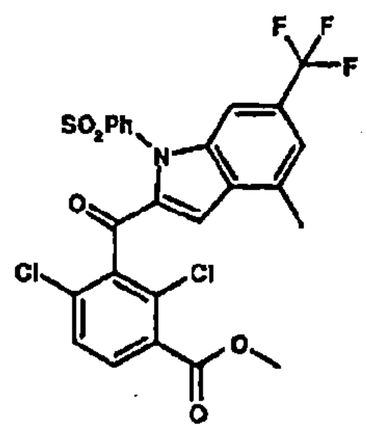


使用類似於實例A之步驟5的程序，自2-(1-(2,4-二氯-3-(6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(表AN，實例AN-6) (116 mg，0.22 mmol)獲得呈白色固體狀之2-(1-(2,4-二氯-3-(6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(107 mg，94%)。LC/MS (方法g) R_t =1.54 min.; MS *m/z*: 512 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.12 (寬峰, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.63及7.57 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.01-7.26 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.20及4.19 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.48 (m, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.14 (m, 2H)。

實例AP：(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮

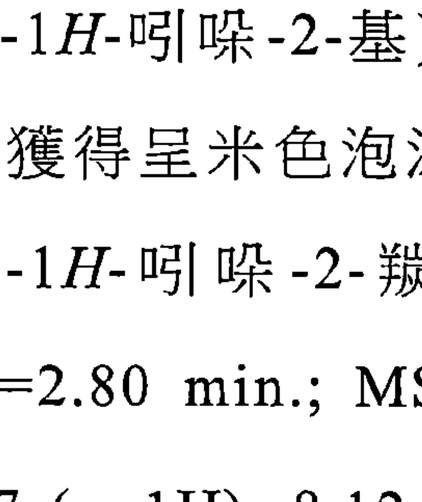


步驟1：2,4-二氯-3-(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例AD之步驟2的程序，自2,4-二氯-3-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(實例A，步驟1) (5.9 g，10.3 mmol)獲得呈米色泡沫狀之2,4-二氯-3-(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲酸甲酯(5.88 g，100%)。LC/MS (方法i) R_t =2.80 min.; MS *m/z*: 570 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.37 (s, 1H), 8.12 (m, 2H), 8.01 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.70 (m, 5H), 7.58 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)。

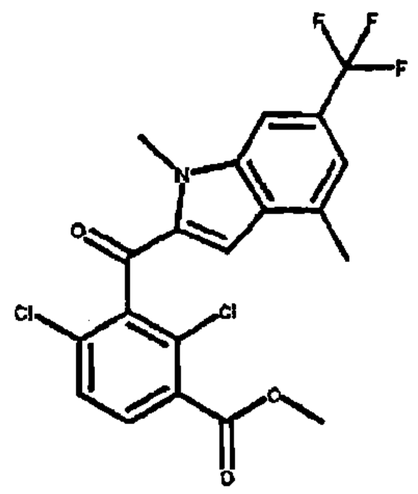
步驟2：2,4-二氯-3-(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例A之步驟3的程序，自2,4-二氯-3-(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲酸甲酯(5.88 g，10.3 mmol)獲得呈無色泡沫狀之2,4-二氯-3-(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲酸甲酯(4 g，79%)。LC/MS (方法i) R_t =2.59 min.; MS *m/z*: 430 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 12.64 (s, 1H), 8.03 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)。

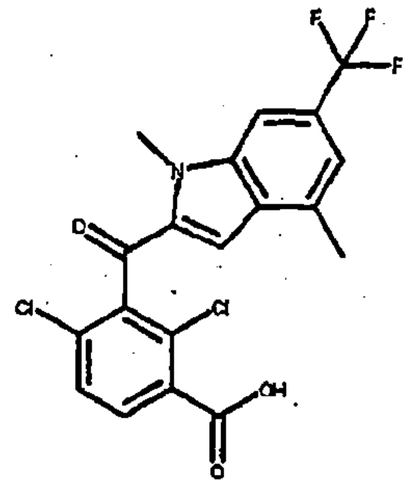
步驟3：2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例A之步驟4的程序，自2,4-二氯-3-(4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲酸甲酯(2.58 g，6 mmol)獲得呈白色固體狀之2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲酸甲酯(2.45 g，92%)。LC/MS (方法i) R_t =2.75 min.; MS *m/z*: 444 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.02 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。

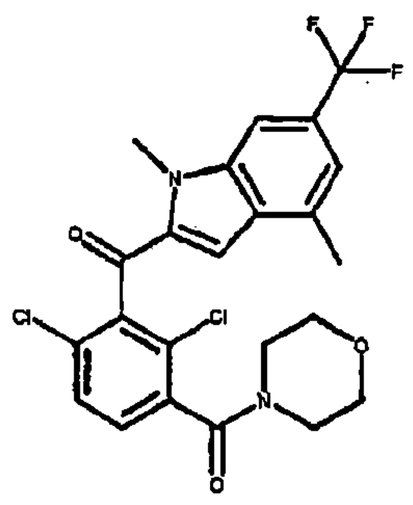
步驟4：2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，自2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲酸甲酯(2.45 g，5.52 mmol)獲得呈白色固體狀之2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲酸(2.37 g，100%)。LC/MS (方法i) R_t =2.42 min.; MS *m/z*: 430 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.84 (寬峰, 1H), 7.99 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。

步驟5：(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮

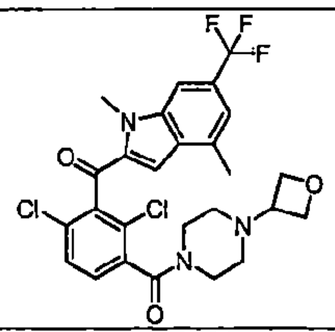
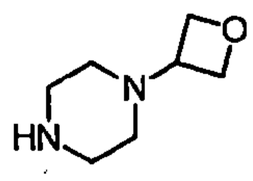
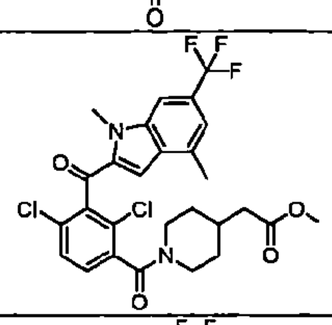
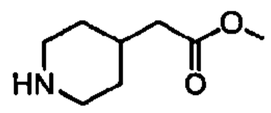
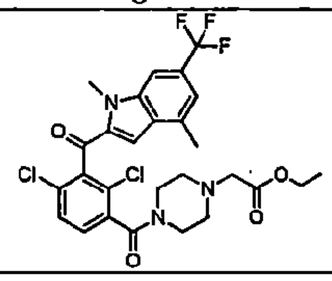
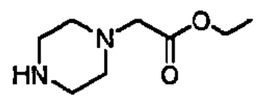
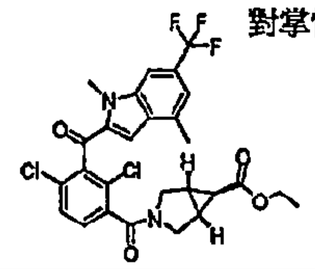
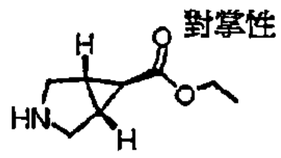
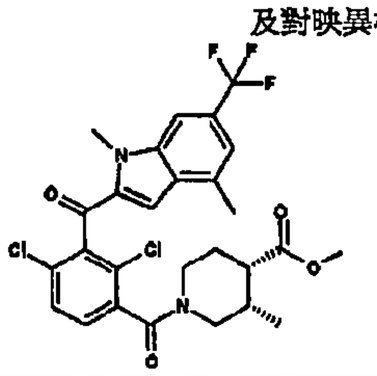
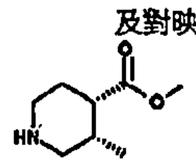
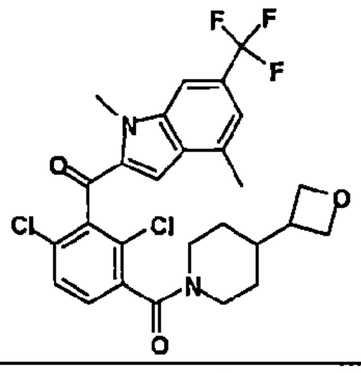
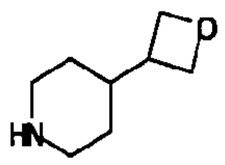
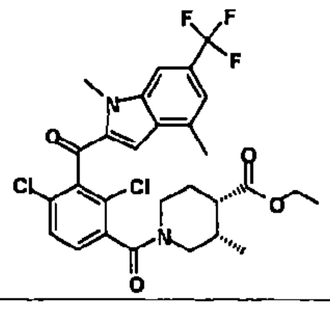
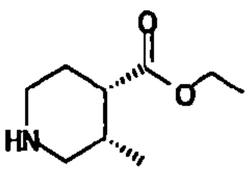


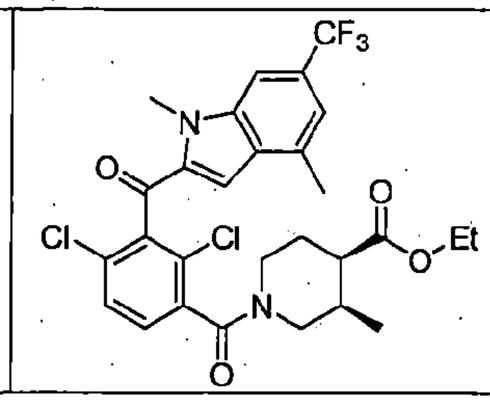
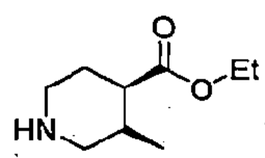
使用類似於實例A1之程序，自2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲酸(100 mg，0.23 mmol)及嗎啉(26.3 mg，0.30 mmol)獲得呈白色固體狀之(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(101 mg，87%)。

LC/MS (方法g) R_t =1.87 min.; MS *m/z*: 499 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7.96 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.30及7.09 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.65 (m,

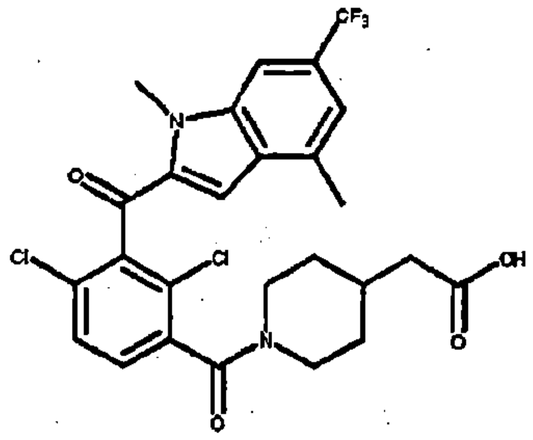
4H), 3.55 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.50 (s, 3H)。

表AP. 以下中間物係使用相同程序使用適當胺由2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲酸(實例AP，步驟4)製備。

實例#	產物	胺	R_t min	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
AP-1			1.72（方法g)	554
AP-2			2.63 (方法i)	569
AP-3			2.66 (方法i)	584
AP-4	對掌性 	對掌性 	2.65 (方法i)	567
AP-5	及對映異構體 	及對映異構體  (順外消旋)	2.66 (方法i)	569
AP-6			1.93 (方法g)	553
AP-7		 製備#83	2.73 (方法i)	583

AP-8		 製備84	2.73 (方法i)	583

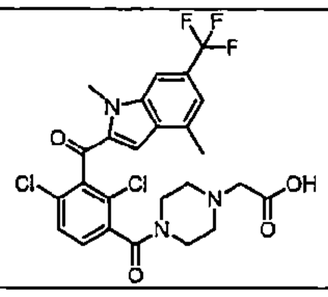
實例AQ：2-(1-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

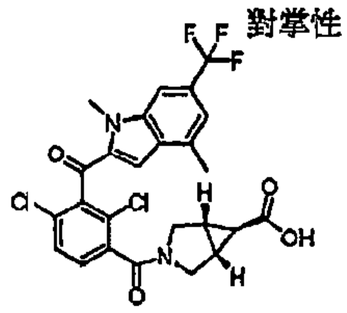
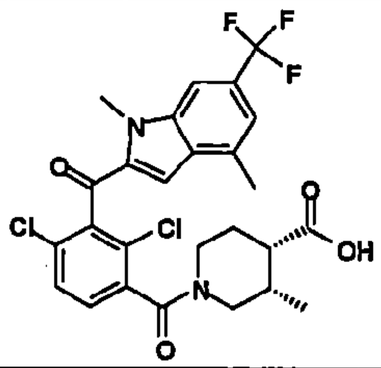
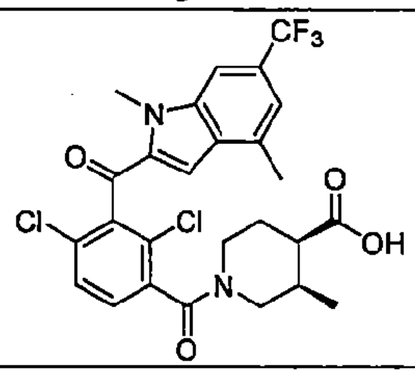


使用類似於實例A之步驟5的程序，自2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲酸(實例AP，步驟4) (100 mg，0.23 mmol)獲得呈白色固體狀之2-(1-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(108 mg，82%)。LC/MS (方法g) R_t =1.80 min.; MS *m/z*: 555 $[M+H]^+$

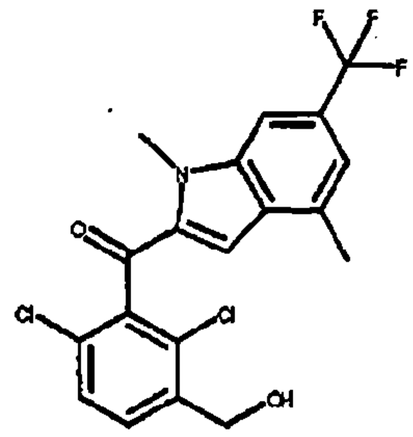
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.10 (寬峰, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.63及7.57 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.24-7.00 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.23及4.22 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.15 (m, 2H)。

表AQ. 以下實例係使用相同程序以適當酯為起始物製備(如描述於表AP中)。

實例#	產物	酯	**R_t min (方法g)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
AQ-1		AP-3	1.50	556

AQ-2	對掌性 	AP-4	1.76	539
AQ-3 (外消旋)	及對映異構體 	AP-5	1.82 (方法g)	555
AQ-4		AP-7	1.85 (方法g)	555
AQ-5		AP-8	1.74 (方法i)	555

實例AR：(2,6-二氯-3-(羥甲基)苯基)(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲酮

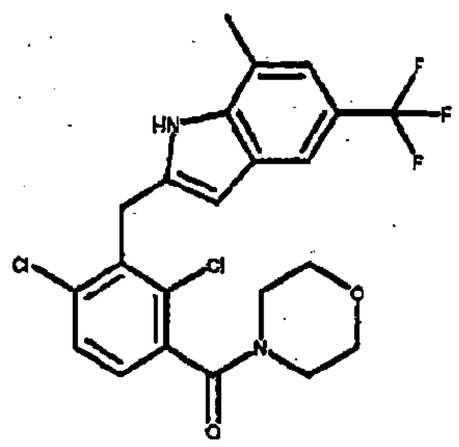


在室溫下向2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)苯甲酸甲酯(實例AP，步驟3) (250 mg，0.563 mmol)於EtOHMeOH (10 ml)中之溶液中添加四氫硼酸鈉(63.9 mg，1.688 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物1小時。添加更多四氫硼酸鈉(63.9 mg，1.688 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物24小時。用NH_4Cl飽和水溶液淬滅反應物。用EtOAc萃取反應混合物，且有機層經硫酸鎂乾燥且濃縮至乾燥。藉由製備型LCMS純化粗產物，得到(2,6-二氯-3-(羥甲基)苯

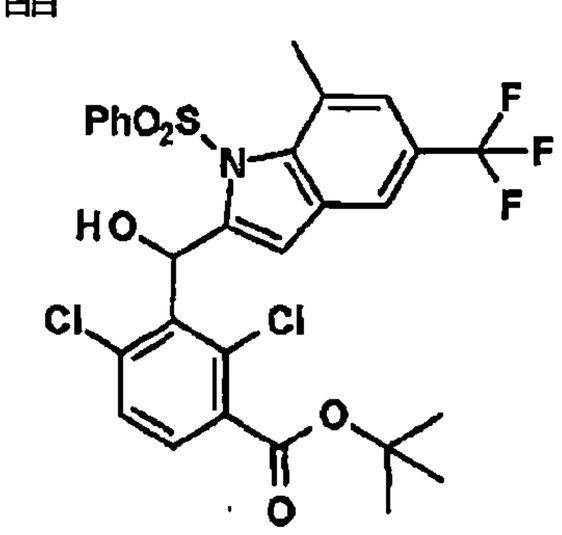
基)(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲酮(71 mg，29%)。LC/MS (方法g) R_t =1.92 min.; MS *m/z*: 416 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7.95 (s, 1H), 7.73 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.62 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.61 (d, *J*=5.4 Hz, 2H), 4.23 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。

實例AS：(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮

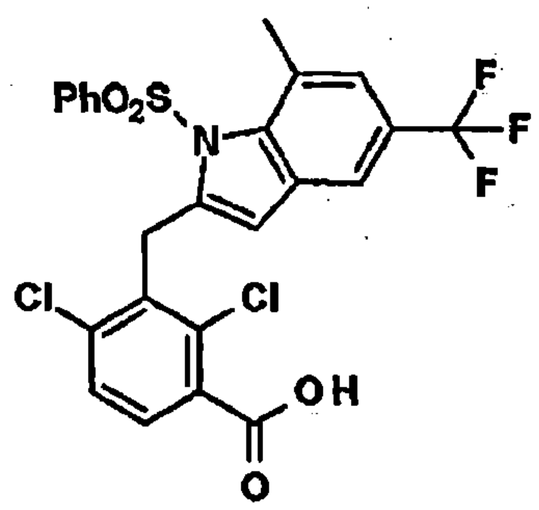


步驟1：2,4-二氯-3-(羥基(7-甲基-1-(苯磺醯基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲酸第三丁酯



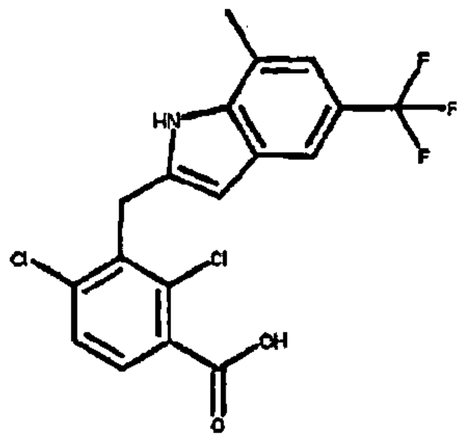
使用類似於實例A之步驟1的程序，自*N*-(2-碘-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)苯磺醯胺(製備#34) (2 g，4.53 mmol)及2,4-二氯-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯甲酸第三丁酯(製備#33) (1.23 g，4.08 mmol)獲得呈橙色樹脂狀之2,4-二氯-3-(羥基(7-甲基-1-(苯磺醯基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲酸第三丁酯(1.75 g，49%)。LC/MS (方法i) R_t =2.84 min.; MS *m/z*: 672 $[M-H]^-$ + CH_3COOH ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.60 (m, 8H), 7.44 (s, 1H), 6.97 (dd, *J*=5.9及1.5Hz, 1H), 6.74 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)。

步驟2：2,4-二氯-3-((7-甲基-1-(苯磺醯基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟2的程序，自2,4-二氯-3-(羥基(7-甲基-1-(苯磺醯基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸第三丁酯(1.7 g，2.77 mmol)獲得呈黃色粉末狀之2,4-二氯-3-((7-甲基-1-(苯磺醯基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(800 mg，52%)。LC/MS (方法i) R_t =2.67 min.; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.51-7.80 (m, 6H), 7.40 (m, 3H), 5.98 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.66 (s, 3H)。

步驟3：2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸

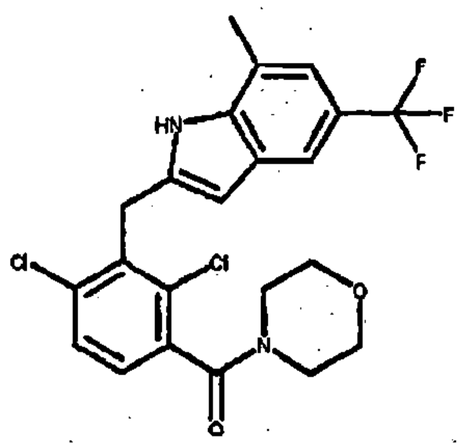


使用類似於實例A之步驟3的程序，自2,4-二氯-3-((7-甲基-1-(苯磺醯基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(800 mg，1.47 mmol)獲得呈橙色粉末狀之2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(620 mg，99%)。LC/MS (方法i) R_t =2.37 min.; MS *m/z*: 402 $[M+H]^+$

^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11.57 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.54 (s,

3H)。

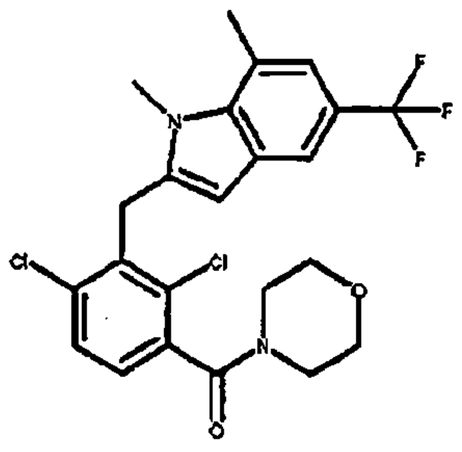
步驟4：(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



使用類似於實例A之步驟6的程序，自2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(400 mg，0.99 mmol)獲得呈橙色粉末狀之(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(95 mg，20%)。LC/MS (方法g) R_t =1.79 min.; MS *m/z*: 471 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 11.56 (s, 1H), 7.65 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.80 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.54 (s, 3H)。

實例AT：(2,4-二氯-3-((1,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



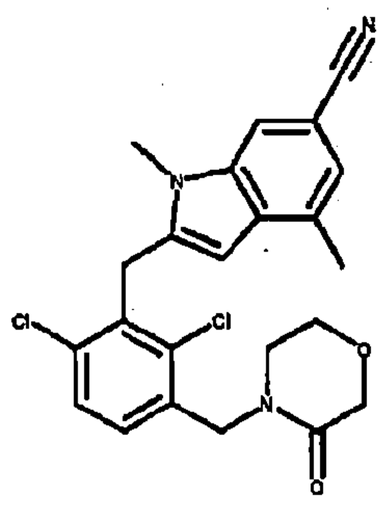
使用類似於實例A之步驟4的程序，自(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(實例AS，步驟4)(70 mg，0.149 mmol)獲得呈米色粉末狀之(2,4-二氯-3-((1,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(48 mg，63%)。

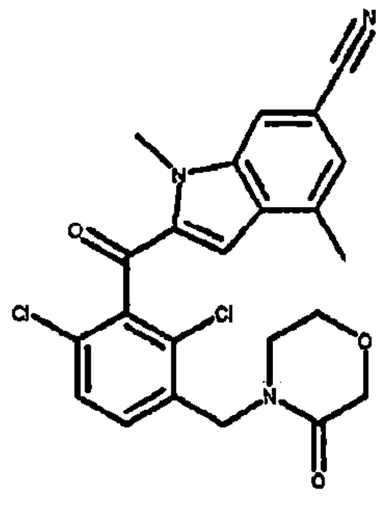
LC/MS (方法g) R_t =1.88 min.; MS *m/z*: 485 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7.67 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.39 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.83 (s, 3H)。

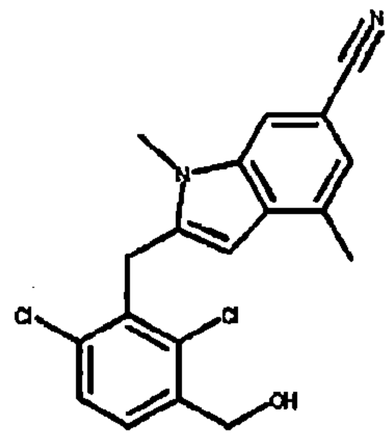
實例AU：2-(2,6-二氯-3-((3-側氧基(N-嗎啉基))甲基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈

實例AU1：2-(2,6-二氯-3-((3-側氧基(N-嗎啉基))甲基)苯甲醯基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈





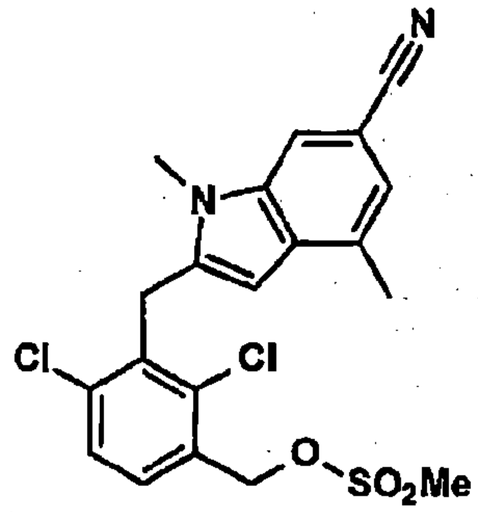
步驟1：2-(2,6-二氯-3-(羥甲基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈



向2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(實例AA，步驟4) (300 mg，0.775 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加硼氫化鋰(1.162 mL，2.32 mmol) (2 M於THF中)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。添加更多硼氫化鋰(0.5 ml，1.17 mmol) (2 M於THF中)，且在50℃下攪拌混合物一小時，隨後冷卻至0℃且藉由添加1 M HCl水溶液緩慢地淬滅。濃縮THF，過濾沈澱物，用水洗滌且在真空下乾燥。使殘餘物溶解於DCM中，經硫酸鎂乾燥且濃縮，得到呈白色固體狀之2-(2,6-二氯-3-(羥甲基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈(290 mg，89%)。LC/MS (方法h) R_t =2.77 min.; MS *m/z*: 359 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.91 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.55 (t, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.59 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

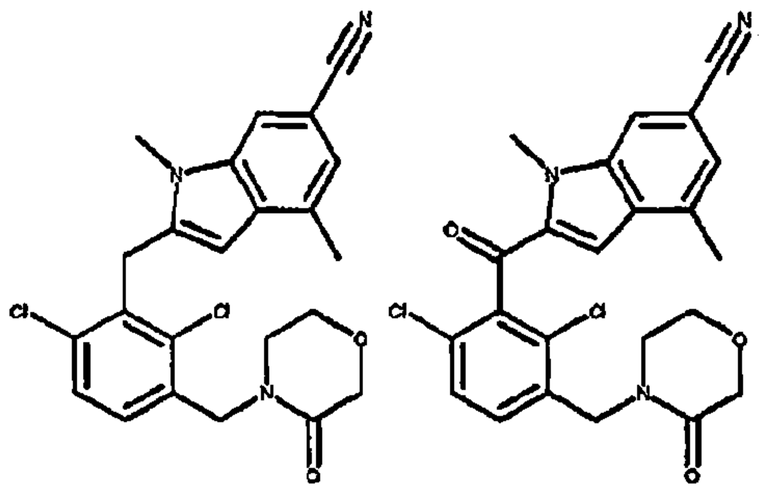
步驟2：甲磺酸2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酯



使用類似於製備#12之程序，自2-(2,6-二氯-3-(羥甲基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈(290 mg，0.80 mmol)獲得呈黃色固體狀之甲磺酸2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酯(327 mg，54%)。

LC/MS (方法h) R_t =2.95 min.; MS *m/z*: 437 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.32 (m, 3H)。

步驟3：2-(2,6-二氯-3-((3-側氧基(N-嗎啉基))甲基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈



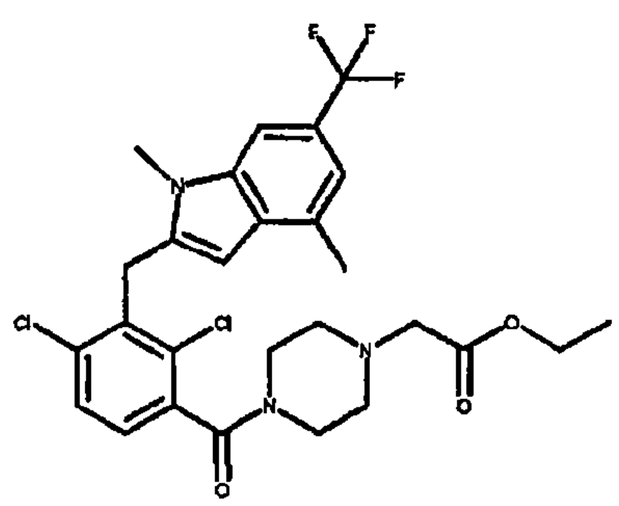
向嗎啉-3-酮(139 mg，1.372 mmol)於DMF (9 ml)中之溶液中添加

氫化鈉(63.1 mg，1.578 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物15分鐘。添加甲磺酸2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酯(300 mg，0.686 mmol)至反應混合物中，且在室溫下攪拌其20小時。將反應混合物傾入水及EtOAc溶液中；萃取有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用30-70% EtOAc/環己烷溶離)純化，隨後藉由製備型LCMS純化，得到呈黃色固體狀之2-(2,6-二氯-3-((3-側氧基(N-嗎啉基))甲基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈(35 mg，11%)。LC/MS (方法g) R_t =1.65 min.; MS *m/z*: 443 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d6, 400MHz): δ 7.91 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.04-7.14 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)。

在此反應期間，氧化副產物經分離且其特徵在於呈白色固體狀之2-(2,6-二氯-3-((3-側氧基(N-嗎啉基))甲基)苯甲醯基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈(30 mg，9%)。

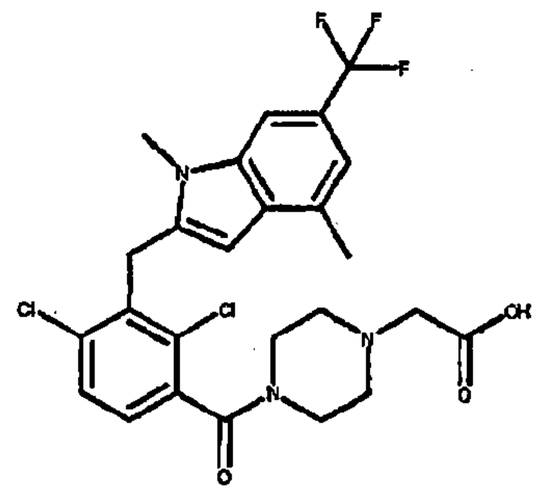
LC/MS (方法g) R_t =1.62 min.; MS *m/z*: 456 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8.20 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.17 (s, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.47 (s, 3H)。

實例AV：2-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯

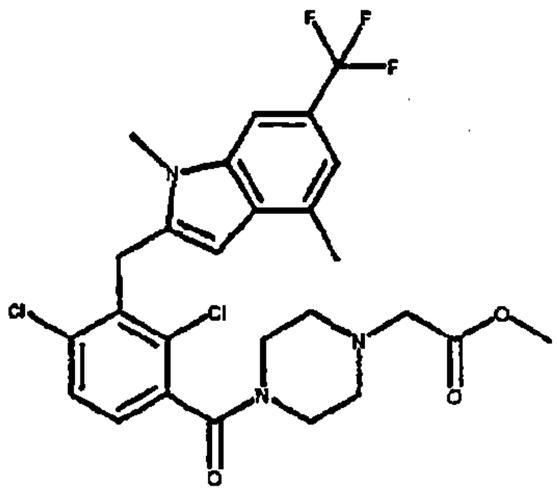


使用類似於實例T之步驟1的程序，由(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(哌嗪-1-基)甲酮(實例S，步驟2)(85 mg，0.17 mmol)及溴乙酸乙酯(30 mg，0.18 mmol)製備2-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(51 mg，49%)。LC/MS (方法g) R_t =1.90 min.; MS *m/z*: 570 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7.70 (s, 1H), 7.67 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.48 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.43 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.06 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.27 (s, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.16 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

實例AW：2-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)乙酸



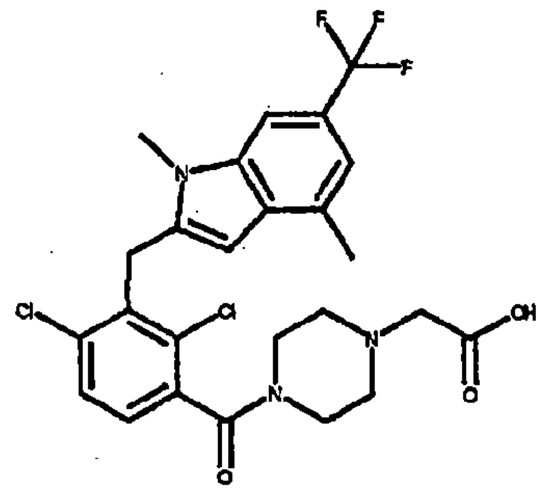
步驟1：2-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯



使用類似於實例T之步驟1的程序，由(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(哌嗪-1-基)甲酮(實例S，步驟2)(100 mg，0.206 mmol)及溴乙酸甲酯(42.8 mg，0.31 mmol)製備2-(4-

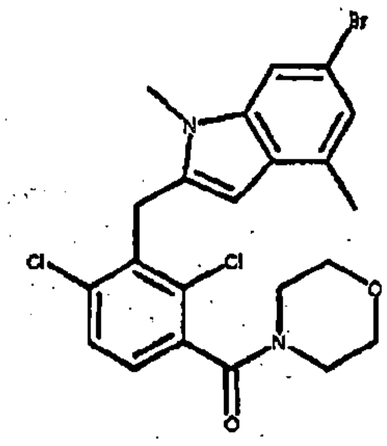
(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯(115 mg，100%)。LC/MS (方法h) R_t =3.11 min.; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$ ^1H NMR (氯仿-d, 300MHz): δ 7.41 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.80 (m, 5H), 3.65 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)。

步驟2：2-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)乙酸

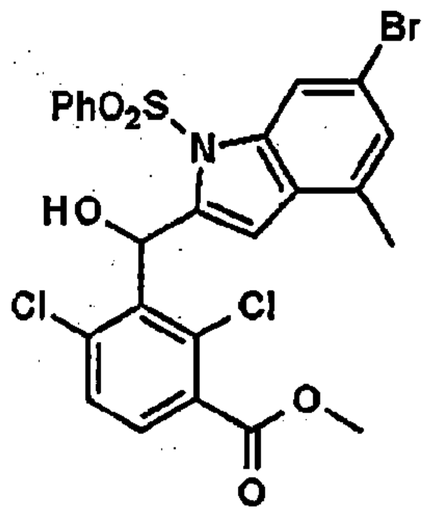


使用類似於實例O之步驟4的程序，由2-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯(170 mg，0.30 mmol)製備2-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)乙酸(25 mg，15%)。LC/MS (方法g) R_t =1.50 min.; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 7.70 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.19 (m, 4H), 3.06 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.36 (s, 3H)。

實例AX：(3-((6-溴-1,4-二甲基-1*H*-吲唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯基)(N-嗎啉基)甲酮

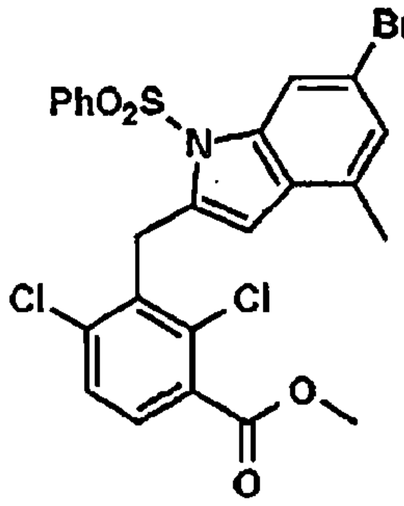


步驟1：3-((6-溴-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯



使用類似於實例A之步驟1的程序，由*N*-(5-溴-2-碘-3-甲基苯基)苯磺醯胺(製備#35) (2.21 g，4.89 mmol)及2,4-二氯-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯甲酸甲酯(製備#1) (1.39 g，5.38 mmol)製備3-((6-溴-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(1.9 g，66%)。LC/MS (方法h) R_t =3.33 min.; MS *m/z*:640 $[M-H]^-$ + CH_3COOH ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.94 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.60 (m, 5H), 7.28 (s, 1H), 6.98 (dd, *J*=5.8, 1.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.64 (d, *J*=5.8 Hz, 1H, 3.86 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

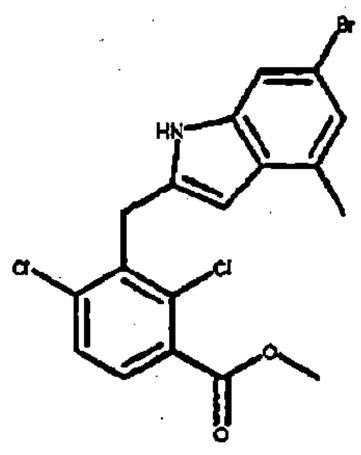
步驟2：3-((6-溴-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯



使用類似於實例A之步驟2的程序，由3-((6-溴-4-甲基-1-(苯磺醯

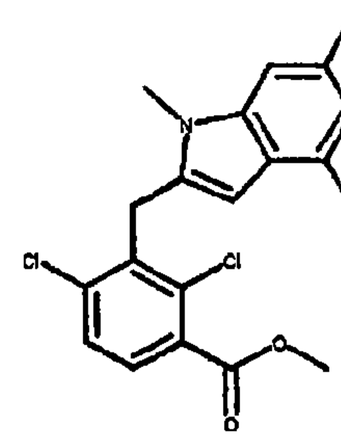
基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(1.9 g，3.26 mmol)製備3-((6-溴-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(1.73 g，94%)。LC/MS (方法h) R_t =3.77 min.; MS *m/z*: 566 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.10 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.69 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

步驟3：3-((6-溴-4-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯



使用類似於實例A之步驟3的程序，由3-((6-溴-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(1.73 g，3.05 mmol)製備3-((6-溴-4-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(1.05 g，81%)。LC/MS (方法h) R_t =3.36 min.; MS *m/z*: 426 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11.19 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

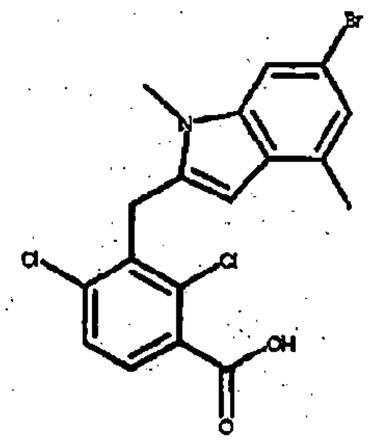
步驟4：3-((6-溴-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯



使用類似於實例P之步驟4的程序，由3-((6-溴-4-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(1 g，2.34 mmol)製備3-((6-溴-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(916 mg，89%)。LC/MS

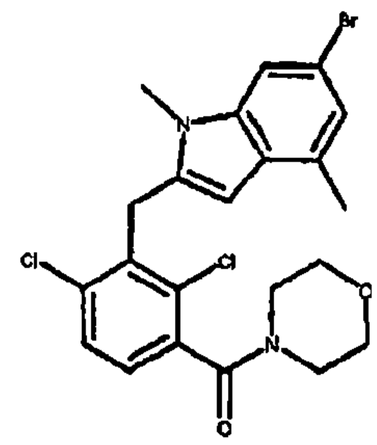
(方法h) R_t =3.52 min.; MS *m/z*: 440 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.80 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.54 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

步驟5：3-((6-溴-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由3-((6-溴-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(916 mg，2.07 mmol)製備3-((6-溴-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸(850 mg，96%)。該化合物直接用於下一步驟。LC/MS (方法h) R_t =3.06 min.; MS *m/z*: 426 $[M+H]^+$

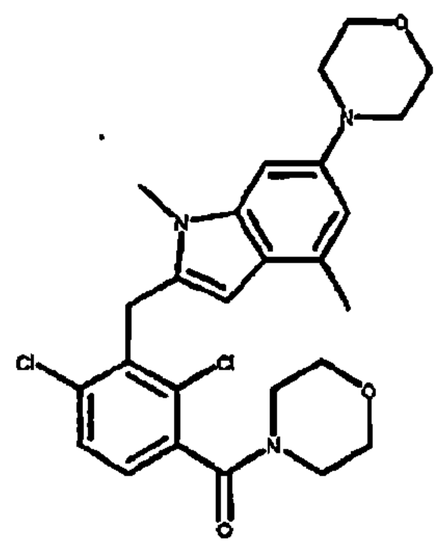
步驟6：(3-((6-溴-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯基)(N-嗎啉基)甲酮



使用類似於實例A1之程序，由3-((6-溴-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸(850 mg，1.99 mmol)及嗎啉(260 mg，2.99 mmol)製備(3-((6-溴-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯基)(N-嗎啉基)甲酮(970 mg，97%)。LC/MS (方法g) R_t =1.90 min.; MS *m/z*: 495 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7.67 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.44 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.39 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.28 (s,

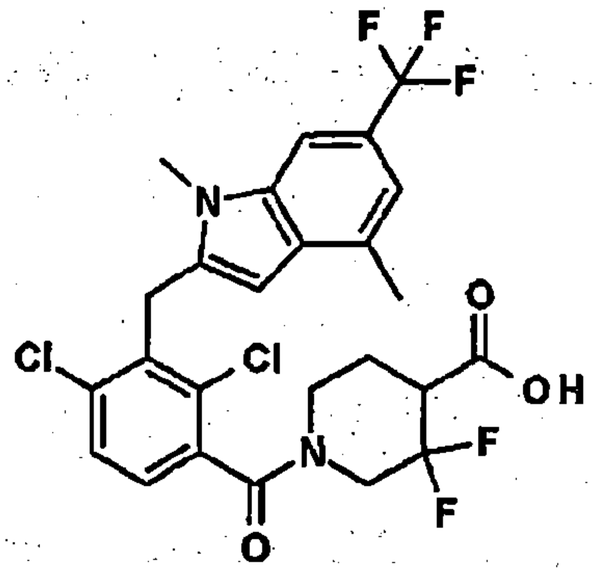
3H)。

實例AY：(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(N-嗎啉基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



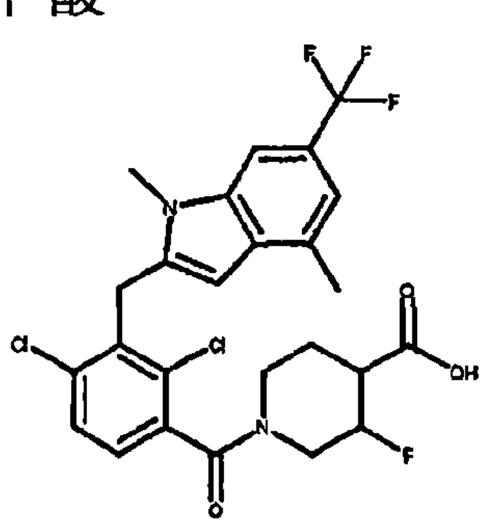
向(3-((6-溴-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯基)(N-嗎啉基)甲酮(實例AW，步驟6) (200 mg，0.403 mmol)及磷酸三鉀(171 mg，0.806 mmol)於二噁烷(2.5 mL)中之懸浮液中添加2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯(11.28 mg，0.024 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺乙基苯基)]鈀(II)甲基-第三丁基醚加合物(9.88 mg，0.012 mmol)及嗎啉(38.6 mg，0.443 mmol)。在回流下攪拌混合物8小時。添加更多的磷酸三鉀(171 mg，0.806 mmol)、2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯(11.28 mg，0.024 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺乙基苯基)]鈀(II)甲基-第三丁基醚加合物(9.88 mg，0.012 mmol)及嗎啉(38.6 mg，0.443 mmol)，且在回流下攪拌混合物隔夜。用EtOAc稀釋混合物，且有機相連續用水及NaCl飽和水溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。藉由製備型LCMS純化殘餘物，得到呈米色固體狀之(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(N-嗎啉基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(25 mg，12%)。LC/MS (方法g) R_t =1.38 min.; MS *m/z*: 502 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7.65 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.55 s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.76 (m, 7H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.23 (s, 3H)。

實例AZ：1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3,3-二氟哌啶-4-甲酸



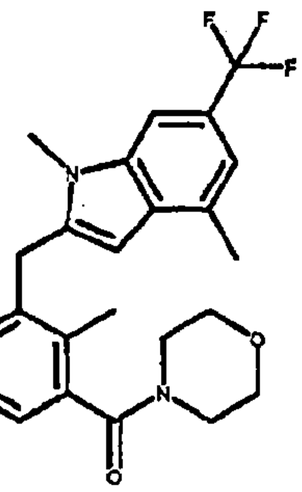
在室溫下向1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3,3-二氟哌啶-4-甲酸乙酯(表A，實例A-8) (100 mg，0.169 mmol)於乙酸(6.5 mL)中之溶液中添加鹽酸(323 µl，3.34 mmol)，且在回流下攪拌反應混合物18小時。在室溫下添加更多氯化氫(140 µl，1.449 mmol)，且在回流下攪拌反應混合物24小時。使反應混合物濃縮至乾燥且藉由矽膠管柱層析(用7-10% MeOH/DCM溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3,3-二氟哌啶-4-甲酸(16 mg，16%)。LC/MS (方法g) R_t =1.86 min.; MS *m/z*: 563 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 7.70 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.67 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.36及2.34 (s, 3H), 1.90 (m, 2H)。

實例BA：1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-氟哌啶-4-甲酸

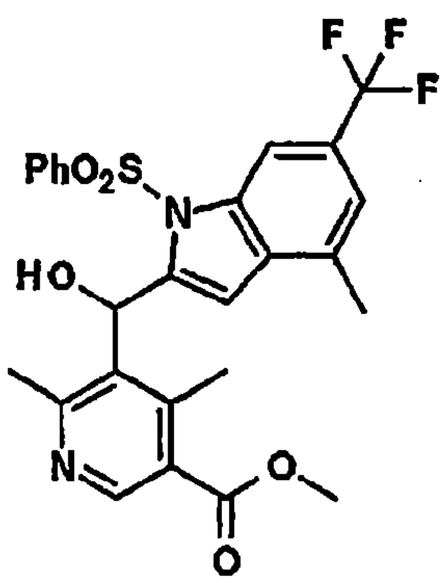


使用類似於實例AZ之程序，由1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-氟哌啶-4-甲酸乙酯(表A，實例A-9) (80 mg，0.14 mmol)製備1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-氟哌啶-4-甲酸(11 mg，13%)。LC/MS (方法i) R_t =2.42 min.; MS *m/z*: 545 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 12.81 (寬峰, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.50及7.40 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.89-4.70 (m, 1H), 4.39-4.58 (m, 2H), 4.31-3.90 (m, 4H), 3.40-3.58 (m, 2H), 3.10-3.26 (m, 2H), 2.38 (m, 3H), 1.85-2.08 (m, 1H), 1.56-1.76 (m, 1H)

實例BB：(5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-4,6-二甲基吡啶-3-基)(N-嗎啉基)甲酮



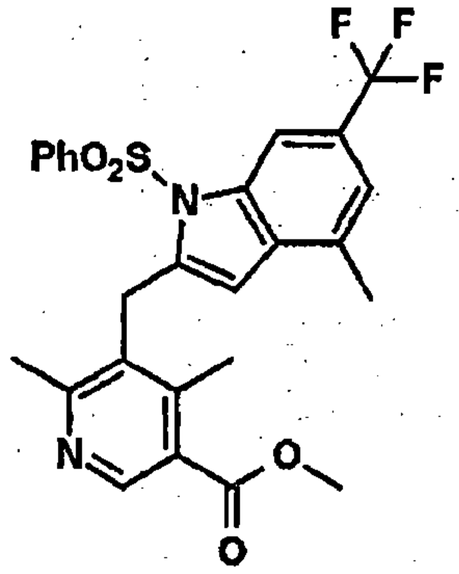
步驟1：5-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-4,6-二甲基菸鹼酸甲酯



使用類似於實例A之步驟1的程序，由*N*-(2-碘-3-甲基-5-(三氟甲基)苯基)苯磺醯胺(製備#16) (1.8 g，4.16 mmol)及5-(1-羥基丙-2-炔-1-基)-4,6-二甲基菸鹼酸甲酯(製備#36) (830 mg，3.79 mmol)製備5-(羥

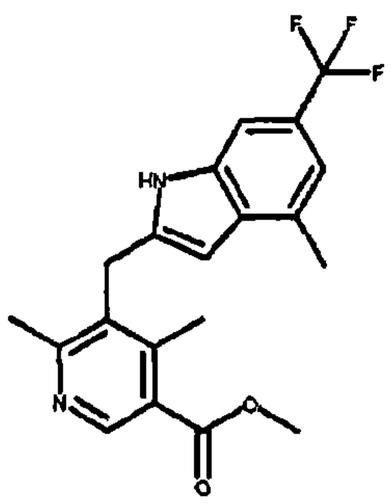
基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-4,6-二甲基菸鹼酸甲酯(1.4 g，69%)。該化合物直接用於下一步驟。LC/MS (方法i) R_t =2.51 min.; MS *m/z*: 533 $[M+H]^+$

步驟2：4,6-二甲基-5-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸甲酯



使用類似於實例Z之步驟2的程序，由5-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-4,6-二甲基菸鹼酸甲酯(1.4 g，2.63 mmol)製備4,6-二甲基-5-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸甲酯(1.28 g，94%)。該粗產物直接用於下一步驟。LC/MS (方法i) R_t =2.74 min.; MS *m/z*: 517 $[M+H]^+$

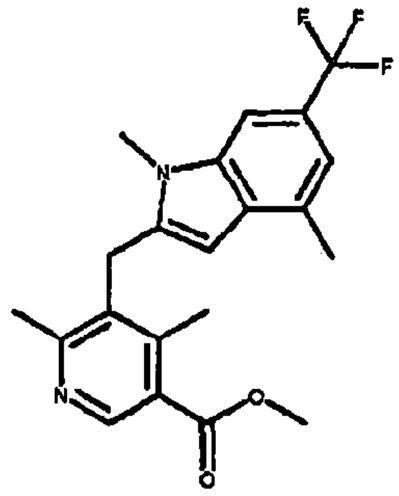
步驟3：4,6-二甲基-5-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸甲酯



使用類似於實例A之步驟3的程序，由4,6-二甲基-5-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸甲酯(1.28 g，2.48 mmol)製備4,6-二甲基-5-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸甲酯(700 mg，75%)。LC/MS (方法i) R_t =2.45 min.; MS *m/z*:

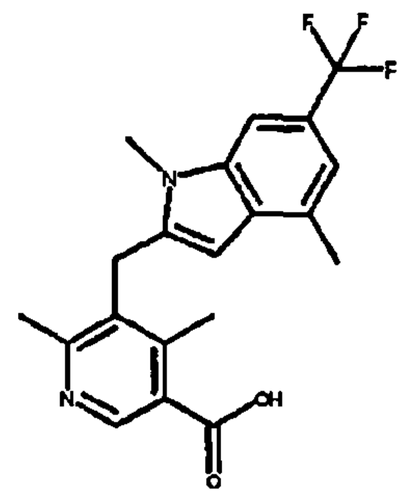
377 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11.42 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

步驟4：5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-4,6-二甲基菸鹼酸甲酯



使用類似於實例A之步驟4的程序，由4,6-二甲基-5-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸甲酯(700 mg，1.86 mmol)製備5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-4,6-二甲基菸鹼酸甲酯(540 mg，75%)。LC/MS (方法i) R_t =2.53 min.; MS *m/z*: 391 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.76 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)

步驟5：5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-4,6-二甲基菸鹼酸

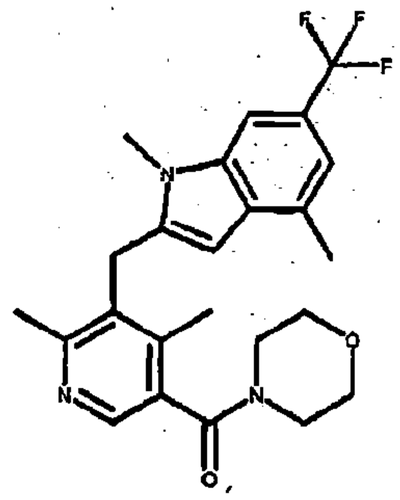


使用類似於實例A之步驟5的程序，由5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-4,6-二甲基菸鹼酸甲酯(540 mg，1.38 mmol)製備5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-4,6-二甲基菸鹼

酸(420 mg，81%)。LC/MS (方法i) R_t =1.89 min.; MS *m/z*: 377 $[M+H]^+$

^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.21 (寬峰, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.48 (s., 3H), 2.45 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

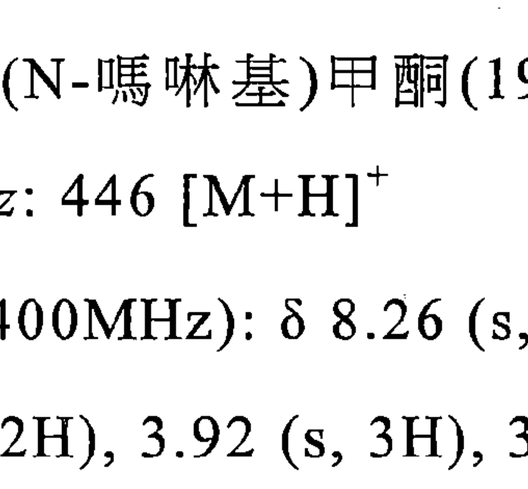
步驟6：(5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-4,6-二甲基吡啶-3-基)(N-嗎啉基)甲酮



使用類似於實例A1之程序，由5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-4,6-二甲基菸鹼酸(59 mg，0.16 mmol)及嗎啉(25 mg，0.29 mmol)製備(5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-4,6-二甲基吡啶-3-基)(N-嗎啉基)甲酮(19 mg，26%)。LC/MS (方法g) R_t =1.50 min.; MS *m/z*: 446 $[M+H]^+$

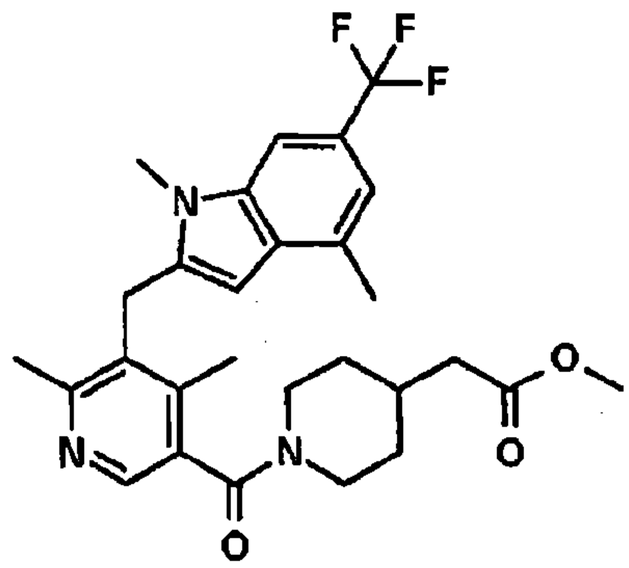
^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8.26 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.67 (m, 4H), 3.51 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

實例BC：2-(1-(5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-4,6-二甲基菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸



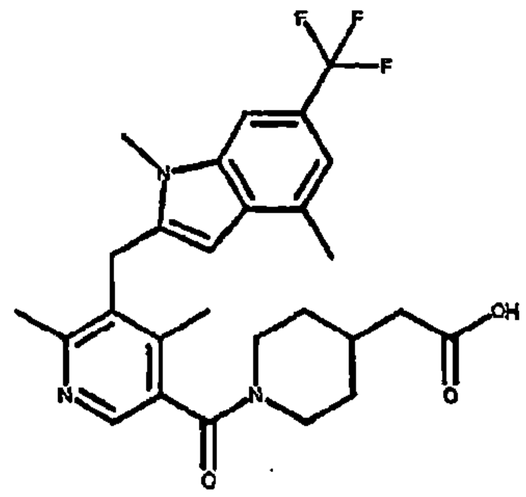
步驟1：2-(1-(5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-4,6-二

甲基菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A1之程序，由5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-4,6-二甲基菸鹼酸(實例BB，步驟5) (100 mg，0.26 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(66.9 mg，0.34 mmol)製備2-(1-(5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-4,6-二甲基菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(137 mg，100%)。該化合物以粗製形式用於下一步驟。LC/MS (方法i) R_t =2.41 min.; MS *m/z*: 516 $[M+H]^+$

步驟2：2-(1-(5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-4,6-二甲基菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸

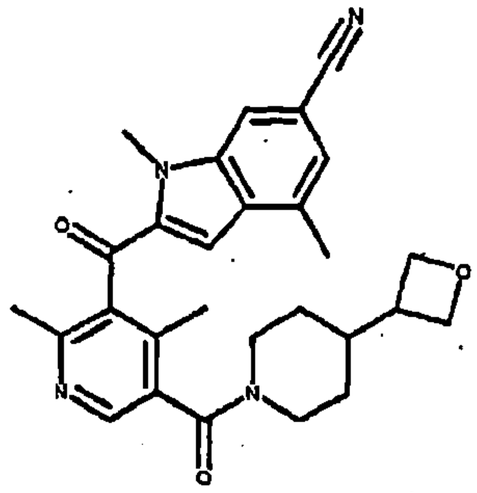


使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-4,6-二甲基菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(137 mg，0.26 mmol)製備2-(1-(5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-4,6-二甲基菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸(116 mg，87%)。

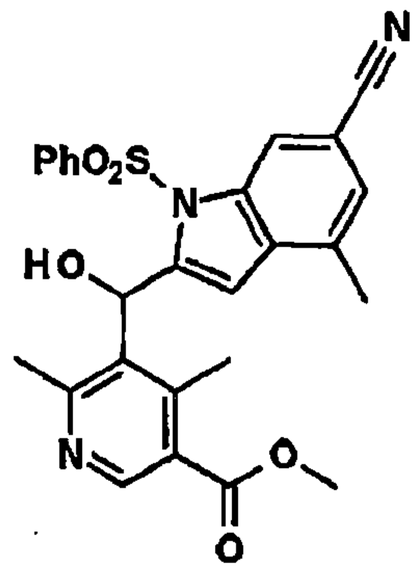
LC/MS (方法g) R_t =1.43 min.; MS *m/z*: 502 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.09 (寬峰, 1H), 8.30及8.24 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.57 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.92 (s,

3H), 3.34 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.35及2.34 (s, 3H), 2.06-2.25 (m, 5H), 1.92 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.17 (m, 2H)。

實例BD：2-[2,4-二甲基-5-[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-1-羰基]吡啶-3-羰基]-1,4-二甲基-吲哚-6-甲腈



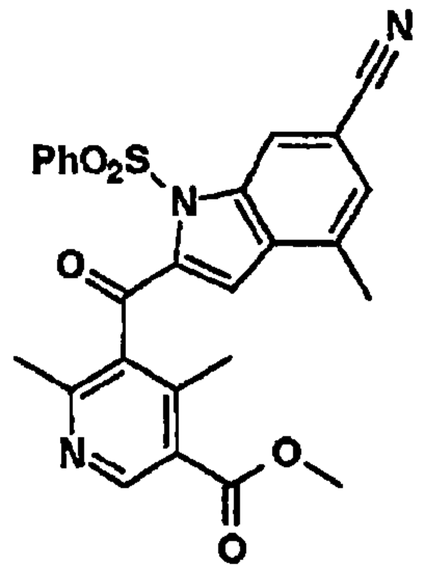
步驟1：5-((6-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)-4,6-二甲基菸鹼酸甲酯



使用類似於實例A之步驟1的程序，由*N*-(5-氰基-2-碘-3-甲基苯基)苯磺醯胺(製備#18) (14 g，35.2 mmol)及5-(1-羥基丙-2-炔-1-基)-4,6-二甲基菸鹼酸甲酯(製備#36) (8.86 g，40.4 mmol)製備5-((6-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)-4,6-二甲基菸鹼酸甲酯(14 g，81%)。LC/MS (方法i) R_t =2.22 min.; MS *m/z*: 490 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.65 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.52-7.64 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

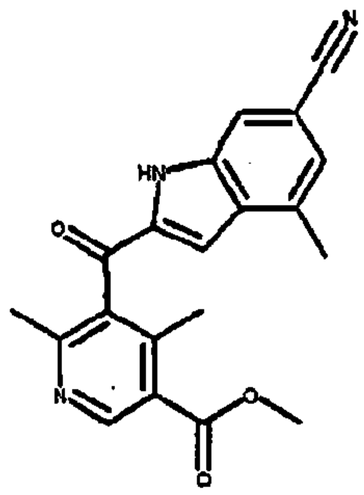
步驟2：5-(6-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-羰基)-4,6-二甲基

菸鹼酸甲酯



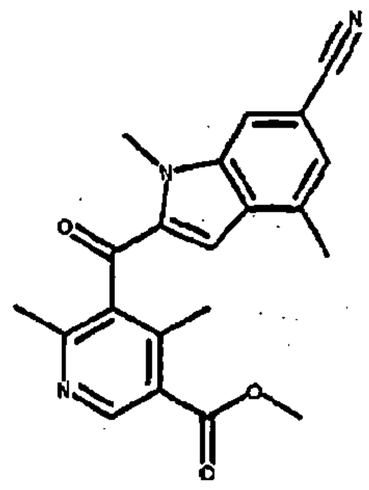
使用類似於實例AD之步驟2的程序，由5-((6-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)-4,6-二甲基菸鹼酸甲酯(6.9 g，14 mmol)製備5-(6-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-羰基)-4,6-二甲基菸鹼酸甲酯(7.5 g，100%)。LC/MS (方法i) R_t =2.40 min.; MS *m/z*: 488 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.96 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (m, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

步驟3：5-(6-氰基-4-甲基-1*H*-吲哚-2-羰基)-4,6-二甲基菸鹼酸甲酯



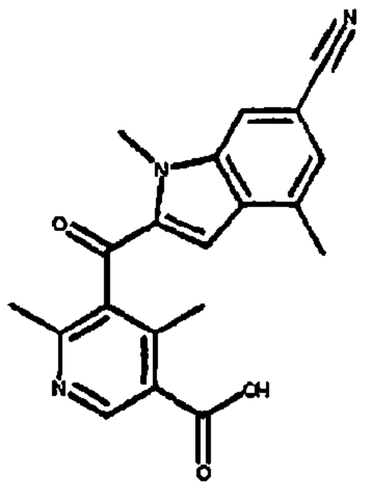
使用類似於實例A之步驟3的程序，由5-(6-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-羰基)-4,6-二甲基菸鹼酸甲酯(6.87 g，14 mmol)製備5-(6-氰基-4-甲基-1*H*-吲哚-2-羰基)-4,6-二甲基菸鹼酸甲酯(5 g，100%)。LC/MS (方法i) R_t =2.05 min.; MS *m/z*: 348 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 12.64 (寬峰, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.36 (s, 6H)。

步驟4：5-(6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-羰基)-4,6-二甲基菸鹼酸甲酯



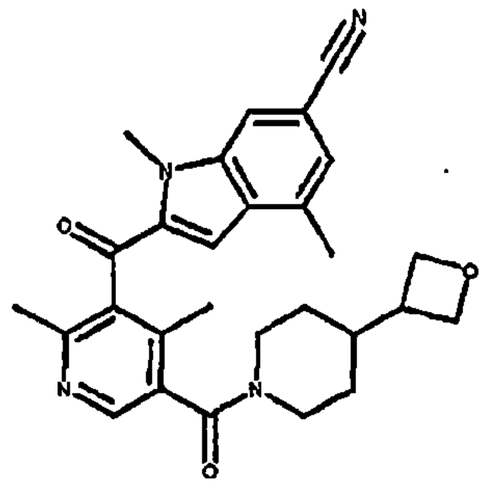
使用類似於實例A之步驟4的程序，由5-(6-氰基-4-甲基-1*H*-吲哚-2-羰基)-4,6-二甲基菸鹼酸甲酯(4.89 g，14 mmol)製備5-(6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-羰基)-4,6-二甲基菸鹼酸甲酯(2.6 g，51%)。LC/MS (方法i) R_t =2.20 min.; MS *m/z*: 362 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.96 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

步驟5：5-(6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-羰基)-4,6-二甲基菸鹼酸



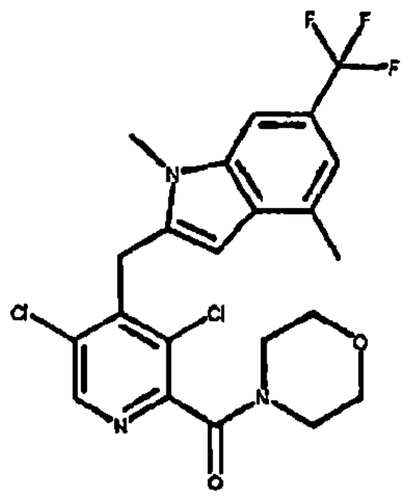
使用類似於實例A之步驟5的程序，由5-(6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-羰基)-4,6-二甲基菸鹼酸甲酯(2.19 g，6.06 mmol)製備5-(6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-羰基)-4,6-二甲基菸鹼酸(2 g，95%)。LC/MS (方法i) R_t =1.80 min.; MS *m/z*: 348 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.42 (寬峰, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

步驟6：2-[2,4-二甲基-5-[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-1-羰基]吡啶-3-羰基]-1,4-二甲基-吲哚-6-甲腈

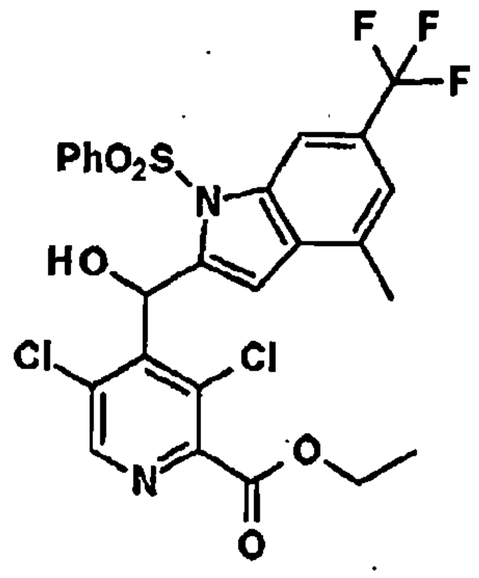


使用類似於實例A1之程序，由5-(6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-羰基)-4,6-二甲基菸鹼酸(100 mg，0.28 mmol)及4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶(53 mg，0.374 mmol)製備2-[2,4-二甲基-5-[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-1-羰基]吡啶-3-羰基]-1,4-二甲基-吲哚-6-甲腈(73 mg，54%)。LC/MS (方法g) R_t =1.42 min.; MS *m/z*: 471 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8.44 (寬峰, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.02 (寬峰, 1H), 4.58 (m, 3H), 4.34 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.46 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.04 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.06 (m, 2H)。

實例BE：(3,5-二氯-4-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶-2-基)(N-嗎啉基)甲酮

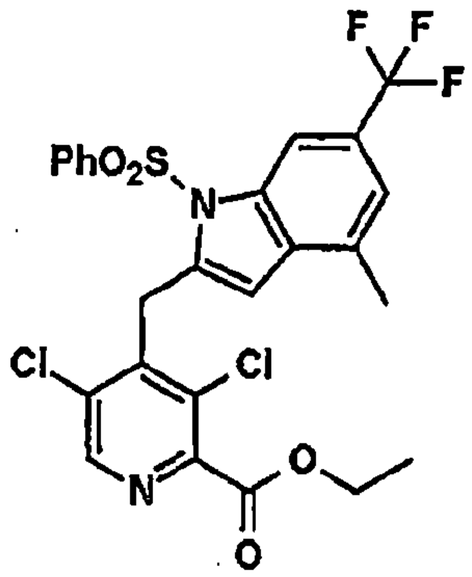


步驟1：3,5-二氯-4-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶甲酸乙酯



使用類似於實例A之步驟1的程序，由*N*-(2-碘-3-甲基-5-(三氟甲基)苯基)苯磺醯胺(製備#16) (1 g，0.267 mmol)及3,5-二氯-4-(1-羥基丙-2-炔-1-基)吡啶甲酸乙酯(製備#37) (0.87 mg，3.17 mmol)製備3,5-二氯-4-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶甲酸乙酯(702 mg，53%)。LC/MS (方法h) R_t =3.30 min.; MS *m/z*: 587 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.65 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 4.40 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.33 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

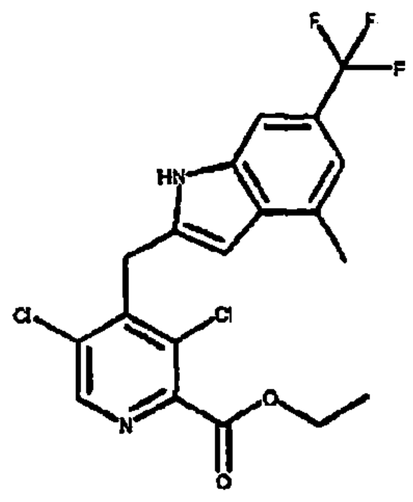
步驟2：3,5-二氯-4-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶甲酸乙酯



使用類似於實例Z之步驟2的程序，由3,5-二氯-4-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶甲酸乙酯(702 mg，1.19 mmol)製備3,5-二氯-4-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶甲酸乙酯(474 mg，69%)。LC/MS (方法h) R_t =3.65

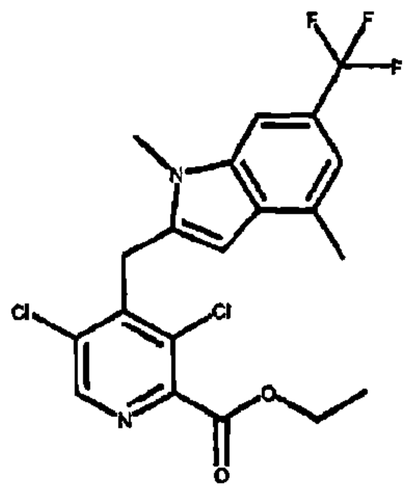
min.; MS *m/z*: 571 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.77 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.39 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.32 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

步驟3：3,5-二氯-4-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶甲酸乙酯



使用類似於實例A之步驟3的程序，由3,5-二氯-4-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶甲酸乙酯(427 mg，0.82 mmol)製備3,5-二氯-4-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶甲酸乙酯(221 mg，51%)。LC/MS (方法h) R_t =3.27 min.; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11.53 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.10 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.40 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.32 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

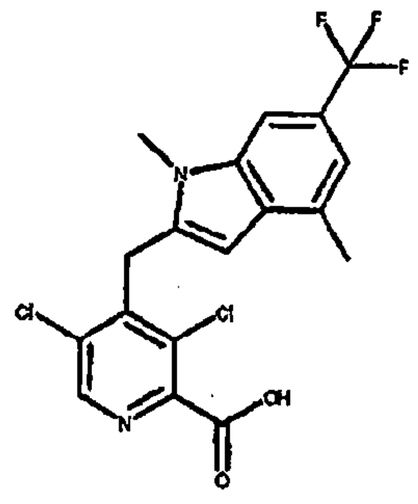
步驟4：3,5-二氯-4-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶甲酸乙酯



使用類似於實例P之步驟4的程序，由3,5-二氯-4-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶甲酸乙酯(220 mg，0.51 mmol)製備

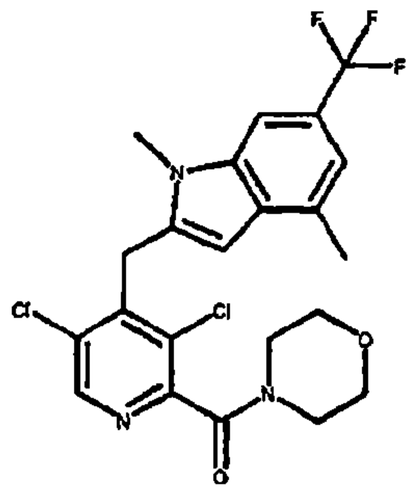
3,5-二氯-4-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶甲酸乙酯(191 mg，69%)。LC/MS (方法h) R_t =3.37 min.; MS *m/z*: 445 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.80 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.41 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.33 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

步驟5：3,5-二氯-4-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由3,5-二氯-4-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶甲酸乙酯(170 mg，0.38 mmol)製備3,5-二氯-4-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶甲酸(154 mg，97%)。LC/MS (方法h) R_t =2.61 min.; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.74 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

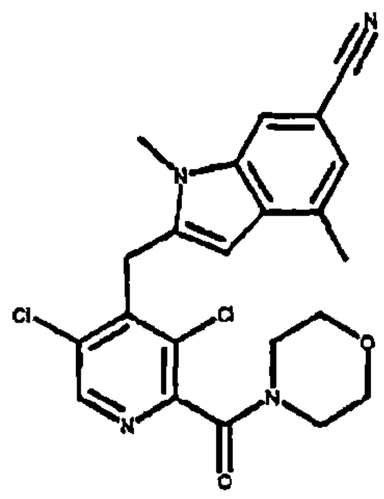
步驟6：(3,5-二氯-4-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶-2-基)(N-嗎啉基)甲酮



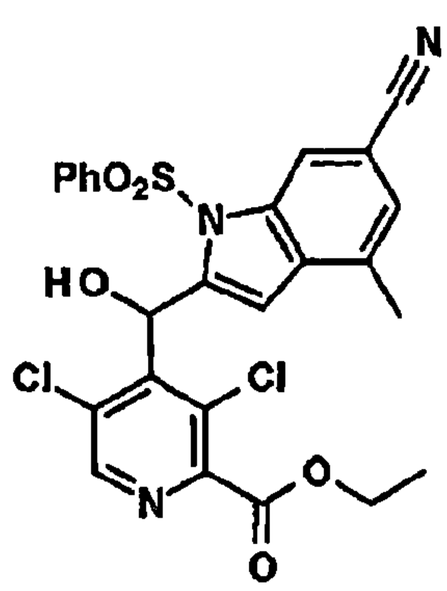
使用類似於實例A之步驟6的程序，由3,5-二氯-4-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶甲酸(129 mg，0.30 mmol)製備

(3,5-二氯-4-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)吡啶-2-基)(N-嗎啉基)甲酮(108 mg，72%)。LC/MS (方法g) R_t =1.79 min.; MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.78 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.31 (m, 4H), 3.21 (m, 2H), 2.38 (s, 3H)。

實例BF：2-[[3,5-二氯-2-(嗎啉-4-羰基)-4-吡啶基]甲基]-1,4-二甲基-吲唑-6-甲腈



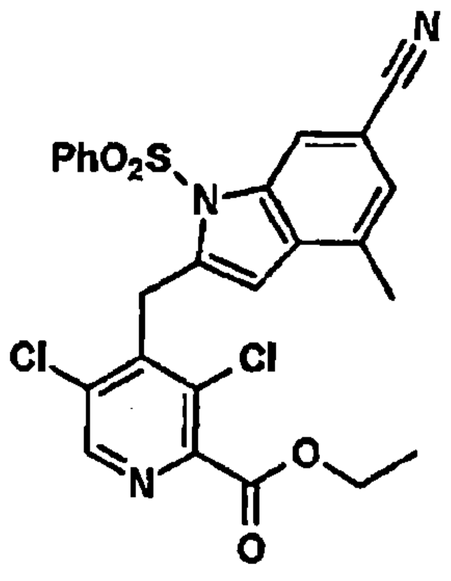
步驟1：3,5-二氯-4-((6-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲唑-2-基)(羥基)甲基)吡啶甲酸乙酯



使用類似於實例A之步驟1的程序，由*N*-(5-氰基-2-碘-3-甲基苯基)苯磺醯胺(製備#18) (12 g，30. mmol)及3,5-二氯-4-(1-羥基丙-2-炔-1-基)吡啶甲酸乙酯(製備#37) (9.42 g，34.4 mmol)製備3,5-二氯-4-((6-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲唑-2-基)(羥基)甲基)吡啶甲酸乙酯(7.6 mg，39%)。LC/MS (方法i) R_t =2.39 min.; MS *m/z*: 544 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.64 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.02 (m, 1H),

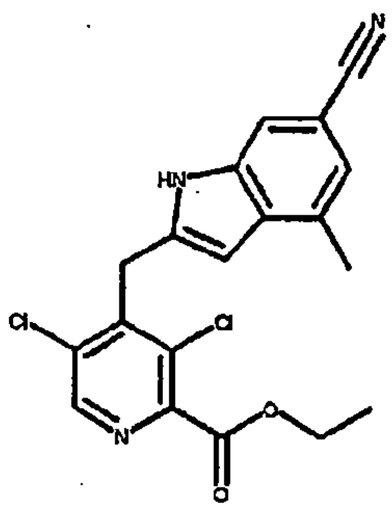
6.92 (m, 1H), 4.40 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.32 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

步驟2：3,5-二氯-4-((6-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶甲酸乙酯



使用類似於實例Z之步驟2的程序，由3,5-二氯-4-((6-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)吡啶甲酸乙酯(7.3 g，13.4 mmol)製備3,5-二氯-4-((6-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶甲酸乙酯(5.3 g，56%)。LC/MS (方法i) R_t =2.67 min.; MS *m/z*: 528 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.77 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.39 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.32 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

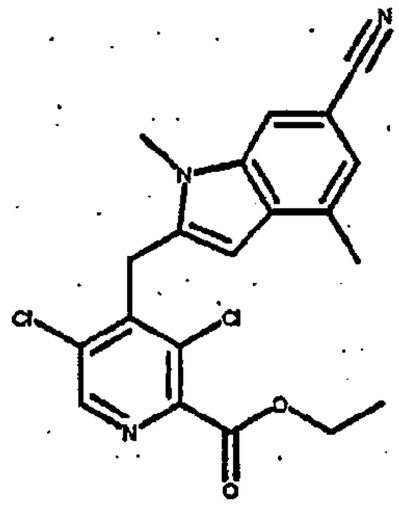
步驟3：3,5-二氯-4-((6-氰基-4-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶甲酸乙酯



使用類似於實例A之步驟3的程序，由3,5-二氯-4-((6-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶甲酸乙酯(5.3 g，10 mmol)製備3,5-二氯-4-((6-氰基-4-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶甲酸乙酯(4.9 g，

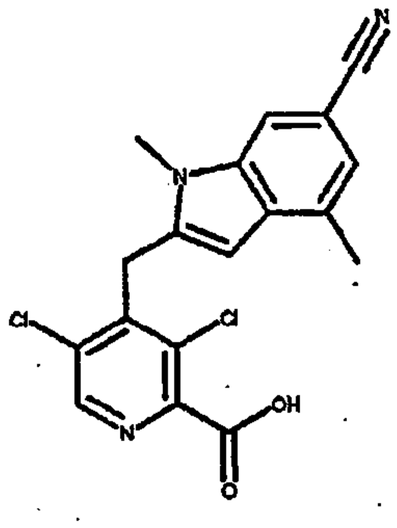
100%)。該產物以粗製形式用於下一步驟。LC/MS (方法i) R_t =2.36 min.; MS *m/z*: 388 $[M+H]^+$

步驟4：3,5-二氯-4-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶甲酸乙酯



使用類似於實例P之步驟4的程序，由3,5-二氯-4-((6-氰基-4-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶甲酸乙酯(3.89 g，10.02 mmol)製備3,5-二氯-4-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶甲酸乙酯(1.25 g，31%)。該產物直接用於下一步驟。LC/MS (方法i) R_t =2.41 min.; MS *m/z*: 402 $[M+H]^+$

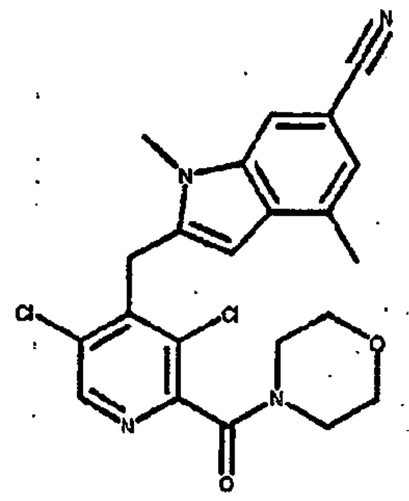
步驟5：3,5-二氯-4-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由3,5-二氯-4-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶甲酸乙酯(1.25 g，3.11 mmol)製備3,5-二氯-4-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶甲酸(1.06 g，88%)。LC/MS (方法i) R_t =1.80 min.; MS *m/z*: 374 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 14.15 (寬峰, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

步驟6：2-[[3,5-二氯-2-(嗎啉-4-羰基)-4-吡啶基]甲基]-1,4-二甲基-吲哚

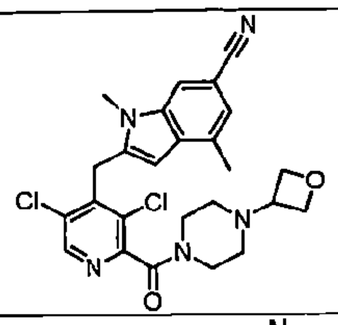
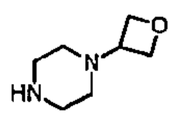
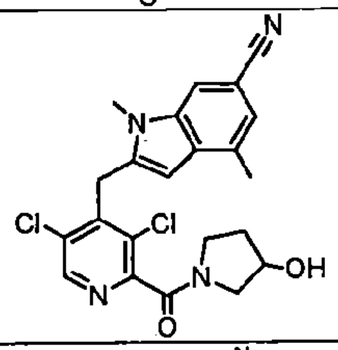
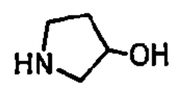
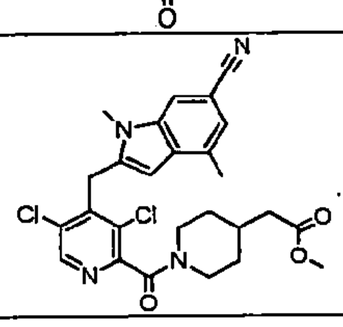
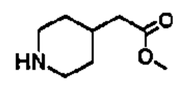
-6-甲腈



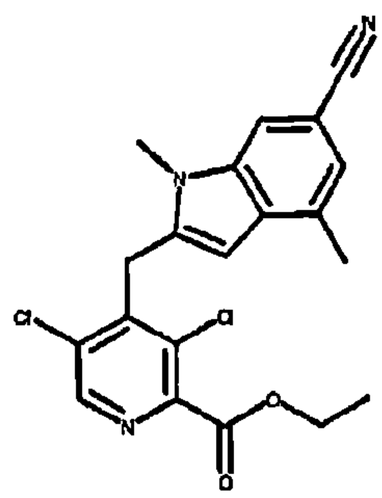
使用類似於實例A1之程序，由3,5-二氯-4-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶甲酸(100 mg，0.26 mmol)及嗎啉(30 mg，0.347 mmol)製備2-[[3,5-二氯-2-(嗎啉-4-羰基)-4-吡啶基]甲基]-1,4-二甲基-吲哚-6-甲腈(49 mg，41%)。LC/MS (方法g) R_t =1.53 min.; MS *m/z*: 443 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8.78 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.67 (s, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)。

表BF. 以下實例係使用相同程序使用適當胺由3,5-二氯-4-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶甲酸(實例BA，步驟5)製備。

實例	產物	胺	**R_t min (方法g)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
BF-1			1.57	497
BF-2			1.41	457
BF-3			1.38	429

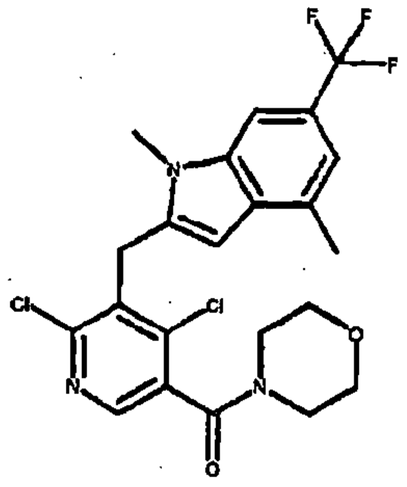
BF-4			1.36	498
BF-5			1.40	443
BF-6			1.69	513

實例BG：2-[1-[3,5-二氯-4-[(6-氰基-1,4-二甲基-吲哚-2-基)甲基]吡啶-2-羰基]-4-哌啶基]乙酸

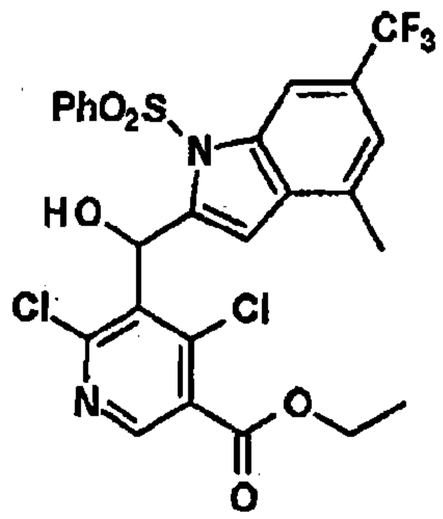


使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-[1-[3,5-二氯-4-[(6-氰基-1,4-二甲基-吲哚-2-基)甲基]吡啶-2-羰基]-4-哌啶基]乙酸甲酯(表BF，實例BF-6) (0.27 mmol)製備2-[1-[3,5-二氯-4-[(6-氰基-1,4-二甲基-吲哚-2-基)甲基]吡啶-2-羰基]-4-哌啶基]乙酸(49 mg，37%)。LC/MS (方法g) R_t =1.48 min.; MS *m/z*: 499 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.11 (寬峰, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.49 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.14 (m, 2H)。

實例BH：(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶-3-基)(N-嗎啉基)甲酮

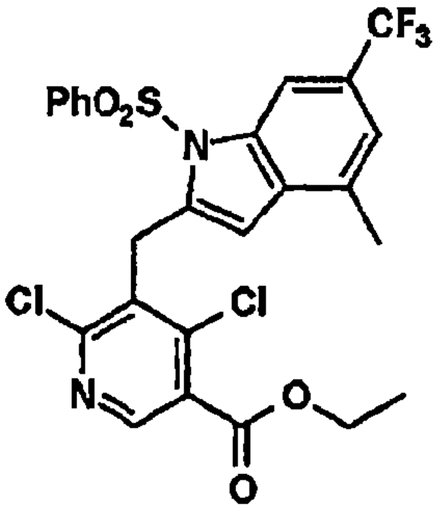


步驟1：(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶-3-基)(N-嗎啉基)甲酮



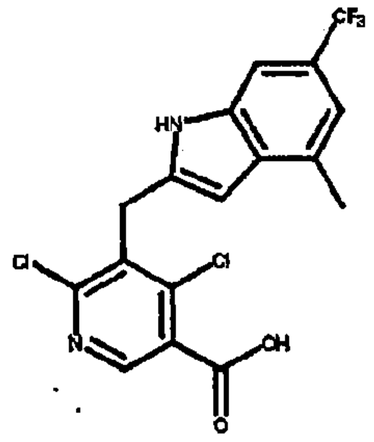
使用類似於實例A之步驟1的程序，由*N*-(2-碘-3-甲基-5-(三氟甲基)苯基)苯磺醯胺(製備#16) (8.72 g，19.7 mmol)及4,6-二氯-5-(1-羥基丙-2-炔-1-基)菸鹼酸乙酯(製備#38) (6.5 g，23.7 mmol)製備(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶-3-基)(N-嗎啉基)甲酮(4.3 mg，32%)。LC/MS (方法h) R_t =2.65 min.; MS *m/z*: 587 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.69 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.91 (m, 2H), 4.37 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.33 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

步驟2：4,6-二氯-5-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸乙酯



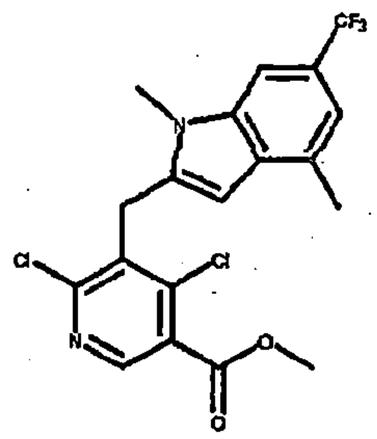
使用類似於實例Z之步驟2的程序，由(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶-3-基)(N-嗎啉基)甲酮(4.3 g，7.32 mmol)製備4,6-二氯-5-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸乙酯(3.35 g，80%)。LC/MS (方法h) R_t =2.57 min.; MS *m/z*: 571 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.84 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.38 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.34 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

步驟3：4,6-二氯-5-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸



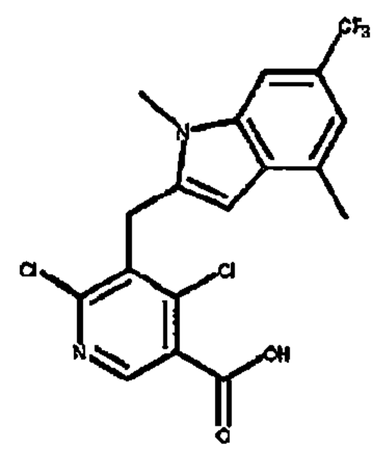
向4,6-二氯-5-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸乙酯(3.29 g，5.76 mmol)於THF (30 mL)及MeOH (30 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(28 mL)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。在真空下濃縮溶劑且用水稀釋殘餘物。藉由添加1 N HCl水溶液使pH調節至5，且過濾所得沈澱物，用水洗滌且乾燥，得到呈米色粉末狀之4,6-二氯-5-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸(2.27 g，98%)。該產物直接用於下一步驟。LC/MS (方法h) R_t =1.46 min.; MS *m/z*: 403 $[M+H]^+$

步驟4：4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸甲酯



向4,6-二氯-5-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸(2 g，4.96 mmol)於ACN (50 mL)中之溶液中添加碳酸銫(4.85 g，14.88 mmol)及硫酸二甲酯(1.176 mL，12.40 mmol)，且在45℃下攪拌混合物隔夜。添加更多硫酸二甲酯(624 mg，4.9 mmol)，且攪拌混合物6小時。添加水至混合物中，且用EtOAc萃取水層。有機相用NaCl飽和水溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-80% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈粉紅色粉末狀之4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸甲酯(1 g，47%)。LC/MS (方法h) R_t =2.13 min.; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.84 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.92 (s, 6H), 2.38 (s, 3H)。

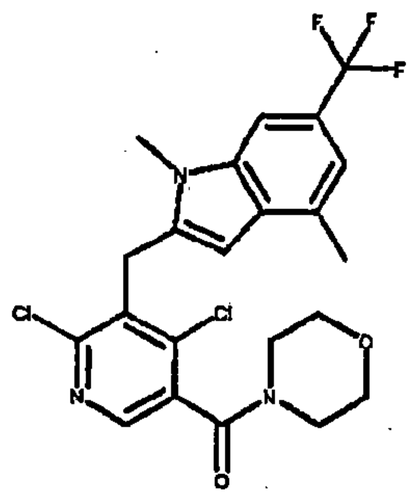
步驟5：4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸甲酯(92 mg，0.21 mmol)製備4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸(88 mg，100%)。LC/MS (方法h) R_t =2.70 min.; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.79 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.07 (s, 1H),

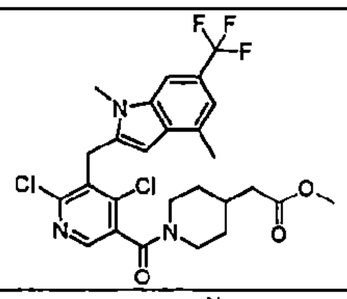
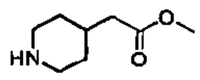
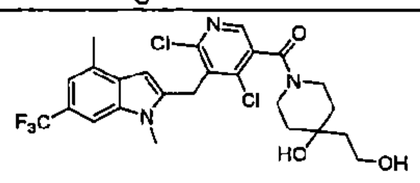
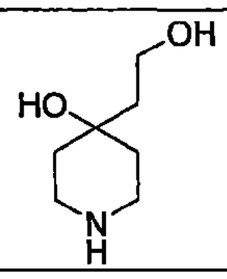
5.81 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

步驟6：(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)吡啶-3-基)(N-嗎啉基)甲酮

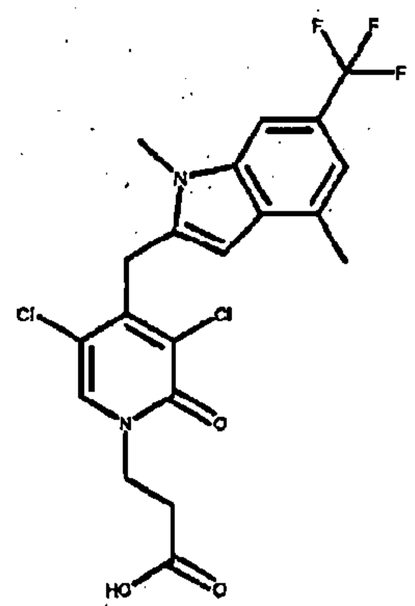


使用類似於實例A之步驟6的程序，由4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)菸鹼酸(85 mg，0.20 mmol)製備(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)吡啶-3-基)(N-嗎啉基)甲酮(81 mg，78%)。LC/MS (方法g) R_t =1.78 min.; MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8.51 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.70(m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.39 (s, 3H)。

表BH. 以下實例係使用相同程序使用適當胺由4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)菸鹼酸(實例BH，步驟5)製備。

實例	產物	胺	**R_t min (方法j)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
BH-1			1.92	556
BH-2			1.60 (方法i)	544

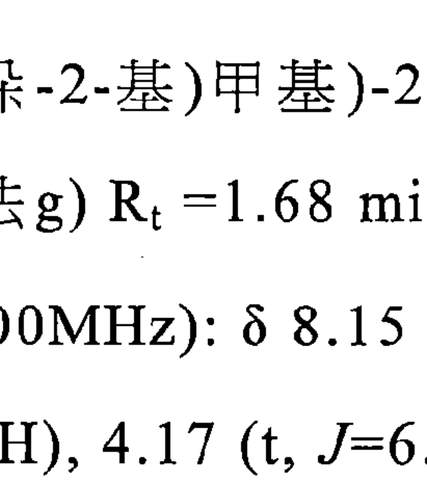
實例BI：3-(3,5-二氯-4-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)丙酸



向3,5-二氯-4-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)吡啶-2-醇(實例AL，步驟1) (50 mg，0.128 mmol)於DMF (700 μL)中之懸浮液中添加氫化鈉(4.62 mg，0.193 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物15分鐘。添加β-丙內酯(12.12 μL，0.193 mmol)至反應混合物中，且在50℃下攪拌反應混合物24小時。用水稀釋反應混合物。用EtOAc萃取所得水層。所得有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型LCMS純化殘餘物，得到呈白色固體狀之3-(3,5-二氯-4-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)丙酸(7 mg，12%)。LC/MS (方法g) R_t =1.68 min.; MS *m/z*: 461 $[M+H]^+$

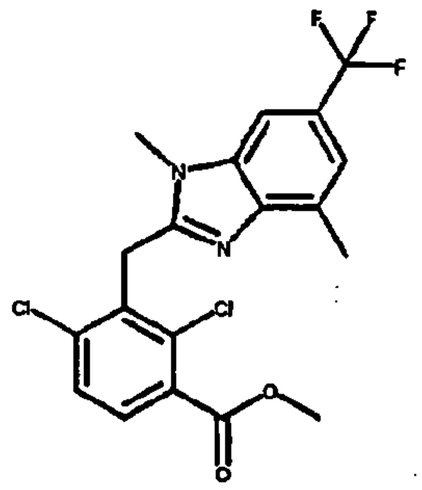
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 8.15 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.17 (t, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.66 (m, 2H), 2.41 ppm (s, 3H)

實例BJ：(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



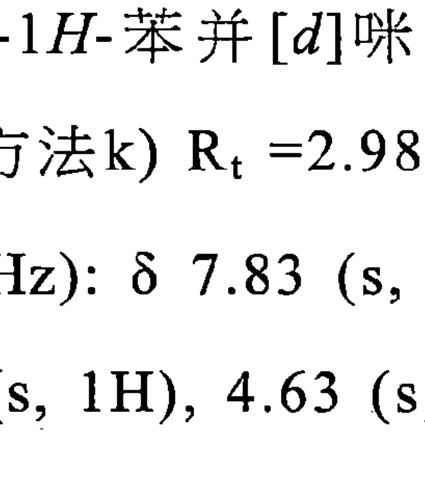
步驟1：2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)

甲基)苯甲酸甲酯



使*N*-1,3-二甲基-5-(三氟甲基)苯-1,2-二胺(製備#21) (100 mg，0.490 mmol)、2-(2,6-二氯-3-(甲氧羰基)苯基)乙酸(製備#2) (129 mg，0.490 mmol)、HATU (186 mg，0.490 mmol)及4-甲基嗎啉(216 μL，1.959 mmol)之混合物在100℃下在快速攪拌下升溫持續18小時。添加乙酸(245 μl)，且在100℃下攪拌混合物額外1小時。反應混合物用水稀釋，用EtOAc萃取。有機層用$NaHCO_3$飽和水溶液、水及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到呈米色固體狀之2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(199 mg，94%)。LC/ MS (方法k) R_t =2.98 min.; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.83 (s, 1H), 7.76 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.67 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

步驟2：2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸

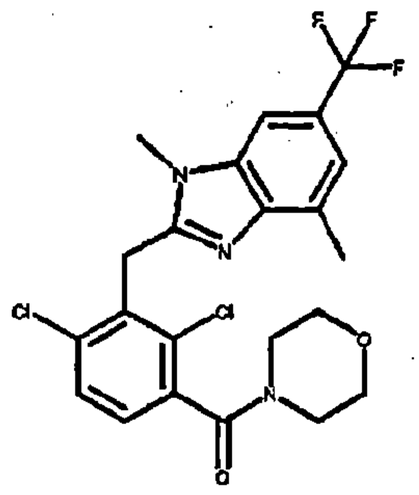


使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(7.81 g，18.16

mmol)製備2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸(7.4 g，98%)。LC/MS (方法h) R_t =2.41 min.; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 13.67 (寬峰, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.62 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

步驟3：(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮

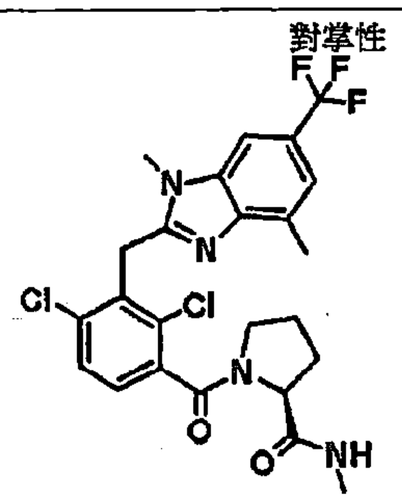
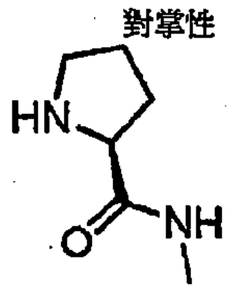
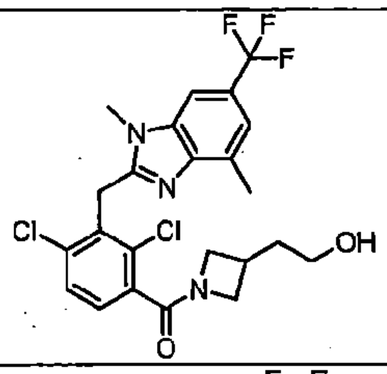
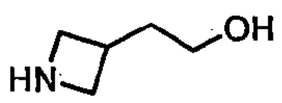
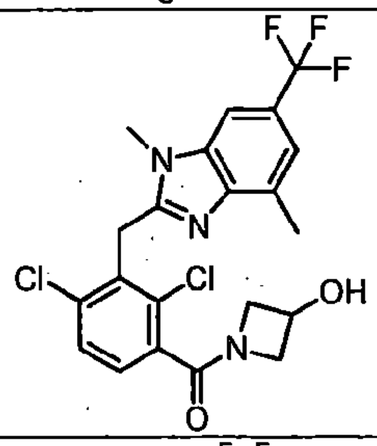
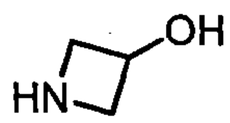
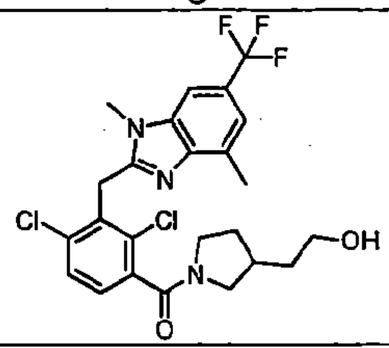
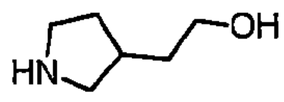
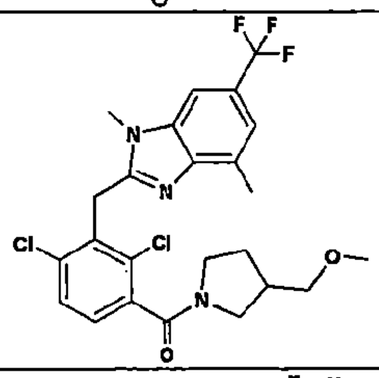
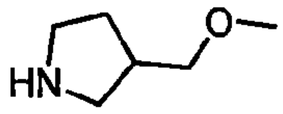
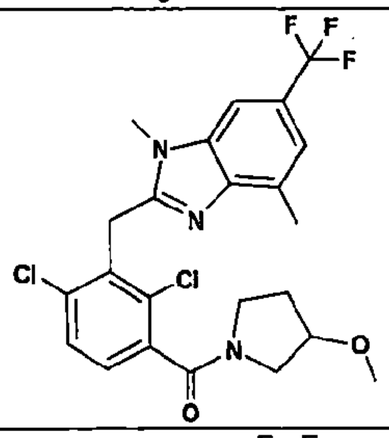
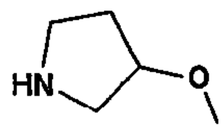
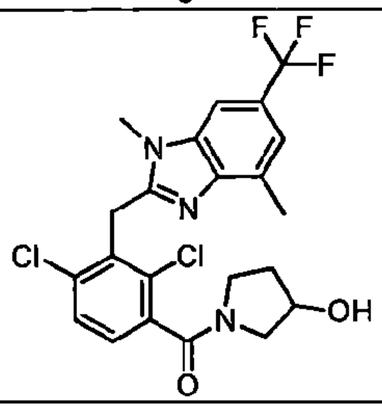
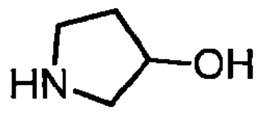


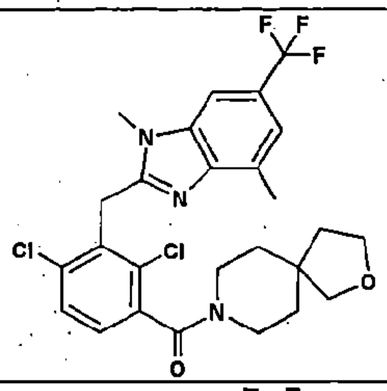
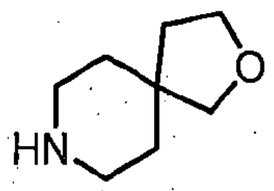
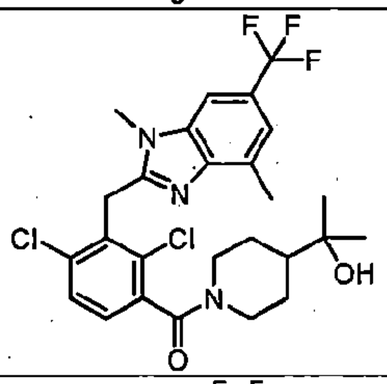
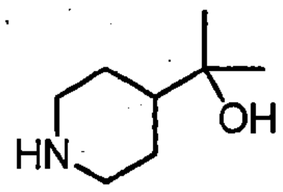
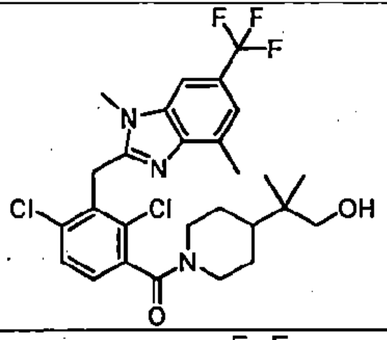
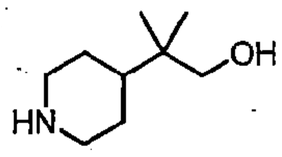
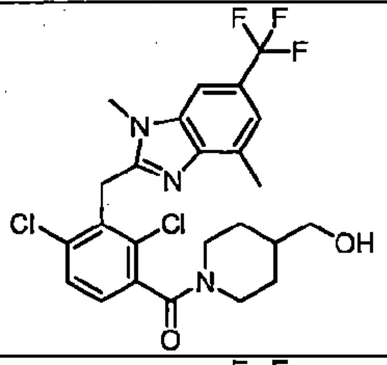
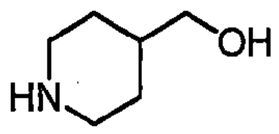
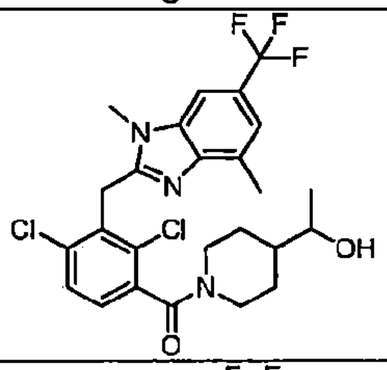
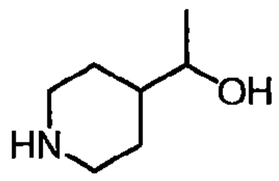
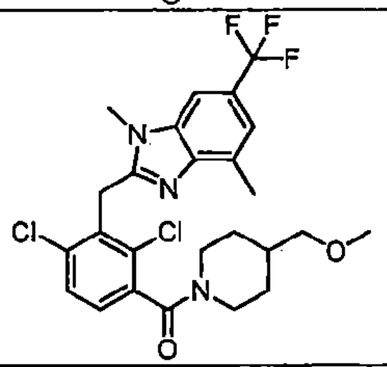
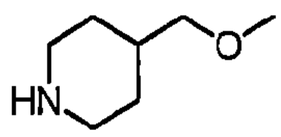
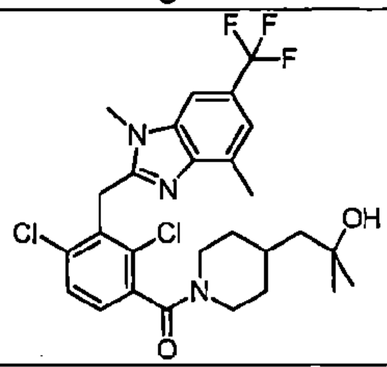
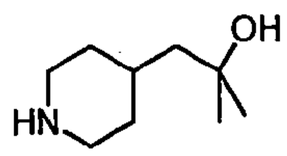
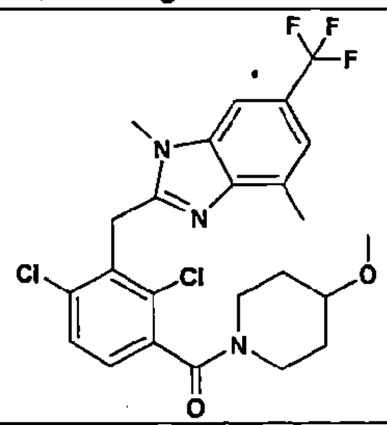
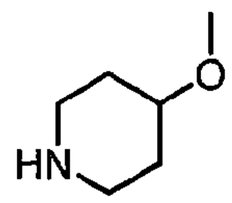
使用類似於實例A1之程序，由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸(290 mg，0.695 mmol)及嗎啉(79 mg，0.90 mmol)製備(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(191 mg，56%)。

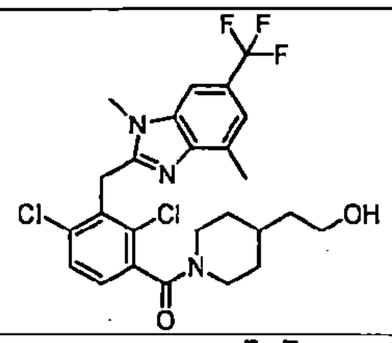
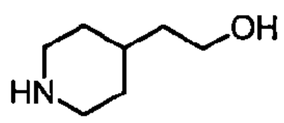
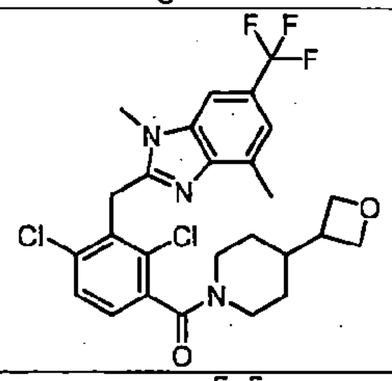
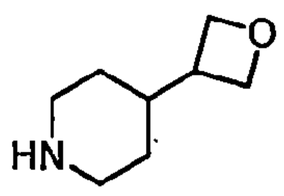
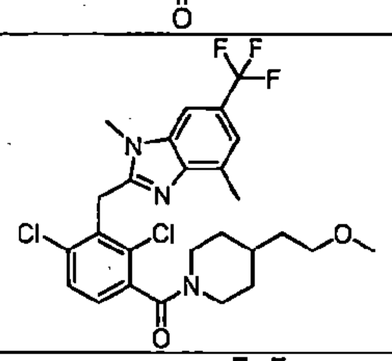
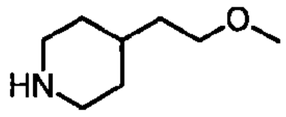
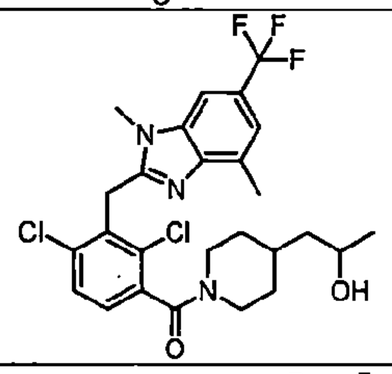
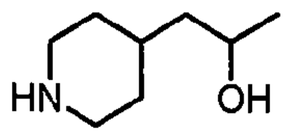
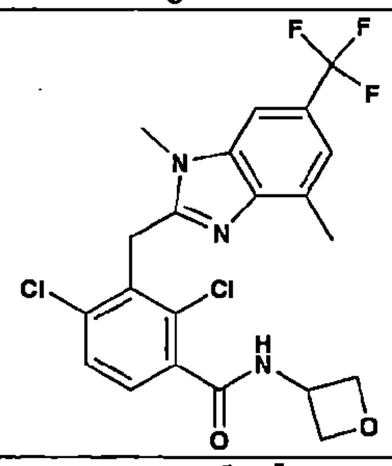
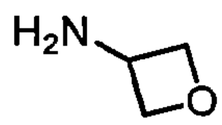
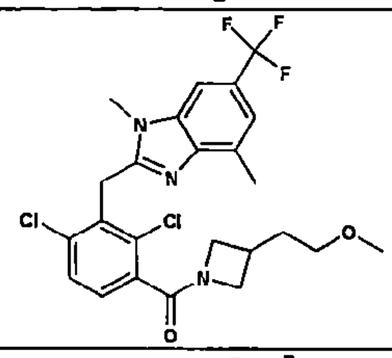
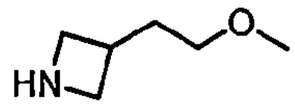
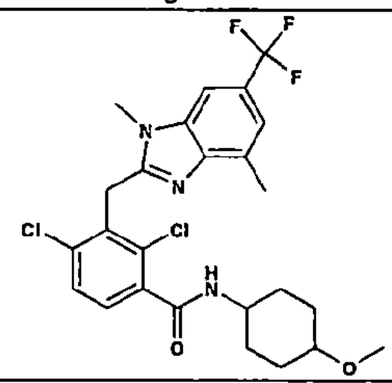
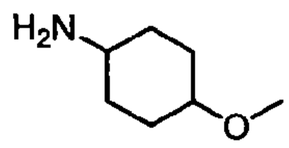
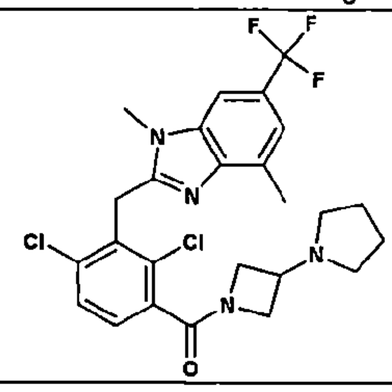
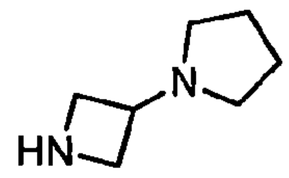
LC/MS (方法h) R_t =2.59 min.; MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.82 (s, 1H), 7.65 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.41 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.63 (d, *J* =16Hz, 1H), 4.56 (d, *J* =16Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.63 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.39 (s, 3H)。

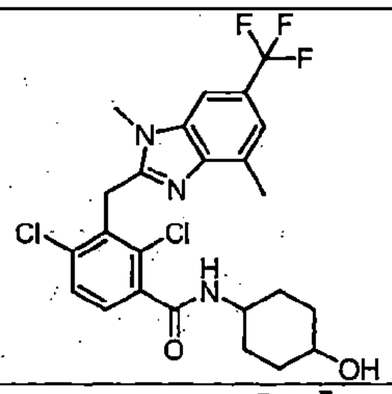
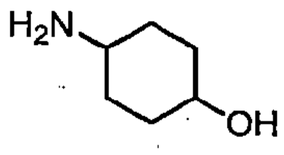
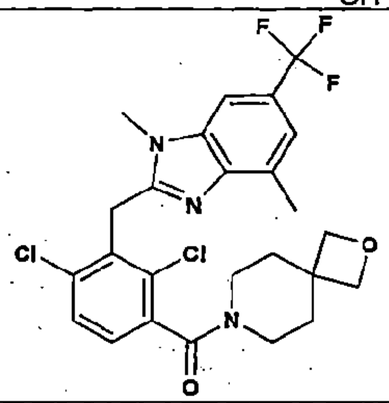
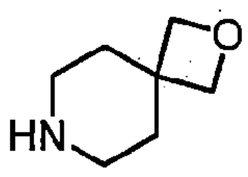
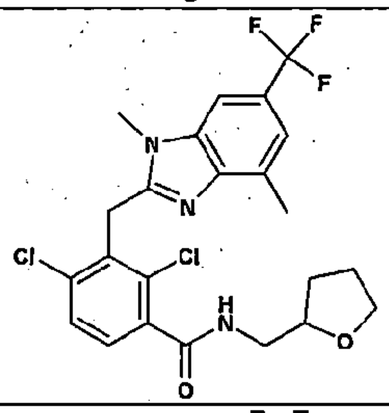
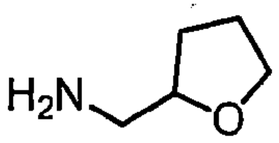
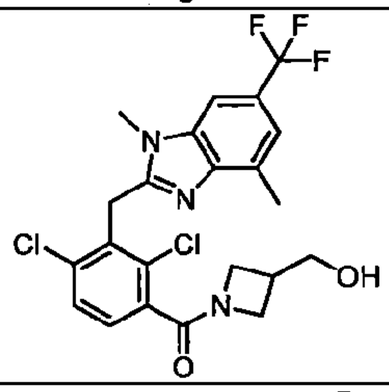
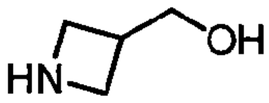
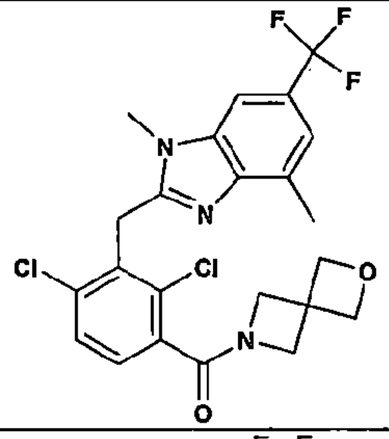
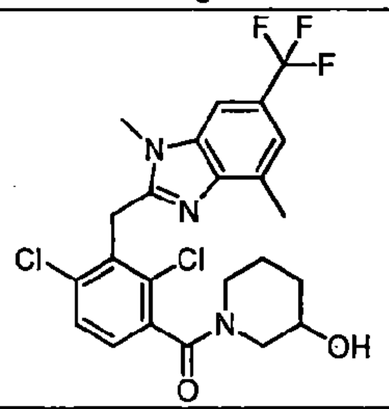
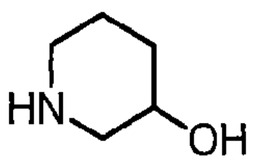
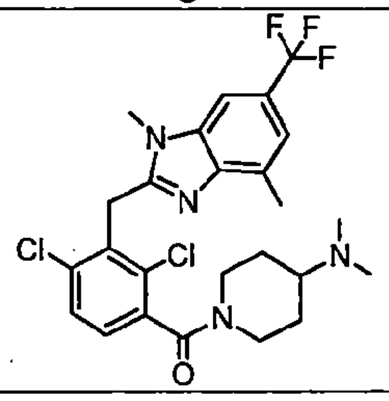
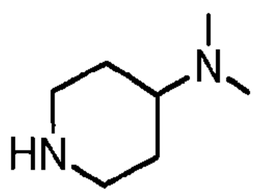
表BJ. 以下實例係使用相同程序使用適當胺由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸製備。

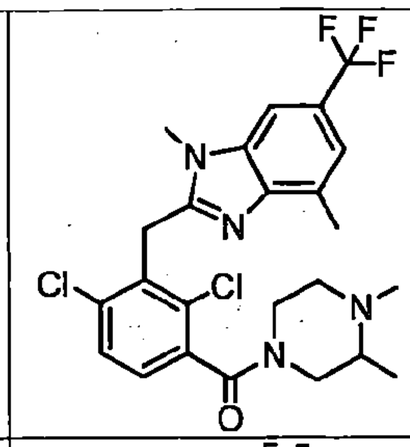
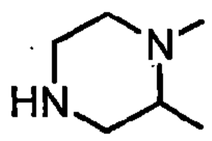
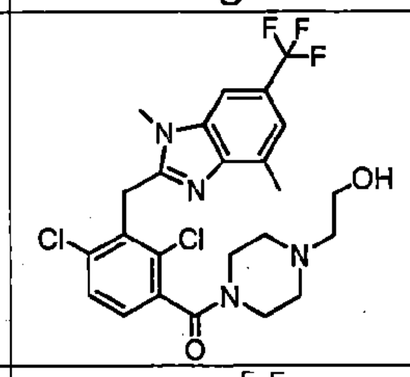
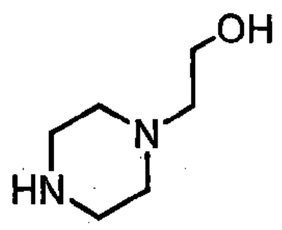
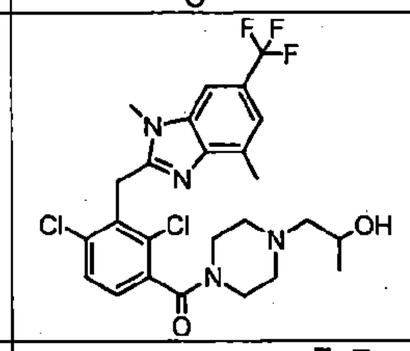
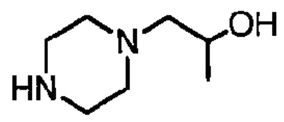
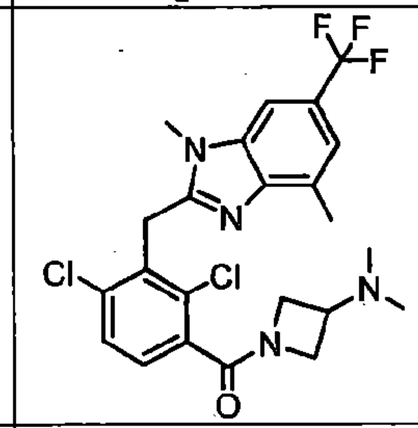
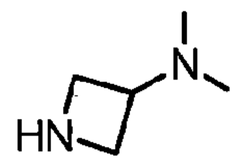
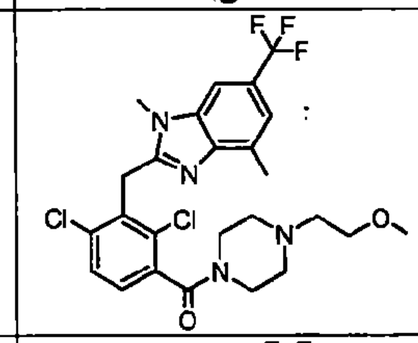
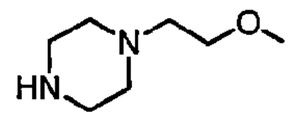
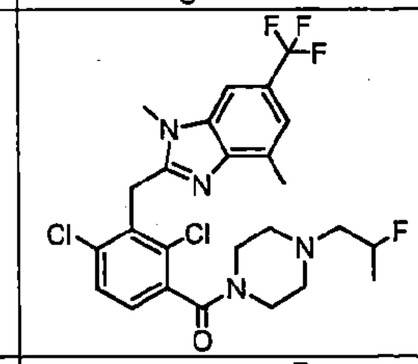
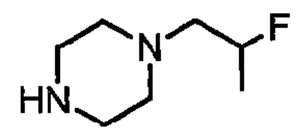
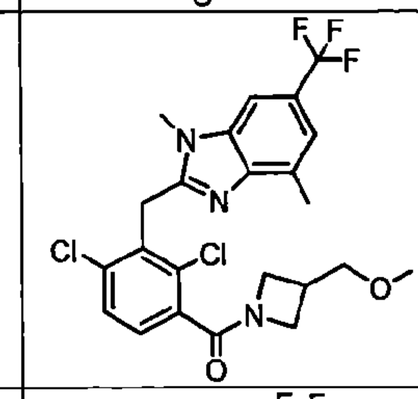
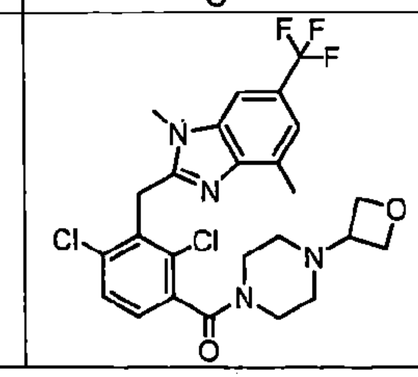
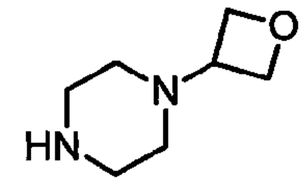
實例	**結構**	**起始物胺**	**R_t min (方法g)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**

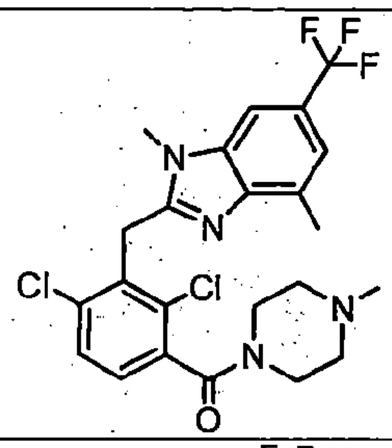
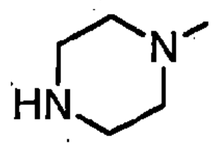
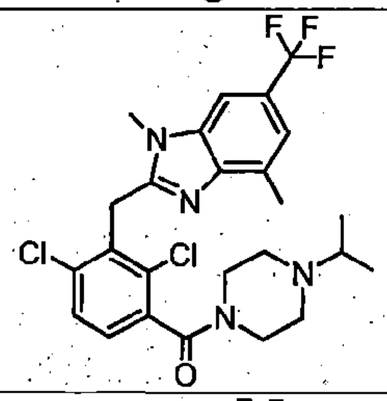
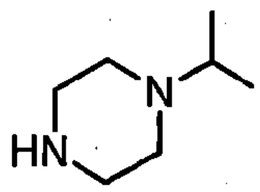
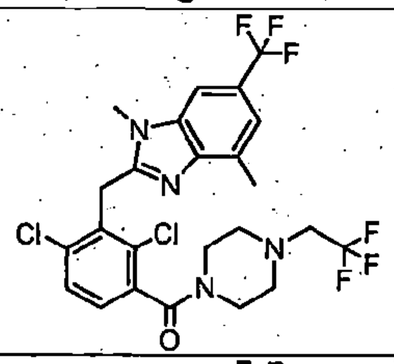
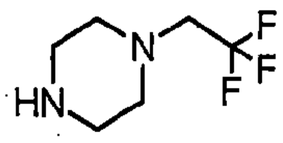
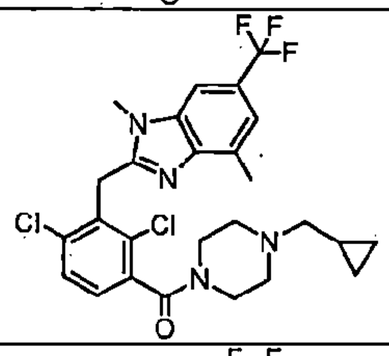
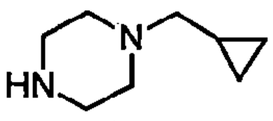
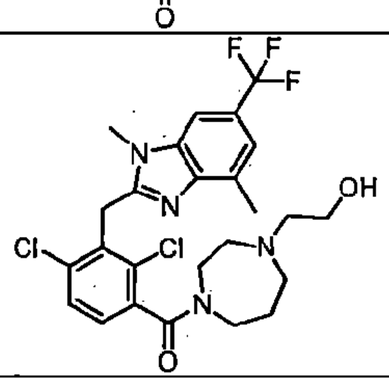
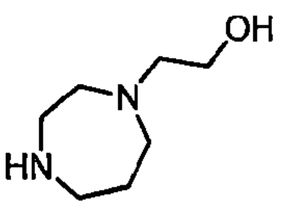
BJ-1			1.64	527
BJ-2			1.51	500
BJ-3			1.48	472
BJ-4			1.58	514
BJ-5			1.74	514
BJ-6			1.68	500
BJ-7			1.48	486

BJ-8			1.73	540
BJ-9			1.68	542
BJ-10			1.75	556
BJ-11			1.57	514
BJ-12			1.63	528
BJ-13			1.81	528
BJ-14			1.75	556
BJ-15			1.74	514

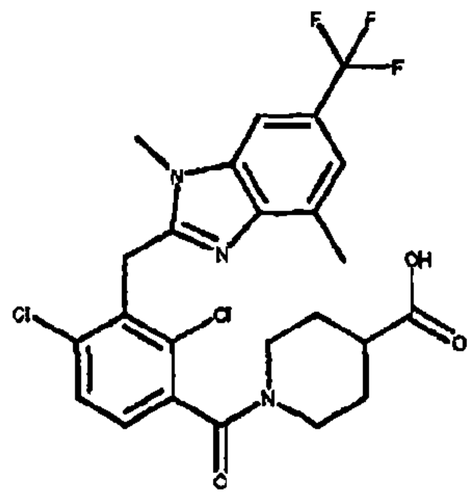
BJ-16			1.61	528
BJ-17			1.69	540
BJ-18			1.86	542
BJ-19			1.68	542
BJ-20			1.55	472
BJ-21			1.73	514
BJ-22			1.74	528
BJ-23			1.13	525

BJ-24			1.55	514
BJ-25			1.65	526
BJ-26			1.67	500
BJ-27			1.48	486
BJ-28			1.56	498
BJ-29			1.58	500
BJ-30			1.12	527

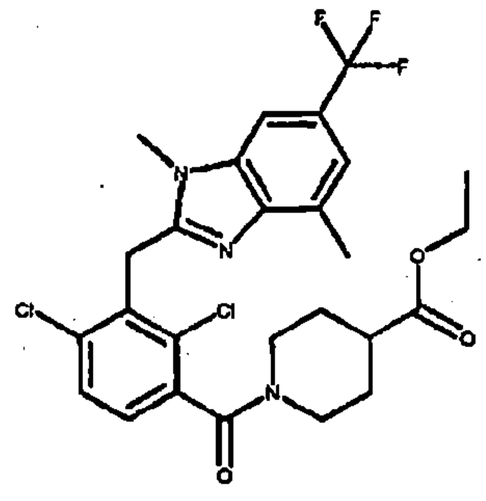
BJ-31			1.13	513
BJ-32			1.11	529
BJ-33			1.13	543
BJ-34			1.11	499
BJ-35			1.17	543
BJ-36			1.36	545
BJ-37			1.68	500
BJ-38			1.46	541

BJ-39			1.11	499
BJ-40			1.15	527
BJ-41			1.88	567
BJ-42			1.18	539
BJ-43			1.11	543

實例BK：1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸

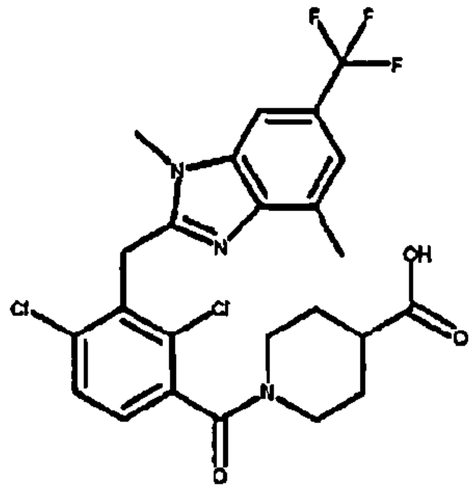


步驟1：1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸乙酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸(實例BJ，步驟2) (130 mg，0.312 mmol)及哌啶-4-甲酸乙酯(73.5 mg，0.467 mmol)製備1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸乙酯(110 mg，63%)。LC/MS (方法h) R_t =2.97 min.; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.82 (s, 1H), 7.62 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.42及7.35 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.56 (d, *J* =16Hz, 1H), 4.38及4.34 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.16 (m, 3H)。

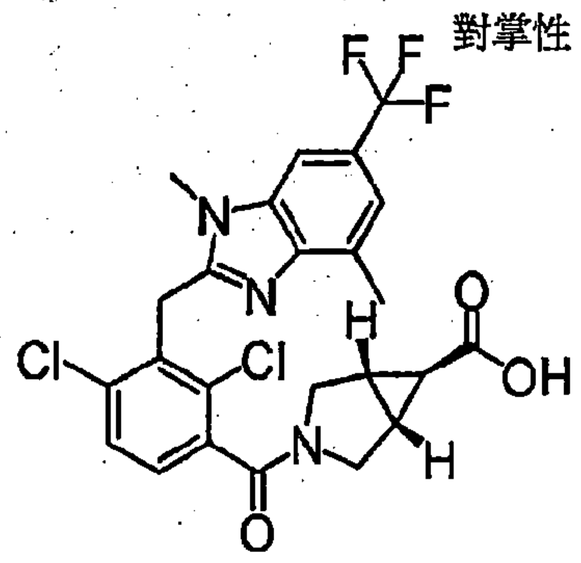
步驟2：1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸



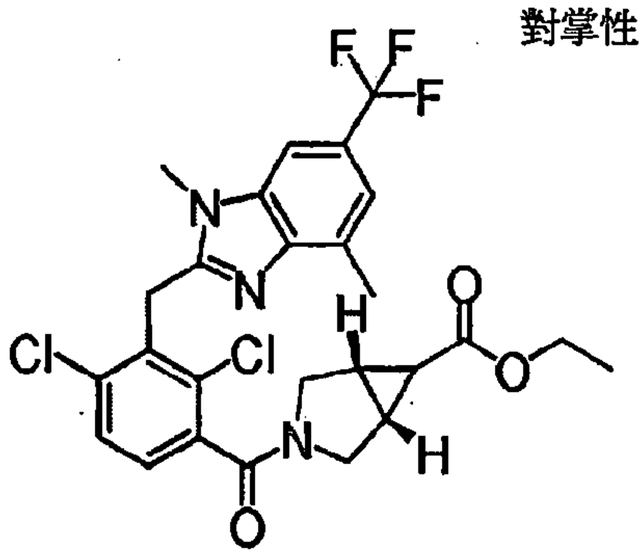
使用類似於實例A之步驟5的程序，由1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸乙酯(110 mg，0.198 mmol)製備1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸(88 mg，83%)。LC/MS (方法g) R_t =1.53 min.; MS *m/z*: 528 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-

d_6, 400 MHz): δ 7.83 (s, 1H), 7.62 (d, J =8Hz, 1H), 7.42及7.35 (d, J =8Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.65 (dd, J =6Hz, 12Hz, 1H), 4.56 (d, J =12Hz, 1H), 4.36及4.33 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.60-1.40 (m, 2H)。

實例BL：(1*R*,5*S*,6*r*)-3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸



步驟1：(1*R*,5*S*)-乙基-3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸酯



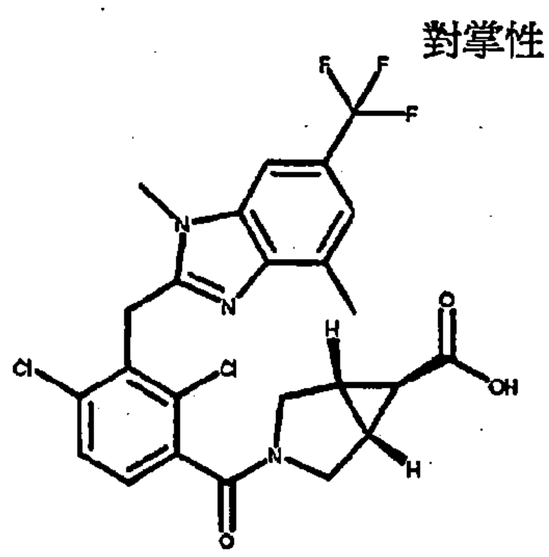
使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸(實例BJ，步驟2) (160 mg，0.384 mmol)及(1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯鹽酸鹽(89 mg，0.464 mmol)製備(1*R*,5*S*)-乙基-3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸酯(110 mg，52%)。

LC/MS (方法g) R_t =1.77 min.; MS m/z: 554 $[M+H]^+$。^{1}H NMR

(DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.82 (s, 1H), 7.63 (d, J =9Hz, 1H), 7.42 (d, J =9Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.15 (m, 3H)。

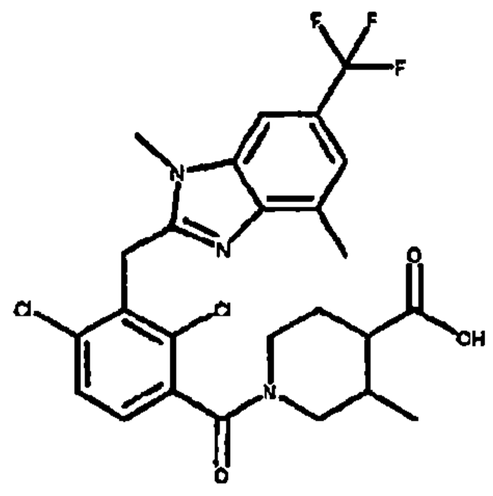
步驟2：(1*R*,5*S*,6*r*)-3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸

對掌性



使用類似於實例A之步驟5的程序，由(1*R*,5*S*,6*r*)-3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯(122 mg，0.220 mmol)製備(1*R*,5*S*,6*r*)-3-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸(74 mg，62%)。LC/MS (方法g) R_t =1.50 min.; MS *m/z*: 526 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.82 (s, 1H), 7.62 (d, J =9Hz, 1H), 7.41 (d, J =9Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.60 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.33 (m, 1H)。

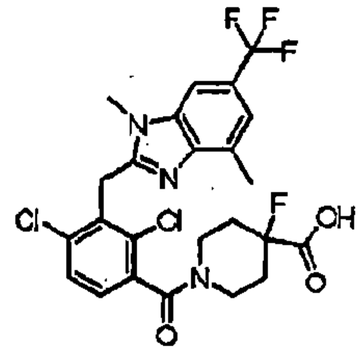
實例BM：1-[2,4-二氯-3-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)苯并咪唑-2-基]甲基]苯甲醯基]-3-甲基-哌啶-4-甲酸



使用類似於實例A之步驟6及5的程序，由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸(實例BJ，步驟2) (60 mg，0.144 mmol)及3-甲基哌啶-4-甲酸甲酯鹽酸鹽(0.216 mmol)製備1-[2,4-二氯-3-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)苯并咪唑-2-基]甲基]苯甲醯基]-3-甲基-哌啶-4-甲酸。LC/MS (方法g) R_t =1.61 min.; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12.26 (寬峰, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.38及4.23 (m, 1H), 3.97 (m, 3H), 3.28-2.95 (m, 3H), 2.69 (m, 1H), 2.40 (m, 3H), 2.29及2.10 (m, 1H), 1.75-1.48 (m, 2H), 0.89及0.74 (m, 3H)。

實例BM-1：1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-4-氟哌啶-4-甲酸

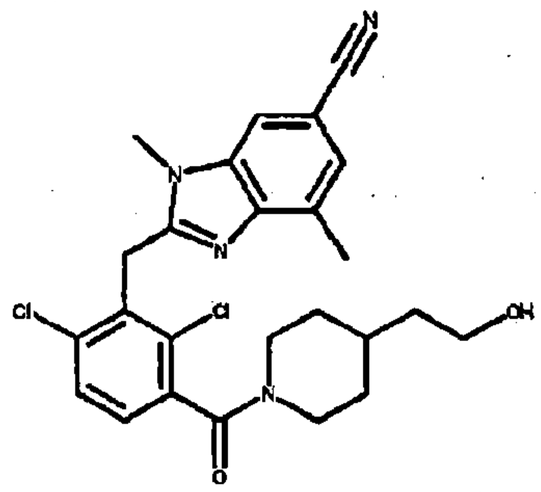


使用類似於實例A之步驟6及5的程序，由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸(實例BJ，步驟2) (95 mg，0.166 mmol)及4-氟哌啶-4-甲酸乙酯鹽酸鹽(76 mg，0.36 mmol)製備1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-4-氟哌啶-4-甲酸(91 mg，99%)。LC/MS (方法g) R_t =1.92 min.; MS *m/z*: 545 $[M+H]^+$。

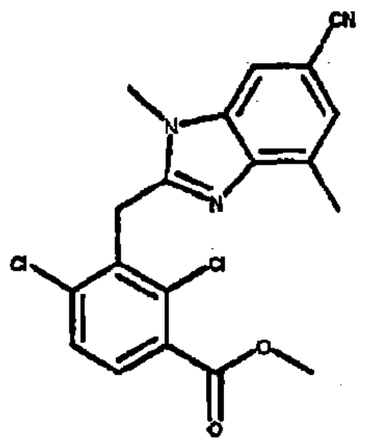
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7.69 (m, 2H), 7.54及7.44 (d, J=, 8Hz 1H), 7.06 (s, 1H), 5.69 (m, 1H), 4.48 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.37及2.36 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.88 (m, 2H)

實例BN：2-(2,6-二氯-3-(4-(2-羥乙基)哌啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基

-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈

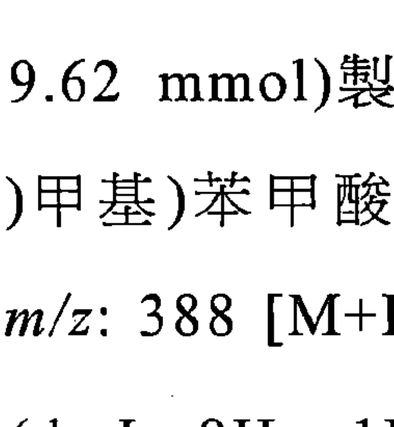


步驟1：2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例BJ之步驟1的程序，由4-胺基-3-甲基-5-(甲胺基)苯甲腈(製備#22) (1.55 g，9.62 mmol)及2-(2,6-二氯-3-(甲氧羰基)苯基)乙酸(製備#2) (2.53 g，9.62 mmol)製備2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(1.65 g，44%)。LC/MS (方法k) R_t =2.69 min.; MS *m/z*: 388 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 8.02 (s, 1H), 7.76 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.68 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

步驟2：2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸

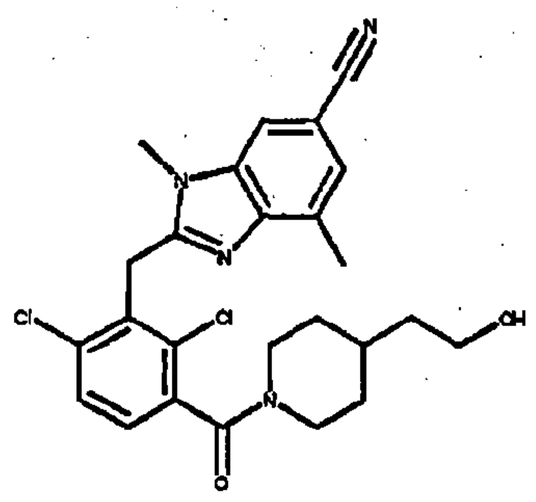


使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二

甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(2.028 g，5.22 mmol)製備2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸(1.7 g，87%)。

LC/MS (方法h) R_t =2.04 min.; MS *m/z*: 374 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 13.63 (寬峰, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.63 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

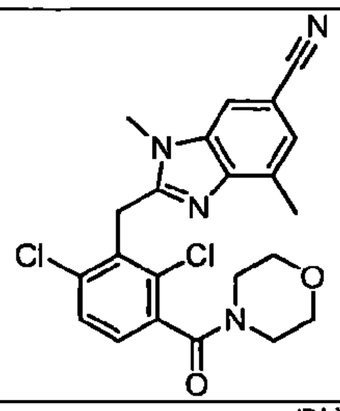
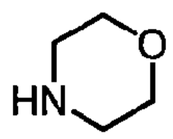
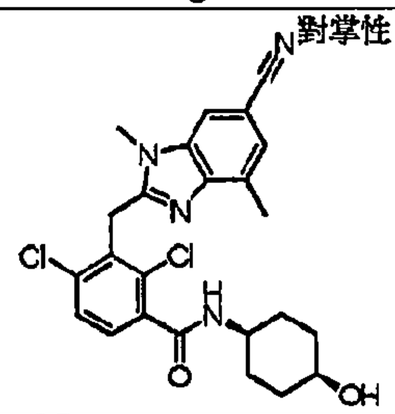
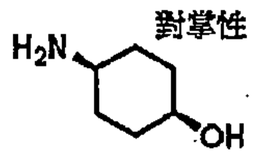
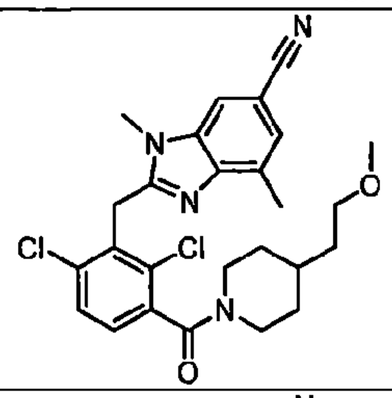
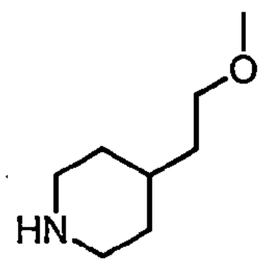
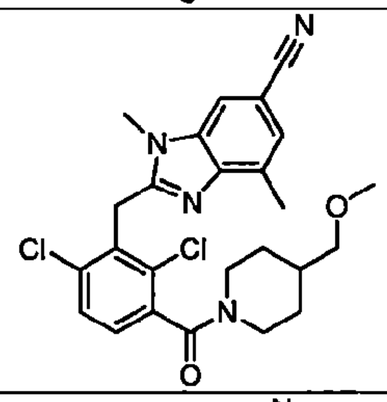
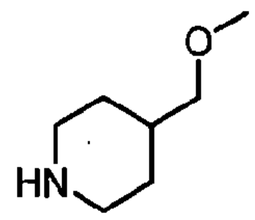
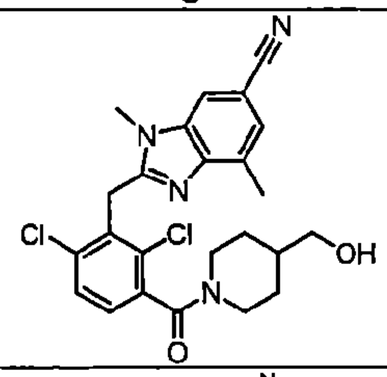
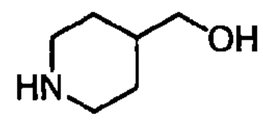
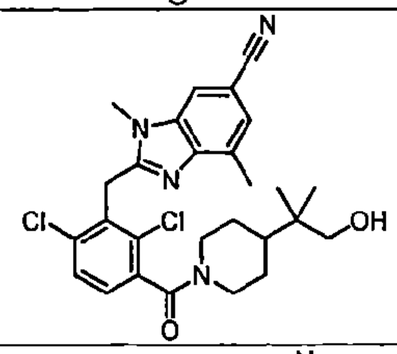
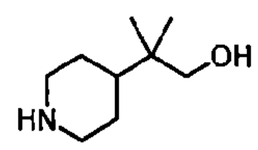
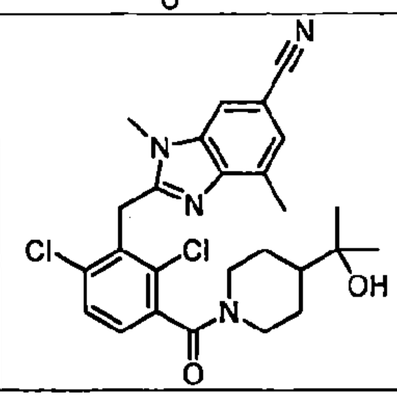
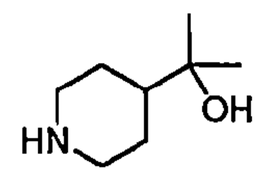
步驟3：2-(2,6-二氯-3-(4-(2-羥乙基)哌啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈：

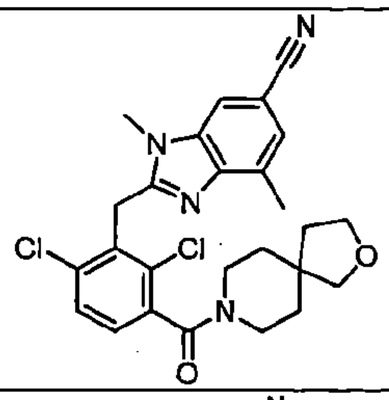
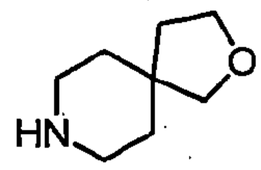
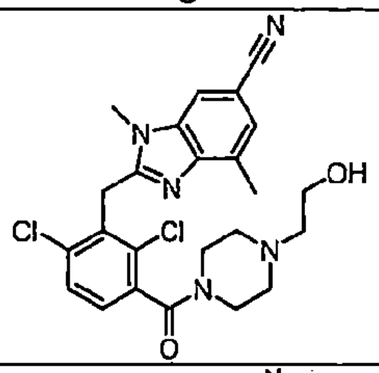
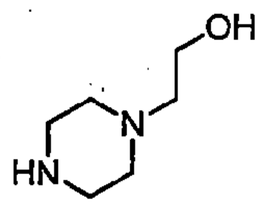
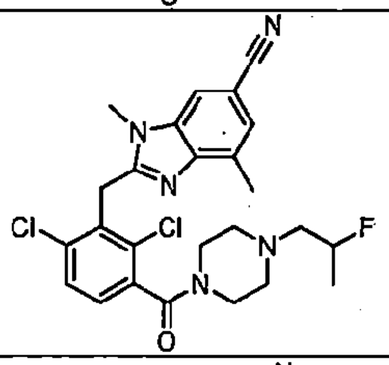
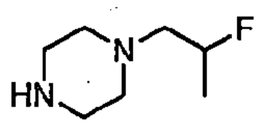
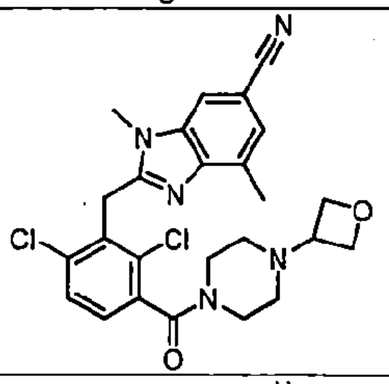
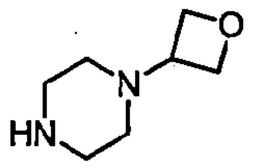
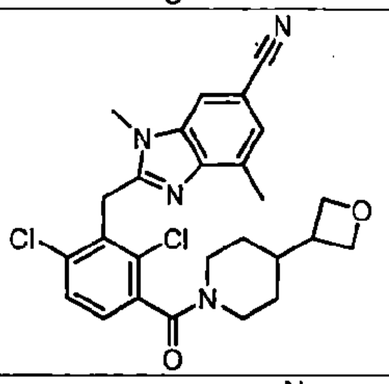
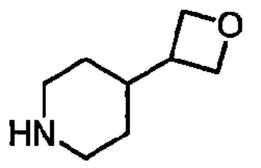
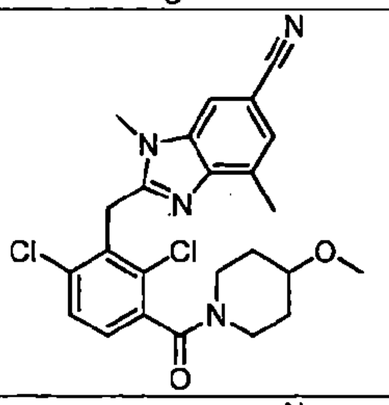
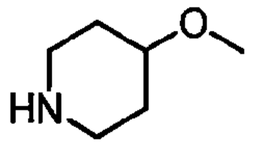
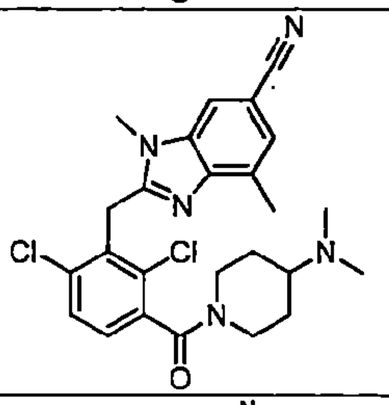
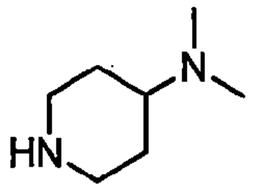
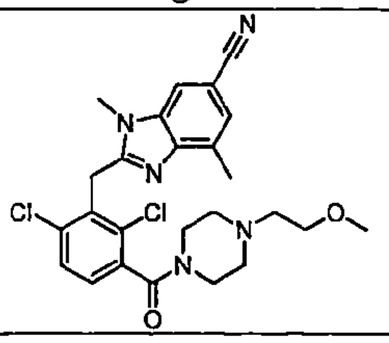
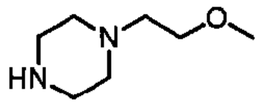


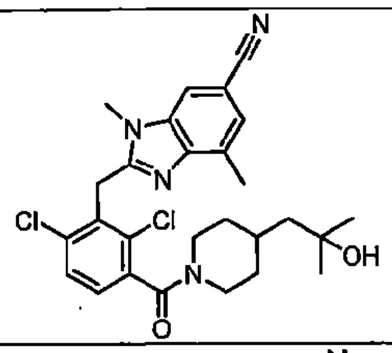
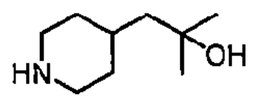
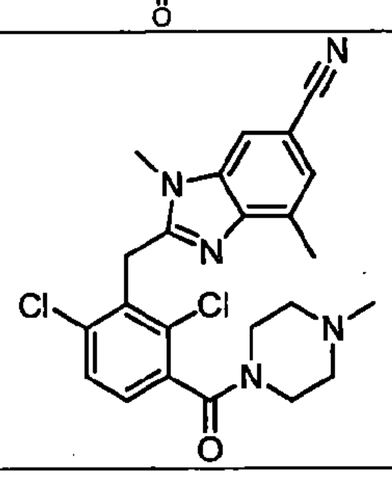
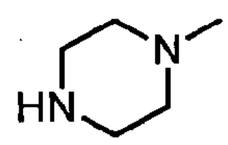
使用類似於實例A1之程序，由2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸(65 mg，0.174 mmol)及4-哌啶乙醇(0.26 mmol)製備2-(2,6-二氯-3-(4-(2-羥乙基)哌啶-1-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(55 mg，65%)。LC/MS (方法h) R_t =2.04 min.; MS *m/z*: 485 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 8.02 (s, 1H), 7.61及7.60 (d, *J*=8.1Hz, 1H), 7.40及7.32 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.66及6.64 (d, J=17.1, 1H), 4.56 (d, J=17.1, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.42 (m, 3H), 3.27 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.36 (m, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.35 (m, 2H), 1.06 (m, 2H)

表BN. 以下實例係使用相同程序使用適當胺由2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸(實例BN，步驟2)製

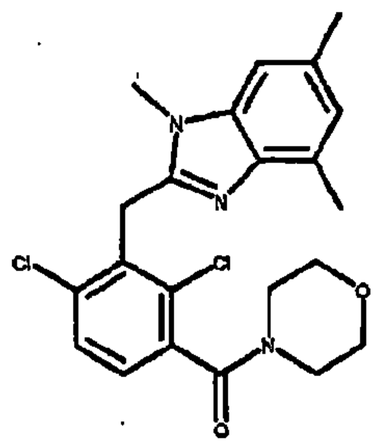
備。

實例	結構	起始物胺	R_t min (方法g)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
BN-1			1.33	443
BN-2			1.18	471
BN-3			1.61	499
BN-4			1.55	485
BN-5			1.30	471
BN-6			1.51	513
BN-7			1.42	499

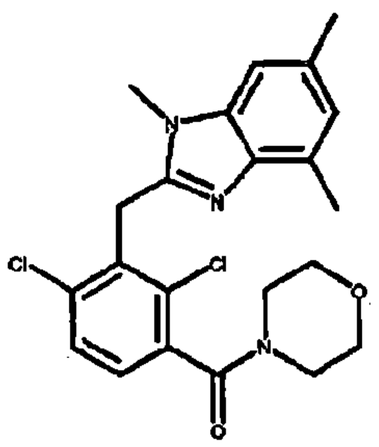
BN-8			1.47	497
BN-9			0.90	486
BN-10			1.09	502
BN-11			1.18	498
BN-12			1.43	497
BN-13			1.47	471
BN-14			0.92	484
BN-15			0.95	500

BN-16			1.51	513
BN-17			0.90	456

實例BO：(2,4-二氯-3-((1,4,6-三甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



步驟1：(2,4-二氯-3-((1,4,6-三甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮

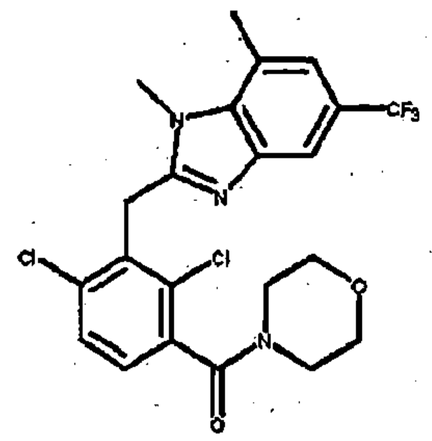


使用類似於實例BJ之步驟1的程序，由*N*1,3,5-三甲苯-1,2-二胺(製備#23) (50 mg，0.333 mmol)及2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯基)乙酸(製備#8) (100 mg，0.314 mmol)製備(2,4-二氯-3-((1,4,6-三甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(17 mg，12%)。

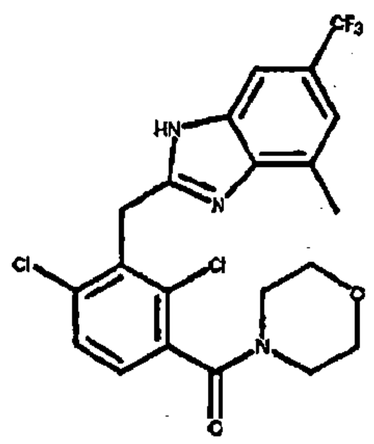
LC/MS (方法g) R_t =1.05 min.; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 7.62 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.38 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.55 (d, *J* =15Hz, 1H), 4.46 (d, *J* =15Hz, 1H),

3.82 (s, 3H), 3.64 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

實例BP：(2,4-二氯-3-((1,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



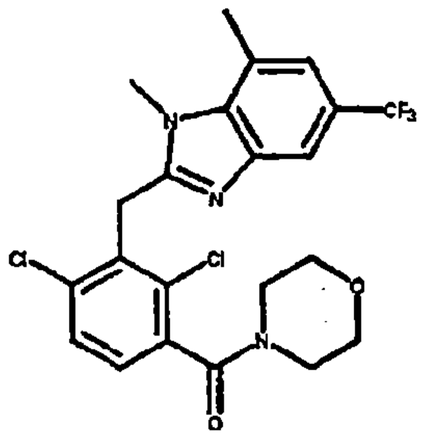
步驟1：(2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



使用類似於實例BJ之步驟1的程序，由3-甲基-5-(三氟甲基)苯-1,2-二胺(製備#23，步驟4) (251 mg，1.320 mmol)及2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯基)乙酸(製備#8) (420 mg，1.320 mmol)製備(2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(70 mg，11%) LC/MS (方法h) R_t =2.32 min.; MS *m/z*: 472 $[M+H]^+$。

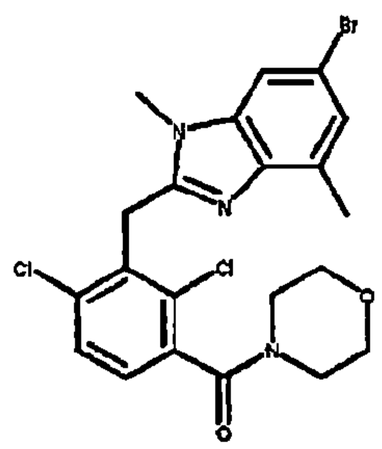
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 12.92及12.62 (寬峰, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.24及7.16 (m, 1H), 4.56 (m, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.56及2.50 (s, 3H)。

步驟2：(2,4-二氯-3-((1,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮

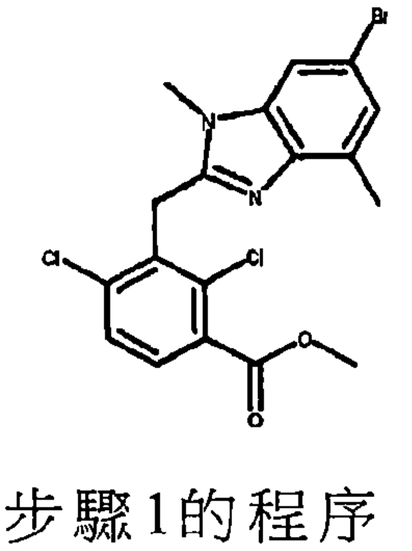


使用類似於實例A之步驟4的程序，由(2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(70 mg，0.148 mmol)製備(2,4-二氯-3-((1,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(8 mg，11%)。LC/MS (方法g) R_t =1.54 min.; MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ. 7.69 (s, 1H), 7.62 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.41 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.81 (s, 3H)。

實例BQ：(3-((6-溴-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯基)(N-嗎啉基)甲酮



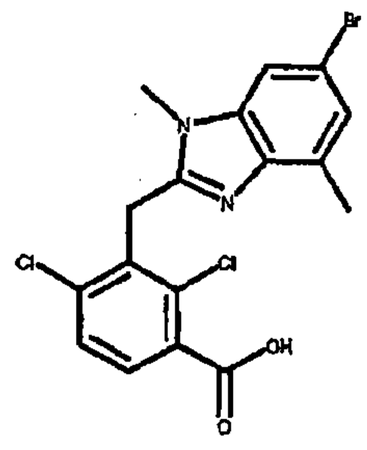
步驟1：3-((6-溴-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯



使用類似於實例BJ之步驟1的程序，由5-溴-*N*-1,3-二甲苯-1,2-二胺(製備#24) (440 mg，2.046 mmol)及2-(2,6-二氯-3-(甲氧羰基)苯基)

乙酸(製備#2) (538 mg，2.046 mmol)製備3-((6-溴-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(451 mg，42%)。LC/MS (方法h) R_t =2.89 min.; MS *m/z*: 441 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 7.75 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.67 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

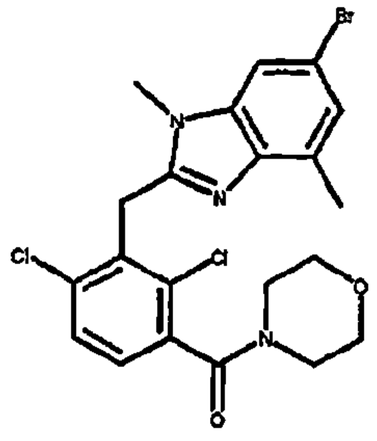
步驟2：3-((6-溴-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由3-((6-溴-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(445 mg，1.006 mmol)製備3-((6-溴-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸(248 mg，57%)。

LC/MS (方法h) R_t =2.16 min.; MS *m/z*: 427 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 7.72 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

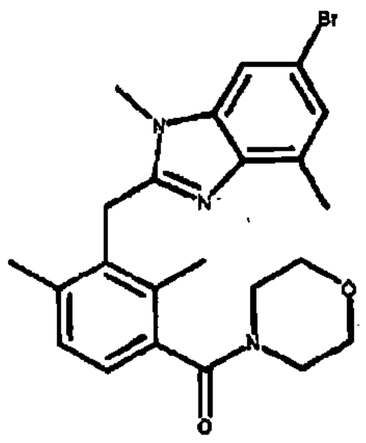
步驟3：(3-((6-溴-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯基)(N-嗎啉基)甲酮：



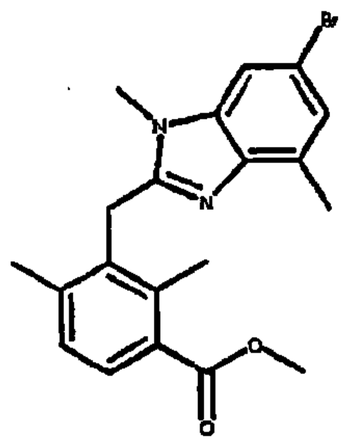
使用類似於實例A1之程序，由3-((6-溴-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸(245 mg，0.572 mmol)及嗎啉(64.8

mg，0.744 mmol)製備(3-((6-溴-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯基)(N-嗎啉基)甲酮(223 mg，78%)。LC/MS (方法g) R_t =1.53 min.; MS *m/z*: 496 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ. 7.63 (s, 1H), 7.62 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.40 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.56 (d, *J* =15Hz, 1H), 4.48 (d, *J* =15Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.64 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)。

實例BR：(3-((6-溴-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二甲基苯基)(N-嗎啉基)甲酮

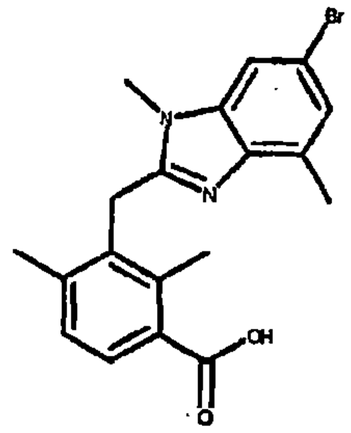


步驟1：3-((6-溴-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二甲基苯甲酸甲酯



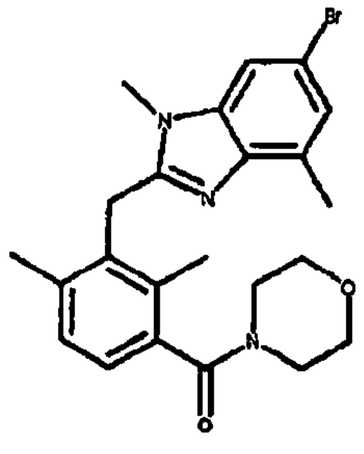
使用類似於實例BJ之步驟1的程序，由2-(3-(甲氧羰基)-2,6-二甲基苯基)乙酸(製備#9) (500 mg，2.250 mmol)及5-溴-*N*1,3-二甲苯-1,2-二胺(製備#24) (484 mg，2.250 mmol)製備3-((6-溴-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二甲基苯甲酸甲酯(620 mg，70%) LC/MS (方法h) R_t =2.62 min.; MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.61 (m, 1H), 7.55 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.18 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

步驟2：3-((6-溴-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二甲基苯甲酸



使用類似於實例E之步驟1的程序，由3-((6-溴-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二甲基苯甲酸甲酯(620 mg，1.545 mmol)製備3-((6-溴-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二甲基苯甲酸(580 mg，94%) LC/MS (方法h) R_t =2.09 min.; MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12.72 (寬峰, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.14 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

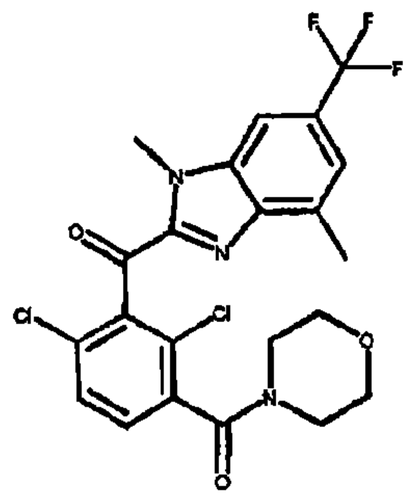
步驟3：(3-((6-溴-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二甲基苯基)(N-嗎啉基)甲酮：



使用類似於實例A之步驟6的程序，由3-((6-溴-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二甲基苯甲酸(465 mg，1.201 mmol)及嗎啉(157 mg，1.80 mmol)製備(3-((6-溴-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二甲基苯基)(N-嗎啉基)甲酮(580 mg，97%)。LC/MS (方法g) R_t =1.99 min.; MS *m/z*: 456 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.61 (m, 1H), 7.12 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.01 (d, *J* =9Hz,

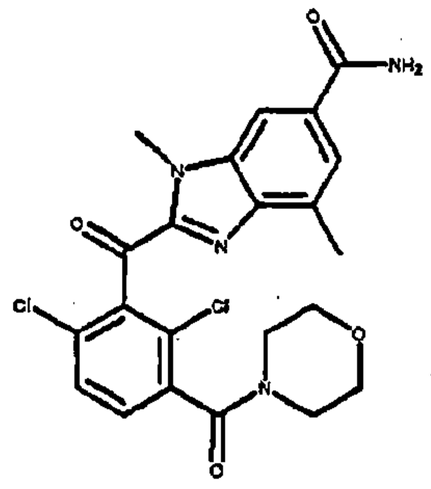
1H), 4.26 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.64 (m, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。

實例BS：(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-羰基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



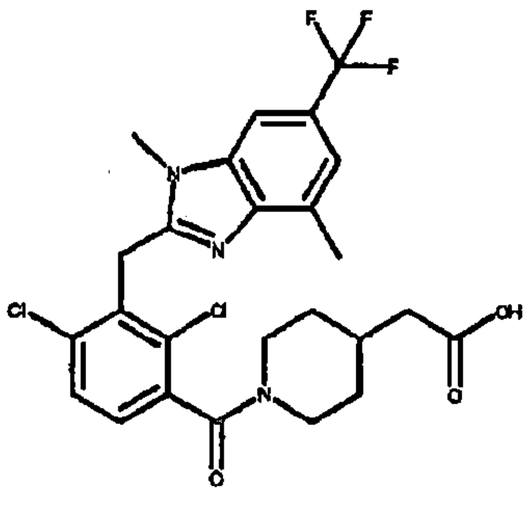
向(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(實例BJ，步驟3) (35 mg，0.072 mmol)於二噁烷(500 μL)中之溶液中添加二氧化錳(67 mg，0.771 mmol)。在65℃下攪拌反應混合物24小時。添加二氧化錳(55 mg，0.633 mmol)，且在65℃下攪拌反應混合物24小時。添加二氧化錳(55 mg，0.633 mmol)，且在80℃下攪拌反應混合物24小時。添加二氧化錳(55 mg，0.633 mmol)，且在80℃下攪拌反應混合物36小時。過濾反應混合物且用EtOAc洗滌。在減壓下濃縮濾液。藉由製備型LCMS純化殘餘物，得到(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-羰基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(20 mg，55%)。LC/MS (方法g) R_t =1.77 min.; MS *m/z*: 500 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.16 (s, 1H), 7.76 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.66 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.56 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.51 (s, 3H)。

實例BT：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲醯基)-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲醯胺

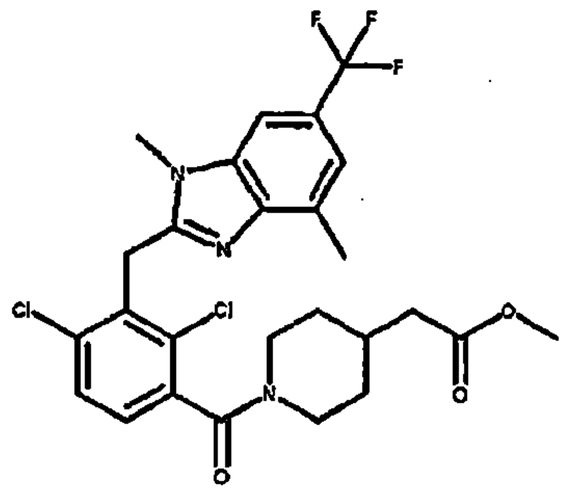


使用類似於實例BS之程序，由2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(表BN，實例BN-1) (180 mg，0.406 mmol)製備2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲醯基)-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲醯胺(15 mg，18%)。LC/MS (方法g) R_t =1.12 min.; MS *m/z*: 475 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.18 (s, 1H), 8.06 (寬峰, 1H), 7.75 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.64 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.46 (寬峰, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.46 (s, 3H)。

實例BU：2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



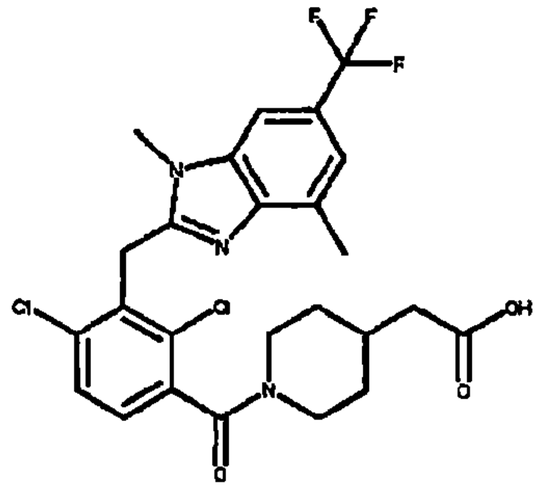
步驟1：2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A1之程序，由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸(實例BJ，步驟2) (120 mg，0.288 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(67 mg，0.345 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(163 mg，100%)。LC/MS (方法i) R_t =2.37 min.; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.85 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.40及7.33 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.98及3.97 (s, 3H), 3.59及3.56 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.13 (m, 2H)。

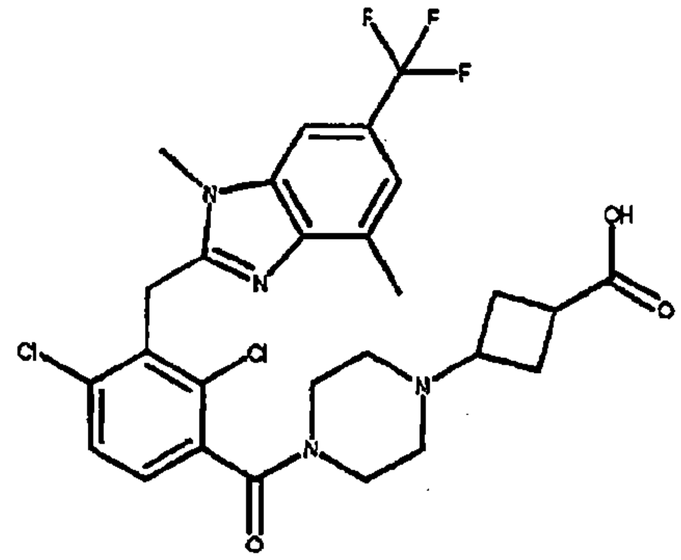
步驟2：2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



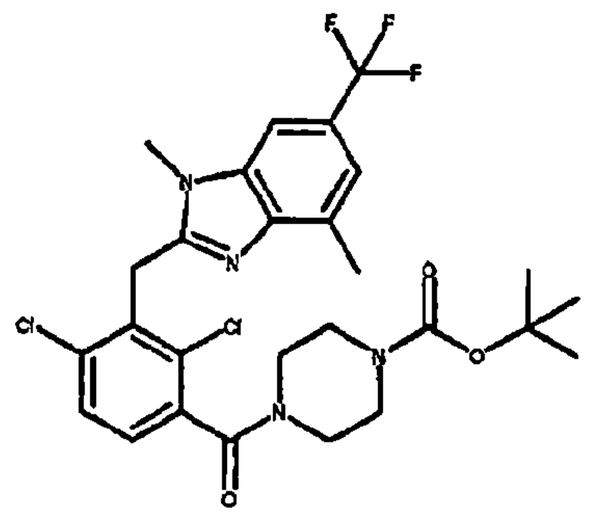
使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(163 mg，0.293 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(130 mg，81%)。LC/MS (方法g) R_t =1.56 min.; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.40及7.33 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.98及3.97 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.40 (s, 3H),

2.18 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.62(m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.17 (m, 2H)。

實例BV：3-[4-[2,4-二氯-3-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)苯并咪唑-2-基]甲基]苯甲醯基]哌嗪-1-基]環丁烷甲酸



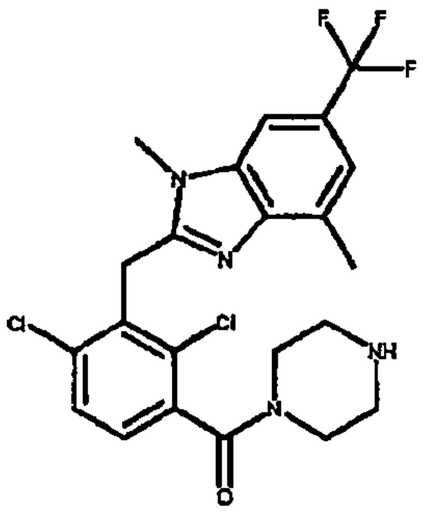
步驟1：4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸(實例BJ，步驟2) (300 mg，0.719 mmol)及哌嗪-1-甲酸第三丁酯(201 mg，1.079 mmol)製備4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(480 mg，100%)。LC/MS (方法h) R_t =3.11 min.; MS *m/z*: 585 $[M+H]^+$。

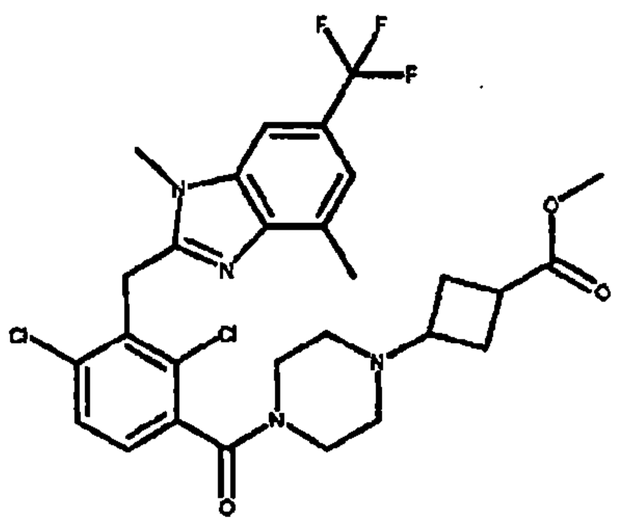
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.83 (s, 1H), 7.64 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.65 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.53 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.30 (s, 9H)。

步驟2：(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯基)(哌嗪-1-基)甲酮



使用類似於實例O之步驟2的程序，由4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(420 mg，0.717 mmol)製備(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯基)(哌嗪-1-基)甲酮(340 mg，98%)。LC/MS (方法h) R_t =2.46 min.; MS *m/z*: 485 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.82 (s, 1H), 7.61 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.66 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.53 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.53 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.6770 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.39 (s, 3H)。

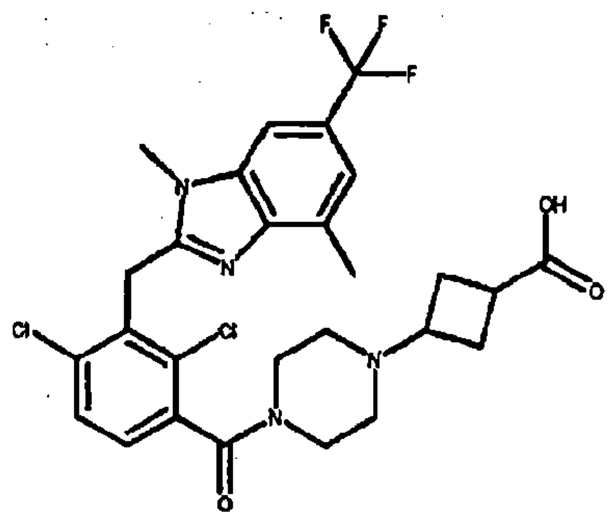
步驟3：3-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)環丁烷甲酸甲酯



使用類似於實例O之步驟3的程序，由(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯基)(哌嗪-1-基)甲酮(130 mg，0.268 mmol)及3-側氧基環丁烷甲酸甲酯(85.8 mg，0.67 mmol)製備3-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)

甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)環丁烷甲酸甲酯(105 mg，65%)。LC/MS (方法h) R_t =2.89 min.; MS *m/z*: 597 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.82 (s, 1H), 7.62 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.65 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.53 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.20 (m, 6H), 1.93 (m, 2H)。

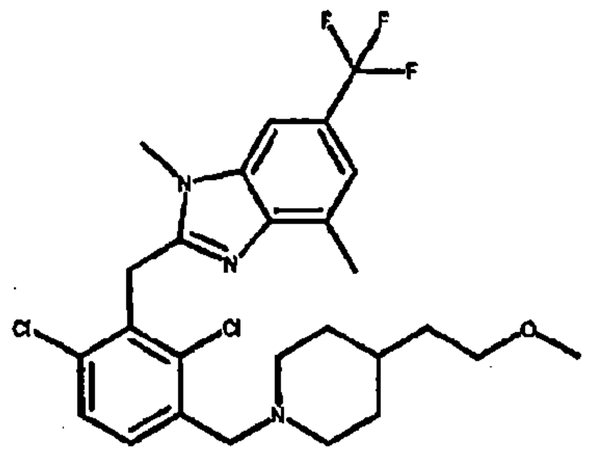
步驟4：3-[4-[2,4-二氯-3-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)苯并咪唑-2-基]甲基]苯甲醯基]哌嗪-1-基]環丁烷甲酸



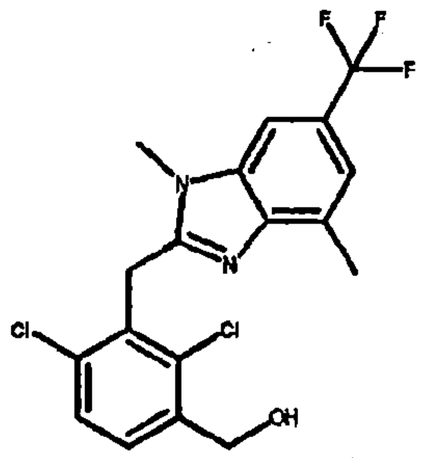
使用類似於實例A之步驟5的程序，由3-(4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)環丁烷甲酸甲酯(105 mg，0.176 mmol)製備3-[4-[2,4-二氯-3-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)苯并咪唑-2-基]甲基]苯甲醯基]哌嗪-1-基]環丁烷甲酸(65 mg，63%)。

LC/MS (方法g) R_t =1.16 min.; MS *m/z*: 583 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,): δ 7.82 (s, 1H), 7.61 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.65 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.53 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.18 (m, 6H), 1.97 (m, 2H), 1.81 (m, 2H)

實例BW：2-[[2,6-二氯-3-[[4-(2-甲氧基乙基)-1-哌啶基]甲基]苯基]甲基]-1,4-二甲基-6-(三氟甲基)苯并咪唑



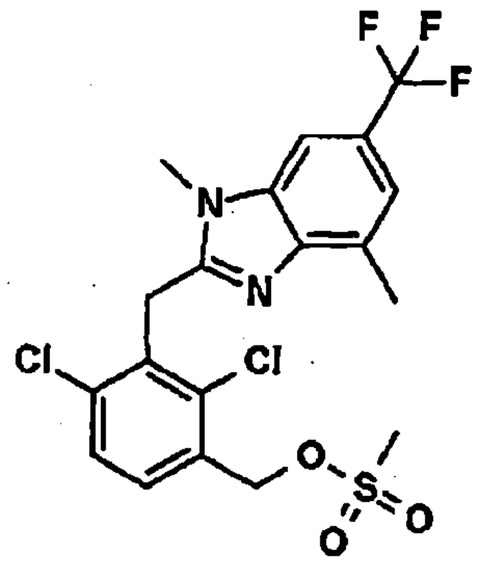
步驟1：(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯基)甲醇



向2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(實例BJ，步驟1) (2.45 g，5.68 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中按份添加硼氫化鋰(0.371 g，17.04 mmol)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。添加更多硼氫化鋰(0.185 g，8.5 mmol)，且在50℃下攪拌反應物3小時。使混合物冷卻至0℃，且藉由添加1 N HCl水溶液緩慢地淬滅。獲得白色沈澱物。濃縮THF，且過濾沈澱物，用水洗滌且在真空下乾燥，得到呈白色粉末狀之(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯基)甲醇(1.83 g，80%)。

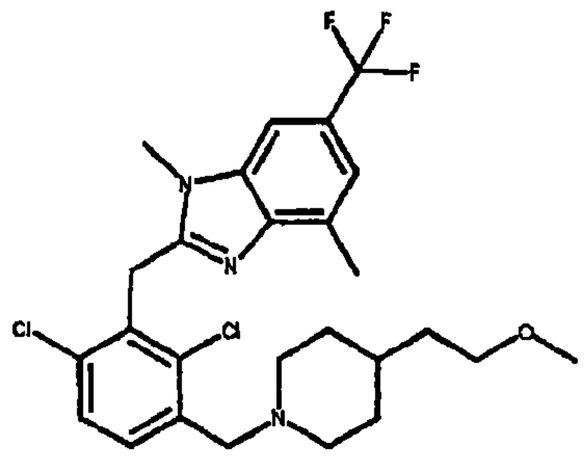
LC/MS (方法h) R_t =2.66 min.; MS *m/z*: 403 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.82 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 5.54 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.53-4.60 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

步驟2：甲磺酸2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酯



向(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯基)甲醇(1.820 g，4.51 mmol)於DCM (150 mL)中之懸浮液中添加三乙胺(0.913 g，9.03 mmol)及甲磺醯氯(0.776 g，6.77 mmol)，且在室溫下攪拌混合物2小時。用DCM稀釋反應混合物。所得有機層連續用水及1 N HCl水溶液洗滌。所得有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈白色粉末狀之甲磺酸2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酯(2.1 g，97%)。LC/MS (方法h) R_t =2.92 min.; MS *m/z*: 481 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.83 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.40 ppm (s, 3H)。

步驟3：2-[[2,6-二氯-3-[[4-(2-甲氧基乙基)-1-哌啶基]甲基]苯基]甲基]-1,4-二甲基-6-(三氟甲基)苯并咪唑

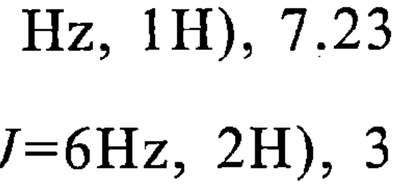
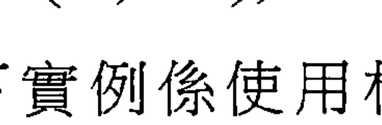
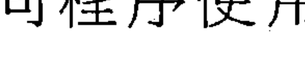
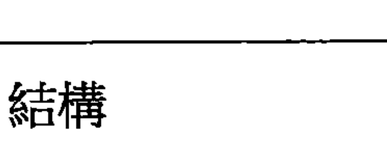
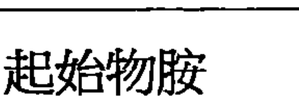
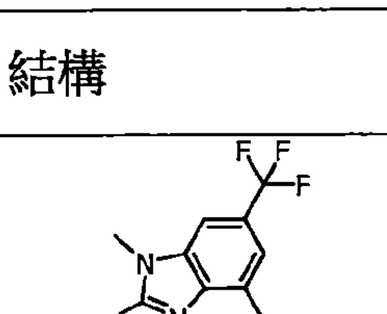


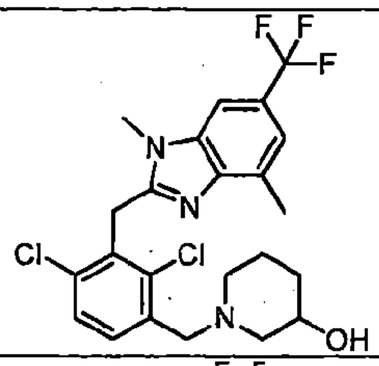
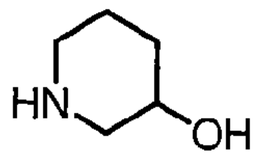
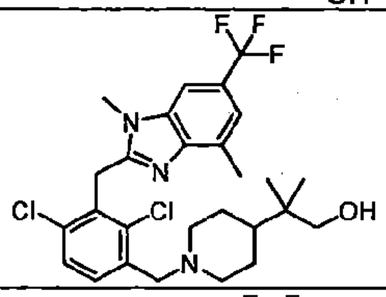
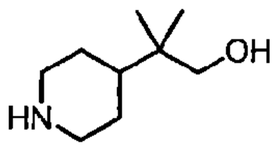
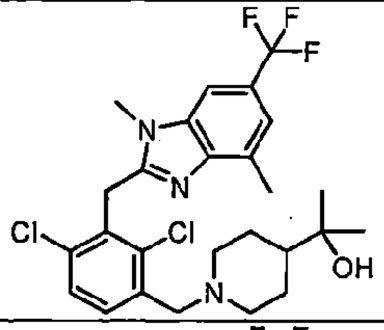
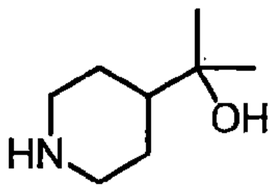
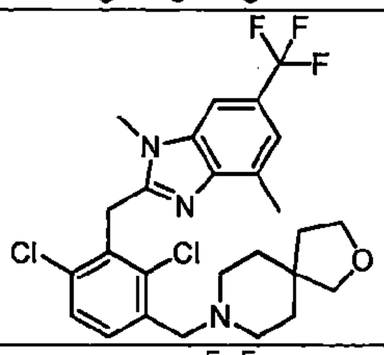
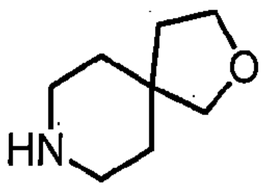
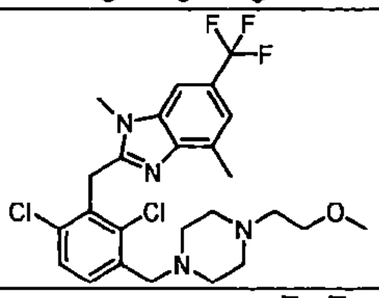
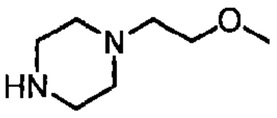
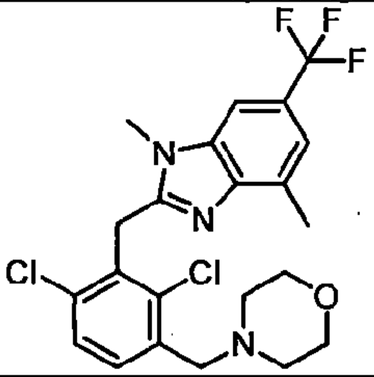
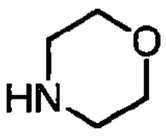
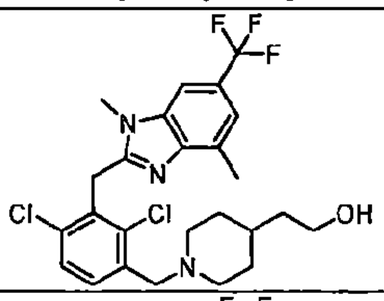
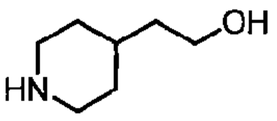
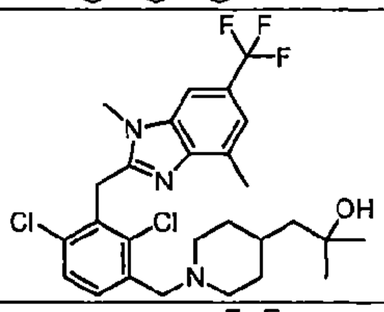
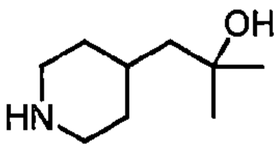
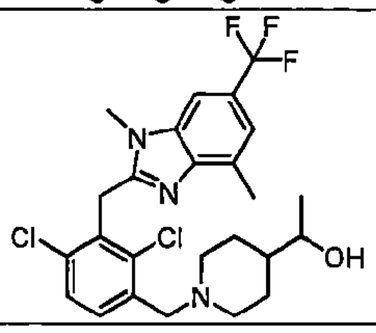
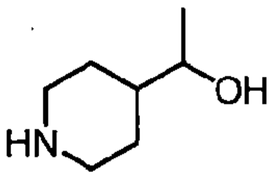
向4-(2-甲氧基乙基)哌啶鹽酸鹽(52 mg，0.29 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(40 mg，0.29 mmol)及甲磺酸2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酯(70 mg，0.145 mmol)於DMF (1.5 mL)中之溶液。在60℃下攪拌混合物18

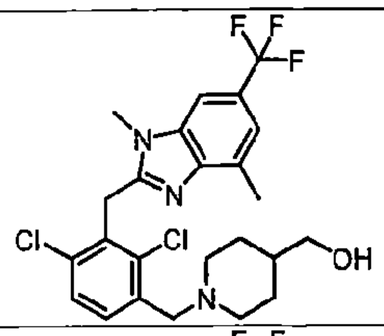
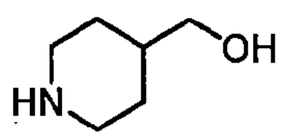
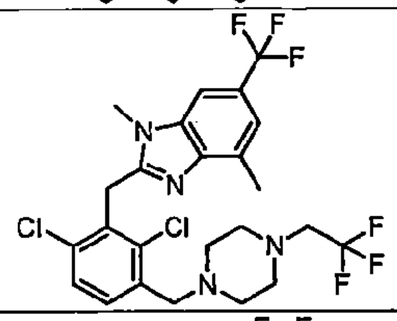
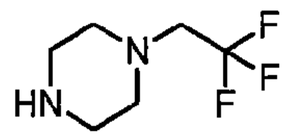
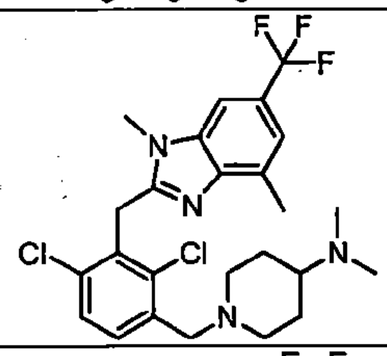
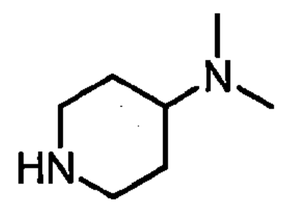
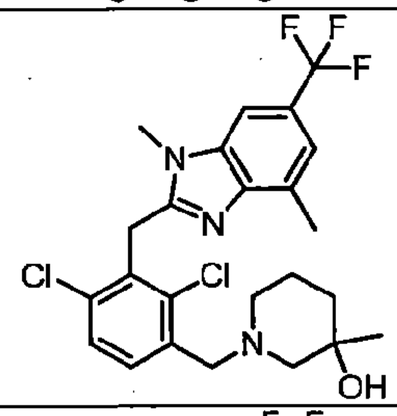
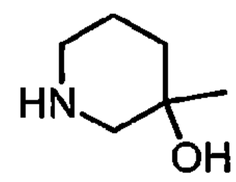
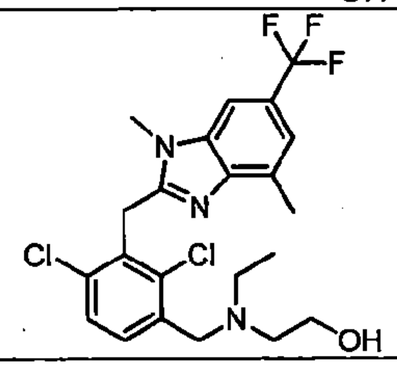
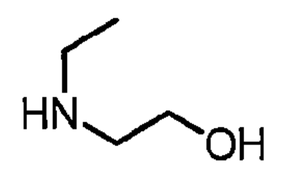
小時。添加水且用DCM萃取混合物。有機相藉由經由疏水膜過濾來乾燥，且濃縮。藉由製備型LCMS純化殘餘物，得到2-[[2,6-二氯-3-[[4-(2-甲氧基乙基)-1-哌啶基]甲基]苯基]甲基]-1,4-二甲基-6-(三氟甲基)苯并咪唑(52 mg，68%)。LC/MS (HPLC) R_t =1.24 min.; MS *m/z*: 528 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7.79 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.32 (t, *J*=6Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.32 (m, 1H), 1.10 (m, 2H)

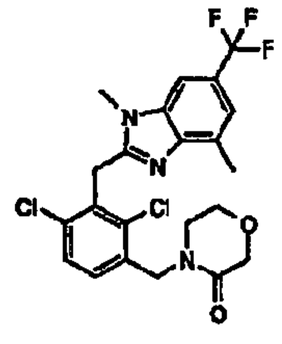
表BW. 以下實例係使用相同程序使用適當胺由甲磺酸2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酯製備。

實例	結構	起始物胺	**R_t min (方法g)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
BW-1			1.18	526
BW-2			1.20	500
BW-3			1.22	514
BW-4			1.12	486

BW-5			1.14	486
BW-6			1.23	542
BW-7			1.19	528
BW-8			1.19	526
BW-9			1.23	529
BW-10			1.28	472
BW-11			1.15	514
BW-12			1.22	542
BW-13			1.16	514

BW-14			1.14	500
BW-15			1.45	553
BW-16			0.97	513
BW-17			1.18	500
BW-18			1.14	474

實例BX：4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲基)嗎啉-3-酮

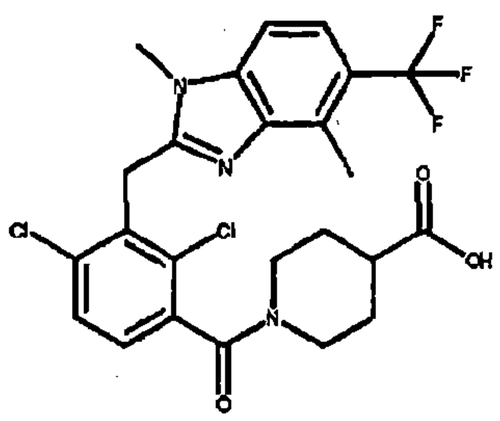


向嗎啉-3-酮(42.0 mg，0.416 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加氫化鈉(19.11 mg，0.478 mmol)，且在室溫下攪拌反應物歷經15分鐘。添加甲磺酸2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酯(實例BW，步驟2) (100 mg，0.208 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物1小時，隨後添加水及EtOAc。使有機層傾析，用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(用40-

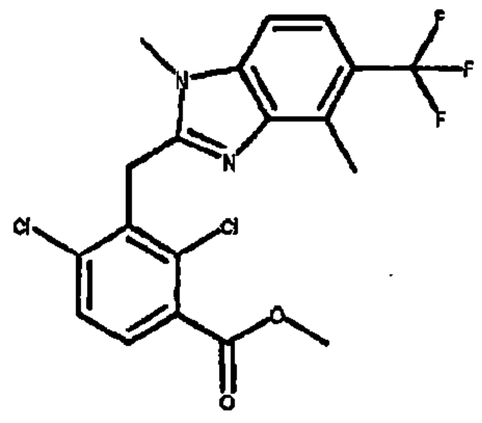
70% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之4-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲基)嗎啉-3-酮(20 mg，19%)。LC/MS (HPLC) R_t =1.62 min.; MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7.82 (s, 1H), 7.55 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.41 (s, 3H)。

實例BY：1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸



步驟1：2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸甲酯

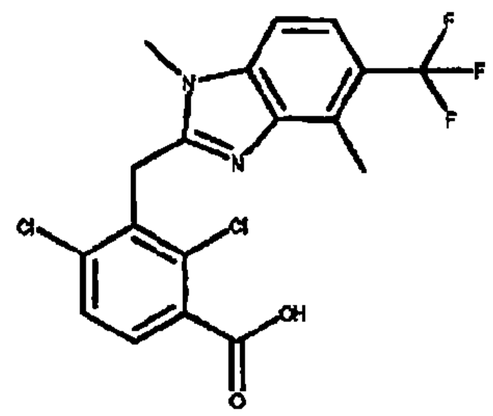


使用類似於實例BJ之步驟1的程序，由*N*1,3-二甲基-4-(三氟甲基)苯-1,2-二胺(製備#30) (880 mg，4.31 mmol)及2-(2,6-二氯-3-(甲氧羰基)苯基)乙酸(製備#2) (1.13 g，4.31 mmol)製備2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(1.2 g，61%)。LC/MS (方法i) R_t =2.50 min.; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.6 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=9 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.95

(s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。

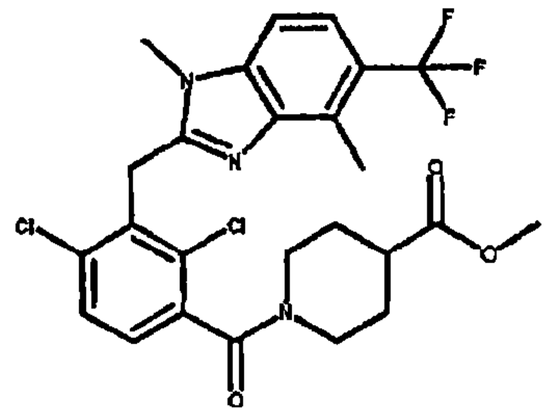
步驟2：2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(1.1 g，2.55 mmol)製備2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸(1.09 g，98%)。LC/MS (方法i) R_t =2.08 min.; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.63 (寬峰, 1H), 7.73 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=9 Hz, 1H),7.50 (d, *J*=9 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。

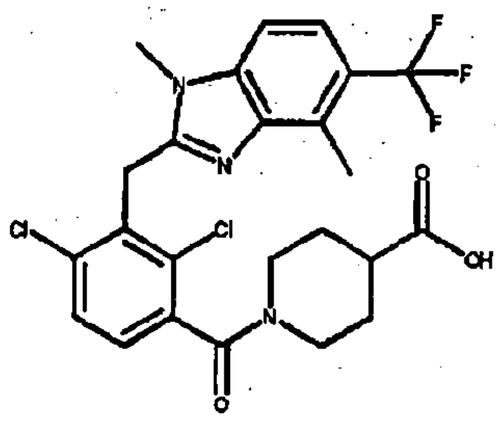
步驟3：1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸甲酯



使用類似於實例A1之程序，由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸(200 mg，0.479 mmol)及哌啶-4-甲酸甲酯鹽酸鹽(103 mg，0.575 mmol)製備1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸甲酯(255 mg，70%)。LC/MS (方法i) R_t =2.34 min.; MS *m/z*: 542

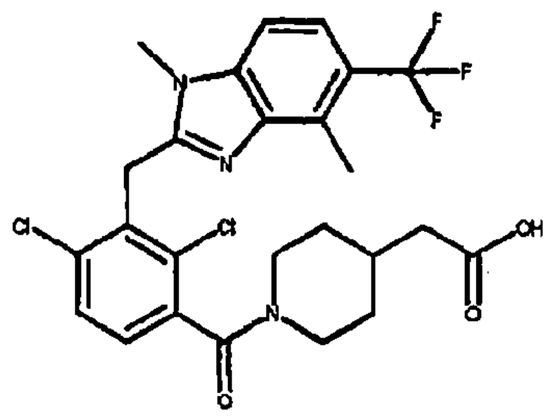
$[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.62 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.43及7.35 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.94 (m, 3H), 3.62及3.57 (s, 3H), 3.30 (m., 1H), 3.10 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.50 (m, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.38-1.66 (m, 2H)

步驟4：1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸

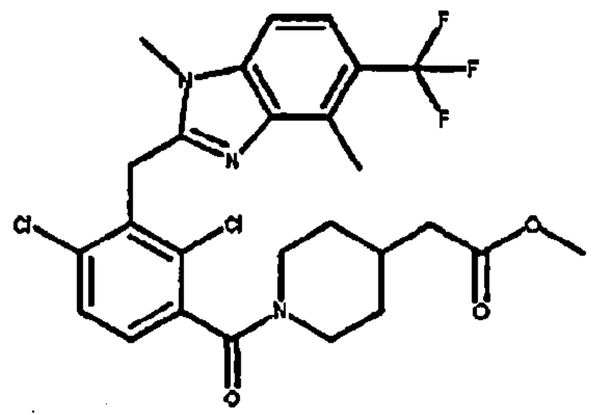


使用類似於實例A之步驟5的程序，由1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸甲酯(254 mg，0.468 mmol)製備1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸(80 mg，32%)。LC/MS (方法g) R_t =1.55 min.; MS *m/z*: 528 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.31 (寬峰, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.52 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.42及7.35 (d, *J*=8 Hz, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.94 (m, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.50 (m, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.50 (m, 2H)。

實例BZ：2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

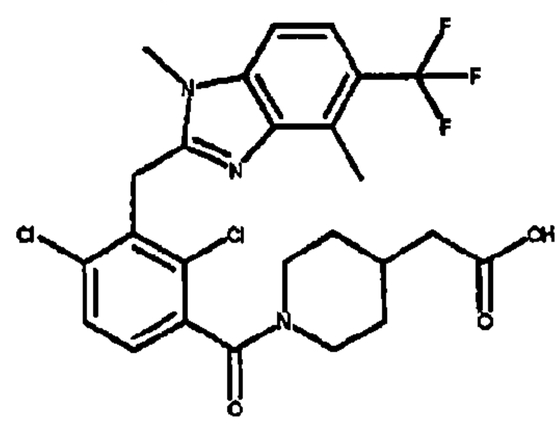


步驟1：2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A1之程序，由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸(實例BY，步驟2) (200 mg，0.479 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(111 mg，0.57 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(275 mg，100%)。LC/MS (方法i) R_t =2.39 min.; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.61 (m, 1H), 7.55 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.40及7.33 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.94 (m, 3H), 3.59及3.55 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.47 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.14 (m, 2H)。

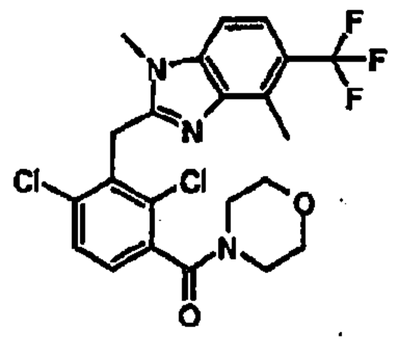
步驟2：2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(272 mg，0.46 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(210 mg，

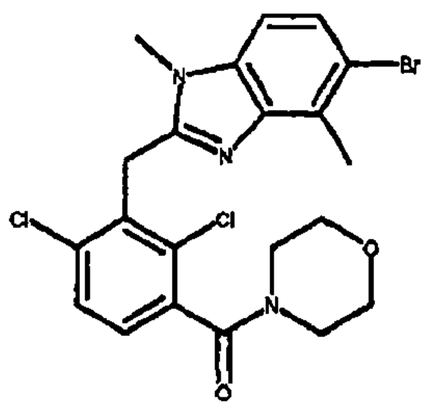
76%)。LC/MS (方法g) R_t =1.57 min.; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.07 (寬峰, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.54 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.50(d, *J*=9 Hz, 1H), 7.40及7.32 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.4.62 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.94 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.48, 2.47 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.10 (m, 2H)。

實例CA：(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮

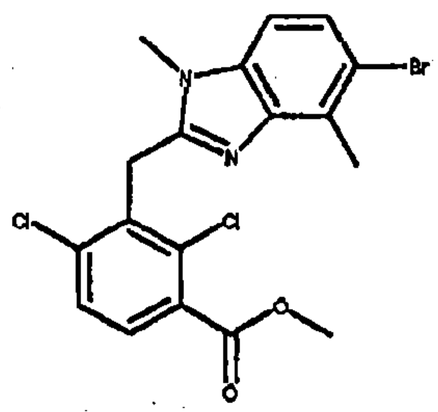


使用類似於實例A1之程序，由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸(實例BY，步驟2) (200 mg，0.479 mmol)及嗎啉(31 mg，0.360 mmol)製備(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(90 mg，76%)。LC/MS (方法g) R_t =1.63 min.; MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ =7.63 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.64 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.56 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.64 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.48 (s, 3H)。

實例CB：(3-((5-溴-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯基)(N-嗎啉基)甲酮

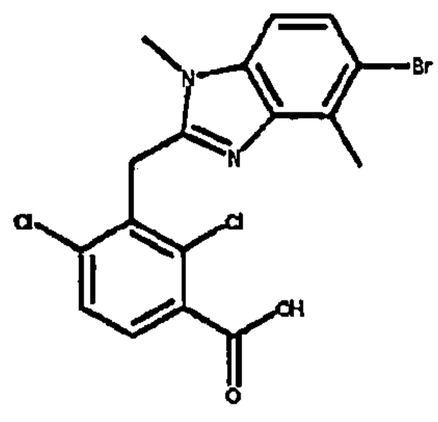


步驟1：3-((5-溴-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯



使用類似於實例BJ之步驟1的程序，由4-溴-*N*1,3-二甲苯-1,2-二胺(製備#31) (350 mg，1.63 mmol)及2-(2,6-二氯-3-(甲氧羰基)苯基)乙酸(製備#2) (428 mg，1.63 mmol)製備3-((5-溴-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(508 mg，67%)。LC/MS (方法h) R_t =2.98 min.; MS *m/z*: 441 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.75 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=9 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

步驟2：3-((5-溴-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸

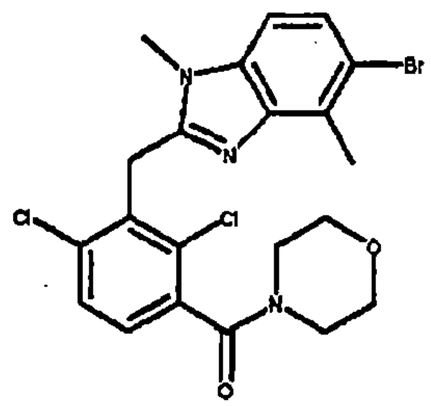


使用類似於實例A之步驟5的程序，由3-((5-溴-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(500 mg，1.13 mmol)製備3-((5-溴-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸(450 mg，93%)。

LC/MS (方法h) R_t =2.14 min.; MS *m/z*: 427 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.71 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=9 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.37

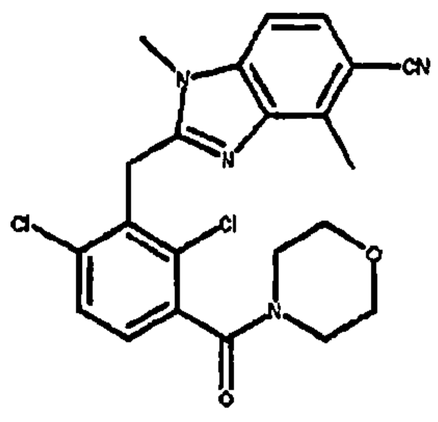
(s, 3H)。

步驟3：(3-((5-溴-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯基)(N-嗎啉基)甲酮



使用類似於實例A1之程序，由3-((5-溴-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸(436 mg，4.02 mmol)及嗎啉(133 mg，1.53 mmol)製備(3-((5-溴-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯基)(N-嗎啉基)甲酮(465 mg，84%)。LC/MS (方法g) R_t =1.53 min.; MS *m/z*: 496 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7.63 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.40 (m, 3H), 4.63 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.55 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.38 (s, 3H)。

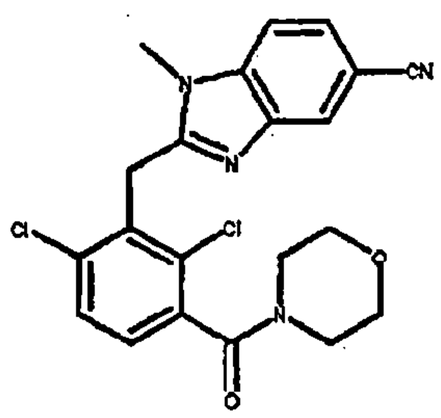
實例CC：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲腈



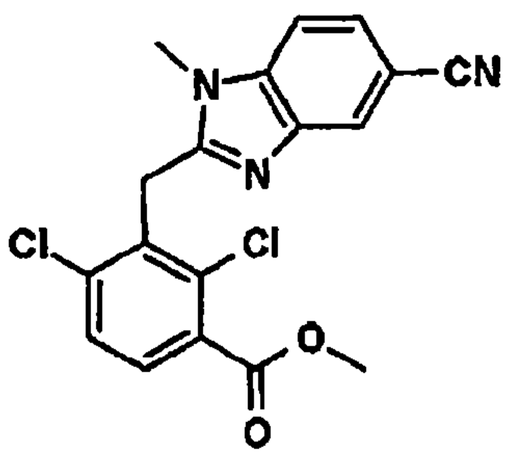
在微波小瓶中放入含(3-((5-溴-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯基)(N-嗎啉基)甲酮(實例CB，步驟3) (140 mg，0.28 mmol)、氰化鋅(24.8 mg，0.211 mmol)及$Pd(Ph_3P)_4$ (32.5 mg，0.028mmol)之DMF (800 μL)，且在微波照射下在120℃下攪拌反應混合物60分鐘。反應混合物用EtOAc稀釋且過濾。添加水至濾液。分離各層，且用EtOAc洗滌水層。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下

濃縮。藉由矽膠管柱層析(用50-60% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲腈(30 mg，23%)。LC/MS (方法g) R_t =1.32 min.; MS *m/z*: 443 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7.63 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.41 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.64 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.56 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.50 (s, 3H)。

實例CD：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲腈

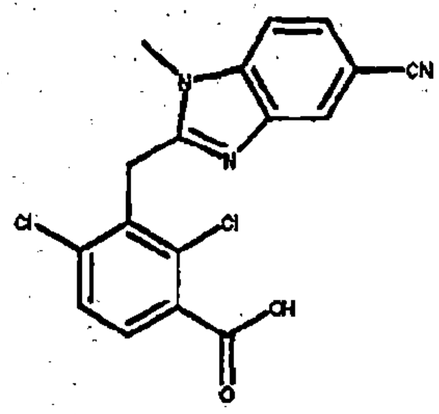


步驟1：2,4-二氯-3-((5-氰基-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例BJ之步驟1的程序，由3-胺基-4-(甲胺基)苯甲腈(WO 2003060078) (220 mg，1.49 mmol)及2-(2,6-二氯-3-(甲氧羰基)苯基)乙酸(製備#2) (393 mg，1.49 mmol)製備2,4-二氯-3-((5-氰基-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(460 mg，82%)。LC/MS (方法h) R_t =2.39 min.; MS *m/z*: 374 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.04 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.66 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J*=9, 1.5 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)。

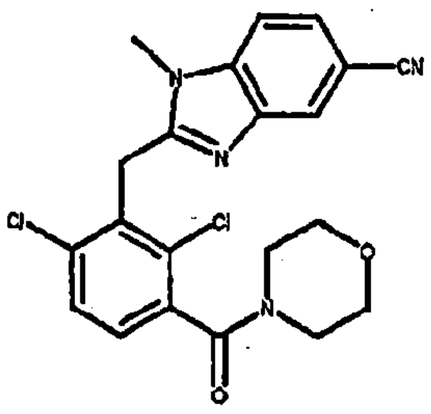
步驟2：2,4-二氯-3-((5-氰基-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((5-氰基-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(450 mg，1.20 mmol)製備2,4-二氯-3-((5-氰基-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸(400 mg，92%)。

LC/MS (方法h) R_t =1.80 min.; MS *m/z*: 360 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.04 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.97 (s, 3H)。

步驟3：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲腈

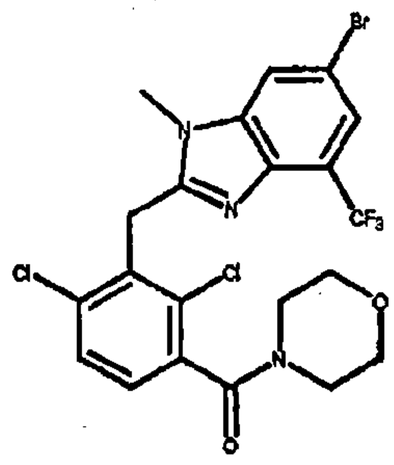


使用類似於實例A1之程序，由2,4-二氯-3-((5-氰基-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸(387 mg，1.07 mmol)及嗎啉(140 mg，1.61 mmol)製備2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲腈(178 mg，38%)。LC/MS (HPLC) R_t =1.19 min.; MS *m/z*: 429 $[M+H]^+$。

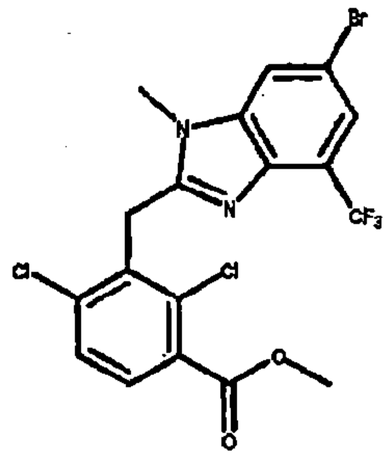
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8.05 (s, 1H), 7.77 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.41 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.61 (m, 2H), 3.97 (s, 3H),

3.64 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.16 (m, 2H)。

實例CE：(3-((6-溴-1-甲基-4-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯基)(N-嗎啉基)甲酮

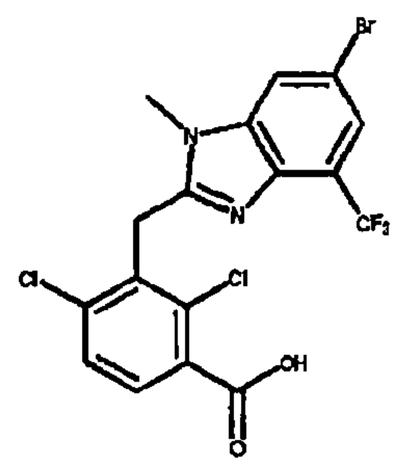


步驟1：3-((6-溴-1-甲基-4-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯



使用類似於實例BJ之步驟1的程序，由5-溴-*N*1-甲基-3-(三氟甲基)苯-1,2-二胺(製備#32) (450 mg，1.67 mmol)及2-(2,6-二氯-3-(甲氧羰基)苯基)乙酸(製備#2) (440 mg，1.67 mmol)製備3-((6-溴-1-甲基-4-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(827 mg)。其以粗製形式用於下一步驟。LC/MS (方法h) R_t =3.19 min.; MS *m/z*: 494 $[M+H]^+$。

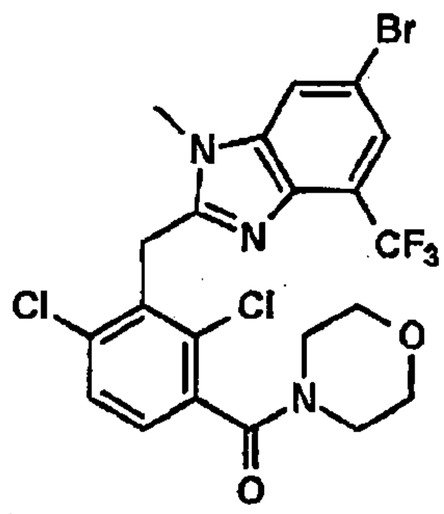
步驟2：3-((6-溴-1-甲基-4-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由3-((6-溴-1-甲基-4-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(830 mg，1.67 mmol)製備3-((6-溴-1-甲基-4-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸(487 mg，88%)。LC/MS (方法h) R_t =2.77 min.; MS *m/z*: 481 $[M+H]^+$。

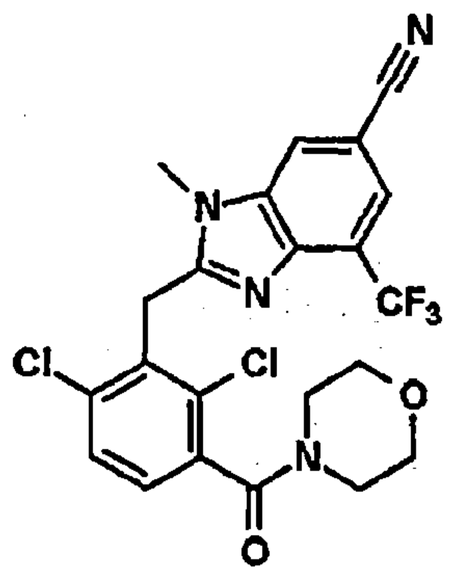
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.24 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.97 (s, 3H)。

步驟3：(3-((6-溴-1-甲基-4-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯基)(N-嗎啉基)甲酮



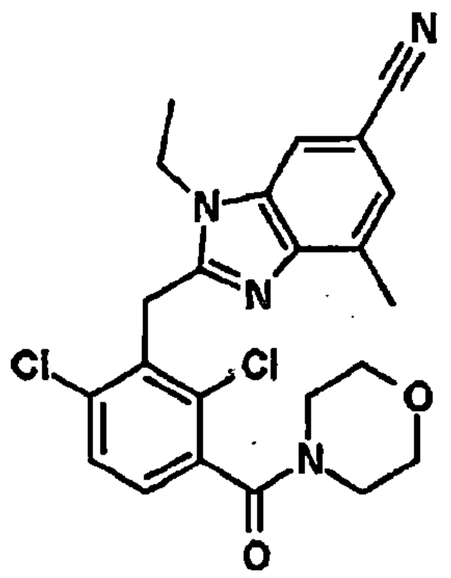
使用類似於實例A1之程序，由3-((6-溴-1-甲基-4-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸(478 mg，0.99 mmol)及嗎啉(86 mg，0.99 mmol)製備(3-((6-溴-1-甲基-4-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯基)(N-嗎啉基)甲酮(442 mg，79%)。LC/MS (方法g) R_t =1.76 min.; MS *m/z*: 550 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8.23 (s, 1H), 7.63 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.40 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.66 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.56 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.63 (m, 4H), 3.40-3.54 (m, 2H), 3.12 (m, 2H)。

實例CF：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1-甲基-4-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈

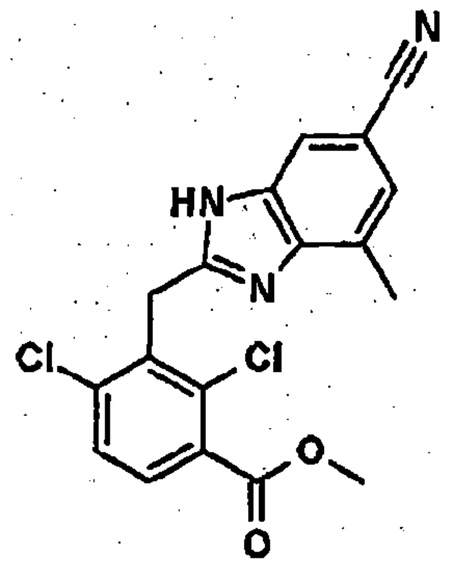


使用類似於實例CC之程序，由(3-((6-溴-1-甲基-4-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)-2,4-二氯苯基)(N-嗎啉基)甲酮(實例CE，步驟3) (151 mg，0.27 mmol)製備2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1-甲基-4-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(57 mg，42%)。LC/MS (方法g) R_t =1.50 min.; MS *m/z*: 497 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8.58 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.64 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.74 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.64 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.63 (m, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.12 (m, 2H)。

實例CG：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1-乙基-4-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈

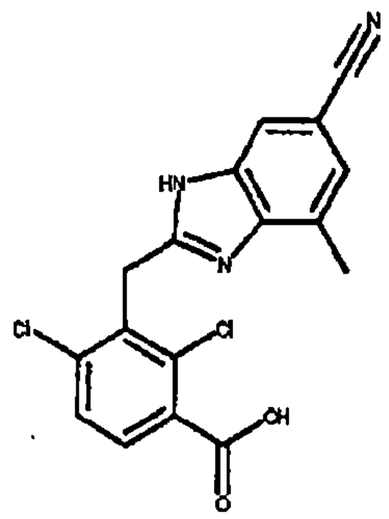


步驟1：2,4-二氯-3-((6-氰基-4-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例BJ之步驟1的程序，由3,4-二胺基-5-甲基苯甲腈(WO2005021510) (600 mg，4.08 mmol)及2-(2,6-二氯-3-(甲氧羰基)苯基)乙酸(製備#2) (440 mg，1.67 mmol)製備2,4-二氯-3-((6-氰基-4-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(1.16 g，76%)。LC/MS (方法h) R_t =2.35 min.; MS *m/z*: 374 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.07及12.78 (寬峰, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.66 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

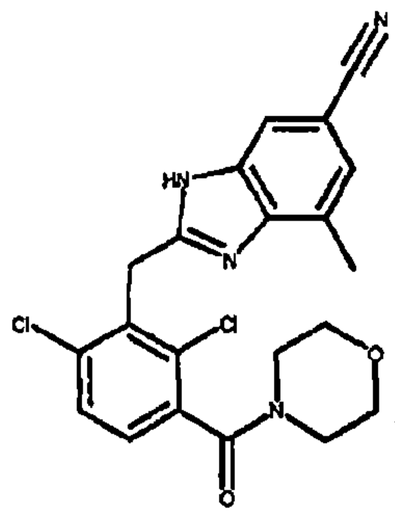
步驟2：2,4-二氯-3-((6-氰基-4-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((6-氰基-4-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(600 mg，1.60 mmol)製備2,4-二氯-3-((6-氰基-4-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸(462 mg，76%)。

LC/MS (方法h) R_t =1.72 min.; MS *m/z*: 360 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.85 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.74 (s, 3H)。

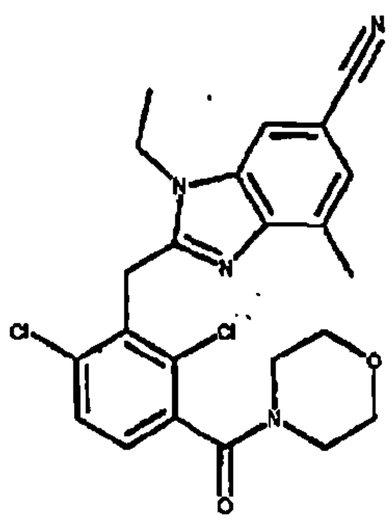
步驟3：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-4-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈



使用類似於實例A1之程序，由2,4-二氯-3-((6-氰基-4-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)甲基)苯甲酸(150 mg，0.416 mmol)及嗎啉(43.5 mg，0.5 mmol)製備2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-4-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(129 mg，71%)。LC/MS (方法h) R_t =1.97 min.; MS *m/z*: 429 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.04及12.76 (s, 1H), 7.85及7.76 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 4.57 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.50及2.45 (s, 3H)。

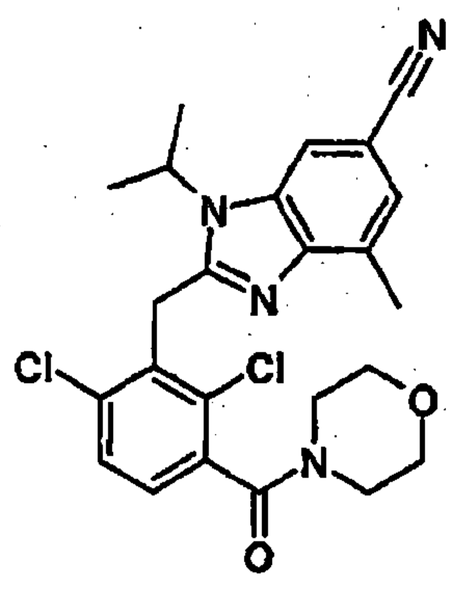
步驟4：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1-乙基-4-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈



使用類似於實例A之步驟4的程序，由2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-4-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(125 mg，0.29 mmol)及溴乙烷(56 mg，0.52 mmol)製備2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1-乙基-4-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(63 mg，47%)。LC/MS (方法g) R_t =1.43 min.; MS *m/z*: 457 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ

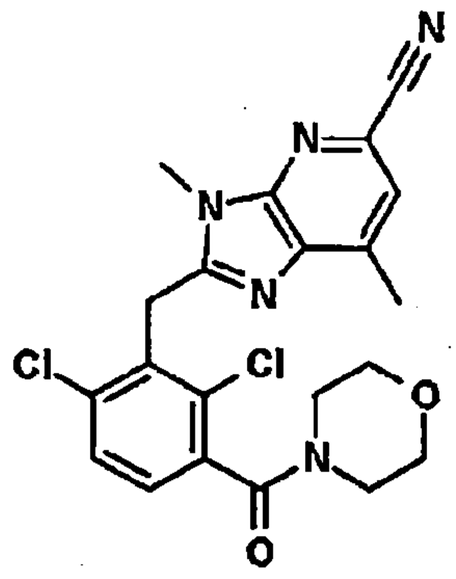
8.05 (s, 1H), 7.64 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.65 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.57 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.45 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.39 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

實例CH：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1-異丙基-4-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈

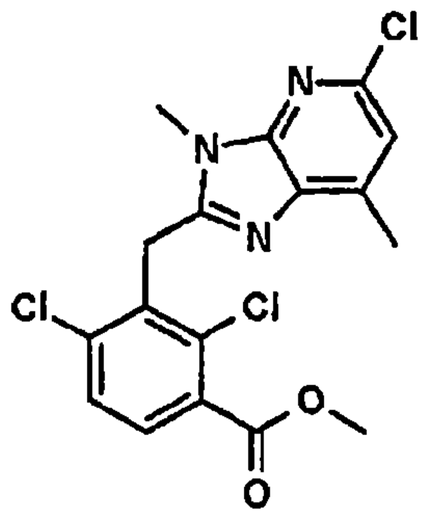


使用類似於實例A1之步驟4的程序，由2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-4-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(實例CG，步驟3) (130 mg，0.30 mmol)及2-碘丙烷(61 mg，0.36 mmol)製備2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1-異丙基-4-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(20 mg，14%)。LC/MS (方法g) R_t =1.52 min.; MS *m/z*: 471 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 8.15 (s, 1H), 7.63 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.05 (七重峰, *J*=6.9 Hz, 1H), 4.66 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.58 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.64 (d, *J*=6.9 Hz, 6H)。

實例CI：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-3,7-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲腈

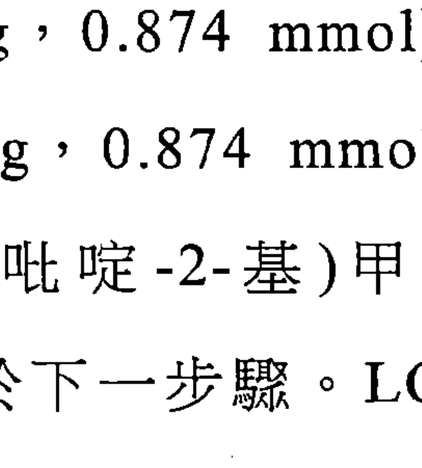


步驟1：2,4-二氯-3-((5-氯-3,7-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例BJ之步驟1的程序，由6-氯-*N*2,4-二甲基吡啶-2,3-二胺(製備#25) (150 mg，0.874 mmol)及2-(2,6-二氯-3-(甲氧羰基)苯基)乙酸(製備#2) (230 mg，0.874 mmol)製備2,4-二氯-3-((5-氯-3,7-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(350 mg，50%)，且其以粗製形式用於下一步驟。LC/MS (方法h) R_t =2.78 min.; MS *m/z*: 398 $[M+H]^+$。

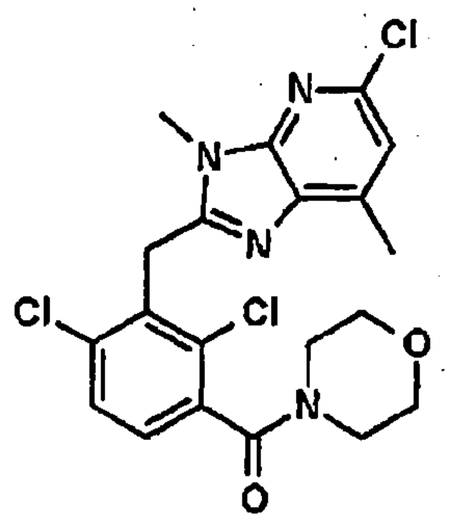
步驟2：2,4-二氯-3-((5-氯-3,7-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例F之步驟4的程序，由2,4-二氯-3-((5-氯-3,7-二甲

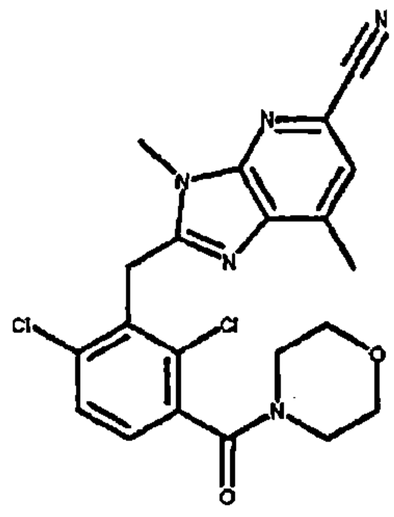
基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(300 mg，0.753 mmol)製備2,4-二氯-3-((5-氯-3,7-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸(250 mg，86%)。LC/MS (方法h) R_t =2.21 min.; MS *m/z*: 384 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 13.64 (寬峰, 1H), 7.72 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.62 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

步驟3：(2,4-二氯-3-((5-氯-3,7-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



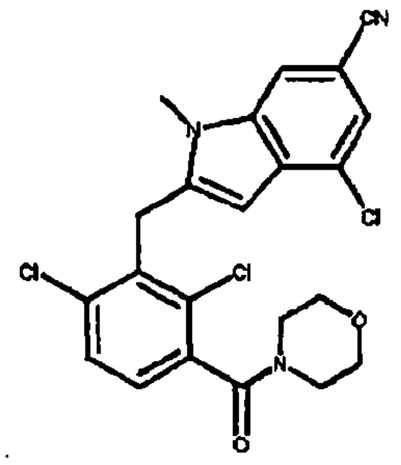
使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((5-氯-3,7-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸(150 mg，0.390 mmol)及嗎啉(51 mg，0.585 mmol)製備(2,4-二氯-3-((5-氯-3,7-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(160 mg，87%)。LC/MS (方法g) R_t =1.43 min.; MS *m/z*: 453 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.63 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.41 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.13 (s,1H), 4.63 (d, *J* =12Hz, 1H), 4.56 (d, *J* =12Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.64 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.38 (s, 3H)。

步驟4：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-3,7-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲腈

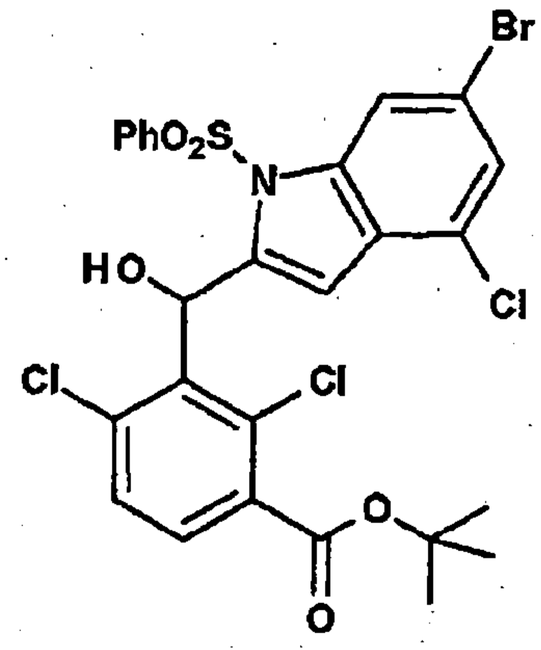


在微波小瓶中放入含(2,4-二氯-3-((5-氯-3,7-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(70 mg，0.154 mmol)、氰化鋅(15.40 mg，0.131 mmol)及$Pd(Ph_3P)_4$ (17.83 mg，0.015 mmol)之DMF (250 μL)，且在微波照射下在110℃下攪拌反應混合物30分鐘。反應混合物用EtOAc稀釋且過濾。隨後用水洗滌濾液。分離各層，且用EtOAc洗滌水層。合併有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-100% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-3,7-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲腈(18 mg，26%)。LC/MS (方法g) R_t =1.32 min.; MS *m/z*: 444 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.70 (s, 1H), 7.64 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.43 (d, *J* =9Hz, 1H), 4.72 (d, *J* =16Hz, 1H), 4.64 (d, *J* =16Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.43 (s, 3H)。

實例CJ：4-氯-2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-甲腈



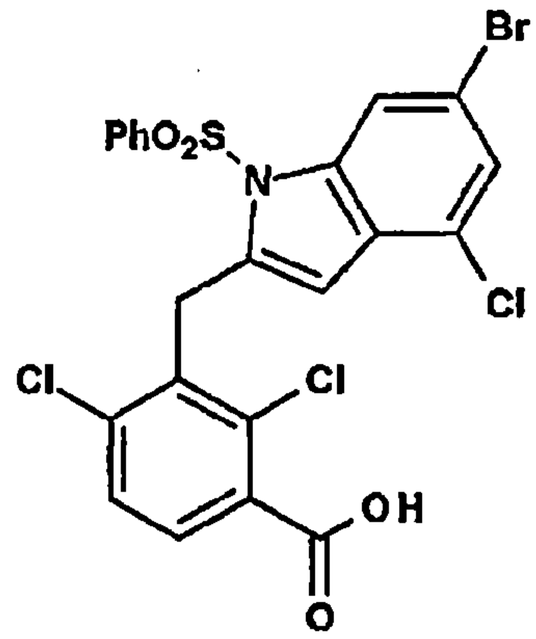
步驟1：3-((6-溴-4-氯-1-(苯磺醯基)-1H-吲哚-2-基)(羥基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸第三丁酯



向6-溴-4-氯-1-(苯磺醯基)-1H-吲哚(製備#48) (200 mg，0.54 mmol)於THF (1.5 mL)中且冷卻至-78℃之溶液中添加二異丙基胺基鋰(0.30 mL，0.59 mmol)，且在-78℃下攪拌反應混合物1小時。添加2,4-二氯-3-甲醯基苯甲酸第三丁酯(製備#33，步驟B) (178 mg，0.65 mmol)於THF (1.5 mL)中之溶液至反應混合物中，且在-78℃下攪拌反應混合物2小時。反應混合物用NH_4Cl飽和溶液淬滅且用EtOAc萃取。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-10% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到3-((6-溴-4-氯-1-(苯磺醯基)-1H-吲哚-2-基)(羥基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸第三丁酯(262 mg，75%)。LC/MS (方法j) R_t =2.75 min.; MS *m/z*: 702 $[M-H]^-$ + CH_3COOH

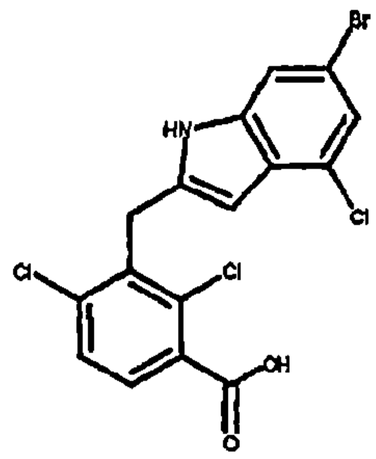
^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.11 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.66 (d, J=6 Hz, 1H), 7.55 (m, 4H), 6.95 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 1.54 ppm (s, 9H)

步驟2：3-((6-溴-4-氯-1-(苯磺醯基)-1H-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸



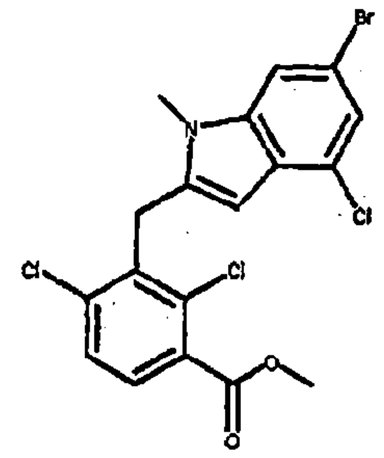
使用類似於實例A之步驟2的程序，由3-((6-溴-4-氯-1-(苯磺醯基)-1H-吲哚-2-基)(羥基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸第三丁酯(1.42 g，2.2 mmol)製備3-((6-溴-4-氯-1-(苯磺醯基)-1H-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸(1.17 g，93%)。LC/MS (方法i) R_t =2.81 min.; MS *m/z*: 570 $[M-H]^-$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.27 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.69 (m, 4H), 5.70 (m, 1H), 4.55 (s, 2H)。

步驟3：3-((6-溴-4-氯-1H-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸



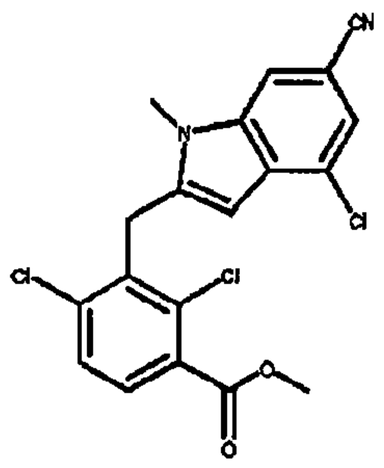
使用類似於實例A之步驟3的程序，由3-((6-溴-4-氯-1-(苯磺醯基)-1H-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸(870 mg，1.52 mmol)製備3-((6-溴-4-氯-1H-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸(657 mg，100%)。該化合物直接用於下一步驟。LC/MS (方法i) R_t =2.48 min.; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$

步驟4：3-((6-溴-4-氯-1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯



使用類似於實例P之步驟4的程序，由3-((6-溴-4-氯-1H-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸(657 mg，1.52 mmol)製備3-((6-溴-4-氯-1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(568 mg，81%)。LC/MS (方法j) R_t =2.46 min.; MS *m/z*: 460 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.80 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.23 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 5.52 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)。

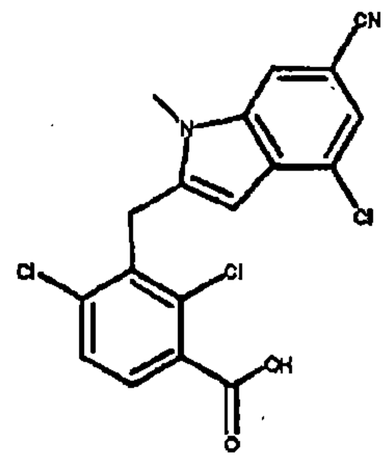
步驟5：2,4-二氯-3-((4-氯-6-氰基-1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



向3-((6-溴-4-氯-1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(559 mg，1.211 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(4.3 mL)中之溶液中添加氰化鋅(107 mg，0.908 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(140 mg，0.121 mmol)，且在微波下在120℃下加熱反應混合物歷經1小時。反應混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。所得有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-40% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到2,4-二氯-3-((4-氯-6-氰基-1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(200 mg，40%)。LC/MS (方法i) R_t =2.59 min.; MS *m/z*: 405 $[M-H]^-$

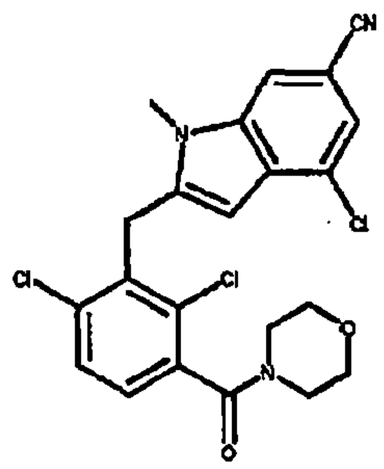
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ =8.18 (m, 1H), 7.83 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 5.67 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)。

步驟6：2,4-二氯-3-((4-氯-6-氰基-1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((4-氯-6-氰基-1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(198 mg，0.48 mmol)製備2,4-二氯-3-((4-氯-6-氰基-1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(180 mg，94%)。LC/MS (方法i) R_t =2.25 min.; MS *m/z*: 393 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.60 (br, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.79 (d, J=8.4 Hz,, 1H), 7.69 (d, J=8.4 Hz,, 1H), 7.50 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 5.67 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.96 (s, 3H)。

步驟7：4-氯-2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-甲腈

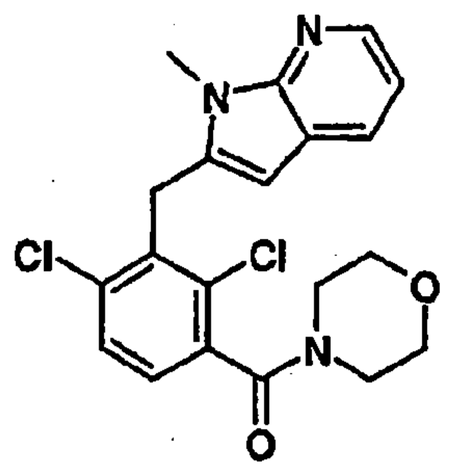


使用類似於實例A1之程序，由2,4-二氯-3-((4-氯-6-氰基-1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(90 mg，0.23 mmol)及嗎啉(23.9 mg，0.27 mmol)製備4-氯-2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-甲腈(89 mg，82%)。LC/MS (方法g) R_t =1.69 min.; MS *m/z*: 462

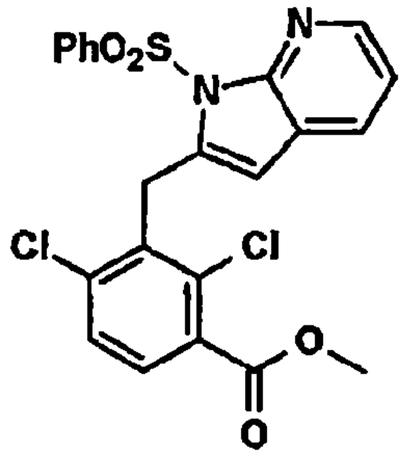
$[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8.17 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.15 (m, 2H)。

實例CK：(2,4-二氯-3-((1-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



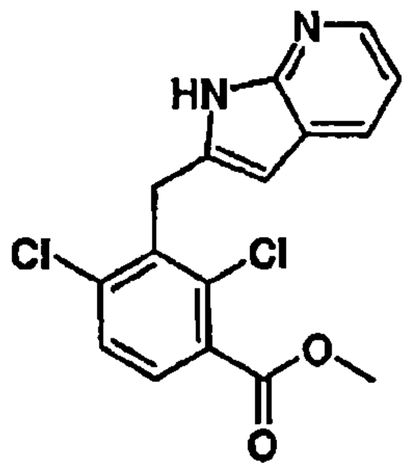
步驟1：2,4-二氯-3-((1-(苯磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



向1-(苯磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(描述於WO2006/050076中)(1.5 g，5.81 mmol)於THF (45 mL)中且在-78℃下冷卻之溶液中逐滴添加丁基鋰(2.439 mL，6.10 mmol)，且在-78℃下攪拌反應混合物45分鐘。使反應混合物升溫至-20℃且在此溫度下攪拌5分鐘。在-78℃下，逐滴添加先前溶解於THF (20 mL)中之3-(溴甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(製備#1，步驟B) (2.249 g，7.55 mmol)，且使反應混合物在-78℃下攪拌10分鐘並在室溫下攪拌18小時。反應混合物用NH_4Cl飽和水溶液淬滅且用EtOAc萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱層析(用10-20% EtOAc/環己烷溶

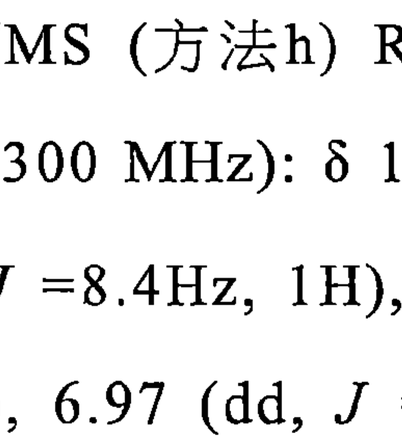
離)純化殘餘物，得到2,4-二氯-3-((1-(苯磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(1 g，22%)。LC/MS (方法h) R_t =3.09 min.; MS *m/z*: 475 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.32 (dd, *J* =4.8Hz, 1.6Hz, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.87-7.62 (m, 6H), 7.23 (dd, *J* =4.8Hz, 7.7Hz, 1H), 5.81 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.88 (s, 3H)。

步驟2：3-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯



使用類似於實例A之步驟3的程序，自2,4-二氯-3-((1-(苯磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(250 mg，0.526 mmol)獲得呈白色固體狀之3-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(125 mg，71%)。LC/MS (方法h) R_t =2.34 min.; MS *m/z*: 335 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11.71 (寬峰, 1H), 8.12 (dd, *J* =5Hz, 1.6Hz, 1H), 7.75 (d, *J* =8.4Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* =7.7Hz, 1.6Hz, 1H), 7.68 (d, *J* =8.4Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* =7.7Hz, 5Hz, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)。

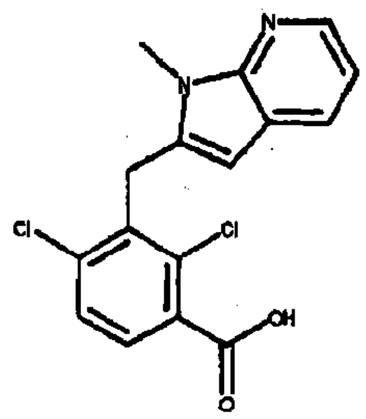
步驟3：2,4-二氯-3-((1-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例A之步驟4的程序，自3-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(123 mg，0.367 mmol)獲得呈黃色固

體狀之2,4-二氯-3-((1-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(97 mg，76%)。LC/MS (方法h) R_t =2.70 min.; MS *m/z*: 349 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.19 (dd, *J* =4.6Hz及1.5Hz, 1H), 7.80 (d, *J* =8.4Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* =7.1Hz及1.5Hz, 1H), 7.71 (d, *J* =8.4Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* =4.6Hz及7.1Hz, 1H), 5.56 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)。

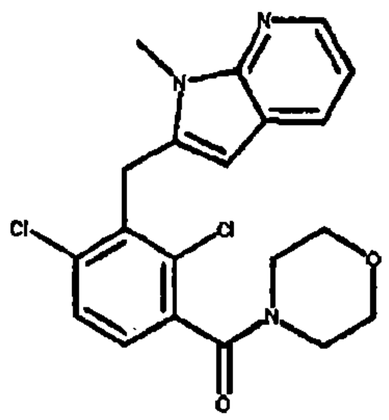
步驟4：2,4-二氯-3-((1-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，自2,4-二氯-3-((1-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(94 mg，0.269 mmol)獲得2,4-二氯-3-((1-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸(87 mg，96%)。

LC/MS (方法h) R_t =2.44 min.; MS *m/z*: 335 $[M+H]^+$

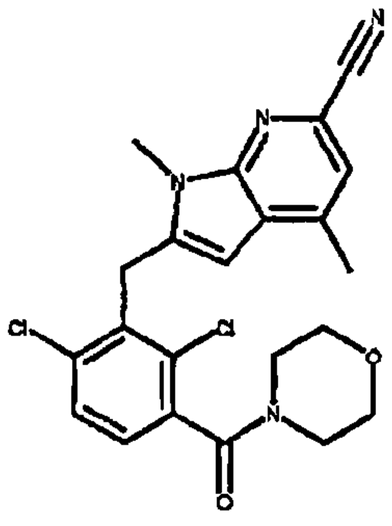
步驟5：(2,4-二氯-3-((1-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮：



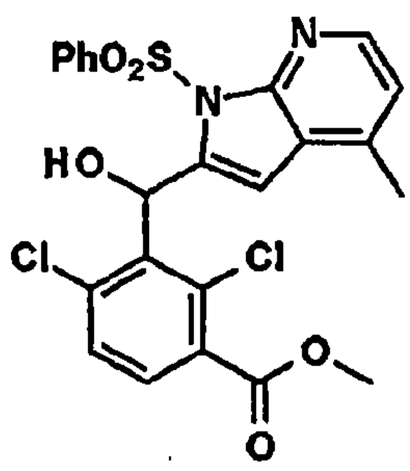
使用類似於實例A之步驟6的程序，自2,4-二氯-3-((1-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸(86 mg，0.257 mmol)及嗎啉(33.5 mg，0.385 mmol)獲得呈黃色固體狀之(2,4-二氯-3-((1-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(82 mg，79%)。LC/MS

(方法g) R_t =1.34 min.; MS *m/z*: 404 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.19 (dd, *J* =4.6Hz及1.5Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* =7.9Hz及1.5Hz, 1H), 7.67(d, *J* =8.4Hz, 1H), 7.45 (d, *J* =8.4Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* =4.6Hz及7.9Hz, 1H), 5.60 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.18 (m, 2H)。

實例CL：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-甲腈



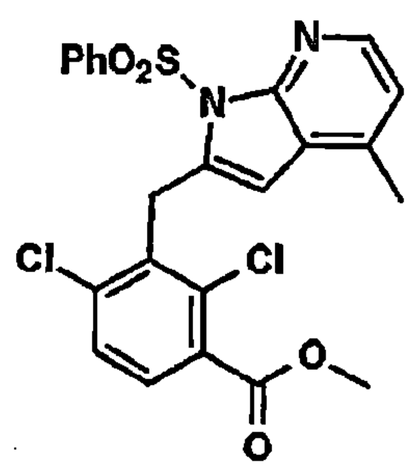
步驟1：2,4-二氯-3-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



向二異丙基胺基鋰(8.81 mL，17.63 mmol)於THF (27 mL)中在-25℃下冷卻之溶液中逐滴添加4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(描述於WO2013/015984中) (2.40 g，8.81 mmol)於THF (44 mL)中之溶液歷經10分鐘，且在-25℃下攪拌反應混合物20-25分鐘。在-25℃下逐滴添加先前溶解於THF (22 mL)中之2,4-二氯-3-甲醯基苯甲酸甲酯(製備#1，步驟C) (2.157 g，9.25 mmol)歷經15分鐘。在-25℃下攪拌反應混合物1.5小時。反應混合物用NH_4Cl飽和水溶液淬滅且用EtOAc萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱

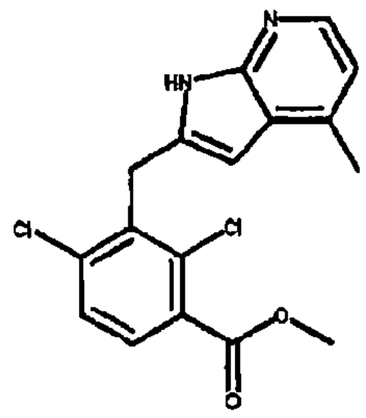
層析(用10-20% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈橙色泡沫狀之2,4-二氯-3-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(1.32 g，27%)。LC/MS (方法h) R_t =2.69 min.; MS *m/z*: 505 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.20 (d, *J* =4.9Hz, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.56 (m, 3H), 7.13 (dd, *J* =1.1Hz, 6.1Hz, 1H), 7.10 (d, *J* =4.9Hz, 1H), 6.70 (d, *J* =1.1Hz, 1H), 6.68 (d, *J* =6.1Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

步驟2：2,4-二氯-3-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例Z之步驟2的程序，自2,4-二氯-3-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(2.12 g，4.19 mmol)獲得2,4-二氯-3-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(1.85 g，70%) (與環外雙鍵之混合物)。LC/MS (方法h) R_t =3.00 min.及3.11 min; MS *m/z*: 489 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.15 (m, 3H), 7.85 (d, *J* =8.4Hz, 1H), 7.76-7.60 (m, 4H), 7.06 (d, *J* =5.2Hz, 1H), 5.85 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

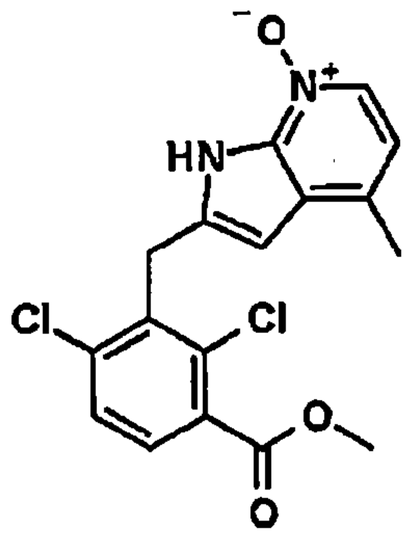
步驟3：2,4-二氯-3-((4-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例A之步驟3的程序，自2,4-二氯-3-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(130 mg，0.266 mmol)獲得呈黃色固體狀之2,4-二氯-3-((4-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(86 mg，93%)。LC/MS (方法h) R_t =2.27 min; MS *m/z*: 349 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11.55 (寬峰, 1H), 8.00 (d, *J* =4.9Hz, 1H), 7.75 (d, *J* =8.4Hz, 1H), 7.68 (d, *J* =8.4Hz, 1H), 6.80 (d, *J* =4.9Hz, 1H), 5.72 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

步驟4：2-(2,6-二氯-3-(甲氧羰基)苯甲基)-4-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶7-氧化物

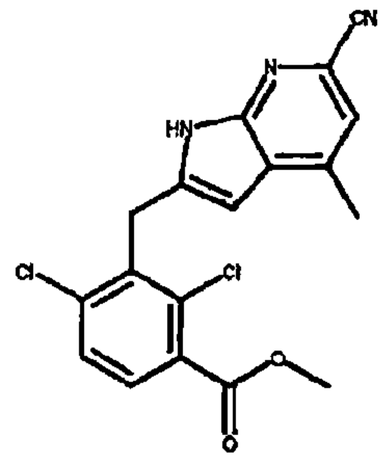


向2,4-二氯-3-((4-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(160 mg，0.458 mmol)於DME (6 mL)中且在0℃下冷卻之溶液中添加3-氯過氧苯甲酸(138 mg，0.802 mmol)，且在室溫下攪拌反應物1小時。使反應混合物濃縮至乾燥，使殘餘物溶解於EtOAc中且用$NaHCO_3$飽和水溶液及鹽水洗滌。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮至乾燥，得到2-(2,6-二氯-3-(甲氧羰基)苯甲基)-4-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶7-氧化物(140 mg，84%)。LC/MS (方法h) R_t =2.14 min;

MS *m/z*: 365 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 12.60 (寬峰, 1H), 7.95 (d, *J* =6.2Hz, 1H), 7.77 (d, *J* =8.4Hz, 1H), 7.69 (d, *J* =8.4Hz, 1H), 6.82 (d, *J* =6.4Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

步驟5：2,4-二氯-3-((6-氰基-4-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯

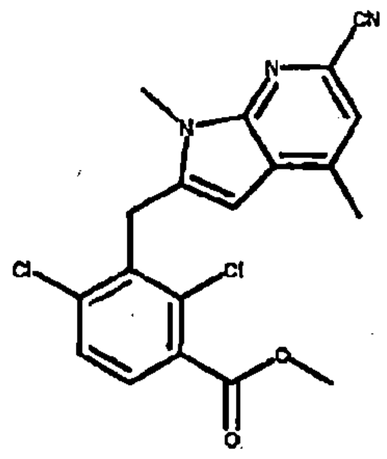


向2-(2,6-二氯-3-(甲氧羰基)苯甲基)-4-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶7-氧化物(70 mg，0.192 mmol)於ACN (4 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.067 mL，0.479 mmol)隨後氰化三甲基矽烷(0.154 mL，1.150 mmol)。在回流下攪拌反應混合物隔夜。添加更多的三乙胺(0.067 mL，0.479 mmol)及氰化三甲基矽烷(0.154 mL，1.150 mmol)。在回流下攪拌反應混合物歷經24小時。反應混合物用$NaHCO_3$飽和水溶液淬滅且用DCM萃取。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱層析(用5-20% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到2,4-二氯-3-((6-氰基-4-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(22 mg，30%)。

LC/MS (方法k) R_t =2.93 min; MS *m/z*: 374 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 12.29 (寬峰, 1H), 7.78 (d, *J* =8.4Hz, 1H), 7.69 (d, *J* =8.4Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。

步驟6：2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)

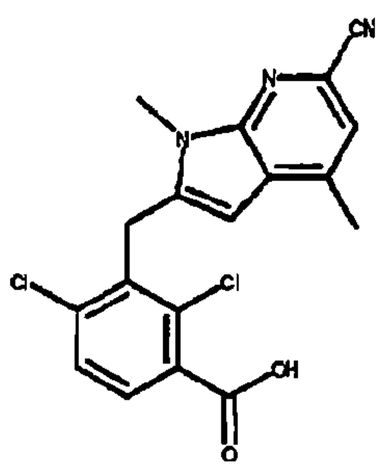
甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例P之步驟4的程序，自2,4-二氯-3-((6-氰基-4-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(64 mg，0.171 mmol)獲得2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(63 mg，95%)

LC/MS (方法h) R_t =3.06 min; MS *m/z*: 388 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.83 (d, *J* =8.4Hz, 1H), 7.73 (d, *J* =8.4Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

步驟7：2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸

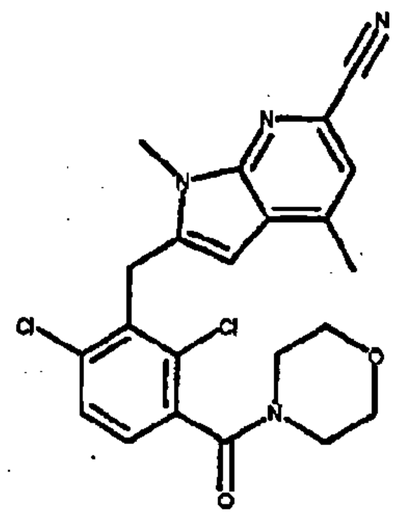


使用類似於實例A之步驟5的程序，自2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(62 mg，0.160 mmol)獲得2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸(59 mg，99%)。LC/MS (方法h) R_t =2.56 min; MS *m/z*: 374 $[M+H]^+$

^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 13.66 (寬峰, 1H), 7.76 (d, *J*

=8.4Hz, 1H), 7.67 (d, *J* =8.4Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

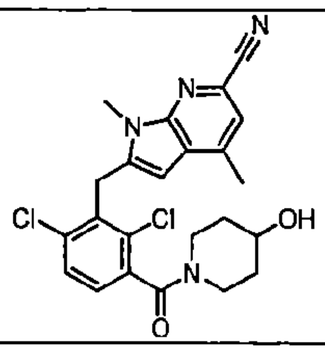
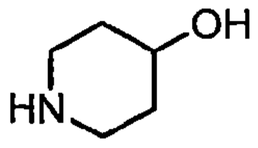
步驟8：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-甲腈

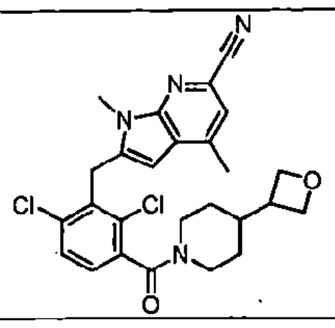
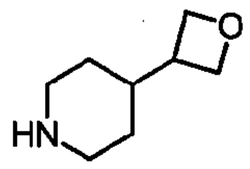


使用類似於實例A之步驟6的程序，自2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸(58 mg，0.155 mmol)及嗎啉(23.5 mg，0.23 mmol)獲得2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-甲腈(55 mg，79%)。LC/MS (方法g) R_t =1.57 min; MS *m/z*: 443 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.69 (d, *J* =8.4Hz, 1H), 7.47 (d, *J* =8.4Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.53 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.42 (s, 3H)。

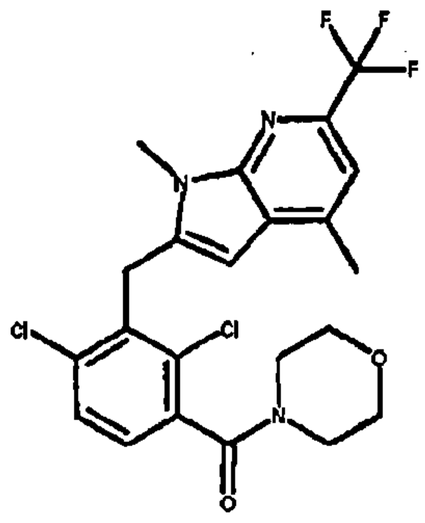
表CL. 以下中間物係使用相同程序使用適當胺由2,4-二氯-3-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸(實例CL，步驟7)製備。

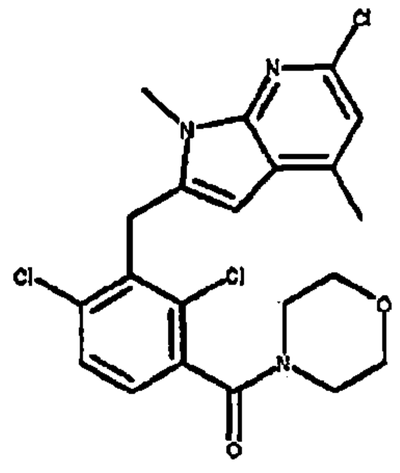
	產物	胺	**R_t min (方法g)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
CL-1			1.44	457

CL-2			1.61	497

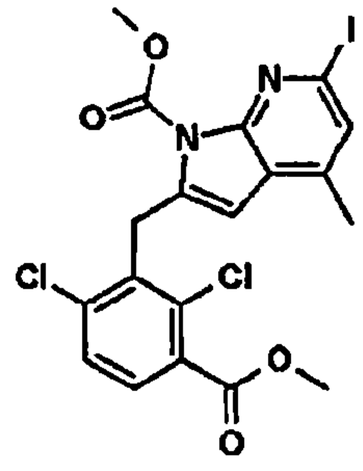
實例CM：(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮

實例CM1：(2,4-二氯-3-((6-氯-1,4-二甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮





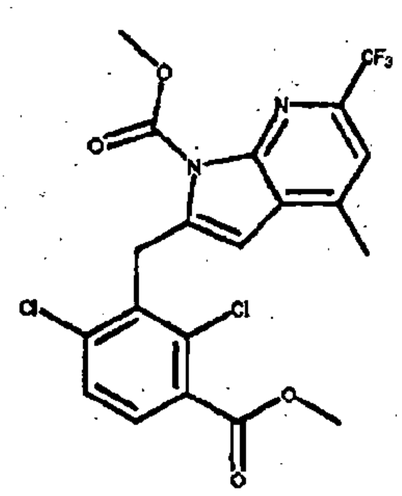
步驟1：2-(2,6-二氯-3-(甲氧羰基)苯甲基)-6-碘-4-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸甲酯

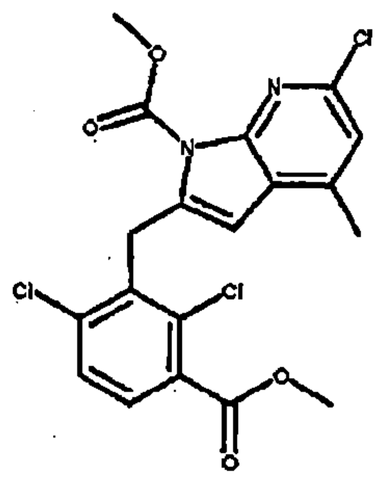


向2-(2,6-二氯-3-(甲氧羰基)苯甲基)-4-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶7-氧化物(類似於實例CL之步驟4製備) (60 mg，0.164 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中逐滴添加雙(三甲基矽烷基)胺(0.034 mL，0.164 mmol)、三甲基碘矽烷(0.067 mL，0.493 mmol)隨後氯甲酸甲酯(0.025 mL，0.33 mmol)。在室溫下攪拌反應物20小時。在減壓下濃縮反應混合物，且使殘餘物溶解於EtOAc中。有機層連續用$NaHCO_3$飽和水溶液、鹽水洗滌，且經硫酸鎂乾燥，過濾隨後濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-5% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之2-

(2,6-二氯-3-(甲氧羰基)苯甲基)-6-碘-4-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸甲酯(33 mg，14%)。該化合物直接用於下一步驟。LC/MS (方法h) R_t =3.30 min; MS *m/z*: 533 $[M+H]^+$

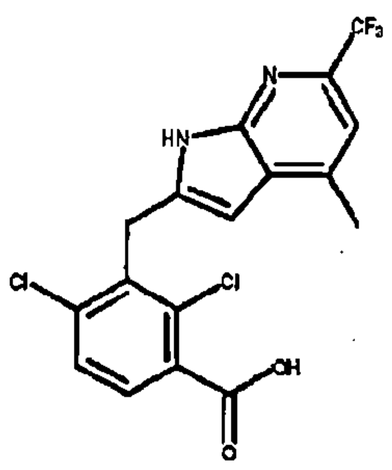
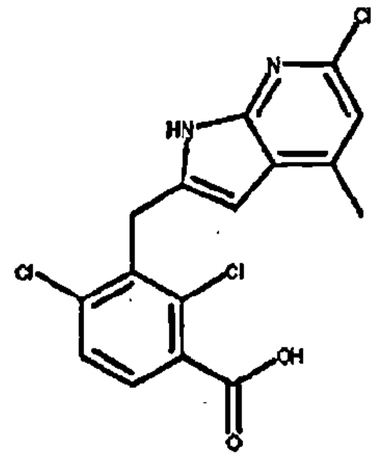
步驟2：2-(2,6-二氯-3-(甲氧羰基)苯甲基)-4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸甲酯及6-氯-2-(2,6-二氯-3-(甲氧羰基)苯甲基)-4-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸甲酯





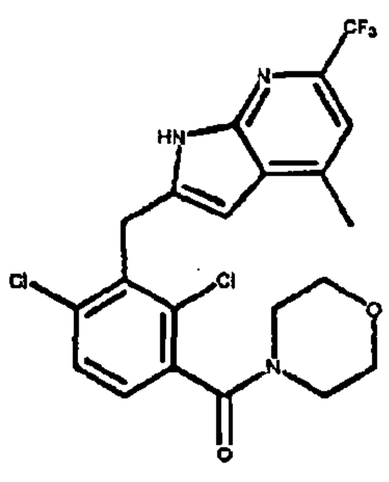
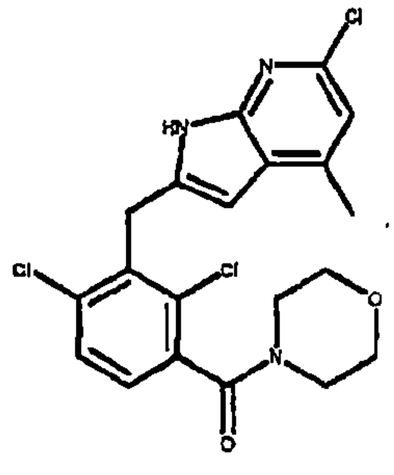
在室溫下向2-(2,6-二氯-3-(甲氧羰基)苯甲基)-6-碘-4-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸甲酯(134 mg，0.251 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯(0.127 mL，1.005 mmol)及碘化銅(I) (47.9 mg，0.251 mmol)，且在密封管中在115℃下攪拌反應混合物24小時。在EtOAc中稀釋殘餘物。有機層連續用水、10% LiCl水溶液及鹽水洗滌，且經硫酸鎂乾燥，過濾隨後濃縮。藉由矽膠管柱層析(用10-20% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到2-(2,6-二氯-3-(甲氧羰基)苯甲基)-4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸甲酯LC/MS (方法h) R_t =3.30 min; MS *m/z*: 475 $[M+H]^+$與6-氯-2-(2,6-二氯-3-(甲氧羰基)苯甲基)-4-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸甲酯呈43/57比率之混合物(120 mg)。LC/MS (方法h) R_t =3.12 min; MS *m/z*: 441 $[M+H]^+$

步驟3：2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸及2,4-二氯-3-((6-氯-4-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸

使用類似於實例F之步驟4的程序，自2-(2,6-二氯-3-(甲氧羰基)苯甲基)-4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸甲酯與6-氯-2-(2,6-二氯-3-(甲氧羰基)苯甲基)-4-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-甲酸甲酯之呈43/57比率的混合物(120 mg)獲得呈35/65比率之2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸LC/MS (方法h) R_t =2.65 min; MS *m/z*: 403 $[M+H]^+$及2,4-二氯-3-((6-氯-4-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸(85 mg) LC/MS (方法h) R_t =2.48 min; MS *m/z*: 369 $[M+H]^+$。

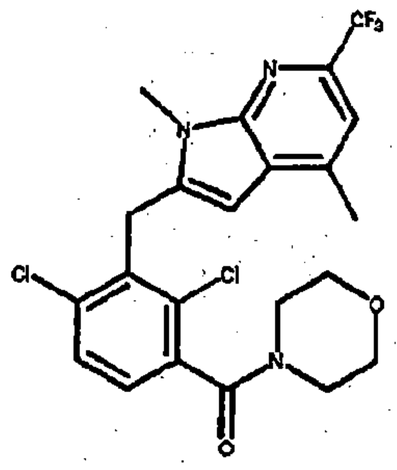
步驟4：(2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮及(2,4-二氯-3-((6-氯-4-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮

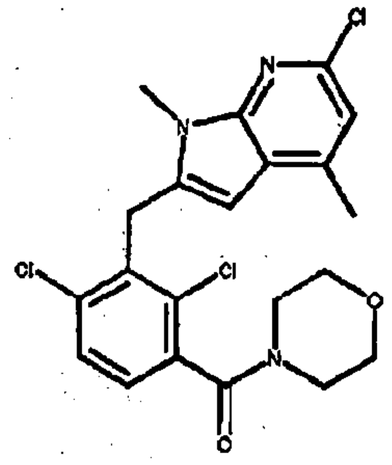



使用類似於實例A之步驟6的程序，自2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸與2,4-二氯-3-((6-氯-4-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸之呈35/65比率的混合物(102 mg)獲得呈39/61比率之(2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮LC/MS (方法h) R_t =2.68 min; MS *m/z*: 472 $[M+H]^+$及(2,4-二氯-3-((6-氯-4-甲基-1*H*-吡咯

并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(102 mg) LC/MS (方法h) R_t =2.51 min; MS *m/z*: 438 $[M+H]^+$。

步驟5：(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮及(2,4-二氯-3-((6-氯-1,4-二甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



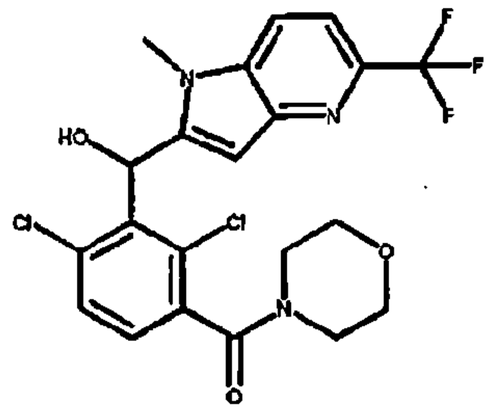


使用類似於實例P之步驟4的程序，(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(24 mg，23%)

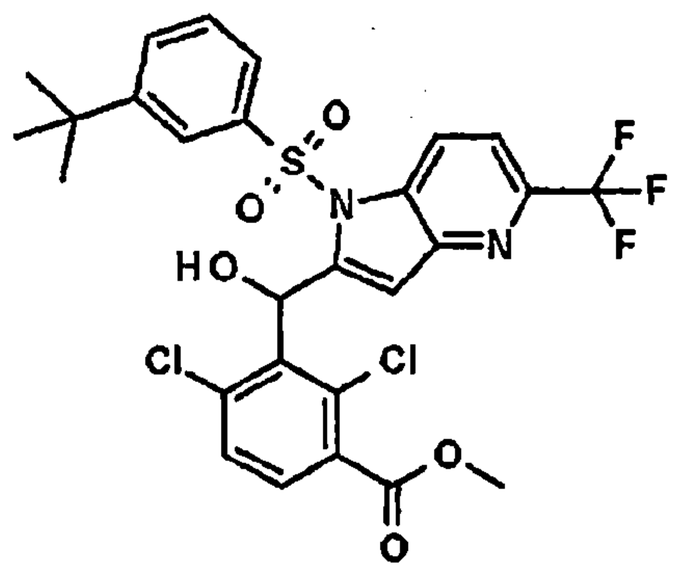
LC/MS (方法g) R_t =1.83 min; MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 5.81 (m, 1H), 4.51 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.46 (s, 3H)及(2,4-二氯-3-((6-氯-1,4-二甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(30 mg，31%)

LC/MS (方法g) R_t =1.72 min; MS *m/z*: 452 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7.67 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)係自(2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮與(2,4-二氯-3-((6-氯-4-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮之呈39/61比率的混合物(100 mg)獲得。

實例CN：(2,4-二氯-3-(羥基(1-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮

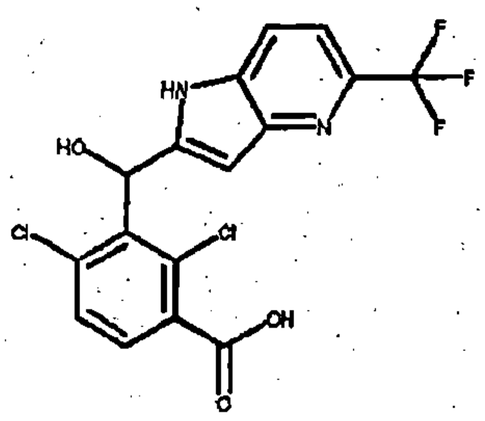


步驟1：3-((1-((3-(第三丁基)苯基)磺醯基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-基)(羥基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯



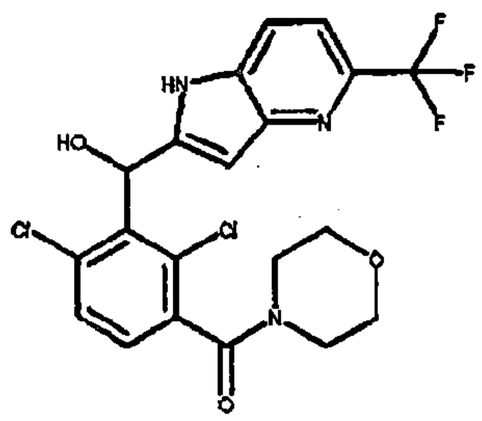
使用類似於實例A之步驟1的程序，由3-(第三丁基)-*N*-(2-碘-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯磺醯胺(描述於WO2007/026104中) (500 mg，1.032 mmol)及2,4-二氯-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯甲酸甲酯(製備#1) (348 mg，1.342 mmol)製備3-((1-((3-(第三丁基)苯基)磺醯基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-基)(羥基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(540 mg，76%) LC/MS (方法h) R_t =3.43 min.; MS *m/z*: 615 $[M+H]^+$。^1H NMR ($DMSO-d_6$, 300MHz,) δ 8.70 (d, *J* =8.7Hz, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.87 (d, *J* =8.7Hz, 1H), 7.76 (d, *J* =7.9Hz, 1H), 7.70 (d, *J* =7.9Hz, 1H), 7.68 (d, *J* =8.7Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.02 (寬峰, 1H), 6.95 (寬峰, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.21 (s, 9H)。

步驟2：2,4-二氯-3-(羥基(5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸



向3-((1-((3-(第三丁基)苯基)磺醯基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-基)(羥基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(500 mg，0.812 mmol)於THF (5 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(97 mg，4.06 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。添加氫氧化鋰(97 mg，4.06 mmol) (10 mg，1 eq)，且使反應物回流5小時並在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用水稀釋且用1 M HCl水溶液酸化。用DCM萃取所得水層，且所得有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之2,4-二氯-3-(羥基(5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸(374 mg，45%)。LC/MS (方法h) R_t =1.85 min.; MS *m/z*: 405 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 11.76 (s, 1H), 7.90 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.68 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.56 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.50 (d, *J* =9Hz, 1H), 6.82 (寬峰, 1H), 6.20 (s, 1H)。

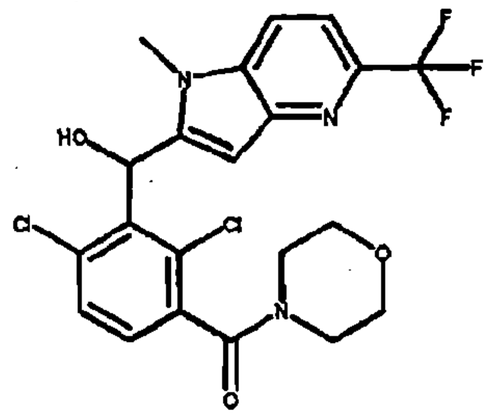
步驟3：(2,4-二氯-3-(羥基(5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-(羥基(5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸(370 mg，0.913 mmol)及嗎啉(239 mg，2.74 mmol)製備(2,4-二氯-3-(羥基(5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(87 mg，15%)，且以

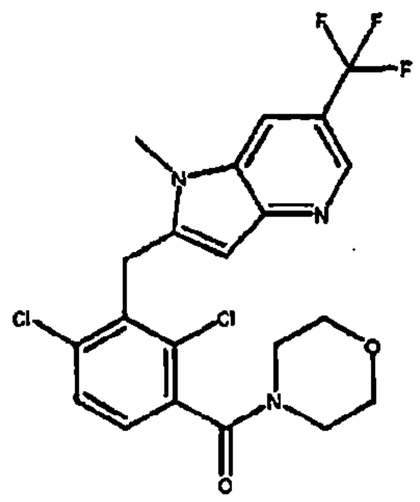
粗製形式用於下一步驟。LC/MS (方法h) R_t =2.07 min.; MS *m/z*: 474 $[M+H]^+$。

步驟4：(2,4-二氯-3-(羥基(1-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮

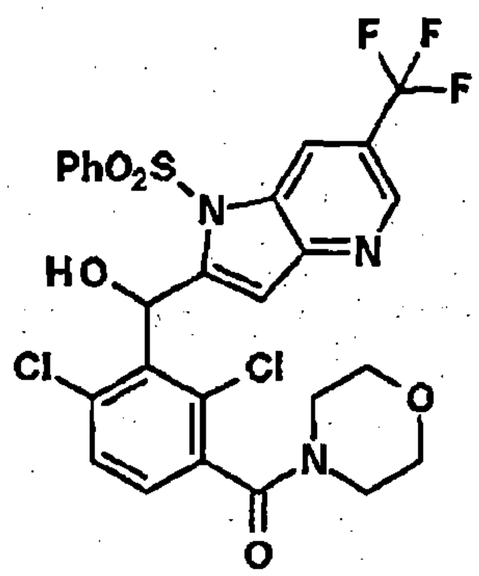


使用類似於實例P之步驟4的程序，由(2,4-二氯-3-(羥基(5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(80 mg，0.169 mmol)製備(2,4-二氯-3-(羥基(1-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(28 mg，34%)。LC/MS (方法g) R_t =1.36 min.; MS *m/z*: 488 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz,) δ 8.13 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.46 (d, *J* =8Hz, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.32及6.29 (s, 1H), 3.88及3.86 (s, 3H), 3.66 (m, 3H), 3.55 (m, 3H), 3.21 (m, 2H)。

實例CO：(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮

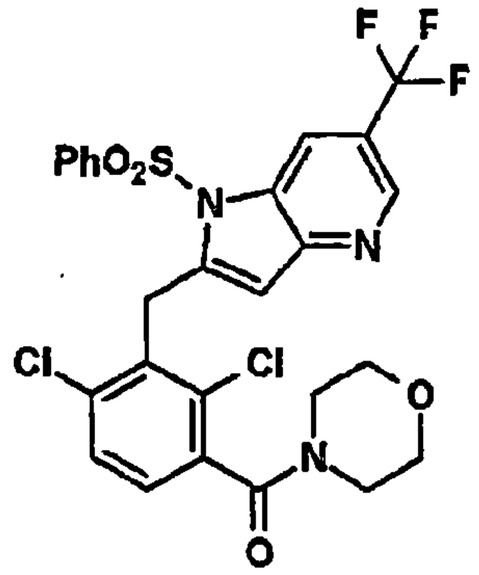


步驟1：(2,4-二氯-3-(羥基(1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



使用類似於實例A之步驟1的程序，由*N*-(2-溴-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯磺醯胺(製備#26) (370 mg，0.971 mmol)及(2,4-二氯-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(製備#3) (396 mg，1.262 mmol)製備(2,4-二氯-3-(羥基(1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(520 mg，87%)。LC/MS (方法g) R_t =1.62 min.; MS *m/z*: 614 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz,) δ 8.92 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.52及7.45 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.03及6.92 (s, 1H), 6.98及6.88 (m, 1H), 6.87及6.83 (d, *J* =8Hz, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.17 (m, 2H)。

步驟2：(2,4-二氯-3-((1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



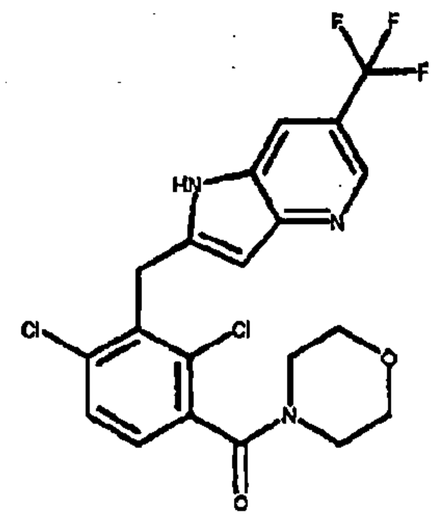
使用類似於實例Z之步驟2的程序，由(2,4-二氯-3-(羥基(1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(336 mg，0.547 mmol)製備(2,4-二氯-3-((1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲

基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(314 mg，96%)。

LC/MS (方法h) R_t =3.05 min.; MS *m/z*: 598 $[M+H]^+$。

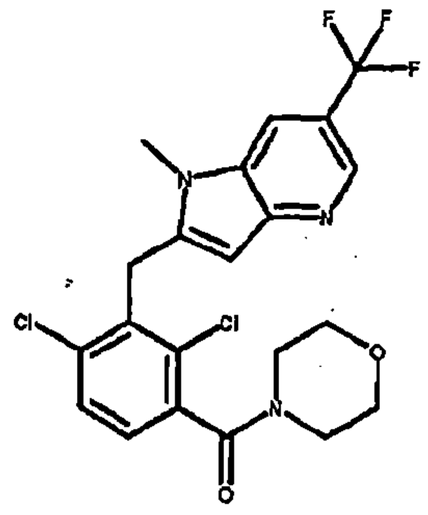
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 8.89 (m, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.46 (d, *J* =9Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.58 (m, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.21 (m, 2H)。

步驟3：(2,4-二氯-3-((6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



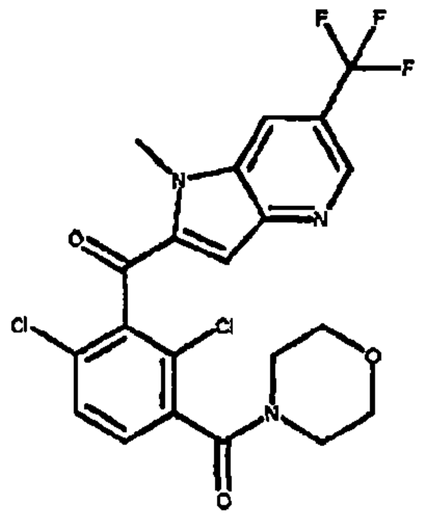
使用類似於實例A之步驟3的程序，由(2,4-二氯-3-((1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(310 mg，0.518 mmol)製備(2,4-二氯-3-((6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(237 mg，100%) LC/MS (方法h) R_t =2.10 min.; MS *m/z*: 456 $[M-H]^-$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 11.83 (寬峰, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.66 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.46 (d, *J* =9Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.19 (m, 2H)。

步驟4：(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮：

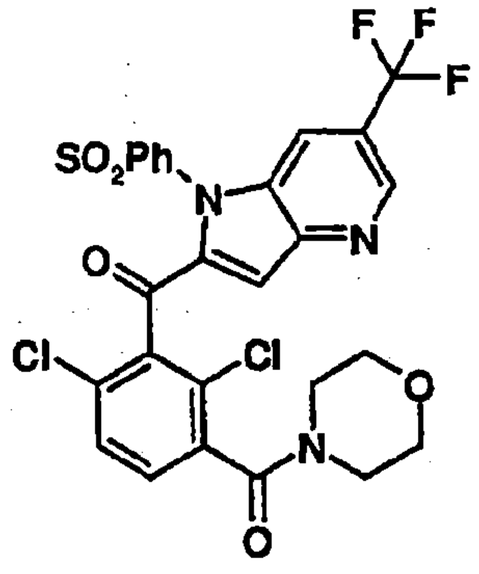


使用類似於實例A之步驟4的程序，由(2,4-二氯-3-((6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(50 mg，0.109 mmol)製備(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(16 mg，31%) LC/MS (方法g) R_t =1.46 min.; MS *m/z*: 472 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz,) δ 8.57 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 7.69 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.47 (d, *J* =8Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.56 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.21 (m, 2H)。

實例CP：(2,4-二氯-3-(1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-羰基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



步驟1：(2,4-二氯-3-(1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-羰基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮

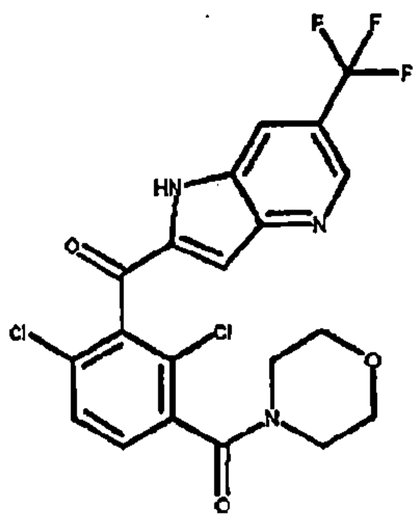


向(2,4-二氯-3-(羥基(1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(實例CO，步驟1) (580 mg，0.944 mmol)於二氯乙烷(10 mL)中之溶液中添加二氧化錳(821 mg，9.44 mmol)。在85℃下攪拌混合物24小時。過濾混合物，且用DCM及ACN洗滌。濃縮濾液，得到呈米色粉末狀之(2,4-二氯-3-(1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-羰基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(540 mg，80%)。

LC/MS (方法h) R_t =2.92 min.; MS *m/z*: 612 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 9.13 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.26 (d, *J* =9Hz, 2H), 7.85 (寬峰, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.64 (d, *J* =9Hz, 1H), 3.66 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.25 (m, 2H)。

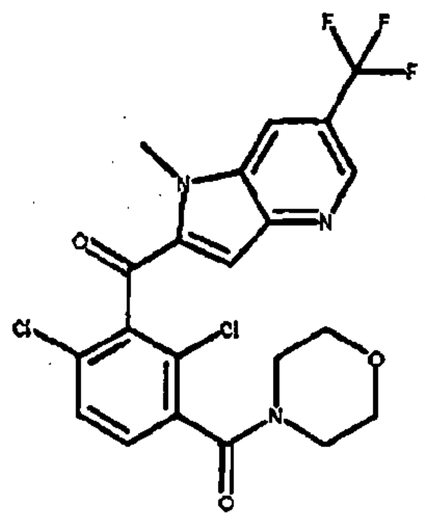
步驟2：(2,4-二氯-3-(6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-羰基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



使用類似於實例A之步驟3的程序，由(2,4-二氯-3-(1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-羰基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(530 mg，0.865 mmol)製備(2,4-二氯-3-(6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡

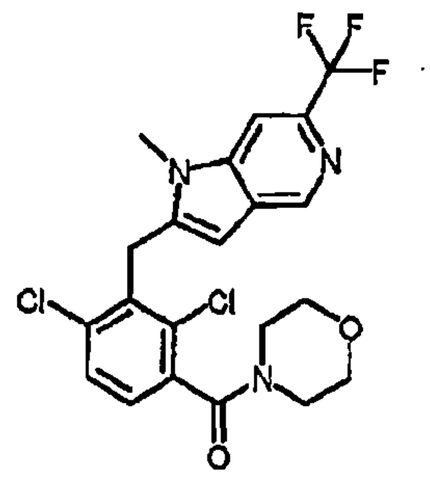
啶-2-羰基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(363 mg，86%)。LC/MS (方法h) R_t =2.31 min.; MS *m/z*: 472 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 13.00 (寬峰, 1H), 8.84 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.77 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.68 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.50及7.20 (寬峰, 1H), 3.66 (m, 4H), 3.57 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.19 (m, 1H)。

步驟3：(2,4-二氯-3-(1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-羰基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



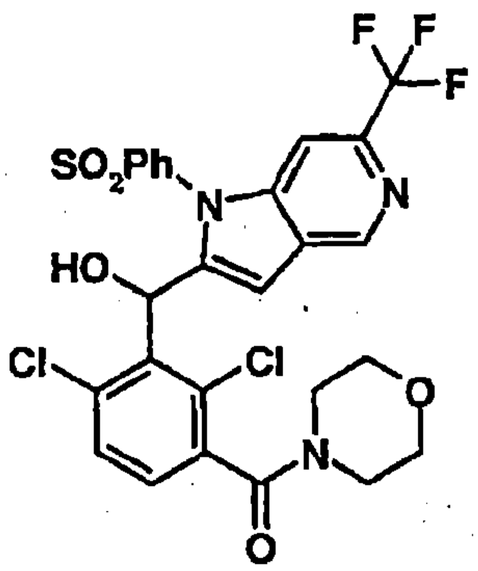
使用類似於實例A之步驟4的程序，由(2,4-二氯-3-(6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-羰基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(100 mg，0.212 mmol)製備(2,4-二氯-3-(1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-2-羰基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(28 mg，27%)。LC/MS (方法g) R_t =1.56 min.; MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz,) δ 8.87 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 7.77 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.66 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.45 (寬峰, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.66 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.26 (m, 2H)。

實例CQ：(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



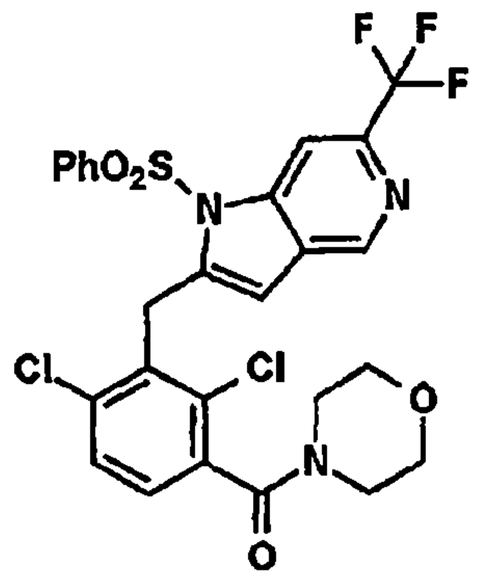
步驟1：(2,4-二氯-3-(羥基(1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-

c]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



使用類似於實例A之步驟1的程序，由*N*-(5-碘-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯磺醯胺(製備#27) (2 g，4.67 mmol)及(2,4-二氯-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲酮(製備#3) (1.902 g，6.07 mmol)製備(2,4-二氯-3-(羥基(1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(1.94 g，68%)。LC/MS (方法h) R_t =2.63 min.; MS *m/z*: 614 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz) δ 9.07及9.05 (s, 1H), 8.32及8.29 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.79及6.74 (d, *J* =8Hz, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.16 (m, 2H)。

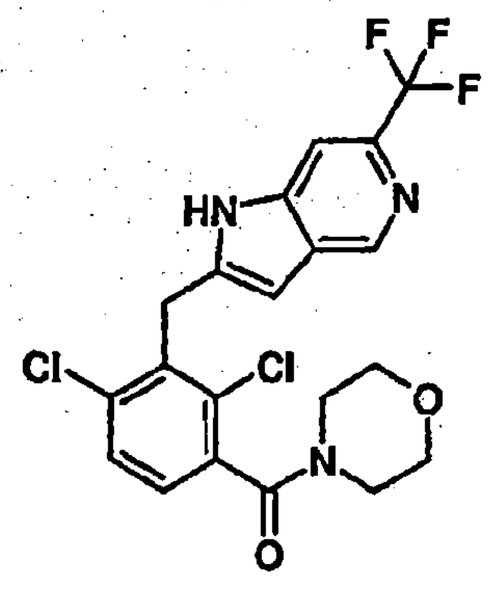
步驟2：(2,4-二氯-3-((1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



使用類似於實例Z之步驟2的程序，由(2,4-二氯-3-(羥基(1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(1.93 g，3.14 mmol)製備(2,4-二氯-3-((1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲

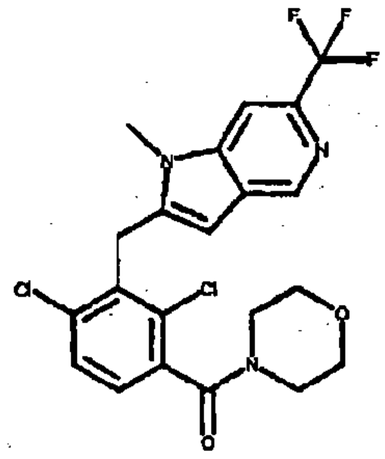
基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(2.1 g，100%)。LC/MS (方法k) R_t =3.14 min.; MS *m/z*: 598 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 8.94 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.52 (m, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.16 (m, 2H)。

步驟3：(2,4-二氯-3-((6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



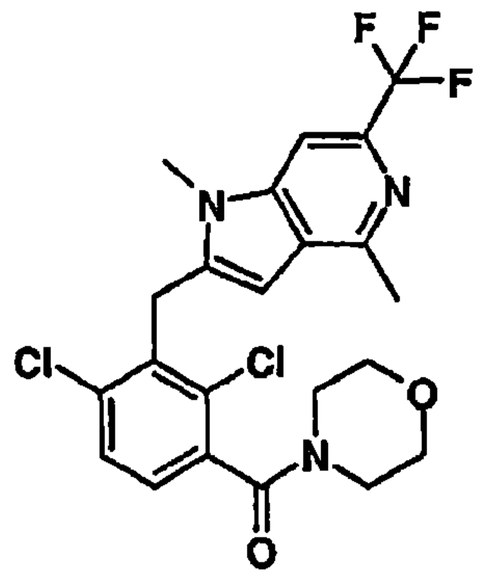
使用類似於實例A之步驟3的程序，由(2,4-二氯-3-((1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(2.1 g，3.51 mmol)製備(2,4-二氯-3-((6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(1.05 g，65%)。LC/MS (方法k) R_t =2.35 min.; MS *m/z*: 458 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 12.05(寬峰, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.43 (d, *J* =9Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.66 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.18 (m, 2H)。

步驟4：(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮

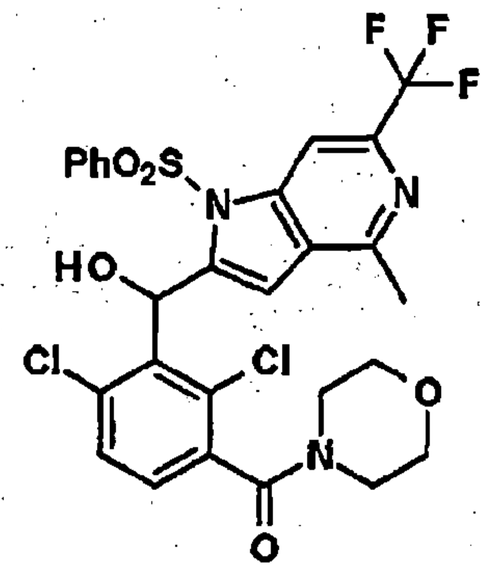


使用類似於實例A之步驟4的程序，由(2,4-二氯-3-((6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(150 mg，0.327 mmol)製備(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(78 mg，50%) LC/MS (方法g) R_t =2.36 min.; MS *m/z*: 472 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz,) δ 8.76 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.69 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.47 (d, *J* =8Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.19 (m, 2H)。

實例CR：(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮

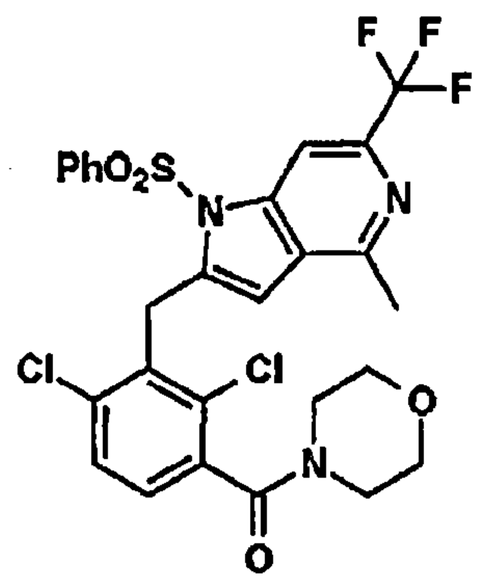


步驟1：(2,4-二氯-3-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



使用類似於實例A之步驟1的程序，由*N*-(3-碘-2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯磺醯胺(製備#39) (233 mg，0.53 mmol)及(2,4-二氯-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(199 mg，0.63 mmol) (製備#3)製備(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(180 mg，50%)。LC/MS (方法i) R_t =2.21 min; MS *m/z*: 628 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.14 (m, 1H), 7.94 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.74及6.81 (d, *J*=6 Hz, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.68及2.69 (s, 3H)。

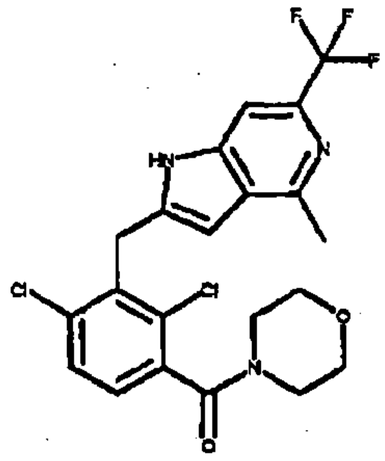
步驟2：(2,4-二氯-3-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



使用類似於實例Z之步驟2的程序，由(2,4-二氯-3-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(175 mg，0.28 mmol)製備呈黃色樹脂狀之(2,4-二氯-3-

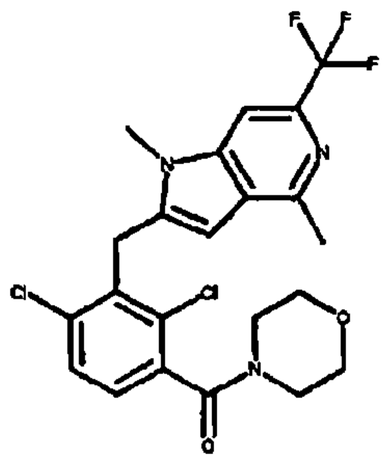
((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(202 mg，100%)。該化合物直接用於下一步驟。LC/MS (方法i) R_t =2.48 min; MS *m/z*: 612 $[M+H]^+$

步驟3：(2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



使用類似於實例A之步驟3的程序，由(2,4-二氯-3-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(171 mg，0.28 mmol)製備(2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(115 mg，87%)。LC/MS (方法i) R_t =1.98 min; MS *m/z*: 472 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11.96 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.43 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.65 (dm, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.58 (s, 3H)。

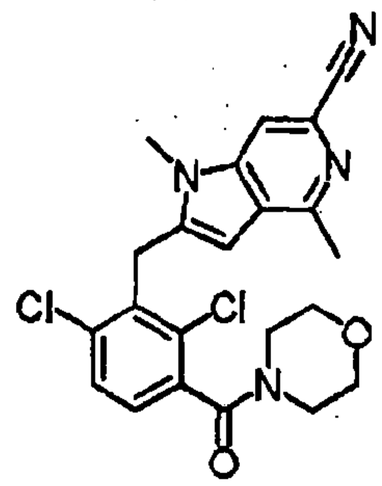
步驟4：(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



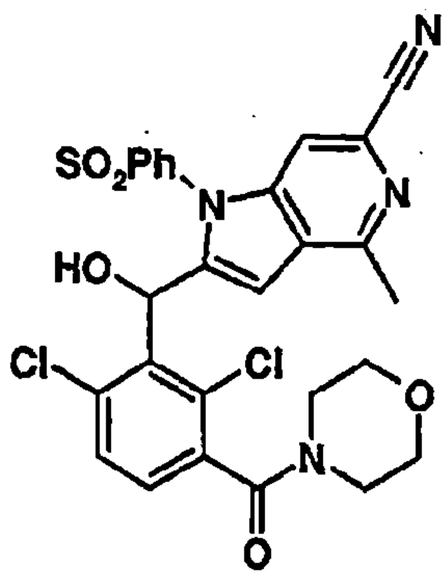
使用類似於實例A之步驟4的程序，由(2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(112

mg，0.24 mmol)製備(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(25 mg，21%)。LC/MS (方法g) R_t =1.53 min; MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.48 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.54 (s, 3H)。

實例CS：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-6-甲腈



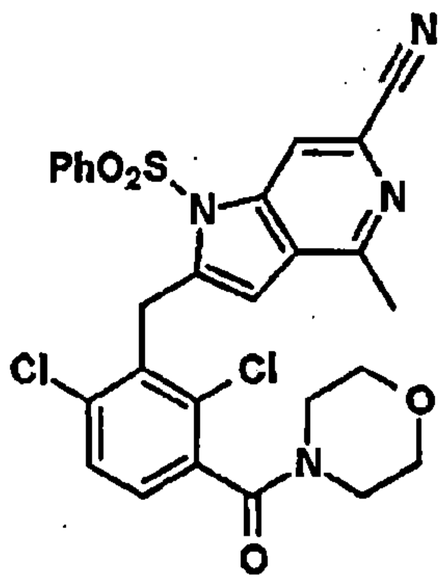
步驟1：2-((2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯基)(羥基)甲基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-6-甲腈



使用類似於實例A之步驟1的程序，由*N*-(6-氰基-3-碘-2-甲基吡啶-4-基)苯磺醯胺(製備#40) (300 mg，0.75 mmol)及(2,4-二氯-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(283 mg，0.90 mmol) (製備#3)製備2-((2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯基)(羥基)甲基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-6-甲腈(204 mg，42%)。LC/MS (方法h) R_t =2.37 min; MS *m/z*: 585 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.44

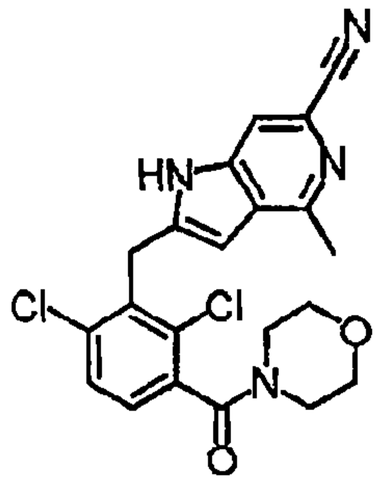
及8.42 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.52及7.49 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.40及7.39 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.06及6.89 (s, 1H), 7.03及6.93 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 6.83及6.77 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.65及2.63 (s, 3H)。

步驟2：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-6-甲腈



使用類似於實例Z之步驟2的程序，由2-((2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯基)(羥基)甲基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-6-甲腈(200 mg，0.34 mmol)製備呈黃色樹脂狀之2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-6-甲腈(248 mg，100%)。該化合物直接用於下一步驟。LC/MS (方法h) R_t =2.77 min; MS *m/z*: 569 $[M+H]^+$

步驟3：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-4-甲基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-6-甲腈

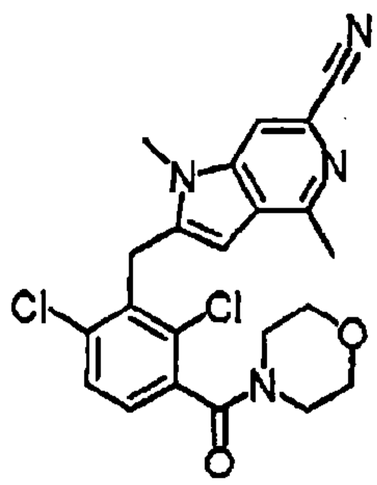


使用類似於實例A之步驟3的程序，由2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-6-甲腈(248

mg，0.43 mmol)製備2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-4-甲基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-6-甲腈(100 mg，47%)。LC/MS (方法h) R_t =2.07 min; MS *m/z*: 429 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 12.14 (寬峰, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.56 (s, 3H)。

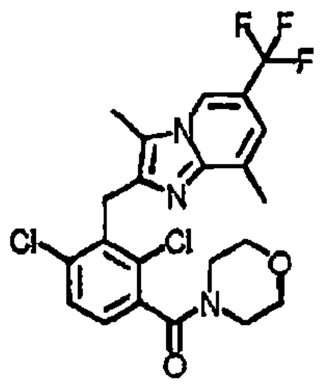
步驟4：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-6-甲腈



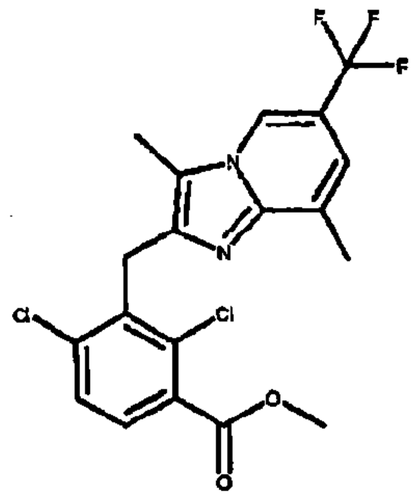
使用類似於實例A之步驟4的程序，由2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-4-甲基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-6-甲腈(100 mg，0.23 mmol)製備2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-6-甲腈(18 mg，16%)。LC/MS (方法g) R_t =1.31 min; MS *m/z*: 443 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8.17 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.48 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.64 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.52 (s, 3H)。

實例CT：(2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮

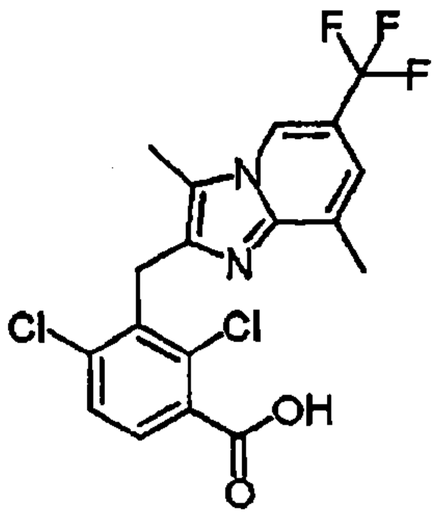


步驟1：2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



向2,4-二氯-3-(3-氯-2-側氧基丁基)苯甲酸甲酯(製備#13) (176 mg，0.568 mmol)於*N*-甲基-2-吡咯啶酮(300 μL)中之溶液中添加3-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(描述於WO2007/089034中) (100 mg，0.568 mmol)。在120℃下攪拌反應混合物48小時，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用5-20% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(55 mg，22%) LC/MS (方法h) R_t =2.96 min.; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.59 (s, 1H), 7.67 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.62 (d,*J* =8Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

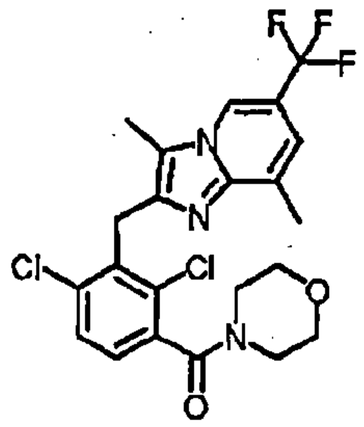
步驟2：2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(53 mg，0.123 mmol)製備2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-

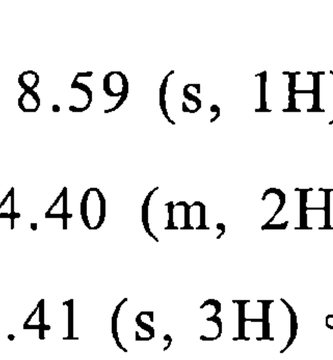
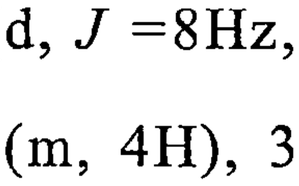
基)甲基)苯甲酸(18 mg，35%) LC/MS (方法h) R_t =2.03 min.; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 13.57 (寬峰, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.61 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.55 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。

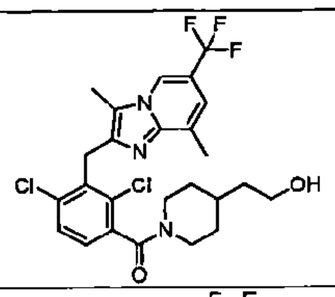
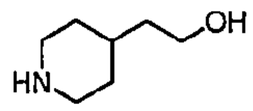
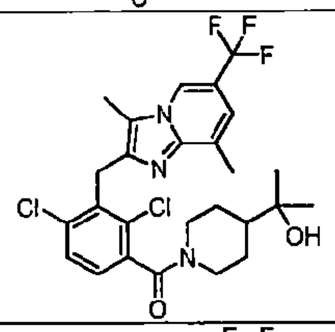
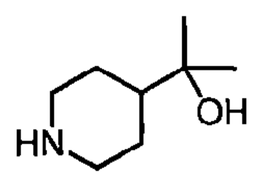
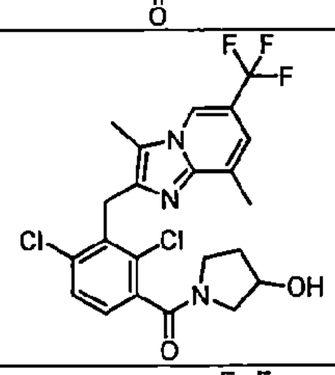
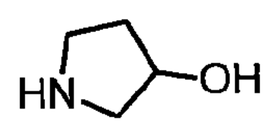
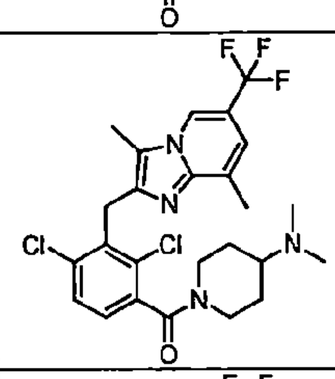
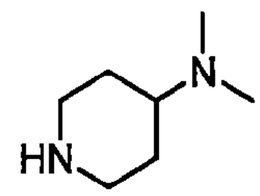
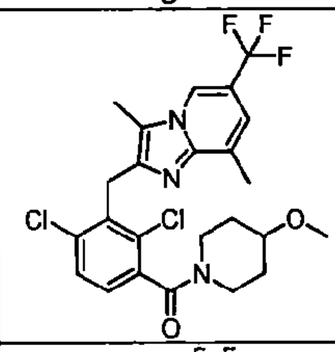
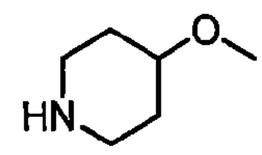
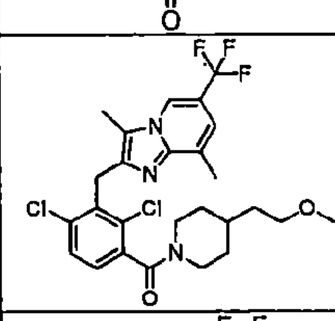
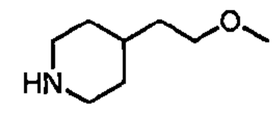
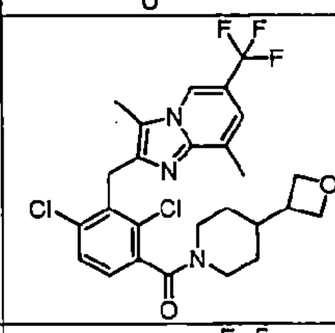
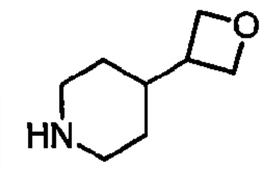
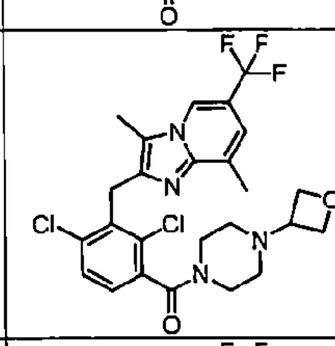
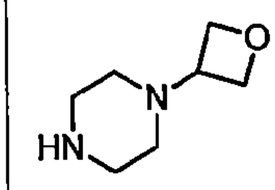
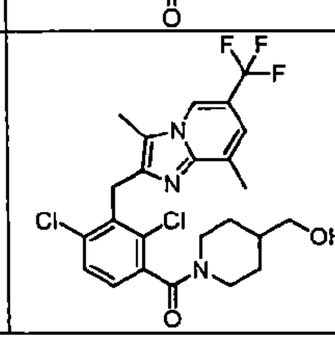
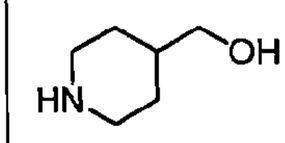
步驟3：(2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮

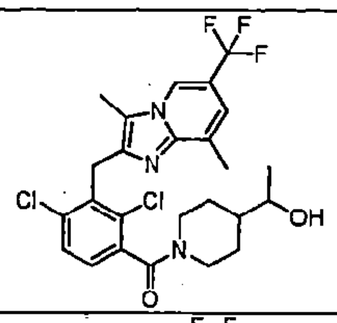
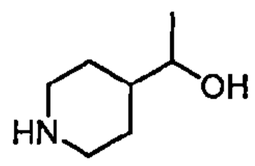
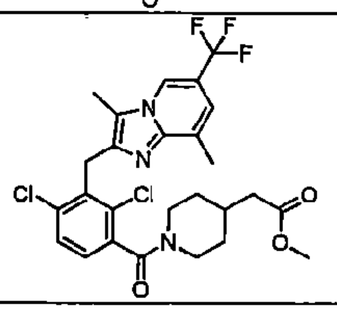
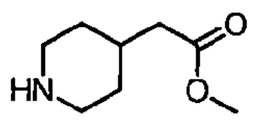


使用類似於實例A1之程序，由2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸(62 mg，0.149 mmol)及嗎啉(19.4 mg，0.22 mmol)製備(2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(14 mg，19%)。LC/MS (方法g) R_t =1.47 min.; MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz,) δ 8.59 (s, 1H), 7.56 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.32 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.66 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

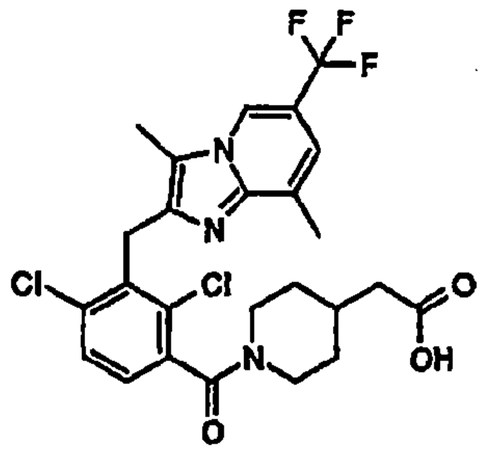
表CT. 以下中間物係使用相同程序使用適當胺由2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸(實例CT，步驟2)製備。

實例#	產物	胺	**R_t min**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
CT-1			1.36 (方法g)	500

CT-2			1.48 (方法g)	528
CT-3			1.56 (方法g)	542
CT-4			1.34 (方法g)	486
CT-5			1.02 (方法g)	527
CT-6			1.64 (方法g)	514
CT-7			1.79 (方法g)	542
CT-8			1.59 (方法g)	540
CT-9			1.35 (方法g)	541
CT-10			1.42 (方法g)	514

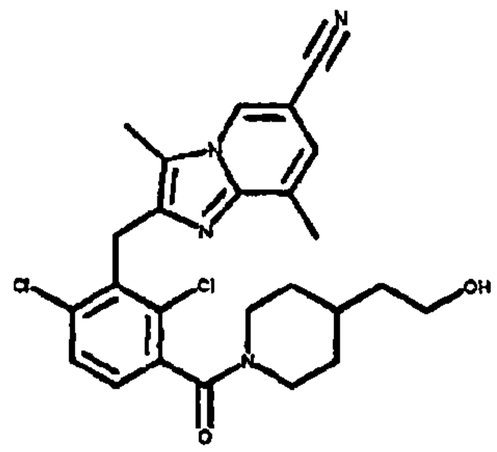
CT-11			1.50 (方法g)	528
CT-12			2.40 (方法i)	556

實例CU：2-(1-(2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

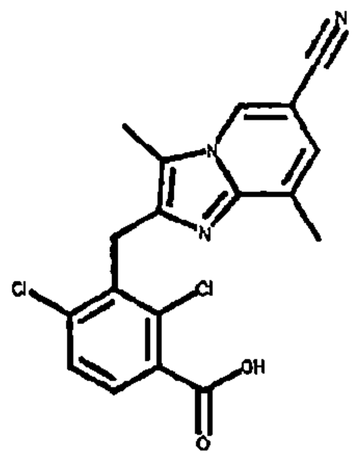


使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(表CT，CT-12) (155 mg，0.28 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(73 mg，48%)。LC/MS (方法g) R_t =1.43 min; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.08 (寬峰, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.32及7.24 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.43 (m, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.15 (m, 2H)。

實例CV：2-[[2,6-二氯-3-[4-(2-羥乙基)哌啶-1-羰基]苯基]甲基]-3,8-二甲基-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-甲腈

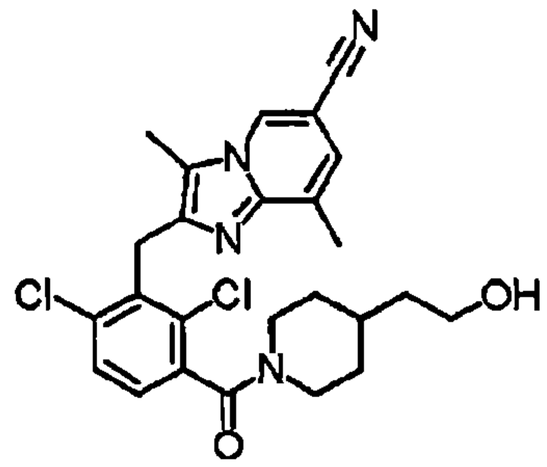


步驟1：2,4-二氯-3-((6-氰基-3,8-二甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例CT之步驟1隨後實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-(3-氯-2-側氧基丁基)苯甲酸甲酯(製備#13) (2.67 g，8.64 mmol)及6-胺基-5-甲基菸鹼腈(1.15 g，8.64 mmol)製備2,4-二氯-3-((6-氰基-3,8-二甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸(1.17 g，34%)。LC/MS (方法g) R_t =1.74 min; MS *m/z*: 374 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.55 (寬峰, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.63 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

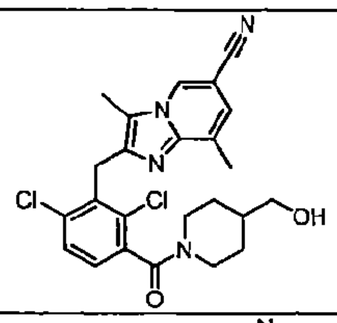
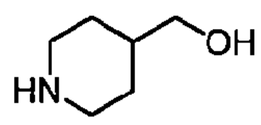
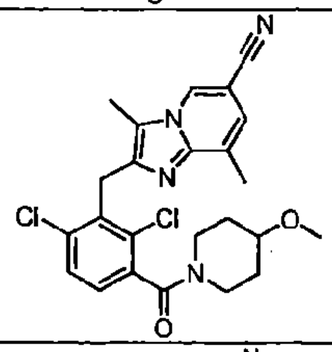
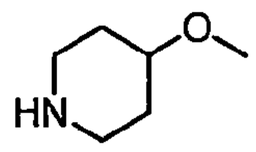
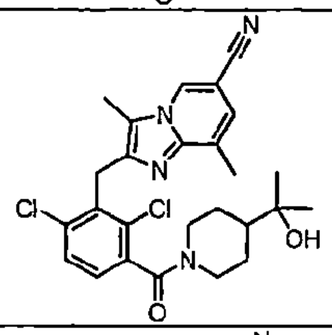
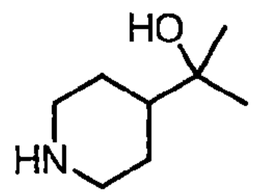
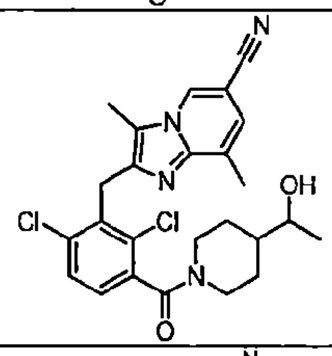
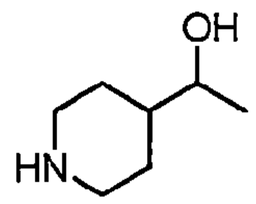
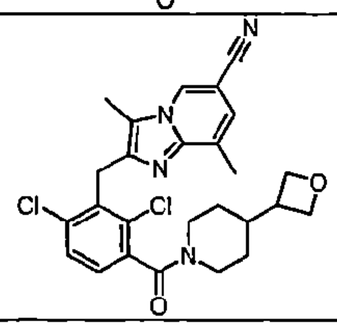
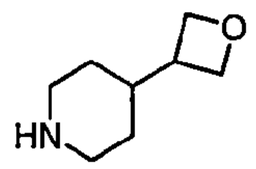
步驟2：2-[[2,6-二氯-3-[4-(2-羥乙基)哌啶-1-羰基]苯基]甲基]-3,8-二甲基-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-甲腈

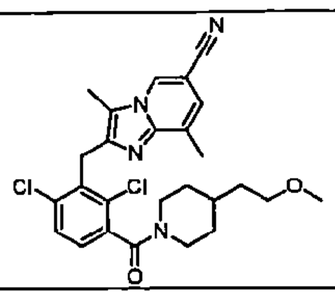
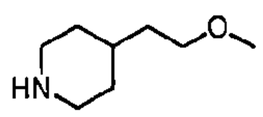


使用類似於實例A1之程序，由2,4-二氯-3-((6-氰基-3,8-二甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸(60 mg，0.16 mmol)製備2-[[2,6-二

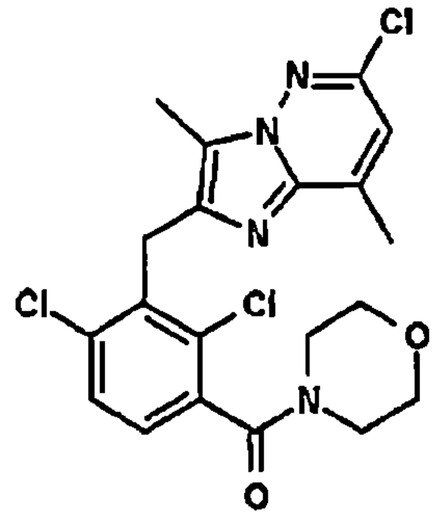
氯-3-[4-(2-羥乙基)哌啶-1-羰基]苯基]甲基]-3,8-二甲基-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-甲腈(40 mg，52%)。LC/MS (方法g) R_t =1.33 min; MS *m/z*: 485 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8.94 (s, 1H), 7.54及7.53 (d, *J*=8.1, 1H), 7.31及7.24 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.38 (m, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (m, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.36 (m, 2H), 0.94-1.20 (m, 2H)。

表CV. 以下中間物係使用相同程序使用適當胺由2,4-二氯-3-((6-氰基-3,8-二甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸(實例CV，步驟1)製備。

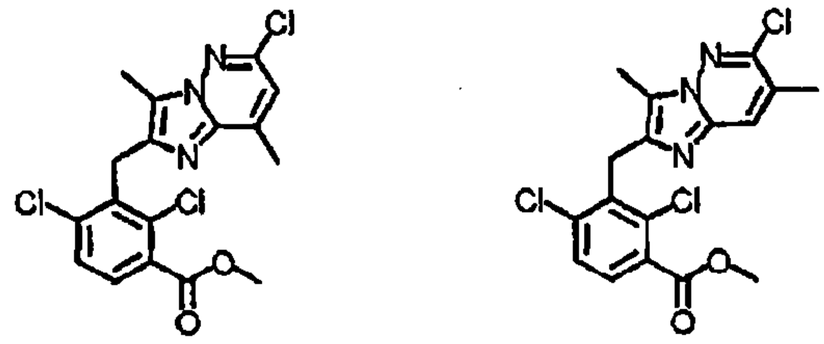
實例#	產物	胺	**R_t min**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
CV-1			1.27 (方法g)	471
CV-2			1.46 (方法g)	471
CV-3			1.41 (方法g)	499
CV-4			1.35 (方法g)	485
CV-5			1.43 (方法g)	497

CV-6			1.62 (方法g)	499

實例CW：(2,4-二氯-3-((6-氯-3,8-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



步驟1：2,4-二氯-3-((6-氯-3,8-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯甲酸甲酯及2,4-二氯-3-((6-氯-3,7-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



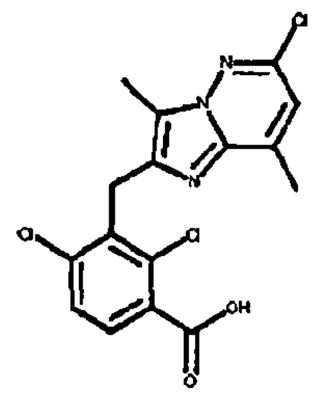
使用類似於實例CT之步驟1的程序，2,4-二氯-3-((6-氯-3,8-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(47 mg，34%)

LC/MS (方法h) R_t =3.10 min.; MS *m/z*: 398 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.68 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.63 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.44 (s, 6H)；

及2,4-二氯-3-((6-氯-3,7-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(38 mg，28%)係由6-氯-5-甲基噠嗪-3-胺與6-氯-4-甲基噠嗪-3-胺之混合物(製備#28) (23.12 mg，0.161 mmol)及3-(3-溴-2-側氧基丁基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(製備#14) (57 mg，0.161 mmol)製備。LC/MS (方法h) R_t =2.98 min.; MS *m/z*: 398 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6,

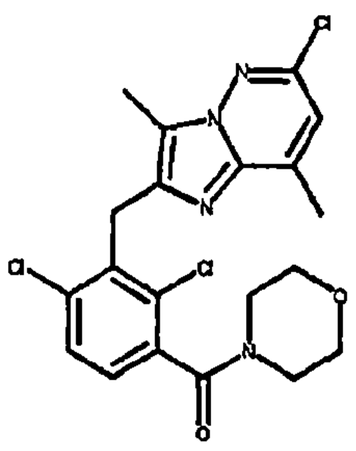
400MHz,) δ 7.98 (s, 1H), 7.66 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.60 (d, *J* =8Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

步驟2：2,4-二氯-3-((6-氯-3,8-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((6-氯-3,8-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(366 mg，0.918 mmol)製備2,4-二氯-3-((6-氯-3,8-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯甲酸(330 mg，93%) LC/MS (方法h) R_t =2.47 min.; MS *m/z*: 384 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 13.57 (寬峰, 1H), 7.65 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.57 (d, *J* =9Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。

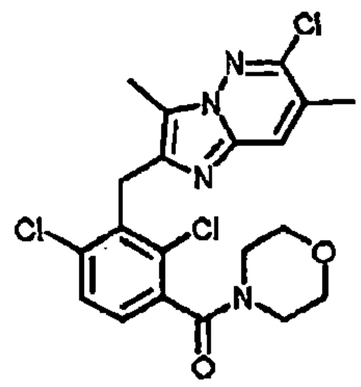
步驟3：(2,4-二氯-3-((6-氯-3,8-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



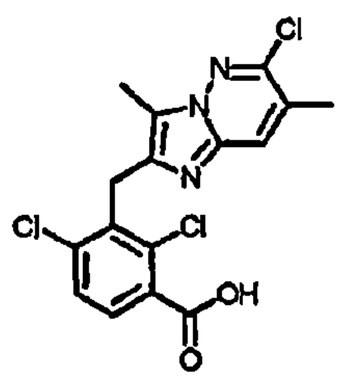
使用類似於實例A1之程序，由2,4-二氯-3-((6-氯-3,8-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯甲酸(327 mg，0.850 mmol)及嗎啉(89 mg，1.02 mmol)製備(2,4-二氯-3-((6-氯-3,8-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(356 mg，92%)。LC/MS (方法g) R_t =1.62 min.; MS *m/z*: 453 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ

7.57 (d, J =8Hz, 1H), 7.33 (d, J =8Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.44 (s, 6H)。

實例CY：(2,4-二氯-3-((6-氯-3,7-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



步驟1：2,4-二氯-3-((6-氯-3,7-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯甲酸



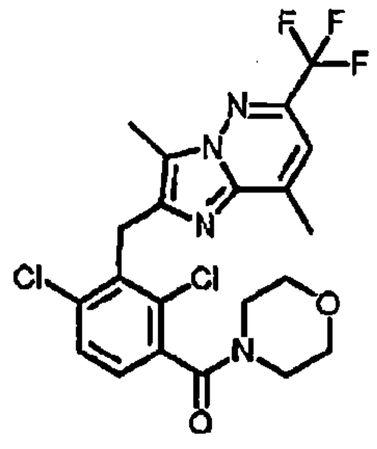
使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((6-氯-3,7-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(實例CW，步驟1) (33 mg，0.083 mmol)製備2,4-二氯-3-((6-氯-3,7-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯甲酸(21 mg，66%)。LC/MS (方法h) R_t =2.30 min.; MS *m/z*: 384 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz,) δ 13.55 (寬峰, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.64 (d, J =9Hz, 1H), 7.56 (d, J =9Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

步驟2：(2,4-二氯-3-((6-氯-3,7-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮

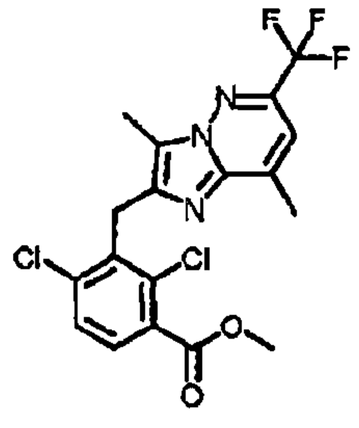


使用類似於實例A1之程序，由2,4-二氯-3-((6-氯-3,7-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯甲酸(18 mg，0.047 mmol)及嗎啉(6.12 mg，0.07 mmol)製備(2,4-二氯-3-((6-氯-3,7-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(15 mg，70%)。LC/MS (方法g) R_t =1.56 min.; MS *m/z*: 453 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz,) δ 7.99 (s, 1H), 7.55 (d, *J* =8Hz, 1H), 7.33 (d, *J* =8Hz, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.63 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

實例CZ：(2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



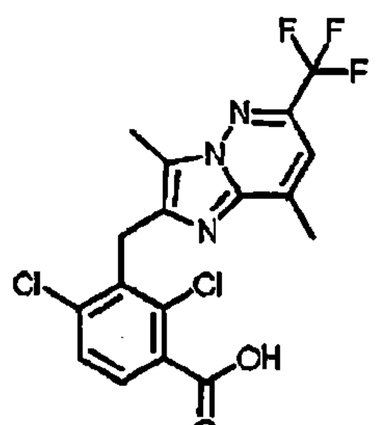
步驟1：2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例CT之步驟1的程序，由2,4-二氯-3-(3-氯-2-側氧基丁基)苯甲酸甲酯(製備#13) (262 mg，0.847 mmol)及4-甲基-6-(三氟甲基)噠嗪-3-胺(製備#41) (150 mg，0.847 mmol)製備2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(135 mg，37%)。LC/MS (方法i) R_t =2.65 min; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.69 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.64 (, *J*=9 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.55 (d, *J*=1 Hz,

3H), 2.51 (s, 3H)。

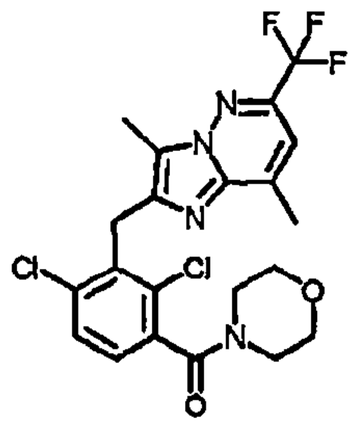
步驟2：2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(129 mg，0.29 mmol)製備2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯甲酸(100 mg，80%)。LC/MS (方法i) R_t =2.27 min; MS *m/z*: 418 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.61 (寬峰, 1H), 7.65 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.55 (d, *J*=0.8 Hz, 3H), 2.50 (s, 3H)。

步驟3：(2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮

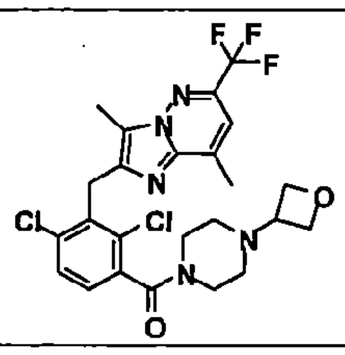
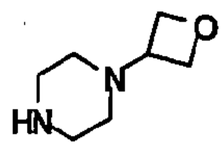
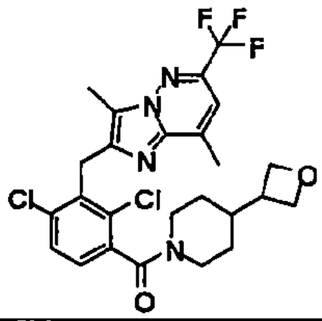
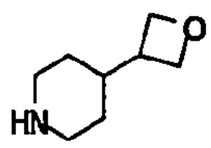
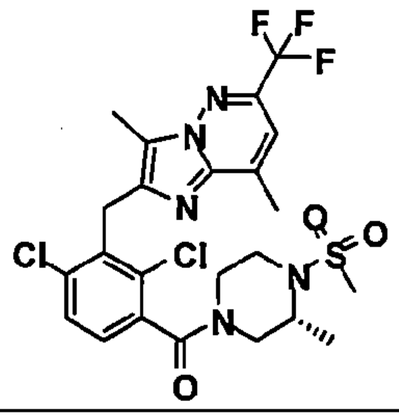
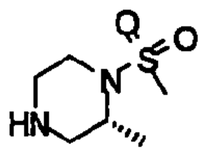


使用類似於實例A1之程序，由2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(48 mg，0.11 mmol)製備(2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(22 mg，38%)。LC/MS (方法g) R_t =1.75 min;

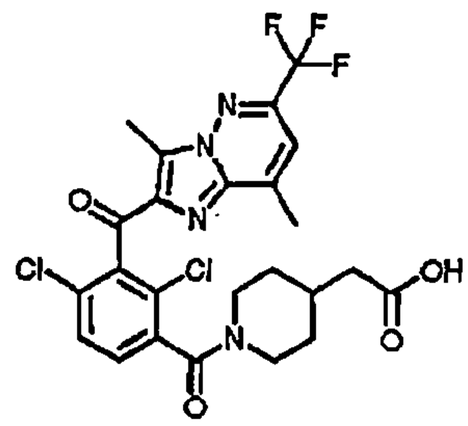
MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7.58 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.49 (m, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.54 (d, *J*=0.9 Hz, 3H) 2.50 (s, 3H).

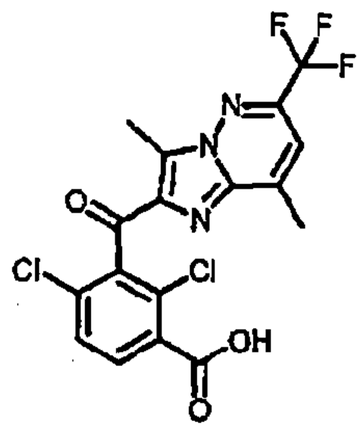
表**CZ.** 以下實例係使用與實例CZ之步驟3相同的程序使用適當胺製備。

實例#	產物	胺	**R_t min**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
CZ-1			1.58 (方法g)	542
CZ-2			1.83 (方法g)	541
CZ-3			1.78 (方法g)	578

實例CZ-1A：2-(1-(2,4-二氯-3-(3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

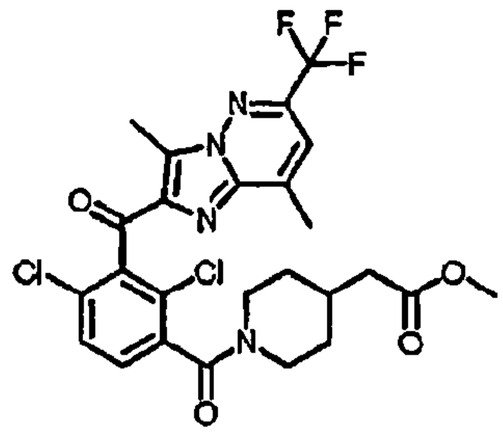


步驟1：2,4-二氯-3-(3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-羰基)苯甲酸



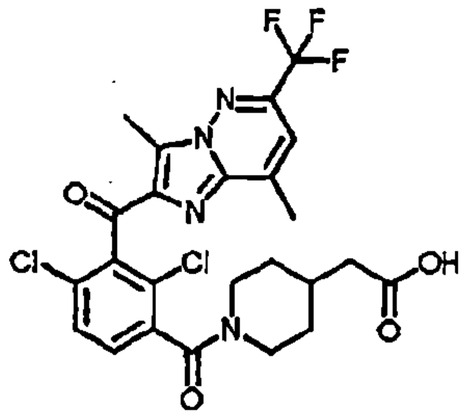
使用類似於實例AD之步驟2的程序，由2,4-二氯-3-((3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯甲酸(420 mg，1 mmol)(實例CZ，步驟2)製備2,4-二氯-3-(3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-羰基)苯甲酸(347 mg，43%)。LC/MS (方法g)：Rt =1.78 min; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 13.67 (寬峰,1H), 7.92 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)

步驟2：2-(1-(2,4-二氯-3-(3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



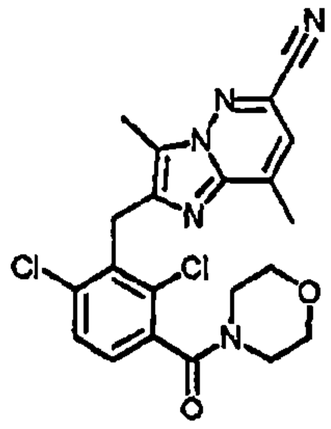
使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-(3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-羰基)苯甲酸(60 mg，0.14 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(40 mg，0.21 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-(3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(45 mg，57%)。LC/MS (方法i)：Rt =2.33 min; MS *m/z*: 571 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.95 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.60 (m, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.55 (m, 3H), 2.27 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.15 (m, 2H)。

步驟3：2-(1-(2,4-二氯-3-(3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-(3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(45 mg，0.08 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-(3,8-二甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(31 mg，70%)。LC/MS (方法g)：Rt =1.66 min; MS *m/z*: 557 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ =12.11 (寬峰, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.59及7.52 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.81 (m, 1H), 2.57 (m, 3H), 2.16 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.18 (m, 2H)。

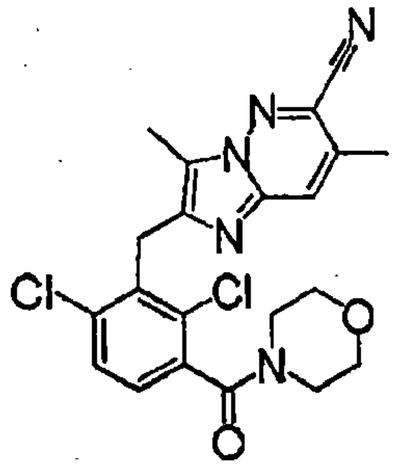
實例DA：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-3,8-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-6-甲腈



使用類似於實例CI之步驟4的程序，由(2,4-二氯-3-((6-氯-3,8-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(實例CW，步驟3) (50 mg，0.11 mmol)製備2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-3,8-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-6-甲腈(41 mg，79%)。LC/MS (方法g) R_t =1.52min; MS *m/z*: 444 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7.58

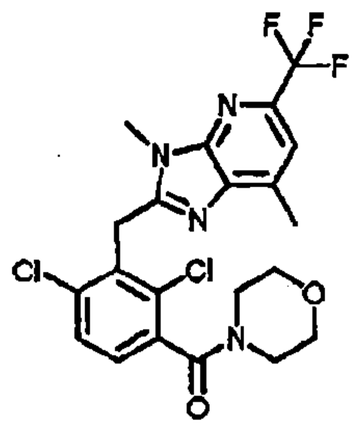
(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.49 (m, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.54 m (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。

實例DB：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-3,7-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-6-甲腈

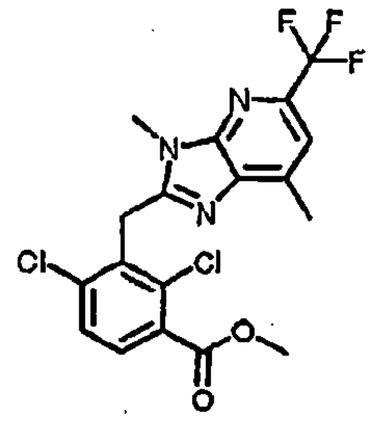


使用類似於實例CI之步驟4的程序，由(2,4-二氯-3-((6-氯-3,7-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(實例CY，步驟2) (100 mg，0.22 mmol)製備2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-3,7-二甲基咪唑并[1,2-*b*]噠嗪-6-甲腈(30 mg，13%)。LC/MS (方法g) R_t =1.48 min; MS *m/z*: 444 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8.10 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.47 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.47 (m, 3H)。

實例DC：(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



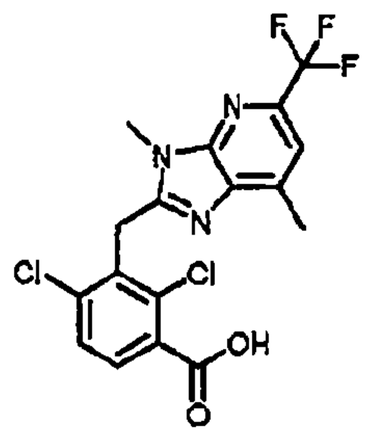
步驟1：2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



向2,4-二氯-3-((5-氯-3,7-二甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(實例CI，步驟1) (350 mg，0.878 mmol)於DMF (2.5 mL)中之溶液中添加2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯(0.333 mL，2.63 mmol)及碘化銅(I) (167 mg，0.878 mmol)，且在115℃下攪拌反應混合物24小時。用EtOAc稀釋反應混合物。有機層用水、10% LiCl水溶液、鹽水洗滌，且其經硫酸鎂乾燥，過濾，在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-5% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈淺黃色粉末狀之2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(165 mg，17%)。該產物直接用於下一步驟。

LC/MS (方法h) R_t =2.86 min; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$

步驟2：2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸

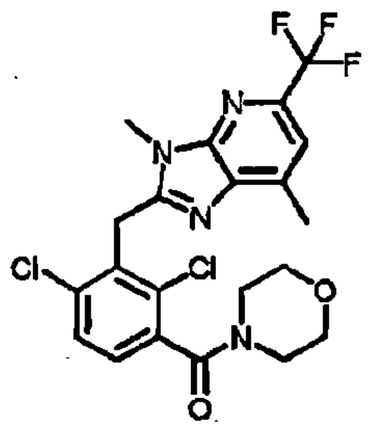


使用類似於實例F之步驟4的程序，由2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(230 mg，0.53 mmol)製備2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸(210 mg，94%)。LC/MS (方法h) R_t =2.15 min; MS *m/z*: 418 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.84及7.66 (d, *J*=8.4 Hz, 1H),

7.50 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.87 (m, 3H), 2.39及2.37 (s, 3H)。

步驟3：(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮

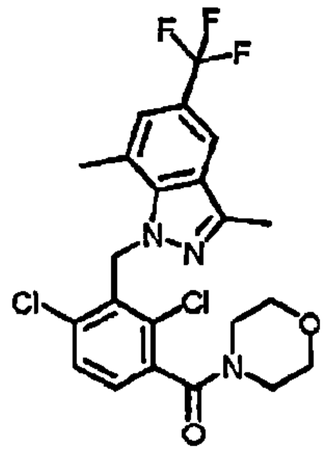


使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸(210 mg，0.50 mmol)及嗎啉(125 mg，0.65 mmol)製備(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(33 mg，13%)。

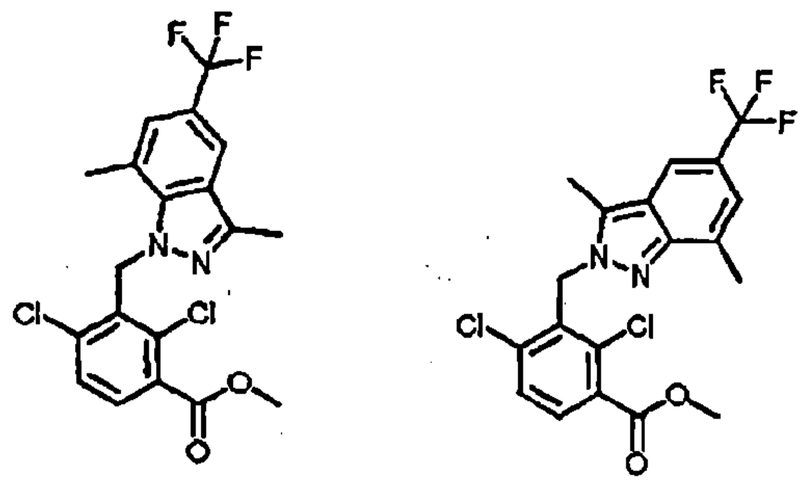
LC/MS (方法g) R_t =1.49 min; MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$

^1H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 7.93 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.86 (m, 3H), 3.53-3.73 (m, 5H), 3.47 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.37 (s, 3H)。

實例DD：(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮

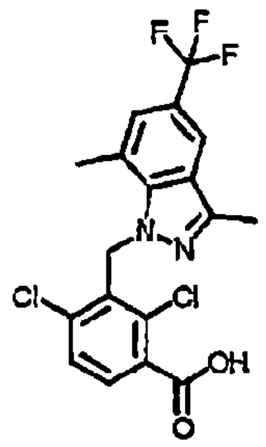


步驟1：2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯及2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



向3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑(製備#42) (140 mg，0.654 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(117 mg，0.850 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。添加3-(溴甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(製備#1，步驟B) (214 mg，0.719 mmol)，且在50℃下加熱反應物2小時。將反應混合物傾入水(100 mL)中，且用EtOAc萃取。合併之有機層用鹽水洗滌且濃縮。藉由矽膠管柱層析(用10-20% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(82 mg，17%) LC/MS (方法h) R_t =3.39 min; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 7.98 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)及2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(215 mg，49%)。LC/MS (方法h) R_t =3.28 min; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.05 (s, 1H), 7.82 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.85 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

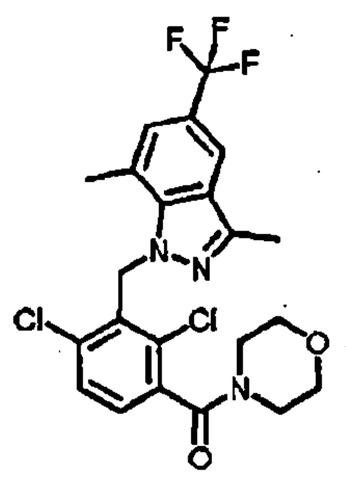
步驟2：2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(80 mg，0.18 mmol)製備2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯甲酸(75 mg，90%)。

LC/MS (方法h) R_t =2.93 min; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.98 (s, 1H), 7.74 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

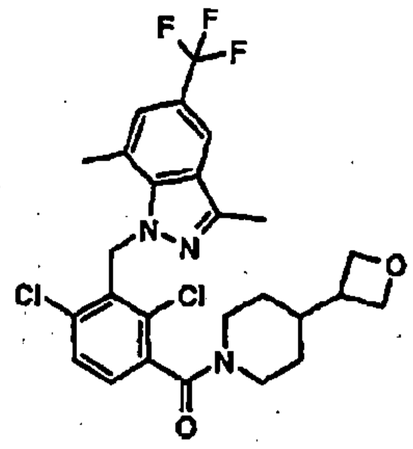
步驟3：(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



使用類似於實例A1之程序，由2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯甲酸(70 mg，0.17 mmol)及嗎啉(29 mg，0.33 mmol)製備(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(25 mg，30%)。LC/MS (方法g) R_t =1.83 min; MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$

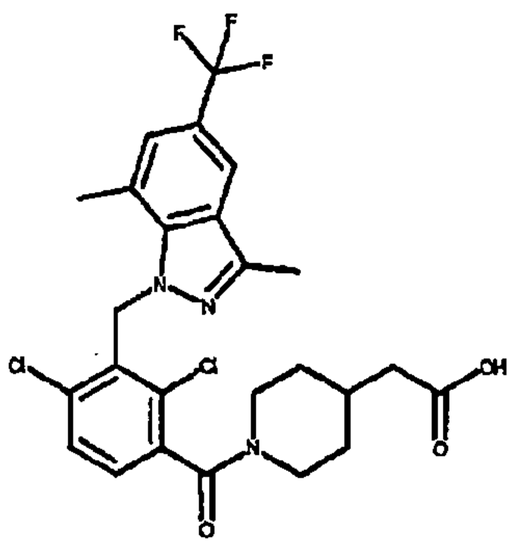
^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7.98 (s, 1H), 7.62 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.00 (d, *J*=12 Hz, 1H), 5.97 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)

實例DD-1：(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯基)(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-1-基)甲酮

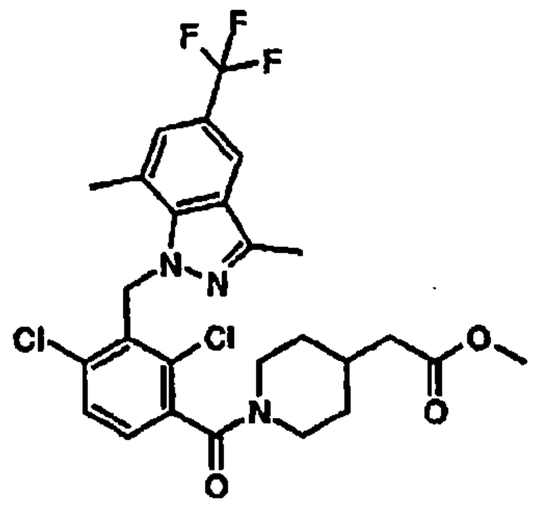


使用類似於實例A1之程序，由2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯甲酸(133 mg，0.32 mmol) (實例DD，步驟1)及4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶(58 mg，0.41 mmol)製備(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯基)(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-1-基)甲酮(128 mg，72%)。LC/MS (方法g)：Rt =1.91 min; MS *m/z*: 540 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7.98 (s, 1H), 7.61及7.60 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44及7.37 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.99 (m, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.39及2.38 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 0.96 (m, 2H)。

實例DE：2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

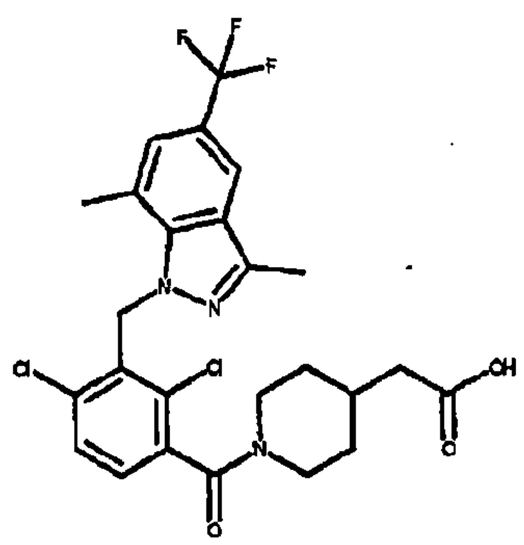


步驟1：2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A1之程序，由2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯甲酸(實例DD，步驟2) (92 mg，0.22 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(51 mg，0.26 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(90 mg，73%)。LC/MS (方法i) R_t =2.59 min; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.98 (s, 1H), 7.60及7.59 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43及7.36 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.90 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.59及3.57 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.39 (m, 3H), 2.27 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.15 (m, 2H)。

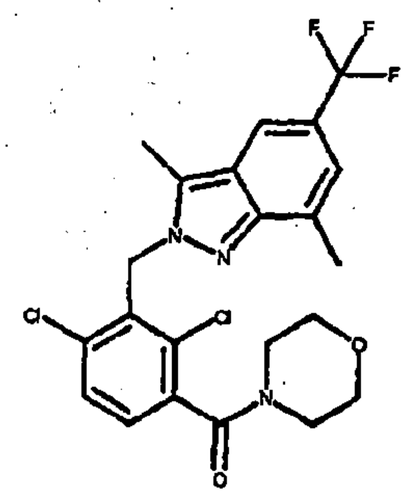
步驟2：2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



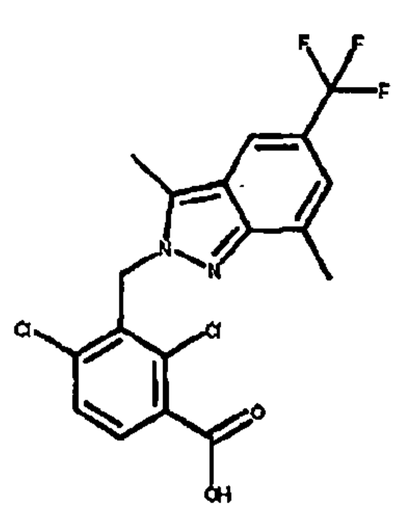
使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(90 mg，0.16 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(64 mg，71%)。LC/MS (方

法g) R_t =1.77 min; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 12.09 (寬峰, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43及7.36 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.96 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.39 (m, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.10 (m, 2H)。

實例DF：(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



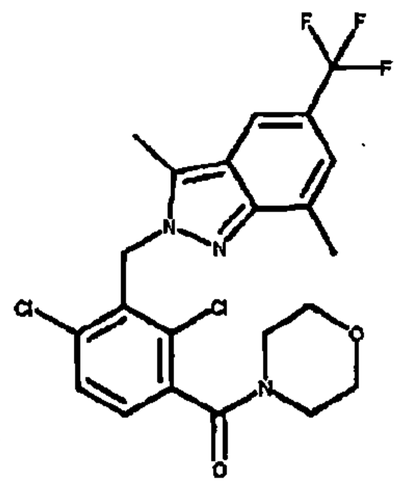
步驟1：2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(實例DD，步驟1) (200 mg，0.46 mmol)製備2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲酸(160 mg，76%)。LC/MS (方法h) R_t =2.81 min; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$

^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.68 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.84 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

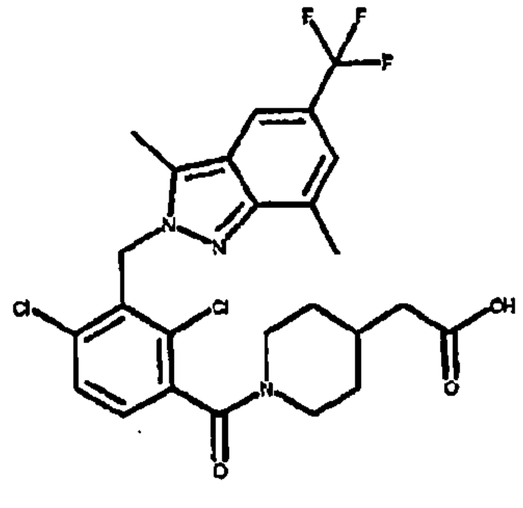
步驟2：(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



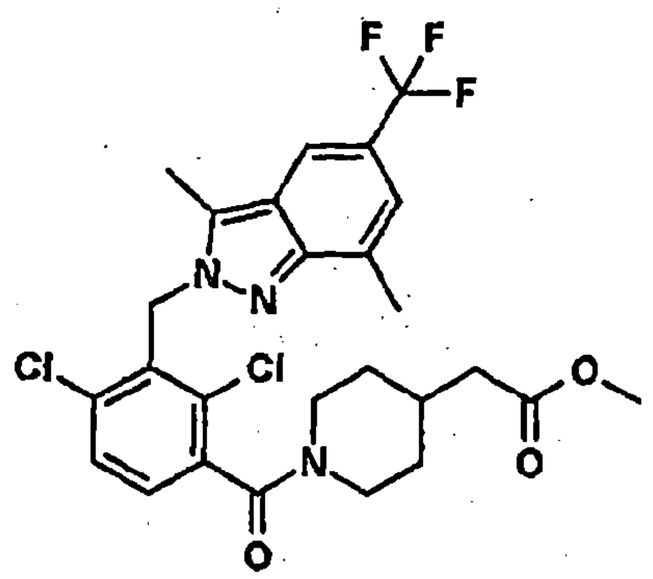
使用類似於實例A1之程序，由2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲酸(156 mg，0.37 mmol)及嗎啉(65 mg，0.75 mmol)製備(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(153 mg，82%)。LC/MS (方法g) R_t =1.78 min; MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8.05 (s, 1H), 7.64 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.81 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

實例DG：2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



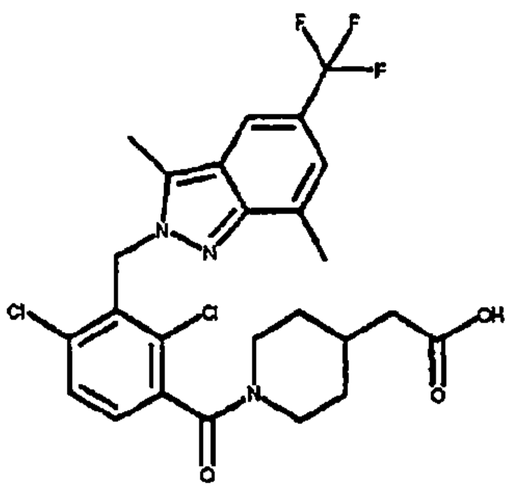
步驟1：2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A1之程序，由2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲酸(實例DF，步驟1) (237 mg，0.56 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(132 mg，0.68 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(192 mg，56%)。LC/MS (方法i): R_t =2.52 min; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.05 (s, 1H), 7.63及7.60 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.46及7.38 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.82 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.59及3.57 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.83 (m, 3H), 2.79 (m,1H), 2.34 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.15 (m, 2H)。

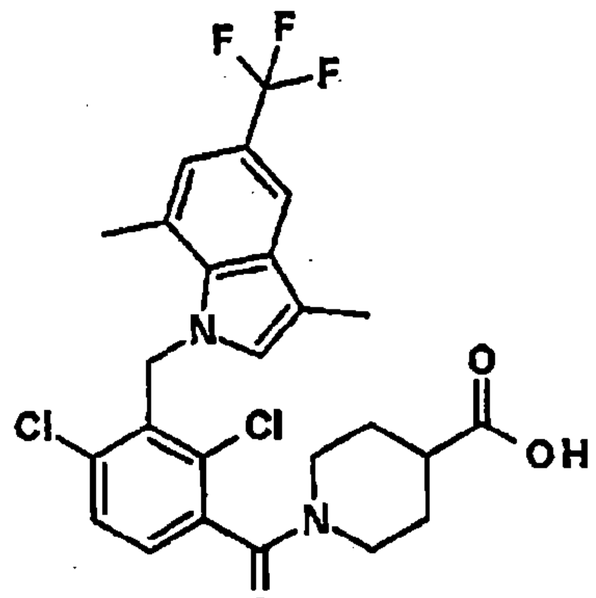
步驟2：2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



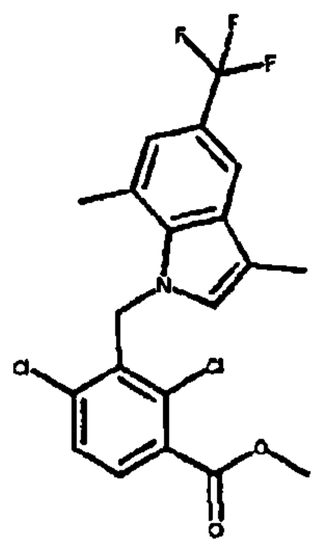
使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(190 mg，0.34 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-

2*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(170 mg，89%)。LC/MS(方法g): R_t =1.71 min; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.46及7.38 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.73-5.91 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.10 (m, 2H)。

實例DH：1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸



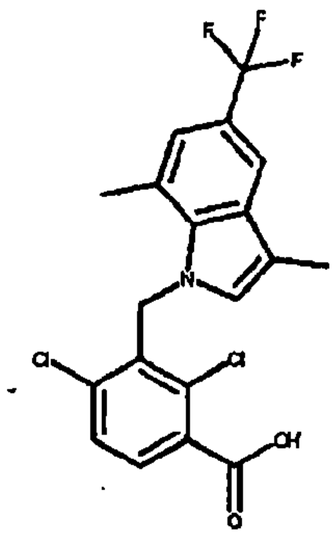
步驟1：2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸甲酯



向3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚(製備#43) (90 mg，0.422 mmol)於DMF (1.1 mL)中且冷卻至0℃之溶液中添加氫化鈉(18.57 mg，0.464 mmol)。攪拌30分鐘後，添加3-(溴甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(製備#1，步驟B) (126 mg，0.422 mmol)，且在0℃下繼續攪拌1小時。用水及EtOAc稀釋反應混合物。分離各層，且用EtOAc萃取水

層。合併有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-5% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈白色粉末狀之2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(100 mg，53%)。LC/MS (方法i): R_t =2.86 min; MS *m/z*: 430 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.88 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.55 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。

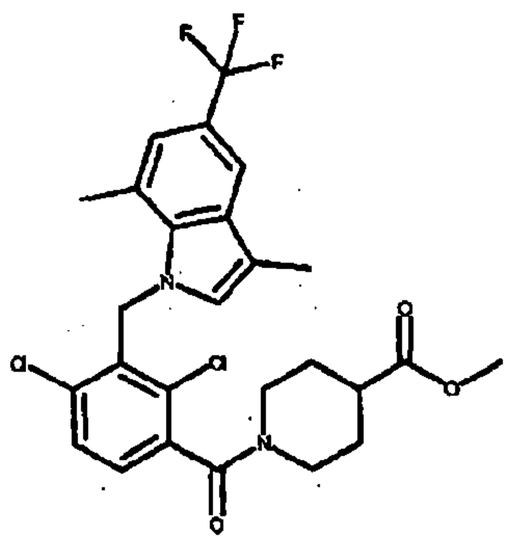
步驟2：2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例F之步驟4的程序，由2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(100 mg，0.23 mmol)製備2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸(90 mg，93%)。

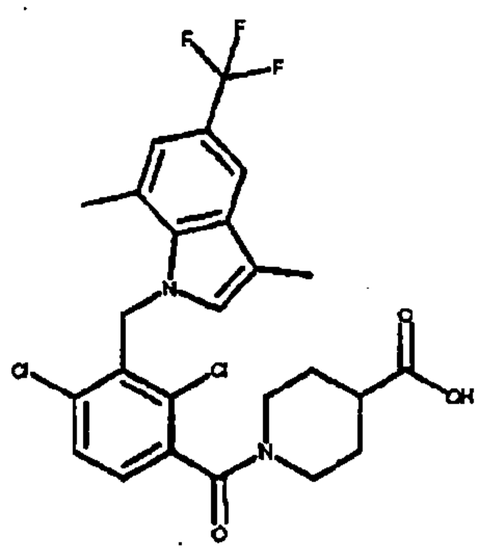
LC/MS (方法i): R_t =2.57 min; MS *m/z*: 416 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.67 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.87 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。

步驟3：1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸甲酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸(90 mg，0.12 mmol)及哌啶-4-甲酸甲酯鹽酸鹽(43 mg，0.24 mmol)製備1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸甲酯(84 mg，72%)。LC/MS (方法i): R_t =2.69 min; MS *m/z*: 541 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.69 (m, 2H), 7.55及7.48 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.56 (m, 1H), 5.90 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.62及3.60 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 2.94-3.15 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.18 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.50 (m, 2H)

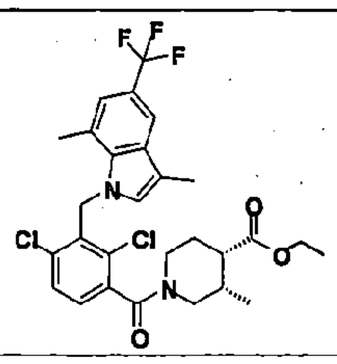
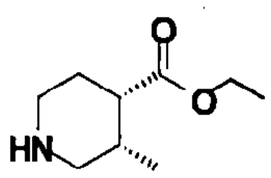
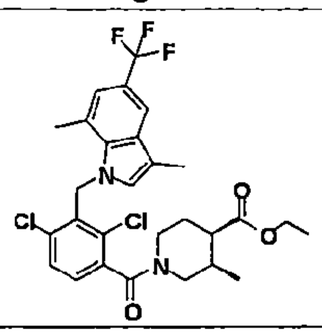
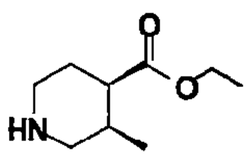
步驟4：1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸



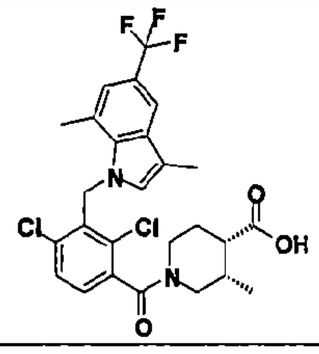
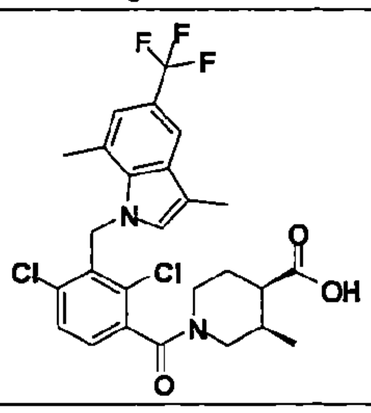
使用類似於實例F之步驟4的程序，由1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸甲酯(84 mg，0.15 mmol)製備1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸(67 mg，82%)。LC/MS (方法g): R_t =1.87 min; MS *m/z*: 527 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.30

(寬峰, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.55及7.48 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.57及6.55 (d, 1H), 5.90 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.49 (m, 2H)。

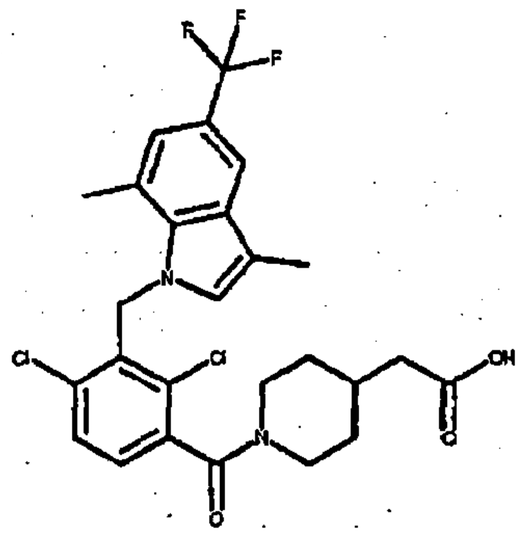
表DH. 以下中間物係使用與實例DH之步驟3中相同的程序使用適當胺由2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸(實例DH，步驟2)製備。

實例#	產物	胺	R_t min	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
DH-1		 (製備83)	2.41 (方法j)	569
DH-2		 (製備84)	2.86 (方法i)	569

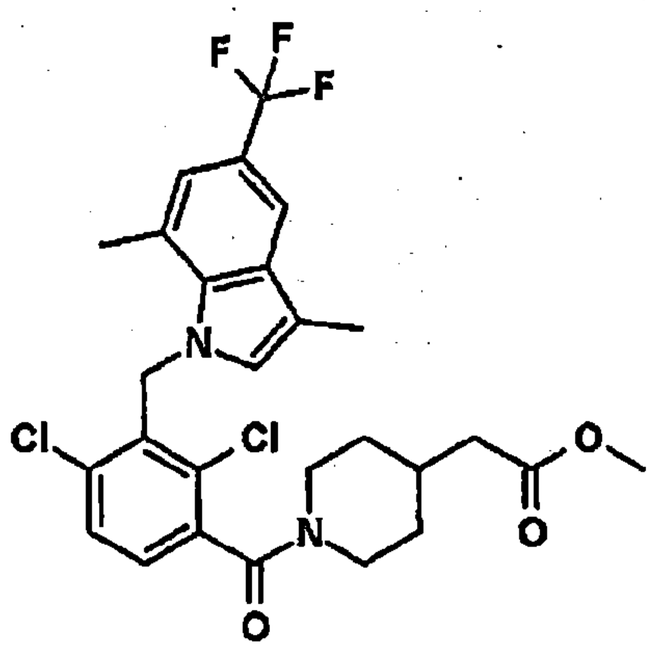
表DH1. 以下實例係使用與實例DH之步驟4相同的程序使用表DH中所描述之適當酯製備。

實例#	產物	酯	R_t min	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
DH1-1		DH-1	1.95 (方法g)	541
DH1-2		DH-2	1.94 (方法g)	541

實例DI： 2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



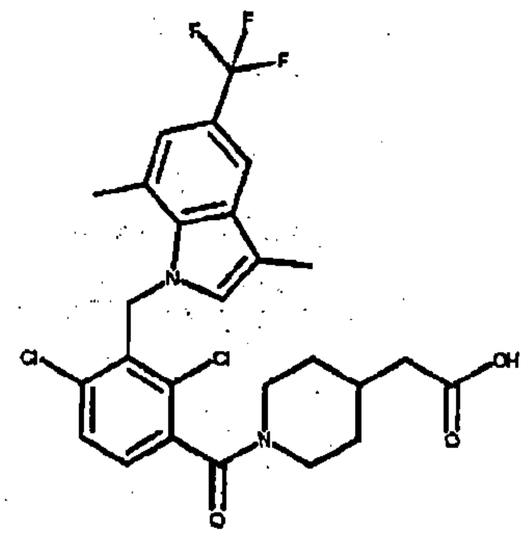
步驟1：2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸(實例DH，步驟2) (105 mg，0.25 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(54 mg，0.27 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(120 mg，84%)。LC/MS (方法i): R_t =2.73 min; MS *m/z*: 555 $[M+H]^+$

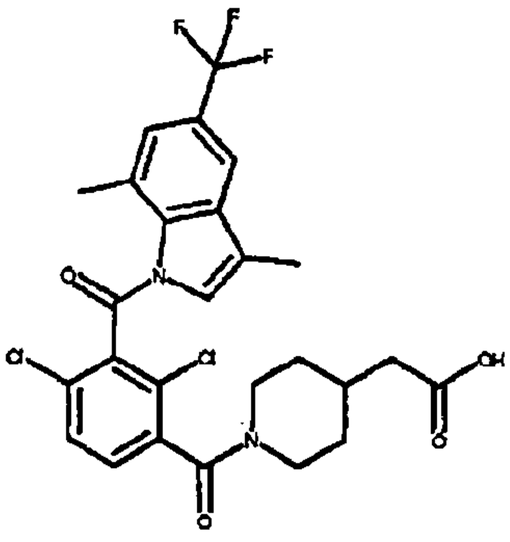
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.69 (m, 2H), 7.52及7.45 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.55 (m, 1H), 5.88 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.59及3.57 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.10 (m, 2H)。

步驟2：2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

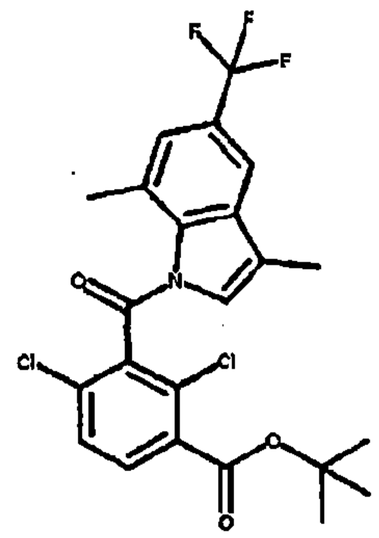


使用類似於實例F之步驟4的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(120 mg，0.21 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(70 mg，58%)。LC/MS(方法g): R_t =1.89 min; MS *m/z*: 541 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.10 (寬峰, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.52及7.45 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.55及6.53 (s, 1H), 5.85 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.19 (m, 5H), 1.90 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.10 (m, 2H)。

實例DJ：2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

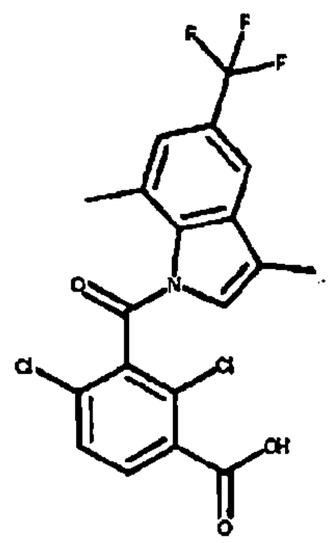


步驟1：2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸第三丁酯



向3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚(製備#43) (170 mg，0.797 mmol)於DMF (5 mL)中且在0℃下冷卻之溶液中添加氫化鈉(57.4 mg，1.435 mmol)，且在0℃下攪拌反應混合物20分鐘。隨後添加於DMF (4 mL)中稀釋之2,4-二氯-3-(氯羰基)苯甲酸第三丁酯(製備#44) (443 mg，1.435 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物3小時。反應混合物用NH_4Cl飽和水溶液淬滅且用EtOAc萃取。有機層用水及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮至乾燥。藉由矽膠管柱層析(用0-10% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈黃色樹脂狀之2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸第三丁酯(300 mg，76%)。LC/MS (方法j): R_t =2.87 min; MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.99 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.57 (s, 9H)

步驟2：2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸

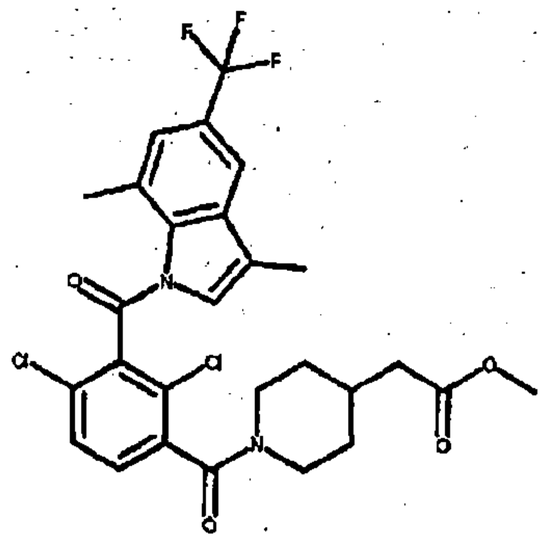


向2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸第三丁酯(300 mg，0.617 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA (2.5 mL，32.4 mmol)，且在室溫攪拌反應混合物1小時。在減壓下用

甲苯濃縮反應混合物，得到呈米色固體之2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸(260 mg，96%)。

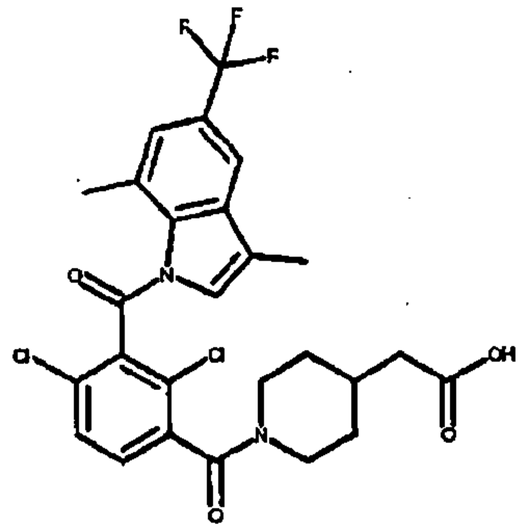
LC/MS (方法i): R_t =2.50 min; MS *m/z*: 430 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.87 (寬峰, 1H), 8.05 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。

步驟3：2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



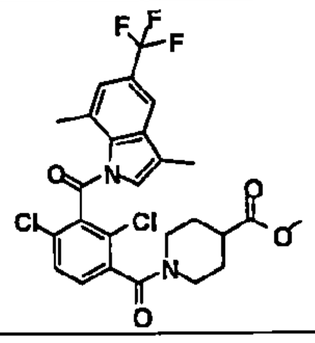
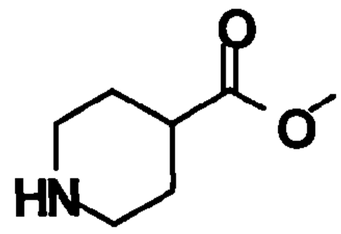
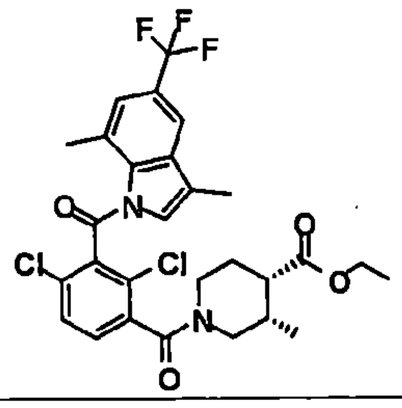
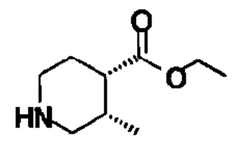
使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸(105 mg，0.25 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(64 mg，0.33 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(150 mg，81%)。LC/MS (方法i): R_t =2.71 min; MS *m/z*: 569 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.76-81 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.43, 7.37及7.17 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.60 (m, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.23 (m, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.06-1.27 (m, 2H)。

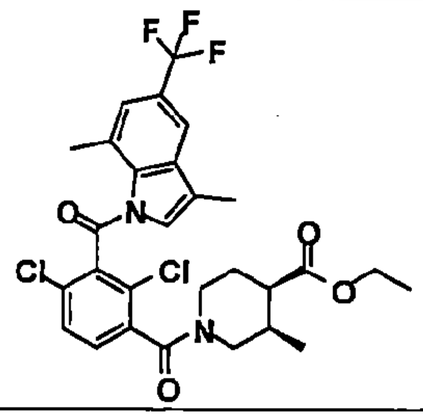
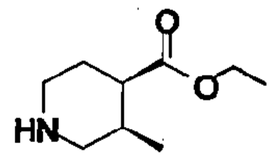
步驟4：2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



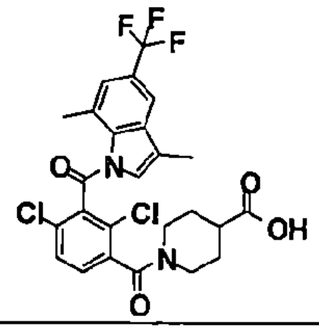
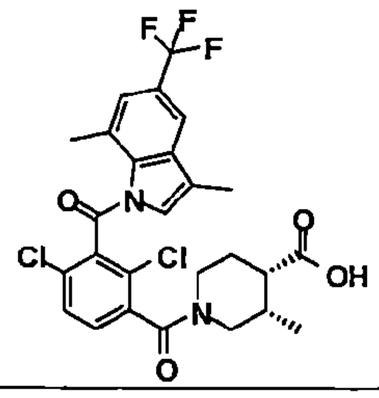
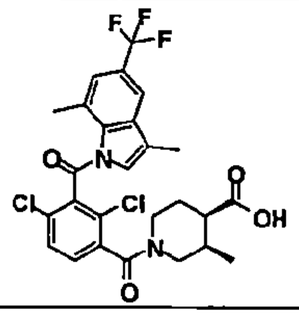
使用類似於實例F之步驟4的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(150 mg，0.26 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(96 mg，65%)。LC/MS (方法g): R_t =1.89 min; MS *m/z*: 555 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.10 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.57-7.72 (m, 2H), 7.42, 7.37及7.16 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.57及3.26 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.23 (m, 3H), 2.19 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.16 (m, 2H)。

表DJ. 以下中間物係使用與實例DJ之步驟3中相同的程序使用適當胺由(實例DJ，步驟2)製備。

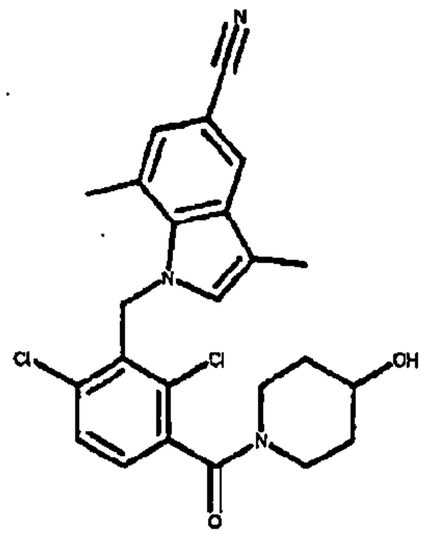
實例#	產物	胺	**R_t min**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
DJ-1			2.67 (方法i)	555
DJ-2		 (製備83)	2.84 (方法i)	583

DJ-3		 (製備84)	2.84 (方法i)	583

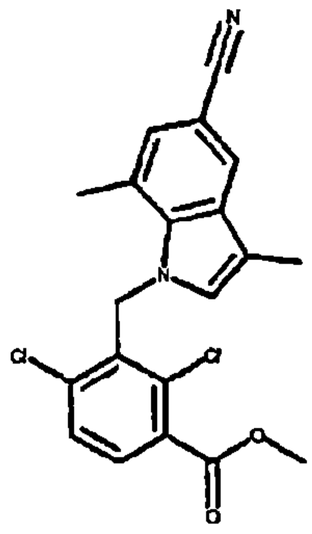
表**DJ1.** 以下實例係使用與實例DJ之步驟4相同的程序使用表DJ中所描述之適當酯製備。

實例#	產物	酯	**R_t min**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
DJ1-1		DJ-1	1.87 (方法g)	541
DJ1-2		DJ-2	1.94 (方法g)	555
DJ1-3		DJ-3	1.94 (方法g)	555

實例DK：1-(2,6-二氯-3-(4-羥基哌啶-1-羰基)苯甲基)-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-5-甲腈



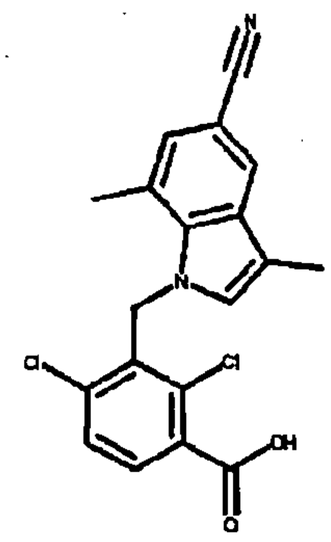
步驟1：2,4-二氯-3-((5-氰基-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例DH之步驟1的程序，由3,7-二甲基-1*H*-吲哚-5-甲腈(製備#45) (242 mg，0.87 mmol)及3-(溴甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(製備#1，步驟B) (466 mg，1.56 mmol)製備2,4-二氯-3-((5-氰基-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(262 mg，56%)。該化合物直接用於下一步驟

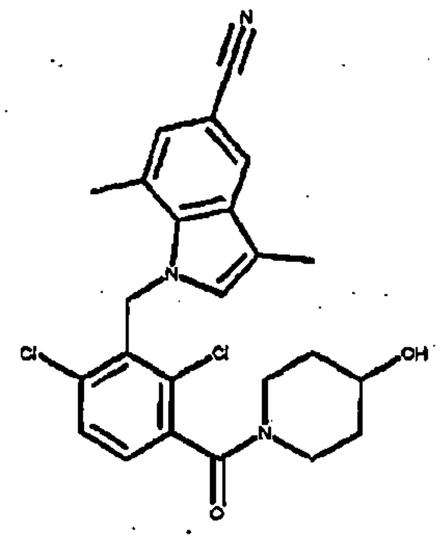
LC/MS (方法i): R_t =2.58 min; MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$

步驟2：2,4-二氯-3-((5-氰基-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((5-氰基-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(113 mg，0.29 mmol)製備2,4-二氯-3-((5-氰基-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸(100 mg，90%)。LC/MS (方法i): R_t =2.22 min; MS *m/z*: 373 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7.88 (s, 1H), 7.82 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.56 (d, *J*=1 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.15 (d, *J*=1 Hz, 3H)。

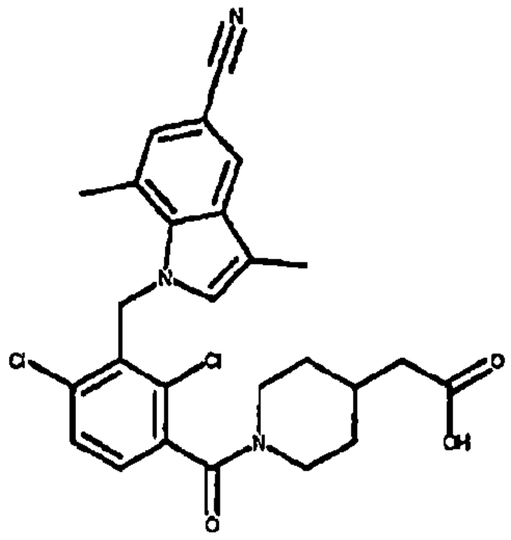
步驟3：1-(2,6-二氯-3-(4-羥基哌啶-1-羰基)苯甲基)-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-5-甲腈



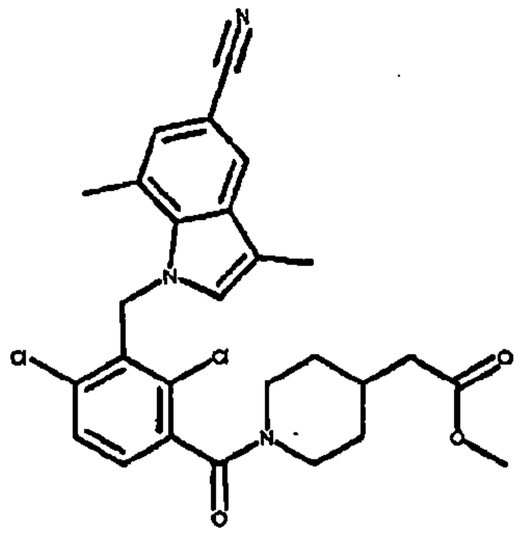
使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((5-氰基-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸(60 mg，0.16 mmol)及4-羥基哌啶(19.5 mg，0.19 mmol)製備1-(2,6-二氯-3-(4-羥基哌啶-1-羰基)苯甲基)-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-5-甲腈(48 mg，65%)。LC/MS (方法g): R_t =1.54 min; MS *m/z*: 456 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7.89 (s, 1H), 7.69及7.68 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.49及7.48 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=1 Hz, 1H), 6.57及7.56 (d, *J*=1 Hz, 1H), 5.88 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.88 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 137 (m, 2H)。

實例DL：2-(1-(2,4-二氯-3-((5-氰基-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

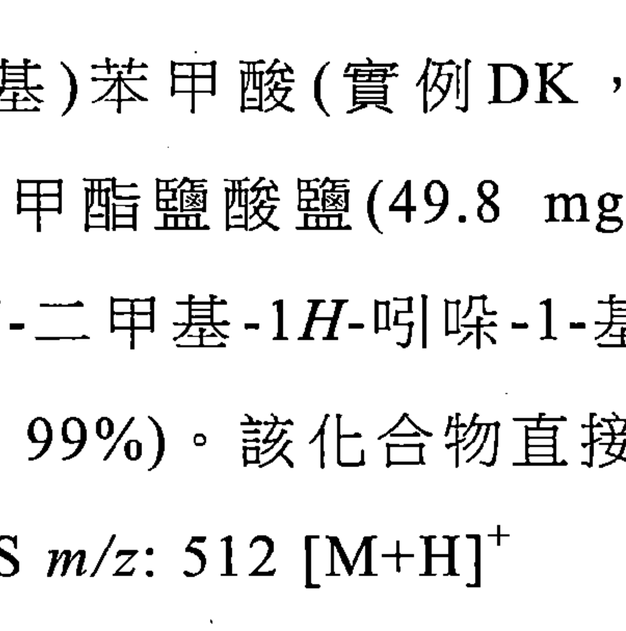


步驟1：2-(1-(2,4-二氯-3-((5-氰基-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((5-氰基-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸(實例DK，步驟2) (80 mg，0.21 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(49.8 mg，0.27 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((5-氰基-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(111 mg，99%)。該化合物直接用於下一步驟。LC/MS (方法i): R_t =2.43 min; MS *m/z*: 512 $[M+H]^+$

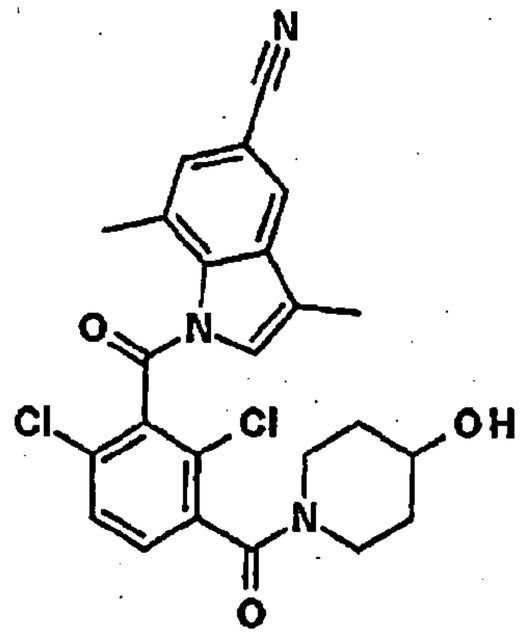
步驟2：2-(1-(2,4-二氯-3-((5-氰基-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



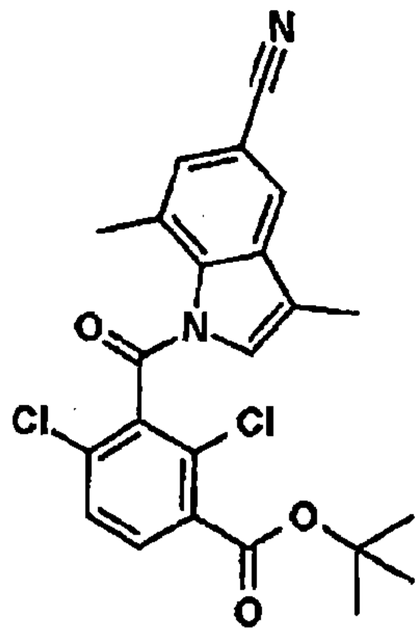
使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-((5-氰基-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(110 mg，0.21 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((5-氰基-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(51 mg，45%)。LC/MS (方法g): R_t =1.62 min; MS *m/z*: 498 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.09 (寬峰, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.69及7.68 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.52及7.46 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.58及6.55 (s, 1H), 5.87 (m, 2H), 4.46 (m,

1H), 3.27 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.16 (m, 5H), 1.93 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.15 (m, 2H)。

實例DM：1-(2,6-二氯-3-(4-羥基哌啶-1-羰基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-5-甲腈

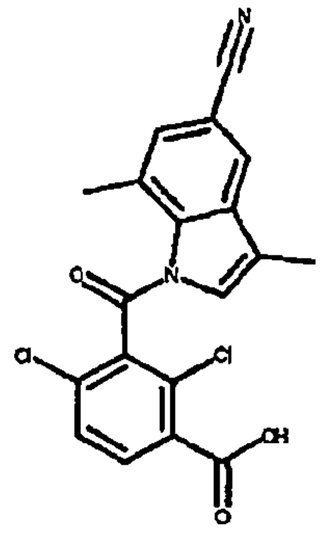


步驟1：2,4-二氯-3-(5-氰基-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸第三丁酯



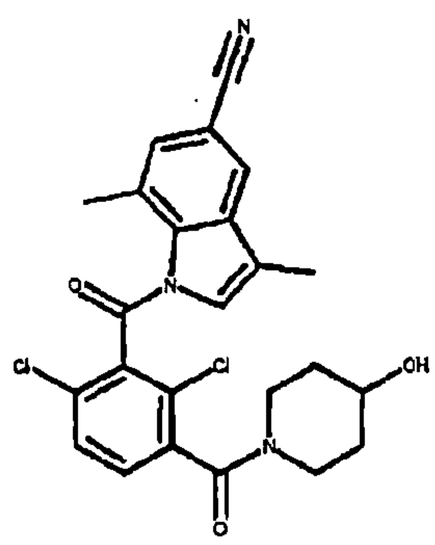
使用類似於實例DJ之步驟1的程序，由3,7-二甲基-1*H*-吲哚-5-甲腈(製備#45) (242 mg，0.87 mmol)及2,4-二氯-3-(氯羰基)苯甲酸第三丁酯(製備#44) (483 mg，1.56 mmol)製備2,4-二氯-3-(5-氰基-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸第三丁酯(290 mg，75%)。該產物直接用於下一步驟。LC/MS (方法i): R_t =2.87 min; MS *m/z*: 443 $[M+H]^+$

步驟2：2,4-二氯-3-(5-氰基-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸



使用類似於實例DJ之步驟2的程序，由2,4-二氯-3-(5-氰基-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸第三丁酯(290 mg，0.65 mmol)製備2,4-二氯-3-(5-氰基-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸(232 mg，82%)。LC/MS (方法i): R_t =2.17 min; MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.91 (寬峰, 1H), 8.05 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.81 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.27 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.19 (d, *J*=1.3 Hz, 3H)。

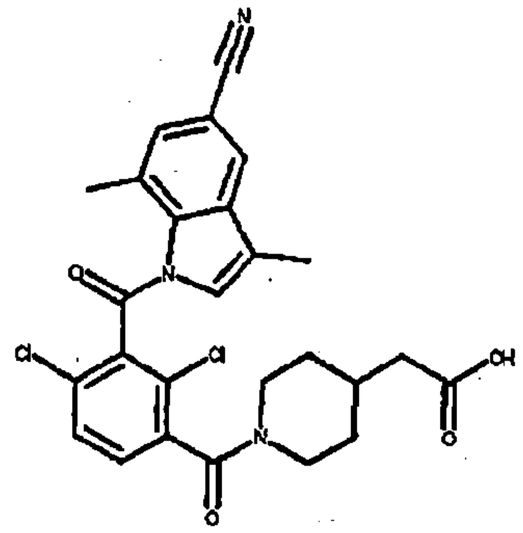
步驟3：1-(2,6-二氯-3-(4-羥基哌啶-1-羰基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-5-甲腈



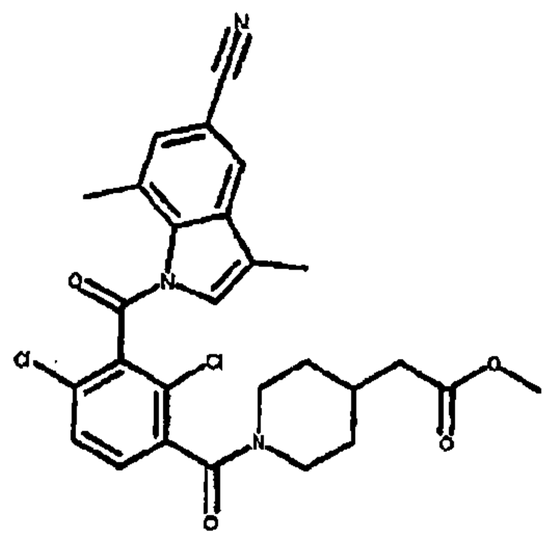
使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-(5-氰基-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸(113 mg，0.3 mmol)及4-羥基哌啶(36.4 mg，0.36 mmol)製備1-(2,6-二氯-3-(4-羥基哌啶-1-羰基)苯甲醯基)-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-5-甲腈(65 mg，45%)。LC/MS (方法g): R_t =1.54 min; MS *m/z*: 470 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8.03 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.45 , 7.41及7.19 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.12 (m,

1H), 2.67 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.35 (m, 2H)。

實例DN：2-(1-(2,4-二氯-3-(5-氰基-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

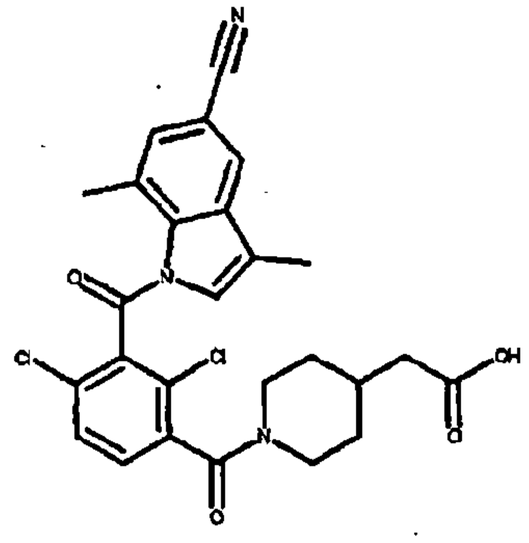


步驟1：2-(1-(2,4-二氯-3-(5-氰基-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-(5-氰基-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸(實例DM，步驟2) (115 mg，0.29 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(69 mg，0.35 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-(5-氰基-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(140 mg，72%)。該產物直接用於下一步驟。LC/MS (方法i): R_t =2.42 min; MS *m/z*: 526 $[M+H]^+$

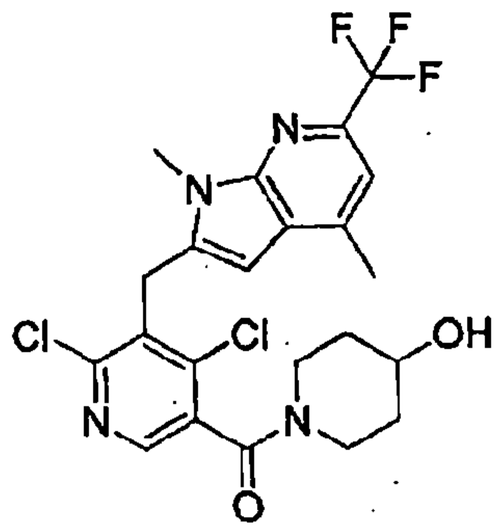
步驟2：2-(1-(2,4-二氯-3-(5-氰基-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



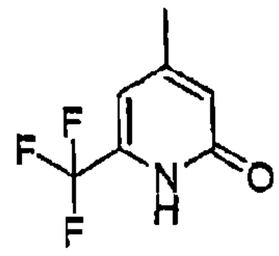
使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-(5-氰基-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(138 mg，0.26 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-(5-氰基-3,7-二甲基-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(123 mg，85%)。LC/MS (方法i): R_t =2.18 min; MS *m/z*: 512 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.10 (寬峰, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.45及7.39及7.19 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.18 (m, 4H), 1.95 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.63 (m,1H), 1.17 (m, 2H)。

實例DO：(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)吡啶-3-基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮



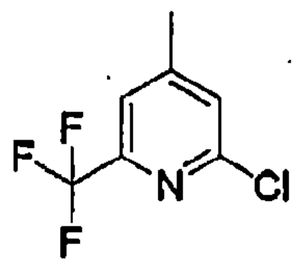
步驟1：4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮



使CHCl3溶液(1.25 L)冷卻至約0℃，且添加2,2,2-三氟乙酸酐(0.141 L，1012 mmol)，隨後添加3-甲基丁-2-烯醯氯(0.094 L，843

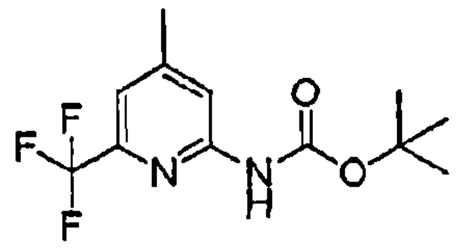
mmol)。逐滴添加三乙胺(0.259 L，1856 mmol)，使得內部溫度維持低於約10℃(放熱)。在添加之後，在約0℃下攪拌混合物約1 h，且隨後緩慢地升溫至rt並攪拌隔夜。反應混合物用水(1 L)、飽和NaHCO3 (1 L)、水/鹽水(1:1，500 mL)洗滌，經MgSO4乾燥，過濾且在真空中濃縮。使殘餘物溶解於乙酸(1.250 L)中，且添加乙酸/氨鹽(130 g，1687 mmol)。反應燒瓶用氣球加蓋，且在約115℃下加熱混合物隔夜。約20 h後，使反應混合物冷卻至約40℃且在真空中濃縮。在攪拌下將糊漿傾入水(約2 L)中。約1 h後，藉由過濾收集固體，提供呈褐色固體狀之4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮(101 g，68%)。LC/MS (方法a) R_t =1.59 min.; MS *m/z*: 178 $[M+H]^+$。^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.79 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 2.34 (s, 3H)。

步驟2：2-氯-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶



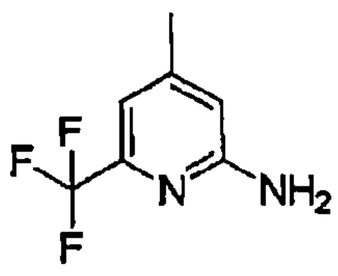
向配備有短程蒸餾頭之50 mL梨形燒瓶中饋入4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮(20 g，113 mmol)。向燒瓶中添加苯膦醯二氯(19.2 mL，135 mmol)。使反應混合物加熱至約160℃。約3 h後，使反應混合物上之壓力緩慢地降至100毫巴且以約120℃-130℃之頭溫開始蒸餾。週期性地，在蒸餾已顯著減緩時，反應混合物上之壓力降至80毫巴且浴溫升高至約170℃。約3 h後，蒸餾停止，提供2-氯-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶(12 g，54%)。LC/MS (方法a) R_t =2.4 min.; MS *m/z*: 196 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz): 7.79 (s, 1 H), 7.71 (s, 1H), 2.43 (s, 3 H)。

步驟3：(4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯



將饋入有2-氯-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶(35.1 g，180 mmol)、胺基甲酸第三丁酯(42.1 g，359 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (4.11 g，4.49 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦(X-Phos) (4.28 g，8.98 mmol)及碳酸銫(205 g，629 mmol)之燒瓶抽空且用N_2填充(重複3次)，隨後添加經脫氣之1,4-二噁烷(350 mL)。隨後在約80℃下加熱混合物約2 h。使反應混合物冷卻至rt，且使反應混合物分配於水與EtOAc之間。進一步用EtOAc (2 × 100 mL)萃取水層。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥，得到暗紅色油狀物。該物質不經另外純化即使用，假定產率為100%。LC/MS (方法a) R_t =2.71 min.; MS *m/z*: 275 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.13 (s, 1H), 7.90 (dt, *J* =1.3, 0.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* =1.3, 0.7 Hz, 1H), 2.38 (t, *J* =0.6 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H)。

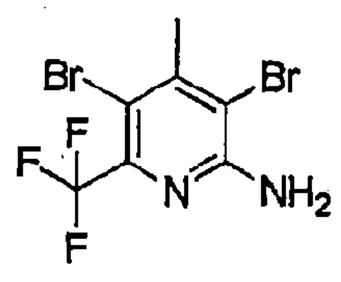
步驟4：4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺



在室溫下攪拌(4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯(49.6 g，180 mmol)與氯化氫(4 M於二噁烷中) (597 mL，2388 mmol)之混合物約2 h。在減壓下移除溶劑，且過濾殘餘物。用EtOAc洗滌不溶物，且濾液用EtOAc稀釋並用6 N HCl萃取(3次)。水層用DCM (4 × 100 mL)洗滌，且隨後藉由緩慢地添加Na_2CO_3來調節至pH 8。藉由過濾收集亮黃色固體且用水洗滌。隨後使固體溶解於DCM中，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至幾乎乾燥。固體用石油醚濕磨且藉由過濾收集，用石油醚洗滌且風乾，得到呈淺黃色固體狀之4-甲基

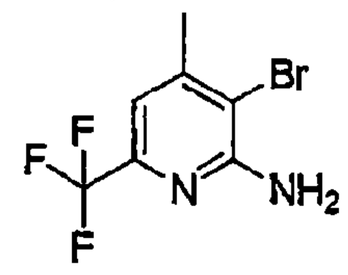
-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(27.7 g，88%)。LC/MS (方法a) R_t =1.92 min.; MS *m/z*: 177 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6.72 (s, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 6.35 (s, 2 H), 2.20 (s, 3 H)。

步驟5：3,5-二溴-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺



在約70℃下加熱4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(31.4 g，179 mmol)及NBS (66.7 g，375 mmol)於ACN (250 mL)中之混合物約2 h。向反應燒瓶中添加水(約500 mL)。藉由過濾收集所得固體，用水洗滌且風乾約5分鐘。使固體溶解於DCM中，用水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至幾乎乾燥。固體用庚烷濕磨且藉由過濾收集，用庚烷洗滌且乾燥，得到呈淡黃色固體狀之3,5-二溴-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(56.9 g，96%)。LC/MS (方法a) R_t =2.55 min.; MS *m/z*: 333 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6.90 (s, 2H), 2.53 (s, 3H)。

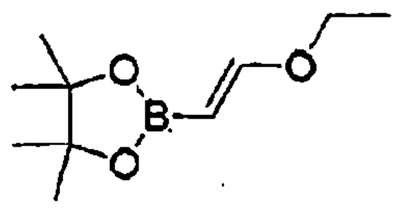
步驟6：3-溴-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺



在約-78℃下向3,5-二溴-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(56.98 g，171 mmol)於THF (570 mL)中之淡橙色溶液中逐滴添加正丁基鋰(2.5 M於己烷中) (68.3 mL，171 mmol) (變成棕色溶液)。在約-78℃下攪拌混合物約45分鐘。LCMS指示僅部分轉化，且逐滴添加第二部分之BuLi (2.5 M於己烷中) (20.48 mL，51.2 mmol)。逐滴添加第三部分之丁基鋰(2.5 M於己烷中) (13.65 mL，34.1 mmol)以完全轉化成產物。將反應燒瓶轉移至冰-水浴且快速添加20 mL水。隨後使反應混合物升溫至室溫。使反應混合物分配於飽和NH_4Cl與EtOAc之間。有機層用

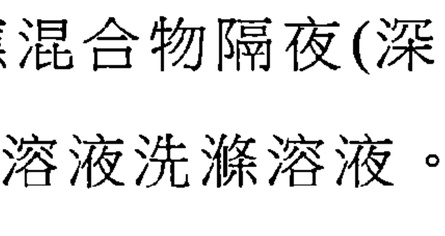
$NaHCO_3$洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至幾乎乾燥。固體用庚烷濕磨且藉由過濾收集，用庚烷洗滌，得到第一批呈灰白色固體狀之產物(38.9 g，85%)。濃縮濾液至乾燥，且添加庚烷。藉由真空過濾收集固體，且用庚烷洗滌並乾燥，得到第二批呈淺黃色固體狀之產物(1.9 g，3%)。LC/MS (方法a) R_t =2.29 min.; MS *m/z*: 255 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6.96 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 2.32 (s, 3 H)。

步驟7：(*E*)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃



在圓底燒瓶中在氮氣氛圍下，在約0℃-5℃下攪拌乙氧基乙炔於己烷(100 g，710 mmol)中之50%溶液及DCM (996 mL)。在約0℃-5℃下向該攪拌溶液中一次性添加4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃(113 mL，781 mmol)，隨後添加雙(環戊二烯基)氯氫化鋯(9.16 g，35.5 mmol)。使懸浮液(橙色)逐漸升溫至室溫歷經約30 min。在約10 min內發生溶解。在RT下攪拌反應混合物隔夜(深紅色)。向反應溶液中添加醚(2 L)，且用NH_4Cl飽和水溶液洗滌溶液。在減壓下移除溶劑，添加最少DCM (100 mL)，且經由覆蓋有矽藻土之氧化鋁墊過濾溶液。用DCM洗滌氧化鋁且在真空中移除濾液溶劑，產生呈深紅色油狀之(*E*)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃(114.9 g，82%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.05 (d, 1 H), 4.45 (d, 1 H), 3.83 (q, 2 H), 1.30 (t, 3 H), 1.28 (s, 12 H)。

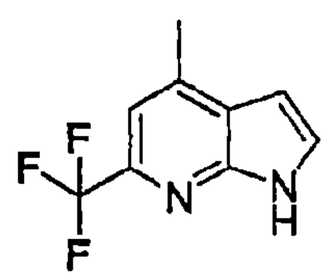
步驟8：(*E*)-3-(2-乙氧基乙烯基)-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺



將饋入有3-溴-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(38.3 g，143

mmol)、(*E*)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪(56.5 g，285 mmol)、二乙醯氧基鈀(0.960 g，4.28 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦(XPhos) (4.28 g，8.98 mmol)及碳酸銫(116 g，356 mmol)之燒瓶用N_2脫氣15 min，隨後添加320 mL經脫氣之1,4-二噁烷/H_2O (4:1)。在約80℃下加熱混合物約2 h。使混合物冷卻至室溫。使反應混合物分配於EtOAc與水之間，且進一步用EtOAc (2 × 50 mL)萃取水層。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。向殘餘物中添加庚烷，且藉由過濾收集所得固體並用庚烷洗滌，得到灰白色固體(1.45 g)。再次濃縮濾液至乾燥，得到黏稠黑色油狀物，使其在rt下靜置隔夜。注意到顯著固體形成，且該固體用庚烷稀釋，音波處理且過濾，用庚烷洗滌，得到淡棕色固體(15.2 g，42%)。濃縮濾液至乾燥，得到黑色油狀物，其藉由急驟層析(0-25% EtOAc/庚烷歷經30 min)純化。將含有溶離份之產物濃縮至幾乎乾燥。藉由過濾收集固體，用少量庚烷洗滌且乾燥，得到第二批呈淡黃色固體狀之產物(12.7 g，35%)。LC/MS (方法l) R_t =1.48 min.; MS *m/z*: 247 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6.82 (s, 1H), 6.73 (d, *J* =13.1 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.45 (d, *J* =13.1 Hz, 1H), 3.93 (q, *J* =7.0 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.25 (t, *J* =7.0 Hz, 3H)。

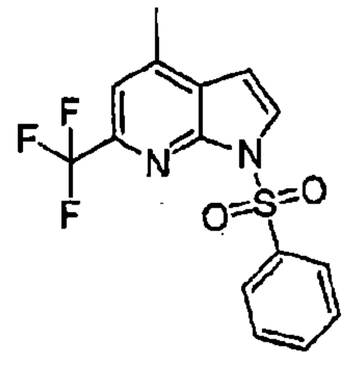
步驟9：4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶



在約100℃下加熱(*E*)-3-(2-乙氧基乙烯基)-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(27.9 g，113 mmol)與乙酸(130 mL)之混合物隔夜。使混合物冷卻至rt，且藉由過濾收集沈澱物，用ACN洗滌且乾燥，得到第一批產物。濃縮濾液至大約50 mL，且藉由過濾收集固體，用ACN洗滌且

乾燥，得到第二批產物。兩種產物看起來純度類似且因此合併。濾液中仍具有一些產物且保留。使固體懸浮於大約250 mL EtOAc中且加熱回流以溶解。在減壓下移除大部分溶劑，且添加庚烷。藉由真空過濾收集固體，乾燥，得到呈灰白色固體狀之產物(19.8 g，87%)。LC/MS (方法l-3) R_t =1.30 min.; MS *m/z*: 201 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.13 - 11.98 (br, 1H), 7.67 (t, J =3.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J =1.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, J =3.5, 1.9 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H)。

步驟10：4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶



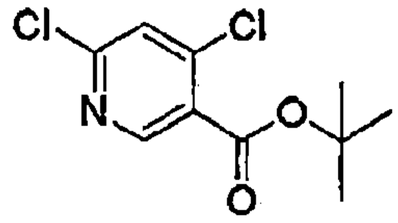
在N_2下在約0℃下向氫化鈉(60%於礦物油中) (4.35 g，109 mmol)於DMF (40 mL)中之懸浮液中添加4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶溶液(19.8 g，99 mmol)。在添加之後，移除冰-水浴且在室溫下攪拌混合物約30 min。再次使其冷卻至約0℃，逐滴添加苯磺醯氯(13.27 mL，104 mmol)。在添加之後，使反應物升溫至rt且在室溫下攪拌約1小時。

藉由添加100 mL NH_4Cl飽和溶液隨後添加350 mL水來淬滅反應物。藉由過濾收集固體，用水洗滌且在真空烘箱中在約70℃下乾燥約2天，得到灰白色固體。使固體溶解於EtOAc中，經由70 g矽膠過濾且用EtOAc洗滌墊子。濾液經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。用EtOAc/庚烷濕磨固體，得到第一批呈白色固體狀之4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(28.5 g，85%)。

濃縮濾液至乾燥，且用醚/庚烷濕磨固體。藉由過濾收集所得固體，用庚烷洗滌且乾燥，得到第二批呈灰白色固體狀之4-甲基-1-(苯

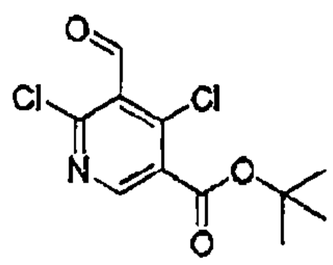
磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(3.65 g，11%)。LC/MS (方法l-3) R_t =1.84 min.; MS *m/z*: 341 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.15 - 8.07 (m, 3H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 3H), 7.03 (d, J =4.1 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H)。

步驟11：4,6-二氯菸鹼酸第三丁酯



在室溫下攪拌4,6-二氯菸鹼酸(8.2 g，42.7 mmol)及BOC_2O (19.83 mL，85 mmol)於THF (100 mL)中之混合物，隨後添加DMAP (1.044 g，8.54 mmol)至溶液中。在約70℃下攪拌所得混合物約1 h。使樣品沈積至矽膠上且裝載至矽膠管柱上並用5% EtOAc/庚烷溶離。收集後續溶離份，得到呈無色油狀之4,6-二氯菸鹼酸第三丁酯(10 g，94%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 1.61 (s, 9 H)。

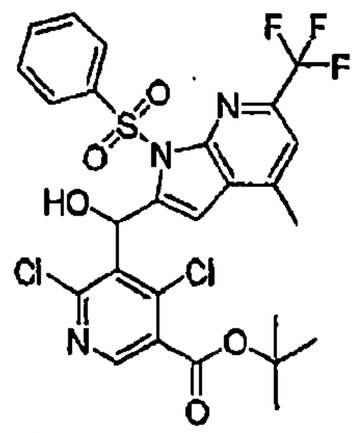
步驟12：4,6-二氯-5-甲醯基菸鹼酸第三丁酯



使4,6-二氯菸鹼酸第三丁酯(10 g，40.3 mmol)溶解於THF (100 mL)中，攪拌且冷卻至約-78℃。以維持溫度低於約-70℃之速率向溶液中添加LDA (22.2 mL，44.3 mmol)。在約-78℃下攪拌所得溶液約10 min。隨後添加甲酸甲酯(4.94 mL，81 mmol)至溶液中且在約-78℃下攪拌混合物約30 min。將混合物傾入飽和NH_4Cl中，用EtOAc萃取(3次)，且合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到棕色油狀物。使樣品沈積至矽膠上且藉由矽膠層析(用2% EtOAc/庚烷溶離)純化。收集後續溶離份，得到呈黃色固體狀之4,6-二氯-5-甲醯基菸鹼酸

第三丁酯(5.0 g，45%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.47 (s, 1 H), 8.7 (s, 1 H), 1.65 (s, 9 H)。

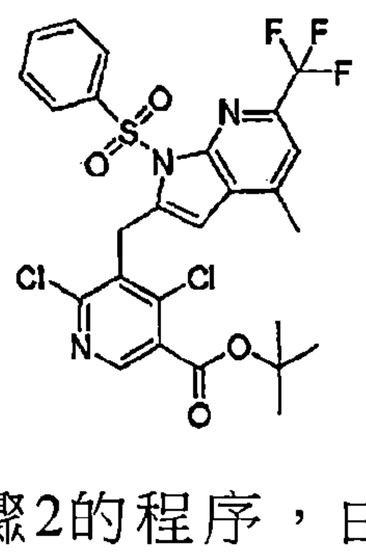
步驟13：4,6-二氯-5-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸第三丁酯



使用類似於實例CL之步驟1中所描述之程序，

由4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶(6.0 g，17.6 mmol)及4,6-二氯-5-甲醯基菸鹼酸第三丁酯(5.35 g，19.4 mmol)製備4,6-二氯-5-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸第三丁酯。LC/MS (方法1-3) R_t =2.15 min.; MS *m/z*: 616 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.67 (s, 1 H), 7.95 (d, 2 H), 7.69 (m, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.55 (m, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 1.54 (s, 9 H)。

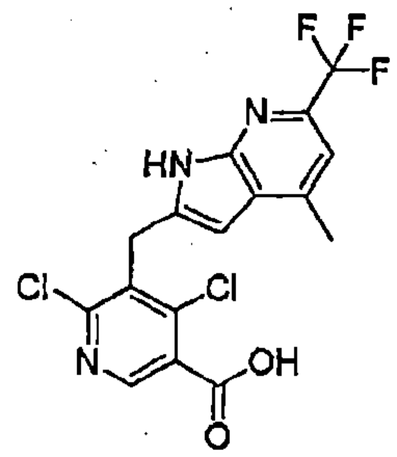
步驟14：4,6-二氯-5-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸第三丁酯



使用類似於實例Z之步驟2的程序，由4,6-二氯-5-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸第三丁酯(1.51 g，2.44 mmol)製備4,6-二氯-5-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸第三丁酯。

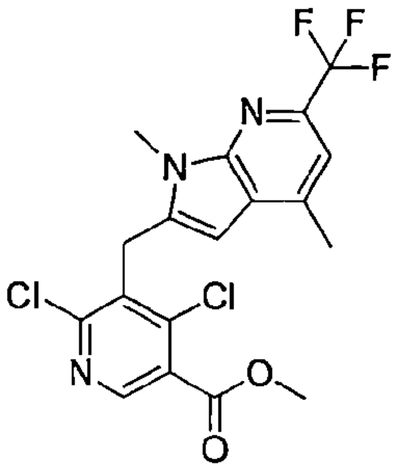
LC/MS (方法1-3) R_t =2.33 min.; MS *m/z*: 600 $[M+H]^+$。

步驟15：4,6-二氯-5-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸



向4,6-二氯-5-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸第三丁酯(334.9 mg，0.558 mmol)於1,4-二噁烷(7339 μL)中之溶液中添加氫氧化鈉(2 M) (1394 μL，2.79 mmol)。在約50℃下加熱混合物隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋且用鹽酸(1 M)酸化。用EtOAc萃取混合物兩次，且合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發，得到呈淺棕色固體狀之4,6-二氯-5-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸(0.23 g，100%)。LC/MS (方法1-3) R_t =1.02 min.; MS *m/z*: 404 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.16 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.29 (d, J =0.8 Hz, 1H), 6.09 (dd, J =2.1, 1.0 Hz, 1H), 4.48 (s, 3H)。

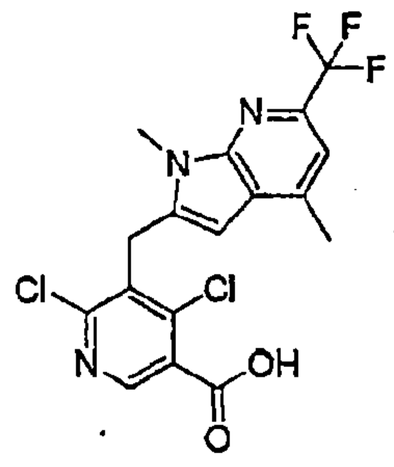
步驟16：4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸甲酯



使用類似於實例P之步驟4的程序，由4,6-二氯-5-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸(0.23 g，0.567 mmol)製備4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡

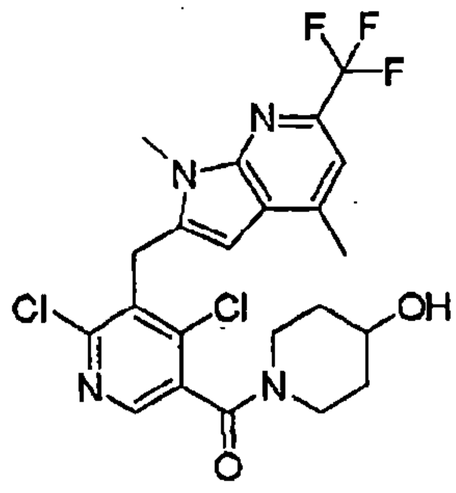
啶-2-基)甲基)菸鹼酸甲酯 LC/MS (方法1-3) R_t =2.01 min.; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$。

步驟17：4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸甲酯(0.25 g，0.578 mmol)製備4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸 LC/MS (方法1-3) R_t =1.14 min.; MS *m/z*: 418 $[M+H]^+$。

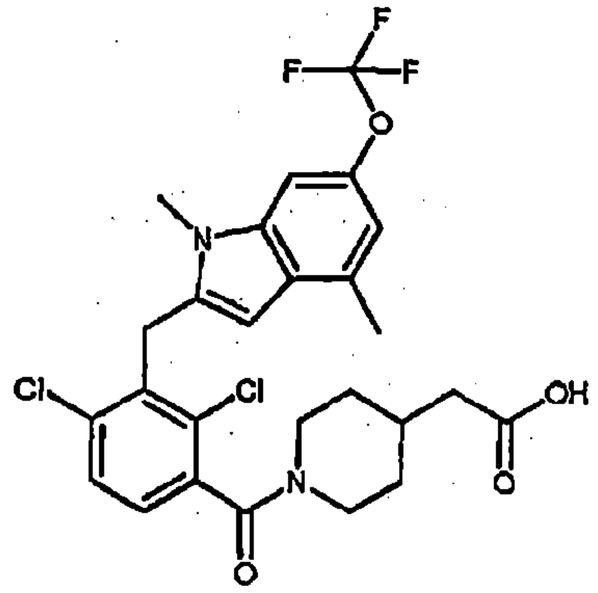
步驟18：(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)吡啶-3-基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮



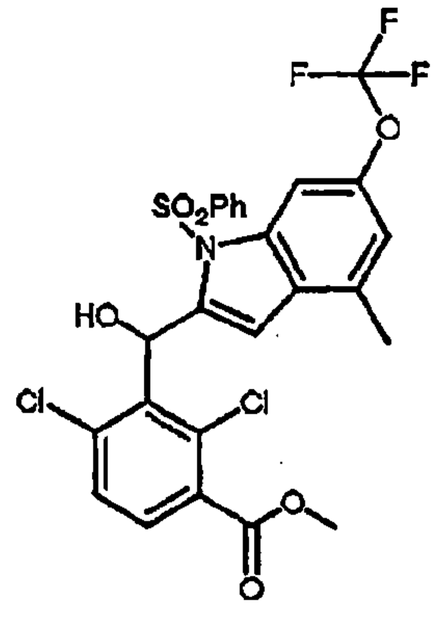
使用類似於實例A之步驟6的程序，由4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸(0.116 g，0.278 mmol)及哌啶-4-醇(0.042 g，0.42 mmol)製備(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)吡啶-3-基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮。LC/MS (方法a) R_t =2.28 min.; MS *m/z*: 501 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.31 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H),

5.81 (s, 1 H), 4.46 (m, 2 H), 4.15 (m, 1 H), 4.04 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.65-3.45 (m, 3 H), 3.13 (m, 2 H), 2.00 (m, 1 H), 1.87 (m, 2 H), 1.70 (m, 2 H)。

實例DP：2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



步驟1：2,4-二氯-3-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯

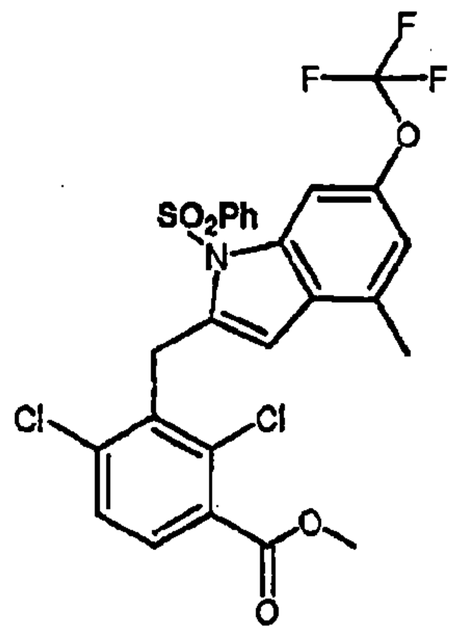


使用類似於實例A之步驟1的程序，由N-(2-碘-3-甲基-5-(三氟甲氧基)苯基)苯磺醯胺(製備#47) (800 mg，1.75 mmol)及2,4-二氯-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯甲酸甲酯(製備#1) (544 mg，2.1 mmol)製備2,4-二氯-3-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(814 mg，79%)。LC/MS (方法i) R_t =2.69 min.; MS *m/z*: 646 $[M-H]^-$+ CH_3COOH

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.89 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.58 (m, 3H), 7.12 (m, 1H), 7.03 (dd, *J*=5.9, 1.2 Hz, 1H), 6.74

(m, 1H), 6.67 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

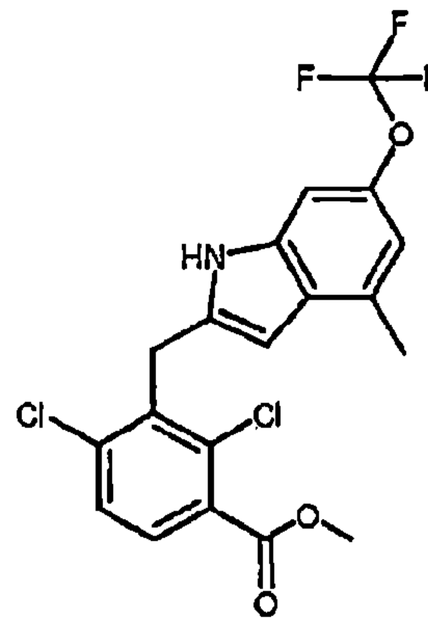
步驟2：2,4-二氯-3-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例A之步驟2的程序，由2,4-二氯-3-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(811 mg，1.38 mmol)製備2,4-二氯-3-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(540 mg，68%)。LC/MS (方法j) R_t =2.65 min.; MS *m/z*: 572 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.96 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.76 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.12 (m, 1H), 5.89 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

步驟3：2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯

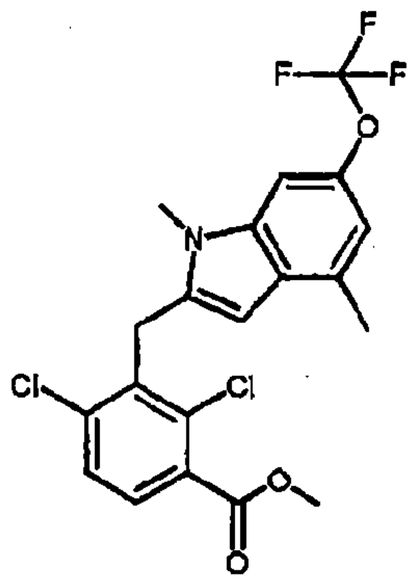


使用類似於實例A之步驟3的程序，由2,4-二氯-3-((4-甲基-1-(苯

磺醯基)-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(540 mg，0.94 mmol)製備2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(408 mg，100%)。LC/MS (方法j) R_t =2.25 min.; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11.26 (s, 1H), 7.74 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)

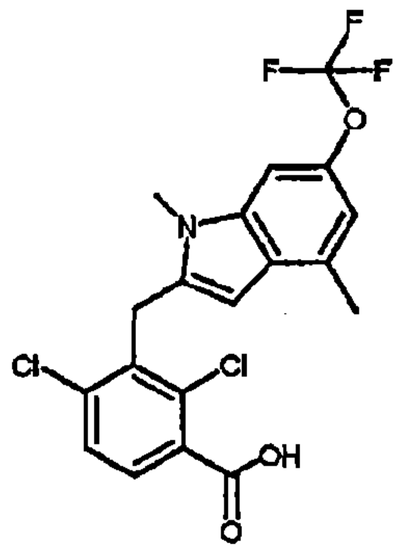
步驟4：2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例P之步驟4的程序，自2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(408 mg，0.944 mmol)獲得2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(178 mg，42%)。

LC/MS (方法j) R_t =2.42 min.; MS *m/z*: 446 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.80 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

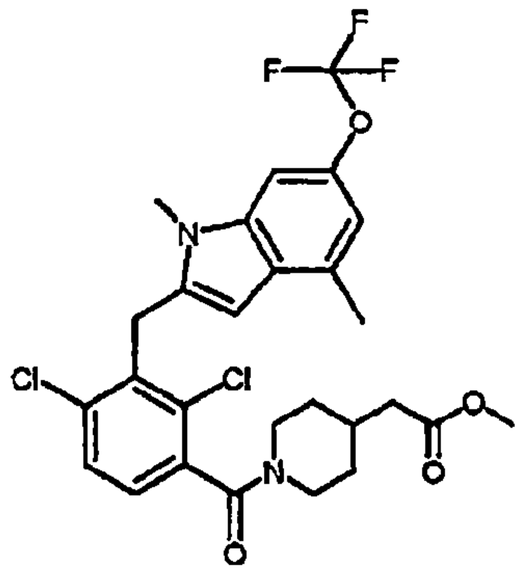
步驟5：2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(178 mg，0.4 mmol)製備2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(170 mg，97%)。

LC/MS (方法i) R_t =2.53 min.; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.60 (br, 1H), 7.75 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)

步驟6：2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯

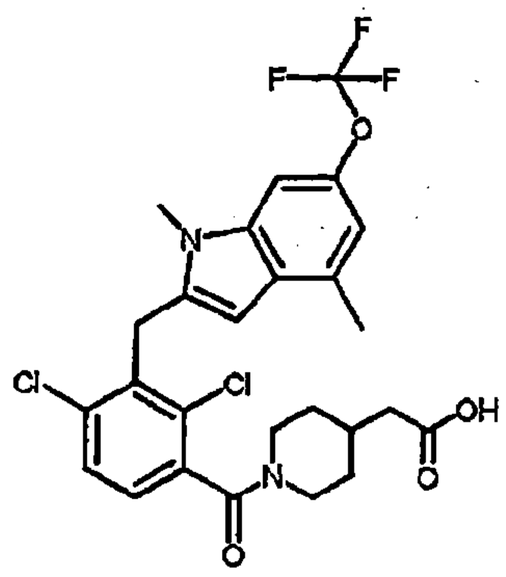


使用類似於實例A1之程序，由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(80 mg，0.18 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(54 mg，0.28 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(102 mg，96%)。

LC/MS (方法i) R_t =2.68 min.; MS *m/z*: 571 $[M+H]^+$ ^1H NMR

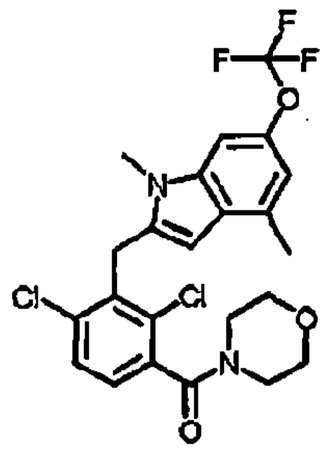
(DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.66及7.65 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.42及7.37 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 5.59及5.56 (m, 1H), 4.44 (m, 3H), 3.85及3.84 (s, 3H), 3.59及3.55 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.31及2.30 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.17 (m, 2H)。

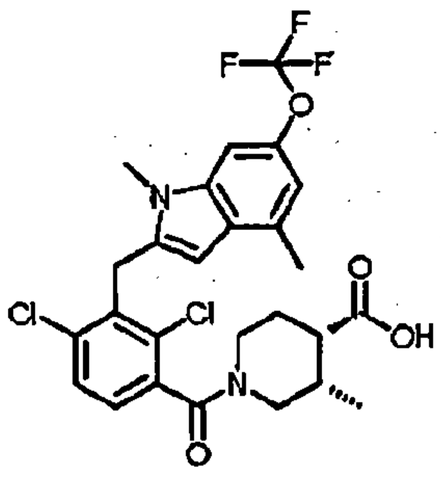
步驟7：2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

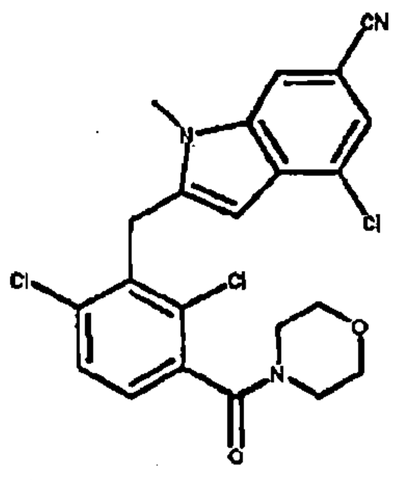


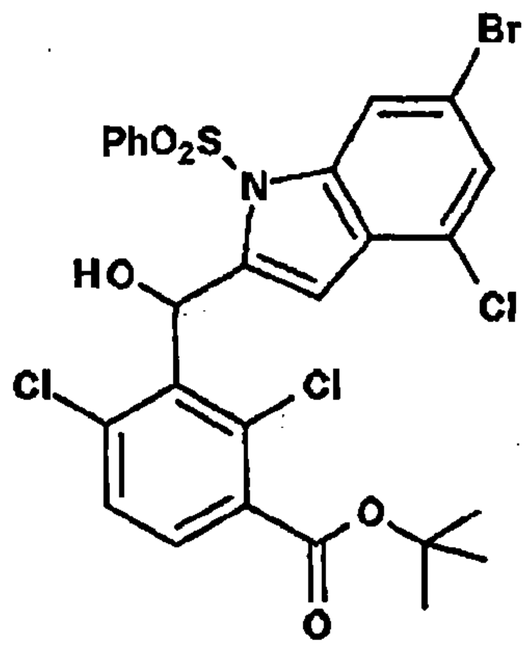
使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(102 mg，0.18 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(90 mg，89%)。

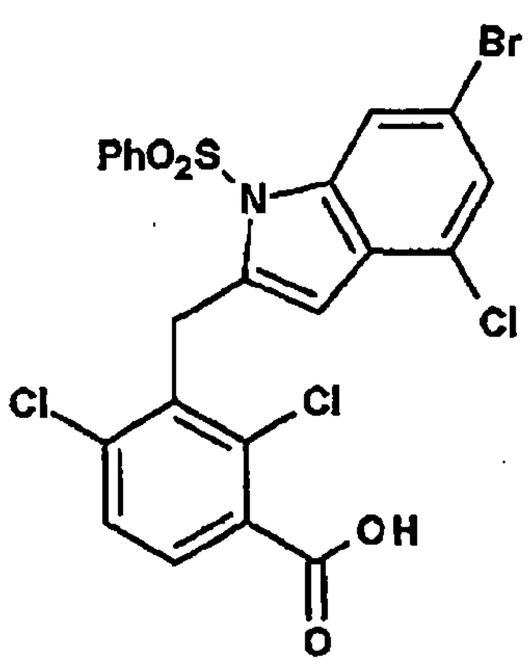
LC/MS (方法g) R_t =1.88 min.; MS *m/z*: 557 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.10 (m, 1H), 7.66及7.65 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.43及7.36 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.77 (m, 1H), 5.59及5.56 (s, 1H), 4.42 (m, 3H), 3.84 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.31及2.30 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.15 (m, 2H)。

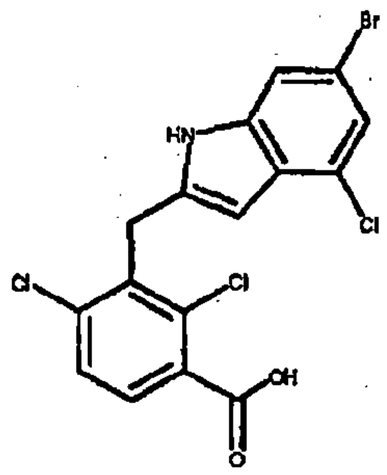


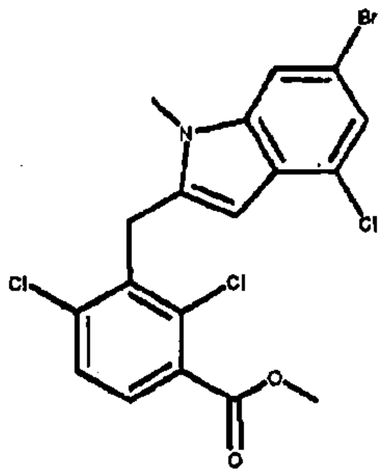


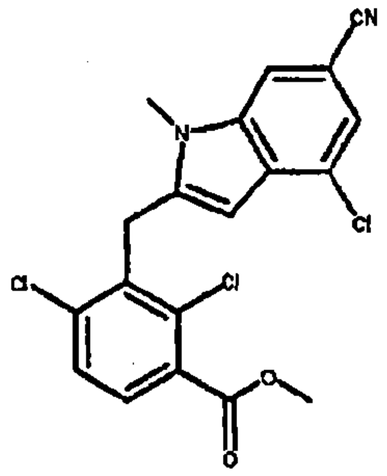


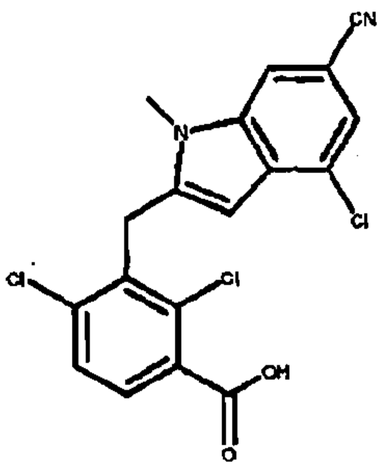


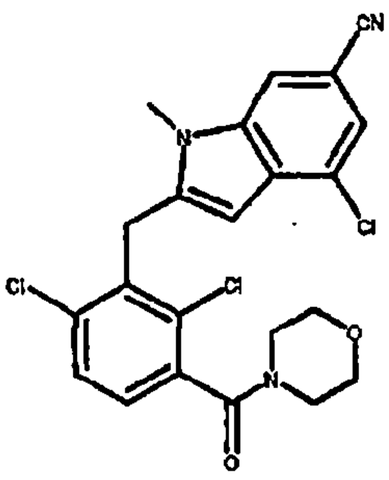




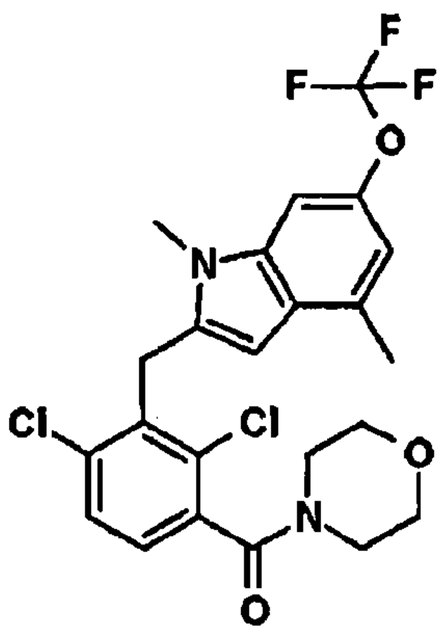








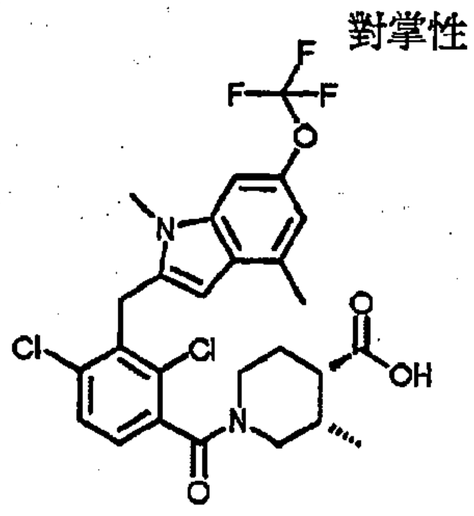
實例DP-1：(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



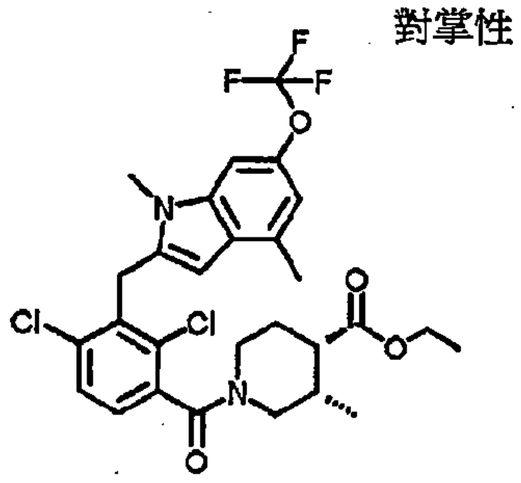
使用類似於實例A1之程序，由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(80 mg，0.18 mmol) (實例DP，步驟5)及嗎啉(19 mg，0.22 mmol)製備(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲

氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(79 mg，83%)。LC/MS (方法g)：Rt =1.96 min; MS *m/z*: 501 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7.67 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.42 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)。

實例DP-2：(3*S*,4*S*)-1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸



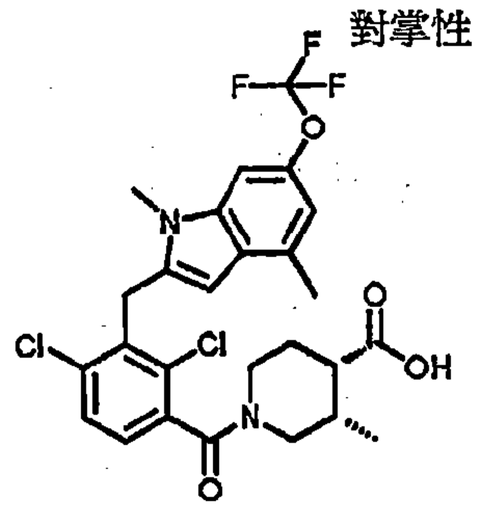
步驟1：(3*S*,4*S*)-1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸乙酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(80 mg，0.18 mmol) (實例DP，步驟5)及(3*S*,4*S*)-3-甲基哌啶-4-甲酸乙酯鹽酸鹽(108 mg，0.52 mmol) (製備83)製備(3*S*,4*S*)-1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸乙酯(166 mg，82%)。LC/MS (方法i)：Rt =2.80 min; MS *m/z*: 585 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.66 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.59 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.85及3.84

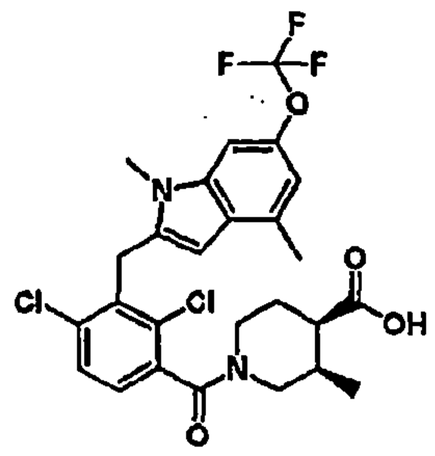
(s, 3H), 3.16 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.32 (m, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.16 (m, 3H), 0.82 (m, 3H)。

步驟2：(3*S*,4*S*)-1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由(3*S*,4*S*)-1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸乙酯(160 mg，0.27 mmol)製備(3*S*,4*S*)-1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸(72 mg，46%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.90 min; MS *m/z*: 557 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.25 (寬峰, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.77 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 4.30 (m, 3H), 3.85及3.84 (s, 3H), 3.08 (m, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.32 (m, 3H), 2.28及2.11 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 0.84 (m, 3H)。

實例DP-3：(3*R*,4*R*)-1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸

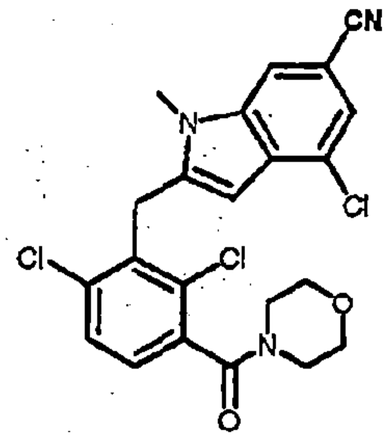


以與實例DP-2相似之方式在步驟1中使用(3*R*,4*R*)-3-甲基哌啶-4-甲酸乙酯鹽酸鹽(製備84)製備(3*R*,4*R*)-1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-

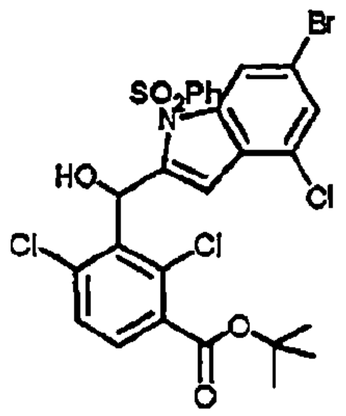
(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸。

LC/MS (方法g)：Rt =1.90 min; MS *m/z*: 557 $[M+H]^+$

實例DQ：4-氯-2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-甲腈



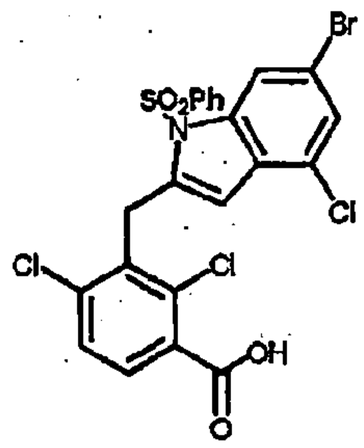
步驟1：3-((6-溴-4-氯-1-(苯磺醯基)-1H-吲哚-2-基)(羥基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸第三丁酯



向6-溴-4-氯-1-(苯磺醯基)-1H-吲哚(製備#48) (200 mg，0.54 mmol)於THF (1.5 mL)中且冷卻至-78℃之溶液中添加二異丙基胺基鋰(0.30 mL，0.59 mmol)，且在-78℃下攪拌反應混合物1小時。添加2,4-二氯-3-甲醯基苯甲酸第三丁酯(製備#33，步驟B) (178 mg，0.65 mmol)於THF (1.5 mL)中之溶液至反應混合物中，且在-78℃下攪拌反應混合物2小時。反應混合物用NH_4Cl飽和溶液淬滅且用EtOAc萃取。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-10% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到3-((6-溴-4-氯-1-(苯磺醯基)-1H-吲哚-2-基)(羥基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸第三丁酯(262 mg，75%)。LC/MS (方法j) R_t =2.75 min.; MS *m/z*: 702 $[M-H]^-$ + CH_3COOH; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.11 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.66 (d, *J*=6 Hz, 1H), 7.55 (m, 4H), 6.95 (m, 1H), 6.75 (m, 1H),

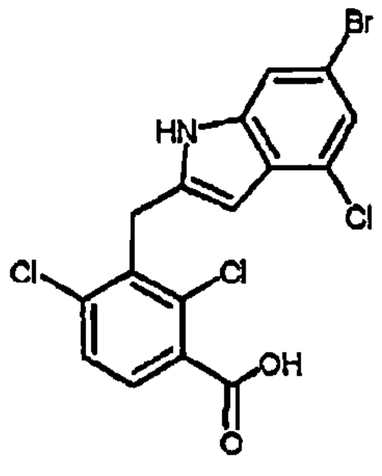
6.66 (m, 1H), 1.54 ppm (s, 9H)

步驟2：3-((6-溴-4-氯-1-(苯磺醯基)-1H-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸



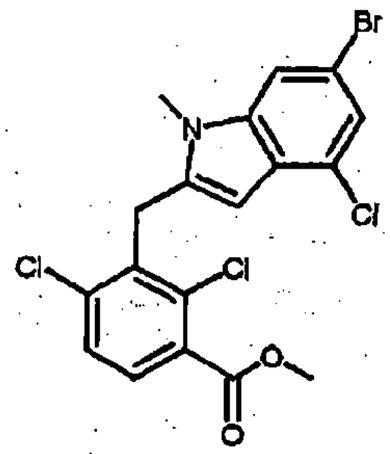
使用類似於實例A之步驟2的程序，由3-((6-溴-4-氯-1-(苯磺醯基)-1H-吲哚-2-基)(羥基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸第三丁酯(1.42 g，2.2 mmol)製備3-((6-溴-4-氯-1-(苯磺醯基)-1H-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸(1.17 g，93%)。LC/MS (方法i) R_t =2.81 min.; MS *m/z*: 570 $[M-H]^-$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.27 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.69 (m, 4H), 5.70 (m, 1H), 4.55 (s, 2H)。

步驟3：3-((6-溴-4-氯-1H-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸



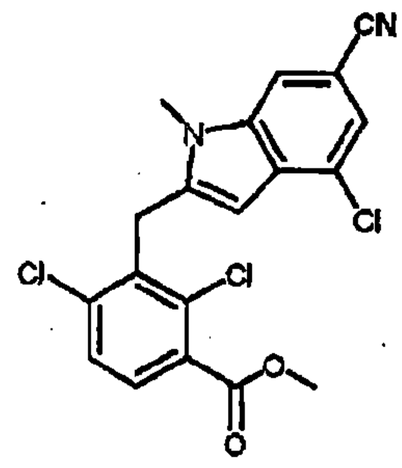
使用類似於實例A之步驟3的程序，由3-((6-溴-4-氯-1-(苯磺醯基)-1H-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸(870 mg，1.52 mmol)製備3-((6-溴-4-氯-1H-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸(657 mg，100%)。該化合物直接用於下一步驟。LC/MS (方法i) R_t =2.48 min.; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$

步驟4：3-((6-溴-4-氯-1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯



使用類似於實例P之步驟4的程序，由3-((6-溴-4-氯-1H-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸(657 mg，1.52 mmol)製備3-((6-溴-4-氯-1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(568 mg，81%)。LC/MS (方法j) R_t =2.46 min.; MS *m/z*: 460 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.80 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.23 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 5.52 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)。

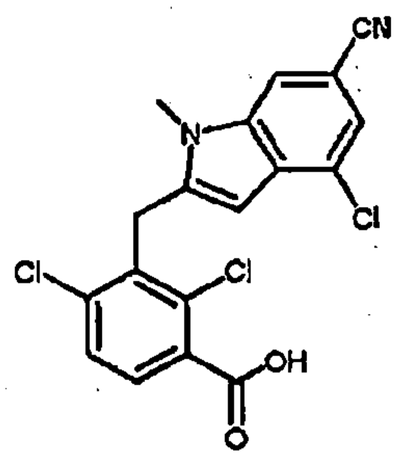
步驟5：2,4-二氯-3-((4-氯-6-氰基-1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



向3-((6-溴-4-氯-1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(559 mg，1.211 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(4.3 mL)中之溶液中添加氰化鋅(107 mg，0.908 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(140 mg，0.121 mmol)，且在微波下在120℃下加熱反應混合物歷經1小時。反應混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。所得有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-40% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到2,4-二氯-3-((4-氯-6-氰基-1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(200 mg，40%)。LC/MS (方法i) R_t =2.59 min.; MS *m/z*: 405 $[M-H]^-$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ =8.18 (m, 1H), 7.83 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 5.67 (m, 1H), 4.54

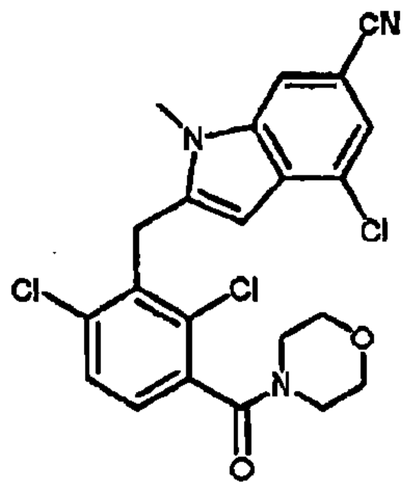
(s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)。

步驟6：2,4-二氯-3-((4-氯-6-氰基-1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((4-氯-6-氰基-1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(198 mg，0.48 mmol)製備2,4-二氯-3-((4-氯-6-氰基-1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(180 mg，94%)。LC/MS (方法i) R_t =2.25 min.; MS *m/z*: 393 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.60 (br, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.79 (d, J=8.4 Hz,, 1H), 7.69 (d, J=8.4 Hz,, 1H), 7.50 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 5.67 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.96 (s, 3H)。

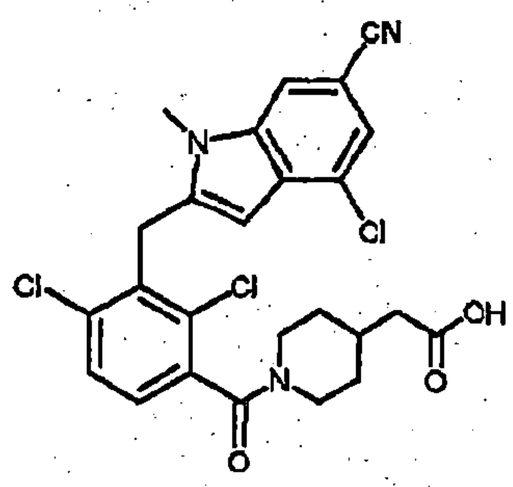
步驟7：4-氯-2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-甲腈



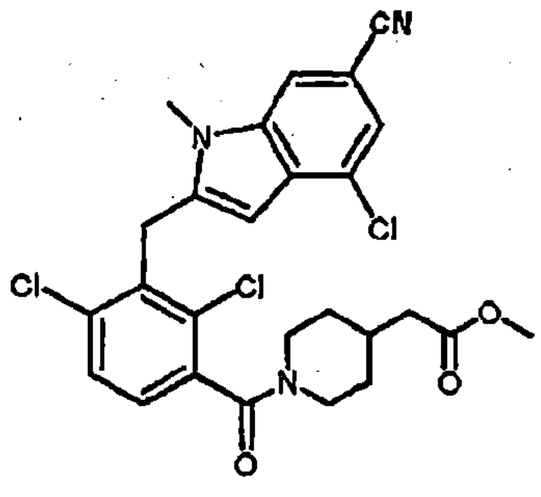
使用類似於實例A1之程序，由2,4-二氯-3-((4-氯-6-氰基-1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(90 mg，0.23 mmol)及嗎啉(23.9 mg，0.27 mmol)製備4-氯-2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1-甲基-1H-吲哚-6-甲腈(89 mg，82%)。LC/MS (方法g) R_t =1.69 min.; MS *m/z*: 462 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8.17 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.70 (m, 1H),

4.50 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.15 (m, 2H)。

實例DR：2-(1-(2,4-二氯-3-((4-氯-6-氰基-1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



步驟1：2-(1-(2,4-二氯-3-((4-氯-6-氰基-1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯

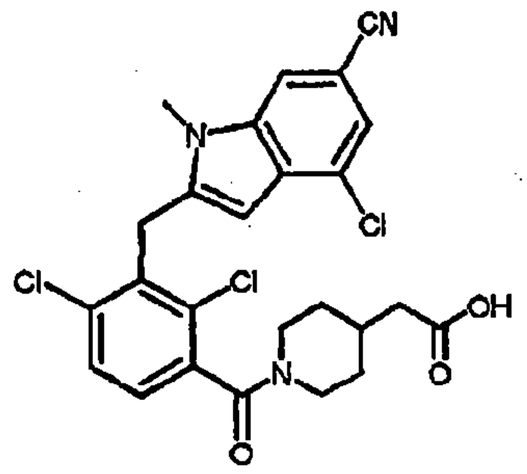


使用類似於實例A1之程序，由2,4-二氯-3-((4-氯-6-氰基-1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(實例DQ，步驟6) (90 mg，0.23 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(66.4 mg，0.34 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((4-氯-6-氰基-1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(101 mg，83%)。

LC/MS (方法i) R_t =2.43 min.; MS *m/z*: 532 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.17 (m, 1H), 7.68及7.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.51及7.50 (s, 1H), 7.47及7.40 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.68及5.65 (m, 1H), 4.47 (m, 3H), 3.96及3.95 (s, 3H), 3.59及3.56 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.17 (m, 2H)。

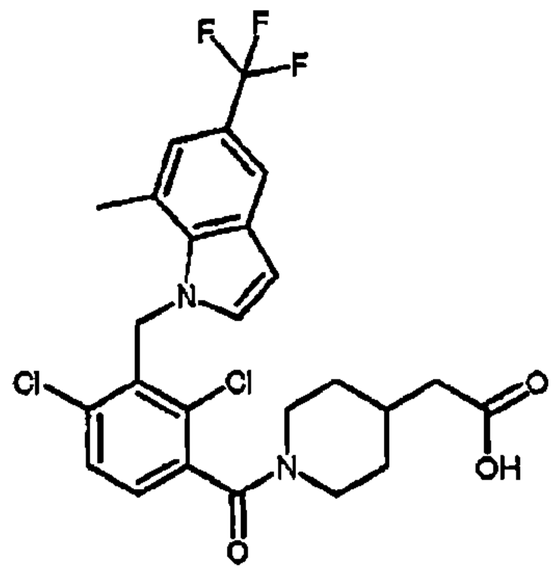
步驟2：2-(1-(2,4-二氯-3-((4-氯-6-氰基-1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯

甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

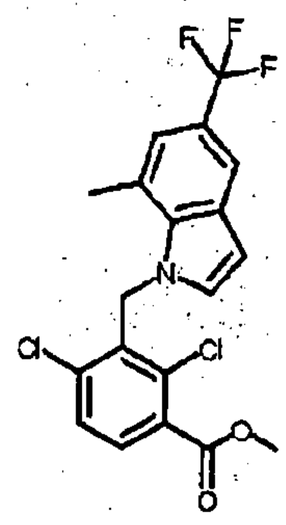


使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-((4-氯-6-氰基-1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(101 mg，0.19 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((4-氯-6-氰基-1-甲基-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(93 mg，95%)。LC/MS (方法g) R_t =1.63 min.; MS *m/z*: 518 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.09 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.68及7.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.46及7.39 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.68及5.66 (m, 1H), 4.49 (m, 3H), 3.96及3.95 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 193 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.15 (m, 2H)。

實例DS：2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



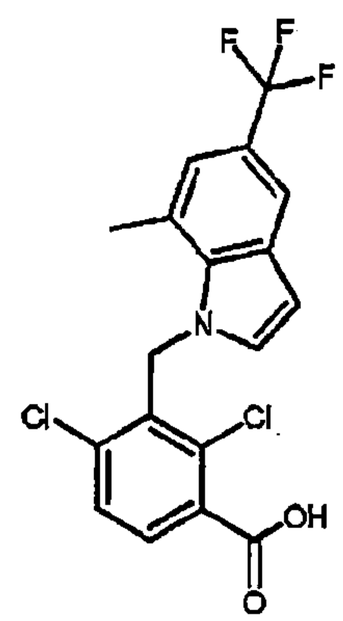
步驟1：2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例DH之步驟1的程序，由7-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚(製備#49) (0.85 mg，4.27 mmol)及3-(溴甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(製備#1，步驟B) (1.27 g，.27 mmol)製備2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(1.55 g，80%)。

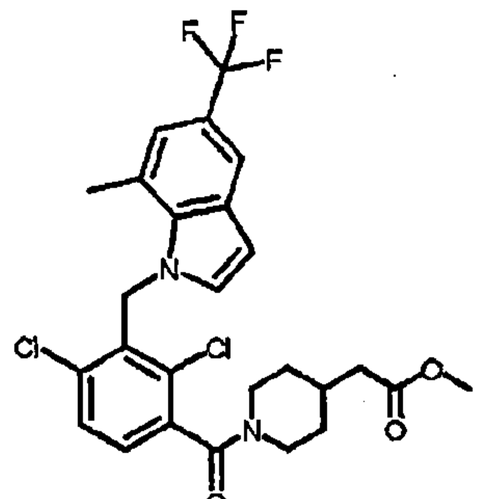
LC/MS (方法j) R_t =2.32 min.; MS *m/z*: 416 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.74 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.56 (d, J=3.3 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.94 (s, 3H)。

步驟2：2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例F之步驟3的程序，由2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(1.55 g，3.72 mmol)製備2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸(1.44 g，96%)。LC/MS (方法j) R_t =1.86 min.; MS *m/z*: 402 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.8 (br, 1H), 7.82 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.73 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 6.56 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 2.95 (s, 3H)。

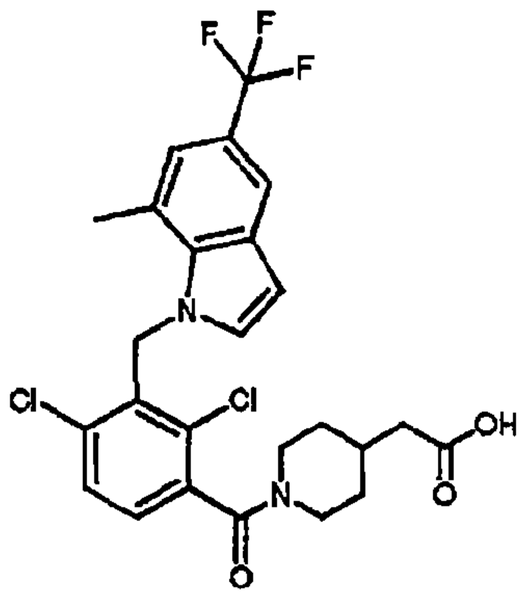
步驟3：2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸(100 mg，0.25 mmol)及2-(哌啶-4-基)乙酸甲酯鹽酸鹽(62.6 mg，0.32 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(118 mg，88%)。LC/MS (方法j) R_t =2.10 min.; MS *m/z*: 541 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.79 (s, 1H), 7.70及7.69 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.53及7.46 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 5.94 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.59及3.57 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.17 (m, 2H)

步驟4：2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

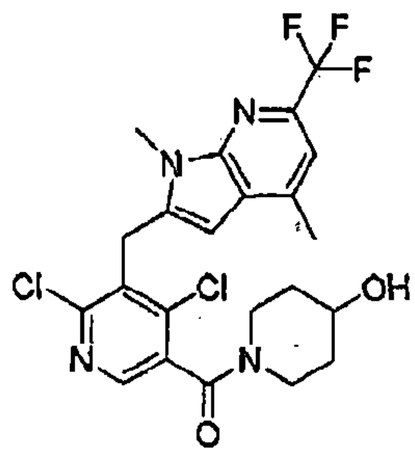


使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(114

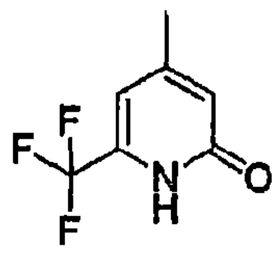
mg，0.21 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(99 mg，89%)。

LC/MS (方法g) R_t =1.85 min.; MS *m/z*: 527 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.10 (br, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70及7.69 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.53及7.46 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 5.94 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.14 (m, 2H)。

實例DT：(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)吡啶-3-基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮



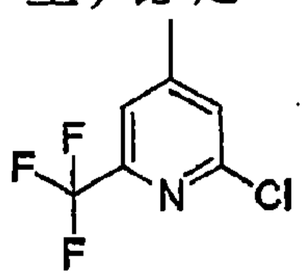
步驟1：4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮



使$CHCl_3$溶液(1.25 L)冷卻至約0℃，且添加2,2,2-三氟乙酸酐(0.141 L，1012 mmol)，隨後添加3-甲基丁-2-烯醯氯(0.094 L，843 mmol)。逐滴添加三乙胺(0.259 L，1856 mmol)，使得內部溫度維持低於約10℃(放熱)。在添加之後，在約0℃下攪拌混合物約1 h，且隨後緩慢地升溫至室溫並攪拌隔夜。反應混合物用水(1 L)、飽和$NaHCO_3$(1 L)、水/鹽水(1:1，500 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空中濃縮。使殘餘物溶解於乙酸(1.250 L)中，且添加乙酸/氨鹽(130 g，1687 mmol)。反應燒瓶用氣球加蓋，且在約115℃下加熱混合物隔

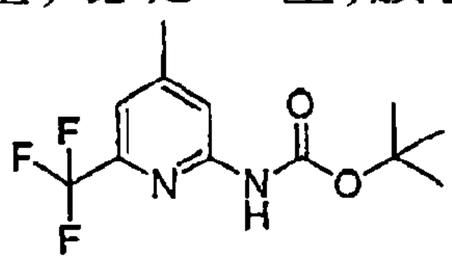
夜。約20 h後，使反應混合物冷卻至約40℃且在真空中濃縮。在攪拌下將糊漿傾入水(約2 L)中。約1 h後，藉由過濾收集固體，提供呈褐色固體狀之4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮(101 g，68%)。LC/MS (方法a) R_t =1.59 min.; MS *m/z*: 178 $[M+H]^+$。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.79 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 2.34 (s, 3H)。

步驟2：2-氯-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶



向配備有短程蒸餾頭之50 mL梨形燒瓶中饋入4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮(20 g，113 mmol)。向燒瓶中添加苯膦醯二氯(19.2 mL，135 mmol)。使反應混合物加熱至約160℃。約3小時後，使反應混合物上之壓力緩慢地降至100毫巴且以約120℃-130℃之頭溫開始蒸餾。週期性地，在蒸餾已顯著減緩時，反應混合物上之壓力降至80毫巴且浴溫升高至約170℃。約3小時後，蒸餾停止，提供2-氯-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶(12 g，54%)。LC/MS (方法a) R_t =2.4 min.; MS *m/z*: 196 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz): 7.79 (s, 1 H), 7.71 (s, 1H), 2.43 (s, 3 H)。

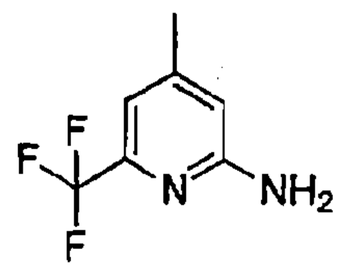
步驟3：(4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯



將饋入有2-氯-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶(35.1 g，180 mmol)、胺基甲酸第三丁酯(42.1 g，359 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (4.11 g，4.49 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦(X-Phos) (4.28 g，8.98 mmol)及碳酸銫(205 g，629 mmol)之燒瓶抽空且用N_2填充(重複3次)，隨後添加經脫氣之1,4-二噁烷(350 mL)。隨後在約80℃下加熱混合物

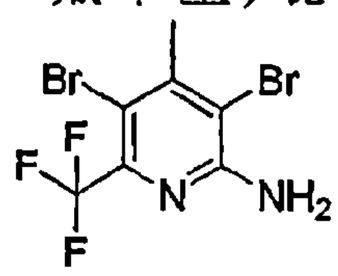
約2 h。使反應混合物冷卻至室溫，且使反應混合物分配於水與EtOAc之間。進一步用EtOAc (2 × 100 mL)萃取水層。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥，得到暗紅色油狀物。該物質不經另外純化即使用，產率為100%。LC/MS (方法a) R_t =2.71 min.; MS *m/z*: 275 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.13 (s, 1H), 7.90 (dt, *J* =1.3, 0.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* =1.3, 0.7 Hz, 1H), 2.38 (t, *J* =0.6 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H)。

步驟4：4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺



在室溫下攪拌(4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯(49.6 g，180 mmol)與氯化氫(4 M於1,4-二噁烷中) (597 mL，2388 mmol)之混合物約2 h。在減壓下移除溶劑，且過濾殘餘物。用EtOAc洗滌不溶物質，且濾液用EtOAc稀釋並用6 N HCl萃取(3次)。水層用DCM (4 × 100 mL)洗滌，且隨後藉由緩慢地添加Na_2CO_3來調節至pH 8。藉由過濾收集亮黃色固體且用水洗滌。隨後使固體溶解於DCM中，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至幾乎乾燥。固體用石油醚濕磨且藉由過濾收集，用石油醚洗滌且風乾，得到呈淺黃色固體狀之4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(27.7 g，88%)。LC/MS (方法a) R_t =1.92 min.; MS *m/z*: 177 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6.72 (s, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 6.35 (s, 2 H), 2.20 (s, 3 H)。

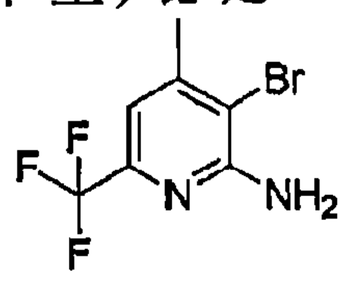
步驟5：3,5-二溴-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺



在約70℃下加熱4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(31.4 g，179

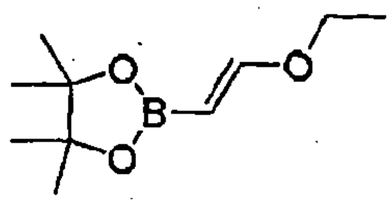
mmol)及*N*-溴代丁二醯亞胺(66.7 g，375 mmol)於ACN (250 mL)中之混合物約2 h。向反應燒瓶中添加水(約500 mL)。藉由過濾收集所得固體，用水洗滌且風乾約5分鐘。使固體溶解於DCM中，用水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至幾乎乾燥。固體用庚烷濕磨且藉由過濾收集，用庚烷洗滌且乾燥，得到呈淡黃色固體狀之3,5-二溴-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(56.9 g，96%)。LC/MS (方法a) R_t =2.55 min.; MS *m/z*: 333 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6.90 (s, 2H), 2.53 (s, 3H)。

步驟6：3-溴-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺



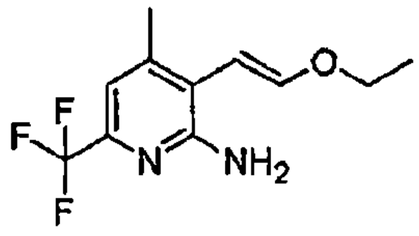
在約-78℃下向3,5-二溴-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(56.98 g，171 mmol)於THF (570 mL)中之淡橙色溶液中逐滴添加正丁基鋰(2.5 M於己烷中) (68.3 mL，171 mmol) (變成棕色溶液)。在約-78℃下攪拌混合物約45分鐘。LC/MS指示僅部分轉化，且逐滴添加第二部分之BuLi (2.5 M於己烷中) (20.48 mL，51.2 mmol)。逐滴添加第三部分之BuLi (2.5 M於己烷中) (13.65 mL，34.1 mmol)以完全轉化成產物。將反應燒瓶轉移至冰-水浴且快速添加20 mL水。隨後使反應混合物升溫至室溫。使反應混合物分配於飽和NH_4Cl與EtOAc之間。有機層用$NaHCO_3$洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至幾乎乾燥。固體用庚烷濕磨且藉由過濾收集，用庚烷洗滌，得到第一批呈灰白色固體狀之產物(38.9 g，85%)。濃縮濾液至乾燥，且添加庚烷。藉由真空過濾收集固體，且用庚烷洗滌並乾燥，得到第二批呈淺黃色固體狀之產物(1.9 g，3%)。LC/MS (方法a) R_t =2.29 min.; MS *m/z*: 255 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6.96 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 2.32 (s, 3 H)。

步驟7：(*E*)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪



在圓底燒瓶中在氮氣氛圍下，在約0℃-5℃下攪拌乙氧基乙炔於己烷(100 g，710 mmol)中之50%溶液及DCM (996 mL)。在約0℃-5℃下向該攪拌溶液中一次性添加4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪(113 mL，781 mmol)，隨後添加雙(環戊二烯基)氯氫化鋯(9.16 g，35.5 mmol)。使懸浮液(橙色)逐漸升溫至室溫歷經約30 min。在約10 min內發生溶解。在室溫下攪拌反應混合物隔夜(深紅色)。向反應溶液中添加醚(2 L)，且用NH_4Cl飽和水溶液洗滌溶液。在減壓下移除溶劑，添加DCM (100 mL)，且經由覆蓋有Celite®之氧化鋁墊過濾溶液。用二氯甲烷洗滌氧化鋁，且在真空中移除濾液溶劑，產生呈深紅色油狀之(*E*)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪(114.9 g，82%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.05 (d, 1 H), 4.45 (d, 1 H), 3.83 (q, 2 H), 1.30 (t, 3 H), 1.28 (s, 12 H)。

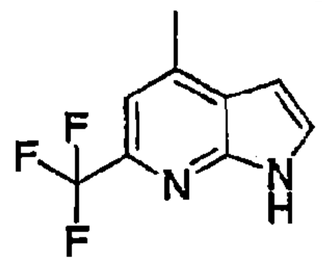
步驟8：(*E*)-3-(2-乙氧基乙烯基)-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺



將饋入有3-溴-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(38.3 g，143 mmol)、(*E*)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪(56.5 g，285 mmol)、二乙醯氧基鈀(0.960 g，4.28 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦(XPhos) (4.28 g，8.98 mmol)及碳酸銫(116 g，356 mmol)之燒瓶用N_2脫氣15 min，隨後添加320 mL經脫氣之1,4-二噁烷/H_2O (4:1)。在約80℃下加熱混合物約2小時。使混合物冷卻至室溫。使反應混合物分配於EtOAc與水之間，且進一步用EtOAc (2 × 50 mL)萃取水層。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾

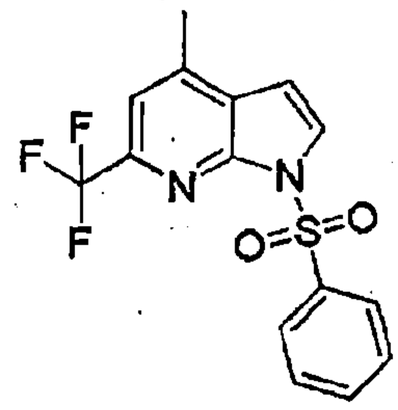
燥。向殘餘物中添加庚烷，且藉由過濾收集所得固體並用庚烷洗滌，得到灰白色固體(1.45 g)。再次濃縮濾液至乾燥，得到黏稠黑色油狀物，使其在室溫下靜置隔夜。注意到顯著固體形成，且該固體用庚烷稀釋，音波處理且過濾，用庚烷洗滌，得到淡棕色固體(15.2 g，42%)。濃縮濾液至乾燥，得到黑色油狀物，其藉由急驟層析(0-25% EtOAc/庚烷歷經30 min)純化。將含有溶離份之產物濃縮至幾乎乾燥。藉由過濾收集固體，用少量庚烷洗滌且乾燥，得到第二批呈淡黃色固體狀之產物(12.7 g，35%)。LC/MS (方法l) R_t =1.48 min.; MS *m/z*: 247 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6.82 (s, 1H), 6.73 (d, *J* =13.1 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.45 (d, *J* =13.1 Hz, 1H), 3.93 (q, *J* =7.0 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.25 (t, *J* =7.0 Hz, 3H)。

步驟9：4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶



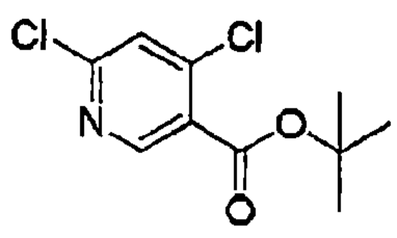
在約100℃下加熱(*E*)-3-(2-乙氧基乙烯基)-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(27.9 g，113 mmol)與乙酸(130 mL)之混合物隔夜。使混合物冷卻至室溫，且藉由過濾收集沈澱物，用ACN洗滌且乾燥，得到第一批產物。濃縮濾液至約50 mL，且藉由過濾收集固體，用ACN洗滌且乾燥，得到第二批產物。合併兩批產物。濾液中仍具有一些產物且保留。使固體懸浮於約250 mL EtOAc中且加熱回流以溶解。在減壓下移除大部分溶劑，且添加庚烷。藉由真空過濾收集固體，乾燥，得到呈灰白色固體狀之產物(19.8 g，87%)。LC/MS (方法l) R_t =1.30 min.; MS *m/z*: 201 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.13 - 11.98 (br, 1H), 7.67 (t, *J* =3.1 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* =1.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* =3.5, 1.9 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H)。

步驟10：4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶



在N_2下在約0℃下向氫化鈉(60%於礦物油中) (4.35 g，109 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(40 mL)中之懸浮液中添加4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶溶液(19.8 g，99 mmol)。在添加之後，移除冰-水浴且在室溫下攪拌混合物約30分鐘。再次使其冷卻至約0℃，逐滴添加苯磺醯氯(13.27 mL，104 mmol)。在添加之後，使反應物升溫至室溫且攪拌約1 h。藉由添加100 mL NH_4Cl飽和溶液隨後添加350 mL水來淬滅反應物。藉由過濾收集固體，用水洗滌且在真空烘箱中在約70℃下乾燥約2天，得到灰白色固體。使固體溶解於EtOAc中，經由70 g矽膠過濾且用EtOAc洗滌墊子。濾液經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。用EtOAc/庚烷濕磨固體，得到第一批呈白色固體狀之4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(28.5 g，85%)。濃縮濾液至乾燥，且用醚/庚烷濕磨固體。藉由過濾收集所得固體，用庚烷洗滌且乾燥，得到第二批呈灰白色固體狀之4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(3.65 g，11%)。LC/MS (方法l) R_t =1.84 min.; MS *m/z*: 341 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.15 - 8.07 (m, 3H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 3H), 7.03 (d, *J* =4.1 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H)。

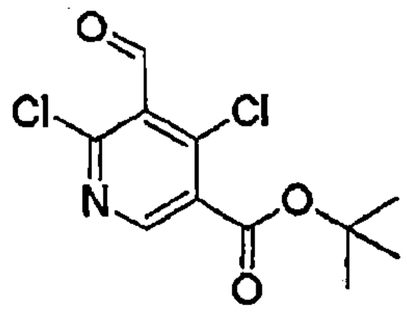
步驟11：4,6-二氯菸鹼酸第三丁酯



在室溫下攪拌4,6-二氯菸鹼酸(8.2 g，42.7 mmol)及二碳酸二第三

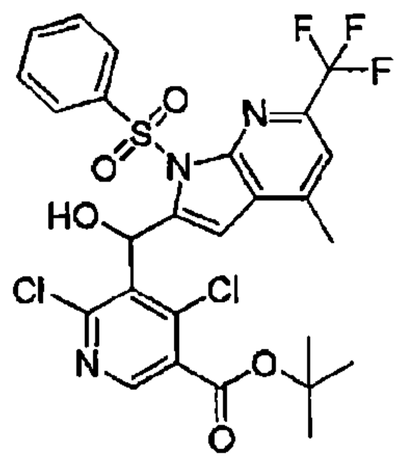
丁酯(19.83 mL，85 mmol)於THF (100 mL)中之混合物，隨後添加4-(*N*,*N*-二甲胺基)吡啶(1.044 g，8.54 mmol)至溶液中。在約70℃下攪拌所得混合物約1 h。使樣品沈積至矽膠上且裝載至矽膠管柱上並用5% EtOAc/庚烷溶離。收集後續溶離份，得到呈無色油狀之4,6-二氯菸鹼酸第三丁酯(10 g，94%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 1.61 (s, 9 H)。

步驟12：4,6-二氯-5-甲醯基菸鹼酸第三丁酯



使4,6-二氯菸鹼酸第三丁酯(10 g，40.3 mmol)溶解於THF (100 mL)中，攪拌且冷卻至約-78℃。以維持溫度低於約-70℃之速率向溶液中添加二異丙基胺基鋰(22.2 mL，44.3 mmol)。在約-78℃下攪拌所得溶液約10分鐘。隨後添加甲酸甲酯(4.94 mL，81 mmol)至溶液中，且在約-78℃下攪拌混合物約30分鐘。將混合物傾入飽和NH_4Cl中，用EtOAc萃取(3次)，且合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到棕色油狀物。使樣品沈積至矽膠上且藉由矽膠層析(用2% EtOAc/庚烷溶離)純化。收集後續溶離份，得到呈黃色固體狀之4,6-二氯-5-甲醯基菸鹼酸第三丁酯(5.0 g，45%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.47 (s, 1 H), 8.7 (s, 1 H), 1.65 (s, 9 H)。

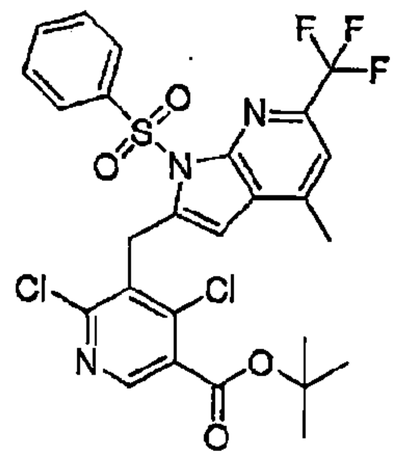
步驟13：4,6-二氯-5-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸第三丁酯



使用類似於實例CL之步驟1的程序，

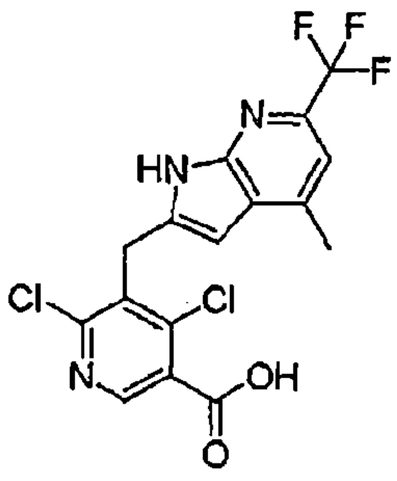
由4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(6.0 g，17.6 mmol)及4,6-二氯-5-甲醯基菸鹼酸第三丁酯(5.35 g，19.4 mmol)製備4,6-二氯-5-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸第三丁酯。LC/MS (方法l) R_t =2.15 min.; MS *m/z*: 616 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.67 (s, 1 H), 7.95 (d, 2 H), 7.69 (m, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.55 (m, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 1.54 (s, 9 H)。

步驟14：4,6-二氯-5-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸第三丁酯



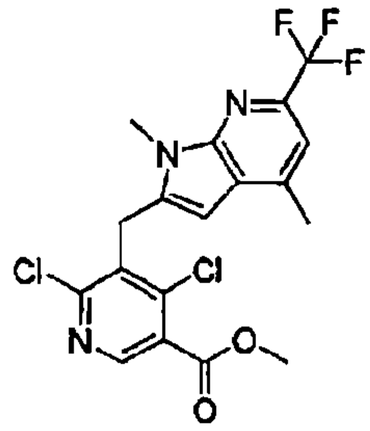
使用類似於實例Z之步驟2的程序，由4,6-二氯-5-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸第三丁酯(1.51 g，2.44 mmol)製備4,6-二氯-5-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸第三丁酯。LC/MS (方法l) R_t =2.33 min.; MS *m/z*: 600 $[M+H]^+$。

步驟15：4,6-二氯-5-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸



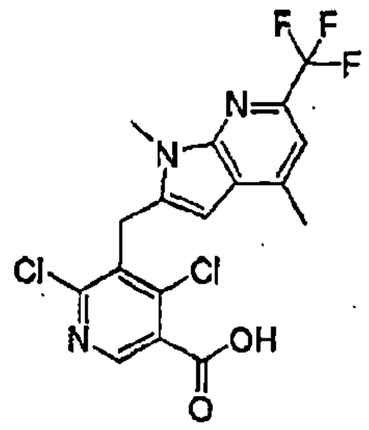
向4,6-二氯-5-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸第三丁酯(334.9 mg，0.558 mmol)於1,4-二噁烷(7339 μL)中之溶液中添加氫氧化鈉(2 M) (1394 μL，2.79 mmol)。在約50℃下加熱混合物隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋且用鹽酸(1 M)酸化。用EtOAc萃取混合物兩次，且合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發，得到呈淺棕色固體狀之4,6-二氯-5-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸(0.23 g，100%)。LC/MS (方法l) R_t =1.02 min.; MS *m/z*: 404 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.16 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.29 (d, *J* =0.8 Hz, 1H), 6.09 (dd, *J* =2.1, 1.0 Hz, 1H), 4.48 (s, 3H)。

步驟16：4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸甲酯



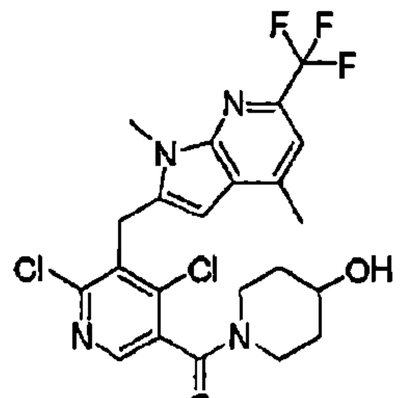
使用類似於實例P之步驟4的程序，由4,6-二氯-5-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸(0.23 g，0.567 mmol)製備4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸甲酯 LC/MS (方法l) R_t =2.01 min.; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$。

步驟17：4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸



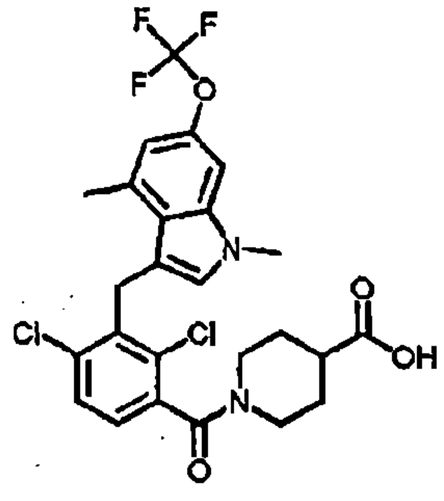
使用類似於實例A之步驟5的程序，由4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸甲酯(0.25 g，0.578 mmol)製備4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸 LC/MS (方法l) R_t =1.14 min.; MS *m/z*: 418 $[M+H]^+$。

步驟18：(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)吡啶-3-基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮

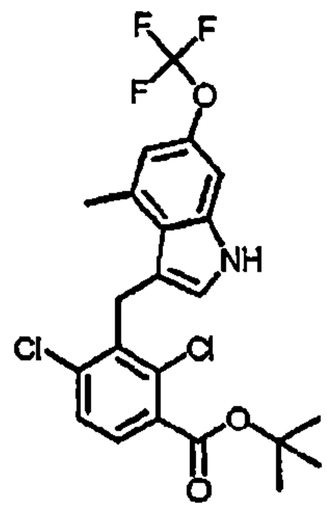


使用類似於實例A之步驟6的程序，由4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸(0.116 g，0.278 mmol)及哌啶-4-醇(0.042 g，0.42 mmol)製備(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)吡啶-3-基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮。LC/MS (方法a) R_t =2.28 min.; MS *m/z*: 501 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.31 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 5.81 (s, 1 H), 4.46 (m, 2 H), 4.15 (m, 1 H), 4.04 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.65-3.45 (m, 3 H), 3.13 (m, 2 H), 2.00 (m, 1 H), 1.87 (m, 2 H), 1.70 (m, 2 H)。

實例DU：1-[2,4-二氯-3-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]苯甲醯基]哌啶-4-甲酸



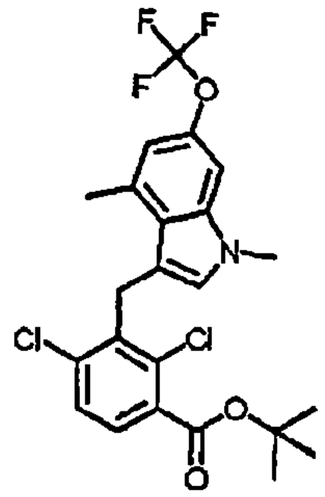
步驟1：2,4-二氯-3-[[4-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]苯甲酸第三丁酯



在5 mL圓底燒瓶中在氮氣下，將4-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚(200 mg，0.93 mmol) (製備80)及2,4-二氯-3-甲醯基苯甲酸第三丁酯(281 mg，1.02 mmol) (製備#33，步驟B)於DCM (3 mL)中之溶液逐滴添加至2,2,2-TFA (0.11 mL，1.39 mmol)及三乙基矽烷(0.44 mL，2.79 mmol)之冷(冰浴)DCM (1.25 mL)溶液中，保持溫度低於5℃(黃色隨後變色為棕色)。在0℃下20分鐘後，在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應混合物用DCM稀釋，用水，隨後用NaHCO3飽和水溶液且最後用鹽水洗滌。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮。所得棕色樹脂進行矽膠層析(15 g管柱，溶離劑環己烷/EtOAc 95:5至80/20)，得到呈無色樹脂狀之**2,4-二氯-3-[[4-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]苯甲酸第三丁酯**(266 mg，56%)。LC/MS (方法j)：Rt =2.69 min; MS *m/z*: 474 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 10.96 (m, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.32 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)。

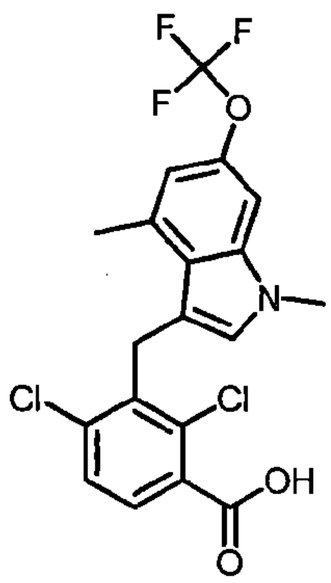
步驟2：2,4-二氯-3-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]

苯甲酸第三丁酯



使用類似於實例A之步驟4的程序，由2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基)甲基)苯甲酸第三丁酯(476 mg，1.0 mmol)製備2,4-二氯-3-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]苯甲酸第三丁酯(383 mg，74%)。LC/MS (方法j)：R_t =2.90 min; MS *m/z*: 488 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.64 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)。

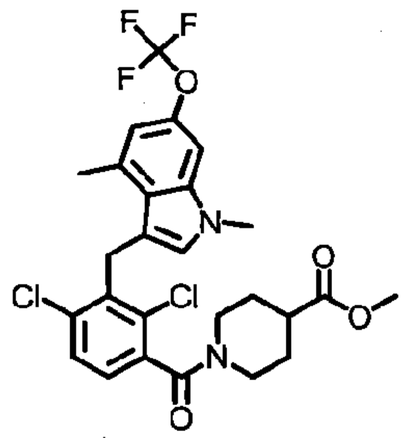
步驟3：2,4-二氯-3-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]苯甲酸



使用類似於實例DJ之步驟2的程序，由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基)甲基)苯甲酸第三丁酯(381 mg，0.78 mmol)製備呈棕色固體狀之2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基)甲基)苯甲酸(335 mg，99%)。LC/MS (方法j)：R_t =2.01 min; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.58 (寬峰, 1H), 7.71 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H),

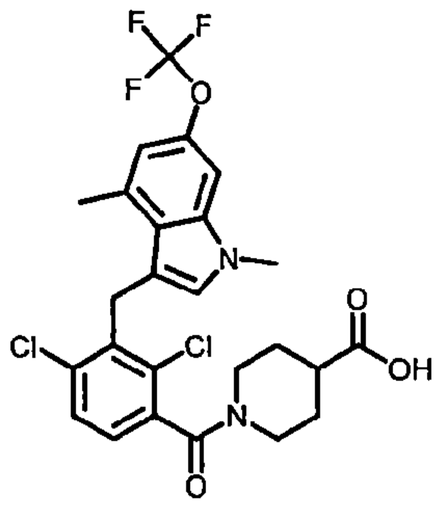
6.81 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.78 (s, 3H)。

步驟4：1-[2,4-二氯-3-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]苯甲醯基]哌啶-4-甲酸甲酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]苯甲酸(125 mg)及哌啶-4-甲酸甲酯鹽酸鹽(67 mg，0.38 mmol)製備1-[2,4-二氯-3-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]苯甲醯基]哌啶-4-甲酸甲酯(104 mg，63%)。LC/MS (方法i)：Rt =2.74 min; MS *m/z*: 557 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.62 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.41及7.34 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.40及6.38 (s, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.60 (m, 6H), 3.33 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.53 (m, 2H)。

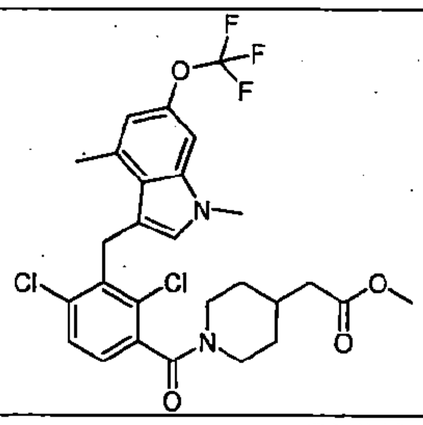
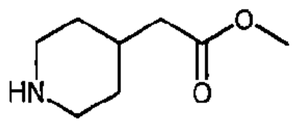
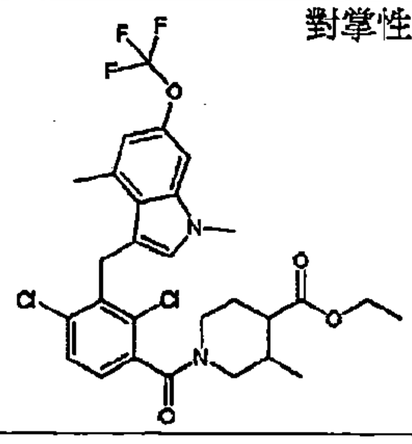
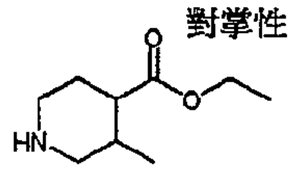
步驟5：1-[2,4-二氯-3-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]苯甲醯基]哌啶-4-甲酸



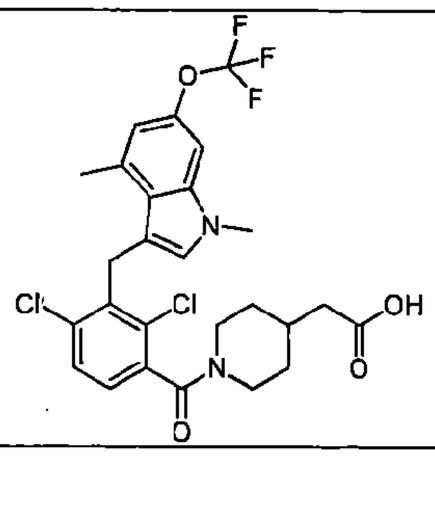
使用類似於實例A之步驟5的程序，由1-[2,4-二氯-3-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]苯甲醯基]哌啶-4-甲酸甲酯(103 mg，0.18 mmol)製備1-[2,4-二氯-3-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]苯甲醯基]哌啶-4-甲酸(85 mg，83%)。LC/MS (方法

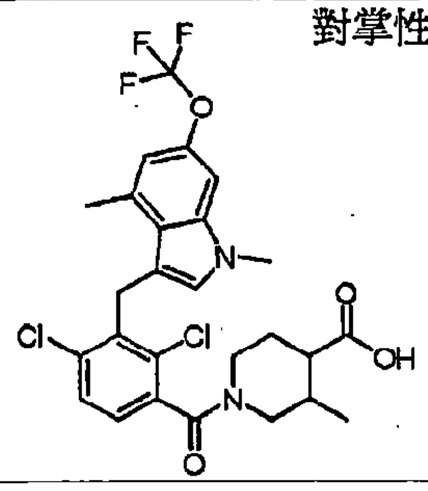
g) : Rt =1.93 min; MS *m/z*: 543 $[M+H]^+$; ^1H NMR ((DMSO-d_6, 400MHz): δ =7.63 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.40及7.34 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.39及6.36 (s, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.62及3.61 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.50 (m, 2H)。

表DU. 以下中間物係使用相同程序用適當胺由2,4-二氯-3-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]苯甲酸(實例DU，步驟5)製備。

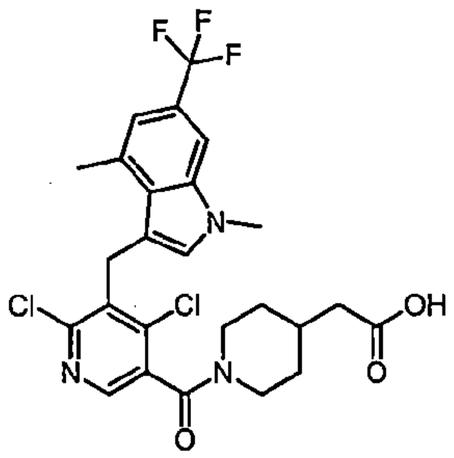
實例#	結構	ANumber	起始物胺	R_t min (方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
DU-1				2.78 (方法i)	571
DU-2	 對掌性		 對掌性	2.89 (方法i)	585

表DU1. 以下實例係使用與實例A之步驟5中相同的程序以適當酯(來自表DU)為起始物製備。

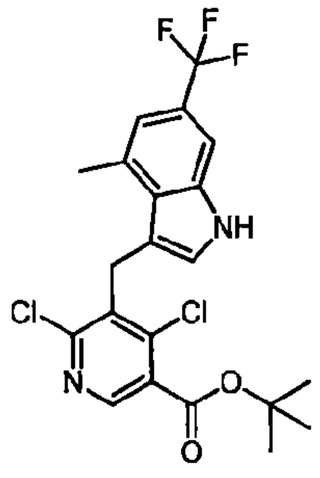
實例#	結構	酯	R_t min (方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
DU1-1		DU-1	1.96 (方法g)	557

DU1-2	對掌性 	DU-2	1.93 (方法g)	557

實例DV：2-[1-[4,6-二氯-5-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-3-羰基]-4-哌啶基]乙酸

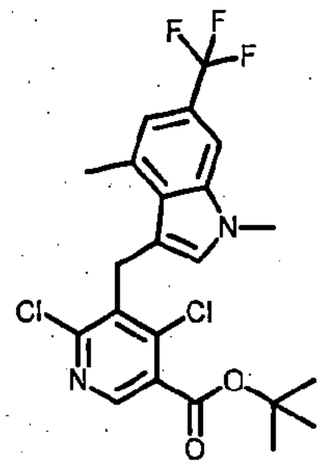


步驟1：4,6-二氯-5-[[4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-3-甲酸第三丁酯



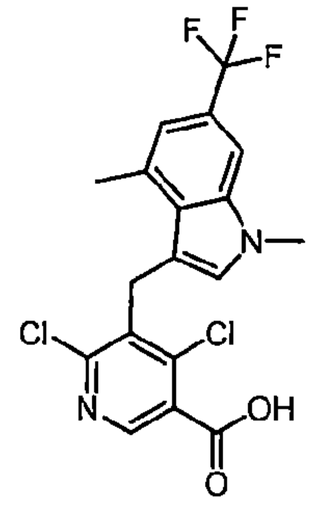
使用類似於實例DU之步驟1的程序，自4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚(250 mg，1.255 mmol) (製備#51，步驟C)及4,6-二氯-5-甲醯基-吡啶-3-甲酸第三丁酯(381 mg，1.38 mmol) (實例DO，步驟12)獲得4,6-二氯-5-[[4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(544 mg，79%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.89 min; MS *m/z*: 459 $[M+H]^+$; ^1H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ =11.26 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.57 (s, 9H)。

步驟2：4,6-二氯-5-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-3-甲酸第三丁酯



使用類似於實例A之步驟4的程序，自4,6-二氯-5-[[4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(490 mg，1.07 mmol)及碘代甲烷(80 μl，1.28 mmol)獲得4,6-二氯-5-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(353 mg，70%)。LC/MS (方法j)：Rt =2.67 min; MS *m/z*: 473 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.73 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.57 (s, 9H)。

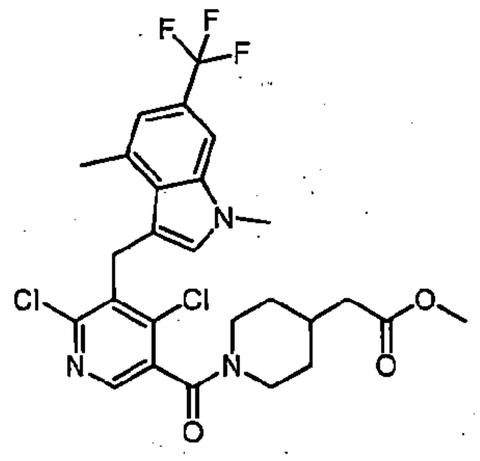
步驟3：4,6-二氯-5-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-3-甲酸



使用類似於實例DJ之步驟2的程序，自4,6-二氯-5-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(350 mg，0.739 mmol)獲得4,6-二氯-5-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-3-甲酸(281 mg，91%)。LC/MS (方法j)：Rt =1.63 min; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.99 (寬峰, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.83 (s, 3H)。

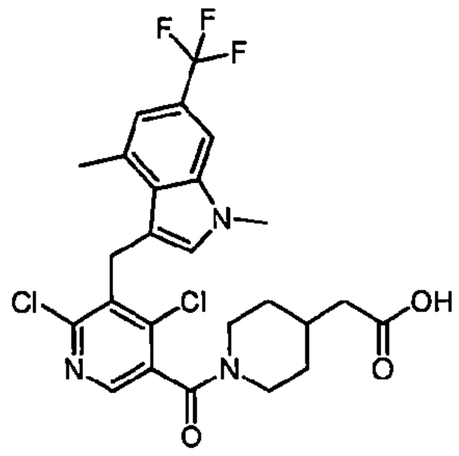
步驟4：2-[1-[4,6-二氯-5-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲

基]吡啶-3-羰基]-4-哌啶基]乙酸甲酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，自4,6-二氯-5-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-3-甲酸(90 mg，0.216 mmol)及2-(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(46 mg，0.237 mmol)獲得2-[1-[4,6-二氯-5-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-3-羰基]-4-哌啶基]乙酸甲酯(87 mg，73%)。LC/MS (方法j)：R_t =2.01 min; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.46及8.39 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.76及6.71 (s, 1H), 4.50 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.60及3.57 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.82 (m, 4H), 2.29 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.62 (br s, 1H), 1.17 (m, 2H)。

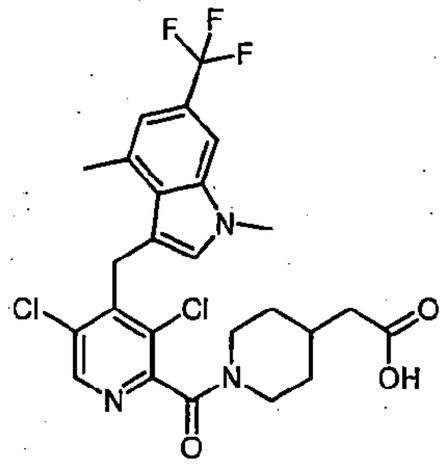
步驟5：2-[1-[4,6-二氯-5-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-3-羰基]-4-哌啶基]乙酸



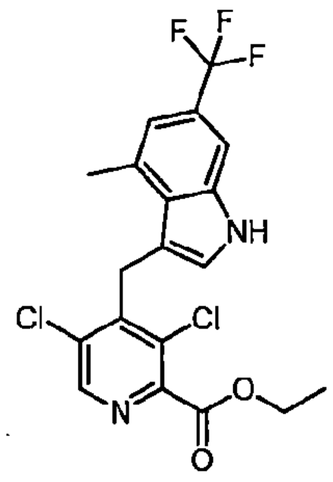
使用類似於實例A之步驟5的程序，自2-[1-[4,6-二氯-5-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-3-羰基]-4-哌啶基]乙酸甲酯(85 mg，0.15 mmol)獲得2-[1-[4,6-二氯-5-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-3-羰基]-4-哌啶基]乙酸(71 mg，83%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.82 min; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 400MHz): δ 8.45及8.39 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.09 (s,

1H), 6.75及7.71 (s, 1H), 4.54 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.82 (s, 4H), 2.15 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.14 (m, 2H)。

實例DW：2-[1-[3,5-二氯-4-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-3-基]甲基]吡啶-2-羰基]-4-哌啶基]乙酸

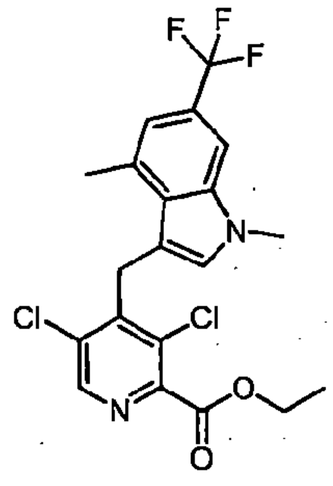


步驟1：3,5-二氯-4-[[4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-3-基]甲基]吡啶-2-甲酸乙酯



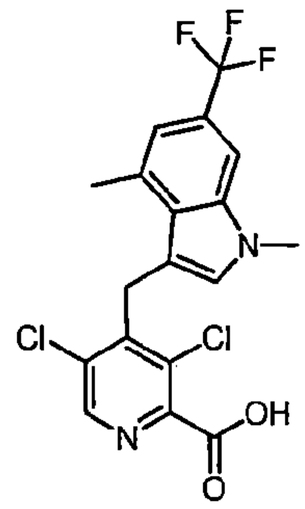
使用類似於實例DU之步驟1的程序，自4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑(250 mg，1.255 mmol) (製備#51，步驟C)及3,5-二氯-4-甲醯基-吡啶-2-甲酸乙酯(343 mg，1.381 mmol) (製備#37，步驟D)獲得3,5-二氯-4-[[4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-3-基]甲基]吡啶-2-甲酸乙酯(444 mg，68%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.67 min; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$; ^1H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 11.28 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.66 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.40 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.33 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

步驟2：3,5-二氯-4-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-3-基]甲基]吡啶-2-甲酸乙酯



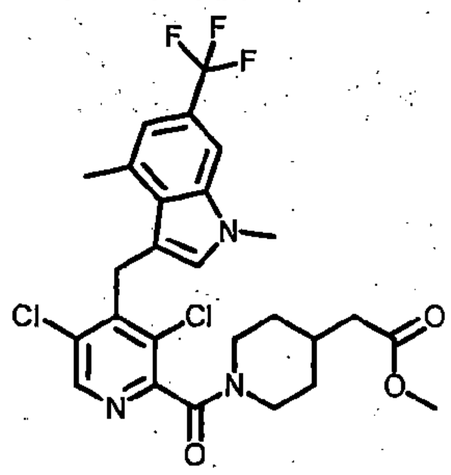
使用類似於實例A之步驟4的程序，自3,5-二氯-4-[[4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-2-甲酸乙酯(390 mg，0.90 mmol)及碘代甲烷(79 μL，1.27 mmol)獲得3,5-二氯-4-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-2-甲酸乙酯(190 mg，47%)。LC/MS (方法j)：R_t =2.32 min; MS *m/z*: 445 $[M+H]^+$; ^1H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.76 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.40 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.33 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

步驟3：3,5-二氯-4-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-2-甲酸



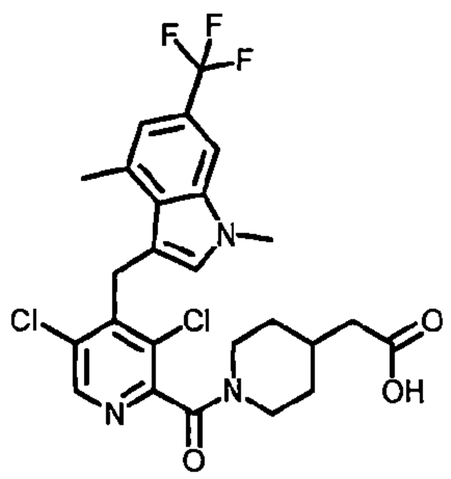
使用類似於實例A之步驟5的程序，由3,5-二氯-4-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-2-甲酸乙酯(190 mg，0.427 mmol)製備3,5-二氯-4-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-2-甲酸(195 mg，100%產率，橙色固體)。LC/MS (方法j)：Rt =1.62 min; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$; ^1H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.60 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.82 (s, 3H)。

步驟4：2-[1-[3,5-二氯-4-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-3-基]甲基]吡啶-2-羰基]-4-哌啶基]乙酸甲酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，自3,5-二氯-4-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-3-基]甲基]吡啶-2-甲酸(81 mg，0.194 mmol)及2-(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(53 mg，0.272 mmol)獲得2-[1-[3,5-二氯-4-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-3-基]甲基]吡啶-2-羰基]-4-哌啶基]乙酸甲酯(72 mg，67%)。LC/MS (方法j)：R_t =2.05 min; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^1H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ =8.72 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.81 (m, 4H), 2.29 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.16 (m, 2H)。

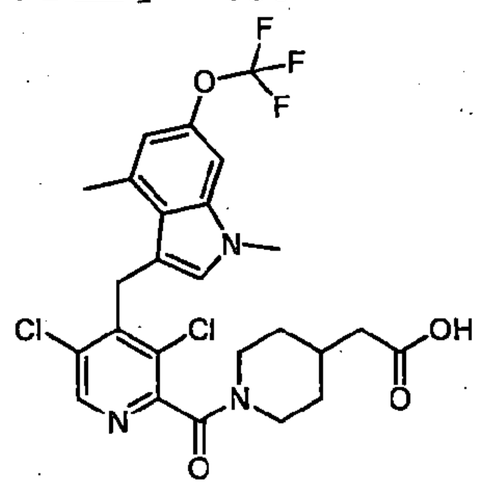
步驟5：2-[1-[3,5-二氯-4-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-3-基]甲基]吡啶-2-羰基]-4-哌啶基]乙酸



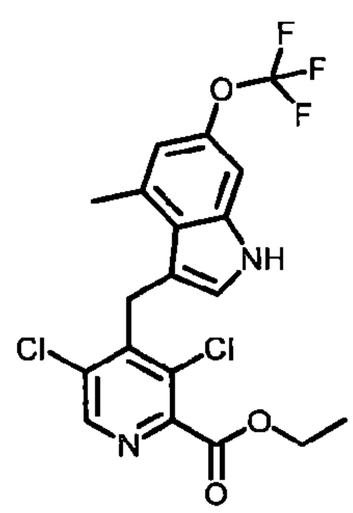
使用類似於實例A之步驟5的程序，自2-[1-[3,5-二氯-4-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-3-基]甲基]吡啶-2-羰基]-4-哌啶基]乙酸甲酯(70 mg，0.126 mmol)獲得2-[1-[3,5-二氯-4-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-3-基]甲基]吡啶-2-羰基]-4-哌啶基]乙酸(62 mg，89%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.83 min; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$ ^1H NMR

((DMSO-d_6, 400MHz): δ 8.72 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.82 (s, 4H), 2.16 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.14 (m, 2H)。

實例DX：2-[1-[3,5-二氯-4-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-2-羰基]-4-哌啶基]乙酸



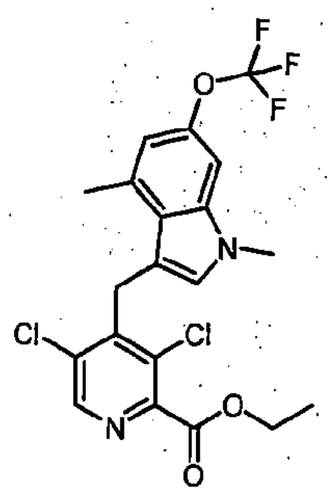
步驟1：3,5-二氯-4-[[4-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-2-甲酸乙酯



使用類似於實例DU之步驟1的程序，自4-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚(150 mg，0.697 mmol) (製備80)及3,5-二氯-4-甲醯基-吡啶-2-甲酸乙酯(190 mg，0.767 mmol) (製備#37，步驟D)獲得3,5-二氯-4-[[4-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-2-甲酸乙酯(185 mg，59%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.68 min; MS *m/z*: 447 $[M+H]^+$; ^1H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 11.05 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.40 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.33 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

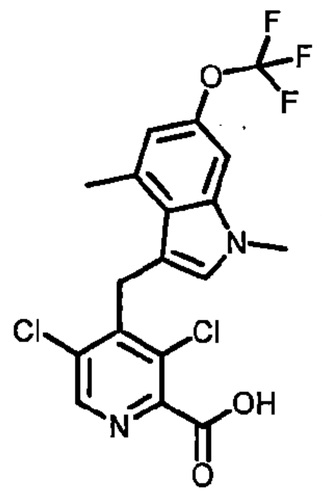
步驟2：3,5-二氯-4-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]

吡啶-2-甲酸乙酯



使用類似於實例A之步驟4的程序，自3,5-二氯-4-[[4-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-2-甲酸乙酯(185 mg，0.41 mmol)及碘代甲烷(26 μL，0.41 mmol)獲得3,5-二氯-4-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-2-甲酸乙酯(210 mg，79%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.82 min; MS *m/z*: 461 $[M+H]^+$; ^1H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ =8.76 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.40 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.33 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

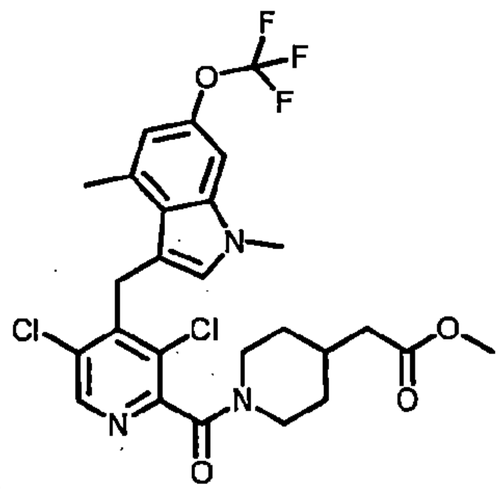
步驟3：3,5-二氯-4-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-2-甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由3,5-二氯-4-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-2-甲酸乙酯(210 mg，0.45 mmol)製備3,5-二氯-4-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-2-甲酸(180 mg，84%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.26 min; MS *m/z*: 433 $[M+H]^+$; ^1H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.70 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.77 (s,

3H)。

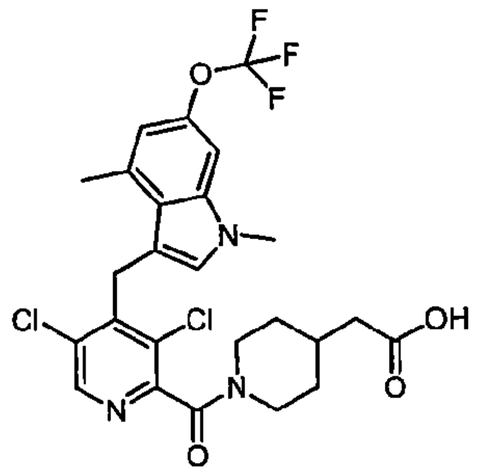
步驟4：2-[1-[3,5-二氯-4-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-2-羰基]-4-哌啶基]乙酸甲酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，自3,5-二氯-4-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-2-甲酸(180 mg，0.416 mmol)及2-(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(89 mg，0.457 mmol)獲得2-[1-[3,5-二氯-4-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-2-羰基]-4-哌啶基]乙酸甲酯(110 mg，41%)。

LC/MS (方法i)：R_t =2.65 min; MS *m/z*: 572 $[M+H]^+$; ^1H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ =8.72 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 4H), 2.29 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.15 (m, 2H)。

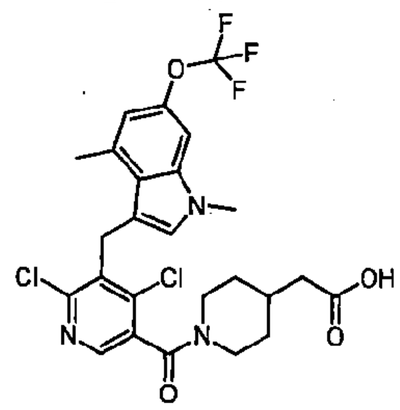
步驟5：2-[1-[3,5-二氯-4-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-2-羰基]-4-哌啶基]乙酸



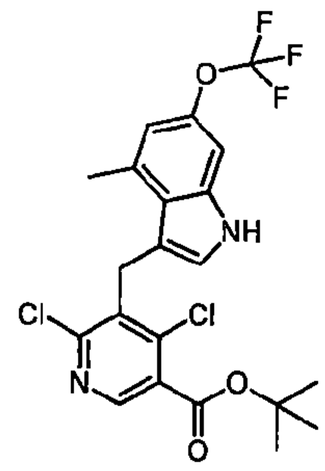
使用類似於實例A之步驟5的程序，自2-[1-[3,5-二氯-4-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-2-羰基]-4-哌啶基]乙酸甲

酯(55 mg，0.096 mmol)獲得2-[1-[3,5-二氯-4-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-2-羰基]-4-哌啶基]乙酸(44 mg，80%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.86 min; MS *m/z*: 558 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.11 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.77 (m, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.80 (m 1H), 1.63 (m, 1H), 1.15 (m, 2H)。

實例DY：2-[1-[4,6-二氯-5-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-3-羰基]-4-哌啶基]乙酸



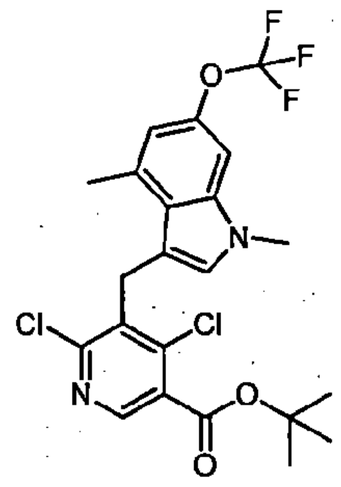
步驟1：4,6-二氯-5-[[4-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-3-甲酸第三丁酯



使用類似於實例DU之步驟1的程序，自4-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚(100 mg，0.465 mmol) (製備80)及4,6-二氯-5-甲醯基-吡啶-3-甲酸第三丁酯(141 mg，0.511 mmol) (實例DO，步驟12)獲得4,6-二氯-5-[[4-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(100 mg，45%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.89 min; MS *m/z*: 475 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 11.03 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.57 (s,

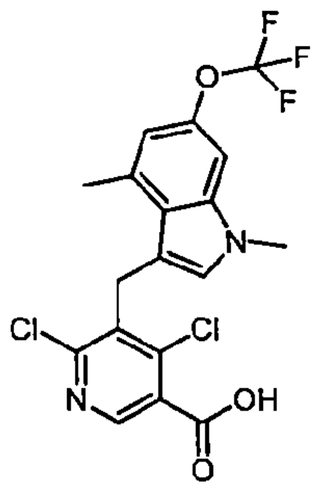
9H)。

步驟2：4,6-二氯-5-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-3-甲酸第三丁酯



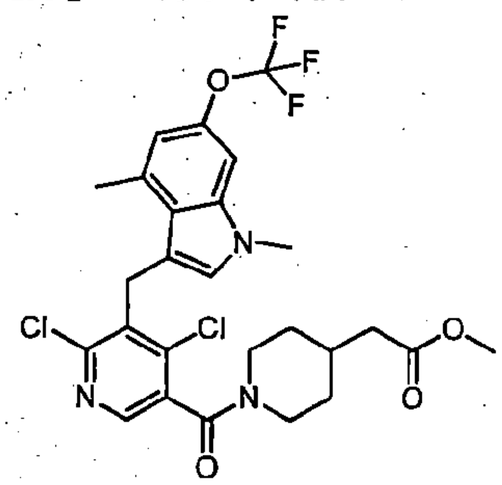
使用類似於實例A之步驟4的程序，自4,6-二氯-5-[[4-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(135 mg，0.28 mmol)及碘代甲烷(18 μL，0.284 mmol)獲得4,6-二氯-5-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(145 mg，92%產率)。LC/MS (方法j)：R_t =2.68 min; MS *m/z*: 489 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ =8.72 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.57 (s, 9H)。

步驟3：4,6-二氯-5-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-3-甲酸



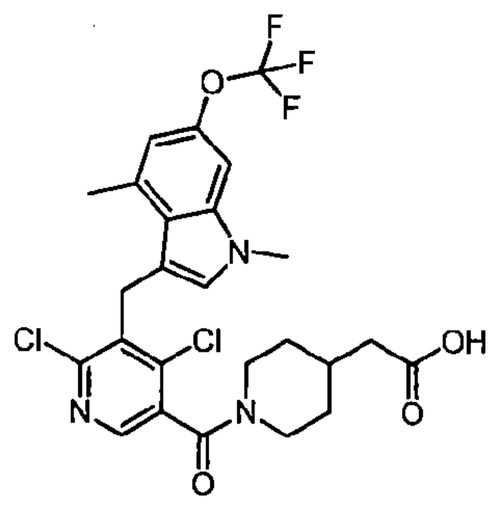
使用類似於實例DJ之步驟2的程序，由4,6-二氯-5-[[4-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-3-甲酸第三丁酯(140 mg，0.286 mmol)獲得4,6-二氯-5-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-3-甲酸(135 mg，74%產率)。LC/MS (方法i)：R_t =2.32 min; MS *m/z*: 433 $[M+H]^+$

步驟4：2-[1-[4,6-二氯-5-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-3-羰基]-4-哌啶基]乙酸甲酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，自4,6-二氯-5-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-3-甲酸(135 mg，0.312 mmol)及甲基2-(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(66.4 mg，0.343 mmol)獲得2-[1-[4,6-二氯-5-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-3-羰基]-4-哌啶基]乙酸甲酯(60 mg，32%產率)。LC/MS (方法i)：R_t=2.63 min; MS *m/z*: 572 $[M+H]^+$; ^1H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ=8.45及8.38 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.59及6.54 (s, 1H), 4.54 (m, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.60及3.57 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.81 (m, 4H), 2.29 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.17 (m, 2H)。

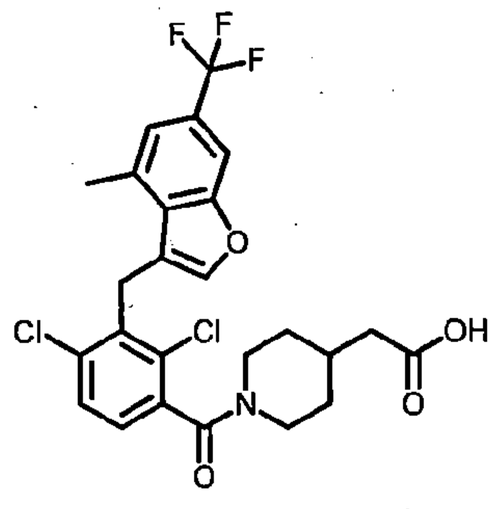
步驟5：2-[1-[4,6-二氯-5-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-3-羰基]-4-哌啶基]乙酸



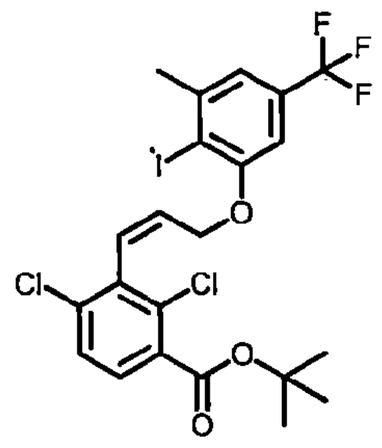
使用類似於實例A之步驟5的程序，自2-[1-[4,6-二氯-5-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-3-羰基]-4-哌啶基]乙酸甲酯(55 mg，0.09 mmol)獲得2-[1-[4,6-二氯-5-[[1,4-二甲基-6-(三氟甲氧

基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]吡啶-3-羰基]-4-哌啶基]乙酸(43 mg，78%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.85 min; MS *m/z*: 558 $[M+H]^+$; ^1H NMR ((DMSO-d_6, 400MHz): δ =12.11 (寬峰, 1H), 8.45及8.38 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.59及6.54 (s, 1H), 4.55 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.79 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.16 (m, 2H)。

實例DZ：2-(1-(2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)苯并呋喃-3-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



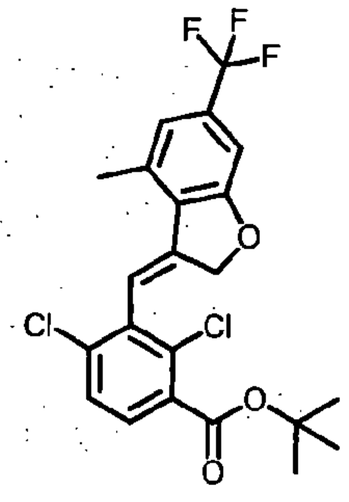
步驟1：2,4-二氯-3-(3-(2-碘-3-甲基-5-(三氟甲基)苯氧基)丙-1-烯-1-基)苯甲酸第三丁酯



向2,4-二氯-3-(3-((甲磺醯基)氧基)丙-1-烯-1-基)苯甲酸第三丁酯(2.95 g，7.74 mmol) (製備59)於ACN (78 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(2.139 g，15.47 mmol)、碘化鉀(1.2 g，7.74 mmol)及2-碘-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚(2.3 g，7.74 mmol) (製備85)。在50℃下攪拌反應混合物45分鐘。反應混合物用H_2O稀釋且用EtOAc萃取兩次。所得有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之2,4-二氯-3-(3-(2-碘-3-甲基-5-(三氟甲基)苯氧基)丙-1-烯-1-基)苯甲酸第三丁酯(3.6 g，80%)。LC/MS (方法i)：R_t =3.07 min. ^1H NMR

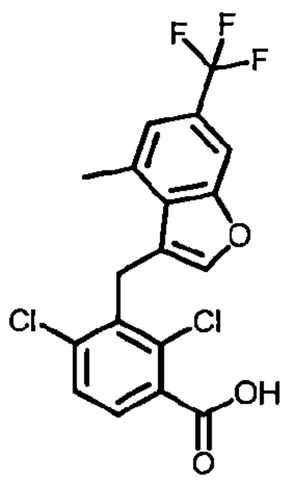
(DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.59 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.81 (d, J=16.3 Hz, 1H), 6.33 (dt, J=16.3, 4.8 Hz, 1H), 5.03 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)。

步驟2：2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)苯并呋喃-3(2*H*)-亞基)甲基)苯甲酸第三丁酯



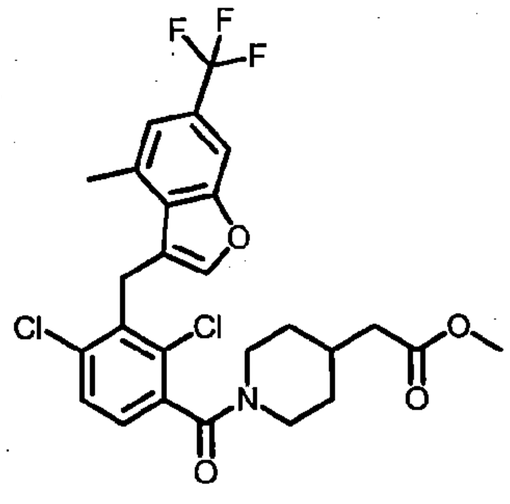
向2,4-二氯-3-(3-(2-碘-3-甲基-5-(三氟甲基)苯氧基)丙-1-烯-1-基)苯甲酸第三丁酯(500 mg，0.85 mmol)於DMF (2.5 mL)中之溶液中添加四丁基氯化銨(260 mg，0.937 mmol)、碳酸鈉(226 mg，2.129 mmol)、甲酸鈉(57.9 mg，0.852 mmol)及雙(乙腈)二氯鈀(II) (17.67 mg，0.068 mmol)。用氬氣使反應混合物脫氣，且在80℃下攪拌18小時。過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(用0-10% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)苯并呋喃-3(2H)-亞基)甲基)苯甲酸第三丁酯(240 mg，45%)。其以粗製形式用於下一步驟。LC/MS (方法j)：R_t=2.88 min. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.67 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.01 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.56 (s, 9H)。

步驟3：2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)苯并呋喃-3-基)甲基)苯甲酸



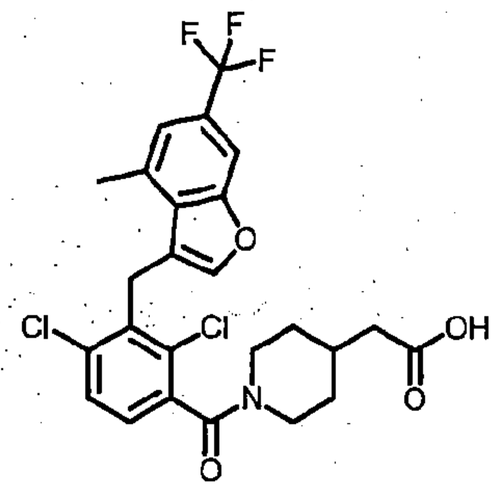
使用類似於實例DJ之步驟2的程序，由粗2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)苯并呋喃-3-基)甲基)苯甲酸第三丁酯(115 mg，0.25 mmol)製備2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)苯并呋喃-3-基)甲基)苯甲酸(100 mg，61%)。其以粗製形式用於下一步驟。LC/MS (方法i)：R_t =2.55 min; MS *m/z*: 401 $[M-H]^-$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 13.59 (寬峰, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 2.83 (s, 3H)。

步驟4：2-(1-(2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)苯并呋喃-3-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



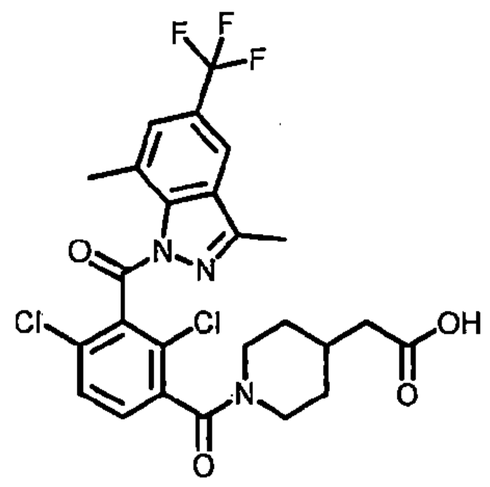
使用類似於實例A1之程序，由粗2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)苯并呋喃-3-基)甲基)苯甲酸(66 mg，0.16 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(48 mg，0.25 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)苯并呋喃-3-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(54 mg，50%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.73 min; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.82 (s, 1H), 7.65及7.63 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.35 (m, 3H), 4.45 (m, 3H), 3.59及3.57 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.14 (m, 2H)。

步驟5：2-(1-(2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)苯并呋喃-3-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

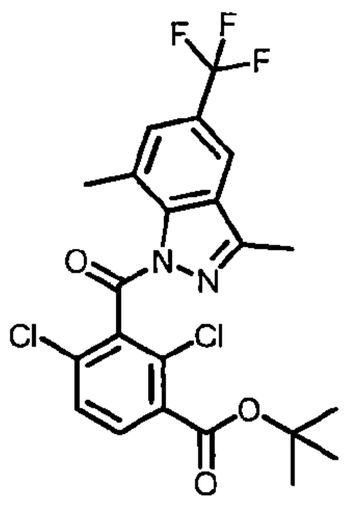


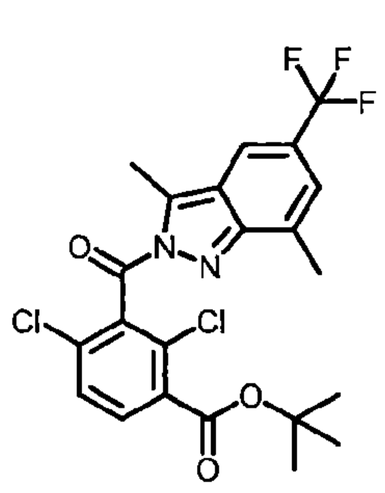
使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)苯并呋喃-3-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(52 mg，0.09 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)苯并呋喃-3-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(25 mg，50%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.93 min; MS *m/z*: 528 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 12.11 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.64及7.63 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.35 (m, 3H), 4.51 (m, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.79 (m, 4H), 2.17 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.13 (m, 2H)。

實例EA：2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



步驟1：2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-羰基)苯甲酸第三丁酯及2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-羰基)苯甲酸第三丁酯



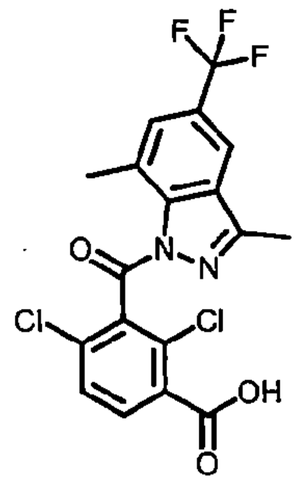


使用類似於實例DJ之步驟1的程序，由3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑(600 mg，2.8 mmol) (製備#42)及2,4-二氯-3-(氯羰基)苯甲酸第三丁酯(1.3 g，4.2 mmol) (製備#44)製備2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-羰基)苯甲酸第三丁酯(120 mg，4%)及2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-羰基)苯甲酸第三丁酯(870 mg，43%)。

2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-羰基)苯甲酸第三丁酯。LC/MS (方法j)：R_t =2.55 min; MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.20 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)。

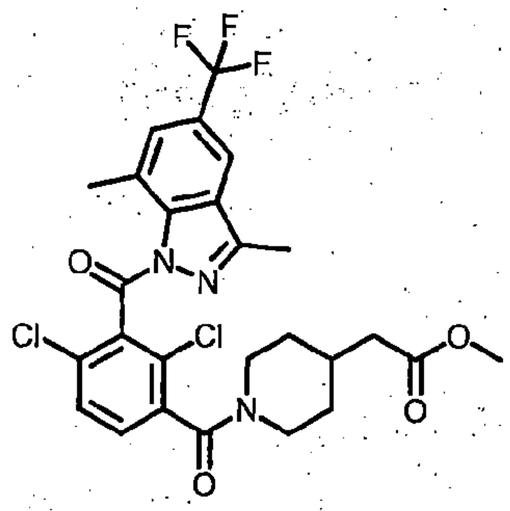
2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-羰基)苯甲酸第三丁酯。LC/MS (方法j)：R_t =2.61 min; MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.24 (s, 1H), 7.97 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)。

步驟2：2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-羰基)苯甲酸



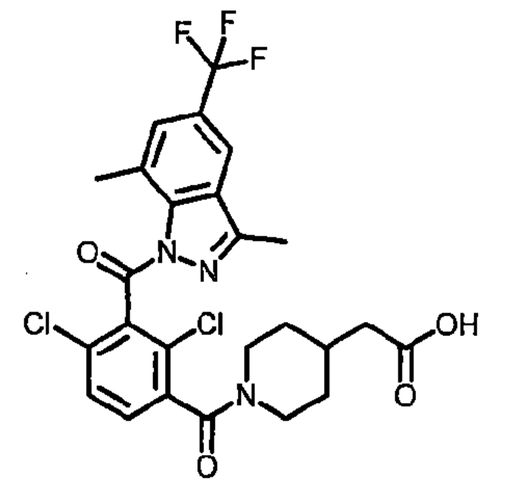
使用類似於實例DJ之步驟2的程序，由2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-羰基)苯甲酸第三丁酯(110 mg，0.22 mmol)製備2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-羰基)苯甲酸(100 mg，83%)。LC/MS (方法j)：R_t =1.76 min; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.19 (m, 1H), 7.96 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。

步驟3：2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-羰基)苯甲酸(115 mg，0.27 mmol)及2-(哌啶-4-基)乙酸甲酯鹽酸鹽(67 mg，0.35 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(64 mg，42%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.58 min; MS *m/z*: 570 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.21 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 3.59 (m, 4H), 3.21 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.89 (m, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.15 (m, 2H)。

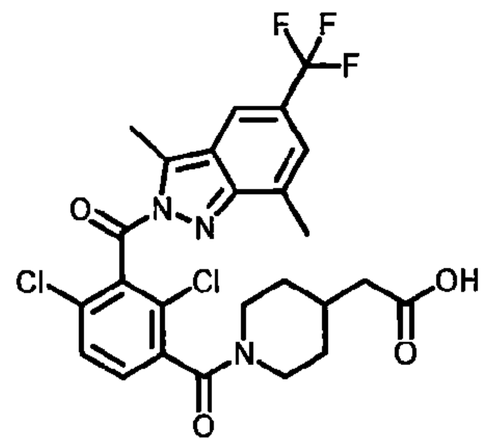
步驟4：2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



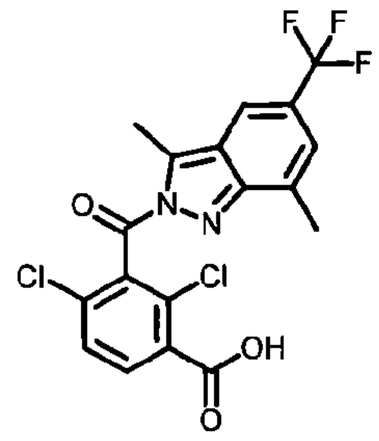
使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(63 mg，0.11 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(53 mg，86%)。LC/MS (方法g)：

R_t =1.86 min; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ =12.11 (寬峰, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.63及7.55 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.85 (m, 4H), 2.47 (m, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.18 (m, 2H)。

實例EB：2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

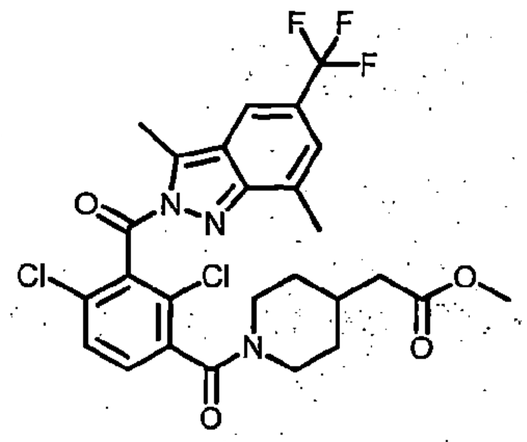


步驟1：2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-羰基)苯甲酸



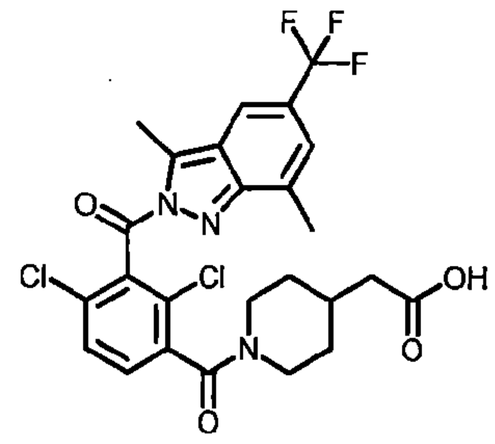
使用類似於實例DJ之步驟2的程序，由2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-羰基)苯甲酸第三丁酯(190 mg，0.39 mmol) (實例EA，步驟1)製備2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-羰基)苯甲酸(145 mg，86%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.42 min; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ =8.26 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.09 (s, 4H), 2.32 (s, 3H)。

步驟2：2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-羰基)苯甲酸(140 mg，0.32 mmol)及2-(哌啶-4-基)乙酸甲酯鹽酸鹽(82 mg，0.42 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(125 mg，63%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.62 min; MS *m/z*: 570 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.26 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.56 (m, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.08 (s, 4H), 2.81 (m, 1H), 2.28 (m, 5H), 1.99 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.17 (m, 2H)。

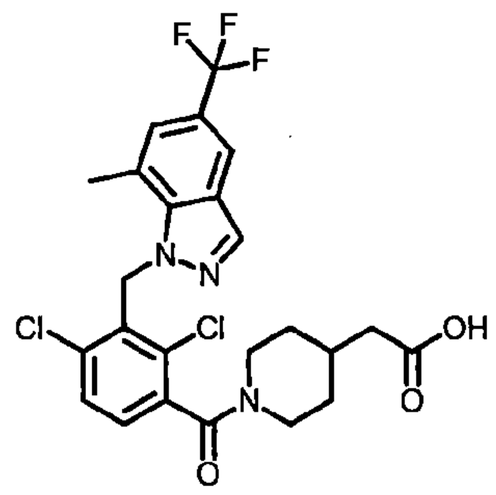
步驟3：2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



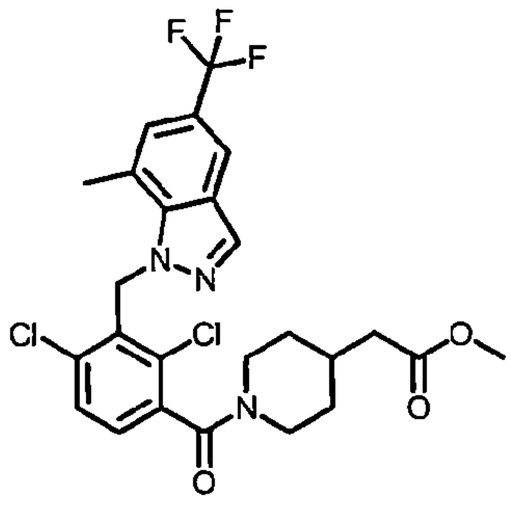
使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(120 mg，0.21 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(102 mg，87%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.89 min; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ =12.12 (寬峰, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.08 (m, 4H), 2.80 (m, 1H), 2.31 (m, 4H), 2.11 (m,

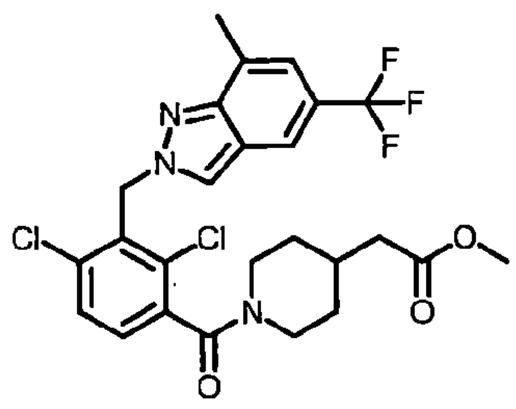
1H), 1.94 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 0.15 (m, 2H)。

實例EC：2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



步驟1：2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯及2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯





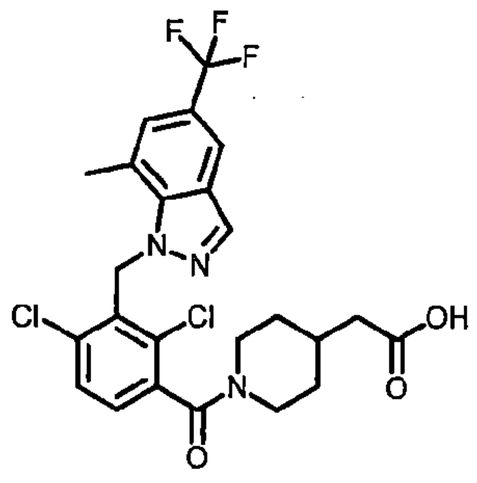
使用類似於實例DD之步驟1的程序，由7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑(500 mg，2.5 mmol) (製備78)及2-(1-(2,4-二氯-3-(((甲磺醯基)氧基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(1.4 g，3.2 mmol) (製備53)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(115 mg，8.5%)及2-[1-[2,4-二氯-3-[[7-甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-基]甲基]苯甲醯基]-4-哌啶基]乙酸甲酯(350 mg，26%)。

2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯。LC/MS (方法i)：R_t =2.51 min; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.61及7.60 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45及7.37 (d, *J*=8.3 Hz,

1H), 6.06及6.07 (s, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.59及3.57 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.57 (m 1H), 1.13 (m, 2H)。

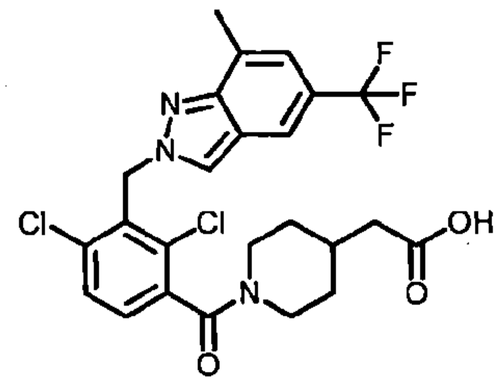
2-[1-[2,4-二氯-3-[[7-甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-基]甲基]苯甲醯基]-4-哌啶基]乙酸甲酯。LC/MS (方法i)：R_t =2.47 min; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.55及8.53 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.51及7.43 (d, J=8.26 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.59及3.58 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.50 (m, 3H), 2.27 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.17 (m, 2H)。

步驟2：2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



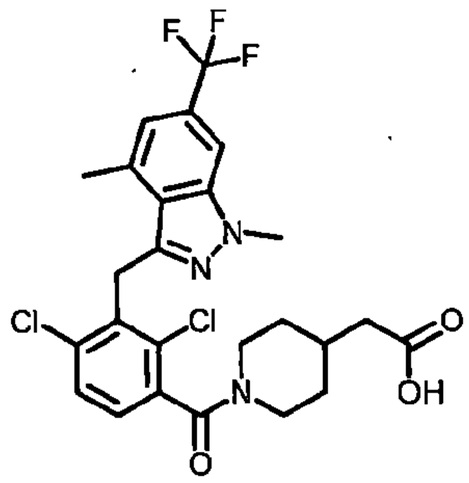
使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(119 mg，0.22 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(113 mg，97%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.73 min; MS *m/z*: 528 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.10 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.61及8.60 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45及7.37 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.08及7.07 (s, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.12 (m, 2H)。

實例ED：2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

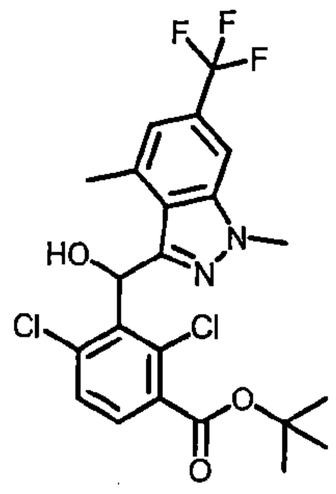


使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-[1-[2,4-二氯-3-[[7-甲基-5-(三氟甲基)吲唑-2-基]甲基]苯甲醯基]-4-哌啶基]乙酸甲酯(121 mg，0.22 mmol) (實例EC，步驟1)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲基)-2*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(76 mg，64%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.70 min; MS *m/z*: 528 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.13 (寬峰, 1H), 8.55及8.53 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.67及7.65 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.51及7.43 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 597 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.31 (m, 4H), 3.03 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.17 (m, 2H)。

實例EE：2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-3-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

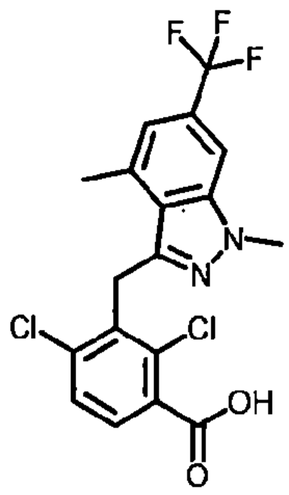


步驟1：2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-3-基)(羥基)甲基)苯甲酸第三丁酯



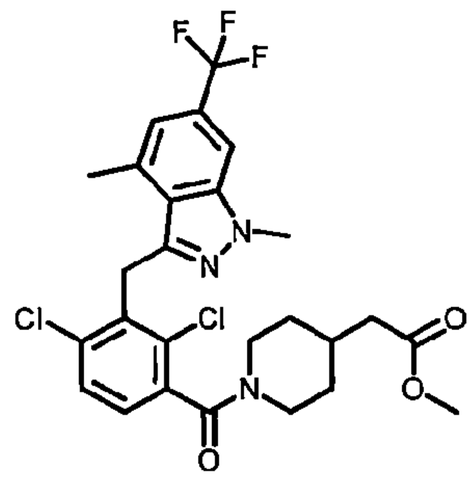
使用類似於實例FE之步驟1的程序，由1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-3-甲醛(100 mg，0.41 mmol) (製備79)及2,4-二氯苯甲酸第三丁酯(153 mg，0.62 mmol) (製備#33，步驟A)製備2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-3-基)(羥基)甲基)苯甲酸第三丁酯(149 mg，63%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.72 min; MS *m/z*: 489 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7.93 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.95 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 6.35 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)。

步驟2：2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-3-基)甲基)苯甲酸



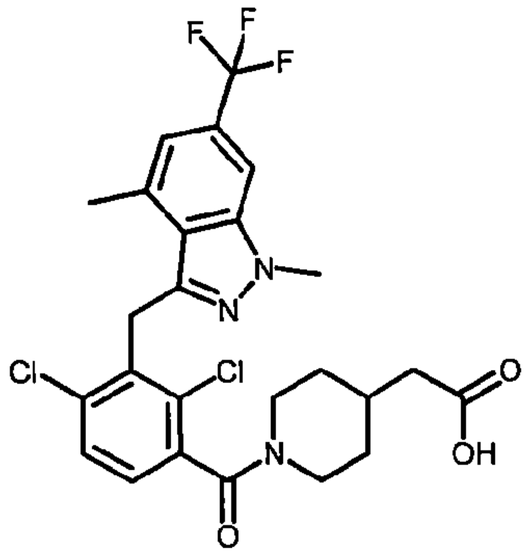
使用類似於實例A之步驟2的程序且在50℃下加熱，由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-3-基)(羥基)甲基)苯甲酸第三丁酯(149 mg，0.26 mmol)製備2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-3-基)甲基)苯甲酸(66 mg，61%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.39 min; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ =13.50 (寬峰, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.85 (s, 3H)。

步驟3：2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-3-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A1之程序，由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-3-基)甲基)苯甲酸(100 mg，0.24 mmol)及2-(哌啶-4-基)乙酸甲酯鹽酸鹽(69.6 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-3-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(110 mg，82%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.62 min; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.89 (s, 1H), 7.59及7.56 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.35及7.27 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.77 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.91及3.90 (s, 3H), 3.59及3.57 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.14 (m, 2H)。

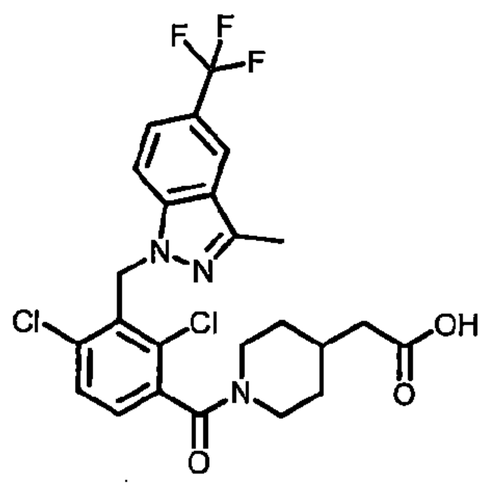
步驟4：2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-3-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



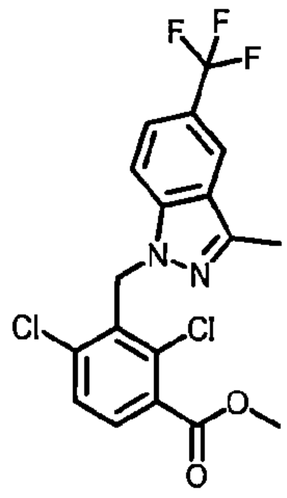
使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-3-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(105 mg，0.19 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-

1*H*-吲唑-3-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(71 mg，67%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.78 min; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 12.10 (寬峰, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.58及7.57 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.36及7.28 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 3.91及3.90 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.13 (m, 2H)。

實例EF：2-(1-(2,4-二氯-3-((3-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



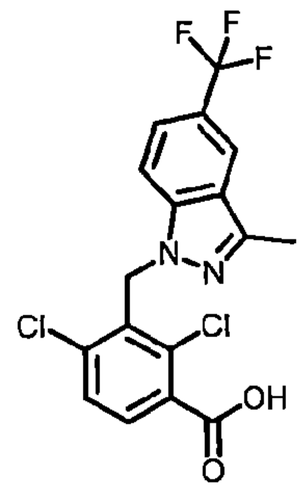
步驟1：2,4-二氯-3-((3-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例DD之步驟1的程序，由3-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑(800 mg，4 mmol)及3-(溴甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(1.5 g，5.2 mmol) (製備#1，步驟B)製備2,4-二氯-3-((3-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(1.44 g，86%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.55 min; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 8.17 (m, 1H), 7.94 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=8.9 Hz,

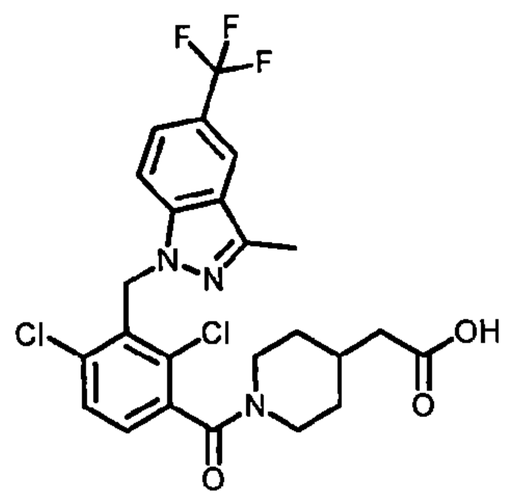
1H), 7.66 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。

步驟2：2,4-二氯-3-((3-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((3-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(1.44 g，3.45 mmol)製備2,4-二氯-3-((3-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯甲酸(1.22 g，88%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.23 min; MS *m/z*: 403 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.69 (br., 1H), 8.19 (m, 1H), 7.96 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 2.47 (s, 3H)。

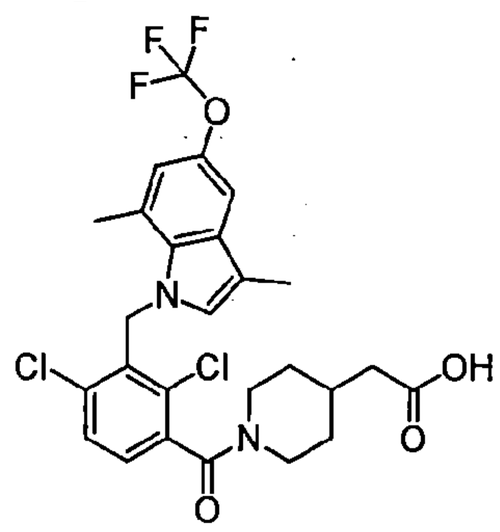
步驟3：2-(1-(2,4-二氯-3-((3-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



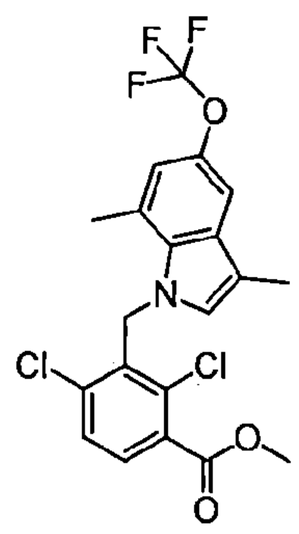
使用類似於實例A之步驟6及實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((3-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯甲酸(100 mg，0.25 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((3-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(104 mg，79%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.71 min; MS *m/z*: 528 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.10 (寬峰, 1H), 8.19 (s 1H), 94 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=9.0 Hz, 1H),

7.61及7.60 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.33-7.44及7.37 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.80 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.47及2.46 (ds, 3H), 2.16 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.14 (m, 2H)。

實例EG：2-[1-[2,4-二氯-3-[[3,7-二甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基]甲基]苯甲醯基]-4-哌啶基]乙酸



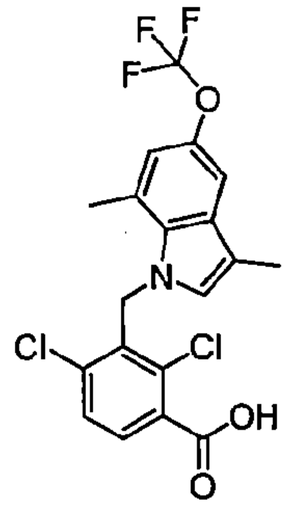
步驟1：2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例DH之步驟1的程序，由3,7-二甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚(製備#61) (280 mg，1.22 mmol)及3-(溴甲基)-2,4-二氯苯甲酸第三丁酯(498 mg，1.46 mmol) (製備#1，步驟B)製備2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(336 mg，62%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.82 min; MS *m/z*: 446 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.87 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

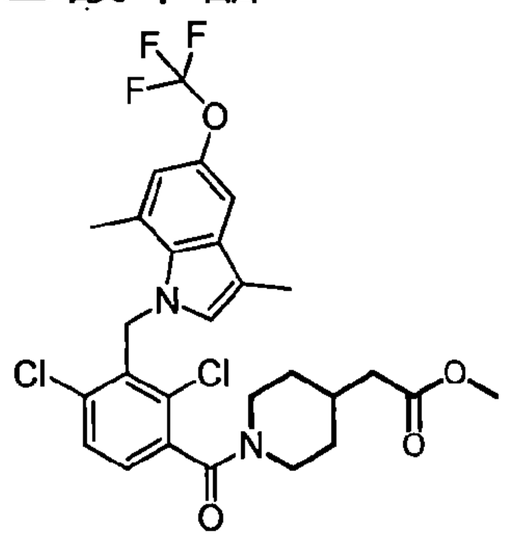
步驟2：2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)

苯甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(332 mg，0.7 mmol)製備2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸(272 mg，85%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.53 min; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.65 (寬峰, 1H), 7.83 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

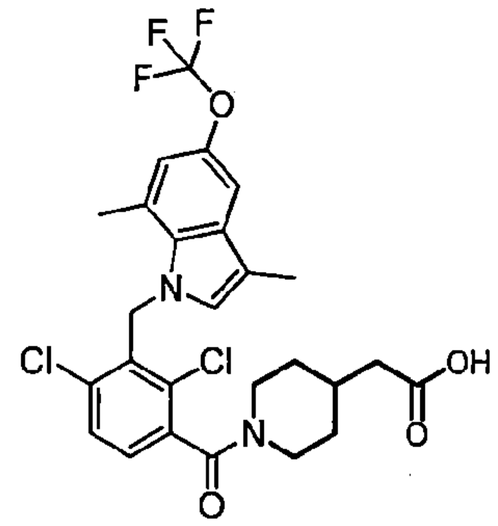
步驟3：2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸(100 mg，0.2 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(90 mg，0.4 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(100 mg，76%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.68 min; MS *m/z*: 571 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.69及7.67 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=8.3 Hz, 0.5H), 7.45 (d, *J*=8.3 Hz, 0.5H), 7.26 (s, 1H), 6.93 (s,

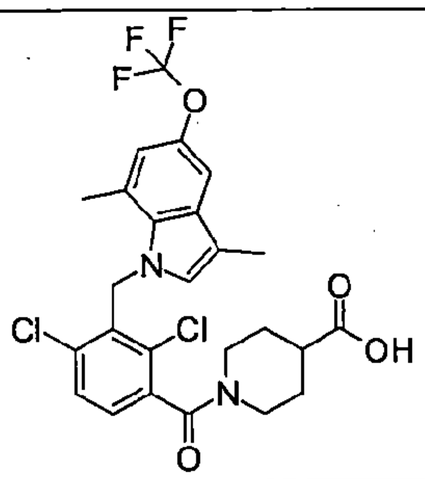
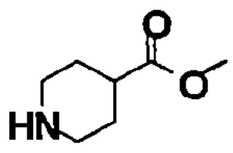
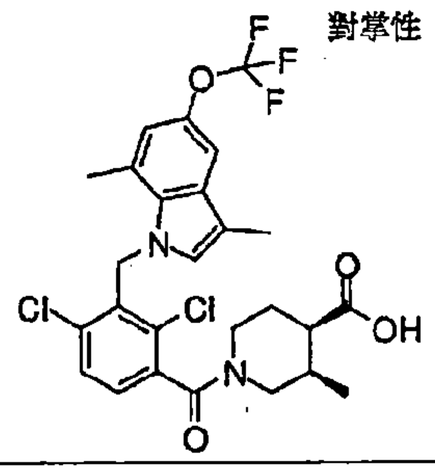
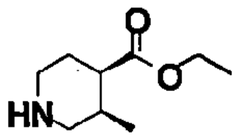
1H), 6.50及6.47 (s, 1H), 5.80 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.59及3.57 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.97 (m, 1H) 1.75 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.17 (m, 2H)。

步驟4：2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

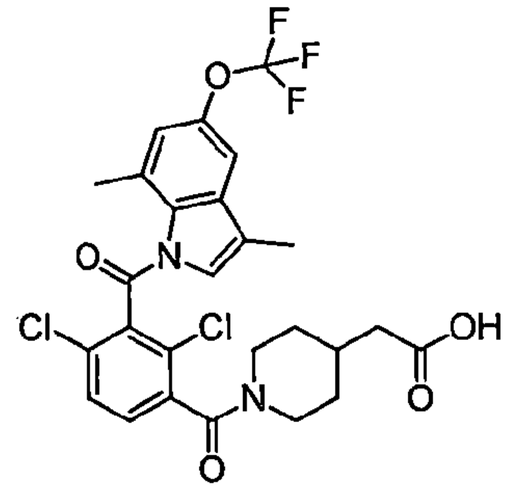


使用類似於實例1之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(96 mg，0.16 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(78 mg，83%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.96 min; MS *m/z*: 557 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.10 (寬峰, 1H), 7.69及7.68 (d, *J*=8.3Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=8.3 Hz, 0.5H), 7.46 (d, *J*=8.3 Hz, 0.5H), 7.26 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.50及6.46 (s, 1H), 5.82 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.17 (m, 2H)。

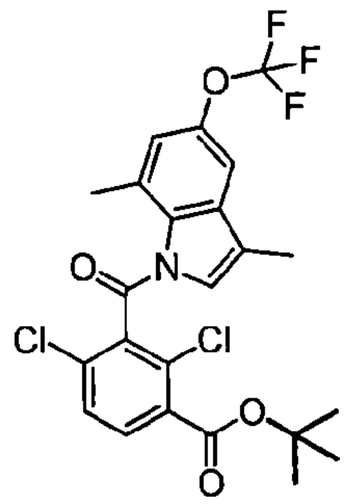
表EG. 以下實例係使用與實例EG之步驟3及4中所描述相同的程序使用適當胺由2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸(實例EG，步驟2)製備。

實例#	產物	胺	中間物酯		最終酸	
			R_t min	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**	**R_t min**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
EG-1			2.64 (方法i)	557	1.94 (方法g)	543
EG-2	 對掌性	 (製備84)	2.89 (方法i)	585	1.97 (方法g)	557

實例EH：2-[1-[2,4-二氯-3-[3,7-二甲基-5-(三氟甲氧基)吲哚-1-羰基]苯甲醯基]-4-哌啶基]乙酸



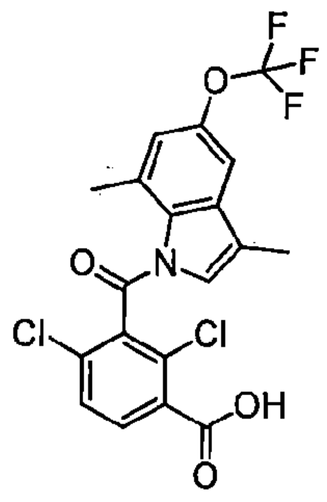
步驟1：2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸第三丁酯



使用類似於實例DJ之步驟1的程序，由3,7-二甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚(製備61) (415 mg，1.81 mmol)及2,4-二氯-3-(氯羰基)苯甲酸第三丁酯(513 mg，1.65 mmol) (製備#44)製備2,4-二氯-3-(3,7-二甲

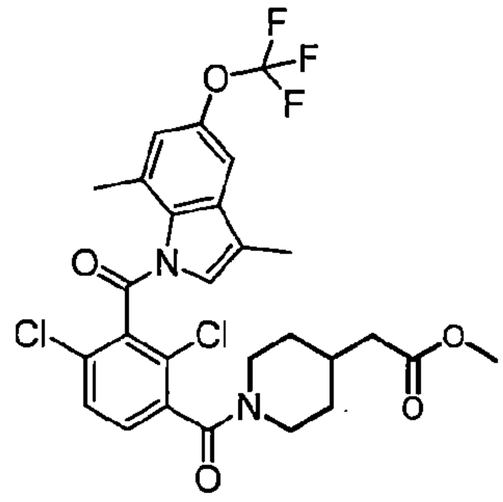
基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸第三丁酯(330 mg，40%)。LC/MS (方法j)：Rt =2.71 min; MS *m/z*: 502 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.98 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.16 (d, *J*=1.3 Hz, 3H), 1.57 (s, 9H)。

步驟2：2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸第三丁酯



使用類似於實例DJ之步驟2的程序，由2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸第三丁酯(330 mg，0.65 mmol)製備2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸(280 mg，96%)。LC/MS (方法k)：R_t =2.56 min; MS *m/z*: 446 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.9 (寬峰, 1H), 8.04 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.18 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.16 (d, *J*=1.2 Hz, 3H)。

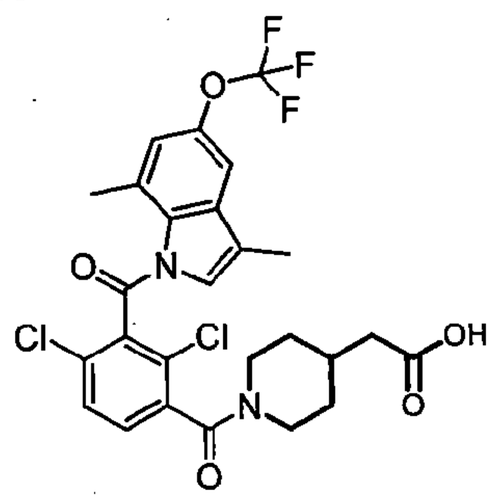
步驟3：2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-

(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸(100 mg，0.22 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(87 mg，0.44 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(93 mg，71%)。LC/MS (方法k)：Rt =2.70 min; MS *m/z*: 585 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.79 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.35及7.31及7.09 (s, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.59 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.18 (m, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.12 (m, 2H)。

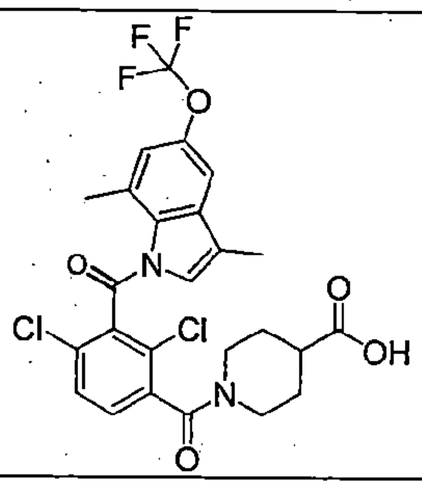
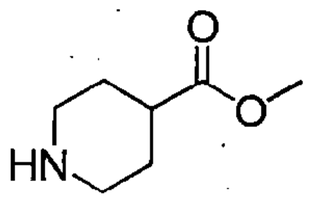
步驟4：2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



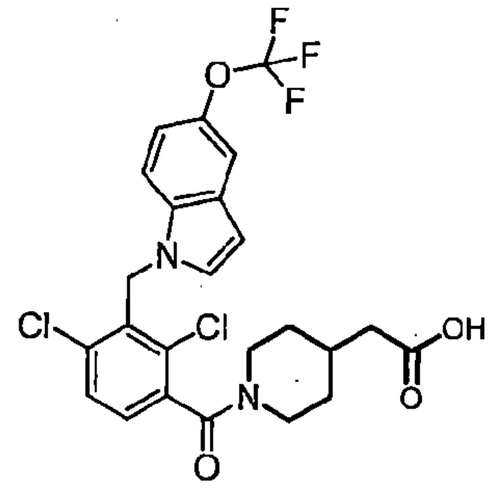
使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(90 mg，0.15 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(48 mg，55%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.95 min; MS *m/z*: 571 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.11 (寬峰, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.43 (寬峰, 1H), 7.37及7.31及7.10 (m, 1H), 7.27 (寬峰, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.15 (m, 5H), 1.95 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.15 (m, 2H)。

表EH. 以下實例係使用與實例EH之步驟3及4中所描述相同的程序使用適當胺由2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-羰

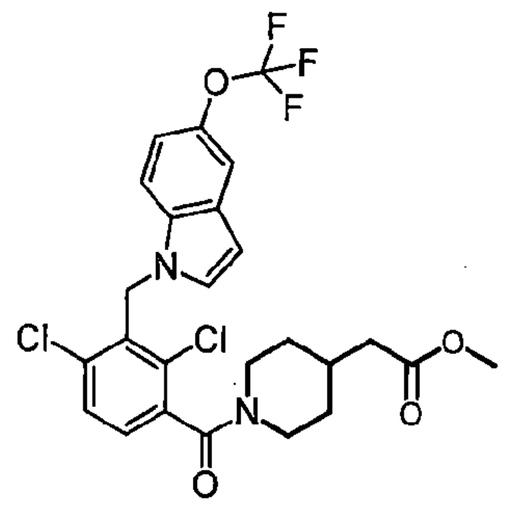
基)苯甲酸(實例EH，步驟2)製備。

實例#	產物	胺	中間物酯		最終酸	
			R_t min	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**	**R_t min**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
EH-1			2.66 (方法k)	571	1.94 (方法g)	559

實例EI：2-(1-(2,4-二氯-3-((5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



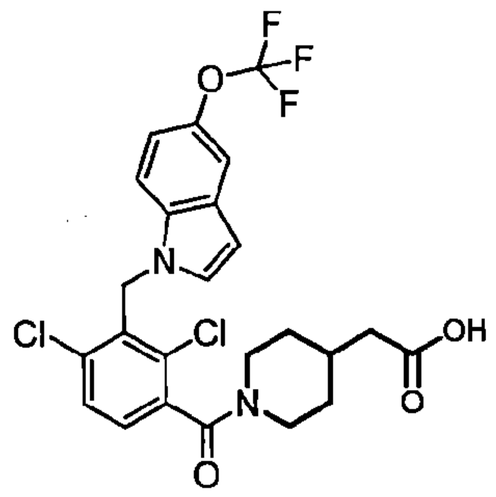
步驟1：2-(1-(2,4-二氯-3-((5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例DH之步驟1的程序，由5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚(68 mg，0.34 mmol)及2-(1-(2,4-二氯-3-(((甲磺醯基)氧基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(製備53) (192 mg，0.44 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(141 mg，77%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.60 min; MS *m/z*: 543 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.69 (m, 2H), 7.56 (m, 1H),

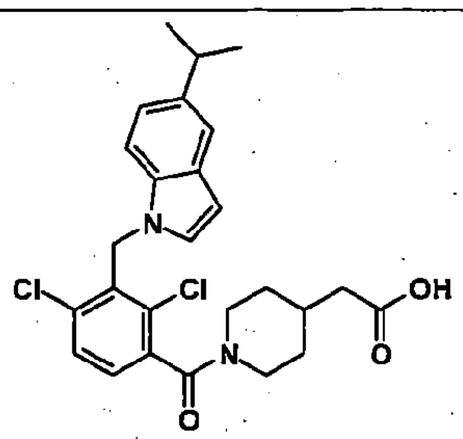
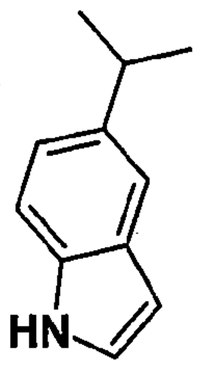
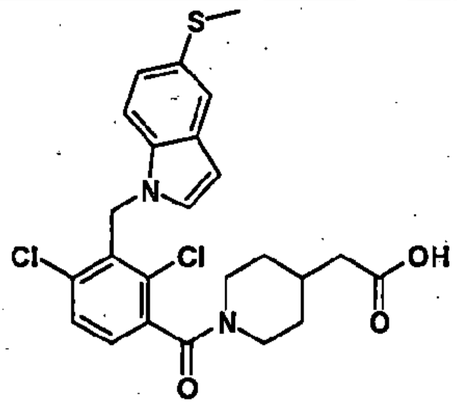
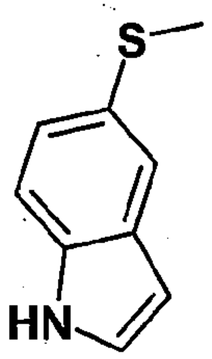
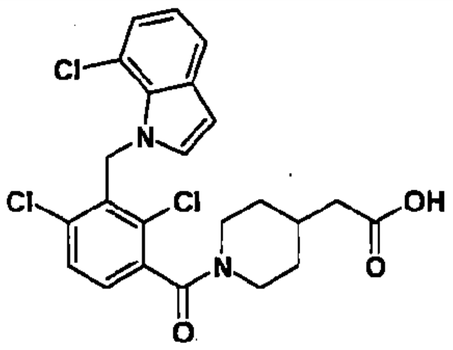
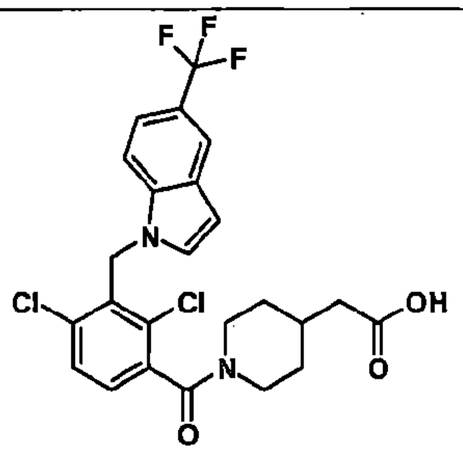
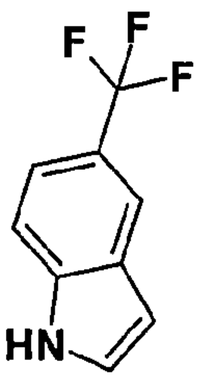
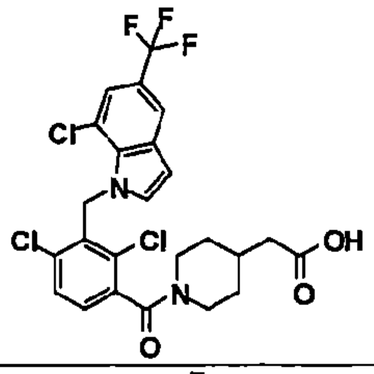
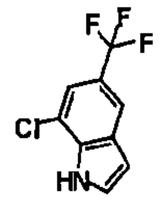
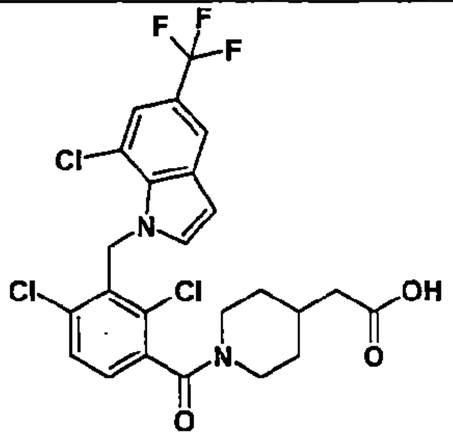
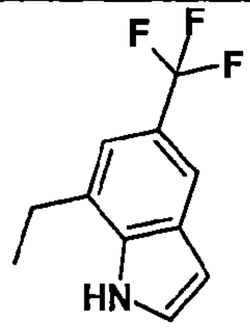
7.50及7.42 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.54 (m, 1H), 5.62 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.59及3.58 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.13 (m, 2H)。

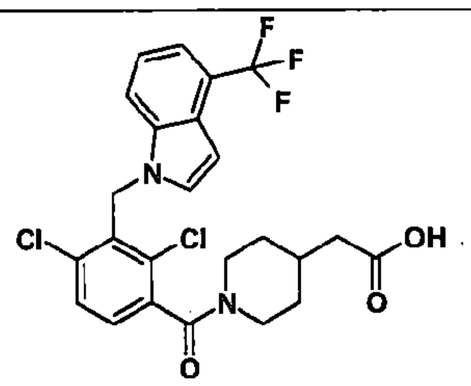
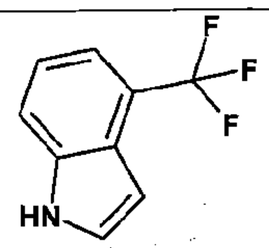
步驟2：2-(1-(2,4-二氯-3-((5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



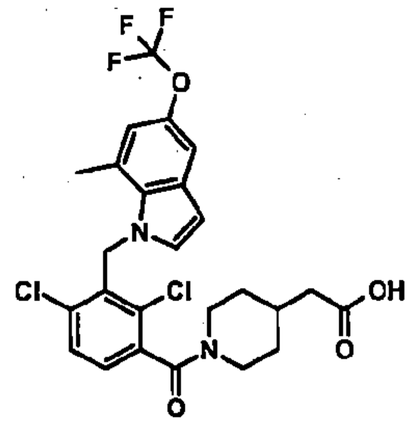
使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-((5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(132 mg，0.24 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(75 mg，58%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.77 min; MS *m/z*: 529 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.10 (寬峰, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.50及7.42 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.54 (m, 1H), 5.62 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.13 (m, 2H)。

表EI. 以下實例係使用與實例EI之步驟1及2中所描述相同的程序使用適當吲哚由2-(1-(2,4-二氯-3-(((甲磺醯基)氧基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(製備53)製備。

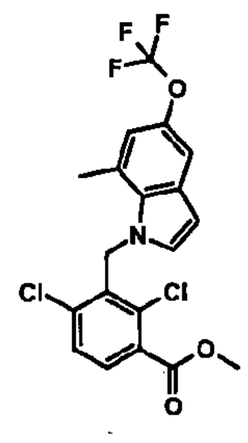
實例#	產物	吲哚	中間物酯		最終酸	
			R_t min	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$	R_t min	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
EI-1			2.69 (方法i)	501	1.89 (方法g)	487
EI-2			2.45 (方法i)	507	1.69 (方法g)	491
EI-3			未分離		1.79 (方法g)	479
EI-4			1.96 (方法g)	527	1.78 (方法g)	513
EI-5		 製備62	2.78 (方法i)	561	1.96 (方法g)	547
EI-6		 製備63	2.71 (方法i)	555	1.91 (方法g)	541

EI-7			2.55 (方法i)	527	1.77 (方法g)	513

實例EJ：2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

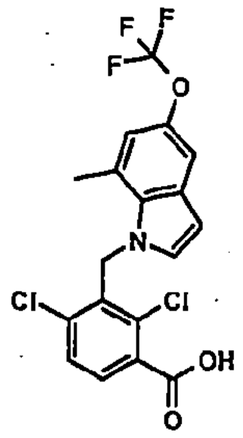


步驟1：2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸甲酯



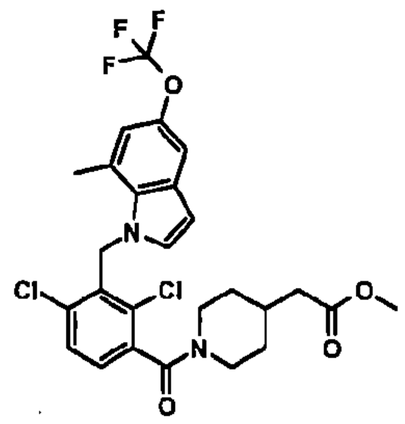
使用類似於實例DH之步驟1的程序，由7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚(製備#64) (600 mg，2.8 mmol)及3-(溴甲基)-2,4-二氯苯甲酸第三丁酯(914 mg，3.07 mmol) (製備#1，步驟B)製備2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(910 mg，69%)。LC/MS (方法j)：R_t =2.34 min; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.88 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.67 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 6.45 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.90 (s, 3H)。

步驟2：2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(900 mg，2.08 mmol)製備2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸(840 mg，91%)。LC/MS (方法j)：R_t =1.85 min; MS *m/z*: 418 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.78 (寬峰, 1H), 7.82 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.66 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 6.45 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 2.90 (s, 3H)

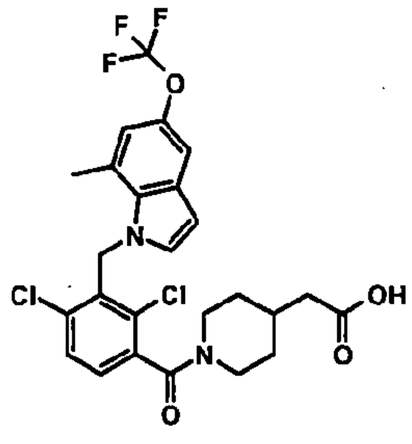
步驟3：2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸(200 mg，0.48 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(111 mg，0.57 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(240 mg，82%)。LC/MS (方法j)：R_t =2.14 min; MS *m/z*: 557 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.70及7.71 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.53及7.45 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 5.89 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.59及3.57 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.97 (m, 1H),

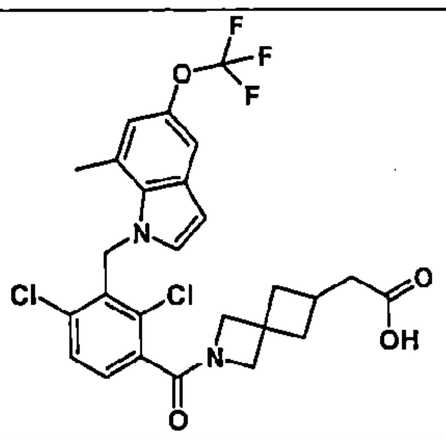
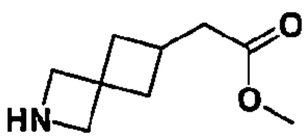
1.75 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.05-1.27 (m, 2H)。

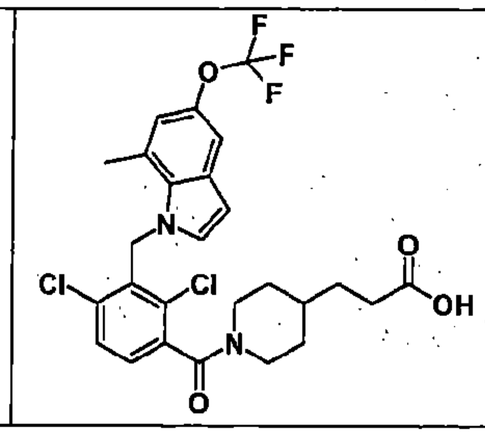
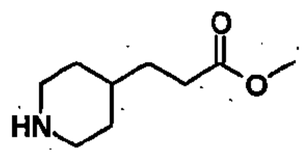
步驟4：2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸A-1668537.0



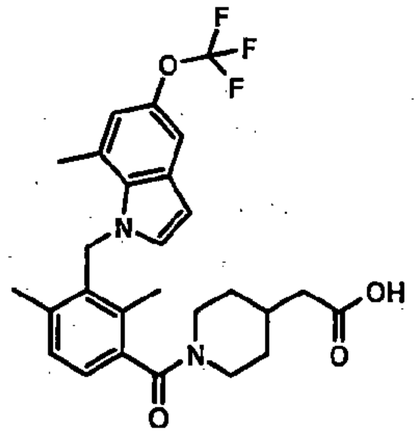
使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(230 mg，0.41 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(150 mg，67%)。LC/MS(方法g)：R_t =1.88 min; MS *m/z*: 543 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.08 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.53及7.45 (d, *J*=8.1Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.69及6.68 (d, *J*=8.1Hz 1H), 6.46 (m, 1H), 5.89 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.15(m, 2H), 1.93(m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.12(m, 2H)。

表EJ. 以下實例係使用與實例EJ之步驟3及4中所描述相同的程序使用適當胺由2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸(實例EJ，步驟2)製備。

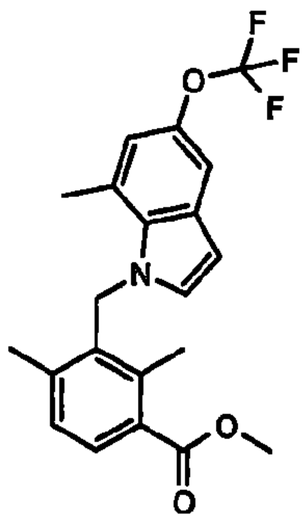
實例#	產物	胺	中間物酯		最終酸	
			R_t min	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**	**R_t min**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
EJ-1		 製備82	2.16 (方法j)	569	1.89 (方法g)	555

EJ-2			2.74 (方法 i)	571	1.92 (方法 g)	557

實例EK：2-(1-(2,4-二甲基-3-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



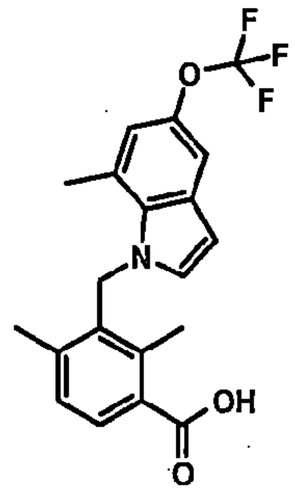
步驟1：2,4-二甲基-3-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸甲酯



向7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚(製備64) (200 mg，0.93 mmol)於ACN (4 mL)中之溶液中添加碳酸銫(454 mg，1.4 mmol)及3-(氯甲基)-2,4-二甲基苯甲酸甲酯(227 mg，1.1 mmol) (製備#54)，且在70℃下攪拌反應混合物隔夜，隨後過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用10%至20%乙酸乙酯/環己烷溶離)純化殘餘物，得到2,4-二甲基-3-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(300 mg，64%)。LC/MS (方法j)：R_t =2.37 min; MS *m/z*: 392 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.71 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.46 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 6.39 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 5.73 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s,

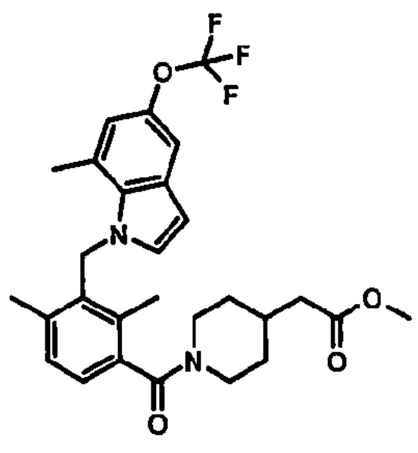
3H)。

步驟2：2,4-二甲基-3-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二甲基-3-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(292 mg，0.75 mmol)製備2,4-二甲基-3-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸(245 mg，84%)。LC/MS (方法j)：R_t =1.89 min; MS *m/z*: 378 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.01 (寬峰, 1H), 7.70 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.47 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 6.38 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

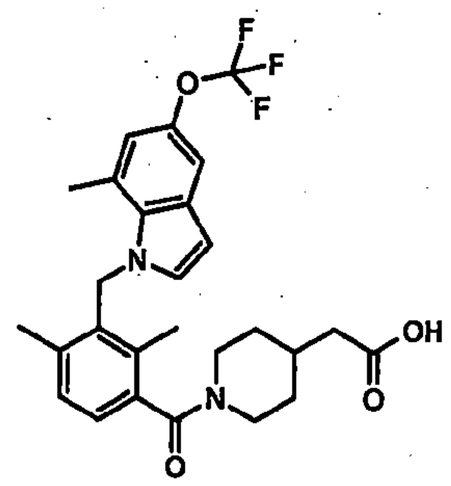
步驟3：2-(1-(2,4-二甲基-3-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二甲基-3-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸(110 mg，0.29 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(68 mg，0.35 mmol)製備2-(1-(2,4-二甲基-3-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲

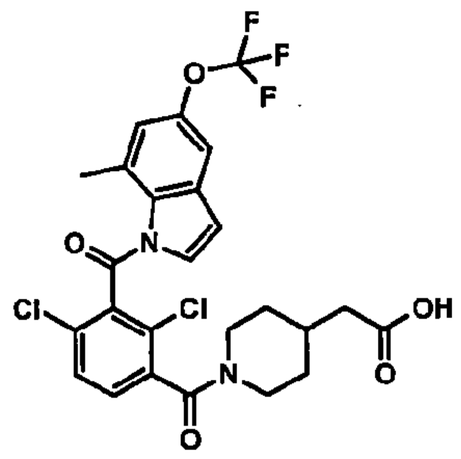
酯(135 mg，90%)。LC/MS (方法j)：R_t =2.08 min; MS *m/z*: 517 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.35 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.16及7.08 (d, *J*=9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.49 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.52 (m, 1H), 3.59及3.57 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.76 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.10及2.05 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.12 (m, 2H)。

步驟4：2-(1-(2,4-二甲基-3-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

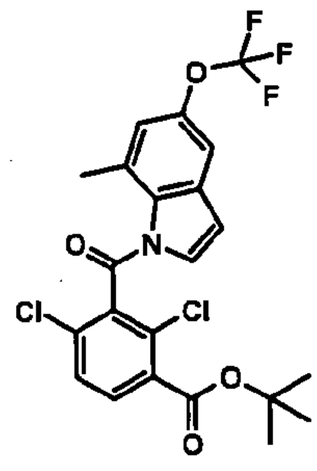


使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二甲基-3-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(130 mg，0.25 mmol)製備2-(1-(2,4-二甲基-3-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(115 mg，85%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.84 min; MS *m/z*: 503 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 11.90 (br, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22及7.21 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.16及7.09 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.49 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 5.68 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (m, 2H), 2.10及2.05 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.05 (m, 2H)。

實例EL：2-(1-(2,4-二氯-3-(7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

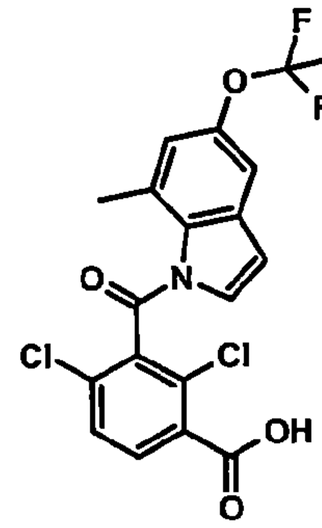


步驟1：2,4-二氯-3-(7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸第三丁酯



使用類似於實例DJ之步驟1的程序，由7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚(製備64) (600 mg，2.8 mmol)及2,4-二氯-3-(氟羰基)苯甲酸第三丁酯(631 mg，2 mmol) (製備55)製備2,4-二氯-3-(7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸第三丁酯(840 mg，88%)。LC/MS (方法j)：R_t=2.74 min; MS *m/z*: 488 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.99 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.84 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.57 (s, 9H)。

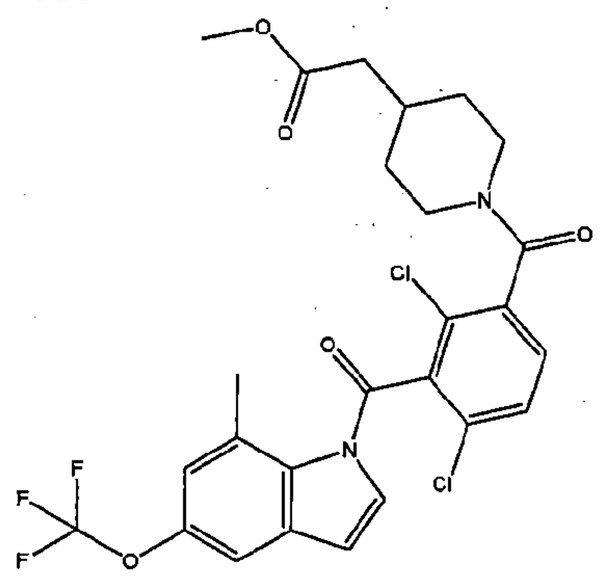
步驟2：2,4-二氯-3-(7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸



使用類似於實例DJ之步驟2的程序，由2,4-二氯-3-(7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸第三丁酯(807 mg，1.65 mmol)製備

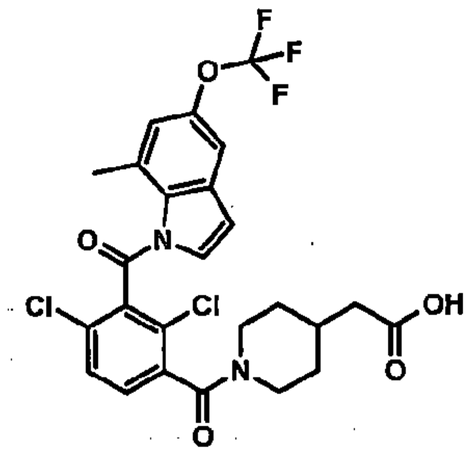
2,4-二氯-3-(7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸(705 mg，97%)。LC/MS (方法j)：R_t =1.77 min; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.90 (寬峰, 1H), 8.03 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.84 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H)。

步驟3：2-(1-(2,4-二氯-3-(7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



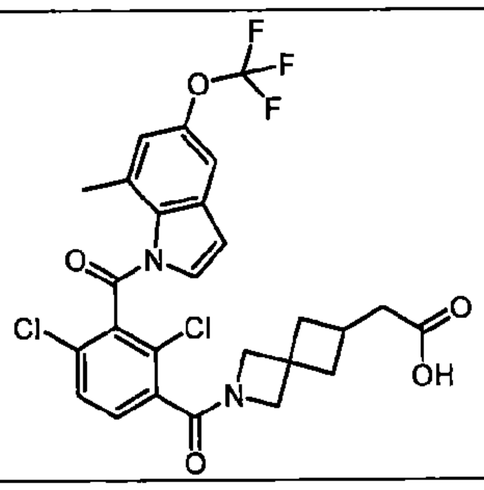
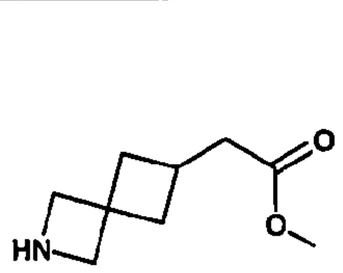
使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸(200 mg，0.48 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(111 mg，0.57 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(240 mg，82%)。LC/MS (方法j)：R_t =2.14 min; MS *m/z*: 557 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.70及7.71 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.53及7.45 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 5.89 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.59及3.57 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.05-1.27 (m, 2H)。

步驟4：2-(1-(2,4-二氯-3-(7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

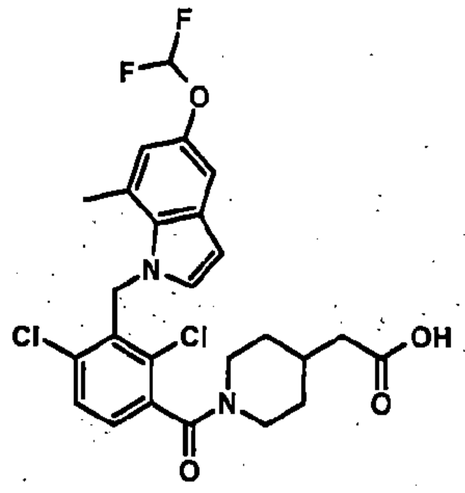


使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(230 mg，0.41 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(150 mg，67%)。LC/MS(方法g)：R_t =1.88 min; MS *m/z*: 543 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.08 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.53及7.45 (d, *J*=8.1Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.69及6.68 (d, *J*=8.1Hz 1H), 6.46 (m, 1H), 5.89 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.15(m, 2H), 1.93(m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.12(m, 2H)。

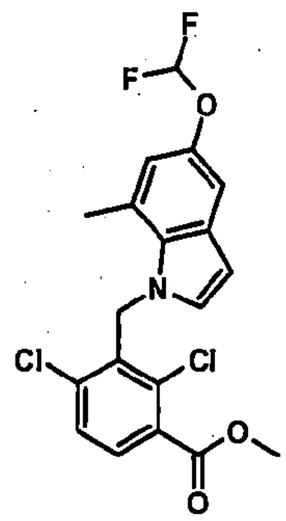
表EL. 以下實例係使用與實例EL之步驟3及4中所描述相同的程序使用適當胺*由2,4-二氯-3-(7-甲基-5-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-1-羰基)苯甲酸*(實例EL，步驟2)製備。

實例#	產物	胺	中間物酯		最終酸	
			R_t min	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**	**R_t min**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
EL-1		 製備82	2.15 (方法j)	583	1.89 (方法g)	569

實例EM：2-(1-(2,4-二氯-3-((5-(二氟甲氧基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

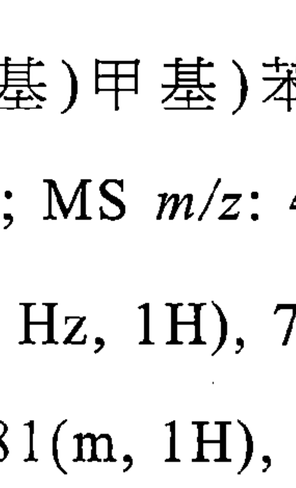


步驟1：2,4-二氯-3-((5-(二氟甲氧基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸甲酯



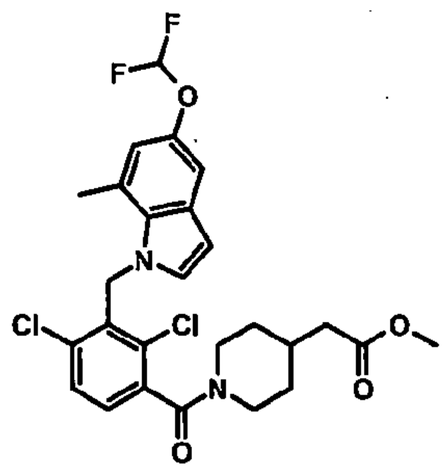
使用類似於實例DH之步驟1的程序，由5-(二氟甲氧基)-7-甲基-1*H*-吲哚(製備65) (280 mg，1.42 mmol)及3-(溴甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(423 mg，1.42 mmol) (製備#1，步驟B)製備2,4-二氯-3-((5-(二氟甲氧基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(300 mg，47%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.63 min; MS *m/z*: 414 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.87 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (t, *J*=75 Hz, 1H), 6.81(m, 1H), 6.61 (d, *J*=3.1Hz, 1H), 6.39 (d, *J*=3.1Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.87 (s, 3H)。

步驟2：2,4-二氯-3-((5-(二氟甲氧基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸



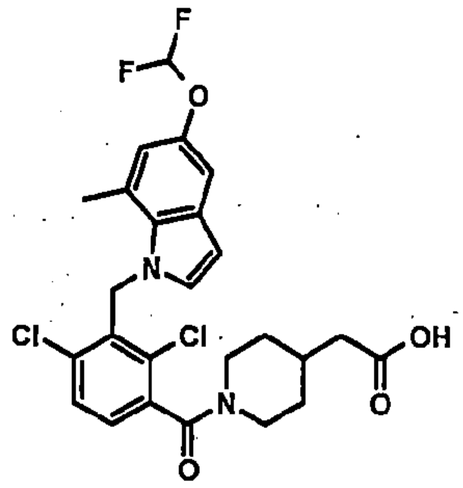
使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((5-(二氟甲氧基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(295 mg，0.7 mmol)製備2,4-二氯-3-((5-(二氟甲氧基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸(270 mg，93%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.29 min; MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.74 (寬峰, 1H), 7.83 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.10 (t, *J*=75 Hz, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.89 (s, 2H), 2.87 (s, 3H)。

步驟3：2-(1-(2,4-二氯-3-((5-(二氟甲氧基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



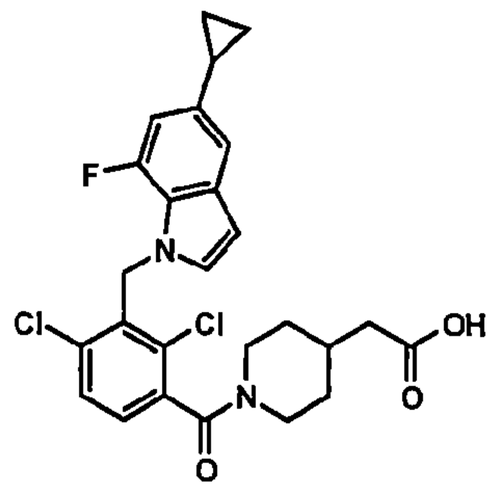
使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((5-(二氟甲氧基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸(100 mg，0.25 mmol)及2-(哌啶-4-基)乙酸甲酯鹽酸鹽(53 mg，0.27 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((5-(二氟甲氧基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(120 mg，83%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.50 min; MS *m/z*: 539 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.69及7.68 (dd, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.52及7.44 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.10 (t, *J*=75 Hz, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 5.87 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.59及3.57 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.81 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.13 (m, 2H)。

步驟4：2-(1-(2,4-二氯-3-((5-(二氟甲氧基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

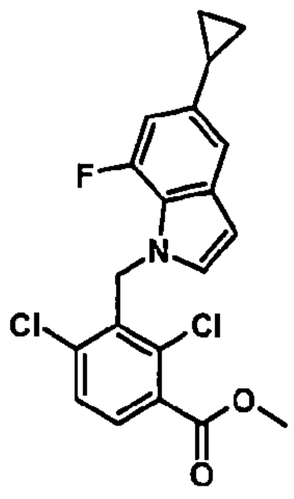


使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-((5-(二氟甲氧基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(120 mg，0.22 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((5-(二氟甲氧基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(105 mg，85%)。LC/MS(方法g)：R_t =1.71 min; MS *m/z*: 525 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 11.13 (寬峰, 1H), 7.69及7.68 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.52及7.45 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.10 (t, *J*=75 Hz 1H), 6.80 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 5.87 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.81 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.14 (m, 2H)。

實例EN：2-(1-(2,4-二氯-3-((5-環丙基-7-氟-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

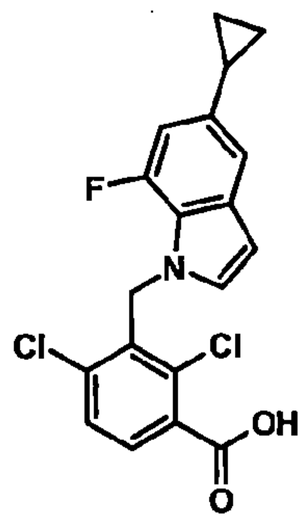


步驟1：2,4-二氯-3-((5-環丙基-7-氟-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸甲酯



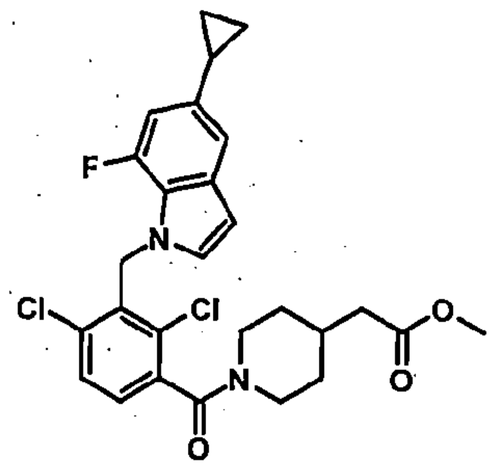
使用類似於實例DH之步驟1的程序，由5-環丙基-7-氟-1*H*-吲哚(製備66) (400 mg，2.28 mmol)及3-(溴甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(680 mg，2.28 mmol) (製備#1，步驟B)製備2,4-二氯-3-((5-環丙基-7-氟-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(610 mg，68%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.84 min; MS *m/z*: 392 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.83 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 6.38 (m, 1H), 5.76 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 0.92 (m, 2H), 0.66 (m, 2H)。

步驟2：2,4-二氯-3-((5-環丙基-7-氟-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸



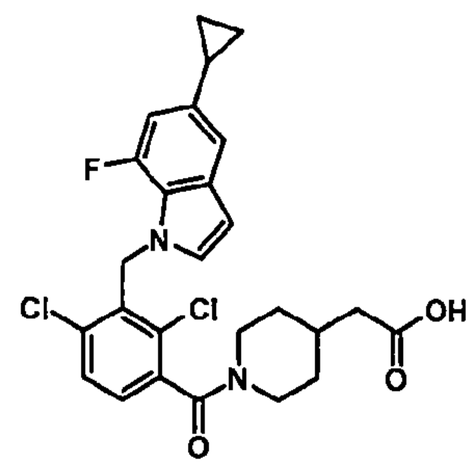
使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((5-環丙基-7-氟-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(610 mg，1.55 mmol)製備2,4-二氯-3-((5-環丙基-7-氟-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸(602 mg，97%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.49 min; MS *m/z*: 378 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.77 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.76 (m, 2H), 6.38 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 1.98 (m, 1H), 0.93 (m, 2H), 0.67 (m, 2H)。

步驟3：2-(1-(2,4-二氯-3-((5-環丙基-7-氟-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A1之程序，由2,4-二氯-3-((5-環丙基-7-氟-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸(100 mg，0.26 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(102 mg，0.52 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((5-環丙基-7-氟-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(115 mg，84%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.69 min; MS *m/z*: 517 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.67及7.65 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.48及7.40 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.74及6.69 (s, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.69-5.73 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.59及3.57 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.17 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 0.66 (m, 2H)。

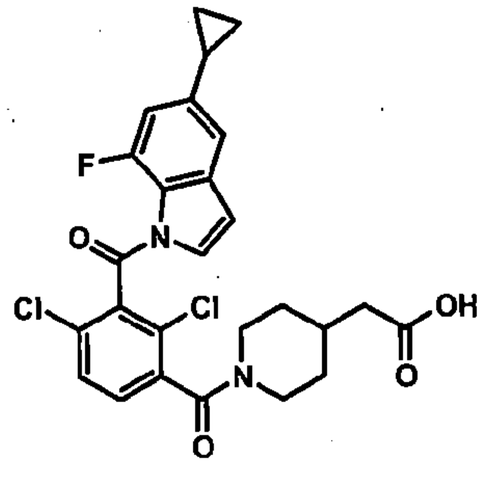
步驟4：2-(1-(2,4-二氯-3-((5-環丙基-7-氟-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



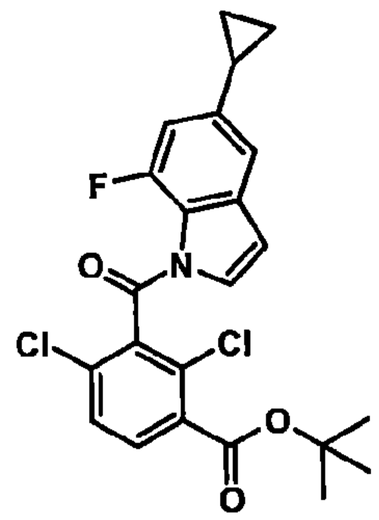
使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-((5-環丙基-7-氟-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(115 mg，0.22 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((5-環丙基-7-氟-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(114 mg，99%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.88 min; MS *m/z*: 503 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.10 (寬

峰, 1H), 7.66及7.64 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.49及7.41 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.73及6.70 (s, 1H), 6.40 (m, 1H), 5.73 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.13 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 0.66 (m, 2H)。

實例EO：2-(1-(2,4-二氯-3-(5-環丙基-7-氟-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

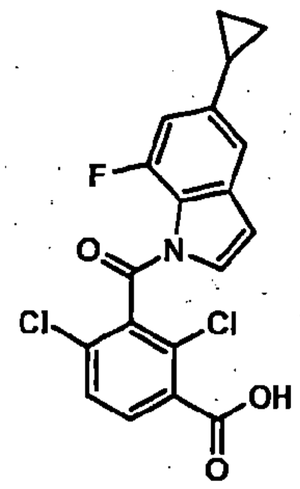


步驟1：2,4-二氯-3-(5-環丙基-7-氟-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸第三丁酯



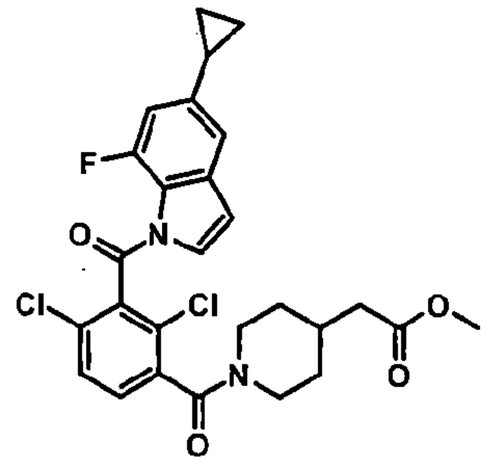
使用類似於實例DJ之步驟1的程序，由5-環丙基-7-氟-1*H*-吲哚(製備66) (400 mg，2.28 mmol)及2,4-二氯-3-(氟羰基)苯甲酸第三丁酯(1 g，3.4 mmol) (製備55)製備2,4-二氯-3-(5-環丙基-7-氟-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸第三丁酯(1.05 g，94%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.89min; MS *m/z*: 448 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.98 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.99 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.56 (m, 9H), 0.99 (m, 2H), 0.75 (m, 2H)。

步驟2：2,4-二氯-3-(5-環丙基-7-氟-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸



使用類似於實例DJ之步驟2的程序，由2,4-二氯-3-(5-環丙基-7-氟-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸第三丁酯(1 g，2.3 mmol)製備2,4-二氯-3-(5-環丙基-7-氟-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸(834 mg，91%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.23 min; MS *m/z*: 392 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.86 (寬峰, 1H), 8.03 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 0.99 (m, 2H), 0.75 (m, 2H)。

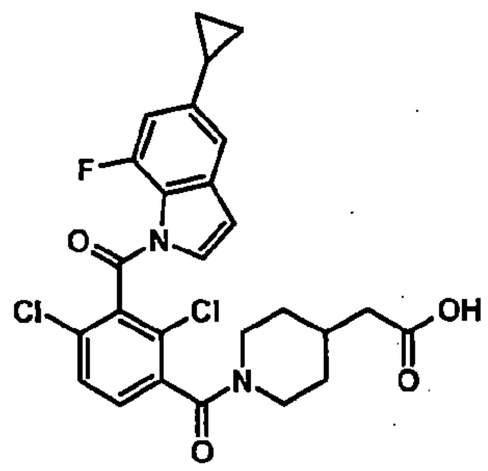
步驟3：2-(1-(2,4-二氯-3-(5-環丙基-7-氟-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A1之程序，由2,4-二氯-3-(5-環丙基-7-氟-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸(100 mg，0.25 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(74 mg，0.38 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-(5-環丙基-7-氟-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(107 mg，79%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.50 min; MS *m/z*: 531 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ =8.13-7.14 (m, 4H), 7.02-6.74 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 3H), 3.26-3.15 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.15 (m, 2H), 0.97 (m, 2H), 0.73 (m,

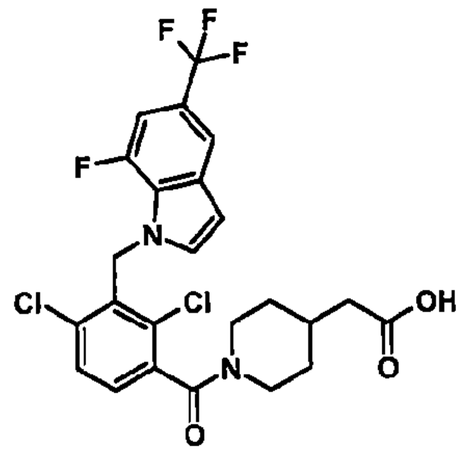
2H)。

步驟4：2-(1-(2,4-二氯-3-(5-環丙基-7-氟-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

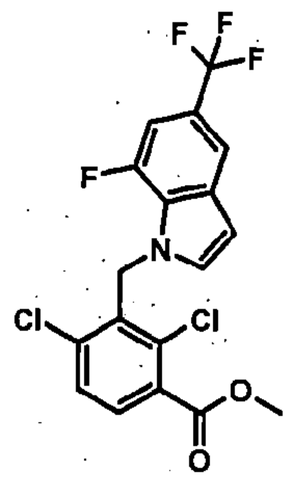


使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-(5-環丙基-7-氟-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(107 mg，0.2 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-(5-環丙基-7-氟-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(80 mg，77%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.72 min; MS *m/z*: 517 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 12.04 (寬峰, 1H), 8.12-7.16 (m, 4H), 7.00-6.73 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.13 (m, 2H), 0.99 (m, 2H), 0.75 (m, 2H)。

實例EP：2-(1-(2,4-二氯-3-((7-氟-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

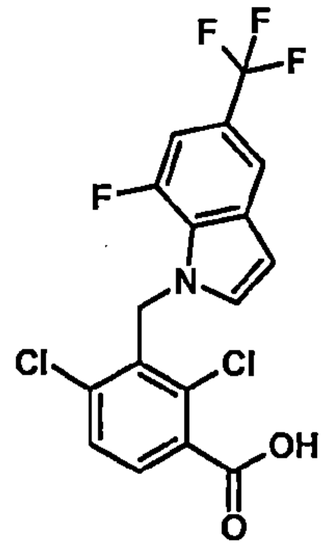


步驟1：2,4-二氯-3-((7-氟-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸甲酯



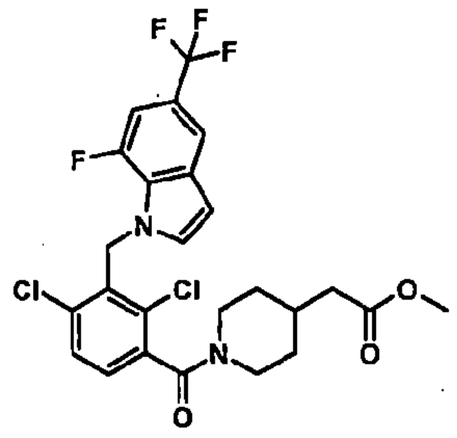
使用類似於實例DH之步驟1的程序，由7-氟-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚(製備67) (225 mg，1.1 mmol)及3-(溴甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(350 mg，1.1 mmol) (製備#1，步驟B)製備2,4-二氯-3-((7-氟-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(324 mg，69%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.81 min; MS *m/z*: 420 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.85 (m, 2H), 7.72 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.07 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 6.71 (m, 1H), 5.88 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)

步驟2：2,4-二氯-3-((7-氟-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸



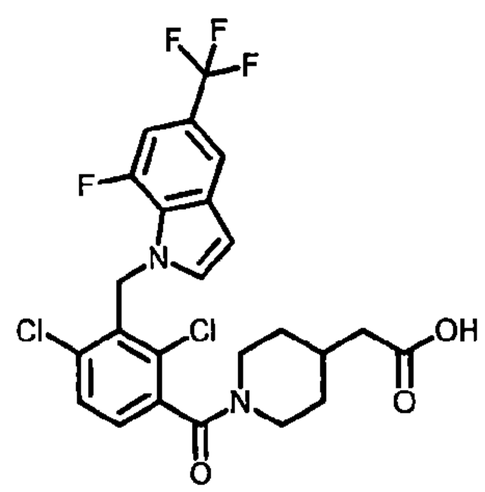
使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((7-氟-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(320 mg，0.76 mmol)製備2,4-二氯-3-((7-氟-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸(299 mg，97%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.47 min; MS *m/z*: 406 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.73 (寬峰, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.70 (*J*=8.3 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.06 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 6.71 (m, 1H), 5.88 (s, 2H)。

步驟3：2-(1-(2,4-二氯-3-((7-氟-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A1之程序，由2,4-二氯-3-((7-氟-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲酸(100 mg，0.26 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(71 mg，0.36 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((7-氟-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(103 mg，77%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.67 min; MS *m/z*: 545 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.86 (s, 1H), 7.68及7.66 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.50及7.43 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 5.84 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.59及3.57 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.14 (m, 2H)。

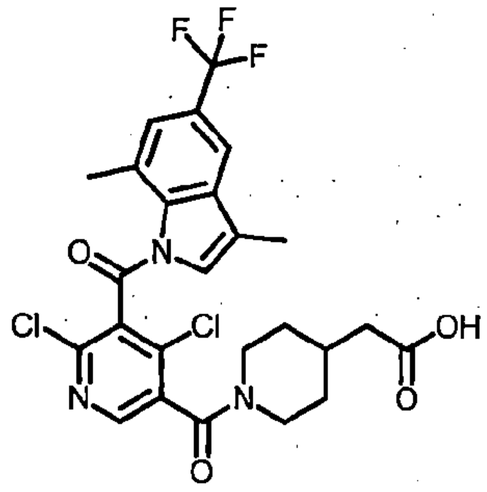
步驟4：2-(1-(2,4-二氯-3-((7-氟-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



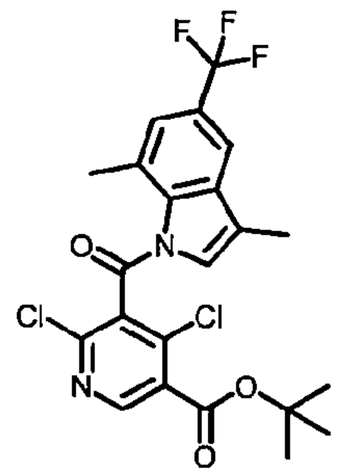
使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-((7-氟-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(103 mg，0.17 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((7-氟-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(84 mg，83%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.87 min; MS *m/z*: 531 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.11 (br, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68及6.66 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.51及7.43 (d,

J=8.3 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 5.84 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.14 (m, 2H)。

實例EQ：2-(1-(4,6-二氯-5-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸

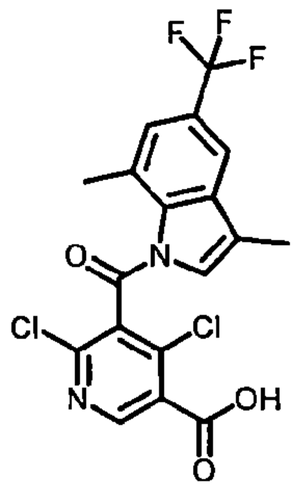


步驟1：4,6-二氯-5-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)菸鹼酸第三丁酯



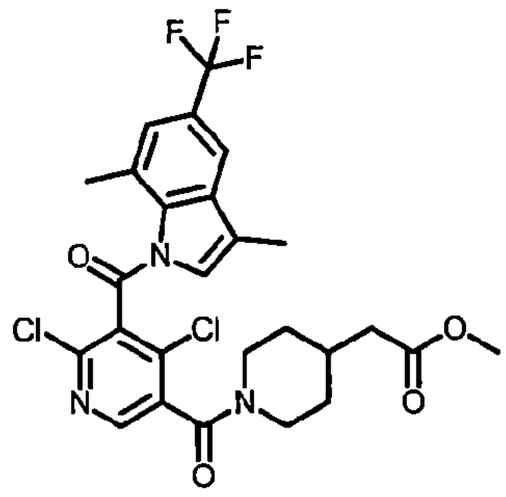
使用類似於實例DJ之步驟1的程序，由3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚(製備#43) (0.95 g，4.46 mmol)及4,6-二氯-5-(氯羰基)菸鹼酸第三丁酯(2.07 g，6.68 mmol) (製備56)製備4,6-二氯-5-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)菸鹼酸第三丁酯(1.36 g，63%)。LC/MS (方法i)：Rt =2.81 min; MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 9.01 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.59 (s, 9H)。

步驟2：4,6-二氯-5-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)菸鹼酸



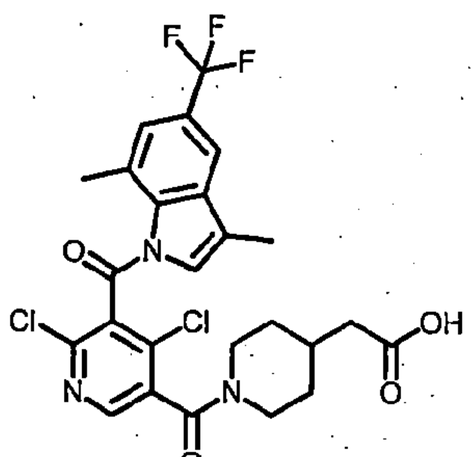
使用類似於實例DJ之步驟2的程序，由4,6-二氯-5-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)菸鹼酸第三丁酯(1.36 g，2.79 mmol)製備4,6-二氯-5-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)菸鹼酸(1.48 g，100%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.30 min; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 14.20 (寬峰, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)。

步驟3：2-(1-(4,6-二氯-5-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



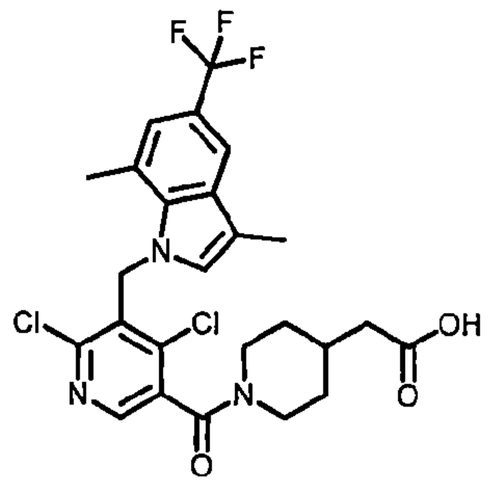
使用類似於實例A1之程序，由4,6-二氯-5-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)菸鹼酸(500 mg，1.16 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(337 mg，1.74 mmol)製備2-(1-(4,6-二氯-5-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(280 mg，42%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.48 min; MS *m/z*: 570 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.70 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72及7.50 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.60 (m, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.18 (m, 2H)。

步驟4：2-(1-(4,6-二氯-5-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸

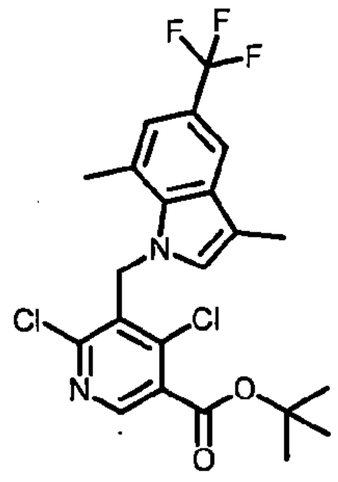


使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(4,6-二氯-5-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(278 mg，0.48 mmol)製備2-(1-(4,6-二氯-5-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸(176 mg，64%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.86 min; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.11 (寬峰, 1H), 8.70 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72及7.50 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.73及3.45 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.15 (m, 2H)。

實例ER：2-(1-(4,6-二氯-5-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸

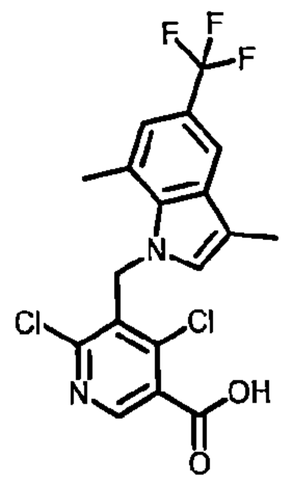


步驟1：4,6-二氯-5-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)菸鹼酸第三丁酯



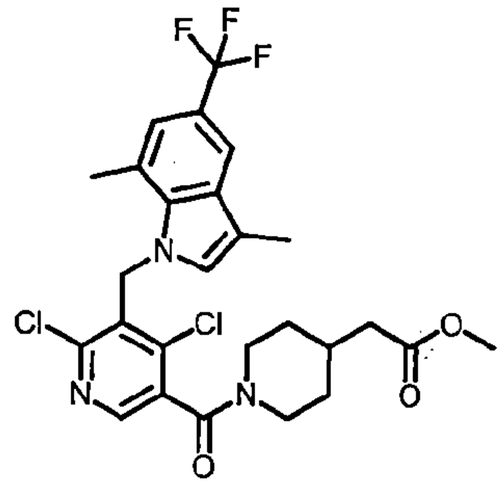
使用類似於實例DH之步驟1的程序，由3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚(製備#43) (100 mg，0.47 mmol)及4,6-二氯-5-(((甲磺醯基)氧基)甲基)菸鹼酸第三丁酯(167 mg，0.47 mmol) (製備57)製備4,6-二氯-5-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)菸鹼酸第三丁酯(85 mg，28%)。LC/MS (方法j)：R_t =2.66 min; MS *m/z*: 473 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.82 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.90 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.57 (s, 9H)。

步驟2：4,6-二氯-5-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)菸鹼酸



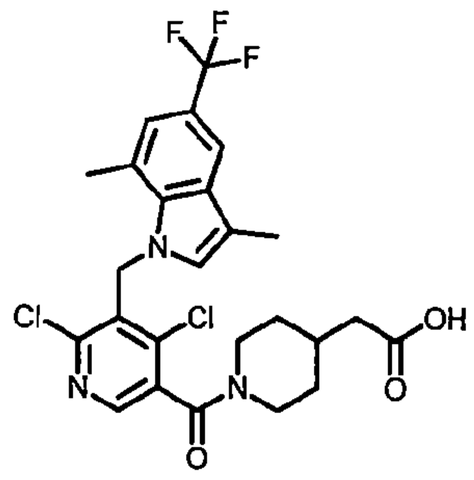
使用類似於實例DJ之步驟2的程序，由4,6-二氯-5-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)菸鹼酸第三丁酯(85 mg，0.18 mmol)製備4,6-二氯-5-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)菸鹼酸(80 mg，70%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.30 min; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 14.14 (寬峰, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.91 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

步驟3：2-(1-(4,6-二氯-5-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，由4,6-二氯-5-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)菸鹼酸(70 mg，0.17 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(41.8 mg，0.21 mmol)製備2-(1-(4,6-二氯-5-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(60 mg，60%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.58 min; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.56及8.49 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.76及6.73 (s, 1H), 5.88 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.50及3.57 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.29 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.17 (m, 2H)。

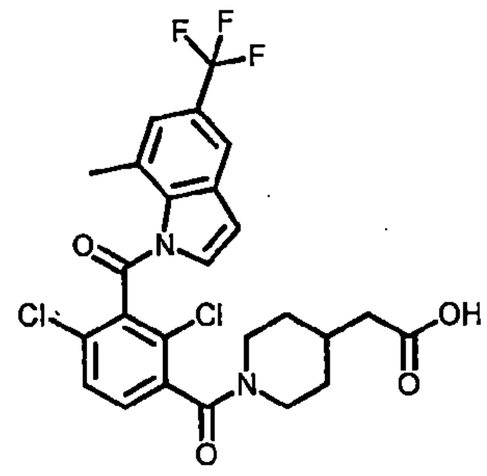
步驟4：2-(1-(4,6-二氯-5-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸



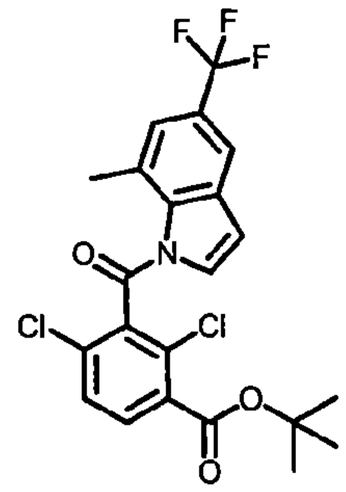
使用類似於實例O之步驟4的程序，由2-(1-(4,6-二氯-5-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(50 mg，0.09 mmol)製備2-(1-(4,6-二氯-5-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-基)甲基)菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸(36 mg，70%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.80 min; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6,

400MHz): δ 12.10 (寬峰, 1H), 8.56及8.49 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.75及6.73 (s, 1H), 5.87 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.19 (m, 5H), 1.95 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.17 (m, 2H)。

實例ES：2-(1-(2,4-二氯-3-(7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

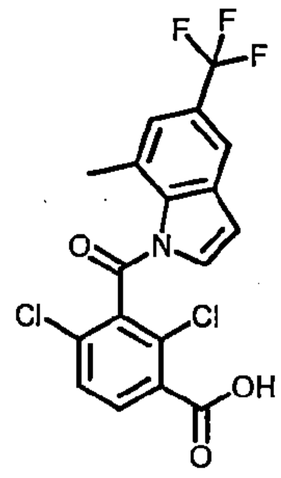


步驟1：2,4-二氯-3-(7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸第三丁酯



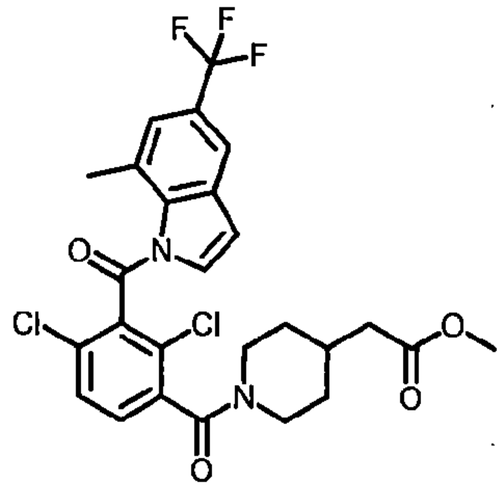
使用類似於實例DJ之步驟1的程序，由7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚(製備#49) (400 mg，2 mmol)及2,4-二氯-3-(氯羰基)苯甲酸第三丁酯(684 mg，2.2 mmol) (製備#44)製備2,4-二氯-3-(7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸第三丁酯(684 mg，72%)。LC/MS (方法j)：R_t =2.61 min; MS *m/z*: 472 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.00 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.57 (s, 9H)。

步驟2：2,4-二氯-3-(7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸



使用類似於實例DJ之步驟2的程序，由2,4-二氯-3-(7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸第三丁酯(684 mg，1.5 mmol)製備2,4-二氯-3-(7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸(595 mg，99%)。LC/MS (方法j)：R_t =1.68 min; MS *m/z*: 416 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.91 (寬峰, 1H), 8.06 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H)。

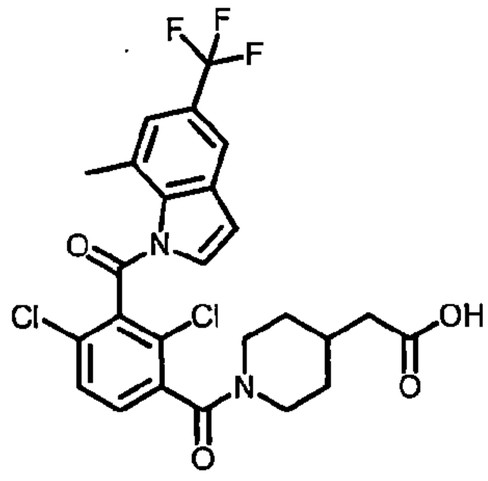
步驟3：2-(1-(2,4-二氯-3-(7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-(7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲酸(100 mg，0.24 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(93 mg，0.48 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-(7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(118 mg，88%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.58 min; MS *m/z*: 555 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.93 (m, 1H), 7.82及7.80 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.72-7.35 (m, 3H), 6.93 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.56 (m, 4H), 3.06 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.28 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.69-1.77

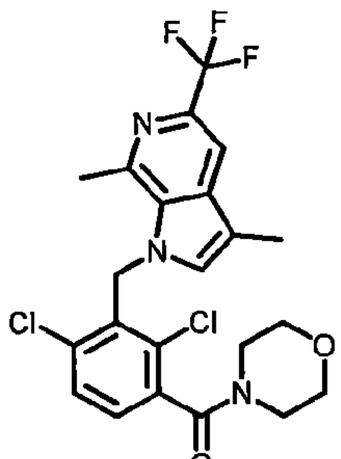
(m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.18 (m, 2H)。

步驟4：2-(1-(2,4-二氯-3-(7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-(7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(118 mg，0.21 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-(7-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(99 mg，84%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.86 min; MS *m/z*: 541 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.16 (寬峰, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.81及7.80 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.72-7.36 (m, 3H), 6.93 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.55及3.24 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.16 (m, 2H)。

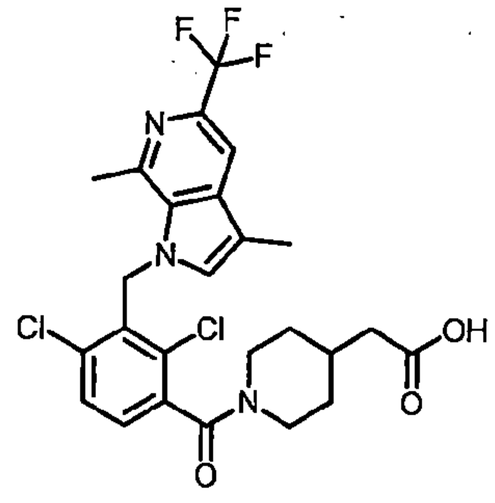
實例ET：(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



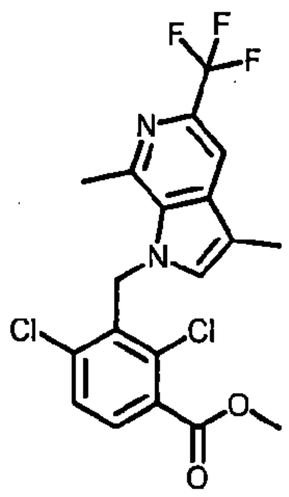
使用類似於實例DH之步驟1的程序，由3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶(製備68) (66 mg，0.31 mmol)及(2,4-二氯-3-(氯甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(105 mg，0.34 mmol) (製備#11)製備(2,4-二

氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(101 mg，67%)。LC/MS (方法g) : R_t =1.68 min; MS *m/z*: 486 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7.87 (s, 1H), 7.73 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.83 (m, 1H), 5.96 (d, *J*=15 Hz, 1H), 5.89 (d, *J*=15 Hz, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.20 (m, 3H)。

實例EU：2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



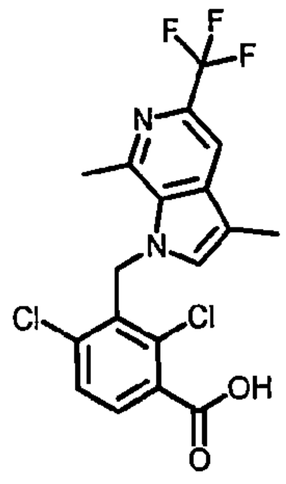
步驟1：2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例DH之步驟1的程序，由3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶(製備68) (300 mg，1.4 mmol)及3-(溴甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(417 mg，1.4 mmol) (製備#1，步驟B)製備2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(600 mg，74%)。LC/MS (方法i) : Rt =2.60 min; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.90 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.88 (s, 3H),

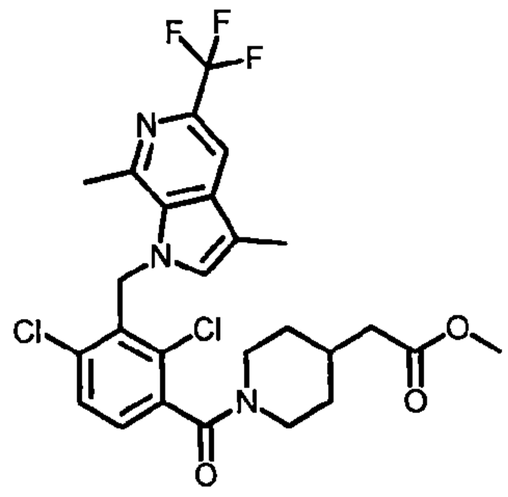
3.09 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

步驟2：2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(600 mg，1.4 mmol)製備2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸(610 mg，99%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.23 min; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.86 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

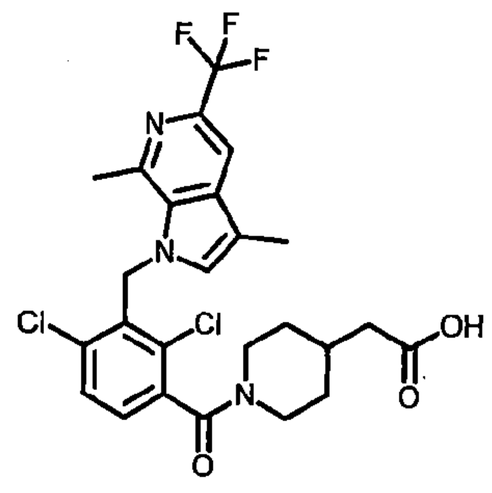
步驟3：2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸(230 mg，0.55 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(117 mg，0.60 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(225 mg，73%)。LC/MS (方法i)：R_t

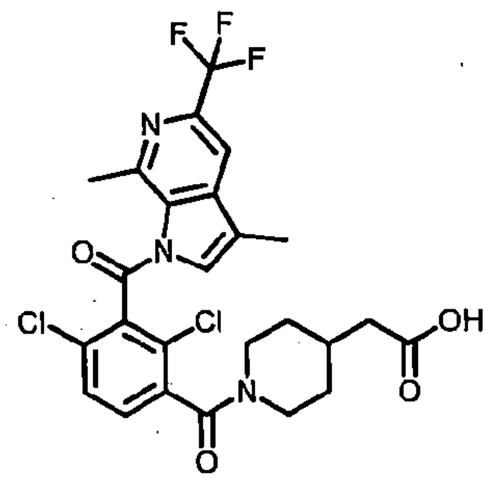
=2.46 min; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.87 (s, 1H), 7.72及7.71 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.54及7.47 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.82及6.80 (s, 1H), 5.92 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.59及3.57 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.14 (m, 2H)。

步驟4：2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

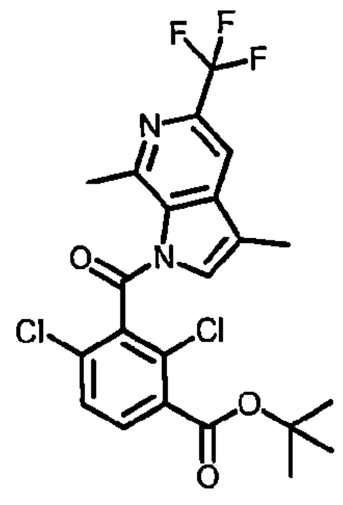


使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(225 mg，0.40 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(130 mg，59%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.63 min; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.09 (寬峰, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71及7.70 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.55及7.53 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.82及6.79 (s, 1H), 5.92 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.12 (m, 2H)。

實例EV：2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

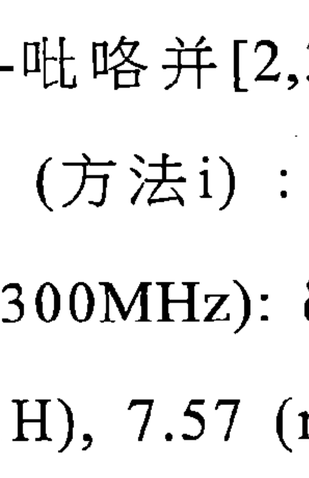


步驟1：2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-羰基)苯甲酸第三丁酯



使用類似於實例DJ之步驟1的程序，由3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶(製備68) (350 mg，1.6 mmol)及2,4-二氯-3-(氯羰基)苯甲酸第三丁酯(911 mg，2.94 mmol) (製備#44)製備2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-羰基)苯甲酸第三丁酯(690 mg，68%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.80 min; MS *m/z*: 487 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.05 (s, 1H), 8.03 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.57 (s, 9H)。

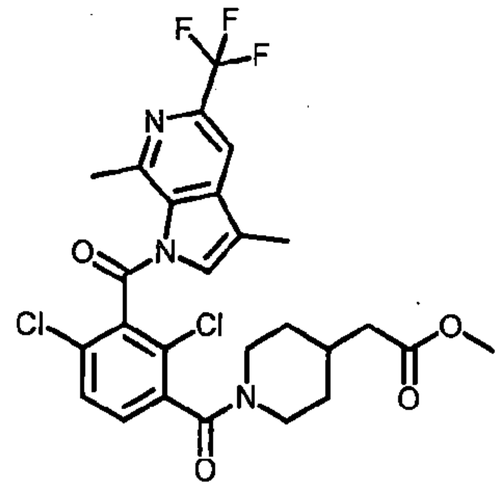
步驟2：2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-羰基)苯甲酸



使用類似於實例DJ之步驟2的程序，由2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-

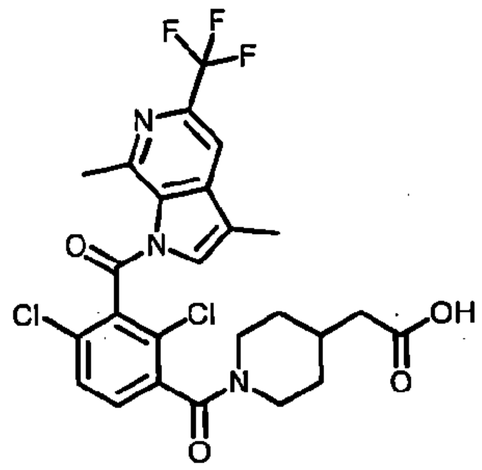
(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-羰基)苯甲酸第三丁酯(690 mg，1.4 mmol)製備2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-羰基)苯甲酸(370 mg，52%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.19 min; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.08 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.24 (d, *J*=1.3 Hz, 3H)。

步驟3：2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



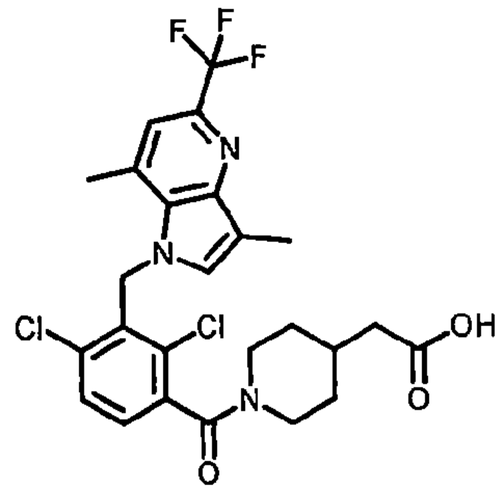
使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-羰基)苯甲酸(100 mg，0.23 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(49 mg，0.25 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(85 mg，58%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.45 min; MS *m/z*: 570 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.05 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.67 (m, 1.5H), 7.48 (m, 0.5H), 4.46 (m, 1H), 3.60 (m, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.25及2.24 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.17 (m, 2H)。

步驟4：2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

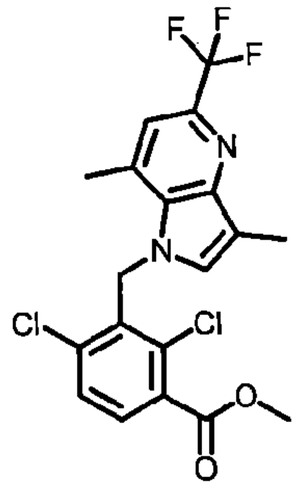


使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(85 mg，0.15 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-(3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(48 mg，57%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.73 min; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8.05 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.70 (m, 1.5H), 7.47 (m, 0.5H), 3.60 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.14 (m, 2H)。

實例EW：2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

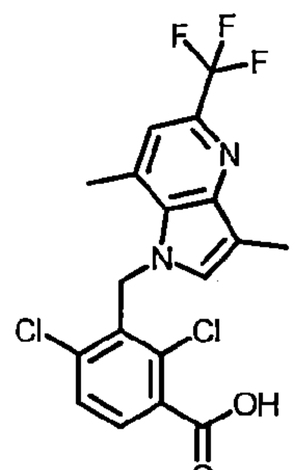


步驟1：2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例DH之步驟1的程序，由3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶(300 mg，1.4 mmol) (製備69)及3-(溴甲基)-2,4-二氯苯甲酸甲酯(417 mg，1.4 mmol) (製備#1，步驟B)製備2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(579 mg，96%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.56 min; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.89 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.91 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.19 (m, 3H)。

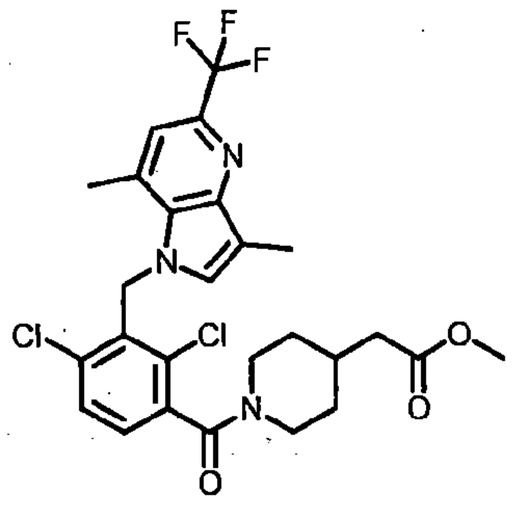
步驟2：2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸



。

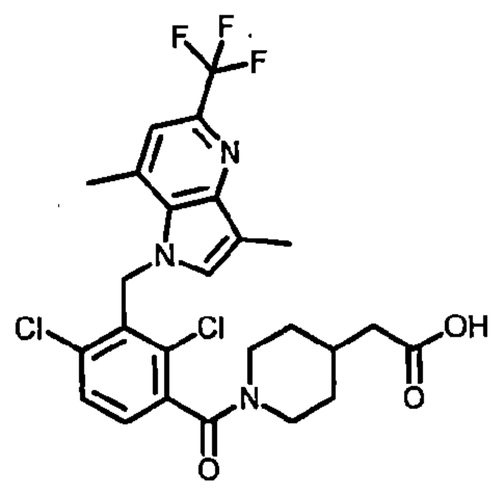
使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(579 mg，1.34 mmol)製備2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸(545 mg，97%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.23 min; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.70 (寬峰, 1H), 7.85 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.90 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.19 (m, 3H)。

步驟3：2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸(100 mg，0.24 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(93 mg，0.48 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(86 mg，64%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.44 min; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ =7.71及7.69 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.53及7.46 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.93及6.91 (m, 1H), 5.87 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.59及3.57 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.20 (m, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.15 (m, 2H)。

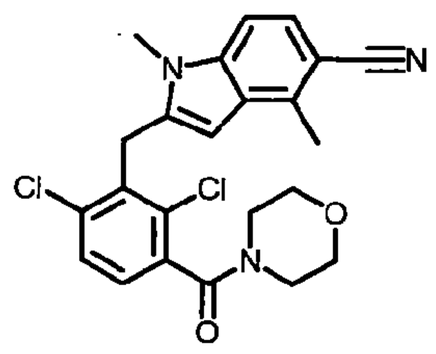
步驟4：2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



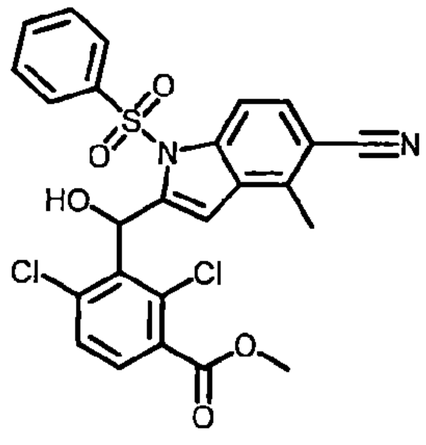
使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(81 mg，0.15 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-1-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙

酸(64 mg，80%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.20 min; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.18 (寬峰, 1H), 7.70及7.69 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.53及7.46 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.94及6.91 (s, 1H), 5.87 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.20 (m, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.14 (m, 2H)。

實例EX：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-5-甲腈



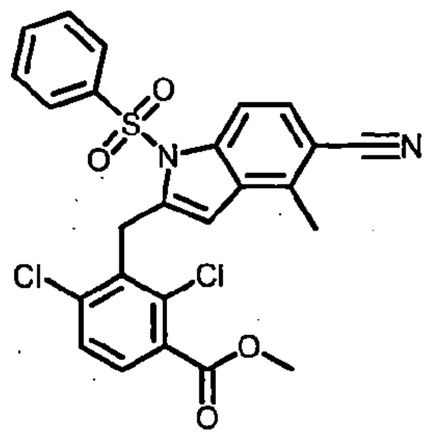
步驟1：2,4-二氯-3-((5-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例A之步驟1的程序，由*N*-(4-氰基-2-碘-3-甲基苯基)苯磺醯胺(1.7 g，4.3 mmol) (製備70)及2,4-二氯-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯甲酸甲酯(1.2 g，4.7 mmol) (製備#1)製備2,4-二氯-3-((5-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)苯甲酸甲酯(1.92 g，76%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.41 min; MS *m/z*: 587 $[M-H]^-$ + CH_3COOH; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.01 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.69 (m, 3H), 7.58 (m, 3H), 7.04 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.73 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)。

步驟2：2,4-二氯-3-((5-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)

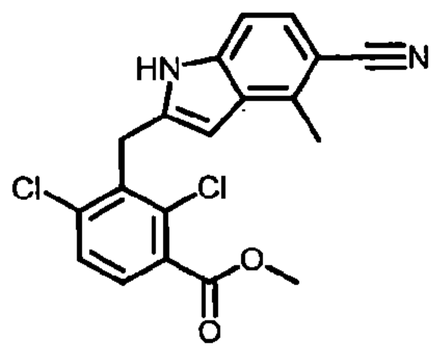
苯甲酸甲酯(10459453-791-001)



使用類似於實例A之步驟2的程序，由2,4-二氯-3-((5-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)苯甲酸甲酯(1.9 g，3.6 mmol)製備2,4-二氯-3-((5-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(1.74 g，85%)。

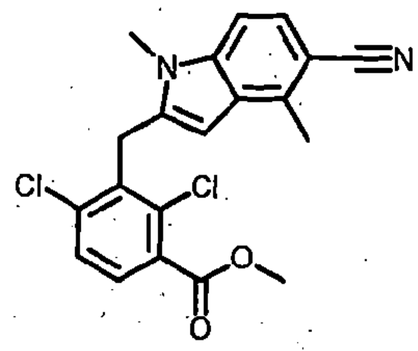
LC/MS (方法i)：R_t =2.74 min; MS *m/z*: 513 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.14 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.86 (m, 4H), 6.05 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)。

步驟3：2,4-二氯-3-((5-氰基-4-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



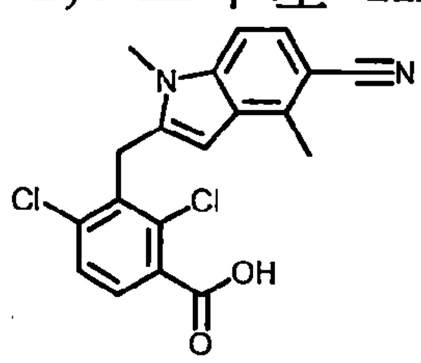
使用類似於實例A之步驟3的程序，由2,4-二氯-3-((5-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(1.72 g，3.3 mmol)製備2,4-二氯-3-((5-氰基-4-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(1.13 g，83%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.38 min; MS *m/z*: 373 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11.63 (s, 1H), 7.77 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 2H), 6.03 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)。

步驟4：2,4-二氯-3-((5-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



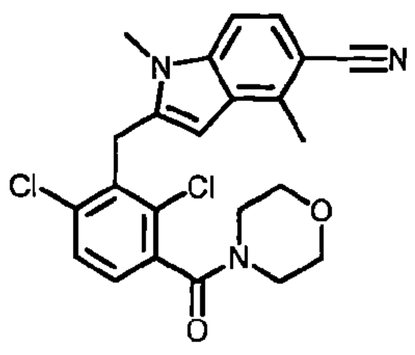
使用類似於實例P之步驟4的程序，由2,4-二氯-3-((5-氰基-4-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(1.1 g，2.95 mmol)製備2,4-二氯-3-((5-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(1.1 g，94%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.48 min; MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.80 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

步驟5：2,4-二氯-3-((5-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸



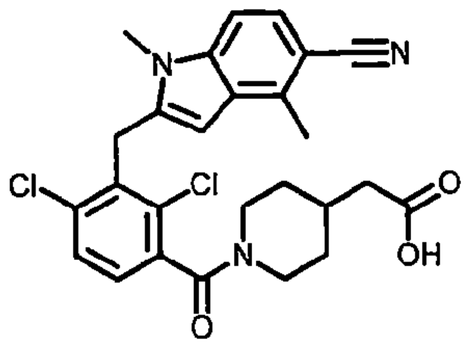
使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((5-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(1.1 g，2.81 mmol)製備2,4-二氯-3-((5-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(1.01 g，93%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.15 min; MS *m/z*: 373 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.71 (寬峰, 1H), 7.75 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。

步驟6：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-5-甲腈

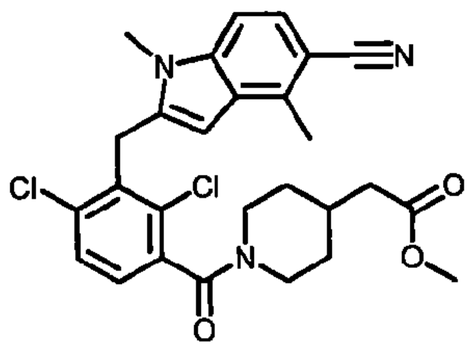


使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((5-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(100 mg，0.27 mmol)及嗎啉(28 mg，0.32 mmol)製備2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-5-甲腈(80 mg，66%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.60 min; MS *m/z*: 442 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7.68 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.44 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.49 (s, 3H)。

實例EY：2-(1-(2,4-二氯-3-((5-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



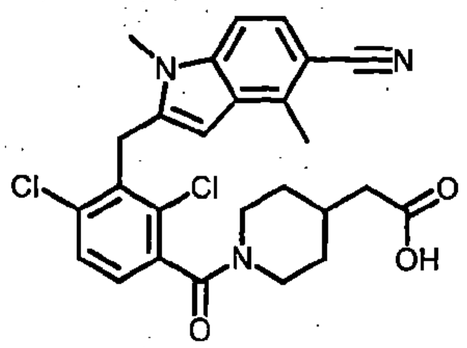
步驟1：2-(1-(2,4-二氯-3-((5-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((5-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(130 mg，0.35 mmol) (實例EX，步驟5)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(81 mg，0.42 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((5-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(150 mg，84%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.33 min; MS *m/z*: 512 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.66及7.64 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.43 (m, 3H), 5.76及7.72 (s, 1H), 4.46 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.59及3.56 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.49及2.47 (s, 3H),

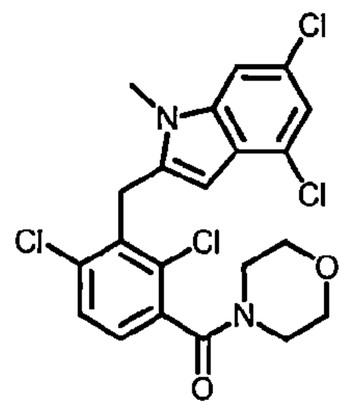
2.27 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.14 (m, 2H)。

步驟2：2-(1-(2,4-二氯-3-((5-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

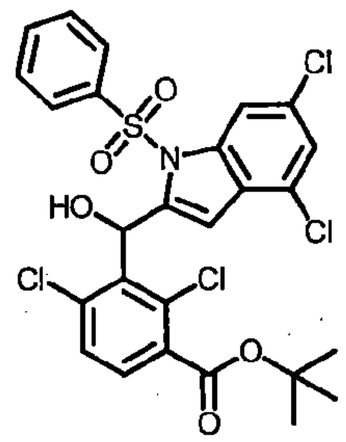


使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-((5-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(140 mg，0.27 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((5-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(122 mg，88%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.56 min; MS *m/z*: 498 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.10 (寬峰, 1H), 7.66及7.64 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.42 (m, 3H), 5.76及5.72 (s, 1H), 4.47 (m, 3H), 3.89及3.88 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.49及2.47 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.14 (m, 2H)。

實例EZ：(2,4-二氯-3-((4,6-二氯-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮

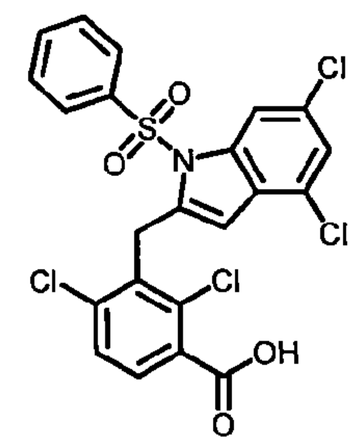


步驟1：2,4-二氯-3-((4,6-二氯-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)苯甲酸第三丁酯



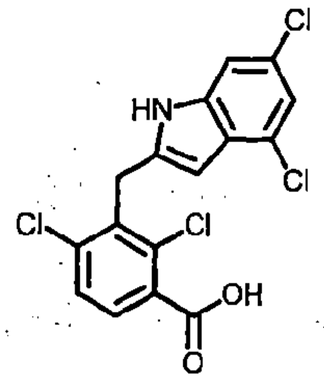
使用類似於實例CJ之步驟1的程序，由4,6-二氯-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚(1.08 g，3.31 mmol) (製備71)及2,4-二氯-3-甲醯基苯甲酸第三丁酯(900 mg，3.27 mmol) (製備#33，步驟B)製備2,4-二氯-3-((4,6-二氯-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)苯甲酸第三丁酯(870 mg，44%)。LC/MS (方法j)：R_t =2.70 min; MS *m/z*: 658 $[M-H]^-$ + CH3COOH; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.99 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.54 (m, 5H), 6.97 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 1.54 (s, 9H)。

步驟2：2,4-二氯-3-((4,6-二氯-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸



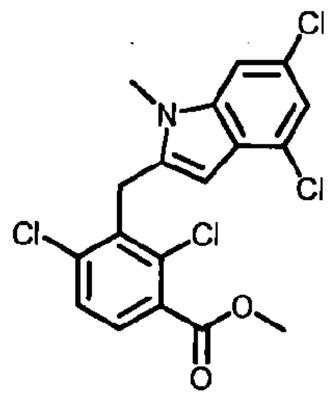
使用類似於實例A之步驟2的程序，由2,4-二氯-3-((4,6-二氯-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)苯甲酸第三丁酯(1 g，1.76 mmol)製備2,4-二氯-3-((4,6-二氯-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(565 mg，60%)。LC/MS (方法j)：R_t =2.30 min; MS *m/z*: 526 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.68 (寬峰, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.69 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 4.57 (m, 2H)。

步驟3：2,4-二氯-3-((4,6-二氯-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟3的程序，由2,4-二氯-3-((4,6-二氯-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(465 mg，0.9 mmol)製備2,4-二氯-3-((4,6-二氯-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(416 mg，53%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.42 min; MS *m/z*: 386 $[M-H]^-$

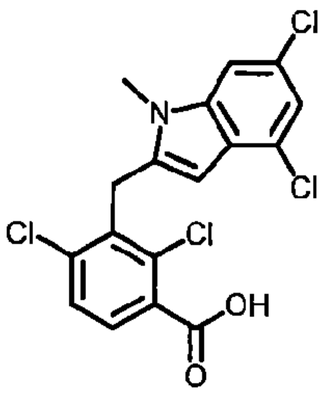
步驟4：2,4-二氯-3-((4,6-二氯-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例P之步驟4的程序，由2,4-二氯-3-((4,6-二氯-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(342 mg，0.87 mmol)製備2,4-二氯-3-((4,6-二氯-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(268 mg，73%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.85 min; MS *m/z*: 416 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.80 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J*=1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 5.52 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)。

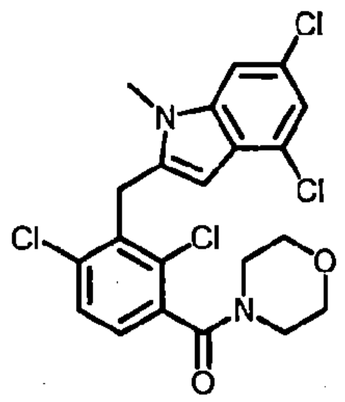
步驟5：2,4-二氯-3-((4,6-二氯-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((4,6-二氯-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(265 mg，0.63 mmol)製備2,4-二氯-3-((4,6-二氯-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(165 mg，51%)。

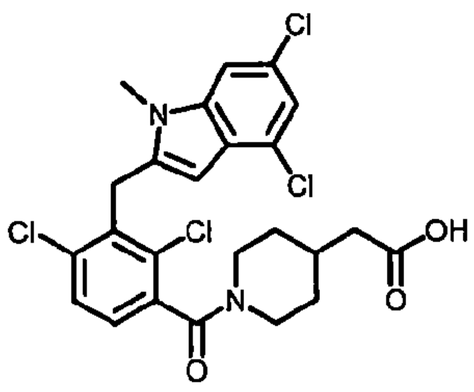
LC/MS (方法i)：R_t =2.53 min; MS *m/z*: 402 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.68 (寬峰, 1H), 7.76 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.14 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 5.53 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.88 (s, 3H)。

步驟6：(2,4-二氯-3-((4,6-二氯-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮

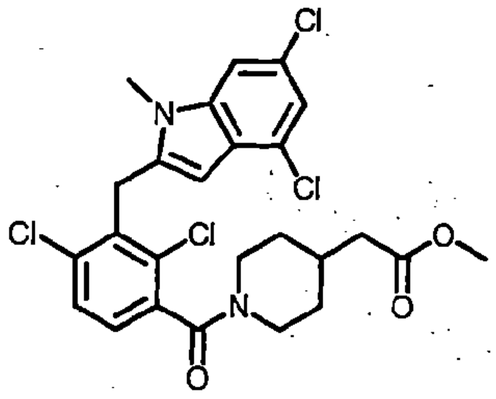


使用類似於實例A1之程序，由2,4-二氯-3-((4,6-二氯-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(80 mg，0.16 mmol)及嗎啉(27.7 mg，0.32 mmol)製備(2,4-二氯-3-((4,6-二氯-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(39 mg，52%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.96 min; MS *m/z*: 471 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7.68 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.46 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 5.55 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.20 (m, 2H)。

實例FA：2-(1-(2,4-二氯-3-((4,6-二氯-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

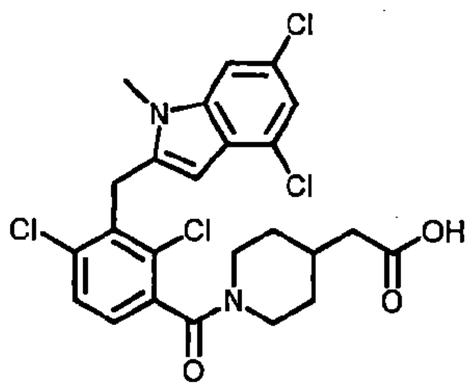


步驟1：2-(1-(2,4-二氯-3-((4,6-二氯-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A1之程序，由2,4-二氯-3-((4,6-二氯-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(63 mg，0.12 mmol) (實例EZ，步驟5)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(96 mg，0.5 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((4,6-二氯-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(32 mg，47%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.69 min; MS *m/z*: 541 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.66 (m, 2H), 7.44及7.37 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 4.44 (m, 3H), 3.87及3.86 (s, 3H), 3.59及3.56 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.14 (m, 2H)。

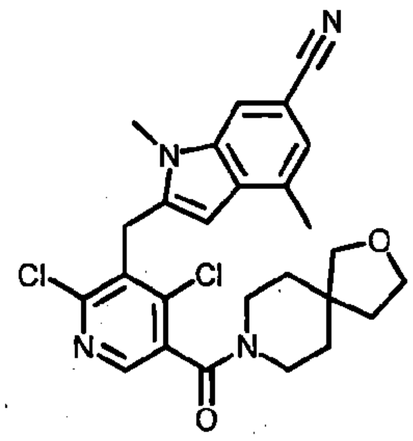
步驟2：2-(1-(2,4-二氯-3-((4,6-二氯-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



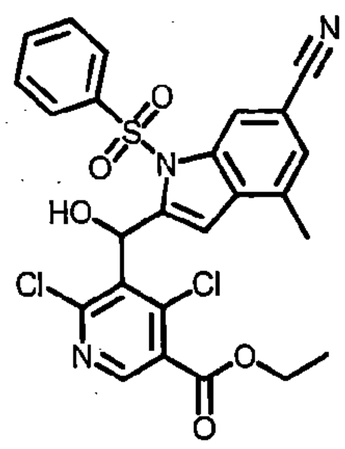
使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-((4,6-二氯-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(30 mg，0.055 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((4,6-二氯-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(17 mg，57%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.87 min; MS *m/z*: 527 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.13 (寬峰, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44及7.37 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 4.44 (m, 3H), 3.87及3.86 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.61 (m, 1H),

1.14 (m, 2H)。

實例FB：2-((2,4-二氯-5-(2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羰基)吡啶-3-基)甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈

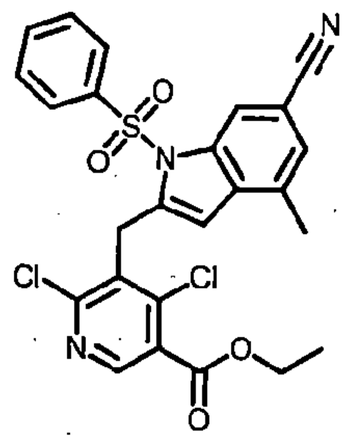


步驟1：4,6-二氯-5-((6-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)菸鹼酸乙酯



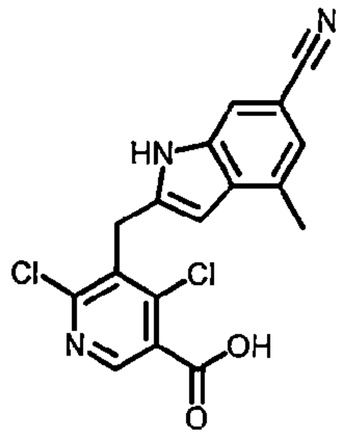
使用類似於實例A之步驟1的程序，由*N*-(5-氰基-2-碘-3-甲基苯基)苯磺醯胺(7.91 g，19.8 mmol) (製備#18)及4,6-二氯-5-(1-羥基丙-2-炔-1-基)菸鹼酸乙酯(6.53 g，23.82 mmol) (製備#38)製備4,6-二氯-5-((6-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)菸鹼酸乙酯(4.46 g，41%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.40 min; MS *m/z*: 544 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.70 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.93 (s, 2H), 4.37 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.33 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

步驟2：4,6-二氯-5-((6-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸乙酯



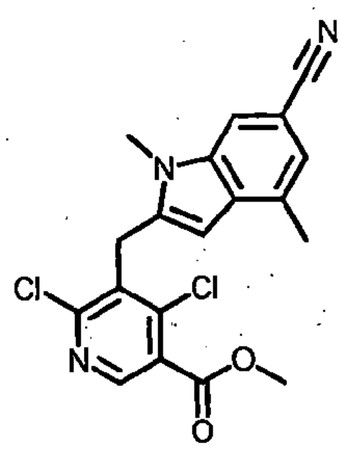
使用類似於實例Z之步驟2的程序，由4,6-二氯-5-((6-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)菸鹼酸乙酯(4.46 g，8.19 mmol)製備4,6-二氯-5-((6-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸乙酯(3.6 g，83%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.71 min; MS *m/z*: 528 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.84 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.37 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.34 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

步驟3：4,6-二氯-5-((6-氰基-4-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸



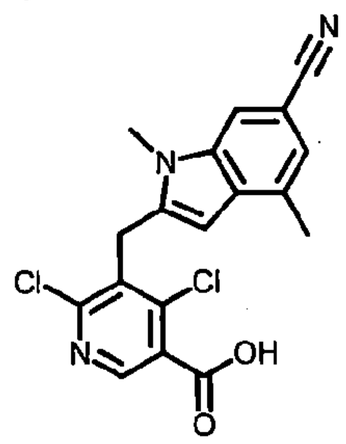
使用類似於實例A之步驟3的程序，由4,6-二氯-5-((6-氰基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸乙酯(3.55 g，6.73 mmol)製備4,6-二氯-5-((6-氰基-4-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸(3.1 g，100%)。LC/MS (方法i)：R_t =1.85 min; MS *m/z*: 360 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11.67 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.39 (s, 3H)。

步驟4：4,6-二氯-5-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸甲酯



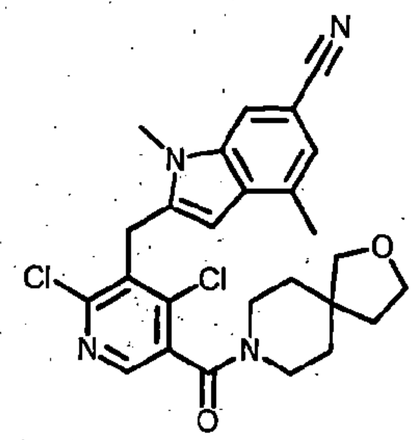
使用類似於實例P之步驟4的程序，由4,6-二氯-5-((6-氰基-4-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸(3.1 g，8.61 mmol)製備4,6-二氯-5-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸甲酯(1.05 g，31%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.35 min; MS *m/z*: 388 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.84 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (ds, 3H), 2.34 (s, 3H)。

步驟5：4,6-二氯-5-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸



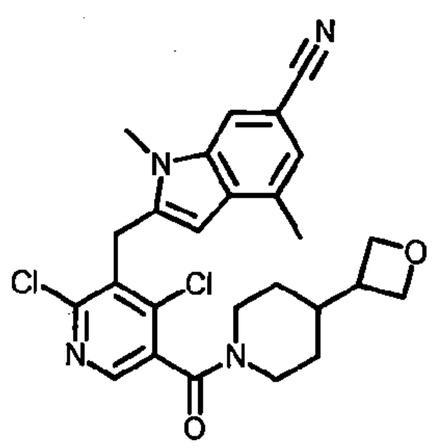
使用類似於實例A之步驟5的程序，由4,6-二氯-5-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸甲酯(1.05 g，2.7 mmol)製備4,6-二氯-5-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸(870 mg，86%)。LC/MS (方法i)：R_t =1.87 min; MS *m/z*: 374 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.74 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

步驟6：2-((2,4-二氯-5-(2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羰基)吡啶-3-基)甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈



使用類似於實例A之步驟6的程序，由4,6-二氯-5-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸(100 mg，0.27 mmol)及2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷(49 mg，0.35 mmol)製備2-((2,4-二氯-5-(2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羰基)吡啶-3-基)甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈(20 mg，15%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.60 min; MS *m/z*: 497 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8.48 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.86 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (m, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.56 (m, 4H)。

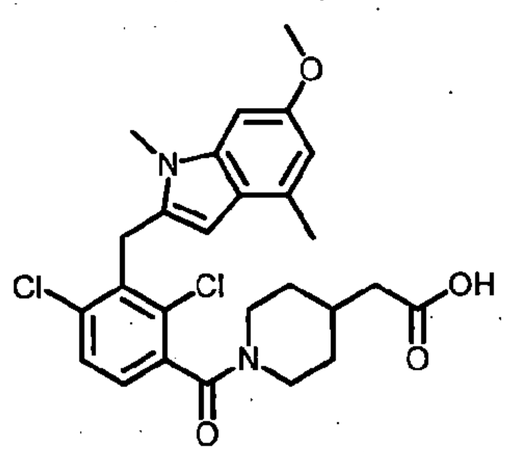
實例FC：2-((2,4-二氯-5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-1-羰基)吡啶-3-基)甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈



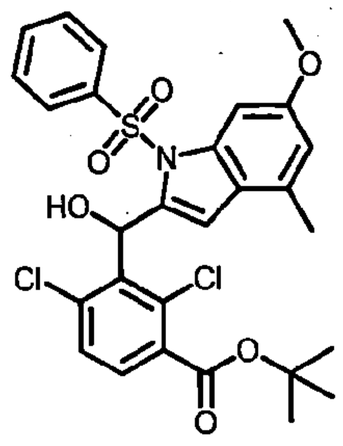
使用類似於實例A之步驟6的程序，由4,6-二氯-5-((6-氰基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸(100 mg，0.27 mmol)及4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶(49 mg，0.35 mmol) (實例FB，步驟5)製備2-((2,4-二氯-5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-1-羰基)吡啶-3-基)甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈(54 mg，38%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.56 min; MS *m/z*: 497 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8.51及8.44 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.88及5.83 (s, 1H), 4.46 (m, 7H), 3.90 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.35及2.33 (s, 3H), 1.91 (m, 1H),

1.69 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.02 (m, 2H)。

實例FD：2-(1-(2,4-二氯-3-((6-甲氧基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

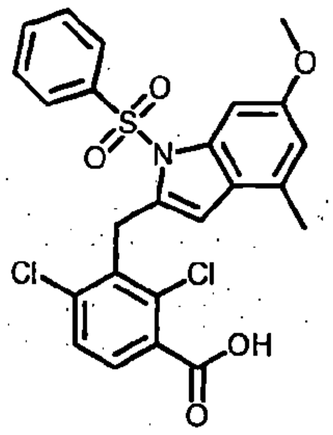


步驟1：2,4-二氯-3-(羥基(6-甲氧基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸第三丁酯



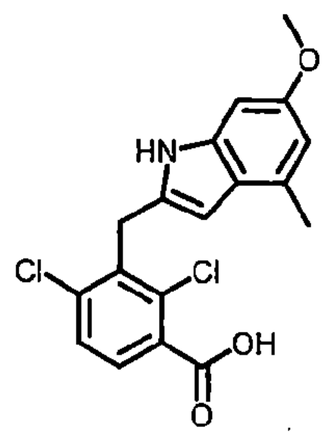
使用類似於實例CJ之步驟1的程序，由6-甲氧基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚(857 mg，2.84 mmol) (製備72)及2,4-二氯-3-甲醯基苯甲酸第三丁酯(939 mg，3.41 mmol) (製備#33，步驟B)製備2,4-二氯-3-(羥基(6-甲氧基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸第三丁酯(732 mg，45%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.71 min; MS *m/z*: 634 [M-H]$^-$ + CH_3COOH; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.90 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.57 (m, 4H), 7.31 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.46 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)。

步驟2：2,4-二氯-3-((6-甲氧基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸



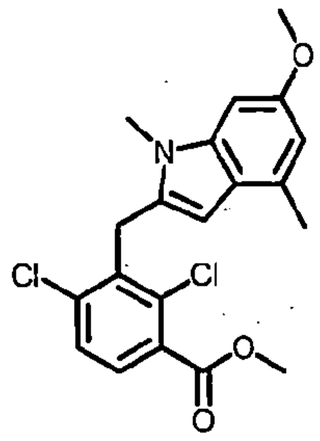
使用類似於實例A之步驟2的程序，由2,4-二氯-3-(羥基(6-甲氧基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸第三丁酯(730 mg，1.27 mmol)製備2,4-二氯-3-((6-甲氧基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(638 mg，100%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.44 min; MS *m/z*: 504 $[M+H]^+$；^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.65 (寬峰, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.66 (m, 3H), 7.47 (m 1H), 6.71 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。

步驟3：2,4-二氯-3-((6-甲氧基-4-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸



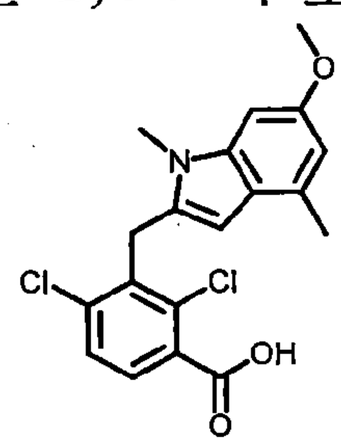
使用類似於實例A之步驟3的程序，由2,4-二氯-3-((6-甲氧基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(55 mg，1.1 mmol)製備2,4-二氯-3-((6-甲氧基-4-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸，且其以粗製形式用於下一步驟。LC/MS (方法i)：R_t =2.11 min; MS *m/z*: 364 $[M+H]^+$

步驟4：2,4-二氯-3-((6-甲氧基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



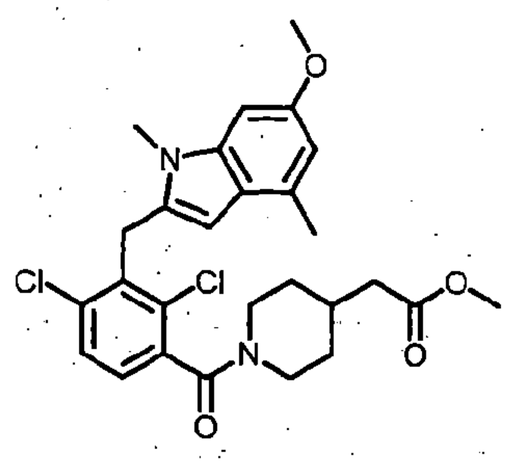
使用類似於實例P之步驟4的程序，由粗2,4-二氯-3-((6-甲氧基-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸製備2,4-二氯-3-((6-甲氧基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(500 mg，100%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.53 min; MS *m/z*: 392 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.77 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)。

步驟5：2,4-二氯-3-((6-甲氧基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸



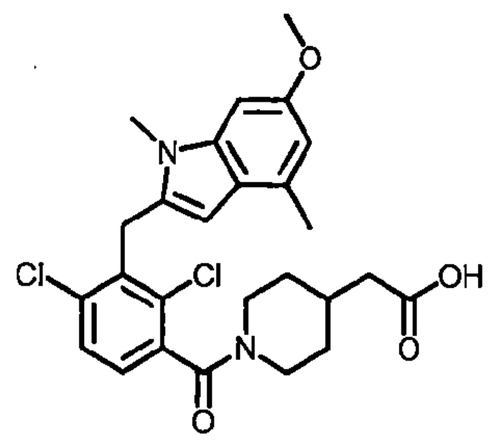
使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((6-甲氧基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(509 mg，1.3 mmol)製備2,4-二氯-3-((6-甲氧基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(305 mg，62%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.20 min; MS *m/z*: 378 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.59 (寬峰, 1H), 7.73 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.43 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

步驟6：2-(1-(2,4-二氯-3-((6-甲氧基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((6-甲氧基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(100 mg，0.26 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(102 mg，0.53 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((6-甲氧基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(83 mg，61%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.37 min; MS *m/z*: 517 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.64及7.62 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.41及7.34 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.43 (m, 1H), 5.42及5.39 (s, 1H), 4.41 (m, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.59及3.57 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.22及2.21 (s, 3H), 1.86-2.05 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.17 (m, 2H)。

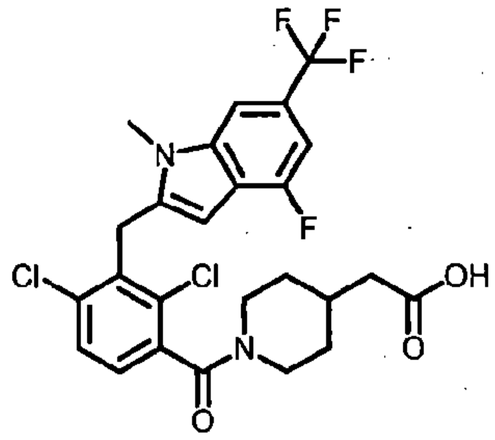
步驟7：2-(1-(2,4-二氯-3-((6-甲氧基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



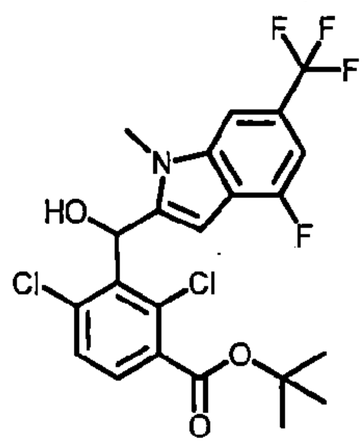
使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-((6-甲氧基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(80 mg，0.15 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((6-甲氧基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(55 mg，68%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.13 min; MS *m/z*: 503 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ =12.08 (s, 1H), 7.64及7.62 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.41及7.34 (d, *J*=8.3 Hz,

1H), 6.80 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.43及5.40 (s, 1H), 4.36 (m, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.27 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.21及2.21 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.16 (m, 2H)。

實例FE：2-(1-(2,4-二氯-3-((4-氟-1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



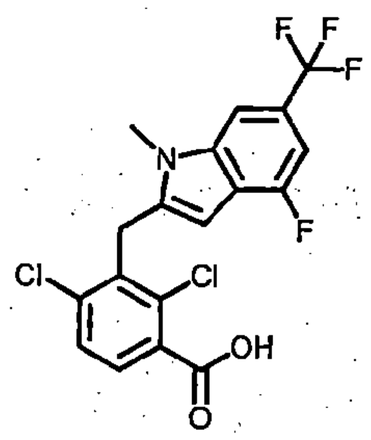
步驟1：2,4-二氯-3-((4-氟-1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)苯甲酸第三丁酯



在氬氣下向2,4-二氯苯甲酸第三丁酯(125 mg，0.507 mmol) (製備#33，步驟A)於THF (1.5 mL)中且在-78℃下冷卻之溶液中逐滴添加二異丙基胺基鋰(0.230 mL，0.461 mmol)。在-78℃下攪拌反應混合物1小時，隨後添加4-氟-1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-甲醛(113 mg，0.461 mmol) (製備#73)於THF (1.5 mL)中之溶液。在-78℃下攪拌反應混合物30分鐘。反應混合物用$NaHCO_3$飽和溶液淬滅且用EtOAc萃取兩次。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(用5-20% EtOAc/環己烷溶離)純化殘餘物，得到2,4-二氯-3-((4-氟-1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)苯甲酸第三丁酯(156 mg，69%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.76 min; MS *m/z*: 492 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.83 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.61

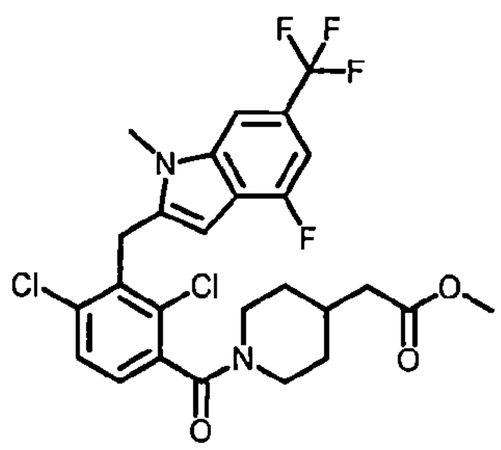
(d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J*=10.7, 0.7 Hz, 1H), 6.73 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 6.59 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)。

步驟2：2,4-二氯-3-((4-氟-1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟2的程序，由2,4-二氯-3-((4-氟-1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)苯甲酸第三丁酯(50 mg，0.1 mmol)製備2,4-二氯-3-((4-氟-1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(43 mg，100%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.43 min; MS *m/z*: 420 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.50 (寬峰, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J*=10.4, 0.7 Hz, 1H), 5.69 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.97 (s, 3H)。

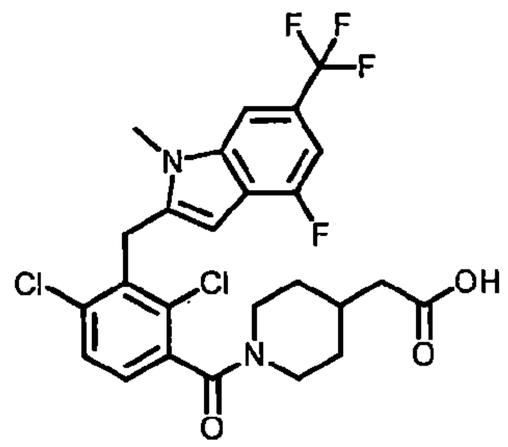
步驟3：2-(1-(2,4-二氯-3-((4-氟-1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A1之程序，由2,4-二氯-3-((4-氟-1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(60 mg，0.14 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(41 mg，0.21 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((4-氟-1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(48 mg，60%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.58 min; MS *m/z*: 559 $[M+H]^+$；^{1}H

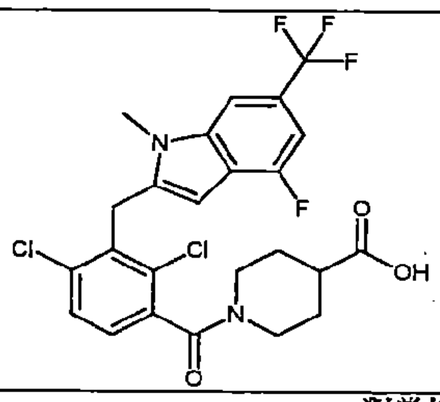
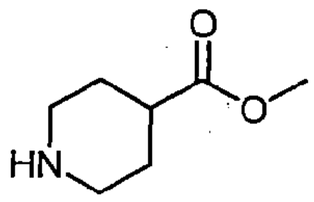
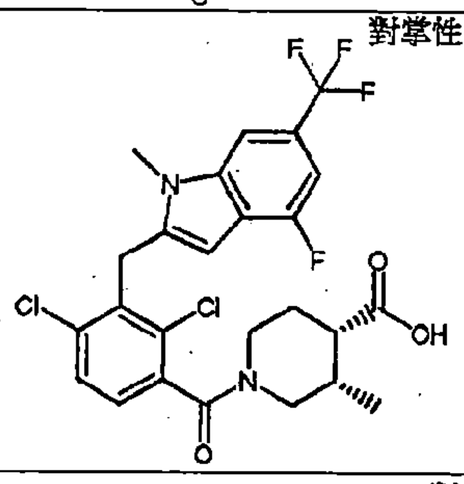
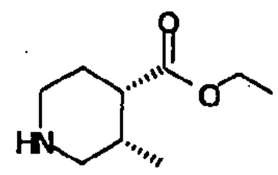
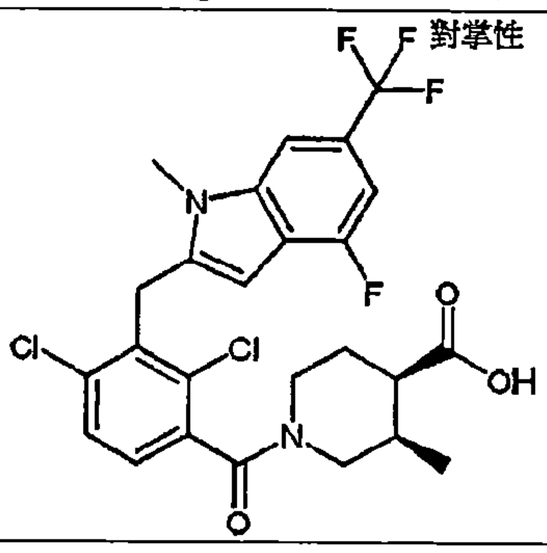
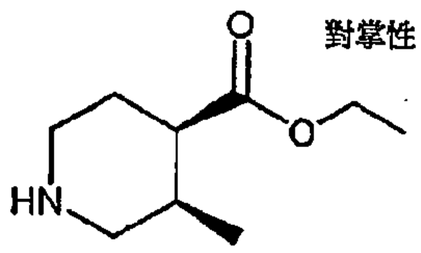
NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.83 (s, 1H), 7.66及7.65 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.45及7.38 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J=10.2 Hz, 1H), 5.72及5.68 (s, 1H), 4.47 (m, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.59及3.56 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.15 (m, 2H)。

步驟4：2-(1-(2,4-二氯-3-((4-氟-1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

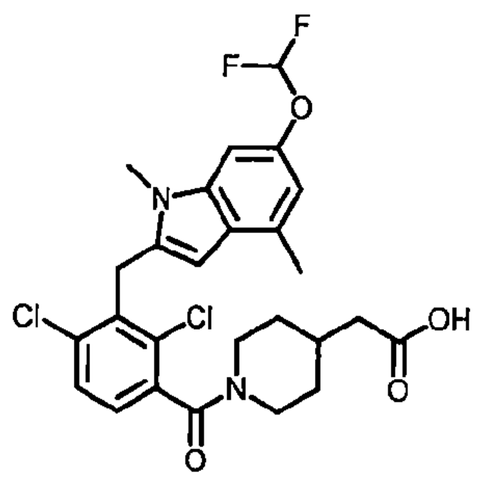


使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-((4-氟-1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(46 mg，0.08 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((4-氟-1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(40 mg，86%)。LC/MS(方法g)：R_t =1.83 min; MS m/z: 545 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ =12.14 (寬峰, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66及7.65 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.45及7.38 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J=10.3 Hz, 1H), 5.72及5.68 (s, 1H), 4.47 (m, 3H), 3.97及3.96 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.14 (m, 2H)。

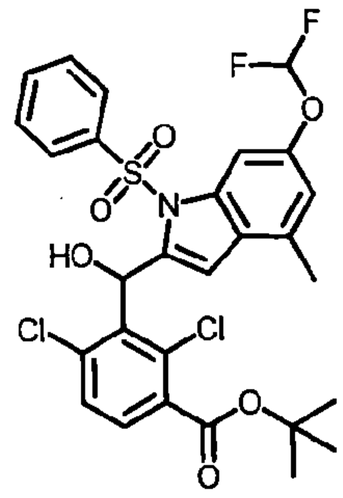
表FE. 以下實例係使用與實例FE之步驟3及4中所描述相同的程序使用適當胺由2,4-二氯-3-((4-氟-1-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(實例FE，步驟2)製備。

實例#	產物	胺	中間物酯		最終酸	
			R_t min	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$	R_t min	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
FE-2			2.60 (方法 i)	545	1.81 (方法 g)	531
FE-3	對掌性 	 製備83	2.76 (方法 i)	573	1.84 (方法 g)	545
FE-4	對掌性 	對掌性  製備84	2.76 (方法 i)	573	1.84 (方法 g)	545

實例FF：2-(1-(2,4-二氯-3-((6-(二氟甲氧基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

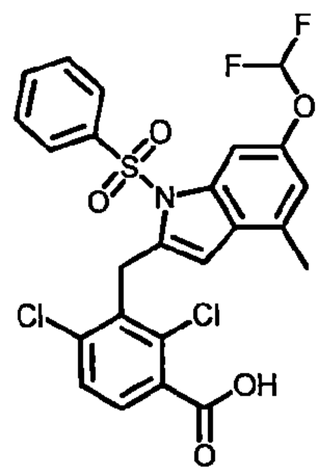


步驟1：2,4-二氯-3-((6-(二氟甲氧基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)苯甲酸第三丁酯



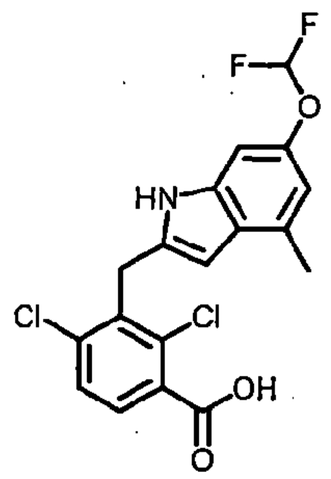
使用類似於實例CJ之步驟1的程序，由6-(二氟甲氧基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚(1.2 g，3.6 mmol) (製備#ZZ-24)及2,4-二氯-3-甲醯基苯甲酸第三丁酯(1 g，3.97 mmol) (製備#33，步驟B)製備2,4-二氯-3-((6-(二氟甲氧基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)苯甲酸第三丁酯(807 mg，36%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.77 min; MS *m/z*: 670 $[M-H]^-$ + CH_3COOH; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.88 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.56 (m, 5H), 7.23 (t, *J*=73 Hz, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)。

步驟2：2,4-二氯-3-((6-(二氟甲氧基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸



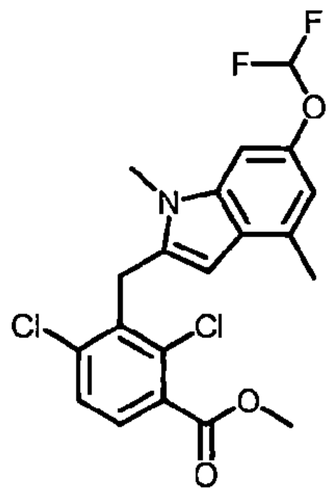
使用類似於實例A之步驟2的程序，由2,4-二氯-3-((6-(二氟甲氧基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)苯甲酸第三丁酯(655 mg，1 mmol)製備2,4-二氯-3-((6-(二氟甲氧基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(666 mg，100%)。LC/MS (方法j)：Rt =1.92 min; MS *m/z*: 540 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.6 (寬峰, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.76 (m, 3H), 7.66 (m, 3H), 7.24 (t, *J*=74.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.26 (s, 3H)。

步驟3：2,4-二氯-3-((6-(二氟甲氧基)-4-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟3的程序，由2,4-二氯-3-((6-(二氟甲氧基)-4-甲基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(616 mg，1.1 mmol)製備2,4-二氯-3-((6-(二氟甲氧基)-4-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(456 mg，100%)。粗物質不經純化即用於下一步驟。LC/MS (方法j)：R_t =1.53 min; MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ =11.05 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.21 (m, 1H), 6.99 (t, *J*=75.1 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 2.24 (s, 3H)。

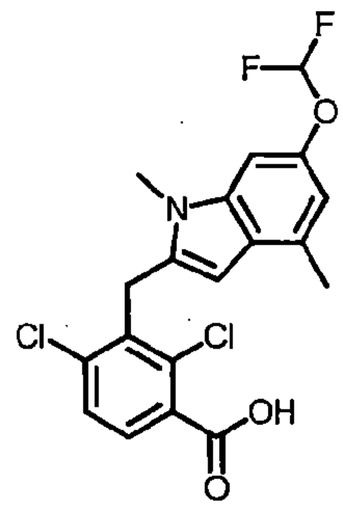
步驟4：2,4-二氯-3-((6-(二氟甲氧基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例P之步驟4的程序，由2,4-二氯-3-((6-(二氟甲氧基)-4-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(456 mg，1.1 mmol)製備2,4-二氯-3-((6-(二氟甲氧基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(350 mg，72%)。LC/MS (方法j)：R_t =2.10 min; MS *m/z*: 428 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.78 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.2

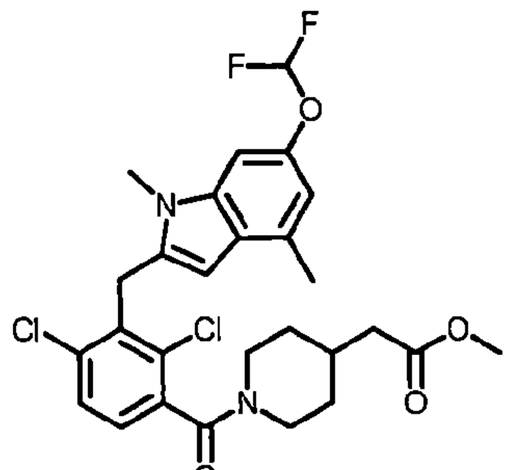
Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.11 (t, *J*=75 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

步驟5：2,4-二氯-3-((6-(二氟甲氧基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((6-(二氟甲氧基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(349 mg，0.8 mmol)製備2,4-二氯-3-((6-(二氟甲氧基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(319 mg，94%)。LC/MS (方法j)：R_t =1.62 min; MS *m/z*: 414 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.70 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.11 (t, *J*=75 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

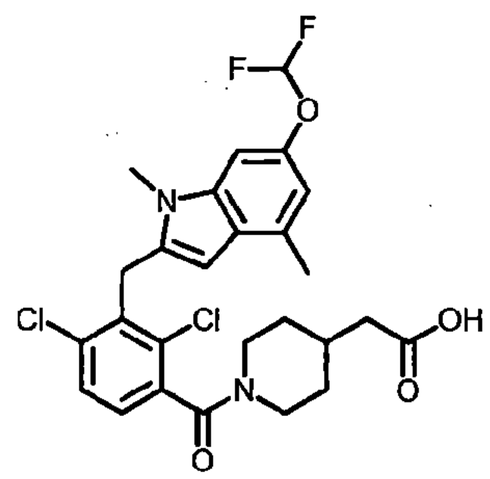
步驟6：2-(1-(2,4-二氯-3-((6-(二氟甲氧基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((6-(二氟甲氧基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(100 mg，0.24 mmol)及2-(哌啶-4-基)乙酸甲酯鹽酸鹽(51.4 mg，0.26 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((6-(二氟甲氧基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-

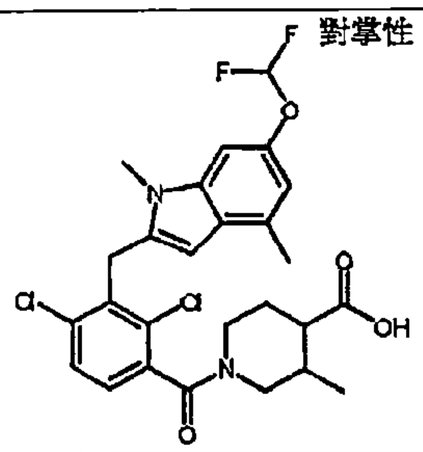
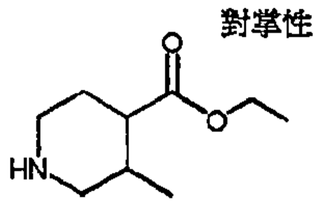
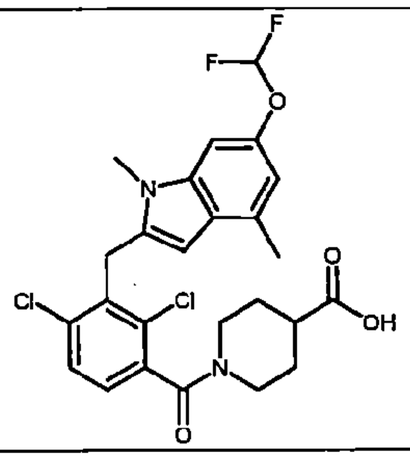
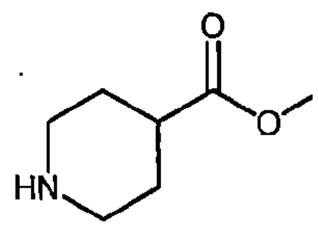
基)乙酸甲酯(123 mg，92%)。LC/MS (方法j)：R_t =1.89 min; MS *m/z*: 553 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.65 (m, 1H), 7.74及7.36 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (t, *J*=75 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.54及5.51 (s, 1H), 4.42 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.59及3.56 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.27 (m, 5H), 1.95 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.15 (m, 2H)。

步驟7：2-(1-(2,4-二氯-3-((6-(二氟甲氧基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

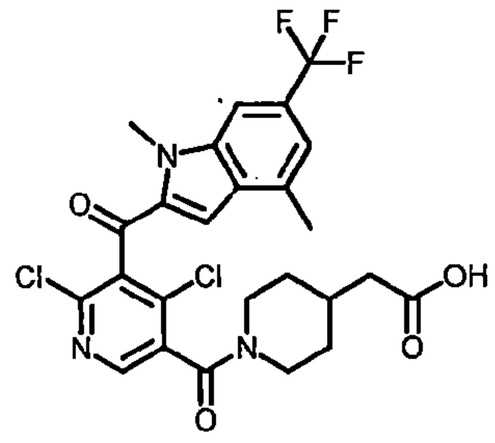


使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-((6-(二氟甲氧基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(120 mg，0.22 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((6-(二氟甲氧基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(98 mg，83%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.72 min; MS *m/z*: 539 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.07 (寬峰, 1H), 7.65及7.64 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.42及7.72 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (t, *J*=75 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.54及5.51 (s, 1H), 4.43 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.29及2.28 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.15 (m, 2H)。

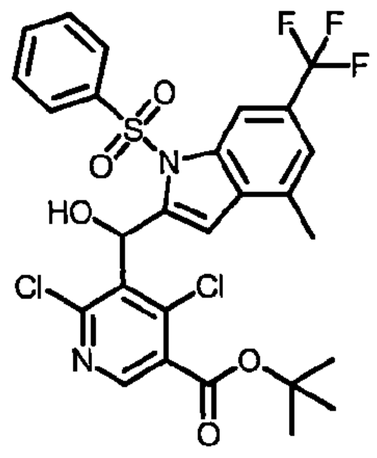
表FF. 以下實例係使用與實例FF之步驟6及7中所描述相同的程序使用適當胺由2,4-二氯-3-((6-(二氟甲氧基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(實例FF，步驟5)製備。

實例#	產物	胺	中間物酯		最終酸	
			R_t min	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**	**R_t min**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
FF-1	 對掌性	 對掌性 製備84	2.64 (方法i)	567	1.7 (方法g)	539
FF-2			2.48 (方法i)	539	1.66 (方法g)	525

實例FG：2-(1-(4,6-二氯-5-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸



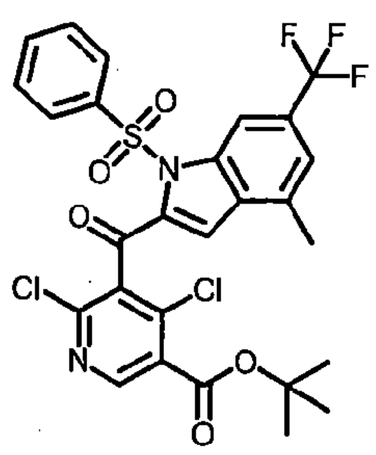
步驟1：4,6-二氯-5-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸第三丁酯



使用類似於實例A之步驟1的程序，由*N*-(2-碘-3-甲基-5-(三氟甲基)苯基)苯磺醯胺(7.06 g，16 mmol) (製備#16)及4,6-二氯-5-(1-羥基丙-2-炔-1-基)菸鹼酸第三丁酯(5.8 g，19.2 mmol) (製備60)製備4,6-二氯-5-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸

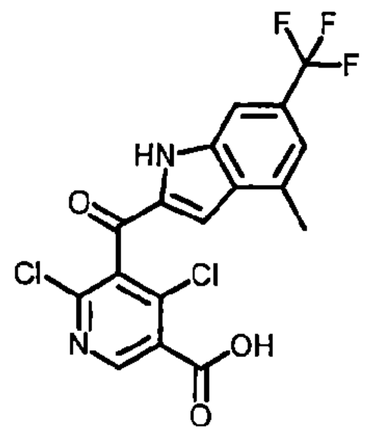
第三丁酯(5.45 g，55%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.77 min; MS *m/z*: 615 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.63 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.90 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.56 (s, 9H)。

步驟2：4,6-二氯-5-(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)菸鹼酸第三丁酯



使用類似於實例AD之步驟2的程序，由4,6-二氯-5-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸第三丁酯(5.4 g，8.77 mmol)製備4,6-二氯-5-(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)菸鹼酸第三丁酯(3.84 g，71%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.91 min; MS *m/z*: 613 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.97 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.12 (m, 3H), 7.80 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.57 (s, 9H)。

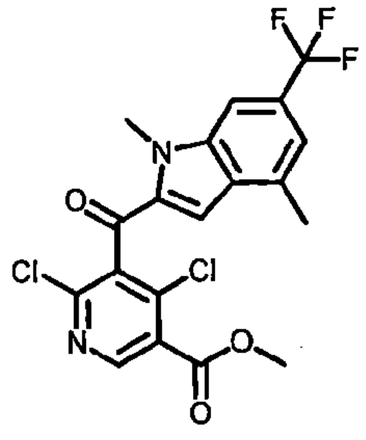
步驟3：4,6-二氯-5-(4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)菸鹼酸



向4,6-二氯-5-(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)菸鹼酸第三丁酯(3.74 g，6.1 mmol)於THF (75 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(30.5 mL，30.5 mmol)，且使混合物在室溫下攪拌20小時並在50℃下攪拌6小時。部分地蒸發反應混合物，且隨後添加1 M HCl。

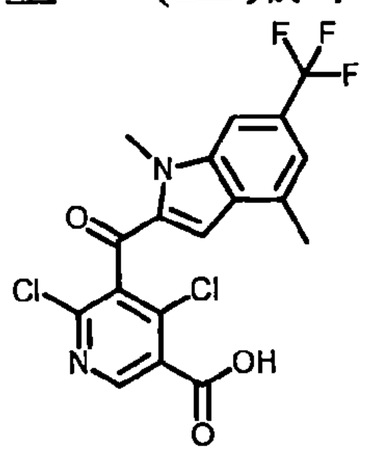
過濾所形成之沈澱物，得到4,6-二氯-5-(4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)菸鹼酸(3.25 g，59%)。其以粗製形式用於下一步驟。LC/MS (方法i)：Rt =201 min; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$

步驟4：4,6-二氯-5-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)菸鹼酸甲酯



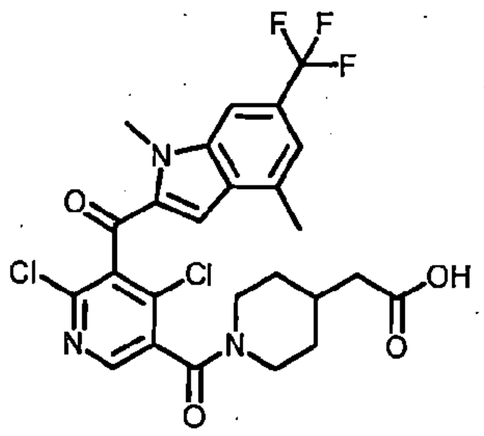
使用類似於實例P之步驟4的程序，由4,6-二氯-5-(4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)菸鹼酸(3.25 g，7.79 mmol)製備4,6-二氯-5-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)菸鹼酸甲酯(850 mg，24%)。LC/MS (方法j)：R_t =2.06 min; MS *m/z*: 445 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 9.03 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)。

步驟5：4,6-二氯-5-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)菸鹼酸



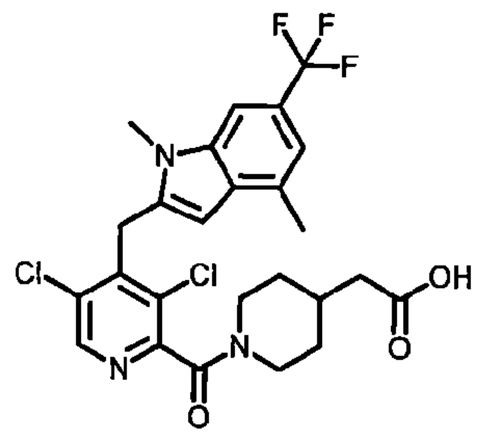
使用類似於實例A之步驟5的程序，由4,6-二氯-5-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)菸鹼酸甲酯(0.85 g，1.9 mmol)製備4,6-二氯-5-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)菸鹼酸(780 mg，95%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.20 min; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ =14.22 (寬峰, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)。

步驟6：2-(1-(4,6-二氯-5-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)莎鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸



使用類似於實例A之步驟6隨後實例A之步驟5的程序，由4,6-二氯-5-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)莎鹼酸(100 mg，0.23 mmol)製備2-(1-(4,6-二氯-5-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-羰基)莎鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸(59 mg，46%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.81 min; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8.66 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 0.18 (m, 2H)。

實例FH：2-(1-(3,5-二氯-4-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)甲基吡啶醯基)哌啶-4-基)乙酸

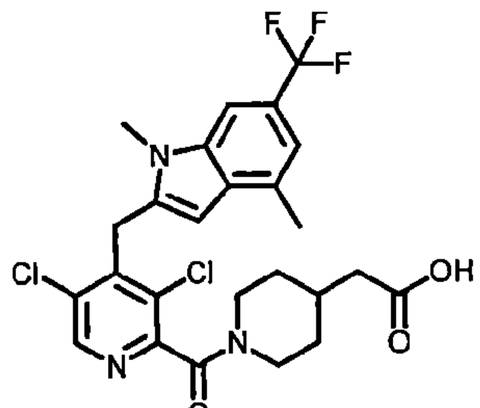


步驟1：2-(1-(3,5-二氯-4-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)甲基吡啶醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



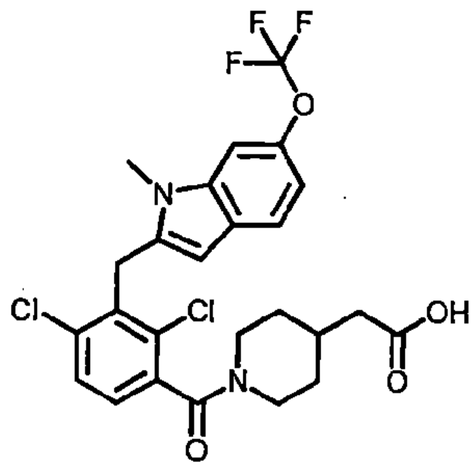
使用類似於實例A之步驟6的程序，由3,5-二氯-4-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)吡啶甲酸(90 mg，0.21 mmol) (實例BE，步驟5)製備2-(1-(3,5-二氯-4-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)甲基吡啶醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(89 mg，74%)。LC/MS (方法j)：R_t =1.85 min; MS *m/z*: 556 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.76 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.48 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.28 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.17 (m, 2H)。

步驟2：2-(1-(3,5-二氯-4-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)甲基吡啶醯基)哌啶-4-基)乙酸

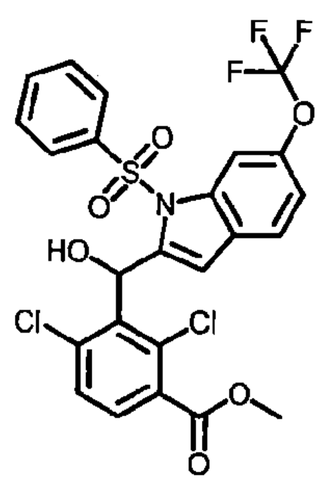


使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(3,5-二氯-4-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)甲基吡啶醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(85 mg，0.15 mmol)製備2-(1-(3,5-二氯-4-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)甲基吡啶醯基)哌啶-4-基)乙酸(60 mg，70%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.76 min; MS *m/z*: 542 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.10 (寬峰, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.48 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.14 (m, 2H)。

實例FI：2-(1-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

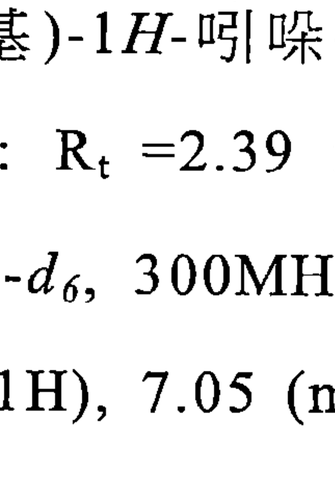


步驟1：2,4-二氯-3-(羥基(1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例A之步驟1的程序，由*N*-(2-碘-5-(三氟甲氧基)苯基)苯磺醯胺(2.2 g，4.96 mmol) (製備75)及2,4-二氯-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯甲酸甲酯(1.54 g，5.96 mmol) (製備#1)製備2,4-二氯-3-(羥基(1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(2.32 g，80%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.39 min; MS *m/z*: 632 $[M-H]^-$ + CH_3COOH; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.93 (m, 3H), 7.68 (m, 3H), 7.60 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.67 (m, 2H), 3.87 (s, 3H)。

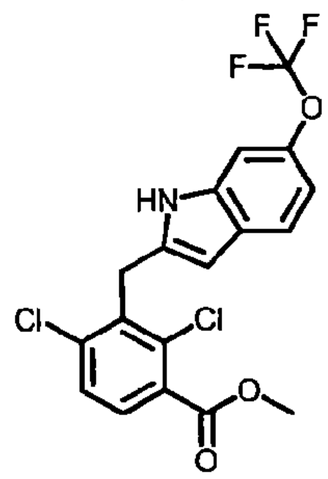
步驟2：2,4-二氯-3-((1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例A之步驟2的程序，由2,4-二氯-3-(羥基(1-(苯磺醯

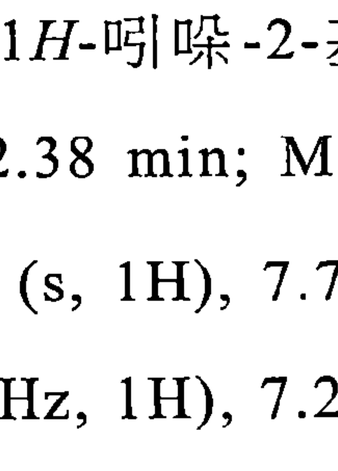
基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(2.3 g，4 mmol)製備2,4-二氯-3-((1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(2.25 g，98%)。LC/MS (方法i) : R_t =2.68 min; MS *m/z*: 558 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ =8.04 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.57 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 5.91 (m, 1H), 4.61 (m 2H), 3.87 (s, 3H)。

步驟3：2,4-二氯-3-((6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例A之步驟3的程序，由2,4-二氯-3-((1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(2.6 g，4.6 mmol)製備2,4-二氯-3-((6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(1.4 g，60%)。LC/MS (方法i) : R_t =2.38 min; MS *m/z*: 418 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11.30 (s, 1H), 7.74 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)。

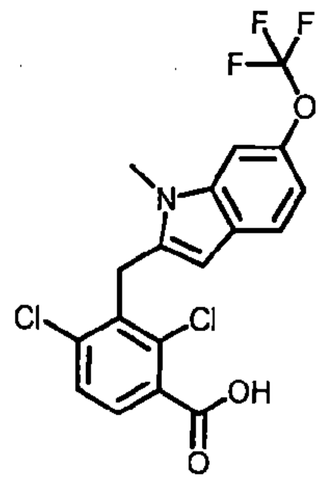
步驟4：2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例P之步驟4的程序，由2,4-二氯-3-((6-(三氟甲氧

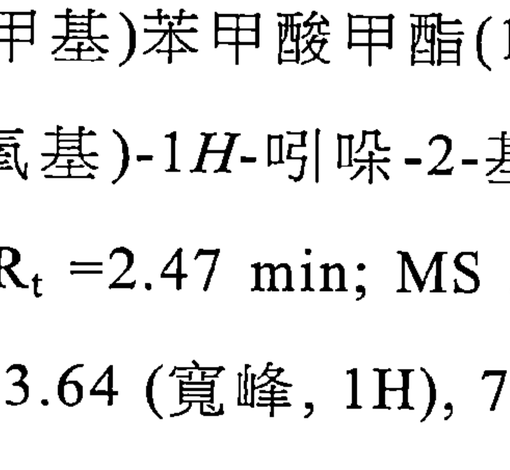
基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(1.35 g，3.23 mmol)製備2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(1.1 g，54%)。LC/MS (方法j)：R_t =1.79 min; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.80 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.94 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)。

步驟5：2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸



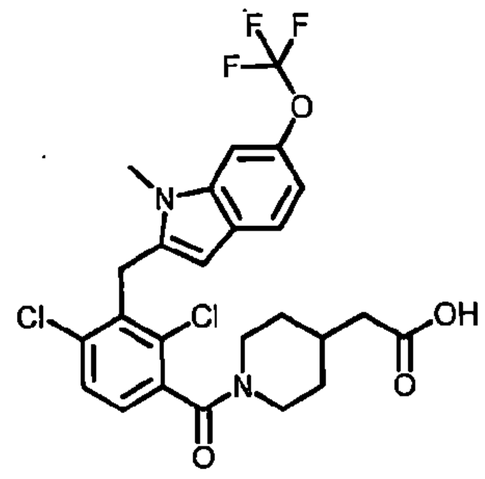
使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(1 g，3.3 mmol)製備2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(990 mg，100%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.47 min; MS *m/z*: 418 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ =13.64 (寬峰, 1H), 7.74 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.94 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。

步驟6：2-(1-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(150 mg，0.36 mmol)及2-(哌啶-4-基)乙酸甲酯鹽酸鹽(83 mg，0.43 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(180 mg，88%)。LC/MS (方法i)：$_{Rt}$ =2.64 min; MS *m/z*: 557 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.64及7.63 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (m, 1.5H), 7.36 (d, *J*=8.3 Hz, 0.5H), 6.94 (m, 1H), 5.63及6.60 (s, 1H), 4.42 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.59及3.56 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.16 (m, 2H)。

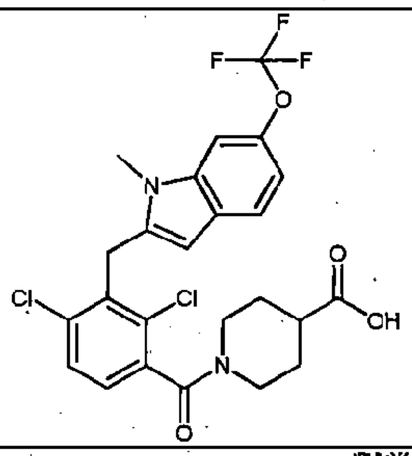
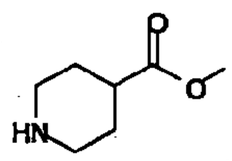
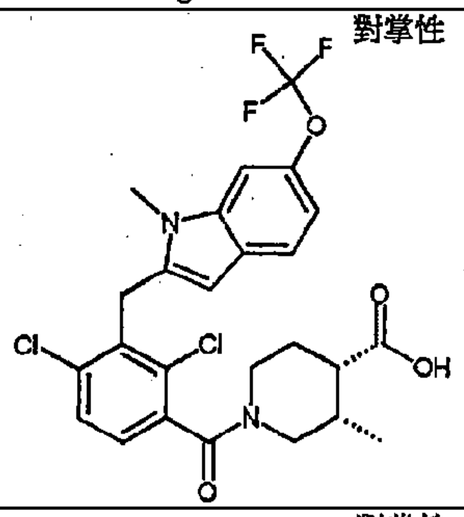
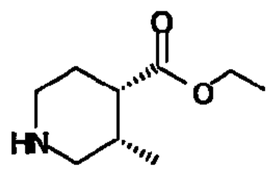
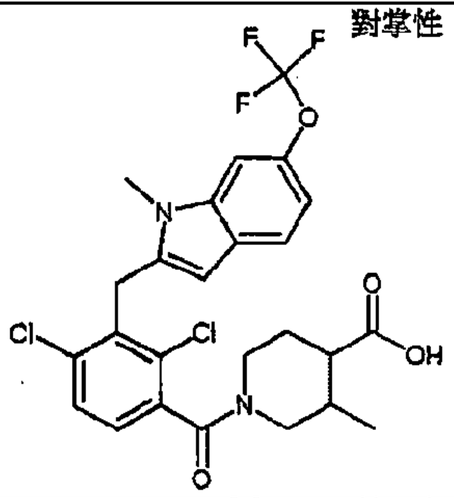
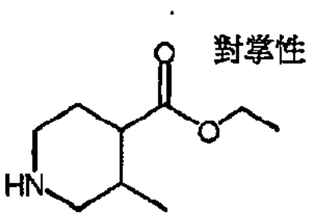
步驟7：2-(1-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



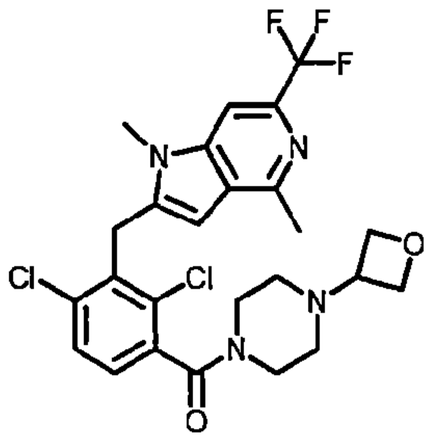
使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(170 mg，0.30 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(150 mg，88%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.83 min; MS *m/z*: 543 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7.64及7.63 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (m, 1.5H), 7.36 (d, *J*=8.4 Hz, 0.5H), 6.4 (m, 1H), 5.63及5.61 (s, 1H), 4.44 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.14 (m, 2H)。

表**FI.** 以下實例係使用與實例FI之步驟6及7中所描述相同的程序

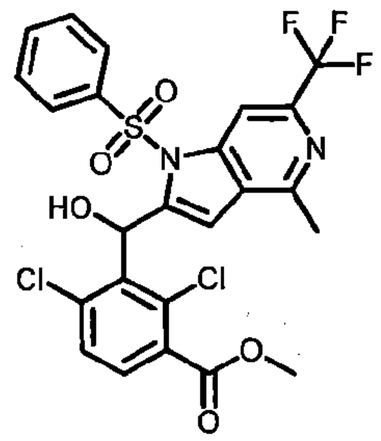
使用適當胺由2,4-二氯-3-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(實例FI，步驟5)製備。

實例#	產物	胺	中間物酯		最終酸	
			R_t min	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**	**R_t min**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
FI-1			2.60 (方法i)	543	1.81 (方法g)	529
FI-2	 對掌性	 製備83	2.76 (方法i)	571	1.84 (方法g)	543
FI-3	 對掌性	 對掌性 製備84	2.75 (方法i)	571	1.80 (方法g)	543

實例FJ：(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)苯基)(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲酮

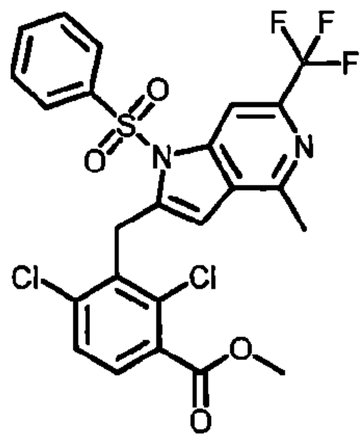


步驟1：2,4-二氯-3-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例A之步驟1的程序，由*N*-(3-碘-2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯磺醯胺(1.5 g，3.4 mmol) (製備#39)及2,4-二氯-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯甲酸甲酯(1.0 g，4 mmol) (製備#1)製備2,4-二氯-3-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(1.16 g，60%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.46 min; MS *m/z*: 573 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.17 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.67 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.52 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.62 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.69 (s, 3H)。

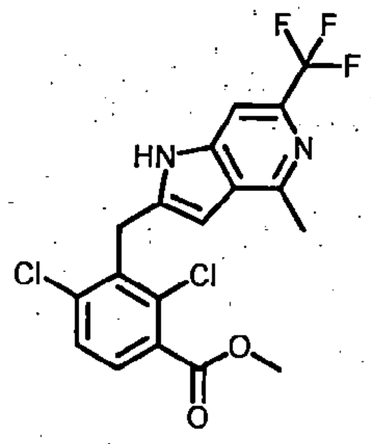
步驟2：2,4-二氯-3-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例Z之步驟2的程序，由2,4-二氯-3-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(946 mg，1.6 mmol)製備2,4-二氯-3-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(644 mg，58%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.79 min; MS *m/z*: 557 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.32 (s, 1H), 8.05 (m 2H), 7.80 (m, 2H), 7.70 (m, 3H), 6.20 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)。

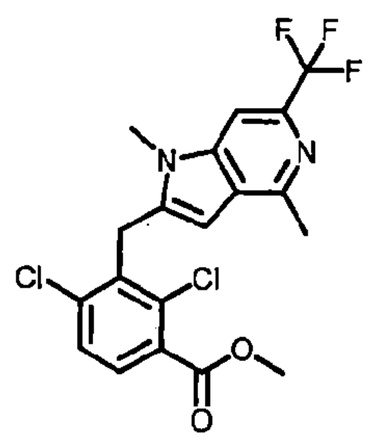
步驟3：2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-

基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例A之步驟3的程序，由2,4-二氯-3-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(644 mg，1.15 mmol)製備2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(471 mg，98%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.30 min; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ =11.95 (寬峰, 1H), 7.77 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.13 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)。

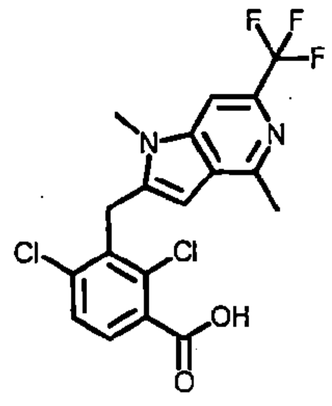
步驟4：2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例P之步驟4的程序，由2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(468 mg，1.12 mmol)製備2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(500 mg，100%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.42 min; MS *m/z*: 431 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)。

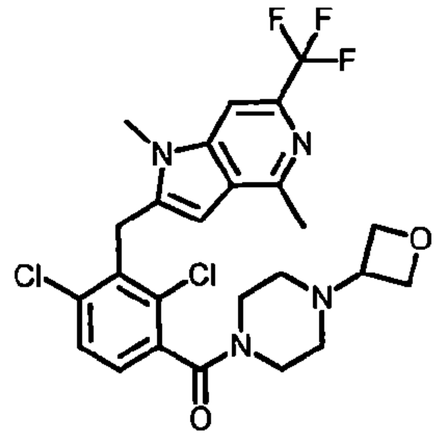
步驟5：2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-c]吡啶-

2-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(484 mg，1.12 mmol)製備2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸(350 mg，75%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.03 min; MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)。

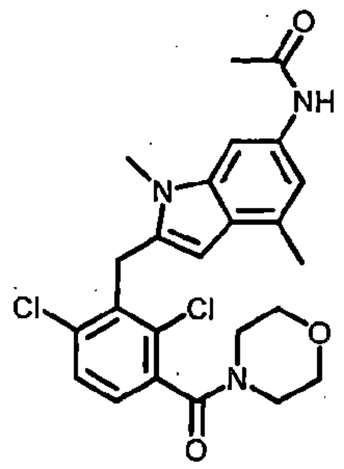
步驟6：(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)苯基)(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲酮



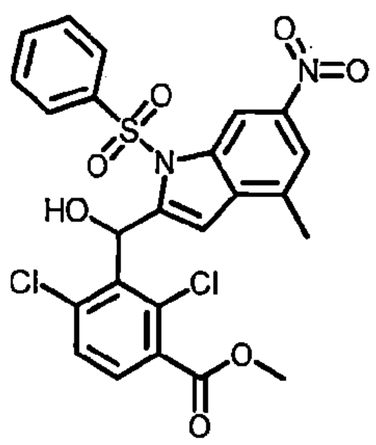
使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸(80 mg，0.19 mmol)及1-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪(41 mg，0.29 mmol)製備(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)苯基)(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲酮(64 mg，59%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.39 min; MS *m/z*: 541 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.68 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.48 (m, 6H), 3.96 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.21 (m,

2H), 2.54 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.23 (m, 2H)。

實例FK：*N*-(2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-基)乙醯胺

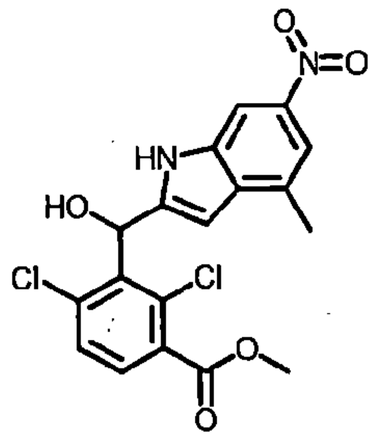


步驟1：2,4-二氯-3-(羥基(4-甲基-6-硝基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



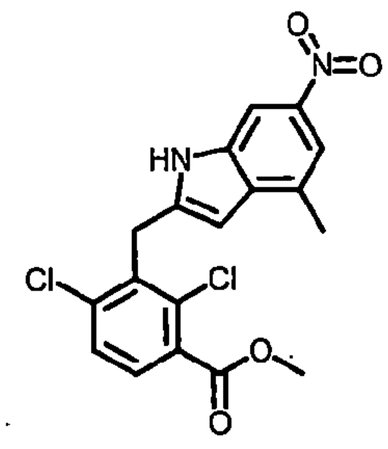
使用類似於實例A之步驟1的程序，由*N*-(2-溴-3-甲基-5-硝基苯基)苯磺醯胺(600 mg，1.6 mmol) (製備76)及2,4-二氯-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯甲酸甲酯(544 mg，2.1 mmol) (製備#1)製備2,4-二氯-3-(羥基(4-甲基-6-硝基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(559 mg，63%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.49 min; MS *m/z*: 531 $[M+H]^+$ - H_2O; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.71 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 6.99 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。

步驟2：2,4-二氯-3-(羥基(4-甲基-6-硝基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



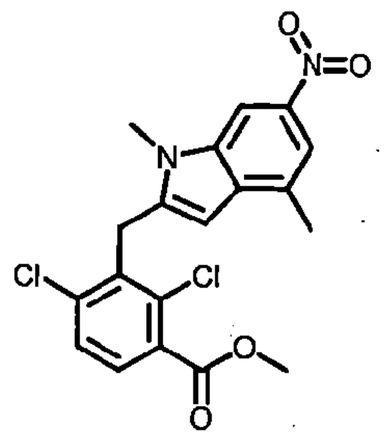
使用類似於實例A之步驟3的程序，由2,4-二氯-3-(羥基(4-甲基-6-硝基-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(1.1 g，2.0 mmol)製備2,4-二氯-3-(羥基(4-甲基-6-硝基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(506 mg，61%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.26 min; MS *m/z*: 409 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11.88 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.73 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.63 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。

步驟3：2,4-二氯-3-((4-甲基-6-硝基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



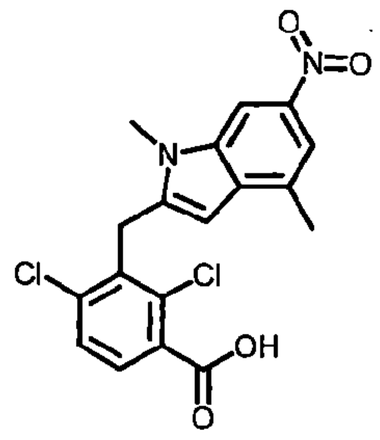
使用類似於實例A之步驟2的程序，由2,4-二氯-3-(羥基(4-甲基-6-硝基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(493 mg，1.2 mmol)製備2,4-二氯-3-((4-甲基-6-硝基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(130 mg，27%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.52 min; MS *m/z*: 393 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11.84 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.77 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 6.08 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)。

步驟4：2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-硝基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



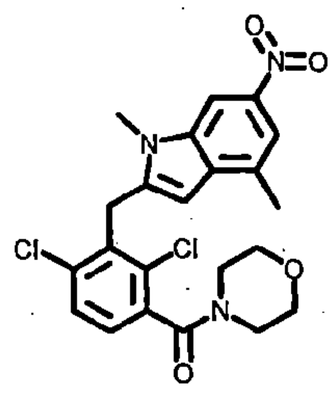
使用類似於實例P之步驟4的程序，由2,4-二氯-3-((4-甲基-6-硝基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(152 mg，0.4 mmol)製備2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-硝基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(161 mg，100%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.59 min; MS *m/z*: 407 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.35 (s, 1H), 7.81(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

步驟5：2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-硝基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸



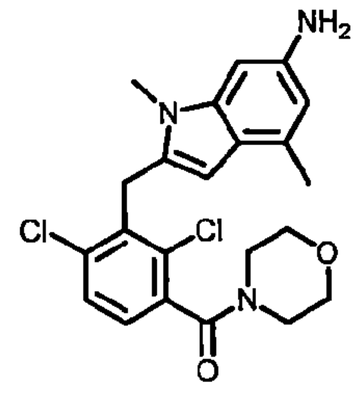
使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-硝基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(161 mg，0.39 mmol)製備2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-硝基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(145 mg，93%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.24 min; MS *m/z*: 393 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.68 (br., 1H), 8.35 (m, 1H), 7.77 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.71(m, 1H), 7.68 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

步驟6：(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-硝基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮



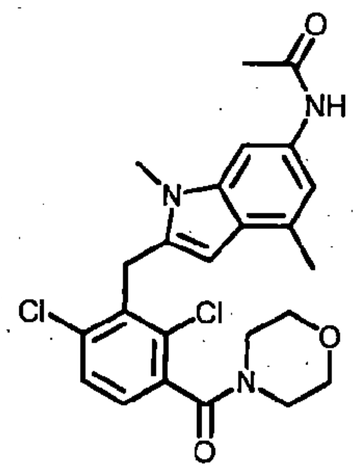
使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-硝基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(145 mg，0.36 mmol)及嗎啉(38.6 mg，0.44 mmol)製備(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-硝基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(217 mg，100%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.27 min; MS *m/z*: 462 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.35 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.47 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.79 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.65 (s, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.39 (s, 3H)。

步驟7：(3-((6-胺基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯基)(N-嗎啉基)甲酮



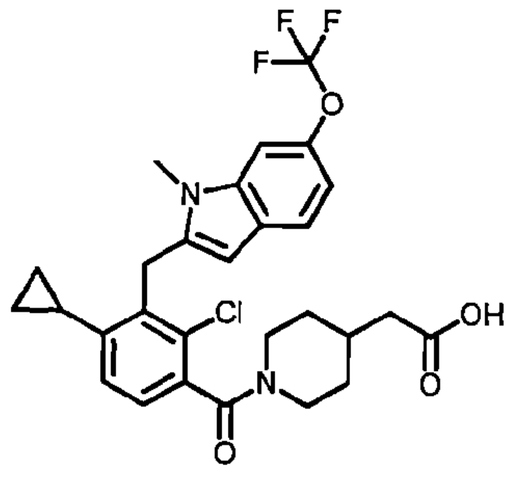
使用類似於製備#18之步驟C的程序，由(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-硝基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮(217 mg，0.5 mmol)製備(3-((6-胺基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯基)(N-嗎啉基)甲酮(91 mg，45%)。LC/MS (方法i)：R_t =1.51 min; MS *m/z*: 432 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.65 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.31 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.13 (s, 3H)。

步驟8：*N*-(2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-基)乙醯胺

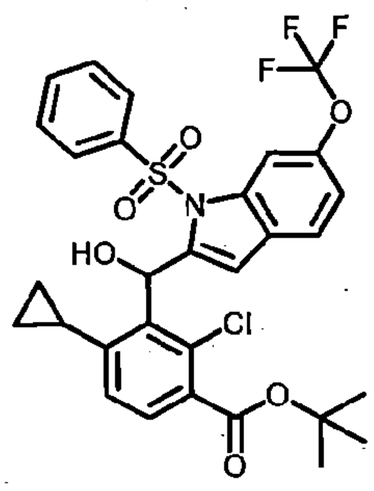


向(3-((6-胺基-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)-2,4-二氯苯基)(N-嗎啉基)甲酮(91 mg，0.21 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加乙醯氯(0.016 mL，0.232 mmol)及三乙胺(0.053 mL，0.379 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。添加水且用DCM萃取混合物兩次。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(用10% DCM/EtOAc溶離)純化殘餘物，得到*N*-(2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-基)乙醯胺(57 mg，54%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.34 min; MS *m/z*: 474 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500MHz): δ 9.76 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.41 (d, *J*=16.3 Hz, 1H), 4.36 (d, *J*=16.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。

實例FL：2-(1-(2-氯-4-環丙基-3-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

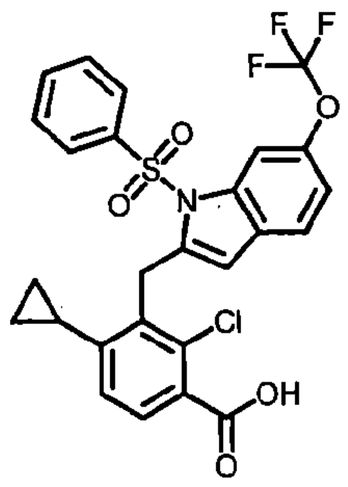


步驟1：2-氯-4-環丙基-3-(羥基(1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸第三丁酯



使用類似於實例A之步驟1的程序，由*N*-(2-碘-5-(三氟甲氧基)苯基)苯磺醯胺(1.26 g，2.8 mmol) (製備75)及2-氯-4-環丙基-3-(1-羥基丙-2-炔-1-基)苯甲酸第三丁酯(1.05 g，3.42 mmol) (製備58)製備2-氯-4-環丙基-3-(羥基(1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸第三丁酯(786 mg，38%)。LC/MS (方法j)：R_t =2.65 min; MS *m/z*: 680 $[M-H]^-$ +CH_3COOH; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.04 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.48 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.96 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.60 ppm (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 2.68 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 0.80 (m, 4H)。

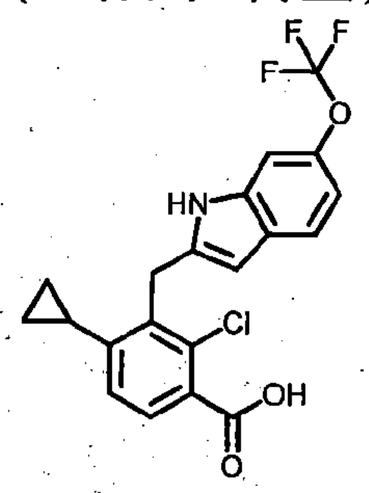
步驟2：2-氯-4-環丙基-3-((1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟2的程序，由2-氯-4-環丙基-3-(羥基(1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸第三丁酯(250 mg，0.4 mmol)製備2-氯-4-環丙基-3-((1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(223 mg，81%)。LC/MS (方法j)：R_t =2.17 min; MS *m/z*: 548 $[M-H]^-$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.29 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.58 (d,

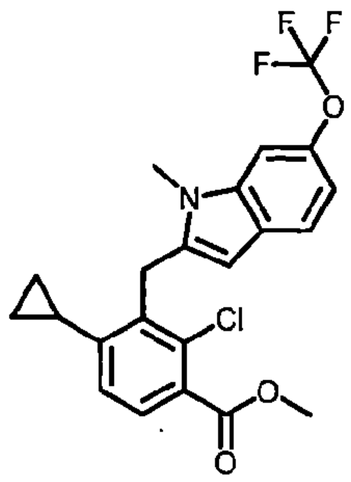
J=8.6 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.14 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 1.69 (m, 1H), 0.68 (m, 4H)。

步驟3：2-氯-4-環丙基-3-((6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟3的程序，由2-氯-4-環丙基-3-((1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(220 mg，0.4 mmol)製備2-氯-4-環丙基-3-((6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(164 mg，100%)。LC/MS (方法j)：R_t =1.77 min; MS *m/z*: 410 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 11.29 (s, 1H), 7.53 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.08 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 1.99 (s, 1H), 0.90 (m, 2H), 0.69 (m, 2H)。

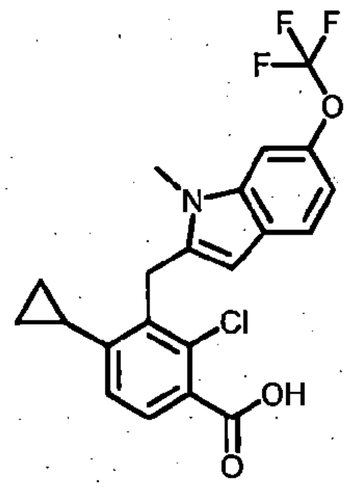
步驟4：2-氯-4-環丙基-3-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例P之步驟4的程序，由2-氯-4-環丙基-3-((6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(131 mg，0.32 mmol)製備2-氯-4-環丙基-3-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(100 mg，57%)。LC/MS (方法j)：R_t =2.37 min; MS *m/z*: 438 $[M+H]^+$;

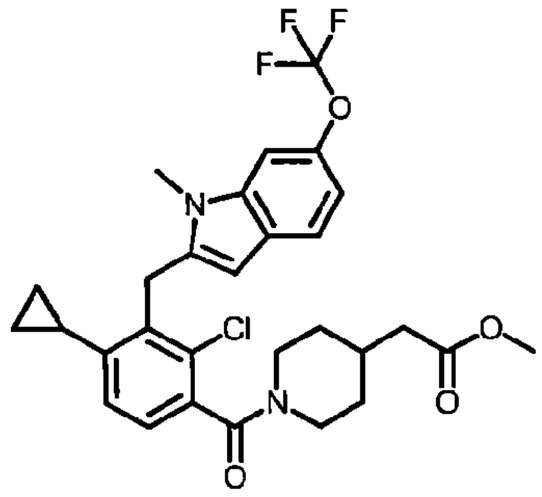
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.65 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 0.91 (m, 2H), 0.71 (m, 2H)。

步驟5：2-氯-4-環丙基-3-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-氯-4-環丙基-3-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(98 mg，0.22 mmol)製備2-氯-4-環丙基-3-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(77 mg，81%)。LC/MS (方法j)：R_t =1.90 min; MS *m/z*: 424 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.34 (寬峰, 1H), 7.58 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.91 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.92 (s, 1H), 0.89 (m, 2H), 0.69 (m, 2H)。

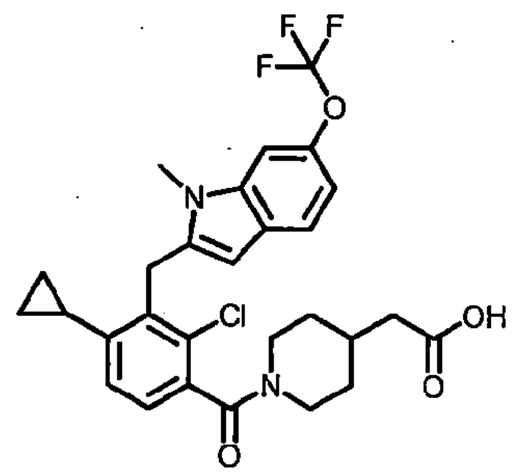
步驟6：2-(1-(2-氯-4-環丙基-3-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，由2-氯-4-環丙基-3-((1-甲基-

6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(75 mg，0.18 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(38 mg，0.19 mmol)製備2-(1-(2-氯-4-環丙基-3-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(80 mg，80%)。LC/MS (方法j)：R_t =2.15 min; MS *m/z*: 563 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.51 (s, 1H), 7.43及7.42 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 5.59及5.56 (s, 1H), 4.46 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.59及3.56 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 174 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.14 (m, 2H), 0.87 (m, 2H), 0.67 (m, 2H)。

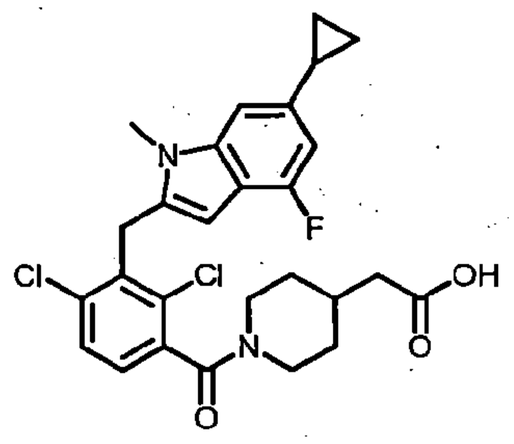
步驟7：2-(1-(2-氯-4-環丙基-3-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



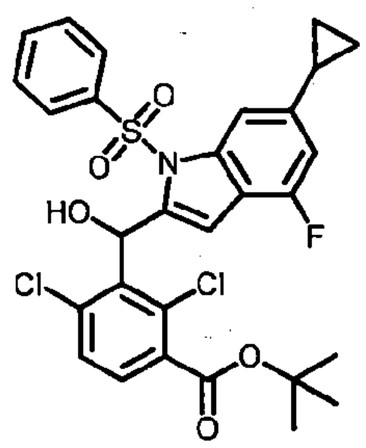
使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2-氯-4-環丙基-3-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(80 mg，0.14 mmol)製備2-(1-(2-氯-4-環丙基-3-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(66 mg，84%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.83 min; MS *m/z*: 549 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.21 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43及7.42 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.25及7.18 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.59及5.57 (s, 1H), 4.46 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.12 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 0.67 (m, 2H)。

實例FM：2-(1-(2,4-二氯-3-((6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲

基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

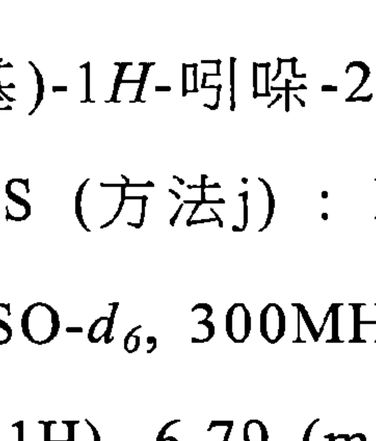


步驟1：2,4-二氯-3-((6-環丙基-4-氟-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)苯甲酸第三丁酯



使用類似於實例CJ之步驟1的程序，由6-環丙基-4-氟-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚(135 mg，0.43 mmol) (製備77)及2,4-二氯-3-甲醯基苯甲酸第三丁酯(177 mg，0.64 mmol) (製備#33，步驟B)製備2,4-二氯-3-((6-環丙基-4-氟-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)苯甲酸第三丁酯(180 mg，71%)。LC/MS (方法j)：R_t =2.48 min; MS *m/z*: 572 $[M+H]^+$ -H_2O; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.89 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.56 (m, 5H), 6.99 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.01 (m, 2H), 0.70 (m, 2H)。

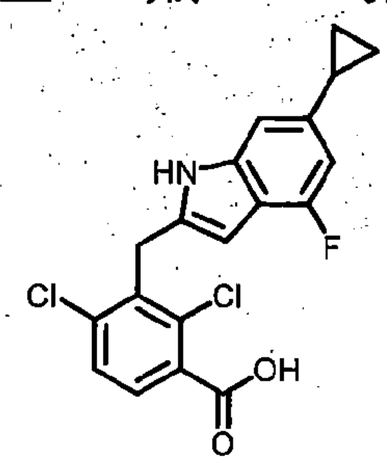
步驟2：2,4-二氯-3-((6-環丙基-4-氟-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟2的程序，由2,4-二氯-3-((6-環丙基-4-氟

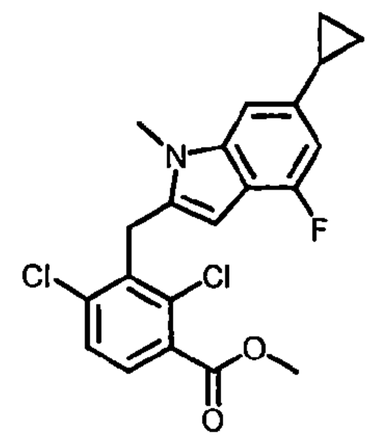
-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)(羥基)甲基)苯甲酸第三丁酯(920 mg，1.2 mmol)製備2,4-二氯-3-((6-環丙基-4-氟-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(700 mg，100%)。LC/MS (方法j)：R_t =2.09 min; MS *m/z*: 516 $[M-H]^-$；^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ =13.64 (寬峰, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.68 (m, 4H), 6.78 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.03 (m, 2H), 0.73 (m, 2H)。

步驟3：2,4-二氯-3-((6-環丙基-4-氟-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟3的程序，由2,4-二氯-3-((6-環丙基-4-氟-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(697 mg，1.3 mmol)製備2,4-二氯-3-((6-環丙基-4-氟-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(620 mg，69%)。LC/MS (方法j)：R_t =1.59 min; MS *m/z*: 378 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ =13.60 (寬峰, 1H), 11.17 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.44 (m, 1H), 5.73 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 0.91 (m, 2H), 0.63 (m, 2H)。

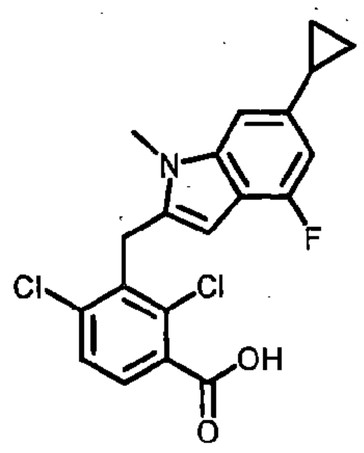
步驟4：2,4-二氯-3-((6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



使用類似於實例P之步驟4的程序，由2,4-二氯-3-((6-環丙基-4-氟-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(618 mg，1.6 mmol)製備2,4-二氯-3-((6-環

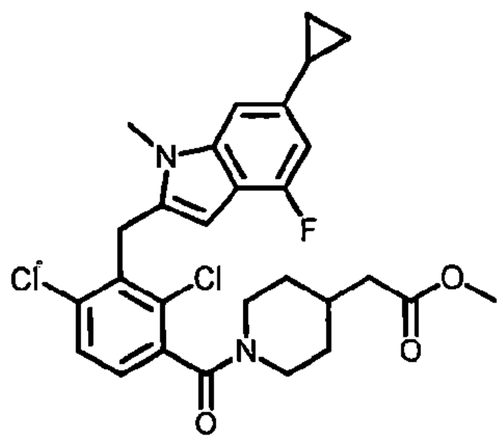
丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(219 mg，33%)。LC/MS (方法j)：R_t =2.26 min; MS *m/z*: 406 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.78 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.50 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 0.94 (m, 2H), 0.71 (m, 2H)。

步驟5：2,4-二氯-3-((6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由2,4-二氯-3-((6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(263 mg，0.64 mmol)製備2,4-二氯-3-((6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲酸(145 mg，57%)。LC/MS (方法j)：R_t =1.78 min; MS *m/z*: 392 $[M+H]^+$

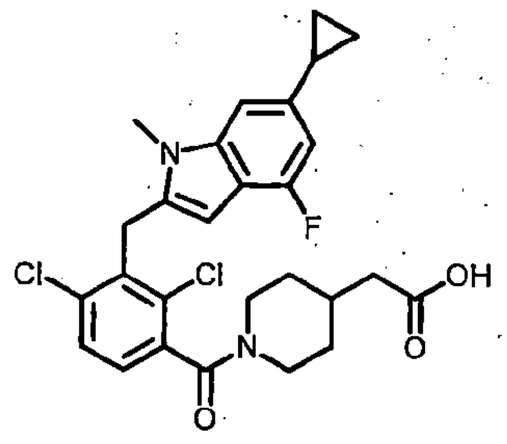
步驟6：2-(1-(2,4-二氯-3-((6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲酸(71 mg，0.18 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(70 mg，0.36 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲唑-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(81 mg，84%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.63 min; MS *m/z*: 531 $[M+H]^+$；^{1}H

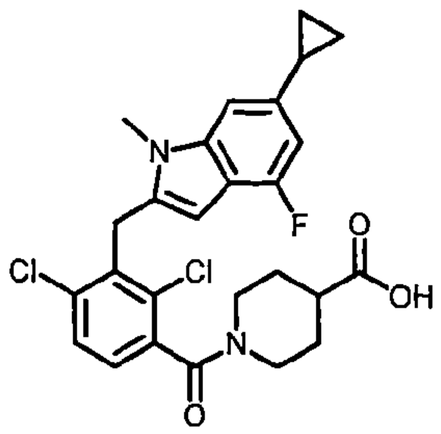
NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.64及7.63 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.42及7.35 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.49 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 4.41 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.59及3.56 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.17 (m, 2H), 0.94 (m, 2H), 0.70 (m, 2H)。

步驟7：2-(1-(2,4-二氯-3-((6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

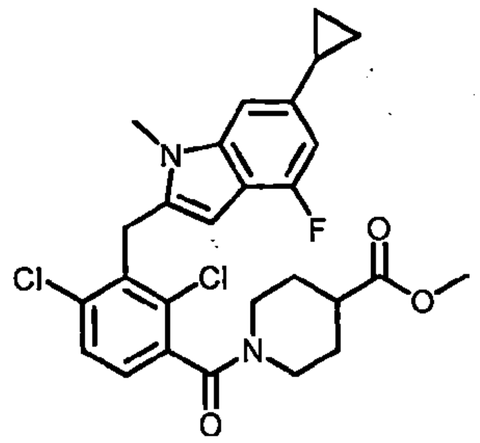


使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-(1-(2,4-二氯-3-((6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(79 mg，0.15 mmol)製備2-(1-(2,4-二氯-3-((6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(41 mg，53%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.83 min; MS *m/z*: 517 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ =12.10 (s, 1H), 7.64及7.63 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.42及7.35 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.42 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.14 (m, 2H), 0.93 (m, 2H), 0.70 (m, 2H)。

實例FN：1-(2,4-二氯-3-((6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸

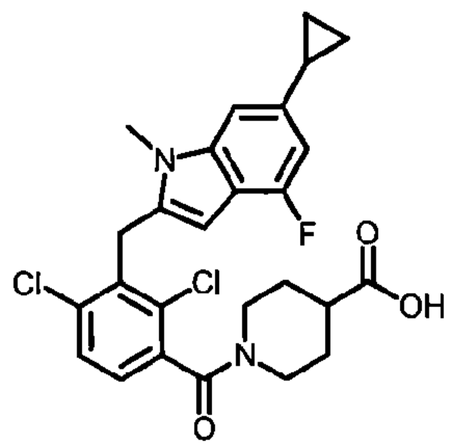


步驟1：1-(2,4-二氯-3-((6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸甲酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，由2,4-二氯-3-((6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸(70 mg，0.18 mmol) (實例FM，步驟5)及哌啶-4-甲酸甲酯鹽酸鹽(64 mg，0.36 mmol)製備1-(2,4-二氯-3-((6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸甲酯(74 mg，80%)。LC/MS (方法j)：R_t =1.98 min; MS *m/z*: 517 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 7.64 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.45及7.38 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.50 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.38 (m, 3H), 3.81 (m, 3H), 3.62及3.59 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.52 (m, 2H), 0.93 (m, 2H), 0.71 (m, 2H)。

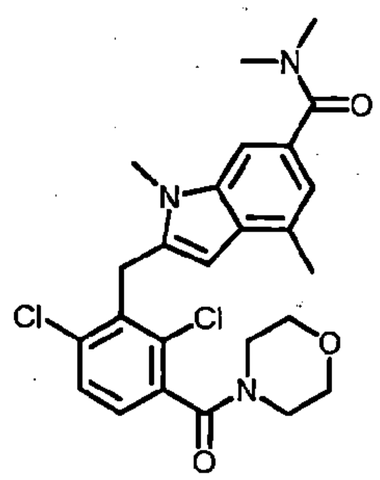
步驟2：1-(2,4-二氯-3-((6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸



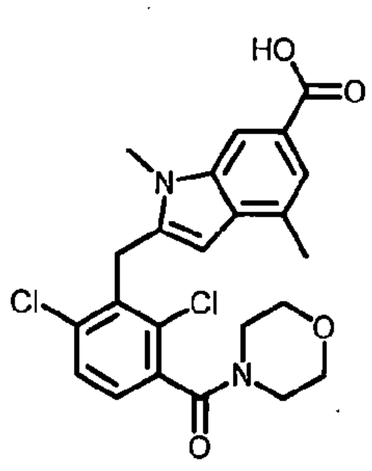
使用類似於實例A之步驟5的程序，由1-(2,4-二氯-3-((6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸甲酯(72 mg，0.13 mmol)製備1-(2,4-二氯-3-((6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸(34 mg，48%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.81

min; MS *m/z*: 503 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 12.33 (寬峰, 1H), 7.64 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.44及7.38 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.50 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.38 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.49 (m, 2H), 0.94 (m, 2H), 0.71 (m, 2H)。

實例FO：2-[[2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯基]甲基]-N,N,1,4-四甲基-吲哚-6-甲醯胺



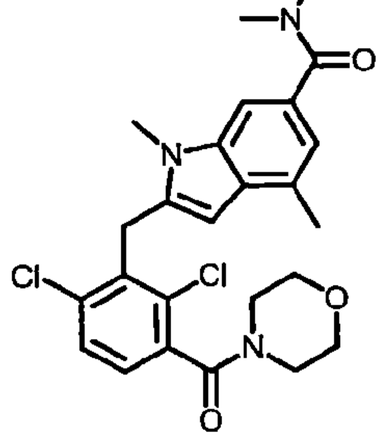
步驟1：2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲酸



向2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲腈(實例AA-35)於乙二醇(600 μl，10.76 mmol)中之懸浮液中添加3 M氫氧化鉀溶液(400 μL，1.20 mmol)，且在微波照射下在130℃下攪拌反應混合物1.5小時。反應混合物用水稀釋且用DCM洗滌兩次。水層用1 M HCl溶液酸化，用DCM萃取，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。分離呈破碎白色粉末狀之2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲酸(16 mg，53.4%)。LC/MS (方法i) : R_t =1.90 min; MS *m/z*: 461 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 12.47 (寬峰, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.68 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.40

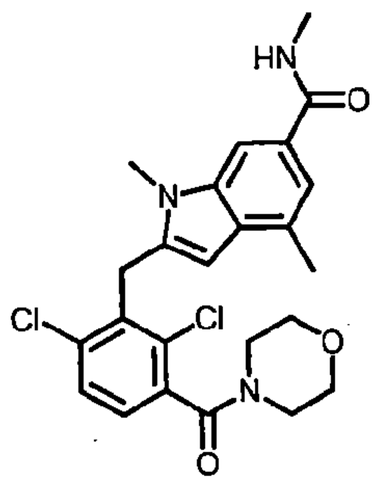
(s, 1H), 5.64 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.33 (m, 3H)。

步驟2：2-[[2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯基]甲基]-N,N,1,4-四甲基-吲哚-6-甲醯胺



使用類似於實例A之步驟6的程序，由2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲酸(50 mg，0.11 mmol)製備2-[[2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯基]甲基]-N,N,1,4-四甲基-吲哚-6-甲醯胺(29 mg，55%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.42 min; MS *m/z*: 488 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ =7.68 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.43 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.12-3.26 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.30 (s, 3H)。

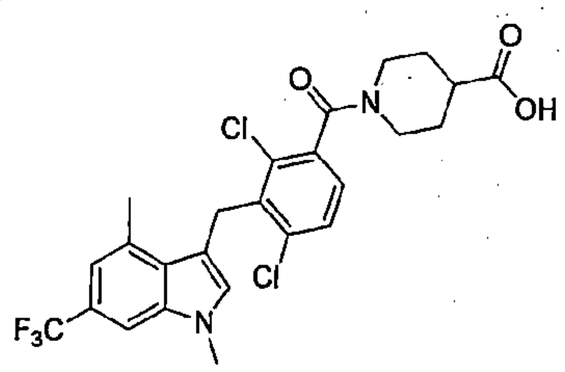
實例FP：2-[[2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯基]甲基]-N,1,4-三甲基-吲哚-6-甲醯胺



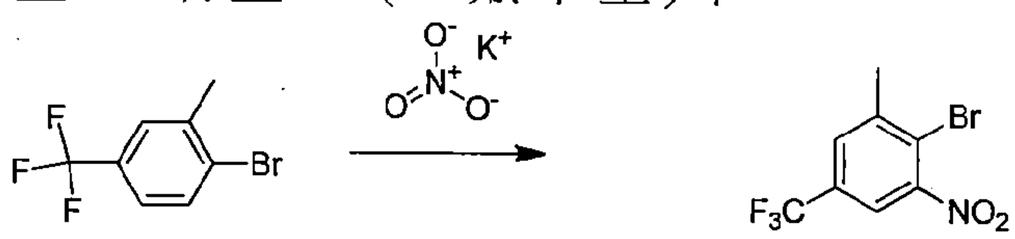
使用類似於實例A1之程序，由2-(2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯甲基)-1,4-二甲基-1*H*-吲哚-6-甲酸(50 mg，0.11 mmol) (實例FO，步驟1)及甲胺(0.217 μL，0.43 mmol)製備2-[[2,6-二氯-3-(嗎啉-4-羰基)苯基]

甲基]-N,1,4-三甲基-吲唑-6-甲醯胺(35 mg，68%)。LC/MS (方法g)：Rt =1.32 min; MS *m/z*: 474 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8.26 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.44 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.80 (d, *J*=4.4 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H)。

實例FQ：1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲唑-3-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸

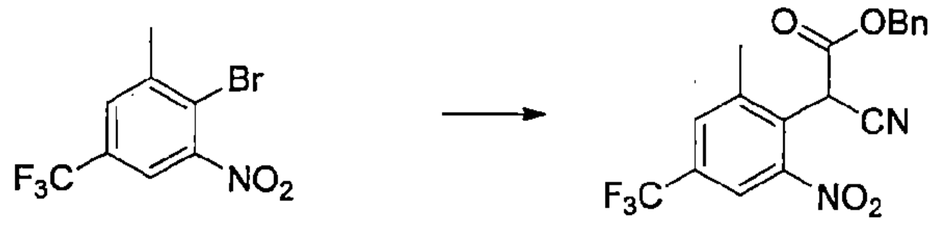


步驟1：2-溴-1-甲基-3-硝基-5-(三氟甲基)苯



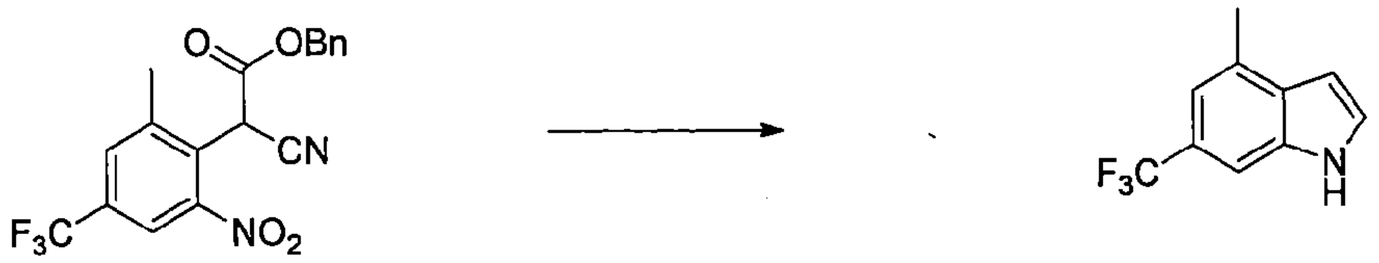
使1-溴-2-甲基-4-(三氟甲基)苯(40.65 g，170 mmol) (組合塊)及H_2SO_4 (203 mL)之黃色兩相溶液在冰浴中冷卻且逐份添加硝酸鉀(20.63 g，204 mmol)，保持溫度<25℃。移除冰浴且維持溫度在20℃與25℃之間。1.5小時後，LC/MS展示完全反應。使溶液在冰浴中冷卻且添加水(400 mL)歷經10分鐘，保持溫度<30℃。用MTBE (2 × 100 mL)萃取水層，用鹽水(2 × 50 mL)洗滌有機層。合併萃取物且經Na_2SO_4乾燥，過濾且移除溶劑，產生2-溴-1-甲基-3-硝基-5-(三氟甲基)苯(45.1 g，159 mmol，93%產率)，其不經進一步純化即使用。LC/MS (方法i)　R_t =1.73 min.; MS *m/z*:　282.13 & 283.95 $(M-H)^-$; 粗物質1H NMR展示5:1比率之異構體

步驟2：2-氰基-2-(2-甲基-6-硝基-4-(三氟甲基)苯基)乙酸苯甲酯



使2-溴-1-甲基-3-硝基-5-(三氟甲基)苯(86.6 g，305 mmol)、DMF (178 mL)、氰基乙酸苯甲酯(46.7 mL，305 mmol)及碳酸鉀(93 g，671 mmol)之混合物加熱至80℃。90分鐘後，藉由在<25℃下小心地添加水/冰(800 mL)隨後2 N HCl (534 mL，1067 mmol)使溶液冷卻至<20℃。使粗產物分配於酸性水相與EtOAc (4 × 150 mL)之間。合併有機萃取物，用水(3 × 200 mL)及鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，產生在靜置時固化之深色膠狀物。用MTBE (100 mL)濕磨固體15分鐘，隨後逐滴添加庚烷(200 mL)。收集固體，且用1:2 MTBE/庚烷(2 × 50 mL)最後Et_2O (2 × 20 mL)洗滌並乾燥，產生米色粉末狀固體2-氰基-2-(2-甲基-6-硝基-4-(三氟甲基)苯基)乙酸苯甲酯(71 g，184 mmol，60.3%)。LC/MS (方法i)　R_t =1.73 min.; MS *m/z*: 377.31 $(M-H)^-$。

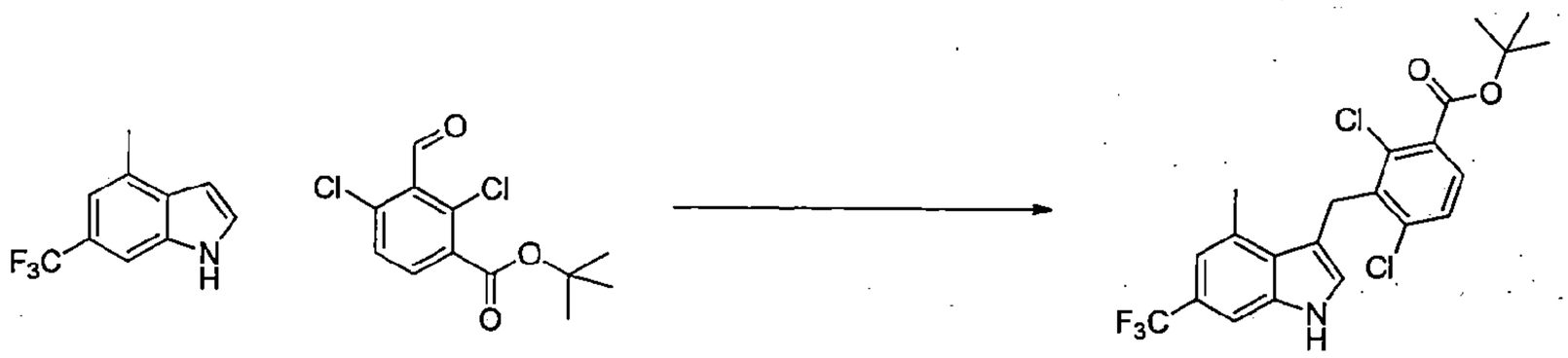
步驟3：4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚



在1.7 L帕爾氫化器中添加2-氰基-2-(2-甲基-6-硝基-4-(三氟甲基)苯基)乙酸苯甲酯(63.5 g，168 mmol)、EtOH (490 mL)、水(49 mL)、乙酸(49 mL)至5% Pd/C (濕JM#9) (21.51 g，101 mmol)中，且在70 psi及50℃下震盪23小時。使混合物冷卻至rt且過濾，在50℃下在真空中濃縮，用EtOAc (200 mL)及水(200 mL)稀釋。分離水層且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。合併原始EtOAC與萃取物，用2 N HCl (2 × 80 mL)隨後10% $Na_2S_2O_3$水溶液(2 × 100 mL)、$NaHCO_3$飽和水溶液(3 × 150 mL)及鹽水(2 × 50 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且蒸餾溶劑，產生在靜置時固化之紫色液體4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚(38 g，191 mmol，100%產率)。不經進一步純化即使用。LC/MS (方法i)　R_t =1.58 min.;

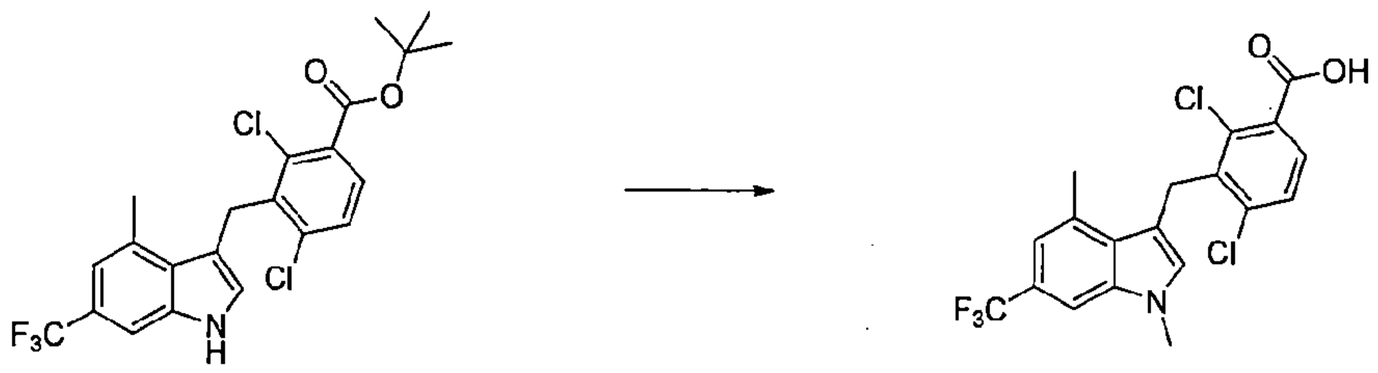
MS *m/z*: 198.23 $(M-H)^-$。

步驟4：2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-基)甲基)苯甲酸第三丁酯



使4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚(14.4 g，72.3 mmol)於DCM (75 mL)中之溶液冷卻至<5℃，且添加2,4-二氯-3-甲醯基苯甲酸第三丁酯(21.88 g，80 mmol) (製備#33，步驟B)、三乙基矽烷(34.6 mL，217 mmol)及2,2,2-TFA (8.36 mL，108 mmol)，保持溫度<5℃。2小時後，將反應混合物傾入MTBE (200 mL)及飽和$NaHCO_3$ (200 mL)之攪拌溶液中。30分鐘後，分離有機層，用鹽水洗滌且在真空中濃縮，提供呈油狀之2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-基)甲基)苯甲酸第三丁酯。該粗產物不經進一步純化即使用。

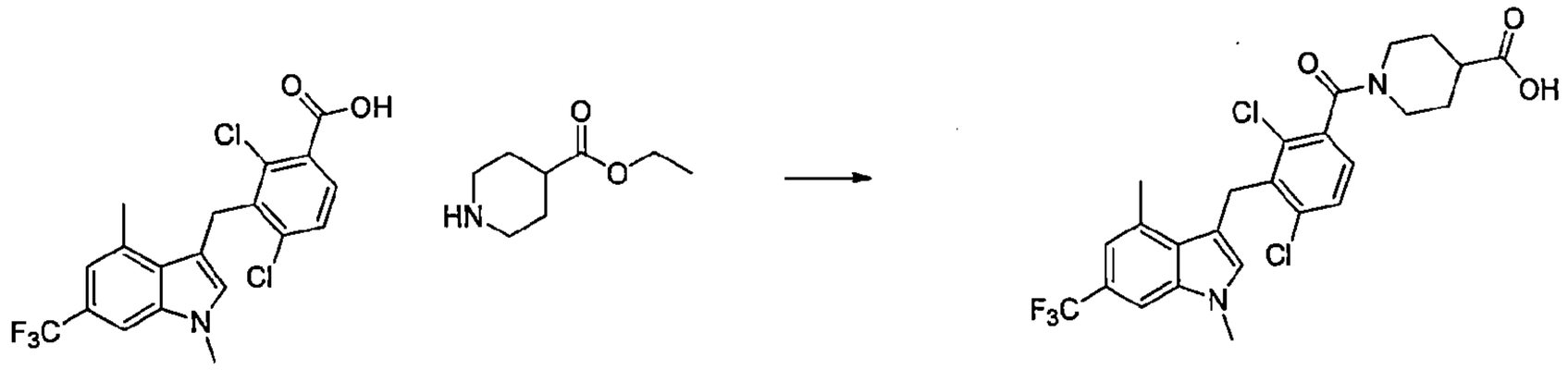
步驟5：2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-基)甲基)苯甲酸



向粗2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-基)甲基)苯甲酸第三丁酯(33 g，72.0 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液中添加碘甲烷(4.95 mL，79 mmol)隨後2-甲基丙-2-醇鈉(7.61 g，79 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液，同時維持溫度為約25℃-30℃。4 h後，用MTBE (200 mL)及NH_4Cl (100 mL)稀釋反應混合物。分離有機層，用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在真空中濃縮。使

粗酯溶解於1,4-二噁烷(240 mL)及6 N氯化氫溶液(120 mL，720 mmol)中。使反應混合物加熱至85℃。48小時後，使反應混合物冷卻至室溫且添加MTBE (200 mL)。分離有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。使粗物質懸浮於ACN (100 mL)中，短暫加熱至70℃，冷卻至室溫且過濾。固體含有產物及無機鹽(不可溶於DMSO或MeOH中)。使固體溶解於EtOAc (200 mL)中，且用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。使固體懸浮於ACN (100 mL)中，在攪拌下加熱至70℃。2小時後。使混合物冷卻至室溫且過濾，提供呈褐色固體狀之2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-基)甲基)苯甲酸(20 g，48.1 mmol，66.7%)。LC/MS (方法i) R_t =2.18 min.; MS *m/z*: 414 $(M-H)^-$。

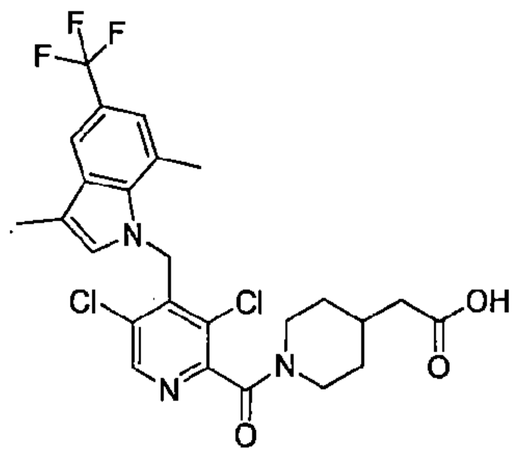
步驟6：1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸



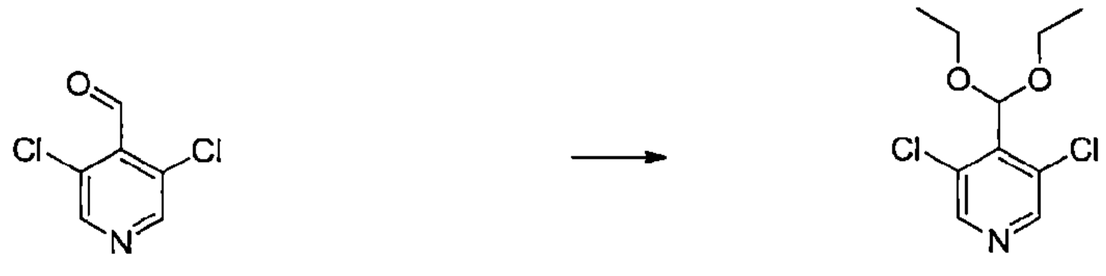
向2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-基)甲基)苯甲酸(20 g，48.1 mmol)於THF (200 mL)中之漿液中添加2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異鎓六氟磷酸鹽(V) (20.10 g，52.9 mmol)隨後三乙胺(26.8 mL，192 mmol)。10分鐘後，一次性添加哌啶-4-甲酸乙酯，鹽酸(10.24 g，52.9 mmol)。2小時後，LC/MS展示反應完成(幾乎均勻黃色溶液)。混合物用MTBE (300 mL)稀釋，且用1 N HCl (50 mL × 3)、1 N NaOH (50 mL × 3)、飽和NH_4Cl (50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮為黃色油狀物。使油狀物溶解於MTBE (200 mL)中，且添加脫色碳(15 g)。攪拌

30分鐘後，過濾混合物且在真空中濃縮為泡沫。向酯於1,4-二噁烷(200 mL)中之溶液中添加2 N氫氧化鈉(96 mL，192 mmol)。使反應混合物加熱至75℃。添加MeOH直至均勻。1小時後完成水解。使溶液冷卻至室溫，添加MTBE (500 mL)且用5 N HCl將pH調節至1。分離有機層，用水(2 × 100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮為黃色固體。使固體懸浮於ACN中且攪拌約18小時。15小時後，藉由過濾收集固體，用ACN (2 × 10 mL)沖洗。在乾燥30分鐘之後，將固體轉移至小瓶且在真空烘箱中在55℃下乾燥約18小時，提供呈白色固體狀之1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸(24.5 g，46.5 mmol，97%產率)。LC/MS (方法i) R_t =2.52 min.; MS *m/z*: 525 $(M-H)^-$。

實例FR：2-(1-(3,5-二氯-4-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)甲基吡啶醯基)哌啶-4-基)乙酸



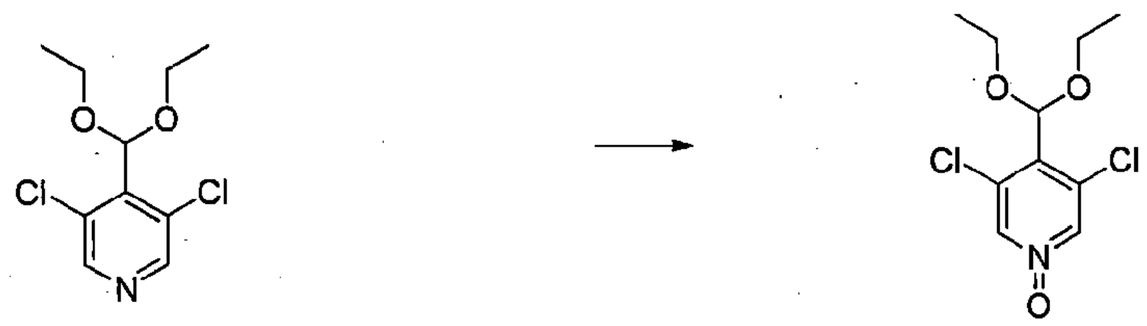
步驟1：3,5-二氯-4-(二乙氧基甲基)吡啶1-氧化物



向3,5-二氯異菸鹼醛(50 g，284 mmol)於EtOH (500 mL)中之溶液中添加三乙氧甲烷(47.3 mL，284 mmol)隨後硫酸(1.514 mL，28.4 mmol)。使反應混合物加熱至75℃。4小時後，使反應混合物冷卻至室溫，在真空中部分濃縮且固體開始沈澱。藉由過濾收集固體且在真空中乾燥，提供呈灰白色固體狀之3,5-二氯-4-(二乙氧基甲基)吡啶(41

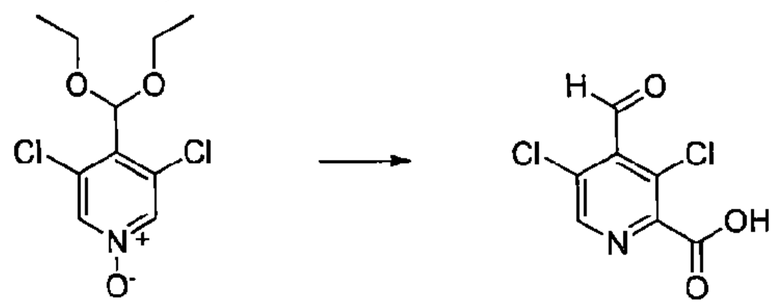
g，164 mmol，57.7%)。在真空中部分濃縮濾液至約100 mL，且在冰浴中冷卻。30分鐘後，藉由過濾收集額外固體，用冰冷EtOH沖洗且在真空中乾燥，提供呈灰白色固體狀之3,5-二氯-4-(二乙氧基甲基)吡啶(20.2 g，81 mmol，28.4%產率)。合併兩批固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.60 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.73 (dq, J =9.7, 7.1 Hz, 2H), 3.50 (dq, J =9.7, 7.0 Hz, 2H), 1.13 (t, J =7.0 Hz, 6H)。

步驟2：3,5-二氯-4-(二乙氧基甲基)吡啶1-氧化物



向3,5-二氯-4-(二乙氧基甲基)吡啶(41 g，164 mmol)於DCM (200 mL)中之溶液中添加3-氯過氧苯甲酸(44.1 g，197 mmol)。2天後，反應混合物用Et_2O (約300 mL)稀釋且用2 N NaOH (2 × 300 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。將所得固體在庚烷(約40 mL)中製成漿液。攪拌30分鐘後，藉由過濾收集固體且在真空中乾燥，提供呈褐色固體狀之3,5-二氯-4-(二乙氧基甲基)吡啶1-氧化物(34.5 g，130 mmol，79%)。LC/MS (方法i) R_t =1.70 min.; MS *m/z*: 266 $(M+H)^+$。

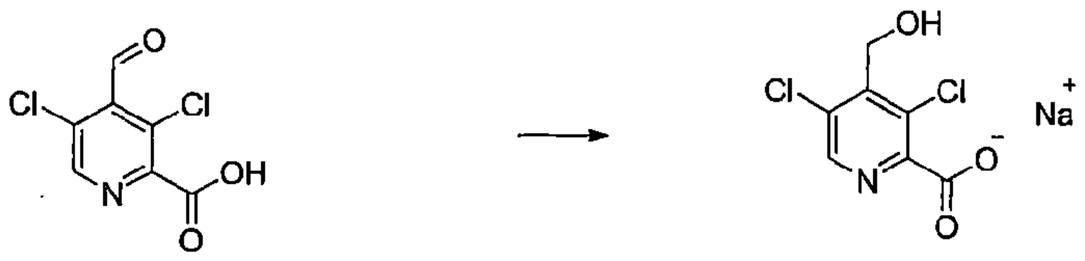
步驟3：3,5-二氯-4-(羥甲基)吡啶甲酸鹽



向3,5-二氯-4-(二乙氧基甲基)吡啶1-氧化物(67 g，252 mmol)於ACN (140 mL)中之溶液中添加三乙胺(70.2 mL，504 mmol)隨後三甲基矽烷甲腈(101 mL，755 mmol)。用氮氣沖洗反應混合物。10分鐘後，使反應混合物配備回流冷凝器及氣球。使反應混合物加熱至80℃。15小

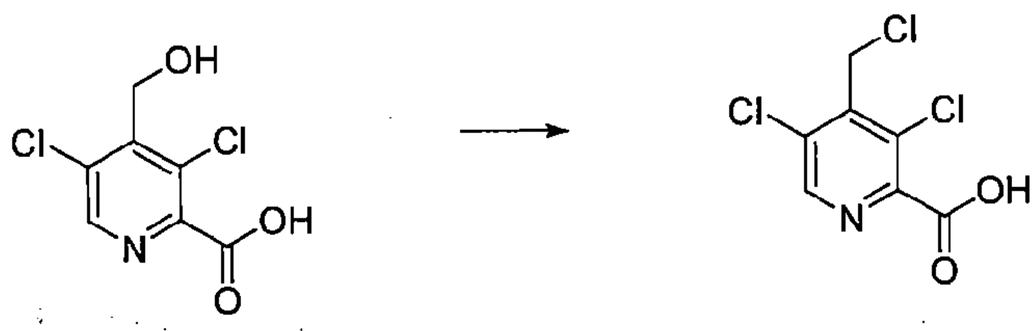
時後，使反應混合物冷卻至室溫且在真空中濃縮。用2 N氫氧化鈉(629 mL，1259 mmol)及二噁烷(約60 mL)稀釋混合物。使反應混合物加熱至80℃。15小時後，使反應混合物冷卻至室溫，用EtOAc (約600 mL)稀釋且用濃鹽酸將反應混合物之pH調節至1。分離有機層，經NA_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。在攪拌下使固體懸浮於庚烷(約100 mL)中。2小時後，藉由過濾收集固體，提供3,5-二氯-4-(二乙氧基甲基)吡啶甲酸。使縮醛懸浮於6 N HCl (500 mL)及1,4-二噁烷(約50 mL)中。2小時後，LC/MS展示醛及顯著固體已形成。使固體溶解於EtOAc (600 mL)中。用EtOAc (3 × 200 mL)萃取酸性水層。合併所有有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，在濃縮期間使用溶劑與庚烷交換。藉由過濾收集所得固體，提供呈褐色固體狀之3,5-二氯-4-甲醯吡啶甲酸(47 g，214 mmol，85%產率)。LC/MS (方法i) R_t =0.40 min.; MS *m/z*: 218 $(M-H)^-$。

步驟4：3,5-二氯-4-(羥甲基)吡啶甲酸鹽



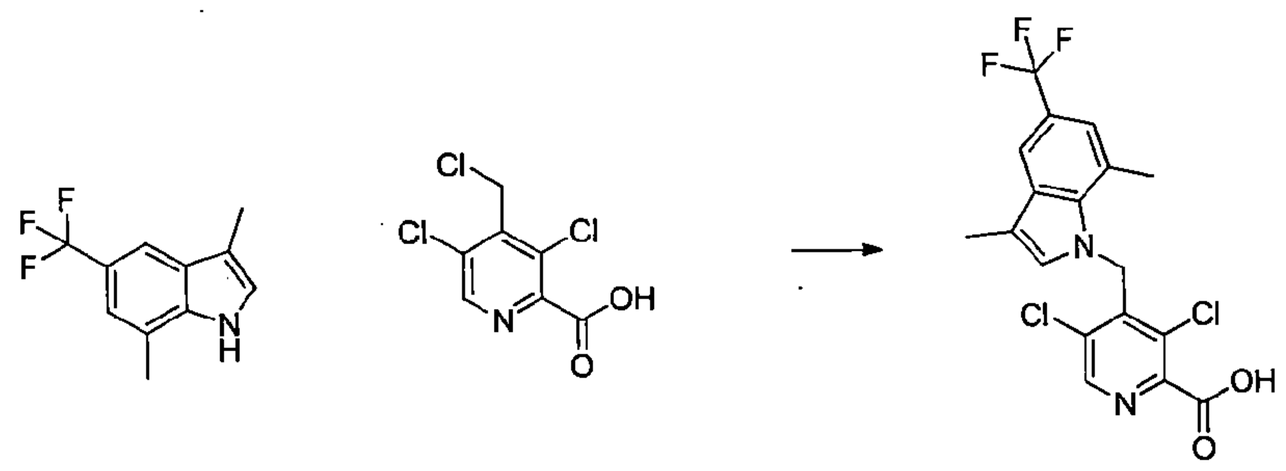
向3,5-二氯-4-甲醯吡啶甲酸(51.6 g，235 mmol)於EtOH (500 mL)中之溶液中小心地添加四氫硼酸鈉(18.63 g，493 mmol)，在添加期間維持溫度為約35℃。在添加之後不久形成沈澱物。在室溫下2小時後，緩慢地添加MTBE (150 mL)。30分鐘後，藉由過濾收集固體，用MTBE沖洗且在真空中在50℃下乾燥，獲得粗3,5-二氯-4-(羥甲基)吡啶甲酸鈉(70 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (DMSO, d6): δ 8.30 (s, 1H); 4.64 (s, 2H)。

步驟5：3,5-二氯-4-(氯甲基)吡啶甲酸



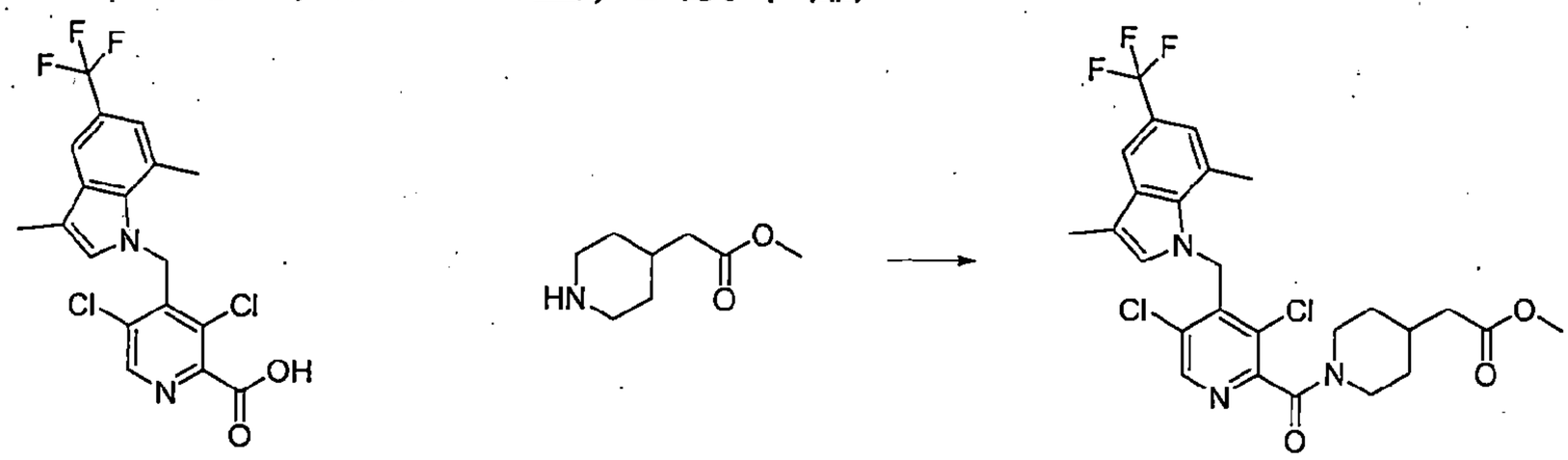
向3,5-二氯-4-(羥甲基)吡啶甲酸(70 g，236 mmol)於DCM (150 mL)中之漿液中添加氯化亞碸(69.0 mL，946 mmol)。15小時後，小心地添加水(5 mL)隨後EtOAc (200 mL)以控制劇烈鼓泡。分離有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮為灰白色固體3,5-二氯-4-(氯甲基)吡啶甲酸(50.7 g，211 mmol，89%)。LC/MS (方法i) R_t =0.30 min.; MS *m/z*: 240 $(M-H)^-$。

步驟6：3,5-二氯-4-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)吡啶甲酸



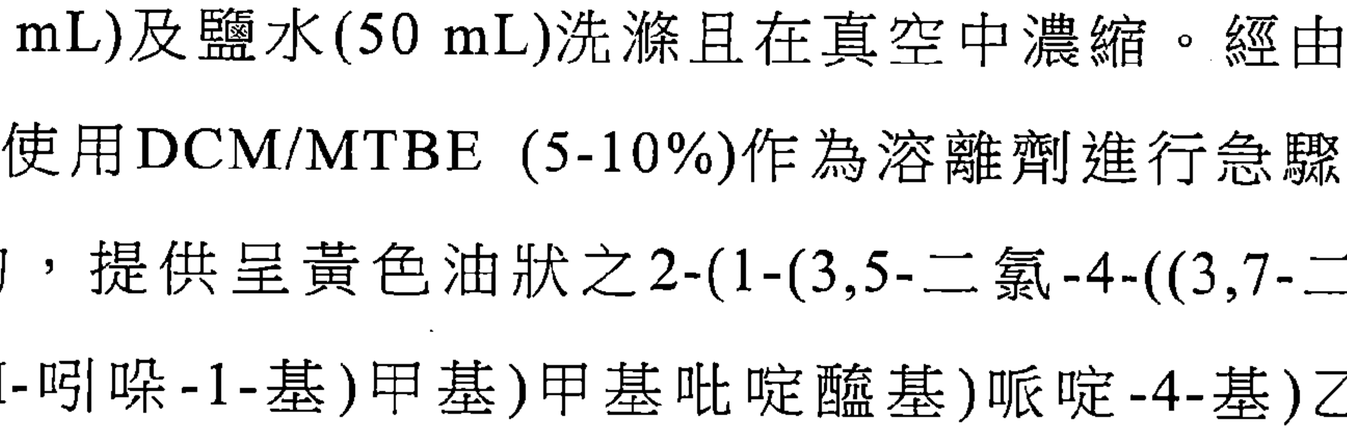
向3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚(38 g，178 mmol) (製備#43)於THF (400 mL)中之溶液中添加氫化鈉(15.68 g，392 mmol)。15分鐘後，添加含3,5-二氯-4-(氯甲基)吡啶甲酸(42.9 g，178 mmol)之DMF (100 mL)。15小時後，反應混合物固化。用MTBE (600 mL)及水(600 mL)稀釋反應混合物。用5 N HCl將水層之pH調節至1。分離有機層，用鹽水(300 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。產物自ACN濃縮幾次，隨後懸浮於ACN (200 mL)中，攪拌隔夜。收集固體，用ACN (20 mL)沖洗且在真空中乾燥，提供呈褐色固體狀之3,5-二氯-4-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)吡啶甲酸(35.2 g，84 mmol，47.3%產率)。LC/MS (方法i) R_t =1.20 min.; MS *m/z*: 417 $(M-H)^-$。

步驟7：2-(1-(3,5-二氯-4-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)甲基吡啶醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



向3,5-二氯-4-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)吡啶甲酸(30 g，71.9 mmol)於EtOAc (200 mL)、DMF (20 mL)中之漿液中添加2-(哌啶-4-基)乙酸甲酯，鹽酸(15.32 g，79 mmol)，隨後2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異鎓六氟磷酸鹽(V) (30.1 g，79 mmol)。緩慢地添加三乙胺(35.1 mL，252 mmol)，維持溫度在20℃-25℃。30分鐘後，添加MTBE (100 mL)及水(200 mL)。分離有機層，用1 N HCl (100 mL × 3)、飽和Na_2CO_3 (100 mL × 2)、飽和NH_4Cl (100 mL)及鹽水(50 mL)洗滌且在真空中濃縮。經由在330 g × 2 SiO_2管柱上使用DCM/MTBE (5-10%)作為溶離劑進行急驟管柱層析來純化粗產物，提供呈黃色油狀之2-(1-(3,5-二氯-4-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)甲基吡啶醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(35 g，62.9 mmol，87%產率)。LC/MS (方法i) R_t =2.00 min.; MS *m/z*: 556 $(M+H)^+$。

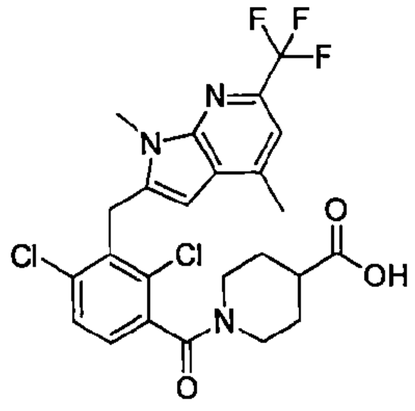
步驟8：2-(1-(3,5-二氯-4-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)甲基吡啶醯基)哌啶-4-基)乙酸



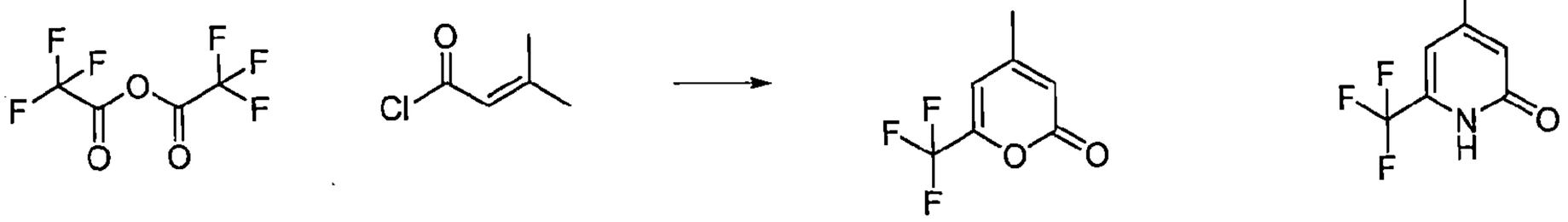
向2-(1-(3,5-二氯-4-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲

基)甲基吡啶醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(40 g，71.9 mmol)於THF (300 mL)中之溶液中添加1 M氫氧化鈉溶液(71.9 mL，144 mmol)。使反應混合物加熱至45℃-50℃，且添加MeOH直至獲得均勻反應混合物。3小時後，使反應混合物冷卻至室溫且在真空中部分濃縮，移除大約200 mL溶劑。添加MTBE (300 mL)及2 N HCl (100 mL)。分離有機層，用水(100 mL × 2)、鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，溶劑與ACN交換。在三次濃縮循環之後，添加ACN (400 mL)且使所得漿液加熱至50℃。1小時後，使漿液在攪拌下緩慢地冷卻至室溫。15小時後，藉由過濾收集固體，在真空烘箱中在55℃下乾燥，提供呈白色固體狀之2-(1-(3,5-二氯-4-((3,7-二甲基-5-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)甲基)甲基吡啶醯基)哌啶-4-基)乙酸(30.5 g，56.2 mmol，78%)。LC/MS (方法i) R_t =1.68 min.; MS *m/z*: 540 $(M-H)^-$。

實例FS：1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸



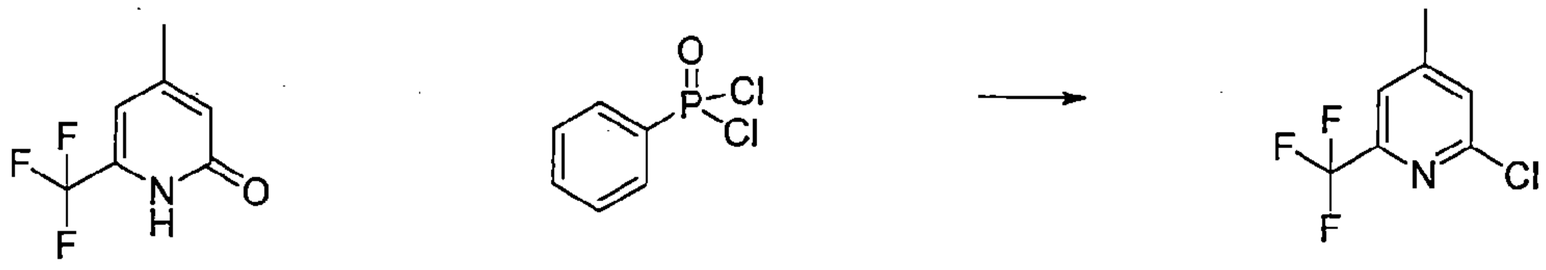
步驟1：4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮



使饋入有$CHCl_3$ (1.25 L)之燒瓶冷卻至0℃。添加2,2,2-三氟乙酸酐(0.141 L，1012 mmol)，隨後3-甲基丁-2-烯醯氯(0.094 L，843 mmol)。逐滴添加三乙胺(0.259 L，1856 mmol)，使得內部溫度維持低於10℃。在添加之後，在0℃下攪拌混合物1小時，且隨後緩慢地升溫至室溫並攪拌隔夜。反應混合物用水(1 L)、飽和$NaHCO_3$ (1 L)、水/

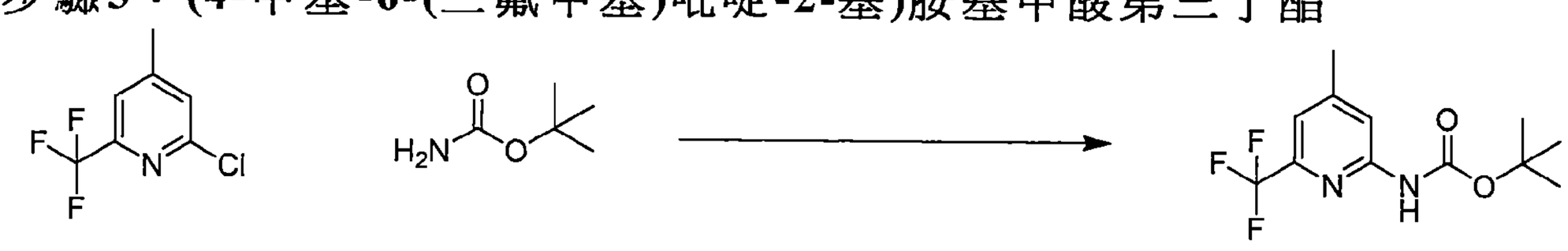
鹽水(1:1，500 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空中濃縮。使殘餘物溶解於乙酸(1.25 L)中。添加NH_4OAc (130 g，1687 mmol)。反應裝置用氣球加蓋，且在115℃下加熱混合物隔夜。20小時後，使反應混合物冷卻至40℃且在真空中濃縮。在攪拌下將糊漿傾入水(大約2 L)中。1小時後，藉由過濾收集固體，提供呈褐色固體狀之4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮(101 g，570 mmol，67.6%)。LC/MS (方法i) R_t =1.59 min.; MS *m/z*: 178 $(M+H)^+$; 1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 6.79 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 2.34 (s, 3H)。

步驟2：2-氯-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶



向配備有短程蒸餾頭之50 mL梨形燒瓶中饋入4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮(20 g，113 mmol)。向燒瓶中添加苯膦醯二氯(19.21 mL，135 mmol)。使反應混合物加熱至160℃。3小時後，反應混合物上之壓力緩慢地降至100毫巴。在約120℃-130℃之溫度下開始蒸餾。在蒸餾已顯著減緩時，反應混合物上之壓力降至80毫巴且浴溫升高至170℃。3小時後，蒸餾停止，提供2-氯-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶(12 g，61.4 mmol，54.3%產率)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.81 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 2.43 (s, 3H)。

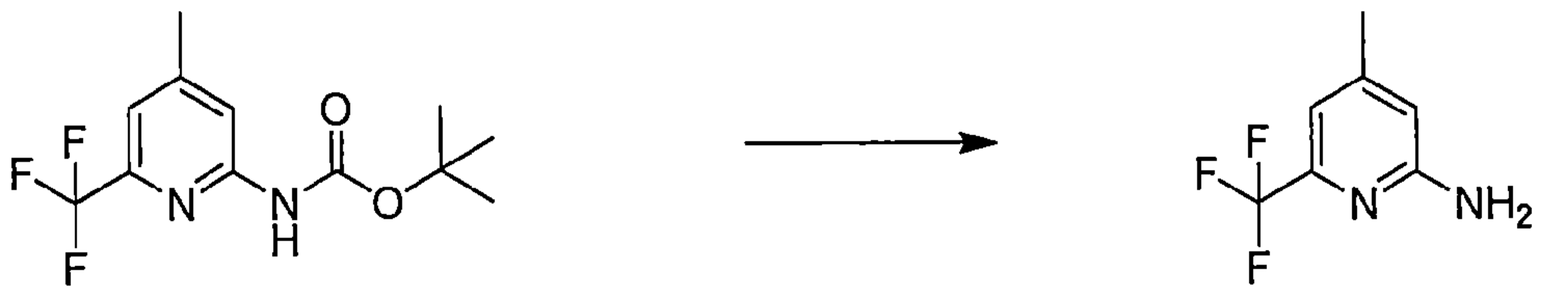
步驟3：(4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯



將饋入有2-氯-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶(35.12 g，180 mmol)、胺基甲酸第三丁酯(42.1 g，359 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (4.11 g，4.49 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦(X-phos) (4.28 g，8.98

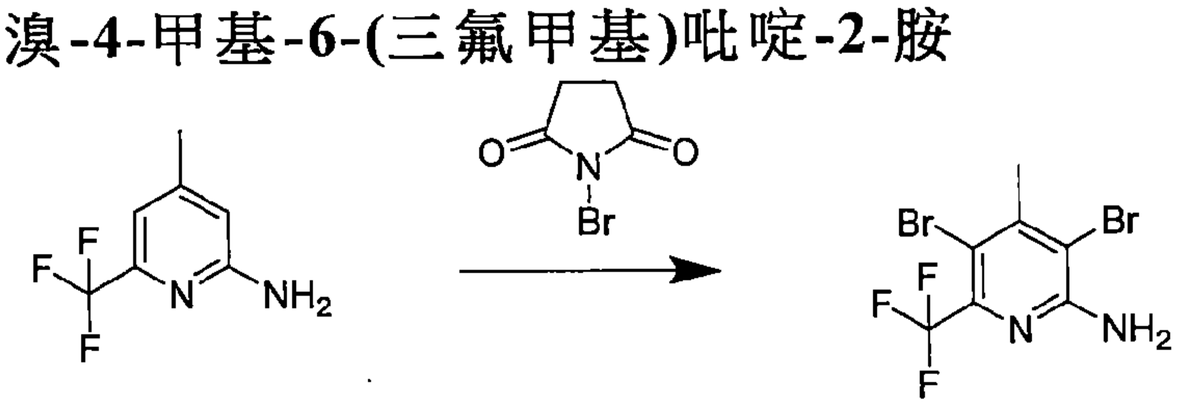
mmol)及碳酸銫(205 g，629 mmol)之燒瓶抽空且用N_2填充(重複3次)，隨後添加經脫氣之1,4-二噁烷(350 mL)。隨後在80℃下加熱混合物2小時，且隨後冷卻至室溫。使反應混合物分配於水(300 mL)與EtOAc (300 mL)之間。進一步用EtOAc (2 × 100 mL)萃取水層。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥，得到暗紅色油狀物。以粗製形式用於以下反應。

步驟4：4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺



在室溫下攪拌(4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯(49.6 g，180 mmol)及氯化氫(4 M於1,4-二噁烷中) (597 mL，2388 mmol)之混合物2小時。在減壓下移除溶劑。使殘餘物懸浮於EtOAc中且過濾。用EtOAc稀釋濾液。用6 N HCl (3 × 50 mL)萃取有機層。用DCM (4 × 100 mL)洗滌水層。藉由添加Na_2CO_3將水層之pH調節至pH 8。藉由過濾收集亮黃色固體，用水洗滌。隨後使固體溶解於DCM中，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至幾乎乾燥。用石油醚濕磨固體。藉由過濾收集固體，用石油醚洗滌且風乾，得到呈淺黃色固體狀之4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(27.73 g，157 mmol，88%)。LC/MS (方法i) R_t =2.55 min.; MS *m/z*: 177 $(M+H)^+$。

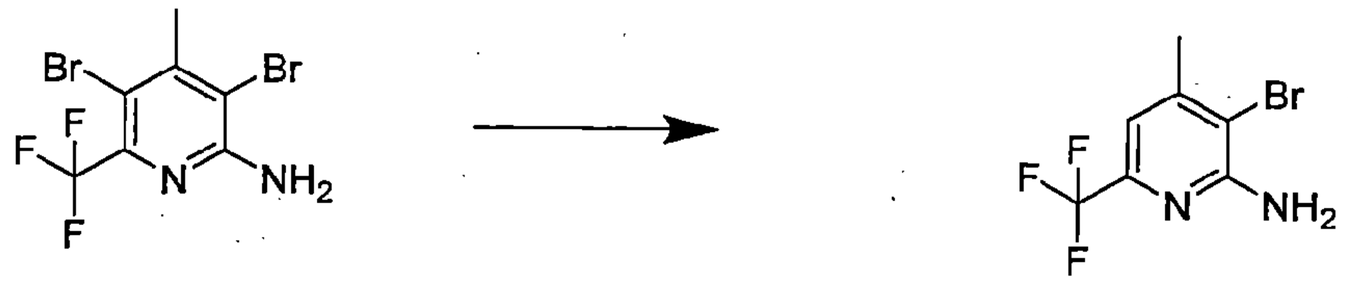
步驟5：3,5-二溴-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺



在70℃下加熱4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(31.45 g，179 mmol)及NBS (66.7 g，375 mmol)於ACN (250 mL)中之混合物2小時。添加

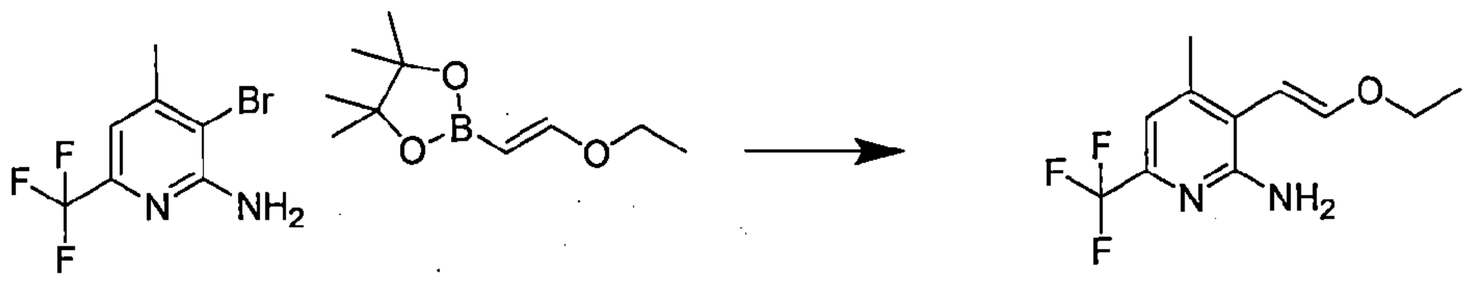
大約500 mL水。藉由過濾收集固體，用水洗滌且風乾5分鐘。使固體溶解於DCM中，用水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至幾乎乾燥。用庚烷濕磨固體。藉由過濾收集固體，用庚烷洗滌且乾燥，得到呈淡黃色固體狀之3,5-二溴-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(56.99 g，171 mmol，96%)。LC/MS (方法i) R_t =2.55 min.; MS *m/z*: 333 $(M+H)^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6.90 (s, 2H), 2.53 (s, 3H)。

步驟6：3-溴-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺



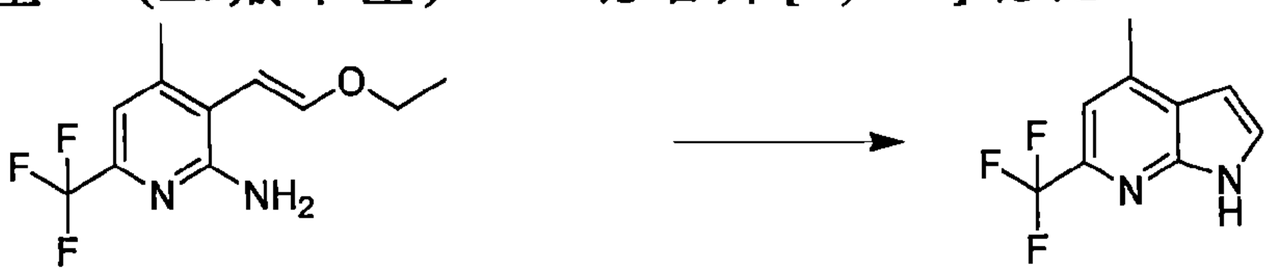
在-78℃下向3,5-二溴-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(56.98 g，171 mmol)於THF (570 mL)中之淡橙色溶液中逐滴添加正丁基鋰(2.5 M於己烷中) (68.3 mL，171 mmol)。在-78℃下攪拌混合物15分鐘。在-78℃下再繼續攪拌30分鐘。逐滴添加第二部分之丁基鋰(2.5 M於己烷中) (20.48 mL，51.2 mmol)。30分鐘後，逐滴添加第三部分之丁基鋰(2.5 M於己烷中) (13.65 mL，34.1 mmol)。15 min後，LC/MS展示反應完成。將反應燒瓶轉移至冰-水浴。快速添加20 mL水，且使反應物升溫至室溫。使反應混合物分配於飽和NH_4Cl (300 mL)與EtOAc (300 mL)之間。有機層用$NaHCO_3$ (300 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至幾乎乾燥。用庚烷濕磨固體。藉由過濾收集固體，用庚烷洗滌，得到呈灰白色固體狀之3-溴-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(38.87 g，145 mmol，85%)。LC/MS (方法i) R_t =2.29 min.; MS *m/z*: 255 $(M+H)^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6.96 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 2.32 (s, 3H)。

步驟7：(E)-3-(2-乙氧基乙烯基)-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺



將饋入有3-溴-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(38.26 g，143 mmol)、(E)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咗(56.5 g，285 mmol)、二乙醯氧基鈀(0.960 g，4.28 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦(XPhos) (4.28 g，8.98 mmol)及碳酸銫(116 g，356 mmol)之燒瓶用N_2脫氣15分鐘，隨後添加320 mL經脫氣之1,4-二噁烷/H_2O (4:1)。在80℃下加熱混合物2小時，隨後冷卻至室溫。使反應混合物分配於EtOAc (200 mL)與水(200 mL)之間。進一步用EtOAc (2 × 50 mL)萃取水層。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。固體用庚烷稀釋，過濾，用庚烷洗滌，得到灰白色固體(1.45 g)，丟棄其。再次濃縮濾液至乾燥，得到黏稠黑色油狀物，使其在室溫下靜置隔夜。注意到顯著固體形成。固體再次用庚烷稀釋，音波處理且過濾，用庚烷洗滌，得到淡棕色固體。藉由LC/MS ^{1}H NMR，15.20 g，95%純度。濃縮濾液至乾燥，得到黑色油狀物，其藉由急驟層析(0-25% EtOAc/庚烷歷經30分鐘；Redi-Sep管柱，330 g，309 nm)純化。將溶離份濃縮至幾乎乾燥。藉由過濾收集固體，用少量庚烷洗滌且乾燥，得到第二批呈淡黃色固體狀之產物。12.69 g。合併兩批產物，得到(E)-3-(2-乙氧基乙烯基)-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(27.89 g，113 mmol，79%)。LC/MS (方法i) R_t =1.48 min.; MS *m/z*: 247 $(M+H)^+$。

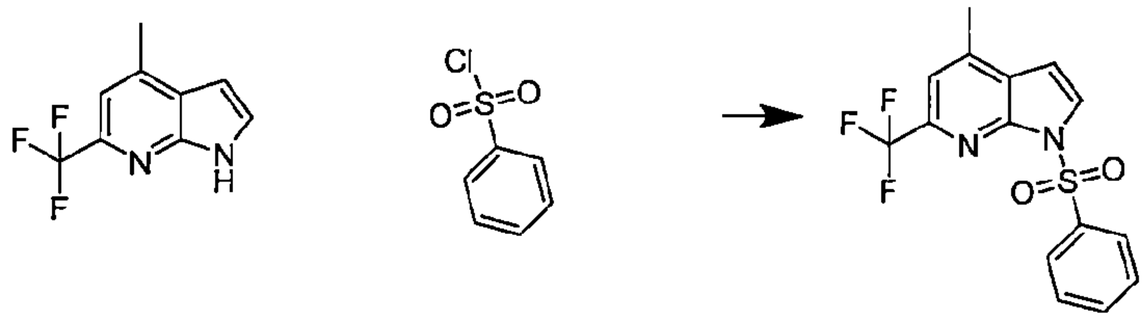
步驟8：4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



在100℃下加熱(E)-3-(2-乙氧基乙烯基)-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶

-2-胺(27.89 g，113 mmol)與乙酸(130 mL)之混合物隔夜。冷卻至室溫。藉由過濾收集沈澱物，用ACN洗滌且乾燥，得到第一批產物。濃縮濾液至約50 mL。藉由過濾收集固體，用ACN洗滌且乾燥，得到第二批產物。濾液中仍具有一些產物。使固體懸浮於約250 mL EtOAc中，加熱回流以溶解，隨後旋轉蒸發以移除大部分溶劑。添加庚烷，且過濾漿液並乾燥，得到呈灰白色固體狀之產物。合併三批產物，得到4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(19.77 g，99 mmol，88%)。LC/MS (方法i) R_t =1.30 min.; MS *m/z*: 201 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.13 - 11.98 (br, 1H), 7.67 (t, *J* =3.1 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* =1.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* =3.5, 1.9 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H)。

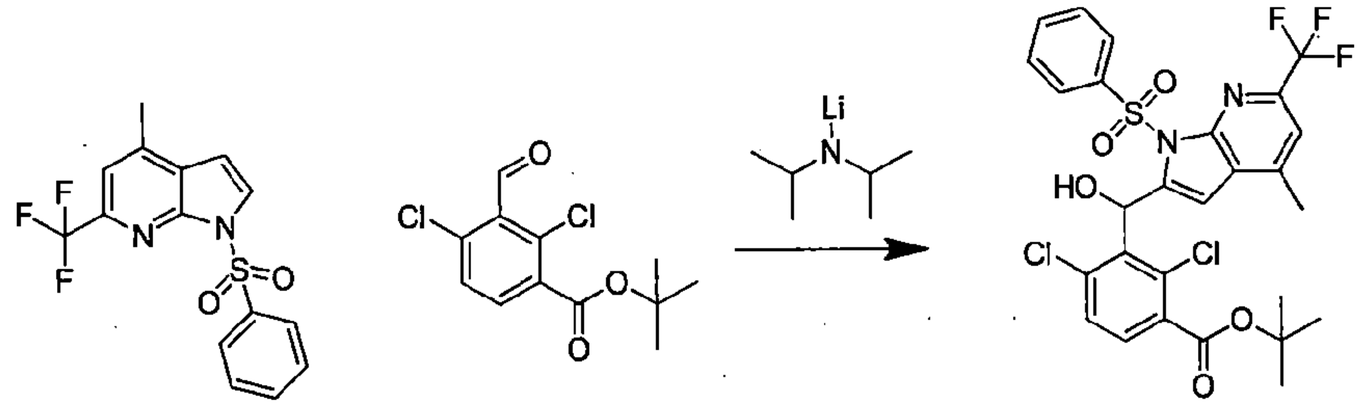
步驟9：4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



在N_2下在0℃下向氫化鈉(60%於礦物油中) (4.35 g，109 mmol)於DMF (40 mL)中之懸浮液中添加4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶溶液(19.77 g，99 mmol)。在添加之後，移除冰-水浴，且在室溫下攪拌混合物30分鐘，隨後使其冷卻至0℃。逐滴添加苯磺醯氯(13.27 mL，104 mmol)。在添加之後，使反應物升溫至室溫且攪拌1小時。藉由添加100 mL NH_4Cl飽和溶液隨後添加350 mL水來淬滅反應物。藉由過濾收集固體，用水洗滌且在真空烘箱中在70℃下乾燥歷經週末，得到灰白色固體。使固體溶解於EtOAc中，經由70 g矽膠過濾且用EtOAc洗滌。濾液經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。用EtOAc/庚烷濕磨固體，得到呈白色固體狀之4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(28.52 g，84 mmol，85%)。LC/MS (方法i): R_t =1.84 min.; MS *m/z*: 341 $(M+H)^+$; 1H NMR (400 MHz,

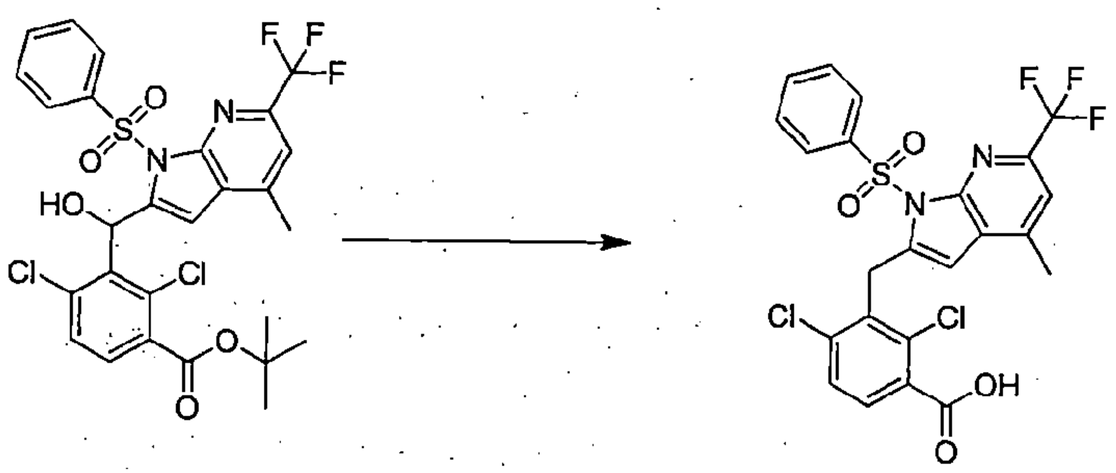
DMSO-d6) δ 8.15 - 8.07 (m, 3H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 3H), 7.03 (d, *J* =4.1 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H)。

步驟10：2,4-二氯-3-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸第三丁酯



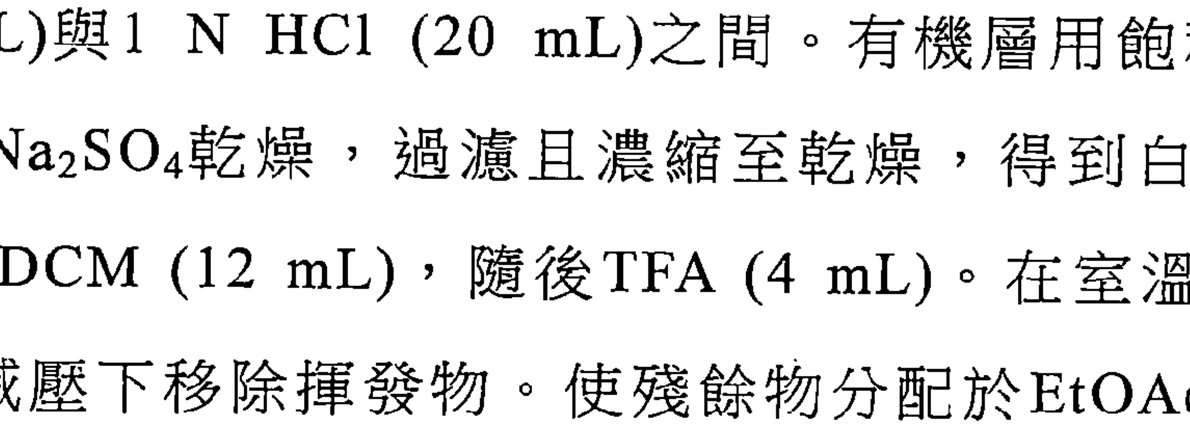
使4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(3 g，8.82 mmol)於THF (45 mL)中之無色溶液在N_2下冷卻至-78℃。逐滴添加LDA (於THF/己烷中1.0 M) (10.58 mL，10.58 mmol) (內部溫度<-70℃) (在添加結束時溶液變為暗橙色)。在-78℃下攪拌混合物0.5 h。逐滴添加2,4-二氯-3-甲醯基苯甲酸第三丁酯(2.91 g，10.58 mmol)於THF (8 mL)中之溶液(內部溫度維持低於-70℃) (溶液保持紅橙色)。在-78℃下攪拌混合物1 h。反應物用飽和NH_4Cl (50 mL)淬滅且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。藉由急驟層析(0-25% EtOAc/庚烷歷經30 min，且隨後保持25% EtOAc/庚烷；Silicycle管柱，200 g，278 nm)純化固體，得到呈白色固體狀之2,4-二氯-3-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸第三丁酯(4.59 g，7.46 mmol，85%)。LC/MS (方法i) R_t =2.18 min.; MS *m/z*: 615 $(M+H)^+$。

步驟11：2,4-二氯-3-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸



向2,4-二氯-3-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸第三丁酯(2.0571 g，3.34 mmol)於$CHCl_3$ (20 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (2.440 mL，33.4 mmol)。在60℃下加熱混合物隔夜。添加額外$SOCl_2$ (2.440 mL，33.4 mmol)，在60℃下再加熱混合物24小時。在減壓下移除溶劑。使殘餘物分配於EtOAc (100 mL)與飽和$NaHCO_3$ (100 mL)之間。將有機層濃縮至乾燥，得到白色泡沫。TLC (25% EtOAc/庚烷)指示一個主峰。使中間物溶解於乙酸(45 mL)中。添加鋅(1.093 g，16.71 mmol)。在室溫下攪拌混合物0.5小時，過濾且用EtOAc洗滌。濃縮濾液至乾燥。使殘餘物分配於EtOAc (20 mL)與1 N HCl (20 mL)之間。有機層用飽和$NaHCO_3$ (20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥，得到白色泡沫。向上述泡沫中添加DCM (12 mL)，隨後TFA (4 mL)。在室溫下攪拌黃色溶液4小時。在減壓下移除揮發物。使殘餘物分配於EtOAc (50 mL)與飽和NH_4Cl (50 mL)之間。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥，得到白色泡沫。其不經進一步純化即用於下一步驟。

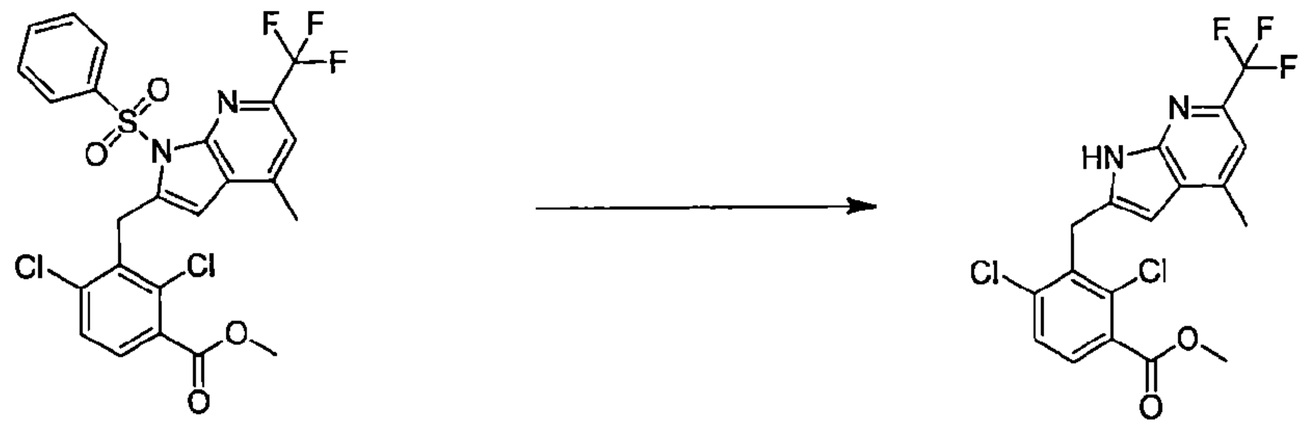
步驟12：2,4-二氯-3-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸酯



向2,4-二氯-3-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并

[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸(1.816 g，3.34 mmol)於ACN (54 mL)中之溶液中添加碳酸銫(3.27 g，10.03 mmol)，隨後硫酸二甲酯(0.634 mL，6.68 mmol)。在室溫下攪拌混合物4小時，且隨後在40℃下加熱隔夜。使反應混合物分配於EtOAc (20 mL)與水(20 mL)之間。進一步用EtOAc (20 mL)萃取水層。有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。藉由急驟層析(0-50% EtOAc/庚烷歷經30 min；Redi-Sep管柱，120 g，254 nm)純化粗產物。將主峰濃縮至乾燥，得到呈淡黃色膠狀之2,4-二氯-3-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(1.15 g，2.063 mmol，61.8%)。LC/MS (方法i) R_t =1.49 min.; MS *m/z*: 557 $(M+H)^+$。

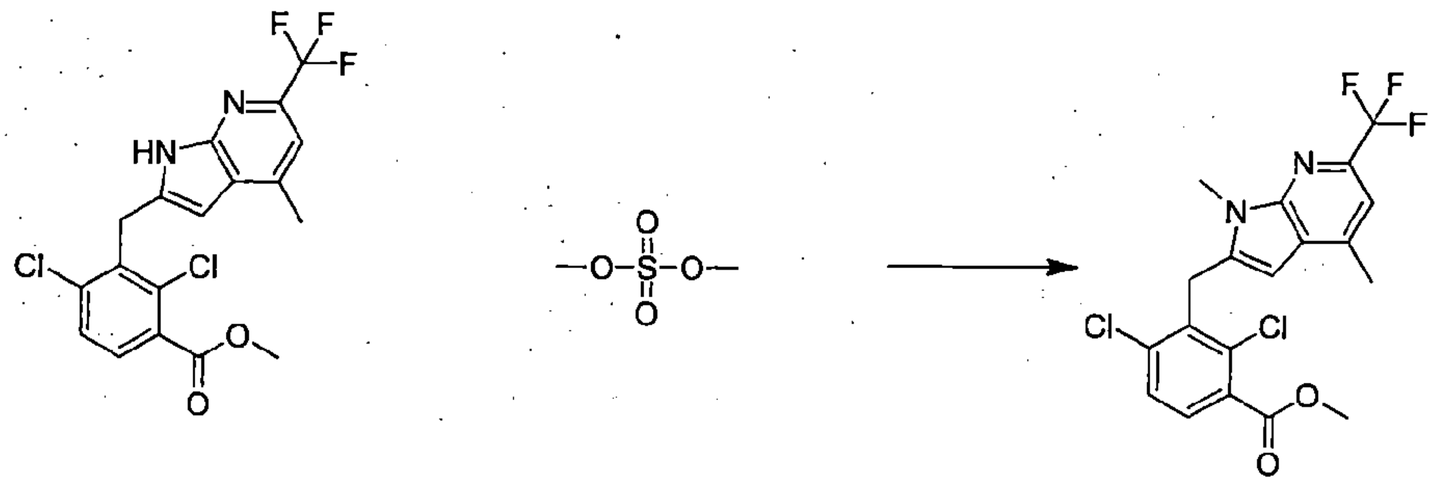
步驟13：2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸酯



將饋入有2,4-二氯-3-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(1.15 g，2.063 mmol)之燒瓶用N_2沖洗15 min。添加THF (23 mL)，形成黃色溶液。添加TBAF (3.09 mL，3.09 mmol)。在50℃下加熱混合物隔夜。在減壓下移除溶劑。使殘餘物溶解於EtOAc (20 mL)中，用飽和$NaHCO_3$ (2 × 10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。藉由急驟層析(0-25% EtOAc/庚烷歷經30 min；Redi-Sep管柱，80 g，284 nm)純化粗產物，得到呈白色固體狀之2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(662.7 mg，1.588 mmol，77%)。

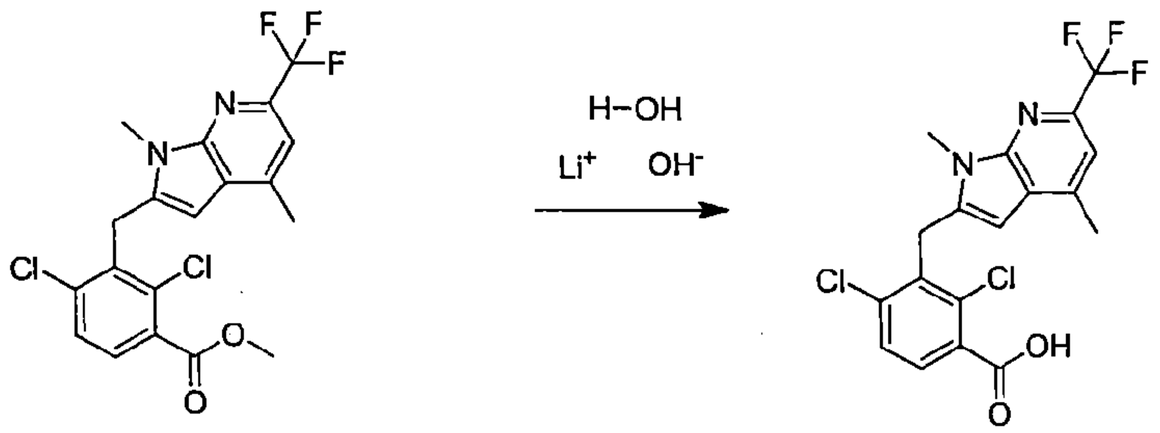
LC/MS (方法i) R_t =2.01 min.; MS *m/z*: 417 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.16 (s, 1H), 7.75 (d, *J* =8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* =8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* =0.8 Hz, 1H), 5.93 (dd, *J* =2.1, 1.1 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。

步驟14：2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯



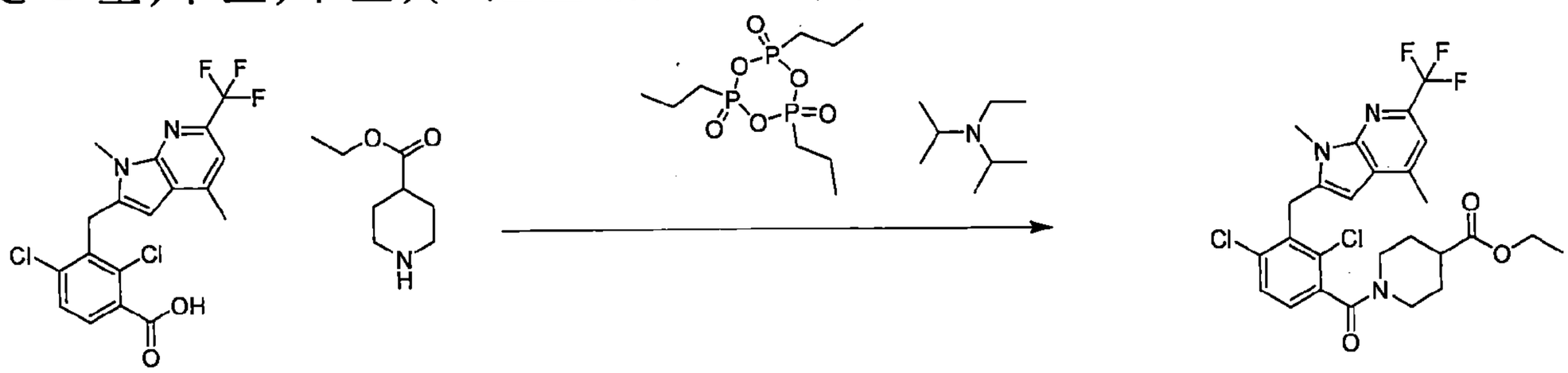
向2,4-二氯-3-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(662 mg，1.587 mmol)於ACN (50 mL)中之溶液中添加碳酸銫(1551 mg，4.76 mmol)，隨後硫酸二甲酯(0.301 mL，3.17 mmol)。在室溫下攪拌混合物歷經週末(在攪拌約30 min之後變成黏稠懸浮液)。反應物用水(20 mL)淬滅且用EtOAc (20 mL)萃取。有機層用鹽水(3 × 10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。用Et_2O/庚烷濕磨固體。藉由過濾收集固體，用庚烷洗滌，乾燥，得到呈白色固體狀之2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(632.8 mg，1.467 mmol，92%)。LC/MS (方法i) R_t =2.19 min.; MS *m/z*: 431 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.80 (d, ^{J} =8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, ^{J} =8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, ^{J} =0.8 Hz, 1H), 5.80 - 5.75 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.44 (d, ^{J} =0.7 Hz, 3H)。

步驟15：2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸



向2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯(632.8 mg，1.467 mmol)於THF (12 mL)中之黃色溶液中添加氫氧化鋰水合物(123 mg，2.93 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。在減壓下移除溶劑。用水(10 mL)稀釋溶液，且用1 N HCl將pH調節至2-3。形成膠狀沈澱物。藉由過濾收集固體，用水洗滌且在真空烘箱中在60℃下乾燥隔夜，得到2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸(389 mg，64%產率)。LC/MS (方法i) R_t =1.42 min.; MS *m/z*: 417 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.63 (s, 1H), 7.74 (d, *J* =8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* =8.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)。

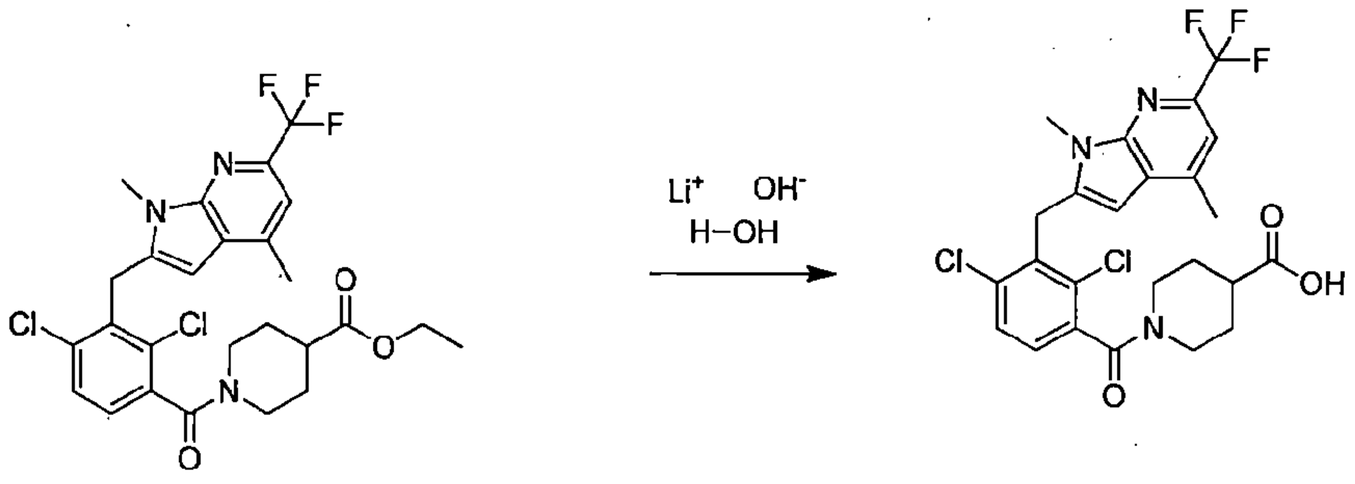
步驟16：(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮



使2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸(120 mg，0.288 mmol)懸浮於EtOAc (2.4 mL)中。向該懸浮液中添加哌啶-4-甲酸乙酯(66.5 μL，0.431 mmol)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(95 μL，0.546 mmol)。使懸浮液在冰浴中冷卻至0℃-5℃，且逐滴添加2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化

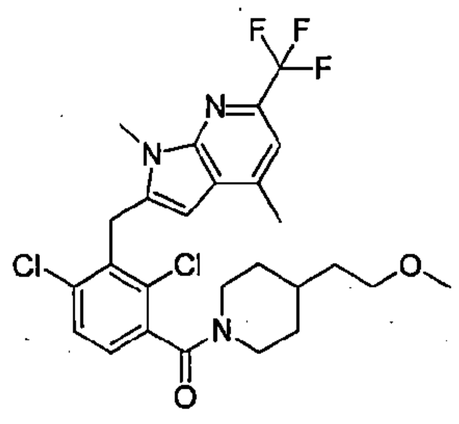
物(308 μL，0.518 mmol) (在添加T3P下變成幾乎澄清溶液)。在0℃-5℃下攪拌反應混合物2小時。將混合物傾入分液漏斗中，用1 M HCl (3 × 20 mL)、1 M NaOH (3 × 20 mL)洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥，經由矽膠墊過濾，用EtOAc沖洗。濃縮濾液至乾燥，得到呈泡沫狀之1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸乙酯(160 mg，100%)。LC/MS (方法i) R_t =2.11 min.; MS m/z: 556 (M+H)+。

步驟17：1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸



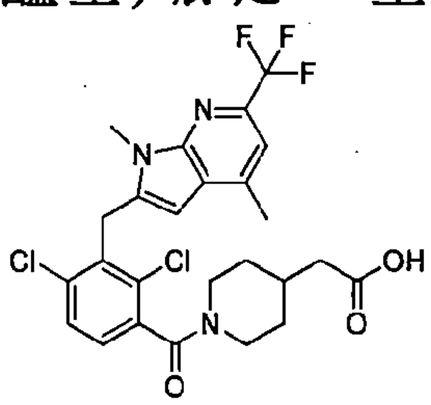
在室溫下攪拌1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸乙酯(160 mg，0.288 mmol)及氫氧化鋰水合物(12.07 mg，0.288 mmol)於THF (3 mL)及水(1.000 mL)中之混合物隔夜。使各層分配於EtOAc (10 mL)、ACN (2 mL)及1 N HCl (10 mL)之間。有機層用鹽水(3 × 5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。用ACN濕磨固體。藉由過濾收集固體，用H_2O洗滌且乾燥，得到呈白色固體狀之1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸(118.7 mg，0.220 mmol，77%產率)。LC/MS (方法i) Rt =2.41 min.; MS m/z: 528 (M+H)+。

實例FT：(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯基)(4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基)甲酮



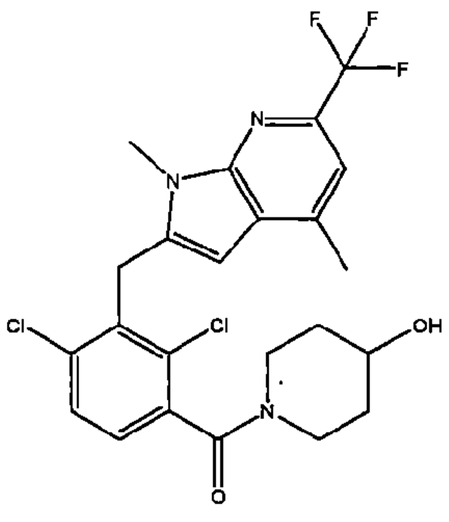
以類似於實例FS之步驟16的方式製備(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯基)(4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基)甲酮。LC/MS (方法i) R_t =3.01 min.; MS m/z: 542 (M+H)+。

實例FT-1：2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



以類似於實例FS之步驟16的方式製備2-(1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸。LC/MS (方法i) R_t =2.48 min.; MS m/z: 542 (M+H)+。

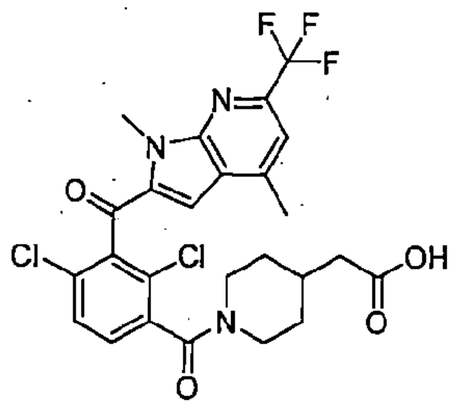
實例FT-3：1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸乙酯



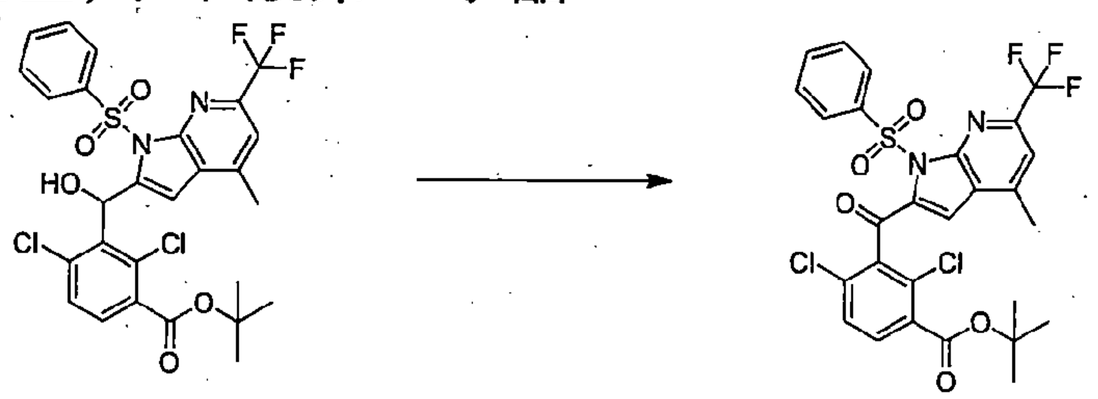
以類似於實例FS之步驟16的方式製備1-(2,4-二氯-3-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯甲醯基)哌啶-4-甲酸乙酯。LC/MS (方法i) Rt =2.41 min.; MS m/z: 528 (M+H)+。

實例FU：2-(1-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-

b]吡啶-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

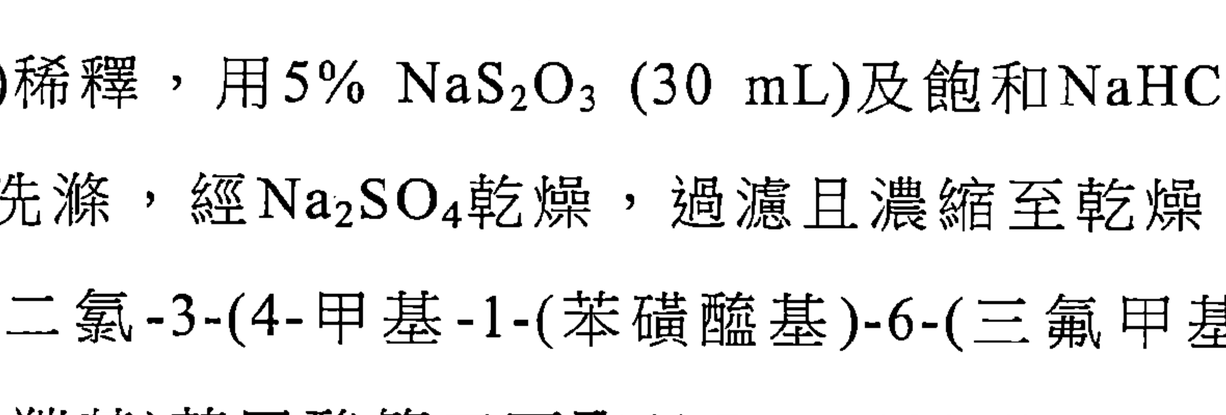


步驟1：2,4-二氯-3-(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯甲酸第三丁酯



在0℃下向2,4-二氯-3-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)苯甲酸第三丁酯(4.73 g，7.69 mmol)(實例FS，步驟10)於CH_2Cl_2 (50 mL)中之澄清溶液中一次性添加戴斯-馬丁高碘烷(3.59 g，8.45 mmol)。在0℃下攪拌混合物2小時，隨後用DCM (50 mL)稀釋，用5% NaS_2O_3 (30 mL)及飽和$NaHCO_3$ (30 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥，得到呈白色泡沫狀之2,4-二氯-3-(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯甲酸第三丁酯(4.7 g，100%)。LC/MS (方法i) R_t =2.28 min.; MS *m/z*: 613 $(M+H)^+$。

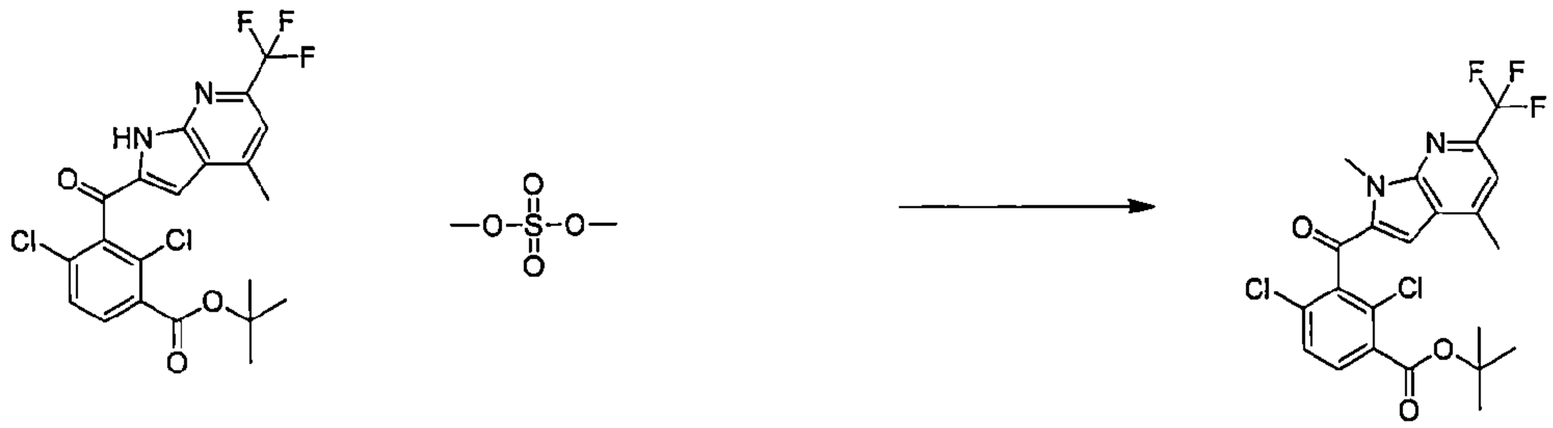
步驟2：2,4-二氯-3-(4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯甲酸第三丁酯



將饋入有2,4-二氯-3-(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯

并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯甲酸第三丁酯(4.71 g，7.68 mmol)之燒瓶用N_2脫氣15分鐘。添加THF (25 mL)，形成淡黃色溶液。添加四丁基氟化銨(1.0 M於THF中) (7.68 mL，7.68 mmol)，形成棕色溶液。在50℃下加熱混合物隔夜。添加額外四丁基氟化銨(1.0 M於THF中) (7.68 mL，7.68 mmol)，且在50℃下加熱溶液6小時。在減壓下移除溶劑。使殘餘物溶解於EtOAc (100 mL)中，過濾以移除不溶性固體，隨後用飽和$NaHCO_3$ (2 × 50 mL)、鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。使固體再溶解於THF (25 mL)中。添加四丁基氟化銨(4.99 mL，4.99 mmol)。在50℃下加熱混合物4 h。在減壓下移除溶劑。使殘餘物溶解於EtOAc (100 mL)中，用飽和$NaHCO_3$ (2 × 50 mL)、鹽水(2 × 50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。經由矽膠墊，用40% EtOAc/庚烷溶離來純化固體。將含有產物之溶離份濃縮至乾燥，得到2,4-二氯-3-(4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯甲酸第三丁酯(3.7127 g，7.84 mmol，102%)。LC/MS (方法i) R_t =2.16 min.; MS *m/z*: 473 $(M+H)^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.17 (s, 1H), 7.93 (d, *J* =8.5 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* =8.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)。

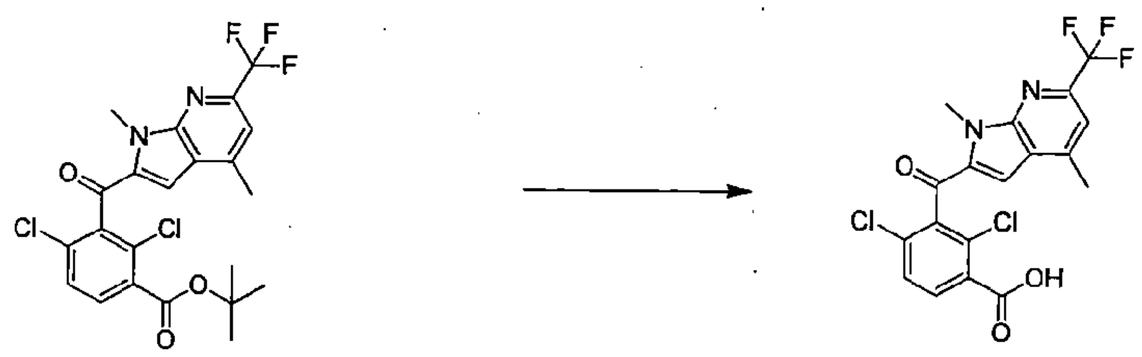
步驟3：2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯甲酸第三丁酯



向2,4-二氯-3-(4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯甲酸第三丁酯(3.71 g，7.84 mmol)於ACN (148 mL)中之黃色溶液中添加碳酸銫(7.66 g，23.52 mmol)，隨後硫酸二甲酯(1.487 mL，

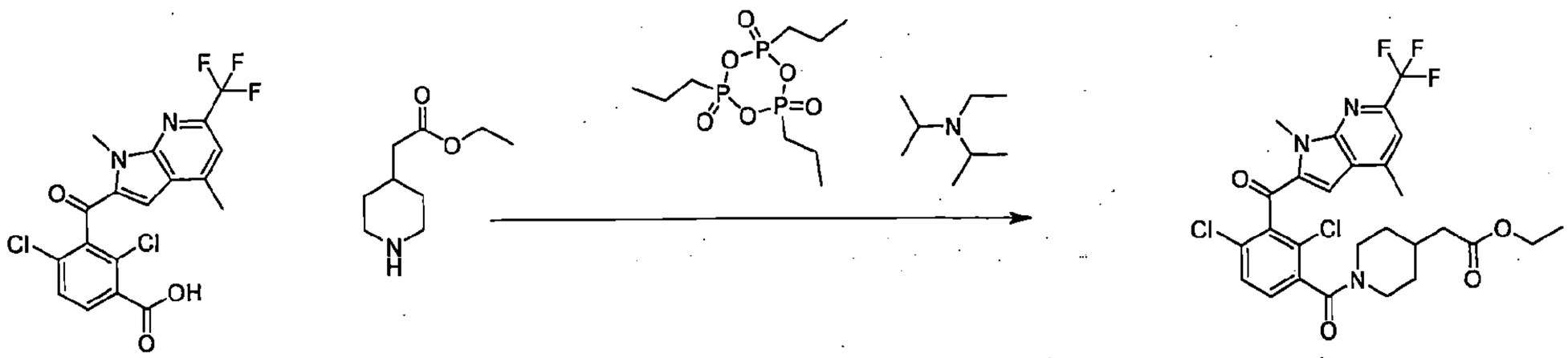
15.68 mmol)。在室溫下攪拌混合物約60小時。在攪拌下將溶液傾入300 mL水中。藉由過濾收集固體，用水洗滌且乾燥，得到呈淡棕色固體狀之2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯甲酸第三丁酯(3.4 g，89%)。LC/MS (方法i) R_t =2.39 min.; MS *m/z*: 487 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 (d, *J* =8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* =8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* =0.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 2.61 (d, *J* =0.8 Hz, 3H), 1.55 (s, 9H)。

步驟4：2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯甲酸



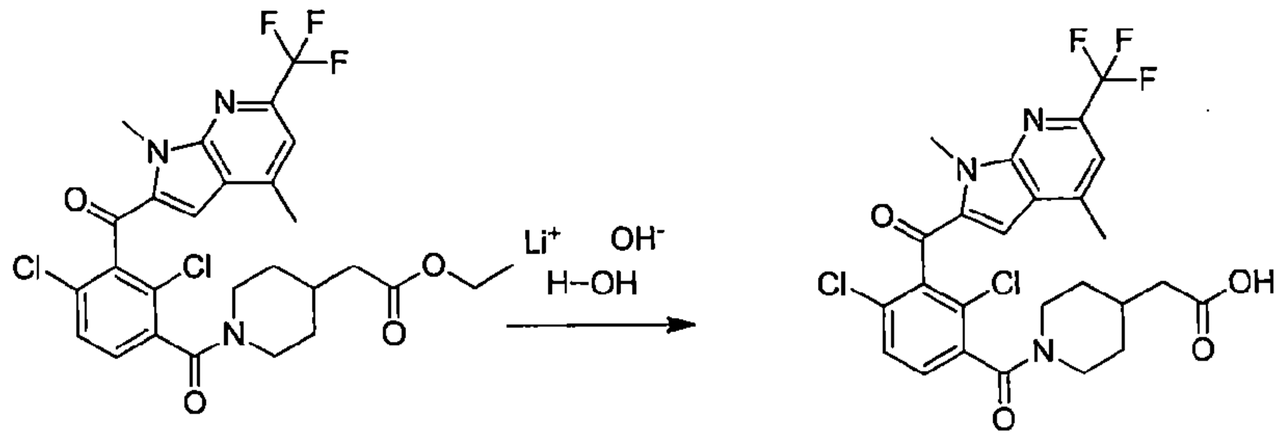
向2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯甲酸第三丁酯(3.4 g，6.98 mmol)於CH2Cl2 (17 mL)中之黃色溶液中添加TFA (16.13 mL，209 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。在減壓下移除溶劑。向殘餘物中添加醚。音波處理溶液直至固體開始形成，且在室溫下攪拌所得漿液10分鐘。藉由過濾收集固體，用醚洗滌且乾燥，得到呈白色固體狀之2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯甲酸(2.1816 g，72%)。LC/MS (方法i) R_t =1.39 min.; MS *m/z*: 431 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.76 (s, 1H), 8.00 (d, *J* =8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* =8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* =1.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)。

步驟5：2-(1-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸乙酯



使2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯甲酸(150 mg，0.348 mmol)懸浮於EtOAc (2.319 mL)中。向該懸浮液中添加2-(哌啶-4-基)乙酸乙酯(89 mg，0.522 mmol)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.115 mL，0.661 mmol)。使懸浮液在冰浴中冷卻至0℃-5℃，且逐滴添加2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(0.372 mL，0.626 mmol)。在0℃-5℃下攪拌反應混合物2小時。添加1 M HCl (4 mL)，且用EtOAc (3 × 4 mL)萃取水性混合物，將有機層濃縮至乾燥，且藉由急驟層析(0-75% EtOAc/庚烷歷經30分鐘；Redi-Sep管柱，24 g，311 nm)純化。將溶離份濃縮至乾燥，得到呈透明油狀之2-(1-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸乙酯(0.196 g，0.335 mmol，96%)。LC/MS (方法i) R_t =2.16 min.; MS *m/z*: 584 $(M+H)^+$。

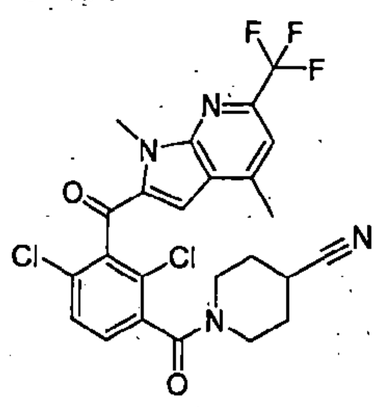
步驟6：2-(1-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸



在室溫下攪拌2-(1-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸乙酯(0.196 g，0.335 mmol)及氫氧化鋰水合物(0.014 g，0.335 mmol)於THF (3 mL)及水(1.000 mL)中之混合物隔夜。移除溶劑。添加水(10 mL)及鹽酸(1 N，

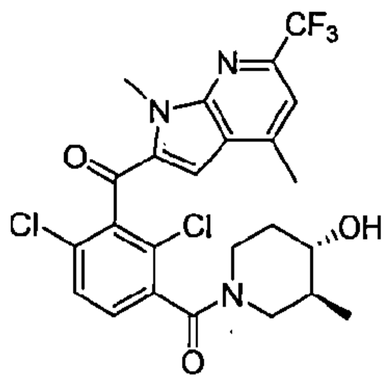
2 mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。過濾懸浮液且乾燥，得到呈灰白色固體狀之2-(1-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(0.162 g，0.291 mmol，87%)。LC/MS (方法i) R_t =2.52 min.; MS *m/z*: 556 $(M+H)^+$。

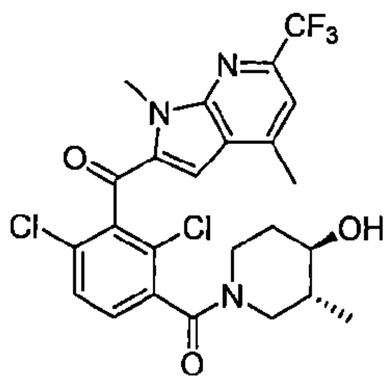
實例FV：1-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈



以類似於實例FU之步驟5的方式製備1-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-甲腈。LC/MS (方法i) R_t =2.71 min.; MS m/z: 523 (M+H)+。

實例FW：(2,6-二氯-3-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基哌啶-1-羰基)苯基)(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲酮及(2,6-二氯-3-((3R,4R)-4-羥基-3-甲基哌啶-1-羰基)苯基)(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲酮

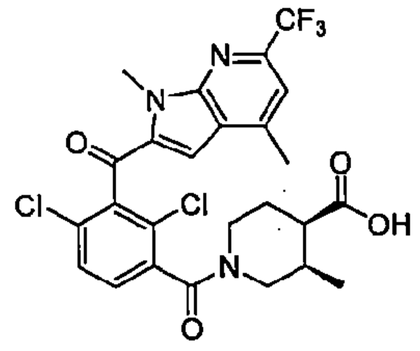




以類似於實例FU之步驟5的方式製備(2,6-二氯-3-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基哌啶-1-羰基)苯基)(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲酮及(2,6-二氯-3-((3R,4R)-4-羥基-3-甲基哌啶-1-羰基)苯基)(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲酮。LC/MS (方法i) R_t =2.71 min.; MS m/z: 523 (M+H)+。

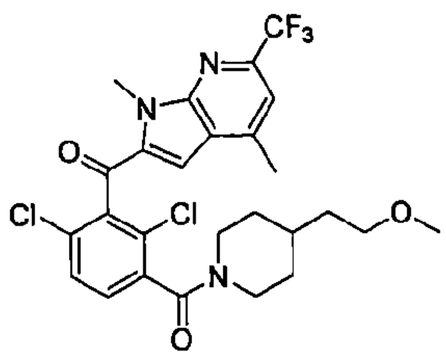
實例FX：(3R,4R)-1-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并

[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸



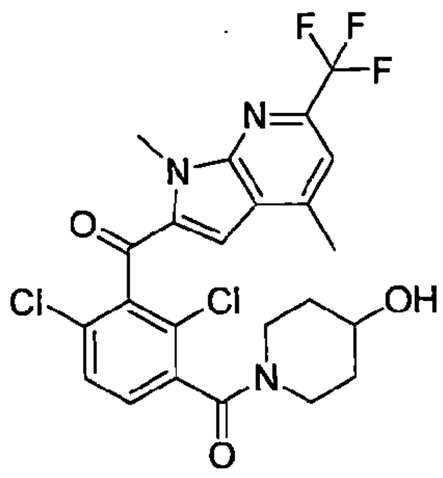
以類似於實例FU之步驟6的方式製備(3R,4R)-1-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-甲酸。LC/MS (方法i) R_t =2.49 min.; MS m/z: 556 (M+H)+。

實例FY：(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯基)(4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基)甲酮



以類似於實例FU之步驟5的方式製備(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯基)(4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基)甲酮。LC/MS (方法i) R_t =2.99 min.; MS m/z: 556 (M+H)+。

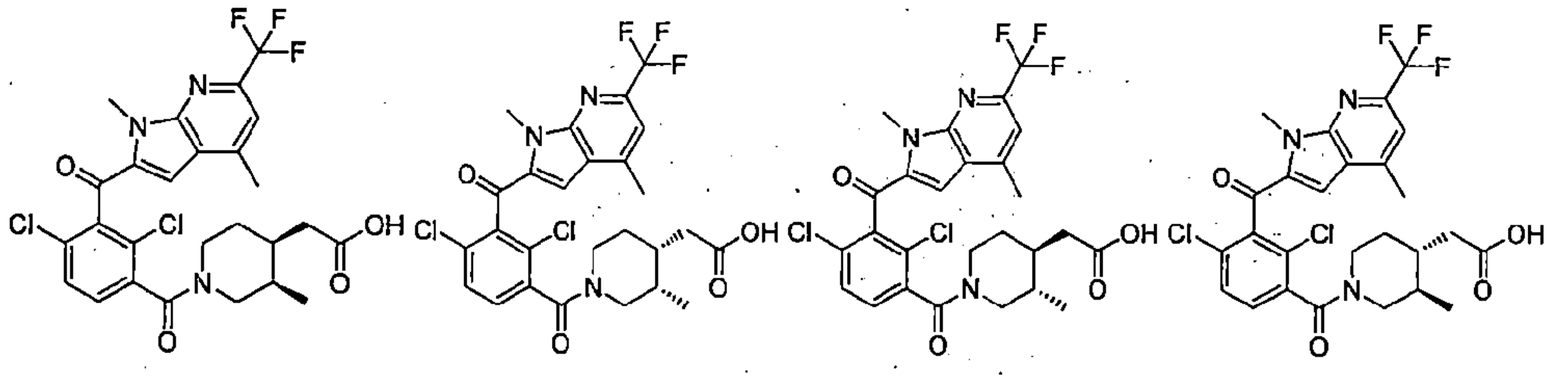
實例FZ：(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮



以類似於實例FU之步驟5的方式製備(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯基)(4-羥基哌啶-1-基)甲酮。LC/MS (方法i) R_t =2.49 min.; MS m/z: 514 (M+H)+。

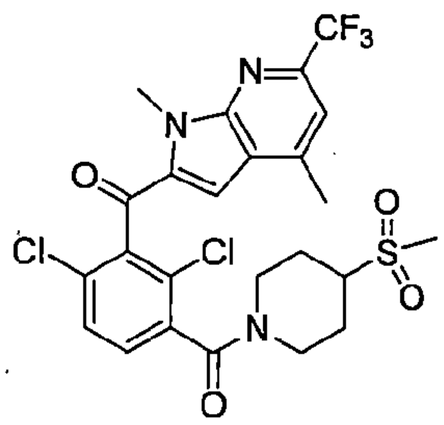
實例GA：2-((3R,4S)-1-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-基)乙酸；2-

((3S,4R)-1-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-基)乙酸；2-((3S,4S)-1-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-基)乙酸；2-((3R,4R)-1-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-基)乙酸



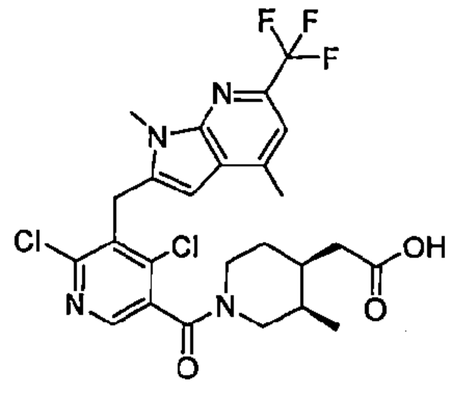
以類似於實例FU之步驟6的方式製備2-((3R,4S)-1-(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯甲醯基)-3-甲基哌啶-4-基)乙酸。LC/MS (方法i) Rt =2.53 min.; MS m/z: 570 (M+H)+。最終產物之所有四種異構體可藉由對掌性層析(對掌性方法p)分離，或如製備83-84中所例證自對掌性起始物質單獨製備。

實例GB：(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯基)(4-(甲磺醯基)哌啶-1-基)甲酮

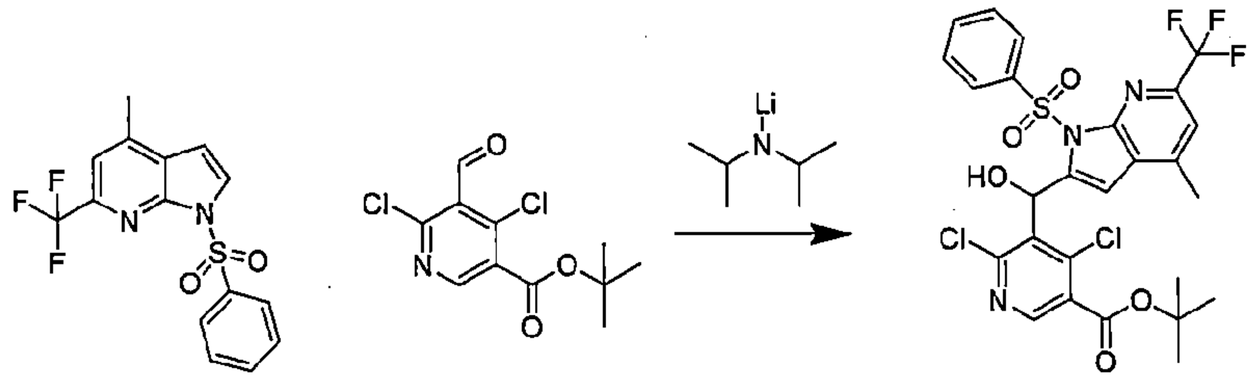


以類似於實例FU之步驟5的方式製備(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯基)(4-(甲磺醯基)哌啶-1-基)甲酮。LC/MS (方法i) R_t =2.53 min.; MS m/z: 576 (M+H)+。

實例GC：2-((3S,4R)-1-(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)菸鹼醯基)-3-甲基哌啶-4-基)乙酸



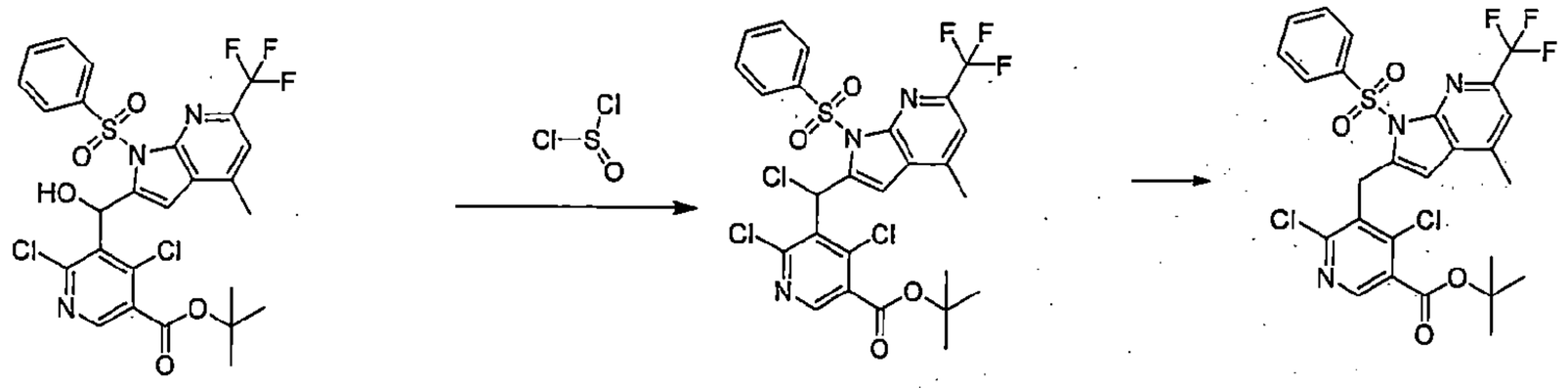
步驟1： 4,6-二氯-5-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸第三丁酯



在氮氣下在-78℃下向4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(29 g，85 mmol) (實例FS，步驟9)於THF (290 mL)中之溶液中逐滴添加含2 M二異丙基胺基鋰之THF (42.6 mL，85 mmol) (變成紅橙色溶液，內部溫度維持低於-70℃)。在-78℃下攪拌混合物30分鐘。逐滴添加4,6-二氯-5-甲醯基菸鹼酸第三丁酯(25.9 g，94 mmol) (實例DO，步驟12)於THF (145 mL)中之溶液(內部溫度維持低於-75℃)。在-78℃下攪拌混合物1 h。藉由添加飽和NH_4Cl (120 mL)淬滅反應物。在真空中移除THF溶劑，且用水(200 mL)稀釋水層，且使產物分配於EtOAc (3 × 100 mL)與水層之間。合併萃取物且用水(3 × 70 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，且隨後經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中移除溶劑以達到乾燥，得到褐色膠狀物/泡沫68 g濕溶劑。用戊烷(3 × 150 mL)濕磨泡沫，逐漸獲得膠狀物/固體。音波處理懸浮液，產生精細粉末，冷卻至約15℃，且收集固體並用戊烷(3 × 80 mL)洗滌且在真空中乾燥，得到灰白色固體粗產物42 g。在戊烷(200 mL)下攪拌固體，過濾且乾燥，產生21.5 g。在醚(20 mL)下攪拌固體10分鐘，且在攪拌下逐滴添加30℃-60℃石油醚(20 mL)。收集固體，且用30℃-60℃石油醚(2 × 30 mL)洗滌並乾燥，產生白色固體4,6-二氯-5-(羥基(4-甲基-1-(苯磺

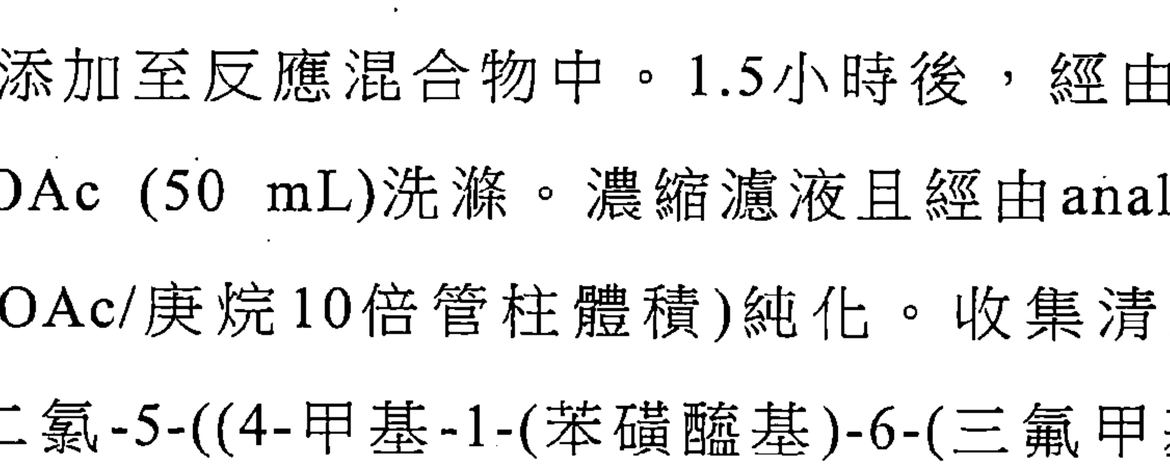
醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸第三丁酯(17.7 g，28.7 mmol，33.7%)。LC/MS (方法i) R_t =2.09 min.; MS *m/z*: 616 $(M+H)^+$。

步驟2：4,6-二氯-5-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸第三丁酯



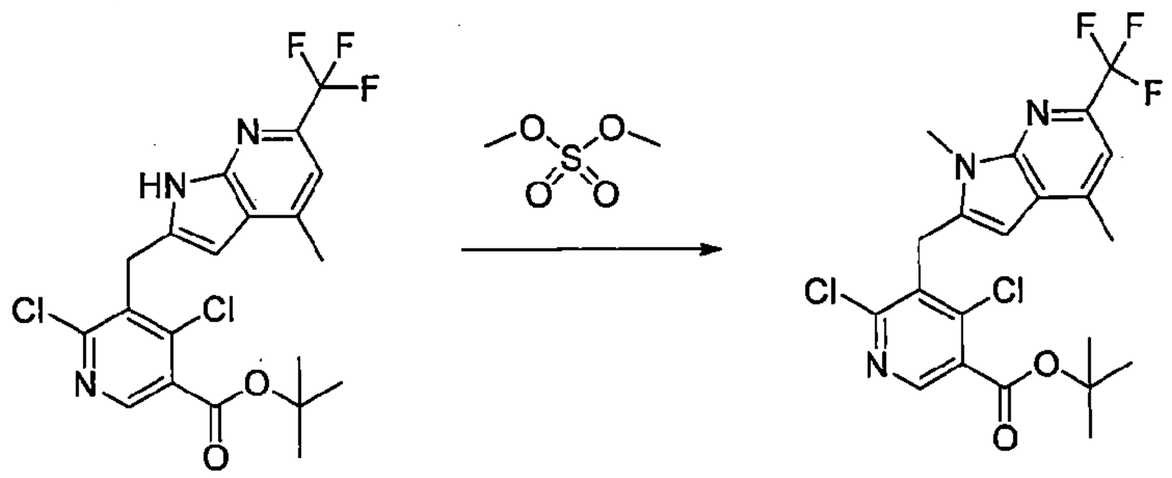
向4,6-二氯-5-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸第三丁酯(7.9 g，12.82 mmol)於$CHCl_3$ (49.4 mL)中之溶液中添加氯化亞碸(4.68 mL，64.1 mmol)。在60℃下加熱混合物隔夜。在減壓下濃縮反應混合物，得到淺黃色泡沫。使其溶解於乙酸(26.0 mL)中。在乙酸下攪拌鋅(4.19 g，64.1 mmol)10分鐘且過濾，隨後添加至反應混合物中。1.5小時後，經由Celite®墊過濾反應物且用EtOAc (50 mL)洗滌。濃縮濾液且經由analogix (120 g管柱；0-20% EtOAc/庚烷10倍管柱體積)純化。收集清潔溶離份且濃縮，得到4,6-二氯-5-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸第三丁酯(3.1 g，5.16 mmol，40.3%)。LC/MS (方法i) R_t =2.29 min.; MS *m/z*: 600,601,602 $(M+H)^+$。

步驟3：4,6-二氯-5-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸第三丁酯



向4,6-二氯-5-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸第三丁酯(3 g，5.00 mmol)於THF (50.0 mL)中之溶液中添加四丁基氟化銨(5.50 mL，5.50 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物約4小時。濃縮反應混合物且經由analogix (80 g管柱；0-25% EtOAC/庚烷7倍管柱體積)純化，得到4,6-二氯-5-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸第三丁酯(1.83 g，3.98 mmol，80%)。LC/MS (方法i) R_t =2.10 min.; MS *m/z*: 460,461,462$(M+H)^+$。

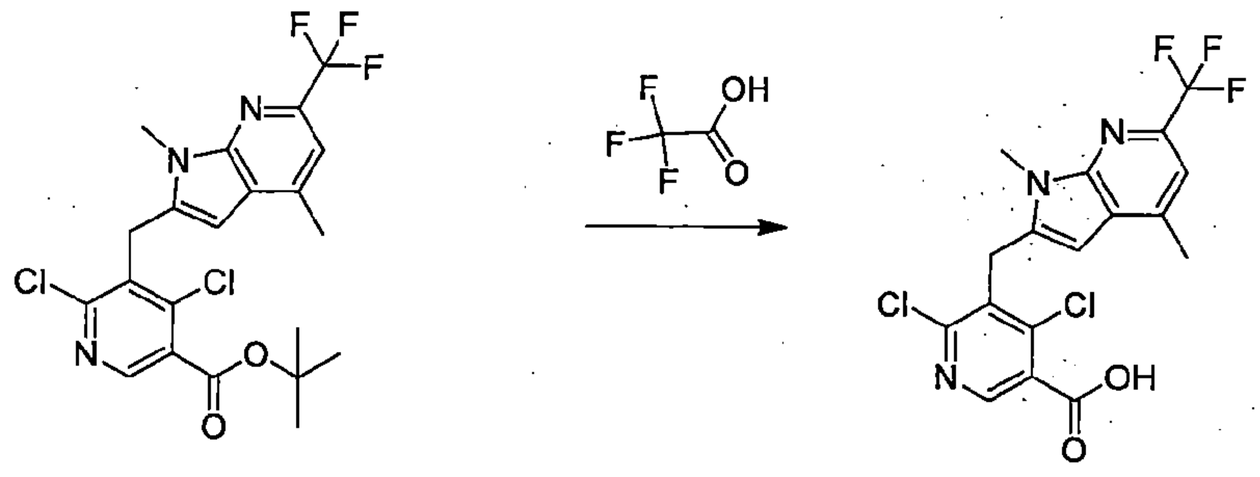
步驟4：4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸第三丁酯



向小瓶中饋入4,6-二氯-5-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸第三丁酯(1.48 g，3.22 mmol)及ACN (1.00 mL)，隨後添加碳酸銫(3.14 g，9.65 mmol)及硫酸二甲酯(0.768 mL，8.04 mmol)。在室溫下攪拌混合物約60小時。在減壓下濃縮混合物。使殘餘物分配於水(50 mL)與EtOAC (60 mL)之間。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。經由Analogix (0-30% EtOAc/DCM；40 g Silicycle SiliaSep矽膠管柱)純化粗物質。濃縮所收集之溶離份且懸浮於醚中並過濾，得到白色固體。在真空烘箱中在約60℃下乾燥該物質，得到4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸第三丁酯(1.35 g，2.85 mmol，89%)。LC/MS (方法i) R_t =2.25 min.; MS *m/z*: 474,475,476 $(M+H)^+$。

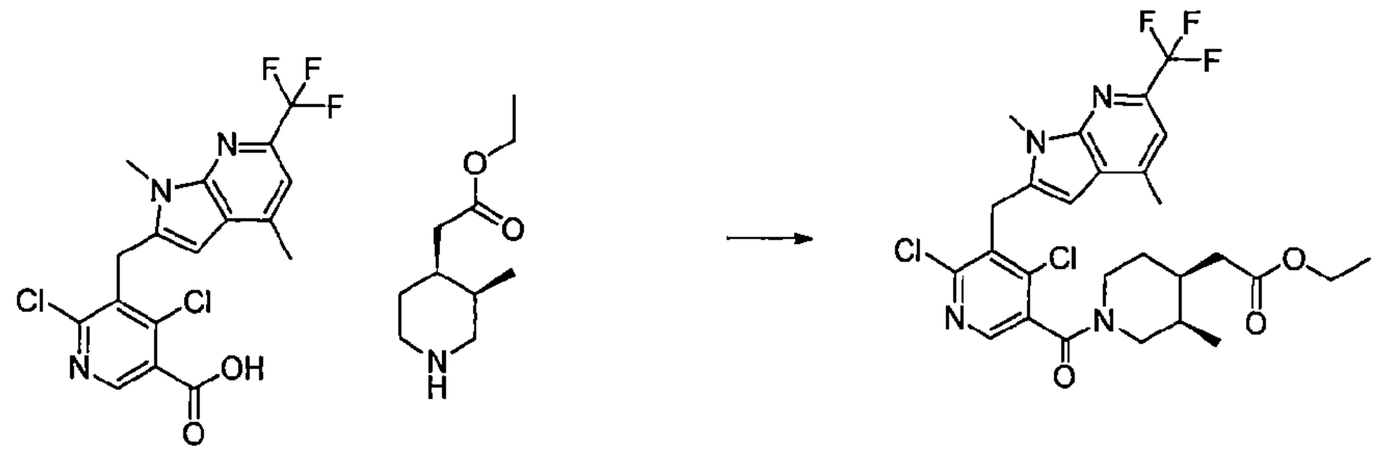
步驟5：4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-

2-基)甲基)菸鹼酸



向4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸第三丁酯(1.127 g，2.376 mmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之黃色溶液中添加TFA (6.04 mL，78 mmol)。在室溫下攪拌混合物約5小時。在減壓下濃縮混合物且溶解於DCM中。在添加碳酸氫鈉飽和溶液之後形成白色沈澱物，經由過濾收集其且用水洗滌。在真空烘箱中在約60℃下乾燥沈澱物隔夜，得到4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸(820 mg，1.961 mmol，83%產率)。LC/MS (方法i) R_t =1.15 min.; MS m/z: 418,419,420 (M+H)+。

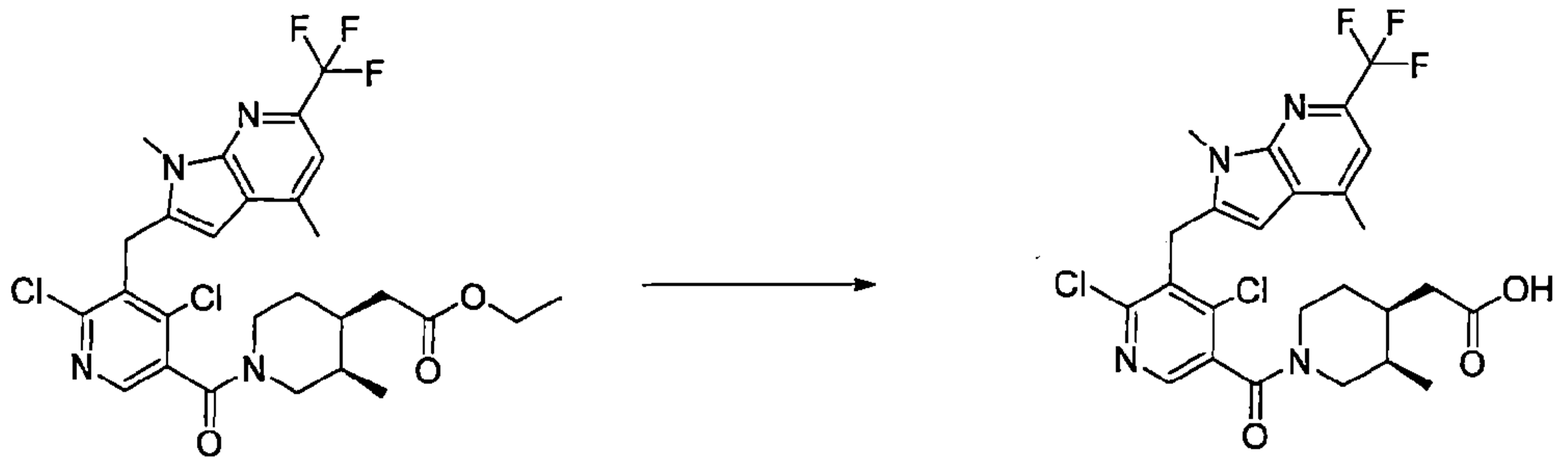
步驟6：2-((3R,4S)-1-(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)菸鹼醯基)-3-甲基哌啶-4-基)乙酸乙酯



向小瓶中饋入含4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)菸鹼酸(162 mg，0.387 mmol)及2-((3R,4S)-3-甲基哌啶-4-基)乙酸乙酯，鹽酸(150 mg，0.581 mmol)之EtOAc (2 mL)。添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.203 mL，1.162 mmol)，隨後逐滴添加2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(T3P) (0.530 mL，0.891 mmol)。攪拌反應物隔夜。添加2,4,6-三丙基-

1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(0.230 mL，0.387 mmol)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.101 mL，0.581 mmol)，且攪拌3小時。使反應物升溫至約40℃。2小時後，添加2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(0.230 mL，0.387 mmol)，且在約40℃下攪拌反應物隔夜。反應混合物用EtOAc (10 mL)稀釋，且用1 N HCl (10 mL)隨後用$NaHCO_3$溶液(10 mL)洗滌。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，且經由analogix (12 g管柱，10-80% EtOAc/Hept)純化，得到2-((3R,4S)-1-(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)菸鹼醯基)-3-甲基哌啶-4-基)乙酸乙酯(152 mg，0.260 mmol，67.0%產率)。LC/MS (方法i) R_t =2.01min.; MS *m/z*: 585,586,587$(M+H)^+$。

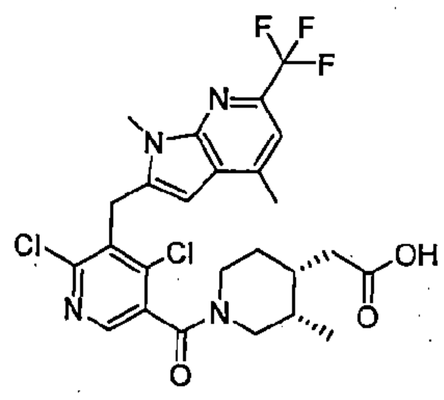
步驟7：2-((3R,4S)-1-(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)菸鹼醯基)-3-甲基哌啶-4-基)乙酸



向2-((3R,4S)-1-(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)菸鹼醯基)-3-甲基哌啶-4-基)乙酸乙酯(151 mg，0.258 mmol)於THF (4 mL):水(0.800 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰水合物(16.24 mg，0.387 mmol)，且在約35℃下攪拌反應物隔夜。在減壓下濃縮混合物。使殘餘物溶解於水(5 mL)中，且用DCM (5 mL)萃取水層。形成乳液。全部混合物用1 N HCl酸化至約1-2 pH。添加更多DCM，攪拌且使靜置約1 h。分離有機層。用5% MeoH/DCM洗滌水層。合併有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由RP-HPLC純化粗產物。將所得溶離份濃縮至60%原始體積，且經由過濾收集所得

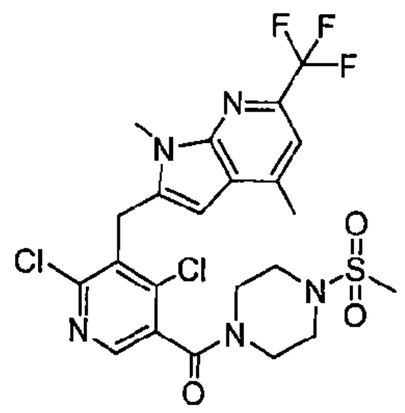
固體並在真空中在約60℃下乾燥隔夜，得到2-((3R,4S)-1-(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)菸鹼醯基)-3-甲基哌啶-4-基)乙酸(102 mg，0.183 mmol，70.9%產率)。LC/MS (方法i) R_t =2.36 min.; MS *m/z*: 557,558,559 $(M+H)^+$。

實例GD：(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯基)(4-(甲磺醯基)哌啶-1-基)甲酮



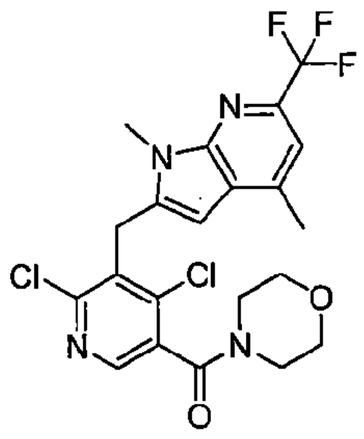
以類似於實例GC之步驟7的方式製備2-((3S,4R)-1-(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)菸鹼醯基)-3-甲基哌啶-4-基)乙酸(130 mg，0.233 mmol，59.6%產率)。LC/MS (方法i) R_t =2.36 min.; MS *m/z*: 557,558,559 $(M+H)^+$

實例GE：(2,4-二氯-3-(1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羰基)苯基)(4-(甲磺醯基)哌啶-1-基)甲酮



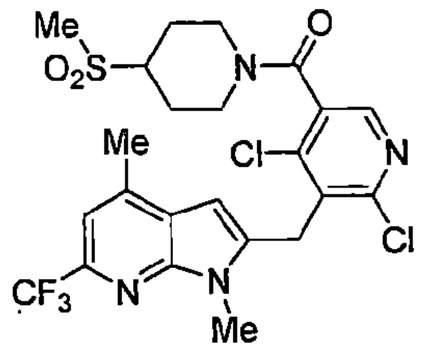
以類似於實例GC之步驟6的方式製備(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)吡啶-3-基)(4-(甲磺醯基)哌嗪-1-基)甲酮(110 mg，0.195 mmol，78%產率)。LC/MS (方法i) .) R_t =2.47 min.; MS *m/z*: 564,565, 566 $(M+H)^+$。

實例GF：(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)吡啶-3-基)(N-嗎啉基)甲酮



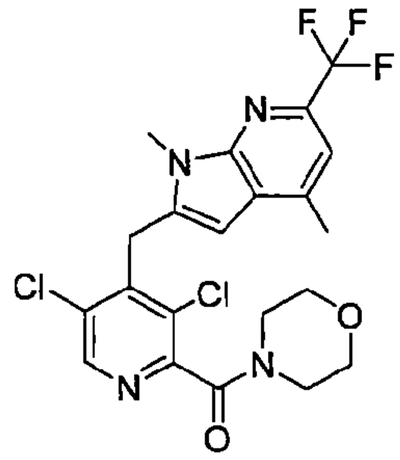
以類似於實例GC之步驟6的方式製備(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)吡啶-3-基)(N-嗎啉基)甲酮(102.7 mg，0.207 mmol，75%產率)。LC/MS (方法i) .) R_t =2.52 min.; MS m/z: 487 (M+H)+。

實例GG：(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)吡啶-3-基)(4-(甲磺醯基)哌啶-1-基)甲酮

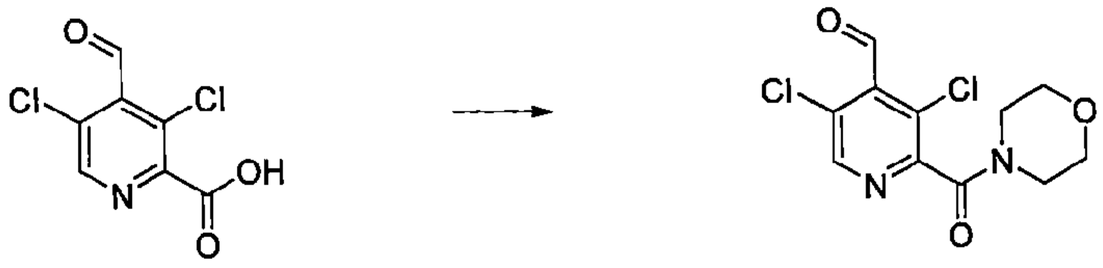


以類似於實例GC之步驟6的方式製備(4,6-二氯-5-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)吡啶-3-基)(4-(甲磺醯基)哌啶-1-基)甲酮(35 mg，10%產率)。LC/MS (方法i) .) R_t =1.59 min.; MS m/z: 563, 565, 567 (M+H)+。

實例GH：(3,5-二氯-4-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)吡啶-2-基)(N-嗎啉基)甲酮

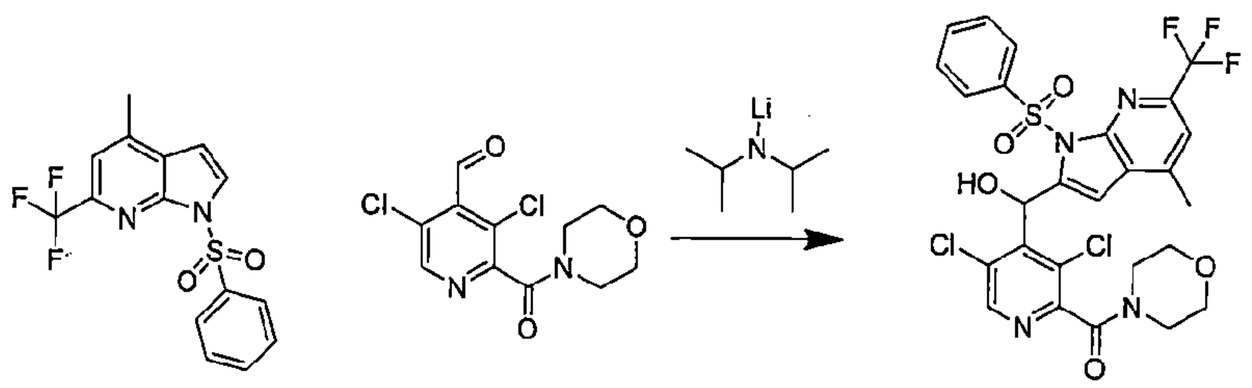


步驟1：3,5-二氯-2-(嗎啉-4-羰基)異菸鹼醛



向3,5-二氯-4-甲醯吡啶甲酸(1.2 g，5.45 mmol) (實例FR，步驟4)及2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異鎓六氟磷酸鹽(V) (2.281 g，6.00 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加嗎啉(1.045 mL，12.00 mmol)。15小時後，使反應混合物分配於EtOAc (10 mL)與$NaHCO_3$ (10 mL)之間。分離有機層，在真空中濃縮且藉由矽膠層析(EtOAc/DCM)純化，得到呈稠油狀之3,5-二氯-2-(嗎啉-4-羰基)異菸鹼醛(900 mg，3.11 mmol，57.1%產率)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.29 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 3.51 (t, *J* =4.8 Hz, 4H), 3.16 (t, *J* =4.8 Hz, 4H)。

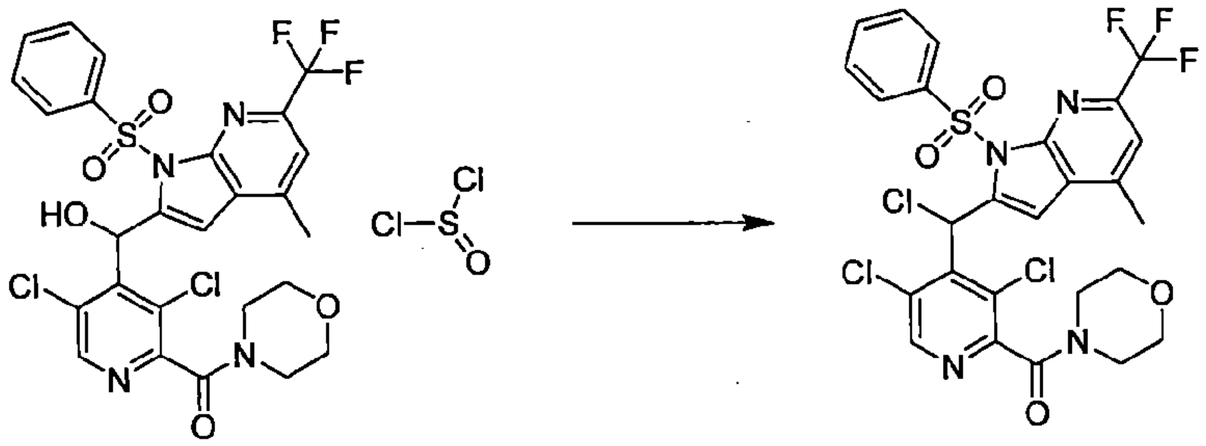
步驟2：(3,5-二氯-4-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)吡啶-2-基)(N-嗎啉基)甲酮



使4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(900 mg，2.64 mmol) (實例DO，步驟10)於THF (15 mL)中之無色溶液在N_2下冷卻至-78℃。逐滴添加LDA (於THF/己烷中1.0 M) (3.17 mL，3.17 mmol) (保持內部溫度< -75℃)。在-78℃下攪拌混合物1小時。逐滴添加3,5-二氯-2-(嗎啉-4-羰基)異菸鹼醛(918 mg，3.17 mmol)於THF (8 mL)中之溶液(內部溫度維持低於-75℃)。在-78℃下攪拌混合物1小時。用飽和NH_4Cl (20 mL)淬滅溶液。用EtOAc (2 × 30 mL)萃取水層。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。藉由急驟層析(25-75% EtOAc/庚烷歷經30 min；Silicycle管柱，40 g，282 nm)純化固體，得到呈白色固體狀之(3,5-二氯-4-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)吡啶-2-基)(N-嗎啉基)甲

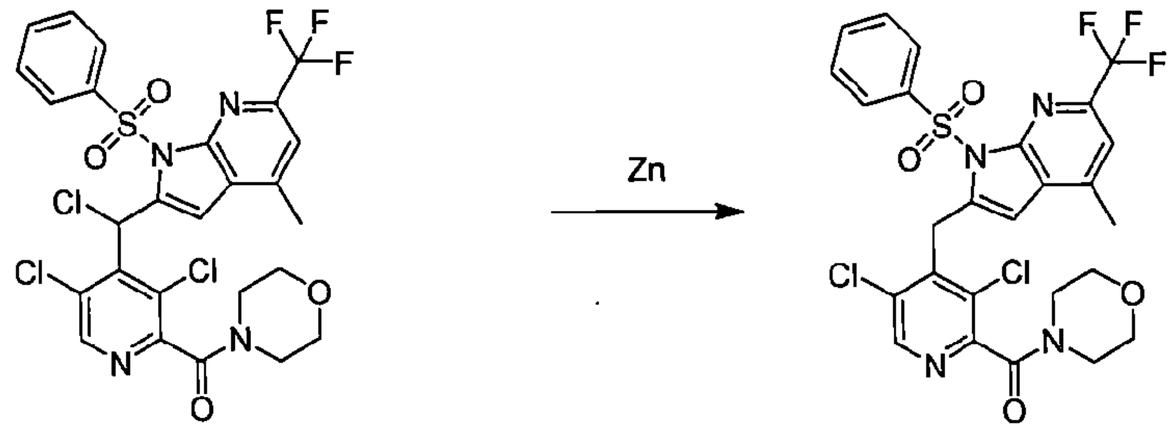
酮(1.18 g，1.875 mmol，70.9%產率)。LC/MS (方法i) R_t =2.63 min.; MS *m/z*: 573 $(M+H)^+$。

步驟3：(3,5-二氯-4-(氯(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)吡啶-2-基)(N-嗎啉基)甲酮



向(3,5-二氯-4-(羥基(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)吡啶-2-基)(N-嗎啉基)甲酮(300 mg，0.477 mmol)於$CHCl_3$ (3 mL)中之澄清溶液中添加$SOCl_2$ (0.174 mL，2.383 mmol)。在60℃下加熱混合物隔夜。在減壓下移除溶劑。使殘餘物分配於EtOAc (20 mL)與飽和$NaHCO_3$ (20 mL)之間。將有機層濃縮至乾燥且藉由急驟層析(**0-75%** EtOAc/庚烷歷經**30 min**；Redi-Sep管柱，24 g，280 nm)純化，得到呈白色固體狀之(3,5-二氯-4-(氯(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)吡啶-2-基)(N-嗎啉基)甲酮(200.3 mg，0.309 mmol，64.9%產率)。LC/MS (方法i) R_t =1.99 min.; MS *m/z*: 647 $(M+H)^+$。

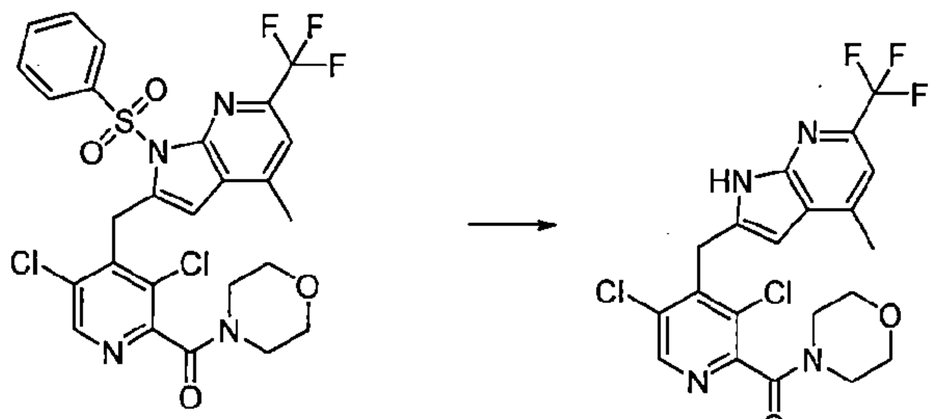
步驟4：(3,5-二氯-4-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)吡啶-2-基)(N-嗎啉基)甲酮



向(3,5-二氯-4-(氯(4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)吡啶-2-基)(N-嗎啉基)甲酮(200 mg，0.309

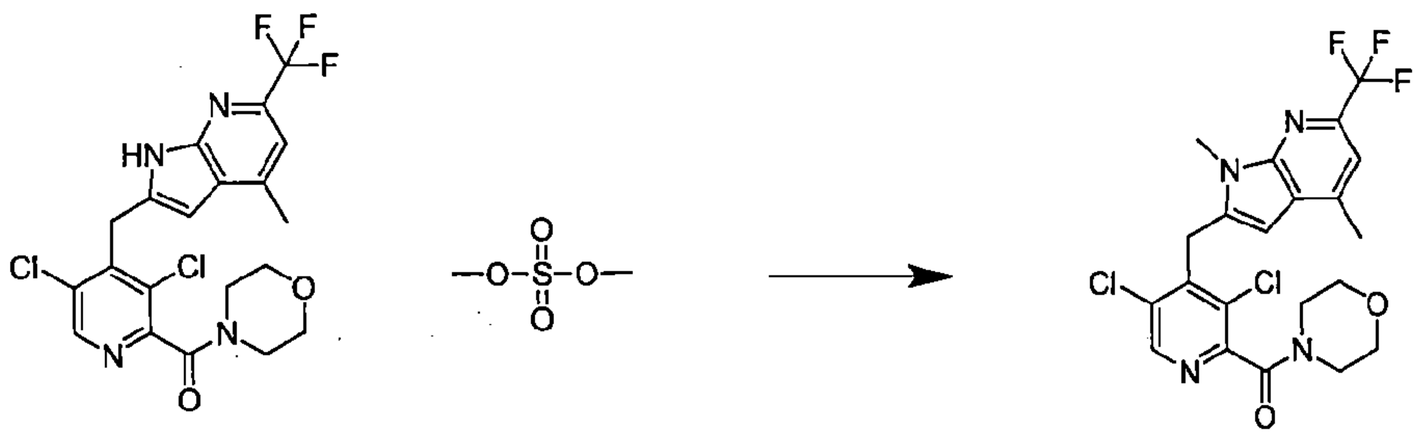
mmol)於AcOH (2 mL)中之溶液中添加鋅(101 mg，1.543 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時，隨後過濾且用EtOAc洗滌。濃縮濾液至乾燥。使殘餘物分配於EtOAc (20 mL)與飽和$NaHCO_3$ (20 mL)之間。用EtOAc(1 × 10 mL)萃取水層。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥，得到呈白色泡沫狀之(3,5-二氯-4-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)吡啶-2-基)(N-嗎啉基)甲酮(176.6 mg，0.248 mmol，80%產率)。LC/MS (方法i) R_t =1.90 min.; MS m/z: 613 (M+H)+。

步驟5：(3,5-二氯-4-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)吡啶-2-基)(N-嗎啉基)甲酮



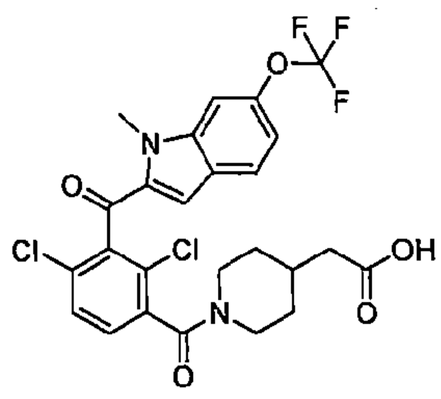
在N2下向(3,5-二氯-4-((4-甲基-1-(苯磺醯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)吡啶-2-基)(N-嗎啉基)甲酮(176 mg，0.247 mmol)於THF (3 mL)中之淡黃色溶液中添加TBAF (1.0 M於THF中)(0.370 mL，0.370 mmol)。在50℃下加熱混合物4小時。在減壓下移除溶劑。藉由急驟層析(0-75% EtOAc/庚烷歷經30 min；Redi-Sep管柱，24 g，285 nm)純化，得到呈白色固體狀之(3,5-二氯-4-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)吡啶-2-基)(N-嗎啉基)甲酮(139.1 mg，0.294 mmol，119%產率)。LC/MS (方法i) R_t =1.48 min.; MS m/z: 473 (M+H)+。

步驟6：(3,5-二氯-4-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)吡啶-2-基)(N-嗎啉基)甲酮

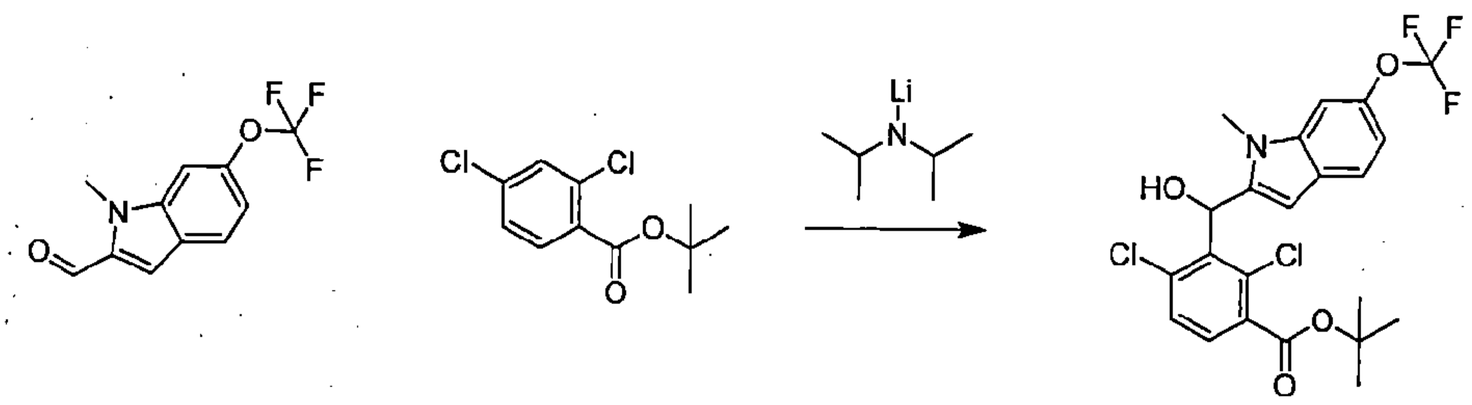


隨後將饋入有(3,5-二氯-4-((4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)吡啶-2-基)(N-嗎啉基)甲酮(139 mg，0.294 mmol)及碳酸銫(239 mg，0.734 mmol)之小瓶用N_2沖洗10 min，隨後添加ACN (2 mL)。用N_2再沖洗溶液5分鐘。添加硫酸二甲酯(0.042 mL，0.441 mmol)。在室溫下攪拌混合物3小時。過濾溶液且用EtOAc洗滌。濃縮濾液至乾燥，且藉由急驟層析(0-75% EtOAc/庚烷歷經30 min；Redi-Sep管柱，24 g，283 nm)純化。其進一步在Interchim RP系統上用20-95% 含0.1% HCO_2H之水/ACN純化。濃縮含有產物之溶離份以移除揮發物且凍乾，得到呈灰白色粉末狀之(3,5-二氯-4-((1,4-二甲基-6-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)吡啶-2-基)(N-嗎啉基)甲酮(103 mg，0.207 mmol，84%產率)。LC/MS (方法i) R_t =2.56 min.; MS *m/z*: 487 $(M+H)^+$。

實例GI：2-(1-(2,4-二氯-3-(1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

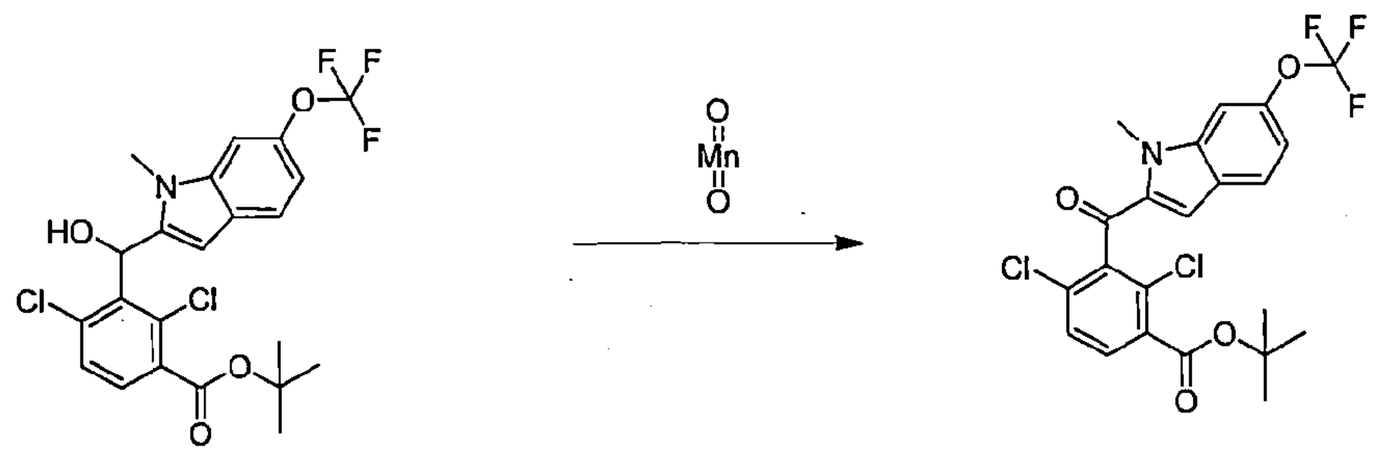


步驟1：2,4-二氯-3-(羥基(1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸第三丁酯



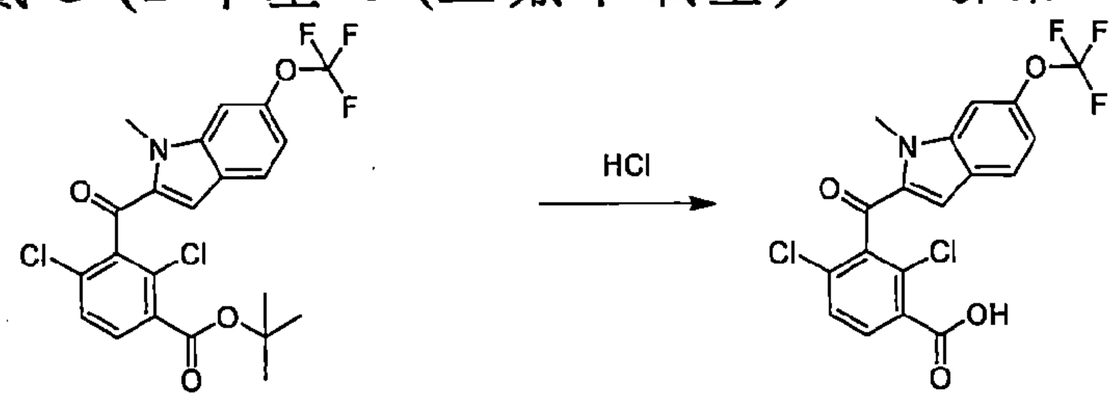
在反應小瓶中，添加含2.0 M二異丙基胺基鋰THF/庚烷/乙苯(5.18 mL，10.36 mmol)之THF (THF) (20 mL)，得到無色溶液。使溶液在乾冰/丙酮浴中冷卻至約-65℃。添加2,4-二氯苯甲酸第三丁酯(2.56 g，10.36 mmol) (製備#33，步驟A)於THF (THF) (15 mL)中之溶液，且攪拌混合物2小時。在添加之後溶液變暗。在獨立反應小瓶中，添加含1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-甲醛(2.10 g，8.64 mmol) (製備#52，步驟N)之THF (THF) (20 mL)，得到黃色溶液，且使混合物冷卻至約-78℃。經由注射器逐滴添加陰離子溶液，保持溫度< -65℃。在約-65℃下攪拌5分鐘。LC/MS展示約30%轉化。製得額外陰離子(1.2 eq)且添加。5分鐘後，消耗幾乎所有起始物質。添加1.0 M檸檬酸(100 mL)且用MTBE (100 mL)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌且經硫酸鎂乾燥。用庚烷(50 mL)濕磨粗產物。藉由過濾移出固體，且使庚烷層靜置。過濾出歷經週末所形成之額外沈澱物。在真空中移除庚烷溶劑，得到5.27 g粗油狀物。在Intelliflash 280系統上使用120 g Redi-Sep矽膠管柱使用以下梯度進行粗物質層析：A：庚烷；B：EtOAc；0% B至60% B歷經30 min。得到2,4-二氯-3-(羥基(1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸第三丁酯(2.072 g，49%產率)。LC/MS (Method i) LC/MS (方法i) Rt =2.17 min.; MS m/z:　490.0 (M+H)+。

步驟2：2,4-二氯-3-(1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-羰基)苯甲酸第三丁酯



在圓底燒瓶中，添加含2,4-二氯-3-(羥基(1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)苯甲酸第三丁酯(1.03 g，2.101 mmol)之DCM (10 mL)及THF (10.00 mL)，得到黃色溶液。添加二氧化錳(1.826 g，21.01 mmol)，且在環境溫度下攪拌混合物。使混合物反應歷經週末。過濾出無機層，且添加額外二氧化錳(1.826 g，21.01 mmol)。6小時後，消耗所有起始物質。經由Celite®墊過濾溶液，用DCM洗滌。在真空中移除溶劑，得到1.020 g粗產物，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。LC/MS (方法i) R_t =2.33 min.; MS m/z: 488.18 (M+H)+。

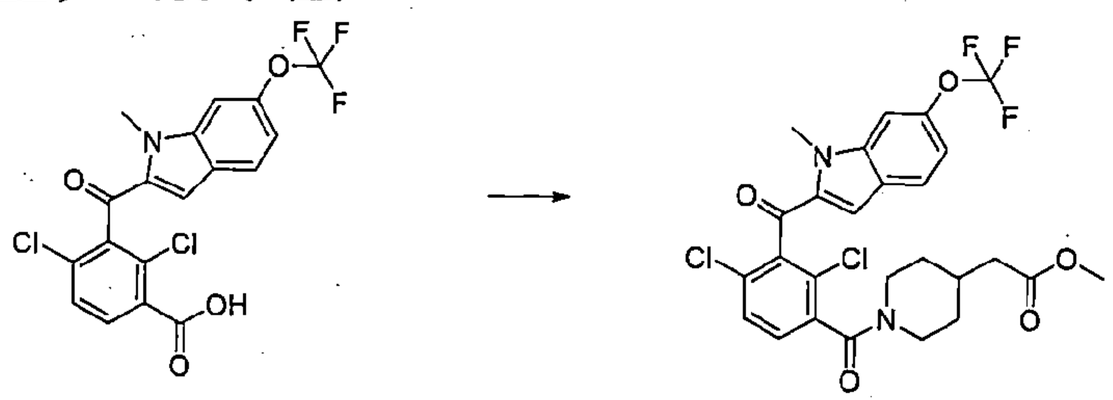
步驟3：2,4-二氯-3-(1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-羰基)苯甲酸



在圓底燒瓶中，添加含2,4-二氯-3-(1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-羰基)苯甲酸第三丁酯(1.020 g，2.089 mmol)之二噁烷(20 mL)，得到無色溶液。添加5 N鹽酸(2.089 mL，10.44 mmol)，且在85℃下加熱混合物隔夜。藉由LC/MS展示所有起始物質轉化為產物。使溶液冷卻至環境溫度，添加MBTE (40 mL)及水(20 mL)。分離各層，且有機層用水(2 × 10 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且在真空中移除溶劑，得到呈固體狀之2,4-二氯-3-(1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-羰基)苯甲酸(0.908 g，95%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LC/MS (方法i) R_t =1.32 min.; MS m/z: 432.12 (M+H)+; MS m/z: 430.22

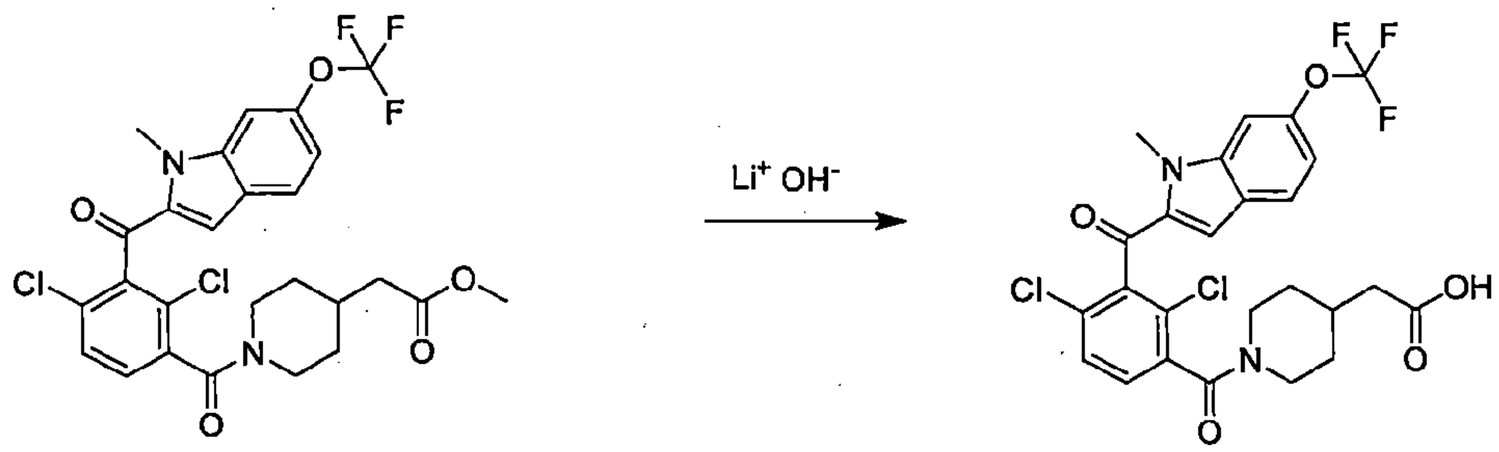
(M-H)-。

步驟4：2-(1-(2,4-二氯-3-(1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



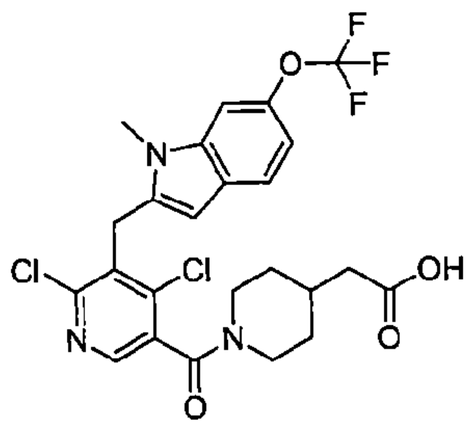
在圓底燒瓶中，添加含2,4-二氯-3-(1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-羰基)苯甲酸(1.411 g，3.26 mmol)之EtOAc (15 mL)，得到黃色溶液。添加2-(哌啶-4-基)乙酸甲酯與鹽酸(0.696 g，3.59 mmol)及N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)。攪拌溶液15分鐘。添加HATU (1.366 g，3.59 mmol)，隨後逐滴添加三乙胺(1.593 mL，11.43 mmol)，保持溫度< 25℃。1小時後，添加MBTE (40 mL)及水(15 mL)。分離各層，且有機層用1 N HCl (3 × 15 mL)、碳酸氫鈉飽和水溶液(2 × 15 mL)、氯化銨飽和水溶液(15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌，隨後經硫酸鎂乾燥且在真空中移除溶劑，得到1.72 g粗物質。在Intelliflash 280系統上使用120 g Silicycle SiliaSep矽膠管柱使用以下梯度進行粗物質層析：A：庚烷；B：EtOAc；10% B至100% B歷經30 min。在真空中自溶離份3-8移除溶劑，得到2-(1-(2,4-二氯-3-(1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(1.724 g，91%產率)。LC/MS (方法i) R_t =1.99 min.; MS m/z: 571.17(M+H)+。

步驟5：2-(1-(2,4-二氯-3-(1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸

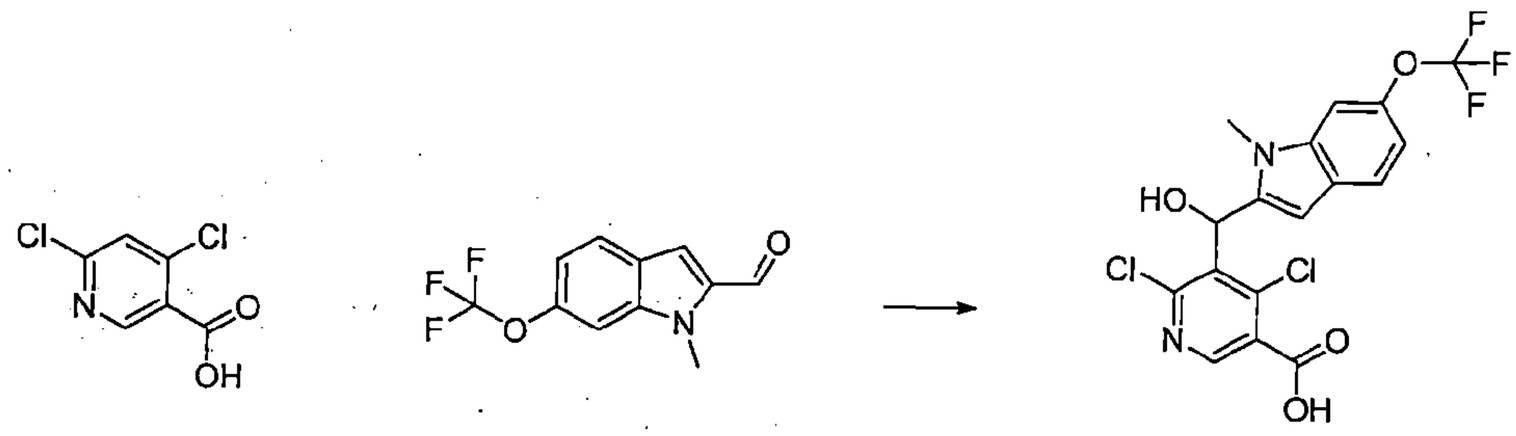


在圓底燒瓶中，添加含2-(1-(2,4-二氯-3-(1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(1.59 g，2.78 mmol)之THF (THF) (30 mL)及水(10.0 mL)，得到無色溶液。添加氫氧化鋰(0.133 g，5.57 mmol)，且在環境溫度下攪拌混合物隔夜。濃縮反應混合物且添加水(10 mL)。用1 N HCl酸化至pH約3。得到凝塊沈澱物。過濾，用水洗滌。使殘餘物溶解於DCM中。分離出水且經硫酸鎂乾燥。在真空中移除溶劑，在60℃下乾燥。凍乾歷經週末(自水/ACN)。得到2-(1-(2,4-二氯-3-(1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-羰基)苯甲醯基)哌啶-4-基)乙酸(0.993 g，63%產率)。LC/MS (方法i) R_t =1.69 min.; MS m/z: 557.20, 559.19 (M+H)+; MS m/z: 555.20, 557.22 (M-H)-。

實例GJ：2-(1-(4,6-二氯-5-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸

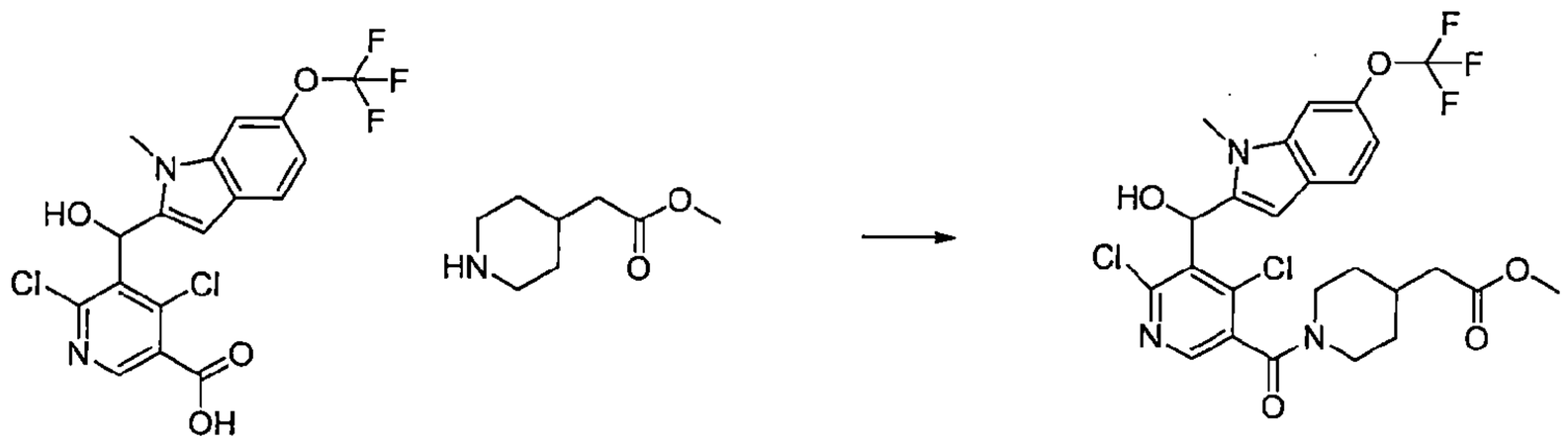


步驟1：4,6-二氯-5-(羥基(1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸



在0℃下向二異丙胺(2.461 mL，17.27 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加丁基鋰(6.91 mL，17.27 mmol)於己烷中之2.5 M溶液。20分鐘後，使混合物冷卻至-75℃，且緩慢地添加4,6-二氯菸鹼酸(1.658 g，8.64 mmol)於THF (25 mL)中之溶液，溫度<65℃。30分鐘後，緩慢地添加1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-甲醛(1.05 g，4.32 mmol)(製備#52，步驟n)於THF (5 mL)中之溶液，溫度<70℃。30 min後，添加1 N HCl (30 mL)且使反應混合物升溫至室溫。添加MTBE/EtOAc (1:1，50 mL)及水(30 mL)。分離有機層，用鹽水(30 mL)洗滌，乾燥(Na2SO4)，過濾，添加TEA (10 mL)且在真空中濃縮混合物，提供粗4,6-二氯-5-(羥基(1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸(1.8 g)，其不經進一步純化即使用。

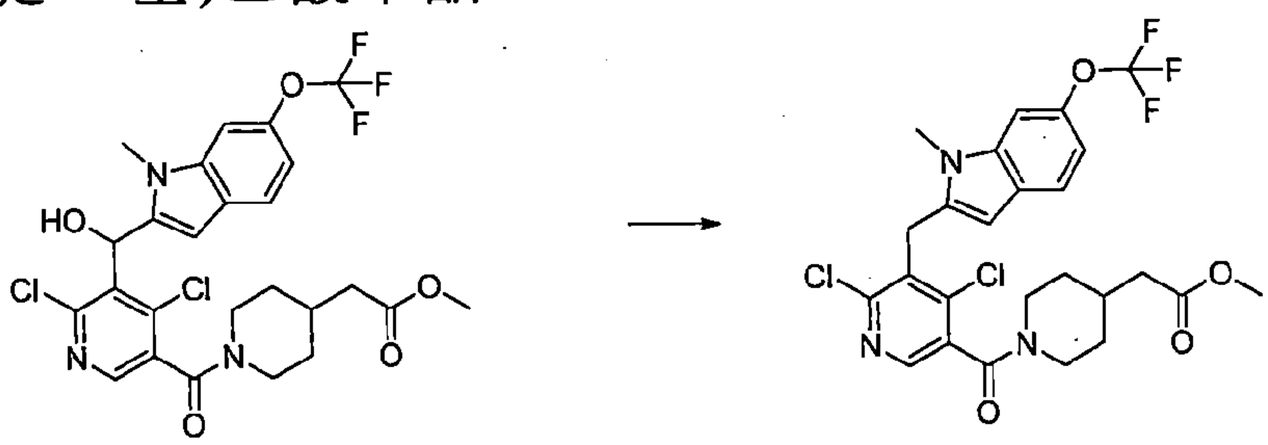
步驟2：2-(1-(4,6-二氯-5-(羥基(1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



向4,6-二氯-5-(羥基(1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)菸鹼酸(1.8 g，4.14 mmol)於EtOAc (EtOAc) (9 mL)及二甲基甲醯胺(DMF) (9.00 mL)中之溶液中添加2-(哌啶-4-基)乙酸甲酯，鹽酸(1.682 g，8.69 mmol)、2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異鎓六氟磷酸鹽(V) (3.30 g，8.69 mmol)及三乙胺(2.88 mL，20.68

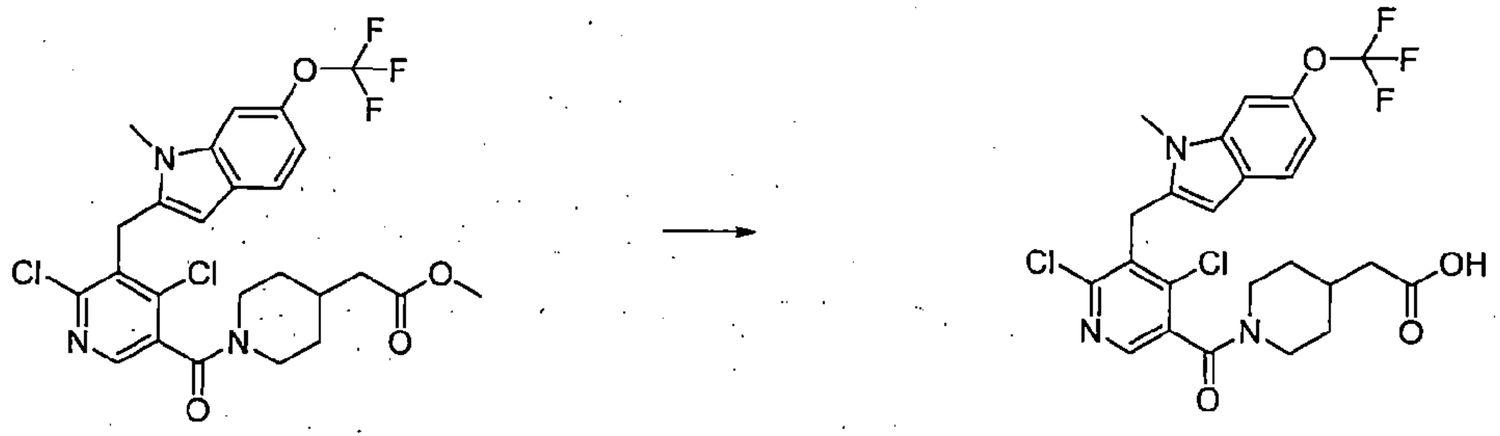
mmol)。2 h後，添加1 N HCl (20 mL)及MTBE (20 mL)。分離有機層，用$NaHCO_3$ (20 mL)洗滌。添加NH_4Cl (40 mL)，分離有機層，用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在真空中濃縮。藉由FCC SiO_2 (40 g) (EtOAc/Hep)純化粗產物，提供呈泡沫狀之2-(1-(4,6-二氯-5-(羥基(1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(1.4 g，2.437 mmol，58.9%產率)。LC/MS (方法i) Rt =1.55 min.; MS m/z: 574 (M+H)+。

步驟3：2-(1-(4,6-二氯-5-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



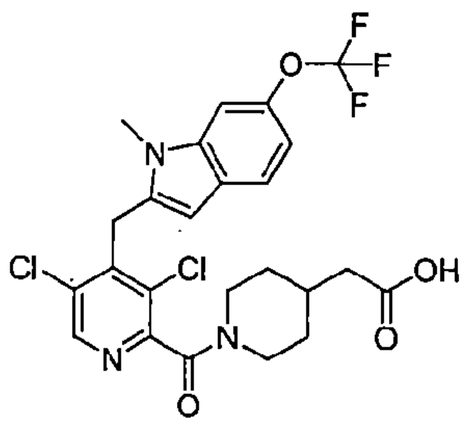
在0℃下向2-(1-(4,6-二氯-5-(羥基(1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(1.4 g，2.437 mmol)於DCM (DCM) (50 mL)中之溶液中添加三乙基矽烷(11.68 mL，73.1 mmol)及2,2,2-TFA (1.878 mL，24.37 mmol)。2 h後，升溫至室溫。8 h後，用MTBE (100 mL)及2 N NaOH (50 mL)稀釋。分離有機層，用鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在真空中濃縮。FCC SiO_2 (40 g)，EtOAc/Hep，提供呈泡沫狀之2-(1-(4,6-二氯-5-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(800 mg，1.433 mmol，58.8%產率)。LC/MS (方法i) Rt =1.95 min.; MS m/z: 556 (M+H)+。

步驟4：2-(1-(4,6-二氯-5-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸

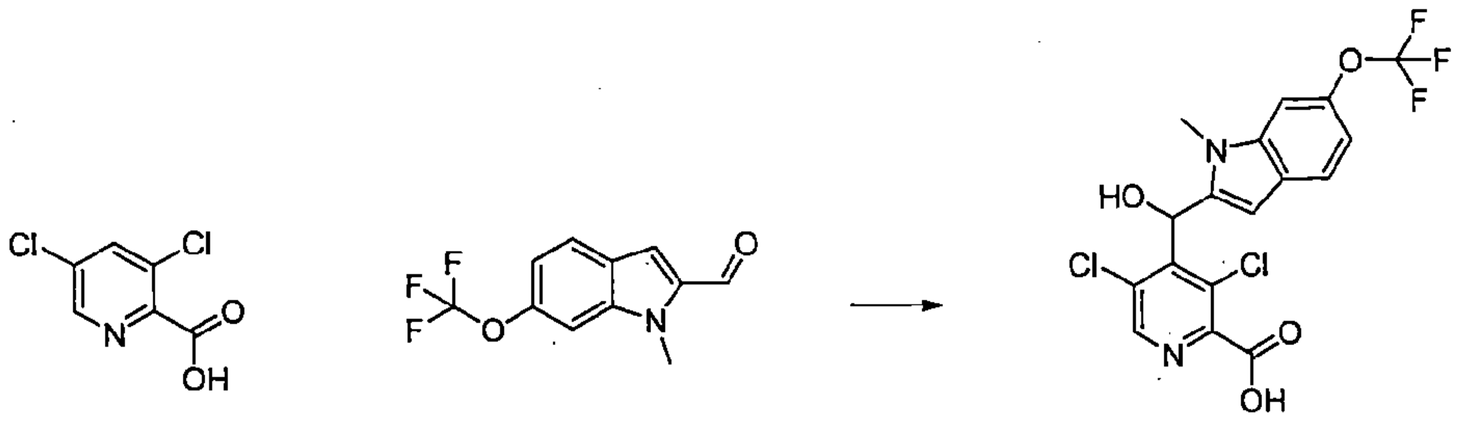


向2-(1-(4,6-二氯-5-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(1.2 g，2.149 mmol)於THF (12 mL)中之溶液中添加1 N氫氧化鈉溶液(4.30 mL，4.30 mmol)。使反應混合物加熱至45℃，且緩慢地添加MeOH直至獲得均勻溶液。3小時後，使反應混合物冷卻至室溫，且添加MTBE:EtOAc (1:1，30 mL)及水(20 mL)。分離有機層，用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在真空中濃縮。自ACN濃縮殘餘物幾次(固體形成)。使殘餘物懸浮於ACN (3 mL)中，加熱至60℃，攪拌2小時且緩慢地冷卻至室溫並過濾。在氣流下部分濃縮濾液，且藉由過濾收集所得固體並與第一批合併。在真空中在50℃下乾燥固體，獲得呈白色固體狀之2-(1-(4,6-二氯-5-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸(350 mg，0.643 mmol，29.9%產率)。LC/MS (方法i) R_t =1.61 min.; MS m/z: 544 (M+H)+。

實例GK：2-(1-(4,6-二氯-5-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)菸鹼醯基)哌啶-4-基)乙酸



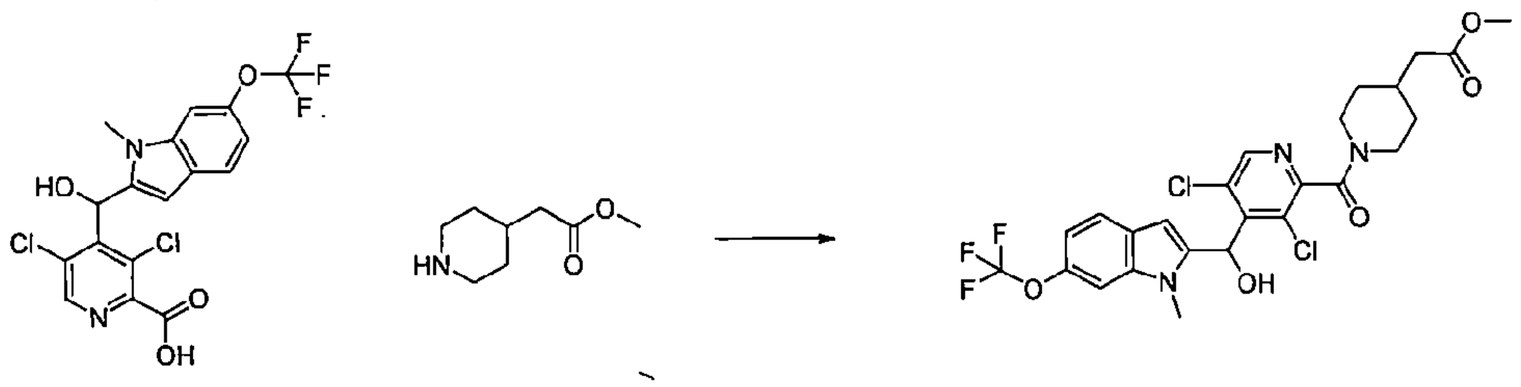
步驟1：2-(1-(3,5-二氯-4-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)甲基吡啶醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



在500 mL圓底燒瓶中，添加含二異丙胺(9.12 mL，64.0 mmol)之THF (53.3 mL)，得到無色溶液。使溶液在冰浴中冷卻至約0℃。逐滴添加丁基鋰(2.5 M) (24 mL，60.0 mmol)及丁基鋰(於環己烷中2.0 M) (2.00 mL，4.00 mmol)，且在0℃下攪拌溶液約7分鐘。使溶液在乾冰/丙酮浴中冷卻至約-78℃，隨後在-78℃下攪拌約15分鐘。經由注射器逐滴添加3,5-二氯吡啶甲酸(6.14 g，32.0 mmol) (Ark Pharm)於THF (53.3 mL)中之溶液(使用額外10 mL THF沖洗)持續約32分鐘，且攪拌反應物約10分鐘。經由注射器逐滴添加1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-甲醛(3.89 g，16.00 mmol) (製備#52，步驟n)於THF (53.3 mL)中之溶液(使用額外10 mL THF沖洗)持續約9分鐘，且攪拌反應物約10分鐘。將反應混合物傾入攪拌之飽和NH_4Cl (200 mL)加冰(200 g)中，添加EtOAc (400 mL)、HCl (1 N，20 mL)。分配兩個層，有機層用飽和NH_4Cl (2 × 100 mL)、鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到呈橙色油狀之3,5-二氯-4-(羥基(1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)吡啶甲酸(11 g)。該粗產物以原樣用於下一步驟。

LC/MS (方法i)　R_t =1.03 min.; MS *m/z*:　436 $(M+H)^+$。

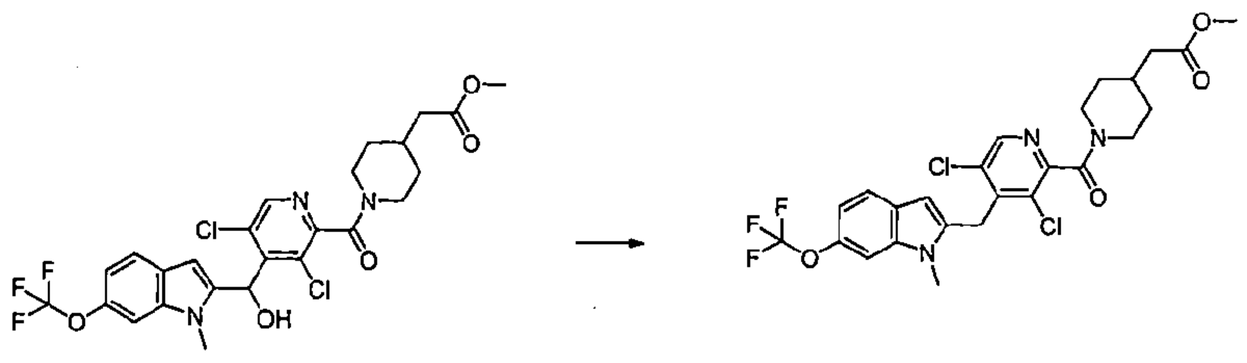
步驟2：2-(1-(3,5-二氯-4-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)甲基吡啶醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



向3,5-二氯-4-(羥基(1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)

吡啶甲酸(6.96 g，16 mmol)於二甲基甲醯胺(DMF) (45.0 mL)中之橙色溶液中添加2-(哌啶-4-基)乙酸甲酯，鹽酸(6.51 g，33.6 mmol)，攪拌溶液約10分鐘，隨後藉由冰浴冷卻。添加2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異鎓六氟磷酸鹽(V) (12.78 g，33.6 mmol)，且攪拌溶液約10分鐘。隨後緩慢地添加三乙胺(11.15 mL，80 mmol)。移除冰浴。在室溫下攪拌溶液90分鐘。添加EtOAc (400 mL)及飽和$NaHCO_3$ (250 mL)。有機層用飽和$NaHCO_3$ (2 × 150 mL)及鹽水(125 mL)洗滌，乾燥(經Na_2SO_4及$MgSO_4$)，過濾且在真空中濃縮，得到12.7 g粗物質。FCC SiO2 (220 g) EtOAc/Hep (45-85%)，提供2-(1-(3,5-二氯-4-(羥基(1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)甲基吡啶醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(4.748 g，8.27 mmol，49.1%產率)。LC/MS (方法i)　R_t =1.71 min.; MS *m/z*:　575 $(M+H)^+$。

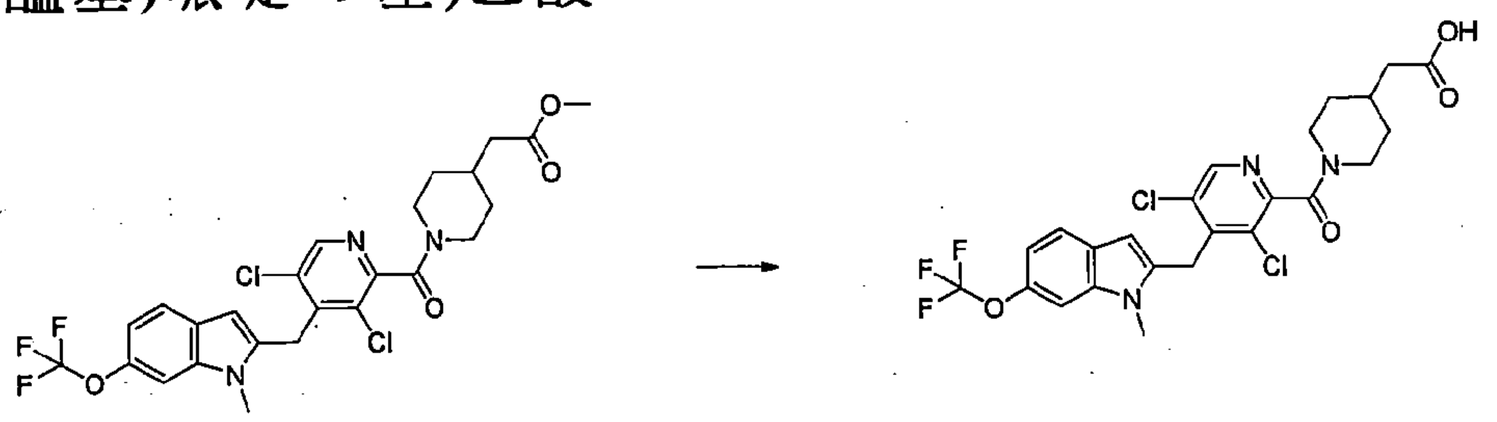
步驟3：2-(1-(3,5-二氯-4-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)甲基吡啶醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯



在2 L圓底燒瓶中，添加含2-(1-(3,5-二氯-4-(羥基(1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)甲基吡啶醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(4.74 g，8.25 mmol)之DCM (450 mL)，得到淺黃色溶液。使溶液在冰浴中冷卻至約0℃。添加三乙基矽烷(52.7 mL，330 mmol)。逐滴添加2,2,2-TFA (6.36 mL，83 mmol)。1小時後，移除冰浴且在室溫下攪拌。15小時後，添加三乙基矽烷(25 mL，157 mmol)，在室溫下攪拌隔夜。濃縮反應混合物且經由矽膠Isco (35-90% EtOAc/庚烷)純化，提供2-(1-(3,5-二氯-4-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)甲基吡啶

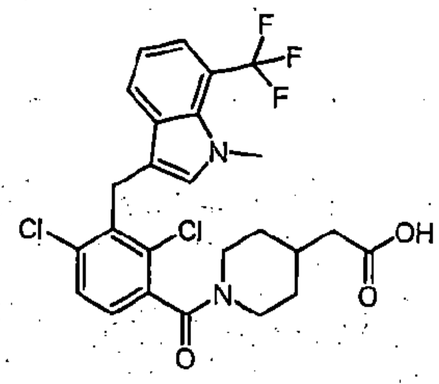
醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(1.25 g，2.194 mmol，26.6%產率)。LC/MS (方法i) R_t =1.89 min.; MS *m/z*: 559 $(M+H)^+$。

步驟4：2-(1-(3,5-二氯-4-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)甲基吡啶醯基)哌啶-4-基)乙酸

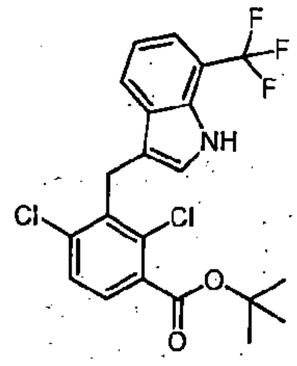


在40 mL反應小瓶中，添加含2-(1-(3,5-二氯-4-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)甲基吡啶醯基)哌啶-4-基)乙酸甲酯(1.25 g，2.239 mmol)之MeOH (4.33 mL)及水(2.163 mL)，得到白色懸浮液。添加氫氧化鈉(2 N) (2.239 mL，4.48 mmol)，添加THF (2.2 mL)，加熱至70℃後維持30分鐘，其變為澄清紅色溶液。使溶液在冰浴中冷卻至約0℃。逐滴添加氯化氫(0.895 mL，4.48 mmol)直至pH=1，形成白色膠狀懸浮液，過濾且用水(5 × 10 mL)及戊烷(5 × 10 mL)洗滌，得到淺黃色固體。向固體中添加12 mL MeOH (10 mL/g)，在加蓋40 mL小瓶中加熱至100℃後維持10分鐘，仍為淺黃色懸浮液。使溶液緩慢地冷卻至室溫，過濾，用MeOH (3 × 2 mL)洗滌，在漏斗上乾燥2小時，得到970 mg淺黃色固體，在真空烘箱中乾燥固體隔夜，得到2-(1-(3,5-二氯-4-((1-甲基-6-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2-基)甲基)甲基吡啶醯基)哌啶-4-基)乙酸(0.97 g，1.764 mmol，79%產率)。LC/MS (方法i) R_t =1.62 min.; MS *m/z*: 545 $(M+H)^+$。

實例GL：2-[1-[2,4-二氯-3-[[1-甲基-7-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]苯甲醯基]-4-哌啶基]乙酸

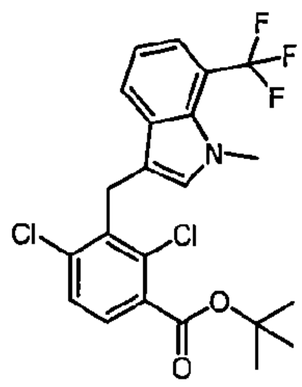


步驟1：2,4-二氯-3-[[7-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]苯甲酸第三丁酯



使用類似於實例DU之步驟1的程序，自7-(三氟甲基)-1*H*-吲哚(100 mg，0.540 mmol)及2,4-二氯-3-甲醯基苯甲酸第三丁酯(182 mg，0.594 mmol) (製備#33，步驟B)獲得2,4-二氯-3-[[7-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]苯甲酸第三丁酯(190 mg，71%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.92 min; MS *m/z*: 444 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ =δ 11.28 (s, 1H) ; 7.96 (d, *J* =8.1 Hz, 1H) ; 7.60 (m, 2H) ; 7.46 (d, *J* =8.1 Hz, 1H) ; 7.20 (m, 1H) ; 6.80 (s, 1H) ; 4.40 (s, 2H) ; 1.53 (s, 9H)

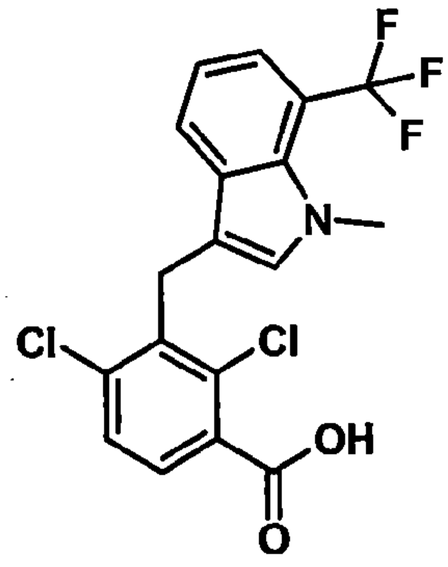
步驟2：2,4-二氯-3-[[1-甲基-7-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]苯甲酸第三丁酯



使用類似於實例A之步驟4的程序，自2,4-二氯-3-[[7-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]苯甲酸第三丁酯(180 mg，0.405 mmol)及碘代甲烷(27.9 μL，0.446 mmol)獲得2,4-二氯-3-[[1-甲基-7-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]苯甲酸第三丁酯(180 mg，92%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.79 min; MS *m/z*: 458 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.05 (d, *J*

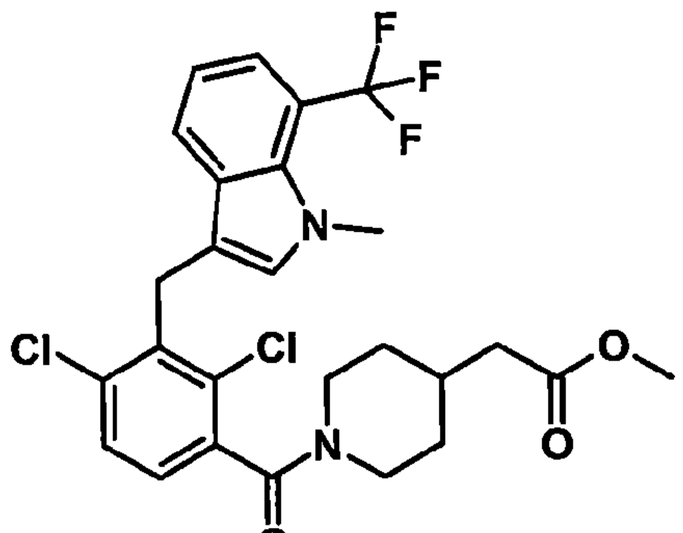
=8.1 Hz, 1H) ; 7.60 (s, 2H) ; 7.59 (d, *J* =8.1 Hz, 1H) ; 7.25 (m, 1H) ; 6.89 (s, 1H) ; 4.38 (s, 2H) ; 3.78 (s, 3H) ; 1.54 (s, 9H)。

步驟3：2,4-二氯-3-[[1-甲基-7-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]苯甲酸



使用類似於實例DJ之步驟2的程序，自2,4-二氯-3-[[1-甲基-7-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]苯甲酸第三丁酯(170 mg，0.371 mmol)獲得2,4-二氯-3-[[1-甲基-7-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]苯甲酸(150 mg，84%)。LC/MS (方法j) : R_t =1.85 min; MS *m/z*: 402 $[M+H]^+$; ^1H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 13.5 (m寬峰, 1H) ; 8.04 (d, *J* =8.4 Hz, 1H) ; 7.60 (m, 3H) ; 7.32 (m, 1H) ; 6.87 (s, 1H) ; 4.39 (s, 2H) ; 3.78 (s, 3H)。

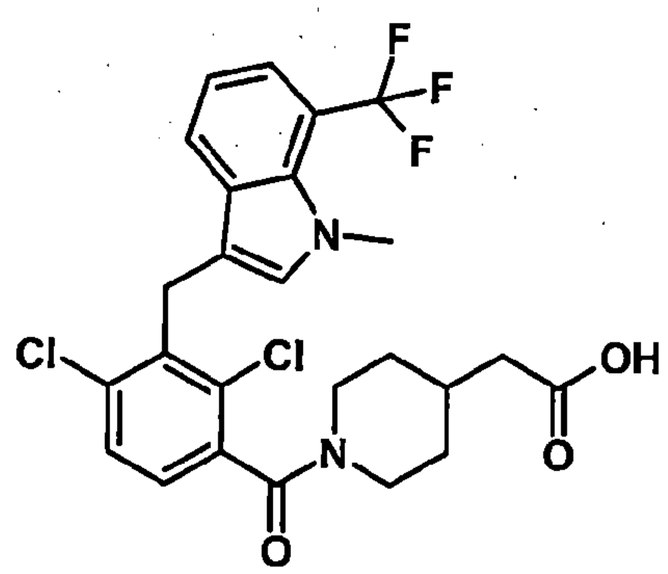
步驟4：2-[1-[2,4-二氯-3-[[1-甲基-7-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]苯甲醯基]-4-哌啶基]乙酸甲酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，自2,4-二氯-3-[[1-甲基-7-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]苯甲酸(140 mg，0.348 mmol)及2-(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(81 mg，0.418 mmol)獲得2-[1-[2,4-二氯-3-[[1-甲基-7-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]苯甲醯基]-4-哌啶基]乙酸甲酯

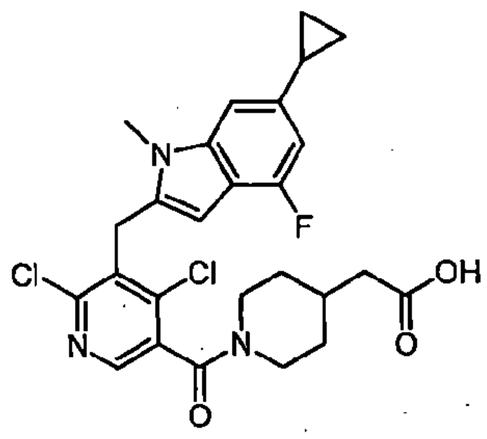
(138 mg，71%)。LC/MS (方法j)：R_t =2.15 min; MS *m/z*: 541 $[M+H]^+$; ^1H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 8.04 (m, 1H) ; 7.59 (m, 2H) ; 7.30及7.25 (d, *J* =8.4 Hz, 1H) ; 7.20 (m, 1H) ; 6.87 (m, 1H) ; 4.48 (m, 1H) ; 4.35 (m, 2H) ; 3.79 (s, 3H) ; 3.57及3.59 (s, 3H) ; 3.35 (m, 1H) ; 3.02 (m, 1H) ; 2.80 (m, 1H) ; 2.27 (m, 2H) ; 1.99 (m, 1H) ; 1.75 (m, 1H) ; 1.62 (m, 1H) ; 1.15 (m, 2H)。

步驟5：2-[1-[2,4-二氯-3-[[1-甲基-7-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]苯甲醯基]-4-哌啶基]乙酸

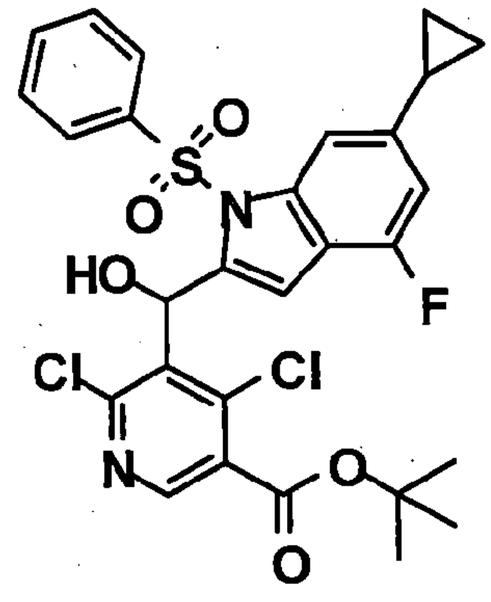


使用類似於實例A之步驟5的程序，自2-[1-[2,4-二氯-3-[[1-甲基-7-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]苯甲醯基]-4-哌啶基]乙酸甲酯(135 mg，0.249 mmol)獲得2-[1-[2,4-二氯-3-[[1-甲基-7-(三氟甲基)-1*H*-吲哚-3-基]甲基]苯甲醯基]-4-哌啶基]乙酸(115 mg，84%)。LC/MS (方法g)：R_t =1.90 min; MS *m/z*: 527 $[M+H]^+$; ^1H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ 12.11 (m寬峰, 1H) ; 8.02 (m, 1H) ; 7.63 (m, 2H) ; 7.38及7.32 (d, *J* =8.4 Hz, 1H) ; 7.22 (m, 1H) ; 6.88 (m, 1H) ; 4.50 (m, 1H) ; 4.38 (m, 2H) ; 3.78 (s, 3H) ; 3.27 (m, 1H) ; 3.00 (m, 1H) ; 2.80 (m, 1H) ; 2.16 (m, 2H) ; 1.95 (m, 1H) ; 1.76 (m, 1H) ; 1.60 (m, 1H) ; 1.13 (m, 2H)。

實例GN：2-[1-[4,6-二氯-5-[(6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基]吡啶-3-羰基]-4-哌啶基]乙酸

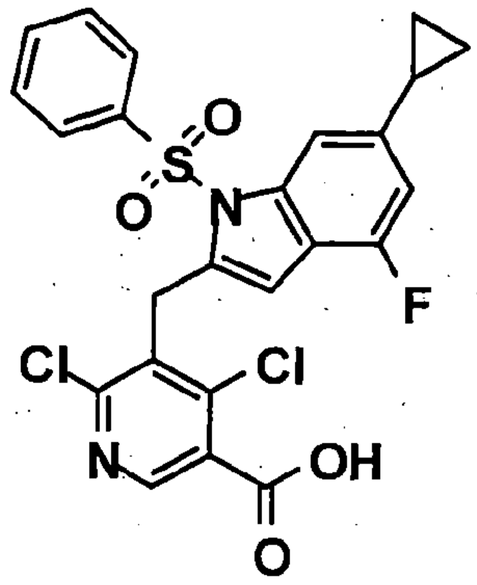


步驟1：5-[[1-(苯磺醯基)-6-環丙基-4-氟-1*H*-吲哚-2-基]-羥基-甲基]-4,6-二氯-吡啶-3-甲酸第三丁酯



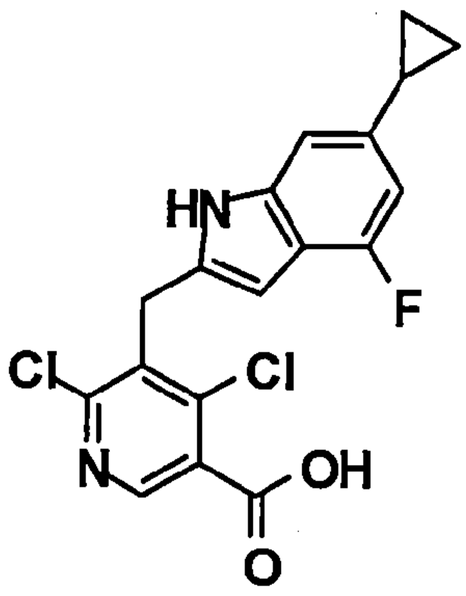
使用類似於實例CJ之步驟1的程序，由6-環丙基-4-氟-1-(苯磺醯基)-1*H*-吲哚(170 mg，0.539 mmol) (製備77)及4,6-二氯-5-甲醯基-吡啶-3-甲酸第三丁酯(223 mg，0.809 mmol) (實例DO，步驟12)製備5-[[1-(苯磺醯基)-6-環丙基-4-氟-1*H*-吲哚-2-基]-羥基-甲基]-4,6-二氯-吡啶-3-甲酸第三丁酯(105 mg，18%)。LC/MS (方法j)：R_t =2.31 min; MS *m/z*: 591 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ =8.63 (s, 1H) ; 7.84 (d, J=7.79 Hz, 2H) ; 7.66 (m, 1H) ; 7.59 (m, 2H) ; 6.89 (m, 1H) ; 6.78 (m, 2H) ; 2.10 (m, 1H) : 1.6 (s, 9H) ; 1.52 (m, 1H) ; 1.39 (s, 1H) ; 1.00 (m, 2H) ; 0.71 (m, 2H)。

步驟2：5-[[1-(苯磺醯基)-6-環丙基-4-氟-1*H*-吲哚-2-基]甲基]-4,6-二氯-吡啶-3-甲酸



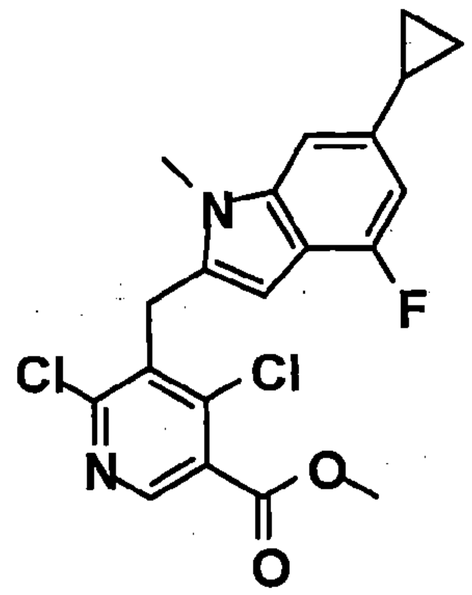
使用類似於實例A之步驟2的程序，由5-[[1-(苯磺醯基)-6-環丙基-4-氟-1*H*-吲哚-2-基]-羥基-甲基]-4,6-二氯-吡啶-3-甲酸第三丁酯(200 mg，0.338 mmol)製備5-[[1-(苯磺醯基)-6-環丙基-4-氟-1*H*-吲哚-2-基]甲基]-4,6-二氯-吡啶-3-甲酸(176 mg，100%)。LC/MS (方法j)：R_t =1.73 min; MS *m/z*: 519 $[M+H]^+$

步驟3：4,6-二氯-5-[(6-環丙基-4-氟-1*H*-吲哚-2-基)甲基]吡啶-3-甲酸



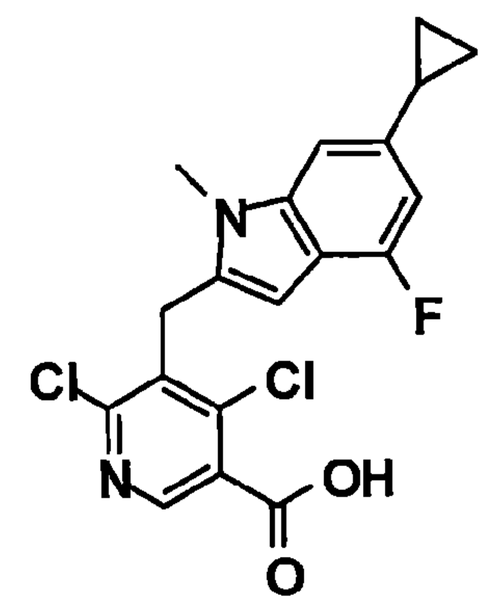
使用類似於實例A之步驟3的程序，由5-[[1-(苯磺醯基)-6-環丙基-4-氟-1*H*-吲哚-2-基]甲基]-4,6-二氯-吡啶-3-甲酸(270 mg，0.390 mmol)製備4,6-二氯-5-[(6-環丙基-4-氟-1*H*-吲哚-2-基)甲基]吡啶-3-甲酸(165 mg，81%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.04 min; 無電離。

步驟4：4,6-二氯-5-[(6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基]吡啶-3-甲酸甲酯



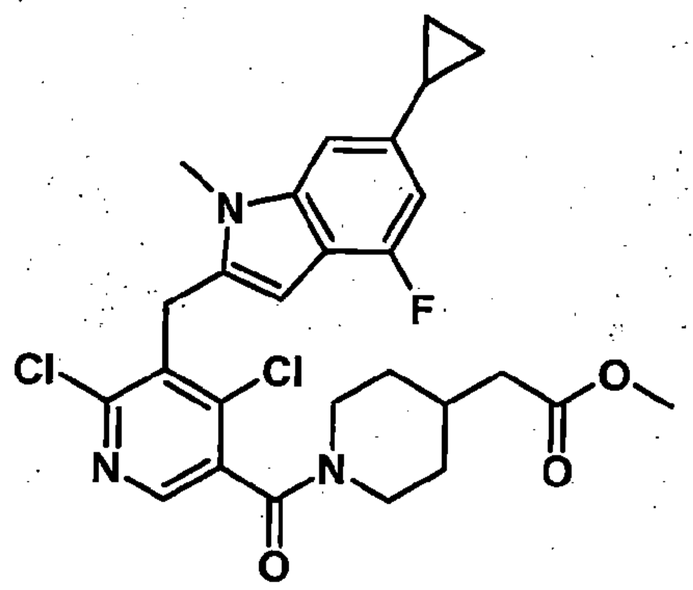
使用類似於實例P之步驟4的程序，由4,6-二氯-5-[(6-環丙基-4-氟-1*H*-吲哚-2-基)甲基]吡啶-3-甲酸(160 mg，0.422 mmol)製備4,6-二氯-5-[(6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基]吡啶-3-甲酸甲酯(172 mg，100%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.60 min; MS *m/z*: 407 $[M+H]^+$。

步驟5：4,6-二氯-5-[(6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基]吡啶-3-甲酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由4,6-二氯-5-[(6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基]吡啶-3-甲酸甲酯(200 mg，0.491 mmol)製備4,6-二氯-5-[(6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基]吡啶-3-甲酸(125 mg，46%)。LC/MS (方法i)：R_t =2.17 min; 無電離。

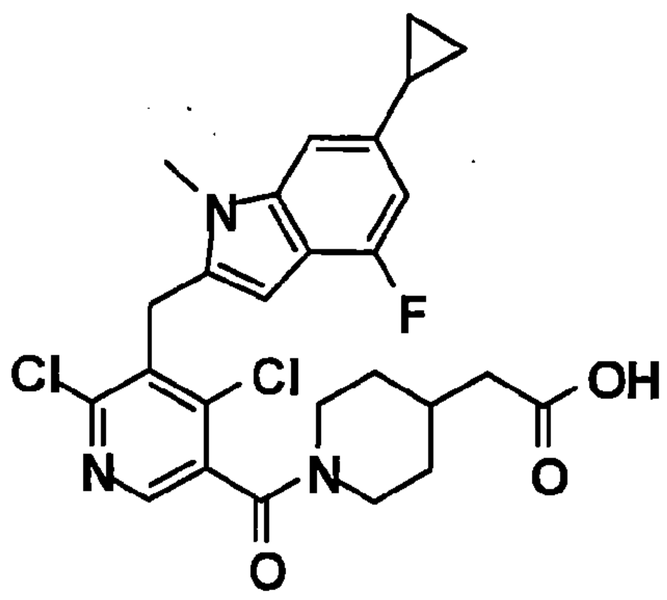
步驟6：2-[1-[4,6-二氯-5-[(6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基]吡啶-3-羰基]-4-哌啶基]乙酸甲酯



使用類似於實例A之步驟6的程序，由4,6-二氯-5-[(6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基]吡啶-3-甲酸(120 mg，0.305 mmol)及(4-哌啶基)乙酸甲酯鹽酸鹽(76 mg，0.397 mmol)製備2-[1-[4,6-二氯-5-[(6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基]吡啶-3-羰基]-4-哌啶基]乙酸甲酯(80 mg，38%)。

LC/MS (方法i)：R_t =2.49 min; MS *m/z*: 532 $[M+H]^+$; ^1H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ =8.44及8.40 (s, 1H)；7.05 (s, 1H)；6.50 (d, *J*=11.7 Hz, 1H)；5.59 (d, *J*=17 Hz, 1H)；4.48 (m, 1H)；4.38 (m, 2H)；3.81 (s, 3H)；3.59 (s, 3H)；3.39 (m, 1H)；3.08 (m, 1H)；2.83 (m, 1H)；2.27 (m, 1H)；2.03 (m, 3H)；1.75 (m, 1H)；1.40 (m, 1H)；1.15 (m, 2H)；0.93 (m, 2H)；0.70 (m, 2H)。

步驟7：2-[1-[4,6-二氯-5-[(6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基]吡啶-3-羰基]-4-哌啶基]乙酸



使用類似於實例A之步驟5的程序，由2-[1-[4,6-二氯-5-[(6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基]吡啶-3-羰基]-4-哌啶基]乙酸甲酯

(80 mg，0.15 mmol)製備2-[1-[4,6-二氯-5-[(6-環丙基-4-氟-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基)甲基]吡啶-3-羰基]-4-哌啶基]乙酸(65 mg，83%)。LC/MS(方法g)：R_t =1.72 min; MS *m/z*: 518 $[M+H]^+$; ^1H NMR ((DMSO-d_6, 300MHz): δ =12.1 (m寬峰, 1H)；8.47及8.40(s, 1H)；7.05 (s, 1H)；6.50 (d, *J* =11.5 Hz, 1H)；5.61及5.56 (s, 1H)；6.38 (m, 1H)；4.35 (s, 2H)；3.80 (s, 3H)；3.39 (m, 1H)；3.05 (m, 1H)；2.84 (m, 1H)；2.15 (m, 2H)；1.99 (m, 2H)；1.78 (m, 1H)；1.60 (m, 1H)；1.18 (m, 2H)；0.90 (m, 2H)；0.65 (m, 2H)。

生物活性

藉由短暫轉錄活化分析執行初步篩檢。此等基於細胞之分析係使用經嵌合人類RORγ-Gal4受體表現質體及5Gal4 pGL3 TK Luc報導質體轉染之Cos-7細胞進行。藉由化學劑(Jet PEI)執行轉染。使經轉染之細胞分佈於384孔培養盤中，且使其恢復持續24 h。隨後移除培養基，且添加含有待測試化合物之新鮮培養基(最終濃度在10^{-4} M至3 10^{-10} M範圍內)。在培育隔夜之後，根據製造商之說明書(Promega)藉由添加SteadyGlo量測螢光素酶表現。使用在10^{-5} M下之T0901317作為參考，結果表示為與基礎水準相比之誘導倍數，或表示為與參考相比之百分比活性，視為100% (基礎)或0% (T0901317)。使用軟體分析探測器(MDL)計算劑量-效應曲線及IC_{50}。

不同實例之IC_{50}使用以下類別報導於下表中：

A：IC_{50} < 0.1 μM；B：0.1 μM < IC_{50} < 0.5 μM；C：0.5 μM < IC_{50} < 1 μM；

D：1 μM < IC_{50} < 10 μM；E：IC_{50} > 10 μM。

實例	IC_{50}		實例	IC_{50}		實例	IC_{50}
A	A		B-19	A		DP-2	A
A1	A		B-20	A		DP-3	A
A1-11	A		B-21	A		DU	A
AP-6	A		B-22	A		DU1-1	A

AQ-3	A		B-23	A		DU1-2	A
AQ-4	A		B-24	A		DV	A
AQ-5	A		B-25	A		DW	A
B	A		B-26	A		DX	A
B-1	A		GH	A		DY	A
B-2	A		BH-2	B		DZ	A
B-3	B		C	D		E	B
B-4	B		CZ-1	B		EA	A
B-5	B		CZ-1A	B		EB	A
B-6	A		CZ-2	A		EC	A
B-7	A		CZ-3	B		ED	A
B-8	A		D	A		EE	A
B-9	A		D-1	A		EF	A
B-10	D		D-2	A		EG	A
B-11	B		D-3	D		EG-1	A
B-12	D		DD-1	A		EG-2	A
B-13	B		DH1-1	A		EH	A
B-14	B		DH1-2	A		EH-1	B
B-15	D		DJ1-1	A		EI	A
B-16	B		DJ1-2	A		EI-1	A
B-17	A		DJ1-3	A		EI-2	A
B-18	A		DP-1	A		EI-3	A
EI-4	A		FE-3	A		GF	A
EI-5	A		FE-4	A		GG	A
EI-6	A		FF	A		GI	A
EI-7	A		FF-1	A		GK	A
EJ-2	A		FF-2	A		GN	A
EJ-3	A		FG	A		G1	B
EK	A		FH	A		H	D
EL	A		FI	A		I	B
EL-1	A		FI-1	A		J	A
EM	A		FI-2	A		K	B
EN	A		FI-3	A		K1	B
EO	A		FJ	A		L	A
EP	A		FK	A		L-1	B
EQ	A		FL	A		L-2	B
ER	A		FM	A		L-3	B
ES	A		FN	A		L-4	B
ET	A		FO	A		L-5	C
EU	B		FP	A		M	B
EV	A		FQ	A		N	C
EW	B		FR	A		O	B
EX	A		FS	A		P	B
EY	A		FT	A		Q	B
EZ	A		FU	A		R	A
F	A		FV	A		S	A
F1-1	A		FW	B		T	B
F1-2	A		FX	B		U	A
F1-3	A		FY	S		V	A
FA	A		FZ	A		W	B

FB	A		G	A		X	D
FC	A		GA	A		Y	D
FD	A		GB	A		Y1	B
FE	A		GC	A		Z	D
FE-2	A		GE	B		AA	A
AA-1	A		AA-36	A		AP	A
AA-2	A		AA-37	A		AP-1	A
AA-3	A		AA-39	B		AQ	A
AA-4	A		AA-40	B		AQ-1	A
AA-5	B		AB	B		AQ-2	B
AA-6	B		AC	B		AR	D
AA-7	A		AD	B		AS	D
AA-8	A		AE	B		AT	B
AA-9	B		AF	B		AU	B
AA-10	B		AF1	C		AV	B
AA-11	A		AG	B		AW	A
AA-12	B		AG1	C		AX	A
AA-13	B		AH	C		AY	A
AA-14	B		AH1	C		AZ	A
AA-15	B		AI	B		BA	A
AA-16	B		AI1	A		BB	C
AA-17	A		AJ	B		BC	B
AA-18	A		AJ1	B		BD	D
AA-19	B		AK	B		BE	B
AA-20	B		AK1	B		BF	B
AA-21	B		AL	A		BF-1	A
AA-22	B		AL1	B		BF-2	B
AA-23	C		AM	D		BF-3	C
AA-24	B		AM-1	C		BF-4	B
AA-25	B		AM-2	D		BF-5	D
AA-26	B		AM-3	B		BG	C
AA-27	A		AN	A		BH	A
AA-28	A		AN-1	C		BI	D
AA-29	A		AN-2	A		BJ	B
AA-30	A		AN-3	A		BJ-1	D
AA-31	A		AN-4	A		BJ-2	D
AA-32	B		AN-5	A		BJ-3	C
AA-35	A		AO	A		BJ-4	D
BJ-5	B		BJ-39	D		BV	NT
BJ-6	C		BJ-40	B		BW	B
BJ-7	D		BJ-41	B		BW-1	B
BJ-8	A		BJ-42	B		BW-2	B
BJ-9	B		BJ-43	D		BW-3	B
BJ-10	A		BJ-44	C		BW-4	B
BJ-11	B		BK	D		BW-5	B
BJ-12	A		BL	D		BW-6	B
BJ-13	B		BM	D		BW-7	B
BJ-14	B		BN	B		BW-8	B
BJ-15	B		BN-1	NT		BW-9	B
BJ-16	B		BN-2	C		BW-10	B

BJ-17	A		BN-3	B		BW-11	B
BJ-18	A		BN-4	C		BW-12	C
BJ-19	B		BN-5	D		BW-13	B
BJ-20	B		BN-6	B		BW-14	B
BJ-21	B		BN-7	B		BW-15	B
BJ-22	B		BN-8	B		BW-16	D
BJ-24	C		BN-9	D		BW-17	B
BJ-25	C		BN-10	D		BW-18	C
BJ-26	D		BN-11	C		BX	C
BJ-27	D		BN-12	B		BY	D
BJ-28	D		BN-13	C		BZ	B
BJ-29	D		BN-14	D		CA	B
BJ-30	B		BN-15	D		CB	B
BJ-31	D		BN-16	C		CC	D
BJ-32	C		BN-17	D		CD	D
BJ-33	B		BO	C		CE	B
BJ-34	B		BP	D		CF	C
BJ-35	B		BR	B		CG	C
BJ-36	B		BS	B		CH	A
BJ-37	B		BT	D		CI	D
BJ-38	B		BU	A		CJ	D
CK	D		CT-7	A		DD	B
CL	A		CT-8	A		DE	A
CL	B		CT-9	B		DF	B
CL-1	A		CT-10	B		DG	A
CL-2	A		CT-11	B		DH	A
CM	A		CU	B		DI	A
CM1	A		CV	C		DJ	A
CO	D		CV-1	D		DK	B
CP	D		CV-2	C		DL	A
CQ	D		CV-3	C		DM	B
CR	B		CV-4	D		DN	A
CS	D		CV-5	B		DO	A
CT	B		CV-6	B		DP	A
CT-1	B		CW	B		DQ	A
CT-2	B		CY	D		DR	A
CT-3	A		CZ	A		DS	A
CT-4	E		DA	D		DT	A
CT-5	C		DB	D			
CT-6	A		DC	D			

本發明化合物亦在**牛皮癬樣皮炎之IL-23模型**中測試：18-22 g雌性C57BL/6小鼠 (Charles River Labs)圈養在經AAALAC批准之處於無特定病原體之條件下的設施中，且隨意提供食物及水。動物在第0天、第1天、第2天及第3天在麻醉(異氟醚)下用1 μg重組鼠類IL-23注射(耳部；皮內)。在第4天，動物被人道地處死，且收集藥物暴露及/

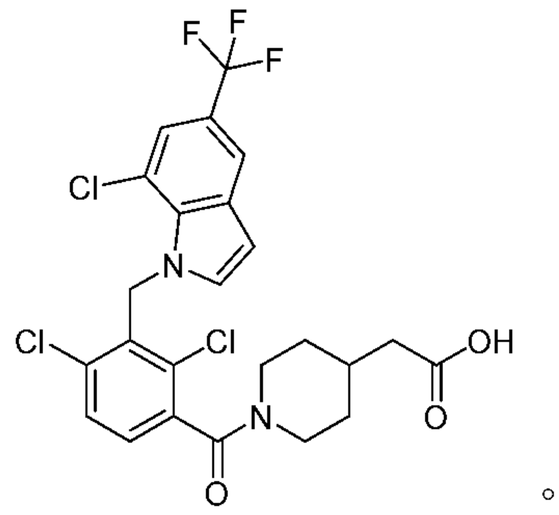
或模型端點之血漿及耳部樣品。動物亦每日經由口服管飼接受媒劑(含0.5%羥丙基甲基纖維素/0.02% Tween 80之水)或懸浮於媒劑中之測試化合物直至研究終止。在> 1 mg/kg時，本發明化合物相對於經口給與之媒劑對照給出> 50%之耳炎症減少。

【符號說明】

無

申請專利範圍

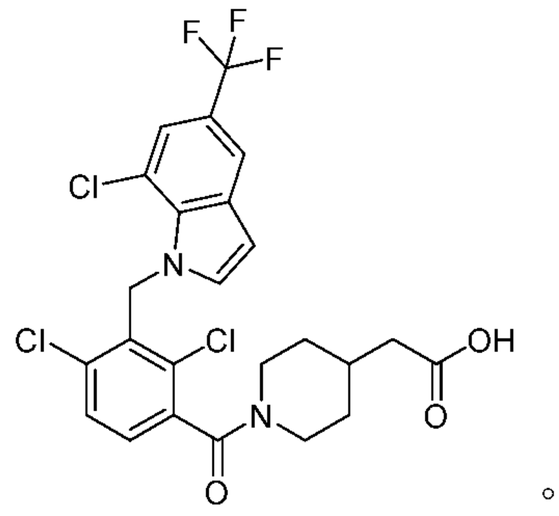
1. 一種化合物，其中該化合物係：



。

EI-5

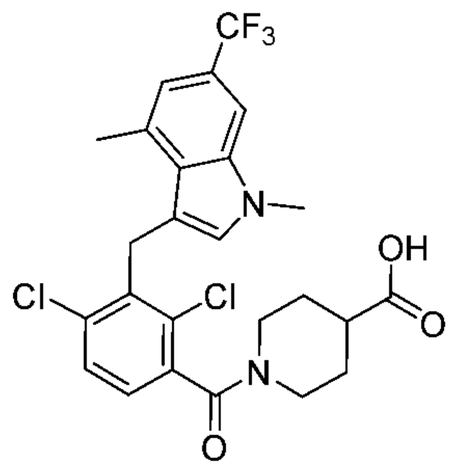
2. 一種化合物，其中該化合物係下式化合物之醫藥學上可接受之鹽：



。

EI-5

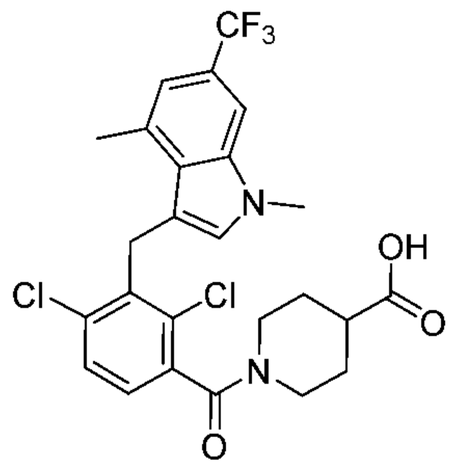
3. 一種化合物，其中該化合物係：



。

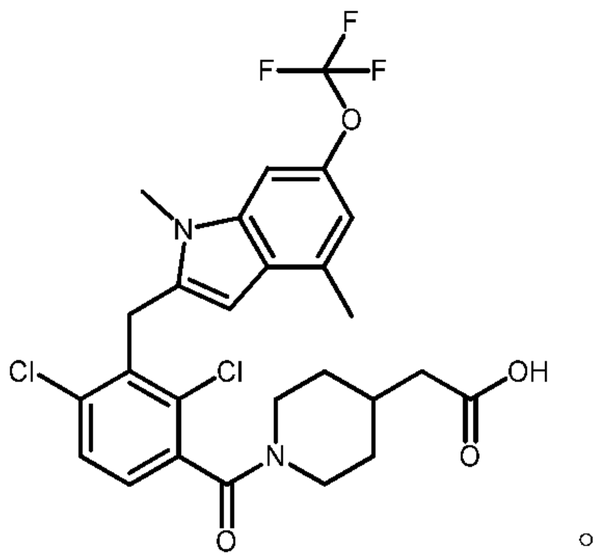
FQ

4. 一種化合物，其中該化合物係下式化合物之醫藥學上可接受之鹽：



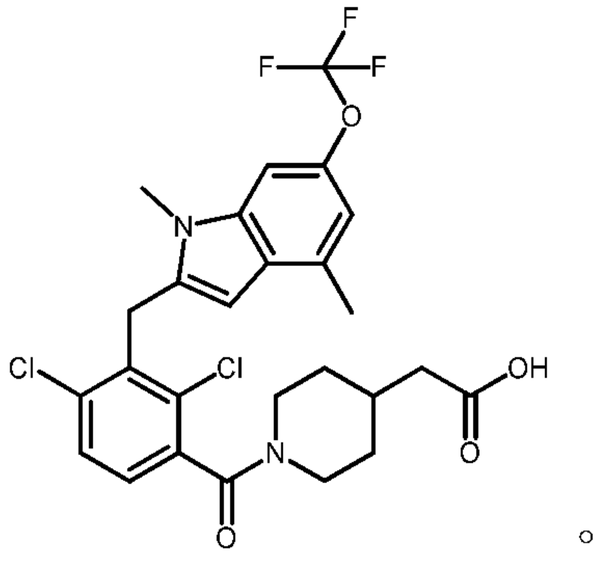
FQ

5. 一種化合物，其中該化合物係：



DP

6. 一種化合物，其中該化合物係下式化合物之醫藥學上可接受之鹽：



DP